

# メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」 に関する資料

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帰属するものであり、当該情報を  
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

























#### *Renal impairment*

Methylthionium chloride Proveblue should be used with caution in patients with moderate to severe renal disease since there is limited data available and methylthionium chloride is predominantly renally eliminated. Lower doses (<1 mg/kg) may be needed.

#### *Hepatic impairment*

There is no experience in patients with severe hepatic impairment.

#### *Paediatric population*

Infants above 3 months, children and adolescents:  
Same posology as for adults.

Infants 3 months old or younger and newborn infants:  
The recommended dose is 0.3-0.5 mg/kg body weight, i.e. 0.06 to 0.1 ml/kg body weight, given over a period of 5 minutes.  
A repeat dose (0.3 to 0.5 mg/kg body weight, i.e. 0.06-0.1 ml/kg body weight) may be given one hour after the first dose in cases of persistent or recurrent of symptoms or if methaemoglobin levels remain significantly higher than the normal clinical range (see section 4.4 for important safety information).

Treatment does not usually exceed one day.

#### Method of administration

For intravenous use.  
Methylthionium chloride Proveblue is hypotonic and may be diluted in 50 ml glucose 50 mg/ml (5%) solution for injection to avoid local pain, in particular in paediatric population.  
It must be injected very slowly over a period of 5 minutes.  
It must not be administered by subcutaneous or intrathecal injection.

For instructions on handling and dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

#### 4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, or to any other thiazine dyes
- Patients with Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PD) due to the risk of haemolytic anaemia
- Patients with sodium nitrite-induced methaemoglobinaemia
- Patients with methaemoglobinaemia due to chlorate poisoning
- Deficiency in NADPH reductase.























ータから推定できない)。

器官別大分類	副作用
血液及びリンパ系障害	メトヘモグロビン血症、高ビリルビン血症 <sup>1</sup>
	溶血性貧血
免疫系障害	アナフィラキシー反応
精神障害	錯乱状態
	激越
神経系障害	浮動性めまい、頭痛、不安、振戦
	発熱
	失語症
眼障害	散瞳
心臓障害	不整脈
	頻脈
血管障害	高血圧
	低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難
	頻呼吸
	低酸素症
胃腸障害	悪心、嘔吐、腹痛、変色便（青緑色）
皮膚及び皮下組織障害	皮膚変色（青色）、発汗
	蕁麻疹
腎及び尿路障害	着色尿（青緑色）
一般・全身障害及び投与部位の状態	胸痛
	注射部位の局所組織壊死
臨床検査	ヘモグロビン減少

<sup>1</sup> 幼児のみで報告。

### 小児

副作用は成人と同一である（小児のみで報告された高ビリルビン血症を除く）。

### 本剤との因果関係が疑われる副作用の報告

本剤承認後に本剤との因果関係が疑われる副作用を報告することは重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることができる。医療専門家は、添付 V に示す国の報告システムにより本剤との因果関係が疑われる副作用を報告する









1.7 同種同効品一覧表

日本国内において同種同効品はない。

## 目次

1.	添付文書（案） .....	2
2.	添付文書（案）の設定根拠 .....	6
2.1	効能・効果の設定根拠 .....	6
2.1.1	効能・効果（案） .....	6
2.1.2	設定根拠 .....	6
2.2	用法・用量の設定根拠 .....	8
2.2.1	用法・用量（案） .....	8
2.2.2	用法・用量の設定根拠 .....	8
2.3	使用上の注意の設定根拠 .....	10

## 1.8 添付文書（案）

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」

---

### 1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

\*添付文書（案）は審査段階のものであり、  
最新の添付文書を参照すること。

\*新薬承認情報公開時に記載

日本標準商品分類番号
873929

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

メトヘモグロビン血症治療剤

劇薬、処方箋医薬品\*

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2011年5月

# メチレンブルー静注50mg「第一三共」

## METHYLENE BLUE INTRAVENOUS INJECTION "DAIICHI SANKYO"

メチルチオニウム塩化物水和物注

※注意—医師等の処方箋により使用すること

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 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 [メトヘモグロビン血症の増悪及び溶血を起こす可能性がある。]
3. NADPH還元酵素欠損症と判明している患者 [メトヘモグロビン血症の増悪及び溶血を起こす可能性がある。]
4. 塩素酸塩によるメトヘモグロビン血症患者 [毒性の強い次亜塩素酸塩が形成される可能性がある。]
5. シアン化合物中毒の解毒剤として投与した亜硝酸化合物によるメトヘモグロビン血症患者 [シアンによる毒性が生じやすくなる。]

### 〈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50mLで希釈する(「適用上の注意」の項参照)。
2. 生後3ヵ月を過ぎた乳幼児、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の累積投与量は最大4mg/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ヵ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ヵ月以下の乳児では、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)。

### 【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 中等度又は高度の腎機能障害のある患者 [本剤の主たる排泄経路は腎臓である。腎機能が低下している患者では、腎機能障害の悪化又は本剤の排泄遅延による副作用発現のおそれがあるため、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。]
  - (2) 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 [溶血を起こしやすい(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照)。]
  - (3) 新生児及び生後3ヵ月以下の乳児 [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(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「小児等への投与」の項参照)。]
2. 重要な基本的注意
  - (1) 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。患者の状態を十分に観察し、本剤投与後にこれらの症状等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こと。
  - (2) 本剤と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のセロトニン作動薬との併用により、セロトニン症候群があらわれるおそれがある。本剤投与前にこれらの薬剤を投与している可能性がある場合は、低用量からの投与開始を考慮するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(「相互作用」の項参照)。
  - (3) 本剤による効果が認められない場合、チトクロームb<sub>5</sub>還元酵素欠損症又はスルフヘモグロビン血症等の可能性が考えられるため、他の治療法への切り替えを考慮すること。

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

1アンプル中に次の成分を含有

販売名	有効成分
メチレンブルー静注50mg「第一三共」	メチルチオニウム塩化物水和物 50mg/10mL

#### 2. 製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比 <sup>注)</sup> (生理食塩液対比)	外観
メチレンブルー静注50mg「第一三共」	3.0~4.5	0.03~0.04	暗青色の液

注) 本剤1アンプルを5%ブドウ糖注射液50mLで希釈した場合の浸透圧比は0.85~0.86である。

### 【効能・効果】

中毒性メトヘモグロビン血症

### 【用法・用量】

通常、生後3ヵ月を過ぎた乳幼児、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1~2mg/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7mg/kgまでとする。

通常、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0.3~0.5mg/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。

### 3. 相互作用

本剤はチトクロームP450(1A2、2B6、2C9、2C19)を阻害する作用がある。

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
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミン塩酸塩、 パロキセチン塩酸塩水和物、 セルトラリン塩酸塩、 エスシタロプラム塩酸塩等	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	本剤のモノアミン酸化酵素阻害作用によりセロトニン作用が増強される。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシプリン塩酸塩、 デュロキセチン塩酸塩等		
三環系抗うつ剤 アミトリプチン塩酸塩、 ノルトリプチン塩酸塩、 イミプラミン塩酸塩、 クロミプラミン塩酸塩等		
ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤 ミルタザピン		

### 4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

#### (1) 重大な副作用(頻度不明<sup>※</sup>)

- 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 2) メトヘモグロビン血症の増悪、溶血性貧血：メトヘモグロビン血症の増悪や溶血性貧血が認められた場合、投与量が過剰となっているおそれがある。異常が認められた場合には、投与中止や他の治療法への切り替え等、適切な処置を行うこと。
- 3) 腎不全：腎不全等の腎機能障害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。

#### (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明 <sup>※</sup>
精神神経系	錯乱状態、激越、浮動性めまい、頭痛、不安、振戦、失語症
過敏症	蕁麻疹
消化器	腹痛、悪心、嘔吐、変色便(青緑色)
循環器	胸痛、不整脈、頻脈、高血圧、低血圧
呼吸器	呼吸困難、頻呼吸、低酸素症
腎臓・泌尿器	排尿困難、腎機能障害、着色尿(青緑色)
肝臓	高ビリルビン血症
血液	ヘモグロビン減少
眼	散瞳
投与部位(適用部位)	注射部位の局所組織壊死
その他	発熱、発汗、皮膚変色(青色)

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

### 5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[適応外であるが、羊膜内投与で胎児の小腸閉鎖症、死亡が報告されている<sup>1,2)</sup>。また、動物実験(マウス)で催奇形性及び胎児の死亡増加が報告されている<sup>3)</sup>。]
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。]

### 7. 小児等への投与

新生児及び3ヵ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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。繰り返し投与を行う場合は、特に注意すること。

### 8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、パルスオキシメーターによる血中酸素飽和度の測定において、血中酸素飽和度が見かけ上低値を示すことがあるので注意すること。

### 9. 過量投与

- (1) 症状  
メトヘモグロビン血症を誘発し、チアノーゼ、呼吸困難、溶血性貧血等の症状があらわれることがある。
- (2) 処置  
酸素吸入、輸血等の適切な処置を行うこと。なお、重度の溶血性貧血の場合は血液透析等を考慮すること。

### 10. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は静脈内注射にのみ使用すること。
- (2) 開封時：
  - 1) メチルチオニウム塩化物が析出する場合があるので、体温付近の温度で約3分間振とうし溶解後使用する。
  - 2) アンブルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で拭拭しカットすること。
- (3) 調製時：
  - 1) 本剤の有効成分であるメチルチオニウム塩化物は、塩化ナトリウムにより溶解度が低下するため生理食塩液と混合しないこと(希釈方法については「用法・用量」に関連する使用上の注意」の項参照)。
  - 2) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温保存では6時間以内に使用すること。
- (4) 投与时：血管外に本剤が漏出した場合に、注射部位に皮膚壊死等が起こる可能性があるため、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

### 11. その他の注意

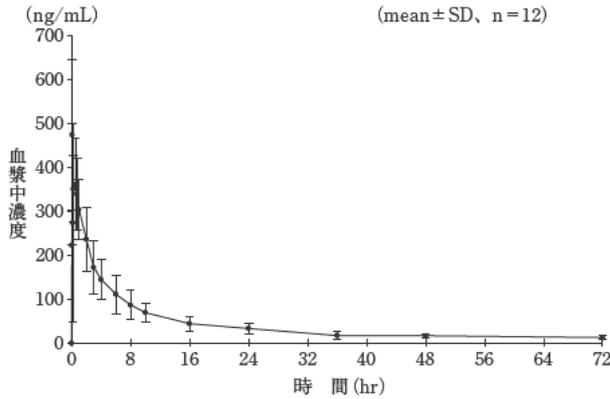
- (1) 細菌及び細胞を用いた*in vitro*試験で、遺伝子突然変異及び染色体異常の誘発が認められている<sup>4~7)</sup>。
- (2) 動物実験(マウス)で、小腸の腺瘤と腺腫及び腺癌の発生頻度、並びに悪性リンパ腫の発生頻度の増加傾向が認められている。また、動物実験(ラット)で、睪島細胞の腺腫と腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められている<sup>7)</sup>。
- (3) 動物実験(マウス)及び*in vitro*試験(ヒト)で精子の運動性低下が認められている<sup>7,8)</sup>。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度<sup>9)</sup>

健康成人にメチルチオニウム塩化物水和物を1mg/kgの用量で約5分間かけて静脈内注射した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、次のとおりであった。(外国人データ)

メチルチオニウム塩化物水和物1mg/kg単回静脈内注射時の血漿中濃度推移



メチルチオニウム塩化物水和物1mg/kg単回静脈内注射時の薬物動態パラメータ

投与量	n	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>last</sub> (ng·hr/mL)
1 mg/kg	12	17.5	3069.4

算術平均値

### 2. 血漿蛋白結合率<sup>10)</sup>

*In vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は94%であった(平衡透析法)。

### 3. 排泄<sup>11)</sup>

健康成人7例にメチルチオニウム塩化物水和物100mgを単回静脈内注射した結果、投与後24時間までのメチルチオニウム塩化物(還元型を含む)の尿中排泄率は28.6%であった。

(外国人データ)

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

赤血球において、NADPH還元酵素存在下でメチルチオニウム塩化物(メチレンブルー)より生成したロイコメチレンブルーが、メトヘモグロビンをヘモグロビンに還元して、メトヘモグロビン血症を改善する<sup>12,13)</sup>。

### 2. 病態モデルにおける作用

メトヘモグロビン血症を誘発させたイヌにメチルチオニウム塩化物を静脈内注射すると、血中メトヘモグロビン濃度の低下、あるいは正常化が認められた<sup>14~17)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メチルチオニウム塩化物水和物

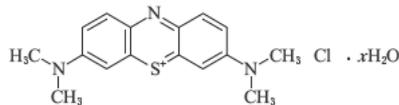
(Methylthionium Chloride Hydrate)

化学名：3,7-Bis(dimethylamino)phenothiazin-5-ium chloride hydrate

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>S · xH<sub>2</sub>O

分子量：319.85(脱水物として)

構造式：



性状：暗青色の結晶又は結晶性の粉末、赤銅色又は青銅色の光沢を有する暗青色の結晶又は結晶性の粉末、緑色の結晶又は結晶性の粉末、もしくは赤銅色又は青銅色の光沢を有する緑色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水及びアセトニトリルに溶けにくく、ジクロロメタンに極めて溶けにくく、テトラヒドロフラン及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

分配係数：0.06(pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝生理食塩水)

注)本剤はメチルチオニウム塩化物水和物を三水和物として50.0mg含む。

## 【取扱い上の注意】

本品は、「ワンポイントカットアンプル」を使用しているため、アンプル枝部のマークを上にして、反対方向に折り取る。

## 【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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ずること。

## 【包装】

メチレンブルー静注50mg「第一三共」(10mL) 1アンプル

## 【主要文献】

- 1) Kidd SA, et al. : Prenat Diagn. 1996;16(1):39-47
- 2) van der Pol JG, et al. : Br J Obstet Gynaecol. 1992;99(2):141-143
- 3) Tiboni GM, et al. : Teratology 2001;64(4):213-220
- 4) 社内資料：本剤の細菌を用いた復帰突然変異試験
- 5) 社内資料：メチレンブルー試薬(Methylene Blue Cooper Official)の細菌を用いた復帰突然変異試験
- 6) 社内資料：メチレンブルー試薬(Methylene Blue Alfa Aesar)の細菌を用いた復帰突然変異試験
- 7) National Toxicology Program. : 2008 May. Report No.:NTP TR540. NIH Publication No.:08-4429
- 8) Coddington CC, et al. : Fertil Steril. 1989;51(3):480-485
- 9) 社内資料：メチレンブルー注射剤USP品を健康成人に単回静脈内投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第I相試験
- 10) 社内資料：本剤とメチレンブルー注射剤USP品のヒト血漿蛋白結合試験
- 11) Peter C, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2000;56(3):247-250
- 12) 田勢長一郎：救急医学 1993;17:74-75
- 13) Umbreit J. : Am J Hematol. 2007;82(2):134-144
- 14) Marrs TC, et al. : Hum Toxicol. 1989;8(5):359-364
- 15) Kiese M, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1972;4(2):115-118
- 16) Toothill C. : Br J Anaesth. 1967;39(5):405-412
- 17) Wray JD. : J Small Anim Pract. 2008;49(4):211-215

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1

TEL : 0120-189-132

製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

## 2. 添付文書（案）の設定根拠

### 2.1 効能・効果の設定根拠

#### 2.1.1 効能・効果（案）

中毒性メトヘモグロビン血症

#### 2.1.2 設定根拠

メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー、以下 MB）は、薬剤や化学物質等に起因するメトヘモグロビン（MetHb）血症の治療薬として、世界中で古くから使用されており、WHO 必須医薬品リストに特異的解毒剤として収載されている。国内外の教科書（海外 8 冊、国内 4 冊）においても、MB は MetHb 血症に対する代表的な治療薬に位置づけられている。日本では、日本中毒情報センターが提供する医師向け中毒情報【メチレンブルー】ver.2.02（以下、日本の中毒情報）において、薬剤性の MetHb 血症に対する解毒剤として MB が取り上げられているが、海外から MB 製剤を個人輸入したり、MB 試薬を用いて院内で注射剤を製し、使用しているのが現状である。

本申請にあたり実施した文献等の調査では、表 1.8.2.1-1 に示す症例を中心に、MetHb 血症に対する MB の使用実態を精査した。その結果、これらの症例における MetHb 血症の原因物質は、Provepharm 社が実施した第 III 相試験では、硝酸塩又は亜硝酸塩、メサラジン、メトクロプラミド、抗生物質であり、米中毒情報センター協会（American Association of Poison Control Centers : AAPCC）の使用実態調査では、麻酔薬、抗生物質、フェナゾピリジンが多かった。国内外の症例報告では、局所麻酔薬、ジアフェニルスルホン及びフェナゾピリジン等の医薬品、亜硝酸塩、亜硝酸エステル、アニリン系物質並びにインドキサカルブ等の農薬・殺虫剤、化学物質、食品及び水等であった（2.7.3.4）。

これらの症例における MB の有効性は、第 III 相試験（12 名）、無作為化比較試験（11 名）、及びプロスペクティブ試験（1 名）では全ての症例で回復あるいは MetHb 濃度の低下が認められた。レトロスペクティブ研究（2 試験：18 名、45 名）では、一方の試験で 45 名中 37 名、もう一方の試験で全例の回復が認められた。国内外の症例報告では、国内で成人 24 名中 23 名、小児 8 名で全例の治療効果が認められ、海外で成人 163 名中 155 例、小児 78 例中 75 例において治療効果が認められた（表 2.7.3.3.2-1）。AAPCC の使用実態調査では、調査対象（1220 名）の 85% の症例で治療効果が認められていた（表 2.7.3.2.2-9）。レビュー文献（5 報）では有効性に関する具体的な結果まで確認できなかったが、いずれの文献においても MB が有効な治療効果を示すことが結論付けられていた。

以上のことから、MB は医薬品、農薬・殺虫剤、及び化学物質等の摂取によって発症する薬剤性の中毒性疾患、すなわち、後天性 MetHb 血症に大別される疾患の解毒剤として有効な薬剤と考えられた。したがって、DS-2207b の国内申請における効能・効果は「中毒性メトヘモグロビン血症」とするのが適切と考えた。

なお、欧州で承認された効能・効果は「薬剤及び化学物質に誘発されたメトヘモグロビン血症に対する緊急の対症療法（acute symptomatic treatment of medicinal and chemical products-induced methaemoglobinaemia）」であり、XXXXXXXXXX で承認申請中の効能・効果はXXXXXXXXXX

