

ホメピゾール点滴静注 1.5g 「タケダ」 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはでき
ません。

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1 はじめに.....	2
1.5.2 EG 中毒及びメタノール中毒の病態	2
1.5.3 ホメピゾールの開発の経緯.....	5
1.5.3.1 外国における開発の経緯	5
1.5.3.2 日本における開発の経緯	5
1.5.3.2.1 品質の概要	5
1.5.3.2.2 非臨床試験の概要	6
1.5.3.2.3 臨床試験の概要	7
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量.....	12
1.5.5 本剤の特徴及び有用性	12
1.5.6 参考文献.....	14

表

表 1.5.2-1 EG 中毒、メタノール中毒に対する治療開始の基準	3
表 1.5.3-1 ホメピゾール開発の経緯	11
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量.....	12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

ホメピゾール（以下、本剤）は、エタノールと並んでエチレングリコール（以下、EG）中毒及びメタノール中毒に対する解毒剤として米国の治療ガイドライン[1][2]に掲載され、2013年には WHO essential medicine にも指定された薬剤である[3]。また、日本では未承認であるが、今日の治療指針 2011 年版[4]、急性中毒標準診療ガイド[5]にも掲載されている。最近の報告によると、米国における本剤の使用比率は対エタノールで 9 対 1 を超えており（米国中毒センター連合の中毒者統計 2009 年[6]）、解毒剤としては本剤の使用が主流となっている。

1.5.2 EG 中毒及びメタノール中毒の病態

EG は、アイスパックや冷却グッズなどの保冷剤や自動車の不凍液に用いられ、日常生活において容易に入手でき、甘みを有することから、頻度は低いが誤飲や自殺企図による摂取の報告が後を絶たない。EG はそれ自体の毒性は低い、体内に摂取されると肝臓でアルコール脱水素酵素（以下、ADH）により速やかに代謝され、グリコール酸、ギ酸、シュウ酸などの毒性代謝物が生成され、これら代謝物により中毒症状が発現する。

EG 中毒の第 1 期は摂取後 30 分から 12 時間に出現し、消化器症状のほか傾眠、昏睡、痙攣、運動失調などの中枢神経症状が認められる。第 2 期は摂取後 12～36 時間に出現し、代謝性アシドーシスに起因する肺浮腫やうっ血性心不全などの呼吸障害、循環不全が生じ、ときに致死性である。第 3 期は摂取後 2、3 日に出現し、乏尿や血尿を伴う急性腎不全を発症する[7]。

EG 中毒の発症機序は、体内に摂取された EG が ADH により酸化されグリコアルデヒドが生成し、さらにアルデヒド脱水素酵素（以下、ALDH）によりグリオキサールを経由してグリコール酸まで酸化される。また、グリオキサールはグリオキシル酸に酸化され、最終的に毒性の高いシュウ酸及びギ酸に酸化され、これらの酸により代謝性アシドーシスが生じる。シュウ酸、グリコール酸、グリオキシル酸は組織障害の原因になるとされ[5]、なかでもシュウ酸はカルシウム塩を形成することで血清カルシウム濃度の低下を引き起こし、さらには不溶性のシュウ酸カルシウム塩が結晶化して腎組織に沈着することで急性腎不全を引き起こすと考えられている。

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に用いられ、日常生活において容易に入手できることから、頻度は低いがアルコール飲料の代用としての摂取や自殺企図による摂取例が依然として報告されている。

メタノール摂取後、初期はアルコール飲料と同様に酩酊や脱力などの中枢神経症状がみられるのみであるが、12～24 時間の時間経過とともに代謝性アシドーシス、中枢神経障害及び視神経障害による視力低下や失明が生じる[8]。多量摂取の重症例では、早期に昏睡、末期に脳浮腫を呈し、徐脈、呼吸停止、心停止に至る。

メタノールもそれ自体の毒性は低い、体内に摂取されると肝臓で ADH により速やかに代謝されホルムアルデヒドになり、さらに ALDH により主たる毒性代謝物のギ酸が生成される。ギ酸は代謝性アシドーシスの原因になるだけでなく、ミトコンドリア内でのチトクロ

ムオキシダーゼ阻害を介した細胞内低酸素を引き起こし、視神経障害や中枢神経障害の主たる原因になると考えられている[9][10][11][12]。

(1) EG 及びメタノール中毒の診断と治療[1][2]

国内には EG 中毒及びメタノール中毒の診断と治療に関するガイドラインは存在しないが、急性中毒標準診療ガイド[5]に EG 中毒及びメタノール中毒の診断と治療が掲載されている。当該診療ガイドに引用された米国臨床中毒学会（American Academy of Clinical Toxicology、以下 AACT）のガイドラインにおける治療開始基準を表 1.5.2-1 に示した。ガイドラインでは EG 中毒及びメタノール中毒ともに 1～3 のいずれかに該当する場合に、早急に解毒剤による治療を開始すべきとしている。これらの治療開始基準はいずれも科学的な根拠はなく、過去の治療経験に基づき設定されたものである。

表 1.5.2-1 EG 中毒、メタノール中毒に対する治療開始の基準

EG 中毒	メタノール中毒
1.血漿中 EG 濃度が 20 mg/dL を超える 又は	1.血漿中メタノール濃度が 20 mg/dL を超える 又は
2.直近の患者病歴から中毒量の EG 摂取が確認され、かつ浸透圧ギャップが 10 mOsm/L を超える 又は	2.直近の患者病歴から中毒量のメタノール摂取が確認され、かつ浸透圧ギャップが 10 mOsm/L を超える 又は
3.EG 中毒が臨床的に強く疑われ、かつ以下 4 項目のうち 2 項目以上に該当する A.動脈血 pH が 7.3 未満 B.血清重炭酸イオン濃度が 20 mEq/L 未満 C.浸透圧ギャップが 10 mOsm/L を超える D.尿中シュウ酸塩結晶の存在	3.メタノール中毒が臨床的に強く疑われ、かつ以下 3 項目のうち 2 項目以上に該当する A.動脈血 pH が 7.3 未満 B.血清重炭酸イオン濃度が 20 mEq/L 未満 C.浸透圧ギャップが 10 mOsm/L を超える

文献 Table 1[1]、文献 Table 2[2]

EG 中毒及びメタノール中毒の治療法は、AACT のガイドラインにおいて、胃洗浄、対症療法、解毒剤及び血液透析の 4 つに大きく分類されている。以下にガイドラインに掲載された各治療法の概略を記載する。

1) 胃洗浄

EG 及びメタノールは消化管吸収がきわめて早いことから摂取後 1 時間以内であれば効果的とされているが、実臨床においては摂取後 1 時間以内に来院するケースはきわめて少ない。活性炭投与は無効とされている。

2) 対症療法

対症療法の中心は、呼吸管理、痙攣に対するベンゾジアゼピン系薬剤の投与、代謝性アシドーシスに対する重炭酸ナトリウムの投与である。ガイドラインでは、毒性代謝物の代謝を促進する目的で EG 中毒にはマグネシウム、ピリドキシン及びチアミン、メタノール中毒には葉酸及びフォリン酸の投与が掲載されているが、これら薬剤の有効性に関するエビデンスは不十分で、米国においても EG 及びメタノール中毒を適応症とした効能効果の承認は得られていない。

3) 解毒剤

EG 中毒及びメタノール中毒の可能性がある場合、治療として、まずは解毒剤による毒性代謝物の産生阻害を行うべきとしている。解毒剤としてはホメピゾールとエタノールが推奨されているが、後述する理由から特にホメピゾール投与の有用性が強調されている。

4) 血液透析

血液透析は EG 及びメタノールのみならず、毒性代謝物まで含めて体外除去でき、また電解質の補正、酸塩基平衡の調節も可能であるため、全身管理が必要な重症例の EG 及びメタノール中毒に対しては最も効果的な治療法と考えられている。AACT のガイドラインでは、治療抵抗性の重篤な代謝性アシドーシス、腎不全、視覚異常及び電解質異常を合併する場合、適切な支持療法を行ってもバイタルサインが悪化する場合、血中 EG 又はメタノールが 50 mg/dL を超える場合に血液透析の実施を考慮すべきとされている。

(2) EG 中毒及びメタノール中毒に対する既存治療の問題点

1) 解毒剤

解毒剤としては、古くは米国でもエタノールが多用されていた。その理由はエタノールが ADH に対する高い親和性を持ち（EG 及びメタノールの約 10 倍）、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ためである。しかしながら、エタノールは有効性の確認のための臨床試験は実施されておらず、日本はもとより米国においても EG 中毒及びメタノール中毒を適応症とした効能効果の承認は得られていない。さらにエタノールによる治療には次の問題点が知られている。

- ・解毒剤としてエタノールを使用する場合、投与方法として経口投与と静脈内投与があるが、経口投与では初回通過効果により治療効果を得るために必要な血中エタノール濃度（100～150 mg/dL）を維持できない場合が多く、また静脈内投与の場合には持続点滴が必要である[13]。
- ・呼吸抑制などの重篤な副作用を回避しつつ治療効果を得るために 1～2 時間毎の定期的な血中濃度モニタリングが必要である[13]。
- ・期待される治療効果を得るためには中枢作用が発現する血中濃度を維持しなければならず、酩酊や興奮、運動の協調性低下などの中枢神経系の副作用が頻発する[13]。EG 中毒及びメタノール中毒患者 49 例にエタノールを投与した報告では 35 例（71%）に異常興奮（激越）が認められている[14]。

2) 血液透析

血液透析は全身管理が必要な EG 中毒及びメタノール中毒に対しては最も効果的な治療法と考えられているが、緊急の血液透析が実施可能な医療機関は限定され、実施可能な医療機関においても臨床工学技士が不在となる夜間ではセットアップに時間を要するなど実施面での制約が大きい。加えて、血液透析は侵襲性が高く、循環虚脱、出血、血栓、感染などのリスクを伴うことが知られている[15][16]。

1.5.3 ホメピゾールの開発の経緯

1.5.3.1 外国における開発の経緯

1986年よりルイジアナ州立大学の[]は、健康成人を対象とした本剤の5つの臨床薬理試験（S-2～S-6）を順次実施し、1988年に米国食品医薬品局（FDA）はこれらの試験成績をもとに本剤をEG中毒に対するオーファンドラッグとして指定した。その後、1994年に米国 Orphan Medical 社（以下、Orphan 社）が本剤の開発権をルイジアナ州立大学から取得し、[]年[]月の米国 FDA との [] meeting を経て、同社は1995年11月から米国におけるEG中毒患者を対象とした本剤の第III相非盲検試験（S-8）を開始した。S-8をピボタル試験として1996年12月に米国で申請を行い、1997年12月に米国FDAからEG中毒の解毒剤としての承認を取得した。その後、カナダでもOrphan社が2000年3月に申請を行い、2000年11月にEG中毒の解毒剤としてカナダ保健省（Health Canada）から承認を取得した。また、メタノール中毒に対しても1996年1月にメタノール中毒患者を対象とした本剤の第III相非盲検試験（S-13）を米国で開始し、2000年6月に米国でOrphan社がメタノール中毒の効能追加申請を行い、2000年12月に米国FDAから承認を取得した。カナダでは2001年3月に同社が申請を行い、2001年11月にメタノール中毒の解毒剤としてHealth Canadaから承認を取得した。

一方、欧州では1982年より本剤の硫酸塩又は塩酸塩がEG及びメタノール中毒に対する人道的投与に用いられ、これらの症例報告をもとにホメピゾール硫酸塩がEG中毒の解毒剤として2001年にフランスで承認された。その後、相互認証審査によりドイツ、スウェーデン、オランダ、アイルランド等でもEG中毒の解毒剤として承認され、現在、欧州11カ国においてホメピゾール硫酸塩が販売されている。

1.5.3.2 日本における開発の経緯

2010年4月27日の第3回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で本剤の開発企業が公募されたことを受け、当社は厚生労働省に対して本剤開発の意思を表明し、2011年5月にカナダ Paladin Labs 社との間において本剤の日本における共同事業化契約を締結した。

海外での申請データパッケージ並びに国内外での本剤に関する文献情報を精査したのち、[]相談 []年[]月[]日、受付番号[]を実施し、非臨床及び臨床データパッケージの妥当性及び予定する効能・効果等について助言を得た。その助言に基づき、今回、申請効能効果を海外と同じく「EG中毒及びメタノール中毒の解毒」として、医薬品製造販売承認申請することとした。

以下に、品質、非臨床試験及び臨床試験の概要を示す。また、外国における臨床開発の経緯を表1.5.3-1に示した。

1.5.3.2.1 品質の概要

本品1.5gの組成はホメピゾールのみであり、添加物や保存剤を含まない。ホメピゾール原薬を無菌的に容器に分注した水性注射剤である。

本品は既に米国で承認・販売されており、規格及び試験方法は米国で承認されたものと同じである。別に規定するもののほか日局の通則、製剤総則及び一般試験法による。

また、安定性試験には、XXXXXXXXXX製剤XXXXロットを用いた。本品の長期保存試験及び加速試験の結果から、いずれの規格項目においても明確な変化は認められず、XXXX箇月まで安定であり、室温保存での有効期間を3年間XXXXとした。

1.5.3.2.2 非臨床試験の概要

本申請資料におけるホメピゾールの非臨床試験は、米国申請資料及び公表論文の成績を使用し、一部の遺伝毒性試験のみ新たに実施した。

(1) 薬理試験

本申請資料におけるホメピゾールの効力を裏付ける試験は米国申請資料および公表論文の成績を使用した。なお、安全性薬理試験については毒性試験の成績に基づき考察した。

本剤は、試験管内においてヒト肝臓ホモジネートを用いた肝臓 ADH 抑制活性測定系及びラット、イヌ、サル又はネコにおける EG 中毒モデルあるいはメタノール中毒モデルで評価され、肝臓 ADH を阻害することにより毒性代謝物であるグリコール酸及びシュウ酸、あるいはギ酸の生成を抑制することが示されている。また、各中毒モデルでの検討の結果、いずれのモデル動物においても中毒症状が改善され、各試験条件下で有効であることが確認されている。したがって、十分な血中濃度が確保できれば、EG 中毒及びメタノール中毒に対して有効な解毒作用を発揮すると考える。

(2) 薬物動態試験

本申請資料におけるホメピゾールの薬物動態評価は、米国申請資料及び公表論文に記載された成績を使用した。

本剤をラットに経口投与、イヌに静脈内投与及びサルに筋肉内投与すると、血中からの薬物の消失速度は用量増加に伴って低下が認められ、消失能の飽和と推察されるミカエリスメンテン消失に従って減少した。

本剤をラットに腹腔内投与したときの肝臓中及び腎臓中濃度は血清中濃度と比較して高かった。また、妊娠雌ラットへ腹腔内投与後の胎児組織中濃度は母体血清中濃度と比較して高かったことから、本剤はラットの胎児に移行することが示された。臨床試験における静脈内投与後の分布容積は 0.6-1 L/kg であったことから、広く体内に分布すると推察された。

本剤をサルに筋肉内投与したときの血漿中に 4-ヒドロキシメチルピラゾールが検出されており、その濃度は最大でも未変化体濃度の約 10% であった。 $[^3\text{H}]$ で標識した本剤をラットに投与後又は $[^{14}\text{C}]$ で標識した本剤をマウスに投与後の尿中代謝物の主成分は 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であったことから、本剤は尿中には主に代謝物として排泄されたと考えられた。

本剤の代謝には肝臓の CYP が関与すると考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で本剤は CYP2D6 及び CYP2E1 に対して阻害作用を示した。また、ヒト肝ミクロソーム又はヒト CYP 発現試料を用いた別の *in vitro* 試験においては CYP2A6 及び CYP2C9 に対して弱い阻害作用を示した。本剤を反復腹腔内投与したラットの肝ミクロソーム中の CYP 含量が

増加したこと、さらに別の同様の試験においてラットの肝及び腎ミクロソーム中の CYP2E1 含量が増加したこと及び CYP2E1 活性が上昇したことから、本剤は CYP 誘導作用を示すと考えられた。また臨床試験（S-4）においても本剤による CYP の自己誘導を示唆する結果が得られた。

[¹⁴C]で標識した本剤をマウスに腹腔内投与したときの放射能の主排泄経路は尿中であつた。ラット及びイヌに本剤を投与した際の未変化体としての尿中排泄はわずかであつた。

ラットにおいてエタノールとの併用投与、又は、サルにおいてメタノールを併用投与すると本剤の消失速度は単独投与時と比較して低下した。これらのことから本剤が代謝される過程においてエタノール又はメタノールが影響を与え、薬物動態学的相互作用を惹起したと推察された。

(3) 毒性試験

本申請資料におけるホメピゾールの毒性試験は、米国申請資料の成績を使用した。そのうち、イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験（用量設定試験並びに回復性試験を含む本試験）、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス小核試験は GLP 基準で実施されている。また、本申請に伴い新たに実施した細菌を用いた復帰突然変異試験、HPRT 遺伝子突然変異試験及びラットコメットアッセイについても GLP 基準で実施・評価を行った。

臨床適用経路である静脈内投与による反復投与毒性試験として実施したイヌ 2 週間静脈内投与試験において確認された毒性の主なものは肝臓及び電解質への影響であり、これらの変化は 4 週間の休薬により回復ないし回復傾向がみられた。その他、臨床適用経路以外の投与経路で実施した試験では高用量で中枢神経系への影響が示唆された。遺伝毒性試験では、HPRT 遺伝子突然変異試験、マウス小核試験及びラットコメットアッセイでは陰性であつたものの、細菌を用いた復帰突然変異試験では一部菌株で陽性反応がみられ、遺伝毒性発がん物質である可能性を完全には否定できないと考えられた。ラット及びイヌ反復投与毒性試験で生殖器の顕著な変化は報告されていないことから生殖器系器官に著しい影響を与えるものではないと推察される。局所刺激性に関しては、イヌ 2 週間静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験において投与局所の病理組織学的検査を実施し、カニキュレーションに起因すると考えられる変化以外、重篤な局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

1.5.3.2.3 臨床試験の概要

本邦での医薬品製造販売承認申請における臨床データパッケージは、米国及びカナダの申請に用いられた外国における 7 つの臨床試験（S-2～S-6、S-8 及び S-13）、フランスにおいて本剤が人道的投与された症例に対する後ろ向き調査（S-7）、外国の 5 つの文献報告（S-1、S-9～S-12）、日本人において本剤の薬力学的作用を検討した 1 つの国内文献報告¹、及び外国（米国及びカナダ）の市販後安全性情報で構成した。

¹ 国内での本剤の使用成績を調査する目的で、日本人を対象とした本剤の臨床試験及び症例報告について、日本及び米国の医学関係のデータベース、「医中誌 Web」、「JAPIC iYakuSearch」及び「PubMed」を用いて、「fomepizole」「clinical trial」を Keyword として探索的に検索した（検索日：2011 年 4 月）。その結果、アルコールによる顔面潮紅を生じる健康成人を対象とした井上らによる臨床研究の報告 2 報（添付資料番号 5.3.4.1-1 及び[17]）が確認され、このうちホメピゾールの薬力学的作用（PD）を評価した 1 報（添付資料番号 5.3.4.1-1）を日本人におけるホメピゾールの薬力学的作用の評価に用いた。

