

IF利用の手引きの概要

～日本病院薬剤師会～

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

- ① 「 I F 記載要領2008 」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領2008 」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領2008 」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、 P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での I T 環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、 I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、 I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。 I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
1. 開発の経緯		1. 警告内容とその理由	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性		2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	
1. 販売名		4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	
2. 一般名		5. 慎重投与内容とその理由	
3. 構造式又は示性式		6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	
4. 分子式及び分子量		7. 相互作用	
5. 化学名（命名法）		8. 副作用	
6. 慣用名，別名，略号，記号番号		9. 高齢者への投与	
7. CAS登録番号		10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	
1. 物理化学的性質		12. 臨床検査結果に及ぼす影響	
2. 有効成分の各種条件下における安定性		13. 過量投与	
3. 有効成分の確認試験法		14. 適用上の注意	
4. 有効成分の定量法		15. その他の注意	
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	
1. 剤形		IX. 非臨床試験に関する項目	24
2. 製剤の組成		1. 薬理試験	
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意		2. 毒性試験	
4. 製剤の各種条件下における安定性		X. 管理的事項に関する項目	25
5. 調製法及び溶解後の安定性		1. 規制区分	
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）		2. 有効期間又は使用期限	
7. 溶出性		3. 貯法・保存条件	
8. 生物学的試験法		4. 薬剤取扱い上の注意点	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法		5. 承認条件等	
10. 製剤中の有効成分の定量法		6. 包装	
11. 力価		7. 容器の材質	
12. 混入する可能性のある夾雑物		8. 同一成分・同効薬	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報		9. 国際誕生年月日	
14. その他		10. 製造販売承認年月日及び承認番号	
V. 治療に関する項目	9	11. 薬価基準収載年月日	
1. 効能又は効果		12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	
2. 用法及び用量		13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	
3. 臨床成績		14. 再審査期間	
VI. 薬効薬理に関する項目	12	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群		16. 各種コード	
2. 薬理作用		17. 保険給付上の注意	
VII. 薬物動態に関する項目	15	XI. 文献	27
1. 血中濃度の推移・測定法		1. 引用文献	
2. 薬物速度論的パラメータ		2. その他の参考文献	
3. 吸収		XII. 参考資料	29
4. 分布		1. 主な外国での発売状況	
5. 代謝		2. 海外における臨床支援情報	
6. 排泄		XIII. 備考	34
7. 透析等による除去率		その他の関連資料	

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1. 発見の経緯

放射性セシウム-137（以下、 ^{137}Cs ）は医療において、癌の治療のためのガンマ線源として重要な放射性核種である。また、工業用に使用される代表的な放射性同位元素の1つであり、ガンマ線滅菌の線源や水分密度計などのさまざまな測定装置の線源として用いられる。このように ^{137}Cs は広く使用されているが、一方では、 ^{137}Cs は可溶性粉末であることから、いわゆるダーティボム（人口密集地域において通常の爆発物を用いて放射性物質を拡散させる）の原料への転用が危険視されている¹⁾。

セシウムは、体内での挙動がカリウムと類似しており、体液に可溶性で、呼吸器系又は消化管系を介して吸収されて身体全体にほぼ均一に分布し、腎臓によって排出されるが、その大部分が腸肝循環することにより長期にわたって体内に留まる^{2)・3)}。

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

放射性セシウムによる体内汚染患者において、ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物(Prussian blue insoluble 以下、PB)はイオン交換及び結晶構造内への吸着の原理に基づいて放射性セシウムと結合し⁴⁾、腸管から再吸収を妨げることによって体外への排泄を促進する。ラットにおける ^{137}Cs 排出にPBが効果を発揮することを示した1963年のNigrovicらの報告等から、Madshusらは、1966年にPBによるヒトでの ^{137}Cs 体内除去を評価し、 ^{137}Cs を摂取した人にはPBが治療選択肢となることを示唆した⁵⁾。

2. 海外での承認申請の状況

ラディオガルダーゼ[®]カプセル 500mg（以下、本剤）は、PBを有効成分とするカプセル剤である。本剤はドイツではHeyl Chemisch Pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG（以下、ハイル社）により製剤名Radiogardase-Csとして35年以上販売されている。欧州統合及び欧州法令の施行によりドイツ医薬品法に基づき、1997年9月24日に販売承認が取得されている。また、米国ではNDAガイダンスに基づいて本剤の申請が行われ、製剤名Radiogardaseとして2003年10月2日に承認されている。

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

3. 学会からの要望

2009年5月に日本医学放射線学会及び日本核医学会の連名により、2009年11月には日本中毒学会から厚生労働大臣宛に「放射性物質による体内汚染の除去剤の早期承認に関する要望」が提出された。また、2009年6月に独立行政法人放射線医学総合研究所（現在は国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所に改名、以下、放医研）から厚生労働大臣宛に「放射性物質による体内汚染の除去剤の迅速審査に関する要望」が提出された。これらと並行して2009年8月には日本医学放射線学会、日本核医学会、日本中毒学会及び日本中毒情報センターから平成21年6月18日付厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課発「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集

について」に基づき要望書が提出されていた。

4. 本邦における承認申請の経緯

本邦での緊急時被曝医療において、患者の重傷度に対応した初期（軽傷）、二次、三次（重傷）の緊急被曝医療体制を整備し、高度専門的な除染及び治療を実施する三次被曝医療機関として放医研及び広島大学が指定されている。放医研では、所属医師が放射性セシウムによる体内汚染の治療用として、本邦では未承認薬である本剤を個人輸入し備蓄している状況があることから、当社は、緊急被曝医療の重要性から早急に本剤を申請すべきと判断し、本剤の開発に着手し、2010年10月承認された。

5. 効能・効果（タリウム及びタリウム化合物による中毒）の追加

タリウム中毒は、その多くが殺鼠剤に含まれる硫酸タリウムによるものである。今日、殺鼠剤としてのタリウムは、クマリンなどの物質に置き換えられ、その使用は著しく減少しているが、今なお殺鼠剤として市販されており、誤飲などによるタリウム中毒発生の可能性がある⁶⁾。また、タリウムは半導体産業、光学レンズの製造など、工業的にも利用されており、事故による暴露の可能性もある。

