

審査報告書

平成 18 年 1 月 10 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①ボスデール内用液 10、②ボスデール内用液 10 協和
[一 般 名] 塩化マンガン四水和物
[申 請 者] ①明治乳業株式会社、②協和醸酵工業株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 3 月 24 日（医薬品製造承認申請）
[剤型・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）
を含有する内用液剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[化学構造]
分子式： $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
分子量：197.91
化学名：（日本名）塩化マンガン四水和物
（英 名）Manganese Chloride Tetrahydrate

[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 18 年 1 月 10 日

[販 売 名] ①ボスデール内用液 10、②ボスデール内用液 10 協和

[一 般 名] 塩化マンガン四水和物

[申 請 者] ①明治乳業株式会社、②協和醸酵工業株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 3 月 24 日（医薬品製造承認申請）

[審 査 結 果]

第Ⅲ相試験において、本剤を用いた磁気共鳴胆道膵管造影（MRCP）で、主要評価項目とした「MRCP画像における本剤投与による病変関連部位の診断能」に関し、投与前後のMRCP画像を比較したところ、投与前撮像の優越性1%（1/105例）に対し、投与後撮像の優越性は90.5%（95/105例）であり、本剤の有効性は認められたと判断した。安全性については、下痢等軽度の副作用は認められるものの臨床上特に問題となるものは認められておらず、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]

磁気共鳴胆道膵管撮影における消化管陰性造影

[用法・用量]

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。

審査報告 (1)

平成 17 年 12 月 5 日作成

1. 申請品目

〔申請時販売名〕	①ボスデール内用液 10、②ボスデール内用液 10 協和
〔一 般 名〕	塩化マンガン四水和物
〔申 請 者〕	①明治乳業株式会社、②協和醗酵工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 3 月 24 日
〔剤型・含量〕	1 缶 (250mL) 中に、塩化マンガン四水和物 36mg (マンガンとして 10mg) を含有する内用液剤
〔申請時効能・効果〕	MRI における胆道・膵疾患診断のための消化管造影
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には 1 缶 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。
〔特 記 事 項〕	なし

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）等とが統合され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会、判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

胆道や膵臓の疾患の診断を行う場合、一般的に実質部分を超音波検査 (US)、コンピュータ断層撮影 (CT) 及び磁気共鳴コンピュータ断層撮影 (MRI) での横断像等で検査し、管腔部分を磁気共鳴膵胆道造影 (MRCP) で検査する。必要に応じて、これらの画像診断法を組み合わせで診断される場合もある。また、これらの画像診断では詳細な情報が得られず、確定診断及び治療方針の決定に至らない場合は侵襲性の高い内視鏡的逆行性膵胆道造影 (ERCP) を行っている。このうち、MRI で用いられる造影剤は、X線用造影剤のように造影剤自身が影となって撮影されるのではなく、MRI 用造影剤の造影成分が周囲の水の緩和時間を変化させることによって周辺組織との緩和時間に差を付け、各組織相互の識別を容易にし、診断能を向上させるものである。

ボスデール内用液10及びボスデール内用液10協和（以下、本剤）は、MRI用経口消化管造影剤であり、250mL中に有効成分として塩化マンガン四水和物を36mg（マンガンとして10mg）含有する内用液剤である。平成■年に、上部消化管のMRI検査のT1強調画像で胃内が白く造影された患者がいたことから、この原因を検討したところ、患者が服用していた経腸栄養剤「エンシュア・リキッド®」（明治乳業株式会社）に含有されるマンガン（含量：MnCl₂ 1.8mg/250mL）による造影効果であることが確認され、明治乳業株式会社は、平成■年より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。

通常、膵、胆道系疾患の診断のためMRI検査を行う際には、T1強調画像で対象臓器の位置を同定し、次にMRCPを実施する。本剤の効力を裏付ける試験から、本剤の経口投与によりラットの胃が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）

されたことから、本剤をヒトに経口投与することによりT1強調画像において胃とその周辺臓器との識別性の向上が期待された。MRCPは、T2強調画像で水（膵液、胆汁）が白く造影される性質を利用して胆嚢、胆管、膵管を描出する方法であるが、その際に胃、十二指腸等の消化管内の消化液等も白く画像化され、胆嚢、胆管、膵管と重なるため、これらの臓器の識別が困難になるという問題がある。本剤はT1強調画像で陽性造影効果を示し、消化管像が白く画像化されることで、消化管（胃、十二指腸、空腸）とその周辺臓器との識別を容易にし、T2強調画像で陰性造影効果を示し、消化管像が黒く画像化される。MRCPで読影上不都合な胃、十二指腸、空腸を黒く画像化することにより、胆嚢、胆管、膵管の描出能を向上させ、膵、胆道系の診断を容易にする。本剤はT1強調画像での陽性造影効果とT2強調画像での陰性造影効果が同用量で現れることが特徴であり、1回の検査でT1及びT2の両強調画像への造影効果が期待される薬剤である。

現在日本で上市されているMRI用経口造影剤として、クエン酸鉄アンモニウムを有効成分とし消化管造影の効能・効果を有する[]があるが、承認されている用法・用量では、本剤の特性とは異なり、T1強調画像及びT2強調画像共に陽性造影効果を示す。米国では、本剤と同様に塩化マンガン四水和物を有効成分とした製剤としてLumenHance[®]（Bracco Diagnostics, Inc.）が承認されているが、販売はされていない。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

<提出された資料の概略>

原薬（塩化マンガン四水和物、 $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ）の規格及び試験方法については、既承認医薬品である経腸栄養剤[]に含まれる塩化マンガン四水和物の規格及び試験方法を一部変更して、含量規格、性状、確認試験（マンガン塩、塩化物）、pH、純度試験（硫酸塩、重金属、鉄、亜鉛、ヒ素、水不溶物、硫化アンモニウム可溶物）及び定量法（キレート滴定）を設定している。塩化マンガン四水和物は、淡紅色の結晶又は結晶性の粉末で、水に極めて溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすい。本剤はMRI用経口消化管造影剤であることから、特にマンガン以外の他の金属元素の混入に関して、厳密な管理が必要と考え、[]における試験項目に加え、純度試験に3項目（鉄、亜鉛及び硫化アンモニウム可溶物）を追加し、さらに同様の理由から、純度試験（重金属）の規格を[]ppmから、より厳しい値である[]ppmに変更した。他の試験項目に関しても、第十四改正日本薬局方に基づき、規格及び試験方法の見直しを実施し、一部変更を行った試験項目に関しては、変更前と変更後の比較を行い、試験法の同等性の確認を行った。また、米国薬局方収載の「Manganese Chloride」についても規格及び試験方法の参考にしている。

製剤の規格及び試験方法としては、含量規格、性状、確認試験（マンガンについて2種類）、pH、微生物限度試験及び定量法（原子吸光度法）を設定している。また、包装容器として当初スチール缶を選択したが、その後医療現場での安全性の観点から、容器をラミネートフィルム製のパウチ容器に変更し、[]により影響を受ける質量偏差試験（パウチ容器）を検討した。パウチ容器自体の規格及び試験方法についても検討を行い、必要と考えられた試験項目として外観と溶出物（泡立ち、pH、過マンガン酸カリウム還元性物質、紫外吸収スペクトル、蒸発残留物、重金属）を設定している。また、容器設定においては、水蒸気透過性に関する試験及び細胞毒性試験を実施した。なお、検討したが採用しなかった規格及び試験方法として、マンガン塩の呈色反応並びに沈殿反応、重金属並びにヒ素の純度試験及び質量偏差試験（缶容器）がある。

<審査の概要>

機構は、本剤中のマンガンの確認試験として、製剤の定量法であるフレイム方式の原子吸光度法を採用した理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。原子吸光光度法はその原理から有機物の妨害が少なく、他の分析法と比較して特異性に優れており、測定波長としてマンガンの吸収輝線として一般的に使われている 279.5 nm を選択し、試料溶液と標準溶液の吸光度を比較して本剤中のマンガンを確認する方法であることから、添加物等の干渉作用を考慮してもその特異性から確認試験として有用である。また、確認試験を複数設定する観点から、マンガン塩の定性反応を用いた呈色反応は、マンガンイオンに対するエリオクロムブラック T とエチレンジアミン四酢酸のキレート能の差を利用したマンガンの確認試験であり、本剤中のマンガンの存在を確認することが可能であるため、原子吸光光度法による確認試験に加え、この呈色反応を確認試験として追加採用する。

機構は、本剤の pH について、規格幅が 3.5～6.0 と広がっている理由を尋ねた。

申請者は、本剤の pH の規格値は、3 ロットの実測値の結果 (pH ■～■) を基にして、安定性試験においてわずかながらあるが経時的に pH の低下 (12 ヶ月後 pH ■～■) が認められること、pH が低下しても有効性・安全性の両面において問題がないこと、さらに pH 調整を行わず製造していること等を考慮して pH の規格値「3.5～6.0」は妥当と判断したと回答した。

機構は、これらの回答を了承した。

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤の包装形態として、■、当初プルトップタイプのスチール缶 (以下、缶製剤) を予定していたが、医療現場で使用される際の安全上の観点から、容器を磁性体容器である缶容器から非磁性体容器であるラミネートフィルム製のパウチ容器 (以下、パウチ製剤) へと変更した。したがって、当初は缶製剤での長期保存試験 (36 ヶ月保存時まで)、加速試験及び苛酷試験を実施した。その後、包装形態の違いによる安定性を比較するため、パウチ製剤と缶製剤での予備試験を実施し、両製剤の間で安定性に差がなかったことから、缶製剤及びパウチ製剤の両包装形態での相対比較試験、並びにパウチ製剤での苛酷試験を実施している。

