

目次

1.	製品開発の根拠	5
1.1	臨床的位置付け（治療上の位置付け）	5
1.1.1	申請医薬品について	5
1.1.2	メトヘモグロビン血症とメチレンブルーの作用メカニズム	5
1.1.3	メトヘモグロビン血症の病因及び重症化の危険因子	6
1.1.4	メトヘモグロビン血症の臨床的症状	7
1.1.5	メトヘモグロビン血症の診断	8
1.1.6	中毒性メトヘモグロビン血症の治療	8
1.2	臨床評価の計画	9
2.	生物薬剤学に関する概括評価	12
3.	臨床薬理に関する概括評価	13
3.1	薬物動態に関する概括評価	13
3.1.1	ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	13
3.1.2	健康被験者における薬物動態	14
3.2	薬物動態への内因性要因及び外因性要因の影響	15
4.	有効性の概括評価	16
4.1	有効性に関する成績の評価	16
4.1.1	有効性評価に用いたデータ	16
4.1.2	有効性データの分析及び評価	17
4.1.2.1	DS-2207b 製剤第 III 相試験	17
4.1.2.2	MB の投与方法に関する無作為化比較試験	17
4.1.2.3	プロスペクティブ試験	17
4.1.2.4	レトロスペクティブ研究	19
4.1.2.5	レビュー文献	20
4.1.2.6	海外及び国内の教科書	21
4.1.2.7	使用実態調査	26
4.1.2.8	症例報告	26
4.1.3	部分集団における有効性	27
4.1.3.1	小児集団の年齢ごとの集団	28
4.1.3.2	高齢者	29
4.1.3.3	妊婦、産婦、及び授乳婦	29
4.1.3.4	腎機能障害患者	30
4.1.3.5	肝機能障害患者	30
4.1.3.6	先天性酵素欠損症患者	30
4.1.3.7	ダブソンに起因する MetHb 血症	31

4.2	推奨用法及び用量	31
4.3	有効性に関する結論	33
5.	安全性の概括評価	34
5.1	安全性評価に用いたデータ	34
5.2	有害事象の評価	34
5.2.1	有害事象の概要	34
5.2.1.1	DS-2207b 製剤第 III 相試験	34
5.2.1.2	無作為化比較試験並びにプロスペクティブ試験及びレトロスペクティブ研究	34
5.2.1.3	レビュー文献	35
5.2.1.4	海外及び国内の教科書	36
5.2.1.5	米国での使用実態調査	39
5.2.1.6	症例報告	39
5.2.1.7	器官別又は症候群別の有害事象	40
5.3	死亡、他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象	40
5.4	特別な患者集団での安全性評価	41
5.4.1	内因性要因	41
5.4.2	外因性要因	43
5.4.3	妊婦、産婦、及び授乳婦	43
5.5	その他の安全性に関する情報	44
5.5.1	過量投与	44
5.5.2	薬物相互作用	44
5.6	DS-2207b 製剤の投与及び用法・用量に関する安全性面からの分析	45
5.7	市販後に得られた情報（海外 PSUR）	46
6.	ベネフィットとリスクに関する結論	47
6.1	ベネフィット	47
6.2	リスク	47
6.3	結論	51
7.	参考文献	54

2.5 臨床に関する概括評価

メチルチオニウム塩化物水和物

メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」

略語一覧

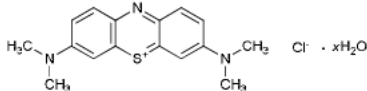
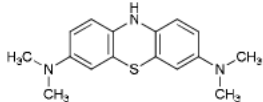
略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AAPCC	American Association of Poison Control Centers	米国中毒センター
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P-450	チトクロム P-450
DCPA	dichloropropionanilide	ジクロロプロピオンアニリド
DFO	desferrioxamine	デスフェリオキサミン
DMAP	dimethylaminophenol	ジメチルアミノフェノール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EP	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase	グルコース 6 リン酸脱水素酵素
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LMB	leucomethylene blue	ロイコメチレンブルー
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MB	methylene blue	メチレンブルー
MetHb	methemoglobin	メトヘモグロビン
NADH	nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NICU	neonatal intensive care unit	新生児集中治療室
NO	nitric oxide	一酸化窒素
PaO ₂	partial pressure of oxygen in arterial blood	動脈血酸素分圧
PSUR	periodic safety update report	市販後定期安全性情報
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
SNRI	selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors	選択的セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TEE	transesophageal echocardiography	経食道心エコー検査
USP	United States Pharmacopoeia	米国薬局方

2.5 臨床に関する概括評価

メチルチオニニウム塩化物水和物

メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」

化合物一覧

名称	化学名	構造式
DS-2207b	塩化 3,7-ビス(ジメチルアミノ)フェノチアジン-5-イウム水和物	
ロイコメチレンブルー	<i>N,N,N',N'</i> -テトラメチル-10 <i>H</i> -フェノチアジン-3,7-ジアミン	

メチレンブルー (MB) について:

MB は塩化 3,7-ビス(ジメチルアミノ)フェノチアジン-5-イウム水和物を示す慣用名であるため、構造式は DS-2207b と同じである。本文中は、文献に記載されている名称で記載した。

1. 製品開発の根拠

1.1 臨床的位置付け（治療上の位置付け）

1.1.1 申請医薬品について

メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」はフランスの Provepharm 社が開発したメトヘモグロビン血症の治療薬で、1 アンプル 10 mL 中にメチルチオニウム塩化物水和物 50 mg を含有する静脈内投与用の注射剤である。メチルチオニウム塩化物水和物は、メチレンブルー（methylene blue: MB）とも呼称され、塩基性染料として 1876 年に合成、使用された化合物である。その後、組織化学的な染料、生化学試薬、薬剤開発でのリード化合物としての利用やヒトに対する臨床使用（マラリア治療薬）などの様々な検討が行われるなかで、MB の還元作用に基づく中毒性メトヘモグロビン（methemoglobin: MetHb）血症に効果を発揮することが示された¹。以降、MetHb 血症の治療薬として、メチルチオニウム塩化物水和物（以下、MB と略す）は世界中で広く使用されており、国内外の教科書には代表的な治療薬として位置付けられ、WHO の必須医薬品リストにも掲載されている³¹。

1.1.2 メトヘモグロビン血症とメチレンブルーの作用メカニズム

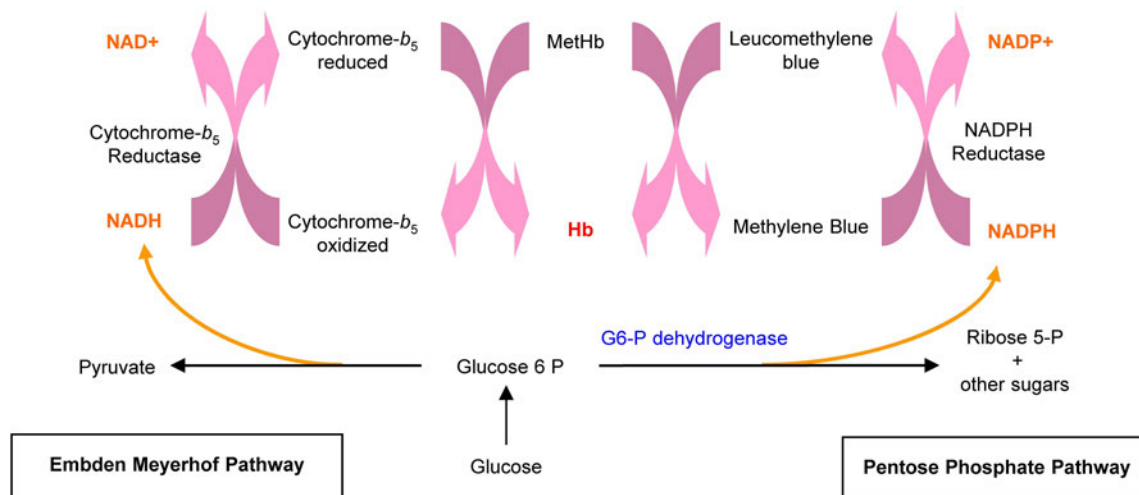
MetHb は、ヘモグロビン中の 2 価の鉄イオン (Fe^{2+}) が酸化されて 3 価の Fe^{3+} になったもので、通常は赤血球内の機構により還元されて 1% 以下に維持されている。しかし、何らかの要因によりこの機構が崩れ、血中の MetHb 濃度が 1~2% 以上となった状態を MetHb 血症という^{2,3,4}。MetHb は酸素と結合できないだけでなく、血液の酸素解離曲線を左方に変位させるため酸素がヘモグロビンから解離しにくくなり、組織への酸素供給も障害され組織が低酸素状態となる^{2,3,4,5,6,7}。そのため、血中 MetHb 濃度の上昇に伴って臨床的に様々な症状が発現する（臨床症状の詳細は、2.5.1.1.4 項で記載する）。

MetHb 血症は先天的なものと後天的なものに大別でき、大半は後者である³。中毒を引き起こす原因物質としては、アニリン、ニトロベンゼン、亜硝酸塩、硝酸塩、塩素酸塩などの化学物質が代表的なものであり²、これらには冠血管拡張薬や局所麻酔薬等の医薬品や除草剤等の農薬が含まれている（詳細は、2.5.1.1.3 項で記載する）。MB は中毒性の後天性 MetHb 血症の解毒薬として、世界で広く使用されている⁸。

正常の赤血球内での MetHb の還元は、主に還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) を補酵素とする NADH-チトクロム b_5 還元酵素系により行われている。また、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) を補酵素とする NADPH-フラビン還元酵素系も存在するが、正常な状態での役割はほとんどない。他にはわずかであるが、非酵素系として還元型グルタチオンやアスコルビン酸も MetHb の還元に関係している^{9,10,11}。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) で生成され供給されている¹²。MB を投与すると NADPH-フラビン還元酵素が活性化され、MB は還元されてロイコメチレンブルー

(leucomethylene blue: LMB) に変換する。LMB は非酵素的に MetHb を還元してヘモグロビンに復す^{10,11}。NADPH-フラビン還元酵素は MB 存在下で強力な作用を発揮するため、MetHb 血症の治療での重要な反応系である⁸ (図 2.5.1-1 参照)。

図 2.5.1-1 メトヘモグロビンからヘモグロビンへの還元機構



1.1.3 メトヘモグロビン血症の病因及び重症化の危険因子

MetHb 血症の多くは酸化剤の曝露によって発症する。本症を惹起する物質は医薬品・農薬等の化学物質をはじめとして食品や水等も含まれている。主な原因物質を表 2.5.1-1 に示す³。

表 2.5.1-1 中毒性 MetHb 血症を引き起こす原因物質

亜硝酸塩、硝酸塩 硝酸塩を含んだ井戸水 食品への添加 (ソーセージ) ホウレン草 ニンジン 熱傷時の硝酸銀療法 亜硝酸ガス 甘硝石精 次硝酸ビスマス (止痢剤) 亜硝酸イソブチル内服 亜硝酸イソブチル吸入	アニリン染料 洗濯用染料 赤色のクレヨン 靴ずみ トリクロールカルバニド 薬剤 クロロキニン ダブソン (治癩剤) ニトログリセリン フェナセチン フェナゾピリン プリマキン スルフォアミド ビタミン K 誘導体	麻痺剤 ベンゾカイン リドカイン セタカイン プリコカイン プロピトカイン その他 塩素酸塩 クレゾール ナフタリン ニトロベンゼン PCB (polychlorinated biphenyl) DCPA (Propanil, 3',4'-dichloropropionanilide)
--	---	---

上記の他に、海外文献で臭素酸塩 (臭素酸カリウム)¹³、メトクロプラミド (Metoclopramide)⁶、ゾピクロン (Zopiclone)¹⁴ 等も原因物質として報告されている。

これらの原因物質は、生理的な調節機構 (還元機構) を凌駕して正常時の 100~1000 倍の

速度でヘモグロビン中の Fe^{2+} を直接的に又は間接的に酸化して Fe^{3+} の状態に変化させ、MetHbを生成する¹⁵。

生後3ヵ月までは酸化還元の防御機構が成熟していないためMetHb血症を発現しやすく、また、乳幼児の胃内pHが、硝酸塩から亜硝酸塩（酸化力を有する代謝物）への転換を促進することもMetHb血症の発現に関係している^{16,17}。さらに、下痢症がMetHb血症の発現に関連している可能性があり¹⁸、感染性下痢症に罹患している小児では、グラム陰性菌が硝酸塩を亜硝酸塩へ転換させMetHb血症を引き起こす¹⁹。

中毒性MetHb血症の重症度は、原因物質の曝露量やその程度、ヘモグロビン酸化能の程度、及び患者で生成される代謝物（代謝物がMetHb産生に関係する酸化能を有する物質である場合）に依存している。先天性MetHb血症の患者は、MetHbを誘発する物質に同程度に曝露した場合、当初は無症候性であったとしてもMetHb血症の症状が発症するリスクがより高い可能性がある¹⁶。高齢者は、正常な状態で生成されているMetHbの還元に関与しているNADH-チトクロム b_5 還元酵素の反応性が低下しているため²⁰、貧血や心肺疾患を患っている場合にMetHb血症にかかりやすい。

血中MetHb濃度が高くなると、その結果として酸素運搬能の低下と正常ヘモグロビンへの酸素親和性の増大が生じるため組織への酸素供給が容易に行えなくなり⁶、患者の生命が危険にさらされることになる。MetHb血症は、MetHb濃度が高い状態のときに加えて、特に患者が酸素運搬に影響を及ぼす疾患を併発している場合には注意深く観察するべきである⁵。

1.1.4 メトヘモグロビン血症の臨床的症状

MetHb血症では血中MetHb濃度に応じて多様な臨床症状が発現する^{6,7,9,15}。健康な人では、血中MetHb濃度が20%未満のときには無症状であることが多いが、15%以上（MetHb濃度が1.5 g/dL以上）の場合にはチアノーゼが認められる⁴。MetHbは暗赤褐色を呈しており、MetHb濃度が上昇した血液が皮膚や粘膜を透過して紫色にみえるチアノーゼとして観察される²¹。血中MetHb濃度が20～50%では頭痛、めまい、疲労、呼吸困難等が認められ、50%程度では嗜眠や昏睡が発現し、約70%では死に至る可能性がある。このようなMetHb血症の臨床的症状は、酸素運搬の障害に起因しているため、酸素運搬に影響を及ぼす病態を持つ患者は、より低いMetHb濃度で症状を発現することがあり⁵、貧血、アシドーシス、呼吸不全、及び心疾患を合併している患者では、実際のMetHb濃度で予測される以上の症状が発現する可能性がある⁹。

臨床的症状と血中MetHb濃度の関係は種々の文献で報告されており、それらを集約・整理して表2.5.1-2に示す^{2,4,6,9}。

表 2.5.1-2 血中 MetHb 濃度と臨床的症狀

血中 MetHb 濃度	臨床的症狀
10%以下	無症狀
10～20%	チアノーゼ
20～30%	頭痛、不安、頻脈、ふらつき感
30～50%	悪心、めまい、疲労、錯乱、脱力感、胸痛、頻呼吸、呼吸困難
50～70%	嗜眠、昏睡、不整脈、アシドーシス、意識障害、けいれん発作
70%以上	死亡

1.1.5 メトヘモグロビン血症の診断

MetHb 血症は、臨床的にはチアノーゼの症状で気付くことが多い^{5,8,9}。チアノーゼが認められた場合、通常は動脈血ガス分析とパルスオキシメーター測定が実施されるが、MetHb 血症を発症している患者では、動脈血ガス分析の酸素分圧 (PaO₂) は正常の場合がある^{5,9}。パルスオキシメーターで測定される動脈血酸素飽和度も、MetHb 血症の患者では MetHb の影響を受けるため信頼性が低いと報告されている^{5,9}。したがって、両検査には注意が必要である。CO オキシメーターは MetHb 濃度を直接的に測定できるため、MetHb 血症を診断する標準的方法^{5,9,15}とされているが、一部の CO オキシメーターではスルフヘモグロビンが測定され、MetHb として報告されることがある。両者の区別には、シアン化カリウム検査が有用である⁹。

チアノーゼは MetHb 血症に特異的なものではなく、還元ヘモグロビンの増加に起因する場合も多い。MetHb と還元ヘモグロビンを簡易に鑑別するには採血を行う。高濃度の MetHb を含む血液はチョコレートブラウンと表現されているのに対し、還元ヘモグロビンを含む血液は暗赤色又は暗紫色である。また、血液を空気にさらしておくと、還元ヘモグロビンの方は赤色に戻るが、MetHb はチョコレートブラウンのまま変化しない^{8,9}。

チアノーゼが酸素療法で改善しない患者では、PaO₂ が正常であっても、MetHb 血症の可能性を検討すべきである⁵。

1.1.6 中毒性メトヘモグロビン血症の治療

中毒性 MetHb 血症に対する治療は、血中 MetHb 濃度と臨床的症狀の有無によって決定される²²。本症は医薬品や農薬等の化学物質に誘発される疾患であるため、MetHb 濃度が 20～30%で臨床的症狀を伴わない場合には、これら原因物質を除去することが第一の治療となる^{3,4,22}。MetHb 濃度が 20%以下でも心疾患や呼吸器疾患等のために本症に関わる臨床的症狀が発現していたり高度の貧血を伴っている場合⁸、又は 20～30%以上となって臨床的症狀を有している場合には、原因物質の除去に加えて MB の静脈内投与による治療を行う^{3,5,9,16,22,23,24}。MB 投与により、通常は 1 時間以内で速やかに臨床的症狀は改善するが^{2,3,5,8,9,25}、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^{2,5,8,16}。