1.8 添付文書（案）

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」

である。

表 1.8.2.1-1 有効性評価対象の症例報告概略（文献情報）

試験名	例数	年齢	主な原因	投与量	治療効果
DS-2207b 製剤 第III相試験	12名	生後6日 ～54歳	硝酸塩又は亜硝酸塩	1～2 mg/kg	全例回復
海外文献					
・無作為化比較試験 (1報)	11名	生後38 ～61ヵ月	ダブソン <sup>a)</sup>	2 mg/kg (bolus 投与 5名, 持続投与6名)	bolus 投与、持続投与と もに MetHb 濃度低下
・プロスペクティブ試験 (1報)	1名	詳細不明	プリロカイン	1 mg/kg	MetHb 濃度が低下
・レトロスペクティブ研究 (2報)	18名	平均62.8歳	局所麻酔薬	0.7～2 mg/kg	全例が投与1時間以内に回復
	45名	21～93歳	ダブソン <sup>a)</sup>	不明	37名が回復
レビュー文献 (5報)					
	19名	2～48歳	コカイン、 揮発性亜硝酸塩	1～2 mg/kg	有功
	133名	詳細不明	詳細不明	0.6～7.1 mg/kg	不明
	169名	詳細不明	局所麻酔薬	0.5～5.5 mg/kg	無治療より MB 投与の 方が短時間でチアノーゼが改善
	7名	17～77歳	局所麻酔薬	1 mg/kg : 1名 2 mg/kg : 3名 50 mg/body : 1名 60 mg/body : 1名 不明 : 1名	回復
	不明	詳細不明	ダブソン <sup>a)</sup>	1～2 mg/kg : 31名 ほか詳細不明	効果的であったが、 MetHb 濃度の再上昇及 び溶血が認められた。
AAPCC 使用実態調査	1220名	2歳以下 : 9% 2～17歳 : 15% 18～65歳 : 65% 65歳以上 : 13%	麻酔薬 : 25% 抗生物質 : 19% 局所麻酔 : 11%	不明	85%の患者が完全又は ほぼ完全に回復
海外症例報告					
・成人 (142報)	163名	16～88歳	不明	1 mg/kg > : 10名 1～2 mg/kg : 137名 2 mg/kg < : 13名 不明 : 3名	改善 : 155名 改善せず : 7名 不明 : 1名
・小児 (51報)	78名	生後3日 ～15歳	不明	1～2 mg/kg : 62名 不明 : 13名	改善 : 75名 改善せず : 3名
国内症例報告					
・成人 (23報)	24名	20～68歳 (1名70歳代)	不明	1 mg/kg > : 3名 1～2 mg/kg : 17名 2 mg/kg < : 4名	改善 : 23名 改善せず : 1名
・小児 (7報)	8名	生後21日 ～15歳	不明	1～2 mg/kg : 6名 2 mg/kg < : 1名 不明 : 1名	改善 : 8名

a: ジアフェニルスルホン

## 2.2 用法・用量の設定根拠

### 2.2.1 用法・用量（案）

通常、生後3ヵ月を過ぎた乳幼児、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。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ヵ月を過ぎた乳幼児、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ヵ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ヵ月以下の乳児では、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）。

### 2.2.2 用法・用量の設定根拠

今回集積した国内外の文献では、最も汎用されている用量が1～2 mg/kgで、前項（M1.8.2.1.2）で治療効果が認められた症例をみても、国内外の症例報告で用量が確認できた253名中222名が1～2 mg/kgの用量であった。投与時間は大部分が5～15分であった。したがって、1～2 mg/kgの用量で5分以上かけて静脈内投与することで治療効果が期待できると考えられた。

投与回数については、国内外の文献等では、MBの投与により通常1時間以内に速やかに臨床的症状が改善するが、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初回量と同量を投与することとした。

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時間毎のbolus間欠投与よりも6時間の持続投与がMetHb濃度の低下が速いことが示されたが、持続投与の安全性に関する情報が少ないことから、持続投与を設定しなかった。

追加投与を含めた累積投与量としては、MB自身が酸化ストレスの原因となりMetHb血症

や溶血を引き起こすおそれがあることから、最大 7 mg/kg を推奨する教科書があり、欧州の中毒センター情報では最大 5～7 mg/kg を規定している国もあった。したがって、累積投与量として 7 mg/kg を超える投与は避ける必要があると考えた。これらのことを踏まえ、累積投与量として 7 mg/kg が、安全性を許容し得る投与量の上限と考えた。

年齢による用量調節について、新生児（～生後 27 日）、乳児（生後 28 日～3 ヶ月）、幼児（生後 4～23 ヶ月）、小児（2～11 歳）、青年期（12～17 歳）、及び高齢者（65 歳～）に区分し検討した（2.7.3.3.3.1）。国内外の文献では、有効性評価の対象とした症例報告における用量は、乳児、幼児、小児、青年期、及び高齢者のいずれにおいても 1～2 mg/kg が多く、幼児が 19 名全例、小児が 22 名中 21 名、青年期が 14 名中 13 名、及び高齢者が 32 名中 30 名でそれぞれ MetHb 血症の改善が認められていた。したがって、乳児、幼児、小児、青年期、及び高齢者では、成人と同じ用法・用量で治療効果が期待できると考えられた。米国の使用実態調査においても、用法・用量は確認できなかったが、乳児が 87%、幼児及び小児が 87%、青年期が 83%、高齢者が 85% でそれぞれ治療効果が認められており、これらの効果は成人と同様（86%）であった。国内外の教科書をみても、これらの年齢区分の患者における用量調節等は記載されていない。

一方、新生児及び生後 3 ヶ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。さらに胎児ヘモグロビンは酸化されやすく、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（0.3～0.5 mg/kg）を設定することが適切であると判断した。

以上の根拠に基づき、用法・用量を「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。」と設定した。

なお、この用法・用量は表 1.8.2.2-1 に示す欧州で承認された Methylthioninium chloride Proveblue 5 mg/mL solution for injection の用法・用量、及び日本の中毒情報におけるメチルチオニウム塩化物の用法・用量（ともに成人患者）とほぼ一致し、表 1.8.2.2-2 に示す教科書に示された標準的な投与方法ともほぼ共通するものである。

## 1.8 添付文書（案）

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」

表 1.8.2.2-1 欧州の承認用法・用量及び日本の中毒情報における用法・用量

欧州の承認用法・用量	The usual dose is 1 to 2 mg per kg body weight, i.e. 0.2-0.4 mL per kg body weight, given over a period of 5 minutes. A repeat dose (1 to 2 mg/kg body weight, i.e. 0.2-0.4 mL/kg body weight) may be given one hour after the first dose in cases of persistent or recurrent symptoms or if methaemoglobin levels remain Treatment dose not usually exceed one day. The maximum recommended cumulative dose for the course of treatment is 7 mg/kg and should not be exceeded, since Methylthionium chloride Proveblue administered above the maximum dose may cause methaemoglobinaemia in susceptible patients.
日本の中毒情報における用法・用量	初回投与：メチレンブルー1～2 mg/kg（1%メチレンブルー液 0.1～0.2 mL/kg）を5分以上かけてゆっくり静注。 追加投与：効果が不十分な場合は、1時間後に同量を反復投与する。（通常は1時間以内に症状の改善がみられる。 通常最大投与量：7 mg/kg まで。

表 1.8.2.2-2 標準的な投与方法（教科書等）

書籍名	用量	投与方法
“Goldfrank's toxicologic emergency” 9 <sup>th</sup> Edition	1～2 mg/kg (新生児は 0.3～1 mg/kg が有効)	5分かけて点滴静注
“Cecil Medicine” 24 <sup>th</sup> . Edition	1～2 mg/kg	5分かけて投与
“HARRISON'S Principles of Internal Medicine” 18 <sup>th</sup> edition	1 mg/kg	静脈内投与
“Hematology Basic principles and practice” 4 <sup>th</sup> . edition	1～2 mg/kg	静脈内投与（3～5分かけて）
“Thrapeutic drug”_1999	1～4 mg/kg (通常 1～2 mg/kg)	5分かけて静脈内投与
“Martindale”_2011	1～2 mg/kg	数分かけて投与
“Nelson textbook of Pediatrics” 19 <sup>th</sup>	1～2 mg/kg	5～10分かけて投与
Pediatric toxicology	1～2 mg/kg	5分かけて投与
“Avery's Diseases of the Newborn”	1 mg/kg	静脈内投与
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	1～2 mg/kg	5分以上かけて点滴静注
中毒ハンドブック（Poisoning & Drug Overdose, Second Edition の翻訳版）	1～2 mg/kg	数分間（5分以上）かけて投与
ネルソン小児科学（日本語版、原著第17版）	1%溶液 0.1～0.2 mL/kg	ゆっくり注入
ハリソン内科学 第4版（18版の日本語版）	“HARRISON'S Principles of Internal Medicine” 18 <sup>th</sup> edition と同一記載	

## 2.3 使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2.3-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日薬発第606号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日薬安第59号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発第607号）及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領のQ&Aについて」（平成9年6月30日事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）及び「医療用医薬品の添付文書及び使用上の注意記載要領のQ&Aについて（その2）」（平成12年7月4日事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に則り、文献情報及び国内外の教科書を基に設定し、欧州で承認されたメチルチオニウム塩化物水和物（Proveblue）の欧州の添付文書、及び日本中毒情報センターが提供する医師向け中毒情報を設定の参考にした。

1.8 添付文書（案）

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」

表 1.8.2.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

申請案	設定根拠
<p><b>【禁忌】</b>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 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 [メトヘモグロビン血症の増悪及び溶血を起こす可能性がある。]</li> <li>3. NADPH 還元酵素欠損症と判明している患者 [メトヘモグロビン血症の増悪及び溶血を起こす可能性がある。]</li> <li>4. 塩素酸塩によるメトヘモグロビン血症患者 [毒性の強い次亜塩素酸塩が形成される可能性がある。]</li> <li>5. シアン化合物中毒の解毒剤として投与した亜硝酸化合物によるメトヘモグロビン血症患者 [シアンによる毒性が生じやすくなる。]</li> </ol> <p><b>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤 1 アンプルに対し 5%ブドウ糖液 50 mL で希釈する（「適用上の注意」の項参照）。</li> <li>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）。]</li> <li>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）。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 欧州の添付文書において過敏症が禁忌に記載されているため。</li> <li>2～3. これらの酵素欠損患者ではメトヘモグロビン血症の増悪及び溶血を起こす可能性があるため。</li> <li>4. 塩素酸塩中毒の治療では、より毒性の強い次亜塩素酸塩が形成される可能性が教科書で指摘されているため。</li> <li>5. MB が MetHb と結合したシアンを遊離させ、シアンによる毒性を生じやすくするため。</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤は低張であり注射部位に疼痛を生ずる可能性がある。その疼痛を緩和するために設定した。</li> <li>2. 過量投与により溶血性貧血の発現や悪化を引き起こす可能性があるため、文献等を参考に 1 日の最大投与量を設定した。</li> <li>3. 新生児及び生後 3 ヶ月以下の乳児では、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設定した。</li> </ol>
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 中等度又は高度の腎機能障害のある患者 [本剤の主たる排泄経路は腎臓である。腎機能が低下している患者では、腎機能障害の悪化又は本剤の排泄遅延による副作用発現のおそれがあるため、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。]</li> <li>(2) 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 [溶血を起こしやすい（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）。]</li> <li>(3) 新生児及び生後 3 ヶ月以下の乳児 [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（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「小児等への投与」の項参照）。]</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) MB は主に腎排泄であることから、欧州の添付文書を参考に設定した。</li> <li>(2) アニリン又はジアフェニルスルホン誘発性の MetHb 血症では、本剤の投与により溶血性貧血を悪化させる恐れがあるため設定した。</li> <li>(3) 「小児等への投与」の項参照。</li> </ol>

1.8 添付文書（案）

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」

申請案		設定根拠									
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 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。患者の状態を十分に観察し、本剤投与後にこれらの症状等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こと。</p> <p>(2) 本剤と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のセロトニン作動薬との併用により、セロトニン症候群があらわれるおそれがある。本剤投与前にこれらの薬剤を投与している可能性がある場合は、低用量からの投与開始を考慮するなど、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「相互作用」の項参照）。</p> <p>(3) 本剤による効果が認められない場合、チトクローム b<sub>5</sub>還元酵素欠損症又はスルフヘモグロビン血症等の可能性が考えられるため、他の治療法への切り替えを考慮すること。</p> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤はチトクローム P450（1A2、2B6、2C9、2C19）を阻害する作用がある。</p> <p><b>併用注意（併用に注意すること）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <b>選択的セロトニン再取り込み阻害剤</b>                      フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エシタロプラムシュウ酸塩等                 </td> <td rowspan="4">セロトニン症候群があらわれるおそれがある。</td> <td rowspan="4">本剤のモノアミン酸化酵素阻害作用によりセロトニン作用が増強される。</td> </tr> <tr> <td> <b>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤</b>                      ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩等                 </td> </tr> <tr> <td> <b>三環系抗うつ剤</b>                      アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩等                 </td> </tr> <tr> <td> <b>ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤</b>                      ミルタザピン                 </td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<b>選択的セロトニン再取り込み阻害剤</b> フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エシタロプラムシュウ酸塩等	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	本剤のモノアミン酸化酵素阻害作用によりセロトニン作用が増強される。	<b>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤</b> ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩等	<b>三環系抗うつ剤</b> アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩等	<b>ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤</b> ミルタザピン	<p>(1) グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症、NADPH還元酵素欠損症、又は本剤の過量投与では、本剤の投与によりメトヘモグロビン血症の増悪や溶血が認められる可能性があるため設定した。</p> <p>(2) MBは、モノアミン酸化酵素の阻害によりセロトニン代謝に影響を及ぼすため、セロトニンの再取り込みを阻害する薬剤と併用した場合、セロトニン毒性を発現する可能性がある。本剤投与前にこれらの薬剤を投与している可能性がある場合には、セロトニン毒性の発現に注意する必要があるため設定した。</p> <p>(3) チトクローム b<sub>5</sub>還元酵素欠損症又はスルフヘモグロビン血症では本剤の効果が得られない。したがって、本剤を投与しても治療効果が認められない患者では、これらの酵素欠損症の可能性が考えられるため設定した。</p> <p>チトクローム P450 を阻害する薬剤は、阻害する分子種の基質となる薬剤との併用において、併用薬の血中濃度に影響を及ぼす可能性がある。したがって、MBがチトクローム P450 を阻害すること、及び阻害する分子種を記載した。</p> <p>MBは、モノアミン酸化酵素の阻害によりセロトニン代謝に影響を及ぼすため、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）と併用した場合、セロトニン症候群が引き起こされる可能性がある。したがって、これらの薬剤を併用注意に設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
<b>選択的セロトニン再取り込み阻害剤</b> フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、エシタロプラムシュウ酸塩等	セロトニン症候群があらわれるおそれがある。	本剤のモノアミン酸化酵素阻害作用によりセロトニン作用が増強される。									
<b>セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤</b> ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩等											
<b>三環系抗うつ剤</b> アミトリプチリン塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩等											
<b>ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤</b> ミルタザピン											

1.8 添付文書（案）

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」

申請案	設定根拠																								
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明<sup>注)</sup>)</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー                  ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) メトヘモグロビン血症の増悪、溶血性貧血                  メトヘモグロビン血症の増悪や溶血性貧血が認められた場合、投与量が過剰となっているおそれがある。異常が認められた場合には、投与中止や他の治療法への切り替え等、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 腎不全                  腎不全等の腎機能障害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。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="225 972 858 1509"> <tr> <td></td> <td>頻度不明<sup>注)</sup></td> </tr> <tr> <td><b>精神神経系</b></td> <td>錯乱状態、激越、浮動性めまい、頭痛、不安、振戦、失語症</td> </tr> <tr> <td><b>過敏症</b></td> <td>蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td><b>消化器</b></td> <td>腹痛、悪心、嘔吐、変色便（青緑色）</td> </tr> <tr> <td><b>循環器</b></td> <td>胸痛、不整脈、頻脈、高血圧、低血圧</td> </tr> <tr> <td><b>呼吸器</b></td> <td>呼吸困難、頻呼吸、低酸素症</td> </tr> <tr> <td><b>腎臓・泌尿器</b></td> <td>排尿困難、腎機能障害、着色尿（青緑色）</td> </tr> <tr> <td><b>肝臓</b></td> <td>高ビリルビン血症</td> </tr> <tr> <td><b>血液</b></td> <td>ヘモグロビン減少</td> </tr> <tr> <td><b>眼</b></td> <td>散瞳</td> </tr> <tr> <td><b>投与部位（適用部位）</b></td> <td>注射部位の局所組織壊死</td> </tr> <tr> <td><b>その他</b></td> <td>発熱、発汗、皮膚変色（青色）</td> </tr> </table> <p>注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。</p> <p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔適応外であるが、羊膜内投与で胎児の小腸閉鎖症、死亡が報告されている<sup>1,2)</sup>。また、動物実験（マウス）で催奇形性及び胎児の死亡増加が報告されている<sup>3)</sup>。〕</p> <p>(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立されていない。〕</p>		頻度不明 <sup>注)</sup>	<b>精神神経系</b>	錯乱状態、激越、浮動性めまい、頭痛、不安、振戦、失語症	<b>過敏症</b>	蕁麻疹	<b>消化器</b>	腹痛、悪心、嘔吐、変色便（青緑色）	<b>循環器</b>	胸痛、不整脈、頻脈、高血圧、低血圧	<b>呼吸器</b>	呼吸困難、頻呼吸、低酸素症	<b>腎臓・泌尿器</b>	排尿困難、腎機能障害、着色尿（青緑色）	<b>肝臓</b>	高ビリルビン血症	<b>血液</b>	ヘモグロビン減少	<b>眼</b>	散瞳	<b>投与部位（適用部位）</b>	注射部位の局所組織壊死	<b>その他</b>	発熱、発汗、皮膚変色（青色）	<p>1) 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報告があるため設定した。</p> <p>2) 高用量のMBが、正常なHbを酸化しMetHbを生成する可能性や赤血球に酸化ストレスを与え溶血を引き起こす可能性があるため設定した。</p> <p>3) MBを投与した患者で腎不全を発症したとの報告があるため設定した。</p> <p>欧州の添付文書及び文献情報に基づき設定した。</p> <p>一般的な注意喚起として設定した。</p> <p>(1) 妊婦の羊膜内投与で胎児の小腸閉鎖症、死亡が報告されており、またマウスを用いた実験で催奇形性が報告されているため設定した。</p> <p>(2) 授乳婦における安全性については十分な情報が得られていないため設定した。</p>
	頻度不明 <sup>注)</sup>																								
<b>精神神経系</b>	錯乱状態、激越、浮動性めまい、頭痛、不安、振戦、失語症																								
<b>過敏症</b>	蕁麻疹																								
<b>消化器</b>	腹痛、悪心、嘔吐、変色便（青緑色）																								
<b>循環器</b>	胸痛、不整脈、頻脈、高血圧、低血圧																								
<b>呼吸器</b>	呼吸困難、頻呼吸、低酸素症																								
<b>腎臓・泌尿器</b>	排尿困難、腎機能障害、着色尿（青緑色）																								
<b>肝臓</b>	高ビリルビン血症																								
<b>血液</b>	ヘモグロビン減少																								
<b>眼</b>	散瞳																								
<b>投与部位（適用部位）</b>	注射部位の局所組織壊死																								
<b>その他</b>	発熱、発汗、皮膚変色（青色）																								

