

**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 「NIG」

Midodrine Hydrochloride Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注</sup> 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 含有
一般名	和名：ミドドリン塩酸塩 洋名：Midodrine Hydrochloride
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：2014 年 12 月 18 日 薬価基準収載：2022 年 12 月 9 日 販売開始：1998 年 7 月 10 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工岐阜工場株式会社 発売元：日医工株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nichiiko.co.jp/">https://www.nichiiko.co.jp/</a>

**本 IF は 2023 年 9 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（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	9
2. 製品の治療学的特性 .....	1	2. 薬理作用 .....	9
3. 製品の製剤学的特性 .....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>10</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	1	1. 血中濃度の推移 .....	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	1	2. 薬物速度論的パラメータ .....	11
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	11
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>	4. 吸収 .....	11
1. 販売名 .....	2	5. 分布 .....	11
2. 一般名 .....	2	6. 代謝 .....	12
3. 構造式又は示性式 .....	2	7. 排泄 .....	12
4. 分子式及び分子量 .....	2	8. トランスポーターに関する情報 .....	12
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	2	9. 透析等による除去率 .....	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	2	10. 特定の背景を有する患者 .....	12
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>3</b>	11. その他 .....	12
1. 物理化学的性質 .....	3	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>13</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	3	1. 警告内容とその理由 .....	13
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	3	2. 禁忌内容とその理由 .....	13
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>4</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	13
1. 剤形 .....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	13
2. 製剤の組成 .....	4	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	13
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	13
4. 力価 .....	4	7. 相互作用 .....	15
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	4	8. 副作用 .....	15
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	16
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	6	10. 過量投与 .....	16
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	6	11. 適用上の注意 .....	16
9. 溶出性 .....	6	12. その他の注意 .....	16
10. 容器・包装 .....	7	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>17</b>
11. 別途提供される資材類 .....	7	1. 薬理試験 .....	17
12. その他 .....	7	2. 毒性試験 .....	17
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>8</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>18</b>
1. 効能又は効果 .....	8	1. 規制区分 .....	18
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	8	2. 有効期間 .....	18
3. 用法及び用量 .....	8	3. 包装状態での貯法 .....	18
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	8	4. 取扱い上の注意点 .....	18
5. 臨床成績 .....	8	5. 患者向け資材 .....	18

## 略語表

6.	同一成分・同効薬.....	18
7.	国際誕生年月日 .....	18
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.....	18
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.....	18
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	18
11.	再審査期間 .....	18
12.	投薬期間制限に関する情報.....	19
13.	各種コード .....	19
14.	保険給付上の注意 .....	19
<b>X I.</b>	<b>文献</b> .....	<b>20</b>
1.	引用文献 .....	20
2.	その他の参考文献.....	20
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b> .....	<b>21</b>
1.	主な外国での発売状況.....	21
2.	海外における臨床支援情報 .....	22
<b>X III.</b>	<b>備考</b> .....	<b>23</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	23
2.	その他の関連資料.....	24

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

本剤は、ミドドリン塩酸塩を有効成分とする低血圧治療剤である。

「ナチルジン錠 2mg」は、武田テバファーマ株式会社（旧大洋薬品工業株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、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、1997年1月31日に承認を取得し、1998年7月10日に販売を開始した。（薬発第698号（昭和55年5月30日）に基づき承認申請）

再評価（品質再評価）の結果、2001年7月3日、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果を得た。

2014年12月18日、「ナチルジン錠 2mg」は「ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「テバ」」に販売名変更の承認を取得した。

2022年12月1日、武田テバファーマ株式会社から日医工岐阜工場株式会社に製造販売承認が承継され、その際に販売名の屋号を「テバ」から「NIG」に変更した。

2022年12月9日に薬価収載され、日医工株式会社が販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ミドドリン塩酸塩を有効成分とする低血圧治療剤である。
- (2) その他の副作用として、精神神経系、消化器、循環器、中枢神経系、皮膚、肝臓、その他の症状が報告されている。（「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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 「NIG」

#### (2) 洋名

Midodrine Hydrochloride Tablets

#### (3) 名称の由来

一般名より

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ミドドリン塩酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Midodrine Hydrochloride (JAN)

