

2019年4月（改訂第7版）

日本標準商品分類番号

87216

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

低血圧治療剤

処方箋医薬品

メトリジン錠 2mg

Metligine[®] tab. 2mg

ミドドリン塩酸塩製剤

処方箋医薬品

メトリジンD錠 2mg

Metligine[®] D tab. 2mg

ミドドリン塩酸塩製剤（口腔内崩壊錠）

剤	形	錠 2 mg : 錠剤（素錠） D錠 2 mg : 錠剤（素錠、口腔内崩壊錠）
規 格 ・ 含 量		1錠中 ミドドリン塩酸塩 2 mg 含有
一 般 名		和名：ミドドリン塩酸塩 (JAN) 洋名：midodrine hydrochloride (JAN) midodrine (INN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・ 発 売 年 月 日		製造承認年月日 錠 2 mg : 1989年3月31日 D錠 2 mg : 2004年2月10日 薬価基準収載年月日 錠 2 mg : 1989年5月26日 D錠 2 mg : 2004年7月9日 発売年月日 錠 2 mg : 1989年6月19日 D錠 2 mg : 2004年7月12日
開 発 ・ 製 造 ・ 輸 入 ・ 発 売 ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名		製造販売：大正製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

本IFはメトリジン錠 2mg（2019年4月改訂）、メトリジンD錠 2mg（2019年4月改訂）の添付文書の記載に基づき作成した。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

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

4. IFの利用にあたって

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

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	26
2. 製品の特徴及び有用性	1	2. 禁忌内容とその理由	26
II. 名称に関する項目	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	26
1. 販売名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	26
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	26
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	26
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	27
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3	9. 高齢者への投与	31
7. CAS 登録番号	3	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	31
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	32
1. 有効成分の規制区分	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
2. 物理化学的性質	4	13. 過量投与	32
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6	14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	32
4. 有効成分の確認試験法	6	15. その他の注意	32
5. 有効成分の定量法	6	16. その他	32
IV. 製剤に関する項目	7	IX. 非臨床試験に関する項目	33
1. 剤形	7	1. 一般薬理	33
2. 製剤の組成	7	2. 毒性	36
3. 製剤の各種条件下における安定性	8	X. 取扱い上の注意等に関する項目	39
4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8	1. 有効期間又は使用期限	39
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	2. 貯法・保存条件	39
6. 溶出試験	9	3. 薬剤取扱い上の注意点	39
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	4. 承認条件	39
8. 製剤中の有効成分の定量法	10	5. 包装	39
9. 容器の材質	10	6. 同一成分・同効薬	39
10. その他	10	7. 国際誕生年月日	39
V. 治療に関する項目	11	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	39
1. 効能又は効果	11	9. 薬価基準収載年月日	39
2. 用法及び用量	11	10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	39
3. 臨床成績	11	11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	40
VI. 薬効薬理に関する項目	14	12. 再審査期間	40
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14	13. 長期投与の可否	40
2. 薬理作用	14	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	40
VII. 薬物動態に関する項目	16	15. 保険給付上の注意	40
1. 血中濃度の推移・測定法	16	XI. 文献	41
2. 薬物速度論的パラメータ	21	1. 引用文献	41
3. 吸収	22	2. その他の参考文献	42
4. 分布	22	XII. 参考資料	43
5. 代謝	23	XIII. 備考	45
6. 排泄	25		
7. 透析等による除去率	25		

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Nycomed Pharma社）により合成された交感神経興奮アミンDMAEをグリシジ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年に承認・発売に至り、1995年には再審査期間を終了し、1998年に再審査結果が公表されている。

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年に承認、発売に至った。

2. 製品の特徴及び有用性

- (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、血行動態を正常化する。（ヒト、イヌ）
- (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する。
- (3) 服用後口腔内で速やかに崩壊し、水なしでも服用可能な低血圧治療剤で初めての口腔内崩壊錠（メトリジンD錠2mg）がある。
- (4) 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。

注）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ます。

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® tab. 2mg
 Metligine® D tab. 2mg

(3) 名称の由来

化学名 別名 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)

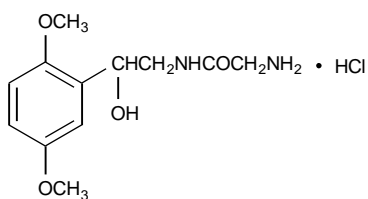
ミドドリン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

midodrine hydrochloride (JAN)

midodrine (INN)

3. 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)

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

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験番号：TS-701

7. CAS登録番号

42794-76-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

本成分は処方箋医薬品の指定成分である

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は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

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。

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℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 7.96$ （20℃、アミノ基、滴定法）

(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、旋光性を示さない。本品の水溶液（1→25）は旋光性を示さない。

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

3. 有効成分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

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

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル (3340cm^{-1} , 1653cm^{-1} , 1570cm^{-1} , 1501cm^{-1} , 1215cm^{-1} , 905cm^{-1} , 812cm^{-1} 及び 706cm^{-1} 付近)
- (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)

5. 有効成分の定量法

本品を乾燥し、その約0.2gを精密に量り、ギ酸3mLに溶かし、酢酸(100)10mLを加え、更に、無水酢酸5mLを正確に加え、直ちに、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(電位差滴定法)。ただし、無水酢酸添加後、5分以内に滴定を終了する。同様の方法で空試験を行い、補正する。
 0.1mol/L 過塩素酸 1 mL = 29.074mg $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

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

(2) 製剤の物性

溶出性：「6. 溶出試験」（9 ページ）の項を参照すること。

(3) 識別コード

メトリジン錠 2 mg T65：本体及びP T P包装に表示

メトリジンD錠 2 mg T67：本体及びP T P包装に表示

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中ミドドリン塩酸塩を 2 mg含有

(2) 添加物

メトリジン錠 2 mg

トウモロコシデンプン

D-マンニトール

結晶セルロース

シヨ糖脂肪酸エステル

メトリジンD錠 2 mg

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

3. 製剤の各種条件下における安定性

メトリジン錠 2 mg

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25°C 75%RH	24 ヶ月	PTP+アルミ包装 無色透明ガラス瓶	変化なし
40°C	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
50°C	3 ヶ月		
蛍光灯下 1000 ルクス	60 日	無色透明 ガラスシャーレ	変化なし
直射日光下	7 日		
40°C 75%RH	6 ヶ月	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 (DMAE 塩酸塩) がいずれも 4 ヶ月目から観察された。
40°C 90%RH	6 ヶ月		

