

**医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
オンダンセトロン塩酸塩水和物
術後の悪心・嘔吐の予防及び治療**

1. 要望内容の概略について

| | | |
|----------|-------------------------------|--|
| 要望された医薬品 | 一般名：オンダンセトロン塩酸塩水和物 | |
| | 販売名：オンダンセトロン注 4 mg シリンジ「マルイシ」 | |
| | 会社名：丸石製薬株式会社 | |
| 要望者名 | 一般社団法人日本小児麻酔学会、小児治験ネットワーク | |
| 要望内容 | 効能・効果 | 術後の悪心・嘔吐の予防及び治療 |
| | 用法・用量 | 通常、成人にはオンダンセトロンとして 1 回 4 mg 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。 通常、小児にはオンダンセトロンとして 1 回 0.05～0.1 mg/kg（最大 4 mg）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。 |
| | 効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等） | なし |
| 備考 | | |

2. 要望内容における医療上の必要性について

| |
|--|
| <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>術後の悪心、嘔吐（以下、「PONV」）は、患者にとって非常に大きな苦痛を伴い、術後の回復を遅らせる要因にもなることから、重篤性は「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>オンダンセトロン塩酸塩水和物の静注製剤は、欧米等 6 カ国において PONV に係る効能・効果で承認されており、このうち加国以外の 5 カ国では小児に係る用法・用量についても承認されている。また、国内外の教科書・ガイドラインにおいて PONV に対する治療薬として記載されている。</p> |
|--|

以上より、有用性は小児及び成人ともに「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」と判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

| | |
|--|---|
| 1) 米国 ¹⁾ (販売名 : ZOFTRAN、会社名 : GlaxoSmithKline) | |
| 効能・効果 | (承認効能・効果から要望内容に関連する記載を抜粋) 術後の悪心、嘔吐の予防 |
| 用法・用量 | (承認用法・用量から要望内容に関連する記載を抜粋) 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 時間以内に悪心又は嘔吐が発現した場合に投与する。 成人及び 12 歳以上の小児 : 4 mg を静脈内投与又は筋肉内投与する。静脈内投与の場合、30 秒以上 (望ましくは 2~5 分) かけて投与する。 1 カ月~12 歳かつ 40 kg 超の小児 : 4 mg を 30 秒以上 (望ましくは 2~5 分) かけて静脈内投与する。 1 カ月~12 歳かつ 40 kg 以下の小児 : 0.1 mg/kg を 30 秒以上 (望ましくは 2~5 分) かけて静脈内投与する。 |
| 承認年月 (または米国における開発の有無) | 1991 年 1 月 |
| 備考 | |
| 2) 英国 ²⁾ (販売名 : Zofran、会社名 : Novartis Pharmaceuticals UK Ltd) | |
| 効能・効果 | (承認効能・効果から要望内容に関連する記載を抜粋) 成人における術後の悪心、嘔吐の予防及び治療 1 カ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 | (承認用法・用量から要望内容に関連する記載を抜粋) 〈成人〉 予防 : 麻酔導入時に 4 mg を筋肉内投与又は緩徐に静脈内投与する。 治療 : 4 mg を筋肉内投与又は緩徐に静脈内投与する。 〈小児 (1 カ月齢以上)〉 予防 : 麻酔導入時又は麻酔導入後に 0.1 mg/kg (最大 4 mg) を 30 秒 |

| | |
|---|---|
| | <p>以上かけて緩徐に静脈内投与する。 治療 : 0.1 mg/kg (最大 4 mg) を 30 秒以上かけて緩徐に静脈内投与する。</p> |
| 承認年月 (または英国における開発の有無) | 1990 年 3 月 |
| 備考 | |
| 3) 独国 ³⁾ (販売名 : Ondansetron、会社名 : Hameln plus) | |
| 効能・効果 | (承認効能・効果から要望内容に関連する記載を抜粋) 術後の悪心、嘔吐の予防及び治療 |
| 用法・用量 | (承認用法・用量から要望内容に関連する記載を抜粋) 〈成人〉 予防 : 麻酔導入時に 4 mg を緩徐に静脈内投与する。または 8 mg を麻酔の 1 時間前に投与後、8 時間の間隔をあけて 8 mg 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 : 0.1 mg/kg (最大 4 mg) で麻酔導入時に緩徐に静脈内投与する。 治療 : 0.1 mg/kg (最大 4 mg) で緩徐に静脈内投与する。 |
| 承認年月 (または独国における開発の有無) | 1990 年 10 月 |
| 備考 | |
| 4) 仏国 ⁴⁾ (販売名 : ZOPHREN、会社名 : Novartis Pharma SAS) | |
| 効能・効果 | (承認効能・効果から要望内容に関連する記載を抜粋) 成人における術後の悪心、嘔吐の治療 1 カ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 | (承認用法・用量から要望内容に関連する記載を抜粋) 〈成人〉 4 mg を 30 秒以上かけて静脈内投与する。 〈小児〉 予防 : 0.1 mg/kg (最大 4 mg) 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 : 0.1 mg/kg (最大 4 mg) を 30 秒以上かけて静脈内投与する。 |
| 承認年月 (または仏国における開発の有無) | 1990 年 (月は不明) |

| | |
|---|--|
| 無) | |
| 備考 | |
| 5) 加国 ⁵⁾ (販売名 : ZOFTRAN、会社名 : Novartis Pharmaceuticals Canada Inc) | |
| 効能・効果 | (承認効能・効果から要望内容に関連する記載を抜粋) 成人における術後の悪心、嘔吐の予防及び治療 |
| 用法・用量 | (承認用法・用量から要望内容に関連する記載を抜粋) 〈成人〉 予防：麻酔導入時に 4 mg を 30 秒以上 (望ましくは 2~5 分) かけて静脈内投与する。 治療：4 mg を 30 秒以上 (望ましくは 2~5 分) かけて静脈内投与する。 |
| 承認年月 (または加国における開発の有無) | 1991 年 12 月 |
| 備考 | |
| 6) 豪州 ⁶⁾ (販売名 : Zofran、会社名 : Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd) | |
| 効能・効果 | (承認効能・効果から要望内容に関連する記載を抜粋) 術後の悪心、嘔吐の予防及び治療 |
| 用法・用量 | (承認用法・用量から要望内容に関連する記載を抜粋) 〈成人〉 予防：麻酔導入時に 4 mg を筋肉内投与又は緩徐に静脈内投与する。 治療：ほとんどの患者において、4 mg の筋肉内投与又は緩徐に静脈内投与が推奨される。必要に応じ、8 mg 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 0.1 mg/kg (最大 4 mg) を 30 秒以上かけて静脈内投与する。 治療：0.1 mg/kg (最大 4 mg) を緩徐に静脈内投与する。 |
| 承認年月 (または豪州における開発の有無) | 1991 年 4 月 |
| 備考 | |

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

| |
|----------------------|
| 企業により実施された海外臨床試験はない。 |
|----------------------|

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

成人

(予防)

- 1) Jokela RM, et al. Ondansetron has similar clinical efficacy against both nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 2009; 64: 147-51.⁷⁾

全身麻酔による予定手術を受け、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つの因子の条件を満たす成人患者 5,161 例（プラセボ群 2,585 例、オンダンセトロン群 2,576 例）を対象に、有効性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ又はオンダンセトロン 4 mg を手術終了時付近に静脈内投与した。

有効性について、術後 24 時間までに、悪心はプラセボ群 38%及びオンダンセトロン群 28%、嘔吐はプラセボ群 17%及びオンダンセトロン群 11%に認められた。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 であった。

安全性に係る記載はない。

- 2) Kovac AL, et al. Ondansetron prevents postoperative emesis in male outpatients. *J Clin Anesth*. 1996; 8: 644-51.⁸⁾

全身麻酔による外来手術を受ける 12 歳以上の男性患者 468 例（プラセボ群 242 例、オンダンセトロン群 226 例）を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ又はオンダンセトロン 4 mg を全身麻酔導入前に 30 秒以上かけて静脈内投与した。

有効性について、全身麻酔からの覚醒後 24 時間までに悪心及び嘔吐が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群 49%及び 63%、オンダンセトロン群 59%及び 80%であり、いずれもオンダンセトロン群で高かった。

安全性について、有害事象のプロファイルに群間で明らかな差は認められなかった。最も頻度の高い有害事象は眠気/鎮静であった。最も頻度の高い副作用は頭痛であった。

- 3) Khalil SN, et al. Ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in women outpatients. *Anesth Analg*. 1994; 79: 845-51.⁹⁾

