

貯法：室温保存
有効期間：5年

処方箋医薬品^{注)}日本薬局方 **メチルドパ錠****メチルドパ錠（ツルハラ） 125****メチルドパ錠（ツルハラ） 250**

Methyldopa Tablets (TSURUHARA)

	125	250
承認番号	16000AMZ 06013000	16000AMZ 06014000
販売開始	1985年12月	1985年12月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 急性肝炎、慢性肝炎・肝硬変の活動期の患者 [9.3.1 参照]
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	メチルドパ錠（ツルハラ） 125	メチルドパ錠（ツルハラ） 250
有効成分	1錠中 メチルドパ水和物を無水物として125mg	1錠中 メチルドパ水和物を無水物として250mg
添加剤	黄色5号、乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、ヒプロメロース	黄色4号（タートラジン）、黄色5号、乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、タルク、ヒプロメロース

3.2 製剤の性状

販売名	メチルドパ錠（ツルハラ） 125	メチルドパ錠（ツルハラ） 250	
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	
色調	淡橙色	黄色	
大きさ	直径	約7.8mm	約9.5mm
	厚さ	約4.6mm	約5.7mm
質量	約180mg	約360mg	

4. 効能・効果

- 高血圧症（本態性）
- 高血圧症（腎性等）
- 悪性高血圧

6. 用法・用量

メチルドパとして、通常、成人初期1日250～750mgの経口投与からはじめ、適当な降圧効果が得られるまで数日以上の間隔をおいて1日250mgずつ増量する。通常、維持量は1日250～2000mgで1～3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 投与初期又は増量時に眠気、脱力感等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う作業に注意させること。
- 8.2 心不全又は浮腫のある患者に投与する場合には、チアジド系利尿剤等の降圧利尿剤を併用することが望ましい。
- 8.3 重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.4 肝炎等の肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を実施するなど、観察を十分に行うこと。[11.1.10 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.3 肝機能障害患者****9.3.1 急性肝炎、慢性肝炎・肝硬変の活動期の患者**

投与しないこと。肝機能障害を悪化させることがある。[2.1 参照]

9.3.2 肝疾患の既往歴又は肝機能障害のある患者（急性肝炎、慢性肝炎・肝硬変の活動期の患者を除く）

肝疾患を再発又は肝機能障害を悪化させるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。浮腫による著しい鼻閉を有する児を出産した報告がある。

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。薬剤がヒト母乳中に移行することが報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に過度の降圧は好ましくないとされており、脳梗塞等が起こるおそれがある。

10. 相互作用**10.2 併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麻酔剤 チオペンタールナトリウム	本剤の作用が増強され、低血圧があらわれることがあるので、本剤の投与を受けていた患者には、麻酔剤を減量するなど、注意すること。この低血圧は、通常、昇圧剤の投与により回復する。	両薬剤ともに降圧作用を有する。
他の降圧剤 ニフェジピン 硫酸グアナチジン等	降圧作用が増強されることがある。	作用機序の異なる降圧作用により互いに協力的に作用する。
抗パーキンソン剤 レボドパ	本剤の降圧作用が増強されることがある。	レボドパの降圧機序は不明であるが併用により相加的降圧低下が起こる可能性がある。
鉄剤 硫酸鉄	本剤の降圧作用が減弱されることがある。	本剤の消化管からの吸収が阻害されることがある。

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。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 溶血性貧血（0.18%）、白血球減少、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）
重篤な血液障害があらわれることがある。また、直接クームス試験等の陽性があらわれることがある。[8.3 参照]
- 11.1.2 脳血管不全症状、舞踏病アテトーゼ様不随意運動、両側性ベル麻痺（いずれも頻度不明）
- 11.1.3 狭心症発作誘発（頻度不明）
- 11.1.4 心筋炎（頻度不明）
- 11.1.5 SLE様症状（頻度不明）
- 11.1.6 脈管炎（頻度不明）
- 11.1.7 うっ血性心不全（頻度不明）
- 11.1.8 骨髄抑制（頻度不明）
- 11.1.9 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）
- 11.1.10 肝炎（頻度不明）
肝炎等の肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
肝臓 ^{注1)}			肝機能障害 (AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇等)
精神神経系	脱力感、頭痛、眠気、めまい、ふらふら感		知覚異常、抑うつ、精神活動の減退、悪夢、不眠、パーキンソン症状
循環器系	徐脈、起立性低血圧		頸動脈洞の過敏による徐脈・失神
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、口渇、下痢	腹部膨満	便秘、大腸炎、舌のあれ、黒舌、唾液腺炎、腭炎
過敏症	発疹		
その他	鼻閉	浮腫	体重増加、性欲減退、陰萎、筋肉痛、関節痛、女性型乳房、乳房肥大、乳汁分泌、無月経、高プロラクチン血症、BUN上昇、発熱 ^{注1)} 、 ^{注2)}

注1) 原因不明の発熱、肝機能異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、投与初期には定期的に肝機能検査及び白血球分画検査を行うこと。

注2) 投与初期3週以内に多く、好酸球増多・肝機能障害を伴う場合がある。

注) 再評価結果 (国内文献44編の集計) における発現頻度

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤はカテコールアミンと同じ波長の蛍光を発するため、本剤投与中の患者では尿中カテコールアミン濃度の値が高くなり、褐色細胞腫の診断が妨げられることがある。なお、褐色細胞腫患者には、本剤を投与しないことが望ましい。

