（別添様式１－１）

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1．要望内容に関連する事項

| | | |
|---|---|---|
| 要望者<br>（該当するものにチェックする。） | ☑ 学会<br>（学会名；日本小児麻酔学会　　）<br>☐ 患者団体<br>（患者団体名；　　）<br>☐ 個人<br>（氏名；　　） | |
| 要望する医薬品 | 成分名<br>（一般名） | オンダンセトロン塩酸塩 |
| | 販売名 | ① オンダンセトロン注 4mg シリンジ「HK」<br>② オンダンセトロン注射液 2mg「サンド」／オンダンセトロン注射液 4mg「サンド」<br>③ オンダンセトロン注射液 2mg「F」／オンダンセトロン注射液 4mg「F」<br><br>※先発品であるゾフラン注 2、ゾフラン注 4（ノバルティスファーマ株式会社）は、当該企業より販売中止が決定されているため（経過措置期間：2019 年 3 月末日）、2019 年 4 月以降も販売継続が見込まれる後発品について記載した。 |
| | 会社名 | ① 光製薬株式会社<br>② サンド株式会社<br>③ 富士製薬工業株式会社 |
| | 国内関連学会 | （選定理由） |
| | 未承認薬・適応外薬の分類<br>（必ずいずれかをチェックする。） | ☐ 未承認薬　　☑ 適応外薬 |
| 要望内容 | 効能・効果<br>（要望する効能・効果について記載する。） | 術後の悪心・嘔吐の予防及び治療 |
| | 用法・用量<br>（要望する用法・用量について記載する。） | 通常、小児にはオンダンセトロンとして 1 回 0.05～0.1mg/kg（最大 4mg）を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。 |

| | | |
|---|---|---|
| | 備　　考 | （特記事項等）<br>「使用上の注意」の項において、投与時期について以下のとおり注意喚起を記載。<br>・投与時期は術中が望ましい。 |
| | | ☑ 小児に関する要望<br>（該当する場合はチェックする。） |
| 希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。） | 最大　24 万　人<br>＜推定方法＞<br>厚生労働省第 2 回 NDB オープンデータより、0～19 歳の全身麻酔（閉鎖循環式全身麻酔 5、気管内チューブ挿入吹送法麻酔 5、ノンレブリージングバルブ麻酔 5 の合計）件数を年間約 24 万人と推定した。<br>小児における術後の悪心、嘔吐（Postoperative nausea and vomiting：以下 PONV）の発現率は 8.9～80%と報告により様々であるが [1-3]、小児は悪心の不快の程度を適切に表現できず、その発現率の正確な推定は困難であることから、悪心について正確に評価できれば、小児の PONV 発現率は報告されているよりも高頻度となることが指摘されている [2]。また、年齢、術式、麻酔方法等の様々なリスク因子が PONV の予測因子として報告されているが、その予測精度も高くないことから、全ての手術患者に PONV に対する投薬を行うべきであるとも報告されている [3]。以上より、全身麻酔による手術を受ける小児全例が対象になりうる可能性を考慮し、最大 24 万人と推定した。 | |
| 国内の承認内容（適応外薬のみ） | 【効能効果】<br>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）<br><br>【用法及び用量】<br>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。<br>また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。<br>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。<br>また、効果不十分な場合には、同用量を追加投与できる。 | |
| 「医療上の必要性に係る基準」への該当性 | １．適応疾病の重篤性<br>☐ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）<br>☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br>☑ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br>（上記の基準に該当すると考えた根拠）<br>PONV は、麻酔や手術に関連する合併症で最も一般的なものであり、患者にとって非常に大きな苦痛を伴う。また、PONV は麻酔後回復室からの | |

| | |
|---|---|
| （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な１つにチェックする。） | 退室遅延や予定されていない入院を引き起こすだけでなく、早期経口摂取を妨げ術後回復を遅らせる大きな要因となる[4]。<br>さらに、PONV を無治療のまま経過観察した際の再発率は 65～85%と高率で[3]、同時にその治療に難渋することが多いが、PONV はその持続により創部離開、術後出血、誤嚥性肺炎、食道破裂、皮下気腫、気胸、頭蓋内圧上昇などの重篤な合併症を惹起し[2,5,6]、死亡の主要因となることも指摘されている[7-9]。<br>特に、成人に比較して小児は年齢が若いほど体内の水分代謝が著しいことが知られている。そのため、嘔吐による繰り返しの水分摂取低下（脱水）で体液循環量に影響を受けやすい。また、小児は成人よりも食道の長さが短く嘔吐が誤嚥の原因となることが多く、さらに、反復嘔吐による腹圧上昇が低酸素症（Hypoxia）をもたらす[10, 11]。これらは対応が遅れると死に至る場合がある。以上のことから、小児においては、ウに該当すると判断した。<br><br>２．医療上の有用性<br>☐ ア 既存の療法が国内にない<br>☑ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている<br>☐ ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる<br>（上記の基準に該当すると考えた根拠）<br>米国や英国においては、PONV に対して 5-$HT_3$ 受容体拮抗薬のオンダンセトロンが用いられ、確かな効果を得ている。そのため、海外のガイドラインではオンダンセトロンが小児の PONV に対するファーストラインの制吐薬として位置付けられている。しかしながら、本邦においてオンダンセトロンは PONV に対する効能効果を有していない。<br>本邦において PONV の効能効果を有している医薬品として、塩酸メトクロプラミド等があるが、麻酔の増強作用や精神神経系に影響を与えることから、多くの麻酔科医は本剤を PONV の予防に使用することはない。<br>オンダンセトロンの小児の PONV に対する欧米 6 ヶ国（米国、英国、独国、仏国、加国、豪州）の使用に関する調査では、いずれの国においても効能効果を有し（加国では添付文書に明記はされていないものの臨床使用が可能）、かつ関係学会によるガイドラインにおいても PONV への投与が推奨されている。<br>一方、本邦で使用できる塩酸メトクロプラミド等は、オンダンセトロンと比較して小児 PONV に対して優位性を示す論文はなく、逆にオンダンセトロンの有用性が多数報告されている（「３．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の（１）及び（２）参照）。 |

| | |
|---|---|
| | 以上より、「イ」に該当すると判断した。<br>なお、オンダンセトロンは経口製剤（成人：錠剤及び口腔内速溶錠、小児：シロップ剤）も販売されているが、周術期の使用を想定した要望効能効果においては注射剤が最も使用に即した剤型であると考える。 |
| 追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力 | ☑ 可　　☐ 不可<br>（必ずいずれかをチェックする。） |
| 備　考 | |

2．要望内容に係る欧米での承認等の状況

| | |
|---|---|
| 欧米等6か国での承認状況<br>（該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。） | ☑ 米国　☑ 英国　☑ 独国　☑ 仏国　☐ 加国　☑ 豪州<br>〔欧米等6か国での承認内容〕 |

| | 欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線） | |
|---|---|---|
| 米国 | 販売名（企業名） | ZOFRAN® Injection　（GlaxoSmithKline）[12] |
| | 効能・効果 | ・催吐性癌化学療法剤の初回及び反復投与コースに伴う悪心、嘔吐の予防<br>・<u>術後の悪心、嘔吐の予防</u> |
| | 用法・用量 | ■化学療法による悪心、嘔吐の予防<br>成人及び6ヶ月以上の小児には、1回あたり0.15mg/kg（ただし最大16mg）を3回静脈内投与する。初回投与は、化学療法開始30分前に15分以上かけて静脈内投与する。初回投与後4及び8時間後に同様に静脈内投与する。<br>■<u>術後の悪心、嘔吐の予防</u><br><u>以下の用量を、麻酔導入前、又は、制吐剤の予防投与を受けていない患者で術後2時間以内に悪心または嘔吐が発現した場合に投与する。</u> |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 成人及び 12 歳以上の小児：<br>4mg を静脈内投与又は筋肉内投与する。静脈内投与の場合、少なくとも 30 秒（望ましくは 2-5 分）かけて投与する。<br>1 ヶ月-12 歳かつ 40kg 超の小児：<br>4mg を少なくとも 30 秒（望ましくは 2-5 分）かけて静脈内投与する。<br>1 ヶ月-12 歳かつ 40kg 以下の小児：<br>0.1mg/kg を少なくとも 30 秒（望ましくは 2-5 分）かけて静脈内投与する。 |
| | | | 備考 | |
| | | 英国 | 販売名（企業名） | ZOFRAN® Injection, Zofran Flexi-amp Injection 2 mg/ml（Novartis Pharmaceuticals UK Ltd）[13] |
| | | | 効能・効果 | 成人：<br>・細胞傷害性化学療法及び放射線療法に伴う悪心、嘔吐の管理<br>・術後の悪心、嘔吐の予防及び治療<br>小児：<br>・6 ヶ月齢以上の小児における化学療法に伴う悪心、嘔吐の管理<br>・1 ヶ月齢以上の小児における術後の悪心、嘔吐の予防及び治療 |
| | | | 用法・用量 | ■化学療法及び放射線療法に伴う悪心、嘔吐<br>〈成人〉<br>・化学療法の直前に 8mg を筋肉内投与又は 30 秒以上かけて単回静脈内投与する。<br>・化学療法の直前に 8mg を筋肉内投与又は 30 秒以上かけて静脈内投与し、4 時間あけて 8mg を筋肉内投与又は 30 秒以上かけて静脈内投与投与（2 回）、又は 1mg/hr で 24 時間を上限として持続投与する。<br>・最大初回投与量は 16mg とし、50～100mL の生理食塩液等に希釈して化学療法の直前に 15 分以上かけて静脈内投与する。初回投与後 4 時間あけて 8mg を筋肉内投与又は 30 秒以上かけて静脈内投与する（2 回）。<br>・1 回投与量は 16mg を超えないこととする。<br><br>〈小児（6 ヶ月齢以上）〉 |

体表面積又は体重に基づき、以下の用量を 0.5%デキストロースまたは生理食塩液等で希釈し、化学療法の直前に 15 分以上かけて静脈内投与する。なお、静脈内投与による 1 回投与量は 8mg を超えないこととし、24 時間の総投与量は 32mg を超えないこととする。

体表面積に基づく投与量

| 体表面積 | Day1 | Day2-6 |
|---|---|---|
| <0.6m$^2$ | 5mg/m$^2$ 静脈内投与＋12 時間後にシロップ剤 2mg | シロップ剤 2mg（12 時間ごと） |
| ≥0.6m$^2$ ≤1.2m$^2$ | 5mg/m$^2$ 静脈内投与＋12 時間後にシロップ剤又は錠剤 4mg | シロップ剤又は錠剤 4mg（12 時間ごと） |
| >1.2 m$^2$ | 5mg/m$^2$ 又は 8mg の静脈内投与＋12 時間後にシロップ剤又は錠剤 8mg | シロップ剤又は錠剤 8mg（12 時間ごと） |

体重に基づく投与量

| 体重 | Day1 | Day2-6 |
|---|---|---|
| ≤10kg | 0.15mg/kg を 4 時間ごとに静脈内投与（最大 3 回） | シロップ剤 2mg（12 時間ごと） |
| >10kg | 0.15mg/kg を 4 時間ごとに静脈内投与（最大 3 回） | シロップ剤又は錠剤 4mg（12 時間ごと） |

