

## 審査報告書

平成 23 年 5 月 24 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] ① ジトリペントートカル静注 1000mg (ジトリペントートカル点滴静注用 1000mg から変更)  
② アエントリペントート静注 1055mg (アエントリペントート点滴静注用 1055mg から変更)
- [一 般 名] ① ペンテト酸カルシウム三ナトリウム  
② ペンテト酸亜鉛三ナトリウム
- [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 22 年 12 月 3 日
- [剤形・含量] ① 1 アンプル (5mL) 中にペンテト酸カルシウム三ナトリウム 1,000mg を含有する注射剤  
② 1 アンプル (5mL) 中にペンテト酸亜鉛三ナトリウム 1,055mg を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造式]

<ペンテト酸カルシウム三ナトリウム>

分子式  $C_{14}H_{18}CaN_3Na_3O_{10}$

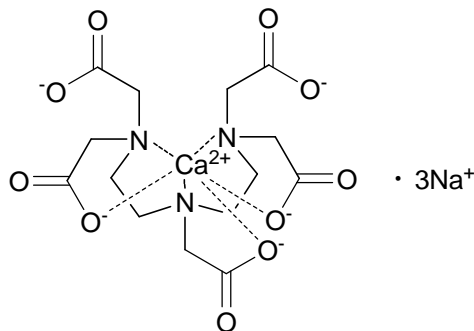
分子量 497.35

化学名

英 名 : Trisodium (*N,N*-bis-{2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl}glycinato(5-))calciate(3-)

日本名 : (*N,N*-ビス{2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル}グリシナト(5-))カルシウム酸(3-)三ナトリウム

構造式



<ペンテト酸亜鉛三ナトリウム>

分子式  $C_{14}H_{18}N_3Na_3O_{10}Zn$

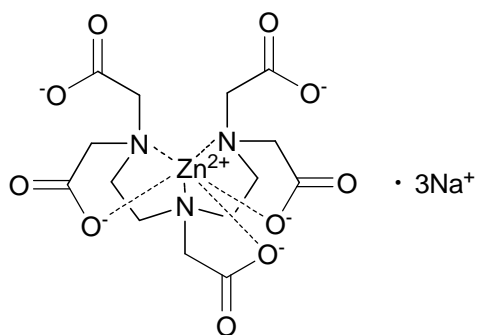
分子量 522.66

化学名

英名: Trisodium (*N,N*-bis-{2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl}glycinato(5-))zincate(3-)

日本名: (*N,N*-ビス{2-[ビス(カルボキシメチル)アミノ]エチル}グリシナト(5-))亜鉛酸(3-)三ナトリウム

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 23 年 1 月 21 日 薬食審査発 0121 第 12 号、及び平成 23 年 1 月 21 日 薬食審査発 0121 第 13 号〉）

[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 23 年 5 月 24 日

- [販 売 名]           ① ジトリペントートカル静注 1000mg (ジトリペントートカル点滴静注用 1000mg から変更)  
                      ② アエントリペントート静注 1055mg (アエントリペントート点滴静注用 1055mg から変更)
- [一 般 名]           ① ペンテト酸カルシウム三ナトリウム  
                      ② ペンテト酸亜鉛三ナトリウム
- [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 22 年 12 月 3 日
- [審 査 結 果]

提出された資料から、本剤（ペンテト酸カルシウム三ナトリウム及びペンテト酸亜鉛三ナトリウム）の超ウラン元素（プルトニウム、アメリシウム、キュリウム）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。

### <ペンテト酸カルシウム三ナトリウム>

- [効能・効果]       超ウラン元素（プルトニウム、アメリシウム、キュリウム）による体内汚染の軽減
- [用法・用量]       通常、ペンテト酸カルシウム三ナトリウムとして 1000mg を 1 日 1 回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。  
                      なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。
- [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。

### <ペンテト酸亜鉛三ナトリウム>

- [効能・効果]       超ウラン元素（プルトニウム、アメリシウム、キュリウム）による体内汚染の軽減
- [用法・用量]       通常、ペンテト酸亜鉛三ナトリウムとして 1055mg を 1 日 1 回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。  
                      なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。
- [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 23 年 4 月 28 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	① ジトリペントートカル点滴静注用 1000mg ② アエントリペントート点滴静注用 1055mg
[一 般 名]	① ペンテト酸カルシウム三ナトリウム ② ペンテト酸亜鉛三ナトリウム
[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 22 年 12 月 3 日
[剤 形 ・ 含 量]	① 1 アンプル (5mL) 中にペンテト酸カルシウム三ナトリウム 1,000mg を含有する注射剤 ② 1 アンプル (5mL) 中にペンテト酸亜鉛三ナトリウム 1,055mg を含有する注射剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	①② 超ウラン元素 (プルトニウム、アメリシウム、キュリウム) による体内汚染の軽減
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	① 通常成人にはペンテト酸カルシウム三ナトリウムとして、1,000mg を 1 日 1 回 100~250mL の 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して約 15~60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。 ② 通常成人にはペンテト酸亜鉛三ナトリウムとして、1,055mg を 1 日 1 回 100~250mL の 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して約 15~60 分かけて点滴静注する。なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。

### 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

超ウラン元素とは、天然に存在する元素の中で最も原子番号の大きいウラン（原子番号 92）よりも原子番号が大きい元素の総称であり、原子炉などで人工的に生成される。超ウラン元素の中でも、プルトニウム、アメリシウム及びキュリウム（以下、それぞれ「Pu」、「Am」及び「Cm」）は多種の放射性同位体を有するアクチノイド系列金属の一種であり、工業及び研究分野で比較的良好に利用される。また、これらの元素は核反応生成物であり、原子力発電所の使用済み燃料にも多く含まれている。特に、近年 Pu とウランの混合酸化物（MOX）燃料を使用したプルサーマル発電が国内でも実施されるようになったこと、また、ウラン燃料再処理工場の稼働が国内で予定されていること等もあり、国内の核関連施設における超ウラン元素による汚染事故への対策は急務である。

超ウラン元素の体内動態は、摂取経路によって異なり、例えば Pu の場合、無傷の皮膚に Pu が付着した場合に体内に吸収されることはほとんどなく、経口摂取した場合でも、消化管から

の吸収率は0.001～0.1%と極めて少なく、そのほとんどが糞便中に排泄される。一方、Puを吸入摂取した場合、多くは鼻咽腔、気管、気管支及び肺胞領域に沈着し、特に肺胞に到達したPuは、その大部分が肺胞内に留まり、肺胞壁から緩徐に吸収され血中に移行、又は、リンパ管中に移行してリンパ節に滞留しその一部が血中に移行することとなる。血中に移行したPuは、主に骨や肝臓などの臓器に取り込まれる。なお、Puの体内動態の特性は、Pu固有ではなく、Am及びCm等の超ウラン元素共通の性質とされている。

呼吸器官等を介して体内に取り込まれたPu、Am及びCmは、体内へ沈着し、Puの場合、その生物学的半減期は骨で50年、肝臓で20年と報告されている(Radiat Prot Dosimetry 26: 137-140, 1989)。これらの超ウラン元素の多くは主として $\alpha$ 線を放出するため、体内に取り込まれた場合、内部被曝により、Pu、Am及びCmが蓄積している組織の周囲の細胞を傷害し、長期的には発がんリスクが上昇すると考えられる。そのため、血液循環中にあるこれらの超ウラン元素を迅速に体外に排泄させ、内部被曝線量を低減する薬剤の開発が望まれている。

ペンテト酸カルシウム三ナトリウム（以下、「Ca-DTPA」）及びペンテト酸亜鉛三ナトリウム（以下、「Zn-DTPA」）は、合成ポリアミノポリカルボン酸群に属する化合物であり、その内部に有するカルシウム又は亜鉛と超ウラン元素等の重金属を置換して、化学的により安定な金属錯体を形成するキレート剤である。超ウラン元素-DTPA錯体は水溶性であり、速やかに尿中へ排泄されるため、Ca-DTPA又はZn-DTPAの投与により、体内の超ウラン元素の体外排泄が促進されると考えられている。

Ca-DTPA及びZn-DTPAの製剤はドイツ（旧ドイツ連邦共和国）において、Heyl Chemisch Pharmazeutische Fabrik GmbH社（以下、「ハイル社」）により40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、Ca-DTPA製剤は2005年4月、Zn-DTPA製剤は2003年11月に欧州販売承認を取得した。また、米国では、Hameln Pharmaceuticals GmbH（以下、「ハメルン社」）が、2004年8月に承認を取得している。なお、Ca-DTPA及びZn-DTPAは、世界保健機関（以下、「WHO」）により国際的に利用可能であるべき薬剤としてリストアップされ、緊急時に使用できるよう備蓄すべきとされている。

本邦では、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故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、超ウラン元素（Pu、Am、Cm）による体内汚染に対する薬剤としてCa-DTPA及びZn-DTPAが記載された。

また、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「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、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」）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。なお、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果



■した後、■を■し、必要に応じて■を加え、ペンテト酸カルシウム三ナトリウム溶液 (■) を得る。

第二工程 (■・■工程) (重要工程) :

第一工程で得られた溶液に、■が■になるまで■を加え■する。■を■し、必要に応じて■又は■を加え、Ca-DTPA 原薬を得る。

Zn-DTPA 原薬は JENAHEXAL Pharma GmbH (ドイツ) で製造される。製造工程は以下のとおりであり、第一工程及び第二工程が重要工程とされている。工程管理として、第一工程において■及び■が、第二工程において■が管理されている。

第一工程 (■・■工程) (重要工程) :

■及び■を■に加え、■下、■するまで■する。■を加えた後、■を加えて■する。■後、■及び■を■し、必要に応じて■を加え、ペンテト酸亜鉛三ナトリウム溶液 (■) を得る。

第二工程 (■・■工程) (重要工程) :

第一工程で得られた溶液の■を■し、必要に応じて■又は■を加える。その後、■が■になるまで■を加えて■し、Zn-DTPA 原薬を得る。

#### 4) 原薬の管理

Ca-DTPA 原薬及び Zn-DTPA 原薬は、■等を行われず■に■される。製剤は■を■後、■したもので、原薬と製剤は■、■であり、製剤の品質管理を行うことで原薬の品質も担保できるとされ、Ca-DTPA 原薬及び Zn-DTPA 原薬の規格及び試験方法は設定されていない。

#### 5) 安定性

Ca-DTPA 原薬及び Zn-DTPA 原薬は、上記の通り■されることはないため、安定性試験は実施されていない。

### (2) 製剤

#### 1) 製剤及び処方

Ca-DTPA 製剤は、1 アンプル中に、ペンテト酸カルシウム三ナトリウム 1,000mg を含有する注射剤であり、pH 調節剤として水酸化ナトリウム及び塩酸が添加され、溶剤として注射用水が用いられている。

Zn-DTPA 製剤は、1 アンプル中に、ペンテト酸亜鉛三ナトリウム 1,055mg を含有する注射剤であり、pH 調節剤として水酸化ナトリウム及び塩酸が添加され、溶剤として注射用水が用いられている。

#### 2) 製剤設計

Ca-DTPA 及び Zn-DTPA は吸湿性が高いため、製造工程において■されず、■か

ら[ ]まで[ ]されている。なお、Ca-DTPA 製剤中の Ca-DTPA 含量が 1,000mg、Zn-DTPA 製剤中の Zn-DTPA 含量が 1,055mg とされているのは、両製剤中に含まれる DTPA の含量が等しくなるように、Ca-DTPA 製剤に合わせて Zn-DTPA 製剤の含量を調製しているためである。

### 3) 製造方法

Ca-DTPA 製剤及び Zn-DTPA 製剤は、JENAHEXAL Pharma GmbH（ドイツ）（第一工程～第四工程）、[ ]（ドイツ）（第五工程）及び日本メジフィジックス株式会社兵庫工場（第六工程、第七工程）で製造される。製造工程は、両製剤とも、第一工程（[ ]工程）、第二工程（[ ]工程）、第三工程（[ ]工程）、第四工程（[ ]工程）、第五工程（[ ]工程）、第六工程（表示・包装工程）及び第七工程（試験・保管工程）からなり、第[ ]、第[ ]及び第[ ]工程が重要工程とされている。工程管理として、第[ ]工程で[ ]、第[ ]工程で[ ]及び[ ]<sup>1</sup>、第[ ]工程で[ ]及び[ ]が管理されている。

### 4) 製剤の管理

Ca-DTPA 製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、カルシウム、ナトリウム）、pH、純度試験（[ ]、[ ]、[ ]、類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法が設定されている。

Zn-DTPA 製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル、亜鉛、ナトリウム）、pH、純度試験（[ ]、[ ]、[ ]、類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法が設定されている。

### 5) 安定性

Ca-DTPA 製剤の安定性試験の保存条件及び測定項目は表 1 のとおりである。長期保存試験及び加速試験において、いずれの測定項目についてもほとんど変化は認められなかったが、[ ]及び[ ]（[ ]）について統計解析を行った結果、[ ]の値が[ ]ことから、Ca-DTPA 製剤の有効期間は、室温で保管するとき 4 年と設定された。

<表 1 Ca-DTPA 製剤の安定性試験における保存条件及び測定項目>

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	アンプル	60 ヶ月	性状、pH、純度試験（[ ]、[ ]、[ ]、類縁物質）、発熱性物質又はエンドトキシン <sup>a)</sup> 、採取容量、不溶性微粒子、無菌、定量法
加速試験	40±2℃	75±5%RH	アンプル	6 ヶ月	性状、pH、純度試験（[ ]、[ ]、[ ]、類縁物質）、採取容量、定量法

a) 試験開始時～24 ヶ月は発熱性物質試験、36～60 ヶ月はエンドトキシン試験が実施された。

Zn-DTPA 製剤の安定性試験の保存条件及び測定項目は表 2 のとおりである。長期保存試験及び加速試験において、いずれの測定項目についてもほとんど変化は認められなかったが、類似製剤である Ca-DTPA 製剤において[ ]（[ ]）の値が[ ]ことから、Zn-DTPA 製剤の有効期間についても、室温で保管するとき 4 年と設

<sup>1</sup> Zn-DTPA 製剤のみ



れていないことを踏まえ、申請時に提出された2ロット分の安定性試験成績及び追加提出された1ロット分の長期保存試験の成績をもとに、Ca-DTPA製剤の安定性の評価を行うことはやむを得ないと判断した。なお、加速試験については、今後1ロット分について追加で試験を実施するよう申請者に指示し、承認後に試験成績を確認することとした。

追加提出された長期保存試験成績からは、24ヵ月時点で、製剤の安定性に特段の問題は認められなかったことから、現時点において、Ca-DTPA製剤の有効期間は、室温で保管するとき2年と設定することが適切と判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

申請者は、本邦での申請に際し、米国でのCa-DTPA製剤及びZn-DTPA製剤の承認申請時に提出された公表資料、「DTPA投与方法に係るガイドライン」（平成20年3月財団法人原子力安全研究協会〈DTPA投与方法検討委員会〉）、及び「テクネ<sup>®</sup>DTPAキット」のインタビューフォームで引用された各公表論文を参考にし、さらに、米国での承認申請資料作成時（2004年）以降に公表された論文を対象に、キーワードとして「『pentetic acid』又は『ca dtpa』又は『Zn-DTPA』」をベースに、各非臨床試験に関連する用語をそれぞれ追加してPubMedのデータベースを検索した結果得られた公表論文を追加して、非臨床に関する資料を構成した。なお、吸入投与に関する効力を裏付ける試験及び薬力学的相互作用試験については、年代を問わずに検索し、資料に含めている。

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

以下においては、提出された資料のうち主な試験成績について記載している。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) *in vitro* 試験

- ① DTPAと各金属元素との結合（4.3.1-37、4.3.1-38、4.3.2-18及び4.3.2-19：Health Phys 95: 465-492, 2008、IAEA Technical Reports Series No.184:6-27, 1978、Hoken Butsuri 13: 137-145, 1978及び分析化学I改訂第4版 南江堂 p.231, 2001）

<表3 DTPAと超ウラン元素を含む様々な元素とのキレート安定度定数>

元素（価数）	キレート安定度定数 (Log K <sub>ML</sub> )			
	4.3.1-37	4.3.1-38	4.3.2-18	4.3.2-19
Am (III)	23	22.9		
Bk <sup>a)</sup>		22.8		
Ca (II)	11		10.74	10.6
Cf <sup>a)</sup>		22.6		
Cm <sup>a)</sup>		23.0		
Co (II)			18.4	19.3
Cu (II)			21.1	21.5
Fe (II)			16.55	
Fe (III)	28			
Mg <sup>a)</sup>				9.0
Mn (II)			15.5	
Ni (II)			20.2	20.2
Np (IV)	29	23.6, 29.3 <sup>b)</sup>		
Np (V)	11			
Pu (IV)	30	23.4, 29.5 <sup>b)</sup>		
U (VI)	16			
Zn (II)	18		18.3	18.6

実験条件は各報告又は元素によって異なる。

a) 元素の価数は記載されていない。

b) 実験条件及びLog K<sub>ML</sub>の定義の違いにより、2つの値が得られている。

DTPA と超ウラン元素を含む様々な金属元素とのキレート安定度定数（以下、「Log  $K_{ML}$ 」）は表3のように報告されている。申請者は、DTPA と Pu、Am 及び Cm との Log  $K_{ML}$  は、DTPA と Ca 及び Zn との Log  $K_{ML}$  よりいずれも高いことから、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA は体内で配位元素である Ca 又は Zn を遊離し、Pu、Am 及び Cm とより安定な錯体を形成すると説明している。

## 2) *in vivo* 試験

### ① Ca-DTPA

以下の公表論文中に Zn-DTPA に関する記載がある場合は、Zn-DTPA の結果もあわせて本項に記載した。

#### i) ラット及びハムスターにおける Ca-DTPA の静脈内、腹腔内及び筋肉内投与による $^{239}\text{Pu}$ 体内除染作用及び排泄促進作用 (4.3.1-1 : Radiat Res 77: 534-546, 1979)

雌性ラットに  $^{239}\text{Pu}$  硝酸塩 8nCi (296Bq) を大腿部筋肉内に投与した 15 分後に、Ca-DTPA 15~120mg/kg が単回静脈内投与され、その後 7 日間の累積尿中及び糞便中放射能、並びに 7 日後の  $^{239}\text{Pu}$  投与部位の筋肉及び残りの組織を含む全身の放射能が測定された。Ca-DTPA の投与により、 $^{239}\text{Pu}$  投与部位筋肉及び全身の放射能の滞留率は用量依存的に低下し、また、尿中及び糞便中への放射能の累積排泄率は用量依存的に増加した。

雄性ハムスターに  $^{239}\text{Pu}$  硝酸塩 8nCi (296Bq) を大腿部筋肉内に投与した 15 分後に、Ca-DTPA 15mg/kg が単回腹腔内投与又は  $^{239}\text{Pu}$  投与部位に単回筋肉内投与され、投与 7 日後の投与部位筋肉及び残りの組織を含む全身の放射能が測定された。対照群には Ca-DTPA の代わりに生理食塩液が投与された。投与経路によらず、Ca-DTPA 群では、対照群と比較して放射能の滞留率が低下したが、筋肉内投与群の方が腹腔内投与群よりも放射能の滞留率の低下が大きかった。

#### ii) ラットにおける Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の腹腔内投与による $^{239}\text{Pu}$ 、 $^{241}\text{Am}$ 及び $^{242}\text{Cm}$ 体内除染作用 (4.3.1-3 : Health Phys 22: 779-783, 1972)

雌性ラットに  $^{239}\text{Pu}$  クエン酸塩、 $^{241}\text{Am}$  クエン酸塩又は  $^{242}\text{Cm}$  クエン酸塩 0.1~0.3 $\mu\text{Ci}$  (3.7~11.1kBq) を単回静脈内投与した 6、8 及び 11 日後に、Ca-DTPA 1,000 $\mu\text{mol/kg}$  (497.4mg/kg) 又は Zn-DTPA 1,000 $\mu\text{mol/kg}$  (522.7mg/kg) がそれぞれ反復腹腔内投与され、各放射性核種投与 13 日後の各組織（骨格<sup>2</sup>、肝臓、脾臓、腎臓、肺、甲状腺、副腎及び卵巣）の放射能が測定された。対照群には、生理食塩液が投与された。いずれの放射性核種投与時においても、Ca-DTPA 群及び Zn-DTPA 群ともに、対照群と比較して、各組織の放射能の滞留率が低下した。

#### iii) ラットにおける Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の静脈内及び腹腔内投与による $^{241}\text{Am}$ 体内除染作用 (4.3.1-4 : Radiat Res 54: 304-315, 1973)

雌性ラットに  $^{241}\text{Am}$  クエン酸塩 0.3 $\mu\text{Ci}$  (11.1kBq) を単回静脈内投与した 1.5、18 分、1.5、5 時間、1、4、24 又は 64 日後に Ca-DTPA 1,000 $\mu\text{mol/kg}$  (497.4mg/kg) 又は Zn-DTPA 1,000 $\mu\text{mol/kg}$  (522.7mg/kg) がそれぞれ単回腹腔内投与され、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投

<sup>2</sup> 両側の大腿骨の放射エネルギーを 10 倍することにより算出

与 7 日後の各組織（骨格<sup>3</sup>、肝臓、腎臓、脾臓及び肺）の放射能が測定された。対照群には、生理食塩液が投与された。Ca-DTPA 投与群及び Zn-DTPA 投与群ともに、対照群と比較して、各組織における放射能の滞留率が低下し、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA の投与時期が早いほど、各組織の放射能の滞留率は低かった。

雌性ラットに <sup>241</sup>Am クエン酸塩 0.3 $\mu$ Ci (11.1kBq) を単回静脈内投与した 1.5 分又は 24 時間後に Ca-DTPA 10 ~ 1,000 $\mu$ mol/kg (5.0 ~ 497.4mg/kg) 又は Zn-DTPA 10 ~ 1,000 $\mu$ mol/kg (5.2 ~ 522.7mg/kg) がそれぞれ単回静脈内投与され、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投与 7 日後の各組織（骨格<sup>3</sup>、肝臓、腎臓、脾臓及び肺）の放射能が測定された。Ca-DTPA 投与群及び Zn-DTPA 投与群ともに、用量依存的な各組織の放射能の滞留率の低下が認められ、その用量依存性は <sup>241</sup>Am 投与 1.5 分後に Ca-DTPA 又は Zn-DTPA を投与したときの方が、24 時間後に投与したときに比べてより顕著であった。また、各組織（骨格<sup>3</sup>、肝臓及び腎臓）の放射能の滞留率の低下作用における Zn-DTPA に対する Ca-DTPA の相対的な効力比<sup>4</sup>は、<sup>241</sup>Am 投与 1.5 分後投与群では、各組織でそれぞれ 9.0、3.4 及び 8.2 であり、<sup>241</sup>Am 投与 24 時間後投与群では、各組織それぞれ 1.3、2.4 及び 1.3 であった。Ca-DTPA は Zn-DTPA と比較して効力が高く、また、<sup>241</sup>Am 投与 1.5 分後に投与したときの方が、24 時間後に投与したときに比べて、その効力比は大きかった。

#### ラットにおける Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の腹腔内投与による <sup>242</sup>Cm 体内除染作用 (4.3.1-5 : Radiat Res 70: 164-172, 1977)

