

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ホメピゾール点滴静注1.5g「タケダ」
[一 般 名] ホメピゾール
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 9 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

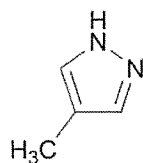
平成 26 年 8 月 20 日

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] ホメピゾール点滴静注 1.5g 「タケダ」
[一般名] ホメピゾール
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 12 月 25 日
[剤形・含量] 1 バイアル (1.5mL) 中にホメピゾールを 1.5g 含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : C₄H₆N₂

分子量 : 82.10

化学名 :

(日本名) 4-メチル-1*H*-ピラゾール

(英名) 4-Methyl-1*H*-pyrazole

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 8 月 20 日

[販 売 名] ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」

[一 般 名] ホメピゾール

[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 12 月 25 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、エチレングリコール中毒及びメタノール中毒に対する本薬の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本薬の安全性及び有効性について、本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] エチレングリコール中毒、メタノール中毒

[用法・用量] 通常、ホメピゾールとして、初回は 15mg/kg、2 回目から 5 回目は 10mg/kg、6 回目以降は 15mg/kg を、12 時間ごとに 30 分間以上かけて点滴静注する。
なお、血液透析を併用する場合には、以下に従い投与する。

[透析開始時]

直前の本剤投与から 6 時間未満の場合は、透析直前には投与しない。

直前の本剤投与から 6 時間以上経過している場合は、透析直前に投与する。

[透析中]

透析開始時から 4 時間ごとに投与する。

[透析終了時]

直前の本剤投与から 1 時間未満の場合は、透析終了時には投与しない。

直前の本剤投与から 1 時間以上 3 時間以内の場合は、通常用量の 1/2 量を透析終了直後に投与する。

直前の本剤投与から 3 時間超経過している場合は、透析終了直後に投与する。

[透析終了後]

直前の本剤投与から 12 時間ごとに投与する。

[承認条件]

国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 7 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ホメピゾール点滴静注 1.5g 「タケダ」
[一 般 名]	ホメピゾール
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 バイアル (1.5mL) 中にホメピゾールを 1.5g 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	エチレングリコール中毒又はメタノール中毒の解毒
[申請時用法・用量]	初回はホメピゾールとして 15mg/kg を 30 分間かけて静脈内投与する。 その後 12 時間ごとに 10mg/kg を 4 回、それ以降は 15mg/kg を、30 分間かけて静脈内投与する。 なお、本剤投与と血液透析を併用する場合には、本剤を以下に従い投与する。また、透析終了後は投与間隔を 12 時間ごとに戻して計画投与量 [*] を投与する。 [透析開始時] 直前のホメピゾール投与から 6 時間未満の場合は、透析直前には投与しない。 直前のホメピゾール投与から 6 時間以上経過した場合は、透析直前に計画投与量 [*] を投与する。 [透析中] 透析中は 4 時間ごとに計画投与量 [*] を投与する。 [透析終了時] 本剤を透析終了 1 時間未満内に投与した場合は、透析終了時には投与しない。 本剤を透析終了 1~3 時間以内に投与した場合は、計画投与量 [*] の 1/2 量を透析終了直後に投与する。 本剤を透析終了 3 時間より前に投与した場合は、計画投与量 [*] を透析終了直後に投与する。 [*] ：計画投与量：初回 15mg/kg、投与 2~5 回目 10mg/kg、投与 6 回目以降 15mg/kg

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料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は、以下のとおりである。

1. 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

本邦において、エチレングリコール（以下、「EG」）は保冷剤や自動車の不凍液等に、メタノールは燃料用アルコールや自動車のウィンドウォッシャー液等に用いられている。頻度は低いが誤飲や自殺企図等による摂取例が報告されており、最近6年間 の間に、公益財団法人日本中毒情報センター（以下、「日本中毒情報センター」）に寄せられた EG 曝露及びメタノール曝露に関する問い合わせ件数はそれぞれ年間平均 22.3 件及び 28.8 件であった¹。

EG はそれ自体の毒性は低いですが、体内吸収後、アルコール脱水素酵素（以下、「ADH」）及びアルデヒド脱水素酵素（以下、「ALDH」）によりグリコール酸、シュウ酸及びギ酸に代謝され、これらの毒性代謝物により代謝性アシドーシス、急性腎不全等が発現する。また、メタノールもそれ自体の毒性は低いですが、体内で ADH 及び ALDH によりホルムアルデヒド及びギ酸に代謝され、これらの毒性代謝物により代謝性アシドーシス、中枢神経障害、視神経障害等が発現する。EG 中毒及びメタノール中毒ともに、重篤な場合は死に至ることもある。

EG 中毒及びメタノール中毒の治療には胃洗浄、対症療法、血液透析、エタノール²等の投与が行われるが、本邦において EG 中毒及びメタノール中毒の治療薬として承認されている医薬品はない。

ホメピゾール（以下、「本薬」）は ADH 阻害薬であり、ADH による EG 及びメタノールの代謝を阻害し、EG 及びメタノールの毒性代謝物による中毒症状の発現を抑制すると考えられている。本薬は、2014 年 7 月現在、EG 中毒及びメタノール中毒の治療薬として米国及びカナダで承認されており、また本薬の硫酸塩は EG 中毒の治療薬として欧州 11 カ国で承認されている。

このような状況を踏まえ、一般社団法人日本中毒学会及び日本中毒情報センターより、本薬の EG 中毒及びメタノール中毒に対する要望書が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において本薬は「医療上の必要性が高い」と判断された。当該検討会議の結果を踏まえ、2010 年 4 月に厚生労働省より開発企業が募集され、申請者により開発が行われることとなった。

申請者は、本薬を EG 中毒及びメタノール中毒に対して開発するにあたり、復帰突然変異試験の結果が陽性であることから、安全性の観点より健康成人を対象とした臨床薬理試験の実施は困難と考えた。また、EG 中毒及びメタノール中毒は発生頻度が低くかつ散発的であることを踏まえ、EG 中毒及びメタノール中毒患者を対象とした臨床試験も実施は困難と考えた。

以上より、申請者は、米国等における承認申請資料、国内及び海外文献報告、並びに海外市販後安全性情報を基に、本薬の EG 中毒及びメタノール中毒に対する有効性及び安全性に係る根拠資料をまとめ、医薬品製造販売承認申請に至った。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

¹ 日本中毒情報センター内部資料

² EG 及びメタノールと競合することにより ADH による毒性代謝物の生成を抑制する

2) 製造方法

製剤は無菌ろ過、充填・封栓及び包装・表示からなる工程により製造される。[redacted]が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、エンドトキシン（比濁法）、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

<表 2 製剤の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 4ロット	25℃	60%RH	ガラスバイアル、 [redacted]	[redacted]ヵ月 (3ロット) [redacted]ヵ月 (1ロット)
長期保存試験 (倒立)	実生産 2ロット	25℃	60%RH	[redacted]	36ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH	[redacted]ゴム栓、 アルミニウム合金 のキャップ	6ヵ月
加速試験 (倒立)	実生産 1ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、[redacted]ゴム栓及びアルミニウム合金のキャップで施栓したガラスバイアルに入れ、室温保存するとき 3 年間 [redacted]とされた。なお、長期保存試験の [redacted]ロットは [redacted]ヵ月まで [redacted]である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬の安定性について

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号) (以下、「安定性試験ガイドライン」) では、長期保存試験における測定時期は、1 年以上のリテスト期間を設定する原薬については、通常、1 年目は 3 ヶ月ごととされている。機構は、実生産スケール 1 ロットを用いた原薬の長期保存試験において、測定時期を [redacted]及び [redacted]ヵ月とし、1 年目に 3 ヶ月ごとの測定を実施しなかった理由について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

当該ロットの長期保存試験は [redacted]及び [redacted]に実施したことから、1 年目に 3 ヶ月ごとの測定を実施しなかった。なお、[redacted]ロットでは、[redacted]ヵ月時点での測定は実施していないものの、[redacted]及び [redacted]ヵ月時点で測定を実施しており、また [redacted]及び [redacted]ヵ月時点の結果、並びに [redacted]試験 ([redacted]及び [redacted]ヵ月) の結果から、[redacted]ヵ月時点におい

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* での本薬のアルコール脱水素酵素（以下、「ADH」）に対する阻害作用、及び *in vivo* でのエチレングリコール（以下、「EG」）又はメタノールに起因する中毒モデルにおける中毒症状等に対する作用を検討した公表論文が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① ヒト肝臓由来 ADH に対する阻害作用（4.2.1.1-1 : *Acta Chem Scand* 23: 892-902, 1969）

エタノールを基質としたときのヒト肝臓ホモジネート由来の ADH 活性に対して本薬は阻害作用を示し、その阻害定数 (Ki) 値は 0.21 μ mol/L であった。

② ヒト組換え ADH の各アイソザイムに対する阻害作用（4.2.1.1-2 : *Chem Biol Interact* 191: 26-31, 2011）

クラス I ADH に分類される各アイソザイム (ADH1A、ADH1B*1、ADH1B*2、ADH1B*3、ADH1C*1 及び ADH1C*2)⁴ に対する本薬の阻害作用を検討するために、ヒト組換え ADH を用いた試験結果からシミュレーション⁵を行った。その結果、本薬 50 μ mol/L は、0.5~50mmol/L の濃度範囲の EG 及びメタノールの各アイソザイムによる代謝をそれぞれ 88.0~99.8%及び 78.1~99.9%抑制すると推察された。

2) *in vivo* における EG 中毒に対する作用

① ラット（4.2.1.1-3 : *Toxicol Appl Pharmacol* 43: 33-44, 1978）

雄性ラットに EG 10mL/kg を単回強制経口投与した前後に、本薬 250 又は 500mg/kg を単回腹腔内投与したときの、EG 投与 48 時間後までの死亡割合、並びに EG 及びグリコール酸の尿中排泄量は表 3 のとおりであった。本薬 250mg/kg 群において、EG 投与前又は同時に投与することで EG による死亡割合が減少したが、投与後に投与した群ではその効果が減弱した。また、本薬を EG 投与前又は同時に投与した群では、EG 投与後に本薬を投与した群と比較して、尿中への EG 排泄量が多く、かつグリコール酸排泄量が少なかった。なお、500mg/kg 群において全例が死亡し、薬理作用が認められなかった理由について、申請者は、本薬自身の毒性に起因すると思われる⁶と説明している。

⁴ ヒト ADH はクラス I~V に分類され、クラス I のアイソザイムのうち、ADH1B 及び ADH1C には遺伝子多型が認められる

⁵ 各ヒト組換え ADH アイソザイムにおけるエタノール、メタノール及び EG を基質としたときのミカエリス定数 (K_m) 及び最大反応速度 (V_{max}) 並びにエタノールを基質としたときの本薬の阻害定数 (Ki) の検討結果をもとに、メタノール及び EG 各 0.5~50mmol/L を基質としたときの本薬 50 μ mol/L の各ヒト ADH アイソザイムに対する代謝阻害作用をシミュレーションにより検討した

⁶ ラットにおける本薬腹腔内投与の LD₅₀ は不明であるものの、静脈内及び経口投与による LD₅₀ はそれぞれ 312 及び 534mg/kg である

<表3 EG 経口負荷ラットにおける死亡割合、並びに EG 及びグリコール酸の尿中排泄量>

本薬		死亡割合	尿中 EG 排泄率 ^{b)}	尿中グリコール酸排泄量 (mg/100g 体重)
用量 (mg/kg)	投与時期 ^{a)}			
— ^{c)}	— ^{c)}	100% (6/6 例)	— ^{d)}	— ^{d)}
250	8 時間前	0% (0/2 例)	68±7%	36.9±3.8
	4 時間前	0% (0/6 例)	67±9%	60.0±16.7
	同時	0% (0/6 例)	71±5%	47.2±7.5
	4 時間後	50.0% (3/6 例)	48±14%	119.3±29.8
500	6 時間後	66.7% (4/6 例)	44±6%	134.0±14.0
	4 時間後	100% (6/6 例)	— ^{d)}	— ^{d)}
	6 時間後	100% (6/6 例)	— ^{d)}	— ^{d)}

平均値±標準偏差

a) EG 投与からの経過時間、b) 投与量に対する割合、c) 病態対照群 (EG のみ投与)

d) 48 時間以内にすべて死亡したため測定されなかった

② イヌ (4.2.1.1-4 及び 4.2.1.1-5: Am J Vet Res 55: 1762-1770, 1994 及び Toxicol Lett 35: 307-314, 1987)

雌雄イヌに EG 10.6g/kg を単回混餌投与した 5 又は 8 時間後に、本薬 20mg/kg を静脈内投与し、その 12、24 及び 30 時間後にそれぞれ本薬 15、10 及び 5mg/kg を静脈内投与し、症状観察、血液及び尿生化学検査、血液学検査、血液ガス濃度及び尿中 EG 濃度測定並びに腎生検を行った。全例で EG 投与 3 時間以内に運動失調及び運動量低下が認められたが、本薬を EG 投与 5 時間後に投与した群では EG 投与 12 時間後には全例 (5 例) が正常状態であり、腎機能障害を示すことなく回復した。一方、本薬を EG 投与 8 時間後に投与した群では、6 例中 2 例で急性腎不全が発現し、1 例は死亡、もう 1 例は安楽死させた。なお、EG 10.6g/kg をイヌに経口投与することで、48 時間以内に全例で急性腎不全が発症したことが報告されている⁷。EG 投与 72 時間までの尿中 EG 排泄率⁸ (平均値±標準偏差) は、本薬を EG 投与 5 時間後に投与した群及び 8 時間後に投与した群でそれぞれ 84±2 及び 48±10% であり、より早期に本薬を投与することで代謝されずに排泄される EG 量が増加した。

