

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（一部2018に準拠）

経皮的エタノール注入療法用剤

無水エタノール注射液

無水エタノール注「VTRS」

Anhydrous Ethanol Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1アンプル中 日局 無水エタノール 5mL
一般名	和名：無水エタノール（JAN） 洋名：Anhydrous Ethanol（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 2月12日（販売名変更） 保険適用年月日：2022年 6月1日（販売名変更） 発売年月日：2005年 9月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatrix-e-channel.com/

本IFは2024年7月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA 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、PMDA 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>）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 PMDA 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に審査・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。

- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF 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応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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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 PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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があり、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 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 注射剤の調製法	4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
5. 製剤の各種条件下における安定性	5
6. 溶解後の安定性	9
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
8. 生物学的試験法	10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	10
11. 力価	10
12. 混入する可能性のある夾雑物	10
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
14. その他	10
V. 治療に関する項目	11
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11

VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移・測定法	20
2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 吸収	22
4. 分布	22
5. 代謝	23
6. 排泄	24
7. トランスポーターに関する情報	25
8. 透析等による除去率	25
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由	26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26
5. 重要な基本的注意とその理由	27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
7. 相互作用	28
8. 副作用	29
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
10. 過量投与	32
11. 適用上の注意	32
12. その他の注意	32
IX. 非臨床試験に関する項目	33
1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33
X. 管理的事項に関する項目	35
1. 規制区分	35
2. 有効期間又は使用期限	35
3. 貯法・保存条件	35
4. 薬剤取扱い上の注意点	35
5. 承認条件等	35
6. 包装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	36
9. 国際誕生年月日	36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
11. 薬価基準収載年月日	36
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	36
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36

14. 再審査期間	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	36
17. 保険給付上の注意	37
XI. 文献	38
1. 引用文献	38
2. その他の参考文献	39
XII. 参考資料	40
1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40
XIII. 備考	41
その他の関連資料	41

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

経皮的エタノール注入療法（Percutaneous Ethanol Injection Therapy；以下、PEIT）はエタノールの脱水固定作用（蛋白変性作用）¹⁾を応用した肝細胞癌の治療法である。

PEITは、1983年に千葉大学第一内科の杉浦らにより最初に報告され²⁾、医科診療報酬点数表 第9部処置の項に「J017 エタノールの局所注入」として記載されている。また、「第15回全国原発性肝癌追跡調査報告（1998～1999）」³⁾（以下、追跡調査報告）によれば、肝細胞癌に対する治療においてエタノール注入療法は25.7%（4130例/16055例）の施行率を占め、その内、98.1%（3941例/4019例）がPEITであり、長期間施行されている⁴⁾。

このように、PEITは医学薬学上公知の療法であるにも係らず、本治療法に使用されるエタノールは医薬品として既承認品がなく、医療現場において無水エタノールを調製しているのが実情であり、調製の煩雑さ等、種々の問題点が指摘されている⁵⁾。

このような状況を踏まえ、無水エタノールのPEITへの適用が、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付 研第4号、医薬審第104号）に該当するとして、厚生労働省に社団法人日本病院薬剤師会（平成12年11月15日付）及び日本肝癌研究会（平成13年4月3日付）から、肝細胞癌の経皮的エタノール注入療法に対する効能・効果の追記について、検討要望書が提出された。

上記要望を踏まえて、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」の通知に基づき、「肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法」の効能で本剤を申請するに至り、2004年10月22日に「無水エタノール注「メルク」として承認を取得した。

その後、販売名を、2008年2月に無水エタノール注「マイラン」、2014年2月に無水エタノール注「ファイザー」に変更した。

2022年6月、マイラン製薬株式会社からマイランEPD合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）へ製造販売移管したため、販売名を無水エタノール注「V T R S」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 誤投与防止のための認識性向上の取り組み

1) 包装（小函、ラベル）にユニバーサルデザイン仕様の「つたわるフォント*」を採用することで、誤認防止と低視力状態に対応できるように可読性を高めている^{6)～8)}。

2) 規格取り違えを防ぐ試みとして、単一規格のみの製剤では、記載含量を▲▼で囲んでいる。

※複数規格ある製剤では、上の規格（高用量）がある場合は、記載含量の上に▲を配置し、下の規格（低用量）がある場合は、記載含量の下に▼を配置している。

2. 無水エタノールの重大な副作用としてショック、心筋梗塞が報告されている。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

*「つたわるフォント」は、誤認を防ぐこと、可読性を高めることを目的に、慶應義塾大学、博報堂ユニバーサルデザイン、株式会社タイプバンクにより共同で開発された書体である。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

無水エタノール注「V T R S」

(2) 洋名

Anhydrous Ethanol Injection

(3) 名称の由来

有効成分である無水エタノールに剤形及び「V T R S」を付した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

無水エタノール（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Anhydrous Ethanol（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

分子量：46.07

5. 化学名（命名法）

Ethanol（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名：無水アルコール

7. CAS 登録番号

64-17-5（Ethanol）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液である。

燃えやすく、点火するとき、淡青色の炎をあげて燃える。

揮発性である。

(2) 溶解性

水と混和する。

(3) 吸湿性

「エタノール」に比べ、より吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

沸点：78～79℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

比重 d_{15}^{15} : 0.79422～0.79679

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「無水エタノール」確認試験による。

赤外吸収スペクトル測定法（液膜法）

4. 有効成分の定量法

比重測定

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

- 1) 剤形の区別：注射剤
- 2) 外観及び性状：本剤はアンプル入りの無色澄明の液である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

比重 d_{15}^{15} ：0.79422～0.79679

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 アンプル中 日局 無水エタノール 5mL

本剤は注射用の無水エタノールで、15°Cでエタノール (C₂H₆O:46.07) 99.5vol%以上を含む（比重による）。

(2) 添加物

該当しない

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

該当しない

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

(1) 加速試験⁹⁾

試験条件：40±2℃、75±5%RH

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、無水エタノール注「V T R S」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

包装形態：ガラスアンプル

Lot.	試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
A	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	比重	0.794	0.795	0.794	0.794
	純度試験 (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)	適合	適合*	適合*	適合**
	(8) (mg)	0.5~0.7	—	—	0.2~1.0
	不溶性異物検査	適合	—	—	適合
	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合
	実容量試験	適合	—	—	適合
	エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
	無菌試験	適合	—	—	適合
定量試験 (vol%)	100.0	99.9	100.0	100.0	
B	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	比重	0.794~0.795	0.795	0.795	0.795
	純度試験 (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)	適合	適合*	適合*	適合**
	(8) (mg)	0.2~0.6	—	—	0.3~0.4
	不溶性異物検査	適合	—	—	適合
	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合
	実容量試験	適合	—	—	適合
	エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
	無菌試験	適合	—	—	適合
定量試験 (vol%)	99.9~100.0	99.9	99.9	99.9	
C	性状	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合
	比重	0.795	0.795	0.794	0.794
	純度試験 (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7)	適合	適合*	適合*	適合**
	(8) (mg)	0.4~0.9	—	—	0.4~0.5
	不溶性異物検査	適合	—	—	適合
	不溶性微粒子試験	適合	—	—	適合
	実容量試験	適合	—	—	適合
	エンドトキシン試験	適合	—	—	適合
	無菌試験	適合	—	—	適合
定量試験 (vol%)	99.9	99.9	100.0	100.0	

*：純度試験 (3) (4) (5) (7) は未実施

**：純度試験 (3) (4) は未実施

[判定値]

性状：無色澄明の液で、特異なにおいおよびやくような味がある

確認試験 (1)：定性反応（淡黄色の沈殿）

確認試験 (2)：定性反応（酢酸エチルのにおいを発する）

比重 d_{15}^{15} ：0.797 以下

純度試験 (1)：溶状（液は澄明）

純度試験 (2)：酸またはアルカリ（フェノールフタレイン試液を加えるとき、液は無色である。これに 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液を加えるとき、液は赤色を呈する。）