タリウムは、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。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タリウムの一部は、腸管循環により再吸収される。

タリウムは重金属の中でも最も毒性が強く⁶⁾、重篤な中毒では、悪心、嘔吐、腹痛に引き続き、錯乱、器質性脳症候群又は昏睡を生じる⁷⁾。

このため、タリウムを摂取した患者に対し、迅速な治療を行うために解毒剤が必要とされているが、タリウム中毒の解毒剤は国内では承認されていない。

PBは、タリウムなどの一価のカチオンに対して、イオン交換体のような働きをし、経口投与されると、消化管内でタリウムと結合し、体外に排泄される。さらに、タリウムの腸肝循環を阻害することにより、タリウムの細胞への蓄積を減少させることが知られている⁸⁾。本剤は放射性セシウムによる体内汚染時のセシウム排泄促進に加え、タリウム中毒の解毒を効能効果としてドイツ及び米国で承認されている。

本邦における本剤のタリウム中毒に対する効能については、「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」（2009年6月18日、厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課）に基づき、2009年8月に日本中毒学会及び日本中毒情報センターの連名により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・適応外薬検討会議で検討された結果、「医療上の必要性に係る基準」に該当することから、2010年12月に開発要請が出された。当社では、この要請に加え、本邦でのタリウム中毒治療における本剤の重要性及び必要性を考慮して開発に着手した。

タリウム中毒の発生件数は非常に少なく、更にはその発生状況から臨床試験の実施可能性は低い。また、健康成人にタリウムを摂取させ、本剤の有効性及び安全性を評価するなどの臨床試験は倫理的に許容されないと考えた。このことから、本剤の効能追加にあたり臨床試験は実施できないと判断し、臨床での有効性及び安全性についての評価を、公表論文及び成書、並びに米国食品医薬品局の本剤審査報告書を精査することにより実施した。

その結果、1日当たり3～10gのPBを分割投与することで、タリウム排泄促進効果が認められ、タリウム中毒に対する効果があると考えられた。放射性セシウムにより体内汚染された患者の治療において、PB投与による副作用として便秘が報告されているものの、タリウム中毒の治療では、PB投与によると考えられる副作用は確認されていない。

本剤はタリウム中毒の治療において、有効かつ安全であり、そのベネフィットはリスクを大

きく上回るものと判断し、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2012年12月に承認された。

6. 再審査結果*

2020年9月に医薬品、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号イからハマで(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・本剤の有効成分であるPBは、セシウムやタリウム等の一価の陽イオンに対しイオン交換体⁸⁾のように作用する。PBは経口的に使用され、¹³⁷Cs摂取後速やかに投与されると¹³⁷Csの腸管での吸収を妨げる。また、PBは¹³⁷Csと結合することで、体内に取り込まれた¹³⁷Csの腸肝循環での再吸収を防ぎ糞中排泄を促進させる。
- ・同様に、PBは経口投与されると、消化管内でタリウムと結合し、体外に排泄される。さらに、PBは、タリウムの腸肝循環を阻害することにより、タリウムの細胞への蓄積を減少させる⁸⁾。
- ・PBとセシウムとの正確な結合／吸着様式は明らかではないが、PB分子中の結晶水のプロトンイオンとセシウムイオンとのイオン交換⁹⁾及びPBの結晶構造内へのセシウムの吸着であることが示唆されている。
- ・タリウムはカリウムによく似た体内挙動を示す。PBはカリウムよりもタリウムと優先的に結合することが知られている^{8)・10)}。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラディオガルダーゼ®カプセル 500mg

(2) 洋名

RADIOGARDASE®

(3) 名称の由来

不明

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物

(2) 洋名 (命名法)

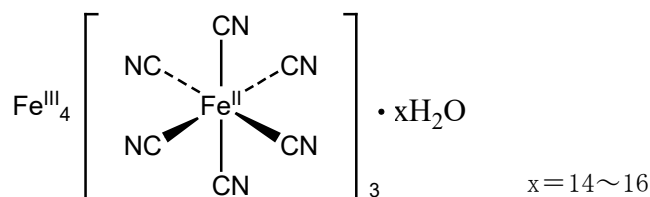
Iron(III) hexacyanoferrate(II) hydrate
Prussian blue insoluble (USAN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

化学構造：



4. 分子式及び分子量

分子式：Fe₄[Fe(CN)₆]₃・xH₂O (x=14~16)

分子量：859.23 (脱水和物として)

5. 化学名 (命名法)

Iron(III) hexacyanoferrate(II)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

不溶性プルシアンブルー

7. CAS登録番号

CAS-14038-43-8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

青紫色の粒状の結晶性粉末である。

(2) 溶解性

水，希酸，多くの有機溶媒（メタノール，エタノール，クロロホルム及びジエチルエーテル）にほとんど溶けない。濃アルカリ性水酸化物（水酸化ナトリウム溶液，水酸化カリウム溶液）及び硫酸に分解して溶解する。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

1. 長期保存試験による安定性

原薬を $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ， $60 \pm 5\% \text{RH}$ で 60 カ月保存した結果，いずれの試験項目においても経時的変化は認められず安定であった。

2. 加速試験による安定性

原薬を $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ， $75 \pm 5\% \text{RH}$ で 6 カ月保存した結果，いずれの試験項目においても経時的変化は認められず安定であった。

3. 有効成分の確認試験法

- ・呈色反応
- ・赤外吸収スペクトル法

4. 有効成分の定量法

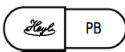

滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

区別：硬カプセル剤

成分・含量 (1カプセル中)	ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物 500mg ^{注)} (鉄として 154.7mg 相当)
添加物	カプセル本体中： ゼラチン 青色2号 ラウリル硫酸ナトリウム
色・剤形	青色の0号硬カプセル剤
外形	
識別コード	 PB

注) 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。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

