

2023年12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 2018(2019年更新版)に準拠して作成

低血圧治療剤

ミドドリン塩酸塩錠

ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」

MIDODRINE HYDROCHLORIDE TABLETS 2mg 「OHARA」

剤 形	錠剤（割線入り素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注）} 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中ミドドリン塩酸塩 2mg を含有する。
一般名	和名：ミドドリン塩酸塩 [JAN] 洋名：Midodrine Hydrochloride [JAN] Midodrine [INN]
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年8月3日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2012年12月14日（販売名変更による） 発売年月日：1997年7月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL https://www.ohara-ch.co.jp

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMP の概要…………… 2

II 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号…………… 3

III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 7
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 11

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…………… 13
2. 薬理作用…………… 13

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 15
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 17
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 17
4. 吸収…………… 17
5. 分布…………… 17
6. 代謝…………… 18
7. 排泄…………… 18
8. トランスポーターに関する情報…………… 18
9. 透析等による除去率…………… 18
10. 特定の背景を有する患者…………… 19
11. その他…………… 19

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…………… 20
2. 禁忌内容とその理由…………… 20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 20
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 20
7. 相互作用…………… 21
8. 副作用…………… 22
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 22
10. 過量投与…………… 23
11. 適用上の注意…………… 23
12. その他の注意…………… 23

IX 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 24
2. 毒性試験…………… 24

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 25
2. 有効期間…………… 25
3. 包装状態での貯法…………… 25
4. 取扱い上の注意…………… 25
5. 患者向け資材…………… 25
6. 同一成分・同効薬…………… 25
7. 国際誕生年月日…………… 25
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…………… 25
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…………… 26
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容…………… 26
11. 再審査期間…………… 26
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 26
13. 各種コード…………… 26
14. 保険給付上の注意…………… 26

X I 文献

- 1. 引用文献…………… 27
- 2. その他の参考文献…………… 27

X II 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況…………… 28
- 2. 海外における臨床支援情報…………… 28

X III 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…………… 29
- 2. その他の関連資料…………… 29

付表 …………… 30

略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
$t_{1/2}$	elimination half-life	半減期
tmax	time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミドドリン塩酸塩(一般名)は、低血圧治療剤であり、本邦では1989年6月に上市されている。

ミドドリン塩酸塩錠 2mg「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬発第698号(昭和55年5月30日)(付表参照)に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1996年10月に製造販売承認を取得し、1997年7月に上市した。

その後、2008年12月及び2012年12月に医療事故防止のための販売名変更を行った。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、本態性低血圧及び起立性低血圧の治療薬である。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (2) 主な副作用として、頭痛、悪心、腹痛、発疹、立毛感(鳥肌)、そう痒感(かゆみ)、蕁麻疹、発赤等が報告されている。(「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

- (1) 成分名、含量、屋号が印字された錠剤である。
- (2) 成分名、含量、屋号、GS1コードが表示されたPTPシートである。
- (3) 個装箱には製品名カード、剤形イメージ、GS1コードの3つの製品情報が盛り込まれている。また、解体用ミシン目を設けることによって廃棄時の負担軽減に配慮している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」

(2) 洋名

MIDODRINE HYDROCHLORIDE TABLETS 2mg 「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミドドリン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

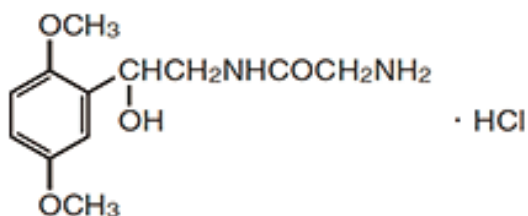
Midodrine Hydrochloride（JAN）

Midodrine（INN）

(3) ステム

-drine : sympathomimetics（交感神経様作用薬）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式 : $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$

(2) 分子量 : 290.74

5. 化学名（命名法）又は本質

(±)-2-Amino-*N*-(2,5-dimethoxy-β-hydroxy-phenethyl) acetamide
hydrochloride（IUPAC 命名法）