1.8 添付文書（案）

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」

申請案	設定根拠
<p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>新生児及び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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。繰り返し投与を行う場合は、特に注意すること。</p> <p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b></p> <p>本剤の投与により、パルスオキシメーターによる血中酸素飽和度の測定において、血中酸素飽和度が見かけ上低値を示すことがあるので注意すること。</p> <p><b>9. 過量投与</b></p> <p>(1) 症状 メトヘモグロビン血症を誘発し、チアノーゼ、呼吸困難、溶血性貧血等の症状があらわれることがある。</p> <p>(2) 処置 酸素吸入、輸血等の適切な処置を行うこと。なお、重度の溶血性貧血の場合は血液透析等を考慮すること。</p> <p><b>10. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 投与経路 本剤は静脈内注射にのみ使用すること。</p> <p>(2) 開封時</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) メチルチオニウム塩化物が析出する場合があるので、体温付近の温度で約3分間振とうし溶解後使用する。</li> <li>2) アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール消毒綿等で清拭しカットすること。</li> </ol> <p>(3) 調製時</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤の有効成分であるメチルチオニウム塩化物は、塩化ナトリウムにより溶解度が低下するため生理食塩液と混合しないこと（希釈方法については「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。</li> <li>2) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温保存では6時間以内に使用すること。</li> </ol> <p>(4) 投与时 血管外に本剤が漏出した場合に、注射部位に皮膚壊死等が起こる可能性があるため、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。</p> <p><b>11. その他の注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 細菌及び細胞を用いた <i>in vitro</i> 試験で、遺伝子突然変異及び染色体異常の誘発が認められている<sup>4,7)</sup>。</li> <li>(2) 動物実験（マウス）で、小腸の腺癌と腺腫及び腺癌の発生頻度、並びに悪性リンパ腫の発生頻度の増加傾向が認められている。また、動物実験（ラット）で、睪島細胞の腺腫と腺癌及び腺癌の発生頻度の増加が認められている<sup>7)</sup>。</li> <li>(3) 動物実験（マウス）及び <i>in vitro</i> 試験（ヒト）で精子の運動性低下が認められている<sup>7,8)</sup>。</li> </ol>	<p>新生児及び乳幼児ではヘモグロビン（胎児ヘモグロビン）が酸化されやすく、また MetHb 還元酵素の NADH チトクローム b<sub>5</sub> レダクターゼの活性が低いため、MB による MetHb 血症や溶血が起こりやすいことから設定した。</p> <p>パルスオキシメーターは、ヘモグロビンの吸光度を基に酸素飽和度を測定するが、MB はその測定に用いる波長の光を吸収するため、見かけ上低い測定値を示す。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 過量投与により、MB が溶血及び高ビリルビン血症を引き起こすことが知られているため。</li> <li>(2) MB 以外の MetHb 血症に対する代表的な処置を示した。</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 静脈内投与を目的とした製剤であるため設定した。</li> <li>(2)</li> <li>(3)</li> <li>(4)</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 低温では MB が析出する場合があるため設定した。</li> <li>2) 一般的なアンプル製剤の取扱い注意事項として設定した。</li> <li>(3)</li> <li>1) 塩化物により MB の溶解性が低下するため設定した。</li> <li>2) 安定性試験において、希釈後 6 時間まで安定であることが確認されていることから設定した。</li> </ol> <p>(4) 血管外漏出による局所反応が起こるため設定した。</p> <p>非臨床試験の成績より、注意が必要な遺伝毒性、がん原性、生殖毒性を記載した。</p>

## 目次

1. 一般的名称に係る文書 .....	2
---------------------	---

## 1. 一般的名称に係る文書

一般的名称 (JAN) はメチルチオニニウム塩化物水和物 (Methylthioninium Chloride Hydrate) として決定され、「医薬品の一般的名称について」(平成 26 年 9 月 30 日付 薬食審査発 0930 第 1 号) にて通知された。

国際一般名 (INN) は、r-INN List 1 (Vol.9, p.190, 1955) に methylthioninium chloride として掲載された。

JAN:	日本名	メチルチオニニウム塩化物水和物
	英名	Methylthioninium Chloride Hydrate
	化学名	(日本名) 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 (英名) 3,7-Bis(dimethylamino)phenothiazin-5-ium chloride hydrate

INN:	化学名	methylthioninium chloride tetramethylthioninium chloride
------	-----	---

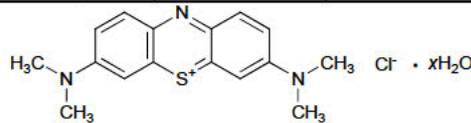
### 添付資料

- 1) [医薬品の一般的名称について、薬食審査発 0930 第 1 号 \(平成 26 年 9 月 30 日\)](#)
- 2) [Recommended INN; List 1, WHO Chronicle, Vol.9, p.190, 1955.](#)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

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」

化学名・別名	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																																	
構造式																																		
効能・効果	中毒性メトヘモグロビン血症																																	
用法・用量	<p>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。</p> <p>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。</p>																																	
劇薬等の指定																																		
市販名及び有効成分・分量	<p>メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」</p> <p>1 アンプル (10 mL) 中、メチルチオニウム塩化物水和物として 50 mg 含有</p>																																	
毒性	<p>急性毒性:</p> <p>単回投与毒性試験は実施していないため、TOXNET ChemIDplus に掲載されたメチレンブルーの単回投与毒性試験結果を示す。</p> <table border="1" data-bbox="518 846 1284 1131"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>LD<sub>50</sub> (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">マウス</td> <td>静脈内</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>経口</td> <td>3500</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>静脈内</td> <td>1250</td> </tr> <tr> <td>経口</td> <td>1180</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>静脈内</td> <td>50 (LDL<sub>0</sub>)</td> </tr> <tr> <td>サル</td> <td>静脈内</td> <td>10 (LDL<sub>0</sub>)</td> </tr> </tbody> </table> <p>LD<sub>50</sub>, 50%致死用量: LDL<sub>0</sub>, 最小致死用量</p> <p>亜急性毒性:</p> <p>DS-2207b 製剤で実施されたイヌの反復投与毒性試験結果を示す。</p> <table border="1" data-bbox="438 1249 1364 1691"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">イヌ</td> <td>14 日間</td> <td>静脈内</td> <td>0.3、1.5</td> <td>唇粘膜、耳、眼、及び歯肉部の褪色、貧血 (赤血球数、ヘモグロビン濃度、及びヘマトクリット値減少並びに網状赤血球数増加)、メトヘモグロビン発現</td> </tr> <tr> <td>1 ヶ月間</td> <td>静脈内</td> <td>0.25、0.5、1</td> <td>貧血 (赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、及び網状赤血球数の増加)、ハインツ小体及び赤芽球の発現、投与部位皮下組織の肥厚及び炎症性変化</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	マウス	静脈内	77	経口	3500	ラット	静脈内	1250	経口	1180	イヌ	静脈内	50 (LDL <sub>0</sub> )	サル	静脈内	10 (LDL <sub>0</sub> )	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	イヌ	14 日間	静脈内	0.3、1.5	唇粘膜、耳、眼、及び歯肉部の褪色、貧血 (赤血球数、ヘモグロビン濃度、及びヘマトクリット値減少並びに網状赤血球数増加)、メトヘモグロビン発現	1 ヶ月間	静脈内	0.25、0.5、1	貧血 (赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、及び網状赤血球数の増加)、ハインツ小体及び赤芽球の発現、投与部位皮下組織の肥厚及び炎症性変化
動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)																																
マウス	静脈内	77																																
	経口	3500																																
ラット	静脈内	1250																																
	経口	1180																																
イヌ	静脈内	50 (LDL <sub>0</sub> )																																
サル	静脈内	10 (LDL <sub>0</sub> )																																
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見																														
イヌ	14 日間	静脈内	0.3、1.5	唇粘膜、耳、眼、及び歯肉部の褪色、貧血 (赤血球数、ヘモグロビン濃度、及びヘマトクリット値減少並びに網状赤血球数増加)、メトヘモグロビン発現																														
	1 ヶ月間	静脈内	0.25、0.5、1	貧血 (赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、及び網状赤血球数の増加)、ハインツ小体及び赤芽球の発現、投与部位皮下組織の肥厚及び炎症性変化																														
副作用	本剤の臨床試験は実施していない。文献等より、本剤の重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、メトヘモグロビン血症の増悪、溶血性貧血、腎不全が報告されている。																																	
会社	第一三共株式会社 製剤: 輸入																																	

1.12 添付資料一覧

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」

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )							
3.2.S.1 一般情報(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )							
3.2.S.1.1	名称(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.1.2	構造(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.1.3 一般特性(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )							
3.2.S.1.3-1	申請用DS-2207bの原薬物性研究 (溶解性)	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.1.3-2	申請用DS-2207bの原薬物性研究 (溶解度)	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.1.3-3	申請用DS-2207bの原薬物性研究 (吸脱湿挙動)	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.1.3-4	申請用DS-2207bの原薬物性研究 (融点)	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.1.3-5	申請用DS-2207bの原薬物性研究 (解離定数)	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.1.3-6	申請用DS-2207bの原薬物性研究 (結晶多形)	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.1.3-7	ADME-Tox: Partition Coefficient (LogD) Study of Methylthionium Chloride Proveblue®	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.2 製造(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )							
3.2.S.2.1	製造業者(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.3 特性(メチルチオニウム塩化物水和物、FINORGA S.A.S.)							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の説明(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )							
3.2.S.3.1-1	DS-2207b の構造解析	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 (20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日)	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.3.2	不純物(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.4 原薬の管理(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法)(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )							
3.2.S.4.3-1	DS-2207b 原薬の重金属試験法の分析法バリデーション	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.4.3-1 訂正通知書							
3.2.S.4.3-2	DS-2207b 原薬の類縁物質試験法の分析法バリデーション	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.4.3-3	DS-2207b 原薬の定量法の分析法バリデーション	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.4.3-4	ANALYTICAL VALIDATION REPORT METHYLENE BLUE PURITY TEST	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.4.3-5	ANALYTICAL DATA EXTRACTED FROM ANALYTICAL VALIDATION REPORT RV 212 174 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> : THEMIS: ASSAY OF RESIDUAL SOLVENTS BY GC / FID DETECTION	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.4.3-6	ANALYTICAL DATA EXTRACTED FROM ANALYTICAL VALIDATION REPORT RV 212 175 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> : THEMIS: ASSAY OF ACETIC ACID BY HPLC / UV DETECTION	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.4.3-7	DS-2207b 原薬の確認試験(紫外可視吸光度測定 法)の分析法バリデーション	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3.2.S.4.3-8	Analytical validation of the method of determination of Arsenic (As) by ICP-MS in Proveblue®	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日 ~20 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 年 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 月 <span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span> 日	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.4.4	ロット分析(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性(メチルチオニウム塩化物水和物、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> )	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	国外	なし	評価



## 1.12 添付資料一覧

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」

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
3 2 P 8 3-2	DS-2207b 注の希釈後の安定性試験	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3 2 P 8 3-3	DS-2207b 製剤の希釈後の安定性試験に用いる定量 法及び類縁物質試験法の分析法バリデーション	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価
3 2 P 8 3-4	DS-2207b 注の希釈後の安定性試験(最終報告書)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	第一三共 株式会社	国内	なし	評価

## 1.12 添付資料一覧

### 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」

#### 1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国 外)	掲載誌	評価/参 考の別
<b>4.2 試験報告書</b>							
<b>4.2.1 薬理試験</b>							
<b>4.2.1.1 効力を裏付ける試験</b>							
4 2 1 1-1	Smith RP, Alkaitis AA, Shafer PR	Chemically induced methemoglobinemias in the mouse	Biochem Pharmacol	1967;16(2):317-28			参考
4 2 1 1-2	Stolk JM, Smith RP	Species differences in methemoglobin reductase activity	Biochem Pharmacol	1966;15(3):343-51			参考
4 2 1 1-3	May JM, Qu ZC, Cobb CE	Reduction and uptake of methylene blue by human erythrocytes	Am J Physiol Cell Physiol	2004;286(6):C1390-8			参考
4 2 1 1-4	Sass MD, Caruso CJ, Axelrod DR	Mechanism of the TPNH-linked reduction of methemoglobin by methylene blue	Clin Chim Acta	1969;24(1):77-85			参考
4 2 1 1-5	Tomoda A, Ida M, Tsuji A, et al	Mechanism of methaemoglobin reduction by human erythrocytes	Biochem J	1980;188(2):535-40			参考
4 2 1 1-6	Smith RP	The oxygen and sulfide binding characteristics of hemoglobins generated from methemoglobin by two erythrocytic systems	Mol Pharmacol	1967;3(4):378-85			参考
4 2 1 1-7	Beutler E, Collins Z	Methaemoglobin reduction: studies using galactose as substrate	Scand J Haematol	1965;2(4):343-54			参考
4 2 1 1-8	Sass MD, Caruso CJ, Axelrod DR	Accumulation of methylene blue by metabolizing erythrocytes	J Lab Clin Med	1967;69(3):447-55			参考
4 2 1 1-9	Layne WR, Smith RP	Methylene blue uptake and the reversal of chemically induced methemoglobinemias in human erythrocytes	J Pharmacol Exp Ther	1969;165(1):36-44			参考
4 2 1 1-10	Harvey JW, Kaneko JJ	Interactions between methylene blue and erythrocytes of several mammalian species, in vitro	Proc Soc Exp Biol Med	1974;147(1):245-9			参考
4 2 1 1-11	McFadden DP, Carlson GP, Maickel RP	The role of methemoglobin in acute butyl nitrite toxicity in mice	Fundam Appl Toxicol	1981;1(6):448-51			参考
4 2 1 1-12	野村彰	諸種薬物によるSulphemoglobin形成に関する研究 (第4報)	日薬理誌	1980;76(6):435-46			参考
4 2 1 1-13	Lall SB, Peshin SS, Mitra S	Methemoglobinemia in aluminium phosphide poisoning in rats	Indian J Exp Biol	2000;38(1):95-7			参考
4 2 1 1-14	Faivre B, Menu P, Labrude P, et al	Methemoglobin formation after administration of hemoglobin conjugated to carboxylate dextran in guinea pigs	Attempts to prevent the oxidation of hemoglobin	Artif Cells Blood Subs Immob Biotech	1994;22(3):551-8		参考
4 2 1 1-15	Marrs TC, Bright JE, Inns RH	Methaemoglobin production and reduction by methylene blue and the interaction of methylene blue with sodium nitrite in vivo	Hum Toxicol	1989;8(5):359-64			参考
4 2 1 1-16	Kiese M, Lörcher W, Weger N, et al	Comparative studies on the effects of toluidine blue and methylene blue on the reduction of ferrihaemoglobin in man and dog	Eur J Clin Pharmacol	1972;4(2):115-8			参考
4 2 1 1-17	Toothill C	The chemistry of the in vivo reaction between haemoglobin and various oxides of nitrogen	Br J Anaesth	1967;39(5):405-12			参考
4 2 1 1-18	Wray JD	Methaemoglobinaemia caused by hydroxycarbamide (hydroxyurea) ingestion in a dog	J Small Anim Pract	2008;49(4):211-5			参考
<b>4.2.1.3 安全性薬理試験</b>							
4 2 1 3-1	4-WEEK TOXICITY STUDY BY SLOW INTRAVENOUS INFUSION TO BEAGLE DOGS/TEST ITEM: Methylthionium chloride Proveblue		20 年 月 月 ~ 20 年 月 月		国外		評価
4 2 1 3-2	Vutskits L, Briner A, Klausner P, et al	Adverse effects of methylene blue on the central nervous system	Anesthesiology	2008;108(4) 684-92			参考
4 2 1 3-3	Stossel TP	Alterations in hematocrit and respiratory rate induced by methylene blue	Proc Soc Exp Biol Med	1968;128(1):93-5			参考
4 2 1 3-4	Stossel TP	Effect of methylene blue on blood pH, oxygen and carbon dioxide content	Proc Soc Exp Biol Med	1968;128(1):96-7			参考
4 2 1 3-5	Oz M, Isaev D, Lorke DE, et al	Methylene blue inhibits serotonin transporter function	Br J Pharmacol	2011			参考
4 2 1 3-6	Schick PK, Yu BP	Methylene blue-induced serotonin release in human platelets	J Lab Clin Med	1973;82(4):546-53			参考
4 2 1 3-7	Petzer A, Harvey BH, Wegener G, et al	Azure B, a metabolite of methylene blue, is a high-potency, reversible inhibitor of monoamine oxidase	Toxicol Appl Pharmacol	2012;403-9			参考
4 2 1 3-8	Guinee DG, McNamara DB, Ignarro LJ, et al	Arachidonic acid and acetylcholine induced relaxation of bovine coronary artery: effect of indomethacin and methylene blue	Can J Cardiol	1986;2(3):170-5			参考
4 2 1 3-9	Ulusoy HB, Gul H, Seyrek M, et al	The concentration-dependent contractile effect of methylene blue in the human internal mammary artery: a quantitative approach to its use in the vasoplegic syndrome	J Cardiothorac Vasc Anesth	2008;22(4) 560-4			参考
4 2 1 3-10	Pascual R, Villanueva M, Iriarte CF, et al	Action of methylene blue and haemoglobin in rabbit aorta in relation to the surface of drug entry	Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol	1989;339(3):340-7			参考
4 2 1 3-11	Pfäffendorf M, Bruning TA, Batnik HD, et al	The interaction between methylene blue and the cholinergic system	Br J Pharmacol	1997;122(1):95-8			参考
4 2 1 3-12	Haluzik M, Nedvídková J, Schreiber V	Methylene blue—an endocrine modulator	Sb Lek	1995;96(4):319-22			参考
4 2 1 3-13	Broulik PD, Schreiber V	Methylene blue inhibits the stimulation of bone mass by high doses of estradiol in male rats	Endocr Regul	1994;28(3):141-4			参考
4 2 1 3-14	Helander A, Cronholm T, Totmar O	Inhibition of aldehyde dehydrogenases by methylene blue	Biochem Pharmacol	1993;46(12):2135-8			参考

