

5-4 使用中止基準（最大使用投与量、投与期間等）

[海外文献：非放射性タリウムとして]

- ・最適な治療継続期間は確立していない。尿中タリウム濃度をモニターして、治療の継続を決定する。尿中タリウム排泄量が 0.5mg/日を下回るまで治療を継続することを推奨する意見もある。 6)8)9)
- ・尿中タリウム排泄量が正常値 (0~10 μ g/24hr) になるまで投与する。 6)

[日本：放射性セシウムとして]

- ・米国では少なくとも 30 日間以上連続投与するとされているが、治療期間は、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で適宜測定し、汚染レベルにより主治医が判断する。 3)

[米国：放射性セシウムとして]

- ・少なくとも 30 日間は投与を継続し、残りの全身放射能の量を再評価する。曝露後の治療期間は、汚染のレベルにより主治医の判断で決定する。治療終了時期を決定するために、治療前、治療中、治療後に適切な放射能の測定を行わなければならない。 4)

6. 使用上の注意

6-1 警告、禁忌、重要な基本的注意とその理由

6-1-1 警告

該当資料なし

6-1-2 禁忌

[日本：放射性セシウムとして]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 1)2)

6-1-3 重要な基本的注意

[日本：放射性セシウムとして]

- (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。 1)2)
- (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。 1)2)

6-1-4 その他

該当資料なし

6-2 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当資料なし

6-3 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

[日本：放射性セシウムとして]

- ##### 6-3-1 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。 1)2)

本剤投与後は、患者の糞便及び尿中、又はホールボディカウンタによるモニタリング等で放射性セシウム排泄を確認し、本剤の投与中止を決定すること。 2)

- ##### 6-3-2 ゴイアニア事故（12-4-1 を参照）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。 1)2)

1987 年、ブラジルのゴイアニアで発生した放射性セシウム ^{137}Cs による放射線事故において、46 名に本剤が投与された。成人及び若年成人には本剤 1 日 3~10g、小児には本剤 1 日 1~3g が 2、3 又は 6 回に分けて経口投与された。

また、20g/日が投与された 4 名の患者で胃部不快感があり、その後、本剤

の投与量を減量し、治療を継続したとの報告があるが、消化管症状が発生し問題となる場合は、本剤を減量し、治療継続の可否を判定すること。

1)2)

6-4 慎重投与とその理由

[日本：放射性セシウムとして]

6-4-1 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。 1)2)
ゴイアニア事故（12-4-1を参照）にて、本剤を投与された46名中3名の患者に無症候性の低カリウム血症が発生した。当該患者へは経口又は静脈内投与によるカリウム補充が行われ回復した。 2)

6-4-2 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。 1)2)

6-4-3 鉄代謝異常の患者

- ・長期投与により本剤に含まれる鉄が蓄積するおそれがある。 1)2)
なお、本剤投与後、鉄が体内に蓄積したことによる臨床上での副作用は報告されていない。 2)

6-5 副作用

6-5-1 重大な副作用

[日本：放射性セシウムとして]

特になし 2)

6-5-2 その他の副作用

[日本：放射性セシウムとして]

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。 1)2)

その他の副作用（頻度不明） 1)2)

- ・消化器：便秘、胃部不快感
- ・その他：低カリウム血症

ゴイアニア事故（12-4-1を参照）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。 2)

- ・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。 2)
- ・胃部不快感：6ヶ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。 2)
- ・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、2.5～2.9 mEq/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。 2)

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。 2)

[米国：放射性セシウムとして]

- ・死亡や重篤、重大な副作用は報告されていない。ゴイアニア事故で不溶性プルシ

9/23

アンブルーを投与した 24% の患者（42 名中 10 名）に便秘が認められ、重症度は軽症 7 名、中等症 3 名であった。便秘に対しては高食物繊維食による治療が奏効した。 4)

- ・不溶性プルシアンブルーを 20g/日投与した 3 名の患者に胃部不快感が発現したが、投与量を 10g/日に減量し、治療を継続した。 4)

6-6 高齢者への投与に関する注意

[日本：放射性セシウムとして]

一般に、高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意し、慎重に投与する。 1)

高齢者への投与に関する報告はない。 2)

6-7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する注意

[米国：非放射性タリウムとして]

(1) 妊婦

- ・胎児危険度分類基準 (Pregnancy category) : C 4)
- ・不溶性プルシアンブルーは消化管で吸収されないため、胎児に対する影響は考えにくい。 4)

(2) 授乳婦

- ・不溶性プルシアンブルーが母乳に排泄されるか測定した実験は行われていない。
- ・不溶性プルシアンブルーは消化管から吸収されないため、母乳への移行は極めて低い。しかし、タリウムは母乳を介して母親から乳児へ移行するため、タリウムにより体内を汚染された女性は母乳を与えるべきではない。 4)

[米国：放射性タリウムとして]

(1) 妊婦

- ・胎児危険度分類基準 (Pregnancy category) : C 4)
- ・不溶性プルシアンブルーは消化管で吸収されないため、胎児に対する影響は考えにくい。 4)

(2) 授乳婦

- ・不溶性プルシアンブルーが母乳に排泄されるか測定した実験は行われていない。
- ・不溶性プルシアンブルーは消化管から吸収されないため、母乳への移行は極めて低い。しかし、タリウムは母乳を介して母親から乳児へ移行するため、タリウムにより体内を汚染された女性は母乳を与えるべきではない。 4)

[日本：放射性セシウムとして]

(1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。 1) 2)

(2) 授乳婦には、治療上の有益性を考慮して投与する（使用の制限はない、本剤が母乳へ移行する可能性は低い）。なお、放射性セシウムに被ばくした授乳婦は、乳児への授乳及び接触を避けるべきである。 3)

本剤がヒトの母乳中に排泄されるかを評価した試験は実施されていない。 2)

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。 2)

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。 2)

[米国：放射性セシウムとして]

(1) 妊婦

- ・胎児危険度分類基準 (Pregnancy category) : C 4)
- ・不溶性プルシアンブルーは消化管で吸収されないため、胎児に対する影響は考えにくい。放射性セシウム (^{137}Cs) 8mCi (ミリキュリー) の体内汚染を受け、不溶性プルシアンブルーを投与後 3 年 8 ヶ月で妊娠した患者 1 名において、合併症および先天性欠損症は確認されなかったという報告がある。 4)

