

ラディオガルダーゼカプセル 500mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、日本メジフィジックス株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本メジフィジックス株式会社

ラディオガルダーゼカプセル 500mg

CTD 第1部（モジュール1）

1.4 特許状況

日本メジフィジックス株式会社

1.4 特許状況

目次

1.4 特許状況	1
----------------	---

1.4 特許状況

本剤に関連した特許はない。

ラディオガルダーゼカプセル 500mg

CTD 第1部（モジュール1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本メジフィジックス株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5.1 起原又は発見の経緯	1
1.5.2 放射線体内汚染の治療の現状	2
1.5.2.1 外国における現状	2
1.5.2.2 国内における現状	2
1.5.3 開発の経緯	3
1.5.3.1 海外での承認申請の状況	3
1.5.3.2 学会からの要望	3
1.5.3.3 本邦における承認申請の経緯	3
1.5.3.4 品質	4
1.5.3.5 非臨床試験	4
1.5.3.6 臨床試験	5
1.5.4 申請区分	6
参考文献	6

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
本剤	ヘキサシアノ鉄 () 酸鉄 () 水和物を有効成分とするカプセル剤.
PB	<p>本剤の有効成分であるヘキサシアノ鉄 () 酸鉄 () 水和物.</p> $\text{Fe}^{\text{III}}_4 \left[\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{NC} \cdots \text{Fe}^{\text{II}} \cdots \text{CN} \\ \\ \text{CN} \end{array} \right]_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ <p>注) x=14~16</p>
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
Drug Approval Package	<p>FDA の Drug Approval Package サイトで公開されている「Radiogardase (Insoluble Prussian Blue) Capsules」の審査報告書.</p> <p>[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-626_Radiogardase.cfm]</p> <p>承認通知書 (Approval Letter), 承認表示 (Approved Labeling (Printed Labeling)), 医学的資料の審査 (Medical Review), 化学的資料の審査 (Chemistry Review(s)), 薬理学的資料の審査 (Pharmacology Review), 微生物学的資料の審査 (Microbiology Review), 臨床薬理学及び生物薬剤的資料の審査 (Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s)), 行政文書 (Administrative Documents) 及び通信文書 (Correspondence) で構成される.</p>
^{137}Cs	放射性セシウム-137. 元素記号 ^{137}Cs で示される元素 (半減期 30.0 年).
^{134}Cs	放射性セシウム-134. 元素記号 ^{134}Cs で示される元素 (半減期 2.062 年).
放射性セシウム	^{134}Cs , ^{137}Cs 等を含むセシウムの放射性同位体.
NDA ガイダンス	<p>官報告示 (68FR5645) 及び「Guidance for Industry Prussian Blue Drug Products-Submitting a New Drug Application (企業向けガイダンス プルシアンブルー製剤—新薬承認申請の提出)」</p> <p>[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072020.pdf]</p>
放医研	独立行政法人放射線医学総合研究所
ハイル社	Heyl Chemisch Pharmazeutische Fabrik GmbH 社
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

1.5.1 起原又は発見の経緯

ラディオガルダーゼカプセル 500mg は、ヘキサシアノ鉄(Ⅲ)酸鉄(Ⅲ)水和物(以下、PB)を有効成分とするカプセル剤(以下、本剤)である。本剤は、1カプセル中にPB 500mg(鉄含量30.94%として)を含有したもので、経口投与される。

PBは、1704年にドイツでDiesbachにより合成され、1710年にMiscell. Berolinensiaに無毒な染料として発見者と製法を開示せず発表されたが、その後、1724年にPhil.Trans.にWoodwardがその製法を発表した。1963年にPBのメスバウワースペクトルが測定されFe(Ⅲ)とFe(Ⅱ)の鉄イオン比4:3の特性を持つことが示され、その後、X線構造解析、中性子線構造解析により構造が確定された¹⁾。

