

審査報告書

平成 16 年 8 月 10 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

[販売名] 無水エタノール注「シミズ」¹⁾、無水エタノール注「メルク」²⁾、無水エタノール注「フソー」³⁾
[一般名] 無水エタノール
[申請者名] 清水製薬株式会社¹⁾、メルク・ホエイ株式会社²⁾、扶桑薬品工業株式会社³⁾
[申請年月日] 平成 14 年 12 月 25 日^{2),3)}、平成 15 年 1 月 7 日¹⁾
[剤型・含量] 1 管中無水エタノールを 5mL 含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品
医療用医薬品 (6) 新用量医薬品

[化学構造] $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$

分子式: $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

分子量: 46.07

化学名:

(日本名) エタノール

(英 名) Ethanol

特記事項 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能・効果及び用法・用量の追加申請。

審査担当部 新薬審査第一部

審 査 結 果

平成 16 年 8 月 10 日作成

- [販 売 名] 無水エタノール注「シミズ」¹⁾、無水エタノール注「メルク」²⁾、無水エタノール注「フソー」³⁾
- [一 般 名] 無水エタノール
- [申 請 者] 清水製薬株式会社 ¹⁾、メルク・ホエイ株式会社 ²⁾、扶桑薬品工業株式会社 ³⁾
- [申請年月日] 平成 14 年 12 月 25 日 ^{2),3)}、平成 15 年 1 月 7 日 ¹⁾

審 査 結 果

公知の妥当性

肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法は、国内外の複数の教科書で肝細胞癌に対する治療法として示され、また、国内外の文献からも多数の使用経験等が認められており、一定の評価が得られている。従って、本薬による肝細胞癌に対する療法は医学・薬学上公知であると判断した。

有用性

肝細胞癌に対して経皮的エタノール注入療法は、提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法

[用法・用量]

腫瘍病変毎に対して、総注入量は腫瘍体積により決定する。患者当たり 1 日注入量は最大 10mL 以内を原則とする。総注入量が 1 日最大注入量を超える場合、数日に分けて治療を行うが、通常、週 2 回の注入手技を限度とする。

審査報告(1)

平成16年6月7日

1. 品目の概要

- [販売名] 無水エタノール注「シミズ」¹⁾、無水エタノール注「メルク」²⁾、
無水エタノール注「フソー」³⁾
- [一般名] 無水エタノール
- [申請者] 清水製薬株式会社¹⁾、メルク・ホエイ株式会社²⁾、扶桑薬品工業株式会社³⁾
- [申請年月日] 平成14年12月25日
- [剤型・含量] 注射剤 1アンプル中に 日局 無水エタノール 5mL を含有する。
- [申請時の効能・効果] 肝細胞癌
- [申請時の用法・用量] 通常、週2回、1回2～5mLを腫瘍内に注入する。総注入量としては $\frac{4}{3}\pi(r+0.5)^3\text{mL}$ (r:腫瘍の最大径の半分 cm)とする。なお、患者の症状等により適宜増減する。
- [特記事項] 平成11年2月1日付 研第4号・医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能追加申請。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター、若しくは医薬品医療機器総合機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。なお、平成16年4月1日、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、本審査報告においては、審査センターにて行った照会・判断等も機構が行ったものと統一して記載した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エタノール注入療法 (Percutaneous Ethanol Injection Therapy (以下、PEIT)) は、エタノールの脱水固定作用 (蛋白変性作用) を応用した肝細胞癌の治療法であり、現在では医科診療報酬点数表 第9部処置の項に「J017 エタノールの局所注入」として記載されている。PEITは、1983年に千葉大学第一内科の杉浦らにより最初に報告され、「第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998～1999)」(以下、追跡調査報告)によれば、肝細胞癌に対する治療において25.7%(4130例/16055例)の施行率を占めることが報告されている。このように、エタノール注入療法は、現在に至るまで多数の使用経験があるにもかかわらず、本治療法に使用されるエタノールは医薬品