〈(1) 剤形の区別, 規格及び性状〉を参照

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1カプセル中,

ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物 500mg^{注)} (鉄として 154.7mg 相当)

注) 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。

(2) 添加物

カプセル本体中：ゼラチン, 青色2号, ラウリル硫酸ナトリウム

(3) その他

特になし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当資料なし

4. 製剤の各種条件下における安定性**1. 長期保存試験による安定性**

本剤を1次包装容器に入れ、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $60 \pm 5\% \text{RH}$ で36カ月保存した結果、いずれの試験項目においても経時変化は認められず安定であった。

2. 加速試験による安定性

本剤を1次包装容器に入れ、 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $75 \pm 5\% \text{RH}$ で6カ月保存した結果、いずれの試験項目においても経時変化は認められず安定であった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

滴定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

容器の開け方：

本剤容器の蓋はチャイルドロックを施しているため、次の手順で開封すること。

ステップ1：蓋を強く押す。

ステップ2：押しながら蓋をねじる。



14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・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

2. 用法及び用量

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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

＜放射性セシウムによる体内汚染の軽減＞

- (1) 治療開始後は糞便中及び尿中、又は全身の放射能をシンチレーションカウンタ等で適宜測定し、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- (2) ゴイアニア事故における本剤の投与量を参考に、用量及び投与回数を適宜増減すること。〔次項<3. 臨床成績> 参照〕

＜タリウム及びタリウム化合物による中毒＞

臨床症状によるほか、必要に応じて血中、尿中又は糞便中の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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

＜健康成人における放射性セシウムの排泄促進作用>¹¹⁾

放射性セシウム (^{137}Cs : 37kBq) を経口摂取した健康成人7例に、本剤 1.0g を1日3回投与したとき、放射性セシウムの生物学的半減期の平均値が94日から31日に短縮した。

＜ゴイアニアにおける放射性セシウムの被曝事故>¹²⁾

ブラジルのゴイアニアの事故において、放射性セシウム (^{137}Cs) による体内汚染を受けた46例に本剤が投与された。成人及び若年成人には本剤1日3～10g、小児には本剤1日1～3gが、2、3又は6回に分けて経口投与された（投与間隔は投与量に応じて調整され、最短2時間間隔で投与された）。46例中25例について、本剤の投与中及び投与中止後の放射性セシウムの生物学的半減期に関するデータが得られ（表1）、本剤投与による放射性セシウムの生物学的半減期の短縮が認められた。また、本剤の投与により糞便中/尿中の放射能排泄比が増加した。

表 1：本剤の投与中及び投与中止後の放射性セシウムの生物学的半減期

年齢	投与量	患者数 ^{a)}	¹³⁷ Cs の生物学的半減期 ^{b)}		平均短縮率
			投与中	投与中止後	
19 歳以上	10g/日	5 例	26± 6 日	80± 15 日	69%
	6g/日	10 例	25± 15 日		
	3g/日	6 例	25± 9 日		
12～14 歳	10g/日	5 例	30± 12 日	62± 14 日	46%
4～9 歳	3g/日	7 例	24± 3 日	42± 4 日	43%

a) 19 歳以上は 13 例であるが、複数の投与量で治療されていた 8 例は、投与量別にそれぞれ 1 例として集計

b) 平均値±標準偏差

<タリウム中毒患者におけるタリウム排泄促進作用>^{13), 14)}

タリウム中毒患者 2 名に、1 日当たり 6 g の本剤を、それぞれ 5 日間又は 22 日間投与した。いずれの症例においても糞便中及び尿中のタリウム排泄量が増加し、脱毛等の症状が改善した。また、タリウム中毒患者 1 名に、本剤 1.5 g を 1 日 3 回、2 週間投与した。その結果、血中タリウム濃度が低下し、感覚異常等の症状が改善した。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）*

使用成績調査（1 例、タリウム中毒）において、便秘（非重篤）が報告された。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。

（再審査終了時）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要*

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。

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ると考えられ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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の有効成分であるヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物(Prussian blue insoluble以下、PB)は、セシウムやタリウム等の一価の陽イオンに対しイオン交換体⁸⁾のように作用する。PBは経口的に使用され、放射性セシウム-137(以下、¹³⁷Cs)摂取後速やかに投与されると¹³⁷Csの腸管での吸収を妨げる。また、PBは¹³⁷Csと結合することで、体内に取り込まれた¹³⁷Csの腸肝循環の再吸収を防ぎ糞中排泄を促進させる。

タリウムはカリウムによく似た体内挙動を示し、カリウムよりもイオン半径が大きい。PBの陽イオンに対する親和性は、イオン半径が大きいほど高まることから、PBはカリウムよりもタリウムと優先的に結合することが知られている^{9)、10)}。PBは経口投与されると、消化管内でタリウムと結合し、体外に排泄される。さらに、PBは、タリウムの腸肝循環を阻害することにより、タリウムの細胞への蓄積を減少させる⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

〈放射性セシウムによる体内汚染の軽減〉

効力を裏付ける試験として、PBのCsに対する*in vitro*結合性及びPBの*in vivo*における放射性セシウム排泄促進作用について記載する。

〈PBのCsに対する*in vitro*結合性^{8)、15)}〉

PBと¹³⁷Csを、胃液(pH1.2)及び十二指腸液(pH6.8)の擬似溶液中でそれぞれインキュベートした結果、いずれの溶液中でも¹³⁷Csの約99%がPBへ結合した。放射性セシウム-134(以下、¹³⁴Cs)及び¹³⁷Csで汚染された乳清とPBをインキュベートした結果、PBは乳清中¹³⁴Cs及び¹³⁷Csに対する選択的な除去作用を示した。また、PBを含む緩衝液を用いた透析においても同様の作用が示された。