雌性ラットに <sup>242</sup>Cm クエン酸塩 0.3 $\mu$ Ci (11.1kBq) を単回静脈内投与した 1.5 分、1.5 時間、1、2、3 又は 4 日後に Ca-DTPA 30 $\mu$ mol/kg (14.9mg/kg) 又は Zn-DTPA 30 $\mu$ mol/kg (15.7mg/kg) がそれぞれ単回腹腔内投与され、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投与 7 日後の各組織（骨格<sup>3</sup>、肝臓及び腎臓）の放射能が測定された。対照群には、生理食塩液が投与された。Ca-DTPA 群及び Zn-DTPA 群ともに、対照群と比較して、各組織における放射能の滞留率が低下した。<sup>242</sup>Cm 投与 24 時間以内では Ca-DTPA 又は Zn-DTPA の投与時期が早いほど各組織の放射能の滞留率は低かったが、<sup>242</sup>Cm 投与 24 時間以降では、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA の投与時期による各組織の放射能の滞留率に違いは認められなかった。

別試験として、雌性ラットに <sup>242</sup>Cm クエン酸塩 0.3 $\mu$ Ci (11.1kBq) を単回静脈内投与した 1.5 分、1.5 時間、1、2、3 又は 4 日後に Ca-DTPA 30 $\mu$ mol/kg (14.9mg/kg) 又は Zn-DTPA 30 $\mu$ mol/kg (15.7mg/kg) がそれぞれ単回腹腔内投与され、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投与 7 日後の肝臓の放射能が測定された。また別の雌性ラットに <sup>242</sup>Cm クエン酸塩 0.3 $\mu$ Ci (11.1kBq) を単回静脈内投与した後に、経時的（詳細な採血時点は不明）に血漿中の放射能が測定された。<sup>242</sup>Cm 投与後早期の血漿中の放射能濃度が高い時ほど、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の肝臓における放射能の滞留率の低下作用は高い傾向が認められた。

雌性ラットに <sup>242</sup>Cm クエン酸塩 0.3 $\mu$ Ci (11.1kBq) を単回静脈内投与した 1.5 分又は 24 時間後に Ca-DTPA 10 ~ 1,000 $\mu$ mol/kg (5.0 ~ 497.4mg/kg) 又は Zn-DTPA 10 ~ 1,000 $\mu$ mol/kg (5.2 ~ 522.7mg/kg) がそれぞれ単回腹腔内投与され、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投与 7 日後の各組織（骨格<sup>3</sup>、肝臓及び腎臓）の放射能が測定された。Ca-DTPA 投与群及び Zn-DTPA

<sup>3</sup> 片側の大腿骨の放射エネルギーを 20 倍することにより算出

<sup>4</sup> 等量の放射エネルギーを低下するために必要な物質質量から算出

投与群ともに、用量依存的な各組織の放射能の滞留率の低下が認められ、その用量依存性は<sup>242</sup>Cm 投与 1.5 分後に Ca-DTPA 又は Zn-DTPA を投与したときの方が、24 時間後に投与したときに比べてより顕著であった。また、各組織（骨格<sup>3</sup>、肝臓及び腎臓）の放射能の滞留率の低下作用における Zn-DTPA に対する Ca-DTPA の相対的な効力比<sup>5</sup>は、<sup>242</sup>Cm 投与 1.5 分後投与群で、各組織それぞれ 9.5、2.3 及び 11.9 であり、Ca-DTPA は Zn-DTPA と比較して効力が高かった。

**）マウスにおける Ca-DTPA の腹腔内投与による<sup>239</sup>Pu 体内除染作用及び排泄促進作用、並びに骨肉腫発生率及び生存期間に及ぼす影響（4.3.1-6：Radiat Res 31: 506-521, 1967）**

雌性マウスに<sup>239</sup>Pu 硝酸塩 2.6 $\mu$ Ci/kg（96.2kBq/kg）を単回静脈内投与した 1 時間後又は 3 日後から、Ca-DTPA 500mg/kg が 12 日間連日反復腹腔内投与され、<sup>239</sup>Pu 投与 1 時間、1、3、6、12、90 及び 300 日後の大腿骨（両側）及び肝臓の放射能が測定された。また、<sup>239</sup>Pu 投与後 12 又は 15 日までの尿中及び糞便中の累積放射能が測定された。対照群には、生理食塩液が投与された。投与開始時期によらず、Ca-DTPA 群では、対照群と比較して、骨格<sup>6</sup>及び肝臓の放射能の滞留率が低く、また、<sup>239</sup>Pu 投与 1 時間後に Ca-DTPA の投与を開始した群の方が、3 日後に投与を開始した群よりも、各組織の放射能の滞留率は低かった。また、尿中への放射能の累積排泄率についても同様の傾向が認められたが、糞便中への放射能の累積排泄率については、Ca-DTPA 投与による増加は認められたものの、投与開始時期による違いは認められなかった。

上記試験と同様の用法・用量で、雌性マウスに<sup>239</sup>Pu 硝酸塩及び Ca-DTPA が投与され、Ca-DTPA の投与が<sup>239</sup>Pu による骨肉腫の発生率及び生存期間に与える影響について検討された<sup>7</sup>。Ca-DTPA のみを投与した群では、観察期間中に 100 例中 1 例で骨肉腫の発生が認められたが、対照群、<sup>239</sup>Pu 投与 3 日後に Ca-DTPA 投与を開始した群及び 1 時間後に投与を開始した群の観察期間中の骨肉腫の発生率は、それぞれ 82、75 及び 60% であり、Ca-DTPA の投与により<sup>239</sup>Pu 投与による骨肉腫の発生率は低下し、また、Ca-DTPA の投与開始時期が早いほど発生率は低かった。また、対照群、<sup>239</sup>Pu 投与 3 日後に投与を開始した群、1 時間後に投与を開始した群及び Ca-DTPA のみを投与した群の生存期間（平均値 $\pm$ 標準誤差）は、それぞれ 361.1 $\pm$ 9.5 日、450.0 $\pm$ 15.5 日、556.5 $\pm$ 20.1 日及び 650.0 $\pm$ 16.4 日であり、Ca-DTPA を投与することにより平均生存期間が延長し、また、Ca-DTPA の投与開始時期が早いほど、平均生存期間は長かった。

**）イヌにおける Ca-DTPA の静脈内投与による<sup>237</sup>Pu 及び<sup>239</sup>Pu 又は<sup>241</sup>Am 体内除染作用（4.3.1-8：Radiat Res 78: 448-454, 1979）**

雌性イヌに<sup>237</sup>Pu クエン酸塩 0.2 $\mu$ Ci（7.4kBq）及び<sup>239</sup>Pu クエン酸塩 0.9 $\mu$ Ci（33.3kBq）（以下、「<sup>237/239</sup>Pu」）又は<sup>241</sup>Am クエン酸塩 9 $\mu$ Ci（333kBq）を単回静脈内投与した 1、6、30 分、2.5、8 時間、1 又は 3 日後に Ca-DTPA 30 $\mu$ mol/kg（14.9mg/kg）が単回静脈内投与され、Ca-DTPA 投与 7 日後の全身の放射能が測定された。<sup>241</sup>Am 投与群では、Ca-DTPA

<sup>5</sup> 等量の放射エネルギーを低下するために必要な物質質量から算出

<sup>6</sup> 両側の大腿骨の放射エネルギーを 10 倍することにより算出

<sup>7</sup> 上記試験の投与群に加えて、<sup>239</sup>Pu 硝酸塩を投与せず Ca-DTPA のみを投与した群が設定された

の投与時期が早いほど、全身の放射能の滞留率は低かったが、<sup>237/239</sup>Pu 投与群では、<sup>237/239</sup>Pu 投与後 30 分以内に Ca-DTPA を投与した場合は投与時期による効果の違いは認められず、<sup>237/239</sup>Pu 投与 30 分以降では、投与時期が早いほど全身の放射能の滞留率が低かった。

vii) ヒヒにおける Ca-DTPA の静脈内投与による <sup>241</sup>Am 排泄促進作用 (4.3.1-9 : IAEA-SR-6/20: 461-475, 1976)

雌性ヒヒに <sup>241</sup>Am クエン酸塩 0.2μCi/kg (7.4Bq/kg) を単回静脈内投与した 1 日、1.5 ヶ月又は 13 ヶ月後より、Ca-DTPA 28.7μmol/kg (14.3mg/kg) が約 1 ヶ月間で 10~12 回反復静脈内投与され、投与期間中の尿中及び糞便中の累積放射能が測定された。対照群には、生理食塩液が投与された。投与開始時期が <sup>241</sup>Am 投与後 1 日、1.5 ヶ月及び 13 ヶ月の Ca-DTPA 投与群の正味の放射能の累積排泄率は、尿でそれぞれ 36.6、11.2 及び 7.8%、糞便でそれぞれ 11.4、3.9 及び 0.05%であり、Ca-DTPA の投与開始時期が早いほど排泄率は高かった。

viii) ハムスター及びラットにおける Ca-DTPA の吸入又は腹腔内投与後の Zn-DTPA の吸入又は腹腔内投与による <sup>238</sup>Pu 及び <sup>241</sup>Am 体内除染作用 (4.3.1-11: Hum Toxicol 4: 573-582, 1985)

Ca-DTPA と Zn-DTPA の組合せ投与による体内汚染の除去効果について検討された。雄性ハムスター又は雌性ラットに <sup>238</sup>Pu 硝酸塩及び <sup>241</sup>Am 硝酸塩の混合エアロゾルを 15 分間吸入投与し、その後以下の 4 つのレジメン<sup>8</sup>に従って初回投与 (放射性核種投与 30 分後) 及び継続投与 (ハムスターには放射性核種投与後 6 時間、1、2、3 及び 6 日後、その後 26 日目まで週 2 回反復投与、ラットには放射性核種投与後 6 時間、1、2 及び 5 日後、その後 27 日目まで週 2 回反復投与) が行われた。対照群には、放射性核種のみが投与された。放射性核種投与 28 日後の肺、肝臓及び残全身 (皮、胃腸管及び四肢の骨格を取り除いた部分) の放射能が測定され、いずれの投与群でも、対照群と比較して、各組織の放射エネルギーは低かった。

## ② Zn-DTPA

Zn-DTPA の効力を裏付ける試験に関する公表論文のうち、Ca-DTPA の項に記載していないものを本項に記載した。

i) マウスにおける Zn-DTPA の皮下投与による <sup>237</sup>Pu 及び <sup>239</sup>Pu 排泄促進作用並びに骨被曝線量、骨肉腫発生率及び生存期間に及ぼす影響 (4.3.1-40 : Radiat Res 107: 296-306, 1986)

<sup>8</sup> ①<初回投与>Ca-DTPA のエアロゾル 2μmol/kg (1.0mg/kg) を吸入投与、<継続投与>Zn-DTPA のエアロゾル 2μmol/kg (1.0mg/kg) を吸入投与  
②<初回投与>Ca-DTPA 30μmol/kg (14.9mg/kg) を腹腔内投与、<継続投与>Zn-DTPA 30μmol/kg (15.7mg/kg) を腹腔内投与  
③<初回投与>Zn-DTPA 200μmol/kg (104.5mg/kg) を腹腔内投与、<継続投与>Zn-DTPA 200μmol/kg を腹腔内投与 (104.5mg/kg)  
④<初回投与>Ca-DTPA のエアロゾル 2μmol/kg (1.0mg/kg) を吸入投与及び Ca-DTPA 30μmol/kg (14.9mg/kg) を腹腔内投与、<継続投与>Zn-DTPA のエアロゾル 2μmol/kg (1.0mg/kg) を吸入投与及び Zn-DTPA 30μmol/kg (15.7mg/kg) を腹腔内投与

雌性マウスに<sup>237</sup>Pu クエン酸塩 2.18 $\mu$ Ci/kg (80.7kBq/kg) 及び<sup>239</sup>Pu クエン酸塩 3.51 $\mu$ Ci/kg (129.9kBq/kg) を単回腹腔内投与した 3 日後より、Zn-DTPA 37 $\mu$ mol/kg (19.3mg/kg) が反復皮下投与され、<sup>237/239</sup>Pu 投与 186 日後まで全身の放射能が経時的に測定された。投与群は、<sup>237/239</sup>Pu のみが投与された群 (対照群)、<sup>237/239</sup>Pu 投与 3 日後より Zn-DTPA が 12 日間連日投与された群 (短期投与群)、短期投与に加えて<sup>237/239</sup>Pu 投与後 3~8 週目まで週 3 回投与された群 (中期投与群)、中期投与に加えて<sup>237/239</sup>Pu 投与後 9~52 週目まで週 1 回投与された群 (長期投与群) の計 4 群が設定された。Zn-DTPA が投与されたいずれの群でも全身の放射能の滞留率は対照群と比較して総ての測定時点で低く、最終測定時点 (<sup>237/239</sup>Pu 投与 186 日後) における全身の放射能の滞留率は、長期投与群で最も低く、次いで中期投与群、短期投与群の順であった。

雌性マウスに<sup>239</sup>Pu クエン酸塩 0.352、1.08 又は 3.51 $\mu$ Ci/kg (13.0、40.0 又は 130.0kBq/kg) を単回腹腔内投与した 3 日後より、Zn-DTPA 37 $\mu$ mol/kg (19.3mg/kg) が反復皮下投与され、Zn-DTPA 投与が骨被曝線量、骨肉腫発生率及び生存期間に及ぼす影響が検討された。投与群は、各用量の<sup>239</sup>Pu のみが投与された群 (対照群)、<sup>239</sup>Pu 1.08 又は 3.51 $\mu$ Ci/kg が投与された後、Zn-DTPA がそれぞれ上記の期間 (短期、中期及び長期) 投与された群 (Zn-DTPA 群は計 6 群) の計 8 群が設定された。いずれの Zn-DTPA 群でも、各対照群と比較して骨被曝線量及び骨肉腫発生率は低く、生存期間は長かったが、Zn-DTPA の投与期間と骨肉腫発生率及び生存期間の間に一定の傾向は認められなかった。

## ii) ハムスターにおける Zn-DTPA の吸入投与及び吸入投与と腹腔内投与の併用による

### <sup>238</sup>Pu 体内除染作用及び排泄促進作用 (4.3.1-41 : Health Phys 42: 520-525, 1982)

雄性ハムスターに<sup>238</sup>Pu 二酸化物のエアロゾルを吸入投与した 7 日後より Zn-DTPA の反復投与が開始され、Zn-DTPA の最終投与から 7 日後の肺、肝臓及び残りの組織を含む全身の放射能、並びに尿中及び糞便中の累積放射能が測定された。投与群は、① Zn-DTPA 2.0 $\mu$ mol/kg (1.0mg/kg) のエアロゾルを週 1 回 21 週間反復吸入投与した群、② 水蒸気を吸入投与した対照群、③ Zn-DTPA の吸入投与と併用して Zn-DTPA 26 $\mu$ mol/kg (13.6mg/kg) を週 1 回 20 週間反復腹腔内投与した群、④ 水蒸気の吸入投与と併用して生理食塩液を腹腔内投与した対照群が設定された。腹腔内投与の併用の有無に拘わらず、各 Zn-DTPA 群では、各対照群と比較して各組織及び残りの組織を含む全身の放射エネルギーが低下した。また、各 Zn-DTPA 群で尿中への放射能の累積排泄量の増加が認められたが、糞便中への放射能の累積排泄量は減少する傾向が認められた。

## iii) ハムスターにおける Zn-DTPA の吸入投与、腹腔内投与及び吸入投与と腹腔内投与の併用による <sup>241</sup>Am 体内除染作用及び排泄促進作用 (4.3.1-42 : Health Phys 46: 1296-1300, 1984)

雄性ハムスターに<sup>241</sup>Am 二酸化物のエアロゾル又は<sup>241</sup>Am 硝酸塩のエアロゾルを吸入投与した 4 日後より Zn-DTPA が週 1 回 10 週間反復投与され、<sup>241</sup>Am 投与 74 日後の肺、肝臓及び残りの組織を含む全身の放射能、並びに尿中及び糞便中の累積放射能が測定された。投与群は、Zn-DTPA 2.0 $\mu$ mol/kg (1.0mg/kg) の反復吸入投与群、Zn-DTPA 200 $\mu$ mol/kg (104.5mg/kg) の反復腹腔内投与群、及び何も投与しない対照群が設定された。各 Zn-DTPA

群では、対照群と比較して、各組織及び残りの組織を含む全身の放射エネルギーが低下した。また、各 Zn-DTPA 群で尿中への放射エネルギーの累積排泄量の増加が認められたが、糞便中への放射エネルギーの累積排泄量は減少する傾向が認められた。

雄性ハムスターに  $^{241}\text{Am}$  二酸化物のエアロゾルを吸入投与した 7 日後から Zn-DTPA が週 1 回 9 週間反復投与され、 $^{241}\text{Am}$  投与 66 日後の肺、肝臓及び残りの組織を含む全身の放射エネルギー、並びに尿中及び糞便中の累積放射エネルギーが測定された。投与群は、Zn-DTPA 2.0 $\mu\text{mol/kg}$  (1.0mg/kg) のエアロゾルの反復吸入投与群、吸入投与と併用して Zn-DTPA 200 $\mu\text{mol/kg}$  (104.5mg/kg) を反復腹腔内投与する群、何も投与しない対照群が設定された。各 Zn-DTPA 群では、対照群と比較して、各組織及び残りの組織を含む全身の放射エネルギーの滞留量が低下した。また、各 Zn-DTPA 群で尿中への放射エネルギーの累積排泄量の増加が認められたが、糞便中への放射エネルギーの累積排泄量は減少する傾向が認められた。

## (2) 安全性薬理試験

以下の公表論文において、実施された各試験の GLP 適合性については報告されていない。

### 1) 心血管系に対する作用

#### ① ラットに対する作用 (4.3.1-12 : Hoken Butsuri 21: 245-250, 1986)

麻酔下の雌雄ラットに Ca-DTPA 600 及び 900 $\mu\text{mol/kg}$  (298.4 及び 447.6mg/kg) 、並びに Zn-DTPA 600、900 及び 1,200 $\mu\text{mol/kg}$  (313.6、470.4 及び 627.2mg/kg) がそれぞれ単回静脈内投与され、投与前、投与 5、10、20 及び 30 分後の血圧及び心電図が測定された。Ca-DTPA 群では、血圧及び心電図に影響は認められなかった。Zn-DTPA 600 $\mu\text{mol/kg}$  (313.6mg/kg) 群では投与後 5 分以内に血圧の上昇が認められ、900 $\mu\text{mol/kg}$  (470.4mg/kg) 群では血圧に大きな影響は認められなかったものの、心拍数の低下、T 波の消失又は変化が認められ、1,200 $\mu\text{mol/kg}$  (627.2mg/kg) 群では心拍数の低下、QT 間隔の延長、並びに血圧及び心拍動が消失するほどの左室不全が認められた。

麻酔下の雌雄ラットに Ca-DTPA 600 及び 900 $\mu\text{mol/kg}$  (298.4 及び 447.6mg/kg) 又は Zn-DTPA 30~900 $\mu\text{mol/kg}$  (15.7~470.4mg/kg) が単回静脈内投与され、投与前、投与 5、10、20 及び 30 分後の血清総カルシウム濃度、並びに投与前、投与 10 及び 20 分後の血清イオン化カルシウム濃度及び血清 pH が測定された。Ca-DTPA 群では、いずれの用量及び時点においても、血清総カルシウム濃度、イオン化カルシウム濃度及び pH に大きな変化は認められなかった。一方、Zn-DTPA 群では、用量依存的な血清総カルシウム濃度の低下が認められ、また 600 及び 900 $\mu\text{mol/kg}$  (313.6 及び 470.4mg/kg) 群では、血清イオン化カルシウム濃度の低下が認められた。

#### ② イヌに対する作用 (4.3.1-43 : Hoken Butsuri 23: 195-199, 1988)

覚醒下の雌雄イヌに Ca-DTPA 30~600 $\mu\text{mol/kg}$  (14.9~298.4mg/kg) 又は Zn-DTPA 30~600 $\mu\text{mol/kg}$  (15.7~313.6mg/kg) がそれぞれ単回静脈内投与され、投与前、投与 5、10、20 分後の血清総カルシウム濃度が測定された。Ca-DTPA 群では、いずれの用量でも血清総カルシウム濃度に大きな変化は認められなかったが、Zn-DTPA 群では、投与 5 分後に用量依存的な血清総カルシウム濃度の低下が認められ、その後徐々に回復した。また、いずれの投与群も一般状態に異常は認められなかった。

麻酔下の雌雄イヌに Zn-DTPA 300 及び 600 $\mu$ mol/kg (156.8 及び 313.6mg/kg) が単回静脈内投与され、血圧、脈拍及び心電図の経時的な変化、並びに投与前、投与 5、10 及び 20 分後の血清総カルシウム濃度及びイオン化カルシウム濃度が測定された。300 $\mu$ mol/kg (156.8 mg/kg) 群では、血清総カルシウム濃度及びイオン化カルシウム濃度の低下が認められ、また、5 例中 3 例で血圧及び脈拍の上昇が認められた。600 $\mu$ mol/kg (313.6mg/kg) 群では、血清総カルシウム濃度及びイオン化カルシウム濃度の顕著な低下が認められ、また 8 例中 3 例で血圧及び脈拍の上昇が認められ、さらに 8 例中 2 例で RST 波の異常等の心電図異常が認められた。

## 2) 中枢神経系及び呼吸器系に対する作用

Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の中枢神経系及び呼吸器系に対する作用を検討した報告はなく、また申請者自身による追加の検討も実施されていないが、申請者は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の毒性試験で中枢神経系及び呼吸器系に対する影響は特段認められていないことから、臨床で中枢神経系及び呼吸器系に影響を及ぼす可能性は低いと説明している（呼吸器系に対する毒性に関しての機構の考察は「(iii) 毒性試験成績の概要 <審査の概略> (1) Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の毒性について」の項参照）。

## (3) 薬力学的薬物相互作用試験

### 1) Ca-DTPA とデフェロキサミンメシル酸塩の超ウラン元素による体内汚染の除去効果に関する比較 (4.3.1-13 : Health Phys 32: 155-157, 1977)

雌性ラットに  $^{239}\text{Pu}$  クエン酸塩、 $^{241}\text{Am}$  クエン酸塩又は  $^{242}\text{Cm}$  クエン酸塩 0.3 $\mu$ Ci (11.1kBq) を静脈内投与した 1.5 分後に Ca-DTPA 15 又は 30 $\mu$ mol/kg (7.5 又は 14.9mg/kg) 単独、デフェロキサミンメシル酸塩 (以下、「DFOA」) 15 又は 30 $\mu$ mol/kg (9.85 又は 19.7mg/kg) 単独、あるいは Ca-DTPA 15 $\mu$ mol/kg (7.5mg/kg) と DFOA 15 $\mu$ mol/kg (9.85mg/kg) の併用が単回腹腔内投与され、各放射性核種投与 7 日後の骨、肝臓及び腎臓の放射能が測定された。対照群には、生理食塩液が投与された。

