

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
検討結果報告書

平成22年7月

日本保健物理学会

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検討委員会

1. はじめに

平成21年7月、独立行政法人放射線医学総合研究所、独立行政法人日本原子力研究開発機構、株式会社日本原燃から学会長宛に「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書」が提出された。いずれもその内容は、セシウム等の除去剤として知られているプルシアンブルー、プルトニウム等の除去剤として知られているジエチレントリアミン5酢酸（DTPA）について（以下除去剤という）わが国での医薬品としての承認が早期に行われるよう学会としても関係省庁へ働きかけを行うよう要請したものである。この文書の取扱いについて8月7日の理事会において審議した結果、臨時委員会運営規則に基づき理事会の下に学会員若干名で構成される臨時委員会「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検討委員会」を設置し、学会としての対応について諮問することとなった。

この委員会においては、放射性物質による体内汚染の除去剤に係る国内外の情報を収集検討し、学会としての見解、関係省庁へ提出する要望書の原案作成など学会としての対応案をまとめた。

2. 除去剤の概要

(1) ジエチレントリアミン5酢酸（DTPA）

ジエチレントリアミン5酢酸（以下 DTPA）は、多種類の金属に高いキレート安定度定数を示し、重金属やプルトニウムなどの放射性物質の体外排泄促進剤として研究されてきた。さらに米国、フランス、ドイツでは、プルトニウムなどの体内汚染事故に際し、長年にわたり DTPA 投与による治療が行われてきた¹⁾。スペイン、スウェーデン、ドイツでは、使用制限はあるものの、重金属の除去を目的とした医薬品として、DTPA が承認されている。イギリス、フランス、チェコ共和国では、放射性物質の体外除去剤としては未承認であるか、あるいは使用制限はあるものの、不測の事態に備え国家備蓄されている。米国では、アクチノイド元素の除去剤として、2003年に承認された²⁾。しかしながら、我が国では、DTPA は未だ医薬品として認可されるに至っていない。

DTPA は、多くの動物実験や事故時の人体投与経験から、プルトニウムと超ウラン元素に対し排泄促進効果が認められている^{3,4)}。プルトニウムの排泄促進効果は、体内摂取後できるだけ早期（摂取後2時間程度が目安）に投与するほど高く、放射線による発癌リスクを有意に低下させる効果があると考えられている。体内摂取から時間が経過しても、排泄量としては減少するものの、自然排泄に比べて有意な増加があることが認められている。なお、Ca-DTPAの方がZn-DTPAに比べて、プルトニウムの体外排泄率の方が高いとされる。

DTPA の副作用に関する動物実験も行なわれている⁵⁾。ウサギでの急性毒性は体重1kgあたり1.1334gである⁶⁾。毒性が強く表れるラットを用いた催奇形性試験で、胎児の生存率低下や奇形発現量は、Ca-DTPAが体重1kgあたりマウス24g、ラット12g、Zn-DTPAは、マウス383g、ラット36gである。犬にCa-DTPA、Zn-DTPA注射液を10g以上静脈注すると、一時的な軽度の血中カルシウム低下（Zn-DTPAの場合のみ）、血圧上昇などが起きる⁵⁾。人のDTPAの毒性は、ラットと同程度かやや高く、犬よりは低い⁵⁾。これらの動物実験および事

故時の人体投与結果から、現在の DTPA の人体推奨投与量の 1 日 1g は、十分に低い量であり、DTPA 投与による副作用の危険は大変少ないと言えよう。実際に米国の 3000 回以上⁷⁾、フランスの 1000 回以上⁴⁾の人体使用経験ではほとんど副作用例はなく、少数の極めて軽微な可逆性の症状が報告されている⁸⁾。Ca-DTPA 投与に伴う副作用の多くは、体内の亜鉛が欠乏することに因るが、補給により回復する。わが国における DTPA の人投与に伴う副作用に関しては、すでに放射線医学総合研究所において DTPA を健康人に対して投与する事により、主な原因とされる体内金属への影響などの調査研究が行なわれ、安全性が確認されている。

DTPA の投与方法は静脈注射あるいは吸入を用いる。基本的な投与方法は、製薬会社で製造された注射用アンプルの DTPA を静脈内注射する。吸入投与は、プルトニウムの吸入摂取時に、少量の Ca-DTPA 注射液を医薬品吸入用ネブライザーで行なう。この方法は、静脈注射のプルトニウム排泄効果に比べ、投与量や気道からの吸収率が低いが、緊急時医療の迅速投与が期待できる⁹⁾。

(2) プルシアンブルー (PB)

プルシアンブルー (以下 PB) は、紺青、ベルリンブルーなどとも呼ばれるフェロシアン化第二鉄、化学形は $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ である。PB は、1704 年に初めて合成され、1960 年代以降にイオン交換によって体からセシウムとタリウムの体外への排出を促進する経口剤として試験的に使われた¹⁰⁾。PB は消化管に吸収されない毒性の低い細かなコロイド状の形態をとり、単価の陽イオンと安定な塩を形成する。一度体内に吸収されたセシウムとタリウムは、腸管内に分泌された後、再び吸収され、このサイクルを繰り返す性質がある¹¹⁾。PB は経口投与が可能であり、PB 自体は腸管でほとんど吸収されない。一方、PB はセシウムとタリウムと非常に親和性が高く、これらの元素と塩を形成することにより、腸管からの吸収・再吸収を抑制する働きがある。投与方法としては、1 回につき 1~3 g を 1 日 3 回水とともに経口投与し、期間は 3 週間ないしは必要に応じそれ以上の間投与する。治療は放射性核種摂取後速やかに開始する。治療の効果は腸からの再循環の割合や量に関係する。本剤に関する禁忌はないが、消化管の運動が正常な場合に効果がある。便が一時的に青色となることもあるため、使用にあたってはそのことを患者に伝えておくことが必要である。副作用としては便秘がある。PB はドイツの Heyl 社から入手できるが、日本では医薬品として承認されていない。

ラットにおいてヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物は放射性セシウムの生物学的半減期を 50% 減少させ、イヌでは 11 日から 6.5 日に減少した¹²⁾。¹³⁷Cs 溶液を経口投与したラット¹³⁾ 及びブタ¹⁴⁾ に異なる用量のヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物を経口投与した結果、それぞれ 1~50 mg/日及び 1~5 g/日の用量において、¹³⁷Cs の排泄促進作用に用量反応性が確認された。放射性セシウムの体内摂取直後から 11 日間のヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物での治療は放射性セシウムの便排泄を 5 倍に増加させ、主要臓器 (血液、肝臓、腎臓、脾臓、骨格及びその他の身体部) 中の放射性セシウムを減少させた¹⁵⁾。ヒツジへのヘキサシアノ鉄 (II) 酸鉄 (III) 水和物の投与は、乳汁中への放射性セシウムの移行を減少させた¹⁶⁾。

PB 投与の臨床経験としては、1987 年にゴイアニア (ブラジル) で発生した放射線事故の

後、 ^{137}Cs を体内に取り込んだ患者 46 人に対して本剤による治療が報告されている¹⁷⁾。33 例について、本剤の投与中及び投与後の放射性セシウムの生物半減期に関するデータが得られた。4～38 歳の患者に対し、最長 150 日間の PB を用いた治療が行われた。一般的な用量は 1 日 1～10g であった。成人 4 例には 1 日 20g を分割投与し、小児には 1 日 1～1.5g を 2～3 回に分割投与した。これらの症例において、PB がセシウムの体外排泄を大幅に促進した。セシウムの有効半減期は個人により異なっており、36～124 日の範囲となっていた。PB はセシウムの体外排泄を促進し、平均有効半減期を 39 日から 16 日に短縮させた。ゴイアニアの ^{137}Cs 汚染事故では、不溶性 PB による治療範囲上限は約 10 g/日 (1/3 ずつ 3 回、経口) であることが示された。用量が 10 g/日を上回ると、胃炎、便秘、下痢の発生率が上昇した。

3. 適用事例における効果と副作用

我が国における除去剤の適用事例は極めて限定的であるが、海外では多くの適用事例が報告されている。ここでは、フランス、中国及びフランスを除く EU 諸国における適用事例を報告する。

(1) フランス

フランスには DTPA の適用事例に関するデータベースが構築されており、この中には 1970 年から 2003 年までの CEA 及びアレバの 7 施設において発生した事例が登録されている。このデータベースによれば、34 年間で 548 件の汚染事象があり、469 人に対して 1158 回の Ca-DTPA の投与が行われている。摂取経路は吸入摂取が 47%、外傷からの摂取が 40%、経皮摂取 11%、経口摂取 2%となっている。事象発生から 1 時間以内に治療が開始されたのは 53%の事例であり、2 時間以内では 93%の事例の治療が開始されている。投与量は 1 回あたり 100mg～1000mg に分布しているが、最も頻度の高い投与量は 500mg (67%) であり、1000mg 投与例はわずかに 8.8%であった。すべての投与を通じて副作用は 1 例のみ (急性の皮膚アレルギーで速やかな処置により影響のないもの) であった。また、腎機能に関する異常も観察されなかった。

ほとんどの事例が、1 回の投与で終了したか、モニタリングの期間が短期間で終了したものであった。23 人 (4%) に対しては 5 回以上の投与が行われており、これらの事例から効果に関する有益な観察結果が得られている。その結果、吸入摂取に対する 17 回の静脈注射における尿中排泄の増倍度 (処置前後の排泄率の比) は 0.1～30 倍に分布し、平均 3 倍程度であったが、外傷からの摂取に対する 171 回の静注ではその増倍度は 0.5～140 倍に分布し、平均で 11 倍であった。また、外傷からの摂取の事例では連続する 2 回の静注の間隔が 20 日以内の事例では平均で 15.3 倍であり、20 日以上事例では 41 倍であることから、静注の間隔が長くなるとこの増倍度が増加することが観察された。これらの結果から、Ca-DTPA の静脈投与の効果を評価すると表-1 のようになる。