メトリジンD錠 2 mg

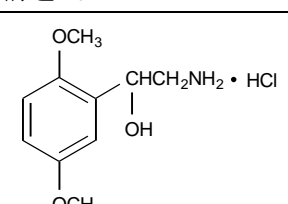
保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25°C 75%RH (暗所)	3 ヶ月	褐色ガラス瓶(開栓)	変化なし
		PTP 包装	
		PTP+オーバーラップ	
40°C 75%RH (暗所)	3 ヶ月	褐色ガラス瓶(開栓)	経時的に類縁物質量の増加(規格内)がみられた。その他は変化なし。
		PTP 包装	経時的に類縁物質量の増加がみられた。その他は変化なし。
		PTP+オーバーラップ	変化なし。
40°C (暗所) 50°C (暗所)	3 ヶ月	褐色ガラス瓶(開栓)	変化なし
D65 ランプ 1000 ルクス	52 日	シャーレ+ ポリ塩化ビニルフィルム	経時的に曝光面のみ帯黄白色の着色。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

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

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

	化学名	構造式	由来
DMAE 塩酸塩	[2-amino-1-(2,5-dimethoxyphenyl) ethanol hydrochloride]		加水分解物

6. 溶出試験

メトリジン錠 2 mg

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 2 mg

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

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) ニンヒドリン反応（青紫色を呈する）

(2) 紫外吸収スペクトル（極大吸収波長：288～292nm）

8. 製剤中の有効成分の定量法

メトリジン錠 2 mg

液体クロマトグラフ法

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム溶液（1→100）・液体クロマトグラフ用アセトニトリル
・リン酸混液（600：400：1）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

メトリジンD錠 2 mg

液体クロマトグラフ法

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：ラウリル硫酸ナトリウム溶液（1→100）・液体クロマトグラフ用アセトニトリル
・リン酸混液（550：450：1）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：220nm）

9. 容器の材質

メトリジン錠2mg

PTP：ポリプロピレン（PP），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

PTP：ポリプロピレン（PP），アルミニウム

10. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

本態性低血圧, 起立性低血圧

2. 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。

メトリジンD錠2mg

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。[「適用上の注意」の項参照]

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

二重盲検比較試験及び一般臨床試験を行い、本剤の有用性が認められた。

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)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人12名に対してミドドリン塩酸塩1～2mg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名に対してミドドリン塩酸塩2～4mg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) 本剤の承認用法・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) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 本態性低血圧・起立性低血圧（成人）

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名を対象に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または分3)までの範囲で漸増(漸減)し、原則として2週間(症例により1～10週間)投与した。その結果、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³⁾。

また、多系統萎縮症などの神経変性疾患に伴う重症の起立性低血圧の患者91名を対象に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)を行い、原則8週間(症例により26週まで)投与した結果、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、さらに確実な効果が期待できることが認められた⁴⁾。

注) 本剤の承認用法・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）

起立性調節障害と診断された患児23名を対象に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3～6週間(平均5週間)投与した結果、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⁵⁾。

注) 本剤の承認用法・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) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

成人低血圧患者177名を対象に、ミドドリン塩酸塩4mg/日又はエチレフリン塩酸塩15mg/日(対照薬)を14日間経口投与して二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた⁶⁾。

小児起立性調節障害患者178名を対象に、ミドドリン塩酸塩4mg/日又はジヒドロエルゴタミンメシル酸塩3mg/日(対照薬)を4週間投与して二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた⁷⁾。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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試験の概要

該当しない

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
その他の血管収縮薬（ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の血圧上昇作用（ラット、ネコ）⁸⁾、摘出血管平滑筋収縮作用（ウサギ胸部大動脈、イヌ大腿動脈、ヒト伏在静脈など）^{9,10,11)}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、また本剤には β 受容体刺激作用、 β 遮断作用はないこと^{8,9,12)}から、本剤の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) 血圧上昇作用

① 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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

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が、これは迷走神経切断により副交感神経性の肺血管拡張性神経線維の支配が切れたことによりミドドリン塩酸塩の作用が顕化したものと考えられた¹³⁾。

② 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⁸⁾。

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¹²⁾。

2) 各種血管床に対する作用

① 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¹²⁾。

- ② 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る血圧上昇作用は、大腿動脈、上腸間膜動脈など、骨格筋、消化管血管床の収縮によるところが大きく、その際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¹⁵⁾。

3) 起立性低血圧モデルに対する作用

- ① 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 ± 6 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 ± 6 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¹⁶⁾。
- ② 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 ± 8.3 mmHgから 83.6 ± 6.7 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¹⁷⁾。
- ③ 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¹⁸⁾。さらに、ミドドリン塩酸塩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、有意ではないものの内頸動脈系、椎骨動脈系ともに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¹⁹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

