

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

超ウラン元素体内除去剤

アエントリペンタート静注1055mg

Zinc-TRIPENTAT Injection 1055mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1アンプル(5 mL)中, ペンテト酸亜鉛三ナトリウム 1055mg
一般名	和名: ペンテト酸亜鉛三ナトリウム 洋名: Pentetate Zinc Trisodium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日: 2011年7月1日 薬価基準収載年月日: 薬価基準未収載 発売年月日: 2011年9月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造元* EVER Pharma Jena GmbH ドイツ 製造販売元 日本メジフィジックス株式会社 提携 HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG ドイツ
医薬情報担当者の 連絡先	日本メジフィジックス株式会社 担当 [] TEL [] FAX []
問い合わせ窓口	日本メジフィジックス株式会社 製品問い合わせ専用フリーダイヤル ☎0120-07-6941 医療関係者専用ホームページ http://www.nmp.co.jp/member/index.html

本IFは2011年8月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1. 発見の経緯

アエントリペントート静注 1055mg (以下, 本剤) は, 有効成分のペンテト酸亜鉛三ナトリウム (以下, Zn-DTPA) を注射用水に溶解させた静脈内投与用の製剤であり, 1 アンプル (5 mL) 中に Zn-DTPA として 1055mg を含有する。また, ジトリペントートカル静注 1000mg は, 有効成分のペンテト酸カルシウム三ナトリウム (以下, Ca-DTPA) を注射用水に溶解させた静脈内投与用の製剤であり, 1 アンプル (5 mL) 中に Ca-DTPA として 1000mg を含有する。

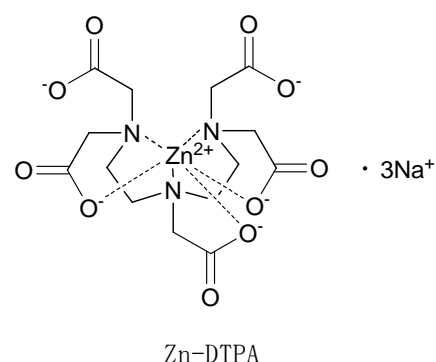
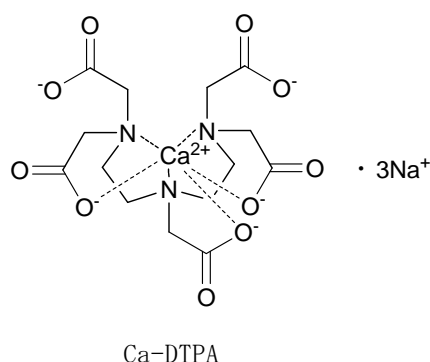
超ウラン元素の国内での利用状況については, アメリシウム (以下, Am) は, 密封線源として煙感知器 (0.1MBq 以下) や微量電子天秤 (3.7MBq) に日常的に用いられている。また, 13.5~27MBq の ^{241}Am 密封線源が工業用厚さ計に用いられている。キュリウム (以下, Cm) は, 微量電子天秤のアルファ線標準校正線源として用いられている。また, 原子力施設や核燃料の再処理施設などでのウラン・プルトニウム混合酸化物 (MOX) 燃料には主要な放射性核種として Pu, Am 及び Cm が含まれる。

これらの超ウラン元素に被ばくする可能性については, 密封線源については, アルファ線を透過させるための被膜が破損した場合, また, Pu, Am 及び Cm は原子力施設などでの放射線事故の場合が考えられる。

体内に取り込まれたこれらの超ウラン元素は, 生理的に体外排泄されるか, 処置を行うことにより体外に排泄されるまでの間, 臓器や組織に留まり, 周辺組織に放射線 (主としてアルファ線) を放出し続ける。超ウラン元素の体内への沈着による内部被ばくを抑制するため, これら汚染物質を早急に除去しなければならない。

ジエチレントリアミン五酢酸 (以下, DTPA) は, Pu や Am などの超ウラン元素の体外除去を目的とする医薬品として探索された化合物の一つである。1940 年代から多数の化合物が調査され, ポリアミノポリカルボン酸骨格の化合物が医療用のキレート剤として有用であることが見出された。最初にエチレンジアミン四酢酸 (以下, EDTA) による Pu や Am の体外排泄を促進する効果が評価され, EDTA よりも多価の放射性同位元素と強力にキレート結合する化合物として, 1955 年頃には Geigy Chemical 社の DTPA が試供品若しくは研究用として使用された¹⁾。

Ca-DTPA 又は Zn-DTPA は, DTPA とより高い結合性を有する超ウラン元素などの金属と Ca や Zn を置換して錯体を形成する。キレート剤にはキレート安定度定数 ($\text{Log } K_{ML}$) が大きい金属と結合して安定した錯体を形成する性質があるため, Ca-DTPA ($\text{Log } K_{ML} : 11$) 又は Zn-DTPA ($\text{Log } K_{ML} : 18$) は, Ca や Zn を分離して Pu ($\text{Log } K_{ML} : 23.4$), Am ($\text{Log } K_{ML} : 22.9$) 及び Cm ($\text{Log } K_{ML} : 23.0$) などの超ウラン元素と強く結合する。また, DTPA は主として腎臓から排泄される。これらのことから, 効果的に超ウラン元素-DTPA 錯体を形成して速やかに尿中排泄され, 生物学的半減期が短縮する。Ca-DTPA・Zn-DTPA の構造を以下に示す。



