

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

MRI用経口消化管造影剤

処方箋医薬品

ボースデル[®]内用液 10

Bothdel[®] Oral Solution 10

剤形	液剤
規格・含量	1袋(250mL)中に塩化マンガン四水和物36mg (マンガンとして10mg)
一般名	和名: 塩化マンガン四水和物 洋名: Manganese Chloride Tetrahydrate
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 販売年月日	製造承認年月日: 2006年4月20日 薬価基準収載年月日: 2006年9月15日 販売年月日: 2006年9月25日
開発・製造 輸入・販売 提携・販売会社名	製造販売元: Meiji Seika ファルマ株式会社 販売元: 協和発酵キリン株式会社
担当者の連絡先 電話番号 FAX番号	

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用ください

本IFは2017年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、即発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

1. 概要に関する項目	1
2. 名称に関する項目	2
3. 有効成分に関する項目	3
4. 製剤に関する項目	4
5. 治療に関する項目	6
6. 薬効薬理に関する項目	9
7. 薬物動態に関する項目	11
8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	19
9. 非臨床試験に関する項目	23
10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	28
11. 文献	29
12. 参考資料	31

1. 概要に関する項目

<p>開 発 の 経 緯</p>	<p>1992年、大阪医科大学附属病院放射線科（現・中央放射線部）藤田修らが、磁気共鳴コンピュータ断層撮影（MRI：Magnetic Resonance Imaging）による上部消化管検査において、ある患者のT₁強調画像で胃内が白く造影されていることを発見し、この造影成分について検討したところ、患者が服用していた経腸栄養剤エンシュア・リキッド（製造：明治乳業株式会社〔現：株式会社 明治〕）に配合されている成分のマンガンであることを確認した。このため明治乳業株式会社は、1994年、塩化マンガン四水和物を有効成分としたMRI用経口消化管造影剤の開発に着手した。本剤は、経口投与により胃がT₁強調画像で白く画像化（陽性造影効果）され、T₂強調画像で黒く画像化（陰性造影効果）されることが確認された。</p> <p>一方、MRI装置の進歩により、胆嚢・胆管（以下胆道という）・膵疾患診断のための磁気共鳴胆道膵管撮影（MRCP：Magnetic Resonance Cholangiopancreatography）が急速に普及したが、MRCPでの検査の際、胃液等のために胃、十二指腸が白く画像化され、同様に白く画像化される胆道、膵管と重なり読影上不都合が生じる場合があった。そこで、本剤のT₂強調画像における陰性造影効果をMRCPへ応用することを考えた。本剤の経口投与により胃、十二指腸を黒く画像化し、胆道、膵管の描出能を向上させ、病変またはその関連部位の診断能の向上への寄与を期待し開発を進めた。</p> <p>1996年10月より臨床試験を開始し、2006年（平成18年）4月にボースデル内用液10（以下本剤）として承認された。</p> <p>2011年（平成23年）9月には「薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果を得ている。</p> <p>その後、Meiji Seika ファルマ株式会社は、2017年（平成29年）6月に株式会社 明治より製造販売承認を承継した。</p>
<p>製 品 の 特 徴 及 び 有 用 性</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 磁気共鳴胆道膵管撮影（MRCP）を目的として世界で初めて開発された、MRI用経口陰性消化管造影剤です。 2. MRCP画像において消化管（胃・十二指腸）信号を抑制し、胆道・膵管を明瞭に描出します。 3. T₂強調画像で陰性造影効果を示す同一用量において、T₁強調画像では陽性造影効果を示します。 4. 液剤（250mL）であるので、そのまま飲用が可能です。 5. 副作用 承認時までの調査213例中、副作用の発現例数は38例（発現率17.8%）44件であった。主な副作用は軟便16件（7.5%）、下痢5件（2.3%）、腹痛3件（1.4%）、腹鳴3件（1.4%）、血清鉄低下6件（4.8%*）、血清フェリチン減少2件（2.6%**）等であった。 * 血清鉄検査実施例数 125例 **血清フェリチン検査実施例数 78例 市販後の使用成績調査1,167例中、副作用の発現例数は11例（発現率0.9%）14件であった。主な副作用は下痢6件（0.5%）、軟便2件（0.2%）等であった。（再審査終了時）

2. 名称に関する項目

販 売 名	和名：ボースデル内用液10 洋名：Bothdel Oral Solution10 名称の由来：胆管と膵管の両方 (both) を描写 (delineation) に由来する。
一 般 名 (命 名 法)	和名：塩化マンガン四水和物 洋名：Manganese Chloride Tetrahydrate
分子式及び分子量	分子式： $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 分子量：197.91
慣用名、別名、略号、 記号番号	開発時治験番号：MM-Q01
C A S 登 録 番 号	13446-34-9

3. 有効成分に関する項目

有効成分の規制区分		該当しない
物理化学的性質	外 観 ・ 性 状	淡紅色の結晶である。
	溶 解 性	水に極めて溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けやすい。
	吸 湿 性	高い
	融 点 (分解点)、 沸 点、凝 固 点	融点: 58℃ 沸点: 198℃
	酸塩基解離定数	該当資料なし
	分 配 係 数	該当資料なし
	その他の主な示性値	塩化マンガン四水和物の水溶液 (1→20) のpHは4.0～6.0である。
有効成分の確認試験法	(1) 塩化マンガン四水和物の水溶液 (1→100) に硫化アンモニウム試液を加えるとき、淡黄赤色の沈殿を生じる。この沈殿の一部に酢酸 (31) を加えるとき、沈殿は溶ける。 (2) 塩化マンガン四水和物の水溶液 (1→50) に硝酸銀試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、この一部に希硝酸を加えても溶けない。また、他の一部に過量のアンモニア試液を加えるとき、沈殿は溶ける。	
有効成分の定量法	塩化マンガン四水和物約0.43gを精密に量り、水25mLを加えて溶かす。この液に塩化アンモニウム0.3g及び塩化ヒドロキシルアンモニウム0.5gを加え、必要があれば加温して溶かし、水を加えて100mLとする。次に2,2',2''-ニトリロトリエタノール3mLを加えて混和し、0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液25mLを正確に加える。次にpH10.7のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液10mLを加え、0.05mol/Lエチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定する (指示薬: エリオクロムブラックT試液1mL)。ただし、滴定の終点は液が青色になるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。 0.05mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液1mL=9.896mg MnCl ₂ ·4H ₂ O	

4. 製剤に関する項目

製剤 形	投与経路	経口				
	剤形の区別、規格及び性状	経口投与する液剤である。 規格：ボースデル内用液10は、1袋（250mL）中に塩化マンガン四水和物36mg（マンガンとして10mg）を含有する。 外観：無色澄明又はわずかに白濁した液 におい：無臭 味：わずかに甘い				
	製剤の物性	規格pH域：3.5～6.0				
	識別コード	なし				
	無菌の有無	本品を試料溶液として生菌数試験のカテキン平板混釈法により試験を行うとき、本品1mLあたりの細菌数は1.0未満、真菌（かび及び酵母）数は1.0未満である。また、特定微生物試験を行うとき、大腸菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌は認めない。				
製剤の組成	有効成分(活性成分)の含量	1袋（250mL）中に塩化マンガン四水和物36mg（マンガンとして10mg）を含有する。		本品250mLのエネルギーは50kcalである		
	添加物	還元水アメ キサンタンガム				
製剤の各種条件下における安定性		本品について長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施した。いずれの条件においても性状及び含量の変化は認められず安定であった。pHは長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度に対する安定性）において開始時と比べてわずかな低下がみられたが、本品の品質に影響を及ぼすものではなかった。また、その他の項目について経時的変化は認められず安定であった。 [各種条件下における安定性]				
		試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	結果
		長期保存試験	25℃±2℃ 60%RH±5%RH	パウチ (密封、アルミラミネート)	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36ヵ月	安定である
		加速試験	40℃±2℃ 75%RH±5%RH	パウチ (密封、アルミラミネート)	1, 2, 3, 6ヵ月	安定である
		苛酷試験 (温度)	50℃	パウチ (密封、アルミラミネート)	1, 2, 3ヵ月	安定である
			60℃	パウチ (密封、アルミラミネート)	1, 2, 3ヵ月	安定である
		苛酷試験 (光)	25℃、D65 光源1000Lux	無色 ガラスアンプル	51日後 (総照度 120万Lux・h)	安定である

混入する可能性のある夾雑物	なし
生物学的試験方法	該当しない
製剤中の有効成分の確認試験方法	本品の4mL (塩化マンガン四水和物約0.58mg、マンガンとして約0.16mgを含む) をとり、薄めた塩酸 (1→5) 0.5mL及び水を加えて100mLとし、試料溶液とする。別に定量用マンガン標準原液5mLをとり、水を加えて100mLとする。この液1mLをとり、薄めた塩酸 (1→5) 0.5mL及び水を加えて100mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、定量法の条件で原子吸光光度法により試験を行うとき、試料溶液の吸光度は標準溶液の吸光度以上である。
製剤中の有効成分の定量法	<p>本品4mL (塩化マンガン四水和物約0.58mg、マンガンとして約0.16mgを含む) を正確に量り、薄めた塩酸 (1→5) 0.5mL及び水を加えて正確に100mLとし、試料溶液とする。別に定量用マンガン標準原液5mLを正確に量り、水を加えて正確に100mLとする。この液適量を正確に量り、薄めた塩酸 (1→5) 0.5mL及び水を加えて1mL中にマンガン (Mn: 54.94) 0.5μg～2.5μgを含むように薄め、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光光度法により試験を行い、標準溶液の吸光度から得た検量線を用いて試料溶液1mL中のマンガンの量 (μg) を求める。次の式で塩化マンガン四水和物の量を算出する。</p> $250\text{mL中の塩化マンガン四水和物 (MnCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O: 197.91) の量 (mg)} \\ = \text{試料溶液1mL中のマンガンの量 (}\mu\text{g)} \times \frac{197.91 \times 250}{54.94 \times 40}$ <p>使用ガス: 可燃性ガス アセチレン 支燃性ガス 空気 ランプ: マンガン中空陰極ランプ 波長: 279.5nm</p>
力 価	本剤は力価表示に該当しない。
容 器 の 材 質	ラミネートフィルム包装 (フィルムの内側から順にポリプロピレン、アルミニウム、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート の4層構成)
そ の 他	なし

