

(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 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名；日本小児麻酔学会) (小児治験ネットワーク) ☐ 患者団体 (患者団体名；) ☐ 個人 (氏名；)	
要 望 す る 医 薬 品	成 分 名 (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」 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」 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」
	会 社 名	① 光製薬株式会社 ② サンド株式会社 ③ 富士製薬工業株式会社
	国内関連学会	公益社団法人日本麻酔科学会 (選定理由) 本要望は成人に対する適応追加の要望であり、上記学会の所属会員の多くが関連する診療に従事しているため。
	未承認薬・適応外薬の分類 (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 (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 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはオンダンセトロンとして1回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)

		☐ 小児に関する要望 (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。)	約 120 万 人 ＜推定方法＞ 社会医療診療行為別統計 平成 30 年 6 月審査分より、全身麻酔（マスク又は気管内挿管による閉鎖循環式全身麻酔 1～5 の合計）・硬膜外麻酔（頸・胸部、腰部、仙骨部の合計）・脊椎麻酔の総件数を年間約 300 万人と推定した。 一方、成人における術後の悪心・嘔吐（Postoperative nausea and vomiting：以下 PONV）のリスク因子の評価は、Apfel らにより 4 大リスク因子として単純化したスコアが主に用いられており、スコアが高くなると PONV の発生割合が高くなることが報告されている ¹⁾ 。																	
	<table><tr><th>Apfel PONV リスク因子</th><th>点数</th></tr><tr><td>女性</td><td>1 点</td></tr><tr><td>非喫煙者</td><td>1 点</td></tr><tr><td>PONV の既往 もしくは 乗り物酔いの既往</td><td>1 点</td></tr><tr><td>術後オピオイドの使用</td><td>1 点</td></tr></table>			Apfel PONV リスク因子	点数	女性	1 点	非喫煙者	1 点	PONV の既往 もしくは 乗り物酔いの既往	1 点	術後オピオイドの使用	1 点					
	Apfel PONV リスク因子	点数																
	女性	1 点																
	非喫煙者	1 点																
	PONV の既往 もしくは 乗り物酔いの既往	1 点																
	術後オピオイドの使用	1 点																
	そこで成人の全身麻酔・硬膜外麻酔・脊椎麻酔の推定 300 万人の Apfel リスクスコア別の推定患者数を以下の患者割合に基づき算出した。																	
	<table><tr><th>Apfel PONV リスク因子</th><th>患者割合</th><th>情報元</th></tr><tr><td>女性</td><td>54%</td><td>第4回NDBオープンデータ 20 歳以上 閉鎖式全身麻酔、硬膜外麻酔、脊椎麻酔 女性割合</td></tr><tr><td>非喫煙者</td><td>80%</td><td>国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 国民生活基礎調査による都道府県別喫煙率データ</td></tr><tr><td>PONV の既往もしくは 乗り物酔いの既往</td><td>28%</td><td>文献 2)</td></tr><tr><td>術後オピオイドの使用</td><td>43%</td><td>文献 2)</td></tr></table>			Apfel PONV リスク因子	患者割合	情報元	女性	54%	第4回NDBオープンデータ 20 歳以上 閉鎖式全身麻酔、硬膜外麻酔、脊椎麻酔 女性割合	非喫煙者	80%	国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 国民生活基礎調査による都道府県別喫煙率データ	PONV の既往もしくは 乗り物酔いの既往	28%	文献 2)	術後オピオイドの使用	43%	文献 2)
	Apfel PONV リスク因子	患者割合	情報元															
女性	54%	第4回NDBオープンデータ 20 歳以上 閉鎖式全身麻酔、硬膜外麻酔、脊椎麻酔 女性割合																
非喫煙者	80%	国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」 国民生活基礎調査による都道府県別喫煙率データ																
PONV の既往もしくは 乗り物酔いの既往	28%	文献 2)																
術後オピオイドの使用	43%	文献 2)																
<table><tr><th>Apfel PONV リスクスコア</th><th>患者割合*</th><th>推定患者数 (人) *</th><th>低/高リスクスコア別推定患者数</th></tr><tr><td>0 点</td><td>3.9%</td><td>117,000</td><td rowspan="3">0-2点：2,076,000人</td></tr><tr><td>1 点</td><td>24.2%</td><td>726,000</td></tr><tr><td>2 点</td><td>41.1%</td><td>1,233,000</td></tr></table>			Apfel PONV リスクスコア	患者割合*	推定患者数 (人) *	低/高リスクスコア別推定患者数	0 点	3.9%	117,000	0-2点：2,076,000人	1 点	24.2%	726,000	2 点	41.1%	1,233,000		
Apfel PONV リスクスコア	患者割合*	推定患者数 (人) *	低/高リスクスコア別推定患者数															
0 点	3.9%	117,000	0-2点：2,076,000人															
1 点	24.2%	726,000																
2 点	41.1%	1,233,000																

	<table><tr><td>3 点</td><td>25.7%</td><td>771,000</td></tr><tr><td>4 点</td><td>5.1%</td><td>153,000</td></tr></table>	3 点	25.7%	771,000	4 点	5.1%	153,000	3-4点：924,000人
3 点	25.7%	771,000						
4 点	5.1%	153,000						
	Apfel リスクスコア別に、患者に積極的な PONV 対策が行われた割合が報告されている文献において、オンダンセトロンと同機序の制吐薬の予防投与が実施された割合は、低リスク群（Apfel リスクスコア 0-2 点）で 20.1%、高リスク群（同 3-4 点）で 76.2%、また、治療として使用された割合は全体で 1.4%と報告されている³⁾。上記低/高リスクスコア別推定患者数並びに本邦の全身麻酔・硬膜外麻酔・脊椎麻酔の総件数（300 万人）にこれらの投与割合を乗じて加算すると、本邦における予防投与の患者数は約 112 万人、治療投与の患者数は約 42,000 人となり、総計として本薬の投与対象は約 120 万人と推定される。 なお、日本人における PONV の発現率が検討された報告では、麻酔後 0-24 時間で約 40.6%、麻酔後 0-48 時間で 42.6%と報告されており²⁾、成人の全身麻酔・硬膜外麻酔・脊椎麻酔の件数 300 万人のうち、PONV の発現率を約 40%として推定すると約 120 万人となり、上記推定とほぼ合致する。 以上より、年間対象患者数は約 120 万人と推定した。							
国内の承認内容（適応外薬のみ）	【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） 【用法及び用量】 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/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。							
「医療上の必要性に係る基準」への該当性（該当するものにチェックし、該当すると考	1. 適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ 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 ☒ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 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。PONV の発現には、患者因子の他、麻酔因子、手術因子等の様々な因子が関与し、麻酔因子としては揮発性麻酔薬・麻薬性鎮痛薬の使用、麻酔時間等が、手術因子としては手術時間、胆嚢摘出術、腹腔鏡手術、婦人科手術、脳・頭頸部外科手術、形成外科手							

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。）

術、泌尿器科手術、耳鼻咽喉科手術等で PONV 発現との関連性が報告されている⁴⁻⁶⁾。PONV は麻酔後回復室からの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⁷⁾。

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⁸⁾、同時にその治療に難渋することが多く、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することが知られている⁹⁻¹¹⁾。

以上の理由より、術後の悪心、嘔吐は、手術後の患者の日常生活に大きな影響を及ぼすことから、ウに該当すると判断した。

2. 医療上の有用性

☐ ア 既存の療法が国内にない

☐ 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

☒ 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

（上記の基準に該当すると考えた根拠）

欧米 6 ヶ国（米国、英国、独国、仏国、加国、豪州）では、本邦での承認効能・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）」に加え 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では、オンダンセトロンは PONV に使用する制吐薬のゴールドスタンダードとして位置付けられ、広く臨床使用されている。

PONV の発現には、患者因子、手術因子、麻酔因子、術後因子等の様々な因子が影響するが、成人の PONV の主要なリスク因子として、女性、非喫煙者、PONV の既往及び術後オピオイドの使用が報告されており、これは海外及び国内で同様である^{2,6)}。

オンダンセトロンは、本邦では PONV の効能・効果は有していないものの、日本人を対象とした臨床試験成績等の公表文献においてその有用性が示唆されている¹²⁻¹⁴⁾。本邦で PONV の効能・効果を有する薬剤として塩酸メトクロプラミド等があるが、承認用量である 10mg では制吐作用はないとされており、また、副作用として錐体外路症状がみられることから、使用に注意を要する^{15,16)}。また、塩酸メトクロプラミド等の現在本邦で PONV に使用可能な薬剤と比較した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・成績等について」の（1）及び（2）参照。

以上より、「ウ」に該当すると判断した。

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する。
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 (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 (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						
	〔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	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td><td>ZOFRAN® Injection (GlaxoSmithKline) ¹⁷⁾</td></tr> <tr> <td>効能・効果</td><td> ・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 <u>・術後の悪心、嘔吐の予防</u> </td></tr> <tr> <td>用法・用量</td><td> ■化学療法による悪心、嘔吐の予防 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。 ■<u>術後の悪心、嘔吐の予防</u> <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> <u>成人及び 12 歳以上の小児：</u> <u>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)</u> </td></tr> </table>	販売名 (企業名)	ZOFRAN® Injection (GlaxoSmithKline) ¹⁷⁾	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 <u>・術後の悪心、嘔吐の予防</u>	用法・用量
販売名 (企業名)	ZOFRAN® Injection (GlaxoSmithKline) ¹⁷⁾						
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 <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 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。 ■ <u>術後の悪心、嘔吐の予防</u> <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> <u>成人及び 12 歳以上の小児：</u> <u>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)</u>						