## 1.12 添付資料一覧

### 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」

#### 1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国 外)	掲載誌	評価/参 考の別
4 2 1 1-10	Harvey JW, Kaneko JJ Interactions between methylene blue and erythrocytes of several mammalian species, in vitro					Proc Soc Exp Biol Med	参考
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4 2 2 1-1	DiSanto AR, Wagner JG Pharmacokinetics of highly ionized drugs I Methylene blue--whole blood, urine, and tissue assays					J Pharm Sci	参考
4 2 2 1-2	Gaudette NF, Lodge JW Determination of methylene blue and leucomethylene blue in male and female Fischer 344 rat urine and B6C3F1 mouse urine					J Anal Toxicol	参考
4.2.2.2 吸収							
4 2 2 2-1	Kozaki A, Watanabe J Dose dependency of apparent volumes of distribution for methylene blue in rabbits					J Pharmacobiodyn	参考
4 2 2 2-2	DiSanto AR, Wagner JG Pharmacokinetics of highly ionized drugs III: Methylene blue--blood levels in the dog and tissue levels in the rat following intravenous administration					J Pharm Sci	参考
4.2.2.3 分布							
4 2 2 2-1	Kozaki A, Watanabe J Dose dependency of apparent volumes of distribution for methylene blue in rabbits					J Pharmacobiodyn	参考
4 2 2 2-2	DiSanto AR, Wagner JG Pharmacokinetics of highly ionized drugs III: Methylene blue--blood levels in the dog and tissue levels in the rat following intravenous administration					J Pharm Sci	参考
4 2 2 1-1	DiSanto AR, Wagner JG Pharmacokinetics of highly ionized drugs I Methylene blue--whole blood, urine, and tissue assays					J Pharm Sci	参考
4 2 2 3-1	Peter C, Hongwan D, Küpfer A, et al Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue					Eur J Clin Pharmacol	参考
4 2 2 3-2	Link EM, Costa DC, Lui D, et al Targeting disseminated melanoma with radiolabelled methylene blue: Comparative bio-distribution studies in man and animals					Acta Oncol	参考
4.2.2.4 代謝							
4 2 2 4-1	Buchholz K, Schirmer RH, Eubel JK, et al Interactions of methylene blue with human disulfide reductases and their orthologues from Plasmodium falciparum					Antimicrob Agents Chemother	参考
4 2 2 1-2	Gaudette NF, Lodge JW Determination of methylene blue and leucomethylene blue in male and female Fischer 344 rat urine and B6C3F1 mouse urine					J Anal Toxicol	参考
4 2 2 4-2	Beyhl FE Interaction of organic dyes with hepatic microsomal drug-metabolizing monoxygenases in vitro					Experientia	参考
4 2 2 4-3	Formation of Azure A and azure B from DS-2207b in vitro using Rat Isolated Hepatocytes		20 年 月 ~ 20 年 月	第一三共株式会社	国内		参考
4.2.2.5 排泄							
4 2 2 5-1	Watanabe J, Fujita R Elimination of methylene blue in dogs after oral or intravenous administration					Chem Pharm Bull (Tokyo)	参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4 2 3 1-1	TOXNET						参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4 2 3 2-1	Boushez C Two-Phase dose range-finding study by slow intravenous infusion in beagle dogs					CIT: BP 563-27005 Evreux-France; 2009 Nov Study No : 36109TSC Sponsored by Provepharm	参考
4 2 1 3-1	4-WEEK TOXICITY STUDY BY SLOW INTRAVENOUS INFUSION TO BEAGLE DOGS/TEST ITEM: Methylthionium chloride Proveblue		20 年 月 ~ 20 年 月		国外		評価
4 2 3 2-2	Nathional Toxicology Program NTP Technical report on the toxicology and c arcinogenesis studies of methylene blue trihydrate (CAS No 7720-79-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage study)					National Institutes of Health Public Health Service U S Department of health and human services; 2008 May Report No : NTP TR540 NIH Publication No : 08-4429	参考
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In vitro試験							
4 2 3 3 1-1	BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST/TEST ITEM: Proveblue®		20 年 月 ~ 20 年 月		国外		評価
4 2 3 3 1-2	-BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST/TEST ITEM: Methylene Blue Cooper Official		20 年 月 ~ 20 年 月		国外		参考
4 2 3 3 1-3	BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST/TEST ITEM: Methylene Blue Alfa Aesar		20 年 月 ~ 20 年 月		国外		参考

## 1.12 添付資料一覧

### 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」

#### 1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国 外)	掲載誌	評価/参 考の別
4 2 3 2-2	National Toxicology Program NTP Technical report on the toxicology and c arcinogenesis studies of methylene blue trihydrate (CAS No 7720-79-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage study) National Institutes of Health Public Health Service U S Department of health and human services; 2008 May Report No : NTP TR540 NIH Publication No : 08-4429						参考
4 2 3 3 1-4	Wagner SJ, Cifone MA, Murli H, et al Mammalian genotoxicity assesment of methylene blue in plasma: implications for virus inactivation Transfusion 1995;35(5):407-12						参考
4 2 3 3 1-5	Sturmeiy RG, Wild CP, Hardie LJ Removal of red light minimizes methylene blue-stimulated DNA damage in oesophageal cells: implications for chromoendoscopy Mutagenesis 2009;24(3):253-8						参考
<b>4.2.3.2 In vivo試験</b>							
4 2 3 2-2	National Toxicology Program NTP Technical report on the toxicology and c arcinogenesis studies of methylene blue trihydrate (CAS No 7720-79-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage study) National Institutes of Health Public Health Service U S Department of health and human services; 2008 May Report No : NTP TR540 NIH Publication No : 08-4429						参考
4 2 3 3 1-4	Wagner SJ, Cifone MA, Murli H, et al Mammalian genotoxicity assesment of methylene blue in plasma: implications for virus inactivation Transfusion 1995;35(5):407-12						参考
<b>4.2.3.4 がん原性試験</b>							
4 2 3 2-2	National Toxicology Program NTP Technical report on the toxicology and c arcinogenesis studies of methylene blue trihydrate (CAS No 7720-79-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage study) National Institutes of Health Public Health Service U S Department of health and human services; 2008 May Report No : NTP TR540 NIH Publication No : 08-4429						参考
<b>4.2.3.5 生殖発生毒性試験</b>							
<b>4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験</b>							
4 2 3 5 1-1	Comparative study on the toxicity of three Methylthionium chloride compounds in zebrafish		20 年 月 ~ 20 年 月		海外		参考
4 2 3 5 1-2	Coddington CC, Swanson J, Anderson TL, et al Adverse effects of methylene blue on human sperm motility, componenets of human reproductive tract fluids, and mouse embryo cleavage Fertil steril 1989;51(3):480-5						参考
4 2 3 2-2	National Toxicology Program NTP Technical report on the toxicology and c arcinogenesis studies of methylene blue trihydrate (CAS No 7720-79-3) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage study) National Institutes of Health Public Health Service U S Department of health and human services; 2008 May Report No : NTP TR540 NIH Publication No : 08-4429						参考
<b>4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験</b>							
4 2 3 5 2-1	Tiboni GM, Lamonaca D, et al Transplacental exposure to methylene blue initiates teratogenesis in the mouse: preliminary evidence for a mechanistic Implication of cyclic GMP pathway disruption Teratology 2001;64(4):213-20						参考
4 2 3 5 2-2	Tiboni GM, Giampietro BF, Lamonaca D The soluble guanylate cyclase inhibitor methylene blue evokes preterm delivery and fetal growth restriction in a mouse model 2001;15(4): 333-7						参考
4 2 3 5 2-3	National Toxicology Program Final report on the developmental toxicity of methylene blue trihydrate (CAS No 7220-79-3) in sprague-dawley (CD) rats U S Department of health and human services; 1993 Jul Report No : TER92124						参考
4 2 3 5 2-4	Final report on the developmental toxicity of methylene blue trihydrate (CAS No 7220-79-3) in New Zealand White (NZW) rabbits				国外		参考
<b>4.2.3.7.7 その他の試験</b>							
4 2 3 7 7-1	Compared toxicity profiles of Proveblue and USP reference standard grade methylene blue				国外		参考
<b>4.3 参考文献</b>							
<b>4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献</b>							
4 3 1-1	公益財団法人 日本中毒情報センター 医師向け中毒情報 解毒剤 メチレンブルー Ver 2 02; 2010						
4 3 1-2	林昭, 血液毒-メトヘモグロビン 中毒研究 1988; 1:135-41						
4 3 1-3	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						
4 3 1-4	Disant AR, Wagner JG Pharmacokinetics of highly ionized drugs II: methylene blue-absorption, metabolism, and excretion in man and dog after oral administration J Pharm Sci 1972; 61(7): 1086-90						
4 3 1-5	Warth A, Goepfert B, Bopp C, et al Turquoise to dark green organs at autopsy Virchows Arch 2009; 454: 341-4						
<b>4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献</b>							
4 3 2-1	林昭, 血液毒-メトヘモグロビン 中毒研究 1988; 1:135-41						

## 1.12 添付資料一覧

## 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」

## 1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国 外)	掲載誌	評価/参 考の別
4 3 2-2	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						
4 3 2-3	松本孝澄 フラビンとメトヘモグロビン血症 金沢大学十全医学会雑誌 1979;88(1):233-238						
4 3 2-4	Bongard RD, Merker MP, Shundo R, et al Reduction of thiazine dyes by bovine pulmonary arterial endothelial cells in culture Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 1995; 269:L78-L84						
4 3 2-5	Merker MP, Bongard RD, Kettenhofen NJ, et al Intracellular redox status affects transplasma membrane electron transport in pulmonary arterial endothelial cells Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 282 L36-L43						
4 3 2-6	Merker MP, Bongard RD, Linehan JH, et al Pulmonary endothelial thiazine uptake: separation of cell surface reduction from intracellular reoxidation Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 1997; 272 L673-L80						
4 3 2-7	Olson LE, Merker MP, Patel MK, et al Cyanide increases reduction but decreases sequestration of methylene blue by endothelial cells Ann Biomed Eng 2000; 28:85-93						





## 1.12 添付資料一覧

### 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」

#### 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 3 5 2-2	Prasad R, Singh R, Mishra OP, et al Dapsone induced methemoglobinemia: Intermittent vs continuous intravenous methylene blue therapy Indian J Pediatr 2008;75(3):245-7						参考
5 3 5 2-3	Hjelm M, Holmdahl MH Biochemical effects of aromatic amines: II Cyanosis, methaemoglobinaemia and heinz-body formation induced by a local anaesthetic agent (prilocaine) Acta Anaesthesiol Scand 1965;2:99-120						参考
5 3 5 2-4	Repici A, Di Stefano AF, Radicioni MM, et al Methylene blue MMX® tablets for chromoendoscopy Safety tolerability and bioavailability in healthy volunteers Contemp Clin Trials 2012;33(2):260-7						参考
5 3 5 2-5	Kiese M, Lorcher W, Weger N, et al Comparative studies on the effects of toluidine blue and methylene blue on the reduction of ferrihaemoglobin in man and dog Eur J Clin Pharmacol 1972;4(2):115-8						参考
5 3 5 2-6	Hjelt K, Lund JT, Scherling B, et al Methaemoglobinaemia among neonates in a neonatal intensive care unit Acta Paediatr 1995;84(4):365-70						参考
5 3 5 2-7	Kane GC, Hoehn SM, Behrenbeck TR, et al Benzocaine-induced methemoglobinemia based on the Mayo Clinic experience from 28 478 transesophageal echocardiograms: incidence, outcomes, and predisposing factors Arch Intern Med 2007;167(18):1977-82						参考
5 3 5 2-8	Park KH, Kim H, Lee CC, et al Dapsone intoxication: clinical course and characteristics Clin Toxicol (Phila) 2010;48(6):516-21						参考
5 3 5 2-9	Hunter L, Gordge L, Dargan PI, et al Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review Br J Clin Pharmacol 2011;72(1):18-26						参考
5 3 5 2-10	Bradberry SM Occupational methaemoglobinaemia Mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue Toxicol Rev 2003;22(1):13-27						参考
5 3 5 2-11	Guay J Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes Anesth Analg 2009;108(3):837-45						参考
5 3 5 2-12	Brown C, Bowling M Methemoglobinemia in bronchoscopy: a case series and a review of the literature J Bronchology Interv Pulmonol 2013;20(3):241-6						参考
5 3 5 2-13	Barclay JA, Ziemba SE, Ibrahim RB Dapsone-induced methemoglobinemia: a primer for clinicians Ann Pharmacother 2011;45(9):1103-15						参考
5 3 5 2-14	Geffner ME, Powars DR, Choctaw WT Acquired methemoglobinemia West J Med 1981;134(1):7-10						参考
5 3 5 2-15	Methylene blue: American association of poison control centers database for the years 2000 to 2009 inclusive				国外		参考
5 3 5 2-16	Ng BK, Cameron AJ The role of methylene blue in serotonin syndrome: a systematic review Psychosomatics 2010;51(3):194-200						参考
5 3 5 2-17	Pollack G, Pollack A, Delfiner J, et al Parathyroid surgery and methylene blue: a review with guidelines for safe intraoperative use Laryngoscope 2009;119(10):1941-6						参考
5 3 5 2-18	Poppers PJ, Mastro AR Maternal and foetal methaemoglobinaemia caused by prilocaine Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1969;37:258-63						参考
5 3 5 2-19	Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, et al Fetal death after exposure to methylene blue dye during mid-trimester amniocentesis in twin pregnancy Prenat Diagn 1996;16(1):39-47						参考
5 3 5 2-20	van der Pol JG, Wolf H, Boer K, et al Jejunal atresia related to the use of methylene blue in genetic amniocentesis in twins Br J Obstet Gynaecol 1992;99(2):141-3						参考
5 3 5 2-21	Orr TM, Orr DL 2nd Methemoglobinemia secondary to over-the-counter Anbesol Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;111(2):e7-e11						参考
5 3 5 2-22	Puranam S, Spinello IM A case of sudden desaturation and cyanosis J Hosp Med 2009;4(6):387-9						参考
5 3 5 2-23	Annabi EH, Barker SJ Severe methemoglobinemia detected by pulse oximetry Anesth Analg 2009;108(3):898-9						参考
5 3 5 2-24	So TY, Farrington E Topical benzocaine-induced methemoglobinemia in the pediatric population J Pediatr Health Care 2008;22(6):335-9						参考
5 3 5 2-25	Jimenez MA, Polena S, Coplan NL, et al Methemoglobinemia and transesophageal echo Proc West Pharmacol Soc 2007;50:134-5						参考
5 3 5 2-26	Young B Intraoperative detection of methemoglobinemia in a patient given benzocaine spray to relieve discomfort from a nasogastric tube: a case report AANA J 2008;76(2):99-102						参考
5 3 5 2-27	Dhawan SS Methemoglobinemia-a rare complication of transesophageal echocardiography Clin Cardiol 2009;32(6):E101						参考
5 3 5 2-28	Lin SK, Wu JL, Lee YL, et al Methemoglobinemia induced by exposure to topical benzocaine for an awake nasal intubation-a case report Acta Anaesthesiol Taiwan 2007;45(2):111-5						参考
5 3 5 2-29	Abu-Laban RB, Zed PJ, Pursell RA, et al Severe methemoglobinemia from topical anesthetic spray: case report, discussion and qualitative systematic review CJEM 2001;3(1):51-6						参考
5 3 5 2-30	Saha SA, Kordouni MR, Siddiqui M, et al Methemoglobinemia-induced cardio-respiratory failure secondary to topical anesthesia Am J Ther 2006;13(6):545-9						参考
5 3 5 2-31	Jaffery Z, Ananthasubramaniam K A rare side effect of transesophageal echocardiography: methemoglobinemia from topical benzocaine anesthesia Eur J Echocardiogr 2008;9(2):289-90						参考
5 3 5 2-32	Basra SK, Vives MJ, Reilly MC, et al Methemoglobinemia after fiberoptic intubation in a patient with an unstable cervical fracture: a case report J Spinal Disord Tech 2006;19(4):302-4						参考

## 1.12 添付資料一覧

### 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」

#### 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 3 5 2-33	Khouzam RN Images in cardiovascular medicine Methemoglobinemia as a rare complication during a transesophageal echocardiogram <i>Circulation</i> 2006;113(20):e770						参考
5 3 5 2-34	Hegedus F, Herb K Benzocaine-induced methemoglobinemia <i>Anesth Prog</i> 2005;52(4):136-9						参考
5 3 5 2-35	Jacka MJ, Kruger M, Glick N Methemoglobinemia after transesophageal echocardiography: a life-threatening complication <i>J Clin Anesth</i> 2006;18(1):52-4						参考
5 3 5 2-36	Alonso GF A wild reaction to a topical anesthetic <i>RN</i> 2005;68(10):57-60						参考
5 3 5 2-37	Srikanth MS, Kahlstrom R, Oh KH, et al Topical benzocaine (Hurriceine <sup>®</sup> ) induced methemoglobinemia during endoscopic procedures in gastric bypass patients <i>Obes Surg</i> 2005;15(4):584-90						参考
5 3 5 2-38	Carrodegua L, Szomstein S, Jacobs J, et al Topical anesthesia-induced methemoglobinemia in bariatric surgery patients <i>Obes Surg</i> 2005;15(2):282-5						参考
5 3 5 2-39	LeClaire AC, Mullett TW, Jahania MS, et al Methemoglobinemia secondary to topical benzocaine use in a lung transplant patient <i>Ann Pharmacother</i> 2005;39(2):373-6						参考
5 3 5 2-40	Armstrong C, Burak KW, Beck PL Benzocaine-induced methemoglobinemia: a condition of which all endoscopists should be aware <i>Can J Gastroenterol</i> 2004;18(10):625-9						参考
5 3 5 2-41	Emran MA, Martin TR, Villalba M, et al Methemoglobinemia in a trauma patient <i>J Trauma</i> 2004;57(3):642-4						参考
5 3 5 2-42	Gray TA, Hawkins S A PACU crisis: a case study on the development and management of methemoglobinemia <i>J Perianesth Nurs</i> 2004;19(4):242-53						参考
5 3 5 2-43	Lunenfeld E, Kane GC Methemoglobinemia: sudden dyspnea and oxyhemoglobin desaturation after esophagogoduodenoscopy <i>Respir Care</i> 2004;49(8):940-2						参考
5 3 5 2-44	Bayard M, Farrow J, Tudiver F Acute methemoglobinemia after endoscopy <i>J Am Board Fam Pract</i> 2004;17(3):227-9						参考
5 3 5 2-45	Maimo G, Redick E Recognizing and treating methemoglobinemia: a rare but dangerous complication of topical anesthetic or nitrate overdose <i>Dimens Crit Care Nurs</i> 2004;23(3):116-8						参考
5 3 5 2-46	Khalife WI, Wang R, Khalil J Respiratory failure secondary to methemoglobinemia induced by benzocaine: a case report <i>S D J Med</i> 2004;57(4):145-7						参考
5 3 5 2-47	Fitzsimons MG, Gaudette RR, Hurford WE Critical rebound methemoglobinemia after methylene blue treatment: case report <i>Pharmacotherapy</i> 2004;24(4):538-40						参考
5 3 5 2-48	Anderson CM, Woodside KJ, Spencer TA, et al Methemoglobinemia: an unusual cause of postoperative cyanosis <i>J Vasc Surg</i> 2004;39(3):686-90						参考
5 3 5 2-49	Sachdeva R, Pugea JG, Casale LR, et al Benzocaine-induced methemoglobinemia: a potentially fatal complication of transesophageal echocardiography <i>Tex Heart Inst J</i> 2003;30(4):308-10						参考
5 3 5 2-50	Patel PB, Logan GW, Karnad AB, et al Acquired methemoglobinemia: a rare but serious complication <i>Tenn Med</i> 2003;96(8):373-6						参考
5 3 5 2-51	Vidyarathi V, Manda R, Ahmed A, et al Severe methemoglobinemia after transesophageal echocardiography <i>Am J Ther</i> 2003;10(3):225-7						参考
5 3 5 2-52	Carlson G, Negri E, McGrew A, et al Two cases of methemoglobinemia from the use of topical anesthetics <i>J Emerg Nurs</i> 2003;29(2):106-8						参考
5 3 5 2-53	Abdallah HY, Shah SA Methemoglobinemia induced by topical benzocaine: a warning for the endoscopist <i>Endoscopy</i> 2002;34(9):730-4						参考
5 3 5 2-54	Margulies DR, Manookian CM Methemoglobinemia as a cause of respiratory failure <i>J Trauma</i> 2002;52(4):796-7						参考
5 3 5 2-55	Saleem MA, McClung JA, Peterson SJ Hypoxemia sans hypoxemia <i>Heart Dis</i> 2000;2(2):116-7						参考
5 3 5 2-56	Ramsakal A, Lezama JL, Adelman HM A potentially fatal effect of topical anesthesia <i>Hosp Pract (1995)</i> 2001;36(6):13-4						参考
5 3 5 2-57	Donnelly GB, Randlett D Images in clinical medicine Methemoglobinemia <i>N Engl J Med</i> 2000;343(5):337						参考
5 3 5 2-58	Wurdeman RL, Mohiuddin SM, Holmberg MJ, et al Benzocaine-induced methemoglobinemia during an outpatient procedure <i>Pharmacotherapy</i> 2000;20(6):735-8						参考
5 3 5 2-59	Khan NA, Kruse JA Methemoglobinemia induced by topical anesthesia: a case report and review <i>Am J Med Sci</i> 1999;318(6):415-8						参考
5 3 5 2-60	Slaughter MS, Gordon PJ, Roberts JC, et al An unusual case of hypoxia from benzocaine-induced methemoglobinemia <i>Ann Thorac Surg</i> 1999;67(6):1776-8						参考
5 3 5 2-61	Maher P Methemoglobinemia: an unusual complication of topical anesthesia <i>Gastroenterol Nurs</i> 1998;21(4):173-5						参考
5 3 5 2-62	Gilman CS, Veser FH, Randall D Methemoglobinemia from a topical oral anesthetic <i>Acad Emerg Med</i> 1997;4(10):1011-3						参考
5 3 5 2-63	Cooper HA Methemoglobinemia caused by benzocaine topical spray <i>South Med J</i> 1997;90(9):946-8						参考
5 3 5 2-64	Lee E, Boorse R, Marcinczyk M Methemoglobinemia secondary to benzocaine topical anesthetic <i>Surg Laparosc Endosc</i> 1996;6(6):492-3						参考