雌雄イヌに EG 10.7g/kg を単回混餌投与した 3、24 及び 36 時間後に、それぞれ本薬 20、15 及び 5mg/kg を静脈内投与し、症状観察、血液生化学検査、血液ガス濃度並びに血清中及び尿中 EG 濃度測定を行った。無処置群では進行性の機能低下が認められたため、EG 投与 120 時間以内に全例 (3 例) を安楽死させたが、本薬投与群では EG 投与 24 時間までに中毒症状が全例 (3 例) で回復した。本薬投与により、EG 投与による血清重炭酸イオン濃度の低下や血清尿素窒素濃度の上昇が改善する傾向が認められた。EG 投与 3~72 時間の尿中 EG 排泄率⁸ (平均値) は、無処置群及び本薬群でそれぞれ 48 及び 71% であり、本薬投与により代謝されずに排泄される EG 量が増加した。

③ ネコ (4.2.1.1-8 : Am J Vet Res 55: 1771-1782, 1994)

雌雄ネコに EG 1.6g/kg を単回強制経口投与した直後又は 2 時間後に、本薬 20mg/kg を静脈内投与し、その 12、24 及び 30 時間後にそれぞれ本薬 10、10 及び 5mg/kg を静脈内投与し、症状観察、血液生化学検査、血液学検査、血液ガス濃度並びに血清中及び尿中 EG 濃度測定

⁷ Toxicol Lett 35: 307-314, 1987 (4.2.1.1-5)

⁸ 投与量に対する割合

を行った。無処置群では、活動性低下、代謝性アシドーシス及び腎機能障害を呈し、全例（2例）死亡したが、本薬を EG と同時に投与した群では、代謝性アシドーシスや腎機能障害の所見がなく全例（5例）が生存した。一方、本薬を EG 投与 2 時間後に投与した群では、代謝性アシドーシス及び腎機能障害が認められ、全例（2例）で安楽死させた。血清グリコーン酸濃度は本薬投与群で無処置群と比べて低値を示し、尿中 EG 排泄量は本薬投与群で無処置群と比較して高値を示した。

3) *in vivo* におけるメタノール中毒に対する作用(4.2.1.1-9 及び 4.2.1.1-10: Drug Alcohol Depend 13: 343-355, 1984 及び Arch Biochem Biophys 199: 606-614, 1980)

メタノール代謝に及ぼす本薬の影響を検討するために、雄性サルにメタノール 2 又は 3g/kg を単回強制経口投与した 5 又は 6 時間後に、本薬 7.5 又は 20mg/kg を筋肉内投与し、その後本薬 2.5、7.5 又は 20mg/kg を繰り返し筋肉内投与した⁹ときの、血中メタノール及びギ酸濃度が測定された。その結果、メタノール投与後、血中ギ酸濃度は速やかに上昇したが、用量にかかわらず本薬投与により血中ギ酸濃度は速やかに減少した。またメタノールの血中からの消失は本薬投与により遅延した。また、メタノール中毒症状に対する本薬の作用を検討するために、雄性サルにメタノール 5 又は 6g/kg を単回強制経口投与した 5 時間後に、本薬 20mg/kg を筋肉内投与し、その後血中メタノール濃度が 1mmol/L 未満となるまで 15 時間ごとに本薬 20mg/kg を筋肉内投与したときの死亡割合及び視覚障害の有無が検討された。その結果、無処置群では全例（2例）死亡したが、本薬群では、メタノール投与初期の酩酊状態には影響を及ぼさなかったものの、全例（3例）において視覚障害が生じることなく生存した。

雄性サルにメタノール 2 又は 3g/kg を単回強制経口投与した 5 又は 6 時間後に、本薬 20 又は 50mg/kg を筋肉内投与し、その後 24 時間ごとに本薬 20 又は 50mg/kg を筋肉内投与したときの、血中本薬濃度及びメタノール濃度が測定された。血中メタノール消失速度は表 4 のとおりであり、メタノールの血中からの消失は本薬の用量依存的に抑制された。また、血中本薬濃度が 10 μ mol/L よりも高いとき、血中におけるギ酸蓄積が阻害されたが、この濃度はサルの肝臓由来 ADH を用いた *in vitro* 試験での K_i 値 (9.1 μ mol/L) とほぼ一致した。

<表 4 メタノール経口負荷サルにおける血中メタノール消失速度>

本薬 (mg/kg)	メタノール (mg/kg)	例数	血中メタノール消失速度 (mg/kg/hr)
—	3	9	61.1 \pm 5.4
20	2 又は 3	3	43.2 \pm 10.1
50	2 又は 3	3	29.3 \pm 4.0

平均値 \pm 標準偏差

<審査の概略>

(1) 薬理作用について

機構は、以下のように考える。

今般提出された公表論文を踏まえると、本薬は肝臓 ADH 活性に対する阻害作用を有してお

⁹ 個体番号 A : メタノール 2g/kg 投与 5、29、53 及び 75 時間後に本薬 20mg/kg を投与
 個体番号 F : メタノール 3g/kg 投与 6、30、54 及び 78 時間後に本薬 20mg/kg を投与
 個体番号 G : メタノール 3g/kg 投与 6、31、55 及び 79 時間後に本薬 7.5mg/kg を、またメタノール投与 24、48 及び 72 時間後に本薬 2.5mg/kg を投与

り、EG 及びメタノールが未変化体として血中に残存している状態下において本薬を投与することで、EG 及びメタノールがグリコール酸やギ酸等の毒性代謝物へ代謝されるのを阻害し、EG を未変化体のまま尿中へ、またメタノールを未変化体のまま尿中及び呼気中に排泄させ、毒性代謝物による中毒症状の発症を抑制することが期待できると考える。なお、本薬はあくまでも EG 及びメタノールから毒性代謝物が産生されることを抑制する薬剤であり、EG 及びメタノール自体の毒性、並びにすでに産生された毒性代謝物による中毒症状を軽減する効果は期待できないことには留意する必要があると考える。

また、本薬の標的分子である ADH には遺伝子多型が存在することが知られており、日本人では ADH1B*2 及び ADH1C*1 が多いと報告されている¹⁰が、これらに対しても本薬 50 μ mol/L 以上の濃度¹¹であれば、十分な阻害効果が得られることが示唆されていることを確認した。

(2) 安全性薬理について

機構は、安全性薬理試験が実施されていないことから、本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

中枢神経系に及ぼす影響は、一般毒性試験から検討した（「(iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験、(2) 反復投与毒性試験、及び (4) 2) ラット及びマウス神経系に及ぼす影響」の項参照)。マウス及びラット単回経口投与毒性試験において鎮静状態及び催眠状態が、イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験において運動失調、自発運動減少及び伏臥位が、マウス神経系に及ぼす影響を検討した試験において脳内ノルアドレナリン濃度の用量依存的な低下、傾眠、探索行動低下、歩様不安定及び直腸温低下が認められたことから、本薬は中枢神経系へ影響を及ぼすと考えられる。

心血管系及び呼吸系に及ぼす影響については、一般毒性試験、公表論文及び臨床試験成績等から検討した（「(iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験及び (2) 反復投与毒性試験」の項参照)。マウス及びラット単回経口投与毒性試験、並びにイヌ 2 週間静脈内投与毒性試験において、呼吸速迫あるいは緩徐、潮紅等の一般状態の変化は認められなかった。また、ブタに本薬 50mg/kg を単回静脈内投与したときに、平均動脈血圧、心拍数、心拍出量等に影響は認められなかったことが報告されている^{12, 13}。健康成人を対象とした臨床試験では心血管系及び呼吸系に対する作用は認められなかった（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) ~ (4)」の項参照)。EG 又はメタノール中毒患者を対象とした臨床試験及び市販後情報においては心血管系及び呼吸系の有害事象が報告されているが、それらの事象は、EG 又はメタノール中毒に起因して発現したと考えられるもの、又は詳細情報に乏しいものであり、当該報告から本薬の心血管系及び呼吸

¹⁰ Hapmap database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)

ADH1B における ADH1B*2 の占める割合：日本人 73.9%、白人 0%

ADH1C における ADH1C*1 の占める割合：日本人 96.3%、白人 52.7%

¹¹ 臨床使用時における本薬の目標血漿中濃度範囲は 100~300 μ mol/L（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 本薬の目標血漿中濃度及び海外第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について」の項参照）

¹² ブタに本薬 50mg/kg を投与したときの血中本薬濃度は測定されていないが、イヌ反復投与毒性試験において 30mg/kg 投与時の C_{max} は 1,674~1,817 μ mol/L であり、ブタにおいても臨床目標血漿中濃度（100~300 μ mol/L）を超える曝露が得られていたと考えられる、と申請者は推察している

¹³ Br J Pharmacol 101: 227-231, 1990

系に対する作用の有無を評価することは困難と考える。

機構は、以下のように考える。

中枢神経系に及ぼす影響については、一般毒性試験より本薬が影響を及ぼす可能性が示唆されており、また健康成人を対象とした臨床試験成績において中枢神経障害が認められていること（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（3）2）中枢神経障害について」の項参照）から、注意する必要があると考える。心血管系及び呼吸系に及ぼす影響については、一般毒性試験及び健康成人を対象とした臨床試験成績において影響は認められていないことを踏まえると、本薬が心血管系及び呼吸系に対して直接的に重大な薬理作用を示す可能性は高くないと推察される。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット及びイヌに本薬及び本薬の [³H] 又は [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態、並びにヒト由来の生体試料を用いた各 *in vitro* 試験が検討された。本薬の未変化体及び代謝物（4-ヒドロキシメチルピラゾール及び 4-カルボキシピラゾール）の測定には高速液体クロマトグラフィー-紫外吸光検出法（HPLC-UV）、ガスクロマトグラフィー法及びガスクロマトグラフィー-質量分析法（GC-MS）が用いられた。また、[³H] 又は [¹⁴C] 標識体使用時における放射能の測定には液体シンチレーションカウンター及びラジオガスクロマトグラフィー法が用いられた。

（1）吸収

単回投与試験（4.2.2.2-3 及び 4.2.2.2-4: J Pharm Sci 74: 895-896, 1985 及び J Toxicol Clin Toxicol 26: 451-466, 1988）

雌性イヌに本薬 1 又は 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、10mg/kg 群の AUC_t は 1mg/kg 群に対して 21 又は 28 倍¹⁴高値を示した。

雄性ラットに本薬 5、10 又は 20mg/kg を単回経口投与したとき、いずれも投与 2 時間後に C_{max} を示した。5、10 及び 20mg/kg 群の消失速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 6.9±1.8、9.9±1.6 及び 10.1±1.7µmol/L/h であった。

（2）分布

1) 単回腹腔内投与時における肝臓及び腎臓への分布（4.2.2.3-1: Clin Toxicol 50: 743-748, 2012）

雄性ラット及び妊娠 19 日目の雌性ラットに本薬 15mg/kg を単回腹腔内投与したときの、投与 1、4、12 及び 24 時間後¹⁵における本薬の肝臓中及び腎臓中濃度が検討された。肝臓中及び腎臓中濃度は投与 1 又は 2 時間後に最も高い濃度を示し、その後は経時的に低下した。肝臓及び腎臓ともに組織中濃度は血清中濃度よりも高値で推移し、雄性ラット及び妊娠ラットにおいて、血清中最高濃度に対する肝臓中最高濃度はそれぞれ 5.8 倍及び 7.3 倍、血清中最高濃度に対する腎臓中最高濃度は 5.0 倍及び 5.2 倍であった。

¹⁴ 2 例の個別値

¹⁵ 投与 24 時間後の臓器中濃度は雄性ラットのみ検討された

2) ラットにおける胎盤通過性 (4.2.2.3-1 : Clin Toxicol 50: 743-748, 2012)

妊娠 19 日目の雌性ラットに本薬 15mg/kg を単回腹腔内投与したときの、投与 1、4 及び 12 時間後における本薬の母体血清中及び胎児組織中濃度が検討された。母体血清中濃度及び胎児組織中濃度は投与 1 時間後に最も高い濃度を示し、その後いずれも緩やかに減少する傾向が認められた。胎児組織中濃度は母体血清中濃度よりも高値で推移し、母体血清中最高濃度に対する胎児組織中最高濃度は 6.5 倍であった。

(3) 代謝

1) ラットにおける尿中代謝物の検討 (4.2.2.4-2 : Life Sciences 13: 107-112, 1973)

雄性ラットに本薬の [³H] 標識体をホメピゾール塩酸塩として 50mg/kg 単回経口投与したとき、尿中総放射能濃度に占める本薬の代謝物 (4-ヒドロキシメチルピラゾール及び 4-カルボキシピラゾール¹⁶⁾) の割合は約 70%であった。

2) CYP 誘導の検討 (4.2.2.4-12 及び 4.2.2.4-13 : Biochem Biophys Res Commun 126: 1076-1081, 1985 及び J Pharmacol Exp Ther 270: 407-413, 1994)

雄性ラットに本薬 0、50、100、200 又は 300mg/kg を反復腹腔内投与したときの肝ミクロソームの CYP 含有量を検討した結果、本薬の用量増加に伴い CYP 含有量が増加する傾向が認められた。

また、雄性ラットに本薬 0 又は 200mg/kg を反復腹腔内投与したときの肝ミクロソーム及び腎ミクロソームの CYP2E1 含有量並びに CYP2E1 活性を検討した結果、本薬 200mg/kg 投与時に CYP2E1 含有量の増加及び CYP2E1 活性の上昇が認められた。

(4) 排泄

マウス及びラットにおける尿中及び呼気中排泄率 (4.2.2.4-3 及び 4.2.2.2-4 : J Pharm Sci 74: 895-896, 1985 及び J Toxicol Clin Toxicol 26: 451-466, 1988)