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : OHK2471

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 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

溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
ギ酸	溶けやすい
水	やや溶けやすい
エタノール(95)	溶けにくい
アセトニトリル	ほとんど溶けない

溶解度(37℃)¹⁾

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

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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¹⁾

$pK_a(20^\circ\text{C})$: 7.96(アミノ基、滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度: 本品の水溶液(1→25)は旋光性を示さない。

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (290nm): 113~123(乾燥後、0.01g、水、200mL)。

pH: 本品の水溶液(1→20)のpHは4.0~5.0である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 呈色反応(第一級アミノ基の確認)
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (4) 塩化物の定性反応

定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	性状	外形・サイズ		
		表面	裏面	側面
割線入り素錠	白色			
		直径：6.5mm 厚さ：2.5mm 質量：100mg		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤

表示内容：ミドドリン 2 オーハラ

(4) 製剤の物性^{2,3)}

崩壊試験[試験液：水] ^{※1} (min, n=3)	硬度 ^{※2} (kp)
0.4(0.3~0.5)	10.1

※1 平均値(最小値~最大値) ※2 平均値

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分	1錠中ミドドリン塩酸塩 2mg 含有
添加剤	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、含水二酸化ケイ素、硬化油

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存条件下での安定性試験⁴⁾

- 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装したものをアルミ多層フィルム袋に入れ封を施し、紙箱に入れた。

- 保存条件：25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)
- 保存期間：36 ヶ月
- 試験項目：性状、溶出試験、含量均一性試験、溶出試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
25℃(±2℃)、 60%RH(±5%RH)	36 ヶ月	PTP 包装	溶出率低下(規格内)及び含量低下(規格内)。その他は変化なし。

(2) 加速条件下での安定性試験²⁾

- 保存形態：

PTP 包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装したものをアルミ多層フィルム袋に入れ封を施し、紙箱に入れた。

- 保存条件：40℃(±1℃)、75%RH(±5%RH)
- 保存期間：6 ヶ月
- 試験項目：性状、確認試験、含量均一性試験、崩壊試験、定量
- 試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

保存条件	期間	保存形態	結果
40℃(±1℃)、 75%RH(±5%RH)	6 ヶ月	PTP 包装	全て変化なし。

(3) 無包装状態での安定性試験³⁾

無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、溶出試験、定量、硬度)を行った。

	試験条件	結果
湿度	25℃、60%RH、2 週間(遮光・開放)	全て変化なし。
光	総照射量 60 万 lx・hr(開放)	全て変化なし。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

(1) 公的溶出試験⁵⁾

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により、試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

試験結果：日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた「塩酸ミドドリン錠」の溶出規格(30分間の溶出率が80%以上)に適合した。

時間	溶出率※(最小値～最大値)
30分	97.3%(93.2～100.6%)

※:3Lot 平均値

(2) 品質再評価における溶出挙動の同等性⁵⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日 医薬審発第786号)」に準じ試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験液量：900mL