全身麻酔下で待機的手術を受ける女性外来患者 589 例（プラセボ群 152 例、オンダンセトロン 1 mg 群 145 例、4 mg 群 148 例、8 mg 群 144 例）を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、オンダンセトロン 1、4 又は 8 mg を 2～5 分かけて麻酔導入前に静脈内投与した。

有効性について、嘔吐なしの被験者の割合は、術後 2 時間までは 1 mg 群、4 mg 群及び 8 mg 群で、術後 24 時間までは 4 mg 群及び 8 mg 群で、それぞれプラセボ群と比較して高かった。

安全性について、有害事象の発現にオンダンセトロン各用量群とプラセボ群との間に違いは認められなかった。頻度の高い有害事象は、頭痛、めまい、震え、眠気/鎮静及び倦怠感であり、最も頻度の高い副作用は頭痛であった。

4) Pearman MH. Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1994; 49 Suppl: 11-5. ¹⁰⁾

日帰り手術を受ける患者を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 3 試験が実施された。試験の対象は以下のとおり。

試験 1 : 日帰りで腹腔鏡による婦人科手術を受ける 18~70 歳の女性患者 580 例

試験 2 : 日帰り手術を受ける 18~70 歳の女性患者 589 例

試験 3 : 日帰り手術を受ける 12 歳以上の男性患者 468 例

用法・用量は以下のとおり。

試験 1 及び 2 : プラセボ、オンダンセトロン 1、4 又は 8 mg を 2~5 分かけて麻酔導入前に静脈内投与

試験 2 : プラセボ又はオンダンセトロン 4 mg を 30 秒かけて麻酔導入前に静脈内投与

有効性について、術後 24 時間まで嘔吐なしの被験者の割合は、試験 1 ではすべての用量群 (1 mg 群 : 62%、4 mg 群 : 76%、8 mg 群 : 77%) でプラセボ (46%) と比較して高く、試験 2 では 4 mg 群 (63%) 及び 8 mg 群 (58%) でプラセボ群 (44%) と比較して高かった。試験 1 及び 2 の併合では、4 mg 群 (69%) 及び 8 mg 群 (68%) で 1 mg 群 (58%) と比較して高かった。試験 3 では、4 mg 群 (79%) でプラセボ群 (63%) と比較して高かった。

安全性について、バイタルサイン及び臨床検査値について群間で差はなかった。試験 1 及び 2 の併合では、頭痛、めまい及び筋肉痛の頻度が高かったが、これらの事象についていずれの用量群においてもプラセボ群との差はなかった。1 mg 群の眠気/鎮静の発現頻度がプラセボ群より高かったが、用量依存的に発現頻度が高くなることはなかった。試験 3 で認められた有害事象は、4 mg 群とプラセボ群で同様であった。

5) Suen TK, et al. Ondansetron 4 mg for the prevention of nausea and vomiting after minor laparoscopic gynaecological surgery. *Anaesth Intensive Care*. 1994; 22: 142-6. ¹¹⁾

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患者 204 例 (各群 102 例) を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ又はオンダンセトロン 4 mg を麻酔導入前に静脈内投与した。

有効性について、手術後 24 時間までの完全奏効 (悪心及び嘔吐のいずれも発現なし) の割合は、オンダンセトロン群 (52%) でプラセボ群 (27%) と比較して高かった。

安全性について、有害事象の発現は認められなかった。動脈圧、心拍数に変化は認められず、また、手術前と比較して手術後の臨床検査に明らかな変動は認められなかった。

- 6) 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: 69-79.¹²⁾

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女性患者 1,044 例（プラセボ群 117 例、オンダンセトロン群 465 例、メトクロプラミド群 462 例）を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、オンダンセトロン 4 mg 又はメトクロプラミド 10 mg を麻酔導入直前に 30 秒以上かけて緩徐に静脈内投与した。

有効性について、術後 24 時間まで嘔吐なしの被験者の割合は、オンダンセトロン群 (44%) でメトクロプラミド群 (37%) 及びプラセボ群 (25%) と比較して高かった。

安全性について、有害事象の発現頻度は 3 群間で差はなかった（オンダンセトロン群 25%、メトクロプラミド群 21%、プラセボ群 22%）。頻度の高い有害事象は、めまい、頭痛、搔痒及び低血圧であったが、3 群間でこれらの事象の発現頻度に差はなかった。重篤な有害事象は 23 件認められたが、3 群間で発現頻度に差はなかった。オンダンセトロン群の 1 例で重篤な副作用として喉頭痙攣が認められたが、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、本事象は唾液分泌過剰も原因と考えられた。オンダンセトロン群の 1 例で肺塞栓による死亡、メトクロプラミド群の 1 例で重度の気管支痙攣が認められたが、いずれも試験薬との因果関係はなしと判断された。

- 7) Bugeo G, et al. Ondansetron and Droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 1999; 83: 813-4.¹³⁾

全身麻酔により、開腹術又は腹腔鏡検査による胆管又は婦人科手術を受ける患者 242 例（プラセボ群 62 例、ドロペリドール群 60 例、オンダンセトロン群 57 例、併用群 63 例）を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、ドロペリドール 2.5 mg、オンダンセトロン 4 mg 又はドロペリドール 2.5 mg とオンダンセトロン 4 mg の併用を麻酔導入前に静脈内投与した。

有効性について、術後 24 時間までの悪心の発現割合は、プラセボ群、ドロペリドール群、オンダンセトロン群、併用群でそれぞれ 45%、37%、32% 及び 29% であり、嘔吐の発現割合はそれぞれ 23%、17%、9% 及び 5% であった。

安全性について、オンダンセトロンにドロペリドールを併用することにより眠気の発現頻度が増加した。

- 8) Gan TJ, et al. Double-blind comparison of ondansetron, droperidol and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 1994; 72: 544-7.¹⁴⁾

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、人工膝関節置換術又は大腿骨切除術を受ける患者 120 例（プラセボ群 40 例、オンダンセトロン群 42 例、ドロペリドール群 38 例）を対象に、有効性を比較するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、オンダンセトロン 4 mg 又はドロペリドール 1.25 mg を手術終了後に静脈内投与した。

有効性について、悪心・嘔吐なしの被験者の割合は、プラセボ群、オンダンセトロン群及びドロペリドール群でそれぞれ 33%、53%及び 62%であった。

安全性について、重大な有害事象はオンダンセトロン群及びドロペリドール群のいずれにおいても認められなかった。

9) Apfel CC, et al. A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2441-51. ¹⁵⁾

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 つの因子の条件を満たす：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）4,123 例を対象に、有効性を比較する無作為化評価者盲検比較試験が実施された。以下の 6 種類の予防的介入について、64 (2⁶) の組み合わせのいずれかに無作為に割り付けた。

- 1) オンダンセトロン 4 mg 静脈内投与 vs 投与なし
- 2) デキサメタゾン 4 mg 静脈内投与 vs 投与なし
- 3) ドロペリドール 1.25 mg 静脈内投与 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

有効性について、投与する制吐薬の数を増やすと PONV 発現頻度は低下し、制吐薬が 0、1、2 及び 3 種類の場合、発現頻度はそれぞれ 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 [95%信頼区間] が 26 [23, 30] %減少することを示している。

安全性に係る記載はない。

(治療)

10) Claybon L. Single dose intravenous ondansetron for the 24-hour treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 1994; 49 Suppl: 24-9. ¹⁶⁾

全身麻酔による術後に麻酔後回復室（以下、「PACU」）に入室し、入室後 2 時間以内に PONV を発現した患者 1,022 例（有効性解析対象は 886 例〈プラセボ群 225 例、オンダンセトロン 1 mg 群 231 例、4 mg 群 216 例、8 mg 群 214 例〉）を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。PONV 発現時に無作為化し、プラセボ、オンダンセトロン 1、4 又は 8 mg を PONV 発現後に静脈内投与した。

有効性について、試験薬投与後 24 時間まで嘔吐なしの被験者（完全奏効）の割合はプラセボ群 21%、1 mg 群 40%、4 mg 群 45%、8 mg 群 44%であり、いずれの用量においてもプラセボに対する有効性が認められた。

安全性について、有害事象の発現頻度、臨床検査値、バイタルサインに 4 群間で差は認められなかった。頻度の多い有害事象は頭痛及びめまいであった。副作用のうち、頭痛の発現頻度が 8 mg 群でプラセボ群より高かった。