■術後の悪心、嘔吐

〈成人〉

予防：麻酔導入時に 4mg を筋肉内投与又は緩徐に静脈内投与する。

治療：4mg を筋肉内投与又は緩徐に静脈内投与する。

〈小児（1 ヶ月齢以上）〉

予防：麻酔導入時又は麻酔導入後に 0.1mg/kg（最大 4mg）を 30 秒以上かけて緩徐に静脈内投与する。

治療：0.1mg/kg（最大 4mg）を 30 秒以上かけて緩徐に静脈内投与する。

| | |
|---|---|
| 備考 | |
| 独国 販売名（企業名） | Ondansetron-hameln 2mg/ml Injektionslosung（Hameln plus）[14] |
| 効能・効果 | ・細胞傷害性化学療法及び放射線療法に伴う悪心・嘔吐の治療 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | ・術後の悪心、嘔吐の予防及び治療 |
| | | | 用法・用量 | ■化学療法及び放射線療法に伴う悪心、嘔吐<br>〈成人〉<br>・高度催吐性化学療法：化学療法施行直前に 8mg を緩徐に静脈内投与又は 15 分間かけて点滴静注した後、持続点滴静注（1mg/h）を最長 24 時間継続するか、8mg を 2～4 時間の間隔をあけて更に 2 回緩徐に静脈内投与又は 15 分間かけて点滴静注する。あるいは、化学療法施行直前に 32mg を 50～100 mL に希釈して 15 分以上かけて点滴静注する。<br>・中等度催吐性化学療法：化学療法施行直前に 8mg を緩徐に静脈内投与又は 15 分間かけて点滴静注する。<br>・放射線療法：治療直前に 8mg を緩徐に静脈内投与又は 15 分間かけて点滴静注する。<br>〈小児（2 歳超 18 歳未満)〉<br>・化学療法直前に 5mg/$m^2$ を 15 分間かけて単回静脈内投与し、12 時間後に 4mg を経口投与する。4mg の経口投与を 12 時間ごとに最長 5 日間継続する。体表面積に基づいた用量での経口投与を治療後最長 5 日間継続する。体表面積が 0.6～1.2 $m^2$ の小児には 4 mg を 1 日 3 回投与する。体表面積が 1.2 $m^2$ 超の小児には、8 mg を 1 日 3 回投与する。<br>■術後の悪心、嘔吐の予防及び治療<br>〈成人〉<br>予防：麻酔導入時に 4mg を緩徐に静脈内投与する。あるいは 8mg を麻酔の 1 時間前に投与後、8 時間の間隔をあけて 8mg を更に 2 回投与する。<br>治療：4 mg を緩徐に静脈内投与する。<br>〈小児〉<br>予防：0.1mg/kg（最大用量 4mg）で麻酔導入時に緩徐に静脈内投与する。<br>治療：0.1mg/kg（最大用量 4 mg）で緩徐に静脈内投与する。 |
| | | | 備考 | |
| | | 仏国 | 販売名（企業名） | ZOPHREN 2 mg/ml, solution injectable en ampoule（Novartis Pharma SAS）[15] |
| | | | 効能・効果 | 成人：<br>・中等度から高度の催吐リスクを有する細胞傷害 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 性の化学療法に伴う悪心、嘔吐の予防及び治療<br>・高度の催吐リスクを有する放射線療法に伴う悪心、嘔吐の予防および治療<br>・術後の悪心、嘔吐の治療<br>小児：<br>・6 ヵ月齢以上の小児における中等度から高度の催吐リスクを有する細胞傷害性の化学療法に伴う急性の悪心、嘔吐の予防<br>・6 ヵ月齢以上の小児における細胞傷害性の化学療法に伴う悪心・嘔吐の治療<br>・1 ヵ月齢以上の小児における術後の悪心、嘔吐の予防及び治療 |
| | | | 用法・用量 | ■化学療法及び放射線療法に伴う悪心、嘔吐<br>〈成人〉<br>通常、初回投与として 8mg を化学療法または放射線療法の開始 30 分前に 30 秒以上かけて静脈内投与する。必要な場合（催吐リスクの非常に高い抗癌剤を使用しかつ/または非常に高い用量を処方する場合、若年患者、女性患者、以前の抗癌剤投与時の嘔吐の既往といった患者側の要因が存在する場合など）、ステロイド剤との併用やオンダンセトロンの増量をただちに行ってもよい。以下のような投与計画が可能である：<br>- 8mg を化学療法開始前に 30 秒以上かけて静脈内投与した後、1mg/hr での持続静注を 24 時間行うか、4 時間の間隔を空けて 8 mg の静脈内投与（30 秒以上かけて行うこと）を 2 回行う。<br>- または、最大 16mg までの投与を化学療法開始前に行った後、4 時間の間隔を空けて 8 mg の静脈内投与（30 秒以上かけて行うこと）を 2 回行う。<br>投与量が 8 mg 超、16 mg 以下である場合、50～100 mL の生理食塩液または適切な溶液で希釈し、15 分以上かけて持続静注すること。<br>投与量が 8 mg 以下である場合、希釈の必要はなく、30 秒以上かけて静脈内投与する。<br><br>〈小児（6 ヶ月齢以上）〉<br>体表面積又は体重に基づき、以下の用量を生理食塩液等で希釈し、化学療法の直前に 15 分以上かけて静脈内投与する。なお、静脈内投与による 1 回投与量は 8mg を超えないこととし、24 時間の総投与量は 32mg |

を超えないこととする。
※小児では、放射線療法に伴う悪心、嘔吐に関する適応はなし。

体表面積に基づく投与量

| 体表面積 | Day1 | Day2-6 |
|---|---|---|
| <0.6m$^2$ | 5mg/m$^2$ 静脈内投与＋12 時間後にシロップ剤 2mg | シロップ剤 2mg（12 時間ごと） |
| ≥0.6m$^2$ ≤1.2m$^2$ | 5mg/m$^2$ 静脈内投与＋12 時間後にシロップ剤又は錠剤 4mg | シロップ剤又は錠剤 4mg（12 時間ごと） |
| >1.2 m$^2$ | 5mg/m$^2$ 又は 8mg の静脈内投与＋12 時間後にシロップ剤又は錠剤 8mg | シロップ剤又は錠剤 8mg（12 時間ごと） |

体重に基づく投与量

| 体重 | Day1 | Day2-6 |
|---|---|---|
| ≤10kg | 0.15mg/kg を 4 時間ごとに静脈内投与（最大 3 回） | シロップ剤 2mg（12 時間ごと） |
| >10kg | 0.15mg/kg を 4 時間ごとに静脈内投与（最大 3 回） | シロップ剤又は錠剤 4mg（12 時間ごと） |

■術後の悪心、嘔吐
〈成人〉
4 mg を 30 秒以上かけて静脈内投与する。
〈小児〉
予防：0.1mg/kg（最大用量 4mg）を 30 秒以上かけて静脈内投与する。投与は、麻酔導入前、導入中、導入後のいずれでもよい。
治療：0.1mg/kg（最大用量 4 mg）を 30 秒以上かけて静脈内投与する。

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 備考 | |
| | 加国 | 販売名（企業名） | ZOFRAN® Injection（Novartis Pharmaceuticals Canada Inc）[16] |
| | | 効能・効果 | 成人：<br>・催吐性癌化学療法剤（高用量シスプラチンを含む）に伴う悪心、嘔吐の予防<br>・術後の悪心、嘔吐の予防及び治療<br>小児（4-18 歳）：<br>・催吐性癌化学療法剤に伴う悪心、嘔吐 |
| | | 用法・用 | ■化学療法及び放射線療法に伴う悪心、嘔吐 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 量 | 〈成人〉<br>高度催吐性化学療法に伴う悪心、嘔吐：<br>化学療法開始 30 分前に 8mg を 15 分以上かけて静脈内投与する。初回投与及び 1 回あたりの最大用量は 16mg を超えないこととする。<br>8mg を超える投与量を用いる場合は、投与前に生理食塩液又は 0.5%デキストロース 50～100mL で希釈し、静脈内投与する。<br>化学療法施行後は、初回投与から 4～8 時間後に 8mg を 2 回、15 分以上かけて静脈内投与する<br>高度以外の催吐性化学療法に伴う悪心、嘔吐：<br>化学療法開始 30 分前に 8mg を 15 分以上かけて静脈内投与する。<br><br>〈小児〉<br>化学療法開始 30 分前に 3-5mg/$m^2$ を 15 分以上かけて静脈内投与する。<br><br><u>■術後の悪心、嘔吐</u><br>〈成人〉<br>予防：麻酔導入時に 4mg を 30 秒以上かけて（望ましくは 2-5 分）静脈内投与する。<br>治療：4mg を 30 秒以上かけて（望ましくは 2-5 分）静脈内投与する。 |
| | | | 備考 | 小児に対しては PONV の効能効果について記載されていないが、カナダでの承認取得当時は小児開発の実施が必須ではなく、その後、多数の研究により小児 PONV に対するエビデンスが確立され、現在では、小児の PONV に対して医師の裁量により使用されている。 |
| | | 豪州 | 販売名（企業名） | Zofran® Injection（Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd）[17] |
| | | | 効能・効果 | ・癌化学療法及び放射線療法に伴う悪心、嘔吐の予防及び治療<br><u>・術後の悪心、嘔吐の予防及び治療</u> |
| | | | 用法・用量 | ■化学療法及び放射線療法に伴う悪心、嘔吐<br>〈成人〉<br>化学療法開始直前に、8mg を 30 秒以上かけて単回静脈内投与する。 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 高度催吐性化学療法の場合、8mg を 30 秒以上かけて単回静脈内投与する。投与時期は、多くの患者において化学療法開始直前が有効である。高用量シスプラチン投与患者など、より高用量が必要となることもあり、催吐性の強度に応じて投与量を調節すべきである。必要に応じ、24 時間において 32mg を上限に追加で静脈内投与を行う。<br>初回投与において 16mg を静脈内投与する場合、少なくとも 15 分以上かけて静脈内投与する。<br>1 回あたりの投与量は 16mg を超えないこととする。<br><br>〈小児〉<br>化学療法開始直前に 5mg/m$^2$ を 15 分以上かけて静脈内投与する。<br><br>■術後の悪心、嘔吐<br>〈成人〉<br>予防：麻酔導入時に 4mg を筋肉内投与または緩徐に静脈内投与する。<br>治療：ほとんどの患者において、4mg の筋肉内投与または緩徐に静脈内投与が推奨される。必要に応じ、8mg まで増量できる。<br>〈小児〉<br>予防：麻酔導入前、導入時又は導入後に 0.1mg/kg（最大 4mg）を 30 秒以上かけて静脈内投与する。<br>治療：0.1mg/kg（最大 4mg）を緩徐に静脈内投与する。 |
| | | 備考 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 欧米等 6 か国での標準的使用状況<br>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を | □ 米国　□ 英国　□ 独国　□ 仏国　□ 加国　□ 豪州<br>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕 | | |
| | | 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線） | |
| | 米国 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 記載する。） | | | 用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| | | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | | 備考 | |
| | | 英国 | ガイドライン名 | |
| | | | 効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| | | | 用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| | | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | | 備考 | |
| | | 独国 | ガイドライン名 | |
| | | | 効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| | | | 用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| | | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | | 備考 | |
| | | 仏国 | ガイドライン名 | |
| | | | 効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| | | | 用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| | | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | | 備考 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 加国 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| | | 用法・用量（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| | 豪州 | ガイドライン名 | |
| | | 効能・効果（または効能・効果に関連のある記載箇所） | |
| | | 用法・用量（または用法・用量に関連のある記載箇所） | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |

3．要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（１）無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

１）PubMed を用いた検索

検索日：2018 年 11 月 30 日

検索式：Ondansetron postoperative nausea vomiting

上記検索式に、下記フィルターを追加

"Child: birth-18 years [Age]" and "Randomized Controlled Tral [Article type]"

検索結果：172 件該当

上記文献より、プラセボ又は本邦で PONV の適応を有している既存薬（塩酸メトクロプラミド等）対照比較試験を選択した。

２）日本で実施された臨床試験等の検索

下記データベース及び検索式を使用し文献検索を実施したが、いずれも日本における臨床試験等の報告に該当する文献は検索されなかった。

- JAPIC（検索日：2018 年 12 月 3 日）
  検索式：オンダンセトロン AND 術後 （対象：ヒト で絞り込み）
  検索結果：75 件該当
  ⇒「著者所属が日本」かつ「小児術後」の文献はいずれも該当せず
- メディカルオンライン（検索日：2018 年 12 月 3 日）
  検索式：①オンダンセトロン AND 術後
  ②オンダンセトロン AND 小児
  検索結果：①14 件該当 ⇒小児術後の文献はいずれも該当せず
  ②13 件該当 ⇒術後の文献はいずれも該当せず
- PubMed（検索日：2018 年 11 月 30 日）
  検索式：Ondansetron postoperative nausea vomiting
  上記検索式に、下記フィルターを追加
  "Child: birth-18 years [Age]" and "Randomized Controlled Tral [Article type]"
  検索結果：172 件該当
  ⇒著者所属が日本の文献はいずれも該当せず

＜海外における臨床試験等＞

１） Khalil SN, et al. A double-blind comparison of intravenous ondansetron and placebo for preventing postoperative emesis in 1- to 24-month-old pediatric patients after surgery under general anesthesia. Anesth Analg. 2005; 101(2): 356-361. [18)]

<table>
<tr><td colspan="2">目的</td><td>1～24 ヵ月の小児における術後の嘔吐予防に対するオンダンセトロン静脈内投与の有効性及び安全性を評価する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">対象</td><td>1～24 ヵ月の全身麻酔による待機的手術を受ける小児（ASA 1～3）</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験デザイン</td><td>プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">用法用量</td><td>0.1mg/kg を全身麻酔導入後かつ手術開始前に静脈内投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">評価項目</td><td>麻酔終了後 24 時間以内に悪心嘔吐を発現した症例の割合、初回の悪心嘔吐までの時間、レスキュー薬が投与された症例の割合、初回レスキュー薬投与までの時間、レスキュー薬投与後に嘔吐した症例の割合</td></tr>
<tr><td colspan="2">症例数</td><td>オンダンセトロン：335 例、プラセボ：335 例</td></tr>
<tr><td rowspan="2">試験結果</td><td>有効性</td><td>有効性の結果は下表の通りであった。
<table>
<tr><td></td><td>ｵﾝﾀﾞﾝｾﾄﾛﾝ</td><td>プラセボ</td><td>p 値</td></tr>
<tr><td>麻酔終了後 24 時間以内に悪心嘔吐を発現した症例</td><td>38/335<br>（11%）</td><td>93/335<br>（28%）</td><td>p<0.0001</td></tr>
<tr><td>初回の悪心嘔吐までの時間（中央値）</td><td>207 分<br>（n=38）</td><td>135 分<br>（n=93）</td><td>p<0.0001</td></tr>
<tr><td>レスキュー薬が投与された症例*</td><td>18/335<br>（5%）</td><td>32/335<br>（10%）</td><td>p=0.025</td></tr>
<tr><td>レスキュー薬を投与（又は治験中止）するまでの時間*</td><td>85 分<br>（n=18）</td><td>91 分<br>（n=32）</td><td>n.s.</td></tr>
</table>
*：悪心嘔吐の発現がない時点で早期中止した症例は、「悪心嘔吐の発現あり」として取り扱い、また、治験中止時を「レスキュー薬投与時間」として取り扱った。<br>・実際にレスキュー薬が投与された症例のうち、投与後に嘔吐したのはプラセボでは 21 例中 7 例に対して、オンダンセトロンでは 6 例中 0 例であった。</td></tr>
<tr><td>安 性</td><td>有害事象発現率は両群とも 18%であった。治験薬と関連性があると判</td></tr>
</table>

| | | |
|---|---|---|
| | | 断された有害事象（副作用）はオンダンセトロンの 6 例（1.8%）、プラセボの 5 例（1.5%）にみられた。2 例以上にみられた副作用は激越であった（オンダンセトロン 3 例、プラセボ 2 例）。オンダンセトロン投与例において、重篤な副作用はなかった。 |

２） Patel RI, et al. Single-dose ondansetron prevents postoperative vomiting in pediatric outpatients. Anesth Analg. 1997; 85(3): 538-545. [19)]

| | | |
|---|---|---|
| 目的 | | 全身麻酔での手術を受ける小児外来患者における術後嘔吐の予防に対するオンダンセトロンの有効性及び安全性を評価する。 |
| 対象 | | 1～12 歳の全身麻酔による手術（斜視手術、扁桃摘出術、ヘルニア縫合術又は精巣固定術）を受ける小児（ASA1～3） |
| 試験デザイン | | プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 |
| 用法用量 | | 0.1mg/kg（体重 40kg 以下）又は 4mg（体重 40kg 超）を全身麻酔導入後かつ手術開始前に静脈内投与 |
| 評価項目 | | 亜酸化窒素投与終了後 2 時間及び 24 時間における完全奏効（悪心嘔吐なし、レスキュー薬なし、中止なし）、レスキュー薬使用状況、退院基準への該当状況、バイタルサイン、有害事象 |
| 症例数 | | オンダンセトロン：213 例、プラセボ：216 例 |
| 試験結果 | 有効性 | 有効性の結果は下表の通りであった。 |

| | | ｵﾝﾀﾞﾝｾﾄﾛﾝ | プラセボ | p 値 |
|---|---|---|---|---|
| 2 時間 | 完全奏効率 | 190/213（89%） | 153/216（71%） | p<0.001 |
| | レスキュー薬使用 | 2% | 8% | p=0.008（施設別に層別化） |
| 24 時間 | 完全奏効率 | 143/210（68%） | 86/215（40%） | p<0.001 |
| | レスキュー薬使用 | 7% | 29% | p<0.001 |
| 退院基準を満たすまでの時間（平均±SD） | | 155.7±86.4 分 | 183.2±144.9 分 | p<0.05 |

| | | |
|---|---|---|
| | 安全性 | 有害事象発現率はオンダンセトロンで 76%、プラセボで 82%であった。治験薬との関連があると判断された有害事象の発現率はオンダンセトロンで有意に低かった（p=0.026）。これらの有害事象のうち高頻度に報告されたのは、眠気/鎮静（オンダンセトロン 2%、プラセボ 4%）、不安/興奮（オンダンセトロン 2%、プラセボ 4%）、頭痛（オンダンセトロン 2%、プラセボ 3%）であった。 |

３） Morton NS, et al. Ondansetron reduces nausea and vomiting after paediatric adenotonsillectomy. Paediatr Anaesth. 1997; 7(1): 37-45. [20)]

| | | |
|---|---|---|
| 目的 | | 扁桃腺摘出術を施行する小児患者に対するオンダンセトロンの有効性、安全性を検討する。 |
| 対象 | | 1～12 歳の全身麻酔下で扁桃腺摘出術の手術を施行する小児患者（ASA1～2） |
| 試験デザイン | | プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 |
| 用法用量 | | 0.1mg/kg（最大 4mg）を麻酔導入前 30 分以内または導入後に静脈内投与 |
| 評価項 | | 麻酔からの回復 24 時間以内の悪心・嘔吐を発現しなかった症例の割合、悪心・嘔吐の発現回数、発現するまでの時間、悪心の重症度 |
| 症例数 | | オンダンセトロン群：212 例、プラセボ：215 例 |
| 試験 | 有効性 | ・麻酔からの回復 24 時間以内の完全奏功率*、術後悪心の非発症率は、 |

<table>
<tr><td rowspan="2">結果</td><td></td><td>プラセボ群と比較してオンダンセトロン群で有意に高かった。<br>*悪心・嘔吐を発現しなかった症例の割合
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>オンダンセトロン</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">麻酔回復<br>24 時間内</td><td>完全奏功率</td><td>127/212（60%）**</td><td>100/215（47%）</td></tr>
<tr><td>術後悪心の<br>非発症率</td><td>135/211（64%）**</td><td>108/213（51%）</td></tr>
</table>
**p=0.004<br>・悪心・嘔吐の発現回数、発現するまでの時間、悪心の重症度は、プラセボ群と比較してオンダンセトロン群で有意に減少した（各 p<0.001、p<0.001、p=0.003）。</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>・有害事象発現率は、オンダンセトロン群及びプラセボ群で 12%及び 12%であった。<br>・最も一般的な薬剤関連の有害事象は頭痛であり（3%）、オンダンセトロンによるものと認識されている。プラセボと比較して有害事象の発現率に差はみられなかった。</td></tr>
</table>

４） Khalil S, et al. Intravenous ondansetron in established postoperative emesis in children. S3A-381 Study Group. Anesthesiology 1996; 85(2): 270-276. [21)]

<table>
<tr><td colspan="2">目的</td><td>全身麻酔下で手術を施行する小児患者の PONV の治療におけるオンダンセトロンの有効性及び安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">対象</td><td>2～12 歳の全身麻酔により手術を受ける外来小児患者（ASA1～3）</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験デザイン</td><td>プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">用法用量</td><td>亜酸化窒素投与終了後 2 時間以内に、嘔吐を 2 回発現した患者に、0.1mg/kg（体重 40kg 以下）又は 4mg（体重 40kg 超）を緩徐に静脈内投与　（嘔吐は胃内容物の放出に関わらず、積極的な駆除努力と定義）</td></tr>
<tr><td colspan="2">評価項目</td><td>投与後 2 時間及び 24 時間における完全奏功率*、レスキュー薬の使用、有害事象　　*：嘔吐を発現しなかった症例の割合</td></tr>
<tr><td colspan="2">症　数</td><td>オンダンセトロン群：192 例、プラセボ：183 例</td></tr>
<tr><td rowspan="2">試験<br>結果</td><td>有効性</td><td>・投与後 2 時間及び 24 時間の完全奏功率はオンダンセトロン群で有意に高かった。
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>オンダンセトロン</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">投与後<br>2 時間</td><td>完全奏功率</td><td>150/192（78%）*</td><td>63/183（34%）</td></tr>
<tr><td>レスキュー薬投与</td><td>17/192（9%）</td><td>50/183（27%）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">投与後<br>2 時間</td><td>完全奏功率</td><td>98/186（53%）*</td><td>30/179（17%）</td></tr>
<tr><td>レスキュー薬投与</td><td>32/186（17%）</td><td>92/179（51%）</td></tr>
</table>
*p<0.001<br>・治験薬投与から退院（入院の必要のある患者の場合は回復室からの退室）までの期間は、プラセボ群（中央値：173 分、範囲：82～622 分）と比較してオンダンセトロン群（中央値：153 分、範囲：44～593 分）で有意に短かった（p<0.01）。</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>・有害事象発現率は、オンダンセトロン群及びプラセボ群で 36%及び 47%であり（p<0.05）、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象発現率は、3%及び 4%であった。<br>・11 例で、持続する PONV を原因とした入院が必要であったが、その内訳はオンダンセトロン群 3 例、プラセボ群 8 例であった。<br>・投与後のバイタルサイン及び臨床検査の変動に 2 群間で差はみられなかった。</td></tr>
</table>