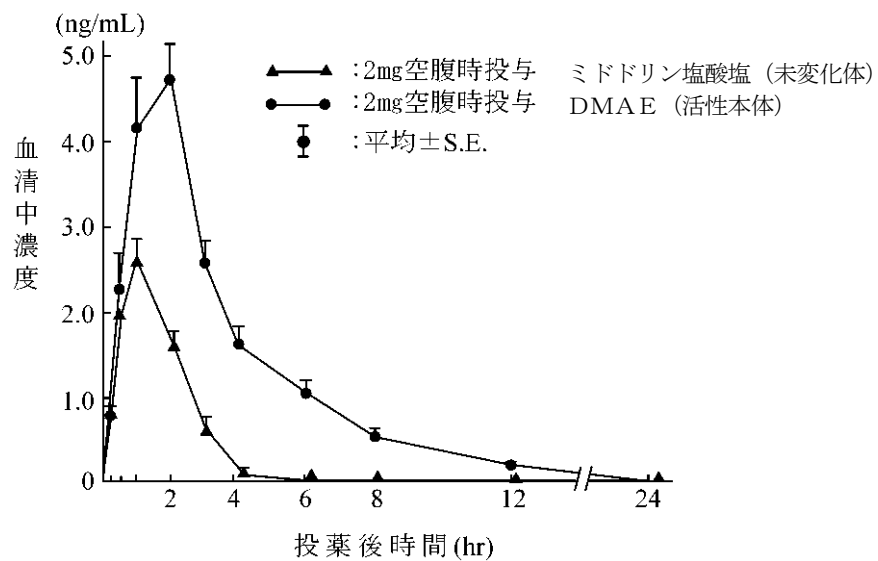
	Tmax (hr)
ミドドリン塩酸塩 (未変化体)	1.1
DMAE (活性本体)	1.5

(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与

健康成人12名にミドドリン塩酸塩 2 mgを空腹時単回経口投与したときの平均血中濃度は下図の如く推移した¹⁾。

ミドドリン塩酸塩 2 mg単回経口投与後の血清中濃度推移 (健康成人)

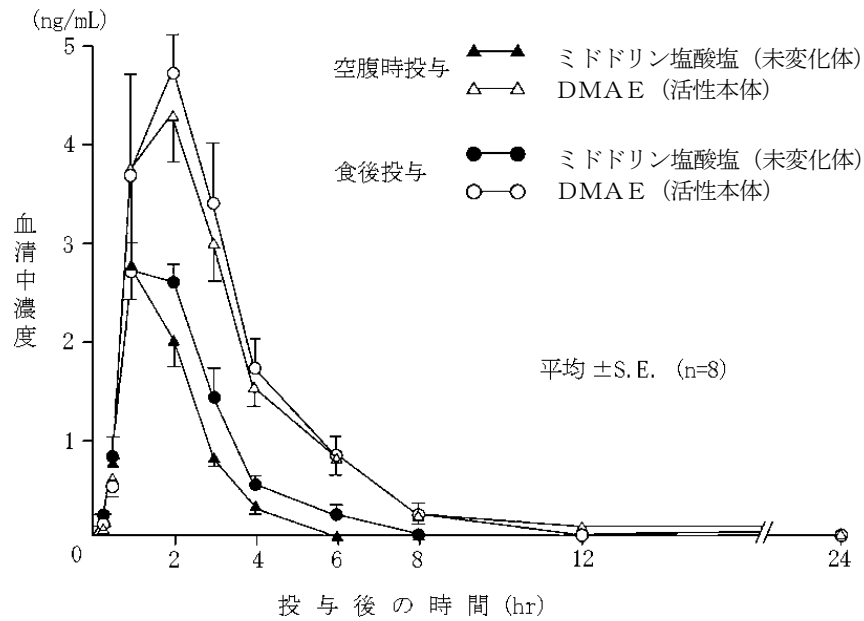


	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0→24} (ng · hr/mL)
ミドドリン塩酸塩 (未変化体)	2.8 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.2	5.2 ± 0.4
DMAE (活性本体)	5.3 ± 0.4	1.5 ± 0.2	2.4 ± 0.3	19.1 ± 1.7

平均値 ± 標準誤差 (n=12)

2) 食事の影響

健康成人8名にミドドリン塩酸塩2mgを食後又は空腹時に単回経口投与したところ、本剤の体内動態は食事による影響を受けなかった²⁰⁾。



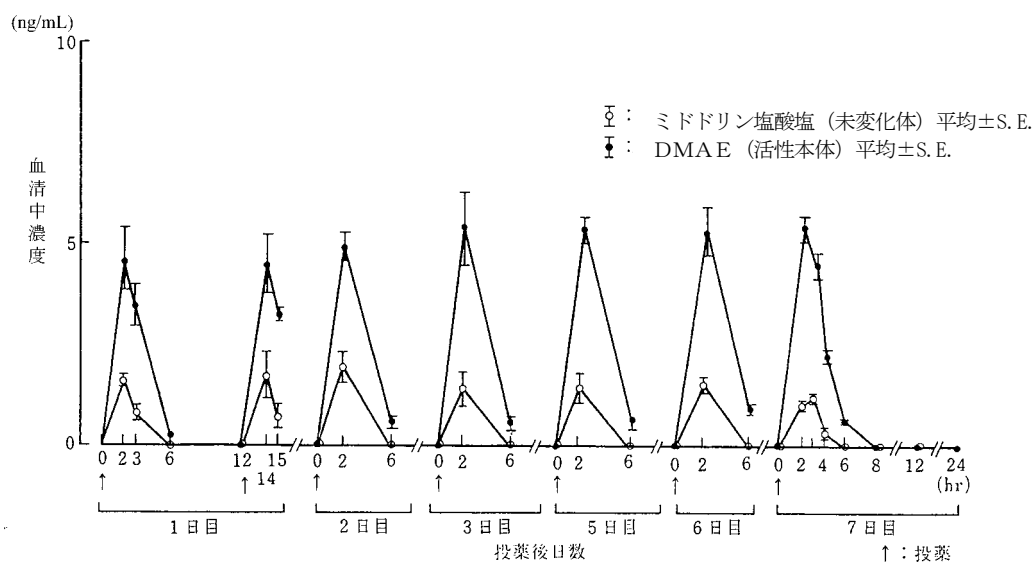
		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)
ミドドリン塩酸塩 (未変化体)	空腹時	3.0 ± 0.2	1.3 ± 0.2	0.9 ± 0.1	5.9 ± 0.6
	食後	3.2 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.1 ± 0.1	7.6 ± 0.6
DMAE (活性本体)	空腹時	5.5 ± 0.3	1.6 ± 0.3	1.5 ± 0.1	15.2 ± 1.4
	食後	5.9 ± 0.4	1.8 ± 0.3	1.3 ± 0.2	15.8 ± 0.9