純度試験 (3)：塩化物（液は変化しない）

純度試験 (4)：重金属（1.2ppm 以下）

純度試験 (5)：フーゼル油および類似不純物（異臭を残さない。接界面は紅色を呈しない。）

純度試験 (6)：アルデヒドまたはその他の還元性物質（液の赤色は残る。また、液は黄色を呈しない。）

純度試験 (7)：揮発性混在物（日局一般試験法「エタノール中の揮発性混在物試験法」の試験を行うとき、これに適合）

純度試験 (8)：蒸発残留物（1.0mg 以下）

不溶性異物検査：澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めない

不溶性微粒子試験：10 μ m 以上のものが 6000 個以下/容器、25 μ m 以上のものが 600 個以下/容器

実容量試験：注射剤の実容量の基準に適合

エンドトキシン試験：3.0EU/mL 未満

無菌試験：菌の発育を認めない

定量試験：99.5vol%以上

(2) 長期保存試験¹⁰⁾

試験条件：25±2℃、60±5%RH

長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年間）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、無水エタノール注「VTRS」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

包装形態：ガラスアンプル

Lot.	試験項目	開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
A	性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	比重	0.794	0.794	0.794	0.795	0.795	0.794~ 0.795	0.795	0.794
	純度試験 (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8)	適合	適合*	適合*	適合*	適合*	適合*	適合*	適合
	不溶性異物検査	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	不溶性微粒子試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	実容量試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	エンドトキシン試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	無菌試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
定量試験 (vol%)	100.0	100.0	100.0	99.9	99.9	99.9~ 100.0	99.9	100.0	
B	性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	比重	0.794~ 0.795	0.795	0.795	0.794	0.794	0.794	0.794	0.794
	純度試験 (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8)	適合	適合*	適合*	適合*	適合*	適合*	適合*	適合
	不溶性異物検査	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	不溶性微粒子試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	実容量試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	エンドトキシン試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	無菌試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
定量試験 (vol%)	99.9~ 100.0	99.9	99.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
C	性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	確認試験 (1) (2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
	比重	0.795	0.795	0.794	0.795	0.794	0.794	0.794	0.794
	純度試験 (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8)	適合	適合*	適合*	適合*	適合*	適合*	適合*	適合
	不溶性異物検査	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	不溶性微粒子試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	実容量試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	エンドトキシン試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
	無菌試験	適合	—	適合	—	適合	—	適合	適合
定量試験 (vol%)	99.9	99.9	100.0	99.9	100.0	100.0	100.0	100.0	

*：純度試験 (3) (4) (5) (7) (8) は未実施

[判定値]

性状：無色澄明の液で、特異なにおいおよびやくような味がある

確認試験 (1)：定性反応（淡黄色の沈殿）

確認試験 (2)：定性反応（酢酸エチルのにおいを発する）

比重 d_{15}^{15} ：0.797 以下

純度試験 (1)：溶状（液は澄明）

純度試験 (2)：酸またはアルカリ（フェノールフタレイン試液を加えるとき、液は無色である。これに 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液を加えるとき、液は赤色を呈する。）

純度試験 (3)：塩化物（液は変化しない）

純度試験 (4)：重金属（1.2ppm 以下）

純度試験 (5)：フーゼル油および類似不純物（異臭を残さない。接界面は紅色を呈しない。）

純度試験 (6)：アルデヒドまたはその他の還元性物質（液の赤色は残る。また、液は黄色を呈しない。）

純度試験 (7)：揮発性混在物（日局一般試験法「エタノール中の揮発性混在物試験法」の試験を行うとき、これに適合）

純度試験 (8)：蒸発残留物（1.0mg 以下）

不溶性異物検査：澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めない

不溶性微粒子試験：10 μm 以上のものが 6000 個以下/容器、25 μm 以上のものが 600 個以下/容器

実容量試験：注射剤の実容量の基準に適合

エンドトキシン試験：3.0EU/mL 未満

無菌試験：菌の発育を認めない

定量試験：99.5vol%以上

(3) 光安定性試験¹¹⁾

無水エタノール注「V T R S」について、光の安定性試験条件下（2000lx、4週間）で性状、比重、純度試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、実容量試験および定量試験の各項目の試験を行った。

保存条件：光安定性試験器に保存（室温、2000lx 総照射量 134 万 lx・hr）

包装形態：ガラスアンプル

試験項目	規格	開始時	1週間後	2週間後	4週間後
性状	無色澄明の液で、特異なおいおよびやくような味がある	適合	適合	適合	適合
比重	d_{15}^{15} : 0.797 以下	0.794	0.794	0.794~ 0.795	0.795
純度試験	溶状：液は澄明	適合	適合	適合	適合
	酸またはアルカリ：フェノールフタレイン試液を加えるとき、液は無色である。これに 0.1mol/L 水酸化ナトリウム液を加えるとき、液は赤色を呈する	適合	適合	適合	適合
	フーゼル油および類似不純物：異臭を残さない。接界面は紅色を呈しない	適合	—	—	適合
	アルデヒドまたはその他の還元性物質：液の赤色は残る。また、液は黄色を呈しない	適合	適合	適合	適合
不溶性異物検査	澄明で、たやすく検出される不溶性異物を認めない	適合	—	—	適合
不溶性微粒子試験	10 μ m 以上のものが 6000 個以下/容器 25 μ m 以上のものが 600 個以下/容器	適合	—	—	適合
実容量試験*	注射剤の実容量の基準に適合	適合	—	—	適合
定量試験	99.5vol%以上 (vol%)	100.0	100.0	99.9~ 100.0	99.9

n=3

* : n=10×3

6. 溶解後の安定性

該当資料なし

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

配合変化試験¹²⁾

無水エタノール注「V T R S」9mL と他剤を特定の条件で配合した場合の結果は以下のとおりであった。

試験条件

保存条件：室内散光下（室温）

保存形態：ねじ口試験管

測定時点：配合直後、4時間、24時間

繰り返し数：1回

試験項目

外観検査：目視

表 無水エタノール注「VTR S」の配合変化試験結果

配合薬剤	配合量 (mL)	試験項目	配合直後	4 時間後	24 時間後
局麻用フリードカイン注1% (マイラン製薬)	1	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明
プロカニン1% (光製薬)	1	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明

n=1

※会社名及び薬剤名は試験実施時のものである。

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

日本薬局方「無水エタノール」確認試験による。

赤外吸収スペクトル測定法（液膜法）

10. 製剤中の有効成分の定量法

比重測定

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 1日注入量が10mLを超える場合の安全性は確立されていないので、それ以上の注入量が必要な際は、慎重に注入すること。
7.2 総注入量は、 $\frac{4}{3}\pi(r+0.5)^3$ mL ($r+0.5$:腫瘍の最大径の半分+安全域cm)の計算式を目安として求めること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

肝細胞癌患者のうち、経皮的エタノール注入療法を施行する患者を対象とした使用成績調査（調査期間：2006年1月1日～2010年10月21日）を行った結果を以下に示す。

①安全性

副作用発現頻度は69.7%（69/99例）であり、主な副作用はAST上昇47例（47.5%）、ALT上昇44例（44.4%）、LDH上昇23例（23.2%）、腹部疼痛29例（29.3%）、発熱24例（24.2%）であった。

「Ⅷ-8. 副作用」の項参照

②有効性

有効性の判定については、日本肝癌研究会が作成した「肝癌治療直接効果判定基準（2004年改訂版）」に準拠し、本剤を投与した腫瘍を個々に評価する直接治療効果度（TE）、本剤を投与した全ての腫瘍を症例毎に総合的に評価する治療効果の総合評価の2判定を行った。

