

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

MRI 用経口消化管造影剤

塩化マンガン四水和物内用液

ボースデル[®]内用液 10Bothdel[®] Oral Solution

剤形	液剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1袋（250mL）中 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
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年4月20日 薬価基準収載年月日：2006年9月15日 販売開始年月日：2006年9月25日
製造販売（輸入）・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： 健栄製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	健栄製薬株式会社 学術情報部 TEL (06) 6231-5822 FAX (06) 6204-0750 医療関係者向けホームページ https://www.kenei-pharm.com/medical/

本 IF は 2025 年 1 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakCTearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあ

たっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	6
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	6
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特 殊な容器・包装に関する情報	7
(1) 承認条件	2	(2) 包装	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	7
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	7
1. 販売名	3	12. その他	7
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	8
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	8
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	8
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	8
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	8
3. 構造式又は示性式	3	5. 臨床成績	8
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	8
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(2) 臨床薬理試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 用量反応探索試験	9
III. 有効成分に関する項目	4	(4) 検証的試験	13
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	15
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	16
(2) 溶解性	4	(7) その他	17
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
(5) 酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	18
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	18
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	20
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移	20
1. 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	20
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	20
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	20
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	21
(4) 製剤の物性	5	2. 薬物速度論的パラメータ	21
(5) その他	5	(1) 解析方法	21
2. 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数	21
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	5	(3) 消失速度定数	21
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	21
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	21
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) その他	21
4. 力価	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	21
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 解析方法	21
		(2) パラメータ変動要因	21

4. 吸収	21	2. 毒性試験	36
5. 分布	22	(1) 単回投与毒性試験	36
(1) 血液-脳関門通過性	22	(2) 反復投与毒性試験	36
(2) 血液-胎盤関門通過性	22	(3) 遺伝毒性試験	37
(3) 乳汁への移行性	23	(4) がん原性試験	37
(4) 髄液への移行性	24	(5) 生殖発生毒性試験	37
(5) その他の組織への移行性	24	(6) 局所刺激性試験	38
(6) 血漿蛋白結合率	26	(7) その他の特殊毒性	38
6. 代謝	26	X. 管理的事項に関する項目	39
(1) 代謝部位及び代謝経路	26	1. 規制区分	39
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	26	2. 有効期間	39
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	27	3. 包装状態での貯法	39
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	27	4. 取扱い上の注意	39
7. 排泄	27	5. 患者向け資材	39
8. トランスポーターに関する情報	28	6. 同一成分・同効薬	39
9. 透析等による除去率	28	7. 国際誕生年月日	39
10. 特定の背景を有する患者	28	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日	39
11. その他	28	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	39
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	29	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	40
1. 警告内容とその理由	29	11. 再審査期間	40
2. 禁忌内容とその理由	29	12. 投薬期間制限に関する情報	40
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29	13. 各種コード	40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29	14. 保険給付上の注意	40
5. 重要な基本的注意とその理由	29	XI. 文献	41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29	1. 引用文献	41
(1) 合併症・既往歴等のある患者	29	2. その他の参考文献	41
(2) 腎機能障害患者	29	XII. 参考資料	42
(3) 肝機能障害患者	29	1. 主な外国での発売状況	42
(4) 生殖能を有する者	29	2. 海外における臨床支援情報	42
(5) 妊婦	30	XIII. 備考	43
(6) 授乳婦	30	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	43
(7) 小児等	30	(1) 粉碎	43
(8) 高齢者	30	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	43
7. 相互作用	30	2. その他の関連資料	43
(1) 併用禁忌とその理由	30		
(2) 併用注意とその理由	30		
8. 副作用	31		
(1) 重大な副作用と初期症状	31		
(2) その他の副作用	31		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33		
10. 過量投与	33		
11. 適用上の注意	33		
12. その他の注意	33		
(1) 臨床使用に基づく情報	33		
(2) 非臨床試験に基づく情報	33		
IX. 非臨床試験に関する項目	34		
1. 薬理試験	34		
(1) 薬効薬理試験	34		
(2) 安全性薬理試験	34		
(3) その他の薬理試験	35		

略語表

略語	略語内容
ALAT (GPT)	ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
ASAT (GOT)	AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CT	Computed tomography、コンピュータ断層撮影
MRCP	Magnetic Resonance Cholangiopancreatography、MR 膵胆道造影
MRI	Magnetic Resonance Imaging、磁気共鳴コンピュータ断層撮影
～NOS	～not otherwise specified、他に分類されない
T ₁	縦緩和時間、スピナー格子緩和時間
T ₂	横緩和時間、スピナースピナー緩和時間
TIBC	Total Iron-Binding Capacity、総鉄結合能
US	Ultrasonography、超音波検査

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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が確認された。このため明治乳業株式会社は、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。

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、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。

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。

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。

2025 年（令和 7 年）1 月 1 日より販売が協和キリン株式会社から健栄製薬株式会社に移管された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 日本で初めて磁気共鳴胆道膵管撮影（MRCP）を目的として開発された、MRI 用経口陰性消化管造影剤である。

（「I. 1. 開発の経緯」参照）

- (2) MRCP 撮影時に本剤を経口投与することにより、MRCP 画像において消化管（胃・十二指腸）信号を抑制し、本剤を用いない MRCP と比較して胆道・膵管を明瞭に描出する。

（「V. 5. 臨床成績」参照）

- (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す。

（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」参照）

- (4) 副作用

副作用として軟便があらわれることがある。

（「VIII. 8. 副作用」参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 液剤（250mL）であるので、そのまま飲用が可能である。

（「V. 3. 用法及び用量」参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024年12月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ボースデル[®]内用液 10

(2) 洋名

Bothdel[®] Oral Solution10

(3) 名称の由来

胆管と膵管の両方 (both) を描写 (delineation) に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

一般的名称：塩化マンガン四水和物

(2) 洋名 (命名法)

Manganese Chloride Tetrahydrate

(3) ステム (stem)

該当しない

3. 構造式又は示性式

4. 分子式及び分子量

分子式：MnCl₂・4H₂O

分子量：197.91

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名：Manganese Chloride Tetrahydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発時治験番号：MM-Q01

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

性状：塩化マンガン四水和物は淡紅色の結晶である。

(2) 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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：58℃

沸点：198℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) 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。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

(1) マンガン塩の定性反応

(2) 塩化物の定性反応

定量法：

本品の水溶液に塩化アンモニウム、塩化ヒドロキシルアンモニウム、2,2',2''-ニトリロトリエタノール、エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム、アンモニア・塩化アンモニウム緩衝液を加え、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）。

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 $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

液剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外観	におい	味	pH
ボースデル [®] 内用液 10	無色澄明又はわずかに白濁した液	無臭	わずかに甘い	3.5～6.0

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

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 当たりの細菌数は 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、緑膿菌及び黄色ブドウ球菌は認めない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
ボースデル [®] 内用液 10	1 袋（250mL）中 塩化マンガン四水和物 36mg （マンガンとして 10mg）	還元水アメ、キサンタンガム