Ca-DTPA 及び Zn-DTPA は Pu, Am, Cm などの超ウラン元素に対する排泄促進効果が高く、これまで海外で発生した放射線事故におけるヒトへの投与実績があり、安全性が確認されている。現在、初期に Ca-DTPA を投与し、維持療法を Zn-DTPA で行うキレート療法は、標準的治療として「ハリソン内科学 第3版」²⁾などの海外の教科書に記載されている。また、国際原子力機関（以下、IAEA）の報告書においても、Ca-DTPA 又は Zn-DTPA によるキレート療法が標準的治療として記載されている。

2. 海外での承認申請の状況

Ca-DTPA 及び Zn-DTPA の製剤（以下、Ca-DTPA・Zn-DTPA 剤）は、独国では HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG（以下、HEYL 社）により、それぞれ製剤名 Ditriventat-Heyl[®]（DTPA）及び Zink-trinatrium-pentetat（Zn-DTPA）として 1970 年 6 月及び 1976 年 9 月から販売されている。欧州統合及び欧州法令の施行により独国医薬品法に基づき、2005 年 4 月 21 日及び 2003 年 11 月 24 日に販売承認を取得した。また、米国では NDA ガイダンスに基づいて hameln pharmaceuticals GmbH が Ca-DTPA・Zn-DTPA 剤の申請を行い、それぞれ製剤名 Pentetate calcium trisodium injection 及び Pentetate zinc trisodium injection として 2004 年 8 月に承認された。

3. 本邦における承認申請の経緯

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、また、2009 年 11 月に日本中毒学会により厚生労働大臣宛に「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。

これらの要望と併行して 2009 年 8 月には日本医学放射線学会及び日本核医学会から「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及び医薬食品局審査管理課）に基づき要望書が提出されている。Ca-DTPA・Zn-DTPA 剤は、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を受け、医療上の必要性の基準に該当するという評価を得て、2010 年 5 月に開発要請された。以上のことから、緊急被ばく医療の重要性を踏まえて早急に Ca-DTPA・Zn-DTPA 剤を申請すべきと判断し、開発することとした。

※開発の経緯については、本剤とともに開発された Ca-DTPA についてもあわせて記載した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は、1アンプル（5 mL）中、ペンテト酸亜鉛三ナトリウム 1055mg を含有した製剤であり、超ウラン元素（Pu, Am, Cm）による体内汚染の軽減を目的として投与される。
2. 投与方法は1日1回の点滴静注又は緩徐な静脈内投与である。
3. 超ウラン元素の汚染患者に対する Ca-DTPA 又は Zn-DTPA による治療中は排泄促進効果を観察し、DTPA 投与前後で尿中放射エネルギーが変わらない場合には治療を中止するか、または一定期間の休薬後治療を再開し、排泄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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アエントリペンタート静注 1055mg

(2) 洋名

Zinc-TRIPENTAT Injection 1055mg

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ペンテト酸亜鉛三ナトリウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

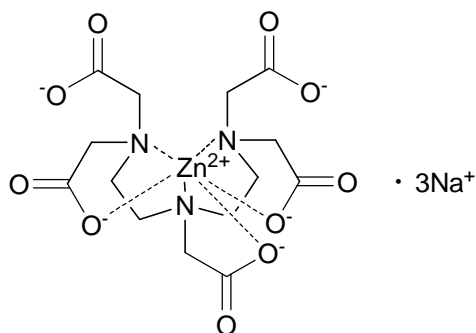
Pentetate Zinc Trisodium（JAN）

(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： $C_{14}H_{18}N_3Na_3O_{10}Zn$

分子量：522.66

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

Zn-DTPA

7. CAS登録番号

CAS-11082-38-5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度 (20°C ± 5 °C)

溶媒	溶解度
水	溶けやすい
エタノール (99.5)	ほとんど溶けない
メタノール	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

空気中に放置すると、吸湿する。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

(5) 酸塩基解離定数

(6) 分配係数

(7) その他の主な示性値

(4)～(7) : 該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

該当資料なし

4. 有効成分の定量法

該当資料なし

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：注射剤（溶液）

規格：1 アンプル（5 mL）中，ペンテト酸亜鉛三ナトリウム 1055mg
ガラス製アンプル

性状：無色～微黄色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH：7.1～7.5

浸透圧比：約 5（生理食塩液に対する比）

粘度, 比重, 安定な pH 域等：該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、水性の注射剤である。

1 アンプル（5 mL）中，
ペンテト酸亜鉛三ナトリウム 1055mg

(2) 添加物

pH 調整剤 2 成分

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

p. 8 <V. 治療に関する項目>—<2. 用法及び用量<用法及び用量に関連する使用上の注意>>の項参照。

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

本剤を一次包装容器に入れ、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $60 \pm 5\% \text{RH}$ で60カ月間保存した結果、規格に適合した。

(2) 加速試験

本剤を一次包装容器に入れ、 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、 $75 \pm 5\% \text{RH}$ で6カ月間保存した結果、規格に適合した。

(3) その他

本剤はダンボールで梱包された状態で、倉庫に備蓄することを前提としているため、光に対する試験は必要ないと判断した。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

p. 21 <VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目>—<14. 適用上の注意>の項参照。