5. 治療に関する項目

<p>効 能 ・ 効 果</p>	<p>磁気共鳴胆道膵管撮影における消化管陰性造影</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤はT₂強調画像で陰性造影効果を示す。なお、T₁強調画像では陽性造影効果を示す。</p>																				
<p>用 法 ・ 用 量</p>	<p>通常、成人には1袋250mL〔塩化マンガン四水和物36mg（マンガンとして10mg）を含む〕を経口投与する。</p>																				
<p>臨 床 成 績</p>	<p>1. 臨床効果^{1),2),3),4)}</p> <p>前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験および第Ⅲ相試験での本剤承認用量〔塩化マンガン四水和物36mg（マンガンとして10mg）〕におけるMRCPでの有効率・優越率は以下のとおりである。</p> <p>表. 臨床成績（MRCPにおける有効率・優越率一覧）</p> <table border="1" data-bbox="403 813 1453 1238"> <thead> <tr> <th>試験区分</th> <th>前期第Ⅱ相試験</th> <th>後期第Ⅱ相試験</th> <th>第Ⅲ相試験</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対 象</td> <td>上腹部（胃・十二指腸・小腸・肝臓・膵臓・胆嚢など）に疾患が疑われ、MRI検査を必要とする患者</td> <td>健常な日本人成人男性</td> <td>胆嚢・胆管系、膵管系のいずれかに病変が疑われ、MRIによる診断を必要とする患者</td> <td>合 計</td> </tr> <tr> <td>有効率¹⁾</td> <td>73.3%（11/15例）</td> <td>83.3%（15/18例）</td> <td>—</td> <td>78.8%（26/33例）</td> </tr> <tr> <td>優越率²⁾</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>90.5%（95/105例）</td> <td>90.5%（95/105例）</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 有効性主要エンドポイント（主要評価項目） MRCP画像による胆嚢・胆管・膵管の抽出（効果） 2) 有効性主要エンドポイント（主要評価項目） MRCP画像における本剤投与による病変関連部位の診断能</p> <p>2. 臨床薬理試験：忍容性試験⁵⁾</p> <p>健康な成人男子被験者8例を無作為に実薬群6例、プラセボ群2例に割り付け、塩化マンガン四水和物18mg、54mgおよび162mg（マンガンとして5mg、15mgおよび45mgを含む）の3用量による漸増法により、二重盲検下で検討を行った。その結果、塩化マンガン四水和物との関連性が否定されず副作用と判定されたものとして、腹ごろごろ感1例（18mg投与時に1例）、軟便2例（54mg投与時に1例、162mg投与時に1例）が認められたが、いずれも軽度で一過性であり未処置にて回復した。また、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、血圧、脈拍数および体温で問題となるような検査値異常等は認められなかった。また、塩化マンガン四水和物を経口投与したとき、そのほとんどが未吸収のまま糞中に排泄されたと推察された。</p> <p>以上より、塩化マンガン四水和物18mgから162mg（マンガンとして5mgから45mgを含む）の範囲で忍容性が確認された。</p> <p>注）本剤の承認されている1日（1回）用量は塩化マンガン四水和物36mg（マンガンとして10mg）である。</p>	試験区分	前期第Ⅱ相試験	後期第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験		対 象	上腹部（胃・十二指腸・小腸・肝臓・膵臓・胆嚢など）に疾患が疑われ、MRI検査を必要とする患者	健常な日本人成人男性	胆嚢・胆管系、膵管系のいずれかに病変が疑われ、MRIによる診断を必要とする患者	合 計	有効率 ¹⁾	73.3%（11/15例）	83.3%（15/18例）	—	78.8%（26/33例）	優越率 ²⁾	—	—	90.5%（95/105例）	90.5%（95/105例）
試験区分	前期第Ⅱ相試験	後期第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験																		
対 象	上腹部（胃・十二指腸・小腸・肝臓・膵臓・胆嚢など）に疾患が疑われ、MRI検査を必要とする患者	健常な日本人成人男性	胆嚢・胆管系、膵管系のいずれかに病変が疑われ、MRIによる診断を必要とする患者	合 計																	
有効率 ¹⁾	73.3%（11/15例）	83.3%（15/18例）	—	78.8%（26/33例）																	
優越率 ²⁾	—	—	90.5%（95/105例）	90.5%（95/105例）																	

3. 探索的試験：用量反応探索試験

1) 前期第Ⅱ相試験¹⁾

上腹部（胃・十二指腸・小腸・肝臓・膵臓・胆嚢など）に疾患が疑われMRI検査を必要とする患者を対象に無作為割付けによる、塩化マンガン四水和物18mg、36mgおよび54mg（マンガンとして5mg、10mgおよび15mgを含む）の3用量の二重盲検試験を実施した（総症例数49例）。その結果、「T₁強調画像による消化管とその周辺臓器との識別」の有効率は18mg群で93.3%（14/15例）、36mg群で100.0%（14/14例）、54mg群で93.3%（14/15例）、「MRCP画像による胆嚢・胆管・膵管の描出」の有効率は18mg群で86.7%（13/15例）、36mg群で73.3%（11/15例）、54mg群で93.3%（14/15例）と3用量とも有効率が高く用量相関は認められなかった。概括安全度で「安全性には問題なし」と判定された症例の割合は18mg群で93.8%（15/16例）、36mg群で80.0%（12/15例）、54mg群で93.8%（15/16例）であった。本剤との関連性が否定されず副作用と判定されたものは47例中5例（10.6%）7件に認められ、その内容は軟便3例（18mg群1例、36mg群1例、54mg群1例）、下痢1例（54mg群1例）、腹痛1例（36mg群1例）、嘔気1例（36mg群1例）、血清鉄の減少1例（36mg群1例）であったがいずれも軽度であり処置を要しなかった。以上より、塩化マンガン四水和物18mg、36mgおよび54mg（マンガンとして5mg、10mgおよび15mgを含む）のいずれの用量においてもMRI用経口消化管造影剤としての有効性は高く、安全性に特記すべき問題がないことが確認されたが、至適用量を決定するには至らなかった。

注）本剤の承認されている1日（1回）用量は塩化マンガン四水和物36mg（マンガンとして10mg）である。

2) 後期第Ⅱ相試験²⁾

健康な日本人成人男子を対象とした3用量のオープン試験を実施した。用量は前期第Ⅱ相試験で有効性、安全性が確認されている塩化マンガン四水和物18mg、36mg（マンガンとして5mg、10mgを含む）をそれぞれ中用量、高用量とし、塩化マンガン四水和物3.6mg（マンガンとして1mgを含む）を低用量として設定した。また、本試験ではMRI撮像を同一装置、同一条件に統一して実施した。その結果、有効性の主要評価項目である「T₁強調画像による消化管とその周辺臓器との識別効果」の有効率は3.6mg群で27.8%（5/18例）、18mg群で100.0%（18/18例）、36mg群で100.0%（18/18例）、「MRCP画像による胆嚢・胆管・膵管の描出効果」の有効率は3.6mg群で0.0%（0/18例）、18mg群で38.9%（7/18例）、36mg群で83.3%（15/18例）と、いずれの評価項目においても用量反応性が確認され、36mg群の有効率が最も高く認められた。安全性については、概括安全度で「安全性には問題なし」と判定された症例の割合は3.6mg群で88.9%（16/18例）、18mg群で88.9%（16/18例）、36mg群で72.2%（13/18例）であった。本剤との関連性が否定されず副作用と判定されたものは54例中9例（16.7%）10件に認められ、その内容は軟便2例（18mg群1例、36mg群1例）、下腹部痛1例（36mg群1例）、血中鉄減少5例（3.6mg群2例、18mg群1例、36mg群2例）、血清フェリチン減少2例（3.6mg群1例、36mg群1例）であったが、これらはいずれも軽度で未処置にて回復した。臨床的に問題となる副作用は認められなかったことから、臨床使用の上で安全性に問題はないと考えられた。以上の結果より、MRI用経口消化管造影剤としての至適用量は塩化マンガン四水和物36mg（マンガンとして10mgを含む）が妥当であると考えられた。

注）本剤の承認されている1日（1回）用量は塩化マンガン四水和物36mg（マンガンとして10mg）である。

4. 検証的試験^{3),4)}

MRI用経口消化管造影剤としての有効性と安全性を確認することを目的として、塩化マンガ四水和物36mg (マンガンとして10mgを含む) の投与による多施設共同試験を実施した。対象は胆嚢・胆管系、膵管系のいずれかに病変が疑われ、MRIによる診断を必要とする患者とした。

有効性の主要評価項目は「MRCP画像における本剤投与による病変関連部位の診断能」で、評価は読影委員会にて行った。本剤投与によって投与後撮像の優越率は90.5% (95/105例) となり、本剤投与による診断能の向上が検証された。また「T₁強調画像による消化管(胃、十二指腸、空腸)とその周辺臓器との識別効果」において、有効率は、読影委員会判定で94.6% (88/93例) であり、前相までの試験と同様に高い有効率が確認された。安全性については、本剤との関連性が否定されず副作用と判定されたものは106例中21例24件に認められ、その内容は軟便9例、下痢NOS4例、腸雑音異常2例、傾眠2例、腹部膨満1例、下腹部痛1例、嘔気1例、消化不良1例、頭痛NOS1例、尿中蛋白陽性1例、尿中ブドウ糖陽性1例であった。傾眠の1例が中等度と判定された以外はいずれも軽度と判定された。これらは全て未処置で回復した。また、鉄関連項目(血清鉄、TIBC、フェリチン)の検査を24例に実施したが、臨床上問題となるような異常変動は認められなかった。重篤な有害事象として胃癌NOSが1例に認められたが、治験薬との関連性は「関連なし」と判定された。