本剤の缶製剤での長期保存試験 (25℃、60%RH、36 ヶ月) 及び加速試験 (40℃、75%RH、6 ヶ月) の結果、いずれの試験でも性状の経時的変化は認められず、含量の残存率は■～■%の範囲で推移しており、安定であった。pH は開始時と比べてわずかに低下したが、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 (重金属、微生物) について経時的変化は認められず安定であった。本剤の缶製剤での苛酷試験のうち、温度 (50℃で 6 ヶ月間及び 60℃で 3 ヶ月間) に対する安定性では、性状の経時的変化は認められず、含量の残存率は■～■%の範囲で推移しており、安定であった。pH は開始時と比べてわずかに低下したが、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 (重金属、微生物) について経時的変化は認められず安定であった。光 (無色ガラスアンプルに封入したものを D65 光源による照射下に 51 日間 (総照射度 120 万 lx・h) 保存) に対する安定性では、いずれの測定項目 (性状、確認試験、pH、含量) においても曝光による変化は認められず安定であった。

一方、本剤のパウチ製剤での安定性については、相対比較試験 (缶製剤及びパウチ製剤を 40℃、75%RH で 3 ヶ月間保存) の結果、性状の経時的変化は認められず、含量の残存率はパウチ製剤で ■～■%、缶製剤で ■～■%の範囲で推移しており、安定であった。pH は開始時と比べてわずかに低下したが、同様の推移であった。また、確認試験 (マンガン) 及び微生物限度試験でも両包装形態とも経時的変化は認められず安定であった。パウチ製剤での苛酷試験 (50℃及び 60℃で 3 ヶ月間保存) についても、性状の経時的変化は認められず、含量の残存率は■～■%の範囲で推移しており、安定であった。pH は開始時と比べてわずかに低下したが、品質に影響を及ぼすものではなかった。また、確認試験及び微生物限度試験についても経時的変化は認められず安定であった。以上の結果から、本剤の安定性に関して包装形態による影響は無いと判断し、

本剤の有効期間を 2 年と設定した。

<審査の概略>

機構は、原薬である塩化マンガン四水和物の安定性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。原薬については、既承認薬「エンシュア®・H」に含まれる「塩化マンガン」の規格及び試験方法を一部変更して規格及び試験方法を設定しているが、一部変更したことによって原薬の安定性の結果に影響を及ぼすものではないと考えている。従って、本申請では原薬の安定性のデータは不要と判断した。

機構は、安定剤としてキサンタンガムを配合した理由について尋ねた。

申請者は、本剤が胃内通過後、十二指腸内で分泌される膵液（約 pH8.0 程度）に接触して局所的にアルカリ性に傾いた場合、その部分は一時的に水酸化マンガンを生成し沈殿凝集する可能性があり、沈殿凝集が形成されると、マンガンの局在化が生じる可能性があると考えられ、こうしたマンガンの局在化を防止する安定化剤を含有するべきと判断し、医薬品で使用実績のあるキサンタンガムを配合したと回答した。

機構は、これらの回答を了承した。

二．急性（単回投与）毒性、亜急性毒性、慢性（反復投与）毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用いて経口投与にて実施された。

ラット（500、1000、1500 及び 2000mg/kg 投与）では、死亡例が雌雄ともに 1500mg/kg 以上の用量にみられた。一般状態等の変化として、死亡例に自発運動の減少等がみられた。生存例の 500mg/kg 以上投与群に下痢、1000mg/kg 以上投与群に自発運動の減少等がみられたが、これらの症状は投与日から投与後 4 日までの間に消失した。また、生存例の 1000mg/kg 以上投与群に一過性の体重減少等がみられた。剖検にて死亡例に肺の水腫様腫大等がみられたが、生存例に特記すべき所見は認められなかった。雌雄間に差は認められなかった。概略の致死量は 1000 から 1500mg/kg の間と判断された。

イヌ（100、300 及び 1000mg/kg 投与）では、死亡例は認められなかった。一般状態の変化として、1000mg/kg 投与群にて嘔吐、AST の上昇、肝臓の相対重量の増加等がみられた。雌雄間に差は認められなかった。概略の致死量は 1000mg/kg より高いと判断された。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口投与にて実施された。

ラット 2 週間投与（450、700、950 及び 1200mg/kg/日投与）では、死亡例は認められなかった。雌雄共に 700mg/kg/日以上投与群で ALT 上昇、腺胃糜爛/糜爛修復像等、肝細胞壊死等、950mg/kg/日以上投与群で分葉核好中球比率の上昇、β-グロブリン分画比率の上昇、腺胃部一部暗赤色化等、1200mg/kg/日以上投与群で AST 上昇、腺胃部壁肥厚、肝臓微細白色点、多核肝細胞、肝細胞核の大小不同、摂餌量の低下がみられた。雄では、450mg/kg/日以上投与群に胃粘膜の傷害、腺胃糜爛/糜爛修復像等、700mg/kg/日以上投与群の β-グロブリン分画比率の上昇、多核肝細胞、950mg/kg/日以上投与群に摂餌量の低下、体重増加抑制、血小板数の増加等がみられた。また、雌では、700mg/kg/日以上投与群に副腎の絶対及び相対重量の増加、950mg/kg/日以上投与群に AST 上昇、肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。以上の成績から、450mg/kg/日にて胃粘膜の傷害がみられたことから本試験の無毒性量は 450mg/kg/日未満と判断された。

イヌ 2 週間投与（30、125 及び 500mg/kg/日投与）では、死亡例は認められなかった。500mg/kg/日投与群の雌雄に AST 等の上昇、肝臓グリソン鞘の細胞浸潤等、500mg/kg/日投与群の雄にグリ

ソン鞘の褐色色素沈着、500mg/kg/日投与群の雌に ALP 上昇がみられた。以上の成績から、500mg/kg/日にて肝臓障害がみられたことから本試験の無毒性量は 125mg/kg/日と判断された。

ラット 4 週間投与（100、300 及び 1000mg/kg/日投与）では、死亡例は認められなかった。1000mg/kg/日投与群の雌雄に摂餌量減少、白血球数増加、AST 等の上昇、腺胃部一部暗赤色化、腺胃糜爛/糜爛修復像等、1000mg/kg/日投与群の雄に体重増加抑制、血小板数増加、無機リン増加、クッパー細胞の赤血球貪食等、1000mg/kg/日投与群の雌に CPK の上昇、肝臓の絶対重量及び相対重量の増加がみられた。なお、これらの変化は 4 週間の休薬にて消失または回復傾向を示した。以上の成績から、1000mg/kg/日にて白血球系への影響等がみられたことから、本試験の無毒性量は 300mg/kg/日と判断された。

イヌ 4 週間投与（100、250 及び 625mg/kg/日投与）では、625mg/kg/日投与群の雌 1 例に衰弱等による切迫屠殺が行われた。625mg/kg/日投与群の雌雄に嘔吐、摂餌量減少、ASTの上昇、尿量の増加、肝細胞壊死、血小板数増加、ALTの上昇等がみられた。250mg/kg/日投与群の雄にプロトロンビン時間の延長、ALTの上昇、625mg/kg/日投与群の雄に体重減少、腹水、胆汁うっ滞、 β_2 及び γ -グロブリン比率の上昇等がみられた。また、250mg/kg投与群の雌に血小板数増加、625mg/kg/日投与群の雌に肝臓部分的褐色化(胆嚢周囲)がみられた。なお、これらの変化は 4 週間の休薬にて消失または回復傾向を示した。以上の成績から、250mg/kg/日にて血小板数増加等がみられたことから本試験の無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて経口投与にて実施された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（120、300 及び 750mg/kg/日投与）では、親動物の一般毒性について、750mg/kg/日投与群の雄に体重増加抑制及び腺胃部壁肥厚と一部暗赤色化がみられた。親動物の生殖機能及び初期胚発生について、特記すべき所見は認められなかった。以上の成績から、無毒性量は、一般毒性について、雄親動物で 300mg/kg/日、雌親動物で 750mg/kg/日と判断され、親動物の生殖機能及び初期胚発生について 750mg/kg/日と判断された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（200、400 及び 800mg/kg/日投与）では、母動物の一般毒性について、800mg/kg/日投与群に妊娠期の体重増加抑制等がみられた。母動物の生殖機能について、特記すべき所見は認められなかった。出生児の発育について、800mg/kg/日投与群に生後 4 日の生存率の低下、200mg/kg/日投与群の雄及び 400mg/kg/日以上投与群に体重の増加抑制、800mg/kg/日投与群及び 400mg/kg/日投与群の雌に学習能検査の水迷路所要時間の延長、800mg/kg/日投与群の雄に学習能検査におけるエラー回数の増加、400mg/kg/日以上投与群の雄に脳室拡張がみられた。出生児の生殖機能について、800mg/kg/日投与群に黄体数、着床数及び生存胎児数の減少がみられた。以上の成績から、無毒性量は、母動物の一般毒性について 400mg/kg/日、母動物の生殖機能について 800mg/kg/日、出生児の発育について 200mg/kg/日未満、出生児の生殖機能について 400mg/kg/日と判断された。

ラット胚・胎児発生に関する試験（250、500 及び 1000mg/kg/日投与）では、母動物の一般毒性について、1000mg/kg/日投与群に体重増加抑制等がみられた。妊娠の維持について、1000mg/kg/日投与群に生存胎児数の減少等がみられた。胚・胎児の発生について、1000mg/kg/日投与群に生存胎児体重の減少、内臓異常等、500mg/kg/日以上投与群に骨化遅延がみられた。以上の成績から、無毒性量は、母動物の一般毒性及び妊娠の維持について 500mg/kg/日、胚・胎児の発生について 250mg/kg/日と判断された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（50、100 及び 200mg/kg/日投与）では、母動物の一般毒性について、200mg/kg/日投与群に体重増加抑制がみられた。妊娠の維持について、100mg/kg/日以上投与群に妊娠早期の全胚・胎児死亡、200mg/kg/日投与群に着床数の減少等がみられた。胚・