表－1 Ca-DTPA 静脈投与治療の線量軽減効果

| Successive phases 摂取経路 | #10 日 (a) | # 300 日 (b) | # 700 日 (c) |
|---------------------------|-----------|-------------|-------------|
| 外傷 | 15% | 22.5% | 5, 25% |
| 吸入摂取 (TypeM) | 1.5% | 2.25% | 0.525% |
| 吸入摂取 (TypeS) | 0.015% | 0.075% | |

(a), (b), (c)はそれぞれ1、15、35回の注射に対応する。

(2) 中国

中国における体内汚染事例については主にプルトニウムについて松岡が英文サマリー¹⁸⁾をもとに放射線科学¹⁹⁾にまとめている。淵上は英文サマリーの一部を翻訳して、放射線科学^{20), 21)}に掲載している。英文サマリーの元は中国語の単行本²²⁾であり、これが原本である。

この本は中国核工業部が過去30年間における過剰放射線被ばくの緊急医療措置をまとめたものである。この本には内部被ばくのみでなく、外部被ばく事例に関する事例も記述されている。そのうち、内部被ばくについては20の事故被ばく事例が報告されている。各事例には1人から数人の過剰放射線被ばく者に関する事故情報および緊急医療措置、ならびに治療効果がきわめて詳細に記録されている。

このうちプルトニウムおよびアメリシウムによる体内汚染事故数5例、体内汚染者8人にCa-DTPAが投与されている。原文には施設名および汚染場所の説明は記述されていない。しかし、医学的処置に関する記載は詳しく、投与方法は汚染部位除去手術、筋肉注射などが試みられていることが記述されている。投与量は通常奨励されている1日1gではなく、初期は0.5～0.1gであるが、少しずつ減らし、最終的には1日0.1gの投与となっている記述がある。Zn-DTPAは長期使用には望ましいと記述されながら、プルトニウムには実際には使用されていないようである。その代わりに、中国で開発されたH-7310と呼ばれる排泄促進剤がCa-DTPAと併用して投与されている。一方アメリシウムに対しては、Ca-DTPAが治療過程の初期に投与されているものの、以降はZn-DTPAが主に使用されている。セシウムの体内汚染事例では、プルシアンブルーが用いられている。

(3) フランスを除くEU諸国

岩井、明石らが実施した文献及び聞き取り調査によって、英国およびフランスを除くEU諸国におけるプルトニウム、アメリシウムおよびウランの体内汚染事例に排泄促進剤投与の治療を行った事例(英国8例、ベルギー1例、ドイツ1例、イタリア1例)がレビューされている。その一覧を表－2に示す^{23)～33)}。2～3の傷口侵入の事例を除き体内汚染のレベルは中国の事例に比べて低い。これらの事例は1970年台前半以前の事例であるが、発生日月日、汚染者の性別、年齢が明記されていないケースがほとんどである。しかし、身体負荷量、摂取経路、核種(または化合物)の情報は明確に示されている。

治療に関する情報としては、DTPA 投与量と投与の頻度、尿中および便中への核種排泄量はすべて示されている。なお血液中の核種存在量が示されている事例もある。これらのデータから DTPA の排泄促進効果（＝排泄促進量/初期身体負荷量）を整理した。投与が 1 回の事例は、排泄促進効果が不明なものが多いが、事故当日から投与している事例では排泄促進効果は 10～30%程度の値を示している。しかし、事例 8 のように事故 12 時間後に投与して、排泄促進効果がほとんど見られない（0.3%）というものもある。この調査結果は中国の事例と異なり、臨床症状、生化学検査、細胞検査、染色体検査の結果が明確に示されていない。中国の事例では、治療中、身体的には正常であるにもかかわらず、精神的に鬱状態になる事例が多くみられたが、この原因が事故そのものにあるのか、DTPA 投与による副作用としても微量元素排泄促進に起因するものかは不明であるとされてきた。今回の調査結果では事例 10 のみ、DTPA の副作用の有無に関しては腎臓障害や気分的な副作用は認められないという程度の言及があるのみである。

なお、ドイツのカールスルーエ研究所からの報告によれば、プルトニウムとその他の超ウラン元素の排泄促進に DTPA を使用した事例が 52 件あることが示されている。しかし、これらの各事例はすべてわずかな体内汚染であり、治療効果を評価できるレベルではない。

以上のように、海外での適用事例は数多くあり、その効果も確認されている。一方、副作用については、軽微な副作用が数例報告されているのみであり、重篤な副作用の報告はない。

表-2 英国および、フランスを除く欧州大陸諸国の排泄促進剤治療調査事例

| 事例 (発生 時期) | 場所 (汚染経路) | 核種 | 初期身体 負荷量 | DTPA 全投与量 (投与回数) | DTPA の 排泄促進効果 |
|------------------|-------------------------|--|--|------------------------|------------------|
| 事例 1 (1969) | ベルギー、MOL (吸入) | ^{238}Pu 、 ^{239}Pu 、 ^{240}Pu | 740Bq | 1.5g (2回) | 30% |
| 事例 2 | 英国 Windscale (刺傷) | ^{239}Pu 、 ^{241}Pu 、 ^{241}Am | $6.66 \times 10^4 \text{Bq}$ 〔2回除去手術〕 | 12.75g (43回) | 28% |
| 事例 3 | 英国 Windscale (吸入) | Pu または Pu/U 混合物 | 37Bq | 0.25g (1回) | 不明 |
| 事例 4 | 英国 Windscale (吸入) | Pu または Pu/U 混合物 | 77.7Bq | 0.25g (1回) | 不明 |
| 事例 5 | 英国 Windscale (吸入) | Pu または Pu/U 混合物 | 107.3Bq | 0.25g (1回) | 不明 |
| 事例 6 | 英国 Windscale (吸入) | Pu | 814Bq | 2.25g (3回) | 10~15% |
| 事例 7 | 英国 Windscale (刺傷) | Pu | 636.4Bq 〔1回除去手術〕 | 4.25g (10回) | 29% |
| 事例 8 | 英国 Windscale (刺傷) | ^{239}Pu 、 ^{241}Pu 、 ^{241}Am | 1100Bq | 0.55g (4回) | 0.3% |
| 事例 9 | 英国 Windscale (刺傷) | Pu | 1110Bq 〔1回除去手術〕 | 3.9g (9回) | 15% |
| 事例 10 | ドイツ KFK (切傷) | ^{239}Pu | 259Bq 〔1回除去手術〕 | 11g (8回) | 数値は評価せず |
| 事例 11 | イタリア、ロー マ (刺傷) | ^{239}Pu 、 ^{240}Pu 、 ^{241}Pu 、 ^{241}Am | 185Bq 〔1回除去手術〕 | 1g (1回) | 有意な効果なし。 |

4. 除去剤の製造及び認可の現状

ここでは、わが国に関連する除去剤の製造、認可の現状について報告する。

(1) 製造メーカー

ドイツのベルリンに本社を置く Heyl 社はプルシアンブルー、Ca-DTPA、Zn-DTPA の製薬メーカーである。Heyl 社は、プルシアンブルーの製造に関してドイツと米国で承認を受けており、Ca-DTPA、Zn-DTPA についてはドイツでのみ承認を受けている。

(2) 医薬品の申請

日本では、医薬品メーカーが医薬品の承認申請を行い、医療品医療機器総合機構（以下総合機構）がその審査を行う。中立の立場にある学会等から早期承認に関する要請等があれば審査を早める根拠になる場合がある。

現在、国内の医薬品メーカーが Heyl 社製のプルシアンブルー、Ca-DTPA、Zn-DTPA の 3 剤を輸入し、日本で医薬品として申請するという動きがある。今回の承認申請方法は、公開している資料を用いて申請を行う形の公知申請とみられる。通常医薬品メーカーが申請する場合は、非臨床試験や臨床試験にて動物を使用したデータを積み上げるが、今回は、非臨床試験を実施するために長い期間がかかるため、米国食品医薬品局（FDA）が評価した資料を全面的に利用し申請を行うとのことである。更に Heyl 社が承認を受けた以降に新たなデータ発行されていれば、それを公知データとして利用し、また学会において公表されたデータあればそれを利用することもあるとのことである。

なお、プルシアンブルーは、平成 21 年 12 月 25 日にセシウムの除去剤としての申請が行われている。

DTPA の申請時期について、学会の早期要請を考慮して、早期に行えるよう準備を行っており、平成 22 年の 12 月までには申請したいとしている。適用については、放射性物質の除去のみで良いと考えているが、諸外国においては重金属の治療にも使用しているとの情報もあり懸案事項となる可能性もある。

(3) 関連学会等の動向

上記の動向にあわせて関連する学会等では除去剤の医薬品としての早期承認を求める動きがある。日本医学放射線学会及び日本核医学会では連名で、平成 21 年 5 月 28 日付書面により「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」が厚生労働大臣に提出されている。また、放射線医学総合研究所では、平成 21 年 6 月 16 日付書面により「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」が厚生労働大臣に提出されている。この他、日本中毒学会、日本救急医学会においても除去剤の早期承認を要請する同様の動きがある。

5. 除去剤の使用の実際

5.1 使用方法

わが国では除去剤は医薬品として認可されていないため、その使用は医師の個人輸入を前提としたものに限定されている。

(1) Ca-DTPA、Zn-DTPA

平成19年度に、財団法人原子力安全研究協会DTPA投与方法検討委員会では「DTPAの投与方法に関する調査」において、「DTPA投与方法に係るガイドライン」を作成した。これは、DTPAを投与する上での正当性、最適性、倫理性について、専門家により十分議論されたものであり、Ca-DTPA、Zn-DTPAの投与方法をはじめ、被投与者に対するインフォームドコンセント、Q and A、および個人情報保護等について記載されたものである。本ガイドラインは、平成21年4月14日に原子力安全委員会の被ばく医療分科会において紹介された。これによると、DTPA投与方法には、1) 静脈内投与方法、2) 吸入投与方法、3) 創傷処置法がある。1) では通常1日1回1gを静脈内投与する(分割投与は行わない)。2) ではネブライザーにより吸入投与する。3) では創傷を洗浄する生理食塩水に混じて使用する。(参考資料2：財団法人原子力安全研究協会DTPA投与方法検討委員会、平成20年3月)

