

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

低血圧治療剤

ミドドリン塩酸塩製剤

メトリジン[®]錠 2mg**Metligine[®] tablets 2mg**

ミドドリン塩酸塩製剤（口腔内崩壊錠）

メトリジン[®]D錠 2mg**Metligine[®]D tablets 2mg**

剤形	錠2mg：素錠 D錠2mg：素錠（口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 ミドドリン塩酸塩2mg
一般名	和名：ミドドリン塩酸塩（JAN） 洋名：midodrine hydrochloride（JAN） midodrine（INN）
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： 錠2mg：1989年3月31日 D錠2mg：2004年2月10日 薬価基準収載年月日： 錠2mg：1989年5月26日 D錠2mg：2004年7月9日 販売開始年月日： 錠2mg：1989年6月19日 D錠2mg：2004年7月12日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.taisho.co.jp/

本IFは2023年6月改訂の電子化された添付文書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（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）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か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「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「X II. 参考資料」、「X III. 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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	5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
1. 開発の経緯.....	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
2. 製品の治療学的特性.....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
3. 製品の製剤学的特性.....	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	9. 溶出性.....	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	10. 容器・包装.....	9
(1) 承認条件.....	2	(1) 注意が必要な容器・包装、	
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2	外観が特殊な容器・包装に関する情報.....	9
6. RMPの概要.....	2	(2) 包装.....	9
		(3) 予備容量.....	9
		(4) 容器の材質.....	9
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類.....	9
1. 販売名.....	3	12. その他.....	9
(1) 和名.....	3		
(2) 洋名.....	3		
(3) 名称の由来.....	3		
2. 一般名.....	3		
(1) 和名（命名法）.....	3		
(2) 洋名（命名法）.....	3		
(3) ステム（stem）.....	3		
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量.....	3		
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3		
		V. 治療に関する項目	10
III. 有効成分に関する項目	4	1. 効能又は効果.....	10
1. 物理化学的性質.....	4	2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
(1) 外観・性状.....	4	3. 用法及び用量.....	10
(2) 溶解性.....	4	(1) 用法及び用量の解説.....	10
(3) 吸湿性.....	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	10
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
(5) 酸塩基解離定数.....	4	5. 臨床成績.....	10
(6) 分配係数.....	5	(1) 臨床データパッケージ.....	10
(7) その他の主な示性値.....	5	(2) 臨床薬理試験.....	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	(3) 用量反応探索試験.....	11
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	(4) 検証的試験.....	11
		(5) 患者・病態別試験.....	13
		(6) 治療的使用.....	13
		(7) その他.....	13
		VI. 薬効薬理に関する項目	14
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	14
1. 剤形.....	6	2. 薬理作用.....	14
(1) 剤形の区別.....	6	(1) 作用部位・作用機序.....	14
(2) 製剤の外観及び性状.....	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	14
(3) 識別コード.....	6	(3) 作用発現時間・持続時間.....	15
(4) 製剤の物性.....	6		
(5) その他.....	6		
2. 製剤の組成.....	6	VII. 薬物動態に関する項目	16
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6	1. 血中濃度の推移.....	16
(2) 電解質等の濃度.....	6	(1) 治療上有効な血中濃度.....	16
(3) 熱量.....	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	16
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	(3) 中毒域.....	19
4. 力価.....	7	(4) 食事・併用薬の影響.....	19
		2. 薬物速度論的パラメータ.....	19
		(1) 解析方法.....	19
		(2) 吸収速度定数.....	19
		(3) 消失速度定数.....	20
		(4) クリアランス.....	20
		(5) 分布容積.....	20
		(6) その他.....	20

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	20	10. 過量投与	30
(1) 解析方法	20	11. 適用上の注意	30
(2) パラメータ変動要因	20	12. その他の注意	30
4. 吸収	20	(1) 臨床使用に基づく情報	30
5. 分布	21	(2) 非臨床試験に基づく情報	30
(1) 血液－脳関門通過性	21		
(2) 血液－胎盤関門通過性	21	Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	31
(3) 乳汁への移行性	21	1. 薬理試験	31
(4) 髄液への移行性	21	(1) 薬効薬理試験	31
(5) その他の組織への移行性	21	(2) 安全性薬理試験	31
(6) 血漿蛋白結合率	21	(3) その他の薬理試験	33
6. 代謝	22	2. 毒性試験	34
(1) 代謝部位及び代謝経路	22	(1) 単回投与毒性試験	34
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、		(2) 反復投与毒性試験	34
寄与率	22	(3) 遺伝毒性試験	34
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22	(4) がん原性試験	34
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、		(5) 生殖発生毒性試験	35
存在比率	23	(6) 局所刺激性試験	35
7. 排泄	23	(7) その他の特殊毒性	35
8. トランスポーターに関する情報	23		
9. 透析等による除去率	23	X. 管理的事項に関する項目	36
10. 特定の背景を有する患者	23	1. 規制区分	36
11. その他	23	2. 有効期間	36
		3. 包装状態での貯法	36
		4. 取扱い上の注意	36
		5. 患者向け資材	36
		6. 同一成分・同効薬	36
		7. 国際誕生年月日	36
		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	36
		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	36
		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
		その内容	36
		11. 再審査期間	37
		12. 投薬期間制限に関する情報	37
		13. 各種コード	37
		14. 保険給付上の注意	37
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24	X I. 文献	38
1. 警告内容とその理由	24	1. 引用文献	38
2. 禁忌内容とその理由	24	2. その他の参考文献	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	24		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	24	X II. 参考資料	40
5. 重要な基本的注意とその理由	24	1. 主な外国での発売状況	40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25	2. 海外における臨床支援情報	41
(1) 合併症・既往歴等のある患者	25		
(2) 腎機能障害患者	25		
(3) 肝機能障害患者	25		
(4) 生殖能を有する者	25		
(5) 妊婦	25		
(6) 授乳婦	26		
(7) 小児等	26		
(8) 高齢者	26		
7. 相互作用	26		
(1) 併用禁忌とその理由	26		
(2) 併用注意とその理由	26		
8. 副作用	26		
(1) 重大な副作用と初期症状	26		
(2) その他の副作用	27		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30		

目 次

XⅢ. 備考	43
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
(1) 粉碎	43
(2) 崩壊・懸濁性及び	
経管投与チューブの通過性	44
2. その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メトリジン錠2mgの主成分であるミドドリン塩酸塩は、オーストリアのChemie Linz社（現武田薬品工業株式会社）により合成された交感神経興奮アミン1-(2', 5'-dimethoxyphenyl)-2-aminoethanol (DMAE、以下脱グリシン体（活性本体）) をグリシンで修飾したプロドラッグ製剤である。

本剤の対象疾患である低血圧は、原因の有無並びに血圧異常の状態により本態性低血圧、症候性低血圧、起立性低血圧などに分類される。本疾患は高頻度に認められる疾患であるが、急性のショックにみられる低血圧を除けば、患者の苦痛にも拘わらず直接生命に危険を及ぼすことが少ないとされる。しかし、低血圧症患者は日常活動性が低く、症状の程度によっては日常生活に支障を来し、社会生活に問題を生じる場合も少なくない。特に中枢神経変性疾患として知られるShy-Drager症候群、脊髄小脳変性症、パーキンソン病等の退行変性疾患に認められる起立性低血圧には重症例が多く、日常生活が著しく障害され、さらには臥床生活を余儀なくされることもある。

低血圧の成因は種々の原因による循環調節障害であると考えられている。低血圧患者においては、自律神経系に機能的あるいは器質的障害があり、起立、体位変換時に十分な血管収縮反射が認められず、下半身への血液貯留が起り、循環血液量及び心拍出量の低下、ひいては脳血流量及びその他主要臓器血流量の減少が生じ、多彩な自覚症状（不定愁訴）の発生をみる。

メトリジン錠2mgは交感神経の α_1 受容体を選択的に刺激する作用を有し、動物実験において末梢血管収縮に基づく血圧上昇作用を示すが、心臓への直接作用はなく（イヌ）、中枢への影響もなかった（マウス）。本剤はプロドラッグ化することによりバイオアベイラビリティを改善し、また緩和で持続的な効果発現を可能とした。

本剤はオーストリアChemie Linz社を中心に各国で開発が行われ、オーストリア、ドイツなどで承認され、1996年には米国でも承認された。

本邦では1989年3月に製造販売承認を得て発売した。1995年3月には再審査期間を終了し、1998年3月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

メトリジン錠2mgは錠剤径が6mmと小さく服用しやすいことから、小児から高齢者まで幅広い年齢層の患者に処方されている。その一方で、高齢者等の嚥下力の低下した患者ではより服用しやすい製剤が求められている。そこで大正製薬において服用時の利便性に富み市場からの需要も高い口腔内崩壊錠について検討を行った結果、口腔内で速やかに崩壊し服用しやすく、かつ口腔内から吸収されず現行製品であるメトリジン錠2mgと生物学的に同等な製剤が製造可能となり、メトリジンD錠2mg（口腔内崩壊錠）が、2004年2月に製造販売承認を得て発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 末梢血管 α_1 受容体の選択的刺激により末梢血管収縮不全を改善し、血行動態を正常化した。（ヒト、イヌ）
（「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) 1日2回投与で、本態性低血圧、起立性低血圧に基づく自覚症状を改善した。
（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (3) 再審査終了時における副作用発現頻度は、総症例9,156例中121例（1.32%）154件で、その主なものは、頭痛14件、悪心13件、腹痛12件であった。
（「VIII.8. (2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) メトリジンD錠2mgは、服用後口腔内で速やかに崩壊し、水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠である。
- (2) メトリジンD錠2mgはメトリジン錠2mgとの生物学的同等性が確認されている。
- (3) PTPシートは、製品名・含量の識別性を高める目的で、ピッチコントロール（1錠ごとの定位置表示）を行っている。
- (4) PTPシートの印字には、見やすく誤認しにくい「ユニバーサルデザインフォント」を採用している。

I. 概要に関する項目

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

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

メトリジン錠 2mg
メトリジンD錠 2mg

(2) 洋名

Metligine tablets 2mg
Metligine D tablets 2mg

(3) 名称の由来

化学名の別名である1-(2',5'-dimethoxyphenyl)-2-glycinamidoethanol hydrochlorideより命名した。
D錠2mgのDは、Disintegrate（崩壊する）の意味。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミドドリン塩酸塩（JAN）

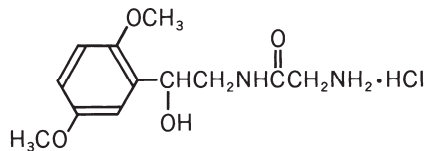
(2) 洋名（命名法）

midodrine hydrochloride（JAN）
midodrine（INN）

(3) ステム（stem）

-drine：交感神経作用薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₁₈N₂O₄・HCl
分子量：290.74

5. 化学名（命名法）又は本質

(±)-2-amino-N-(2,5-dimethoxy-β-hydroxy-phenethyl) acetamide hydrochloride（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：TS-701

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

溶媒	本品1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	
	実測値範囲	平均
ギ酸	3.0	3.0
水	14~15	14
メタノール	78~80	79
エタノール (95)	300~320	304
酢酸 (100)	6,000~6,500	6,133
無水酢酸	10,000以上	10,000以上
ジエチルエーテル	10,000以上	10,000以上
アセトニトリル	10,000以上	10,000以上

2) 各種pHに対する溶解度

測定温度：37°C

pH1.2	119mg/mL
pH4.0	139mg/mL
pH6.8	139mg/mL
水	138mg/mL

(3) 吸湿性

各種相対湿度（室温放置）で、本品は相対湿度95%保存においてわずかな重量増加を認めたほかは、ほとんど吸湿性を示さなかった。

ミドドリン塩酸塩の重量増加率 (%) 室温

相対湿度 (%)	放置日数					
	1	2	3	7	14	30
20	0.05	0.01	0.01	0.03	0.07	0.07
46	0.03	0.02	0.04	0.04	0.07	0.08
66	0.07	0.02	0.04	0.05	0.07	0.09
81	0.07	0.03	0.07	0.08	0.08	0.09
95	0.25	0.25	0.26	0.26	0.26	0.32

測定開始時水分：0.06%

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約200°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 7.96 (20°C、アミノ基、滴定法)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

オクタノールー水系での分配係数

Britton-Robinson 緩衝液のpH	分配係数
2	0.010
4	0.006
6	0.016
8	0.373
9	0.685
10	0.739
12	0.736

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品はラセミ体であり、本品の水溶液（1→25）は旋光性を示さない。

