

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

メトヘモグロビン血症治療剤

劇薬、処方箋医薬品

メチルチオニウム塩化物水和物注

メチレンブルー-静注50mg「第一三共」

METHYLENE BLUE INTRAVENOUS INJECTION "DAIICHI SANKYO"

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、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 アンプル中にメチルチオニウム塩化物水和物 50mg/10mL を含有
一般名	和名：メチルチオニウム塩化物水和物（JAN） 洋名：Methylthioninium Chloride Hydrate（JAN）
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：2014年12月26日 薬価基準収載年月日：2015年2月24日 販売開始年月日：2015年3月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本 IF は 2021 年 5 月改訂（第 1 版）の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（<http://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「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	7
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	7
3. 製品の製剤学的特性	1	(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包 装	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	7
(1) 承認条件	2	(4) 容器の材質	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	11. 別途提供される資材類	7
6. RMP の概要	2	12. その他	7
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	8
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	8
(1) 和 名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 洋 名	3	3. 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	3	(1) 用法及び用量の解説	10
2. 一般名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(1) 和 名（命名法）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	12
(2) 洋 名（命名法）	3	5. 臨床成績	12
(3) ステム	3	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	3	(2) 臨床薬理試験	12
4. 分子式及び分子量	3	(3) 用量反応探索試験	12
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(4) 検証的試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 有効性検証試験	12
III. 有効成分に関する項目	4	2) 安全性試験	12
1. 物理化学的性質	4	(5) 患者・病態別試験	12
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	12
(2) 溶解性	4	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	12
(3) 吸湿性	4	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	12
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7) その他	12
(5) 酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	13
(6) 分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
(7) その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	13
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 作用部位・作用機序	13
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
IV. 製剤に関する項目	5	(3) 作用発現時間・持続時間	14
1. 剤 形	5	VII. 薬物動態に関する項目	15
(1) 剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	15
(2) 製剤の外観及び性状	5	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(3) 識別コード	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(4) 製剤の物性	5	(3) 中毒域	15
(5) その他	5	(4) 食事・併用薬の影響	15
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	16
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(1) 解析方法	16
(2) 電解質等の濃度	5	(2) 吸収速度定数	16
(3) 熱 量	5	(3) 消失速度定数	16
3. 添付溶解液の組成及び容量	5		
4. 力 価	5		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	6		

(4) クリアランス	16	(1) 臨床使用に基づく情報	25
(5) 分布容積	16	(2) 非臨床試験に基づく情報	25
(6) その他	16		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16	IX. 非臨床試験に関する項目	26
(1) 解析方法	16	1. 薬理試験	26
(2) パラメータ変動要因	16	(1) 薬効薬理試験	26
4. 吸収	16	(2) 安全性薬理試験	26
5. 分布	16	(3) その他の薬理試験	27
(1) 血液－脳関門通過性	16	2. 毒性試験	27
(2) 血液－胎盤関門通過性	16	(1) 単回投与毒性試験	27
(3) 乳汁への移行性	16	(2) 反復投与毒性試験	27
(4) 髄液への移行性	16	(3) 遺伝毒性試験	27
(5) その他の組織への移行性	16	(4) がん原性試験	27
(6) 血漿蛋白結合率	16	(5) 生殖発生毒性試験	27
6. 代謝	17	(6) 局所刺激性試験	28
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	(7) その他の特殊毒性	28
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	17	X. 管理的事項に関する項目	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	1. 規制区分	29
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	17	2. 有効期間	29
7. 排泄	17	3. 包装状態での貯法	29
8. トランスポーターに関する情報	17	4. 取扱い上の注意	29
9. 透析等による除去率	17	5. 患者向け資材	29
10. 特定の背景を有する患者	18	6. 同一成分・同効薬	29
11. その他	18	7. 国際誕生年月日	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19	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	29
1. 警告内容とその理由	19	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	29
2. 禁忌内容とその理由	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19	11. 再審査期間	29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20	12. 投薬期間制限に関する情報	29
5. 重要な基本的注意とその理由	20	13. 各種コード	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20	14. 保険給付上の注意	30
(1) 合併症・既往歴等のある患者	20	XI. 文 献	31
(2) 腎機能障害患者	20	1. 引用文献	31
(3) 肝機能障害患者	20	2. その他の参考文献	32
(4) 生殖能を有する者	20	XII. 参考資料	33
(5) 妊婦	21	1. 主な外国での発売状況	33
(6) 授乳婦	21	2. 海外における臨床支援情報	36
(7) 小児等	21	XIII. 備 考	39
(8) 高齢者	21	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	39
7. 相互作用	22	(1) 粉碎	39
(1) 併用禁忌とその理由	22	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	39
(2) 併用注意とその理由	22	2. その他の関連資料	39
8. 副作用	22		
(1) 重大な副作用と初期症状	23		
(2) その他の副作用	23		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	24		
10. 過量投与	24		
11. 適用上の注意	24		
12. その他の注意	25		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

中毒性メトヘモグロビン血症は、医薬品や農薬等の化学物質や種々の原因物質により血中メトヘモグロビン濃度が上昇し、チアノーゼ、頭痛、めまい、呼吸困難、意識障害などの症状を呈する中毒性の疾患である。

中毒性メトヘモグロビン血症の治療薬としては、メチレンブルー（一般名：メチルチオニウム塩化物水和物）が世界で広く使用されているが、これまで本邦では医薬品として承認されておらず、市販の試薬を用いて院内で注射剤を製して備蓄したり、国際会議が行われる場合には医師の個人輸入により海外製剤を準備していた。しかし、化学工場等での中毒、化学テロ対策用としても本邦における医薬品としての承認が必要であるとのことから、2009年6月18日付厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課発「医療上の必要性の高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集について」に基づき、日本中毒学会及び公益財団法人日本中毒情報センターからメチレンブルーに関して「薬剤性^{注1)}のメトヘモグロビン血症」を効能又は効果とする開発要望書が提出された。本要望は厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議^{注2)}」で必要性が高いと判断され、開発企業の募集がなされた（平成22年5月21日医政研発0521第2号、薬食審査発第2号）。

メチレンブルー静注 50mg「第一三共」（以下、本剤）はフランスの Provepharm 社より導入し、2014年12月26日に「中毒性メトヘモグロビン血症」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

注1) アニリン、ニトロベンゼン、アニリン系除草剤 [DCPA (プロパニル) 他]、二酸化窒素、亜硝酸塩、硝酸塩等メトヘモグロビン血症を誘発する薬剤

注2) 厚生労働省が主催し、海外では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促進することを目的として設置された会議

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、医薬品や農薬等の化学物質、食品や水等にも含まれる多様な原因物質に誘発される中毒性メトヘモグロビン血症に対する本邦で最初の治療薬である（「V.治療に関する項目」参照）。
- (2) 本剤を投与すると、赤血球において NADPH-フラビン還元酵素が活性化され、メチレンブルーは還元されてロイコメチレンブルーになる。ロイコメチレンブルーは非酵素的にメトヘモグロビンを還元してヘモグロビンに復す（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (3) 本剤は、小児（新生児を含む）から高齢者までの中毒性メトヘモグロビン血症に対して使用することが可能である（「V.治療に関する項目」参照）。
- (4) 本剤の過量投与により、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ので、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（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。
- (5) 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、メトヘモグロビン血症の増悪、溶血性貧血、腎不全があらわれることがある（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	タイトル、参照先等
RMP	有	「I.6.RMPの概要」参照
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	

公知申請については、「I.1.開発の経緯」参照

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

- ・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- ・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。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
溶血性貧血	神経毒性、皮膚壊死、注射部位の局所組織壊死	なし
メトヘモグロビン血症の増悪	妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ投与された場合の胎児への影響	
セロトニン作動薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤等）を投与中の患者におけるセロトニン症候群		
ショック、アナフィラキシー		
腎不全、腎機能障害		
1.2 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

※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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

メチレンブルー静注 50mg 「第一三共」

(2)洋名

METHYLENE BLUE INTRAVENOUS INJECTION 50mg “DAIICHI SANKYO”

(3)名称の由来

本剤は救急の場で使用されるため医療過誤防止の観点から幅広く認識された慣用名「メチレンブルー」を使用することとし、メチレンブルーは米国一般名として登録されていることから、本邦の後発医薬品の販売名命名のルールに準じ、屋号を付記した。