MB 投与で効果が認められなかった場合や MB 投与が禁忌である場合には、高圧酸素療法

や交換輸血による治療が検討される^{4,5,32,33}。MetHb血症の治療にはアスコルビン酸も使用されることがあるが、アスコルビン酸の効果は緩徐であるため緊急治療を要する本症で即効性は期待できず、MBが無効であることが明らかな場合にのみ使用が検討される^{3,34}。また、MBの代替薬又は補助薬としてアスコルビン酸だけでなくその他の抗酸化剤（N-アセチルシステインやトコフェロール）が使用されることがあるが、これらの臨床的有用性は確認されていないとの報告もある⁴。

1.2 臨床評価の計画

MBの本邦での製造販売承認申請に関して、目標の効能・効果である中毒性MetHb血症の患者数は、以下の情報から極めて少数であると考えられた。

- 一般社団法人未承認薬等開発支援センターのWeb上に掲載された「表 開発企業を募集する医薬品」中の参考情報の項に、薬剤性のMetHb血症の対象疾患患者予測数として、平成17年度の溶血性貧血件数が64人である旨記載されている³⁷。
- 国内副作用報告の状況^{38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71}によると、平成19年4月1日から平成25年11月30日までの期間に報告された薬剤性（医療用医薬品、一般用医薬品）のMetHb血症は21件であった。
- 日本中毒学会及び日本救急医学会が2013年4月から10月にかけて実施したMB使用例のアンケート調査（回答施設数：28施設）では、1984年から2012年の期間で16例のMetHb血症が報告された⁷²。

本邦での患者数が少ないことに加え、本症は中毒性疾患であるため、発症時期や受診医療機関を予測することは不可能であることから、治験の実施は困難と考えた。一方、中毒性MetHb血症の治療薬としてMBが広く使用されている状況を考慮し、MBの臨床使用成績に関する情報を公表文献にて調査した結果、多くの情報が存在した。以上から、これらの文献情報を精査し、文献と Provepharm 社が欧米での承認申請・審査に際して使用した成績（血漿タンパク結合及びチトクローム P450 の阻害・誘導に関する in vitro 試験、他社が米国で MB 製剤を用いて実施した第 I 相試験、及び Provepharm 社が DS-2207b 製剤を用いて実施した第 III 相試験）から審査に必要な資料を構築することとした。

MBの文献検索のうち海外文献は、PubMedのデータベース検索機能を利用して、以下のような条件で実施した（検索実施日：2013年11月27日）。その結果、該当する文献は11786報であった。

2.5 臨床に関する概括評価

メチルチオニウム塩化物水和物

メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」

データベース	PubMed
条件	<p>methylene blue 又は methylthionium chloride の文献 2013 年 9 月 30 日までの文献 原文が英語又は日本語の文献</p>
PubMed 検索式	<p>(("methylene blue"[MeSH Terms] OR ("methylene"[All Fields] AND "blue"[All Fields]) OR "methylene blue"[All Fields]) OR ("methylene blue"[MeSH Terms] OR ("methylene"[All Fields] AND "blue"[All Fields]) OR "methylene blue"[All Fields]) OR ("methylthionium"[All Fields] AND "chloride"[All Fields]) OR "methylthionium chloride"[All Fields]) AND ("0001/01/01"[PDAT] : "2013/09/30"[PDAT]) AND (English[lang] OR Japanese[lang]))</p>

国内文献は、医中誌 Web 並びに JDreamIII の JAPICDOC 及び JMEDPlus のデータベース検索機能を利用して、国内でのメチレンブルー使用例を収集するため、以下のような条件で実施した。その結果、該当する文献は医中誌 Web では 71 報、JDreamIII では 132 報であった。

データベース	医中誌 Web	JAPICDOC 及び JMEDPlus
条件	<p>Methylene Blue 又はメチレンブルーの文献 かつ Methemoglobinemia 又はメトヘモグロビン血症の文献</p>	<p>Methylene Blue 又はメチレンブルーの文献 かつ Methemoglobinemia 又はメトヘモグロビン血症の文献</p>
検索実施日	2013 年 11 月 29 日	2013 年 12 月 4 日

検索した文献の abstract より、海外文献からは、今回申請する効能・効果の MetHb 血症とは明らかに関係がないと判断される文献（有害事象の情報を含まない染色、マラリア、HIV、癌、歯科口腔外科領域、診断薬などに関する文献）を除外した結果、776 報が得られた。また、国内文献からは 102 報が得られた。これらの文献を精読し、生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験、臨床的有効性、及び臨床的安全性に関する文献に以下の条件を付加して絞り込み、各分野の概要（M2.7）をまとめた。

1) 生物薬剤学試験及び関連する分析法

バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、及び溶出特性等の生物薬剤学試験に係る文献は得られなかったが、MB の分析法に関しては、以下の条件に当てはまる 2 報の文献を採用した。

- 方法、結果が明確に記載されている文献

2) 臨床薬理試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験に係る文献及び健康被験者での薬物動態に係る臨床試験の文献について、それぞれ以下の条件に当てはまる 11 報及び 2 報を採用した。文献に加えて、Provepharm 社が実施した *in vitro* 試験の報告書 2 報と他社が米国で実施した MB 製剤の第 I 相試験の総括報告書も使用した。

- 方法、結果が明確に記載されている文献

3) 臨床的有効性

臨床的有効性に関して以下の条件に当てはまる文献として、無作為化比較試験の 1 報、プロスペクティブ試験に係る 4 報、レトロスペクティブ研究に係る 2 報、レビュー文献（総説）の 5 報を採用した。症例報告として採用した文献は、海外の報告が 193 報、

国内の報告が 30 報であった。これらの文献に加えて、使用実態に係る情報として米国中毒センター又は欧州各国の中毒センターが関与した調査報告の各々1報（計 2 報）、並びに海外教科書 9 報及び国内教科書 4 報の情報も使用した。さらに、Provepharm 社による DS-2207b に関する第 III 相試験の成績も使用した。

- 方法、結果が明確に記載されている文献
- 症例報告の場合は年齢、性別、投与量及び投与方法が記載されている文献

4) 臨床的安全性

臨床的安全性に関しても以下の条件に当てはまる文献として、ほとんどは臨床的有効性に使用した文献と共通するが、無作為化比較試験の 1 報、プロスペクティブ試験に係る 3 報、レトロスペクティブ研究に係る 1 報、レビュー文献（総説）の 4 報を採用した。症例報告は、海外の報告が 109 報、国内の報告が 25 報であった。これらに加えて、米国中毒センターが関与した調査報告 1 報並びに海外教科書 8 報及び国内教科書 4 報の情報、さらに DS-2207b の第 III 相試験の成績も使用した。また、Provepharm 社の市販後定期安全性報告も用いた。

- 方法、結果が明確に記載されている文献
- 症例報告の場合は年齢、性別、投与量及び投与方法が記載されている文献

2. 生物薬剤学に関する概括評価

DS-2207b 製剤は、静脈内投与用の注射剤であるため、バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、及び溶出特性等の生物薬剤学に係る臨床試験（ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を含む）は実施しなかった。また、公表文献を調査した結果、生物薬剤学に係る情報は得られなかった。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態に関する概括評価

3.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

DS-2207b は重金属・無機不純物を低減したため MB の USP 品より溶解度が低く、それぞれの製剤の濃度が異なる (DS-2207b 製剤: 0.5%、USP の MB 注射剤: 1%) ため、この違いが MB の薬物動態に影響を及ぼさないことを確認する目的で、血漿タンパク結合及び CYP に対する阻害作用と酵素誘導を評価する in vitro 試験を実施した。

DS-2207b 製剤及び USP 品のヒト血漿タンパク結合率を測定した結果 (MB の濃度: 各々 10 µM)、それぞれ 94%及び 97%の高い血漿タンパク結合率を示した (2.7.2.2.1.1)。また、ヒトの主要な CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4) に対する阻害作用を評価した結果、両化合物は対象とした CYP 分子種のうち、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、及び CYP2C19 に対して同様の阻害作用を示した (2.7.2.2.1.2)。一方、2 つの CYP 分子種 (CYP1A2 及び CYP3A4) に対する両化合物の酵素誘導を評価したところ、酵素誘導は認められなかった (2.7.2.2.1.3)。

以上、有効成分の溶解度及び各製剤の濃度の違いは、血漿タンパク結合と CYP の阻害作用の程度に影響を及ぼすことはなかった。なお、今回の製造販売承認申請の効能又は効果 (案) の「中毒性メトヘモグロビン血症」に対する本剤の治療期間は短いため、これらの特性が臨床使用に関して問題となる可能性は低いが、併用薬に対する影響に注意する必要があると考える。

モノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase: MAO) の 2 種の MAO A 及び MAO B に対する MB の阻害作用を検討した公表文献で、MB は MAO A に対して強い阻害作用を示し (MAO B に対する阻害作用は MAO A と比べると約 1/30)、この阻害作用によりセロトニン代謝に影響を及ぼすことが予想されるため、MB を選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI) を使用している患者に投与すると、セロトニン毒性を引き起こす可能性があることが報告されている (2.7.2.2.1.4)。また、MB と血小板からのセロトニン放出の関係を評価した公表文献で、MB は濃度依存的に血小板からのセロトニン放出を促進し、血小板のセロトニン取り込みを阻害すると報告されている (2.7.2.2.1.5)。

グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (glucose-6-phosphate dehydrogenase: G6PD) 欠損赤血球では正常赤血球と比較して MB による MetHb 還元が非常に遅いことが報告されている

(2.7.2.2.1.7)。MetHb 血症に対する MB の効果は、その還元型である LMB が MetHb を還元する作用に基づいている。つまり、MB を投与すると還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) -フラビン還元酵素が活性化され、MB を還元して LMB に変換する。そして、LMB が非酵素的に MetHb を還元して Hb に復すという作用である。このとき、NADPH は G6PD 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供給されるため、MB の作用発現には G6PD が重要な役割を担っている。したがって、G6PD

を欠損している患者では MB の効果は期待できず、上述の G6PD 欠損赤血球での報告はこのことを支持するものとする。

「中毒性 MetHb 血症」を惹起する物質は医薬品・農薬の化学物質を始めとして食品や水等も含んでいる。ヒト赤血球を用いて、一酸化窒素 (nitric oxide: NO)、亜硝酸塩、及び塩素酸塩等のいくつかの化学物質によって産生される MetHb と MB の効果を検討した成績が報告されている (2.7.2.2.1.8)。MB は、NO や亜硝酸塩により産生された MetHb に対して濃度依存的に還元作用を示す一方、塩素酸塩により産生された MetHb に対しては還元作用を示さなかった。また、その他の化学物質としてデスフェリオキサミン (desferrioxamine: DFO) による MetHb 産生にも効果を示さなかった。

塩素酸塩による MetHb 血症に対して MB は有効でないと報告²⁹されていることを考慮すると、本邦の添付文書でも禁忌の注意喚起が必要と考える。一方、DFO はデスフェラル®の販売名で本邦で上市されているが、当該製品の添付文書中に MetHb 血症発現に関する記載はない。DFO に関する成績は上記のヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験のみであることから、情報が十分ではないため、添付文書への記載は行わないこととした。

3.1.2 健康被験者における薬物動態

米国の臨床試験で健康成人ボランティアの男女に MB の 1 mg/kg を約 5 分間かけて静脈内投与した際の血漿中 MB の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値と範囲) は、 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{0-inf} 、及び $t_{1/2}$ が、それぞれ 492.333 ± 198.1851 ng/mL、0.19 (0.08~0.75) h、 2692.91 ± 725.913 ng·h/mL、 3069.42 ± 826.486 ng·h/mL、及び 17.468 ± 8.4658 h であった

(2.7.2.2.2.1)。なお、公表文献の 1 報で、健康成人の男女に MB の 50 mg を 9.5 分間かけて静脈内投与したとき、 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-inf} 、及び $t_{1/2}$ は、それぞれ 748 ± 260 ng/mL、 0.5 ± 0.3 h、 7639 ± 3384 ng·h/mL、及び 18.5 ± 11.8 h (平均値±標準偏差) であった (2.7.2.2.2.2)。この報告での対象被験者の平均体重は 67.1 kg であるため、投与量は 1 mg/kg 以下となり米国臨床試験よりも少量であった。しかし、薬物動態パラメータを比較すると、 $t_{1/2}$ はほぼ同様であったものの AUC_{0-inf} と C_{max} は公表文献の方が高く、米国臨床試験と公表文献とで相関が認められない成績であった。両試験は関連したものではなく、実施施設や実施時期、及び対象被験者も異なっている。また、MB の投与に関して、MB 溶液濃度及び投与に要した時間は、米国臨床試験ではそれぞれ 10 mg/mL、5 分間、公表文献では 5 mg/mL、9.5 分間である。両試験間で相関が認められなかった理由は不明であるが、試験の実施条件等が影響している可能性があると考えられる。

分布及び代謝に関する成績は、臨床試験及び公表文献のいずれでも報告されていない。

排泄に関しては、健康成人の男女に MB の 100 mg を 30 秒かけて静脈内投与したとき、総 MB (MB+LMB) の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率は $28.6 \pm 3.0\%$ (平均値±標準偏差) であったと報告されている (2.7.2.2.2.3)。MB の排泄経路は、MB の経口投与 120 時間後まで

の尿中排泄率は平均 74%と報告⁷³されていることから、主な排泄経路は尿中であると考えられる。

薬物動態について、日本人の健康成人を対象とした臨床試験は実施していない。また、公表文献の成績も報告されていない。

3.2 薬物動態への内因性要因及び外因性要因の影響

MB の薬物動態に対する内因性要因及び外因性要因の影響を報告している公表文献はない。ただし、2.5.3.1.1 で述べたように、MB はいくつかの CYP 分子種に対する阻害作用を有し、また、セロトニン作動性神経を亢進させる薬剤との併用には注意が必要とされていることから、薬物相互作用の影響を考慮し、適切な注意喚起を行う必要があると考える。また、MAO（特に MAO A）に対しても阻害作用を示すことからセロトニン毒性を発現する可能性があると考えられ、同様の注意喚起が必要と考える。

腎機能障害患者及び肝機能障害患者での MB の薬物動態に関する成績も報告されていない。MB の主要排泄経路は尿中と考えられ、教科書でも腎機能障害患者への MB 投与について注意を記載していることを考慮し、適切な注意喚起が必要と考える。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性に関する成績の評価

4.1.1 有効性評価に用いたデータ

臨床的有効性を評価するにあたり、2.5.1.2 に記載したとおり、新たな臨床試験は実施せずに文献検索にて得られた臨床情報を精査し、製造販売承認申請に必要な試験・研究、文献等を選定した。これらに加え、Provepharm 社による DS-2207b 製剤を用いた第 III 相試験の成績も使用した。選定した有効性に関するデータを表 2.5.4.1-1 に示す。評価に関しては、公表文献での有効性の判断基準や MB 治療後の臨床経過等の記載に統一性がなかったため、「MB 投与により初診時の血中 MetHb 濃度が低下した」又は「チアノーゼ等の MetHb 血症に特徴的な臨床症状・所見が改善又は回復した」と記載された症例を「改善」と定義することとした。また、AAPCC による使用実態調査報告では有効性が集計されていたためそれを利用し、5 段階評価のうち「major effect」と「moderate effect」を有効として評価した。

表 2.5.4.1-1 有効性評価に使用した臨床データ

試験データの種類	データの概要
後天性 MetHb 血症治療のために Proveblue、MB を使用した症例の臨床データをレトロスペクティブに収集した第 III 相試験（以下、DS-2207b 製剤第 III 相試験と略す）	Provepharm 社が [] での承認申請に際して、[] の要請に応じて行った試験。レトロスペクティブに収集した臨床データをプロスペクティブにデザインした方法で実施した非盲検試験（1 試験）。
MB の投与方法に関する無作為化比較試験	小児 MetHb 血症を対象に MB の投与方法（間欠静脈内投与と持続静脈内投与）を検討した、無作為化比較試験（1 試験）。
プロスペクティブ試験	MetHb 血症に対する MB の有効性をプロスペクティブに評価した臨床試験の 1 試験、並びに健康成人、新生児、及び妊婦と胎児を対象とした 3 試験の計 4 試験。
レトロスペクティブ研究	MetHb 血症に対する MB の有効性をレトロスペクティブに評価した研究の 2 報。
レビュー文献	MetHb 血症に対する MB の有効性をレビューした文献 5 報。
海外及び国内の教科書	MetHb 血症に対する治療方法に関する記述。海外教科書 9 冊と国内教科書 4 冊。
米国及び欧州での使用実態調査	米国での使用実態調査（AAPCC が実施）及び欧州での使用実態調査（欧州各国の中毒センターに対するアンケート調査）の 2 報。
症例報告	海外及び国内の MetHb 血症に対する MB の有効性に関する症例報告。それぞれの成人及び小児を対象とする合計 276 名。

4.1.2 有効性データの分析及び評価

表 2.5.4.1-1 に示した各臨床データについての分析及び評価結果を以下に示す。なお、MetHb 血症に対する MB の使用に関するガイダンス及びガイドラインは、海外及び国内とも該当するデータはなかった。

4.1.2.1 DS-2207b 製剤第 III 相試験

後天性 MetHb 血症の緊急治療の目的で、12 名の被験者（年齢: 6 日齢～54 歳、内訳: 早産新生児 1 名・小児 2 名・成人 9 名）に対して DS-2207b 製剤の 0.8～2 mg/kg を 5 分間かけて静脈内投与した。MetHb 血症の原因物質は、硝酸塩又は亜硝酸塩が 7 名、メサラジンが 1 名、メトクロプラミドが 1 名、抗生物質が 1 名、サボテンの葉の可能性が 1 名、サヤマメの粉末が 1 名であった。また、初回投与時の血中 MetHb 濃度は 10.6～75%であった。12 名の初回投与量は 0.8～2.0 mg/kg で、うち 7 名で 1.0 mg/kg であった。また、9 名は投与回数が 1 回のみであった。累積投与量では 10 名が 1.0～2.0 mg/kg、他の 2 名は 7 mg/kg 及び 13 mg/kg であった。DS-2207b 製剤を静脈内投与した結果、全例が回復し、8 名では最終 MetHb 濃度が 3%以下へ低下した（他の 4 名の血中 MetHb 濃度は未報告）。

