

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

放射性セシウム体内除去剤，タリウム及びタリウム化合物解毒剤

ラディオガルダーゼ[®]カプセル 500mg

ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物カプセル

RADIOGARDASE[®]Capsules

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 硬カプセル剤 |
| 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カプセル中，ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物500mg [※] （鉄として154.7mg相当） 注）原薬の鉄含量が30.94%のとき，付着水を含むヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物として500mgを含有する。 |
| 一般名 | 和名：ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物カプセル 洋名：Iron（Ⅲ）hexacyanoferrate（Ⅱ）hydrate Capsules |
| 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：2010年10月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2010年12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 2023 年 1 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 | 17 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 9. 透析等による除去率 | 18 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 2 | 10. 特定の背景を有する患者 | 18 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 3 | 11. その他 | 18 |
| 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 | 19 |
| 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 | 19 |
| 6. RMPの概要 | 4 | 2. 禁忌内容とその理由 | 19 |
| II. 名称に関する項目 | 5 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 19 |
| 1. 販売名 | 5 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 19 |
| 2. 一般名 | 5 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 19 |
| 3. 構造式又は示性式 | 5 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 20 |
| 4. 分子式及び分子量 | 5 | 7. 相互作用 | 21 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 5 | 8. 副作用 | 22 |
| 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 | 5 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 23 |
| III. 有効成分に関する項目 | 6 | 10. 過量投与 | 23 |
| 1. 物理化学的性質 | 6 | 11. 適用上の注意 | 23 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 | 12. その他の注意 | 23 |
| 3. 有効成分の確認試験法, 定量法 | 6 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 25 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 | 1. 薬理試験 | 25 |
| 1. 剤形 | 7 | 2. 毒性試験 | 25 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | X. 管理的事項に関する項目 | 27 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 7 | 1. 規制区分 | 27 |
| 4. 力価 | 8 | 2. 有効期間 | 27 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 | 3. 包装状態での貯法 | 27 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | 4. 取扱い上の注意 | 27 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 | 5. 患者向け資材 | 27 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化) | 8 | 6. 同一成分・同効薬 | 27 |
| 9. 溶出性 | 8 | 7. 国際誕生年月日 | 27 |
| 10. 容器・包装 | 8 | 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 | 27 |
| 11. 別途提供される資材類 | 9 | 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 | 27 |
| 12. その他 | 9 | 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容 | 28 |
| V. 治療に関する項目 | 10 | 11. 再審査期間 | 28 |
| 1. 効能又は効果 | 10 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 28 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 10 | 13. 各種コード | 28 |
| 3. 用法及び用量 | 10 | 14. 保険給付上の注意 | 28 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 10 | XI. 文献 | 29 |
| 5. 臨床成績 | 11 | 1. 引用文献 | 29 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 13 | 2. その他の参考文献 | 30 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 13 | XII. 参考資料 | 31 |
| 2. 薬理作用 | 13 | 1. 主な外国での発売状況 | 31 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 16 | 2. 海外における臨床支援情報 | 32 |
| 1. 血中濃度の推移 | 16 | XIII. 備考 | 35 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 16 | 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 | 35 |
| 3. 母集団(ポピュレーション)解析 | 16 | 2. その他の関連資料 | 35 |
| 4. 吸収 | 16 | | |
| 5. 分布 | 17 | | |
| 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

〈放射性セシウムによる体内汚染の軽減〉

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

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

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

Madshus らは、1966年にヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物 (以下, PB) によるヒトでの ^{137}Cs 体内除去を評価し、 ^{137}Cs を摂取した人にはPBが治療選択肢となることを示唆した⁴⁾。

〈タリウム及びタリウム化合物による中毒〉

タリウムは殺鼠剤で使用されている他に、半導体産業、光学レンズの製造など、工業的に利用されている。殺鼠剤は、クマリンなどの物質に置き換えられたため、タリウムの使用は著しく減少しているが、誤飲などによるタリウム中毒の可能性はある⁵⁾。また、工業的な利用においては事故による曝露の可能性もある。

タリウムは、経口及び吸入摂取により消化管や肺から吸収されるほか、経皮的にも吸収される。全身に広く分布した後、尿中又は胆汁中に排泄される。胆汁中に排泄されたタリウムの一部は、腸管循環により再吸収される。

タリウムは重金属の中でも最も毒性が強く⁵⁾、重篤な中毒では、悪心、嘔吐、腹痛に引き続き、錯乱、器質性脳症候群又は昏睡を生じる⁶⁾。

タリウムを摂取した患者に対し迅速な治療を行うために解毒剤が必要とされていたが、タリウム中毒の解毒剤として本邦で承認を有する医薬品はなかった。

PBは、タリウムなどの一価のカチオンに対して、イオン交換体のような働きをし、経口投与されると、消化管内でタリウムと結合し、体外に排泄される。さらに、タリウムの腸肝循環を阻害することにより、タリウムの細胞への蓄積を減少させることが知られている⁷⁾。