５） Lawhorn CD, et al. Ondansetron Dose Response Curve in High-Risk Pediatric Patients. J. Clin. Anesth. 1997; 9:637-642. [22)]

| | |
|---|---|
| 目的 | 術後嘔吐ハイリスクの小児患者におけるオンダンセトロンの用量反応関係及びメトクロプラミドの併用による影響を検討する。 |

| | | |
|---|---|---|
| 対象 | | 2～12 歳の扁桃摘出術、扁桃切除術もしくは斜視手術を受ける小児患者（ASA1～2） |
| 試験デザイン | | プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 |
| 用法用量 | | オンダンセトロン 0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.15mg/kg またはプラセボを挿管後に静脈内投与（それぞれメトクロプラミド 0.15mg/kg 経口投与の非併用/併用群を設定） |
| 評価項目 | | 嘔吐発現率（退院前および退院後 24 時間） |
| 症例数 | | 合計 320 例 |
| 試験結果 | 有効性 | ・退院前及び退院後 24 時間における嘔吐発現率は、プラセボに比較してオンダンセトロンの全投与群で有意に低かった（p<0.001）。<br>・オンダンセトロンの各投与群間における嘔吐発現率に有意な差はなく、0.05mg/kg 群の有効性は高用量群と同程度であった。<br>・メトクロプラミドの前投薬は、いずれの投与群においても嘔吐発現率に影響しなかった。 |
| | 安全性 | 記載なし |

６） Bolton C M, et al. Randomized, double-blind study comparing the efficacy of moderate-dose metoclopramide and ondansetron for the prophylactic control of postoperative vomiting in children after tonsillectomy. British journal of anaesthesia 2007; 99(5): 699-703. [23)]

| | | |
|---|---|---|
| 目的 | | 扁桃摘出後の小児の術後嘔吐の予防におけるオンダンセトロン及びメトクロプラミドの有効性を検討する。 |
| 対象 | | 6～12 歳の扁桃摘出術を受ける小児患者（ASA1～3） |
| 試験デザイン | | 実薬対照無作為化二重盲検比較試験 |
| 用法用量 | | 0.1mg/kg を麻酔導入時もしくは麻酔導入直後に静脈内投与（最大 8mg） |
| 評価項目 | | 嘔吐発現率、嘔吐するまでの時間<br>（嘔吐は胃内容物の放出に関わらず、積極的な駆除努力と定義） |
| 症例数 | | 557 例（メトクロプラミド群：284 例、オンダンセトロン群：273 例）<br>両群ともにデキサメタゾン 0.1mg/kg 使用 |
| 試験結果 | 有効性 | ・嘔吐発現率はメトクロプラミド群とオンダンセトロン群で類似していた。<br>・最初の嘔吐までの時間はメトクロプラミド群と比較してオンダンセトロン群で有意に長かった。 |

| | オンダンセトロン | メトクロプラミド |
|---|---|---|
| 症例数 | 273 | 284 |
| 嘔吐発現例数 | 69（25.3%） | 106（37.3%） |
| 最初の嘔吐までの時間の中央値（時間） | 2.1* | 6.5 |

*：p<0.002（vs メトクロプラミド）

| | | |
|---|---|---|
| | 安全性 | いずれの群も有害事象の発現はみられなかった。 |

７） Scuderi PE, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled comparison of droperidol, ondansetron, and metoclopramide for the prevention of vomiting following outpatient strabismus surgery in children. J Clin Anesth. 1997; 9(7): 551-558. [24)]

| | |
|---|---|
| 目的 | 斜視手術後の PONV におけるオンダンセトロン、ドロペリドール及びメトクロプラミドの有効性をプラセボと比較する。 |
| 対象 | 斜視手術を受ける 1～12 歳の小児患者（ASA1～2） |
| 試験デザイ | プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 |
| 用法用量 | 0.1mg/kg を麻酔導入後に静脈内投与 |
| 評価項目 | 嘔吐発現率（退院前及び退院後 24 時間）、レスキュー薬の使用 |

<table>
<tr><td colspan="2">症例数</td><td>計 160 例（各群 40 例）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">試験結果</td><td>有効性</td><td>・退院前の嘔吐発現率は、メトクロプラミド及びプラセボに比較して、オンダンセトロン及びドロペリドールで有意に低かった。
<table>
<tr><td></td><td>オンダンセトロン</td><td>ドロペリドール</td><td>メトクロプラミド</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>嘔吐発現率（退院前）</td><td>5%*,#</td><td>5%*,#</td><td>33%</td><td>25%</td></tr>
<tr><td>嘔吐発現率（退院前＋退院後 24 時間）</td><td>28%</td><td>25%</td><td>40%</td><td>40%</td></tr>
<tr><td>レスキュー薬を使用した症例</td><td>2 例</td><td>1 例</td><td>5 例</td><td>6 例</td></tr>
</table>
*：p=0.03（vs メトクロプラミド）　　#：p=0.025（vs プラセボ）</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>・ドロペリドール群の 1 例で、難治性の悪心・嘔吐により入院が必要となった。<br>・過度の鎮静や錐体外路症状による治療を必要とした症例はなかった。</td></tr>
</table>

８） Davis PJ, et al. Effect of antiemetic therapy on recovery and hospital discharge time. A double-blind assessment of ondansetron, droperidol, and placebo in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. Anesthesiology 1995;83(5):956-960. [25)]

<table>
<tr><td colspan="2">目的</td><td>オンダンセトロン単回投与時の制吐作用をドロペリドール及びプラセボと比較する</td></tr>
<tr><td colspan="2">対象</td><td>2～8 歳の歯科手術術を受ける小児（ASA1～2）</td></tr>
<tr><td colspan="2">試験デザイン</td><td>プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検比較試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">用法用量</td><td>0.1mg/kg を挿管後に静脈内投与</td></tr>
<tr><td colspan="2">評価項目</td><td>嘔吐発現率、PACU/病院滞在時間</td></tr>
<tr><td colspan="2">症例数</td><td>95 例（オンダンセトロン群：33 例、ドロペリドール群：28 例、プラセボ群：34 例）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">試験結果</td><td>有効性</td><td>・嘔吐発現率は、プラセボ及びドロペリドールと比較して、オンダンセトロンで有意に低かった。<br>・入院時間は、ドロペリロールに比較してオンダンセトロン群で有意に短く、オンダンセトロン群の入院時間はプラセボ群と差がなかった。
<table>
<tr><td></td><td>オンダンセトロン</td><td>ドロペリドール</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>症例数</td><td>33</td><td>28</td><td>34</td></tr>
<tr><td>嘔吐発現例数</td><td>3（9%）#</td><td>9（32%）</td><td>12（35%）</td></tr>
<tr><td>PACU 滞在時間（分）</td><td>28.6±18.6</td><td>39.9±21.8</td><td>29±19</td></tr>
<tr><td>入院時間（分）</td><td>74±30*</td><td>106±59</td><td>85±53</td></tr>
</table>
*：p<0.05（vs ドロペリドール）<br>#：p<0.05（vs プラセボ及びドロペリドール）</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>ドロペリドール群の 1 例で、重度の嘔吐及び脱水による再入院が生じた（本事項以外、安全性に関する記載なし）。</td></tr>
</table>

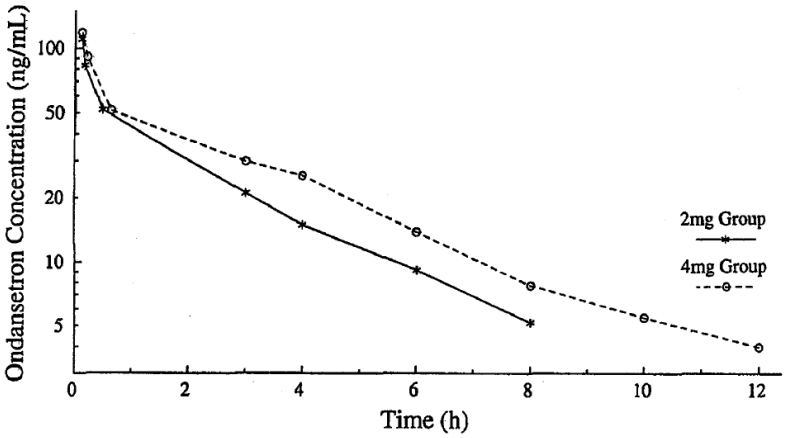
９） Lawhorn CD, Bower C, Brown RE Jr, et al. Ondansetron decreases postoperative vomiting in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1996; 36(2):99-108. [26)]

| | | |
|---|---|---|
| 目的 | | 小児における扁桃摘出術/アデノイド切除術後の術後嘔吐に対するオンダンセトロンの有効性を評価する。 |
| 対象 | | 2～12 歳の扁桃摘出術/アデノイド切除術を受ける小児 |
| 試験デザイン | | プラセボ対照無作為化二重盲検比較試 |
| 用法用量 | | オンダンセトロン 0.15 mg/kg、ドロペリドール 0.02mg/kg、プラセボを手術時の挿管後に静脈内投与 |
| 評価項 | | 術後嘔吐発現率（退院前及び退院後 24 時間）、レスキュー制吐薬を必要とした割合 |
| 症例数 | | 165 例（割り付け詳細は不明） |
| 試験結果 | 有効性 | ・オンダンセトロン及びドロペリドールの術後嘔吐の発現率は、プラセボよりも有意に低かった（p<0.05）。<br>・オンダンセトロンとドロペリドールのレスキュー薬を使用した割合はプラセボよりも有意に低かった（p<0.015）。<br>・退院後 24 時間における術後嘔吐の発現率は、ドロペリドール群（17.5%）及びプラセボ群（22.5%）と比較してオンダンセトロン群（2.5%）で有意に低かった（それぞれ p<0.025 及び p<0.006）。 |
| | 安全性 | ・錐体外路症状のような重度の副作用は認められなかった。 |

１０) Spahr-Schopfer IA, et al. Pharmacokinetics of intravenous ondansetron in healthy children undergoing ear, nose, and throat surgery. Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 316-21. [27)]

耳鼻咽喉科領域の予定手術を行う 3-12 歳の健康な小児 21 例（3-7 歳及び 7.1-12 歳の 2 区分）を対象に、麻酔導入前にオンダンセトロン 2 又は 4mg（おおよそ 0.1mg/kg）を 5 分間かけて単回静脈内投与した。採血はオンダンセトロン投与前及び投与終了時、手術開始時及び終了時、投与開始後 3、4、6、8、10、12 時間に行った。

3-12 歳の小児におけるオンダンセトロンの薬物動態は推定通りであり、成人と類似していた。本試験の年齢範囲において、消失半減期は年齢とともに増加した。体表面積あたりのクリアランスは一定であったが、分布容積の増加がみられた。