			<u>かけて投与する。</u> 1 ヶ月-12 歳かつ 40kg 超の小児： 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。 1 ヶ月-12 歳かつ 40kg 以下の小児： 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） ¹⁸⁾
		効能・効果	成人： ・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 ・術後の悪心、嘔吐の予防及び治療 小児： ・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 ・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 〈成人〉 ・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。 ・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。 ・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）。 ・1 回投与量は 16mg を超えないこととする。 〈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 <table> <tr> <th>体表面積</th><th>Day1</th><th>Day2-6</th></tr> <tr> <td><0.6m²</td><td>5mg/m² 静脈内投与 ＋12 時間後にシロ ップ剤 2mg</td><td>シロップ剤 2mg (12 時間ごと)</td></tr> <tr> <td>≥0.6m² ≤1.2m²</td><td>5mg/m² 静脈内投与 ＋12 時間後にシロ ップ剤又は錠剤 4mg</td><td>シロップ剤又は錠剤 4mg (12 時間ごと)</td></tr> <tr> <td>>1.2 m²</td><td>5mg/m² 又は 8mg の静脈内投与＋12 時間後にシロップ 剤又は錠剤 8mg</td><td>シロップ剤又は錠剤 8mg (12 時間ごと)</td></tr> </table> 体重に基づく投与量 <table> <tr> <th>体重</th><th>Day1</th><th>Day2-6</th></tr> <tr> <td>≤10kg</td><td>0.15mg/kg を 4 時間 ごとに静脈内投与 (最大 3 回)</td><td>シロップ剤 2mg (12 時間ごと)</td></tr> <tr> <td>>10kg</td><td>0.15mg/kg を 4 時間 ごとに静脈内投与 (最大 3 回)</td><td>シロップ剤又は錠剤 4mg (12 時間ごと)</td></tr> </table> ■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。	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	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)
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	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)																					
	備考																						
独国	販売名 (企業名)	Ondansetron-hameln 2mg/ml Injektionslosung (Hameln plus) ¹⁹⁾																					
	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 〈成人〉																					

			・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。 ・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。 ・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。 〈小児（2 歳超 18 歳未満）〉 ・化学療法直前に 5mg/m² 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 m² の小児には 4 mg を 1 日 3 回投与する。体表面積が 1.2 m² 超の小児には、8 mg を 1 日 3 回投与する。 ■術後の悪心、嘔吐の予防及び治療 〈成人〉 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。 治療：4 mg を緩徐に静脈内投与する。 〈小児〉 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。 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) ²⁰⁾
		効能・効果	成人： ・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 ・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

			・術後の悪心、嘔吐の治療 小児： ・6 ヶ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 ・6 ヶ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 ・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 〈成人〉 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： - 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。 - 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。 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。 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。 〈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												
			<table><tr><th>体表面積</th><th>Day1</th><th>Day2-6</th></tr><tr><td><0.6m²</td><td>5mg/m² 静脈内投与 +12 時間後にシロ ップ剤 2mg</td><td>シロップ剤 2mg (12 時間ごと)</td></tr><tr><td>≥0.6m² ≤1.2m²</td><td>5mg/m² 静脈内投与 +12 時間後にシロ ップ剤又は錠剤 4mg</td><td>シロップ剤又は錠剤 4mg (12 時間ごと)</td></tr><tr><td>>1.2 m²</td><td>5mg/m² 又は 8mg の 静脈内投与+12 時 間後にシロップ剤 又は錠剤 8mg</td><td>シロップ剤又は錠剤 8mg (12 時間ごと)</td></tr></table>	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												
			<table><tr><th>体重</th><th>Day1</th><th>Day2-6</th></tr><tr><td>≤10kg</td><td>0.15mg/kg を 4 時間 ごとに静脈内投与 (最大 3 回)</td><td>シロップ剤 2mg (12 時間ごと)</td></tr><tr><td>>10kg</td><td>0.15mg/kg を 4 時間 ごとに静脈内投与 (最大 3 回)</td><td>シロップ剤又は錠剤 4mg (12 時間ごと)</td></tr></table>	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)			
			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） ²¹⁾													
	効能・効 果	成人： ・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 ・術後の悪心、嘔吐の予防及び治療 小児（4-18 歳）： ・催吐性癌化学療法剤に伴う悪心、嘔吐													
	用法・用 量	■化学療法及び放射線療法に伴う悪心、嘔吐 〈成人〉 高度催吐性化学療法に伴う悪心、嘔吐： 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。 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。 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 高度以外の催吐性化学療法に伴う悪心、嘔吐： 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。 〈小児〉 化学療法開始30分前に3-5mg/m²を15分以上かけて静脈内投与する。 ■術後の悪心、嘔吐 〈成人〉 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。 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	
	豪州	販売名 （企業名）	Zofran [®] Injection（Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd） ²²⁾
		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 ・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 〈成人〉 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。 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。 1 回あたりの投与量は 16mg を超えないこととする。 〈小児〉 化学療法開始直前に 5mg/m² を 15 分以上かけて静脈内投与する。 ■術後の悪心、嘔吐 〈成人〉 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。 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。 〈小児〉 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。 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 （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記載する。）	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔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の下線）	
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）	
	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：2019 年 9 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

"Adult: 19+ years [Age]" and "Randomized Controlled Trial [Article type]"

検索結果：392 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、著者所属が日本の文献 3 報を選択した。

● JAPIC（検索日：2019 年 10 月 7 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：79 件該当

● メディカルオンライン（検索日：2019 年 10 月 7 日）

検索式：オンダンセトロン AND 術後

検索結果：15 件該当

<海外における臨床試験等>

1) Jokela RM, et al. Ondansetron has similar clinical efficacy against both nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2009; 64: 147-151. ²³⁾

目的	オンダンセトロンの術後悪心及び嘔吐の両方に対する臨床的有効性の評価	
対象	全身麻酔による予定手術を受ける成人患者で、PONV の単純化リスクスコアの予測因子のうち少なくとも 2 つに合致する患者（すなわち、PONV のリスクが 40%を超えると想定される患者） PONV リスク因子：女性、PONV 及び/又は乗り物酔いの既往歴、非喫煙者、術後オピオイドの使用	
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	4mg を手術終了時近くに静脈内投与	
評価項目	手術後最初の 24 時間の悪心及び嘔吐発現状況（発現時期、重症度等）、レスキュー薬の投与状況	
症例数	オンダンセトロン：2576 例、プラセボ：2585 例	
試験結果	有効性	- 術後 24 時間における悪心発現率は、プラセボ 38%及びオンダンセトロン 28%、嘔吐発現率は、プラセボ 17%及びオンダンセトロン 11%であり、いずれもオンダンセトロンで有意に低かった ($p<0.001$)。 - 悪心及び嘔吐に対する相対リスクは、それぞれ 0.74 及び 0.67、相対リスク減少率は 26%及び 33%であり、オンダンセトロンは、術後の悪心及び嘔吐の予防のいずれに対しても同程度の有効性を示した。
	安全性	記載なし

2) Kovac AL, et al. Ondansetron prevents postoperative emesis in male outpatients. *J. Clin. Anesth.* 1996; 8: 644-651. ²⁴⁾

目的	外来手術を受ける男性患者におけるオンダンセトロンの術後の制吐効果及び安全性に関するデータをプラセボと比較する	
対象	全身麻酔による外来手術を受ける 12 歳以上の男性患者（ASA 1～2）	
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	4mg を全身麻酔導入前に少なくとも 30 秒かけて静脈内投与	
評価項目	全身麻酔からの覚醒後の最初の 2 時間（病院に滞在）における悪心嘔吐を発現しなかった例数、全身麻酔からの覚醒後 24 時間（退院後の時間を含む）における悪心嘔吐を発現しなかった例数、レスキュー薬（ドロペリドール、プロクロルペラジン、メトクロプラミド、プロメタジン）の投与例数	
症例数	オンダンセトロン：226 例、プラセボ：242 例	

試験結果	有効性	・嘔吐の発現がなかった患者数は、覚醒後の最初の 2 時間及び 24 時間ともにプラセボに比べてオンダンセトロンの方が有意に多かった。			
				オンダンセトロン	プラセボ
		覚 醒 後 の 最 初 の 2 時 間	患者数*	225	242
			嘔吐の発現なし(%)	88**	79
			悪心の発現なし(%)	71	63
		覚醒後 24 時間	患者数*	225	242
			嘔吐の発現なし(%)	80**	63
			悪心の発現なし(%)	59**	49
		*：手術が実施されなかったためオンダンセトロンの 1 例が除外された			
		**p<0.05			
・レスキュー薬が投与された患者は、オンダンセトロンで 24 例 (11%)、プラセボで 46 例 (19%) であった。					
安全性	眠気/鎮静がオンダンセトロン（77 例：34%）とプラセボ（79 例：33%）で最も多くみられた有害事象であったが、両群間で有意差はなかった。頭痛が最も高頻度で試験薬剤と関連があると判定された事象であった。PACU における術後 2 時間のバイタルサインは両群間で有意差はなく、臨床検査についても有意差はなかった。				

3) Khalil SN et al. Ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in women outpatients. Anesth Analg. 1994;79(5):845-851. ²⁵⁾

目的	オンダンセトロン 3 用量の予防的投与の有効性及び安全性を評価する	
対象	全身麻酔下待機的手術での女性外来患者	
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	プラセボ又はオンダンセトロン 1, 4 又は 8mg を 2-5 分かけて麻酔導入前に静脈内投与	
評価項目	嘔吐の発現回数、悪心の重症度、バイタルサイン	
症例数	プラセボ：152 例、1mg：145 例、4mg：148 例、8mg：144 例	
試験結果	有効性	術後 2 時間までは、オンダンセトロン 1, 4 及び 8mg いずれの用量でも、プラセボ群と比較して完全奏効率が有意に高かった ($p \leq 0.05$)。24 時間までは 4 及び 8mg において有意に高かった ($p \leq 0.05$)。 悪心の重症度については、術後初期応答 0.5、1.0 及び 1.5 時間の時点で、オンダンセトロン 8 mg の投与患者でプラセボ群よりも有意に低かった。
	安全性	有害事象は軽微でオンダンセトロン投与群とプラセボ群で類似したプロファイルであった。 最も頻度の高かった有害事象は、頭痛、めまい、震え、眠気/鎮静、および倦怠感であり、薬剤との関連あり判断された有害事象のうち最も発現率の高い事象は頭痛であった。しかし、オンダンセトロン投与群とプラセボ群での発生率は同様であった。 心拍数、血圧、呼吸数、臨床検査は群間での差はみられなかった。