$^{239}\text{Pu}$  投与時について、肝臓及び骨からの放射能の除去作用は、同用量では DFOA 単独群が最も効果的であったが、同時に腎臓への滞留を増加させた。Ca-DTPA 単独群では、肝臓及び腎臓の放射能の滞留率が対照群と比較して有意に低く、骨の放射能の滞留率も低かったが、対照群と有意差はなかった。Ca-DTPA と DFOA の併用群では、肝臓及び骨からの放射能の除去効果は単独群よりも増強され、腎臓への放射能の滞留率は Ca-DTPA 単独群よりも増加した。

$^{241}\text{Am}$  及び  $^{242}\text{Cm}$  投与時については、Ca-DTPA 単独群が最も効果的であり、Ca-DTPA 単独群では、骨、肝臓及び腎臓の放射能の滞留率が対照群と比較して有意に低下したが、DFOA 単独投与群では除去効果が認められず、Ca-DTPA と DFOA の併用群は Ca-DTPA 単独群と殆ど変わらなかった。

申請者は、Ca-DTPA と DFOA を併用した時の体内汚染の軽減効果について、以下のように説明している。鉄排泄剤である DFOA は、*in vitro* での検討で Pu に対する捕捉能を有することが報告されていることから、鉄に対する作用と同様に、血中及び網内細胞内の Pu と結合し、腎又は胆汁を介して排泄させ、Ca-DTPA と相加又は相乗的に働く可能性

が考えられる。また、Ca-DTPA と DFOA との相互作用に関する詳細な研究はなされていないが、DFOA が Ca-DTPA の  $^{241}\text{Am}$  及び  $^{242}\text{Cm}$  の排泄効果に影響を与えなかった理由については、DFOA の Am 及び Cm に対するキレート安定度定数が Fe 及び Pu と比較して低いためと考えられる。

## <審査の概略>

### (1) Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性及び作用機序について

機構は、<提出された資料の概略>の項に示した各公表論文において、超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) を投与した動物に Ca-DTPA 及び Zn-DTPA を投与することにより、主に尿中の放射能排泄率の増加、及び骨、肝臓等の各組織の放射能の低下が認められたことから、超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) による体内汚染に対する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の静脈内又は吸入投与による効果は期待できると考える。

申請者は、<提出された資料の概略>の項に示した各公表論文等の内容から、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA が超ウラン元素の体外への排泄を促進する機序について、以下のように説明している。

DTPA の超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) との  $\text{Log } K_{ML}$  は、Ca 又は Zn と比較して高いことから（「<提出された試験の概略> (1) 効力を裏付ける試験 1) *in vitro* 試験 ① DTPA と各金属元素との結合」の項参照）、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA は、体内でカルシウム又は亜鉛とイオン状態の超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) を置換し、より安定な錯体を形成すると考えられる。また、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA は静脈内投与後速やかに細胞外液に分布し、その後代謝を受けずに主に尿中に排泄されると考えられること（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <審査の概略> (1) Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の体内挙動について」の項参照）、並びに Ca-DTPA 及び Zn-DTPA を超ウラン元素の血中濃度が高い体内汚染後早期に投与することでより高い有効性が認められたこと（「<提出された試験の概略> (1) 効力を裏付ける試験 2) *in vivo* 試験」の項参照）を踏まえると、血液中及び細胞外液中の超ウラン元素をキレートすることにより超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) の器官への沈着が低下し、排泄が促進されたと考えられる。

機構は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の組織への分布割合は高くないことを踏まえると、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の作用機序として、主に血液中及び細胞外液中のイオン状態の超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) をキレートし、尿中から排泄させるとの申請者の説明は理解可能と考える。

### (2) Zn-DTPA の心血管系への影響について

機構は、提出された安全性薬理試験成績において、Zn-DTPA 投与により血清カルシウム濃度及び各種心血管系パラメータ（心拍数、血圧及び心電図）に影響が認められた理由、及び左室不全が認められた理由について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

Zn-DTPA 投与により血清カルシウム濃度の低下が認められた理由について、血清カルシウ

ム濃度は血清亜鉛濃度よりも高いことから、投与直後に Zn-DTPA の亜鉛と血液中のカルシウムが置換することにより、血清カルシウム濃度が低下したものと考えられる。血清カルシウム濃度の低下は、心拍数減少及び QT 延長等の心機能に影響を及ぼすことが一般的に知られていること、Ca-DTPA 投与時には心血管系に大きな影響は認められなかったことを考慮すると、Zn-DTPA 投与により認められた心血管系への影響は、Zn-DTPA による直接的な影響ではなく、血清カルシウム濃度の低下による二次的な影響であると考えられる。

機構は、Zn-DTPA 投与時の心血管系への影響について、血清カルシウム濃度の低下に伴う二次的なものとの申請者の考察は概ね理解可能と考えるが、臨床使用時には心疾患の既往又はリスクのある患者、血清カルシウム濃度異常のある患者等への投与について慎重に対応する必要があり、また、低カルシウム血症の発現にも十分注意する必要があると考える（「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 < 審査の概略 > (3) 安全性について 3) Zn-DTPA 投与時の血清カルシウム濃度の低下について、及び 4) Zn-DTPA が心血管系に与える影響について」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 >

ラット及びイヌに Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の  $^{14}\text{C}$  標識体を静脈内又は経口投与したとき、並びに  $^{65}\text{Zn}$ -DTPA と  $^{241}\text{Am}$ -DTPA の混合溶液を静脈内投与したときの薬物動態が検討された。 $^{14}\text{C}$  の測定にはガスフロー型比例計数管又は液体シンチレーションカウンタが用いられ、 $^{65}\text{Zn}$  及び  $^{241}\text{Am}$  の測定には NaI シンチレーションカウンタが用いられた。

### (1) Ca-DTPA の薬物動態について (4.3.1-14 : Metal-Binding in Medicine, J. B. Lippincott company: 82-94, 1960)

#### 1) 血中濃度推移

雌性ラットに Ca-DTPA の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回静脈内投与したとき、分布相における放射能の半減期は 0.58 時間であり、消失相では放射能は緩やかな減少を示した。投与 23 時間後の血液中放射能濃度は投与直後の 99% 以下であった。

腎機能を消失させた雌性ラットに Ca-DTPA の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回静脈内投与したとき、血液中及び血漿中の放射能は静脈内投与後約 2 時間でピークに達し、その後一定であった。

なお、いずれも投与後 24 時間までの血中濃度を基に検討した結果である。

#### 2) 分布、代謝及び排泄

雄性ラットに Ca-DTPA の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回静脈内投与したときの分布、代謝及び排泄が検討された。

投与後 24 時間までの放射能の回収量に対する投与 24 時間後の腎臓、肝臓、胃腸管及び残全身の放射能分布率は、それぞれ 0.7%、0.3%、検出限界未満及び 5.7% であった。また、血漿中、尿中及び糞中の代謝物について、血漿、尿及び糞試料をろ紙クロマトグラフィーにより検討した結果、単一のバンドのみ認められ、その  $R_f$  値は未変化体と同一であった。さらに、投与後 24 時間までの放射能の回収量に対する尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 87.3% 及び 5.4% であり、呼気中には検出されなかった。

## (2) Zn-DTPA の薬物動態について (4.3.1-44 : Radiat Res 75: 397-409, 1978)

### 1) 血中濃度推移及び生体内滞留量<sup>9</sup>

雄性ラット又は雄性イヌに Zn-DTPA の <sup>14</sup>C 標識体を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能の分布相及び消失相における半減期は、ラットでそれぞれ 0.65 時間及び 1.6 日、イヌでそれぞれ 0.77 時間及び 105 時間であった。ラットにおける生体内滞留量の分布相及び消失相における半減期は、それぞれ 1.8 時間及び 13 時間であった。

雄性ラットに <sup>65</sup>Zn-DTPA と <sup>241</sup>Am-DTPA の混合溶液を最大 22.5µmol/kg (10.3mg/kg: DTPA としての投与量) 単回静脈内投与した時、分布相及び消失相における血漿中放射能の半減期は <sup>65</sup>Zn でそれぞれ 1.4 時間及び 6 日、<sup>241</sup>Am でそれぞれ 0.75 時間及び 0.2 時間であった。分布相及び消失相における生体内滞留量の半減期は <sup>65</sup>Zn でそれぞれ 1.4 時間及び 20 日、<sup>241</sup>Am でそれぞれ 1.5 時間及び 37 時間であった。

なお、いずれも投与後 48 時間までの血漿中放射能濃度を基に検討した結果である。

### 2) 分布

雄性ラットに Zn-DTPA の <sup>14</sup>C 標識体、又は <sup>65</sup>Zn-DTPA と <sup>241</sup>Am-DTPA の混合溶液を単回静脈内投与したときの臓器・組織への各放射能の分布が、投与 48 時間後まで検討された。

<sup>14</sup>C について、腎臓、肝臓等、多くの組織で投与 1 時間後に投与放射エネルギーに対する各組織中放射能分布率が最も高くなり、その後減少した。また、血漿中放射能濃度に対する各組織中放射能濃度の比が検討された組織 (腎臓、肝臓、副腎、脾臓、上腕骨、大腿骨及び精巣) について、腎臓を除く各組織では投与 2~7 時間後にその比が最大に達し、腎臓では時間の経過とともに増大した。いずれの組織も、血漿中放射能濃度よりも高い放射能濃度を示す時点が多く認められた。

<sup>65</sup>Zn 及び <sup>241</sup>Am について、<sup>65</sup>Zn は検討時間を通じて投与放射エネルギーに対する各組織中の放射能分布率は一定の傾向にあり、また、<sup>14</sup>C 及び <sup>241</sup>Am と比べて高い放射能分布率を示した。<sup>241</sup>Am は、投与後早期に投与放射エネルギーに対する各組織中の放射能分布率が高値を示し、その後速やかに減少する傾向が認められた。

雄性イヌに Zn-DTPA の <sup>14</sup>C 標識体を単回静脈内投与したときの投与放射エネルギーに対する投与 52 時間後の各組織中の放射能分布率が検討され、腎臓及び肝臓で放射能分布率が高く、それぞれ 0.19% 及び 0.18% であった。また、投与 3 時間後の赤血球中への放射能の移行についても検討され、投与 3 時間後における赤血球中放射能濃度は血漿中放射能濃度と比べ極めて低値であった。

### 3) 排泄

雄性イヌに Zn-DTPA の <sup>14</sup>C 標識体を単回静脈内投与したとき、投与量に対する投与 52 時間後までの尿中放射能排泄率は 79% 及び 50.4%<sup>10</sup> であり、その約 90% は投与 24 時間後までに排泄された。投与量に対する投与 52 時間後までの糞中及び消化管内容物中の放射能の割合はそれぞれ 2.2% 及び 4.9% であった。

<sup>9</sup> <sup>65</sup>Zn 及び <sup>241</sup>Am の生体内滞留量はホールボディカウンタにより算出し、Zn-DTPA の <sup>14</sup>C 標識体の生体内滞留量は投与放射エネルギーから尿中及び糞中放射エネルギーを引くことにより算出

<sup>10</sup> 2 例での検討であり、本公表論文では個別に値が示されているため、本報告書上も個別の値を記載した

## <審査の概略>

### (1) Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の体内挙動について

申請者は、<提出された資料の概略>の項に示した各公表論文の内容から、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の体内挙動について、以下のように説明している。

#### 1) Ca-DTPA について

Ca-DTPA の  $^{14}\text{C}$  標識体を単回静脈内投与したとき、血漿中、尿中及び糞中に Ca-DTPA の代謝物は認められなかったことから、Ca-DTPA は生体内で代謝されないと考えられ、 $^{14}\text{C}$  の薬物動態が Ca-DTPA の薬物動態を示していると推測される。

血中からの  $^{14}\text{C}$  の消失は二相性を示し、静脈内投与後早期は急速に、後期は緩徐に消失し、主な排泄経路は尿中であると考えられた。また、臓器・組織へ分布する  $^{14}\text{C}$  の割合は高くないと考えられた。

なお、腎結紮したラットにおいて Ca-DTPA  $^{14}\text{C}$  標識体の血中濃度推移を検討した試験において、投与量に対する血漿中放射能濃度の割合は投与 2～24 時間まで一定であり、その値は 1%/mL であったことから、Ca-DTPA の分布容積は 100mL 程度であると考えられた。一方、その分布容積は本試験に用いられたラットの体重の約 40～50%に該当し、明らかに全血液量を超えていることから、Ca-DTPA は血管から漏出し、細胞外液に分布する可能性が考えられた。したがって、静脈内投与後早期の血中からの  $^{14}\text{C}$  の急速な消失は、Ca-DTPA の血液及び細胞外液間での分布の平衡状態を表していると推察された。

#### 2) Zn-DTPA について

Zn-DTPA の代謝に関する検討はなされていないが、Ca-DTPA は生体内で代謝されないと考えられることから、Zn-DTPA も同様に生体内で代謝されないと推測され、Zn-DTPA の  $^{14}\text{C}$  標識体投与時の  $^{14}\text{C}$  の薬物動態が Zn-DTPA の薬物動態を示していると推測される。

血中からの  $^{14}\text{C}$  の消失は二相性を示し、静脈内投与後早期は急速に、後期は緩徐に消失し、主な排泄経路は尿中であると考えられた。また、臓器・組織への分布に関しては、ほとんどの組織で投与 1 時間後に最も  $^{14}\text{C}$  の分布率が高くなり、腎臓及び肝臓への分布率が他臓器に比べて高い傾向を示したが、投与量に対する  $^{14}\text{C}$  の分布率としては高くないと考えられた。

なお、Zn-DTPA は Ca-DTPA と類似した半減期を示し、イヌにおける Zn-DTPA の  $^{14}\text{C}$  標識体の血中濃度推移を検討した試験において投与 24 時間後までに投与量の約 99%が血中から消失していることから、静脈内投与後早期の血中からの  $^{14}\text{C}$  の急速な消失は、Zn-DTPA の血液及び細胞外液間での分布の平衡状態を表していると推察された。

機構は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の体内挙動に関する上記 1) 及び 2) の考察に関して、ほとんどが推測の域を出ないと考えるが、提示された 2 つの公表論文から、少なくとも Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 共に、静脈内投与した場合、血中からの消失は二相性を示し、主要な排泄経路は尿中と考えられること、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与量に対する各組織への分布率は高くないこと、Ca-DTPA は生体内で代謝されず、同様の構造を有する Zn-DTPA についても生体内で代謝を受けにくいと推察したことは理解可能と考える。

(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

- 1) Ca-DTPA (4.3.1-15 ~ 4.3.1-17 及び 4.3.1-34 : Radiology 93: 1129-1134, 1969、Arzneimittel-Forschung 17: 493-495, 1967、Toxicology 2: 153-163, 1974 及び Health Physics 29: 103-106, 1975)

雄性マウス、雌性ラット、ウサギ及びイヌ（いずれも性別不明）に Ca-DTPA が単回静脈内又は腹腔内投与され、静脈内投与時の最小致死量（以下、「MLD」）はウサギで 1,133.4mg/kg 及びイヌで 1,809mg/kg とされている。腹腔内投与時の 50%致死量（以下、「LD<sub>50</sub>」）はマウスで 6,216.9mg/kg、また、単回投与後 30 日間の観察期間後におけるラットの LD<sub>50</sub> は 3,382.0mg/kg とされている。本薬投与に関連した所見は肝臓及び腎臓で認められ、マウスで肝臓の脂肪変性及び混濁腫脹、糸球体係蹄の腫大及び尿細管の拡張等が認められた。

- 2) Zn-DTPA (4.3.1-20, 4.3.1-28 及び 4.3.1-45 : BNWL-1650 PT1: 164-167, 1972, BNWL-1950 PT1: 138-140, 1975 及び Health Physics 33: 624-626, 1977)

Zn-DTPA の単回投与毒性試験に関する公表論文は提出されていないが、ラット反復投与毒性試験の初回投与時の観察で死亡は認められていないことから、ラットにおける MLD は、気管内投与で 87.5mg/kg、腹腔内投与で 960.0mg/kg、及び皮下投与で 6,021.0mg/kg をそれぞれ超えるとされている。

(2) 反復投与毒性試験

1) Ca-DTPA

- ① 静脈内投与試験 (4.3.1-15 及び 4.3.1-18 : Radiology 93: 1129-1134, 1969 及び Hoken Butsuri 25: 115-119, 1990)

雌雄ウサギ及び雌雄イヌに Ca-DTPA 0（詳細不明）、18.09 又は 180.9mg/kg/日を 14 日間反復静脈内投与した結果、いずれも毒性所見は認められず、無毒性量は 180.9mg/kg/日とされている。

雌雄イヌに Ca-DTPA 74.6mg/kg/日を 1 ヶ月間反復投与した結果、いずれも死亡例は認められなかった。投与 4 週目に体重減少、AST 及び ALT の上昇<sup>11</sup>、血液尿素窒素（BUN）及びクレアチニンの上昇、小腸粘膜の軽度なうっ血、小腸粘膜固有層及び腎臓の近位尿細管のリンパ球の増加、肝臓の変性（詳細不明）が認められ、Ca-DTPA の静脈内投与により、肝臓、腎臓及び消化管の障害を示唆する所見が認められた。

- ② 吸入投与試験 (4.3.1-10 及び 4.3.1-19 : Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides: Proceedings of an International Seminar, Vienna, IAEA-SR-6/26: 517-530, 1976 及び BNWL-1850 PT1: 111-112, 1974)

雄性ラットに Ca-DTPA (0, 13 又は 24mg/kg/dose、5 週間の回復期間) を週 3 回で 1 週間反復吸入投与、雌性ラットに Ca-DTPA (0, 12.4, 24.9, 49.7 又は 99.5mg/kg/日、21 日間の

<sup>11</sup> 当該公表論文では GOT 及び GPT と記載されている

回復期間)を1日2回20日間反復吸入投与、雄性ハムスターにCa-DTPA(0、20又は51mg/kg/dose、5週間の回復期間)を週3回で1週間反復吸入投与、並びに雄性イヌにCa-DTPA(0又は60mg/kg/dose)を5日間反復吸入投与<sup>12</sup>した結果<sup>13</sup>、いずれの試験でも死亡は認められなかった。気腫を特徴とする肺病変がCa-DTPA投与群でみられ、ラット及びハムスターで肺胞性肺気腫/肺気腫の発現頻度の増加、イヌで肺胞上皮の軽度異型～化生が認められた(イヌにおいては対照群も同様に認められているが、その発生頻度はCa-DTPA投与群で高かった)。また、肝臓及び消化管の障害を示唆する所見がみられ、ラット(20日間投与)の49.7mg/kg/日群以上で軟便及び肝臓の脂肪変性が、イヌでリンパ球減少、好中球増加及び胃幽門部粘膜下リンパ濾胞の腫大が認められた。なお、肺及び肝臓の所見は回復性が認められた。無毒性量はラット20日間投与でのみ得られており、12.4mg/kg/日とされている。

## 2) Zn-DTPA

### ① 腹腔内投与試験(4.3.1-34 : Health Physics 29: 103-106, 1975)

雌性ラットにZn-DTPA 522.7mg/kgを2時間間隔で1日5回、5日間反復投与(2,613.3mg/kg/日)した結果、投与開始から30日間の観察期間中に特記すべき変化は認められなかった。

### ② 皮下投与試験(4.3.1-27 及び 4.3.1-35 : Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides: Proceedings of an International Seminar, Vienna, IAEA-SR-6/1: 505-515, 1976 及び Health Physics 27: 285-288, 1974)

雌性ラットにZn-DTPA 2,613.3mg/kg/日を5又は9日間持続皮下投与した結果、血尿と投与部位における軽微な局所刺激性が認められた。

イヌ(性別不明)にZn-DTPA 4.8又は5.1mg/kg/doseを5時間間隔で19日間反復皮下投与した結果、断続的な下痢と軽度の下血及び血尿が認められた。

## 3) Ca-DTPA 及び Zn-DTPA

### ① 気管内投与試験(4.3.1-20 : BNWL-1650 PT1: 164-167, 1972)

雌性ラットにCa-DTPA又はZn-DTPA(Ca-DTPA:0、172.4、258.6、301.7、344.8又は387.9mg/kg/dose、Zn-DTPA:0、172.4、258.6又は301.7mg/kg/dose〈回復期間:いずれも14日間及び30日間)<sup>14</sup>が週3回又は4回<sup>15</sup>で1週間反復気管内投与された<sup>16</sup>。

Ca-DTPA及びZn-DTPAでは、258.6mg/kg/dose群以上で投与液による窒息死が散見された。また、172.4mg/kg/dose群以上で線維芽細胞の増生及び炎症反応を特徴とする肺病変(肺の線維化、肺胞上皮細胞の増生・肥大、肺胞中隔への単核細胞浸潤等)が認められ、258.6mg/kg/dose群以上では線維化巣に関する所見の数及び大きさが増加していた。また、Ca-DTPAの344.8mg/kg/dose群以上では硬化を伴う重度の肺病変(肺葉全体に及ぶ硬化、肺胞上皮の過形

<sup>12</sup> 当該公表論文では麻酔下でカテーテルを気管挿管し、ネブライザーからエアロゾルを直接吸入させたと記載されている  
<sup>13</sup> 各試験の対照群として、それぞれ順に、生理食塩液、Sham及び無処置の3群、生理食塩液の1群、生理食塩液、Sham及び無処置の3群、生理食塩液の1群が設定された

<sup>14</sup> 本報告では固定用量で検討されているが、ラットの平均体重が290gであったことを基に、体重当たり投与量を算出している

<sup>15</sup> 投与回数は172.4又は258.6mg/kg/dose群で4回、301.7mg/kg/dose群以上の群は4回の投与により全例が死亡する可能性が示唆されたため3回投与とされている

<sup>16</sup> 対照群として、塩化ナトリウムを23.4mg/doseで4回投与する群、クエン酸ナトリウムを76mg/doseで2回投与する群の2群が設定された

成、肺胞中隔及び血管周囲への単核細胞浸潤、肺胞上皮細胞の立方上皮化等)が認められ、病変の重症度は用量に依存して上昇した。なお、これらの変化は14日間の回復期間では回復傾向が認められ、30日間では回復が認められた。また、対照群では、回復性のある限局性の肺気腫及び無気肺、回復あるいは回復傾向のある中程度の間質性肺炎が少数例で認められている。以上より、Ca-DTPA又はZn-DTPAを気管内投与した場合、258.6mg/kg/dose以上で致死的であり、本試験における最大耐量は172.4mg/kg/doseと判断されている。

申請者は、1)及び3)の報告より、Ca-DTPAの反復投与時の毒性について、標的器官は肝臓、腎臓及び消化管であり、更に、気管内及び吸入投与時にはCa-DTPA及びZn-DTPAともに肺毒性が認められると説明している。また、Ca-DTPAの主な毒性発現機序は、その薬力学的作用である金属元素に対するキレート作用に基づく、生体内の必須微量元素の不足あるいは欠乏に起因する二次的影響であり、必須微量元素の中では、特に亜鉛の不足が最も毒性発現機序に関与していると推察している。一方、Ca-DTPA及びZn-DTPAの肺毒性については、その発現機序は不明であるが、いずれも回復性のある変化であり、静脈内投与であれば影響を及ぼす可能性は無いと考えられている。