血漿中濃度推移

薬物動態パラメータ

| 用量 | 年齢*(歳) | 性別 | 体重*(kg) | $AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/ml) | CL (L/hr/kg) | CL (L/hr/m$^2$) | Vss (L/kg) | Vss (L/m$^2$) | $t_{1/2\beta}$ (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2mg | 5.5<br>(3-7) | 男 5<br>女 5 | 20.4<br>(15.2-26.0) | 202.8<br>(171.2, | 0.50<br>(0.42, | 14.0<br>(12.0, | 1.70<br>(1.39, | 47.7<br>(39.0, | 2.6<br>(2.1, |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 240.3) | 0.59) | 16.4) | 2.08) | 58.4) | 3.2) |
| 4mg | 10<br>(7-11) | 男 5<br>女 6 | 37.1<br>(20.3-51.2) | 278.8<br>(228.0,<br>340.8) | 0.39<br>(0.33,<br>0.46) | 13.7<br>(12.1,<br>15.4) | 1.61<br>(1.34,<br>1.92) | 55.9<br>(49.5,<br>63.1) | 3.1<br>(2.9,<br>3.4) |

幾何平均（95%信頼区間）
*：中央値（範囲）

＜日本における臨床試験等※＞
1）なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（２）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

検索方法：PubMed にて、下記検索式により検索を行った（検索日：2018 年 11 月 30 日）。
検索式：Ondansetron postoperative nausea vomiting
上記検索式に下記フィルターにて抽出
"Child: birth-18 years [Age]" and "Review OR Meta analysis OR Systematic review [Article type]"
検索結果：29 報
上記 29 報について、本薬の投与量、有効性または安全性について記述されている総説論文等を選択した。また、選択した総説論文内において引用されている Meta-analysis 論文についても調査し、以下 7 報を選定した。

1) Kovac AL. Management of Postoperative Nausea and Vomiting in Children. Pediatr Drugs 2007; 9 (1): 47-69 [2)]
小児における PONV の管理について述べられた総説。術後の悪心、嘔吐に用いる制吐薬の項並びに催吐性の高い手術における制吐薬の項において、オンダンセトロンについて以下のように記述されている。

【術後の悪心、嘔吐に用いる制吐薬】
オンダンセトロン
オンダンセトロンは、有害事象発現が比較的低く、多数の研究者がオンダンセトロンは小児に対する安全なファーストラインの制吐剤であると結論づけている。オンダンセトロンは、1 ヶ月齢の小児への使用において FDA より承認を受けた唯一の 5-$HT_3$ 阻害薬である。
いくつかの大規模、用量調節、プラセボ対照試験において、0.05-0.15mg/kg の静脈内投与又は 0.1mg/kg の経口投与は、高催吐性手術（扁桃摘出、斜視手術 等）を受ける小児の術後嘔吐（Postoperative vomiting：以下 POV）※予防において、プラセボに比較して有意な有効性を示した。オンダンセトロンの最小有効用量は、0.05mg/kg の静脈内投与である。手術因子や麻酔因子に関わらず、0.1mg/kg（最大 4mg まで）の予防的投与は、小児の POV を減少させる。オンダンセトロンを投与された小児は、プラセボを投与された小児と比較して 30 分早く帰宅基準に合致した。0.15mg/kg の急速静

脈内投与は、バイタルサインや酸素飽和度に影響を及ぼさない。

※：悪心（Nausea）は自覚症状であり、小児はその不快の程度を適切に表現できないことから、小児における制吐薬に関する研究は POV について評価されることが多い。

【小児における催吐性の高い手術】（オンダンセトロンに関する記述抜粋）

1. 斜視手術

斜視手術時の PONV 予防においてオンダンセトロン 0.075mg/kg の静脈内投与は至適最小有効用量であり、0.15mg/kg と有効性は同程度である。0.1mg/kg を麻酔導入時または手術終了時のいずれの時点で静脈内投与しても、有効性は同様である。オンダンセトロンを投与された小児では、プラセボと比較して POV のリスクが半分以下になり、有害事象の発現率は両群で差はない。オンダンセトロンの投与量に応じて（0.04、0.1 又は 0.2mg/kg）POV の発現率は有意に低下する。

オンダンセトロン 0.1mg/kg 及びドロペリドール 0.075mg/kg はメトクロプラミド 0.25mg/kg よりも有効であり、退院前の嘔吐発現率を低下させる。

2. 扁桃摘出術

高用量（0.15mg/kg）及び低用量（0.05mg/kg）のオンダンセトロンでは、高用量の方がより有効であることが報告されている。また、日帰り扁桃摘出術において、オンダンセトロン 0.15mg/kg 及びペルフェナジン 0.07mg/kg の有効性は同程度と報告されている。

3. 火傷手術

火傷再建術を受ける小児における PONV の予防に関する研究において、オンダンセトロン 0.1mg/kg の有効性は、ジフェンヒドラミン 0.5mg/kg と同等であることが報告されている。

4. 頭蓋顔面手術

オンダンセトロン 0.15mg/kg の予防投与は、プラセボに比較して頭蓋顔面手術を受ける小児における術後嘔吐の発現率を有意に低下させることが報告されている。

5. 脳神経外科手術

後頭蓋窩神経外科的処置後の小児の PONV 管理において、通常の PONV のリスク因子に加え、術野が脳幹の催吐中枢に近接していることに留意が必要である。当該患者集団においては、ジメンヒドリナートやメトクロプラミドのような従来の薬剤よりオンダンセトロンがより有用である。

開頭による切除手術を受ける小児において、オンダンセトロン 0.15mg/kg の静脈内投与はプラセボに比較して術後 8 時間における嘔吐の発現率を有意に低下させることが報告されている。

【小児における POV 予防ガイドライン】

小児における POV 発現頻度は成人の 2 倍と推定されるため、成人に比較して小児ではより多くの患者が POV 予防の対象となる。小児における制吐薬の推奨用量を下表に示す。オンダンセトロンは、0.05-0.1mg/kg（最大 4mg）の静脈内投与量範囲における小児 POV 予防に対して非常に広く研究されている。オンダンセトロン 0.1mg/kg は、2 歳未満の小児において有効であることが示唆されている。オンダン

セトロンのプラセボに比較した急性期嘔吐（0-6 時間）及び遅発性嘔吐（0-24 時間）における NNT*は、2-3 である。オンダンセトロンは、1 ヶ月齢以上の小児に対する使用について FDA より承認を受けている。

* NNT（Number Needed to Treat）　：その治療法の効果を確認するには最低何人治療する必要があるかを示す。値が小さいほど（1.0 に近いほど）有効性の高い治療といえる

小児における制吐剤の推奨用量（静脈内投与）

| 医薬品 | 投与量 |
|---|---|
| オンダンセトロン | 0.05-0.1mg/kg（最大 4mg） |
| ドラセトロン | 0.35mg/kg（最大 12.5mg） |
| デキサメタゾン | 0.15mg/kg（最大 5mg） |
| ドロペリドール | 50-75μg//kg（最大 1.25mg） |
| ジフェンヒドラミン | 0.5mg/kg（最大 1.2mg） |
| ペルフェナジン | 70μg/kg（最大 5mg） |
| グラニセトロン | 40μg/kg（最大 0.6g） |
| トロピセトロン | 0.1mg/kg（最大 2mg） |

2) Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. Br J Anaesth 1999; 83: 104–17. [28)]

小児における PONV について総括的に述べられた総説。術後嘔吐の予防及び管理に用いる制吐治療の項でオンダンセトロンについて以下のように記述されている。

オンダンセトロンは、5-$HT_3$ 阻害薬のうち、最も早く 1991 年に臨床使用可能になった薬剤である。5-$HT_3$ 阻害薬は、ドパミン、ムスカリン及びヒスタミン拮抗薬でみられる副作用とは関連がない。オンダンセトロンの最も重篤な副作用は、過敏反応であるが発現は稀である。他の副作用として、頭痛、浮遊感、めまい、投与部位紅潮、肝酵素上昇及び上腹部温感覚がある。胃内容排泄時間及び小腸通過時間はオンダンセトロンの影響を受けないが、結腸通過時間は遅延し、副作用として便秘が発現することが知られている。

予防的なオンダンセトロン 0.05-0.15mg/kg の静脈内投与又は経口投与は、開頭術を除き、小児における様々な外科手術後の PONV 発現率を低下させ、また、術後看護介入の数及び期間、レスキュー制吐薬の必要量及び PACU 滞在期間を低下させる。

オンダンセトロンの予防効果に関しては多くの研究がなされているのに比べ、PACU において発現した PONV の管理におけるオンダンセトロンの有効性に関する研究はほとんどない。オンダンセトロンとメトクロプラミドを直接比較した研究では、発現した PONV の治療においてオンダンセトロンはより有効であることが示唆されている。小児患者の発現した POV の管理におけるオンダンセトロンの用量反応性を研究した報告はないが、単一用量の試験において、プラセボと比較してオンダンセトロン 0.1mg/kg は PACU での嘔吐の治療に有効であることが示唆されている。

制吐剤の特徴

| Drug | Receptor antagonism site | Usual dose (mg kg$^{-1}$) | Antiemetic efficacy |
|---|---|---|---|
| Butyrophenones | Dopamine | | |
| Droperidol | | 0.025–0.075 | ++++ |
| Phenothiazines | Dopamine | | |
| Chlorpromazine | | 0.5–1.0 | ++++ |
| Perphenazine | | 0.025–0.07* | |
| Prochlorperazine | | 0.13 | |
| Promethazine | | 0.25–0.5 | |
| Benzamides | Dopamine | | |
| Metoclopramide | GI motility | 0.1–0.25 | ++ |
| Antihistaminics | Histamine | | |
| Cyclizine | | 1.0 | +++ |
| Dimenhydrinate | | 0.5 | ++++ |
| Diphenhydramine | | 1.0–1.25 | ++ |
| Hydroxyzine | | 1.0 | ++++ |
| Anticholinergics | Acetylcholine | | |
| Atropine | | 0.01 | ++ |
| Scopolamine | | 0.006 | ++ |
| Anti-serotonins | 5-HT$_3$ | | |
| Ondansetron | Peripheral | 0.05–0.1 | ++++ |
| Granisetron | and central | 0.04 | ++++ |
| Tropisetron† | | 0.1 | ++++ |
| Dolasetron | | 0.035* | ++++ |

3) Culy CR, et al. Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children. Paediatr Drugs. 2001;3(6):441-79. [29)]

小児におけるオンダンセトロンの使用に関するレビュー論文。特に忍容性及び臨床的位置付けについて以下のように記述されている。

【忍容性】

小児におけるオンダンセトロンの忍容性は良好であり、忍容性プロファイルは成人のそれと同様である。PONV においてオンダンセトロンの投与を受けた 1,486 例の小児の統合データでは、プラセボ及びオンダンセトロンの副作用発現率は同程度であった。これらの試験において発現頻度の高かった副作用は、wound problem（オンダンセトロン 11% vs プラセボ 12%）、不安/興奮（同 6% vs 6%）、頭痛（同 6% vs 6%）、眠気/鎮静（同 5% vs 8%）及び発熱（同 4% vs 6%）であった。

【小児 PONV におけるオンダンセトロンの位置付け】

ブチロフェノン系（ドロペリドール）、フェノチアジン系（プロクロルペラジン、ペルフェナジン）、ベンズアミド系（メトクロプラミド）、抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン）等、様々な薬理作用による制吐薬が、小児の PONV 予防に使用されている。しかしながら、これらの薬剤は、過鎮静、不穏、低血圧、口渇、抑鬱、幻覚及び錐体外路症状のような副作用と関連するため、その使用が限定される。

