

再審査報告書

令和 6 年 9 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ホメピゾール点滴静注 1.5 g「タケダ」	
有 効 成 分 名	ホメピゾール	
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社	
承 認 の 効 能 ・ 効 果	エチレングリコール中毒、メタノール中毒	
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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、通常量の 1/2 量を透析終了直後に投与する。
		直前の本剤投与から 3 時間超経過している場合は、透析終了直後に投与する。
	透析終了後	直前の本剤投与から 12 時間ごとに投与する。
承 認 年 月 日	平成 26 年 9 月 26 日	
再 審 査 期 間	8 年	
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。	
備 考		

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、使用成績調査の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ホメピゾール点滴静注 1.5 g「タケダ」(以下、「本剤」)の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして新たにアナフィラキシーが設定された(平成 27 年 12 月)。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査(全例調査)	・使用成績調査(全例調査)	・医療従事者向け資材(エチレングリコール・メタノール中毒用剤 ホメピゾール点滴静注 1.5 g「タケダ」下敷き)の作成及び提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	日本人における使用実態下でのエチレングリコール中毒又はメタノール中毒患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	アナフィラキシー、中枢神経障害、妊娠中の薬物曝露による胎児の障害、日本人における使用経験
有効性に関する検討事項	使用実態下での有効性
調査方法	中央登録方式(レトロスペクティブに実施)
対象患者	本剤の投与が確認できた全症例
実施期間	平成 27 年 1 月～令和 4 年 6 月
目標症例数	販売開始から 7 年間で本剤の投与が確認できた全症例
観察期間	本剤投与開始から退院時(又は他の診療科への転科時)まで
実施施設数	91 施設
収集症例数	137 症例
安全性解析対象症例数	131 症例 ^{※1} [エチレングリコール中毒 35 例、エチレングリコール中毒の疑い 8 例、メタノール中毒 65 例、メタノール中毒の疑い 21 例、その他の疾患 6 例 ^{※2} 、不明 1 例(重複集計あり)]
有効性解析対象症例数	126 症例 ^{※3} [エチレングリコール中毒 35 例、エチレングリコール中毒の疑い 8 例、メタノール中毒 65 例、メタノール中毒の疑い 21 例、その他の疾患 2 例 ^{※4} 、不明 0 例(重複集計あり)]
備考	^{※1} 収集症例から調査担当医師の転勤等により有害事象の有無が不明な症例 6 例を除外した。 ^{※2} エチレングリコール中毒やメタノール中毒に加えて、パラコート中毒、ホルマリン・アセトン・酢酸エチル中毒、メチル馬尿酸中毒、カフェイン中毒、急性薬物中毒(レスタミン リボスミン エチレングリコール)、シンナー中毒を併発した症例 ^{※3} 安全性解析対象症例から対象疾患外の症例 5 例を除外した。

	※ ⁴ エチレングリコール中毒やメタノール中毒に加えて、ホルマリン・アセトン・酢酸エチルの中毒、急性薬物中毒（レスタミン リボスミン エチレングリコール）を併発した症例
--	---

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（エチレングリコール・メタノール中毒用剤 ホメピゾール点滴静注 1.5 g「タケダ」下敷き）の作成及び提供	
目的	本剤は、日常的に使用される薬剤ではないことから、医療従事者が緊急時において、適切かつ安全に使用できることを目的に本剤の使用方法に関する情報を提供する。
安全性検討事項	なし
具体的な方法	納入時に医療情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	販売開始から継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、「アナフィラキシー」及び「中枢神経障害」に関連する副作用の使用成績調査における発現状況は表 5 のとおりで発現はなく、「妊娠中の薬物曝露による胎児の障害」に関連する副作用については、妊婦への投与症例がなかった。本調査での副作用発現割合は、5.3%（7/131 例）で、内訳は、嘔吐 2.3%（3/131 例）、低血糖、低ナトリウム血症、低血圧、腹痛、悪心、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び肝機能検査異常が各 0.8%（1/131 例）であり、重篤な副作用はなかった。承認時までの海外第Ⅲ相臨床試験における副作用発現割合〔S-8 試験（エチレングリコール中毒患者対象）31.8%（7/22 例）、S-13 試験（メタノール中毒患者対象）40.0%（6/15 例）〕を上回らなかった。

「日本人における使用経験」が重要な不足情報とされていたが、本調査における患者背景、副作用の発現割合、転帰等を検討した結果、新たな臨床的な懸念はないことから、新たな対応の必要はないと判断した。