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (290nm)：113～123（乾燥後、3mg、0.01mol/L塩酸試液、100mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	39ヵ月	無色透明 ガラスびん（密栓）	規格内
40℃	6ヵ月	褐色ガラスびん （密栓）	規格内
50℃	3ヵ月		
40℃・60%RH	6ヵ月	褐色ガラスびん （開栓）	規格内
40℃・75%RH	6ヵ月		
40℃・90%RH	6ヵ月		
室内散光	3ヵ月	無色ガラスシャーレ	規格内
蛍光灯1000lx	60日		
直射日光	7日		

測定項目：性状、紫外スペクトル、赤外吸収スペクトル、pH、吸光度、薄層クロマトグラフ法、乾燥減量、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 赤外吸収スペクトル

(2) 塩化物の定性反応（日局一般試験法定性反応「塩化物」による）

定量法：電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

メトリジン錠2mg : 素錠

メトリジンD錠2mg : 素錠 (口腔内崩壊錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
メトリジン錠2mg	T65	白色の割線入り素錠			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約6	約2.6	約100
メトリジンD錠2mg	T67	白色の割線入り素錠 (口腔内崩壊錠)			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			約7	約2.5	約120

(3) 識別コード

メトリジン錠2mg T65 : 本体及びPTP包装に表示

メトリジンD錠2mg T67 : 本体及びPTP包装に表示

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

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	メトリジン錠2mg	メトリジンD錠2mg
有効成分	1錠中 ミドドリン塩酸塩 2mg	1錠中 ミドドリン塩酸塩 2mg
添加剤	トウモロコシデンプン D-マンニトール 結晶セルロース ショ糖脂肪酸エステル	D-マンニトール クロスポビドン ステアリン酸カルシウム 香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

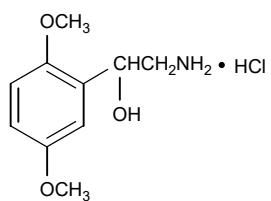
該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

化合物名	構造式	由来
脱グリシン体（活性本体）の塩酸塩	 <chem>COc1cc(CO)cc(OC)c1CNC</chem>	加水分解物

6. 製剤の各種条件下における安定性

メトリジン錠2mg

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C、75%RH	24ヵ月	PTP+アルミ包装	規格内
		無色透明ガラス瓶	
40°C	6ヵ月	PTP包装	規格内
50°C	3ヵ月		
蛍光灯下1000lx	60日	無色透明 ガラスシャーレ	規格内
直射日光下	7日		
40°C、75%RH	6ヵ月	PTP包装	性状、崩壊試験には変化を認めなかったが、液体クロマトグラフ法及び薄層クロマトグラフ法による分解物の検索において定量値に反映しない程度の加水分解物（脱グリシン体（活性本体））がいずれも4ヵ月目から観察された。
40°C、90%RH	6ヵ月		

確認項目：性状、確認試験、崩壊試験、定量、薄層クロマトグラフ法

メトリジンD錠2mg

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C、75%RH (暗所)	3ヵ月	褐色ガラス瓶（開栓）	規格内
		PTP包装	
		PTP+オーバーラップ	
40°C、75%RH (暗所)	3ヵ月	褐色ガラス瓶（開栓）	経時的に類縁物質量の増加がみられたが、規格内であった。その他は変化なし。
		PTP包装	経時的に類縁物質量の増加がみられた。その他は変化なし。
		PTP+オーバーラップ	
40°C（暗所） 50°C（暗所）	3ヵ月	褐色ガラス瓶（開栓）	規格内
D65ランプ 1000lx	52日	シャーレ+ ポリ塩化ビニルフィルム	経時的に曝光面のみ帯黄白色の着色。その他は変化なし。
D65ランプ 1000lx・遮光		シャーレ+ アルミ箔で遮光	規格内
25°C、60%RH (暗所)	12ヵ月	PTP+オーバーラップ	規格内
	36ヵ月	PTP+乾燥剤+ オーバーラップ	規格内
40°C、75%RH (暗所)	6ヵ月	PTP+オーバーラップ	経時的に類縁物質量の増加がみられた。その他は変化なし。
		PTP+乾燥剤+ オーバーラップ	規格内

オーバーラップ：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

確認項目：性状、確認試験、溶出試験、純度試験、定量、崩壊試験等

IV. 製剤に関する項目

PTPシートから外した状態での安定性試験結果

メトリジン錠2mg

試験項目 保存条件	性状	含量	硬度	崩壊性
温度 (40°C、3ヵ月、褐色ガラス瓶密栓)	規格内	規格内	規格内	規格内
湿度 (25°C、75%RH、3ヵ月、褐色ガラス瓶開栓)	規格内	規格内	5.7→3.5kgに低下	規格内
光 (蛍光灯1000lx、50日、 秤量皿 (ラップフィルムで覆う)、 120万lx・hr)	規格内	規格内	規格内	規格内

測定項目：性状、含量、硬度、崩壊性

メトリジンD錠2mg

試験項目 保存条件	性状	含量	硬度	崩壊性	溶出性
温度 (40°C、3ヵ月、褐色ガラス瓶密栓)	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
湿度 (25°C、75%RH、3ヵ月、褐色ガラス瓶開栓)	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
光 (D65ランプ、52日、 秤量皿 (ラップフィルムで覆う)、 124万lx・hr)	曝光面のみ帯黄 白色に変化 (17、34、52日 で経時的に濃い 色調)	規格内	規格内	規格内	規格内

測定項目：性状、含量、硬度、崩壊性、溶出性

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）

該当資料なし

9. 溶出性

メトリジン錠2mg

方法：日局一般試験法、溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液 水900mL

結果：30分で80%以上の溶出

メトリジンD錠2mg

方法：日局一般試験法、溶出試験法第2法（パドル法）

条件：回転数 50rpm

試験液 水900mL

結果：10分で85%以上の溶出

IV. 製剤に関する項目

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
該当しない

(2) 包装

メトリジン錠2mg : PTP100錠 [10錠×10]
PTP500錠 [10錠×50]
プラスチックボトル500錠 [バラ] (乾燥剤入り)
メトリジンD錠2mg : PTP100錠 [10錠×10] (乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

メトリジン錠2mg

P T P : ポリプロピレン (PP)、アルミニウム

アルミピロー : ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリエチレン (PE)、アルミニウム

バ ラ : ボトル ; ポリエチレン (PE)

キャップ ; ポリプロピレン (PP)

メトリジンD錠2mg

P T P : ポリプロピレン (PP)、アルミニウム

アルミピロー : ポリプロピレン (PP)、ポリエチレン (PE)、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

4. 効能又は効果

本態性低血圧、起立性低血圧

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。

小児にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高量は6mgとする。

(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」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

健康成人12例に対してミドドリン塩酸塩1mgもしくは2mgを単回経口投与した結果、一般症状、血圧、心拍数、体温、心電図及び臨床検査所見に影響は認められなかった¹⁾。また、健康成人各群6例に対してミドドリン塩酸塩2mgもしくは4mgを1日2回7日間投与した結果も、単回投与と同様であった^{1,2)}。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 本態性低血圧・起立性低血圧（成人）

起立失調症候群における本態性低血圧・起立性低血圧³⁾

対 象：本態性低血圧、起立性低血圧を含む起立失調症候群の患者128例

投与方法：ミドドリン塩酸塩を初期投与量1日2mg（分2）から開始し、1週間投与しても効果が認められない場合には1日4mg（分2）、更に症例によっては、1日6mg（分2又は分3）までの範囲で漸増（漸減）した。

投与期間：2週間（症例により1～10週間）

結 果：1日4mg（分2）が至適と判断されたものが過半数を占めたことから、ミドドリン塩酸塩1日4mg分2投与が至適用法・用量であると推定された。

神経変性疾患に伴う起立性低血圧⁴⁾

対 象：多系統萎縮症などの神経変性疾患に伴う起立性低血圧の患者91例

投与方法：ミドドリン塩酸塩を初期投与量1日4mg（分2）とした1週間単位の漸増・漸減投与（最終1日投与量1～14mg）を行った。

投与期間：8週間（症例により26週まで）

結 果：1日4mg投与でも良好な効果が見られるが、症状によっては1日6mg程度に増量することにより、さらに効果が期待できることが認められた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。

2) 起立性低血圧（小児）⁵⁾

対 象：起立性調節障害と診断された患児23例

投与方法：ミドドリン塩酸塩を1日2mg（分2）より開始し、1日3mg（分3）、4mg（分2）と順次投与量を増加させた。

投与期間：3～6週間（平均5週間）

結 果：ミドドリン塩酸塩1日4mg（分2）投与が至適用法・用量であると推定された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

小児にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日最高量は6mgとする。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

成人低血圧患者を対象とした二重盲検群間比較試験⁶⁾

目 的：エチレフリン塩酸塩（EF）を対照薬として、ミドドリン塩酸塩の低血圧に対する有効性を検討した。

対 象：成人低血圧症患者177例（本剤群85例、EF群92例）

主な登録基準：本態性低血圧、症候性低血圧、起立性低血圧（本態性・症候性）と診断され愁訴を有する患者、臥位10分後の収縮期血圧が110mmHg以下、又は起立時に収縮期血圧が15mmHg以上低下する患者。

主な除外基準：臥位時、高血圧を示す患者、重篤な肝障害、腎障害、心機能障害又は血管障害を有する患者、甲状腺機能亢進症又は好クローム性細胞腫を有する患者。

投与方法：試験薬剤を1回1錠、1日3回毎食前に経口投与した（ミドドリン塩酸塩4mg/日、EF15mg/日）。なお、ミドドリン塩酸塩群の昼食前投与はプラセボとした。

投与期間：14日間

評価項目：最終全般改善度、血圧に対する効果、副作用など

解析方法：データの性質に応じて、2標本Wilcoxonの順位和検定、 χ^2 検定ないしFisherの直接確率法及びt検定

V. 治療に関する項目

(群内比較は対応あり) を用い、有意水準は危険率5%未満 ($p<0.05$) とした。

結果：最終全般改善度の分布において本剤群とEF群で有意な差は認めなかった。著明改善と判定されたのは本剤群28.9% (22/76例)、EF群21.6% (16/74例)、中等度改善は本剤群46.1% (35/76例)、EF群36.5% (27/74例) であった。中等度改善以上の改善率は、本剤群75.0% (57/76例)、EF群58.1% (43/74例) であり、本剤群がEF群に比べて有意に高かった (χ^2 検定、 $p<0.05$)。有用度において、極めて有用と判定されたのは本剤群27.6% (21/76例)、EF群21.6% (16/74例)、有用と判定されたのは本剤群47.4% (36/76例)、EF群33.8% (25/74例) であった。有用以上の有用率は、本剤群75.0% (57/76例)、EF群55.4% (41/74例) であり、本剤群がEF群に比べて有意に高かった (χ^2 検定、 $p<0.05$)。本態性低血圧における臥位時収縮期血圧は投与開始時に比べて投与終了時に本剤群 $9\pm 1\text{mmHg}$ ($p<0.01$)、EF群 $7\pm 2\text{mmHg}$ ($p<0.01$) の上昇を認めたが、両群間に差は認めなかった。起立性低血圧における起立時の収縮期血圧低下及び脈圧狭小化は本剤群、EF群とも有意に抑制されたが、両群間に有意な差は認めなかった。副作用の発現率は本剤群3.5% (3/85例)、EF群10.9% (10/92例) であり、重篤な副作用は認めず、本剤群の3例 (眠気、発疹、舌炎) はいずれも軽度であった。副作用による投与中止例は本剤群1例、EF群5例であった。

注) 本剤の承認された、効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果：本態性低血圧、起立性低血圧

用法及び用量：成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。

小児起立性調節障害患者を対象とした二重盲検群間比較試験⁷⁾

目的：ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 (DHE) (国内では販売中止) を対照薬として、ミドドリン塩酸塩の起立性調節障害に対する有効性を検討した。

対象：小児起立性調節障害患者178例 (本剤群88例、DHE群90例)

主な登録基準：9～15歳の患児

投与方法：試験薬剤を1回1錠、1日3回毎食前に経口投与した (ミドドリン塩酸塩4mg/日、DHE3mg/日)。なお、ミドドリン塩酸塩群の昼食前投与はプラセボとした。

投与期間：4週間

評価項目：臨床効果、概括安全度、全般有用度、副作用など

解析方法：データの性質に応じて、2標本Wilcoxonの順位和検定、分割表 χ^2 検定ないしFisherの直接確率法、対応のあるt検定を用い、有意水準を両側5%とした。

