

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ラディオガルダーゼカプセル 500mg
[一 般 名] ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物
[申 請 者] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

[承 認 条 件]

本剤の臨床使用経験は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、可能な限り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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 22 年 8 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ラディオガルダーゼカプセル 500mg
[一 般 名] ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物
[申 請 者 名] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 25 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物を 500mg¹（鉄として 154.7mg相当）含有するカプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品（Ⅰ）新有効成分含有医薬品

[化学構造式]

分子式 $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (x=14~16)

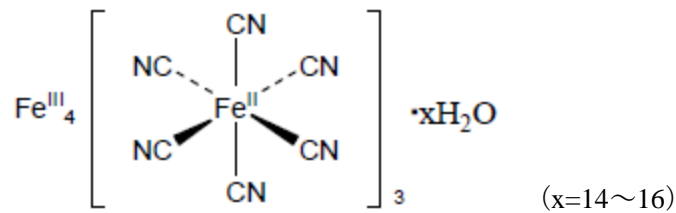
分子量 859.23 (脱水和物として)

化学名

英 名 : Iron (Ⅲ) hexacyanoferrate (Ⅱ) hydrate

日本名 : ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物

構造式



[特 記 事 項] 迅速処理（「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」〈平成 22 年 1 月 20 日 薬食審査発 0120 第 17 号〉）

[審査担当部] 新薬審査第一部

¹ 原薬の鉄含量が 30.94% のとき、付着水を含むヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物として 500mg を含有する

審査結果

平成 22 年 8 月 11 日

[販 売 名] ラディオガルダーゼカプセル 500mg
[一 般 名] ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物
[申 請 者 名] 日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 12 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の放射性セシウムによる体内汚染の軽減に対する有効性は期待でき、認められるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

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

[効能・効果] 放射性セシウムによる体内汚染の軽減
[用法・用量] 通常、1 回 6 カプセル（ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物として 3g）
 を 1 日 3 回経口投与する。
 なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。
[承認条件] 本剤の臨床使用経験は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、可能な限り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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 22 年 7 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ラディオガルダーゼカプセル 500mg
[一 般 名]	ヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物
[申 請 者 名]	日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物を 500mg ² (鉄として 154.7mg) 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	放射性セシウムによる体内汚染 (疑いを含む)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物として、1 回 3g (6 カプセル) を 1 日 3 回経口投与する。年齢、体重、汚染の程度により、適宜増減する。少なくとも 30 日間以上連続投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

セシウム (以下、「Cs」) は多種の放射性同位体を有するアルカリ金属の一種である。主な放射性同位体としては ¹³⁴Cs や ¹³⁷Cs が存在し、物理学的半減期は ¹³⁴Cs が約 2 年、¹³⁷Cs が約 30 年で、両者共に核分裂反応生成物であり、原子力発電所の廃棄物や核実験による放射性降下物に含まれている。また、¹³⁷Cs は癌の治療のためのガンマ線源としても重要な核種であり、器具の滅菌や水分密度計等の測定装置のガンマ線源とされる等、工業用で使用される代表的な放射性同位元素の一つである。一方で、可溶性粉末であるため、いわゆる「ダーティーボム」 (通常の爆発物を用いて放射性物質を拡散させる) の原料に転用され、テロリズムに使用されることが危惧されている。

放射性 Cs は呼吸器官や消化器官を介して体内に取り込まれ (体内汚染)、内部被曝を生じる。吸収された放射性 Cs は 2 日以内に約 10% が腎排泄されるものの、大部分は腸肝循環を受けて体内に長期にわたり貯留することが知られており、ヒトにおける生物学的半減期の平均値 (範囲) は 109 日 (68 日~165 日) であったと報告されている (NCRP Report No. 65: 77-79, 1980)。放射性 Cs の内部被曝線量に応じて、骨髄、皮膚、消化管、中枢神経、心臓血管等の障害が認められ、死に至る可能性もある。放射性 Cs による体内汚染に対する治療としては、気管支洗浄、胃洗浄、下剤等により一定の効果が期待できるものの、体内に吸収された放射性 Cs の除去には効果的ではない。そのため、吸収された放射性 Cs を可能な限り早期に除去する薬剤の開発が望まれている。

ヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物 (以下、「本薬」) は、1704 年にドイツで染料として合成されたフェロシアン化合物であり、現在もプルシアンブルー (prussian blue : 以下、

² 原薬の鉄含量が 30.94% のとき、付着水を含むヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物として 500mg を含有する

「PB³」)と呼ばれる青色顔料として汎用され、米国では医薬品用色素添加物としても用いられている。PBは古くからCsと結合することが知られており、その結合様式はCs等の一価の陽イオンとフェロシアン化合物の分子中の結晶水の水素イオンとのイオン交換 (Z Naturforsch 42b: 1451-1460, 1987) 又はフェロシアン化合物の結晶構造内へのCsの吸着と考えられているが、明らかとはなっていない。

本薬はドイツにおいて Heyl Chemisch Pharmazeutische Fabrik GmbH 社 (以下、「ハイル社」) により 35 年以上販売されており、欧州統合及び欧州法令の施行によりドイツ医薬品法令が改正されたのに伴い、1997 年 9 月には販売承認を取得した。また、2003 年 10 月には米国で承認されている。

本邦での緊急被曝に関する医療の取組みは、1999 年 9 月に東海村で発生した臨界事故を契機に、原子力安全委員会において緊急被曝医療体制の全面的な見直しが行われ、2001 年に「緊急被ばく医療のあり方について」が取り纏められ、原子力施設や放射性同位体を取り扱う施設における事態を想定した対策が盛り込まれた。2008 年 10 月には「緊急被ばく医療のあり方について」が改訂され、内部被曝の具体的な治療法や治療薬剤が追記され、放射性 Cs の体内汚染に対する薬剤として本薬が記載された。

2009 年 5 月に社団法人 日本医学放射線学会及び一般社団法人 日本核医学会の連名により、2009 年 11 月に一般社団法人 日本中毒学会より、それぞれ「放射性物質による体内汚染の除去剤の早期承認に関する要望」が、また、2009 年 6 月に独立行政法人 放射線医学総合研究所より「放射性物質による体内汚染の除去剤の迅速審査に関する要望」が厚生労働大臣宛に提出された。さらに、2009 年 8 月には、社団法人 日本医学放射線学会及び一般社団法人 日本核医学会より「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」(平成 21 年 6 月 18 日 厚生労働省医政局研究開発振興課 医薬食品局審査管理課) に基づき、厚生労働省に放射性物質による体内汚染の除去剤の早期承認に関する要望書が提出された。

以上の状況を踏まえ、申請者は、緊急被曝医療の重要性・必要性・緊急性を考慮し、本薬の米国承認時における資料等を検討し、その後の情報も調査することにより、本薬の放射性 Cs による体内汚染除去剤としての品質、有効性及び安全性に係る根拠資料をまとめ、本薬の承認申請に至った。

本薬は 2010 年 5 月現在、ドイツ及び米国で放射性 Cs の体内汚染の除去を目的として承認されている。また、本邦において、放射性 Cs の体内汚染の除去を目的として承認されている薬剤はない。

なお、本申請については、保健衛生上特に審査及び調査を迅速に進める必要性が高いと判断され、厚生労働省から通知が発出されている (「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」平成 22 年 1 月 20 日 薬食審査発 0120 第 17 号)。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 一般特性

有効成分であるヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物は、青紫色の粒状の結晶性粉末で

³ PB との名称は、本薬に対して用いられるほか、アンモニウム塩等を含んだフェロシアン化合物の総称としても用いられているため、以下、フェロシアン化合物のうち、本薬と断定できない場合も PB と表記した

5) 安定性

安定性試験は、実生産スケールの3ロットについて実施されており、各試験の試験条件は表1のとおりである。長期保存試験及び加速試験において、いずれの試験項目についても経時的な変化は認められなかったことから、ポリエチレン袋/ファイバードラムで遮光条件下室温保存するとき、リテスト期間は5年と設定された。

<表1 原薬の安定性試験における保存条件>

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	ポリエチレン袋/ ファイバードラム	60ヵ月
加速試験	40±2℃	75±5%RH		6ヵ月

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本製剤は、原薬の鉄含量が30.94%⁴の場合に、ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物(水和水以外の水分を含む)を500mg(鉄として154.7mg)含有するカプセル剤である。カプセル内容物に添加物は含まれていない。

2) 製剤設計

① 原薬のカプセル充てん量の設定について

本薬を105℃で長時間乾燥し水分含量を低下させるとCs結合能が低下するため(4.3.1-3: J Pharm Biomed Anal 47: 114-125, 2008)、本薬のCs結合には、結晶格子内に存在している水和水が重要であると考えられている。原薬の製造工程のStep ■では、■により水和水が失われることを避けるため、水和水と共に一定の付着水も含有する状態で工程は終了される。しかし、Step ■における水分含量を一定に調整することは困難であるため、カプセル中への原薬の充てん量を一定重量としてしまうと有効成分量(ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物としての量)が変動することから、充てん量は1カプセル中の鉄含量が154.7mgになるように設定されている⁵。

3) 製造方法

製剤の製造方法は、以下のとおりである。第一工程(■工程)が重要工程とされ、■における製剤の重量、■重量及び■、■における製剤の■重量及び■、並びに微生物限度試験が工程内管理試験として設定されている。

第一工程： ■工程

■を■に■する。

第二工程： ■工程

■の■を■する■を■する。

第三工程： 包装・表示工程

高密度ポリエチレン容器に本品を充てんし、アルミニウムシールで封をした後、容器にラベルを貼付し包装する。

⁴ ■において■年間に製造された原薬の鉄含量の平均値

⁵ 設定充てん量(mg) = 100 × 154.7(mg) / 原薬の鉄含量の実測値(%)

第四工程：試験・包装・保管工程

外観を確認した後、封緘する。試験を実施し、保管する。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（ 及び
 ）、製剤均一性（質量偏差試験）、崩壊試験、Cs 結合能及び定量法
が設定されている。

5) 安定性

安定性試験は、実生産スケールの3ロットについて実施されており、各試験の試験条件は表2のとおりである。長期保存試験及び加速試験において、いずれの試験項目についても経時的な変化は認められなかった。したがって、本製剤を高密度ポリエチレン容器/アルミニウムシール/ネジ蓋で遮光条件下室温保存するとき、有効期間は3年と設定されている。

<表2 製剤の安定性試験における保存条件>

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	高密度ポリエチレン容器/ アルミニウムシール/ネジ蓋	36ヵ月
加速試験	40±2℃	75±5%RH		6ヵ月

<審査の概略>

(1) 原薬について

機構は、提出された資料より原薬の品質は適切に管理されていると判断した。

(2) 製剤について

1) 原薬のカプセル充てん量の設定と含量規格について

機構は、製剤製造工程における原薬のカプセル充てん量の設定と製剤の含量規格について、以下のように考える。

1カプセル当たりの鉄含量の154.7mgという値は、原薬の鉄含量が30.94%のときに、水和水及び付着水を含んだ原薬の重量として500mgになるように設定されており、実際の有効成分量（ヘキサシアノ鉄（II）酸鉄（III）水和物）と表示量である500mgとは一致していない⁶。製剤中の有効成分量は鉄含量（1カプセルあたり154.7mg± %）により規定されており、またCs結合能の規格値も設定されていることから、本カプセルの品質の一定性はこの2つの規格により確保されていると考えられる。しかし、500mgという表示量自体は原薬充てん量の目安に過ぎず、有効成分量の表示という観点からは、ヘキサシアノ鉄（II）酸鉄（III）水和物又は無水物換算の含有量を表示量とする方が適しているとも考えられる。

一方、本製剤はドイツにおいて35年以上前から同様な設定で500mgカプセルとして市販されており、現在国際的に流通している唯一の放射性Cs除去剤である。1987年にブラジルのゴイアニアで発生した¹³⁷Csによる放射線事故（以下、「ゴイアニア事故」）での使用実績に基づいて、国際原子力機関（International Atomic Energy Agency：以下、「IAEA」）のガイドラインや成書等においても、本製剤の表示量単位に従って推奨用量が定められていること、また、本薬は放射性物質取扱い施設の事故発生時等、特殊な医療環境下で使用される

⁶ 1カプセル当たりの鉄含量が154.7mgであった場合の本薬の理論値は14水和物で439.8mg、16水和物で454.1mgである

薬剤であることを踏まえると、本邦における表示量を独自の設定とした場合には、むしろ混乱を生じることが懸念される。

以上より機構は、本薬剤の有効成分量を鉄含量によって規格化し、また Cs 吸着能も規定することにより、一定の製剤品質を保証することは可能と考えられることから、表示量については、有効成分量とは正確に一致しないものの、国際的な状況を踏まえて、原薬充てんの目安量であり慣習的な呼称である 500mg を使用するか、又は販売名に含有量を付さないことが適当ではないかと考える。

本薬剤の表示量の取り扱いについては、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) ゴイアニア事故で使用された製剤と申請製剤の同等性について

本薬の申請に際し提出された有効性及び安全性に関する主な資料は、ゴイアニア事故における本薬の使用実績に関する公表論文であるが（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略>」の項参照）、ゴイアニア事故で使用された製剤と申請製剤とでは原薬の製造方法、並びに製剤の製造方法及び処方異なっている⁷。そのため、申請者は、ゴイアニア事故発生当時（1987年）に製造された原薬と20[]～20[]年に製造された原薬⁸について、確認試験（[]及び[]）、純度試験（[]及び[]）、Cs結合能及び定量法[]の測定を行って比較した結果、両原薬について同様な成績が得られた、と説明している（表3）。