として既承認品がなく、医療現場において無水エタノールを調製しているのが実情であり、調製の煩雑さ等、種々の問題点が指摘されている。

このような状況を踏まえ、無水エタノールの肝細胞癌治療への適用が「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号）に該当するとして、厚生労働省に社団法人日本病院薬剤師会（平成 12 年 11 月 15 日付）及び日本肝癌研究会（平成 13 年 4 月 3 日付）から、肝細胞癌に対するエタノール注入療法の効能・効果追加に関する検討要望書が提出された。当該要望を踏まえ、申請者は「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号）の通知に基づき、「肝細胞癌」の効能で本薬を申請するに至った。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本製剤は、日局無水エタノールをガラス製アンプルに充てんしたものである。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ヨードホルム反応、酢酸エステル化反応）、比重、純度試験（溶状、酸又はアルカリ、塩化物、重金属、フーゼル油及び類似不純物、アルデヒド又はその他の還元性物質、揮発性混在物、蒸留残留物）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、実容量試験、エンドトキシン試験、無菌試験、含量（比重による）が設定されている。

ハ. 安定性に関する資料

製剤については、長期保存試験（ $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ 、12 ヶ月、5mL ガラスアンプル）、加速試験（ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH} \pm 5\%\text{RH}$ 、6 ヶ月、5mL ガラスアンプル）が実施され、いずれの保存状態でも顕著な変化は認められなかった。

機構は、長期保存試験 12 ヶ月及び加速試験 6 ヶ月の成績をもって、有効期間を 3 年と判断した根拠について、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。日局無水エタノールは気密容器に入れ室温で保管するとき、3 年間は安定であることが保証されている。本製剤はこの日局無水エタノールをガラスアンプルに充てんしたものであり、加速試験において、いずれの試験項目も試験開始時から変化を認めておらず、安定性は非常に高いものと考えられる。したがって、本製剤は室温で 3 年間安定であると考ええる。

機構は、本製剤は日局無水エタノールをガラスアンプルに充てんしたものであり、36 ヶ月までの長期保存試験が継続中であることから、室温で保存するとき暫定的に有効期間を 3 年とすることは妥当であると判断した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

1. 提出された資料の概要

毒性に関する試験は実施していないため、申請者は文献により検討を行っている。マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ヒトにおけるエタノール単回投与毒性に関する情報については、IPCS の INCHEM を引用している。また、以下に記載する単回及び反復投与毒性試験については、それぞれ、「薬理と治療 24 : 115-127, 1996」及び「薬理と治療 24 : 129-153, 1996」に報告された内容に基づき考察している。

単回投与毒性試験は、ラット及びイヌに FO-439（無痛化剤として塩酸リドカインを 0.2% 含む 92(v/v)% エタノール溶液）を静脈内投与した。

ラットにおける投与量は、0.80、0.92、1.06、1.22、1.40mL/kg を設定した。死亡例は各投与群 5 例中、0.92mL/kg 投与群の雄 3 例、1.06mL/kg 投与群の雄 4 例、雌 3 例、1.22mL/kg 投与群の雄 4 例、雌 3 例及び 1.40mL/kg 投与群の雄全例、雌 4 例に認められ、いずれも投与後 5 分以内に死亡したため、LD50 値は、雄で 0.96mL/kg（95%信頼限界 0.82～1.08mL/kg）、雌で 1.15mL/kg（95%信頼限界 1.01～1.36mL/kg）と推察された。

イヌにおける投与量は、0.13、0.26、0.52mL/kg を設定した。いずれの投与群にも観察期間中、死亡例は認められなかったことから、LD50 値は、>0.52mL/kg と推察された。一般状態では、0.26mL/kg 以上の投与群で投与直後より深徐性呼吸等が認められた。