以上より、本剤は、MRI用経口消化管造影剤として有効であり、安全性において特に問題ないと考えられた。

5. 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) 使用成績調査(安全性解析対象症例1,167例)における副作用発現率は0.9% (11/1,167例、14件) であり、器官別大分類別の副作用発現率は胃腸障害0.9% (10/1,167例)、神経系障害0.2% (2/1,167例)、全身障害および投与局所様態0.1% (1/1,167例) であった。発現した副作用は、下痢(軟便を含む) 8件、頭痛1件、傾眠1件、腹部膨満1件、腹痛1件、胃腸音異常1件、冷感1件であり、これらの副作用のうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は冷感のみであった。なお、承認時迄の試験と同様に下痢が最も多く発現したが、下痢を含め「使用上の注意」から予測できる副作用について発現率の増加は認められなかった。また、安全性に影響を与えると考えられる新たな要因は認められなかった。

使用成績調査(有効性解析対象症例1,121例)における有効率は88.0% (987/1,121例) であり、背景因子の年齢と服用状況に有意差が認められた。年齢に有意差が認められた理由として、症例数に偏りがあるためと考えられた。また、服用状況の全量服用と服用残有りの間に有意差が認められた理由として、マンガン濃度が低下すると陰性造影効果が減弱することから、服用量が少ない場合に胃液等の消化液による希釈の影響を受け、陰性造影効果が低下し、有効率が低くなったことが考えられた。なお、服用残有りに不良例(胆道・膵管が不明瞭なため診断が出来ない例)は認められなかった。

特別な背景を有する患者として、小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の症例を収集したが、安全性および有効性に特に問題となる事象は認められなかった。

6. 薬効薬理に関する項目

薬理学的に関連ある化合物又は化合物群		クエン酸鉄アンモニウム				
薬理作用	作用部位・作用機序	<p>作用部位：消化管</p> <p>作用機序：本剤の有効成分は塩化マンガン四水和物中のマンガンである。マンガンイオン (Mn^{2+}) は常磁性を示すため、MRI検査において本剤を投与すると Mn^{2+} の強い磁気モーメントにより組織中の水プロトンの緩和時間が短縮する。このため T_2 強調画像におけるMRI信号の消失によりコントラストが増強される（陰性造影効果）。なお、同じ用量で T_1 強調画像ではMRI信号強度の上昇によりコントラストが増強される（陽性造影効果）。</p> <p>ファントム実験によるMRI信号強度の測定⁶⁾</p> <p>種々の濃度の塩化マンガン四水和物をサンプルチューブに分注し、MRI横断面像を得た。2種のMRI画像モードである T_1 および T_2 強調画像を撮像し各々の信号強度を測定した。 T_1 強調画像では、濃度の増加に伴って信号強度が高くなり、0.00360w/v%において信号強度は極大を示した。いずれの濃度においても、媒体（10w/v%還元水アメおよび0.04w/v%キサンタンガムの混合水溶液）と比較して高信号強度を示した。 T_2 強調画像では0.00360w/v%以上において、媒体と比較して低い信号強度を示した。コントラスト値は、0.01080w/v%において極大を示した。0.01080から0.02160w/v%の塩化マンガン四水和物のMRI画像を撮像すると、 T_1 強調画像においては、その陽性造影効果により高信号（白色～灰色）に造影され、 T_2 強調画像においてはその陰性造影効果により低信号（黒色）に造影されることが考えられた。なお、この T_2 強調画像の信号強度の変化は、 T_2 緩和時間の短縮によるものと考えられた。</p>				
		濃度	試験成績			
	試験項目	塩化マンガン四水和物 (w/v%)	マンガン (mg/mL)	T_1 強調画像	T_2 強調画像	コントラスト値 (*1)
	ファントム実験によるMRI信号強度の測定	0 (媒体)	0 (媒体)	いずれの濃度においても高信号強度を示した。(*2)	塩化マンガン四水和物として0.00360w/v%以上の濃度において、明らかな低信号強度を示した。(*2)	塩化マンガン四水和物として0.01080w/v%の濃度において極大を示した。
		0.00023	0.00063			
		0.00045	0.00130			
		0.00090	0.00250			
		0.00180	0.00500			
		0.00360	0.01000			
		0.00540	0.01500			
		0.01080	0.03000			
		0.02160	0.06000			
	*1 コントラスト値 = (T_1 強調画像の信号強度) - (T_2 強調画像の信号強度)					
	*2 媒体との比較					

薬	効力を裏付ける試験成績	<p>ラット経口投与によるMRIにおけるT₁およびT₂強調画像の消化管造影効果⁶⁾</p> <p>塩化マンガン四水和物をラットに経口投与し、MRI撮像法であるT₁およびT₂強調画像を撮像した。塩化マンガン四水和物濃度が0～0.0216w/v% (マンガン濃度として0～0.0600 mg/mL) の範囲においてT₁強調画像における胃内の信号は高輝度 (白色～灰色) に認められ、0.00540～0.0216w/v% (マンガン濃度として0.0150～0.0600mg/mL) の範囲では、高濃度になるにしたがってT₂強調画像における胃内信号の輝度の低下 (黒色) が認められた。T₁強調画像において胃内信号を高輝度にし、同時にT₂強調画像において胃内信号の輝度を低下させる至適濃度は、0.0216w/v% (マンガン濃度として0.0600mg/mL) であった。</p>																																															
	理	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">試験項目 (投与経路)</th> <th rowspan="3">動物・方法</th> <th colspan="4">用量 (*1)</th> <th colspan="2">試験成績 (*2)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">塩化マンガン 四水和物 (w/v%)</th> <th rowspan="2">マンガン濃度 (mg/mL)</th> <th colspan="2">体重あたりの用量 (mg/kg)</th> <th rowspan="2">T₁ 強調 画像</th> <th rowspan="2">T₂ 強調 画像</th> </tr> <tr> <th>塩化マンガン 四水和物</th> <th>マンガン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">T₁およびT₂強 調画像の消化 管造影効果</td> <td rowspan="4">麻酔ラット・ 腹部MRI像 撮像</td> <td>0 (*3)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3/3</td> <td>3/3</td> </tr> <tr> <td>0.0054</td> <td>0.0150</td> <td>0.227</td> <td>0.063</td> <td>3/3</td> <td>2/3</td> </tr> <tr> <td>0.0108</td> <td>0.0300</td> <td>0.454</td> <td>0.126</td> <td>3/3</td> <td>2/3</td> </tr> <tr> <td>0.0216</td> <td>0.0600</td> <td>0.907</td> <td>0.252</td> <td>3/3</td> <td>0/3</td> </tr> </tbody> </table>							試験項目 (投与経路)	動物・方法	用量 (*1)				試験成績 (*2)		塩化マンガン 四水和物 (w/v%)	マンガン濃度 (mg/mL)	体重あたりの用量 (mg/kg)		T ₁ 強調 画像	T ₂ 強調 画像	塩化マンガン 四水和物	マンガン	T ₁ およびT ₂ 強 調画像の消化 管造影効果	麻酔ラット・ 腹部MRI像 撮像	0 (*3)	0	0	0	3/3	3/3	0.0054	0.0150	0.227	0.063	3/3	2/3	0.0108	0.0300	0.454	0.126	3/3	2/3	0.0216	0.0600	0.907	0.252	3/3
試験項目 (投与経路)	動物・方法	用量 (*1)				試験成績 (*2)																																											
		塩化マンガン 四水和物 (w/v%)	マンガン濃度 (mg/mL)	体重あたりの用量 (mg/kg)		T ₁ 強調 画像	T ₂ 強調 画像																																										
				塩化マンガン 四水和物	マンガン																																												
T ₁ およびT ₂ 強 調画像の消化 管造影効果	麻酔ラット・ 腹部MRI像 撮像	0 (*3)	0	0	0	3/3	3/3																																										
		0.0054	0.0150	0.227	0.063	3/3	2/3																																										
		0.0108	0.0300	0.454	0.126	3/3	2/3																																										
		0.0216	0.0600	0.907	0.252	3/3	0/3																																										
作	<p>*1 投与容量は動物の体重100g当り0.42mLとした。</p> <p>*2 T₁およびT₂強調画像における胃内と肝臓の信号強度を比較した。肝臓に比較して胃内が白色から灰色に描出された場合を高輝度、黒色に描出された場合を低輝度とした。高輝度を示した動物数を分子に、使用した動物数を分母に示した。</p> <p>*3 媒体(10w/v%還元水アメおよび0.04w/v%キサントガムの混合水溶液)を投与した。</p>																																																
用																																																	

7. 薬物動態に関する項目

治療上有効な 血中濃度	該当資料なし
最高血中濃度 到達時間	該当資料なし
通常用量での 血中濃度	<p>健康成人男子6名に塩化マンガン四水和物18、54、162mgを経口投与したところ、1名（54、162mg投与時）に一過性の血液中マンガン濃度の上昇が認められたが、投与量との関連性は認められなかった。また他の被験者では血液中濃度の変動は認められなかった。血清中マンガン濃度は、2名（54、162mg投与時1名、162mg投与時1名）に一過性の上昇が認められたが、これらはいずれも正常範囲内（7ng/mL以下）であった。その他の被験者ではいずれの用量においても投与前後で変化はなく、ほとんどが定量限界（1ng/mL）程度であった。⁵⁾</p> <p>● 塩化マンガン四水和物あるいはプラセボを経口投与した場合の 血液中及び血清中マンガン濃度推移（投与前後） (定量限界:1ng/mL)</p> <p>注) 本剤の承認されている1日（1回）用量は塩化マンガン四水和物36mg（マンガンとして10mg）である。</p>
中毒症状を発現 する血中濃度	該当資料なし