オンダンセトロンは、全ての 5-HT$_3$ 受容体拮抗薬の中で最初に開発された薬剤であり、小児の PONV に対しても最も広く研究されている。

PONV のリスクの高い手術（斜視手術、扁桃摘出術、アデノイド口蓋扁桃摘出術及びヘルニア縫合術）を受ける小児を対象に、オンダンセトロン 0.1mg/kg（最大 4mg）を予防的に静脈内投与（投与時期は麻酔導入前又は麻酔導入後）した時の有効性は、プラセボよりも優れていた。

また、主に耳、鼻、咽頭及び眼手術を受ける小児を対象に、PONV の治療におけるオンダンセトロン 0.1mg/kg の静脈内投与の有効性が示唆されている。PONV の治療薬

| | |
|---|---|
| | として 5-$HT_3$ 受容体拮抗薬は推奨される。現在得られているエビデンスは、オンダンセトロンが本適応に適していることを示唆している。<br>小児の PONV の予防におけるオンダンセトロンの忍容性は良好であり、また、プラセボ、ドロペリドール及びメトクロプラミドと比較して優れた制吐作用を有していることから、PONV のリスクの高い手術を受ける小児の悪心、嘔吐に対して、オンダンセトロンをファーストラインとして選択すべきである。 |

4) Bolton CM, et al. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2006 ;97(5):593-604. [30]

| | | |
|---|---|---|
| 文献検索方法 | 調査対象期間 | 1996 年～2003 年 9 月 |
| | 使用したデータベース | Cochrane Controlled Trials Register（CCTR）、MEDLINE、EMBASE |
| | 検索式及び検索結果 | CCTR：49 件<br>**Subject headings**<br>#1. Child<br>#2. Tonsillectomy<br>#3. Postoperative vomiting<br>#4. Postoperative nausea and vomiting explode all trees (MeSH)<br>#5. #3 or #4<br>#6. #1 and #2 and #5<br>MEDLINE：43 件<br>[Child AND tonsillectomy AND POV] に下記薬剤、手技を追加<br>**Drug or technique**<br>Metoclopramide<br>Dimenhydrinate<br>Droperidol<br>Perphenazine<br>Ondansetron<br>Granisetron<br>Tropisetron<br>Dolasetron<br>Midazolam<br>Dexamethasone<br>Gastric aspiration<br>Acupuncture |
| | 文献選択方法 | 上記候補文献のうち、下記に合致する文献に限定<br>・英文で入手可能な無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験<br>・術後嘔吐に対する予防効果を検討した文献<br>・対象：扁桃摘出術を施行した 18 歳未満の小児（アデノイド切除の有無は問わない）<br>・最初の 24 時間の術後嘔吐の評価を実施 |
| 評価した文献数 | | 22 報 |
| オンダンセトロンに関する記述の概要 | | ・評価した論文において用いられた投与量は 0.1-0.3mg/kg であり、単回又は分割投与されていた。<br>・全投与量を統合したオンダンセトロンの効果に関するオッズ比は 0.36（95%信頼区間：0.26-0.46）であった。<br>・不適切な論文 3 報を除外した感度解析におけるオッズ比は 0.41（95%信頼区間：0.32-0.53）であった。<br>・inverse-variance weighted fixed effect meta-analysis を用いた、0.1mg/kg の増量あたりの要約オッズ比は 0.43（95%信頼区間：0.36-0.51）であった。 |
| 結論 | | デキサメタゾン、5-$HT_3$ 拮抗薬であるオンダンセトロン、グ |

| | |
|---|---|
| | ラニセトロン及びトロピセトロンは、扁桃摘出術（アデノイド切除の有無は問わない）施行後の小児の POV の予防的コントロールにおいて、臨床的に有効である。 |

5) Shen YD, et al. Dexamethasone, ondansetron, and their combination and postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Paediatr Anaesth. 2014;24(5):490-498. [31)]

| | | |
|---|---|---|
| 文献検索方法 | 調査対象期間 | 最終検索時期：2013 年 11 月 |
| | 使用したデータベース | PubMed、EMBASE、SCOPUS、Cochrane database |
| | 検索式及び検索結果 | 検索式：Strabismus, dexamethasone OR steroid OR glucocorticoid, ondansetron OR antiserotonin, postoperative, nausea, vomiting OR PONV<br>検索結果：1238 件 |
| | 文献選択方法 | 以下の基準に合致する文献を選択した<br>(1) 斜視手術患者における PONV におけるデキサメタゾンまたはオンダンセトロンとプラセボの予防効果を比較した無作為化試験<br>(2) 対象患者の年齢が 18 歳未満<br>(3) 麻酔方法及び被験薬の投与方法が記述されている<br>(4) 悪心及び嘔吐の定義及び評価方法が明記されている<br>また、以下の文献は除外した<br>(1) 斜視手術とは別の外科的処置が行われている<br>(2) デキサメタゾンまたはオンダンセトロンが経口または直腸投与（静脈内投与以外の投与方法）されている<br>(3) 被験薬の効果が記述されていない<br>(4) 著者、施設、患者コホートが重複している |
| 評価した文献数 | | 13 報 |
| オンダンセトロンに関する記述の概要 | | <u>オンダンセトロン vs プラセボ</u><br>・PONV 発現率を検討した 7 報の文献において、オンダンセトロンの投与量は 0.1-0.2mg/kg<br>・これらの報告において、オンダンセトロン群の PONV の発現率はプラセボと比較して相対的に低かった（103/277, 37.2% vs 177/220, 65.6%）。<br>・PONV 発現率の meta-analysis では、2 群間に有意な差が認められ（RR 0.58; 95%CI 0.43-0.79; p<0.0005）、NNT は 3.52 であった。<br>・レスキュー薬を必要とした割合を評価した 6 報の文献において、オンダンセトロン群では 10.1%（23/227）、プラセボ群では 30.6%（67/219）がレスキュー薬の投与を必要とし、オンダンセトロン群では有意に低かった（RR 0.37; 95%CI 0.24-0.57; p<0.00001）。<br><u>オンダンセトロンの投与量と PONV 発現率</u><br>・低用量（0.1mg/kg）と高用量（0.15 及び 0.2mg/kg）で PONV 発現率に差はなかった（RR 1.41; 95%CI 0.96-2.06; p=0.08）。<br><u>副作用</u><br>・有害事象について報告を行っている 3 報の文献において、オンダンセトロン群では以下の有害事象が報告されている（それぞれ、単独の文献における発現率）<br>文献①：頭痛 8.8%、文献②：頭痛 10%、文献③：頭痛、めまい、腹痛（発現率不明） |
| 結論 | | ・デキサメタゾン又はオンダンセトロンの予防投与は、斜視 |

| | |
|---|---|
| | 手術を受ける小児における PONV 発現率を有意に低下させる。<br>・薬剤に関連した重度の副作用は報告されておらず、オンダンセトロンは小児に安全に使用できる。 |

6) Domino KB, et al. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. Anesth Analg. 1999 Jun;88(6):1370-1379. [32)]

| | | |
|---|---|---|
| 文献検索方法 | 調査対象期間 | 1966 年 1 月～1998 年 5 月 |
| | 使用したデータベース | MEDLINE |
| | 検索式及び検索結果 | ondansetron、droperidol 及び metoclopramide について、以下の用語を用いて検索<br>“prevention”, “postoperative complications”, “nausea and vomiting” |
| | 文献選択方法 | 1) 二重盲検無作為化比較試験<br>2) 対象が全身麻酔を施行された患者<br>3) 試験の結果として、嘔吐、悪心又はレスキュー薬の使用について記述されている<br>4) PONV の治療としてだけでなく、予防的に制吐薬が投与されている<br>5) 少なくとも 2 種類の薬剤（メトクロプラミド、ドロペリドール、またはオンダンセトロン）が比較されている |
| 評価した文献数 | | 54 報（うち、小児に関する文献は 18 報） |
| オンダンセトロンに関する記述の概要（小児に関する記載抜粋） | | オンダンセトロンは、小児の POV の予防においてドロペリドール及びメトクロプラミドと比較してより有効であった。<br>嘔吐に関するサブグループ解析（抜粋）<br><br>サブグループ ／ 比較薬剤 ／ 試験数 ／ 変量効果モデル #<br>小児 ／ オンダンセトロン vs メトクロプラミド ／ 6 ／ 0.33（0.27, 0.39）**<br>小児 ／ オンダンセトロン vs ドロペリドール ／ 9 ／ 0.49（0.30, 0.80）*<br><br>* p<0.01　　#：オッズ比（95%信頼区間）<br>** p<0.001 |

7) Figueredo ED, et al. Ondansetron in the prophylaxis of postoperative vomiting: a meta-analysis. J Clin Anesth. 1998; 10(3):211-221. [33)]

| | | |
|---|---|---|
| 文献検索方法 | 調査対象期間 | 1990 年 1 月～1997 年 7 月 |
| | 使用したデータベース | MEDLINE |
| | 検索式及び検索結果 | “vomiting”, “ondansetron”, and “surgery” and/or “anesthesia/anaesthesia” |
| | 文献選択方法 | 予防的にオンダンセトロンが投与されたプロスペクティブな無作為化プラセボ対照試験 |
| 評価した文献数 | | 48 報（うち、小児に関する文献は 13 報） |

| | | |
|---|---|---|
| | オンダンセトロンに関する記述の概要（小児に関する記載抜粋） | 小児における Meta-analysis の結果は下表のとおり。 |

| | 試験数 | 症例数 | | オッズ比（95%CI） | NNT |
|---|---|---|---|---|---|
| | | オンダンセトロン | プラセボ | | |
| 早期評価（術後 8 時間まで） | | | | | |
| 0.10mg/kg | 3 | 242 | 257 | 4.54 (2.68-7,71) | 4.68 |
| 0.15mg/kg | 5 | 192 | 189 | 5.14 (3.23-8.17) | 2.82 |
| 後期評価（術後 24 時間まで） | | | | | |
| 0.05mg/kg | 2 | 77 | 78 | 2.36 (0.49-11.39) | 5.58 |
| 0.10mg/kg | 5 | 407 | 426 | 2.87 (1.63-5.04) | 5.35 |
| 0.15mg/kg | 5 | 205 | 208 | 3.02 (1.99-4.59) | 3.67 |

## （３）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

１）Harriet Lane Handbook [34)]

オンダンセトロン

手術に関連する悪心及び嘔吐の予防（悪心及び嘔吐の管理のための追加投与は有益ではない可能性がある）：

静脈内投与/筋肉内投与（麻酔前に 2-5 分かけて投与する）

小児（2-12 歳）

40kg 未満：0.1mg/kg/dose、1 回投与

40kg 以上：4mg、1 回投与

２）Manual of Pediatric Anesthesia [35)]

オンダンセトロンは PONV に最も有効な制吐薬である。

表 7.1 小児における制吐薬の用量

| | |
|---|---|
| デキサメタゾン | 75-150μg/kg（最大 8mg） |
| オンダンセトロン | 50-100μg/kg（最大 4mg） |
| ジメンヒドリナート | 0.5mg/kg（最大 25mg） |
| ドロペリドール | 10-15μg/kg（最大 1.25mg） |

３） Martindale : the complete drug reference [36)]

１ヶ月齢以上の小児の PONV の予防及び治療には、0.1mg/kg（最大 4mg）を緩徐に静脈内投与する。

＜日本における教科書等＞

１）小児の麻酔 [37)]