平均値 ± 標準誤差 (n=8)

3) 連続投与

健康成人6名にミドドリン塩酸塩 2mgを1日2回7日間反復投与時の血中濃度は単回投与と比較して差は認められず、投与期間を通してほとんど変動しなかった¹⁾。

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (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
DMAE (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

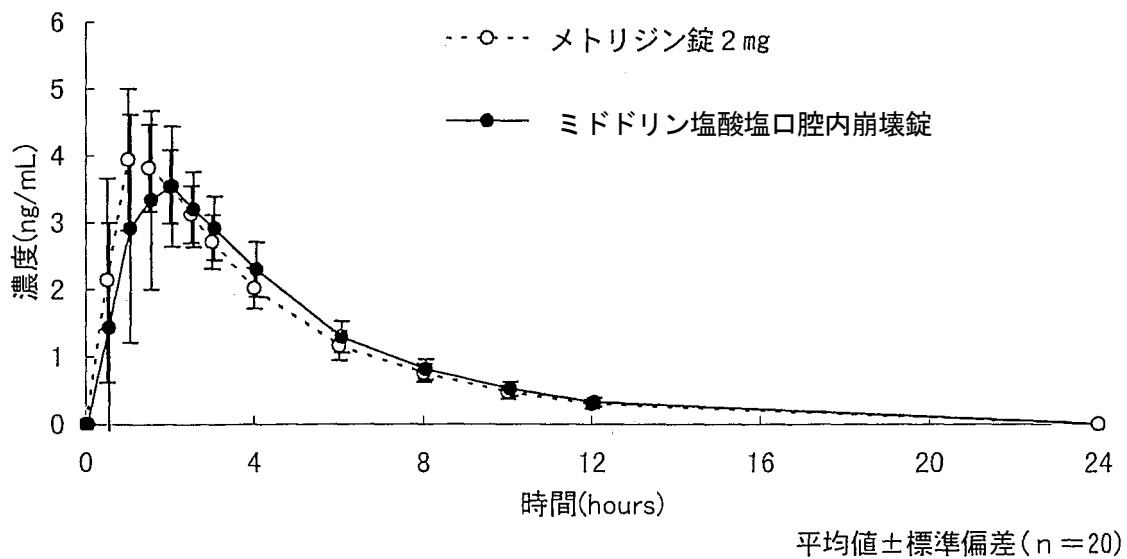
1) n=5, 2) 0-∞, 3) n=4

平均値 ± 標準誤差 (n=6)

4) 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

- ① ミドドリン塩酸塩口腔内崩壊錠（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名に対しクロスオーバー試験にて、ミドドリン塩酸塩口腔内崩壊錠 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DMAE濃度推移を比較したところ、血漿中DMAE濃度のAUC₀₋₂₄および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²¹⁾。

製剤別血漿中DMAE濃度推移

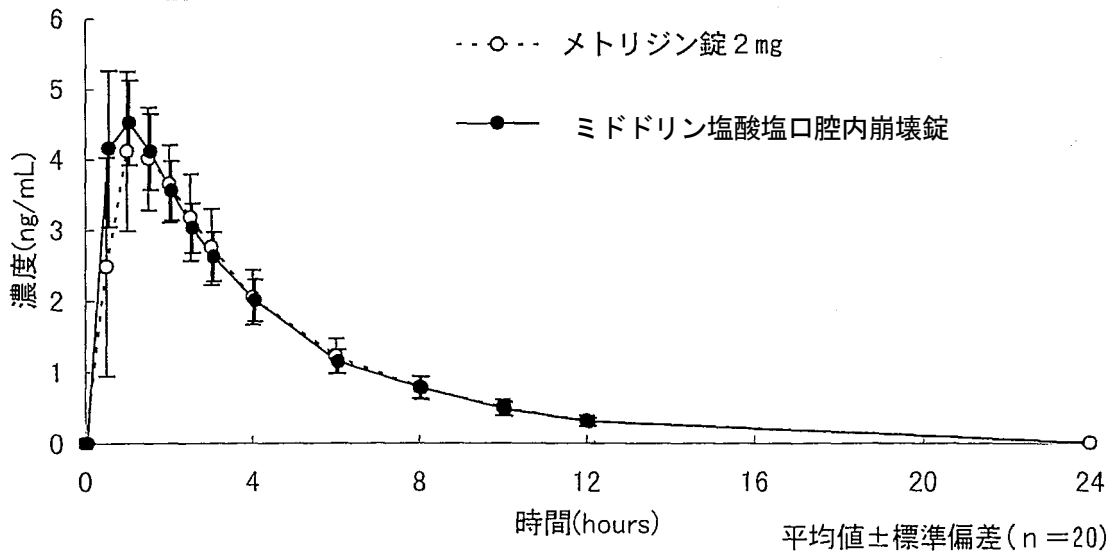


血漿中薬物動態パラメータ基本統計量

	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)		C _{max} (ng/mL)	
	メトリジン錠 2mg	ミドドリン塩酸塩 口腔内崩壊錠	メトリジン錠 2mg	ミドドリン塩酸塩 口腔内崩壊錠
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 ミドドリン塩酸塩口腔内崩壊錠（水で服用）とメトリジン錠 2 mg（水で服用）の比較
健康成人20名に対しクロスオーバー試験にて、ミドドリン塩酸塩口腔内崩壊錠 2 mg又はメ
トリジン錠 2 mgを水150 mLとともに経口投与した場合の血漿中DMAE濃度推移を比較し
たところ、血漿中DMAE濃度のAUC₀₋₂₄および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²¹⁾。

製剤別血漿中DMAE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 2 mg	ミドドリン塩酸塩 口腔内崩壊錠	メトリジン錠 2 mg	ミドドリン塩酸塩 口腔内崩壊錠
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

