

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2018（2019年更新版）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

ペンテト酸亜鉛三ナトリウム注射液

Zinc-TRIPENTAT[®]Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1アンプル（5mL）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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月：2011年9月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	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 Berlin Germany
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〔 〕
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 https://www.nmp.co.jp/member/index.html

®：登録商標

本IFは2022年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

～日本病院薬剤師会～

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには
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いただきたい。I F
は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品
適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コー
ド・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインで
は、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応
じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などによ
り、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。
製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使
用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしてい
ていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	16
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	16
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	16
3. 製品の製剤学的特性	3	11. その他	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	17
6. RMPの概要	3	2. 禁忌内容とその理由	17
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	17
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	18
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	20
5. 化学名(命名法)又は本質	4	8. 副作用	20
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	21
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	22
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	23
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	23
1. 剤形	6	2. 毒性試験	23
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	26
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	26
4. 力価	6	2. 有効期間	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	26
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	26
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	26
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	6. 同一成分・同効薬	26
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	26
10. 容器・包装	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準 収載年月日, 販売開始年月日	26
11. 別途提供される資材類	7	9. 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	26
12. その他	7	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容	26
V. 治療に関する項目	8	11. 再審査期間	26
1. 効能又は効果	8	12. 投薬期間制限に関する情報	27
2. 効能又は効果に関連する注意	8	13. 各種コード	27
3. 用法及び用量	8	14. 保険給付上の注意	27
4. 用法及び用量に関連する注意	9	XI. 文献	28
5. 臨床成績	9	1. 引用文献	28
VI. 薬効薬理に関する項目	12	2. その他の参考文献	29
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	XII. 参考資料	30
2. 薬理作用	12	1. 主な外国での発売状況	30
VII. 薬物動態に関する項目	13	2. 海外における臨床支援情報	31
1. 血中濃度の推移	13	XIII. 備考	34
2. 薬物速度論的パラメータ	13	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	34
3. 母集団(ポピュレーション)解析	15	2. その他の関連資料	34
4. 吸収	15		
5. 分布	15		
6. 代謝	15		
7. 排泄	16		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

(1) 発見の経緯

アエントリペンタート®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 (5mL) 中に Zn-DTPA として 1055mg を含有する。また, ジトリペンタートカル®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 (5mL) 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 ²⁴¹Am 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プルトニウム (以下, Pu), Am 及び Cm が含まれる。

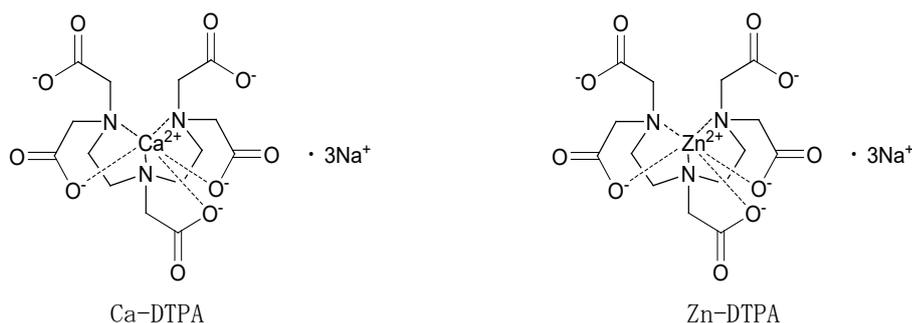
これらの超ウラン元素に被ばくする可能性については, 密封線源については, アルファ線を透過させるための被膜が破損した場合, また, Pu, Am 及び Cm は原子力施設などでの放射線事故の場合が考えられる。

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には, 早急に体内から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 が研究用等として使用された¹⁾。

Ca-DTPA 及び 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 (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 (Log K_{ML}: 11) 又は Zn-DTPA (Log K_{ML}: 18) は, Ca や Zn を分離して Pu (Log K_{ML}: 23.4), Am (Log K_{ML}: 22.9) 及び Cm (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 及び 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 Ditridentat-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、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（現在は国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 放射線医学研究所に改名）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（以下、検討会議）での検討結果を受けて、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。2011 年 7 月に「アエントリペンタート[®] 静注 1055mg」の販売名で、「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」を効能・効果とした製造販売承認を取得した。

(4) 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 項各号（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。