表 5 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	131	
副作用発現症例数	7	
副作用発現割合	5.3%	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
アナフィラキシー※ ¹	0	0
重要な潜在的リスク		
中枢神経障害※ ²	0	0
妊娠中の薬物曝露による胎児の障害※ ³	該当症例なし	該当症例なし

MedDRA/J version 25.0

下記リスクの定義において、MedDRA の器官別大分類を SOC、標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

※¹ PT：アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック

※² SOC：神経系障害

※³ SMQ：妊娠と新生児のトピック（広域）（妊娠中の薬物曝露による胎児の障害として定義した。）

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知・重篤 1 例 1 件、未知・非重篤 4 例 4 件であり、既知・重篤の副作用報告と感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 4 例 5 件で、表 6 のとおりであったが、いずれの副作用に関しても、本剤との関連を強く示唆する症例の集積はないことから新たな対応の必要はないと判断した。

表 6 「使用上の注意」から予測できない副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	4	5	1	1	4	4
代謝および栄養障害	2	2	1	1	1	1
低ナトリウム血症	1	1	1	1	0	0
低血糖	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	1	1	0	0	1	1
悪心	1	1	0	0	1	1
臨床検査	2	2	0	0	2	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0	0	1	1
肝機能検査異常	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (25.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

本剤の有効性は、動脈血 pH の検査値、中毒に関連する検査項目である血中重炭酸イオン濃度、本剤投与前後の中毒症状の有無別の症例構成割合、中毒症状や有害事象の転帰から評価した¹⁾。

本調査の有効性の結果及び転帰は表 7 のとおりであった。

本調査における動脈血 pH（平均値±標準偏差）及び血中の重炭酸イオン濃度は、本剤投与後にそれぞれ基準範囲内で推移し、改善がみられた。海外第Ⅲ相試験（S-8 試験及び S-13 試験）との比較については、患者背景等に違いがあることから解釈に限界があるものの、S-8 試験及び S-13 試験における最終評価時点の結果（平均値）〔S-8 試験：動脈血 pH7.42、血中の重炭酸イオン濃度 24.3mEq/L、S-13 試験：動脈血 pH7.44、血中の重炭酸イオン濃度 24.6mEq/L〕と同程度であった。

中毒症状や有害事象の転帰については、S-8 試験の結果〔後遺症なし：50.0%（8/16 例）、後遺症あり：43.8%（7/16 例、7 例全例に腎機能障害が認められた）、死亡 6.3%（1/16 例）〕と大きな違いはなく、主な後遺症が腎機能障害であることも同じであった〔腎機能障害の後遺症が認められた症例：S-8 試験 7 例、本調査 6 例〕。

これらの結果から、本剤の有効性について新たな懸念事項はないと判断した。

¹⁾ 血中エチレングリコール濃度、血中グリコール酸濃度、血中メタノール濃度、血中ギ酸濃度及び浸透圧ギャップについては、評価対象症例がない、評価対象症例数が少ない又は各評価時期の評価対象症例数に大きく偏りがあるため、評価が困難であった。

表 7 有効性評価の結果

評価項目 (基準範囲)	投与開始時 平均値±標準偏差 (対象症例数※1)	本剤投与開始 4 時間後 平均値±標準偏差 (対象症例数※1)	最終評価時点 平均値±標準偏差 (対象症例数※1)
動脈血 pH (基準範囲：7.35～7.45)	7.3010±0.16064 (91 例)	7.4042±0.06809 (58 例)	7.4151±0.05091 (91 例)
重炭酸イオン濃度 (mEq/L) (基準範囲：22～26 mEq/L)	16.63±7.263 (98 例)	22.41±4.605 (62 例)	25.40±3.195 (98 例)
転帰 後遺症なく生存 生存したが後遺症あり 死亡	—	—	80.2% (105/131 例※2) 14.5% (19/131 例※2) 5.3% (7/131 例※2)

※1 () 内の症例数は、有効性評価対象症例のうち、本剤投与前後で検査値がある症例数

※2 転帰は、安全性解析対象症例を対象とした。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 1 件であり、概要は表 8 のとおりであった。なお、研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂等の検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	米国食品医薬品局 (FDA) によるホメピゾールとポリカーボネートの相互作用に関する添付文書改訂の措置報告 (令和 3 年 2 月)
研究報告	該当なし
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、使用成績調査の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上