胎児の発生について、200mg/kg/日投与群に生存胎児数の減少、肺の異常頻度の上昇（左前葉低形成）等がみられた。100mg/kg/日以上投与群に内臓異常（特に心臓・脈管系）・骨格変異の総頻度の上昇等がみられた。以上の成績から、無毒性量は、母動物の一般毒性について 100mg/kg/日、妊娠の維持及び胚・胎児の発生について 50mg/kg/日と判断された。なお、本試験において、妊娠早期の全胚・胎児死亡、心臓・脈管系及び中軸骨格系の異常がみられたことから、これらの変化と投与日との関連を確認するため、250mg/kg/日を胚の着床から胎児の心臓・脈管系及び中軸骨格系が形成される期間（妊娠 6 日～12 日）及び器官形成期（妊娠 6 日～18 日）に経口投与することにより、追加検討を行った。その結果、妊娠早期の全胚・胎児死亡について妊娠 6 日の投与が極めて重要であることが明らかとなった。一方、心臓・脈管系及び中軸骨格系の異常の発現に一定の傾向あるいは投与日との関連性はなかった。さらに、本追加試験の結果に基づき、妊娠早期の全胚・胎児死亡及び母動物のマンガンによる暴露の程度を確認するため、50、100 及び 200mg/kg/日（マンガンとして 14、28 及び 56mg/kg/日）を妊娠 6 日～18 日の間に投与した。その結果、200mg/kg/日投与群において、妊娠早期の全胚・胎児死亡がみられた母動物の血漿中マンガン濃度は妊娠を維持し得た母動物に比べ明らかに高く、特に妊娠 6 日にて著しい高値を示したことから、妊娠早期の全胚・胎児死亡の発現に少なくとも妊娠 6 日における母動物の高度なマンガン暴露が関与するものと考えられた。

遺伝毒性試験は、サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、マウス小核試験が実施され、いずれの結果も陰性と考えられた。

がん原性試験は、本剤が単回使用であることから実施されていない。

局所刺激性試験は、本剤が服用者の目に誤って混入する危険性を考慮し、ウサギを用いた眼一次刺激性試験が実施されたが、局所刺激性はないと考えられた。

その他の毒性試験として、本剤の消化管潰瘍患者への臨床使用に際し、本剤が消化管壁の穿孔部から腹腔内に漏出する危険性を考慮して、ラット単回腹腔内投与試験が実施された。その結果、媒体に起因すると思われる一過性かつ軽微な体重減少、脾臓重量の増加等がみられたが、腹膜炎等の刺激性の変化は認められず本剤の影響は軽微なものと判断された。

<審査の概要>

機構は、生殖発生毒性試験にて高用量でみられた内臓異常及び骨格異常について、本剤の催奇形性の考察を申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

ラット胚・胎児発生に関する試験では 1000mg/kg/日投与群の胎児の内臓異常の発現率が 20.2%と有意に高値であり、同群全体では 9 例の母動物の 17 胎児に内臓異常が発現した。個々の異常所見において発現率に有意差はなかったが、心室中隔欠損等については、いずれも 4 例の母動物の 4 ないし 8 胎児に発現した。このように個々の異常の発現頻度は低いものの、複数の母動物から同じ異常が発現したことから、1000mg/kg/日投与群においては、母動物の一般毒性学的影響の関与も示唆されるが、本剤の催奇性を完全に否定することは困難であると推察された。ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、200mg/kg/日投与群の胎児内臓異常の発現率が 15.5%と有意に高値であり、同群全体では生存胎児が得られた 11 例の母動物中 7 例の 9 胎児に内臓異常が発現した。個々の異常所見として肺の左前葉低形成及び左心症が 4 例の母動物の 5 胎児に発現した（肺のみ有意差あり）。また、同群の胎児骨格異常の発現率も 20.7%と有意に高値であり、同群全体では 7 例の母動物の 12 胎児に骨格異常が発現した。個々の異常所見として脊柱の異常（5 例の母動物の 7 胎児）と胸骨核癒合（4 例の母動物の 5 胎児）の発現率が有意に高値であった。このようにラットと同様に個々の異常の発現頻度は低いものの、複数の母動物から同じ異常が発現したことから、本剤はウサギにおいても胚・胎児に高頻度に致死作用を示す用量（200mg/kg/日投与群で 19

例の母動物中 8 例で全胚・胎児死亡が発現)では、胎児の内臓あるいは骨格に異常を惹起する可能性が示唆された。以上のように、本剤の催奇形性を完全に否定することはできないと判断したが、本剤の臨床試験における最高血漿中濃度が約 5ng/mL であるのに対して、胎児の内臓や骨格に変化がみられた用量での最高血漿中濃度はラットでは 879ng/mL(非妊娠ラットに 1000mg/kg/日単回投与時)、ウサギでは 380ng/mL(妊娠ウサギに 200mg/kg/日単回投与時)と、臨床試験における最高血漿中濃度と比較して、いずれも非常に高値であったことから、本剤の用法・用量から判断して、ヒト胎児に異常が生じる危険性は非常に低いと考える。

機構は、霊長類ではなくイヌを用いた毒性試験成績が提出されていたことから、本剤の中樞神経系への影響について、改めて考察を求めた。申請者は以下のように回答した。

今回提出したイヌ単回及び反復投与毒性試験では、マンガンの毒性として知られている肝臓障害が確認されていることから、イヌは本剤の毒性の評価に適切な動物種であると判断しているが、中樞神経障害を示唆する変化は認められなかった。マンガンによる中樞神経障害はヒト以外にサルにおいても報告されている。中樞神経系への影響について、本剤のサルに関するデータはないが、文献報告によると、サルへのマンガン投与による中樞神経障害の発現には反復暴露が必要であるとされており、経口投与によりサルで中樞神経障害が発現した報告では、25mg/kg/日の塩化マンガン四水和物(マンガンとして 7mg/kg/日)を 18 ヶ月間反復投与した結果、後肢の筋肉の脱力や硬直、中脳黒質の神経細胞の変性などが発現した。マンガンに起因するヒトでの中樞神経障害も長期にわたりマンガンに暴露された場合に生じると報告されている。また、マンガンによる中樞神経障害は、経口摂取や静脈内投与に比べて経気道暴露の報告が多く、さらに経口摂取は経気道暴露に比べてマンガン中毒になりにくいと報告されている。一方、日本人の食物や水から摂取する微量必須元素としてのマンガンは 1 日当たり 2.7 から 9.4mg と推定されており、さらに、世界保健機構の飲料水の水質基準では 1 日摂取上限量は 20mg、本邦の「日本人の食事摂取基準(2005 年版)」では成人における上限量は 11mg となっている。以上のように、マンガンとして 10mg を原則として単回経口投与する本剤の用量は日本人の食事摂取基準値の近傍であること、本剤の用法・用量に比べて、サルの中樞神経障害を報告した論文の投与条件は非常に長期かつ高用量であること、及び本剤の投与経路である経口投与は、ヒトで非経口暴露に比べて中樞神経障害を惹起しにくいと報告されていることから、ヒトにおいて本剤に起因する中樞神経症状が生じる可能性は低いと判断している。

以上、機構は申請者の回答を了承し、毒性に関しては特段の問題はないと判断した。

ホ. 薬理試験に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬の薬理作用については、ラット、マウス、イヌ及びウサギ摘出回腸による検討がなされた。

1) 効力を裏付ける試験

本薬を雄性 Sprague-Dawley ラット (n=3) に経口投与し、投与後 30 分の時点においてラットの胃を含む前顎断面について T1 及び T2 強調画像を撮像した。本薬原薬濃度が 0～0.0216w/v% (マンガン濃度として 0～0.06mg/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)に認められた。また、0.0054～0.0216w/v% (マンガン濃度として 0.015～0.06mg/mL) の範囲においては、高濃度になるに従って 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 0.06mg/mL) であった。

2) 作用機序

試験管に分注した種々の濃度の本薬 (n=1) を T1 強調及び T2 強調の 2 種類の画像モードにより撮像し、各々の MRI 横断画像について信号強度を測定した (ファントム実験)。T1 強調画像では濃度増加に伴う信号強度の増加が認められ、0.0036w/v%にて極大となった後、緩やかに減少したが、いずれの濃度においても媒体 (10w/v%還元水アメ、0.04w/v%キサンタンガム溶液) と比較して高い信号強度を示した。T2 強調画像の信号は、0.0036 w/v%以上の濃度において媒体の信号強度と比較して低い信号強度を示した。コントラスト値 (コントラスト値 = (T1 強調画像の信号強度) - (T2 強調画像の信号強度)) は 0.0036w/v%以上において 20 以上となり、0.0108w/v%において極大を示した。0.0108w/v%から 0.0216w/v%の本薬の MRI 画像を撮像すると、T1 強調画像においては、その陽性造影効果により高信号に造影され、T2 強調画像においてはその陰性造影効果により低信号に造影されると考えられた。

以上の試験結果より、原薬濃度として 0.0216w/v% (マンガン濃度として 0.06mg/mL) の本薬を経口投与後に腹部 MRI 画像を撮像すると、T1 強調画像においては陽性造影効果により胃内の信号が高輝度となり、T2 強調画像においては陰性造影効果により胃内の信号は低輝度となることが示された。したがって、本薬は臨床上、T1 強調画像による腹部磁気共鳴コンピュータ断層撮影における消化管 (胃、十二指腸、空腸) の造影、及び T2 強調画像による MRCP における胆嚢・胆管・膵管の造影に有効である可能性が考えられた。

