

略号一覧表

本資料(区分へ)に用いた略号または略称は次のとおりである。

略号または略称	正式名称
MRI	Magnetic Resonance Imaging、磁気共鳴コンピュータ断層撮影
[⁵⁴ Mn]MM-Q01	⁵⁴ MnCl ₂ を含む MM-Q01
[⁵⁴ Mn]MM-Q01 原薬	⁵⁴ MnCl ₂ を含む MM-Q01 原薬
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
Cmax	最高血漿中濃度
AUC	血漿(あるいは血液)中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄ (AUC ₀₋₁₀ 、AUC _{10-∞})	投与後 0～24 (0～10、10～無限大) 時間の AUC
C ₀	静脈内投与直後(時間 0)における血漿(あるいは血液)中濃度推定値
t _{1/2(α)}	α相(分布相)の消失半減期
t _{1/2(β)}	β相(消失相)の消失半減期
V _{ss}	定常状態における分布容積
CL	全身クリアランス

MM-Q01 に関する表記の対応表

本資料(区分へ)および添付資料に用いた MM-Q01 に関する表記の対応は次のとおりである。

本質	本資料中の表記	添付資料中の表記
塩化マンガン四水和物	MM-Q01 原薬	MM-Q01
塩化マンガン四水和物を w/v% 還元水アメおよび w/v%キサ ンタンガムの混合水溶液に溶解し た溶液	MM-Q01	MM-Q01 製剤

目 次

へ. 吸収・分布・代謝・排泄	171
【総括】	171
へーI 被験物質およびその定量法	174
へーI-1 標識体	174
1. 被験物質	174
2. 定量法	174
へーI-2 非標識体	175
1. 被験物質	175
2. ラットおよびイヌ血漿中マンガンの定量法	175
3. ヒト血液、血清、尿および糞中マンガンの定量法	175
へーII 動物における成績	176
へーII-1 吸収	176
1. 経口投与後の血液あるいは血漿中濃度	176
2. 静脈内投与後の血液あるいは血漿中濃度	178
3. 経口投与後の吸収	179
4. マンガン摂取量と消失半減期の関係	179
へーII-2 分布	180
1. 全身オートラジオグラフィーおよび臓器・組織内濃度	180
2. 投与後初期のマンガン組織分布	182
3. 投与後長期のマンガン組織分布	182
4. 静脈内投与後のマンガン脳内分布	183
5. 胎盤・胎児への移行性	184
6. 血漿蛋白質との結合	184
7. 血球への分配	184
へーII-3 代謝	186
1. 肝薬物代謝酵素系に対する作用	186
へーII-4 排泄	187
1. 尿および糞への排泄	187
2. 胆汁への排泄	188
3. 乳汁への移行	190
へーIII ヒトにおける成績	191
へーIII-1 健康成人における MM-Q01 の体内動態	191
1. 血液および血清中濃度	191
2. 尿および糞への排泄	195
へーIII-2 ヒトにおけるマンガンの体内動態	196
1. 吸収	196
2. 分布	196
3. 代謝	196
4. 排泄	197
へーIV 参考文献	198

へ、 吸収・分布・代謝・排泄^[資料へー1～6、トー1、トー1－(1)、(2)、ニ－5、6、参考資料へー1～25]

【総括】

表へー1 吸収、分布、代謝および排泄に関する試験の一覧表

試験項目		動物種	性(*1)	被験物質	投与経路	用量(*2)			資料番号
						MM-Q01原薬 (mg/kg)	マンガン(mg/kg)	容量 (mL/kg)	
吸収	血液あるいは 血漿中濃度	ラット	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01	経口	1, 10	0.28, 2.78	4	へー1, 2
		ラット	♂, ♀	MM-Q01	経口	100, 300, 1000	28, 83, 278	10	ニ－5
		ラット	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01原薬	静脈内	0.1	0.028	1	へー1
		イヌ	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01	経口	1	0.28	1	へー1
		イヌ	♂, ♀	MM-Q01	経口	100, 250, 625	28, 69, 174	3.3～20.8 (*10)	ニ－6
		イヌ	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01原薬	静脈内	0.1	0.028	1	へー3
分布	経口投与後の吸収	ラット	—	⁵⁴ MnCl ₂	<i>in situ</i>	—	275 μg/mL (*3)	—	参へー2
		ラット	♂	⁵⁴ MnCl ₂	経口	—	111 kBq (*4)	—	参へー3
	Mn摂取量と 消失半減期の関係	マウス	—	⁵⁴ MnCl ₂	腹腔内	—	148～185 kBq (*4)	—	参へー4
	臓器・組織内濃度	ラット	♂	MnCl ₂	静脈内	—	0.27	—	参へー6
		ラット	♂	⁵⁴ MnCl ₂	腹腔内	—	19.6 kBq (*4)	—	参へー5
		ラット	♂	⁵⁴ MnCl ₂	静脈内	—	約0.6	—	参へー7
		ラット	♂	MnCl ₂ ・4H ₂ O	静脈内	—	0.022, 0.22, 0.66(*5)	—	参へー8
		イヌ	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01	経口	1	0.28	1	へー1
	全身オートラジオ グラフィー	ラット	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01	経口	1	0.28	4	へー1
代謝	胎盤・胎児移行性	マウス	♀	⁵⁴ MnCl ₂	静脈内	—	185 kBq (*4)	—	参へー9
		ラット	♀	⁵⁴ MnCl ₂	静脈内	—	37 kBq/mL (*3, 4)	—	参へー10
	血漿蛋白質との結合	ラット, ヒト	—	⁵⁴ MnCl ₂	<i>in vitro</i>	—	18.5 kBq/mL (*3, 4)	—	参へー11
	血球への分配	ラット	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01原薬	<i>in vitro</i>	18, 180, 1800 ng/mL(*3)	5, 50, 500 ng/mL(*3)	—	へー6
		ラット	♂	MnCl ₂	腹腔内	—	3(*6)	—	参へー12
		イヌ	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01原薬	静脈内	0.1	0.028	1	へー3
		ヒト	♂	MM-Q01	経口	0, 18, 54, 162 mg (*7)	0, 5, 15, 45 mg (*7)	250 mL (*7)	トー1
代謝	肝薬物代謝酵素系 に対する作用	ラット	♂	MnCl ₂ ・4H ₂ O	腹腔内	—	1～10	—	参へー13
排泄	尿中排泄	ラット	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01	経口	1	0.28	4	へー1
		ラット	—	⁵⁴ MnCl ₂	静脈内	—	3	—	参へー1
		イヌ	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01	経口	1	0.28	1	へー1
		イヌ	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01原薬	静脈内	0.1	0.028	1	へー3
	糞中排泄	ラット	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01	経口	1	0.28	4	へー1
		ラット	—	⁵⁴ MnCl ₂	静脈内	—	3	—	参へー1
		イヌ	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01	経口	1	0.28	1	へー1
		イヌ	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01原薬	静脈内	0.1	0.028	1	へー3
	胆汁中排泄	ラット	♂	[⁵⁴ Mn]MM-Q01	経口	1	0.28	4	へー1
		ラット	—	⁵⁴ MnCl ₂	静脈内	—	0.3, 1, 3, 10	—	参へー1
		ウサギ	—	⁵⁴ MnCl ₂	静脈内	—	3	—	参へー1
		イヌ	—	⁵⁴ MnCl ₂	静脈内	—	3	—	参へー1
	乳汁移行	ラット	♀	(*8)	(*8)	(*8)	(*8)	—	参へー14
		ラット	♀	⁵⁴ MnCl ₂	静脈内	—	37 kBq/mL (*3, 4)	—	参へー10

試験項目		被験物質	投与経路	用量(*9)			資料番号
				MM-Q01原薬 (mg)	マンガン(mg)	容量(mL)	
ヒト試験	健康成人 血液および血清中濃度 尿中排泄 糞中排泄	MM-Q01	経口	0, 18, 54, 162	0, 5, 15, 45	250	トー1
		MM-Q01	経口	0, 18, 54, 162	0, 5, 15, 45	250	トー1
		MM-Q01	経口	0, 162	0, 45	250	トー1
	ヒトにおけるMnの体内動態 (吸収、分布、排泄)	⁵⁴ MnCl ₂ など	静脈内, 経口	—	0～300	—	参へー 15～25

*1 性別の記載がないものは一で示した。

*2 MM-Q01 原薬あるいはマンガンの用量を示した。

ただし、文献の場合はMM-Q01 原薬および容量を一で、
in vitro 試験の場合は容量を一で示した。

*3 検討されたマンガン濃度あるいはMM-Q01 原薬濃度を示した。

*4 文献の記載事項からマンガンへの換算が不可能なため、放射
能としての用量または濃度を示した。

*5 1日あたりの用量を示した。28日間反復投与。

*6 1日あたりの用量を示した。30日間反復投与。

*7 第I相臨床試験の用量を示した。

*8 マンガンを投与しない動物が用いられた。

*9 被験者あたりの用量を示した。

ただし、文献の場合はMM-Q01 原薬および容量を一で示した。

*10 投与容量を変えることにより用量を調整した。

動物における成績のまとめ

(1) 吸収

[⁵⁴Mn]MM-Q01 をラットに 1 および 10 mg/kg、イヌに 1 mg/kg の用量で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(ラット 1 mg/kg 投与時: <■ ng/mL、■ mg/kg 投与時: <■ ng/mL、イヌ ■ mg/kg 投与時: <■ ~ ■ ng/mL)。マンガンの吸収部位は十二指腸および小腸とされているが、MM-Q01 を経口投与した場合の MM-Q01 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、高用量の経口投与時(毒性試験実施時)では、ラットおよびイヌのいずれにおいても血漿中マンガンの濃度の上昇が認められ、C_{max} および AUC₀₋₂₄ は用量の増加率以上に増加した。いずれの動物においても血漿中マンガンの濃度推移に明確な性差は認められなかった。