(2) 授乳婦

- ・不溶性プルシアンブルーが母乳に排泄されるか測定した実験は行われていない。
- ・不溶性プルシアンブルーは消化管から吸収されないため、母乳への移行は極めて低い。しかし、セシウムは母乳を介して母親から乳児へ移行するため、セシウムにより体内を汚染された女性は母乳を与えるべきではない。 4)

6-8 小児等への投与に関する注意

[日本：放射性セシウムとして]

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 1) 2)

小児への投与に関する記述はない。 2)

ゴイアニア事故 (12-4-1 を参照) において、4~14 歳の患者に本剤を 1 日 3g 又は 10g 投与されたとの報告があるが、4 歳未満の投与データはなかった。 2)

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

[米国：放射性セシウムとして]

不溶性プルシアンブルーの安全性、有効性と小児における投与量は、成人のデータからの推定と、ゴイアニア事故で放射性セシウム (^{137}Cs) の体内汚染を受けて不溶性プルシアンブルーを投与された小児患者によって裏付けられている。 4)

27 名の小児患者に不溶性プルシアンブルーを 1 日 3~10g 分割投与した。不溶性プルシアンブルーによる治療は小児 4~12 歳の ^{137}Cs の生物学的半減期を 43% 短縮させた。放射線排泄量のデータが測定できた 12 名の患者では、成人が 3g を 1 日 3 回投与した場合と、小児が 1g を 1 日 3 回投与した場合で、排泄率は同様であった。体重あたりの投与量は 12 歳の患者では 0.32g/kg (不溶性プルシアンブルー 1 日投与量 10g、体重 31kg)、4 歳の患者は 0.21g/kg (不溶性プルシアンブルー 1 日投与量 3g、体重 14kg) であった。 4)

2~4 歳の小児患者の胆汁排泄および胃腸機能は、4 歳児と同等であると想定される。新生児と幼児 (0~2 歳) の胆道系及び消化管の発達度は様々である。未発達の消化管における不溶性プルシアンブルーの用量依存性の副作用は知られていない。乳児及び新生児における投与量は確立されていない。 4)

6-9 相互作用 (併用療法時の注意、食物・嗜好品等による影響等)

6-9-1 併用禁忌

[日本：放射性セシウムとして]

特になし 2)

6-9-2 併用注意

[米国：非放射性タリウムとして]

- ・いくつかの治療薬や主要な栄養素と結合する可能性があり、低カリウム血症や経口テトラサイクリンのバイオアベイラビリティが減少した報告がある。重要な経口投与薬の血中濃度や臨床効果をモニターする必要がある。 4)

[米国：放射性タリウムとして]

- ・いくつかの治療薬や主要な栄養素と結合する可能性があり、低カリウム血症や経口テトラサイクリンのバイオアベイラビリティが減少した報告がある。重要な経口投与薬の血中濃度や臨床効果をモニターする必要がある。 4)

[日本：放射性セシウムとして]

(1)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 1)2)

これらの薬剤はカリウムの排泄作用を有する。 1)2)

(2)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 1)2)

本剤中の鉄イオンと難溶性のキレートを形成し、テトラサイクリン系抗生物質の吸収を阻害する可能性がある。 1)2)

[米国：放射性セシウムとして]

- ・いくつかの治療薬や主要な栄養素と結合する可能性があり、低カリウム血症や経口テトラサイクリンのバイオアベイラビリティが減少した報告がある。重要な経口投与薬の血中濃度や臨床効果をモニターする必要がある。 4)

6-9-3 他の放射性体内汚染除去剤との併用投与

[日本：放射性セシウムとして]

- ・放射性セシウムで汚染されたラットに複数の放射能除去剤（アルギン酸ナトリウム、過塩素酸ナトリウム及び本剤）が投与された研究では、ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物と他の放射能除去剤の併用投与は、放射性セシウムに対するヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物の有効性に影響しないとの報告がある。 3)

6-9-4 食物・嗜好品等による影響

[米国：非放射性タリウムとして]

- ・不溶性プルシアンブルーのカプセルを食事と一緒に摂ると、タリウムの排泄を刺激する場合がある。 4)6)

[米国：放射性タリウムとして]

- ・不溶性プルシアンブルーのカプセルを食事と一緒に摂ると、タリウムの排泄を刺激する場合がある。 4)6)

[日本：放射性セシウムとして]

- ・食事の影響：該当資料なし 2)

[米国：放射性セシウムとして]

- ・不溶性プルシアンブルーのカプセルを食事と一緒に摂ると、セシウムの排泄を刺激する場合がある。 4)6)

6-10 過量投与時・長期投与時

(1)過量投与

[米国：非放射性タリウムとして]

- ・過量投与による臨床症状は知られていない。報告されている有害事象および作用機序に基づき、可能性のある過量投与による症状としては便秘、閉塞、重篤な電解質異常が挙げられる。 4)

[米国：放射性タリウムとして]

- ・過量投与による臨床症状は知られていない。報告されている有害事象および作用機序に基づき、可能性のある過量投与による症状としては便秘、閉塞、重篤な電解質異常が挙げられる。 4)

[日本：放射性セシウムとして]

過量投与

- ・ゴイアニアの事故（12-4-1を参照）において、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。 1)2)
ゴイアニア事故における本剤の投与量は、成人で3～10g/日、小児で1～3g/日であった。4名の患者に20g/日が投与され、胃部不快感が発現したため、当該用量による治療は中止された。しかし、投与量を減量の上治療は継続されたことから、当該用量を過量投与として設定した。 2)

[米国：放射性セシウムとして]

- ・過量投与による臨床症状は知られていない。報告されている有害事象および作用機序に基づき、可能性のある過量投与による症状としては便秘、閉塞、重篤な電解質異常が挙げられる。 4)

(2)長期投与

該当資料なし

6-11 その他

6-11-1 臨床検査結果に及ぼす影響

[日本：放射性セシウムとして]

該当資料なし 2)

6-11-2 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

[日本：放射性セシウムとして]

(1)服用時

服用により、便が青みを帯びる場合がある。また、便の変色により放射線被曝に起因する消化器傷害による血便等の発現を見逃すおそれがあるので、注意すること。 1)2)

6-11-3 その他

[米国：非放射性タリウムとして]

- ・患者が多くのカプセルを飲み込むことが難しいようであれば、カプセルを開封して、薄味 of 食物や液体に混ぜる。この方法を行うと、口や歯が青く変色する。4)6)

[米国：放射性タリウムとして]