3) 安全性薬理試験

(1)一般症状及び行動に及ぼす影響

本薬投与後のマウス (n=6) の一般症状を Irwin の多次元観察法により観察したが、500mg/kg(p.o.)までは一般症状及び行動に対して影響を示さなかった。

(2)中枢神経系に及ぼす影響

マウス (n=10) において、500mg/kg(p.o.)までは自発運動量及びヘキシバルビタール睡眠に影響を示さず、抗痙攣作用、痙攣誘発作用及び鎮痛作用を示さなかった。ラット (n=6) において、500mg/kg(p.o.)で体温の低下作用を示した。

(3)自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

ウサギ摘出回腸において、 1×10^{-5} mol/Lで自発運動の収縮波高を増大させた。モルモットの摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウム収縮並びにラット摘出胃の自動運動に対して 1×10^{-5} mol/Lまでは影響を示さなかった。

(4)呼吸循環系に及ぼす影響

無麻酔イヌ (雄 2、雌 1) において、150mg/kg(p.o.)以上で呼吸数を増加させ、500mg/kg(p.o.)で投与群全例に嘔吐を誘発し、嘔吐前後に呼吸数の増加並びに平均血圧及び拡張期血圧を上昇させた。心拍数、大腿動脈血流量及び心電図には影響を示さなかった。無麻酔ラット (n=6) において、150mg/kg(p.o.)で 1 回換気量を増加させ、500mg/kg(p.o.)で呼吸数を減少させたが、1 分間あたりの換気量には影響を示さなかった。

(5)消化器系に及ぼす影響

マウス (n=10) において、500mg/kg(p.o.)までは小腸輸送能に影響を示さなかった。ラット (n=10) において、150mg/kg(p.o.)以上で小腸輸送能を抑制した。

(6)水及び電解質代謝に及ぼす影響

ラット (n=6) において、5 時間尿を用いた場合 150mg/kg(p.o.)以上で尿比重の上昇を示し、500mg/kg(p.o.)で尿量の減少、尿浸透圧の上昇を示した。8 時間尿を用いた場合では、500mg/kg(p.o.)で Cl^- 排泄量の増加を示した。どちらの時間においても、45mg/kg(p.o.)では作用を及ぼさなかった。また、 Na^+ 及び K^+ 排泄量、色調、尿定性検査並びに尿沈渣に影響を示さ

なかった。

<審査の概要>

機構は、効力を裏付ける試験のうちファントム実験において用いられた試料数が各濃度 1 例であり、測定は 1 回のみ実施したものであることから、実験の信頼性に問題がないか尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。各濃度 1 例の試料について 3 回の測定を実施した予備実験の結果では測定値の変動係数は 6%未満であること、及び予備実験結果と本試験の結果では T1 強調画像、T2 強調画像各々において信号強度が変動を示している濃度範囲及びピーク値に大きな違いはなく、また、本薬の臨床での有効性を裏付けると考えられる T1 強調画像と T2 強調画像の差が増加する本薬の濃度範囲及びピーク値についても、予備実験と本試験においてほぼ同様の結果が得られたことから実験結果の信頼性は問題ないとする。

機構は、イヌへの本薬 500mg/kg 投与群全例において嘔吐が認められたことについて、その機序も踏まえ、考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。マンガンの催吐作用について文献報告はされていない。一般的に嘔吐は中枢性と末梢性の二つの機序が考えられており、本薬 3mg/kg を静脈内投与したイヌにおいて嘔吐が観察されていることから、経口投与された本薬が吸収された後に中枢神経における chemoreceptor trigger zone を刺激することによる中枢性の機序が考えられる。また、ラットの 4 週間反復経口投与試験において 1000mg/kg の投与群では腺胃の糜爛が認められていることから、本薬は上部消化管の刺激作用も有しており、末梢性の刺激も一部関与する可能性も考えられる。しかし、イヌにおいて催吐作用が発現した 500mg/kg は臨床用量 0.72mg/kg（臨床用量の塩化マンガン 36mg を体重 50kg として換算）の 694 倍に相当すること、及びイヌに 250mg/kg 投与時の Cmax（9~26ng/mL）は、ヒトに臨床用量より高用量である 54mg 投与後 3 時間値（2ng/mL）と比較しても約 4.5~26 倍であることから臨床において嘔吐が発現する可能性は低いと考えられる。

機構は、一般薬理試験で本薬の影響が認められた各項目について、推奨臨床用量も勘案し、ヒトに影響を及ぼす可能性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のいずれの一般薬理試験においても 45mg/kg では作用が認められず、作用発現には 150mg/kg 以上の投与量が必要であった。ヒトでの推奨臨床用量は塩化マンガン四水和物として 36mg であり、ヒトの体重を 50kg として換算すると 0.72mg/kg となり、一般薬理試験において何らかの作用が認められた用量は推奨臨床用量の 200 倍以上に相当するため、ヒトに影響を及ぼす可能性はほとんどないと考えられる。

機構は、以上の回答を了承した。

へ。吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬の吸収・分布・排泄については、ラット、マウス、イヌ及びヒトを用いて検討された。また、いずれの動物種においても経口投与におけるマンガンの吸収量が極めて少ないことから、静脈内、腹腔内投与時のマンガンの体内動態等について文献調査を実施し、参考資料とした。

動物における成績

1) 吸収

放射性マンガン (^{54}Mn) で標識した本薬をラットに 1 及び 10mg/kg、イヌに 1mg/kg 経口投与したところ、いずれの種、用量においても血液中に放射能は検出されなかった。マンガンの吸収部位は十二指腸及び小腸とされているが、本薬を経口投与した場合の本薬に由来するマン

ガンの吸収性は低いものと推測された。一方、高用量の経口投与では（毒性試験実施時）、ラット及びイヌのいずれにおいても血漿中マンガン濃度の上昇が認められ、Cmax及びAUC₀₋₂₄は用量の増加率以上に増加し、非線形性を示した。なお、いずれの動物においても血漿中マンガン濃度推移に明確な性差は認められなかった。

2) 分布

ラット及びイヌに⁵⁴Mnで標識した本薬を 1mg/kg経口投与して放射能の生体内分布を検討した。ラットにおいて投与後 7 及び 96 時間に全身オートラジオグラフィーを実施したところ、投与後 7 時間で消化管内容物に放射能が認められた以外は、両時点において放射能の分布した組織は認められず、臓器、組織内濃度の測定は実施しなかった。また、イヌでは投与後約 192 時間に摘出した肝臓、腎臓及び胆嚢の放射能を測定したが、いずれも検出された放射能は用量の 1%未満であった。マンガンの経口吸収性が低く、また、⁵⁴Mnで標識した本薬を 10mg/kg投与した場合にも血漿中には放射能はほとんど検出されなかったことから、動物を用いたさらなる検討は実施せず、文献による調査を行った。文献では多くの場合、静脈内投与や腹腔内投与による分布が検討されており、ラットでは主要な臓器において一時的にマンガン濃度が上昇しても 24 時間でほぼ正常域に低下することや、肝臓、腎臓、肺、心臓などマンガンの消失が比較的速い組織と、骨、脳など消失の遅い組織があるとされている。脳は肝臓や脾臓に比べてマンガン濃度は低いものの、中枢作用との関連から分布特性が検討されており、ラットを用いた試験では静脈内投与されたマンガンが肝臓及び脾臓などの組織に高濃度に分布した後、脳に再分布すると推測されている。しかし、反復静脈内投与後の脳内マンガン濃度が対照群に比べて約 3 倍高い値を示した場合においても、中枢神経系の作用を示唆する所見は得られなかったと報告されている（Biomed Res Trace Elements 3: 29-39, 1992）。また、胎児の成長に必須であるマンガンは胎盤を通過して胎児へ移行し、ラット妊娠後期に胎児へ移行するマンガン量は妊娠初期の移行量と比べて多いことが報告されている。吸収されたマンガンはヒト及び動物の血液中で主に血球に分布し、血漿中ではその多くがトランスフェリンと結合し、α₂-マクログロブリン及びアルブミンとも結合すると報告されている。

3) 代謝

マンガンは酸化状態の違いにより生体内では主に 2 価イオン及び酸化された 3 価イオンとして存在しており、それ自体が生体内で代謝されて有機化合物のような構造変化を生じるものではない。

4) 排泄

ラット及びイヌに⁵⁴Mnで標識した本薬を 1mg/kg経口投与してマンガンの排泄を検討した。ラットでは投与後 96 時間までに投与した放射能の約 97%、イヌでは 168 時間までに約 85%が糞中に排泄され、ラット、イヌともに主たる排泄経路は糞中であつた。尿中累積排泄率はラット、イヌともに用量の 0.3%以下であつた。ラットの胆汁中には投与後 48 時間までに用量の 0.7%が排泄されただけであり、糞中に排泄されたマンガンはほとんどが未吸収であつたと考えられた。イヌに静脈内投与した場合も主に糞中に排泄されると報告されている。動物種にかかわらず吸収されたマンガンは主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。また、ラットの乳汁中には哺乳時期に応じて 0.1~0.3µg/mLの濃度で排泄されるとの報告がある。

ヒトにおける成績

1) 吸収

健康成人男子に本薬を 18、54 及び 162mg（マンガンとして 5、15 及び 45mg）経口投与したところ、いずれの用量でも血液中マンガン濃度は投与前後でほとんど変動せず、本薬に由来するマンガンの吸収率は極めて少ないと推定された。なお、血清中マンガン濃度は定量限界（ $\blacksquare$ ng/mL）程度の濃度しかなかった。文献では、食物から日常的に摂取されるマンガンの消化管からの吸収率には幅があること、マンガンの全身からの消失半減期は摂取するマンガンの鉄の量に影響されることが報告されている。