(2) 分布

ラットおよびイヌに [⁵⁴Mn]MM-Q01 を 1 mg/kg の用量で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 および 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、腎臓およ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いため、文献では多くの場合、静脈内投与や腹腔内投与によりその分布が検討されている。それらの報告によると、ラットでは主要な組織において一時的にマンガンの濃度が上昇しても 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の濃度は低いものの、中枢作用との関連からラットを用いて分布特性が検討されており、静脈内投与されたマンガンの肝臓および脾臓などの組織に高濃度に分布した後、脳に再分布することが推測されている。しかし、反復静脈内投与後の脳内マンガンの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。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の量は妊娠初期の移行量に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およ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、 α_2 -マクログロブリンおよ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 価イオンおよび酸化された 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不可逆的な構造変化を生じるものではない。マンガンは単回投与で、ラット肝ミクロソームにおける薬物代謝酵素の生合成/分解系に影響して、アニリン、エチルモルヒネおよびヘキサバルビタールの代謝を抑制することが報告されている。

(4) 排泄

ラットおよびイヌに [⁵⁴Mn]MM-Q01 を 1 mg/kg の用量で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た(約 78%)。ラットに静脈内投与後も主に糞中に排泄されると報告されている。このように、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 0.1~0.3 μ g/mL の濃度で排泄されるとの報告がある。

ヒトにおける成績のまとめ

(1) 吸収

健康成人男性に MM-Q01 を 18、54 および 162 mg (マンガンとして 5、15 および 45 mg) の用量で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しなかった。また、血清中マンガン濃度は定量限界 (1 ng/mL) 程度の濃度しかなかった。MM-Q01 投与で血液中濃度がほとんど変動しなかったことから、MM-Q01 に由来するマンガンの吸収量は極めて少ないと推定された。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。MM-Q01 に由来するマンガンの分布をヒトで検討することはできないが、食物から摂取されるマンガンのように分布すると考えられた。

(3) 代謝

動物の場合と同様に、マンガンは酸化状態の違いにより生体内では主に 2 価イオンおよび酸化された 3 価イオンとして存在しており、代謝されて不可逆的な構造変化を生じるものではない。

(4) 排泄

健康成人男性に MM-Q01 を 18、54 および 162 mg (マンガンとして 5、15 および 45 mg) の用量で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、162 mg (マンガンとして 45 mg) 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た。MM-Q01 に由来するマンガンの大部分は未吸収のまま糞中に排泄されたと考えられた。

以上のように [⁵⁴Mn]MM-Q01 をラットに 1 および 10 mg/kg、イヌに 1 mg/kg の用量で経口投与したとき、放射能は血液中に検出されず、ほとんどが糞中に排泄され、経口投与後のオートラジオグラムでも消化管内容物以外の組織への放射能の分布は認められなかった。また、健康成人男性に MM-Q01 を経口投与前後の血液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。これらの検討から MM-Q01 をヒトに適用したとき、マンガンは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。

MM-Q01 の有効成分であるマンガンは生体にとって必須の微量元素の一つである。現在までに動物およびヒトにおけるマンガンの体内動態に関して多数の報告がなされており、その体内濃度はおおむね一定に保たれていることが明らかとなっている。また、MM-Q01 は上部消化管の MRI 造影剤であり、吸収されることにより薬効を発現するのではなく、消化管内に滞留させて造影効果を得る薬剤である。

これらのことを考慮して、MM-Q01 を用いて動物における吸収、分布、排泄を中心とした以下の試験を実施し、その他はマンガンに関する文献を調査して、マンガンの体内動態についてまとめた。実施した試験は $^{54}\text{MnCl}_2$ を含む MM-Q01 を経口投与後のラットおよびイヌの血液中濃度の測定、尿糞中排泄試験、分布試験の一部(ラットのオートラジオグラフィ)および $^{54}\text{MnCl}_2$ を含む MM-Q01 原薬の静脈内投与試験である。これら試験の実施にあたり、開発当初の MM-Q01 の予想臨床用量が 55 mg (体重 50 kg で換算すると 1.1 mg/kg)であったため、これに近い 1 mg/kg (マンガンとして 0.28 mg/kg)を経口投与時の基本的な用量として設定した。吸収の線形性検討のために、その 10 倍量の 10 mg/kg の経口投与を実施して血液中濃度を測定した。静脈内投与の用量は基本的な用量の 1/10 である 0.1 mg/kg (マンガンとして 0.028 mg/kg)とした。なお、ラットおよびイヌに 1 mg/kg、あるいはラットに 10 mg/kg を経口投与後の血液中に放射能が検出されなかったため、毒性試験(ラットに 100~1000 mg/kg、イヌに 100~625 mg/kg を経口投与)における血漿中マンガンの濃度も参考に吸収性を検討した。なお、実施した試験の用量は MM-Q01 原薬量で表記し、必要に応じてマンガンの用量を併記した。また、 $^{54}\text{MnCl}_2$ を含む MM-Q01 を ^{54}Mn MM-Q01 と表記した。

へーI 被験物質およびその定量法^[資料へー1~6、ニ-5,6、ト-1-(1),(2)]

へーI-1 標識体^[資料へー1~3,6]

1. 被験物質^[資料へー1~3,6]

試験に用いた標識化合物は $^{54}\text{MnCl}_2$ であり、比放射能および放射性核種の純度を表へー2 に示した。

表へー2 被験物質(標識体)の比放射能および放射性核種の純度

ロット番号	比放射能	放射性核種の純度
93M37E10	3.8332 GBq/mg	99.90%
93M37E10	2.2244 GBq/mg	99.90%
12001J4	0.765 GBq/mg	99.90%

2. 定量法^[資料へー1~3,6]

放射能は γ カウンターにより測定した。濃度は放射能をマンガン量に換算して ng/mL で表示した。

へーI-2 非標識体^[資料へー1～6、ニ-5, 6、ト-1-(1), (2)]

1. 被験物質^[資料へー1～3, 6、ニ-5, 6]

試験に用いた MM-Q01 原薬は 製の $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ であり、塩化マンガン四水和物の含量は 98.0%以上であった。

2. ラットおよびイヌ血漿中マンガンの定量法^[資料へー4, 5]

ラットおよびイヌ血漿中マンガン濃度は黒鉛炉原子吸光法により、絶対検量線法を用いて測定した。本定量法の定量限界、精度(変動係数)および添加回収率(真度)は表へー3 に示すとおりであった。

表へー3 ラットおよびイヌ血漿中マンガン定量法の定量限界、精度および添加回収率

動物種	定量限界 (ng/mL)	検量線 (ng/mL)	日内精度 (%)	日内 添加回収率 (%)(*1)	日間精度 (%)	日間 添加回収率 (%)(*1)	精度、回収率を検討した添加濃度 (ng/mL)
ラット							
イヌ							

*1 添加回収率(真度)はマンガン添加血漿と無添加血漿の測定値の差から算出した。

3. ヒト血液、血清、尿および糞中マンガンの定量法^[資料ト-1-(1), (2)]

1) ヒト血液、血清および尿中マンガンの定量法^[資料ト-1-(1)]

ヒト血液、血清および尿中マンガン濃度は生化学検査の1項目としてフレイムレス原子吸光法により、簡易標準添加法を用いて測定した。本定量法の定量限界および精度(変動係数)は表へー4 に示すとおりであった。

表へー4 ヒトの血液、血清および尿中マンガン定量法の定量限界および精度

ヒト試料	定量限界 (ng/mL)	検量線 (ng/mL)	日内精度 (%)	日間精度 (%)	精度を検討した濃度 (ng/mL)
血液					
血清					
尿					

2) ヒト糞中マンガンの定量法^[資料ト-1-(2)]

ヒト糞中マンガン濃度は糞を灰化後フレイムレス原子吸光法により、簡易標準添加法を用いて測定した。本定量法の定量限界、精度(変動係数)および添加回収率(真度)は表へー5 に示すとおりであった。なお、各検体の測定は1回のみであったため、日間精度の検討は実施しなかった。

表へー5 ヒトの糞中マンガン定量法の定量限界、精度および添加回収率

定量限界 (ng/mL)	検量線 (ng/mL)	日内精度 (%)	添加回収率 (%)	精度を検討した 添加濃度 (μg/g)	回収率を検討した 添加濃度 (ng/mL)

へーII 動物における成績^[資料へー1～3, 6, ニー5, 6, トー1, 参考資料へー1～14]

へーII-1 吸収^[資料へー1～3, ニー5, 6, 参考資料へー1～4]

1. 経口投与後の血液あるいは血漿中濃度^[資料へー1, 2, ニー5, 6, 参考資料へー1]

1) 標識体経口投与試験^[資料へー1, 2]

7週齢のSprague-Dawley (SD)系雄性ラットに^[54Mn]MM-Q01を1 mg/kg^[資料へー1]および10 mg/kg^[資料へー2](マンガンとして0.28および2.78 mg/kg)の用量で絶食下に経口投与した。いずれの用量においても血液中に放射能は検出されなかった(定量限界: ■■■および■■■ng/mL)。

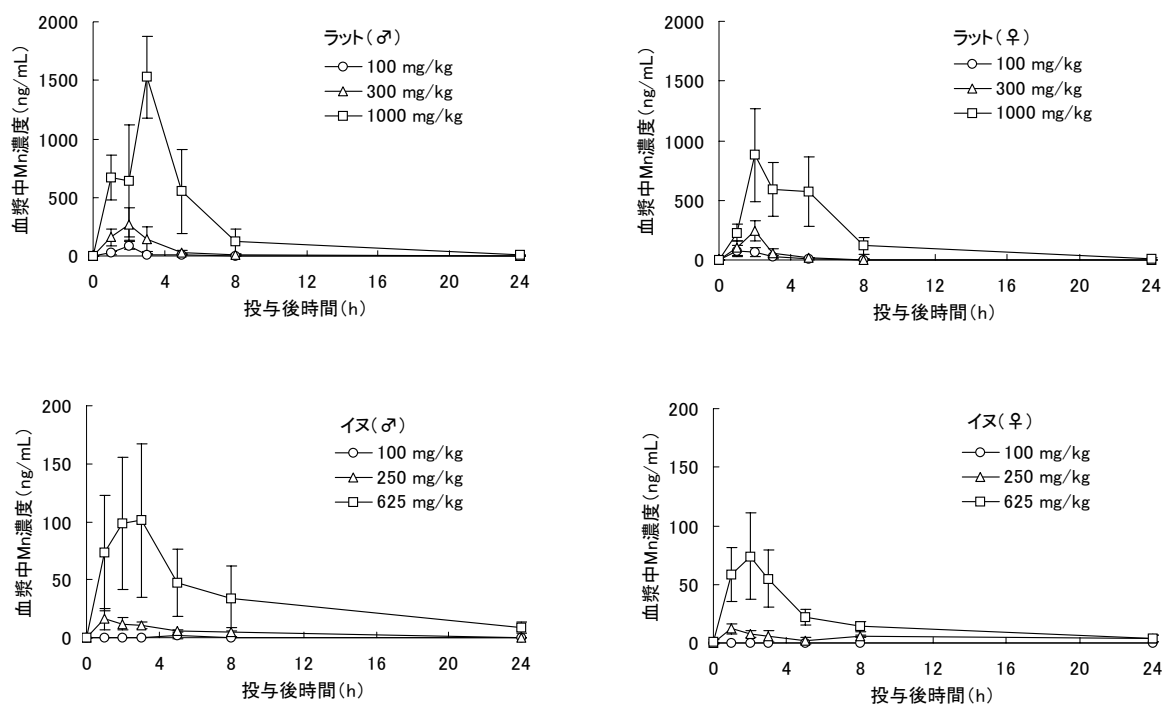
7ヶ月齢の雄性ビーグル犬に^[54Mn]MM-Q01を1 mg/kg (マンガンとして0.28 mg/kg)の用量で絶食下に経口投与した後の血液中に放射能は検出されなかった(定量限界: ■■■～■■■ ng/mL)^[資料へー1]。