(2) プルシアンブルー

プルシアンブルーは経口で服用する。プルシアンブルーは消化管内でセシウムを吸着し、それ自体は体内に吸収されず便中に排泄される。これによりセシウムの生物学的半減期が約3分の1に短縮するとされている。通常1回1gを水とともに1日3回内服する(NCRP Report No. 65, 1980)。なお、1987年のゴイアニア事故の際の最大投与量は、1日20g(経口)であった。

5.2 除去剤投与時の内部被ばく線量評価

キレート剤などによる除去剤の投与が行われた際、それによって期待される被ばくリスクの低減効果を評価することは、治療計画を立案する上で重要である。特に、体内汚染に伴う線量負荷が著しく高いプルトニウムについては、その重要性が更に高まると思われる。プルトニウムの除去剤としては、Ca-DTPA や Zn-DTPA に代表されるキレート剤が一般的に使用される³⁴⁾。

キレート剤による被ばくリスクの低減効果は、尿中への排泄促進作用に見ることができる。一般的に知られているのは、キレート剤を投与した際、プルトニウムの尿中への排泄が一時的に増加することである³⁵⁾。しかし、この現象のみから、被ばくリスクの低減効果の指標となる内部被ばく線量の低減量を評価することは容易ではない。これは単に、キレート剤を(仮に)投与しなかった場合との直接的な比較(例えば、臓器中の残留量など)が原理的に不可能であることにも依るが、内部被ばく線量評価の方法にも大いに関係する。すなわち、放射性核種により長期間曝されることになる内部被ばくでは、預託線量を評価する必要があるため、放射性核種の体内動態を予測するためのモデルが不可欠となる。国際放射線防護委員会(ICRP)では、職業被ばくとして可能性のある様々な放射性核種や放射性医薬品(例えば、^{99m}Tc-DTPA など)に対し、既にこうしたモデルを提案するとともに、放射線防護のための線量係数を示している^{36,37)}。しかしながら、ICRPが提案したモデルは、あくまでも標準的なヒトの代謝を模擬したものであり、キレート剤のような修飾因子が加わる場合には、そのまま適用することができない。

この課題を解決するため、Jamesら(2007)³⁸⁾が提案した方法は、ICRPが提案したプルト

ニウムの体内動態モデルを用い、キレート剤の影響を受ける可能性のある代謝経路について、実測値と一致するように移行速度の標準値（デフォルト）に修正を加えるものである。ここで指す実測値とは、主に、尿や便といった排泄物の長期的なモニタリングデータである。James らは、修飾を受けたプルトニウムの体内動態をモデル上で再現するとともに、キレート剤による各臓器でのプルトニウムの除去量を試算している。同研究は、硝酸ミストによる体内汚染を生じた実際の作業員の生前のモニタリングデータ及び検体の分析データを解析した点で貴重である。Breustedt ら (2009)³⁹⁾は、キレート剤によるプルトニウムの除去過程に対するモデリングを試みている。提案したモデルは、プルトニウムの体内動態モデルに、キレート化されたプルトニウム（複合体：Pu-DTPA）の代謝経路を重ねたものがある。DTPA の体内動態に関しては、Stather ら⁴⁰⁾の研究を参考にしている。また、過去の事例で観測された尿中への排泄促進ファクターから、体内でのキレート化率の推定を行っている。

キレート剤の効果について、例えば前述した James らの研究では、全身で 46%のプルトニウムがキレート剤により除去されたと報告しているが、全ての事例で、これほどの除去効果が得られるか否かは議論の分かれるところであろう。さらに不溶性の酸化物を吸入摂取した場合は、肺からのクリアランスが非常に遅く、またキレート剤を長期間体内に残留させることも困難であることから、キレート剤の効果はほとんど期待できない。現実的な範囲では、創傷汚染で 10%程度、タイプ M 化合物の吸入摂取で高々数%程度（タイプ S では 1%未満）の効果であるとの評価もある⁴¹⁾。一方、Bone (1994)⁴²⁾は、僅かな除去量でも、放射線による確定的影響のリスクを低減する上では有益であるとして、キレート剤投与の便益を述べている。以上述べてきたように、除去剤投与時の効果に関する評価に関しては多くの研究者の一致した結論が十分に得られている訳でなく、今後のさらなる研究が必要とされる余地を残している。もちろん、効果に関する評価に際し、その前提となる精度の高い個人モニタリングが重要であることは言うまでもない。

6. わが国における除去剤の備蓄と適用準備状況

放射線医学総合研究所、日本原子力研究開発機構、日本原燃において、医師の個人輸入によって万一の内部被ばく事故に対応するため備蓄が行われている。

放射線医学総合研究所においては 3 次被ばく医療機関として体内除染を実施することが想定されており、除去剤は医師の個人輸入によって緊急被ばく医療研究センターに備蓄されている。また、研究目的によりボランティアによる臨床的な試験も実施されている。

日本原子力研究開発機構・核燃料サイクル工学研究所では、万一の内部被ばく事故に備え、除去剤は医師の個人輸入によって医務棟に数名の初期対応分のみ備蓄されている。鼻スミヤによって吸入摂取が確認されるなど、内部被ばくがあった場合には、放射線医学総合研究所と研究所の産業医の連携の下で作業員の同意を得て除去剤の適用を判断することとなっている。

日本原燃六ヶ所再処理施設では、万一の内部被ばく事故に備え、医師の個人輸入によって除去剤（DTPA、プルシアンブルー）が所内の診療所に備蓄されている。鼻スミヤによって吸入摂取が確認されるなど、内部被ばくの恐れが認められた場合には、直ちに産業医の指示の下で作業員の同意を得て除去剤の適用を判断することとなっている。DTPA に関しては

平成19年度に原子力安全研究協会が作成した「DTPA 投与方法に係るガイドライン」に基づいて適切な処置が実施できる体制が整備されている。

このようにわが国における除去剤の備蓄は、原子力事業者のみならず3次被ばく医療機関であっても、それぞれの事業所等に所属する医師の個人輸入に頼らざるを得ないのが現状である。しかし、このような個人輸入では投与方法に限界があり、また、原則として、輸入した医師のみしか使用できないため、あらかじめ緊急時の医療処置計画等に組み込むことが困難であるなど、万一の際の円滑な対応に支障をきたす恐れもある。また医薬品は、有効性と安全性のバランスの上に成り立っているという特殊性から、使用に当たって万全の注意を払ってもなお副作用の発生を防止できない場合があり、適正に使用したにもかかわらず副作用による一定の健康被害が生じた場合に、医療費等の給付を行い、これにより被害者の救済を図ろうという医薬品副作用被害救済制度がある。しかしながら、未承認薬の個人輸入の場合、この制度の対象ではないなど、不利益も多い。さらに、近年関心の高まっている核テロリズムなどの事件においては、その発生の場所をあらかじめ想定しておくことは困難であり、このような場合に備えて医師の個人輸入を前提として準備を進めることは現実的ではない。また、被害者のみならず、被害者を救助するために現場に出動する消防隊、救急隊が2次的災害に巻き込まれることを想定した予防処置も必要である。

他に、海外の医薬品としての承認が進んでいること及び放射線物質の摂取後はできるだけ迅速に除去剤を投与することがその効果を高め患者の利益につながると考えられる。以上のことから、わが国においても除去剤の医薬品としての承認が必要である。

7. 委員会の見解

わが国においては、原子力の開発と利用の進展とともに、原子力施設等の安全性の向上や放射線防護を含む安全対策、防災対策の充実が図られており、災害規模の事故発生は今後も頻度が少ないと考えられる。しかしながら、1999年に発生したJCO臨界事故のように、ひとたび原子力災害や放射線災害が発生すれば、緊急被ばく医療を伴う災害対策が必要とされる。また、国レベルで見ると数年に1回程度の低頻度ではあるが内部被ばくを伴う小規模な事故も発生している。このため、緊急被ばく医療を担う放射線医学総合研究所等の緊急被ばく医療機関や放射性物質を取り扱う事業者においては、内部被ばくを伴う被災者の医療処置対応への備えを怠ることはできない。

体内に侵入した放射性物質の排泄等を促進する除去剤として利用できる薬剤は多くはないが、プルトニウムやアメリシウム等の超ウラン元素の排泄促進にはDTPAが、またセシウムにはプルシアンブルーがそれぞれ有効であり、副作用も少ないことが知られている。

しかしながらこれらの薬剤は、わが国においては医薬品として承認されておらず、現場の医師の個人輸入に頼った適用のみが可能であり、緊急時の円滑な対応に支障をきたす恐れがある。日本の原子力防災対策においても被ばく医療の充実は急がれており、その一環として除去剤の医薬品としての認可が強く望まれている。このような状況を改善するため、厚生労働省等への関係機関にこれらの薬剤の早期承認を求めて働きかけを行うことは、放射線管理の実務と研究を担う保健物理学会員の利益になるものと考えられる。当委員会の調査では、国内の製薬会社から除去剤について医薬品の申請が既に一部行われ、今後も行

われる見込みである。これらの動きに合わせて厚生労働省に対して学会から書面により除去剤の医薬品としての早期承認を要望することが時期として適当である。以上の調査検討結果を踏まえて当委員会は除去剤の医薬品としての早期承認に関する見解を以下のとおりまとめる。

除去剤の医薬品としての早期承認に関する見解

放射性物質による体内汚染の治療は、早期に開始するほど効果があり、可能な限り早期の対応が必要である。特に本邦では、原子力発電所が普及し、近い将来に核燃料サイクルが本格運用されることから、再処理施設等の核燃料施設における超ウラン元素等による体内汚染に対し、日本国としての体制整備が必要と考える。緊急被ばく医療に関しては、その対応マニュアルが整備されているが、緊急時に使用する医薬品の一部は、国内で未承認であるため、国内で使用できるように医薬品としての承認が早急に必要である。