また、製剤の製造方法の違いは、原薬の[]方法の違い（[]と[]）であること、製剤処方の違いは賦形剤（結晶セルロース）の添加の有無の違いであることから、申請者は本薬の有効性に影響を与えるような変更点ではない、と説明している。

<表3 1987年に製造された原薬と20[]～20[]年に製造された原薬の比較>

ロット番号	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
製造年月日	1987年			20[]～20[]年			
確認試験	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
純度試験	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Cs結合能	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
定量法	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

機構は、以下のように考える。

ゴイアニア事故発生当時に製造された原薬と申請製剤に使用された原薬について、純度試験（[]及び[]）、Cs結合能、定量法[]において大きな差は認められていないが、ヒト又は動物における放射性Cs除去能を比較検討した試験成績は得られていない。しかし、本薬は殆ど吸収されない薬剤であり、血中濃度から生物学的同等性を評価できないこと、及び臨床効果や薬力学的指標によって生物学的同等性を評価する試験の実施が困難と考えられることを考慮すると、表3の品質に関する各試験の成績から、両原薬間に有効性及び安全性に対して大きな影響を与えるような差異は認められていないと推察し、申請製法による原薬を受け入れることは可能と考える。また、製剤製法及び処方の差異については、基本的に原薬をカプセル充てんしただけの製剤であり、[]方法及び[]調整のために微量の

⁷ 20[]年以前は[]を[]として原薬が製造されていた

⁸ 申請製剤に用いられている原薬と同様の製造方法で製造されている

賦形剤を添加することが生体内での Cs 結合能に大きな影響を及ぼす要因となるとは考え難く、申請者の説明は理解可能である。

以上より、ゴイアニア事故で使用された製剤と申請製剤について、放射性 Cs の除去効果に関して大きな差異が認められる可能性は高くないと考えられることから、本申請に際し、ゴイアニア事故における本薬の使用実績を参考情報として、有効性及び安全性を評価することは差し支えないと考える。

3. 非臨床に関する資料

米国における本薬の承認申請時に提出された資料に加え、米国における承認申請資料作成時(2001年)以降に公表された論文を対象に、「cesium」と「ferric ferrocyanide」又は「prussian blue」をキーワードとして、Medline のデータベースを検索して得られた公表論文等が参考資料として提出された。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① 本薬と Cs との結合 (4.3.1-1 : Z Naturforsch B 42b: 1451-1460, 1987)

本薬 53.1 μ mol と塩化 ^{137}Cs 0~53.1 μ mol を pH1.2 又は pH6.8、20 $^{\circ}\text{C}$ の溶液中で 72 時間インキュベートし、ろ液に残存する放射能から本薬と ^{137}Cs との結合率が算出された。本薬と塩化 ^{137}Cs (濃度不明) との結合率は pH1.2 で 99.1% 及び pH6.8 で 98.9% であった。

^{134}Cs 292.5Bq 及び ^{137}Cs 723Bq を添加した 150g の乳清粉末を 350mL の水に懸濁し、本薬 400mg を添加した後、セロハンチューブで 48 時間透析したものについて、透析液、ろ液及び残渣の放射能が測定された。対照群には本薬が添加されなかった。対照群では添加した放射能の 90.6% (^{134}Cs 89.1% 及び ^{137}Cs 91.3%) がろ液に検出されたが、本薬群では添加した放射能の 97.2% (^{134}Cs 93.7% 及び ^{137}Cs 98.6%) が残渣に検出された。

また、 ^{134}Cs 195Bq 及び ^{137}Cs 482Bq を添加した 100g の乳清粉末を 500mL の水に懸濁し、本薬 100mg を添加した後、4 $^{\circ}\text{C}$ で 1、5 及び 20 時間インキュベート後遠心分離したものについて、上清と残渣の放射能が測定された。インキュベート時間の増加に伴って、残渣の放射能の上昇が認められ、20 時間インキュベート後の残渣の放射能は、添加した放射能の 92.9% (^{134}Cs 93.5% 及び ^{137}Cs 92.7%) であった。

② 本薬と Cs の結合における Cs 濃度、インキュベート時間及び pH の影響(4.3.1-3: J Pharm Biomed Anal 47: 114-125, 2008)

pH7.5 の塩化 Cs 溶液 50mL (600、750、900、1,200 及び 1,500ppm)、又は pH1.0、2.0、5.0、7.5 及び 9.0 の塩化 Cs 溶液 50mL (600ppm) に本薬 0.1g をそれぞれ添加した液を、37 $^{\circ}\text{C}$ で 1、4 又は 24 時間インキュベートしたものについて、原子発光分光法でろ液中の Cs 濃度が測定され、本薬と Cs の結合量が算出された。Cs 濃度の増加、pH の上昇 (pH7.5 で頭打ち) 及びインキュベート時間の増加に伴って本薬と Cs の結合量の増加が認められた。

濃度の異なる塩化 Cs 溶液での検討において、pH7.5 で 24 時間インキュベートした時の本薬 1g あたりの Cs 結合量は、600ppm で 273.6mg 及び 1,500ppm で 339mg (Cs 濃度の影響

の検討における最大値)であり、また、pHの異なる溶液での検討において、24時間インキュベートした時の本薬1gあたりのCs結合量は、pH7.5で273.5mg(pHの影響の検討における最大値)であった。濃度の異なる塩化Cs溶液での検討で得られた24時間インキュベート後の結合量を基に、Langmuir吸着等温線を用いて算出された本薬1gあたりのCs最大結合量は715mgであった。

本薬0.1gを精製水又は低pH溶液で前処理⁹したものを、pH2.0、3.0、5.0及び7.5の塩化Cs溶液50mL(600ppm)にそれぞれ添加し、37°Cで1又は4時間インキュベートしたものについて、ろ液中のCs濃度が原子発光分光法で測定され、本薬とCsとの結合量が算出された。低pH溶液による前処理により、本薬とCsの結合量に大きな影響は認められなかった。

2) *in vivo* 試験

① ラットにおける本薬の¹³⁷Cs排泄促進作用(4.3.1-4: Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 7: 307-309, 1963)

ラットに塩化¹³⁷Cs(投与量不明)を単回胃内投与した2分後に本薬1、10、50又は100mgをそれぞれ単回胃内投与した時の、塩化¹³⁷Cs投与96時間後の全身の放射能が測定された。対照群には本薬が投与されなかった。¹³⁷Csの体内滞留率[95%信頼区間]は対照群58.1%[53.4%, 63.3%]、1mg群9.42%[6.72%, 13.2%]、10mg群1.17%[0.84%, 1.64%]、50mg群0.57%[0.41%, 0.80%]及び100mg群0.52%[0.37%, 0.73%]であった。また、塩化¹³⁷Csを単回胃内投与した30又は60分後に本薬100mgをそれぞれ単回胃内投与した時の¹³⁷Csの投与量に対する¹³⁷Csの体内滞留率[95%信頼区間]は、対照群52.5%[51.0%, 54.1%]、30分後本薬投与群29.2%[23.0%, 36.8%]及び60分後本薬投与群31.8%[25.2%, 40.2%]であった。

ラットに塩化¹³⁷Cs(投与量不明)を単回腹腔内投与した翌日から本薬50mgを1日2回3日間反復胃内投与した時の、塩化¹³⁷Cs投与2、3、4及び7日後の全身の放射能が測定された。対照群には本薬が投与されなかった。¹³⁷Csの体内滞留率は対照群と比較して本薬群で低かった。

いずれの試験においても毒性所見は認められなかった¹⁰。

② ラットにおける本薬の¹³⁷Cs排泄促進作用(4.3.1-10: Phys Med Biol 10: 81-91, 1965)

ラットにpH2.5の塩化¹³⁷Cs74kBqを単回胃内投与した後に本薬(投与量不明)を経口単回投与した時の、塩化¹³⁷Cs投与4日後の全身の放射能が測定された。対照群には本薬が投与されなかった。¹³⁷Csの体内滞留率は対照群と比較して本薬群で低かった。

また、ラットに塩化¹³⁷Cs(74kBq、pH2.5)を単回腹腔内投与した後に本薬(摂取量不明)を混合した食餌を与えた時の、塩化¹³⁷Cs投与7及び17日後の全身の放射能が測定された。対照群には本薬を混合していない食餌が与えられた。¹³⁷Csの体内滞留率は対照群と比較して本薬群で低かった。

さらに、ラットに塩化¹³⁷Cs(74kBq、pH2.5)を単回腹腔内投与し、その1日後から11

⁹ pH2.0の検討ではpH1.0で1時間、pH3.0の検討ではpH1.0及びpH2.0で1時間ずつ、pH5.0の検討ではpH1.0、pH2.0及びpH3.0で1時間ずつ、pH7.5の検討ではpH1.0、pH2.0、pH3.0及びpH5.0で1時間ずつ、それぞれ前処理が行われた

¹⁰ 最大1個体あたり50mgが1日2回投与され、個体の平均体重が180gであったため、最大556mg/kg/日が投与された

日後までの10日間、6日後から11日後までの6日間、又は1日後から6日後までの6日間、本薬50mgを1日2回(9:00及び17:00)胃内投与した時の、塩化¹³⁷Cs投与後18日間の全身の放射能が経時的に測定された。対照群には本薬が投与されなかった。¹³⁷Csの体内滞留率は対照群と比較して本薬群で低下が認められた。本薬の投与開始時期に拘わらず、本薬の投与期間中のみ¹³⁷Csの体内滞留率の低下促進作用が認められた。

いずれの試験においても毒性所見や体重減少は認められなかった。

③ イヌにおける本薬の¹³⁷Cs排泄促進作用(4.3.1-5及び5.4.2-8:Z Naturforsch B 23b: 391-392, 1968 及び Symposium on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides, proceedings: 329-332, Excerpta Medica Foundation, 1968)

イヌにおける¹³⁷Csの生物学的半減期は、本薬投与により11日から6.5日に短縮された(本薬及び¹³⁷Csの投与量及び投与方法は不明)。

④ ラット及びブタにおける本薬の¹³⁴Cs及び¹³⁷Cs排泄促進作用(4.3.1-6: Clin Toxicol 31: 563-569, 1993)

ラットに本薬5mgを単回胃内投与した2分後に塩化¹³⁴Cs 11.1~29.6KBqを単回胃内投与した時の、塩化¹³⁴Cs投与後7日間の累積尿中放射能と7日後の全身の放射能が測定された。対照群には本薬が投与されなかった。¹³⁴Csの累積尿中排泄率(平均値±標準偏差)は対照群で44.0±3.50%及び本薬群で3.04±0.85%であり、¹³⁴Csの体内滞留率(平均値±標準偏差)は対照群で40.7±1.04%及び本薬群で3.32±1.57%であった。

ブタに本薬0.5、1.5又は2.5gを1日2回27日間反復経口投与し、各投与後に¹³⁴Cs 768Bq及び¹³⁷Cs 178Bqを混合した食餌を与えた時の、投与終了後の筋肉の放射能が測定された。対照群には本薬が投与されなかった。筋肉中の放射能濃度(平均値±標準偏差)は対照群で359±42Bq/kg、1g/日群で263±25Bq/kg、3g/日群で128±16Bq/kg及び5g/日群で29±5Bq/kgであった。

⑤ ラットにおける本薬の¹³⁷Cs排泄促進作用(4.3.1-7: Biochimie 88: 1837-1841, 2006)

ラットに塩化¹³⁷Cs 5kBqを単回静脈内投与した後、本薬3.3g/Lを含む飲用水(1個体あたりの摂取量は約50mg)を11日間与えた時の、塩化¹³⁷Cs投与後11日間の累積尿中及び糞便中放射能、並びに11日後の各組織(血液、肝臓、脾臓、腎臓及び大腿骨)及び全身の放射能が測定された。対照群には本薬を混入していない飲用水が与えられた。¹³⁷Csの累積尿中排泄率は対照群と比較して本薬群で低く、¹³⁷Csの累積糞便中排泄率は対照群と比較して高かった。また、¹³⁷Csの各組織における滞留率及び体内滞留率は表4に示すとおりであり、本薬を含有する飲用水の摂取により¹³⁷Csの滞留率の低下が認められた。

<表4 ¹³⁷Csの投与量に対する¹³⁷Csの各組織における滞留率及び体内滞留率>

	血液	肝臓	腎臓	脾臓	大腿骨	残りの組織を含む屠体	全身
対照群	0.31±0.08%	0.89±0.07%	0.32±0.05%	0.05±0.01%	2.61±0.30%	47.20±2.29%	49.04±2.37%
本薬群	0.13±0.06%	0.33±0.03%	0.10±0.01%	0.01±0.0004%	0.99±0.18%	25.16±1.63%	25.83±1.67%
低下率 ^{a)}	41.9%	37.1%	31.3%	20.0%	37.9%	53.3%	52.7%

n=5、平均値±標準誤差

^{a)} 低下率=本薬群/対照群×100(滞留率の平均値から算出)

⑥ ラットにおける本薬長期投与時の¹³⁷Cs排泄促進作用 (4.3.1-8 及び 4.3.1-9 : Proc Soc Exp Biol Med 121: 664-670, 1966 及び Symposium on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides proceedings: 315-327, Excerpta Medica Foundation, 1968)