青色顔料としてPBはプルシアンブルーと呼ばれる。しかし、プルシアンブルーは、PB、カリウム塩及びアンモニウム塩等を含めたフェロシアン化合物の総称である。本剤は米国において承認されているが、審査の際に米国食品医薬品局(以下、FDA)は表1.5.1で示すように、セシウムとの結合様式及びセシウムとの結合時の化学形の観点から、PBとAmmonium ferric(Ⅲ)hexacyanoferrate(Ⅲ)($\text{NH}_4\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$)及びPotassium ferric(Ⅲ)hexacyanoferrate(Ⅲ)($\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$)は異なる化合物であり、これらの化合物を用いて得られた知見はPBに適応できないと判断している²⁾。したがって、本申請にあたりカリウム塩及びアンモニウム塩に関する資料は除外した。

表 1.5.1 PB, $\text{NH}_4\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 及び $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ とセシウムとの結合様式及び結合時の化学形の比較

化合物	実験式	セシウムとの結合様式	セシウムとの結合時の化学形
PB	$\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot 14 \sim 16\text{H}_2\text{O}$	(1) 結晶水のヒドロニウムイオンとのイオン交換 (2) 結晶構造内へのセシウムイオンの吸着	結晶水を含み Fe(Ⅲ):Fe(Ⅱ):CNとして4:3:18の結晶構造
$\text{NH}_4\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 及び $\text{KFe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$	$M_A\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ $M_A = \text{K or NH}_4$	(1)イオン結合した一価のカチオンと交換 (2) 結晶構造内へのセシウムイオンの吸着	Fe(Ⅲ):Fe(Ⅱ):CNとして1:1:6 ($\text{Fe}[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) ⁻¹ の結晶構造

米国ではFDA 21CFR (Title 21 Food and Drugs, Code of Federal Regulations, 米国連邦規則集 21分冊 食用化学物質に関する規則文書)において「§73.1299 フェロシアン化第二鉄」(PBの別名)が医薬品用色素添加物の認可検定免除の色素添加物のリストに登録されて医薬品添加物としても用いられている³⁾。本邦において、PBは顔料(絵の具、印刷インクなど)として汎用されており、シアン化物であるが毒物及び劇物取締法の規制対象とはなっていない。これはPBがシアノ錯体で安定であり安全性が高いことからと考える。

放射性セシウム-137(以下、¹³⁷Cs)は、Glenn T. Seaborg及びMargaret Melhaseによって1941年に発見された。¹³⁷Cs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からの降下物などに含まれる⁴⁾。¹³⁷Csは半減期30年と長く崩壊によりガンマ線を放出する。また、主な放射性セシウムには¹³⁷Csのほかセシウム-134(以下、¹³⁴Cs)も存在する。

¹³⁷Csは医療において、癌の治療のためのガンマ線源として重要な放射性核種である。また、工業用に使用される代表的な放射性同位元素の1つであり、ガンマ線滅菌の線源や水分密度計などのさ

まざまな測定装置の線源として用いられる。このように¹³⁷Csは広く使用されているが、一方では、¹³⁷Csは可溶性粉末であることから、いわゆるダーティボム（人口密集地域において通常の爆発物を用いて放射性物質を拡散させる）の原料への転用が危険視されている⁴⁾。

セシウムは、体内での挙動がカリウムと類似しており、セシウムは体液に可溶性で、呼吸器系又は消化管系を介して吸収されて身体全体にほぼ均一に分布し、腎臓によって排出されるが、その大部分が腸肝循環することにより長期にわたって体内に留まる^{5,6)}。

¹³⁴Cs、¹³⁷Cs等を含むセシウムの放射性元素（以下、放射性セシウム）による汚染は、被曝の程度により重篤な疾患又は死亡をひき起こす可能性があり、セシウムの体内汚染を除去する薬剤の開発が期待されていた。

放射性セシウムによる体内汚染患者において、PBはイオン交換及び結晶構造内への吸着の原理に基づいて放射性セシウムと結合し²⁾、腸管から再吸収を妨げることによって体外への排泄を促進する。Madshusらは、ラットにおける¹³⁷Cs排出にPBが効果を発揮することを示した1963年のNigrovicらの報告等から、1966年にPBによるヒトでの¹³⁷Cs体内除去を評価し、¹³⁷Csを摂取した人にはPBが治療選択肢となることを示唆した⁷⁾。

