

## 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

ジトリペントートカル<sup>®</sup> 静注 1000mg

ペンテト酸カルシウム三ナトリウム注射液

DITRIPENTAT-Cal<sup>®</sup>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、ペンテト酸カルシウム三ナトリウム 1000mg
一般名	和名：ペンテト酸カルシウム三ナトリウム 洋名：Pentetate Calcium 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 <a href="https://www.nmp.co.jp/member/index.html">https://www.nmp.co.jp/member/index.html</a>

®：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た  
いただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1	8. トランスポーターに関する情報	17
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	17
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	17
3. 製品の製剤学的特性	3	11. その他	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	18
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	18
6. RMPの概要	3	2. 禁忌内容とその理由	18
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	18
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	18
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	18
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	19
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	21
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	24
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	5	10. 過量投与	24
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	25
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	25
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	26
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6	1. 薬理試験	26
1. 剤形	6	2. 毒性試験	26
2. 製剤の組成	6	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	30
4. 力価	6	2. 有効期間	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	30
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	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	30
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	30
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	30
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	30
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	30
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	30
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	8	11. 再審査期間	30
1. 効能又は効果	8	12. 投薬期間制限に関する情報	31
2. 効能又は効果に関連する注意	8	13. 各種コード	31
3. 用法及び用量	8	14. 保険給付上の注意	31
4. 用法及び用量に関連する注意	8	<b>XI. 文献</b> .....	32
5. 臨床成績	9	1. 引用文献	32
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	12	2. その他の参考文献	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12	<b>XII. 参考資料</b> .....	34
2. 薬理作用	12	1. 主な外国での発売状況	34
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	14	2. 海外における臨床支援情報	36
1. 血中濃度の推移	14	<b>XIII. 備考</b> .....	39
2. 薬物速度論的パラメータ	14	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	39
3. 母集団(ポピュレーション)解析	16	2. その他の関連資料	39
4. 吸収	16		
5. 分布	16		
6. 代謝	17		
7. 排泄	17		

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

### (1) 発見の経緯

ジトリペンタートカル®静注 1000mg（以下、本剤）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。また、アエントリペンタート®静注 1055mg 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。

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 <sup>241</sup>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。

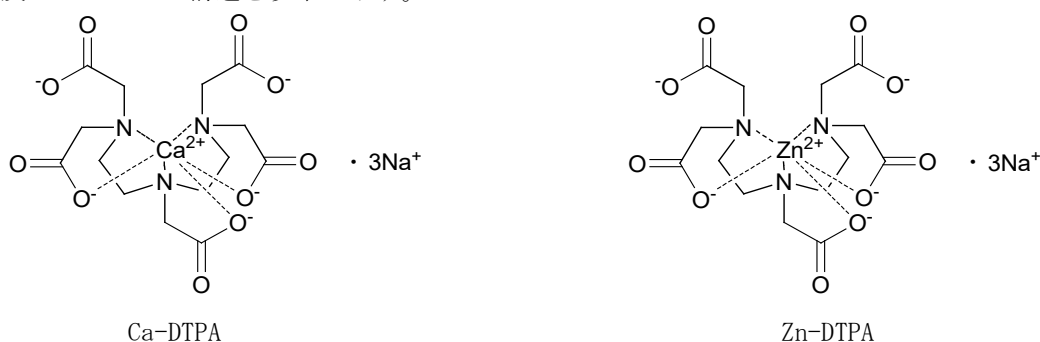
これらの超ウラン元素に被ばくする可能性については、密封線源については、アルファ線を透過させるための被膜が破損した場合、また、Pu、Am 及び Cm は原子力施設などでの放射線事故の場合が考えられる。

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<sup>1)</sup>。

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（Log K<sub>ML</sub>）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<sub>ML</sub>：11）又は Zn-DTPA（Log K<sub>ML</sub>：18）は、Ca や Zn を分離して Pu（Log K<sub>ML</sub>：23.4）、Am（Log K<sub>ML</sub>：22.9）及び Cm（Log K<sub>ML</sub>：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」<sup>2)</sup> 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<sup>®</sup>（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「ジトリペントートカル<sup>®</sup> 静注 1000mg」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 Zn-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、ペンテト酸カルシウム三ナトリウム 1000mg 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. 本剤は体内の亜鉛を排泄させる作用があるため、長期投与時には亜鉛欠乏に注意する必要がある。長期間の治療が必要な場合ペンテト酸亜鉛三ナトリウムへの切替えを考慮すること。（「V. 4. 用

法及び用量に関連する注意」の項参照)

4. 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。(「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	・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 (「XIII. 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5症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

ジトリペントートカル®静注 1000mg

#### (2) 洋名

DITRIPENTAT-Ca1®Injection

#### (3) 名称の由来

該当資料なし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ペントト酸カルシウム三ナトリウム (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

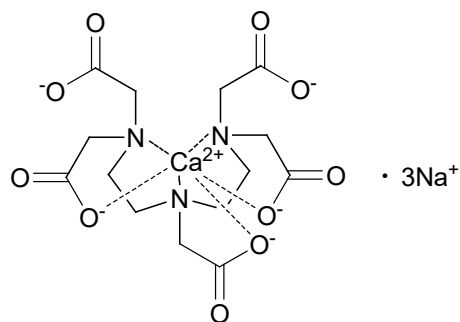
Pentetate Calcium Trisodium (JAN)

#### (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： $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{CaN}_3\text{Na}_3\text{O}_{10}$

分子量：497.35

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

Ca-DTPA, CAS-12111-24-9, calcium trisodium pentetate (INN)

calcium;trisodium:2-[bis[2-[bis(carboxylatomethyl)amino]ethyl]amino]acetate (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	極めて溶けにくい