- ・患者が多くのカプセルを飲み込むことが難しいようであれば、カプセルを開封して、薄味 of 食物や液体に混ぜる。この方法を行うと、口や歯が青く変色する。4)6)

[日本：放射性セシウムとして]

(1)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。1)2)

(2)脱カプセル投与時の注意について

本剤は、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）にはほとんど溶けない。このことから、カプセルを嚥下できない患者では、カプセルを開け、刺激の少ない食物又は飲み物に混合して服用することが可能である。 3)

また、本剤を脱カプセルし、ヘキサシアノ鉄（Ⅱ）酸鉄（Ⅲ）水和物（以下、PB）を水に懸濁した後に、ポリ塩化ビニル製チューブ、ガラス製容器及びポリプロピレン製容器への付着も認められなかった。これらのことから、経管チューブ及び食器等へPBが付着する可能性はなく、経管チューブを使用して投与することも可能である。 3)

ただし、遊離シアン化物の発生のおそれがあることから、食物又は飲み物に混

合する場合には室温とし、加温してはならない。PBが気道から吸入された場合、ここから体内の循環器系に吸収されることはない。 3)

[米国：放射性セシウムとして]

- ・患者が多くのカプセルを飲み込むことが難しいようであれば、カプセルを開封して、薄味の食物や液体に混ぜる。この方法を行うと、口や歯が青く変色する。4) 6)

7. 毒性

7-1 急性毒性

7-1-1 ヒト中毒量

該当資料なし

7-1-2 ヒト致死量

該当資料なし

7-1-3 動物急性毒性

- ・単回投与毒性試験

該当資料なし 2)

腹腔内ラット；LDLo：250mg/kg 5)

LD50：2,100mg/kg 5)

腹腔内マウス；LD50：2g/kg 5)

7-1-4 その他の毒性

該当資料なし

7-2 亜急性毒性

該当資料なし

7-3 慢性毒性

- ・反復投与毒性試験

該当資料なし 2)

7-4 特殊毒性（変異原性、催奇形性等）

[日本：放射性セシウムとして]

- ・局所刺激性試験

本剤の適用経路は経口投与であるため、局所刺激性については評価しなかった。

2)

[米国：放射性セシウムとして]

- ・生殖発生毒性試験

1 Gy（グレイ）以上の放射性セシウム（¹³⁷Cs）に全身被ばくした男性すべてにおいて、2～8年後に精子減少症か無精子症が認められた。 4)

8. 体内動態

8-1 非臨床試験

該当資料なし

8-1-1 血中濃度推移

8-1-2 吸収

8-1-3 分布

8-1-4 代謝

8-1-5 排泄（半減期、蓄積性）

[日本：放射性セシウムとして]

- ・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。 1)

[米国：放射性セシウムとして]

- ・動物実験（ブタ、n=38）で、標識化したプルシアンブルー40mgを単回投与したところ、投与量の99%が未変化体として糞便中に排泄された。 4)

8-2 臨床試験

8-2-1 血中濃度推移

該当資料なし

8-2-2 吸収

該当資料なし 2)

8-2-3 分布

- ・血漿蛋白結合率 : 該当資料なし 2)
- ・血液-脳関門通過性 : 該当資料なし 2)
- ・胎児への移行性 : [米国：非放射性タリウムとして]
タリウムはヒトの胎盤を通過する。 4)
26歳女性（妊娠36週）が、タリウム摂取4日後に帝王切開で子どもを出産した。臨床検査の結果、子どもの尿、糞便からタリウムが検出され、タリウムは胎盤関門を通過することが証明された。 13)
[米国：放射性セシウムとして]
放射性セシウム (^{137}Cs) はヒトの胎盤を通過することが知られている。 4)
・ゴイアニア事故（12-4-1を参照）で妊娠4ヶ月の妊婦（1名）が0.005mCi（ミリキュリー）の ^{137}Cs に汚染されたが、不溶性プルシアンブルーによる治療を行わなかった。出生時の ^{137}Cs 濃度は、母親と新生児で同じであった。 4)
- ・母乳中への移行性 : 該当資料なし 2)
本剤がヒトの母乳中に排泄されるかを評価した試験は実施されていない。 2)
- ・髄液への移行性 : 該当資料なし 2)
- ・その他の組織への移行性 : 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。 2)
- ・分布容量 : 該当資料なし 2)

8-2-4 代謝

- ・代謝部位及び代謝経路 : 該当しない 2)
- ・初回通過効果の有無及びその割合 : 該当資料なし 2)
- ・代謝物の活性の有無 : 該当資料なし 2)

8-2-5 排泄（半減期、蓄積性）

平均半減期 : 該当資料なし

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

PBの化学構造中に含まれる3価鉄又は2価鉄を ^{59}Fe で標識したPBを、ブ

タにそれぞれ胃内投与したとき、投与後7日目までに投与放射能の93～100%が糞中排泄され、0.1～1.0%が尿中排泄された。また、⁵⁹Fe及び¹⁴Cで二重標識したPBをブタに胃内投与し、投与後3時間まで呼気中¹⁴CO₂濃度を測定した結果、検出限界未満であった。 2)

これらの結果から、放射性同位元素標識したPBを胃内投与したとき、その放射能のほとんどが投与後7日目までに糞中に排泄されることが示された。 2)

9. 物理化学的性質

9-1 原薬に関する項目

9-1-1 性状・外観：

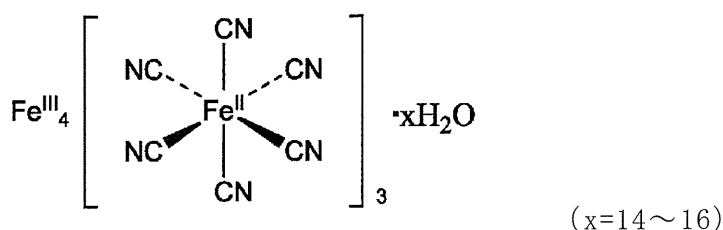
青紫色の粒状の結晶性粉末である。 2)

9-1-2 化学式：C₁₈Fe₇N₁₈ 9)

9-1-3 分子式：Fe₄[Fe(CN)₆]₃・xH₂O(x=14～16) 1)

9-1-4 分子量：859.23 (脱水和物として) 1)9)

9-1-5 構造式： 1)



9-1-6 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。 2)

9-1-7 吸湿性：該当資料なし 2)

9-1-8 融点：該当資料なし 2)

9-1-9 酸塩基解離定数：該当資料なし 2)

9-1-10 分配係数：該当資料なし 2)