以上から、DS-2207b 製剤の 0.8～2 mg/kg の静脈内投与は、後天性 MetHb 血症の緊急治療に対して有効かつ安全な治療法であると判断した。また、DS-2207b 製剤の投与量は、初診時の臨床症状や血中 MetHb 濃度等に応じて適宜調整する必要がある、投与後の臨床症状等の改善度によって追加投与の要否を判断すべきと考える。

4.1.2.2 MB の投与方法に関する無作為化比較試験

ダブソン中毒の MetHb 血症の小児 11 名（年齢: 38～61 ヶ月齢）を対象に、MB を間欠静脈内投与（2 mg/kg を 6 時間ごとに bolus 投与）又は持続静脈内投与（2 mg/kg を 6 時間以上持続投与）した。両投与群で MB の累積投与量は同一とした。MB の投与によって両投与群とも MetHb 濃度は低下し、投与前からの変化量（投与 12 時間後から 72 時間後まで 12 時間ごとに MetHb 濃度を測定）は、いずれの測定時点でも持続投与の方が間欠投与と比べて統計学的に有意に大きかった（ $P < 0.01$ ）。

以上、ダブソンによって誘発された MetHb 血症に対して MB の 2 mg/kg 静脈内投与は有効であり、持続静脈内投与の方が間欠静脈内投与よりも治療効果は優れていると考えた。

4.1.2.3 プロスペクティブ試験

MetHb 血症に対する MB の有効性（予防効果及び治療効果）を成人対象に評価したプロスペクティブな試験（1 試験）に加え、健康成人での MetHb 還元に関する MB とトルイジンブルーの比較、新生児の MetHb 血症に対する MB の効果、並びに妊婦及び胎児を対象の MetHb 血症に対する MB の予防効果と治療効果についてプロスペクティブに検討した 3 試験の合計 4 試験の結果から、成人だけでなく新生児や妊婦・胎児の MetHb 血症に対して MB の静脈内投与は有効性を示すものと判断した。以下に 4 試験の概要を示す。

2.5 臨床に関する概括評価

メチルチオニウム塩化物水和物

メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」

手術予定の患者と健康成人ボランティアを A～D の 4 群に分け、MetHb 血症に対する MB の予防効果及び治療効果をプロスペクティブに検討した。A 群(患者 67 名、年齢: 19～83 歳)、B 群(患者 14 名、年齢: 19～82 歳)、C 群(健康成人 9 名、年齢: 22～30 歳)、及び D 群(患者 6 名、年齢不明)の A、C、D 群にはプリロカイン、B 群にはリグノカインを投与して経時的に血中 MetHb 濃度を測定した。A 群と C 群では全員に MetHb 血症とチアノーゼが誘発され、MetHb 濃度は投与 6 時間後にピークに達したが、24 時間以内にほとんどが正常値に回復した。D 群では、プリロカインの投与前に MB を投与した場合、血中 MetHb 濃度のピークは 5%以下で MB 未投与の A 群と比べると低値であり、プリロカイン投与後に MB を投与した場合は、上昇し続けた MetHb 濃度が MB 投与により急激に低下してその後消失した。なお、B 群では MetHb 血症とチアノーゼは誘発されなかった。以上の結果から、プリロカインにより誘発される MetHb 血症に対して MB は有効であり、治療効果だけでなく予防効果も示すと判断した。

健康成人ボランティア 31 名(年齢: 20～47 歳)に 4-ジメチルアミノフェノール(dimethylaminophenol: DMAP)塩酸塩を投与して MetHb を産生させ、MB (1 及び 2 mg/kg)又はトルイジンブルー(1、2、及び 4 mg/kg)を静脈内投与し、産生した MetHb に対する還元作用(還元効果及び還元初速度)をプロスペクティブに検討した。MetHb (MetHb 濃度の平均値: 32.7%)は、MB 又はトルイジンブルーの投与で還元され、MetHb 濃度は低下した。還元効果は MB よりもトルイジンブルーの方が高かった。還元初速度は、1 mg/kg では MB の方がトルイジンブルーよりもわずかに速かったが、2 mg/kg では MB の還元初速度がほとんど変化しなかったのに対し、トルイジンブルーは約 2 倍に速くなった。以上、4-DMAP 塩酸塩により誘発された MetHb 血症に対して、MB はトルイジンブルーよりも還元作用は低いものの、有効性を示すと考えた。

新生児集中治療室(NICU)に入院中の新生児 415 名を対象に MetHb 濃度を測定し、濃度が 6%以上の新生児 33 名を MetHb 血症として登録した。これらの新生児の MetHb 濃度の平均値は 19% (範囲: 6.5～45.5%)で、本症の原因は、保育器内の加湿のために添加したクロロヘキシジンが分解して生じた微量のパラクロロアニリンの経皮吸収と(新生児特有の)NADH リダクターゼ濃度レベルの低値と推測された。33 名中 13 名に対して合計 28 回の MB が静脈内投与された。MB の 1.0～1.6 mg/kg を 11 回(注: 具体的な投与人数及び 1 人当たりの投与回数は不明。以下同じ)投与したところ、速やかに効果は発現し、平均 MetHb 濃度が 23.2% から 7.2%に低下した。0.1～0.2 mg/kg を 7 回投与したときは、MetHb の還元率は 43%で効果は不十分であった。0.3～0.9 mg/kg を 10 回投与したときは、1.0～1.6 mg/kg 投与のときとほぼ同じ効果が認められた。なお、MB を投与された新生児は平均 4.8 回(範囲: 2～8 回)の輸血を受けており、MB 未投与の新生児(平均 2.3 回、範囲: 0～7 回)と比べて回数が多かった。以上、NICU 内の新生児に発症した MetHb 血症に対して、MB の 0.3～1.6 mg/kg の静脈内投与は有効であると考えられる。しかし、MB 投与を受けた新生児では輸血回数が多かったため、

MB の投与量は 0.3～1.0 mg/kg と低くする必要があると考える。

妊婦 30 名の分娩時にプリロカインを投与したときの MetHb 血症に対する予防効果及び治療効果を検討した。1 群 10 名の 3 群で、MB の治療効果（プリロカイン投与後の分娩直前に MB の 2 mg/kg を静脈内投与）、MB の予防効果（プリロカイン投与と同時に MB の 2 mg/kg を静脈内投与）、及びアスコルビン酸の予防効果（プリロカイン投与と同時にアスコルビン酸の 1000 mg を静脈内投与）について検討した。MB を投与した 2 つの群で母体及びその臍帯静脈血・動脈血の血中 MetHb 濃度は消失した一方で、アスコルビン酸の投与では血中 MetHb 濃度の低下は認められなかった。以上、MB の静脈内投与は母体及び胎児の MetHb 血症に対する治療として有効であるだけでなく、予防効果も示すと考える。

4.1.2.4 レトロスペクティブ研究

MetHb 血症に対する MB の有効性について成人を対象にレトロスペクティブに検討した 2 報から、MB の静脈内投与は MetHb 血症に有効性を示すものと判断した。また、原因物質がダブソンの場合の治療に際しては、発症後の経過時間や溶血発現の可能性などに留意する必要があると考える。以下に 2 試験の概要を示す。

経食道心エコー検査（transesophageal echocardiography: TEE）の際に使用するベンゾカイン（局所麻酔薬）に起因する MetHb 血症に関してレトロスペクティブに検討した。28478 名の患者のうち MetHb 血症を発症したのは 19 名で、MetHb 濃度の平均値（標準偏差）は 32 (15) % であった。19 名中 18 名に MB の 0.7～2 mg/kg を静脈内投与（うち 2 名では追加投与を実施）した結果、投与 1 時間後には全員の症状が回復した（他の 1 名は対症療法のみで回復）。以上、局所麻酔薬を原因として発症する MetHb 血症に対して、MB の静脈内投与は有効であると判断した。

ダブソン中毒による MetHb 血症 46 名（年齢: 21～93 歳）を対象に、55 歳以下の若年者群（23 名）と 56 歳以上の高齢者群（23 名）の 2 群、もしくは生存した生存群（37 名）と死亡した死亡群（8 名。投与前に死亡した 1 名を除く）の 2 群に分けてレトロスペクティブに検討した。投与前に死亡した 1 名を除いた 45 名に MB が静脈内投与（1 日 2 回投与）され、MB の累積投与量及び平均 1 日投与量は、若年群と高齢群、又は生存群と死亡群の間で大きな差はなかった。また、MB 投与前の血中 MetHb 濃度の平均値は、若年群で 32.30 g/dL 及び高齢群で 29.35 g/dL、生存群で 29.93 g/dL 及び死亡群で 35.94 g/dL とほぼ同様に群間の差はみられず、いずれの群でも MB の静脈内投与により血中 MetHb 濃度は低下した。なお、ほとんどの患者で MetHb 血症に続発して溶血が認められた。死亡群と生存群の比較では、死亡群で入院 9 日後の血中 MetHb 濃度が有意に高かった。また、死亡率は若年群よりも高齢群で有意に高く、多くの死亡例の原因は多臓器不全であった。以上、ダブソン中毒による MetHb 血症に対して MB の静脈内投与は有効であると判断した。一方、ダブソン摂取から入院までの経過時間が死亡に関与している可能性が示唆され、また、ダブソン中毒では多くの場合で溶血

が起こる可能性があることに注意する必要があると考える。

4.1.2.5 レビュー文献

中毒性 MetHb 血症に対する MB の有効性をレビューした 5 報から、局所麻酔薬による MetHb 血症に加え、レクリエーションドラッグに起因する MetHb 血症及び職業性 MetHb 血症に対しても MB は有効性を示すと判断した。また、ダブソンによる MetHb 血症では、レトロスペクティブ研究から得られた知見と同様に、MB に治療効果は期待できるものの、所見の経過（血中 MetHb 濃度の再上昇）や溶血の発現に留意する必要があると考える。

レクリエーションドラッグに含まれる揮発性亜硝酸塩に起因した MetHb 血症 18 名（年齢: 2~48 歳）の投与前の血中 MetHb 濃度は 17.8~94%（不明例が 1 例あり）であり、全員に MB が静脈内投与され（18 名中 13 名の投与量（換算値含む）は 1~2 mg/kg）、有効であった。この他に、MB が心停止後の蘇生段階で 1 名に投与されたが死亡した。一方、同様のコカイン中の混合物による MetHb 血症は 4 名で、そのうち 3 名（年齢: 24~34 歳、血中 MetHb 濃度: 24~37%）に MB が投与され、2 名は回復したが 1 名は死亡した。なお、死亡例では心停止後の蘇生時に MB が投与されていた。以上、レクリエーションドラッグにより誘発された中毒性メトヘモグロビン血症に対して、MB の 1~2 mg/kg の静脈内投与は有効性を示すと判断した。

職場環境に関連して発症する MetHb 血症（職業性 MetHb 血症）の報告は 603 名あり、原因はアニリン系物質、ニトロベンゼン系物質、及び他のベンゼン系化合物等の曝露であった。133 名で MB の静脈内投与に関する情報が得られたが、正確な投与量が明らかとなったのは 14 名で、その投与量は 1~4 mg/kg であった。残りの 119 名については体重 70 kg と仮定して計算すると、投与量は約 0.6~7.14 mg/kg の範囲であった。血中 MetHb 濃度の経時的推移や回復時期等に関する情報は得られなかったが、MB 投与例で死亡は認められなかった。なお、133 名のうち、シアノコバラミン併用が 66 名、アスコルビン酸及びチオ硫酸ナトリウムの併用が 8 名、アスコルビン酸併用が 7 名に認められた。以上から、職業性 MetHb 血症に対して、MB の静脈内投与は治療効果を示すと判断した。

局所麻酔剤によって発症した MetHb 血症は 233 名 242 件（18 歳未満: 80 件、18 歳以上: 152 件、妊婦: 8 件、記載なし: 2 件）報告され、169 件に MB の静脈内投与（うち 14 件ではアスコルビン酸投与を併用）が行われ、その他の投与例ではチオニンやアスコルビン酸が投与された。MB の初回投与量は 0.5~5.5 mg/kg、累積投与量は 0.6~9.4 mg/kg（体重の情報がない場合は、年齢に応じて仮定の体重を適用して投与量を算出している）であった。MetHb 濃度が 2.0%以下に低下するまでに要した時間は、治療薬未投与（53 件）で 15~36 時間であったのに対して、MB 又はチオニンを投与した場合（171 件）には 0.33~36.2 時間であった。以上、局所麻酔剤の使用に起因する MetHb 血症に対して、MB は有効性を示すと判断した。

気管支鏡検査時に使用する局所麻酔剤によって発症した MetHb 血症の報告は 11 名あり、そのうち 7 名（年齢: 17~77 歳）に MB が静脈内投与され、5 名の初回投与量（うち 1 名は換算値）は 1~2 mg/kg であった。投与前の血中 MetHb 濃度は 19.4~72%（1 名は不明）であり、7 名全員が回復した（残りの 4 名も無処置で治癒）。以上、気管支鏡検査に伴う局所麻酔剤による MetHb 血症に対して MB は有効性を示すと判断した。

ダプソンの過量投与又は臨床用量の投与によって発症した MetHb 血症のそれぞれ 346 名（MetHb 濃度の範囲: 3.2~94%）及び 397 名（同: 1.3~34.1%）の一部に対して MB が静脈内投与された（前者の 24 名及び後者の 7 名での MB 投与量: 1~2 mg/kg、その他の症例での投与量は不明）。MB の投与はダプソンによる MetHb 血症に対して効果的であったが、血中 MetHb 濃度の再上昇と溶血性貧血が観察された。以上から、ダプソンの過量投与又は臨床用量投与により発症する MetHb 血症に対して MB の静脈内投与は有効性を示すと判断したが、血中 MetHb 濃度の再上昇と溶血性貧血の発現には注意する必要があると考える。

4.1.2.6 海外及び国内の教科書

海外及び国内の教科書のそれぞれ 9 冊及び 4 冊で MB の MetHb 血症に対する治療法に係る記載があり、以下にその内容を記載した。

海外の教科書

1) Goldfrank's toxicologic emergenc 9th edition

最も広く行われている MetHb 血症の治療は、1~2 mg/kg の MB を 5 分かけて点滴投与する方法である。1%溶液であるならば 0.1~0.2 mL/kg 投与である。

5 分間かけて緩徐に投与することによって、痛みを伴う局所反応を避けることができる。なお、投与痛を生じた場合には、点滴後に少なくとも 15~30 mL の生理食塩液で洗浄（フラッシング）を行うことで軽減できる。

新生児では、多くの場合 0.3~1 mg/kg で有効である。

MB によって回復しない場合には、種々の可能性を検討をすること。

臨床症状の改善は、MB 投与後数分以内に確認できるが、点滴後 1 時間以内にチアノーゼが消失しない場合には、追加投与及び他の治療を検討すべきである。

ダプソンのように MetHb 血症を誘発する原因物質が持続的に吸収され排泄が遅い場合には、消化管の洗浄と併せて、MB の追加投与が必要になることがある。また、ダプソンの過量投与によって発症した MetHb 血症では、シメチジンが保護効果を示すことがあり、MB と併用して使用すべきである。

MB 治療が有効でない場合には交換輸血又は高圧酸素療法が有効である。時間と費用がかかるが、高圧酸素療法によって内因性の MetHb 還元が起こり、酸素分圧が高まり患者の保護に繋がる。

G6PD 欠損症患者では MB による溶血のリスクがある。MB の投与は行わず、交換輸血及び高圧酸素療法等が MetHb 血症に対する代替治療法として推奨される。

禁忌: G6PD 欠損症患者、スルホヘモグロビン血症又は NADPH-MetHb 還元酵素欠損症患者、皮下投与あるいは髄腔内投与

2) Cecil Medicine 24th edition

1% MB 1～2 mg/kg (1%溶液 0.1～0.2 mL/kg) を 5 分間かけて投与し、持続性又は再発の症状又は徴候が認められる場合には追加投与する。

治療のエンドポイントは、呼吸困難の回復及び精神状態の変化である。

累積投与量は、7 mg/kg を超えるべきではない。

ある種の中毒物質 (例えば、ダブソン) は長期的な治療 (prolonged therapy) が必要な場合がある。

禁忌: G6PD 欠損症患者

3) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 18th edition

救急処置としては MB 1 mg/kg の静脈内投与が効果的である。

MetHb 分画 > 30%、症候性低酸素症、及び虚血には MB を静脈内投与する。

高用量の酸素投与を行う。

重症や不応性の場合は交換輸血と高圧酸素療法を行う。

禁忌: G6PD 欠損症患者、腎機能不全患者

4) Hematology Basic principles and practice 6th edition

治療には MetHb 濃度と患者の症状が目安となる。MetHb 濃度が 20%未満で無症状の患者は経過を観察する。もし症状があり MetHb 濃度が 20%を超える場合には、MB の適応となる。

高度の中毒性 MetHb 血症の緊急的な治療は、1%MB 溶液 (生理食塩水に溶解) を 1～2 mg/kg 静脈内投与すること。

通常、(3～5 分かけて) 速やかに投与し、必要であれば、30～60 分後に 1 mg/kg を追加投与することができる。

累積投与量が 4～7 mg/kg (小児ではさらに低い投与量) を超えると、チアノーゼ、呼吸困難及び急性溶血を発症することがある。治療中の患者に対しては、MetHb 血症の再発する可能性を考慮し、注意深い観察が必要である。