#### (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：7.0～7.8

浸透圧比：約4（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	ジトリペントートカル®静注 1000mg
有効成分	1 アンプル（5mL）中 ペンテト酸カルシウム三ナトリウム 1000mg
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	規格内
加速試験	40±2℃	75±5%RH		6 カ月	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（物理化学的変化）

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，ペンテト酸カルシウム三ナトリウムとして 1000mg を 1 日 1 回点滴静注，又は緩徐に静脈内投与する。

なお，患者の状態，年齢，体重に応じて適宜減量する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

Ca-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。これまでの実績によると，Ca-DTPA の投与経路は点滴静注が主であった。

REAC データ<sup>§</sup>では，Ca-DTPA が投与された 632 名のうち，293 名が 1 回 1g の静脈内投与を，326 名が吸入投与を受けている。初回治療の前後に尿中放射能濃度が記録されていた 17 名を有効性の評価対象とし，Ca-DTPA の尿中排泄促進効果を検討し，EEF（Excretion Enhancement Factor）の平均値は，静脈内投与及び吸入投与でそれぞれ 25.93 及び 25.42 であった。

超ウラン元素による汚染事故時の Ca-DTPA 静脈内投与による治療に関する公表論文でも，治療時の EEF として 45～120 が報告されている。1 回の用量は 1g が主であり，0.1g による治療に比べ，超ウラン元素の排泄促進効果が高いことが報告されている。Ca-DTPA の排泄促進効果は，超ウラン元素汚染後の治療開始時期に依存するとされており，汚染後，より早期に Ca-DTPA による治療を開始するほど超ウラン元素の排泄促進効果が期待できるとの見解が示されている。

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，Ca-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。

§ 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，超ウラン元素等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亜鉛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)

本剤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、ペンテト酸亜鉛三ナトリウム (アエントリペンタート®静注 1000mg) 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** 本剤は体内の亜鉛を排泄させる作用があるため、長期投与時には亜鉛欠乏に注意する必要がある。長期間の治療が必要な場合には、ペンテト酸亜鉛三ナトリウムへの切替えを考慮すること。

(解説)

本剤の投与により体内微量元素である亜鉛の尿中排泄が増加することが示唆され、本剤 1 回 1 g の投与により平均約 18mg の亜鉛が尿中に排泄されることが臨床データ (REAC データ) に示されている。日本人の食事摂取基準 (2010 年版) によると、亜鉛の推奨摂取量は成人で 9~12mg/日であることから、本剤での治療時には、排泄量がこれを上回る可能性も考えられる。従って、本剤を長期投与する場合は、亜鉛の欠乏を伴う可能性があり、治療中は、患者の血中亜鉛濃度を定期的にモニタリングし、必要に応じて亜鉛等の微量元素を補充し、可能であればペンテト酸亜鉛三ナトリウム (アエントリペンタート®静注 1055mg) への切替えを考慮する必要があると考え設定した。

**7.4** 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 17mg/kg に相当し、体重 10kg では約 167mg、体重 20kg では約 333mg、体重 30kg では 500mg 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) <sup>3)</sup>。 [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（5例）において，血中亜鉛減少5例（100%），血中アルカリホスファターゼ減少4例（80.0%），下痢3例（60.0%）が報告された（いずれも非重篤，転帰は回復）。（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<sup>†1</sup>

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

本調査の結果は表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 EEFD は、承認申請時の REAC データ<sup>†3</sup> (Ca-DTPA 静脈内投与時のデータ：25.93±33.76) と大きな違いはないことから、排泄促進作用が確認できたと考えた。

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

以上より、有効性に関する新たな問題点は見出されなかった。

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

†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「×10<sup>4</sup>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 Zn-DTPA についてもあわせて記載した。

## (7) その他

プルトニウム、アメリカ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亜鉛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亜鉛三ナトリウム投与前後の尿中放射能が測定された<sup>4)</sup>。本剤 1000mg の初回投与を受けた 17 例 (静脈内投与 8 例及び吸入投与 9 例) における本剤投与前後の尿中放射能の比は表のとおりであった。

表 本剤 1000mg 投与時の、投与前に対する投与後の尿中放射能の比

投与経路	例数	投与後尿中放射能/投与前尿中放射能	
		平均値±標準偏差	中央値(最小値, 最大値)
静脈内投与	8	25.93±33.76	12.5 (1.1, 396.1)
吸入投与	9	25.42±28.21	19.3 (0.5, 80.0)

## 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

ペンテト酸亜鉛三ナトリウム注射液

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

プルトニウム-239 を投与したラットに本剤を単回静脈内投与したとき、投与部位、肝臓、大腿骨及び全身のいずれにおいても放射能の滞留率が低下した<sup>5)</sup>。また、アメリシウム-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<sup>6)</sup>。さらに、キュリウム-242 を静脈内投与したラットに放射能投与後 6 日、8 日及び 11 日目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<sup>7)</sup>。

プルトニウム-238 又はアメリシウム-241 を吸入させたハムスター又はラットに本剤を吸入投与し、続いてペンテト酸亜鉛三ナトリウム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<sup>8)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 効力を裏付ける試験

Ca-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 Ca-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 Ca-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。また、Zn-DTPA に比較し、Ca-DTPA の方が超ウラン元素除染効果が高く、汚染後の時間経過と共にその差が少なくなると考えられた。更に、Pu を投与した動物に、Ca-DTPA を投与することにより、Pu の排泄が促進され、骨肉腫の発生率が低下し、生存期間が延長した。Ca-DTPA の吸入投与は、Ca-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

Ca-DTPA は、循環血液中に入った後に速やかに消失した。また、器官への分布は少なく、代謝を受けずに未変化体として、速やかに主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