反復投与毒性試験はイヌに FO-439 を静脈内投与した。

4 週間反復投与試験の投与量は 0.01、0.05、0.1、0.2、0.4mL/kg/日を設定した。また、0.2 及び 0.4mL/kg/日投与群の雌雄各 2 匹を 4 週間回復試験に用いた。投与期間及び回復期間を通じて死亡例は認められなかった。剖検にて、0.05mL/kg/日以上以上の投与群で雌雄全例の肺に黄灰白色点が認められ、肺の病理組織学的検査にて、0.05mL/kg/日以上以上の投与群で血管壁の肥厚・変性等が認められたこと等から、無毒性量は 0.01mL/kg/日と考えられた。なお、すべての投与群で投与部位の障害が認められたが、これらの障害はエタノールの脱水固定作用（蛋白変性作用）に基づく変化と考え、無毒性量は投与部位の障害を除いて判断した。

2. 機構における審査の概要

機構は、アルコール代謝酵素の欠損等でアルコール代謝能の低い患者に対する対策等の必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、エタノールの代謝に関係する酵素は、アルコール脱水素酵素、ミクロゾーム・エタノール酸化酵素系等があり、体内に投与されたエタノールは、これら酵素を介した種々の酸化反応により代謝されるため、その一部の酵素が欠損している代謝能の低い患者においても、エタノールが体内に蓄積される可能性は低いと考えられ、また、本製剤は医師の監視下において投与される製剤であり、過度のエタノール投与による呼吸の抑制、血管拡張作用による血圧の低下、体温の低下等の変化を常に観察しながら投与することで安全に使用できる製品であると考えられること等を踏まえ、当該患者への使用については、添付文書にその旨記載し注意喚起すると回答した。

また、機構は、臨床における 1 回あたりの最高投与量（5mL）は、体重を 50kg と仮定すると 0.1mL/kg となり、イヌの 4 週間静脈内反復投与毒性試験において肺で血管壁の変性、血栓等の変化が認められた投与量（0.05mL/kg/日）を上回っていることから、当該所見が臨床使用時に発現する可能性について考察すること及びヒトにおける副作用で呼吸苦、胸水等が認められていることから、その関連性についての見解を求めた。

申請者は、エタノールは細胞原形質を脱水することにより細胞を障害することが知られており、高濃度のエタノールが血液中に分布したため、肺血管壁の変性及び血栓等の変化が惹起されたものと考えられるが、本薬は静脈内投与ではなく、肝臓局所に投与する製剤であり、投与部位及び投与経路が異なることから、イヌの 4 週間反復静脈内投与で観察された肺病変が臨床使用時に発現する可能性はないと考えられた。また、胸水等については、引用文献中、そのほとんどが横隔膜直下に存在する肝細胞癌の治療であることが記載されており、治療部

位からの炎症波及による影響あるいはエタノールの局所外流出による可能性が考えられることから、添付文書に当該内容を記載し、注意喚起すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 提出された資料の概要

本申請にあたり、新たに実施された試験はないが、99.5%エタノールの肝細胞癌に対する有効性を裏付ける参考資料として、以下の公表論文が提出された。

① 関西医大誌 41, 254-266, 1989

99.5%エタノールの正常ラット肝内局所投与後の経時的組織学的変化が検討されている。ラットの正常肝に 99.5%エタノールを投与し経時的に観察したところ、エタノール投与直後はエタノール投与部と正常部との境界は不明瞭であったが、投与 1 日後には、エタノール投与部に炎症性細胞浸潤及び肝細胞の変性壊死部が、投与 1~2 週間後には凝固壊死部と正常部の境界に肉芽組織及び線維組織の形成が見られた。投与 2~4 週間後に凝固壊死部の器質化が見られ、投与 6 ヶ月後には凝固壊死部は線維組織に置換され瘢痕化した。