Ⅴ. PONV の予防によく用いられる薬剤の種類

A. オンダンセトロン

5-$HT_3$ 受容体拮抗薬の原型で、小児で最もよく研究されている。小児の PONV の予防には 50～100μg/kg のオンダンセトロンが有効であることが示されているが、遅発性の POV にはあまり有効でない。

Ⅶ. POV の治療

オンダンセトロンの予防投与を受けなかった患者に対して、100μg/kg の頓用が有用であったとの報告がある。

小児の適量は不明だが、多くの報告では、成人データを参考に、予防投与量としての 100μg/kg よりも少ない量を示唆している。

２）小児麻酔マニュアル [38)]

●術後管理と疼痛管理

悪心・嘔吐

オンダンセトロン、dolasetron やグラニセトロンは、おそらく PONV にはもっとも効果的な薬剤である。

オンダンセトロン（0.05～0.1mg/kg）とデキサメタゾン（0.0625～0.15mg/kg）との組み合わせが、現在のところもっとも効果的な PONV 予防策である。

●麻酔関連薬剤通常使用量

術後悪心・嘔吐の予防

第一線の制吐薬

デキサメタゾン：0.0625～0.15mg/kg（最大 8mg）

オンダンセトロン：0.05～0.15 mg/kg

Granisetron：40μg/kg 静注

Dolasetron：0.35mg/kg 静注（最大 12.5mg）

メトクロプラミド：0.15mg/kg

３）エビデンスに基づく実践麻酔科学 [39)]

21 章 術後悪心・嘔吐を防ぐ最良の戦略は何か？

オンダンセトロンは小児の嘔吐予防にドロペリドールよりも効果的であった（プールされたオッズ比=0.49，p=0.004）が、成人では同等の効果（プールされたオッズ比=0.87，p=0.45）であった。術後の悪心予防には、両者とも同等に有効であった（プールされたオッズ比=0.99）。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

１）Guidelines on the prevention of post-operative vomiting in children (The association of paediatric anaesthetists of Great Britain & Ireland; 2016) [40)]

Summary of Findings & Recommendations として、オンダンセトロンについて以下のように記載されている。

・POV のリスクが高い小児には、オンダンセトロン 0.15mg/kg を予防的に静脈内投与すべきである

・POV の治療において、予防的なオンダンセトロン投与を受けていない小児に対

ではオンダンセトロン 0.15mg/kg を静脈内投与すべきである

また、5-$HT_3$ 薬の中でも特にオンダンセトロンについては、小児における術後嘔吐（POV）の予防と軽減のための制吐薬の項において、以下のクリニカルクエスチョン（CQ）に回答する形で推奨事項が記載されている。

CQ：小児における POV の軽減におけるオンダンセトロンの至適用量は？

推奨：オンダンセトロンは、POV のリスクが高い処置を受ける小児において、臨床的に有効な制吐薬である。用量依存性の反応が認められ、至適用量は 0.15mg/kg である（推奨度：UC*）。

*UC（unconditional）：strong evidence, no important drawbacks

⇒POV のリスクが高い小児には、オンダンセトロン 0.15mg/kg を投与すべきである。オンダンセトロンは、早期及び遅発性 POV 予防のための単剤で使用できる。

CQ：POV 軽減のための最良のオンダンセトロン投与時期はいつか？

推奨：小児におけるオンダンセトロン投与の手術時間に対するタイミングを特定するエビデンスはない（推奨度：UC）。

⇒オンダンセトロンは、麻酔導入前、導入時、術中又は術後に投与できる。

CQ：小児の POV 軽減のための他の制吐薬と比較したオンダンセトロンの有効性は？

推奨：オンダンセトロンは、小児の POV 予防において、ドロペリドール又はメトクロプラミドより臨床的に有効である。オンダンセトロンは早期の POV に対してはデキサメタゾンと同等の効果があるが、遅発性 POV の軽減には後者がより効果的な可能性がある（推奨度：UC）。

⇒POV のリスクが高い小児に対しては、オンダンセトロンを第一選択として考慮すべきである。他の薬物との併用療法は、その有効性を改善する可能性がある。

また、小児の術後嘔吐治療においては、以下の内容が推奨されている。

オンダンセトロンの静脈内投与は、オンダンセトロンを投与されていない小児において発現した POV の治療に有効であると考えられる。オンダンセトロンは、オンダンセトロン投与後に発現した POV に有効であるとは考えがたい（推奨度：C*）。

*C（conditional）：weaker evidence, serious potential drawbacks

⇒オンダンセトロン 0.15mg/kg の静脈内投与は、オンダンセトロンを投与されていない小児における POV 治療に用いるべきである。すでに予防的にオンダンセトロンを投与されている小児には、別の分類の他の制吐薬の投与が推奨され、デキサメタゾン（0.15mg/kg）又はドロペリドール（25μg/kg）等を緩徐に静注する。

２）米国外来麻酔学会（Society for ambulatory anesthesiology）：Consensus Guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting (Anesth Analg 2014; 118: 85-113) [41]

[ガイドライン 5]　POV のリスクが高い小児に予防的制吐薬療法を施行する；成人と同様に、併用療法の使用が最も有効である

表 5：小児における POV 予防のための制吐薬用量

| 薬剤 | 投与量 |
|---|---|
| デキサメタゾン | 150 μg/kg～5mg |
| ジメンヒドリナート | 0.5 mg/kg～25mg |
| ドラセトロン | 350 μg/kg～12.5mg |
| ドロペリドール | 10–15 μg/kg～1.25mg |
| グラニセトロン | 40 μg/kg～0.6mg |
| オンダンセトロン* | 50–100 μg/kg～4mg |
| トロピセトロン | 0.1 mg/kg～2mg |

注）これらの推奨はエビデンスに基づくものであり、すべての薬剤が FDA における PONV の適応を有するわけではない。
*1 ヵ月齢以上の小児患者における POV に対して承認されている

＜日本におけるガイドライン等＞

１）麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン [42)]

XII その他　3. 制吐薬・セロトニン受容体拮抗薬

オンダンセトロン／オンダンセトロン塩酸塩水和物

2) 適応

(2) 放射線照射後の嘔気、嘔吐．術後嘔気、嘔吐（PONV）

①セロトニン受容体拮抗薬は、一般に、上記(1) [注)]以外の使用は認められていないが、放射線照射後の嘔気・嘔吐や PONV に有効であることが多く報告されている。

注）抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（嘔気・嘔吐）

3) 使用法

(3)PONV◆予防的投与と発症後の治療を目的とした投与法が用いられる。

①予防的投与◆成人で 4mg、小児で 0.05～0.1mg/kg の経口投与を行う。※

②発症後治療目的◆成人で 4mg、小児で 0.1mg/kg の経口投与が至適投与量とされている。

※：ガイドラインでは経口投与について述べられているが、当該記載の根拠とされている参考文献は静脈内投与について検討したものである。

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

１）要望内容に係る本邦での臨床使用実績について現在調査中である。

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

本薬は欧米 6 ヶ国（米国、英国、独国、仏国、加国、豪州）において「術後の悪心、嘔吐」に対する効能効果で承認を取得しており、このうち加国を除く 5 ヶ国では、小児に対して「術後の悪心、嘔吐の予防及び治療」の効能効果が

添付文書に記載されている。また、海外のガイドラインでは、オンダンセトロンは小児の PONV に対するファーストラインの制吐薬として位置付けられており、広く臨床使用されている。また、公表文献においても、本薬の小児の PONV に対する有効性及び安全性が多く報告されている。

以上より、要望効能効果を「術後の悪心・嘔吐の予防及び治療」とすることは妥当であると考える。

＜要望用法・用量について＞

小児における PONV に関する用法用量が添付文書に明記されている欧米 5 ヶ国（米国、英国、独国、仏国、豪州）での本薬の承認された投与量は、米国を除く 4 ヶ国では、0.1mg/kg（最大 4mg）である。米国では、年齢及び体重に応じ、体重あたり又は固定用量のいずれかを用いることとされているが、その投与量は 0.1mg/kg 又は 4mg であり、他の 4 ヶ国と同様の投与量が設定されている。

本邦での既承認効能効果である「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）」における小児の用法用量は、本邦では 2.5mg/$m^2$（効果不十分な場合には、同用量の追加投与が可能）、海外では 0.15mg/kg 又は 3-5mg/$m^2$ が設定されている。体表面積に基づく投与量で比較すると海外では本邦の約 2 倍の投与量が設定されているが、本邦の添付文書では、効果不十分な場合には同用量を追加投与できるとされており、追加投与を含めた上限投与量としては 5mg/$m^2$ までの投与が可能であることから、国内外で投与量に大きな差はない。また、薬物動態については、小児癌患者及び小児手術患者でのクリアランス、分布容積及び半減期に大きな差はみられない [12)]。

また、海外の添付文書において、術後小児患者を対象とした臨床試験での副作用発現率はオンダンセトロン群とプラセボ群で同程度であることが記載されており、当該患者集団における忍容性は良好である [12, 17)]。

以上より、本邦既承認効能効果での投与量は国内外で同様であり、また、病態による薬物動態の差はないことから、要望効能効果における投与量も海外と同様とすることが妥当であると考えられる。ただし、既承認効能効果における本邦の初回投与量が海外と比較して約半量であること、また、一部の国内外教科書では小児での最低有効用量として 0.05mg/kg と記載されていることから、安全性も配慮し、本邦における投与量は 0.05～0.1mg/kg（最大 4mg）とすることが妥当であると考える。

なお、予防として使用する際の投与時期については、各国の添付文書において、米国では麻酔導入前、英国では麻酔導入時又は導入後、独国では麻酔導入時、仏国及び豪州では麻酔導入前～導入後に投与することとされており、一致した投与時期は示されていない。一方、英国ガイドラインにおいて、オンダンセトロンの投与時期について、麻酔導入前及び導入時、術中又は術後に投与可能であることが述べられている [40)]。以上より、海外の添付文書及びガイドラ

インにおける小児での投与時期は同一ではなく、麻酔導入前～術後のいずれかの時期の投与であれば有効であると考えられること、また、小児に対しては麻酔非施行下での静脈内投与は侵襲が大きいことを考慮し、使用上の注意において「投与時期は術中が望ましい」旨の注意喚起をすることが妥当であると考える。

＜臨床的位置づけについて＞

PONV は、術後合併症の中で最も頻度が高く、患者満足度を大きく下げると報告されている。特に小児においては、術後嘔吐の発現率は成人の 2 倍とも報告されており、5 歳以上の小児では 34-50%に、ハイリスク小児患者では 70%に発現することが報告されている[43]。また、小児日帰り手術における予期しない入院の原因として、疼痛、外科的合併症、手術遅延に引き続き 4 番目に頻度の高い原因として PONV が挙げられている[2, 44]。さらに、成人に比較して小児は年齢が若いほど体内の水分代謝が著しいことから、嘔吐による繰り返しの水分摂取低下（脱水）で体液循環量に影響を受けやすい。また、小児は成人よりも食道の長さが短く嘔吐が誤嚥の原因となることが多く、さらに、反復嘔吐による腹圧上昇が低酸素症（Hypoxia）をもたらす[10, 11]。これらは対応が遅れると死に至る場合がある。

現在、本邦において PONV に関する効能効果を有している医薬品のうち注射剤としては、塩酸メトクロプラミド等があるが（下表）、麻酔の増強作用や精神神経系に影響を与えることから、多くの麻酔科医は本剤を PONV の予防に使用することはない。