ラットに¹³⁷Cs 31.1kBqを単回静脈内投与した後、本薬 0.025、0.25 又は 2.5g/L を含む飲用水 (1 個体あたりの摂取量はそれぞれ約 0.9mg、8.5mg 及び 84.0mg) を 70 日間与えた時の、¹³⁷Cs 投与後 60 日間の全身の放射能、及び¹³⁷Cs 投与後 30 日間の放射能の尿中/糞便中排泄比が経時的に測定された。対照群には本薬を混入していない飲用水が与えられた。全身の放射能は、対照群と比較して本薬 0.25 及び 2.5g/L 群で低く、その効果は¹³⁷Cs 投与 60 日後まで持続していた。対照群と本薬 0.025g/L 群の差は認められなかった。また、放射能の尿/糞便中排泄比は本薬投与開始直後から低下が認められ、¹³⁷Cs 投与 30 日後まで、対照群は約 6、0.025g/L 群は約 3、0.25g/L は約 0.8 及び 2.5g/L 群は約 0.3 に、ほぼ安定していた。

対照群と比較して、本薬群の飲水量、体重及び血清中ナトリウム濃度に変化は認められなかった。

また、同様の実験を行った時、飲水量、血清中及び骨中のナトリウム含量、並びに全身のカリウム含量に変化は認められなかった。

本薬群において、毒性所見は認められなかった¹¹。

⑦ ヒツジにおける乳汁中への¹³⁴Cs 及び¹³⁷Cs 分泌抑制作用 (4.3.1-11 : Health Phys 60: 261-264, 1991)

放射性 Cs で汚染された小麦 (1 個体あたりの摂取量は約 842Bq) 及び枯れ草 (1 個体あたりの摂取量は約 1,968Bq) を 2 ヶ月間与えた授乳期のヒツジに、本薬 1g/L を含む飲用水を 23 日間与えた時の、乳汁中の放射能が経時的に測定された。対照群には本薬を混入していない飲用水が与えられた。乳汁中の¹³⁴Cs/¹³⁷Cs 比は 0.2±0.1 であった。乳汁中の放射能は対照群では減少は認められなかったが、本薬群では本薬を含む飲用水の投与直後から減少が認められ、23 日目では投与開始時の約 15%となった。

また、本薬投与による体重の減少は認められなかった。

⑧ イヌにおける本薬の¹³⁷Cs 排泄促進作用 (4.3.1-26 及び 5.4.2-2 : Health Phys 71: 190-197, 1996 及び Dosimetric and Medical Aspects of the Radiological Accident in Goiânia in 1987, IAEA-TECDOC-1009, IAEA, 1998)

4.7 ヶ月齢、2.4 年齢及び 13.5 年齢のイヌに¹³⁷Cs 44kBqを単回静脈内投与した後、本薬 2.5g/Lを含む飲用水 (本薬の平均摂取量はそれぞれ約 0.16g/kg/日、0.12g/kg/日及び 0.11g/kg/日) を 41 日間¹²与えた時の、¹³⁷Cs投与後の全身の放射能が経時的に測定され、また、尿中、糞便中及び各組織 (膀胱、脾臓、腎臓、肝臓、消化管、肺、心臓、骨格筋、骨、軟組織、並びに、皮、肢及び尾) の放射能が測定された。各齢の対照群には本薬を混入していない飲用水が与えられた。¹³⁷Csの生物学的半減期の平均値は対照群と比較して、4.7 ヶ月齢で 45%、2.4 年齢で 45%及び 13.5 年齢で 63%短縮した。また、対照群と比較して、放射能の累積尿中排泄量は減少し、累積糞便中排泄量は増加し、各組織の放射能も低下していた。

¹¹ 摂水量から 1 個体あたり約 84mg が摂取され、個体の平均体重が 372g であったため、最大 226mg/kg/日が投与された

¹² 2.4 年齢の本薬群では 39 日間、13.5 年齢の対象群のうち 1 例は 24 日間

(2) 安全性薬理試験

経口投与された本薬はほとんど吸収されず糞便中に排泄されると考えられたこと（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 (2) 分布及び排泄」の項参照）、また、ラットに本薬 556mg/kg¹³ が 3 日間腹腔内投与された時に（臨床予定用量〈9g/日〉の 3.7 倍）、毒性所見が認められていないことから（「(1) 効力を裏付ける試験 2) *in vivo*試験 ①ラットにおける本薬の¹³⁷Cs排泄促進作用」の項参照）、申請者は本薬が生体に影響を及ぼす可能性は低いと考え、安全性薬理試験は実施せず、また関連する参考資料も提出されていない。

(3) 薬力学的薬物相互作用 (4.3.1-15 : Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 37: 347-350, 1980)

ラットにアルギン酸ナトリウム¹⁴ (1 個体あたりの摂取量は約 2,000mg)、過塩素酸ナトリウム¹⁵ (1 個体あたりの摂取量は約 100mg) 又は本薬 (1 個体あたりの摂取量は約 250mg)、或いはそれぞれの薬剤を 2 剤又は 3 剤混合した食餌が 3 日間与えられた。2 日目に塩化ストロンチウム (⁸⁵Sr) (3.7kBq/mL、飲水量不明) を含む飲用水が 1 日与えられた時、或いは塩化¹³⁷Cs (111kBq) 又はヨウ化ナトリウム (¹³¹I) (1.11MBq) が単回胃内投与された時の、各放射性同位体投与 6 日後の大腿骨中 (⁸⁵Sr)、大腿筋中 (¹³⁷Cs) 及び甲状腺中 (¹³¹I) の放射能がそれぞれ測定された。アルギン酸ナトリウム、過塩素酸ナトリウム及び本薬を 2 剤又は 3 剤併用した時に、明らかな相互作用は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の有効性について

機構は、*in vivo* 試験で本薬投与により全身の放射能及び各組織の放射能の低下が認められたことから、放射性 Cs の体内汚染に対する本薬の効果は期待できると考える。

また、本薬投与により糞便中の放射性 Cs 排泄率が増加すること、*in vitro* 試験において本薬と Cs が結合すること、本薬と Cs の結合物は不溶性であることを踏まえると、本薬は腸肝循環している放射性 Cs を腸管内で捕捉することで放射性 Cs の排泄を亢進していると推測することは可能であると考ええる。

(2) 本薬の Cs 以外の生体内元素等の物質との相互作用について

機構は、本薬が生体内に存在する元素、ビタミン等と結合する可能性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は生体内にほとんど吸収されないため、生体内に存在する元素、ビタミン等と結合する可能性は低いと考える。一方で、本薬は消化管に存在する 1 価の陽イオンと結合する可能性があると考えられるが、ラットに本薬 226mg/kg¹⁶ を 60 日間摂餌投与した時（臨床予定用量〈9g/日〉の 1.5 倍）、血清中及び骨中のナトリウム含量、並びに全身のカリウム含量に変

¹³ 1 個体あたり 50mg が 1 日 2 回投与され、個体の平均体重が 180g であったため、556mg/kg/日と算出された

¹⁴ 放射性ストロンチウムの体内汚染除去能を有する

¹⁵ 放射性ヨウ素の体内汚染除去能を有する

¹⁶ 摂水量から 1 個体あたり約 84mg が摂取され、個体の平均体重が 372g であったため、226mg/kg/日と算出された

化が認められていないため（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 2) *in vivo* 試験 ⑥ ラットにおける本薬長期投与時の ^{137}Cs 排泄促進作用」の項参照）、消化管内に存在する 1 価の陽イオンと結合する可能性も低いと考える。また、本薬投与時に毒性所見が認められるとの報告はない。

以上から、臨床予定用量において、本薬が生体内又は消化管において元素、ビタミン等と相互作用することにより安全性上問題を引き起こす可能性は低いと考える。

機構は、本薬の非臨床試験に関する報告において毒性所見は認められないとされており、体重の減少も認められていないことから、臨床使用時に消化管内の 1 価イオンや栄養素等と結合して吸収障害を引き起こし安全性上直ちに問題となる可能性は低いと考える。しかし、公表論文において本薬の有害事象として低カリウム血症が 46 例中 3 例に認められたことが報告されていることから（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 公表論文及び IAEA の報告 1) ゴイアニア事故における報告 ④ 5.4.2-4」の項参照）、臨床使用時に血中電解質濃度に影響を及ぼす可能性も否定はできないと考える。したがって、低カリウム血症が認められたことを情報提供し、特に電解質異常を有する場合や、低カリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤を併用している場合等に注意する必要があると考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (3) 安全性について 2) 低カリウム血症について」の項参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

^{59}Fe 及び尿、糞便、組織中の ^{14}C の各放射能の測定は液体シンチレーションカウンタが用いられ、呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ の測定は $^{14}\text{CO}_2$ 呼気分析器が用いられた。

(1) 吸収、代謝及び薬物動態学的薬物相互作用

「(2) 分布及び排泄」の項から、申請者は、経口投与された本薬はほとんど吸収されずに排泄されると考えられると説明しているため、本薬の吸収、代謝及び薬物動態学的薬物相互作用に関する資料は提出されていない。

(2) 分布及び排泄

1) ラットにおける本薬反復投与時の分布、並びに尿中、糞便中及び呼気中への排泄 (4.3.1-16 : Z Naturforsch C 45c: 681-690, 1990)

雌ラットに本薬の ^{59}Fe 及び ^{14}C 標識体 ($^{59}\text{Fe}_4[\text{Fe}^{14}\text{CN}_6]_3 \cdot 15\text{H}_2\text{O}$ 及び $\text{Fe}_4[^{59}\text{Fe}^{14}\text{CN}_6]_3 \cdot 15\text{H}_2\text{O}$) 10mg を 5 日間反復経口投与した時の、投与開始後 7 日目までの尿中及び糞便中放射能排泄率及び投与初日 24 時間の呼気中放射能排泄率を表 5 に示した。

<表 5 本薬反復投与時の尿中、糞便中及び呼気中排泄率、並びに体内放射能滞留率>

	投与 7 日後まで			投与初日 24 時間	
	^{59}Fe			^{14}C	^{14}C
本薬の ^{59}Fe 及び ^{14}C 標識体	尿中排泄率	糞便中排泄率	体内放射能滞留率	尿中排泄率	呼気中排泄率
$^{59}\text{Fe}_4[\text{Fe}^{14}\text{CN}_6]_3 \cdot 15\text{H}_2\text{O}$ 10mg	0.09±0.01%	100.0±2.9%	0.35±0.10%	0.51±0.16%	0.08±0.01%
$\text{Fe}_4[^{59}\text{Fe}^{14}\text{CN}_6]_3 \cdot 15\text{H}_2\text{O}$ 10mg	0.05±0.03%	102.3±0.5%	0.01±0.002%	0.21±0.03%	0.08±0.01%

平均値±標準誤差、n=3

また、投与開始後 7～10 日の血液、肝臓、脾臓、腎臓、心臓及び肺で検出された⁵⁹Fe及び¹⁴Cの放射能はいずれの組織においても低かった。⁵⁹Fe及び¹⁴Cともに、最も高い割合で放射能が検出されたのは血液で、それぞれ投与された放射能の 0.135±0.035%及び 0.005±0.001%であった。

2) プタにおける単回投与時の尿中、糞便中及び呼気中への排泄 (4.3.1-17 : **Arzneimittelforschung 38: 1469-1471, 1988**)

雌雄プタに本薬の⁵⁹Fe 標識体 (⁵⁹Fe₄[Fe(CN)₆]₃・15H₂O 又は Fe₄[⁵⁹Fe(CN)₆]₃・15H₂O) 113mg (96～221kBq) を単回胃内投与した時の投与 7 日目までの尿中及び糞便中排泄率、並びに投与 7 日後及び 14 日後の体内放射能滞留率を表 6 に示した。また、本薬の⁵⁹Fe 及び¹⁴C 標識体 (Fe₄[⁵⁹Fe(¹⁴CN)₆]₃・15H₂O) 113mg (⁵⁹Fe : 96～221kBq、¹⁴C : 3.7MBq) を単回胃内投与した時の投与 3 時間後までの呼気中¹⁴CO₂が測定され、投与量に占める放射能の割合は検出限界 (投与量の 0.02%) 未満であった。

＜表 6 尿中排泄率、糞便中排泄率及び体内放射能滞留率＞

本薬の ⁵⁹ Fe 標識体	投与 7 日後まで			投与 14 日後まで ^{c)}
	尿中排泄率	糞便中排泄率	体内放射能滞留率	体内放射能滞留率
⁵⁹ Fe ₄ [Fe(CN) ₆] ₃ ・15H ₂ O 113mg	1.0%, 0.6% ^{a)}	93%, 102% ^{a)}	0.9%, 0.03% ^{a)}	1.34±0.39 ^{b)}
Fe ₄ [⁵⁹ Fe(CN) ₆] ₃ ・15H ₂ O 113mg	0.1%, 0.1% ^{a)}	99%, 110% ^{a)}	0.1%, 0.1% ^{a)}	0.15±0.05 ^{c)}

^{a)} n=2、各個体の測定値を記載

^{b)} n=8、平均値±標準誤差

^{c)} n=11、平均値±標準誤差

＜審査の概略＞

(1) 本薬の体内挙動について

申請者は、本薬の体内挙動について以下のように説明している。

本薬が胃液や胆汁等の消化管液及び腸内細菌等により体内で分解されると仮定した場合、理論上、本薬の無水物 (Fe₄[Fe(CN)₆]₃) から Fe³⁺及び[Fe(CN)₆]⁴⁻を生成する過程、さらに、[Fe(CN)₆]⁴⁻から Fe²⁺及び CN⁻を生成する過程の 2 段階の過程を経て分解されると考えられる。