2) 非標識体経口投与試験: 用量と血漿中濃度との関係

(4週間反復投与毒性試験時の初回投与後のモニタリング)^[資料ニー5, 6, 参考資料へー1]

6週齢のSD系雌雄ラットにMM-Q01を100、300および1000 mg/kg (マンガンとして28、83および278 mg/kg)の用量で非絶食下に経口投与し、血漿中マンガン濃度を測定した^[資料ニー5]。同様に7ヶ月齢の雌雄ビーグル犬にMM-Q01を100、250および625 mg/kg (マンガンとして28、69および174 mg/kg)の用量で非絶食下に経口投与し、血漿中マンガン濃度を測定した^[資料ニー6]。これらの濃度推移を図へー1に、薬物動態パラメータを表へー6に示した。

ラットおよびイヌのいずれにおいても最高血漿中濃度(C_{max})および投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₂₄)は用量の増加率以上に増加し、非線形性を示した。ラットにおいてはマンガンとして3 mg/kg以上の静脈内投与で胆汁への排泄はほぼ一定となり、マンガンの排泄に能動輸送が関与するとの報告^[参考資料へー1]があることから、非線形性を示した原因の一つとして胆汁中排泄の飽和が推測された。また、ラットおよびイヌのいずれ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。イヌではラットより低い血漿中濃度で推移し、最低用量の100 mg/kg (マンガンとして28 mg/kg)投与後の血漿中濃度は定量限界(■■■ng/mL)付近の値であった。前述の「1) 標識体経口投与試験」で実施した1 mg/kgの用量では、検出できるほどの血液中マンガンの濃度変動はなかったと推定された。



図へー1 MM-Q01 をラットおよびイヌに経口投与後の血漿中マンガン濃度推移
(4週間反復投与毒性試験時の初回投与後のモニタリング)

平均値±標準偏差: ラット 1群6匹のサテライト群で3匹ずつから交互に採血
イヌ n=3 (ただし 625 mg/kg 投与群は n=5)
定量限界: ■ ng/mL

表へー6 MM-Q01 をラットおよびイヌに経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

動物種	性	用量(mg/kg)		Tmax(*3) (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
		MM-Q01原薬	マンガン			
ラット(*1)	♂	100	28	2	89	155
		300	83	2	272	809
		1000	278	3	1528	6239
	♀	100	28	1	74	212
		300	83	2	244	514
		1000	278	2	879	4647
イヌ(*2)	♂	100	28	5	5	13
		250	69	1±1	17±8	103±54
		625	174	2±1	107±60	838±502
	♀	100	28	ND	ND	ND
		250	69	1±0	12±4	117±37
		625	174	2±0	74±37	436±151

*1 ラットは1群6匹のサテライト群で3匹ずつから交互に採血し、平均血漿中濃度推移からパラメータを求めた。

*2 イヌは平均値±標準偏差を示した(n=3、625 mg/kg 群は n=5)。

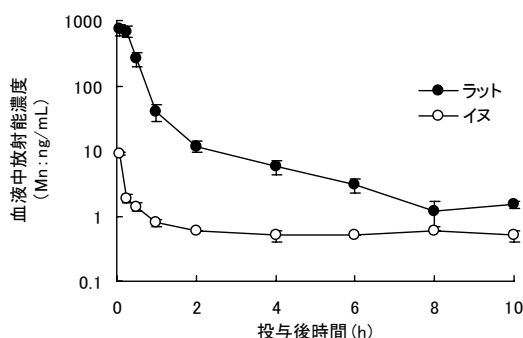
*3 最高血漿中濃度到達時間

ND: < ■ ng/mL

2. 静脈内投与後の血液あるいは血漿中濃度^[資料へー1, 3]

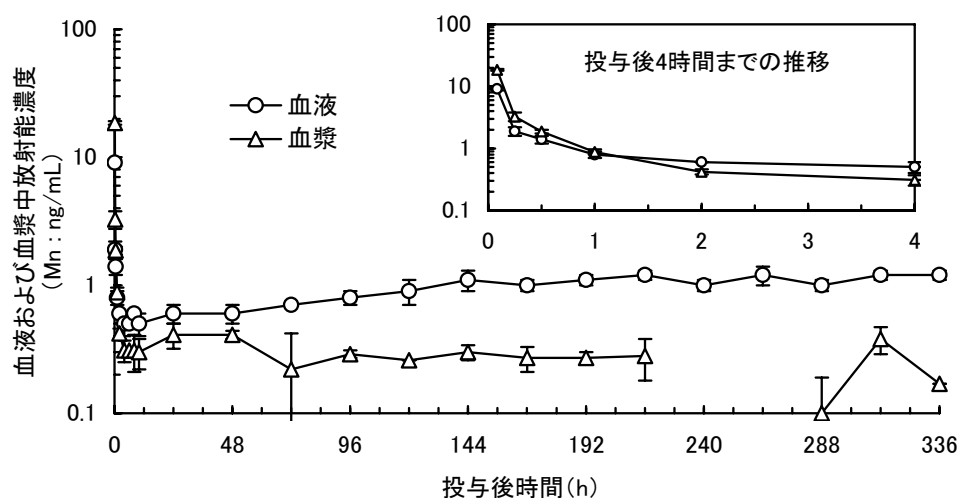
7 週齢の SD 系雄性ラット^[資料へー1]および 9~11 ヶ月齢の雄性ビーグル犬^[資料へー3]に^[54Mn]MM-Q01 原薬を 0.1 mg/kg (マンガンとして 0.028 mg/kg)の用量で絶食下に静脈内投与した。投与後 5 分で血液中のマンガン濃度はラットで約 737 ng/mL、イヌでは約 9 ng/mL を示し、いずれの動物も投与後 10 時間まで血液中の放射能は 2 相性の消失を示した(図へー2)。消失半減期($t_{1/2(\alpha)}$)および $t_{1/2(\beta)}$)はラットで約 11 分および 2.32 時間、イヌで約 3 分および 8.76 時間であった。また、分布容積(V_{ss})はラットで 0.058 L/kg、イヌで 21.1 L/kg であり、ラットではイヌに比べて分布容積が極めて小さかった(表へー7)。ラットでは 24 時間以降の血液中濃度は定量限界(■)以下であり、イヌでは 24 時間以降わずかに上昇し、144 時間以降はほぼ一定に推移した(図へー3)。

イヌにおいて血液とともに血漿中放射能濃度も測定したところ、投与後初期は血漿中濃度の方が高く、2 時間以降は血漿中濃度の方が低い値で推移した(図へー3)。「へー II -2 分布 7. 血球への分配」の項で後述するようにラットにおけるマンガンの血球への移行速度が遅いことから、イヌでも血球への移行が遅いため投与後初期では血漿中にマンガンが多く分布しているものと考えられた。



図へー2 ^[54Mn]MM-Q01 原薬をラットおよびイヌに静脈内投与後の血液中マンガン濃度推移

平均値±標準偏差 (n=3)、用量: 0.1 mg/kg、定量限界: ラット ■ ng/mL; イヌ ■ ~ ■ ng/mL



図へー3 ^[54Mn]MM-Q01 原薬をイヌに静脈内投与後の血液および血漿中マンガン濃度推移

平均値±標準偏差 (n=3)、用量: 0.1 mg/kg、定量限界: ■ ~ ■ ng/mL

表へー7 $[^{54}\text{Mn}]$ MM-Q01 原薬をラットおよびイヌに静脈内投与後の血液中あるいは血漿中薬物動態パラメータ (*1)

動物種	用量 (mg/kg)		C_0 (ng/mL)	$t_{1/2(\alpha)}$ (h)	$t_{1/2(\beta)}$ (h)	AUC (*2) (ng·h/mL)	V_{ss} (L/kg)	CL (L/h/kg)
	MM-Q01原薬	マンガン						
ラット (血液)	0.1	0.028	1179.9 ±223.3	0.190 ±0.004	2.32 ±0.74	451.5 ±81.4	0.058 ±0.021	0.063 ±0.012
イヌ (血液)	0.1	0.028	25.1 ±2.2	0.053 ±0.006	8.76 ±3.94	15.3 ±4.1	21.1 ±4.5	1.89 ±0.45
イヌ (血漿)	0.1	0.028	67.1 ±5.8	0.041 ±0.003	0.672 ±0.178	9.26 ±0.11	1.88 ±0.43	3.00 ±0.04

(平均値±標準偏差、n=3)

*1 各パラメータは投与後 10 時間までの血液あるいは血漿中濃度推移を 2-コンパートメントモデルにあてはめて算出した。

*2 $AUC = AUC_{0-10} + AUC_{10-\infty}$ ただし、 AUC_{0-10} は台形法により求め、 $AUC_{10-\infty}$ は投与後 10 時間における濃度を消失相の速度定数で除して求めた。

3. 経口投与後の吸収 [参考資料へー2, 3]