4) Claybon L. Single dose intravenous ondansetron for the 24-hour treatment of

postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia. 1994; 49 Suppl: 24-29. ²⁶⁾		
目的	3 用量のオンダンセトロンの PONV に対する有効性及び安全性を評価し、至適用量を決定する。	
対象	全身麻酔による術後に PACU に入室し、入室後 2 時間以内に悪心・嘔吐を発現した患者	
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	1, 4 又は 8mg を悪心・嘔吐の発現後に静脈内投与	
評価項目	投与後 24 時間までの嘔吐回数、投与後 0.5、1、1.5、2、24 時間における悪心スコア	
症例数	1,022 例（有効性評価例数：886 例（プラセボ：225 例、1mg：231 例、4mg：216 例、8mg：214 例））	
試験結果	有効性	オンダンセトロンはいずれの用量においてもプラセボと比較して投与後 24 時間までの嘔吐予防効果は有意に優れていた ($p<0.05$)。完全奏効*は 3 用量間で差はなかったが、治療失敗**は 4mg が 1mg と比較して有意に少なかった ($p<0.05$)。4mg と 8mg では完全奏効及び治療失敗に差はなかったため、4mg を至適用量とした。PONV の既往を有する患者においても、至適用量は 4mg であった。 投与後 2 時間までの悪心スコアは、オンダンセトロンではいずれの用量においてもプラセボと比較して有意に改善した ($p<0.05$)。 *：投与後 24 時間までに嘔吐なし、かつレスキュー薬使用なし **：投与後にレスキュー薬使用又は 2 回以上嘔吐あり
	安全性	有害事象発現率、臨床検査値、バイタルサインは 4 群間で差はなかった。最も報告された事象は頭痛及びめまいであった。薬剤と関連ありと判断された事象のうち、8mg における頭痛のみがプラセボと比較して有意に発現率が高かった ($p=0.003$)。
5) Pearman MH. Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia. 1994; 49 Suppl: 11-15. ²⁷⁾		
目的	オンダンセトロンの予防的投与の有効性及び安全性を評価する	
対象	Study1：日帰りで腹腔鏡による婦人科手術を受ける ASA1-2 の 18-70 歳の女性 Study2：日帰り手術を受ける 18-70 歳の女性 Study3：日帰り手術を受ける ASA1-2 の 12 歳以上の男性	
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	Study1 及び 2：1, 4 又は 8mg を 2-5 分かけて麻酔導入前に静脈内投与 Study3：4mg を 30 秒かけて麻酔導入前に静脈内投与	
評価項目	術後 24 時間までの嘔吐回数、悪心スコア、有害事象、バイタルサイン	
症 数	Study1 及び 2：1169 例（プラセボ：294 例、1mg：284 例、4mg：300 例、8mg：291 例） Study3：468 例（プラセボ：242 例、4mg：226 例）	
試験結果	有効性	Study1 及び 2 において、嘔吐なしの割合は、4mg (69%) 及び 8mg (68%) が 1mg (58%) より有意に高かったが ($p\leq 0.05$)、4mg と 8mg に有意差はなかったため、至適用量は 4mg とされた。悪心なしの割合は、1mg (32%) と比較して 4mg (40%) では有意差はなかった ($p=0.051$) が、8mg (44%) では有意に改善した ($p\leq 0.01$)。 Study3 では、嘔吐なしの割合は 4mg (79%) がプラセボ (63%)

		より有意に高かった (p≤0.001)。
	安全性	いずれの Study においても、バイタルサイン、臨床検査値について群間で差はなかった。 Study1 及び 2 では、1mg の眠気/鎮静の発現頻度がプラセボより有意に高かったが (p≤0.05)、用量依存的に発現頻度が高くなることはなく、臨床的意義は低いものと考えられた。

6) Suen TK, et al. Ondansetron 4 mg for the prevention of nausea and vomiting after minor laparoscopic gynaecological surgery. Anaesth Intensive Care. 1994;22(2):142-146.²⁸⁾

目的	婦人科腹腔鏡手術後の悪心・嘔吐の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検討する。																																								
対象	ASA1～2 の腹腔鏡避妊術又は診断的腹腔鏡検査を受ける東洋人女性																																								
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	4mg を麻酔導入前に静脈内投与																																								
評価項目	悪心・嘔吐の発現率及び発現時間、悪心の重症度、レスキュー薬の使用、有害事象																																								
症例数	オンダンセトロン群：102 例、プラセボ群：102 例																																								
試験結果	有効性	・手術後 0-1 時間、1-5 時間、5-24 時間及び 0-24 時間のすべての観察期間において、嘔吐/PONV を発現した症例の割合はプラセボ群に比較してオンダンセトロン群で有意に低かった (下表)。																																							
		<table><tr><td colspan="2"></td><td>オンダンセトロン</td><td>プラセボ</td><td>p 値</td></tr><tr><td rowspan="4">嘔吐を 発現した 症例の割合</td><td>術後 0-1 時間</td><td>12%</td><td>33%</td><td>p<0.01</td></tr><tr><td>術後 1-5 時間</td><td>13%</td><td>27%</td><td>p<0.05</td></tr><tr><td>術後 5-24 時間</td><td>8%</td><td>24%</td><td>p<0.01</td></tr><tr><td>術後 0-24 時間</td><td>25%</td><td>56%</td><td>p<0.01</td></tr><tr><td rowspan="4">PONV を 発現した 症例の割合</td><td>術後 0-1 時間</td><td>33%</td><td>54%</td><td rowspan="4">p<0.01</td></tr><tr><td>術後 1-5 時間</td><td>27%</td><td>46%</td></tr><tr><td>術後 5-24 時間</td><td>14%</td><td>30%</td></tr><tr><td>術後 0-24 時間</td><td>48%</td><td>73%</td></tr></table>						オンダンセトロン	プラセボ	p 値	嘔吐を 発現した 症例の割合	術後 0-1 時間	12%	33%	p<0.01	術後 1-5 時間	13%	27%	p<0.05	術後 5-24 時間	8%	24%	p<0.01	術後 0-24 時間	25%	56%	p<0.01	PONV を 発現した 症例の割合	術後 0-1 時間	33%	54%	p<0.01	術後 1-5 時間	27%	46%	術後 5-24 時間	14%	30%	術後 0-24 時間	48%	73%
				オンダンセトロン	プラセボ	p 値																																			
		嘔吐を 発現した 症例の割合	術後 0-1 時間	12%	33%	p<0.01																																			
			術後 1-5 時間	13%	27%	p<0.05																																			
			術後 5-24 時間	8%	24%	p<0.01																																			
			術後 0-24 時間	25%	56%	p<0.01																																			
		PONV を 発現した 症例の割合	術後 0-1 時間	33%	54%	p<0.01																																			
			術後 1-5 時間	27%	46%																																				
			術後 5-24 時間	14%	30%																																				
術後 0-24 時間	48%		73%																																						
・完全奏効率 (悪心及び嘔吐のいずれも発現なし) は、オンダンセトロン群：52%、プラセボ群：27%で、オンダンセトロン群で有意に高かった (p<0.01)。																																									
安全性	・有害事象の発現はみられなかった。																																								
	・動脈圧、心拍数に変化はみられず、また、手術前に比較して手術後の臨床検査に有意な変動はみられなかった。																																								

7) Morris RW, et al. International, multicentre, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of ondansetron vs. metoclopramide in the prevention of post-operative nausea and vomiting. Eur J Anaesthesiol. 1998;15(1):69-79.²⁹⁾

目的	全身麻酔下で婦人科手術を受ける患者におけるオンダンセトロン単回静脈内投与の有効性及び安全性をメトクロプラミドと比較する
対象	全身麻酔下で腹腔内婦人科大手術又は膣式子宮摘出術を受ける 18 歳以上の女性

試験デザイン		プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検比較試験				
用法用量		4mg を麻酔導入直前に 30 秒以上かけて緩徐に静脈内投与				
評価項目		麻酔回復後 24 時間における嘔吐エピソードの回数、悪心の持続時間・重症度、有害事象、臨床検査、バイタルサイン				
症例数		オンダンセトロン群：465 例、メトクロプラミド群：462 例、プラセボ群：117 例				
試験結果	有効性	・主な有効性の結果は下表の通りであった。				
			オンダンセトロン	メトクロプラミド	プラセボ	p 値＊
		嘔吐を発現しなかった割合 (麻酔回復後 24 時間)	203/465 (44%)	173/462 (37%)	29/117 (25%)	p=0.049 p<0.001
		レスキュー薬を必要とした又は治療失敗のため脱落した症例	215/465 (46%)	247/462 (53%)	79/117 (68%)	p=0.026 p<0.001
		レスキュー薬を必要とした割合	153/465 (33%)	186/462 (40%)	57/117 (49%)	(不明)
		初回嘔吐発現又は治療失敗と判断されるまでの時間	19.2 時間	9.4 時間	4.3 時間	p=0.013 p<0.001
	＊上段：vs メトクロプラミド、下段：vs プラセボ					
安全性	・嘔吐回数は、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で有意に少なかった（それぞれ p=0.04、p<0.001）					
	・有害事象発現率は 3 群間で差はなかった（オンダンセトロン：25%、メトクロプラミド：21%、プラセボ：22%）。 ・よくみられた有害事象は、めまい、頭痛、掻痒及び低血圧であったが、3 群間でこれらの事象の発現率に差はみられなかった。 ・23 件の重篤な有害事象の発現がみられたが、3 群間で発現率に差はなかった。 ・オンダンセトロンの 1 例で治験薬との関連が否定できない重篤な有害事象として喉頭けいれんがみられたが、本事象はパンクロニウム、フェンタニル、ミダゾラム、チオペンタン及びスキサメトニウム投与後に挿管できなかったことにより診断され、発現後 10 分以内に回復した。当該患者は麻酔前に唾液分泌抑制薬を投与されておらず、自発呼吸回復後に経鼻挿管が施行された。本事象は唾液分泌過剰も原因と考えられた。 ・オンダンセトロンの 1 例で肺塞栓により死亡が、メトクロプラミドの 1 例で重度の気管支けいれんがみられたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。					