また、2)の報告より、Zn-DTPAの腹腔内及び皮下反復投与については重篤な毒性は認められなかった。

### (3) 遺伝毒性試験 (4.3.1-21 : Br J Ind Med 35: 174-176, 1978)

Ca-DTPAについて、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換(以下、「SCE」)試験において、中用量でSCEの陽性対照に比較してわずかな増加が認められたが、高用量では分裂中期の細胞が認められず、用量依存的にSCEを増加させる否かは不明であった。なお、Zn-DTPAに関する公表論文は提出されていない。

申請者は、Ca-DTPA及びZn-DTPAの遺伝毒性について、*in vitro*試験系では、培地中の金属と配位子交換することが予想され、既存の試験系によって適切に遺伝毒性を評価することは困難であることから、遺伝毒性試験を新たに実施する必要は無いと判断している。

### (4) がん原性試験

がん原性試験については、Ca-DTPA及びZn-DTPAともに公表論文は提出されていない。申請者は、「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」(平成9年4月14日薬審第315号)に基づき、Ca-DTPA及びZn-DTPAの臨床での用法を踏まえ、がん原性試験を新たに実施する必要はないと判断している。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.3.1-27 : Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides: Proceedings of an International Seminar, Vienna, IAEA-SR-6/1: 505-515, 1976)

##### ① Ca-DTPA

雌雄ラットにCa-DTPA 0(生理食塩液)又は49.7mg/kg/doseが週2回、交配前26週間から44週間反復腹腔内投与された。なお、雌は妊娠期間中の投与は実施されず、授乳中は皮

下投与により行われた。親動物に死亡例及び投与に起因する所見は認められなかった。また、生殖能については、雄では異常は認められなかったが、Ca-DTPA 投与群の雌で無処置の雄との交配により出生児数の減少傾向が認められた。

上記結果を踏まえ、追加試験が実施された。雌ラットに Ca-DTPA 0 (生理食塩液)、49.7 又は 99.5mg/kg/dose を週 2 回、交配前 26 週間反復腹腔内投与し、各群の半数例を投与直後あるいは 2 週間の休薬後に無処置の雄と交配させた結果、いずれも胎児への影響は認められなかった。

以上より、無毒性量は親動物の一般毒性について 49.7mg/kg/dose、親動物の生殖能について雄で 49.7mg/kg/dose、雌で 99.5mg/kg/dose、F<sub>1</sub> 胎児について 99.5mg/kg/dose と判断されている。

## ② Zn-DTPA

雌雄ラットに Zn-DTPA 0 (生理食塩液) 又は 52.3mg/kg/dose を週 2 回、交配前 26 週間から 44 週間反復腹腔内投与した結果、親動物の一般毒性及び生殖能、並びに胚発生への影響は認められなかった。無毒性量は、親動物及び F<sub>1</sub> 胎児ともに 52.3mg/kg/dose と判断されている。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験

### ① Ca-DTPA (4.3.1-26、4.3.1-28、4.3.1-29 及び 4.3.1-31 : Health Physics 35: 858-860, 1978、BNWL-1950 PT1: 138-140, 1975、Teratology 14: 123-127, 1976 及び Hoken Butsuri 18: 37-42, 1983)

妊娠マウスに Ca-DTPA 0 (生理食塩液)、358.1、716.2 又は 1,432.4mg/kg/日を妊娠 2~6 日、妊娠 7~11 日又は妊娠 12~16 日<sup>17</sup>の各期間に 5 日間反復皮下投与した結果、母動物に死亡はみられなかったが、358.1mg/kg/日群以上で受胎しなかった例の子宮に、ヘモジデリン沈着及びマクロファージ浸潤を伴う出血巣が認められた。また、投与群の母動物では、胎盤及び羊水に出血による暗色化がみられる例が認められた。胎児では、358.1mg/kg/日群以上で、胚吸収及び胎児死亡の増加がみられ、妊娠 2~6 日及び妊娠 7~11 日の投与で強い影響が認められた。また、妊娠 7~11 日及び/又は妊娠 12~16 日の投与で骨格異常 (骨化遅延や頭蓋正中に異常な亀裂) が散見された。358.1mg/kg/日群以上の妊娠 2~6 日及び 716.2mg/kg/日群の妊娠 7~11 日の投与では、肉眼的異常 (脳ヘルニア、無眼瞼、開放性脊椎披裂、口蓋裂等) が、716.2mg/kg/日群以上の妊娠 12~16 日の投与では多指が認められた。

妊娠ラットに Ca-DTPA 0 (生理食塩液)、14.3、114.2、228.4、456.8、685.1 又は 913.5mg/kg/日を妊娠 8~12 日に 5 日間反復腹腔内投与した結果、母動物では、228.4mg/kg/日群で体重増加抑制が、456.8mg/kg/日群以上では体重減少又は増加抑制が認められた。胎児では、114.2mg/kg/日群で 1 例に無眼球症及び数例で頭蓋骨の骨化減少等が、228.4mg/kg/日群では、胎児死亡の増加、出生児では低体重及び多数例に水腎症が認められ、456.8mg/kg/日群以上では胎児全例が死亡していた。

<sup>17</sup> 1,432.4mg/kg/日は当該期間のみ投与された

妊娠ラットに Ca-DTPA 0(無処置又は生理食塩液)、14.9、89.5、179.0、358.1 又は 537.1mg/kg/日を妊娠 9～13 日に 5 日間反復皮下投与した結果、母動物に異常は認められず、胎児では、358.1 mg/kg/日群以上で脳ヘルニア、537.1mg/kg/日群で小眼球症及び無眼球症及び生存率の低下が認められた。

雌性イヌに Ca-DTPA 14.9mg/kg/日を初回交尾の 15 日後から出産まで (50 又は 52 日間) 反復静脈内投与した結果、母動物に異常は認められなかった。出生児 (11 例) では、低体重及び毛色の異常 (銀白色) が認められたが、3～4 週齢 (離乳後) で正常な毛色になった。また、6 例が 1 週間以内に死亡し、2 例に滑脳症が認められた。生存例 1 例は成長不良であり、脳への障害の可能性が示唆されたが、残り 4 例は約 20 週齢で正常体重に達した。血液学的検査では 3 例で好中球減少症が認められた。出生児の毛色異常の発現機序は Cu 不足の影響による可能性が考えられているが、詳細は不明とされている。なお、その後に母動物を再交配した結果、出生児に異常は認められなかった。

② Zn-DTPA (4.3.1-28、4.3.1-31、4.3.1-45 及び 4.3.1-46 : BNWL-1950 PT1: 138-140, 1975、Hoken Butsuri 18: 37-42, 1983、Health Physics 33: 624-626, 1977 及び Health Physics 36: 524-526, 1979)

妊娠マウスに Zn-DTPA 0 (無処置対照群及び浸透圧対照群<sup>18</sup>)、3,010.5 又は 6,021.0mg/kg/日が妊娠 2～6 日又は妊娠 7～11 日に 5 日間反復皮下投与された。3,010.5mg/kg/日群では異常は認められなかった。6,021.0mg/kg/日群では、無処置対照群に比べて妊娠 2～6 日の投与で流産及び胚吸収の増加が、妊娠 7～11 日の投与では流産の増加や胎児死亡が認められた。なお、浸透圧対照群でも妊娠 2～6 日及び妊娠 7～11 日の投与で流産の増加が、妊娠 7～11 日の投与では胚吸収の増加が認められた。Zn-DTPA 投与による奇形は確認されなかった。無毒性量は、親動物及び胎児のいずれも 3,010.5mg/kg/日と判断されている。

雌性マウスを雄性マウスと 11 日間同居させ、Zn-DTPA 0 (無処置対照群及び浸透圧対照群<sup>19</sup>)、1,505.3、3,005.3 又は 6,010.6mg/kg/日が同居開始 4 日後から 29 日間又は出産まで反復皮下投与された<sup>20</sup>。母動物では、Zn-DTPA-2 の 6,010.6mg/kg/日群で、3/7 例が途中死亡 (投与 19、30 及び 32 日目) し、1 例に流産が認められた。また、途中死亡例には重度の腎障害が認められた。胎児では、Zn-DTPA-2 の 6,010.6mg/kg/日群を除き、出生児数に変化は認められなかった。Zn-DTPA-1 及び Zn-DTPA-2 とともに奇形は認められなかったものの、6,010.6mg/kg/日群では出生児の低体重が認められた。無毒性量は、親動物及び胎児のいずれも 3,005.3mg/kg/日と判断されている。

妊娠ラットに Zn-DTPA 0 (生理食塩液)、15.0、120.0 又は 960.0mg/kg/日を妊娠 8～12 日に 5 日間反復腹腔内投与した結果、母動物では、960.0mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。胎児では、120.0mg/kg/日群で 1 例に水頭症、960.0mg/kg/日群で 1 例に心室壁の菲薄化、及び多数例に水腎症が認められた。なお、15.0mg/kg/日群では異常は認められなかった。

<sup>18</sup> Zn-DTPA について、1mol の Zn-DTPA に対し 2mol の NaCl を含むことから、NaCl の 1,380 $\mu$ mol/mL 溶液 (NaCl として 2,688.2mg/kg/日) を投与する群 (浸透圧対照群) が設定された

<sup>19</sup> NaCl の 81g/L 溶液

<sup>20</sup> ヒトの治療に用いる高純度の Zn-DTPA、及び 1mol の Zn-DTPA に対し 2mol の NaCl を含有する Zn-DTPA が用いられ、それぞれ、「Zn-DTPA-1」及び「Zn-DTPA-2」と示している

妊娠ラットに Zn-DTPA 0(無処置又は生理食塩液)、15.7、94.1、188.2、376.3 又は 564.5mg/kg/日を妊娠 9～13 日に 5 日間反復皮下投与した結果、母動物に異常は認められなかった。胎児では、188.2mg/kg/日群の 1 例で多指が認められた。

### 3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.3.1-30 : Health Physics 29: 780-782, 1975)

#### ① Ca-DTPA

未交配の雌性マウスを雄性マウスと 18 日間同居させ、雌性マウスに Ca-DTPA 0 (生理食塩液)、179.0 又は 1,442.3mg/kg/日を同居 4 日後から哺育 13 日目まで反復皮下投与した結果、1,442.3mg/kg/日群で 1 例の母動物で死産が認められたが、その後の交配では正常な繁殖能が認められた。無毒性量は、母動物及び胎児のいずれも 179.0 mg/kg/日と判断されている。

#### ② Zn-DTPA

未交配の雌性マウスを雄性マウスと 18 日間同居させ、雌性マウスに Zn-DTPA 0 (生理食塩液)、188.2 又は 1,515.7mg/kg/日を同居 4 日後から哺育 13 日目まで反復皮下投与した結果、母動物及び胎児に異常は認められなかった。無毒性量は、母動物及び胎児のいずれも 1,515.7mg/kg/日と判断されている。

Zn-DTPA について、生殖発生毒性試験で胎児に認められた影響に一定の傾向は認められず、毒性発現機序については不明とされている。また、いずれの所見も臨床投与経路とは異なる投与経路によって認められていること、血中濃度に関する情報も得られていないこと等から、正確な安全域の算出は困難であるが、用量比のみを考えた場合の安全域は、マウスで約 170 倍、ラットで約 32 倍であり、毒性を発現する用量と臨床予定投与量との間に一定の安全域があると考えられている。

### (6) 局所刺激性

Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の局所刺激性試験に関する公表論文は提出されていない。なお、Ca-DTPA を用いた各毒性試験において、投与部位での刺激性は報告されておらず、一方、Zn-DTPA を用いた各毒性試験では、ラットの持続皮下投与 (4.3.1-27 : Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides: Proceedings of an International Seminar, Vienna, IAEA-SR-6/1: 505-515, 1976) により、投与部位に軽微な刺激性が認められている。

### (7) その他の毒性試験

一般毒性試験として十分な評価項目が設定されていなかった、又は特定の器官や機能への影響のみを評価した公表論文については、その他の毒性試験としてまとめられ、Ca-DTPA に関して、肝毒性 (4.3.1-32 : Toxicology 2: 43-49, 1974)、腎毒性 (4.3.1-33 : Toxicol Appl Pharmacol 10: 481-500, 1967)、及び投与方法の影響 (4.3.1-34 及び 4.3.1-35 : Health Physics 29: 103-106, 1975 及び Health Physics 27: 285-288, 1974) が、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA に関して、核酸及びタンパク合成への影響 (4.3.1-22、4.3.1-23 及び 4.3.1-24 : Biochem Pharmacol 23: 901-909, 1974、Biochem Pharmacol 21: 3313-3315, 1972 及び Eur J Pharmacol 11: 117-118, 1970)、細胞毒性

(4.3.1-25: Health Physics 31: 349-354, 1976)、及び血管透過性(4.3.1-36: Hoken Butsuri 20: 13-18, 1985)が提出されている。なお、肝毒性に関して、マウスにCa-DTPAを単回又は腹腔内投与した結果、肝機能への影響は認められなかった。腎毒性に関して、ラットにCa-DTPAを反復腹腔内投与した結果、近位尿細管における空胞形成を特徴とする病変と腎臓の皮質に亜鉛分布の顕著な増加が認められた。投与方法の影響に関して、皮下投与では静脈内投与に比べ毒性の増強が認められ、分割投与、投与間隔の短い反復投与、又は持続投与では、同一用量の単回投与に比較して毒性の増強が認められた。また、ラットにCa-DTPAを腹腔内に分割投与又は皮下に分割及び持続投与した際に、造血抑制(赤血球合成能抑制、血小板数低下)が認められた。核酸及びタンパク合成への影響に関して、Ca-DTPAは*in vitro*及び*in vivo*においてDNA、RNA及びタンパク合成を抑制し、Zn-DTPAでは*in vitro*においてのみDNA、RNA及びタンパク合成を抑制した。細胞毒性に関して、Ca-DTPAは*in vitro*において細胞増殖を抑制したが、Zn-DTPAでは細胞毒性は認められなかった。血管透過性に関して、Ca-DTPA及びZn-DTPAともに血管透過性の亢進が認められた。

## <審査の概略>

### (1) Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の毒性について

機構は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の毒性について、<提出された資料の概略>に示した各公表論文及び以下の検討を踏まえ、次のように考える。

本申請に際し提出された公表論文は、ほとんどが GLP 施行通知(「医薬品の安全性試験の実施に関する基準について」〈昭和 57 年 3 月 31 日 薬発第 313 号〉)以前に実施された試験成績に関するものであり、現在の科学水準での評価は困難であるが、以下の検討を行った上で、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の毒性試験で認められた毒性はヒトでも発現する可能性があると考えられる。しかし、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与目的を考慮すると、毒性の発現に注意する必要があるものの、その使用は許容されると考える。

Ca-DTPA の静脈内、吸入、皮下及び腹腔内投与では、肝臓、腎臓、消化管及び骨髄に対する毒性が認められた。これらの毒性はいずれも必須微量元素の不足又は欠乏に起因して発現したものと考えられることから、臨床における長期投与の際には同様の所見が認められる可能性がある。

また、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の気管内及び吸入投与では肺毒性が認められた。肺病変の発現機序は不明であるが、頻度は低いものの同様の病変は対照群でも認められていること、及び他の投与経路では認められなかったことから、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の薬力学的作用に起因する影響というより、むしろ肺に直接曝露する投与方法に起因する可能性が高いと考えられる。これらを踏まえると、臨床使用において Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の肺毒性は、静脈内投与では発現する可能性は極めて低いと考えられるが、吸入投与では発現する可能性が否定できず、また、Ca-DTPA では吸入投与の際の安全域が担保されていないことから、十分な注意が必要であると考えられた。

一方、Zn-DTPA の皮下及び腹腔内投与では、毒性試験において重篤な所見は認められなかったが、ラット及びイヌの静脈内投与による安全性薬理試験で心血管系に影響が認められていること、またその影響が血清カルシウム濃度の低下に起因する可能性があることとされていることから(「(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 安全性薬理試験」の項、

及び「同<審査の概略> (2) Zn-DTPA の心血管系への影響について」の項参照)、循環器系疾患の既往のある患者等においては、血圧、心電図、血清カルシウム濃度の測定等を行い、心血管系に対する影響を観察することが必要と考えられる。

生殖発生毒性について、げっ歯類では Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 共に胚致死作用が、Ca-DTPA では催奇形作用が認められている。また、Ca-DTPA のイヌ静脈内投与試験では、14.9mg/kg/日 (臨床予定用量: 16.7mg/kg/日<sup>21</sup>) の投与において、出生児の低体重及び毛色異常が認められていることから、妊婦又は妊娠の可能性のある婦人への投与についても十分な注意が必要であり、投与する場合はリスクとベネフィットを勘案する必要があると考える (「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 <審査の概略> (6) 特別な集団について 1) 妊娠又は妊娠の可能性のある婦人への投与について」の項参照)。

なお、Ca-DTPA及びZn-DTPAの毒性の違いについて、申請者は、Ca-DTPAはZn-DTPAより生体内の必須微量元素をキレートしやすいため、生体に与える影響が大きいと考察している。また、Ca-DTPA及びZn-DTPAの致死率を指標にした毒性の比較では、投与回数が同じ場合、Zn-DTPAはCa-DTPAの2.5倍量で同等の毒性を示すと報告されている (4.3.2-8 : *Experientia* 21: 210-211, 1965)。

以上のようなCa-DTPA及びZn-DTPAの毒性学的特徴を踏まえると、臨床使用においては、治療状況、投与期間及び患者の状態等に応じた使い分け、患者のモニタリング、Ca-DTPA投与時においては亜鉛等の微量元素の補充が必要であり、添付文書において、投与により懸念される影響とその対処法及び対応策について適切に注意喚起・情報提供することが必要と考える。

## (2) がん原性試験について

機構は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA は長期間継続して用いられる可能性があることから、本来であればがん原性試験の実施が必要と考える。しかし、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA は超ウラン元素による体内汚染の軽減を目的として投与される薬剤であり、放射性物質に起因する発がんリスクの低減が期待されていること、また、海外における有害事象の報告では Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投与による発がんに関し、特段懸念される情報は得られていないことから、リスクとベネフィットのバランスも考慮し、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA のがん原性試験について現時点で実施する必要はないと判断した。

## 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、FDA によるオークリッジ科学教育研究所 放射線緊急時支援センター/訓練施設 (Oak Ridge Institute for Science and Education Radiation Emergency Assistance Center/Training Site: 以下、「REAC/TS」) のデータの評価結果 (以下、「REAC データ」) 及び公表論文 15 報 (臨床薬理 5 報、有効性及び安全性 10 報) が提出された。公表論文は、米国における承認申請時に提出された資料に加え、「pentetic acid (又は DTPA)」と「humans」と『「plutonium」、「americium」又は「curium」』をキーワードとして、臨床薬理の資料については、上記のキーワードに、『「Ca-DTPA」又は「Zn-DTPA」』と「humans」と『「pharmacokinetics」又は「PK」』又は『「pharmacology」又は「pharmacodynamics」又は「PD」』

<sup>21</sup> ヒトの臨床予定用量 (Ca-DTPA : 1,000mg/日) に基づき、体重を 60kg と仮定し、Ca-DTPA 16.7mg/kg と算出している

を追加して、PubMed によるデータベース検索を行い、FDA の審査論文と重複しなかった論文 5 報（臨床薬理 1 報、有効性及び安全性 4 報）も含まれている。これらの公表論文に加え、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA に関する国内外の教科書、ガイドライン等が提出された。

#### (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。なお、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項で示した各公表論文における  $^{14}\text{C}$  等の各放射能の測定には、液体シンチレーションカウンタ、ガスフローカウンタ等が用いられた。

#### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 5.4.2-1 : Health Phys 44: 45-52, 1983

健康成人男性（計 2 例）を対象に、DTPA の  $^{14}\text{C}$  標識体を静脈内投与又は吸入投与<sup>22</sup>したときの放射能の挙動が検討された。

静脈内投与において、投与後 7 時間までの血漿中からの放射能の消失は 3 相性を示し、各相の半減期はそれぞれ、 $\alpha$  相では 1 分及び 1.7 分、 $\beta$  相では 9.8 分及び 18.7 分、 $\gamma$  相では 83.8 分及び 105 分であり（2 例の個別値）、いずれの被験者も投与 24 時間後には血漿中放射能が検出不能となった。また、投与された放射能に対する投与 24 時間までの累積尿中放射能排泄率は 99%以上であり、投与後 1 週間は尿中に微量の放射能が検出された。呼気及び糞便中には放射能は検出されなかった。

吸入投与において、総投与放射能の約 35%が吸収され、そのうち、約 0.06%が投与 5~10 分後の呼気中に、約 26%が投与 4 日後までに糞便中に、約 74%が投与 6 日後までに尿中に排泄された。血漿中からの放射能の消失半減期は 140 分であった<sup>23</sup>。

##### (2) 5.4.2-2 : Proc Soc Exp Biol Med 111: 235-238, 1962

健康人<sup>24</sup>（計 4 例）を対象に、DTPA の  $^{14}\text{C}$  標識体（DTPA の含有量として 10~15mg）を静脈内投与したときの放射能の挙動が検討された。投与 24 時間後までに総投与放射能の 90~100%が尿中に排泄され、糞便中には放射能は認められなかった。血漿中からの消失は速やかであり、投与後 2 時間には血漿中に放射能は検出されなかった。

##### (3) 4.3.1-9 : Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides: Proceedings of an International Seminar, Vienna, IAEA-SR-6/20: 461-475, 1976

1963 年から 7 年間にわたり  $^{241}\text{Am}$  による汚染を受けた成人男性 1 例（62 歳）及び未成年男性 1 例（15 歳）<sup>25</sup>に対して、7 年間の汚染後に 1 度目、その 3 年後及び 5 年後に 2 及び 3 度目の Ca-DTPA の投与が行われ、3 度目の Ca-DTPA 投与後の  $^{241}\text{Am}$  の体内放射能の変化、及び Ca-DTPA 投与に伴う体内からの亜鉛排泄量の変化が検討された。

3 度目の治療における Ca-DTPA の用法・用量は、成人に対し 23.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ （11.6mg/kg）及び未成年に対し 41.8 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ （20.8mg/kg）をそれぞれ 1 週間に 1 回、4 週間点滴静脈内投与す

<sup>22</sup> 2 例に対して各投与経路について 2 回ずつ検討された

<sup>23</sup> 1 例の投与 1 回目のデータ

<sup>24</sup> 腎及び腸機能が正常な被験者

<sup>25</sup> 3 度目の治療時の年齢

ることとされた。

Ca-DTPA による治療前後の  $^{241}\text{Am}$  の体内放射能は、成人で 69.6nCi (約 2,575Bq) 及び 67.2nCi (約 2,486Bq)、未成年で 20.1nCi (約 744Bq) 及び 12.7nCi (約 470Bq) であり、治療によりそれぞれ 2.4nCi (約 89Bq) 及び 7.4nCi (約 274Bq) 減少した。

体内からの亜鉛の排泄について、未成年において、Ca-DTPA 投与直後に尿中の亜鉛排泄量の増加（ベースラインの亜鉛排泄量の 10～60 倍）が認められた。

#### (4) 5.4.2-3 : Health Phys 45: 937-947, 1983

$^{241}\text{Am}$  による汚染を受けた成人男性（64 歳）において、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投与時の微量元素の尿中排泄量が検討された。

Ca-DTPA (0.5～1.0g/回) 又は Zn-DTPA (1.0g/回) が 3 年間にわたって静脈内投与され（投与開始時期及び詳細な治療スケジュールの記載なし）、汚染後 4 日目以降は、Ca-DTPA 投与時に不足すると考えられる亜鉛を補充するため、89mg の硫酸亜鉛カプセルが同時に経口投与された。