2. 一般名

(1)和名（命名法）

メチルチオニウム塩化物水和物（JAN）

(2)洋名（命名法）

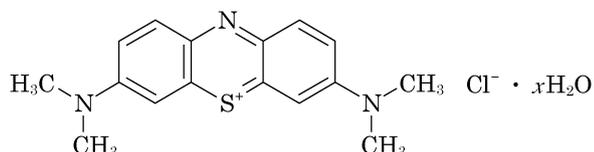
Methylthioninium Chloride Hydrate（JAN）

methylthioninium chloride（INN）

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₈ClN₃S · xH₂O

分子量：319.85（脱水物として）

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

メチレンブルー

DS-2207b

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・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。

(2)溶解性

水又はエタノールに溶けにくい。

(3)吸湿性

相対湿度 23～93%の範囲では、吸脱湿による大きな質量変化は見られない。

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

150℃（分解）

(5)酸塩基解離定数

該当資料なし

(6)分配係数

0.06（pH 7.4、1-オクタノール／リン酸緩衝生理食塩水）

(7)その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ^{a)}		5℃	ポリエチレン袋二重 ／ファイバードラム	36 ヶ月	変化なし
加速試験 ^{a)}		25℃/60%RH		6 ヶ月	2 ヶ月の時点から類縁物質の増加を認めた
苛酷試験	温度・湿度 ^{a)}	40℃/75%RH		6 ヶ月	1 ヶ月の時点から類縁物質の増加を認めた
	光 ^{b)}	12 万 lx	無色メスフラスコ	120 万 lx・h (500W・h/m ²)	類縁物質の増加を認めた

a) 試験項目：性状、類縁物質、含量等

b) 試験項目：類縁物質、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：1) 日局一般試験法「紫外可視吸光度測定法」

2) 硝酸銀溶液による塩化物の定性反応

定量法：日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

上記「IV.1.(2)製剤の外観及び性状」参照

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体：なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分
	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

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。

(2) 電解質等の濃度

塩化物イオン濃度：0.013mol/L

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

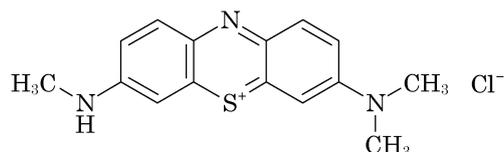
該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物



Azure B

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	無色ガラス製アンプル ／紙箱	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (光)	25°C/60%RH 2,000 lx	無色ガラス製アンプル	120 万 lx・h ($\geq 200\text{W} \cdot \text{h}/\text{m}^2$)	変化なし
		無色ガラス製アンプル ／紙箱		変化なし

試験項目：性状、浸透圧又は浸透圧比、pH、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1)調製法

薬剤調製時の注意

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。

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。

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。

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。

(「VIII.11.適用上の注意」参照)

(2)溶解後の安定性

5%ブドウ糖注射液で 6 倍希釈した製剤は、希釈直後と希釈後室温 6 時間のいずれの測定項目（性状、浸透圧比、pH、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子、含量）についても経時的な変化は認められなかった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

<参考：pH 変動試験>

1) 外観変化

本剤 1 本に 0.1mol/L 塩酸又は 0.1mol/L 水酸化ナトリウムを添加し、外観の変化が認められた場合は変化点 pH を測定した (0.1mol/L 塩酸添加については、次項以降についても検証した)。なお、変化点 pH は、持続する外観変化が認められる pH とした。

本剤 1 本に 0.1mol/L 塩酸を添加しその外観変化を観察した結果、添加量 5.5mL で 1 時間後に析出が認められ、添加 2 時間後には析出の量が増加し、その pH は 1.5 であった。また、本剤 1 本に 0.1mol/L 水酸化ナトリウムを添加しその外観変化を観察した結果、添加量 1.0mL で添加直後は暗青色であった試料は 2.5 時間後に紫を帯びた暗青色に変化した。

2) 経時変化

前項 1) で 0.1mol/L 塩酸添加をしたものについて、0.1mol/L 水酸化ナトリウムを用いて外観変化が認められた変化点 pH から 0.5 の単位で安定側に移動させ、室温で調製直後、3 時間後、6 時間後、及び 24 時間後の外観変化を観察した。本剤 1 本に 0.1mol/L 塩酸 5.5mL を添加し 2 時間経過した試料に、0.1mol/L 水酸化ナトリウムを用いて pH を 2.0 としてその外観変化を観察した結果、調製直後には析出を認めたが、その後析出物は減少し 6 時間後には析出物は消失、24 時間後まで変化は認められなかった。

3) 希釈試験

上記、1) で外観変化が認められた変化点 pH において、20mL 及び 500mL の水を加えて混ぜ、室温で希釈直後、30 分、2 時間、及び 3 時間後の外観変化を観察した。本剤 1 本に 0.1mol/L 塩酸 5.5mL を添加し 2 時間経過した試料を水 20mL 及び 500mL で希釈し、その外観変化を観察した結果、20mL 及び 500mL 希釈のどちらも調製直後に析出物は消失し、その後 3 時間まで変化は認められなかった。

メチレンブルー静注 50mg「第一三共」pH 変動試験

規格 pH 域	試料 pH	試料量 mL	1/10mol/L HCl (A)mL 1/10mol/L NaOH (B)mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化所見	希釈試験							
							20mL				500mL			
							0	30	2h	3h	0	30	2h	3h
3.0 ～ 4.5	3.4	10	(A) 5.5	1.5	1.9	pH	1.8	/	/	1.9	3.0	/	/	3.0
						析出	-	-	-	-	-	-	-	
			(B) 1.0	11.4	8.0	変色*	/	/	/	/	/	/	/	/

*暗青色から、紫を帯びた暗青色へ変色（分解）

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包 装

10mL 1 アンプル

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

アンプル：ガラス

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

中毒性メトヘモグロビン血症

〔効能又は効果の設定根拠〕

メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー）は、薬剤や化学物質等に起因するメトヘモグロビン血症の治療薬として、世界中で古くから使用されており、WHO 必須医薬品リストに特異的解毒剤として収載されている。国内外の教科書においても、メチレンブルーはメトヘモグロビン血症に対する代表的な治療薬に位置づけられている。日本では、日本中毒情報センターが提供する医師向け中毒情報【メチレンブルー】ver.2.03（以下、日本の中毒情報）において、薬剤性のメトヘモグロビン血症に対する解毒剤としてメチレンブルーが取り上げられている。

本製造販売承認申請にあたり実施した文献等の調査では、表 1 に示す症例を中心に、メトヘモグロビン血症に対するメチレンブルーの使用実態を精査した。その結果、これらの症例におけるメトヘモグロビン血症の原因物質は、硝酸塩又は亜硝酸塩、メサラジン、メトクロプラミド、抗生物質、麻酔薬、フェナゾピリジン、ジアフェニルスルホン等の医薬品、並びにインドキサカルブ等の農薬・殺虫剤、化学物質、食品及び水等であった。

これらの症例におけるメチレンブルーの有効性は、第Ⅲ相試験（12 名）、無作為化比較試験（11 名）¹⁾、及びプロスペクティブ試験（1 名）²⁾では全ての症例で回復あるいは血中メトヘモグロビン濃度の低下が認められた。レトロスペクティブ研究（2 試験：18 名、45 名）^{3,4)}では、一方の試験で 45 名中 37 名、もう一方の試験で 18 名全例の回復が認められた。国内外の症例報告では、国内で成人 24 名中 23 名、小児 8 名で全例の治療効果が認められ、海外で成人 163 名中 155 名、小児 78 名中 75 名において治療効果が認められた^{注)}。米国の使用実態調査では、調査対象（1220 名）の 86%の症例で治療効果が認められていた。レビュー文献（5 報）⁵⁻⁹⁾では有効性に関する具体的な結果まで確認できなかったが、いずれの文献においてもメチレンブルーが有効な治療効果を示すことが結論付けられていた。

以上のことから、メチレンブルーは医薬品、農薬・殺虫剤、及び化学物質等の摂取・曝露によって発症する中毒性疾患の解毒剤として有効な薬剤と考えられ、本邦における本剤の効能又は効果を上記のように「中毒性メトヘモグロビン血症」と設定した。