麻酔したラットの十二指腸、空腸および回腸に腸管ループを作成し、 $^{54}\text{MnCl}_2$ を含む 5 mmol/L (マンガンとして 275 $\mu\text{g/mL}$) の MnCl_2 溶液を灌流して消化管からのマンガンの吸収部位について検討した結果が報告されている [参考資料へー2]。それによるとマンガンは十二指腸、空腸および回腸のいずれからでも吸収された。また、種々のタンパク質を含んだ同一マンガン含量の飼料で飼育した離乳期の雄性ラットに $^{54}\text{MnCl}_2$ (111 kBq) を経口投与したときの ^{54}Mn の吸収率はタンパク質の種類により異なり、4~9%と報告されている [参考資料へー3]。

4. マンガン摂取量と消失半減期の関係 [参考資料へー4]

マンガン摂取量と全身からの放射能消失の関係について報告されている [参考資料へー4]。マンガンの含量の少ない液状飼料で予備飼育したマウスに $^{54}\text{MnCl}_2$ を 4~5 μCi (148~185 kBq) の用量で腹腔内投与した後、 $4.69 \times 10^{-7} \sim 3.2 \times 10^{-2}$ mol/L (マンガンとして 0.026~1758 mg/L) の濃度の $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を含む液状飼料で飼育し、全身からの放射能消失の推移を検討した。表へー8 に示したように、投与後 0~12 日における全身からの放射能の消失半減期は、マンガン摂取量が増加するに伴い顕著に短くなった。

表へー8 マウスにおけるマンガン摂取量と放射能の消失半減期

飼料中Mn濃度 (mg/L)	0.026	28	55	110	220	440	879	1758
放射能半減期 (*1) (日)	12.7	4.7	4.4	3.7	3.3	3.0	2.9	2.2

参考資料へー4 の Fig. 1 から抜粋、作表

*1 投与 12 日後の全身放射能残存率 (%) から算出した。

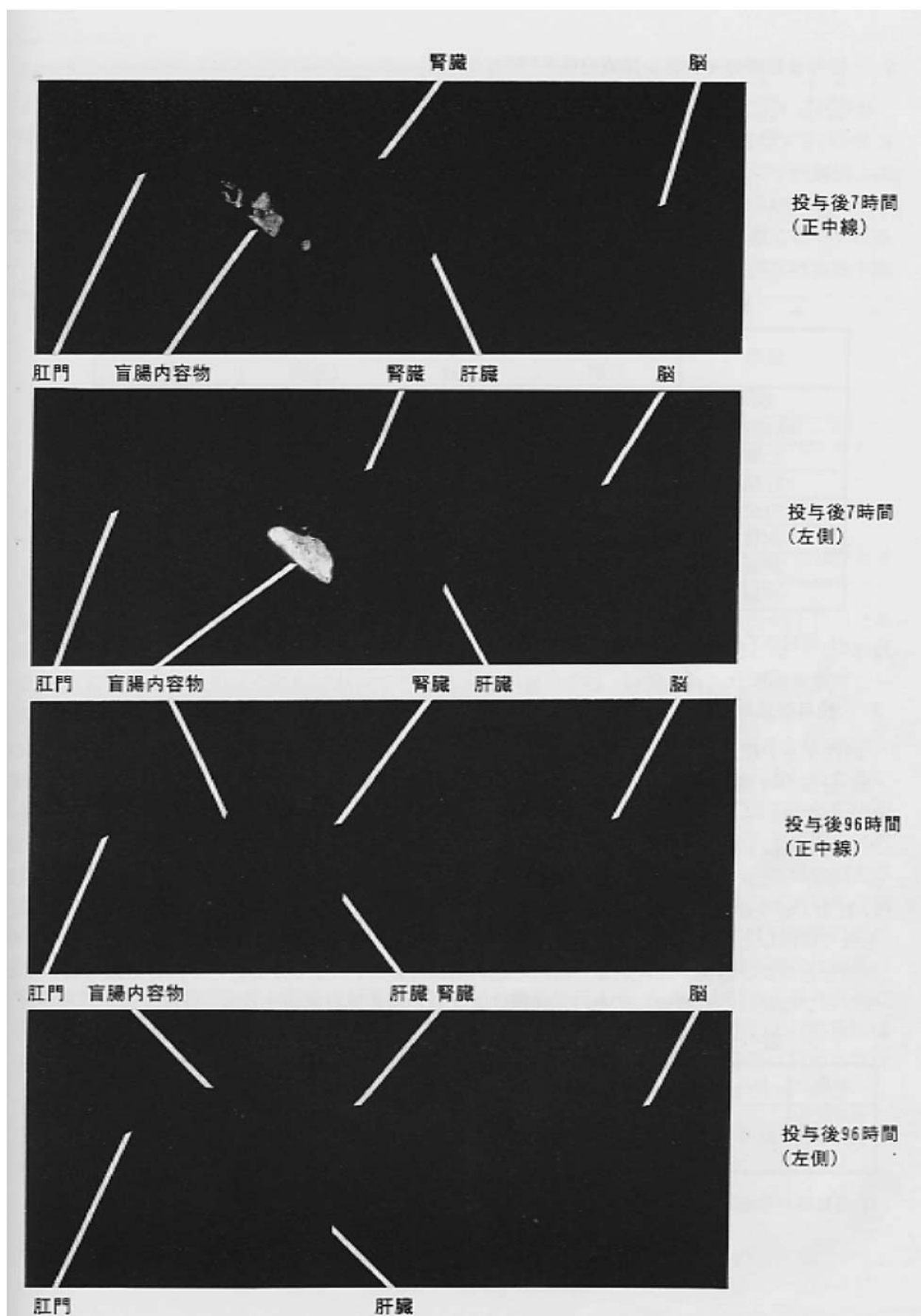
へーII-2 分布^[資料へー1,3,6、トー1、参考資料へー5~12]

マンガンの組織分布に関してはマンガンが広く組織に分布することと低い経口吸収性のために、静脈内あるいは腹腔内投与による検討が報告されている。既に述べたように^[54Mn]MM-Q01 をラットに 1 および 10 mg/kg の用量で経口投与後の血液中に放射能が検出されなかったこと、後述のようにラットに 1 mg/kg の用量で経口投与後の全身オートラジオグラフィーにおいて消化管内容物以外に放射能の分布する組織は認められなかったことから、臓器、組織内濃度の測定は実施しなかった。このため、ラットを用いた各組織へのマンガン分布に関する報告を調査した。また、イヌについては経口投与後の放射能の分布を一部の組織について検討した。

1. 全身オートラジオグラフィーおよび臓器・組織内濃度^[資料へー1、参考資料へー5]

7 週齢の SD 系雄性ラットに^[54Mn]MM-Q01 を 1 mg/kg (マンガンとして 0.28 mg/kg) の用量で絶食下に経口投与して、投与後 7 および 96 時間で全身オートラジオグラフィーを検討した^[資料へー1]。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する組織は認められなかった(図へー4)。マンガンは生体に広く分布し、筋肉、脳および骨などの組織では消失が遅いと報告されているが^[参考資料へー5]、経口投与された MM-Q01 に由来するマンガンは大部分が吸収されずに排泄され、これらの組織に残留する可能性は少ないものと推測された。

7 ヶ月齢の雄性ビーグル犬に^[54Mn]MM-Q01 を 1 mg/kg (マンガンとして 0.28 mg/kg) の用量で絶食下に経口投与した^[資料へー1]。投与後約 192 時間に摘出した肝臓、腎臓および胆嚢の放射能を測定したところ、それぞれ用量の約 0.8、0.04 および 0.08% の放射能が検出された。



図ヘー4 $[^{54}\text{Mn}]\text{MM-Q01}$ をラットに経口投与後 7 および 96 時間の全身オートラジオグラム

用量: 1 mg/kg (n=1)

2. 投与後初期のマンガン組織分布^[参考資料へー6]

雄性ラットにおけるマンガンの組織内濃度の報告^[参考資料へー6]を表へー9 に示した。雄性ラットに MnCl_2 をマンガンとして 0.27 mg/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。 MnCl_2 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。

表へー9 MnCl_2 をラットに静脈内投与後の組織内マンガン濃度

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	1.30	0.45
肝臓	1.75	3.89	3.06	1.44
腎臓	0.74	3.04	2.70	1.14
副腎	3.24	4.62	4.53	4.34
脾臓	0.16	0.47	0.38	0.20
膵臓	1.48	4.99	5.77	1.98

参考資料へー6 の Table 2 および本文から抜粋、作表 (平均値、n=3)

*1 測定せず。

3. 投与後長期のマンガン組織分布^[参考資料へー5]

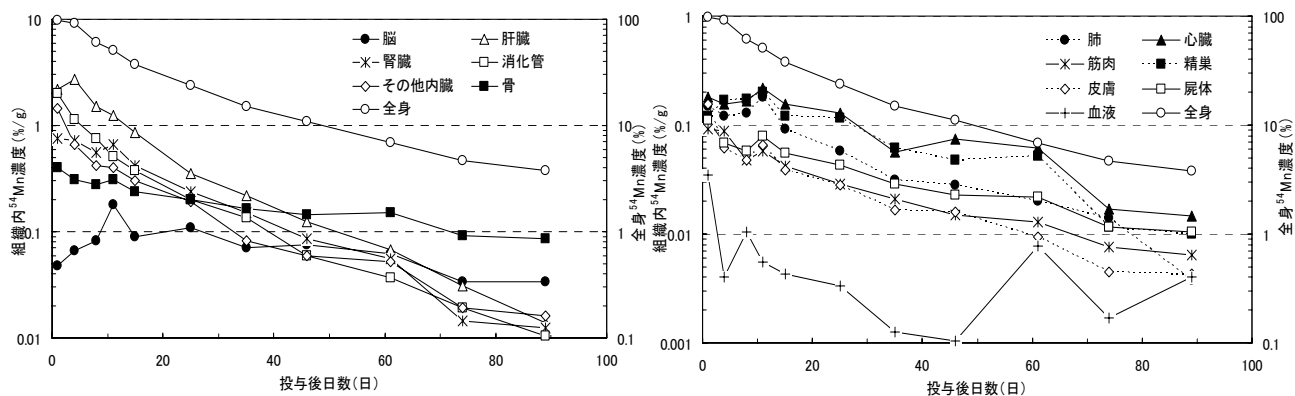
雄性ラットに $^{54}\text{MnCl}_2$ を 0.53 μCi (19.6 kBq) の用量で腹腔内投与後 89 日までの主要組織への ^{54}Mn 分布の時間推移について報告されている^[参考資料へー5]。肝臓、腎臓、肺、心臓、精巣、消化管および皮膚からの放射能の消失半減期(13.4~21.2 日)は全身からの半減期(27.6 日)より短かった(表へー10)。一方、筋肉、脳および骨からの消失半減期(32.1~48.5 日)は全身からの半減期より長かった。また、心臓、精巣、肺および脳では他の組織より放射能の分布は遅く、投与後 11 日まで緩やかに増加した後、減衰した(図へー5)。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。