8) Diemunsch P et al. Ondansetron compared with metoclopramide in the treatment of established postoperative nausea and vomiting. The French Ondansetron Study Group. Br J Anaesth. 1997 ; 79(3):322-326.³⁰⁾

目	全身麻酔下で手術を受ける患者におけるオンダンセトロンとメトクロプラミドの PONV に対する有効性及び安全性を比較する。
対象	全身麻酔による手術を受け、回復後少なくとも 30 時間の入院が予定される患者
試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験
用法用量	麻酔からの回復後 6 時間以内に悪心・嘔吐が発現した患者に、オンダンセトロン 4mg 又はメトクロプラミド 10mg を静脈内投与
評価項目	投与後 15 分から 24 時間までの PONV に対する完全奏効率、悪心・

		嘔吐が再発した回数、悪心・嘔吐が再発するまでの時間、悪心の発生頻度・重症度、患者の満足度、制吐剤使用の割合
症例数		オンダンセトロン 4mg : 380 例、メトクロプラミド 10mg : 366 例
試験結果	有効性	投与後 15 分から 24 時間までの嘔吐に対する完全奏成功率はオンダンセトロンで有意に高く (59% vs 41%, $P<0.001$)、悪心に対する完全奏成功率はオンダンセトロンで有意に高かった (44% vs 34%, $P=0.006$)。 嘔吐の発現について、オンダンセトロン投与患者の方が嘔吐発生なしの時間 (中央値) が有意に長かった (24 時間以上 vs 5 時間, $P<0.001$)。オンダンセトロン投与患者の 59% は、投与 24 時間後においても嘔吐発現がなかった。 患者満足度はオンダンセトロン投与患者で有意に高かった (49% vs 32%, $P<0.001$)。
	安全性	有害事象発現率は、オンダンセトロン 7%、メトクロプラミド 8% で同様であった。多くの有害事象は薬剤との関連はなく、薬剤との関連ありと判断されたのは、オンダンセトロン 1%、メトクロプラミド 2% であった。 最も頻度の高かった有害事象は頭痛であり、このうち薬剤との関連ありと判断されたのは、オンダンセトロン 1 例、メトクロプラミド 3 例あった。

9) Buggedo G, et al. Ondansetron and Droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. Br. J. Anaesth. 1999; 83: 813-814. ³¹⁾

目的	全身麻酔による腹腔内手術患者におけるオンダンセトロン、ドロペリドールまたは両剤併用による PONV に対する有効性、安全性を検討する。
対象	全身麻酔により、腹壁切除または腹腔鏡検査による胆管または婦人科手術を受ける 18-60 歳の患者 (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	麻酔導入前に、以下のいずれかを静脈内投与する。 ・生食 (プラセボ) ・ドロペリドール 2.5mg ・オンダンセトロン 4mg ・ドロペリドール 2.5mg、オンダンセトロン 4mg 両剤併用
評価項目	悪心および嘔吐の発現率
症例数	合計 242 例 (生食群 : 62 例、オンダンセトロン群 : 57 例、ドロペリドール群 : 60 例、オンダンセトロンおよびドロペリドール両剤併用群 : 63 例)
試験結果	有効性 術後 24 時間における生食群、ドロペリドール群、オンダンセトロン群、両剤併用群の順に悪心および嘔吐の割合は以下のとおり 悪心 : 45%, 37%, 32%, 29% ($p = 0.234$) 嘔吐 : 23%, 17%, 9%, 5% ($p = 0.016$) 安全性 オンダンセトロンへのドロペリドールの追加は、有効性を改善させずに眠気を有意に増加させた。

10) Gan TJ, et al. Double-blind comparison of ondansetron, droperidol and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting. British Journal of Anaesthesia 1994; 72: 544-547. ³²⁾

目的		人工股関節全置換術、又は人工膝関節置換術、又は大腿骨切除術を受ける患者における PONV 予防に対するオンダンセトロンの有効性をドロペリドール及びプラセボと比較する				
対象		全身麻酔と硬膜外麻酔の併用による人工股関節全置換術、又は人工膝関節置換術、又は大腿骨切除術を受ける患者（ASA 1～2）				
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		4mg を手術終了後に静脈内投与				
評価項目		術後回復室到着後 24 時間における悪心嘔吐を発現した症例数、レスキュー薬（メトクロプラミド）の投与状況（投与がなかった例数、初回投与までの時間、合計の投与回数）				
症例数		オンダンセトロン：42 例、ドロペリドール：38 例、プラセボ：40 例				
試験結果	有効性	・オンダンセトロン、ドロペリドールにおける嘔吐の発現はプラセボに比べて有意に低かった（p<0.01）。 ・レスキュー薬の初回投与までの平均時間は、オンダンセトロンがドロペリドールやプラセボよりも長く、オンダンセトロンとプラセボの間には有意差が認められた（p<0.02）。				
			オンダンセトロン (N=42)	ドロペリドール (N=38)	プラセボ (N=40)	
		悪心嘔吐の発現 (例)	発現なし	26	20	13
			軽度の悪心	6	4	2
			中等度～重度の悪心	3	7	7
			嘔吐	7	7	18
		レスキュー薬の投与	レスキュー薬の投与なしの例数	7	13	15
			初回投与までの平均時間（hr）	9.2	6.5	4.4
			合計投与回数	8	17	21
		安全性	重大な有害事象はオンダンセトロン、ドロペリドールともにみられなかった。			

1 1）Apfel CC, et al. A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2004; 350(24): 2441–2451.³³⁾

目的		6 種類の十分に確立された制吐法の有効性を比較するとともに、そのうちの 2 又は 3 種類を組み合わせることによる有効性の改善度合いを評価する。			
対象		PONV のリスクが高い患者（次の危険因子のうち少なくとも 2 つに該当する：女性、非喫煙者、PONV 及び/又は乗り物酔いの既往歴、及び術後オピオイド使用が予想される）			
試験デザイン		無作為化、評価者盲検 以下の 6 種類の予防的介入について、64 の組み合わせのいずれかに無作為に割り当てた。 1) オンダンセトロン：4mg IV vs 投与なし 2) デキサメタゾン：4mg IV vs 投与なし			

		3) ドロペリドール：1.25mg IV vs 投与なし 4) プロポフォール vs 揮発性麻酔薬（2:1 の比率で割付け） 5) 窒素 vs 亜酸化窒素 6) レミフェンタニル vs フェンタニル
用法用量		4mg を静脈内投与（予防投与）
評価項目		術後 24 時間における悪心・嘔吐発現率
症例数		4123 例
試験結果	有効性	制吐薬の数の増加に伴い PONV 発生率は減少し、制吐薬が 0、1、2 及び 3 種類において、発生率はそれぞれ 52%、37%、28%及び 22%であった。これは、制吐薬を 1 種類追加することで相対リスクが 26%減少することを示している（95%CI 23-30%）。制吐薬間（ $p=1.00$ ）及び制吐薬の組み合わせ間（ $p=0.81$ ）に有意差はなかった。
	安全性	記載なし

<日本における臨床試験等※>

1) 槇田 浩史 他. 術後の悪心・嘔吐に対する GG-032 (Ondansetron) 注射液の臨床用量の検討—二重盲検法による臨床第 II 相試験—. 新薬と臨牀 1997; 46: 1707-1720. ¹²⁾

目的		術後の悪心・嘔吐に対するオンダンセトロン注射液の予防的単回静脈内投与による有効性、安全性ならびに臨床用量の検討
対象		全身麻酔下で婦人科手術を施行する成人女性
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		2mg、4mg 又はプラセボを麻酔薬停止時に静脈内投与
評価項目		悪心・嘔吐の発現状況、理学検査、臨床検査、副作用・随伴症状
症例数		491 例（プラセボ群 164 例、2mg 群 165 例、4mg 群 162 例）
試験結果	有効性	「嘔吐なし」の症例の割合は 2mg 群 81.4%、4mg 群 85.7%であり、いずれもプラセボ群（67.3%）と比較して有意に優れていた（2mg 群； $p<0.01$ 、4mg 群； $p<0.001$ ）。 「悪心なし」の症例の割合は 2mg 群 64.1%、4mg 群 70.7%であり、いずれもプラセボ群（50.7%）と比較して有意に優れていた（2mg 群； $p<0.05$ 、4mg 群； $p<0.001$ ）。
	安全性	副作用発現頻度は、プラセボ群 1.3%（2/158 例）、2mg 群 3.1%（5/160 例）、4mg 群 1.3%（2/152 例）であった。また、治験薬に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は、プラセボ群 0.6%（1/158 例）、2mg 群 1.9%（3/160 例）、4mg 群 0.7%（1/152 例）であった。いずれの副作用・臨床検査値異常も重篤なものではなかった。

2) 槇田 浩史 他. 塩酸オンダンセトロン (Ondansetron Hydrochloride) 注射液の予防的単回投与による術後の悪心・嘔吐に対する臨床効果—塩酸メトクロプラミド注射液を対照とした臨床第 III 相二重盲検群間比較試験—. 新薬と臨牀 1998; 47: 524-545. ¹³⁾