雄性マウスに本薬の [¹⁴C] 標識体 2.5mmol/kg を単回腹腔内投与したとき、投与後 24 時間までに、総投与放射能の約 84%が尿中に排泄され、呼気中への排泄はわずかであった。

また、雄性ラットに本薬 5、10 又は 20mg/kg を単回経口投与したとき、それぞれ投与後 8、12 又は 20 時間までに、投与量に対してそれぞれ 0.4±0.1、0.9±0.2 及び 0.4±0.1% (いずれも平均値±標準偏差) が尿中に排泄された。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用試験 (4.2.2.2-4 : J Toxicol Clin Toxicol 26: 451-466, 1988)

雄性ラットに本薬 5、10 又は 20mg/kg を単回経口投与し、エタノール 1g/kg を 1 時間ごとに 4 回経口併用投与したときの本薬の消失速度が検討された。本薬の消失速度は、表 5 のとおりであり、本薬単独投与と比較して、エタノール併用投与により約 50%低下した。

¹⁶ 4-ヒドロキシメチルピラゾールの ADH 阻害活性は未変化体の 1/70 以下と推定され、4-カルボキシピラゾールには ADH 阻害活性が認められないことが報告されている (J Lipid Res 24: 1030-1038, 1983)

＜表 5 ラットにおける本薬の消失速度＞

投与量 (mg/kg)	消失速度 (μmol/L/h)	
	本薬単独投与時	エタノール併用投与時
5	6.9±1.8	2.6±1.5
10	9.9±1.6	5.3±1.8
20	10.1±1.7	4.4±1.0

平均値±標準偏差

＜審査の概略＞

本薬とエタノールとの相互作用について

申請者は、本薬とエタノールとの相互作用について、以下のように説明している。

ラットを用いたエタノールとの薬物相互作用試験において、エタノールとの併用投与により本薬の消失速度は約 50%低下した（「＜提出された資料の概略＞（5）薬物動態学的薬物相互作用」の項参照）。同様に、ヒトにおいても、海外臨床試験（S-5 試験）において、エタノールとの併用により本薬の消失速度は 50%低下した（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞（3）健康成人を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）。なお、当該機序は不明である。一方、本薬は ADH 阻害作用を有することから、ADH を介したエタノールの代謝を阻害することが想定され、海外臨床試験（S-6 試験）において本薬はエタノールの消失速度を 40%低下させたとの結果が得られている（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞（4）健康成人を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）。以上の試験成績を踏まえ、本薬とエタノールとの相互作用について、添付文書において併用注意として注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及びその他の毒性試験（幼若ラット生殖器系に及ぼす影響等）の成績が提出された。なお、イヌ反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験は評価資料として、それ以外の毒性試験は参考資料として提出された。

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス単回投与毒性試験（4.2.3.1-1 及び 4.2.3.1-2 : **Experientia 28: 1198-1200, 1972** 及び試験番号 T100 〈参考資料〉）

雄性マウスに本薬¹⁷を単回静脈内投与した場合の LD₅₀ は 312mg/kg、単回経口投与した場合の LD₅₀ は 640mg/kg であった。また、雄性マウスに本薬¹⁸をホメピゾール塩酸塩として 750、1,000、1,250、1,350、1,500 又は 1,750mg/kg 単回経口投与したとき、1,250mg/kg 以上の群で投与後 2～24 時間に死亡例¹⁹が認められ、LD₅₀ は 1,300mg/kg と判断された。

¹⁷ 溶媒として生理食塩水が使用された

¹⁸ 溶媒として蒸留水が使用された

¹⁹ 1,250、1,350、1,500 及び 1,750mg/kg 群でそれぞれ 1/5 例、2/5 例、5/5 例及び 5/5 例

2) ラット単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1 : **Experientia 28: 1198-1200, 1972** (参考資料))

雄性ラットに本薬¹⁷を単回静脈内投与した場合の LD₅₀ は 312mg/kg、単回経口投与した場合の LD₅₀ は 534mg/kg であった。また、雄性ラットに本薬¹⁸をホメピゾール塩酸塩として、1,000、1,250、1,500、1,750 又は 2,000mg/kg を単回経口投与したとき、1,250mg/kg 以上の群で投与後 2~48 時間に死亡例²⁰が認められ、LD₅₀ は 1,400mg/kg と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験が実施され、血清中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の高値、肝重量の高値並びに肝臓の腫大が認められ、毒性学的標的は肝臓であると考えられた。なお、無毒性量 (40mg/kg/日) における血漿中本薬濃度 (C_{max}) は 551µmol/L²¹であり、臨床目標血漿中濃度 (100~300µmol/L) の 1.8~5.5 倍であった。また、ラット反復経口投与試験 (4 週間、12 週間及び 38 週間) 及びサル反復筋肉内投与試験 (9 日間及び 6 週間) の成績が提出された。ラット (4 週間) 及びサルにおいて毒性所見は認められなかった。ラット (12 週間及び 38 週間) では肝臓への影響 (肝臓における脂肪蓄積等) が認められた。

1) イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験 (用量設定試験) (4.2.3.2-4 : 試験番号 **258003**)

雄性イヌに本薬 25 及び 50mg/kg 又は溶媒¹⁷を 1 日 2 回、2 週間静脈内投与²²する試験が実施された。50mg/kg 群では一般状態の悪化 (運動失調、自発運動の減少、伏臥位等) が認められたため、5 日目以降の投与が中止された。なお、投与中止後も 2 例のうち 1 例では一般状態の回復が認められず、切迫剖検²³が行われた。25 及び 50mg/kg 群では体重減少、摂餌量の減少、糞量の減少、強膜充血、活性化部分トロンボプラスチン時間の高値、肝臓重量の高値、消化管への影響 (結腸の暗赤色巣等) が認められ、50mg/kg 群ではさらに眼瞼下垂、舌の突出、プロトロンビン時間、血清中 ALP、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ及び乳酸脱水素酵素の高値が認められた。

2) イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (4.2.3.2-5 及び 4.2.3.2-6 : 試験番号 **258004**)

雌雄イヌに本薬 10、20 及び 30mg/kg 又は溶媒¹⁷を 1 日 2 回、2 週間静脈内投与²²する試験が実施された。20mg/kg 以上の群では血清中重炭酸塩及びナトリウムの高値、血清中トリグリセリドの低値、尿量の高値、尿比重の低値、30mg/kg 群では自発運動の低下、血清中 ALT 及び ALP の高値、血清中カリウムの高値、肝重量の高値、肝臓の退色及び腫大が認められた。なお、30mg/kg 群では 4 週間の休薬期間終了後においても血清中 ALT 及び ALP の高値傾向が認められた。20mg/kg 群で認められた血液生化学的検査値及び尿検査値の変化については、

²⁰ 1,250、1,500、1,750 及び 2,000mg/kg 群でそれぞれ 1/3 例、3/3 例、3/3 例及び 3/3 例

²¹ イヌ 2 週間静脈内投与試験の最終投与後における血漿中本薬濃度 (C_{max}) (雌雄合算)

²² 30 分間持続静脈内投与

²³ 赤血球系パラメータ、活性化部分トロンボプラスチン時間、血清中総ビリルビン、ALP、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ、尿素窒素及びクレアチニンの高値、リンパ節の赤色化及び肥大、腸管の赤色線条及び粘膜赤色化、肝臓の退色、肺の赤色巣、気管の赤色化、膀胱内における赤色液の貯留等が認められた

軽度であり関連する病理組織学的所見は認められないことから、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。無毒性量は20mg/kgと判断された。

3) ラット 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-1 : *Experientia* 28: 1198-1200, 1972 (参考資料))

雄性ラットに本薬 10 及び 100mg/kg²⁴又は溶媒¹⁷を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施された。死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、病理組織学的検査等に異常は認められなかった。

4) ラット 12 週間飲水投与毒性試験 (4.2.3.2-2 : *Acta Pathol Microbiol Scand A* 82: 534-538, 1974 (参考資料))

雄性ラットに本薬 (1.26mmol/L)、本薬 (1.26mmol/L) 及びエタノール (3.26mol/L)、エタノール (3.26mol/L) 又は溶媒 (純水) を 12 週間飲水投与する試験²⁵が実施された。本薬群では肝臓における軽度な脂肪蓄積 (2/12 例)、併用群及びエタノール群では体重増加抑制、血清中クレアチニンの高値及び肝臓における脂肪蓄積 (併用群: 軽度 6/12 例、エタノール群: 重度 10/12 例) が認められた。

5) ラット 12 週間及び 38 週間飲水投与毒性試験 (4.2.3.2-3 : *Arch Biochem Biophys* 199 : 591-605, 1980 (参考資料))

雄性ラットに本薬 (1.3mmol/L)、本薬 (1.3mmol/L) 及びエタノール (1.7mol/L)、エタノール (1.7mol/L) 又は溶媒 (水道水) を 12 又は 38 週間飲水投与する試験²⁶が実施された。12 週間投与試験において、本薬群及び併用群で血清中トリグリセリドの低値、併用群及びエタノール群で飲水量の軽度減少、血清浸透圧の高値、肝臓中トリグリセリド濃度の高値及び肝臓中ビタミン A 濃度の低値が認められた。38 週間投与試験においては、併用群では肝臓における P450 量の増加、*p*-Nitroanisole *O*-demethylase 活性及び Aniline hydroxylase 活性の上昇、副腎における P450 量の増加、エタノール群では肝臓における Aniline hydroxylase 活性及び Aminopyrine *N*-demethylase 活性の軽度上昇が認められた。

6) サル 9 日間及び 6 週間筋肉内投与毒性試験 (4.2.3.2-8 : *Drug Alcohol Depend* 13:9-20, 1984 (参考資料))

雄性サルに本薬 20 及び 100mg/kg²⁷又は溶媒¹⁷を 1 日 1 回、6 週間筋肉内投与する試験が実施された。一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査等に異常は認められなかった。また、本薬 20mg/kg を 22 時間のうちに 3 回、又は本薬 20 及び 100mg/kg を 1 日 1 回 9 日間筋肉内投与し、網膜電図に及ぼす影響を確認したところ、異常は認められなかった。

²⁴ 100 mg/kg 群では本薬 100mg/kg が 3 週間投与された後、本薬 200mg/kg が 1 週間 (計 4 週間) 投与された

²⁵ 投与最終 3 週間の飲水量から算出した本薬及びエタノールの 1 日平均摂取量は、本薬群では 10.7mg/kg、併用群では本薬 8.2mg/kg 及びエタノール 11.5g/kg、エタノール群では 10.1g/kg であった

²⁶ 12 週投与試験の投与最終 3 週間の飲水量から算出した本薬及びエタノールの 1 日平均摂取量は、本薬群では 11.5mg/kg、エタノール群では 8.3g/kg であった。併用群については不明であった

²⁷ 100 mg/kg 群は本薬 100mg/kg が 5 週間投与された後、本薬 200mg/kg が 1 週間 (計 6 週間) 投与された

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1~3 及び 4.2.3.3.2.1~2 : 試験番号 [REDACTED] 17557-0-409R、 [REDACTED] 5278、 [REDACTED] 0006、20180 [REDACTED] 及び [REDACTED] (157-694))

本薬の遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験 (以下、「Ames 試験」、V79 細胞を用いるヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) 遺伝子突然変異試験、マウス小核試験及びラットを用いるコメットアッセイ試験が実施された。Ames 試験では、代謝活性化の有無に関わらず WP2uvrA 株における復帰突然変異コロニー数の増加 (対照群と比較して 2 倍以上、再現性あり)、TA102 株における復帰突然変異コロニー数の増加傾向が認められたことから陽性と判断された。その他の遺伝毒性試験はいずれも陰性であった。以上より、本薬が遺伝毒性を有する可能性は否定できないと申請者は説明している。

(4) その他の毒性試験

1) 幼若ラット生殖器系に及ぼす影響 (4.2.3.7.7-1 : Alcohol Clin Exp Res 7 : 332-336, 1983 (参考資料))

28 日齢の雄性ラットに本薬 110mg/L 及び 5% (v/v) エタノール含有飼料 (Group I)、本薬 110mg/L 含有飼料²⁸ (Group II)、5% (v/v) エタノール含有飼料 (Group III) 又は高カロリー飼料²⁹ (Group IV) を 6 週間 (40~42 日間) 混餌投与する試験が実施された。本薬を投与した群 (Group I 及び II) では精巣重量、血漿中テストステロン濃度及び血漿中黄体形成ホルモン濃度の低値が認められ、特に Group I では顕著な影響が認められた。なお、テストステロン濃度の低値はエタノール含有飼料群 (Group III) においても認められた。以上より、本薬及びエタノールは精巣に対する毒性を有すると考えられた。また、本薬及びエタノールの併用により毒性が増強することが示唆された。

2) ラット及びマウス神経系に及ぼす影響 (4.2.3.7.7-2 : Acta Pharmacol Toxicol 39: 513-524, 1976 (参考資料))

雄性ラットに本薬 10 及び 50mg/kg、雄性マウスに本薬 50、100 及び 200mg/kg を 1 日 1 回 4 日間腹腔内投与し、最終投与 24 時間後に脳と心臓を採取し、神経伝達物質濃度を測定する試験が実施された。ラットでは脳内ノルアドレナリン、ドパミン及び 5-ハイドロキシトリプタミン、並びに心臓中ノルアドレナリンに変化は認められなかった。マウスでは、50mg/kg 以上の群で体重増加抑制、200mg/kg 群では飲水量の低値、脾重量の低値及び脳内 5-ハイドロキシトリプタミンの高値が認められた。