表 1 有効性評価対象の症例報告概略

試験名	例数	年齢	主な原因	投与量	治療効果
本剤 第Ⅲ相試験	12名	生後6日 ～54歳	硝酸塩又は亜硝酸塩	1～2mg/kg	全例回復
海外文献					
・無作為化比較試験 (1報) ¹⁾	11名	生後38 ～61ヵ月	ダブソン*	2mg/kg (bolus 投与 5名、持続投与6名)	bolus 投与、持続投与と ともにメトヘモグロビン濃 度低下
・プロスペクティブ試験 (1報) ²⁾	1名	詳細不明	プリロカイン	1mg/kg	メトヘモグロビン濃度が 低下
・レトロスペクティブ研究 (2報) ^{3,4)}	18名	平均62.8歳	局所麻酔薬	0.7～2mg/kg	全例が投与1時間以内に 回復
	45名	21～93歳	ダブソン*	不明	37名が回復
レビュー文献 (5報) ⁵⁻⁹⁾					
	19名	2～48歳	コカイン、揮発 性亜硝酸塩	1～2mg/kg	有効
	133名	詳細不明	詳細不明	0.6～7.1mg/kg	不明
	169名	詳細不明	局所麻酔薬	0.5～5.5mg/kg	無治療よりメチレンブルー 投与の方が短時間でチ アノーゼが改善
	7名	17～77歳	局所麻酔薬	1mg/kg : 1名 2mg/kg : 3名 50mg/body : 1名 60mg/body : 1名 不明 : 1名	回復
	不明	詳細不明	ダブソン*	1～2mg/kg : 31名 ほか詳細不明	効果的であったが、メト ヘモグロビン濃度の再上 昇及び溶血が認められ た。
米国の使用実態調査	1220名	2歳以下 : 9% 2～17歳 : 15% 18～65歳 : 65% 65歳以上 : 13%	麻酔薬 : 25% 抗生物質 : 19% 局所麻酔 : 11%	不明	86%の患者が完全又は ほぼ完全に回復
海外症例報告 ^{注)}					
・成人 (142報)	163名	16～88歳	不明	1mg/kg> : 10名 1～2mg/kg : 137名 2mg/kg< : 13名 不明 : 3名	改善 : 155名 改善せず : 7名 不明 : 1名
・小児 (51報)	78名	生後3日 ～15歳	不明	1～2mg/kg : 62名 不明 : 13名	改善 : 75名 改善せず : 3名
国内症例報告 ^{注)}					
・成人 (23報)	24名	20～68歳 (1名70歳代)	不明	1mg/kg> : 3名 1～2mg/kg : 17名 2mg/kg< : 4名	改善 : 23名 改善せず : 1名
・小児 (7報)	8名	生後21日 ～15歳	不明	1～2mg/kg : 6名 2mg/kg< : 1名 不明 : 1名	改善 : 8名

* ジアフェニルスルホン

注) 製造販売承認申請資料: 「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料 (1.12 添付資料一覧) 及び「臨床的有効性の概要」 (表 2.7.3.3.2-1) 参照

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

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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

今回集積した国内外の文献では、最も汎用されている用量が1~2mg/kgで、「V.1.効能又は効果〔効能又は効果の設定根拠〕」で治療効果が認められた症例をみても、国内外の症例報告で用量が確認できた253名中222名が1~2mg/kgの用量であった。また、投与時間は大部分が5~15分であった。したがって、1~2mg/kgの用量で5分以上かけて静脈内投与することで治療効果が期待できると考えられた。

投与回数については、国内外の文献等では、メチレンブルーの投与により通常1時間以内で速やかに臨床的効果が改善するが、改善が認められなかった場合には、30~60分ごとに追加投与を実施する場合もあるとされている。症例報告等の評価で、追加投与のタイミングやその投与量についての十分な情報は得られなかったが、追加投与が実施された多くの症例で、初回投与量(1~2mg/kg)と同量が病態の改善経過を考慮して投与されていると考えられた。また、追加投与は、教科書でも30分~1時間以内に繰り返し投与を行っても良いと記載されており、欧州の添付文書及び国内の中毒センターの情報でも記載されている。したがって、投与1時間以内に症状が改善しない場合は初回量と同量を投与することとした。

追加投与を含めた累積投与量としては、メチレンブルー自身が酸化ストレスの原因となりメトヘモグロビン血症や溶血を引き起こすおそれがあることから、最大7mg/kgを推奨する教科書があり、欧州の中毒センター情報では最大5~7mg/kgを規定している国もあった。したがって、累積投与量として7mg/kgを超える投与は避ける必要があると考えた。これらのことを踏まえ、累積投与量として7mg/kgが、安全性を許容し得る投与量の上限と考えた。

年齢による用量調節について、新生児(~生後27日)、乳児(生後28日~3ヵ月)、幼児(生後4~23ヵ月)、小児(2~11歳)、青年期(12~17歳)、及び高齢者(65歳~)に区分し検討した。国内外の文献では、有効性評価の対象とした症例報告における用量は、乳児、幼児、小児、青年期、及び高齢者のいずれにおいても1~2mg/kgが多く、幼児が19名全例、小児が22名中21名、青年期が14名中13名、及び高齢者が32名中30名でそれぞれメトヘモグロビン血症の改善が認められていた。したがって、乳児、幼児、小児、青年期、及び高齢者では、成人と同じ用法及び用量で治療効果が期待できると考えられた。米国の使用実態調査においても、用法及び用量は確認できなかったが、乳児が87%、幼児及び小児が87%、青年期が83%、高齢者が85%でそれぞれ治療効果が認められており、これらの効果は成人と同様(86%)であった。国内外の教科書をみても、これらの年齢区分の患者における用量調節等は記載されていない。

新生児及び生後3ヵ月以下の乳児に対する用量については、海外・国内の文献では投与用量は概ね1~2mg/kgの静脈内投与でメトヘモグロビン血症が回復した。一方で、新生児に対しては1.0~1.6mg/kgでは輸血頻度が増加することから、メチレンブルーの投与量0.3~1mg/kgを推奨している報告がある¹⁰⁾。また、より安全性に配慮し、かつ有効性が1mg/kgと同等である0.5mg/kgを上限とすることを推奨する報告もあった⁷⁾。さらに胎児ヘモグロビンは酸化されやすく、メチレンブルーの高用量投与によってメトヘモグロビン血症又は溶血が起りやすいとされていることから、安全性面を考慮して成人よりも少ない投与量(0.3~0.5mg/kg)を設定することが適切であると判断した。

以上の根拠に基づき、用法及び用量を「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。」と設定した。

なお、この用法及び用量は表2に示す英国で承認されたMethylthionium chloride Proveblue 5mg/mL solution for injectionの用法及び用量及び日本の中毒情報におけるメチルチオニニウム塩化物の用法及び用量（ともに成人患者）とほぼ一致し、表3に示す教科書に示された標準的な投与方法ともほぼ共通するものである。

表2 英国の承認用法及び用量及び日本の中毒情報における用法及び用量

英国の承認用法及び用量 ^{注)}	The usual dose is 1 to 2 mg per kg body weight, i.e. 0.2-0.4 mL per kg body weight, given over a period of 5 minutes. A repeat dose (1 to 2 mg/kg body weight, i.e. 0.2-0.4 mL/kg body weight) may be given one hour after the first dose in cases of persistent or recurrent symptoms or if methaemoglobin levels remain significantly higher than the normal clinical range. Treatment dose not usually exceed one day. The maximum recommended cumulative dose for the course of treatment is 7 mg/kg and should not be exceeded, since Methylthionium chloride administered above the maximum dose may cause methaemoglobinaemia in susceptible patients.
日本の中毒情報における用法及び用量	初回投与：メチレンブルー1～2mg/kg（1%メチレンブルー液0.1～0.2mL/kg）を5分以上かけてゆっくり静注。 追加投与：効果が不十分な場合は、1時間後に同量を反復投与する。（通常は1時間以内に症状の改善がみられる。） 通常最大投与量：7mg/kgまで。