表へー10 $^{54}\text{MnCl}_2$ 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	屍体	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	20.0	33.2	27.6

参考資料へー5 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。



図へー5 $^{54}\text{MnCl}_2$ 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 ^{54}Mn 濃度は投与放射能に対する割合 (%/g) で表した。
参考資料へー5 の Fig. 4 および Fig. 5 から作図 (平均値、n=4)

4. 静脈内投与後のマンガン脳内分布^[参考資料へー7, 8]

雄性ラットに $^{54}\text{MnCl}_2$ を 370 kBq (マンガンとして約 0.6 mg/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 ^{54}Mn 分布について報告されている^[参考資料へー7]。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 ^{54}Mn 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 ^{54}Mn 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 ^{54}Mn 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。

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($\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 含有)をマンガンとして 0.022、0.22 および 0.66 mg/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^[参考資料へー8]。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(0.022 mg/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 0.22 mg/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。0.66 mg/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。

5. 胎盤・胎児への移行性^[参考資料へー9, 10]

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^[参考資料へー9]。⁵⁴MnCl₂を5 μCi (185 kBq)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。

ラット胎児へ移行するマンガンについての報告^[参考資料へー10]において、妊娠13、15、17、19および20日目のラットに1 μCi (37 kBq)/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。

6. 血漿蛋白質との結合^[参考資料へー11]

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(25 mg/mL) 0.2 mLに⁵⁴MnCl₂を0.1 μCi (3.7 kBq)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^[参考資料へー11]。それによると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、リポプロテイン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。

7. 血球への分配^[資料へー3, 6, トー1, 参考資料へー12]

ヒトにMM-Q01を経口投与したときのマンガンの血球移行率は用量によらず約94%であり、生体成分であるマンガンの血球への分配を示すプラセボ投与群の値と同様であった(第I相臨床試験における血液および血清中濃度^[資料トー1]より算出、表へー11)。雄性イヌに⁵⁴Mn]MM-Q01原薬を0.1 mg/kg (マンガンとして0.028 mg/kg)の用量で静脈内投与後336時間の血球移行率は92.7%であった^[資料へー3](表へー12)。また、雄性ラットにMnCl₂をマンガンとして3 mg/kg/日の用量で30日間腹腔内投与した後の血液中および血漿中マンガン濃度に関する報告^[参考資料へー12]を基に算出した血球移行率は98.4%であった。このようにヒト、イヌおよびラットにおける血球移行率はいずれも90%以上の高値を示し、マンガンの血球への移行性に種差はないと考えられた。

雄性ラットの血液に⁵⁴Mn]MM-Q01原薬をマンガンとして5、50および500 ng/mLの濃度となるように添加したときのマンガンの血球移行率はいずれの濃度においても経時的に上昇し、10時間ではいずれも50%近くの血球移行率を示した^[資料へー6](表へー13)。また、雄性イヌに⁵⁴Mn]MM-Q01原薬を0.1 mg/kg(マンガンとして0.028 mg/kg)の用量で静脈内投与後のマンガンの血球移行率は、前述のラット*in vitro*試験の結果と同様に経時的に上昇した^[資料へー3](表へー12)。これらのことから、マンガンの血球への移行には時間を要することが示唆された。その機構は不明だが、

「6. 血漿蛋白質との結合」の項で述べたトランスフェリンへの結合と同様に、 Mn^{2+} が Mn^{3+} に酸化されてから血球へ移行することと考えられた。

表へー11 ヒトに MM-Q01 あるいはプラセボを経口投与後のマンガンの血球移行率 (%)

実施時期および 用量 群	低用量投与時 18 mg (5 mg Mn) あるいはプラセボ	中用量投与時 54 mg (15 mg Mn) あるいはプラセボ	高用量投与時 162 mg (45 mg Mn) あるいはプラセボ
MM-Q01投与群	94.4 ± 1.6	94.1 ± 1.8	94.1 ± 3.0
プラセボ投与群	93.5, 90.3	94.3, 91.8	94.5, 93.1

資料トー1の表 11. 4. 6. の血液中濃度、血清中濃度およびヘマトクリット値の平均から算出、作表
(平均値±標準偏差、n=6 ただしプラセボ群は n=2 で個体値を表示)

表へー12 イヌに $[^{54}Mn]$ MM-Q01 原薬を静脈内投与後のマンガンの血球移行率

MM-Q01原薬用量	投与後時間 (h)	血球移行率 (%)
0.1 mg/kg (マンガンとして 0.028 mg/kg)	0.083	6.5 ± 1.3
	0.5	31.5 ± 6.3
	4	71.4 ± 7.3
	24	68.0 ± 6.4
	96	82.7 ± 2.4
	168	86.0 ± 5.0
	336	92.7 ± 3.1

(平均値±標準偏差、n=3)

表へー13 ラット血液に $[^{54}Mn]$ MM-Q01 原薬を添加後のマンガンの血球移行率

添加濃度(マンガンとして)	添加後時間(h)	血球移行率(%)
5 ng/mL	0.5	13.5 ± 2.5
	2	24.6 ± 2.3
	10	47.3 ± 2.0
50 ng/mL	0.5	9.0 ± 3.8
	2	14.9 ± 1.1
	10	49.4 ± 3.4
500 ng/mL	0.5	2.7 ± 1.3
	2	5.6 ± 0.9
	10	49.5 ± 6.2

(平均値±標準偏差、n=3)

へーII-3 代謝^[参考資料へー13]

マンガンは酸化状態の違いにより生体内では主に2価イオンおよび酸化された3価イオンとして存在しており¹⁾²⁾、それ自体が生体内で代謝されて有機化合物のような不可逆的な構造変化を生じるものではない。マンガンイオンは、生体内成分と結合して種々の生体反応に参与するため、薬物代謝酵素系におよぼすマンガンの影響について文献を調査した。

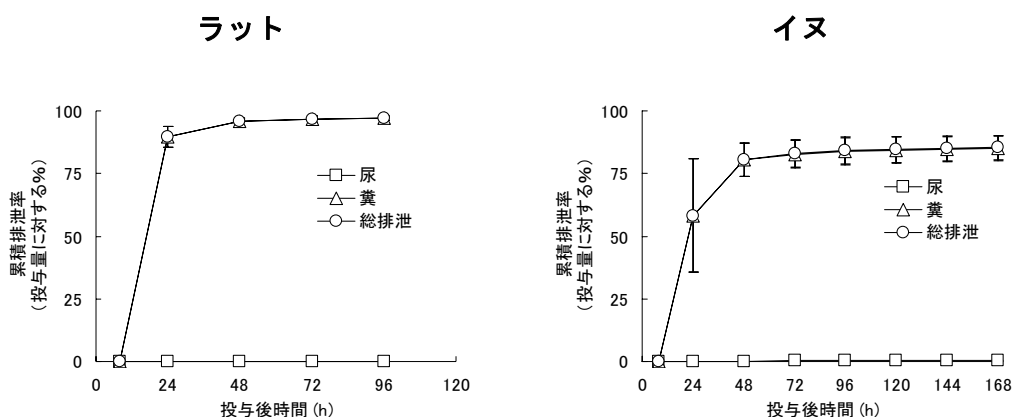
1. 肝薬物代謝酵素系に対する作用^[参考資料へー13]

雄性ラットに $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ をマンガンとして 1～10 mg/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^[参考資料へー13]。それによれば、5 mg/kg 以上の用量では投与後3日でヘキシ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5 mg/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シ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 $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ を $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L (マンガンとして 55 ng/mL～55 $\mu\text{g/mL}$) の濃度で添加したとき、 1×10^{-4} mol/L (マンガンとして 5.5 $\mu\text{g/mL}$) 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シ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。

へーII-4 排泄^[資料へー1, 3, 参考資料へー1, 10, 14]

1. 尿および糞への排泄^[資料へー1, 3, 参考資料へー1]

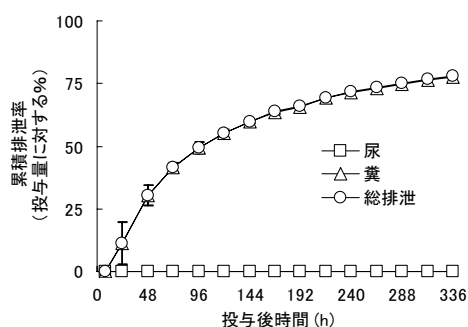
7 週齢の SD 系雄性ラットおよび 7 ヶ月齢の雄性ビーグル犬に^[54Mn]MM-Q01 を 1 mg/kg (マンガンとして 0.28 mg/kg) の用量で絶食下に経口投与して、放射能の尿および糞への排泄を検討した^[資料へー1] (図へー6)。ラットでは投与後 24 時間で用量の約 90%、96 時間では約 97%の放射能が糞中に排泄され、投与後 96 時間まで尿中に放射能は認められなかった。イヌでは投与後 48 時間で用量の約 81%が糞中に、約 0.04%が尿中に排泄された。さらに、投与後 168 時間では約 85%が糞中に排泄され、約 0.24%が尿中に排泄された。いずれの動物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。



図へー6 ^[54Mn]MM-Q01 を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: 1 mg/kg

前述のようにイヌに経口投与したときの総排泄率が約 85%であったことから、9~11 ヶ月齢の雄性ビーグル犬に^[54Mn]MM-Q01 原薬を 0.1 mg/kg (マンガンとして 0.028 mg/kg) の用量で絶食下に静脈内投与し、尿および糞への排泄を検討した^[資料へー3] (図へー7)。投与後 96 時間で用量の約 49%、168 時間では約 63%、336 時間では約 78%が糞中に排泄された。また、投与後 336 時間までに約 0.1%が尿中に排泄された。投与後 168 時間以降も 24 時間ごとに用量の 1%以上の放射能が糞中に排泄され続けており、^[54Mn]MM-Q01 原薬由来のマンガンは生体成分として利用されつつ、極めて緩徐に排泄されていくと推測された。



