

## 審査報告書

平成 24 年 11 月 13 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	ラディオガルダーゼカプセル 500mg
[一 般 名]	ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物
[申 請 者 名]	日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 1 月 30 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物を 500mg（鉄として 154.7mg）含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（10）その他の医薬品（再審査期間中のもの）
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 24 年 11 月 13 日

[販 売 名]           ラディオガルダーゼカプセル 500mg  
[一 般 名]           ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物  
[申 請 者 名]        日本メジフィジックス株式会社  
[申請年月日]        平成 24 年 1 月 30 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤のタリウム及びタリウム化合物による中毒に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断する。

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

[効能・効果]        ・放射性セシウムによる体内汚染の軽減  
                      ・タリウム及びタリウム化合物による中毒

(下線部追加)

[用法・用量]        通常、1回 6 カプセル（ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物として 3g）  
を 1 日 3 回経口投与する。  
なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。

(変更なし)

[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 24 年 10 月 3 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ラディオガルダーゼカプセル 500mg
[一 般 名]	ヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物
[申 請 者 名]	日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 1 月 30 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物を 500mg <sup>1</sup> (鉄として 154.7mg) 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	<u>・放射性セシウムによる体内汚染の軽減</u> <u>・タリウム又はタリウム化合物による中毒</u>

(下線部追加)

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

なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。

(変更なし)

### 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

タリウム (以下、「TI」) は毒性の強い重金属であり、殺鼠剤をはじめ、半導体産業、光学レンズの製造、研究用試薬等に利用されている。本邦では、TI 化合物を主成分とする殺鼠剤は、その毒性の強さから使用が著しく減少しているものの、今日においても市場に流通している。TI 中毒の主な発生要因は、殺鼠剤の誤飲事故、犯罪及び自殺に関連する摂取である。本邦における TI 中毒の発生件数について正確な数は把握されていないが、公益財団法人日本中毒情報センターに寄せられた TI 中毒に関する報告は、1999 年から 2010 年の間で 5 件 (5 例) であり、いずれも殺鼠剤に含まれる TI 硫酸塩に起因したものである。

TI は経口及び吸入摂取により消化管や肺から吸収されるほか、経皮的にも吸収される。生体内で TI はカリウムに似た挙動を示し、全身に広く分布した後、尿中又は胆汁中に排泄される。胆汁中に排泄された TI の一部は、腸肝循環により再吸収される。

TI の毒性標的器官は、中枢及び末梢神経、消化管並びに皮膚 (特に毛包) である。急性中毒では消化器症状、下肢の知覚異常、疼痛等の神経症状が現れる。その後、脱毛や爪の萎縮等の特徴的的症状が現れ、重篤な場合は心不全により死に至る。また、慢性中毒としては食欲低下、頭痛、不眠、体重減少等が発現し、緩徐に進行する。

TI 中毒の治療は、基本的処置として催吐、胃洗浄、活性炭投与等が有効と考えられているが、TI 中毒の解毒剤として本邦で承認を有する医薬品はない。

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

ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物(以下、「本薬<sup>2)</sup>」)は、プルシアンブルー(prussian blue: 以下、「PB<sup>3)</sup>」)と呼ばれる青色顔料として汎用されている。本薬は、Tl やセシウム(以下、「Cs」)等の一価の陽イオンと結合することから、Tl 中毒の解毒剤として国内外の教科書及び総説論文に記載されている。ドイツ及び米国では、Tl 中毒の解毒及び放射性 Cs による体内汚染時の Cs 排泄促進を効能・効果として、1997 年 9 月及び 2003 年 10 月にそれぞれ承認されている。

本薬は、本邦においても 2010 年 10 月に「放射性セシウムによる体内汚染の軽減」の効能・効果で承認された。本邦における本薬の Tl 中毒に対する効能については、2009 年 8 月に一般社団法人日本中毒学会及び財団法人日本中毒情報センター<sup>4)</sup>の連名により、「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、厚生労働省に要望書が提出された。その後、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議における検討を経て 2010 年 12 月に開発が要請された。

申請者は、本薬を Tl 中毒に対して開発するにあたり、本邦における Tl 中毒の発生件数が非常に少ないこと、発生する時期及び場所の予測が困難であること、治療の緊急性が高いことから患者を対象とした臨床試験の実施可能性は低く、また、健康成人に Tl を摂取させ、本薬の有効性及び安全性を評価する臨床試験は倫理的に許容されないことも踏まえ、臨床試験の実施は不可能と判断している。

以上を踏まえ、申請者は、教科書、総説論文、米国食品医薬品局の審査報告書等から、本薬の Tl 中毒に対する解毒剤としての有効性及び安全性に係る根拠資料をまとめ、本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請に至った。

なお、本薬は 2012 年 7 月現在、ドイツ及び米国以外に Tl 中毒の解毒を目的として承認されている国及び地域はない。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請においてタリウム(以下、「Tl」)中毒に対する効能を追加するにあたり、原薬及び製剤それぞれの規格及び試験方法として ██████████ が追加された。なお、今般提出された原薬及び製剤の安定性試験は初回承認申請時に提出された安定性試験と同一である。

#### (1) 原薬

##### 1) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、██████████ が追加された。

##### 2) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりであり、██████████ においても 60 ヶ月までの安定性が確認されている。

<sup>2)</sup> ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)の水和物が無水物が断定できない場合も本薬と表記した