※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. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、1 アンプル（5mL）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。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
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。（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）
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線量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。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

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。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料， 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル，参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料 ・ジトリペンタートカル静注 1000mg 及びアエントリペンタート静注 1055mg の吸入投与方法について ・ご使用連絡シート （「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は、検討会議において医療上の必要性が高いという評価を得て、2010年5月に開発要請され、2011年7月に「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」に対する適応が承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

製造販売承認取得時、「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。」の承認条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により3例のデータを集積したことから、2020年9月承認条件が解除された。（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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

(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)

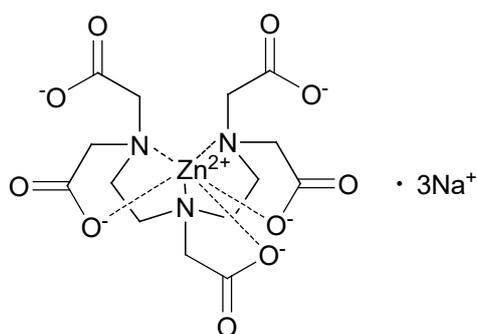
Pentetate Zinc Trisodium (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₁₈N₃Na₃O₁₀Zn

分子量：522.66

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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, CAS-11082-38-5

zinc;2-[bis[2-[bis(carboxylatomethyl)amino]ethyl]amino]acetate;hydron (IUPAC)

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±5℃)

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

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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法, 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

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

外観：無色～微黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.1～7.5

浸透圧比：約5（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アエントリペントート [®] 静注 1055mg
有効成分	1 アンプル（5mL）中 ペンテト酸亜鉛三ナトリウム 1055mg
添加剤	1 アンプル（5mL）中 pH 調整剤 2 成分

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件		容器	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH	一次包装容器	60 カ月間	規格内
加速試験	40±2℃	75±5%RH		6 カ月間	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

5mL[1 アンプル]×5 管

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

本剤は，超ウラン元素（Pu，Am，Cm）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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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（Excretion Enhancement Factor）が算出可能な症例がなかったが，1 回 1g 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 1g の Zn-DTPA 静脈内投与により，1 回 1g の Ca-DTPA 静脈内投与と同程度の Pu 排泄量がみられている。REAC データでは，18 名に 1 回 1g 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 1g 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³⁾には 1g 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 1g 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た。このことから，用法・用量を「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。」とした。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

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

(解説)

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。

7.2 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、国内ガイドライン等を参考に、患者の状態等を考慮して判断すること。

(解説)

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) では妊婦への投与に記載したように動物実験で催奇形性作用等が認められること、本剤では心疾患の既往歴のある患者に注意喚起をすることから、適切な薬剤を選択するために設定した。

7.3 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。 [9.7 参照]

(解説)

Ca-DTPA 及び Zn-DTPA が緊急時に使用される薬剤であるという特殊な事情等も考慮し、小児に対して Ca-DTPA 又は Zn-DTPA が投与された公表文献情報を医療現場へ情報提供することが適切と考えて設定した。小児の用法・用量を設定できる十分な情報は得られていないものの、米国における添付文書の記載を参考に、血漿体積及び臓器サイズが体重に比例することに基づき、成人の体重を 60kg とした場合の投与量について、体重当たりの投与量に関する情報を提供することが適切と考えた。(資料番号 5.4.1-1-8 p.168)⁴⁾。 [9.7 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査において，Zn-DTPA の投与症例（3 例）に副作用はみられなかった。（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調査・試験の概要

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^{†1}

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^{†2}

本調査の結果は表 1 及び表 2 のとおりであった。

表 1 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） 平均値±標準偏差
アメリカシウム-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 2 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） 平均値±標準偏差	検体件数	尿中放射能比（EEFD） 平均値±標準偏差
アメリカシウム-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

Ca-DTPA が投与された 5 例の EEF は，承認申請時の REAC データ^{†3}（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^{†4}）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。

- †1：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「 $\times 10^4$ dpm/mL」。
- †2：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「 $\times 10^4$ dpm/mL」
- †3：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。
- †4：1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。