Ca-DTPA の毒性標的器官は、肝臓、腎臓、消化管及び骨髄であると考えられた。更に、吸入及び気管内投与では、肺でも毒性所見を示すと考えられた。毒性標的器官に認められる病変の主な原因は、Ca-DTPA の薬力学的作用機序に関連するものと推察された。つまり、Ca-DTPA が生体内の必須微量元素（特に Zn）の不足又は欠乏を惹起し、様々な代謝系や核酸及び蛋白の合成に影響を及ぼすことで、空胞形成や骨髄抑制を招くと考えられた。毒性標的器官である肝臓、腎臓、消化管及び骨髄については、長期治療の際に影響を受ける可能性があるが、投与を中断したり、必須微量元素を補ったりすることで、臨床における用法・用量の範囲であれば、重篤な障害を招く可能性は低いと考え



られた。

以上のことから、Ca-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

Ca-DTPA の薬物動態は DTPA を放射性炭素で標識した  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -DTPA 15～20  $\mu\text{Ci}$ （555～740kBq）を静脈内投与した結果、 $^{14}\text{C}$ -DTPA は尿中に排泄された。投与した  $^{14}\text{C}$ -DTPA の 90～100%が投与後 24 時間までに尿中に排泄された<sup>9)</sup>。健康成人男性 2 名（38 歳及び 53 歳）に、 $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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<sup>10)</sup>。

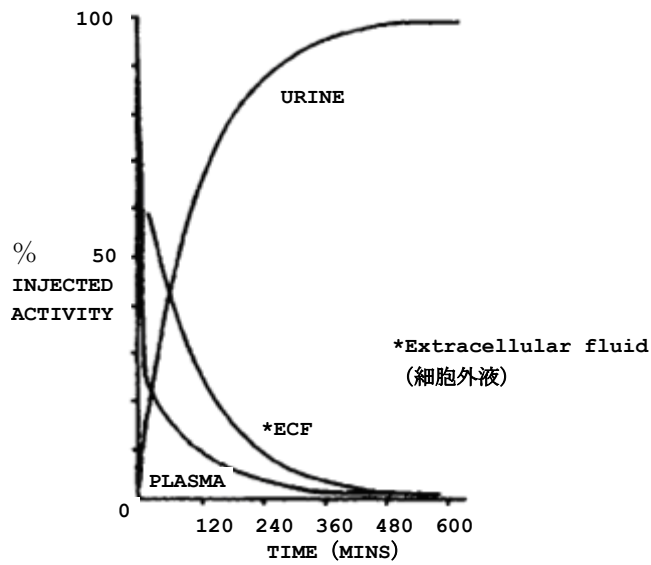


図 コンパートメントモデル解析により算出された  
 静脈内投与後の  $^{14}\text{C}$ -DTPA の体内分布及び累積尿中排泄量

○吸入投与

健康成人男性 2 名 (38 歳及び 53 歳) に対し,  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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,  $^{14}\text{C}$ -DTPA は投与放射能量の約 35%が体内へ吸入された。吸入された放射能の約 0.06%が呼吸として吐き出され, 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。

$^{14}\text{C}$ -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<sup>10)</sup>。

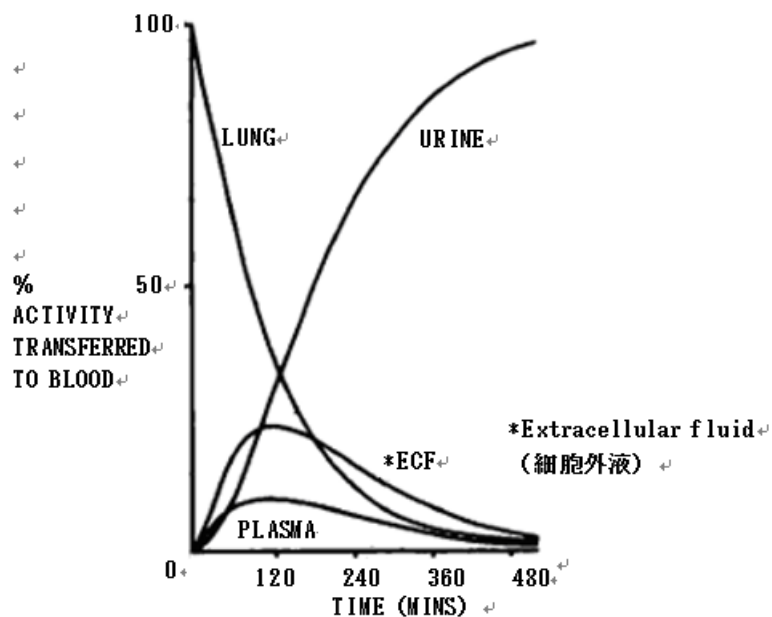


図 コンパートメントモデル解析により算出された吸入  
 投与後の  $^{14}\text{C}$ -DTPA の体内分布及び累積尿中排泄量

(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<sup>11)</sup>]

ラットに<sup>14</sup>C-Ca-DTPAを静脈内投与し、投与後24時間の腎臓、肝臓、胃腸管及び残全身への放射能分布率を測定した。その結果、腎臓、肝臓、胃腸管及び残全身への放射能分布率は、投与後24時間までの放射能の回収率のそれぞれ0.7、0.3、検出感度以下及び5.7%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. 用法及び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、亜鉛等の金属欠乏をおこすことがあるため、血中濃度の推移を注意深くモニタリングし、必要に応じて亜鉛等の補充を考慮すること。

（解説）

本剤の投与により体内微量元素である亜鉛の尿中排泄が増加することがあるため、治療中は、患者の尿中及び血中の亜鉛濃度を定期的にモニタリングし、必要に応じて亜鉛等の微量元素を補充することが望ましいことから設定した。