結果：臨床効果について著効率は本剤群23.3% (20/86例)、DHE群12.2% (10/82例)、有効率は本剤群40.7% (35/86例)、DHE群42.7% (35/82例) であった。有効率 (「著効」+「有効」) は本剤群64.0% (55/86例)、DHE群54.9% (45/82例) であったが、群間に有意差は認められなかった。概括安全度は本剤群96.6% (85/88例)、DHE群96.7% (87/90例) が安全であると判断され、両群間に差は認められなかった。全般有用度については、「非常に有用」が本剤群23.0% (20/87例)、DHE群12.0% (10/83例)、「有用」が本剤群39.1% (34/87例)、DHE群42.2% (35/83例) であった。全般有用度 (「非常に有用」+「有用」) は本剤群62.1% (54/87例)、DHE群54.2% (45/83例) であったが、両群間に有意差は認められなかった。副作用の発現率は、本剤群3.4% (3/88例)、EF群2.2% (2/90例) であり、本剤群では3例に4件の副作用 (嘔気2件、皮疹、上半身ほてり各1件) が発現した。

注) 本剤の承認された、効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

効能又は効果：本態性低血圧、起立性低血圧

用法及び用量：小児にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日最高量は6mgとする。

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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

① 使用成績調査

本態性低血圧4,892例、起立性低血圧3,427例を対象に有効性について検討を行った。その結果、本態性低血圧における改善率は72.0%（改善以上）、起立性低血圧における改善率は68.5%（改善以上）であった。安全性については8,372例を対象に検討を行った。副作用は76例（0.91%）に認められた。

② 特別調査

妊婦4例を対象に安全性について検討を行った。副作用は0件であった。

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

メトリジン錠2mgで承認時に実施された国内第Ⅱ相の一般試験、国内第Ⅲ相の二重盲検比較試験及び一般試験における成績は以下のとおりであった^{4,6-9)}。

疾患名	改善率（％） 【中等度改善以上】
本態性低血圧	58.2（89/153）
起立性低血圧	66.7（336/504）

承認用量と異なる症例を含む。

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

エチレフリン塩酸塩、アメジニウムメチル硫酸塩、ドロキシドパ、交感神経刺激薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミドドリン塩酸塩の血圧上昇作用（ラット、ネコ）¹⁰⁾、摘出血管平滑筋収縮作用（ウサギ胸部大動脈、イヌ大腿動静脈、ヒト伏在静脈など）¹¹⁾は α_1 遮断薬で抑制されるが、 α_2 遮断薬ではほとんど抑制されず、また β 受容体刺激作用、 β 遮断作用はないこと¹⁰⁻¹²⁾から、末梢血管収縮作用は、選択的 α_1 受容体刺激作用に基づくものと考えられた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血圧に対する作用（ヒト）

- ・本態性低血圧、起立性低血圧患者への1回2mg1日2回～1回2mg1日3回の2～4週間投与において、坐位、臥位、立位後1分の血圧を有意に上昇させた¹³⁾。
- ・本態性低血圧、起立性低血圧患者への1回2mgを1日2回の1週間投与において、起立時の血圧低下を有意に抑制した¹⁴⁾。
- ・健康成人男性への1回4mgを1日2回の1週間投与において、血圧に影響を及ぼさなかった²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。

2) 血圧に対する作用（動物）

①血圧上昇作用

- ・クロラロース麻酔イヌへのミドドリン塩酸塩投与（0.4、1.0mg/kg、i.v.）によって、全身血圧、左房圧、大腿動脈血管抵抗、総末梢血管抵抗は用量依存的に有意に増大し、肺動脈圧勾配、肺動脈血流量、心拍数、心仕事量は有意に減少した¹⁵⁾。
- また、ペントバルビタール麻酔イヌへのミドドリン塩酸塩投与（0.9mg/kg、i.v.）においても血圧上昇、心拍数減少がみられたが、この時呼吸頻度は軽度減少し、呼吸振幅は軽度増加したにすぎなかった¹⁶⁾。
- 一方、迷走神経切断イヌへのミドドリン塩酸塩投与（0.4mg/kg、i.v.）では肺動脈血流量の増加傾向、肺動脈圧、肺動脈圧勾配及び肺血管抵抗の上昇と、それに伴う右室仕事量の増加が認められた¹⁵⁾。
- ・大腿動脈血圧測定のため大腿動脈分岐部から逆行性に腹部大動脈に達するカニューレを挿入し、他端を背部で固定して慢性的にカニューレを留置した無麻酔無拘束イヌにミドドリン塩酸塩0.3、0.6、0.9mg/kgを静脈内投与したところ、用量依存的な血圧上昇が認められ、15～20分後にピークとなり、血圧の上昇は2時間以上持続した。また、同モデルにミドドリン塩酸塩2、5mg/kgを経口投与したところ、1～1.5時間後にピークに達し、血圧の上昇は3～5時間以上持続した¹²⁾。
- 無麻酔イヌへのミドドリン塩酸塩投与（0.3mg/kg i.v.、1mg/kg p.o.）で、心電図PQ間隔及びQT間隔が延長し、麻酔イヌと同様心拍数、心仕事量が減少したことから、ミドドリン塩酸塩の全身血圧上昇作用は心臓作用によるものではないと考えられた¹⁰⁾。

②各種血管床に対する作用

- ・ペントバルビタール麻酔ネコへのミドドリン塩酸塩投与（0.3、0.6mg/kg、i.v.）で、総頸動脈と上腸間膜動脈血流量は一過性の増加を示し、大腿動脈血流量は一過性の増加の後持続的に減少した¹⁰⁾。
- ・ペントバルビタール麻酔イヌへのミドドリン塩酸塩投与（0.3、0.6mg/kg、i.v.）で、全身血圧は上昇し、心拍数は持続的に減少した。大腿動脈血流量は一過性の増加の後持続的に減少し、腎動脈血流量は一過性の減少の後回復し、その後再び減少した。椎骨動脈血流量、総頸動脈血流量、上腸間膜動脈血流量、冠動脈血流量、心拍出量は徐々に減少した。脳組織血流量は不変であった。また、同モデルへのミドドリン塩酸塩投与（0.6mg/kg、i.v.）による血流量減少の大きさは、冠動脈では投与20、30分後で

VI. 薬効薬理に関する項目

大腿動脈及び上腸間膜動脈より、腎動脈では投与20、30分後で上腸間膜動脈より、また投与20、30、60分後で大腿動脈より、椎骨動脈では投与20、30、60分後で大腿動脈より有意に小さかった。以上のように、ミドドリン塩酸塩により血圧が上昇した際は、結腸血流の減少は、上腸間膜動脈及び大腿動脈の血流減少よりも小さく、脳及び心筋への血液供給にはほとんど影響を及ぼさないことが示唆された¹⁷⁾。

③起立性低血圧モデルに対する作用

- ・ ジエチルエーテル吸入麻酔下、ガラミン非動化ウサギの両側迷走神経・頸動脈洞神経・大動脈減圧神経切断時、30° 体軸変換による血圧低下は $17 \pm 6 \text{mmHg}$ であったが、ミドドリン塩酸塩投与 (0.3mg/kg、i.v.) により体軸変換による血圧低下は $13 \pm 6 \text{mmHg}$ と有意に抑制された。この作用はミドドリン塩酸塩の増量 (1.2、3.0mg/kg) でさらに顕著であった。また、ミドドリン塩酸塩投与時の心拍数減少は両側迷走神経切断により消失することから、迷走神経を求心路とする反射性の変化であることが示唆された¹⁸⁾。
- ・ ペントバルビタール麻酔イヌにヘキサメトニウム (20mg/kg s.c.) を投与し、頭部を30° 傾斜させることによって血圧は $100.4 \pm 8.3 \text{mmHg}$ から $83.8 \pm 6.7 \text{mmHg}$ へと有意に低下し、大脳組織血流量、椎骨動脈血流量、心拍出量、大腿動脈血流量も有意に減少した。心拍数は反射的に軽度増加した。この起立性低血圧モデルでミドドリン塩酸塩投与 (0.3mg/kg、i.v.) により血圧の低下及び大脳組織血流量、椎骨動脈血流量、心拍出量の減少が有意に抑制され、大腿動脈血流量の減少も抑制傾向が認められた¹⁹⁾。
- ・ ウレタン-クロラロース麻酔、パンクロニウム不動化日本ザルへのミドドリン塩酸塩投与 (3mg/kg、i.v.) で、血圧の上昇は3~4分後にピークに達し、10分後にも持続していた。内頸、椎骨動脈血流量は一過性の上昇後回復し、心拍数の低下は5~6分後にピークに達し、10分後も低値を示していた²⁰⁾。さらに、脱グリシン体 (活性本体) 0.3mg/kg を静脈内投与した前後における脳血管反応性を、内頸及び椎骨動脈系で検討した。脱血時 (血圧低下惹起) の血流量変化値を平均血圧変化値と脱血前血流量との積で除して、脳灌流圧低下時の脳循環自動調節指数をみると、内頸動脈系は有意に、椎骨動脈系は有意ではないものの、いずれも脳循環自動調節指数は低下し、ミドドリン塩酸塩による脳循環自動調節の改善がうかがわれた²¹⁾。

(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

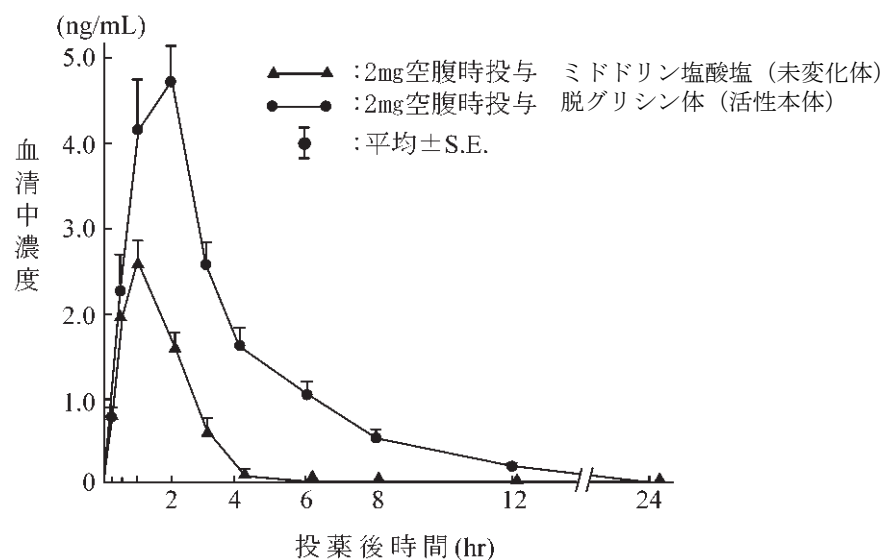
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人12例にミドドリン塩酸塩として2mgを空腹時単回経口投与したときの未変化体及び脱グリシン体（活性本体）の平均血清中濃度の推移、及び薬物動態パラメータの平均値は以下のとおりであった¹⁾。

ミドドリン塩酸塩2mg単回経口投与後の血清中濃度推移（健康成人）



	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng · hr/mL)
ミドドリン塩酸塩（未変化体）	2.8 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.2	5.2 ± 0.4
脱グリシン体（活性本体）	5.3 ± 0.4	1.5 ± 0.2	2.4 ± 0.3	19.1 ± 1.7

平均値±標準誤差 (n=12)

2mgを空腹時単回経口投与すると、血清中未変化体濃度は投与後1.1時間で最高に達し、その後は急激に低下して4時間以降はほとんど検出されなかった。

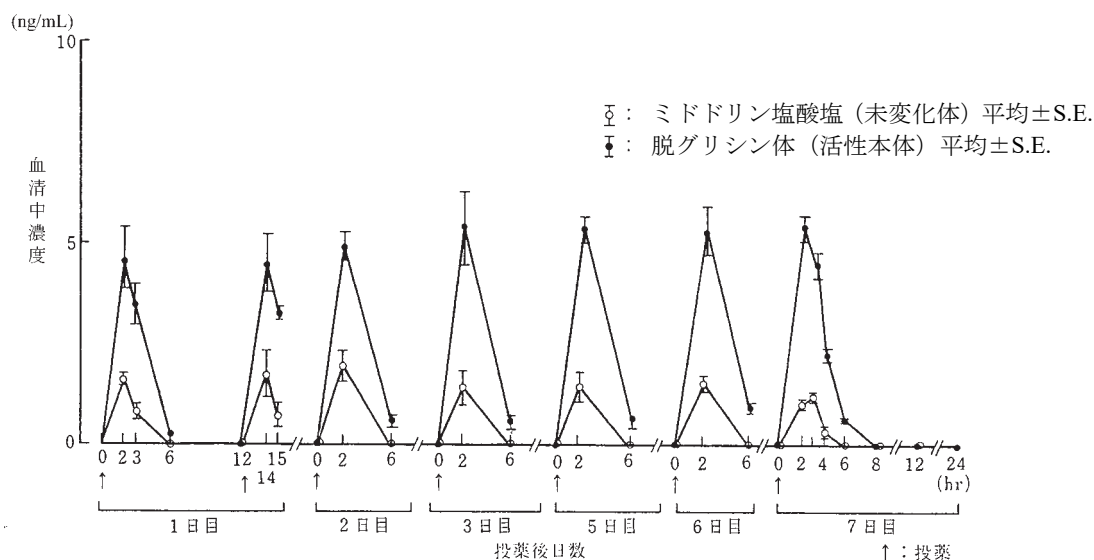
一方、活性本体の濃度は1.5時間で最高に達し、最高血清中濃度は未変化体濃度を大きく上回り、その後は半減期2.4時間で減衰した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