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

本品 250mL のエネルギーは 50kcal である。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

[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°C±2°C 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	pHのわずかな低下が みられたが規格内で あった	
加速試験	40°C±2°C 75%RH±5%RH	パウチ (密封、アルミラミネート)	1, 2, 3, 6 ヶ月	pHのわずかな低下が みられたが規格内で あった	
苛酷試験	(温度)	50°C	パウチ (密封、アルミラミネート)	1, 2, 3 ヶ月	pHのわずかな低下が みられたが規格内で あった
		60°C	パウチ (密封、アルミラミネート)	1, 2, 3 ヶ月	pHのわずかな低下が みられたが規格内で あった
	(光)	25°C、D65 光源 1000lx	無色 ガラスアンプル	51 日後 (総照度120万lx・h)	規格内であった

測定項目：性状、pH、確認試験、微生物限度試験*、含量

*：苛酷試験（光）では測定していない

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 包装

5袋

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 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)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

磁気共鳴胆道膵管撮影における消化管陰性造影

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 検証的試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

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)。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験¹⁾

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。

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。

【本剤の承認された用法・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。
（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

1) 前期第Ⅱ相試験^{2,5)}

目的	本剤の MRI 用経口消化管造影剤としての臨床上の至適用量を探索的に検討する。								
試験デザイン	3 用量の無作為割付けによる二重盲検試験								
対象	<p>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。</p> <p>1) 有効性解析対象例 45 例(T1 強調画像は 44 例)： 低用量(塩化マンガン四水和物 18mg) 群 15 例 中用量(塩化マンガン四水和物 36mg) 群 15 例(T1 強調画像は 14 例) 高用量(塩化マンガン四水和物 54mg) 群 15 例</p> <p>2) 安全性解析対象例 47 例： 低用量(塩化マンガン四水和物 18mg) 群 16 例 中用量(塩化マンガン四水和物 36mg) 群 15 例 高用量(塩化マンガン四水和物 54mg) 群 16 例</p>								
選択基準	20 歳以上 80 歳未満の入院患者(性別不問)。								
除外基準	<p>以下の除外基準に抵触する患者</p> <p>1) アレルギー又は薬物過敏症の既往歴がある患者 2) 肝機能・腎機能に重篤な障害のある患者 3) 妊娠・授乳婦および妊娠している可能性のある患者 4) 重篤な膵疾患又は心疾患のある患者 5) 胃・十二指腸において外科的手術を受けた患者 6) 閉所恐怖症の患者 7) 臨床検査値および血液中マンガン濃度に大きく影響を及ぼす薬剤(鉄剤、高カロリー輸液用微量元素製剤等)投与や治療(手術等)を受けている患者 8) ペースメーカー又は体内クリップ等の MRI により障害を引き起こす可能性のある金属製物質を有する患者 9) その他、本試験の責任医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者</p>								
試験方法	<p>被験者に対し投与前の MRI 検査にて撮像した。同日に、無作為に割付けられた用量(低用量群、中用量群、高用量群)の塩化マンガン四水和物を被験者に単回経口投与し、投与後 20 分以内に MRI 検査にて再び撮像した。なお、投与容量は 250mL とした。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>250mL 中の塩化マンガン四水和物の用量(マンガン量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>低用量群</td> <td>18mg (5mg)</td> </tr> <tr> <td>中用量群</td> <td>36mg (10mg)</td> </tr> <tr> <td>高用量群</td> <td>54mg (15mg)</td> </tr> </tbody> </table>		250mL 中の塩化マンガン四水和物の用量(マンガン量)	低用量群	18mg (5mg)	中用量群	36mg (10mg)	高用量群	54mg (15mg)
	250mL 中の塩化マンガン四水和物の用量(マンガン量)								
低用量群	18mg (5mg)								
中用量群	36mg (10mg)								
高用量群	54mg (15mg)								

<p>評価項目</p>	<p>有効性： 1) T1 強調画像による消化管とその周辺臓器との識別<読影委員会の判定> (主要評価項目) 「著しく向上した」「向上した」「やや向上した」「変化しなかった」「低下した」の5段階で判定した。 2) MRCP 画像による胆嚢・胆管・膵管の描出<読影委員会の判定> (主要評価項目) 「著しく向上した」「向上した」「やや向上した」「変化しなかった」「低下した」の5段階で判定した。 安全性： 概括安全度<本試験の責任医師または分担医師の判定> 「安全性には問題なし」「安全性にはやや問題があった」「安全性にはかなり問題があった」「安全性には極めて大きな問題が残されている」の4段階で判定した。</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性： 1) 有効率(「著しく向上した」もしくは「向上した」と判定された症例の割合)と95%信頼区間を算出した。 2) 用量反応性は、傾向性検定に Cochran-Armitage 傾向性検定(有意水準片側5%)を、用量間の対比較に Fisher の直接確率(有意水準両側5%)を、用量間の多重比較に Steel-Dwass(有意水準両側5%)をそれぞれ用いた。 安全性： 安全率(「安全性には問題なし」と判定された割合)を算出し、用量相関的に上昇するか Cochran-Armitage 傾向性検定(有意水準片側5%)により検討した。</p>
<p>結果</p>	<p>有効性： 1) T1 強調画像による消化管とその周辺臓器との識別<読影委員会の判定> (主要評価項目) 有効率は18mg 群で93.3%(14/15例) [95%信頼区間：68.1~99.8]、36mg 群で100.0%(14/14例) [95%信頼区間：76.8~100.0]、54mg 群で93.3%(14/15例) [95%信頼区間：68.1~99.8] であり、用量反応性は認められなかった(Cochran-Armitage 傾向性検定)。 2) MRCP 画像による胆嚢・胆管・膵管の描出<読影委員会の判定> (主要評価項目) 有効率は18mg 群で86.7%(13/15例) [95%信頼区間：59.5~98.3]、36mg 群で73.3%(11/15例) [95%信頼区間：44.9~92.2]、54mg 群で93.3%(14/15例) [95%信頼区間：68.1~99.8] であり、用量反応性は認められなかった(Cochran-Armitage 傾向性検定)。 安全性： 概括安全度<本試験の責任医師または分担医師の判定> 安全率は、18mg 群で93.8%(15/16例)、36mg 群で80.0%(12/15例)、54mg 群で93.8%(15/16例) であり、用量相関性は認められなかった(Cochran-Armitage 傾向性検定)。また、有害事象は47例中14例(29.8%)28件に認められ、そのうち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件に発現した。副作用の内容は、軟便3例、下痢1例、腹痛1例、嘔気1例および血清鉄の減少1例で、いずれも軽度で処置を要しなかった。</p>

	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。
--	--

<p>【本剤の承認された用法・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>(「V.3. 用法及び用量」の項参照)</p>