PBの非放射性セシウム-133(以下、¹³³Cs)結合性における¹³³Cs濃度及びインキュベーション時間の影響を検討した結果、¹³³Cs濃度の上昇及びインキュベーション時間の延長に伴い、¹³³Cs結合量は増加した。また、PBの¹³³Cs最大結合量は715mg Cs/g PBであった。PBの¹³³Cs結合性に対するpHの影響を検討した結果、¹³³Cs結合量はpH1.0において最も低く、pHの上昇に伴い増加し、pH7.5において最大を示した。また、胃通過後のPBの¹³³Cs結合能を検討するため、低pH溶液(pH1.0~5.0)へ1時間曝露後のPBと未処置のPBとの¹³³Cs結合能を比較した。その結果、4時間インキュベーション時におけるPBの¹³³Cs結合能に差は認められなかった。

これらの結果から、PBは胃腸管においてCsに対する選択的な結合能を有し、その結合能はCs濃度、PBとCsの接触時間及びpHに影響されると考えられた。また、PBの結合能は、胃における低pH条件下により一時的に低下するが、腸管において回復することが推察された。

〈PBの *in vivo* における放射性セシウム排泄促進作用〉

- ① ^{137}Cs 溶液を胃内又は腹腔内投与したラットに、PBを胃内投与した結果、 ^{137}Cs の体外への排泄が促進された¹⁶⁾。PBは、イヌにおける ^{137}Cs の排泄も促進させた^{17), 18)}。
- ② ラットにPBを胃内投与した後に ^{134}Cs を経口投与した結果、 ^{134}Cs の体外への排泄が促進された。PBはブタにおいても同様の ^{134}Cs 及び ^{137}Cs 排泄促進作用を示した¹⁹⁾。
- ③ ^{137}Cs 溶液を静脈内投与したラットに、PBを経口投与した結果、組織（血液、肝臓、腎臓、脾臓及び大腿骨）の ^{137}Cs 濃度は対照群の20～42%に低下した²⁰⁾。また、PB投与後の ^{137}Cs 糞中排泄率は対照群と比較し有意に増加し、 ^{137}Cs 尿中排泄率は低下した²⁰⁾。
- ④ ^{137}Cs 溶液を静脈内投与したイヌに、PBを6週間連続で経口投与した結果、組織又は臓器（膀胱、脾臓、腎臓、肝臓、胃腸管、肺、心臓、骨格筋、骨、軟組織、皮、肢及び尾）の ^{137}Cs 濃度は対照群と比較し低下した。また、PB投与後の ^{137}Cs 糞中累積排泄率は対照群と比較し増加し、 ^{137}Cs 尿中累積排泄率は低下した¹⁸⁾。
- ⑤ ^{137}Cs 溶液を胃内投与したラットに異なる用量のPBを胃内投与した結果、1～50mg/日の用量において、 ^{137}Cs の排泄促進作用に用量依存性が確認された¹⁶⁾。また、1～5g/日のPBをブタに経口投与後に ^{134}Cs 及び ^{137}Cs を経口投与した結果、 ^{134}Cs 及び ^{137}Cs の排泄促進作用に用量依存性が確認された¹⁹⁾。
- ⑥ ^{137}Cs 溶液を静脈内投与したラットに、PBを60日間連続で経口投与した結果、PBは持続的な ^{137}Cs 排泄促進作用を示し、 ^{137}Cs の糞／尿中排泄比は最大で未処置群の約20倍まで上昇した^{21), 22)}。
- ⑦ ^{137}Cs 溶液をラットに腹腔内投与後、1日目又は6日目からPBの胃内投与を開始した結果、PBの投与開始時期とは無関係に ^{137}Cs 排泄促進作用が認められた²³⁾。
- ⑧ ^{137}Cs を経口投与した授乳後期のヒツジに、PBを経口投与した結果、ヒツジ乳汁中への ^{137}Cs の分泌が抑制された²⁴⁾。

上記①～⑦の結果から、PBは放射性セシウムの腸管からの吸収・再吸収を阻害することで、用量依存的に糞中排泄を促進すること、さらに、その作用は長期投与においても持続し、かつ投与開始時期に依存しないことが示唆された。また、上記⑧の結果より、PBは放射性セシウムの乳汁中への分泌抑制に有用であると考えられた。

〈タリウム及びタリウム化合物による中毒〉

「タリウム及びタリウム化合物による中毒」の効能・効果を裏付けるため、PBのタリウム結合能及びタリウム排泄促進作用について評価した。

PBのタリウム結合能を調査した *in vitro* の試験から、以下の知見が示唆された²⁵⁾。

- ① PBはpH1.0～7.5でタリウム結合能を有する。
- ② PBのタリウム結合能は、低pH下で低く、中性下で高い。
- ③ 低pH溶液前処理後でもPBのタリウム結合能は変化しない。
- ④ PBの水分含量が少ないほど、PBのタリウム結合能が高い。
- ⑤ PBの粒径が小さいほど、PBのタリウム結合能が高い。

また、タリウムを投与したラットにPBを胃内又は混餌投与し、以下の知見を得た²⁶⁾。

- ① PBの混餌投与により、タリウムの糞便中排泄率が増加し、排泄が促進された。
- ② PBの胃内又は混餌投与により、臓器のタリウム分布率が用量依存的に減少した。また、こ

- の効果はタリウム汚染後早期にPBを投与するほど高かった。
- ③ PBの胃内投与により、タリウム中毒による致死率が改善された。

(3) 作用発現時間・持続時間

〈放射性セシウムの排泄促進作用〉

放射性セシウム (^{137}Cs) を投与したラットに、放射性セシウム投与直後から本剤を11日間経口投与したとき、血液、肝臓、腎臓、脾臓、大腿骨及び全身の放射能が減少した。

〈タリウムの排泄促進作用〉

放射性タリウム (^{204}Tl) を静脈内投与したラットに、本剤を9日間混餌投与したとき、放射能の累積糞中排泄量が増加し、体内滞留量は低下した²⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

PBの化学構造中に含まれる3価鉄又は2価鉄を放射性鉄-59（以下、 ^{59}Fe ）で標識し、さらに放射性炭素-14（以下、 ^{14}C ）で二重標識したPBをラットにそれぞれ胃内投与したとき、投与後7～10日目の血液、肝臓、脾臓、腎臓、心臓及び肺への分布は0.14%以下とわずかであった²⁷⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