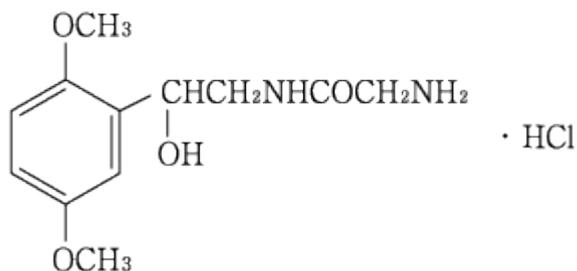
midodrine (INN)

#### (3) ステム (stem)

交感神経興奮薬: -drine

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式:



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$

分子量: 290.74

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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

##### (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°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

水溶液 (1→25) は旋光性を示さない。

#### 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

##### (1) 確認試験法

###### 1) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3340 $\text{cm}^{-1}$ 、1653  $\text{cm}^{-1}$ 、1570  $\text{cm}^{-1}$ 、1501  $\text{cm}^{-1}$ 、1215  $\text{cm}^{-1}$ 、905  $\text{cm}^{-1}$ 、812  $\text{cm}^{-1}$ 、及び 706  $\text{cm}^{-1}$  付近に吸収を認める。

###### 2) 定性反応

本品は塩化物の定性反応を呈する。

##### (2) 定量法

###### 電位差滴定法

本品をギ酸に溶かし、酢酸と無水酢酸を加え、過塩素酸で滴定する。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別

素錠

###### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」		
色・剤形	白色の片面 1/2 割線入り素錠		
外形			 直径 6.0mm 厚さ 2.2mm 質量 80mg
識別コード (PTP)	t MI <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">2mg</span>		

###### (3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

###### (4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

###### (5) その他

該当記載事項なし

##### 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	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」
有効成分	1錠中：ミドドリン塩酸塩 2mg
添加剤	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

###### (2) 電解質等の濃度

該当記載事項なし

###### (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

##### 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<sup>1)</sup>

### (1) 加速試験

◇ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」 加速試験 40℃・75%RH [最終包装形態：PTP 包装]

試験項目	ロット番号	保存期間			
		開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線 入り素錠>	8WNX1 8WNX2 8WNX3	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (%)	8WNX1 8WNX2 8WNX3	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※	8WNX1 8WNX2 8WNX3	適合	適合	適合	適合

※：表示量に対する含有率 (%)

### (2) 無包装状態の安定性

◇ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線 入り素錠>	243501	白色の片面 1/2 割線入りの素錠	白色の片面 1/2 割線入りの素錠
溶出性 (%) <30 分、80%以上>	243501	91.5~101.5	94.3~96.9
残存率 (%)	243501	100	98.0
(参考値) 硬度 (kg)	243501	4.5	4.0

◇ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」 無包装 25℃・75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット番号	保存期間	
		開始時	3 ヶ月
性状 <白色の片面 1/2 割線 入り素錠>	243501	白色の片面 1/2 割線入りの素錠	白色の片面 1/2 割線入りの素錠
溶出性 (%) <30 分、80%以上>	243501	91.5~101.5	93.2~97.6
残存率 (%)	243501	100	96.5
(参考値) 硬度 (kg)	243501	4.5	2.5

◇ミドドリン塩酸塩錠 2mg「NIG」 無包装 曝光量 60 万 Lx・hr [気密容器]

試験項目 ＜規格＞	ロット番号	総曝光量	
		開始時	60 万 Lx・hr
性状 ＜白色の片面 1/2 割線 入り素錠＞	243501	白色の片面 1/2 割線入りの素錠	照射部分がわずかに黄白色に変化
溶出性 (%) ＜30 分、80%以上＞	243501	91.5～101.5	101.4～103.1
残存率 (%)	243501	100	98.8
(参考値) 硬度 (kg)	243501	4.5	4.0

## 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) 溶出規格

ミドドリン塩酸塩錠 2mg「NIG」の溶出性は、日本薬局方外医薬品規格第 3 部に定められた規格に適合していることが確認されている。

(試験液に水 900mL を用い、溶出試験法第 2 法により、50rpm で試験を行う。)

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
2mg	30 分	80%以上

### (2) 溶出試験<sup>2)</sup>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について（平成 13 年 5 月 31 日 医薬発第 786 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