血中濃度の推移・測定法

薬物速度論的パラメータ	吸収速度定数	該当資料なし																																															
	バイオアベイラビリティ	該当資料なし																																															
	消失速度定数	該当資料なし																																															
	クリアランス	該当資料なし																																															
	分布容積	該当資料なし																																															
	血漿蛋白結合率	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>血漿蛋白質との結合⁷⁾</p> <p>ラットおよびヒトの血漿あるいは精製ヒトトランスフェリン (25mg/mL) 0.2mLに⁵⁴MnCl₂を0.1 μCi (3.7kBq) 添加したときのマンガンの蛋白結合を検討した結果が報告されている。ラットおよびヒトの血漿において、マンガンはアルブミンよりトランスフェリンに結合しやすく、トランスフェリンに約50%が、アルブミンに約5%が結合し、その他α₂-マクログロブリン、γ-グロブリン、リポ蛋白質への結合の可能性があげられている。また、ヒト血漿トランスフェリンへのマンガンの結合量はインキュベーション時間に応じて増加したことから、Mn²⁺がMn³⁺に酸化されてから結合すると考えられている。さらに、鉄や亜鉛によるマンガンのトランスフェリンおよびアルブミンへの結合阻害に関する検討から、マンガンは蛋白の鉄結合部位に結合すると推定されている。</p>																																															
吸	収	ヒトにおいて経口投与されたマンガンの吸収率は一般的に低いとされているが、その報告値には幅があり、1.7~8.9% ⁸⁾ 、0.8~16.0% ⁹⁾ 、0.2~7.2% ¹⁰⁾ などとされている。																																															
分	体組織への分布	<p>ヒトにおいてマンガンが分布する組織は動物と同様で、その濃度は血液中で低く、肝臓、消化管 (小腸および大腸)、膵臓、副腎および腎臓などの組織で高いことが報告されている。全身のマンガン量の報告値には8mg¹¹⁾~20mg¹²⁾と幅があるが、各組織の重量および組織内濃度から動物の場合と同様に筋肉、肝臓、消化管などに多く分布するとされる。</p> <p><参考1></p> <p>雄性ラットにおける投与後初期のマンガン組織分布¹³⁾</p> <p>雄性ラットにおけるマンガンの組織内濃度の報告を下記に示した。雄性ラットにMnCl₂をマンガンとして0.27mg/kgの用量で静脈内投与し、投与後10分、2時間および24時間の組織内マンガン濃度を、生理食塩水を投与した対照ラットの場合と比較した。MnCl₂を投与したラットの心臓、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓等の組織では投与後2時間まで対照ラットに比べて高いマンガン濃度を示したが、24時間にはほぼ対照ラットの値まで低下した。この報告では血液中濃度が不明であるが、主要組織内濃度の上昇は一時的であったと推測された。</p>																																															
		<p style="text-align: center;">MnCl₂をラットに静脈内投与後の組織内マンガン濃度</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織</th> <th colspan="4">Mn濃度 (μg/g 湿重量)</th> </tr> <tr> <th>対照</th> <th>10分</th> <th>2時間</th> <th>24時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脳</td> <td>0.37</td> <td>0.38</td> <td>0.39</td> <td>0.44</td> </tr> <tr> <td>唾液腺</td> <td>1.22</td> <td>1.87</td> <td>2.08</td> <td>(*1)</td> </tr> <tr> <td>心臓</td> <td>0.33</td> <td>1.38</td> <td>1.3</td> <td>0.45</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>1.75</td> <td>3.89</td> <td>3.06</td> <td>1.44</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>0.74</td> <td>3.04</td> <td>2.7</td> <td>1.14</td> </tr> <tr> <td>副腎</td> <td>3.24</td> <td>4.62</td> <td>4.53</td> <td>4.34</td> </tr> <tr> <td>脾臓</td> <td>0.16</td> <td>0.47</td> <td>0.38</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>膵臓</td> <td>1.48</td> <td>4.99</td> <td>5.77</td> <td>1.98</td> </tr> </tbody> </table> <p>文献13) のTable 2および本文から抜粋、作表 (平均値、n=3)</p> <p>*1 測定せず。</p>	組織	Mn濃度 (μg/g 湿重量)				対照	10分	2時間	24時間	脳	0.37	0.38	0.39	0.44	唾液腺	1.22	1.87	2.08	(*1)	心臓	0.33	1.38	1.3	0.45	肝臓	1.75	3.89	3.06	1.44	腎臓	0.74	3.04	2.7	1.14	副腎	3.24	4.62	4.53	4.34	脾臓	0.16	0.47	0.38	0.2	膵臓	1.48	4.99
組織	Mn濃度 (μg/g 湿重量)																																																
	対照	10分	2時間	24時間																																													
脳	0.37	0.38	0.39	0.44																																													
唾液腺	1.22	1.87	2.08	(*1)																																													
心臓	0.33	1.38	1.3	0.45																																													
肝臓	1.75	3.89	3.06	1.44																																													
腎臓	0.74	3.04	2.7	1.14																																													
副腎	3.24	4.62	4.53	4.34																																													
脾臓	0.16	0.47	0.38	0.2																																													
膵臓	1.48	4.99	5.77	1.98																																													
布																																																	

体組織への分布

該当資料なし

<参考2>

雄性ラットにおける投与後長期のマンガン組織分布¹⁴⁾

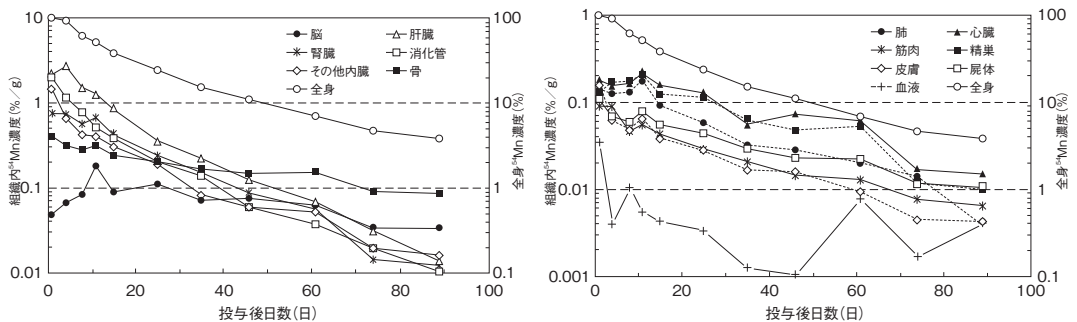
雄性ラットに⁵⁴MnCl₂を0.53μCi (19.6kBq) の用量で腹腔内投与後89日までの主要組織への⁵⁴Mn分布の時間推移について報告されている。肝臓、腎臓、肺、心臓、精巣、消化管および皮膚からの放射能の消失半減期を下表に示す。消失半減期 (13.4~21.2日) は全身からの半減期 (27.6日) より短かった。一方、筋肉、脳および骨からの消失半減期 (32.1~48.5日) は全身からの半減期より長かった。また、組織内マンガン濃度の推移を下図に示す。心臓、精巣、肺および脳では他の組織より放射能の分布は遅く、投与後11日まで緩やかに増加した後、減衰した。血液中濃度はいずれの組織内濃度に比べても低く推移した。マンガンの各組織への取り込み機構は明らかではないが、上述のようにマンガンの分布および消失が比較的速い組織と遅い組織に分かれた。しかし、いずれの組織においてもマンガンは経時的に消失しており、残留性はないと考えられた。

⁵⁴MnCl₂をラットに腹腔内投与後の組織内放射能の消失半減期

組織	脳	肺	心臓	肝臓	腎臓	消化管	筋肉	骨	精巣	皮膚	その他内臓	全身
放射能半減期 (*1) (日)	33.5	15.4	16.1	13.4	13.9	16.7	32.1	48.5	16.1	21.2	20	27.6

文献14) のFig.4およびFig.5から抜粋、作表

*1 各組織の半減期は終末46~89日の濃度推移の傾きから求めた。



⁵⁴MnCl₂をラットに腹腔内投与後の組織内マンガン濃度の推移

組織内⁵⁴Mn濃度は投与放射能に対する割合 (%/g) で表した。

文献14) のFig.4 および Fig.5から作図 (平均値、n=4)

血液-脳関門通過性

ヒトにおけるマンガン脳内分布^{15),16),17)}

肝門部空腸吻合術により胆道閉塞を起こした患者や肝硬変の患者では、脳のMRI画像において高い信号強度を示したことから、脳内マンガン濃度が上昇したと推定されるとともに、血液中マンガン濃度が高値を示した例があると報告されている。このような患者ではマンガンの胆汁への排泄が阻害されるために血液中マンガン濃度が高値を示すようになり、それに伴い脳内マンガン濃度も上昇するものと推測されている。肝機能の低下した患者に本剤を投与した場合、わずかに吸収されたマンガンの排泄が遅延する可能性はあるが、原則として単回投与で用いられることから、食物などから日常的に摂取されるマンガンに置換されて、組織に残留することはなく徐々に排泄されていくと推測された。