注) 「XII.1.主な外国での発売状況」参照

表3 標準的な投与方法（教科書等）

書籍名	用量	投与方法
“Goldfrank's toxicologic emergency” 9 th Edition	1～2mg/kg (新生児は0.3～1mg/kgが有効)	5分かけて点滴静注
“Cecil Medicine” 24 th . Edition	1～2mg/kg	5分かけて投与
“HARRISON'S Principles of Internal Medicine” 18 th edition	1mg/kg	静脈内投与
“Hematology Basic principles and practice” 4 th .edition	1～2mg/kg	静脈内投与（3～5分かけて）
“Thrapeutic drug”_1999	1～4mg/kg (通常1～2mg/kg)	5分かけて静脈内投与
“Martindale”_2011	1～2mg/kg	数分かけて投与
“Nelson textbook of Pediatrics” 19 th	1～2mg/kg	5～10分かけて投与
Pediatric toxicology	1～2mg/kg	5分かけて投与
“Avery's Diseases of the Newborn”	1mg/kg	静脈内投与
中毒百科：事例・病態・治療（工業用品／ガス／農薬／医薬品／動植物）改訂第2版	1～2mg/kg	5分以上かけて点滴静注
中毒ハンドブック（Poisoning & Drug Overdose, Second Editionの翻訳版）	1～2mg/kg	数分間（5分以上）かけて投与
ネルソン小児科学（日本語版、原著第17版）	1%溶液0.1～0.2mL/kg	ゆっくり注入
ハリソン内科学 第4版（18版の日本語版）	“HARRISON'S Principles of Internal Medicine” 18 th edition と同一記載	

4. 用法及び用量に関連する注意

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]

解説：

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、本剤の投与により溶血性貧血を悪化させることがあるため、累積投与量は4mg/kgまでとすること。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

<参考>

本製造販売承認申請に際しては、新たな臨床試験は実施せず、海外承認申請時に用いられた海外臨床試験、国内外の教科書及び公表論文を提示した。

(2)臨床薬理試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

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

該当資料なし

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

使用成績調査（実施中）

目的：メチルチオニウム塩化物に関する使用実態下での情報を得るとともに、日常診療下における安全性及び有効性に関する疑問点、問題点を把握する。

（「I.5.(1)承認条件」参照）

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

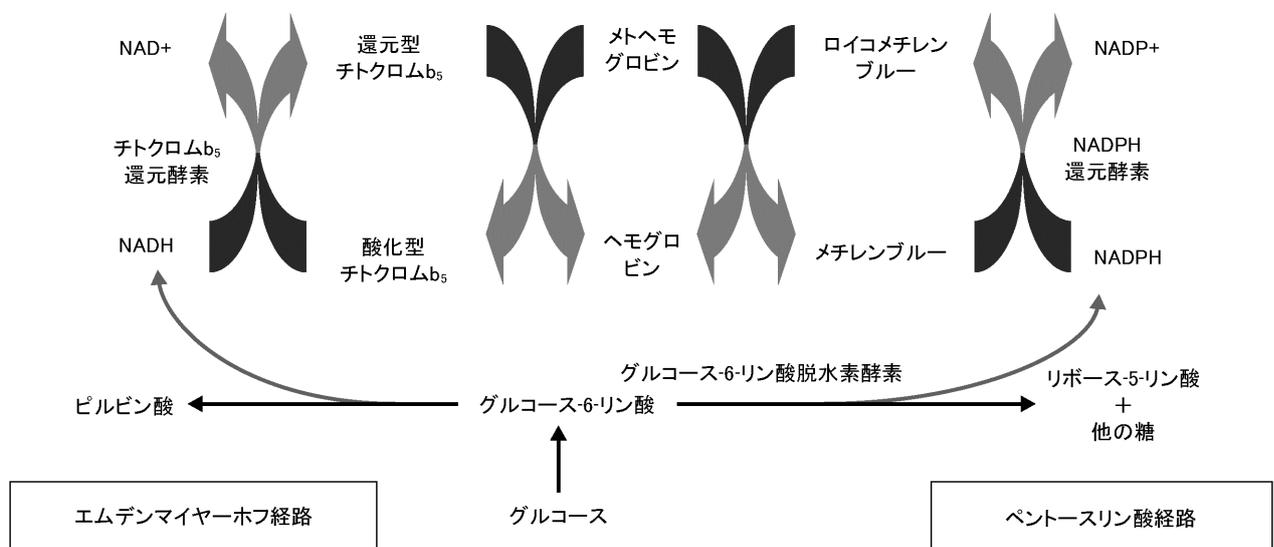
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

メトヘモグロビンは、ヘモグロビン中の2価の鉄イオン (Fe^{2+}) が酸化されて3価の Fe^{3+} になったもので、通常は下図の左側に示すように赤血球内の機構である還元型 NADH (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) を補酵素とする NADH-チトクロム b_5 還元酵素系により還元されて1%以下に維持されている。しかし、医薬品・農薬等の化学物質によりこの機構が崩れると、血中のメトヘモグロビン濃度が1~2%以上となり、チアノーゼ等、種々の臨床的症状が誘発された状態である中毒性メトヘモグロビン血症となる。中毒性メトヘモグロビン血症では、ヘモグロビンが有する酸素供給能が障害され、組織が低酸素状態となっている。赤血球内には下図の右側に示すように、正常な状態での役割はほとんどない還元型 NADPH (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸) を補酵素とする NADPH-フラビン還元酵素系が存在する。この系によりメチレンブルー (メチルチオニウム塩化物水和物) からロイコメチレンブルーが生成され、この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^{11,12)}。

メトヘモグロビンからヘモグロビンへのロイコメチレンブルーによる還元機構^{注)}

赤血球において、NADPH 還元酵素存在下で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^{11,12)}。なお、NADH はエムデンマイヤーホフ経路 (Embden Meyerhof pathway) で、NADPH はペントースリン酸経路 (Pentose phosphate pathway) でそれぞれ生成され供給されている¹³⁾。

注) 製造販売承認申請資料：「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料 (1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯) 参照

(2)薬効を裏付ける試験成績

イヌ病態モデルにおけるメチルチオニニウム塩化物の作用 (*in vivo*)

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¹⁴⁻¹⁷⁾。

(3)作用発現時間・持続時間

通常 1 時間以内で臨床的症狀が改善する（「V.3.用法及び用量」参照）。

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

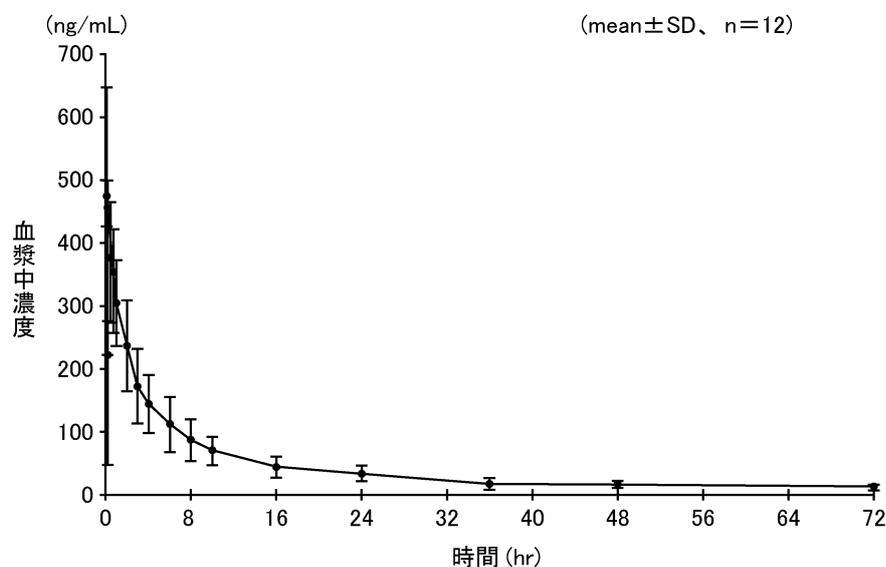
「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(2)臨床試験で確認された血中濃度

<外国人データ>

健康成人 12 名（男性 7 名、女性 5 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¹⁸⁾。

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	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL (L/hr)	V _z (L)
1mg/kg	12	492.3 (198.2)	0.19 (0.08, 0.75)	17.5 (8.5)	3069.4 (826.5)	19.5 (4.5)	467.2 (177.8)

ノンコンパートメント解析、算術平均値 (SD)、a) 中央値 (最小値, 最大値)、C_{max}: 最高血漿中濃度、T_{max}: 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}: 終末相の消失半減期、AUC_{0-∞}: 投与後から無限大時間後までの血漿中濃度—時間曲線下面積、CL: 全身クリアランス、V_z: 分布容積

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

併用薬の影響

モノアミン酸化酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)