2) 分布

ヒトにおけるマンガンの組織分布は動物と同様と考えられている。本薬に由来するマンガンの分布のヒトでの検討は実施されていないが、食物から摂取されるマンガンと同様に分布すると考えられた。

3) 代謝

動物の場合と同様に、ヒト体内においてマンガンの酸化状態の違いにより 2 価イオン及び 3 価イオンとして存在しており、代謝されて構造変化を生じるものではない。

4) 排泄

健康成人男子に本薬を 18、54 及び 162mg（マンガンとして 5、15 及び 45mg）経口投与してマンガンの排泄を検討した。投与後 48 時間までの尿中に投与したマンガンの 0.001～0.007% 相当量が排泄された。また、162mg（マンガンとして 45mg）投与後 48 時間までの糞中に、投与したマンガンの 88% 相当量が排泄された。ヒトにおいても動物と同様に尿中へのマンガンの排泄は極めて少なく、糞中に多く排泄され、本薬に由来するマンガンの大部分は未吸収のままに糞中に排泄されたと考えられた。

以上のように、本薬はいずれの動物種においてもほとんど吸収、代謝されることなく糞中に約 90% 程度が排泄されると考えられた。

< 審査の概要 >

機構は、高用量の経口投与時では、ラット及びイヌのいずれにおいても用量と血漿中濃度の AUC_{0-24} の関係において非線形性が認められたことについて尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。マンガンの消化管からの吸収は鉄輸送担体 DMT-1 による能動輸送と受動拡散が考えられる。一般に輸送担体を介する場合、投与量の増加に従って輸送担体の飽和が起こるため、吸収量の非線形性が認められる。しかしながら、本薬の場合は投与量の増加量以上に吸収量の増加が認められており、担体の飽和では説明できない。高濃度のマンガンでは飽和のない受動拡散によって吸収が起こることが知られており、上記の試験に用いられた投与液の濃度はいずれも受動拡散により吸収されると考えられる濃度であったことから、吸収過程では AUC_{0-24} の非線形性は説明できない。一方、マンガンの胆汁中排泄にも能動輸送が関与しており、高濃度になると排泄機構の飽和が起こると考えられる。したがって、本薬の AUC_{0-24} の非線形性は主に排泄過程の飽和により生じていると考えられる。

機構は、マンガンの毒性として、脳内に蓄積したマンガンによるパーキンソン病様症状が知られているため、静脈内投与後のマンガンの脳内分布がその他の組織と比べて遅いことについて、マンガンの脳内分布機序を踏まえた説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。マンガンの脳内移行はトランスフェリンを介した輸送機構による血液－脳関門の通過機構（Brain Res Bull 33: 345-349, 1994）の他、トランスフェリン非依存的能動輸送、及び受動輸送（J Lab Clin 128: 270-278, 1996、J Neurochem 61: 509-517, 1993）

も示唆されている。トランスフェリンによる輸送機構では血漿中のセルロプラスミンによるマンガニオンの 2 価から 3 価への酸化が必要である可能性が示唆されており (Biochim Biophys Acta 444: 1-10, 1976)、他の輸送機構と比較して緩徐な過程であると考えられる。また、マンガンは脳内から極めて遅い受動拡散により排泄されると考えられている (Neurotoxicol 24: 15-22, 2003)。したがって、脳内への移行及び排泄がともに遅いため、他の組織と比較し組織内濃度推移が緩やかであると考えられる。

機構は、以上の回答を了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

＜提出された資料の概略＞

第Ⅰ相試験 1 試験 (ト-1)、第Ⅱ相試験 2 試験 (ト-2、3)、第Ⅲ相試験 1 試験 (ト-4) が資料として提出された。

1) 第Ⅰ相試験 (添付資料ト-1 19■■年■■月～19■■年■■月)

健康成人男性 8 例を対象として、プラセボ (2 例) 及び本剤投与時の安全性及び薬物動態について検討することを目的とした無作為化二重盲検試験が 1 施設において実施された。本試験の用法・用量は、塩化マンガン四水和物 18mg を含む治験薬 250mL の単回経口投与から投与を始め、投与翌日から 6 日間の休薬期間において同一スケジュールで同一被験者を用いて、54 及び 162mg へと順次漸増された。有害事象は 18mg 投与時に「腹ごろごろ感」及び「頭痛」をそれぞれ 1 例認めた。また 54 及び 162mg 投与時に「軟便」をそれぞれ 1 例に認めた。いずれの有害事象も軽度で一過性であり、未処置にて回復した。また、血圧、脈拍数及び体温に変動は認められなかった。臨床検査でも特に問題となる所見は認められなかった。薬物動態に関し、投与前後の血中マンガン濃度にほとんど変動はなく、投与後 48 時間までに投与したマンガンの 88% 相当量が糞中に排泄された。なお、薬物動態の詳細についてはへ項の「ヒトにおける成績」の項参照。

2) 第Ⅱ相試験

(1) 前期第Ⅱ相試験 (添付資料ト-2 19■■年■■月～19■■年■■月)

上腹部 (胃・十二指腸・小腸・肝臓・膵臓・胆嚢など) に疾患が疑われる患者を対象に、MRI 用経口消化管造影剤としての本剤の臨床上の至適用量を探索的に検討するために、二重盲検比較試験が 5 施設において実施された。用法・用量としては 18、36 及び 54mg の塩化マンガン四水和物を含む治験薬 250mL が単回経口投与された。49 例が無作為に割付けられたが、2 例 (18 mg : 選択基準違反、36mg : 試験方法違反) が除外され、安全性解析対象例は 47 例 (18 mg 群 16 例、36mg 群 15 例及び 54mg 群 16 例) とされた。そのうち 2 例 (18 mg : 選択基準違反、54mg : 試験方法違反) を除く 45 例 (18 mg 群 15 例、36mg 群 15 例及び 54mg 群 15 例) が有効性解析対象例とされた。ただし、有効性解析対象例のうち T1 強調画像の撮像のみ行われなかった 1 例 (36 mg) は T1 強調画像による解析から除外された。

有効性の主要評価項目は読影委員の判定による「T1 強調画像による消化管とその周辺臓器との識別」及び「MRCP 画像による胆嚢・胆管・膵管の描出」とされた。コントローラーが、患者名、年齢、性別、診断名、医療機関名を盲検化し、1 症例につき投与前及び投与後の T1 強調画像、投与前及び投与後の MRCP の 4 種類の画像を 1 組として、割り付け表に従って無作為に割り付けた。画像の評価判定は 3 名の読影委員によって合議制で行われた。評価基準として 5 段階 (3+ : 著しく増強した、2+ : 増強した、+ : やや増強した、± : 変化しなかった、- : 低下した) が設けられ、2+ 以上が有効とされた。有効率は「T1 強調画像による消化管とその周辺臓器との識別」では、18mg 群 93.3% (14/15 例)、36 mg 群 100% (14/14 例) 及び 54 mg 群 93.3% (14/15

例)であり、有意な用量反応性は認められなかった。「MRCP 画像による胆嚢・胆管・膵管の描出」では、18mg 群 86.7% (13/15 例)、36mg 群 73.3% (11/15 例) 及び 54 mg 群 93.3% (14/15 例) であり、有意な用量反応性は認められなかった。

安全性について、有害事象発現率は全体で 29.8% (14/47 例) であったが、その程度は全て軽度であり、各群では 18mg 群 31.3% (5/16 例)、36mg 群 26.7% (4/15 例) 及び 54mg 群 31.3% (5/16 例) であった。そのうち副作用は 10.6% (5/47 例) 7 件に発現し、内容は軟便 3 件 (各群 1 件ずつ)、下痢 1 件 (54mg 群)、腹痛 1 件 (36mg 群)、嘔気 1 件 (36mg 群) 及び血清鉄の減少 1 件 (36 mg 群) であった。臨床上特に安全性に問題となるものは認めなかった。また、死亡や重篤な有害事象は認められなかった。

(2)後期第Ⅱ相試験 (添付資料ト-3 20■年■月～20■年■月)

健康成人男性を対象として、至適用量を検討することを目的に、塩化マンガン四水和物 3.6、18 及び 36mg を比較する非盲検試験 (読影者盲検) が 1 施設において実施された。各群 18 例の合計 54 例に中止・脱落例及び解析対象として不適切な症例は認められず、全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性の評価項目、方法は前期第Ⅱ相と同様とされたが、読影評価判定は 4 名の読影委員により個別に行われ、4 名の判定の中で一番多い判定が採用された。判定に先立ち、まず 54 例の中から、6 例 (各群 2 例ずつ) 選定され、4 名の読影委員にて協議の上、判定基準が決められた。次に残り 48 例から、各用量群 4 例ずつ 12 例が無作為に抽出され、読影時期を 4 期に分割し、同じ回に 4 名の読影委員が別々のセットを読影できるように、盲検化された画像を 4 セットに割り付けた上で読影の順番が無作為化された。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」の有効率は、3.6mg 群 27.8% (5/18 例)、18 mg 群 100% (18/18 例) 及び 36mg 群 100% (18/18 例) であった。「MRCP 画像による胆嚢・胆管・膵管の描出」では、3.6mg 群 0% (0/18 例)、18mg 群 38.9% (7/18 例) 及び 36mg 群 83.3% (15/18 例) であった。