9-1-11 その他の主な示性値：該当資料なし 2)

9-1-12 原薬の安定性(光及び温度)：

(1)長期保存試験による安定性

原薬を25±2℃、60±5%RHで60カ月保存した結果、いずれの試験項目においても経時的変化は認められず安定であった。 2)

(2)加速試験による安定性

原薬を40±2℃、75±5%RHで6カ月保存した結果、いずれの試験項目においても経時的変化は認められず安定であった。 2)

9-2 製剤に関する項目

9-2-1 性状・外観

色・剤形：青色の0号硬カプセル剤 1)2)

9-2-2 製剤の組成(原薬含量、保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等)

(1)成分・含量(1カプセル中)

ヘキサシアノ鉄(II)酸鉄(III)水和物500mg(鉄として154.7mg相当) 1)2)

注意)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。 1)2)

(2) 添加物

カプセル本体中：ゼラチン、青色 2 号、ラウリル硫酸ナトリウム 1)2)

9-2-3 溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶液 pH：該当しない 2)

浸透圧比：該当しない 2)

粘度：該当しない 2)

比重：該当しない 2)

安定な pH 域：該当しない 2)

9-2-4 製剤の安定性（光及び温度）

(1) 長期保存試験による安定性

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

(2) 加速試験による安定性

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

溶解後の安定性：該当しない 2)

9-2-5 他剤との配合変化

該当資料なし 2)

9-2-6 その他

該当資料なし

10. 取扱い上の注意、包装

10-1 有効期限：製造後 3 年 2)

10-2 貯法、保存条件：

室温、遮光保存 2)

10-3 包装：

36 カプセル／容器 1)2)

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。

11. 分析法

11-1 血中濃度測定法

該当資料なし

11-2 確認試験法、定量法

11-2-1 原薬の確認試験法、定量法

(1) 確認試験

呈色反応、赤外吸収スペクトル法 2)

(2) 定量法

滴定法 2)

11-2-2 製剤の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

呈色反応 2)

(2) 定量法

滴定法 2)

1 2. 評価

12-1 有用性の評価

12-1-1 症例上の評価（症例報告：有効例と無効例、転帰等）

[非放射性タリウムとして]

(1) 非放射性タリウム中毒患者における排泄促進作用

非放射性タリウム中毒患者 34 名にプルシアンブルーを投与したところ、血清の生物学的半減期の平均は 8 日から 3 日に短縮した。 4)6)

(2) 職場で入手したタリウム塩を意図的に摂取し、活性炭とプルシアンブルーの経口投与により救命し得た例（アメリカ） 10)

27 歳男性（バイオテクノロジー企業の安全管理者）が、職場でタリウム塩 2,000～3,000mg を意図的に摂取し、5 日後に病院を受診した。患者は広範囲の腹痛と悪心を訴えていたが、バイタルは正常範囲内で、活性炭（50g、経口投与）による治療を受けた。数日のうちに患者は重症となり、両下肢の痛みを伴う感覚異常のため歩行困難となった。活性炭を再度投与し、放射線緊急時支援センターに依頼して入手したプルシアンブルー（Radiogardase）を入院 5 日目から 1 回約 1.5g、1 日 3 回、2 週間、経口投与した。血中タリウム濃度の最高値は 1,084 μ g/L で、血中タリウム濃度が 100 μ g/L を下回ったときにプルシアンブルーを中止した。広範囲の脱毛が発現したが、2 週間のプルシアンブルー投与と精神的治療が終了して退院した後、感覚異常は消失した。

(3) タリウムに繰り返し曝露し、2 年間の追跡調査の結果、多発性神経障害、視力障害の後遺症が残存した 2 例（チェコ） 11)

タリウムに繰り返し曝露した患者 2 名（母と娘）に脱毛、多発性神経障害（知覚異常を伴う四肢の激しい痛み、歩行障害）、視力障害（霧視、中心暗点、色覚異常）が発現した。

2 名の血中、尿中タリウム濃度を測定した結果、母親の血中濃度は 0.3 μ g/L（基準値 0.018～2.00 μ g/L）、尿中濃度は 8.5 μ g/L（基準値 0.049～23.3 μ g/L）、娘の血中濃度は 770 μ g/L、尿中濃度は 2,800 μ g/L と高値であった。

プルシアンブルー 6g を母親は 4 日間、娘は 21 日間投与した。尿中排泄量は、投与初日が母親 52.6 μ g/24h、娘 3,100 μ g/24h、投与終了後は母親 10.0 μ g/24h、娘 2.4 μ g/24h であった。糞便中排泄量は、最初に青く着色した便で母親 200.0 μ g/24h、娘 12,800 μ g/24h で、投与終了時は母親 5.0 μ g/24h、娘 71 μ g/24h であった。

母親は 18 ヶ月後、娘は 22 ヶ月後の診察時にプルシアンブルー 6g を投与した。尿中排泄量は、投与初日が母親 5.0 μ g/24h、娘 4.6 μ g/24h、糞便中排泄量は、最初に青く着色した便で母親 9.0 μ g/24h、娘 11.6 μ g/24h であった。

2 年間の追跡調査の結果、脱毛は完全に回復、下肢の多発性神経障害は大幅に改善したが、運動機能、感覚機能には後遺症が残った。両眼に中心暗点と色覚異常を認め、重篤な非対称性の視力障害は 2 名とも持続しており、視力障害の十分な回復は望めなかった。

(4) 尿中、糞便中のタリウム排泄量を測定した 11 症例（ベルギー） 12)

1971 年 12 月～1973 年 2 月に入院したタリウム中毒患者 11 名（男性 3 名、女性 8 名、年齢 2～64 歳、平均 33 歳）にプルシアンブルーを投与した。曝露状況は自殺企図 3 名、不慮の事故 3 名（女性 1 名、2 歳と 6 歳の小児 2 名）、不明 5 名で、摂取量が判明していたのは自殺企図 3 名（硫酸タリウム 300mg が 2 名、硫酸タリウム 1,000mg が 1 名）と、不慮の事故 1 名（6 歳、硫酸タリウム 225mg）であった。プルシアンブルーによる治療開始は摂取当日～摂取 151 日後で、1 回 1

～20g を 1 日 1～4 回投与し、尿中、糞便中のタリウム排泄量を経時的に測定した。

11 症例の測定結果から、プルシアンブルーの投与によりタリウムの総排泄量は尿中より糞便中の方が多いこと、尿中排泄量が 500 μ g/24 時間未満に低下した時においても、糞便中排泄量はまだ高値であること、尿中、糞便中のタリウム総排泄量は摂取量のほんの一部であったことが確認された。なお、プルシアンブルー投与による副作用は認められなかった。以下に 1 症例を示す。

