

## 再審査報告書

令和 2 年 7 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

|                 |   |
|-----------------|---|
| 販 売 名           | ①ジトリペンタートカル静注 1000 mg<br>②アエントリペンタート静注 1055 mg  |
| 有 効 成 分 名       | ①ペンテト酸カルシウム三ナトリウム<br>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  |
| 承 認 の 効 能 ・ 効 果 | ①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<br>②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  |
| 承 認 の 用 法 ・ 用 量 | ①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。<br>②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 年 月 日       | ①②平成 23 年 7 月 1 日   |
| 再 審 査 期 間       | ①②8 年   |
| 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、本品目の効能・効果について、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）。

本剤は超ウラン元素による体内汚染の軽減を目的とした国内外で唯一の治療薬であり、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ことから、承認条件については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。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジトリペンタートカル静注 1000 mg（以下、「Ca-DTPA」）及びアエントリペンタート静注 1055 mg（以下、「Zn-DTPA」）（両剤を以下、「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 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

| Ca-DTPA/Zn-DTPA の使用成績調査 |  |
|-------------------------|--|
| 目的                      | Ca-DTPA 又は Zn-DTPA 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 |
| 重点調査項目                  | ・本剤による腎機能への影響<br>・本剤による生体内の必須元素への影響                                |
| 調査方法                    | 全例調査方式   |
| 対象患者                    | Ca-DTPA 又は Zn-DTPA を投与された患者  |
| 実施期間                    | 平成 23 年 9 月～平成 30 年 6 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                   | 1 施設   |
| 収集症例数                   | 5 例  |
| 安全性解析対象症例数              | 5 例*   |
| 有効性解析対象症例数              | 5 例*   |
| 備考                      | *: Ca-DTPA のみの投与例：2 例、Zn-DTPA+Ca-DTPA の投与例：3 例                     |

## 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

#### 4.1.1 副作用発現状況

Ca-DTPAの投与症例の全例に副作用がみられた。血中亜鉛減少5例（100%）、血中アルカリホスファターゼ減少4例（80.0%）、下痢3例（60.0%）であった（いずれも非重篤、転帰は回復）。

Zn-DTPAの投与症例には、副作用はみられなかった。

血中亜鉛減少は、Ca-DTPA の投与により発現することが知られており、添付文書に記載し注意を喚起している。また、血中アルカリホスファターゼ減少は、アルカリホスファターゼが亜鉛要求性酵素であること等から、亜鉛減少による影響が考えられた。下痢は、いずれの症例も Ca-DTPA の初回投与時から数日以内に発現した 1 回のみで、その後の投与期間においては発現しなかったことから、亜鉛減少が下痢の発現に影響を与えたかは不明であった。

これらの副作用のうち、血中アルカリホスファターゼ減少は「使用上の注意」に記載はないが、アルカリホスファターゼの検査値が亜鉛減少の指標となることが知られており、「使用上の注意」のその他の副作用に記載のある亜鉛欠乏による影響が考えられることから、直ちに「使用上の注意」に追加する必要はないと判断した。

## 4.1.2 重点調査項目

### 4.1.2.1 腎機能への影響

腎機能に関する検査値に関して、血清クレアチニン（Cr）、血清尿酸（UA）及び血清尿素窒素（BUN）の臨床検査値の要約を表2に示した。尿蛋白及び尿潜血は測定されなかった。

施設基準値から1回以上逸脱した症例は認められたものの、変動は基準値上限の1.2～1.4倍又は基準値下限の0.8倍であり、腎機能に関する副作用は認められなかった。したがって、本剤が投与された5例においては、本剤投与による腎機能への影響はないと考えられた。

表2 腎機能に関する臨床検査値の要約

| 検査項目（施設基準値）                   | 検体件数 | 平均値±標準偏差    | 最小値  | 最大値  |
|-------------------------------|------|-------------|------|------|
| 血清クレアチニン<br>(0.6 - 1.1 mg/dl) | 87   | 0.879±0.146 | 0.74 | 1.32 |
| 血清尿素窒素<br>(8 - 22 mg/dl)      | 87   | 10.49±2.59  | 6.3  | 21.7 |
| 血清尿酸<br>(4 - 7 mg/dl)         | 87   | 6.82±1.16   | 4.9  | 9.5  |

### 4.1.2.2 生体内必須元素への影響

生体内の必須元素の検査項目（血清Zn、血清Mg及び血清Mn）の臨床検査値の要約を表3に示した。

施設基準値から1回以上逸脱した症例は認められたものの、血清Znを除いて変動は施設基準値内であり、血中亜鉛減少以外の副作用は発現しなかった。Zn-DTPA投与によるCaの一過性の不足又は欠乏については、血清Caが測定されなかったことから確認できなかった。これらの結果から、本剤が投与された5例においては、血清Znを除いて、本剤投与による影響が確認できた生体内必須元素はなかった。