なお、被曝患者を処置する医療スタッフの被曝線量は、1MBqの¹³⁷Csを体内に取り込んだ患者から30cmの距離で、1日8時間、2週間継続して処置を行ったと仮定したとき15μSvであり、放射線診療等に従事する医師の年間被曝線量が0.24mSvであることと比較しても、二次的な外部被曝に関してほとんど問題にする必要がない⁸⁾と記載されている。

1.5.2 放射線体内汚染の治療の現状

1.5.2.1 外国における現状

米国は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）で汚染された患者のために一時的にcompassionate use下で本剤を提供した⁹⁾。米国では2001年9月11日以来、テロリストがダーティボムを用いて放射性物質を意図的に散布する可能性を懸念する声が高まってきた。また、¹³⁷Csは可溶性¹³⁷CsClとして医療用セシウム線源に使用されて広く流通していることから、FDAは、¹³⁷Cs汚染の治療に使用できる医薬品を備蓄するため官報告示（68FR5645）⁴⁾及び「Guidance for Industry Prussian Blue Drug Products-Submitting a New Drug Application（企業向けガイダンス プルシアンブルー製剤—新薬承認申請の提出）」¹⁰⁾（以下、NDAガイダンス）に基づいて医薬品申請できるように整備した。本剤はNDAガイダンスに基づいて申請され承認された。現在は米国戦略的国内備蓄部門（SNS：the Strategic National Stockpile）によって本剤の米国での国家備蓄が維持されている¹¹⁾。

イギリス、ドイツ、フランスでは、Heyl Chemisch Pharmazeutische Fabrik GmbH社（以下、ハイル社）から本剤が供給されているが、備蓄体制についての情報は無い。

1.5.2.2 国内における現状

本邦での緊急時被曝に関する医療の取り組みは、1999年9月の株式会社ジェー・シー・オーにおける事故を契機に、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た。その結果、平成13年（2001年）に「緊急被ばく医療のあり方について」がとりまとめられ、原子力施設における緊急事態の発生時のみならず、緊急事態に至らない場合や、また、放射性同位元素の

使用施設等にて被曝患者が発生する可能性があることを踏まえ、包括的で、より実効性のある内容が盛り込まれた¹²⁾。2001年の米国でのテロ以降、原子力の利用を取り巻く国内外の状況は大きく変化しており、行政においては国際的な放射性物質の不法使用等による緊急事態の対策が議論されている。原子力安全委員会は、国際動向等を踏まえ、核物質等や関連施設の特性において合理的、効果的な防護の在り方について基本的な考え方を調査審議するため、平成18年(2006年)12月、原子力防護専門部会を設置した。また、放射性物質による被曝・汚染を伴う傷病者が発生した場合に備え、国、地方公共団体、医療機関、搬送機関、事業所等の関係者が相互の連携の下に即応できるように実効性のある緊急被曝医療体制の整備・構築が進められている。

2008年10月に「緊急被ばく医療のあり方について」が改訂され、内部被曝の治療法の具体例とともに薬剤を併記した一覧が追加された。PBは放射性セシウムによる体内汚染に対する薬剤としてこの一覧に含まれている¹³⁾。

このように、国家としての体制整備が急がれているなかで、本剤の承認が待ち望まれている。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 海外での承認申請の状況

本剤はドイツではハイル社により製剤名 Radiogardase[®]-Cs として35年以上販売されている。欧州統合及び欧州法令の施行によりドイツ医薬品法に基づき、登録に代わり1997年9月24日に販売承認を取得した。また、米国ではNDAガイダンスに基づいてハイル社が本剤の申請を行い、製剤名 Radiogardase[®]として2003年10月2日に承認された。

本剤はゴイアニア事故時の治療において¹³⁷Csの体内汚染除去剤として効果がみられたこと及び重篤な副作用はみられていないことから、国際的にガイドライン等において緊急被曝時に安全に使用できる薬剤として取り扱われている。