(2) 海外での承認申請の状況

〈放射性セシウムによる体内汚染の軽減〉

ラディオガードーゼ®カプセル 500mg (以下, 本剤) は、PBを有効成分とするカプセル剤である。本剤はドイツではHeyl Chemisch-Pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG (以下, ハイル社) により放射性セシウムによる体内汚染の軽減の効能で製剤名 Radiogardase-Cs として販売されている。同社は1997年9月24日に、欧州統合及び欧州法令の施行によりドイツ医薬品法に基づき、販売承認を取得している。また、米国ではNDAガイダンスに基づいて本剤の申請が行われ、製剤名 RADIOGARDASE として2003年10月2日に承認されている。

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

〈タリウム及びタリウム化合物による中毒〉

本剤は、ドイツではタリウム中毒の治療の効能で承認されており、製剤名 Antidotum Thallii-Heyl で販売されている。米国では放射性及び非放射性タリウムの排泄促進の効能で承認されており、製剤名 RADIOGARDASE で販売されている。（なお、本邦においては放射性タリウムの排泄促進に関する効能効果は未承認である。）

(3) 本邦における承認申請の経緯

〈放射性セシウムによる体内汚染の軽減〉

2009年5月に日本医学放射線学会及び日本核医学会の連名により、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、以下、放医研）から厚生労働大臣宛に「放射性物質による体内汚染の除去剤の迅速審査に関する要望」が提出された。

本邦の緊急時被曝医療においては、患者の重傷度に対応した初期（軽傷）、二次、三次（重傷）の緊急被曝医療体制が整備され、高度専門的な除染及び治療を実施する三次被曝医療機関（要望当時、現在高度被ばく医療支援センター）として放医研及び広島大学が指定されている。放医研では、本邦では未承認薬であった本剤を、放射性セシウムによる体内汚染の治療用として、所属医師が個人輸入して備蓄していた。当社は、緊急被曝医療の重要性から早急に本剤を申請すべきと判断し、本剤の開発に着手し、2010年10月に「放射性セシウムによる体内汚染の軽減」の効能・効果で承認を取得した。

〈タリウム及びタリウム化合物による中毒〉

本剤のタリウム中毒に対する効能については、「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」（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、2009年8月に日本中毒学会及び日本中毒情報センターの連名により要望書が提出された。その後、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で検討された結果、「医療上の必要性に係る基準」に該当すると判断され、2010年12月に開発要請が出された。以上のことから、当社は、本邦でのタリウム中毒治療における本剤の重要性及び必要性を考慮し、開発に着手した。タリウム中毒の治療において、本剤は有効かつ安全であると判断し、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2012年12月に「タリウム及びタリウム化合物による中毒」の効能・効果で承認を取得した。

(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。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤の有効成分であるPBは、セシウムやタリウム等の一価の陽イオンに対しイオン交換体のように作用する。PBは経口的に使用され、¹³⁷Cs摂取後速やかに投与されると¹³⁷Csの腸管での吸収を妨げる。また、PBは¹³⁷Csと結合することで、体内に取り込まれた¹³⁷Csの腸肝循環での再吸収を防ぎ糞

中排泄を促進させる。(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

2. タリウムはカリウムによく似た体内挙動を示し、カリウムよりもイオン半径が大きい。PBの陽イオンに対する親和性は、イオン半径が大きいほど高まることから、PBはカリウムよりもタリウムと優先的に結合することが知られている。(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
3. PBは経口投与されると、消化管内でタリウムと結合し、体外に排泄される。さらに、PBは、タリウムの腸肝循環を阻害することにより、タリウムの細胞への蓄積を減少させる。(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
4. 〈放射性セシウムによる体内汚染の軽減〉治療開始後は糞便中及び尿中、又は全身の放射能をシンチレーションカウンタ等で適宜測定し、本剤の投与継続の必要性を検討すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)
5. 1日当たり3～10gのPBを分割投与することで、タリウム排泄促進効果が認められる。(「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤容器の蓋はチャイルドロックを施しているため、蓋を強く押しながらねじって開封すること。(「IV. 10. (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」及び「VIII. 11. 適用上の注意」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材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 |
| 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 |

(2023年3月現在)

2009年8月、厚生労働省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書が提出され、2010年10月に「放射性セシウムによる体内汚染の軽減」の効能・効果で承認を取得した。

タリウム中毒に対する効能については、2009年8月に厚生労働省に要望書が提出され、2012年12月に「タリウム及びタリウム化合物による中毒」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

2010年10月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付され、再審査期間中に本剤は複数の医療機関に納入されたものの、実際の投与症例はタリウム中毒の解毒目的に使用された1例のみであった。しかしながら、本剤は放射性セシウム体内汚染の軽減及びタリウム中毒の解毒薬として国内外で唯一の治療薬剤であり、再審査期間中に欧米においても本剤の安全性及び有効性について否定的な情報は報告されていない。したがって、承認条件について更なる特段の対応は必要ないと判断され、2020年9月承認条件が解除となった。(「V. 5. (6)治療的使用2」参照)

「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。」

(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

ラディオガルダーゼ[®]カプセル 500mg

(2) 洋名

RADIOGARDASE[®]Capsules

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物

(2) 洋名 (命名法)

