

再審査報告書

令和6年8月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	メチレンブルー静注 50 mg 「第一三共」
有効成分名	メチルチオニウム塩化物水和物
申請者名	第一三共株式会社
承認の 効能・効果	中毒性メトヘモグロビン血症
承認の 用法・用量	(1) 通常、生後3カ月を過ぎた乳幼児、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。  (2) 通常、新生児及び生後3カ月以下の乳児には、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。
承認年月日	平成26年12月26日
再審査期間	8年（平成26年12月26日～令和4年12月25日）
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じること。
備考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件（1）及び（2）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

メチレンブルー静注 50 mg「第一三共」(以下、「本剤」)の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・溶血性貧血</li> <li>・メトヘモグロビン血症の増悪</li> <li>・セロトニン作動薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤等）を投与中の患者におけるセロトニン症候群</li> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・腎不全、腎機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・神経毒性、皮膚壊死、注射部位の局所組織壊死</li> <li>・妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ投与された場合の胎児への影響</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

メチレンブルー静注50 mg「第一三共」使用成績調査 (MTB014-011)	
目的	メチレンブルー静注50 mg「第一三共」の使用実態下での情報を得るとともに、日常診療下における安全性及び有効性に関する疑問点、問題点を把握すること
安全性検討事項	溶血性貧血、メトヘモグロビン血症の増悪、セロトニン作動薬（選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ剤、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤等）を投与中の患者におけるセロトニン症候群、ショック、アナフィラキシー、腎不全、腎機能障害、神経毒性、皮膚壊死、注射部位の局所組織壊死、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ投与された場合の胎児への影響
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	全症例
実施期間	平成 27 年 3 月～令和 4 年 3 月
目標症例数	全症例
観察期間	投与開始から投与終了後 30 日まで
実施施設数	38 施設
収集症例数	48 例
安全性解析対象症例数	46 例
有効性解析対象症例数	41 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表 4 のとおりであり、重要な特定されたリスクである溶血性貧血に関連する副作用以外は認められなかった。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用されなかった。

また、使用成績調査における副作用発現割合は 10.9% (5/46 例) であり、内訳は、溶血性貧血 3 例、発疹及び前立腺炎各 1 例であった。副作用の集積状況及びそれらの転帰と現行の注意喚起内容等を勘案し、使用成績調査の結果を基にした添付文書改訂などの新たな安全対策の対応等は不要と判断した。

表 4 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	46	
副作用発現症例数	5	
副作用発現割合	10.9%	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク		
溶血性貧血※ <sup>1</sup>	3 (6.5%)	0
メトヘモグロビン血症の増悪※ <sup>2</sup>	0	0
セロトニン作動薬※※を投与中の患者におけるセロトニン症候群※ <sup>3</sup>	0	0
ショック、アナフィラキシー※ <sup>4</sup>	0	0
腎不全、腎機能障害※ <sup>5</sup>	0	0
重要な潜在的リスク		
神経毒性、皮膚壊死、注射部位の局所組織壊死※ <sup>6</sup>	0	0
妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ投与された場合の胎児への影響※ <sup>7</sup> 、※※※	0	0

MedDRA/J ver. 24.1

各リスクのMedDRA用語の定義において、基本語をPTと略す。

※<sup>1</sup>PT 「溶血性貧血」に該当する副作用

※<sup>2</sup>PT 「メトヘモグロビン血症」に該当する副作用

※<sup>3</sup>PT 「セロトニン症候群」に該当する副作用

※<sup>4</sup>PT 「アナフィラキシー反応」「アナフィラキシーショック」「アナフィラキシー様反応」「アナフィラキシー様ショック」「ショック」「ショック症状」に該当する副作用

※<sup>5</sup>PT 「腎不全」「腎機能障害」「免疫介在性副腎機能不全」に該当する副作用

※<sup>6</sup>PT 「神経毒性」「注射部位壊死」「壊死」「皮膚壊死」に該当する副作用

※<sup>7</sup>PT 「妊娠時の胎児の曝露」に該当する副作用

※※ 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

※※※妊婦又は妊娠している可能性のある女性に使用された症例はなかった。

#### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、既知・重篤 3 例

3 件、未知<sup>1)</sup>・非重篤 6 例 6 件であった。未知・重篤の副作用報告及び感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は表 5 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、添付文書の追記等の新たな対応は不要と判断し、今後も情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	6	6	0	0	6	6
胃腸障害	2	2	0	0	2	2
舌変色	1	1	0	0	1	1
胃障害	1	1	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0	0	1	1
注射部位疼痛	1	1	0	0	1	1
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	1	1
前立腺炎	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0	1	1
発疹	1	1	0	0	1	1
血管障害	1	1	0	0	1	1
血管痛	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J ver. 25.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 使用成績調査

有効性の評価は、血中メトヘモグロビン濃度とその変化量、担当医師の判断による患者状態の転帰を指標として行った。本調査の有効性の結果は表 6 及び表 7 のとおりであり、本剤による改善がみられた。

表 6 本剤投与前後のメトヘモグロビン濃度と変化量

項目 (対象症例数)	メトヘモグロビン濃度 (平均±標準偏差%)
本剤投与前 (41 例)	32.44±23.870
本剤投与後 <sup>2)</sup> (41 例)	1.97±2.967
変化量 (41 例)	-30.48±23.985

表 7 患者状態の転帰

転帰	症例数 <sup>3)</sup> (構成割合%)
治癒 (回復)	36 例 (87.8%)
後遺症あり	0
死亡	5 例 (12.2%)
メトヘモグロビン血症のため	2 例
有害事象のため <sup>4)</sup>	3 例

<sup>1)</sup> 添付文書の記載から予測できない副作用

<sup>2)</sup> 観察期間終了日 (投与終了後 30 日) までの最終測定値を採用した。なお、その間に測定値がない場合は、本剤投与終了後 60 日目までのデータのうち、観察期間終了時に最も近い検査日の測定値を採用した。

<sup>3)</sup> 対象症例数 41 例

<sup>4)</sup> 有害事象のため、死亡と評価された症例の内訳は、心停止及び誤嚥性肺炎各 1 例、新生児遷延性肺高血圧症と多臓器機能不全症候群が同時に発現した 1 例であった。いずれの事象も本剤との関連性はないと判断されている。

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の安全性に関する措置はなかった。

再審査期間中において、表 8 に示す外国の措置報告 3 件があり、研究報告はなかった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 欧州においてメチルチオニウム の添付文書改訂に関する措置報告 (2 件) ② ニュージーランド及びオーストラリアにおいてメチルチオニウム の添付文書改訂に関する措置報告 (令和 4 年 11 月)
研究報告	該当なし
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件 (1) 及び (2) については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上