直接治療効果度（TE）／総合評価の評価基準

直接治療効果度（TE）	総合評価	評価基準
TE4（著効）	CR（著効）	腫瘍壊死効果100%又は腫瘍縮小率100%
TE3（有効）	PR（有効）	腫瘍壊死効果50%以上、100%未満又は腫瘍縮小率50%以上、100%未満
TE2（不変）	SD（不変）	直接治療効果度：TE3及びTE1以外の効果 総合評価：PR、PD以外の効果
TE1（進行）	PD（進行）	壊死効果に関わらず、腫瘍が25%以上増大
判定不能	判定不能	—

[直接治療効果度（TE）]

腫瘍76個を有効性解析対象腫瘍とし、判定不能2個を除いた腫瘍74個中、有効までを加えた有効率は73.0%であった。

直接治療効果度（TE）の有効率

TE4（著効）	TE3（有効）	TE2（不変）	TE1（進行）	判定不能
18個 (24.3%)	36個 (48.6%)	18個 (24.3%)	2個 (2.7%)	2個

[治療効果の総合判定]

63 症例を有効性解析対象症例とし、判定不能 1 症例を除いた 62 症例中、有効までを加えた有効率は 64.5%であった。

治療効果の総合判定の有効率

CR (著効)	PR (有効)	SD (不変)	PD (進行)	判定不能
26 症例 (41.9%)	14 症例 (22.6%)	6 症例 (9.7%)	16 症例 (25.8%)	1 症例

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

臨床効果

肝細胞癌に対する無水エタノール注射液による PEIT についての臨床試験は行っていないため、文献等により検討を行った。

日本肝癌研究会の第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告³⁾によれば、1998～1999 年の 2 年間に、肝細胞癌患者のうちの 4130 例（肝細胞癌患者の 25.7%）にエタノール注入療法が施行され、その内 98.1%（3941/4019 例）が PEIT であった。エタノール注入療法が施行された腫瘍の数は 1 個 69.1%（2695/3900 例）、2 個 21.6%（844/3900 例）、3 個 6.3%（245/3900 例）、4 個 1.8%（69/3900 例）、 ≥ 5 個 1.2%（47/3900 例）であり、主腫瘍最大径は ≤ 1 cm 6.3%（243/3867 例）、 ≤ 2 cm 46.4%（1794/3867 例）、 ≤ 3 cm 29.6%（1143/3867 例）、 ≤ 5 cm 14.2%（550/3867 例）、 > 5 cm 3.5%（137/3867 例）であった。

エタノール注入療法を施行し、肝癌治療直接効果判定基準¹³⁾に基づいて評価した結果、CR（著効）57.7%（1983/3438 例）、PR（有効）25.3%（871/3438 例）であり、CRとPRを合わせた有効以上は 83.0%（2854/3438 例）であった。

また、エタノール注入療法のみで治療を行った肝細胞癌患者の 1 年生存率は 92.3%、3 年生存率は 69.9%、5 年生存率は 48.8%、10 年生存率は 31.4%であった。

日本肝癌研究会による第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告³⁾より、エタノール注入療法実施状況及びエタノール注入療法単独症例の累積生存率について以下に示した。

[エタノール注入療法実施状況]

1) 調査方法・対象

(a) 方法

1998 年 1 月 1 日より 1999 年 12 月 31 日までの 2 年間に全国 791 施設にて入院、あるいは外来にて診療、また剖検した原発性肝悪性腫瘍症例について、日本肝癌研究会の肝癌追跡調査委員会が作成した調査用紙を各施設に配布し、各施設にて記入された調査用紙を回収し、集計した。

(b) 対象

第 15 回全国肝癌追跡調査報告（1998 年 1 月 1 日～1999 年 12 月 31 日）に新規症例として報告された原発性肝悪性腫瘍症例 18843 例。

2) 結果

(a) 原発性肝悪性腫瘍症例の組織型内訳

原発性肝悪性腫瘍症例の組織型内訳を以下に示した。

臨床診断 and/or 組織診断による原発性肝癌			例数 (%)	
組織型	男	女	合計	
肝細胞癌	13223	4662	17885	(94.92)
胆管細胞癌	373	253	626	(3.32)
胆管嚢胞腺癌	18	12	30	(0.16)
混合型	83	18	101	(0.54)
肝芽腫	14	10	24	(0.13)
肉腫	10	2	12	(0.06)
その他	111	54	165	(0.88)
合計	13832	5011	18843	

(b) 肝細胞癌に対するエタノール注入療法の施行率

肝細胞癌に対する各種治療法および肝細胞癌に対するエタノール注入療法の投与経路別施行率を以下に示した。

肝細胞癌に対する各種治療法の施行率		例数 (%)
エタノール注入療法	4130/16055	(25.7)
手術	5217/17885	(29.2)
マイクロウェーブ凝固壊死療法	1151/15839	(7.3)
ラジオ波焼灼療法	337/15759	(2.1)
肝動脈塞栓療法	6907/16402	(42.1)
Chemolipiodolization	8424/16385	(51.4)
化学療法*	650/7373	(8.8)

*肝動脈塞栓療法、lipiodolization との併用は対象から除外

肝細胞癌に対するエタノール注入療法の投与経路別施行率 例数 (%)

経皮的	3941/4019	(98.1)
開腹的	67/4019	(1.7)
経皮・開腹の併用	6/4019	(0.1)
その他	5/4019	(0.1)

(c) エタノールを注入した腫瘍数及び主腫瘍最大径

エタノールを注入した肝細胞癌の腫瘍数および主腫瘍最大径を以下に示した。

エタノールを注入した腫瘍数					例数 (%)	
1 個	2 個	3 個	4 個	≥5 個	小計	不明
2695	844	245	69	47	3900	53
(69.1)	(21.6)	(6.3)	(1.8)	(1.2)	(100.0)	(-)

主腫瘍最大径					例数 (%)	
≤1 cm	≤2 cm	≤3 cm	≤5 cm	>5 cm	小計	不明
243	1794	1143	550	137	3867	75
(6.3)	(46.4)	(29.6)	(14.2)	(3.5)	(100.0)	(-)

(d) エタノール注入療法 of 肝細胞癌治療効果

エタノール注入療法 of 治療効果は、肝臓治療直接効果判定基準¹³⁾に従って判定した。

①腫瘍治療効果度 (TE: therapeutic effect)

画像診断所見から判定された腫瘍の壊死効果と腫瘍縮小率を主体として判定された腫瘍治療効果度 (TE) を以下に示した。

なお、壊死効果 of 判定が困難な例では、腫瘍縮小率から腫瘍治療効果度を判定した。

腫瘍治療効果度 (TE)					例数 (%)	
TE V	TE IV	TE III	TE II	TE I	小計	不明
1938	782	210	132	77	3139	543
(61.7)	(24.9)	(6.7)	(4.2)	(2.5)	(100.0)	(-)

注) TE V : 壊死効果 100% または 腫瘍縮小率 100%

TE IV : 壊死効果 50%以上、100%未満 または 腫瘍縮小率 50%以上、100%未満

TE III : 壊死効果 25%以上、50%未満 または 腫瘍縮小率 25%以上、50%未満

TE II : 壊死効果 25%未満 および 腫瘍縮小率 25%未満

TE I : 壊死効果に関わらず 腫瘍縮小率 25%以上の増大

②随伴病巣治療効果

治療前に観察された血管侵襲、胆管侵襲に対する治療効果を以下に示した。

随伴病巣治療効果				例数 (%)	
D	R	N	A	小計	不明
310	182	228	22	742	1335
(41.8)	(24.5)	(30.7)	(3.0)	(100.0)	(-)