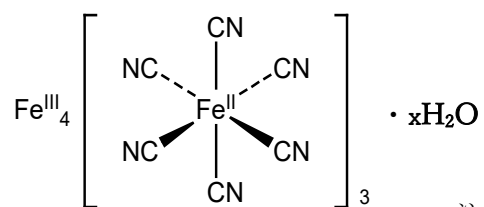
Iron(Ⅲ) hexacyanoferrate(Ⅱ) hydrate

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式

構造式：



注) x=14~16

4. 分子式及び分子量

分子式：Fe₇C₁₈N₁₈ · xH₂O (x=14~16)

分子量：859.23 (脱水和物として)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

Iron(Ⅲ) hexacyanoferrate(Ⅱ)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

不溶性プルシアンブルー, Berlin blue, ferric ferrocyanide, ferrihexacyanoferrate, ferrocin, ferrotsin, Prussian blue, Prussian blue insoluble (USAN), iron(2+);iron(3+);octadecacyanide (IUPAC), CAS-14038-43-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

青紫色の粒状の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 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 | ポリエチレン袋/ ファイバードラム (遮光下) | 60 カ月間 | 規格内 |
| 加速試験 | 40±2℃ | 75±5%RH | | 6 カ月間 | 規格内 |

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

- ・呈色反応
- ・赤外吸収スペクトル法

定量法

滴定法

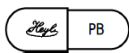
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

| | |
|-------|---|
| 販売名 | ラディオガルダーゼ®カプセル 500mg |
| 剤形・号数 | 0号硬カプセル剤 |
| 外形 |  |
| 色調等 | 青色透明 |

(3) 識別コード

 PB

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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 | ラディオガルダーゼ®カプセル 500mg |
| 有効成分 | 1カプセル中 ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物 500mg ^{注)} (鉄として 154.7mg 相当) 注) 原薬の鉄含量が 30.94%のとき、付着水を含むヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物として 500mg を含有する。 |
| 添加剤 | 1カプセル中 ゼラチン、青色2号、ラウリル硫酸ナトリウム |

(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 | 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 (遮光下) | 36 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

該当資料なし

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

容器の開け方：

本剤容器の蓋はチャイルドロックを施しているため，次の手順で開封すること。



ステップ1：蓋を強く押す。

ステップ2：押しながら蓋をねじる。

(2) 包装

36 カプセル[1 容器]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器：ポリエチレン

蓋：ポリエチレン

栓：アルミニウム

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

- 放射性セシウムによる体内汚染の軽減
- タリウム及びタリウム化合物による中毒

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1回6カプセル（ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物として3g）を1日3回経口投与する。
なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

〈放射性セシウムによる体内汚染の軽減〉

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

7.2 ゴイアニア事故における本剤の投与量を参考に、用量及び投与回数を適宜増減すること。[17. 1. 2 参照]

（解説）

7.1 ブラジルのゴイアニアで発生した放射性セシウム (^{137}Cs) による放射線事故において、本剤が一定量以上投与された場合には、効果は体重当たりの用量に依らないことが示唆されている。年齢、体重により用量調整を行うことを推奨する明確な根拠はなく、また投与期間についても根拠がないことから、糞便中、尿中又は全身の放射能を測定し、患者の状態を確認しながら用量調整及び投与中止の決定を行うこと。

7.2 腸肝循環している放射性セシウムと本剤が結合するという作用機序を踏まえると、本剤は腸管内に可能な限り持続的に存在していることが重要であり分割投与が効果的であると考えられたため、ゴイアニアの事故では成人及び若年成人には本剤1日3～10g、小児には本剤1日1～3gが2、3又は6回に分けて経口投与された（「V. 5. (7)その他」の項参照）。過去の使用経験を参照して、用量及び投与回数を適宜増減すること。

〈タリウム及びタリウム化合物による中毒〉

7.3 臨床症状によるほか、必要に応じて血中、尿中又は糞便中のタリウム量を測定し、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

（解説）

臨床症状以外に、タリウムの血中濃度等が本剤の投与継続の目安となるため、必要に応じて血中、尿中又は糞便中のタリウム量を測定し、投与継続の必要性を検討すること。

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（1例，タリウム中毒）において，便秘（非重篤）が報告された。本症例は，本剤投与後7日にタリウム中毒による呼吸不全で死亡したため，便秘の転帰は未回復であった。（再審査終了時）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

使用成績調査Ⅰ（放射性セシウムの体内汚染の軽減）：

有効性の評価項目として，除染率（ホールボディカウンタによる全身放射能の測定値より求める）及び除染効果（尿や糞便中の放射能の測定値より求める）が設定された。

調査期間中に放射性セシウムによる体内汚染の軽減を目的に本剤が使用された症例はなかった。

使用成績調査Ⅱ（タリウム中毒）：

本剤の有効性の評価は，治療のエンドポイント（血中，尿中又は糞便中のタリウム濃度の測定値の推移より消失までの日数）の評価及び本剤投与による治療効果（担当医による有効，無効及び判定不能の3段階による判定）で行われた。