2) 後期第Ⅱ相試験^{3,5)}

目的	本剤の MRI 用経口消化管造影剤としての至適用量を検討する。								
試験デザイン	3 用量の無作為割付けの非盲検 (オープン) 試験。但し、MRI 撮像者に対しては盲検化し、また、MRI 画像の評価は読影委員会において評価者盲検で実施した。								
対象	健常な日本人成人男性。 有効性および安全性の解析対象例 54 例： 低用量 (塩化マンガン四水和物 3.6mg) 群 18 例 中用量 (塩化マンガン四水和物 18mg) 群 18 例 高用量 (塩化マンガン四水和物 36mg) 群 18 例								
選択基準	本剤および本試験の目的、内容について十分な説明を受け、よく理解のうえ本人の自由意思で試験参加を承諾し、文書にて同意をした 20 歳以上の健常な日本人成人男性。								
除外基準	以下の基準に該当する者 1) アレルギーまたは薬物過敏症の既往歴がある者 2) 胃、十二指腸、胆嚢、胆管、膵管の外科的手術を受けた者 3) H ₂ 受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤を常用している者 4) 閉所恐怖症の者 5) MRI により障害を引き起こす可能性のある金属製物質を体内に有する者 (例えば、ペースメーカーまたは体内クリップ等) 6) 臨床検査値および血液中マンガン濃度に大きく影響を及ぼす薬剤の投与を受けている者 7) 本試験開始前 6 ヶ月以内に他の臨床試験に参加した者 8) 本試験開始前 3 ヶ月以内に 200mL を超えるような採血をした者 9) 本試験開始前 2 週間以内に所定の健康診断を実施し、その結果に基づき本試験の責任医師が本試験の被験者として不適当と判断した者 10) その他、本試験の責任医師が本試験の被験者として不適当と判断した者								
試験方法	被験者は 6 時間以上の絶飲食および禁煙のうえで投与前の MRI 検査にて撮像した。同日に、無作為に割付けられた 3 用量 (低用量群、中用量群、高用量群) の塩化マンガン四水和物を単回経口投与し、投与後 20 分以内に MRI 検査にて再び撮像した。なお、投与容量は 250mL とした。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">250mL 中の塩化マンガン四水和物の用量 (マンガン量)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">低用量群</td> <td style="text-align: center;">3.6mg (1mg)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">中用量群</td> <td style="text-align: center;">18mg (5mg)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">高用量群</td> <td style="text-align: center;">36mg (10mg)</td> </tr> </table>	250mL 中の塩化マンガン四水和物の用量 (マンガン量)		低用量群	3.6mg (1mg)	中用量群	18mg (5mg)	高用量群	36mg (10mg)
250mL 中の塩化マンガン四水和物の用量 (マンガン量)									
低用量群	3.6mg (1mg)								
中用量群	18mg (5mg)								
高用量群	36mg (10mg)								

評価項目	<p>有効性： 1) T1 強調画像による消化管とその周辺臓器との識別効果<読影委員会の判定> (主要評価項目) 「著しく向上した」「向上した」「やや向上した」「変化しなかった」「低下した」の5段階で判定した。 2) MRCP 画像による胆嚢・胆管・膵管の描出効果<読影委員会の判定> (主要評価項目) 「著しく向上した」「向上した」「やや向上した」「変化しなかった」「低下した」の5段階で判定した。</p> <p>安全性： 概括安全度<本試験の責任医師または分担医師の判定> (主要評価項目) 「安全性には問題なし」「安全性にはやや問題があった」「安全性にはかなり問題があった」「安全性には極めて大きな問題が残されている」の4段階で判定した。</p>
解析方法	<p>有効性： 効果が「著しく向上した」「向上した」と判定された割合を用量群ごとに算出し、95%信頼区間を求めた。用量反応性の評価は Cochran-Armitage 傾向性検定(有意水準片側 2.5%)にて実施した。</p> <p>安全性： 概括安全度は「安全性には問題なし」と判定された割合(安全率)を用量群ごとに算出し、95%信頼区間を求めた。用量群間の差は Fisher の直接確率(両側)で評価した。</p>
結果	<p>有効性： 1) T1 強調画像による消化管とその周辺臓器との識別効果<読影委員会の判定> (主要評価項目) 有効率は 3.6mg 群で 27.8%(5/18 例) [95%信頼区間：9.7~53.5]、18mg 群で 100.0%(18/18 例) [95%信頼区間：81.5~]、36mg 群で 100.0%(18/18 例) [95%信頼区間：81.5~] であり、用量反応性が認められた(Cochran-Armitage 傾向性検定、p=0.0000)。</p> <p>2) MRCP 画像による胆嚢・胆管・膵管の描出効果<読影委員会の判定> (主要評価項目) 有効率は 3.6mg 群で 0.0%(0/18 例) [95%信頼区間：~18.5]、18mg 群で 38.9%(7/18 例) [95%信頼区間：17.3~64.3]、36mg 群で 83.3%(15/18 例) [95%信頼区間：58.6~96.4] であり、36mg 群の有効率が最も高く認められた。また、用量反応性が認められた(Cochran-Armitage 傾向性検定、p=0.0000)。</p> <p>安全性： 概括安全度<本試験の責任医師または分担医師の判定> (主要評価項目) 「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) [95%信頼区間：65.3~98.6]、18mg 群で 88.9%(16/18 例) [95%信頼区間：65.3~98.6]、36mg 群で 72.2%(13/18 例) [95%信頼区間：46.5~90.3] であり、用量群間に差は認められなかった(Fisher の直接確率)。また、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)、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、いずれも軽度と判定され、処置をせず回復した。</p>

	以上より、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) が妥当であると判断した。
--	--

<p>【本剤の承認された用法・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。 (「V.3. 用法及び用量」の項参照)</p>

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相臨床試験^{4,5)}

目的	本剤の 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。
試験デザイン	多施設共同試験、非盲検試験
対象	胆嚢、胆管、膵管またはその周辺領域に病変が疑われ、MRI による MRCP 画像および T1 強調画像での診断が必要な患者。 有効性解析対象例 105 例： 1) MRCP 画像における本剤投与による病変関連部位の診断能 105 例 (主要評価項目) 2) 他の画像診断と比べた MRCP の診断への貢献度 105 例 (副次評価項目) 3) 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 93 例 (副次評価項目) 安全性解析対象例 106 例
選択基準	以下の条件を全て満たす患者 1) 文書同意取得日から過去 6 週間以内に実施した US、CT の画像診断により、以下のいずれかに病変が疑われ、MRI による MRCP 画像および T1 強調画像での診断が必要であると判断される患者 ①胆嚢・胆管系 (胆嚢、胆管またはその周辺領域) ②膵管系 (膵管またはその周辺領域) 2) 年齢が 20 歳以上の患者 3) 本試験の被験者になることに文書による本人の同意が得られる患者 4) 上記 1) で使用した US、CT の画像診断で用いた画像を読影委員会に提供でき、かつこれらの画像を本試験の評価に使用することに同意が得られる患者
除外基準	以下の基準に該当する患者 1) 消化管手術により、食道-空腸短絡が行われている患者 (例えば、Billroth II 法術後など) 2) 閉所恐怖症の患者 3) MRI により障害を引き起こす可能性のある金属製物質を体内に有する患者 (例えば、ペースメーカーなど) 4) 妊婦・授乳婦または妊娠している可能性のある患者 5) 本試験開始前 6 ヶ月以内に他の臨床試験に参加した患者 6) その他、本試験の責任医師または分担医師が不適当と判断した患者