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

<sup>4)</sup> 現公益財団法人日本中毒情報センター

<表 1 原薬の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25±2℃	60±5%RH	ポリエチレン袋/ ファイバードラム (遮光下)	60 ヶ月
加速試験		40±2℃	75±5%RH		6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間について、現行の設定（二重のポリエチレン袋に入れた後にファイバードラムに入れ、遮光下で室温保存するときに5年）から変更はない。

## (2) 製剤

### 1) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、XXXXXXXXXXが追加された。

### 2) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりであり、XXXXXXXXXXにおいても 36 ヶ月までの安定性が確認されている。

<表 2 製剤の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25±2℃	60±5%RH	高密度ポリエチレン容器/ アルミニウムシール/ネジ蓋 (遮光下)	36 ヶ月
加速試験		40±2℃	75±5%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間について、現行の設定（高密度ポリエチレン容器に入れ、アルミニウムシールで封をした後にネジ蓋をし、遮光下で室温保存するときに3年）から変更はない。

## <審査の概略>

機構は、提出された資料より、原薬及び製剤それぞれの規格及び試験方法として今般追加されたXXXXXXXXXXは妥当であり、原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間も変更する必要はないと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

米国における本薬の承認申請時に提出された資料、及び「thallium」と「ferric ferrocyanide」又は「prussian blue」をキーワードとして PubMed のデータベースを検索して得られた英文又は邦文の文献のうち、2 報の公表論文が薬理試験に関する参考文献として提出された。なお、薬物動態試験及び毒性試験成績に関する資料は提出されていない。

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

タリウム（以下、「Tl」）中毒に対する効力を裏付ける試験として、*in vitro* での本薬の Tl 結合能、並びに *in vivo* での放射性 Tl 硫酸塩の経口又は静脈内負荷ラットモデルにおける Tl 排泄促進作用、及び Tl 硫酸塩を静脈内投与したラットの致死率に対する影響が検討された参考文献が提出された。

## (1) 効力を裏付ける試験

### 1) *in vitro* 試験 (4.3.1-4 : Int J Pharm 353: 187-194, 2008)

#### ① TI 結合能に対する TI 濃度及びインキュベート時間の影響

pH 7.5 の塩化 TI 溶液 50mL (600、750、900、1,200 及び 1,500ppm) に、本薬 0.1g を添加し 37°C で 1、4 又は 24 時間インキュベートした後のろ液中の TI 濃度を、誘導結合プラズマ発光分光分析法 (以下、「ICP-AES 法」) により測定し、本薬と TI の結合量が算出された。TI 濃度の増加及びインキュベート時間の延長に伴って本薬の TI 結合量の増加が認められ、4 時間のインキュベートにより TI 結合量はほぼ飽和した。また、各濃度の塩化 TI 溶液での検討で得られた 24 時間インキュベート後の TI 結合量を基に、Langmuir 吸着等温線を用いて算出された本薬 1g あたりの TI の最大結合量は 1,428mg であった。

#### ② TI 結合能に対する pH の影響

pH 1.0、2.0、5.0 及び 7.5 の塩化 TI 溶液 50mL (600ppm) に、本薬 0.1g を添加し 37°C で 1、4 又は 24 時間インキュベートした後のろ液中の TI 濃度を、ICP-AES 法により測定し、本薬と TI の結合量が算出された。pH の上昇及びインキュベート時間の延長に伴って本薬の TI 結合量の増加が認められた。

低 pH 溶液で前処理<sup>5</sup>した又は未処理の本薬 0.1g を、pH 2.0、5.0 及び 7.5 の塩化 TI 溶液 50mL (600ppm) にそれぞれ添加し、37°C で 1、4 又は 24 時間インキュベートした後のろ液中の TI 濃度を、ICP-AES 法により測定し、本薬と TI の結合量が算出された。いずれの前処理群においても対照群 (未処理) との間に TI 結合量の大きな違いは認められず、低 pH 溶液による前処理が本薬の TI 結合量に及ぼす影響は認められなかった。

### 2) *in vivo* 試験 (4.3.1-5 : Eur J Pharmacol 6: 340-344, 1969)

#### ① <sup>204</sup>Ti 経口負荷ラットにおける組織への <sup>204</sup>Ti 蓄積の抑制作用

雄性ラットに <sup>204</sup>Ti (放射性タリウム) 硫酸塩 (92.5~185kBq) を単回胃内投与後、1 分以内に本薬 0.5、5 又は 50mg をそれぞれ単回胃内投与、及び <sup>204</sup>Ti 硫酸塩単回胃内投与後、10、30 又は 60 分以内に本薬 50mg を単回胃内投与したときの、<sup>204</sup>Ti 硫酸塩投与 48 時間後の各組織 (肝臓、腎臓、全身骨、筋肉及び精巣) における放射能の分布率 (投与放射エネルギーに対する割合) を表 3 に示した。本薬のいずれの用量及び投与時期においても、対照群 (<sup>204</sup>Ti 硫酸塩のみを投与) と比較して各組織 (肝臓、腎臓、全身骨、筋肉及び精巣) 中の放射能の分布率は低下し、その作用はいずれの組織においても用量依存的であり、また投与時期が早いほど大きかった。

<sup>5</sup> pH 2.0 の検討では pH 1.0 で 1 時間、pH 5.0 の検討では pH 1.0 及び pH 2.0 で 1 時間ずつ、pH 7.5 の検討では pH 1.0、pH 2.0、及び pH 5.0 で 1 時間ずつ、それぞれ前処理が行われた