※使用成績調査については、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。

(7) その他

プルトニウム、アメリシウム及びキュリウムの体内汚染を受けた外国人 685 例に本剤又はペンテト酸カルシウム三ナトリウムが投与され、そのうち、18 例において本剤又はペンテト酸カルシウム三ナトリウム投与前後の尿中放射能が測定された⁵⁾。本剤の投与を受けた 1 例（治療初期：吸入投与（3 回）、治療後期：静脈内投与（6 回））における、本剤初回投与前の尿中放射能に対する初回投与後の尿中放射能の比は 0.83 であったが、複数回投与時における比は、吸入投与時 1.6～45.1、静脈内投与時 1.8～10.0 であった。また、ペンテト酸カルシウム三ナトリウムを初回投与後、本剤へ切り替えて投与された症例においても、本剤による放射能の尿中排泄促進効果が認められた。

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

ペンテト酸カルシウム三ナトリウム

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アメリカシウム-241 を投与したラットに本剤を単回静脈内投与したとき、大腿骨、肝臓、腎臓、脾臓、肺等のいずれの器官においても放射能の滞留率が低下した⁶⁾。また、プルトニウム-239 又はキュリウム-242 を投与したラットに本剤を腹腔内投与したとき、肝臓、脾臓、腎臓、肺等のいずれの器官においても放射能の滞留率が低下した⁷⁾。

プルトニウム-238 又はアメリカシウム-241 を吸入させたハムスター又はラットにペンテト酸カルシウム三ナトリウムを吸入投与し、続いて本剤を吸入投与したとき、肺の放射エネルギーはいずれの動物種においても低下した⁸⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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 (555～740kBq) 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⁹⁾。健康成人男性 2 名（38 歳及び 53 歳）に、 ^{14}C -DTPA (0.75MBq) 及び Ca-DTPA (250mg) を注射用水 5g 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に示す。主な排泄経路は腎臓であることが示された¹⁰⁾。

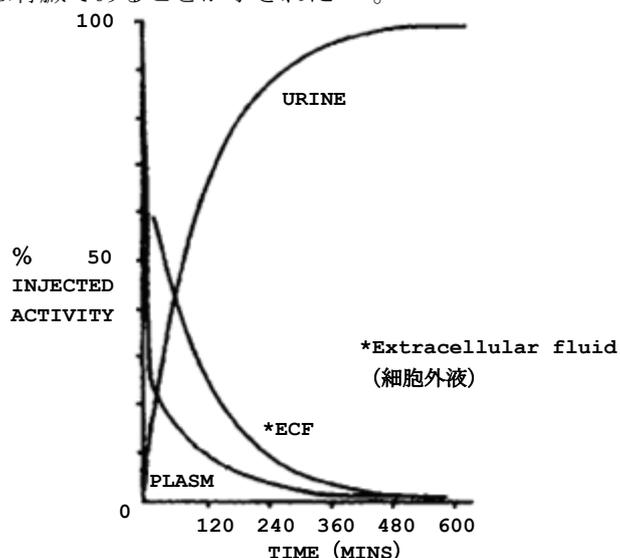


図 コンパートメントモデル解析により算出された静脈内投与後の ^{14}C -DTPA の体内分布及び累積尿中排泄量

○吸入投与

健康成人男性 2 名（38 歳及び 53 歳）に対し， ^{14}C -DTPA（2.3MBq）及び Ca-DTPA（455mg）を 10%エタノール 6g 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，図に示す。主な排泄経路は腎臓であることが示された¹⁰⁾。

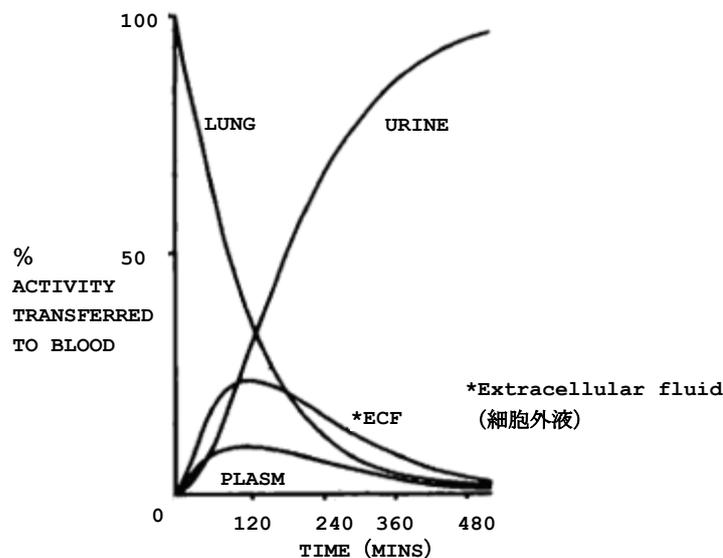


図 コンパートメントモデル解析により算出された吸入投与後の ^{14}C -DTPA の体内分布及び累積尿中排泄量

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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]