図へー7 ^[54Mn]MM-Q01 原薬をイヌに静脈内投与後の放射能の尿および糞への排泄

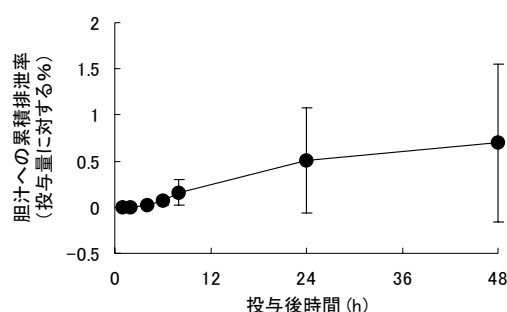
平均値±標準偏差 (n=3)、用量: 0.1 mg/kg

^{54}Mn を含む MnCl_2 をマンガンをとして 3 mg/kg の用量でラットに静脈内投与後の放射能の尿および糞への排泄について報告されている^[参考資料へー1]。投与後 24 時間で用量の約 50%以上、投与後 5 日で 99%以上が糞中に排泄され、尿中への排泄は 5 日間で用量の 0.1%以下であったとされている。

ラットおよびイヌのいずれにおいても静脈内投与されたマンガンはほとんどが糞中に排泄されたことから、これらの動物種における体内からのマンガン排泄の主な経路は胆汁中排泄であると考えられた。

2. 胆汁への排泄^[資料へー1、参考資料へー1]

7 週齢の SD 系雄性ラットに ^{54}Mn MM-Q01 を 1 mg/kg (マンガンをとして 0.28 mg/kg)の用量で絶食下に経口投与し、投与後 48 時間までの胆汁への放射能の排泄を検討した^[資料へー1](図へー8)。その結果、用量の約 0.7%が胆汁中に認められた。



図へー8 ^{54}Mn MM-Q01 をラットに経口投与後の放射能の胆汁への排泄

平均値±標準偏差 (n=3)、用量:1 mg/kg

ラットに静脈内投与後のマンガンの胆汁中排泄について報告されている^[参考資料へー1]。 ^{54}Mn を含む MnCl_2 をマンガンをとして 0.3、1、3 および 10 mg/kg の用量で静脈内投与後の血漿、胆汁、および肝臓中放射能濃度を測定した。胆汁への ^{54}Mn 最大排泄速度は用量に応じて増加し、3 mg/kg 以上の用量では 8.5 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ でほぼ一定となった。また、0.3、1 および 3 mg/kg 投与群では胆汁中濃度が血漿中濃度の約 100~200 倍を示した(表へー14)。これは肝臓中濃度が血漿中濃度の 15~20 倍を示し、胆汁中濃度が肝臓中濃度の 6~10 倍を示したためであり、胆汁へのマンガン排泄に能動輸送が関与することが示唆されている。

同報告^[参考資料へー1]では胆管カニユーレを施したラット 2 群を用いてマンガンの腸肝循環についても検討している。ドナー群に ^{54}Mn を含む MnCl_2 をマンガンをとして 3 mg/kg の用量で静脈内投与し、その後 2 時間胆汁を採取した。この胆汁をレシピエント群に十二指腸内投与し、その後 6 時間までに胆汁へ排泄された放射能および 6 時間後の肝臓中放射能濃度を測定した。胆汁投与後 6 時間で用量の 3.7% (2.3~6.1%, n=3)がレシピエントラットの胆汁中に排泄され、2.5% (1.6~3.8%, n=3)が肝臓中に検出された。以上のように、ラットにおいて胆汁排泄されたマンガンの一部が腸肝循環することが示された。

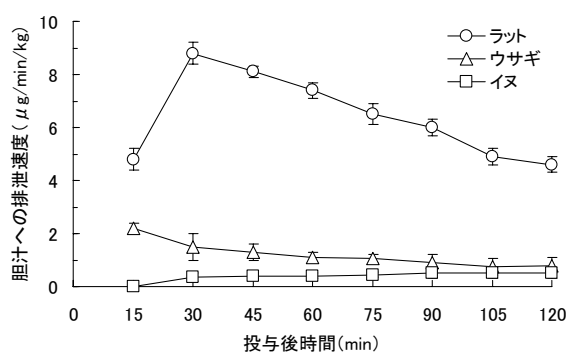
表へー14 ラットに $^{54}\text{MnCl}_2$ を静脈内投与後 20 分の血漿、肝臓および胆汁中マンガン濃度

Mn濃度	用量(mg/kg)			
	0.3	1	3	10
血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	0.155 $\pm$ 0.005	0.440 $\pm$ 0.044	1.47 $\pm$ 0.12	19.3 $\pm$ 1.4
肝臓中濃度 ($\mu\text{g/g}$)	2.35 $\pm$ 0.01	8.85 $\pm$ 0.16	28.5 $\pm$ 0.6	86.1 $\pm$ 3.3
胆汁中濃度(*1) ($\mu\text{g/mL}$)	19.3 $\pm$ 1.8	91.8 $\pm$ 5.8	171 $\pm$ 4	139 $\pm$ 12

参考資料へー1 の Table 1 から抜粋、作表(平均値 $\pm$ 標準誤差、n=3~5)

*1 投与後 10~20 分の胆汁を採取した。

さらに、マンガンの胆汁排泄の種差についての検討も報告されている^[参考資料へー1]。 ^{54}Mn を含む MnCl_2 をマンガンとして 3 mg/kg の用量でラット、ウサギおよびイヌに静脈内投与したときのマンガンの血漿からの消失半減期はいずれの動物も約 1 時間であった(参考資料へー1 の Fig. 5 から抜粋、算出)。一方、マンガンの胆汁への排泄速度はラット、ウサギおよびイヌの順に遅く、それぞれ約 8.5、1.5 および 0.5 $\mu\text{g/min/kg}$ であった(図へー9)。投与後 2 時間の肝臓中マンガン濃度が 3 種の動物でそれぞれ 19.4、30.7 および 41.7 $\mu\text{g/g}$ と胆汁中排泄速度ほどの相違がないことから、胆汁排泄の違いは血漿から肝臓への移行における相違ではなく、肝臓から胆汁への移行の違いによるものと推測されている。



図へー9 ラット、ウサギおよびイヌに $^{54}\text{MnCl}_2$ を静脈内投与後の胆汁へのマンガン排泄速度

参考資料へー1 の Fig. 5 から抜粋、作図(平均値 $\pm$ 標準誤差、n=2~4)

3. 乳汁への移行^[参考資料へー10, 14]

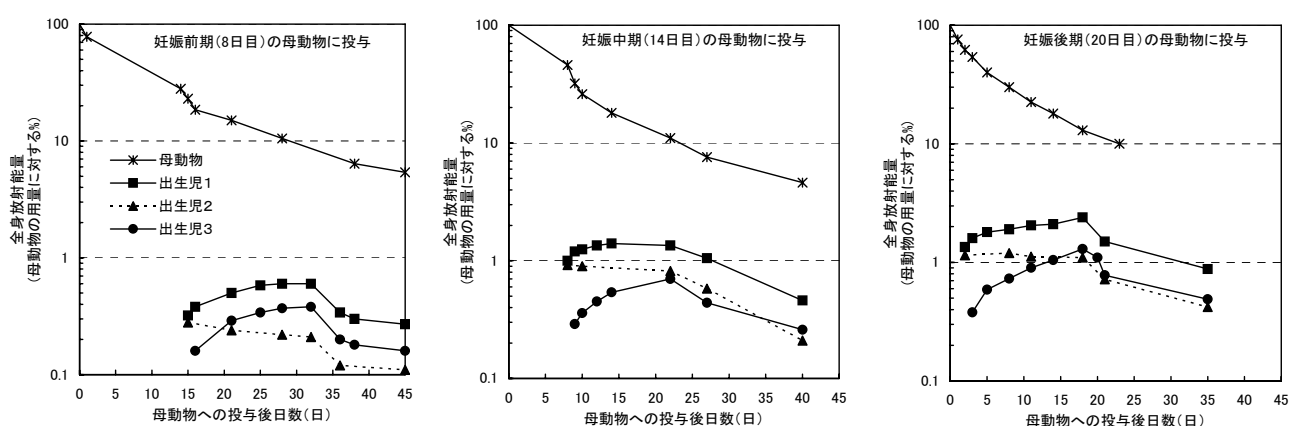
哺乳期間中(分娩後 28 日まで)のラット乳汁中のマンガン濃度を経時的に測定した報告によると^[参考資料へー14]、哺乳開始後 0~4 日(初乳)に 0.33 $\mu\text{g/mL}$ であったマンガン濃度は経時的に低下し、10~14 日に 0.12 $\mu\text{g/mL}$ まで低下したが、19 日以降は上昇して 25~28 日には初乳と同程度の 0.29 $\mu\text{g/mL}$ となった(表へー15)。このように哺乳期間中の乳汁中濃度が変化する原因のひとつとして、哺乳中期から後期にかけては乳房組織において乳糖合成酵素などのマンガン含有蛋白が分解されることが推測されている。

表へー15 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

参考資料へー14 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^[参考資料へー10]を図へー10に示した。妊娠 8、14、および 20 日目のラットに 1 μCi (37 kBq)/mL の $^{54}\text{MnCl}_2$ 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 $^{54}\text{MnCl}_2$ 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能量は、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。



図へー10 妊娠ラットに $^{54}\text{MnCl}_2$ 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 $^{54}\text{MnCl}_2$ 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)

参考資料へー10 の Fig. 3, 4, 5 から作図

へーIII ヒトにおける成績^[資料トー1、参考資料へー1, 15~25]