健康成人6例にミドドリン塩酸塩として1回2mgを1日2回、1回4mgを1日2回で7日間反復経口投与時の血清中濃度は単回投与時と比較して差は認められず、蓄積性はないものと考えられた^{1,2)}。

健康成人男子にミドドリン塩酸塩2mgを1日2回反復投与時の血清中濃度推移



	投与回数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)
ミドドリン塩酸塩 (未変化体)	1	1.5±0.2	2.0±0.0	2.4±1.6 ¹⁾	6.2±2.8 ^{1,2)}
	13	1.3±0.1	2.3±0.2	0.8±0.1 ³⁾	3.2±0.5
脱グリシン体 (活性本体)	1	4.6±0.8	2.2±0.2	1.2±0.3 ¹⁾	15.5±2.5 ^{1,2)}
	13	5.6±0.3	2.2±0.2	1.2±0.1	17.6±0.9

1) n=5, 2) 0-∞, 3) n=4

平均値±標準誤差 (n=6)

3) メトリジン錠2mgとメトリジンD錠2mgとの生物学的同等性

健康成人を対象としたクロスオーバー法による、メトリジンD錠2mgとメトリジン錠2mgの生物学的同等性試験を行った。その結果、活性本体の血漿中濃度は両剤形間で同様の推移を示し、メトリジンD錠2mgとメトリジン錠2mgは生物学的に同等であることが確認された²²⁾。

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
メトリジンD錠2mg	4.09±0.83	1.55±0.78	20.32±2.95
メトリジン錠2mg	4.26±0.84	1.23±0.44	20.17±2.92

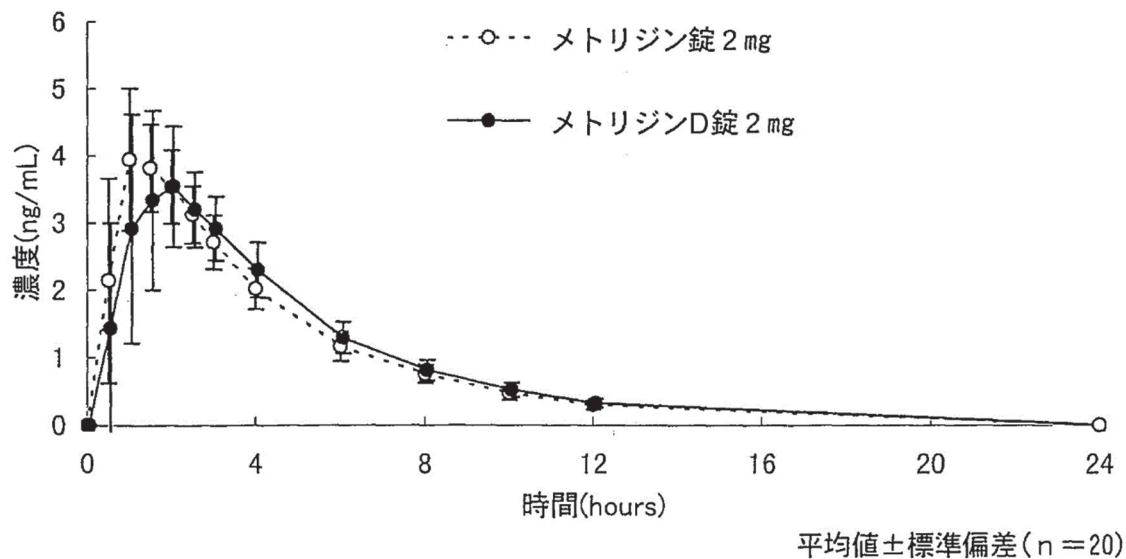
平均値±標準誤差 (n=20)

① メトリジンD錠2mg (水なしで服用) とメトリジン錠2mg (水で服用) の比較

健康成人20例に対しクロスオーバー試験にて、メトリジンD錠2mgを水なしで経口投与した場合と、メトリジン錠2mgを水150mLとともに経口投与した場合の血漿中脱グリシン体 (活性本体) 濃度推移を比較したところ、血漿中脱グリシン体 (活性本体) 濃度のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、いずれも生物学的同等性の判定基準の範囲内であった²²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

製剤別血漿中脱グリシン体（活性本体）濃度推移

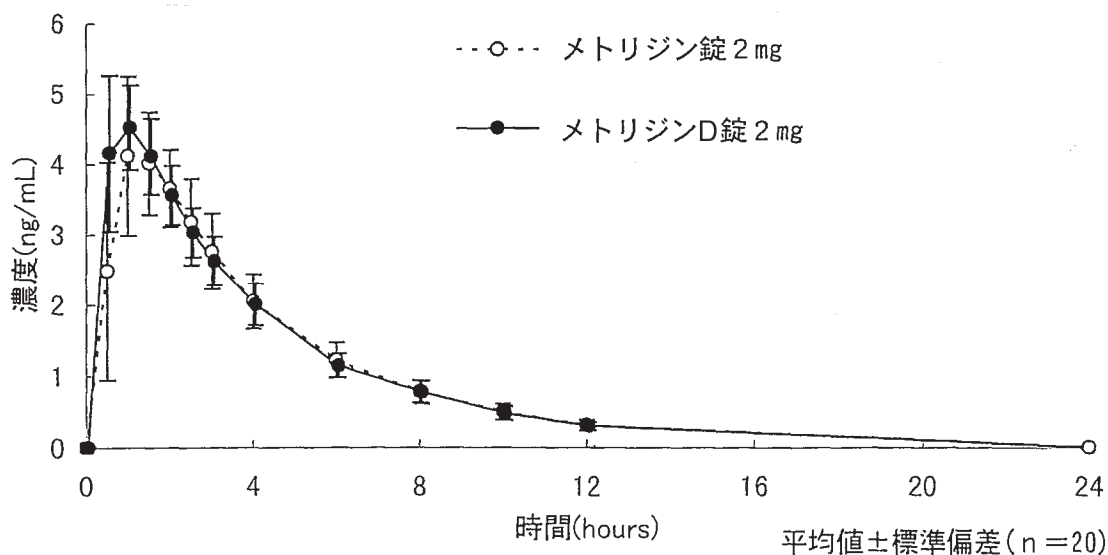


血漿中薬物動態パラメータ基本統計量

	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)		C _{max} (ng/mL)	
	メトリジン錠2mg	メトリジンD錠2mg	メトリジン錠2mg	メトリジンD錠2mg
例数	20	20	20	20
平均値	20.17	20.32	4.26	4.09
標準偏差値	2.92	2.95	0.84	0.83

- ② メトリジンD錠2mg（水で服用）とメトリジン錠2mg（水で服用）の比較
健康成人20例に対しクロスオーバー試験にて、メトリジンD錠2mg又はメトリジン錠2mgを水150mLとともに経口投与した場合の血漿中脱グリシン体（活性本体）濃度推移を比較したところ、血漿中脱グリシン体（活性本体）濃度のAUC₀₋₂₄及びC_{max}は、いずれも生物学的同等性の判定基準の範囲内であった²²⁾。

製剤別血漿中脱グリシン体（活性本体）濃度推移



VII. 薬物動態に関する項目

血漿中薬物動態パラメータ基本統計量

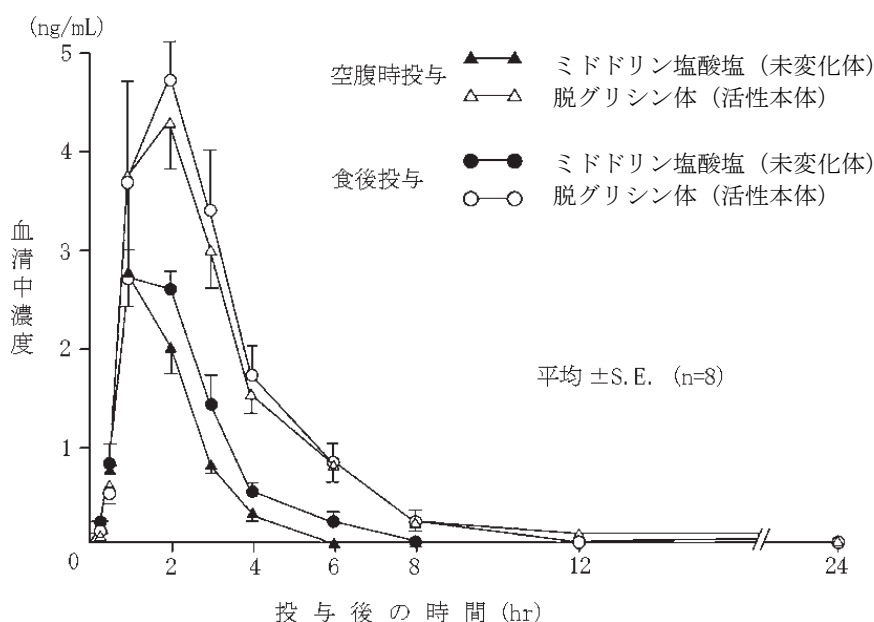
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)		C _{max} (ng/mL)	
	メトリジン錠2mg	メトリジンD錠2mg	メトリジン錠2mg	メトリジンD錠2mg
例数	20	20	20	20
平均値	21.20	21.68	4.52	4.68
標準偏差値	3.39	3.00	0.77	0.73

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人8例にミドドリン塩酸塩として2mgを食後又は空腹時に単回経口投与したところ、未変化体及び活性本体の体内動態は食事による影響を受けなかった²³⁾。



		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
ミドドリン塩酸塩 (未変化体)	空腹時	3.0±0.2	1.3±0.2	0.9±0.1	5.9±0.6
	食後	3.2±0.2	1.4±0.2	1.1±0.1	7.6±0.6
脱グリシン体 (活性本体)	空腹時	5.5±0.3	1.6±0.3	1.5±0.1	15.2±1.4
	食後	5.9±0.4	1.8±0.3	1.3±0.2	15.8±0.9

平均値±標準誤差 (n=8)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²⁴⁾

次項以降のパラメータを算出するために、それぞれ以下の解析方法を用いた。

吸収速度定数、消失速度定数、分布容積 : 1-コンパートメントオープンモデル

全身クリアランス : 2-コンパートメントオープンモデル

(2) 吸収速度定数

4.58hr⁻¹ ²⁴⁾ (外国人データ。健康成人6例、空腹時5.3mg単回経口投与)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

0.196hr⁻¹ ²⁴⁾ (外国人データ。健康成人6例、空腹時5.3mg単回経口投与)

(4) クリアランス

全身クリアランス 0.320 L/min²⁴⁾

(外国人データ。健康成人6例、5mg静脈内投与後の血漿中放射能濃度より算出)

(5) 分布容積

93.8L²⁴⁾ (外国人データ。健康成人6例、空腹時5.3mg単回経口投与)

(6) その他

該当しない

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。

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

バイオアベイラビリティ²⁴⁾

健康成人（外国人）6例に³H-ミドドリン塩酸塩を静脈内投与で5mg、また経口で5.3mgを投与した。経口投与時の血中総放射能濃度は、投与1時間以降静脈内投与時に近似した推移を示し、それぞれのAUC値から算出した経口投与時の平均吸収率は109%であり、糞中放射能の排泄がごくわずかであることから、ミドドリンの消化管からの吸収（絶対的バイオアベイラビリティ）はほぼ100%に近いものと考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。

プロドラッグ化によるバイオアベイラビリティの改善²⁵⁾

健康成人にミドドリン塩酸塩（2mg）と等モルの活性本体の塩酸塩（1.6mg）を単回経口投与し、活性本体のAUCを比較すると、AUCは直接活性本体の塩酸塩を投与した時よりミドドリン塩酸塩投与時の方が有意に高く、プロドラッグ化によるバイオアベイラビリティの改善が示された。

吸収部位（ラット）²⁶⁾

ラットの消化管吸収実験から、胃から殆ど吸収されずに、主に小腸から吸収されることが示された。

腸肝循環（ラット）²⁶⁾

ラットに¹⁴C-ミドドリン塩酸塩を経口投与後24時間までに排泄された胆汁を採取し、別のラットの十二指腸内へ投与した結果、投与量の10%が再度胆汁に排泄され、一部腸肝循環の形成が示された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