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¹¹⁾。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]

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¹¹⁾。

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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 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（CYP 等）の分子種, 寄与率
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活性比, 存在比率
該当資料なし

7. 排泄

「VII. 2. (1)解析方法」の項参照

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者
該当資料なし

11. その他
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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

（解説）

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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法又は用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 腎機能に注意してモニタリングを行うこと。

（解説）

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から、本剤による腎機能障害が現れる可能性がある。

腎機能障害により、キレート剤が放射性物質を体内から除去する速度が低下する可能性があることから、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。

8.2 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。

（解説）

ラット及びイ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¹²⁾、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。

8.3 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。

（解説）

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。

8.4 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。

（解説）

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。

8.5 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、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が報告されている。

（解説）

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にされていない^{13~15)} ことを情報提供するため設定した。

8.6 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。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、慎重に投与すること。

（解説）

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。また、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。

なお、国内外の教科書及びガイドライン³⁾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 分かけて吸入投与することが記載されている。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

（解説）

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。

9.1.2 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。

(解説)

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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。

(解説)

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。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)

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。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

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おらず、授乳時における安全性につ

いての成績は得られていないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[7.3 参照]

(解説)

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する臨床試験は実施していない。なお，海外の公表論文において，小児への使用例も少ないながら報告されている¹⁶⁾。[7.3 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

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，一般に医薬品の投与にあたっては常に注意が必要であることから記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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

(解説)

FDA による REAC データの評価結果¹⁷⁾ より得られた全ての副作用を記載した。

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。

副作用の発現頻度一覧表（REAC データ）

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ルカル®静注 1000mg の両剤投与時に認められた。

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。

臨床検査値異常の発現頻度一覧表（REAC データ）

副作用の種類	発現件数	頻度 (%)
泌尿器		
血尿	1	0.62

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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。

（解説）

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設定した。

配合変化のデータがなく他の薬剤との混合は推奨できない。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。

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.2 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。

（解説）

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1g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、本剤を静脈内にボース投与する場合、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。

14.2 薬剤投与後の注意

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。

（解説）

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 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。

ラットでは 313.6mg/kg で血圧上昇、470.4 及び 627.2mg/kg で心拍数の低下、627.2mg/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、15.7mg/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¹²⁾。

イヌでは 156.8 及び 313.6mg/kg の投与により血圧及び脈拍の上昇を認めるとともに、313.6mg/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 15.7mg/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¹⁸⁾。

(3) 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

臨床投与経路である静脈内投与による反復投与毒性試験は実施されていない。腹腔内、皮下及び気管内投与での、ラット及びイヌの反復投与毒性試験の成績概要を表に示す^{19~22)}。

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 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 [§]	2613.3 [†]	2613.3	4.8, 5.1
特記すべき所見	<p>【一般状態】 75, 87.5：死亡（一部）</p> <p>【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</p>	なし	<p>【一般状態】 血尿，投与部位での刺激性（軽微）</p>	<p>【一般状態】 断続的な下痢，下血（軽度），血尿（軽度）</p>

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 290g のラットであったことから，各用量は 172.4, 258.6 及び 301.7mg/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 522.7mg/kg。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

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²¹⁾。

雌での結果を表に示す^{21, 23~27)}。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²¹⁾。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6g/kgの高用量の曝露で流産及び胚吸収の増加²⁶⁾や出生児体重の低下が認められ²⁷⁾，更にラットでの腹腔内投与による960.0mg/kgの曝露では水腎症の増加を認めた²³⁾。

表 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)	52.3	3010.5, 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	6021.0mg/kg で, 流産及び 胚吸収の増 加。	6010.6mg/kg で, 出生児体 重低下。	960.0mg/kg で, 水腎症増 加。	なし	なし