24 歳女性が自殺企図で硫酸タリウムを 300mg 摂取し、10 時間後に受診した。胃洗浄で 70 μ g のタリウムを回収した。プルシアンブルー 5g をマンニトール 50mL で溶解し、1 日 4 回経口投与した。心電図検査で一時的な I 度房室ブロックを認めたが、その他の症状や検査値異常は認められなかった。1 か月後の退院時、生化学検査や心電図の結果は正常であった。なお、タリウムの総排泄量は尿中 (7.99mg) より糞便中 (17.79mg) の方が多かったが、総排泄量は 25.7mg で摂取量のほんの一部であった。

- (5) 妊娠 36 週でタリウムを摂取し、摂取 4 日後に帝王切開で出産した子どもと母親にプルシアンブルーを投与した症例 (イタリア) 13)

26 歳女性 (妊娠 36 週) が、タリウム 0.5g を摂取した 4 日後に帝王切開で出産した。臨床検査の結果、子どもの尿、糞便からタリウムが検出され、タリウムは胎盤関門を通過することが証明された。プルシアンブルーはすぐに入手できず、投与開始 (250mg/kg、24 時間) できたのは、母親は摂取 20 日後、子どもは摂取 16 日後で、母親は 20 日間、子どもは 19 日間投与した。解毒剤治療を開始後、尿中タリウム排泄量は減少し、糞便中タリウム排泄量は増加していたが、摂取 35 日後には排泄物中のタリウム濃度は検出限界以下になった (尿中、糞便中タリウム排泄量の定量値は記載なし)。母親は神経系症状が摂取 2～3 日後、皮膚症状が摂取 16 日後に発現した。子どもは皮膚症状が摂取 35 日後に発現したが、明らかな神経系症状は認められなかった。母親は摂取 59 日後、子どもは摂取 60 日後に回復した。

- (6) 食事に混入したタリウムを摂取し、プルシアンブルー投与 2 週間後の血清中、尿中タリウム濃度を測定した 9 症例 (ガイアナ) 14)

夕食を食べた 14 名全員が翌朝に腹痛、嘔吐、下痢を訴え、病院を受診した 5 名はその後 4 日以内に死亡した。残りの 9 名 (年齢は 16～70 歳) は 4～7 日後に受診、全員が下肢の痛みを訴え、そのうち 6 名は歩行不能であった。9 名全員の血液、尿試料からタリウムが検出されたため、プルシアンブルーの経口投与 (1 回 2g、1 日 3 回) を開始し、便秘予防のため硫酸マグネシウム液剤 (30mL、1 日 3 回) を併せて投与した。

プルシアンブルーの投与開始から 5 日間で下肢痛は治まり、7 名は痛みも無く自由に歩行可能となった。全員が第 3 週目から次第に脱毛が始まり、4 週目にはほぼ完全脱毛となった。6 名は指の爪に白い横線 (ミーズ線) がみられ、同時に指関節の色素沈着も認められた。4 名は第 4 週目に、5 名は 6 週目までに退院したが、プルシアンブルーは全ての患者において計 6 週間、同量の投与を継続した。プルシアンブルーによる治療開始から 2 週間後に測定した 9 名の血清中タリウム濃度は 4～16 μ g/mL、尿中タリウム濃度は 23～2,200 μ g/mL であった (いずれも正常値は 10 μ g/L 未満)。

なお、患者らが食べた食事がタリウム含有殺鼠剤で汚染されていることが疑われたが、確認はできなかった。

- (7) タリウム吸入曝露患者にプルシアンブルーを投与し、尿中、糞便中、透析液中の排泄量を測定した症例 (イギリス) 15)

患者は20歳、化学部の学生。実験室での作業で2週間タリウムを使用していた。診察から自殺企図等によるタリウム服用は否定され、毛髪検査でタリウムは検出されず慢性中毒も除外された。受診前の症状は不快感、多尿症、指先と口唇の感覚異常、短時間の失神で、入院中は神経系症状（手足の感覚異常と脱力、意識障害、てんかん様発作、下肢のニューロパチー）、循環器系症状（洞頻脈、血圧上昇、心電図異常）、皮膚症状（胸部の対称性斑状丘疹状皮疹）、脱毛が認められた。治療は入院当日からプルシアンブルーの経口投与（5gを15%マンニトール50mLに溶解、1日4回）、強制利尿（フロセミド40mg静脈内投与を1日4回）を行った。6日目には血液透析（24時間ごとに6時間）、血液ろ過（24時間ごとに18時間）、ジエチルジチオカーバメート（キレート剤）の静脈内投与を開始した。換気不全と嚥下困難のため機械的人工呼吸と経鼻胃栄養法が必要であった。受診当日の血清中タリウム濃度は $5,750\mu\text{g/L}$ （ $200\mu\text{g/L}$ 以上で中毒域）、尿中タリウム濃度は $60,000\mu\text{g/L}$ であった。尿中、糞便中、透析液中のタリウム排泄量を経時的に測定し、総排泄量は尿中が46日間で820mg、糞便中が20日間で2,000mg、透析液中が25日間で225mgであった。

タリウムの排泄にはプルシアンブルーの経口投与、強制利尿、血液透析が最も有効で、血液ろ過は無効であった。ジエチルジチオカーバメート（キレート剤）は血清タリウム濃度を上昇させ、臨床症状を悪化させた。

なお、1年後の神経学的後遺症は弛緩性麻痺、小脳性運動失調、精神障害（記憶障害およびIQテストの低下）であった。

- (8) タリウムが混入したキャンディーボールを摂取し、プルシアンブルーと塩化カリウムを投与、血液透析を行い、後遺症なく完治した4症例（アメリカ）16)

4名の青年がキャンディーボールを食べた2日後に受診した。2名は1個ずつ、残りの2名は半分ずつ食べた。翌日から嘔吐、下痢、腹部けいれんなど様々な消化器症状が発現し、3日目には2名に痛みを伴う手足の知覚異常が発現した。症状よりタリウム中毒を疑い、活性炭の反復経口投与、塩化カリウムの点滴投与を開始し、プルシアンブルーの経口投与（1回2g、1日3回）と血液透析も追加した。摂取3日目、症状が重い2名の尿中タリウム濃度を測定したところ、 $10,837\mu\text{g/L}$ 、 $9,569\mu\text{g/L}$ （タリウム排泄量の正常値は $10\mu\text{g/日未満}$ ）であった。