注) D: disappearance (消失)、R: regression (退縮)

N: no change (不変)、A: advance (進展)

③新病巣の有無

治療終了後 3 ヶ月における新病巣 (遠隔転移を含む) の有無を判定した結果を以下に示した。

新病巣		例数 (%)	
なし	あり	小計	不明
2911	283	3194	394
(91.1)	(8.9)	(100.0)	(-)

④総合評価

腫瘍治療効果度（TE）、随伴病巣治療効果及び新病巣の有無から判断された治療効果の総合評価を表1に定める5段階で判定した結果を以下に示した。

総合評価					例数（%）	
CR	PR	MR	NC	PD	小計	不明
1983 (57.7)	871 (25.3)	214 (6.2)	154 (4.5)	216 (6.3)	3438 (100.0)	331 (-)

表1

総合評価	腫瘍治療効果度	随伴病巣治療効果	新病巣
CR（著効：complete response）	TE V	D（消失）	なし
PR（有効：partial response）	TE IV	R（退縮）	
MR（やや有効：minor response）	TE III		
NC（不変：no change）	TE II	N（不変）	あり
PD（進行：progressive disease）	TE I	A（進展）	

同一症例で腫瘍治療効果度、随伴病巣治療効果、新病巣の判定が一致しない場合、最も低い評価をもって総合評価とする。

[エタノール注入療法単独症例の累積生存率]

1) 調査方法・対象

(a) 方法

エタノール注入療法単独症例の生存率を、エタノール注入療法に関する調査が開始された原発性肝癌追跡調査の第10回調査以降のデータ（1988～1999年）に基づき、retrospectiveに算出した。

(b) 対象

第10回から第15回追跡調査（1988～1999年）の原発性肝悪性腫瘍症例の新規症例

2) 結果

エタノール注入療法単独症例の全症例の生存率、及び背景因子別（腫瘍個数、最大腫瘍径、臨床病期）の生存率を以下に示した。

肝細胞癌に対するエタノール注入療法単独症例の生存率（1988～1999）（%）

	分類項目	患者数(例)	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
全症例		5736	92.3	81.2	69.9	59.2	48.8	41.2	36.0	31.4	31.4	31.4
腫瘍 個数	1個	3846	93.6	83.7	73.2	62.6	52.6	44.2	39.0	31.6	31.6	31.6
	2個	1079	92.5	80.7	69.0	58.3	46.0	39.4	31.4	29.3	29.3	29.3
	3個	450	88.5	75.9	62.1	51.6	39.9	34.9	29.3	29.3	29.3	29.3
	4個	144	82.5	64.3	49.8	34.5	34.5	29.6	29.6	—	—	—
	5個以上	138	80.1	59.5	40.3	35.8	30.7	25.6	25.6	—	—	—
最大 腫瘍径	1 cm 以下	465	98.3	93.8	89.1	84.0	67.1	55.2	50.6	50.6	50.6	50.6
	超 1～2 cm	2914	95.4	87.0	76.0	65.7	53.9	46.3	41.6	38.1	38.1	38.1
	超 2～3 cm	1521	91.2	77.0	63.1	50.4	43.4	37.2	31.2	27.0	27.0	—
	超 3～5 cm	561	82.6	63.2	50.8	39.1	27.2	21.9	14.8	7.4	7.4	—
	超 5 cm	135	65.0	45.4	33.8	27.3	27.3	20.5	20.5	20.5	20.5	—
臨床 病期*	臨床病期 I	2809	96.6	89.7	80.9	71.1	60.4	52.3	47.9	41.7	41.7	41.7
	臨床病期 II	1959	91.7	77.5	64.7	53.5	42.0	33.9	27.4	23.5	23.5	23.5
	臨床病期 III	573	76.3	55.8	38.9	28.2	22.8	19.8	11.3	11.3	—	—

*臨床病期分類¹⁴⁾

	臨床病期Ⅰ	臨床病期Ⅱ	臨床病期Ⅲ
腹水	なし	治療効果がある	治療効果が少ない
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	3.0～3.5	3.0 未満
ICG R ₁₅ (%)	15 未満	15～40	40 超
プロトロンビン活性値 (%)	80 超	50～80	50 未満

注) 2項目以上の項目に該当した病期が2カ所に生じる場合には高い方の臨床病期をとる。

たとえば、臨床病期Ⅱが3項目、臨床病期Ⅲが2項目の場合には臨床病期Ⅲとする。

さらに、5 cm 以下の肝細胞癌について、腫瘍個数、腫瘍径、臨床病期別の組み合わせにより背景因子を揃えて生存率を算出し、以下に示した。

肝細胞癌に対するエタノール注入療法単独症例の腫瘍個数別、腫瘍径で層別した臨床病期別生存率 (1988～1999) (%)

層	分類項目	患者数 (例)	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年
腫瘍1個、 腫瘍径 2cm 以下	臨床病期Ⅰ	1357	97.9	93.7	86.1	79.6	67.1	57.5	50.4	41.8	41.8	41.8
	臨床病期Ⅱ	731	95.5	86.7	76.4	63.7	52.1	42.7	40.5	37.1	—	—
	臨床病期Ⅲ	186	88.0	68.8	48.3	38.5	31.2	24.1	18.1	18.1	—	—
腫瘍1個、 腫瘍径 2～5cm	臨床病期Ⅰ	609	96.6	86.4	75.7	59.8	51.9	40.6	35.1	—	—	—
	臨床病期Ⅱ	469	88.8	69.6	55.5	44.7	39.6	39.6	28.5	—	—	—
	臨床病期Ⅲ	156	72.4	52.0	36.1	25.1	25.1	25.1	25.1	25.1	—	—
腫瘍2個、 腫瘍径 2cm 以下	臨床病期Ⅰ	289	98.3	93.8	85.4	71.4	65.9	62.6	62.6	62.6	62.6	62.6
	臨床病期Ⅱ	222	96.0	83.9	72.7	62.8	39.5	30.6	19.1	19.1	19.1	19.1
	臨床病期Ⅲ	40	80.5	50.9	42.4	14.1	—	—	—	—	—	—
腫瘍2個、 腫瘍径 2～5cm	臨床病期Ⅰ	176	94.1	84.8	73.6	65.0	51.4	47.1	47.1	47.1	47.1	—
	臨床病期Ⅱ	169	88.2	68.1	53.7	46.5	31.3	14.9	—	—	—	—
	臨床病期Ⅲ	56	79.3	64.9	48.6	38.3	30.6	30.9	—	—	—	—
腫瘍3個、 腫瘍径 2cm 以下	臨床病期Ⅰ	97	94.5	94.5	91.8	88.6	75.1	66.8	66.8	66.8	66.8	66.8
	臨床病期Ⅱ	112	96.6	85.8	68.2	53.2	34.8	26.1	—	—	—	—
	臨床病期Ⅲ	16	71.4	59.5	29.7	—	—	—	—	—	—	—
腫瘍3個、 腫瘍径 2～5cm	臨床病期Ⅰ	69	88.5	73.7	67.5	56.6	45.3	30.2	15.1	—	—	—
	臨床病期Ⅱ	71	87.1	71.8	46.9	30.4	24.3	24.3	24.3	24.3	24.3	—
	臨床病期Ⅲ	31	81.4	51.1	29.2	21.9	14.6	14.6	—	—	—	—

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

脱水固定作用

本剤は、投与部位における組織水分を奪い、タンパク質凝固をきたす。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本項の試験は実施していないため、文献等により検討を行った。