交換輸血は、重症の MetHb 血症に対して使用され有効であった。

禁忌: G6PD 欠損症患者

5) Therapeutic drug 1999

薬剤誘発性の MetHb 血症の緊急的な治療には、1% MB 溶液 1～4 mg/kg (通常は 1～

2.5 臨床に関する概括評価

メチルチオニウム塩化物水和物

メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」

2 mg/kg) を 5 分間かけて静脈内投与し、必要であれば 1 時間後に追加投与する。

G6PD 欠損症患者で、MB は細胞外では MetHb 生成物質として働き、MetHb 血症の増悪、溶血性貧血を発症することがある。

新生児では、MB を羊膜内に使用した後に溶血性貧血の危険性が高くなる。

薬物が母乳に移行する程度は不明である。胎盤を通じて胎児に影響があるというエビデンスはある。授乳中の母親は色素の使用を避けるべきである。

小児では、一般的に投与量は体重で決めるべきである。緊急時、症候性の乳児は最初に 2 mg/kg で投与すべきである。

妊婦では、新生児が溶血性貧血を発症する危険性がある。

高齢者に関して、腎機能が十分な高齢者では特別な有害作用は報告されていないが、腎障害のある高齢者では減量する。

重篤な腎障害を合併している患者の場合、通常用量で毒性の血中濃度が認められる可能性がある。

静脈内投与以外の投与経路（皮下投与、髄腔内投与、羊膜内投与）をする場合、毒性が発現する可能性がある。

禁忌: 重篤な腎障害患者、G6PD 欠損症患者、皮下又は髄腔内投与

6) Martindale 2011

1% MB 溶液 1~2 mg/kg を数分間かけて投与する。30~60 分後の追加投与が必要な場合がある。

アニリンに起因する MetHb 血症に対する治療では、ハイツ小体の形成、溶血性貧血を引き起こすことがあるため、慎重に投与すべきである。アニリン中毒では初回投与時に MetHb 濃度を低下させたとしても、追加投与時には MetHb を還元せずに溶血を悪化させることがある。

高度の腎機能障害を有する患者では、注意して使用すべきである。

MB は、MetHb 血症の治療に用いるが、高用量の投与では、MB 自身が MetHb 血症を引き起こすため、MB での治療中は MetHb 濃度を注意深く観察する必要がある。

禁忌: シアン中毒に対しての亜硝酸塩治療に起因する MetHb 血症の治療（シアン化物結合が低下し結果的に毒性が増加するため、亜硝酸ナトリウム投与時には使用してはならない）。

塩素酸塩中毒に起因する MetHb 血症の治療（より毒性の強い次亜塩素酸塩が形成されることがある [重度の塩素酸塩中毒による MetHb 血症の治療への MB 使用は適切と判断している規制当局もある]）。

G6PD 欠損症患者、皮下投与、髄腔内投与

7) Nelson textbook of Pediatrics 19th

1%溶液 0.1~0.2 mL/kg (1~2 mg/kg) を 5~10 分間かけて投与する。30~60 分おきに反

復投与することも可能。

禁忌: G6PD 欠損症患者

8) Pediatric toxicology

組織低酸素症、中枢神経系の機能低下、又は心血管系の不安定性といった明白な徴候が認められた場合には MB の静脈内投与による解毒療法を考慮すべきである。

禁忌の病態ではなく、その他 MetHb 濃度が 30%を超えている又は患者の酸素運搬能が低下し許容できない状況の場合には、MB 療法が一般的に推奨される。

MB は 1%溶液を 5 分間かけて、1~2 mg/kg (0.1~0.2 mL/kg) 投与する。

必要であれば、この投与量を 1 時間以内に繰り返す。

補足的な治療として酸素吸入の併用療法も効果を示す。

MB 療法が禁忌、使用できない、又は有効でない場合は、他の治療法を選択すべきである。高圧酸素療法及び交換輸血は、治療が促進された事例がある。

持続性又は再発性の MetHb 血症には追加投与が必要かもしれないが、MB 自身が酸化ストレスの原因になる可能性もあるため累積用量 (total approach) を 4~7 mg/kg とするよう留意すべきである。

経皮的なパルスオキシメトリー測定を干渉することから、CO オキシメトリーを追加療法の判断に使用すべきである。

酸化的な傷害が長期にわたって続く中毒の場合は、開始速度 0.1 mg/kg/h で MB による持続注入が行われている。

禁忌: G6PD 欠損症患者又は G6PD 欠損症が疑われる患者

9) Avery's Disease of the Newborn

MetHb 濃度が 15~20%になった場合、MB の静脈内投与 (1%生理食塩溶液を 1 mg/kg) の適応となる。

毒性を示す場合があるため、1 mg/kg を超える投与は避けるべきである。

MB に対する反応は、治療的、診断的な意味を持つ。もし MetHb 血症が毒性物質又は NADH-MetHb 還元酵素欠損によって起こった場合には、投与 1~2 時間で MetHb 濃度が速やかに低下する。

MB に反応を示したが、その後 MetHb 血症が再発した場合には NADH-MetHb 還元酵素欠損症患者であるか、又は酸化剤が潜在的に作用し続けているため、注意すること。

一般的に遺伝性 MetHb 血症の幼児は無症候性であり、治療の必要はない。

禁忌: G6PD 欠損症患者

国内の教科書

- 1) 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
MetHb 濃度が 30~40%を超えたら、MB の使用を考える。しかし、MetHb 濃度にだけ気

を取られることなく、他の症状にも注意する必要がある。

1～2 mg/kg を5分以上かけて、点滴静注する。総量 7 mg/kg を超えると溶血を起こす恐れがある。

高圧酸素は、亜硝酸塩中毒などには効果がある。

禁忌: G6PD 欠損症患者、異常ヘモグロビン（ヘモグロビン M など）による MetHb 血症患者、シアン中毒の治療で過剰の亜硝酸ナトリウムにより重篤な MetHb 血症になった患者、塩素酸塩による MetHb 血症患者

2) 中毒ハンドブック (Poisoning & Drug Overdose, Second Edition の翻訳版)

MB は、低酸素血症の症状や徴候を示すか（例えば、呼吸困難、錯乱、胸痛）、あるいは 20～30%以上の MetHb 濃度を示す MetHb 血症の患者に適応となる。

1～2 mg/kg (1%溶液 0.1～0.2 mL/kg) を数分間（具体的には、5分以上）かけて投与する。

30～60 分以内に繰り返す。

2 回投与して反応がない場合は、G6PD 又は MetHb 還元酵素の欠乏が考えられるため、再投与はしないこと。長時間酸化活性を示す薬物（例えば、ダブソン）による MetHb 血症が持続する患者には、2～3 日間、6～8 時間ごとに繰り返し投与することが必要である。

薬物相互作用は報告されていないが、静注用製剤は他剤と混合すべきでない。

禁忌: G6PD 欠損症患者、腎不全患者、MB に対して過敏症の既往歴のある患者、MetHb 還元酵素欠乏症患者、シアン化物中毒の処置による亜硝酸塩誘導の MetHb 血症患者、スルホヘモグロビン血症患者、妊婦への投与（臨床報告はないが、緊急時の一時的な使用は可能である）

3) ハリソン内科学 第4版

救急処置としては MB 1 mg/kg の静脈内投与が効果的である。

MetHb 分画 > 30%、症候性低酸素症、及び虚血には MB を静脈内投与する。

高用量の酸素投与を行う。

重症や不応性の場合は交換輸血と高圧酸素療法を行う。

禁忌: G6PD 欠損症患者、腎機能不全患者

4) ネルソン小児科学 原著第17版

1%溶液 0.1～0.2 mL/kg。

緩徐に注入すること。

30～60 分おきに反復投与することも可能。

禁忌: G6PD 欠損症患者

4.1.2.7 使用実態調査

米国及び欧州の使用実態調査の結果から、MB は MetHb 血症治療の第一選択薬として使用されていると判断した。その投与量は、米国での情報は得られていないが、欧州での情報から、1~2 mg/kg であると考えられる。それぞれの使用実態調査の概要を以下に示す。

4.1.2.7.1 米国での使用実態調査

AAPCC により、米国での MetHb 血症に対する MB の使用実態調査が実施され、その結果、1220 名のデータが解析対象とされた。これらのデータの年齢分布は、2 歳未満が 9%、2~17 歳が 15%、18~65 歳が 65%、65 歳より上が 13%で、性別の割合は、男性が 51%及び女性が 49%であった。小児の患者数は 259 名で、その内訳は、28 日齢~3 ヶ月齢が 3%、4~23 ヶ月齢が 21%、2~11 歳が 39%、12~17 歳が 24%であり、また、27 日齢までの新生児が 12%を占めていた。MetHb 血症の原因物質については、麻酔薬が 25%、抗生物質が 19%、及びフェナゾピリジンが 11%を占めていた。MB は MetHb 血症治療の第一選択薬として使用されていたが、その投与量及び投与回数等の情報は記載されてなかった。一方、有効性については、86%の患者が完全 (Major) 又はほぼ完全 (Moderate) に回復したとされ、5%の患者の効果は比較的小さく (Minor)、6%の患者では治療効果は認められなかった (無関係な効果 [Unrelated effect] 又は死亡 [Death] と判定された症例)。年齢別にみると、Major と Moderate の割合は、成人 (18~65 歳) で 86%、高齢者 (65 歳より上) で 85%であり、28 日齢~17 歳までの小児でも約 85%とほぼ同程度であったが、新生児 (27 日齢以下) で 64%であった。

以上、米国では MB は MetHb 血症治療の第一選択薬として使用されており、MB の静脈内投与により患者は概ね回復していることが確認された。

4.1.2.7.2 欧州での使用実態調査

欧州各国の中毒センターに対するアンケート調査により 13 カ国 (内訳: オーストリア、ベルギー、チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、ハンガリー、リヒテンシュタイン、ノルウェー、スロバキア、スペイン、スウェーデン、オランダ) から回答が得られ、欧州での使用実態を調査した。MetHb 血症に対して MB が使用されている国は 10 カ国で、この他では、トルイジンブルーが 2 カ国、不明が 1 カ国であった。MB の使用方法は、1~2 mg/kg を 5~10 分間かけて静脈内投与することとされ、国によっては必要に応じて追加投与する、又は累積投与可能量は 5~7 mg/kg と規定されていた。しかし、有効性に関する情報は得られなかった。

以上、有効性に関する具体的な成績は不明であるが、欧州の多くの国で MB が MetHb 血症治療の第一選択薬とされており、1~2 mg/kg の静脈内投与で有効性は期待できると判断した。

4.1.2.8 症例報告

MetHb 血症に対する MB の有効性に関する症例報告の中から、MB の投与方法が静脈内投与でその投与量の情報が得られ、投与前の血中 MetHb 濃度が明らかであるものについて、海外

及び国内ごとに、成人と小児に分けて検討した。なお、成人での投与量が体重当たりの記載でない場合は、成人の体重を 60 kg と仮定して投与量 (mg/kg) を算出した。

対象となった症例数は、海外の成人及び小児でそれぞれ 163 名及び 78 名、国内の成人及び小児でそれぞれ 24 名及び 8 名であった。国内外の成人での MB の投与量は、1~2 mg/kg が 155 名と多数を占めており、小児でも多くの症例で投与量は 1~2 mg/kg であった。症例報告の成績から、海外及び国内で成人と小児にかかわらず、MB の 1~2 mg/kg の静脈内投与は MetHb 血症に対して有効性を示すと判断した。以下に検討した成績の概要を示す。

4.1.2.8.1 海外の症例報告

海外では、成人に関して 142 報から 163 名のデータが集積され、年齢は 16~88 歳 (2 名は不明) であった。MB 投与前の血中 MetHb 濃度は 4.8~94%、MB の投与量は 0.4~7.6 mg/kg で、多くは 1~2 mg/kg であった。投与回数は 1 回投与が多かったが、58 名で追加投与が行われていた。MB の効果については、改善が 155 名、改善せずが 7 名、不明が 1 名であった。以上、海外の成人での MetHb 血症に対して、MB の 1~2 mg/kg の 1 回静脈内投与は、有効な治療効果を示すと判断した。

小児に関しては、51 報から 78 名のデータが集積され、年齢は 3 日齢~15 歳であった。MB 投与前の MetHb 濃度は 10~84%、MB の投与量は 1~2 mg/kg であった。投与回数は成人と同様に 1 回が多く、追加投与が行われたのは 18 名であった。MB の有効性は、改善が 75 名、改善せずが 3 名であった。以上、海外の小児でも、MB の 1~2 mg/kg の 1 回静脈内投与は、MetHb 血症に対して有効な治療効果を示すと判断した。

4.1.2.8.2 国内の症例報告

国内では、成人に関して 23 報から 24 名のデータが集積され、年齢は 20~68 歳 (70 歳代の 1 名あり) であった。MB 投与前の血中 MetHb 濃度は 2.3~71.9%、MB の投与量は 0.8~5 mg/kg で、多くは 1~2 mg/kg であった。投与回数は 1 回投与が多かったが、5 名で追加投与が行われていた。MB の有効性は、改善が 23 名、改善せずが 1 名であった。以上、国内の成人でも海外と同様に、MB の 1~2 mg/kg の 1 回静脈内投与は、MetHb 血症に対して有効な治療効果を示すと判断した。

小児では、7 報から 8 名のデータが集積され、年齢は 21 日齢~15 歳であった。MB 投与前の血中 MetHb 濃度は 26.7~58.3%、MB の投与量は 1~2.5 mg/kg であった。投与回数は 1 回が多く、1 名のみ追加投与が行われていた。有効性は、8 名全員が改善を示した。以上、国内の小児でも、MB の 1~2 mg/kg の 1 回静脈内投与は、MetHb 血症に対して有効な治療効果を示すと判断した。

4.1.3 部分集団における有効性

今回集積した臨床試験情報を、年齢ごとの集団 (新生児: 0~27 日齢、乳児: 28 日齢~3 ヶ月齢、幼児: 4~23 ヶ月齢、小児: 2~11 歳、青年期: 12~17 歳、及び高齢者: 65 歳以上)、妊

婦及び授乳婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者、並びに G6PD 欠損症患者を含む先天性酵素欠損症患者に区分し、有効性について検討した。また、ダブソンに起因する MetHb 血症に対する治療は長期間にわたると教科書に記載されていることから、本症に対する有効性も併せて検討した。

4.1.3.1 小児集団の年齢ごとの集団

新生児から青年期までの年齢ごとに、MetHb 血症に対する MB の有効性を検討した結果、MB の 1~2 mg/kg の静脈内投与は MetHb 血症に対して有効性を示すと判断した。新生児に対する投与量としては、安全性に配慮して 0.3~0.5 mg/kg と減量して投与することが望ましいと考える。以下に年齢ごとに検討した結果を示す。

新生児の MetHb 血症に対し、AAPCC の使用実態調査の結果では MB 投与の治療効果は 64% と報告され、成人 (18~65 歳、治療効果: 86%) と比べると低い数値であった (2.5.4.1.2.7.1)。一方、症例報告の新生児のケースは、海外で 12 名、国内で 3 名の合計 15 名で、MB の投与量は 1~2 mg/kg が多く、酸素吸入やアスコルビン酸投与などの併用療法が実施されたケースもみられたが、15 名全員が改善した。また、新生児を対象に MB の投与量を検討したプロスペクティブ試験の報告 (2.7.4.2.1.1.2.2.3) では、輸血の回数を考慮すると、新生児には 0.3~1 mg/kg の投与量が有効であると考察しており、さらに、レビュー文献の報告 (2.7.3.2.2.4.3) では、生後 2 ヶ月までの新生児への初回投与量は 0.5 mg/kg を上限と推奨していた。以上、新生児の MetHb 血症に対して、MB の 1~2 mg/kg の投与は有効性を示すと考えるが、安全性に配慮することが必要で、0.3~0.5 mg/kg に減量する方が良いと判断した。

乳児での MB の治療効果は、AAPCC の使用実態調査では 88% と報告され、成人 (86%) と同様の結果であった (2.5.4.1.2.7.1)。症例報告は海外で 14 名、国内で 3 名の報告があり、MB の投与量は 1~2 mg/kg が多く、酸素吸入やアスコルビン酸投与、輸血等の併用療法が実施されたケースもみられたが、17 名全員が改善した。以上、乳児の MetHb 血症に対して、MB の 1~2 mg/kg の投与は有効であると判断した。

幼児での MB の治療効果は、AAPCC の使用実態調査では 87% と報告され、乳児のケースと同様に成人 (86%) と同様の結果であった (2.5.4.1.2.7.1)。症例報告は海外で 18 名、国内で 1 名の報告があり、多くの場合で MB の投与量は 1~2 mg/kg で、酸素吸入やアスコルビン酸投与、輸血等の併用療法が実施されたケースもみられたが、19 名全員が改善した。以上、幼児の MetHb 血症に対しても MB の 1~2 mg/kg の投与は有効であると判断した。

小児での MB の治療効果は、AAPCC の使用実態調査では 87% と報告され、乳児・幼児のケースと同様に成人 (86%) と同様の結果であった (2.5.4.1.2.7.1)。症例報告は海外で 22 名に報告され、国内での報告例はなかった。MB の投与量は 1~2 mg/kg が多く、酸素吸入やア

スコルビン酸投与、輸血等の併用療法が実施されたケースもみられたが、22名中21名が改善した（改善がみられなかった1名はG6PD欠損症患者）。以上、小児のMetHb血症に対してもMBの1~2 mg/kgの投与は有効であると判断した。

青年期でのMBの治療効果は、AAPCCの使用実態調査では83%と報告され、小児等のケースと同様に成人（86%）と同様の結果であった（2.5.4.1.2.7.1）。症例報告は海外で13名、国内で1名の報告があり、MBの投与量は1~2 mg/kgが多く、酸素吸入やアスコルビン酸投与、輸血等の併用療法が実施されたケースもみられたが、14名中13名が改善した（改善がみられなかった1名は血中MetHb濃度が再上昇し、持続的静脈血液濾過の実施後に低下）。以上、青年期の患者のMetHb血症に対してもMBの1~2 mg/kgの投与は有効であると判断した。