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

日局 一般試験法 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 一般試験法 液体クロマトグラフィー

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

p. 21 <VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目>—<14. 適用上の注意>の項参照。

容器の開け方：

開封時には、先端が上を向くように回転させ、下向きに力を入れて首の部分进行折る。



14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

＜効能又は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。

本剤は，超ウラン元素（Pu，Am，Cm）による体内汚染を軽減することが目的であり，超ウラン元素以外の放射性核種による体内汚染に対し本剤が投与された場合，有効性及び安全性は確認されていない。

2. 用法及び用量

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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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³⁾等を参考に，患者の状態等を考慮して判断すること。
- (4) 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〕

- (1) 本剤は高浸透圧製剤であり，血管への刺激性を考慮して点滴静注が望ましいと考えられる。国内外のガイドラインでは，本剤 1 回 1 g を 1 日 1 回，5 %ブドウ糖注射液又は生理食塩液に 100～250mL 程度で希釈し，15～60 分かけて点滴投与することが記載されている。また，本剤を静脈内にボラス投与する場合，収縮期血圧の上昇等の有害作用を防止するため，また，3～4 分かけて投与することも記載されており，注意喚起のため設定した。
- (2) 本剤は，超ウラン元素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。この錯体は水溶性であり，速やかに尿中へ排泄されることから，本剤による治療中は尿中排泄促進効果を観察し，治療の継続・中止を判断する必要があるため設定した。
- (3) 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（ジトリペントートカル静注 1000mg）のいずれかを投与することができるが，本剤は，

ラット及びイヌの静脈内投与による安全性薬理試験において、本剤投与により血清カルシウム濃度の低下による二次的な影響として心血管系への影響が認められたため、本剤使用時には、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設定した。

(4) 米国及びドイツにおける添付文書の記載を参考に、成人の体重を 60kg とした場合の投与量について、小児への情報提供のため設定した。

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

ヒトでの安全性と有効性を検証する上で、超ウラン元素を故意に投与するプロスペクティブ臨床研究の実施は倫理的観点から適切ではないと判断し、今回の申請にあたり、臨床試験は実施していない。本申請の有効性評価及び安全性評価の対象資料は、FDA が審査に使用した REAC[§] データに加え、新たに検索した公表論文及び国内外の教科書並びにガイドラインとした³⁾。FDA は、REAC データの解析の際、有効性評価指標として、EEF (Excretion Enhancement Factor) を用いた。EEF は除去剤初回投与前と投与後の尿又は糞便に排泄された放射エネルギーの比である。これは除去剤による超ウラン元素の排泄促進効果の程度を表す指標であり、その値が大きいほど効果が高いことを示す。

Zn-DTPA による超ウラン元素の排泄促進効果は、海外使用実績から示されている。REAC データ[§] では、48 名に Zn-DTPA が静脈内投与された。当該データには EEF が算出可能な症例がなかったが、1 回 1 g の用量で Pu の尿排泄量が増加したことが示されている。超ウラン元素による汚染事故時の Zn-DTPA 静脈内投与によるキレート治療に関する公表論文では、1 回 1 g の Zn-DTPA 静脈内投与により、1 回 1 g の Ca-DTPA 静脈内投与と同程度の Pu 排泄量が見られている。

REAC データでは、18 名に 1 回 1 g の Zn-DTPA が吸入投与されている。海外の教科書にも、Zn-DTPA の用法・用量として、1 回 1 g の吸入投与について記載されているが、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旨記載されている。また、国内のガイドラインには 1 g の Zn-DTPA を 1 日 1 回吸入投与することが可能である旨記載されている。

以上のことから、超ウラン元素による体内汚染患者に対して、Zn-DTPA を、原則、1 日 1 回 1 g を静脈内投与（点滴静注）することで、超ウラン元素の排泄促進効果が得られることが結論付けられる。また、Zn-DTPA による超ウラン元素の尿中排泄促進効果をより高めるには、汚染後できる限り早期に Zn-DTPA 投与（治療）を開始すべきである。

なお、Zn-DTPA の吸入投与は、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³⁾。

§ REAC データ：米国オークリッジ科学教育研究所の放射線緊急支援センター／訓練施設 (REAC/TS) が保有する 685 名の使用実績データ

(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）

該当資料なし（再審査期間中）

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

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

Zn-DTPA は、DTPA に Zn が配位した錯体のナトリウム塩である。Zn はキレート安定度定数のより高い超ウラン元素である Pu, Am 及び Cm と配位交換する。その結果、DTPA に超ウラン元素が配位した水溶性の安定な錯体が形成され、超ウラン元素の体内での滞留を防ぎ、排泄を高める。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 効力を裏付ける試験

Zn-DTPA の静脈内又は腹腔内投与により、超ウラン元素集積量が用量依存的に低下し、排泄量が用量依存的に増加することが示されている。また、超ウラン元素汚染後の Zn-DTPA の投与時期に関しては、超ウラン元素汚染後早期、すなわち超ウラン元素の血漿中濃度が高いときほど Zn-DTPA の超ウラン元素除染効果及び排泄促進効果が高いことが示された。Pu を投与した動物に Zn-DTPA を腹腔内投与した結果、骨被ばく線量及び骨肉腫の発生率が低下し、生存期間が延長した。Zn-DTPA の吸入投与は、Zn-DTPA の吸入投与並びに Ca-DTPA の吸入投与とその後の Zn-DTPA の吸入投与により、器官の超ウラン元素集積量が低下し、排泄量が増加すると考えられた。