##### 8.3 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<sup>12~14)</sup> ことを情報提

供するため設定した。

**8.4** 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る必要があるとあり、緊急被曝医療の観点から、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、本剤投与により、重篤な有害事象として呼吸窮迫（喘鳴及び咳嗽）の報告があるため、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<sup>15)</sup>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

設定されていない

### (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、投与しないことが望ましい。重度の体内汚染の場合等を除き、妊婦又は妊娠している可能性のある女性にはペンテト酸亜鉛三ナトリウムの使用を考慮すること。動物実験（マウス，ラット）で催奇形性作用及び胚致死作用，動物実験（イヌ）で出生児の体重低値及び毛色異常が報告されている。

（解説）

動物実験によりマウス及びラットにおいて、妊娠期間初期の本剤の曝露により胚吸収や胎児死亡が増加し、妊娠中期から後期の曝露により脳や骨等の奇形が増加することが明らかになっている。また、イヌにおいては、臨床で想定される用量（14.9mg/kg/日）で、出生児の体重低下及び毛色異常が見られたことから、妊娠中の投与は胎児に影響を及ぼす可能性が考えられたため、胎児に対する安全性の確保のために設定した。さらに、リスクとベネフィットの観点から治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合には、比較的高い安全性を有することが推察されるペンテト酸亜鉛三ナトリウム（アエントリペンタート® 静注 1055mg）の投与が可能であることが望ましいと考え、注意喚起が必要と判断し設定した。

「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. 4 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<sup>16)</sup>されている。[7. 4 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

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，金属味，疲労感，手指のしびれ感*
血液	高カリウム血症，低血糖症，高尿酸血症，白血球数増加*
循環器系	片頭痛，胸痛，頻脈
呼吸器	喘鳴，発作性咳嗽*
消化器	下痢，悪心，嘔吐
過敏症	全身性アレルギー反応，皮膚炎，そう痒感*，アレルギー性皮膚反応
泌尿器	血尿，膿尿，糖尿，蛋白尿
その他	毛髪成長減退，亜鉛欠乏

※吸入投与でのみ認められた副作用

(解説)

FDAによるREACデータの評価結果及び公表論文から得られた全ての副作用を記載した。

(1) REAC データ

本剤又はペンテト酸亜鉛三ナトリウム（アエントリペンタート®静注 1055mg）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 18 名（本剤とアエントリペンタート®静注 1055mg の両剤投与時に認められた症例も含む）であった<sup>4)</sup>。死亡例はなかったが、重篤な有害事象として「呼吸窮迫（喘鳴及び咳嗽）」、及び「全身性アレルギー反応」が各 1 例認められ、FDA の審査において副作用と判断された。また、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「胸痛」、「皮膚炎」、「毛髪成長減退」が各 1 件認められた。

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	3	0.97
頭部ふらふら感	1	0.32
金属味	1	0.32
疲労感	1	0.32
手指のしびれ感	1	0.32
循環器系		
胸痛	1	0.32
頻脈	1 <sup>§</sup>	0.32
呼吸器		
喘鳴	1	0.32
発作性咳嗽	1	0.32
消化器		
下痢	1	0.32
悪心	2	0.65
過敏症		
全身性アレルギー反応	1	0.32
皮膚炎	1	0.32
そう痒感	1	0.32
その他		
毛髪成長減退	1	0.32

§ 本剤とアエントリペンタート<sup>®</sup>静注 1055mg の両剤投与時に認められた。

臨床検査は本剤とアエントリペンタート<sup>®</sup>静注 1055mg が投与された 162 例で実施され、本剤投与により 28 件の臨床検査値異常が認められた。血尿の報告は 11 件あり、吸入による発現が 1 件、静脈内投与による発現は 7 件であった。

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 (%)
血液		
高カリウム血症	1	0.62
低血糖症	1	0.62
高尿酸血症	3	1.85
白血球数増加	5	3.09
泌尿器		
血尿	11	6.79
膿尿	4	2.47
糖尿	2	1.23
尿蛋白	1	0.62

(2) 公表論文

①汚染後 2.5～8 年経過した Pu 汚染患者 6 例 (男性, 35～45 歳, 汚染経路: 吸入) に本剤が投与され, うち 1 例に「片頭痛」および「嘔吐」が発症したが, 投与中止後すみやかに回復した。また, 1 例に 0.2～0.8g/日の 5 日連続投与後に「尿潜血 (血尿)」が認められたが, 休薬後回復し, 投与頻度を 3 回/週以下として投与再開した後は, 尿検査値異常は認められなかった<sup>17)</sup>。

②フランス原子力庁及びフランス核燃料公社の施設内で, 1970～2003 年の 34 年間に Pu 又は Am による汚染 (又は疑い) を受けた 469 例の患者 (性別及び年齢不明, 汚染経路: 吸入及び創傷) に本剤が静脈内投与された。うち, 1 例に「アレルギー性皮膚反応」が認められたが, 当該事象はすみやかに回復した<sup>18)</sup>。

公表論文において, 本剤投与により尿中の亜鉛排泄量が増加することが示されており, 皮膚炎や毛髪成長減退等の症状は, 多くが亜鉛欠乏に関連するものと考えられるため, 「亜鉛欠乏」を記載した。