下線は F₁ 胎児無毒性量を示す。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

ただし, ラットを用いた皮下点滴投与による反復投与毒性試験²¹⁾において, 投与部位における軽微な刺激性が報告されている。

(7) その他の特殊毒性

血管透過性

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²⁸⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アエントリペンタート[®]静注 1055mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ペンテト酸カルシウム三ナトリウム

7. 国際誕生年月日

1976年9月1日（ドイツ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2011年7月1日	22300AMX00610000	薬価基準未収載	2011年9月1日

9. 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

10. 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

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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

8年：2011年7月1日～2019年6月30日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード*	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アエントリペンタート® 静注 1055mg	—	—	1876826010101	—

※本剤は薬価基準未収載の医薬品である。

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

X I . 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；1423-1429
- 3) 財団法人原子力安全研究協会（DTPA 投与方法検討委員会）（編）：DTPA 投与方法に係るガイドライン，2008 年
- 4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：審査報告書（平成 23 年 5 月 24 日）：52-53
https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100133/53035900_22300AMX00609000_A100_1.pdf
- 5) Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration: Drug Approval Package for Application Number: 21-749 and 21-751. Medical review, Review of the REAC/TS database, Efficacy Review, 2004
- 6) Seidel A: Radiat Res, 1973; 54: 304-315 (PMID: 4703890)
- 7) Seidel A, et al.: Health Phys, 1972; 22: 779-783 (PMID: 4653386)
- 8) Stather JW, et al.: Hum Toxicol, 1985; 4: 573-582 (PMID: 4077069)
- 9) Stevens E, et al.: Proc Soc Exp Biol Med, 1962; 111: 235-238 (PMID: 13984023)
- 10) Stather JW, et al.: Health Phys, 1983; 44: 45-52 (PMID: 6826365)
- 11) Stevens W, et al.: Radiat Res, 1978; 75: 397-409 (PMID: 102009)
- 12) Fukuda S, 他: 保健物理, 1986; 21: 245-250
- 13) Fukuda S: Curr Med Chem, 2005; 12: 2765-2770 (PMID: 16305471)
- 14) Volf V: Radiat Prot Dosimetry, 1989; 26: 331-335
- 15) Morin M, et al.: Health Phys, 1973; 24: 311-315 (PMID: 4691639)
- 16) Cohen N, et al.: Int Semin Diagn Treat Inc Radionuclides, International Atomic Energy Agency, Vienna, 1976; IAEA-SR-6/20: 461-475
- 17) 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.
- 18) Fukuda S, 他: 保健物理, 1988; 23: 195-199
- 19) Ballou JE, Busch RH. Acute toxicity of DTPA administered intratracheally. BNWL-1650, PT1, 1972: 164-167
- 20) Taylor GN, et al.: Health Phys, 1974; 27: 285-288 (PMID: 4436051)
- 21) 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: 505-515
- 22) Planas-Bohne F, et al.: Health Phys, 1975; 29: 103-106 (PMID: 1150445)
- 23) Sikov MR, Smith VH, Mahlum DD. Teratologic effectiveness and fetal toxicity of DTPA in the rat. BNWL-1950, PT1. 1975: 138-140.
- 24) Fisher DR, et al.: Health Phys, 1975; 29: 780-782 (PMID: 1193892)
- 25) Fukuda S, 他: 保健物理, 1983; 18: 37-42
- 26) Brummett ESR, et al.: Health Phys, 1977; 33: 624-626 (PMID: 604308)
- 27) Calder SE, et al.: Health Phys, 1979; 36: 524-526 (PMID: 225294)

28) Fukuda S, 他 : 保健物理, 1985 ; 20 : 13-18

29) V Volf, et al. : Health Phys, 1977 ; 32 : 155-157 (PMID : 863715)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国における承認状況

2018年11月現在、ドイツ、米国の2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	Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA)	HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG	2003年11月24日
米国	Pentetate zinc trisodium injection (Zn-DTPA) for intravenous or inhalation administration	Hameln Pharmaceuticals GmbH	2004年8月11日

ドイツにおける効能・効果及び用法・用量（2018年11月現在）

Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA)