また、体内汚染については、原子力関連事故のみでなく、セシウム-137 等を用いた核テロリズムに対する対応も必要である。核テロリズムに対しては、被害者のみならず、被害者を救助するために現場に出動する消防隊、救急隊が 2 次的災害に巻き込まれることを想定した予防処置も必要である。

上記のような災害に対応するため、欧米各国では、放射性物質による体内汚染の除去剤の国家備蓄を行っているが、残念なことに本邦ではプルシアンブルー、Ca-DTPA(カルシウムジエチレントリアミン五酢酸)や Zn-DTPA 等の重要な医薬品が承認されておらず、国家備蓄が行われていない。

日本保健物理学会は、環境や人々の健康を守りつつ放射線を正しく利用していくための研究、開発、管理に携わる会員を数多く擁する学術団体であり、学会に「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検討委員会」を設置してその専門的な立場から除去剤に関する調査、検討を進めてきた。その結果、放射性物質による体内汚染の除去剤として以下の医薬品が承認されることが学会員にとって有益であるとの認識に至り、その早期の実現を強く要望する。

プルシアンブルー(経口剤)

Ca-DTPA(注射剤)

Zn-DTPA(注射剤)

この見解を踏まえて委員会が厚生労働省に提出すべき文書の文案を参考資料 3 に添付する。

なお、本見解は学会員の共通の利益を確保する観点からまとめたものである。他の団体等から同様の申請が行われた場合にも適用が可能であり、特定の団体の利益を誘導するためのものではない。

参考文献リスト

- 1) Menetrier. F., Grappin L., Raynaud P., Courtay, C., Wood R., Joussineau S., List, V., Stradling G.N., Taylor, D.M., Berard, Ph., Morcillo, M.A., Rencova, J.: Treatment of accident intakes of plutonium and americium: Guidance notes. *Appl. Radiat. Isotopes*, 62, 829-846, 2005.
- 2) US Food and Drug Administration: Calcium DTPA and Zinc DTPA drug produces-. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- 3) Kalkwarf, D.R., Thomas, V.W.Jr., Nielson, K.K., Mauch. M.L.: 1976 Hanford americium exposure incident: urinary excretion of trace metals during DTPA treatments. *Health Phys.*, 45, 937-947, 1983.
- 4) Grappin, L., Berard, P., Menetrier, F., Carbone, L., Courtay, C.: Treatment of actinide exposures: a review of Ca-DTPA injections inside CEA-COGEMA plants. *Radiat. Prot. Dosim.*, 127, 435-439, 2007.
- 5) 福田 俊: キレート剤 DTPA の毒性評価 保健物理 24, 201-210, 1989.
- 6) Evaluation of Ytterbium-169 Diethylenetriaminepentaacetic Acid as a Brain-Scanning Agent. *Radiology*. 1969, 93, 1129-1134.
- 7) Hubner, K. F., : Workshop on incorporation of radionuclides in Hmaburg, Germany. *In. REACT/TSnewsletter: Oak Ridge Associated Universities*. 1986.
- 8) Pippard, M.J., Kackson, M. J., Hoffman, M., Petrou, M., Modell, C. B.: *Acand. J. Haematol.*, 36, 466-472, 1986.
- 9) 小泉 彰, 福田 俊, 山田裕司, 飯田治三, 下道國: 緊急医療措置としての Ca-DTPA の吸入投与方法 保健物理 36, 45-50, 2001。
- 10) Guidance for Industry Prussian Blue Drug Products- Submitting a New Drug Application. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) January 2003
- 11) 小林信義, 山本 泰, 明石真言: 放射線事故時におけるセシウム除去としてのプルシアンブルー 保健物理 33 323-330 1998
- 12) Madshus K, Strömme A. Increased excretion of ¹³⁷Cs in humans by prussian blue. *Z Naturforsch* 1968; 23b: 391-392
- 13) Nigrovic V. Enhancement of the excretion of radiocesium in rats by ferric-cyanoferrate (II). *Int. J. Rad. Biol* 1963; 7: 307-309.
- 14) Dresow B, Nielsen P, Fischer R, Pfau AA, Heinrich HH. In vivo binding of radiocesium by two forms of prussian blue and by ammonium iron hexacyanoferrate (II). *Clinical Toxicology* 1993; 31: 563-569.
- 15) Le Gall B, Taran F, Renault D, Wilk JC, Ansoborlo E. Comparison of prussian blue and apple-pectin efficacy on ¹³⁷Cs decorporation in rats. *Biochimie* 2006; 88: 1837-1841.
- 16) Ioannides KG, Mantzios AS, Pappas CP. Influence of prussian blue in reducing

- transfer of radiocesium into ovine milk. Health Phys 1991; 60: 261-264.
- 17) Melo DR et al, ¹³⁷Cs internal contamination involving a Brazilian accident, and the efficacy of Prussian Blue treatment., Health Physics 66. 1994: p245-52
 - 18) Selected Complication of Clinical Cases for Overexposure Workers of Chinese Nuclear Industry in the Past 30years China Nuclear Information Center, Beijinn (1989)
 - 19) 松岡理:中国核工業部プルトニウム過剰被曝者記録を読んで—放射性核素内汚染の医学処置—放射線科学 35(11) 375-377 (1992)
 - 20) 瀧上辰雄:中国核工業 30年間の過度被曝臨床例(1)—放射線科学 34(2) 57-60 (1991)
 - 21) 瀧上辰雄:中国核工業 30年間の過度被曝臨床例(2)—放射線科学 34(7) 223-225 (1991)
 - 22) 核工業部 過量受射患者臨床医学(放射性核素内汚染医学的処置)、原子能出版社、北京(1989)
 - 23) Spoor N.L. The Use of EDTA and DTPA for Accelerating the Removal of Deposited Transuranic Elements from Humans; NRPB-R59(1977)
 - 24) Alderhout, J and Hunzinger, W (1971) A case of plutonium-239 inhalation, IN Radiation Protection Problems Relating to Transuranium Elements, Proc. Seminar, Karlsruhe, 1970. Luxembourg, CEC, EUR 4612, p259
 - 25) Howells, H, Schofield, G B, Lynn, J C and Ward, F A (1973) Assessment and management of a plutonium contaminated wound case, Health Physics Problems of Internal Contamination (Bujdoso, E (editor)), Proc. IRPA 2nd European Congress on Radiation Protection, Budapest, May 1972. Budapest, Akademiai Kiado, p601.
 - 26) Schofield, G B, Howells, H, Ward, F, Lynn, J C and Dolphin, G W (1974) Assessment and management of a plutonium contaminated wound case. Health Phys., 26, 541
 - 27) Schofield, G B and Lynn, J C (1973) A measure of the effectiveness of DTPA chelating therapy in cases of plutonium inhalation and plutonium wounds. Health Phys., 24, 317
 - 28) Schofield, G B (1969) Comparisons in the medical management of three cases of plutonium-contaminated wounds, Handling of Radiation Accidents, Proc. Symposium, Vienna, May 1969. Vienna, IAEA, p163
 - 29) Hesp, R and Ledgerwood, R M (1971) A study of a case which involved a wound contaminated with plutonium and americium-241, IN Radiation Protection Problems Relating to Transuranium Elements, Proc. Seminar, Karlsruhe, September 1970. Luxembourg, CEC, EUR-4612, p273
 - 30) Ohlenschlager, L and Schieferdecker, H (1973) Bericht uber eine mit plutonium-239 kontaminierte Riss-Schittverletzung. Strahlentherapie, 146.
 - 31) Ohlenschlager, L (1976) Efficacy of Zn-DTPA in removing plutonium from the human body. Health Phys. 30, 249

- 32) Ohlenschlager, L and Schieferdecker, H (1976) Comparison of results of drug therapy of plutonium-239 incorporation after wound contamination, Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides, Proc. Seminar, Vienna, December 1975. Vienna, IAEA, p491
- 33) Testa, C and Della Site, A (1973) The study of a case which involved a wound contaminated with insoluble plutonium and americium-241, Health Physics Problems of Internal Contamination (Bujdoso, E (Editor)), Proc. IRPA 2nd European Congress on Radiation Protection, Budapest, May 1972. Budapest, Akademiai Kiado, p593
- 34) M. H. Henge-Napoli, G. N. Stradling and D. M. Taylor, Decorporation of radionuclides from the human body. Radiat. Prot. Dosim., 87(1) (2000).
- 35) International Commission on Radiological Protection. Individual monitoring for internal exposure of workers. ICRP Publication 78. Ann. ICRP 27(3/4) (Pergamon Press) (1997).
- 36) International Commission on Radiological Protection. Dose coefficients for intakes of radionuclides by workers. ICRP Publication 68. Ann. ICRP 24(4) (Pergamon Press) (1994).
- 37) International Commission on Radiological Protection. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. ICRP Publication 53. Ann. ICRP 18(1-4) (Pergamon Press) (1987).
- 38) A. C. James, L. B. Sasser, D. B. Stuit, S. E. Glover and E. H. Carbaugh, USTUR whole body case 0269: Effectiveness of i. v. Ca-DTPA for Pu. Radiat. Prot. Dosim., 127(1-4), 449-455 (2007).
- 39) B. Breustedt, E. Blanchardon, P. Berard, P. Fritsch, A. Giussani, M. A. Lopez, A. Luciani, D. Nosske, J. Piechowski, J. Schimmelpfeng and A.-L. Sérandour, Biokinetic modeling of DTPA decorporation therapy: the CONRAD approach. Radiat. Prot. Dosim., 134(1), 38-48 (2009).
- 40) J. W. Stather, H. Smith, M. R. Bailey, A. Birchall, R. A. Bulman and F. E. H. Crawley, The retention of ¹⁴C-DTPA in human volunteers after inhalation or intravenous injection. Health Physics, 44(1), 45-52 (1983).
- 41) L. Grappin, Ph. Bérard, F. Ménétrier, L. Carbone. C. Courtay, X. Castagnet. J. P. Le Goff, M.O. Néron, P. Beau and J. Phichowski. Exposure to actinides: report on Ca-STPA injections in CEA-AREVA centres. Radioprotection, 42(2), 163-196 (2007).
- 42) T. R. La Bone, Evaluation of intakes of transuranics influenced by chelation therapy. Internal Radiation Dosimetry 1994 Summer School (O.G. Raabe editor), 461-476, Health Physics Society (1994).