11) 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: 322-6.¹⁷⁾

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、麻酔からの回復後 6 時間以内に PONV を発現した患者 746 例（オンダンセトロン群 380 例、メトクロプラミド群 366 例）を対象に、有効性及び安全性を比較する無作為化二重盲検比較試験が実施された。PONV 発現時に無作為化し、オンダンセトロン 4 mg 又はメトクロプラミド 10 mg を緩徐に静脈内投与した。

有効性について、投与後 15 分から 24 時間までの嘔吐に対する完全奏功（嘔吐なし、レスキュー薬投与なし、治験中止なし）の割合はオンダンセトロン群（59%）でメトクロプラミド群（41%）と比較して高かった。

安全性について、有害事象発現頻度は、両群で同程度であった（オンダンセトロン群 7%、メトクロプラミド群 8%）。副作用発現頻度は、オンダンセトロン群 1%、メトクロプラミド群 2%であった。最も頻度の高い有害事象は頭痛であり、このうち副作用とされたのは、オンダンセトロン群 1 例、メトクロプラミド群 3 例であった。重篤な有害事象は 6 例、治験中止に至った有害事象は 4 例に認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

12) Scuderi P, et al. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. Anesthesiology. 1993; 78: 15-20.¹⁸⁾

全身麻酔による外来手術を受け、PONV を発現した患者 500 例（プラセボ群 129 例、オンダンセトロン 1 mg 群 130 例、4 mg 群 119 例、8 mg 群 122 例）を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。PONV 発現時に無作為化し、プラセボ、オンダンセトロン 1、4 又は 8 mg を 2～5 分かけて静脈内投与した。

有効性について、投与後 2 時間までの完全奏効（嘔吐なし、レスキュー薬の投与なし）は 1 mg 群 57%、4 mg 群 61%、8 mg 群 57%であり、いずれもプラセボ群（30%）と比較して高かった。投与後 24 時間までの完全奏効は、1 mg 群 41%、4 mg 群 41%、8 mg 群 47%であり、いずれもプラセボ群（15%）と比較して高かった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、プラセボ群とオンダンセトロンの各用量群で差はなかった。頻度の高い有害事象は頭痛（プラセボ群 18%、1 mg 群 11%、4 mg 群 20%、

8 mg 群 21%) 及びめまい (同 15%、13%、10%、16%) であった。バイタルサイン及び臨床検査についてもプラセボ群とオンダンセトロン各用量群で差はなかった。

小児

(予防)

13) 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: 356-61. ¹⁹⁾

生後 1～24 カ月の全身麻酔による待機的手術を受ける小児患者 670 例 (各群 335 例) を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ又はオンダンセトロン 0.1 mg/kg を全身麻酔導入後かつ手術開始前に 30 秒かけて静脈内投与した。

有効性について、主要評価項目である麻酔終了後 24 時間までに嘔吐を発現した被験者の割合は、オンダンセトロン群 (11%) でプラセボ群 (28%) と比較して低かった。

安全性について、有害事象の発現頻度は両群とも 18% であった。最も頻度の高い有害事象は発熱であり、両群とも 4% に認められた。副作用はオンダンセトロン群 6 例 (1.8%)、プラセボ群 5 例 (1.5%) に認められた。2 例以上に認められた副作用は激越であった (オンダンセトロン群 3 例、プラセボ群 2 例)。オンダンセトロン群において、重篤な副作用は認められなかった。

14) Patel RI, et al. Single-dose ondansetron prevents postoperative vomiting in pediatric outpatients. *Anesth Analg.* 1997; 85: 538-45. ²⁰⁾

2～12 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) を受ける小児患者 429 例 (プラセボ群 216 例、オンダンセトロン群 213 例) を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ又はオンダンセトロン 0.1 mg/kg (最大 4 mg) を全身麻酔導入後かつ手術開始前に 30 秒以上かけて静脈内投与した。

有効性について、亜酸化窒素投与終了後 2 及び 24 時間までの完全奏効 (悪心・嘔吐なし、レスキュー薬なし、中止なし) の割合は、オンダンセトロン群 89% 及び 68% であり、いずれもプラセボ群 (71% 及び 40%) と比較して高かった。

安全性について、有害事象の発現頻度はプラセボ群 82%、オンダンセトロン群 76% であった。副作用の発現頻度はプラセボ群と比べてオンダンセトロン群で低かった。これらの有害事象のうち高頻度に認められたのは、眠気/鎮静 (オンダンセトロン群 2%、プラセボ群 4%)、不安/興奮 (同 2%、4%)、頭痛 (同 2%、3%) であった。

15) Morton NS, et al. Ondansetron reduces nausea and vomiting after paediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 1997; 7: 37-45. ²¹⁾

1～12歳の全身麻酔下で扁桃腺摘出術を施行する小児患者 427 例（プラセボ群 215 例、オンダンセトロン群 212 例）を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ又はオンダンセトロン 0.1 mg/kg（最大 4 mg）を麻酔導入前又は導入後に 30 秒以上かけて静脈内投与した。

有効性について、麻酔回復後 24 時間までの完全奏効（悪心・嘔吐なしの被験者の割合）は、オンダンセトロン群（60%）でプラセボ群（47%）と比較して高かった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、両群ともに 12%であった。最も一般的な副作用は頭痛であり（3%）、オンダンセトロンによるものと考えられた。プラセボ群と比較して有害事象の発現頻度に明らかな差は認められなかった。

16) Lawhorn CD, et al. Ondansetron Dose Response Curve in High-Risk Pediatric Patients. *J Clin Anesth.* 1997; 9: 637-42. ²²⁾

2～12歳の扁桃摘出術、扁桃切除術又は斜視手術を受ける小児患者 320 例を対象に、用量反応性及びメトクロプラミド併用の影響を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、オンダンセトロン 0.05、0.1 又は 0.15 mg/kg を挿管後に 30～60 秒かけて静脈内投与した。また、メトクロプラミド 0.15 mg/kg 経口投与を併用する群を設定した（合計 8 群）。

有効性について、退院前及び退院後 24 時間における嘔吐発現頻度は、オンダンセトロンのすべての用量群でプラセボに比較して低く、用量間での差は認められなかった。プラセボ及びオンダンセトロンの各用量において、メトクロプラミドの併用は嘔吐発現頻度に影響を及ぼさなかった。

安全性に係る記載はない。

17) 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. *Br J Anaesth.* 2007; 99: 699-703. ²³⁾

6カ月～12歳の扁桃摘出術を受ける小児患者 557 例（メトクロプラミド群 284 例、オンダンセトロン群 273 例）を対象に、有効性を検討する無作為化二重盲検比較試験が実施された。メトクロプラミド 0.5 mg/kg、オンダンセトロン 0.1 mg/kg（最大 8 mg）を麻酔導入時又は麻酔導入直後に静脈内投与した。両群ともにデキサメタゾン 0.1 mg/kg を併用した。

有効性について、退院前の嘔吐発現頻度はメトクロプラミド群 37.3%、オンダンセトロン群 25.3%であった。

安全性について、両群ともに有害事象は認められなかった。

18) 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: 551-8. ²⁴⁾

1～12歳の斜視手術を受ける小児患者 160 例（各群 40 例）を対象に、有効性を比較するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、オンダンセトロン 0.1 mg/kg、メトクロプラミド 0.25 mg/kg 又はドロペリドール 0.075 mg/kg を麻酔導入後に 30 秒かけて静脈内投与した。

有効性について、退院前の嘔吐発現頻度は、オンダンセトロン群及びドロペリドール群（いずれも 5%）でメトクロプラミド群（33%）及びプラセボ群（25%）と比較して低かった。

安全性について、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。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認められなかった。

19) 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: 956-60. ²⁵⁾

2～8歳の歯科手術を受ける小児 95 例（プラセボ群 34 例、ドロペリドール群 28 例、オンダンセトロン群 33 例）を対象に、有効性を比較するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、ドロペリドール 0.075 mg/kg 又はオンダンセトロン 0.1 mg/kg を挿管後に静脈内投与した。

有効性について、術後 24 時間までの嘔吐発現頻度は、オンダンセトロン群（9%）でプラセボ群（35%）及びドロペリドール群（32%）と比較して低かった。

安全性について、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、安全性に係る記載なし）。

20) Lawhorn CD, et al. Ondansetron decreases postoperative vomiting in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996; 36: 99-108. ²⁶⁾

2～12歳の扁桃摘出術/アデノイド切除術を受ける小児 165 例を対象に、有効性を比較するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、オンダンセトロン 0.15 mg/kg 又はドロペリドール 0.02 mg/kg を手術時の挿管後に 30～60 秒かけて静脈内投与した。