副作用の発現一覧表（公表論文の集計）

副作用の種類	発現件数
循環器系	
片頭痛	1
消化器	
下痢	1
嘔吐	1
過敏症	
アレルギー皮膚反応	1

臨床検査値異常の発現一覧表（公表論文の集計）

副作用の種類	発現件数
泌尿器	
血尿	1

## 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

### 13. 過量投与

筋肉内注射により 1 日投与量の 4 倍量を 2 日以上投与された重度の血色素沈着症の患者で死亡例が報告されている。

（解説）

米国では、1960 年代に血色素沈着症等を対象に本剤の筋肉内投与が承認申請されたが、当該疾患の患者で本剤の筋肉内投与（1 日 4g を複数回投与）による死亡等の報告があった。当時の審査経緯及び承認の可否は不明だが、報告された資料には、本剤が投与された 74 例のうち 3 例が死亡し、5 例に重篤な有害事象が発現したことが記載されている。FDA は、死亡及び重篤な有害事象と本剤投与との因果関係を判断するには、患者背景が不十分であるとされたが、本剤の投与を中止した後、症状の回復又は消失が認められている症例があったことから、本剤投与により発現した可能性があると考えられた。

本剤は、超ウラン元素により体内汚染された患者に対し、汚染核種の除去を目的として本剤を使用する場合、用量・用法の範囲内ではこれらの重篤な有害事象は発現しないと考えるが、過量投与及び筋肉内投与による有害事象発現の可能性については否定できないことから、注意喚起のため設定した。

## 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分かけて点滴静注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、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曝を防止する必要がある。従って、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、ラットを用いて静脈内投与により検討した<sup>19)</sup>。検討に用いた 447.6 mg/kg までの用量では、心血管系への影響は認められなかった。併せて血中カルシウム濃度への影響についても確認したが、明らかな変化は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

Ca-DTPA の薬力学的薬物相互作用試験（参考情報）

ラットに、Pu, Am 又は Cm を静脈内投与後、Ca-DTPA 単独、鉄排泄剤であるデフェロキサミンメシル酸塩（以下、DFOA）単独、又は Ca-DTPA 及び DFOA 併用の単回腹腔内投与試験を行った。DFOA の併用により、Ca-DTPA の骨及び肝臓の Pu 除染効果は増強したが、腎臓の Pu 除染効果は減弱した。一方、DFOA の併用は、Ca-DTPA の骨、肝臓及び腎臓の Am 及び Cm 除染効果には影響を及ぼさなかった<sup>20)</sup>。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

臨床投与経路である静脈内投与での、げっ歯類を用いた単回投与毒性試験は実施されていない。また、非げっ歯類（ウサギ及びイヌ）の単回静脈内投与毒性試験では 50%致死量（以下、LD<sub>50</sub>）は算出されていない。最小致死量（以下、MLD）はウサギで 1133.4mg/kg 及びイヌで 1809mg/kg であった。それぞれ、臨床最大用量の約 68 及び約 108 倍であった<sup>21)</sup>。

腹腔内投与での LD<sub>50</sub> は、マウスで 6216.9mg/kg であった<sup>22)</sup>。また、ラットを用いて投与方法の影響を検討した試験での、腹腔内投与による 30 日間での 50%致死量（以下、LD<sub>50/30</sub>）は、3382.0mg/kg であった<sup>23)</sup>。

なお、特記すべき所見として、マウスを用いた単回腹腔内投与毒性試験の病理組織学的検査で、光学顕微鏡観察により肝臓の脂肪変性及び混濁腫脹、腎臓の糸球体係蹄腫大及び尿管拡張を、電子顕微鏡観察により肝臓の空胞形成をそれぞれ認めた<sup>24)</sup>。

#### (2) 反復投与毒性試験

静脈内投与及び緊急時に静脈内投与の代替経路となりうる吸入投与、更にはそれと関連のある気管内投与による反復投与毒性について評価した。

静脈内投与による反復投与毒性試験の成績概要を表に示す<sup>21, 25)</sup>。

いずれの試験においても死亡は認められなかった。14 日間の反復投与では、投与した用量の範囲において、特記すべき所見も認められず、ウサギ及びイヌでの無毒性量は 180.9mg/kg であった<sup>21)</sup>。これは、臨床最大用量の約 11 倍であった。一方、74.6mg/kg（臨床最大用量の約 4 倍）の 1 用量のみで実施したイヌを用いた 1 ヶ月反復投与毒性試験では、肝臓、腎臓及び消化管の障害を示唆する所見を認めた<sup>25)</sup>。

表 Ca-DTPA 反復投与毒性試験（静脈内投与）の成績概要

動物種	ウサギ	イヌ	イヌ
投与経路	静脈内	静脈内	静脈内
投与期間	14 日間	14 日間	1 ヶ月間
用量 (mg/kg)	18.09, <u>180.9</u>	18.09, <u>180.9</u>	74.6
特記すべき所見 <sup>§</sup>	なし	なし	<b>【血液生化学的検査】</b> GOT 及び GPT の上昇, BUN 及びクレアチニンの上昇  <b>【剖検】</b> 小腸粘膜のうっ血（軽微）  <b>【病理組織学的検査】</b> 小腸粘膜固有層及び腎臓の近位尿細管のリンパ球増加, 肝臓の変性

下線は無毒性量を示す。

§：肝臓の変性については原著に記載なし。

吸入及び気管内投与による反復投与毒性試験の成績概要を表に示す<sup>26~28)</sup>。

気管内投与では、窒息によると考えられる死亡が認められた<sup>28)</sup>。吸入投与では死亡は認められず、静脈内投与同様の肝臓及び消化管の障害を示唆する所見を認めるとともに、気腫を特徴とする肺の病変を認めた<sup>26,27)</sup>。なお、肝臓及び肺の病変は投与休止により回復性が認められた。