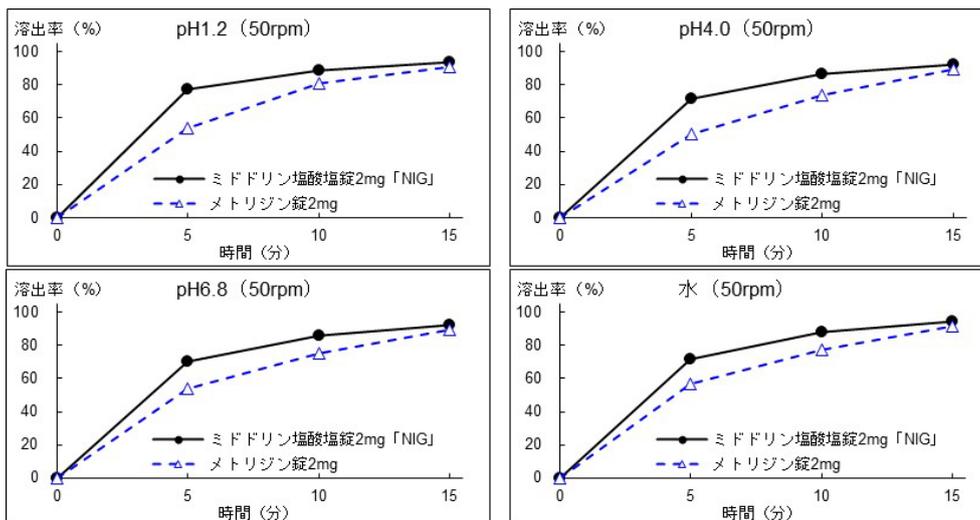
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（メトリジン錠 2mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



## 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

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP : 無色透明ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当記載事項なし

## 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

該当しない

#### (7) その他

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

カテコラミン系昇圧薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ミドドリン塩酸塩の血圧上昇作用（ラット、ネコ）、血管平滑筋収縮作用（ウサギ胸部大動脈、イヌ大腿動静脈など）は $\alpha_1$ 遮断薬で抑制されるが、 $\alpha_2$ 遮断薬ではほとんど抑制されず、また $\beta$ 受容体刺激作用、 $\beta$ 遮断作用はないことから、末梢血管収縮作用は、選択的 $\alpha_1$ 受容体刺激作用に基づくものと考えられた<sup>3)5)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 18.2 血圧に対する作用（ヒト）

**18.2.1** 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<sup>6)</sup>。

**18.2.2** 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抑制した<sup>7)</sup>。

**18.2.3** 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<sup>8)</sup>。

##### 18.3 血圧に対する作用（動物）

###### 18.3.1 血圧上昇作用

①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<sup>3)9)</sup>。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<sup>4)</sup>。

②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<sup>3)</sup>。

###### 18.3.2 起立性低血圧モデルに対する作用

①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<sup>10)</sup>。

②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<sup>11)</sup>。

③サルにおいて、脱血負荷時の脳血流量の低下を抑制した<sup>12)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1.1 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<sup>13)</sup>。

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (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。

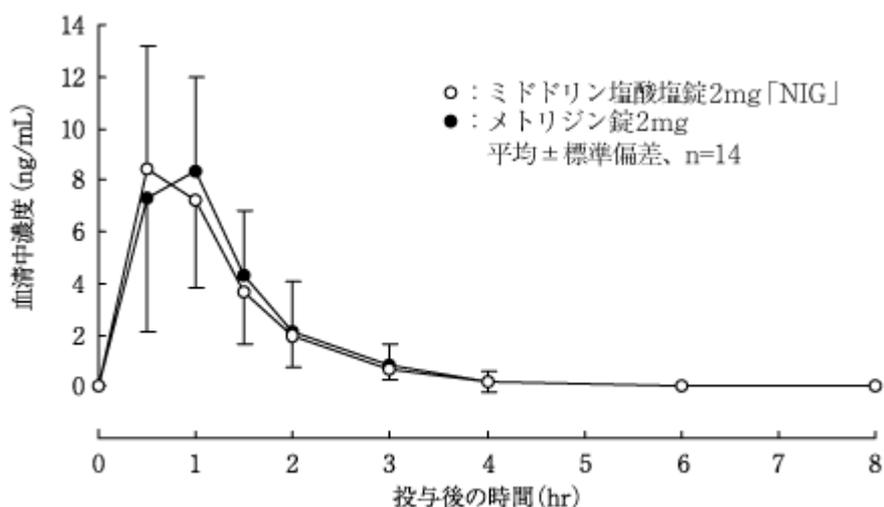
##### 16.1.2 反復投与

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<sup>8)、13)</sup>。

##### 16.1.3 生物学的同等性試験

生物学的同等性に関する試験基準（昭和 55 年 5 月 30 日薬審第 718 号）

ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」とメトリジン錠 2mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ミドドリン塩酸塩として 2mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血清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<sub>max</sub>）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<sup>14)</sup>。



