

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

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1.5g「タケダ」

*Fomepizole Intravenous Infusion 1.5g*

剤形	用時溶剤に溶解して用いる水性注射剤
製剤の規制区分	注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル(1.5mL)中ホメピゾールとして1.5g含有
一般名	和名：ホメピゾール(JAN) 洋名：Fomepizole(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年9月26日 薬価基準収載年月日：2014年11月25日 発売年月日：2015年1月27日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 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） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.takedamed.com/">http://www.takedamed.com/</a>

本IFは2015年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適應症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月)

# 目 次

---

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	2
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	
1-1 和名 .....	3
1-2 洋名 .....	3
1-3 名称の由来 .....	3
2. 一般名	
2-1 和名(命名法).....	3
2-2 洋名(命名法).....	3
2-3 ステム(stem).....	3
3. 構造式又は示性式 .....	3
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名(命名法).....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
7. CAS登録番号 .....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	
1-1 外観・性状 .....	4
1-2 溶解性 .....	4
1-3 吸湿性 .....	4
1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点 .....	4
1-5 酸塩基解離定数 .....	4
1-6 分配係数 .....	4
1-7 その他の主な示性値 .....	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	4
3. 有効成分の確認試験法 .....	4
4. 有効成分の定量法 .....	4
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	
1-1 剤形の区別、外観及び性状 .....	5
1-2 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等.....	5
1-3 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 .....	5
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分(活性成分)の含量 .....	5
2-2 添加物 .....	5
2-3 電解質の濃度 .....	5
2-4 添付溶解液の組成及び容量 .....	5
2-5 その他 .....	5
3. 注射剤の調製法 .....	5

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	12
3-2 臨床効果	12
3-3 臨床薬理試験	13
3-4 探索的試験	13
3-5 検証的試験	13
3-6 治療的使用	20
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	21
2-2 薬効を裏付ける試験成績	21
2-3 作用発現時間・持続時間	24
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	25
1-2 最高血中濃度到達時間	25
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	25
1-4 中毒域	28
1-5 食事・併用薬の影響	28
1-6 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	28
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 解析方法	28
2-2 吸収速度定数	28
2-3 バイオアベイラビリティ	28
2-4 消失速度定数	29
2-5 クリアランス	29
2-6 分布容積	29
2-7 血漿蛋白結合率	29

3. 吸収	29
4. 分布	
4-1 血液－脳関門通過性	29
4-2 血液－胎盤関門通過性	29
4-3 乳汁への移行性	29
4-4 髄液への移行性	29
4-5 その他の組織への移行性	29
5. 代謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	30
5-2 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	30
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	30
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	30
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	30
6. 排泄	
6-1 排泄部位及び経路	30
6-2 排泄率	30
6-3 排泄速度	30
7. トランスポーターに関する情報	30
8. 透析等による除去率	31

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由	32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	33
7-2 併用注意とその理由	33
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	35
8-2 重大な副作用と初期症状	35
8-3 その他の副作用	35
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	36
8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	36
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	36
9. 高齢者への投与	37
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37
11. 小児等への投与	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	39
13. 過量投与	39
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	42
16. その他	43

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	44
1-2 副次的薬理試験	44
1-3 安全性薬理試験	44
1-4 その他の薬理試験	44
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	44
2-2 反復投与毒性試験	44
2-3 生殖発生毒性試験	44
2-4 その他の特殊毒性	44

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	46
2. 有効期間又は使用期限	46
3. 貯法・保存条件	46
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱い上の留意点について	46
4-2 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	46
4-3 調剤時の留意点について	46
5. 承認条件等	46
6. 包装	46
7. 容器の材質	46
8. 同一成分・同効薬	46
9. 国際誕生年月日	46
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
11. 薬価基準収載年月日	47
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	47
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
14. 再審査期間	47
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
16. 各種コード	47
17. 保険給付上の注意	47

## XI. 文献

1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50

## XIII. 備考

その他の関連資料	52
----------	----





# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

---

エチレングリコール (EG) 及びメタノールは肝臓アルコールデヒドロゲナーゼにより代謝され、EG はグリコール酸とシュウ酸を、メタノールはギ酸を生成する。グリコール酸、シュウ酸又はギ酸は、深刻な代謝性アシドーシスを惹起することにより、それぞれ EG 中毒及びメタノール中毒の直接の原因物質となる。これらの有害な代謝物により、しばしば臓器障害が惹起され、死に至らしめる<sup>1)</sup>。本剤は肝臓アルコールデヒドロゲナーゼを阻害し、EG 及びメタノールの有害な代謝物の生成を抑制することから、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<sup>2)3)</sup>に掲載され、2013 年には WHO essential medicine に指定された薬剤である<sup>4)</sup>。

本剤は、米国で 1997 年 12 月に EG 中毒の解毒剤として、2000 年 12 月にメタノール中毒の解毒剤として承認された。また、カナダでは 2000 年 11 月に EG 中毒の解毒剤として、2001 年 11 月にメタノール中毒の解毒剤として承認された。

米国中毒センター連合の中毒者統計 2009 年<sup>5)6)7)8)</sup>では、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、解毒剤としては本剤の使用が主流となっている。

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な見地からの投与に用いられ、ホメピゾール硫酸塩が EG 中毒の解毒剤としてフランスで 2001 年に承認されてから欧州で販売されている。

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、当社が開発の意思を表明した。

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で承認申請の手続きを進め、2014 年 9 月に効能・効果「エチレングリコール中毒、メタノール中毒」として製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

---

(1)本剤はエチレングリコール中毒及びメタノール中毒に対して有効な解毒剤で、それぞれの有害な代謝物の血漿中濃度を低下させた。(海外データ)

(2)血液透析との併用が可能である。

用法・用量を確認すること。

(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。主な副作用はアナフィラキシー(頻度不明)、頭痛(6.2%)、注射部位反応(6.2%)であった。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### 1-1 和名

ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」

#### 1-2 洋名

Fomepizole Intravenous Infusion 1.5g

#### 1-3 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### 2-1 和名(命名法)

ホメピゾール(JAN)

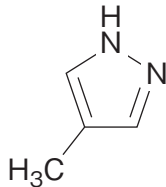
#### 2-2 洋名(命名法)

Fomepizole (JAN)、fomepizole (INN)

#### 2-3 ステム(stem)

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>

分子量：82.10

### 5. 化学名(命名法)

4-Methyl-1*H*-pyrazole

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

### 7. CAS 登録番号

7554-65-6

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### 1-1 外観・性状

融解するとき無色～黄色澄明の液である。

##### 1-2 溶解性

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。

##### 1-3 吸湿性

該当資料なし

##### 1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 21℃

##### 1-5 酸塩基解離定数

pKa=3.0

##### 1-6 分配係数

該当資料なし

##### 1-7 その他の主な示性値

比重:  $d_{25}^{25}$ : 1.000 ~ 1.030

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60%RH	—	褐色ガラス瓶(気密)	12ヵ月	変化なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル
- (2) 液体クロマトグラフィー

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### 1-1 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別	用時溶剤に溶解して用いる水性注射剤
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

#### 1-2 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

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)

#### 1-3 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### 2-1 有効成分(活性成分)の含量

1 バイアル中 ホメピゾールとして 1.5g 含有

#### 2-2 添加物

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。

#### 2-3 電解質の濃度

該当しない

#### 2-4 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 2-5 その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

#### (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]

**4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意**

該当しない

**5. 製剤の各種条件下における安定性**

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	ガラスバイアル+ゴム栓 +アルミニウムシール+紙箱	60ヵ月	変化なし
光安定性試験	25℃	75% RH	D65光源 (4,000lx)	ガラスバイアル+ゴム栓 +アルミニウムシール	125万lx・hr	変化なし

**6. 溶解後の安定性**

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)。

**7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)**

該当資料なし

8. 生物学的試験法 \_\_\_\_\_

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 \_\_\_\_\_

(1)赤外吸収スペクトル

(2)液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法 \_\_\_\_\_

液体クロマトグラフィー

11. 力価 \_\_\_\_\_

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物 \_\_\_\_\_

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 \_\_\_\_\_

該当しない

14. その他 \_\_\_\_\_

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

エチレングリコール中毒、メタノール中毒

### 2. 用法及び用量

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。

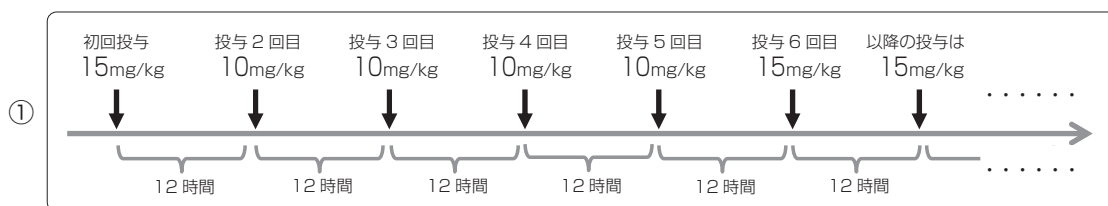
なお、血液透析を併用する場合は、以下に従い投与する。

		①
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。	②
	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。	③
透析中	透析開始時から 4 時間ごとに投与する。	④
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。	⑤
	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。	⑥
	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。	⑦
透析終了後	直前の本剤投与から 12 時間ごとに投与する。	⑧

<解説>

本剤の投与量及び投与間隔は、投与回数及び血液透析との併用の有無に応じて変更する必要がある。本剤投与の際には留意すること。

血液透析しない場合

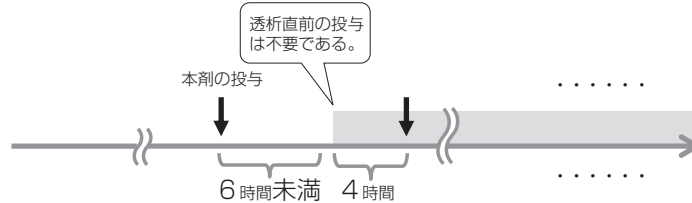




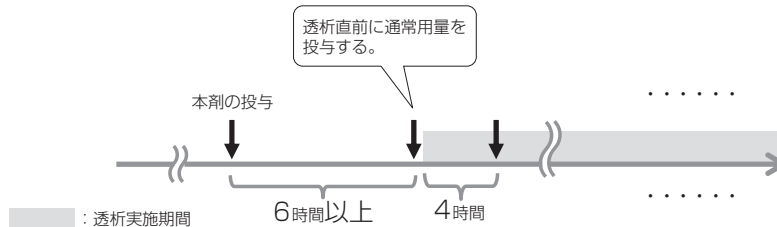
## 血液透析する場合

### 【透析開始時】

- ② 直前の本剤投与から透析開始までの間隔が6時間未満の場合は、透析直前の投与は不要である。

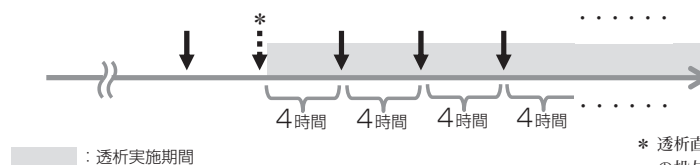


- ③ 本剤は血液透析により血液中から除去される。直前の本剤投与から透析開始までの間隔が6時間以上の場合、透析中に本剤の血中濃度が低くなりすぎることを防ぐために透析直前に通常用量(投与2～5回目:10 mg/kg、投与6回目以降:15 mg/kg)を投与する。



### 【透析中】

- ④ 本剤は血液透析により血液中から除去される。透析中は、本剤の血中濃度が低くなりすぎることを防ぐために透析開始時から4時間ごとに通常用量(投与2～5回目:10 mg/kg、投与6回目以降:15 mg/kg)を投与する。