目的	術後の悪心・嘔吐に対する塩酸オンダンセトロン注射液 4mg 予防的投与の有効性、安全性および有用性について、塩酸メトクロプラミドと比較し評価する	
対象	全身麻酔下における婦人科系手術施行患者	
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	オンダンセトロン 4mg 又はメトクロプラミド 7.67mg を吸入麻酔薬停止時に静脈内投与	
評価項目	悪心・嘔吐の発現状況、副作用・随伴症状、理学的検査、臨床検査	
症例数	671 例（オンダンセトロン群 336 例、メトクロプラミド群：335 例）	
試験結果	有効性	悪心の発現率は、オンダンセトロン群は 43.7%（141/323 例）であり、メトクロプラミド群 53.4%（175/328 例）と比較して有意に低かった（ $p=0.015$ ）。 嘔吐の発現率は、オンダンセトロン群は 21.4%（69/323 例）であり、メトクロプラミド群 33.2%（109/328 例）と比較して有意に低かった（ $p<0.001$ ）。
	安全性	副作用発現率は、オンダンセトロン群 3.9%（13/331 例）、メトクロプラミド群 1.5%（5/328 例）であり、有意差はなかった（ $p=0.092$ ）。重篤な副作用はなかった。 因果関係を否定できない臨床検査値異常の発現率は、オンダンセトロン群 3.0%（10/331 例）、メトクロプラミド群 3.4%（11/328 例）であり、有意差はなかった（ $p=0.828$ ）。

3) 池田 正典, 他. GG-032 (塩酸オンダンセトロン) 注射液の術後の悪心・嘔吐に対する臨床効果—治療的投与における有効性・安全性および有用性の検討—, 新薬と臨床 1998; 47: 733-746.¹⁴⁾

目的	全身麻酔下の腹部手術施行後に発現した悪心・嘔吐に対するオンダンセトロン 4mg の治療的投与における有効性、安全性及び有用性を検討する	
対象	全身麻酔下の腹部手術施行後に悪心・嘔吐を発現した患者	
試験デザイン	非盲検非対照試験	
用法用量	吸入麻酔薬停止後 24 時間以内に強度の嘔気持続又は嘔吐が発現した場合、4mg を静脈内投与	
評価項目	悪心・嘔吐の抑制効果、副作用・随伴症状、理学的検査、臨床検査	
症例数	治験薬投与例 88 例（有効性評価例数：78 例）	
試験結果	有効性	悪心・嘔吐に対する治療的投与時の有効率は 46.2%（36/78 例）であった。また、治療的投与後に追加投与が必要であった症例のうち、追加投与解析対象例 30 例の有効率は 46.7%（14/30 例）であった。
	安全性	治験薬投与との因果関係が疑われる副作用の発現はなかった。因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は 2 例 5 件にみられ、GPT 上昇が 2 件、GOT 上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇が各 1 件であった。

※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：2019 年 10 月 4 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

"Adult: 19+ years [Age]" and "Review OR Meta analysis OR Systematic review [Article type]"

検索結果：33 報

上記 33 報のうち、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、Meta-analysis 5 報を選定した。

1) Russell D, et al. 5-HT₃ antagonists in postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth 1992; 69(Suppl 1): 63S-68S.³⁴⁾

5-HT₃ 拮抗薬の PONV への応用に関して、既報告の論文を引用し、その有用性等について述べられた論文。麻酔時のオンダンセトロン静脈内投与について、以下のよう記述されている。

全身麻酔下で腹腔鏡手術を受ける ASA I - II の女性患者 580 例を対象に、オンダンセトロン静脈内投与の至適用量を検討した多施設共同大規模臨床試験では、麻酔導入前にプラセボ又はオンダンセトロン 1、4 又は 8mg を 2～5 分かけて静脈内投与された。オンダンセトロンのすべての用量、特に 4 及び 8mg 群は、プラセボに比較して術後 24 時間の PONV に有効であった。有害事象発現率にプラセボ群とオンダンセトロン群で差はみられず、オンダンセトロンはバイタルサインや臨床検査にも顕著な作用は示さなかった。オンダンセトロンの至適用量は 4mg と考えられ、PONV の既往のある患者に対しては 8mg が有用である可能性もある。

		Ondansetron dose (mg)		
	Placebo	1	4	8
Patients experiencing nausea during first 24 h (%)				
All patients	71	69	58*	44*
+ ve history	95	86	70*	54*
- ve history	60	62	52	39**
Patients experiencing vomiting during first 24 h (%)				
All patients	54	38*	24**	23**
+ ve history	75	57	45*	28**
- ve history	44	30*	14**	20**

★p<0.05、★★p<0.01

プラセボに比較したオンダンセトロンの PONV に対する有効性は明らかであり、近年、英国では本適応に対して承認を取得している。静脈内投与では、麻酔導入時に

4mg を緩徐に静脈内投与（治療に対しても同用法用量）することが推奨されている。

2) Board T, et al. The role of 5-HT₃ receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting. AORN J 2006; 83: 209-220.³⁵⁾

PONV における 5-HT₃ 拮抗薬の役割並びに PONV 管理に対する推奨を提言した総説論文。PONV に対する制吐薬使用へのガイドラインにおける 5-HT₃ 拮抗薬の重要性及び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。

2002 年、麻酔科医、薬剤師及び麻酔看護師の多職種から成る専門委員会において、PONV の管理方法等について議論がなされ、2003 年、エビデンスに基づいた PONV の予防及び管理方法について提言を示した最初のガイドラインが発行された。当該ガイドラインでは、PONV 予防薬を選択する際、5-HT₃ 拮抗薬はファーストラインの薬剤として選択するべきと述べている。また、当該ガイドラインで最も重要なのは、PONV のリスクの程度に応じて制吐薬の使用に関するアルゴリズムを示したことであり、中等度のリスク患者には 5-HT₃ 拮抗薬と他のセカンドラインの薬剤の併用治療を、高度のリスク患者には、異なる作用機序を有する制吐薬 2～3 剤の併用治療を用いることを推奨している。

オンダンセトロン：40kg 以上の成人には、4mg の静脈内投与を用いる。臨床試験においてよくみられた有害事象は、頭痛（5～27%）、下痢（1%未満～16%）、便秘（1%未満～9%）、発熱（1%未満～8%）及び不安/倦怠感（0～13%）であった。

3) 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):1370-1379.³⁶⁾

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 “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 2) 対象が全身麻酔を施行された患者 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 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 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		
オンダンセトロンに関する記述の概要		・メトクロプラミドとの比較では、オンダンセトロンは嘔吐に対してより有効であり、また、悪心をより低減させる傾向がみられた。 ・ドロペリドールとの比較では、オンダンセトロンは嘔吐に対してより有効であり、悪心に対しては同程度の有効性であった。		
			オンダンセトロン vs メトクロプラミド	オンダンセトロン vs ドロペリドール

		悪心に対する効果	試験数	10	13	
			オッズ比 (95%CI)	0.70 (0.45, 1.10)	0.99 (0.66, 1.47)	
		嘔吐に対する効果	試験数	17	22	
			オッズ比 (95%CI)	0.43** (0.43, 0.61)	0.70* (0.52, 0.94)	
		サブグループ解析（嘔吐）				
		女性	試験数	7	10	
			オッズ比 (95%CI)	0.46* (0.25, 0.84)	0.90 (0.52, 1.56)	
		成人	試験数	11	13	
			オッズ比 (95%CI)	0.47** (0.29, 0.78)	0.87 (0.61, 1.25)	
		*: p<0.05、**: p<0.001				
		・有害事象発現率に3剤で差はみられなかった。				
		・頭痛は、ドロペリドールに比較してオンダンセトロンで、中枢神経系有害事象はオンダンセトロンに比較してドロペリドールで、それぞれ発現リスクの増加がみられた。				
				試験数	4	7
				オッズ比 (95%CI)	0.50 (0.18, 1.40)	0.69 (0.38, 1.25)
		頭痛	試験数	3	5	
			オッズ比 (95%CI)	0.90 (0.39, 2.36)	1.87** (1.37, 2.52)	
		中枢神経系	試験数	3	7	
			オッズ比 (95%CI)	0.48 (0.12, 1.87)	0.52* (0.32, 0.85)	
*: p<0.05、**: p<0.001						
結論	PONVの予防に対して、オンダンセトロン及びドロペリドールは、メトクロプラミドに比較して有効であった。安全性に関して差はみられなかった。					

4) Figueredo ED, et al. Ondansetron in the prophylaxis of postoperative vomiting: a meta-analysis. J Clin Anesth. 1998; 10(3):211-221. ³⁷⁾

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/anasththesis”
	文献選択方法	上記検索結果より、下記の論文を除外 ・治療としてオンダンセトロンを使用 ・プラセボ対照比較試験でない ・全身麻酔下での試験でない

		・既報告論文のデータを引用している ・被験者背景、PONV 発現率が記載されていない																												
評価した文献数	48 報																													
オンダンセトロンに関する記述の概要	・オンダンセトロンの投与量は 4mg 又は 8mg が最もよく使用されていたが、8mg の有効性は 4mg と比較して有意な差はみられなかった（4mg vs 1mg: $p<0.0001$, 4mg vs 8mg: $p=0.558$）。 ・本 Meta-Analysis の結果は、PONV の標準治療としてオンダンセトロン 4mg が推奨されることを支持するものであった。 ・頭痛の発現率に用量反応性はみられなかった。																													
		<table><tr><td></td><td></td><td>オンダンセトロン 4mg vs プラセボ</td><td>オンダンセトロン 8mg vs プラセボ</td></tr><tr><td>評価期間：</td><td>試験数</td><td>9</td><td>3</td></tr><tr><td>0-8 時間</td><td>オッズ比 (95%CI)</td><td>1.77 (1.37-2.29)</td><td>1.84 (1.31-2.58)</td></tr><tr><td></td><td>NNT</td><td>7.91</td><td>7.57</td></tr><tr><td>評価期間：</td><td>試験数</td><td>25</td><td>7</td></tr><tr><td>0-24 時間</td><td>オッズ比 (95%CI)</td><td>2.91 (1.04-1.74)</td><td>2.42 (1.95-2.99)</td></tr><tr><td></td><td>NNT</td><td>5.72</td><td>5.1</td></tr></table>			オンダンセトロン 4mg vs プラセボ	オンダンセトロン 8mg vs プラセボ	評価期間：	試験数	9	3	0-8 時間	オッズ比 (95%CI)	1.77 (1.37-2.29)	1.84 (1.31-2.58)		NNT	7.91	7.57	評価期間：	試験数	25	7	0-24 時間	オッズ比 (95%CI)	2.91 (1.04-1.74)	2.42 (1.95-2.99)		NNT	5.72	5.1
		オンダンセトロン 4mg vs プラセボ	オンダンセトロン 8mg vs プラセボ																											
評価期間：	試験数	9	3																											
0-8 時間	オッズ比 (95%CI)	1.77 (1.37-2.29)	1.84 (1.31-2.58)																											
	NNT	7.91	7.57																											
評価期間：	試験数	25	7																											
0-24 時間	オッズ比 (95%CI)	2.91 (1.04-1.74)	2.42 (1.95-2.99)																											
	NNT	5.72	5.1																											