種々の濃度のエタノールを正常または腫瘍肝内に投与した場合の組織学的変化及び肝組織壊死作用の検討を行った。試験項目と試験成績の概要を以下に示した。

1) 正常肝組織

項目・投与薬剤	動物、投与方法	試験成績
組織学的変化 99.5% エタノール	正常ラット 雄、i.h.	中心部の肝細胞には、エタノール脱水固定作用による壊死形成がみられ、ヘマトイジンの出現を認めたが、炎症性細胞浸潤、出血および血栓形成は認められなかった。中間部では血栓形成と類洞破綻による出血壊死形成を、さらに末梢部では、小葉中心性のうっ血性変化を認めた ¹⁵⁾ 。
	正常ラット 雄、i.h.	投与直後の組織では、変性、壊死はわずかで、エタノール投与による変性の程度は投与点から離れるに従って弱くなった。投与4日後には、投与部位を中心として楕円形に広がり、肝被膜直下にまで完全な壊死が認められた ¹⁶⁾ 。
肝組織壊死 99.5% エタノール	正常ラット 雄、i.h.	投与4日後の最大壊死面積は、 $106.3 \pm 20.1 \text{ mm}^2$ であったが、1週間後には $40.2 \pm 4.1 \text{ mm}^2$ 、4週間後には $13.0 \pm 7.0 \text{ mm}^2$ となり、時間の経過とともに縮小した ¹⁶⁾ 。
	正常ウサギ 雄、i.h.	エタノール投与量と最大浸透面積との関係 ¹⁷⁾ $Y=0.026+0.667X$ ($R=0.917$ 、範囲：0.1～1.0 mL)
肝組織壊死 60.0%～ 99.5% エタノール	正常ラット 雄、i.h.	濃度の異なるエタノールがラット正常肝組織に及ぼす影響について、最大壊死面積を対比した結果、99.5%エタノールで有意に大きかった ¹⁶⁾ 。
肝組織壊死 FO-439*および 99.5%エタ ノール	正常ラット 雄、i.h.	FO-439を肝組織内に投与すると投与部位を中心に壊死が起こり、その壊死面積は投与後3～7日で最大となり時間の経過とともに縮小していった。FO-439の組織壊死効果は、99.5%エタノール溶液の壊死効果と等しかった ¹⁸⁾ 。

i.h.：肝臓内投与 (intra hepatic)

*FO-439：富士化学工業株式会社が、肝細胞癌のPEITに使用する目的で開発した製剤であり、無痛化剤としてリドカイン塩酸塩を0.2%含む92% (v/v) エタノールである。

(富士化学工業 (株) の承諾を得て引用)

2) 腫瘍肝組織

項目・ 投与薬剤	動物、 投与方法	試験成績
組織学的変化 99.5% エタノール	DAB 誘発ラット 肝腫瘍、雄、i.t.	エタノール投与2日後には腫瘍細胞の凝固壊死、うっ血および好中球浸潤がみられ、4日後以降には幼若な線維化が生じることが観察された。エタノールの浸透部が完全壊死を示したが、非浸透部は、全く無傷であることから、エタノールの投与効果が限局的であると考えられた ¹⁹⁾ 。
	ウサギ VX ₂ 移植 肝腫瘍雄、i.t.	エタノール投与直後から類洞の著明な拡張を生じ、投与3~5日後には線維組織の増生、境界明瞭な限局性の壊死部が出現した。肉芽組織の形成がみられ、投与7日後以降には線維化の出現が認められた ¹⁷⁾ 。
肝組織壊死 99.5% エタノール	ウサギ VX ₂ 移植 肝腫瘍雄、i.t.	エタノール投与量と最大浸透面積との関係 ¹⁷⁾ Y=0.159+0.03X (R=0.814、範囲：0.2~1.0 mL)

i.t. : 腫瘍内投与 (intra tumor)

(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) 治療上有効な血中濃度
該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間
該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当しない

(4) 中毒域

<参考>²⁰⁾

血中エタノール濃度	症状
0.1%	反応時間の遅延
0.25～0.3%	瞳孔散大、言語不明瞭、不協同性歩行
0.4～0.5%	昏迷又は昏睡
0.5～0.6%	1～4時間で死亡（呼吸抑制）

(5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

(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

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし

(4) 消失速度定数
<参考>²¹⁾

無痛化剤としてリドカイン塩酸塩を0.2%含む92% (v/v) エタノール（以下、FO-439）により試験が実施された。

1) ラット及びイヌに FO-439 を 0.2 mL/kg 単回投与した場合

	ラット	イヌ
静脈内投与	血液中エタノール濃度は投与 2 分後に 255 μ g/mL を示し、以後、時間の経過とともに減少し、投与 60 分後には 53 μ g/mL、投与 90 分後には検出限界以下となった。	血液中エタノール濃度は投与 2 分後に 623 μ g/mL を示し、以後、時間の経過とともに減少し、投与 240 分後には検出限界以下となった。
	T _{1/2} : 23.5 分 (2~60 分)	T _{1/2} : 30.7 分 (20~120 分)
肝内投与	血液中エタノール濃度は投与 2 分後に 195 μ g/mL、投与 5 分後に最高値 207 μ g/mL を示し、以後、時間の経過とともに減少し、投与 120 分後には検出限界以下となった。	血液中エタノール濃度は投与 2 分後に 170 μ g/mL、投与 5 分後に最高値 174 μ g/mL を示し、以後、時間の経過とともに減少し、投与 240 分後には検出限界以下となった。
	T _{1/2} : 42.7 分 (5~60 分)	T _{1/2} : 39.3 分 (40~120 分)

() : 消失半減期計算の時間範囲

以上の結果より、FO-439 を肝内投与してもエタノールの大部分は肝組織内に長く留まらず、速やかに血液中に移行すると考えられた。

2) ラットに ¹⁴C-FO-439 を 0.2 mL/kg 単回静脈内投与した場合

	放射能濃度 (3 例平均)	
	投与 5 分後	投与 48 時間後
血液	164.7 μ g/mL	6.93 μ g/mL
血漿	222.4 μ g/mL	5.88 μ g/mL

血液及び血漿中放射能濃度はともに二相性の消失を示した。

	消失半減期 (3 例平均)	
	投与 5 分~2 時間後まで	投与 4~48 時間後まで
血液	25.1 分	28.4 時間
血漿	23.4 分	18.0 時間

投与 5 分~2 時間後までの半減期はほぼ同様の値を示したが、4 時間以降は血漿中より血液中での消失が遅かった。

3) ラット及びイヌに FO-439 を 0.2 mL/kg、7 日間反復静脈内投与した場合

投与回数	消失半減期 (3 例平均)	
	ラット	イヌ
1 回目	36.9 分 (2~60 分)	62.2 分 (2~90 分)
4 回目	23.0 分 (2~60 分)	71.0 分 (2~90 分)
7 回目	28.0 分 (2~60 分)	86.8 分 (2~90 分)

() : 消失半減期計算の時間範囲

いずれの時点においても同様に推移していることが認められた。

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合²¹⁾

1) ラットに¹⁴C-FO-439を0.2 mL/kg 単回静脈内投与した場合

投与後	血漿蛋白結合率 (%)
5分	-4.0±0.3
30分	3.3±10.3
1時間	49.0±9.6
2時間	67.2±3.8
8時間	94.7±1.3
24時間	96.1±0.3
48時間	97.2±0.6

(3例平均±S.D.)