安全性について、有害事象発現率は全体で 27.8% (15/54 例) であり、各群では 3.6mg 群 22.2% (4/18 例)、18mg 群 33.3% (6/18 例) 及び 36 mg 群 27.8% (5/18 例) であり、有意な用量反応性は認められなかった。そのうち副作用は 16.7% (9/54 例) 10 件で、内容は軟便 2 件 (18、36mg 群 1 件ずつ)、下腹部痛 1 件 (36mg 群)、血清鉄の減少 5 件 (3.6mg 群 2 件、18mg 群 1 件、36mg 群 2 件) 及び血清フェリチン減少 2 件 (3.6、36mg 群 1 件ずつ) であった。いずれも軽度であり、処置をせずに回復した。臨床上特に安全性に問題となるものは認めなかった。死亡や重篤な有害事象は認めなかった。

(3)第Ⅲ相試験 (添付資料ト-4 20■年■月～20■年■月)

US あるいは CT において胆嚢、胆管、膵管またはその周辺領域に病変が疑われる患者を対象に MRI による MRCP 画像及び T1 強調画像での診断における本剤 (250mL 中塩化マンガン四水和物 36mg を含有する治験薬) 単回経口投与の有効性及び安全性を検証するため 10 施設による多施設共同非盲検試験が実施された。

107 例が登録され、未投薬の 1 例を除く 106 例が安全性解析対象例とされた。そのうち除外基準違反として 1 例が除かれ、105 例が有効性解析対象例とされた。

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」とされた。画像の評価判定は 3 名の読影委員が各々行い、判定スコアの平均値が再分類された。評価基準として本剤投与前後を盲検化した MRCP 画像を比較し、胆嚢、胆管、膵管の信号と重なっている消化管の信号が抑制され、胆嚢、胆管、膵管が明瞭になった場合を「優れている」、胆嚢、

胆管、膵管の信号との重なりは必ずしもないが消化管の信号が抑制され、胆嚢、胆管、膵管が全体的に明瞭となった場合は「やや優れている」とされた。判定スコアは5段階（+2：投与後撮像の方が優れている、+1：投与後撮像の方がやや優れている、0：投与前後で変化なし、-1：投与前撮像の方がやや優れている、-2：投与前撮像の方が優れている）を設け、「+1」以上となる被験者の割合を投与後撮像の優越率、「-1」以下となる被験者の割合を投与前撮像の優越率とされた。副次的評価項目として本剤投与後の「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」を5段階（3+：著しく向上した、2+：向上した、+：やや向上した、±：不変、-：低下した）で評価し、2+以上を有効とするとされた。

有効性の主要評価項目である「MRCP 画像における本剤投与による病変部位の診断能」について、投与後撮像の優越率は 90.5%（95/105 例）であったのに対し、投与前撮像の優越率は 1.0%（1/105 例）であった。3 名の読影委員判定スコアの平均値において、投与後撮像が有意に優れ（1 標本 Wilcoxon 検定、 $p=0.0001$ ）、本剤投与による診断能の向上が示された。また各読影委員判定スコアにおいても結果は同様であった（1 標本 Wilcoxon 検定、それぞれ $p=0.0001$ ）。副次的評価項目である「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」について、読影委員会判定での有効率は 94.6%（88/93 例）、〔95%信頼区間：87.9、98.2〕であり、各読影委員の判定も同様であった。

安全性について、有害事象が 34 例（32.1%）に 47 件発現した。このうち副作用は 21 例 24 件で、その内容は、軟便 9 件、下痢 NOS4 件、腸雑音異常 2 件、傾眠 2 件、腹部膨満 1 件、下腹部痛 1 件、嘔気 1 件、消化不良 1 件、頭痛 NOS1 件、尿中蛋白陽性 1 件、尿中ブドウ糖陽性 1 件であった。傾眠の 1 例が中等度と判定された以外はいずれも軽度であった。臨床検査値の異常変動も軽度であった。重篤な有害事象として胃癌 NOS（症例番号：0809）が 1 件あった。症例は 61 歳の女性で胆石・胆嚢炎の治療目的にて入院、術前検査にて MRI が実施され、その際造影剤として本剤が投与された。翌日スクリーニングの胃内視鏡検査にて潰瘍性病変を認めたため生検を施行したところ胃癌（印環細胞癌、GroupV）であった。治験担当医師により、胃癌は胆石の精査中に別件で診断されたもので、今回の治験薬との関係はないと判断された。

<審査の概要>

1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤投与の MRCP における臨床的位置付けについて申請者の見解を求め、以下の回答を得た。

MRCP は胆道、膵管を描出する際に消化管内の胃液等の水分を白く画像化するため、胆道、膵管と重なり、これらが見難くなるという問題がある。本剤投与による利点は、読影上不都合な胃、十二指腸等の消化管内を黒く画像化することにより、胆道、膵管の描出能を向上させ、造影剤を用いない MRCP よりも胆道、膵管の全体像を明瞭に把握できるようにすることである。したがって、本剤は MRCP 画像上の胆道、膵管と消化管との重なりをなくすためのものであり、従来の MRCP の診断上の位置付けを変えるものではないが、従来より画像数が少なくなることで検査時間が短縮できる等、従来の MRCP より簡便に検査が行える可能性がある。他の画像診断法と比較した本剤投与の MRCP の臨床的位置付けは、消化管内の水の信号が抑制されることで、US や CT 及び造影剤を用いない MRCP よりも胆道、膵管の全体像を明瞭に把握することができ、より多くの情報を得ることができることである。このことから、新規病変の有無の確認や既知病変の明瞭化等で診断に寄与する。

機構は、本剤を使用することにより従来より撮像枚数が少なくなり、検査時間が短縮できるとするなど、従来の MRCP より簡便に検査が行われる可能性があるとの回答に対し、臨床試験において本剤の使用前と使用後の検査を比較し、そのような結果が示されているのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。今回実施した臨床試験では、本剤の使用前と使用後の検査における撮像枚数などの撮像条件を同一にする必要性があったことより、撮像枚数、検査時間などの比較は行っていない。しかし、本剤の陰性造影効果から消化管の信号が抑制されるため、新たな方向からの撮像や撮像するスライス厚を薄くする等の方法を行う必要がなくなると考えられ、撮像枚数を減らすこと、撮像の失敗を防止すること、及び画像診断の時間を短縮することが期待される。

機構は、医療現場において、侵襲性も少なく被曝のない MRCP が胆嚢・膵臓疾患の診断系統において胆道、膵管の情報をもたらす重要な検査法であることから、MRCP において診断の妨げになる消化管内の信号が抑制されることは診断に役立ち、本剤が MRCP の診断能の向上に寄与する可能性はあると考える。一方、本剤の使用による撮像枚数の減少や、撮像時間の短縮等については、臨床試験で検証されておらず、撮像枚数は撮像方向及び撮像法に依存し、各医療機関によって撮像方法が大きく異なることから、必ずしもこれらの効果を期待するには至らないと考える。なお、本剤は、T1 強調画像における消化管陽性造影効果が臨床試験において認められていることから、T1 強調画像で患者の腹部内部の臓器位置の確認を行うことにより、より適切な撮像条件を選択しやすくなることも期待できる製剤と考える。

2) 有効性について

(1)MRI 撮像条件及び画像処理法の施設間の違いについて

第Ⅲ相試験において、MRI 撮像条件、画像処理法を示した上で、施設毎の成績等を参考に施設間の条件の違いが有効性に影響を及ぼさないか申請者の見解を求め、以下の回答を得た。

MRI の撮像条件は、「静磁場強度」、「パルス系」、「TE (エコー時間)」、「TR (繰り返し時間)」について、本試験の参加 10 施設 (107 例) 中 3 施設 (25 例) が同一条件であった。その他の施設はすべて異なる条件で撮像され、また同一施設内でも異なる条件で撮像していた例もある。しかし、判定結果においては、いずれの医療機関においても全例もしくは 1、2 例を除いた症例で「+1」以上を認めており、施設間や撮像条件の違いによる有効性評価への影響はなかったものとする。

また、画像処理法は、2 施設 20 例においてマルチスライス法により撮像され、MIP 画像を用いていたが、その他の施設ではシングルスライス法で撮像され、画像処理は行っていない。これら画像処理方法の違いも有効性への評価に影響はなかった。

機構は、いずれの MRI 撮像条件、画像処理法においても本剤投与前後の評価には影響を与えないとする上記回答を了承する。

(2)用法・用量設定の根拠について

申請者は用量設定の根拠について以下のように説明した。

前期第Ⅱ相試験における主要評価項目「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 用量とも高い有効率を示した。信号が抑制されているにもかかわらず描出能が向上しなかった症例を 4 例認めるが、それらは「投与前から消化管との重なりが無く胆道・膵管が描出されていた例」や「息止め不良のために画像の描出が悪かった例」であり、信号抑制効果は 3 用量とも十分ある。またファントム実験の結果より、T2 強調画像にて信号抑制効果を十分に示す塩化マンガン四水和物として 27mg を超えて増量してもその効果はほとんど増強されないこと及び T1 強調画像での信号増強効果は高用量であるほど有効性が低いと推測されることから後期第Ⅱ相試験は 3.6、18 及び 36mg に設定し実施した。その結果、有効率は、3.6mg 群で 0% (0/18 例)、18mg 群で 38.9% (7/18 例)、36mg 群で 83.3% (15/18 例) と 36mg 群が最も高かった。

以上の結果より 36mg を推奨臨床用量と設定した。

機構は、前期第Ⅱ相試験と後期第Ⅱ相試験において、18mg 群において描出能の有効率（86.7% 及び 38.9%）に乖離を認めた要因について申請者に見解を求めたところ、以下の回答を得た。