3 年間の治療中における亜鉛の尿中排泄量は、正常値及び健康成人と比べ増加し、また、亜鉛の尿中排泄量の増加は、Ca-DTPA（又は硫酸亜鉛カプセル）投与後に認められた。

なお、亜鉛以外の元素についても、コバルト、ガリウム、鉄、水銀、チタン及びバナジウムが高濃度で尿中に排泄されることもあったが、Ca-DTPA 投与のタイミングとの関連性はなかった。

#### (5) 5.4.2-4 : Health Phys 24: 327-330, 1973

$^{241}\text{Am}$  による汚染を受けた成人男性（35 歳）において、Ca-DTPA 長期投与時の亜鉛の排泄量が検討された。

休薬期間を挟んで Ca-DTPA (14mg/kg) が 1 週間に 1 回の投与頻度で、15 ヶ月間、19 ヶ月間及び 5 ヶ月間点滴静脈内投与され、各投与期間の休薬期間は 1 ヶ月及び 5 ヶ月であった。

2 回目の休薬期間の最後の 3 ヶ月間及びその後の Ca-DTPA の投与期間（5 ヶ月）の尿サンプルによる検討の結果、休薬期間中の 1 日尿中亜鉛排泄量（平均値）は 0.65mg であり、治療期間中の 1 日尿中亜鉛排泄量（平均値）は 3.15mg であった。

なお、Ca-DTPA 投与後 24 時間の尿中亜鉛排泄量は 13～18mg であり、休薬期間中の平均 1 日尿中排泄量の約 20～28 倍に増加していた。

### <審査の概略>

#### (1) 静脈内投与及び吸入投与時の体内挙動の差異について

申請者は、<提出された資料の概略>の (1) 及び (2) に示した各公表論文に基づき、DTPA の静脈内投与及び吸入投与のいずれの場合も主な排泄経路は尿中であり、吸入投与時には、吸入した DTPA の一部が消化管に流入し、消化管からほとんど体内に吸収されずに糞便中に排泄されると推測している。

機構は、申請者の説明は理解でき、DTPA の体内挙動について添付文書等を用いて正確に情報提供することが適切と考える。

## (2) Ca-DTPA 投与時の亜鉛等の金属欠乏について

申請者は、＜提出された資料の概略＞の (3) ～ (5) に示した各公表論文から、Ca-DTPA 投与時に体内の亜鉛等の金属元素が欠乏する可能性について、以下のように説明している。

Ca-DTPA の投与により体内微量元素である亜鉛の尿中排泄が増加することが示唆され、一方、日本人の食事摂取基準（2010 年版）による亜鉛の推奨摂取量は成人で 9～12mg/日であることから、Ca-DTPA での治療時には、排泄量がこれを上回る可能性も考えられる。したがって、Ca-DTPA による治療中は、患者の血中亜鉛濃度を注意深くモニタリングし、必要に応じて亜鉛等の必須微量元素の補充を考慮すること、可能であれば Zn-DTPA への切換えを考慮することが必要であると考えられる。

機構は、申請者の説明のように、Ca-DTPA を長期投与することで亜鉛欠乏が生じる可能性は十分想定されることから、亜鉛の欠乏とその対策に関して、添付文書において適切に注意喚起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) Ca-DTPA 投与時の亜鉛欠乏について」の項参照）。

## (3) 本邦で実施された臨床薬理試験について

本邦において、健康成人を対象とした Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の臨床薬理試験が■■■■■■■■■■において実施され、試験結果について公表される予定であると申請者は説明しているが、結果の詳細は現時点で不明である。機構は、結果が公表された段階で、速やかに添付文書等を用いて情報提供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

#### ＜提出された資料の概略＞

##### (1) 国内外の教科書

国内外の代表的医学書及び緊急被曝医療に関する教科書として、以下の 1) ～4) が提出された。これらの教科書では、いずれも超ウラン元素による体内汚染時の治療薬として、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA が挙げられており、用法・用量は、1g の Ca-DTPA 又は Zn-DTPA を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈して緩徐に静脈内投与、又は 1g の Ca-DTPA 又は Zn-DTPA を生理食塩液等で希釈して吸入投与する方法が記載されている。安全性については、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA とも重篤な副作用は報告されていないが、Ca-DTPA については、長期間投与した患者で亜鉛欠乏が認められること等が記載されている。その他、投与頻度、投与経路、両剤の使い分け等についても言及されている。

- 1) 5.4.1-11-1 : ハリソン内科学 第 3 版, Part 8 p.1423-1429, 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.1358-1364, McGraw-Hill, 2008
- 2) 5.4.1-14 : TMT Handbook: Triage, Monitoring and Treatment of people exposed to ionising radiation following a malevolent act, p.302-308 and p.495-504, Norwegian Radiation Protection Authority, 2009.
- 3) 5.4.1-18 : 緊急被ばく医療テキスト, 第 6 章 p.85-94, 医療科学社; 2004. 内部被ばくの診断と治療.

- 4) **5.4.1-19 : 緊急被ばく医療ポケットブック, 第2章 p.53-55, 財団法人原子力安全研究協会; 2005**

## (2) 国内外のガイドライン

緊急被曝医療に関する国内外のガイドラインとして、以下の1)～5)が提出された。これらのガイドラインでは、いずれも超ウラン元素による体内汚染時の治療薬として、Ca-DTPA及びZn-DTPAが挙げられており、用法・用量は、1gのCa-DTPA又はZn-DTPAを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈して緩徐に静脈内投与、又は1gのCa-DTPA又はZn-DTPAを生理食塩液等で希釈して吸入投与する方法が記載されている。国内外の主な2つのガイドラインについて、内容の概略を記載した。

- 1) **5.4.1-4 : DTPA 投与方法に係るガイドライン 財団法人原子力安全研究協会 (DTPA 投与方法検討委員会) 平成20年3月 (以下、「国内ガイドライン」)**

Ca-DTPA及びZn-DTPAの用法・用量は、いずれも1gを1日1回静脈内投与又は吸入投与とされている。Ca-DTPAを吸入投与する場合、呼吸器障害を有する患者には慎重に投与するとされている。Ca-DTPAを長期投与した場合、亜鉛欠乏による脱毛症、皮膚反応、発疹等が発現するとされている。

- 2) **5.4.1-6 : Management of persons accidentally contaminated with radionuclides. NCRP Report No.65. National Council on Radiation Protection & Measurements: p.70-74, 80-82, 89-97, 144-152, 1980.**

- 3) **5.4.1-7 : Safe handling and storage of plutonium. IAEA Safety Reports Series No.9. STI/PUB/1061. IAEA: p.30-44, 1998**

- 4) **5.4.1-15 : Generic procedures for medical response during a nuclear or radiological emergency. IAEA EPR-MEDICAL 2005. IAEA: p.68-72, 2005 (以下、「IAEAガイドライン」)**

Puをはじめとする超ウラン元素による体内汚染時の治療薬として、Ca-DTPA及びZn-DTPAが挙げられている。用法・用量は、1gのCa-DTPA(5mL溶液)を、3～4分かけて静脈内投与する、又は、100～250mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶解して静脈内投与する、又は、Ca-DTPA 20%溶液 5mLを30分かけて吸入投与するとされており、Ca-DTPAが使用できない場合は、Zn-DTPAが使用できるとされている。妊婦に対しては、可能であればZn-DTPAを使用することが推奨されている。

- 5) **5.4.1-16 : Treatment of accidental intakes of plutonium and americium: Guidance notes. Appl Radiat Isot 62: 829-846, 2005**

## (3) 海外総説論文

超ウラン元素による体内汚染の治療についての総説論文として、以下の1)～3)が提出された。いずれも、編纂当時の知見についてまとめられたものであり、Ca-DTPAの使用と一般的投与量等について記載されている。主な論文について、内容の概略を示した。

- 1) **5.4.1-5 : The Medical Basis for Radiation-Accident Preparedness: Proceeding of the 4th International REAC/TS Conference; Florida. : 201-216, 2001**

Ca-DTPA の 1 回用量は 1g とされており、静脈内投与又は吸入投与を行うとされている。また、長期的に治療を行う場合には、Ca-DTPA より毒性の低い Zn-DTPA の使用が望ましいとされている。

2) 5.4.1-9 : Therapeutic removal of plutonium in humans. Health Phys 8: 747-750, 1962

3) 5.4.1-17 : Treatment of incorporated transuranium elements. IAEA Technical Reports Series No. 184. IAEA: 141-150, 1978

(4) FDA の審査報告書に引用された報告及び公表論文

1) REAC データ (5.4.1-1-3)

REAC/TS は、米国連邦エネルギー省により設立された放射線事故における緊急被曝医療に関する治療及び研修業務を行う機関であり、米国内の放射線事故における医療情報が蓄積されている。REAC/TS では、ハイル社の Ca-DTPA 製剤 (1960 年代より) 及び Zn-DTPA 製剤 (1978 年より) を治験薬として使用しており、REAC/TS が保有する 42 年間の使用実績 685 例<sup>26</sup>のデータが解析された。REAC データにおける Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与状況を表 4 に示した。Ca-DTPA は 632 例に、Zn-DTPA は 62 例に投与され、一部の患者では両剤が投与された。いずれの投与経路でも Ca-DTPA 又は Zn-DTPA は 1 回 1g が投与された。

<表 4 REAC データの Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 投与状況>

薬剤	投与経路	投与患者数	総投与回数	投与回数の範囲	単回投与患者数
Ca-DTPA	静脈	293	1,578	1~338	156
	吸入	326	800	1~57	240
	局所	19	29	1~3	13
	筋肉	8	11	1~3	6
	経口	1	48	48	0
	特定不能	32	374	1~198	9
	合計 <sup>a)</sup>	632	2,840	1~338	393
Zn-DTPA	静脈	48	1,217	1~574	12
	吸入	18	99	1~20	7
	局所	3	4	1~2	2
	筋肉	3	4	1~2	2
	経口	0	0	0	0
	特定不能	2	2	1	2
	合計 <sup>a)</sup>	62	1,326	1~574	23

a) 複数の投与経路で投与された患者がいるため、合計は単純な合算値ではない

Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 初回投与前後の尿中放射能濃度が記録されていた 18 例 (男性 16 例及び女性 2 例 : 汚染時の年齢は 23~55 歳) について有効性が検討された。各症例の汚染核種の内訳は、<sup>238/239</sup>Pu (<sup>241</sup>Am も含む) 88.9% (16/18 例)、<sup>244</sup>Cm 5.6% (1/18 例) 及び不明 5.6% (1/18 例) であり、汚染経路の内訳は、吸入 55.6% (10/18 例)、創傷 27.8% (5/18 例) 及び不明 16.7% (3/18 例) であった。18 例中、17 例に Ca-DTPA が、4 例に Zn-DTPA が投与された。初回治療において Ca-DTPA が投与されたのは 17 例、Zn-DTPA が投与されたのは 1 例であった。

<sup>26</sup> 超ウラン元素に汚染され Ca-DTPA 又は Zn-DTPA が少なくとも 1 回以上投与された患者は 646 名であったが、複数回 (2~5 回) 汚染を受けた患者が 29 名おり、これらの患者については汚染ごとに 1 例として集計された

有効性について、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投与後の尿中排泄放射能を投与前の尿中排泄放射能で除した数値が主な指標とされ、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 初回投与時の尿中排泄放射能比（Excretion Enhancement Factor：以下、「EEF」）及び複数回投与時の投与毎の尿中排泄放射能比（Excretion Enhancement Factor-Dose：以下、「EEFD」）が算出された。

上記 18 例の個別の EEF を表 5 に示した。初回治療として Ca-DTPA が投与された 17 例（静脈内投与 8 例及び吸入投与 9 例）の平均 EEF は表 6 のとおりであり、Ca-DTPA の投与により尿中への排泄が投与前の 25 倍以上となった。また、初回治療として Zn-DTPA が吸入投与された 1 例（症例 18）の EEF は 0.83 であった。

<表 5 Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 初回投与前後の尿中放射能の比率（EEF）（個別値）>

症例	汚染核種	初回投与薬剤	初回投与経路	初回投与前の尿中放射能	初回投与後の尿中放射能	尿中放射能比 (EEF)
1	<sup>239</sup> Pu	Ca-DTPA	静脈内	7.58×10 <sup>-5</sup> dpm/mL	7.09×10 <sup>-3</sup> dpm/mL	93.54
	<sup>241</sup> Am	Ca-DTPA	静脈内	2.55×10 <sup>-4</sup> dpm/mL	1.01×10 <sup>-1</sup> dpm/mL	396.08
2	<sup>239</sup> Pu	Ca-DTPA	静脈内	6.37×10 <sup>-5</sup> dpm/mL	9.52×10 <sup>-4</sup> dpm/mL	14.94
	<sup>241</sup> Am	Ca-DTPA	静脈内	5.38×10 <sup>-4</sup> dpm/mL	6.55×10 <sup>-3</sup> dpm/mL	12.17
3	<sup>238</sup> Pu	Ca-DTPA	静脈内	2.63×10 <sup>-5</sup> nCi/mL	1.96×10 <sup>-3</sup> nCi/mL	74.50
	<sup>239</sup> Pu	Ca-DTPA	静脈内	2.63×10 <sup>-4</sup> nCi/mL	1.64×10 <sup>-2</sup> nCi/mL	62.36
	<sup>241</sup> Am	Ca-DTPA	静脈内	1.04×10 <sup>-2</sup> nCi/mL	1.68×10 <sup>-2</sup> nCi/mL	1.62
4	<sup>238/239</sup> Pu	Ca-DTPA	静脈内	20 dpm/L	32 dpm/L	1.60
5	<sup>238</sup> Pu	Ca-DTPA	静脈内	0.2 dpm/日	5.3 dpm/日	26.50
6	<sup>238</sup> Pu	Ca-DTPA	静脈内	0.2 dpm/日	16 dpm/日	80.00
7	<sup>238</sup> Pu	Ca-DTPA	静脈内	0.5 dpm/L	31 dpm/L	62.00
8	<sup>244</sup> Cm	Ca-DTPA	静脈内	3 dpm/1.5 L	3.2 dpm/1.5 L	1.07
9	<sup>239</sup> Pu	Ca-DTPA	吸入	85 dpm/日	553 dpm/日	6.51
	<sup>241</sup> Am	Ca-DTPA	吸入	0.5 dpm/L	6.4 dpm/L	12.8
10	<sup>238</sup> Pu	Ca-DTPA	吸入	0.2 dpm/1.5 L	0.8 dpm/1.5 L	4.00
11	<sup>238</sup> Pu	Ca-DTPA	吸入	0.7 dpm/1.5 L	0.8 dpm/1.5 L	1.14
12	<sup>238</sup> Pu	Ca-DTPA	吸入	2.0 dpm/1.5 L	3.0 dpm/1.5 L	1.50
13	<sup>238</sup> Pu	Ca-DTPA	吸入	7.1 dpm/日	320 dpm/日	45.07
14	<sup>238</sup> Pu	Ca-DTPA	吸入	0.4 dpm/日	7.7 dpm/日	19.25
15	<sup>238</sup> Pu	Ca-DTPA	吸入	0.1 dpm/1.5 L	3.6 dpm/1.5 L	36.00
16	<sup>239</sup> Pu	Ca-DTPA	吸入	0.1 dpm/1.5 L	0.7 dpm/1.5 L	7.00
17	不明	Ca-DTPA	吸入	4.4 dpm/1.5 L	2.0 dpm/1.5 L	0.45
18	<sup>238</sup> Pu	Zn-DTPA	吸入	0.6 dpm/1.5 L	0.5 dpm/1.5 L	0.83

dpm=decays per minute（壊変毎分）

<表 6 Ca-DTPA 初回投与前後の尿中放射能の比率（EEF）（要約統計量）>

投与経路	例数	EEF（平均値±標準偏差）	（最小，最大）	汚染核種 <sup>a)</sup> と例数
静脈内投与	8	25.93±33.76 <sup>b)</sup>	(1.14, 396.08)	<sup>238</sup> Pu 5 例、 <sup>239</sup> Pu 4 例、 <sup>241</sup> Am 3 例、 <sup>244</sup> Cm 1 例
吸入投与	9	25.42±28.21	(0.45, 80.00)	<sup>238</sup> Pu 6 例、 <sup>239</sup> Pu 2 例、 <sup>241</sup> Am 1 例、不明 1 例

a) 複数の核種に汚染された患者については、核種ごとに EEF が算出された（<sup>238</sup>Pu と <sup>239</sup>Pu に汚染され、初回治療として Ca-DTPA が静脈内投与された 1 例を除く）

b) <sup>239</sup>Pu と <sup>241</sup>Am による汚染のあった 1 例ではずれ値とみなされた <sup>241</sup>Am に関する EEF を含まない

18 例中 6 例で、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA の初回投与後も断続的に投与が行われ、いずれの症例においても、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA の投与により汚染核種の尿中排泄量が増加した。Ca-DTPA の静脈内投与及び吸入投与時の EEFD は、治療初期に最大となり、時間の経過とともに低下した。一方、Zn-DTPA の静脈内投与時の EEFD は、時間の経過とともに増大した。なお、Zn-DTPA の吸入投与時の EEFD に関して十分なデータは得られなかった。また、以下の 3 例については、FDA の審査報告書に詳細が記載されている。

$^{238}\text{Pu}$  による汚染を受け、初回から 3 回は吸入投与、その後 6 回は静脈内投与により Zn-DTPA が投与された症例（症例 18）では、EEF は 0.83 であったものの、EEFD は吸入投与時 1.6~45.1、静脈内投与時 1.8~10.0 であり、Zn-DTPA の投与により Pu の尿中排泄量が増加した。

$^{238}\text{Pu}$  による汚染を受け、約 3 ヶ月にわたって Ca-DTPA 静脈内投与及び Zn-DTPA 静脈内投与が行われた症例（症例 5）の EEFD は、Ca-DTPA 投与時 0.5~6.5、Zn-DTPA 投与時 2.0~4.7 であり、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与により尿中排泄量が増加した。

$^{238}\text{Pu}$ 、 $^{239}\text{Pu}$  及び  $^{241}\text{Am}$  による汚染を受け、約 2 ヶ月にわたって Ca-DTPA 静脈内投与、Zn-DTPA 静脈内投与及び Ca-DTPA 吸入投与が行われた症例（症例 3）の Pu の EEFD は、Ca-DTPA 静脈内投与時 62.4、Zn-DTPA 静脈内投与時 0.7~4.1、Ca-DTPA 吸入投与時 0.9~1.5、 $^{241}\text{Am}$  の EEFD は、Ca-DTPA 静脈内投与時 1.6、Zn-DTPA 静脈内投与時 0.8~4.3、Ca-DTPA 吸入投与時 0.02~2.3 であった。

安全性について、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA が投与された 685 例のうち、有害事象の発現の有無は 308 例で記録され、そのうち 18 例に 24 件の有害事象が認められた（表 7）。

<表 7 有害事象の発現状況（308 例）>

症状名 (PT) <sup>a)</sup>	事象 (報告用語)	件数	発現率 <sup>b)</sup>	薬剤別件数内訳	
				Ca-DTPA	Zn-DTPA
頭痛	Headache	4	1.30%	3	1
注射部位疼痛	Injection site pain	3	0.97%	3	—
悪心	Nausea	2	0.65%	2	—
浮動性めまい	Lightheadedness	2	0.65%	1	1
呼吸窮迫	Respiratory distress	1	0.32%	1	—
咳嗽	Coughing paroxysms	1	0.32%	1	—
アナフィラキシー反応	Systemic allergic reaction	1	0.32%	1	—
そう痒症	Itching	1	0.32%	1	—
感覚鈍麻	Numbness in fingers	1	0.32%	1	—
疲労	Fatigue	1	0.32%	1	—
胸痛	Chest pain	1	0.32%	1	—
頻脈	Rapid pulse because he was scared	1	0.32%	1 <sup>c)</sup>	1 <sup>c)</sup>
下痢	Loose stool	1	0.32%	1	—
膀胱痛	Tenderness of the bladder	1	0.32%	—	1
皮膚炎	Generalized dermatitis	1	0.32%	1	—
毛髪成長異常	Retardation of beard growth	1	0.32%	1	—
味覚異常	Metallic taste	1	0.32%	1	—
合計		24	7.79%	21	4

<sup>a)</sup> MedDRA/J ver.13.0

<sup>b)</sup> 有害事象の発現件数を、有害事象の発現の有無が記録された例数（308 例）で除して算出している

<sup>c)</sup> Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の両剤投与時に認められた

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、Ca-DTPA 単回吸入投与時に「呼吸窮迫」、Ca-DTPA 単回静脈内投与時に「アナフィラキシー反応」が各 1 例に認められ、両者とも、FDA の審査において副作用と判断された。投与の中止等当該事象に対して何らかの処置がなされた有害事象は、Ca-DTPA 静脈内投与時に「胸痛」及び「皮膚炎・毛髪成長異常」が各 1 例、Zn-DTPA 静脈内投与時に「頭痛・浮動性めまい・膀胱痛」が 1 例に認められた。臨床検査は 162 例で実施され、30 例に 31 件の臨床検査値異常が認められた。臨床検査値異常の発現状況を表 8 に示した。

<表 8 臨床検査値異常の発現状況 (162 例) >

症状名 (PT) <sup>a)</sup>	事象 (報告用語)	件数	発現率 <sup>b)</sup>	薬剤別件数内訳		
				Ca-DTPA	Zn-DTPA	不明
血尿	Hematuria	12 <sup>c)</sup>	7.4	11	1	—
膿尿	Pyuria	5 <sup>d)</sup>	3.1	4	—	1
糖尿	Glucosuria	2 <sup>e)</sup>	1.2	2	—	—
蛋白尿	Proteinuria	2	1.2	1	—	1
高尿酸血症	Hyperuricemia	3	1.9	3	—	—
高カリウム血症	Hyperkalemia	1	0.6	1	—	—
低血糖症	Hypoglycemia	1	0.6	1	—	—
白血球増加症	Leukocytosis	5	3.1	5	—	—
合計		31	19.1	28	1	2

a) MedDRA/J ver.13.0

b) 臨床検査値異常の発現件数を、臨床検査が実施された例数 (162 例) で除して算出している

c) FDA の審査報告書では、14 例とされているが、血尿の状況が不明の症例が 2 例あるため、ここでは除外している。

d) FDA の審査報告書では、5 例とされているが、膿尿の状況が不明の症例が 1 例あるため、ここでは除外している。一方、膿尿とされていない症例 1 例で膿尿に相当する記載があったため、ここでは当該症例を含めている。

e) FDA 審査報告書では、3 例とされているが、尿糖の状況が不明の症例が 1 例あるため、ここでは除外している。

バイタルサインも一部の患者で記録され (治療前 81 例、治療中 42 例、治療後 77 例)、4 例で Ca-DTPA 又は Zn-DTPA に関連すると考えられる血圧上昇が認められた。FDA の審査において、収縮期血圧の上昇は、注射剤のボラス投与に関連している可能性があると考えられた。