2) 体内動態試験

Zn-DTPA は、循環血液中に入った後に速やかに消失した。器官への分布は、投与後早期に最も高くなり、経時的に消失した。その後、代謝を受けずに未変化体として、速やかに尿中に排泄された。

3) 安全性薬理試験及び一連の毒性試験

Zn-DTPA の毒性標的器官は、心血管系であると考えられた。また、気管内投与では肺でも毒性所見を示すと考えられた。安全性薬理試験で認められた心臓への影響は、一過性の血中カルシウム濃度の低下によるものであった。気管内投与における肺の病変については、回復性のあるものであった。その他に明らかな毒性標的器官はなかった。

以上のことから、Zn-DTPA は超ウラン元素の体内汚染除去効果を有しており、臨床における用法・用量の範囲において、安全に用いることができると結論付けた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

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

Zn-DTPA の薬物動態は DTPA を放射性炭素で標識した ^{14}C -DTPA の臨床データ（投与経路は静脈内投与及び吸入投与）を用いて評価することとした。静脈内投与及び吸入投与ともに DTPA の主な排泄経路は腎臓であった。

○静脈内投与

健康被験者 4 名（性別及び年齢の記載なし）に ^{14}C -DTPA 15～20 μCi （555～740 kBq）を静脈内投与した結果、 ^{14}C -DTPA は尿中に排泄された。投与した ^{14}C -DTPA の 90～100% が投与後 24 時間までに尿中に排泄された⁴⁾。健康成人男性 2 名（38 歳及び 53 歳）に、 ^{14}C -DTPA（0.75 MBq）及び Ca-DTPA（250 mg）を注射用水 5 g に溶かし調製した溶液を静脈内投与し、血液サンプルを最大 24 時間間隔で採取した。測定データを 3 コンパートメントモデル解析した ^{14}C -DTPA の体内分布及び累積尿中排泄量を図 1 に示す。主な排泄経路は腎臓であることが示された⁵⁾。

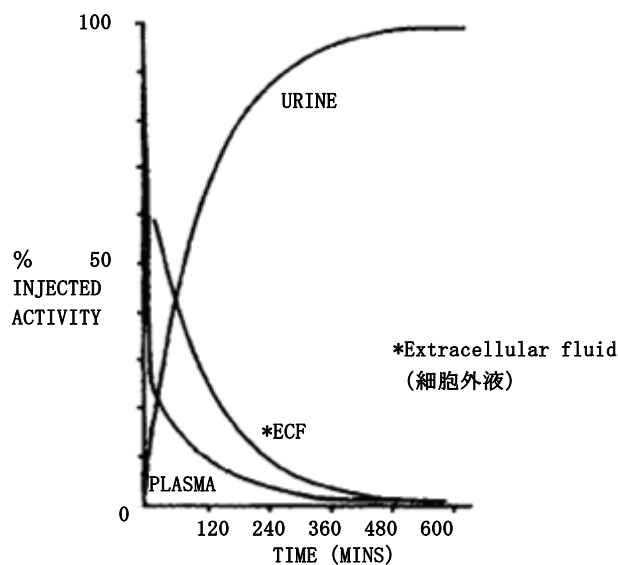


図1 コンパートメントモデル解析により算出された
静脈内投与後の ^{14}C -DTPAの体内分布及び累積尿中排泄量

○吸入投与

健康成人男性2名（38歳及び53歳）に対し、 ^{14}C -DTPA（2.3 MBq）及びCa-DTPA（455 mg）を10%エタノール6 gと混合し、無菌調製した溶液を各2回吸入投与した。吸入投与後の ^{14}C -DTPAの体内動態は2名、各2回ののべ4例すべてで同じ傾向であった。これら4例のうち1例のデータでは、 ^{14}C -DTPAは投与放射エネルギーの約35%が体内へ吸入された。吸入された放射エネルギーの約0.06%が呼気として吐き出され、約26%が投与後4日間で糞便中に、約74%が投与後6日間で尿中に排泄された。他の3例の体内動態も同じ傾向であった。

^{14}C -DTPAの体内分布及び累積尿中排泄量は、吸入投与及び静脈内投与の測定データを4コンパートメントモデル解析した結果を、図2に示す。主な排泄経路は腎臓であることが示された⁵⁾。