(1) 用法・用量の設定

米国健康成人に本剤 50 mg/kg 以上を投与したときに中枢神経系の副作用が認められたが、10 mg/kg 及び 20 mg/kg の投与では当該副作用は発現せず、10 mg/kg 及び 20 mg/kg 投与の血漿中ホメピゾールの Cmax の平均値がそれぞれ 132 及び 326 μM であったことから (S-3)、米国で健康成人を対象とした反復経口投与試験を開始するに際して、中枢神経系の副作用の発現を認めない 300 μM 以下の濃度で、かつサルにおける有効血漿中濃度を十分に上回る 100 μM 以上の範囲を中毒患者に対する目標血漿中濃度に設定した。

米国健康成人を対象とした反復経口投与試験において (S-4)、初回に 10 mg/kg、以後 12 時間ごとに 3 mg/kg を 96 時間目まで反復経口投与した第 1 コホートでは、ホメピゾールの目標血漿中濃度 (100~300 μM) を維持できなかった。初回に 15 mg/kg、以後 12 時間ごとに 5 mg/kg を 96 時間目まで反復経口投与した第 2 コホートでは、投与初期は本剤の血漿中濃度は維持できたものの投与後 30 時間以降は血漿中濃度が徐々に低下し、投与後 48 時間以降は低下が顕著となった。そのため投与 48 時間以降は本剤の増量が必要と考えられた。初回に 10 mg/kg、以後 12 時間ごとに 5 mg/kg を 36 時間目まで、その後 10 mg/kg を 96 時間目まで投与した第 3 コホートでは、投与初期の血漿中濃度は第 2 コホートに比べてやや低かったものの、維持用量として 10 mg/kg を投与した投与後 48 時間以降は概ね目標血漿中濃度に維持された。S-4 の結果及び考察から、目標血漿中濃度 100~300 μM を得るために、EG 中毒又はメタノール中毒患者を対象とした第 III 相臨床試験では投与量及び投与方法として「初回に 15 mg/kg を投与後、10 mg/kg を 12 時間ごとに 4 回投与し、以降は血中 EG 又はメタノール濃度が 20 mg/dL 未満になるまで 12 時間ごとに 15 mg/kg を投与する」を設定した。

また、EG 中毒患者に対する本剤及び血液透析の併用治療 (S-12) において、本剤の消失が速かった症例 2 の透析期間中のホメピゾールの消失速度は 2.6 mg/kg/hr であったことから、血液透析併用下において血漿中ホメピゾール濃度を目標血漿中濃度に維持するためには、10 mg/kg (投与 2~5 回目の計画投与量) を 4 時間ごとに投与する必要があると推定された。

(2) 中毒患者において薬物動態及び薬力学を検討した試験

EG 中毒患者を対象とした臨床試験 (S-8) では、本剤投与により EG の毒性代謝物であるグリコール酸の血漿中濃度は低下し、代謝性アシドーシスは改善した。血漿中ホメピゾール濃度データが得られた 16 例のうち 15 例は血液透析が実施された。透析非実施例 1 例及び透析実施例 15 例中 13 例の血漿中ホメピゾール濃度は本剤投与後 4 時間に渡って概ね目標血漿中濃度の範囲内 (100~300 μM) に維持された。また、血液透析実施期間中の血漿中ホメピゾールの消失速度の中央値は 0.80 $\mu\text{M}/\text{min}$ で、血液透析を実施していない期間の消失速度 0.33 $\mu\text{M}/\text{min}$ と比較して約 2.4 倍増加した。また、メタノール中毒患者を対象とした臨床試験 (S-13) では、本剤投与によりメタノールの毒性代謝物であるギ酸の血漿中濃度は低下し、代謝性アシドーシスは改善した。本試験ではメタノール中毒患者 11 例中 7 例に血液透析が併用された。血液透析併用例 (7 例) では本剤投与後 4 時間に渡り、また血液透析非併用例 (4 例) では本剤投与後 12 時間に渡って血漿中ホメピゾール濃度は概ね目標血漿中濃度の範囲内 (100~300 μM) に維持された。また、血液透析併用例の血漿中ホメピゾールのクリアランスは、血液透析非併用例と比較して約 3 倍増加した。

(3) 有効性を検討した試験

1) EG 中毒

第 III 相臨床試験 (S-8) では、ベースラインの血漿中グリコール酸濃度は有効性評価対象集団 16 例のうち 11 例で定量限界を超えたが、本剤投与後 5 時間以内に血漿中グリコール酸濃度は低下し、11 例のうち 9 例では最終評価時の血漿中グリコール酸濃度は定量限界未満となった。また、ベースラインにおいて血漿中グリコール酸濃度が定量限界未満であった 5 例は、試験期間を通じてグリコール酸濃度の上昇はみられなかった。なお、1999 年に報告された S-8 の文献では、有効性評価対象集団 19 例のうち、ベースラインの血漿中グリコール酸濃度が定量限界値を超えたのは 14 例であり、本剤投与後、血漿中グリコール酸濃度は徐々に低下し、投与 24 時間後には臨床的に問題とまらない程度まで低下したことが確認されている。

また、血漿中 EG 濃度の T1/2 については、文献 (S-9) にて報告された 3 例の本剤投与後の血漿中 EG 濃度の T1/2 は、症例 1 で 14.5 時間、症例 2 で 14.8 時間、症例 3 で 11.5 時間であり、本剤投与により血漿中 EG 濃度の T1/2 の延長が示唆された。文献 (S-10) で報告された 1 例の本剤投与後の血漿中 EG 濃度の T1/2 は 12 時間、S-11 で報告された 1 例の本剤投与後の血漿中 EG 濃度の T1/2 は 16 時間であり、S-9 での報告と同様に本剤投与により血漿中 EG 濃度の T1/2 の延長が示唆された。

2) メタノール中毒

第 III 相臨床試験 (S-13) では、血漿中ギ酸濃度の測定値が得られた 11 例のうちベースラインにおいて血漿中ギ酸濃度が生理的範囲以上 (≥ 1 mM) であったのは 6 例であった。これら 6 例の血漿中ギ酸濃度は本剤投与後 4 時間以内に低下し、最終評価時の血漿中ギ酸濃度は 1 mM 未満となった。S-13 では、有効性評価対象集団 11 例のうち 7 例が血液透析を実施した。血液透析を実施した 7 例のうち 4 例は、透析終了時においても治療が適用される血中メタノール濃度 20 mg/dL を上回っていた (範囲 21.7~36.5 mg/dL)。そのため、これら 4 例では透析終了後も本剤投与が継続された。その結果、透析終了後 48 時間以内に、全 4 例の血中メタノール濃度は治療が適用される濃度を下回り、この期間を通じて生理的範囲を超えて血漿中ギ酸濃度が上昇した症例はなかった。

一方、血液透析非併用の 4 例のベースラインの血中メタノール濃度は 23.0~38.8 mg/dL で、いずれもメタノール中毒治療が適用される濃度 (20 mg/dL) を上回り、このうち 3 例ではベースラインの血漿中ギ酸濃度が定量限界を上回っていた (0.476~5.33 mM)。血液透析非併用例のうちベースラインの血漿中ギ酸濃度が定量限界を上回った 3 例のうち 2 例では本剤投与後の最終評価時に血漿中ギ酸濃度が定量限界未満となり、また、ベースラインで血漿中ギ酸濃度が定量限界未満であった 1 例は、本剤の投与期間を通じて血漿中ギ酸濃度の上昇はみられなかった。血液透析非併用の 4 例のうち 2 例ではベースラインにおいてエタノールが検出されたが (67.8 mg/dL 及び 10.7 mg/dL)、いずれも治療域を下回っており、血液透析非併用の 4 例における残存エタノールによる ADH 阻害作用は限定的と考えられた。

以上の結果から、本剤は血液透析非併用例においても血漿中ギ酸濃度を低下させることが示唆された。

(4) 中毒患者において安全性を検討した試験

臨床試験（S-8 及び S-13）、後ろ向き調査（S-7）及び文献報告（S-9～S-12）にて本剤が投与された全 78 例において、60 例（76.9%）に 183 件の有害事象が報告された。比較的好くみられた有害事象（発現率 5%以上）は、発熱及び急性腎不全が各 11 例（14.1%）、頭痛が 9 例（11.5%）、嘔吐及び激越が各 6 例（7.7%）、腹痛／腹部圧痛及び貧血が各 5 例（6.4%）、低血圧が 4 例（5.1%）であった。また、本剤が投与された 78 例のうち、31 例（39.7%）に 56 件の副作用が報告された。比較的好くみられた副作用（発現率 3%以上）は、頭痛が 6 例（7.7%）、腹痛／腹部圧痛が 4 例（5.1%）、発熱及び嘔吐が各 3 例（3.8%）であった。

これらの試験より、本剤は EG 中毒及びメタノール中毒患者の生命予後を改善する解毒剤であることが示唆された。

表 1.5.3-1 ホメピゾール開発の経緯

臨床	健康成人を対象とした臨床薬理試験 (S-2～S-6)	1986 年～		—						
	EG 中毒患者及びメタノール中毒患者に対して人道的投与された症例に対する後ろ向き調査 (S-7)	1982 年 1 月～ 1995 年 12 月	—	—	—					
	EG 中毒患者を対象とした第 III 相非盲検試験 (S-8)	1995 年 11 月～ 1997 年 7 月				—				
	EG 中毒患者に経口又は経鼻胃管から反復投与したときの有効性評価 (文献報告) (S-9)	1981 年～ 1983 年	—							
	メタノール中毒患者を対象とした第 III 相非盲検試験 (S-13)	1996 年 1 月～ 1997 年 10 月				—				

下記の試験については、試験実施期間が不明なため記載していない。

(S-1) , (S-10) , (S-11) , (S-12) ,国内文献報告

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験の結果から、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	ホメピゾール点滴静注 1.5 g「タケダ」		
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品		
効能又は効果	エチレングリコール中毒又はメタノール中毒の解毒		
用法及び用量	初回はホメピゾールとして 15 mg/kg を 30 分間かけて静脈内投与する。その後 12 時間ごとに 10 mg/kg を 4 回、それ以降は 15 mg/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 15 mg/kg、投与 2 - 5 回目 10 mg/kg、投与 6 回目以降 15 mg/kg

1.5.5 本剤の特徴及び有用性

本剤のベネフィットは以下の 5 点である。

(1) EG 中毒に対する有効性

外国における EG 中毒患者を対象とした第 III 相臨床試験 (S-8) の結果、本剤投与により EG の毒性代謝物であるグリコール酸の血漿中濃度は低下し、代謝性アシドーシスが改善した。また、本試験で本剤が投与された EG 中毒患者の 50% (8/16 例) が「後遺症なく生存」した。

第 III 相臨床試験 (S-8)、後ろ向き調査 (S-7) 及び文献報告 (S-11 及び S-12) における患者の転帰を併合集計して既存治療成績 (ヒストリカルコントロール) と比較した結果、本剤が投与された EG 中毒患者の生存率は 91% (41/45 例) で、エタノール投与を受けた EG 中毒患者の生存率 83% (25/30 例) よりも高く、本剤は EG 中毒患者の生命予後を改善する解毒剤であることが示唆された。

(2) メタノール中毒に対する有効性

外国におけるメタノール中毒患者を対象とした第 III 相臨床試験 (S-13) の結果、本剤投与によりメタノールの毒性代謝物であるギ酸の血漿中濃度は低下し、代謝性アシドーシスが改善した。また、本試験で本剤が投与されたメタノール中毒患者の 64% (7/11 例) が「後遺症なく生存」した。

第 III 相臨床試験（S-13）及び後ろ向き調査（S-7）における患者の転帰を併合集計して既存治療成績（ヒストリカルコントロール）と比較した結果、本剤が投与されたメタノール中毒患者の生存率は 88%（14/16 例）で、エタノール投与を受けたメタノール中毒患者の生存率 77%（157/204 例）よりも高く、本剤はメタノール中毒患者の生命予後を改善する解毒剤であることが示唆された。

（3）血液透析との併用が可能

血液透析は EG 中毒及びメタノール中毒の治療法の 1 つであり、米国における両中毒の治療ガイドラインでも特に重症例では血液透析の実施を考慮することとされ、本剤との併用が推奨されている。体内のホメピゾールは血液透析により除去されるが、本剤の投与間隔を 12 時間ごとから 4 時間ごとにする事で、概ね目標血漿中濃度に維持できることが示唆された（S-8 及び S-13）。また、S-8 では透析期間中にグリコール酸の血漿中濃度の低下と代謝性アシドーシスの改善がみられ、S-13 でも透析期間中にギ酸の血漿中濃度は低下し、代謝性アシドーシスが改善したことから、血液透析併用下での本剤の有効性が示唆された。

（4）既存の解毒剤であるエタノールに比べて中枢神経系の副作用が少ない

解毒剤としてエタノールを使用する場合、期待される治療効果を得るには中枢神経作用が発現する血中濃度を維持しなければならず、EG 中毒又はメタノール中毒患者 49 例にエタノールを投与した報告[16]では、有害事象として 35 例（71%）に異常興奮（激越）が認められている。一方で、第 III 相臨床試験、後ろ向き調査及び文献報告で本剤が投与された EG 中毒又はメタノール中毒患者 78 例のうち 19 例（24.4%）に中枢神経系障害が認められた。このうち、本剤との因果関係が否定できない副作用は 8 例（10.3%）で、本剤はエタノールに比べて中枢神経系の副作用が少ないことが示唆された。

（5）投与方法が簡便

解毒剤としてエタノールを使用する場合、呼吸抑制などの重篤な副作用を回避しつつ治療域の血中エタノール濃度を維持するために 1～2 時間毎の定期的な血中濃度モニタリングが必要である。加えて、経口投与では初回通過効果により治療効果を得るために必要な血中エタノール濃度を維持できない場合が多く、静脈内投与の場合にも持続点滴が必要となる。これに対し、ホメピゾールは血中濃度モニタリングが不要であり、1 日 2 回の 30 分間の静脈内投与により必要な血中濃度を維持することが可能で、エタノールに比べて投与方法が簡便である。

以上から、EG 中毒及びメタノール中毒の重篤性、治療の緊急性を勘案すると、本剤は日本人の EG 中毒及びメタノール中毒に対する解毒剤としてリスクに比べ高いベネフィットを有すると考えられる。

1.5.6 参考文献

- [1] Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 1999;37(5):537-60.
- [2] Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA ; American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology. Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40(4):415-46.
- [3] 世界保健機関（World Health Organization）HP
(<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>)
- [4] 今日の治療指針. 医学書院;2011. p.139, 165, 167.
- [5] 日本中毒学会編. 急性中毒標準診療ガイド. 株式会社じほう, 2008.
- [6] a) Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green J, Rumack BH, Heard SE. 2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). Clin Toxicol (Phila). 2007;45(8):815-917.
b) Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2008;46(10):927-1057.
c) Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2009;47(10): 911-1084.
d) Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2010;48(10):979-1178.
- [7] 佐々木喜教, 萱場尚一, 伊勢忠男, 富地信和. エチレングリコール中毒症の一例. 岩手県立病院医学会雑誌. 1999;39(2):42-4.
- [8] 佐々木庸郎, 石田順朗, 小島直樹, 古谷良輔, 稲川博司, 岡田保誠ら. Top of the basilar syndrome を疑われたメタノール中毒の 1 症例. 日救急医学会誌. 2008;19:160-7.
- [9] Becker CE. Acute methanol poisoning “The blind drunk”. West J Med. 1981;135(2):122-8.
- [10] Haines JD Jr. Methanol poisoning: how to recognize and treat a deadly intoxication. Postgrad Med. 1987; 82(8):149-51.
- [11] Sullivan-Mee M, Solis K. Methanol-induced vision loss. J Am Optom Assoc. 1998;69(1):57-65.
- [12] 伊関憲, 市川一誠, 永野達也, 栗原正人, 堀寧, 土田浩之ら 検知管により早期診断し, かつ被殻病変を画像診断し得たメタノール中毒の 1 例. 日救急医学会誌. 2005;16(4):175-81.
- [13] 世界保健機関（World Health Organization）HP
(http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/fomepizole/en/index.html)

- [14] Wedge, MK, Natarajan, S, Johanson C, Patel R, Kanji S. The Safety of ethanol infusions for the treatment of methanol or ethylene glycol intoxication: an observational study. CJEM 2012;14(5):283-9.
- [15] 日本中毒学会 HP、急性中毒の標準治療、血液浄化法 (<http://jsct.umin.jp/page041.html>)
- [16] 臨床透析ハンドブック第3版
- [17] Inoue K, Kera Y, Kiriya T, Komura S. Suppression of acetaldehyde accumulation by 4-methylpyrazole in alcohol-hypersensitive Japanese. Jpn. J Pharmacol. 1985;38(1):43-8.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	2
----------------------------	---

表

表 1.6-1 外国における承認状況.....	2
-------------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国における承認状況及び申請・開発状況

ホメピゾールは現在、米国及びカナダにおいて EG 中毒及びメタノール中毒に対する解毒剤として承認されている。米国におけるホメピゾールの承認取得状況を表 1.6-1 に示す。なお、その他のいずれの国においても申請・開発は行われていない（2014 年 7 月 3 日現在）。

一方、欧州ではホメピゾール硫酸塩が EG 中毒の解毒剤として 2001 年にフランスで承認され、その後、相互認証審査によりドイツ、スウェーデン、オランダ、アイルランド等でも承認を受け、現在、欧州 11 カ国においてホメピゾール硫酸塩が承認されている（2014 年 7 月 3 日現在）。

表 1.6-1 外国における承認状況

国名	販売名	承認 年月日	剤型	含量	効能・効果 用法・用量
米国	ANTIZOL	1997 年 12 月 4 日	注射剤	1 バイアル 1.5mL (1g/mL)	【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剤として、あるいはエチレングリコール又はメタノール摂取が疑われる場合 【用法・用量】 ・初回量として 15 mg/kg を投与後、10 mg/kg を 12 時間ごとに計 4 回投与し、その後エチレングリコール又はメタノール濃度が検出不能となるか 20 mg/dL 未満に低下し、pH が正常で患者に症状が認められなくなるまで 15 mg/kg を 12 時間ごとに投与すること。すべての投与は 30 分以上かけてゆっくりと静脈内注入により行うこと。 ・血液透析を必要とする患者への用法・用量 血液透析開始時は、最終投与から透析開始までの経過時間が 6 時間までなら投与してはならない、6 時間以上の場合は次回に計画された用量を投与する。血液透析中は、用量はそのまま投与間隔を 4 時間ごとに投与する。 血液透析終了時は、最終投与から血液透析終了までの時間が 1 時間までの場合は投与してはならない、1～3 時間の場合は次回に計画された用量の 2 分の 1 を投与し、3 時間を越える場合は次回に計画された用量を投与する。 血液透析終了後の維持投与は、最終投与から 12 時間後に次回に計画された用量を投与する。

(2) 既承認国の添付文書（原文）及び和訳の概要

ホメピゾールの米国の Full Prescribing Information 及び和訳の概要を次頁以降に添付した。

ANTIZOL® (fomepizole) Injection

Sterile

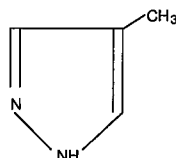
Rx only

Caution: Must be diluted prior to use.

DESCRIPTION

Antizol® (fomepizole) Injection is a competitive inhibitor of alcohol dehydrogenase.

The chemical name of fomepizole is 4-methylpyrazole. It has the molecular formula $C_4H_6N_2$ and a molecular weight of 82.1. The structural formula is:



It is a clear to yellow liquid at room temperature. Its melting point is 25° C (77° F) and it may present as solid at room temperature. Fomepizole is soluble in water and very soluble in ethanol, diethyl ether, and chloroform. Each vial contains 1.5 mL (1 g/mL) of fomepizole.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action: Antizol® (fomepizole) is a competitive inhibitor of alcohol dehydrogenase. Alcohol dehydrogenase catalyzes the oxidation of ethanol to acetaldehyde. Alcohol dehydrogenase also catalyzes the initial steps in the metabolism of ethylene glycol and methanol to their toxic metabolites.