2) ラット及びイヌにFO-439を0.2 mL/kgを単回静脈内及び単回肝内投与した場合

動物	投与方法	試験成績
ラット	静脈内投与	血漿中エタノール濃度から血漿蛋白結合率を求めたが、いずれにおいてもエタノールの血漿蛋白結合は認められなかった。
	肝内投与	
イヌ	静脈内投与	

3. 吸収¹⁾

経口的に摂取されたエタノールは速やかに吸収される。吸収は胃において約1/4、残りの大部分は小腸で行われる。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

あり

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性¹⁾

大量を摂取すると乳汁にも移行する。

(4) 髄液への移行性¹⁾

大量を摂取すると脊髄液にも移行する。

(5) その他の組織への移行性¹⁾

大量を摂取すると唾液、涙液、汗などの外分泌液や、精液、羊水、眼房水にも移行する。

<参考>²¹⁾

無痛化剤としてリドカイン塩酸塩を0.2%含む92% (v/v) エタノール (以下、FO-439) により試験が実施された。

ラットに¹⁴C-FO-439を0.2 mL/kg 単回静脈内投与後の組織内放射能濃度及び組織内分布率

投与後	組織内放射能濃度	組織内分布率
5分	血漿が最も高かった。	肝が最も高く4.85%、次いで小腸壁、腎、精巣及び脳が高く、1.56～0.79%であった。
30分	脾が最も高く血漿中濃度の1.88倍、次いで肝、大腸壁、顎下腺、腎及び小腸壁が高く、血漿中濃度の1.87～1.53倍であった。	肝が最も高く5.04%、次いで小腸壁、大腸壁及び腎が高く2.83～0.77%であった。
1時間	大腸壁が最も高く血漿中濃度の3.03倍、次いで脾、顎下腺、肝及び小腸壁が高く、血漿中濃度の2.83～2.45倍であった。	肝が最も高く3.86%、次いで小腸壁及び大腸壁が高く、2.83%及び1.10%であった。
2時間	脾が最も高く血漿中濃度の4.84倍、次いで大腸壁、小腸壁、顎下腺及び肝が高く、血漿中濃度の4.27～3.51倍であった。	肝が最も高く3.35%、次いで小腸壁及び大腸壁が高く、2.76%及び0.82%であった。
8時間	褐色脂肪が最も高く血漿中濃度の5.37倍、次いで小腸壁、肝、甲状腺及び大腸壁が高く、血漿中濃度の5.24～4.26倍であった。	肝が最も高く2.29%、次いで小腸壁が高く1.62%であった。
24時間	褐色脂肪が最も高く血漿中濃度の8.14倍、次いで副腎、小腸壁、骨髄、大腸壁及び肝が高く、血漿中濃度の6.63～4.36倍であった。	全組織が1%以下であったが、肝が最も高く0.94%、次いで小腸壁が高く0.80%であった。
48時間	副腎が最も高く血漿中濃度の9.10倍、次いで褐色脂肪、甲状腺及び皮膚が高く、血漿中濃度の8.51～5.08倍であった。	全組織が1%以下であったが、肝が最も高く0.69%、次いで小腸壁が高く0.34%であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁾

経口的に摂取されたエタノールは10分以内に肝、腎、肺、筋肉などで酸化され始め、1時間に10～15 mLの速さで分解されるが、その速さは体質と習慣に基づく個人差があり、エタノールの濃度や筋肉運動には関係がない。最終的にCO₂となる。

<参考> 血液中アセトアルデヒド濃度²¹⁾

- 1) ラットにFO-439を0.2 mL/kg 単回静脈内または単回肝内投与した場合
(FO-439投与前の血液中アセトアルデヒド濃度：0.3～0.4 μg/mL)

静脈内投与	投与2分後に0.54 μg/mLとなり投与前値よりわずかに上昇したが、以後、時間の経過とともに低下した。
肝内投与	投与10分後で最高値0.56 μg/mLとなり投与前値よりわずかに上昇し、以後、時間の経過とともに低下した。

- 2) イヌに FO-439 を 0.2 mL/kg 単回静脈内または単回肝内投与した場合
(FO-439 投与前の血液中アセトアルデヒド濃度 : 0.1 μ g/mL)

静脈内投与	投与 2 分後に 0.27 μ g/mL となり投与前値よりわずかに上昇したが、以後、時間の経過とともに低下した。
肝内投与	投与 20 分後で最高値 0.16 μ g/mL となり投与前値よりわずかに上昇し、以後、時間の経過とともに低下した。

- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種²²⁾

CYP2E1

- (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

- (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

- (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

- (1) 排泄部位及び経路¹⁾

呼気中に未変化体とアセトアルデヒドが、尿中に少量の未変化体とそのグルクロナイドが検出される。

<参考>尿、糞、呼気及び胆汁中排泄²¹⁾

- 1) ラットに ¹⁴C-FO-439 を 0.2 mL/kg 単回静脈内投与後の尿、糞及び呼気中排泄

呼気中への放射能の排泄率は、投与 30 分後までに 5.2%、48 時間後までに 84.7%であった。また、尿及び糞中へは、投与 48 時間後までに、ともに 2.4%の放射能が排泄され、投与後は呼気中排泄が主であった。

投与 48 時間後での体内残留放射能は、投与量の 7.8%であり、この時点での尿、糞、呼気中排泄率及び体内残留を合計すると 97.2%が回収された。

- 2) ラットに ¹⁴C-FO-439 を 0.2 mL/kg 単回静脈内投与後の揮発性成分の割合

時間	揮発性成分 (%)	
	尿	糞
0~8 時間	19.6 \pm 4.3	13.5 \pm 2.7
8~24 時間	3.3 \pm 2.6	1.1 \pm 1.2
24~48 時間	1.7 \pm 1.1	0.0 \pm 0.0

(3 例平均 \pm S.D.)

- 3) ラットに FO-439 を 0.2 mL/kg 単回静脈内及び単回肝内投与後の胆汁中排泄

時間	累積排泄率 (%) (対投与量%)	
	静脈内投与	肝内投与
0~15 分	0.11 \pm 0.01	0.10 \pm 0.02
~30 分	0.18 \pm 0.01	0.18 \pm 0.05
~60 分	0.26 \pm 0.01	0.26 \pm 0.11
~120 分	0.31 \pm 0.01	0.26 \pm 0.11
~240 分	0.37 \pm 0.03	0.26 \pm 0.10

(3 例平均 \pm S.D.)

(2) 排泄率

該当資料なし

(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²⁰⁾

血中濃度 0.5%以上のアルコール（エタノール）中毒であれば、血液透析が適用される。

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

1. 警告

経皮的エタノール注入療法は、緊急時に十分処置できる医療施設及び経皮的エタノール注入療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

エタノールに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 腫瘍の全体像が超音波で描出できない場合又は安全な穿刺ルートを確認できない場合には経皮的エタノール注入療法を施行しないこと。

8.2 経皮的エタノール注入療法単独による治療は、最大腫瘍径 3cm 以内の病変を原則とし、3cm を超える病変に対して治療を行う場合には、他の治療法との併用を考慮するなど、慎重に実施すること。

8.3 腫瘍細胞が一部残存するおそれがあるので、CT 等で確認すること。

8.4 経皮的エタノール注入療法に伴う以下の合併症が報告されているため、十分注意を払い実施すること。観察を十分に行い、症状が現れた場合は適切に処置すること。

8.4.1 重篤な合併症

・ 肝癌破裂

肝表面から突出している腫瘍に対するエタノールの注入により、肝癌破裂が起こる可能性があるため、注入方法、適応に関して十分に考慮し、異常が認められた場合には適切に処置すること。

・ 肝梗塞

・ 肝不全

8.4.2 その他の合併症

	症状
肝臓	肝内胆汁性のう胞、肝被膜下血腫、門脈内の血栓、肝静脈閉塞、閉塞性黄疸、肝外 A-V シヤント形成、肝膿瘍
胆のう、胆管	胆管気管支瘻、胆管損傷、胆のう炎、胆管内出血、胆道出血
呼吸器	気胸、胸水発現、血胸、胸腔内出血、呼吸困難
精神神経系	迷走神経反射
その他	炎症波及、穿刺部疼痛、腹腔内播種、腹膜炎、腹壁播種、リンパ節転移、転移（穿刺ルート）、心窩部痛、右季肋部痛、右肩痛、腹水発現、皮下出血、腹腔内出血