4.1.3.2 高齢者

65歳以上の高齢者のMetHb血症に対し、AAPCCの使用実態調査の結果ではMB投与の治療効果は85%と報告され、成人（86%）と同様の結果であった（2.5.4.1.2.7.1）。症例報告は海外で30名、国内で2名の報告があり、多くの場合でMBの投与量は1~2 mg/kgで、酸素吸入やアスコルビン酸投与、輸血等の併用療法が実施されたケースもみられたが、32名中30名が改善した（改善がみられなかった2名で、1名は蘇生の目的でMBを投与し、もう1名はMetHb血症の症状が悪化し死亡）。

以上、高齢者のMetHb血症に対してもMBの1~2 mg/kgの投与は有効であると判断した。

4.1.3.3 妊婦、産婦、及び授乳婦

妊婦、産婦、及び授乳婦へのMBの投与例は、症例報告として海外で妊婦のみ2名の報告があり、産婦及び授乳婦への報告例はなかった。妊婦へのMBの投与量は1.5及び1.3 mg/kgで（投与方法はいずれも静脈内投与）、2名とも併用療法として酸素吸入が実施されていたが、MB投与によりMetHb血症は改善した。一方、産婦に関する情報として、妊婦の分娩時にプリロカインを投与したときのMetHb血症に対するMBの治療効果及び予防効果をプロスペクティブに検討した報告では、MBの2 mg/kgの静脈内投与が有効性を示したとされている（2.5.4.1.2.3）。

以上の結果から、妊婦のMetHb血症に対して、MBの1~2 mg/kgの投与は有効であると判断した。しかし、MBは催奇形性を示すことが示唆されており、教科書の「Therapeutic drug 1999」に「妊婦では新生児が溶血性貧血を発症する危険性がある」、及び中毒ハンドブックに「妊婦の臨床報告はないが、緊急時の一時的な使用は可能である」と記載されている（2.7.3.2.2.5）ことを勘案すると、妊婦への投与はベネフィット／リスクを慎重に判断して投与する必要があると考える。産婦に関しても、MBの1~2 mg/kg投与で有効性が期待できると考えるが、投与に際しては同様にベネフィット／リスクを慎重に判断して投与する必要があると考える。

授乳婦については、MB 投与の報告例はなく、また、MB の乳汁中移行の情報も得られていないが、教科書の「Therapeutic drug_1999」に「薬物が母乳に移行する程度は不明である。授乳中の母親は色素の使用を避けるべきである」と記載されている (2.7.3.2.2.5)。したがって、授乳婦への投与もベネフィット/リスクを慎重に判断して行う必要があると考える。

4.1.3.4 腎機能障害患者

腎機能障害患者への MB の投与例は、症例報告として海外で 8 名、国内で 3 名の報告があった。MB の投与量は 1~2 mg/kg が多く、酸素吸入やアスコルビン酸投与、輸血等の併用療法が実施されたケースもみられたが、11 名中 10 名が改善した (他の 1 名は MB 投与後も症状が悪化)。一方、AAPCC の使用実態調査で、MB の治療によって 1220 名中 19 名で腎不全が認められ、そのうち 5 名が腎不全で死亡したと報告されている (投与量は不明)。

以上の結果から、MB の 1~2 mg/kg の投与は腎機能障害患者の MetHb 血症に対して有効であると考え、MB 治療で腎機能障害が発現する可能性があること、MB の排泄は主に腎排泄であること、及び上記の報告例数が少数であることを考慮すると、治療の経過を注意深く観察するとともに、1~2 mg/kg よりも低い投与量から治療を開始するなどの慎重な対応が必要と考える。また、特に高度の腎機能障害患者の場合は、MB の腎排泄の遅延、血中 MB 濃度の上昇、及び溶血のリスクの増加が想定されるため、MB の投与には注意が必要であると考え。

4.1.3.5 肝機能障害患者

肝機能障害患者への MB の投与例は、症例報告として海外 5 名及び国内 2 名の報告があった。MB の投与量は 0.8~3.3 mg/kg であり、酸素吸入やアスコルビン酸投与、輸血等の併用療法が実施されたケースもみられたが、7 名全員が改善した。

以上の結果から、肝機能障害患者の MetHb 血症に対しても、MB を 1~2 mg/kg で静脈内投与することで有効性が期待できると考える。

4.1.3.6 先天性酵素欠損症患者

先天性酵素欠損症の中でも、特に MB の作用に関係の深い G6PD 欠損症の患者に MB を投与した例は、症例報告として海外で 8 名の報告があり、国内の報告例はなかった。年齢は 3 ヶ月齢から 59 歳 (1 名は年齢不明の成人) で、MB 投与量は 0.8~2 mg/kg (3 ヶ月齢の 1 名では 0.1 mg/kg) であった。MB の静脈内投与 (一部では酸素吸入やアスコルビン酸投与の併用療法を実施) により改善した症例が 5 名、改善しなかった症例が 3 名であった。

以上、G6PD 欠損症患者の MetHb 血症に対しては、MB 投与が改善を示すケースも報告されているものの、無効例の報告もあり、また MB の作用メカニズムを考慮すると、効果を期待できない可能性が高いと考える。

その他の先天性酵素欠損症として、NADH チトクローム b5 レダクターゼ欠損症及び先天

性 MetHb 血症の患者について検討したところ、症例報告として海外でそれぞれ 2 名及び 3 名の報告があった（国内の報告例はなし）。NADH チトクローム b5 レダクターゼ欠損症では、1 名は改善したが（MB 投与量: 1.5 mg/kg）、もう 1 名は改善しなかった（同: 1 mg/kg）。先天性 MetHb 血症は、1 名は改善したが（MB 投与量: 1 mg/kg）、他の 2 名は改善せず 1 名（同: 1.5 mg/kg）及び改善に長期間を要した 1 名（同: 1 mg/kg）であった。

以上、これらの先天性酵素欠損症患者の MetHb 血症に対して、MB 投与は改善を示す場合もあるが、無効例も報告されており、十分な効果を期待できない可能性が高いと考える。

4.1.3.7 ダブソンに起因する MetHb 血症

ダブソンに起因する MetHb 血症への MB の投与例は、症例報告として海外で 33 名の報告があり、国内の報告例はなかった。投与量は 0.8～4.2 mg/kg の範囲で、多くの場合で 1～2 mg/kg であり、約半数の 20 名では MB が 2 回以上の複数回投与されていた。MB の静脈内投与（一部では酸素吸入やアスコルビン酸投与の併用療法を実施）により全員の症状が改善したが、溶血又は溶血性貧血の発現が散見された。

以上の結果から、ダブソンによる MetHb 血症に対して MB は有効性を示すと考えるが、複数回の投与が必要なケースがみられることと、溶血や溶血性貧血が発現する可能性があることを考慮すると、臨床症状や所見の経過を慎重に観察しながら MB 投与を行うことが必要と考える。

4.2 推奨用法及び用量

今回の製造販売承認申請に際して、国内外の文献検索にて得られた臨床情報等を精査した結果、DS-2207b 製剤は医薬品、農薬・殺虫剤、化学物質、食品、及び水等、多岐に渡る原因物質の中毒により発症する中毒性 MetHb 血症に対して有効性を示すと考えた。したがって、本申請での効能又は効果（案）は、原因物質を特定せずに「中毒性メトヘモグロビン血症」が適切と判断した。

また、これまでに述べてきた臨床的有効性データに臨床的安全性の観点を加味すると、中毒性メトヘモグロビン血症に対する DS-2207b 製剤の用法及び用量（案）は「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 1～2 mg/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 7 mg/kg までとする。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 0.3～0.5 mg/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。」と設定することが適切と判断した。以下に、用法及び用量（案）の臨床的有効性に係る詳細を示す。

- 通常用量（成人）：今回集積した国内外の文献で最も汎用されている投与量は 1～2 mg/kg であり、有効性が示されている。また、この投与量は国内外の教科書並びに欧米及び国内の中毒センター情報で推奨されている用量に一致していたことから、1

～2 mg/kg が通常用量として適切であると判断した。

- 投与方法: 緊急を要する治療であることから、静脈内投与が必要である。投与時間は、国内外の文献では大部分が 5～15 分間であり、国内外の教科書並びに欧米及び国内の中毒センター情報では 5 分間と記載されている。したがって、「5 分以上かけて静脈内投与」とする投与方法が適切であると判断した。なお、持続静脈内投与の方が間欠静脈内投与よりも優れているとされた報告がみられたが、十分な情報がないため、安全性面を考慮して検討する必要があると判断した。
- 投与回数: 国内外の文献からは、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が得られなかったが、追加投与が行われた多くの症例の情報から、初回投与量と同量が病態の経過を考慮して投与されていると推察された。また、国内外の教科書並びに欧米及び国内の中毒センター情報で「1 時間以内のチアノーゼ等の臨床症状によって追加投与すること」と記載されている事例がある。したがって、「投与 1 時間以内に症状が改善しない場合は、必要に応じ、同量を繰り返し投与できる」と規定することが適切であると判断した。
- 小児への投与: 3 ヶ月齢を過ぎた乳幼児、小児、及び青年期の各年齢区分の患者に対する MB の用法・用量は、国内外での文献では概ね成人と同様であり、有効性が示されている。また、国内外の教科書で、これら年齢区分の患者に対して何らかの注意（減量等）が必要と記載されているものはなかった。したがって、これらの年齢区分の小児に対する用法・用量は、成人と同様に「通常、1～2 mg/kg を 5 分以上かけて静脈内投与する」と設定することで問題ないと判断した。一方、新生児及び 3 ヶ月齢以下の乳児に関しては、新生児のプロスペクティブ試験の成績 (2.5.4.1.2.3)、海外の教科書の記述内容 (2.7.3.2.2.5)、及びレビュー文献の一つに生後 2 ヶ月までの新生児への初回投与量の上限は 0.5 mg/kg が推奨されると報告されていること (2.5.4.1.2.5 で局所麻酔剤により発症した MetHb 血症 233 名 242 件をレビューした文献。資料番号: 5.3.5.2-011)、さらに新生児や乳児のヘモグロビン（胎児ヘモグロビン）は酸化されやすく^{8,38}、MB の高用量投与によって MetHb 血症又は溶血が起こ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（具体的には、0.3～0.5 mg/kg）を設定するのが適切であると判断した。
- 高齢者への投与: 高齢者に関しては、国内外での文献では成人と同様の用法・用量で MB が投与され、また、国内外の教科書で特に注意等が記されていないことから、成人と同じ用法・用量に設定することで問題ないと判断した。
- 累積投与量: 国内外の文献からは累積投与量に関する十分な情報は得られなかったが、国内外の教科書で累積投与量が 7 mg/kg と記載されている事例がある。また、欧州の中毒センター情報では、5～7 mg/kg を累積投与量と規定している国もある。以上を踏まえ、累積投与量を最大 7 mg/kg と規定することが適切と判断した。なお、アニリンとダブソンに起因する MetHb 血症では、安全性面（溶血性貧血のリスク）を考慮して通常よりも低い累積投与量（4 mg/kg）と設定するのが適切と判断した。

4.3 有効性に関する結論

臨床的有効性の評価に使用した各種の臨床データ（表 2.5.4.1-1）を精査した結果、小児から高齢者に発症した中毒性メトヘモグロビン血症に対して、MB の初回投与量は概ね 1～2 mg/kg であり、5～15 分かけて静脈内投与されているケースが多かった。一部の症例では、併用療法として酸素吸入、気管挿管、人工呼吸、胃洗浄、輸血等の処置やアスコルビン酸の投与などが行われていたが、MB の静脈内投与は中毒性メトヘモグロビン血症に対して有効性を示したと判断した。一方、新生児や 3 ヶ月齢以下の乳児の場合では、安全性面を考慮して、初回投与量は成人等よりも減量することが望ましいと考える。

以上から、DS-2207b 製剤の静脈内投与は、各種の原因物質により誘発される中毒性メトヘモグロビン血症の治療薬として期待できると考える。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価に用いたデータ

臨床的安全性を評価するにあたり、2.5.1.2 に記載したとおり、新たな臨床試験は実施せずに文献検索にて得られた臨床情報を精査し、製造販売承認申請に必要な試験・研究、文献等を選定するとともに、Provepharm 社による DS-2207b 製剤を用いた第 III 相試験の成績も使用した (表 2.5.5.1-1)。なお、臨床の有効性と同様に、ガイダンス及びガイドラインから臨床的安全性に関する情報は得られなかった。

また、本剤は Provepharm 社が 2011 年 5 月に欧州で販売承認を取得しており (販売名: Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/mL solution for injection)、承認後から 2014 年 5 月までの市販後定期安全性情報 (PSUR) を精査し、市販後の情報として評価した。

表 2.5.5.1-1 安全性評価に使用した試験・研究、文献数

名称	文献数
DS-2207b 製剤第 III 相試験	1
無作為化比較試験	1
プロスペクティブ試験	3
レトロスペクティブ研究	1
レビュー文献	4
AAPCC の使用実態調査	1
海外症例報告：成人	88
海外症例報告：小児	21
国内症例報告：成人	23
国内症例報告：小児	2

5.2 有害事象の評価

5.2.1 有害事象の概要

5.2.1.1 DS-2207b 製剤第 III 相試験

後天性 MetHb 血症の緊急治療のために DS-2207b 製剤の 0.8~2 mg/kg が静脈内投与された被験者 12 名 (年齢: 6 日齢~54 歳、内訳: 早産新生児 1 名・小児 2 名・成人 9 名) より臨床症状等の情報を収集したところ、5 名に 15 件の有害事象が認められた。死亡は認められず、重篤な有害事象は、メトヘモグロビン血症、溶血性貧血、細菌性尿路感染、胃粘膜病変、自殺念慮、自殺行為、高ビリルビン血症、新生児赤血球増加症の各 1 件であった。QT/QTc 延長を含め、心電図所見で臨床的に有意な変化はなかった。

5.2.1.2 無作為化比較試験並びにプロスペクティブ試験及びレトロスペクティブ研究

5.2.1.2.1 無作為化比較試験とプロスペクティブ試験

ダブソン摂取が原因と考えられる小児の MetHb 血症の 11 名 (年齢: 38~61 ヶ月齢) を対象に、MB の投与方法 (間欠静脈内投与又は持続静脈内投与) について検討した無作為化比較試験の 1 報で、持続静脈内投与の 2 名にスルホヘモグロビン血症が発現し、チアノーゼの

消失に時間を要した。

安全性に関する評価が実施されているプロスペクティブ試験は3報あり、健康成人ボランティア対象の2報及び新生児対象の1報であった。健康成人ボランティア対象の一方のプロスペクティブ試験では、10名に対してMBの100 mgを6分間かけて静脈内投与したところ、有害事象として嘔吐及び浮動性めまいが各1名に発現した。これらの事象は重篤ではなく、特別な治療を必要とするものではなかった。もう一方のプロスペクティブ試験では、12名に対してMBの1又は2 mg/kgを静脈内投与した。有害事象として、2 mg/kgを投与した6名全員に嘔気、発汗、及び口と指先の不快な灼熱感が観察されたが、血液中にハインツ小体は認められなかった。

新生児対象のプロスペクティブ試験では、NICUで治療を受けた新生児415名のうちMetHb血症を発症した33名中13名に対してMBの0.1～1.6 mg/kgが静脈内投与された(投与量は、0.1～0.2 mg/kg、0.3～0.9 mg/kg、及び1.0～1.6 mg/kgのカテゴリーで区分)。MBを投与した新生児で有害事象に関する報告はなかったものの、これら新生児の輸血回数は平均4.8回(範囲:2～8回)で、MB未投与の場合(平均2.3回、範囲:0～7回)又はMetHb血症を非発症の場合(平均1.0回、範囲:0～3回)と比べると輸血回数が多かった。なお、MBの効果は、0.1～0.2 mg/kgでは不十分で、0.3 mg/kg以上の方が良好であり、0.3～0.9 mg/kgと1.0～1.6 mg/kgで同様の効果であった。輸血回数の増加とMB投与の因果関係を完全に否定することはできないことから、早産新生児のMetHb血症へのMBの使用は、同様の効果が得られる比較的低い投与量の0.3～1.0 mg/kgが有用であると考えられる。

5.2.1.2.2 レトロスペクティブ研究

レトロスペクティブ研究で安全性に関して評価されている報告は1報で、ダブソン中毒によるMetHb血症の患者46名(年齢:21～93歳)を対象としてMBが静脈内投与された(投与前に1名が死亡したため、実際の投与例は45名)。MB投与の45名のうち死亡例は8名で、死因の多くは多臓器不全であった。また、高齢の患者で顕著にショックが認められ、ほとんどの症例ではMetHb血症に続発して溶血がみられた。以上から、ダブソン中毒のMetHb血症の治療に際しては、MBの存在により形成されたMetHbの酸化ストレスが原因で溶血が起こる可能性に注意する必要があると考えられる。

5.2.1.3 レビュー文献

MBの安全性に関するレビューが行われている文献は4報あり、レクリエーションドラッグ、局所麻酔剤、ダブソン等に起因して発症したMetHb血症に対してMBが使用されたものであった。以下にそれぞれのレビューの概要を示す。

レクリエーションドラッグに含まれる揮発性亜硝酸塩によるMetHb血症の18名(年齢:2～48歳)にMBが投与され、全員に有害事象は報告されなかった。この他に、MBが心停

2.5 臨床に関する概括評価

メチルチオニニウム塩化物水和物

メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」

止後の蘇生段階で1名に投与されたが死亡した。一方、同様のコカイン中の混合物によるMetHb血症の3名（年齢: 24～34歳）にMBが投与され、女性の1名は心停止後の蘇生後にMB投与を受けたものの、その後死亡した。