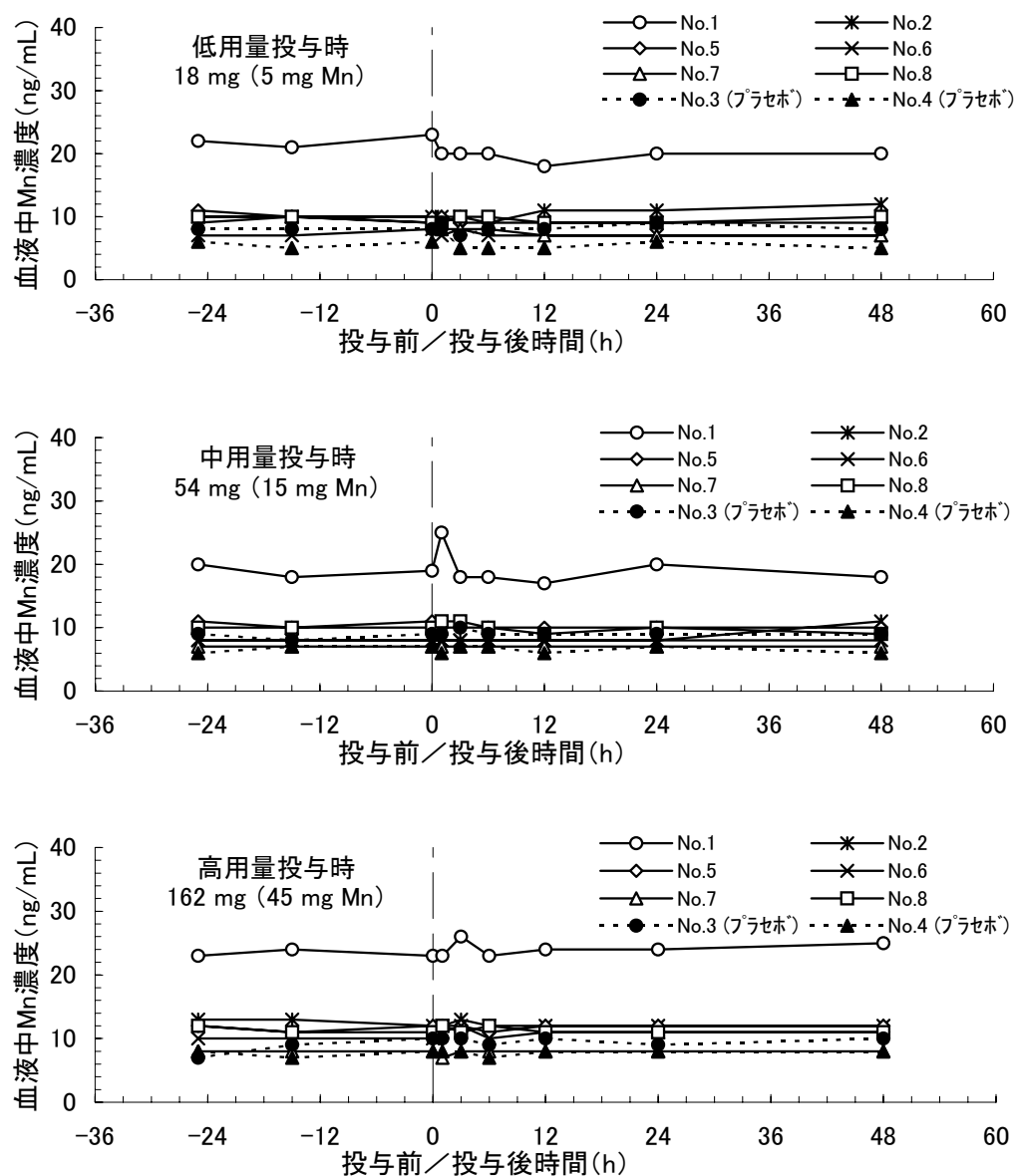
へーIII-1 健康成人における MM-Q01 の体内動態^[資料トー1]

健康成人男性 8 名を対象に MM-Q01 投与群 6 名、プラセボ投与群 2 名を無作為に割り付け、二重盲検下で試験を行った。MM-Q01 を低用量(18 mg、マンガンとして 5 mg)、中用量(54 mg、マンガンとして 15 mg)および高用量(162 mg、マンガンとして 45 mg)の順に、それぞれ 6 日間の休薬期間において同一被験者に絶食下で経口投与した。なお、MM-Q01 投与群には 250 mL 中に MM-Q01 原薬を 18、54 および 162 mg (マンガンとして 5、15 および 45 mg) 含む製剤を投与し、プラセボ群には MM-Q01 原薬を含まない製剤を投与した。MM-Q01 あるいはプラセボ投与前後の血液、血清、尿および糞中マンガン濃度を測定(ただし、糞中濃度は 162 mg 投与時のみを測定)し、マンガンの動態を検討した^[資料トー1]。

1. 血液および血清中濃度^[資料トー1]

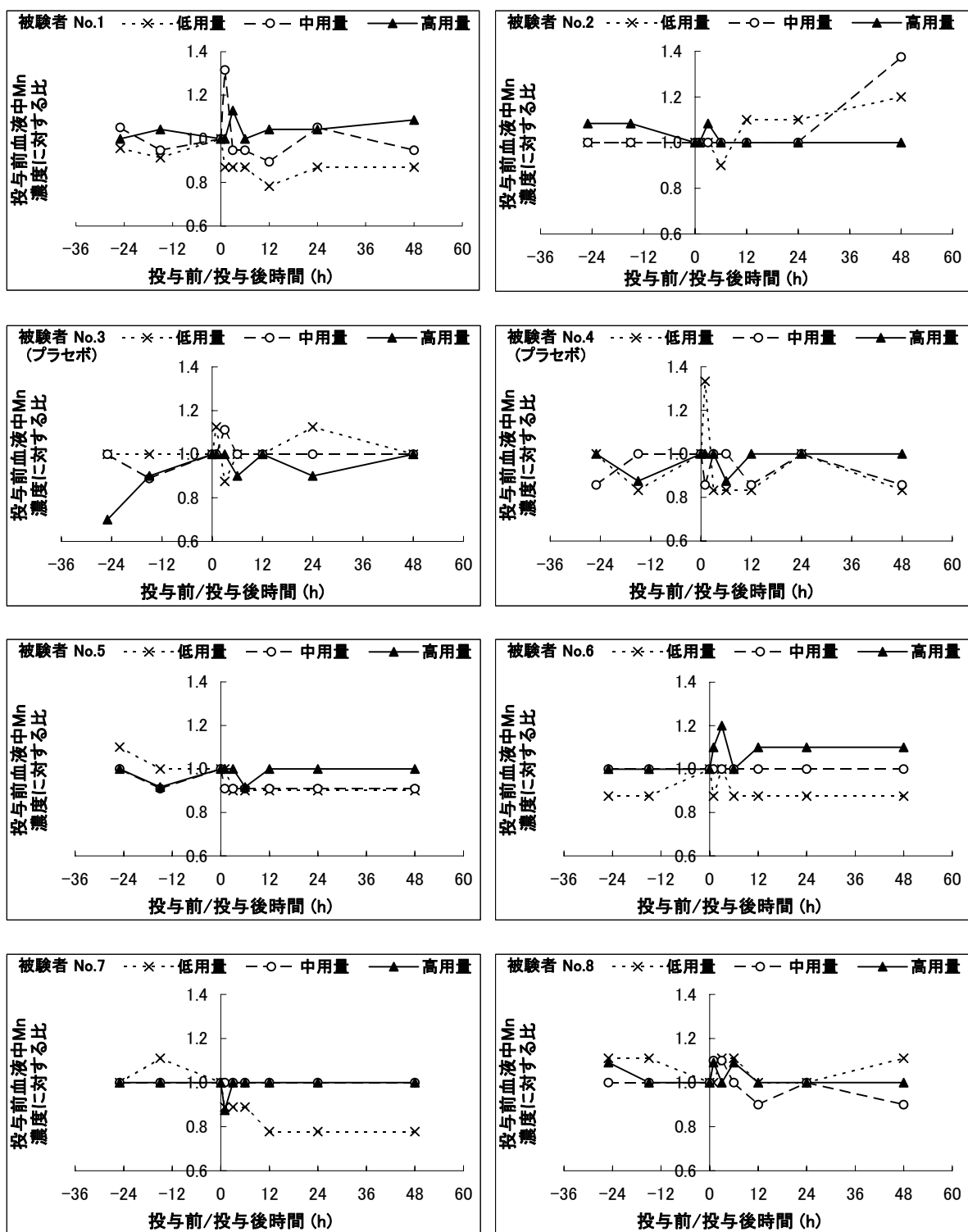
MM-Q01 あるいはプラセボ投与前後の血液中マンガン濃度推移^[資料トー1]を図へー11 に示した。中用量投与では 1 名の被験者(被験者 No. 1)で投与後 1 時間に、高用量投与では同被験者で投与後 3 時間に、それぞれ血液中濃度の上昇が認められた。しかし、これらの濃度の上昇には用量との関連性が認められず、いずれも一過性であり、次測定時点では投与前値程度に下がった。これらの血液中濃度推移を同一被験者における投与直前の濃度との比で示すと(図へー12)、被験者 No. 1 の中用量投与後 1 時間では 1.32 倍、高用量投与後 3 時間では 1.13 倍であった。一方、プラセボ投与の被験者(被験者 No. 3 および 4)では投与前後で 0.70~1.33 倍の変動が認められた。したがって、被験者 No. 1 における血液中マンガン濃度の変動は、プラセボ投与群にも認められる程度の変動であったと推測された。マンガンは生体成分であるため、一過性の血液中マンガン濃度の上昇が MM-Q01 に由来するものかどうかの判断は困難である。しかし、それが MM-Q01 投与により吸収されたマンガンによるものとする、被験者 No. 1 におけるマンガン吸収の増加分は中用量および高用量投与で、それぞれの用量の約 0.005~0.025%および約 0.01~0.05%相当量と見積もられた^[資料トー1]。このように MM-Q01 の投与によりマンガンが日常吸収される量を超えて吸収されたとしてもその量はわずかであったと考えられた。

血清中マンガン濃度は被験者 No. 6、7 を除き、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(■ng/mL)程度であった(図へー13)。被験者 No. 6 では中用量投与後 3 時間および高用量投与後 3 時間に、被験者 No. 7 では高用量投与後 12 時間に、それぞれ血清中濃度が上昇した。しかし、これらはいずれも正常範囲内(7 ng/mL 以下)であった。