試験方法	本剤投与前に MRI 検査にて撮像した。同日に、塩化マンガン四水和物 36mg (マンガンとして 10mg を含む) を含有する薬剤 (本剤 250mL 全量) を被験者に単回経口投与し、投与後 20 分以内に再び MRI 検査にて撮像した。
評価項目	<p>有効性 (検証的な解析項目) :</p> <p>1) MRCP 画像における本剤投与による病変関連部位の診断能 < 読影委員会の判定 > (主要評価項目) 「投与後撮像の方が優れている」「投与後撮像の方がやや優れている」「投与後撮像と投与前撮像は変わらない」「投与前撮像の方がやや優れている」「投与前撮像の方が優れている」の 5 段階で判定した。 * 本剤投与の有無に関する情報 (「投与前撮像」および「投与後撮像」) を盲検化し、症例ごとに無作為化された 2 枚の画像を提示した。</p> <p>2) 他の画像診断と比べた MRCP の診断への貢献度 < 本試験の責任医師または分担医師の判定 > (副次評価項目) 「診断に大きく寄与した」「診断に寄与した」「診断に寄与しなかった」の 3 段階で判定した。</p> <p>3) 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 < 読影委員会の判定 > (副次評価項目) 「著しく向上した」「向上した」「やや向上した」「不変」「低下した」の 5 段階で判定した。</p> <p>安全性: 本試験の責任医師または分担医師が有害事象および副作用の発現の有無およびその内容を確認した。</p>
統計手法	<p>有効性:</p> <p>1) MRCP 画像における本剤投与による病変関連部位の診断能 有意水準両側 5% の 1 標本 Wilcoxon 検定を行った。</p> <p>2) 他の画像診断と比べた MRCP の診断への貢献度 投与前後それぞれで「診断に大きく寄与した」または「診断に寄与した」と判定された割合を算出し、被験者ごとの評価を対応させて 1 標本の Wilcoxon 検定を行い、その p 値を求めた。</p> <p>3) 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 「著しく向上した」もしくは「向上した」と判定された症例の割合 (有効率) を算出し、95% 信頼区間を求めた。</p> <p>安全性: 有害事象および副作用の発現頻度は医師の記載用語、ICH 国際医薬用語集日本語 MedDRA/J (データ固定時の最新 Version) の基本語、器官別大分類で集計し、発現割合を算出した。</p>

結果	<p>有効性（検証的な解析結果）：</p> <p>1) MRCP画像における本剤投与による病変関連部位の診断能<読影委員会の判定>（主要評価項目）</p> <p>投与後撮像の優越率*1は90.5%(95/105例)であった。また、読影委員判定スコアの平均値を用いた1標本Wilcoxon検定を実施した結果、両側5%で有意となり(p=0.000)、本剤投与による診断能の向上が検証された。</p> <p>2) 他の画像診断と比べたMRCPの診断への貢献度<本試験の責任医師または分担医師の判定>（副次評価項目）</p> <p>MRCP投与前撮像との比較、およびMRCP投与後撮像との比較において、それぞれ[胆嚢・胆管系・US]83.7%(36/43例)、86.0%(37/43例)、[胆嚢・胆管系・CT]で82.8%(53/64例)、85.9%(55/64例)、[膵管系・US]で90.5%(19/21例)、100.0%(21/21例)、[膵管系・CT]で82.6%(38/46例)、97.8%(45/46例)と、いずれも80%以上の高い有効率を示し、MRCP投与前撮像と比較してMRCP投与後撮像の方が有効率は高かった。</p> <p>3) 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<読影委員会の判定>（副次評価項目）</p> <p>有効率は94.6%(88/93例) [95%信頼区間：87.9~98.2]であった。</p> <p>安全性：</p> <p>有害事象は106例中34例(32.1%)47件発現した。そのうち本剤との因果関係が否定されず副作用と判定されたものは21例(19.8%)24件に認められ、その内容は軟便9例(8.5%)、下痢NOS4例(3.8%)、腸雑音異常*2例(1.9%)、傾眠2例(1.9%)、腹部膨満1例(0.9%)、下腹部痛1例(0.9%)、嘔気1例(0.9%)、消化不良1例(0.9%)、頭痛NOS1例(0.9%)、尿中蛋白陽性1例(0.9%)、尿中ブドウ糖陽性1例(0.9%)であった。その程度は、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、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、本剤との関連性は「関連なし」と判定された。</p> <p>以上より、塩化マンガン四水和物36mg(マンガンとして10mgを含む)は、MRI用経口消化管造影剤として有効であり、安全性も臨床使用する上で特に問題ないと考えられた。</p> <p>*1：電子化された添付文書では、有効率として記載している。 *2：電子化された添付文書では、腹鳴に読み替えている。</p>
----	--

【本剤の承認された用法・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。

(「V.3. 用法及び用量」の項参照)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（平成 19 年 1 月 5 日～平成 20 年 12 月 31 日：終了）⁶⁾

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。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

試験結果のまとめ^{2~5)}

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。

*：電子化された添付文書では、有効率として記載している。

臨床成績 (MRCP における有効率・優越率一覧)

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、膵管またはその周辺領域に病変が疑われ、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)

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：消化管

測定法：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）⁷⁾。

測定法に関する試験成績：ファントム実験による MRI 信号強度の測定⁷⁾

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%キサントガムの混合水溶液）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。

試験項目	濃 度		試験成績		
	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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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⁷⁾

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 0~0.0600mg/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。

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 (経口投与)	麻酔ラット・ 腹部 MRI 像 撮像	0 (*3)	0	0	0	3/3	3/3
		0.00540	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

*1 投与容量は動物の体重 100g 当り 0.42mL とした。

*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。

*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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