PBの化学構造中に含まれる3価鉄又は2価鉄を ^{59}Fe で標識し、さらに ^{14}C で二重標識したPBをラットにそれぞれ胃内投与したとき、投与後7日目までに投与放射能の約100%が糞中排泄され、約0.05~0.51%が尿中排泄された。また、投与後24時間目までに投与放射能の約0.08%が呼気中に排泄された²⁷⁾。

PBの化学構造中に含まれる3価鉄又は2価鉄を ^{59}Fe で標識したPBを、ブタにそれぞれ胃内投与したとき、投与後7日目までに投与放射能の93~100%が糞中排泄され、0.1~1.0%が尿中排泄された²⁸⁾。また、 ^{59}Fe 及び ^{14}C で二重標識したPBをブタに胃内投与し、投与後3時間まで呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 濃度を測定した結果、検出限界未満であった。

これらの結果から、放射性同位元素標識したPBを胃内投与したとき、その放射能のほとんどが投与後7日目までに糞中に排泄されることが示された。

(2) 排泄率

<(1) 排泄部位及び経路>の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

特になし

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤は、体内に汚染した放射性セシウムが除染されるまで繰り返し投与されるが、本剤の成分により過敏症をおこした患者は再度、本剤を服薬することにより同様な副作用を引き起こすおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

＜放射性セシウムによる体内汚染の軽減＞

(1) 治療開始後は糞便中及び尿中、又は全身の放射能をシンチレーションカウンタ等で適宜測定し、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

(2) ゴイアニア事故における本剤の投与量を参考に、用量及び投与回数を適宜増減すること。

〔「V. 治療に関する項目」－〈3. 臨床成績〉の項参照〕

＜タリウム及びタリウム化合物による中毒＞

臨床症状によるほか、必要に応じて血中、尿中又は糞便中の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。

＜放射性セシウムによる体内汚染の軽減＞

(1) 本剤投与後は、患者の糞便及び尿中、又はホールボディカウンタによるモニタリング等で放射性セシウム排泄を確認し、本剤の投与中止を決定すること。

(2) 1987年、ブラジルのゴイアニアで発生した放射性セシウム¹³⁷Csによる放射線事故において、46名に本剤が投与された。成人及び若年成人には本剤1日3～10g、小児には本剤1日1～3gが2、3又は6回に分けて経口投与された。また、20g/日が投与された4名の患者で胃部不快感があり、その後、本剤の投与量を減量し、治療を継続したとの報告があるが¹²⁾、消化管症状が発生し問題となる場合は、本剤を減量し、治療継続の可否を判定すること。

＜タリウム及びタリウム化合物による中毒＞

臨床症状以外に、タリウムの血中濃度等が本剤の投与継続の目安となるため、海外添付文書を参考に設定した。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 不整脈又は電解質異常がある患者 [低カリウム血症により症状が増悪するおそれがある。]
- (2) 消化管の蠕動運動の障害のある患者 [本剤と結合した放射性セシウムが消化管局所に滞留することで放射線障害を発現するおそれがある。]
- (3) 鉄代謝異常の患者 [長期投与により本剤に含まれる鉄が蓄積するおそれがある。]

- (1) ゴイアニア事故にて、本剤を投与された46名中3名の患者に無症候性の低カリウム血症が発生した。当該患者へは経口又は静脈内投与によるカリウム補充が行われ回復した。また、セシウムはカリウムと化学的性質が類似し、同様の体内動態を示すこと、体内での存在量を考慮するとカリウム以外で注意すべき電解質はないことから、血清中のカリウムの観察が必要と考え、設定した。
 - (2) 放射性セシウムが消化管に長く滞留することによって、局所の放射線障害を発現するおそれがあると考え、設定した。
 - (3) 本剤が投与されることによって、遊離した鉄が体内に過剰に蓄積する可能性を否定できないことから、設定した。
- なお、本剤投与後、鉄が体内に蓄積したことによる臨床上的副作用は報告されていない。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 投与中は定期的に血清カリウム濃度の検査を行い、必要に応じてカリウムを補充するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の服用により体内で遊離した鉄が吸収され、蓄積される可能性があるため投与期間中は血清フェリチン等の推移を適宜確認することが望ましい。
- (3) 便秘を呈する場合は本剤の効果が十分得られない可能性があるため、排便状態を確認し、必要に応じて下剤等の使用を考慮すること。

- (1) ゴイアニア事故では46名中3名の患者において無症候性の低カリウム血症が発生したが、経口又は静脈内投与によるカリウム補充が奏功したことから、設定した。
- (2) 本剤投与後、鉄が体内に蓄積したことによる臨床上的副作用は報告されていないが、遊離した鉄が体内に過剰に蓄積する可能性を否定できないことから、設定した。
- (3) 患者が便秘を患っている場合、本剤によるタリウム排泄促進効果が十分に得られない可能性があるため設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

特になし

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン製剤, グリチルリチン製剤, 利尿剤	低カリウム血症を増悪させるおそれがある。	これらの薬剤はカリウムの排泄作用を有する。
テトラサイクリン系抗生物質	テトラサイクリン系抗生物質の吸収が減弱するおそれがある。	本剤中の鉄イオンと難溶性のキレートを形成し、テトラサイクリン系抗生物質の吸収を阻害する可能性がある。

- (1) 副腎皮質ホルモン製剤, グリチルリチン製剤及び利尿剤は、カリウムを排泄する作用を有するため、本剤との併用により、低カリウム血症を引き起こすおそれがあることから、設定した。
- (2) 一般的にテトラサイクリン系抗生物質と2価又は3価の金属イオンは、消化管内でキレートを形成し、吸収が阻害され、薬効を低下させることが知られている。本剤は3価の鉄イオンを含むことから注意喚起のため、設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

(2) 重要な副作用と初期症状

特になし

(3) その他の副作用

その他の副作用	
	頻度不明
消化器	便秘, 胃部不快感
その他	低カリウム血症

ゴイアニア事故にて、本剤を投与された体内汚染患者46名中、便秘（10名（21.7%））、胃部不快感（11名（23.9%））、低カリウム血症（3名（6.5%））が認められた。