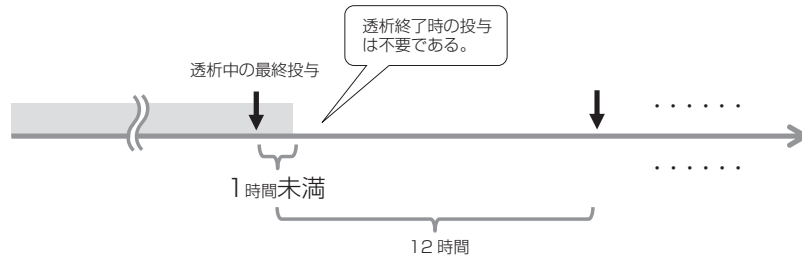


\* 透析直前の投与の要否は、本剤の投与から透析開始までの間隔により異なる。

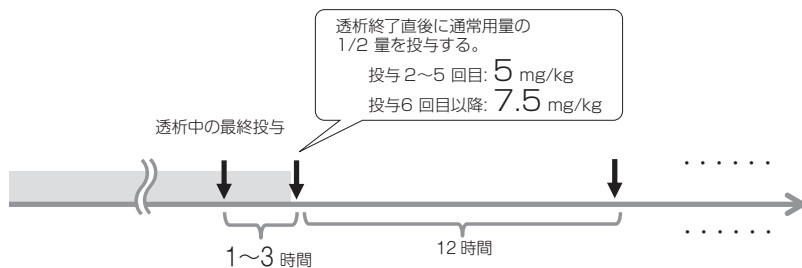
血液透析する場合（続き）

【透析終了時】

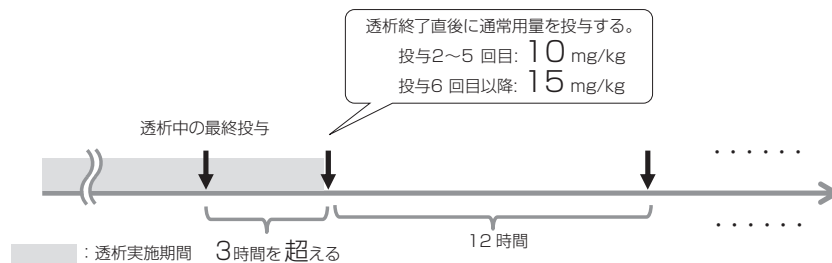
- ⑤ 透析中の最終投与と透析終了までの間隔が1時間未満の場合は、透析終了時の投与は不要である。



- ⑥ 透析中の最終投与と透析終了までの間隔が1時間以上3時間以内の場合は、透析終了直後に通常用量の1/2量（投与2～5回目：5 mg/kg、投与6回目以降：7.5 mg/kg）を投与する。

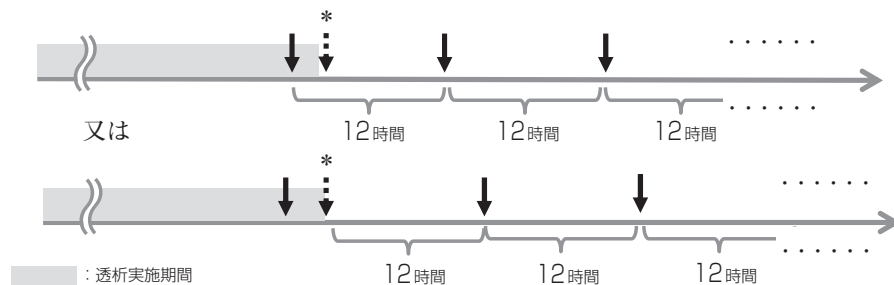


- ⑦ 透析中の最終投与と透析終了までの間隔が3時間を超える場合は、透析終了直後に通常用量（投与2～5回目：10 mg/kg、投与6回目以降：15 mg/kg）を投与する。



【透析終了後】

- ⑧ 透析終了後に本剤を投与する場合は、直前の本剤投与から12時間ごとに通常用量（投与2～5回目：10 mg/kg、投与6回目以降：15 mg/kg）を投与する。

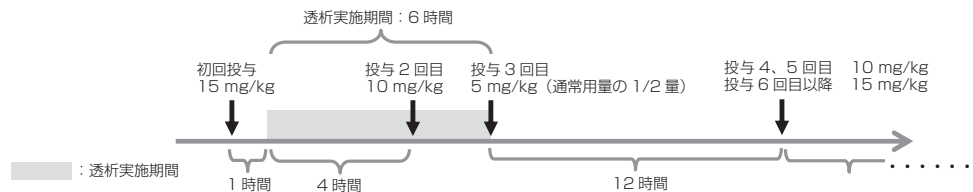


\* 透析終了直後の投与の要否は、本剤投与から透析終了までの間隔により異なる。

### 想定事例 1.

初回投与(15mg/kg) から 1 時間後に血液透析を開始し、6 時間後に血液透析を終了した場合

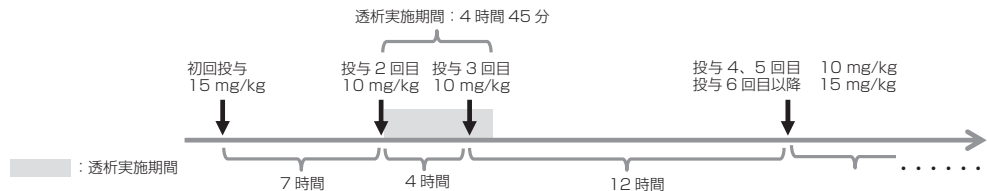
1. 直前の投与から血液透析開始までの間隔が 1 時間(6 時間未満)であるため、血液透析開始直前には投与しない。「V-2 用法及び用量の解説②」の項参照
2. 血液透析開始から 4 時間後に通常用量の 10mg/kg を投与する(投与 2 回目)。「V-2 用法及び用量の解説④」の項参照
3. 直前の投与から血液透析終了までの間隔が 2 時間(1 ~ 3 時間以内)であるため、透析終了直後に通常用量の 1/2 量である 5mg/kg を投与する(投与 3 回目)。「V-2 用法及び用量の解説⑥」の項参照
4. 透析終了後は、直前の投与から 12 時間ごとに通常用量を投与する(投与 4 回目以降)。「V-2 用法及び用量の解説⑧」の項参照



### 想定事例 2.

初回投与(15mg/kg) から 7 時間後に血液透析を開始し、4 時間 45 分後に血液透析を終了した場合

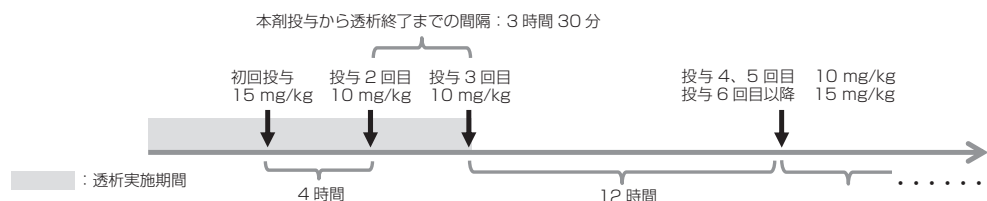
1. 直前の投与から血液透析開始までの間隔が 7 時間(6 時間以上)であるため、血液透析開始直前に通常用量の 10mg/kg を投与する(投与 2 回目)。「V-2 用法及び用量の解説③」の項参照
2. 血液透析開始から 4 時間後に通常用量の 10mg/kg を投与する(投与 3 回目)。「V-2 用法及び用量の解説④」の項参照
3. 直前の投与から血液透析終了までの間隔が 45 分(1 時間未満)であるため、透析終了直後には投与しない「V-2 用法及び用量の解説⑤」の項参照
4. 透析終了後は、直前の投与から 12 時間ごとに通常用量を投与する(投与 4 回目以降)。「V-2 用法及び用量の解説⑧」の項参照



### 想定事例 3.

血液透析実施中に本剤投与を開始し、本剤投与の 3 時間 30 分後に血液透析を終了した場合

1. 初回投与(15mg/kg) から 4 時間後に通常用量の 10mg/kg を投与する(投与 2 回目)。「V-2 用法及び用量の解説④」の項参照
2. 透析中の最終投与と透析終了までの間隔が 3 時間 30 分(3 時間を超える)であるため、透析終了直後に通常用量を投与する(投与 3 回目)。「V-2 用法及び用量の解説⑦」の項参照
3. 透析終了後は、直前の投与から 12 時間ごとに通常用量を投与する(投与 4 回目以降)。「V-2 用法及び用量の解説⑧」の項参照



＜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)

＜解説＞

健康成人を対象とした外国臨床試験において、本剤(25mg/mL)を5分間で静脈内投与した6例のうち2例に“静脈の灼熱感”及び“静脈硬化症”が報告されているため、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液にて希釈した上で、急速に静注せずに30分間以上かけて点滴投与すること。

なお、静脈の灼熱感は投与中に、静脈硬化症は当該試験終了後に発現しているが、いずれも回復している。

希釈方法の詳細は、「Ⅷ-14 適用上の注意」の項参照。

### 3. 臨床成績

#### 3-1 臨床データパッケージ

実施地域	種類	対象(症例数)	有効性	安全性	薬物動態	薬力学	試験デザイン
フランス	文献報告	EG中毒患者(1例)			○		非盲検、単施設、症例報告
米国	第Ⅰ相臨床試験	健康成人(6例)		○	○		二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー比較、単施設
米国	第Ⅰ相臨床試験	健康成人(22例)		○	○		二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、単施設
米国	第Ⅰ相臨床試験	健康成人(21例)		○	○	○	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単施設
米国	第Ⅰ相臨床試験	健康成人(5例)		○	○		無作為化、クロスオーバー比較、単施設
米国	第Ⅰ相臨床試験	健康成人(12例)		○	○	○	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー比較、用量漸増、単施設
フランス	後ろ向き調査	EG中毒患者(26例) メタノール中毒患者(5例) その他の中毒患者(7例)	○	○	○		非盲検、単施設
米国	第Ⅲ相臨床試験	EG中毒患者(22例)	○	○	○		非盲検、多施設共同
フランス	文献報告	EG中毒患者(3例)		○	○		非盲検、単施設、症例報告
フランス	文献報告	EG中毒患者(1例)		○	○		非盲検、単施設、症例報告
フランス	文献報告	EG中毒患者(1例)	○	○	○		非盲検、単施設、症例報告
フランス	文献報告	EG中毒患者(2例)	○	○	○		非盲検、単施設、症例報告
米国	第Ⅲ相臨床試験	メタノール中毒患者(15例)	○	○	○		非盲検、多施設共同
日本	文献報告	健康成人(9例)				○	非盲検、単施設、症例報告
米国 カナダ	市販後安全性情報：計9報 (2004年12月4日～2012年12月3日)			○			

○：評価資料

### 3-2 臨床効果

---

#### 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<sup>9)</sup>

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<sup>10)</sup>

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。

### 3-3 臨床薬理試験

---

該当資料なし

### 3-4 探索的試験

---

該当資料なし

### 3-5 検証的試験

---

国内においては、ホメピゾールを用いた臨床試験を実施していない。

ホメピゾールの成績は、米国及びカナダのエチレングリコール中毒及びメタノール中毒に対する適応取得時の承認申請資料に添付された各試験報告書(添付資料を含む)、文献報告、有効性統合要約(integrated summary of effectiveness data)、安全性統合要約(integrated summary of safety data)及び safety update report、並びに米国及びカナダの市販後安全性情報で示されている。