表 Ca-DTPA 反復投与毒性試験（吸入、気管内投与）の成績概要

動物種	ラット	ラット	ラット	ハムスター	イヌ
投与経路	吸入	吸入	気管内	吸入	吸入
投与期間	週 3 回 1 週間	1 日 2 回 20 日間	週 3 又は 4 回 1 週間	週 3 回 1 週間	5 日間
用量 (mg/kg)	13, 24	<u>12.4</u> , 24.9, 49.7, 99.5	50, 75, 87.5, 100, 112.5 <sup>§</sup>	20, 51	60
特記すべき所見	<b>【病理組織学的検査】</b> 13, 24 : 肺胞性肺気腫	<b>【一般状態】</b> 49.7, 99.5 : 軟便  <b>【病理組織学的検査】</b> 49.7, 99.5 : 肝細胞脂肪滴 (投与 10 日) 24.9~99.5 : 肺気腫 (投与 10 日以上)	<b>【一般状態】</b> 75~112.5 : 死亡  <b>【病理組織学的検査】</b> 50~112.5 : 肺線維化, 上皮過形成 (肺) 等	<b>【病理組織学的検査】</b> 20, 51 : 肺胞性肺気腫	<b>【一般状態】</b> 食欲減退, 嘔吐  <b>【血液学的検査】</b> リンパ球低値, 好中球高値  <b>【骨髓塗沫検査】</b> 赤血球過形成  <b>【剖検】</b> 胃幽門部粘膜下リンパ濾胞腫大  <b>【病理組織学的検査】</b> 肺の上皮の異型 (軽度異型~化生)

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, 301.7, 344.8 及び 387.9mg/kg/dose 程度であったと考えられる。

### (3) 遺伝毒性試験

姉妹染色分体交換試験を実施した結果<sup>29)</sup>，中用量（1.351  $\mu$ g/mL）で姉妹染色分体交換の有意な増加を認めたものの，高用量（13.51  $\mu$ g/mL）では分裂中期の細胞が認められなかったことから，遺伝毒性の有無については明らかにはならなかった。

### (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ヵ月間の反復投与では，胎児発生に影響を認めなかった。

雌での結果を表に示す<sup>30~35)</sup>。妊娠前の投与による胎児への影響は認められなかった。しかしながら，妊娠期間初期の曝露では胚吸収や胎児死亡が増加し，妊娠中期から後期の曝露では脳や骨等の奇形が増加した。

臨床投与経路である静脈内投与で実施したイヌを用いた試験では，14.9mg/kg（臨床最大用量の約1倍）で出生児に異常を認めており，無毒性量が確認できておらず，安全域は確立していない。

表 Ca-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	ラット	ラット	イヌ	マウス
用量 (mg/kg)	49.7, <u>99.5</u>	358.1, 716.2, 1432.4	<u>14.3</u> , 114.2, 228.4, 456.8, 685.1, 913.5	14.9, 89.5, <u>179.0</u> , 358.1, 537.1	14.9	<u>179.0</u> , 1442.3
投与経路	腹腔内	皮下	腹腔内	皮下	静脈内	皮下
投与期間	週2回交配前 6ヵ月から試験 終了まで (44週間, た だし妊娠期間 中を除く)	妊娠2~6日, 7~11日又は 12~16日	妊娠8~12日	妊娠9~13日	交尾15日後 から出産まで	雄と同居後4 日から授乳 13日まで
特記すべき 所見	なし	胎児死亡率上 昇。脳ヘルニ ア及び無眼瞼 などの奇形。 骨化遅延。	228.4mg/kg 以上で胎児死 亡率上昇, 456.8mg/kg 以上で胎児全 例死亡。水腎 症, 骨化減 少。	537.1mg/kg で胎児死亡率 上昇。 358.1mg/kg 以上で脳ヘル ニア及び無眼 球症などの奇 形。	出生児体重の 低下。出生児全 例で毛色異常。 出生後1週間 の死亡率上昇。 死亡例で滑脳 症。出生後6ヵ 月での血液学 的検査で好中 球減少。	1442.3mg/kg で胎児発生低 下。母動物6 匹中1匹で死 産(胎児1 匹)。残り5 匹は出産を認 めず。

下線はF<sub>1</sub>胎児無毒性量を示す。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし



## (7) その他の特殊毒性

一般毒性試験として十分な評価項目が設定されていなかったものや、特定の器官や機能への影響を評価した報告をその他の毒性試験とし、以下にまとめる。

### 1) 肝毒性

マウスを用いてCa-DTPAを単回又は反復腹腔内投与し、肝機能に及ぼす影響を検討した。その結果、肝機能への影響は認められなかった<sup>36)</sup>。

### 2) 腎毒性

ラットを用いてCa-DTPAを反復腹腔内投与し、腎臓における病理組織学的検査及び微量元素元素の分布測定を実施した。その結果、尿細管における空胞形成を特徴とする病変を認めたほか、腎臓でのZn分布の顕著な増加を認めた<sup>37)</sup>。

### 3) 核酸及び蛋白合成への影響<sup>38~40)</sup>

Ca-DTPAは*in vitro*及び*in vivo*においてDNA、RNA及び蛋白合成を抑制した<sup>38~40)</sup>。また、*in vivo*におけるCa-DTPAのDNA合成抑制は、Zn及びMnの補給により解除された<sup>38)</sup>。

### 4) 細胞毒性

Ca-DTPAは*in vitro*において、細胞増殖を抑制した。一過性のG<sub>1</sub>ブロックが認められるとともに、高用量では、その後のS期での細胞死も示唆された<sup>41)</sup>。

### 5) 投与方法の影響

イヌにCa-DTPAを皮下投与した場合、静脈内投与よりも強い毒性が認められた。特記すべき所見としては、食欲減退、下痢、嘔吐、血尿などの一般状態の異常と消化管粘膜の出血性病変であった<sup>42)</sup>。また、同一用量を投与する場合、ラットでは1日分を数回に分割したり、投与間隔を短くして反復投与したり<sup>23)</sup>、持続投与(点滴)すること<sup>31)</sup>で強い毒性が認められた。致死性の増加のほか、特記すべき所見として、下痢、造血抑制(赤血球合成抑制、血小板数低下)及びZn尿中排泄量増加を認めた。