雄性マウスに本薬 50、100、200 及び 400mg/kg を単回腹腔内投与し 6 時間後の影響を検討したところ、100mg/kg 以上の群で脳内ノルアドレナリン濃度の低値、400mg/kg 群では傾眠、探索行動の低下、歩様不安定及び直腸温低下が認められた。これらは、脳内ノルアドレナリン濃度の一過性低値に起因する変化であり、ピラゾール骨格を有する化合物に報告³⁰されている作用に一致すると考えられた。

²⁸ Group I の摂取カロリーと同等となるよう調整された

²⁹ Group III の摂取カロリーと同等となるよう調整された

³⁰ Acta Pharmacol Toxicol 37: 106-112, 1975

<審査の概略>

機構は、以下のように考える。

評価資料として提出された反復投与毒性試験はイヌ 2 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験のみであり、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（平成 22 年 2 月 19 日付 薬食審査発 0219 第 4 号）で必要とされている投与期間等を満たしていないことから、本薬の反復投与毒性評価は限定的であると考え。しかしながら、臨床目標血漿中濃度（100～300 $\mu\text{mol/L}$ ）の 1.8 倍～5.5 倍に相当する用量が投与された当該試験で病理組織学的所見は認められず、血清中 ALT 及び ALP の高値傾向を除いて休薬期間終了後には回復が認められていることを踏まえると、提出された資料から臨床使用時における一定の安全性は推測できると考える。

マウス神経系に及ぼす影響を検討した試験で認められた脳内ノルアドレナリン濃度の低下及びその関連所見（探索行動の低下等）について、臨床最大用量（15mg/kg）の 3 倍以上の用量である 50mg/kg を腹腔内投与したときに脳内ノルアドレナリン濃度の低下等は認められておらず、200mg/kg を腹腔内投与したときにも脳内ノルアドレナリン濃度の低下に関連する所見は認められていない。また、400mg/kg 群で認められた探索行動の低下は投与 6 時間後には認められず、脳内ノルアドレナリン低下に伴う所見は一過性であると考えられる。以上を踏まえると、本薬が臨床使用時に中枢神経系へ重大な影響を及ぼす可能性は高くないと考えるものの、中枢神経系へ影響を及ぼす可能性自体は否定できないため、臨床使用時には中枢神経障害の発現に注意することが適切であると考え。

遺伝毒性試験及び幼若ラット生殖器系に及ぼす影響を検討した試験において遺伝毒性及び精巣毒性が認められており、ヒトにおける発がん性及び精巣への影響は否定できないことから、遺伝毒性及び精巣毒性については添付文書で注意喚起することが適切であると考え。

今般の承認申請に際し生殖発生毒性試験成績は提出されていないものの、妊娠 11 日目のマウスに本薬 100mg/kg を単回腹腔内投与したときに胚毒性及び前肢の骨格異常が認められたとの報告³¹があること、並びに本薬が遺伝毒性を有することを踏まえると、妊婦に対するリスクは高いと推察される。しかしながら、EG 中毒及びメタノール中毒は生命を脅かす重大な症状を呈することを踏まえると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、妊婦に対する本薬投与は許容されると考える。

4. 臨床に関する資料

本申請に際し、新たな臨床試験は実施されず、米国等における承認申請時に提出された、健康成人、エチレングリコール（以下、「EG」）中毒患者又はメタノール中毒患者を対象とした臨床試験 7 試験の成績、フランスで実施された後ろ向き調査結果及び海外文献報告 5 報、米国及びカナダの市販後安全性情報、並びに国内文献報告 1 報が参考資料として提出された。なお、国内文献報告は、「医中誌 Web」、「JAPIC iyakuSearch」及び「PubMed」のデータベースを用いて、「fomepizole/4-methylpyrazole/4-MP/フォメピゾール/ホメピゾール/4-メチルピラゾール」（医中誌 Web 及び JAPIC iyakuSearch）、並びに「fomepizole/4-methylpyrazole/4-MP」及び

³¹ Arch Toxicol 66: 652-659, 1992

「japan/japanese」 (PubMed) をキーワードとして検索された。

提出された資料のうち、主な資料については以下のとおりである。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

本薬の未変化体の血漿中濃度、並びに本薬の未変化体及び代謝物 (4-カルボキシピラゾール) の尿中濃度は高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC) により測定された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 代謝に関与する CYP 分子種の検討 (4.2.2.4-6 : 試験番号 M98-013)

ヒト肝ミクロソーム中で本薬 (1、10 又は 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と各 CYP 分子種 (CYP1A、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E 及び CYP3A) 阻害剤³²を 37 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間インキュベートさせたとき、いずれの条件下においても本薬の代謝速度は非常に遅く、CYP 分子種の阻害剤による代謝速度の低下は認められなかった。申請者は、本試験成績からは、本薬の代謝に関与する CYP 分子種を特定することができなかったと説明している。

2) CYP 阻害の検討 (4.2.2.4-9 及び 4.2.2.4-11 : Drug Metab Dispos 23: 154-158, 1995 及び Archives of Biochemistry and Biophysics 341 (1) : 47-61, 1997)

ヒト肝ミクロソーム中で本薬 0~1,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する阻害作用が検討された。本薬は低濃度から CYP2D6 及び CYP2E1 に対して阻害作用を示した。CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する阻害作用は強くはないものの、1,000 $\mu\text{mol}/\text{L}$ で 20~50%の阻害作用を示した。

また、ヒト肝ミクロソーム中で本薬 (濃度不明) の CYP2A6 に対する阻害作用が検討され、本薬は弱い阻害作用を示し、 K_i 値は 78 $\mu\text{mol}/\text{L}$ であった。

(2) 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.1.1-1 : S-2³³)

18~70 歳の外国人の健康成人男性³⁴を対象に、本薬経口及び静脈内投与時の薬物動態 (以下、「PK」) 及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

各投与期における用法・用量は表 6 のとおりであった。なお、本薬及びプラセボの静脈内投与は 5 分間かけて行うこととされた。また、各投与期の間には 30 日間の休薬期間が設定され

³² 以下の阻害剤を用いて検討された

CYP1A : furafylline (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2C9 : sulfaphenazole (20 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2C19 : tranlycypromine (20 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2D6 : quinidine (1 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP2E : diethylthiocarbamate (10 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、CYP3A : ketoconazole (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$)

³³ 資料中に試験実施期間に関する記載なし

³⁴ 資料中に目標症例数に関する記載なし

た。

<表 6 各投与期における用法・用量>

投与	用法・用量
A	プラセボ静脈内投与
	本薬 7mg/kg 経口投与
B	プラセボ経口投与
	本薬 7mg/kg 静脈内投与

総投与症例 6 例全例が安全性解析対象とされ、本薬静脈内投与時の血漿中本薬濃度が著しく低かった 1 例を除く 5 例が PK 解析対象とされた。

PK について、血漿中本薬濃度の AUC (平均値±標準誤差、以下同じ) は、本薬経口投与時及び静脈内投与時 (以下同順) でそれぞれ 1,918±100 及び 1,885±121µmol·h/L であり、絶対的バイオアベイラビリティは 1.04±0.12 であった。血漿中本薬濃度の消失速度³⁵はそれぞれ 5.23±0.83 及び 5.85±0.26µmol/L/h であった。投与後 48 時間までの尿中回収率³⁶は、本薬未変化体ではそれぞれ 2.1±0.4 及び 2.0±0.4%、代謝物である 4-カルボキシピラゾールではそれぞれ 65.1±2.0 及び 65.9±4.5%であった。

安全性について、有害事象は本薬経口投与時及び静脈内投与時でいずれも 83.3% (5/6 例) に認められた³⁷。内訳は、本薬経口投与時では「いやな味」4 例、「頭痛」3 例、「悪心」2 例及び「胸やけ」1 例、本薬静脈内投与時では「頭痛」4 例、「頭部ふらふら感」3 例、「静脈硬化症」及び「悪心」各 2 例、「異臭感」、「味覚異常」、「発疹」、「静脈の灼熱感」、「眠気状態」及び「環境認識低下」各 1 例であった。また、死亡例は認められず、投与中止に至った有害事象も認められなかった。

(3) 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.1-3 : S-5³³)

18~70 歳の外国人の健康成人男性³⁴を対象に、本薬を静脈内投与したときの安全性及び本薬の PK に及ぼすエタノールの影響を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

各投与期における用法・用量は表 7 のとおりであった。なお、本薬は 30 分間かけて静脈内投与することとされた。また、各投与期の間には 15 日間の休薬期間が設定された。

<表 7 各投与期における用法・用量>

投与	用法・用量
A	プラセボ ^{a)} 経口投与
	本薬 5mg/kg 静脈内投与
B	エタノール 1g/kg ^{a)} 経口投与
	本薬 5mg/kg 静脈内投与

a) プラセボ又はエタノール 0.6g/kg を投与し、その 4 及び 8 時間にそれぞれプラセボ又はエタノール 0.2g/kg を追加投与することとされた

総投与症例 5 例全例が安全性解析対象とされ、第 1 期 (本薬単独投与) 終了後に合併症の発現により試験を中止した 1 例を除く 4 例が PK 解析対象集団とされた。

³⁵ 0 次消失モデルを用いて、線形回帰分析により推定された

³⁶ 投与量に対する割合

³⁷ 本試験では有害事象の治験薬投与との因果関係は判定されなかった

PK について、本薬単独投与時及びエタノール併用投与時の血漿中本薬濃度の消失速度³⁵ (平均値±標準誤差) はそれぞれ 4.24±0.46 及び 2.11±0.36µmol/L/h であり、両群間で統計学的に有意差が認められた。

安全性について、有害事象は本薬単独投与時では 40.0% (2/5 例)、エタノール併用投与時では 75.0% (3/4 例) に認められた³⁷。内訳は、本薬単独投与時では「金属味」2 例、「異臭感」及び「下痢」各 1 例、エタノール併用投与時では「ピリピリ感」、「悪心」、「浮動性めまい」、「頭痛」、「異臭感」及び「金属味」各 1 例であった。また、死亡例は認められず、投与中止に至った有害事象も認められなかった。

(4) 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.1-4 : S-6³³)

20～70 歳の外国人の健康成人男性³⁴を対象に、アルコール脱水素酵素 (以下、「ADH」) 阻害の薬力学 (以下、「PD」) 評価モデルとして、エタノールの消失に対する本薬の阻害作用を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検 2 群 2 期クロスオーバー用量漸増試験が海外 1 施設で実施された。

3 コホート (各コホート 2 群) が設定され、各コホートの各投与期における用法・用量は表 8 のとおりであった。なお、各投与期の間には 7 日間の休薬期間が設定された。

<表 8 各投与期における用法・用量>

コホート	投与群	用法・用量
1	A	プラセボ経口投与
		エタノール 0.5g/kg 経口投与
	B	本薬 10mg/kg 経口投与
		エタノール 0.5g/kg 経口投与
2	A	プラセボ経口投与
		エタノール 0.7g/kg 経口投与
	B	本薬 15mg/kg 経口投与
		エタノール 0.7g/kg 経口投与
3	A	プラセボ経口投与
		エタノール 0.7g/kg 経口投与
	B	本薬 20mg/kg 経口投与
		エタノール 0.7g/kg 経口投与

総投与症例 12 例全例が安全性解析対象及び PD 解析対象集団とされた。

PD について、血中エタノール濃度の消失速度は表 9 のとおりであり、本薬投与により、エタノールの消失速度は約 40%低下した。

<表 9 エタノールの消失速度>

本薬の投与量 (mg/kg)	消失速度 (mg/dL/h)	
	エタノール単独投与時	本薬併用投与時
10	11.8±2.0	6.6±0.6
15	16.1±2.2	9.7±0.2
20	11.9±1.0	8.2±0.7

n=4、平均値±標準誤差

安全性について、有害事象はエタノール単独投与時 (3 コホート合算、以下同じ) では 58.3% (7/12 例)、本薬併用投与時では 50.0% (6/12 例) に認められた³⁷。内訳は、エタノール単独投与時では「眠気状態」5 例、「顔面潮紅」2 例、「下痢」、「悪心」及び「嘔吐」各 1 例、本薬併用投与時では「眠気状態」及び「悪心」各 3 例、「傾眠状態」及び「顔面潮紅」各 2 例、「宿

酔」、「疲労」、「嘔吐」及び「霧視」各1例であった。また、死亡例は認められず、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) EG中毒患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(5.3.5.2-2:〈S-8〉(1995年11月～1997年7月³⁸⁾)

試験の概略は「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要〈提出された資料の概略〉(1)1 EG中毒患者を対象とした海外第Ⅲ相試験」の項参照。

12歳以上のEG中毒患者に対し、本薬を初回は15mg/kg、2～5回目は10mg/kg、6回目以降は15mg/kgの用量で、12時間ごとに30分以上かけて静脈内投与(血液透析を実施する場合には表14にしたがって投与)し、血漿中本薬濃度が測定された³⁹。本薬が投与された22例のうち、血漿中本薬濃度が測定されたのは16例であり、このうち15例で血液透析が併用された。

PKについて、血漿中本薬濃度は、16例中14例(うち血液透析併用は13例)において、目標血漿中濃度とされた100～300μmol/Lに概ね維持された。また、血液透析が併用された7例⁴⁰において、血漿中本薬濃度に対する血液透析の影響が検討された。血漿中本薬濃度の消失速度(中央値)は、血液透析を実施しない期間では0.33μmol/L/minであったのに対し、血液透析期間中は0.80μmol/L/minであり、血液透析により約2.4倍増加した。

(6) メタノール中毒患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(5.3.5.2-7:試験番号 OMC-4MP-2〈S-13〉(1996年1月～1997年10月))

試験の概略は「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要〈提出された資料の概略〉(1)2 メタノール中毒患者を対象とした海外第Ⅲ相試験」の項参照。

