

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

メトヘモグロビン血症治療剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

メチルチオニウム塩化物水和物注

承認番号	販売開始
22600AMX01391	2015年 3月

メチレンブルー静注50mg「第一三共」

METHYLENE BLUE INTRAVENOUS INJECTION “DAIICHI SANKYO”

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症と判明している患者[メトヘモグロビン血症の増悪及び溶血を起こす可能性がある。]
- 2.3 NADPH還元酵素欠損症と判明している患者[メトヘモグロビン血症の増悪及び溶血を起こす可能性がある。]
- 2.4 塩素酸塩によるメトヘモグロビン血症患者[毒性の強い次亜塩素酸塩が形成される可能性がある。]
- 2.5 シアン化合物中毒の解毒剤として投与した亜硝酸化合物によるメトヘモグロビン血症患者[シアンによる毒性が生じやすくなる。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分
	1アンプル中
メチレンブルー静注50mg「第一三共」	メチルチオニウム塩化物水和物 50mg/10mL

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比 ^{注)} (生理食塩液対比)
メチレンブルー静注50mg「第一三共」	暗青色の液	3.0~4.5	0.03~0.04

注)本剤1アンプルを5%ブドウ糖注射液50mLで希釈した場合の浸透圧比は0.85~0.86である。

4. 効能又は効果

中毒性メトヘモグロビン血症

6. 用法及び用量

通常、生後3ヵ月を過ぎた乳幼児、小児及び成人には、メチルチオニウム塩化物水和物として1回1~2mg/kgを5分以上かけて静脈内投与する。投与1時間以内に症状が改善しない場合は、必要に応じ、同量を繰り返し投与できるが、累積投与量は最大7mg/kgまでとする。

通常、新生児及び生後3ヵ月以下の乳児には、メチルチオニウム塩化物水和物として1回0.3~0.5mg/kgを5分以上かけて静脈内投与する。投与1時間以内に症状が改善しない場合は、必要に応じ、同量を繰り返し投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

生後3ヵ月を過ぎた乳幼児、小児及び成人におけるアニリン又はジアフェニルスルホンによるメトヘモグロビン血症の場合の累積投与量は最大4mg/kgまでとする。[9.1.1、11.1.2 参照]

8. 重要な基本的注意

本剤による効果が認められない場合、チトクロームb₅還元酵素欠損症又はスルフヘモグロビン血症等の可能性が考えられるため、他の治療法への切り替えを考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 アニリン又はジアフェニルスルホンによるメトヘモグロビン血症患者
溶血を起こしやすい。[7.、11.1.2 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度又は高度の腎機能障害のある患者

低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。本剤の主たる排泄経路は腎臓であるため、腎機能障害の悪化又は本剤の排泄遅延による副作用発現のおそれがある。

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。適応外であるが、羊膜内投与で胎児の小腸閉鎖症、死亡が報告されている^{1)、2)}。また、動物実験(マウス)で催奇形性及び胎児の死亡増加が報告されている³⁾。

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。

9.7 小児等

9.7.1 新生児及び生後3ヵ月以下の乳児

繰り返し投与を行う場合は、特に注意すること。本剤によりメトヘモグロビン血症の増悪や溶血を起こしやすい。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤はチトクロームP450(1A2、2B6、2C9、2C19)を阻害する作用がある。

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
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩 パロキセチン塩酸塩水和物 セルトラリン塩酸塩 エスシタロプラムシュウ酸塩等	セロトニン作動薬との併用により、セロトニン症候群があらわれるおそれがある。本剤の低用量からの投与開始を考慮すること。	本剤のモノアミン酸化酵素阻害作用によりセロトニン作用が増強される。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシプラン塩酸塩 デュロキセチン塩酸塩等		
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 クロミプラミン塩酸塩等		
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 ミルタザピン		

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

11.1.2 メトヘモグロビン血症の増悪(頻度不明)、溶血性貧血(頻度不明)

グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症もしくはNADPH還元酵素欠損症である可能性又は投与量が過剰となっているおそれがある。[7、9.1.1 参照]

11.1.3 腎不全(頻度不明)

腎機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	錯乱状態、激越、浮動性めまい、頭痛、不安、振戦、失語症
過敏症	蕁麻疹
消化器	腹痛、悪心、嘔吐、変色便(青緑色)
循環器	胸痛、不整脈、頻脈、高血圧、低血圧
呼吸器	呼吸困難、頻呼吸、低酸素症
腎臓・泌尿器	排尿困難、腎機能障害、着色尿(青緑色)
肝臓	高ビリルビン血症
血液	ヘモグロビン減少
眼	散瞳
投与部位(適用部位)	注射部位の局所組織壊死
その他	発熱、発汗、皮膚変色(青色)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、パルスオキシメーターによる血中酸素飽和度の測定において、血中酸素飽和度が見かけ上低値を示すことがあるので注意すること。

13. 過量投与

13.1 症状

メトヘモグロビン血症を誘発し、チアノーゼ、呼吸困難、溶血性貧血等の症状があらわれることがある。

13.2 処置

酸素吸入、輸血等の適切な処置を行うこと。なお、重度の溶血性貧血の場合は血液透析等を考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 メチルチオニウム塩化物が析出する場合があるので、体温付近の温度で約3分間振とうし溶解後使用すること。

14.1.2 本剤1アンプルに対し5%ブドウ糖注射液50mLで希釈すること。

14.1.3 本剤の有効成分であるメチルチオニウム塩化物は、塩化ナトリウムにより溶解度が低下するため生理食塩液と混合しないこと。

14.1.4 調製後、やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温保存では6時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

血管外に本剤が漏出した場合に、注射部位に皮膚壊死等が起こる可能性があるため、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 細菌及び細胞を用いた*in vitro*試験で、遺伝子突然変異及び染色体異常の誘発が認められている^{4)~7)}。

15.2.2 動物実験(マウス)で、小腸の腺癌と腺腫及び腺癌の発生頻度、並びに悪性リンパ腫の発生頻度の増加傾向が認められている。また、動物実験(ラット)で、膵島細胞の腺腫と腺癌及び腺癌の発生頻度の増加が認められている⁷⁾。

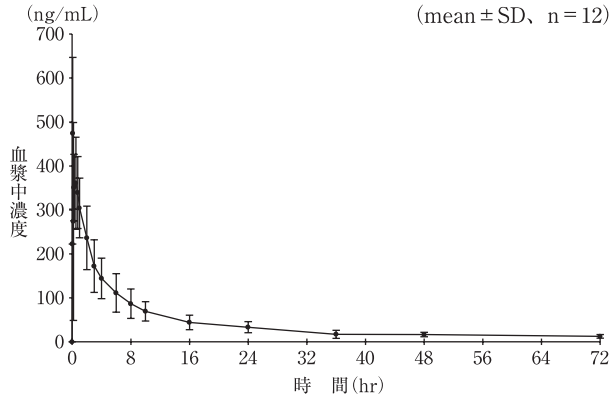
15.2.3 動物実験(マウス)及び*in vitro*試験(ヒト)で精子の運動性低下が認められている^{7)、8)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人12名にメチルチオニウム塩化物水和物を1mg/kgの用量で約5分間かけて単回静脈内注射した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、次のとおりであった⁹⁾(外国人データ)。

メチルチオニウム塩化物水和物1mg/kg単回静脈内注射時の血漿中濃度推移



メチルチオニウム塩化物水和物1mg/kg単回静脈内注射時の薬物動態パラメータ

投与量	n	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
1mg/kg	12	17.5	3069.4

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率は平衡透析法で94%であった¹⁰⁾(*in vitro*)。

16.3.2 ラットにおける組織分布

ラットにメチルチオニウム塩化物水和物10mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与1時間後における組織中メチルチオニウム塩化物濃度は胆汁、脳、肝臓で高く、いずれも血液中よりも高かった¹¹⁾。