局所麻酔剤によって発症したMetHb血症242件について、155件にMBの静脈内投与、14件にMBの静脈内投与とアスコルビン酸投与の併用が実施された。MBの初回投与量は0.5～5.5 mg/kg、累積投与量は0.6～9.4 mg/kgであった。MBの投与後、5件に血液酸素飽和度の低下がみられ、1日齢の新生児1名でMB投与による溶血が観察された。また、1名が呼吸不全、腎不全、肝機能障害、精神状態悪化の症状を発現し、心停止の発現後に死亡した。なお、ベンゾカインの粘膜投与で発症したMetHb血症で、MB投与18時間後までにMetHb濃度が上昇した例が報告されており、MB投与時には注意深い観察が必要であると考えられる。

ダブソンの過量投与又は臨床用量投与によってそれぞれ発症したMetHb血症に関して、過量投与によるMetHb血症は10報報告され、これらのうちMBが投与された症例数は明らかではないが、MBの静脈内投与例で溶血性貧血や溶血（4名）及びスルホヘモグロビン血症（2名）の発現が報告されている。一方、臨床用量のダブソン投与では、MetHb血症は14報の報告があり、同様にMBが投与された症例数は明らかではないが、MBが投与された症例で溶血性貧血や溶血の発現が報告されている。また、MetHb血症発現時の血中MetHb濃度が高いほど、一度回復した後にMetHb濃度の再上昇及び溶血性貧血が遅れて発現する頻度が高かった。なお、ダブソン中毒のMetHb血症での溶血性貧血の発現には、ダブソンのヒドロキシルアミン代謝物への過剰な曝露と、それに続くMBの複数回投与が関連している可能性があると考えられ、ダブソン関与のMetHb血症にMBを使用する場合は、留意する必要があると考える。

熱傷治療用の硝酸銀、硝酸塩を含む処方箋薬、医薬品の偶発的な過量投与、食品添加物、及び硝酸塩を多く含む野菜等、様々な物質に起因するMetHb血症18名のうち7名にMBが投与された。重度熱傷の1名（3ヵ月齢）は、MBを投与したが熱傷の3日後に死亡した。検死で体表75%以上の熱傷、敗血症、播種性血管内凝固症候群、及び広範な低酸素の徴候が観察された。また、MBの10 mg/kgの偶発的過量投与が行われた1名（小児）で重度のハインツ小体性溶血性貧血が観察された。

5.2.1.4 海外及び国内の教科書

海外及び国内の教科書、それぞれ8冊及び4冊でMBの有害事象等の安全性に関して記載されており、以下にその内容を記載した。

海外の教科書

1) Goldfrank's toxicologic emergency 9th edition

息切れ、頻呼吸、胸部不快感、口と胃の灼熱感、感覚異常、不穏、不安、振戦、悪心嘔

吐、排尿障害、興奮、皮膚と粘膜の着色、尿と便の着色が起こすことがある。

静脈内投与は、刺激性で非常に痛い。

過量投与では急性溶血性貧血を誘発する可能性がある。

羊水内投与により、皮膚が青く染まって産まれた乳児、MetHb 血症、貧血、光毒性皮膚反応、腸閉塞など多くの有害事象を起こすかもしれない。

経腸投与後に未熟児の腹膜に漏れ出した過剰な MB は、3 日後に発現した溶血性貧血に関与していると考えられる。

G6PD 欠損症患者は溶血を生じる可能性がある。

モノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase: MAO) A の競合的阻害剤として働くことから、MAO 阻害剤と MB の併用はセロトニン中毒を引き起こす可能性がある。

パルスオキシメーターの測定値に影響を与える。

2) Cecil Medicine 24th edition

G6PD 欠損症患者では溶血することがある。

3) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 18th edition

尿及び便の青緑色への変色、貧血

悪心、嘔吐、頭痛、浮動性めまい

4) Hematology Basic principles and practice 6th edition

過量投与は呼吸困難、胸痛、溶血が発現するため避けること。

5) Therapeutic drug 1999

• 急性過量投与

過量投与 (4 mg/kg を超える) は悪心、頭痛、腹痛、及び錯乱を起こす可能性がある。

高用量では副作用が増加する。MB の高用量によって鉄イオンが二価から三価に酸化し、Hb が MetHb に変換されるため、症候性の溶血を起こすことがある。

尿は青色に変色する可能性がある。

重度の過量投与では、特に静脈内注射経路で溶血性貧血を起こす可能性がある。

• 重篤及び不可逆的な有害事象

G6PD 欠損症患者に 390 mg/日経口投与後、軽度の溶血性貧血が報告されている。

さらに、早期破水の診断に羊膜内投与した後、新生児に急性溶血が報告されている。

皮下投与部位で壊死性潰瘍が報告されている。

髄腔内に投与された患者では、対麻痺による骨髄壊死が発生している。

早期破水の診断に羊膜内投与した後の新生児では、溶血性貧血、高ビリルビン血症、及び MetHb 血症が報告されている。

- 症状を伴う有害事象
経口投与の患者で、悪心、嘔吐、下痢、及び排尿障害が報告されている。
静脈内投与では、腹痛、頭痛、めまい、振戦、不安、錯乱、胸痛、呼吸困難、頻脈、及び発汗も引き起こす可能性がある。しかし、これらのうちのいくつかは MetHb 血症の症状でもある。
尿、便、及び唾液の青色着色を起こす。局所使用は皮膚を青色に染める。

6) Martindale 2011

- 尿、皮膚、唾液、及び便が青色になるため、チアノーゼの診断の妨げになることがある。
反復投与は溶血を悪化させる可能性がある。
- 過量投与では、MetHb 血症、及び溶血の後、悪心、嘔吐、腹痛、胸痛、頭痛、めまい、精神錯乱、発汗、呼吸困難、及び高血圧を引き起こす可能性がある。
- アニリンに起因する MetHb 血症に対する治療では、ハインツ小体の形成、溶血性貧血を引き起こす。
- シアン中毒での亜硝酸治療に起因する MetHb 血症の治療では、シアン化物結合が低下し結果的に毒性が増加する。
- 経口投与では、胃腸障害及び排尿障害を引き起こす可能性がある。
皮下投与は壊死性潰瘍の可能性もある。
髄腔内投与は神経障害を引き起こす可能性がある。
羊膜内投与では、新生児の溶血性貧血、及び高ビリルビン血症が起こる可能性がある。

7) Nelson textbook of Pediatrics 19th

- 悪心、嘔吐、頭痛、浮動性めまい

8) Pediatric toxicology

- 皮膚を変色、尿を青緑に変色させる可能性がある。
急速投与で、吐気、頻脈、胸痛、高血圧、不安などを発現させる可能性がある。
乳児で、約 4 mg/kg の投与量でハインツ小体溶血性貧血が報告されている。
G6PD 欠損症患者又は G6PD 欠損症が疑われる患者では、MetHb 還元の補因子としての NADPH が十分でないため、溶血を引き起こすことがある。
パルスオキシメーターの測定を妨げる可能性がある。

国内の教科書

- 1) 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
G6PD 欠損者においては、MB は細胞外では MetHb 生成物質として働くことから、MetHb 血症を増悪させ、溶血を起こすことがある。
シアン中毒の治療で亜硝酸ナトリウムの投与量が過剰な場合の重篤な MetHb 血症に対

する治療に MB は使用しないこと。シアン中毒が悪化する。

ニトロベンゼン誘導体中毒の場合は、MB を投与しても、しばしば MetHb 濃度の再上昇が起こることがある。

2) 中毒ハンドブック (Poisoning & Drug Overdose, Second Edition の翻訳版)

尿、便の青色又は緑色着色。

胃部不快感、頭痛、めまいを起こすことがある。

MB の過量投与 (7 mg/kg 以上) は、直接ヘモグロビンを酸化することにより、MetHb 血症を引き起こす。15 mg/kg 以上の投与は、特に新生児において溶血を伴う。

G6PD 欠損症の患者では溶血を生じることがある。

長期の投与は、顕著な貧血を引き起こすことがある。

血管外漏出は、局所の組織壊死を引き起こすことがある。

MB を 2 mg/kg 投与することによって、約 15% の偽陽性 MetHb 濃度となる。

3) ハリソン内科学 第 4 版

尿及び便の青緑色への変色、貧血

悪心、嘔吐、頭痛、浮動性めまい

4) ネルソン小児科学 原著第 17 版

悪心、嘔吐、頭痛、浮動性めまい

尿、及び便の青緑色への変色、貧血

G6PD 欠損症患者では、酸化による重篤な溶血をきたすことがある。

5.2.1.5 米国での使用実態調査

AAPCC による米国での MetHb 血症に対する MB の使用実態調査では 1220 名が解析対象となった。1220 名中 19 名 (<2%) に腎不全が認められ、そのうちの 16 名は MB 治療に関連していると考察されており、16 名中 5 名が腎不全で死亡した。その他の有害事象については具体的な情報は記載されてなかった。この他の死亡として、男性 20 名、女性 9 名の合計 29 名の死亡例が集積されたが、MB に起因しているかどうかは不明である。

5.2.1.6 症例報告

MetHb 血症に対して MB が投与された症例報告の中から、MB 投与後の有害事象に係る情報について抽出し、海外及び国内ごとに成人と小児に層別して検討した。有害事象は、投与経路を静脈内投与以外も含めた場合、海外の成人で 88 報、海外の小児で 21 報、国内の成人で 23 報、国内の小児で 2 報から報告されていた。このうち、静脈内投与に限った場合、報告された症例数はそれぞれの層別で 69 名、17 名、12 名、1 名であった。MB の投与量は 0.3～8 mg/kg の範囲で、1～2 mg/kg 投与の症例が多かった。主な有害事象の内容は、成人と小児

の2つの区分で集計すると、成人で臨床検査（MetHb 濃度上昇、網赤血球増加、酸素飽和濃度低下等）40名、血液及びリンパ系障害（溶血、溶血性貧血、MetHb 血症等）33名、一般・全身障害（死亡等）14名、神経系障害（頭痛、めまい、振戦、痙攣等）13名、腎及び尿路障害（腎不全、着色尿、排尿障害等）11名、心臓及び血管障害（チアノーゼ、心停止、低血圧等）10名、肝胆道系障害（黄疸等）8名、胃腸障害（悪心、嘔吐、腹痛等）8名、精神障害（不安、不穏、激越等）7名、皮膚及び皮下組織障害（変色、発汗等）6名、呼吸器、胸郭障害（呼吸困難、肺水腫等）7名等であり、小児で臨床検査（MetHb 濃度上昇、ビリルビン値増加等）12名、血液及びリンパ系障害（溶血性貧血、溶血等）6名、心臓及び血管障害（チアノーゼ等）5名、神経系障害（痙攣等）3名、皮膚及び皮下組織障害（変色）3名等であった。成人と小児で発現した事象の内容は概ね類似していた。

MetHb 血症を誘発する原因物質は多数で多岐に渡っており、また本症は、非常に多様な臨床症状を呈し、重症（血中 MetHb 濃度が高値）の場合には死に至ることが知られている。さらに、MB 自身がその作用メカニズムに関連して MetHb 血症や溶血性貧血を起こす場合があり、症例報告でも MetHb 血症や溶血性貧血、さらに死亡例も報告されている。したがって、MetHb 血症に MB を使用する場合は、患者の病態及び臨床症状や所見の経過について十分に留意し、安全性の観点からの配慮が必要と考える。

5.2.1.7 器官別又は症候群別の有害事象

臨床的安全性に使用した各種臨床データで報告された有害事象について、MB の静脈内投与で発現した事象を器官別又は症候群別に集計した（2.7.4.2.1.5）。海外のデータでは、器官別で臨床検査並びに血液及びリンパ系障害が多く、主な有害事象（PT）は血中メトヘモグロビン陽性が27名、腎不全が20名、死亡が17名、溶血、及び溶血性貧血が15名、悪心が11名、チアノーゼが8名であった。国内では、器官別で海外と同様に臨床検査並びに血液及びリンパ系障害が多く、主な有害事象（PT）は溶血性貧血、血中メトヘモグロビン陽性、ヘモグロビン減少が各3名、赤血球異常、貧血、肝機能異常、死亡が各2名であった。

以上、MB の静脈内投与時の主な有害事象は、器官別にみると臨床検査並びに血液及びリンパ系障害であり、個々の事象では血中メトヘモグロビン陽性、溶血又は溶血性貧血、及び死亡等であった。MetHb 血症の治療で MB を静脈内投与するときには、これらの有害事象の発現に留意し、投与後の臨床症状や所見の経過を慎重に観察する必要があると考える。

5.3 死亡、他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

臨床的安全性に使用した各種臨床データのなかで、レトロスペクティブ研究（1報）、レビュー文献、AAPCC の使用実態調査、及び症例報告（内訳：海外成人で24名、海外小児で1名、及び国内成人で2名）から死亡例が報告されている。レトロスペクティブ研究では45名中9名の死亡、レビュー文献では4名の死亡が報告されたが、MB との因果関係については不明であった。AAPCC の使用実態調査では、1220名中5名が腎不全により死亡し、MB 投与に関連したと報告されているが、この他の死亡例29名はMB との関連性は不明とされ

2.5 臨床に関する概括評価

メチルチオニニウム塩化物水和物

メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」

ている。症例報告の文献では、MB が静脈内投与されたケースで、海外で 9 名、国内で 2 名の死亡例が報告された。なお、症例報告での静脈内投与以外の場合の死亡例は、海外で 8 名、国内で 3 名みられたが、いずれも MB 投与との関連は不明であった。

以上、死亡と MB 投与との関係は明確でない症例が多かったが、MB 投与の効果が不十分な場合の MetHb 血症の悪化、二次的に発症した臓器障害、又は MB の過剰投与による溶血性貧血の発現等が死亡に関係する可能性があると考えられることから、DS-2207b 製剤投与後の臨床症状・所見の観察には十分に留意する必要があると考える。

死亡以外の重篤な有害事象と考えられる事象として、各種臨床データの MB 静脈内投与のケースで、溶血性貧血（ハインツ小体溶血性貧血を含む）、呼吸不全（肺水腫及び肺出血）、急性腎不全、チアノーゼ、及び溶血などの臨床症状・所見が報告されているが、これらについても、MB との関係について明確に報告されているケースは少なかった。静脈内投与以外の投与では、アナフィラキシーショック、気管支痙攣、高カリウム血症、及びショックが報告されている。

重要な有害事象は、今回使用した臨床データで重要と記載されている有害事象はなく、また、今回の評価に際して重要な基準も特に規定していないため、評価ができなかった。

MetHb 血症は多様な臨床症状を呈し、重症では死に至るケースもある。一方、MB が MetHb 血症や溶血性貧血を引き起こす場合もある。MetHb 血症に MB を使用する場合は、患者の病態や臨床症状・所見の経過を十分に観察することが必要であると考えられる。

5.4 特別な患者集団での安全性評価

レビュー文献、教科書、及び症例報告の臨床データから MB が静脈内投与された情報を精査し、特別な患者集団での安全性を評価した。

5.4.1 内因性要因

内因性要因として、年齢（小児又は高齢者）、腎機能障害、肝機能障害、及び G6PD 欠損症を取り上げて評価した。

小児（新生児を含む）に関して、プロスペクティブ試験で、MB を投与した新生児で輸血頻度が増加することが報告されている。また、レビュー文献の 1 報で、新生児に観察された溶血が報告されており、教科書では「乳児で、約 4 mg/kg の投与量でハインツ小体溶血性貧血が報告されている」という溶血性貧血に関する注意喚起が示されている。症例報告では、海外で 17 名、国内で 1 名から静脈内投与時の情報が得られ、国内外で溶血性貧血の報告がある。他に、MetHb 濃度上昇、チアノーゼ、皮膚変色等が報告されているが、これらの内容は成人で報告されているものと同様で、小児に特有な有害事象等は認められなかった。なお、小児に対する DS-2207b 製剤の用法・用量は、3 ヶ月齢を超える場合では成人と同様で、3 ヶ

2.5 臨床に関する概括評価

メチルチオニウム塩化物水和物

メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」

月齢以下（新生児を含む）では成人よりも減量するのが適切と判断している（2.5.4.2）。以上から、規定する用法・用量で DS-2207b 製剤を小児に投与する場合、安全性の観点からは成人と同様の有害事象の発現に注意する必要があるが、乳児や新生児に使用する場合は、溶血性貧血のリスクが高い可能性があり、より慎重に観察しながら投与することが必要と考える。

高齢者に関しては、レビュー文献及び教科書ともに情報を得ることはできなかった。症例報告では、65 歳以上の高齢者へ MB を静脈内投与したときの有害事象が海外で 15 名に報告され（国内の報告例はなし）、主な事象は MetHb 濃度上昇、MetHb 血症、及びアシドーシスであった。重篤と考えられる事象も認められたが、高齢者に特有なものは認められなかった。一方、高齢者では生理機能の低下に配慮する必要があるが、教科書で腎機能に関連して「腎機能不全患者は禁忌」及び「高度の腎機能障害を有する患者では注意して使用すべき」と記載されている。なお、高齢者への DS-2207b 製剤の用法・用量は、成人と同様と判断している（2.5.4.2）。以上から、高齢者に DS-2207b 製剤を投与する場合、成人と同様に投与することが可能であるが、腎機能の程度には十分に注意する必要があると考える。

腎機能障害に関しては、レビュー文献では情報を得ることはできなかったが、教科書では上記のように腎機能障害を有する患者に対する注意喚起が示されている。また、AAPCC の使用実態調査で MB に関連する腎不全で死亡例が報告されている。症例報告では、腎機能障害を有する患者に MB を投与して発現した有害事象として、海外成人の 3 名から溶血性貧血、MetHb 濃度の上昇、並びに MetHb 血症の悪化及び死亡が報告されている。以上に加え、MB の主要な排泄経路は腎臓であるため、腎機能が低下している患者では排泄遅延から腎機能障害が悪化するか、もしくは副作用の発現頻度が高まる可能性があると考えられる。したがって、腎機能障害を有する患者に DS-2207b 製剤を投与する場合、腎機能障害の程度に十分に注意するとともに低用量から開始するなど用法・用量に配慮し、患者の状態及び経過を慎重に観察することが必要と考える。