② Med Bull, Fukuoka Univ 19, 183-191, 1992

99.5%エタノールの正常ラット肝内局所投与後の経時的組織学的変化及び壊死面積の時間的推移、並びにエタノール濃度と肝組織壊死面積との関係が検討されている。99.5%エタノール投与直後の組織では、エタノール投与による変性の程度は投与点から離れるに従って弱くなった。投与 4 日後には、投与部位を中心として変性壊死部は楕円形に広がり、肝被膜直下にまで完全な壊死が認められた。投与 4 日後の最大壊死面積は、 $106.3 \pm 20.1 \text{ mm}^2$ であったが、1 週間後には $40.2 \pm 4.1 \text{ mm}^2$ 、4 週間後には $13.0 \pm 7.0 \text{ mm}^2$ となり時間の経過とともに縮小した。また、エタノール濃度 (99.5、90.0、80.0、70.0 及び 60.0%) と肝組織壊死面積との関係を検討したところ、 $99.5\% > 90.0\% > 80.0$ の順に壊死面積は有意に大きく ($p < 0.01$)、80.0、70.0 及び 60.0% の間に有意差は認められなかった。

③ 肝胆膵 22, 827-833: 1991

DAB 肝癌誘発ラットを用い、99.5%エタノールの肝腫瘍内投与後 2、4、7 日目における組織学的変化が検討されている。99.5%エタノール投与 2 日目には腫瘍細胞の凝固壊死、うっ血及び好中球浸潤が見られ、4 日目以降は幼若な線維化が観察された。また、エタノールの浸透部は完全壊死を示したが、非浸透部は全く無傷であった。

④ 薬理と治療 24, 155-166, 1991

ラットを用い、FO-439 及び 99.5%エタノール 0.2mL を肝内投与し、投与直後、3 日後、7 日後及び 14 日後の肝内の壊死面積を検討した。対照群として生理食塩液を同様に肝内投与した。FO-439 投与群では、投与直後より壊死巣が認められ、投与 3 日後に壊死面積は明らかに増大したが、投与 7 日後には 3 日後と同程度又はわずかに縮小し、14 日後には 3 日後の約 1/3 に縮小した。99.5%エタノール投与群も FO-439 群と同様の推移を示した。一方、生理食塩液を投与した対照群ではいずれの時点においても肝組織の壊死巣は認められなかった。

⑤ 癌と化学療法 18, 1908-1911: 1991

家兎由来 VX₂ 腫瘍細胞を肝臓内に移植した家兎を用い、99.5%エタノールの肝腫瘍内投与

直後、3～5 日後及び 7 日目以降の組織学的変化、並びに、99.5%エタノールの投与量と本薬投与後の壊死面積との関係が検討されている。99.5%エタノールを肝腫瘍内に投与後 3～5 日には境界が明瞭な限局性の壊死巣となり肉芽組織の形成が見られた。また、7 日目以降は線維化の出現等創傷治癒過程の所見が認められた。一方、99.5%エタノールを 0.1～1.0mL まで 0.1mL 毎及び 2.0mL を肝腫瘍内に投与したところ、2.0mL の投与群では家兎が全例死亡したため浸透面積の測定は不可能であったが、99.5%エタノール投与量と最大浸透面積との関係は 0.2～1.0mL の範囲で有意な相関を認めた。

2. 機構における審査の概要

機構は、提出された公表論文の具体的な検索方法、検索結果及び申請資料としての採択基準について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

無水エタノールの非臨床試験での薬理作用について、国内及び国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文を把握、確認する目的で、「経皮的エタノール注入療法、肝臓癌または肝細胞癌、エタノール」及び「PEIT、Hepatic Cell Carcinoma (HCC)または Hepatoma、Ethanol」をキーワードに下記データベースから検索した。また、無水エタノールは 1983 年に杉浦によって初めて報告されたことから、1983 年以降の文献について調査し、これらのタイトル、要旨を査読して該当文献 64 件（重複あり）を得た。これらの中より、文献採択基準として、エタノールまたは無水エタノールについて、及び動物による非臨床試験が検討されているものについて選択し、肝細胞癌以外の肺、神経節、腎癌及び膀胱癌に対する作用、他の化合物との混合投与及び加温条件で検討されたものについては除外し、抽出された 5 件（1989 年～1996 年）を本資料概要の引用文献とした。

【検索したデータベース】

データベース名	データベース作成機関	調査対象期間
医学中央雑誌	医学中央雑誌刊行会	1986 年～2002 年
MEDLINE	U.S. National Library of Medicine	1991 年～2001 年