効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Long-term treatment for decorporation of transuranium heavy metal radionuclides (americium, plutonium, curium, californium, berkelium).</p>
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Posology</p> <p>The dosage of Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) is adjusted according to type and severity of intoxication.</p> <p>The following are average doses:</p> <p><i>Adults:</i> 1 ampoule per day</p> <p><i>Children:</i> 25 - 50 mg per kg body weight and day</p> <p>The following dosage regimen is recommended for the treatment of adults:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ First week: 1055 mg of Zn-DTPA daily on 5 days of the week ・ Weeks 2 to 7: 1055 mg of Zn-DTPA 2-3 times a week ・ Weeks 8 to 13: therapy-free period ・ Followed by: 3-week treatment (1 055 mg of Zn-DTPA 2-3 times a week) and subsequent 3-week therapy-free period or alternatively: 1055 mg of Zn-DTPA once every 2 weeks ・ Depending on the individual case, the therapy-free period may also be 4 to 6 months.

米国における効能・効果及び用法・用量（2021年1月現在）

Pentetate zinc trisodium injection (Zn-DTPA)

効能・効果	Zn-DTPA is indicated for treatment of individuals with known or suspected internal contamination with plutonium, americium, or curium to increase
-------	---

	the rates of elimination.
用法・用量	<p>Administer Ca-DTPA as the initial dose during the first 24 hours after internal contamination. Ca-DTPA is more effective than Zn-DTPA during this time period (see Ca-DTPA labeling). If Ca-DTPA is not available, use Zn-DTPA as initial therapy. On the next day, if additional chelation therapy is indicated, begin daily treatment with Zn-DTPA. If Zn-DTPA is not available, chelation therapy may continue with Ca-DTPA and concomitant mineral supplements containing zinc should be given (see Ca-DTPA labeling).</p> <p>Do not administer more than one dose per 24 hour period.</p> <p><i>If Ca-DTPA is not available during the first 24 hours:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · in adults and adolescents, administer intravenously a single 1.0 gram initial dose of Zn-DTPA. · 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><i>After the first 24 hours, continue chelation therapy with Zn-DTPA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · in adults and adolescents, administer intravenously 1.0 gram Zn-DTPA once daily. · 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><i>Renally Impaired Patients</i></p> <p>No dose adjustment is needed. However, renal impairment may reduce the rate at which chelators remove radiocontaminants from the body. In heavily contaminated patients with renal impairment, dialysis may be used to increase the rate of elimination. High efficiency high flux dialysis is recommended. Because dialysis fluid will become radioactive, radiation precautions must be taken to protect personnel, other patients, and the general public.</p>

なお、本邦の添付文書における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【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

【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。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」，「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり，米国FDAとは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。

妊婦等への投与に関する海外情報（ドイツ添付文書）（2018年11月現在）

Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Fertility

There are no data available on the effect of Zink-Trinatrium-pentetat on male and female fertility.

Pregnancy

There is insufficient experience about the safety of Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) in humans when used during pregnancy. Animal studies have not shown embryotoxic/teratogenic effects.

In case of pregnancy, the risk of poisoning versus the risk of drug treatment should be carefully evaluated. If the use of Zink-Trinatrium-pentetat (Zn-DTPA) during pregnancy is necessary for a vital indication, then the mineral balance should be monitored in order to provide the child with essential trace elements.

Lactation

Women exposed to radionuclides should not breastfeed in general.

妊婦等への投与に関する海外情報（米国添付文書）（2021年1月現在）

Pentetate zinc trisodium injection (Zn-DTPA)

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B

Risk Summary

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.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Zn-DTPA is excreted in human milk. Radiocontaminants are known to be excreted in breast milk. Women with known or suspected internal contamination with radiocontaminants should not breast feed, whether or not they are receiving chelation therapy. Precautions should be taken when discarding breast milk. [See *Warnings and Precautions (5.3)*]

小児等に関する記載

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA とは異なる。
本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

小児等への投与に関する海外情報（米国添付文書）（2021年1月現在）

Pentetate zinc trisodium injection (Zn-DTPA)

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Zn-DTPA were 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 [See *Dosage and Administration (2.1)*]. The safety and effectiveness of the nebulized route of administration have not been established in the pediatric population.

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

- ・ジトリペンタートカル静注 1000mg 及びアエントリペンタート静注 1055mg の吸入投与方法について
(日本メジフィジックス株式会社ホームページ
https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/member/product/UG_ditori-zink.pdf)
- ・ご使用連絡シート
(日本メジフィジックス株式会社ホームページ
https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/member/product/Form_zink.pdf)

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)

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