## 非盲検試験

### (1) エチレングリコール中毒患者での検討 [外国人データ]

目的	エチレングリコール(EG)中毒患者を対象にホメピゾールの有効性、安全性及び薬物動態を検討する。										
試験の種類	第Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験										
対象	EG中毒患者										
選択基準	1)年齢12歳以上 2)①～③の基準のいずれかを満たす者 ①血漿中EG濃度が20mg/dLを超える者 ②EG摂取又はその疑いがある者で、以下の4項目のうち3項目を満たす者 動脈血pH7.3未満、重炭酸イオン濃度が20mEq/L未満、浸透圧ギャップ10mOsm/L超、尿中のシュウ酸カルシウム結晶の存在 ③病歴から中毒量のEG摂取が確実で、かつ浸透圧ギャップが10mOsm/Lを超える。										
除外基準	1)臨床試験参加施設でのエタノール投与患者 2)ピラゾール過敏症患者 3)妊婦										
例数	評価対象被験者数：有効性評価対象集団：16例*、安全性評価対象集団：22例* ※当初、目標組み入れ被験者数を10例とし試験を開始し、7例の結果が得られた時点で総括報告書(中間報告)を作成し米国FDAに申請したが、その後も組み入れを継続した。										
投与量・投与方法	初回はホメピゾール15mg/kgを30分かけて静脈内投与し、その後同様に12時間ごとに10mg/kgを4回投与し、以降15mg/kgに増量した。血漿中EG濃度が20mg/dL未満になるまで投与を継続した。(投与計画) 投与と血液透析を併用する場合には以下に従って投与した。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">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： 透析前には投与しなかった。</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： 投与計画に従って透析直前に投与した。</td> </tr> <tr> <td>透析中</td> <td>4時間ごとに投与計画に従って投与した。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">透析終了時</td> <td>直前のホメピゾール投与から透析終了まで1時間未満： 透析終了時には投与しなかった。</td> </tr> <tr> <td>直前のホメピゾール投与から透析終了まで1～3時間経過： 投与計画の1/2量を透析直後に投与した。</td> </tr> <tr> <td>直前のホメピゾール投与から透析終了までの3時間を超えて経過： 投与計画に従って透析直後に投与した。</td> </tr> </table> <p>透析終了後は12時間ごとに投与計画に従って投与した。</p>	透析開始時	直前のホメピゾール投与から6時間未満： 透析前には投与しなかった。		直前のホメピゾール投与から6時間以上経過： 投与計画に従って透析直前に投与した。	透析中	4時間ごとに投与計画に従って投与した。	透析終了時	直前のホメピゾール投与から透析終了まで1時間未満： 透析終了時には投与しなかった。	直前のホメピゾール投与から透析終了まで1～3時間経過： 投与計画の1/2量を透析直後に投与した。	直前のホメピゾール投与から透析終了までの3時間を超えて経過： 投与計画に従って透析直後に投与した。
透析開始時	直前のホメピゾール投与から6時間未満： 透析前には投与しなかった。										
	直前のホメピゾール投与から6時間以上経過： 投与計画に従って透析直前に投与した。										
透析中	4時間ごとに投与計画に従って投与した。										
透析終了時	直前のホメピゾール投与から透析終了まで1時間未満： 透析終了時には投与しなかった。										
	直前のホメピゾール投与から透析終了まで1～3時間経過： 投与計画の1/2量を透析直後に投与した。										
	直前のホメピゾール投与から透析終了までの3時間を超えて経過： 投与計画に従って透析直後に投与した。										
投与期間	規定せず(各患者で血漿中EG濃度が20mg/dL未満になるまで投与継続)										
併用療法	重炭酸ナトリウム投与等の標準的な対症療法の実施は可としたが、エタノール投与は不可とした。 血漿中EG濃度が50mg/dL超、重度の代謝性アシドーシス及び腎不全のいずれかに該当した場合、血液透析を併用した。										
評価項目	有効性評価：血漿中EG濃度、血漿中グリコール酸濃度、シュウ酸の尿中排泄量、動脈血液ガス分析(動脈血pH、重炭酸イオン濃度)、電解質、代謝性アシドーシス、転帰、眼科検査 安全性評価：有害事象、臨床検査値、心電図検査										

## 1) EG 代謝物(血漿中グリコール酸濃度<sup>9)</sup>、シュウ酸の尿中排泄)

有効性評価対象集団(16例)のベースラインの血漿中グリコール酸濃度は、16例のうち11例で定量限界を超えたが、ホメピゾール投与後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、ベースラインのシュウ酸の尿中排泄量は16例のうち5例で高値を示したが、このうち3例は最終評価時には正常値となった。ベースラインのシュウ酸の尿中排泄量が境界値であった6例では、4例が最終評価時に正常値となり、1例は試験期間を通して境界値が維持された。

### ■最終評価時の血漿中グリコール酸濃度及びシュウ酸の尿中排泄量

症例	人種 <sup>b)</sup>	血漿中グリコール酸濃度(mM)		シュウ酸の尿中排泄量	
		ベースライン	最終評価時	ベースライン	最終評価時
E1	白人	23.7	3.5	境界値	.....
E2	-	22.6	ND	高値	高値
E3	白人	21.1 <sup>a)</sup>	ND	高値	正常値
E4	-	19.5	ND	高値	正常値
E5	白人	17.2	ND	境界値	正常値
E6	-	16.6	ND	境界値	境界値
E7	白人	16.5	ND	高値	高値
E8	白人	12.9 <sup>a)</sup>	ND	高値	正常値
E9	-	10.1	ND	境界値	正常値
E10	白人	10.0	5.9	正常値	正常値
E11 <sup>※</sup>	-	1.7	ND	境界値	正常値
E12	-	ND	ND	正常値	正常値
E13	-	ND	ND	正常値	正常値
E14	黒人	ND	ND	正常値	正常値
E15	-	ND	ND	正常値	正常値
E16	-	ND	ND	境界値	正常値

血液透析併用例(※血液透析非併用例)

ND：定量限界未満、.....：欠測

a) 症例 E8 は投与開始 20 分後の値、症例 E3 では投与開始 45 分後の値だがベースライン値として取り扱った。

b) 人種は米国への EG 中毒の適応申請用総括報告書(中間報告)より記載した。

## 2) 動脈血液ガス分析(動脈血 pH、重炭酸イオン濃度)

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 であり、16 例のうち 11 例で正常値下限未満であった。ホメピゾール投与後、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 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。

ベースラインの重炭酸イオン濃度は平均値で 13.6mEq/L であり、16 例のうち 12 例で正常値下限未満であった。ホメピゾール投与後、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 24.3mEq/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。

### ■ 動脈血 pH、重炭酸イオン濃度

項目	ベースライン	最終評価時
動脈血 pH	平均値	7.26
	最小値～最大値	6.98 - 7.47
	例数 (%)	例数 (%)
正常値下限未満	11 (68.8)	2 (12.5)
正常値	4 (25.0)	11 (68.8)
正常値上限超	1 (6.3)	3 (18.8)
重炭酸イオン濃度 (mEq/L)	平均値	13.6
	最小値～最大値	5.5 - 28.0
	例数 (%)	例数 (%)
正常値下限未満	12 (75.0)	5 (31.3)
正常値	4 (25.0)	9 (56.3)
正常値上限超	0 (0.0)	2 (12.3)

n=16

## 3) 血漿中 EG 濃度

ベースラインの血漿中 EG 濃度の中央値は 119.5mg/dL、範囲は 5 ~ 400mg/dL で、最終評価時の中央値は定量限界未満 ~ 3mg/dL、範囲は定量限界未満 ~ 29mg/dL であり、8 例で定量限界未満であった。



#### 4) 転帰

最終評価時において8例は「後遺症なく生存」し、7例は「生存したが後遺症あり」、1例は死亡した。EG 摂取から 12 時間以内にホメピゾールが投与された 9 例のうち 7 例は「後遺症なく生存」した。

##### ■ EG 摂取からホメピゾール投与開始までの時間毎の転帰

転帰	EG 摂取からホメピゾール投与開始までの時間					合計
	< 6 時間	6-12 時間	> 12-24 時間	> 24 時間	不明	
後遺症なく生存	0	7	1	0	0	8
生存したが後遺症あり	0	2	2	0	3	7
死亡	0	0	1	0	0	1
合計	0	9	4	0	3	16

数値：例数

#### 5) 眼科検査

眼科検査では、最終評価時に異常所見が認められた症例はなかった。

#### 6) 副作用

治験薬投与との因果関係判定が「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「どちらともいえない」又は「不明」とされた有害事象(副作用)は、22 例のうち 7 例(31.8%)に 14 件発現した。主な副作用は頭痛及び痙攣発作(各 2 例、9.1%)であった。

(承認時資料：2014 年 9 月)

(2) メタノール中毒患者での検討 [外国人データ]

目的	メタノール中毒患者を対象にホメピゾールの有効性、安全性及び薬物動態を検討する。	
試験の種類	第Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験	
対象	メタノール中毒患者	
選択基準	1) 年齢 12 歳以上 2) ①及び②の基準のいずれかを満たす者 ①血清中メタノール濃度が 20mg/dL を超える者 ②メタノール摂取又はその疑いがある者で、以下の 4 項目のうち 2 項目を満たす者 動脈血 pH7.3 未満、重炭酸イオン濃度が 20mEq/L 未満、浸透圧ギャップ 10mOsm/L 超、病歴から中毒量のメタノール摂取が確実である	
除外基準	1) 臨床試験参加施設でのエタノール投与患者 2) ピラゾール過敏症患者 3) 妊婦	
例数	評価対象被験者数：有効性評価対象集団：11 例、安全性評価対象集団：15 例	
投与量・ 投与方法	初回はホメピゾール 15mg/kg を 30 分かけて静脈内投与し、その後同様に 12 時間ごとに 10mg/kg を 4 回投与し、以降 15mg/kg に増量した。血中メタノール濃度が 20mg/dL 未満になるまで投与を継続した。(投与計画) 投与と血液透析を併用する場合には以下に従って投与した。	
	透析開始時	直前のホメピゾール投与から 6 時間未満： 透析前には投与しなかった。
		直前のホメピゾール投与から 6 時間以上経過： 投与計画に従って透析直前に投与した。
	透析中	4 時間ごとに投与計画に従って投与した。
	透析終了時	直前のホメピゾール投与から透析終了まで 1 時間未満： 透析終了時には投与しなかった。
		直前のホメピゾール投与から透析終了まで 1～3 時間経過： 投与計画の 1/2 量を透析直後に投与した。
直前のホメピゾール投与から透析終了までの 3 時間を超えて経過： 投与計画に従って透析直後に投与した。		
透析終了後は 12 時間ごとに投与計画に従って投与した。		
投与期間	規定せず(各患者で血中メタノール濃度が 20mg/dL 未満になるまで投与継続)	
併用療法	カリウム、重炭酸ナトリウム、葉酸の投与等の標準的な対症療法の実施は可としたが、エタノール投与は不可とした。 以下のいずれかに該当する場合、血液透析を併行して実施した。 ・ 動脈血 pH < 7.1 ・ ホメピゾール投与後、重炭酸塩投与後でも、動脈血 pH が 0.05 を超える低下 ・ ホメピゾール初回投与後、重炭酸塩投与後でも、重炭酸イオン濃度が 5mEq/L を超える低下 ・ 重炭酸塩投与後でも 7.3 を超える動脈血 pH を維持することができない ・ メタノール濃度が 50mg/dL を超える ・ 治験実施計画書で規定される視覚症状又は徴候 ・ メタノール濃度低下率が 10mg/dL/24hr 未満	
評価項目	有効性評価：血漿中ギ酸濃度、動脈血液ガス分析(動脈血 pH、動脈血炭酸ガス分圧 [pCO <sub>2</sub> ]、重炭酸イオン濃度)、血中メタノール濃度、転帰、精神状態、眼科検査 安全性評価：有害事象、臨床検査値、心電図検査	

### 1) メタノール代謝物(血漿中ギ酸濃度<sup>10)</sup>)及び動脈血液ガス分析

メタノール中毒患者(15例)のうち、有効性評価対象集団は11例であった。こ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( $\geq 1\text{mM}$ )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ホメピゾール投与後4時間以内に低下した(最終評価時の血漿中ギ酸濃度は $1\text{mM}$ 未満となった)。

また、ベースライン時では、動脈血 pH 低値が5例、重炭酸イオン濃度低値が8例、動脈血炭酸ガス分圧( $\text{pCO}_2$ )低値が8例であったが、最終評価時には、動脈血 pH、重炭酸イオン濃度及び $\text{pCO}_2$ についてほとんどの被験者で正常値となった。

#### ■最終評価時の血漿中ギ酸濃度、動脈血 pH、 $\text{pCO}_2$ 及び重炭酸イオン濃度

症例	人種	時期	血漿中ギ酸濃度 (mM)	動脈血 pH	$\text{pCO}_2$ (mmHg)	重炭酸イオン濃度 (mEq/L)
M1	白人	ベースライン	34.8	< 7.0	57	5.0
		最終評価時	ND	7.54	28	24.0
M2	白人	ベースライン	27.7	7.01	28	7.0
		最終評価時	ND	7.45	33	23.0
M3	白人	ベースライン	21.0	6.90	15.4	3.0
		最終評価時	ND	7.48	30.5	22.5
M4	白人	ベースライン	20.6	7.21	18	NA
		最終評価時	0.532	7.44	38	25.0
M5	白人	ベースライン	9.89	7.38	27	15.0
		最終評価時	ND	7.45	40	27.0
M6	白人	ベースライン	ND	7.46	24.3	17.0
		最終評価時	ND	7.39	45	27.0
M7	白人	ベースライン	ND	7.42	35	22.5
		最終評価時	ND	7.45	41.4	28.6
M8*	アジア人	ベースライン	5.33	7.34	23.3	12.3
		最終評価時	ND	7.35	36.8	19.6
M9*	白人	ベースライン	0.639	—	—	—
		投与1時間後	—	7.42	41	27.0
		投与2時間後	—	7.47	38	27.0
		最終評価時	1.15	—	—	—
M10*	白人	ベースライン	0.476	7.44	29	20.0
		最終評価時	ND	—	—	—
M11*	白人	ベースライン	ND	7.38	36	21.0
		最終評価時	ND	7.43	39	NA