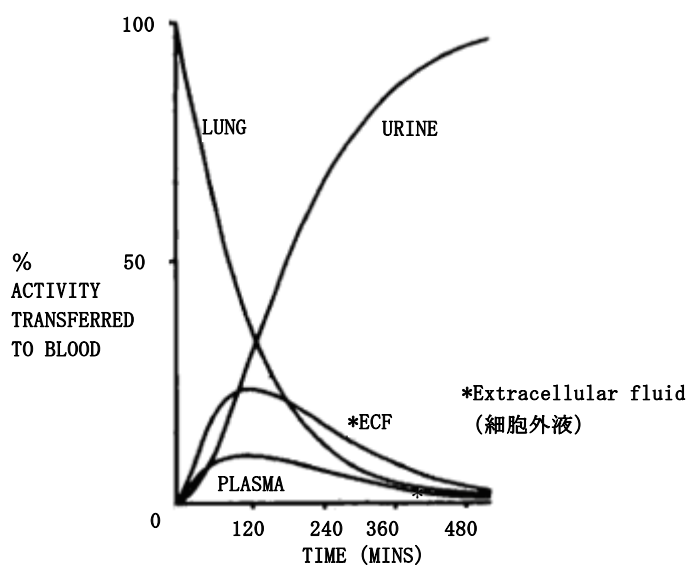


図2 コンパートメントモデル解析により算出された吸入
投与後の ^{14}C -DTPAの体内分布及び累積尿中排泄量

(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：ラットにおける検討⁶⁾]

ラットに ^{14}C -Zn-DTPA を静脈内投与し、放射能分布率を経時的に測定した結果、副腎を除くいずれの器官（脾臓、肺、脳、副腎、精巣及び大腿骨）においても投与後早期の放射能分布率が最も高く、その後、経時的に減少した。また、いずれの時間においても腎臓の放射能分布率が最も高く、次いで肝臓の放射能分布率が高かった。

[参考：イヌにおける検討⁶⁾]

イヌに ^{14}C -Zn-DTPA を静脈内投与し、投与後 52 時間の放射能分布率を測定した結果、腎臓の放射能分布率が最も高く、次いで肝臓の放射能分布率が高かった。

イヌに ^{14}C -Zn-DTPA を静脈内投与し、投与後 3 時間の赤血球中放射能濃度を測定した結果、 1×10^{-4}

%ID/g であり、血漿中放射能濃度と同程度であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

p. 12 〈VII. 薬物動態に関する項目〉－〈2. 薬物速度論的パラメータ〉－〈(1) コンパートメントモデル〉の項参照

(2) 排泄率

p. 12 〈VII. 薬物動態に関する項目〉－〈2. 薬物速度論的パラメータ〉－〈(1) コンパートメントモデル〉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、体内に汚染された超ウラン元素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、本剤を服用することにより同様な副作用を引き起こす恐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

p.8「V. 治療に関する項目」を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

p.8「V. 治療に関する項目」を参照

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) 腎障害のある患者 [本剤は腎排泄型であるため、腎障害が悪化するおそれがある。]
- (2) 低カルシウム血症の患者 [低カルシウム血症が悪化するおそれがある。]
- (3) 心疾患の既往歴のある患者 [心疾患が悪化するおそれがある。]

- (1) 本剤は、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。よって、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。臨床データ（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おり、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。また、国内のガイドラインにおいても、本剤投与中に蛋白尿、血尿等の腎機能異常等が認められた場合には、投与を中止するとしているため設定した。
- (2) 一過性の低カルシウム変化であるが、ラット及びイヌの静脈内投与による安全性薬理試験において、血中カルシウム濃度に影響することが報告されているため注意喚起を設定した。
- (3) 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、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と考えられた。循環器系疾患の既往のある患者においては、血圧、心電図、血中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設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 腎機能に注意してモニタリングを行うこと。
- (2) 本剤投与中は、一過性に血清カルシウムが低下する可能性があるため、低血圧や不整脈等に注意すること⁷⁾。
- (3) 心疾患の既往歴のある患者への投与は、血圧や心電図、血中のカルシウム濃度をモニタリングし、心疾患の悪化に注意すること。
- (4) 本剤長期投与中は、微量元素（マグネシウム、マンガン等）の血中濃度の推移を注意深くモニタリングし、必要に応じて微量元素の補充を考慮すること。
- (5) プルトニウム、アメリシウム、キュリウム以外の超ウラン元素による体内汚染に対する有効性に関して、ネプツニウムについては、ラットにネプツニウムとペンテト酸のキレート体を投与した試験においてネプツニウムとペンテト酸のキレート体は生体内で不安定である旨⁸⁾、ウランについてはペンテト酸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^{9, 10)}が報告されている。
- (6) 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³⁾。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³⁾、慎重に投与すること。

- (1) REACデータにおいて、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多く認められていることを踏まえ、腎機能障害の合併の有無にかかわらず、注意喚起を目的として設定した。
- (2) ラット及びビヌを用いた安全性薬理試験において、本剤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ため、低カルシウム血症の患者に対する本剤の投与により病態を悪化させる可能性があり、注意喚起を目的として設定した。
- (3) ラット及びビ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、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と考えられた。循環器系疾患の既往のある患者においては、血圧、心電図、血中の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設定した。
- (4) 本剤の長期投与による血清カルシウム濃度の低下及び心血管系への影響に加えて、本剤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ているため、微量元素（マグネシウムやマンガン等）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することから設定した。
- (5) 超ウラン元素であるウラン及びネプツニウムへの有効性は明らかでないことを情報提供するため設定した。
- (6) 国内外の教科書及びガイドラインには、本剤の用法・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限り本剤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おいては、本剤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。一方、災害現場では医師の不在の場合に静脈投与ができないことも想定され、緊急時に医師以外でも本剤が投与可能な方法を考えておく必要があり、緊急被ばく医療の観点から、吸入投与に関する情報提供を行う必要があると考え設定した。なお、ジトリペンタートカル静注1000mgの吸入投与により、重篤な有害事象（喘鳴及び咳嗽）が報告されており、呼吸器系疾患を有する患者への吸入投与