肝機能障害に関しては、レビュー文献及び教科書ともに情報はなく、症例報告では、国内成人で慢性 C 型肝炎患者の 1 名の報告があった。有害事象として、低酸素血症の悪化、呼吸不全、及び死亡が報告されている。以上、肝機能障害に関する安全性の情報は少なく十分でないため、現時点では、特に注意喚起する必要はないと考える。

G6PD 欠損症を有する患者は、多くの教科書で MB の投与は禁忌とされ、溶血性貧血又は溶血を引き起こす可能性があるとして示されている。レビュー文献でも、G6PD 欠損症疑いの患者に MB を投与した結果、重度の溶血性貧血が発現したと報告されている。症例報告では、海外成人の 5 名で G6PD 欠損症患者への MB 投与の報告があった（国内での報告はなし）。全例で MB 投与による改善は認められず、輸血や全血交換等の治療が実施された症例が多かった。また、ほとんどの症例で溶血性貧血や溶血、又はハインツ小体の形成が報告されている。以上から、G6PD 欠損症患者への DS-2207b 製剤の投与は禁忌とすべきと判断した。

5.4.2 外因性要因

外因性要因に関して、レビュー文献及び教科書ともに情報を得ることはできなかった。症例報告では、光毒性に関連する有害事象が海外で1報3名に報告され(国内での報告はなし)、いずれも MB 投与後に光を受けて紅斑が発現した。これらは、非臨床試験でも確認されている光毒性に起因していると考えられた。

5.4.3 妊婦、産婦、及び授乳婦

妊婦への MB の投与に関連する内容として、教科書に「羊膜内投与した後に、新生児で溶血性貧血、高ビリルビン血症、及び MetHb 血症が報告されている」(2.5.5.2.1.4) 及び「妊婦では新生児が溶血性貧血を発症する危険性がある」(2.7.3.2.2.5) という記載がある。プロスペクティブ試験やレトロスペクティブ研究、及びレビュー文献では妊婦に対する安全性の報告はなかったが、症例報告で、海外の2名で妊婦に対して MB を静脈内投与した報告があった(国内では報告なし)。2名のうち1名で胎児にうつ状態及び尿着色が認められたが、この他に有害事象は発現しなかった。以上、妊婦に MB が投与された報告例は少ないことに加え、教科書でリスクが記載されていること及び毒性試験で MB の催奇形性が示唆されていることを踏まえると、妊婦への DS-2207b 製剤の投与は、安全性に関する評価が十分ではないことから、ベネフィット/リスクを十分に検討した上で投与の可否を判断する必要があると考える。また、投与した際にはその後の経過を慎重に観察する必要があると考える。

産婦に関しては、安全性を評価した臨床データから情報を得ることはできなかったが、分娩時の局所麻酔薬(プリロカイン)による MetHb 血症に対する有効性に関する臨床データがあり、MB が静脈内投与されている(2.7.3.2.2.2.3)。この報告に安全性のデータはないが、MB の静脈内投与は安全で有効であると記載されている。以上、産婦に対する MB 投与の安全性を評価するデータはないため、DS-2207b 製剤の投与にあたっては妊婦の場合と同様に、ベネフィット/リスクを十分に検討した上で投与の可否を判断する必要があると考える。また、投与した際にはその後の経過を慎重に観察する必要があると考える。

授乳婦に関しては、文献報告から MB を投与した情報は得られなかった。教科書では、「薬物が母乳に移行する程度は不明である。授乳中の母親は色素の使用を避けるべきである」という記載がある(2.7.3.2.2.5)。以上、授乳婦への DS-2207b 製剤の投与に関する情報はほとんどないが、緊急の対応を要するケース以外では投与を避けることが望ましいと考える。また、緊急の場合でも、新生児や3ヵ月齢以下の乳児では溶血性貧血発現のリスクが高いことを念頭に、ベネフィット/リスクを十分に検討した上で投与の可否を判断する必要があると考える。投与を行う場合には、授乳を避けさせる等の対処を考慮したり、授乳婦だけでなく(授乳された)新生児・乳児の経過観察を慎重に行う必要があると考える。

5.5 その他の安全性に関する情報

5.5.1 過量投与

過量投与に関して、プロスペクティブ試験やレトロスペクティブ研究での報告は認められなかったが、レビュー文献の1報で偶発的にMBの10 mg/kgの過量投与が行われた小児1名の報告があり、重度のハインツ小体性溶血性貧血が発現している(2.5.5.2.1.3)。一方、教科書では、「累積投与量は7 mg/kgを超えるべきではない」、「累積投与量が4~7 mg/kgを超えると、チアノーゼ、呼吸困難、及び急性溶血を発症することがある」(以上、2.5.4.1.2.6)、「過量投与で急性溶血性貧血を誘発する可能性がある」、「過量投与は呼吸困難、胸痛、溶血が発現するため避けること」、「過量投与(4 mg/kgを超える)は悪心、頭痛、腹痛、及び錯乱を起こす可能性がある」、「高用量では副作用が増加する。MBの高用量によって鉄イオンが二価から三価に酸化し、HbがMetHbに変換されるため、症候性の溶血を起こすことがある」、「重度の過量投与では、特に静脈内注射経由で溶血性貧血を起こす可能性がある」、「過量投与では、MetHb血症、及び溶血の後、悪心、嘔吐、腹痛、胸痛、頭痛、めまい、精神錯乱、発汗、呼吸困難、及び高血圧を引き起こす可能性がある」、「過量投与(7 mg/kg以上)は、直接ヘモグロビンを酸化することによりMetHb血症を引き起こす」(以上、2.5.5.2.1.4)等の注意喚起が記載されている。したがって、7 mg/kg以上を過量投与と規定して症例報告を精査した結果、海外の11報及び国内の1報で有害事象が報告されており、その内容は、溶血性貧血、チアノーゼ、網赤血球数上昇、ビリルビン値の上昇等であった。これらのなかには、症状の悪化や多臓器不全の発症により死亡に至った症例も認められた。なお、非臨床の毒性試験で、DS-2207bの高用量投与で溶血が観察されている。

以上から、DS-2207b製剤の過量投与では溶血性貧血やMetHb血症を引き起こす可能性があるため、累積投与量の規定を設け、過量投与を避ける注意喚起を行う必要があると判断した。

5.5.2 薬物相互作用

教科書及び欧州の添付文書で、MBは選択的セロトニン再取り込み阻害剤(selective serotonin reuptake inhibitors: SSRI)や選択的セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬(selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors: SNRI)との併用でセロトニン中毒を引き起こすことが示されている。レビュー文献でもMBとSSRIとの併用によるセロトニン症候群(神経系症状、精神症状)の発現について2報の報告があった。いずれの文献でもMBがセロトニンやノルエピネフリン等のモノアミン作動性の神経伝達物質を不活化するMAOAの競合的阻害剤として働くこと(MAOA阻害剤はセロトニン中毒の原因となることが知られている)から、SSRI等の中枢セロトニン作動性薬とMBの併用はセロトニン中毒を引き起こすリスクが高く、セロトニン症候群を引き起こすため併用禁忌と結論づけている。また、症例報告でも、MBとセロトニン作動性薬を併用した報告が海外成人で1名認められ(国内での報告はなし)、多様な神経系症状や精神症状の有害事象が発現している。

以上から、DS-2207b製剤を投与する場合には、SSRI等のセロトニン作動性薬の投与の有

無を調査することが必要で、薬物相互作用の観点から両者の併用には注意が必要であると判断した。

5.6 DS-2207b 製剤の投与及び用法・用量に関する安全性面からの分析

臨床的安全性の評価から、DS-2207b 製剤の投与及び用法・用量に関して注意すべき内容を以下に示す。

- G6PD 欠損症と判明している患者への投与は禁忌である。MetHb 血症を増悪させ、溶血を起こすことがある。
- 亜硝酸化合物（シアン中毒の治療薬）に起因の MetHb 血症に対しては、投与は禁忌である（シアン中毒を悪化させる）。
- SSRI 等のセロトニン作動性薬との併用では、薬物相互作用によるセロトニン症候群を引き起こすリスクが高いため、併用注意である。
- 腎機能障害を有する患者では、教科書等で注意喚起がなされており、投与に際しては用法・用量に配慮するとともに慎重に経過を観察することが必要である。
- ダブソン中毒の MetHb 血症では溶血性貧血発現のリスクが高いため、投与に際しては十分に留意する必要がある。
- 高齢者では、腎機能の程度に注意する必要がある。
- 妊婦に対しては、安全性に関する十分な評価がされていないことと毒性試験で催奇形性が示唆されていることを踏まえ、ベネフィット／リスクを十分に検討した上で投与の可否を判断する必要がある。また、投与した際には投与後の経過を慎重に観察する必要がある。
- 授乳婦に対しては、MB の母乳中への移行の程度が不明であるため、投与を避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、新生児や3 ヶ月齢以下の乳児では溶血性貧血発現のリスクが高いことを念頭に、ベネフィット／リスクを十分に検討した上で投与の可否を判断する必要がある。さらに、投与した際には、授乳を避けさせる等の対処や、授乳だけでなく（授乳された）新生児・乳児の経過観察を慎重に行う必要がある。
- 乳児（特に3 ヶ月齢以下）や新生児に対する用法・用量は、成人よりも減量するのが適切である。また、これらの患児では溶血性貧血発現のリスクが高い可能性があり、慎重に観察しながら投与することが必要である。
- 過量投与では、溶血性貧血や MetHb 血症を引き起こす可能性があるため、累積投与量の規定を設け、過量投与を避ける必要がある。

以上に加え、治療対象となる MetHb 血症は多様な臨床症状を呈し、場合によっては死亡に至る重篤な病態であることも考慮して、DS-2207b 製剤の投与に際しては、投与前の患者の病態や投与後の臨床症状の経過を十分に観察することが必要である。

5.7 市販後に得られた情報（海外 PSUR）

国内では未承認であるため、市販後のデータは存在しない。

海外では、欧州での 2011 年 5 月の販売承認以降、2014 年 5 月までに 6 回の PSUR（No.1～No.6）が報告されている。各 PSUR の報告期間を示す。

- PSUR No. 1: 2011 年 5 月 6 日～2011 年 11 月 6 日
- PSUR No. 2: 2011 年 11 月 6 日～2012 年 5 月 6 日
- PSUR No. 3: 2012 年 5 月 7 日～2012 年 11 月 6 日
- PSUR No. 4: 2012 年 11 月 7 日～2013 年 5 月 5 日
- PSUR No. 5: 2013 年 5 月 6 日～2013 年 11 月 7 日
- PSUR No. 6: 2013 年 11 月 6 日～2014 年 5 月 5 日

各 PSUR の期間に販売された Methylthionium chloride Proveblue 5 mg/mL solution for injection のアンプル数は、それぞれ 5230 本、25680 本、33340 本、47090 本、46340 本、及び 55970 本であった。これらのアンプルの大部分は備蓄用であるために未使用であったことから、曝露患者数は算出できなかった。また、各期間で報告された安全性情報（有害事象等）は以下のとおりである。これらの報告のうち、本剤が静脈内投与され、本剤との関連を否定できないとされた事象は、PSUR No.3 で報告された「激越、錯乱状態、意識レベルの低下、発熱、反射亢進、ミオクローヌス、セロトニン症候群、頻脈、肺炎、呼吸窮迫」1 名及び PSUR No.6 で報告された「血管外漏出」の 1 名であった。PSUR No.3 で報告された症例は SSRI 服用の患者であり、医師により MB との相互作用は否定できないと判断された。

- PSUR No.1: 報告例なし
- PSUR No.2: 「マロリー・ワイス症候群」1 名
- PSUR No.3: 「マロリー・ワイス症候群（No.2 で報告された事象のフォローアップ）」1 名、「紅斑」3 名、「激越、錯乱状態、意識レベルの低下、発熱、反射亢進、ミオクローヌス、セロトニン症候群、頻脈、肺炎、呼吸窮迫」1 名、「循環虚脱、全身性皮疹、酸素飽和度低下、アナフィラキシー反応」1 名^a、「蕁麻疹、ショック、アナフィラキシー反応」1 名^b、「血管浮腫、低血圧、酸素飽和度異常、蕁麻疹、頻脈、アナフィラキシー反応」1 名^c。なお、a、b、c の 3 名は、本剤でウイルスを不活化した新鮮凍結血漿を輸血した際に発現した症例である。
- PSUR No.4: 「MB への偶発的曝露（有害事象ではない）」1 名
- PSUR No.5: 報告例なし
- PSUR No.6: 「血管外漏出」1 名

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット

中毒性 MetHb 血症は、医薬品、農薬・殺虫剤、化学物質、食品、及び水等^{2,3}の多岐に渡る原因物質の中毒により発症し、血中 MetHb 濃度の上昇に伴って臨床的に様々な症状が発現するが、70%以上になると死に至る可能性がある^{2,4,6,9}。本症の治療には MB の静脈内投与が有効で世界で広く使用されているが⁸、本邦では医薬品として承認されていない。そのため、MB 試薬を用いて院内で注射剤を製したり²又は医師が海外から MB 製剤を個人輸入している³⁵のが実情であるが、これらの製剤には多くの課題や問題点がある^{35,36}ため、医薬品の MB に対する臨床現場の必要性は高い。また、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 MB に対する開発要望書も提出されている。したがって、DS-2207b 製剤は臨床現場のニーズに応える薬剤であり、患者及び医師や医療機関に医療上のベネフィットを提供する新規の薬剤になると考える。

DS-2207b 製剤の臨床的有効性の評価により、本剤のベネフィットとして以下の知見が得られている。

- 重金属を低減させており、また、院内製剤や個人輸入製剤での問題点を解消できる。
- 医薬品や農薬等の化学物質、食品や水等も含む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。
- 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できる。
- 用法・用量を遵守し、安全性に係る適切な注意喚起（過量投与や G6PD 欠損症患者等で MetHb 血症や溶血性貧血を誘発するリスクがあること、セロトニン作動性薬との併用には注意すること、など）を図ることで臨床現場で問題なく使用することができる。

6.2 リスク

臨床的安全性の評価及び非臨床試験の成績から、DS-2207b 製剤の投与に際して以下のリスクに留意し、安全性面の適切な対応が必要であると考えられる。

- 溶血性貧血

MB は、その作用メカニズムに関連して溶血性貧血を起こすことが知られており、症例報告や教科書も報告されている。また、過量投与の場合並びに G6PD 欠損症患者や新生児・乳児に投与した場合に、溶血性貧血の起こる可能性があると記載されている。さらに、ダブソン又はアニリンに起因する MetHb 血症の治療に用いる場合にも、溶血性貧血を起こす可能性があると文献や教科書で示されている。

以上、これらの事象を「重大な副作用」として添付文書で注意喚起するとともに、医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan: RMP）で重要な特定されたリスクとして設定し、副作用の発現状況を調査する。

- MetHb 血症の増悪
MB は、その作用メカニズムに関連して MetHb を生成することが知られており、MetHb 血症の増悪例も報告されている。また、教科書でも過量投与の場合並びに G6PD 欠損症患者や新生児の場合に、MetHb 血症の増悪が起こる可能性があるとして示されている。したがって、本事象を「重大な副作用」として添付文書で注意喚起するとともに、RMP で重要な特定されたリスクとして設定し、副作用の発現状況を調査する。
- セロトニン症候群
MB は MAOA を阻害することから、SSRI や SNRI 等のセロトニン作動性薬と併用した場合に、セロトニン症候群（神経系症状や精神症状）の発現が教科書や症例報告に記載されている。したがって、SSRI や SNRI 等が投与されている患者を添付文書の「相互作用」の項で SSRI 等と MB とは併用注意であることを記載して注意喚起する。また、RMP で重要な特定されたリスクとして設定し、併用症例が報告された場合には、当該症例の安全性に係る状況を早期に調査する。
- ショック、アナフィラキシー
静脈内投与以外の使用で、海外の症例報告でアナフィラキシーショック、及び海外の PSUR でアナフィラキシー反応が報告されている。静脈内投与ではアナフィラキシーの報告はないが、本事象は重篤で時には死に至る場合もあることから、「重大な副作用」として添付文書で注意喚起を行い、RMP で重要な特定されたリスクに設定して調査する。
- 腎不全
米国中毒センターの使用実態調査で MB に関連する腎不全が報告されており、海外の症例報告でも腎不全の報告がある。また、本剤の主要な排泄経路は腎臓であり、高度の腎機能障害患者に MB を投与する場合には注意を払う必要があると教科書に記載されている。したがって、添付文書で本事象を「重大な副作用」として記載し、また、中等度又は重篤な腎機能障害患者への投与について「慎重投与」の項に記載して注意喚起する。RMP でも「腎不全、腎機能障害」を重要な特定されたリスクに設定して調査する。
- 神経毒性
髄腔内投与の場合に、脊髄壊死⁷⁴又は麻痺を伴う神経毒性が海外で報告されている。また、教科書でも髄腔内投与での神経障害の可能性が記載されている。したがって、添付文書の「適用上の注意」の項で、静脈内投与のみの投与経路で使用することを記載して注意喚起する。また、RMP で本事象を重要な潜在的リスクに設定して調査する。
- 皮膚壊死、注射部位の局所組織壊死
皮下投与の場合に、皮膚壊死及び血管外漏出による皮膚壊死等が海外の臨床データで報告されている。また、教科書でも皮下投与での壊死性潰瘍及び血管外漏出での組織壊死が記載されている。したがって、添付文書の「適用上の注意」の項で、静脈内投与のみの投与経路で使用する事及び血管外漏出のときの注意事項を記載して注意

喚起する。また、RMP でこれらの事象を重要な潜在的リスクに設定して調査する。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与