Ethylene glycol, the main component of most antifreezes and coolants, is metabolized to glycoaldehyde, which undergoes subsequent sequential oxidations to yield glycolate, glyoxylate, and oxalate. Glycolate and oxalate are the metabolic byproducts primarily responsible for the metabolic acidosis and renal damage seen in ethylene glycol toxicosis. The lethal dose of ethylene glycol in humans is approximately 1.4 mL/kg.

Methanol, the main component of windshield wiper fluid, is slowly metabolized via alcohol dehydrogenase to formaldehyde with subsequent oxidation via formaldehyde dehydrogenase to yield formic acid. Formic acid is primarily responsible for the metabolic acidosis and visual disturbances (e.g., decreased visual acuity and potential blindness) associated with methanol poisoning. A lethal dose of methanol in humans is approximately 1-2 mL/kg.

Fomepizole has been shown *in vitro* to block alcohol dehydrogenase enzyme activity in dog, monkey, and human liver. The concentration of fomepizole at which alcohol dehydrogenase is inhibited by 50% *in vitro* is approximately 0.1 μ mol/L.

In a study of dogs given a lethal dose of ethylene glycol, three animals each were administered fomepizole, ethanol, or left untreated (control group). The three animals in the untreated group became progressively obtunded, moribund, and died. At necropsy, all three dogs had severe renal tubular damage. Fomepizole or ethanol, given 3 hours after ethylene glycol ingestion, attenuated the metabolic acidosis and prevented the renal tubular damage associated with ethylene glycol intoxication.

Several studies have demonstrated that Antizol® plasma concentrations of approximately 10 μ mol/L (0.82 mg/L) in monkeys are sufficient to inhibit methanol metabolism to formate, which is also mediated by alcohol dehydrogenase. Based on these results, concentrations of Antizol® in humans in the range of 100 to 300 μ mol/L (8.6-24.6 mg/L) have been targeted to assure adequate plasma concentrations for the effective inhibition of alcohol dehydrogenase.

In healthy volunteers, oral doses of Antizol® (10-20 mg/kg) significantly reduced the rate of elimination of moderate doses of ethanol, which is also metabolized through the action of alcohol dehydrogenase (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions**).

Pharmacokinetics: The plasma half-life of Antizol® varies with dose, even in patients with normal renal function, and has not been calculated.

Distribution: After intravenous infusion, Antizol® rapidly distributes to total body water. The volume of distribution is between 0.6 L/kg and 1.02 L/kg.

Metabolism: In healthy volunteers, only 1-3.5% of the administered dose of Antizol® (7-20 mg/kg oral and IV) was excreted unchanged in the urine, indicating that metabolism is the major route of elimination. In humans, the primary metabolite of Antizol® is 4-carboxypyrazole (approximately 80-85% of administered dose), which is excreted in the urine. Other metabolites of Antizol® observed in the urine are 4-hydroxymethylpyrazole and the N-glucuronide conjugates of 4-carboxypyrazole and 4-hydroxymethylpyrazole.

Excretion: The elimination of Antizol® is best characterized by Michaelis-Menten kinetics after acute doses, with saturable elimination occurring at therapeutic blood concentrations [100-300 μ mol/L, 8.2-24.6 mg/L].

With multiple doses, Antizol® rapidly induces its own metabolism via the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, which produces a significant increase in the elimination rate after about 30-40 hours. After enzyme induction, elimination follows first-order kinetics.

Special Populations:

Geriatric: Antizol® (fomepizole) Injection has not been studied sufficiently to determine whether the pharmacokinetics differ for a geriatric population.

Pediatric: Antizol® has not been studied sufficiently to determine whether the pharmacokinetics differ for a pediatric population.

Gender: Antizol® has not been studied sufficiently to determine whether the pharmacokinetics differ between the genders.

Renal Insufficiency: The metabolites of Antizol® are excreted renally. Definitive pharmacokinetic studies have not been done to assess pharmacokinetics in patients with renal impairment.

Hepatic Insufficiency: Antizol® is metabolized through the liver, but no definitive pharmacokinetic studies have been done in subjects with hepatic disease.

Clinical Studies: The efficacy of Antizol® in the treatment of ethylene glycol and methanol intoxication was studied in two prospective, U.S. clinical trials without concomitant control groups. Fourteen of 16 patients in the ethylene glycol trial and 7 of 11 patients in the methanol trial underwent hemodialysis because of severe intoxication (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). All patients received Antizol® shortly after admission.

The results of these two studies provide evidence that Antizol® blocks ethylene glycol and methanol metabolism mediated by alcohol dehydrogenase in the clinical setting. In both studies, plasma concentrations of toxic metabolites of ethylene glycol and methanol failed to rise in the initial phases of treatment. The relationship to Antizol® therapy, however, was confounded by hemodialysis and significant blood ethanol concentrations in many of the patients. Nevertheless, in the post-dialysis period(s), when ethanol concentrations were insignificant and the concentrations of ethylene glycol or methanol were > 20 mg/dL, the administration of Antizol® alone blocked any rise in glycolate or formate concentrations, respectively.

In a separate French trial, 5 patients presented with ethylene glycol concentrations ranging from 46.5 to 345 mg/dL, insignificant ethanol blood concentrations, and normal renal function. These patients were treated with fomepizole alone without hemodialysis, and none developed signs of renal injury.

INDICATIONS AND USAGE

Antizol® is indicated as an antidote for ethylene glycol (such as antifreeze) or methanol poisoning, or for use in suspected ethylene glycol or methanol ingestion, either alone or in combination with hemodialysis (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

CONTRAINDICATIONS

Antizol® should not be administered to patients with a documented serious hypersensitivity reaction to Antizol® or other pyrazoles.

PRECAUTIONS

General: Antizol® should not be given undiluted or by bolus injection. Venous irritation and phlebosclerosis were noted in two of six normal volunteers given bolus injections (over 5 minutes) of Antizol® at a concentration of 25 mg/mL.

Minor allergic reactions (mild rash, eosinophilia) have been reported in a few patients receiving Antizol® (see **ADVERSE REACTIONS**). Therefore, patients should be monitored for signs of allergic reactions.

Laboratory Tests: In addition to specific antidote treatment with Antizol®, patients intoxicated with ethylene glycol or methanol must be managed for metabolic acidosis, acute renal failure (ethylene glycol), adult respiratory distress syndrome, visual disturbances (methanol), and hypocalcemia. Fluid therapy and sodium bicarbonate administration are potential supportive therapies. In addition, potassium and calcium supplementation and oxygen administration are usually necessary. Hemodialysis is necessary in the anuric patient, or in patients with severe metabolic acidosis or azotemia (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). Treatment success should be assessed by frequent measurements of blood gases, pH, electrolytes, BUN, creatinine, and urinalysis, in addition to other laboratory tests as indicated by individual patient conditions. At frequent intervals throughout the treatment, patients poisoned with ethylene glycol should be monitored for ethylene glycol concentrations in serum and urine, and the presence of urinary oxalate crystals. Similarly, serum methanol concentrations should be monitored in patients poisoned with methanol. Electrocardiography should be performed because acidosis and electrolyte imbalances can affect the cardiovascular system. In the comatose patient, electroencephalography may also be required. In addition, hepatic enzymes and white blood cell counts should be monitored during treatment, as transient increases in serum transaminase concentrations and eosinophilia have been noted with repeated Antizol® dosing.

Drug Interactions: Oral doses of Antizol® (10-20 mg/kg), via alcohol dehydrogenase inhibition, significantly reduced the rate of elimination of ethanol (by approximately 40%) given to healthy volunteers in moderate doses. Similarly, ethanol decreased the rate of elimination of Antizol® (by approximately 50%) by the same mechanism.

Reciprocal interactions may occur with concomitant use of Antizol® and drugs that increase or inhibit the cytochrome P450 system (e.g., phenytoin, carbamazepine, cimetidine, ketoconazole), though this has not been studied.

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility: There have been no long-term studies performed in animals to evaluate carcinogenic potential.

There was a positive Ames test result in the *Escherichia coli* tester strain WP2uvrA and the *Salmonella typhimurium* tester strain TA102 in the absence of metabolic activation.

There was no evidence of a clastogenic effect in the *in vivo* mouse micronucleus assay.

In rats, fomepizole (110 mg/kg) administered orally for 40 to 42 days resulted in decreased testicular mass (approximately 8% reduction). This dose is approximately 0.6 times the human maximum daily exposure based on surface area (mg/m²). This reduction was similar for rats treated with either ethanol or fomepizole alone. When fomepizole was given in combination with ethanol, the decrease in testicular mass was significantly greater (approximately 30% reduction) compared to those rats treated exclusively with fomepizole or ethanol.

Pregnancy: Pregnancy Category C: Animal reproduction studies have not been conducted with fomepizole. It is also not known whether Antizol® can cause fetal harm when administered to pregnant women or can affect reproduction capacity. Antizol® should be given to pregnant women only if clearly needed.

Nursing Mothers: It is not known whether fomepizole is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Antizol® is administered to a nursing woman.

Pediatric Use: Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use: Safety and effectiveness in geriatric patients have not been established.

ADVERSE REACTIONS

The most frequent adverse events reported as drug-related or unknown relationship to study drug in the 78 patients and 63 normal volunteers who received Antizol® (fomepizole) injection were headache (14%), nausea (11%), and dizziness, increased drowsiness, and bad taste/metallic taste (6% each). All other adverse events in this population were reported in approximately 3% or fewer of those receiving Antizol® and were as follows:

Body as a Whole: Abdominal pain, fever, multiorgan system failure, pain during Antizol® injection, inflammation at injection site, lumbalgia/backache, hangover

Cardiovascular: Sinus bradycardia/bradycardia, phlebosclerosis, tachycardia, phlebitis, shock, hypotension

Gastrointestinal: Vomiting, diarrhea, dyspepsia, heartburn, decreased appetite, transient transaminitis

Hemic/Lymphatic: Eosinophilia/hypereosinophilia, lymphangitis, disseminated intravascular coagulation, anemia

Nervous: Lightheadedness, seizure, agitation, feeling drunk, facial flush, vertigo, nystagmus, anxiety, "felt strange", decreased environmental awareness

Respiratory: Hiccups, pharyngitis

Skin/Appendages: Application site reaction, rash

Special Senses: Abnormal smell, speech/visual disturbances, transient blurred vision, roar in ear

Urogenital: Anuria

OVERDOSAGE

Nausea, dizziness, and vertigo were noted in healthy volunteers receiving 50 and 100 mg/kg doses of Antizol® (at plasma concentrations of 290-520 µmol/L, 23.8-42.6 mg/L). These doses are 3-6 times the recommended dose. This dose-dependent CNS effect was short-lived in most subjects and lasted up to 30 hours in one subject.

Antizol® is dialyzable, and hemodialysis may be useful in treating cases of overdosage.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Treatment Guidelines: If ethylene glycol or methanol poisoning is left untreated, the natural progression of the poisoning leads to accumulation of toxic metabolites, including glycolic and oxalic acids (ethylene glycol intoxication) and formic acid (methanol intoxication). These metabolites can induce metabolic acidosis, nausea/vomiting, seizures, stupor, coma, calcium oxaluria, acute tubular necrosis, blindness, and death. The diagnosis of these poisonings may be difficult because ethylene glycol and methanol concentrations diminish in the blood as they are metabolized to their respective metabolites. Hence, both ethylene glycol and methanol concentrations and acid base balance, as determined by serum electrolyte (anion gap) and/or arterial blood gas analysis, should be frequently monitored and used to guide treatment.

Treatment consists of blocking the formation of toxic metabolites using inhibitors of alcohol dehydrogenase, such as Antizol®, and correction of metabolic abnormalities. In patients with high ethylene glycol or methanol concentrations (≥ 50 mg/dL), significant metabolic acidosis, or renal failure, hemodialysis should be considered to remove ethylene glycol or methanol and the respective toxic metabolites of these alcohols.

Treatment with Antizol®: Begin Antizol® treatment immediately upon suspicion of ethylene glycol or methanol ingestion based on patient history and/or anion gap metabolic acidosis, increased osmolar gap, visual disturbances, or oxalate crystals in the urine, **OR** a documented serum ethylene glycol or methanol concentration greater than 20 mg/dL.

Hemodialysis: Hemodialysis should be considered in addition to Antizol® in the case of renal failure, significant or worsening metabolic acidosis, or a measured ethylene glycol or methanol concentration of greater than or equal to 50 mg/dL. Patients should be dialyzed to correct metabolic abnormalities and to lower the ethylene glycol concentrations below 50 mg/dL.

Discontinuation of Antizol® Treatment: Treatment with Antizol® may be discontinued when ethylene glycol or methanol concentrations are undetectable or have been reduced

below 20 mg/dL, and the patient is asymptomatic with normal pH.

Dosing of Antizol®: A loading dose of 15 mg/kg should be administered, followed by doses of 10 mg/kg every 12 hours for 4 doses, then 15 mg/kg every 12 hours thereafter until ethylene glycol or methanol concentrations are undetectable or have been reduced below 20 mg/dL, and the patient is asymptomatic with normal pH. All doses should be administered as a slow intravenous infusion over 30 minutes (see Administration).

Dosage with Renal Dialysis: Antizol® (fomepizole) Injection is dialyzable and the frequency of dosing should be increased to every 4 hours during hemodialysis

Antizol® Dosing in Patients Requiring Hemodialysis

DOSE AT THE BEGINNING OF HEMODIALYSIS	
If <6 hours since last Antizol® dose	If ≥6 hours since last Antizol® dose
Do not administer dose	Administer next scheduled dose

DOSING DURING HEMODIALYSIS

Dose every 4 hours

DOSING AT THE TIME HEMODIALYSIS IS COMPLETED

Time between last dose and the end of hemodialysis	
<1 hour	Do not administer dose at the end of hemodialysis
1-3 hours	Administer 1/2 of next scheduled dose
>3 hours	Administer next scheduled dose

MAINTENANCE DOSING OFF HEMODIALYSIS

Give next scheduled dose 12 hours from last dose administered

Administration: Antizol® solidifies at temperatures less than 25° C (77° F). If the Antizol® solution has become solid in the vial, the solution should be liquefied by running the vial under warm water or by holding in the hand. Solidification does not affect the efficacy, safety, or stability of Antizol®. Using sterile technique, the appropriate dose of Antizol® should be drawn from the vial with a syringe and injected into **at least 100 mL of sterile 0.9% sodium chloride injection or dextrose 5% injection**. Mix well. The entire contents of the resulting solution should be infused over 30 minutes. Antizol®, like all parenteral products, should be inspected visually for particulate matter prior to administration.

Stability: Antizol® diluted in 0.9% sodium chloride injection or dextrose 5% injection remains stable and sterile for at least 24 hours when stored refrigerated or at room temperature. Antizol® does not contain preservatives. Therefore, maintain sterile conditions, and after dilution do not use beyond 24 hours. Solutions showing haziness, particulate matter, precipitate, discoloration, or leakage should not be used.

HOW SUPPLIED

Antizol® is supplied as a sterile, preservative-free solution for intravenous use as:

Supplied in packages of four vials or one vial. Each vial contains 1.5 mL (1 g/mL) of fomepizole.

NDC 46129-200-02 (four vials)

NDC 46129-200-01 (one vial)

Store at controlled room temperature, 20° to 25° C (68° to 77° F)

Distributed in the U.S. by:



Paladin Labs (USA) Inc.

Dover, Kent County,
Delaware, 19904

For questions of a medical nature, call 1-888-867-7426.

Part No. ANT PI-8511

Revision Date: April 2009

ANTIZOL®

(ホメピゾール) 注射液

無菌

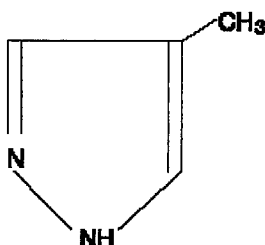
処方箋による使用に限定

注意：使用前に希釈すること。

組成・性状

アンチゾール® (ホメピゾール) 注射液はアルコール脱水素酵素の競合的阻害剤である。

ホメピゾールの化学名は 4-methylpyrazole である。分子式は $C_4H_6N_2$ で、分子量は 82.1 である。化学構造式は以下の通りである。



室温で透明から黄色の液体である。融点は 25°C (77°F) であり、室温では固体として存在することもある。ホメピゾールは水にやや溶けやすく、エタノール、ジエチルエーテル及びクロロホルムに極めて溶けやすい。各バイアルはホメピゾールを 1.5 mL (1 g/mL) 含有する。

薬効薬理

作用機序：アンチゾール® (ホメピゾール) はアルコール脱水素酵素の競合的阻害剤である。アルコール脱水素酵素はエタノールのアセトアルデヒドへの酸化を触媒する。アルコール脱水素酵素はエチレングリコール及びメタノールの毒性代謝物への代謝において、その最初の段階も触媒する。

ほとんどの不凍液及び冷却剤の主成分であるエチレングリコールはグリコアルデヒドに代謝され、その後逐次酸化を受け、グリコール酸、グリオキシル酸及びシュウ酸を生じる。グリコール酸及びシュウ酸は代謝副産物であり、エチレングリコール中毒症にみられる代謝性アシドーシス及び腎障害の主要な原因である。ヒトにおけるエチレングリコールの致死量は約 1.4 mL/kg である。

ワイパー液の主成分であるメタノールは、アルコール脱水素酵素により緩徐に代謝されてホルムアルデヒドとなり、続いてホルムアルデヒド脱水素酵素による酸化でギ酸が生じる。主としてギ酸により、メタノール中毒症に関連する代謝性アシドーシス及び視覚障害（例えば、視力低下及び失明の可能性）が生じる。ヒトにおけるメタノールの致死量は約 1~2 mL/kg である。

ホメピゾールは、イヌ、サル、及びヒト肝臓において *in vitro* でアルコール脱水素酵素の酵素活性を遮断することが明らかにされている。アルコール脱水素酵素が *in vitro* で 50% 阻害されるホメピゾール濃度は約 0.1 $\mu\text{mol/L}$ である。

致死量のエチレングリコールを摂取させたイヌを用いた試験において、各群 3 匹ずつにホメピゾール又はエタノールを投与するか、無処置のまま（対照群）とした。無処置群の 3 匹は次第に動きが鈍くなり、瀕死状態となり死亡した。剖検で 3 匹のイヌすべてに重度の腎尿細管損傷が認められた。エチレングリコール摂取 3 時間後にホメピゾール又はエタノールを投与した場合、代謝性アシドーシスは軽減しエチレングリコール中毒に関連する腎尿細管損傷を予防した。

サルにおいて約 10 $\mu\text{mol/L}$ (0.82 mg/L) のアンチゾール[®]の血漿中濃度が、アルコール脱水素酵素によっても生じるメタノールのギ酸への代謝を阻害するのに十分であることがいくつかの試験により証明されている。このような結果に基づき、アルコール脱水素酵素を有効に阻害するのに十分な血漿中濃度を得るためには、ヒトにおけるアンチゾール[®]の濃度の範囲は 100～300 $\mu\text{mol/L}$ (8.6～24.6 mg/L) を目標として設定された。

健康志願者において、アルコール脱水素酵素の作用によっても代謝される中用量のエタノールの消失速度はアンチゾール[®]の経口投与 (10～20 mg/kg) により著明に減少した（使用上の注意、相互作用の項参照）。