12.2 アルカリピクリン酸法によるクレアチニン及び燐タンゲステロン酸法による尿酸の測定値に影響を与えることがある。

13. 過量投与

13.1 症状

脳や消化器系の機能不全による反応 (鎮静、脱力、徐脈、めまい、ふらつき感、便秘、鼓腸放屁、下痢、嘔気、嘔吐) を伴う急性低血圧が起きることがある。

13.2 処置

心拍数や心拍出量、血液量、電解質バランス、麻痺性イレウス、尿排泄機能及び脳活性に特に注意して管理すること。交感神経作用薬 (ノルアドレナリン、アドレナリン、酒石酸メタラミノール) による処置も考慮する。メチルドパは透析される。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与中の患者の尿を放置すると、メチルドパ又はその代謝物が分解され、尿が黒変することがある。

15.1.2 本剤投与中の患者に透析を行うと本剤が除去されるので、血圧が上昇することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

メチルドパの経口投与後の吸収は良好であり、健康成人9人にメチルドパを500mg経口投与した場合、血中濃度は約2.9時間後に最高値3.55 μ g/mLに達する。血中濃度の生物学的半減期は約2.1時間である²⁾。

16.5 排泄

メチルドパ及びその代謝物はほとんど腎臓から排泄される。メチルドパの腎臓からの排泄量は個人差が大きいが、健康成人に経口投与した場合、

投与後24時間までの遊離体の尿中排泄率は平均16.5%であり、尿中総排泄率は平均30.2%である²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床成績

軽症本態性高血圧症患者において、ヒドロクロロチアジドを対照薬とする二重盲検比較試験によりメチルドパの有用性が認められている³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メチルドパの降圧作用は、その代謝物である α -メチルノルアドレナリンによる中枢の α -アドレナリン作動性受容体の刺激⁴⁾、⁵⁾、偽神経伝達、血漿レニン活性の低下等に由来するものといわれている⁶⁾、⁸⁾。また、メチルドパは芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害作用により、ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン、セロトニン等の組織内濃度を可逆的に低下させることが認められている⁹⁾。

18.2 降圧作用

ネコ、イヌにおける動物実験で、メチルドパ投与により血圧が有意に低下することが認められている¹⁰⁾、¹¹⁾。また、本態性高血圧症患者においても収縮期血圧及び拡張期血圧をともに低下させ、長期にわたる安定した降圧効果を示すことが認められている¹²⁾、¹³⁾。腎機能障害のある患者では、メチルドパの少量で降圧効果が認められている¹⁴⁾。なお、高血圧症患者において、メチルドパの心機能、腎機能に対する直接作用は認められていない¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

一般的名称: メチルドパ水和物 (JAN) (Methyl dopa Hydrate)

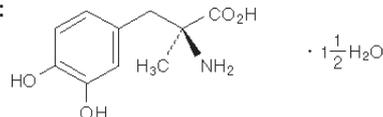
化学名: (2S)-2-Amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic acid sesquihydrate

分子式: $C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

分子量: 238.24

性状: 白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶性の粉末である。水、メタノール又は酢酸 (100) に溶けにくく、エタノール (95) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

化学構造式:



22. 包装

(メチルドパ錠 (ツルハラ) 125)

PTP: 100錠 (10錠×10)、1,000錠 (10錠×100、乾燥剤入り)

(メチルドパ錠 (ツルハラ) 250)

PTP: 100錠 (10錠×10)、1,200錠 (10錠×120、乾燥剤入り)

23. 主要文献

- White, W.B., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 1985; 37: 387-390.
- 猿田享男: 臨床薬理. 1982; 13: 229-242.
- 篠崎有三 ほか: 診療と新薬. 1975; 12 (12): 2633-2645.
- Kaplan, N.M. and Flynn, J.T.: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; p233-236
- 野城孝夫 ほか: 日本臨床. 1992;50 (増刊号2): 686-693.
- Mohammed, S., et al.: Circ. Res., 1969; 25: 543-548.
- Dollery, C.T., et al.: Lancet, 1962; 1: 759-763.
- Day, M.D., et al.: J. Pharm. Pharmacol., 1963; 15: 221-224.
- Porter, C.C., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 1961; 134: 139-145.
- Heise, A., et al.: Eur. J. Pharmacol., 1972; 17: 315-317.
- Lokhandwala, M.F., et al.: Eur. J. Pharmacol., 1976; 37: 79-89.
- Oates, J.A., et al.: Science, 1960; 13: 1890-1891.
- 梶原長雄 ほか: 臨床と研究. 1982; 59 (5): 1529-1537.
- Cannon, P.J., et al.: J. A. M. A., 1962; 179: 673-681.
- Sannerstedt, R., et al.: Acta Med. Scand., 1963; 174: 53-67.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鶴原製薬株式会社 医薬情報部
〒563-0036 大阪府池田市豊島北1丁目16番1号
TEL: 072-761-1456 (代表) FAX: 072-760-5252

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鶴原製薬株式会社

大阪府池田市豊島北1丁目16番1号