血液透析併用例 (※血液透析非併用例)

ND: 定量限界未満、NA: 検体不良、—: 測定せず

正常値: 動脈血 pH 7.38 ~ 7.45、重炭酸イオン濃度 22 ~ 28mEq/L 及び  $\text{pCO}_2$  36 ~ 45mmHg

## 2) 転帰

最終評価時において7例は「後遺症なく生存」し、3例は「生存したが後遺症あり」、1例は死亡した。

### ■メタノール摂取からホメピゾール投与開始までの時間毎の転帰

転帰	メタノール摂取からホメピゾール投与開始までの時間					合計
	< 6時間	6-12時間	> 12-24時間	> 24時間	不明	
後遺症なく生存	2	0	2	1	2	7
生存したが後遺症あり	0	1	1	0	1	3
死亡	0	0	0	0	1	1
合計	2	1	3	1	4	11

数値：例数

## 3) 精神状態

ベースライン時に「昏睡」は4例あり、このうちの2例は最終評価時に精神状態が改善したが、残りの1例は試験期間中に死亡、もう1例は「昏睡」のまま試験終了後に中毒性脳症により死亡した。

## 4) 眼科検査

ベースラインの眼科検査が実施された7例のうち、ベースラインの視力が正常で、眼科所見が正常であった3例はすべて最終評価時においても正常であった。また、ベースラインにおいて視力低下がみられた4例のうち、最終評価時に1例の視力は改善したが、他の3例は視力の改善はみられなかった。

## 5) 副作用

治験薬投与との因果関係判定が「明らかに関連あり」「おそらく関連あり」「どちらともいえない」「不明」とされた有害事象(副作用)は、15例のうち6例(40.0%)に9件発現した。器官別大分類別でよくみられた副作用は、中枢神経系障害(4例)及び皮膚および皮下組織障害(2例)であった。

(承認時資料：2014年9月)

## 3-6 治療の使用

### (1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

再審査期間中である。

### (2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

<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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

### 2. 薬理作用

#### 2-1 作用部位・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。

#### 2-2 薬効を裏付ける試験成績

##### (1) ヒト肝臓アルコールデヒドロゲナーゼ活性に対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>11)</sup>

ホメピゾールは、ヒト肝臓アルコールデヒドロゲナーゼに対して他のピラゾール誘導体と同様の酵素阻害作用を有し、 $K_i$  値は  $0.21 \mu\text{mol/L}$  であった。

##### ■ 肝臓アルコールデヒドロゲナーゼ活性に対する阻害活性

化合物	阻害定数 ( $\mu\text{mol/L}$ )
ホメピゾール	0.21
ピラゾール	2.6
4-プロモピラゾール	0.29
4-インドピラゾール	0.12

##### [試験方法]

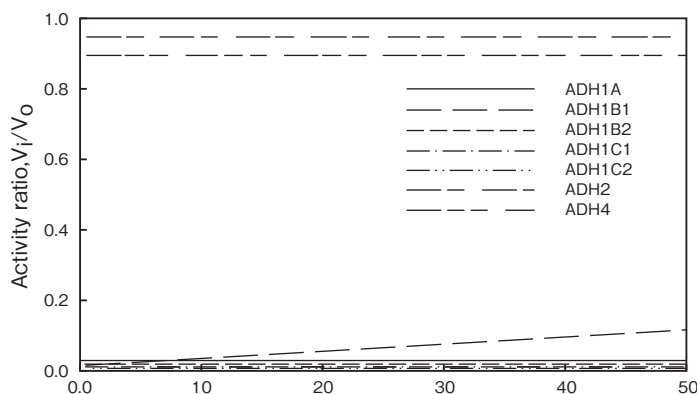
ヒト肝臓のホモジネートより約 400 倍に抽出精製したものを酵素標品として用いた。酵素活性は  $340 \mu\text{m}$  の吸収で測定し、阻害定数 ( $K_i$ ) 値は、両辺逆数型のプロットから求めた。

(承認時資料：2014 年 9 月)

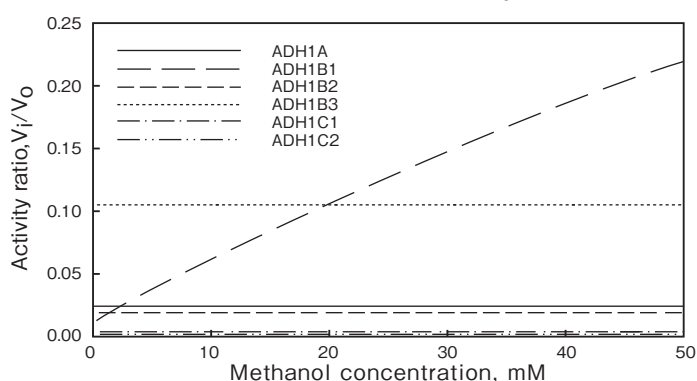
##### (2) リコンビナント ヒト クラス I アルコールデヒドロゲナーゼ阻害活性 (*in vitro*)

ホメピゾール  $50 \mu\text{mol/L}$  は、濃度範囲  $0.5\text{--}50\text{mmol/L}$  のメタノールあるいは EG のヒトアルコールデヒドロゲナーゼ アイソザイム (ADH1A、ADH1B1、ADH1B2、ADH1B3、ADH1C1、および ADH1C2) による代謝をそれぞれ約 80% 以上あるいは約 90% 以上抑制した。

##### ■ EG の代謝に対するホメピゾール $50 \mu\text{mol/L}$ の作用



### ■メタノールの代謝に対するホメピゾール 50 μmol/L の作用



#### 【試験方法】

大腸菌にヒトアルコールデヒドロゲナーゼのリコンビナント アイソザイム(ADH1A、ADH1B1、ADH1B2、ADH1B3、ADH1C1、ADH1C2)を発現させ、精製したものをを用いてエタノール、メタノールあるいはEGを基質として測定し、Vmax および Km を求めた。

また、エタノールを基質とした時のホメピゾールの阻害活性を測定して、Ki を求め、Vmax、Km および Ki を用いたコンピューターシミュレーションにより、ホメピゾールの阻害作用を求めた。

(承認時資料：2014年9月)

### (3) EG 中毒及び代謝に対する作用 (in vivo)

#### 1) ラット<sup>12)</sup>

EG 投与と同時にあるいは4または8時間前にホメピゾール(3mmol/kg)処置するとEGによる致死は阻害された。EG 投与4あるいは6時間後のホメピゾール(3あるいは6mmol/kg)処置ではラットに対する救命効果は減弱あるいは消失した。なお、第6、7および8群では全例死亡のためEG及びその代謝産物の48時間尿中含量を測定できなかった。

#### ■EGの毒性及び代謝に対する改善作用

試験群		1	2	3	4	5	6	7	8
ホメピゾールの用量 (mmol/kg)		3	3	3	3	3	6	6	0
ホメピゾール処置の時期 (EG 10mL/kg 投与に対する時間)		-8	-4	0	+4	+6	+4	+6	---
48時間後までの死亡率 (死亡数/全数)		0/2	0/6	0/6	3/6	4/6	6/6	6/6	6/6
48時間尿中含量 <sup>a</sup>	EG (%回収率)	68 ± 7	67 ± 9	71 ± 5	48 ± 14	44 ± 6	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>
	グリコール酸 (mg/100g rat weight)	36.9 ± 3.8	60.0 ± 16.7	47.2 ± 7.5	119.3 ± 29.8	134.0 ± 14.0	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>
	グリコアルデヒド (mg/100g rat weight)	2.0 ± 0.1	2.6 ± 0.3	2.8 ± 7.5	4.2 ± 1.4	2.0 ± 0.2	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>
	グリオキシル酸 (mg/100g rat weight)	0.05 ± 0.02	0.12 ± 0.05	0.06 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.10 ± 0.01	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>
	シュウ酸 (mg/100g rat weight)	14.3 ± 0.4	17.1 ± 3.3	17.0 ± 3.1	13.8 ± 7.1	16.1 ± 2.3	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>	-- <sup>b</sup>

a: 平均値 ± 標準偏差 b: 全てのラットは48時間以内に死亡した。

#### 【試験方法】

雄性ウイスターラットにEG (10mL/kg)を強制経口投与した。ホメピゾールは3あるいは6mmol/kg (各々250あるいは500mg/kg)をEG投与前後の様々な時期に腹腔内投与した。EG投与後48時間に症状観察を行ない、EGとその代謝物(グリコアルデヒド、グリコール酸、グリオキシル酸およびシュウ酸)の分析のために48時間採尿した。

(承認時資料：2014年9月)

## 2) イヌ<sup>12)</sup>

EG 摂取 3 時間以内に中枢機能低下、運動失調症および多渴症が発症し、3 時間後では全てのイヌに同様の臨床的症状が認められた。

第 1 群 (EG 投与のみ) のイヌは、進行性の機能低下と瀕死状態のために EG 投与 12、80 および 120 時間後に各 1 頭を安楽死させた。3 頭全てのイヌの腎臓で病理学的所見 (管腔内のシュウ酸カルシウム結晶沈着を伴った近尿細管萎縮および壊死) が認められた。

第 2 群 (エタノール処置群) および第 3 群 (ホメピゾール処置群) のイヌは、EG 中毒が軽減されたが、第 2 群では EG 摂取による機能低下に加えてエタノール処置に伴う機能低下が認められ、36 時間後で活動性低下あるいは運動失調が認められ 72 時間後まで続いた。

一方、第 3 群では 24 時間後で中毒症状は認められなかった。

### [試験方法]

雌雄雑種のイヌ 9 頭を用い、EG 173mmol/kg (10g/kg) をドッグフードと混ぜて摂取させ、EG 投与およびホメピゾール処置群、EG 投与およびエタノール処置群、EG 投与群に割り当てた。症状観察、臨床検査 (尿中 EG 濃度、尿量、静脈血中重炭酸ソーダ量、血清中の EG 量、尿素窒素量、ナトリウム量、カリウム量およびグルコース量) は、EG 摂取前および 1、3、6、9、12、24、48、72 および 168 時間後に行った。

群	投与および処置	エタノールあるいはホメピゾール処置のスケジュール
1	EG 投与のみ	無処置
2	EG 投与およびエタノール処置	エタノール 19.3mmol/kg (0.9g/kg) をエチレングリコール摂取 3、7、14 および 24 時間後に静脈内処置
3	EG 投与およびホメピゾール処置	ホメピゾールを EG 摂取 3 時間後に 0.24mmol/kg (20mg/kg)、24 時間後に 0.18mmol/kg (15mg/kg) および 36 時間後に 0.06mmol/kg (5mg/kg) 静脈内処置

(承認時資料：2014 年 9 月)

## 3) サル<sup>12)</sup>

EG 投与により、サルは鎮静化し、次いで数時間正常化した後、症状が悪化して、昏睡状態になった。4g/kg の EG を投与した場合、15-20 時間目に死亡したが、ホメピゾール処置によりサルは生存した。また、重篤な代謝性アシドーシスが認められ、6 時間後あるいは 15 時間後のホメピゾール処置で抑制された。

EG 投与 15 時間後にホメピゾール処置したとき、EG の代謝物であるグリコール酸の血中濃度は、EG 投与により増加し、ホメピゾール処置により減少した。

### [試験方法]

雌ブタオザルに生理食塩水溶液に溶解した EG 3 あるいは 4g/kg を鼻腔胃管を用い投与した。ホメピゾールは 2 % のメタノール含有生理食塩水に 50mg/mL に溶解させ、腹腔内投与した。

血液 pH、pCO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub> およびグリコール酸濃度および尿中グリコール酸濃度を測定した。

(承認時資料：2014 年 9 月)

#### (4) メタノール中毒および代謝に対する作用 (*in vivo*)

##### 1) サルー 1<sup>13)</sup>

3 および 4g/kg のメタノール投与により中毒症状が認められ、最初に陶酔状態、次いで潜伏期、さらに苦痛、嘔吐、衰弱および寒気などの一般症状が認められた。

今回用いたメタノールの用量は、致死的になり得る用量であるが、ホメピゾール投与した 2 匹とも生き残った。また、メタノール投与により血中ギ酸濃度は上昇したが、ホメピゾール処置でメタノール投与前の数値に低下し、約 20 時間低値であった。