は慎重に行う必要があると考え、注意喚起を目的として設定した。

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

特になし

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¹⁾

以下のような症状があらわれた場合には、観察を十分に行い、休薬等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神・神経系	頭痛，頭部ふらふら感
循環器系	頻脈
泌尿器	膀胱痛，血尿*

*吸入投与でのみ認められた副作用

FDAによるREACデータの評価結果より得られた全ての副作用を記載した。

(1) REAC データ：

本剤又はジトリペントールカル静注 1000mg が投与された患者 685 名のうち、有害事象の有無は 308 名で記録され、本剤投与後に発現した有害事象は 4 件（本剤及びジトリペントールカル静注 1000mg の両剤投与時に認められた症例も含む）であった。死亡例はなく、重篤な有害事象はなかった。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として「頭痛・頭部ふらふら感・膀胱痛」が 1 例 3 件認められた。ジトリペントールカル静注 1000mg との両剤投与時に認められた症状は、「頻脈」 1 件であった。

臨床検査は本剤とジトリペントールカル静注 1000mg が投与された 162 例で実施され、慢性腎不全の既往歴のある患者 1 例に 1 件の「血尿」が認められた。

(2) 公表論文：

なし

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の発現頻度一覧表
(REAC データ 308 例の集計)

副作用評価例数	308 例
副作用発現件数	4 件

副作用の種類	発現件数	頻度 (%)
精神・神経系		
頭痛	1	0.32
頭部ふらふら感	1	0.32
循環器系		
頻脈	1 [§]	0.32
泌尿器		
膀胱痛	1	0.32

§ 本剤とジトリペントートカル静注 1000mg の両剤投与時に認められた。

臨床検査値異常の発現頻度一覧表
(REAC データ 162 例の集計)

副作用評価例数	162 例
副作用発現件数	1 件

副作用の種類	発現件数	頻度 (%)
泌尿器		
血尿	1	0.62

(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。

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

(1) 妊婦への投与

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。〔動物実験（マウス、ラット）で胚致死作用、出生児の体重低値及び水腎症が報告されている。〕

(2) 授乳婦への投与

本剤投与中は、授乳を避けさせること。〔本剤の母乳への移行を確認する試験は実施されていない。〕

(1) 動物実験によりマウス及びラットにおいて、胚吸収の増加、出生時体重の低下、水腎症の発生上昇を認めた。投与量は臨床で想定される用量の約30倍以上であり、妊娠中の投与が胎児に影響を及ぼす可能性はジトリペントール静注1000mgより低いと考えられる。しかし、妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないため、妊娠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、注意喚起のため設定した。

(2) 本剤がヒトの母乳中に移行されるかを確認した試験は実施されていない。

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¹²⁾）。

なお、米国添付文書において、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ている。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、この設定根拠は、成人と小児は作用機序が同じであり、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。

一方、ドイツ添付文書では、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だが、ヨーロッパの医薬品集には「25～50mg/kgの投与量が小児に使用された」と記載されている。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

アンプルカット時：

本剤はワンポイントカットアンプルであるが、異物の混入を避けるため、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすること。

投与時：

本剤は静注用として用いるため、筋肉内には投与しないこと。また、本剤は独立したラインにて投与すること。他の注射剤、輸液（ブドウ糖注射液又は生理食塩液以外）と混合しないこと。
[キレート剤であるため配合変化が起きる可能性がある。]

アンプルカット時：

米国での添付文書の記載を参考に、必要な注意を喚起するため設定した。

投与時：

重度の血色素沈着症の患者に対する筋肉内投与により死亡の報告があり注意喚起のために設定した。配合変化のデータがなく他の薬剤と混合が推奨できない。ブドウ糖注射液や生理食塩液以外の溶液に溶解すると、キレート剤であるため他の薬剤に含有される金属（Ca, Mn 等）と配位変化が起きる可能性があるため設定した。

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。[超ウラン元素と結合した本剤は主に尿中に排泄されるため、本剤投与中の患者の尿中には超ウラン元素が高濃度に含まれる可能性がある。]

超ウラン元素と結合した本剤は主に尿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ばくを防止する必要がある。従って、二次被ばく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のため設定した。

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

心血管系に及ぼす影響について、ラット及びイヌを用いて、静脈内投与により検討した^{7, 13)}。

ラットでは 313.6 mg/kg で血圧上昇、470.4 及び 627.2 mg/kg で心拍数の低下、627.2 mg/kg では更に血圧低下及び QT 延長を認め、左心不全の所見を示した。併せて実施した血中カルシウム濃度への影響に関する検討では、15.7 mg/kg 以上で用量依存的に、投与早期に総 Ca 濃度を低下させることが示された。

イヌでは 156.8 及び 313.6 mg/kg の投与により血圧及び脈拍の上昇を認めるとともに、313.6 mg/kg では心拍数の増加と RST 波の異常を認めた。また、併せて実施した血中カルシウム濃度への影響に関する検討では、ラット同様に 15.7 mg/kg 以上の投与により投与早期に総 Ca 濃度の低下を認めた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験^{14)~17)}