## 1.12 添付資料一覧

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」

## 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 3 5 2-65	Grauer SE, Giraud GD Toxic methemoglobinemia after topical anesthesia for transesophageal echocardiography					J Am Soc Echocardiogr 1996;9(6):874-6	参考
5 3 5 2-66	Ferraro-Borgida MJ, Mulhern SA, DeMeo MO, et al Methemoglobinemia from perineal application of an anesthetic cream					Ann Emerg Med 1996;27(6):785-8	参考
5 3 5 2-67	Ellis FD, Seiler JG 3rd, Palmore MM Jr Methemoglobinemia: a complication after fiberoptic orotracheal intubation with benzocaine spray A case report					J Bone Joint Surg Am 1995;77(6):937-9	参考
5 3 5 2-68	Rodriguez LF, Smolik LM, Zbehlik AJ Benzocaine-induced methemoglobinemia: report of a severe reaction and review of the literature					Ann Pharmacother 1994;28(5) 643-9	参考
5 3 5 2-69	Marcovitz PA, Williamson BD, Armstrong WF Toxic methemoglobinemia caused by topical anesthetic given before transesophageal echocardiography					J Am Soc Echocardiogr 1991;4(6):615-8	参考
5 3 5 2-70	Grum DF, Rice TW Methemoglobinemia from topical benzocaine					Cleve Clin J Med 1990;57(4):357-9	参考
5 3 5 2-71	Anderson ST, Hajduczek J, Barker SJ Benzocaine-induced methemoglobinemia in an adult: accuracy of pulse oximetry with methemoglobinemia					Anesth Analg 1988;67(11):1099-101	参考
5 3 5 2-72	Ferraro L, Zeichner S, Greenblott G, et al Cetacaine-induced acute methemoglobinemia					Anesthesiology 1988;69(4):614-5	参考
5 3 5 2-73	Spielman FJ, Anderson JA, Terry WC Benzocaine-induced methemoglobinemia during general anesthesia					J Oral Maxillofac Surg 1984;42(11):740-3	参考
5 3 5 2-74	Olson ML, McEvoy GK Methemoglobinemia induced by local anesthetics					Am J Hosp Pharm 1981;38(1):89-93	参考
5 3 5 2-75	Sandza JG Jr, Roberts RW, Shaw RC, et al Symptomatic methemoglobinemia with a commonly used topical anesthetic, cetacaine					Ann Thorac Surg 1980;30(2):187-90	参考
5 3 5 2-76	Aryal MR, Gupta S, Giri S, et al Benzocaine-induced methemoglobinemia: a life-threatening complication after a transoesophageal echocardiogram (TEE)					BMJ Case Rep 2013	参考
5 3 5 2-77	Khan R, Kuppaswamy BS Cetacaine induced methemoglobinemia: overview of analysis and treatment strategies					W V Med J 2013;109(3):24-6	参考
5 3 5 2-78	Adams V, Marley J, McCarroll C Prilocaine induced methaemoglobinaemia in a medically compromised patient Was this an inevitable consequence of the dose administered?					Br Dent J 2007;203(10):585-7	参考
5 3 5 2-79	Knobeloch L, Goldring J, LeMay W, et al Three cases of methemoglobinemia associated with dental anesthesia					Wis Dent Assoc J 1994;70(5):34-5	参考
5 3 5 2-80	Johnson PL Pulse oximetry signals local anesthetic-induced methemoglobinemia					Anesth Prog 1994;41(1):11-2	参考
5 3 5 2-81	Bardoczky GI, Wathieu M, D'Hollander A Prilocaine-induced methemoglobinemia evidenced by pulse oximetry					Acta Anaesthesiol Scand 1990;34(2):162-4	参考
5 3 5 2-82	Poppers PJ, Vosburgh GJ, Finster M Methemoglobinemia following epidural analgesia during labor: A case report and literature review					Am J Obstet Gynecol 1966;95(5):630-5	参考
5 3 5 2-83	Lavergne S, Darmon M, Levy V, et al Methemoglobinemia and acute hemolysis after tetracaine lozenge use					J Crit Care 2006;21(1):112-4	参考
5 3 5 2-84	Wilkerson RG Getting the blues at a rock concert: a case of severe methaemoglobinaemia					Emerg Med Australas 2010;22(5):466-9	参考
5 3 5 2-85	Lin CH, Fang CC, Lee CC, et al Near-fatal methemoglobinemia after recreational inhalation of amyl nitrite aerosolized with a compressed gas blower					J Formos Med Assoc 2005;104(11):856-9	参考
5 3 5 2-86	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	参考
5 3 5 2-87	Stambach T, Haire K, Soni N, et al Saturday night blue-a case of near fatal poisoning from the abuse of amyl nitrite					J Accid Emerg Med 1997;14(5):339-40	参考
5 3 5 2-88	Malhotra R, Hughes G Methaemoglobinaemia presenting with status epilepticus					J Accid Emerg Med 1996;13(6):427-30	参考
5 3 5 2-89	Edwards RJ, Ujma J Extreme methaemoglobinaemia secondary to recreational use of amyl nitrite					J Accid Emerg Med 1995;12(2):138-42	参考
5 3 5 2-90	Machabert R, Testud F, Descotes J Methaemoglobinaemia due to amyl nitrite inhalation: a case report					Hum Exp Toxicol 1994;13(5):313-4	参考
5 3 5 2-91	Sobey RJ, Campbell CM A 37-year-old with amyl nitrite-induced methemoglobinemia					J Emerg Nurs 1992;18(1):11-3	参考
5 3 5 2-92	Wax PM, Hoffman RS Methemoglobinemia: an occupational hazard of phenylpropanolamine production					J Toxicol Clin Toxicol 1994;32(3):299-303	参考
5 3 5 2-93	White CD, Weiss LD Varying presentations of methemoglobinemia: two cases					J Emerg Med 1991;9 Suppl 1:45-9	参考
5 3 5 2-94	Shesser R, Mitchell J, Edelstein S, et al Methemoglobinemia from isobutyl nitrite preparations					Ann Emerg Med 1981;10(5):262-4	参考
5 3 5 2-95	McCabe A, McCann B, Kelly P Pop goes the O2: a case of popper-induced methaemoglobinaemia					BMJ Case Rep 2012	参考
5 3 5 2-96	Hall A, Stessel B, Bergmans D, et al Two cases of acquired methemoglobinemia					Acta Anaesthesiol Belg 2012;63(2):97-100	参考

## 1.12 添付資料一覧

## 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」

## 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 3 5 2-97	Harvey M, Cave G, Chanwai G Fatal methaemoglobinaemia induced by self-poisoning with sodium nitrite Australas 2010;22(5):463-5				Emerg Med		参考
5 3 5 2-98	Khan A, Adams A, Simmons G, et al Deadly meatballs-a near fatal case of methaemoglobinaemia N Z Med J 2006;119(1239):U2107						参考
5 3 5 2-99	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Methemoglobinemia following unintentional ingestion of sodium nitrite-New York, 2002 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51(29) 639-42						参考
5 3 5 2-100	Kennedy N, Smith CP, McWhinney P Faulty sausage production causing methaemoglobinaemia Arch Dis Child 1997;76(4):367-8						参考
5 3 5 2-101	Kaplan A, Smith C, Promnitz DA, et al Methaemoglobinaemia due to accidental sodium nitrite poisoning Report of 10 cases S Afr Med J 1990;77(6):300-1						参考
5 3 5 2-102	Rieder HU, Frei FJ, Zbinden AM, et al Pulse oximetry in methaemoglobinaemia Failure to detect low oxygen saturation Anaesthesia 1989;44(4):326-7						参考
5 3 5 2-103	van Heijst AN, Douze JM, van Kesteren RG, et al Therapeutic problems in cyanide poisoning J Toxicol Clin Toxicol 1987;25(5):383-98						参考
5 3 5 2-104	Su YF, Lu LH, Hsu TH, et al Successful treatment of methemoglobinemia in an elderly couple with severe cyanosis: two case reports J med Case Rep 2012;6(1):290						参考
5 3 5 2-105	Carlson DJ, Shapiro FL Methemoglobinemia from well water nitrates: a complication of home dialysis Ann Intern Med 1970;73(5):757-9						参考
5 3 5 2-106	Attof R, Magnin C, Bertin-Maghit M, et al Methemoglobinemia by cerium nitrate poisoning Burns 2006;32(8):1060-1						参考
5 3 5 2-107	Brunato F, Garziera MG, Briguglio E A severe methaemoglobinemia induced by nitrates: a case report Eur J Emerg Med 2003;10(4):326-30						参考
5 3 5 2-108	Mullick P, Kumar A, Dayal M, et al Aniline-induced methaemoglobinaemia in a glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficient patient Anaesth Intensive Care 2007;35(2):286-8						参考
5 3 5 2-109	Liao YP, Hung DZ, Yang DY Hemolytic anemia after methylene blue therapy for aniline-induced methemoglobinemia Vet Hum Toxicol 2002;44(1):19-21						参考
5 3 5 2-110	Demirel H, Koster VS, Koot MJ, et al Methemoglobinemia as an uncommon cause of cyanosis Neth J Med 1999;55(1):19-22						参考
5 3 5 2-111	Kearney TE, Manoguerra AS, Dunford JV Jr Chemically induced methemoglobinemia from aniline poisoning West J Med 1984;140(2):282-6						参考
5 3 5 2-112	Harvey JW, Keitt AS Studies of the efficacy and potential hazards of methylene blue therapy in aniline-induced methaemoglobinaemia Br J Haematol 1983;54(1):29-41						参考
5 3 5 2-113	Rosen PJ, Johnson C, McGehee WG, et al Failure of methylene blue treatment in toxic methemoglobinemia Association with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency Ann Intern Med 1971;75(1):83-6						参考
5 3 5 2-114	Greenberg HB Syncope and shock due to methemoglobinemia Arch Environ Health 1964;9:762-4						参考
5 3 5 2-115	Lubash GD, Phillips RE, Shields JD 3rd, et al Acute aniline poisoning treated by hemodialysis Report of a case Arch Intern Med 1964;114:530-2						参考
5 3 5 2-116	Mangelsdorff AF Treatment of methemoglobinemia AMA Arch Ind Health 1956;14(2):148-53						参考
5 3 5 2-117	Hahn HJ Two cases of poisoning by marking ink J R Nav Med Serv 1954;40(1):39-42						参考
5 3 5 2-118	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Severe methemoglobinemia and hemolytic anemia from aniline purchased as 2C-E (4-ethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine), a recreational drug, on the internet-Oregon, 2011 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2012;61(5):85-8						参考
5 3 5 2-119	Pizon AF, Schwartz AR, Shum LR, et al Toxicology laboratory analysis and human exposure to p-chloroaniline Clin Toxicol (Phila) 2009;47(2):132-6						参考
5 3 5 2-120	Ryoo S, Sohn Ch, Oh BJ, et al A case of severe methemoglobinemia caused by hair dye poisoning Hum Exp Toxicol 2014;33(1):103-5						参考
5 3 5 2-121	Badii F, Maghelli S, Costa N, et al Acute methemoglobinemia after nitroglycerine transcutaneous absorption after bomb explosion: a case report J Trauma 2009;66(3):936-7						参考
5 3 5 2-122	Cline MS Curing the 'nitrate blues' Postgrad Med 1994;96(3):124-6						参考
5 3 5 2-123	Robicsek F Acute methemoglobinemia during cardiopulmonary bypass caused by intravenous nitroglycerin infusion J Thorac Cardiovasc Surg 1985;90(6):931-4						参考
5 3 5 2-124	Zurick AM, Wagner RH, Starr NJ, et al Intravenous nitroglycerin, methemoglobinemia, and respiratory distress in a postoperative cardiac surgical patient Anesthesiology 1984;61(4):464-6						参考
5 3 5 2-125	Yu CH, Wang CH, Chang CC Chocolate-colored blood with normal artery oxygen: methemoglobinemia related to phenazopyridine Am J Med Sci 2011;341(4):337						参考
5 3 5 2-126	Fincher ME, Campbell HT Methemoglobinemia and hemolytic anemia after phenazopyridine hydrochloride (Pyridium) administration in end-stage renal disease South Med J 1989;82(3):372-4						参考
5 3 5 2-127	Sharon M, Puente G, Cohen LB Phenazopyridine (Pyridium) poisoning: possible toxicity of methylene blue administration in renal failure Mt Sinai J Med 1986;53(4):280-2						参考
5 3 5 2-128	Daly JS, Hultquist DE, Rucknagel DL Phenazopyridine induced methaemoglobinaemia associated with decreased activity of erythrocyte cytochrome b5 reductase J Med Genet 1983;20(4):307-9						参考

## 1.12 添付資料一覧

## 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」

## 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 3 5 2-129	Jeffery WH, Zelicoff AP, Hardy WR Acquired methemoglobinemia and hemolytic anemia after usual doses of phenazopyridine Drug Intell Clin Pharm 1982;16(2):157-9						参考
5 3 5 2-130	Zimmerman RC, Green ED, Ghurabi WH, et al Methemoglobinemia from overdose of phenazopyridine hydrochloride Ann Emerg Med 1980;9(3):147-9						参考
5 3 5 2-131	Nathan DM, Siegel AJ, Bunn HF Acute methemoglobinemia and hemolytic anemia with phenazopyridine: possible relation to acute renal failure Arch Intern Med 1977;137(11):1636-8						参考
5 3 5 2-132	Saxena H, Prakash Saxena A Acute methaemoglobinaemia due to ingestion of nitrobenzene (paint solvent) Indian J Anaesth 2010;54(2):160-2						参考
5 3 5 2-133	Perera M, Shihana F, Kularathne K, et al Acute methaemoglobinaemia after massive nitrobenzene ingestion BMJ Case Rep 2009						参考
5 3 5 2-134	Kumar A, Chawla R, Ahuja S, et al Nitrobenzene poisoning and spurious pulse oximetry Anaesthesia 1990;45(11):949-51						参考
5 3 5 2-135	Schimelman MA, Soler JM, Muller HA Methemoglobinemia: nitrobenzene ingestion JACEP 1978;7(11):406-8						参考
5 3 5 2-136	Gupta A, Jain N, Agrawal A, et al A fatal case of severe methaemoglobinemia due to nitrobenzene poisoning Emerg Med J 2012;29(1):70-1						参考
5 3 5 2-137	Linz AJ, Greenham RK, Fallon LF Jr Methemoglobinemia: an industrial outbreak among rubber molding workers J Occup Environ Med 2006;48(5):523-8						参考
5 3 5 2-138	Skold A, Klein R Symptomatic-low grade methemoglobinemia because of dapsone: a multiple hit hypothesis Am J Ther 2011;14						参考
5 3 5 2-139	Cho SS, Park YD, Noh JH, et al Anesthetic experience of methemoglobinemia detected during general anesthesia for gastrectomy of advanced gastric cancer -A case report- Korean J Anesthesiol 2010;59(5):340-3						参考
5 3 5 2-140	Thunga G, Sam KG, Patel D, et al Effectiveness of hemodialysis in acute dapsone overdose-a case report Am J Emerg Med 2008;26(9):1070 e1-4						参考
5 3 5 2-141	O'Dwyer D, McElvaney NG A case of dapsone induced methaemoglobinaemia Ir J Med Sci 2008;177(3):273-5						参考
5 3 5 2-142	Arrivabene Caruy CA, Cardoso AR, Cespedes Paes F, et al Perioperative methemoglobinemia Minerva Anestesiol 2007;73(6):377-9						参考
5 3 5 2-143	Matisoff AJ, Panni MK Methylene blue treatment for methemoglobinemia and subsequent dramatic bispectral index reduction Anesthesiology 2006;105(1):228						参考
5 3 5 2-144	Salamat A, Watson HG Drug-induced methaemoglobinaemia presenting with angina following the use of dapsone Clin Lab Haematol 2003;25(5):327-8						参考
5 3 5 2-145	Seaton RA, Nathwani D, Kirk J, et al Blue and breathless Hosp Med 1999;60(7):530						参考
5 3 5 2-146	Lee SW, Lee JY, Lee KJ, et al A case of methemoglobinemia after ingestion of an aphrodisiac, later proven as dapsone Yonsei Med J 1999;40(4):388-91						参考
5 3 5 2-147	Southgate HJ, Masterson R Lessons to be learned: a case study approach: prolonged methaemoglobinaemia due to inadvertent dapsone poisoning; treatment with methylene blue and exchange transfusion J R Soc Promot Health 1999;119(1):52-5						参考
5 3 5 2-148	Ward KE, McCarthy MW Dapsone-induced methemoglobinemia Ann Pharmacother 1998;32(5):549-53						参考
5 3 5 2-149	Sin DD, Shafran SD Dapsone- and primaquine-induced methemoglobinemia in HIV-infected individuals J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro 1996;12(5):477-81						参考
5 3 5 2-150	Hoetelmans RM, Otten JM, Koks CH, et al Combined dapsone and clofazimine intoxication Hum Exp Toxicol 1996;15(8):625-8						参考
5 3 5 2-151	Sprung J, Bourke DL, Mackenzie CF, et al Chronic methemoglobinemia: improving hemoglobin saturation monitoring during anesthesia J Clin Monit 1994;10(4):267-9						参考
5 3 5 2-152	Hansen DG, Challoner KR, Smith DE Dapsone intoxication: two case reports J Emerg Med 1994;12(3):347-51						参考
5 3 5 2-153	Sheela A, Thachil RT, Sridhar CB Dapsone poisoning J Trop Med Hyg 1993;96(5):274-6						参考
5 3 5 2-154	Trillo RA Jr, Aukburg S Dapsone-induced methemoglobinemia and pulse oximetry Anesthesiology 1992;77(3):594-6						参考
5 3 5 2-155	Erstad BL Dapsone-induced methemoglobinemia and hemolytic anemia Clin Pharm 1992;11(9):800-5						参考
5 3 5 2-156	Dawson AH, Whyte IM Management of dapsone poisoning complicated by methaemoglobinaemia Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989;4(5):387-92						参考
5 3 5 2-157	Pannikar VK, Valarmathi, Vijaykumaran P On "suicide with dapsone" Indian J Lepr 1989;61(2):306						参考
5 3 5 2-158	Berlin G, Brodin B, Hilden JO, et al Acute dapsone intoxication: a case treated with continuous infusion of methylene blue, forced diuresis and plasma exchange J Toxicol Clin Toxicol 1984-1985;22(6):537-48						参考
5 3 5 2-159	Lambert M, Sonnet J, Mahieu P, et al Delayed sulfhemoglobinemia after acute dapsone intoxication J Toxicol Clin Toxicol 1982;19(1):45-50						参考
5 3 5 2-160	Goldstein BD Exacerbation of dapsone-induced Heinz body hemolytic anemia following treatment with methylene blue Am J Med Sci 1974;267(5):291-7						参考