- 5) Figueredo E, et al. Prophylactic ondansetron for postoperative emesis. Meta-analysis of its effectiveness in patients with previous history of postoperative nausea and vomiting. Acta Anaesthesiol Scand. 1999;43(6):637-644. ³⁸⁾

文献 検索 方法	調査対象期間	1990 年 1 月～1998 年 7 月
	使用した データベース	MEDLINE、EMBASE
	検索式及び 検索結果	“ondansetron”, “anesthesia/anasththesis” and “vomiting”
	文献選択方法	・成人対象 ・4mg 又は 8mg 静脈内投与の予防効果を評価 ・PONV の既往歴の有無別に評価が実施されている
評価した文献数	21 報	
オンダンセトロンに関する記述の概要	・プラセボ群の術後 24 時間の PONV 発現率は、PONV 既往歴ありで 67.7%、既往歴なしで 46.4%であった。 ・オンダンセトロンのオッズ比 (95%CI) は、4mg で 2.53 (2.15-2.97)、8mg で 2.98 (2.30-3.87) であった。 ・PONV 既往歴の有無別のオッズ比 (95%CI) は、4mg 既往歴あり : 2.40 (1.77-3.26)、4mg 既往歴なし : 2.71 (2.23-3.30)、8mg 既往歴あり : 4.21 (2.66-6.66)、8mg 既往歴なし : 2.61 (1.81-3.59) であり、既往歴の有無に関係なく、オンダンセトロンは有効である。	

(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 ³⁹⁾

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）

成人：4mg、1 回投与

2) Antiemetic Therapy ⁴⁰⁾

● 5-HT₃ Receptor Antagonists in Antiemetic Therapy

5-HT₃ 受容体拮抗薬は、化学療法剤投与に伴う悪心嘔吐だけでなく、放射線治療に伴う悪心嘔吐及び PONV に対してもその有効性が示されている。特にオンダンセトロンは、小児の中等度～高度催吐性の化学療法剤治療及び/又は放射線治療に伴う急性期の悪心嘔吐の予防に対して良好な有効性を示し、またこの効果はデキサメタゾンとの併用により顕著である。また、小児の手術時においても有効なファーストラインの制吐剤である。

オンダンセトロンの推奨用量：

PONV の予防：4～8mg（麻酔導入前に静脈内投与）

PONV の治療：4mg（静脈内投与又は筋肉内投与）

● Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomitting

オンダンセトロンは、PONV に対して最初に評価され、また承認された 5-HT₃ 受容体拮抗薬である。McKenzie らは、外来婦人科腹腔鏡検査後の PONV の予防におけるオンダンセトロン静脈内投与の有効性を報告した。オンダンセトロン 4mg 及び 8mg の予防的静脈内投与は、PONV を 16～30%改善させた。オンダンセトロンの至適用量は、4mg を麻酔導入時に静脈内投与することであるとされた。Scuderi らは、PONV 治療における臨床試験を実施し、オンダンセトロン 1、4 及び 8mg の静脈内投与は PACU での制吐治療後 0～24 時間において、プラセボに比較して有意に PONV を軽減することを示した。オンダンセトロンの 4mg 静脈内投与は、PONV の治療に対する至適用量として使用されている。

Kovac らは、男性のみを対象とした臨床試験において、外来患者の麻酔導入前のオンダンセトロン 4mg 静脈内投与が、PONV 予防に対する有効用量であると報告した。

当初、PONV 予防に対する臨床試験では、オンダンセトロンの静脈内投与は麻酔導入前に実施された。Sun ら及び Tang らは、手術終了時に投与したオンダンセトロンの PONV に対する有効性を検討した。いずれの試験においても、オンダンセトロン 4mg の静脈内投与は、麻酔導入前よりも手術終了時に投与した方が、より有効であることが示唆された。

オンダンセトロンは、局所麻酔施行後の術後オピオイド投与に伴う二次的な PONV についても評価されている。Rung らにより、オンダンセトロン 4mg の静脈内投与は、オピオイド投与に伴う PONV の治療においても有効であることが報告されている。

3) Martindale : the complete drug reference ⁴¹⁾

オンダンセトロン：PONV の予防及び治療に用いる。

PONV の予防には、麻酔導入時に 4mg を単回筋肉内投与又は 4～8mg を緩徐に単回静脈内投与する。PONV の治療には、4～8mg を単回筋肉内投与又は緩徐に単回静脈内投与する。

4) Miller's Anesthesia (sixth edition)⁴²⁾

● 第 57 章：腹腔鏡下手術の麻酔

腹腔鏡下手術の利点と成績

術後悪心・嘔吐

ドロペリドールの術中投与とオンダンセトロンは、この副作用の予防と治療に有用なようである。

● 第 68 章：外来（日帰り）手術の麻酔

術前評価

悪心・嘔吐の防止

セロトニン拮抗薬

オンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、トロピセトロンはすべて選択性の高い 5-HT₃ 受容体拮抗薬で、他の一般的に用いられている制吐薬のような鎮静、神経不安、錐体外路症状がない。オンダンセトロンは中枢と末梢両方の 5-HT₃ 受容体に作用し、外来手術後の嘔吐を防止するのに有効である。また、成人でも小児でも術後に発症した嘔吐の治療に有効なことが示されている。オンダンセトロンは排泄半減期が短いので、長い手術の終了時に投与すると回復室での緊急避難的な制吐薬の必要性を少なくするのにより有用である。外来手術退院後の術後悪心・嘔吐を防ぐのに 1～2mg の少量では 4mg および 8mg のようには有効ではないことが示されている。

● 第 71 章：麻酔回復室

合併症

悪心と嘔吐

悪心と嘔吐に対する薬物治療

セロトニン拮抗薬オンダンセトロン、ドラセトロン、グラニセトロンは、第 1 選択薬物として有用である。

<日本における教科書等>

1) 臨床麻酔実践ハンドブック 原書第 3 版⁴³⁾

46. 外来手術の麻酔

表 46-7：術後の悪心嘔吐を予防するために用いられる薬物

オンダンセトロン：当初、化学療法時の悪心嘔吐の治療に用いられた。成人の術後悪心嘔吐予防に対して、4mg 静注は 8mg 静注と同じくらいの有効性がある。

V.回復室での管理

B 悪心と嘔吐

2. a. 悪心嘔吐が起こった後に有効な薬物として、ドロペリドール、オンダンセトロン、メトクロプラミド、プロポフォールがある。

2) 臨床麻酔マニュアル 改訂第2版⁴⁴⁾

37. 麻酔と偶発症 (5)消化器系

表 37-1：制吐薬の種類とその投与量・投与方法

オンダンセトロン：4mg、iv

3) MGH 麻酔の手引き 第5版⁴⁵⁾

34. 麻酔後回復室

X. 術後の悪心・嘔吐

A. 初期治療はオンダンセトロン 2mg とデキサメタゾン 4mg の単回静注が有用である。PONV の中程度リスク（腹腔鏡下胆嚢摘出術や腹式子宮全摘術など）がある場合は、オンダンセトロンやデキサメタゾンを予防的に投与し、もし PONV が生じたらプロメタジンやプロクロルペラジンを投与する。PONV の高リスク患者（開腹手術や重症な PONV の既往がある場合など）では、オンダンセトロン、デキサメタゾンに加えて、プロメタジン、プロクロルペラジンあるいは meclizine 25mg 内服のいずれか（術前に投与するのが理想的である）を併用すべきである。

表 34-1 術後の悪心・嘔吐(PONV)の予防

リスク分類	例	好ましい治療法
軽度	ヘルニア修復術	不要
中程度	腹式子宮全摘術	オンダンセトロン、デキサメタゾンの予防的投与、必要に応じプロメタジンとオンダンセトロンの追加
高度	PONV の既往 上腹部の大手術	オンダンセトロンとデキサメタゾンおよびプロメタジン、プロクロルペラジン、meclizine のいずれかによる前処置

4) エビデンスに基づく実践麻酔科学⁴⁶⁾

21 章 術後悪心・嘔吐を防ぐ最良の戦略は何か？

5-HT₃ 受容体拮抗薬は、10 年ほど前に導入され、合併症の少ない有効な制吐薬として認識されている。オンダンセトロンは、このグループで最も一般的に研究されている。オンダンセトロンを含む無作為化対照研究のメタ分析では、PONV を防ぐ最良の NNT は 5～6 であった。ドロペリドールと対照的に、オンダンセトロンの制吐作用の有効性は、その抗悪心作用の有効性よりも顕著であった。

54 の無作為化対照研究による 7324 症例のメタ分析で、オンダンセトロン、ドロペリドール、メトクロプラミドの安全性、有効性が比較された。オンダンセトロン（プールされたオッズ比=0.43、95%信頼区間[confidence interval: CI]0.31～0.61；p<0.001）とドロペリドール（プールされたオッズ比=0.68、95% CI 0.54～0.85；p<0.001）は、メ

トクロプラミドに比べ嘔吐予防に効果的であった。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) 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: 85-113⁶⁾

