

メチレンブルー静注 50mg「第一三共」に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、第一三共株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

第一三共株式会社

メチレンブルー静注 50mg 「第一三共」に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	メチレンブルー静注 50mg 「第一三共」	有効成分	メチルチオニウム塩化物水和物
製造販売業者	第一三共株式会社	薬効分類	87392
提出年月		平成 27 年 3 月	

1.1 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
溶血性貧血	4	神経毒性、皮膚壊死、注射部位の局所組織壊死	8	なし	9
メトヘモグロビン血症の増悪	5	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へ投与された場合の胎児への影響	8		
セロトニン作動薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤等）を投与中の患者におけるセロトニン症候群	6				
ショック、アナフィラキシー	6				
腎不全、腎機能障害	7				
1.2 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性					9

上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	
通常の医薬品安全性監視活動	10
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
使用成績調査	11

上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	
通常のリスク最小化活動	11
追加のリスク最小化活動	
なし	11

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 27 年 3 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号

氏名：第一三共株式会社

代表取締役社長 中山 讓 治

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成 26 年 12 月 26 日	薬効分類	87392
再審査期間	8 年	承認番号	22600AMX01391000
国際誕生日	2011 年 5 月 6 日		
販売名	メチレンブルー静注 50mg「第一三共」		
有効成分	メチルチオニウム塩化物水和物		
含量及び剤型	メチルチオニウム塩化物水和物として(メチルチオニウムの一塩化物三水和物として) 50 mg/10 mL 注射剤		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	中毒性メトヘモグロビン血症		

承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・ 国内での使用経験が極めて限られていることから、製造販売後に本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査を実施し、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	

変更の履歴

前回提出日

平成 27 年 2 月 4 日

変更内容の概要：

1. 使用成績調査の実施状況の変更

変更理由：

1. 使用成績調査が開始されたため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
溶血性貧血	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>メチルチオニウム塩化物（以下、MB）は、赤血球において、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（以下、NADPH）存在下で NADPH 還元酵素によりロイコメチレンブルーに還元され、生成したロイコメチレンブルーがメトヘモグロビン（以下、MetHb）をヘモグロビン（以下、Hb）に還元することにより、MetHb 血症を改善する。一方で、MB の投与量が過剰な場合には、赤血球に対する MB の酸化ストレスにより溶血、高ビリルビン血症を引き起こすことが知られている。</p> <p>国内外の文献において、溶血性貧血の症例が報告されていることから設定した。また、MB による溶血作用は、以下の患者群でリスクが高いと推察されている。</p> <ul style="list-style-type: none">・ グルコース 6 リン酸脱水素酵素欠損症の患者・ NADPH 還元酵素欠損症の患者・ 塩素酸塩中毒による MetHb 血症の患者・ アニリンによる MetHb 血症の患者・ ジアフェニルスルホンによる MetHb 血症の患者・ 新生児及び生後 3 ヶ月以下の乳児・ 腎機能障害のある患者
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視計画・ 追加の医薬品安全性監視計画<ul style="list-style-type: none">➢ 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>日本人を対象とした臨床試験を実施していないため、使用成績調査において日常診療下での溶血性貧血に関する副作用の情報を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書に以下の記載を行い、注意喚起する。<ol style="list-style-type: none">1. 「重大な副作用」への「溶血性貧血」の記載2. 「禁忌」への「グルコース 6 リン酸脱水素酵素欠損症と判明している患者」、「NADPH-還元酵素欠損症と判明している患者」、及び「塩素酸塩によるメトヘモグロビン血症患者」の記載