## 1.12 添付資料一覧

## 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」

## 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 3 5 2-161	Steffen C, Seitz R Severe chlorate poisoning: report of a case	Arch Toxicol	1981;48(4):281-8				参考
5 3 5 2-162	Helliwell M, Nunn J Mortality in sodium chlorate poisoning	Br Med J	1979;1(6171):1119				参考
5 3 5 2-163	O'Grady J, Jarecsni E Sodium chlorate poisoning	Br J Clin Pract	1971;25(1):38-9				参考
5 3 5 2-164	Lee E, Phua DH, Lim BL, et al Severe chlorate poisoning successfully treated with methylene blue	J Emerg Med	2013;44(2):381-4				参考
5 3 5 2-165	Sein Anand J, Barwina M, Zajac M, et al Suicidal intoxication with potassium chlorate successfully treated with renal replacement therapy and extracorporeal liver support	Przegl Lek	2012;69(8):585-6				参考
5 3 5 2-166	Park JS, Kim H, Lee SW, et al Successful treatment of methemoglobinemia and acute renal failure after indoxacarb poisoning	Clin Toxicol (Phila)	2011;49(8):744-6				参考
5 3 5 2-167	Chhabra R, Singh I, Tandon M, et al Indoxacarb poisoning: a rare presentation as methemoglobinaemia	Indian J Anaesth	2010;54(3):239-41				参考
5 3 5 2-168	Wu YJ, Lin YL, Huang HY, et al Methemoglobinemia induced by indoxacarb intoxication	Clin Toxicol (Phila)	2010;48(7):766-7				参考
5 3 5 2-169	Soltaninejad K, Nelson LS, Khodakarim N, et al Unusual complication of aluminum phosphide poisoning: development of hemolysis and methemoglobinemia and its successful treatment	Indian J Crit Care Med	2011;15(2):117-9				参考
5 3 5 2-170	Shadnia S, Soltaninejad K, Hassanian-Moghadam H, et al Methemoglobinemia in aluminum phosphide poisoning	Hum Exp Toxicol	2011;30(3):250-3				参考
5 3 5 2-171	Karadsheh NS, Shaker Q, Ratroo B Metoclopramide-induced methemoglobinemia in a patient with co-existing deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase and NADH-cytochrome b5 reductase: failure of methylene blue treatment	Haematologica	2001;86(6):659-60				参考
5 3 5 2-172	Mary AM, Bhupalam L Metoclopramide-induced methemoglobinemia in an adult	J Ky Med Assoc	2000;98(6):245-7				参考
5 3 5 2-173	Mahomedy MC, Mahomedy YH, Canham PA, et al Methaemoglobinaemia following treatment dispensed by witch doctors Two cases of potassium permanganate poisoning	Anaesthesia	1975;30(2):190-3				参考
5 3 5 2-174	Geiger JC, Gray JP Cyanid Poisoning: Additional Note on Its Treatment with Intravenous Methylene Blue Solutions	Cal West Med	1935;43(5):339-42				参考
5 3 5 2-175	Singh R, Vinayagam S, Vajifdar H Methemoglobinemia as a result of accidental lacquer thinner poisoning	Indian J Crit Care Med	2012;16(1):44-7				参考
5 3 5 2-176	Lim HC, Poulouse V, Tan HH Acute naphthalene poisoning following the non-accidental ingestion of mothballs	Singapore Med J	2009;50(8):e298-301				参考
5 3 5 2-177	Sinkovic A, Strdin A, Svensk F Severe acute copper sulphate poisoning: a case report	Arh Hig Rada Toksikol	2008;59(1):31-5				参考
5 3 5 2-178	Fung HT, Lai CH, Wong OF, et al Two cases of methemoglobinemia following zopiclone ingestion	Clin Toxicol (Phila)	2008;46(2):167-70				参考
5 3 5 2-179	Foltz LM, Dalal BI, Wadsworth LD, et al Recognition and management of methemoglobinemia and hemolysis in a G6PD-deficient patient on experimental anticancer drug Triapine	Am J Hematol	2006;81(3):210-1				参考
5 3 5 2-180	Yang CC, Wu ML, Deng JF Prolonged hemolysis and methemoglobinemia following organic copper fungicide ingestion	Vet Hum Toxicol	2004;46(6):321-3				参考
5 3 5 2-181	Kaushik P, Zuckerman SJ, Campo NJ, et al Celecoxib-induced methemoglobinemia	Ann Pharmacother	2004;38(10):1635-8				参考
5 3 5 2-182	Khanduri U, Sharma A, Kumar P Unique red cell abnormality in a case of fatal methylene blue induced haemolysis	Hematology	2004;9(3):239-41				参考
5 3 5 2-183	Hovenga S, Koenders ME, van der Werf TS, et al Methaemoglobinaemia after inhalation of nitric oxide for treatment of hydrochlorothiazide-induced pulmonary oedema	Lancet	1996;348(9033):1035-6				参考
5 3 5 2-184	Yang CC, Hwang SF, Chou MM, et al Metobromuron/metolachlor ingestion with late onset methemoglobinemia in a pregnant woman successfully treated with methylene blue	J Toxicol Clin Toxicol	1995;33(6):713-6				参考
5 3 5 2-185	Pratt CB, Bowman LC, Marina N, et al A phase I study of sulofenur in refractory pediatric malignant solid tumors	Invest New Drugs	1995;13(1) 63-6				参考
5 3 5 2-186	Casey PB, Buckley BM, Vale JA Methemoglobinemia following ingestion of a monolinuron/paraquat herbicide (Gramonol®)	J Toxicol Clin Toxicol	1994;32(2):185-9				参考
5 3 5 2-187	Chalfa R, Elliott CG, Mathewson HS Drug-induced methemoglobinemia in a healthy 20-year-old soldier undergoing shoulder surgery	Nurse Anesth	1993;4(4):202-4				参考
5 3 5 2-188	Lin JL, Lim PS Acute sodium chlorite poisoning associated with renal failure	Ren Fail	1993;15(4):645-8				参考
5 3 5 2-189	Laney RF, Hoffman RS Methemoglobinemia secondary to automobile exhaust fumes	Am J Emerg Med	1992;10(5):426-8				参考
5 3 5 2-190	Ng LL, NaiK RB, Polak A Paraquat ingestion with methaemoglobinaemia treated with methylene blue	Br Med J (Clin Res Ed)	1982;284(6327):1445-6				参考
5 3 5 2-191	Ramírez Rivera J, Garayúa JE Methemoglobinemia: life-threatening hazard of multiple drug ingestions	Bol Asoc Med P R	2006;98(2):118-21				参考
5 3 5 2-192	Yang JJ, Lin N, Lv R, et al Methemoglobinemia misdiagnosed as ruptured ectopic pregnancy	Acta Anaesthesiol Scand	2005;49(4):586-8				参考

## 1.12 添付資料一覧

## 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」

## 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 3 5 2-193	Wolak E, Byerly FL, Mason T, et al	Methemoglobinemia in critically ill burned patients		Am J Crit Care	2005;14(2):104-8		参考
5 3 5 2-194	Katz KD, Ruha AM, Curry SC	Aniline and methanol toxicity after shoe dye ingestion		J Emerg Med	2004;27(4):367-9		参考
5 3 5 2-195	Kern K, Langevin PB, Dunn BM	Methemoglobinemia after topical anesthesia with lidocaine and benzocaine for a difficult intubation		J Clin Anesth	2000;12(2):167-72		参考
5 3 5 2-196	Schroeder TH, Dieterich HJ, Mühlbauer B	Methemoglobinemia after axillary block with bupivacaine and additional injection of lidocaine in the operative field		Acta Anaesthesiol Scand	1999;43(4):480-2		参考
5 3 5 2-197	Kotler RL, Hansen-Flaschen J, Casey MP	Severe methaemoglobinaemia after flexible fiberoptic bronchoscopy		Thorax	1989;44(3):234-5		参考
5 3 5 2-198	O'Donohue WJ Jr, Moss LM, Angelillo VA	Acute methemoglobinemia induced by topical benzocaine and lidocaine		Arch Intern Med	1980;140(11):1508-9		参考
5 3 5 2-199	Harris JC, Rumack BH, Peterson RG, et al	Methemoglobinemia resulting from absorption of nitrates		JAMA	1979;242(26):2869-71		参考
5 3 5 2-200	Harrison MR	Toxic methaemoglobinaemia A case of acute nitrobenzene and aniline poisoning treated by exchange transfusion		Anaesthesia	1977;32(3):270-2		参考
5 3 5 2-201	Mascarenhas BR, Geller AC, Goodman AI	Cyanide poisoning, medical emergency		N Y State J Med	1969;69(12):1782-4		参考
5 3 5 2-202	Conway R, Browne P, O'Connell P	An unusual cause of methaemoglobinaemia		Ir Med J	2009;102(6):184		参考
5 3 5 2-203	Chan WB, Law E, Lee YT	Cyanosis in a compulsive urine drinker		Int J Clin Pract	2004;58(6) 639-40		参考
5 3 5 2-204	Caudill L, Walbridge J, Kuhn G	Methemoglobinemia as a cause of coma		Ann Emerg Med	1990;19(6):677-9		参考
5 3 5 2-205	Hojas-Bernal R, McNab-Martin P, Fairbanks VF, et al	Hb Chile [ $\beta$ 28(B10)Leu>Met]: an unstable hemoglobin associated with chronic methemoglobinemia and sulfonamide or methylene blue-induced hemolytic anemia		Hemoglobin	1999;23(2):125-34		参考
5 3 5 2-206	Baraka AS, Ayoub CM, Kaddoum RN, et al	Severe oxyhemoglobin desaturation during induction of anesthesia in a patient with congenital methemoglobinemia		Anesthesiology	2001;95(5):1296-7		参考
5 3 5 2-207	King EJ, White JC, Gilchrist M	A case of idiopathic methaemoglobinaemia treated by ascorbic acid and methylene blue		J Pathol Bacteriol	1947;59(1-2):181-8		参考
5 3 5 2-208	McRobb CM, Holt DW	Methylene blue-induced methemoglobinemia during cardiopulmonary bypass? A case report and literature review		J Extra Corpor Technol	2008;40(3):206-14		参考
5 3 5 2-209	Mhaskar R, Mhaskar AM	Methemoglobinemia following chromoperturbation in treated pelvic tuberculosis		Int J Gynaecol Obstet	2002;77(1):41-2		参考
5 3 5 2-210	Bilgin H, Özcan B, Bilgin T	Methemoglobinemia induced by methylene blue perturbation during laparoscopy		Acta Anaesthesiol Scand	1998;42(5):594-5		参考
5 3 5 2-211	Dewachter P, Mouton-Faivre C, Trechot P, et al	Severe anaphylactic shock with methylene blue instillation		Anesth Analg	2005;101(1):149-50		参考
5 3 5 2-212	Gerli S, Rossetti D, Unfer V, et al	Laparoscopy and methylene blue intrauterine injection immediately after undiagnosed conception: effect on pregnancy and neonatal outcome		Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	2004;112(1):102-3		参考
5 3 5 2-213	Robinson DN, McFadzean WA	Pulse oximetry and methylene blue		Anaesthesia	1990;45(10):884-5		参考
5 3 5 2-214	Macia M, Gallego E, Garcia-Cobaleda I, et al	Methylene blue as a cause of chemical peritonitis in a patient on peritoneal dialysis		Clin Nephrol	1995;43(2):136-7		参考
5 3 5 2-215	Schultz P, Schwarz GA	Radiculomyelopathy following intrathecal instillation of methylene blue A hazard reaffirmed		Arch Neurol	1970;22(3):240-4		参考
5 3 5 2-216	Arief AJ, Pyzik SW	Quadriplegia after intrathecal injection of methylene blue		J Am Med Assoc	1960;173(7):794-6		参考
5 3 5 2-217	Kluk J, Charles-Holmes R, Markham D	Acute phototoxicity induced by methylene blue-assisted parathyroidectomy: an unreported risk of a common procedure		Br J Dermatol	2012;166(4):907-8		参考
5 3 5 2-218	Dumbarton TC, Gorman SK, Minor S, et al	Local cutaneous necrosis secondary to a prolonged peripheral infusion of methylene blue in vasodilatory shock		Ann Pharmacother	2012;46(3):e6		参考
5 3 5 2-219	Harkrider WW, Diebold AE, Maloney T, et al	An extended phase II trial of iodine-125 methylene blue for sentinel lymph node identification in women with breast cancer		J Am Coll Surg	2013;216(4):599-605		参考
5 3 5 2-220	Ha KY, Parish D, Hamilton R, et al	Fat necrosis in the breast from methylene blue dye injection		Proc (Bayl Univ med Cent)	2013;26(3):298-9		参考
5 3 5 2-221	Stanford SC, Stanford BJ, Gillman PK	Risk of severe serotonin toxicity following co-administration of methylene blue and serotonin reuptake inhibitors: an update on a case report of post-operative delirium		J Psychopharmacol	2010;24(10):1433-8		参考
5 3 5 2-222	Rowley M, Riutort K, Shapiro D, et al	Methylene blue-associated serotonin syndrome: a 'green' encephalopathy after parathyroidectomy		Neurocrit Care	2009;11(1):88-93		参考
5 3 5 2-223	Ng BK, Cameron AJ, Liang R, et al	Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review		Can J Anaesth	2008;55(1):36-41		参考
5 3 5 2-224	Khan MA, North AP, Chadwick DR	Prolonged postoperative altered mental status after methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and review of the literature		Ann R Coll Surg Engl	2007;89(2):W9-11		参考

## 1.12 添付資料一覧

## 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」

## 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 3 5 2-225	McDonnell AM, Rybak I, Wadleigh M, et al	Suspected serotonin syndrome in a patient being treated with methylene blue for ifosfamide encephalopathy	2012;18(4):436-9			J Oncol Pharm Pract	参考
5 3 5 2-226	Porat R, Gilbert S, Magilner D	Methylene blue-induced phototoxicity: an unrecognized complication	1996;97(5):717-21			Pediatrics	参考
5 3 5 2-227	Vincer MJ, Allen AC, Evans JR, et al	Methylene-blue-induced hemolytic anemia in a neonate	1987;136(5):503-4			CMAJ	参考
5 3 5 2-228	McEnerney JK, McEnerney LN	Unfavorable neonatal outcome after intraamniotic injection of methylene blue	1983;61(3 Suppl):35S-37S			Obstet Gynecol	参考
5 3 5 2-229	Crooks J	Haemolytic jaundice in a neonate after intra-amniotic injection of methylene blue	1982;57(11):872-3			Arch Dis Child	参考
5 3 5 2-230	Spahr RC, Salsburey DJ, Krissberg A, et al	Intraamniotic injection of methylene blue leading to methemoglobinemia in one of twins	1980;17(5):477-8			Int J Gynaecol Obstet	参考
5 3 5 2-231	Cowett RM, Hakanson DO, Kocon RW, et al	Untoward neonatal effect of intraamniotic administration of methylene blue	1976;48(1 Suppl):74S-75S			Obstet Gynecol	参考
5 3 5 2-232	Bost V, Odent-Malaure H, Chavarin P, et al	A regional haemovigilance retrospective study of four types of therapeutic plasma in a ten-year survey period in France	2013;104(4):337-41			Vox Sang	参考
5 3 5 2-233	Bartelmaos T, Chabanel A, Leger J, et al	Plasma transfusion in liver transplantation: a randomized, double-blind, multicenter clinical comparison of three virally secured plasmas	2013;53(6):1335-45			Transfusion	参考
5 3 5 2-234	Kaczorowska-Hac B, Stefanowicz J, Stachowicz-Stencel T, et al	Methemoglobinemia in postchemotherapy stomatitis topical treatment: 2 pediatric cases	2012;34(2):137-9			J Pediatr Hematol Oncol	参考
5 3 5 2-235	Bittmann S, Krüger C	Benzocaine-induced methaemoglobinaemia: a case study	2011;20(3):168-70			Br J Nurs	参考
5 3 5 2-236	Kreshak AA, Ly BT, Edwards WC, et al	A 3-year-old boy with fever and oral lesions	2009;38(11):613-6			Diagnosis: methemoglobinemia Pediatr Ann	参考
5 3 5 2-237	Chung NY, Batra R, Itzkevitch M, et al	Severe methemoglobinemia linked to gel-type topical benzocaine use: a case report	2010;38(5):601-6			J Emerg Med	参考
5 3 5 2-238	Bong CL, Hilliard J, Seefelder C	Severe methemoglobinemia from topical benzocaine 7.5% (baby orajel) use for teething pain in a toddler	2009;48(2):209-11			Clin Pediatr (Phila)	参考
5 3 5 2-239	Dahshan A, Donovan GK	Severe methemoglobinemia complicating topical benzocaine use during endoscopy in a toddler: a case report and review of the literature	2006;117(4):e806-9			Pediatrics	参考
5 3 5 2-240	Bhutani A, Bhutani MS, Patel R	Methemoglobinemia in a patient undergoing gastrointestinal endoscopy	1992;26(10):1239-40			Ann Pharmacother	参考
5 3 5 2-241	Gentile DA	Severe methemoglobinemia induced by a topical teething preparation	1987;3(3):176-8			Pediatr Emerg Care	参考
5 3 5 2-242	Potter JL, Hillman JV	Benzocaine-induced methemoglobinemia	1979;8(1):26-7			JACEP	参考
5 3 5 2-243	Hughes JR	Infantile methemoglobinemia due to benzocaine suppository	1965;66(4):797-9			J Pediatr	参考
5 3 5 2-244	Ozdogan H, Osma S, Aydin GB, et al	Methemoglobinemia presenting in a circumcised baby following application of prilocaine: a case report	2010;4:49			J Med Case Reports	参考
5 3 5 2-245	Freeman L, Wolford RW	Methemoglobinemia secondary to cleaning solution ingestion	1996;14(5):599-601			J Emerg Med	参考
5 3 5 2-246	Nabukeera-Barungi N, Mworozzi E	Sudden onset methaemoglobinaemia in a previously well Ugandan child: a case report and literature review	2012;11:49			Pan Afr med J	参考
5 3 5 2-247	Chou TD, Gibran NS, Urdahl K, et al	Methemoglobinemia secondary to topical silver nitrate therapy--a case report	1999;25(6):549-52			Burns	参考
5 3 5 2-248	Miller LW	Methemoglobinemia associated with well water	1971;216(10):1642-3			JAMA	参考
5 3 5 2-249	Strauch B, Buch W, Grey W, et al	Successful treatment of methemoglobinemia secondary to silver nitrate therapy	1969;281(5):257-8			N Engl J Med	参考
5 3 5 2-250	Vigil J, Warburton S, Haynes WS, et al	Nitrates in municipal water supply cause methemoglobinemia in infant	1965;80(12):1119-21			Public Health Rep	参考
5 3 5 2-251	Goluboff N, Wheaton R	Methylene blue induced cyanosis and acute hemolytic anemia complicating the treatment of methemoglobinemia	1961;58(1):86-9			J Pediatr	参考
5 3 5 2-252	Zaki SA, Jadhav A, Chandane P	Methaemoglobinaemia during Holi festival	2009;29(3):221-3			Ann Trop Paediatr	参考
5 3 5 2-253	Mauskar A, Karande S, Kulkarni M	Acquired methemoglobinemia due to contaminated colours: a preventable disaster	2009;55(2):139-40			J Trop Pediatr	参考
5 3 5 2-254	Mier RJ	Treatment of aniline poisoning with exchange transfusion	1988;26(5-6):357-64			J Toxicol Clin Toxicol	参考
5 3 5 2-255	Etteldorf JN	Methylene blue in the treatment of methemoglobinemia in premature infants caused by marking ink: a report of eight cases	1951;38(1):24-7			J Pediatr	参考
5 3 5 2-256	Gold NA, Bithoney WG	Methemoglobinemia due to ingestion of at most three pills of pyridium in a 2-year-old: case report and review	2003;25(2):143-8			J Emerg Med	参考