【ガイドライン3:中等度のPONVリスクを有する成人において、1～2剤を用いてPONV予防を実施する】

表3：成人におけるPONV予防のための制吐薬の用量及び投与時期

Table 3. Antiemetic Doses and Timing for Prevention of PONV in Adults				
Drugs	Dose	Evidence	Timing	Evidence
Aprepitant	40 mg per os	A2 ^{113,115}	At induction	A2 ¹¹³
Casopitant	150 mg per os	A3 ^{117,118}	At induction	
Dexamethasone	4-5 mg IV	A1 ¹²¹	At induction	A1 ³²⁶
Dimenhydrinate	1 mg/kg IV	A1 ¹⁵²⁻¹⁵⁴		
Dolasetron	12.5 mg IV	A2 ^{84,85}	End of surgery; timing may not affect efficacy	A2 ⁸⁵
Droperidol*	0.625-1.25 mg IV	A1 ^{138,139}	End of surgery	A1 ¹⁴⁰
Ephedrine	0.5 mg/kg IM	A2 ^{223,224}		
Granisetron	0.35-3 mg IV	A1 ⁹¹⁻⁹³	End of surgery	A1 ¹⁰⁸⁻¹¹⁰
Haloperidol	0.5-2 mg IM/IV	A1 ¹⁴⁶		
Methylprednisolone	40 mg IV	A2 ¹³⁷		
Ondansetron	4 mg IV, 8 mg ODT	A1 ^{74,75}	End of surgery	A1 ¹⁰⁷
Palonosetron	0.075 mg IV	A2 ^{105,106}	At induction	A2 ^{105,106}
Perphenazine	5 mg IV	A1 ¹⁶²		
Promethazine	6.25-12.5 mg IV	A2 ^{222,295}		
Ramosectron	0.3 mg IV	A2 ¹⁰²	End of surgery	A2 ¹⁰²
Rolapitant	70-200 mg per os	A3 ¹¹⁹	At induction	
Scopolamine	Transdermal patch	A1 ^{157,158}	Prior evening or 2 h before surgery	A1 ¹⁵⁷
Tropisetron	2 mg IV	A1 ⁹⁷	End of surgery	Expert opinion

These recommendations are evidence-based, and not all the drugs have an FDA indication for PONV. Drugs are listed alphabetically.

*See FDA Black box warning.

● 5-HT₃ 受容体拮抗薬 — オンダンセトロン

5-HT₃ 拮抗薬に関する研究のほとんどにオンダンセトロンが含まれており、悪心に対する作用よりも嘔吐に対する作用が強い。オンダンセトロンは他の制吐薬と比較すると「ゴールドスタンダード」であるといえる。推奨用量は4mgであり、0-24時間の嘔吐予防のためのNNTは約6、悪心予防のためのNNTは約7である。オンダンセトロンの有効性はラモセトロン0.3mgを含む他の5-HT₃拮抗薬と同程度である。デキサメタゾン及びハロペリドール1mg静注とも有効性は同程度であるが、QTc間隔に対する効果に差は認められない。

● 投与時期：

ドラセトロンに関するいくつかのデータでは、投与時期は有効性にほとんど影響を及ぼさないことが示唆されているが、オンダンセトロン、ドラセトロン、グラニセトロン及びトロピセトロンは、手術終了時に投与した場合にPONV予防に最も有効である。

【ガイドライン 4: PONV の高リスク患者には、2 剤以上の制吐薬の併用投与又は 2 つ以上の介入を行う】

● 考察

PONV の高リスク患者は、2 剤以上の制吐薬の併用投与または 2 つ以上の介入を含む多様なアプローチによる予防を受けるべきである。

2 剤以上の制吐薬の併用投与を行う場合は、最適な効果を得るために異なるクラスの薬剤を選択する。PONV 予防に関しては、デキサメタゾン 4mg 静注、オンダンセトロン 4mg 静注及びドロペリドール 1.25mg 静注は同様の有効性を有すると考えられる。併用療法に関する系統的レビューでは、5-HT₃ 受容体拮抗薬とデキサメタゾンまたはドロペリドールとの併用は、いずれかの薬剤の単独療法よりも有効性が高ことが示された。異なる併用療法の比較では、5-HT₃ 受容体拮抗薬+ドロペリドール、5-HT₃ 受容体拮抗薬+デキサメタゾン及びドロペリドール+デキサメタゾンの間に差は認められない。メトクロプラミドを含む併用療法は、単剤療法に比較した有効性は認められない。

【ガイドライン 6: 予防投与を受けていない PONV 患者又は予防投与が失敗した PONV 患者に対して制吐的治療を行う】

● 考察

術後に悪心嘔吐が発現した場合には、最初に投与した予防薬とは異なる薬理学的分類の制吐薬で治療する。予防薬が投与されていない場合は低用量の 5-HT₃ 拮抗薬を推奨する。5-HT₃ 拮抗薬は、既に発現した PONV の治療において適切に研究されている唯一の薬剤である。治療に用いられる 5-HT₃ 拮抗薬の用量は、予防に用いられる用量よりも少なく、オンダンセトロン 1.0mg、グラニセトロン 0.1mg、トロピセトロン 0.5mg (NNT: 4-5) である。5-HT₃ 拮抗薬 (PONV 治療について研究されていないパロノセトロンを除く) はすべて、既に発現した PONV の治療における制吐作用は同等である。

2) カナダ産科婦人科学会 (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada): Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting. J Obstet Gynaecol Can 2008; 30(7):600-607.⁴⁷⁾

● 薬理学的予防

5-HT₃ 拮抗薬は、化学受容体誘発帯 (CTZ) 及び胃腸管の迷走神経求心性神経においてその効果を発揮する。オンダンセトロンはこの薬剤分類において初めて市販された薬剤であり、他にドラセトロン、トロピセトロン、グラニセトロンなどもある。

オンダンセトロン 4mg の悪心予防における NNT は 7 であり、嘔吐予防における NNT は 6 である。オンダンセトロンの単回投与における the number needed to harm は、頭痛で 36、肝酵素増加で 31、便秘で 23 である。

Table2: 制吐薬の要望投与量及び投与時期 (抜粋)

Drug	Dose	Timing	Adverse effects
Ondansetron	4-8 mg IV ³⁰	At end of surgery ³¹	Headache, lightheadedness, elevated liver enzymes

● PONV に対する治療

患者が予防投与を受けていない場合、5-HT₃ 拮抗薬による治療が考慮される。5-HT₃ 拮抗薬の治療に用いられる用量は、予防に用いられる用量の約 25%である（例：1mg のオンダンセトロン）。

3) 米国麻酔科学会（American Society of Anesthesiologists）：Practice guideline for postanesthetic care. Anesthesiology 2013; 118: 291-307.⁴⁸⁾

● PONV の予防及び治療

PONV の予防：5-HT₃ 阻害薬は、プラセボと比較して PONV に有効であり、レスキュー制吐薬の使用を減らす（推奨カテゴリー：十分な数の二重盲検比較試験により有用性を示すエビデンスが得られている）。ドラセトロン及びグラニセトロンは嘔吐の発現を、オンダンセトロン及びトロピセトロンは嘔吐及び制吐薬の使用を減らす。

PONV の治療：オンダンセトロンの使用が有効である（推奨カテゴリー：十分な数の二重盲検比較試験により有用性を示すエビデンスが得られている）。

オンダンセトロン 4mg のメタ解析結果として下記が示されている（抜粋）。

Interventions/Outcomes	N	Odds Ratio	CI	Heterogeneity (Effect Size)
5-HT₃ Antiemetics				
Dolasetron 12.5 mg or 0.5 mg/kg				
Vomiting 0-24 h or to discharge	5	0.27	0.16-0.48	0.993
Granisetron 1-3 mg				
Nausea 0-24 h or to discharge	5	0.58	0.29-1.13	0.954
Vomiting 0-24 h or to discharge	5	0.34	0.18-0.68	0.255
Ondansetron 4 mg				
Nausea immediate postoperative period	7	0.73	0.45-1.19	0.084
Nausea 0-24 h or to discharge	12	0.68*	0.30-1.34	0.002
Vomiting immediate postoperative period	10	0.29	0.18-0.46	0.924
Vomiting 0-24 h or to discharge	14	0.33	0.23-0.49	0.111
Rescue antiemetics immediate postop period	7	0.53	0.30-0.94	0.074
Rescue antiemetics 0-24 h or to discharge	11	0.36	0.23-0.56	0.033

<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⁴⁹⁾

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。

②PONV の危険因子には、患者因子（女性に多い）や手術手技（婦人科手術、腹腔

鏡下胆嚢摘出術、中耳手術、斜視手術、扁桃腺摘出術などに多い)、麻酔法(吸入麻酔に多い)などが挙げられ、これらリスクの高い手術を対象とした各種制吐薬の比較試験では、セロトニン受容体拮抗薬の有用性が示されている。

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。

当該ガイドラインにおける参考文献: Watcha MF, et al. The dose-response relationship of ondansetron in preventing postoperative emesis in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1995; 82: 47-52.⁵⁰⁾

参考文献中の投与方法に関する記載 (p.48 左段 20-27 行目)

In addition, patients were randomly assigned on the basis of a computer-generated number to receive placebo or ondansetron in a dose of 10, 50, or 100 micro gram/kg (maximum 4 mg) before the surgical incision. All study drugs were diluted by a pharmacist to a fixed volume of 2 ml to maintain the double-blind nature of the study and were administered intravenously over 30 s.