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数²²⁾

<参考>

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

(2) バイオアベイラビリティ²²⁾

<参考>

健康成人(外国人)6名に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はほぼ100%に近いものと考えられた。

(3) 消失速度定数²²⁾

<参考>

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

(4) クリアランス²²⁾

<参考>

全身クリアランス 0.320 L/min

(外国人データ。健康成人6名、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²²⁾

<参考>

93.8L (外国人データ。健康成人6名、空腹時5.3mg単回経口投与)

(6) 血漿蛋白結合率²³⁾

ミドドリン塩酸塩 24~31%

DMAE (活性本体) 27~28%

(血漿蛋白、in vitro 10⁻⁷~10⁻⁸mol/L)

3. 吸 収

(1) 吸収部位²⁴⁾

<参考>

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。

(2) 腸肝循環²⁴⁾

<参考>

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。

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性²⁵⁾

<参考>

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) 乳汁中への移行性²⁵⁾

<参考>

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²³⁾

<参考>

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。その後各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。

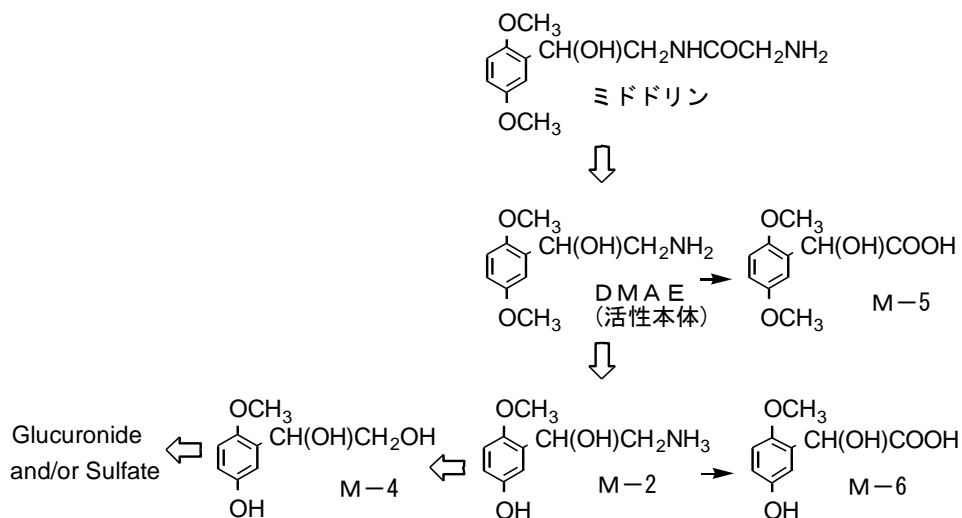
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁶⁾

健康成人男子5名にミドドリン塩酸塩4mgを経口投与後1~2時間の血清中代謝物は、脱グリシン化したDMAE（活性本体）が全体の67%、未変化体が28%、DMAEのO-脱メチル体が5%認められた。

また、投与後8時間までの尿中には、DMAEのO-脱メチル、酸化的脱アミノ化体及びその抱合体が投与量の35%を占め、DMAEが21%、未変化体が15%認められた。

尚、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（CYP450等）の分子種

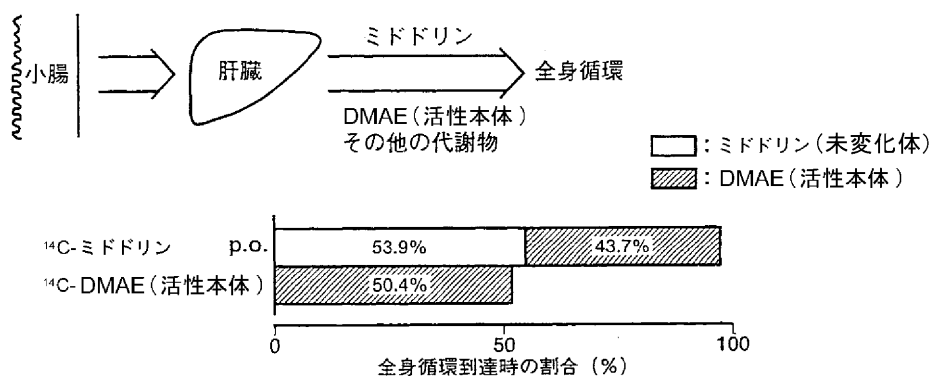
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合²⁶⁾

健康成人5名に、ミドドリン塩酸塩（未変化体）2mg又は等モルのDMAE（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DMAE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。

<参考>²⁴⁾ 動物データ（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DMAE（活性本体）のAUCを求め、¹⁴C-DMAE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-DMAE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DMAE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。



(4) 代謝物の活性の有無及び比率²⁷⁾

DMAE [2-amino-1-(2,5-dimethoxyphenyl) ethanol hydrochloride] が活性代謝物であり、活性本体である。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位²²⁾

尿及び糞中

<参考>

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名、空腹時5.3mg単回経口投与)

(2) 排泄率¹⁾

健康成人6～12名にミドドリン塩酸塩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時間までにはほぼ終了し、累積排泄率は未変化体が3.0～4.4%、DMAE（活性本体）が31.8～42.8%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析²⁸⁾

血液透析患者6名にミドドリン塩酸塩2mgを透析2時間前投与し、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、DMAE（活性本体）の消失半減期 $T_{1/2}$ が4.0hrから1.0hr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。

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の患者は、ノルエピネフ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. 褐色細胞腫の患者〔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。〕 |
|---|

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

メトリジンD錠 2mg

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。〔「適用上の注意」の項参照〕

5. 慎重投与内容とその理由

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">(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。〕(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。〕(3) 重篤な腎障害のある患者〔消失半減期の延長により血中濃度が持続するので、投与間隔をあけて使用する。〕(4) 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。〕(5) 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。〕 |
|--|

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

7. 相互作用

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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〕

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	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(GPT)上昇 AST(GOT)上昇 Al-P 上昇	
その他		ほてり感 悪寒 けん怠感 頻尿 発汗亢進 肩こり	異常感覚 排尿困難

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。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度

	承認時迄の調査	市販後調査**	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)

	承認時迄の調査	市販後調査**	総 計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
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 (GPT) 上昇	1 (0.13)	2 (0.02)	3 (0.03)
AST (GOT) 上昇		2 (0.02)	2 (0.02)
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)
けん怠感		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)

* 現行の「使用上の注意」に記載のない副作用

**市販後調査〔使用成績調査 (H1. 3. 31～H5. 3. 30) 、特別調査 (H5. 9. 1～H6. 8. 31) 〕

(3) 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

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

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

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

その他の副作用

皮膚：発疹、立毛感、そう痒感、蕁麻疹、発赤（あらわれた場合には投与を中止すること）

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

(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。尚、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.