温度：37°C±0.5°C

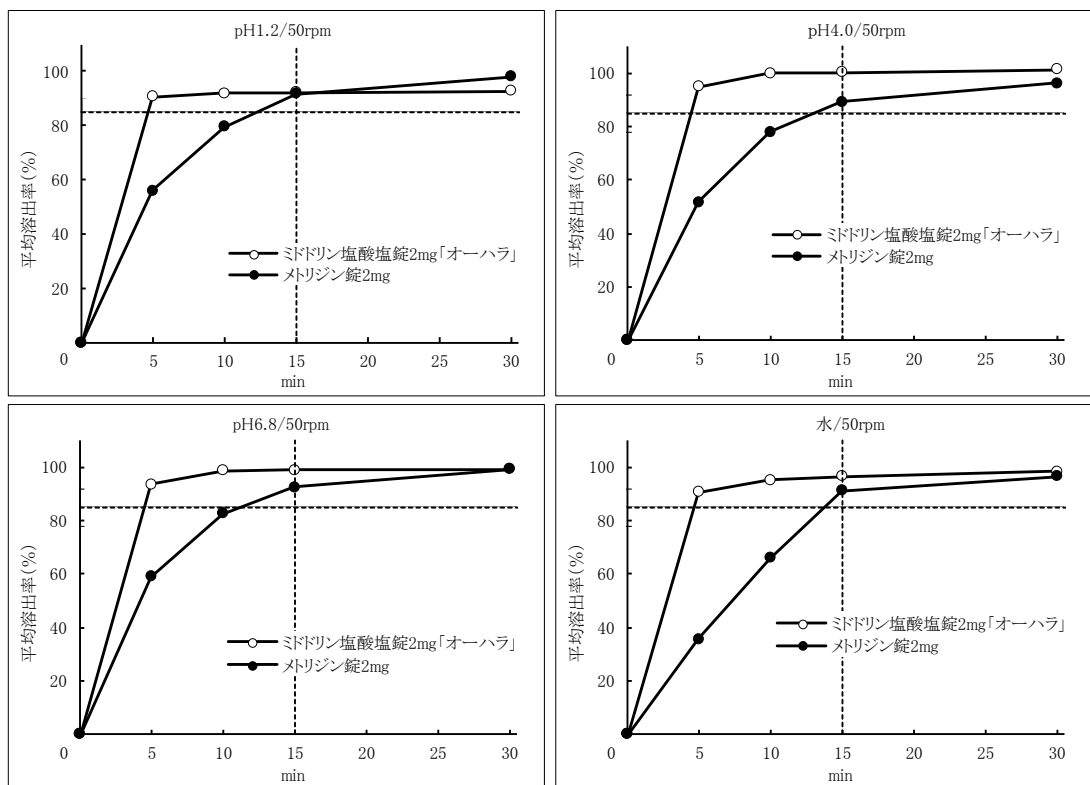
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に適合した。これによりミドドリン塩酸塩錠2mg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤(メトリジン錠2mg)と同等と判定された。

表 溶出挙動における同等性

試験条件		判定 時点 (分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準	判定
			試験製剤	メトジジン錠 2mg		
50rpm	pH1.2	15	92.3	91.8	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	pH4.0	15	100.1	89.3	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	pH6.8	15	98.9	92.3	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等
	水	15	96.5	91.1	試験製剤が 15 分間に平均 85%以上溶出	同等

(n=6)

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液
pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2)

pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
水=日本薬局方精製水

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

(PTP) 100錠(10錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP: ポリ塩化ビニル、アルミ箔

アルミ多層フィルム袋: ポリエチレン、アルミ箔、ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

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. 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

成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。
小児にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。
なお、症状により適宜増減するが、1日最高量は6mgとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

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

該当資料なし

(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

エチレフリン塩酸塩、アメジニウムメチル硫酸塩、ドロキシドパ、交感神経刺激薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ミドドリン塩酸塩の血圧上昇作用(ラット、ネコ)、摘出血管平滑筋収縮作用(ウサギ胸部大動脈など)は α_1 遮断薬で抑制されるが、 α_2 遮断薬ではほとんど抑制されず、また β 受容体刺激作用、 β 遮断作用はないことから、末梢血管収縮作用は、選択的 α_1 受容体刺激作用に基づくものと考えられた^{6~8)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血圧に対する作用(ヒト)

- ① 本態性低血圧、起立性低血圧患者への1回2mg1日2回～1回2mg1日3回の2～4週間投与において、坐位、臥位、立位後1分の血圧を有意に上昇させた⁹⁾。
- ② 本態性低血圧、起立性低血圧患者への1回2mgを1日2回の1週間投与において、起立時の血圧低下を有意に抑制した¹⁰⁾。
- ③ 健康成人男性への1回4mgを1日2回の1週間投与において、血圧に影響を及ぼさなかった¹¹⁾。