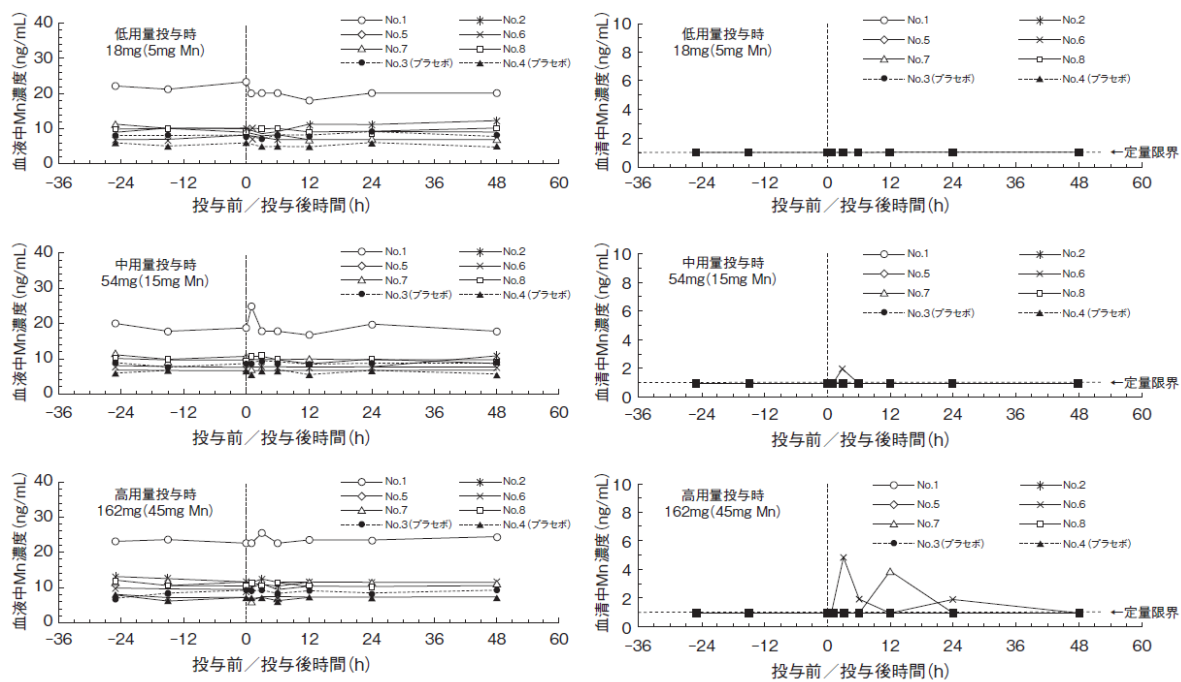
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子 6 名に本剤 18、54、162mg^注 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¹⁾。

● 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）



【本剤の承認された用法・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。

（「Ⅴ.3. 用法及び用量」の項参照）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 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。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ヒトにおけるマンガン脳内分布^{11~13)}

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。

<参考：雄性ラットにおける静脈内投与後のマンガン脳内分布>^{14,15)}

雄性ラットに $^{54}\text{MnCl}_2$ 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 ^{54}Mn 分布について報告されている。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 0.66mg/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。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 (同時多重比較検定法、 $p < 0.01$)。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 (同時多重比較検定法、 $p < 0.01$)。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 (同時多重比較検定法)、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。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：妊娠マウスにおける胎盤・胎児への移行性>^{16,17)}

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。 $^{54}\text{MnCl}_2$ を $5 \mu\text{Ci}$ (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ーを実施した。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において、妊娠 13、15、17、19 および 20 日目のラットに $1 \mu\text{Ci}$ (37kBq) /mL の $^{54}\text{MnCl}_2$ 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 $0.9 \pm 0.2\%$ ($n=5$)、一腹にすると約 10%の放射能が胎児へ移行した。

(3) 乳汁への移行性

ヒトにおける乳汁中のマンガン濃度¹⁸⁾

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によると通常乳汁中のマンガン濃度は、 $3 \sim 4\text{ng/mL}$ であった。

<参考：ラットにおける乳汁への移行>^{17,19)}

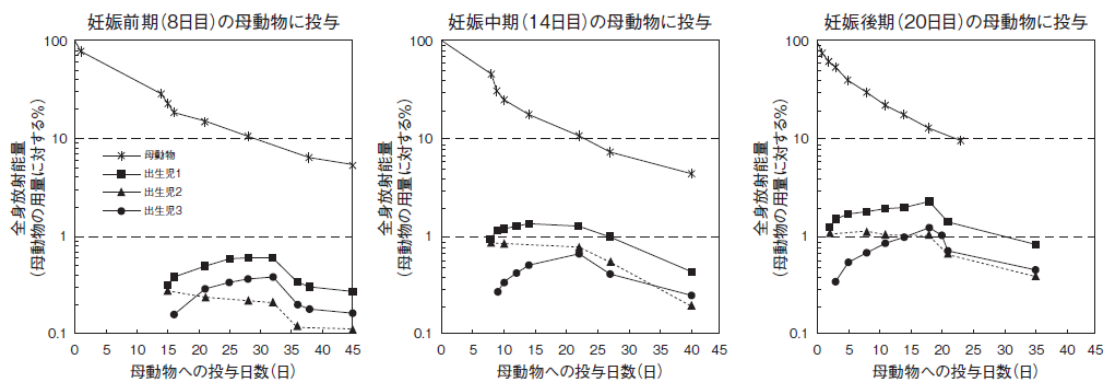
哺乳期間中（分娩後 28 日まで）のラット乳汁中のマンガン濃度を経時的に測定した報告によると、哺乳開始後 0～4 日（初乳）に $0.33 \mu\text{g/mL}$ であったマンガン濃度は経時的に低下し、10～14 日に $0.12 \mu\text{g/mL}$ まで低下したが、19 日以降は上昇して 25～28 日には初乳と同程度の $0.29 \mu\text{g/mL}$ となった。このように哺乳期間中の乳汁中濃度が変化する原因のひとつとして、哺乳中期から後期にかけては乳房組織において乳糖合成酵素などのマンガン含有蛋白が分解されることが推測されている。

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 ± 0.03	0.17 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.13 ± 0.01	0.22 ± 0.02	0.29 ± 0.06

文献 19) の Table 2 から抜粋、作表（平均値±標準誤差、 $n=9 \sim 28$ ）

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を図に示した。妊娠 8、14、および 20 日目のラットに $1 \mu\text{Ci}$ (37kBq) /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。



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、 $n=10$ ）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

体組織への分布

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 $8\text{mg}^{20)}$ ~ $20\text{mg}^{21)}$ 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：雄性ラットにおける投与後初期のマンガン組織分布>²²⁾

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 MnCl_2 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。

MnCl₂ 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

文献 22) の Table 2 および本文から抜粋、作表 (平均値、n=3)