12歳以上のメタノール中毒患者に対し、本薬を初回は15mg/kg、2～5回目は10mg/kg、6回目以降は15mg/kgの用量で、12時間ごとに30分以上かけて静脈内投与(血液透析を実施する場合には表14にしたがって投与)し、血漿中本薬濃度が測定された⁴¹。本薬が投与された15例のうち、有効性評価対象とされた11例について血漿中本薬濃度が検討され、このうち7例で血液透析が併用された。

PKについて、血漿中本薬濃度は、11例全例で目標血漿中濃度とされた100～300μmol/Lに概ね維持された。PKパラメータは表10のとおりであった。また、本薬の全身クリアランス(CL)は、血液透析非併用症例に対して血液透析併用症例で約3倍増加した。

³⁸ 安全性データのカットオフ時点

³⁹ 採血時点は、初回投与前、投与0.5、3、6、8、12時間後、以降は6時間ごととされ、血中EG濃度が20mg/dL未満に達した後は、その12及び24時間後に採血することとされた。血液透析が実施された場合は、透析開始前30分以内、透析開始2時間後、以降は4時間ごとに採血することとされた

⁴⁰ 中間報告(1996年7月データカットオフ)の総括報告書に記載された症例

⁴¹ 採血時点は、初回投与前、投与0.5、3、6、8、12時間後、以降は6時間ごととされ、血漿中メタノール濃度が20mg/dL未満に達した後は、その12及び24時間後に採血することとされた。血液透析が実施された場合は、透析開始前30分以内、透析開始2時間後、以降は4時間ごとに採血することとされた

<表 10 本薬の血漿中 PK パラメータ>

C _{max} (μmol/L)	t _{max} (h)	C _{min} (μmol/L) ^{a)}	t _{min} (h) ^{a)}	消失速度 (μmol/L/h) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{c)}	V _z (L/kg)	CL (mL/min) ^{c)}
310±132	12.1±15.2	86±72	18.4±18.5	13.0±4.7	2.7±0.7	0.679±0.201	200±42

平均値±標準偏差、n=11

a) n=9

b) 血液透析を実施しない期間、n=9

c) 血液透析期間中、n=7

(7) 国内の公表論文 (5.3.4.1-1 : Alcohol Clin Exp Res 8: 319-322, 1984)

日常的にアルコールを摂取しない健康成人 (9 例〈潮紅群⁴² 6 例及び非潮紅群 3 例〉) を対象に、血中エタノールの消失速度及び血中アセトアルデヒド濃度に及ぼす本薬の影響が検討された。

用法・用量は、エタノール 0.5g/kg 単独経口投与、又は本薬 10mg/kg を経口投与した 1 時間後にエタノール 0.5g/kg を経口投与することとされた。

各群の血中エタノールの消失速度及び血中アセトアルデヒド濃度は表 11 のとおりであった。いずれの群においても、エタノールの消失速度は本薬の併用投与により低下する傾向が認められた。また、エタノールの消失速度の低下とともにアセトアルデヒド濃度も低下し、本薬併用投与によりアセトアルデヒドの産生が阻害されたことが示唆された。

<表 11 血中エタノールの消失速度及び血中アセトアルデヒド濃度>

	例数	血中エタノール消失速度 (mmol/kg/h)		血中アセトアルデヒド濃度 (μmol/L)	
		エタノール 単独投与時	本薬併用投与時	エタノール 単独投与時	本薬併用投与時
非潮紅群	3	3.43	2.88	3	0
潮紅群	軽度	2	2.80	40	18
	中等度	2	2.75	128	42
	重度	2	2.57	243	40

平均値

<審査の概略>

(1) 本薬の目標血漿中濃度及び海外第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、EG 中毒患者及びメタノール中毒患者に対する本薬の目標血漿中濃度範囲を 100～300μmol/L と説明しており、その設定根拠について以下のように説明している。

サルを用いた非臨床試験において、血中本薬濃度が 10μmol/L よりも高いとき、メタノールからギ酸への代謝が抑制されたこと (「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 3) *in vivo* におけるメタノール中毒に対する作用」の項参照) を踏まえ、下限値は当該濃度を上回る 100μmol/L と設定した。また、健康成人に本薬 10、20、50 及び 100mg/kg を単回経口投与した海外第 I 相試験 (S-3 試験)⁴³において 50mg/kg 以上で浮動性めまい等の中枢神経系の有害事象が認められた。当該事象が認められなかった 20mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度の C_{max} (平均値) は 326μmol/L であったことを踏まえ、上限値については 300μmol/L と設定した。

⁴² アルコール摂取時に顔面潮紅がみられる者。なお、潮紅群は顔面潮紅の程度 (軽度、中度度及び重度) ごとにそれぞれ 2 例ずつ組み入れられた

⁴³ Alcohol Clin Exp Res 12: 516-522, 1988、Eur J Clin Pharmacol 37: 599-604, 1989

また、申請者は、当該目標血漿中濃度を踏まえた海外第Ⅲ相試験の用法・用量の設定について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（S-4 試験）⁴⁴では、表 12 に示す 3 通りの用法・用量を検討した。

＜表 12 S-4 試験における本薬の用法・用量＞

第 1 コホート	初回に 10mg/kg、以後 12 時間ごとに 3mg/kg を 96 時間目まで反復経口投与
第 2 コホート	初回に 15mg/kg、以後 12 時間ごとに 5mg/kg を 96 時間目まで反復経口投与
第 3 コホート	初回に 10mg/kg、以後 12 時間ごとに 5mg/kg を 36 時間目まで、その後 10mg/kg を 96 時間目まで反復経口投与

当該試験の第 2 コホートでは投与初期は目標血漿中濃度を維持できたものの、投与後 48 時間以降は血漿中濃度が顕著に低下した。一方、第 3 コホートでは投与後 48 時間以降も概ね目標血漿中濃度が維持された。なお、第 2 コホートで認められた血漿中濃度の低下については、本薬の CYP 誘導作用（「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略>（3）2）CYP 誘導の検討」の項参照）により、自己の代謝が亢進した可能性が推察された。

以上の試験成績を踏まえ、EG 中毒患者又はメタノール中毒患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（S-8 試験及び S-13 試験）の初回投与量は 15mg/kg と設定した。2 回目以降の投与量については、反復投与に伴う本薬の血漿中濃度の低下が認められたことも考慮し、より確実に目標血漿中濃度が得られるように S-4 試験の第 3 コホートよりも増量し、2～5 回目は 12 時間ごとに 10mg/kg、それ以降は 15mg/kg と設定した。なお、本薬経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 1.04 であったこと（「<提出された資料の概略>（2）健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験」の項参照）から、経口投与での試験成績に基づき、静脈内投与の用法・用量を設定することは可能と考えた。また、外国人の EG 中毒患者に本薬を投与したとき、血液透析併用により本薬の消失速度は上昇し、血液透析併用時の消失速度は 2.6mg/kg/h であったこと⁴⁵から、血液透析併用時の投与間隔は 4 時間と設定した。

機構は、以下のように考える。

EG 中毒患者及びメタノール中毒患者における本薬の目標血漿中濃度範囲（100～300μmol/L）の適切性については必ずしも明確になっていないと考えるものの、海外第Ⅲ相試験（S-8 試験及び S-13 試験）の用法・用量を検討する上で、目標血漿中濃度の下限値を非臨床試験成績に基づき 100μmol/L とし、上限値を健康成人で忍容性が確認されている 300μmol/L と設定した申請者の考え方自体は理解できる。

また、S-4 試験成績等に基づいて設定された用法・用量で本薬が静脈内投与された海外第Ⅲ相試験（S-8 試験及び S-13 試験）において、血漿中本薬濃度が概ね目標血漿中濃度の範囲内に維持されていることを確認した（「<提出された資料の概略>（5）EG 中毒患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、及び（6）メタノール中毒患者を対象とした海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

なお、本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績等も踏まえた用法・用量の設定につい

⁴⁴ J Emerg Med 8: 455-461, 1990

⁴⁵ Clin Toxicol 34: 373-377, 1996 (S-12)

ては、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項に記載する。

(2) 日本人と外国人における PK 及び PD の差異について

申請者は、日本人と外国人における PK 及び PD の差異について以下のように説明している。

PK の差異については、以下のように考える。

目標血漿中濃度の範囲において、本薬は代謝飽和に起因すると考えられる 0 次消失をすることが示されていることから、代謝酵素に対する親和性に起因する人種差の影響は少ないと考える。一方、代謝酵素の遺伝子多型に起因する PK の差異については、本薬の代謝に CYP 分子種が関与することを示唆する報告があり⁴⁶、また CYP 分子種には CYP2C19 等のアレル頻度に民族差が報告されているものもあることから、外国人よりも日本人で高い曝露を示す可能性は否定できないと考える。

また、PD の差異については、以下のように考える。

日本人健康成人の症例報告（「<提出された資料の概略> (7) 国内の公表論文」の項参照）、及び外国人健康成人を対象とした臨床試験（S-6 試験）（「<提出された資料の概略> (4) 健康成人を対象とした海外第 I 相試験」の項参照）の結果に基づき、検討を行った。本薬併用時の血中エタノールの AUC_{0-5h}（平均値）は、日本人及び外国人でそれぞれ 151.02 及び 154.63mg・h/dL と差がなかったのに対し、本薬併用時/本薬非併用時の比は日本人及び外国人でそれぞれ 206.0 及び 115.2%と、本薬併用によるエタノールの代謝抑制効果は日本人の方がより大きいことが示唆され、日本人はエタノール代謝活性が高い ADH1B*2 を保有することとの関連を示している可能性があると考えられた。しかし、本薬併用時のエタノールの AUC_{0-5h} の平均値に日本人と外国人で差がなかったことから、保有する ADH1B の遺伝子型によらず、本薬 10mg/kg 経口投与によりエタノール代謝は同様に抑制され、本薬によるエタノールの代謝阻害作用は民族間で大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は CYP 分子種により代謝されることが示唆されている一方で、主要なヒト CYP 分子種の代謝への関与を検討した *in vitro* 代謝試験において代謝酵素の特定に至らなかったこと（「<提出された資料の概略> (1) 1) 代謝に関与する CYP 分子種の検討」の項参照）を踏まえると、現時点までに得られている試験成績からは、本薬の代謝への CYP 分子種の寄与は明確にはされていないと考える。したがって、本薬の代謝の民族差に関する考察を行うことは困難であり、外国人よりも日本人で高い曝露を示す可能性も否定できないと考える。日本人と外国人における PK の差異については、本来は臨床試験成績等を含めて検討されるべきであると考えられるが、これまでに日本人健康成人又は患者における本薬の PK を検討した公表論文等は報告されていないこと、また復帰突然変異試験の結果が陽性であること並びに EG 中毒及びメタノール中毒は発生頻度が低くかつ散発的であることから日本人健康成人又は患者を対象とした臨

⁴⁶ Biochem Biophys Res Commun 126: 1076-1081, 1985、Life Sci 50: 661-666, 1992

床試験を実施することは困難であることを踏まえると、臨床試験成績等に基づく検討が行えない点はやむを得ないと考える。

一方、PD については、同一試験条件下で得られた血中エタノールの AUC 値による検討ではないことに留意する必要があるが、本薬 10mg/kg を経口投与したときのエタノールの代謝は、日本人健康成人及び外国人健康成人で同様に抑制された。したがって、本薬による ADH 阻害作用に民族間で大きな違いはないと推察され、外国人患者と同様に、日本人患者においても EG 及びメタノールの代謝に対する本薬の阻害作用が期待できると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 海外臨床試験

1) EG 中毒患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-2、5.3.5.3-2、5.3.5.3-3、5.3.5.3-5、5.3.5.3-6、5.3.5.4-1、5.3.5.4-2 : N Engl J Med 340: 832-838, 1999⁴⁷ (S-8 試験) (1995 年 11 月～1997 年 7 月⁴⁸))

12 歳以上の EG 中毒患者 (表 13) を対象 (目標症例数 10 例) に、本薬の安全性、有効性及び PK を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が米国 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を初回は 15mg/kg、2～5 回目は 10mg/kg、6 回目以降は 15mg/kg の用量で、12 時間ごとに 30 分以上かけて静脈内投与することとされた。また、血液透析を実施する場合には表 14 にしたがって投与することとされた。なお、投与は血漿中 EG 濃度が 20mg/dL 未満になるまで継続することとされた。

<表 13 主な選択基準>

以下のいずれかを満たす患者
・ 血清中 EG 濃度 > 20mg/dL
・ 1 時間以内に他院が発行した中毒量の EG を摂取した医療記録があり、かつ浸透圧ギャップ > 10mOsm/L
・ EG 摂取又はその疑いがある者で、以下の①～④のうち 3 項目以上の基準に適合する患者
① 動脈血 pH < 7.3
② 重炭酸イオン濃度 < 20mEq/L
③ 凝固点降下法による浸透圧ギャップ > 10mOsm/L
④ 尿中シュウ酸カルシウム結晶の存在

<表 14 血液透析実施時の本薬の投与方法>

透析開始時	直前の本薬投与から 6 時間未満：透析前には投与しない 直前の本薬投与から 6 時間以上：透析直前に投与
透析中	4 時間ごとに投与
透析終了時	直前の本薬投与から透析終了時まで 1 時間未満：透析終了時には投与しない 直前の本薬投与から透析終了時まで 1～3 時間：透析終了直後に 1/2 量を投与 直前の本薬投与から透析終了時まで 3 時間超：透析終了直後に投与

本薬が 1 回以上投与された 22 例が安全性解析対象集団とされ、16 例が有効性解析対象集団とされた⁴⁹。

⁴⁷ S-8 試験成績に基づいた公表論文だが、文献内では、投与例は 23 例、有効性解析対象集団は 19 例とされており、安全性評価対象集団の症例数の記載はない

⁴⁸ 安全性データのカットオフ時点

⁴⁹ 本試験では 1997 年 4 月 30 日付で有効性統合要約が作成され、16 例が有効性解析対象集団とされた。また、2000 年 5 月 17 日付で安全性統合要約が作成され、22 例が安全性解析対象集団とされた