## 薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC <sub>0-8</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」	2	12.2±2.4	10.7±3.4	0.7±0.3	0.8±0.3
メトリジン錠 2mg	2	12.7±3.5	11.4±2.4	0.7±0.3	0.6±0.2

(平均±標準偏差、n=14)

血清中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・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

#### 16.2.2 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<sup>15)</sup>。

## 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

該当資料なし

### (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

### 16.2.1 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<sup>16)</sup>。

## 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

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

## (3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ. 6. (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*)<sup>17)</sup>。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

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<sup>16)</sup>。

### (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

該当資料なし

## 7. 排泄

### 16.5.1 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<sup>13)</sup>。

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<sup>8)、13)</sup>。

## 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

### 16.6.1 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<sup>18)</sup>。

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

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

(解説)

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

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8.重要な基本的注意

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

(解説)

Shy-Drager 症候群、糖尿病、パーキンソン病などの原疾患により、自律神経が障害されるため起立性低血圧を発現することがある。外国において、このような神経原性起立性低血圧に対しミドドリンを用いた二重盲検試験が実施された<sup>19)</sup>。その結果、ミドドリン投与により臥位血圧の上昇した症例が報告されたことから、注意喚起することとした。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 重篤な心臓障害のある患者

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

##### 9.1.2 重篤な血管障害のある患者

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

##### 9.1.3 高血圧の患者

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

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 $\alpha$ 受容体に作用するため、排尿困難を悪化させるおそれがある。

(解説)

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

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与間隔をあけて使用すること。消失半減期の延長により血中濃度が持続する。

(解説)

ミドドリンの主排泄経路は腎臓であり、ヒトにおいて投与量の80%以上が尿中に排泄される<sup>8)、13)、16)、20)</sup>。そのため腎臓に障害がある場合には排泄が遅れ、血中濃度が持続する可能性がある。

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

このため、腎機能障害患者においては、投与間隔をあける等、慎重に投与する必要がある<sup>21)</sup>。

### (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。

(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。

## 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 <sup>注)</sup>		発疹 立毛感 そう痒感 蕁麻疹 発赤	
肝臓		肝機能障害 ALT 上昇 AST 上昇 Al-P 上昇	

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
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**

設定されていない

**10. 過量投与**

設定されていない

**11. 適用上の注意**

**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**

設定されていない

**(2) 非臨床試験に基づく情報**

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

#### (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 「NIG」	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 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

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意点

#### 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

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：メトリジン錠 2mg、メトリジン D 錠 2mg

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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	販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
販売 開始	ナチルジン錠 2mg	1997年 1月31日	20900AMZ00062000	1998年 7月10日	1998年 7月10日
販売名 変更	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「テバ」	2014年 12月18日	22600AMX01350000	2015年 12月11日	2015年 12月11日
承継	ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」	〃	〃	2022年 12月9日	2022年 12月9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

◇再評価（品質再評価）：2001年7月3日

販売名：ナチルジン錠 2mg

内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

### 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、投薬期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」	2160002F1010	2160002F1133	113674612	621367412

**14. 保険給付上の注意**

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出試験
- 3) 土田勝晴ほか：薬理と治療. 1987；15 (1)：89-104
- 4) Pittner H, et al.：Arzneimittelforschung. 1976；26 (12)：2145-2154 (PMID：66056)
- 5) 臼杵知香ほか：応用薬理. 1985；29 (6)：903-911
- 6) 岸本進ほか：循環器科. 1987；21 (5)：475-487
- 7) 田中信行ほか：薬理と治療. 1987；15 (3)：1297-1303
- 8) 永田勝太郎ほか：薬理と治療. 1987；15 (3)：1225-1238
- 9) Tsuchida K, et al.：Arzneimittelforschung. 1986；36 (12)：1745-1748 (PMID：2436630)
- 10) 福原武彦ほか：慈恵医大誌. 1987；102 (3)：649-660
- 11) Tsuchida K, et al.：Arzneimittelforschung. 1986；36 (12)：1748-1751 (PMID：2436631)
- 12) 於本淳：自律神経. 1987；24 (2)：88-95
- 13) 筒井末春：基礎と臨床. 1987；21 (2)：694-712
- 14) 社内資料：生物学的同等性試験
- 15) 諏訪俊男ほか：基礎と臨床. 1989；23 (8)：3155-3159
- 16) 筒井末春ほか：基礎と臨床. 1987；21 (4)：1795-1807
- 17) 諏訪俊男ほか：薬物動態. 1987；2 (1)：21-31
- 18) 阿部忠良ほか：小児科臨床. 1987；40 (4)：1013-1025
- 19) Joseph J, et al.：Am. J. Med. 1993；95：38-48 (PMID：7687093)
- 20) 東 純一ほか：基礎と臨床. 1987；21 (4)：1809-1823
- 21) 大島久二ほか：基礎と臨床. 1987；21 (8)：3622-3632