海外症例で妊婦 2 名に MB が静脈内投与された報告があり、胎児の着色尿が 1 名で認められた以外に有害事象は母体及び胎児で発現していない。妊婦への静脈内投与例はなかったが、静脈内投与以外の投与経路で使用された症例報告で、胎児の高ビリルビン血症、溶血、皮膚変色等が報告されている。また、教科書では妊婦に羊膜内投与したとき、新生児の溶血性貧血、高ビリルビン血症、及び MetHb 血症が報告されているという記載がある。さらに、毒性試験で MB の催奇形性 (2.4.4) が示唆されているが、臨床データで静脈内投与での催奇形性の報告はない。したがって、妊婦の安全性を評価するのに十分な臨床データはないが、教科書や毒性試験の情報を勘案すると、添付文書で妊婦等への投与は有益性が危険性を上回る場合と記載するとともに催奇形性に係る毒性試験データを記載し注意喚起する。また、RMP で重要な潜在リスクに設定して調査する。

- 授乳婦への投与

授乳婦に投与した情報は得られていないが、教科書で「薬物が母乳に移行する程度は不明であるが、授乳中の母親は色素の使用を避けるべきである」という記載がある。したがって、授乳婦への投与及び母乳中への移行に関する情報が少ないことに加え、新生児では溶血性貧血の発現や MetHb 血症の増悪の可能性があるとされていることから、添付文書で授乳中の投与に関する安全性は確立していないため、授乳中の投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を避けることと記載して注意喚起する。しかし、3 ヶ月齢以下の MetHb 血症患児への MB の静脈内投与により、国内外の症例報告等で溶血性貧血の発現が認められるものの重篤な有害事象は観察されていないこと、及び MetHb 血症に対する DS-2207b 製剤の治療期間は短いことから、授乳婦への投与による新生児への影響は低いと判断した。

- 遺伝毒性

遺伝毒性を示す情報は得られていないが、毒性試験で遺伝毒性を示す成績 (2.4.4) が得られている。したがって、添付文書の「その他の注意」で遺伝子突然変異の誘発及び染色体異常の誘発に係る毒性試験成績を記載し注意喚起する。しかし、in vivo 試験で小核誘発性が認められないこと、及び MetHb 血症に対する DS-2207b 製剤の治療期間は短いことから、ヒトに対する遺伝毒性のリスクは低いと判断した。

- 発がん性

発がん性を示す情報は得られていないが、毒性試験で MB の発がん性を示す成績 (2.4.4) が得られている。したがって、添付文書の「その他の注意」で発がん性の毒性試験成績を記載し注意喚起する。しかし、毒性試験で認められた腫瘍性変化はいずれも早期に発生するものではなく、2 年間の経口投与後の病理学的評価で確認されたものであること、及び MetHb 血症に対する DS-2207b 製剤の治療期間は短いことから、ヒトでの発がん性のリスクは低いと判断した。

- 精子運動抑制

精子運動能の抑制を示す情報は得られていないが、毒性試験で精子運動能を抑制する成績 (2.4.4) が得られている。したがって、添付文書の「その他の注意」で精子運動抑制に係る毒性試験成績を記載し注意喚起する。しかし、MB をマウス及びラットに3ヵ月間反復投与したときには精子に対する影響が認められないこと、及び MetHb 血症に対する DS-2207b 製剤の治療期間は短いことから、ヒト精子に対する影響は低いと判断した。

上記のリスクの他に、DS-2207b 製剤使用時に留意すべき内容を以下に示す。これらについても、添付文書で適切な注意喚起を記載する。

- G6PD 欠損症及び NADPH 還元酵素欠損症と判明している患者では、メトヘモグロビン血症の増悪や溶血を起こす可能性があるため投与は禁忌である。
- 塩素酸塩による MetHb 血症では、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投与は禁忌である。
- シアン中毒の治療薬として用いられる亜硝酸化合物による MetHb 血症では、シアン中毒が悪化することがあるため投与は禁忌である。
- 本剤投与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、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おそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、本剤投与後にこれらの症状が認められた場合には、本剤の投与中止や他の治療法への切り替え等を考慮する必要がある。
- 本剤の治療効果が認められない場合は、チトクローム b₅ 還元酵素欠損症又はスルホヘモグロビン血症の患者である可能性が考えられるため、これらの患者では代替治療を検討する必要がある。

以上、MB に関連する様々なリスクが考えられるが、添付文書で適切かつ十分な注意喚起を行うとともに、死に至る場合もある重篤な MetHb 血症患者の第一選択治療薬となるというベネフィットを踏まえ、DS-2207b 製剤の投与を判断することが重要と考える。

6.3 結論

MB のベネフィットとリスクの検討から、DS-2207b 製剤は、中毒性メトヘモグロビン血症に対する緊急時の治療薬として有用性が期待できる薬剤であると判断した。したがって、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）にて製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果（案）

中毒性メトヘモグロビン血症

<設定の根拠>

本申請に際して評価した臨床データから、DS-2207b 製剤は、医薬品、農薬・殺虫剤、化学物質、食品、及び水等、多岐に渡る原因物質の中毒により発症する中毒性 MetHb 血症に対して有効性を示すと考えた。したがって、原因物質を特定せずに「中毒性メトヘモグロビン血症」を効能・効果と設定するのが適切と判断した。

用法・用量（案）

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 1～2 mg/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 7 mg/kg までとする。

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 0.3～0.5 mg/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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤 1 アンプルに対し 5%ブドウ糖注射液 50 mL で希釈する（「適用上の注意」の項参照）。
2. 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は累積投与量は最大 4 mg/kg までとする。
[溶血を起こしやすい（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。]
3. 新生児及び生後 3 ヶ月以下の乳児における最大累積投与量に関する情報は限られている。新生児及び生後 3 ヶ月以下の乳児では、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ため、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（「慎重投与」及び「小児等への投与」の項参照）。

<設定の根拠>

通常用量:

今回評価した臨床データでは、MB の 1～2 mg/kg の投与量が最も多く、投与時間は 5～15 分が大部分であった。この用法・用量で有効性が認められている。また、国内外の

教科書並びに欧米及び国内の中毒センターで推奨している用法・用量でも投与量は1～2 mg/kg で一致しており、投与時間は5分とされている。一方、1～2 mg/kg の安全性については、多様な有害事象が報告されているものの、適切な注意喚起を設定することにより、臨床使用は許容できるものと考えた。したがって、「通常、メチルチオニウム塩化物水和物として1回1～2 mg/kg を5分以上かけて静脈内投与」と設定するのが適切と判断した。

なお、ダブソン(ジアフェニルスルホン)起因性の小児の MetHb 血症患者の試験では、6時間の持続静脈内投与の方が6時間毎の bolus 間欠静脈内投与よりも MetHb 濃度の低下が速いことが示されたが、持続投与に関する安全性に関する情報が少ないことから、用法・用量に設定しなかった。

投与回数:

MB の投与により、通常1時間以内で速やかに臨床的症状が改善するが^{2,3,5,8,9,25}、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^{2,5,8,16}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(1～2 mg/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、必要に応じ、同量を繰り返し投与できる」と規定することが適切と判断した。

年齢区分での投与量:

3ヵ月齢を超えた乳幼児、小児、青年期、及び高齢者の各年齢区分の患者に対する用法・用量は、成人と同様に1～2 mg/kg が多く、有効性が認められた。また、国内外の教科書で、これらの患者に減量等が必要と記載されているものはなかった。したがって、小児や高齢者での用量調節は不要で、3ヵ月齢を過ぎた乳幼児から高齢者までの用法・用量として、「通常、メチルチオニウム塩化物水和物として1回1～2 mg/kg を5分以上かけて静脈内投与する」と設定できると判断した。

一方、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1～2 mg/kg の静脈内投与で MetHb 血症が回復した。Hjelt, K らの報告(5.3.5.2-006)では、新生児に対しては1.0～1.6 mg/kg では輸血頻度が増加することから、MB の投与量0.3～1 mg/kg を推奨していたが、Guay ら(5.3.5.2-011)はより安全性に配慮し、かつ有効性が1 mg/kg と同等である0.5 mg/kg を上限とすることを推奨していた。さらに、新生児や乳児では酸化されやすい胎児ヘモグロビン量が多いこと、MB の高用量での MetHb 血症又は溶血が起りやすいことから、安全性面を考慮して「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0.3～0.5 mg/kg を5分以上かけて静脈内投与する」と設定するのが適切と判断した。

静脈内投与時の溶解液:

本剤は低張であることから、静脈内投与時の局所痛を避けるために5%ブドウ糖注射液の50 mLで希釈して使用する。したがって、本剤を用法・用量に関連する使用上の注意として設定した。

累積投与量:

症例報告等の評価では累積投与量に関する十分な情報は得られなかったが、国内外の教科書では累積投与量として最大7 mg/kgと記載しているものがある。また、欧州の中毒センターの情報では累積投与量として最大5~7 mg/kgを規定している。したがって、累積投与量として最大7 mg/kgと規定することを用法・用量に記載することが適切と判断した。

教科書では、アニリンに起因するMetHb血症に対してMBを投与すると、ハイツ小体の形成及び溶血性貧血が発現や追加投与時の溶血が悪化する可能性があることが記載されている。ダブソンにおいても類似の経過が発症することが症例報告等で確認されている。BradberryらはアニリンによるMetHb血症に対して4 mg/kgの静脈内投与を推奨していること⁷⁵から、これらの薬剤に関連したMetHb血症の静脈内投与では累積投与量を4 mg/kgと設定するのが適切と判断した。

7. 参考文献

- 1) Miculescu A, Wiklund L. Methylene blue, an old drug with new indications? *J Rom Anest Terap Int.* 2010;17:35-41
- 2) 清田和也. 急性中毒の拮抗薬—最近の話題— メチレンブルー (MB) . *中毒研究.* 2008;21:367-72
- 3) 馬殿正人. V. 維持血液透析療法 合併症とその対策 血液・造血管疾患 メトヘモグロビン血症 Methemoglobinemia – complication of hemodialysis –. *日本臨牀.* 2004;62 Suppl 6:319-23
- 4) Bradberry SM. Occupational methaemoglobinaemia. Mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue. *Toxicol Rev.* 2003;22(1):13-27
- 5) Camp NE. Methemoglobinemia. *J Emerg Nurs.* 2007 Apr;33(2):172-4
- 6) Hersh EV. Methemoglobinemia and Topical Benzocaine Use. Review and Expert Opinion. 1-8
- 7) Luenfield E, Kane GC. Methemoglobinemia: sudden dyspnea and oxyhemoglobin desaturation after esophagoduodenoscopy. *Respir Care.* 2004 Aug;49(8):940-2
- 8) 岡田芳明. 解毒拮抗剤 メチレンブルーについて. *中毒研究.* 1993;6:377-81
- 9) Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999;34(5):646-56
- 10) Umbreit J. Methemoglobin-it's not just blue: a concise review. *Am J Hematol.* 2007 Feb;82(2):134- 44
- 11) 田勢長一郎. メトヘモグロビン血症に対する還元剤の作用. *救急医学.* 1993;17:74-5
- 12) Percy MJ, Lappin TR. Recessive congenital methaemoglobinaemia: cytochrome b₅ reductase deficiency. *Br J Haematol.* 2008;141(3):298-308
- 13) Ahmad MK, Amani S, Mahmood R. Potassium Bromate Causes Cell Lysis and Induces Oxidative Stress in Human Erythrocytes. *Environ Toxicol.* 2011;00:000–000
- 14) Fung HT, Lai CH, Wong OF, Lam KK, Kam CW. Two cases of methemoglobinemia following zopiclone ingestion. *Clinical Toxicology.* 2008;46:167-70
- 15) Moos DD, Cuddeford JD. Methemoglobinemia and benzocaine. *Gastroenterol Nurs.* 2007;30(5):342-5
- 16) Groeper K, Katcher K, Tobias JD. Anesthetic management of a patient with methemoglobinemia. *South Med J.* 2003;96(5):504-9
- 17) Savino F, Maccario S, Guidi C, et al. Methemoglobinemia caused by the ingestion of courgette soup given in order to resolve constipation in two formula-fed infants. *Ann Nutr Metab.* 2006;50:368-71
- 18) Murone AJB, Pascal S, Mark GR, et al. Severe Methemoglobinemia Due to Food Intoxication in Infants. *Pediatric Emergency Care* 2005;21(8):536-8
- 19) Venkateswari R, Ganesh R, Deenadayalan M, et al. Transient Methemoglobinemia in an Infant.

- Indian J Pediatr 2007;74(11):1037-8
- 20) Da Silva AP, Marinho C, Goncalves MC, et al. A diminuição da actividade enzimática das redutases da metahemoglobina e do glutatono do eritrócito pode explicar a hipertensão associada à idade. Rev Port Cardiol 2010;29(03):403-12
 - 21) 渋谷温. メトヘモグロビン血症. 小児内科. 2003;35 Suppl:1143-6
 - 22) Bayard M, Farrow J, Tudiver F. Acute methemoglobinemia after endoscopy. J Am Board Fam Pract. 2004;17(3):227-9
 - 23) Modarai B, Kapadia YK, Kerins M, et al. Methylene blue: a treatment for severe methaemoglobinaemia secondary to misuse of amyl nitrite. Emerg Med J. 2002;19(3):270-1
 - 24) Clifton J II, Leikin JB. Methylene blue. Am J Ther. 2003;10(4):289-91
 - 25) Beutler E. Methemoglobinemia and other causes of cyanosis. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. Williams Hematology, McGraw-Hill; 2006. P.701-8.
 - 26) Price DP. Methemoglobin Inducers. In: Lewis SN, Neal AL, Mary AH, et al. editors. Goldfrank's TOXICOLOGIC EMERGENCIES. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p.1698-1707
 - 27) Ford MD. Acute Poisoning. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p.670-84
 - 28) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. editors. HARRISON'S Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p.852-86
 - 29) 内藤裕史. メトヘモグロビン生成物質. 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. 南江堂; 2001. p.126-30
 - 30) 坂本哲也. 中毒ハンドブック. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 1999. p.178-80
 - 31) World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines (18th list);2013 April
 - 32) Dawson AH, Whyte IM. Management of dapsone poisoning complicated by methaemoglobinaemia. Med. Toxicol. Adverse Drug Exp. 1989;4(5):387-92
 - 33) Rehman HU. Methemoglobinemia. West J Med. 2001;175(3):193-6
 - 34) Maimo G, Redick E. Recognizing and treating methemoglobinemia: a rare but dangerous complication of topical anesthetic or nitrate overdose. Dimens Crit Care Nurs. 2004;23(3):116-8
 - 35) 黒木由美子, 遠藤容子, 真殿かおり, 他. わが国で承認されていない解毒剤—九州・沖縄サミット時に準備した輸入解毒剤—. 中毒研究. 2001;14:259-67
 - 36) 原知栄子, 橋爪健, 田中潤子, 他. 急性中毒拮抗薬の院内調整における問題点. 中毒研究. 2007;20:19-25
 - 37) 「表 開発企業を募集する医薬品」の参考情報 [Internet]. 一般社団法人 未承認薬等開発支援センター [cited 2012 Aug 9]. Available from:

- http://www.pdsc.or.jp/about/information/medicine/pdf/reference100709_2_07.pdf
- 38) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 20 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0724-5.html>
- 39) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 20 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0724-5.html>
- 40) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 20 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/11/s1127-12.html>
- 41) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 20 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/11/s1127-12.html>
- 42) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 21 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0508-4.html>
- 43) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 21 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0508-4.html>
- 44) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 21 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1106-11.html>
- 45) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 21 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1106-11.html>
- 46) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 21 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0319-12.html>
- 47) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 21 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0319-12.html>
- 48) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 22 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000jff9.html>
- 49) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 22 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000jff9.html>

2.5 臨床に関する概括評価

メチルチオニニウム塩化物水和物

メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」

- 50) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 22 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000xthf.html>
- 51) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 22 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000xthf.html>
- 52) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 22 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018r1f.html>
- 53) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 22 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018r1f.html>
- 54) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 23 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001le8l.html>
- 55) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 23 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001le8l.html>
- 56) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 23 年度第 2 回医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001vn7g.html>
- 57) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 23 年度第 2 回医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001vn7g.html>
- 58) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 23 年度第 3 回医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000026c1b.html>
- 59) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 23 年度第 3 回医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000026c1b.html>
- 60) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 24 年度第 1 回医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002gyjo.html>
- 61) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品）、平成 24 年度第 1 回医薬品等安全対策部会資料 [Internet] . 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25] . Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002gyjo.html>
- 62) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品）、平成 24 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医

- 薬品等安全対策部会資料 [Internet]. 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ps7v.html>
- 63) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品），平成 24 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet]. 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002ps7v.html>
- 64) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品），平成 24 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet]. 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002y3lg.html>
- 65) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品），平成 24 年度第 3 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet]. 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002y3lg.html>
- 66) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品），平成 25 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet]. 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000015139.html>
- 67) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品），平成 25 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet]. 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000015139.html>
- 68) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品），平成 25 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet]. 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000030756.html>
- 69) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品），平成 25 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet]. 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000030756.html>
- 70) 国内副作用報告の状況（医療用医薬品），平成 25 年度第 4 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet]. 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000037173.html>
- 71) 国内副作用報告の状況（一般用医薬品），平成 25 年度第 4 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料 [Internet]. 厚生労働省 [cited 2014 Feb 25]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000037173.html>
- 72) メチレンブルー使用症例アンケート
- 73) Disanto AR, Wagner JG. Pharmacokinetics of Highly Ionized Drugs II: Methylene Blue – Absorption, Metabolism, and Excretion in Man and Dog after Oral Administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1972;61(7):1086-90
- 74) Sharr MM, Weller RO, Brice JG. Spinal cord necrosis after intrathecal injection of methylene blue. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1978;41:3384-6
- 75) Bradberry SM, Aw TC, Williams NR, et al. Occupational methaemoglobinaemia. *Occup Environ Med*. 2001;58(9):611-5.