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、K_i 値は 27nM であった¹⁹⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

ノンコンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

該当しない

(3)消失速度定数

見かけの終末相消失速度定数： λ_z (hr⁻¹) = 0.0473 (0.0193) [算術平均値 (SD)]

(4)クリアランス

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5)分布容積

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

該当資料なし

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

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(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

<動物データ>

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場合の、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を HPLC 法により検討した。血液中よりメチルチオニウム塩化物濃度が高かったのは胆汁、脳、肝臓であった²⁰⁾。

(6)血漿蛋白結合率

In vitro でのヒト血漿蛋白結合率は 94%であった（平衡透析法）²¹⁾。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

<ヒト肝細胞における代謝物の検討 (in vitro) >

ヒト新鮮肝細胞に 30 μ mol/L 及び 100 μ mol/L のメチルチオニウム塩化物水和物を添加後 2 時間培養したところ、100 μ mol/L 群において Azure B への代謝が認められ、培養 2 時間時点の Azure B 量は、培養開始時と比較して約 1.6 倍に増加した。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) を発現させた昆虫細胞ミクロソームを用い、これらの酵素活性に対する本剤の阻害作用が検討された。各 CYP 分子種の酵素活性に対する IC₅₀ 値は次表のとおりであり、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP2C19 に対する阻害作用が認められたが、CYP2D6 に対しては阻害作用は認められなかった。

CYP 分子種に対する阻害作用

	IC ₅₀ (μ M)					
	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
本剤	<0.05	2.7	1.3	<0.05	30	4.0
特異的阻害剤 ^{a)}	2.6	11	0.45	5.7	0.089	0.015

a) CYP1A2 : Furafylline、CYP2B6 : Tranlycypromine、CYP2C9 : Sulfaphenazole CYP2C19 : Tranlycypromine、CYP2D6 : Quinidine、CYP3A4 : Ketoconazole

また、培養ヒト肝細胞における本剤の各 CYP 分子種 (CYP1A2 及び CYP3A4) に対する誘導作用が検討されたが、各 CYP 分子種の酵素活性誘導作用は認められなかった。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

本剤の主たる排泄経路は腎臓である (「VIII.6.(2)腎機能障害患者」参照)。

(2)排泄率

<外国人データ>

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²²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

メチルチオニウム塩化物水和物は、セロトニントランスポーター阻害作用を有する (IC₅₀ : 1.2 μ M)²³⁾ (「IX.1.(2)1)一般薬理試験成績」参照)。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

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 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。]

解説：

- 2.1 本剤の成分（有効成分又は添加剤）等に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、より重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤の投与を避けること。
- 2.2 メチレンブルーは生体内で、NADPH 存在下で NADPH 還元酵素によりロイコメチレンブルーに還元され、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することによりメトヘモグロビン血症を改善する。NADPH はグルコース-6-リン酸脱水素酵素を介して、ブドウ糖の嫌氣的解糖系の一つであるペントースリン酸経路から産生されるため、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症患者ではメチレンブルーは効果を示さない。そのため、本剤が正常ヘモグロビンを直接酸化し、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ため、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には、本剤の投与を避けること。
- 2.3 メチレンブルーは生体内で、NADPH 存在下で NADPH 還元酵素によりロイコメチレンブルーに還元され、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することによりメトヘモグロビン血症を改善する。そのため、NADPH 還元酵素欠損症患者ではメチレンブルーは効果を示さない。一方、本剤は正常ヘモグロビンを直接酸化し、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ため、NADPH 還元酵素欠損症と判明している患者には、本剤の投与を避けること。
- 2.4 塩素酸塩によるメトヘモグロビン血症に対しメチレンブルーを使用すると、より毒性の強い次亜塩素酸塩が形成される可能性があるため、塩素酸塩によるメトヘモグロビン血症患者には、本剤の投与を避けること。
- 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に対しメチレンブルーを使用すると、メチレンブルーがメトヘモグロビンと結合したシアンを遊離させ、シアンによる毒性を生じやすくさせる可能性があるため、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には、本剤の投与を避けること。

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

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

解説：

正常の赤血球内でメトヘモグロビンは、主に NADH チトクローム b₅還元酵素系により還元される。本剤による効果が認められない場合は、患者がチトクローム b₅還元酵素欠損症である可能性が考えられるため、他の治療法への切り替え等を考慮すること。またスルフヘモグロビンに対して本剤の投与は無効である。本剤による効果が認められない場合は、患者がスルフヘモグロビン血症である可能性が考えられるため、他の治療法への切り替え等を考慮すること。

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 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]

解説：

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、本剤の投与により溶血性貧血を発現又は悪化させる可能性があるため、累積投与量は 4mg/kg までとすること。

(2)腎機能障害患者

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。

解説：

本剤の主な排泄経路は腎臓である。そのため、腎機能が低下している患者では腎機能障害を悪化させる可能性があり、また、本剤の排泄遅延により、副作用が発現する可能性があるため、本剤を低用量から開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(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。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^{24,25)}。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²⁶⁾。

解説：

妊婦、産婦、授乳婦等に関しては、臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。適応外使用ではあるが、羊膜内投与により、胎児の小腸閉鎖症、死亡が報告されている^{24,25)}ため、また、マウスにおいて催奇形性及び胎児の死亡増加が報告されている²⁶⁾ため設定した。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、投与しないことが望ましい。

(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。

解説：

妊婦、産婦、授乳婦等に関しては、臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。授乳中の患者に対する本剤の安全性は確立していない。

(7)小児等**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。

解説：

新生児及び生後3ヵ月以下の乳児では、ヘモグロビン（胎児ヘモグロビン）が酸化されやすく、また、メトヘモグロビン還元酵素のNADHチトクロームb₅還元酵素の活性が低いため、メチレンブルーによるメトヘモグロビン血症の増悪や溶血が起こりやすくなる。繰り返し投与を行う場合は、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

(8)高齢者**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。

解説：

一般に高齢者では、生理機能が低下していることにより、副作用が発現しやすくなることが考えられるので、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

7. 相互作用

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。

解説：

In vitro 試験結果から、メチレンブルーがチトクローム P450（1A2、2B6、2C9、2C19）に対して阻害作用を有することが示された。

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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		

解説：

メチレンブルーにはモノアミン酸化酵素阻害作用があり、本剤とセロトニン作動薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤等）との併用により、セロトニン症候群があらわれる可能性がある。本剤を投与する前にこれらの薬剤を投与している可能性がある場合には、本剤の投与を低用量から開始するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

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

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。

解説：

本剤の治療が必要となる中毒性メトヘモグロビン血症の発生頻度は低く、かつ散発的であることから臨床試験は実施しておらず、国内外の成書及び公表論文等から承認申請を行った。そのため、副作用の発現頻度は明確となっていない。

11.1.1 海外文献で、いずれも適応外使用（診断薬として子宮内投与された例²⁷⁾、輸血におけるウイルス不活化剤としての使用例²⁸⁾）ではあるが、ショック、アナフィラキシーショックの症例が2例報告されている。また、同じく投与経路は異なるが、欧州の医薬品販売承認取得者（MAH）が海外症例としてアナフィラキシー関連事象を入手していることから設定した。

11.1.2 本剤を投与した後にメトヘモグロビン血症の増悪や溶血が認められる場合、患者がグルコース-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、又は本剤の投与量が過剰となっている可能性がある。本剤による治療時には、患者の状態を十分に観察し、本剤の投与後にこれらの症状等が認められた場合には、本剤の投与を中止することや他の治療法への切り替え等を考慮すること。

11.1.3 本剤の主な排泄経路は腎臓であり、国内外の文献等により腎不全又は腎機能障害を起こしたとする複数の症例報告があるため設定した。

(2)その他の副作用

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）

解説：

欧州製品情報概要（SPC）に記載されている副作用及び文献にて報告されている副作用を記載した。そのため、これらの副作用の頻度は不明である（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」参照）。

本剤の使用により本項で示した副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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。

解説：

パルスオキシメーターは、ヘモグロビンの吸光度を基に酸素飽和度を測定するが、メチレンブルーはその測定に用いる波長の光を吸収する。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が見かけ上低値を示すことがあるので注意すること。