薬物動態：アンチゾール[®]の血漿中半減期は腎機能正常患者においても用量によって異なり、算出されていない。

分布：静脈内注入後、アンチゾール[®]は体液全体に速やかに分布する。分布容積は 0.6 L/kg ～1.02 L/kg である。

代謝：健康志願者において、アンチゾール[®]の投与量 (7～20 mg/kg を経口及び静脈内投与) の 1～3.5% のみが尿中に未変化体として排泄され、代謝が主要な排泄経路であることを示している。ヒトにおいて、アンチゾール[®]の主な代謝物は 4-カルボキシピラゾール (投与量の約 80～85%) であり、尿中に排泄される。尿中にみられるアンチゾール[®]の他の代謝物は、4-ヒドロキシメチルピラゾール並びに 4-カルボキシピラゾール及び 4-ヒドロキシメチルピラゾールの N-グルクロニド抱合体である。

排泄：アンチゾール[®]の消失は、単回投与後の Michaelis-Menten 速度式により最もよく特徴づけられ、治療血中濃度 [100～300 $\mu\text{mol/L}$ 、8.2～24.6 mg/L] において飽和性の消失が起こる。

反復投与では、アンチゾール[®]は、チトクロム P450 の混合機能酸化酵素系により、速やかにそれ自体の代謝を誘導し、約 30～40 時間後に消失速度が著しく上昇する。酵素誘導後は、一次速度則にそった消失をたどる。

特別な患者集団：

高齢者：アンチゾール[®] (ホメピゾール) 注射液について、高齢集団における薬物動態が異なるかどうかを判定するための十分な検討は行われていない。

小児：アンチゾール[®]について、小児集団における薬物動態が異なるかどうかを判定するための十分な検討は行われていない。

性別：アンチゾール[®]について、男女間で薬物動態が異なるかどうかを判定するための十分な検討は行われていない。

腎不全：アンチゾール[®]の代謝物は腎臓で排泄される。腎機能障害患者における薬物動態を評価する薬物動態試験は実施されていない。

肝不全：アンチゾール[®]は肝臓を通して代謝されるが、肝疾患を有する被験者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。

臨床成績：米国での併用対照群をおかない2つのプロスペクティブな臨床試験において、エチレングリコール中毒及びメタノール中毒の治療に対するアンチゾール[®]の有効性が検討された。エチレングリコール中毒を対象とした試験に参加した患者16例のうち14例及びメタノール中毒を対象とした試験に参加した患者11例のうち7例が、重度の中毒のために血液透析を受けた（用法・用量の項参照）。入院直後、すべての患者にアンチゾール[®]を投与した。

上記の2つの試験の結果により、アンチゾール[®]が臨床の場でアルコール脱水素酵素を介したエチレングリコール及びメタノールの代謝を遮断する証拠が示されている。両試験において、治療の初期段階でのエチレングリコール及びメタノールの毒性代謝物の血漿中濃度の上昇は認められなかった。しかし、多くの患者において、血液透析及び顕著な血中エタノール濃度により、アンチゾール[®]治療との関係に交絡が生じた。しかしながら、透析後の期間に、エタノール濃度がわずかでエチレングリコール又はメタノール濃度が20 mg/dLを超えた場合、アンチゾール[®]の単独投与により、グリコール酸又はギ酸濃度の上昇はすべて抑制された。

フランスの別の試験には、エチレングリコール濃度が46.5 から 345 mg/dL に上昇し、エタノール血中濃度がわずかで正常な腎機能を有する患者5例が参加した。これらの患者には血液透析は実施せず、ホメピゾールの単独治療を行い、どの患者にも腎障害の徴候は認められなかった。

効能・効果及び使用

アンチゾール[®]は、（不凍液などの）エチレングリコール中毒又はメタノール中毒の解毒剤として、あるいは、エチレングリコール又はメタノール摂取が疑われる場合に、単独又は血液透析と併用して使用される（用法・用量の項参照）。

禁忌

アンチゾール[®]又は他のピラゾールへの重篤な過敏反応を有することが確認されている患者にはアンチゾール[®]を投与しないこと。

使用上の注意

一般的な注意：無希釈又は、ボラス注入によるアンチゾール[®]の投与は行わないこと。濃度 25 mg/mL のアンチゾール[®]を（5 分にわたって）ボラス投与した健康志願者 6 例のうち 2 例に静脈刺激及び静脈硬化症が認められた。

アンチゾール[®]を投与した少数の患者において、軽度のアレルギー反応（軽度の発疹、好酸球増加症）が報告されている（副作用の項参照）。したがって、患者のアレルギー反応の徴候を観察すること。

臨床検査：アンチゾール[®]を用いた特定の解毒剤治療に加えて、エチレングリコール中毒又はメタノール中毒患者については、代謝性アシドーシス、急性腎不全（エチレングリコールによる）、成人呼吸窮迫症候群、視覚障害（メタノールによる）及び低カルシウム血症の管理を行うこと。輸液療法及び炭酸水素ナトリウムの投与は、支持療法として可能性がある。加えて、カリウム及びカルシウム補給並びに酸素投与が通常必要である。無尿患者又は重度の代謝性アシドーシス若しくは高窒素血症の患者に対しては血液透析が必要である（用法・用量の項参照）。個々の患者の状態を基にした他の臨床検査に加えて血液ガス、pH、電解質、BUN、クレアチニン及び尿検査の頻回測定により治療の成功を評価すること。エチレングリコール中毒患者については、治療期間中は頻繁に血清及び尿中のエチレングリコール濃度並びに尿中のシュウ酸塩結晶の存在を観察すること。同様に、メタノール中毒患者の血清中メタノール濃度を観察すること。アシドーシス及び電解質平衡異常は心血管系に影響を及ぼすため、心電図検査を実施すること。昏睡患者については、脳波検査が必要となることがある。さらに、アンチゾール[®]の反復投与では、血清中トランスアミナーゼ濃度の一時的な上昇及び好酸球増加症が認められているため、治療中は肝酵素及び白血球数を観察すること。

相互作用：アンチゾール[®]の経口投与（10～20 mg/kg）では、アルコール脱水素酵素の阻害により、中用量を摂取した健康志願者におけるエタノール消失速度の顕著な（約 40%の）低下が認められた。同様に、同じ機序により、エタノールによるアンチゾール[®]消失速度の（約 50%の）低下が認められた。

アンチゾール[®]とチトクロム P450 系を促進又は抑制する薬剤（例えば、フェニトイン、カルバマゼピン、シメチジン、ケトコナゾール）との併用により相互作用があらわれる可能性があるが、これについては検討されていない。

発癌性、変異原性及び生殖能障害：癌原性を評価するための動物を用いた長期試験は実施されていない。

代謝活性化の非存在下で、大腸菌試験菌株 WP2uvrA 及びネズミチフス菌試験菌株 TA102 を用いた Ames 試験の結果は陽性であった。

In vivo のマウス小核試験において染色体異常誘発作用の証拠は認められなかった。

ラットにホメピゾール（110 mg/kg）を 40～42 日間経口投与した結果、精巣重量の低値（約 8%低値）が認められた。この用量は、体表面積（mg/m²）に基づく、ヒトの 1 日最大用

量の約 0.6 倍に相当する。この減少の程度は、エタノール又はホメピゾールをそれぞれ単独投与したラットでは同等であった。ラットにホメピゾールとエタノールを併用投与した場合、ホメピゾール又はエタノールを単独投与したラットと比べて、精巣重量低値の度合いは有意に大きい（約 30%低値）ことが認められた。

妊婦への投与：FDA による薬剤の胎児への危険度分類基準：分類 C：ホメピゾールについて動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。アンチゾール[®]が妊婦に投与された時、それが胎児に害を及ぼすか、又はアンチゾール[®]が生殖能力に影響を及ぼすかどうかとも明らかではない。アンチゾール[®]は明らかに必要な場合のみ妊婦に投与すること。

授乳婦への投与：ホメピゾールが母乳中に排泄されるかどうかは明らかではない。多くの薬剤が母乳中に排泄されるため、アンチゾール[®]を授乳婦に投与する場合は注意すること。

小児等への投与：小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

高齢者への投与：高齢患者における安全性及び有効性は確立されていない。

副作用

アンチゾール[®]（ホメピゾール）注射液の投与を受けた患者 78 例及び健康志願者 63 例において、薬剤との因果関係が有り又は不明とされた有害事象のうち最も頻繁に報告されたものは、頭痛（14%）、悪心（11%）、浮動性めまい、傾眠及びいやな味／金属味（それぞれ 6%）であった。この集団の他のすべての有害事象の割合は、アンチゾール[®]を投与した患者のうち約 3%又はそれ未満と報告され、以下に示すとおりであった。

身体全体：腹痛、発熱、多臓器不全、アンチゾール[®]注射中疼痛、注入部位炎症、腰痛／背部痛、宿酔

心血管：洞性徐脈／徐脈、静脈硬化症、頻脈、静脈炎、ショック、低血圧

消化器：嘔吐、下痢、消化不良、胸やけ、食欲減退、一過性のトランスアミナーゼ上昇

血液/リンパ：好酸球増加症／過好酸球増加症、リンパ管炎、播種性血管内凝固、貧血

神経：頭部ふらふら感、痙攣発作、激越、酩酊感、顔面紅潮、回転性めまい、眼振、不安、“異常感”、環境認識低下

呼吸器：しゃっくり、咽頭炎

皮膚/付属器：注射部位反応、発疹

特殊感覚：嗅覚の異常、会話障害又は視覚障害、一過性の霧視、耳鳴り

泌尿生殖器：無尿

過量投与

50 及び 100 mg/kg（血漿中濃度は 290～520 $\mu\text{mol/L}$ 、23.8～42.6 mg/L）の用量のアンチゾール[®]を投与した健康志願者に悪心、浮動性めまい及び回転性めまいが認められた。上記用量は推奨用量の 3～6 倍に相当する。このような用量依存的な中枢神経系作用はほとんどの被験者では一時的であり、被験者 1 例においては 30 時間持続した。

アンチゾール[®]は透析可能であり、過量投与に対する治療には血液透析が有用な場合がある。

用法・用量

治療ガイドライン：エチレングリコール中毒又はメタノール中毒が無治療のまま放置された場合、中毒症の自然な進行により、グリコール酸及びシュウ酸（エチレングリコール中毒の場合）並びにギ酸（メタノール中毒の場合）などの毒性代謝物が蓄積する。このような代謝物は、代謝性アシドーシス、悪心又は嘔吐、痙攣発作、昏迷、昏睡、シュウ酸カルシウム尿、急性腎尿細管壊死、失明及び死亡を誘発する可能性がある。エチレングリコール及びメタノールはそれぞれの代謝産物に代謝され、血中濃度が低下するため、これらの中毒の診断は困難な場合がある。そのため、エチレングリコール及びメタノールの血中濃度並びに血清電解質（アニオンギャップ）及び／又は動脈血ガス分析により決定される酸塩基平衡を頻繁に観察し、治療指針に用いること。

治療は、アンチゾール[®]などのアルコール脱水素酵素阻害剤を用いての毒性代謝物生成の抑制及び代謝異常の補正から成る。エチレングリコール又はメタノールの血中濃度が高い（50 mg/dL 以上）患者、著しい代謝性アシドーシス又は腎不全を発症している患者に対しては、エチレングリコール又はメタノール及びこれらのアルコールのそれぞれの毒性代謝物を除去するために血液透析を考慮すること。

アンチゾール[®]による治療：患者病歴及び／又はアニオンギャップ性代謝性アシドーシス、浸透圧ギャップの増大、視覚障害又は尿中のシュウ酸塩結晶の存在によりエチレングリコール又はメタノールの摂取が疑われる場合、又は 20 mg/dL を超える血清中エチレングリコール又はメタノール濃度が確認された場合は直ちにアンチゾール[®]による治療を開始すること。

血液透析：腎不全、著しい代謝性アシドーシス若しくはその悪化が認められ、エチレングリコール又はメタノールの濃度測定値が 50 mg/dL 以上の場合、アンチゾール[®]に加えて血液透析を考慮すること。代謝異常を改善しエチレングリコール濃度を 50 mg/dL 未満に低下させるために患者に対し、透析を行うこと。

アンチゾール[®]治療の中止：エチレングリコール又はメタノール濃度が検出不能となるか 20 mg/dL 未満に低下し、pH が正常で患者に症状が認められない場合、アンチゾール[®]による治療を中止できる。

アンチゾール[®]の投与：初回量として 15 mg/kg を投与後、10 mg/kg を 12 時間ごとに計 4 回投与し、その後エチレングリコール又はメタノール濃度が検出不能となるか 20 mg/dL 未満に低下し、pH が正常で患者に症状が認められなくなるまで 15 mg/kg を 12 時間ごとに投与すること。すべての投与は 30 分間かけてゆっくりと静脈内注入により行うこと（投与の項参照）。

腎臓透析時の用量：アンチゾール[®]（ホメピゾール）注射液は透析可能であり、血液透析中は投与回数を 4 時間ごとに増やすこと。

血液透析を必要とする患者へのアンチゾール®の投与

血液透析開始時の投与	
アンチゾール®の最終投与から 6 時間未満の場合	アンチゾール®の最終投与から 6 時間以上経過している場合
投与してはならない	次回に計画された用量を投与

血液透析中の投与
4 時間ごとに投与

血液透析終了時の投与	
最終投与から血液透析終了時 までの時間	
1 時間未満の場合	血液透析終了時に投与しては ならない
1～3 時間の場合	次回に計画された用量の2分の 1 を投与
3 時間を超える場合	次回に計画された用量を投与

血液透析後の維持量
最終投与から 12 時間後に次回に計画された用量を投与

投与：アンチゾール®は 25℃（77°F）未満では固化する。アンチゾール®溶液がバイアル内で固化している場合、バイアルに温水を流すか手で握ることにより溶液を溶かすこと。固化によるアンチゾール®の有効性、安全性又は安定性への影響はない。無菌的に、適切な用量のアンチゾール®をバイアルから注射器で抜き出し、少なくとも 100 mL の無菌 0.9%塩化ナトリウム注射液又は 5%ブドウ糖注射液に注入すること。よく混和し、得られた溶液の全量を 30 分間かけて注入すること。他の非経口製剤と同様に、アンチゾール®について投与前に粒子状物質の有無を目視検査すること。

安定性：0.9%塩化ナトリウム注射液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈したアンチゾール®は冷蔵又は室温保存時、少なくとも 24 時間は安定で無菌状態が維持される。アンチゾール®は保存剤を含まない。したがって、無菌状態を維持し、希釈後 24 時間を超える場合は使用しないこと。濁り、粒子状物質、沈澱物、変色又は漏出がみられる溶液は使用しないこと。

包装

アンチゾール®は無菌の保存剤無添加の静注用溶液として供給される。包装は、バイアル 4 本／箱、又はバイアル 1 本／箱である。各バイアルはホメピゾールを 1.5 mL（1 g/mL）含有する。

NDC 46129-200-02（バイアル 4 本入り）

NDC 46129-200-01（バイアル 1 本入り）

20～25℃（68～77°F）に管理した室温にて保存のこと

米国での販売元：



Paladin Labs (USA) Inc.

Dover, Kent County,

Delaware, 19904

医薬品の性質についてのお問い合わせ先：1-888-867-7426（電話）

特許番号. ANT PI-8511

改訂日：2009 年 4 月

最新の添付文書を参照すること

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠	7
1.8.2.1 効能・効果（案）	7
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠	7
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠	11
1.8.3.1 用法・用量（案）	11
1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠	11
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠	13
1.8.4.1 禁忌	13
1.8.4.1.1 禁忌（案）	13
1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠	13
1.8.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意	13
1.8.4.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）	13
1.8.4.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠	13
1.8.4.3 重要な基本的注意	13
1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）	13
1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠	13
1.8.4.4 相互作用	14
1.8.4.4.1 相互作用（案）	14
1.8.4.4.2 相互作用の設定根拠	14
1.8.4.5 副作用	14
1.8.4.5.1 副作用（案）	14
1.8.4.5.2 副作用の設定根拠	14
1.8.4.6 高齢者への投与	15
1.8.4.6.1 高齢者への投与（案）	15
1.8.4.6.2 高齢者への投与の設定根拠	15
1.8.4.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
1.8.4.7.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）	15
1.8.4.7.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠	15
1.8.4.8 小児等への投与	15
1.8.4.8.1 小児等への投与（案）	15
1.8.4.8.2 小児等への投与の設定根拠	15
1.8.4.9 過量投与	15
1.8.4.9.1 過量投与（案）	15
1.8.4.9.2 過量投与の設定根拠	16
1.8.4.10 適用上の注意	16
1.8.4.10.1 適用上の注意（案）	16

1.8.4.10.2 適用上の注意の設定根拠	17
1.8.4.11 その他の注意	17
1.8.4.11.1 その他の注意（案）	17
1.8.4.11.2 その他の注意の設定根拠	17

図

図 1.8.2.2-1 血漿中グリコール酸濃度の推移（S-8 The New England Journal of Medicine 文献）	8
---	---

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用
期限内に使用すること。
（使用期限内であっても開封後は
なるべく速やかに使用すること。）

ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」

Fomepizole Intravenous Infusion 1.5g

ホメピゾール点滴静注液

承認番号

薬価収載

販売開始

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」
容量	1 バイアル(1.5mL)
1 バイアル中 の有効成分	ホメピゾールとして 1.5g
性状	融解するとき無色～黄色澄明の液
pH	6.9(15mg/mL 生理食塩液)
浸透圧比	1.6(生理食塩液に対する比)

本剤の組成はホメピゾールのみであり、添加物や保存剤を含まない。

【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）

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与に際しては、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。
- (2) 重篤な代謝性アシドーシスや腎不全等が認められる場合は、必要に応じて血液透析を実施すること。

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エタノール	エタノール及び本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤のアルコールデヒドロゲナーゼ阻害作用により、エタノールの消失速度が 40%低下したとの報告がある。また、併用により本剤の消失速度が 50%低下したとの報告があるが機序は不明である。

3. 副作用

外国で行われた試験等でエチレングリコール中毒患者又はメタノール中毒患者 65 例中 26 例 (40.0%) に副作用が認められた。主な副作用は頭痛 (6.2%)、注射部位反応 (6.2%) であった。

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満
1) 精神 神経系	頭痛	痙攣発作、激越、回転性めまい、傾眠、不安、眼振、異常感
2) 消化器		腹痛、嘔吐、消化不良
3) 注射部位	注射部位反応 (灼熱感、疼痛、炎症)	リンパ管炎、静脈炎
4) 循環器		徐脈、頻脈、循環虚脱、低血圧
5) 血液		好酸球増加症、貧血
6) その他		発熱、発疹、腰痛、しゃっくり、咽頭炎、霧視、AST(GOT)の上昇

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、高齢者での使用経験は限られていることから、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）において、本剤は胎盤を通過することが報告されており¹⁾、また、動物試験（マウス）において 100mg/kg を腹腔内単回投与したところ、胚毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。²⁾〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

健康成人を対象として、本剤を 100mg/kg まで単回経口投与した外国臨床試験において悪心、浮動性めまい等の症状が認められている。本剤は血液透析により除去されるので、本剤の過量投与が明白な場合又は疑われる場合は必要に応じて血液透析を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 調製時

本剤は固化することがあるので、このような場合には体温付近まで加温し、融解した後に使用すること。固化による本剤の有効性、安全性及び安定性への影響はない。

調製後は速やかに使用し、やむを得ず保存を必要とする場合でも調製後 24 時間以内に使用すること。

また、各バイアルは一回限りの使用とし、必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は使用しないこと(本剤は保存剤を含有していない)。