分	血液-脳関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>雄性ラットにおける静脈内投与後のマンガン脳内分布^{18),19)}</p> <p>雄性ラットに⁵⁴MnCl₂を370kBq (マンガンとして約0.6mg/kg) の用量で静脈内投与したときの投与後10日までの脳、血液および主要組織への⁵⁴Mn分布について報告されている¹⁸⁾。脳(大脳皮質、海馬、線条体、小脳)においては投与後1時間に肝臓のおよそ10分の1にあたる0.15~0.25%dose/gの濃度の⁵⁴Mnが認められた後、徐々に上昇し投与後6日には0.3~0.4%dose/gに達した。このように脳において⁵⁴Mnの分布が遅いのは、肝臓や脾臓などに高濃度(2~4%dose/g)に分布した⁵⁴Mnが徐々に脳へ再分布したためであろうと推測されている。</p> <p>雄性ラットに生理食塩水を対照として、希釈した注射用マンガン製剤(MnCl₂·4H₂O含有)をマンガンとして0.022、0.22および0.66mg/kg/日の用量で1日1回28日間静脈内投与したときの最終投与後24時間の脳、血液および主要組織におけるマンガン濃度について報告されている¹⁹⁾。これらの用量は、完全静脈栄養施行時における微量元素欠乏症の予防と治療を目的としてヒトに用いられるマンガンの用量(0.022mg/kg/日)を基に、その10および30倍に設定されたものである。注射用マンガン製剤を投与後の脳の各部位(海馬、線条体およびそれ以外の脳(残脳))におけるマンガン濃度を測定したところ、線条体および残脳においては対照群に比べ0.22mg/kg投与群から用量の増加に伴い有意な上昇が認められた。0.66mg/kg投与群では海馬、線条体および残脳のマンガン濃度は対照群に比べてそれぞれ約3.7、3.2および2.4倍と有意に高値を示した。一方、いずれの群についても脳波周波数分布率、行動、一般症状および体重には対照群との間に有意な差は認められず、血漿生化学的および血液学的検査にも著変は認められなかった。さらに病理組織学的検査において脳を含む臓器・組織に著変は認められなかった。</p>
	胎児への移行性	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>妊娠マウスにおける胎盤・胎児への移行性^{20),21)}</p> <p>後期妊娠マウスを用いた胎盤・胎児への移行性が報告されている²⁰⁾。⁵⁴MnCl₂を5μCi(185kBq)の用量で静脈内投与し、投与後20分、24時間および48時間に全身オートラジオグラフィを実施した。胎児へのマンガンの移行は遅く、投与後20分では胎児および胎児側胎盤に放射能は分布しなかった。投与後48時間でも胎児への放射能の分布は低かったが、胎児の脳、脊髄、脾臓、腸および骨への確実な移行が認められた。胎児の脳および脊髄では母動物の脳および脊髄より高濃度に放射能が分布したと報告されており、これらの胎児の組織では生育に必須であるマンガンに対する要求性が高いことが推測された。</p> <p>ラット胎児へ移行するマンガンについての報告²¹⁾において、妊娠13、15、17、19および20日目のラットに1μCi(37kBq)/mLの⁵⁴MnCl₂投与液を静脈内投与し、経時的に胎児を摘出して放射能が測定されている。それによると妊娠がすすむにつれて胎児へ移行する放射能の量は増加した。また、妊娠末期に投与したラットほど胎児への取り込み量は増加し、妊娠20日目の母動物に投与したとき、投与翌日では胎児1匹あたり約0.9±0.2%(n=5)、一腹にすると約10%の放射能が胎児へ移行した。</p>
布		

乳汁中への移行性

ヒトにおける乳汁中のマンガン濃度²²⁾

WHOがヒトにおける乳汁成分に対する食事の影響を国別に検討した報告²²⁾によると通常乳汁中のマンガン濃度は、3~4 $\mu\text{g/L}$ であった。

<参考>

ラットにおける乳汁への移行^{21),23)}

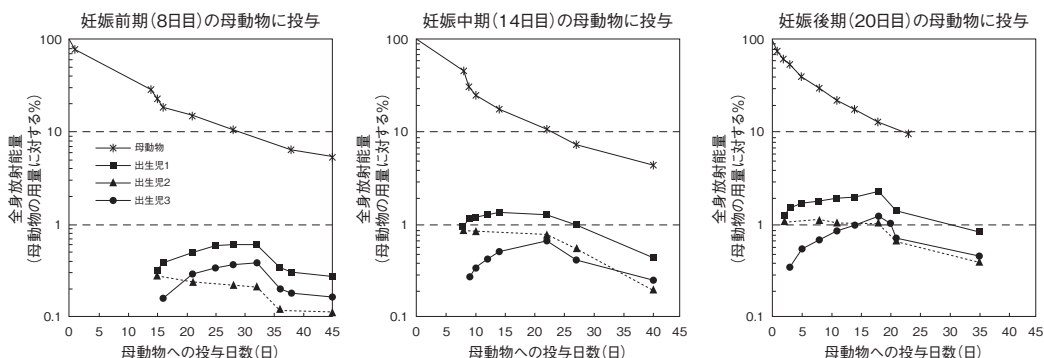
哺乳期間中(分娩後28日まで)のラット乳汁中のマンガン濃度を経時的に測定した報告²³⁾によると、哺乳開始後0~4日(初乳)に0.33 $\mu\text{g/mL}$ であったマンガン濃度は経時的に低下し、10~14日に0.12 $\mu\text{g/mL}$ まで低下したが、19日以降は上昇して25~28日には初乳と同程度の0.29 $\mu\text{g/mL}$ となった。このように哺乳期間中の乳汁中濃度が変化する原因のひとつとして、哺乳中期から後期にかけては乳房組織において乳糖合成酵素などのマンガン含有蛋白が分解されることが推測されている。

ラット乳汁中マンガン濃度

分娩後日数(日)	0~4	5~9	10~14	15~19	20~24	25~28
濃度($\mu\text{g/mL}$)	0.33 \pm 0.03	0.17 \pm 0.03	0.12 \pm 0.02	0.13 \pm 0.01	0.22 \pm 0.02	0.29 \pm 0.06

文献23)のTable 2から抜粋、作表(平均値 \pm 標準誤差、n=9~28)

哺乳期および胎児期ラットへ移行するマンガンについての報告²¹⁾を下図に示した。妊娠8、14、および20日目のラットに1 μCi (37kBq)/mLの⁵⁴MnCl₂投与液を静脈内投与し、そのまま分娩させて出生児をそれぞれ10匹にそろえた。これらの母動物と同日に分娩した対照妊娠ラットの出生児と⁵⁴MnCl₂投与群の出生児とをそれぞれ半数ずつ交換して哺育させ、母動物および出生児の全身放射能を経時的に測定した。妊娠8日目の母動物に投与された放射能はその約0.3%が分娩時の出生児1匹あたりに移行し、その後母乳からの移行も含めて哺乳期間中に約0.6%、一腹あたりにして約6%が出生児へ移行した。妊娠14日目の母動物から胎盤および母乳を経由して出生児へ移行した放射エネルギーは、いずれも妊娠8日目の場合より増加していた。妊娠20日目の母動物からは分娩時に胎盤を経由してさらに多くの放射能が移行し、出生児1匹あたりの移行量は約1.3%であった。また、母乳を経由して一腹あたりの出生児へ移行する放射能も分娩後16日目には母動物の用量の13%に達し、胎盤経由の放射能と合わせると約25%が妊娠20日目の母動物から出生児へ移行したとされている。



妊娠ラットに⁵⁴MnCl₂を静脈内投与後の母動物および出生児の全身放射能の推移

- 母動物: 妊娠8、14、および20日目に⁵⁴MnCl₂を投与した母動物(平均値、n=4)
- 出生児1: 胎盤および母乳を経由して放射能が移行した出生児(平均値、n=10)
- 出生児2: 胎盤を経由して放射能が移行した出生児(平均値、n=10)
- 出生児3: 母乳を経由して放射能が移行した出生児(平均値、n=10)

髄液への移行性

該当資料なし

その他の組織への移行性

「体組織への分布」の項参照

分

布

代謝	代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
	代謝に関する酵素(CYP450等)の分子種とその比率	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <p>肝薬物代謝酵素系に対する作用²⁴⁾</p> <p>雄性ラットにMnCl₂·4H₂Oをマンガンとして1~10mg/kgの用量で単回腹腔内投与したときの肝薬物代謝酵素系への影響について報告されている。それによれば、5mg/kg以上の用量では投与後3日でヘキソバルビタールによる睡眠時間が延長した。また、その時点において5mg/kgを投与したラットから調製した肝ミクロソームでアニリン、エチルモルヒネおよびヘキソバルビタールを基質としたときの肝薬物代謝酵素系の抑制作用が示された。一方、同報告のin vitro 試験系では、対照ラットから調製した肝ミクロソームにMnCl₂·4H₂Oを1×10^{-6}~1×10^{-3}mol/L (マンガンとして55ng/mL~55μg/mL) の濃度で添加したとき、1×10^{-4}mol/L (マンガンとして5.5μg/mL) 以上の高濃度でエチルモルヒネの代謝活性は有意に抑制された。しかしながら、アニリンおよびヘキソバルビタールの代謝活性およびP450含量に変化は認められなかった。これらのことから、マンガンは5-アミノレブリン酸合成酵素の阻害あるいはヘムオキシゲナーゼによる酸化的分解の促進、もしくはその両者により薬物代謝酵素の生合成/分解系に影響して、薬物代謝酵素系への抑制作用を示すものと考察されている。したがって、マンガンが多量に吸収された場合には肝薬物代謝酵素系に対する抑制作用が現れると考えられた。</p>
	初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
	代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
	活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし

排泄部位、
排泄率、
排泄速度

ヒトにおける尿および糞への排泄^{5),9),25),26)}

健康成人男子6名に対して、塩化マンガン四水和物18mg、54mg、162mg（マンガンとして5mg、15mg、45mgを含む）の3用量による漸増法にて投与後、48時間までの尿中に排泄されたマンガンはそれぞれ用量の0.007±0.013%、0.001±0.002%および0.002±0.004%（いずれも平均値±標準偏差）相当量と極めて低かった。日常糞中に排泄されると予想される平均マンガン量で補正した塩化マンガン四水和物162mg投与後48時間までの糞中累積排泄率は88.43±20.71%（平均値±標準偏差）であった。吸収されたマンガンは極めて少ないと推定されることから（「吸収」の項参照（p.12））、投与された塩化マンガン四水和物由来のマンガンはその大部分が未吸収のまま糞中に排泄され、わずかに吸収されたマンガンは動物²⁶⁾又はヒト^{9),25)}で報告されているのと同様に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。

塩化マンガン四水和物経口投与後48時間までのマンガンの尿中累積排泄率

用量	18mg(5mg Mn)	54mg(15mg Mn)	162mg(45mg Mn)
尿中累積排泄率 (用量に対する%)	0.007±0.013	0.001±0.002	0.002±0.004

(平均値±標準偏差、n=6)

塩化マンガン四水和物162mg用量を経口投与後48時間までのマンガンの糞中累積排泄率

日常糞中に排泄されると 予想される平均マンガン量(*1) (mg/日)	0-48時間の糞中累積排泄量 (mg)	糞中累積排泄率 (用量に対する%)
5.39 ± 4.52(*2)	39.79 ± 9.32(*3)	88.43 ± 20.71(*3)

*1 プラセボ投与群(2名)の3時点(-25~0時間、0~24時間および24~48時間)、ならびに塩化マンガン四水和物投与群(6名)の1時点(-25~0時間)にそれぞれ糞中に排泄されたマンガン量を平均して算出した。