## 2) その他の公表論文

### ① 5.4.2-5 : J Occup Med 2: 371-376, 1960

汚染後 2.5~8 年経過した <sup>239</sup>Pu 汚染患者 6 例 (男性、35~45 歳、汚染経路: 吸入) に、Ca-DTPA 0.2~2g/日が静脈内投与された。4 例で初期用量 0.2 g~0.8g/日から用量が漸増され、残りの 2 例はそれぞれ 0.2g/日、1g/日が投与された。Ca-DTPA 初回投与前後の <sup>239</sup>Pu の尿中排泄量が確認された 5 例 (汚染後 2.5~8 年経過) の EEF は 45~120 であった。有害事象は、「尿潜血」、「頭痛・嘔吐」及び「水様便」が各 1 例に認められた。「尿潜血」は、0.2~0.8g/日の 5 日連続投与後に認められたが、休薬後回復し、投与頻度を 3 回/週以下として投与再開した後は、尿検査値異常を認めなかった。「頭痛・嘔吐」が認められた症例では、Ca-DTPA の投与は 1 回のみで中止され、投与中止後回復した。

### ② 5.4.2-6 : J Occup Med 4: 130-132, 1962

汚染後 30 ヶ月が経過した <sup>239</sup>Pu 汚染患者 1 例 (男性、年齢不明、汚染経路: 吸入) に、Ca-DTPA 0.8 又は 1g/日が週 2 回の頻度で静脈内投与された。Ca-DTPA 初回投与時の <sup>239</sup>Pu の EEF は 55 であった。<sup>239</sup>Pu の EEFD は、治療 50 週目には EEF の 20%程度まで低下したが、43 週間休薬後、投与を再開すると、EEFD は EEF の 82%にまで増加した。安全性に関する記載はなかった。

### ③ 5.4.2-7 : Radiat Prot Dosimetry 26: 317-322, 1989

### ④ 5.4.2-8 : Health Phys 45: 855-866, 1983

<sup>241</sup>Am 汚染患者 1 例（男性、64 歳、汚染経路：創傷及び吸入）に対して、汚染事故発生の約 2 時間後に、初回投与として Ca-DTPA 1g（25%溶液）が 3～5 分かけて静脈内投与された。その後、治療初期（汚染後 0～5 日及び 16～25 日）は Ca-DTPA 1 回 1g（一部 0.25g 又は 0.5g）が 1 日 1 回又は 2 回静脈内投与され、Ca-DTPA 投与による亜鉛欠乏症の発現を回避するため、硫酸亜鉛 220mg が 1 日 2 回経口投与された。汚染後 6 日目に、Ca-DTPA から Zn-DTPA に切り替えられ、1 回 1g（一部 0.5g）が 1 日 1～2 回（汚染後 8 日目のみ 3 回）静脈内投与された<sup>27</sup>。その後、2 度の休業期間を挟むものの、汚染後 1540 日目まで Zn-DTPA 1 回 1g が 2 回/日～1 回/2 週の頻度で継続して投与された。各臓器の <sup>241</sup>Am の放射能は、汚染後 3 日目には肺 960kBq、骨 480kBq 及び肝臓 1,400kBq であったが、汚染後 10 日目には、それぞれ 290kBq、320kBq 及び 590kBq に低下した。汚染事故から 11 年後、Zn-DTPA の投与中止から約 7 年後に慢性冠動脈疾患により死亡し、剖検で摘出臓器の <sup>241</sup>Am の放射能が測定され、肺 1.85kBq、肝臓 24kBq、膝蓋骨 1.5kBq、両腎 0.48kBq 及び 0.41kBq であった。

Zn-DTPA の長期投与による副作用の発現はないとされ、本症例の全経過中において Ca-DTPA 及び Zn-DTPA による毒性は観察されなかったとされている。なお、経過中の有害事象として、急性前立腺炎、急性虹彩炎、（両眼）白内障、冠動脈狭窄症、血小板減少症、左下腿血栓性静脈炎、右前額部排膿、左眼角膜移植、白血球減少、緑内障、尿路感染症、左下腿静脈炎、外傷性肋骨骨折、失血性貧血、不整脈、転倒・転落、帯状疱疹、譫妄、呼吸器感染症、心筋梗塞の疑いが認められ、剖検では慢性冠動脈疾患の所見が認められた<sup>28</sup>。

#### ⑤ 5.4.2-9 : Health Phys 21: 523-529, 1971

<sup>241</sup>Am 汚染患者 1 例（性別及び年齢不明、汚染経路：吸入）に、Ca-DTPA 1g 又は 0.5g/日が、週 1～2 回の頻度で約 3 年間投与され、ほぼ安定した Am 尿中排泄促進効果が認められた。安全性に関する記載はなかった。なお、週に 1 回 1g の用量で 1 年余り Ca-DTPA が投与された後、約 2.5 週間の無治療期間があり、<sup>241</sup>Am の尿中排泄量が治療前のレベルにまで低下したが、その後、1 回 0.5g 週 2 回の用法・用量で投与を再開してからは尿中排泄量が上昇した。投与再開数週間後の尿中排泄量は、週 1 回 1g 投与時とほぼ同様であった。

#### ⑥ 5.4.2-10 : Proceedings of the First International Congress on Radiation Protection: 1181-1190, 1968

<sup>239</sup>Pu 及び <sup>241</sup>Am の混合汚染患者 1 例（男性、年齢不明、汚染経路：吸入）に対し、汚染後 5～7 日目の 3 日間に Ca-DTPA 1g/日が静脈内投与された。体内汚染後初期は <sup>239</sup>Pu、<sup>241</sup>Am とともに糞便中への排泄が多く（<sup>239</sup>Pu 57dpm〔disintegration per minute〔1 分当たりの放射性核種の崩壊数〕〕、<sup>241</sup>Am 36,600dpm）、尿中排泄はごく少量であった（<sup>239</sup>Pu 0.05dpm、<sup>241</sup>Am 0.3dpm）。糞便中排泄は体内汚染後 2～3 日目には急激に低下したが（<sup>239</sup>Pu 1.9dpm、<sup>241</sup>Am 8.8dpm）、Ca-DTPA 投与により、糞便中排泄（<sup>239</sup>Pu 2.1dpm、<sup>241</sup>Am 16.9dpm）は増える傾向にあり、尿中排泄（<sup>239</sup>Pu 1.55dpm、<sup>241</sup>Am 31.4dpm）は大きく増加した。安全性に関する記載はなかった。

<sup>27</sup> Zn-DTPA の在庫切れのため一時的に Ca-DTPA に切り替えられた時期（汚染後 16～25 日）があったが、汚染後 26 日目に再び Zn-DTPA に切り替えられた

<sup>28</sup> 患者の主な既往歴には、急性心筋梗塞、腹部大動脈瘤人工血管置換術があり、心室性期外収縮に対する治療薬が処方されていたが、汚染事故の時点では心血管系の症状や所見はなかった

⑦ 5.4.2-11 : Health Phys 30: 249-250, 1976

<sup>239</sup>Pu 汚染患者 1 例 (性別不明、38 歳、汚染経路:創傷) に、2mmol の Ca-DTPA 及び Zn-DTPA (いずれも約 1g)<sup>29</sup>が、250mL の生理食塩液に希釈して、75 分かけて静脈内投与された。Zn-DTPA による <sup>239</sup>Pu の尿中排泄効果は Ca-DTPA と同程度であった。また、Zn-DTPA 投与による副作用は認められなかった (Ca-DTPA の副作用に関する記載はなかった)。

⑧ 5.4.2-12 : Health Phys 35: 694-699, 1978

<sup>239</sup>Pu 汚染患者 5 例 (性別及び年齢不明、汚染経路:吸入 4 例、創傷 1 例<sup>30</sup>) に、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA が投与され、有効性が検討された。吸入により汚染された 4 例中 2 例には、汚染後 7 日目及び 13 日目に Ca-DTPA 1g が静脈内投与され、残りの 2 例には汚染後 7 日目及び 13 日目、又は、汚染後 2 時間及び 7 日目に、Zn-DTPA 1g が静脈内投与された。Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投与後に <sup>239</sup>Pu の尿中排泄量は 19~67 倍に増加した。また、創傷汚染の 1 例では、Ca-DTPA の 3 回投与 (汚染後 252 日 1g 吸入投与、301 日 0.1g 静脈内投与、376 日 1g 静脈内投与) 後に、Zn-DTPA が 1 回 (汚染後 786 日: 1g 静脈内投与) 投与された。<sup>239</sup>Pu の尿中排泄量は、Ca-DTPA 0.1g の静脈内投与では 22 倍、Ca-DTPA 1g の静脈内投与では 59 倍にそれぞれ増加した。Ca-DTPA 1g 吸入投与時の <sup>239</sup>Pu 排泄効果は 0.1g 静脈内投与時と同程度であり、また、Zn-DTPA 1g 静脈内投与の <sup>239</sup>Pu 排泄効果は Ca-DTPA 1g 静脈内投与に若干劣る傾向にあった。

⑨ 5.4.2-13 : Health Phys 39: 601-609, 1980

<sup>241</sup>Am 汚染患者 1 例 (性別及び年齢不明、汚染経路:吸入) に、Ca-DTPA 1g/回が週 1 回の頻度で約 6 年半にわたって静脈内投与された。Ca-DTPA は、250cm<sup>3</sup> の生理食塩液に溶解され、30 分かけて投与された。また、0.5g/回、週 1 回又は週 2 回での投与も行われ、異なる用法・用量での有効性が検討された。<sup>241</sup>Am の糞便中排泄量は、未治療時には約 5nCi/週であったが、Ca-DTPA 投与開始 1 週目に 320nCi が糞便中に排泄された。糞便中の排泄量はその後 10 週目までに急速に低下した。<sup>241</sup>Am の尿中排泄量は Ca-DTPA の投与により未治療時 (1.1nCi/週) の約 10 倍に増加し、その後、一定レベルで推移した。Ca-DTPA 0.5g/回、週 2 回投与時の尿中排泄量は、1g/回、週 1 回投与時の結果から予測された排泄量よりも約 24%多く、0.5g/回、週 1 回投与時の尿中排泄量は逆に約 20%少なかった。約 6 年半で総量 322g の Ca-DTPA が投与され、<sup>241</sup>Am の 50%以上が除去された。臨床検査 (血液、腎機能、肝機能及びリンパ球染色体検査) はすべて正常範囲内であった。

⑩ 5.4.2-14 : Radiat Prot Dosimetry 127(1-4): 435-439, 2007

フランス原子力庁及びフランス核燃料公社の施設内で、1970~2003 年の 34 年間に Pu 又は Am による汚染 (又は疑い) を受けた 469 例の患者<sup>31</sup> (性別及び年齢不明、汚染経路:吸入及び創傷) に、Ca-DTPA が静脈内投与された。1 回投与量の範囲は 0.1~1g/回であり、0.5g/回が全体の 67%、1g/回が 8%であった。投与回数は、単回投与が全体の 83%、2~4 回

<sup>29</sup> Ca-DTPA の分子量 (497.35) 及び Zn-DTPA の分子量 (522.66) から、それぞれ 1mol を 497.35g 及び 522.66g として計算

<sup>30</sup> 汚染経路が創傷の 1 例は 5.4.2-11 と同一の症例

<sup>31</sup> 汚染が確認される前に投与を受けた患者を含め、378 例は汚染レベルが実質ゼロであった

が13%、5回以上が4.9%（23例）であり、総投与回数は1,158回であった。単回投与された患者は吸入による汚染、複数回投与された患者は創傷による汚染が主であった。汚染から1時間以内に約50%の患者、2時間以内に約90%の患者にCa-DTPAが投与された。

有効性評価対象は、重大な線量的影響を受け、かつCa-DTPAが5回以上投与された23例とされ、Ca-DTPA投与後の汚染核種の尿中排泄量は投与前に比べて25～100倍に増加した。また、Ca-DTPAの有効性は、創傷汚染の患者よりも、吸入汚染の患者の方が低かった。

有害事象は、469例中1例にアレルギー性皮膚反応が認められた。また、腎機能を反映する血中クレアチニン及びBUNに焦点を当てた観察が行われたが、いずれのパラメータにも変化はなかった。

## <審査の概略>

### (1) 審査方針について

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、以下の点を確認した上で、提出された公表論文等の資料に基づいて審査を行うこととした。なお、本申請においてCa-DTPA及びZn-DTPA製剤は静注用製剤として申請されているが、「<提出された資料の概略>」の項に示されているとおり、Ca-DTPA及びZn-DTPAの吸入投与による治療も報告されており、災害時に緊急的に使用される可能性がある本品目の特殊性を考慮し、吸入投与時の有効性及び安全性も含めて検討することとした。

#### 1) Ca-DTPA及びZn-DTPAの投与が想定される状況について

Pu、Am及びCmはいずれも核反応により人工的に生成される超ウラン元素である。Puは原子力発電所の使用済み核燃料に含まれる代表的な核種であり、Amは密封線源として煙感知器及び微量電子天秤等に、Cmは微量電子天秤の $\alpha$ 線標準校正線源等に用いられている。これらの超ウラン元素による被曝は、核関連施設での放射線事故や、密封線源の被膜の損傷等により発生すると考えられ、主に吸入又は創傷部位を介して体内に取り込まれ、骨や肝臓等の組織に沈着し、体内で $\alpha$ 線を放出して細胞傷害をきたす。Pu、Am、Cm等の超ウラン元素による体内汚染が確認された際には早急に汚染物質を除去することが重要であり、Ca-DTPA及びZn-DTPAは、これらの超ウラン元素の体外への排泄を促進し、内部被曝線量を低減させるための薬剤である。

「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）によると、超ウラン元素による体内汚染を受けた患者に対しCa-DTPA及びZn-DTPAによる治療が行われる可能性のある医療施設は、主に、三次被曝医療機関（放射線医学総合研究所及び広島大学）及び二次被曝医療機関（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原子力施設がある府県に隣接する10府県に少なくとも1つ以上存在）であり、緊急時にはこれらの医療施設以外で使用される場合も考えられるが、基本的には放射線障害と放射線防護に対する十分な知識を有する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が想定される。

## 2) 提出された資料について

超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) による体内汚染患者に対する Ca-DTPA 又は Zn-DTPA の投与については、欧米の核関連施設での事故例を中心に報告があり、海外ではこれらの報告に基づいて Ca-DTPA 及び Zn-DTPA が承認されている。また、国内外のガイドラインや教科書等においても、これらの核関連施設での事故に関する報告に基づき、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性、安全性、用法・用量等に関する記載がなされている。

申請者は、米国における Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の承認審査に使用されたこれら核関連施設での事故に関する報告、及び米国での承認後に報告された Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性及び安全性に関する公表論文等を本邦における申請資料として提出しており、機構は、超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) による体内汚染患者における Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性及び安全性について、現在までに公表され、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る。

## (2) 有効性について

機構は、以下の 1) 及び 2) を踏まえ、超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) による体内汚染患者の内部被曝の軽減に関する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性は期待できると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### 1) Ca-DTPA の有効性について

申請者は、Ca-DTPA の有効性について、以下のように説明している。

REAC データにおいて、有効性評価の対象とされた 18 例のうち、初回治療として Ca-DTPA が投与された 17 例の EEF (平均値±標準偏差) は、静脈内投与時 25.93±33.76 (8 例) 及び吸入投与時 25.42±28.21 (9 例) であった (表 6)。汚染核種別の EEF は、Pu では、静脈内投与時 1.6~93.54 (7 例) 及び吸入投与時 1.14~45.07 (8 例)、Am では、静脈内投与時 1.62~12.17 (3 例)<sup>32</sup>、吸入投与時 12.8 (1 例)、Cm では、静脈内投与時 1.07 (1 例) であった。Pu と Am の混合汚染例でも、Ca-DTPA 投与時の EEF は、単一核種による汚染例と同様の傾向であった。また、Ca-DTPA 長期投与時の EEFD は、静脈内及び吸入投与ともに、治療初期に最大となり、時間の経過とともに低下した。

その他の公表論文において、Ca-DTPA の投与により Pu 及び Am の尿中排泄が促進されることが示され、汚染から数年経過後に Ca-DTPA が投与開始された場合でも Pu の尿中排泄促進効果が認められたこと、長期投与により効果が低下した後に、一時休薬して投与を再開した場合効果が回復したこと等が報告されている。

これらの報告より、Ca-DTPA の静脈内又は吸入投与による超ウラン元素の排泄促進作用は示されていると考える。

### 2) Zn-DTPA の有効性について

申請者は、Zn-DTPA の有効性について、以下のように説明している。

REAC データにおいて、有効性評価の対象とされた 18 例のうち、初回治療として Zn-DTPA の吸入投与を受けた Pu 汚染患者 1 例の EEF は 0.83 であったものの、当該症例ではその後も

<sup>32</sup> EEF=396.08 の外れ値を示した 1 例を除く

吸入又は静脈内投与で Zn-DTPA が継続投与され、EEFD は静脈内投与時 1.8～10.0 及び吸入投与時 1.6～45.1 であった。また、Ca-DTPA からの切替え投与例においても、Zn-DTPA 投与による尿中排泄促進効果が認められた。Zn-DTPA 長期投与時の EEFD について、静脈内投与では時間の経過とともに増加し維持されたが、吸入投与では十分なデータは得られていない。

その他の公表論文において、Zn-DTPA による Pu の尿中排泄量は Ca-DTPA と同程度に推移したこと、Zn-DTPA 投与により Am で汚染された臓器（皮膚、肺、骨及び肝臓）中の放射能の低下が認められたこと等が報告されている。

これらの報告より、Zn-DTPA の静脈内又は吸入投与による超ウラン元素の排泄促進作用は示されていると考える。

機構は、超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) による体内汚染の軽減に対する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性について、以下のように考える。

REAC データ及びその他の公表論文において、Pu 又は Am 汚染患者に対して Ca-DTPA を静脈内投与又は吸入投与した際の汚染核種の尿中排泄量の増加は示されていると考える。また、Zn-DTPA についても、同様に REAC データ及びその他の公表論文から、Pu 汚染患者に対し静脈内投与又は吸入投与した際、及び Am 汚染患者に対し静脈内投与した際の汚染核種の尿中排泄量の増加は示されていると考える。

一方、Cm 汚染患者に対する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の静脈内投与又は吸入投与、及び Am 汚染患者に対する Zn-DTPA の吸入投与の有効性について、REAC データ及びその他の公表論文において十分なデータは示されていない。しかし、REAC データにおいて Ca-DTPA 投与時の Pu 及び Am の EEFD は同程度であること、Pu、Am、Cm は化学的性質が類似しており、生体内での分布等の挙動に大きな差がないと考えられること、薬理試験において Pu 及び Am と同様に Cm に対する除染作用も認められていることから、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA は Pu 及び Am と同様に Cm に対しても排泄促進効果を示すことが期待できると考える。また、Ca-DTPA と Zn-DTPA の両剤が投与された症例において、Zn-DTPA 投与時の EEFD が Ca-DTPA 投与時の EEFD を若干下回るケースも認められたが、Zn-DTPA で大きく劣るような傾向はなかったこと、REAC データにおいて、Zn-DTPA の静脈内及び吸入投与時の EEFD に大きな差異はなかったことから、Am 体内汚染に対する Zn-DTPA 吸入投与時にも静脈内投与において認められたような尿中排泄促進効果を類推することは可能と考える。

以上より、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の、超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) による体内汚染患者の内部被曝の軽減を目的とした投与について、有効性は期待できると考える。

なお、REAC データにおける 1 例の Cm 汚染例について、Ca-DTPA 静脈内投与時の EEFD は 1.07 と大きな値とは言えないものの、本症例の投与前の汚染レベルが極めて低いことを考慮すると、この結果のみをもって Cm に対する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性が疑われるとまでは言えないと考える。

### (3) 安全性について

機構は、以下の検討から、適切な注意喚起及び情報提供に基づいて Ca-DTPA 又は Zn-DTPA が使用される限り、安全性に関して許容可能と考えるが、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の安全性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 1) REAC データ及びその他の公表論文における Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投与時の有害事象について

REAC データにおける有害事象又は臨床検査値異常の発現状況を、〈提出された資料の概略〉の項の表 7 及び表 8 に示した。

REAC データにおいて Ca-DTPA 又は Zn-DTPA の投与に起因する可能性があると考えられた重篤な有害事象として、Ca-DTPA 吸入投与時に呼吸窮迫が、Ca-DTPA 静脈内投与時にアナフィラキシー反応が各 1 件報告されている。また、重要な有害事象（投与の中止等、何らかの処置がなされた事象）として、Ca-DTPA 静脈内投与時に胸痛、皮膚炎、毛髪成長異常、及び血尿が、Zn-DTPA 静脈内投与時に、頭痛、浮動性めまい及び膀胱痛が認められている。なお、Ca-DTPA 吸入投与時に白血球数の増加が 4 件認められているが、当該事象発現の経緯及び患者背景等、詳細は確認できなかった。

その他の公表論文において報告された重要な有害事象として、Ca-DTPA 静脈内投与時に片頭痛及び嘔吐、Zn-DTPA 静脈内投与時に心血管障害及び上気道感染が認められている。

申請者は、REAC データにおいて Ca-DTPA 吸入投与時に重篤な呼吸窮迫が認められており、国内外のガイドラインにおいても呼吸器障害を有する患者には吸入投与してはならない、又は慎重に投与することとされていることから、呼吸器系疾患を有する患者に対する Ca-DTPA の吸入投与は慎重に行うべきであり、Zn-DTPA も含めて、添付文書において注意喚起をする予定であると説明している。

機構は、REAC データ及び各公表論文において報告された Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 投与時の有害事象の発現状況について確認した。情報が限られており十分な検討は困難であるものの、重篤な有害事象として報告されている呼吸窮迫、アナフィラキシー反応については情報提供と注意喚起が必要であるとともに、臨床検査値異常として吸入投与時に白血球数増加が 4 件認められていることにも注意が必要であると考ええる。

なお、申請者は、呼吸器系疾患を有する患者に対して Ca-DTPA の吸入投与は慎重に行うべきであり、Zn-DTPA も含めて、添付文書において注意喚起を行う予定であると説明しており、注意喚起の対応をとることについては、特段の問題はないと考える。

#### 2) Ca-DTPA 投与時の亜鉛欠乏について

申請者は、Ca-DTPA 投与による亜鉛欠乏について、以下のように説明している。

公表論文において、Ca-DTPA 投与により尿中の亜鉛排泄量が増加することが示されており（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 〈提出された資料の概略〉(3)～(5)」の項参照）、Ca-DTPA を長期投与する場合には、体内の亜鉛が欠乏する可能性が示唆されている。亜鉛は、代謝調節作用を有する亜鉛含有酵素（DNA ポリメラーゼ等）の構成成分として種々の生理機能に重要な役割を果たしており、海外での Ca-DTPA の使用症例で認められた皮膚炎、毛髪成長異常等の症状は、多くが亜鉛欠乏に関連するものと考えられる。国内外の教科書及

びガイドライン等において、Ca-DTPA 長期投与による亜鉛欠乏症は、亜鉛製剤等の投与により予防できるとされ、また、Ca-DTPA から Zn-DTPA に切り替えることでも回避できるとされている。実際に、Ca-DTPA 投与時に硫酸亜鉛 220mg の経口製剤を併用した患者では、治療期間中、Ca-DTPA 投与に起因した有害事象は認められなかった。