・便秘

10名（21.7%）で認められ、うち7名は軽度、3名は中等度であった。本剤による便秘に対しては、高食物繊維又は緩下剤による治療が奏功したとされている²⁹⁾。

・胃部不快感

6カ月後の追跡調査において、軽度から中等度の胃部不快感が11名（23.9%）で認められた。これらの患者のほぼ全員に、検査で腸内寄生虫が認められ、入院中に治療が施されていた。また、20g/日の本剤が投与された4名の患者で胃部不快感があり、その後、本剤の投与量を減量し、治療を継続したとの報告がある¹²⁾。

- ・低カリウム血症

3名（6.5%）で認められ、基準範囲3.6～4.8mEq/Lに対して、2.5～2.9mEq/Lであった。当該患者に対し、カリウムの補給（経口及び静注）により、基準範囲内に回復した²⁹⁾。

発現した副作用はいずれも軽度から中等度で、重篤なものはなく、本剤の安全性に問題となるようなものはなかった。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に、高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。

高齢者への投与に関する報告はない。

一般に高齢者では腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、医薬品の投与にあたっては常に注意が必要である。したがって、本剤の投与にも十分な注意が必要であると考えられる。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

本剤がヒトの母乳中に排泄されるかを評価した試験は実施されていない。

本剤は消化管から吸収されないため、母乳に排泄される可能性は非常に低いと考えられる。ただし、放射性セシウムは母乳を通じて母体から乳児に移行するため、セシウムによる体内汚染がみられる女性は、授乳を避けるべきと考えられる。

放射性セシウム（¹³⁷Cs）を経口投与した授乳後期のヒツジに、本剤を経口投与した結果、ヒツジ乳汁中への放射性セシウム（¹³⁷Cs）の分布が抑制されたという報告²⁴⁾があり、本剤が放射性セシウム（¹³⁷Cs）の乳汁中への分泌抑制に有用であると考えられた。

また、妊婦又は妊娠の可能性のある婦人に、タリウム中毒の治療で本剤を投与したとする報告はない。TMT Handbook³⁰⁾には妊娠カテゴリーC（治療による有益性が胎児に対する危険性を上まわったときだけ、薬剤を投与すべきである）と記載されている。妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、治療上の有益性を考慮して本剤を投与するのが望ましいと考えた。

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。〔「V. 治療に関する項目」－〈3. 臨床成績〉の項参照〕

小児等への投与に関する記述はない。

ゴイアニア事故において，4～14歳の患者に本剤を1日3g又は10g投与されたとの報告があるが，4歳未満の投与データはなかった。

FDAの行政文書によると，2～4歳の小児患者の胆汁排泄および胃腸機能は，4歳児と同等であると考えられ，4歳の患者と同様に投与可能とのことである。また，胎児，新生児及び乳児（0～2歳）では，胆道系及び消化管の発達度には個人差があり，この差が放射性セシウムの腸管循環に，また本剤がこの汚染物質を吸着し，糞便への排泄を増加させる能力にどのように影響するかは不明とされている。さらに，未成熟な消化管に対する本剤の用量依存的な有害作用も不明とされている²⁹⁾。

本剤の使用に関しては，年齢や放射性セシウムによる体内被曝レベルにより，その投与量を決定すべきとの報告がある一方，小児への初期投与量は，1～1.5g/日とする報告もある³¹⁾。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

ゴイアニアの事故において，本剤が1日に20g投与された場合に，胃部不快感が認められたとの報告がある。

ゴイアニア事故における本剤の投与量は，成人で3～10g/日，小児で1～3g/日であった。4名の患者に20g/日が投与され，胃部不快感が発現したため，当該用量による治療は中止された。しかし，投与量を減量の上治療は継続されたことから¹²⁾，当該用量を過量投与として設定した。

14. 適用上の注意

服用時：

本剤の服用により，便が青みを帯びる場合がある。また，便の変色により血便等の発現を見逃すおそれがあるので，注意すること。

本剤は，ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物を有効成分とし，ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物はプルシアンブルー（PB）と呼ばれている。本邦においてPBは，青色顔料（絵の具，印刷インクなど）として汎用されており，医薬品添加物としても用いられている。本剤の服用により，便が青みを帯びる場合があり，消化管障害による出血を見逃すおそれがあることから，設定した。

15. その他の注意

排泄物等の取扱いについて、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に処理すること。[放射性セシウムと結合した本剤は主に糞便中に排泄されるため、本剤投与中の患者の糞便中には放射性セシウムが高濃度に含まれる可能性がある。]

放射性セシウムと結合した本剤は主に糞便中に排泄されるため、患者、介護者、医療従事者及び医療施設の清掃業者等への二次被曝を防止する必要がある。

したがって、二次被曝を防止する上で排泄物等の取り扱いについての注意喚起が必要と考え、記載した。

16. その他

なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

PBの単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性試験を目的とした試験は実施されていない。しかし、PBの薬理作用等の文献に記載されている毒性情報を調査した結果、それぞれ異なる試験であるが、以下の情報が得られた。PBの最大投与量としてはラットを用いて臨床予定投与量（150mg/kg/日 9g/日のPBを60kgの成人が服用した場合）の3.7倍（556mg/kg/日）を投与した試験が行われていた。また、最大投与期間としてはラットを用いて120日間連続投与した試験が、更にPB投与終了後の最大観察期間としてはラットを用いて投与終了後12日間観察した試験が行われており、これら3試験のいずれにおいても毒性兆候が認められなかった。また、*in vitro*及び*in vivo*の実験結果より、PBから遊離するシアニ化物による毒性が発現する可能性は低いと推察された。

以上から、PBの臨床予定投与量においては、毒性が発現する可能性は低いと推察された。

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

・局所刺激性試験

本剤の適用経路は経口投与であるため、局所刺激性については評価しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：製造後3年