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

(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。

11. 小児等への投与

V 治療に関する項目、及びVIII-9 高齢者への投与（解説）の項目参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

<参考>²⁹⁾

症 状：高血圧、立毛、冷感、尿閉

症例1：(外国人) ミドドリン塩酸塩として250mgを服用した結果、収縮期血圧200mmHg以上を経験。フェントラミン20mg静注で治療。特にその他の症状を訴えることなくその日の内に消失した。

症例2：(外国人) ミドドリン塩酸塩として205mgを服用した結果、傾眠、話しかけ及び返事ができないが、痛み刺激に反応でき、高血圧、徐脈があった。胃洗浄を施行したところ、後遺症なく翌日には全快した。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

メトリジン錠2mg

薬剤交付時：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報告されている）

メトリジンD錠2mg

(1) 薬剤交付時

- 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報告されている）
- 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。

(2) 服用時

本剤は舌の上への唾液を湿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。また、水で服用することもできる。

15. その他の注意

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

試験項目	動物種 (1群例数)	ミドドリン塩酸塩 (未変化体)		DMAE (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 ³⁰⁾ (10)	0.1~5, p.o.	0.5 mg/kgより立毛, 眼球突出, 流涙発現	0.1~5, p.o.	0.5 mg/kgより立毛, 眼球突出, 流涙発現
	ラット ³⁰⁾ (6)	1~10, p.o.	2 mg/kgより立毛, 眼球突出発現	1~10, p.o.	2 mg/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 ³⁰⁾ (7~8)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
	マウス ¹²⁾ (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 ³⁰⁾ (10)	1~10, p.o.	10 mg/kgで抑制傾向	1~10, p.o.	10 mg/kgで抑制傾向
	Animex 法 マウス ³⁰⁾ (30)	1~10, p.o.	10 mg/kgで抑制	1~10, p.o.	3 mg/kgより抑制
抗痙攣作用	最大電撃 マウス ³⁰⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
		マウス ³⁰⁾ (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 ³⁰⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
		マウス ¹⁵⁾ (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 ³⁰⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
		マウス ¹²⁾ (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 ³⁰⁾ (8)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
鎮痛作用	圧刺激法 マウス ³⁰⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
		ライジング 法 マウス ¹²⁾ (10)	3~48, p.o. 1~16, i.v.	—	3~48, p.o. 1~16, i.v.
	熱板法 マウス ¹²⁾ (10)	3~48, p.o.	—	3~48, p.o.	48 mg/kgで反応時間の 延長
		1~16, i.v.	—	1~8, i.v.	—
D'Amour-Sm ith 法 マウス ¹²⁾ (10)	3~48, p.o. 1~16, i.v.	—	3~48, p.o. 1~8, i.v.	—	
正常体温	ラット ³⁰⁾ (5~7)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	10 mg/kgで体温低下
抗トレモリン	マウス ³⁰⁾ (8)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
耳介反射	マウス ³⁰⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
角膜反射	マウス ³⁰⁾ (10)	1~10, p.o.	—	1~10, p.o.	—
条件回避	ラット ³⁰⁾ (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 ³⁰⁾ (5, 6)	1~5, p.o.	5 mg/kgで被ショック 数が軽度増加	1~5, p.o.	—
	DRL20 秒 ラット ³⁰⁾ (6)	1~5, p.o.	2 mg/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.	5 mg/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 ³⁰⁾ (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 ³⁰⁾ (計 10)	1~10, i.v.	10 mg/kgで傾眠脳波 出現	0.3~3, i.v.	0.3 mg/kgより傾眠 脳波出現
		1~3, i.v.	—	0.3~1, i.v.	1 mg/kgで軽度抑制
		1~3, i.v.	—	0.3~1, i.v.	1 mg/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 ¹⁶⁾ (7)	0.3~3, i.v.	3 mg/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