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な出血傾向を有する患者

重篤な出血を起こす可能性がある。

9.1.2 アルコール代謝能の低い患者

全身状態の変化に十分注意すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 総ビリルビン値が 3mg/dL 以上の患者又は管理困難な腹水を有する等、重篤な肝障害を有する患者

肝不全を起こす可能性がある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

11.1.2 心筋梗塞（頻度不明）

(2) その他の副作用^{23) -40)}

11.2 その他の副作用

	1%以上 ^{注)}	頻度不明
循環器		血圧上昇、血圧低下
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、総ビリルビン上昇、ChE 低下	γ-GTP 上昇、直接ビリルビン上昇、ウロビリノーゲン陽性、HPT 値減少、ICGR ₁₅ 増加
呼吸器		咳嗽
血液	白血球増加、赤血球減少、血小板減少	白血球減少、ヘマトクリット低下、血液凝固第Ⅷ因子低下
消化器	嘔気、食欲不振、嘔吐	下痢、出血性十二指腸潰瘍
代謝	アルブミン低下、血清総蛋白低下	尿酸上昇、血糖上昇、血糖低下、尿蛋白陽性、尿糖陽性、血清総蛋白上昇、総コレステロール低下
皮膚		発疹、そう痒感
その他	腹部疼痛、発熱、CRP 上昇、倦怠感、酩酊感	灼熱感

注) 使用成績調査における発現頻度

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

使用成績調査で収集された117例のうち、18例（登録票未登録、登録違反（未捺印））を除外した99例を安全性解析対象症例とした。

99例中69例(69.7%)218件に副作用が認められている。主な副作用としては、AST上昇47例(47.5%)、ALT上昇44例(44.4%)、LDH上昇23例(23.2%)、腹部疼痛29例(29.3%)、発熱24例(24.2%)であった。

使用成績調査における副作用発現状況一覧表

	承認時迄の状況 ^{注1)、注2)}	使用成績調査の累計
①調査施設数	-	4
②調査症例数	-	99
③副作用の発現症例数	-	69
④副作用の発現件数	-	218
⑤副作用の発現症例率 (③/②×100)	-	69.7%
副作用の種類	副作用の種類別発現件数 (発現率%)	
代謝および栄養障害	-	5 (5.1)
食欲減退	(22.2)	5 (5.1)
神経系障害	-	-
灼熱感	(27.8)	-
心臓障害	-	-
心筋梗塞	(0.1)	-
血管障害	-	-
ショック	(頻度不明)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-
咳嗽	(1.5)	-
胃腸障害	-	6 (6.1)
下痢	(2.8~8.0)	-
悪心	(3.0~23.6)	5 (5.1)
嘔吐	(3.0~23.6)	4 (4.0)
出血性十二指腸潰瘍	(3.7)	-
肝胆道系障害	-	6 (6.1)
肝機能異常	-	6 (6.1)
皮膚および皮下組織障害	-	-
そう痒症	(1.4)	-
発疹	(1.4)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	47 (47.5)
発熱	(6.7~54.0)	24 (24.2)
酩酊感	(7.0~27.8)	2 (2.0)
倦怠感	(1.5)	4 (4.0)
疼痛	(10.0~16.7)	29 (29.3)
臨床検査	-	53 (53.5)
心血管系検査 (酵素検査を除く)	-	-
血圧低下	(1.0~26.7)	-
血圧上昇	(20.0~29.6)	-
酵素検査 NEC	-	26 (26.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	(7.0)	23 (23.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	(9.9)	4 (4.0)

副作用の種類	副作用の種類別発現件数（発現率%）	
血液学的検査（血液型検査を含む）	-	3（3.0）
凝固第Ⅷ因子量減少	（1%未満）	-
ヘマトクリット減少	（2.8）	-
血小板数減少	（2.8）	1（1.0）
赤血球数減少	（2.8）	1（1.0）
白血球数減少	（1.4）	-
白血球数増加	（11.0）	2（2.0）
肝胆道系検査	-	48（48.5）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	（8.0～37.9）	44（44.4）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	（1.2～15）	47（47.5）
抱合ビリルビン増加	（5.7）	-
血中ビリルビン増加	（7.1）	3（3.0）
血中コリンエステラーゼ減少	（4.2）	2（2.0）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	（1.4）	-
ヘパラスチン減少	（3.8）	-
肝機能検査異常	（7.7）	-
尿中ウロビリノーゲン増加	（3.1）	-
脂質検査	-	-
血中コレステロール減少	（5.6）	-
代謝、栄養学のおよび血液ガス検査	-	-
血中ブドウ糖減少	（1.7）	-
血中ブドウ糖増加	（1.5～3.4）	-
血中尿酸増加	（1.7）	-
蛋白および化学的検査 NEC	-	10（10.1）
血中アルブミン減少	（7.0）	3（3.0）
C-反応性蛋白増加	-	7（7.1）
総蛋白減少	（5.6）	1（1.0）
総蛋白増加	（1.4）	-
腎尿路系検査および尿検査	-	1（1.0）
血中尿素増加*	-	1（1.0）
尿中ブドウ糖陽性	（6.2）	-
尿中蛋白陽性	（1.5）	-

*：添付文書から予測できない副作用等

注 1：本剤は申請時に臨床試験を行っていないため、文献に記載されている当該副作用等の発現頻度のみを記載する。

注 2：承認時迄の状況の器官別（SOC 別）大分類の副作用・感染症発現症例率については、文献に記載されている頻度のため記載されていない。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 経皮的エタノール注入療法(腫瘍内注入)のみに使用し、その他の投与経路(血管内、脊髓腔内、皮下、筋肉内等)での投与を行わないこと。

14.1.2 本剤に局所麻酔剤を加えて使用する場合、腫瘍壊死効果が確認されているエタノール濃度(90%以上)で使用する。

14.1.3 無水エタノールは外用には刺激が強く、殺菌力が劣ることが知られているので外用には使用しないこと。

14.1.4 眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合は直ちによく水洗すること。

14.1.5 エタノール蒸気に大量に又は繰り返しさらされた場合、粘膜への刺激、頭痛等を起こすことがあるので、蒸気の吸入に注意すること。

14.1.6 本剤は引火性、爆発性があるため、火気(電気メス使用等を含む)には十分に注意すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験*

IPCS*のINCHEM**におけるエタノールの単回投与毒性試験に関する情報を以下に示す。

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	LD ₁₀₀ (mg/kg)
マウス	経口	9488	—
	皮下	8285	—
	皮下	—	4700
	静脈内	1973	—
	吸入	—	29300 ppm
ラット	経口	13660	—
	腹腔内	5000	—
	吸入	—	12700 ppm
モルモット	腹腔内	5560	—
	吸入	—	21900 ppm
ウサギ	経口	6300	—
	経口	9500	—
	経口	—	7890
	経口	—	9000-10000
	腹腔内	—	3500
	静脈内	—	9400
ネコ	静脈内	—	3945
イヌ	経口	—	5500-6500
	皮下	—	6000-8000
	静脈内	—	5365
ヒト	経口	—	6000-8000

* : 国際化学物質安全性計画 (International Program on Chemical Safety)

** : IPCS が作成する各種ドキュメントを収載したデータベース

※社内資料

<参考>⁴¹⁾

無痛化剤としてリドカイン塩酸塩を0.2%含む92% (v/v) エタノール (以下、FO-439) により試験が実施された。

単回投与毒性試験

投与経路：投与速度 1mL/min で静脈内に単回投与した。

動物	性別	投与量(mL/kg/回)	LD ₅₀ (mL/kg)
ラット	雄	0.80、0.92、1.06、1.22、1.40	0.96 (95%信頼限界：0.82~1.08)
	雌		1.15 (95%信頼限界：1.01~1.36)
イヌ	雄	0.13、0.26、0.52	>0.52 mL/kg
	雌		