Fe²⁺、Fe³⁺、[Fe(CN)₆]⁴⁻及び CN⁻が吸収された場合の体内動態として、① 静脈内投与された Fe²⁺及び Fe³⁺の投与 3 日後の尿中及び糞便中排泄率は 1.3～1.7%と低く、体内に吸収された Fe²⁺及び Fe³⁺の多くは投与 3 日後にも体内に存在すると考えられること (薬物動態 2: 3-10, 1987; JJPEN 9: 898-900, 1987)、② [⁵⁹Fe(CN)₆]⁴⁻を単回腹腔内投与した時、投与開始 7 日後までの糞便中排泄率は平均約 3.8%であり、投与された放射能の 98%以上が尿中排泄されること (Z Naturforsch C 45c: 681-690, 1990)、また、③ 体内に吸収された CN⁻は速やかに尿中又は呼気中に排泄されることが報告されている (Arch Biochem Biophys 39: 7-26, 1952)。

以上の①～③を踏まえると、本薬から Fe²⁺、Fe³⁺、[Fe(CN)₆]⁴⁻及び CN⁻が遊離し、吸収された場合、ほとんど糞便中には排泄されず、[Fe(CN)₆]⁴⁻は尿中に、CN⁻は尿中及び呼気中に排泄されることが考えられる。しかし、「＜提出された資料の概略＞ (2) 分布及び排泄」の項に示したように、本薬投与後には投与した放射能のほとんどが糞便中に認められており、尿中及び呼気中にはほとんど認められなかったことから、本薬から Fe²⁺、Fe³⁺、[Fe(CN)₆]⁴⁻及び CN⁻が遊離して吸収されたとしても、その量は微量であると考えられる。

以上より、経口投与された本薬はほとんど吸収されず、糞便中に排泄されることが考えられる。

機構は、「＜提出された資料の概略＞（2）分布及び排泄」の項、並びに申請者の考察を踏まえると、本薬のほとんどは体内で吸収されることなく糞便中に排泄されるとする申請者の説明は理解可能と考える。

（2）本薬に含有される鉄の影響について

機構は、ラットに本薬の標識体を反復経口投与した時に、微量ではあるものの、各組織に⁵⁹Feの分布が認められており（「＜提出された資料の概略＞（2）分布及び排泄」の項参照）、本薬に含まれる鉄が体内に吸収される可能性が示唆されることから、本薬の投与により体内に鉄が蓄積する可能性について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ラットに本薬の⁵⁹Fe及び¹⁴Cの標識体である $\text{Fe}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]_3$ 及び $\text{K}_4[^{59}\text{Fe}(^{14}\text{CN})_6]_3$ を胃内投与した時の体内への放射能の吸収率から、本薬の投与量の2.3%が消化管内で分解されると推定されている（4.3.1-16：Z Naturforsch C 45c: 681-690, 1990）。この値に基づくと、60kgの成人に本薬9g/日を投与した場合の体内における鉄の遊離量は約41.6mgと推定され、成人の鉄の耐容上限量である48mg/日を超えない。しかし、食事から摂取されると考えられる鉄量8mgを考慮すると、耐容上限量を超える可能性があるため、本薬の投与にあたっては必要に応じて血清フェリチン等の推移を測定し、鉄過剰症が疑われる場合には適切に処置することが望ましいと考える。

機構は、申請者の回答を了承し、本薬の投与が長期に及ぶ場合には体内への鉄の蓄積に注意する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験

本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

（2）その他の毒性試験

1) 本薬の毒性所見について

本薬の毒性所見が記載された公表論文に基づき、申請者は検討を行っている

① ラットにおける毒性所見(4.3.1-4、4.3.1-8、4.3.1-9及び4.3.1-10: Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med 7: 307-309, 1963、Proc Soc Exp Biol Med 121: 664-670, 1966、Symposium on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides, proceedings: 315-327, Excerpta Medica Foundation, 1968 及び Phys Med Biol 10: 81-91, 1965)

「（i）薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>（1）効力を裏付ける試験 2）*in vivo* 試験 ① ラットにおける本薬の¹³⁷Cs排泄促進作用、② ラットにおける本薬の¹³⁷Cs排泄促進作用 及び ⑥ ラットにおける本薬長期投与時の¹³⁷Cs排泄促進作用」の項参照。

② ラットにおける毒性所見 (4.3.1-21 : *Strahlenther* 130: 413-419. 1966)

ラットにPB¹⁷を1%混合した食餌を120日間与えた時に体重及び剖検所見に変化は認められなかった。

③ イヌにおける毒性所見 (4.3.1-22 : *Int J Radiat Biol* 10: 519-520. 1966)

イヌに¹³⁷Cs溶液が10日間経口投与され、それと同時にPB 1.5g/日又は3.0g/日が10日間経口投与され、対照群には¹³⁷Cs溶液のみが経口投与された。PBの投与により、一般状態や体重に変化は認められなかった¹⁸。

④ ヒツジにおける毒性所見 (4.3.1-11 : *Health Phys* 60: 261-264, 1991)

「(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験 2) *in vivo* 試験 ⑦ ヒツジにおける乳汁中への¹³⁴Cs及び¹³⁷Cs分泌抑制作用」の項参照。

2) 本薬に含まれるシアンによる影響について

本薬の構造中にシアノ基が含まれており、遊離シアンによる毒性が懸念されたため、本薬から遊離するシアンの量が調査された。

① 本薬から遊離するシアンの量に及ぼす pH の影響 (4.3.1-23 : *Clin Toxicol* 45: 776-781, 2007)

pH1.0～12.0の溶液50mLに本薬又は本薬の製剤各1.0gを添加し、37℃で1、4、24又は48時間インキュベートした時の、ろ液中のシアンの量が紫外可視分光光度計で測定された (pHの異なる溶液での検討では24時間まで、インキュベート時間による影響の検討ではpH1.0又はpH12.0で48時間まで測定)。pHの異なる溶液での検討では、遊離するシアンの量はpH1.0において最も高く、pH7.0まではpHの上昇に伴って減少し、pH9.0以上で増加する傾向が認められた (24時間インキュベート後のろ液中のシアンの量 : pH1.0において本薬で135.11µg及び製剤で135.03µg、pH7.0において本薬で21.89µg及び製剤で21.33µg、pH12.0において本薬で73.46µg及び製剤で57.97µg)。また、インキュベート時間による影響の検討では、インキュベート時間が長いほど遊離するシアンの量は増加する傾向が認められた (pH1.0におけるろ液中のシアンの量 : インキュベート時間1時間において本薬で25.36µg及び製剤で28.86µg、インキュベート時間48時間において本薬で351.63µg及び製剤で414.05µg)。

② 本薬から遊離するシアンの量に及ぼす pH の影響 (5.4.1-1-8 : *Center of Drug Evaluation Review, Administrative Document Part 1 of "Radiogardase Capsules", Application number 21-626*)

pH1.0及び9.0の溶液中で本薬を1、4及び24時間インキュベートした時に、pHが低く、インキュベート時間が長いほど、遊離するシアンの量が増加する傾向が認められた。本薬1gあたりから遊離するシアンの量の最大値は、pH1.0で24時間インキュベートした時に422µgであった。

¹⁷ 論文の著者等がK₄[Fe(CN)₆]とFeCl₃から製造したものであり、詳細は不明である

¹⁸ 個体の体重が7～8kgであったため、7kgと仮定すると、最大429mg/kg/日が投与された

③ ブタにおける本薬から遊離するシアンの吸収量 (4.3.1-17 : Arzneimittelforschung 38: 1469-1471, 1988)

(「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布及び排泄 2) ブタにおける単回投与時の尿中、糞便中及び呼気中への排泄」の項参照)

<審査の概略>

(1) 本薬の毒性について

機構は、本薬はほとんど吸収されないこと(「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布及び排泄」の項参照)、非臨床試験に関する報告において毒性所見は特段記載されていないこと、また、以下の1)に示したように、本薬から遊離するシアンにより安全性上問題を生じる可能性は高くないと考えることから、本薬の毒性学的な安全性について大きな懸念はないと考える。

1) 本薬から遊離するシアンによる生体への影響について

申請者は、本薬から遊離するシアンによる生体への影響について、以下のように考察している。

米国食品医薬品局(以下、「FDA」)における本薬の審査の過程で、ハイル社からのデータに加え、FDAにより*in vitro*試験が実施され、遊離シアン化物の安全性に及ぼす影響が検討されている。pH1.0の溶液中で本薬を24時間インキュベートした時、本薬1gあたり最大で422.0µgのシアンが生成したことから(「(2) その他の毒性試験 2) 本薬に含まれるシアンによる影響について」の項参照)、本薬の1日用量(成人9g及び小児3g<注:米国における小児の承認用量>)から遊離するシアンの量は最大で3.80mg/日及び1.27mg/日となる。一方、米国環境保護庁におけるシアン(経口時)の参照用量¹⁹(reference dose:以下、「RfD」)は20µg/kg/日(50kgの成人で1.0mg/日、9kgの小児で0.18mg/日)であり、本薬により摂取される可能性のあるシアンの量は、成人でRfDの3.8倍、小児でRfDの7倍となる。しかし、ラットの無毒性量(以下、「NOAEL」)10.8mg/kg/日より体表面積換算したヒトの推定NOAEL(成人で1.75mg/kg/日²⁰及び小児で2.59mg/kg/日²¹)(FASEB J 22: 659-661, 2008)に対しては、1/23倍及び1/19倍となる。経口曝露時のRfDは生涯摂取を想定したものであり、本薬の治療期間を考慮すると本薬から遊離されるシアンの量は安全性上問題なく、本薬の消化管内での曝露時間を考慮したとき、安全性に関する懸念はさらに少なくなるとFDAは判断している。また、本薬の使用実績においても、シアン中毒は報告されていないことから、本薬からの遊離シアン化物レベルは、リスク・ベネフィットの観点から許容できるとされている。

また、本邦での申請に際し、本邦の基準に照らしたときの安全性について考察した。本邦の「水質基準に関する省令」(平成15年5月30日厚生労働省令第101号)において定められているヒトにおけるシアンの耐容一日摂取量(tolerable daily intake:以下、「TDI」)は4.5µg/kg/日²²であるが、このTDI算出の根拠であるラットのNOAEL4.5mg/kg/日(Toxic Rep Ser 37: 1-D3, 1993<NIH Publication 94-3386>)から考察することにした。換算式[NOAEL×Animal

¹⁹ ヒトにおいて、毎日曝露されても、一生涯、有害なリスクが生ずる可能性がない一日あたりの曝露量の推定値

²⁰ ヒト(成人)の推定NOAEL=ラットのNOAEL×ラットの換算係数/ヒト(成人)の換算係数(10.8mg/kg/日×6/37)

²¹ ヒト(小児)の推定NOAEL=ラットのNOAEL×ラットの換算係数/ヒト(小児)の換算係数(10.8mg/kg/日×6/25)

²² NOAELに不確実係数の1,000(種差、個体差、データベースの不足)が考慮された

Km/Human Km；換算係数Kmは成人 37、小児 25、ラット 6〔FASEB J 22: 659-661, 2007〕を用いヒト等価用量を求めると、成人（体重 50kgの場合）では 36.5mg/日（4.5mg/kg/日×6/37×50kg）、小児（体重 9kgの場合）では 9.7mg/日（4.5mg/kg/日×6/25×9kg）となり、本薬により摂取される可能性のあるシアン量は、成人でこの約 1/10、小児で約 1/8 に相当する。

以上から、強酸下で本薬から遊離するシアン量を最大に見積もっても、ラット NOAEL から算出したヒト等価用量を超えるものではなく、許容可能であると考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与により生体内でシアンが遊離することが示唆されている。申請者が、ラットの NOAEL からヒトの等価用量を推定し、本薬から遊離するシアンによる毒性の影響を考察していることについてはある程度理解できるものの、本薬により摂取される可能性のあるシアンの最大摂取量は米国環境保護庁におけるシアン（経口摂取時）の RfD である 20µg/kg/日及び本邦のシアンの TDI である 4.5µg/kg/日よりも高いため、シアンに対する十分な安全性が確保されていると判断することは困難であると考え。一方、本薬の臨床において想定される投与継続期間を考慮し、また、シアンによる急性中毒の初期症状である潮紅、頻脈、頭痛、脱力感等について（Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides: 312-333, Wright, 1987；災害医学: 91-104, 南山堂, 2002）、本薬が投与された患者でこれらの有害事象が認められたとの報告はないこと、非臨床試験に関する報告においても、シアン中毒に起因するような毒性所見は記載されていないこと等も踏まえると、本薬投与により遊離したシアンにより、安全性上問題を生じる可能性は高くないと考える。

4. 臨床に関する資料

本申請に際し、新たな臨床試験は実施されず、米国における承認申請資料作成時（2001年）以降に公表された論文を「cesium（又は caesium）」と「humans」と『「ferric ferrocyanide」又は「prussian blue」』をキーワードとして、臨床薬理を検討する資料としては、上記のキーワードに『「pharmacology」又は「pharmacodynamics」又は「PD」』と『「pharmacokinetics」又は「PK」』を追加として、Medline のデータベースを検索したが、新たに追加すべき公表論文は見いだせなかったため、米国における承認申請時に提出された資料、FDA における審査結果に関する公表資料、本薬又は PB に関する国内外の教科書等が提出された。