### 6) 血管透過性

ラットにCa-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<sup>43)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ジトリペントートカル<sup>®</sup>静注 1000mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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：ペンテト酸亜鉛三ナトリウム

### 7. 国際誕生年月日

1970年6月5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	22300AMX00609000	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
ジトリペントートカル® 静注 1000mg	—	—	1876819010101	—

※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 (総説). 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) 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](https://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100133/53035900_22300AMX00609000_A100_1.pdf)
- 4) 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
- 5) Harrison JD. et al. : Radiat Res, 1979; 77: 534-546 (PMID: 441257)
- 6) Seidel A: Radiat Res, 1973; 54: 304-315 (PMID: 4703890)
- 7) Seidel A, et al. : Health Phys, 1972; 22: 779-783 (PMID: 5084010)
- 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) Foreman H. The pharmacology of some useful chelating agents. In: Seven MJ, Johnson LA, editors. Metal Binding in Medicine. Philadelphia and Montreal: J. B. Lippincott; 1960; 82-94.
- 12) Volf V: Radiat Prot Dosimetry, 1989; 26: 331-335
- 13) Morin M, et al. : Health Phys, 1973; 24: 311-315 (PMID: 4691639)
- 14) Fukuda S, et al. : Curr Med Chem, 2005; 12, 2765-2770 (PMID: 16305471)
- 15) 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
- 16) Cohen N, et al. : Int Semin Diagn Treat Inc Radionuclides, International Atomic Energy Agency, Vienna, 1976; IAEA-SR-6/20: 461-475
- 17) Norwood WD, et al. : J Occup Med, 1960; 2: 371-376 (PMID: 14427692)
- 18) Grappin L, et al. : Radiat Prof Dosimetry, 2007; 127: 435-439 (PMID: 17940101)
- 19) Fukuda S, 他: 保健物理, 1986; 21: 245-250
- 20) Volf V, et al. : Health Physics, 1977; 32: 155-157 (PMID: 863715)
- 21) Gilday DL, et al. : Radiology, 1969; 93: 1129-1134 (PMID: 5350687)
- 22) Catsch A: Arzneimittel-Forschung, 1967; 17: 493-495 (PMID: 5632447)
- 23) Planas-Bohne F, et al. : Health Phys, 1975; 29: 103-106 (PMID: 1150445)
- 24) Morgan RM, et al. : Toxicology, 1974; 2: 153-163 (PMID: 4407401)
- 25) Fukuda S, 他: 保健物理, 1990; 25: 115-119
- 26) Smith VH, et al. : Vienna: International Atomic Energy Agency. IAEA-SR-6/26. 1976; 517-530
- 27) Smith VH, Toxicity of inhaled DTPA. BNWL-1850, PT1. 1974: 111-112
- 28) Ballou JE, Busch RH. Acute toxicity of DTPA administered intratracheally. BNWL-1650, PT1. 1972: 164-7.
- 29) Prosser JS: Br J Ind Med, 1978; 35: 174-176 (PMID: 656343)

- 30) Taylor GN, et al. : Health Physics, 1978 ; 35 : 858-860 (PMID : 738891)
- 31) 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.
- 32) Sikov MR, Smith VH, Mahlum DD. Teratologic effectiveness and fetal toxicity of DTPA in the rat, BNWL-1950, PT1. 1975 ; 138-140.
- 33) Fisher DR, et al. : Teratology, 1976 ; 14 : 123-127 (PMID : 982309)
- 34) Fisher DR, et al. : Health Phys, 1975 ; 29 : 780-782 (PMID : 1193892)
- 35) Fukuda S, 他 : 保健物理, 1983 ; 18 : 37-42
- 36) Morgan RM, et al. : Toxicology, 1974 ; 2 : 43-49 (PMID : 4823737)
- 37) Doolan PD, et al. : Toxicol Appl Pharmacol, 1967 ; 10 : 481-500 (PMID : 4964684)
- 38) Gabard B : Biochem Pharmacol, 1974 ; 23 : 901-909 (PMID : 4824512)
- 39) Taylor DM, et al. : Biochem Pharmacol, 1972 ; 21 : 3313-3315 (PMID : 4630716)
- 40) Weber KM, et al. : Eur J Pharmacol, 1970 ; 11 : 117-118 (PMID : 5431109)
- 41) Lücke-Huhle C, et al. : Health Physics, 1976 ; 31 : 349-354 (PMID : 993030)
- 42) Taylor GN, et al. : Health Phys, 1974 ; 27 : 285-288 (PMID : 4436051) .
- 43) Fukuda S, 他 : 保健物理, 1985 ; 20 : 13-18
- 44) 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.