(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態を直接確認する研究は実施されていない。

(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いる。また、海外のガイドライン並びに教科書等では、オンダンセトロンがPONVの標準治療薬として記載されており、広く臨床使用されている。国内のガイドラインにおいても、PONVの予防及び治療に対するオンダンセトロンの使用方法が記述されている。

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られる。

＜要望用法・用量について＞

欧米 6 ヶ国での PONV に対する本薬の承認された投与量は、独国及び豪州で一部 8mg の投与についても言及されていることを除き、いずれも 4mg が推奨されている。また、国内外ガイドラインにおいても、4mg の静脈内投与が推奨されている。さらに、国内で実施された臨床試験でも、本薬の PONV に対する至適用量は 4mg であると報告されており、メトクロプラミドと比較した優れた有効性及び良好な忍容性が確認されている¹²⁻¹⁴⁾。

以上より、本邦における投与量は 4mg とすることが妥当であると考ええる。

なお、予防として使用する際の投与時期について、欧米 6 ヶ国の添付文書では、特に記載のないフランスを除き、麻酔導入前又は導入時に投与することとされている。一方で、近年の研究では麻酔導入前の投与に比較して手術終了時又は手術終了前 30 分前の投与がより有効であるとの報告もなされており^{40, 51-53)}、一致した見解は得られていない。PONV のリスクファクターには、患者因子の他、麻酔因子及び手術因子があり、麻酔薬の種類、麻酔方法、麻酔（手術）時間、術式、オピオイド併用の有無等が PONV 発現に関与すると考えられており⁴⁻⁶⁾、個々患者によって適切な投与タイミングは異なるため、予防として使用する際の投与時期は限定しないことが妥当であると考ええる。また、治療として使用する際は、一般に悪心・嘔吐の症状発現時に投与を行うことが想定されるため、添付文書に投与時期を明記する必要性は低いと考える。

効果不十分時の追加投与に関して、日本人を対象に実施された臨床試験において、初回用量（4mg）と同用量の追加投与が行われ安全性に問題はなかったこと¹⁴⁾、並びに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）」において、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いることから、PONV に対しても初回用量と同用量の追加投与を可能とすることが妥当であると考ええる。

＜臨床的位置づけについて＞

PONV は、周術期の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、持続する PONV は創部離開、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するだけでなく、PONV により早期経口摂取が妨げられ術後回復を遅らせる大きな要因となる⁹⁾。このことから、手術患者の回復促進、早期離床の観点からも、PONV 対策は重要である。

海外では PONV に関するガイドラインが整備されており、PONV 発現のリスクの高い患者には、制吐薬の予防投与を行うこと、作用機序の異なる複数の制吐薬を併用すること、予防投与を行ったにも関わらず PONV が発現した場合には、予防投与に用いた制吐薬とは異なる作用機序の制吐薬による治療投与を行うことが推奨されている。しかしながら、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多くが、本邦では 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ため、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 6 ヶ国では、本邦既承認効能効果に加え、要望効能効果である PONV に関する効能効果を有しており、また、海外のガイドラインでは、オンダンセトロンは PONV の「ゴールドスタンダード」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、国内臨床試験において、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と比較して優れた有効性が報告されている。

以上より、本邦では PONV に使用できる薬剤が少ないこと、海外では既に承認され、標準的治療法であるだけでなくゴールドスタンダードの薬剤として位置付けられていること、さらに、本邦での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ことから、本薬は、本邦においても PONV に対する第一選択薬に位置付けられると考える。

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、広く臨床使用されている。さらに、本邦でも、PONV を対象とした臨床試験が過去実施されており、要望効能効果並びに用法用量における本薬の有効性及び安全性について報告されている¹²⁻¹⁴⁾。また、要望用法・用量は、既承認のそれと同様であり、既承認効能効果で十分な使用実績があることから、安全性に関しても特に大きな問題はないと考えられる。

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、日本人を対象に実施された臨床試験で本薬の有用性が報告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) Apfel CC., et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
- 2) Morino R, et al. Incidence of and risk factors for postoperative nausea and vomiting at a Japanese Cancer Center: first large-scale study in Japan. *J Anesth* 2013; 27: 18-24.
- 3) Kooij FO, et al. Automated reminders decrease postoperative nausea and vomiting incidence in a general surgical population. *Br J Anaesth*, 2012; 108: 961-965.
- 4) 槇田浩史. 術後の悪心・嘔吐. *日臨麻会誌* 1998; 18: 359-369.
- 5) 細井卓司, 他. 術後悪心・嘔吐の予測は可能か? *日臨麻会誌* 2017; 37: 407-417.
- 6) Gan TJ, et al. Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg.* 2014;118(1):85-113.
- 7) Feldheiser A, 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.
- 8) Jokinen J, et al. Management of postoperative nausea and vomiting: how to deal with refractory PONV. *Anesthesiol Clin.* 2012; 30(3):481-493.
- 9) Kovac AL. Management of Postoperative Nausea and Vomiting in Children. *Pediatr Drugs* 2007; 9 (1): 47-69.
- 10) Apfel CC, 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.
- 11) Scuderi PE, Conlay LA. Postoperative Nausea and Vomiting and Outcome. *Int Anesthesiol Clin.* 2003;41(4):165-174.
- 12) 槇田 浩史 他. 術後の悪心・嘔吐に対する GG-032 (Ondansetron) 注射液の臨床用量の検討－二重盲検法による臨床第 II 相試験－. *新薬と臨牀* 1997; 46: 1707-1720.
- 13) 槇田 浩史 他. 塩酸オンダンセトロン (Ondansetron Hydrochloride) 注射液の予防的単回投与による術後の悪心・嘔吐に対する臨床効果－塩酸メトクロプラミド注射液を対照とした臨床第 III 相二重盲検群間比較試験－. *新薬と臨牀* 1998; 47: 524-545.
- 14) 池田 正典, 他. GG-032 (塩酸オンダンセトロン) 注射液の術後の悪心・嘔吐に対する臨床効果－治療的投与における有効性・安全性および有用性の検討－. *新薬と臨牀* 1998; 47: 733-746.
- 15) 角田奈美, 他. 術後嘔気・嘔吐の最前線. *臨床麻酔* 2016; 40: 573-581.

- 16) 松田光正. 一般的な使用法：デスフルラン麻酔からの覚醒と回復 (2)術後悪心・嘔吐(PONV). 日臨麻会誌 2016; 36: 389-392.
- 17) 米国添付文書：ZOFRAN® Injection (GlaxoSmithKline)
- 18) 英国添付文書：ZOFRAN® Injection (Novartis Pharmaceuticals UK Ltd)
- 19) 独国添付文書：Ondansetron-hameln 2mg/ml Injektionslosung (Hameln plus)
- 20) 仏国添付文書：ZOPHREN 2 mg/ml, solution injectable en ampoule (Novartis Pharma SAS)
- 21) 加国添付文書：ZOFRAN® Injection (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc)
- 22) 豪州添付文書：Zofran® Injection (Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd)
- 23) Jokela RM, et al. Ondansetron has similar clinical efficacy against both nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2009; 64: 147-151.
- 24) Kovac AL, et al. Ondansetron prevents postoperative emesis in male outpatients. *J. Clin. Anesth.* 1996; 8: 644-651.
- 25) Khalil SN et al. Ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in women outpatients. *Anesth Analg.* 1994;79(5):845-851.
- 26) Claybon L. Single dose intravenous ondansetron for the 24-hour treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 1994; 49 Suppl: 24-29.
- 27) Pearman MH. Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 1994; 49 Suppl: 11-15.
- 28) Suen TK, et al. Ondansetron 4 mg for the prevention of nausea and vomiting after minor laparoscopic gynaecological surgery. *Anaesth Intensive Care.* 1994;22(2):142-146.
- 29) Morris RW, et al. International, multicentre, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of ondansetron vs. metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol.* 1998;15(1):69-79.
- 30) Diemunsch P, et al. Ondansetron compared with metoclopramide in the treatment of established postoperative nausea and vomiting. The French Ondansetron Study Group. *Br J Anaesth.* 1997 ; 79(3):322-326.
- 31) Buggedo G, et al. Ondansetron and Droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83: 813-814.
- 32) Gan TJ, et al. Double-blind comparison of ondansetron, droperidol and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72: 544-547.
- 33) Apfel CC, et al. A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 2004; 350(24): 2441-2451.
- 34) Russell D, et al. 5-HT₃ antagonists in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69(Suppl 1): 63S-68S.
- 35) Board T, et al. The role of 5-HT₃ receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting. *AORN J* 2006; 83: 209-220.

- 36) 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.
- 37) Figueredo ED, et al. Ondansetron in the prophylaxis of postoperative vomiting: a meta-analysis. *J Clin Anesth.* 1998; 10(3):211-221.
- 38) Figueredo E, et al. Prophylactic ondansetron for postoperative emesis. Meta-analysis of its effectiveness in patients with previous history of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999; 43(6): 637-644.
- 39) Hughes HK, Kahal LK. *The Harriet Lane Handbook.* 21st edi., Elsevier, 2018, p996-997.
- 40) Donnerer J. *Antiemetic Therapy.* Basel, Karger, 2003, p121-160.
- 41) Sweetman SC. *Martindale: the complete drug reference.* 37th edi., Pharmaceutical Press, 2011, 1910-1913.
- 42) 武田純三 監修. *Miller's Anesthesia (sixth edition);ミラー麻酔科学.* 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2007, p1780-1781, 2008-2010, 2098-2099.
- 43) 花岡一雄 監訳. *臨床麻酔実践ハンドブック 原書第 3 版.* 南江堂, 1999, p590-593.
- 44) 劔物修 編著. *臨床麻酔マニュアル 改訂第2版.* 株式会社新興医学出版社, 1998, p150.
- 45) 稲田英一 監訳. *MGH 麻酔の手引き 第 5 版.* 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2008, p626.
- 46) 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.
- 47) McCracken G, et al. Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(7):600-7.
- 48) Practice guideline for postanesthetic care. *Anesthesiology* 2013; 118: 291-307.
- 49) 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.
- 50) Watcha MF, et al. The dose-response relationship of ondansetron in preventing postoperative emesis in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1995; 82: 47-52.
- 51) Cruz NI, et al. Timing of ondansetron administration to prevent postoperative nausea and vomiting. *P R Health Sci J.* 2008; 27: 43-47.
- 52) Sun R, et al. The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. *Anesth Analg.* 1997; 84: 331-336.
- 53) Tang J, et al. The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg.* 1998; 86: 274-282.