10. 過量投与

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。

解説：

本剤を過量投与した場合に、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ので、投与量に注意すること。

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

11. 適用上の注意

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。

解説：

14.1.1 本剤は、アンプル内でメチルチオニウム塩化物が析出する場合がある。体温付近の温度で約 3 分間振とうし、溶解した後に使用すること。

14.1.2 本剤は低浸透圧の製剤であり、本剤を希釈せずに投与した場合に、注射部位に疼痛を生じる可能性がある。本剤を使用する際には、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し、析出することが知られているので、生理食塩液とは混合せず、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。
- 14.1.4 本剤の調製後は速やかに使用すること。やむを得ず保存する場合も、室温保存では 6 時間以内に使用すること。
- 14.2 血管外（皮下等）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に慎重に投与すること。

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

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²⁹⁻³²⁾。
- 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腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められている³²⁾。
- 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^{32,33)}。

解説：

- 15.2.1 遺伝毒性試験で *in vitro* 試験（Ames、姉妹染色分体交換、染色体異常、マウスリンフォーマ、及び光照射下における DNA 損傷試験）はいずれも陽性であったが、*in vivo* 試験（マウス末梢血あるいは骨髓小核試験）はすべて陰性であった²⁹⁻³²⁾。
- 15.2.2 がん原性試験では、雄マウスでは小腸の腺癌あるいは腺腫/腺癌、悪性リンパ腫の発生頻度の増加傾向が、雌マウスでは悪性リンパ腫の発生頻度の増加傾向が認められた。雄ラットでは膵島細胞の腺腫あるいは腺腫/腺癌の発生頻度の増加が認められたが、雌ラットではがん原性を示唆するエビデンスは認められなかった。なお、マウスあるいはラットでは 3 ヶ月反復経口投与試験においても小腸あるいは膵臓に腫瘍性変化は認められず、がん原性試験においても上記の腫瘍性変化が溶媒対照群と比較して早期に発現することはなかった³²⁾。
- 15.2.3 生殖発生毒性試験では、マウスにおいて軽微ながら精子運動性の低下、早産あるいは催奇形性が認められた³²⁾ が、ラットあるいはウサギでは早産や催奇形性は認められなかった。また、*in vitro* でヒト精子運動能の低下が認められた³³⁾ が、この変化は精子の脱水素酵素がメチレンブルーの還元で使用され、精子の運動能力を維持するための代謝に利用できる脱水素酵素が減少した結果と考えられた。

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

1) 一般薬理試験成績

安全性薬理試験は実施していない。文献検索にて安全性薬理特性を記述するのに適切な報告書を抽出し、次表の通りまとめた。

メチルチオニニウム塩化物水和物の一般薬理試験の概要

試験項目	動物種又は標本	投与経路	検討用量/ 検討濃度範囲	主な結果
中枢神経系				
脳の組織学的検査	麻酔ラット	動脈	5～50mg/kg	5mg/kg 以上：脳組織にアポトーシスを惹起
電気生理学検査	ラット海馬切片	<i>in vitro</i>	10～1,000 μmol/L	10μmol/L 以上：興奮性シナプス後電位 (EPSP) を不可逆的に抑制
呼吸器系及び心血管系				
血圧、心拍数	麻酔ラット	動脈	5～50mg/kg	5mg/kg 以上：軽微かつ一過性に減少
血圧、心拍数、呼吸数、 ヘマトクリット値	麻酔イヌ	静脈	20mg/kg	ヘマトクリット値の軽微な増加、呼吸数の増加
静脈血液 pH、酸素分圧、 二酸化炭素分圧	ラット	腹腔内	65mg/kg	pH 低下、酸素分圧低下、二酸化炭素分圧上昇
その他の一般薬理に関する作用				
5-HT トランスポーター 阻害	EM4 細胞、 N2A 細胞	<i>in vitro</i>	1～10 μmol/L	5-HT トランスポーターを阻害 (IC ₅₀ : 1.2μM)
MAO 阻害	昆虫細胞	<i>in vitro</i>	0～100 μmol/L	メチルチオニニウム塩化物水和物及び Azure B (メチルチオニニウム塩化物水和物の 代謝物) は MAO _A を選択的かつ可逆的に 阻害 メチルチオニニウム塩化物水和物：MAO _A IC ₅₀ : 70nM Azure B : MAO _A IC ₅₀ : 11nM、 MAO _B IC ₅₀ : 968nM
グアニル酸シクラーゼ 阻害	ウシ冠動脈	<i>in vitro</i>	10μmol/L	アセチルコリン及びアラキドン酸誘発弛緩 作用を阻害
	ヒト内胸動脈	<i>in vitro</i>	10μmol/L	アセチルコリン誘発弛緩作用を 6 時間以上 阻害
コリンエステラーゼ 阻害	ヒト血清、 ウシ赤血球	<i>in vitro</i>	0.1～100 μmol/L	コリンエステラーゼを阻害 IC ₅₀ (ヒト BuChE) : 5.32μM IC ₅₀ (ウシ AChE) : 0.42μM

5-HT：セロトニン、MAO：モノアミン酸化酵素、BuChE：ブチルコリンエステラーゼ、AChE：アセチルコリンエステラーゼ

2) 心血管系に及ぼす影響

雌雄イヌにメチルチオニニウム塩化物水和物 0.25、0.5 及び 1mg/kg を 1 日 1 回、1 ヶ月間、反復静脈内投与した場合の一般状態、心拍数及び心電図の各パラメータ (PQ 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc 間隔) に影響は認められなかった。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及びその他の毒性試験の成績及び公表論文の結果を示す。なお、特に言及しない限り、溶媒（コントロール）は0.5%メチルセルロース溶液である。

(1)単回投与毒性試験

メチルチオニウム塩化物水和物の静脈内投与時のLD₅₀は、マウスで77mg/kg、ラットで1,250mg/kgであった。イヌ及びサルの静脈内投与時の最小致死用量は、それぞれ50及び10mg/kgであった。

(2)反復投与毒性試験

マウス（1ヵ月間及び3ヵ月間）及びラット（1ヵ月間及び3ヵ月間）の経口投与毒性試験並びにイヌ（1ヵ月間）の静脈内投与毒性試験が実施された。メチルチオニウム塩化物水和物の主な毒性所見は、いずれの動物でも溶血性貧血とその代償的变化であった。高用量群ではメトヘモグロビン濃度の上昇やハイツ小体数の増加も観察された。

(3)遺伝毒性試験²⁹⁻³²⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果、メチルチオニウム塩化物水和物は遺伝子突然変異誘発性を有することが示された（*in vitro*）。また、哺乳類培養細胞を用いたメチルチオニウム塩化物水和物の染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験並びにメチルチオニウム塩化物水和物のマウスリンフォーマ TK 試験の結果、染色体異常誘発性、姉妹染色分体交換誘発性及び遺伝子突然変異誘発性が確認された。さらに光照射下のコメットアッセイの結果、メチルチオニウム塩化物水和物は赤色光（580～700nm）照射によりDNA損傷作用を示すことが確認された（*in vitro*）。なお、マウスにメチルチオニウム塩化物水和物を単回静脈内投与した *in vivo* 試験及びマウスにメチルチオニウム塩化物水和物の三水和物を3ヵ月間経口投与した *in vivo* 試験においては、末梢血あるいは骨髄における小核誘発性は認められなかった。以上より、メチルチオニウム塩化物水和物は遺伝毒性を示す化合物であることが示唆された。

(4)がん原性試験³²⁾

雌雄マウスに2.5、12.5及び25mg/kg/日のメチルチオニウム塩化物水和物又は溶媒を1週間に5日、2年間経口投与した結果、投薬各群の雄では小腸の腺癌及び腺腫／腺癌の増加傾向が、雌では悪性リンパ腫の増加傾向がそれぞれ認められた。また、25mg/kg/日群の雄で悪性リンパ腫の増加が認められた。

雌雄ラットに5、25及び50mg/kg/日のメチルチオニウム塩化物水和物又は溶媒を1週間に5日、2年間経口投与した結果、投薬各群の雄で膵島細胞の腺腫及び腺腫／腺癌の増加が認められた。

(5)生殖発生毒性試験

胚・胎児発生に関する試験では、メチルチオニウム塩化物水和物を妊娠8日のマウスに単回皮下投与した場合、胎児に神経管閉鎖不全による外脳の発生頻度の増加及び中軸骨格異常の増加が認められ、催奇形性が認められた。また、妊娠15.5日又は16日のマウスにメチルチオニウム塩化物水和物を皮下投与したところ、早産が誘発された。