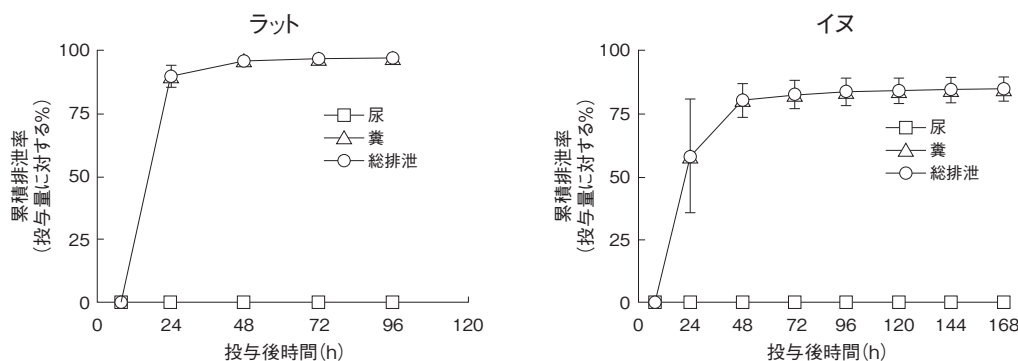
*2 平均値±標準偏差(n=12)

*3 平均値±標準偏差(n=6、塩化マンガン四水和物投与群)

<参考>

雄性ラットおよびイヌにおける尿および糞への排泄²⁷⁾

7週齢のSD系雄性ラットおよび7ヶ月齢の雄性ビーグル犬に⁵⁴Mn標識した塩化マンガン四水和物を1mg/kg（マンガンとして0.28mg/kg）の用量で絶食下に経口投与して、放射能の尿および糞への排泄を下図に示す。ラットでは投与後24時間で用量の約90%、96時間では約97%の放射能が糞中に排泄され、投与後96時間まで尿中に放射能は認められなかった。イヌでは投与後48時間で用量の約81%が糞中に、約0.04%が尿中に排泄された。さらに、投与後168時間では約85%が糞中に排泄され、約0.24%が尿中に排泄された。いずれの動物種においても投与されたマンガンは主に糞中に排泄された。



ラットおよびイヌに経口投与後の放射能の尿および糞への排泄

平均値±標準偏差(n=3)、用量:1mg/kg

排

泄

透析等による除去率	腹膜透析	該当資料なし
	血液透析	該当資料なし
	直接血液灌流	該当資料なし

8. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

警告内容とその理由	設定されていない
禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>1) 消化管の穿孔又はその疑いのある患者〔消化管外(腹腔内等)に漏れることにより、腹膜炎等の重篤な症状を引き起こすおそれがある。〕</p> <p>2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p><解説></p> <p>1) 消化管の穿孔又はその疑いのある患者に使用経験はないが、賦形剤として糖類(還元水アメ)を使用していることから本剤の漏出により感染を誘発する可能性があるため設定した。</p> <p>2) 過敏症に対する一般的な注意事項として記載。</p>
効能・効果に関連する 使用上の注意と その理由	「5.治療に関する項目」参照
用法・用量に関連する 使用上の注意と その理由	設定されていない
慎重投与内容と その理由	設定されていない
重要な基本的注意 とその理由及び 処置方法	設定されていない

相 互 作 用	併用禁忌とその理由	設定されていない										
	併用注意とその理由	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">併用注意(併用に注意すること)</th> </tr> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> テトラサイクリン系 経口抗生物質 ニューキノロン系 経口抗菌剤 セフジニル </td> <td> 左記薬剤の作用が減弱するおそれがあるので、造影終了後3時間程度服用時間をあける等注意する。 </td> <td> 消化管内で難溶性のキレートを形成して左記薬剤の吸収を阻害することが考えられる。 </td> </tr> </tbody> </table> <p><解説> 鉄、カルシウム、マグネシウム等の金属を含有する薬剤（経口鉄剤、制酸剤等）はテトラサイクリン系抗生物質^{28), 29), 30)}、ニューキノロン系抗菌剤^{31), 32), 33), 34)}等と不溶性あるいは難溶性の錯体を形成し、薬剤の吸収を阻害することから効果を減弱させることが知られている。マンガン(Mn²⁺)を含む本剤も消化管内でこれらの薬剤と錯体を形成する可能性があることから記載することとした。</p> <p>1) テトラサイクリン系経口抗生物質 マンガンは鉄に比べてテトラサイクリンとの複合体の安定度が低いため³⁵⁾、鉄ほど吸収に影響を与えないと予想されるが、テトラサイクリンを併用した場合、鉄と同様にテトラサイクリンの吸収が阻害される可能性が考えられるため、注意が必要である。</p> <p>2) ニューキノロン系経口抗菌剤 金属カチオン含有の制酸剤とニューキノロン系抗菌剤の同時投与でニューキノロン系経口抗菌剤のバイオアベイラビリティは最も低くなると報告されていることから³⁶⁾、ニューキノロン系経口抗菌剤を併用した場合、制酸剤と同様にニューキノロン系経口抗菌剤の吸収が阻害される可能性が考えられるため、注意が必要である。</p> <p>3) セフジニル 鉄との錯体形成がセフェム系抗生物質であるセフジニルで報告されていることから³⁷⁾、セフジニルを併用した場合、鉄と同様に吸収低下の可能性が考えられるため、注意が必要である。</p>			併用注意(併用に注意すること)			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テトラサイクリン系 経口抗生物質 ニューキノロン系 経口抗菌剤 セフジニル	左記薬剤の作用が減弱するおそれがあるので、造影終了後3時間程度服用時間をあける等注意する。
併用注意(併用に注意すること)												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
テトラサイクリン系 経口抗生物質 ニューキノロン系 経口抗菌剤 セフジニル	左記薬剤の作用が減弱するおそれがあるので、造影終了後3時間程度服用時間をあける等注意する。	消化管内で難溶性のキレートを形成して左記薬剤の吸収を阻害することが考えられる。										