##### [試験方法]

2 頭の若令カニクイザルを用いた。メタノールは鼻腔胃管により 20% 水溶液を投与した。ホメピゾールは、1 匹目のサルではメタノール投与、約 7、約 30 および 50 数時間後に 20mg/kg の計 3 回、2 匹目のサルではメタノール投与 20 数時間後に 15mg/kg、約 40 時間後に 2.5mg/kg、約 45 時間後に 7.5mg/kg および約 65 時間後に 2.5mg/kg の計 4 回を各々筋肉内処置した。また、ホメピゾール、4-水酸化メチルピラゾール、ギ酸およびメタノール濃度測定のために 2-4 日間に渡り、反復採血した。

(承認時資料：2014 年 9 月)

##### 2) サルー 2<sup>13)</sup>

ホメピゾール無処置のアカゲザルおよびブタオザルにおいて、メタノール (3g/kg) 投与により、1-2 時間続く中枢神経性の機能低下、次いで 8-12 時間の潜伏期をはさんで、食欲不振、羞明、衰弱、情動不安および過呼吸などの進行性の一般症状悪化が認められた。次いで、12-33 時間後には昏睡し、死亡した。

メタノール中毒動物では、代謝性アシドーシスが徐々に進行し、死亡直前に最も重篤であった。動脈血 pH および pCO<sub>2</sub> は、各々 7.02 および 11.1mmHg と低値であった。ギ酸は血中でメタノール投与後、急激に蓄積し約 12 時間後にはプラトーに達した。血中重炭酸濃度はメタノール投与 12 時間後に 21mEq/L から約 8mEq/L に減少した。

ホメピゾール処置したサルでは、最初の 36 時間の間は明確な中毒症状は認められなかった。また、ギ酸の蓄積も認められず、代謝性アシドーシスは少なくとも 36 時間の間は起きなかった。36 時間後に追加のホメピゾールを処置しなかった場合、メタノール代謝は再開し、血中のギ酸蓄積および典型的なメタノール中毒の徴候が認められた。

##### [試験方法]

若令雌雄アカゲザルおよびブタオザルを用いた。鼻腔胃管を用い、5-10 分間かけて <sup>14</sup>C メタノール 3g/kg を投与した後、メタノール、ギ酸、pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、pH、および電解質測定のために採血した。ホメピゾール処置群はホメピゾール 50mg/kg をメタノール投与 15 分前に腹腔内処置した。

(承認時資料：2014 年 9 月)

#### 2-3 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### 1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### 1-2 最高血中濃度到達時間

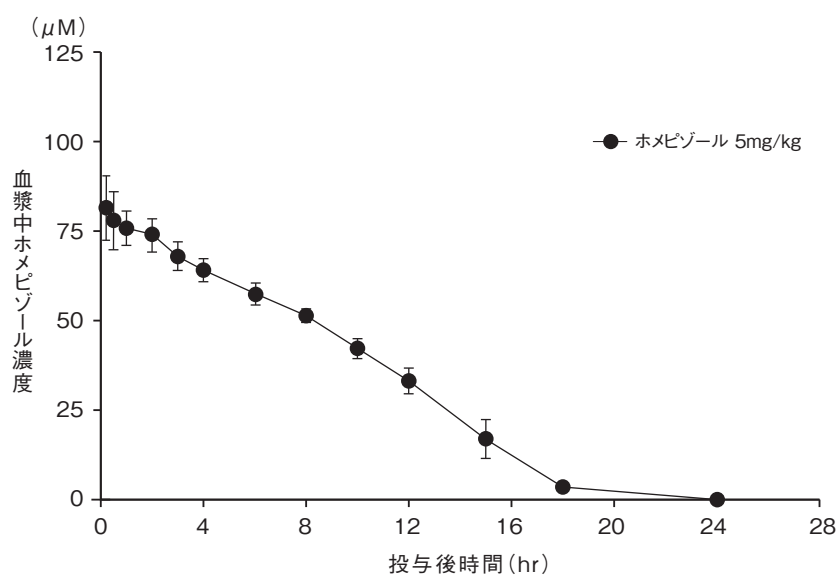
「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### 1-3 臨床試験で確認された血中濃度

##### (1) 単回投与 [外国人データ]

健康成人(4例)にホメピゾール 5mg/kg を 30 分間かけて点滴静脈内投与したときの血漿中ホメピゾール濃度の推移は以下のとおりであった。

##### ■血漿中ホメピゾール濃度の推移



平均値±標準誤差 (n = 4)

(承認時資料：2014年9月)

注意：本剤の用法・用量は「V-2 用法及び用量」の項参照

## (2) 反復投与

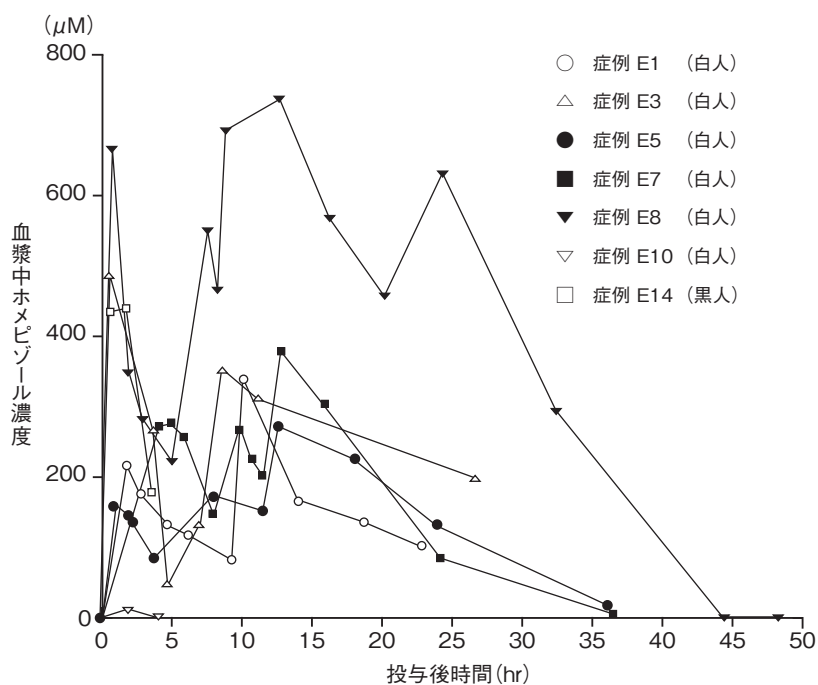
### 1) EG 中毒患者 [外国人データ]

EG 中毒患者(7例)にホメピゾールを投与<sup>\*</sup>したときの血漿中ホメピゾール濃度の推移は以下のとおりであった。いずれも血液透析が実施された。

血漿中ホメピゾール濃度が著しく低値であった1症例を除いた白人(5例)の最高血中濃度(Cmax)の平均値は444.2  $\mu\text{M}$ (範囲:273.2 ~ 740  $\mu\text{M}$ )で、黒人1例のCmaxは441.8  $\mu\text{M}$ であった。なお、血液透析期間中は血漿中ホメピゾール濃度が急速に低下し、透析を実施しない期間では消失速度の中央値が0.33  $\mu\text{M}/\text{min}$ (範囲:0.1 ~ 0.83  $\mu\text{M}/\text{min}$ )であったのに対し、透析期間中では0.80  $\mu\text{M}/\text{min}$ (範囲:0.27 ~ 4.4  $\mu\text{M}/\text{min}$ )で、血液透析期間中の血漿中ホメピゾールの消失速度は、血液透析を実施していない期間の消失速度と比較して約2.4倍増加した。

※投与方法は「V-35 検証的試験 (1) エチレングリコール中毒患者での検討」の項参照

#### ■血漿中ホメピゾール濃度の推移



(承認時資料:2014年9月)

注意:本剤の用法・用量は「V-2 用法及び用量」の項参照

## 2) メタノール中毒患者 [外国人データ]

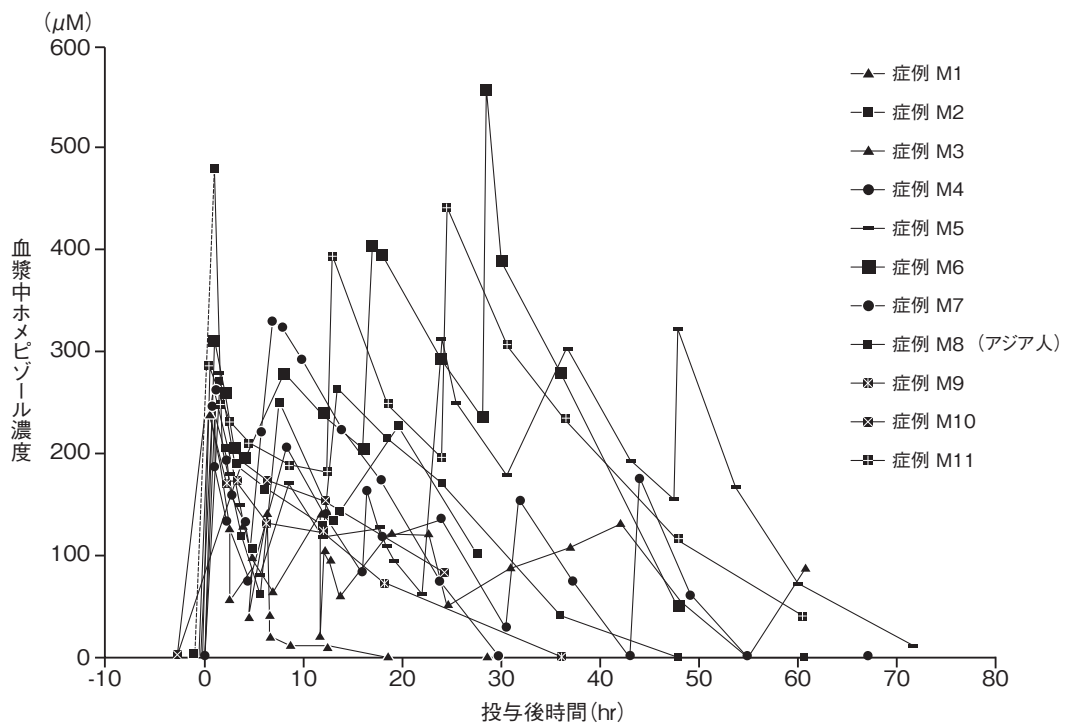
メタノール中毒患者(11例)にホメピゾールを投与\*したときの血漿中ホメピゾール濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

なお、7例は血液透析が併用され、4例は血液透析が併用されなかった。透析期間中は、1次消失モデルに適切に当てはめられる線形の薬物動態を示した。1次消失モデルにより推定された透析期間中の血漿中ホメピゾールの全身クリアランス(CL)の平均値は200mL/min、中央値：は194mL/minで、 $T_{1/2}$ の平均値は2.7hr、中央値は2.5hrであった。

透析併用例の血漿中ホメピゾールのCLは、透析非併用例の値に比べて約3倍速かった。

\*投与方法は「V-3-5 検証的試験 (3)メタノール中毒患者での検討」の項参照

### ■血漿中ホメピゾール濃度の推移



## ■ホメピゾールの薬物動態学的パラメータ

症例	C <sub>max</sub> ( $\mu$ M)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>min</sub> <sup>a)</sup> ( $\mu$ M)	T <sub>min</sub> <sup>a)</sup> (hr)	分布容積 (L/kg)	消失速度 <sup>b)</sup> ( $\mu$ M/hr)	T <sub>1/2</sub> <sup>c)</sup> (hr)	$\lambda_z$ <sup>e)</sup> (hr <sup>-1</sup> )	CL <sup>c)</sup> (mL/min)
M1	187	2.8	0	55.1	0.489	NC	1.96 <sup>e)</sup>	0.369 <sup>e)</sup>	270 <sup>e)</sup>
M2	482	0.8	60	5.6	0.468	19.31	2.07	0.334	156
M3	241	0.5	41	6.6	0.663	NC	2.51	0.276	194
M4	330	6.8	106	4.7	0.573	15.31	2.96	0.234	190
M5	321	48.0	61	22.0	0.464	15.14 <sup>d)</sup>	2.93 <sup>e)</sup>	0.244 <sup>e)</sup>	150 <sup>e)</sup>
M6	560	28.5	195	4.0	0.505	14.77 <sup>d)</sup>	4.17	0.166	203
M7	207	8.3	0	43.0	0.736	16.15	2.46	0.282	235
M8 <sup>*</sup>	272	1.5	128	12.0	0.720	10.70 <sup>d)</sup>	NA2	NA2	NA2
M9 <sup>*</sup>	173	3.2	NA1	NA1	0.996	5.99	NA2	NA2	NA2
M10 <sup>*</sup>	192	3.8	NA1	NA1	0.867	5.21	NA2	NA2	NA2
M11 <sup>*</sup>	442	24.5	182	12.3	0.987	14.31 <sup>d)</sup>	NA2	NA2	NA2
平均値	310	12.1	86	18.4	0.679	12.99	2.72	0.272	200
標準偏差	132	15.2	72	18.5	0.201	4.74	0.74	0.067	42
標準誤差	40	4.6	24	6.2	0.061	1.58	0.28	0.025	16
% CV	42	126	84	100	30	36	27	25	21