有効性について、術後 24 時間までの嘔吐発現頻度は、オンダンセトロン群及びドロペリドール群でプラセボ群と比較して低かった。

安全性について、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。

（予防及び治療）

21) Ummenhofer W, et al. Effects of ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in children. *Anesthesiology*. 1994; 81: 804-10. ²⁷⁾

2～10歳の全身吸入麻酔による90分未満の手術を受ける患者200例（各群100例）を対象に、有効性を検討する無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ又はオンダンセトロン 0.1 mg/kg を手術開始前に3分かけて静脈内投与した。また、プラセボ群では、PONV治療にオンダンセトロン 0.1 mg/kg 又はドロペリドール 0.02 mg/kg を静脈内投与した。

有効性について、オンダンセトロンの予防投与により、PACU入室後0-4時間におけるPONV発現頻度が低下した（オンダンセトロン群10% vs プラセボ群40%）。PONVの治療に対する効果は、オンダンセトロンとドロペリドールで差は認められなかった。

安全性について、予防投与後の血圧及び心拍数の変動に群間差は認められず、両群ともに錐体外路症状に関する有害事象は認められなかった。

（治療）

22) Khalil S, et al. Intravenous ondansetron in established postoperative emesis in children. S3A-381 Study Group. *Anesthesiology*. 1996; 85: 270-6. ²⁸⁾

2～12歳の全身麻酔により手術を受け、PONVを発現した小児患者375例（プラセボ群183例、オンダンセトロン群192例）を対象に、有効性及び安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。亜酸化窒素投与終了後2時間以内に悪心・嘔吐を2回発現した際に、プラセボ又はオンダンセトロン 0.1 mg/kg（最大4 mg）を30秒以上かけて静脈内投与した。

有効性について、投与後2時間及び24時間の完全奏効（悪心・嘔吐なし、レスキュー薬なしの被験者の割合）はオンダンセトロン群78%及び53%であり、いずれもプラセボ群34%及び17%と比べて高かった。

安全性について、有害事象の発現頻度は、プラセボ群47%、オンダンセトロン群36%であった。副作用の発現頻度は、プラセボ群4%、オンダンセトロン群3%であり、副作用とされた頭痛はプラセボ群2%、オンダンセトロン群3%に認められた。持続するPONVを原因とした入院が必要となった被験者は11例（プラセボ群8例、オンダンセトロン群3例）であった。投与後のバイタルサイン及び臨床検査の変動に群間で明らかな差は認められなかった。

（薬物動態）

23) 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. ²⁹⁾

耳鼻咽喉科領域の予定手術を行う3～12歳の小児21例を対象に、薬物動態が検討された。麻酔導入前にオンダンセトロン 2 mg（7歳以下：10例）又は4 mg（7歳超：11例）（いずれも約0.1 mg/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及び12時間に行った。

2mg 群及び 4mg 群で、クリアランスは 0.50 及び 0.39 L/h/kg、定常状態の分布容積は 1.70 及び 1.61 L/kg、終末相の半減期は 2.6 及び 3.1 時間であった。体表面積に基づく、クリアランスは 14.0 及び 13.7 L/h/m²、定常状態の分布容積は 47.7 及び 55.9 L/m²であった。

重篤な副作用は認められなかった。

<国内における報告>

成人

(予防)

24) 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: 1707-20.³⁰⁾

全身麻酔下で婦人科手術を施行する患者 491 例 (プラセボ群 164 例、オンダンセトロン 2mg 群 165 例、4mg 群 162 例) を対象に、有効性、安全性及び臨床用量を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。プラセボ、オンダンセトロン 2 又は 4mg を麻酔薬停止時に緩徐に静脈内投与した。

有効性について、試験薬投与後 24 時間まで「嘔吐なし」の被験者の割合は 2mg 群 81.4%、4mg 群 85.7%であり、いずれもプラセボ群 67.3%と比較して高かった。試験薬投与後 24 時間まで「悪心なし」の被験者の割合は 2mg 群 64.1%、4mg 群 70.7%であり、いずれもプラセボ群 50.7%と比較して高かった。

安全性について、副作用はプラセボ群 1.3%、2mg 群 3.1%、4mg 群 1.3%に認められた。オンダンセトロン群で 2 例以上に認められた副作用は、頭痛 (2mg 群 3 例)、めまい (2mg 群 1 例、4mg 群 1 例) であった。また、試験薬に起因すると考えられる臨床検査値異常はプラセボ群 0.6%、2mg 群 1.9%、4mg 群 0.7%に認められた。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。

25) 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: 524-45.³¹⁾

全身麻酔下における婦人科系手術施行患者 673 例 (オンダンセトロン群 337 例、メトクロプラミド群 336 例) を対象に、有効性及び安全性を検討する無作為化二重盲検比較試験が実施された。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緩徐に静脈内投与した。

有効性について、試験薬投与後 24 時間までの悪心の発現割合は、オンダンセトロン群 43.7%であり、メトクロプラミド群 53.4%と比較して低かった。試験薬投与後 24 時間までの嘔吐の発現割合は、オンダンセトロン群 21.4%であり、メトクロプラミド群 33.2%と比較して低かった。

安全性について、副作用はオンダンセトロン群 3.9%、メトクロプラミド群 1.5%に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用・臨床検査値異常は、頭痛 (オンダン

セトロン群 3 例、メトクロプラミド群 0 例、以下同順)、発赤 (0 例、3 例)、発熱 (6 例、0 例)、掻痒感 (1 例、2 例) であった。重篤な副作用はなかった。試験薬との因果関係を否定できない臨床検査値異常はオンダンセトロン群 3.0%、メトクロプラミド群 3.4%に認められた。

(治療)

26) 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: 733-46.³²⁾

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 88 例を対象に、有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が実施された。吸入麻酔停止後 24 時間以内に強度の嘔気持続又は嘔吐が発現した場合、オンダンセトロン 4 mg を緩徐に静脈内投与した。

有効性について、悪心・嘔吐に対する治療的投与時の有効率は 46.2%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 例における有効率は 46.7%であった。

安全性について、副作用の発現はなかった。オンダンセトロンとの因果関係を否定できない臨床検査値異常は 2 例に認められた。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Russell D, et al. 5-HT₃ antagonists in postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth. 1992; 69(Suppl 1): 63S-68S.³³⁾

5-HT₃ 受容体拮抗薬の 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、以下のような記載がある。

- 全身麻酔下で腹腔鏡手術を受ける、米国麻酔科学会による全身状態分類が 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、オンダンセトロン 1、4 又は 8 mg が 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 8 mg は、プラセボに比較して術後 24 時間の PONV に有効であった。副作用の発現頻度にプラセボ群とオンダンセトロン群で差は認められず、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を示さなかった。オンダンセトロンの至適用量は 4 mg と考えられ、PONV の既往のある患者に対しては 8 mg が有用である可能性もある。
- プラセボと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 4 mg を緩徐に投与することとされ、治療に対しても同一の用法・用量が推奨されている。

2) Board T, et al. The role of 5-HT₃ receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting. AORN J. 2006; 83: 209-20.³⁴⁾

PONV における 5-HT₃ 受容体拮抗薬の役割、及び PONV 管理に対する推奨を提言した総説。オンダンセトロンについて以下のような記載がある。

- 40 kg 以上では 4 mg、40 kg 未満では 0.1 mg/kg を静脈内投与する。
- 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) Kovac AL. Management of Postoperative Nausea and Vomiting in Children. Pediatr Drugs. 2007; 9: 47-69.³⁵⁾

小児における PONV の管理について述べられた総説。PONV に用いる制吐薬として、オンダンセトロンについて以下のような記載がある。

- 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第一選択の制吐薬であると結論付けている。オンダンセトロンは、1 カ月齢の小児への使用について FDA より承認を受けた唯一の 5-HT₃ 受容体拮抗薬である。
- オンダンセトロンは、特にデキサメタゾンとの併用で、小児の術後嘔吐 (以下、「POV」) 予防に対する良好な制吐効果を示す。いくつかの大規模なプラセボ対照用量設定試験において、オンダンセトロン 0.05~0.15 mg/kg 静脈内投与又は 0.1 mg/kg 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 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、0.05 mg/kg の静脈内投与である。手術因子や麻酔因子にかかわらず、0.1 mg/kg (最大 4 mg) 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。0.15 mg/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。