(ラット)²⁷⁾

妊娠12、18日目のラットに¹⁴C-ミドドリン塩酸塩を経口投与し、胎児への移行性を全身オートラジオグラフィ及び組織中放射能濃度の測定により検討した結果、投与量に対する胎児あたりの分布量は妊娠中期、後期とも0.002%以下であった。

(3) 乳汁への移行性

(ラット)²⁷⁾

¹⁴C-ミドドリン塩酸塩をラットに経口投与後の乳汁中放射能濃度は血液レベルを上回る値で推移した。しかし、乳汁を介した乳児への移行は主に乳児の消化管に限られ、乳児あたりの分布量は母獣への投与量の0.07%以下であった。

(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

(ラット)²⁸⁾

¹⁴C-ミドドリン塩酸塩をラットに経口投与後30分の放射能分布は肝臓が血漿の約10倍で最も高く、次いで腎臓、消化管に高い分布が認められた。その他の組織は血漿あるいは血液と同レベルであったが、脳、精巣、脂肪の濃度は低く血漿の1/5～1/10であった。その後腸内容物を除く他の組織中濃度は血漿にほぼ並行して低下し、24時間では肝臓に若干の活性が検出された。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は未変化体では24～31%、活性本体では27～28%であった (*in vitro*)²⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

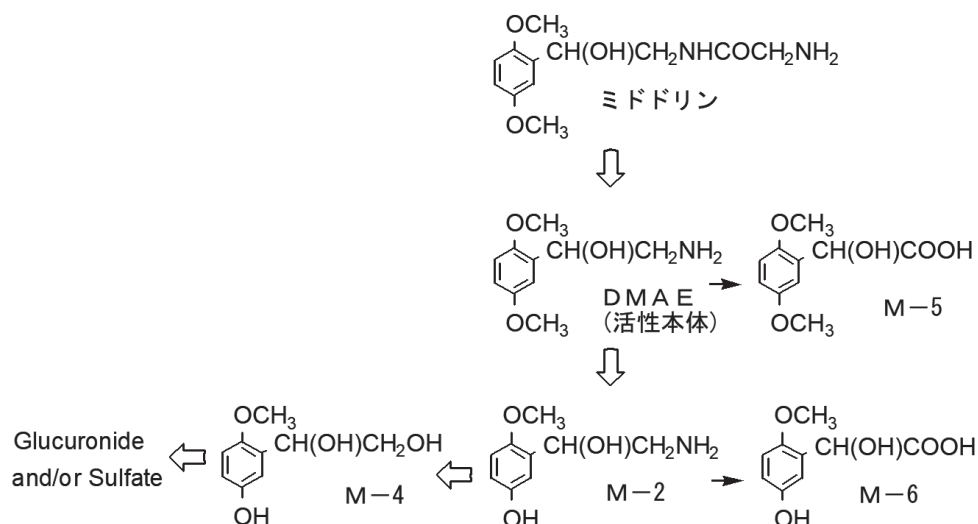
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁵⁾

健康成人男性5例にミドドリン塩酸塩として4mgを単回経口投与後1～2時間の血清中代謝物は活性本体が全体の67%、未変化体が28%、脱グリシン体（活性本体）のO-脱メチル体（M-2）が5%認められた。

また、投与後8時間までの尿中代謝物は、活性本体のO-脱メチル・酸化的脱アミノ体（M-4）及びその抱合体が35%と最も多く、次いで活性本体が21%、未変化体が15%認められた。

なお、本剤の代謝経路は以下のように考えられる。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

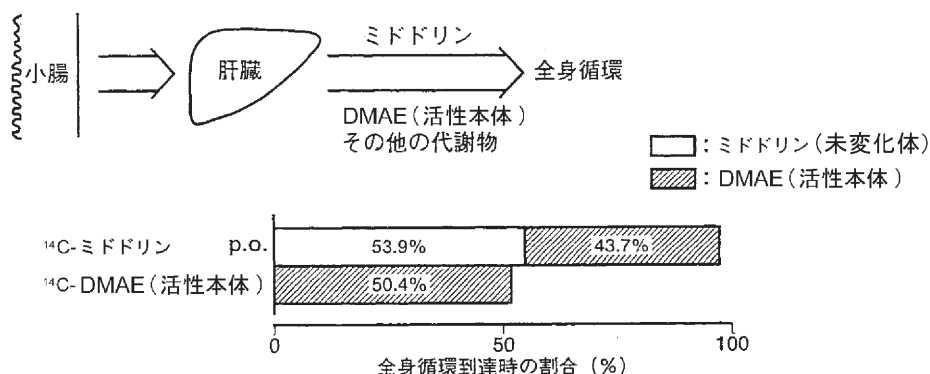
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

健康成人5例に、ミドドリン塩酸塩（未変化体）2mg又は等モルの脱グリシン体（活性本体）を経口投与した際のAUCを比較した結果、AUCは直接脱グリシン体（活性本体）を投与した時よりミドドリン塩酸塩投与時の方が有意に高く、プロドラッグ化により初回通過効果が抑制されたことが示された²⁵⁾。

（イヌ）

イヌに¹⁴C-ミドドリン塩酸塩を経口又は静脈内投与したときのミドドリン塩酸塩並びに脱グリシン体（活性本体）のAUCを求め、¹⁴C-脱グリシン体（活性本体）投与時の値と比較することで初回通過効果を検討した。¹⁴C-脱グリシン体（活性本体）経口投与では約半分が不活化されてしまったが、¹⁴C-ミドドリン塩酸塩経口投与後の全身循環到達時の割合は、ミドドリン塩酸塩と脱グリシン体（活性本体）を合わせて97.6%に達したことから、初回通過効果が抑制されバイオアベイラビリティが改善されたことが示された²⁵⁾。



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

脱グリシン体 [2-amino-1-(2,5-dimethoxyphenyl) ethanol hydrochloride] が活性代謝物であり、活性本体である²⁹⁾。

7. 排泄

(1) 排泄部位

尿及び糞中²⁴⁾

投与後4日目までに投与量の76.6%が尿中に、2.1%が糞中に排泄された。

(外国人データ。健康成人6例、空腹時5.3mg単回経口投与)

注) 本剤の承認された用法及び用量は以下のとおりである。

成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。

(2) 排泄率

健康成人6～12例にミドドリン塩酸塩として2mgを空腹時又は食後単回経口投与後の尿中排泄は、投与後24時間までにほぼ終了し、累積排泄率は未変化体が3.0～4.4%、脱グリシン体（活性本体）が31.8～42.8%であった¹⁾。また1回2mgを1日2回、1回4mgを1日2回での7日間反復経口投与時の尿中排泄率は単回投与時と比較して差は認められなかった^{1,2)}。

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

血液透析

血液透析患者6例にミドドリン塩酸塩2mgを透析2時間前に経口投与し、透析終了時（投与6時間後）までの体内動態を非透析時と比較した結果、脱グリシン体（活性本体）の消失半減期 $T_{1/2}$ が4.0hrから1.1hrへと有意に短縮していたことから、本剤の透析性は良好であると考えられた³⁰⁾。

10. 特定の背景を有する患者

起立性低血圧の小児患者にミドドリン塩酸塩として2mgを単回経口投与したところ、未変化体、活性本体の尿中排泄は成人とほぼ同様であった⁵⁾。

11. その他

該当資料なし

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 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の患者は、ノルアドレナリン等と類似の作用を持つ交感神経刺激薬により過度な反応を起こす可能性が知られている。本剤は、薬理的にこれらの薬剤と同様な反応を起こすおそれがある。〕

2.2 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者〔褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者は、カテコールアミンの過剰放出があり、本剤が病態を悪化させるおそれがある。〕

（解説）

2.2 米国添付文書上で「褐色細胞腫の患者」が投与禁忌の項に記載されている。国内における報告はないが、褐色細胞腫の患者は、カテコールアミンの過剰放出があり、本剤が病態を悪化させるおそれがあるため、米国添付文書を参考として、注意喚起することとした。

その後、令和5年3月14日付「医薬品（体外診断用医薬品を除く）の使用上の注意における「褐色細胞腫」の用語について」（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 事務連絡）にて、「褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン」（2018年度改訂 日本内分泌学会監修）の改訂に伴い、電子添文の使用上の注意として使用されている「褐色細胞腫」を「褐色細胞腫又はパラガングリオーマ」に変更するよう示されたことから、用語の変更を行った。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

外国において、神経原性起立性低血圧に対する二重盲検試験が実施された。臥位血圧が過度に上昇した症例が報告されているので注意すること。動悸、頭痛などの症状は臥位血圧の上昇による場合が考えられる。臥位血圧の上昇は本剤の減量、または頭部を高くして寝ることで調節できるが、臥位高血圧が続く場合には投与を中止すること。

（解説）

Shy-Drager症候群、糖尿病、パーキンソン病などの原疾患により、自律神経が障害されるため起立性低血圧を発現することがある。外国において、このような神経原性起立性低血圧に対しミドドリンを用いた二重盲検試験が実施された³¹⁾。その結果、ミドドリン投与により臥位血圧の上昇した症例が報告されたことから、注意喚起することとした。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心臓障害のある患者

本剤は静脈還流量増加作用を介した心臓への作用を有しているため、静脈還流を治療上抑制している患者等に投与する場合、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.2 重篤な血管障害のある患者

閉塞性動脈硬化症等の重篤な血管狭窄のある患者に投与する場合、病態を悪化させるおそれがある。

9.1.3 高血圧の患者

基礎疾患として高血圧がある起立性低血圧患者に使用する場合、過度の血圧上昇が起こるおそれがある。

9.1.4 前立腺肥大に伴う排尿困難のある患者

本剤が膀胱頸部の α 受容体に作用するため、排尿困難を悪化させるおそれがある。

(解説)

9.1.4 米国添付文書上で「排尿困難のある患者」には、慎重に投与するように記載されている。国内における報告はないが、本剤が膀胱頸部の α 受容体に作用するため、排尿困難を悪化させるおそれがあることから、米国添付文書を参考として、注意喚起することとした。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与間隔をあけて使用すること。消失半減期の延長により血中濃度が持続する。

(解説)

ミドドリンの主排泄経路は腎臓であり、ヒトにおいて投与量の80%以上が尿中に排泄される^{1,2,25,32)}。そのため腎臓に障害がある場合には排泄が遅れ、血中濃度が持続する可能性がある。

腎機能障害患者において、ミドドリンの活性代謝物である脱グリシン体（活性本体）の血中濃度を健康成人と比較すると、最高血中濃度には差はみられなかったが、4時間以降の血中濃度は健康成人に比べ高値であり、半減期、AUCも高値を示したという報告がある。

このため、腎機能障害患者においては、投与間隔をあける等、慎重に投与する必要がある³⁰⁾。

(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投与しないことが望ましい。ラットで胎児への移行、吸収胚の増加、胎児体重低値及び骨化遅延、ウサギで死胚胎児の増加及び骨化遅延が認められている。

(解説)

特別調査において、成人女性を限定として本剤の妊婦に対する使用例の収集に努め、妊娠中の投与が確認された症例について追跡調査を実施した。一次調査の565例中4例の妊婦症例が回収され、出産までの追跡調査の結果、いずれの症例も母児ともに本剤によると考えられる異常は認められなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療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。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

動物実験で得られている乳汁中への移行について記載した。（「VII.5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者では生理機能が低下していることがあり、高い血中濃度が持続する可能性がある。

なお、再審査結果では、小児及び高齢者の層に副作用の発現が高い傾向であったが有意差はなかった。

	解析対象症例数	副作用発現症例数 (%)
～15歳	913	12 (1.31)
～64歳	5,839	45 (0.77)
65歳～	1,620	19 (1.17)

χ^2 検定：N.S.