2) 血圧に対する作用(動物)

① 血圧上昇作用

- ・ イヌにおいて、骨格筋、消化管血管床の末梢血管を収縮させることにより総末梢血管抵抗を増大させて血圧を上昇させた^{6,12)}。イヌにおいて、ミドドリン塩酸塩の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⁷⁾。
- ・ イヌにおいて、経口投与における血圧上昇作用の発現は緩徐であり、作用時間は長かった⁶⁾。

② 起立性低血圧モデルに対する作用

- ・ ウサギにおいて、両側迷走神経、頸動脈洞神経、減圧神経を切断し、さらにhead-up 30°体軸変換させることで誘発した血圧の低下を抑制した¹³⁾。
- ・ イヌにおいて、ヘキサメトニウム投与後にhead-up 30°体軸変換させることで誘発した血圧、大脳組織血流量、心拍出量などの低下を抑制した¹⁴⁾。
- ・ サルにおいて、脱血負荷時の脳血流量の低下を抑制した¹⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間¹⁶⁾

作用の持続時間：およそ 4～6 時間

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人12名にミドドリン塩酸塩として2mgを空腹時単回経口投与したときの血清中未変化体及び脱グリシン体(活性本体)の薬物動態パラメータの平均値は以下のとおりであった¹⁷⁾。

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

2mgを空腹時単回経口投与すると、血清中未変化体濃度は投与後1.1時間で最高に達し、その後は急激に低下して4時間以降はほとんど検出されなかった。一方、活性本体の濃度は1.5時間で最高に達し、最高血清中濃度は未変化体濃度を大きく上回り、その後は半減期2.4時間で減衰した。

2) 反復投与

健康成人6名にミドドリン塩酸塩として1回2mgを1日2回、1回4mgを1日2回で7日間反復経口投与時の血清中濃度は単回投与時と比較して差は認められず、蓄積性はないものと考えられた^{11,17)}。