＜表 3 <sup>204</sup>Tl 経口負荷ラットにおける各組織の放射能の分布率＞

用量	投与時期 <sup>b)</sup> (分)	n	投与した <sup>204</sup> Tl 硫酸塩の放射能に対する割合 (%)				
			肝臓	腎臓	全身骨 <sup>c)</sup>	筋肉 <sup>d)</sup>	精巢
対照群 <sup>a)</sup>	—	12	2.02±0.069	4.82±0.14	3.86±0.097	41.3±0.83	1.10±0.028
0.5	1	5	1.50±0.13	3.69±0.15	3.08±0.20	27.5±1.21	0.83±0.054
5	1	6	0.90±0.084	2.31±0.25	1.75±0.17	17.8±1.77	0.49±0.097
50	1	17	0.21±0.025	0.51±0.057	0.41±0.043	4.36±0.43	0.12±0.012
	10	5	1.01±0.13	2.45±0.36	1.92±0.29	19.7±2.40	0.55±0.10
	30	6	1.29±0.15	2.88±0.39	2.35±0.29	24.0±2.47	0.78±0.097
	60	5	1.48±0.16	3.64±0.16	2.53±0.22	25.2±1.43	0.83±0.052

平均値±標準誤差

a) <sup>204</sup>Tl 硫酸塩投与のみ

b) <sup>204</sup>Tl 硫酸塩投与から本薬投与までの経過時間

c) 片側大腿骨中の放射能を測定し、全身の骨重量を片側大腿骨の重量の 20 倍と仮定して算出

d) 一部の筋肉（具体的部位不明）の放射能を測定し、全身の筋肉重量を体重の 45%と仮定して算出

## ② <sup>204</sup>Tl 静脈内負荷ラットにおける <sup>204</sup>Tl 排泄促進作用

雄性ラットに <sup>204</sup>Tl 硫酸塩 (92.5~185kBq) を単回静脈内投与した後に、本薬を 1%含有する飼料を 9 日間混餌投与したときの（投与開始時期不明）、尿及び糞便中の放射能が投与 10 日後まで経時的に測定され、累積尿中排泄量及び累積糞便中排泄量並びに放射能の体内滞留量<sup>6</sup>が算出された。本薬群では対照群（本薬を含有しない飼料を投与）と比較して放射能の累積糞中排泄量は増加したが、累積尿中排泄量は減少した。また、本薬群における放射能の体内滞留量は、いずれの投与後日数においても対照群と比較して少なく、投与後 10 日目では対照群の約 60%の値であった。放射能の体内滞留量の経時的推移から算出した本薬群及び対照群の <sup>204</sup>Tl の生物学的半減期は、それぞれ 2.2 及び 3.8 日であり、本薬投与により短縮した。

## ③ <sup>204</sup>Tl 静脈内負荷ラットにおける組織への <sup>204</sup>Tl 蓄積の抑制作用

雄性ラットに <sup>204</sup>Tl 硫酸塩 (92.5~185kBq) を単回静脈内投与した直後、24、48 又は 96 時間後に、本薬を 1%含有する飼料を混餌投与したときの、<sup>204</sup>Tl 硫酸塩投与後 10 日目に測定された各組織（肝臓、腎臓、全身骨、筋肉及び精巢）の放射能の分布率（投与放射能に対する割合）を表 4 に示した。いずれの本薬群においても、対照群（本薬を含有しない飼料を投与）と比較して各組織（肝臓、腎臓、全身骨、筋肉及び精巢）中の放射能の分布率は低下し、その作用はいずれの組織においても投与時期が早いほど大きかった。

＜表 4 <sup>204</sup>Tl 静脈内負荷ラットにおける各組織の放射能の分布率＞

用量	投与時期 <sup>b)</sup> (時間)	n	投与した <sup>204</sup> Tl 硫酸塩の放射能に対する割合 (%)				
			肝臓	腎臓	全身骨 <sup>c)</sup>	筋肉 <sup>d)</sup>	精巢
対照群 <sup>a)</sup>	—	19	0.46±0.040	1.14±0.064	0.92±0.037	9.47±0.47	0.26±0.009
本薬 1%群	直後	18	0.043±0.001	0.12±0.001	0.13±0.006	0.97±0.062	0.028±0.001
	24	6	0.051±0.004	0.13±0.012	0.15±0.015	0.97±0.117	0.030±0.003
	48	6	0.061±0.005	0.18±0.014	0.19±0.017	1.28±0.130	0.040±0.002
	96	6	0.113±0.010	0.32±0.034	0.34±0.055	2.42±0.335	0.086±0.017

平均値±標準誤差

a) <sup>204</sup>Tl 硫酸塩投与のみ

b) <sup>204</sup>Tl 硫酸塩投与から本薬投与までの経過時間

c) 片側大腿骨中の放射能を測定し、全身の骨重量を片側大腿骨の重量の 20 倍と仮定して算出

d) 一部の筋肉（具体的部位不明）の放射能を測定し、全身の筋肉重量を体重の 45%と仮定して算出

## ④ Tl 静脈内負荷ラットの致死率に対する影響

<sup>6</sup> 投与した <sup>204</sup>Tl 硫酸塩の放射能から総排泄放射能（総尿中排泄量と総糞便中排泄量の和）を差し引いた値

雄性ラットに Tl 硫酸塩 20mg/kg を単回静脈内投与した後に、本薬 50mg を含む懸濁液を 1 日 2 回 9 日間反復投与（具体的な投与方法及び投与開始時期不明）したときの、Tl 硫酸塩投与後 36 日までの致死率を検討した。対照群（Tl 硫酸塩のみを投与）は Tl 硫酸塩投与後 36 日までに 80%（16/20 例）が死亡し、死亡に至るまでの平均期間は 6～7 日であったが、本薬群（20 例）では死亡例は認められなかった。