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

（1）ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験に関する資料は提出されていない。

（2）健康成人を対象とした報告（4.3.1-5 及び 5.4.2-8：Z Naturforschung B 23b: 391-392, 1968

及び Symposium on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides, proceedings: 329-332, Excerpta Medica Foundation, 1968)

$K_4[Fe(CN)_6]$ と $FeCl_3$ から製造したPB²³が検討に用いられた。

健康成人（計7例）を対象に¹³⁷Cs及びPB投与時の全身の放射能が測定され、¹³⁷Csの生物学的半減期に及ぼすPBの影響が検討された。

被験者に¹³⁷Cs約37kBqを単回経口投与した時の、¹³⁷Csの生物学的半減期が算出された。その数ヵ月後、PB 1.0gを1日3回、2日間経口投与し、2日目には¹³⁷Cs約37kBqを同時に単回経口投与したところ、¹³⁷Csによる放射能はPB未投与時と同様に上昇したため、¹³⁷Csによる体内汚染に対するPBの予防効果は認められなかった。

また、¹³⁷Cs投与の数ヵ月後、PB 0.5gを1日3回経口投与した時、¹³⁷Csの排泄に及ぼす影響は小さかったが、PB 1.0gを1日3回、約3週間経口投与した時、¹³⁷Csの生物学的半減期（平均値〔最小値, 最大値〕）は94日〔70日, 127日〕から31日〔27日, 41日〕に短縮した。

安全性について、有害事象は認められなかった。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 国内外の教科書等

1) 5.4.1-3 : 緊急被ばく医療テキスト, 第6章 p. 85-94, 医療科学社, 2004

PBは消化管に吸収されない毒性の低いコロイド状の溶解可能な形態を持ち、ある種の一種の陽イオンに対してイオン交換体のような働きがある。PBは経口的に使用でき、放射性核種摂取後速やかに投与されると吸収を抑える働きがある。放射性核種が血液に入った場合、経口投与されたPBが腸管から再吸収される¹³⁷Cs等の放射性核種の取込みを防ぐ。治療は放射性核種摂取後速やかに開始し、一定期間1日数回投与する。治療効果は放射性核種が腸管から分泌、再吸収される割合や量にも関係する。日本では、放射線医学総合研究所が備蓄している。

2) 5.4.1-4及び5.4.1-11:ハリソン内科学 第3版, Part 8 p.1407-1429, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2009; Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed., Part 8 p.1343-1364, McGraw-Hill, 2008

¹³⁷Csによる体内汚染の場合には、PB 1gを1日3回（1日10gまで）、3週間以上の経口投与により治療が行われる。

3) 5.4.1-5 : 緊急被ばく医療ポケットブック, 第2章 p.21-84, 財団法人 原子力安全研究協会, 2005

PBは腸管内でイオン交換作用によりある種の放射性物質を吸着する。PB自体は体内に吸収されることなく糞便中に排泄されるため、副作用もほとんどない。ヒトでは、放射性Csによる体内汚染に用いられ、1gを1日3回3週間までの投与の報告があり、¹³⁷Csの生物学的半減期を1/3に低減できたとされている。

²³ 論文の著者等が $K_4[Fe(CN)_6]$ と $FeCl_3$ から製造したものであり、詳細は不明である

4) 5.4.1-6 : Safety Report Series No.2, Diagnosis and Treatment of Radiation Injuries, p.26, p.41-48, IAEA, 1998

ゴイアニア事故において、46例が1～10g、1日2～10回、最短2時間間隔でPBの経口投与を受けた。PBは消化管内でCsと結合することで腸肝循環しているCsの再吸収を抑制することによりCsを除去すると考えられており、¹³⁷Csの生物学的半減期は1/3に短縮した。

これらの投与経験より、PBは汚染後数日後の投与でも効果が期待できること、至適用量は1日3gで、1日を通じて消化管内からの排泄を促進するために、等間隔に分割投与し（例えば1gを8時間毎）、数ヵ月にわたる投与が可能である。投与中止は排泄物から放射性Csが検出されなくなった時点とする。

5) 5.4.1-7 : Generic Procedures for Medical Response during a Nuclear or Radiological Emergency, Procedure D3 p.68-72, IAEA, 2005

Csの体内汚染に対して、成人ではPB1日3gを3回に分けて、小児では1日1～1.5gを2～3回に分けて数日間経口投与する。カプセルのまま服用する、又は、微温湯等に分散して服用する。禁忌はなく、消化管運動が正常であれば、有効である。妊婦は適応があれば投与可能。また、糞便は青味がかかることを情報提供すべきである。

6) 5.4.1-8 : TMT Handbook: Triage, Monitoring and Treatment of people exposed to ionising radiation following a malevolent act, Chapter J and Annex12, p.230-319 and p.495-504, Norwegian Radiation Protection Authority, 2009

PBはCs、ルビジウム及びタリウムの排泄促進の適応を有する。消化管中で結合したCsを糞便中に排泄させる。成人には、1日1～3gを3回に分けて（最短2時間間隔）経口投与し、体内汚染の程度が高い成人には10～12g/日を経口投与することができる。小児には、1日1～1.5gを2～3回に分けて、幼児（2歳未満）には、1日0.2～0.3mg/kg経口投与する。最低4週間継続投与する。

便秘を除き、有害事象は認められない。

血清電解質をモニターする必要がある。また、肝障害患者に対するPBの投与は効果的ではないことから、肝機能検査を行うこと。PBは便秘を引き起こすため、腸管閉塞の既往のある患者、消化性潰瘍の既往のある患者には注意して投与すること。妊婦に対しては、ベネフィットが上まわると判断される場合に投与すること（カテゴリーC）。

7) 5.4.1-9 : Development of Stockpiles for Radiation Emergencies, WHO Headquarters, 2007

ゴイアニア事故において、46例に1日3～10gを2～6回に分けて（最短2時間間隔）PBが経口投与された。4例は1日間のみ20gの投与を受けたが、胃部不快感のため、同用量の投与は中止された。PBの投与は事故発生後19日以降に開始されたが、¹³⁷Csの生物学的半減期の平均短縮率は、成人69%、若年成人46%、小児43%であった。

副作用として低カリウム血症、便秘、消化不良が認められたが、重篤ではなかった。

日本では、放射線医学総合研究所の医師がPBを使用できる。

備蓄量について、ゴイアニア事故では、3ヵ月間で112,000人が体外汚染の有無のスクリーニングを受け、1,000人に1人の汚染例が認められ、46例にPBが投与されたことに基づき、200人を10～12日間治療できる量のPBを国際的に備蓄するべきとされた。

**8) 5.4.1-10：緊急被ばく医療のあり方について 平成13年6月（平成20年10月一部改訂），
原子力安全委員会 原子力施設等防災専門部会**

Generic Procedures for Medical Response During a Nuclear or Radiological Emergency (Procedure D3 p.68-72, IAEA, 2005)（「5」5.4.1-7」の項）に掲載されている体内汚染時における治療法の例として、PBの使用方法が引用されている。

(2) 公表論文及びIAEAの報告

1) ゴイアニア事故に関する報告

ゴイアニア事故に関する報告として、以下の公表論文が提出された。なお、ゴイアニア事故では、ハイル社が製造した本薬が使用された。

＜ゴイアニア事故の概要＞

1987年9月、ブラジル ゴイアス州の州都ゴイアニアで、廃院から放射線治療装置が盗まれ、線源部が壊された。放射線源である粉末の¹³⁷Csが暗いところで光っているのを見つけた人たちが興味を持ち、持ち帰ったり体に塗ったりしたため、汚染が広がった。

① 5.4.2-1：The Radiological Accident in Goiânia, IAEA, 1988

112,000例がスクリーニングを受け、249例に外部又は内部被曝が確認された。尿サンプルが体内汚染のスクリーニングに用いられた。体内汚染者は尿及び糞便が毎日集積され、摂取量と預託実効線量が年齢別の数理モデルから計算された。

入院から4週間以内に4例が死亡した。剖検において、いずれの症例も急性放射線症候群に関連する出血及び敗血症の所見が認められ、細胞遺伝学的解析から、吸収線量は4.5Gyから6Gy超と推定された。

46例（成人33例及び小児13例）に本薬が投与され、尿及び糞便中の放射能、又はホールボディカウンタによる放射能の測定が行われた。本薬の初期投与量は、成人は1日3gを3回に分けて、年間許容量の5倍以上の体内汚染者は1日4～6gを4～6回に分けて経口投与され、小児は1日1.0～1.5gが投与された。体内汚染の程度の高い成人及び若年成人では、1日10gを8～10回に分け、小児では1日3gを3回に分けて投与が行われた。

本薬の投与量が増加すると糞便中の放射能が増大し、また、ホールボディカウンタによる測定でも、本薬投与量の増加により¹³⁷Csの減少が促進された。¹³⁷Csは、通常、主に尿中排泄されるが（尿中排泄が80%、糞便中排泄が20%）、本薬の投与により糞便中放射能排泄割合が増加し、糞便中放射能と尿中放射能の比が4:1になった症例も認められた。また、尿中放射能と全身放射能の関係から、尿中放射能の減少は全身放射能の減少を反映していること、本薬は1日3g以上で¹³⁷Csの排泄を促進することが示唆された。

17例で利尿薬（フロセミド40mg/日又はヒドロクロチアジド50～100mg/日）が併用されたが（うち6例は高血圧のため）、利尿薬は¹³⁷Csの排泄を促進しなかった。利尿薬を併

用した 17 例のうち数例でカリウム含有飲料水 1 日 3L が負荷された。

安全性について、血清カリウム濃度に変動は認められなかった。便秘が数例に認められたが、食事の変更と緩下剤により、対応可能であった。

② 5.4.2-2 : Dosimetric and Medical Aspects of the Radiological Accident in Goiânia in 1987, IAEA-TECDOC-1009, IAEA, 1998

^{137}Cs の体内汚染を受けた 46 例に本薬 1 日 3~10g が経口投与された。成人及び若年成人には 1 日 3~10g、小児には 1 日 1~3g が、2、3 又は 6 回に分けて経口投与された（投与間隔は投与量に応じて調整され、最短 2 時間間隔で投与された）。4 例で 20g が 1 日間のみ投与されたが、胃部不快感のため、翌日から元の用量に戻された。

年齢層別及び本薬の 1 日投与量別の ^{137}Cs の生物学的半減期は表 7 のとおりであり、本薬により ^{137}Cs の生物学的半減期が短縮した。 ^{137}Cs の生物学的半減期を従属変数、本薬の 1 日用量、性別、年齢、体重及び身長を独立変数とした重回帰分析を行った結果、 ^{137}Cs の生物学的半減期と各独立変数の関連は示唆されなかった（有意水準 5%）。また、複数用量で本薬が投与された 10 例についての検討では、本薬の用量が多いほど、放射能の糞便中排泄/尿中排泄比が高くなっていたが、本薬の各用量間の ^{137}Cs の生物学的半減期に有意な差はみられなかった。

18 例にフロセミド（40mg/日）又はヒドロクロロチアジド（50~100mg/日）が投与されたが、 ^{137}Cs の排泄促進効果は認められなかった。12 例で 1 日 3L の水又はカリウム含有飲料の強制摂取も試みられたが、本薬の効果に対する上乗せ効果は認められなかった。

<表 7 本薬による生物学的半減期の短縮率>

年齢	投与量	患者数 ^{a)}	^{137}Cs の生物学的半減期		平均短縮率
			投与中 ^{b)}	投与中止後 ^{b), c)}	
19 歳以上	10g/日	5 例	26±6 日	80±15 日	69%
	6g/日	10 例	25±15 日		
	3g/日	6 例	25±9 日		
12~14 歳	10g/日	5 例	30±12 日	62±14 日	46%
4~9 歳	3g/日	7 例	24±3 日	42±4 日	43%

^{a)} 19歳以上は13例であるが、複数の投与量で投与されていた8例は、投与量別にそれぞれ1例として集計

^{b)} 平均値±標準偏差

^{c)} 原資料を基に申請者が算出

安全性について、最も多い副作用は便秘であった。

③ 5.4.2-3 : Health Phys 60: 31-39, 1991

129 例が中等度以上の体外又は体内汚染を受けていると判定され、50 例が医学的な経過観察対象者とされた。入院治療を受けた 20 例（男性 15 例及び女性 5 例、6 歳~57 歳）のうち 14 例は集中治療設備に移送された。14 例が骨髄抑制状態となり、8 例は急性放射線症候群の第 1 期症状を伴っていた。

成人には 1 日 3~10g、小児には 1 日 1~3g の本薬が経口投与された。また、利尿薬、カリウム含有水分負荷又は運動療法も併用された。

骨髄抑制の程度が gradeIV であった 4 例が急性放射線症候群により死亡した。

④ 5.4.2-4 : Health Phys 60: 63-66, 1991

入院治療を受けた 20 例、その他の経過観察対象者 26 例の計 46 例に本薬 1 日 1~10g が経口投与され、4 例で 1 日 20g の投与が行われた。開始用量は、成人には 1 日 3~4g が 3~4 回に分けて投与され、体内汚染の程度が高い患者では、1 日 4~6g が 4~6 回に分けて投与された。小児には 1 日 1~1.5g が 2~3 回に分けて投与された。死亡した 4 例を除く 42 例の 1 日最高用量は、0.67g が 4 例、3g が 19 例、4g が 1 例、6g が 9 例、10g が 9 例であった。