(2) 希釈方法

下表を参考に、患者体重に基づき必要量を 100mL 以上の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 となるように希釈すること。

通常用量：15mg/kg

通常用量の 1/2 量を投与する場合は〔 〕内の数字を参照すること。

患者体重 (kg)	必要量 (mL)	100mL で希釈した場合の 濃度 (mg/mL)
20	0.30 [0.15]	3.0 [1.5]
30	0.45 [0.23]	4.5 [2.3]
40	0.60 [0.30]	6.0 [3.0]
50	0.75 [0.38]	7.5 [3.8]
60	0.90 [0.45]	9.0 [4.5]
70	1.05 [0.53]	10.5 [5.3]
80	1.20 [0.60]	12.0 [6.0]
90	1.35 [0.68]	13.5 [6.8]
100	1.50 [0.75]	15.0 [7.5]

通常用量：10mg/kg

通常用量の 1/2 量を投与する場合は〔 〕内の数字を参照すること。

患者体重 (kg)	必要量 (mL)	100mL で希釈した場合の 濃度 (mg/mL)
20	0.20 [0.10]	2.0 [1.0]
30	0.30 [0.15]	3.0 [1.5]
40	0.40 [0.20]	4.0 [2.0]
50	0.50 [0.25]	5.0 [2.5]
60	0.60 [0.30]	6.0 [3.0]
70	0.70 [0.35]	7.0 [3.5]
80	0.80 [0.40]	8.0 [4.0]
90	0.90 [0.45]	9.0 [4.5]
100	1.00 [0.50]	10.0 [5.0]

9. その他の注意

- (1) 細菌を用いる復帰突然変異試験において陽性であることが報告されている。
- (2) 幼若ラットに本剤を 110mg/L の濃度で含有する液体飼料を 6 週間摂取させた試験で、精巣毒性(精巣重量、血漿中テストステロン濃度の低値等)が認められている。また、エタノールと併用投与した場合に精巣毒性の増強が認められている。
- (3) 外国で、本剤を投与された重症エチレングリコール中毒患者において、因果関係は不明であるが、多臓器不全、播種性血管内凝固症候群、無尿の報告がある。

【薬物動態】

1. 代謝³⁾

ホメピゾールは CYP2D6 及び CYP2E1 に対して阻害作用を示し、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9 及び CYP3A4 に対して弱い阻害作用を示す (*in vitro*)。

2. 排泄(外国人データ)⁴⁾

健康成人にホメピゾールとして 7mg/kg を静脈内に単回投与した時、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率はホメピゾール未変化体 2.0±0.4%、ホメピゾール代謝物(4-カルボキシピラゾール) 65.9±4.5%であった。

(本剤の国内承認用法・用量は 10mg/kg 又は 15mg/kg を静脈内投与である。)

【臨床成績】

前向き非盲検非対照試験(外国人データ)

エチレングリコール中毒患者 22 例又はメタノール中毒患者 15 例を対象に 2 つの前向き非盲検非対照試験を実施した。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し血中メタノール濃度、血漿中エチレングリコール濃度が 20mg/dL 未満になるまで投与を継続した時の結果は以下のとおりである。

なお、血液透析を併用する場合には、規定された投与方法に従って投与した。(【用法・用量】の項参照)

(1) エチレングリコール代謝物⁵⁾

エチレングリコールの代謝物であるグリコール酸を指標として測定値が得られた 16 例(15 例は血液透析併用)を対象に検討した結果、投与開始時に定量限界を超えたものは 11 例であった。本剤投与後 5 時間以内に血漿中グリコール酸濃度は低下し、最終評価時の血漿中グリコール酸濃度は 11 例のうち 9 例で定量限界未満となった。

(2) メタノール代謝物⁶⁾

メタノールの代謝物であるギ酸を指標として測定値が得られた 11 例(7 例は血液透析併用)を対象に検討した結果、投与開始時に血漿中ギ酸濃度が生理的範囲以上(1mM 以上)を示したのは 6 例であった。本剤投与後 4 時間以内に血漿中ギ酸濃度は低下し、最終評価時の血漿中ギ酸濃度は 6 例のうち 1 例が 1mM 未満、5 例が定量限界未満となった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ホメピゾールは、肝臓アルコールデヒドロゲナーゼによるエチレングリコールあるいはメタノールの代謝を阻害し、それらから生成される有害な代謝物の生成を抑制することにより、エチレングリコール中毒あるいはメタノール中毒における中毒症状を改善する。

2. 肝臓アルコールデヒドロゲナーゼ阻害活性⁷⁾

ヒト肝臓アルコールデヒドロゲナーゼを阻害し、Ki 値は 0.21 μ M である (*in vitro*)。

3. エチレングリコール中毒に対する作用⁸⁾

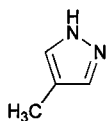
ホメピゾールを各種エチレングリコール中毒モデルに投与した時、中毒症状や代謝性アシドーシスの改善作用及びグリコール酸産生を抑制した。

4. メタノール中毒に対する作用⁹⁾

ホメピゾールをメタノール中毒モデル(サル)に投与した時、中毒症状や代謝性アシドーシスの改善作用及びギ酸産生を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ホメピゾール(Fomepizole)〔JAN〕

化学名：4-Methyl-1*H*-pyrazole

分子式：C₄H₆N₂

分子量：82.10

融点：約 21℃

性状：ホメピゾールは融解するとき無色～黄色澄明の液である。0.1mol/L 塩酸試液、エタノール(99.5)、エタノール(95)及びジクロロメタンに極めて溶けやすく、水に溶けやすい。

【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。

【包装】

点滴静注 1.5g：1 バイアル

【主要文献】

- 1) Gracia, R. et al. : Clin. Toxicol., 50 : 743, 2012.
- 2) Collins, M. D. et al. : Arch. Toxicol., 66 : 652, 1992.
- 3) ホメピゾールの代謝に関する検討(社内資料)
- 4) ホメピゾールの薬物動態試験成績(社内資料)
- 5) ホメピゾールの臨床試験成績①(社内資料)
- 6) ホメピゾールの臨床試験成績②(社内資料)
- 7) ホメピゾールのアルコールデヒドロゲナーゼ阻害活性の検討(社内資料)
- 8) ホメピゾールのエチレングリコール中毒に対する作用(社内資料)
- 9) ホメピゾールのメタノール中毒に対する作用(社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

エチレングリコール中毒、メタノール中毒

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

エチレングリコール（以下、EG）中毒及びメタノール中毒は、代謝性アシドーシス及びこれに伴う循環不全や呼吸障害を引き起こし、ときに致死的である。また、EG 中毒では腎不全、メタノール中毒では視神経障害や中枢神経障害といった重大な後遺症が発現する場合も少なくない。

ホメピゾール（以下、本剤）は強力なアルコール脱水素酵素（alcohol dehydrogenase、以下 ADH）阻害薬であり、EG 中毒及びメタノール中毒において、肝臓での ADH による EG 及びメタノールの代謝を強力に阻害し、EG やメタノールから生成される毒性代謝物による中毒症状の発現を抑制する。本剤は 1980 年代からフランスにおいて EG 中毒及びメタノール中毒に対して未承認下で人道的投与されてきた薬剤で、米国においては EG 中毒に対して 1997 年 12 月、メタノール中毒に対しては 2000 年 12 月に承認され、現在、米国及びカナダにおいて EG 中毒及びメタノール中毒の解毒を効能・効果とした解毒剤として販売されている。

本剤については、細菌を用いた本剤の復帰突然変異試験（Ames 試験）の結果が陽性であったこと、及び国内での中毒発生件数が少なく患者を対象とした臨床試験の実施が困難であることから、日本では臨床試験を実施しなかった。

国内における効能・効果（案）は、米国及びカナダと同一に設定し、以下に効能・効果（案）を裏付ける海外の臨床試験成績を示した。

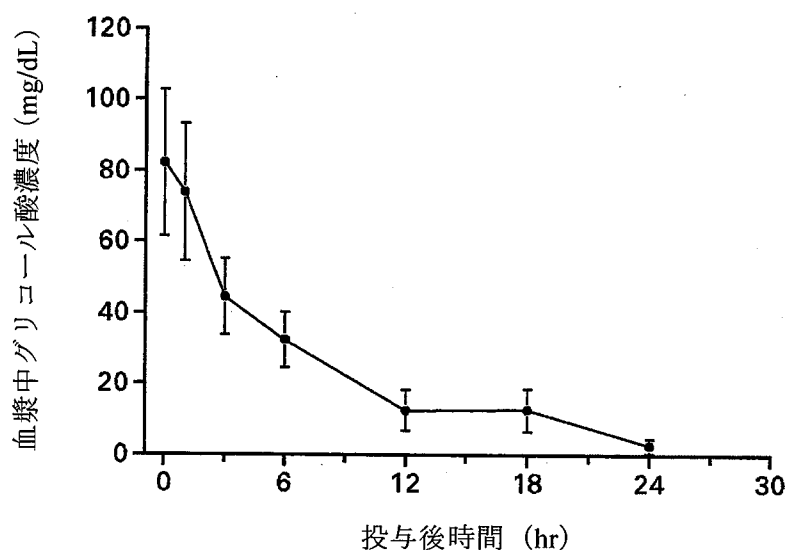
(1) EG 中毒を対象とした第Ⅲ相臨床試験（S-8）

EG 中毒患者を対象に、初回投与量として 15 mg/kg、その後 12 時間ごとに 10 mg/kg を 4 回、それ以降は 15 mg/kg を静脈内投与した（血液透析併用時の用法・用量は別途規定した。詳細は 1.8.3.1 項参照）ときの本剤の有効性及び安全性について、非盲検、多施設共同試験により検討した。

1) 血漿中グリコール酸濃度

ベースラインの血漿中グリコール酸濃度は有効性評価対象集団 16 例のうち 11 例で定量限界を超えたが、本剤投与後 5 時間以内に血漿中グリコール酸濃度は低下し、11 例のうち 9 例では最終評価時の血漿中グリコール酸濃度は定量限界未満となった。また、ベースラインにおいて血漿中グリコール酸濃度が定量限界未満であった 5 例は、試験期間を通じてグリコール酸濃度の上昇はみられなかった（2.7.3.2.1.1 項参照）。

また、1999 年に公表された文献では、有効性評価対象集団 19 例のうちベースラインの血漿中グリコール酸濃度が定量限界を超えた 14 例の成績が報告されている。当該文献報告においては、本剤投与後、血漿中グリコール酸濃度は徐々に低下し、投与 24 時間後には臨床的に問題とならない程度まで低下した（図 1.8.2.2-1）。



出典：文献 Figure 3

平均値 ± 標準誤差

N=14（有効性評価対象集団 19 例のうち、ベースラインで血漿中グリコール酸濃度が定量限界を超えた 14 例を対象とした）

図 1.8.2.2-1 血漿中グリコール酸濃度の推移 (S-8 The New England Journal of Medicine 文献)

2) 動脈血液ガス分析

有効性評価対象集団 16 例のベースラインの動脈血 pH は平均値で 7.26（最小値 6.98～最大値 7.47）であり、16 例のうち 11 例で正常値下限未満であった。本剤投与後、各被験者の動脈血 pH は徐々に正常化し、最終評価時の動脈血 pH は平均値で 7.42（最小値 7.33～最大値 7.49）となった。また、正常値下限未満の例数も最終評価時では 16 例のうち 2 例に減少した（2.7.3.2.1.1 項参照）。

ベースラインの重炭酸イオン濃度は平均値で 13.6 mEq/L（最小値 5.5～最大値 28.0 mEq/L）であり、16 例のうち 12 例で正常値下限未満であった。本剤投与後、各被験者の重炭酸イオン濃度は徐々に正常化し、最終評価時の重炭酸イオン濃度は平均値で 24.3 mEq/L（最小値 13.4～最大値 32 mEq/L）となった。正常値下限未満の例数も最終評価時では 16 例のうち 5 例に減少した（2.7.3.2.1.1 項参照）。

3) 安全性

安全性評価対象集団 22 例のうち 19 例（86%）に 69 件の有害事象が発現した。2 例以上に認められた有害事象は、急性腎不全 10 例（45%）、発熱 5 例（23%）、頭痛及び痙攣発作が各 3 例（14%）であった（2.7.6.8 項参照）。

重篤な有害事象は 10 例に 13 件発現した。重篤な有害事象の内訳は、急性腎不全が 10 例 10 件、心筋梗塞、脳浮腫及び肝不全が各 1 例 1 件であった。これらの重篤な有害事象は、いずれも EG 中毒又はアセトアミノフェン中毒によるものと判定され、ホメピゾール投与との因果関係は否定された。

副作用は、安全性評価対象集団 22 例のうち 7 例（31.8%）に 14 件発現した。2 例以上で認められた副作用は、頭痛及び痙攣発作が各 2 例（9.1%）であった（2.7.6.8 項参照）。

(2) メタノール中毒を対象とした第Ⅲ相臨床試験（S-13）

メタノール中毒患者を対象に、初回投与量として 15 mg/kg、その後 12 時間ごとに 10 mg/kg を 4 回、それ以降は 15 mg/kg を静脈内投与した（血液透析併用時の用法・用量は別途規定した。詳細は 1.8.3.1 項参照）ときの本剤の有効性及び安全性について、非盲検、多施設共同試験により検討した。

1) 血漿中ギ酸濃度

有効性評価対象集団 11 例のうち、ベースラインにおいて血漿中ギ酸濃度が生理的範囲以上（ ≥ 1 mM）であったのは 6 例であった。これら 6 例の血漿中ギ酸濃度は本剤投与後 4 時間以内に低下し、最終評価時の血漿中ギ酸濃度は 1 mM 未満となった（2.7.3.2.2.1 項参照）。

2) 動脈血液ガス分析

有効性評価対象集団 11 例のベースラインの動脈血 pH は平均値（N=10）で 7.25（最小値 6.90～最大値 7.46）であり、10 例のうち 5 例で正常値（pH 7.38～7.45）下限未満であった。本剤投与後、ほとんどの被験者の動脈血 pH は徐々に正常化し、最終評価時の動脈血 pH は平均値（N=9）で 7.44（最小値 7.35～最大値 7.54）となった。また、正常値下限未満の例数は最終評価時では 9 例のうち 1 例に減少した（2.7.3.3.2.2 項参照）。

ベースラインの重炭酸イオン濃度は平均値（N=9）で 13.6 mEq/L（最小値 3.0～最大値 22.5 mEq/L）であり、9 例のうち 8 例で正常値（22～28 mEq/L）下限未満であった。本剤投与後、ほとんどの被験者の重炭酸イオン濃度は徐々に正常化し、最終評価時の重炭酸イオン濃度は平均値（N=8）で 24.6 mEq/L（最小値 19.6～最大値 28.6）となった。また、正常値下限未満の例数は最終評価時では 8 例のうち 1 例に減少した（2.7.3.3.2.2 項参照）。

3) 安全性

安全性評価対象集団 15 例のうち 13 例（87%）に 27 件の有害事象が発現した。2 例以上に認められた有害事象は、激越 5 例（33.3%）、不安 3 例（20.0%）、発熱 3 例（20.0%）及び頭痛 2 例（13.3%）であった（2.7.6.13 項参照）。

重篤な有害事象は 2 例に 3 件発現した。重篤な有害事象の内訳は、横紋筋融解症及び血栓性静脈炎（同一被験者）、中毒性脳症各 1 例であった。これらの重篤な有害事象はすべて本剤との因果関係は否定された（2.7.6.13 項参照）。

副作用は 15 例のうち 6 例（40.0%）に 9 件発現した。2 例以上で認められた副作用は、激越 2 例（13.3%）であった（2.7.6.13 項参照）。

(3) 既存治療成績（ヒストリカルコントロール）との生存率の比較

1) EG 中毒に対する既存治療成績との比較

第Ⅲ相臨床試験を含め本剤が投与された 45 例の EG 中毒患者の転帰を併合集計して文献調査に基づく既存治療成績（以下、ヒストリカルコントロール）と比較した結果、本剤が投与された EG 中毒患者の生存率は 91%（41/45 例）で、エタノール投与を受けた EG 中毒患者

の生存率 83% (25/30 例) よりも高く、本剤は EG 中毒患者の生命予後を改善する解毒剤であることが示唆された (2.7.3.3.1.2 項参照)。

2) メタノール中毒に対する既存治療成績との比較

第 III 相臨床試験を含め本剤が投与された 16 例のメタノール中毒患者の転帰を併合集計してヒストリカルコントロールと比較した結果、本剤が投与されたメタノール中毒患者の生存率は 88% (14/16 例) で、エタノール投与を受けたメタノール中毒患者の生存率 77% (157/204 例) よりも高く、本剤はメタノール中毒患者の生命予後を改善する解毒剤であることが示唆された (2.7.3.3.2.2 項参照)。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

用法・用量（案）を以下に示す。

通常、ホメピゾールとして初回は 15 mg/kg、2 回目から 5 回目は 10 mg/kg、6 回目以降は 15 mg/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。

1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

海外で実施された EG 中毒及びメタノール中毒を対象とした S-8 及び S-13 試験において、本剤を前述の用法・用量に従い投与した結果、血液透析の有無に係わらず、有効性については血漿中グリコール酸濃度及びギ酸濃度が低下、動脈血 pH 及び重炭酸イオン濃度は上昇し、代謝性アシドーシスが改善したことから、当該用法・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。

日本人を対象とした本剤の臨床試験は実施しなかったが、以下に記載する理由から米国及びカナダの承認用法・用量を日本人での用法・用量に設定した。

(1) 有効性の観点

ホメピゾールの体内動態の人種差、薬理作用であるヒト ADH 阻害に関して標的酵素である ADH の人種差、欧米人と日本人の PD データの比較から考察した結果、海外と同じ用法・用量を日本人に適用することにより外国人と同程度の有効性が得られると考えた。考察の概略を以下に示す。

- ・代謝酵素の遺伝子多型に起因する薬物動態（PK）の差異に関する考察から、日本人の血漿中ホメピゾール濃度は欧米人と同様か欧米人を上回る曝露を示すことが推測された（2.7.2.3.5 項参照）。
- ・ADH には遺伝子多型がみられるが、ホメピゾールは日本人に多いアレル ADH1B2 に対して、EG 及びメタノールの基質濃度に依存せず 50 μ M でほぼ完全に ADH 活性を阻害し

た。したがって、日本人において、欧米人と同程度の血漿中ホメピゾール濃度が維持される場合には、十分な ADH 阻害作用を発揮すると考えられた（2.7.2.3.5 項参照）。

- ・健康成人を対象とした国内外の PD データの比較において、本剤投与後 5 時間までの血中エタノール濃度の AUC について、欧米人と日本人とで大きな差は見られなかった（2.7.2.3.5 項参照）。
- ・S-9 試験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 例に対して本剤が投与された結果、ともに後遺症なく生存した（2.7.6.9 及び 2.7.6.13 項参照）。

(2) 安全性の観点

ホメピゾールの体内動態についての考察の結果、日本人の一部において欧米人を上回る曝露を示す可能性が示唆されたものの、日本人において安全性に重大な懸念はないと考えられた。考察の概略を以下に示す。