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

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		眠気 いらいら感	
消化器	悪心 腹痛	嘔吐 口内炎 腹部膨満感 便秘	下痢
循環器		高血圧 動悸 心室性期外収縮	
中枢神経系	頭痛	めまい	
皮膚 ^{注)}		発疹 立毛感 そう痒感 蕁麻疹 発赤	
肝臓		肝機能障害 ALT上昇 AST上昇 Al-P上昇	
その他		ほてり感 悪寒 倦怠感 頻尿 発汗亢進 肩こり	異常感覚 排尿困難

発現頻度は承認時の国内臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例9,156例中、121例（1.32%）154件に副作用が認められた。その主なものは、頭痛14件、悪心13件、腹痛12件であった。〔メトリジン錠2mg再審査終了時〕

項目別副作用発現頻度

	承認時迄の調査	製造販売後調査*	総 計
調査症例数	784	8372	9156
副作用発現症例数 (%)	45 (5.74)	76 (0.91)	121 (1.32)
副作用発現件数 (%)	51 (6.51)	103 (1.23)	154 (1.68)
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	11 (1.40)	10 (0.12)	21 (0.23)
発疹	4 (0.51)	4 (0.05)	8 (0.09)
蕁麻疹	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.02)
そう痒感	2 (0.26)	1 (0.01)	3 (0.03)
皮膚炎		1 (0.01)	1 (0.01)
立毛感	3 (0.38)	3 (0.04)	6 (0.07)
発赤	1 (0.13)		1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	12 (1.53)	18 (0.22)	30 (0.33)
肩こり	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.02)
筋強剛	1 (0.13)		1 (0.01)
痙攣	1 (0.13)		1 (0.01)
もうろう状態		1 (0.01)	1 (0.01)
手指冷感		1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛（頭重を含む）	9 (1.15)	5 (0.06)	14 (0.15)
下肢しびれ（感）		2 (0.02)	2 (0.02)
めまい		7 (0.08)	7 (0.08)
末梢神経障害		1 (0.01)	1 (0.01)
自律神経系障害	2 (0.26)	5 (0.06)	7 (0.08)
高血圧（血圧上昇を含む）		5 (0.06)	5 (0.05)
発汗亢進	2 (0.26)		2 (0.02)
精神障害	4 (0.51)	8 (0.10)	12 (0.13)
眠気	1 (0.13)	4 (0.05)	5 (0.05)
幻覚	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.02)
いらいら感	1 (0.13)		1 (0.01)
不穏		1 (0.01)	1 (0.01)
不眠（症）		2 (0.02)	2 (0.02)
妄想	1 (0.13)		1 (0.01)
消化管障害	15 (1.91)	26 (0.31)	41 (0.45)
悪心	6 (0.77)	7 (0.08)	13 (0.14)
嘔吐	1 (0.13)	3 (0.04)	4 (0.04)
下痢		2 (0.02)	2 (0.02)
口内炎	2 (0.26)		2 (0.02)
胃もたれ感	1 (0.13)		1 (0.01)
胸やけ		1 (0.01)	1 (0.01)
食欲減退		1 (0.01)	1 (0.01)
腹痛	2 (0.26)	10 (0.12)	12 (0.13)
便秘	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.02)
腹部膨満感	2 (0.26)		2 (0.02)
排便回数増加		1 (0.01)	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害	1 (0.13)	4 (0.05)	5 (0.05)
心室性期外収縮	1 (0.13)		1 (0.01)
動悸		4 (0.05)	4 (0.04)
肝臓	2 (0.26)	10 (0.12)	12 (0.13)
肝機能障害		6 (0.07)	6 (0.07)
ALT上昇	1 (0.13)	2 (0.02)	3 (0.03)
AST上昇		2 (0.02)	2 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	承認時迄の調査	製造販売後調査*	総計
	副作用発現件数 (%)		
Al-P上昇	1 (0.13)		1 (0.01)
血液	0 (0.00)	4 (0.05)	4 (0.04)
赤血球減少		1 (0.01)	1 (0.01)
ヘマトクリット値減少		1 (0.01)	1 (0.01)
白血球減少 (症)		1 (0.01)	1 (0.01)
血小板減少 (症)		1 (0.01)	1 (0.01)
泌尿器系障害	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.02)
頻尿	1 (0.13)	1 (0.01)	2 (0.02)
その他	3 (0.38)	17 (0.20)	20 (0.22)
悪寒		3 (0.04)	3 (0.03)
顔面浮腫		1 (0.01)	1 (0.01)
倦怠感		3 (0.04)	3 (0.03)
浮腫		1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり感	3 (0.38)	6 (0.07)	9 (0.10)
脱力 (感)		1 (0.01)	1 (0.01)
BUN上昇		1 (0.01)	1 (0.01)
耳閉感		1 (0.01)	1 (0.01)

*製造販売後調査〔使用成績調査 (H1.3.31～H5.3.30)、特別調査 (H5.9.1～H6.8.31)〕

患者背景別副作用発現頻度

1) 基礎疾患（使用疾患）別副作用発現頻度

疾患名	解析対象症例数	副作用発現症例数 (%)
本態性低血圧	4,914	32 (0.65)
起立性低血圧	3,449	42 (1.22)
承認効能外	15	2 (13.33)

2) 合併症有無別副作用発現頻度

合併症の有無	解析対象症例数	副作用発現症例数 (%)
合併症無し	3,624	20 (0.55)
合併症有り	4,748	56 (1.18)

χ^2 検定：p<0.01

3) 合併症種類別副作用発現頻度 (1)

合併症の種類	解析対象症例数	副作用発現症例数 (%)
なし	3,624	20 (0.55)
内分泌、栄養、代謝疾患、免疫障害	645	9 (1.40)
血液及び造血器の疾患	217	3 (1.38)
精神障害	2,062	23 (1.12)
神経系及び感覚器の疾患	665	14 (2.11)
循環器系の疾患	838	16 (1.91)
呼吸器系の疾患	173	4 (2.31)
消化器系の疾患	622	8 (1.29)
泌尿生殖器系の疾患	232	4 (1.72)
筋骨格系及び結合組織の疾患	233	6 (2.58)
その他	462	11 (2.38)

合併症 重複例含む

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4) 合併症種類別副作用発現頻度 (2)

合併症の種類	解析対象症例数	副作用発現症例数 (%)
なし	3,624	20 (0.55)
肝疾患	142	1 (0.70)
腎疾患	164	4 (2.44)
甲状腺機能亢進症	20	1 (5.00)
高血圧	41	1 (2.44)
血管障害	541	10 (1.85)
心臓障害	329	6 (1.82)
その他	4,183	50 (1.20)

合併症 重複例含む

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

メトリジン錠2mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

メトリジンD錠2mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 高温多湿を避け、服用時にPTPシートから取り出すよう指導すること。

14.1.3 本剤は舌の上へのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液で飲み込むこと。また、水で服用することもできる。

(解説)

14.1 (メトリジン錠2mg)、14.1.1 (メトリジンD錠2mg)

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）「PTPの誤飲対策について」の申し合わせ事項に基づいて記載した。

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」参照

(2) 安全性薬理試験³³⁾

試験項目	動物種 (1群例数)	ミドドリン塩酸塩 (未変化体)		脱グリシン体 (活性本体)	
		投与量, 経路 (mg/kg)	作用	投与量, 経路 (mg/kg)	作用
症状観察 (Irwin法)	マウス ³⁴⁾ (10)	0.1~5, p.o.	0.5mg/kgより立毛、眼球突出、流涙発現	0.1~5, p.o.	0.5mg/kgより立毛、眼球突出、流涙発現
	ラット ³⁴⁾ (6)	1~10, p.o.	2mg/kgより立毛、眼球突出発現	1~10, p.o.	2mg/kgより立毛、眼球突出発現
睡眠延長作用 (ペントバルビタール)	マウス ³⁴⁾ (7~8)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
	マウス ¹⁰⁾ (10)	3~48, p.o. 1~16, i.v.	— —	3~48, p.o. 1~16, i.v.	— —
自発運動量	回転カゴ法 マウス ³⁴⁾ (10)	1~10, p.o.	10mg/kgで抑制傾向	1~10, p.o.	10mg/kgで抑制傾向
	Animex法 マウス ³⁴⁾ (30)	1~10, p.o.	10mg/kgで抑制	1~10, p.o.	3mg/kgより抑制
抗痙攣作用	最大電撃 マウス ³⁴⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
		マウス ³⁴⁾ (3~10)	3~48, p.o. 1~16, i.v.	— —	3~48, p.o. 1~16, i.v.
	ペンテ トラゾール マウス ³⁴⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
		マウス ¹⁷⁾ (7~10)	3~48, p.o. 1~16, i.v.	— —	3~48, p.o. 1~16, i.v.
	ストリ キニーネ マウス ³⁴⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
		マウス ¹⁰⁾ (10)	3~48, p.o. 1~16, i.v.	— —	3~48, p.o. 1~16, i.v.
協調運動障害	回転棒法 マウス ³⁴⁾ (8)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
鎮痛作用	圧刺激法 マウス ³⁴⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
	ライジング 法 マウス ¹⁰⁾ (10)	3~48, p.o. 1~16, i.v.	— —	3~48, p.o. 1~16, i.v.	ED ₅₀ : 28.5mg/kg ED ₅₀ : 1.6mg/kg
	熱板法 マウス ¹⁰⁾ (10)	3~48, p.o. 1~16, i.v.	— —	3~48, p.o. 1~8, i.v.	48mg/kgで反応時間の 延長 —
	D'Amour- Smith法 マウス ¹⁰⁾ (10)	3~48, p.o. 1~16, i.v.	— —	3~48, p.o. 1~8, i.v.	— —
正常体温	ラット ³⁴⁾ (5~7)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	10mg/kgで体温低下
抗トレモリン	マウス ³⁴⁾ (8)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
耳介反射	マウス ³⁴⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
角膜反射	マウス ³⁴⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
条件回避	ラット ³⁴⁾ (6)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
オペラント行動	Sidman型 回避反応 ラット ³⁴⁾ (5, 6)	1~5, p.o.	5mg/kgで被ショック数が軽度増加	1~5, p.o.	—
	DRL20秒 ラット ³⁴⁾ (6)	1~5, p.o.	2mg/kgより正反応数を軽度抑制、負反応と反応間隔時間分布は不変 ^{注)}	1~5, p.o.	5mg/kgで正反応数を抑制、負反応数と反応間隔時間分布は不変
脊髄反射	ラット ³⁴⁾ (4)	3, i.v.	—	1, i.v.	—
慢性脳波 自発脳波 覚醒反応 音刺激 中脳網様体刺激 漸増反応 光誘起反応	ウサギ ³⁴⁾ (計10)	1~10, i.v.	10mg/kgで傾眠脳波出現	0.3~3, i.v.	0.3mg/kgより傾眠脳波出現
		1~3, i.v.	—	0.3~1, i.v.	1mg/kgで軽度抑制
		1~3, i.v.	—	0.3~1, i.v.	1mg/kgで20~30%閾値上昇
		1~3, i.v.	—	0.3~1, i.v.	—
		1~3, i.v.	—	0.3~1, i.v.	—
急性脳波	ウサギ ¹⁸⁾ (7)	0.3~3, i.v.	3mg/kgで脳波パワースペクトルの総パワーと低周波数帯域成分の増加		

— : 作用なし又は影響なし 注) 正反応 : 20秒以上の反応間隔, 負反応 : 20秒以内の反応間隔

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種 (1群例数)	ミドドリン塩酸塩 (未変化体)		脱グリニン体 (活性本体)		
		投与量, 経路 (mg/kg)	作用	投与量, 経路 (mg/kg)	作用	
瞳孔径	マウス ¹¹⁾ (8)	25, s.c.	散瞳: ピーク1~2時間, 5時間以上持続	25, s.c.	散瞳: ピーク1~2時間, 5時間以上持続	
	マウス ¹⁶⁾ (10)	1~10, p.o.	散瞳: 3mg/kgでわずか, 10mg/kgでは40~90分持続	1~10, p.o.	散瞳: 10mg/kgで30~90分持続	
	マウス ¹⁰⁾ (3)	50, p.o. 5, i.v.	散瞳: 3時間以上 散瞳: ピーク1時間	2.5, p.o. 0.2, i.v.	散瞳: ピーク1時間 散瞳: ピーク20分	
瞬膜	ネコ ¹⁰⁾ (3)	1, i.v.	最大収縮4時間以上持続	0.01, i.v.	収縮は弱い	
唾液分泌	モルモット ¹¹⁾ (6)	25, s.c.	4時間以上の分泌促進 プラゾシンで抑制	25, s.c.	4時間以上の分泌促進 プラゾシンで抑制	
胃液分泌	ラット ¹⁶⁾ (6)	1, 10, p.o.	—	1, 10, p.o.	—	
生体位胃運動	ラット ¹¹⁾	1~10, i.v.	用量依存的に抑制	0.3~3, i.v.	用量依存的に抑制	
生体位回腸運動	モルモット ¹⁰⁾	3, 10, i.v.	用量依存的に抑制	0.3~3, i.v.	用量依存的に抑制	
	ネコ ¹⁰⁾	1, i.v.	—	0.01, i.v.	張力減少、蠕動反射は短期停止	
生体位子宮運動	妊娠ラット ¹¹⁾	10, i.v.	—	3, i.v.	—	
	発情期ラット ¹¹⁾	10, i.v.	促進傾向	3, i.v.	促進傾向	
炭末輸送能	マウス ¹¹⁾ (8)	25, s.c.	—	25, s.c.	—	
	マウス ¹⁰⁾	~24, p.o. ~8, i.v.	— —	~24, p.o. ~2, i.v.	— —	
膀胱容積	モルモット ¹⁰⁾ (4)	1, i.v.	減少			
摘出回腸	静止張力	モルモット ¹¹⁾ (5)	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	—	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ Mで軽度収縮
	蠕動反射	モルモット ¹⁰⁾	~160µg/mL	80µg/mL以上で抑制 160µg/mLで消失	~160µg/mL	20µg/mL以上で抑制 80µg/mLで消失
	自動運動	ウサギ ¹¹⁾ (5, 6)	~3×10 ⁻⁴ M	6例中5例で作用なし 1例で3×10 ⁻⁵ Mで抑制傾向	~3×10 ⁻⁴ M	5例とも10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ Mで抑制
摘出子宮筋	妊娠ラット ¹¹⁾		10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	—	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	—
	卵巣摘除ラット ¹¹⁾ (5, 6)		~3×10 ⁻⁴ M	自動運動を10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻⁶ Mで濃度依存的に抑制 オキシトシン誘発運動を6例中2例で10 ⁻¹⁰ ~10 ⁻⁴ Mで抑制、2例が3×10 ⁻¹⁰ Mで消失、2例が3×10 ⁻⁴ Mでも不変	~3×10 ⁻⁴ M	自動運動を3×10 ⁻¹⁰ M以上で濃度依存的に抑制 オキシトシン誘発運動を10 ⁻⁷ M以上で抑制~抑制傾向
	エストラジオール誘発発情ラット ¹¹⁾ (4)		10 ⁻⁵ ~10 ⁻⁴ M	—	10 ⁻⁵ ~10 ⁻⁴ M	—
呼吸系	イヌ ¹⁶⁾ (3)	0.9, i.v.	呼吸頻度軽度減少 呼吸振幅軽度増加			
ヒスタミン系	気道	モルモット ¹⁰⁾	5, i.v.	アセチルコリン気道収縮に無影響。気道抵抗をわずかに上昇	0.5, i.v.	アセチルコリン気道収縮に無影響
	大腿動脈血流	イヌ ¹²⁾	2, i.d.	大腿動脈血流増大は認められず、減少のみ		
			0.6, i.v.	投与初期の血流増大はアトロピン、プロプラノロールで不変。ジフェンヒドラミン+シメチジンで抑制		
腹腔肥満細胞ヒスタミン量	ラット ³⁵⁾ (3)	20µg/5mL	ヒスタミン遊離	20µg/5mL	—	
肺, 血中ヒスタミン量	ラット ³⁵⁾ (6~8)	1, 5, i.v.	5mg/kgでヒスタミン量は肺で減少、血中で不変			