また、斜視手術、扁桃摘出術、火傷手術、頭蓋顔面手術及び脳神経外科手術において、オンダンセトロンが PONV 予防に有効である旨の記載がある。

さらに、小児における POV 予防ガイドラインとして、オンダンセトロンに関する以下の記載がある。

- 小児 POV 予防におけるオンダンセトロンの静脈内投与は、0.05~0.1 mg/kg (最大 4 mg) の用量範囲で非常に広く研究されている。オンダンセトロン 0.1 mg/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 カ月齢以上の小児に対する使用について FDA より承認されている。

- 4) Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth.* 1999; 83: 104-17. ³⁶⁾

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な記載がある。

- 5-HT₃ 受容体拮抗薬は、ドパミン、ムスカリン及びヒスタミン受容体拮抗薬で認め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、過敏反応であるがその発現は稀である。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。無症候性で短い心電図の PR 間隔及び QRS 複合波の延長が成人で報告されているが、小児においてオンダンセトロンの急速静注は心拍数、動脈圧及び酸素飽和度の変化と関連がない。オンダンセトロンは精神運動機能及び呼吸機能に影響を及ぼさない。
- 予防的なオンダンセトロン 0.05~0.15 mg/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 POV 発現率を低下させ、また、術後看護介入の回数及び期間、レスキュー制吐薬の必要量及び PACU 滞在期間を減少させる。
- 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。小児患者で発現した 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 0.1 mg/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。

- 5) Culy CR, et al. Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children. *Paediatr Drugs.* 2001; 3: 441-79. ³⁷⁾

小児におけるオンダンセトロンの使用に関する総説。特に忍容性及び臨床的位置付けについて以下のような記載がある。

(忍容性)

- 一般に、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と同様である。
- PONV 予防のためにオンダンセトロン 0.1 mg/kg (最大 4 mg) が静脈内投与された小

児 1,486 例のデータ（プラセボ対照試験 4 試験の併合データ）では、プラセボとオンダンセトロン（ondansetron）の副作用発現頻度は同程度であった。これらの試験において発現頻度の高かった副作用は、創傷の問題（手術部位からの排膿や出血に関連する問題等）（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。

（臨床的位置付け）

- 小児の PONV 予防におけるオンダンセトロン（ondansetron）の忍容性は良好であり、また、プラセボ、ドロペリドール（droperidol）及びメトクロプラミド（metoclopramide）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に対して、オンダンセトロンを第一選択として選択すべきである。

- 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; 88: 1370-9.³⁸⁾

PONV 予防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及び安全性を、メタ・アナリシスを用いて検討した。MEDLINE（1966 年 1 月～1998 年 5 月）から検索した全身麻酔施行患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験 54 報を対象とした。オンダンセトロン及びドロペリドールは、嘔吐の予防に対してメトクロプラミドより有効であった。オンダンセトロンは、小児の嘔吐の予防に対してドロペリドールよりも有効であった。有害事象発現頻度に 3 剤で差は認められなかった。オンダンセトロンではドロペリドールと比較して頭痛、ドロペリドールではオンダンセトロンと比較して中枢神経系有害事象の発現リスクが高かった。

- 7) Figueredo ED, et al. Ondansetron in the prophylaxis of postoperative vomiting: a meta-analysis. *J Clin Anesth.* 1998; 10: 211-21.³⁹⁾

PONV 予防におけるオンダンセトロン（ondansetron）の有効性及び安全性を、メタ・アナリシスを用いて検討した。MEDLINE（1990 年 1 月～1997 年 7 月）から検索した全身麻酔施行患者を対象としたプラセボ対照試験 48 報を対象とした。オンダンセトロン（ondansetron）の用量として 4 又は 8 mg がよく使用されていたが、用量間で有効性に明らかな差は認められなかった。本メタ・アナリシスの結果は、PONV の標準治療としてオンダンセトロン 4 mg が推奨されることを支持するものであった。頭痛の発現頻度に用量依存性は認められなかった。

- 8) 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: 637-44.⁴⁰⁾

PONV 既往歴の有無別のオンダンセトロン（ondansetron）の有効性（PONV 予防効果）を、メタ・アナリシスを用いて比較した。MEDLINE 及び EMBASE（1990 年 1 月～1998 年 7 月）から検索し

た成人患者を対象としたプラセボ対照無作為化比較試験 21 報を対象とした。オンダンセトロン 4 及び 8 mg の POV 発現なしのオッズ比はそれぞれ 2.53 及び 2.98 であり、PONV 既往歴ありの患者ではそれぞれ 2.40 及び 4.21、PONV 既往歴なしの患者ではそれぞれ 2.71 及び 2.61 であった。以上より、PONV 既往歴の有無によらずオンダンセトロンは有効であった。

- 9) Bolton CM, et al. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2006; 97: 593-604. ⁴¹⁾

小児 POV 予防における制吐薬の有効性及び安全性を、メタ・アナリシスを用いて検討した。Cochrane Controlled Trials Register (CTCR)、MEDLINE 及び EMBASE (1996 年～2003 年 9 月) から検索した扁桃摘出術 (アデノイド切除の有無は問わない) を施行した 18 歳未満の患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 22 報を対象とした。デキサメタゾン、オンダンセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン及びドラセトロンは、扁桃摘出術施行後 24 時間までの POV 発現のオッズ比は 1 を下回り、いずれも POV の予防に有効であった。評価した文献におけるオンダンセトロンの投与量は 0.1～0.3 mg/kg であり、単回又は分割投与されていた。

- 10) 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: 490-8. ⁴²⁾

小児 PONV 予防におけるデキサメタゾン及びオンダンセトロンの有効性及び安全性を、メタ・アナリシスを用いて検討した。PubMed、EMBASE、SCOPUS、Cochrane database (最終検索時期: 2013 年 11 月) から検索した 18 歳未満の斜視手術患者における PONV におけるデキサメタゾン又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比較試験 13 報を対象とした。7 報でオンダンセトロンとプラセボの PONV 発現頻度が検討されていた。これらの文献において、オンダンセトロン群の PONV 発現頻度はプラセボと比較して低かった (37.2% vs 65.6%、RR 0.58)。低用量 (0.1 mg/kg) と高用量 (0.15 及び 0.2 mg/kg) で PONV 発現頻度に差は認められなかった。有害事象が報告されている 3 報において、オンダンセトロン群の有害事象は頭痛、めまい、腹痛であった。

(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 21st Ed. Elsevier. ⁴³⁾

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)

40 kg 未満 : 0.1 mg/kg を 1 回

40 kg 以上 : 4 mg を 1 回

成人 : 4 mg を 1 回

2) Manual of Pediatric Anesthesia 7th Ed. Springer. ⁴⁴⁾

オンダンセトロンは PONV に最も有効な制吐薬であり、用量は 50~100 µg/kg (最大 4 mg) であることが記載されている。

3) Antiemetic Therapy. Karger. ⁴⁵⁾

オンダンセトロンの静脈内投与について、以下の記載がある。

- 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, et al.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 4 及び 8 mg 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、4 mg 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 8 mg 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 4 mg 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, et al.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 4 mg 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, et al.及び Tang, et al.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 4 mg 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。しかし、5-HT₃ 受容体拮抗薬の最小有効治療用量は、PONV 予防用量よりも低いと思われる。オンダンセトロンの PONV 治療用量のメタ・アナリシスにより、低用量である 1 mg 静脈内投与が有効であったとされている。
- 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 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 4 mg 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。

4) Martindale: the complete drug reference 37th Ed. Pharmaceutical Press. ⁴⁶⁾

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 4 mg を単回筋肉内投与又は 4~8 mg を緩徐に単回静脈内投与する。PONV の治療には、4~8 mg を単回筋肉内投与又は緩徐に単回静脈内投与する。

1 カ月齢以上の小児の PONV の予防及び治療には、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最大 4mg) を緩徐に静脈内投与する。

5) Miller's Anesthesia 9th Ed. Elsevier.⁴⁷⁾

第 69 章 : 眼科手術の麻酔

小児眼科の麻酔

斜視

POV リスクの高い (リスク因子が 2 つ以上) の小児に斜視手術を行う際は、5-HT₃ 受容体拮抗薬とステロイドの併用を予防的に投与する。デキサメタゾン 0.1~0.2 mg/kg を手術開始時に、オンダンセトロンは 0.1mg/kg を術後に投与することが推奨されている。

第 72 章 : 外来 (日帰り) 手術の麻酔

術後悪心・嘔吐

リスクアセスメントと戦略

IMPACT 試験において、オンダンセトロン 4 mg、ドロペリドール 1.25 mg 及びデキサメタゾン 4 mg が PONV のリスクを 25% のオーダーで減少させるのに等しく有効であり、これら 2 薬剤を併用することはほぼ相加的であることが示されている (マルチモーダル制吐薬処方)。