- ・本剤は体重換算用量を静脈内投与する薬剤であり、また体内に広く分布することから、初回投与時の C_{max} について、欧米人と日本人で大きな違いを生じる可能性は低いと考えられる。しかし、代謝酵素の遺伝子多型に起因する PK の差異に関する考察から、CYP2C19 が本剤の主要な代謝酵素であると想定した場合には、日本人の約 20%は CYP2C19 の poor metabolizer (PM) であるため、欧米人を上回る曝露を示す可能性は否定できない（2.7.2.3.5 項参照）。
- ・外国人健康成人に本剤 100 mg/kg（臨床用量の 6.7～10.0 倍）を単回投与した際に重篤な有害事象は発現しなかった。100 mg/kg 群の 3 例全例に浮動性めまいが発現したが、これを含め有害事象の程度はすべて軽度から中等度で、本剤の投与終了後に有害事象はすべて消失した（2.7.6.3 項参照）。
- ・S-9 試験においては中国人の EG 中毒患者 1 例に対して、S-13 試験においてはアジア人のメタノール中毒患者 1 例へ本剤を投与した結果、いずれの症例にも有害事象は発現しなかった（2.7.6.9 及び 2.7.6.13 項参照）。
- ・EG 中毒又はメタノール中毒患者は、一般の医療機関ではなく緊急の血液透析が実施可能な医療機関（主に救急救命センター）の ICU において治療されることから、本剤は患者の状態が詳細にモニタリングされる環境下で使用されると想定される。

ホメピゾールの体内動態について、日本人の一部において欧米人を上回る曝露を示す可能性は否定できなかったものの、外国人健康成人に臨床用量の 6.7～10.0 倍の本剤を投与時に重篤な有害事象が発現しなかったこと、本剤が投与された中国人 1 例及びアジア人 1 例にはいずれも有害事象が発現しなかったことから、日本人においても安全性に重大な懸念が生じる可能性は低いと考えた。また、本剤投与中の患者は、ICU での集中管理下において患者の状態が詳細にモニタリングされることが想定され、また、本剤は血液透析により容易に除去されることから、本剤に起因した重篤な有害事象が発現した場合にも早期の治療介入が可能と考えられた。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 禁忌

1.8.4.1.1 禁忌（案）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

薬物療法の一般原則として設定した。

1.8.4.2 用法・用量に関連する使用上の注意

1.8.4.2.1 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

＜用法・用法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、1.0～15.0 mg/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）

1.8.4.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

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ことから設定した。

1.8.4.3 重要な基本的注意

1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

- (1) 本剤の投与に際しては、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。
- (2) 重篤な代謝性アシドーシスや腎不全等が認められる場合は、必要に応じて血液透析を実施すること。

1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠

- (1) 本剤投与に関する一般的な注意喚起として設定した。
- (2) 血液透析の適応に関する情報提供のため設定した。

1.8.4.4 相互作用

1.8.4.4.1 相互作用（案）

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エタノール	エタノール及び本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤のアルコール脱水素酵素阻害作用により、エタノールの消失速度が40%低下したとの報告がある。また、併用により本剤の消失速度が50%低下したとの報告があるが機序は不明である。

1.8.4.4.2 相互作用の設定根拠

外国臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.4.5 副作用

1.8.4.5.1 副作用（案）

外国で行われた試験等でエチレングリコール中毒患者又はメタノール中毒患者 65 例中 26 例（40.0%）に副作用が認められた。主な副作用は頭痛（6.2%）、注射部位反応（6.2%）であった。

その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満
1) 精神神経系	頭痛	痙攣発作、激越、回転性めまい、傾眠、不安、眼振、異常感
2) 消化器		腹痛、嘔吐、消化不良
3) 注射部位	注射部位反応（灼熱感、疼痛、炎症）	リンパ管炎、静脈炎
4) 循環器		徐脈、頻脈、循環虚脱、低血圧
5) 血液		好酸球増加症、貧血
6) その他		発熱、発疹、腰痛、しゃっくり、咽頭炎、霧視、AST (GOT)の上昇

1.8.4.5.2 副作用の設定根拠

外国で行われた試験等の成績に基づき設定した。

1.8.4.6 高齢者への投与

1.8.4.6.1 高齢者への投与（案）

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、高齢者での使用経験は限られていることから、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら投与すること。

1.8.4.6.2 高齢者への投与の設定根拠

高齢者へ投与する際の一般的な注意喚起として設定した。

1.8.4.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.4.7.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）において、本剤は胎盤を通過することが報告されており¹⁾、また、動物試験（マウス）において、100 mg/kg を腹腔内単回投与したところ、胚毒性及び催奇形性が認められたとの報告がある。²⁾〕

1.8.4.7.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

妊娠ラットにおいて、本剤は胎盤を通過するとの報告[1]、及び妊娠マウスにおいて、100 mg/kg を腹腔内単回投与したところ、無処胎吸収率及び前肢奇形の発生率が高値を示したとの報告[2]に基づき設定した。

[1] Gracia R, Latimer B, McMartin KE. Kinetics of fomepizole in pregnant rats. Clin Toxicol. 2012;50(8):743-8.

[2] Collins MD, Eckhoff C, Chahoud I, Bochert G, Nau H. 4-Methylpyrazole partially ameliorated the teratogenicity of retinol and reduced the metabolic formation of all-trans-retinoic acid in the mouse. Arch Toxicol. 1992;66(9):652-9.

1.8.4.8 小児等への投与

1.8.4.8.1 小児等への投与（案）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

1.8.4.8.2 小児等への投与の設定根拠

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施していないため、一般的な注意喚起として設定した。

1.8.4.9 過量投与

1.8.4.9.1 過量投与（案）

健康成人を対象として、本剤を 100 mg/kg まで単回経口投与した外国臨床試験において悪心、浮動性めまい等の症状が認められている。本剤は血液透析により除去されるので、本

剤の過量投与が明白な場合又は疑われる場合は必要に応じて血液透析を行うこと。

1.8.4.9.2 過量投与の設定根拠

本剤は血液透析により除去されることから設定した。

1.8.4.10 適用上の注意

1.8.4.10.1 適用上の注意（案）

- (1) 調製時： 本剤は固化することがあるので、このような場合には体温付近まで加温し、融解した後に使用すること。固化による本剤の有効性、安全性及び安定性への影響はない。
調製後は速やかに使用し、やむを得ず保存を必要とする場合でも調製後24時間以内に使用すること。
また、各バイアルは一回限りの使用とし、必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は使用しないこと（本剤は保存剤を含有していない）。
- (2) 希釈方法： 下表を参考に、患者体重に基づき必要量を100 mL以上の日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液にて、1.0～15.0 mg/mLとなるように希釈すること。

通常用量：15 mg/kg

通常用量の1/2量を投与する場合は〔〕内の数字を参照すること。

患者体重 (kg)	必要量 (mL)		100 mLで希釈した場合の濃度 (mg/mL)	
20	0.30	〔0.15〕	3.0	〔1.5〕
30	0.45	〔0.23〕	4.5	〔2.3〕
40	0.60	〔0.30〕	6.0	〔3.0〕
50	0.75	〔0.38〕	7.5	〔3.8〕
60	0.90	〔0.45〕	9.0	〔4.5〕
70	1.05	〔0.53〕	10.5	〔5.3〕
80	1.20	〔0.60〕	12.0	〔6.0〕
90	1.35	〔0.68〕	13.5	〔6.8〕
100	1.50	〔0.75〕	15.0	〔7.5〕

通常用量：10 mg/kg

通常用量の 1/2 量を投与する場合は [] 内の数字を参照すること。

患者体重 (kg)	必要量 (mL)	100 mL で希釈した場合の濃度 (mg/mL)
20	0.20 [0.10]	2.0 [1.0]
30	0.30 [0.15]	3.0 [1.5]
40	0.40 [0.20]	4.0 [2.0]
50	0.50 [0.25]	5.0 [2.5]
60	0.60 [0.30]	6.0 [3.0]
70	0.70 [0.35]	7.0 [3.5]
80	0.80 [0.40]	8.0 [4.0]
90	0.90 [0.45]	9.0 [4.5]
100	1.00 [0.50]	10.0 [5.0]

1.8.4.10.2 適用上の注意の設定根拠

本剤の調製時及び投与時における注意喚起のため設定した。

1.8.4.11 その他の注意

1.8.4.11.1 その他の注意（案）

- (1) 細菌を用いる復帰突然変異試験において陽性であることが報告されている。
- (2) 幼若ラットに本剤を 110 mg/L の濃度で含有する液体飼料を 6 週間摂取させた試験で、精巣毒性（精巣重量、血漿中テストステロン濃度の低値等）が認められている。また、エタノールと併用投与した場合に精巣毒性の増強が認められている。
- (3) 外国で、本剤を投与された重症エチレングリコール中毒患者において、因果関係は不明であるが、多臓器不全、播種性血管内凝固症候群、無尿の報告がある。

1.8.4.11.2 その他の注意の設定根拠

- (1), (2)：非臨床試験成績に基づき設定した。
- (3)：外国で、本剤を投与された重症エチレングリコール中毒患者において、因果関係は不明であるが、多臓器不全、播種性血管内凝固症候群、無尿の報告があることから設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書	2
----------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

(1) ホメピゾール

1) JAN

平成 25 年 5 月 1 日付薬食審査発 0401 第 1 号により以下のとおり通知された。

(日本名) ホメピゾール

(英 名) Fomepizole

(化学名) 4-Methyl-1*H*-pyrazole

2) INN

(r-INN) fomepizole [List 31, page 6, WHO Drug Information, Vol.5, No.3, 1991]

薬食審査発 0401 第 1 号
平成 25 年 4 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

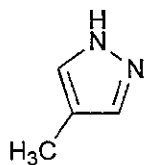
（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の情報は、最新の情報に基づいて随時変更される可能性がある。）

登録番号 24-1-B5

JAN (日本名): ホメピゾール

JAN (英名): Fomepizole



C₄H₆N₂

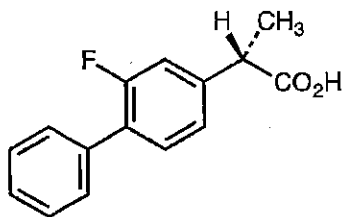
4-メチル-1*H*ピラゾール

4-Methyl-1*H*pyrazole

登録番号 24-1-B6

JAN (日本名): エスフルルビプロフェン

JAN (英名): Esflurbiprofen



C₁₅H₁₃FO₂

(2*S*)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸

(2*S*)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

Notice is hereby given that, in accordance with article 3 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances*, the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 31

* Lists of proposed (1–58) and recommended (1–27) international nonproprietary names can be found in Cumulative List No. 7, 1988.

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formula
abanoquilum abanoquil	4-amino-2-(3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2(1 <i>H</i>)-isoquinolyl)-6,7-dimethoxy-quinoline $C_{22}H_{25}N_3O_4$
acadesinum acadesine	5-amino-1- β -D-ribofuranosylimidazole-4-carboxamide $C_9H_{14}N_4O_5$
acidum gadobenicum gadobenic acid	dihydrogen [($\pm$)-4-carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oato(5-)]gadolate(2-) $C_{22}H_{28}GdN_3O_{11}$
acidum penteticum pentetic acid	<i>N,N</i> -bis[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl]glycine $C_{14}H_{23}N_3O_{10}$
aprololum adaprolol	2-(1-adamantyl)ethyl ($\pm$)-[<i>p</i> -[2-hydroxy-3-(isopropylamino)-propoxy]phenyl]acetate $C_{26}H_{39}NO_4$

* Official Records of the World Health Organization, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

**Recommended International
Nonproprietary Name
(Latin, English)**

Chemical Name or Description and Molecular Formula

fadrozolum fadrozole	(±)- <i>p</i> -(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5- <i>a</i>]pyridin-5-yl)benzonitrile C ₁₄ H ₁₃ N ₃
fantofaronum fantofarone	1-[[<i>p</i> -[3-[(3,4-dimethoxyphenethyl)methylamino]propoxy]phenyl]-sulfonyl]-2-isopropylindolizine C ₁₃ H ₃₈ N ₂ O ₅ S
fasudilum fasudil	hexahydro-1-(5-isoquinolylsulfonyl)-1 <i>H</i> -1,4-diazepine C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
filgrastimum filgrastim	<i>N</i> -L-methionylcolony-stimulating factor (human clone 1034) C ₈₄₅ H ₁₃₃₅ N ₂₂₃ O ₂₄₃ S ₉
flosatdilum flosatidil	isobutyl [2-(dimethylamino)ethyl][[<i>o</i> -(methylthio)phenyl]- <i>m</i> -(trifluoromethyl)benzyl]carbamoyl)methyl]carbamate C ₂₆ H ₃₄ F ₃ N ₃ O ₅ S
flosulidum flosulide	<i>N</i> -[6-(2,4-difluorophenoxy)-1-oxo-5-indanyl]methanesulfonamide C ₁₆ H ₁₃ F ₂ NO ₄ S
fluorodopum (¹⁸ F) fluorodopa (¹⁸ F)	3-(2-fluoro- ¹⁸ F-4,5-dihydroxyphenyl)-L-alanine C ₉ H ₁₀ ¹⁸ FNO ₄
fomepizolum fomepizole	4-methylpyrazole C ₄ H ₆ N ₂
gadodiamidum gadodiamide	aqua[<i>N,N</i> -bis[2-[(carboxymethyl)[(methylcarbamoyl)methyl]amino]ethyl]-glycinato(3-)]gadolinium hydrate C ₁₆ H ₂₆ GdN ₅ O ₉ · × H ₂ O
gadoteridolum gadoteridol	(±)-[10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetato(3-)]gadolinium C ₁₇ H ₂₉ GdN ₄ O ₇
giracodazolum giracodazole	(<i>αS</i>)-2-amino- <i>α</i> -[(1 <i>S</i>)-2-amino-1-chloroethyl]imidazole-4-methanol C ₆ H ₁₁ ClN ₄ O
ibutilidum ibutilide	(±)-4'-[4-(ethylheptylamino)-1-hydroxybutyl]methanesulfonamide C ₂₅ H ₃₈ N ₂ O ₃ S
irinotecanum irinotecan	(+)-7-ethyl-10-hydroxycamptothecin 10-[1,4'-biperidine]-1'-carboxylate or (+)-(<i>S</i>)-4,11-diethyl-4,9-dihydroxy-1 <i>H</i> -pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2- <i>b</i>]-quinoline-3,14(4 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-dione 9-[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₆
isalstelnum isalsteine	(±)- <i>N</i> -[2-[(2-methyl-4-oxo-1,3-benzodioxan-2-yl)thio]propionyl]glycine C ₁₄ H ₁₃ NO ₅ S
lactitolum lactitol	4- <i>O</i> -β-D-galactopyranosyl-D-glucitol C ₁₂ H ₂₄ O ₁₁

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	2
------------------------------	---

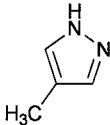
表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
----------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	4-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール																					
構造式																						
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																					
用法・用量	初回はホメピゾールとして 15 mg/kg を 30 分間かけて静脈内投与する。その後 12 時間ごとに 10 mg/kg を 4 回、それ以降は 15 mg/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。 <table><tr><td>透析開始時</td><td>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。</td></tr><tr><td></td><td>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。</td></tr><tr><td>透析中</td><td>透析中は 4 時間ごとに計画投与量※を投与する。</td></tr><tr><td>透析終了時</td><td>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。</td></tr><tr><td></td><td>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。</td></tr><tr><td></td><td>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。</td></tr></table> ※：計画投与量：初回 15 mg/kg、投与 2～5 回目 10 mg/kg、投与 6 回目以降 15 mg/kg				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。						
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。																					
劇薬等の指定																						
市販名及び有効成分・分量	原体：ホメピゾール 製剤：ホメピゾール点滴静注 1.5 g 「タケダ」（ホメピゾールとして 1.5 g 含有）																					
毒性	試験名	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主要所見																		
	急性毒性（単回投与毒性試験）																					
	マウス♂単回	NA	NA	LD ₅₀ ：640 mg/kg（経口） 312 mg/kg（静脈）																		
	ラット♂単回	NA	NA	LD ₅₀ ：534 mg/kg（経口） 312 mg/kg（静脈）																		
	亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）																					
	イヌ iv2 週	20, 40, 60 (10, 20, 30 b.i.d.)	40 (20 b.i.d.)	自発運動減少、ALT、ALP の上昇、 肝臓の退色・肥大・重量高値等																		
副作用	患者を対象とした臨床試験（S-8 及び S-13）、後ろ向き調査（S-7）、文献報告（S-9～S-12） 副作用発現率 31 / 78 = 39.7% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>6 例</td></tr><tr><td>腹痛／腹部圧痛</td><td>4 例</td></tr><tr><td>発熱</td><td>3 例</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>3 例</td></tr></table> 臨床検査値異常発現率 4 / 75 = 5.3% <table><tr><td>臨床検査値異常の種類</td><td>例数</td></tr><tr><td>好酸球増加症</td><td>2 例</td></tr><tr><td>貧血</td><td>1 例</td></tr><tr><td>AST 増加</td><td>1 例</td></tr></table>				副作用の種類	例数	頭痛	6 例	腹痛／腹部圧痛	4 例	発熱	3 例	嘔吐	3 例	臨床検査値異常の種類	例数	好酸球増加症	2 例	貧血	1 例	AST 増加	1 例
副作用の種類	例数																					
頭痛	6 例																					
腹痛／腹部圧痛	4 例																					
発熱	3 例																					
嘔吐	3 例																					
臨床検査値異常の種類	例数																					
好酸球増加症	2 例																					
貧血	1 例																					
AST 増加	1 例																					
会社	武田薬品工業株式会社 製剤：輸入、製造																					

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」に添付した。

第3部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書									
3.2.S 原薬									
3.2.S.1 一般情報									
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1-1	Fomepizole-10058	名称		—	—	—	—	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2-1	Fomepizole-10059	構造		—	—	—	—	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3-1	Fomepizole-10060	一般特性		—	武田薬品工業株式会社、 —	国内	—	評価
3.2.S.2 製造									
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1-1	Fomepizole-10048	製造業者		—	—	—	—	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2-1	Fomepizole-10049	製造方法及びプロセス・コントロール		—	—	—	—	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3-1	Fomepizole-10050	原材料の管理		—	—	—	—	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4-1	Fomepizole-10051	重要工程及び重要中間体の管理		—	—	—	—	評価
3.2.S.2.5	該当なし	—	—		—	—	—	—	—
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6-1	Fomepizole-10053	製造工程の開発の経緯		—	—	—	—	評価
3.2.S.3 特性									
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1-1	Fomepizole-10056	構造その他の特性の説明		—	武田薬品工業株式会社、 —	国内	—	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2-1	Fomepizole-10057	不純物		—	— — —	海外	—	評価、一部 参考
3.2.S.4 原薬の管理									
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1-1	Fomepizole-10061	規格及び試験方法		—	—	—	—	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2-1	Fomepizole-10062	試験方法（分析方法）		—	—	—	—	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3-1	Fomepizole-10063	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Substance for Identification (IR)		—	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	—	評価
	3.2.S.4.3-2	Fomepizole-10064	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Substance for Identification (HPLC)		—	— Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	海外	— 社内資料	評価
	3.2.S.4.3-3	Fomepizole-10065	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Substance for —		—	— —	国内	—	評価
	3.2.S.4.3-4	Fomepizole-10066	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Substance for Impurities		—	— Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内、海外	— 社内資料	評価
	3.2.S.4.3-5	Fomepizole-10067	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Substance for —		—	— — —	国内、海外	— 社内資料	評価
	3.2.S.4.3-6	Fomepizole-10068	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Substance for —		—	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	—	評価
	3.2.S.4.3-7	Fomepizole-10069	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Substance for —		—	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	—	評価
	3.2.S.4.3-8	Fomepizole-10070	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Substance for Bacterial Endotoxins		—	— —	海外	— 社内資料	評価
	3.2.S.4.3-9	Fomepizole-10071	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Substance for Assay (Content)		—	— Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内、海外	— 社内資料	評価
	3.2.S.4.3-10	Fomepizole-10072	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Substance for —		—	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	国内	—	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4-1	Fomepizole-10073	ロット分析		—	— — — —	海外	— 社内資料	評価、一部 参考