機構は、99.5%エタノールが組織を壊死させる機序について、申請者に説明を求めた。

申請者は、エタノールにより腫瘍細胞の細胞質は即座に脱水し、凝固壊死及び繊維化反応が起こる。また、血行へ侵入したエタノールにより、内皮細胞壊死及び血小板凝集に伴う細血管の塞栓が起こり、腫瘍組織は虚血状態となり壊死に至ると回答した。

機構は、99.5%エタノールの反復投与により、壊死範囲を広範囲とするためには、線維化の出現する期間より投与の間隔を短くし、頻回に投与する必要があると結論されているが、この結論をもとに申請された臨床での用法の妥当性について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

家兎由来 VX₂ 腫瘍細胞を肝臓内に移植した家兎に 99.5%エタノールを腫瘍内に投与すると、エタノールの浸透部は限局性の壊死巣となり、投与後 3～5 日に線維組織の増生が出現し、7 日目以降になると線維化は著明となった。一方、99.5%エタノールによる組織の壊死が、線維成分によって構成される腫瘍内隔壁により制限されること（肝臓 28, 1361-1368,

1987) より、99.5%エタノールの投与を反復する上で腫瘍内隔壁はエタノールの組織内浸透を阻害する因子となり得ると考えた。そこで、線維化が出現する期間より短い 3 日前後の間隔で本薬を投与するのが適切と考え、臨床での用法を「通常、週 2 回」とした。

機構は、提出された公表論文にセレクションバイアスがないことを確認した。また、本薬の作用機序及び本薬投与から繊維化までの期間を考慮すると、本薬を反復投与する際の用法として「通常、週 2 回」と設定する根拠については特に問題ないものとする。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

本申請においては、薬物動態に係る試験は実施されておらず、非臨床薬物動態に関する 2 報の公表論文（薬理と治療 24, 167-180, 1996、分析化学 34, 314-318, 1985）が参考資料として提出された。

動物における検討

1. 吸収

ラットに FO-439 0.2mL/kg を静脈内投与後の血液中エタノール濃度は、投与 2 分後で 255 μ g/mL、投与 60 分後で 53 μ g/mL であり、投与 90 分後には検出限界以下となった。また、肝内投与では、投与 2 分後に 195 μ g/mL、投与 5 分後で最高値 207 μ g/mL となり、以後、時間の経過とともに減少し、投与 120 分後には検出限界以下となった。消失半減期 ($T_{1/2}$) は静脈内投与で 23.5min、肝内投与では 42.7min であった。イヌに FO-439 0.2mL/kg を単回静脈内投与後の血液中エタノール濃度は、投与 2 分後で 623 μ g/mL を示し、以後、時間の経過とともに低下して投与 240 分後には検出限界以下となった。また、肝内投与では、投与 2 分後で 170 μ g/mL、投与 5 分後で最高値 174 μ g/mL となり、以後、時間の経過とともに低下して 240 分後には検出限界以下となった。 $T_{1/2}$ は静脈内投与で 30.7min、肝内投与で 39.3min であった。以上の結果より、FO-439 を肝内投与してもエタノールの大部分は肝組織内に長く留まらず、速やかに血液中に移行すると考えられた。

ラットに ^{14}C -FO-439 0.2mL/kg を単回静脈内投与後の血液中放射能濃度は、投与 5 分後では 164.7 μ g/mL になり、2 時間後まで急速に減少するが、以後、緩やかに低下し 48 時間後では 6.93 μ g/mL となった。血漿中放射能濃度も血液中放射能濃度とほぼ同様の推移を示し、投与 5 分後では 222.4 μ g/mL、48 時間後では 5.88 μ g/mL であった。血液及び血漿中放射能濃度はともに二相性の消失を示し、投与 5 分後から 2 時間後までの $T_{1/2}$ はそれぞれ 25.1min 及び 23.4min とほぼ同様の値を示したが、投与 4 時間後から 48 時間後では 28.4 時間及び 18.0 時間であり、4 時間以後は血漿中より血液中での消失が遅かった。

