

再審査報告書

令和2年7月2日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	ラディオガルダーゼカプセル 500 mg
有効成分名	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
承認の 効能・効果	(1) 放射性セシウムによる体内汚染の軽減 (2) タリウム及びタリウム化合物による中毒
承認の 用法・用量	通常、1回6カプセル〔ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物として3g〕を1日3回経口投与する。なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。
承認年月日	(1) 平成22年10月27日 (2) 平成24年12月21日
再審査期間	(1) 8年 (2) (1)の残余期間(平成24年12月21日～平成30年10月26日)
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。
備考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

承認条件に関して、再審査期間中に本剤は複数の医療機関に納入されたものの、実際の投与症例はタリウム中毒の解毒目的に使用された1例のみであった。しかしながら、本剤は放射性セシウム体内汚染の軽減及びタリウム中毒の解毒薬として国内外で唯一の治療薬剤であり、再審査期間中に欧米においても本剤の安全性及び有効性について否定的な情報は報告されていない。したがって、承認条件について更なる特段の対応は必要ないと判断した。

なお、承認時に計画したとおり、再審査期間中に本剤が使用されなかった場合の対応として、再審査期間終了後も可能な限り本剤使用時の情報を集積できる調査体制を継続していくことは必要と判断した。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ラディオガルダーゼカプセル 500 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査 I の概要 (放射性セシウムの体内汚染の軽減)

ラディオガルダーゼカプセル 500 mg 使用成績調査	
目的	本剤が投与された全症例を対象に、本剤を有効かつ安全に使用するための情報収集及び本剤の使用状況の把握を目的とする。
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤を投与された患者
実施期間	平成 22 年 12 月～平成 29 年 10 月
目標症例数	本剤は、調査症例数の予測が困難であるため、使用された症例数とする。
観察期間	投与期間中に発現した有害事象の転帰を確認するまで、又は治療のエンドポイントを確認するまでのいずれか遅い日までとする。
実施施設数	8 施設
収集症例数	0 例
安全性解析対象症例数	0 例
有効性解析対象症例数	0 例
備考	

表 2 使用成績調査 II の概要 (タリウム中毒)

ラディオガルダーゼカプセル 500 mg 【タリウム中毒】使用成績調査	
目的	タリウム及びタリウム化合物による中毒の治療を目的に本剤が投与された全症例を対象に、本剤を有効かつ安全に使用するための情報収集及び本剤の使用状況の把握を目的とする。
調査方法	全例調査方式
対象患者	タリウム及びタリウム化合物による中毒の治療を目的に本剤を投与された患者
実施期間	平成 24 年 12 月～平成 29 年 10 月
目標症例数	本剤は、調査症例数の予測が困難であるため、使用された症例数とする。
観察期間	投与期間中に発現した有害事象の転帰を確認するまで、又は治療のエンドポイントを確認するまでのいずれか遅い日までとする。
実施施設数	2 施設
収集症例数	1 例
安全性解析対象症例数	1 例
有効性解析対象症例数	1 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査Ⅰ（放射性セシウムの体内汚染の軽減）

本剤は、調査期間中に高度被ばく医療支援センターを中心に 8 施設に出荷され、原子力災害対策として備蓄されたことを確認した。

調査期間中に放射性セシウムによる体内汚染の軽減を目的に本剤が使用された症例はなく、新たなリスク因子は見出されなかった。

4.2 使用成績調査Ⅱ（タリウム中毒）

調査期間中に、タリウム及びタリウム化合物による中毒の治療を目的に、本剤は 2 施設に出荷され、本剤が投与された症例（安全性解析対象症例）は 1 例であった。副作用は便秘（非重篤）の 1 件であった。本症例は、本剤投与後 7 日にタリウム中毒による呼吸不全で死亡したため、便秘の転帰は未回復であった。

4.3 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告する副作用及び感染症報告はなかった。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査Ⅰ（放射性セシウムの体内汚染の軽減）

有効性の評価項目として、除染率（ホールボディカウンタによる全身放射能の測定値より求める）及び除染効果（尿や糞便中の放射能の測定値より求める）が設定された。

調査期間中に放射性セシウムによる体内汚染の軽減を目的に本剤が使用された症例はなかった。

5.2 使用成績調査Ⅱ（タリウム中毒）

本剤の有効性の評価は、治療のエンドポイント（血中、尿中又は糞便中のタリウム濃度の測定値の推移より消失までの日数）の評価及び本剤投与による治療効果（担当医による有効、無効及び判定不能の 3 段階による判定）で行われた。