### 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

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

効能又は効果	用法及び用量
本態性低血圧、起立性低血圧	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。

<DailyMed (USA)、2023年10月検索>

国名	米国
会社名	Advagen Pharma Limited
販売名	MIDODRINE HYDROCHLORIDE tablet
剤形・規格	2.5mg,5mg,10mg
<b>INDICATIONS AND USAGE</b> Midodrine Hydrochloride Tablets, USP are indicated for the treatment of symptomatic orthostatic hypotension (OH). Because Midodrine Hydrochloride Tablets, USP can cause marked elevation of supine blood pressure (BP>200 mmHg systolic), it should be used in patients whose lives are considerably impaired despite standard clinical care, including non-pharmacologic treatment (such as support stockings), fluid expansion, and lifestyle alterations. The indication is based on Midodrine Hydrochloride Tablets, USP effect on increases in 1-minute standing systolic blood pressure, a surrogate marker considered likely to correspond to a clinical benefit. At present, however, clinical benefits of Midodrine Hydrochloride Tablets, USP principally improved ability to perform life activities, have not been established. Further clinical trials are underway to verify and describe the clinical benefits of Midodrine Hydrochloride Tablets, USP.  After initiation of treatment, Midodrine Hydrochloride Tablets, USP should be continued only for patients who report significant symptomatic improvement.	
<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> The recommended dose of Midodrine Hydrochloride Tablets, USP is 10 mg, 3 times daily. Dosing should take place during the daytime hours when the patient needs to be upright, pursuing the activities of daily living. A suggested dosing schedule of approximately 4-hour intervals is as follows: shortly before, or upon arising in the morning, midday and late afternoon (not later than 6 P.M.). Doses may be given in 3-hour intervals, if required, to control symptoms, but not more frequently. Single doses as high as 20 mg have been given to patients, but severe and persistent systolic supine hypertension occurs at a high rate (about 45%) at this dose. In order to reduce the potential for supine hypertension during sleep, Midodrine Hydrochloride Tablets, USP should not be given after the evening meal or less than 4 hours before bedtime. Total daily doses greater than 30 mg have been tolerated by some patients, but their safety and usefulness have not been studied systematically or established. Because of the risk of supine hypertension, Midodrine Hydrochloride Tablets, USP should be continued only in patients who appear to attain symptomatic improvement during initial treatment.  The supine and standing blood pressure should be monitored regularly, and the administration of Midodrine Hydrochloride Tablets, USP should be stopped if supine blood pressure increases excessively.  Because desglymidodrine is excreted renally, dosing in patients with abnormal renal function should be cautious; although this has not been systematically studied, it is recommended that treatment of these patients be initiated using 2.5-mg doses.	

Dosing in children has not been adequately studied.

Blood levels of midodrine and desglymidodrine were similar when comparing levels in patients 65 or older vs. younger than 65 and when comparing males vs. females, suggesting dose modifications for these groups are not necessary.

## 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）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	midodrine hydrochloride	C

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

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

Category C：

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

### 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。

#### (1) 粉砕

##### 粉砕物の安定性試験

##### ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」

ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」の粉砕物安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

##### ● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光・開放]

試験項目	ロット番号	保存期間		
		開始時	2 週	4 週
性状	350601	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
含量 (%) ※ n=3	350601	100.5~101.0	94.5~94.9	93.6~94.2

※：表示量に対する含有率 (%)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

### ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」

#### 1) 試験方法

##### [崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55°C の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

##### [通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

ロット番号：243501

#### 2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「NIG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施しました。

## 2. その他の関連資料

該当資料なし