キャンディーボールを1個ずつ摂取した2名は5~7日後、血圧低下、頻脈を認めた。患者全員に脱毛症を認めたが、明らかな神経学的およびその他の後遺症はなく、1か月で回復した。

なお、原子吸光光度計でタリウム含有量を測定した結果、キャンディーボール1個中のタリウム含有量は0.81~1.09gと推定された。

- (9) 硫酸タリウム9gを摂取し、プルシアンブルーと塩化カリウムを投与、血液透析による治療開始前後の血清中、尿中タリウム濃度を測定した症例（ベルギー）17)

38歳女性が硫酸タリウムを約9g（硫酸タリウム35g/Lを含有する懸濁液250mL）摂取し、2時間後に受診した。病院までの搬送中に嘔吐した。受診後、胃洗浄、プルシアンブルーの胃管投与（初回3g、その後は500mgを15%マンニトール50mLで溶解し、1日6回、21日間）、塩化カリウムを付加した輸液投与（血清カリウム値の正常範囲高値（ $4.5\sim 5.0\text{mmol/L}$ ）を維持）、高血流量（ 300mL/min ）の血液透析（初回14時間、受診当日~第6病日、第9病日、第12病日、第14病日に1日6時間、計74時間）を施行し、良好なクリアランス（ $96\sim 150\text{mL/min}$ ）が得られた。

症状は、第3病日に下肢の感覚異常、痛み、脱力を訴え、第16病日の電気生理学的検査で中等度から重度の下肢感覚運動性軸索性多発神経障害が認められた。脱毛は第18病日から始まり、第25病日には完全脱毛となった。

血清中、尿中タリウム濃度を測定しており、治療開始前は、血清中タリウム濃度 $5,240 \mu\text{g/L}$ 、尿中タリウム濃度 $69,600 \mu\text{g/L}$ (正常の血中タリウム濃度は $2 \mu\text{g/L}$ より低値で、血中タリウム濃度 $100 \mu\text{g/L}$ 、尿中タリウム濃度 $200 \mu\text{g/L}$ を超えると中毒域と考える)であったが、1回目の透析終了後は血清中タリウム濃度 $2,490 \mu\text{g/L}$ 、計74時間の透析治療終了後は血清中タリウム濃度 $49 \mu\text{g/L}$ 、尿中タリウム濃度 $164 \mu\text{g/L}$ であった。

入院から1か月後の退院時は完全脱毛であったが、多発神経障害の症状は軽度になった。退院3週間後の血清中タリウム濃度 $5.6 \mu\text{g/L}$ 、尿中タリウム濃度 $100 \mu\text{g/L}$ であったが、退院1か月後には血清中タリウム濃度 $<1.0 \mu\text{g/L}$ 、尿中タリウム濃度 $3 \mu\text{g/L}$ まで低下、多発神経障害の症状はほぼ消失し、毛髪が生え始めた。

- (10) 症状発現から7週目にプルシアンブルーの投与を開始し、1年後に運動機能は回復したが、後遺症(感覚性ニューロパチー)が残存した例(アメリカ) 18) 67歳の中国人女性が胸部、腹部、下肢に急性疼痛を認め、病院を受診した。3日後に退院したが症状の原因は特定できなかった。その後、痛みは軽減したが、初期症状が発現した2週間後から広範囲の脱毛が認められたため、タリウム中毒を疑い、尿試料を分析したところ、尿中タリウム濃度は $8.56 \mu\text{mol/L}$ (正常値は $<0.003 \mu\text{mol/L}$ 、 $>0.98 \mu\text{mol/L}$ で中毒域) であった。

病院で活性炭を投与し、DMSA(2,3-ジメルカプトコハク酸)を2週間処方されて退院した。翌週、胸部、腹部、下肢の痛みは治まったが、末梢神経障害が発現したため、大学病院に入院し、プルシアンブルーの経口投与(4gを8時間ごとに投与)による治療を開始した。入院時の血中タリウム濃度は $0.15 \mu\text{mol/L}$ (正常値は $<0.07 \mu\text{mol/L}$ 、 $>0.49 \mu\text{mol/L}$ で中毒域)で、1週間後の退院時の尿中タリウム濃度は $0.14 \mu\text{mol/L}$ であった。

1年後に患者の運動機能は回復したが、感覚性ニューロパチーの後遺症は残存していた。

本症例では症状発現から7週目にプルシアンブルーによる治療を開始し、投与開始後にタリウム濃度は非毒性値まで低下したが、神経障害の進行を防ぐことはできなかった。

[放射性セシウムとして]

- (1) 健康成人における放射性セシウムの排泄促進作用

放射性セシウム (^{137}Cs : 37kBq (キロボクセル)) を経口摂取した健康成人7例に、本剤 1.0g を1日3回投与したとき、放射性セシウムの生物学的半減期の平均値が94日から31日に短縮した。 1)2)

- (2) ゴイアニアにおける放射性セシウムの被ばく事故(12-4-1を参照)

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

表1：本剤の投与中及び投与中止後の放射性セシウムの生物学的半減期

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

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

b) 平均値±標準偏差

ゴイアニアの事例においては、18例にフロセミド（40mg/日）又はヒドロクロロチアジド（50～100mg/日）が投与されたが、¹³⁷Csの排泄促進効果は認められなかった。12例で1日3Lの水又はカリウム含有飲料の強制摂取も試みられたが、本剤の効果に対する上乗せ効果は認められなかった。 3)

12-1-2 その他の文献上の評価

該当資料なし

12-2 投与方法に関する評価（剤形、投与方法、投与経路等）

該当資料なし

12-3 その他の治療法との比較

12-3-1 類似薬との比較

該当資料なし

12-3-2 その他の治療法との比較

該当資料なし

12-4 その他

12-4-1 ゴイアニア事故について（概要）

1987年12月、ブラジル国ゴイアニア市で、廃院となった放射線治療医院からセシウム137線源が持ち出されて廃品回収業者の作業場で解体され、セシウム137による広範な環境放射能汚染と多数の人々の被ばくが生じた。汚染された者の数は249人（同年12月まで）、被ばく線量は0.5Gy（グレイ）以上約70人、1Gy（グレイ）以上21人、4Gy（グレイ）以上8人であり、死者は4人であった。 7)

13. 参考文献

- 1) ラディオガルダーゼカプセル 500mg 添付文書(日本メジフィジックス), 2010.
- 2) ラディオガルダーゼカプセル 500mg インタビューフォーム(日本メジフィジックス), 2010.
- 3) 独立行政法人放射線医学総合研究所緊急被ばく医療センター監修:放射性セシウムの体内汚染時におけるラディオガルダーゼカプセル 500mgによる治療について. 2010年11月
- 4) Product Information: Radiogardase®, Prussian blue insoluble capsules. HEYL Chemisch- pharmazeutische Fabrik GmbH & Co., Berlin, Germany, 2008.
- 5) Ferrate(4-), hexacyano-, iron(3+) (3:4). RTECS(R) : Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. From MDL Information Systems, Inc.