再審査期間中に、1 例に本剤が使用されたが、有効性の評価は判定不能であり、有効性に影響を与えられようとする要因の特定には至らなかった。本症例はタリウム液剤を服毒（タリウム約 1g 相当量）し、翌日には心窩部痛の中毒症状が発現、同日中に医療機関に搬送された。タリウム中毒から 3 日後には本剤投与を開始し、同日中に中毒症状はほぼ消失したものの、本剤投与 2 日後には呼吸苦が発現した。人口呼吸管理を続けたが、腎機能の低下も認められ、本剤投与開始から 7 日後に死亡した。担当医は、タリウムの服毒量が多く、治療までの経過時間が長かったこと、便中のタリウム濃度が不明だったため、判定不能と判断した。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中において、国内の緊急安全性情報の配布や製品回収はなかった。また、再審査期間中に機構に報告する外国の措置報告及び研究報告はなかった。再審査申請時点で対応中の事案はない。

再審査期間中に機構に報告する外国の措置報告や研究報告はなかったが、本剤と有効成分が同一の薬剤（プルシアンブルー）において、海外の臨床症例報告が9件（セシウムに関するもの1件、タリウムに関するもの8件）あった。これらの臨床症例報告の内容から、本剤の有効性は認められること、海外においても本剤が有する2つの効能・効果に対する本剤の位置付けは唯一の治療薬剤であることに変わらないことが示されている。

- ①非放射性塩化セシウムを癌の治療薬として継続的に服用していた61歳の女性患者の心毒性等の改善を期待して、プルシアンブルーを投与したが、患者はすでに脳症を発生していたことなど、薬剤の投与時期が遅かったことから、セシウムの排泄促進は認められなかった（平成24年米国）。
- ②61歳及び38歳の親子の患者にタリウム中毒が診断され、治療にはカリウム負荷を伴う強制利尿及びプルシアンブルーが投与された。薬剤の治療効果に関する記載はない（平成25年ブルガリア）。
- ③5名のタリウム中毒患者に対して、プルシアンブルーが投与され、3例のうち1例で軟便（1件）の未知の副作用が認められたが、薬剤との関連性を評価できる十分な情報は得られていない（平成25年独国）。
- ④Handbook on the Toxicology of Metalsに記載されたタリウム中毒に対するプルシアンブルーによる治療症例で、複数の改善症例報告のほか、1例の死亡症例報告が紹介されている（平成27年）。
- ⑤24歳男性の自発的中毒の症例報告であり、灌流による胃の除染、活性炭とプルシアンブルーの投与、電解質調整及び対症療法により完全に回復した報告（平成27年スロバキア）。
- ⑥犯罪の疑いのあるタリウム中毒の発生に関する報告で、12歳少女にプルシアンブルーの投与により回復した症例報告（平成28年スペイン）。
- ⑦41歳男性のタリウム中毒患者に対して、血液透析、多量の活性炭とプルシアンブルーが投与され、神経症状及び脳症の改善がみられた症例報告（平成29年米国）。
- ⑧急性タリウム中毒患者2名に対して、診断直後にプルシアンブルーの投与を行い、その後、血液灌流等により改善した症例報告（平成30年中国）。
- ⑨53歳男性のタリウム中毒患者に灌流及び血液透析と組み合わせてプルシアンブルーを投与し、治癒した症例報告（平成30年中国）。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件に関して、再審査期間中に本剤は複数の医療機関に納入されたものの、実際の投与症例はタリウム中毒の解毒目的に使用された1例のみであった。しかしながら、本剤は放射性セシウム体内汚染の軽減及びタリウム中毒の解毒薬として国内外で唯一の治療薬剤であり、再審査期間中に欧米においても本剤の安全性及び有効性について否定的な情報は報告されていない。したがって、承認条件について更なる特段の対応は必要ないと判断した。

なお、承認時に計画したとおり、再審査期間中に本剤が使用されなかった場合の対応として、再審査期間終了後も可能な限り本剤使用時の情報を集積できる調査体制を継続していくことは必要と判断した。

以上