したがって、Ca-DTPA 投与中は、患者の血中亜鉛濃度を定期的にモニターして必要に応じて亜鉛を補充する等、亜鉛欠乏に注意し、また長期間の治療が必要な場合には Zn-DTPA に切り替えることが望ましいと考え、添付文書において注意喚起することとした。

機構は、Ca-DTPA 投与により亜鉛欠乏が生じる可能性があるため、必要に応じて亜鉛の補充を行うこと、及び長期投与が必要な場合には Zn-DTPA への切替えを考慮することについて、Ca-DTPA の添付文書で適切に注意喚起する必要があると考える。

### 3) Zn-DTPA 投与時の血清カルシウム濃度の低下について

申請者は、ラット及びイヌを用いた安全性薬理試験において Zn-DTPA 投与後に一過性の血清カルシウム濃度の低下が報告されていることから、低カルシウム血症の患者に対する Zn-DTPA の投与により病態を悪化させる可能性について、添付文書において注意喚起が必要であると説明している。

機構は、申請者の説明と注意喚起の方針は適切と判断した。

### 4) Zn-DTPA が心血管系に与える影響について

申請者は、Zn-DTPA が心血管系に与える影響について、以下のように説明している。

ラット及びイヌを用いた安全性薬理試験において、Zn-DTPA の投与により血清カルシウム濃度が一過性に低下すること、心拍数、血圧及び心電図等の心血管系パラメータに影響を及ぼすことが示されている。当該試験において、心血管系に明らかな影響が認められた用量は臨床用量を超える用量であるが、無影響量は確認されておらず、ヒトの体重を 60kg 程度と想定した時の臨床用量と同程度である 15.7mg/kg でも血清カルシウム濃度に影響することが確認されている。

また、Am 汚染患者に Ca-DTPA 及び Zn-DTPA が長期投与された例では、治療開始から 2.5 年経過時、Zn-DTPA 1g、週 1 回静脈内投与での治療中に、冠動脈狭窄症の有害事象が確認されている（「<提出された資料の概略> (4) FDA の審査報告書に引用された報告及び公表論文 2) その他の公表論文 ③及び④」の項参照）。当該患者には、Am 汚染事故前から急性心筋梗塞及び腹部大動脈瘤の人工血管移植術の既往があり、心室性期外収縮の治療目的で投薬加療中であった。当該患者で認められた有害事象について Zn-DTPA との因果関係は不明ではあるものの、安全性薬理試験の結果も考慮すると、心疾患の既往歴のある患者に Zn-DTPA を投与する際には、血清カルシウム濃度の低下による心血管系への影響が懸念されるため、血圧等をモニタリングしながら慎重に投与する必要があると考え、添付文書において注意喚起することとした。

機構は、Zn-DTPA の投与が血清カルシウム濃度及び心血管系パラメータに影響を与えることが非臨床試験に関する公表論文より示されていること、また、因果関係は不明であるものの、長期投与中に冠動脈狭窄症を発現した症例が報告されていることを踏まえ、申請者の注意喚起の方針に問題はないと判断した。

#### 5) 腎及び尿路障害について

申請者は、腎機能障害を有する患者への Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与について、以下のように説明している。

Ca-DTPA 及び Zn-DTPA は、循環血液中や細胞外液中の超ウラン元素と配位子交換することにより、尿を介して超ウラン元素を体外に排泄させると考えられていることから、腎臓に障害のある患者では、超ウラン元素の体外排泄速度が低下する可能性がある。REAC データでは、血尿などの腎及び尿路障害に関連する臨床検査値異常が比較的多く認められているが、これは、腎臓への曝露が他の臓器よりも高いためとされている。国内ガイドラインでも、Ca-DTPA 投与中に蛋白尿、血尿等の腎機能異常が認められた場合は、投与を中止することとされている。また、非臨床試験でも、Ca-DTPA の過量投与又は反復投与により、糸球体係蹄の腫大及び尿細管の拡張、さらに血尿が認められたとする報告がある（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験及び (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。以上より、腎機能障害を有する患者に Ca-DTPA 又は Zn-DTPA を投与する場合には、血液検査や尿検査などにより腎機能を適宜モニタリングし、慎重に投与する必要があると考える。

機構は、REAC データにおいて血尿等の腎及び尿路障害に関連する臨床検査値異常が多く認められていること、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA にキレートされた超ウラン元素は尿を介して排泄されるため、腎臓での曝露が高くなること、また非臨床試験において、超ウラン元素を投与していない動物に Ca-DTPA を投与した際にも腎臓に毒性所見が認められていることから、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 投与により腎臓に障害が現われる可能性は否定できないと考える。したがって、腎機能障害を有する患者ではキレートされた超ウラン元素の排泄速度が遅くなり、腎臓が超ウラン元素による曝露を受けやすくなるため、腎機能障害患者に投与する際には十分に注意する必要があると考える。それに加えて、腎機能障害の合併の有無にかかわらず、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 投与中は腎機能に注意し、血液検査及び尿検査によるモニタリングを行う必要があると考え、添付文書において注意喚起するよう申請者に求めたとこる、適切に対応されたため、申請者の説明を了承した。

#### 6) Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の長期投与時の安全性について

申請者は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 長期投与時の安全性について、Ca-DTPA の長期投与による亜鉛欠乏の可能性、並びに Zn-DTPA の長期投与による血中カルシウム濃度の低下及び心血管系への影響に加えて、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA の長期投与によりマグネシウムやマンガン等の必須微量元素が欠乏する可能性が考えられるため、添付文書において、微量元素（マグネシウム、マンガン等）の血中濃度をモニタリングし、必要に応じて微量元素の補充を行うよう注意喚起を行うとしている。

機構は、Ca-DTPA及びZn-DTPAは長期間にわたり投与される可能性があることから、必須微量金属元素の欠乏に対する対応について添付文書等で注意喚起を行うことは適切と考える。

#### 7) Ca-DTPA の過量投与及び筋肉内投与について

申請者は、以下のように説明している。

米国では、1960年代に血色素沈着症等を対象にCa-DTPA（筋肉内投与）が承認申請されたが、当該疾患の患者でCa-DTPA投与による死亡等の報告があった。当時の審査経緯及び承認の可否は不明であるが、FDAでの超ウラン元素による体内汚染患者に対する汚染核種の除去を適応とするCa-DTPA及びZn-DTPAの審査の過程で、血色素沈着症等を対象としたCa-DTPAの安全性に関する報告が申請資料として追加された。当該報告には、Ca-DTPAが投与された74例のうち、3例が死亡し、5例に重篤な有害事象が発現したことが記載されている。死亡した症例及び重篤な有害事象が認められた症例のうち、用量が確認できた症例では、1日4gのCa-DTPAが複数回投与されていた（総用量は10～14g）。FDAは、死亡及び重篤な有害事象とCa-DTPA投与との因果関係を判断するには、背景情報が不十分であったが、亜鉛の枯渇によるDNA合成障害に関連する症状が認められている症例、Ca-DTPAの投与を中止した後、症状の回復又は消失が認められている症例もあることから、Ca-DTPAの投与により発現した可能性があるとしており、Ca-DTPAは、超ウラン元素の除去剤として推奨される用法及び用量の範囲内であれば安全と考えるが、過量投与や筋肉内投与について注意喚起すべきであるとしている。以上の報告に関して、添付文書において情報提供し、過量投与及び筋肉内投与に関する注意喚起を行う必要があると考えた。

機構は、Ca-DTPAが1日4g連日投与された血色素沈着症患者において、数日間の投与で全身状態が悪化して死亡した症例が認められることから、上記の報告に関して、添付文書の過量投与の項で注意喚起を行うことが適切と考える。

#### (4) 効能・効果について

申請者は、REACデータ及びその他の公表論文からCa-DTPA及びZn-DTPAが超ウラン元素（Pu、Am、Cm）の尿中排泄を促進することが示されているとし、Ca-DTPA及びZn-DTPAの効能・効果を、「超ウラン元素（プルトニウム、アメリシウム、キュリウム）による体内汚染の軽減」としている。

機構は、Ca-DTPA及びZn-DTPAの効能・効果について、以下のように考える。

REACデータ及びその他の公表論文から、Ca-DTPA及びZn-DTPAによる超ウラン元素（Pu、Am、Cm）の尿中排泄の促進効果とそれによる内部被曝の軽減は期待できると考えられ、安全性についても十分な注意喚起のもと適切に管理して使用される限り許容可能と考える（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）。

なお、ドイツではPu、Am、Cmに加えてカリフォルニウム及びバークリウムも効能・効果の対象に含まれているが、これらを含むPu、Am、Cm以外の超ウラン元素による体内汚染に

対する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA のヒトでの有用性について検討された報告等は本申請では提出されていないこと、核関連施設等での放射線事故や工業利用されている密封線源の破損等による体内汚染が懸念される代表的な核種が Pu、Am、Cm であることを踏まえると、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の効能・効果について、申請どおり、「超ウラン元素（プルトニウム、アメリカシウム、キュリウム）による体内汚染の軽減」とすることで差し支えないと考える。

また、ウラン及び超ウラン元素の中でもネプツニウムに対しては、米国の添付文書では *in vivo* での Ca-DTPA とのキレート剤の安定性が低いと期待できないとの記載、ドイツの添付文書ではこれらの除染には使用すべきでないとの記載がある。この記載の基となった試験成績は不明であるが、本邦においても Pu、Am、Cm 以外の核種に対する有効性は明らかではない旨の情報提供は必要であると考え。

なお、いずれの核種による汚染であっても、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 投与時には尿中の放射能を適宜測定し、治療効果を確認しながら投与継続の要否を判断することが重要と考える。

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

機構は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意に関して以下の事項について検討したが、最終的には専門協議の議論を踏まえて判断したい。

### 1) 静脈内投与について

#### ① Ca-DTPA について

申請者は、Ca-DTPA 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。

REAC データにおいて、Ca-DTPA が投与された 632 例のうち、静脈内投与を受けた 293 例の用量は全症例で 1 回 1g であった。また、公表論文で報告された Ca-DTPA 静脈内投与の 1 回用量は、0.1～2.0g の範囲であり、多くは 1 回 1g であった。1 回用量 0.1g～2.0g（1 日用量 0.2g～2.0g）の範囲で用量を漸増しながら Ca-DTPA が静脈内投与された Pu 汚染患者 4 例において用量反応性は示されなかったこと、Ca-DTPA 0.1g 及び 1g が静脈内投与された Pu 汚染患者 1 例での Pu の尿中排泄量は、1g 静脈内投与時に高く推移したこと等が報告されている。投与方法は、点滴静脈内投与が主であり、250mL の生理食塩液で希釈後、30～75 分かけて投与されていた。

国内外の成書及びガイドラインには、Ca-DTPA 1 回 1g を 1 日 1 回、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に溶解して点滴静注する、又は 3～4 分かけてボラス投与する旨等が記載されている。なお、点滴静注する際の溶解液の量及び投与時間は、教科書及びガイドラインによって 100～250mL、15 分～2 時間と幅があるが、国内ガイドラインでは、原則として Ca-DTPA 1g を 3～4 分かけて投与、あるいは、生理食塩液または 5%ブドウ糖注射液 100～250mL 程度で希釈し、15～60 分かけて点滴静注するとされている。

上記の報告及びガイドライン等の記載を踏まえ、Ca-DTPA 静脈内投与時の用法・用量は、1 回 1g を 1 日 1 回とすることが適切と考える。また、投与方法については、Ca-DTPA 製剤の浸透圧比は約 4.4 であり、血管への刺激性を考慮すると点滴静注が望ましいと考えられ、国内ガイドラインの記載を踏まえて、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 100～250mL 程度で希釈し、15～60 分かけて点滴静注とすることが適切であると考え、用法・用量に関連する使用上の注意の項で情報提供することとした。

## ② Zn-DTPA について

申請者は、Zn-DTPA 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。

REAC データでは、Zn-DTPA が投与された 62 例のうち 48 例が 1 回あたり 1g の静脈内投与を受けていた。公表論文でも、Zn-DTPA 静脈内投与時の 1 回用量はすべて 1g であり、投与方法は、3～6 分で静脈内投与又は 45～75 分で点滴静注であった。なお、国内外の教科書、ガイドライン等には、Zn-DTPA を 1 回 1g 静脈内投与する旨、生理食塩液または 5%ブドウ糖注射液 250mL 程度で希釈し、60 分かけて点滴静注する旨等が記載されている。

上記の報告及びガイドライン等の記載を踏まえ、Zn-DTPA 静脈内投与時の用法・用量は、Ca-DTPA と同様に 1 回 1g (1,055mg) を 1 日 1 回とすることが適切と考えた<sup>33</sup>。なお、投与方法についても、Zn-DTPA 製剤の浸透圧比は約 4.6 であり、Ca-DTPA 製剤と同様に点滴静注が望ましく、希釈方法及び投与時間についても、国内のガイドラインを参考に、Ca-DTPA と同様の設定とすることとした。

機構は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の静脈内投与時の用法・用量について、以下のように考える。

Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の用量反応関係について、同一患者に対して Ca-DTPA 1 回 1g 及び 0.1g の 2 用量で静脈内投与された症例において 1g で有効性が高い傾向が認められたとの報告はあるものの（「<提出された資料の概略> (4) FDA の審査報告書に引用された報告及び公表資料 2) その他の公表論文 ⑧」の項参照）、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の至適用量を判断できるようなデータはないと考える。しかし、REAC データ及びその他の公表論文で用いられた Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の静脈内投与時の用量はその多くが 1 回 1g であり、REAC データから Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 1 回 1g 投与時の有効性は期待できると考えられる。安全性については、十分なデータが得られているとは言い難いものの、REAC データ及び公表論文において、重篤な有害事象等の臨床上問題となる事象の報告は限られており、適切な注意喚起の下で必要な検査等を行いながら使用することで安全性は忍容可能と考えられる。また、国内外の教科書、ガイドライン等にも 1 日 1 回 1g の用量で静脈内投与する旨が記載されている。

以上を踏まえると、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の静脈内投与時の用量について 1 回 1g とすることは許容可能と考える。なお、本邦での承認申請に際しては、ドイツの承認製剤と同一の製剤を輸入することが予定されているが、当該製剤の有効成分含量は、Ca-DTPA からの切替を考慮し、Ca-DTPA 製剤の 1,000mg と DTPA 含量が同一になるように 1,055mg と設定されている。REAC データ及びその他の各公表論文では Zn-DTPA の用量として多くが 1,000mg と記載されており、この用量の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響については不明であるが、DTPA として Ca-DTPA 製剤と同量を含むとの設定は理解できることから、本邦における Zn-DTPA の用量を 1,055mg と設定することに特に問題はないと考える。

なお、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の静脈内投与時の投与方法について、ボラス投与時の血管刺激性等の懸念については理解するが、国内ガイドラインにおいても投与方法としてボラス投与が記載されており、米国及びドイツにおいても用法・用量としてボラス投与が認められていることも考慮すると、安全性に十分配慮した上で、緩徐に静脈内投与することも可

<sup>33</sup> (機構注) 本申請の Zn-DTPA 製剤は Ca-DTPA 製剤 (含量 1,000mg) と DTPA の含量が同じになるように Zn-DTPA として 1,055mg と設定されている。本製剤はドイツで承認されている製剤と同一のものである。

能と考える。また、点滴静注する際の希釈方法及び投与時間については、国内ガイドライン等を参考に設定することが適切と考える。

## 2) 吸入投与について

### ① Ca-DTPA について

申請者は、Ca-DTPA の吸入投与に関して、以下のように説明している。

REAC データでは、Ca-DTPA が投与された 632 例のうち 326 例が 1 回あたり 1g の吸入投与を受けていた。公表論文では、Ca-DTPA が吸入投与された Pu 汚染患者において、Ca-DTPA 1g 吸入投与時の Pu の尿中排泄量は 0.1g 静脈内投与時と同程度であったことが報告されている。また、国内外の教科書及びガイドラインには、Ca-DTPA の用法・用量として、1 回 1g を吸入投与することが可能である旨記載されている。投与方法は、海外の教科書及びガイドラインでは、Ca-DTPA 1g を水又は生理食塩液に 1 : 1 で溶かして 15～20 分かけて投与、4mL の 25%Ca-DTPA 溶液を、滅菌水又は生理食塩液に 1 : 1 の割合で希釈し噴霧、又は、20%濃度の Ca-DTPA 溶液 5mL のアンプルから調製したエアロゾル（又は 25%濃度の溶液 4mL）を 30 分間で吸入するとされている。また、国内の教科書では、成人に対し、Ca-DTPA 1g を噴霧器で 15～30 分で吸入投与すると記載されている。

Ca-DTPA の吸入投与に関しては、REAC データにおいて一定の使用実績はあるものの、WHO の「Development of Stockpiles for Radiation Emergencies」では、経口及び吸入用の DTPA は研究中の品目とされており、ドイツ及びフランスの添付文書では用法として設定されていない。米国の添付文書でも推奨用法は静脈内投与であり、吸入投与は、吸入による体内汚染後 24 時間以内の選択肢としてしか記載されていない。上述のように Ca-DTPA 1g 吸入投与時の Pu の尿中排泄効果は 0.1g 静脈内投与時と同程度との報告もあり、吸入投与では適量が吸収されない可能性も考えられることから、用法として設定するには更なるデータの蓄積が必要と考えた。一方で、災害現場では医師が不在の場合に静脈内投与ができないことも想定され、緊急時に医師以外でも投与が可能な方法も考えておく必要があることから、上記の点を踏まえ、緊急被曝医療の観点から、添付文書の＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞において吸入投与に関する情報提供を行う必要があると考えた。

### ② Zn-DTPA について

申請者は、Zn-DTPA の吸入投与に関して、以下のように説明している。

REAC データでは、Zn-DTPA が投与された 62 例のうち 18 例が 1 回あたり 1g の吸入投与を受けていたが、有効性のデータが記載されていたのは 1 例のみであり、安全性に関する記載はなかった。Zn-DTPA の吸入投与に関する公表論文はなかった。国内外の教科書及びガイドラインには、Zn-DTPA の用法・用量として、1 回 1g を吸入投与することが可能であること、汚染経路が吸入のみによる場合に限り Zn-DTPA の吸入投与が推奨されること等が記載されている。投与方法は、海外の教科書及びガイドラインには、Zn-DTPA 1g を水又は生理食塩液に 1 : 1 で溶かして 15～20 分かけて投与すること等が記載されている。

Zn-DTPA の吸入投与に関して、海外の承認状況は Ca-DTPA と同様である。REAC データにおいて静脈内投与と比べて吸入投与の実績は少ないため、吸入投与を用法として設定するための十分なデータは得られていないと考えるが、緊急被曝医療の観点から、Zn-DTPA につい

ても Ca-DTPA と同様に添付文書で吸入投与に関する情報提供をする必要はあると考える。

なお、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 吸入投与時に用いる吸入器については、粒子径が 5 $\mu$ m 以下の場合に効率よく肺内へ到達することが報告されていることから（微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書 第 4 章生体内沈着及び体内動態、環境省, 2008 ; Yamaguchi H, et al. Arerugi. 46: 1052-1057, 1997）、医療機器として国内に流通する吸入器のうち、生成粒子径中央値 5 $\mu$ m 以下の吸入器の使用が薦められると考える。

機構は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の吸入投与に関して、以下のように考える。

超ウラン元素（Pu、Am、Cm）による体内汚染の経路として気道からの吸入も想定されること、REAC データ等での吸入投与による使用経験も報告されていることから、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の吸入投与による有効性も期待できる可能性はあると考える。一方、吸入投与では摂取量が不明確となりやすいこと、米国では、吸入経路のみによる汚染の場合には、初回投与経路として吸入投与を選択できるとしているものの、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA が承認されているいずれの国でも吸入投与は用法・用量として確立されていないことを考えると、用法・用量として規定できるだけの根拠は乏しいと考える。しかし、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の作用機序が循環血流中及び細胞外液中の超ウラン元素をキレートして排泄させると推定されていることから、吸入のみによる汚染において吸入投与された場合に有効性が期待できることは理解でき、実際に吸入投与による症例が少なからず報告されており、被曝の状況によっては専門医の判断により初回投与として吸入投与が選択される場合も想定される。一方で、非臨床試験において、Ca-DTPA の吸入による可逆的な肺障害が認められており（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略>（2）反復投与試験」の項参照）、REAC データにおいて、喘息の患者で呼吸窮迫の発現が報告されている。

以上を考慮すると、添付文書では、用法・用量としての吸入投与の設定は行わないものの、使用上の注意の項に、吸入投与による症例が報告されていることを情報提供し、吸入投与が考慮される場合に備えて、安全性上の注意や投与時の注意事項もあわせて情報提供することが適切と考える。

### 3) 投与期間について

申請者は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与期間について、以下のように説明している。

Ca-DTPA 及び Zn-DTPA は長期に投与されることも想定されるが、国内外のガイドラインでは、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA による治療の終了、継続の判断は、尿中放射能の測定により排泄促進効果を確認し、超ウラン元素の体内摂取量等を総合的に考慮して行うと記載されている。したがって、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA による治療中は尿中放射能を測定し、投与前後の尿中放射能に変化が認められない場合には、治療を中止するか、又は一定期間の休薬後治療を再開し、排泄促進効果の評価を行った上で、治療の中止、継続を判断する必要があると考え、<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項に、その旨を記載することとした。

機構は、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA が長期間に亘り投与される場合には、尿中又は全身の放射能を測定する等、患者の状態を確認しながら、専門医の判断の下、投与間隔及び投与期間等

の決定を行うことが適切であると考え、申請者の対応に問題はないと考えた。

#### 4) Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の使い分けについて

申請者は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の使い分けについて、以下のように説明している。

非臨床試験において、超ウラン元素 (Am 及び Cm) が投与されたラットに、曝露後 1.5 分後又は 24 時間後 (Am 曝露時のみ) に Ca-DTPA 及び Zn-DTPA を投与したとき、Zn-DTPA よりも Ca-DTPA の方が高い有効性を示したことから (「(i) 薬理試験成績の概要 <提出された試験の概略> (1) 効力を裏付ける試験 2) *in vivo* 試験 ① Ca-DTPA iii) 及び iv)」の項参照)、超ウラン元素による曝露後 24 時間までの初期治療時には Ca-DTPA を第一選択薬とすべきと考えるが、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の毒性の特徴も考慮して選択する必要があると考える。

なお、REAC データ及びその他の公表論文からは、Zn-DTPA が投与された症例の多くは、初期治療ではなく Ca-DTPA からの切替え投与であったため、Zn-DTPA による尿中排泄促進効果は Ca-DTPA と同程度かやや低い傾向が認められたが、EEFD は Zn-DTPA と Ca-DTPA とで大きく異なることから、Zn-DTPA と Ca-DTPA の有効性に大きな差異があるものではないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

DTPA との  $\text{LogK}_{\text{ML}}$  は Zn よりも Ca の方が低いことを踏まえると、血中に超ウラン元素が多く存在している曝露後早期には、Zn-DTPA よりも Ca-DTPA の方が高い有効性を示す可能性があることは推測される。しかし、臨床においては、超ウラン元素による汚染後の投与時期が Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性に及ぼす影響についてのデータは得られておらず、また、超ウラン元素による汚染後の薬剤の投与可能な時期は患者によってそれぞれであると考えられる。