併用療法として、体内汚染の程度が高い症例に対して、利尿薬（フロセミド 40mg/日又はヒドロクロチアジド 50~100mg/日）が 18 例（成人 14 例及び小児 4 例）に投与され、そのうち 12 例で、カリウム含有飲料の負荷（平均 1 日 3L）が行われた。

本薬の投与により ^{137}Cs の糞便中放射能と尿中放射能の比が 1:4 から、4:1 へ変化した。 ^{137}Cs の生物学的半減期を短縮させるためには、1 日 3g 以上の本薬が必要であると考えられた。

電解質は週 1~2 回、検査され、利尿薬を併用した 3 例に低カリウム血症 (2.5~2.9mEq/L) が認められ（同時に急性放射線症候群も発現）、カリウム製剤が経口又は経静脈投与により補給された。便秘が 10 例に認められ、7 例は軽度、3 例が中等度であったが食物繊維の摂取又は緩下剤で対応可能であった。事故から 6 ヶ月後のフォローアップ期間に 11 例が上腹部痛を訴え、そのうち十二指腸潰瘍が 1 例に認められた。

⑤ 5.4.2-5 : Health Phys 60: 57-61, 1991

事故後、約 1 ヶ月半以上治療の対象となっていた 10 例の成人 (23~43 歳、男性 7 例及び女性 3 例) と 9 例の小児 (6~15 歳、男性 8 例及び女性 1 例) について、1987 年 11 月 (事故の約 2 ヶ月後) にゴイアニアに設置されたホールボディカウンタにより測定した結果に基づき、本薬投与による ^{137}Cs の生物学的半減期に対する効果が検討された。

体重 30kg 未満の小児 5 例 (男性 4 例及び女性 1 例)、若年成人男性 1 例及び成人女性 2 例が本薬 1 日 3g、成人男性 4 例が 1 日 6g、並びに 13~14 歳の小児男性 3 例と成人 4 例 (男性 3 例及び女性 1 例) が 1 日 10g の投与を受け、本薬投与を受けなかった 18 例 (2~60 歳、男性 4 例及び女性 14 例) と共に、最長 1 年間の放射能測定が行われた。

本薬投与時及び非投与時の放射能の減少は一次速度モデルに従うことが示唆された。また、本薬非投与時の ^{137}Cs の生物学的半減期を従属変数とし、独立変数を年齢、体重、身長とした重回帰分析を行った結果、 ^{137}Cs の生物学的半減期と体重の関連が示唆された。なお、本薬投与時の ^{137}Cs の生物学的半減期についても ^{137}Cs の生物学的半減期と体重の関連が示唆された。

本薬投与例において、本薬投与時の本薬非投与時に対する ^{137}Cs 生物学的半減期は、本薬非投与時に比べて、1 日 3g 投与時に 28% [10%, 40%] (平均値 [最小値, 最大値]、以下同様)、1 日 6g 投与時に 31% [22%, 42%]、1 日 10g 投与時に 32% [19%, 43%]、それぞれ短縮した。1 日 3g の投与を受けた男性のうち、体重 30kg 未満では、短縮率は平均 32% であったのに対し、体重 69kg (15 歳) では短縮率は 12% であった。1 日 3g の投与を受けた女性のうち、体重 20kg の小児では、短縮率は 35% であったが、成人 2 例 (体重 42kg と 58kg) では、短縮率はそれぞれ 10% と 12% であった (表 8)。

＜表 8 本薬の投与量と本薬投与時及び投与終了後の¹³⁷Csの生物学的半減期＞

投与量	性別	年齢	体重	¹³⁷ Csの生物学的半減期		短縮率
				本薬非投与時	本薬投与時	
3g/日	女	6歳	20kg	40日	26日	35%
3g/日	女	36歳	58kg	53日	47日	12%
3g/日	女	39歳	42kg	52日	47日	10%
3g/日	男	7歳	26kg	38日	26日	32%
3g/日	男	8歳	23kg	45日	27日	40%
3g/日	男	8歳	25kg	34日	25日	26%
3g/日	男	10歳	27kg	42日	30日	29%
3g/日	男	15歳	69kg	80日	70日	12%
6g/日	男	31歳	69kg	85日	60日	29%
6g/日	男	32歳	61kg	80日	56日	30%
6g/日	男	33歳	80kg	106日	62日	42%
6g/日	男	43歳	73kg	80日	62日	22%
10g/日	女	29歳	66kg	58日	37日	37%
10g/日	男	13歳	31kg	49日	28日	43%
10g/日	男	13歳	55kg	65日	42日	35%
10g/日	男	14歳	38kg	43日	27日	37%
10g/日	男	23歳	66kg	99日	58日	41%
10g/日	男	28歳	69kg	75日	61日	19%
10g/日	男	41歳	63kg	70日	52日	26%

⑥ 5.4.2-6 : Health Phys 60: 43-49, 1991

ゴイアニア事故において、90例の体内汚染者より糞便と尿（乳児ではおむつ）が回収され、4,300以上のサンプルの放射能の測定が行われて、¹³⁷Csによる内部被曝量が評価された。

PB非投与時の¹³⁷Csの尿中放射能と糞便中放射能の比は4:1であったが、PBが1日3g以上投与された場合には、糞便中放射能が尿中放射能を上回った。

⑦ 5.4.2-7 : Health Phys 66: 245-252, 1994

事故後2ヵ月間治療の対象となっていた15例の成人（19～49歳、男性12例及び女性3例）の尿中及び糞便中の放射能が測定され、本薬の¹³⁷Csの生物学的半減期に対する効果が検討された。本薬の用量は1日3g、6g又は10gであった。また、本薬が投与されていない小児7例（1～12歳、男性3例及び女性4例）における¹³⁷Csの生物学的半減期の測定も行われた。入院例では、糞便と尿の回収率は高かったが、汚染者用住宅に収容されていた例では、糞便と尿の回収率は高くなかった。

¹³⁷Csの生物学的半減期は、成人では本薬投与中が10～36日で、本薬投与終了後が67～116日であり、本薬投与を受けていない小児では10～57日であった。

2) チェルノブイリ事故における報告 (5.4.2-11 : J Radiol Prot 8: 25-28, 1988)

1986年4月のチェルノブイリ事故で放出された放射性Cs（¹³⁴Cs及び¹³⁷Cs）により、ブルガリア滞在中に体内汚染を受けた中国人15例について、中国に帰国後、¹³⁴Csと¹³⁷Csの体内汚染が評価された。

3例に対し、汚染後114～141日に、PB1日3gを3回に分けて6日間投与を行うコースを6日間の間隔で3回繰り返した時の¹³⁷Csと¹³⁴Csの放射能がホールボディカウンタで測定され、放射性Csの生物学的半減期に対する本薬の効果が検討された。その結果、PB非投与時の¹³⁷Csの生物学的半減期54、60、71日に対し、PB投与時はそれぞれ48、29、43日に短縮

し、PB 非投与時の ^{134}Cs の生物学的半減期 42、46、51 日に対し、PB 投与時はそれぞれ 33、23 日、「検出限界値付近のため算出不能」に短縮した。

ホールボディカウンタにより、全身の ^{40}K が測定されたが、PB 非投与時と比べ全身の ^{40}K の放射能に変化は認められなかった。その他に毒性は認められなかった。

この他、公表論文 (Chin J Radiat Protect 3: 284, 1983; Chin J Radiol Med Protect 1: 6, 1981; Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides, Proceedings, p.315-327, Excerpta Medica Foundation, 1968; Int J Radiat Biol 10: 519, 1966) において、計 9 例に対して PB 1 日 3g を 3 回に分けて最大 100 日間投与した際の、又は、PB 1 日 2g を 10 回に分けて 5 日間投与するコースを 2 回繰り返した際の ^{137}Cs の生物学的半減期の測定結果が示されており、いずれの例でも生物学的半減期が短縮したと報告されている。

(3) 海外における本薬の使用状況 (5.4.2-9 及び 5.4.2-10)

本薬は、1997 年にドイツにおいて、Radiogardase-Cs として、放射性 Cs の体外排泄の促進と体内吸収の抑制の効能・効果で、承認されている。米国でも、2003 年に Radiogardase として、放射性/非放射性タリウム及び放射性 Cs による内部被曝 (疑い例含む) の治療の効能・効果で承認されている。Radiogardase-Cs と Radiogardase は、有効成分及び非有効成分とも全く同一の薬剤であり、30 カプセル入り容器で、20 年～20 年にドイツで 1 パッケージ、20 年 1 月～20 年 12 月に米国で 1 パッケージが出荷されたが、実際に使用されたかどうかは不明であり、副作用に関する自発報告はなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の審査方針について

申請者は、米国 FDA の Guidance for industry on prussian blue for treatment of internal contamination with thallium or radioactive cesium; availability (5.4.1-2 : Federal Register 68: 5645-5648, 2003 (Docket No. 03D-0023)) に基づきハイル社が米国において Radiogardase の承認申請を行った際の審査に関する公表資料、その他、本薬の有効性と安全性に関する公表論文、教科書等から本申請データパッケージを構成している。

機構は、本申請の効能・効果に対し、有効性及び安全性を評価するための臨床試験を行うことは事実上不可能であることから、以下の点を確認し、提出された資料により審査を行うこととした。

1) 本薬の投与が想定される状況について

放射性 Cs (^{134}Cs 、 ^{137}Cs 等) は核分裂反応生成物であり、原子力発電所の廃棄物や核実験による放射性降下物等に含まれる。また、放射性 Cs のうち、 ^{137}Cs は、可溶性粉末である $^{137}\text{CsCl}$ の化学形で γ 線照射用線源や水分密度計等の様々な測定装置の線源として広く使用されていることから、いわゆる「ダーティボム」の原料への転用が危険視されている。テロリズムや原子力事故での複合障害 (爆風により強制的な力で体内に入る、傷から入る、気道吸入) 又は、工業・医療施設における事故 (皮膚に付着する、経口摂取、気道吸入) 等では被曝経路は異なるが、Cs は、カリウムと体内挙動がほぼ同じであり、吸入、体表及び創傷からの

吸収、経口摂取など経路を問わず、体内に速やかに分布する。本薬は、腸肝循環に入った放射性 Cs と腸管内で結合することにより、体外排泄を促進する作用機序であるため、放射性 Cs による体内汚染が疑われた場合には、直ちに使用されるべき治療薬であり、被曝の原因により使用方法が異なることはない。

また、本薬が使用される可能性のある医療施設は、三次被曝医療施設（広島大学及び放射線医学総合研究所）や二次被曝医療施設（東日本では原子力施設のある 7 道県、西日本では、原子力施設がある又は隣接する 10 府県に少なくとも 1 つ以上存在）であり、小規模災害の場合には、三次被曝医療施設での治療が想定され、大規模災害の場合には、三次被曝医療施設との連携の下、二次被曝医療施設での治療に際し本薬の使用が想定される。

以上、本薬の使用が想定される状況や、本薬は被曝医療専門施設又は専門施設の指導下で用いられることを確認した。

2) 提出された資料について

本薬が放射性 Cs による内部被曝の軽減を目的に臨床使用された例は、1987 年 9 月のゴイアニア事故のみであり、教科書等の記載は総てゴイアニア事故の際に収集されたデータを解析した公表論文に基づいている。また、その他には、低線量の放射性 Cs を服用したヒトに対して PB を投与し生物学的半減期が測定された報告（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 健康成人を対象とした報告」の項参照）、及びブルガリア滞在中にチェルノブイリ事故による環境汚染のために放射性 Cs による体内汚染を受けた中国人に中国で PB を投与し生物学的半減期が測定された報告（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 公表論文及び IAEA の報告 2) チェルノブイリ事故における報告」の項参照）がある。

国内外の教科書やハンドブック等では、ゴイアニア事故に関する報告に基づき、記載されており、IAEA 及び WHO のガイドラインでも、本薬の有効性と安全性に関する情報が記載されている。

以上、本薬の放射性 Cs の内部被曝軽減における有効性と安全性について、現在までに公表されて、内容を参照することが可能と考えられる資料は網羅されていると考えられ、資料の選択は適切に行われていると判断する。

(2) 有効性について

申請者は、本薬による ^{137}Cs の生物学的半減期の短縮効果を踏まえ、本薬の有効性について、以下のように考察した。

約 37kBq の ^{137}Cs を経口摂取した健康成人 7 例において測定された ^{137}Cs の生物学的半減期（平均値 [最小値, 最大値]）は、本薬投与前の 94 日 [70 日, 127 日] から、本薬 1g を 1 日 3 回、3 週間投与した後には 31 日 [27 日, 41 日] となった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 健康成人を対象とした報告」の項参照）。また、ゴイアニア事故で本薬の投与を受けた 13 例の成人において、 ^{137}Cs の生物学的半減期の平均値は、本薬投与中で 25 日、本薬投与中止後で 80 日であった（表 7 参照）。

以上から、本薬は ^{137}Cs の生物学的半減期を約 1/3 に短縮させ、 ^{137}Cs の排泄促進に有効であると考えた。

機構は、本薬の有効性について、以下のように考える。

本薬は、放射性 Cs と結合し、消化管から吸収されずに糞便中に排泄されることが示唆されており、また、ゴイアニア事故における 46 例の投与経験では、成人と小児でそれぞれ ^{137}Cs の生物学的半減期が短縮し、結果として吸収線量が減少したと推定されている。即ち、本薬の投与により、放射線内部被曝の軽減が可能と考えられ、放射性 Cs の体内汚染に対して内部被曝の軽減を目的とした本薬の投与について有効性は認められると判断する。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討から、適切な注意喚起をした上で本薬が使用される限り、安全性に関して特段の問題はないと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 胃腸障害について