一つ目の要因として、前期第Ⅱ相試験は患者を対象としたため、胆管・膵管の拡張した症例や、病変を認める症例が多く、MRCP 上描出されやすかったのに対し、後期第Ⅱ相試験では健常人を対象としたため、描出が悪くなった可能性が考えられる。二つ目の要因として、前期第Ⅱ相試験は多施設で実施したため、MRI の条件に制限を設けなかったが（TE：87～1100msec）、後期第Ⅱ相試験では 1 施設で行い、短い TE でも十分な信号抑制効果が得られるように撮像条件を固定した（TE：95msec）。これらの条件の違いにより有効率に差がでたと思われる。

機構は、用量間の比較を行う場合、同一条件にておいて検討した方がよいと考えられること、また、申請者の説明にもあるように、後期第Ⅱ相試験のほうが MRCP 撮像に関してより厳しい条件であったと考えられ、第Ⅲ相試験では 36mg 投与にて撮像条件及び画像処理法で有効性に違いはなかったこと、安全性に関しては、18mg と 36mg に差がなかったこと、本剤は単回使用であることを踏まえると、後期第Ⅱ相試験の結果から 36mg が選択されたことは容認可能と考える。

(3) 効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付けがより明確になるような効能・効果の検討を申請者に求めたところ、以下の回答を得た。

本剤は、T1 強調画像で消化管内を白く描出し（陽性造影効果）、T2 強調画像で黒く描出（陰性造影効果）するが、本剤の臨床的な利点は、MRCP（T2 強調画像）において読影上不都合な消化管内の信号を抑制する（黒く描出する）ことにより従来の MRCP よりも胆道、膵管の全体像を明瞭に把握することを可能とし、胆道・膵疾患の診断に寄与することである。

本剤の効能・効果の設定にあたっては、臨床的位置付けを考慮して「MRI における胆道・膵疾患診断のための消化管造影」と設定していたが、本剤の臨床的位置付けが MRCP で消化管内の信号を抑制し、胆道・膵疾患の診断に有用な情報を与えることであることをより明確に効能・効果に反映させるため、本剤の効能・効果の「消化管造影」を「消化管陰性造影」と変更することを検討したが、内科医及び外科医にとって陰性造影が一般的な用語でないことから「信号抑制」という用語を選択した。

[改訂前]

MRI における胆道・膵疾患診断のための消化管造影

[改訂後]

MRI における胆道・膵疾患診断のための消化管信号抑制

機構は、MRCP は T2 強調画像で撮像するとはいえ、MRCP 直前に T1 強調画像で MRI を撮像することは必須であり、効能・効果を「MRI における胆道・膵疾患診断のための消化管信号抑制」とした場合、T1 強調画像においても陰性造影効果があると誤解が生じる可能性があると考え、本剤の物理的性質である T1 強調画像における陽性造影効果及び T2 強調画像による陰性造影効果が明確に分かるようにした上で、MRCP における本剤の消化管陰性造影効果を効能・効果に記載する必要性はないのか再度検討するよう求めた。

申請者は、本剤の物理的性質については【効能・効果に関連する使用上の注意】として記載すると回答した。また、「信号抑制」という用語については、本剤を実際に使用するのは放射線科医及び放射線医指導下の放射線技師であり、放射線の専門家にとっては「信号抑制」より「陰性造影」という用語がより適切と考え、以下のように再変更すると回答した。

[再改訂後]

【効能・効果】

MRIにおける胆道・膵疾患診断のための消化管陰性造影

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は T1 強調画像で陽性造影効果、T2 強調画像で陰性造影効果を示す。

機構は、本剤の効能・効果において MRCP に用いる薬剤であることが明記され、かつ、胆道、膵管の描出能の向上が効能・効果として規定されるべきと考えるが、本剤の効能・効果及び効能・効果に関する使用上の注意については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(4)既存の処置との比較について

T2 強調画像での陰性造影効果を期待した処置に関する公表論文、学会報告等と比較し、本剤の有効性及び安全性について見解を述べるように申請者に求めたところ、以下の回答を得た。

市販されているクエン酸鉄アンモニウム製剤（XXXXXXXXXX）1200mg を 50～100mL の水に溶解し、これを陰性造影剤として使用した場合に未使用例より描出能が向上したとの報告がある。陰性造影効果について、本剤と、クエン酸鉄アンモニウム 600mg を 300mL の水で溶解した濃度、及びクエン酸鉄アンモニウム 1200mg を 50mL の水で溶解した濃度を直接比較するために、信号強度を指標にしたファントム実験を行った結果、信号強度はそれぞれ、 9.4 ± 0.9 、 107.3 ± 4.3 、及び 25.3 ± 1.7 であり、本剤の信号強度が最も低い結果となった。また、本剤の用量は 250mL であるが、クエン酸鉄アンモニウムは高濃度にするために用量を 50～100mL と少量にする必要があることから、消化管内に十分行き渡らない可能性もあり、陰性造影効果が一定でない可能性があると考えられる。安全性について、クエン酸鉄アンモニウム製剤の臨床試験での副作用発現率は 265 例中 2 例（0.75%）で、本剤の副作用は 213 例中 38 例（17.8%）であり、本剤の副作用発現率が高いものの、いずれも軽度で未処置であり臨床使用の上で特に問題ないとする。

機構は、既存の処置と比較して、本剤の有効性及び安全性に特に問題は認められないと判断し、申請者の回答を了承した。

3) 安全性について

(1)消化管穿孔などにより消化管外に本剤が漏出した場合

機構は、消化管穿孔等により消化管外にマンガンを漏出した場合の毒性及びその安全性について申請者に説明を求めたところ、以下のような回答を得た。

本剤が消化管壁の穿孔部から腹腔内に漏出する危険性を考慮して、本剤について、ラットを用いる単回腹腔内投与試験を実施した。その結果、マンガンに起因する全身性の毒性変化は認められなかった。なお、本試験で腹腔内投与されたマンガンの用量は 0.6mg/kg となっている。一方、本剤の用法・用量（案）は、「通常、成人には 1 缶 250mL [塩化マンガンの四水和物 36mg（マンガンとして 10mg）を含む] を経口投与する」と設定しており、体重 50kg のヒトには体重当たりのマンガン量として 0.2mg/kg が投与されることになる。このため、万一臨床使用において投与された本剤の全量が消化管壁の穿孔部から腹腔内に漏出した場合であっても、上記毒性試験にて安全性が確認されているマンガン量の 1/3 量が漏出することになり、マンガンに起因する全身性の影響が生じる可能性は低いと判断される。また、ラットを用いた単回腹腔内投与試験及びウサギを用いた眼一次刺激試験では本剤に起因する刺激性変化は認められなかった。従ってマンガンの腹腔内組織への刺激性は低いと考えられる。

以上より、本剤の全量がヒトの腹腔内に漏出した場合においても、マンガンに起因して全身性

の障害及び局所刺激性変化が発生する危険性は低いと考える。しかし、消化管から漏出した場合には腹腔内投与の場合と異なり、感染による腹膜炎誘発を考慮する必要があることから、使用上の注意を以下のように訂正する。

【変更前】

使用上の注意 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）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〕

【変更後】

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）（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〕

(2)他剤との相互作用について

マンガンが肝薬物代謝酵素系への抑制作用を示すことを踏まえ、本剤と相互作用を示す医薬品について申請者に説明を求めたところ、以下のような回答を得た。

本剤の小腸通過時間は概ね 4～5 時間と考えられ、本剤が消化管からほとんど吸収されないことから、消化管内に残留している本剤の一部と、後から内服された薬剤が消化管内で共存する可能性がある。鉄、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の金属を含有する薬剤はテトラサイクリン系抗生剤、ニューキノロン系抗生剤、セフェム系抗生剤であるセフジニル等の薬剤の吸収を低下させることが知られている。この原因は金属イオンとこれらの薬剤が不溶性あるいは難溶性の錯体を形成して、薬剤の吸収を阻害するためと考えられている。

金属カチオンである Mn^{2+} を含有する本剤も同様にこれらの薬剤と錯体を形成し、その吸収に影響を及ぼすことが考えられることから、使用上の注意に以下のように追記する。

1.相互作用 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生剤 セフジニル	左記薬剤の作用が減弱する恐れがあるの 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左記薬剤の吸収を阻害することが考えられる。

(3)高齢者への投与について

有害事象発現率は、高齢者（65 歳以上）24.2%（15/62 例）及び非高齢者（65 歳未満）33.8%（51/151 例）であり、副作用発現率もそれぞれ 11.3%（7/62 例）及び 20.5%（31/151 例）であった。内容は軟便（それぞれ 6.5%及び 7.9%）が最も多く、高齢者に特異的な有害事象は認められなかった。申請者は、高齢者では一般に生理機能が低下していることの注意喚起を添付文書に行うとしている。

機構は、これまでの臨床試験の成績において、高齢者において特に注意すべき事象は認められていないが、高齢者は消化管の動きを含めた生理機能が低下していることから十分な注意を払う必要があること、臨床試験で検討された症例数は限られていることから、市販後にさらなる情報収集を行う必要があると考える。