1.5.3.2 学会からの要望

2009年5月に日本医学放射線学会及び日本核医学会の連名により、2009年11月には日本中毒学会から厚生労働大臣宛に「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」^{14,15)}が提出された。また、2009年6月に独立行政法人放射線医学総合研究所(以下、放医研)から厚生労働大臣宛に「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」¹⁶⁾が提出された。これらと併行して2009年8月には日本医学放射線学会、日本核医学会、日本中毒学会及び日本中毒情報センターから平成21年6月18日付厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課発「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」に基づき要望書が提出されている。

1.5.3.3 本邦における承認申請の経緯

本邦での緊急時被曝医療において、高度専門的な除染及び治療を実施する三次被曝医療の中心的機関として放医研が指定されている。放医研では、所属医師が放射性セシウムによる体内汚染の治療用として、本邦未承認薬である本剤を個人輸入し備蓄している状況があることから、日本メジック株式会社は、緊急被曝医療の重要性から早急に本剤を申請すべきと判断し、本剤を開発することとした。

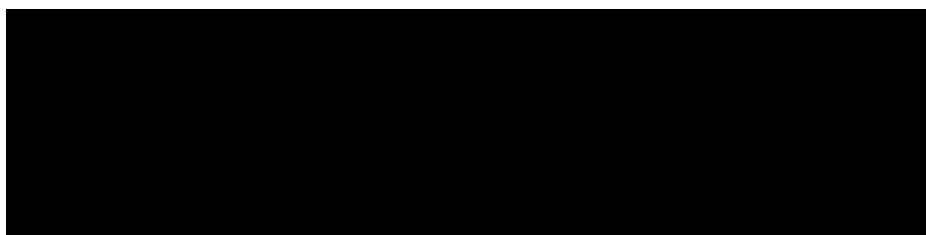
独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

に対して医薬品申請前相談を行い、[REDACTED]について助言を受けた。対面助言により得られた PMDA の意見及び助言を踏まえて資料を整備した。

1.5.3.4 品質

1.5.3.4.1 原薬

開発初期は[REDACTED]で原薬の製造を行っていたが、19[REDACTED]年に製造を中止した。その後、20[REDACTED]年に[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]に製造を移した。[REDACTED] [REDACTED]では[REDACTED] [REDACTED]目的で、それまでの原材料であった[REDACTED]から[REDACTED]に変更した。これに伴う品質への影響がないことが確認されている。現在の原薬の合成経路は以下のとおりである。



ヘキサシアノ鉄（ ）酸鉄（ ）水和物の合成経路

製造方法はハイル社により確立された方法により、平成 17 年 2 月 10 日付薬食審査発第 0210001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」等を参考に設定した。規格及び試験方法はすでに欧米で製造販売されていることから、ハイル社による実績を踏まえて設定した。また、安定性は平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「安定性試験ガイドラインの改定について」（以下、ICH Q1A (R2)）に従い、長期保存試験及び加速試験を実施し、設定したいずれの試験項目において顕著な変化は認められなかったことから、室温、遮光条件下での有効期間を 5 年と設定した。なお、原薬は常に遮光条件下で保管されるため、光に対する苛酷試験は必要ないと判断した。

1.5.3.4.2 製剤

本剤は、硬ゼラチンカプセルの中に鉄含量 30.94%の原薬 (PB) として 500mg を含有する。実際に充填する PB は、鉄の量が 154.7mg になる充填重量とすることで、有効性を一定にしている。安定性は、ICH Q1A (R2) に従い、長期保存試験及び加速試験を実施し、加速試験においては、設定したいずれの試験項目において顕著な変化は認められなかった。このことから、室温、遮光条件下での有効期限を 3 年とする。なお、本剤は緊急被曝医療のために備蓄される医薬品である。したがって、通常、一次包装、二次包装が施されたまま遮光条件下で保管されることから、光に対する苛酷試験は必要ないと判断した。