ラットに FO-439 0.2mL/kg を 1 日 1 回投与、7 日間反復静脈内投与した際、1、4 及び 7 回投与後の血液中エタノール濃度は、投与 2 分後でそれぞれ 260、252 及び 288 μ g/mL であり、以後、時間の経過とともに低下した。このときの血液中エタノール濃度は、いずれの投与回数においても同様に推移し、その $T_{1/2}$ はそれぞれ 36.9、23.0 及び 28.0min であった。イヌに FO-439 0.2mL/kg を 1 日 1 回投与、7 日間反復静脈内投与した際、1、4 及び 7 回投与後の血液中エタノール濃度は、投与 2 分後でそれぞれ 229、201 及び 236 μ g/mL であり、以後、時間の経過とともに低下した。このときの血液中エタノール濃度は、いずれ

の投与回数においても同様に推移し、その $T_{1/2}$ はそれぞれ 62.2、71.0 及び 86.8min であった。

2. 分布

ラットに ^{14}C -FO-439 0.2mL/kg を単回静脈内投与し、血漿蛋白結合率の時間推移について検討した結果、血漿蛋白結合率 ($1 - (\text{ろ液中放射能濃度}/\text{血漿中放射能濃度}) \times 100$ で算出された値、ろ液とは遠心型蛋白結合試験管による限外濾過処理後のろ液。) は、投与 30 分後では 3.3% であったが、以後、時間の経過とともに増加し、投与 8 時間後で 94.7%、投与 48 時間後では 97.2% であった。

FO-439 0.2mL/kg をラット (静脈内及び肝内) 及びイヌ (静脈内) に単回投与後の血漿蛋白結合率を検討した結果、ラットの血漿中エタノール濃度から血漿蛋白結合率 ($1 - (\text{ろ液中エタノール濃度}/\text{血漿中エタノール濃度}) \times 100$ で算出された値、ろ液とは遠心型蛋白結合試験管に血漿を取り遠心分離した後のろ液。) を求めたが、エタノールの血漿蛋白結合は認められなかった。また、イヌにおいてもラットと同様にエタノールの血漿蛋白結合は認められなかった。

ラットに ^{14}C -FO-439 0.2mL/kg を単回静脈内投与し、組織内放射能濃度及び組織内分布率の時間的推移について検討した結果、投与直後では組織内放射能濃度は血漿が最も高く、投与 30 分後では、脾、肝、大腸壁、顎下腺、腎及び小腸壁に分布し、血漿中濃度の 1.87～1.53 倍の濃度を示した。投与 8 時間後においては、組織内濃度は褐色脂肪、小腸壁、肝、甲状腺及び大腸壁に分布し、組織内分布率は肝が最も高く 2.29%、次いで小腸壁が 1.62% であった。なお、投与 48 時間後においても副腎、褐色脂肪、甲状腺及び皮膚において放射能が検出され、組織内分布率は全組織が 1% 以下であったが、肝が最も高く 0.69%、次いで小腸壁が 0.34% と高かった。

3. 代謝

エタノールの代謝は多くの報告から次のように推定されている。すなわち生体内に取り込まれたエタノールは酸化されてアセトアルデヒドとなり、さらに酢酸へ酸化される。生成した酢酸はアセチル CoA を経て生体成分中に同化され、最終的には二酸化炭素まで代謝されると推定されている。

ラット及びイヌに FO-439 0.2mL/kg を単回静脈内及び単回肝内投与し、エタノールの主要代謝産物であるアセトアルデヒドの血液中濃度を測定した。

FO-439 投与前のラット血液中には $0.3 \sim 0.4 \mu\text{g/mL}$ のアセトアルデヒドが認められた。FO-439 静脈内投与後の血液中アセトアルデヒド濃度は、投与 2 分後に $0.54 \mu\text{g/mL}$ となり投与前値に比べわずかに上昇したが、以後、時間の経過とともに減少した。