死亡例：

ラットでは0.92 mL/kg 投与群の雄3例、1.06 mL/kg 投与群の雄4例、雌3例、1.22 mL/kg 投与群の雄4例、雌3例及び1.40 mL/kg 投与群の雄全例、雌4例に死亡が認められた。イヌではいずれの投与群にも観察期間中、死亡例は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

<参考>⁴²⁾

無痛化剤としてリドカイン塩酸塩を0.2%含む92% (v/v) エタノール (以下、FO-439) により試験が実施された。

反復投与毒性試験

投与経路：投与速度 1mL/min で四肢の静脈内に4週間反復投与した。

(4週+4週 (回復))

動物	性別	投与量 (mL/kg/回)	無毒性量
イヌ	雄	0.01、0.05、0.1、0.2、0.4	0.01 mL/kg/日
	雌		

死亡例：投与期間及び回復期間を通じて死亡例は認められなかった。

一般状態観察において0.2 mL/kg以上の投与群で初回投与後に嘔吐が認められ、血液学的検査において0.4mL/kg群で投与1週後の雌にフィブリノーゲン量の増加が認められ、投与4週後の雄に網赤血球の増加が認められた。血液化学的検査において0.4mL/kg投与群の4週後の雌雄にβグロブリン比の増加及びアルブミン比の減少、さらに雄でA/G比の減少が認められた。臓器重量においては0.4mL/kg投与群で投与期間終了時に雌の脾臓の絶対及び相対臓器重量の増加が認められた。回復期間終了時にはいずれの項目においても特記すべき変化は認められなかった。

体重、摂餌量、飲水量、尿検査、肝機能検査、腎機能検査、眼科学的検査及び心電図検査ではFO-439に起因する特記すべき変化は認められなかった。

なお、FO-439のすべての投与群で投与部位の障害が認められたが、これらはFO-439の主成分であるエタノールの脱水固定作用による変化と考え、無毒性量は投与部位の障害を除いて判断した。以上より、FO-439静脈内投与による反復投与毒性試験の無毒性量は0.01mL/kg/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：無水エタノール注「VTRS」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局 無水エタノール

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

(「IV-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

20. 取扱い上の注意

20.1 火気を避けて保存すること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

(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）

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：無し

(3) 調剤時の留意点について

「VIII-11. 適用上の注意」及び「X-4. (1) 薬局での取り扱い上の留意点について」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

5mL×10 アンプル

7. 容器の材質

アンプル：ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分：日局 無水エタノール

同効薬：肝細胞癌治療剤（ミトキサントロン塩酸塩、シスプラチン）

9. 国際誕生年月日

2004年10月22日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

無水エタノール注「V T R S」

製造販売承認年月日：2014年2月12日（販売名変更による）

承認番号：22600AMX00213

11. 薬価基準収載年月日

無水エタノール注「V T R S」：2022年6月1日（保険適用年月日）

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

2011年12月21日

薬食審査発1221第1号により、薬事法第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。

14. 再審査期間

6年間：2004年10月22日～2010年10月21日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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
無水エタノール注「V T R S」	187072504	4291411A1066	

17. 保険給付上の注意

無水エタノール注「V T R S」は、「使用医薬品告示」（厚生労働省告示第 421 号）により、保険医療に使用できる医薬品として指定されているが、薬価基準価格は定められていない。

肝細胞癌における経皮的エタノール注入療法に、無水エタノール注「V T R S」を使用された場合、診療報酬において「J017 エタノール局所注入 1200 点」の処置の技術料は保険請求できるが、無水エタノール注「V T R S」の薬剤の費用は、所定点数に含まれているため別に算定できない。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店：C-872-880, 2021
- 2) 杉浦 信之ほか：肝臓 24：920, 1983
- 3) 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告（1998-1999）：2002
- 4) 多賀須 幸男ほか（監修）：今日の治療指針 2002年版 医学書院：330-331, 2002
- 5) 後藤 伸之ほか：薬剤疫学 4（1）：9-19, 1999
- 6) 中野 泰志ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（1）
－明朝体、ゴシック体、ユニバーサルデザイン書体の可読性の比較－」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：25, 2009
- 7) 新井 哲也ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（2）
－低視力状態での可視性の比較－」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：29, 2009
- 8) 山本 亮ほか：「エビデンスに基づいたユニバーサルデザインフォントの開発（3）
－低コントラスト状態での可視性の比較－」：第35回感覚代行シンポジウム講演論文集：33, 2009
- 9) 社内資料：安定性試験（加速試験）（無水エタノール注「VTR S」）
- 10) 社内資料：長期保存試験（無水エタノール注「VTR S」）
- 11) 社内資料：光安定性試験（無水エタノール注「VTR S」）
- 12) 社内資料：配合変化試験（無水エタノール注「VTR S」）
- 13) 日本肝癌研究会 肝癌集学的治療効果判定基準作成委員会：肝臓 35（2）：193-205, 1994
- 14) 日本肝癌研究会：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第3版：20, 1992
- 15) 野中 恒幸：関西医大誌 41（3・4）：254-267, 1989
- 16) 平野 基：福大医紀 19（2）：183-191, 1992
- 17) 黒肱 敏彦ほか：癌と化学療法 18（11）：1908-1911, 1991
- 18) 森口 幸栄ほか：薬理と治療 24（2）：155-166, 1996
- 19) 山本 晋一郎ほか：肝胆膵 22（5）：827-833, 1991
- 20) 西 勝英（監修）：薬・毒物中毒救急マニュアル 改訂6版 医薬ジャーナル社：186-187, 1999
- 21) 藤下 繁人ほか：薬理と治療 24（2）：167-180, 1996
- 22) 仲佐 啓詳ほか：月刊薬事 42（4）：106-112, 2000
- 23) 山本 晋一郎：総合臨床 47（5）：1017-1018, 1998
- 24) 谷川 久一ほか：消化器外科 16（1）：63-68, 1993
- 25) 望月 圭ほか：肝癌の低侵襲治療（中村 仁信, 林 紀夫編）：93-115, 1999
- 26) 椎名 秀一朗ほか：臨床画像 17（8）：868-876, 2001
- 27) 孝田 雅彦ほか：大阪回生病院臨床集報 149：33-38, 1989
- 28) 谷川 久一ほか：臨床医 14（8）：976-978, 1988
- 29) 肝腫瘍生検研究会：肝腫瘍生検と画像 3：209-211, 1990
- 30) 佐藤 博道ほか：肝腫瘍生検と画像 3：159-165, 1990
- 31) 山田 俊彦ほか：肝腫瘍生検と画像 3：172-177, 1990
- 32) 峯村 正実ほか：肝臓 40 suppl.（3）：166, 1999
- 33) 井内 英人ほか：肝臓 40 suppl.（3）：76, 1999
- 34) 中村 佳子ほか：肝臓 40 suppl.（3）：167, 1999
- 35) 厚生省医薬安全局：医薬品・医療用具等安全性情報 No.161：21, 2000
- 36) 金 守良ほか：肝臓 40 suppl.（3）：167, 1999
- 37) 江原 正明ほか：癌の臨床 47（11）：1073-1079, 2001
- 38) 市田 文弘ほか：基礎と臨床 30（4）：703-726, 1996
- 39) 山本 晋一郎ほか：川崎医会誌 16（1）：23-28, 1990
- 40) 森近 茂ほか：福山医学 1：63-68, 1991

- 41) 白井 正明ほか：薬理と治療 24 (2) : 115-128, 1996
- 42) 福留 明ほか：薬理と治療 24 (2) : 129-154, 1996

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