本邦で PONV に関する効能効果を有する医薬品（注射剤）

| 医薬品名 | 剤型 | 効能効果（PONV に関する記載抜粋） |
|---|---|---|
| 塩酸メトクロプラミド | 注射剤 | 次の場合における消化器機能異常（悪心・嘔吐・食欲不振・腹部膨満感）<br>麻酔剤投与時、胃内・気管内挿管時、開腹術後（一部省略） |
| ヒドロキシジン塩酸塩 | 注射剤 | 術前・術後の悪心、嘔吐の防止 |
| プロクロルペラジンメシル酸塩 | 注射剤（筋注） | 術前・術後等の悪心、嘔吐 |
| 塩酸ペルフェナジン | 注射剤（筋注） | 術前・術後の悪心、嘔吐 |
| ドロペリドール | 注射剤 | 【審査情報提供事例において審査上認められる使用例として提示されている適応】<br>中枢性鎮痛薬（麻薬を含む）投与に伴う悪心・嘔吐 |

PONV への対策として海外ではガイドラインが整備されており、それによると、まずリスクを低減することを検討し、そのうえで制吐薬を使用することが提言されている[40,41]。しかしながら、小児における PONV の主要なリスク因子は 1) 30 分以上の手術時間、2) 3 歳以上、3) 斜視手術、4) POV の既往又は血縁者の PONV の既往　の 4 因子とされており[41]、これらの因子についてリスク低減の措置をとることは困難である。また、海外のガイドラインでは中

等度から高度のハイリスク小児患者には、1～2 剤の制吐薬を使用すること、特に 2 剤併用する場合においては作用機序の異なる制吐薬の併用が推奨されているが、海外のガイドラインで薬物療法として推奨されている制吐薬のほとんどが、本邦で PONV に対して保険適応が認められておらず、使用可能な薬剤が限られている本邦では、海外で推奨されている医療を提供できないのが現状である。

オンダンセトロンは、本邦では成人及び小児に対する「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う悪心・嘔吐」の効能効果で承認を取得し、20 年以上に渡って臨床使用されている。一方、欧米 5 ヶ国（米国、英国、独国、仏国、豪州）では、本邦既承認効能効果に加え、要望効能効果である小児における PONV に関する効能効果を有している。また、海外のガイドラインにおいて、オンダンセトロンは小児の PONV に対するファーストラインの制吐薬として位置付けられており、広く臨床使用されている。公表文献においても、小児の PONV に対する有効性及び安全性が多く報告されており、本邦で PONV の効能効果を有している既存薬であるメトクロプラミド等と比較して優れた有効性が報告されている。

なお、本剤と同様 5-$HT_3$ 受容体拮抗薬に分類され、「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）」の適応で汎用されている薬剤の 1 つにグラニセトロン塩酸塩（以下、グラニセトロン）がある。このグラニセトロンは、海外 6 ヶ国では成人の PONV に対する適応を有しているが、小児の臨床試験において有効性並びに用量反応性が認められず、また QT 延長がみられ、小児に対する有効性及び安全性が確認されなかったことから、小児の PONV に対する使用は推奨されていない [45-50]。また、抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対しても、2 歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立されていない。

以上のことから、1 ヶ月齢以上の小児の PONV の予防及び治療に有用であるオンダンセトロンを早期に臨床で使用出来る環境に整備していただきたく、本要望書を提出させていただきます。

4．実施すべき試験の種類とその方法案

1）今回の要望は、「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）」の効能効果で既に承認を取得しているオンダンセトロンに対して、術後の悪心、嘔吐への使用拡大を要望するものであり、期待される薬効である制吐作用は、既承認効能効果と同様である。

また、本薬は海外では要望効能効果である PONV に関する効能効果で既に承認され、小児に対して広く臨床使用され、その有用性が確認されている。本邦においては、1996 年に小児における「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）」の承認を取得し、同効能効果で小児に対する使用実績も有している。さらに、薬物動態は小児癌患

者と小児手術患者で大きな差がないことから、小児 PONV に対する使用時の忍容性は既承認適応でのそれと同様であると考えられる。

以上、要望効能効果における作用機序は既承認効能効果と同様であること、海外では既に承認され広く臨床使用されていること、また、本邦では既承認効能効果において既に小児に臨床使用されていることから、医学薬学上公知に該当すると考えられ、新たな臨床試験の実施は不要と考える。

5．備考

＜その他＞

１）

6．参考文献一覧


1) Baines D. Postoperative nausea and vomiting in children. Pediatr Anesth 1996; 6: 7-14.
2) Kovac AL. Management of Postoperative Nausea and Vomiting in Children. Pediatr Drugs 2007; 9 (1): 47-69.
3) Jokinen J, Smith AF, Roewer N, et al. Management of postoperative nausea and vomiting: how to deal with refractory PONV. Anesthesiol Clin. 2012; 30(3):481-493.
4) Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. Acta Anaesthesiol Scand. 2016; 60(3):289-334.
5) Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. Br J Anaesth. 2002; 88(5):659-668.
6) Scuderi PE, Conlay LA. Postoperative Nausea and Vomiting and Outcome. Int Anesthesiol Clin. 2003;41(4):165-174.
7) Baric A. Oesophageal Rupture in a Patient with Postoperative Nausea and Vomiting. Anaesth Intensive Care 2000; 28(3): 325-327.
8) Schumann R, Polaner DM. Massive subcutaneous emphysema and sudden airway compromise after postoperative vomiting. Anesth Analg 1999;89:796-797.
9) Reddy S, Butt MW, Samra GS. A potentially fatal complication of postoperative vomiting: Boerhaave's syndrome. Eur J Anaesthesiol. 2008;25(3):257-259.
10) Barnes PD, Galaznik J, Gardner H, et al. Infant acute life-threatening event - dysphagic choking versus nonaccidental injury. Semin Pediatr Neurol. 2010;17(1):7-11.
11) Pawar D. Common post-operative complications in children. Indian J Anaesth. 2012;56(5):496-501.
12) 米国添付文書：ZOFRAN® Injection（GlaxoSmithKline）

13) 英国添付文書：ZOFRAN® Injection（Novartis Pharmaceuticals UK Ltd）
14) 独国添付文書：Ondansetron-hameln 2mg/ml Injektionslosung（Hameln plus）
15) 仏国添付文書：ZOPHREN 2 mg/ml, solution injectable en ampoule（Novartis Pharma SAS）
16) 加国添付文書：ZOFRAN® Injection（Novartis Pharmaceuticals Canada Inc）
17) 豪州添付文書：Zofran® Injection（Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd）
18) Khalil SN, Roth AG, Cohen IT, et al. A double-blind comparison of intravenous ondansetron and placebo for preventing postoperative emesis in 1- to 24-month-old pediatric patients after surgery under general anesthesia. Anesth Analg. 2005; 101(2): 356-361.
19) Patel RI, Davis PJ, Orr RJ, et al. Single-dose ondansetron prevents postoperative vomiting in pediatric outpatients. Anesth Analg. 1997; 85(3): 538-545.
20) Morton NS, Camu F, Dorman T, et al. Ondansetron reduces nausea and vomiting after paediatric adenotonsillectomy. Paediatr Anaesth. 1997; 7(1): 37-45.
21) Khalil S, Rodarte A, Weldon BC, et al. Intravenous ondansetron in established postoperative emesis in children. S3A-381 Study Group. Anesthesiology 1996; 85(2): 270-276.
22) Lawhorn CD, Kymer PJ, Stewart FC,et al. Ondansetron Dose Response Curve in High-Risk Pediatric Patients. J. Clin. Anesth. 1997; 9:637-642.
23) Bolton CM, Myles PS, Carlin JB, et al. Randomized, double-blind study comparing the efficacy of moderate-dose metoclopramide and ondansetron for the prophylactic control of postoperative vomiting in children after tonsillectomy. British journal of anaesthesia 2007; 99(5): 699-703.
24) Scuderi PE, Weaver RG, James RL, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled comparison of droperidol, ondansetron, and metoclopramide for the prevention of vomiting following outpatient strabismus surgery in children. J Clin Anesth. 1997; 9(7): 551-558.
25) Davis PJ, McGowan FX Jr, Landsman I, et al. Effect of antiemetic therapy on recovery and hospital discharge time. A double-blind assessment of ondansetron, droperidol, and placebo in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. Anesthesiology 1995;83(5):956-960.
26) Lawhorn CD, Bower C, Brown RE Jr, et al. Ondansetron decreases postoperative vomiting in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1996; 36(2):99-108.
27) Spahr-Schopfer IA, Lerman J, Sikich N, et al. Pharmacokinetics of intravenous ondansetron in healthy children undergoing ear, nose, and throat surgery. Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 316-21.
28) Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. Br J Anaesth 1999; 83: 104–17.

29) Culy CR, Bhana N, Plosker GL. Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children. Paediatr Drugs. 2001;3(6):441-79.
30) Bolton CM, Myles PS, Nolan T, et al. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2006 ;97(5):593-604.
31) Shen YD, Chen CY, Wu CH, et al. Dexamethasone, ondansetron, and their combination and postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Paediatr Anaesth. 2014; 24(5):490-498.
32) Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, et al. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. Anesth Analg. 1999 Jun;88(6):1370-1379.
33) Figueredo ED, Canosa LG. Ondansetron in the prophylaxis of postoperative vomiting: a meta-analysis. J Clin Anesth. 1998; 10(3):211-221.
34) Helen K Hughes, Lauren K Kahal. The Harriet Lane Handbook. 21st edi., Elsevier, 2018, p996-997.
35) Jerrold Lerman, Charles J. Cote, David J. Steward. Manual of Pediatric Anesthesia. 7th edi., Springer, 2016, p214.
36) Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference. 37th edi., Pharmaceutical Press, 2011, 1910-1913.
37) 蔵谷紀文 監訳. 小児の麻酔. 株式会社メディカル･サイエンス･インターナショナル, 2011, p173-174.
38) 宮坂勝之, 山下正夫 訳. 小児麻酔マニュアル 改訂第 6 版. 克誠堂出版株式会社, 2012, p196-197, p553
39) 稲田英一 監訳. エビデンスに基づく実践麻酔科学. エルゼビア･ジャパン株式会社, 2008, p138-143.
40) Guidelines on the prevention of post-operative vomiting in children. The association of paediatric anaesthetists of Great Britain & Ireland; 2016.
41) Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Anesth Analg. 2014;118(1):85-113.
42) 公益社団法人日本麻酔科学会. 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版第 3 訂. p637-638.
43) Lerman J. Surgical and patient factors involved in postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth 1992;69:24S–32S.
44) Awad I, Moore M, Rushe C, et al. Unplanned hospital admission in children undergoing day-case surgery. Eur J Anaesth 2004; 21: 379-83.
45) グラニセトロン米国添付文書：KYTRIL® Injection（Genentech USA Inc）
46) グラニセトロン英国添付文書：Granisetron 1 mg/ml concentrate for solution for injection or infusion（Hameln pharmaceuticals ltd）

47) グラニセトロン独国添付文書：Kevatril® Injektionslosung（Roche Pharma AG）
48) グラニセトロン仏国添付文書：GRANISETRON B BRAUN 3 mg/ 3 ml, solution à diluer injectable ou pour perfusion（B Braun Melsungen）
49) グラニセトロン加国添付文書：KYTRIL® Injection（Hoffmann-La Roche Limited）
50) グラニセトロン豪州添付文書：KYTRIL® Injection（Atnahs Pharma Australia Pty Ltd）