反復投与毒性試験の成績概要を表 1 に示す。

ラットへの気管内投与では、窒息が原因と考えられる死亡が認められたが、ラット及びイヌへの腹腔内又は皮下投与では、1 日複数回や点滴などの苛酷な投与条件においても軽微な所見を認めたのみであった。気管内投与における肺の病変については、回復性のあるものであった。なお、ラットへの皮下投与において、投与部位の軽微な刺激性が認められた。

表 1 Zn-DTPA 反復投与毒性試験の成績概要

動物種	ラット	ラット	ラット	イヌ
投与経路	気管内	腹腔内	皮下 (点滴)	皮下
投与期間	週 3 又は 4 回 1 週間	1 日 5 回 5 日間	5 又は 9 日間	5 時間間隔 19 日間
用量 (mg/kg)	50, 75, 87.5 [§]	<u>2613.3</u> [†]	2613.3	4.8, 5.1
特記すべき所見	【一般状態】 75, 87.5 : 死亡 (一部) 【病理組織学的検査】 50, 75, 87.5 : 線維芽細胞の増生, 肺胞管壁細胞増生・肥大, 肺胞中隔肥厚, 肺胞拡張, マクロファージ集簇	なし	【一般状態】 血尿, 投与部位での刺激性 (軽微)	【一般状態】 断続的な下痢, 下血 (軽度), 血尿 (軽度)

下線は無毒性量を示す。

§ : 体重当たりではなく, 1 回投与量 (mg/dose) を示す。平均体重 290 g のラットであったことから, 各用量は 172.4, 258.6 及び 301.7 mg/kg/dose 程度であったと考えられる。

† : 1 日当たりの用量を示す。1 回投与量は 522.7 mg/kg。

(3) 生殖発生毒性試験^{16), 18)~22)}

雄では, ラットを用いた週 2 回の間欠腹腔内投与による交配前 6 カ月間の反復投与によっても, 胎児発生に影響を与えなかった。

雌での結果を表 2 に示す。雄同様にラットでの妊娠前の投与では, 胎児への影響は認められなかった。しかしながら, 妊娠期間中の投与では, マウスでの皮下投与により約 6 g/kg の高用量の曝露で流産及び胚吸収の増加や出生児体重の低下が認められ, 更にラットでの腹腔内投与による 960.0 mg/kg の曝露では水腎症の増加を認めた。

表 2 Zn-DTPA 雌の生殖発生毒性試験の成績概要

動物種	ラット	マウス	マウス	ラット	ラット	マウス
用量 (mg/kg)	<u>52.3</u>	<u>3010.5</u> , 6021.0	1505.3, <u>3005.3</u> , 6010.6	15.0, <u>120.0</u> , 960.0	15.7, 94.1, 188.2, 376.3, <u>564.5</u>	188.2, <u>1515.7</u>
投与経路	腹腔内	皮下	皮下	腹腔内	皮下	皮下
投与期間	週 2 回交配前 6 カ月から試験終了まで (44 週間, ただし妊娠期間中を除く)	妊娠 2~6 日 又は 7~11 日	雄と同居後 4 日から 29 日間又は出産まで	妊娠 8~12 日	妊娠 9~13 日	雄と同居後 4 日から授乳 13 日まで
特記すべき所見	なし	6021.0 mg/kg で, 流産及び胚吸収の増加。	6010.6 mg/kg で, 出生児体重低下。	960.0 mg/kg で, 水腎症増加。	なし	なし

下線は F₁ 胎児無毒性量を示す。

(4) その他の特殊毒性

血管透過性²³⁾

ラットに Zn-DTPA を皮内投与した結果、血管に直接的に影響し、血管透過性を亢進させることが示された。また、その血管透過性亢進作用は、静脈内投与によってももたらされ、消化管の血管透過性を亢進することが示された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

処方せん医薬品 注意一医師等の処方せん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4年

3. 貯法・保存条件

室温保存

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

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。

6. 包装

5アンプル/1包装

7. 容器の材質

無色透明のガラス製バイアル

8. 同一成分・同効薬

ペンテト酸カルシウム三ナトリウム

9. 国際誕生年月日

1976年9月1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：2011年7月1日

製造販売承認番号：22300AMX00610000

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

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査期間中

14. 再審査期間

2011年7月1日～2019年6月30日(8年)

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
アエントリペンタート静注 1055mg	187682601	_____	_____