	<p>3. 「慎重投与」への「アニリン又はジアフェニルスルホンによるメトヘモグロビン血症患者」、「新生児及び生後3ヵ月以下の乳児」、及び「中等度又は高度の腎機能障害のある患者」の記載</p> <p>【選択理由】 医療関係者に対し、溶血性貧血に関するリスクについて情報提供を行うため</p>
<p>メトヘモグロビン血症の増悪</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>MBの投与量が過剰な場合には、正常Hbを酸化し、MetHbを生成することが知られている。</p> <p>国内外の文献において、MetHb血症の増悪の症例が報告されていることから設定した。</p> <p>MBによるMetHb血症の増悪は、以下の患者群でリスクが高いと推察される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ グルコース 6リン酸脱水素酵素欠損症の患者 ・ NADPH還元酵素欠損症の患者 ・ 塩素酸塩中毒によるMetHb血症の患者 ・ 新生児及び生後3ヵ月以下の乳児 ・ 腎機能障害のある患者 	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視計画 ・ 追加の医薬品安全性監視計画 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 使用成績調査 <p>【選択理由】 日本人を対象とした臨床試験を実施していないため、使用成績調査において日常診療下でのMetHb血症に関する副作用の情報を把握する。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書に以下の記載を行い、注意喚起する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 「重大な副作用」への「メトヘモグロビン血症の増悪」の記載 2. 「禁忌」への「グルコース 6リン酸脱水素酵素欠損症と判明している患者」、「NADPH-還元酵素欠損症と判明している患者」、及び「塩素酸塩によるメトヘモグロビン血症患者」の記載 3. 「慎重投与」への「新生児及び生後3ヵ月以下の乳児」及び「中等度又は高度の腎機能障害のある患者」の記載 <p>【選択理由】 医療関係者に対し、MetHb血症に関するリスクについて情報提供を行うため</p>	

<p>セロトニン作動薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤等）を投与中の患者におけるセロトニン症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>MB は、モノアミン酸化酵素 A (MAOA) を阻害することが知られている。セロトニン作動薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤等）を併用した場合、MB による MAOA 阻害による脳内セロトニン濃度上昇により、セロトニン症候群が引き起こされるため設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視計画 ・ 追加の医薬品安全性監視計画 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>セロトニン作動薬との併用試験は実施していないため、使用成績調査において併用症例が報告された場合に、当該副作用の情報を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「相互作用（併用注意）」の項へ「選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤」を記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、セロトニン作動薬との相互作用によるセロトニン症候群のリスクについて情報提供を行うため</p>
<p>ショック、アナフィラキシー</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外文献で、いずれも適応外使用（診断薬として子宮内投与された例、輸血におけるウイルス不活化剤としての使用例）ではあるが、ショック、アナフィラキシーショックの症例が 2 例報告されている。また、欧州の医薬品販売承認取得者（MAH）作成の定期的安全性最新報告では、投与経路は異なるが、海外症例としてアナフィラキシー関連事象が 3 例報告されていることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視計画

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 追加の医薬品安全性監視計画 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>日本人を対象とした臨床試験を実施していないため、使用成績調査において日常診療下でのショック、アナフィラキシーに関する副作用の情報を把握する。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項へ「ショック、アナフィラキシー」を記載し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、「ショック、アナフィラキシー」のリスクについて情報提供を行うため</p>
腎不全、腎機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>機序は不明であるが、国内外の文献において症例経過中に腎不全又は腎機能障害を起こしたとする複数の症例報告がある。また、米国中毒センターの報告では、各症例の詳細は不明ではあるが、過去 10 年間に MB の治療と関連した腎不全症例が 16 例報告されている。本剤は腎排泄型の薬剤であり、特に中等度又は高度の腎機能障害のある患者にはリスクがあることから設定した。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視計画 ・ 追加の医薬品安全性監視計画 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>日本人を対象とした臨床試験を実施していないため、使用成績調査において日常診療下での腎不全、腎機能障害に関する副作用の情報を把握する。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書に以下の記載を行い、注意喚起する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 「慎重投与」の項への「中等度又は高度の腎機能障害のある患者」の記載 2. 「重大な副作用」の項への「腎不全」の記載 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、腎不全、腎機能障害のリスクについて情報提供を行うため</p>