*1 測定せず。

<参考：雄性ラットにおける投与後長期のマンガン組織分布>²³⁾

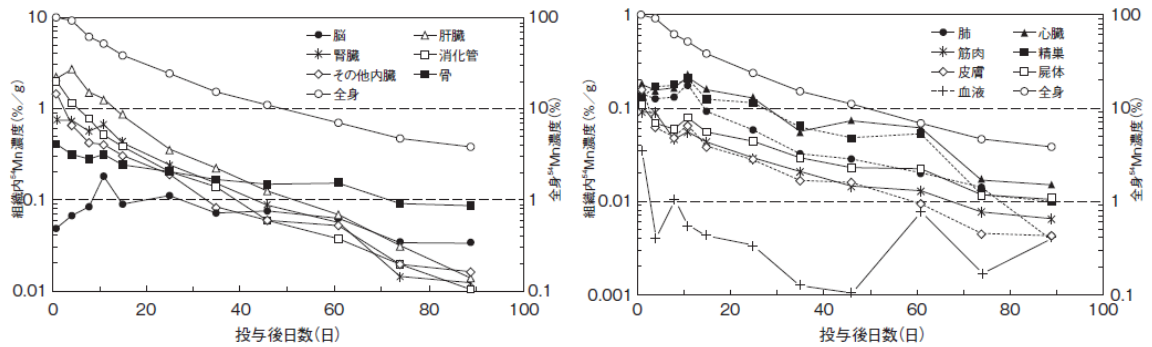
雄性ラットに ⁵⁴MnCl₂ を 0.53 μCi (19.6kBq) の用量で腹腔内投与後 89 日までの主要組織への ⁵⁴Mn 分布の時間推移について報告されている。肝臓、腎臓、肺、心臓、精巣、消化管および皮膚からの放射能の消失半減期を下表に示す。消失半減期 (13.4~21.2 日) は全身からの半減期 (27.6 日) より短かった。一方、筋肉、脳および骨からの消失半減期 (32.1~48.5 日) は全身からの半減期より長かった。また、組織内マンガン濃度の推移を下図に示す。心臓、精巣、肺および脳では他の組織より放射能の分布は遅く、投与後 11 日まで緩やかに増加した後、減衰した。血液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	20.0	27.6

文献 23) 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。



$^{54}\text{MnCl}_2$ 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。

文献 23) の Fig. 4 および Fig. 5 から作図 (平均値、n=4)

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：血漿蛋白質との結合 (*in vitro*、放射能濃度での検討) >²⁴⁾

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 $^{54}\text{MnCl}_2$ 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 α_2 -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、 Mn^{2+} が Mn^{3+} 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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考：肝薬物代謝酵素系に対する作用 >²⁵⁾

雄性ラットに $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ をマンガンとして 1~10mg/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マイ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マイクロソームに $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ を $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3} \text{mol/L}$ (マンガンとして 55ng/mL~55 $\mu\text{g/mL}$) の濃度で添加したとき、 $1 \times 10^{-4} \text{mol/L}$ (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

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

ヒトにおける尿および糞への排泄^{1, 9, 26, 27)}

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 (「VII. 4. 吸収」の項参照)、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又はヒト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 ^(*) (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 ^(**)	39.79±9.32 ^(***)	88.43±20.71 ^(***)

*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)

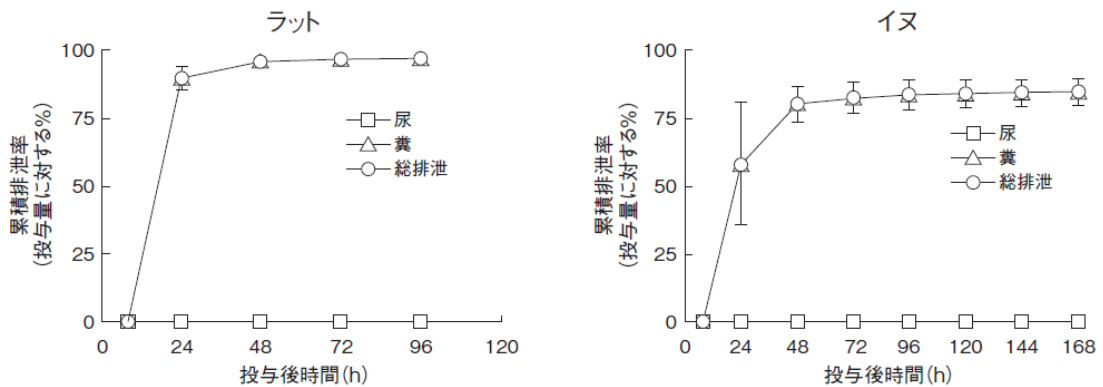
【本剤の承認された用法・用量】:

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。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

<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>²⁸⁾

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た際の、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。



[⁵⁴Mn] -MnCl₂ · 4H₂O 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：1mg/kg

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。〕

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔解説〕

2.1 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。

2.2 過敏症に対する一般的な注意事項として記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ウサギの 100mg/kg/日以上以上の投与群で妊娠早期の全胚・胎児死亡が、ラットの 200mg/kg/日以上以上の投与群で出生児体重の増加抑制が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 ミノサイクリン塩酸塩 ドキシサイクリン塩酸塩水和物 ニューキノロン系経口抗菌剤 レボフロキサシン水和物 メシル酸ガレノキサシン水和物 シタフロキサシン水和物 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。

〔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^{29~31)}、ニューキノロン系抗菌剤^{32~35)}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。

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³⁶⁾、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。

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³⁷⁾、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。

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³⁸⁾、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。

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	5%以上	0.1~5%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		尿蛋白陽性、尿糖陽性	血清鉄低下、血清フェリチン減少

●項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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。

副作用及び臨床検査値異常発現状況

	承認時まで	使用成績調査
調査症例数	213	1,167
副作用発現例数（発現率%）	38（17.84%）	11（0.94%）
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
神経系障害	2（0.94）	2（0.17）
頭痛	1（0.47）	1（0.09）
傾眠	2（0.94）	1（0.09）
胃腸障害	28（13.15）	10（0.86）
腹部膨満	1（0.47）	1（0.09）
腹痛	1（0.47）	1（0.09）
下腹部痛	2（0.94）	—
下痢 ^{#1}	20（9.39）	8（0.69）
消化不良	1（0.47）	—
悪心	2（0.94）	—
胃腸音異常	3（1.41）	1（0.09）
全身障害および投与局所様態	—	1（0.09）
*冷感	—	1（0.09）
臨床検査	8（3.76）	—
血中鉄減少	6（4.80 ^{#2} ）	—
尿中ブドウ糖陽性	1（0.47）	—
血清フェリチン減少	2（2.56 ^{#3} ）	—
尿中蛋白陽性	1（0.47）	—

MedDRA/J version（12.1）

*：「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

#1 軟便を含む

#2 承認時までの調査症例数：125例^{*1}

#3 承認時までの調査症例数：78例^{*2}

※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

●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

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。

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。

その結果、全ての背景因子に有意差は認められなかった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は経口投与以外には使用しないこと。

14.1.2 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。

14.2 薬剤投与後の注意

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。

14.3 診断上の注意

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）。

〔解説〕

14.1.1 MRI 用造影剤は、投与経路が静注のものが多くことから注意喚起のため設定した。

14.1.2 本剤の容器は非磁性体容器を使用しているが、柔らか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。