#### <審査の概略>

##### (1) 有効性及び作用機序について

申請者は、今般提出した参考文献における試験成績から、本薬の Tl 中毒に対する有効性は期待でき、また本薬は消化管から吸収されないこと（「平成 22 年 8 月 11 日 ラディオガルダーゼカプセル 500mg の審査報告書」参照）も踏まえると、その作用機序は、消化管内で Tl と結合し、Tl 経口曝露時の消化管からの吸収、及び体内吸収後の腸肝循環時の再吸収を阻害することで Tl 排泄を促進すると考えられると説明している。

機構は、有効性及び作用機序に関する申請者の説明に大きな問題はないものとする。

#### 4. 臨床に関する資料

本申請に際し、新たな臨床試験は実施されていない。公表論文として 2 報<sup>7</sup>、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の審査報告書、プルシアンブルー（prussian blue : 以下、「PB<sup>3</sup>」）に関する国内外の教科書、総説論文等が提出された。

なお、PB には本薬である不溶性 PB に加えて、可溶性 PB であるフェロシアン化合物のカリウム塩等も含まれる場合があるが、可溶性 PB の記載と推測できるものは、その旨を記載した。

##### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法並びに臨床薬理試験成績に関する資料は提出されていない。

##### (ii) 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>

提出された資料のうち主な資料については以下のとおりである。

##### (1) 国内外の教科書等

以下の国内外の代表的医学書及び中毒治療に関する教科書において、タリウム（以下、「Tl」）中毒治療薬として PB が挙げられている。PB に関する記述内容の概略は以下のとおりである<sup>8</sup>。

##### 1) 5.4.1-4 : ハリソン内科学 第 3 版（原著第 17 版の日本語版）, e275-277, 株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009

Tl の体内吸収を防ぐために、250mg/kg の PB を分割して経口投与する<sup>9</sup>。

##### 2) 5.4.1-1 : 急性中毒標準診療ガイド, p.607-610, 株式会社じほう; 2008

<sup>7</sup> ドイツの Heyl Chemisch Pharmazeutische Fabrik GmbH 社が米国食品医薬品局に提出した市販後の年次報告書に記載されていた公表論文 1 報、及び「thallium（又は thalium）」と「humans」と「ferric ferrocyanide」又は「prussian blue」をキーワードとして、邦文又は英文の文献を PubMed のデータベースを用いて検索し、該当した文献から本薬をタリウム中毒患者に投与した文献を選定し、該当した 1 報の公表論文

<sup>8</sup> 3) ~11) については承認申請後に追加で提出された資料である

<sup>9</sup> 原著最新版は第 18 版であるが、第 17 版と Tl 中毒に関する記載内容は同様である

PB は Tl 曝露後 72 時間以内の投与であれば有効だが、脱毛発現後又は症状発現後 5 日以降の投与では、救命できたとしても神経障害は残存するとの報告、9 名の Tl 中毒患者に 2g の PB を 1 日 3 回 6 週間投与したところ、症状が改善し、全員退院したとの報告がある。また、PB は消化管内で Tl と結合することで吸収を抑制することから、一般に 250mg/kg/日を 2~4 回に分けて投与される。

**3) 今日の治療指針 2012 年版, p.157-164, 医学書院; 2012**

可能なら 5~10g の可溶性 PB を小腸に留置したチューブから注入すると、Tl の吸収を抑制する。

**4) 内科学 第 9 版, p.1980-1984, 朝倉書店; 2007**

PB 4g×4 回/日、経口投与する。

**5) 臨床中毒学, p.290-292, 医学書院; 2009**

可溶性 PB 250mg/kg/日を経口投与する。

**6) 急性中毒情報ファイル 第 4 版, p.701-717, 廣川書店; 2008**

成人・小児ともに本薬 3g を一度に経口投与する。重篤度によって投与量が異なるが、1 日 3~20g 投与する。

**7) 中毒症のすべて—いざという時に役立つ、的確な治療のために—, p.219-220, 永井書店; 2006**

可溶性 PB の投与量は 250mg/kg/日で、2~4 回に分割して、胃管、できれば十二指腸チューブにより小腸内に投与する。投与期間は重症度にもよるが通常 2~3 週間である。

**8) 改訂版 症例で学ぶ中毒事故とその対策, p.242-245, じほう; 2000**

可溶性 PB の投与量は 250mg/kg/日 (1 日 2~4 回に分割) とし、経口もしくは (チューブにより) 小腸内投与を、24 時間尿中 Tl 排泄量が 0~10 $\mu$ g となるまで、通常 2~3 週間行う。

**9) 薬・毒物中毒救急マニュアル 改訂 7 版, p.78, 医薬ジャーナル社; 2003**

PB 250mg/kg/日を 2 回に分けて投与すると、Tl の排泄が多くなるといわれている。

**10) 農薬中毒の症状と治療法 第 14 版, p.20, 農薬工業会; 2012**

PB が入手できた場合は経口投与を考慮。

**11) The Merck Manual of Diagnosis and Therapy Nineteenth Edition, Table 340-348, 2011**

PB を 60mg/kg の用量で、1 日 4 回鼻腔栄養チューブにて投与する。

**(2) 総説論文**

Tl 中毒の PB 治療についての総説論文として以下の 1) 及び 2) 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、一般的な投与量及び使用上の注意事項が記載されている。内容の概略は以下のとおりである。