## 1.12 添付資料一覧

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」

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 3 5 2-257	Truman TL, Dallesio JJ, Weibley RE	Life-threatening Pyridium Plus <sup>®</sup> intoxication: a case report	1995;11(2):103-6		Pediatr Emerg Care		参考
5 3 5 2-258	Cohen BL, Bovasso GJ Jr	Acquired methemoglobinemia and hemolytic anemia following excessive pyridium (phenazopyridine hydrochloride) ingestion	1971;10(9):537-40		Clin Pediatr (Phila)		参考
5 3 5 2-259	Masurkar VA, Edstein MD, Gorton CJ, et al	Acute dapsone overdose: the effects of continuous veno-venous haemofiltration on the elimination of dapsone	2011;39(6):1131-5		Anaesth Intensive Care		参考
5 3 5 2-260	Canning J, Levine M	Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: methemoglobinemia following dapsone exposure	2011;7(2):139-46		J Med Toxicol		参考
5 3 5 2-261	Ferguson AJ, Lavery GG	Deliberate self-poisoning with dapsone: a case report and summary of relevant pharmacology and treatment	1997;52(4):359-63		Anaesthesia		参考
5 3 5 2-262	MacDonald RD, McGuigan MA	Acute dapsone intoxication: a pediatric case report	1997;13(2):127-9		Pediatr Emerg Care		参考
5 3 5 2-263	Mehta V, Jhala DR, Lanewala M	A suspected case of dapsone poisoning	1992;90(12):312		J Indian Med Assoc		参考
5 3 5 2-264	Linakis JG, Shannon M, Woolf A, et al	Recurrent methemoglobinemia after acute dapsone intoxication in a child	1989;7(5):477-80		J Emerg Med		参考
5 3 5 2-265	Cooke TJ	Dapsone poisoning	1970;1(23):1158-9		Med J Aust		参考
5 3 5 2-266	Shepherd G, Grover J, Klein-Schwartz W	Prolonged formation of methemoglobin following nitroethane ingestion	1998;36(6):613-6		J Toxicol Clin Toxicol		参考
5 3 5 2-267	Golden PJ, Weinstein R	Treatment of high-risk, refractory acquired methemoglobinemia with automated red blood cell exchange	1998;13(1):28-31		J Clin Apher		参考
5 3 5 2-268	Hornfeldt CS, Rabe WH 3rd	Nitroethane poisoning from an artificial fingernail remover	1994;32(3):321-4		J Toxicol Clin Toxicol		参考
5 3 5 2-269	Gharahbaghian L, Massoudian B, Dimassa G	Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia in two pediatric patients after ingestion of hydroxylamine sulfate	2009;10(3):197-201		West J Emerg Med		参考
5 3 5 2-270	Spiller H, Rodgers G, Willis D, et al	Methemoglobinemia due to malachite green ingestion in a child	2008;46(4):320-1		Clin Toxicol (Phila)		参考
5 3 5 2-271	Chan B, Ui LQ, Ming TP, et al	Methemoglobinemia after ingestion of Chinese herbal medicine in a 9-day-old infant	2007;45(3):281-3		Clin Toxicol (Phila)		参考
5 3 5 2-272	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	2006;50:368-71		Ann Nutr Metab		参考
5 3 5 2-273	Tsai TC, Peng SK, Shih YR, et al	Sulfadiazine-induced methemoglobinemia in a boy with thalassemia	2005;52(9):1002-3		Can J Anaesth		参考
5 3 5 2-274	Murone AJ, Stucki P, Roback MG, et al	Severe methemoglobinemia due to food intoxication in infants	2005;21(8):536-8		Pediatr Emerg Care		参考
5 3 5 2-275	Maddali MM, Fahr J	Postoperative methemoglobinemia with associated G-6-P-D deficiency in infant cardiac surgery-enigmas in diagnosis and management	2005;15(4):334-7		Paediatr Anaesth		参考
5 3 5 2-276	Herman MI, Chyka PA, Butler AY, et al	Methylene blue by intraosseous infusion for methemoglobinemia	1999;33(1):111-3		Ann Emerg Med		参考
5 3 5 2-277	Lynch A, Tobias JD	Acute valproate ingestion induces symptomatic methemoglobinemia	1998;14(3):205-7		Pediatr Emerg Care		参考
5 3 5 2-278	Dean BS, Lopez G, Krenzlok EP	Environmentally-induced methemoglobinemia in an infant	1992;30(1):127-33		J Toxicol Clin Toxicol		参考
5 3 5 2-279	Potter JL, Krill CE Jr, Neal D, et al	Methemoglobinemia due to ingestion of N,N-dimethyl-p-toluidine, a component used in the fabrication of artificial fingernails	1988;17(10):1098-100		Ann Emerg Med		参考
5 3 5 2-280	Kearns GL, Fiser DH	Metoclopramide-induced methemoglobinemia	1988;82(3):364-6		Pediatrics		参考
5 3 5 2-281	Chilcote RR, Williams B, Wolff LJ, et al	Sudden death in an infant from methemoglobinemia after administration of "sweet spirits of nitre"	1977;59(2):280-2		Pediatrics		参考
5 3 5 2-282	Wander HJ, Pascoe DJ	Phenylazopyridine hydrochloride poisoning: Report of case and review of literature	1965;110:105-7		Am J Dis Child		参考
5 3 5 2-283	Shachor-Meyouhas Y, Galbraith R, Shavit I	Application of topical analgesia in triage: a potential for harm	2008;35(1):39-41		J Emerg Med		参考
5 3 5 2-284	Voelker CA, Brown L, Hinson RM	Perioperatively acquired methaemoglobinaemia in a preterm infant	2002;12(3):284-6		Paediatr Anaesth		参考
5 3 5 2-285	Tush GM, Kuhn RJ	Methemoglobinemia induced by an over-the-counter medication	1996;30(11):1251-4		Ann Pharmacother		参考
5 3 5 2-286	Christensen CM, Farrar HC, Kearns GL	Protracted methemoglobinemia after phenazopyridine overdose in an infant	1996;36(2):112-6		J Clin Pharmacol		参考
5 3 5 2-287	Bedrick AD	Perioperative neonatal methemoglobinemia and transcutaneous oxygen monitoring	1986;21(5):392-4		J Pediatr Surg		参考
5 3 5 2-288	Goluboff N, Macfadyen DJ	Methemoglobinemia in an infant: associated with application of a tar-benzocaine ointment	1955;47(2):222-6		J Pediatr		参考

## 1.12 添付資料一覧

### 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」

#### 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5352-289	Venkateswari R, Ganesh R, Deenadayalan M, et al 2007;74(11):1037-8	Transient methemoglobinemia in an infant		Indian J Pediatr			参考
5352-290	Babbitt CJ, Garrett JS 2000;16(6):416-7	Diarrhea and methemoglobinemia in an infant		Pediatr Emerg Care			参考
5352-291	Jolly BT, Monico EP, McDevitt B 1995;11(5):294-7	Methemoglobinemia in an infant: case report and review of the literature		Pediatr Emerg Care			参考
5352-292	Pollack ES, Pollack CV Jr 1994;24(4):652-6	Incidence of subclinical methemoglobinemia in infants with diarrhea		Ann Emerg Med			参考
5352-293	Sager S, Grayson GH, Feig SA 1995;126(1):59-61	Methemoglobinemia associated with acidosis of probable renal origin		J Pediatr			参考
5352-294	Luk G, Riggs D, Luque M 1991;19(10):1325-7	Severe methemoglobinemia in a 3-week-old infant with a urinary tract infection		Crit Care Med			参考
5352-295	Dagan R, Zaltstein E, Gorodischer R 1988;147(1):87-9	Methaemoglobinaemia in young infants with diarrhoea		Eur J Pediatr			参考
5352-296	Dolan MA, Luban NL 1987;3(3):171-5	Methemoglobinemia in two children: disparate etiology and treatment		Pediatr Emerg Care			参考
5352-297	May RB 1985;3(4):261-4	An infant with sepsis and methemoglobinemia		J Emerg Med			参考
5352-298	Allegaert K, Miserez M, Lerut T, et al 2004;39(1):E35-7	Methemoglobinemia and hemolysis after enteral administration of methylene blue in a preterm infant: relevance for pediatric surgeons		J Pediatr Surg			参考
5352-299	Kirsch IR, Cohen HJ 1980;96(2):276-8	Heinz body hemolytic anemia from the use of methylene blue in neonates		J Pediatr			参考
5352-300	Blass N, Fung D 1976; 45(4):458-9	Dyed but not dead-methylene blue overdose		Anesthesiology			参考
5352-301	Meissner PE, Mandi G, Coulibaly B, et al 2006;5:84	Methylene blue for malaria in Africa: results from a dose-finding study in combination with chloroquine		Malar J			参考
5352-302	清田和也 2008;21(4):367-72	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				参考
5352-303	岡林清司, 岩崎泰昌, 山野上敬夫, 他 2001;25(2):138-40	DCPAとNACの合剤（クサノンA <sup>®</sup> ）	救急医学				参考
5352-304	三池忠, 今津善史, 黒木穰二, 他 2003;3(1):27-31	アニリン系除草剤DCPA服用後に高濃度メトヘモグロビンを呈した1例	九州救急医学雑誌				参考
5352-305	岡英男, 又吉康俊, 田村尚, 他 2004;28(10):1686-8	クサノンA <sup>®</sup> 中毒の1例	臨床麻酔				参考
5352-306	二宮舞子, 市村浩一, 佐々木淳一, 他 2002;23:130-1	遅発性に溶血性貧血を認めたDCPA+NAC合剤中毒症例の検討	日本救急医学会関東地方会雑誌				参考
5352-307	西塚一男, 塗谷栄治, 広田幸次郎, 他 2000;7Suppl:147	多量のメチレンブルーの投与を必要としたクサノンA <sup>®</sup> 中毒の1症例	日本集中治療医学会雑誌				参考
5352-308	岡田尚子, 根橋紫乃, 荒木雅彦, 他 1998;18(8):S342	プロバニル中毒によりメトヘモグロビン血症を来した一症例-メチレンブルー投与時の問題点-	日本臨床麻酔学会誌				参考
5352-309	高橋豊, 清水倉一, 角田太郎, 他 1991;39(11) 616-9	アニリン・カーバメート中毒：メトヘモグロビン血症乳酸性アシドーシスならびにrhabdomyolysisを呈し、メチレンブルー投与で回復した1症例	日本災害医学会誌				参考
5352-310	堀中真子, 越後貴聖, 粕谷信秀, 他 1990;3(2):157-60	DCPAおよびアラクロール摂取後メトヘモグロビン血症と溶血性貧血を呈した1症例	中毒研究				参考
5352-311	小倉由子, 安藤公子, 安藤義孝 1989;50:292	メトヘモグロビン血症に対するメチレンブルーの使用経験	群馬医学				参考
5352-312	田中淳介, 山下衛, 小山完二, 他 1986;28(8):1694-7	スタム乳剤中毒-メトヘモグロビン血症を生じた症例-	月刊薬事				参考
5352-313	高田研, 紙谷順子, 片山大輔, 他 2005;12(Suppl):238	MetHb血症の遷延によりメチレンブルーの反復投与を必要としたDCPA中毒の一症例	日本集中治療医学会雑誌				参考
5352-314	市川晋一 2004;53(3):398	メトヘモグロビン血症をきたしたアニリン系除草剤中毒の一例	日本農村医学会雑誌				参考
5352-315	濱崎順一郎, 川前博和, 安田智嗣, 他 2003;10(Suppl):184	致死量のアニリン系除草剤（クサノンA <sup>®</sup> ）服用によるメトヘモグロビンが遷延したが、救命し得た一症例	日本集中治療医学会雑誌				参考
5352-316	志賀健人, 木村太, 長尾乃婦子, 他 2000;24(3):195-200	混合除草剤（クサノンA <sup>®</sup> ）急性中毒症の1治験例	ICUとCCU				参考
5352-317	佐藤幹生, 田畑孝, 伊藤憲佐, 他 1995;16(2) 622-3	高メトヘモグロビン血症を呈したクサノン <sup>®</sup> 中毒の1例	日本救急医学会関東地方会雑誌				参考
5352-318	堺正仁, 山本保博, 黒川顕, 他 1987;8(1):188-9	多彩な病態を呈したアニリン中毒の1例	日本救急医学会関東地方会雑誌				参考
5352-319	渋谷正夫, 野崎洋文 1986;28(11):2297-9	チアノーゼと意識障害をきたしたプロバニル中毒	月刊薬事				参考
5352-320	藤田有子, 雨宮守正, 岸雄一郎, 他 2001;25(13):1891-4	DCPA+NAC合剤中毒に対し、早期の血液吸着およびメチレンブルーの経口投与が有効であったと考えられた1症例	救急医学				参考

## 1.12 添付資料一覧

### 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」

#### 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5352-321	山内浩揮, 湯本正人, 棚橋順治, 他	クサノン <sup>®</sup> による急性中毒の2症例		日本臨床救急医学誌	2004;7:265-70		参考
5352-322	関義元, 石森太郎, 小田有哉, 他	スタム乳剤中毒によりメトヘモグロビン血症を生じた1例		中毒研究	2012;25:343		参考
5352-323	森浩介, 岩下眞之, 大川卓己, 他	アニリン中毒による重症メトヘモグロビン血症の1例		日本救急医学会関東地方会雑誌	2009;30:158-9		参考
5352-324	富軒将, 仲村広毅, 熊田恵介, 他	メチレンブルーの経口投与が著効した急性アニリン中毒によるメトヘモグロビン血症の1例		中毒研究	1998;11:381-4		参考
5352-325	山中克俊, 関野好孝	メトヘモグロビン血症に対する1%メチレンブルー注射液の有用性		日本農村医学会雑誌	2004;53(3):595		参考
5352-326	大越麻里子, 奥秋晟, 松本幸夫, 他	メチレンブルー投与が無効であったメトヘモグロビン血症の一例		中毒研究	1992;5(4):431-2		参考
5352-327	上野直子, 吉永和正, 細原勝士, 他	初期治療の遅れた中毒の2症例		中毒研究	2000;13(3):334-5		参考
5352-328	久保田勝, 相馬一玄, 鈴木道弘, 他	パルスオキシメータによって経過観察することができた急性アニリン中毒の1例		日本胸部疾患学会雑誌	1993;31(7):886-9		参考
5352-329	五明佐也香, 杉木大輔, 上笹貴俊郎, 他	意識障害で救急搬送となったメトヘモグロビン血症の1例		日本救急医学会関東地方会雑誌	2010;31:52-3		参考
5352-330	水野克彦, 田口茂正, 清水敬樹, 他	排気ガス吸入でメトヘモグロビン血症を引き起こした1例		中毒研究	2007;20(2):191		参考
5352-331	Ito T, Yamagishi H, Tomioka H, et al	Methemoglobinemia caused by volatile nitrites		JJAAM	2007;18:86-90		参考
5352-332	大谷俊介, 菅井桂雄	亜硝酸イソブチル (RUSH <sup>®</sup> ) による重度のメトヘモグロビン血症の1救命例		日本集中医学会雑誌	2003;10(suppl):184		参考
5352-333	日下部誠, 恩田秀賢, 溝渕大騎, 他	脱法ハーブを誤用しメトヘモグロビン血症および不整脈を来した1例		日本救急医学会関東地方会雑誌	2013;34(1):165		参考
5352-334	横田瑞穂, 谷口優子, 石渡庸夫, 他	意識障害の診断に難渋したメトヘモグロビン血症の1例		日本内科学会関東地方会	579回 2011;51		参考
5352-335	田口史子, 池田一美, 白田美穂, 他	硝酸イソソルビド服用によりメトヘモグロビン血症を起こしたと思われる1症例		日本救急医学会関東地方会雑誌	1998;19(2) 612-3		参考
5352-336	坪田信三, 浜見原, 渡辺敏光	高メトヘモグロビン血症と遅発性の溶血性貧血を発症したDCMU、DCBN中毒の1例		日本集中治療医学会雑誌	2000;7(Suppl):147		参考
5352-337	岡部久美子, 杉山貢, 野口純一, 他	重症メトヘモグロビン血症に対する臨床上的治療効果をSaO <sub>2</sub> とSpO <sub>2</sub> で経過観察した1例		ICUとCCU	2009;33(7):581-6		参考
5352-338	木戸浩司, 相星淳一, 関裕, 他	特発性重症メトヘモグロビン血症の1例		日本救急医学会関東地方会雑誌	2010;31:54-5		参考
5352-339	久保田芽里, 福田篤久, 石田浩美, 他	オキシメトリーが有効に機能したメトヘモグロビン血症の一例		日本臨床検査自動化学会誌	2008;33 (4):475		参考
5352-340	吉田剛, 川嶋隆久, 紀美月, 他	化学工場で被災したメトヘモグロビン血症の1例		中毒研究	2007;20(4):415-6		参考
5352-341	渡辺逸平, 丸山正則, 西村善宏, 他	高度メトヘモグロビン血症に対する緊急対応—メチレンブルーおよび交換輸血が有効であった1症例—		救急医学	1994;18(9):1125-7		参考
5352-342	鶴田良介, 副島由行, 立石彰男, 他	窒素酸化物吸入によりメトヘモグロビン血症を来した1例—パルスオキシメータ、混合静脈血酸素飽和度モニターの問題点—		日本救急医学会雑誌	1993;4(3):262-6		参考
5352-343	末廣浩一, 林下浩士, 松浦康司, 他	著明なメトヘモグロビン血症を伴ったアルカプトン尿症の1例		日本臨床救急医学会雑誌	2007;10(1):71-5		参考
5352-344	渡瀬淳一郎, 切通雅也, 尾中敦彦, 他	高度のメトヘモグロビン血症を呈し重篤な経過をたどった無水クロム酸 (六価クロム) による化学損傷の1例		中毒研究	2005;18(3):289		参考
5352-345	金出政人, 緒方良治, 橋本茂, 他	メトヘモグロビン血症の1症例		日本臨床麻酔学会誌	2002;22(8):S336		参考
5352-346	蓮沼綾子, 武田健一郎, 三田法子, 他	原因不明のメトヘモグロビン血症により意識障害をきたした1例		東北救急医学会総会・学術集会プログラム・抄録集	25回 2011;25(21):141		参考
5352-347	道幸由香里, 長谷川愛, 畑埜義雄	局所麻酔薬シタネストでメトヘモグロビン血症をきたした新生児の一例		日本小児麻酔学会誌	2004;10(1):113		参考
5352-348	田島卓也, 根来健二, 谷本幸司, 他	塩酸プロピトカインにより発症した新生児メトヘモグロビン血症の1例		日本口腔外化学会雑誌	2004;50(12):781-4		参考
5352-349	宗盛真, 橋本正樹, 岡林清司, 他	"RUSH"によるメトヘモグロビン血症の1例		中毒研究	1991;4(1):73-6		参考
5352-350	鬼頭真知子, 山田早苗, 杉山裕一郎, 他	全身蒼白、下痢を主訴としたメトヘモグロビン血症の1ヵ月男児例		日本小児科学会雑誌	2010;114(2):372		参考
5352-351	Tada K, Tokaji A, Odaka Y, et al	A resuscitation puzzle: acute acquired methemoglobinemia		Crit Care Med	1987;15(6) 614-5		参考
5352-352	田中淳子, 堀米仁志, 今井博則, 他	井戸水が原因で高度のメトヘモグロビン血症を呈した1新生児例		小児科臨床	1996;49(7):1661-5		参考