(4)糖尿病患者への投与について

本剤は還元水アメを含有していることから、糖尿病患者に投与した際の影響について申請者の見解を求めたところ、以下の回答を得た。

前期第Ⅱ相試験での糖尿病患者は 12 例であり、そのうち 3 例は投与後の尿糖が悪化傾向を示したが、3 例はむしろ低下しており、残り 6 例は投与前後で正常であった。1 例のみ異常変動と考えられたが、担当医師は日常の変動範囲内と思われるとコメントしている。第Ⅲ相試験において、併用薬及び医師のコメントから糖尿病を有すると考えられた症例は 16 例で、そのうち尿糖の悪化傾向を示したのは 3 例、変化なしが 11 例、軽快が 1 例及び投与前欠測 1 例であった。1 症例のみ異常変動と考えられたが、担当医師は原病である糖尿病によるものと考えられるとコメントしている。よって、本剤が糖尿病患者に影響しないものと考え、添付文書に糖尿病患者に関する注意喚起は必要ないとする。なお、本剤に含有される還元水アメ（XXXXXXXXXX）は糖アルコールで、一般に糖アルコールは砂糖の 1～2 割程度の甘味度を有し、カロリーは砂糖の半分程度と低カロリーであるという特徴がある。マルチトールなどの糖アルコールは医療用として糖尿病患者などの食事療法に利用される。なお、還元水アメ（XXXXXXXXXX）を本剤に含まれる量の 5 倍量（2.85g/kg）を経口投与した場合、血糖値が約 20mg/dL 程度上昇するという報告がある。

機構は、本剤に含まれる還元水アメ（XXXXXXXXXX）は XXXXg で、砂糖のカロリーは 1g あたり 3.5～4kcal であることから計算すると、本剤に含まれる熱量は 50kcal 以下であり、また、通常 1 回のみの投与であり、MRCP は絶食下で撮像されることから、特に注意喚起は必要ないとするの申請者の見解を了承した。

3. 医薬品機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、重大な違反は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（ト-3、4）に対して GCP 実地調査が実施され、特に問題となる症例は認められず、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

4. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、MRCP 撮像時に本剤を経口投与することにより、消化管内の水分等を黒く画像化し、胆道、膵管の描出能を向上させ、本剤を用いない MRCP よりも胆道、膵管の全体像を明瞭に把握できることが示されたものとする。安全性について、下痢など軽度の副作用は認めるものの重篤な有害事象及び副作用はこれまで認められておらず、本剤と同様の効能・効果を持つ薬剤は市販されていないことから、MRCP（T2 強調画像）における消化管陰性造影における胆道・膵の描出能向上に関する本剤の有用性は認められるものとする。

審査報告（2）

平成 18 年 1 月 10 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕	①ボスデール内用液 10、②ボスデール内用液 10 協和
〔一 般 名〕	塩化マンガン四水和物
〔申 請 者〕	①明治乳業株式会社、②協和醸酵工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 3 月 24 日

2. 審査内容

機構は審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1)本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤は従来の MRCP の診断上の位置付けを変えるものではないが、MRCP 実施の際に本剤を投与することで、読影上不都合な胃、十二指腸等の消化管内を黒く画像化できることから、胆道、膵管の描出能を向上させ、本剤を用いない場合よりも新規病変の有無の確認や既知病変の明瞭化等で診断に寄与できるとしている。

機構は、侵襲性も少なく被曝のない MRCP は、胆嚢・膵臓疾患の診断系統において胆道、膵管の情報をもたらす重要な検査法であり、診断の妨げになる消化管内の信号が抑制されることは有益で、本剤は MRCP の診断能の向上に寄与できると考える。なお、T1 強調画像における消化管陽性造影効果も臨床試験において認められており、T1 強調画像で患者の腹部内部の臓器位置の確認も可能と考える。こうした考えは専門委員から支持された。

(2)用法・用量について

前期第Ⅱ相試験と後期第Ⅱ相試験では 18mg における描出能に乖離（86.7% 及び 38.9%）があり、MRI を施行する場合、症例ごとに適切な撮像条件にて行われることを踏まえると MRI の条件に制限を設けなかった前期第Ⅱ相試験の結果の方が医療現場の本来の有効率のように思われるが、用量設定では同一条件にて実施する方が得られた結果が理解しやすいこと、また、申請者の説明にもあるように、後期第Ⅱ相試験の方が MRCP 撮像に関してより厳しい条件であり、安全性においては 18mg と 36mg とでは両試験において差がなかったこと、及び本剤は単回使用であることを踏まえると、後期第Ⅱ相試験の結果から高用量の 36mg が選択されたことは容認可能との機構の考えは専門委員から支持された。

なお、包装容器が、スチール缶からラミネートフィルム製のパウチ容器に変更されており、これに伴って、用法・用量の表現が修正された。

(3)効能・効果について

当初、申請者は、本剤の効能・効果を「MRI における胆道・膵疾患診断のための消化管造影」として申請したが、審査の過程において、「MRI における胆道・膵疾患診断のための消化管信号抑制」に変更した。

機構は、本剤が MRCP に用いられる薬剤であることを効能・効果において明記することがより適切ではないかと考え、この考えは専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、申請者に本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使

用上の注意について見直しを求めた。

申請者は、効能・効果において「磁気共鳴胆道膵管造影」とした場合、本剤を胆道膵管に直接注入して造影するという誤解が生じる可能性があることから、効能・効果を「磁気共鳴胆道膵管造影における消化管陰性造影」とし、効能・効果に関連する使用上の注意を「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。」とする旨回答した。

機構は、この回答を了承した。

(4)安全性について

消化管の穿孔又はその疑いのある患者を禁忌とする申請者の回答について、妥当とする機構の考えは専門委員から支持された。また、専門委員から本剤が腹腔等に投与されないよう注意喚起すべきとの指摘があり、機構は、申請者に対し、静脈内等へは投与しない旨添付文書で注意喚起されているが、経口投与以外に投与してはならないことが明確になるよう記載の修正を求めた。

申請者は、本剤は経口投与以外には使用しない旨を添付文書に記載すると回答した。

機構は、この回答を了承した。

本剤は添加物として還元水アメ（本剤 250mL 中 1g）を含むが、その熱量は 50kcal と低値で、本剤は通常 1 回のみの投与であり、MRCP は絶食下で撮影されることから、特に糖尿病患者への注意喚起は必要ないと機構は考えた。この考えは専門委員から支持されたが、情報は提供すべきであるとの意見があった。

機構は、申請者に情報提供について対応を求めたところ、添付文書中組成・性状の項に本品 250mL のエネルギーは 50kcal である旨追記するとの回答が示され、機構はこの回答を了承した。

(5)審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所、頁及び行は修正前）。

- | | |
|-----------------|--|
| 3 頁 8 行目 | 協和醗酵工業株式会社 → 協和醗酵工業株式会社 |
| 3 頁 29 行目 | 磁気共鳴膵胆道造影 → 磁気共鳴胆道膵管造影 |
| 3 頁 31 行目 | 内視鏡的逆行性膵胆道造影 → 内視鏡的逆行性胆道膵管造影 |
| 4 頁 23 行目 | 淡紅色の結晶又は結晶性の粉末で → 淡紅色の結晶で |
| 4 頁 39 行目 | 採用しなかった規格 → 採用しなかった製剤の規格 |
| 4 頁 40 行目 | 質量偏差試験（缶容器） → 質量偏差試験 |
| 5 頁 28 行目、32 行目 | （重金属、微生物） → （確認試験、重金属、微生物） |
| 6 頁 36 行目 | 1200mg/kg/日以上投与群でAST上昇、腺胃部壁肥厚、 <u>肝臓微細白色点、</u>
→ 1200mg/kg/日投与群で AST 上昇、腺胃部壁肥厚、 |
| 6 頁 39 行目 | 体重増加抑制、血小板数の増加等がみられた。
→ 体重増加抑制等、 <u>1200mg/kg以上投与群に血小板数の増加等がみられた。</u> |
| 6 頁 41 行目 | 肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。
→ 肝臓の絶対及び相対重量の増加、 <u>1200mg/kg/日投与群で肝臓微細白色点が</u>
みられた。 |
| 8 頁 2 行目 | 骨格変異 → 骨格異常 |
| 9 頁 33 行目 | ラット、マウス、イヌ及びウサギ摘出回腸
→ ラット、マウス及びイヌ、並びにモルモット及びウサギの摘出回腸 |
| 9 頁 37 行目 | 前顎断面 → 前額断面 |
| 10 頁 28 行目 | 自発運動 → 自動運動 |

- 10 頁 35 行目 150mg/kg(p.o.) → 150mg/kg以上(p.o.)
- 11 頁 21 行目 塩化マンガン → 塩化マンガン四水和物
- 11 頁 36 行目 ラット、マウス、イヌ及びヒト → ラット、イヌ及びヒト
- 12 頁 39 行目 排泄されると報告されている。 → 排泄された。
- 13 頁 3 行目 吸収率 → 吸収量
- 13 頁 44 行目 J Lab Clin → J Lab Clin Med
- 14 頁 42 行目 3+：著しく増強した、2+：増強した、+：やや増強した、
→ 3+：著しく向上した、2+：向上した、+：やや向上した、
- 15 頁 17 行目 4 名の判定の中で一番多い判定が採用された。
→ 判定スコアの平均値が 5 段階判定に再分類された。
- 15 頁 27 行目 36mg 群 27.8% (5/18 例) であり、有意な用量反応性は認められなかった。
→ 36mg 群 27.8% (5/18 例) であった。
- 15 頁 42 行目 再分類された。 → 5 段階判定に再分類された。
- 16 頁 12 行目、13 行目 $p=0.0001$ → $p<0.001$
- 18 頁 11 行目 後期第Ⅱ相試験のほう → 後期第Ⅱ相試験の方が
- 20 頁 19 行目 ニューキノロン系抗生剤 → ニューキノロン系抗菌剤
- 20 頁 28 行目 恐れ → おそれ
- 20 頁 30 行目 経口抗生剤 → 経口抗菌剤

3. 総合評価

以上のような審査の結果、機構は、効能・効果、用法・用量を下記のように整備した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本剤は、新効能及び新用量医薬品であることから、再審査期間は 4 年とすることが適当と判断する。なお、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、また、原体、製剤ともに毒薬、劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果] 磁気共鳴胆道膵管撮影における消化管陰性造影

[用法・用量] 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。