参考資料1 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検討委員会名簿

〔順不同〕

主査 明石真言 放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療センター長

幹事 百瀬琢磨 日本原子力研究開発機構 核燃料サイクル工学研究所 放射線管理部
次長

委員 石樽信人 名古屋大学 医学部 保健学科 教授
岩井敏 三菱総合研究所 科学・安全政策研究本部 主席専門研究員
衣笠達也 原子力安全研究協会 放射線災害医療研究所 副所長
栗原治 日本原子力研究開発機構 核燃料サイクル工学研究所 放射線管理部
副主任研究員
神 裕 日本原燃 げんねん診療所 所長
福田俊 放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター
体内除染評価室 室長
山田裕司 放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター
被ばく線量評価部 部長
我妻真 日本原燃 安全技術室放射線安全グループ 副長

関係者

金指信彦 日本メジフィジックス 薬事部開発薬事 アシスタントマネージャー
波多野正 日本メジフィジックス 薬事部開発薬事 マネージャー

オブザーバー

青山美子 日本エヌ・ユー・エス エネルギー技術ユニット
飯嶋信夫 日本原子力研究開発機構 核燃料サイクル工学研究所
放射線管理部 放射線管理第2課 主査
大町康 放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター
被ばく線量評価部 体内除染評価室 主任研究員
立崎英夫 放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター
被ばく医療部 障害診断室 室長
富永隆子 放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター
被ばく医療部 障害診断室 主任研究員

(所属機関および職位は2010年3月末現在)

参考資料2 DTPA投与方法に係るガイドライン

DTPA 投与方法に係るガイドライン

平成 20 年 3 月

財団法人 原子力安全研究協会
(DTPA 投与方法検討委員会)

目次

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1. 目的 | 1 |
| 2. DTPA について | 2 |
| 2.1 DTPA とは | 2 |
| 2.2 DTPA の化学的特徴等 | 2 |
| 2.3 DTPA の種類と用法 | 3 |
| 2.4 副作用 | 4 |
| 2.5 禁忌 | 4 |
| 2.6 注意事項 | 4 |
| 2.7 海外における DTPA の医薬品としての認可および使用経験 | 4 |
| 3. 具体的投与方法 | 6 |
| 3.1 投与開始の判断基準 | 6 |
| 3.2 投与実施と方法 | 6 |
| 3.3 投与終了・継続の判断と処方 | 8 |
| 3.4 インフォームドコンセント | 8 |
| 3.5 プライバシー保護 | 9 |
| 3.6 内部被ばく線量の評価 | 9 |
| 参 考 | |
| I 本文の補足 | 13 |
| II DTPA 投与に関する説明と同意書 | 14 |
| III 参考文献 | 15 |

1. 目的

体内に取り込まれたプルトニウム、アメリシウム、キュリウム(以下 Pu 等)は生理的過程を経て排泄されるか、あるいは処置を行うことにより体外に除去されるまで、臓器や組織に留まり、その周辺組織に放射線を照射し続ける。すなわち Pu 等が体内に入った後、体内に残った Pu 等は最終的に肝臓や骨に長く滞留して、健康への影響を与える可能性がある。このような健康影響リスクがあるため、作業者が Pu 等を体内に摂取した場合、そのリスクを軽減すべく、Pu 等を積極的に体内から除去し、内部被ばく線量を低減することが求められる。

現在、Pu 等の体外排泄促進効果が高く、かつ安全性(副作用が低い)が確認されている薬剤として DTPA がある。DTPA は海外では投与実績があるが、我が国では投与が必要な事態の発生がなかったため Pu 等の摂取者への投与経験はない。また、国内では医薬品として認可されていない。しかし、我が国の現状を勘案し、「緊急的な措置」として、医師の判断により投与が可能であることから、DTPA の海外での投与実績、国内外の研究成果の知見に基づいて、DTPA 投与の必要性が生じた場合に適正な対応を行うための具体的なガイドラインを作成することを目的とした。

したがって、本ガイドラインは、Pu 等を作業者等が摂取した場合、緊急的な措置として DTPA を投与する際の再処理施設等および関連医療機関の関係者にとって実効性のある指標となることを基本に作成された。なお、本ガイドラインは日本原燃株式会社の再処理施設内等で発生した Pu 等の摂取事故等で医療処置を必要とする作業者等に適用することを想定して検討された。

2. DTPA について

2.1 DTPA(ジエチレントリアミン 5 酢酸ⁱ)とは

DTPA は Pu 等の放射性物質の体外への排泄を目的として 1940 年代から探査された多くの試験薬のうち、特に 1960 年～1980 年代に様々な動物実験によって放射性物質の排泄促進効果および薬物としての低毒性(副作用)が確認され、現在、最も優れているとみなされているキレート剤である[24,42,60,61]。これまでに、DTPA は海外で発生した放射線事故において多くの Pu 等の体内摂取者に投与されており、重篤な副作用の報告はない[60]。

2.2 DTPA の化学的特徴等[39]

(1) 化学的特徴

DTPA は、図1に示す化学構造の化合物である。粉末は白色で、吸湿性がある。DTPA のキレート安定度定数ⁱⁱは、Ca(カルシウム)が 10.74、Zn(亜鉛)が 18.75 であるのに対して、Pu の安定度定数は 23.45 である。キレート剤は、キレート安定度定数が高い金属と結合して安定した化合物を形成する性質があるため、体外排泄促進剤として準備されている Ca-DTPA や Zn-DTPA を投与すると体内で Ca や Zn を離して Pu と強く結合する。

Ca-DTPA ($\text{Na}_3\text{CaC}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_{10}$) の分子量は 497.4 (1mol=497.4g)、Zn-DTPA ($\text{Na}_3\text{ZnC}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_{10}$) の分子量は、522.7(1mol=522.7g)である。

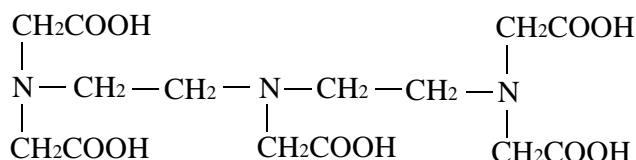


図 1 DTPA の化学構造

(2) 薬理作用

Ca-DTPA および Zn-DTPA は、主に血液中でイオン状の Pu 等とキレート結合し、結合した Pu-DTPA の大部分が尿中に排泄される[54]。DTPA のウランとネプツニウムに対する排泄効果は期待できない。また、DTPA は、必須ミネラル(例:亜鉛、マグネシウム、マンガン)ともキレート結合する。

(3) 人体における DTPA の体内代謝

DTPA は静脈投与あるいは吸入投与された後、すみやかに細胞外液に分布し、尿中

ⁱ DTPA : Diethylene-triamine-penta-acetic acid

ⁱⁱ安定度定数:錯体の安定度を示す尺度である。

に排泄される。経口投与による腸管からの吸収率は低い[12]。

(4) DTPA の Pu 等の体外排泄促進効果および障害発現抑制効果

DTPA の Pu 等の体外排泄促進効果に関する知見は、多くの動物実験および事故の治療例から得られている [1,2,9,12,18,19,22,24,26,28,29,32,38,40,42,44,47-50,52,57,61]。その効果は、Pu 等の摂取状況 (摂取経路、化学形、摂取量)、および DTPA 治療状況 (Pu 等摂取から投与までの時間、投与量、投与方法および投与期間、創傷部位の切除の有無などの併用処置) などによって異なる。具体的な内容は、後述の DTPA の投与方法とその用量の項に記載した。

さらに、動物実験では発がん率の低下や寿命短縮などの効果も報告されている [18,29,48]。人の治療例では、現在まで発がんなどの健康障害が予測できるほど大量の Pu 等の摂取事故は 1 例を除いて起きていないため [2,26,42,47]、統計学的評価には至っていない。

2. 3 DTPA の種類と用法[39]

(1) 種類と特徴

① DTPA は、2 章第 2 項で記載したように体内の Zn 等の必須ミネラルと結合するので、ミネラル欠乏による副作用を起こす。これらのミネラル欠乏による副作用を軽減し、かつ Pu 等の排泄促進効果を損なわないために、Ca-DTPA と Zn-DTPA の 2 種類が準備されている。

② Ca-DTPA と Zn-DTPA の特徴を比較すると、Ca-DTPA は Pu 等の体外排泄促進効果が高い [56]。しかし、長期投与の場合には、体内の Zn 等のミネラル欠乏による副作用を起こす恐れがある [39,60]。Zn 等の欠乏は、ミネラル投与で予防できる。

Zn-DTPA は、Ca-DTPA よりも Pu 等の排泄促進効果はやや劣るとの報告がある。

④ 注射液: Ca-DTPA と Zn-DTPA

Ca-DTPA 注射液は、Ca-DTPA 1g を 4 あるいは 5ml の注射用精製水に溶解したアンプルとして準備されている。溶液は、無色透明、非発熱性、高浸透圧 (1260mOsmol/kg) 溶液である (Heyl 社:ドイツ)。溶液の pH は 7.3~8.3 である。

Zn-DTPA 注射液も、Ca-DTPA と同様な処方のアンプルが準備されている。

⑤ 粉末: Ca-DTPA と Zn-DTPA

白色、吸湿性がある。

⑥ 保管方法

15~30°C で保管

⑦ 有効期限

3 年 (製造から)。

(2) 投与方法

投与は、Pu 等の体内摂取の経路、化学形、外傷などの有無、Pu 等の摂取後から

DTPA 投与開始までの時間などの条件によって、静脈注射、吸入法、および創傷汚染に対して洗浄液に混ぜて使用する。(詳細は、第3章に記載)。

2. 4 副作用[39, 60]