本薬の初回投与量の平均値（最小値，最大値）⁵⁰は 14.9mg/kg（11.25mg/kg, 17.9mg/kg）、投与期間の平均値（最小値，最大値）は 1.3 日（1 日, 3 日）、投与回数の平均値（最小値，最大値）は 3.2 回（1 回, 7 回）、累積投与量の平均値（最小値，最大値）は 2,868.5mg（1,020mg, 6,750mg）であった。また、透析併用例は 15 例（1 回 13 例、2 回 1 例及び 3 回 1 例）であった。

有効性について、有効性解析対象集団 16 例⁵¹における血漿中グリコール酸濃度の中央値はベースラインでは 11.5mmol/L であるのに対し、最終評価時点⁵²では定量限界未満であった。その他の有効性に関連する主な結果も含め、表 15 に示した。

<表 15 血漿中グリコール酸濃度等の結果（有効性解析対象集団）>

		ベースライン (16 例)	最終評価時点 (16 例)
血中（血清または血漿中）EG 濃度 ^{a)} (mg/dL)		119.5 (5, 400)	定量限界未満~3 (定量限界未満, 29)
血漿中グリコール酸濃度 ^{a)} (mmol/L)		11.5 (定量限界未満, 23.7)	定量限界未満 (定量限界未満, 5.9)
動脈血 pH ^{b)}		7.26 (6.98, 7.47)	7.42 (7.33, 7.49)
重炭酸イオン濃度 ^{b)} (mEq/L)		13.6 (5.5, 28.0)	24.3 (13.4, 32.0)
転帰	後遺症なし	50.0% (8/16 例)	
	後遺症あり ^{c)}	43.8% (7/16 例)	
	死亡	6.3% (1/16 例)	

a) 中央値（最小値，最大値）、b) 平均値（最小値，最大値）、c) このうち 1 例は投与終了 5 日後に死亡

安全性⁵³について、有害事象は 86.4%（19/22 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「急性腎不全」45.5%（10/22 例）、「発熱」22.7%（5/22 例）、「頭痛」及び「痙攣発作」各 13.6%（3/22 例）であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 31.8%（7/22 例）に認められ、2 例以上に認められた副作用は「頭痛」及び「痙攣発作」各 9.1%（2/22 例）であった。

死亡例は投与期間中に 2 例（「急性腎不全・肝不全・胃腸出血」及び「心筋梗塞・急性腎不全・痙攣発作・低血圧」）、投与終了 5 日後に 1 例（「脳浮腫・急性腎不全・高血圧・意識麻痺」）認められた⁵⁴。投与期間中に死亡した 1 例で認められた「低血圧」及び「痙攣発作」については本薬との因果関係は不明とされたが、その他は本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、「急性腎不全」45.5%（10/22 例）、「肝不全」、「心筋梗塞」及び「脳浮腫」各 4.5%（1/22 例）であったが⁵⁵、本薬との因果関係は否定された。なお、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) メタノール中毒患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.2-7：試験番号 OMC-4MP-2〈S-13 試験〉〈1996 年 1 月～1997 年 10 月〉）

12 歳以上のメタノール中毒患者（表 16）（目標症例数最大 20 例）を対象に、本薬の安全性、有効性及び PK の検討を目的として、多施設共同非盲検非対照試験が米国 6 施設で実施され

⁵⁰ 1997 年 4 月 30 日付の安全性統合要約に基づく 19 例での結果

⁵¹ 16 例のうち、血液透析例が 15 例、非透析例が 1 例

⁵² 本薬最終投与後 24 時間

⁵³ 本試験では試験終了後に試験報告書が作成されなかったため、中間報告（1996 年 7 月データカットオフ）の総括報告書、2000 年 5 月 17 日付の安全性統合要約（ISS）、並びに 1997 年 4 月 3 日及び同年 10 月 1 日付の safety update report の内容に基づく（ただし、臨床検査値については 2000 年 5 月 17 日付 ISS に記載がないため、1997 年 4 月 30 日付 ISS の 19 例での結果）

⁵⁴ 死亡例に発現した重篤又は高度な有害事象

⁵⁵ 「急性腎不全」3 例、「肝不全」、「心筋梗塞」及び「脳浮腫」各 1 例は死亡例で認められた

た。

<表 16 主な選択基準>

以下のいずれかを満たす患者
・ 血中メタノール濃度 > 20mg/dL
・ メタノール摂取又はその疑いがある者で、以下の①～④のうち 2 項目以上の基準に適合する患者
① 動脈血 pH < 7.3
② 重炭酸イオン濃度 < 20mEq/L
③ 凝固点降下法による浸透圧ギャップ > 10mOsm/L
④ 中毒量のメタノールを摂取した医療記録がある

用法・用量は、本薬を初回は 15mg/kg、2～5 回目は 10mg/kg、6 回目以降は 15mg/kg の用法・用量で、12 時間ごとに 30 分間以上かけて静脈内投与することとされた。また、血液透析を実施する場合には表 14 にしたがって投与することとされた。なお、投与は血中メタノール濃度が 20mg/dL 未満になるまで継続することとされた。

本薬が 1 回以上投与された 15 例が安全性解析対象集団とされ、血中メタノールが検出されなかった 4 例を除いた 11 例が有効性の解析対象集団とされた。

本薬の初回投与量の平均値（最小値，最大値）は 15.5mg/kg（15.0mg/kg，22.0mg/kg）、投与期間の平均値（最小値，最大値）は 0.8 日（0.02 日，2.5 日）、投与回数の平均値（最小値，最大値）は 3.5 回（1 回，10 回）、累積投与量の平均値（最小値，最大値）は 3,129mg（750mg，8,445mg）であった。また、透析併用例は 7 例で透析回数の中央値（最小値，最大値）は 1 回（1 回，4 回）であった。

有効性について、有効性解析対象集団 11 例⁵⁶における血漿中ギ酸濃度の中央値はベースラインでは 5.3mmol/L であるのに対し、最終評価時点⁵²では定量限界未満であった。その他の有効性に関連する主な結果も含め、表 17 に示した。

<表 17 血漿中ギ酸濃度等の結果（有効性解析対象集団）>

		ベースライン (11 例)	最終評価時 (11 例)
血中メタノール濃度 (mg/dL) ^{a)}		71.3 (23.0, 612.1)	9.9 (定量限界未満, 22.4)
血漿中ギ酸濃度 (mmol/L) ^{a)}		5.3 (定量限界未満, 34.8)	定量限界未満 (定量限界未満, 1.15)
動脈血 pH ^{b)}		7.25 (6.90, 7.46) ^{c)}	7.44 (7.35, 7.54) ^{d)}
重炭酸イオン濃度 (mEq/L) ^{b)}		13.6 (3.0, 22.5) ^{d)}	24.6 (19.6, 28.6) ^{e)}
転帰	後遺症なし	63.6% (7/11 例)	
	後遺症あり ^{f)}	27.3% (3/11 例)	
	死亡	9.1% (1/11 例)	

a) 中央値（最小値，最大値） b) 平均値（最小値，最大値）

c) 10 例、d) 9 例、e) 8 例

f) このうち 1 例は後遺症の中毒性脳症により最終投与から 19 日後に死亡した

安全性について、有害事象は 86.7%（13/15 例）に、副作用は 40.0%（6/15 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は「激越」33.3%（5/15 例）、「不安」及び「発熱」各 20.0%（3/15 例）、「頭痛」13.3%（2/15 例）であった。2 例以上に認められた副作用は「激越」13.3%（2/15 例）であった。

死亡例は本薬投与開始 2 日後に 1 例（「中毒性脳症⁵⁷・血栓性静脈炎・横紋筋融解症」）、投与終了 19 日後に 1 例（「中毒性脳症」）認められた⁵⁴が、いずれも本薬との因果関係は否定された。試験中に発現した重篤な有害事象は「中毒性脳症」、「血栓性静脈炎」及び「横紋筋融

⁵⁶ 11 例のうち、血液透析例が 7 例、非透析例が 4 例

⁵⁷ 本薬投与開始前から発症しており、試験中に発現した有害事象ではない

解症」各 6.7% (1/15 例) であったが⁵⁸、本薬との因果関係は否定された。なお、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 海外の調査

1) EG 中毒及びメタノール中毒患者を対象とした後ろ向き調査 (5.3.5.2-1 : S-7 調査⁵⁹ (1982 年 1 月～1995 年 12 月))

本薬 (硫酸塩及び塩酸塩) が投与された EG 中毒⁶⁰又はメタノール中毒患者⁶¹を対象に、本薬の安全性、有効性及び PK の検討を目的とした後ろ向き調査がフランスの 1 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、投与経路 (静脈内投与及び経口投与) を含め、医師の裁量に委ねられた。観察期間は 1～7 日間であった。

総投与症例は 38 例 (EG 中毒患者 26 例、メタノール中毒患者 5 例及びその他の中毒患者 7 例) であった。

本薬の投与量、投与回数、透析併用状況等は表 18 のとおりであった。

<表 18 本薬の投与量、投与回数、透析併用状況等>

		EG 中毒患者 (26 例)	メタノール中毒患者 (5 例)	全体 (38 例) ^{a)}
初回投与量 (mg/kg)		10.0±4.4 ^{b)}	11.1±3.0	11.0±4.2 ^{c)}
投与期間 (日)		2.1±1.52	記載なし	2.1±1.56
投与回数 (最小値, 最大値)		3.5±2.9 (1, 11)	4.2±5.0 (1, 13)	3.3±3.3 (1, 13)
透析併用例数		5 例	1 例	6 例
投 与 経 路	静脈内投与	16 例	3 例	25 例
	経口投与	9 例	2 例	12 例
	その他	1 例 ^{d)}	—	1 例 ^{d)}

平均値±標準偏差

a) 中毒状況が不明であった 7 例を含む

b) 体重が確認できなかった 1 例を除く 25 例

c) 体重が確認できなかった 1 例を除く 37 例

d) 1 回目は経口投与であったが、嘔吐のため 2 回目及び 3 回目は静脈内投与された

有効性に関連する結果の概要は、表 19 のとおりであった。

<表 19 血中 EG 及びメタノール濃度等の結果>

	EG 中毒患者		メタノール中毒患者	
	ベースライン (26 例)	最終評価時 (26 例)	ベースライン (5 例)	最終評価時 (5 例)
動脈血 pH	7.35 (7.14, 7.52)	7.41 (7.35, 7.49)	7.41 (7.26, 7.51)	7.46 (7.43, 7.48)
重炭酸イオン濃度 (mEq/L)	20.4 (6.0, 29.0)	26.4 (20.0, 33.0)	15.1 (2.5, 25.0)	22.5 (8.4, 31.5)
血中 EG 又はメタノール濃度 ^{a)} (mg/dL)	82.0±177.5 (1.0, 830.8)	3.3±5.4 (定量限界未満, 16.4)	131.1±171.1 (10.0, 425.6)	2.0±4.5 (定量限界未満, 10.0)
転帰	後遺症なし		80.0% (4 例)	
	後遺症あり		20.0% (1 例)	
	死亡		0	
	不明		0	

平均値 (最小値, 最大値)

a) 血清又は血漿中、平均値±標準偏差

⁵⁸ いずれの有害事象も死亡例で認められた

⁵⁹ Clin Toxicol 24: 463-483, 1986-1987 (S-9)、及び N Engl J Med 319: 97-100, 1988 (S-10) の症例が含まれる

⁶⁰ EG 中毒の疑いも含む

⁶¹ 事前に目標症例数は設定されなかったが、40 例程度の収集が見込まれていた

安全性について、有害事象⁶²は 65.8% (25/38 例) に、副作用は 39.5% (15/38 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 20 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用は、「頭痛」4 例、「腹痛」3 例、「発熱」、「嘔吐」及び「好酸球増加症」各 2 例であった。

＜表 20 患者で 2 例以上に認められた有害事象＞

有害事象	EG 中毒患者 (26 例)		メタノール中毒患者 (5 例)		全体 (38 例) ^{a)}	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	65.4%	17 例	60.0%	3 例	65.8%	25 例
嘔吐	11.5%	3 例	0	0	13.2%	5 例
腹痛／腹部圧痛 ^{b)}	3.8%	1 例	0	0	13.2%	5 例
頭痛	7.7%	2 例	20.0%	1 例	10.5%	4 例
貧血	11.5%	3 例	20.0%	1 例	10.5%	4 例
急性腎不全 ^{c)}	7.7%	2 例	0	0	10.5%	4 例
リンパ管炎	7.7%	2 例	20.0%	1 例	7.9%	3 例
低血圧	3.8%	1 例	20.0%	1 例	7.9%	3 例
発熱	7.7%	2 例	20.0%	1 例	7.9%	3 例
悪心	3.8%	1 例	20.0%	1 例	5.3%	2 例
肺炎	7.7%	2 例	0	0	5.3%	2 例
虚脱	7.7%	2 例	0	0	5.3%	2 例
副鼻腔炎	7.7%	2 例	0	0	5.3%	2 例
好酸球増加症	3.8%	1 例	20.0%	1 例	5.3%	2 例

a) 中毒状況が不明であった 7 例を含む

b) 「心窩部痛」を含む

c) 「腎不全増悪」を含む

死亡例は 1 例（「代謝性アシドーシス・虚脱・急性腎不全・痙攣・発熱・無尿」）認められたが、本薬との因果関係は否定された。死亡例以外の重篤な有害事象は 1 例（「発熱・胃痛・嘔吐」）認められ、「胃痛・嘔吐」は本薬との因果関係が否定されたが、「発熱」は本薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外の公表論文（症例報告）