- (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at : <http://csi.micromedex.com> (Vol.87 expires[201107]).
- 6) Editorial Staff: THALLIUM POISINDEXR Managements, (Last Modified: May 13, 2011). In:Klasco RK (Ed): POISINDEXR System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado, <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>, (参照 2011-07-07).
 - 7) ブラジル国ゴイアニア放射線治療研究所からのセシウム 137 盗難による放射線被ばく事故. 原子力百科事典 ATOMICA
http://www.rist.or.jp/atomica/data/dat_detail.php?Title_No=09-03-02-04 (参照 2011-12-15)
 - 8) Hoffman RS:Thallium toxicity and the role of prussian blue in theparry.Toxicol Rev 2003;22(1):20-40.
 - 9) Prussian Blue, THE MERCK INDEX (14th.Ed.) MERCK&CO.,Inc, 2006.
 - 10) Miller MA, Patel MM, Coon T:Prussian blue for treatment of thallium overdose in the US.Hospital Pharmacy.2005;40(9):796-797.
 - 11) Pelclová D, Urban P, Ridzon P,et al: Two-year follow-up of two patients after severe thallium intoxication. Hum Exp Toxicol. 2009;28(5):263-72.
 - 12) Stevens W,van Peteghem C,Heyndrickz A,et al:Eleven cases of thallium Intoxication treated with Prussian blue. Int J Clin Pharmacol 1974;10(1):1-22.
 - 13) Ghezzi R & Bozza Marrubini M:Prussian blue in the treatment of thallium intoxication.Vet Hum Toxicol 1979;21:64-66.
 - 14) Pai V:Acute thallium poisoning:Prussian blue therapy in 9 cases.West Indian Medical Journal 1987;36(4):256-258.
 - 15) Wainwright AP,Kox WJ,& House IM:Clinical features and therapy of acute thallium poisoning.Quart J Med 1988;69:934-944.
 - 16) Meggs WJ, Hoffman RS, Shih RD,et al: Thallium poisoning from maliciously contaminated food. J Toxicol Clin Toxicol. 1994;32(6):723-30.
 - 17) Malbrain MLNG,Lambrecht GLY,Zandijk E,et al:Treatment of severe thallium intoxication.Clinical Toxicology 1997;35(1):97-100.
 - 18) Pau PWI:Management of thallium poisoning.Hong Kong Medical Journal 2000; 6(3):316-318.

1 4 . 作成日
20120229

健康危機管理事態において用いる医学的対処の研究開発環境に関する研究

研究分担者 近藤 久禎 国立病院機構災害医療センター

研究要旨 化学テロ対応において解毒薬の早期投与は、救命に直結する治療行為であると考えられている。

このような解毒剤のうち、有機リン系神経剤に対する解毒剤やシアンに対する解毒薬は緊急性、有効性ともに高いものと言われている。

しかし、早期投与を行うためには、現場において実施されることが望ましい。しかし、テロにおいて医師が現場に出動する体制は取られておらず、また、十分な数の確保は困難である。そこで、救急救命士による投与の可能性について検討した。

その結果、救急救命士によるアトロピンなどの投与は、医師の臨場下で直接指示により投与できる可能性があることが示唆された。そのためには、法的な問題の確認とともに、防護服以下での投与に関する訓練、研修、医師臨場派遣システムの確立が必要である。

A. 研究目的

化学テロ対応において解毒薬の早期投与は、救命に直結する治療行為であると考えられている。

このような解毒剤のうち、有機リン系神経剤に対する解毒剤やシアンに対する解毒薬は緊急性、有効性ともに高いものと言われている。

しかし、早期投与を行うためには、現場において実施されることが望ましい。しかし、テロにおいて医師が現場に出動する体制は取られておらず、また、十分な数の確保は困難である。そこで、救急救命士による投与の可能性について検討した。

B. 研究方法

法令及び通知等を中心とした、文献研究

（倫理面への配慮）

本研究においては特定の個人、実験動物などを対象とした研究は行わないため倫理的問題を生じることとは少ないと考えられる。しかし、研究の過程において各機関、それに所属する職員等の関与が生じる可能性があるため、人権擁護上十分配慮すると共に、必要であれば対象者に対する説明と理解を得るように努める。

C. 研究結果

1. 技術的課題

救急救命士は、心肺停止状態の傷病者に対し、静脈ラインを確保し、輸液を行うことができる。さらにアドレナリンの注射も行う。

アトロピンやシアノキッドの投与に関する手技

は、原則これと同じものであり、可能であると考えられる。しかし、防護服装着下での作業については、技術的な問題がある。

2. 法的課題

現行の救急救命士法の下では、医師の具体的な指示により、行える特定行為にアトロピンの投与は含まれていない。従って、現行法では、メディカルコントロールのもと、病院前でこのような行為を行うことができない。

しかし、医師が現場にいる場合、議論の余地がある。医師が臨場した際の救急救命士の処置範囲については、しっかりと整理された通知などはない。従って、医師の直接指示により、投与できる可能性がある。

D. 考察

解毒剤の早期投与のためには、救急救命士など消防職員による投与が有効であるものと考えられる。救急救命士によるアトロピンなどの投与は、医師の臨場下で直接指示により投与できる可能性があることが示唆された。

これを実際に行う際には、法的な問題の確認とともに、防護服以下での投与に関する訓練、研修が必要になる。更に、現状では、医師がテロ現場に派遣される制度はない。DMATも自然災害、事故災害には対応することとなって入るものの、テロに対しては、明確な方針がない。そこで、このような医師臨場派遣システムの確立も必要である。

E. 結論

化学テロ対応において解毒薬の早期投与は、救命に直結する治療行為である。救急救命士によるアトロピンなどの投与は、医師の臨場下で直接指示により投与できる可能性がある。