ゴイアニア事故において最も多く発現した有害事象として、便秘が報告されている。本薬は腸管内に排泄される胆汁中の ^{137}Cs を吸着して体外排泄を促進する目的で投与されるため、本薬が消化管内に長く滞留することは、本薬の投与目的から望ましくないと考えられることから、機構は、本薬投与により生じる便秘等の胃腸障害に対する注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の投与により便秘が認められた場合には、食事中的繊維質の量を増やすことや緩下剤を投与することで対応可能であったことが報告されているため、これらの適切な処置を行うことを注意喚起する予定である。また、消化管運動の低下が認められる患者に対しては、便秘に注意するよう注意喚起する予定である。

機構は、便秘を生じる可能性について適切に注意喚起がなされることで問題はないと考える。消化管の蠕動障害のある患者又は疑われる患者については、局所の放射線障害を発現するおそれがあることから、慎重投与とすることが適切と考える。また、本薬 20g が投与された 4 例全例で胃部不快感が認められ、直ちに減量されていることから、過量投与に関する注意喚起も必要であると考えられる。

2) 低カリウム血症について

申請者は、ゴイアニア事故において、利尿薬を併用した 3 例に低カリウム血症が認められ、カリウム製剤の経口又は経静脈内投与により補正されたことが報告されていることから（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 公表論文及び IAEA の報告 1) ゴイアニア事故に関する報告 ④ 5.4.2-4」の項参照)、「不整脈又は電解質平衡異常がある患者」に対しては慎重に投与し、投与中は血清電解質を観察するよう注意喚起することが適切であると説明している。

機構は、ゴイアニア事故において低カリウム血症が生じた症例で、電解質の補給により対処されたことから、本薬投与中の低カリウム血症の危険についての注意喚起は適切と考える。

また、特に電解質異常を有する場合や、低カリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤を併用している場合等には、血中電解質の変化に注意する必要があると考える。

3) シアンの遊離について

申請者は、胃及び十二指腸での本薬からのシアンの遊離の可能性について考察し、成人1日9gの投与で24時間に遊離するシアンの量は、十分に低いと説明している。（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要〈審査の概略〉（1）本薬から遊離するシアンによる生体への影響について」の項参照）

機構は、本薬から遊離したシアンにより、安全性上大きな問題が生じる可能性は低く、シアンの遊離に関する注意喚起の必要性はないと考える。

4) 長期間の投与について

ゴイアニア事故において、本薬の投与期間は最長で107日間であったが、長期投与時に特に問題となるような有害事象は認められていない。

機構は、ゴイアニア事故以外での本薬の長期投与時の安全性に関して、ドイツ²⁴及び米国で適応を有するタリウム中毒に対して使用された場合も含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

タリウム中毒患者3例に本薬が反復投与された事例では、1日4.5～6gが5～22日間反復投与されていたが、本薬の副作用に関する情報は記載されていなかった（Chemické Listy 101: s249-s250, 2007; Hospital Pharmacy 40: 796-797, 2005）。また、チェルノブイリ事故により体内汚染を受けた中国人におけるPBの使用経験に関する報告でも、「本薬は毒性もなく、良く認容される」との記述があり、安全性上の問題は記載されていなかった。

したがって、本薬を反復投与したときの安全性について、特に問題は認められていないと考える。

機構は、数週間に亘って本薬が継続投与された場合の安全性に、現時点で特段懸念する事項は認められていないことを確認した。

(4) 効能・効果について

「緊急被ばく医療のあり方について平成13年6月(平成20年10月一部改訂)」において、放射線の被曝線量と急性放射線症候群の関係について、表9のようにまとめられている。

また、申請者は、緊急被ばく医療ポケットブックには、「放射線事故等により汚染や被曝があるかもしくは疑われる人々が緊急被曝医療の対象となる」及び「預託実効線量²⁵が実効線量²⁶限度の年平均である20mSvあるいは単年度の実効線量限度である50mSvを超える時、適当な除去剤があれば投与を検討すべき」と記載されているため、臨床症状が発現していなくても、一定程度以上の内部被曝が疑われる患者に本薬が投与されることとなると考えられる、と説明している。

²⁴ ドイツでは、「Antidotum Thallii-Heyl」という別の販売名の製剤がタリウム中毒の効能に対し承認されている

²⁵ 放射線核種を摂取してから50年間の実効線量の総和

²⁶ 臓器・組織の等価線量にさらに人体の臓器や組織の発がん確率の違い（組織・臓器荷重係数）を考慮した量で、発癌等の確率的影響を防護するために使用される

<表9 放射線の被曝線量と急性放射線症候群の関係>

	軽度 (1~2Gy)	中等度 (2~4Gy)	重症 (4~6Gy)	非常に重症 (6~8Gy)	致死的 (>8Gy)
リンパ球数 (×10 ³ /mm ³) (被曝後 3~6 日)	0.8~1.5	0.5~0.8	0.3~0.5	0.1~0.3	0.0~0.1
顆粒球数 (×10 ³ /mm ³)	>2.0	1.5~2.0	1.0~1.5	≤0.5	≤0.1
血小板数 (×10 ³ /mm ³)	60~100 (10~25%)	30~60 (25~40%)	25~35 (40~80%)	15~25 (60~80%)	<20 (80~100%)
下痢	なし	なし	まれ	被曝後 6~9 日に出現	被曝後 4~5 日後に出現
脱毛	なし	中等度 被曝後 15 日以降	中等度、ないし完全 11~21 日	完全 11 日以前	完全 10 日以前
潜伏期の長さ (日)	21~35	18~28	8~18	≤7	なし
臨床症状	倦怠感、衰弱	発熱、感染、 出血、衰弱	高熱、感染、 出血	高熱、下痢、嘔吐、 めまい、見当識障害、 血圧低下	高熱、下痢、 意識障害
致死率 死亡時期	0	0~50% 6~8 週以降	20~70% 4~8 週以降	50~100% 1~2 週以降	100% 1~2 週

機構は、「(2) 有効性について」の項にも記載したように、本薬投与により、¹³⁷Csの体内汚染による内部被曝を軽減する効果が期待できると考える。

また、放射性 Cs による被曝事故の発生初期には、汚染の程度の評価や体外汚染と体内汚染の区別が必ずしも容易ではなく、汚染後速やかな投与開始の必要性が教科書等にも記載されていること、本薬投与による安全性上の大きな問題は現時点において認められていないこと、放射線障害発生リスクを踏まえると (表 9)、放射性 Cs による体内汚染が確定していなくても、体内汚染が疑われた段階で投与が開始されることが想定される。

ただし、疑いの段階であったとしても、医師等が必要性を判断した上で使用されることが考えられるため、敢えて効能・効果に「疑いを含む」と記載する必要性は高くないと考える。

以上より、「放射性セシウムによる体内汚染の除去」を効能・効果とすることが適切と考えられるが、効能・効果については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

ゴイアニア事故では成人に対し本薬が 1 日 3~10g 投与されているが、1 日投与量と¹³⁷Csの生物学的半減期の短縮効果の間に相関は認められず、最適な用法・用量は明らかではない。一方、1 日 10g までの用量で安全性に特段の問題は認められていないものの、1 日 20g 投与時に全例で胃部不快感が認められ、直ちに減量されていることを踏まえ、米国における 1 日用量は 9g と設定された (Center for Drug Evaluation Research, Medical Review of “Radiogardase Capsules”, Application number 21-626)。また、ドイツにおける用法・用量 (1 日 9g 投与) は 19 年の承認当時に設定されているが、その根拠は不明である。

また、本邦における本薬の 1 日用量に関して、本邦の医学専門家から意見を聴取した結果、以下の点から米国及びドイツと同様の 1 日用量である 9g とすることが望ましいとされた。

- 1) 副作用のリスクが極めて低い本薬は、リスク・ベネフィットの観点から初期は投与量を多くして、放射性 Cs が十分排泄されていれば減量するという使い方となる
- 2) 本薬は放射性 Cs と結合し、排泄させる薬剤であり、このような作用機序の薬剤は最大限許容可能な量の投与が一般的である

3) 被曝初期には、体内への放射性 Cs の取込み量が不明であるため、本薬の最適な投与量は不明である。本薬の投与量が不足することにより、晩発性放射線障害が生じる可能性もあることを考慮すれば、リスクの低い本薬を投与初期に過剰量投与しても患者に不利益は生じない

以上、米国及びドイツでの承認用法・用量と本邦の専門家の意見を踏まえて、本薬の投与量を 1 日 9g とすることは妥当であると考える。

機構は、以下のように考える。

ゴイアニア事故における本薬投与中及び本薬投与中止後の¹³⁷Csの生物学的半減期を踏まえると(表7)、本薬の1日用量として、3gで十分である可能性があると考えられ、本薬の用量反応関係は明確になっていないと考えるが、内部被曝量を減少させることが本薬投与の目的であることを踏まえると、本薬の用量を、生物学的半減期の短縮率のみに基づいて決定することは必ずしも適切ではないと考える。また、申請者の説明する1)と2)については、晩発性放射線障害が生じるリスクを考えると十分量の本薬を投与する必要があることは理解可能であると考え。一方で、3)に関しては、過剰量の投与により便秘が生じた場合には、特に汚染の程度の高い初期治療期において消化管内の放射能による被曝を高める懸念があるために、適切な注意喚起の下で、安全に用いることができる上限の投与量を初期投与量とすることが適切と考える。

また、腸肝循環される放射性 Cs を吸着、排泄するという本薬の作用機序から、分割投与により両者の接触機会を高めることは有効であると考えられることから、1 日量を 3 回に分割して投与することも理解可能と考える。

以上から、ゴイアニア事故で継続投与可能であった最高投与量である 1 日 10g に対し、3 分割投与が可能となるよう 1 日 9g とすることは理解可能であると考え。

さらに、一定量以上が投与された場合には、本薬の効果は体重当たりの用量に依らないことが、ゴイアニア事故での経験から示唆されている点を考慮すると、年齢、体重により用量調整を行うことを推奨する明確な根拠はなく、また投与期間を 30 日以上とすることについても根拠はないことから、糞便中、尿中又は全身の放射能を測定し、患者の状態を確認しながら用量調整及び投与中止の決定を行うことが適切であると考えられ、情報提供する必要があると考える。

以上より、本薬の成人に対する初期用法・用量は 1 日 9g を 3 回に分けて経口投与することとし、用量調整等に関して必要な使用上の注意を付記することが適切であると考え、【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい(小児における【用法・用量】等については「(6) 特別な患者について 1) 小児について」の項参照)。

(6) 特別な患者について

1) 小児について

申請者は、小児に対する本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

ゴイアニアの事故では、4~14 歳の小児に対し本薬は 1 日 1~10g 使用されている。設定された経緯は不明であるものの、米国における小児(2 歳以上 12 歳以下)に対する用法・

用量は、1回1gを1日3回経口投与、また、思春期以上では成人と同様の用法・用量が推奨されている。一方、ドイツでは小児に対する用法・用量は明記されていない。

機構は、以下のように考える。

ゴイアニア事故において、4歳から10歳に1日3g、12歳から14歳に1日10gが投与された結果、 ^{137}Cs の生物学的半減期の短縮が認められており、安全性上特段の問題は記載されていない。しかし、年齢、体重等により用量を設定できるだけの明確な根拠もないことから、小児に対する用法・用量は明記せず、ゴイアニア事故で使用経験のある投与量について、情報提供することが適切であると考ええる。

小児に対する用法・用量に関する情報提供については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

2) 胆汁うっ滞等を有する肝機能障害患者について

機構は、本薬は胆汁中に排泄された ^{137}Cs と消化管内で結合する作用機序の薬剤であるため、胆汁うっ滞が認められる患者では本薬の有効性が減弱する可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、胆汁うっ滞等の肝機能障害を有する患者では、 ^{137}Cs の胆汁からの排泄が少なくなっていると考えられるため、肝機能の低下が本薬の作用に直接関与するわけではないが、 ^{137}Cs の生物学的半減期が肝機能異常を有さない者に比べて長くなる可能性があるとして説明した。

機構は、胆汁うっ滞等を有する肝機能障害患者では、 ^{137}Cs の胆汁からの腸管への排泄が少ないため本薬の有効性が減弱する可能性は否定できないと考えられることから、適切に情報提供する必要があると考える。

(7) タリウム中毒に対する効能・効果について

機構は、ドイツ及び米国においては、本薬がタリウム中毒に対する効能・効果も取得していること、また、社団法人日本中毒学会及び財団法人日本中毒情報センターより、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、タリウム中毒に対する本薬の承認についての要望書が提出されていることから、本薬のタリウム中毒に対する承認申請の予定について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内でのタリウム中毒の発生状況は過去10年間に3件であり、本薬が使用される可能性が極めて低いため、通常の医薬品流通ルートで扱うことが困難であり、タリウム中毒に対しても放射性Csに対する製剤と同様に、必要時に医療施設に医薬品を届けるための備蓄センターを設置するなど、備蓄体制等の整備が必要と考える。