**1) 5.4.1-2 : Thallium toxicity and the role of prussian blue in therapy. Toxicol Rev 22: 29-40, 2003**

ヒトを対象とした比較臨床試験は実施されていないものの、公表論文中の症例報告等から、Tl 中毒患者に対する有効な治療法として PB の経口投与が支持される。また用法・用量として、ヒトや動物で系統的に研究された例はないが、150~250mg/kg/日を 2~4 回に分け、経口又は経鼻胃チューブで投与するのが通例である。使用上の注意に関連する事項として、Tl 中毒患者では便秘が生じることがあることから、PB を投与する際には、通常緩下作用を期待して 15%のマンニトール溶液 50mL に懸濁させる。また、治療継続の可否の判断時期は明確で

はないが、通常、尿中の Tl 濃度が 0.5mg/日を下回るまで継続する。PB 投与による臨床的に重要な有害事象は報告されていない。

## 2) 5.4.1-3 : Thallium poisoning: a review. Vet Hum Toxicol 25: 16-22, 1983

Tl 中毒における PB 治療は、Tl の糞便中への排泄を促進するとともに、良好な臨床反応を示すことが報告されている。PB の用法・用量として、PB を 500mg 含有するカプセル 2 個を 1 日 3 回経口投与し、重症度に応じて 2~3 週間継続する。また、重症の Tl 中毒では、幽門痙攣や胃拡張が生じるため、PB 1,000mg を 1 日 3 回、十二指腸チューブを介して投与すべきである。さらに、腸管運動が停止し、患者が便秘を患っているときは、PB を投与しても意味がないため、PB 投与前に糞便を機械的に除去することが必要である<sup>10</sup>。

## (3) FDA の審査報告書 (5.4.1-11)

FDA は主に次の論文 (Intensivmed 17: 293-297, 1980、Lancet 304: 965, 1974、Ugeskr Laeger 136/52: 2930-2931, 1974、Emergency Medicine: 127-128, 1994、HKMJ 6: 316-318, 2000、BMJ 306: 1527-1529, 1993) を評価した。その結果、PB の投与により Tl の生物学的半減期が短縮したこと、Tl 中毒患者において PB 投与に関連する合併症は認められなかったことから、Tl 中毒に対する PB の安全性及び有効性が支持されていると結論付けている。そのうちの 2 報の内容の概略は以下のとおりである。

### 1) Intensivmed 17: 293-297, 1980

Tl (摂取量 350~3,000mg、一部不明) に曝露した 18 例 (19~58 歳、男性 8 例及び女性 10 例) に、可溶性 PB 10g を 1 日 2 回、15%マンニトール 100mL に懸濁して十二指腸チューブを介して投与した (投与期間不明)。PB を単独投与した症例<sup>11</sup> 5 例における Tl の消失半減期 (平均値±標準偏差) は 3.0±0.7 日<sup>12</sup>であった。18 例中 2 例は不可逆性ショックにより死亡した。

### 2) Lancet 304: 965, 1974

Tl 中毒患者 (11 例) に、PB 88~416mg/kg/日 (平均 285mg/kg/日) が投与され (投与経路及び投与期間不明)、副作用は認められなかった。

## (4) 海外の公表論文

本薬を Tl 中毒患者に投与した公表論文として以下の 1) 及び 2) が提出された。内容の概略は以下のとおりである。なお、いずれの報告も本薬投与時の有害事象に関する記載はない。

### 1) 5.4.2-1 : Hosp Pharm 40: 796-797, 2005

Tl 塩 (推定 2,000~3,000mg) を摂取し、腹痛及び悪心並びに両側下肢に疼痛を伴う重度の感覚異常による歩行障害をきたした患者 1 例 (27 歳男性) に、Tl 塩摂取後 5 日目から 10 日目までは活性炭 50g が経口投与された後、本薬約 1.5g が 1 日 3 回 2 週間反復経口投与された。患者の血中 Tl 濃度の最高値は 1,084µg/L であり、100µg/L 未満に低下した時点で本薬の投与を中止した。その後、広汎性脱毛が発現したものの、感覚異常は改善した。

<sup>10</sup> 当該総説論文中に有害事象に関する記載はない

<sup>11</sup> 入院後の最初の 3 日間の Tl 尿中排泄が 24 時間当たり 5mg を超えており、かつ最低でも 5 時点で 24 時間当たり 1mg 以上の排泄が得られた患者のみが解析対象とされた

<sup>12</sup> 無治療時の Tl の生物学的半減期は約 8 日と報告されている (BMJ 306: 1527-1529, 1993)

## 2) 5.4.2-2 : Hum Exp Toxicol 28: 263-272, 2009

多発性神経障害、脱毛及び視覚障害等を呈して、重度の慢性 Tl 中毒 (Tl 摂取量及び正確な摂取時期は不明) と診断された患者 2 例に本薬が投与された。

症例 1 (44 歳女性) に本薬 6g/日が 5 日間反復投与 (投与経路不明) されたとき、投与前の尿中 Tl 濃度は検出限界未満であったが、本薬投与後 1 日目の尿中 Tl 濃度は 21.0 $\mu$ g/L であり、本薬投与により Tl の排泄が促進された。また、24 時間当たりの尿中 Tl の排泄量は、投与後 1 日目から 5 日目にかけて、52.6、38、11、12、10 $\mu$ g と漸減した。さらに、24 時間当たりの糞便中の Tl 排泄量について、投与 1 日目は 200.0 $\mu$ g であり、投与終了後は 5.0 $\mu$ g まで低下した。