血液透析併用例(※血液透析非併用例)

NA1：該当せず(ホメピゾール投与が1回のみでトラフ値が存在しない)

NA2：該当せず(血液透析非併用例)

NC：算出せず(測定時点又はサンプリング時点が不十分で、正確な算定ができなかったため)

a) トラフ時の濃度(C<sub>min</sub>)及びトラフ時の濃度到達時間(T<sub>min</sub>)はホメピゾール反復投与中のトラフ時の1評価時点での最低濃度を算出した。

b) 透析を実施しなかった期間中の0次消失モデルにより推定したホメピゾールの見かけの消失速度

c) 消失半減期(T<sub>1/2</sub>)、消失速度定数( $\lambda_z$ )及び全身クリアランス(CL)は透析期間中の値

d) 同一の被験者での0次消失モデルから推定した消失速度の平均値(症例5:19.05、14.12及び12.25  $\mu$ M/hr、症例6:9.5、15.85及び18.96  $\mu$ M/hr、症例8:11.48及び9.92  $\mu$ M/hr、症例11:10.84及び17.77  $\mu$ M/hr)

e) 同一の被験者での透析期間中の複数の測定時点から算出したT<sub>1/2</sub>、消失速度定数( $\lambda_z$ )及び全身クリアランス(CL)の平均値(それぞれ、症例1:2.53、1.66及び1.68hr、0.274、0.418及び0.413hr<sup>-1</sup>、201、307及び303mL/min、症例5:2.41及び3.45hr、0.287及び0.201hr<sup>-1</sup>、178及び124mL/min)

(承認時資料：2014年9月)

注意：本剤の用法・用量は「V-2 用法及び用量」の項参照

### 1-4 中毒域

該当資料なし

### 1-5 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 1-6 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### 2-1 解析方法

該当資料なし

### 2-2 吸収速度定数

該当しない

### 2-3 バイオアベイラビリティ

該当しない

2-4 消失速度定数  
「Ⅶ-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2-5 クリアランス  
「Ⅶ-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2-6 分布容積  
「Ⅶ-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2-7 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

3. 吸収  
該当資料なし

#### 4. 分布

4-1 血液-脳関門通過性  
該当資料なし

4-2 血液-胎盤関門通過性  
胎児への移行性  
(参考) [ラット]

妊娠 19 日目の雌ラットにホメピゾール 15mg/kg を腹腔内投与したとき、胎児組織中ホメピゾールの Cmax (1,187nmol/g) は母体血清中 Cmax (184 μmol/L) の 6.5 倍であった<sup>14)</sup>。

(承認時資料：2014 年 9 月)

4-3 乳汁への移行性  
該当資料なし

4-4 髄液への移行性  
該当資料なし

4-5 その他の組織への移行性  
(参考) [ラット]

雄ラット及び妊娠 19 日目の雌ラットにホメピゾール 15mg/kg を腹腔内投与した。肝臓中ホメピゾールの Cmax はそれぞれ 1,021 及び 1,351nmol/g であり、血清中 Cmax である 175 及び 184 μmol/L と比較してそれぞれ 5.8 倍および 7.3 倍高かった。また、雄ラット及び妊娠雌ラット中の腎臓中 Cmax は 882 及び 953nmol/g であり、血清中 Cmax と比較して 5.0 および 5.2 倍高かった。

[外国人データ]

メタノール中毒患者に投与した際の血漿中濃度を検討した外国文献において、1 例の死亡例で肝臓組織について検討されている。当該症例におけるヒトの肝臓中ホメピゾール濃度は 12 μg/g であり、血漿中濃度 (< 1 μg/mL) と比較して高かった。

(承認時資料：2014 年 9 月)

## 5. 代謝

### 5-1 代謝部位及び代謝経路

(参考) [in vitro]

ホメピゾールの代謝には肝臓のチトクローム P450(CYP)が関与すると報告されている。

(承認時資料：2014年9月)

### 5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

(参考) [in vitro]

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した<sup>15)</sup>。

(承認時資料：2014年9月)

### 5-3 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

### 5-4 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### 5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### 6-1 排泄部位及び経路

(参考) [マウス]

マウスに [<sup>14</sup>C] ホメピゾールを 2.5mmol/kg の用量で腹腔内投与したとき、放射能は投与後 24 時間までに 84% が尿中に排泄された。

(承認時資料：2014年9月)

### 6-2 排泄率

[外国人データ]

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とき、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  $2.0 \pm 0.4\%$ 、ホメピゾール代謝物 (4-カルボキシピラゾール)  $65.9 \pm 4.5\%$ であった<sup>16)</sup>。

(承認時資料：2014年9月)

注意：本剤の用法・用量は「V-2 用法及び用量」の項参照

### 6-3 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

### 血液透析 [外国人データ]

外国人 EG 中毒患者 2 例を対象にホメピゾールを反復静脈内投与し、血液透析(限外ろ過を用いず 200mL/min の血流速度で実施)を併用したとき、ホメピゾールの薬物動態は以下のとおりであった。透析期間中の血漿中ホメピゾール濃度は、症例 A 及び症例 B いずれも急速に低下したが、症例 A では透析開始 8 時間後(ホメピゾールの追加投与終了 2 時間後)まで 50  $\mu$ M を超える濃度を維持した。症例 B では 8 時間の透析終了時の血漿中ホメピゾール濃度は約 194  $\mu$ M であった。

### ■ホメピゾールの薬物動態パラメータ

結果	症例 A	症例 B
$V_z$ : ホメピゾールの分布容積(L/kg)	算出せず	0.8
$Cl_{HD}$ : ホメピゾールの血液透析クリアランス(平均値、mL/min)	80	52
$V_h$ : 透析液中へのホメピゾールの消失速度(mg/kg/hr)	0.41	1.15
$V_t$ : 透析期間中のホメピゾールの総消失速度(mg/kg/hr)	0.9	2.6
$V_h/V_t$	45%	44%

### [投与方法]

症例 A: 入院 40 分後、ホメピゾール 10mg/kg を 30 分間かけて静脈内投与した。入院 6 時間後から血液透析が 12 時間行われ、透析開始 4 時間後から 2 時間、ホメピゾール 2.5mg/kg/hr を静脈内に点滴投与した。

症例 B: ホメピゾール 20mg/kg を 30 分間かけて静脈内投与した。投与 1 時間後に血液透析が 8 時間実施され、透析開始時から透析終了時までホメピゾール 1.5mg/kg/hr を静脈内に点滴投与した。

(承認時資料: 2014 年 9 月)

注意: 本剤の用法・用量は「V-2 用法及び用量」の項参照

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

医薬品における一般的注意事項である。

このような患者では、本剤の投与により過敏症が再発する可能性がある。本剤による過敏症の既往を有する患者には投与を避けること。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

<解説>

(1)急性中毒標準診療ガイド<sup>1)</sup>や米国臨床中毒学会(American Academy of Clinical Toxicology)のエチレングリコール中毒又はメタノール中毒の治療ガイドライン<sup>2) 3)</sup>等において、これらの中毒の治療法の一つとしてホメピゾールが挙げられている。

本剤の投与開始又は投与中止の基準として、以下を目安にすること。

<本剤の投与開始の目安>

- エチレングリコール又はメタノールの血中濃度が 20mg/dL を超える場合
- 中毒の現病歴、あるいは代謝性アシドーシス(動脈血 pH 低下、アニオンギャップの増加)、浸透圧ギャップの増加、視覚異常、又は尿中のシュウ酸塩結晶の存在等により、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

<本剤の投与中止の目安>

- エチレングリコール又はメタノールが血中に検出されない場合
- エチレングリコール又はメタノールの血中濃度が 20mg/dL 未満で、血液 pH が正常であり、かつ症状が認められない場合
- 代謝性アシドーシスが消失し、かつ浸透圧ギャップが正常化した場合



なお、本剤はエチレングリコール又はメタノールから毒性代謝物が産生されることを抑制する薬剤であり、エチレングリコール又はメタノール自体の毒性、並びにすでに産生された毒性代謝物による中毒症状を軽減する効果は期待できないので留意すること。

(2) 患者の病態に応じて、血液透析の実施を考慮すること。

下表の基準のいずれかに該当する場合は、血液透析が推奨されている<sup>1)</sup>。

■エチレングリコール中毒及びメタノール中毒において血液透析が推奨される病態

エチレングリコール中毒	メタノール中毒
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 初回動脈血 pH &lt; 7.1 または 7.25 ~ 7.30</li> <li>• 炭酸水素ナトリウム投与にもかかわらず、動脈血 pH が正常下限値以下で 0.05 以上低下</li> <li>• 炭酸水素ナトリウム投与にもかかわらず、pH &gt; 7.3 を保持不能</li> <li>• 炭酸水素ナトリウム投与にもかかわらず、重炭酸濃度が 5mmol/L 以上低下</li> <li>• 腎不全</li> <li>• 支持療法にもかかわらずバイタルサインが悪化</li> <li>• ホメピゾール投与を受けていない状態で初回血中エチレングリコール濃度 <math>\geq</math> 50mg/dL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 初回動脈血 pH &lt; 7.1 または 7.25 ~ 7.30</li> <li>• 炭酸水素ナトリウム投与にもかかわらず、動脈血 pH が正常下限値以下で 0.05 以上低下</li> <li>• 炭酸水素ナトリウム投与にもかかわらず、pH &gt; 7.3 を保持不能</li> <li>• 炭酸水素ナトリウム投与にもかかわらず、重炭酸濃度が 5mmol/L 以上低下</li> <li>• 視力障害</li> <li>• 腎不全</li> <li>• 支持療法にもかかわらずバイタルサインが悪化</li> <li>• 初回血中メタノール濃度 <math>\geq</math> 50mg/dL</li> <li>• 24 時間で血中メタノール濃度の低下が 10mg/dL 未満</li> </ul>

1) から作表

また、米国臨床中毒学会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、エチレングリコール又はメタノールの血中濃度が 50mg/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<sup>2) 3)</sup>。

7. 相互作用

7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

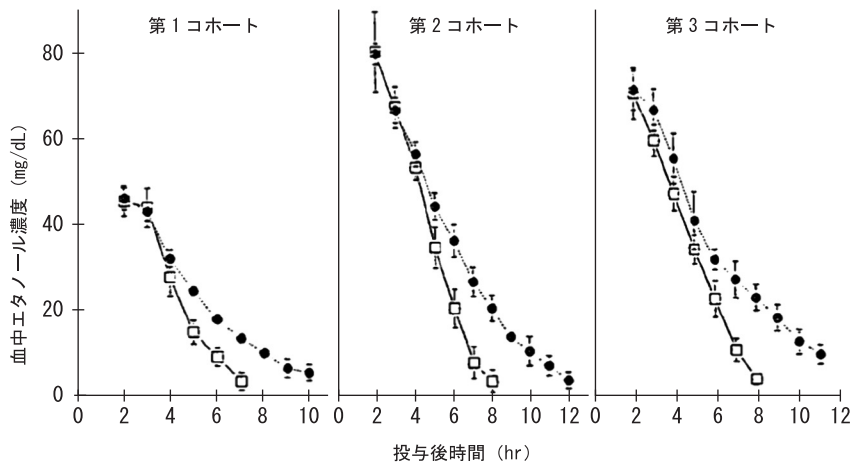
7-2 併用注意とその理由

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。

<解説>

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代謝が阻害されるため、本剤と併用した場合にエタノールの体内からの消失が遅くなる。健康成人に本剤又はプラセボをエタノールと併用して単回投与した外国臨床試験において、エタノールの消失速度が 40% 低下している。