	<p>副作用の概要</p> <p>承認時までの調査213例中、副作用の発現例数は38例（発現率17.8%）44件であった。主な副作用は軟便16件（7.5%）、下痢5件（2.3%）、腹痛3件（1.4%）、腹鳴3件（1.4%）、血清鉄低下6件（4.8%*）、血清フェリチン減少2件（2.6%**）等であった。</p> <p>* 血清鉄検査実施例数 125例 ** 血清フェリチン検査実施例数 78例</p> <p>市販後の使用成績調査1,167例中、副作用の発現例数は11例（発現率0.9%）14件であった。主な副作用は下痢6件（0.5%）、軟便2件（0.2%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>下記のような副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="400 465 1465 667"> <tr> <td></td> <td>0.1～5%未満</td> <td>0.1%未満</td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>発疹・蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>軟便、下痢、腹痛、腹鳴、悪心、腹部膨満</td> <td>胸やけ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気、頭痛</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>血清鉄低下、血清フェリチン減少</td> <td>尿蛋白陽性、尿糖陽性</td> <td></td> </tr> </table>		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症			発疹・蕁麻疹	消化器	軟便、下痢、腹痛、腹鳴、悪心、腹部膨満	胸やけ		精神神経系	眠気、頭痛			その他	血清鉄低下、血清フェリチン減少	尿蛋白陽性、尿糖陽性																																																																								
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																																																									
過敏症			発疹・蕁麻疹																																																																																									
消化器	軟便、下痢、腹痛、腹鳴、悪心、腹部膨満	胸やけ																																																																																										
精神神経系	眠気、頭痛																																																																																											
その他	血清鉄低下、血清フェリチン減少	尿蛋白陽性、尿糖陽性																																																																																										
<p>項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧</p>	<p>本剤開発時の国内臨床試験（213例）および使用成績調査（1,167例）における副作用発現状況及び臨床検査値異常発現状況は以下のとおりである。</p> <p>副作用及び臨床検査値異常発現状況</p> <table border="1" data-bbox="400 819 1465 920"> <tr> <td></td> <td>承認時まで</td> <td>使用成績調査</td> <td>合計</td> </tr> <tr> <td>調査症例数</td> <td>213</td> <td>1,167</td> <td>1,380</td> </tr> <tr> <td>副作用発現例数（発現率%）</td> <td>38(17.84%)</td> <td>11(0.94%)</td> <td>49(3.55%)</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="400 936 1465 1597"> <tr> <th rowspan="2">副作用の種類</th> <th colspan="3">副作用発現症例数（発現率%）</th> </tr> <tr> <th>承認時まで</th> <th>使用成績調査</th> <th>合計</th> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>2(0.94)</td> <td>2(0.17)</td> <td>4(0.29)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>1(0.47)</td> <td>1(0.09)</td> <td>2(0.14)</td> </tr> <tr> <td>傾眠</td> <td>2(0.94)</td> <td>1(0.09)</td> <td>3(0.22)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>28(13.15)</td> <td>10(0.86)</td> <td>38(2.75)</td> </tr> <tr> <td>腹部膨満</td> <td>1(0.47)</td> <td>1(0.09)</td> <td>2(0.14)</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>1(0.47)</td> <td>1(0.09)</td> <td>2(0.14)</td> </tr> <tr> <td>下腹部痛</td> <td>2(0.94)</td> <td>-</td> <td>2(0.14)</td> </tr> <tr> <td>下痢#1</td> <td>20(9.39)</td> <td>8(0.69)</td> <td>28(2.03)</td> </tr> <tr> <td>消化不良</td> <td>1(0.47)</td> <td>-</td> <td>1(0.07)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>2(0.94)</td> <td>-</td> <td>2(0.14)</td> </tr> <tr> <td>胃腸音異常</td> <td>3(1.41)</td> <td>1(0.09)</td> <td>4(0.29)</td> </tr> <tr> <td>全身障害および投与局所様態</td> <td>-</td> <td>1(0.09)</td> <td>1(0.07)</td> </tr> <tr> <td>*冷感</td> <td>-</td> <td>1(0.09)</td> <td>1(0.07)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>8(3.76)</td> <td>-</td> <td>8(0.58)</td> </tr> <tr> <td>血中鉄減少</td> <td>6(4.80#2)</td> <td>-</td> <td>6(0.46#2)</td> </tr> <tr> <td>尿中ブドウ糖陽性</td> <td>1(0.47)</td> <td>-</td> <td>1(0.07)</td> </tr> <tr> <td>血清フェリチン減少</td> <td>2(2.56#3)</td> <td>-</td> <td>2(0.16#3)</td> </tr> <tr> <td>尿中蛋白陽性</td> <td>1(0.47)</td> <td>-</td> <td>1(0.07)</td> </tr> </table> <p>*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症 MedDRA/J version(12.1)</p> <p>#1 軟便を含む #2 承認時までの調査症例数：125例*1 承認時までと使用成績調査を合計した調査症例数：1,292例 #3 承認時までの調査症例数：78例*2 承認時までと使用成績調査を合計した調査症例数：1,245例 ※1：前期第Ⅱ相試験47例、後期第Ⅱ相試験54例、第Ⅲ相試験24例 ※2：後期第Ⅱ相試験54例、第Ⅲ相試験24例</p>		承認時まで	使用成績調査	合計	調査症例数	213	1,167	1,380	副作用発現例数（発現率%）	38(17.84%)	11(0.94%)	49(3.55%)	副作用の種類	副作用発現症例数（発現率%）			承認時まで	使用成績調査	合計	神経系障害	2(0.94)	2(0.17)	4(0.29)	頭痛	1(0.47)	1(0.09)	2(0.14)	傾眠	2(0.94)	1(0.09)	3(0.22)	胃腸障害	28(13.15)	10(0.86)	38(2.75)	腹部膨満	1(0.47)	1(0.09)	2(0.14)	腹痛	1(0.47)	1(0.09)	2(0.14)	下腹部痛	2(0.94)	-	2(0.14)	下痢#1	20(9.39)	8(0.69)	28(2.03)	消化不良	1(0.47)	-	1(0.07)	悪心	2(0.94)	-	2(0.14)	胃腸音異常	3(1.41)	1(0.09)	4(0.29)	全身障害および投与局所様態	-	1(0.09)	1(0.07)	*冷感	-	1(0.09)	1(0.07)	臨床検査	8(3.76)	-	8(0.58)	血中鉄減少	6(4.80#2)	-	6(0.46#2)	尿中ブドウ糖陽性	1(0.47)	-	1(0.07)	血清フェリチン減少	2(2.56#3)	-	2(0.16#3)	尿中蛋白陽性	1(0.47)	-	1(0.07)
	承認時まで	使用成績調査	合計																																																																																									
調査症例数	213	1,167	1,380																																																																																									
副作用発現例数（発現率%）	38(17.84%)	11(0.94%)	49(3.55%)																																																																																									
副作用の種類	副作用発現症例数（発現率%）																																																																																											
	承認時まで	使用成績調査	合計																																																																																									
神経系障害	2(0.94)	2(0.17)	4(0.29)																																																																																									
頭痛	1(0.47)	1(0.09)	2(0.14)																																																																																									
傾眠	2(0.94)	1(0.09)	3(0.22)																																																																																									
胃腸障害	28(13.15)	10(0.86)	38(2.75)																																																																																									
腹部膨満	1(0.47)	1(0.09)	2(0.14)																																																																																									
腹痛	1(0.47)	1(0.09)	2(0.14)																																																																																									
下腹部痛	2(0.94)	-	2(0.14)																																																																																									
下痢#1	20(9.39)	8(0.69)	28(2.03)																																																																																									
消化不良	1(0.47)	-	1(0.07)																																																																																									
悪心	2(0.94)	-	2(0.14)																																																																																									
胃腸音異常	3(1.41)	1(0.09)	4(0.29)																																																																																									
全身障害および投与局所様態	-	1(0.09)	1(0.07)																																																																																									
*冷感	-	1(0.09)	1(0.07)																																																																																									
臨床検査	8(3.76)	-	8(0.58)																																																																																									
血中鉄減少	6(4.80#2)	-	6(0.46#2)																																																																																									
尿中ブドウ糖陽性	1(0.47)	-	1(0.07)																																																																																									
血清フェリチン減少	2(2.56#3)	-	2(0.16#3)																																																																																									
尿中蛋白陽性	1(0.47)	-	1(0.07)																																																																																									
<p>基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度</p>	<p>安全性に影響を与えると考えられる背景因子として、性別、年齢、診療区分、現病歴の有無、現病歴の種類、既往歴の有無、消化管の手術歴の有無、消化管の手術部位、検査部位、検査6時間以内の飲食の有無、検査6時間以内の飲食の種類、服用状況、併用薬の有無について検討した。</p> <p>検定は不明・未記載を検定の対象から除き、5例以下のカテゴリーが存在する場合には、Fisherの正確検定を用い、それ以外はχ^2検定を用いた。</p> <p>その結果、全ての背景因子に有意差は認められなかった。</p>																																																																																											

高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、診断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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ウサギの100mg/kg/日以上 of 投与群で妊娠早期の全胚・胎児死亡が、ラットの200mg/kg/日以上 of 投与群で出生児体重の増加抑制が報告されている。]</p> <p>2) 授乳中の婦人には本剤投与後48時間は授乳を避けさせること。[実験(ラットのマンガン静注)で乳汁中への移行が報告されている。]</p>
小児等への投与	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。(使用経験がない)。
臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
過量投与	該当資料なし
適用上の注意及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p>適用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤は経口投与以外には使用しないこと。 2) 投与の際には、本剤容器(アルミラミネートフィルム製のパウチ)から紙コップなどの非金属容器に移すこと。 3) 本剤は1.0T以上のMRI機器で使用することが望ましい(1.0T未満のMRI機器での使用経験がない)。 4) 通常、本剤服用後、造影効果は約20分後まで持続するが、胃内通過時間は個人によって大きく異なることがあるので注意すること。なお、追加投与による有効性は確立していない(使用経験がない)。 5) 1回の検査にのみ使用し、飲み残した場合は液剤を廃棄すること。 <p><解説></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) MRI用造影剤は、投与経路が静注のものが多いことから注意喚起のため設定した。 2) 本剤の容器は非磁性体容器を使用しているが、柔らかで掴みにくいこともあり、本剤を装置付近でこぼす危険性も考えられるので紙コップ等の非金属容器に移す様注意喚起のため設定した。 4) 前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験は本剤服用後20分以内に、第Ⅲ相試験は20分以内を目安に撮像し、高い有効率を得たことから設定した。また、追加投与に関する使用経験がないことから設定した。 5) 開封後の安定性および安全性を保証できないため、設定した。
その他の注意	設定されていない

9. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種	性別・数	投与経路	投与量又は添加濃度		結果
					塩化マンガン四水和物	マンガン	
一般症状観察		マウス (ICR系)	♂・6	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	
自発運動量に及ぼす影響		マウス (ICR系)	♂・10	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	
麻酔作用		マウス (ICR系)	♂・10	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	
抗痙攣作用	ペンテトラゾール法	マウス (ICR系)	♂・10	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	
最大電撃痙攣法		マウス (ICR系)	♂・10	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	
痙攣誘発作用	ペンテトラゾール法	マウス (ICR系)	♂・10	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	
電撃痙攣法		マウス (ICR系)	♂・10	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	
鎮痛作用 (酢酸ライジング法)		マウス (ICR系)	♂・10	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	
正常体温に対する作用		ラット (SD系)	♂・6	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	低下

一般薬理³⁸⁾

試験項目		動物種	性別・数	投与経路	投与量又は添加濃度		結果		
					塩化マンガン 四水和物	マンガン			
自律神経系および平滑筋に及ぼす影響	摘出回腸	自動運動に対する作用	ウサギ (日本白色種)	in vitro	1×10 ⁻⁷ mol/L	5.5ng/mL	作用なし		
					1×10 ⁻⁶ mol/L	55ng/mL			
					1×10 ⁻⁵ mol/L	550ng/mL		収縮波高増大	
	各種アゴニストによる収縮反応に対する作用	アセチルコリン (6.8×10 ⁻⁷) ヒスタミン (9.0×10 ⁻⁷) 塩化バリウム (4.8×10 ⁻³)	モルモット (Hartley系)	in vitro	1×10 ⁻⁷ mol/L	5.5ng/mL	作用なし		
					1×10 ⁻⁶ mol/L	55ng/mL			
					1×10 ⁻⁵ mol/L	550ng/mL			
					1×10 ⁻⁷ mol/L	5.5ng/mL	作用なし		
								1×10 ⁻⁶ mol/L	55ng/mL
								1×10 ⁻⁵ mol/L	550ng/mL
					1×10 ⁻⁷ mol/L	5.5ng/mL	作用なし		
								1×10 ⁻⁶ mol/L	55ng/mL
								1×10 ⁻⁵ mol/L	550ng/mL
摘出胃	自動運動に対する作用	ラット (SD系)	in vitro	1×10 ⁻⁷ mol/L	5.5ng/mL	作用なし			
				1×10 ⁻⁶ mol/L	55ng/mL				
				1×10 ⁻⁵ mol/L	550ng/mL				
呼吸・循環器系に及ぼす影響	呼吸数 血圧 心拍数 大腿動脈血流量 心電図	ビーグル 犬	♂・2 ♀・1	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし		
					150mg/kg	41.6mg/kg	呼吸数の増加		
					500mg/kg	139mg/kg	呼吸数の増加平均及び拡張期血圧の上昇(嘔吐)		
	呼吸数 1回換気量 1分間あたりの換気量	ラット (SD系)	♂・6	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし		
					150mg/kg	41.6mg/kg	1回換気量の増加		
					500mg/kg	139mg/kg	呼吸数の減少 1回換気量の増加		

一 般 薬 理³⁸⁾

試験項目		動物種	性別・数	投与経路	投与量又は添加濃度		結果
					塩化マンガン 四水和物	マンガン	
消化器系に 及ぼす影響	小腸輸送能	マウス (ICR系)	♂・10	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	
		ラット (SD系)	♂・10	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	抑制
					500mg/kg	139mg/kg	
水及び電解質 代謝に及ぼす 影響	尿量 尿中電解質 (8時間尿)	ラット (SD系)	♂・6	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	
					500mg/kg	139mg/kg	Cl ⁻ 排泄量増加
	尿量 尿比重 尿浸透圧 色調 尿定性検査 尿沈渣 (5時間尿)	ラット (SD系)	♂・6	経口	45mg/kg	12.5mg/kg	作用なし
					150mg/kg	41.6mg/kg	尿比重上昇
					500mg/kg	139mg/kg	尿量減少 尿浸透圧上昇 尿比重上昇