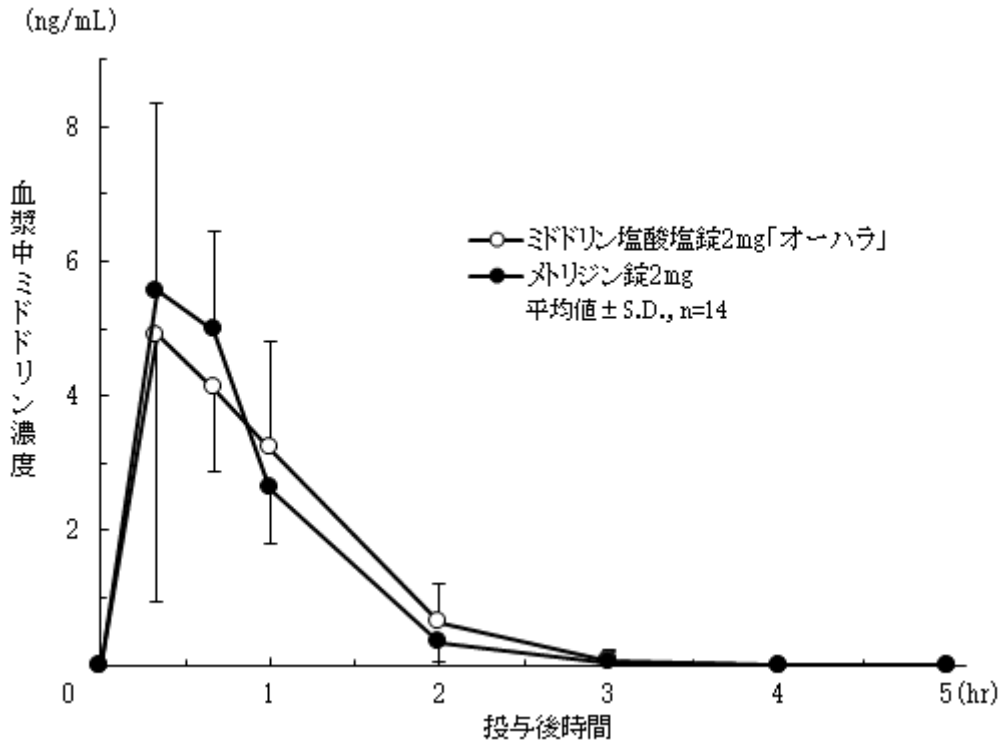
3) 生物学的同等性試験¹⁸⁾

ミドドリン塩酸塩錠2mg「オーハラ」とメトリジン錠2mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠(ミドドリン塩酸塩として4mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC 、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータ

	n	AUC _{0→5} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」	14	5.86±1.19	6.62±2.46	0.6±0.3	0.5±0.2
メトリジン錠 2mg	14	5.67±1.05	6.70±1.92	0.5±0.2	0.4±0.2

(平均値±S.D.)



血漿中ミドドリン濃度の推移

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人にミドドリン塩酸塩として 2mg を食後又は空腹時に単回経口投与したところ、未変化体及び活性本体の体内動態は食事による影響を受けなかった¹⁹⁾。

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹⁶⁾

健康成人男子単回投与	
投与量	4mg (n=14)
Kel (/hr)	1.801 ± 0.710

(平均値 ± S. D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

プロドラッグ化によるバイオアベイラビリティの改善

健康成人にミドドリン塩酸塩(2mg)と等モルの活性本体の塩酸塩(1.6mg)を単回経口投与し、活性本体のAUCを比較すると、AUCは直接活性本体の塩酸塩を投与した時よりミドドリン塩酸塩投与時の方が有意に高く、プロドラッグ化によるバイオアベイラビリティの改善が示された²⁰⁾。

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

<参考>

ラットで胎児への移行、吸収胚の増加、胎児体重低値及び骨化遅延、ウサギで死胎胎児の増加及び骨化遅延が認められている。（「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。(「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (6)授乳婦」の項参照)

(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

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清蛋白結合率は未変化体では24~31%、活性本体では27~28%であった (*in vitro*)²¹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

該当資料なし

(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

健康成人にミドドリン塩酸塩として4mgを単回経口投与後1~2時間の血清中代謝物は活性本体が67%、未変化体が28%であった。投与後8時間までの尿中代謝物は活性本体の*o*-脱メチル・酸化的脱アミノ体及びその抱合体が35%と最も多く、ついで活性本体が21%であった²⁰⁾。

7. 排泄

尿中排泄

健康成人にミドドリン塩酸塩として2mgを空腹時単回経口投与すると、尿中排泄は投与後24時間までにほぼ終了した¹⁷⁾。

また1回2mgを1日2回、1回4mgを1日2回での7日間反復経口投与時の尿中排泄率は単回投与時と比較して差は認められなかった^{11,17)}。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

小児における尿中排泄

起立性低血圧の小児患者にミドドリン塩酸塩として2mgを単回経口投与したところ、未変化体、活性本体の尿中排泄は成人とほぼ同様であった²²⁾。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺機能亢進症の患者は、ノルアドレナリン等と類似の作用を持つ交感神経刺激薬により過度な反応を起こす可能性が知られている。本剤は、薬理的にこれらの薬剤と同様な反応を起こすおそれがある。]
- 2.2 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者[褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者は、カテコールアミンの過剰放出があり、本剤が病態を悪化させるおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重篤な心臓障害のある患者

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 重篤な血管障害のある患者

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

9.1.3 高血圧症の患者

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

9.1.4 前立腺肥大に伴う排尿困難のある患者

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

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与間隔をあけて使用すること。消失半減期の延長により血中濃度が持続する。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

発現頻度は承認時の国内臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ミドドリン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

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
- ・ 患者用指導箋：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メトリジン錠 2mg、メトリジン D 錠 2mg