## 1.12 添付資料一覧

### 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」

#### 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5352-353	奥間稔, 仲泊正守, 松茂良力, 他	メトヘモグロビン血症6例の臨床的検討	小児科臨床	1994;47(9):2064-8			参考
5352-354	Nakajima W, Ishida A, Arai H, et al	Methaemoglobinaemia after inhalation of nitric oxide in infant with pulmonary hypertension	Lancet	1997;350(9083):1002-3			参考
5352-355	小林修, 秋葉香, 吉村洋三	メトヘモグロビン血症の1例	山形県立病院医学雑誌	1991;25(2):188-91			参考
5352-356	藤田之彦, 森郁代, 与座明雄, 他	新生児メトヘモグロビン血症の2例	周産期医学	1983;13(4):619-23			参考
5352-357	Provepharm	Overview of drug induced methemoglobinemia in european union	Provepharm SAS;2009	p 1-3			参考
5352-358	Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al	Principles of managing the acutely poisoned or overdosed patient	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 37-44	参考
5352-359	Rainey PM	Laboratory principles	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 70-89	参考
5352-360	Stolbach A, Hoffman RS	Respiratory principles	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 303-13	参考
5352-361	Sivilotti MLA	Hematologic principles	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 340-58	参考
5352-362	Fine JS	Reproductive and perinatal principles	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 423-46	参考
5352-363	Rao RB	Intrathecal administration of xenobiotics	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 548-58	参考
5352-364	Schwartz DR, Kaufman B	Local anesthetics	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 965-75	参考
5352-365	Roberts DM	Herbicides	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 1494-515	参考
5352-366	Holstege CP, Isom GE, Kirk MA	Cyanide and hydrogen sulfide	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 1678-88	参考
5352-367	Price DP	Methemoglobin inducers	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 1698-707	参考
5352-368	Charlton NP, Kirk MA	Smoke inhalation	In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, editors	Goldfrank's toxicologic emergencies 9th ed	McGraw-Hill; 2010	p 1711-20	参考
5352-369	Ford MD	Acute poisoning	In: Goldman L, Schafer AI, editors	Goldman's Cecil Medicine 24th ed	Volume 1 Saunders; 2011	p 670-84	参考
5352-370	Bunn HF	Approach to the animals	In: Goldman L, Schafer AI, editors	Goldman's Cecil Medicine 24th ed	Volume 1 Saunders; 2011	p 1031-9	参考
5352-371	Gallagher PG	Hemolytic anemias: Red cell membrane and metabolic defects	In: Goldman L, Schafer AI, editors	Goldman's Cecil Medicine 24th ed	Volume 1 Saunders; 2011	p 1052-60	参考
5352-372	Benz EJ	Disorders of hemoglobin	In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors	Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed	Volume 1 McGraw-Hill; 2011	p 852-86	参考
5352-373	Mycyk MB	Poisoning and drug overdose	In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors	Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed	Volume 1 McGraw-Hill; 2011	p 50-1-50-16	参考
5352-374	Benz EJ, Ebert BL	Hemoglobin variants associated with hemolytic anemia, altered oxygen affinity, and methemoglobinemias	In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, editors	Hematology: basic principles and practice 6th ed	Churchill Livingstone; 2012	p 573-80	参考
5352-375	Price EA, Otis S, Schrier SL	Red blood cell enzymopathies	In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, editors	Hematology: basic principles and practice 6th ed	Churchill Livingstone; 2012	p 581-91	参考
5352-376	Dollery C	Methylene blue	In: Thrapeutic drugs	Churchill Livingstone; 1999			参考
5352-377	Sean CS	Methylthionium Chloride	In: Martindale 37th ed	Pharmaceutical Pr; 2011	p 1591-93		参考
5352-378	O'Donnell KA, Ewald MB	Poisonings	In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE, editors	Nelson textbook of Pediatrics 19th ed	Saunders; 2011	p 250-70	参考
5352-379	Debaun MR, Frei-Jones M, Vichinsky E	Hemoglobinopathies	In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE, editors	Nelson textbook of Pediatrics 19th ed	Saunders; 2011	p 1662-77	参考
5352-380	Wahl MS, Leikin JB, Thoman M	Poison control centers	In: Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, Baum CR, Ling LJ, editors	Pediatric toxicology: diagnosis and management of the poisoned child 1st ed	McGraw-Hill; 2004	p 10-4	参考
5352-381	Mazor S, Aks SE	Antidotes	In: Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, Baum CR, Ling LJ, editors	Pediatric toxicology: Diagnosis and management of the poisoned child 1st ed	McGraw-Hill; 2004	p 121-31	参考
5352-382	Hoffman RJ	Laboratory testing	In: Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, Baum CR, Ling LJ, editors	Pediatric toxicology: diagnosis and management of the poisoned child 1st ed	McGraw-Hill; 2004	p 151-59	参考
5352-383	Bryant SM	Organ system toxicity	In: Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, Baum CR, Ling LJ, editors	Pediatric toxicology: diagnosis and management of the poisoned child 1st ed	McGraw-Hill; 2004	p 177-87	参考
5352-384	Osterhoudt KC	Methemoglobinemia	In: Erickson TB, Ahrens WR, Aks SE, Baum CR, Ling LJ, editors	Pediatric toxicology: diagnosis and management of the poisoned child 1st ed	McGraw-Hill; 2004	p 492-500	参考

## 1.12 添付資料一覧

### 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」

#### 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 3 5 2-385	Matthews DC, Glader B Erythrocyte disorders in infancy In: Gleason CA, Devaskar SU, editors Avery's Diseases of the Newborn 9th ed Saunders; 2011 p 1080-107						参考
5 3 5 2-386	内藤 裕史 シアン, 塩化シアン, ニトリル 中毒百科: 事例・病態・治療 (工業用品/ガス/農業/医薬品/動植物) 改訂第2版 南江堂; 2001 p 13-22						参考
5 3 5 2-387	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/農業/医薬品/動植物) 改訂第2版 南江堂; 2001 p 126-30						参考
5 3 5 2-388	内藤 裕史 ドクダミ, クロレラ 中毒百科: 事例・病態・治療 (工業用品/ガス/農業/医薬品/動植物) 改訂第2版 南江堂; 2001 p 463-5						参考
5 3 5 2-389	Blanc PD メトヘモグロビン血症 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						参考
5 3 5 2-390	Keller KH メチレンブルー 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 294-5						参考
5 3 5 2-391	Benz EJ ヘモグロビンの異常 福井次矢, 黒川清監修 ハリソン内科学 第4版 Volume 1 メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013 p 743-75						参考
5 3 5 2-392	Mycyk MB 中毒および薬物過剰投与 福井次矢, 黒川清監修 ハリソン内科学 第4版 Volume 1 メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2013 p e397-e409						参考
5 3 5 2-393	Rivara FP, Grossman D 外傷管理 衛藤義勝監修 ネルソン小児科学 (原著第17版) エルゼビア・ジャパン; 2005 p 266-73						参考
5 3 5 2-394	Stoll BJ, Kliegman RM 新生児疾患の臨床症状 衛藤義勝監修 ネルソン小児科学 (原著第17版) エルゼビア・ジャパン; 2005 p 575-602						参考
5 3 5 2-395	Quirolo K, Vichinsky E ヘモグロビン異常症 衛藤義勝監修 ネルソン小児科学 (原著第17版) エルゼビア・ジャパン; 2005 p 1649-60						参考
5 3 5 2-396	Rodgers GC, Matyunas J 中毒: 薬物, 化学物質, 植物 衛藤義勝監修 ネルソン小児科学 (原著第17版) エルゼビア・ジャパン; 2005 p 2384-500						参考
<b>5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書</b>							参考
5 3 5 2-9	Hunter L, Gordge L, Dargan PI, et al Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review Br J Clin Pharmacol 2011;72(1):18-26						参考
5 3 5 2-10	Bradberry SM Occupational methaemoglobinaemia Mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue Toxicol Rev 2003;22(1):13-27						参考
5 3 5 2-11	Guay J Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes Anesth Analg 2009;108(3):837-45						参考
5 3 5 2-12	Brown C, Bowling M Methemoglobinemia in bronchoscopy: a case series and a review of the literature J Bronchology Interv Pulmonol 2013;20(3):241-6						参考
5 3 5 2-13	Barclay JA, Ziemba SE, Ibrahim RB Dapsone-induced methemoglobinemia: a primer for clinicians Ann Pharmacother 2011;45(9):1103-15						参考
5 3 5 2-14	Geffner ME, Powars DR, Choctaw WT Acquired methemoglobinemia West J Med 1981;134(1):7-10						参考
<b>5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書</b>							
5 3 6-1	Periodic Safety Update Report for Methylthioninium chloride PROVEBLUE No 1		2011年5月6日 ～2011年11月6日		国外		参考
5 3 6-2	Periodic Safety Update Report for Methylthioninium chloride PROVEBLUE No 2		2011年11月6日 ～2012年5月6日		国外		参考
5 3 6-3	Periodic Safety Update Report for Methylthioninium chloride PROVEBLUE No 3		2012年5月7日 ～2012年11月6日		国外		参考
5 3 6-4	Periodic Safety Update Report for Methylthioninium chloride PROVEBLUE No 4		2012年11月7日 ～2013年5月5日		国外		参考
5 3 6-5	Periodic Safety Update Report for Methylthioninium chloride PROVEBLUE No 5		2013年5月6日 ～2013年11月7日		国外		参考
5 3 6-6	Periodic Safety Update Report for Methylthioninium chloride PROVEBLUE No 6		2013年11月6日 ～2014年5月5日		国外		参考
<b>5.4 参考文献</b>							
<b>5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献</b>							
5 4 1-1	Miclescu A, Wiklund L Methylene blue, an old drug with new indications? J Rom Anest Terap Int 2010;17:35-41						
5 4 1-2	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(4):367-72						
5 4 1-3	馬殿正人 維持血液透析療法 合併症とその対策 血液・造血器疾患 メトヘモグロビン血症 Methemoglobinemia - complication of hemodialysis - 日本臨牀 2004;62 Suppl 6:319-23						
5 4 1-4	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 4 1-5	Camp NE Methemoglobinemia J Emerg Nurs 2007;33(2):172-4						
5 4 1-6	Hersh EV Methemoglobinemia and Topical Benzocaine Use Review and Expert Opinion 1-8						
5 4 1-7	Lunenfield E, Kane GC Methemoglobinemia: sudden dyspnea and oxyhemoglobin desaturation after esophagoduodenoscopy Respir Care 2004;49(8):940-2						

## 1.12 添付資料一覧

### 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」

#### 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 4 1-8	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(4):377-81				
5 4 1-9	Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management	Ann Emerg Med	1999;34(5):646-56				
5 4 1-10	Umbreit J Methemoglobin-it's not just blue: a concise review	Am J Hematol	2007;82(2):134-44				
5 4 1-11	田勢長一郎 中毒の治療 頻度の高い中毒18 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(1):74-5				
5 4 1-12	Percy MJ, Lappin TR Recessive congenital methaemoglobinaemia: cytochrome b5 reductase deficiency	Br J Haematol	2008;141(3):298-308				
5 4 1-13	Ahmad MK, Amani S, Mahmood R Potassium bromate causes cell lysis and induces oxidative stress in human erythrocytes	Environ Toxicol	2014;29(2):138-145				
5 4 1-14	Fung HT, Lai CH, Wong OF, et al Two cases of methemoglobinemia following zopiclone ingestion	Clin Toxicol (Phila)	2008;46(2):167-70				
5 4 1-15	Moos DD, Cuddeford JD Methemoglobinemia and benzocaine	Gastroenterol Nurs	2007;30(5):342-5				
5 4 1-16	Groeper K, Katcher K, Tobias JD Anesthetic management of a patient with methemoglobinemia	South Med J	2003;96(5):504-9				
5 4 1-17	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				
5 4 1-18	Murone AJ, Stucki P, Roback MG, et al Severe methemoglobinemia due to food intoxication in infants	Pediatr Emerg Care	2005;21(8):536-8				
5 4 1-19	Venkateswari R, Ganesh R, Deenadayalan M, et al Transient methemoglobinemia in an infant	Indian J Pediatr	2007;74(11):1037-8				
5 4 1-20	Da Silva AP, Marinho C, Goncalves MC, et al Decreased erythrocyte activity of methemoglobin and glutathione reductases may explain age-related high blood pressure	Rev Port Cardiol	2010;29(3):403-12				
5 4 1-21	渋谷温 血液・腫瘍性疾患 メトヘモグロビン血症	小児内科	2003;35 Suppl:1143-6				
5 4 1-22	Bayard M, Farrow J, Tudiver F Acute methemoglobinemia after endoscopy	J Am Board Fam Pract	2004;17(3):227-9				
5 4 1-23	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				
5 4 1-24	Clifton J 2nd, Leikin JB Methylene blue	Am J Ther	2003;10(4):289-91				
5 4 1-25	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						
5 4 1-29	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					
5 4 1-30	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						
5 4 1-31	World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines (18th list) (April 2013)						
5 4 1-32	Dawson AH, Whyte IM Management of dapsone poisoning complicated by methaemoglobinaemia	Med Toxicol Adverse Drug Exp	1989;4(5):387-92				
5 4 1-33	Rehman HU Methemoglobinemia	West J Med	2001;175(3):193-6				
5 4 1-34	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				
5 4 1-35	黒木由美子, 遠藤谷子, 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				
5 4 1-36	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(1);20:19-25				
5 4 1-37	「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: <a href="http://www.pdsc.or.jp/about/information/medicine/pdf/reference100709_2_07.pdf">http://www.pdsc.or.jp/about/information/medicine/pdf/reference100709_2_07.pdf</a>						
5 4 1-38	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: <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0724-5.html">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0724-5.html</a>						
5 4 1-39	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: <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0724-5.html">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/s0724-5.html</a>						
5 4 1-40	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: <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/11/s1127-12.html">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/11/s1127-12.html</a>						
5 4 1-41	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: <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/11/s1127-12.html">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/11/s1127-12.html</a>						
5 4 1-42	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: <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0508-4.html">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0508-4.html</a>						

## 1.12 添付資料一覧

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」

### 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 4 1-43	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0508-4.html">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0508-4.html</a>						
5 4 1-44	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1106-11.html">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1106-11.html</a>						
5 4 1-45	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1106-11.html">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/s1106-11.html</a>						
5 4 1-46	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0319-12.html">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0319-12.html</a>						
5 4 1-47	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0319-12.html">http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0319-12.html</a>						
5 4 1-48	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000jff9.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000jff9.html</a>						
5 4 1-49	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000jff9.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000jff9.html</a>						
5 4 1-50	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000xthf.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000xthf.html</a>						
5 4 1-51	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000xthf.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000xthf.html</a>						
5 4 1-52	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000018r1f.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000018r1f.html</a>						
5 4 1-53	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000018r1f.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000018r1f.html</a>						
5 4 1-54	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000011e81.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000011e81.html</a>						
5 4 1-55	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000011e81.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000011e81.html</a>						
5 4 1-56	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200001vn7g.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200001vn7g.html</a>						
5 4 1-57	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200001vn7g.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200001vn7g.html</a>						
5 4 1-58	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000026c1b.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000026c1b.html</a>						
5 4 1-59	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000026c1b.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000026c1b.html</a>						
5 4 1-60	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002gyjo.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002gyjo.html</a>						
5 4 1-61	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002gyjo.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002gyjo.html</a>						
5 4 1-62	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002ps7v.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002ps7v.html</a>						
5 4 1-63	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002ps7v.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002ps7v.html</a>						
5 4 1-64	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002y3lg.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002y3lg.html</a>						
5 4 1-65	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002y3lg.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200002y3lg.html</a>						
5 4 1-66	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000015139.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000015139.html</a>						
5 4 1-67	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000015139.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000015139.html</a>						
5 4 1-68	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000030756.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000030756.html</a>						
5 4 1-69	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000015139.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000015139.html</a>						
5 4 1-70	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000037173.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000037173.html</a>						
5 4 1-71	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]	厚生労働省
	Available from: <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000037173.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000037173.html</a>						
5 4 1-72	メチレンブルー使用症例アンケート						
5 4 1-73	Disant AR, Wagner JG Pharmacokinetics of highly ionized drugs II: methylene blue-absorption, metabolism, and excretion in man and dog after oral administration J Pharm Sci 1972; 61(7): 1086-90						
5 4 1-74	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						

## 1.12 添付資料一覧

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」

## 1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類 (国内/国外)	掲載誌	評価/参 考の別
5 4 1-75	Bradberry SM, Aw TC, Williams NR, et al	Occupational methaemoglobinaemia		Occup Environ Med		2001;58(9) 611-5	
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献							
5 4 2-1	Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM)	Guidance for industry: bioanalytical method validation (May, 2001)					
5 4 2-2	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	
5 4 2-3	DiSanto AR, Wagner JG	Pharmacokinetics of highly ionized drugs II: methylene blue – absorption, metabolism, and excretion in man and dog after oral administration		J Pharm Sci		1972;61(7):1086-90	
5 4 2-4	Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	Guidance for industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers (July, 2005)					
5 4 2-5	公益財団法人 日本中毒情報センター	医師向け中毒情報 解毒剤 メチレンブルー				Ver 2 02; 2010	
5 4 2-6	Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	Guidance for industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers (July, 2005)					
5 4 2-7	Feig SA	Methemoglobinemia	In: Nathan DG, Oski FA, editors	Hematology of infancy and childhood		Philadelphia: WB Saunders; 1981 p 674-86	
5 4 2-8	Mansouri A, Lurie AA	Concise review: methemoglobinemia		Am J Hematol		1993;42:7-12	

## 1.12 添付資料一覧

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」

## 1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.2	全臨床試験一覧表
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録