症例 2 (22 歳女性) に本薬 6g/日が 22 日間反復投与 (投与経路不明) されたとき、投与前の尿中 Tl 濃度は 580 $\mu$ g/L であったが、本薬投与後 1 日目は 1,170 $\mu$ g/L であり、本薬投与により Tl の排泄が促進された。また、投与 2 日後では約 800 $\mu$ g/L、3 日後では約 400 $\mu$ g/L、4 日後では約 200 $\mu$ g/L と経時的に低下し、投与終了時は 2 $\mu$ g/L まで低下した。また、24 時間当たりの糞便中の Tl 排泄量について、投与後 1 日目は 12,800 $\mu$ g であり、投与終了時は 71 $\mu$ g まで低下した。

いずれの症例も、約 2 年間の経過観察により、脱毛は回復した。多発性神経障害の改善が認められたが、視覚障害の改善は認められなかった。

### <審査の概略>

#### (1) 本薬の審査方針について

機構は、本薬の審査方針について、以下のように考える。

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と考えることから、公表論文や教科書等を基に申請資料を構成することはやむを得ないと考える。しかし、Tl 中毒患者に対する解毒剤としての PB の臨床使用例に関する公表論文は限られている。また、本薬である不溶性 PB とカリウム塩等を含む可溶性 PB は、セシウム (以下、「Cs」) との結合様式及び Cs との結合時の化学形が異なる化合物とされているが (「Radiogardase<sup>®</sup>」に係る FDA の審査資料)、公表論文の記載からは、不溶性 PB と可溶性 PB の区別がつかない場合もあるため、本薬である不溶性 PB としての有効性及び安全性が検討可能な公表論文は極めて限られる。さらに、国内外の教科書及び総説論文においては、不溶性 PB と可溶性 PB の記載が混在しており、不溶性 PB と可溶性 PB を区別して記載されていない場合もある。FDA の審査報告書においても必ずしも本薬 (不溶性 PB) を用いた公表論文のみを評価しているわけではない。

以上、今般の申請に対する本薬の有効性及び安全性を検討する上で、本薬を用いた公表論文だけでは十分な評価が困難であること、不溶性 PB と可溶性 PB の臨床効果の違いは現時点で明確ではないものの、国内外の教科書及び総説論文では両者ともに Tl 中毒治療薬として位置付けられていることを踏まえると、本薬と特定できない PB に関する公表論文、教科書及び総説論文についても参考にして審査することが妥当と考えた。

本薬の審査方針については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## (2) 有効性について

機構は、本薬の有効性について、以下のように考える。

今般申請者が提出した2報の公表論文（「＜提出された資料の概略＞（4）海外の公表論文」の項参照）から、本薬投与により尿中への Tl 排泄が増加したこと、及び一部の臨床症状（神経障害）が改善したことを確認した。しかしながら、これらの公表論文については症例報告であり、十分な症例数での検討ではない。一方、本薬は腸管内で放射性 Cs を捕捉し、排泄することで放射性 Cs の生物学的半減期を短縮させることが示唆されており（「平成 22 年 8 月 11 日 ラディオガルダーゼカプセル 500mg の審査報告書」参照）、Tl についても同様の作用機序により Tl の体外排出を促進すると考えられる。さらに、今般提出された非臨床試験では経口又は静脈内投与により負荷した Tl の体外への排泄を促進する効果が認められている（「3. 非臨床に関する資料 ＜審査の概略＞（1）有効性及び作用機序について」の項参照）。また、FDA の審査報告書中で引用された公表論文において、可溶性 PB の結果ではあるものの、Tl の生物学的半減期を短縮させる可能性が示されている。これらの点に加え、PB は国内外の教科書及び総説論文において Tl 中毒に対する治療薬として位置付けられていることも踏まえると、本薬の Tl 中毒患者に対する有効性は期待できると考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## (3) 安全性について

申請者は、本薬の安全性について以下のように説明している。

今般申請者より提出された公表論文、国内外の教科書、総説論文等では、いずれも Tl 中毒患者に本薬を投与した際の有害事象に関する記載は認められなかった（「＜提出された資料の概略＞」の項参照）。

また、本薬は本邦で 2010 年 10 月に「放射性セシウムによる体内汚染の軽減」の効能・効果で承認されているが、現在（平成 24 年 3 月時点）までに使用経験はなく、副作用の報告もなかった。海外では、本薬は 1997 年にドイツにおいて「Antidotum Thallii-Heyl<sup>®</sup>」として Tl 中毒の効能・効果で承認され、2003 年に米国において「Radiogardase<sup>®</sup>」として放射性/非放射性 Tl 中毒及び放射性 Cs による内部被曝（疑い例含む）の治療の効能・効果で承認されている。ドイツでは 20■■～20■■年に約■■■■パッケージ<sup>13</sup>（当該期間中の実際の使用実績は不明）が、米国では 20■■年■■月～20■■年■■月に約■■■■パッケージ<sup>14</sup>（Tl 中毒患者への使用実績は確認されていない）が出荷されたが、副作用に関する自発報告はなかった。

以上より、現時点で Tl 中毒患者に対する本薬の副作用の報告がないことから、本薬の安全性に関して、現行の添付文書の記載内容に追加する情報はないと判断した。

機構は、Tl 中毒患者に対する本薬の安全性を検討できるだけの十分なデータはないものの、現在までに Tl 中毒患者に特異的に発現する事象及び発現率が增大する事象は報告されていないことから、現行の添付文書における注意喚起に加えて、現時点で新たな副作用について注意喚起を行う必要はないと考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