再審査期間中に，1例に本剤が使用されたが，有効性の評価は判定不能であり，有効性に影響を与えようと考えられる要因の特定には至らなかった。本症例はタリウム液剤を摂取（タリウム約1g相当量）し，翌日には心窩部痛の中毒症状が発現，同日中に医療機関に搬送された。タリウム中毒から3日後には本剤投与を開始し，同日中に中毒症状はほぼ消失したものの，本剤投与2日後には呼吸苦が発現した。人工呼吸管理を続けたが，腎機能の低下も認められ，本剤投与開始から7日後に死亡した。担当医は，タリウムの摂取量が多く，治療までの経過時間が長かったこと，便中のタリウ

ム濃度が不明だったため、判定不能と判断した。

(7) その他

放射性セシウムの排泄促進作用⁸⁾

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

放射性セシウムの被曝事故⁹⁾

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

表：本剤の投与中及び投与中止後の放射性セシウムの生物学的半減期

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

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

b) 平均値 ± 標準偏差

タリウムの排泄促進作用^{10, 11)}

タリウム中毒外国人患者 2 名に、1 日当たり 6g の本剤を、それぞれ 5 日間又は 22 日間投与した。

いずれの症例においても糞便中及び尿中のタリウム排泄量が増加し、脱毛等の症状が改善した。

また、タリウム中毒患者 1 名に、本剤 1.5g を 1 日 3 回、2 週間投与した。その結果、血中タリウム濃度が低下し、感覚異常等の症状が改善した。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の有効成分であるヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物(Prussian blue insoluble 以下, PB)は、セシウムやタリウム等の一価の陽イオンに対しイオン交換体⁷⁾のように作用する。PBは経口的に使用され、放射性セシウム-137(以下, ¹³⁷Cs)摂取後速やかに投与されると¹³⁷Csの腸管での吸収を妨げる。また、PBは¹³⁷Csと結合することで、体内に取り込まれた¹³⁷Csの腸肝循環の再吸収を防ぎ糞中排泄を促進させる。

タリウムはカリウムによく似た体内挙動を示し、カリウムよりもイオン半径が大きい。PBの陽イオンに対する親和性は、イオン半径が大きいほど高まることから、PBはカリウムよりもタリウムと優先的に結合することが知られている^{12,13)}。PBは経口投与されると、消化管内でタリウムと結合し、体外に排泄される。さらに、PBは、タリウムの腸肝循環を阻害することにより、タリウムの細胞への蓄積を減少させる¹²⁾。

〈放射性セシウムの排泄促進作用〉

放射性セシウム(¹³⁷Cs)を投与したラットに、放射性セシウム投与直後から本剤を11日間経口投与したとき、血液、肝臓、腎臓、脾臓、大腿骨及び全身の放射能が減少した¹⁴⁾。

〈タリウムの排泄促進作用〉

放射性タリウム(²⁰⁴Tl)を静脈内投与したラットに、本剤を9日間混餌投与したとき、放射能の累積糞中排泄量が増加し、体内滞留量は低下した¹⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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

PBの放射性セシウムに対する*in vitro*結合性^{12,16)}

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

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

これらの結果から、PBは胃腸管においてCsに対する選択的な結合能を有し、その結合能はCs濃度、PBとCsの接触時間及びpHに影響されると考えられた。また、PBの結合能は、胃における低pH条件

下により一時的に低下するが、腸管において回復することが推察された。

PBの *in vivo* における放射性セシウム排泄促進作用

- ① ^{137}Cs 溶液を胃内又は腹腔内投与したラットに、PBを胃内投与した結果、 ^{137}Cs の体外への排泄が促進された¹⁷⁾。また、PBは、イヌにおける ^{137}Cs の排泄も促進させた^{18,19)}。
- ② ラットにPBを胃内投与した後に ^{134}Cs を経口投与した結果、 ^{134}Cs の体外への排泄が促進された。PBはブタにおいても同様の ^{134}Cs 及び ^{137}Cs 排泄促進作用を示した²⁰⁾。
- ③ ^{137}Cs 溶液を静脈内投与したラットに、PBを経口投与した結果、組織（血液、肝臓、腎臓、脾臓及び大腿骨）の ^{137}Cs 濃度は対照群の20～42%に低下した¹⁴⁾。また、PB投与後の ^{137}Cs 糞中排泄率は対照群と比較し有意に増加し、 ^{137}Cs 尿中排泄率は低下した¹⁴⁾。
- ④ ^{137}Cs 溶液を静脈内投与したイヌに、PBを6週間連続で経口投与した結果、組織又は臓器（膀胱、脾臓、腎臓、肝臓、胃腸管、肺、心臓、骨格筋、骨、軟組織、皮、肢及び尾）の ^{137}Cs 濃度は対照群と比較し低下した。また、PB投与後の ^{137}Cs 糞中累積排泄率は対照群と比較し増加し、 ^{137}Cs 尿中累積排泄率は低下した¹⁹⁾。
- ⑤ ^{137}Cs 溶液を胃内投与したラットに異なる用量のPBを胃内投与した結果、1～50mg/日の用量において、 ^{137}Cs の排泄促進作用に用量依存性が確認された¹⁷⁾。また、1～5g/日のPBをブタに経口投与後に ^{134}Cs 及び ^{137}Cs を経口投与した結果、 ^{134}Cs 及び ^{137}Cs の排泄促進作用に用量依存性が確認された²⁰⁾。
- ⑥ ^{137}Cs 溶液を静脈内投与したラットに、PBを60日間連続で経口投与した結果、PBは持続的な ^{137}Cs 排泄促進作用を示し、 ^{137}Cs の糞/尿中排泄比は最大で未処置群の約20倍まで上昇した^{21,22)}。
- ⑦ ^{137}Cs 溶液をラットに腹腔内投与後、1日目又は6日目からPBの胃内投与を開始した結果、PBの投与開始時期とは無関係に ^{137}Cs 排泄促進作用が認められた²³⁾。
- ⑧ ^{137}Cs を経口投与した授乳後期のヒツジに、PBを経口投与した結果、ヒツジ乳汁中への ^{137}Cs の分泌が抑制された²⁴⁾。