なお、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

1) 胚・胎児発生に関する試験

① マウスにおける試験

妊娠マウスに対し、35、50、60 及び 70mg/kg のメチルチオニウム塩化物水和物又は溶媒を妊娠 8 日に単回皮下投与した試験が実施された。胎児については、50mg/kg 以上の群で着床後死亡が増加し、70mg/kg 群では全例が死亡した。また、35mg/kg 以上の群で神経管閉鎖不全による外脳及び中軸骨格異常（特に胸椎、肋骨、胸骨）が、50mg/kg 群で胎児体重低値が、それぞれ認められた。

妊娠マウスに対し、5、30、50、60 及び 85mg/kg のメチルチオニウム塩化物水和物又は溶媒を妊娠 15.5 日又は 16 日に単回皮下投与した試験が実施された。妊娠 17 日において、60mg/kg 及び 85mg/kg 群でそれぞれ 3/15 例及び 3/9 例の母動物が死亡した。また、早期産が、妊娠 16.5～17.5 日にかけて、50、60 及び 85mg/kg 群でそれぞれ 5/11 例、7/14 例及び 5/6 例の母動物に認められ、さらに全てのメチルチオニウム塩化物水和物投与群で胎児の体重及び頭臀長の低値等が認められた。

② ラットにおける試験

妊娠ラットに対し、50、125 及び 200mg/kg/日のメチルチオニウム塩化物水和物又は溶媒を妊娠 6～15 日まで経口投与した試験が実施された。各メチルチオニウム塩化物水和物投与群の母動物で体重及び摂餌量の減少が認められ、200mg/kg/日群では吸収胚の割合の増加及び胎児体重の減少が認められたものの、胎児の外表、内臓及び骨格には投与に起因する変化は認められなかった。

③ ウサギにおける試験

妊娠ウサギに対し、50、100 及び 150mg/kg/日のメチルチオニウム塩化物水和物又は溶媒を妊娠 6～19 日まで経口投与した結果、100 及び 150mg/kg/日群の母動物で体重増加抑制が認められたが、胚及び胎児に異常は認められなかった。

④ ゼブラフィッシュにおける試験

ゼブラフィッシュの受精卵を本剤及び市販のメチレンブルー試薬^{注)}に曝露した結果、幼生に下顎の異常が認められた。

注) 溶媒は 0.5%DMSO(dimethyl sulfoxide)

2) ヒト精子への影響^{32,33)}

ヒトの精子をメチルチオニウム塩化物水和物（0.0005%、0.001%、0.005%、0.01%及び0.05%濃度）を含む Ham's F-10 medium で 5～60 分間培養した試験において、用量及び培養時間依存的に精子運動性の抑制が認められた (*in vitro*)。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

不純物の毒性評価 (*in vitro*)

安全性確認が必要な閾値を超える不純物である Azure B、並びに不純物である Azure A 及び Azure C について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された結果、いずれの不純物にも遺伝子突然変異誘発性が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、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：毒薬

2. 有効期間

36 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2011年5月6日

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

製造販売承認年月日：2014年12月26日

承認番号：22600AMX01391

薬価基準収載年月日：2015年2月24日

販売開始年月日：2015年3月20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

該当しない

11. 再審査期間

8年（2014年12月26日～2022年12月25日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13.各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	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）	レセプト電算処理 システム用コード
メチレンブルー 静注 50mg「第一三共」	1240276010101	3929412A1025	3929412A1025	622402701

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Prasad R, et al. : Indian J Pediatr 2008;75(3):245-247 (PMID : 18376092)
- 2) Hjelm M and Holmdahl MH : Acta Anaesthesiol Scand 1965;9(2):99-120 (PMID : 14319091)
- 3) Kane GC, et al. : Arch Intern Med 2007;167(18):1977-1982 (PMID : 17923598)
- 4) Park KH, et al. : Clin Toxicol (Phila) 2010;48(6):516-521 (PMID : 20528619)
- 5) Hunter L, et al. : Br J Clin Pharmacol 2011;72(1):18-26 (PMID : 21352269)
- 6) Bradberry SM : Toxicol Rev 2003;22(1):13-27 (PMID : 14579544)
- 7) Guay J : Anesth Analg 2009;108(3):837-845 (PMID : 19224791)
- 8) Brown C and Bowling M : J Bronchology Interv Pulmonol 2013;20(3):241-246 (PMID : 23857198)
- 9) Barclay JA, et al. : Ann Pharmacother 2011;45(9):1103-1115 (PMID : 21852596)
- 10) Hjelt K, et al. : Acta Paediatr 1995;84(4):365-70 (PMID : 7795342)
- 11) 田勢長一郎 : 救急医学 1993;17(1):74-75
- 12) Umbreit J : Am J Hematol 2007;82(2):134-144 (PMID : 16986127)
- 13) Percy MJ and Lappin TR : Br J Haematol 2008;141(3):298-308 (PMID : 18318771)
- 14) Marrs TC, et al. : Hum Toxicol 1989;8(5):359-364 (PMID : 2807304)
- 15) Kiese M, et al. : Eur J Clin Pharmacol 1972;4(2):115-118 (PMID : 4655681)
- 16) Toothill C : Br J Anaesth 1967;39(5):405-412 (PMID : 6025381)
- 17) Wray JD : J Small Anim Pract 2008;49(4):211-215 (PMID : 17850274)
- 18) 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
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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
- 22) Peter C, et al. : Eur J Clin Pharmacol 2000;56(3):247-250 (PMID : 10952480)
- 23) Oz M et al. : Br J Pharmacol 2012;166(1):168-176 (PMID : 21542830)
- 24) Kidd SA, et al. : Prenat Diagn 1996;16(1):39-47 (PMID : 8821851)
- 25) van der Pol JG, et al. : Br J Obstet Gynaecol 1992;99(2):141-143 (PMID : 1554667)
- 26) Tiboni GM and Lamonaca D : Teratology 2001;64(4):213-220 (PMID : 11598927)
- 27) Dewachter P, et al. : Anesth Analg 2005;101(1):149-150 (PMID : 15976222)
- 28) Nubret K, et al. : Transfusion 2011;51(1):125-128 (PMID : 20667044)
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) National Toxicology Program : May 2008. Report No.:NTP TR 540. NIH Publication No. 08-4429*
- 33) Coddington CC, et al. : Fertil Steril 1989;51(3):480-485 (PMID : 2493404)

* < https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr540.pdf > (2021/10/8 アクセス)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

メチルチオニウム塩化物は 2011 年 5 月 6 日に EU で最初に承認を取得した。現在、36 カ国(又は地域)で承認を取得し、28 カ国（又は地域）で販売されている。

主な販売国は以下の通りである。

米国、欧州各国（英国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、オランダ、スイス）、オーストラリア等
(2021 年 5 月現在)

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (PROVAYBLUE- methylene blue injection American Regent, Inc., 2021年4月)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE PROVAYBLUE® USP is indicated for the treatment of pediatric and adult patients with acquired methemoglobinemia. This indication is approved under accelerated approval. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in subsequent trials [<i>see Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosage and Administration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ensure patent venous access prior to administration of PROVAYBLUE®. Do not administer PROVAYBLUE® subcutaneously. • Monitor vital signs, electrocardiogram and methemoglobin levels during treatment with PROVAYBLUE® and through resolution of methemoglobinemia. • Administer PROVAYBLUE® 1 mg/kg intravenously over 5-30 minutes. • If the methemoglobin level remains greater than 30% or if clinical signs and symptoms persist, a repeat dose of PROVAYBLUE® 1 mg/kg may be given one hour after the first dose. • If methemoglobinemia does not resolve after 2 doses of PROVAYBLUE®, consider initiating alternative interventions for treatment of methemoglobinemia. <p>2.2 Recommended Dosage for Renal Impairment</p> <ul style="list-style-type: none"> • The recommended dosage of PROVAYBLUE in patients with moderate or severe renal impairment (eGFR 15-59 mL/min/1.73 m²) is a single dose of 1 mg/kg. • If the methemoglobin level remains greater than 30% or if the clinical symptoms persist 1 hour after dosing, consider initiating alternative interventions for the treatment of methemoglobinemia. <p>2.3 Preparation and Storage Each mL of PROVAYBLUE® contains 5 mg methylene blue Each 10 mL ampule of PROVAYBLUE® contains 50 mg methylene blue. Each 2 mL ampule of PROVAYBLUE® contains 10 mg methylene blue. PROVAYBLUE® is hypotonic and may be diluted before use in a solution of 50 mL 5% Dextrose in Water (D5W) in order to avoid local pain, particularly in the pediatric population. Use the diluted solution immediately after preparation. Avoid diluting with sodium chloride solutions, because it has been demonstrated that chloride reduces the solubility of methylene blue.</p>