Ca-DTPA を短い間隔で繰り返し投与すると、遅延性の発熱、吐き気、嘔吐、下痢、悪寒、頭痛、掻痒、筋肉の痙攣を起こすことがある。

低血圧、知覚異常、皮膚アレルギー反応と同時に血管運動神経性鼻炎がまれに起こる。急速な静脈内投与で血栓性静脈炎が起きる報告がある。長期投与すると、Zn 等のミネラルの排泄を増加し、Zn 欠乏による脱毛症、皮膚反応、発疹などの粘膜変化が起きる例がある。Ca-DTPA 治療時に、Zn 欠乏に起因すると思われる腎障害、腸管障害、骨髄障害(血小板減少症)が起きるとの報告がある[12,46]。

ネフローゼ症候群や腎不全などの腎障害を起こす恐れがあり、腎臓疾患の既往歴がある場合には、悪化させる例が認められている。蛋白尿、血尿、尿円柱などの腎臓あるいは血球数の変化が現れた場合には、投与を中止する。また高血圧における血圧上昇の恐れ、長期投与による肝臓、骨障害の恐れがある[10-14,45]。吸入投与によって肺気腫を起こす恐れもある[53]。動物実験では、Ca-DTPA は胎児への影響(流産・催奇形性)が確認されている。Zn-DTPA による催奇形性の報告はない[3,4,7,8,41]。

2. 5 禁忌

米国 FDAⁱⁱⁱ、フランス CEA^{iv}は、禁忌は知られていないとしているが、DTPA を供給しているドイツ Heyl 社は、Ca-DTPA については腎疾患、妊婦、高カルシウム血症、放射性物質の経口摂取時の患者には使用してはならないとし、Zn-DTPA については、放射性物質の経口摂取時には使用してはならないとしている[39,60]。

2. 6 注意事項

DTPA の投与は、基本的に、医師の診断に基づいて判断する。特に、肝臓障害、腎障害、高血圧など循環器系障害のある者あるいは恐れのある者、喘息など重度の呼吸器障害がある者への投与は、注意深く行う。

DTPA の静脈投与中は、心電図などで十分に患者の状態を監視し、異常が発生した場合は、直ちに投与を中止する[10,11]。

2. 7 海外における DTPA の医薬品としての認可および使用経験

DTPA が医薬品あるいは治験薬として認可されている国と認可されていない国とある。医薬品として認可している国は、ドイツ、スウェーデン(Pu 事故時の使用に限る)、スペイン(ドイツから輸入)、米国である。医薬品としては未認可であるが、治験薬として認可されている国は、フランス(軍隊管理)、英国(ドイツから輸入)、チェコ共和国がある。日本

ⁱⁱⁱ FDA: Food and Drug Administration 食品医薬品局 (米国)

^{iv} CEA: Commissariat a l'Energie Atomique 原子力庁 (フランス)

では認可されていない[42]。

主な Pu や Am 摂取事故に伴う DTPA の人体への使用経験国は、米国[47]、フランス[24,42]である。フランスでは、1970～2003 年の間で、Pu と Am 汚染あるいは可能性があった約 470 名に、一方米国では、2000 年までに約 630 名に投与されている。

3. 具体的投与方法

3.1 投与開始の判断基準

(1) 投与開始の判断基準

Pu 等の体内摂取があった場合あるいはその可能性があった場合。

(2) Pu 等による体内汚染の判断材料

Pu 等の体内汚染の判断は、空気中のモニター結果および身体以外の表面汚染、鼻スミヤ、肺モニター、バイオアッセイ、体表面および傷モニターなどの測定によって行なう。

① 空気汚染や身体以外の表面汚染

空気汚染が確認された場合、測定結果が出るまでに、各作業者の立ち入り場所、時間、作業内容、マスク着用の有無、Pu 等の物理化学的性状の特徴を直ちに記録する。空気汚染や身体以外の表面汚染が認められた場合、直ちに鼻スミヤ、体表面汚染の精密検査を行なう。

② 鼻スミヤ

吸入被ばく可能性の有無を確認する。

③ 肺モニター

吸入被ばくによる摂取の有無の確認と、量をより正確に測定するために実施する。

④ バイオアッセイ

Pu 等の摂取の有無を推定するために用いる。

⑤ 体表面および傷モニター

体表面および創傷を伴う汚染は、傷の状態(皮膚、皮下、筋肉内、出血など)を確認すると同時に、専用の機器で測定し汚染の有無を確認する。

3.2 投与実施と方法

(1) 投与処置の実施者

DTPA の投与は、医師または医師の指示を受けた看護師が実施する。

(2) DTPA の投与方法とその処方

DTPA の投与方法は目的、効果および副作用を考慮して必要に応じた処方を行う。

① 一般的な事項

- a. 投与前に十分なインフォームドコンセントを行うこと。
- b. Ca-DTPA と Zn-DTPA とともに、1 日の最大投与量は 1g とする[17,39,42,60]。
- c. 投与回数は、原則 1 日 1 回とし、分割投与は行わない[58]。
- d. 1 日の投与回数および投与量を増加する場合は、その効果および副作用を複数の専門家で十分に協議して決める。
- e. 初期治療については、以下の方法を基本とする。

初期治療は Ca-DTPA の静脈投与を行なう[42,60]。

f. Ca-DTPA および Zn-DTPA は、イオン状の Pu 等の排泄促進に効果がある。Pu 等の酸化物および水酸化物に対する効果は小さいが、Pu 等の摂取直後に、化学形や摂取量が明確にできない場合には、排泄促進効果の可能性を高める目的で、状況に応じて初期投与を行う[4,15,16]。

g. Ca-DTPA や Zn-DTPA の投与中止は、それぞれの投与方法に記載された注意事項および被投与者の意志も遵守すること。

②静脈投与の処方と効果、注意事項

(1)用法および用量

Pu 等摂取後すみやかに、原則として Ca-DTPA を1日1回、1日の人体投与推奨最大量である1gを、十分な時間(3~4分)をかけて静注、あるいは生理食塩水または5%グルコース 100~250 ml 程度で希釈して点滴投与(15~60分)する。ただし、Pu 等の摂取量に応じて、投与量の減量を考慮する[38,39,42]。

(2)効果

Ca-DTPA と Zn-DTPA は、Pu 等の体外排泄促進および臓器沈着阻止効果がある。これらの高い効果を得るためには、DTPA 治療を Pu 等の摂取後できるだけ早く開始する。Pu 等の摂取から時間が経過した場合でも、低い排泄促進効果は得られる[16,21,24,36,54,59,61]。

(3)注意事項

- a. 投与前に、被投与者に腎臓疾患や高血圧などの既往歴あるいは治療中の有無を必ず確認すること。
- b. 投与中および投与後しばらくは心電図などによる被投与者の監視を行う。
- c. 投与中に被投与者が気分障害や嘔吐など異常を訴えた場合あるいは観察された場合には、投与を中止する。
- d. 投与後はしばらく安静を保つこと。
- e. 投与前および投与 24 時間後までの尿および便は、すべて専用容器に保管すること。

③吸入投与方法の処方と効果、注意事項

(1)用法および用量

原則として Ca-DTPA 注射液を蒸留水あるいは生理食塩水で DTPA が安定した濃度になる倍率で希釈し、噴霧器(ネブライザー)を用いて投与する[5,6,15,31,35]。

(2)効果

硝酸 Pu の吸入に対して、DTPA 投与開始が遅延しても効果が期待できる可能性がある[61]。吸入した Pu 等が酸化物の場合、遅延せずとも排泄促進効果は期待し難い[42]。

(3)注意事項

- a. 吸入投与法は、比較的簡便に DTPA を投与できる方法であるが、呼吸器障害が

ある場合は、慎重に投与する[53]。

b.DTPA の希釈倍数や投与時間などは、正確に記録すること。

④体表面汚染および創傷汚染に対する除染措置処方、注意事項

[20,23-25,27,30,33,34,38,49-51]

(1)用法

- a.軽度の損傷(浅い傷)を伴う場合、流水で洗浄後、皮膚の保護を行い、瘡蓋形成と落屑を待つ。
- b.出血あるいは深い穿刺や裂傷を伴う場合、硝酸 Pu 等が体内移行しやすいと判断された場合、外科的に切除する。
- c.Ca-DTPA 注射液 [24]あるいは必要に応じて、それを生理食塩水で希釈した DTPA 溶解液で洗浄する。
- d.Pu 等の摂取量が多い場合、創傷汚染部の処置や DTPA 溶解液の洗浄に加えて、DTPA 投与を行う。
- e.酸などによる化学熱傷を伴う場合、体表面の治療と併せて必要に応じた方法で DTPA を投与する。
- f.皮膚汚染(創傷なし)の場合であって、通常の除染措置を実施後に、汚染が除去できない場合には、必要に応じて、希釈した DTPA 液で洗浄する。

(2)注意事項

- a.皮膚などの損傷は、皮膚内、皮下、筋肉(筋間、筋肉内)、出血の有無などによって、Pu 等の汚染測定が容易ではない場合、基本的には外科処置によって、組織を切除する。
- b.Pu 等の化学形がイオン状である場合、また切除などの併用処置が完全でない場合、初期治療開始が遅延した場合などは、DTPA の注射投与の併用を判断する。
- c.創傷汚染の DTPA 治療は、汚染部位の Pu 等の減少効果が期待される。しかし、創傷が浅い場合には形成された痂皮と共に除去できる場合もあり、DTPA 液の洗浄等の処置によって体内移行しやすくなる可能性も否定できない。

3.3 投与終了・継続の判断と処方

DTPA 治療の終了・継続の判断は、尿バイオアッセイによる体外排泄促進効果の確認および Pu 等の体内摂取量等を総合的に考慮し決定する。長期治療が必要な場合には、別途対応方法を検討する。

3.4 インフォームドコンセント

医師は被投与者に対し、以下のような DTPA 投与に関する説明を行い、同意を得た上で投与を行うこと。また、できる限り迅速な対応をするため、作業者に DTPA 療法に対する日頃から教育を行うことが、以下の DTPA 投与に関する説明を含め望ましい。