毒性^{39), 40), 41)}

各種動物及び細菌を用いて単回・反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性及び眼一次刺激性を検討した。

試験成績の概要を以下に示す。

試験の種類	動物種等	投与(処置)経路,期間	用量(mg/kg/日)	試験結果(mg/kg/日)	
単回投与毒性	ラット	経口, 単回	500, 1000, 1500, 2000	概略の致死量: ♂ ♀ 1000~1500	
	イヌ	経口, 単回	100, 300, 1000	概略の致死量: ♂ ♀ 1000より高い	
反復投与毒性	ラット	経口, 2週間	450, 700, 950, 1200	無毒性量: 450未満	
	イヌ	経口, 2週間	30, 125, 500	無毒性量: 125	
	ラット	経口, 4週間	100, 300, 1000	無毒性量: 300	
	イヌ	経口, 4週間	100, 250, 625	無毒性量: 100	
生殖発生毒性	受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット	経口, ♂: 交配前 4週~剖検 ♀: 交配前 2週~妊娠7日	120, 300, 750	無毒性量 親動物の一般毒性: ♂ 300 ♀ 750 親動物の生殖機能: ♂ ♀ 750 初期胚の発生: 750
	出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能	ラット	経口, 妊娠 7日~ 分娩後 21日~	200, 400, 800	無毒性量 母動物の一般毒性: 400 母動物の生殖機能: 800 出生児の発育: 200未満 出生児の生殖機能: 400
	胚・胎児発生	ラット	経口, 妊娠 7日~17日	250, 500, 1000	無毒性量 母動物の一般毒性: 500 母動物の妊娠の維持: 500 胚・胎児の発生: 250
		ウサギ	経口, 妊娠 6日~18日	50, 100, 200	無毒性量 母動物の一般毒性: 100 母動物の妊娠の維持: 50 胚・胎児の発生: 50
	全胚・胎児死亡の発現と投与日との関連ならびに内臓及び骨格異常の臨界期確認	ウサギ	経口, 妊娠6~12日までの2日間ずつ および 妊娠6~18日	250	妊娠早期の全胚・胎児死亡発現: 妊娠6~18日投与群 妊娠6・7日投与群 ※内臓及び骨格の異常の発現に投与日との関連は認められなかった。
	胚・胎児発生(血漿中マンガン濃度測定試験)	ウサギ	経口, 妊娠 6日~18日	50, 100, 200	妊娠早期の全胚・胎児死亡発現: 200mg/kg群のみ ※妊娠6日の血漿中マンガン濃度は全胚・胎児死亡した母動物では同群の妊娠を維持しえた母動物より明らかに高い濃度を示した。
遺伝毒性	復帰突然変異	サルモネラ属 大腸菌	直接法	313~5000 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	陰性
			代謝活性化法		陰性
	染色体異常	CHL 細胞	直接法	1.56~50($\mu\text{g}/\text{mL}$)	陰性
			代謝活性化法		12.5~200($\mu\text{g}/\text{mL}$)
骨髄小核試験	マウス	経口	200, 400, 800	陰性	

毒性^{39), 40), 41)}

試験の種類	動物種等	投与(処置)経路,期間	用量(mg/kg/日)	試験結果(mg/kg/日)
がん原性	実施せず			
眼一次刺激性	ウサギ	点眼	0.0108w/v%	刺激性なし
抗原性	実施せず			
依存性	実施せず			
単回腹腔内投与試験	ラット	腹腔内	0.0108w/v%	塩化マンガン四水和物による変化なし

遺伝毒性試験の復帰突然変異および染色体異常試験では塩化マンガン四水和物を注射用水または日局生理食塩液に溶解して用いた。In vivo試験では塩化マンガン四水和物を種々の濃度にて10w/v%還元水アメおよび0.04w/v%キサントガムの混合水溶液に溶解して投与した。なお、用量および処理濃度は塩化マンガン四水和物としての用量および濃度として表記した。眼一次刺激性試験を除く動物を用いた試験にて陰性対照として注射用水を、媒体対照として媒体である10w/v%還元水アメおよび0.04w/v%キサントガムの混合水溶液を投与する群を設けた。

10. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

有効期間又は使用期限	2年（包装に表示の期限内に使用すること）
貯法・保存条件	室温保存
薬剤取扱い上の注意点	本剤は処方箋医薬品*である。 *注意-医師等の処方箋により使用すること
承認条件	なし
包装	5袋
同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：フェリセルツ散20%
国際誕生年月日	1987年12月11日
製造・輸入承認年月日 及び承認番号	製造承認年月日：2006年4月20日 承認番号：21800AMZ10351000
薬価収載年月日	2006年9月15日
効能・効果追加、 用法・用量変更・ 追加等の年月日 及びその内容	該当しない
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：2011年9月29日 再審査結果：「薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない」と通知され、 「効能・効果」、「用法・用量」に変更はなかった。
再審査期間	4年：2006年4月20日～2010年4月19日（終了）
長期投与の可否	該当しない
厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	7290006S1021
保険給付上の注意	特になし

11. 文献

- | | 〈文献請求No.〉 |
|--|-----------|
| 1) 畑 雄一, 他: 診療と新薬, 47 , 452-465(2010) | 019-642 |
| 2) 深澤一郎, 他: 診療と新薬, 49 , 214-224(2012) | 021-312 |
| 3) 赤羽正章, 他: 診療と新薬, 49 , 355-366(2012) | 021-313 |
| 4) 社内資料: 臨床試験成績 総括および有効性のまとめ | |
| 5) 内田英二, 他: 診療と新薬, 46 , 1068-1077(2009) | 019-378 |
| 6) 上野英雄, 他: 新薬と臨床, 54 , 1421-1430(2005) | 017-200 |
| 7) A. M. Scheuhammer, et al.: Biochim Biophys Acta, 840 , 163-169(1985) | 019-554 |
| 8) P. E. Johnson, et al.: J Nutr, 121 , 711-717(1991) | 017-746 |
| 9) L. Davidsson, et al.: Am J Clin Nutr, 49 , 170-179(1989) | 017-747 |
| 10) L. Davidsson, et al.: Am J Clin Nutr, 62 , 984-987(1995) | 017-748 |
| 11) K. Sumino, et al.: Arch Environ Health, 30 , 487-494(1975) | 019-555 |
| 12) H. A. Schroeder: J Chronic Dis, 18 , 217-228(1965) | 019-556 |
| 13) Y. Ni, et al.: Acta Radiol, 38 , 700-707(1997) | 019-557 |
| 14) J. E. Furchner, et al.: Health Phys, 12 , 1415-1423(1966) | 019-558 |
| 15) S. Ikeda, et al.: Transplantation, 69 , 2339-2343(2000) | 019-559 |
| 16) L. Spahr, et al.: Hepatology, 24 , 1116-1120(1996) | 019-560 |
| 17) R. A. Hauser, et al.: Can J Neurol Sci, 23 , 95-98(1996) | 019-561 |
| 18) A. Takeda, et al.: Neurosci Lett, 242 , 45-48(1998) | 019-562 |
| 19) 松田晃彦, 他: Biomed Res Trace Elements, 3 , 29-39(1992) | 019-563 |
| 20) A. Lyden, et al.: Acta Pharmacol Toxicol, 52 , 205-210(1983) | 019-564 |
| 21) 西村義一, 他: 日衛誌, 38 , 764-771(1983) | 017-251 |
| 22) R. M. Parr, et al.: Biol Trace Elem Res, 29 , 51-75(1991) | 019-565 |
| 23) C. L. Keen, et al.: J Nutr, 111 , 226-236(1981) | 019-566 |
| 24) M. J. Deimling, et al.: Fundam Appl Toxicol, 4 , 1009-1018(1984) | 019-567 |
| 25) J. P. Mahoney, et al.: J Clin Invest, 47 , 643-653(1968) | 017-750 |
| 26) C. D. Klaassen: Toxicol Appl Pharmacol, 29 , 458-468(1974) | 017-749 |
| 27) 社内資料: 尿および糞への排泄(ラット・イヌ) | |
| 28) P. J. Neuvonen, H. Turakka.: Eur J Clin Pharmacol, 7 , 357-360(1974) | 017-236 |
| 29) 寺島千賀子, 他: 新薬と臨床, 38 , 1116-1119 (1989) | 017-237 |
| 30) G. Gothoni, et al.: Acta Med Scand. 191 , 409-411(1972) | 017-238 |
| 31) D. E. Nix, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 34 , 432-435(1990) | 017-239 |
| 32) R. E. Polk, et al.: Antimicrob Agents Chemother, 33 , 1841-1844(1989) | 017-240 |
| 33) J. M. Spivey, et al.: Pharmacotherapy, 16 , 314-316(1996) | 017-241 |
| 34) 金光敬二, 他: 日化療会誌, 42 , 6-13(1994) | 017-242 |
| 35) A. Albert, C. W. Rees.: Nature, 177 , 433-434(1956) | 017-243 |
| 36) 川上純一, 他: 病院薬学, 18 , 1-21(1992) | 017-244 |
| 37) K. Ueno, et al.: Clin Pharmacol Ther, 54 , 473-475(1993) | 017-245 |
| 38) 社内資料: 一般薬理試験(非臨床) | |
| 39) 社内資料: 毒性 総括 | |

〈文献請求No.〉

40) 古橋忠和, 他: 医学と薬学, 55, 535-559(2006)

017-248

41) 松岡哲也, 他: 応用薬理, 70, 69-79(2006)

017-249

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日および弊社休日を除く)

医療関係者向けホームページ <http://www.kksmile.com>

12. 参考資料

主な外国での発売状況	本剤は外国では発売されていない。
------------	------------------

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