	<p>Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Keep the ampule in the original package to protect from light.</p>
<p>英国の SPC (Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml solution for injection : PROVEPHARM SAS, 2020 年 2 月)</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.1 Therapeutic indications Acute symptomatic treatment of medicinal and chemical products-induced methaemoglobinaemia. Methylthioninium chloride Proveblue is indicated in adults, children and adolescents (aged 0 to 17 years old).</p> <p>4.2 Posology and method of administration Methylthioninium chloride Proveblue is for administration by a healthcare professional.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Adults</i> The usual dose is 1 to 2 mg per kg body weight, i.e. 0.2-0.4 ml per kg body weight, given over a period of 5 minutes. A repeat dose (1 to 2 mg/kg body weight, i.e. 0.2-0.4 ml/kg body weight) may be given one hour after the first dose in cases of persistent or recurrent symptoms or if methaemoglobin levels remain significantly higher than the normal clinical range. Treatment does not usually exceed one day. The maximum recommended cumulative dose for the course of treatment is 7 mg/kg and should not be exceeded, since Methylthioninium chloride administered above the maximum dose may cause methaemoglobinaemia in susceptible patients. In the case of aniline- or dapsone-induced methaemoglobinaemia, the maximum recommended cumulative dose for the course of treatment is 4 mg/kg (see section 4.4). Too limited data are available to support a continuous infusion dose recommendation.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Elderly</i> No dose adjustment is necessary.</p> <p><i>Renal impairment</i> Methylthioninium chloride should be used with caution in patients with moderate to severe renal disease since there is limited data available and methylthioninium chloride is predominantly renally eliminated. Lower doses (<1 mg/kg) may be needed.</p> <p><i>Hepatic impairment</i> There is no experience in patients with severe hepatic impairment.</p> <p><i>Paediatric population</i> Infants above 3 months, children and adolescents: Same posology as for adults. Infants 3 months old or younger and newborn infants: The recommended dose is 0.3-0.5 mg/kg body weight, i.e. 0.06 to 0.1 ml/kg body weight, given over a period of 5 minutes. A repeat dose (0.3 to 0.5 mg/kg body weight, i.e. 0.06-0.1 ml/kg body weight) may be given one hour after the first dose in cases of persistent or recurrent symptoms or if methaemoglobin levels remain significantly higher than the normal clinical range (see section 4.4 for important safety information). Treatment does not usually exceed one day.</p>

	<p><u>Method of administration</u></p> <p>For intravenous use.</p> <p>Methylthioninium chloride Proveblue is hypotonic and may be diluted in 50 ml glucose 50 mg/ml (5%) solution for injection to avoid local pain, in particular in paediatric population. It must be injected very slowly over a period of 5 minutes.</p> <p>It must not be administered by subcutaneous or intrathecal injection.</p> <p>For instructions on handling and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果</p> <p>中毒性メトヘモグロビン血症</p>	
<p>6. 用法及び用量</p> <p>通常、生後 3 ヶ月を過ぎた乳幼児、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。</p> <p>通常、新生児及び生後 3 ヶ月以下の乳児には、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。</p>	
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>生後 3 ヶ月を過ぎた乳幼児、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]</p>	

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	D (PROVEBLUE, methylene blue solution for injection, Clinect Pty Ltd, 2019年9月)	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (PROVAYBLUE- methylene blue injection American Regent, Inc., 2021年4月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy <i>Risk Summary</i> PROVAYBLUE[®] may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Intra-amniotic injection of pregnant women with a methylene blue class product during the second trimester was associated with neonatal intestinal atresia and fetal death. Methylene blue produced adverse developmental outcomes in rats and rabbits when administered orally during organogenesis at doses at least 32 and 16 times, respectively, the clinical dose of 1 mg/kg [see Data]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Fetal/neonatal adverse reactions</i> Intra-amniotic injection of a methylene blue class product hours to days prior to birth can result hyperbilirubinemia, hemolytic anemia, skin staining, methemoglobinemia, respiratory distress and photosensitivity in the newborn. Following administration of PROVAYBLUE[®] to a pregnant woman at term, observe the newborn for these adverse reactions and institute supportive care.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> Methylene blue was administered orally to pregnant rats at doses of 50 to 350 mg/kg/day, during the period of organogenesis. Maternal and embryofetal toxicities were observed at all doses of methylene blue and were most evident at the 200 and 350 mg/kg/day doses. Maternal toxicity consisted of increased spleen weight. Embryo-fetal toxicities included reduced fetal weight, post-implantation loss, edema, and malformations including enlarged lateral ventricles. The dose of 200 mg/kg (1200 mg/m²) in rats is approximately 32 times a clinical dose of 1 mg/kg based on body surface area. Methylene blue was administered orally to pregnant rabbits at doses of 50, 100, or 150 mg/kg/day, during the period of organogenesis. Maternal death was observed at the methylene blue dose of 100 mg/kg. Embryofetal toxicities included spontaneous abortion at all dose levels and a malformation (umbilical hernia) at the 100 and 150 mg/kg/day doses. The dose of 50 mg/kg (600 mg/m²) in rabbits is approximately 16 times a clinical dose of 1 mg/kg based on body surface area.</p>

	<p>8.2 Lactation <i>Risk Summary</i> There is no information regarding the presence of methylene blue in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions, including genotoxicity discontinue breast-feeding during and for up to 8 days after treatment with PROVAYBLUE® [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml solution for injection : PROVEPHARM SAS, 2020 年 2 月)</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> There are no adequate data from the use of methylthioninium chloride in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Methylthioninium chloride Proveblue should not be used during pregnancy unless clearly necessary, e.g. in life-threatening methaemoglobinaemia.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether methylthioninium chloride is excreted in human breast milk. The excretion of methylthioninium chloride in milk has not been studied in animals. A risk to the suckling child cannot be excluded. Based on kinetic data, breast-feeding should be discontinued for up to 8 days after treatment with Methylthioninium chloride Proveblue.</p> <p><u>Fertility</u> <i>In vitro</i>, methylthioninium chloride has been shown to reduce motility of human sperm in a dose dependant manner.</p>

本邦における本剤の使用上の注意、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<p>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^{24,25)}。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²⁶⁾。</p> <p>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。</p>

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (PROVAYBLUE- methylene blue injection American Regent, Inc., 2021年4月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of PROVAYBLUE[®] have been established in pediatric patients. Use of PROVAYBLUE[®] is supported by two retrospective case series that included 2 pediatric patients treated with PROVAYBLUE[®] and 12 treated with another methylene blue class product. The case series included pediatric patients in the following age groups: 3 neonates (less than 1 month), 4 infants (1 month up to less than 2 years), 4 children (2 years up to less than 12 years), and 3 adolescents (12 years to less than 17 years). The efficacy outcomes were consistent across pediatric and adult patients in both case series [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p>
英国の SPC (Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/ml solution for injection : PROVEPHARM SAS, 2020年2月)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population</u> Extreme caution should be exercised when administering to newborns and infants below the age of 3 months due to lower concentrations of NADPH-methaemoglobin reductase necessary for reducing methaemoglobin to haemoglobin, making these infants more susceptible to methaemoglobinaemia produced by high doses of methylthioninium chloride.</p> <p>4.9 Overdose <u>Paediatric population</u> Hyperbilirubinaemia has been observed in infants after administration of 20 mg/kg methylthioninium chloride.</p> <p>Death occurred in 2 infants after administration of 20 mg/kg methylthioninium chloride. Both infants had complex medical circumstances and methylthioninium chloride was only partially responsible.</p> <p>The patient should be maintained under observation, the methaemoglobin level should be monitored and appropriate supportive measures taken as necessary.</p>

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児」の項の記載は以下のとおりである。

<p>9.7 小児等</p> <p>9.7.1 新生児及び3ヵ月以下の乳児</p> <p>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しやす。</p>

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

〔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