<sup>13</sup> 1 パッケージ当たり 30 カプセルが含まれる

<sup>14</sup> 1 パッケージ当たり 30 カプセル又は 36 カプセルが含まれる

#### (4) 効能・効果について

機構は、効能・効果について、「(2) 有効性について」の項で記載したように、本薬の投与により Tl の体外排出が促進され、Tl 中毒に対する有効性は期待でき、また「(3) 安全性について」の項で記載したように、安全性についても許容可能と考えることから、「タリウム及びタリウム化合物による中毒<sup>15)</sup>」とすることが適当と考える。

効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### (5) 用法・用量について

申請者は、Tl 中毒に対する用法・用量について、既承認効能である放射性 Cs による体内汚染の軽減と同様に「通常、1 回 6 カプセル（ヘキサシアノ鉄（II）酸鉄（III）水和物として 3g）を 1 日 3 回経口投与する。なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。」と設定しており、その設定根拠を以下のように説明している。

国内外の教科書、総説論文等に記載されている、Tl 中毒に対する PB の用量は 3g/日から 250mg/kg/日（60kg 換算で 15g/日）まで幅があり、一貫した標準的用量は示されていないものの、これらの情報から有効性が期待される本薬の用量としては少なくとも 3g/日が必要と考えられる。また、放射性 Cs による体内汚染患者に対する投与経験より、本薬は 1 日 10g までの用量で安全性に特段の問題は認められなかったが、1 日 20g 投与時に全例で胃部不快感が認められ、直ちに減量されたと報告されていること（「平成 22 年 8 月 11 日ラディオガルダーゼカプセル 500mg の審査報告書」参照）から、安全性の観点で 1 日 20g を超える投与は望ましくないと考えられる。さらに、本邦の医学専門家から、一般に Tl 中毒では中毒原因物質の摂取量が不明であることが多く、治療に際しては安全な範囲の最大量の治療薬を投与すべきであり、また同様の考えの下で、放射性 Cs による体内汚染に対する用量として 9g/日が設定されているのであれば、投与量の間違い等による現場の混乱を招かないためにも Tl 中毒でも同様の用法・用量を設定することが妥当との意見を聴取している。加えて、本薬の Tl 中毒に対する作用機序は、放射性 Cs による体内汚染の軽減と同様であることから、当該効能に対する用法・用量と同様に、患者の状態等に応じて用法・用量を適宜調整することが適切と考える。

以上より、Tl 中毒に対する用法・用量は既承認効能である放射性 Cs による体内汚染の軽減と同様の設定とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

今般提出された Tl 中毒患者に本薬を投与した公表論文は、限られた例数の症例報告であることから、これらの報告から本薬の Tl 中毒に対する推奨用量を十分に検討することは困難である。また、国内外の教科書、総説論文等の記載では 3g/日から 250mg/kg/日（60kg 換算で 15g/日）まで幅があり、一貫した標準的用量は示されていない。したがって、本薬の Tl 中毒に対する用法・用量について、これらの情報のみから標準的な用量を設定することは困難と考える。一方で、本薬は放射性 Cs による体内汚染の軽減の効能・効果を有しているが、Tl 中毒に対して期待される本薬の作用機序は放射性 Cs による体内汚染の軽減と同様であり、また、米国で

<sup>15)</sup> 申請時効能・効果は「タリウム又はタリウム化合物による中毒」であったが、審査の過程で申請者より「タリウム及びタリウム化合物による中毒」の誤記であった旨が説明された

も本薬の放射性 Cs 汚染と Tl 中毒の用法・用量は同様に設定されている。以上を踏まえると、申請者が提示するように、本邦における Tl 中毒に対する用法・用量を既承認効能である放射性 Cs による体内汚染の軽減と同様とし、また、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減すると設定することは、限られた情報の下ではやむを得ないとする。

なお、本薬の投与中は、臨床症状に加え、必要に応じて血中又は尿中 Tl 濃度を測定し、患者の状態を確認しながら用法・用量の調節及び投与中止の決定を行うことが適切と考える。

以上、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

### (6) 製造販売後調査等について

Tl 中毒は散発的かつ偶発的に発生することから、申請者は Tl 中毒に対する計画的な製造販売後調査等は実施できないが、本薬の使用が確認された後に、レトロスペクティブに情報を収集する製造販売後調査を実施するとし、以下の表 5 のような製造販売後調査計画（案）を提出した。また、使用成績調査終了後も自主的に調査を実施し、2 年毎に調査結果をまとめている。

<表 5 使用成績調査実施計画書骨子（案）>

目 的	使用実態下における本薬の安全性（未知の副作用の検出、副作用発現状況の把握）及び有効性、並びにそれらに影響を与える要因の検討
調査方法	製品に同封される連絡シートを用いて本薬の使用症例を把握し、調査の依頼、調査票の回収を行う
調査実施期間	Tl 中毒の効能・効果が承認された日から 2017 年 10 月 28 日（再審査期間満了日の 1 年前）まで
予定症例数	調査期間中に本薬を投与された全症例
対象患者	本薬を投与された患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（性別、年齢、体重等）</li> <li>・中毒時の状況（Tl の摂取日、摂取経路、中毒症状の発現の有無、Tl の摂取から中毒症状発現までの時間、処置の有無とその処置内容）</li> <li>・本薬の投薬状況（投与日、1 日投与量、投与期間）</li> <li>・治療情報（① 使用された利尿剤、緩下剤等の有無と種類、② 血中又は尿中の Tl 濃度（測定された場合）、③ 中毒治療のために実施された他の治療（胃洗浄、血液浄化等））</li> <li>・有害事象（症状、重篤度、因果関係、処置等）</li> <li>・投与期間中の血清カリウム値、血清フェリチン値の異常の有無</li> <li>・急性シアン中毒の発現の有無</li> </ul>