1.5.3.5 非臨床試験

PB は 1960 年代から放射性セシウムに対する結合能を有すること及び放射性セシウムの体内からの排泄促進作用を示すことが知られている。これまでに、薬理試験を始め非臨床試験成績として評価できる論文が数多く公表されていることから、これらを精査することにより科学的評価が可能と

考えた。本剤の非臨床試験成績は全て公表された科学・医学論文などから引用し、評価したものである。

放射性セシウムは、呼吸器系又は消化管系を介して体内に吸収された後、その大部分が腸肝循環することにより、長期にわたって体内に留まる（生物学的半減期：68～165日間）。

PBの効力を裏付ける試験に関して、セシウムに対するPBのin vivoにおける放射性セシウム排泄促進作用の評価の結果、PBは放射性セシウムの腸管からの吸収・再吸収を阻害することで、用量依存的に糞中排泄を促進すること及びその作用は長期投与においても持続し、かつ投与開始時期に依存しないことが示唆された。また、PBは乳汁中への ^{137}Cs の分泌抑制に有用であると考えられた。

本剤の薬物動態については、放射性同位体 ^{59}Fe で標識したPBをブタの胃内に投与したとき、PBは投与7日目までに93～102%が糞中排泄され、0.6～1.0%が尿中排泄された。また、 ^{59}Fe 及び ^{14}C で二重標識したPBをブタの胃内に投与したとき、呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 濃度は検出限界未満であった。経口投与されたPBはそのほとんどが体内において吸収、分布及び代謝されることなく糞中排泄されたと考えられた。

本剤の安全性薬理については、評価できる論文はなかったが、経口投与されたPBは、そのほとんどが体内に吸収されることなく糞中に排泄されたと考えられることからPBが生体に作用を及ぼす可能性は極めて低いと考え実施していない。

本剤の毒性試験については、PBの単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性試験を目的とした試験は報告されていない。しかし、PBの薬理作用等の文献に記載されている毒性情報を調査した結果、以下の情報が得られた。PBの最大投与量としてはラットを用いて臨床予定投与量（150 mg/kg/日）の3.7倍（556 mg/kg/日）を投与した試験が行われていた。また、最大投与期間としてはラットを用いて120日間連続投与した試験が、更にPB投与終了後の最大観察期間としてはラットを用いて投与終了後12日間観察した試験が行われており、これら3試験のいずれにおいても毒性兆候が認められなかった。また、in vitro及びin vivoの実験結果より、PBから遊離するシアン化物による毒性が発現する可能性は低いと推察された。

また、放射線体内被曝の際は、同時に多核種での体内汚染が起こると考えられる。そこで、他の核種の治療に用いられる薬物との相互作用を評価した。ラットにPB単剤又はPBと同時にアルギン酸ナトリウム（放射性カルシウム及び放射性ストロンチウムの体内汚染除去剤）及び/又は過塩素酸ナトリウム（放射性ヨウ素の体内汚染除去剤）を併用同時経口投与して ^{137}Cs 排泄作用を比較した結果、PBの薬理作用が阻害されることはなく、これらの薬物間には、薬力学的薬物相互作用はないと考えられた。

以上から、本剤は、放射性セシウムの排泄促進に有用であり、また、体内に吸収されないことから安全性には特に問題とする点がないと考えた。

1.5.3.6 臨床試験

^{137}Cs で体内被曝を生じさせる臨床試験の実施は倫理的観点から適切ではないと判断し、今回の申請にあたり、本剤のヒト被験者における臨床試験は実施していない。

ヒトにおける本剤の有効性に関する重要な文献は、ゴイアニア事故に関する国際原子力機関（IAEA：International Atomic Energy Agency）の報告2報及び学術論文5報であった。

ゴイアニア事故では、体内汚染患者 46 例が本剤による治療を受けた。本剤の投与量は成人で 3～10g、小児で 1～3g であった。本剤投与は 2～3 ヶ月間行われた。本剤投与中及び投与後の ^{137}Cs の生物学的半減期に関するデータが 46 例中 33 例について得られた。本剤治療中断後の ^{137}Cs の生物学的半減期の平均は 19 歳以上では 80 ± 15 日、12～14 歳では 62 ± 14 日、4～9 歳では 42 ± 4 日であった。本剤治療中の ^{137}Cs の生物学的半減期の平均はそれぞれ 25 ± 11 日（69%短縮）、 30 ± 12 日（46%短縮）及び 24 ± 3 日（43%短縮）に短縮した。