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

タリウム及びタリウム化合物による中毒

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

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

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

また、タリウムを投与したラットにPBを胃内又は混餌投与し、以下の知見を得た¹⁵⁾。

- ① PBの混餌投与により、タリウムの糞便中排泄率が増加し、排泄が促進された。
- ② PBの胃内又は混餌投与により、臓器のタリウム分布率が用量依存的に減少した。
また、この効果はタリウム汚染後早期にPBを投与するほど高かった。
- ③ PBの胃内投与により、タリウム中毒による致死率が改善された。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

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

該当資料なし

(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

[ラットにおける検討]

PB の化学構造中に含まれる 3 価鉄又は 2 価鉄を放射性鉄-59 (以下, ^{59}Fe) で標識し, さらに放射性炭素-14 (以下, ^{14}C) で二重標識した PB をラットにそれぞれ胃内投与したとき, 投与後 7~10 日目の血液, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 心臓及び肺への分布は 0.14%以下とわずかであった²⁶⁾。

(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

本剤をブタに単回胃内投与又はラットに 5 日間反復経口投与したとき, 本剤はほとんど吸収されず, 糞便中に排泄された^{26, 27)}。

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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 投与中は定期的に血清カリウム濃度の検査を行い、必要に応じてカリウムを補充するなど適切な処置を行うこと。

（解説）

ゴイアニア事故では46名中3名の患者において無症候性の低カリウム血症が発生したが、経口又は静脈内投与によるカリウム補充が奏効したことから設定した。

8.2 本剤の服用により体内で遊離した鉄が吸収され、蓄積される可能性があるため投与期間中は血清フェリチン等の推移を適宜確認することが望ましい。

（解説）

本剤投与後、鉄が体内に蓄積したことによる臨床上的副作用は報告されていないが、食事から摂取されると考えられる鉄量8mgを考慮すると、耐容上限量を超える可能性があるため、本剤の投与にあたっては必要に応じて血清フェリチン等の推移を測定し、鉄過剰症が疑われる場合には適切に処置する必要があることから設定した。（「Ⅷ. 6. (1). 9.1.3 鉄代謝異常の患者」の項参照）

8.3 便秘を呈する場合は本剤の効果が十分得られない可能性があるため、排便状態を確認し、必要に応じて下剤等の使用を考慮すること。

（解説）

患者が便秘を患っている場合、本剤によるタリウム排泄促進効果が十分に得られない可能性があるため設定した。

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 不整脈又は電解質異常がある患者

低カリウム血症により症状が増悪するおそれがある。

(解説)

ゴイアニア事故にて、本剤を投与された46名中3名の患者に無症候性の低カリウム血症が発症したが、当該患者へは経口又は静脈内投与によるカリウム補充が行われ回復した。また、カリウムはセシウムと化学的性質が類似し、同様の体内動態を示すこと、体内での存在量を考慮するとカリウム以外で注意すべき電解質はないことから、血清中のカリウムの観察が必要と考え、設定した。

9.1.2 消化管の蠕動運動の障害のある患者

本剤と結合した放射性セシウムが消化管局所に滞留することで放射線障害を発現するおそれがある。

(解説)

放射性セシウムが長期間消化管に滞留することによって、局所の放射線障害を発現するおそれがあることから、設定した。

9.1.3 鉄代謝異常の患者

長期投与により本剤に含まれる鉄が蓄積するおそれがある。

(解説)

本剤のほとんどは体内で吸収されることなく糞便中に排泄されるが、本剤の投与が長期に及ぶ場合には、遊離した鉄が体内に過剰に蓄積する可能性を否定できないことから設定した。

本剤投与後、鉄が体内に蓄積したことによる臨床上的副作用は報告されていない。

(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(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。

(解説)

本剤の生殖発生毒性試験は実施していないが、本剤は消化管から吸収されないため、胎児への影響は非常に低いと考えられる。放射性セシウム (^{137}Cs) の被曝によるリスクは、本剤投与によるリスクよりも高いと考えられるため設定した。

(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いない。

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

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

また、妊婦又は妊娠の可能性のある婦人に、タリウム中毒の治療で本剤を投与したとする報告はない。TMT Handbook²⁸⁾には妊娠カテゴリ-C (治療による有益性が胎児に対する危険性を上まわったときだけ、薬剤を投与すべきである) と記載されている。

(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。 [17.1 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、ゴイアニア事故において、4～9歳7例、12～14歳5例に本剤が投与されている。

(「V. 5. (7)その他」の項参照)