制吐薬

5-HT₃ 受容体拮抗薬

5-HT₃ 受容体拮抗薬は、1980 年代に導入されて以来、当時使用されていた薬剤と比較して比較的良好な副作用プロファイルを持っているため、PONV の管理に大きな役割を果たしてきた。手術終了直前に投与すると予防的に効果的である。これらの薬剤は嘔吐のレスキュー療法に有効な薬剤であり、オンダンセトロンは悪心 (number needed to treat [NNT] = 7) よりも嘔吐 (NNT = 4) に優先的に効果があるように思われる。比較的忍容性は高いが、副作用のプロファイルには頭痛 (number needed to harm [NNH] = 36) 及び肝酵素上昇 (NNH = 31) のリスクの増加が含まれている。すべての 5-HT₃ 受容体拮抗薬もまた、QT 間隔延長と関連している。ドラセトロン、グラニセトロン、パロノセトロン等の 5-HT₃ 受容体拮抗薬は、予防に使用した場合、ハイリスク患者の PONV 率を同等に低下させるという同様の特徴を示すようであるが、これらの薬剤の半減期が長い (それぞれ 8、10、40 時間) ことから、退院後の PONV の症状に対する作用がより良好である可能性がある。特にパロノセトロンは、5-HT₃ 受容体の内在化につながるユニークな結合特性と長い半減期の性質から、退院後の PONV の症状の管理に役立つ可能性がある。

持続的な悪心・嘔吐の管理

予防処置を受けていない患者に対して、5-HT₃ 受容体拮抗薬は PONV の好ましい治療法で

あり、予防処置よりも治療に対する効果が最も証明されている薬物のクラスである。

第 80 章：麻酔回復室

術後悪心・嘔吐

予防と治療

一般的に使用される制吐薬（成人用）

セロトニン受容体拮抗薬

オンダンセトロン（4 mg を手術終了 30 分前に静脈内投与）

<国内における教科書等>

6) 臨床麻酔実践ハンドブック 原書第 3 版. 南江堂. ⁴⁸⁾

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、4 mg 静注は 8 mg 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。

7) 臨床麻酔マニュアル 改訂第 2 版. 新興医学出版社. ⁴⁹⁾

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：4 mg、iv

8) MGH 麻酔の手引 第 7 版. メディカル・サイエンス・インターナショナル. ⁵⁰⁾

X. 術後悪心・嘔吐

A. リスクが低いと考えられる患者では、PONV の予防は勧められない。リスクが高い患者には、適切な場合には区域麻酔の使用を提案するべきである。高リスク患者が全身麻酔を受ける場合は、術前か術中に PONV の予防策をとるべきである。単剤又は別のクラスの 2～3 種類の併用による制吐薬治療とともに、PONV のベースラインの危険因子を減らすような方策をとることが推奨される。すなわち、術前の抗不安薬投与、麻酔導入および維持中のプロポフォールの使用、全静脈麻酔、十分量の水分投与、周術期のオピオイド投与を最小限にすること、などである。予防が行われていない患者で PONV が起こったら、セロトニン拮抗薬で治療を開始し、必要があれば他のクラスの薬物を追加する。予防が行われていた患者では、すでに投与された薬物とは別のクラスの薬物で治療する。PONV を治療

するうえで、術後 6 時間以内に同じクラスの薬物を投与することが効果的だとは示されていない。よく用いられる制吐薬のクラスと薬物は以下のとおりである。

B. セロトニン拮抗薬（オンダンセトロン 4 mg ボーラス静注、グラニセトロン 0.35～3 mg ボーラス静注、dolasetron 12.5 mg ボーラス静注）は手術終了時に投与される予防的制吐薬としても、PONV が発生した際の治療薬としても、よく研究されている。しかし、セロトニン拮抗薬がすでに予防的に投与されているならば、予防投与の 6 時間以内に治療として再投与することの利点は示されていない。

9) エビデンスに基づく実践麻酔科学. エルゼビア・ジャパン.⁵¹⁾

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。

PONV の危険の高い患者 2,000 例以上を含む大規模な他施設無作為化対照研究で、Fortney らは、オンダンセトロン 4 mg とドロペリドール 0.625 mg、1.25 mg の比較検討を行った。術後 24 時間では、3 群とも効果が完全で差はなかった（PONV 発生例や治療例はなかった）。しかしながら、悪心のなかった患者はドロペリドール 1.25 mg 群がオンダンセトロン 4 mg 群、ドロペリドール 0.625 mg 群よりも多かった（それぞれ、43%、29%、29%）。鎮静効果は 3 群で差はなかったが、頭痛の発生率はオンダンセトロン群で多かった。

10) 臨床麻酔科学全書（上巻）. 真興交易(株)医書出版部.⁵²⁾

2 麻酔前投薬

2. 前投薬としての薬剤

6) 制吐薬

制吐薬には抗ドパミン作用のドロペリドール、抗ドパミン作用と消化管運動促進作用をもつメトクロプラミド、セロトニン 3 型受容体拮抗薬が有効である。ヒドロキシジンも制吐作用を有する。術後の嘔気・嘔吐（PONV）予防にはメトクロプラミド、ドロペリドール、セロトニン 3 型（5-HT₃）受容体拮抗薬が用いられている。PONV の予防効果はオンダンセトロンとドロペリドールがメトクロプラミドよりも有効であるとの報告がある。

a. 5-HT₃ 受容体拮抗薬

5-HT₃ 受容体拮抗薬の作用点は、腸管の 5-HT₃ 受容体レベルでのセロトニン情報の遮断にある。つまり迷走神経求心性線維を化学的に切離し、嘔吐中枢での 5-HT 上昇と活動を抑制したものと考えられている。吸収率は経口投与で 60%、静脈内投与で 100%であるが、制吐作用は経口投与のほうが有効である。術後の嘔吐予防や治療に有効であるが、本邦では適応が承認されていない。

11) 麻酔科学 第11版. 金芳堂.⁵³⁾

2 麻酔前投薬

7) 悪心・嘔吐の予防

術後の悪心・嘔吐は PONV (postoperative nausea and vomiting) と呼ばれ、疼痛と同様、患者にとっては辛い合併症である。また特に外来患者の日帰り手術では、帰宅が遅れる原因となる。患者の特性や手術の種類も影響する。ドロペリドール (ドロレプタン[®])、オンダンセトロン (ゾフラン[®])、メトクロプラミド (プリンペラン[®])、ヒドロキシジン (アタラックス[®])、フェノチアジン系トランキライザなどが使用される。

12) 周術期管理チームテキスト 第3版. 公益社団法人日本麻酔科学会.⁵⁴⁾

第29章 術後悪心・嘔吐 (PONV)

E 予防法

予防の薬物としては 5-HT₃ 拮抗薬、H₁ 拮抗薬、トランキライザー、メトクロプラミド、スコポラミン、デキサメタゾンなどがある。このなかでも 5-HT₃ 拮抗薬のオンダンセトロンが gold standard とされるが、本邦では抗悪性腫瘍薬投与に伴う消化器症状に対する適応のみで、PONV に対しては現時点では保険適応外である。主な制吐薬の使用するタイミングと用量は、オンダンセトロンは手術終了時に 4 mg 静注、デキサメタゾンは麻酔導入前に 4~5 mg 静注、ドロペリドールは手術終了時に 0.625~1.25 mg 静注となる。

F 治療法

予防を行っていない患者で PONV が起きた場合、欧米ではオンダンセトロンが使用されるが、日本では保険適用外であるため、ドロペリドール 1.25 mg を使用する。

13) 小児の麻酔. メディカル・サイエンス・インターナショナル.⁵⁵⁾

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-HT₃ (セロトニン) 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 50~100 µg/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

オンダンセトロン予防投与を受けなかった患者に対して、100 µg/kg の頓用が有用であったとの報告がある。成人では、1 mg の投与で、より高用量と同等の効果を示し、予防的に 1 mg の投与を勧める報告もある。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 100 µg/kg よりも少ない量を示唆している。