1) 5.3.5.2-5 : Hum Exp Toxicol. 13: 61-64, 1994 〈S-11〉

EG 100g を誤飲した精神遅滞を伴う 30 歳男性に対し本薬が投与された。本薬は 30 分かけて静脈内投与され、EG 摂取 3 時間後に 1,200mg (16.2mg/kg) が投与された後、血漿中 EG 濃度が 10mg/dL 未満になるまで 12 時間ごとに、600mg (8.1mg/kg)、400mg (5.4mg/kg)、200mg (2.7mg/kg) 及び 100mg (1.4mg/kg) が投与された。

本薬投与前の動脈血 pH は 7.38、重炭酸イオン濃度は 18mEq/L、血漿中 EG 濃度は 350mg/dL であったが、本薬初回投与 2 時間後には動脈血 pH は 7.42、重炭酸イオン濃度は 23mEq/L となった。本薬投与後の血漿中 EG 濃度は緩徐に低下し、投与 54 時間後には 10mg/dL となった。

5 日間の入院期間及び 15 日後の検査で認められた有害事象は、軽度の「AST 増加」のみであった。

2) 5.3.5.2-6 : Clin Toxicol. 34: 373-377, 1996 〈S-12〉

EG 中毒の 2 例に対し、本薬が投与され、血液透析も実施された。2 例の概要を表 21 に示す。

⁶² 本薬投与前に発現していた事象も有害事象に含まれる

＜表 21 症例の概要＞

	症例 1	症例 2
年齢/性別	30 歳/男性	54 歳/男性
初回投与量	10mg/kg を 30 分間かけて静脈内投与	20mg/kg を 30 分間かけて静脈内投与
2 回目の投与量	初回投与約 5 時間後に透析を開始し、透析開始 4 時間後から 2.5mg/kg/h で 2 時間静脈内投与	初回投与 1 時間後に透析を開始し、透析開始時から終了時まで(8 時間) 1.5mg/kg/h で静脈内投与
血液透析	初回投与から 5 時間 20 分後より開始し 12 時間実施。以後 8 日間連日実施。	初回投与から 1 時間後に開始し 8 時間実施。1 回目の透析終了 10 時間後に 2 回目の透析を実施。
ベースラインの動脈血 pH	7.06	6.5
ベースラインの浸透圧ギャップ	28mOsm/L	63mOsm/L
血漿中 EG 濃度 (mg/dL)	ベースライン	51
	透析開始時	42
	透析終了時	12
転帰	回復	死亡

a) 1 回目透析終了後 10 時間

有害事象⁶³は、症例 1 では「無尿」、症例 2 では「多臓器不全・播種性血管内凝固」が認められ、症例 2 は入院 48 時間後に死亡した。

(4) 米国及びカナダの市販後安全性情報 (1997 年 12 月～2012 年 12 月)

本薬の国際誕生日の 1997 年 12 月 4 日以降、2012 年 12 月 3 日までに定期的安全性最新報告 (PSUR) が 8 報作成されている。

これまでに報告された未知の重篤な副作用は 8 例 (自発報告 5 例: 「チアノーゼ」、「血小板数減少」、「脳浮腫」、「咽頭浮腫」及び「呼吸窮迫」各 1 例、文献 3 例: 「脳ヘルニア」、「腎不全」及び「腎尿管細管壊死」各 1 例) であるが、いずれも EG 中毒又はメタノール中毒と関連して発現した可能性があること、また各事象の発現頻度に増加傾向がないことから、現時点までのところ本薬のベネフィットを上回る安全性上のリスクはないと申請者は判断している。

＜審査の概略＞

(1) 本薬の審査方針及びガイドライン等について

機構は、本薬の審査方針について、以下のように考える。

健康成人を対象とした臨床試験は、復帰突然変異試験の結果が陽性であること (「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 遺伝毒性試験」の項参照) から実施することは困難であること、また患者を対象とした臨床試験は、EG 中毒及びメタノール中毒の発生頻度が低く散発的であり、治療の緊急性も高いことから、治験実施体制を構築した上で実施することは困難であることを踏まえると、本邦において臨床試験を実施せずに、米国及びカナダにおける承認申請データパッケージに、日本人に本薬を投与した報告 (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (7) 国内の公表論文」の項参照) と海外の市販後安全性情報の資料を加えて承認申請データパッケージを構築したことは、受入れ可能と考える。

なお、本薬の有効性及び安全性を検討する上で、以下の 1) ～4) の国内外のガイドライン、

⁶³ 本薬との因果関係は記載されていない

並びに海外の代表的な成書及びシステマティックレビューにおける本薬の記載についても確認した。また、本薬を用いたことが明確な公表論文は限られていること、国内外のガイドライン等では塩の違いによらず本薬はEG中毒及びメタノール中毒の治療薬とされていることを踏まえ、本薬の硫酸塩及び塩酸塩に関する公表論文等についても参考にする事とした。

1) 国内のガイドライン等

① 急性中毒標準診療ガイド 株式会社じほう 2008

EG中毒及びメタノール中毒について、治療薬として本薬があり、欧米では副作用が少ない点からエタノールよりも使用されている旨が記載されている。

② 今日の治療指針 2011 医学書院. 2011. p.139, 165, 167

EG中毒について、本薬が治療薬として記載されている。

メタノール中毒について、欧米ではエタノールより副作用が少ないため、本薬が推奨されている旨が記載されている。なお、2014年版においては、EG中毒及びメタノール中毒の特異的拮抗薬であるが、本邦では認可されておらず、申請中である旨が記載されている。

2) 海外のガイドライン等

米国臨床中毒学会 (American Academy of Clinical Toxicology)

① EG中毒について (J Toxicol Clin Toxicol 37: 537-560, 1999)

以下のような旨が記載されている。

本薬とエタノールの使い分けについて、本薬が使用できない場合、あるいは本薬に過敏症がある場合にはエタノールが選択されるものの、意識低下を引き起こす物質の摂取、意識変容、集中治療対応や血中エタノール濃度の測定ができない状況、エタノールが相対的に禁忌な場合、EG中毒の可能性があり重大な代謝性アシドーシスを来している場合、肝機能障害がある場合等には、エタノールよりも本薬が選択される。

本薬とエタノールの有効性を直接比較した臨床試験はない。米国では、本薬はEG中毒の薬剤として承認されているが、エタノールは治療薬として承認されていない。

本薬はエタノールに比べ、血中濃度が予測可能なためモニタリングが不要であり、安全性プロファイル、投与方法が標準化されている点及び経済性（集中治療や透析の費用を抑える可能性）が優れている反面、エタノールより高価である。

② メタノール中毒について (J Toxicol Clin Toxicol 40: 415-446, 2002)

以下のような旨が記載されている。

本薬がエタノールより優れることを確認した臨床試験はない。本薬はエタノールと比較して高価であるものの、投与方法が簡便で集中治療下でなくとも投与可能であること、効果が持続すること、中枢神経系を抑制しないこと、エタノールのような血中濃度モニタリングが不要であること等、多くの点で優れている。なお、禁忌は本薬に対する過敏症である。

3) 世界保健機関 (World Health Organization) における取り扱い: WHO Model List of Essential Medicines, 18th ed (April 2013) 及び WHO Model List of Essential Medicines for Children, 4th ed (April 2013) ⁶⁴

4. Antidotes and other substances used in poisonings、4.2 Specific の Complementary List に本薬が記載されている。

4) 成書・システマティックレビュー

以下のような旨が記載されている。

① Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Chapter47

EG 中毒によるアシドーシスに対する治療薬として、本薬はエタノール投与時のような過度な中枢抑制がなく、EG 濃度の毒性代謝物の濃度を低下させることが期待されることから選択され、メタノール中毒でも同様である。

② システマティックレビュー (Emerg Med Int. 2013: 638057., doi: 10.1155/2013/638057)

EG 中毒又はメタノール中毒に対し、72 時間以内に本薬又はエタノールが投与された 145 報⁶⁵のレビュー。ランダム化比較試験あるいは直接比較試験はなかった。内訳は、EG 中毒患者が 293 例、メタノール中毒患者が 602 例、EG 及びメタノール中毒合併患者が 2 例であった。このうち EG 中毒患者 65 例とメタノール中毒患者 81 例は本薬が投与され、EG 中毒患者 15 例とメタノール中毒患者 18 例は本薬とエタノールが併用されていた。有害事象の報告は非常に少なかった。

(2) 有効性について

機構は、本薬の有効性について、以下のように考える。

S-8 試験及び S-13 試験成績において、血液透析併用例 (S-8 試験: 15/16 例、S-13 試験: 7/11 例) が多いことは考慮する必要はあるものの、本薬投与により、EG 中毒時のグリコール酸濃度及びメタノール中毒時のギ酸濃度が低下すること、並びに重炭酸イオン濃度が上昇し代謝性アシドーシスが改善することが示唆されていると考える (表 15 及び表 17)。また、民族差が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は大きくないと考えられること (「(5) 用法・用量について」の項参照) を踏まえ、日本人においても EG 中毒及びメタノール中毒に対する本薬の有効性は期待できると考える。

ただし、本薬単独での治療効果には限界があり、EG 又はメタノールの血中濃度が高い場合、代謝性アシドーシスや腎機能障害が重篤な場合等では、血液透析との併用が推奨されることが考えられる。

なお、本邦において EG 中毒患者及びメタノール中毒患者に本薬を投与した臨床試験成績等はないことから、製造販売後調査等において日本人患者における本薬の有効性に関する情報を収集する必要があると考える。

⁶⁴ <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>

⁶⁵ MEDLINE (1966 to August 2010) 及び EMBASE (1974 to August 2010) を用い、"methanol" or "methyl alcohol" or "wood alcohol" or "ethylene glycol" or "2-hydroxyethanol" or "monoethylene glycol" or "antifreeze" and "fomepizole" or "4-methylpyrazole" or "ethanol" or "ethyl alcohol" をキーワードとして検索

(3) 安全性について

機構は、1) ～3) の検討及び確認を行った結果、並びに民族差が本薬の安全性に重大な影響を及ぼす可能性は大きくないと考えられること（「(5) 用法・用量について」の項参照）から、適切な対応をとることで、EG 中毒患者及びメタノール中毒患者における本薬の安全性は許容可能と考える。

ただし、本邦において EG 中毒患者及びメタノール中毒患者に本薬を投与した臨床試験成績等はないことから、製造販売後調査等において日本人患者における本薬の安全性に関する情報を収集する必要があると考える。

1) 有害事象全般について

外国人の患者を対象とした S-8 及び S-13 試験、S-7 調査及び S-9～S-12 の文献報告の合計 78 例における有害事象⁶⁶の概要は、以下のとおりであった。

有害事象は 76.9% (60/78 例) に認められ、5%以上に認められた有害事象は、「発熱」及び「急性腎不全」各 14.1% (11/78 例)、「頭痛」11.5% (9/78 例)、「嘔吐」及び「激越」各 7.7% (6/78 例)、「腹痛／腹部圧痛」及び「貧血」各 6.4% (5/78 例)、「低血圧」5.1% (4/78 例) であった。副作用は 39.7% (31/78 例) に認められ、5%以上に認められた副作用は、「頭痛」7.7% (6/78 例) 及び「腹痛／腹部圧痛」5.1% (4/78 例) であった。

死亡例は 9.0% (7/78 例) で、死亡例に発現した重篤又は高度な事象は「急性腎不全・肝不全・胃腸出血」、「心筋梗塞・急性腎不全・痙攣発作・低血圧」、「脳浮腫・急性腎不全・高血圧・意識鈍麻」、「中毒性脳症⁵⁷・血栓性静脈炎・横紋筋融解症」、「中毒性脳症」、「代謝性アシドーシス・虚脱・急性腎不全・発熱・痙攣・無尿」及び「多臓器不全・播種性血管内凝固」⁶⁷各 1 例であり、いずれも原疾患（EG 中毒又はメタノール中毒）の影響が大きいと考えられた。死亡例以外の重篤な有害事象⁶⁸は 10.3% (8/78 例) : 「急性腎不全」7 例及び「発熱・胃痛・嘔吐」1 例) に認められ、原疾患の影響が大きいと考えられた。本薬の投与中止を要する有害事象は報告されなかった。

2) 中枢神経障害について

健康成人を対象とした海外臨床試験（S-2～6 試験）において、外国人の健康成人 63 例に対して高用量を投与した際に「浮動性めまい」が 14.3% (9/63 例) に発現しており、申請者は中枢神経障害を注目すべき有害事象としている。患者に対する投与では、中枢神経系の有害事象は 24.4% (19/78 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は、「激越」7.7% (6/78 例)、「痙攣発作」及び「不安」各 3.8% (3/78 例)、「傾眠状態」及び「中毒性脳症」各 2 例 2.6% (2/78 例) であった。これらの事象は、原疾患の影響が大きいと考えられた。

機構は、非臨床試験成績においても本薬は中枢神経系に影響を及ぼす可能性が示唆されて

⁶⁶ 申請者が、2000年5月17日付ISSに記述された有害事象(英名)をMedDRA/J ver 16.0を用いてLLT日本語名称(MedDRA/J ver 16.0と一致しない場合には候補の中から意味の近い名称)により表記した(5.3.5.4-3)

⁶⁷ 公表論文(症例報告)のため、有害事象の重篤性及び程度判定は行われていない

⁶⁸ S-7調査では重篤判定は行われなかったが、死亡例に認められた有害事象及び有害事象のために転院した1例に認められた有害事象を重篤な有害事象として取り扱った。また、文献報告(S-9～S-12)には重篤判定に関する記載はなかった

いること（「3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要〈審査の概略〉（2）安全性薬理について」の項参照）から、中枢神経障害の発現については、注意する必要があると考える。