3. 貯法・保存条件

室温，遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

5. 承認条件等*

該当しない

6. 包装

36 カプセル／容器

7. 容器の材質

ボトル：高密度ポリエチレン容器

栓：アルミニウムシール

8. 同一成分・同効薬

該当なし

9. 国際誕生年月日

1997年9月24日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2010年10月27日

承認番号：22200AMX00966000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準未収載

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

承認事項一部変更承認年月日：2012年12月21日（効能・効果の追加）

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容*

再審査結果通知年月日：2020年9月23日

厚生労働省発薬生薬審発 0923 第1号

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（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

14. 再審査期間*

2010年10月27日～2018年10月26日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ラディオガルダーゼ®カプセル 500mg	187672701	_____	_____

17. 保険給付上の注意

該当しない

<h2 style="margin: 0;">XI. 文献</h2>

1. 引用文献

- 1) Federal Register 68 : 5645-5648, 2003
- 2) NCRP REPORT No.65, 1997, p. 77-79
- 3) 社団法人日本アイソトープ協会, 財団法人仁科記念財団 : 作業者による放射性核種の摂取の限度 Part 1, 丸善, 東京, 1980, p.159-162
- 4) Memorandum Sep. 11, 2003. SUBJECT Chemistry Determinations- Prussian Blues., Administrative Documents. Drug Approval Package. Application Number:21-626, approved on October 2, 2003. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration.
- 5) Madshus K, et al : Int J Rad Biol 10 : 519-520, 1966
- 6) 日本中毒学会(編) : 急性中毒標準診療ガイド, じほう, 東京, 2008, p.607-610
- 7) ハリソン内科学 第3版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009, e275-e277
- 8) Hoffman RS : Toxicol Rev 22 : 29-40, 2003
- 9) Nielsen P, et al : Z Naturforsch 42b : 1451-1460, 1987
- 10) Saddique A, et al : Vet Hum Toxicol 25 : 16-22, 1983
- 11) Strömme A : Symposium on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides: proceedings : 329-332, 1968
- 12) IAEA TECDOC Series No.1009, 1998, p.37-45, 53-55
- 13) Pelclová D, et al : Human & Experimental Toxicology 28 : 263-272, 2009
- 14) Miller MA, et al : Hospital Pharmacy 40 : 796-797, 2005
- 15) Faustino PJ, et al : J Pharm Biomed Anal 47: 114-125, 2008
- 16) Nigrovic V, et al : Int J Rad Biol 7 : 307-309, 1963
- 17) Madshus K, et al : Z Naturforsch 23b: 391-392, 1968
- 18) Melo DR, et al : Health Phys. 71: 190-197, 1996
- 19) Dresow B, et al : Clinical Toxicology 31: 563-569, 1993
- 20) Le Gall B, et al : Biochimie 88 : 1837-1841, 2006
- 21) Richmond CR, et al : Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 121: 664-670, 1966
- 22) Richmond CR, et al : Symposium on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides proceedings 315-327, 1968
- 23) Nigrovic V, et al : Phys Med Biol 10: 81-91, 1965
- 24) Ioannides KG, et al : Health Phys 60: 261-264, 1991
- 25) Yang Y, et al : Int J Pharm 353 : 187-194, 2008
- 26) Heydlauf H : Eur J Pharmacol 6 : 340-344, 1969
- 27) Nielsen P, et al : Z Naturforsch 45c: 681-690, 1990
- 28) Nielsen P, et al : Arzneimittelforschung 38: 1469-1471, 1988
- 29) Farina R, et al : Health Physics 60:63-66, 1991
- 30) Rojas-Palma C, et al (eds.) : TMT HANDBOOK, Lobo Media AS, Norway, 2009, p.499-504
- 31) Division Director Interim Memorandum to the File: IND51,700 Prussian Blue (Insoluble),

Drug Approval Package. 2002

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況*

(1) 外国における承認状況

2018年11月現在，ドイツ，米国，フランスの3カ国で承認されている。

外国における承認状況

国名	販売名	会社名	承認年月日
ドイツ	Radiogardase-Cs	HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG	1997年9月24日
ドイツ	Antidotum Thallii-Heyl	HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG	1997年9月24日
米国	Radiogardase	HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG	2003年10月2日
フランス	RADIOGARDASE 500 mg, gélule	SERB Laboratoires	2016年3月30日

(2) 外国における効能・効果及び用法・用量

米国における効能・効果及び用法・用量（2018年11月現在）

Radiogardase

効能・効果	Radiogardase is indicated for treatment of patients with known or suspected internal contamination with radioactive cesium and/or radioactive or non-radioactive thallium to increase their rates of elimination.
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>Adults and Adolescents</u>: 3 grams (6 capsules) taken orally three times a day (a total daily dose of 9 grams) ・<u>Pediatric Patients (2-12 years)</u>: 1 gram (2 capsules) taken orally three times a day (a total daily dose of 3 grams)

ドイツにおける効能・効果及び用法・用量（2018年11月現在）

Radiogardase-Cs

効能・効果	Radiogardase-Cs is indicated for excretion (decorporation) or avoidance of the uptake (resorption) of radioactive cesium (e.g. ^{134}Cs or ^{137}Cs).
用法・用量	<p>Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.</p> <p>The dosage depends on the severity of the intoxication with radioactive cesium.</p>

	<p>The recommended dose for adults, children and adolescents is:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 6 to 40 hard capsules of Radiogardase-Cs [3 to 20 g ferric hexacyanoferrate(II)] orally each day. The daily dose should be distributed evenly over the 24-hour period (e.g. 3 x 6 hard capsules daily) in order to optimally interrupt the enterohepatic circulation of the radioactive cesium. · In cases of acute intoxication, where the radioactive cesium is still present in the stomach or upper parts of the intestinal tract, an initial dose of at least 6 hard capsules [3 g ferric hexacyanoferrate(II)] in one dose.
--	---

Antidotum Thallii-Heyl

効能・効果	Antidotum Thallii-Heyl is indicated for treatment of thallium poisoning.
用法・用量	<p>Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.</p> <p>The dosage depends on the severity of the intoxication with thallium.</p> <p>The recommended dose is for adults, children over 2 years and adolescents:</p> <ul style="list-style-type: none"> · if absorption of thallium has already taken place, and for chronic thallium intoxication 6 to 40 hard capsules of Antidotum Thallii-Heyl [3 to 20 g ferric hexacyanoferrate(II)] orally each day. The daily dose should be distributed evenly over the 24-hour period (e.g. 3 x 6 hard capsules daily) in order to optimally interrupt the enterohepatic circulation of thallium; · in cases of acute intoxication, where the thallium is still present in the stomach or upper parts of the intestinal tract, an initial dose of at least 6 hard capsules [3 g ferric hexacyanoferrate(II)] in one dose.