## 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

#### (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	Ditripentat-Heyl® (DTPA)	HEYL Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG	2005年4月21日
米国	Pentetate calcium trisodium injection (Ca-DTPA) for intravenous or inhalation administration	Hamel Pharmaceuticals GmbH	2004年8月11日
フランス	Ca-DTPA 250mg/mL, solution injectable	PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES	2008年2月12日

#### (2) 外国における効能・効果及び用法・用量

ドイツにおける効能・効果及び用法・用量 (2018年11月現在)

Ditripentat-Heyl® (DTPA)

効能・効果	<p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Long-term treatment for decorporation of transuranium heavy metal radionuclides (americium, plutonium, curium, californium, berkelium).</p>
用法・用量	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p>Treatment of poisoning requires individual dosage, depending on the symptoms of intoxication.</p> <p><i>Adults:</i></p> <p>1 ampoule per day</p> <p>The following dosage regimen is recommended for the therapy of adults:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ First week: 1000 mg of Ca-DTPA on 5 days each</li> <li>・ Following 6 weeks: 1000 mg of Ca-DTPA 2-3 times per week</li> <li>・ Following 6 weeks: therapy pause</li> <li>・ Further alternating 3 weeks therapy (1000 mg of Ca-DTPA 2-3 times weekly) and 3 weeks therapy pause or alternatively 1000 mg of Ca-DTPA i.v. every 2 weeks.</li> <li>・ The therapy pause can be also 4 to 6 months depending on the individual case.</li> </ul> <p><i>Children and adolescents:</i></p> <p>Ditripentat-Heyl® (DTPA) is not approved for the treatment of children and adolescents. In this case it can be switched to Zn-DTPA.</p>

米国における効能・効果及び用法・用量（2021年1月現在）

Pentetate calcium trisodium injection (Ca-DTPA)

効能・効果	Ca-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. If Ca-DTPA is not available, use Zn-DTPA as the initial therapy. On the next day, if additional chelation therapy is indicated, begin daily treatment with Zn-DTPA (see Zn-DTPA labeling). If Zn-DTPA is not available, chelation therapy may continue with Ca-DTPA; concomitant mineral supplements containing zinc should be given. [See Warnings and Precautions (5.2)]</p> <p>Do not administer more than one dose per 24 hour period.</p> <p><i>Adults and Adolescents</i></p> <p>A single 1.0 gram initial dose of Ca-DTPA administered intravenously.</p> <p><i>Children less than 12 years of age</i></p> <p>A single 14 mg/kg initial dose of Ca-DTPA administered intravenously, not to exceed 1.0 gram.</p> <p><i>If Zn-DTPA is not available</i></p> <p>For adults and adolescents, the recommended maintenance dose is 1.0 gram Ca-DTPA once daily administered intravenously. For children less than 12 years of age, the recommended maintenance dose is 14 mg/kg Ca-DTPA once daily administered intravenously, not to exceed 1.0 gram per day.</p> <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、ペンテト酸カルシウム三ナトリウムとして1000mgを1日1回点滴静注、又は緩徐に静脈内投与する。

なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜減量する。

## 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, 投与しないことが望ましい。重度の体内汚染の場合等を除き, 妊婦又は妊娠している可能性のある女性にはペンテト酸亜鉛三ナトリウムの使用を考慮すること。動物実験 (マウス, ラット) で催奇形性作用及び胚致死作用, 動物実験 (イヌ) で出生児の体重低値及び毛色異常が報告されている。。

##### 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)

Ditripentat-Heyl<sup>®</sup> (DTPA)

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Fertility

There are no data available on the effect of Ditripentat-Heyl<sup>®</sup> (DTPA) on male and female fertility.

##### Pregnancy

Ditripentat-Heyl<sup>®</sup> (DTPA) may not be used during pregnancy, see section 4.3. In this case it can be switched to Zn-DTPA.

##### Lactation

Breastfeeding should not be carried out in the presence of radionuclide uptake generally.

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 calcium trisodium injection (Ca-DTPA)

#### 8.1 Pregnancy

##### *Pregnancy Category C*

##### *Risk Summary*

There are no adequate and well-controlled studies of Ca-DTPA use in pregnant women. Ca-DTPA chelation therapy causes depletion of body stores of zinc, a trace metal essential for fetal development [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. The consequences of zinc depletion and results of animal studies suggest a teratogenic risk in humans. Ca-DTPA was teratogenic and embryotoxic in mice at daily doses 2 to 8 times the recommended daily human dose, based on body surface area (BSA), with a dose-dependent increase in the frequency of gross malformations. Ca-DTPA was teratogenic in dogs at approximately half the recommended daily human dose based on BSA, as described below. There are no animal or human data evaluating the teratogenic effect of a single dose of Ca-DTPA. Ca-DTPA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.



### *Clinical Considerations*

Chelation treatment of pregnant women should begin and continue with Zn-DTPA, if available, except in cases of high internal radioactive contamination. Because Ca-DTPA is more effective than Zn-DTPA in the first 24 hours after internal contamination, it may be appropriate to use a single dose of Ca-DTPA with vitamin or mineral supplements that contain zinc as the initial treatment.

### *Animal Data*

Ca-DTPA is teratogenic and embryotoxic in mice during any period of gestation following five daily subcutaneous injections of 720 to 2880 micromol Ca-DTPA/kg [2 to 8 times the recommended daily human dose of 1 gram based on BSA]. The frequency of gross malformations (e.g., exencephaly, spina bifida, cleft palate, ablepharia, and polydactyly) and fetal mortality increased with dose, with higher susceptibility in early and midgestation. Five daily doses of 360 micromol Ca-DTPA/kg in mice, approximately equivalent to the recommended daily human dose (based on BSA) produced no harmful effects. A study of two pregnant dogs given daily intravenous injections of 30 micromol Ca-DTPA/kg (approximately half the recommended daily human dose based on BSA) from implantation until parturition showed severe teratogenic effects (brain damage), and decrease in the number of surviving pups.

### **8.3 Nursing Mothers**

It is not known whether Ca-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（ドイツ添付文書）（2018年11月現在）

Ditripentat-Heyl<sup>®</sup> (DTPA)

#### **4.3 Contraindications**

children and adolescents

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 calcium trisodium injection (Ca-DTPA)

#### **8.4 Pediatric Use**

The safety and effectiveness of Ca-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](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\\_ditori.pdf](https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/member/product/Form_ditori.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/>