試験項目	動物種 (1群例数)	ミドドリン塩酸塩 (未変化体)		DMAE (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 ⁹⁾ (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 ¹⁴⁾ (10)	1~10, p. o.	散瞳: 3 mg/kg でわず か, 10 mg/kg では 40 ~90 分持続	1~10, p. o.	散瞳: 10 mg/kg で 40 ~90 分持続		
	マウス ¹²⁾ (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 ¹²⁾ (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 ⁹⁾ (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 ¹⁴⁾ (6)	1, 10, p. o.	—	1, 10, p. o.	—		
生体位胃運動	ラット ⁹⁾	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		
	モルモット ¹²⁾	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		
生体位回腸運動	ネコ ¹²⁾	1, i. v.	—	0.01, i. v.	張力減少, 蠕動反射は 短期停止		
	妊娠ラット ⁹⁾	10, i. v.	—	3, i. v.	—		
生体位子宮運動	発情期ラット ⁹⁾	10, i. v.	促進傾向	3, i. v.	促進傾向		
	マウス ⁹⁾ (8)	25, s. c.	—	25, s. c.	—		
炭末輸送能	マウス ¹²⁾	~24, p. o. ~8, i. v.	— —	~24, p. o. ~2, i. v.	— —		
	モルモット ¹²⁾ (4)	1, i. v.	減少				
経系	摘出回腸	静止張力	モルモット ⁹⁾ (5)	$10^{-7} \sim 10^{-4} M$	—	$10^{-7} \sim 10^{-4} M$	$10^{-4} M$ で軽度収縮
		蠕動反射	モルモット ¹²⁾	~160 $\mu g/mL$	80 $\mu g/mL$ 以上で抑制 160 $\mu g/mL$ で消失	~160 $\mu g/mL$	20 $\mu g/mL$ 以上で抑制 80 $\mu g/mL$ で消失
	自動運動	ウサギ ⁹⁾ (5, 6)	~ $3 \times 10^{-4} M$	6 例中 5 例で作用なし 1 例で $3 \times 10^{-5} M$ で抑 制傾向	~ $3 \times 10^{-4} M$	5 例とも $10^{-6} \sim 10^{-4} M$ で抑制	
摘出子宮筋	妊娠ラット ⁹⁾	$10^{-7} \sim 10^{-4} M$	—	$10^{-7} \sim 10^{-4} M$	—		
	卵巣摘除 ラット ⁹⁾ (5, 6)	~ $3 \times 10^{-4} M$	自動運動を $10^{-10} \sim 10^{-6}$ 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 $10^{-10} \sim 10^{-4} M$ で抑制, 2 例が $3 \times 10^{-10} M$ で消 失, 2 例が $3 \times 10^{-4} M$ で も不変	~ $3 \times 10^{-4} M$	自動運動を $3 \times 10^{-10} M$ 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 ⁹⁾ (4)	$10^{-5} \sim 10^{-4} M$	—	$10^{-5} \sim 10^{-4} M$	—		
呼吸系	イヌ ¹⁴⁾ (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 ¹⁵⁾	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 ⁸⁾	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 ³¹⁾ (3)	20 $\mu g/5mL$	ヒスタミン遊離	20 $\mu g/5mL$	—	
肺, 血中 ヒスタミン量	ラット ³¹⁾ (6~8)	1, 5, i. v.	5 mg/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

試験項目	動物種 (1群例数)	ミドドリン塩酸塩 (未変化体)		DMAE (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 ³²⁾ (6)	2.5~40 mg/kg/日×30日間	40 mg/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 ¹⁴⁾ (3)	3, i. v.	—	1, i. v.	—
局所麻酔作用	表面麻酔 モルモット ¹⁴⁾ (6)	10 ⁻³ M, 0.02mL	— (瞬目反射)	/	/
	浸潤麻酔 モルモット ¹⁴⁾ (6)	1%, 0.1mL/site	— (丘疹法での皮膚攣縮の消失)	/	/
	伝導麻酔 ラット ¹⁴⁾	10 ⁻⁴ M	— (坐骨神経幹の活動電位)	/	/
胆汁分泌	ラット ¹⁴⁾ (6)	3, 10, p. o.	10 mg/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.	10 mg/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 ¹⁴⁾ (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 ¹⁴⁾ (6, 7)	10, p. o.	—	10, p. o.	—
	イヌ ³¹⁾ (5)	1, i. v.	PT: 軽度抑制 APTT: 不変	0.05, i. v.	—
溶血性	イヌ ¹⁴⁾	10 ⁻³ M	—	10 ⁻³ M	—
酸素消費量	ラット ³¹⁾ (4, 6)	4~16, p. o.	—	0.8~6.4, p. o.	—
	ラット ³¹⁾ (6)	2~16, i. v.	8 mg/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.	0.8 mg/kgで投与初期30分抑制
	ラット ³¹⁾ (5, 6)	2~16, i. v.	8 mg/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.	0.4 mg/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 ³¹⁾ (15)	3, 10, p. o.	軽度低下, 用量依存性なし	/	/
		0.25~2.5, i. p.	2.5 mg/kgで軽度上昇	0.1~1.0, i. p.	0.3 mg/kg以上で軽度低下
血液化学	ラット ³¹⁾ (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 ³¹⁾ (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, ビルビン酸, 中性脂肪, リン脂質, K ⁺ , クレアチニンキナーゼに作用なし。ヘパトキックを軽度抑制	0.05, i. v.	—
モノアミンオキシダーゼ	モルモット肝 ホモジネート ³¹⁾	3×10 ⁻³ M	—	3×10 ⁻³ M	—
	ラット肝 ホモジネート ³¹⁾	2mM	—	2mM	—

—: 作用なし又は影響なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性試験^{33, 34)}

動物	投与経路	LD ₅₀ mg/kg (信頼限界)	
		雄	雌
マウス ³³⁾ (ddy : 5 週齢)	経口	246 (220~275)	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 ³³⁾ (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 ³⁴⁾ (Wistar : 3 週齢)	経口	125.2 (105.1~149.3)	122.1 (104.5~142.1)
イヌ ³³⁾ (Beagle : 9~10 ヶ月齢)	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^{35, 36)}

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 ³⁵⁾	35 日間	5
イヌ (Beagle : 6~7 ヶ月齢) 雌雄 ³⁶⁾	90 日間	0.4

2) 慢性毒性試験^{37, 38, 39)}

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 ^{37, 38)}	1 年間	0.25
イヌ (Beagle : 7~8 ヶ月齢) 雌雄 ³⁹⁾	1 年間	0.03

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）⁴⁰⁾、器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）^{41,42)}、周産期及び授乳期投与試験（ラット）⁴³⁾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、産仔の行動発達にも影響を与えなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性⁴⁴⁾

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⁴⁵⁾

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) 変異原性⁴⁶⁾

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^{47, 48)}

がん原性は認められなかった（マウス、ラット）。

5) 局所刺激性⁴⁵⁾

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）。

6) 感覚器に対する作用⁴⁹⁾

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、致死量以下の用量では影響は認められなかった（ラット）。

7) 腎臓に対する作用³²⁾

40mg/kg以上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）。

8) 肝臓に対する作用⁵⁰⁾

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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

メトリジン錠2mg : 使用期限5年(安定性試験結果に基づく)