14.2 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。

14.3 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁹⁾

各種動物及び摘出標本を用いて一般症状、中枢神経系、自律神経系、平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水及び電解質代謝に及ぼす影響を検討した。

試験成績の概要を以下に示す。

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	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	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

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)	<i>in vitro</i>	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		モルモット (Hartley系)	<i>in vitro</i>	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)	<i>in vitro</i>	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		イヌ (ビーグル)	♂・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
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

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁰⁾

動物種等	投与(処置)経路、期間	用量 (mg/kg/日) ※	試験結果 (mg/kg/日)
ラット (SD系、 ♂♀各5/群)	経口、単回	500、1000、1500、 2000	概略の致死量：♂♀1000～1500
イヌ (ビーグル、 ♂♀各1/群)	経口、単回	100、300、1000	概略の致死量：♂♀1000より高い

※塩化マンガン四水和物を還元水アメ及びキサントガムの混合水溶液に溶解して投与した。用量は塩化マンガン四水和物としての用量として表記した。各試験におい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還元水アメ及びキサントガムの混合水溶液を投与する群を設けた。

(2) 反復投与毒性試験⁴⁰⁾

動物種等	投与(処置)経路、期間	用量 (mg/kg/日) ※	試験結果 (mg/kg/日)
ラット (SD系、♂♀各5/群)	経口、2週間	450、700、950、1200	いずれの用量群の♂♀ともに死亡例なし 450以上：胃の腺胃糜爛/糜爛修復像及び細胞浸潤 700以上：ALAT (GPT) の上昇、肝臓の微小肉芽腫/細胞浸潤及び肝細胞壊死、膵臓腺房細胞の単細胞壊死 950以上：体重増加抑制、摂餌量の減少、平均赤血球容積及び平均赤血球色素量の減少、ASAT (GOT) の上昇、肝臓重量の増加、腺胃部暗赤色点または一部暗赤色化 1200以上：ヘモグロビンの減少、肝臓の微細白色点及び肝細胞の核大小不同 無毒性量：450未満
イヌ (ビーグル、♂♀各2/群)	経口、2週間	30、125、500	いずれの用量群の♂♀ともに死亡例なし 500：ASAT (GOT)、ALAT (GPT) 及びALPの上昇、肝臓のグリシン鞘における細胞浸潤・小動脈増生・褐色色素沈着、胆管増生、グリシン鞘周辺の肝細胞壊死 無毒性量：125
ラット (SD系、♂♀各10/群、回復は♂♀各5/群)	経口、4週間 +4週間回復	100、300、1000 回復は1000のみ	いずれの用量群の♂♀ともに死亡例なし 1000：体重増加抑制、摂餌量の減少、白血球数の増加、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積及び平均赤血球色素量の減少、平均赤血球色素濃度の低下、標的赤血球及び小赤血球の出現、総鉄結合能及び不飽和鉄結合能の上昇、血清鉄及び総タンパク質の減少、肝臓重量の増加、ASAT (GOT)、ALAT (GPT) 及びALPの上昇、肝細胞壊死、肝細胞の核大小不同、多核肝細胞、腺胃部暗赤色点あるいは一部暗赤色化、腺胃部壁肥厚、境界線肥厚、病理組織学的に腺胃糜爛/糜爛修復像、細胞浸潤、出血及び膵臓腺房細胞の単細胞壊死 1000mg/kgで回復性を評価した結果、投与期間中にみられた変化は4週間の休薬で消失または回復傾向を示した。 無毒性量：300
イヌ (ビーグル、♂♀各3/群、回復は♂♀各2/群)	経口、4週間 +4週間回復	100、250、625 回復は625のみ	625の♀1例が運動量減少、黒色便、無排便、黄疸などを示し、体重減少、摂餌量減少がみられたことから投与9日に切迫屠殺となった。 250以上：血小板数の増加、ALAT (GPT) 上昇 625：嘔吐、体重及び摂餌量の減少、ASAT (GOT)、ALPの上昇、肝臓の黄色化及び腹水、肝臓の部分的褐色化、肝臓のグリソン鞘における細胞浸潤・小動脈増生・褐色色素沈着、胆管増生、グリソン鞘周辺の肝細胞壊死、胆汁うっ滞 625で回復性を評価した結果、投与期間中にみられた変化は4週間の休薬で消失または回復傾向を示した。 無毒性量：100

※塩化マンガン四水和物を還元水アメ及びキサントランガムの混合水溶液に溶解して投与した。用量は塩化マンガン四水和物としての用量として表記した。各試験におい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還元水アメ及びキサントランガムの混合水溶液を投与する群を設けた。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁰⁾

動物種等	投与（処置）経路、 期間	用量（mg/kg/日） または処理濃度※		試験結果
		直接法		
復帰突然変異試験	サルモネラ菌 大腸菌 (<i>in vitro</i>)	直接法	313~5000 (μ g/plate)	陰性
		代謝活性化法		陰性
染色体異常試験	CHL/IU 細胞 (<i>in vitro</i>)	直接法	1.56~50 (μ g/mL)	陰性
		代謝活性化法	12.5~200 (μ g/mL)	陰性
骨髄小核試験	マウス (ddY系、♂各5/群)	経口	200、400、800	陰性

※*In vitro*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還元水アメ及びキサントランガムの混合水溶液に溶解して投与した。なお、用量または処理濃度は塩化マンガン四水和物としての用量または濃度として表記した。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験^{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）
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット (SD系、 ♂♀各20/群)	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 (SD系、 ♀各18~19/群)	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 (SD系、 ♀各19~20/群)	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 (NZW、 ♀各16~19/群)	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 (NZW、 ♀各8~10/群)	経口、 妊娠6~12日ま での2日間ずつ 及び 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 6/9例 妊娠6・7日投与群 4/9例 ※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 (NZW、 ♀各9～11/群)	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 5/8例 ※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。
---------------------------	---------------------------	-----------------	------------	--

※塩化マンガン四水和物を還元水アメ及びキサントランガムの混合水溶液に溶解して投与した。用量は塩化マンガン四水和物としての用量として表記した。各試験におい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還元水アメ及びキサントランガムの混合水溶液を投与する群を設けた。

(6) 局所刺激性試験^{40, 42)}

試験の種類	動物種等	投与(処置)経路、 期間	用量(mg/kg/日) または処理濃度*	試験結果
眼一次刺激性試験	ウサギ (日本白色種、♀6)	点眼	0.0108w/v%、 0.1mL/左眼	刺激性なし
単回腹腔内投与試験	ラット (SD系、♂♀各5)	腹腔内	0.0108w/v%、 20mL/kg	塩化マンガン四水和物による変化なし

※塩化マンガン四水和物を還元水アメ及びキサントランガムの混合水溶液に溶解して投与した。用量または処理濃度は塩化マンガン四水和物としての用量または処理濃度として表記した。単回腹腔内投与試験では陰性対照として注射用水を、媒体対照として媒体である還元水アメ及びキサントランガムの混合水溶液を投与する群を設けた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ボースデル[®]内用液 10