表3 生体内の必須元素に関する臨床検査値の要約

| 検査項目（施設基準値）               | 検体件数 | 平均値±標準偏差  | 最小値 | 最大値 |
|---------------------------|------|-----------|-----|-----|
| 血清Zn<br>(65 - 110 µg/dl)  | 87   | 72.2±20.6 | 16  | 102 |
| 血清Mg<br>(1.8 - 2.6 mg/dl) | 87   | 2.25±0.10 | 2.1 | 2.6 |
| 血清Mn<br>(0.8 - 2.5 µg/dl) | 87   | 1.42±0.26 | 0.9 | 2.1 |

以上より、本剤による腎機能への影響及び生体内の必須元素への影響は、血清Znへの影響以外に安全対策上問題となる影響は確認されず、新たなリスク因子は見出されなかった。

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中の本剤の出荷は、平成 28 年 3 月～令和元年 6 月の 3 年間であり、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）への報告は、副作用報告も感染症報告もなかった。

## 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。

症例 5 例は、同一の放射能汚染事故により汚染され、汚染日時、汚染場所、汚染原因、汚染核種（プルトニウム及びアメリシウム）及び汚染経路（皮膚及び吸入）はすべて同じであった。いずれの症例も、本剤の用法及び用量に従い投与された。

### 5.1 使用成績調査

本剤の初回投与前後の尿中に排泄された超ウラン元素の放射能の比（EEF）及び複数回投与時における投与前後の尿中に排泄された超ウラン元素の放射能の比（EEFD）を求め、本剤による超ウラン元素の体内汚染の軽減を評価した。なお、初回投与薬剤は全てCa-DTPAであったため、Zn-DTPAはEEFを用いた評価はできなかった。

EEF＝初回投与後の尿中放射能（投与日）／初回投与前の尿中放射能<sup>1)</sup>

EEFD＝複数回投与後の尿中放射能（投与日）／複数回投与前の尿中放射能<sup>2)</sup>

本調査の結果は表4及び表5のとおりであった。

表 4 初回投与前後の尿中放射能の比率

| 汚染核種       | 検体件数 | 尿中放射能比（EEF）<br>平均値±標準偏差 |
|------------|------|-------------------------|
| アメリシウム-241 | 5    | 21.35±25.29             |
| プルトニウム-239 | 5    | 48.78±73.72             |
| プルトニウム-238 | 4    | 15.94±22.17             |
| 全ての核種      | 14   | 29.60±46.98             |

表 5 複数回投与前後の尿中放射能の比率

| 汚染核種       | Ca-DTPA（第2クール） |                          | Zn-DTPA（第5クール） |                          |
|------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
|            | 検体件数           | 尿中放射能比（EEFD）<br>平均値±標準偏差 | 検体件数           | 尿中放射能比（EEFD）<br>平均値±標準偏差 |
| アメリシウム-241 | 5              | 1.84±1.19                | 2              | 0.92±0.32                |
| プルトニウム-239 | 5              | 3.70±5.08                | 2              | 1.09±0.18                |
| プルトニウム-238 | 5              | 0.87±0.89                | 2              | 1.00±0.93                |
| 全ての核種      | 15             | 2.14±3.08                | 6              | 1.00±0.45                |

<sup>1)</sup> EEF の初回投与前の尿中放射能は、初回投与前に蓄尿した尿検体を用いた。尿中放射能の単位は「×10<sup>4</sup>dpm/mL」。

<sup>2)</sup> EEFD の複数回投与前の尿中放射能は、Ca-DTPA 及び Zn-DTPA を投与していないときの尿検体を用いた。尿中放射能の単位は「×10<sup>4</sup>dpm/mL」。

Ca-DTPAが投与された5例のEEFは、承認申請時のREACデータ<sup>3)</sup> (Ca-DTPA静脈内投与時のデータ：25.93±33.76) と大きな違いはないことから、排泄促進作用が確認できたと考えた。

Ca-DTPA (第2クール<sup>4)</sup>) 及びZn-DTPA (第5クール) のEEFDは、承認申請時のREACデータ (約3カ月静脈内投与時のデータ：Ca-DTPA 0.5～6.5、Zn-DTPA 2.0～4.7) と大きな違いはないと考えた。Zn-DTPAについては、REACデータの値より低かったものの、尿中への排泄促進効果は認められていることから、本剤による超ウラン元素の尿中への排泄促進効果を否定するものではないと判断した。

以上より、有効性に関する新たな問題点は見出されなかった。

## 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、国内において緊急安全性情報の配布、製品回収や出荷停止はなかった。また、外国の措置報告及び研究報告はなかった。

## 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。

本剤は超ウラン元素による体内汚染の軽減を目的とした国内外で唯一の治療薬であり、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ことから、承認条件については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

---

<sup>3)</sup> REAC データは、米国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) において蓄積された被曝治療等のデータを米国食品医薬品局が評価した結果。

<sup>4)</sup> 1 クール (治療期間数) は、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA の投与日が連続した期間とし、1 日以上休薬した場合は次の治療期間と定義した。