以上を踏まえると、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の使い分けについては、有効性及び安全性に関する各情報、患者の状態、汚染状況等を踏まえ、治療を担当する医師の判断で適宜選択することが適切と考えられるが、国内のガイドライン等では、有効性及び安全性の観点から Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の使い分けについて言及されているため、臨床使用にあたっては当該情報等を参考とするよう、添付文書上で情報提供することが適切と考える。

#### (6) 特別な集団について

機構は、特別な集団として、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与並びに小児への投与について、以下の検討を行ったが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

##### 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与について、以下のように説明している。

Ca-DTPA の生殖発生毒性試験において、妊娠中の Ca-DTPA の投与で催奇形性が認められており、一方、Zn-DTPA では、胎児に対する毒性発現量と臨床用量との間には差があると考えられ、Ca-DTPA と比べると高い安全性を有すると推察された (「3. 非臨床に関する資

料 (iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験、及び <審査の概略> (1) Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の毒性について」の項参照)。

したがって、Ca-DTPA は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には原則として投与すべきではないと考えた。また、Zn-DTPA については、妊娠中の投与に関する安全性が確立されていないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが望ましいと考え、それぞれ注意喚起が必要と判断した。

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与については、リスクとベネフィットを勘案して使用するよう注意喚起を行う必要があると考えた。特に Ca-DTPA については催奇形性作用が認められ、海外では妊婦に対する Ca-DTPA の投与は禁忌又は推奨されないとされていること、その一方で、災害時に緊急的に使用される可能性がある Ca-DTPA について、妊婦に対して Ca-DTPA を使用せざるを得ない状況も想定されることも踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する Ca-DTPA の投与に関しては原則禁忌と設定することが適切と考える。

## 2) 小児等への投与について

申請者は、小児に対する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の用法・用量について、以下のように説明している。

REAC データにおいて、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA が投与された最低年齢は 10 歳であった。また、公表論文において、3 歳から 7 年間にわたり Am による汚染を受けた小児患者に対し、10 歳から 15 歳まで、3 回の治療期において Ca-DTPA (3 回目の治療の用法・用量は 20.8mg/kg を 1 週間に 1 回 4 週間点滴投与) が投与されたことが報告されている (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3)」の項参照)。したがって、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA は 15 歳以下の未成年に対する使用経験があり、また、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の作用機序が血液循環中で超ウラン元素と結合し尿中に排泄させるものであることを考慮すると、体重当たりの投与量調節を行うことは可能と考えられた。

なお、米国添付文書においては、12 歳未満の小児の用法・用量は、1 回 14mg/kg で 1g を超えないこととされ、思春期以上では成人と同様の用法・用量が推奨されており、その設定根拠は、成人と小児で作用機序は共通であり、血漿体積及び臓器サイズが体重に比例することに基づいている (5.4.1-1-8 p.168)。一方、ドイツの添付文書では、小児用量として 25～50mg/kg/日が設定されており、用量設定の経緯は不明であるが、欧州の医薬品集には「25～50mg/kg の投与量が小児に使用された」と記載されている (“Calcium Trisodium Pentetate” in the Extra Pharmacopeia, ed. J. E. F. Reynolds, 28th ed., London, Pharmaceutical Press, 1982, p.380)。フランスでは、米国と同様の小児の用法・用量が設定されているが、用量設定の経緯は確認できなかった。

機構は、以下のように考える。

小児に対する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与経験は極めて限られていることから、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA について具体的に小児用法・用量を設定することは困難と考える。

しかしながら、小児における晩発性障害のリスク回避は成人に比べてより重要であり、超ウラン元素による体内汚染に対して速やかに対応する必要があることを踏まえると、海外の公表論文において小児に対する使用経験も少ないながら認められることを以て、小児に対するCa-DTPA及びZn-DTPAの使用を必ずしも制限する必要はないと考える。

#### (7) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査について以下のように説明している。

Ca-DTPA及びZn-DTPAは、超ウラン元素による汚染事故等が発生した場合に使用される薬剤であり、日常診療において使用されることはないため、計画的な製造販売後調査は実施できない。しかし、国内外におけるCa-DTPA及びZn-DTPAの使用経験は非常に限られていることから、製造販売後に使用された場合には、その安全性及び有効性に関する情報を可能な限り把握する必要があり、超ウラン元素による体内汚染事故等が発生した場合には、Ca-DTPA及びZn-DTPA使用症例の把握に努め、表9に示すレトロスペクティブな使用成績調査を実施することとする。

＜表9 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副作用の発現状況、安全性に影響を与える要因及び有効性に影響を与える要因の把握
調査方法	Ca-DTPA及びZn-DTPA納入時に、Ca-DTPA及びZn-DTPAを備蓄する被曝医療施設に対し調査の依頼及び契約の締結を行う。製品に同封される連絡シートの受領又は被曝医療施設への定期訪問により、Ca-DTPA及びZn-DTPAの使用症例を把握し、調査票の回収を行う。
調査実施期間	販売開始から再審査期間終了の1年前まで
対象患者	Ca-DTPA又はZn-DTPAが投与された患者
予定症例数	調査期間中にCa-DTPA又はZn-DTPAが投与された全症例
実施医療機関	調査期間中のCa-DTPA又はZn-DTPAの使用が報告された全施設
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景（性別、年齢、体重、妊娠の有無、授乳の有無、アレルギーの有無、既往歴、合併症、腎肝障害の有無等）</li> <li>汚染状況（日時、場所、原因、汚染経路、放射性核種）</li> <li>投薬状況（投与日、初回投与時刻、投与経路、1日投与量）</li> <li>除染状況（測定機器、測定核種、採尿日、測定値及び測定単位、尿検体の条件（随意尿/1日蓄尿）、利尿剤等の併用薬の使用状況等）</li> <li>患者の転帰</li> <li>安全性（有害事象〈Ca-DTPA及びZn-DTPA投与時〉、血清亜鉛値、血清マグネシウム値、血中マンガン値〈以上、Ca-DTPA投与時：測定された場合〉、血清カルシウム値〈Zn-DTPA投与時：測定された場合〉）</li> </ul>

機構は、申請者の示した製造販売後調査の実施計画骨子（案）に大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査の方法、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、Ca-DTPA及びZn-DTPAの超ウラン元素（Pu、Am、Cm）排泄促進効果とそれによる体内汚染の軽減は期待でき、また、Ca-DTPA及びZn-DTPA投与によるベネフィットはリスクを上回ると判断できると考える。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、申請製剤（Ca-DTPA 及び Zn-DTPA）を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 24 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	① ジトリペントートカル静注 1000mg (ジトリペントートカル点滴静注用 1000mg から変更) ② アエントリペントート静注 1055mg (アエントリペントート点滴静注用 1055mg から変更)
[一 般 名]	① ペンテト酸カルシウム三ナトリウム ② ペンテト酸亜鉛三ナトリウム
[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 22 年 12 月 3 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、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 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。また、災害時に緊急的に使用される可能性がある本品目の特殊性を考慮し、静脈内投与に加えて吸入投与時の有効性及び安全性も含めて検討することとした。

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

機構は、審査報告 (1) に記載したように、REAC データ及びその他の各公表論文を基に Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性について検討した結果、超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) による体内汚染の軽減に関する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性は期待できると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### (3) 安全性について

機構は、REAC データ及び各公表論文から得られる安全性情報は限られており、十分な検討は困難と考えるが、REAC データにおいて重篤な有害事象として報告されている呼吸窮迫、アナフィラキシー反応、Ca-DTPA 投与による亜鉛欠乏の可能性、Zn-DTPA 投与による低カルシウム血症又は心血管系へ影響を及ぼす可能性、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 投与による腎障害の可能性について特に注意喚起が必要であると考えた。これらの適切な注意喚起及び情報提供に基づいて使用する限り、安全性に関しては許容可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### (4) 効能・効果について

機構は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA による超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) の尿中排泄の促進効果とそれによる体内汚染の軽減は期待できると考え、安全性についても十分な注意喚起のもと適切に管理して使用される限り許容可能と考えた。また、ドイツではカリフォルニウム及びバークリウムも効能・効果の対象に含まれているが、これらを含む Pu、Am、Cm 以外の超ウラン元素による体内汚染に対する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA のヒトでの有用性について検討された報告等は本申請では提出されていないこと、核関連施設等での放射線事故や密封線源の破損等による体内汚染が懸念される代表的な核種が Pu、Am、Cm であることを踏まえると、特に本申請の効能・効果にこれらを含める必要性はないと考えた。また、米国及びドイツの添付文書ではウラン及びネプツニウムに対する有効性は期待できない等の記載がなされており、本邦においても Pu、Am、Cm 以外の核種に対する有効性は明らかではない旨の情報提供が必要と考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 申請資料として提出された REAC データ及び各公表論文に基づき効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を設定することが適切とする機構の判断に、特に異論はない。
- ・ Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の薬理作用を踏まえると、*in vitro* におけるキレート安定度定数 (表 3) から、カリフォルニウム及びバークリウムに対しても効果が認められる可能性はあると考えられ、本邦においてこれらの核種による汚染が生じる可能性があるのであれば、これらの核種を効能・効果に含めるという選択肢もあるのではないかと考える。
- ・ 本邦において、カリフォルニウム及びバークリウムによる汚染が生じる可能性は考えにくい。

以上の意見を踏まえ、機構は、対象となる核種は提出された資料に基づき有効性及び安全性に関する検討を行った Pu、Am、Cm とし、超ウラン元素 (Pu、Am、Cm) による体内汚染の軽減を効能・効果として設定することが適切と判断した。また、ウラン及びネプツニウムについて、有効性は明らかではないとの海外添付文書の記載の根拠について申請者に確認したところ、FDA は審査報告書において、ウラン及びネプツニウムに関しては Ca-DTPA 及び Zn-DTPA による排泄促進効果が期待できないとの見解を示しており、その根拠として、ネプツニウムについては、ラットにネプツニウムと DTPA のキレート体 (以下、「Np-DTPA」) を投与した試験成績において Np-DTPA が生体内で不安定であるとの報告が引用されているものの (Health Phys 24: 311-315, 1973)、ウランについては根拠が不明であるとの回答であった。なお、ウランについては、Fukuda による総説に、DTPA を含む複数のキレート剤による排泄促進効果は明確にされていない旨が記述されている (Curr Med Chem 12: 2765-2770, 2005)。

以上を踏まえ、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>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。また、各核種に対する排泄促進効果に関する公表論文等の情報については、添付文書の使用上の注意の項で情報提供を行うことが適当と考える。

<Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 共通>

【効能・効果】

超ウラン元素（プルトニウム、アメリシウム、キュリウム）による体内汚染の軽減

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- ・ プルトニウム、アメリシウム、キュリウム以外の放射性核種による体内汚染に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 [「重要な基本的注意」の項参照]

## (5) 用法・用量について

機構は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の用法・用量及び両剤の使い分けについて、以下の 1) ～3) のように考え、それぞれ専門委員の意見を求めた。

### 1) 静脈内投与について

機構は、REAC データ等から 1 回 1g 静脈内投与時の Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の有効性は期待でき、適切な注意喚起の下で必要な検査等を行いながら使用することで安全性は許容可能と考えられること、並びに国内外の教科書、ガイドライン等における標準的な用法・用量も 1 回 1g 静脈内投与とされていることを踏まえると、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の静脈内投与時の用量について 1 回 1g とすることは許容可能と考えた。なお、申請された Zn-DTPA 製剤はドイツの既承認製剤と同一であり、Ca-DTPA 製剤と DTPA の含量が同一となるよう設定されているため、1 バイアルの含量は分子量を考慮して 1,055mg となっているが、本邦における Zn-DTPA の用量を 1 回 1,055mg と設定することに特に問題はないと考えた。

また、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の静脈内への投与方法について、ボラス投与により血管刺激等の懸念があることについては理解するが、国内ガイドライン、並びに米国及びドイツにおいても用法・用量としてボラス投与が認められていること等も考慮すると、安全性に十分に配慮した上で、申請時に設定された点滴静注に加え、緩徐に静脈内投与することも可能と考えた。さらに、点滴静注する際の希釈方法及び投与時間について、国内ガイドライン等を参考に設定することが適切と考えた。

### 2) 吸入投与について

REAC データ等では Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の吸入投与による使用経験も報告されているが、吸入投与では摂取量が不明確となりやすいこと、米国では、吸入経路のみによる汚染の場合には、初回投与経路として吸入投与を選択できるとしているものの、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA が承認されているいずれの国でも吸入投与は用法・用量として確立されていないことを考えると、用法・用量として規定できるだけの根拠は乏しいと考えた。

しかし、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の作用機序から、吸入のみによる汚染においては吸入投与による有効性が期待できることは理解でき、実際に吸入投与による症例が少なからず報告されていることから、汚染の状況によっては専門医の判断により初回投与として吸入投与が選択される場合も想定される。一方で、安全性上の問題として、非臨床試験において Ca-DTPA の吸入による可逆的な肺障害が認められ、REAC データにおいて喘息の患者で呼吸窮迫の発現が報告されている。

以上を考慮すると、用法・用量としての吸入投与の設定は行わないものの、添付文書の使用上の注意の項に、吸入投与による症例が報告されていることを情報提供し、吸入投与が考慮される場合に備えて、安全性上の注意や投与時の注意事項についてもあわせて情報提供すること

が適切と考えた。

### 3) 投与期間、両剤の使い分けについて

機構は、投与期間に関しては、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA が長期間に亘り投与される場合には、尿中又は全身の放射能を測定する等、患者の状態を確認しながら、専門医の判断の下、投与間隔、投与継続の要否等の決定を行うことが適切であると考えた。また、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の使い分けについては、患者の状態、汚染状況等を踏まえ、治療を担当する医師の判断で適宜選択することが適切と考えるが、国内のガイドライン等では、有効性及び安全性の観点から Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の使い分けについて言及されているため、臨床使用にあたっては当該情報等を参考とするよう、添付文書上で情報提供することが適切と考えた。

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、吸入投与は災害現場等で緊急時に行われることが想定されることから、吸入投与時の薬剤の調整方法、吸入器の情報等が一見して理解できるような情報提供の方策を検討することが重要と考える、との意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえて申請者に吸入投与に係る情報提供に関する対応を求めたところ、吸入投与時の情報、注意喚起等が一見して理解できる資料を作成し、パッケージに封入する旨の回答が得られたことから、これを了承した。

### 4) 小児について

機構は、小児に対する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与経験は極めて限られていることから、具体的な小児用法・用量を設定することは困難と考えた。しかし、小児における晩発性障害のリスク回避は成人に比べてより重要であり、超ウラン元素による体内汚染に対して速やかに対応する必要があることを踏まえると、海外の公表論文において小児に対する使用経験も少ないながら認められることを以て、小児に対する Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の使用を必ずしも制限する必要はないと考えた。

以上より、用法・用量に「成人には」と記載せず、小児に対する使用経験は少ないことを添付文書の小児等への投与の項に記載した上で、小児に対して Ca-DTPA 又は Zn-DTPA が投与された公表論文を添付文書の文献情報の項に記載する形で、医療現場へ情報提供することが適切と考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 機構の判断に特に問題はないと考える。
- ・ 機構の判断に特に問題はないと考えるが、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の使用される状況を考慮すると、可能であれば、海外の承認用法・用量に関する情報を添付文書上で情報提供してほしい。
- ・ Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の作用機序、性質等を考慮すると、海外と同様に体重当たりの小児用量を規定することも可能と考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA が緊急時に使用される薬剤であるという特殊な事情等も考慮すると、小児の用法・用量を設定できる十分な情報は得られていないものの、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、参考情報として、体重当たりの投与量に関する情報を提供することが適切と考え、専門委員からも支持された。

以上の 1) ～4) を踏まえ、機構は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA 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、吸入投与に関する添付文書上の情報提供は、使用上の注意の重要な基本的注意の項において提供することが適切であると考え、対応するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

#### <Ca-DTPA>

##### 【用法・用量】

通常、ペンテト酸カルシウム三ナトリウムとして 1000mg を 1 日 1 回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 本剤は、100～250mL の 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して約 15～60 分かけて点滴静注する、又は 3～4 分間かけて緩徐に静脈内投与すること。
- ・ 治療開始後は尿中の放射能を適宜測定し、本剤の投与継続の必要性を考慮すること。
- ・ 超ウラン元素による体内汚染の軽減には、本剤又はペンテト酸亜鉛三ナトリウムのいずれかを投与することができるが、薬剤の選択に際しては、国内ガイドライン<sup>引用)</sup>等を参考に、患者の状態等を考慮して判断すること。
- ・ 本剤は体内の亜鉛を排泄させる作用があるため、長期投与時には亜鉛欠乏に注意する必要がある。長期間の治療が必要な場合には、ペンテト酸亜鉛三ナトリウムへの切替えを考慮すること。
- ・ 小児への投与に際しては、体重に応じて投与量を調節すること。参考として、成人の体重を 60kg とした場合、体重当たりの 1 回投与量は約 17mg/kg に相当し、体重 10kg では約 167mg、体重 20kg では約 333mg、体重 30kg では 500mg となる。[「小児等への投与」の項参照]

#### <重要な基本的注意> (吸入投与に関する項のみ抜粋して記載)

- ・ 体内汚染が吸入によって起こった場合、代替投与経路としてネブライザーを用いて本剤を吸入投与できることが報告されている<sup>引用)</sup>。本剤を吸入投与する場合、本剤を同容量の注射用水又は生理食塩液で希釈すること。なお、喘息の既往歴のある患者では吸入投与により喘息の悪化を伴う可能性があるため<sup>引用)</sup>、慎重に投与すること。

#### <Zn-DTPA>

##### 【用法・用量】

通常、ペンテト酸亜鉛三ナトリウムとして 1055mg を 1 日 1 回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 本剤は、100～250mL の 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して約 15～60 分かけて点滴静注する、又は 3～4 分間かけて緩徐に静脈内投与すること。
- ・ 治療開始後は尿中の放射能を適宜測定し、本剤の投与継続の必要性を考慮すること。
- ・ 超ウラン元素による体内汚染の軽減には、本剤又はペンテト酸カルシウム三ナトリウムのいずれかを投与することができるが、薬剤の選択に際しては、国内ガイドライン<sup>引用</sup>)等を参考に、患者の状態等を考慮して判断すること。
- ・ 小児への投与に際しては、体重に応じて投与量を調節すること。参考として、成人の体重を 60kg とした場合、体重当たりの 1 回投与量は約 18mg/kg に相当し、体重 10kg では約 176mg、体重 20kg では約 352mg、体重 30kg では約 528mg となる。[「小児等への投与」の項参照]

<重要な基本的注意> (吸入投与に関する項のみ抜粋して記載)

- ・ 体内汚染が吸入によって起こった場合、代替投与経路としてネブライザーを用いて本剤を吸入投与できることが報告されている<sup>引用</sup>)。本剤を吸入投与する場合、本剤を同容量の注射液又は生理食塩液で希釈すること。なお、喘息の既往歴のある患者では吸入投与により喘息の悪化を伴う可能性があるため<sup>引用</sup>)、慎重に投与すること。

(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の投与については、リスクとベネフィットを勘案して使用するよう注意喚起を行う必要があると考えるが、特に Ca-DTPA については催奇形性作用が認められ、海外では妊婦に対する Ca-DTPA の投与は禁忌又は推奨されないとされていること、その一方で、災害時に緊急的に使用される可能性がある Ca-DTPA について、妊婦に対して Ca-DTPA を使用せざるを得ない状況も想定されることを踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する Ca-DTPA の投与に関しては、原則禁忌と設定することが適切と考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 機構の判断に特に問題はないと考える。
- ・ 機構の考え方には同意するが、このような性質の薬剤で原則禁忌と設定することが適切なのか、議論は必要と考える。
- ・ Zn-DTPA が使用可能であることから、妊婦に対する Ca-DTPA の使用は禁忌とすることが適切と考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえて検討した結果、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する Ca-DTPA の投与に関しては原則禁忌と設定することが適切と考えるものの、添付文書の妊産婦に対する使用上の注意の項において、重度の体内汚染を受けた場合等、Ca-DTPA の投与を考慮すべき状況について情報提供することが適切と考え、この考えは専門委員より支持された。

以上を踏まえ、申請者に添付文書を整備するよう求めたところ、適切に対応されたため、機

構はこれを了承した。

### (7) 製造販売後調査等について

機構は、審査報告(1)の表9に示した製造販売後調査の実施計画骨子(案)に大きな問題はないと考え、これは専門委員からも支持された。

また、専門委員より、Ca-DTPA及びZn-DTPA投与時の腎機能への影響については重点的に調査すべきである、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、表10に示した製造販売後調査計画骨子(案)が提出されたことから、機構はこれを了承した。

<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副作用の発現状況、安全性に影響を与える要因及び有効性に影響を与える要因の把握
調査方法	Ca-DTPA及びZn-DTPA納入時に、Ca-DTPA及びZn-DTPAを備蓄する被曝医療施設に対し調査の依頼及び契約の締結を行う。製品に同封される連絡シートの受領又は被曝医療施設への定期訪問により、Ca-DTPA及びZn-DTPAの使用症例を把握し、調査票の回収を行う。
調査実施期間	販売開始から再審査期間終了の1年前まで
対象患者	Ca-DTPA又はZn-DTPAが投与された患者
予定症例数	調査期間中にCa-DTPA又はZn-DTPAが投与された全症例
実施医療機関	調査期間中のCa-DTPA又はZn-DTPAの使用が報告された全施設
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景(性別、年齢、体重、妊娠の有無、授乳の有無、アレルギーの有無、既往歴、合併症、腎肝障害の有無等)</li> <li>汚染状況(日時、場所、原因、汚染経路、放射性核種)</li> <li>投薬状況(投与日、初回投与時刻、投与経路、1日投与量)</li> <li>除染状況(測定機器、測定核種、採尿日、測定値及び測定単位、尿検体の条件(随意尿/1日蓄尿)、利尿剤等の併用薬の使用状況等)</li> <li>患者の転帰</li> <li>安全性(有害事象&lt;Ca-DTPA及びZn-DTPA投与時&gt;、血清亜鉛値、血清マグネシウム値、血中マンガン値&lt;以上、Ca-DTPA投与時:測定された場合&gt;、血清カルシウム値&lt;Zn-DTPA投与時:測定された場合&gt;、腎機能検査値)</li> </ul>

### III. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁		改訂前	改訂後
45	2行目	…因果関係は不明であるものの、長期投与中に冠動脈狭窄症を発現した症例が報告されている…	…因果関係は不明であるものの、 <u>心疾患の既往のある患者に対するZn-DTPAの長期投与中に冠動脈狭窄症を発現した症例が報告されている…</u> (下線部追加)

### IV. 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、Ca-DTPA及びZn-DTPAを承認して差し支えないと判断する。Ca-DTPA及びZn-DTPA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。

<ペンテト酸カルシウム三ナトリウム>

[効能・効果] 超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染

- の軽減
- [用法・用量] 通常、ペンテト酸カルシウム三ナトリウムとして 1000mg を 1 日 1 回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。
- なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。
- [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。

<ペンテト酸亜鉛三ナトリウム>

- [効能・効果] 超ウラン元素（プルトニウム、アメリシウム、キュリウム）による体内汚染の軽減
- [用法・用量] 通常、ペンテト酸亜鉛三ナトリウムとして 1055mg を 1 日 1 回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。
- なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。
- [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。