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) キレート剤, とくに DTPA による体内沈着プルトニウムの除去, JAERI 4048. 日本原子力研究所, 1969 年
- 2) 216 放射能兵器によるテロ, アンソニー S. ファウチ, ハリソン内科学第3版 日本語版, 2009 ; 1423-29.
- 3) 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), 2008 年
- 4) Stevens E, Rosoff B, Weiner M, Spencer H. Metabolism of the chelating agent diethylenetriamine pentaacetic acid (C^{14} DTPA) in man. Proc Soc Exp Biol Med 1962 ; 111 : 235-8.
- 5) Stather JW, Smith H, Bailey MR. The retention of ^{14}C -DTPA in human volunteers after inhalation or intravenous injection. Health Phys 1983 ; 44 : 45-52.
- 6) Stevens W, Bruenger FW, Atherton DR, Buster DS, Howerton G. The retention and distribution of ^{241}Am and ^{65}Zn , given as DTPA chelates in rats and of [^{14}C]DTPA in rats and beagles. Radiat Res. 1978 ; 75 : 397-409.
- 7) Fukuda S, Yamagiwa J, Iida H. Effect of intravenously injected DTPA on cardiovascular system in rats. Hoken Butsuri. 1986 ; 21 : 245-50.
- 8) Morin M, Nenot JC, Lafuma J. The behavior of ^{237}Np in the rat. Health Phys. 1973 ; 24 : 311-5.
- 9) Fukuda S, Chelating agents used for plutonium and uranium removal in radiation emergency medicine. Curr Med Chem. 2005 ; 12 : 2765-70.
- 10) Volf V, Optimisation and Status of Chelation Therapy, Radiat Prot Dosimetry. 1989 ; 26 : 331-5.
- 11) Drug Approval Package for Application Number : 21-749 and 21-751. Medical review, Appendix A : Detail of clinical adverse events, Appendix B : Detail of Laboratory adverse events. Center for Drug Evaluation and Research, U. S. Food and Drug Administration. 2004.
- 12) Cohen N, Wrenn McDE, Guilmette RA, Lo Sasso T. Enhancement of ^{241}Am excretion by intravenous administration of $Na_3(Ca-DTPA)$ in man and baboon: A comparison. Int Semin Diagn Treat Inc Radionuclides. 1976 : 461-75.
- 13) Fukuda S, Iida H. Toxicological study of DTPA as a drug (IV) Effect of intravenously injected DTPA on cardiovascular system in beagle dogs. Hoken Butsuri. 1988 ; 23 : 195-9.
- 14) Ballou JE, Busch RH. Acute toxicity of DTPA administered intratracheally. BNWL-1650, PT1. 1972 : 164-7.
- 15) Planas-Bohne F, Ebel H. Dependence of DTPA-toxicity on the treatment schedule. Health Phys. 1975 ; 29 : 103-6.

- 16) Planas-Bohne F, Lohbreier J. Toxicological studies on DTPA. Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides: Proceedings of an International Seminar, Vienna, December 8 through 12, 1975. Vienna: International Atomic Energy Agency. IAEA-SR-6/1. 1976 : 505-15.
- 17) Taylor GN, Williams JL, Roberts L, Atherton DR, Shabestari L. Increased toxicity of Na_3CaDTP when given by protracted administration. Health Phys. 1974 ; 27 : 285-8.
- 18) Sikov MR, Smith VH, Mahlum DD. Teratologic effectiveness and fetal toxicity of DTPA in the rat. BNWL-1950, PT1. 1975 : 138-40.
- 19) Fisher DR, Mays CW, Taylor GN. Ca-DTPA toxicity in the mouse fetus. Health Phys. 1975 ; 29 : 780-2.
- 20) Fukuda S, Iida H. Toxicological study on the safety of DTPA as a drug (I) Teratological study in the rat. Hoken Butsuri. 1983 ; 18 : 37-42.
- 21) Brummett ES, Mays CW. Teratological studies of Zn-DTPA in mice. Health Phys. 1977 ; 33 : 624-6.
- 22) Calder SE, Mays CW, Taylor GN, Brammer T. Zn-DTPA safety in the mouse fetus. Health Phys. 1979 ; 36 : 524-6.
- 23) Fukuda S, Iida H, Oghiso Y. The enhancement of vascular permeability by DTPA. Hoken Butsuri. 1985 ; 20 : 13-8.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ドイツ，アメリカで臨床に使用されている。

外国での Zn-DTPA 剤の承認状況

	承認年月日	承認取得者
米国	2004 年 8 月 11 日	Hameln Pharmaceuticals GmbH
独国	2003 年 11 月 24 日	HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり，米国 FDA 分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」

(1) 妊婦への投与

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。〔動物実験（マウス，ラット）で胚致死作用，出生児の体重低値及び水腎症が報告されている。〕

(2) 授乳婦への投与

本剤投与中は，授乳を避けさせること。〔本剤の母乳への移行を確認する試験は実施されていない。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2013 年 3 月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B : There are no adequate and well-controlled studies of Zn-DTPA use in pregnant women. Chelation treatment of pregnant women should begin and continue with Zn-DTPA. Reproduction studies have been performed in pregnant mice at doses up to 31 times (11.5 mmol/kg) the recommended daily human dose and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to Zn-DTPA. There was a slight reduction in the average birth weight. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

小児に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】


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¹³⁾)。

出典	記載内容
米国のラベル (2013 年 3 月)	<p>Pediatric Use:</p> <p>The safety and effectiveness of Zn-DTPA was established in the adult population and efficacy was extrapolated to the pediatric population for the intravenous route based on the comparability of pathophysiologic mechanisms. The dose is based on body size adjustment for an intravenous drug that is renally cleared. The safety and effectiveness of the nebulized route of administration have not been established in the pediatric population.</p> <p>If Ca-DTPA is not available during the first 24 hours: in children less than 12 years of age, administer intravenously a single 14 mg/kg initial dose of Zn-DTPA, not to exceed 1.0 gram.</p> <p>After the first 24 hours, continue chelation therapy with Zn-DTPA:</p> <p>in children less than 12 years of age, administer intravenously 14 mg/kg Zn-DTPA once daily, not to exceed 1.0 gram daily.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

nihon
medi+physics

 **日本メジフィジックス株式会社**

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

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