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5-1	Fomepizole-10074	規格及び試験方法の妥当性				国内、海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質									
3.2.S.5	3.2.S.5-1	Fomepizole-10078	標準品又は標準物質		-	-	-	-	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系									
3.2.S.6	3.2.S.6-1	Fomepizole-10054	容器及び施栓系		-	-	-	-	評価
3.2.S.7 安定性									
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1-1	Fomepizole-10075	安定性のまとめ及び結論				国内、海外	社内資料	評価、一部 参考
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2-1	Fomepizole-10076	承認後の安定性試験計画の作成及び実施				海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3-1	Fomepizole-10077	安定性データ				国内、海外	社内資料	評価、一部 参考
	3.2.S.7.3-2	Fomepizole-10257	原薬の光安定性試験				国内	-	評価
3.2.P 製剤									
3.2.P.1 製剤及び処方									
3.2.P.1	3.2.P.1-1	Fomepizole-10091	Description and Composition of the Drug Product				海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯									
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1.1-1	Fomepizole-10092	Drug Substance				海外	社内資料	評価
	3.2.P.2.1.2-1	Fomepizole-10094	Excipients				海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2.1-1	Fomepizole-10095	Formulation Development				海外	社内資料	評価
	3.2.P.2.2.2-1	Fomepizole-10096	Overages				海外	社内資料	評価
	3.2.P.2.2.3-1	Fomepizole-10097	Physicochemical and Biological Properties				海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3-1	Fomepizole-10098	Manufacturing Process Development				海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4-1	Fomepizole-10099	Container Closure System				海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5-1	Fomepizole-10100	Microbiological Attributes				海外	社内資料	評価
	3.2.P.2.5-2	Fomepizole-10101	Closure Integrity Challenge Test (Lot 1311-12)12-01081				海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6-1	Fomepizole-10079	溶解液や使用時の容器/用具との適合性				国内	-	評価
3.2.P.3 製造									
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1-1	Fomepizole-10102	Manufacturers		-	-	-	-	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2-1	Fomepizole-10103	Batch Formula				海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3-1	Fomepizole-10104	Description of Manufacturing Process and Process Controls				海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4-1	Fomepizole-10105	Controls of Critical Steps and Intermediates				海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5-1	Fomepizole-10121	Process Validation and Evaluation				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-2	Fomepizole-10113	Process Validation for Antizol Injection Protocol				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-3	Fomepizole-10127	NDA-Filter Validation				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-4	Fomepizole-10110	Membrane Compatibility Screening Protocol				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-5	Fomepizole-10111	Membrane Compatibility Screening Report				海外	社内資料	評価

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	3.2.P.3.5-6	Fomepizole-10119	Active and Preservative Pharmaceutical Ingredient Binding Protocol				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-7	Fomepizole-10120	Active and Preservative Pharmaceutical Ingredient Binding Report				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-8	Fomepizole-10106	Extractable Substances Testing Protocol				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-9	Fomepizole-10107	Extractable Substances Test Report				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-10	Fomepizole-10108	Leachables Testing Protocol				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-11	Fomepizole-10109	Leachables Test Report				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-12	Fomepizole-10118	Media Fill Summary Report Lot 1190-11				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-13	Fomepizole-10114	Process Validation for Antizol Injection - Final Report				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-14	Fomepizole-10115	Certificate of Analysis Lot 1311-12, 1318-12, 1319-12				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-15	Fomepizole-10116	PQ of a Geringe Steam Sterilizer Load Pattern 31				海外	社内資料	評価
	3.2.P.3.5-16	Fomepizole-10117	PQ of a Gruenberg Oven Load Pattern 22				海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理									
	該当なし	—	—		—	—	—	—	—
3.2.P.5 製剤の管理									
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1-1	Fomepizole-10080	規格及び試験方法		—	—	—	—	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2-1	Fomepizole-10081	試験方法（分析方法）		—	—	—	—	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	Fomepizole-10082	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Product for Sterility				海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-2	Fomepizole-10083	Validation of Analytical Procedures of Fomepizole Drug Product for				国内	—	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4-1	Fomepizole-10084	ロット分析				海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5-1	Fomepizole-10085	不純物の特性				海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6-1	Fomepizole-10086	規格及び試験方法の妥当性			武田薬品工業株式会社、	国内、海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質									
	該当なし	—	—		—	—	—	—	—
3.2.P.7 容器及び施栓系									
3.2.P.7	3.2.P.7-1	Fomepizole-10126	Container Closure System		—	—	—	—	評価
	3.2.P.7-2	Fomepizole-10122	Vial Specifications for Release				海外	社内資料	評価
	3.2.P.7-3	Fomepizole-10123	Stopper Specifications for Release				海外	社内資料	評価
	3.2.P.7-4	Fomepizole-10124	West Formulation 4416/50 Gray				海外	社内資料	評価
	3.2.P.7-5	Fomepizole-10125	Flip-Off Top Specifications for Release				海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性									
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1-1	Fomepizole-10087	安定性のまとめ及び結論			武田薬品工業株式会社	国内、海外	社内資料	評価、一部参考
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2-1	Fomepizole-10088	承認後の安定性試験計画の作成及び実施				海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	Fomepizole-10089	安定性データ				国内、海外	社内資料	評価、一部参考
	3.2.P.8.3-2	Fomepizole-10258	製剤の光安定性試験			武田薬品工業株式会社、 武田薬品工業株式会社、	国内	—	評価
3.2.A その他									
	該当なし	—	—		—	—	—	—	—
3.2.R 各種の要求資料									
	該当なし	—	—		—	—	—	—	—
3.3 参考文献									
	該当なし	—	—		—	—	—	—	—

第4部 添付資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2 試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1	4.2.1.1-1	Fomepizole-10019	Human liver alcohol dehydrogenase: inhibition by pyrazole and pyrazole analogs.	Li TK and Theorell H.	—	—	海外	Acta Chemica Scandinavica. 1969;23:892-902	参考
	4.2.1.1-2	Fomepizole-10090	Oxidation of methanol, ethylene glycol, and isopropanol with human alcohol dehydrogenases and the inhibition by ethanol and 4-methylpyrazole	Lee SL, Shih HT, Chi YC, Li YP and Yin SJ	—	—	海外	Chemico-Biological Interactions 2011;191:26-31	参考
	4.2.1.1-3	Fomepizole-10020	The effect of pyrazole on ethylene glycol toxicity and metabolism in the rat.	Chou JY and Richardson KE.	—	—	海外	Toxicology and Applied Pharmacology. 1978;43:33-44.	参考
	4.2.1.1-4	Fomepizole-10021	Efficacy of 4-methylpyrazole for treatment of ethylene glycol intoxication in dogs.	Dial SM, Thrall MAH and Hamar DW.	—	—	海外	Am J Vet Res 1994a;55:1762-1770.	参考
	4.2.1.1-5	Fomepizole-10022	Comparison of the effects of ethanol and 4-methylpyrazole on the pharmacokinetics and toxicity of ethylene glycol in the dog.	Grauer GF, Thrall MAH, Henne BA and Hjelle JJ.	—	—	海外	Toxicology Letters 1987;35:307-314.	参考
	4.2.1.1-6	Fomepizole-10023	4-methylpyrazole as treatment for naturally acquired ethylene glycol intoxication in dogs.	Dial SM, Thrall MA and Hamar DW.	—	—	海外	JAVMA 1989;195:73-76.	参考
	4.2.1.1-7	Fomepizole-10024	On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication.	Clay KL and Murphy RC.	—	—	海外	Toxicology and Applied Pharmacology 1977;39:39-49.	参考
	4.2.1.1-8	Fomepizole-10025	Comparison of ethanol and 4-methylpyrazole as treatments for ethylene glycol intoxication in cats.	Dial SM, Thrall MAH and Hamar DW.	—	—	海外	Am J Vet Res 1994b;55:1771-1782.	参考
	4.2.1.1-9	Fomepizole-10026	Studies on the effect of 4-methylpyrazole on methanol poisoning using the monkey as an animal model: with particular reference to the ocular toxicity.	Blomstrand R and Ingemansson S.	—	—	海外	Drug and Alcohol Dependence 1984;13:343-355	参考
	4.2.1.1-10	Fomepizole-10027	Studies on the metabolic interactions between 4-methylpyrazole and methanol using the monkey as an animal model	McMartin KE, Hedstrom KG, Tolf BR, Ostling-Wintzell H, Blomstrand R.	—	—	海外	Archives of Biochemistry and Biophysics 1980;199:606-614	参考
	4.2.1.1-11	Fomepizole-10028	Pyrazoles as inhibitors of alcohol oxidation and as important tools in alcohol research: an approach to therapy against methanol poisoning.	Blomstrand R, Ostling-Wintzell H, Lof A, McMartin K, Tolf B and Hedstrom K.	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci USA 1979;76:349-350.	参考
	4.2.1.1-12	Fomepizole-10029	Methanol poisoning I. The role of formic acid in the development of metabolic acidosis in the monkey and the reversal by 4-methylpyrazole.	McMartin KE, Makar AB, Martin A, Palese M and Tephly TR.	—	—	海外	Biochemical Medicine 1975;13:319-333	参考
	4.2.1.1-13	Fomepizole-10030	Methanol poisoning: role of formate metabolism in the monkey.	McMartin KE, Martin-Amat G, MaKar AB and Tephly TR.	—	—	海外	In: Thurman RG, Williamson JR, Dorott H, editors. Alcohol & Aldehyde Metabolizing Systems. New York, NY: Academic Press; 1977. p. 429-440.	参考
4.2.1.2	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3	4.2.1.3-1	Fomepizole-10002	Acute oral toxicity of methylpyrazole in mice and rats	Hansson E, Hellström W, Eriksson BM	不明～1969年3月	AB Astra, Toxicology Laboratories	海外	Laboratory Report dated March 7, 1969:1-3. Unpublished	参考
	4.2.1.3-2	Fomepizole-10005	A dose range-finding toxicity study with intravenous 4-methylpyrazole in dogs	—	—	—	海外	—	参考
	4.2.1.3-3	Fomepizole-10006	An intravenous toxicity study with 4-methylpyrazole in dogs	—	—	—	海外	—	参考
4.2.1.4	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.2	4.2.2.2-1	Fomepizole-10031	Determination of 4-methylpyrazole in serum with mass fragmentography.	Bjorkhem I, Blomstrand R, Lantto O, Svensson L.	—	—	海外	Biochemical Medicine 1975;12(3): 205-212.	参考
	4.2.2.2-2	Fomepizole-10032	Kinetics of some pyrazole derivatives in the rat.	Rydberg U, Buijten J, Neri A	—	—	海外	Journal of Pharmacy and Pharmacology 1972; 24(8): 651-652	参考

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.2.2.2-3	Fomepizole-10033	4-Methylpyrazole disposition in the dog: evidence for saturable elimination.	Mayersohn M, Owens SM, Anaya AL, Bliss M, Achari R.	—	—	海外	Journal of Pharmaceutical Sciences 1985; 74(8): 895-896.	参考
	4.2.2.2-4	Fomepizole-10034	Distribution of oral 4-methylpyrazole in the rat: inhibition of elimination by ethanol.	McMartin KE, Collins TD.	—	—	海外	Clinical Toxicology 1988; 26(7): 451-466.	参考
	4.2.2.2-5	Fomepizole-10027	Studies on the metabolic interactions between 4-methylpyrazole and methanol using the monkey as an animal model	McMartin KE, Hedstrom KG, Tolf BR, Ostling-Wintzell H, Blomstrand R.	—	—	海外	Archives of Biochemistry and Biophysics 1980;199:606-614	参考
	4.2.2.2-6	Fomepizole-10035	Supplemental NDA 20,696 Antizole® (fomepizole) injection. Section 5 Nonclinical Pharmacology and Toxicology	—	—	—	海外	—	参考
4.2.2.3	4.2.2.3-1	Fomepizole-10047	Kinetics of fomepizole in pregnant rats	Gracia R, Latimer B, McMartin KE.	—	—	海外	Clinical Toxicology 2012; 50(8):743-748.	参考
4.2.2.4	4.2.2.4-1	Fomepizole-10027	Studies on the metabolic interactions between 4-methylpyrazole and methanol using the monkey as an animal model	McMartin KE, Hedstrom KG, Tolf BR, Ostling-Wintzell H, Blomstrand R.	—	—	海外	Archives of Biochemistry and Biophysics 1980;199:606-614	参考
	4.2.2.4-2	Fomepizole-10037	Studies on the metabolism of LADH-inhibitor 4-methylpyrazole in the rat.	Blomstrand R, Ohman G.	—	—	海外	Life Sciences 1973; 13(2): 107-112.	参考
	4.2.2.4-3	Fomepizole-10038	Pharmacology of pyrazoles. I: Structure elucidation of metabolites of 4-methylpyrazole.	Murphy RC, Watkins WD.	—	—	海外	Biochemical and Biophysical Research Communications 1972; 49(1): 283-291.	参考
	4.2.2.4-4	Fomepizole-10034	Distribution of oral 4-methylpyrazole in the rat: inhibition of elimination by ethanol.	McMartin KE, Collins TD.	—	—	海外	Clinical Toxicology 1988; 26(7): 451-466.	参考
	4.2.2.4-5	Fomepizole-10035	Supplemental NDA 20,696 Antizole® (fomepizole) injection. Section 5 Nonclinical Pharmacology and Toxicology	—	—	—	海外	—	参考
	4.2.2.4-6	Fomepizole-10039	Evaluation of the effects of cytochrome P450 1A, 2C, 2D, 2E, and 3A inhibitors on fomepizole metabolism by human liver microsomes.	—	—	—	海外	—	参考
	4.2.2.4-7	Fomepizole-10040	Inhibitory effect of 4-methylpyrazole on antipyrine clearance in rats.	Chow HH, Huthaleelaha A, Mayersohn M.	—	—	海外	Life Sciences 1992; 50(9): 661-666.	参考
	4.2.2.4-8	Fomepizole-10041	Automated high throughput human CYP isoform activity assay using SPE-LC/MS method: application in CYP inhibition evaluation.	Yin H, Racha J, Li SY, Olejnik N, Satoh H, Moore D.	—	—	海外	Xenobiotica 2000; 30(2): 141-154.	参考
	4.2.2.4-9	Fomepizole-10042	Cytochrome P450 inhibitors. Evaluation of specificities in the in vitro metabolism of therapeutic agents by human liver microsomes.	Newton DJ, Wang RW, Lu AYH.	—	—	海外	Drug Metabolism and Disposition 1995; 23(1): 154-158.	参考
	4.2.2.4-10	Fomepizole-10043	Fully automated analysis of activities catalyzed by the major human liver cytochrome P450 (CYP) enzymes: assessment of human CYP inhibition potential.	Moody GC, Griffin SJ, Mather AN, McGinnity DF, Riley RJ.	—	—	海外	Xenobiotica 1999; 29(1): 53-75.	参考
	4.2.2.4-11	Fomepizole-10044	Inhibition of coumarin 7-hydroxylase activity in human liver microsomes.	Draper AJ, Madan A, Parkinson A.	—	—	海外	Archives of Biochemistry and Biophysics 1997; 341(1): 47-61.	参考
	4.2.2.4-12	Fomepizole-10045	Increased content of cytochrome P-450 and 4-methylpyrazole binding spectrum after 4-methylpyrazole treatment.	Feierman DE, Cederbaum AI.	—	—	海外	Biochemical and Biophysical Research Communications 1985; 126(3): 1076-1081.	参考
	4.2.2.4-13	Fomepizole-10046	Characterization of pyrazole and 4-methylpyrazole induction of cytochrome P4502E1 in rat kidney.	Wu D, Cederbaum AI.	—	—	海外	Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1994; 270(1): 407-413.	参考
4.2.2.5	4.2.2.5-1	Fomepizole-10038	Pharmacology of pyrazoles. I: Structure elucidation of metabolites of 4-methylpyrazole.	Murphy RC, Watkins WD.	—	—	海外	Biochemical and Biophysical Research Communications 1972; 49(1): 283-291.	参考
	4.2.2.5-2	Fomepizole-10034	Distribution of oral 4-methylpyrazole in the rat: inhibition of elimination by ethanol.	McMartin KE, Collins TD.	—	—	海外	Clinical Toxicology 1988; 26(7): 451-466.	参考
	4.2.2.5-3	Fomepizole-10033	4-Methylpyrazole disposition in the dog: evidence for saturable elimination.	Mayersohn M, Owens SM, Anaya AL, Bliss M, Achari R.	—	—	海外	Journal of Pharmaceutical Sciences 1985; 74(8): 895-896.	参考

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.6	4.2.2.6-1	Fomepizole-10034	Distribution of oral 4-methylpyrazole in the rat: inhibition of elimination by ethanol.	McMartin KE, Collins TD.	—	—	海外	Clinical Toxicology 1988; 26(7): 451-466.	参考
	4.2.2.6-2	Fomepizole-10032	Kinetics of some pyrazole derivatives in the rat.	Rydborg U, Buijten J, Neri A	—	—	海外	Journal of Pharmacy and Pharmacology 1972; 24(8): 651-652	参考
	4.2.2.6-3	Fomepizole-10027	Studies on the metabolic interactions between 4-methylpyrazole and methanol using the monkey as an animal model	McMartin KE, Hedstrom KG, Tolf BR, Ostling-Wintzell H, Blomstrand R.	—	—	海外	Archives of Biochemistry and Biophysics 1980;199:606-614	参考
4.2.2.7	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1	4.2.3.1-1	Fomepizole-10001	Toxicity of pyrazole and 4-methylpyrazole in mice and rats	Magnusson G, Nyberg JA, Bodin NO, Hansson E	—	—	海外	Experientia 1972; 28 (10): 1198-200	参考
	4.2.3.1-2	Fomepizole-10002	Acute oral toxicity of methylpyrazole in mice and rats	Hansson E, Hellström W, Eriksson BM	不明～1969年3月	AB Astra, Toxicology Laboratories	海外	Laboratory Report dated March 7, 1969:1-3. Unpublished	参考
4.2.3.2	4.2.3.2-1	Fomepizole-10001	Toxicity of pyrazole and 4-methylpyrazole in mice and rats	Magnusson G, Nyberg JA, Bodin NO, Hansson E	—	—	海外	Experientia 1972; 28 (10): 1198-200	参考
	4.2.3.2-2	Fomepizole-10003	Long term toxicity study with alcohol and 4-methylpyrazole in rat	Kager L, Ericsson JLE	—	—	海外	Acta Path Microbiol Scand 1974; 82: 534-8	参考
	4.2.3.2-3	Fomepizole-10004	Biological effects and metabolic interactions after chronic and acute administration of 4-methylpyrazole and ethanol to rats	Blomstrand R, Ellin A, Lof A, Ostling-Wintzell H	—	—	海外	Archives of Biochemistry and Biophysics 1980; 199(2): 591-605	参考
	4.2.3.2-4	Fomepizole-10005	A dose range-finding toxicity study with intravenous 4-methylpyrazole in dogs	—	—	—	海外	—	評価
	4.2.3.2-5	Fomepizole-10006	An intravenous toxicity study with 4-methylpyrazole in dogs	—	—	—	海外	—	評価
	4.2.3.2-6	Fomepizole-10007	Plasma concentrations of 4-methylpyrazole in dogs for study #258004: An intravenous toxicity study with 4-methylpyrazole in dogs	—	—	—	海外	—	参考
	4.2.3.2-7	Fomepizole-10027	Studies on the metabolic interactions between 4-methylpyrazole and methanol using the monkey as an animal model	McMartin KE, Hedstrom KG, Tolf BR, Ostling-Wintzell H, Blomstrand R.	—	—	海外	Archives of Biochemistry and Biophysics 1980; 199(2): 606-614	参考
	4.2.3.2-8	Fomepizole-10009	Normal electroretinogram and no toxicity signs after chronic and acute administration of the alcohol dehydrogenase inhibitor 4-methylpyrazole to the cynomolgus monkey (Macaca Fascicularis)-a possible new treatment of methanol poisoning	Blomstrand R, Ingemansson SO, Jensen M, Hedström CG	—	—	海外	Drug and Alcohol Dependence 1984; 13: 9-20	参考
4.2.3.3.1	4.2.3.3.1-1	Fomepizole-10010	Mutagenicity test with 4-methylpyrazole in the <i>Salmonella-Escherichia coli</i> /mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay	—	—	—	海外	—	評価
	4.2.3.3.1-2	Fomepizole-10011	Bacterial reversion assay of fomepizole	—	—	—	国内	—	評価
	4.2.3.3.1-3	Fomepizole-10012	<i>In vitro</i> HPRT gene mutation assay of fomepizole in Chinese hamster lung (V79) cells	—	—	—	国内	—	評価
4.2.3.3.2	4.2.3.3.2-1	Fomepizole-10013	Mutagenicity test on fomepizole in the <i>in vivo</i> mouse micronucleus assay	—	—	—	海外	—	評価
	4.2.3.3.2-2	Fomepizole-10014	Comet assay with fomepizole in rats	—	—	—	国内	—	評価
4.2.3.4	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.1	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6	該当なし	—	—	—	—	—	—	—	—