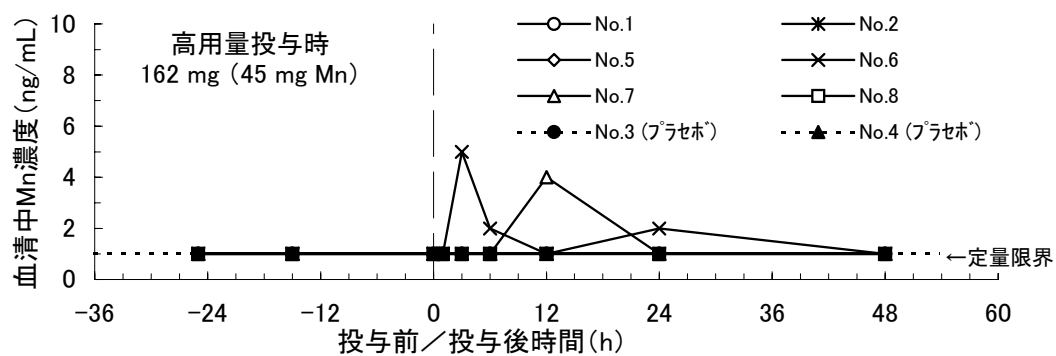
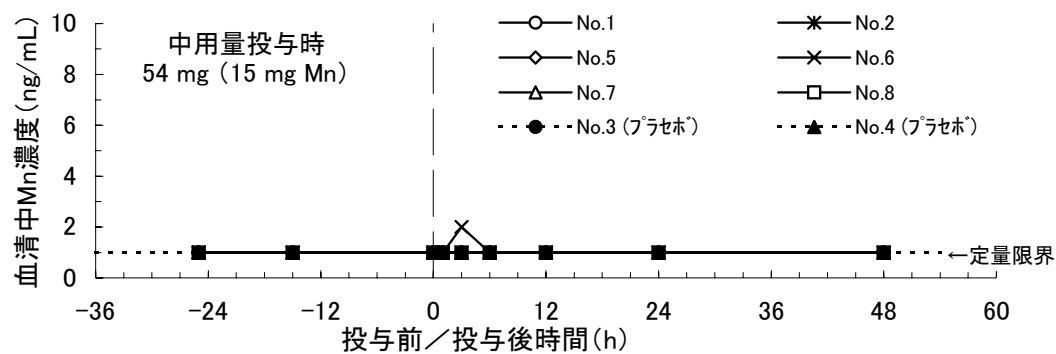
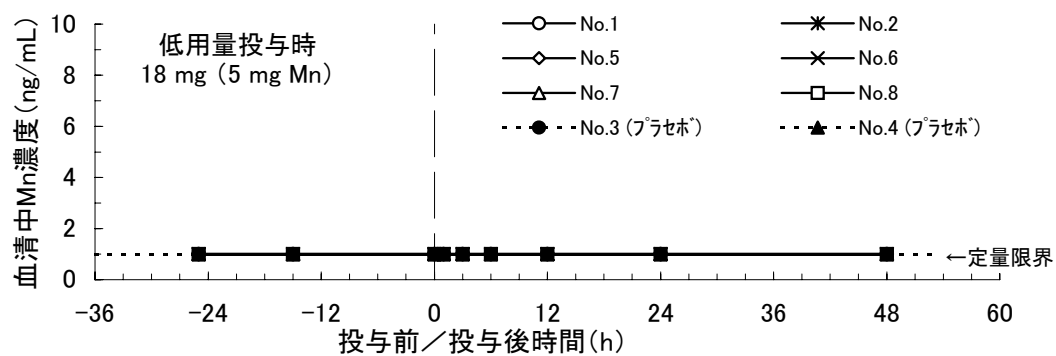


図へー11 MM-Q01 あるいはプラセボをヒトに経口投与前後の血液中マンガン濃度推移

定量限界: ■ ng/mL



図へー12 MM-Q01 あるいはプラセボをヒトに経口投与前後の血液中マンガン濃度推移
(投与前値に対する比)



図へー13 MM-Q01 あるいはプラセボをヒトに経口投与前後の血清中マンガン濃度推移

定量限界: 1 ng/mL

2. 尿および糞への排泄^[資料トー1、参考資料へー1, 15, 16]

MM-Q01 を低用量、中用量および高用量投与後 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 $0.007 \pm 0.013\%$ 、 $0.001 \pm 0.002\%$ および $0.002 \pm 0.004\%$ （いずれも平均値±標準偏差）相当量と極めて低かった^[資料トー1]（表へー16）。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、MM-Q01 を高用量投与後 48 時間までの糞中累積排泄率は $88.43 \pm 20.71\%$ （平均値±標準偏差）であった^[資料トー1]（表へー17）。既に述べたように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、投与された MM-Q01 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^[参考資料へー1]あるいはヒト^[参考資料へー15, 16]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。

表へー16 MM-Q01 をヒトに経口投与後 48 時間までのマンガンの尿中累積排泄率

用量	低用量 18 mg (5 mg Mn)	中用量 54 mg (15 mg Mn)	高用量 162 mg (45 mg 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)

表へー17 MM-Q01 をヒトに高用量(162 mg、マンガンとして 45 mg)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 MM-Q01 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、MM-Q01 投与群)

へーIII-2 ヒトにおけるマンガンの体内動態^[参考資料へー15~25]

第I相臨床試験ではMM-Q01の投与前後で血液中マンガン濃度の変動はごくわずかであり、MM-Q01由来のマンガンと食物や飲水由来のマンガンとを区別するためには放射性同位元素を使用しなくてはならない。ヒトにおけるマンガンの体内動態は放射性同位元素を使用したり、摘出臓器や遺体の組織を用いて既に多くの検討が行われている。そこで、これらの報告を調査した。

1. 吸収^[参考資料へー15~18]

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%^[参考資料へー17]、0.8~16.0%^[参考資料へー16]、0.2~7.2%^[参考資料へー18]などとされている。また、マンガンの体内からの排泄速度は、摂取するマンガンや鉄の量に影響を受けるとの報告がある^[参考資料へー15]。この報告によると、2.5 µCi (92.5 kBq) の⁵⁴MnCl₂を静脈内投与後の全身からの放射能消失を検討したところ、3名の健康成人の放射能消失はいずれも2相性を示し、第1相および第2相の半減期は、それぞれ平均で約4日(3.5~4.8日)および約39日(36.5~41日)であった。これに対し、MnCl₂溶液を10日間経口摂取(マンガンとして300 mg/日)した被験者(1名)では、その後に静脈内投与された放射能の半減期は1.5日および33日であり、上述の平均に比べ特に第1相の半減期が短かった。軽度の鉄欠乏患者(1名)では放射能半減期はそれぞれ5日および37日であり、上述の健康成人と同様であった。しかし、この鉄欠乏患者に50日目から鉄400 mg/日の経口投与療法を開始したところ、その後は放射能の排泄が遅延して半減期は66日となった。

2. 分布^[参考資料へー19~23]

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)、脾臓、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^[参考資料へー19]。全身のマンガン量の報告値には8 mg^[参考資料へー19]~20 mg^[参考資料へー20]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^[参考資料へー19]。また、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^[参考資料へー21~23]。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^[参考資料へー22, 23]。肝機能の低下した患者にMM-Q01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んに置換されて、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。

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価イオンおよび酸化された3価イオンとして存在しており¹⁾²⁾、それ自体が生体内で代謝されて有機化合物のような不可逆的な構造変化を生じるものではない。ラットにおいてはマンガンを腹腔内投与した場合、肝薬物代謝酵素系の抑制作用を示すことが報告されている^[参考資料へー13]が、MM-Q01の臨床適用時の用量はラットで作用が認められると考えられる用量より低い。また、第I相臨床試験での血液中マンガン濃度が投与前と比較してほとんど変動しなかったことから、本剤投与後の生体内のマンガンレベルは通常と大

きく変わることはなく、ヒトにおいて薬物代謝酵素系への抑制作用を示す可能性は極めて低いと考えられた。

4. 排泄^[参考資料へー15, 16, 24]

ヒトに単回静脈内投与された $^{54}\text{MnCl}_2$ は尿中に検出されず糞中に排泄されると報告されており^[参考資料へー15]、動物と同様にマンガンは胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。

一方、0.2 MBq の $^{54}\text{MnCl}_2$ を含む試験食をヒトに単回経口投与し放射能の全身からの消失について検討した報告^[参考資料へー16]によると、投与後 10～30 日の全身からの放射能の消失半減期は 2 名の健康成人でそれぞれ 27 日および 8 日であった。また、この報告によると経口投与されたマンガンのほとんどが糞中に排泄された。したがってヒトにおいても動物と同様に、経口投与されたマンガンの大部分は消化管から吸収されずに糞中に排泄され、吸収されたマンガンは胆汁を介して糞中に排泄されると推測された。

なお、ヒトにおける母乳中マンガン濃度は 3～4 ng/mL であると報告されている^[参考資料へー24]。

マンガンは日常の食物や飲料水から摂取されて生体内に広く分布する金属であり、日本人の 1 日の摂取量は 2.7～9.4 mg（平均 4.3 mg）と推定されている^[参考資料へー25]。日本人の食事摂取基準（2005 年版）³⁾によると、妊婦・授乳婦を含む 18～69 歳の成人における上限量は 11 mg である。世界保健機構（WHO）の飲料水の水質に関するガイドライン⁴⁾では、マンガンは 1 日 20 mg まで摂取しても健康に害をおよぼさないとされている。これらはマンガンが継続して摂取されることを考慮した基準であるが、MM-Q01 の用量はマンガンとして 10 mg であり、上記の上限量などを超えるものではなく、原則として絶食下に単回投与で用いられる。第 I 相臨床試験の健康成人において中用量（54 mg、マンガンとして 15 mg）および高用量（162 mg、マンガンとして 45 mg）を投与後に一過性の血液中濃度の上昇が一部認められているが、上述のことを考慮すると、臨床使用で脳やその他の組織において生体機能に影響を与えるほどにはマンガン濃度は上昇しないものと考えられた。

へーIV 参考文献

- 1) M. E. Andersen, J. M. Gearhart, H. J. Clewell III. Pharmacokinetic data needs to support risk assessments for inhaled and ingested manganese. *Neurotoxicology* 1999; 20: 161-171
- 2) M. Aschner, J. L. Aschner. Manganese neurotoxicity: cellular effects and blood-brain barrier transport. *Neurosci Biobehav Rev* 1991; 15: 333-340
- 3) 厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準（2005年版）、第一出版編集部編、東京、第一出版株式会社、2005
- 4) World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Vol 1. Recommendations, Geneva, 1993. p50-51