16.5 排泄

健康成人(19~53歳)7例にメチルチオニウム塩化物水和物100mgを単回静脈内注射した結果、投与後24時間までのメチルチオニウム塩化物(還元型を含む)の累積尿中排泄率は28.6%であった¹²⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 モノアミン酸化酵素に対する阻害作用

本剤はヒト肝臓由来MAO(モノアミン酸化酵素)Aに対する阻害作用を有し、Ki値は27nMであった¹³⁾(*in vitro*)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

赤血球において、NADPH還元酵素存在下でメチルチオニウム塩化物(メチレンブルー)より生成したロイコメチレンブルーが、メトヘモグロビンをヘモグロビンに還元して、メトヘモグロビン血症を改善する^{14)、15)}。

18.2 病態モデルにおける作用

メトヘモグロビン血症を誘発させたイヌにメチルチオニウム塩化物を静脈内注射すると、血中メトヘモグロビン濃度の低下、あるいは正常化が認められた^{16)~19)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: メチルチオニウム塩化物水和物

(Methylthionium Chloride Hydrate)

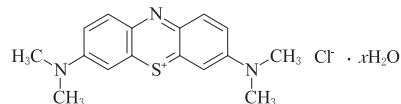
化学名: 3,7-Bis(dimethylamino)phenothiazin-5-ium chloride hydrate

分子式: C₁₆H₁₈ClN₃S · xH₂O

分子量: 319.85(脱水物として)

性状: 金属光沢のある暗青色又は暗緑色の結晶性の粉末である。水又はエタノールに溶けにくい。

構造式:



分配係数：0.06(pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝生理食塩水)
注)本剤はメチルチオニウム塩化物水和物を三水和物として50.0mg含む。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

10mL 1アンプル

23. 主要文献


- 1) Kidd SA, et al. : Prenat Diagn. 1996 ; 16(1) : 39-47
- 2) van der Pol JG, et al. : Br J Obstet Gynaecol. 1992 ; 99(2) : 141-143
- 3) Tiboni GM, et al. : Teratology 2001 ; 64(4) : 213-220
- 4) 社内資料：本剤の細菌を用いた復帰突然変異試験(2014年12月26日承認、CTD2.6.6.4)
- 5) 社内資料：メチレンブルー試薬(Methylene Blue Cooper Officinal)の細菌を用いた復帰突然変異試験(2014年12月26日承認、CTD2.6.6.4)
- 6) 社内資料：メチレンブルー試薬(Methylene Blue Alfa Aesar)の細菌を用いた復帰突然変異試験(2014年12月26日承認、CTD2.6.6.4)
- 7) National Toxicology Program. : 2008 May. Report No. : NTP TR540. NIH Publication No. : 08-4429
- 8) Coddington CC, et al. : Fertil Steril. 1989 ; 51(3) : 480-485
- 9) 社内資料：メチレンブルー注射剤USP品を健康成人に単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第I相試験
- 10) 社内資料：本剤とメチレンブルー注射剤USP品のヒト血漿蛋白結合試験
- 11) 社内資料：ラット単回静脈内投与後の組織分布(2014年12月26日承認、CTD2.6.4.4)
- 12) Peter C, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2000 ; 56(3) : 247-250
- 13) 社内資料：ヒトのモノアミン酸化酵素に対する阻害作用(2014年12月26日承認、CTD2.7.2.2)
- 14) 田勢長一郎：救急医学 1993 ; 17 : 74-75
- 15) Umbreit J. : Am J Hematol. 2007 ; 82(2) : 134-144
- 16) Marrs TC, et al. : Hum Toxicol. 1989 ; 8(5) : 359-364
- 17) Kiese M, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1972 ; 4(2) : 115-118
- 18) Toothill C. : Br J Anaesth. 1967 ; 39(5) : 405-412
- 19) Wray JD. : J Small Anim Pract. 2008 ; 49(4) : 211-215

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL : 0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **第一三共株式会社**
Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1