(1)説明を行う項目

- ①DTPA 投与の目的
- ②投与により期待できる効果(過剰な期待を抱かせないように留意する)およびその根拠
- ③投与することにより生ずるリスク、投与しないことのリスク
- ④投与開始の基準とその基本的な考え方
- ⑤投与の方法、期間とその根拠(理由)
- ⑥投与に伴う制約および苦痛について
- ⑦投与に伴う副作用について

(2)その他

- ①投与の対象となる作業者の範囲
- ②作業者の家族への対応
- ③事故時の説明

3.5 プライバシー保護

被投与者のプライバシー保護のために、関係者は以下のような点に注意を払う。

- ・DTPA 投与の事実や公表等は各事業者が行うことになるが、DTPA を被投与者のプライバシー保護のため、被投与者の個人情報の扱いには細心の注意を払う。
- ・医療従事者に対しては、被投与者の個人情報の取扱いを徹底させる。

3.6 内部被ばく線量の評価

Pu 等摂取時の DTPA 治療全般に関して、内部被ばく線量の評価は重要となる。

以下に内部被ばく線量評価に用いる測定結果および線量評価に必要なパラメータを示す。

<内部被ばく線量評価に用いる測定結果>

- ①尿バイオアッセイ
- ②便バイオアッセイ
- ③肺モニタ 他

<線量評価に必要なパラメータ>

- ①DTPA の投与が排泄割合へ及ぼす影響
- ②種々の体内動態モデルにおける移行速度
- ③化学形
- ④粒子径
- ⑤実効線量係数 他

参 考

- I 本文の補足
- II DTPA 投与に関する説明と同意書
- III 参考文献

I 本文の補足

以下にガイドライン本文の補足を示す。

① 2.5 禁忌

米国 FDA が作成した DTPA に係る使用説明書 (DTPA は、米国では 2004 年に新薬として承認されている。) では、「DTPA の禁忌は、知られていない。(None known)」とされているが、ドイツ Heyl 社の DTPA に係る薬品使用情報では、現状においても、Ca-DTPA の禁忌として、「腎疾患、妊婦、高カルシウム血症、放射性物質の経口摂取時の患者には使用してはならない。」と従来どおりの記載内容が示されている。

② 3.1 投与開始の判断基準

(1) 投与開始の判断基準

米国 FDA が作成した DTPA 投与に係る使用説明書では、「DTPA は、プルトニウム等による内部被ばくが確認されたかまたは疑われた作業者の治療に適応される。」としている。

一方、ICRP 勧告(Pub.96)^v、IAEA 報告書^{vi}では、DTPA 投与開始の判断基準が具体的な数値として記載されている。

- ・ICRP 勧告: ALI (20mSv 相当の体内摂取量) の 10 倍を超える体内摂取の場合は、通常は DTPA 投与が推奨されるが、ALI 以下の場合の投与は推奨されない。
- ・IAEA 報告書: 相当量の体内摂取のあった患者に対して、処置を施すべきである。体内摂取量が線量限度を大きく超えた場合 (例えば 10 倍) には、特別な配慮が必要である。

^v ICRP 勧告(Pub.96): “Protecting People against Radiation Exposure in the Event of a Radiological Attack”

^{vi} IAEA 報告書: “Generic procedures for medical response during a nuclear or radiological emergency (2005)”

Ⅱ DTPA 投与に関する説明と同意書

下記の要旨を_____氏に説明しました。

平成 年 月 日

担当医師_____

記

1. プルトニウム、アメリシウム、もしくはキュリウムによる体内取り込み (Intake or uptake) が生じた可能性があります。体内取り込みの量の推定は、鼻スミヤ法ではその推定値の誤差範囲が広く摂取の可能性が疑われるにとどまる可能性があります。正確な摂取量は、今後実施するバイオアッセイ法または肺モニタによってある程度時間が経過 (数時間～数日間) してから確実にになります。
2. 健康障害あるいはその恐れを低くするためには、Pu 等の体外排泄を促進する効果がある DTPA を用いる方法があります。DTPA は、Pu 等が血液中にある時に結合して、体外へ排泄する高い効果があります。したがって、早く投与するほど効果が高いことが知られております。DTPA の副作用はあっても殆んど軽微なものです。したがって、体内取り込み量の推定に幅がある現時点であっても、DTPA 投与は有意義と思われると思います。
3. DTPA は、米国やフランスでは、プルトニウム、アメリシウム、もしくはキュリウムを体内から排泄促進する効果がある薬品として以前から使用されています。国内では、薬品として承認されていませんので、緊急時には医師の判断と患者さんの同意のもとに投与されます。
4. DTPA による副作用には、これまでの人体に投与された経験では、重篤な副作用は認められていません。ただし、一部の人には、吐気・嘔吐・悪寒・発熱・発疹・脱力・掻痒・腎障害・骨髄障害・味覚障害などが認められています。DTPA の投与量は、これらの副作用やこれまでの投与経験を考慮して決定されています。
5. DTPA 投与について、自分の意志により「投与を受けないこと」・「途中で中止すること」・「疑問についていつでも問い合わせること」ができます。また、DTPA 投与に係わる費用について投与された人が負担する必要はありません。
6. 医学的に必要な学術的事項は記録され保存されます。個人の DTPA 投与に係わる医療情報は守秘されます。これらの記録は学術的目的に限り、本人等の同意を得て学術論文や学術発表に引用されることがあります。(行政機関の命令により、行政機関に個人名を含んだ記録の提出を求められることがあります。)

上記の説明を受け、疑問点について質問し、内容を理解し、DTPA の投与を受けることを同意 [いたします。]・[いたしません。]

平成 年 月 日

氏名_____

Ⅲ 参考文献

1. Ballou JE, Dagle GE, McDonald KE, Buschbom RL: Influence of inhaled Ca-DTPA on the long-term effects of inhaled Pu nitrate: Health Phys, 32, 479-487, 1977.
2. Breitenstein BD: 1976 Hanford Americium Exposure Incident. Medical management and chelation therapy. Health Phys, 45, 855-866, 1983.
3. Brummett ES, Mays CW: Teratological studies of Zn-DTPA in mice. Health Phys, 33, 624-626, 1977.
4. Calder SE, Mays CW, Taylor GN, Brammer T: Zn-DTPA safety in the mouse fetus. Health Phys, 36, 526-529, 1979.
5. Dudley RE, Muggenburg BA, Cuddihy RG, McClellan RO: Nasal absorption of DTPA in rats. Health Phys, 38, 763-768, 1980.
6. Dudley RE, Muggenburg BA, Cuddihy RG, McClellan RO: Absorption of diethylenetriaminepentacetic acid (DTPA) from the respiratory tracts of beagle dogs. Am. Ind. Hyg. Assoc. J, 41, 5-11, 1980.
7. Fisher DR, Mays CW, Taylor GN: Ca-DTPA toxicity in the mouse fetus. Health Phys, 29, 780-782, 1975.
8. Fukuda S, Iida H: Toxicological study on the safety of DTPA as a drug (I). Teratological study in the rat. Hoken Butsuri, 18, 37-42, 1983.
9. Fukuda S, Iida H, Oghiso Y: The enhancement of vascular permeability by DTPA. Hoken Butsuri, 20, 13-18, 1985.
10. Fukuda S, Yamagiwa J, Iida H: Effects of intravenously injected DTPA on cardiovascular system in rats. Hoken Butsuri, 21, 245-250, 1986.
11. Fukuda S, Iida H: Toxicological study on the safety of DTPA as a drug (IV). Effects of intravenously injected DTPA on cardiovascular system in beagle dogs. Hoken Butsuri, 23, 195-199, 1988
12. 福田 俊 : キレート剤 DTPA の毒性評価(総説)。保健物理。21, 201-210, 1989.
13. Fukuda S, Iida H, Hsieh Y, Chen W: Toxicological study of DTPA as a drug (V), Toxicities of Ca-DTPA, Ca-EDTA and CBMIDA after intravenous injection in beagle dogs. Hoken Butsuri 25, 115-119, 1990.
14. Fukuda S, Iida H, Hsieh Y, Chen W: Toxicological study on the safety of DTPA as a drug (VI). Effects of intravenously injected Ca-DTPA, Ca-EDTA, CBMIDA and orally administered Zn-DTPA to bone metabolism in beagle dogs. Hoken Butsuri, 26, 101-107,

- 1991.
15. Fukuda S, Iida H, Yamada Y, Koizumi A, Ishigure N: Effects of DTPA therapy on removal of inhaled high-fired plutonium oxide in rats. *J Health Phys*, 383-386, 1997.
 16. Fukuda S, Iida H, Yamada Y, Fukutsu K, Koizumi A: Effective timing of initial Administration of Ca-DTPA upon removal of inhaled plutonium nitrate in rats. *J. Health Phys*, 36, 25-30, 2001.
 17. Fukuda S, Yan X, Iida H: Effects of a human dose of Ca-DTPA on removal of plutonium in rats. *J. Health Phys*, 37, 158-161, 2002.
 18. Fukuda S, Iida H, Yan X, Xie Y: Effects of long-term orally administered Zn-DTPA and CBMIDA on Plutonium-induced cancers and shortening of life span in rats. *Biomarkers and Environment*, 5, 14-16, 2004.
 19. Fukuda S: Chelating agents used for plutonium and uranium removal in radiation emergency medicine. *Current Medical Chemistry J.* 12, 763-771, 2005
 20. Gemenetzi E, Volf V: DTPA treatment schedules for decorporation of ²³⁹Pu from simulated wounds. *Health Phys*, 32, 489-492, 1977.
 21. Guilmette RA, Moretti ES, Lindenbaum A: Toward an optimal DTP therapy for decorporation of actinides: Time-dose relationship for plutonium in the dog, I. *Radiat. Res*, 78, 415-428, 1979.
 22. Guilmette RA, Muggenburg BA: Reducing the radiation dose from inhaled americium -241 using continuously administered DTPA therapy. *Int. J. Radiat. Biol*, 53, 261-271, 1988.
 23. Gray SA, Stradling GN, Pearce MJ, Wilson I, Moody JC, Burgada R, Durbin PW, Raymond KN: Removal of plutonium and americium from the rat using 3,4,3-LIHOPO and DTPA after simulated wound contamination: effect of delayed administration and mass of plutonium. *Radiat. Protect. Dosimetry*, 53, 319-322, 1994.
 24. Grappin L, Berard P, Menetrier F, Carbone L, Courtay C, Castagnet X, le Goff JP, Neron MO, Piechowski J.: Treatment of actinide exposure: A review of Ca-DTPA injections inside CEA-COGEMA plants. *Radiat. Protect. Dosimetry*, 2007.
 25. Harrison JD, David AJ: Experimental studies of the use of DTPA and other agents to limit the systemic burden of plutonium after wound contamination. *Radiat. Res*, 77, 534-546, 1979.
 26. Heid KR, Plmer HE, McMurray J: The 1976 Honford americium incident. In *Biological implications of radionuclides released from nuclear industries*, Vol II, IAEA-SM-237/51, IAEA, Vienna, p.27-40, 1979.