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり（「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 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%

7. 国際誕生年月日

1987年12月11日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ボースデル [®] 内用液 10	2006年4月20日	21800AMZ10351000	2006年9月15日	2006年9月25日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 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。

11. 再審査期間

4年：2006年4月20日～2010年4月19日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ボースデル® 内用液 10	7290006S1021	7290006S1021	117673502	620004358

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 内田英二ほか：診療と新薬. 2009 ; 46 (10) : 1068-1077
- 2) 畑 雄一ほか：診療と新薬. 2010 ; 47 (5) : 452-465
- 3) 深澤一郎ほか：診療と新薬. 2012 ; 49 (2) : 214-224
- 4) 赤羽正章ほか：診療と新薬. 2012 ; 49 (3) : 355-366
- 5) 臨床試験成績 総括及び有効性のまとめ(2006 年 4 月 20 日承認、申請資料概要ト【総括】/
ト-II-1/ト-II-2)
- 6) 再審査報告書 (平成 23 年 6 月 1 日)
- 7) 上野英雄ほか：新薬と臨床. 2005 ; 54 (11) : 1421-1430
- 8) Johnson PE, et al. : J Nutr. 1991 ; 121 : 711-717 (PMID:2019880)
- 9) Davidsson L, et al. : Am J Clin Nutr. 1989 ; 49 : 170-179 (PMID:2912001)
- 10) Davidsson L, et al. : Am J Clin Nutr. 1995 ; 62 : 984-987 (PMID:7572746)
- 11) Ikeda S, et al. : Transplantation. 2000 ; 69 : 2339-2343 (PMID:10868637)
- 12) Spahr L, et al. : Hepatology. 1996 ; 24 : 1116-1120 (PMID:8903385)
- 13) Hauser RA, et al. : Can J Neurol Sci. 1996 ; 23 : 95-98 (PMID:8738919)
- 14) Takeda A, et al. : Neurosci Lett. 1998 ; 242 : 45-48 (PMID:9510001)
- 15) 松田晃彦ほか：Biomed Res Trace Elements. 1992 ; 3 : 29-39
- 16) Lyden A, et al. : Acta Pharmacol Toxicol. 1983 ; 52 : 205-210 (PMID:6405580)
- 17) 西村義一ほか：日衛誌. 1983 ; 38 : 764-771 (PMID:6668717)
- 18) Parr RM, et al. : Biol Trace Elem Res. 1991 ; 29 : 51-75 (PMID:1711362)
- 19) Keen CL, et al. : J Nutr. 1981 ; 111 : 226-236 (PMID:7463167)
- 20) Sumino K, et al. : Arch Environ Health. 1975 ; 30 : 487-494 (PMID:1180571)
- 21) Schroeder HA. : J Chronic Dis. 1965 ; 18 : 217-228 (PMID:14278158)
- 22) Ni Y, et al. : Acta Radiol. 1997 ; 38 : 700-707 (PMID:9245965)
- 23) Furchner JE, et al. : Health Phys. 1966 ; 12 : 1415-1423 (PMID:4961684)
- 24) Scheuhammer AM, et al. : Biochim Biophys Acta. 1985 ; 840 : 163-169 (PMID:3995083)
- 25) Deimling MJ, et al. : Fundam Appl Toxicol. 1984 ; 4 : 1009-1018 (PMID:6519370)
- 26) Mahoney JP, et al. : J Clin Invest. 1968 ; 47 : 643-653 (PMID:5637148)
- 27) Klaassen CD. : Toxicol Appl Pharmacol. 1974 ; 29 : 458-468 (PMID:4283708)
- 28) 尿及び糞への排泄 (ラット・イヌ) (2006 年 4 月 20 日承認、申請資料概要へ-II-4)
- 29) Neuvonen PJ, Turakka H. : Eur J Clin Pharmacol. 1974 ; 7 : 357-360 (PMID:4213690)
- 30) 寺島千賀子ほか：新薬と臨床. 1989 ; 38 (7) : 1116-1119
- 31) Gothoni G, et al. : Acta Med Scand. 1972 ; 191 : 409-411 (PMID:5031537)
- 32) Nix DE, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1990 ; 34 : 432-435 (PMID:2334155)
- 33) Polk RE, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1989 ; 33 : 1841-1844 (PMID:2610494)
- 34) Spivey JM, et al. : Pharmacotherapy. 1996 ; 16 : 314-316 (PMID:8820479)
- 35) 金光敬二ほか：日化療会誌. 1994 ; 42 (1) : 6-13 017-242
- 36) Albert A, Rees CW. : Nature. 1956 ; 177 : 433-434 (PMID:13309332)
- 37) 川上純一ほか：病院薬学. 1992 ; 18 (1) : 1-21
- 38) Ueno K, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1993 ; 54 : 473-475 (PMID:8222489)
- 39) 一般薬理試験 (非臨床) (2006 年 4 月 20 日承認、申請資料概要ホ-II)
- 40) 毒性 総括(2006 年 4 月 20 日承認、申請資料概要ニ【総括】)
- 41) 古橋忠和ほか：医学と薬学. 2006 ; 55 (4) : 535-559
- 42) 松岡哲也ほか：応用薬理. 2006 ; 70 (3/4) : 69-79

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2024年12月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

●患者向け説明資料

§ 下記の資料は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資料です。

・『ボースデル内用液10』を服用される方へ

『ボースデル[®]内用液10』を服用される方へ

この薬の作用と効果について

この薬は、マンガンが含まれている液体で、MRIの検査をするときに造影剤として使うお薬です。

この薬を飲んだ後にお腹をMRIで検査すると、消化管（胃・十二指腸）と、周りの臓器（すい臓、胆のう）との区別がはっきりしたり、すい管や胆管がはっきり見えるようになり、病気の診断や治療方法を決定する上で欠かせない情報がより得やすくなります。

次のような方は、服用する前に必ず担当の医師または薬剤師、看護師、放射線技師に伝えてください。

- ①以前に薬を使用して、かゆみ、発疹などのアレルギー症状が出たことがある。
- ②消化管の穿孔、またはその疑いがある。
- ③水分の摂取を制限されている。
- ④胃・十二指腸、胆のう・胆管、すい管等の外科的手術を受けたことがある。
- ⑤経口抗生物質、経口抗菌剤を服用している。
- ⑥妊娠中または妊娠している可能性がある、授乳中である。

この薬を使ったあと、気をつけていただくこと

このお薬を飲んだ後に、軟便、下痢、腹痛、腹鳴、血清鉄低下などがおこることがあります。

このような症状に気づいたら、担当の医師または薬剤師に相談してください。

健栄製薬株式会社

BDL-301-01
2025年1月作成

販売元（資料請求先）

健栄製薬株式会社

大阪府中央区伏見町2丁目5番8号

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16