—: 作用なし又は影響なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種 (1群例数)	ミドドリン塩酸塩 (未変化体)		脱グリシン体 (活性本体)	
		投与量, 経路 (mg/kg)	作用	投与量, 経路 (mg/kg)	作用
尿中電解質	ラット ³⁶⁾ (6)	2.5~40mg/kg/ 日×30日間	40mg/kgで4日目Na ⁺ 低下、以後不変。K ⁺ 、 Ca ²⁺ 、Cl ⁻ 、尿量不変		
神経筋接合部 (収縮力)	ラット ¹⁶⁾ (3)	3, i.v.	—	1, i.v.	—
局所 麻酔作用	表面麻酔 モルモット ¹⁶⁾ (6)	10 ⁻³ M, 0.02mL	— (瞬目反射)		
	浸潤麻酔 モルモット ¹⁶⁾ (6)	1%, 0.1mL/site	— (丘疹法での皮膚攣 縮の消失)		
	伝導麻酔 ラット ¹⁶⁾	10 ⁻⁴ M	— (坐骨神経幹の活動 電位)		
胆汁分泌	ラット ¹⁶⁾ (6)	3, 10, p.o.	10mg/kgで胆汁、K ⁺ 排 泄量に差なく、コレス テロール、Na ⁺ 排泄量 は軽度減少、Cl ⁻ 排泄濃 度は軽度増加	3, 10, p.o.	10mg/kgで胆汁、K ⁺ 排 泄量に差なく、コレス テロール、Na ⁺ 排泄量 は軽度減少、Cl ⁻ 排泄濃 度は軽度増加
抗炎症作用 (カラゲニン浮腫)	ラット ¹⁶⁾ (5, 6)	1~10, p.o.	用量依存的に抑制す るが有意差なし		
血液凝固系 (プロトロンビン時間 (PT) 活性化部分トロンボ プラスチン時間 (APTT))	ラット ¹⁶⁾ (6, 7)	10, p.o.	—	10, p.o.	—
	イヌ ³⁵⁾ (5)	1, i.v.	PT: 軽度抑制 APTT: 不変	0.05, i.v.	—
溶血性	イヌ ¹⁶⁾	10 ⁻³ M	—	10 ⁻³ M	—
酸素消費量	ラット ³⁵⁾ (4, 6)	4~16, p.o.	—	0.8~6.4, p.o.	—
	ラット ³⁵⁾ (6)	2~16, i.v.	8mg/kg以上で投与初 期30分抑制、以後240 分まで不変	0.2~0.8, i.v.	0.8mg/kgで投与初期 30分抑制
	ラット ³⁵⁾ (5, 6)	2~16, i.v.	8mg/kg以上でヘキソ プレナリンによる上 昇を抑制	0.2~0.8, i.v.	0.4mg/kg以上でヘキ ソプレナリンによる 上昇を抑制
血糖値	マウス ³⁵⁾ (15)	3, 10, p.o.	軽度低下、用量依存 性なし		
		0.25~2.5, i.p.	2.5mg/kgで軽度上昇	0.1~1.0, i.p.	0.3mg/kg以上で軽度 低下
血液化学	ラット ³⁵⁾ (10)	15, i.p.	血糖、乳酸、遊離脂 肪酸値軽度上昇、イソ プロテレノールの乳 酸、血糖値上昇に拮 抗		
	イヌ ³⁵⁾ (5)	1, i.v.	30~240分後に血糖 値、15分後に遊離脂 肪酸値低下、乳酸、ピ ルビン酸、中性脂肪、 リン脂質、K ⁺ 、クレア チニンキナーゼに作 用なし。ヘパト クイックを軽度抑制	0.05, i.v.	—
モノアミノオキシダーゼ	モルモット肝 ホモジネート ³⁵⁾	3×10 ⁻³ M	—	3×10 ⁻³ M	—
	ラット肝 ホモジネート ³⁵⁾	2mM	—	2mM	—

—: 作用なし又は影響なし

(3) その他の薬理試験 該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験^{37,38)}

動物	投与経路	LD ₅₀ mg/kg (95%信頼限界)	
		雄	雌
マウス ³⁷⁾ (ddy: 5週齢)	経口	246 (220~276)	280 (249~319)
	皮下	209 (188~234)	170 (154~187)
	腹腔内	171 (149~196)	242 (215~273)
	静脈内	56.2 (52.6~60.2)	72.8 (68.4~77.8)
ラット ³⁷⁾ (Wistar: 7週齢)	経口	86.2 (79.0~94.0)	68.8 (64.7~73.2)
	皮下	63.2 (58.4~68.5)	51.0 (47.0~55.2)
	腹腔内	43.8 (40.3~47.7)	31.3 (28.7~34.1)
	静脈内	18.2 (16.4~20.0)	30.6 (28.7~32.5)
幼若ラット ³⁸⁾ (Wistar: 3週齢)	経口	125.2 (105.1~149.3)	122.1 (104.5~142.1)
イヌ ³⁷⁾ (Beagle: 9~10ヵ月齢)	経口	150~330	—

認められた立毛、流涎等の一般症状、腎表面の虚血性変化等の剖検所見、病理組織学的所見は、ほとんどが大量投与に伴う薬理作用の過大発現及びそれに起因する二次的な影響と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験^{39,40)}

ラット (1.25~80mg/kg/日、経口)、ビーグル犬 (0.4~40mg/kg/日、経口) に連続投与した試験において、ラットでは高用量群においてのみ、また、イヌでは中・高用量群で薬理作用の過大発現及びそれに起因する二次的な影響と考えられる立毛、流涎等の症状、腎臓の虚血性変化に基づく所見等が認められたが、これらの変化は休薬により回復ないし回復傾向を示した。

動物	投与期間	無影響量 (mg/kg/日)
ラット (Wistar: 7週齢) 雌雄 ³⁹⁾	35日間	5
イヌ (Beagle: 6~7ヵ月齢) 雌雄 ⁴⁰⁾	90日間	0.4

2) 慢性毒性試験⁴¹⁻⁴³⁾

ラット (0.05~20mg/kg/日、経口)、ビーグル犬 (0.03~30mg/kg/日、経口) に1年間経口投与した試験で、亜急性毒性と同様に、薬理作用の過大発現及びそれに起因すると考えられる立毛、流涎等の一般症状、腎臓、肝臓の虚血性変化に基づく所見等が認められ、その程度は亜急性毒性より強かったが、休薬により回復ないし回復傾向を示した。

動物	投与期間	無影響量 (mg/kg/日)
ラット (Wistar: 7週齢) 雌雄 ^{41,42)}	1年間	0.25
イヌ (Beagle: 7~8ヵ月齢) 雌雄 ⁴³⁾	1年間	0.03

(3) 遺伝毒性試験⁴⁴⁾

サルモネラ菌及び大腸菌を用いた細菌復帰突然変異試験 (Ames試験)、チャイニーズ・ハムスター由来のCHL株細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験によって検討した結果、いずれの試験系においても変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験^{45,46)}

がん原性は認められなかった (マウス、ラット)。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）⁴⁷⁾、器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）^{48,49)}、周産期及び授乳期投与試験（ラット）⁵⁰⁾の結果、親動物に影響の現れる投与量においても親動物の性周期及び生殖能に影響を及ぼさず、催奇形作用も示さず、産児の行動発達にも影響を与えなかった。

(6) 局所刺激性試験⁵¹⁾

皮膚一次刺激性、眼粘膜刺激性を検討したところ、いずれの試験にも刺激性は認められなかった（ウサギ）。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性⁵²⁾

身体依存性試験（ラット）を実施した結果、身体依存性はないものと判断した。なお、ミドドリン塩酸塩の薬理作用は末梢性と判断されることから、精神依存性を有する可能性はないものと考え、精神依存性試験は行わなかった。

2) 抗原性⁵¹⁾

全身アナフィラキシー反応（モルモット）、モルモット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応、受身血球凝集反応（ウサギ）、アルサス反応（ウサギ）、ラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応、接触アレルギー反応（遅延型皮膚反応）（モルモット）により抗原性を観察したが、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

3) 感覚器に対する作用⁵³⁾

網膜機能に及ぼす影響、視覚系に及ぼす影響及び聴覚器系に及ぼす影響を検討した結果、視覚系に対しては致死量の1/2以下で影響を及ぼさず、聴覚系に対しては致死量においても影響は認められなかった（ラット）。

4) 腎臓に対する作用³⁶⁾

40mg/kgの大量投与において組織学的には虚血性変化が認められ、腎機能障害が疑われたが、ミドドリン塩酸塩本来の薬理作用である末梢血管収縮作用の過大発現に起因した二次的なものと考えられた（ラット）。

5) 肝臓に対する作用⁵⁴⁾

肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響を検討、及び肝臓の病理組織学的検査をした結果、肝臓に対する作用はほとんどないものと考えられた（ラット）。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：

メトリジン錠2mg 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

メトリジンD錠2mg 処方箋医薬品 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

メトリジン錠2mg : 5年

メトリジンD錠2mg : 3年

3. 包装状態での貯法

メトリジン錠2mg : 室温保存

メトリジンD錠2mg : 室温保存

4. 取扱い上の注意

メトリジン錠2mg

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

メトリジンD錠2mg

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：後発医薬品あり

7. 国際誕生年月日

1974年2月6日（オーストリア）

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
メトリジン錠2mg	1989年3月31日	20100AMZ00185000	1989年5月26日	1989年6月19日
メトリジンD錠2mg	2004年2月10日	21600AMZ00156000	2004年7月 9日	2004年7月12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

メトリジン錠2mg

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

X. 管理的事項に関する項目

メトリジンD錠2mg

該当しない

11. 再審査期間

メトリジン錠2mg : 6年 : 1989年3月31日～1995年3月30日

メトリジンD錠2mg : 該当しない

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
メトリジン錠2mg	2160002F1028	2160002F1028	103043301	612160027
メトリジンD錠2mg	2160002F2024	2160002F2024	116423702	620002150