また、肝内投与でも血液中アセトアルデヒド濃度は、投与 10 分後で最高値 $0.56 \mu\text{g/mL}$ を示して投与前値よりわずかに上昇し、静脈内投与時と同様に、以後、時間の経過とともに減少した。

FO-439 投与前のイヌ血液中には $0.1 \mu\text{g/mL}$ のアセトアルデヒドが認められた。FO-439 静脈内投与後の血液中アセトアルデヒド濃度は、投与 2 分後で $0.27 \mu\text{g/mL}$ となり投与前値よりわずかに増加したが、以後、時間の経過とともに減少した。また、肝内投与でも血液中アセトアルデヒド濃度は、投与 20 分後で最高値 $0.16 \mu\text{g/mL}$ を示し、投与前値よりわずかに上昇し、静脈内投与時と同様に、以後、時間の経過とともに減少した。

4. 排泄

ラットに ^{14}C -FO-439 を静脈内投与した後の呼気中への放射能の排泄率は、投与 30 分後までに 5.2%、48 時間後までに 84.7%であった。また、尿及び糞中へは、投与 48 時間後までに、ともに 2.4%の放射能が排泄され、投与後は呼気中排泄が主であった。投与 48 時間後での体内残留放射能は、投与量の 7.8%であり、この時点での尿、糞、呼気中排泄率及び体内残留を合計すると 97.2%が回収された。

^{14}C -FO-439 投与後の尿及び糞中への放射能の排泄は、投与 48 時間後で投与量の 2%以下であり、その大部分は不揮発性成分に由来していた。

ラットに FO-439 0.2mL/kg を単回静脈内及び単回肝内投与後の胆汁中へのエタノールの排泄率は投与 240 分後までで、それぞれ 0.37%及び 0.26%であった。

5. 参考：第十四改正日本薬局方「エタノール」

第十四改正日本薬局方「無水エタノール」の解説には、[動態・代謝]の記載が無いため、参考として第十四改正日本薬局方「エタノール」の[動態・代謝]を示す。

「経口的に摂取されたエタノールは速やかに吸収される。吸収は胃において約 1/4、残りの大部分は小腸で行われる。摂取後 10 分以内に肝、腎、肺、筋肉などで酸化され始め、1 時間に 10~15mL の速さで分解されるが、その速さは体質と習慣に基づく個人差があり、エタノールの濃度や筋肉運動には関係がない。最終的に CO_2 となる。呼気中に未変化体とアセトアルデヒドが、尿中に少量の未変化体とそのグルクロナイドが検出される。大量を摂取すると唾液、涙液、汗、乳汁などの外分泌液や、精液、羊水、眼房水、脊髄液にも移行する。」

2. 機構における審査の概要

機構は、ラットにおける ^{14}C -FO-439 単回静脈投与後の血漿蛋白結合率の時間推移の検討では、経時的に算出された血漿蛋白結合率が増加していることについて、どのような結合形態であるのか説明を求めた。

申請者は以下の回答をした。

当該引用文献によれば、ラット及びイヌに FO-439 を静脈内又は肝内投与後、エタノールの血漿蛋白結合は認められなかったが、ラットに ^{14}C -FO-439 を静脈内投与後の血漿蛋白結合率は時間と共に増加し、8 時間以後では 90%以上の結合率を示していることから、エタノールではなく、エタノールの代謝産物が血漿蛋白に組み込まれ、結合率が増加したものと考えられる。

機構は、引用文献で用いられた FO-439 の濃度 (92 (v/v) %) は本薬 (99.5%) と濃度及び配合が異なるものであるが、濃度差及び配合剤の特性を加味しても、エタノールの薬物動態プロファイルの参考資料とすることについて問題はないものとする。

エタノールの代謝については体質と習慣に基づく個人差があることから、アルコール代謝能の低い患者に対する安全性面での懸念があるが、添付文書（案）中に、「エタノールに対し過敏症の既往歴のある患者」は禁忌とされており、臨床現場において、患者のアルコールに対する過敏性の有無について、使用前に既往等を把握した上で、適正に本薬を使用することが必要と考える。