14) 日本版 小児麻酔マニュアル—改訂7版—. 南山堂.⁵⁶⁾

●術後管理と疼痛管理

嘔気・嘔吐

PONV が予想される症例（眼の手術または扁桃摘出術など）では、PONV 発生率は麻酔法の選択（例えばプロポフォール使用）、N₂O の使用を避ける（催嘔吐性手術で）、十分量の輸液をする（20～30 mL/kg）、または予防的多剤併用制吐対策（デキサメタゾンとオンダンセトロンなどのセロトニン受容体拮抗薬との組み合わせ）によって減らすことができるとされる。オンダンセトロン（0.05～0.1 mg/kg）とデキサメタゾン（0.0625～0.15 mg/kg）との組み合わせが、現在のところ最も効果的な PONV 予防策である。

予想外の嘔気・嘔吐患児では、制吐薬での対応が必要である（表 7-2）。

オンダンセトロンは PONV の制吐薬としても最も効率的であり、扁桃摘出術や斜視手術などでの有効性が報告されている。デキサメタゾンもメトクロプラミドも、またドロペリドールも、オンダンセトロンに比べると PONV に関しては救世主ではない。ジメンヒドリナートとメトクロプラミドは、両方ともほとんど鎮静を引き起こさないことが利点であるが、ジメンヒドリナート（ドラマミン®）の静注薬はない。PONV に対応できる十分な用量のドロペリドールを投与すると、鎮静が強く、回復や退室が遅延することがあり勧められない。また QT 延長と突然死の関連が指摘されている。オンダンセトロンは、おそらく PONV には最も効果的な薬剤であるが、残念ながら日本の医療保険では適用が認められていない。PONV は、今や疼痛を越えて患児の術後の最大の苦痛因子だとされる中で、不幸なことである。これを踏まえ、現在（2019 年）PONV に対しての保険適用を日本小児麻酔学会が要請中であり、近い将来認められると期待している。

（表 7-2）制吐薬小児量

オンダンセトロン 50～100 µg/kg（最大 4 mg）

●麻酔関連薬剤通常使用量

術後嘔気・嘔吐（PONV）の予防

世界的に、PONV 防止の主軸はオンダンセトロンであり、ほぼ全例に処方されている状況である。日本もオンダンセトロンは認可されているが、抗がん剤治療に伴う適応のみであり、PONV 予防への保険適用はない。予防的な処置を原則認めない日本の保険の仕組みもあるが、術後痛に比して、PONV が患者にもたらす深刻さに日本の麻酔科医が注意を払ってこなかったこともある。現在、日本小児麻酔学会が適応変更を働きかけている。

第一線の制吐薬

デキサメタゾン : 0.0625～0.15 mg/kg（最大 8 mg）

オンダンセトロン : 0.05～0.15 mg/kg（現在、保険適用なし）

メトクロプラミド : 0.15 mg/kg

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 米国ガイドライン (Fourth Consensus Guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting, 2020.)⁵⁷⁾

成人の PONV 予防に用いるオンダンセトロン[®]の投与量及び投与タイミングは手術終了時に 4 mg を静脈内投与又は 8 mg を経口投与であると記載されている。

また、オンダンセトロンに関して、以下の記載がある。

オンダンセトロンは最も一般的に使用され、研究された 5-HT₃ 受容体拮抗薬であり、PONV 管理における「ゴールドスタンダード」といえる。嘔吐及び悪心に対して単剤又は併用投与した際の予防又は治療効果は、4 mg の静脈内投与と 8 mg の OD 錠が同程度 (生物学的利用率 50%) である。NNT は嘔吐予防が 6、悪心予防が 7 である。NNH は頭痛が 36、肝酵素上昇が 31、便秘が 23 である。オンダンセトロンはデキサメタゾン 4~8 mg 及びハロペリドールと有効性が同程度である。オンダンセトロンはラモセトロン 0.3 mg 静脈内投与、グラニセトロン 1~3 mg、パロノセトロン 0.075 mg、アプレピタント 80 mg 経口投与、ホスアプレピタント 150 mg 静脈内投与よりも有効性が低い。オンダンセトロンはメトクロプラミド 10 mg 静脈内投与及びデクスメトミジンより有効性が高い。

小児の POV 又は PONV 予防に用いるオンダンセトロン[®]の投与量は 50~100 µg/kg (最大 4 mg) と記載されている。

PONV 予防を受けなかった、又は予防を受けたが PONV を発現した患者に対する治療に関して、以下の記載がある。

PONV 予防を受けたが PONV を発現した場合、患者は PONV 予防とは異なる薬理クラスの制吐剤治療を受ける必要がある。同じクラスの制吐剤を 6 時間以内に繰り返し投与しても、プラセボと比較した場合、追加の治療効果を与えるものではない。6 時間以上経過した場合、他に代替手段がなければ、2 回目の 5-HT₃ 受容体拮抗薬又はブチロフェノンの投与を検討してもよい。PONV 予防を受けなかった患者では、オンダンセトロンやラモセトロン等の 5-HT₃ 受容体拮抗薬が PONV 治療における第一選択の薬物療法である。推奨される救済治療制吐剤レジメンには、オンダンセトロン 4 mg の経口投与又は静脈内投与、ラモセトロン 0.3 mg の静脈内投与、グラニセトロン 0.1 mg、トロピセトロン 0.5 mg、及びプロメタジン 6.25 mg の静脈内投与が含まれる。

2) 加国ガイドライン (Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting, 2008.)⁵⁸⁾

オンダンセトロンについて、以下の記載がある。

- オンダンセトロン 4 mg 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 NNH は、頭痛で 36、肝酵素増加で 31、便秘で 23 である。

- PONV 予防に用いるオンダンセトロン⁵⁹⁾の投与量及び投与タイミングは手術終了時に 4~8 mg を静脈内投与である
- 患者が予防投与を受けていない場合、5-HT₃受容体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: 1 mg のオンダンセトロン)。

3) 英国ガイドライン (Guidelines on the prevention of post-operative vomiting in children, 2016.)
59)

小児の POV 予防について、オンダンセトロンに関する以下の記載がある。

- 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 0.15 mg/kg である。POV のリスクが高い小児には、オンダンセトロン 0.15 mg/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。
- 小児の POV 予防において、オンダンセトロンの経口投与は静脈内投与と同様に有効である。

経口投与は静脈内投与ができない状況における代替経路として考慮すること。

- 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。

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。

- 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。

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 POV 治療について、オンダンセトロンに関する以下の記載がある。

- 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。

オンダンセトロン 0.15 mg/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。既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、別のクラスの制吐薬の投与が推奨され、デキサメタゾン (0.15 mg/kg) やドロペリドール (25 µg/kg) 等を緩徐に静注する。

<日本におけるガイドライン等>

4) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版⁶⁰⁾

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

- (1) 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）
- (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）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。

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 4 mg、小児で 0.05～0.1 mg/kg の経口投与を行う。*

②発症後治療目的◆成人で 4 mg、小児で 0.1 mg/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。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

(2) 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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦での成人を対象とした臨床試験成績が報告されている。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外で実施された成人及び小児を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、プラセボに対するオンダンセトロンの PONV 予防及び治療効果が示されており、欧米等 6 カ国で成人における PONV、加国を除く 5 カ国で小児における PONV に係る効能・効果で承認されている。

国内では成人を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施されており、

プラセボに対するオンダンセトロン[®]の PONV 予防効果が示されている。また、成人を対象とした非盲検非対照試験においてオンダンセトロン[®]の PONV 治療効果が報告されている。

国内外の教科書、診療ガイドラインにおいて、成人及び小児の PONV の予防及び治療における標準治療薬としてオンダンセトロン[®]が記載されている。

以上より、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、成人及び小児における PONV の予防及び治療に関するオンダンセトロン[®]の有効性は期待できると考える。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験において、オンダンセトロン[®]投与時に認められた有害事象は、眠気/鎮静、頭痛、めまい、震え、倦怠感、筋肉痛、掻痒、低血圧、喉頭痙攣、肺塞栓、発熱、激越、不安/興奮等であった。喉頭痙攣は重篤であったが、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。肺塞栓は死亡に至ったが、オンダンセトロン[®]との因果関係は否定された。国内臨床試験において、オンダンセトロン[®]投与時に認められた副作用は、頭痛、めまい、発熱、掻痒感等であった。いずれのプラセボ対照試験においてもオンダンセトロン[®]群とプラセボ群の有害事象プロファイルに大きな違いはなかった（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表文献としての報告状況」の項参照）。

検討会議は以下のように考える。

上記の PONV に対するオンダンセトロン[®]の安全性に関する内容について、既承認の効能・効果において添付文書で既に注意喚起されている内容と比較して、新たに問題となるような有害事象は認められていないことを確認した。日本人小児 PONV 患者を対象とした臨床試験成績はないものの、既承認の効能・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）」では小児に対する用法・用量が承認されており、日本人小児への投与経験はあること、既承認の効能・効果と比較して、PONV に対する安全性に懸念は認められていないことを踏まえると、日本人小児 PONV 患者においてもオンダンセトロン[®]の安全性は許容可能と考える。