3) 注射部位反応等について

健康成人に対し本薬が静脈内投与された海外臨床試験（S-2 及び S-5 試験）において、外国人の健康成人 15 例のうち、注射部位反応と考えられる有害事象が 20.0%（3/15 例）に認められ、「静脈硬化症」及び「適用部位反応（静脈の灼熱感及びピリピリ感）」各 13.3%（2/15 例）であった。このうち「静脈硬化症」の 2 例と「適用部位反応（静脈の灼熱感）」の 1 例は、本薬 7mg/kg を比較的高濃度である 25mg/mL の濃度で 5 分間かけて静脈内投与した際に発現した（S-2 試験）。S-2 試験の後に実施された S-5 試験では、5 例に対して本薬 5mg/kg を 2mg/mL の濃度で 30 分間かけて静脈内投与したところ、注射部位反応は認められなかった。

EG 又はメタノール中毒患者に対し本薬が静脈内投与された海外臨床試験等において、外国人の患者 66 例のうち、注射部位反応と考えられる有害事象が 10.6%（7/66 例）に認められ、「リンパ管炎」4.5%（3/66 例）、「適用部位反応（灼熱感を含む）」3.0%（2/66 例）、「注射部位疼痛」、「左腕の炎症」及び「静脈炎」各 1.5%（1/66 例）であり、そのうち「リンパ管炎」の 1 例以外は本薬との因果関係は否定されなかった。当該臨床試験等のうち、外国人患者を対象とした海外臨床試験（S-8 及び S-13 試験）では、本薬を 100mL の生理食塩液で希釈した後、30 分間以上かけて投与することとされ、初回投与時の投与濃度は 7.5～22.5mg/mL⁶⁹であった。

申請者は、以上の臨床試験成績及び容器及び用具との適合性試験成績⁷⁰を踏まえ、用法・用量において本薬の投与時間を 30 分間と設定し、また、添付文書（案）の適用上の注意の項において投与濃度の最大濃度を 15mg/mL と設定した旨を説明している。

機構は、本薬投与に伴う注射部位反応等には注意する必要があると考えるものの、本薬の投与部位に認められた有害事象はいずれも重篤ではなく、申請者の説明のとおり、投与速度や投与濃度に注意を払うことで、投与部位反応に関する安全性は許容可能と考える。

（4）効能・効果について

機構は、本薬投与によりグリコール酸、ギ酸等の毒性代謝物の濃度が低下し、重炭酸イオンが上昇し、動脈血 pH 等の改善が示唆されていることから、EG 中毒及びメタノール中毒に対する本薬の有効性は期待できると考えた（「（2）有効性について」の項参照）。また、海外のガイドラインや成書等の記載から、本薬は海外において EG 中毒及びメタノール中毒に対する治療薬として位置付けられていることを確認した。安全性については、EG 中毒患者及びメタノール中毒患者における本薬の安全性は、適切な対応をとることで、許容可能と考えた（「（3）安全性について」の項参照）。

⁶⁹ 投与量の平均値（最小値、最大値）は、S-8 試験で 1,179.5mg（750mg, 2,250mg）、S-13 試験で 1,243.3mg（800mg, 2,170mg）

⁷⁰ 本薬を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100mL で約 1 又は約 15mg/mL の濃度に希釈し、輸液バック中及び輸液チューブ中での安定性等が検討された結果、いずれの本薬濃度においても、輸液バック及び輸液チューブとの適合性が確認された

以上を踏まえ、本薬の効能・効果は「エチレングリコール中毒、メタノール中毒」とすることが適当と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠を以下のように説明している。

海外で実施されたEG中毒患者及びメタノール中毒患者を対象としたS-8試験及びS-13試験における用法・用量は、目標血漿中本薬濃度（100～300 $\mu\text{mol/L}$ ）を2～4日間維持する観点から設定された（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 本薬の目標血漿中濃度及び海外第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について」の項参照）。S-8試験及びS-13試験において、血液透析の有無に係わらず、血中グリコール酸及びギ酸濃度の低下、動脈血pH及び重炭酸イオン濃度の上昇（代謝性アシドーシスの改善）等が認められたことから、S-8試験及びS-13試験の用法・用量が米国及びカナダにおける承認用法・用量となっている。日本人患者を対象とした本薬の臨床試験成績等はないものの、以下の理由から、米国及びカナダの承認用法・用量に準じて本邦における用法・用量を設定することは妥当であると判断した。

- ・ ADHには遺伝子多型がみられるが、日本人に多いADH1B*2¹⁰に対して、本薬はEG及びメタノールの基質濃度に依存せず50 $\mu\text{mol/L}$ でほぼ完全にADH活性を阻害した（「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) ②ヒト組換えADHの各アイソザイムに対する阻害作用」の項参照）。したがって、本薬が目標血漿中濃度の範囲（100～300 $\mu\text{mol/L}$ ）に維持される場合には、外国人と同様に日本人においても本薬のADH阻害作用が期待できると考えること
- ・ 日本人では外国人と比較して本薬の曝露量が高値を示す可能性は否定できないものの（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (2) 日本人と外国人におけるPK及びPDの差異について」の項参照）、外国人健康成人に臨床用量の6.7～10倍の本薬を投与しても重篤な有害事象は発現しなかったことから、日本人における安全性は許容可能と考えること
- ・ 日本人及び外国人健康成人に本薬を経口投与したとき、エタノールの代謝は日本人と外国人で同様に抑制されたことから、本薬によるエタノールの代謝阻害作用は民族間で大きな違いはないと考えること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (2) 日本人と外国人におけるPK及びPDの差異について」の項参照）
- ・ 海外症例報告（S-9）においては中国人のEG中毒患者1例に対して、また、S-13試験においてはアジア人のメタノール中毒患者1例に対して本薬が投与された結果、いずれも有害事象は発現せず、後遺症なく生存したこと
- ・ 本薬の投与が必要となる患者は、集中治療室等において管理されることが想定され、本薬に起因した重篤な有害事象が発現した場合にも血液透析等の迅速な治療介入が可能と考えられること

機構は、本邦における本薬の用法・用量を米国の承認用法・用量の根拠となったS-8試験及びS-13試験に準じて設定するとの申請者の説明は受入れ可能と考えるが、専門協議の議論を

踏まえて最終的に判断したい。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬は本邦において臨床試験を実施しておらず、文献報告を含め日本人での使用実績がほとんどないことから、本薬が投与された全例を対象として表 22 のような使用成績調査を計画している。

<表 22 使用成績調査の実施計画書骨子（案）>

目的	使用実態下での EG 又はメタノール中毒患者における本薬の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査
調査実施期間	販売開始から 7 年 6 ヶ月
予定症例数	販売開始から 7 年間で本薬の投与が確認できた全症例
対象患者	本薬を投与された患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">・患者背景（性別、年齢、体重、合併症等）・中毒の状況（EG 又はメタノールの摂取日時及び摂取量、意識レベル等）・本薬の投薬状況、併用治療の状況・動脈血 pH、重炭酸イオン濃度、アニオンギャップ、浸透圧ギャップ等・血中 EG 濃度又は血中メタノール濃度・中毒症状の有無・転帰・有害事象

機構は、申請者が提示した使用成績調査の実施計画骨子（案）に大きな問題はないと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請には GCP 実地調査の対象となる資料は提出されていないことから、GCP 実地調査は実施されていない。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、エチレングリコール中毒及びメタノール中毒に対する本薬の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。本薬はエチレングリコール中毒、メタノール中毒に対する初めての治療薬であり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 8 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ホメピゾール点滴静注 1.5g 「タケダ」
[一 般 名]	ホメピゾール
[申 請 者 名]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 12 月 25 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、エチレングリコール（以下、「EG」）中毒及びメタノール中毒患者を対象とした海外臨床試験（S-8 試験及び S-13 試験）成績において、血液透析併用例が多いことは考慮する必要があるものの、ホメピゾール（以下、「本薬」）投与後に、EG 中毒時のグリコール酸濃度及びメタノール中毒時のギ酸濃度が低下すること、並びに重炭酸イオン濃度が上昇し代謝性アシドーシスが改善することが示唆されていると考えた。また、民族差が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は大きくないと考えられることを踏まえると、日本人の EG 中毒患者及びメタノール中毒患者においても本薬の有効性は期待できると考えた。

ただし、本邦において EG 中毒患者及びメタノール中毒患者に本薬を投与した臨床試験成績がないことから、製造販売後調査等において日本人患者における本薬の有効性に関する情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、EG 中毒及びメタノール中毒患者を対象とした海外臨床試験（S-8 試験及び S-13 試験）、海外後ろ向き調査（S-7）及び文献報告（S-9～S-12）等における有害事象を検討した結果、EG 中毒及びメタノール中毒患者における本薬の安全性は許容可能であると考えた。また、民族差が本薬の安全性に重大な影響を及ぼす可能性は大きくないと考えられることを踏まえると、日本人の EG 中毒患者及びメタノール中毒患者においても本薬の安全性は許容可能と考えた。

ただし、本邦において EG 中毒患者及びメタノール中毒患者に本薬を投与した臨床試験成績がないことから、製造販売後調査等において日本人患者における本薬の安全性に関する情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の検討、並びに本薬は EG 及びメタノールから毒性代謝物が産生されることを抑制する薬剤であり、EG 及びメタノール自体の毒性や、すでに産生された毒性代謝物による中毒症状を軽減する効果は期待できないこと（「審査報告（1） 3. 非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要 <審査の概略>（1）薬理作用について」の項参照）を踏まえ、本薬の効能・効果は「エチレングリコール中毒、メタノール中毒」とすることが適当と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本薬の【効能・効果】について、以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

エチレングリコール中毒、メタノール中毒

(4) 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性の検討を踏まえ、本薬の用法・用量を海外臨床試験（S-8 試験及び S-13 試験）における用法・用量に準じて、米国の承認用法・用量と同様に設定することは差し支えないと考えた。また、海外臨床試験等において本薬投与に伴う注射部位反応が認められたことから（「審査報告（1） 4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（3）3 注射部位反応等について」の項参照）、投与速度や投与濃度に注意を払う必要があると考え、用法・用量に関連する使用上の注意において投与速度及び投与濃度に関する注意喚起を行うことが適切であると判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本薬の【用法・用量】及び「用法・用量に関連する使用上の注意」について、以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

通常、ホメピゾールとして、初回は 15mg/kg、2 回目から 5 回目は 10mg/kg、6 回目以降は 15mg/kg を、12 時間ごとに 30 分間以上かけて点滴静注する。

なお、血液透析を併用する場合には、以下に従い投与する。

[透析開始時]

直前の本剤投与から 6 時間未満の場合は、透析直前には投与しない。

直前の本剤投与から 6 時間以上経過している場合は、透析直前に投与する。

[透析中]

透析開始時から4時間ごとに投与する。

[透析終了時]

直前の本剤投与から1時間未満の場合は、透析終了時には投与しない。

直前の本剤投与から1時間以上3時間以内の場合は、通常用量の1/2量を透析終了直後に投与する。

直前の本剤投与から3時間超経過している場合は、透析終了直後に投与する。

[透析終了後]

直前の本剤投与から12時間ごとに投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤は日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液にて、1.0～15.0mg/mLとなるように希釈し、30分間以上かけて静脈内に点滴投与すること（本剤を5分間で静脈内投与した場合に静脈の灼熱感及び静脈硬化症が認められたとの報告がある）。（「適用上の注意」の項参照）

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、国内臨床試験が実施されておらず、日本人での使用経験がほとんどないことから、製造販売後には、承認条件として本薬が投与された全症例を対象とした使用成績調査を実施する必要があると考えた。また、血中グリコール酸又はギ酸濃度が測定された場合にはその情報についても収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表23に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、表24に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに表25に示す使用成績調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・中枢神経障害 ・妊娠中の薬物曝露による胎児の障害	・日本人における使用経験
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での有効性		

<表24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査	・医療従事者向け資料の作成と提供

<表 25 使用成績調査の実施計画書骨子（案）>

目的	使用実態下での EG 又はメタノール中毒患者における本薬の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査
調査実施期間	販売開始から 7 年 6 ヶ月
予定症例数	販売開始から 7 年間で本薬の投与が確認できた全症例
対象患者	本薬を投与された患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（性別、年齢、体重、合併症等） ・中毒の状況（EG 又はメタノールの摂取日時及び摂取量、意識レベル等） ・本薬の投薬状況、併用治療の状況 ・動脈血 pH、重炭酸イオン濃度、アニオンギャップ、浸透圧ギャップ等 ・血中 EG 濃度又は血中メタノール濃度 ・血中グリコール酸濃度又は血中ギ酸濃度 ・中毒症状の有無 ・転帰 ・有害事象

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] エチレングリコール中毒、メタノール中毒

[用法・用量] 通常、ホメピゾールとして、初回は 15mg/kg、2 回目から 5 回目は 10mg/kg、6 回目以降は 15mg/kg を、12 時間ごとに 30 分間以上かけて点滴静注する。
なお、血液透析を併用する場合には、以下に従い投与する。

[透析開始時]

直前の本剤投与から 6 時間未満の場合は、透析直前には投与しない。
直前の本剤投与から 6 時間以上経過している場合は、透析直前に投与する。

[透析中]

透析開始時から 4 時間ごとに投与する。

[透析終了時]

直前の本剤投与から 1 時間未満の場合は、透析終了時には投与しない。
直前の本剤投与から 1 時間以上 3 時間以内の場合は、通常用量の 1/2 量を透析終了直後に投与する。
直前の本剤投与から 3 時間超経過している場合は、透析終了直後に投与する。

[透析終了後]

直前の本剤投与から 12 時間ごとに投与する。

[承認条件] 国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。