メトリジンD錠2mg : 使用期限3年(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

メトリジン錠2mg : 気密容器・室温保存

メトリジンD錠2mg : 気密容器、しゃ光・室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当なし

5. 包装

メトリジン錠2mg : PTP100錠, PTP500錠, バラ500錠

メトリジンD錠2mg : PTP100錠, PTP500錠

6. 同一成分・同効薬

(1) 同一成分薬

ミドドリン塩酸塩錠

(2) 同効薬

エチレフリン塩酸塩

アメジニウムメチル硫酸塩

ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 など

7. 国際誕生年月日

1974年2月6日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

メトリジン錠2mg : 承認年月日 : 1989年3月31日 承認番号 : 20100AMZ00185000

メトリジンD錠2mg : 承認年月日 : 2004年2月10日 承認番号 : 21600AMZ00156000

9. 薬価基準収載年月日

メトリジン錠2mg : 1989年5月26日

メトリジンD錠2mg : 2004年7月9日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当なし

11. 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

「効能効果」「用法用量」ともに現行の内容で承認

メトリジンD錠2mg : 該当しない

12. 再審査期間

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

メトリジンD錠2mg : 該当しない

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

メトリジン錠2mg : 2160002F1028

メトリジンD錠2mg : 2160002F2024

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 筒井末春：基礎と臨床 21(2):694(1987)
- 2) 永田勝太郎他：薬理と治療 15(3):1225(1987)
- 3) 筒井末春他：臨床医薬 3(2):177(1987)
- 4) 丸山勝一他：神経内科治療 5(1):51(1988)
- 5) 阿部忠良他：小児科臨床 40(4):1013(1987)
- 6) 筒井末春他：臨床成人病 17(7):1201(1987)
- 7) 大国真彦他：小児内科 19(4):591(1987)
- 8) 土田勝晴他：薬理と治療 15(1):89(1987)
- 9) 臼杵知香他：応用薬理 29(6):903(1985)
- 10) H. Pittner : Gen. Pharmac. 14:107(1983)
- 11) O. Thulesius et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 16:423(1979)
- 12) H. Pittner et al. : Arzneim.-Forsch. 26:2145(1976)
- 13) H. Pittner et al. : Arch. int. Pharmacodyn. 207:180(1974)
- 14) 土田勝晴他：薬理と治療 15(1):105(1987)
- 15) Tsuchida K. et al. : Arzneim.-Forsch. 36(II):1745(1986)
- 16) 福原武彦他：慈恵医大誌 102(3):649(1987)
- 17) Tsuchida K. et al. : Arzneim.-Forsch. 36(II):1748(1986)
- 18) 於本 淳他：自律神経 24(2):88(1987)
- 19) 社内資料 (脳血流量に関する資料)
- 20) 諏訪俊男他：基礎と臨床 23(8):3155(1989)
- 21) 社内資料 (D錠の生物学的同等性に関する資料)
- 22) W. R. Kukovetz : Chemie Linz社 社内資料
- 23) 諏訪俊男他：薬物動態 2(1):21(1987)
- 24) 諏訪俊男他：薬物動態 2(1):11(1987)
- 25) 諏訪俊男他：基礎と臨床 20(17):8809(1986)
- 26) 筒井末春他：基礎と臨床 21(4):1795(1987)
- 27) N. Kolassa et al. : Arch. int. Pharmacodyn. 238:96(1979)
- 28) 大島久二他：基礎と臨床 21(8):3622(1987)
- 29) Physicians' Desk Reference (PDR)
- 30) 荒木博陽他：薬理と治療 15(1):71(1987)
- 31) Chemie Linz社 社内資料 (一般薬理 (生化学的作用) に関する資料)
- 32) 阿部訓志他：基礎と臨床 20(17):8740(1986)
- 33) 阿部訓志他：基礎と臨床 21(1):49(1987)
- 34) 山田 隆他：基礎と臨床 21(1):107(1987)
- 35) 土田武司他：基礎と臨床 20(17):8685(1986)
- 36) 樽本保男他：基礎と臨床 21(2):551(1987)

- 37) 土田武司他：基礎と臨床 21(1):75(1987)
- 38) 土田武司他：基礎と臨床 21(2):565(1987)
- 39) 井本精一他：基礎と臨床 21(2):585(1987)
- 40) 山田 隆他：基礎と臨床 20(17):8753(1986)
- 41) 山田 隆他：基礎と臨床 20(17):8763(1986)
- 42) 山田 隆他：基礎と臨床 20(17):8781(1986)
- 43) 山田 隆他：基礎と臨床 20(17):8789(1986)
- 44) 大島 隆他：基礎と臨床 21(2):623(1987)
- 45) 阿部訓志他：基礎と臨床 20(17):8705(1986)
- 46) 安井 一他：基礎と臨床 20(17):8719(1986)
- 47) 社内資料（がん原性（マウス）に関する資料）
- 48) 社内資料（がん原性（ラット）に関する資料）
- 49) 阿部訓志他：基礎と臨床 20(17):8729(1986)
- 50) 大島 隆他：基礎と臨床 21(2):615(1987)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

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、アメリカなど世界各国で発売されている。
尚、本邦における効能効果、用法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。

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。

国名	オーストリア
会社名	Nycomed Austria GmbH
販売名	Gutron
剤形・規格	2.5mg錠、5mg錠、1%滴剤、5mgアンプル
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	Nycomed Arzneimittel GmbH
販売名	G u t r o n
剤形・規格	2.5 mg錠、1%滴剤、5 mgアンプル
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2.5 mg, 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1.25 mg, 1日2回に減量できる。

国名	米国
会社名	Shire Pharmaceuticals Group PLC
販売名	ProAmatine
剤形・規格	2.5 mg錠、5 mg錠、10 mg錠
発売年	1996年
効能効果	症候性起立性低血圧
用法用量	通常、1回10 mg, 1日3回(早朝起床時か少し前、昼間、午後遅く)投与する。

その他の主な発売国

イギリス、イタリア、フランス、ニュージーランド、カナダ等、世界各国で発売

XIII. 備考

その他の関連資料



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/>