本剤の主な副作用は、ゴイアニア事故に関する報告において、便秘、低カリウム血症及び胃部不快感である。便秘については繊維質の経口投与、低カリウム血症については電解質の補充が奏効し、胃部不快感については用量を減量し治療が継続された。

用法・用量については、ゴイアニア事故で成人の多くは本剤 6～10g/日を 2～3 回に分割して投与された使用実績及び米国で承認されている投与量から、1 回 3 g（6 カプセル）を 1 日 3 回の経口投与で 1 日量 9g が適当と考えた。また、ゴイアニア事故での使用実績から年齢、体重、患者の一般状態により適宜増減することが適当と考えた。

なお、本剤の投与中止時期の基準となる被曝線量は定められていないので、患者の一般状態並びに糞便や尿及びホールボディカウンタによるモニタリング等で放射性セシウム排泄を確認して中止を計画することが重要と考えた。

1.5.4 申請区分

放射性セシウムの体内汚染に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたと考えられたことから、その効能・効果及び用法・用量を設定して新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

- 1) 日吉芳朗, プルシアンブルー—その化学と教材としての意義—, サイエンスネット (数研出版株式会社), 第 31 号 2007 年 11 月;6-9.
- 2) Memorandum Sep. 11, 2003. SUBJECT Chemistry Determinations- Prussian Blues., Administrative Documents. Drug Approval Package. Application Number:21-626, approved on October 2, 2003. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration.
- 3) FDA 21CFR (仮和訳). 財団法人日本食品化学研究振興財団.
<http://www.ffcr.or.jp/zaidan/CFR21.nsf>
- 4) 68FR5645: Federal Register, 68 (23) , February 4, 2003. Guidance for Industry on Prussian Blue for Treatment of Internal Contamination With Thallium or Radioactive Cesium; Availability. [Docket No. 03D-0023]
- 5) NCRP REPORT No.65. National Council on Raditation Protection and Measurements, Management of Persons Accidentally Contaminated with Radionuclides, Recommendations of the National Council on Radiation Protection and Measurements, Seventh Reprinting September 22, 1997;77-9.
- 6) 作業による放射性核種の摂取の限度 Part 1, 社団法人日本アイソトープ協会, 財団法人仁科記念財団, 丸善株式会社, 昭和 55 年 (1980 年) , p.159-62.

- 7) Madshus K, Strömme A, Bohne F and Nigrovec V, Diminution of radiocaesium body-burden in dogs and human beings by Prussian Blue. Int. J. Rad. Biol., 1966:10;519-20.
- 8) 緊急被ばく医療ポケットブック：財団法人 原子力安全研究協会. 平成 17 年（2005 年）3 月;9-15.
- 9) Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). Drug Approval Package. Application Number:21-626, approved on October 2, 2003. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration.
- 10) Guidance for Industry Prussian Blue Drug Products-Submitting a New Drug Application, Center for Drug Evaluation and Research, January, 2003. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072020.pdf>)
- 11) Prussian blue, Centers for Disease Control and Prevention. Augst 8, 2005.
- 12) 緊急被ばく医療のあり方について：原子力安全委員会 原子力発電所等周辺防災対策専門部会. 平成 13 年（2001 年）6 月.
- 13) 緊急被ばく医療のあり方について（一部改訂）：原子力安全委員会 原子力施設等防災専門部会. 平成 20 年（2008 年）10 月.
- 14) 2009 年 5 月 28 日 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，社団法人日本医学放射線学会，一般社団法人日本核医学会.
- 15) 2009 年 11 月 6 日 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，一般社団法人日本中毒学会.
- 16) 2009 年 6 月 16 日 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，独立行政法人放射線医学総合研究所.