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-1	Fomepizole-10015	Evaluation of the differential in vivo toxic effects of ethanol and acetaldehyde on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis using 4-methylpyrazole	Gavaler JS, Gay V, Egler K, Van Thiel DH	—	—	海外	Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1983; 7(3): 332-336	参考
	4.2.3.7.7-2	Fomepizole-10016	Effect of pyrazole, 4-methylpyrazole, 4-bromopyrazole and 4-iodopyrazole on brain noradrenaline levels of mice and rats	MacDonald E	—	—	海外	Acta Pharmacol et Toxicol 1976; 39: 513-524	参考
	4.2.3.7.7-3	Fomepizole-10017	Studies on the effect of 4-methylpyrazole on retinal activity in the methanol poisoned monkey by recording the electroretinogram	Ingemansson SO	—	—	海外	Acta Ophthalmologica 1983; supplementum 158: 1-24	参考
	4.2.3.7.7-4	Fomepizole-10018	Alcoholic liver damage is provoked by 4-methylpyrazole, which prolongs the influence of ethanol but reduces acetaldehyde levels	Lindros KO, Sipponen P, Pikkarainen P, Turunen U, Siaspuro M	—	—	海外	Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1979; 3(1): 78-82	参考
4.3 参考文献									
4.3	4.3-I	Fomepizole-10261	Human liver alcohol dehydrogenase-inhibition of methanol activity by pyrazole, 4-methylpyrazole, 4-hydroxymethylpyrazole and 4-carboxypyrazole.	Regina Pietruszko	—	—	—	Biochemical Pharmacology. 1975; 24:1603-7	参考

第5部 添付資料一覧

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬理学試験報告書								
5.3.1.1	5.3.1.1-1	S-2	Safety and Kinetics Following Single Intravenous or Oral Doses of 4-Methylpyrazole (4-MP) to Healthy Subjects (Phase I)	██████████	—	Luisiana State University Medical Center	海外	██████████社資料
5.3.1.2	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.2	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.3	5.3.2.3-1	Fomepizole-10206	Standard Method for Determination of Plasma 4-Methylpyrazole(4-MP)	—	—	—	海外	██████████社資料
	5.3.2.3-2	Fomepizole-10207	4-Methylpyrazole (4-MP) Assay Validation Study Modified Diczfalusy Method 1	—	—	—	海外	██████████社資料
	5.3.2.3-3	Fomepizole-10208	Section 6 Human Pharmacokinetics And Bioavailability (1996年11月10日)	██████████	—	—	海外	██████████社資料
	5.3.2.3-4	Fomepizole-10209	Section 6 Human Pharmacokinetics And Bioavailability (2000年5月16日)	██████████	—	—	海外	██████████社資料
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書								
5.3.3.1	5.3.3.1-1	S-3	4-Methylpyrazole: Report from a Single Dose Study in Human Volunteers and (文献1) 4-Methylpyrazole: a Controlled Study of Safety in Healthy Human Subjects after Single, Ascending Doses and (文献2) Non-linear Kinetics of 4-Methylpyrazole in Healthy Human Subjects	(文献1) Jacobsen D, Sebastian CS, Blomstrand R, McMartin KE. (文献2) Jacobsen D, Barron SK, Sebastian CS, Blomstrand R, McMartin KE.	—	Luisiana State University Medical Center	海外	██████████社資料 (文献1) Alcohol Clin Exp Res. 1988;12(4):516-22 (文献2) Eur J Clin Pharmacol. 1989;37(6):599-604
	5.3.3.1-2	S-4	Safety and Kinetics following Multiple Doses of 4-Methylpyrazole (4-MP) to Healthy Subjects (Phase I) and (文献) Effects of 4-Methylpyrazole, Methanol/Ethylene Glycol Antidote, in Healthy Humans.	(文献) Jacobsen D, Sebastian CS, Barron SK, Carriere EW, McMartin KE.	—	Luisiana State University Medical Center	海外	██████████社資料 (文献) J Emerg Med. 1990;8(4):445-61
	5.3.3.1-3	S-5	Effect of Ethanol on Safety and Kinetics of Intravenous Doses of 4-Methylpyrazole (4-MP) in Healthy Subjects (Phase I)	██████████	—	Luisiana State University Medical Center	海外	██████████社資料
	5.3.3.1-4	S-6	Safety and ADH Inhibitory Activity following Single Doses of 4-Methylpyrazole (4-MP) to Healthy Subjects (Phase I)	██████████	—	Luisiana State University Medical Center	海外	██████████社資料
	5.3.3.1-5	Fomepizole-10210	Bureau of Pharmaceutical Assessment, [Reviewing Division], Pre-clinical and Clinical Evaluation Report, Section 3.2.1 Clinical Pharmacology:57-82	—	—	—	海外	██████████社資料
5.3.3.2	5.3.3.2-1	S-1	(文献1) Analytical and Pharmacokinetic Study of 4-Methylpyrazole, a New Antidote for the Treatment of Ethylene Glycol Intoxication and (文献2) Étude Analytique et Pharmacocinétique du 4-Méthylpyrazole, Nouvel Antidote pour le Traitement de l'Intoxication à l'Éthylène Glycol	Dang Vu B, Crouzier C, Hubert I, Galliot M, Baut FJ, Bourdon R.	—	Hospital Fernand Widal	海外	Ann Fais Exp Chim. 1992(906):85-99-110
5.3.3.3	5.3.3.3-1	S-8	New Drug Submission Volume 18. Summary of Pharmacokinetics of Fomepizole in Patients Study S-8	██████████	—	—	海外	██████████社資料
5.3.3.4	5.3.3.4-1	Fomepizole-10036	Plasma and tissue determination of 4-methylpyrazole for pharmacokinetic analysis in acute adult and pediatric methanol/ethylene glycol poisoning.	Wallemacq PE, Vanbinst R, Haufroid V, Di Fazio V, König J, Detaille T, Hantson P.	—	The University Hospital St-Luc	海外	Ther Drug Monit. 2004 Jun;26(3):258-262.
5.3.3.5	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書								
5.3.4.1	5.3.4.1-1	Fomepizole-10204	Accumulation of Acetaldehyde in Alcohol-Sensitive Japanese: Relation to Ethanol and Acetaldehyde Oxidizing Capacity	Inoue K, Fukunaga M, Kiriya T, Komura S.	—	京都府立医科大学	国内	Alcohol Clin Exp Res. 1984;8:319-322
5.3.4.2	5.3.4.2-1	Fomepizole-10211	Analysis of Fomepizole for CTD	Takeda Pharmaceutical Company, Ltd.	—	—	—	社内資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.2	5.3.5.2-1	S-7	A Retrospective, Open-Label Study for Patients Treated in France with 4-Methylpyrazole (4MP) for Ethylene Glycol Poisoning	—	1982年1月～1995年12月	Hôpital Fernand Widal	海外	— 社資料
	5.3.5.2-2	S-8	An Open-Label, Phase III Pivotal Trial of the Antidotal Efficacy And Pharmacokinetic Profile of Antizol™ (fomepizole) For The Treatment Of Ethylene Glycol Poisoning and (文献) Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning	(文献) Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M, et al.	1995年11月～1997年7月	Denver General Hospital 他、3施設	海外	— 社資料 (文献) N Engl J Med. 1999;340:832-838
	5.3.5.2-3	S-9	4-Methylpyrazole may be an Alternative to Ethanol Therapy for Ethylene Glycol Intoxication in Man	Baud FJ, Bismuth C, Garnier R, Galliot M, Astier A, Maistre G, et al.	1981年～1983年	Hôpital Fernand Widal	海外	Clin Toxicol. 1986-87;24(6):463-83
	5.3.5.2-4	S-10	Treatment of Ethylene Glycol Poisoning with Intravenous 4-Methylpyrazole	Baud FJ, Galliot M, Astier A, Bien DV, Garnier R, Likforman J, et al.	—	Hôpital Fernand Widal	海外	N Engl J Med. 1988;319(2):97-100
	5.3.5.2-5	S-11	Efficacy of 4-Methylpyrazole in Ethylene Glycol Poisoning: Clinical and Toxicokinetic Aspects	Harry P, Turcant A, Bouachour G, Houze P, Alquier P, Allain P.	—	Angers anti-poisons center	海外	Hum Exp Toxicol. 1994 Jan;13(1):61-4
	5.3.5.2-6	S-12	4-Methylpyrazole and Hemodialysis in Ethylene Glycol Poisoning	Jobard E, Harry P, Turcant A, Roy PM, Allain P.	—	Centre Hospitalier Universitaire (Angers, Cedex)	海外	Clin Toxicol. 1996;34(4):373-7
	5.3.5.2-7	S-13	An Open-Label, Phase III Pivotal Trial of the Antidotal Efficacy and Pharmacokinetic Profile of Antizol™ (Fomepizole) for the Treatment of Methanol Poisoning	—	1996年1月～1997年10月	The University of Massachusetts Medical Center 他、5施設	海外	— 社資料
5.3.5.3	5.3.5.3-1	Fomepizole-10213	Section 8.7 Integrated Summary of Effectiveness Data (1996年11月20日)	—	—	—	海外	— 社資料
	5.3.5.3-2	Fomepizole-10215	Section 8.7 Integrated Summary of Effectiveness Data (1997年4月30日)	—	—	—	海外	— 社資料
	5.3.5.3-3	Fomepizole-10216	Section 8.7 Integrated Summary of Effectiveness Data (2000年5月17日)	—	—	—	海外	— 社資料
	5.3.5.3-4	Fomepizole-10217	Section 8.8 Integrated Summary of Safety Data (1996年11月20日)	—	—	—	海外	— 社資料
	5.3.5.3-5	Fomepizole-10219	Section 8.8 Integrated Summary of Safety Data (1997年4月30日)	—	—	—	海外	— 社資料
	5.3.5.3-6	Fomepizole-10220	Section 8.8 Integrated Summary of Safety Data (2000年5月17日)	—	—	—	海外	— 社資料
5.3.5.4	5.3.5.4-1	Fomepizole-10229	Safety Update Report (1997年4月3日)	—	—	—	海外	— 社資料
	5.3.5.4-2	Fomepizole-10230	Safety Update Report (1997年10月1日)	—	—	—	海外	— 社資料
	5.3.5.4-3	Fomepizole-10231	有害事象名及び有害事象の器管別大分類名の日本語表記	—	—	—	日本	社内資料

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌
5.3.6 市販後の使用経歴に関する報告書								
5.3.6	5.3.6-1	Fomepizole-10221	Periodic Safety Update Report, NDA Post-Approval ADE Submission 017 (2004年12月4日～2005年12月3日)		—	—	海外	社資料
	5.3.6-2	Fomepizole-10222	Periodic Safety Update Report, ADE-018P - PSUR 2007 (2005年12月4日～2006年12月3日)		—	—	海外	社資料
	5.3.6-3	Fomepizole-10223	Periodic Safety Update Report, ADE-019P - PSUR 2008 (2006年12月4日～2007年12月3日)		—	—	海外	社資料
	5.3.6-4	Fomepizole-10224	Periodic Safety Update Report, PSU/ANT/FDA/2009 (2007年12月4日～2008年12月3日)		—	—	海外	社資料
	5.3.6-5	Fomepizole-10225	Periodic Safety Update Report, PSU/ANT/FDA/2010 (2008年12月4日～2009年12月3日)		—	—	海外	社資料
	5.3.6-6	Fomepizole-10226	Periodic Safety Update Report, PSU/ANT/FDA/2011 (2009年12月4日～2010年12月3日)		—	—	海外	社資料
	5.3.6-7	Fomepizole-10227	Periodic Safety Update Report, PSU/ANT/FDA/2012 (2010年12月4日～2011年12月3日)		—	—	海外	社資料
	5.3.6-8	Fomepizole-10228	Periodic Safety Update Report, V03AB34 (2011年12月4日～2012年12月3日)		—	—	海外	社資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.4 参考文献								
5.4	5.4-1	Fomepizole-10128	Some catalytic properties of human liver alcohol dehydrogenase	Blair AH, Vallee BL.	—	—	—	Biochemistry. 1966;5:2026-34.
	5.4-2	Fomepizole-10129	Two cases of acute methanol poisoning partially treated by oral 4-methylpyrazole.	Hantson P, Wallemacq P, Brau M, Vanbinst R, Haufroid V, Mahieu P.	—	—	—	Intensive Care Med. 1999;25:528-31.
	5.4-3	Fomepizole-10130	Human liver alcohol dehydrogenase- inhibition of methanol activity by pyrazole, 4-methylpyrazole, 4-hydroxymethylpyrazole and 4-carboxypyrazole.	Pietruszko R.	—	—	—	Biochemical Pharmacology. 1975;24:1603-7.
	5.4-4	Fomepizole-10131	エチレングリコール中毒症の一例	佐々木喜教, 菅場尚一, 伊勢忠男, 富地信和.	—	—	—	岩手県立医学会雑誌. 1999;39:42-4.
	5.4-5	Fomepizole-10132	日本中毒学会編. 急性中毒標準診療ガイド	—	—	—	—	株式会社じほう. 2008年
	5.4-6	Fomepizole-10133	Top of the basilar syndromeを疑われたメタノール中毒の1症例	佐々木康郎, 石田順朗, 小島直樹, 古谷良輔, 稲川博司, 岡田保誠ほか.	—	—	—	日救急医学会誌. 2008;19:160-7.
	5.4-7	Fomepizole-10134	Acute methanol poisoning. 'The blind drunk'	Becker C.	—	—	—	West J Med. 1981;135:122-8.
	5.4-8	Fomepizole-10135	Methanol poisoning: how to recognize and treat a deadly intoxication.	Haines JD Jr.	—	—	—	Postgrad Med. 1987; 82:149-51.
	5.4-9	Fomepizole-10136	Methanol-induced vision loss.	Sullivan-Mee M & Solis K	—	—	—	J Amer Optometric Assoc. 1998; 69:57-65.
	5.4-10	Fomepizole-10137	検知管により早期診断し、かつ被殺病変を画像診断し得たメタノール中毒の1例	伊関憲, 市川一誠, 永野達也, 栗原正人, 堀寧, 土田浩之ほか.	—	—	—	日救急医学会誌. 2005;16:175-81.
	5.4-11	Fomepizole-10138	2006 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS).	Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green J, Rumack BH, Heard SE.	—	—	—	Clin Toxicol. 2007;45:815-917.
	5.4-12	Fomepizole-10139	2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report.	Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Heard SE.	—	—	—	Clin Toxicol. 2008;46:927-1057.

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌
	5.4-13	Fomepizole-10140	2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report.	Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL.	—	—	—	Clin Toxicol. 2009;47: 911-1084
	5.4-14	Fomepizole-10141	2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report.	Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Giffin SL.	—	—	—	Clin Toxicol. 2010;48:979-1178.
	5.4-15	Fomepizole-10142	American Academy of Clinical Toxicology. Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning.	Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, William W.	—	—	—	Clin Toxicol. 1999;37:537-60.
	5.4-16	Fomepizole-10143	American Academy of Clinical Toxicology. Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning.	Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA.	—	—	—	Clin Toxicol. 2002;40:415-46.
	5.4-17	Fomepizole-10144	世界保健機関 (World Health Organization) HP. Fomepizoleの Essential Medicineへの申請資料	—	—	—	—	http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/fomepizole/en/index.html
	5.4-18	Fomepizole-10145	The Safety of ethanol infusions for the treatment of methanol or ethylene glycol intoxication: an observational study.	Wedge MK, Natarajan S, Johanson C, Patel R, Kanji S.	—	—	—	CJEM. 2012;14: 283-9.
	5.4-19	Fomepizole-10146	日本中毒学会HP、急性中毒の標準治療、血液浄化法	—	—	—	—	http://jsct.umin.jp/page041.html
	5.4-20	Fomepizole-10147	臨床透析ハンドブック第3版	—	—	—	—	
	5.4-21	Fomepizole-10148	第35回日本中毒学会 プログラム・抄録集	—	—	—	—	
	5.4-22	Fomepizole-10149	世界保健機関 (World Health Organization) HP. WHO Model Lists of Essential Medicines	—	—	—	—	http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html
	5.4-23	Fomepizole-10150	今日の治療指針	—	—	—	—	医学書院. 2011;139-40, 165, 167
	5.4-24	Fomepizole-10151	Suppression of Acetaldehyde Accumulation by 4-Methylpyrazole in Alcohol-Hypersensitive Japanese.	Inoue K, Kera Y, Kiriya T, Komura S.	—	—	—	J. Pharmacol. 1985; 38:43-8.
	5.4-25	Fomepizole-10152	Hapmap database HP	—	—	—	—	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP
	5.4-26	Fomepizole-10153	Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations.	Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzenq RY, Tenq CH, et al.	—	—	—	Clin Pharmacol Ther. 2008;84(3):347-61.
	5.4-27	Fomepizole-10154	CYP2C19, CYP2D6, およびCYP2C9の遺伝子多型と人種差	久保田 隆廣, 千葉 寛, 伊賀 立二	—	—	—	薬物動態. 2001;16(2):69-74.
	5.4-28	Fomepizole-10155	Oxidation of methanol, ethylene glycol, and isopropanol with human alcohol dehydrogenases and the inhibition by ethanol and 4-methylpyrazole.	Lee SL, Shih HT, Chi YC, Li YP, Yin SJ.	—	—	—	Chem Biol Interact. 2011;191(1-3):26-31.
	5.4-29	Fomepizole-10156	Ethylene glycol poisoning: Toxicokinetic and analytical factors affecting laboratory diagnosis.	Eder AF, McGrath CM, Dowdy YG, et al.	—	—	—	Clin Chem. 1998;44:168-77.
	5.4-30	Fomepizole-10262	アルコールフラッシング反応の個人差について	福永 學	—	—	—	京都府立医科大学雑誌. 1990;99(11):1355-68.