日本において承認された本剤の「効能又は効果」「用法及び用量」「用法及び用量に関連する使用上の注意」は以下のとおりである。

【効能又は効果】

- ・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

【用法及び用量】

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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

＜放射性セシウムによる体内汚染の軽減＞

- (1) 治療開始後は糞便中及び尿中、又は全身の放射能をシンチレーションカウンタ等で適宜測定し、本剤の投与継続の必要性を検討すること。
- (2) ゴイアニア事故における本剤の投与量を参考に、用量及び投与回数を適宜増減すること。[「V. 治療に関する項目」-＜3. 臨床成績＞の項参照]

＜タリウム及びタリウム化合物による中毒＞

臨床症状によるほか、必要に応じて血中、尿中又は糞便中の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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本において承認された本剤の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

妊婦等への投与に関する海外情報（米国添付文書）（2018年11月現在）

Radiogardase

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

It is not known whether Radiogardase can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or if it can affect reproduction capacity. Animal reproduction studies have not been conducted with Prussian blue insoluble. However, since Radiogardase is not absorbed from the gastrointestinal tract, effects on the fetus are not expected.

Radioactive cesium (^{137}Cs) crosses the human placenta. One patient, contaminated with 0.005 mCi ^{137}Cs during her 4th month of pregnancy, was not treated with Radiogardase. At birth, the concentration of ^{137}Cs was the same in the mother and the infant.

Thallium crosses the human placenta. Reported fetal effects include failure to thrive and death. The toxicity from untreated radioactive cesium or thallium exposure is greater than the potential reproductive toxicity of Radiogardase.

8.3 Nursing Mothers

Studies to determine if Radiogardase is excreted in human milk have not been conducted. Since Radiogardase is not absorbed from the gastrointestinal tract, its excretion in milk is unlikely. However, cesium and thallium are transmitted from mother to infant in breast milk. Women internally contaminated with cesium or thallium should not breastfeed.

妊婦等への投与に関する海外情報 (SmPC:Summary of Product Characteristics) (2018年11月現在)
Radiogardase-Cs

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

There are no objections to the use during pregnancy and lactation.

Since Radiogardase-Cs is practically not absorbed, it does not penetrate the placental barrier and does not enter breast milk. In contrast, radiocesium is transferred both to the unborn child as to the breast milk. Therefore, the risk by radiocesium is much higher than the risk of treatment with Radio-gardase-Cs.

Contaminated mothers should not breastfeed in general.

Antidotum Thallii-Heyl

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

There are no reservations against use during pregnancy and breast-feeding.

Since Antidotum Thallii-Heyl is practically not absorbed from the gastrointestinal tract, it does not pass the placental barrier and is not excreted into breast milk. However thallium is transmitted both to the fetus and into breast milk.

Therefore the risk of thallium is expected to be greater than the risk of treatment with Antidotum Thallii-Heyl.

Thallium contaminated mothers should not breast feed in general.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本において承認された本剤の「小児等への投与」は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
[「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」-<11. 小児等への投与>の項参照]

小児等への投与に関する海外情報（米国添付文書）（2018年11月現在）

Radiogardase

8.4 Pediatric Use

Radioactive Cesium Contamination

The safety and efficacy of Radiogardase in the treatment of ^{137}Cs in pediatric patients ages, 2 to 18 years old, was established from data from Radiogardase-treated pediatric patients exposed to ^{137}Cs in the Goiânia, Brazil contamination and from Radiogardase-treated adults exposed to ^{137}Cs [see *Clinical Studies (14.1)*].

Overall, 27 pediatric patients received Radiogardase in the range of 3 to 10 grams per day in divided doses (the maximum recommended adolescent dosage is 9 grams per day). Radiogardase treatment reduced the whole body effective half-life of ^{137}Cs by 46% in adolescents and by 43% in children aged 4 to 12 years of age. In 12 patients for whom the rate of radiation elimination data are available, the rate was similar to that in adults treated with 3 grams three times daily and in pediatric patients treated with 1 gram three times daily. By body weight, the dose ranged from 0.32 gram/kg in the 12-year old patient (10 gram Radiogardase daily dose, 31 kg weight) to 0.21 gram/kg in the 4 year old patient (3 gram Radiogardase daily dose, 14 kg weight) [see *Clinical Studies (14.1)*].

Pediatric patients aged 2 up to 4 years are expected to have biliary and gastrointestinal function that is comparable to a 4-year old.

The safety and efficacy of Radiogardase has not been established in the treatment of ^{137}Cs contamination in pediatric patients 0 to 2 years old. There are variations in the developmental maturity of the biliary system and gastrointestinal tract of neonates and infants (0-2 years). The dosage-related adverse reactions of Radiogardase on an immature gastrointestinal tract are not known.

Radioactive and Non-Radioactive Thallium Contamination

The safety and efficacy of Radiogardase for the treatment of radioactive and non-radioactive thallium contamination in pediatric patients has not been established.

小児等への投与に関する海外情報（SmPC:Summary of Product Characteristics）（2018年11月現在）

Radiogardase-Cs

該当資料なし

Antidotum Thallii-Heyl

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

nihon
medi+physics

 **日本メジフィジクス株式会社**

〒136-0075 東京都江東区新砂三丁目4番10号 TEL (03) 5634-7006 (代)

<https://www.nmp.co.jp/>