ただし、法的な問題の確認とともに、防護服以下での投与に関する訓練、研修、医師臨場派遣システムの確立が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

健康危機管理事態において用いる医学的対処の研究開発環境に関する研究

分担研究者 明石真言 放射線医学総合研究所 研究担当事務

研究要旨

当該研究開始時において未承認であった、放射性核種による体内汚染の治療薬剤ジエチレントリアミン 5 酢酸(DTPA)及びプルシアンブルー(PB)に関して、今年度 DTPA が承認され、両者とも承認薬となった。平成 23 年 3 月 11 日に起きた東日本大震災により、東京電力（株）福島第一原子力発電所からは、 ^{134}Cs と ^{137}Cs を含む多量の放射性物質が環境中に放出された。放射性 Cs による体内汚染は軽微であり、作業員・住民とも PB による治療を必要とする方は、現在まで出ていない。一方では、承認はされたものの、治療が必要な放射性核種による体内汚染は稀であるため市場がなく、承認申請を出した企業は営業的な理由から撤退することを視野に入れざるを得ないという問題が明らかとなった。このような状況で、万が一に備える為には、国家備蓄(National stockpile) の必要性が考えられる。もうひとつの問題は、効能外使用である。原子力災害時での安定ヨウ素剤の使用は効能外使用であり、薬局においては、処方箋に基づく薬剤の交付が原則とされている。一方 PB は、タリウム中毒の治療にも使用されるが、現状では効能外使用である。今年度は、承認はされたものの備蓄をする自治体や国の体制もなく、“市場”としての問題点と効能外使用が浮き彫りになりになった。

A. 研究目的

我が国における放射性核種による体内汚染治療薬の現状を把握し、必要な医薬品を明らかにするとともに、承認に到るまでの経緯のみならず、今年度は特に承認後のあり方と効能外使用に関して重点を置いた。

B. 研究方法

原子力施設では大きな事故は起きないとされていたが、1979 年 3 月 28 日アメリカ合衆国東北部ペンシルベニア州のスリーマイル島(Three Mile Island、TMI)原子力発電所で発生した原子力事故を契機として、我が国でも対応が議論され始めた。1997 年 3 月 11 日当時の動燃東海事業所再処理施

設アスファルト固化処理施設で火災爆発事故が起こり、この爆発によって、施設が破損し、環境や健康に影響を及ぼすレベルではなかったものの、放射性セシウム Cs を含む放射性物質が放出された。1999 年 9 月 30 日の JCO 臨界事故以降原子力・放射線事故に対する医療対応は本格化された。特に放射性核種による体内汚染の治療に関して、内閣府原子力安全委員会が平成 18 年度に、放射線医学総合研究所への委託調査「体内汚染事故時の治療及び緊急被ばく医療体制の向上に関する調査」を行い、各放射性核種による体内汚染の治療薬とその問題点を抽出した。同原子力安全委員会は「緊急被ばく医療のあり方について」（平成 20 年 10 月一部改訂）の中で、医療対応として

「原子力施設の従事者の内部被ばくを低減させるための処置を行えるように、施設の種類に応じて、主にプルトニウムや放射性セシウムを対象に、それらの治療に用いる薬剤を準備しておく。」とし、DTPA と PB の必要性は認めているものの、具体的なことに関しては示していない。安定ヨウ素剤に関しても、同委員会は「原子力災害時における安定ヨウ素剤予防服用の考え方について」

(平成 14 年 4 月) を著しているが、効能外使用であることと法的な位置づけに関して示していない。当該研究では、承認後の問題点と効能外使用について問題点を抽出した。

C. 研究結果

【DTPA の承認までの過程】

2009 年 6 月に意見募集された「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)での検討結果を経て、2010 年 5 月に M 社は、「DTPA 剤」の開発要請を受け、2010 年 12 月に申請、2011 年 1 月に迅速審査の適用を経て、2011 年 7 月 1 日付で製造販売承認された。PB は 2010 年 10 月 27 日付で承認されているが、DTPA および PB の承認に際しては、いずれも臨床使用経験が限られていることから、製造販売後に投与された全症例を対象に使用成績調査を実施することが条件とされている。また、緊急被ばく医療専門の医療機関等における備蓄を目的としていることから、薬価未収載で販売され、製造元から納入後、社で在庫を保有せずに直ちに全量を備蓄先の施設に引渡すこととされている。

DTPA と PB とも 2009 年以降関連学会(日本救急医学会、日本中毒学会、日本放射線影響学会、日本保健物理学会)等から検討会などへ要望書が提出されていた。DTPA は、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、また PB は放射性セシウムに限られている等いずれも放射性核種の体内除染ため以外は効能はない。

【安定ヨウ素剤の投与と効能】

ヨウ化カリウムについては、平成 17 年厚生労働省告示第 24 号に記載されておらず、薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律(平成 14 年法律第 96 号)による改正後の薬事法第 49 条の規定による「処方せん医薬品」ではなく「処方せん医薬品以外の医療用医薬品」に該当している。しかしながら、平成 17 年 3 月 30 日付の薬食発第 0330016 号において、「薬局においては、処方せんに基づく薬剤の交付が原則」とされている

(http://okayamatubomi.web.fc2.com/071119_02.pdf)。

また効能も下記のとおりであり、原子力災害時の使用は、いわゆる off label、効能外使用である。

1. 甲状腺腫(ヨード欠乏によるもの及び甲状腺機能亢進症を伴うもの)
2. 下記疾患に伴う喀痰喀出困難
慢性気管支炎
喘息
3. 第三期梅毒

D. 考察

稀にしか起きない放射性核種による体内汚染事故時に使用する薬剤は、市場がほとんどないため承認申請を出す企業もない。承認後も市場がないため、製造・輸入も維持ができなくなる危惧は大きい。原子力安全委員会は、除染薬剤の必要性を認めている一方、国としてまた地方自治体としても国家備蓄(National stockpile)のシステムがないために、企業として販売実績がない。PB は、タリウム中毒にも外国では適用が認められているが、我が国では認められていない。これも稀な事象でありことを考えると、公的な医薬品の維持管理機構が不可欠である。

安定ヨウ素剤は原子力施設を持っている地方自治体では備蓄していることもあり、一定の“市場”は確保されている。安定ヨウ素剤は、本来医療機関でしか使用できない点や、危機管理対応のための医療機関や薬局でないと備蓄出来ない等問題を考えると、基本的には処方箋に基づく投与