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を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)

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、一般的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設定した。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

（解説）

副腎皮質ホルモン製剤，グリチルリチン製剤及び利尿剤は，カリウムを排泄する作用を有するため，本剤との併用により，低カリウム血症を引き起こすおそれがあることから，設定した。

一般的にテトラサイクリン系抗生物質と2価又は3価の金属イオンは，消化管内でキレートを形成し，吸収が阻害され，薬効を低下させることが知られているため，本剤は3価の鉄イオンを含むことから注意喚起のため，設定した。

8. 副作用

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。

（解説）

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。放射性セシウムの被曝事故であるゴイアニアの事故での本剤投与患者で認められた副作用を記載する。

(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 |
|-----|----------|
| 消化器 | 便秘，胃部不快感 |
| その他 | 低カリウム血症 |

（解説）

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

・便秘

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

・胃部不快感

6カ月後の追跡調査において，軽度から中等度の胃部不快感が11名（23.9%）で認められた。

これらの患者のほぼ全員に，検査で腸内寄生虫が認められ，入院中に治療が施されていた。また，20g/日の本剤が投与された4名の患者で胃部不快感があり，その後，本剤の投与量を減量し，治療

を継続したとの報告がある⁹⁾。

・低カリウム血症

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

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

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

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

(解説)

ゴリアニア事故において、本剤20g/日を投与された4名の患者に、胃部不快感が発現したため、当該用量による治療は中止された。しかし、投与量を減量の上治療は継続されたことから⁹⁾、当該用量を過量投与として設定した。

11. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤容器の蓋はチャイルドロックを施しているため、蓋を強く押しながらねじって開封すること。

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

(解説)

14.1.2 本剤の服用により、便が青みを帯びる場合があり、消化管障害による出血を見逃すおそれがあることから、設定した。

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。[放射性セシウムと結合した本剤は主に糞便中に排泄されるため、本剤投与中の患者の糞便中には放射性セシウムが高濃度に含まれる可能性がある。]

(解説)

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

二次被曝を防止する上で排泄物等の取り扱いについての注意喚起が必要と考え、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

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物(Prussian blue insoluble 以下, PB)の単回投与毒性, 反復投与毒性, 遺伝毒性, がん原性及び生殖発生毒性試験は実施されていない。しかし, PBの薬理作用等の文献に記載されている毒性情報を調査した結果, それぞれ異なる試験であるが, 以下の情報が得られた。PBの最大投与量としてはラットを用いて臨床予定投与量(150mg/kg/日, 9g/日のPBを60kgの成人が服用した場合)の3.7倍(556mg/kg/日)を投与した試験¹⁷⁾が行われていた。また, 最大投与期間としてはラットを用いて120日間連続投与した試験³⁰⁾が, 更にPB投与終了後の最大観察期間としてはラットを用いて投与終了後12日間観察した試験²³⁾が行われており, これら3試験のいずれにおいても毒性兆候が認められなかった。以上から, PBの臨床予定投与量においては, 毒性が発現する可能性は低いと推察された。

また, PBから遊離するシアン化物量及び遊離するシアン化物の生体内への吸収量を調査した*in vitro*及び*in vivo*の実験結果より, PBから遊離するシアン化物による毒性が発現する可能性は低いと推察された^{27, 31, 32)}。

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 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

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ラディオガルダーゼ®カプセル 500mg 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：製造後 3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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：なし

7. 国際誕生年月日

1997 年 9 月 24 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 |
|------------------|------------------|-----------|-----------------|
| 2010 年 10 月 27 日 | 22200AMX00966000 | 薬価基準未収載 | 2010 年 12 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

効能追加, 用法及び用量に関連する注意の追加 2012 年 12 月 21 日

追加された効能・効果

タリウム及びタリウム化合物による中毒

追加された用法及び用量に関連する注意

臨床症状によるほか, 必要に応じて血中, 尿中又は糞便中のタリウム量を測定し, 本剤の投与継続の必要性を検討すること。

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：2010年10月27日～2018年10月26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 |
|--------------------------|------------------------|---------------------|---------------|----------------------|
| ラディオガルダーゼ® カプセル 500mg | — | — | 1876727010101 | — |