機構は、申請者が提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、調査方法、調査期間、調査項目等については、専門協議での議論を踏まえて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、機構は、Tl 中毒に対する本薬の有効性は期待でき、また、本薬投与によるベネフィットはリスクを上回ると判断することは可能と考える。機構は、審査方針、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 24 年 11 月 13 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	ラディオガルドーゼカプセル 500mg
[一 般 名]	ヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物
[申 請 者 名]	日本メジフィジックス株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 1 月 30 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) 本薬の審査方針について

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、国内外の教科書、総説論文等を基に申請資料を構成することはやむを得ないと判断した。また、本薬は不溶性のプルシアンブルー（prussian blue：以下、「PB<sup>3</sup>」）であるが、不溶性 PB のタリウム（以下、「TI」）中毒に対する有効性及び安全性が検討可能な公表論文は極めて限られていること等を考慮すると、可溶性の PB も含め、本薬と特定することができない PB に関する教科書、総説論文及び公表論文についても参考として審査を行うことが妥当と考えた。

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、以下の点及び非臨床試験の結果等を考慮すると、TI 中毒に対する本薬の有効性は期待できると考えた。

- ・ 検討例数は限られるものの、公表論文から本薬投与により TI 排泄が増加していること、及び可溶性 PB 投与により TI の生物学的半減期が短縮する可能性が示されていることが確認できたこと
- ・ 本薬を含む PB は国内外の教科書及び総説論文において TI 中毒に対する治療薬として位置付けられていること

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、TI 中毒患者に対する本薬の安全性を検討できるだけの十分なデータはないものの、現在までに TI 中毒患者に特異的に発現する事象及び発現率が增大する事象は報告されていない

ことから、現行の添付文書における注意喚起に加えて、現時点で新たな副作用について注意喚起を行う必要はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

#### (4) 効能・効果について

機構は、効能・効果について、本薬の投与により TI の体外排出が促進され、TI 中毒に対する有効性は期待でき、安全性についても許容可能と考えることから、本薬の効能・効果に「タリウム及びタリウム化合物による中毒」を追加することは差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本薬の【効能・効果】は申請者案どおり以下のように設定することで問題ないとする。

##### 【効能・効果】

- ・放射性セシウムによる体内汚染の軽減
- ・タリウム及びタリウム化合物による中毒

(下線部追加)

#### (5) 用法・用量について

機構は、今般提出された TI 中毒患者に PB を投与した公表論文は、限られた例数の症例報告であることから、これらの報告から本薬の TI 中毒に対する推奨用量を十分に検討することは困難と考えた。また、国内外の教科書、総説論文等の記載では 3g/日から 250mg/kg/日 (60kg 換算で 15g/日) まで幅があり、一貫した標準的用量は示されていない。したがって、本薬の TI 中毒に対する用法・用量について、これらの情報のみから標準的な用量を設定することは困難と考えた。一方で、本薬は放射性セシウム (以下、「Cs」) による体内汚染の軽減の効能・効果を有しているが、TI 中毒に対して期待される本薬の作用機序は放射性 Cs による体内汚染の軽減と同様と考えられ、また米国でも本薬の放射性 Cs 汚染と TI 中毒の用法・用量は同様に設定されている。

以上を踏まえると、申請者が説明するように本邦における TI 中毒に対する用法・用量を既承認効能である「放射性 Cs による体内汚染の軽減」と同様とし、また、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減すると設定することは、限られた情報の下ではやむを得ないと考えた。

さらに、臨床症状のほか、必要に応じて血中又は尿中の TI 量を測定し、本薬の用量調整及び投与中止を考慮することが適切であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他に以下のような意見が出された。

- ・血中や尿中 TI 量の測定に加えて、必要に応じて糞便中の TI 量も測定した上で、本薬の用量調整及び投与中止を考慮することが望ましいと考える。
- ・血中 TI 量の測定は、本薬の効果を確認する上で重要な情報であることから、測定可能な環境を可能な範囲で構築することが望ましいと考える。

以上より、本薬の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応された。また、医療機関等より生体試料（血液、尿、糞便）中の TI 量の測定に関する問い合わせがあった場合に、測定可能な機関について適切に情報提供ができるような体制を構築するよう申請者に求めたところ、対応する旨回答されたため、機構はこれを了承した。

#### 【用法・用量】

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

なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・臨床症状のほか、必要に応じて血中、尿中又は糞便中タリウム量を測定し、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

#### (6) 製造販売後調査等について

機構は、申請者の提示した使用成績調査の実施計画骨子（案）（表5）に関して、大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、また専門委員から、糞便中の TI 量が測定された場合は、その情報も収集すべきであるとの意見が出された。

機構は、糞便中の TI 量が測定された場合は、その情報も収集するよう申請者に求めたところ、適切に対応する旨回答されたため、機構はこれを了承した。

### III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、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	行	改訂前	改訂後
12	4	本薬投与により尿中への TI 排泄が増加したこと、	本薬投与により TI 排泄が増加したこと

(下線部削除)

### 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、本薬を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は既承認の効能・効果に対する再審査期間の残余期間（平成30年10月26日まで）とすることが適当と判断する。

- [効能・効果]
- ・放射能セシウムによる体内汚染の軽減
  - ・タリウム及びタリウム化合物による中毒

(下線部追加)

[用法・用量] 通常、1回6カプセル（ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物として3g）を1日3回経口投与する。  
なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。  
(変更なし)

[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。