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
タミンメシル酸塩等

7. 国際誕生年月日

1974 年 2 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

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 シュプレース錠	1996 年 10 月 28 日	20800AMZ10168000	1997 年 7 月 11 日	1997 年 7 月 11 日
旧販売名 シュプレース錠 2mg	2008 年 10 月 7 日	22000AMX02325000	2008 年 12 月 19 日	2008 年 12 月 19 日
販売名変更 ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」	2012 年 8 月 3 日	22400AMX00836000	2012 年 12 月 14 日	2012 年 12 月 14 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

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13. 各種コード

販売名	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」	113674608	2160002F1095	621367408

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集 No.9(薬事日報社)p130(2001)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 加速試験(1995年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 苛酷試験(2006年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期保存試験(2020年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2001年)
- 6) 土田勝晴 ほか: 薬理と治療. 1987; 15(1): 89-104
- 7) Pittner H, et al. :Arzneimittelforschung. 1976; 26(12): 2145-2154
- 8) 臼杵知香 ほか: 応用薬理. 1985; 29(6): 903-911
- 9) 岸本進 ほか: 循環器科. 1987; 21(5): 475-487
- 10) 田中信行 ほか: 薬理と治療. 1987; 15(3): 1297-1303
- 11) 永田勝太郎 ほか: 薬理と治療. 1987; 15(3): 1225-1238
- 12) Tsuchida K, et al. :Arzneimittelforschung. 1986; 36(12): 1745-1748
- 13) 福原武彦 ほか: 慈恵医大誌. 1987; 102(3): 649-660
- 14) Tsuchida K, et al. :Arzneimittelforschung. 1986; 36(12): 1748-1751
- 15) 於本淳: 自律神経. 1987; 24(2): 88-95
- 16) グッドマンギルマン薬理書 第11版[上]: P310、廣川書店(2007)
- 17) 筒井末春: 基礎と臨床. 1987; 21(2): 694-712
- 18) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(1994年)
- 19) 諏訪俊男 ほか: 基礎と臨床. 1989; 23(8): 3155-3159
- 20) 筒井末春 ほか: 基礎と臨床. 1987; 21(4): 1795-1807
- 21) 諏訪俊男 ほか: 薬物動態. 1987; 2(1): 21-31
- 22) 阿部忠良 ほか: 小児科臨床. 1987; 40(4): 1013-1025
- 23) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 粉碎後の安定性試験(2006年)
- 24) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 経管通過性試験(2006年)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

尚、ミドドリン塩酸塩製剤としては海外で販売されている。

(2023年12月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課)

(1) 粉砕²³⁾

粉砕品について保存し、安定性試験(性状、定量)を行った。

試験条件	結果
25°C、60%RH、1ヵ月(遮光・開放)	全て変化なし。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性²⁴⁾

試験方法

〔崩壊懸濁試験〕

ディスペンサー内に試料1錠を入れ、約55°Cの温湯20mLをディスペンサーに吸い取り、筒先の蓋をしてディスペンサーを90度横転(15往復)させてかき混ぜた後、5分間放置し、崩壊・懸濁の状態を確認した。

なお、5分以内に崩壊・懸濁しない場合は、更に5分間放置した後の崩壊・懸濁の状態を確認した。

また、10分以内に崩壊・懸濁しない場合は、試料を破砕した後に注射器内に入れ、同様に操作した。

〔通過性試験〕

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブの注入端より2~3mL/秒の速度で注入し、チューブ(サイズ;8フレンチ)の通過性を確認した。

なお、チューブを通過しない場合は、18フレンチのチューブを用いて同様に通過性を確認した。

試験方法	崩壊懸濁試験	通過性試験	判定
試験結果	5分以内に崩壊・懸濁した。	チューブ(8フレンチ)を通過した。	適1

2. その他の関連資料

特になし

付表

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料*

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

※昭和 55 年 6 月 30 日から平成 12 年 3 月 31 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理試験に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

* 本通知は平成 11 年 4 月 8 日薬発第 481 号により改正された。