※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) U.S. Food and Drug Administration, Federal Register, 2003 ; 68 : 5645-5648
- 2) National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP REPORT No. 65, 1997, p. 77-79
- 3) 社団法人日本アイソトープ協会, 財団法人仁科記念財団 : 作業者による放射性核種の摂取の限度 Part 1, 丸善, 東京, 1980, p. 159-162
- 4) Madshus K, et al, : Int J Rad Biol, 1966 ; 10 : 519-520
- 5) 日本中毒学会 (編) : 急性中毒標準診療ガイド, じほう, 東京, 2008, p. 607-610
- 6) ハリソン内科学 第3版, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009, e275-e277
- 7) Hoffman RS. : Toxicol Rev, 2003 ; 22 : 29-40 (PMID : 14579545)
- 8) Strömme A : Symposium on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides; proceedings : 329-332, 1968
- 9) IAEA TECDOC Series No.1009, 1998, p. 37-45, 53-55
- 10) Pelclová D, et al. : Hum Exp Toxicol, 2009 ; 28 : 263-272 (PMID : 19755458)
- 11) Miller MA, et al. : Hospital Pharmacy 40 : 796-797, 2005
- 12) Nielsen P, et al. : Z Naturforsch 42b : 1451-1460, 1987
- 13) Saddique A, et al. : Vet Hum Toxicol, 1983 ; 25 : 16-22 (PMID : 6338655)
- 14) Le Gall B, et al. : Biochimie, 2006 ; 88 : 1837-1841 (PMID : 17069947)
- 15) Heydlauf H. : Eur J Pharmacol, 1969 ; 6 : 340-344 (PMID : 5799196)
- 16) Faustino PJ, et al. : J Pharm Biomed Anal, 2008 ; 47 : 114-125 (PMID : 18242038)
- 17) Nigrovic V. : Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med, 1963 ; 7 : 307-309 (PMID:14076300)
- 18) Madshus K, et al. : Z Naturforsch B, 1968 ; 23 : 391-392 (PMID : 4385727)
- 19) Melo DR, et al. : Health Phys, 1996 ; 71 : 190-197 (PMID : 8690602)
- 20) Dresow B, et al. : J Toxicol Clin Toxicol, 1993 ; 31 : 563-569 (PMID : 8254698)
- 21) Richmond CR, et al. : Proc Soc Exp Biol Med, 1966 ; 121 : 664-670 (PMID : 5935565)
- 22) Richmond CR, et al. : Symposium on Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides proceedings 315-327, 1968
- 23) Nigrovic V, et al. : Phys Med Biol, 1965 ; 10 : 81-91 (PMID : 14254500)
- 24) Ioannides KG, et al. : Health Phys, 1991 ; 60 : 261-264 (PMID : 1989947)
- 25) Yang Y, et al. : Int J Pharm, 2008 ; 353 : 187-194 (PMID : 18226478)
- 26) Nielsen P, et al. : Z Naturforsch C J Biosci, 1990 ; 45 : 681-690 (PMID : 2400471)
- 27) Nielsen P, et al. : Arzneimittelforschung, 1988 ; 38 : 1469-1471 (PMID : 3196387)
- 28) Rojas-Palma C, et al. : TMT HANDBOOK, Lobo Media AS, Norway, 2009, p. 499-504
- 29) Farina R, et al. : Health Physics , 1991 ; 60 : 63-66 (PMID : 1983984)
- 30) Nigrovic V, et al. : Strahlenther, 1966 ; 130 : 413-419
- 31) Yang Y, et al. : Clin Toxicol, 2007 ; 45 : 776-781 (PMID : 17924254)
- 32) Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration : Administrative Documents. Drug Approval Package. Application Number: 21-626, approved on October 2, 2003.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-626_Radiogardase.cfm

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

本剤はドイツではハイル社により, 放射性セシウムによる体内汚染の軽減の効能で, 製剤名 Radiogardase-Cs として, タリウム中毒の治療の効能で, 製剤名 Antidotum Thallii-Heyl として販売されている。また, 米国では, 製剤名 Radiogardase として販売されている。

2023 年 3 月現在, ドイツ, 米国, フランスの 3 カ国で承認されている。

表 海外におけるの承認内容の概略 (2023 年 3 月時点)

| | |
|--------|--|
| 国名 | 米国 |
| 販売名 | RADIOGARDASE |
| 承認年月日 | 2003 年 10 月 2 日 |
| 剤型, 含量 | Capsules: 0.5 grams |
| 効能・効果 | <p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Radiogardase is indicated for treatment of patients with known or suspected internal contamination with radioactive cesium and/or radioactive or non-radioactive thallium to increase their rates of elimination.</p> |
| 用法・用量 | <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Administration Instructions</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Obtain quantitative baseline of the internalized contamination by radioactive cesium (¹³⁷Cs) and/or thallium by appropriate whole-body counting and/or by bioassay (e.g., biodosimetry), or feces/urine samples whenever possible prior to Radiogardase treatment ·Initiate treatment with Radiogardase as soon as possible after contamination is suspected. Even when delayed, treatment with Radiogardase is effective and should not be withheld ·Take Radiogardase capsules with food to stimulate excretion of cesium or thallium ·In patients who cannot tolerate swallowing large numbers of capsules, open the capsules and mix with bland food or liquids <p>2.2 Decontamination Procedures for Radioactive Cesium or Thallium Contamination</p> <p>Prior to initiating treatment with Radiogardase, follow radioactive decontamination safety procedures including:</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Use appropriate radiation protective attire and closely monitor personnel and treatment area for radiation levels using radiation detection, indication, and computation devices (RADIAC) or thermal luminescent devices (TLD) ·Control spread of radiation contamination through the establishment of a patient decontamination area and a contaminated material disposal site (with proper labeling, handling, and disposal of contaminated material) <p>2.3 Recommended Dosage</p> <ul style="list-style-type: none"> ·<u>Adults and Adolescents</u>: 3 grams (6 capsules) taken orally three times a day (a total daily dose of 9 grams) ·<u>Pediatric Patients (2 - 12 years)</u>: 1 gram (2 capsules) taken orally three times a day (a total daily dose of 3 grams) <p>2.4 Treatment of Radioactive Cesium Contamination</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Anticipate that treatment with Radiogardase may last 30 days or longer ·Base duration of Radiogardase treatment on weekly measurements of radioactivity in urine and fecal samples to monitor cesium elimination rate ·Obtain weekly laboratory evaluations (complete blood count, serum chemistry and electrolytes) <p>2.5 Treatment of Radioactive and Non-radioactive Thallium Contamination</p> |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ·Anticipate that treatment with Radiogardase may last 30 days or longer ·For radioactive thallium: <ul style="list-style-type: none"> o base duration of Radiogardase treatment on weekly measurements of radioactivity in urine and fecal samples to monitor thallium elimination rate o continue Radiogardase treatment until a 24-hour urine thallium test is normal (less than 5 micrograms per liter) and radiation level is acceptable ·For non-radioactive thallium: continue Radiogardase treatment until a 24-hour urine thallium test is normal (less than 5 micrograms per liter) ·Obtain weekly laboratory evaluations (complete blood count, serum chemistry and electrolytes) ·In cases of severe thallium intoxication, additional types of treatment may be necessary, such as: <ul style="list-style-type: none"> o Induced emesis, followed by gastric intubation and lavage o Forced diuresis until urinary thallium excretion is less than 1 mg/24 hours o Charcoal hemoperfusion may be useful during the first 48 hours after thallium ingestion (biodistribution phase). o Hemodialysis has also been reported to be effective in thallium intoxication |
|--|--|