PONV に対してオンダンセトロン[®]を使用する場合には、既承認の効能・効果に対して行われている注意喚起に準じて使用することが妥当と考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の教科書及び診療ガイドライン、公表文献等から、オンダンセトロン[®]の PONV に対する有効性が認められており、欧米等 6 カ国で成人における PONV、加国を除く 5 カ国

で小児における PONV に係る効能・効果で承認されている（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

安全性について、国内外の公表文献等で認められた有害事象は、既承認の効能・効果において添付文書で既に注意喚起されている内容と比較して、新たに問題となるようなものではなく、オンダンセトロン（商品名：オンダン）の現行の添付文書に準じて使用される限り、安全性は許容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、成人及び小児の PONV に対するオンダンセトロン（商品名：オンダン）の有用性は、医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）

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）

術後の消化器症状（悪心、嘔吐）

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外の診療ガイドラインの記載内容等を踏まえて、オンダンセトロン（商品名：オンダン）の PONV に対する有用性は医学薬学上公知であることから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、既承認の効能・効果の記載も踏まえ、「術後の消化器症状（悪心、嘔吐）」と設定することが妥当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（下線部追記）

（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））

成人

通常、成人にはオンダンセトロン（商品名：オンダン）として1回4 mg、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 2.5 mg/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。

〈術後の消化器症状（悪心、嘔吐）〉

成人

通常、成人にはオンダンセトロンとして1回 4 mg 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。

小児

通常、小児にはオンダンセトロンとして1回 0.05～0.1 mg/kg（最大 4 mg）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。

【設定の妥当性について】

成人

オンダンセトロンの用量について、欧米等6カ国のうち独国及び豪州ではPONV 予防に対して1回 8 mg の投与を許容しているものの、通常用量はいずれの国においても予防及び治療に対して1回 4 mg とされている。国内外の診療ガイドラインにおいて、1回 4 mg の静脈内投与が推奨されている。

予防投与のタイミングは、米国は麻酔導入前、英国、独国、加国及び豪州は麻酔導入時とされている一方、仏国では投与タイミングの規定はない。海外の診療ガイドラインでは手術終了時とされている。

小児

オンダンセトロンの用量について、米国、英国、独国、仏国及び豪州ではPONV 予防及び治療に対して1回 0.1 mg/kg（最大 4 mg）とされている。2020年に改訂された米国診療ガイドラインにおいて、小児の用量は1回 0.05～0.1 mg/kg（最大 4 mg）とされており、日本の診療ガイドライン及び標準的教科書においても、同様の用量が推奨用量として記載されている。

予防投与のタイミングは、米国では麻酔導入前、英国では麻酔導入時又は麻酔導入後、独国では麻酔導入時、仏国及び豪州では麻酔導入前、導入中、導入後のいずれでもよいとされている。英国診療ガイドラインでは「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」とされている。

以上を踏まえ、検討会議は、成人及び小児の用法・用量を上述のように設定することが適切と考えた。

投与タイミングについては、各国の承認内容、診療ガイドラインの記載内容は様々であること、患者背景や手術の状況（麻酔薬の種類、手術時間、術式等）により適切な投与タイミングは異なると考えられることから、投与時期を規定する必要はないと考えた。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) Jokela RM, et al. Ondansetron has similar clinical efficacy against both nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 2009; 64: 147-51.
- 8) Kovac AL, et al. Ondansetron prevents postoperative emesis in male outpatients. *J Clin Anesth*. 1996; 8: 644-51.
- 9) Khalil SN, et al. Ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in women outpatients. *Anesth Analg*. 1994; 79: 845-51.
- 10) Pearman MH. Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea

- and vomiting. *Anaesthesia*. 1994; 49 Suppl: 11-5.
- 11) Suen TK, et al. Ondansetron 4 mg for the prevention of nausea and vomiting after minor laparoscopic gynaecological surgery. *Anaesth Intensive Care*. 1994; 22: 142-6.
 - 12) 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: 69-79.
 - 13) Buggedo G, et al. Ondansetron and Droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1999; 83: 813-4.
 - 14) Gan TJ, et al. Double-blind comparison of ondansetron, droperidol and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 1994; 72: 544-7.
 - 15) Apfel CC, et al. A Factorial Trial of Six Interventions for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2441-51.
 - 16) Claybon L. Single dose intravenous ondansetron for the 24-hour treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*. 1994; 49 Suppl: 24-9.
 - 17) 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: 322-6.
 - 18) Scuderi P, et al. Treatment of postoperative nausea and vomiting after outpatient surgery with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Anesthesiology*. 1993; 78: 15-20.
 - 19) 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: 356-61.
 - 20) Patel RI, et al. Single-dose ondansetron prevents postoperative vomiting in pediatric outpatients. *Anesth Analg*. 1997; 85: 538-45.
 - 21) Morton NS, et al. Ondansetron reduces nausea and vomiting after paediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 1997; 7: 37-45.
 - 22) Lawhorn CD, et al. Ondansetron Dose Response Curve in High-Risk Pediatric Patients. *J Clin Anesth*. 1997; 9: 637-42.
 - 23) 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. *Br J Anaesth*. 2007; 99: 699-703.
 - 24) 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: 551-8.
 - 25) 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: 956-60.

- 26) Lawhorn CD, et al. Ondansetron decreases postoperative vomiting in pediatric patients undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996; 36: 99-108.
- 27) Ummenhofer W, et al. Effects of ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in children. *Anesthesiology.* 1994; 81: 804-10.
- 28) Khalil S, et al. Intravenous ondansetron in established postoperative emesis in children. S3A-381 Study Group. *Anesthesiology.* 1996; 85: 270-6.
- 29) 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.
- 30) 榎田 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: 1707-20.
- 31) 榎田 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: 524-45.
- 32) 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: 733-46.
- 33) Russell D, et al. 5-HT₃ antagonists in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 1992; 69(Suppl 1): 63S-68S.
- 34) Board T, et al. The role of 5-HT₃ receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting. *AORN J.* 2006; 83: 209-20.
- 35) Kovac AL. Management of Postoperative Nausea and Vomiting in Children. *Pediatr Drugs.* 2007; 9: 47-69.
- 36) Rose JB, Watcha MF. Postoperative nausea and vomiting in paediatric patients. *Br J Anaesth.* 1999; 83: 104-17.
- 37) Culy CR, et al. Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children. *Paediatr Drugs.* 2001; 3: 441-79.
- 38) 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; 88: 1370-9.
- 39) Figueredo ED, et al. Ondansetron in the prophylaxis of postoperative vomiting: a meta-analysis. *J Clin Anesth.* 1998; 10: 211-21.
- 40) 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: 637-44.
- 41) Bolton CM, et al. Prophylaxis of postoperative vomiting in children undergoing tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2006; 97: 593-604.
- 42) 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: 490-8.
- 43) *Harriet Lane Handbook* 21st Ed. Elsevier.
 - 44) *Manual of Pediatric Anesthesia* 7th Ed. Springer.
 - 45) *Antiemetic Therapy*. Karger.
 - 46) *Martindale: the complete drug reference* 37th Ed. Pharmaceutical Press.
 - 47) *Miller's Anesthesia* 9th Ed. Elsevier.
 - 48) 臨床麻酔実践ハンドブック 原書第3版. 南江堂.
 - 49) 臨床麻酔マニュアル 改訂第2版. 新興医学出版社.
 - 50) MGH 麻酔の手引 第7版. メディカル・サイエンス・インターナショナル.
 - 51) エビデンスに基づく実践麻酔科学. エルゼビア・ジャパン.
 - 52) 臨床麻酔科学全書（上巻）. 真興交易(株)医書出版部.
 - 53) 麻酔科学 第11版. 金芳堂.
 - 54) 周術期管理チームテキスト 第3版. 公益社団法人日本麻酔科学会.
 - 55) 小児の麻酔. メディカル・サイエンス・インターナショナル.
 - 56) 日本版 小児麻酔マニュアルー改訂7版ー. 南山堂.
 - 57) Fourth Consensus Guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting, 2020.
 - 58) Guideline for the management of postoperative nausea and vomiting, 2008.
 - 59) Guidelines on the prevention of post-operative vomiting in children, 2016.
 - 60) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版