### ■ホメピゾール併用時の血中エタノール濃度の推移



平均値±標準誤差

●：ホメピゾール併用時、□：プラセボ併用時

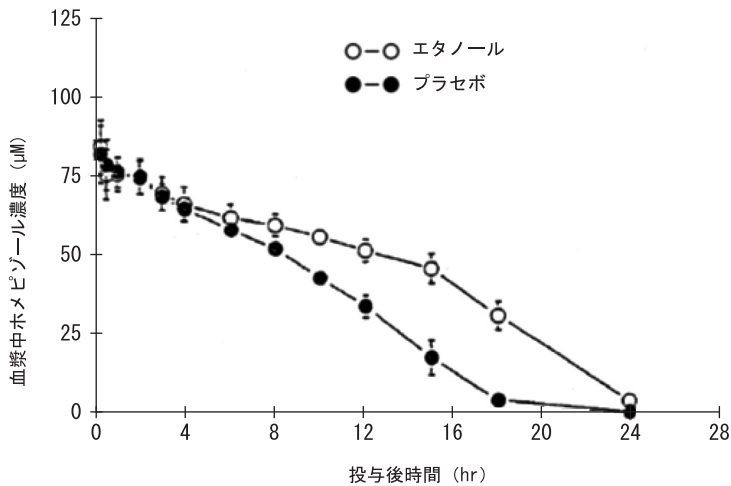
第1コホート (N=4)：ホメピゾール10mg/kg、エタノール0.5g/kg投与

第2コホート (N=4)：ホメピゾール15mg/kg、エタノール0.7g/kg投与

第3コホート (N=4)：ホメピゾール20mg/kg、エタノール0.7g/kg投与

また、健康成人にエタノール又はプラセボを本剤と併用して単回投与(エタノール又はプラセボ：経口投与、本剤：静脈内投与)した外国臨床試験において、エタノールと併用した場合に本剤の体内からの消失速度が50%低下している(機序は不明である)。

### ■エタノール併用時の血漿中ホメピゾール濃度の推移



平均値±標準誤差 (n=4)

ホメピゾール (5 mg/kg) の投与直後に、プラセボ又はエタノール0.6 g/kgを投与し、4及び8時間後にプラセボ又はエタノール0.2 g/kgを追加投与

## 8. 副作用

### 8-1 副作用の概要

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。

### 8-2 重大な副作用と初期症状

アナフィラキシー (頻度不明)

アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、潮紅等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### <解説>

外国で本剤投与後にアナフィラキシーを発現した症例が報告されている。アナフィラキシーの症状と本剤の適応である中毒症状が重複するため、アナフィラキシーに対して適切な処置が行われず重症化するおそれがある。国内でアナフィラキシーの報告はないが、本剤を投与する際にはアナフィラキシーの発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

### 8-3 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

## 8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

### ■副作用の発現状況

解析対象例数	65
副作用発現例数	26
副作用発現率(%)	40.0
副作用発現件数	44

### ■種類別副作用発現頻度

副作用の種類	発現例数 (%)
<b>一般・全身障害</b>	<b>11 (16.9)</b>
頭痛	4 (6.2)
腹痛／腹部圧痛	2 (3.1)
発熱	2 (3.1)
注射部位疼痛	1 (1.5)
左腕の炎症	1 (1.5)
腰痛症／背部痛	1 (1.5)
多臓器不全	1 (1.5)
<b>心臓障害および血管障害</b>	<b>5 (7.7)</b>
徐脈／洞性徐脈	2 (3.1)
頻脈	1 (1.5)
静脈炎	1 (1.5)
虚脱	1 (1.5)
低血圧	1 (1.5)
<b>胃腸障害</b>	<b>2 (3.1)</b>
嘔吐	1 (1.5)
消化不良	1 (1.5)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>4 (6.2)</b>
リンパ管炎	2 (3.1)
好酸球増加症	1 (1.5)
貧血	1 (1.5)
播種性血管内凝固	1 (1.5)

副作用の種類	発現例数 (%)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>2 (3.1)</b>
手の浮腫	1 (1.5)
AST 増加	1 (1.5)
<b>中枢神経系障害</b>	<b>7 (10.8)</b>
激越	2 (3.1)
痙攣発作	2 (3.1)
回転性めまい	1 (1.5)
不安	1 (1.5)
傾眠状態	1 (1.5)
離人症	1 (1.5)
眼振	1 (1.5)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>2 (3.1)</b>
しゃっくり	1 (1.5)
咽頭炎	1 (1.5)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>3 (4.6)</b>
適用部位反応 <sup>*</sup>	2 (3.1)
発疹	1 (1.5)
<b>感覚障害</b>	<b>1 (1.5)</b>
霧視	1 (1.5)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>1 (1.5)</b>
無尿	1 (1.5)

※適用部位反応及び灼熱感として各1例が報告されている。

(承認時集計：2014年9月)

## 8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## 8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌】**(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者

## 9. 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。

### <解説>

エチレングリコール中毒又はメタノール中毒患者を対象とした試験等において、高齢者での使用経験は限られており、高齢者における本剤投与の安全性に関して非高齢者との比較検討は行っていない。

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすくなる可能性が考えられるので、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。

## 10. 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<sup>14)</sup>、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。<sup>17)</sup>

### <解説>

妊娠19日目の雌ラットにホメピゾール15mg/kgを腹腔内に単回投与したところ、胎児組織中の最高血中濃度(以下、Cmax)が母体血清中Cmaxの6.5倍であったと報告されている<sup>14)</sup>。また、妊娠11日目の雌マウスにホメピゾール100mg/kgを腹腔内に単回投与したところ、無処置対照群に比べて胎吸収率及び前肢奇形の発生率が高値を示したと報告されている<sup>17)</sup>。

なお、本剤は、米国では米国食品医薬品局(FDA)の胎児危険度分類カテゴリーC<sup>\*</sup>に分類されている。

※動物生殖試験では、胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。

## 11. 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)。

### <解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験を実施していない。

エチレングリコール中毒又はメタノール中毒に対してホメピゾール又はホメピゾール硫酸塩により治療された小児の症例が公表文献において報告されている(これらの症例の概要を下表に示す)。これらの症例はいずれも後遺症なく回復している。

また、副作用として一過性の眼振が報告されている。

### ■エチレングリコール中毒又はメタノール中毒の小児患者の概要

#### エチレングリコール中毒

文献	症例数	年齢	血中濃度 (mg/dL) (初回測定時)	重炭酸イオン濃度 (mEq/L) (初回測定時)	血液 pH (初回測定時)	血液透析 の有無	転帰/ 後遺症	副作用
18)	1	4 歳	310 <sup>a</sup>	10.7	7.29	無	回復/無	無
19)	1	8 ヶ月	384	17.5	7.32	有	回復/無	報告なし
20)	1	6 歳	13	2	7.11	有	回復/無	一過性の眼振
21)	1	13 歳	103	25 <sup>b</sup>	7.38	無	回復/無	報告なし
22)	5	22 ヶ月 - 13 歳	113 - 304	4 - 16	報告なし	無	回復/無	報告なし
23)	1	5 ヶ月	350	11.1	報告なし	無	回復/無	報告なし
24)	1	2 歳	8.46	9.1	7.24	無	回復/無	無
25) <sup>c</sup>	3	2.4-4.3 歳	1 - 41	18.0 - 22.0	7.32 - 7.34	無	回復/無	無

#### メタノール中毒

文献	症例数	年齢	血中濃度 (mg/dL) (初回測定時)	重炭酸イオン濃度 (mEq/L) (初回測定時)	血液 pH (初回測定時)	血液透析 の有無	転帰/ 後遺症	副作用
25) <sup>c</sup>	2	2.6 歳 10.9 歳	7 16	17.0 24.4	7.43 7.38	無	回復/無	無
26)	1	5 歳	35	23	7.43	有	回復/無	報告なし
27)	1	3 歳	29	22	7.34	無	回復/無	無
28)	1	4 歳	報告なし	報告なし CO <sub>2</sub> としては 24.6	報告なし	無	回復/無	無
29)	2	2 歳 3 歳	未検出 10mg/dL未満	報告なし	報告なし	報告なし	回復/無	報告なし
30)	1	1 歳 5 ヶ月	0.1mg/dL未満	18	7.176	無	回復/無	無

a: 浸透圧ギャップに基づく推定値として記載されている。

b: 文献中では、mg/dL として記載されている。

c: ホメピゾール硫酸塩を投与された小児のエチレングリコール中毒患者 27 例及びメタノール中毒患者 3 例のうち、個々の症例の情報が原著に掲載されているエチレングリコール中毒患者 3 例及びメタノール中毒患者 2 例について記載

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 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。

### <解説>

健康成人を対象とした外国臨床試験において、承認用量を超える用量(50 及び 100mg/kg)を単回投与した 7 例中 6 例に、悪心、浮動性めまい等の症状が認められている。そのうち 1 例では投与後 30 時間まで症状が遷延している。

本剤は血液透析により除去されるので<sup>1) 31)</sup>、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実施すること。血液透析を併用した場合、本剤の消失は約 3 倍早くなることが報告されている。

## 14. 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]

<解説>

- (1) 本剤の融点は約 21℃であるため、保管状態によっては固化していることがある。このような場合には、手で握る、温水に浸す等により、体温付近まで加温し、融解した後に使用すること。



通常時の外観



固化している時の外観

調製後は速やかに使用すること。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(輸液バッグ中の安定性を調製 24 時間後まで検討した試験では、問題となる変化は見られていない)。

本剤は保存剤を含有していないため、1 バイアルを複数回に分割して使用することができない。必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は使用せず、医療機関の医療廃棄物の手順に従って廃棄すること。

- (2) 本剤は投与前に日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液で希釈する必要がある。添付文書(「適用上の注意」の項)には、希釈時に用いる本剤の必要量(バイアルから抜き取る用量)の参考のため換算表を掲載している。

なお、本剤の比重はおよそ 1 であり、1mL は 1g に相当する。



## 換算表の見方

- ①通常用量として 15mg/kg の場合(初回投与又は投与 6 回目以降)と 10mg/kg の場合(投与 2～5 回目)の 2 種類の表があるので、該当する表を参考にする。
- ②表の左列の「患者体重」から、該当する投与予定患者の体重を参照する。
- ③手順②で参照した患者体重の一つ右に記載されている「必要量」をバイアルから抜き取る。  
 なお、血液透析と併用する場合で、「透析終了と直前の投与との間隔が 1 時間以上 3 時間以内の場合」は、透析直後の投与を通常用量の 1/2 量にする必要がある。その場合は、「必要量」として〔 〕内の数字を用いる。「V-2 用法及び用量の解説⑥」の項参照
- ④抜き取った本剤を 100mL 以上の日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液で希釈する。  
 表の右列に「100mL で希釈した場合の濃度」を示している。  
 100mL 以外の用量で希釈する場合には、希釈後の濃度が 1.0～15.0mg/mL となるように留意する(輸液バッグ又は輸液チューブとの適合性を検討した試験では、希釈後の濃度が 1mg/mL 及び 15mg/mL では問題となる変化は見られないが、1mg/mL 未満の濃度及び 15mg/mL を超える濃度での検討は行っていない)。

### 想定事例 1.

体重 70kg の患者に対して、通常用量の 15mg/kg を投与する場合

- ① 通常用量 15mg/kg の表を参考に希釈する。
- ② 「患者体重」の 70kg に該当する「必要量」を確認する。
- ③ 本剤の「必要量」(1.05mL)を抜き取る\*。
- ④ 日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液で希釈する。

#### 通常用量：15mg/kg ①

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]

本剤 1.05mL を 100mL で希釈した場合の希釈後の濃度は 10.5mg/mL になる。この場合、100～1,000mL で希釈することが可能である(1,000mL で希釈した場合の濃度は 1.05mg/mL となり、規定の濃度範囲に収まる)。

## 想定事例 2.

体重 40kg の患者に対して、通常用量 (10mg/kg) の 1/2 量を投与する場合

(透析中の最終投与と透析終了までの間隔が 1 時間以上 3 時間以内で、透析終了直後に投与する場合)