27. Ilyin LA: Skin wounds and burns contaminated by radioactive substances (metabolism, decontamination, tactics, and techniques of medical care). Gusev IA, Guskova AK, and Mettler FA ed. In: Medical management of radiation accidents. CRC Press, 363-419, 2001
28. Jolly L, McClearen HA, Poda GA, Walke WP: Treatment and evaluation of a plutonium-238 nitrate contaminated puncture wound. A two-year case history. Health Phys, 23, 333-341, 1972.
29. Jones CW, Mays CW, Taylor GN, Lloyd RD, Parker SM: Reducing the cancer risk of ²³⁹Pu by chelation therapy. Radiat. Res, 107, 296-306, 1986.
30. Khokhryakov VF, Belyaev AP, Kudryavtseva TI, Schadilov AE, Moroz GS, Shalaginov VA: Successful DTPA therapy in the case of ²³⁹Pu penetration via injured skin exposed to nitric acid. Radiat. Protect. Dosimetry, 105, 499-502, 2003.
31. 小泉 彰、福田 俊、山田裕司、飯田治三、下道國：緊急時医療措置としての Ca-DTPA の吸入投与法。保健物理、36, 45-50, 2001
32. Lagerquist CR, Hammond SE, Putzier EA, Piltingsrud CW: Effectiveness of early DTPA treatments in two types of plutonium exposure in human. Health phys, 11, 1177-1180, 1965.
33. Lagerquist CR, Allen IB, Holman KL; Plutonium excretion following contaminated acid burns and prompt DTPA treatments. Health Phys, 13, 1-4, 1967.
34. Lloyd RD, Taylor GN, Mays CW, McFarland SS, Atherton DR: DTPA therapy of ²⁴¹Am from a simulated wound site. Health Phys, 29, 808-811, 1975.
35. Lloyd RD, Boseman JJ, Taylor GN, Bruenger FW, Atherton DR, W. Stevens, Mays CW: Decorporation from beagles of a mixture of monomeric and particulate plutonium using Ca-DTPA and Zn-DTPA: Dependence upon frequency of administration. Health Phys, 35, 217-227, 1978.
36. Lloyd RD, Taylor GN, Mays CW, C. Jones W, Bruenger FW, Atherton DR: Dependency of chelation efficacy upon time after first DTPA injection. Radiat. Res, 78, 448-454, 1979.
37. Lushbaugh CC, Washburn LC; FDA IND approval for Zn-DTPA, new clinical agent for decorporation therapy of actinides. Health Phys, 36, 472, 1979.
38. NCRP: Management of persons accidentally contaminated with radionuclides. NCRP Report, No.65, 1980.
39. NDA 21-749: Penetrante calcium trisodium (注射説明書)
40. Norwood WD, Fuqua PA: Medical care for accidental deposition of plutonium (²³⁹Pu) within the body. IAEA-SM/119/25, p.147-161, 1969.
41. Mays CW, Taylor GN, Fisher DR: Estimated toxicity of Ca-DTPA to the human fetus.

- Health Phys, 30, 249-250, 1976.
42. Menetrier F, Grappin L, Raynaud P, Courtay C, Wood R, Joussineau S, List V, Stradling GN, Taylor DM, Berard P, Morcillo MA, Rencova J: Treatment of accidental intakes of plutonium and americium: Guidance notes. *Applied Radiation and Isotopes*, 62, 829-846, 2005.
 43. Ohlenschlager L: Efficacy of Zn-DTPA in removing plutonium from the human body. *Health Phys*, 30, 249-250, 1976.
 44. Ohlenschlager L, Schieferdecker H, Schmidt-Martin W: Efficacy of Zn-DTPA and Ca-DTPA in removing plutonium from the human body: *Health Phys*, 35, 694-2990, 1978.
 45. Planas-bohne F, Ebel H: Dependence of DTPA-toxicity on the treatment schedule. *Health Phys*, 29, 103-106, 1975.
 46. Plana-Bhone F, Oligier H: On the influence of Ca-DTPA on the Zn- and Mn-concentrations in various organs of the rat. *Health Phys*, 31, 165-166, 1976.
 47. Rick RC, Berger ME, Holloway EC, Goans R: Radiation accidents in the united state. Gusev IA, Guskova AK, and Mettler FA ed. In: *Medical management of radiation accidents*. CRC Press, 167-172, 2001.
 48. Rosenthal MW, Lindenbaum A: Influence of DTPA therapy on long-term effects of retained monomeric plutonium: Comparison with polymeric plutonium. *Radiat. Res*, 31, 501-521, 1967.
 49. Schofield GB: Comparisons in the medical management of three cases of plutonium-contaminated wounds. IAEA-SM-119/3, 163-172, 1969.
 50. Schofield GB, Lynn JC: A measure of the effectiveness of DTPA chelation therapy in cases of plutonium inhalation and plutonium wounds. *Health Phys*, 24, 317-327, 1973.
 51. Schofield GB, Howells H, Ward F, Lynn JC, Dolphin GW: Assessment and management of a plutonium contaminated wound case. *Health Phys*, 26, 541-55, 1974.
 52. Seidal A: Comparison of the effectiveness of Ca-DTPA and Zn-DTPA in removing ²⁴¹Am from the rat. *Radiat. Res*, 54, 304-315, 1972.
 53. Smith VH, Ballou LE, Lund LE, Dagle GE, Ragan HA, Busch RH, Hackett PL, Willard DW: Aspects of inhaled DTPA toxicity in the rats, hamster and beagle dogs and treatment effectiveness for decorporation of plutonium from the rat. IAEA-SR-6/26, 517-530, 1976.
 54. Stather JW, Stradling GN, Smith H, Payne S, James AC, Strong LC, Ham S, Sumner S, Bulman RA, Hodgson A, Towndrow C, Ellender M: Decorporation of ²³⁸PuO₂ from the hamster by inhalation of chelating agents. *Health Phys*, 42, 520-525, 1982.
 55. Stather JW, Smith H, Bailey MR, Birchall A, Bulman RA, Crawley FEH: The retention of

- ¹⁴C-DTPA in human volunteers after inhalation or intravenous injection. *Health Phys*, 44, 45-52, 1983.
56. Stevens E, Rosoff B, Weiner M, Spencer H: Metabolism of the chelating agent diethylenetriamine pentaacetic acid (¹⁴C-DTPA) in man. *Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 111, 235-238, 1962.
57. Taylor DM, Sowby FD: The removal of americium and plutonium from the rat by chelating agents. *Phys. Med. Biol*, 7, 83-91, 1962.
58. Taylor GN, Williams JL, Roberts L, Atherton DR, Shabestari L: Increased toxicity of Na₃CaDTPA when given by protracted administration. *Health Phys*, 27, 285-188, 1974.
59. Taylor GN, Lloyd RD, Boseman JJ, Atherton DR, Mays CW: Removal of plutonium from beagles using Ca-DTPA and Zn-DTPA: Effects of initial DTPA injection. *Health Phys*, 35, 201-210, 1978.
60. U.S. Food and Drug Administration: Guidance for Industry, Calcium DTPA and Zinc DTPA drug products-submitting a new drug application.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
61. Volf V: Treatment of incorporated transuranium elements. IAEA Technical Reports Series 184, IAEA, Vienna, 1978.

参考資料 3 除去剤の早期承認に関する日本保健物理学会の要望書

平成 年 月 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

日本保健物理学会
放射線物質による体内汚染の除去剤の早期承認に関する検討委員会
委員長 明石真言

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

放射性物質による体内汚染の治療は、早期に開始するほど効果があり、可能な限り早期の対応が必要です。特に本邦では、原子力発電所が普及し、近い将来に核燃料サイクルが本格運用されることから、再処理施設等の核燃料施設における超ウラン元素等による体内汚染に対し、日本国としての体制整備が必要です。緊急被ばく医療に関しては、その対応マニュアルが整備されていますが、緊急時に使用する医薬品の一部は、国内で未承認であるため、国内で使用できるように医薬品としての承認が早急に必要です。

また、体内汚染については、原子力関連事故のみでなく、セシウム-137 等を用いた核テロリズムに対する対応も必要です。核テロリズムに対しては、被害者のみならず、被害者を救助するために現場に出動する消防隊、救急隊が 2 次的災害に巻き込まれることを想定した予防処置も必要です。

上記のような災害に対応するため、欧米各国では、放射性物質による体内汚染の除去剤の国家備蓄を行っています。残念なことに本邦ではプルシアンブルー、Ca-DTPA（カルシウムジエチレントリアミン五酢酸）や Zn-DTPA 等の重要な医薬品が承認されておらず、国家備蓄が行われていません。

日本保健物理学会は、環境や人々の健康を守りつつ放射線を正しく利用していくための研究、開発、管理に携わる会員を数多く擁する学術団体であり、学会に「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検討委員会」を設置してその専門的な立場から除去剤に関する調査、検討を進めてきました。その結果、放射性物質による体内汚染の除去剤として以下の医薬品が承認されることが学会員にとって有益であるとの認識に至り、ここに、検討結果の報告書を添えてその早期の実現を強く要望いたします。

プルシアンブルー（経口剤）

Ca-DTPA（注射剤）

Zn-DTPA（注射剤）

以上