重要な潜在的リスク	
神経毒性、皮膚壊死、注射部位の局所組織壊死	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>神経毒性：</p> <p>適応外使用であり、機序は不明であるが、海外文献報告で、MB の髄腔内投与により、脊髄壊死又は麻痺を伴う神経毒性が 3 例報告されていることから設定した。</p> <p>皮膚壊死、注射部位の局所組織壊死：</p> <p>適応外使用であり、機序は不明であるが、海外文献報告で、皮下注射による皮膚潰瘍、血管外漏出による皮膚壊死等の報告が 3 例報告されていることから設定した。なお、非臨床試験では、MB は局所刺激性を有することが確認されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>日本人を対象とした臨床試験を実施していないため、使用成績調査において日常診療下での注射部位の局所組織壊死に関する副作用の情報を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書に以下の記載を行い、注意喚起する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 「適用上の注意」の項へ「本剤は静脈内注射にのみ使用すること」を記載 2. 「適用上の注意」の項へ、血管外漏出に関する注意事項を記載 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、本剤は静脈内注射にのみ使用する旨の情報提供及び血管外漏出によるリスクについて情報提供を行うため</p>
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へ投与された場合の胎児への影響	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外文献で、妊娠中の患者に MB を静脈内投与した報告は、海外で 2 報 2 名であり、いずれも胎児には影響がなかった。</p> <p>適応外使用であるが双胎妊婦 303 例に羊水せん刺の際に羊膜内に MB を注入した結果、MB と胎児死亡率には濃度依存の関係がみられた ($P < 0.001$)。MB 使用群に認められた奇形児 18 例中 11 例で小腸閉鎖症が認められたが、MB 非使用群では認められなかった。</p> <p>また、双胎妊婦 89 例におけるレトロスペクティブ研究では、出産した 160 例の新生児のうち 16 例で小腸閉鎖症の疑いにより手術を受けていた。また、死産した 18 例の</p>

うち 5 例では、空腸閉鎖又は尿道閉鎖等の先天的奇形が認められ、妊娠 18～28 週で死亡していた。非臨床試験で、妊娠 8 日目のマウスに MB を投与すると催奇形性を誘発することが確認された。一方で、ラット及びウサギでは催奇形性を認めなかった。

以上より、臨床では MB 静脈内投与による催奇形性を示唆する症例報告はないが、非臨床で催奇形性を有することが示されていること、及び臨床で羊膜内投与により催奇形性を示唆する報告があることから、重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動
 - 使用成績調査

【選択理由】

製造販売後に、妊婦に使用された情報があれば収集し、安全性を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書に以下の記載を行い、注意喚起する。
 1. 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」に非臨床試験における催奇形性に関して記載を行う

【選択理由】

医療関係者に対し、催奇形性に関するリスクについて情報提供を行うため

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性

有効性に関する検討事項とした理由：

日本人を対象とした臨床試験を実施しておらず、有効性に関わる情報が限られているため。

有効性に関する調査・試験の名称：

使用成績調査

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

使用成績調査において、有効性に関する情報も収集し、検討する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 溶血性貧血、メトヘモグロビン血症の増悪、セロトニン作動薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤等）を投与中の患者におけるセロトニン症候群、ショック、アナフィラキシー、腎不全、腎機能障害、神経毒性、皮膚壊死、注射部位の局所組織壊死、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へ投与された場合の胎児への影響</p> <p>【目的】 MB に関する使用実態下での情報を得るとともに、日常診療下における安全性及び有効性に関する疑問点、問題点を把握する。</p> <p>【実施計画案】 調査方法：レトロスペクティブ調査 調査対象：MB 投与例 実施期間：販売開始から 7 年間 目標症例数：全例 実施方法：全納入施設を対象とした全例調査方式とする。納入先に対して、一定期間ごとに本剤が投与された患者の有無を確認し、確認された場合は、調査要領等を説明し、調査の実施を要請する。協力が得られた場合は、施設との契約締結後、本剤が投与された全症例について調査票を記入する。</p> <p>【実施計画の根拠】 国内で臨床試験が実施されていないこと、国内における中毒性 MetHb 血症の報告は非常に少ないこと、また、本剤は緊急時に短期間で使用するため、プロスペクティブ調査が困難であることから、本剤が使用された症例を全てレトロスペクティブに収集する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告作成時及び調査終了時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p>	

節目となる時期に、必要に応じて RMP の見直しを行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査
2. 医薬品安全性監視計画の概要の使用成績調査を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常のリスク最小化活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加のリスク最小化活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	全例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告作成時 報告書作成時（調査終了時） 	実施中	調査開始後 8 年（最終報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 / 目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
-----------------	------------------	------------	------	-----------

使用成績調査	全例	<ul style="list-style-type: none"> ・ 安全性定期報告作成時 ・ 報告書作成時（調査終了時） 	<u>実施中</u>	調査開始後 8 年 （最終報告書作成時）
--------	----	---	------------	-------------------------

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
該当せず	該当せず	該当せず