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】

- 放射性セシウムによる体内汚染の軽減
- タリウム及びタリウム化合物による中毒

【用法及び用量】

通常、1回6カプセル（ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物として3g）を1日3回経口投与する。
 なお、患者の状態、年齢、体重に応じて適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDAの記載とは異なる。

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。

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。

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|--|
| 米国の添付文書 (2014年8月) | <p>8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Category C</u> It is not known whether Radiogardase can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or if it can affect reproduction capacity. Animal reproduction studies have not been conducted with prussian blue insoluble. However, since Radiogardase is not absorbed from the gastrointestinal tract, effects on the fetus are not expected.</p> <p>Radioactive cesium (¹³⁷Cs) crosses the human placenta. One patient, contaminated with 0.005 mCi ¹³⁷Cs during her 4th month of</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>pregnancy, was not treated with Radiogardase. At birth, the concentration of ¹³⁷Cs was the same in the mother and the infant.</p> <p>Thallium crosses the human placenta. Reported fetal effects include failure to thrive and death. The toxicity from untreated radioactive cesium or thallium exposure is greater than the potential reproductive toxicity of Radiogardase.</p> <p>8.3 Nursing Mothers</p> <p>Studies to determine if Radiogardase is excreted in human milk have not been conducted. Since Radiogardase is not absorbed from the gastrointestinal tract, its excretion in milk is unlikely. However, cesium and thallium are transmitted from mother to infant in breast milk. Women internally contaminated with cesium or thallium should not breastfeed.</p> |
|--|--|

小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDAの記載とは異なる。

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。

| 出典 | 記載内容 |
|----------------------|--|
| 米国の添付文書 (2014年8月) | <p>8.4 Pediatric Use</p> <p><u>Radioactive Cesium Contamination</u></p> <p>The safety and efficacy of Radiogardase in the treatment of ¹³⁷Cs in pediatric patients ages, 2 to 18 years old, was established from data from Radiogardase-treated pediatric patients exposed to ¹³⁷Cs in the Goiânia, Brazil contamination and from Radiogardase-treated adults exposed to ¹³⁷Cs [<i>see Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>Overall, 27 pediatric patients received Radiogardase in the range of 3 to 10 grams per day in divided doses (the maximum recommended adolescent dosage is 9 grams per day). Radiogardase treatment reduced the whole body effective half-life of ¹³⁷Cs by 46% in adolescents and by 43% in children aged 4 to 12 years of age. In 12 patients for whom the rate of radiation elimination data are available, the rate was similar to that in adults treated with 3 grams three times daily and in pediatric patients treated with 1 gram three times daily. By body weight, the dose ranged from 0.32 gram/kg in the 12-year old patient (10 gram Radiogardase daily dose, 31 kg weight) to 0.21 gram/kg in the 4 year old patient (3 gram Radiogardase daily dose, 14 kg weight) [<i>see Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>Pediatric patients aged 2 up to 4 years are expected to have biliary and gastrointestinal function that is comparable to a 4-year old.</p> <p>The safety and efficacy of Radiogardase has not been established in the treatment of ¹³⁷Cs contamination in pediatric patients 0 to 2 years old. There are variations in the developmental maturity of the biliary system and</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>gastrointestinal tract of neonates and infants (0 - 2 years). The dosage-related adverse reactions of Radiogardase on an immature gastrointestinal tract are not known.</p> <p><u>Radioactive and Non-Radioactive Thallium Contamination</u> The safety and efficacy of Radiogardase for the treatment of radioactive and non-radioactive thallium contamination in pediatric patients has not been established.</p> |
|--|---|

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

該当資料なし

(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

・ラディオガルダーゼカプセル 500mg 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_radio2212.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/>