- ① 通常用量 10mg/kg の表を参考に希釈する。
- ② 「患者体重」の 40kg に該当する「必要量」の〔 〕内の数字を確認する。
- ③ 本剤の「必要量」(0.20mL) を抜き取る\*。
- ④ 日局生理食塩液又は日局 5% ブドウ糖注射液で希釈する。

通常用量：10mg/kg ①

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]

本剤 0.20mL を 100mL で希釈した場合の希釈後の濃度は 2.0mg/mL になる。  
この場合、100～200mL で希釈することが可能である (200mL で希釈した場合の濃度は 1.0mg/mL となり、規定の濃度範囲に収まる)。

\*必要量を抜き取った後のバイアル内の残液は使用せず、医療機関の医療廃棄物の手順に従って廃棄すること。

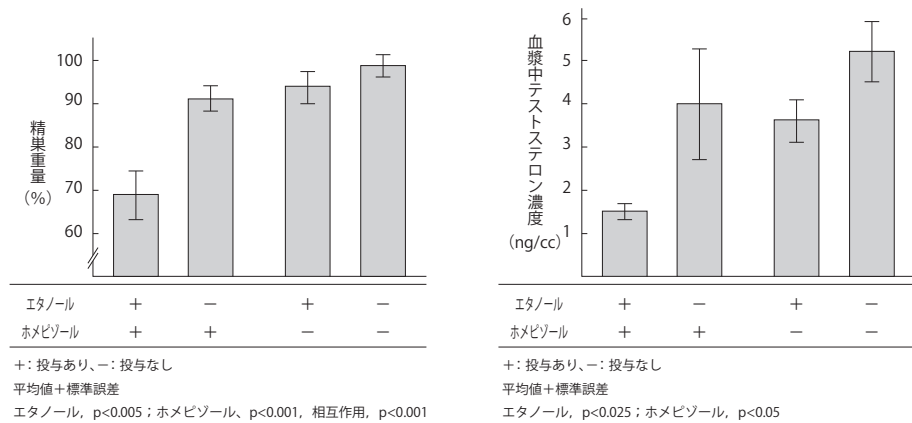
## 15. その他の注意

- (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、精巢毒性 (精巢重量、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巢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。

### <解説>

- (1) 本剤の遺伝毒性を評価する非臨床試験として、HPRT 遺伝子突然変異試験、マウス小核試験、ラットコメットアッセイ及び細菌を用いる復帰突然変異試験の 4 試験を実施しており、復帰突然変異試験は陽性である (その他の 3 試験は陰性)。
- (2) 28 日齢の雄ラットに本剤を 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において、精巢重量及び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巢毒性の増強が認められている<sup>32)</sup>。

■精巣重量及び血漿中テストステロン濃度に及ぼす影響



32) から一部改変

(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、本剤との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 (DIC)、無尿が報告されている<sup>31)</sup>。

■多臓器不全及び DIC 発現症例の概要

性 / 年齢	既往歴	臨床経過						
男性 / 50 歳代	アルコール依存症	エチレングリコール (約 200 ~ 300g) を摂取した翌朝に入院した。入院時には昏睡状態及び無反応で痙攣、ショック、低体温 (33℃)、無尿を呈していた。心電図検査では拡大 QRS 群が、脳波検査では平坦脳波が認められた。 ホメピゾール 20mg/kg が 30 分間かけて静脈内に点滴投与され、投与 1 時間後に血液透析が 8 時間実施された。透析期間中はホメピゾールは 1.5mg/kg/hr で静脈内に点滴投与された。血液透析終了 10 時間後に 2 回目の血液透析が開始された。対症療法にもかかわらず循環不全が継続し、多臓器不全及び DIC を発現し、入院 48 時間後に死亡した。						
入院時の検査値	動脈血 pH 6.5	総 CO <sub>2</sub> 量 3mM	pCO <sub>2</sub> 42.5mmHg	アニオンギャップ 37.5mEq/L	浸透圧ギャップ 63mOsm/L	血清 Ca 2.77mM	クレアチニン 200μM	血漿中エチレングリコール濃度 350mg/dL

■無尿発現症例の概要

性 / 年齢	既往歴	臨床経過						
男性 / 30 歳代	うつ	エチレングリコールを 99% 含有する不凍液 150mL の摂取 16 時間後に入院した。入院時には昏睡状態であった。入院 40 分後、ホメピゾール 10mg/kg が 30 分間かけて静脈内に点滴投与された。入院 6 時間後から無尿となり、血液透析が 12 時間実施された。透析開始 4 時間後から 2 時間、ホメピゾールが 2.5mg/kg/hr で静脈内に点滴投与された。入院から 48 時間以内に昏睡から回復したが、無尿が 8 日間続いたため血液透析を連日実施し、入院 14 日目に退院した。						
入院時の検査値	動脈血 pH 7.06	総 CO <sub>2</sub> 量 6.7mM	pCO <sub>2</sub> 22mmHg	アニオンギャップ 39mEq/L	浸透圧ギャップ 28mOsm/L	血清 Ca 2.15mM	クレアチニン 235μM	血漿中エチレングリコール濃度 51mg/dL

16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### 1-1 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

#### 1-2 副次的薬理試験

該当資料なし

#### 1-3 安全性薬理試験

該当資料なし

#### 1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

ホメピゾールの毒性試験は、主に米国申請資料を使用した。

#### 2-1 単回投与毒性試験

雄性マウス及び雄性ラットに単回静脈内投与した場合のLD<sub>50</sub>は312mg/kgであった。

(承認時資料：2014年9月)

#### 2-2 反復投与毒性試験

##### イヌ2週間静脈内投与(30分持続注入、1日2回)試験及び4週間回復試験

雄雌のビーグル犬にホメピゾールを12時間おきに1日2回(b.i.d.)、30分静脈内注入により2週間にわたり反復投与した後、4週間の休薬期間を設けた。投与量は10、20及び30mg/kg, b.i.d. (20、40及び60mg/kg/日)とした。

確認された主な毒性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。

本試験における無毒性量は20mg/kg, b.i.d. (40mg/kg/日)であり、当該用量での雄及び雌における血中薬物濃度(Cmax) (GLP非適用で測定)は初回投与時でそれぞれ265.2及び258.8 µmol/L (21.8及び21.2 µg/mL)、最終投与時でそれぞれ491.2及び609.9 µmol/L (40.3及び50.1 µg/mL)であった。

(承認時資料：2014年9月)

#### 2-3 生殖発生毒性試験

妊娠11日目のマウスにホメピゾール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<sup>17)</sup>。

(承認時資料：2014年9月)

#### 2-4 その他の特殊毒性

##### (1) 遺伝毒性試験

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ったものの、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た。

(承認時資料：2014年9月)

**(2) 幼若ラット生殖器系に及ぼす影響**

28日齢の雄性ラットにホメピゾールを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)が認められた。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た。

(承認時資料：2014年9月)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ホメピゾール 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

5年(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。)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### 4-1 薬局での取り扱い上の留意点について

本剤とゴム栓が接触した状態での長期保存安定性は十分に確認されていないので、立てて保管すること。

#### 4-2 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必要事項等)

該当しない

#### 4-3 調剤時の留意点について

「Ⅷ-14 適用上の注意」の項参照

### 5. 承認条件等

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。

### 6. 包装

1バイアル

### 7. 容器の材質

ガラス瓶、ゴム栓、アルミニウムキャップ、紙箱

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬：ホメピゾール硫酸塩(国内未承認)

### 9. 国際誕生年月日

1997年12月4日(米国)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」	2014年9月26日	22600AMX01309

11. 薬価基準収載年月日

2014年11月25日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間中

14. 再審査期間

8年（2014年9月26日～2022年9月25日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ホメピゾール点滴静注 1.5g「タケダ」	123759701	3929411A1020	622375901

17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

---

- 1) 日本中毒学会編：急性中毒標準診療ガイド. 2008：p187-204 じほう [HB14G458]
- 2) Barceloux DG,et al. : J Toxicol Clin Toxicol. 1999 ; **37** (5) : 537-60 [HB14G461]
- 3) Barceloux DG,et al. : J Toxicol Clin Toxicol. 2002 ; **40** (4) : 415-46 [HB14G463]
- 4) 世界保健機関 HP WHO Model Lists of Essential Medicines  
([http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/19/applications/fomepizole/en/index.html](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/fomepizole/en/index.html))
- 5) Bronstein AC,et al. : Clin Toxicol. 2007 ; **45** (8) : 815-917 [HB14G459]
- 6) Bronstein AC,et al. : Clin Toxicol. 2008 ; **46** (10) : 927-1057 [HB14G460]
- 7) Bronstein AC,et al. : Clin Toxicol. 2009 ; **47** (10) : 911-1084 [HB14G456]
- 8) Bronstein AC,et al. : Clin Toxicol. 2010 ; **48** (10) : 979-1178 [HB14G457]
- 9) ホメピゾールの臨床試験成績①(EG 中毒患者対象 第Ⅲ相非盲検試験)(社内資料)  
[HB14L083]
- 10) ホメピゾールの臨床試験成績②(メタノール中毒患者対象 第Ⅲ相非盲検試験)(社内資料)  
[HB14L084]
- 11) 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) [HB14L085]
- 12) 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) [HB14L086]
- 13) ホメピゾールのメタノール中毒に対する作用(社内資料) [HB14L087]
- 14) Gracia R,et al. : Clin Toxicol. 2012 ; **50** (8) : 743-8 [HB14G464]
- 15) ホメピゾールの代謝に関する検討(社内資料) [HB14L081]
- 16) ホメピゾールの薬物動態試験成績(社内資料) [HB14L082]
- 17) Collins MD,et al. : Arch Toxicol. 1992 ; **66** (9) : 652-9 [HB14G466]
- 18) Harry P,et al. : Pediatrics. 1998 ; **102** (3) : E31 [HB14J380]
- 19) Baum CR,et al. : Pediatrics. 2000 ; **106** (6) : 1489-91 [HB14J382]
- 20) Benitez JG,et al. : J Toxicol Clin Toxicol. 2000 ; **38** (7) : 795-8 [HB14J383]
- 21) Boyer EW,et al. : Pediatrics. 2001 ; **107** (1) : 172-3 [HB14J384]
- 22) Caravati EM,et al. : J Toxicol Clin Toxicol. 2004 ; **42** (3) : 255-9 [HB14J385]
- 23) Detaille T,et al. : Pediatr Crit Care Med. 2004 ; **5** (5) : 490-1 [HB14J386]
- 24) Hann G,et al. : BMJ Case Rep. 2012 ; doi : 10.1136/bcr.07.2011.4509. [HB14J387]
- 25) Frémont D,et al. : Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014 ; **115** (3) : 229-30 [HB14J388]
- 26) Brown MJ,et al. : Pediatrics. 2001 ; **108** (4) : E77 [HB14J389]
- 27) De Brabander N,et al. : Eur J Pediatr. 2005 ; **164** (3) : 158-61 [HB14J390]
- 28) Leonard CP,et al. : Pediatr Crit Care Med. 2007 ; **8** (4) : 392-3 [HB14J391]
- 29) Padmanabhan P,et al. : Clin Toxicol. 2011 ; **49** (1) : 45-7 [HB14J392]
- 30) Chen TH,et al. : Pediatr Neonatol. 2013 ; doi : 10.1016/j.pedneo.2013.08.009. [HB14J393]
- 31) Jobard E,et al. : J Toxicol Clin Toxicol. 1996 ; **34** (4) : 373-7 [HB14J394]
- 32) Gavalier JS,et al. : Alcohol Clin Exp Res. 1983 ; **7** (3) : 332-6 [HB14J395]



## 2. その他の参考文献

---

該当しない

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ホメピゾールは米国等で販売されている(2015年7月)。

本邦におけるホメピゾールの効能・効果、用法・用量は「V-1 効能又は効果」「V-2 用法及び用量」のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

#### 米国における承認状況

国名	米国
販売名	ANTIZOL
承認年月日	1997年12月4日
剤形	注射剤
含量	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	<ul style="list-style-type: none"><li>・初回量として15mg/kgを投与後、10mg/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20mg/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15mg/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。</li><li>・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。</li></ul>

### 2. 海外における臨床支援情報

#### 妊婦への投与に関する情報

本邦におけるホメピゾールの使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容とは異なる。

#### 【使用上の注意】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、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。〕

	分 類
FDA の分類：Pregnancy Category	C (2009 年 7 月)

参考：分類の概要

FDA の分類

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

### XIII. 備 考

その他の関連資料

---

該当しない