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 筒井末春：基礎と臨床. 1987 ; 21 (2) : 694-712
- 2) 永田勝太郎ほか：薬理と治療. 1987 ; 15 (3) : 1225-1238
- 3) 筒井末春ほか：臨床医薬. 1987 ; 3 (2) : 177-197
- 4) 丸山勝一ほか：神経内科治療. 1988 ; 5 (1) : 51-67
- 5) 阿部忠良ほか：小児科臨床. 1987 ; 40 (4) : 1013-1025
- 6) 筒井末春ほか：臨床成人病. 1987 ; 17 (7) : 1201-1214
- 7) 大国真彦ほか：小児内科. 1987 ; 19 (4) : 591-603
- 8) 石井賢治ほか：Prog Med. 1987 ; 7 (3) : 598-605
- 9) 高橋良当ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (2) : 713-726
- 10) Pittner H, et al. : Arzneimittelforschung. 1976 ; 26 (12) : 2145-2154 (PMID : 66056)
- 11) 白杵知香ほか：応用薬理. 1985 ; 29 (6) : 903-911
- 12) 土田勝晴ほか：薬理と治療. 1987 ; 15 (1) : 89-104
- 13) 岸本進ほか：循環器科. 1987 ; 21 (5) : 475-487
- 14) 田中信行ほか：薬理と治療. 1987 ; 15 (3) : 1297-1303
- 15) Pittner H, et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1974 ; 207 (1) : 180-192 (PMID : 4151047)
- 16) 土田勝晴ほか：薬理と治療. 1987 ; 15 (1) : 105-112
- 17) Tsuchida K, et al. : Arzneimittelforschung. 1986 ; 36 (12) : 1745-1748 (PMID : 2436630)
- 18) 福原武彦ほか：慈恵医大誌. 1987 ; 102 (3) : 649-660
- 19) Tsuchida K, et al. : Arzneimittelforschung. 1986 ; 36 (12) : 1748-1751 (PMID : 2436631)
- 20) 於本 淳：自律神経. 1987 ; 24 (2) : 88-95
- 21) 社内資料：脳血流量に関する資料 [T140001]
- 22) 社内資料：D錠の生物学的同等性に関する資料 [T140002]
- 23) 諏訪俊男ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (8) : 3155-3159
- 24) 承認時資料：ヒトにおける³H-標識ミドドリンの薬物速度論の検討 (第1報)
- 25) 筒井末春ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (4) : 1795-1807
- 26) 諏訪俊男ほか：薬物動態. 1987 ; 2 (1) : 11-19
- 27) 諏訪俊男ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (17) : 8809-8819
- 28) 諏訪俊男ほか：薬物動態. 1987 ; 2 (1) : 21-31
- 29) Kolassa N, et al. : Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1979 ; 238 (1) : 96-104 (PMID : 90492)
- 30) 大島久二ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (8) : 3622-3632
- 31) Joseph J, et al. : Am. J. Med. 1993 ; 95 : 38-48 (PMID : 7687093)
- 32) 東 純一ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (4) : 1809-1823
- 33) 承認時資料
- 34) 荒木博陽ほか：薬理と治療. 1987 ; 15 (1) : 71-88
- 35) 承認時資料：ミドドリンの薬動力学 (生化学的作用)
- 36) 阿部訓志ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (17) : 8740-8751
- 37) 阿部訓志ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (1) : 49-74
- 38) 山田 隆ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (1) : 107-112
- 39) 土田武司ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (17) : 8685-8704
- 40) 樽本保男ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (2) : 551-564
- 41) 土田武司ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (1) : 75-106
- 42) 土田武司ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (2) : 565-583
- 43) 井本精一ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (2) : 585-614
- 44) 安井 一ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (17) : 8719-8728
- 45) 承認時資料
- 46) 承認時資料
- 47) 山田 隆ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (17) : 8753-8761
- 48) 山田 隆ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (17) : 8763-8779

X I . 文献

- 49) 山田 隆ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (17) : 8781-8788
- 50) 山田 隆ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (17) : 8789-8807
- 51) 阿部訓志ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (17) : 8705-8717
- 52) 大島 隆ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (2) : 623-632
- 53) 阿部訓志ほか：基礎と臨床. 1986 ; 20 (17) : 8729-8737
- 54) 大島 隆ほか：基礎と臨床. 1987 ; 21 (2) : 615-621

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

ミドドリン塩酸塩は、オーストリア、ドイツ、米国など世界各国で発売されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

本態性低血圧、起立性低血圧

6. 用法及び用量

成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。

小児にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高量は6mgとする。

外国における発売状況（2023年4月時点）

国名	オーストリア
会社名	TAKEDA AUSTRIA GMBH
販売名	Gutron
剤形・規格	2.5mg錠、5mg錠、1%滴剤
発売年	1974年
効能効果	(錠剤のみ抜粋) 起立性の循環調節障害や循環機能障害 体質性低血圧 手術・分娩後の回復期の症候性低血圧 気候過敏症並びにフェーン現象による体調変動 朝の活動開始困難 腹圧性尿失禁の補助薬
用法用量	(錠剤のみ抜粋) 循環障害：成人及び12歳以上の青年は、通常、1日2回（朝・夕）、まれに1日3回2.5mgずつ投与する。 場合により、1回1.25mg、1日2回に減量できる。 向精神薬服用時は1回2.5mg、1日2回から服用を開始し、1回5mg、1日2～3回まで増量できる。 小児は体重に応じて用量を算出する。 尿失禁：成人1回2.5～5mg、1日2～3回投与する。

国名	ドイツ
会社名	Cheplapharm Arzneimittel GmbH
販売名	Gutron
剤形・規格	2.5mg錠、1%滴剤
発売年	1977年
効能効果	(錠剤のみ抜粋) 起立性循環障害（交感神経緊張型及び非交感神経緊張型） 気候過敏症 向精神薬起因性の低血圧
用法用量	(錠剤のみ抜粋) 通常、1回2.5mg、1日2回、就寝時及び起床時に投与する。 特殊な場合は、1回1.25mg、1日2回に減量できる。

国名	米国
会社名	Advagen Pharma Limited
販売名	Midodrine Hydrochloride Tablets, USP
剤形・規格	2.5mg錠、5mg錠、10mg錠
発売年	2019年

XII. 参考資料

効 能 効 果	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>Midodrine Hydrochloride Tablets, USP are indicated for the treatment of symptomatic orthostatic hypotension (OH). Because Midodrine Hydrochloride Tablets, USP can cause marked elevation of supine blood pressure (BP>200 mmHg systolic), it should be used in patients whose lives are considerably impaired despite standard clinical care, including non-pharmacologic treatment (such as support stockings), fluid expansion, and lifestyle alterations. The indication is based on Midodrine Hydrochloride Tablets, USP effect on increases in 1-minute standing systolic blood pressure, a surrogate marker considered likely to correspond to a clinical benefit. At present, however, clinical benefits of Midodrine Hydrochloride Tablets, USP principally improved ability to perform life activities, have not been established. Further clinical trials are underway to verify and describe the clinical benefits of Midodrine Hydrochloride Tablets, USP.</p> <p>After initiation of treatment, Midodrine Hydrochloride Tablets, USP should be continued only for patients who report significant symptomatic improvement.</p>
用 法 用 量	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>The recommended dose of Midodrine Hydrochloride Tablets, USP is 10 mg, 3 times daily. Dosing should take place during the daytime hours when the patient needs to be upright, pursuing the activities of daily living. A suggested dosing schedule of approximately 4-hour intervals is as follows: shortly before, or upon arising in the morning, midday and late afternoon (not later than 6 P.M.). Doses may be given in 3-hour intervals, if required, to control symptoms, but not more frequently. Single doses as high as 20 mg have been given to patients, but severe and persistent systolic supine hypertension occurs at a high rate (about 45%) at this dose. In order to reduce the potential for supine hypertension during sleep, Midodrine Hydrochloride Tablets, USP should not be given after the evening meal or less than 4 hours before bedtime. Total daily doses greater than 30 mg have been tolerated by some patients, but their safety and usefulness have not been studied systematically or established. Because of the risk of supine hypertension, Midodrine Hydrochloride Tablets, USP should be continued only in patients who appear to attain symptomatic improvement during initial treatment.</p> <p>The supine and standing blood pressure should be monitored regularly, and the administration of Midodrine Hydrochloride Tablets, USP should be stopped if supine blood pressure increases excessively.</p> <p>Because desglymidodrine is excreted renally, dosing in patients with abnormal renal function should be cautious; although this has not been systematically studied, it is recommended that treatment of these patients be initiated using 2.5-mg doses.</p> <p>Dosing in children has not been adequately studied.</p> <p>Blood levels of midodrine and desglymidodrine were similar when comparing levels in patients 65 or older vs. younger than 65 and when comparing males vs. females, suggesting dose modifications for these groups are not necessary.</p>

DailyMed [Midodrine Hydrochloride Tablets, USP (Advagen Pharma Limited), 2019年9月改訂
<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8cf90a48-d4a1-4099-b6e1-52d2eaaad1bb&type=display>> (2023年4月13日アクセス)] より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、FDA (米国添付文書)、オーストラリア分類と異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットで胎児への移行、吸収胚の増加、胎児体重低値及び骨化遅延、ウサギで死胚胎児の増加及び骨化遅延が認められている。

9.6 授乳婦

治療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。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

X II . 参考資料

FDA (米国添付文書の記載)

Pregnancy: Midodrine hydrochloride increased the rate of embryo resorption, reduced fetal body weight in rats and rabbits, and decreased fetal survival in rabbits when given in doses 13 (rat) and 7 (rabbit) times the maximum human dose based on body surface area (mg/m²). There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Midodrine hydrochloride should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. No teratogenic effects have been observed in studies in rats and rabbits.

Nursing Mothers: It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Midodrine hydrochloride is administered to a nursing woman.

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

C (2022年6月28日)

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)

<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

(2023年4月13日アクセス) より

(2) 小児等に関する記載

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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するQ&Aについて（その3）」
（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

メトリジン錠2mg及びメトリジンD錠2mgを粉砕して経口投与、又は粉砕法・簡易懸濁法により経管投与することは適応外の用法である。また、これらの方法で投与した場合の、有効性・安全性・体内動態を検討したデータはないため、原則として粉砕もしくは簡易懸濁法を適用して投与することは推奨できない。

(1) 粉砕

メトリジン錠2mgの粉砕後の安定性試験を、下記条件につき実施した。

メトリジン錠2mg粉砕後の安定性試験結果

保存条件		試験項目	包装	保存期間			
				直後	1週間	2週間	4週間
加温	40°C	外観	瓶（開放）	*1	—	変化なし	—
		定量（%）*2		100.0	—	99.1	—
		重量変化（%）		—	—	+0.21	—
加湿	25°C 60%RH	外観	瓶（開放）	*1	—	変化なし	変化なし
			ポリセロ		—	変化なし	変化なし
		定量（%）*2	瓶（開放）	100.0	—	99.6	98.7
			ポリセロ		—	99.2	97.8
		重量変化（%）	瓶（開放）	—	—	+1.19	+1.33
			ポリセロ		—	+1.23	+1.17
	25°C 75%RH	外観	瓶（開放）	*1	—	変化なし	変化なし
			ポリセロ		—	変化なし	変化なし
		定量（%）*2	瓶（開放）	100.0	—	101.4	—
			ポリセロ		—	99.8	—
		重量変化（%）	瓶（開放）	—	—	+1.89	+2.03
			ポリセロ		—	+1.30	+1.33
25°C 90%RH	外観	瓶（開放）	*1	—	変化なし	変化なし	
		ポリセロ		—	変化なし	変化なし	
	定量（%）*2	瓶（開放）	100.0	—	101.8	101.4	
		ポリセロ		—	99.6	100.1	
	重量変化（%）	瓶（開放）	—	—	+5.33	+5.93	
		ポリセロ		—	+3.15	+4.29	
光照射	蛍光灯 1000lx	外観	ポリセロ	*1	変化なし	変化なし	変化なし
		定量（%）*2		100.0	100.4	99.0	99.1
		重量変化（%）		—	-0.04	-0.31	-0.39

*1：白色の粉末で、においはなく、味は甘かった。なお、1週間以降は外観のみ試験した。

*2：数字は重量補正を行い、対直後%で示した。

—：測定せず

XIII. 備考

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

メトリジン錠2mg及びメトリジンD錠2mgの簡易懸濁法適用時の安定性試験を、下記条件につき実施した。

試験方法

メトリジン錠2mg（1錠中ミドドリン塩酸塩2mg含有）1錠、又はメトリジンD錠2mg（1錠中ミドドリン塩酸塩2mg含有）1錠に約55°Cの水20mLを加え、照度800lx条件の下、室温で10分間静置した液を被験液とし、主薬の含量を定量した。

簡易懸濁法適用時の安定性試験結果

販売名	条件	残存率 (%)
メトリジン錠2mg	室温、照度800lx	100.17
メトリジンD錠2mg		100.33

残存率：被験液につき液体クロマトグラフィー法にて主薬の含量を測定し、主薬の表示量を100%とした場合の残存率 (%) を求めた。

2. その他の関連資料

該当資料なし



大正製薬株式会社

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1
<https://www.taisho.co.jp/>

2023年6月改訂