現在、本邦におけるタリウム中毒に対する本薬の情報を集積中であり、タリウム中毒に対する効能・効果に関しては体制整備や情報の集積が進んだ段階で申請を考慮することとする。

機構は、申請者の説明を了承するが、可能な限り早期に対応することが望ましいと考え、

申請者に可能な限り早期に対応するよう指導した。

(8) 製造販売後調査等について

機構は、国内における本薬の使用経験はなく、海外における使用経験も非常に限られることから、本薬が国内で使用された場合には、その有効性及び安全性に関する情報を可能な限り総て把握する必要があると考える。したがって、被曝事故等が発生し本薬が使用された際に、情報が確実に把握できるよう、予め製造販売後調査計画を立案しておくことが必要と考える。この点について、申請者に検討を求めたところ、申請者は、表 10 に示すように、本薬が投与された全症例を対象とする使用成績調査実施計画書（案）を提出した。

<表 10 使用成績調査実施計画書骨子（案）>

目的	使用実態下における本薬の安全性（未知の副作用の検出、副作用発現状況の把握）及び有効性、並びにそれらに影響を与える要因の検討
調査方法	製品に同封される連絡シートを用いて本薬の使用症例を把握し、調査の依頼、調査票の回収を行う
調査実施期間	4年間
予定症例数	調査期間中に本薬を投与された全症例
対象患者	本薬を投与された患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、体重等） ・ 汚染状況（日時、場所、原因、汚染の経路、放射性核種の種類） ・ 投薬状況（投与日、1日投与量、投与期間） ・ 除染状況（ホールボディカウンターによる全身の放射能の測定、使用された緩下剤の有無と種類、除染のために実施されたその他の治療） ・ 有害事象（症状、重篤度、因果関係、処置等） ・ 投与期間中の血清カリウム値

機構は、国内で本薬が投与された場合の情報は、4年間に限らず、できるだけ長期にわたり把握する必要があると考えるが、製造販売後調査の調査方法、調査期間、調査項目等については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

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

IV. 総合評価

提出された資料（公表論文等）から、放射性 Cs による体内汚染を受けた患者に対する本薬の Cs 排泄促進効果は期待でき、また、本薬投与によるベネフィットはリスクを上回ると判断することは可能と考える。なお、以下の点については、専門協議での検討が必要と考える。

- ・ 審査方針について
- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬の効能・効果及び用法・用量を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 8 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ラディオガルドーゼカプセル 500mg
[一 般 名]	ヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物
[申 請 者 名]	日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 12 月 25 日

II. 審査内容

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

(1) 審査方針について

機構は、審査報告 (1) に記載したように、本申請の効能・効果に対し、有効性及び安全性を評価するための臨床試験を行うことは事実上不可能であることから、本薬の投与が想定される状況等を確認した上で、提出された公表論文等の資料により審査を行うこととした。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 有効性について

本薬は、放射性 Cs と結合し、消化管から吸収されずに糞便中に排泄されることが非臨床試験から示唆され、また、ゴイアニア事故における投与経験において、成人と小児でそれぞれ ^{137}Cs の生物学的半減期が短縮し、結果として吸収線量が減少したと推定されている。したがって、機構は、本薬の投与により放射線内部被曝の軽減が可能と考えられ、放射性 Cs の体内汚染に対して内部被曝の軽減を目的とした本薬投与の有効性は認められると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 安全性について

機構は、ゴイアニア事故において最も多く発現した有害事象である便秘に対しては注意喚起が必要であり、本薬が消化管内に長く滞留することで局所の放射線障害を発現する可能性もあることから、消化管の蠕動障害のある患者又は疑われる患者を慎重投与とすることが適切であると考えた。また、1 日あたり本薬 20g が経口投与された 4 例全例で胃部不快感が認められ、直ちに減量されていることから、過量投与に関する注意喚起も必要であると考えた。さらに、ゴイアニア事故において利尿薬を併用した症例で低カリウム血症が認められているため、不整脈又は電解質異常を有する場合や、低カリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤を併用している場合等には、定期的に血中カリウム濃度の観察を行うよう注意喚起することが適切であると考えた。

一方、本薬投与時に消化管内で発生する可能性のあるシアンについては、微量であり安全性上大きな問題が生じる可能性は低いと考えられるため、特段の注意喚起は必要ないと考えた。

その他、安全性に関して、現時点において、特段の問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他に以下の意見が出された。

- ・ 本薬と結合した放射性 Cs は糞便中に排泄されるため、本薬を使用する施設の業務従事者（医療従事者の他、医療施設の清掃業者等も含む）、介護者等が二次被曝を受けないよう、患者の排泄物の取扱いに関する資材を作成し、関係者に周知することが必要である。また、本薬の使用方法も含め、放射性 Cs による体内汚染時の治療方法に関する資材も、併せて作成することが望ましいと考える。
- ・ 本薬を投与すると便が青みを帯びることが添付文書（案）に記載されているが、便の変色により、急性放射線障害時に認められる消化器傷害による血便等の発現を見逃すことが懸念されるので、注意するよう情報提供が必要であると考えた。

機構は、専門委員から指摘のあった上記の資材の作成及び便の変色に係る情報提供について対応するよう申請者に指示したところ、申請者は適切に対応すると回答したため、機構はこれを了承した。

(4) 効能・効果について

機構は、「(2) 有効性について」の項にも記載したように、本薬投与により、放射性 Cs の体内汚染による内部被曝を軽減する効果が期待できると考えた。

また、放射性 Cs による被曝事故の発生初期には汚染の程度の評価や体外汚染と体内汚染の区別が必ずしも容易ではなく、汚染後速やかな投与開始の必要性が教科書等にも記載されていること、本薬投与による安全性上の大きな問題は現時点において認められていないこと、及び放射線障害発生のリスクを踏まえると、放射性 Cs による体内汚染が確定していなくても、体内汚染が疑われた段階で投与が開始されることが想定される。したがって、疑いの段階であったとしても、医師等が必要性を判断した上で本薬が使用されると考えるため、敢えて効能・効果に「疑いを含む」と記載する必要性は高くないと考えた。一方、本薬は放射性 Cs の体内汚染により生じた放射線障害を治療する薬剤ではなく、排泄を促進することにより内部被曝を軽減する薬剤であるため、効能・効果においてその点も明確にする必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本薬の【効能・効果】を以下のように整備するよう申請者に対応を求め、申請者は適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

放射性セシウムによる体内汚染の軽減

(5) 用法・用量について

① 標準的な用法・用量について

ゴイアニア事故における本薬投与中及び本薬投与中止後の¹³⁷Csの生物学的半減期（表7）を踏まえると、本薬の1日用量として、3gで十分である可能性があると考えられるが、放射線障害発生のリスクを考えると、投与初期に十分量の投与が必要であることは理解可能であると考えた。一方、1日あたり本薬20gを投与した4例全例に胃部不快感が認められ継続投与されなかったことから、安全に用いることが可能な最大の投与量を初期投与量とすることが適切

であると考えた。

また、腸肝循環する放射性 Cs を吸着、排泄するという本薬の作用機序から、分割投与により両者の接触機会を高めることは有効であると考えられ、1 日量を 3 回に分割して投与することも理解可能であることから、ゴイアニア事故で継続投与可能であった最高投与量である 1 日 10g に対し、3 分割投与が可能となるよう 1 日量を 9g とすることは理解可能であると考えた。

さらに、糞便中、尿中又は全身の放射線量を測定し、患者の状態を確認しながら用量調整及び投与中止を考慮することが適切であると考えた。

② 小児用法・用量について

ゴイアニア事故において、4 歳から 10 歳の小児に 1 日 3g、12 歳から 14 歳の小児に 1 日 10g が投与され、¹³⁷Cs の生物学的半減期の短縮が認められており、安全性上特段の問題は報告されていない。しかし、年齢、体重等により用量を設定できるだけの明確な根拠もないことから、小児に対する用法・用量は【用法・用量】欄には明記せず、使用経験のある、上記投与量を【臨床成績】の項で情報提供することが適切であると考えた。

③ 用量の表記について

本薬は[]により水和水を失うと Cs 結合能が低下するため、原薬（ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物）は水和水とともに一定量の付着水を含有する状態で製造されており、付着水の量はロット毎にある程度変動する。1 カプセル中の有効成分含量は鉄含量により管理されており、品質の一定性には問題はないと考えているが、正確には、原薬の充てん量の目安が「500mg」であり、製剤 1 カプセル中には、付着水を除く「ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）14～16 水和物」としては、表示量の 500mg よりも少ない量が充てんされている。

一方、海外における承認用法・用量や国内外の教科書等の記載では、本薬の用法・用量は、この目安の充てん量である「1 カプセル 500mg」を単位として、推奨用法・用量が設定されている。

本薬は特殊な医療環境下で使用される薬剤であり、また製剤そのものは海外で流通している製剤と同一であることから、本邦において 1 カプセル中含量の表示量を独自の設定とした場合に、むしろ混乱を生じることが懸念される。したがって、国際的な状況を踏まえると、販売名の表示量は慣習的な表記である 500mg とし、用法・用量は 1 カプセル 500mg を基にした表記とすることが望ましいと考えた。

以上の①～③の機構の判断は専門委員から支持され、その他に専門委員から、腸肝循環している放射性 Cs と本薬が結合するという作用機序を踏まえると、本薬は腸管内に可能な限り持続的に存在していることが重要であり、分割投与が効果的である可能性があると考えられるため、ゴイアニア事故では 1 日 6 回までの分割投与が行われていたことを情報提供する必要があると考えたとの意見が出された。機構は、本薬の【用法・用量】及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおりとし、添付文書の【臨床成績】の項に本薬の投与回数に関する情報を記載することが適切であると考え、申請者に対応を求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

通常、1回6カプセル（ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物として3g）を1日3回経口投与する。

なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 治療開始後は糞便中及び尿中、又は全身の放射能をシンチレーションカウンタ等で適宜測定し、本剤の投与継続の必要性を検討すること
- ・ ゴイアニア事故における本剤の投与量を参考に、用量及び投与回数を適宜増減すること（【臨床成績】の項参照）

(6) タリウム中毒に係る効能・効果について

本薬は、海外においてタリウム中毒に係る効能・効果を有していることから、これに関連して専門委員より以下の意見が出された。

非放射性のタリウムは毒性が強く殺鼠剤等に使用されており、稀ではあるが、これまでも本邦や中国において中毒事故が発生している。また、医療現場では放射性タリウムである²⁰¹Tlを用いた「塩化タリウム（²⁰¹Tl）注射液」が心筋、腫瘍、副甲状腺のシンチグラフィに用いられており、シンチグラフィや単一光子放射断層撮影（SPECT）等を行う施設では頻繁に使用されるため、²⁰¹Tlの過量投与や誤投与が起こる可能性も考えられる。

このようにタリウムによる中毒事故が懸念される状態にあり、解毒剤の開発が望まれていることから、本薬について、タリウム中毒に係る適応の取得についても早急に検討する必要があると考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、申請者にタリウム中毒に係る本邦での承認申請について早期に検討するよう指示したところ、申請者から可能な限り早急に対応するとの回答がなされている。

(7) 製造販売後調査等について

機構は、国内における本薬の使用経験はなく、海外における使用経験も非常に限られていることから、本薬が国内で使用された場合には、その有効性及び安全性に関する情報を再審査期間中は可能な限り総て把握する必要があると考えた。また、再審査期間中に本薬が使用されなかった場合には、再審査期間終了後も可能な限り長期間、情報を集積できるよう計画しておくことが望ましいと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、また、専門委員より、糞尿中の放射能（測定された場合）、患者の転帰、毎日の排便の状態、浣腸剤の使用状況（種類、使用回数）、急性シアン中毒症状の有無、血清フェリチン値（長期投与時に、測定された場合）、脱カプセル時の投与方法等を確認すべきである、との意見が出された。

機構は、上記を踏まえた製造販売後調査計画書（案）を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の表11のように製造販売後調査計画を変更し、また、使用成績調査終了後も

自主的に調査を実施し、■年毎に調査結果をまとめると回答したことから、機構はこれを了承した。

<表 11 使用成績調査実施計画書骨子（案）>

目 的	使用実態下における本薬の安全性（未知の副作用の検出、副作用発現状況の把握）及び有効性、並びにそれらに影響を与える要因の検討
調査方法	製品に同封される連絡シートを用いて本薬の使用症例を把握し、調査の依頼、調査票の回収を行う
調査実施期間	7年間
予定症例数	調査期間中に本薬を投与された全症例
対象患者	本薬を投与された患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（性別、年齢、体重等） ・汚染状況（日時、場所、原因、汚染の経路、放射性核種の種類） ・投薬状況（投与日〈投与期間〉、投与方法〈脱カプセル時の投与方法〉、1日投与量〈1回量×回数〉） ・除染状況（全身の放射能、尿・糞便中の放射能、使用された緩下剤・浣腸剤の有無と種類、毎日の排便の状況、除染のために実施されたその他の治療） ・患者の転帰 ・安全性（有害事象〈症状、重篤度、因果関係、処置等〉、血清カリウム値、血清フェリチン値〈長期投与時に測定された場合〉、急性シアン中毒の発現の有無と症状）

III. 総合評価

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

- [効能・効果] 放射性セシウムによる体内汚染の軽減
- [用法・用量] 通常、1回6カプセル（ヘキサシアノ鉄（II）酸鉄（III）水和物として3g）を1日3回経口投与する。
なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。
- [承認条件] 本剤の臨床使用経験は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、可能な限り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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。