

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

低血圧治療剤

**ミドドリン 塩酸塩錠 2mg「オハラ」**

ミドドリン塩酸塩錠

MIDODRINE HYDROCHLORIDE TABLETS 2mg「OHARA」

剤形	錠剤（割線入りの素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中ミドドリン塩酸塩 2mg を含有する。
一般名	和名：ミドドリン塩酸塩 [JAN] 洋名：Midodrine Hydrochloride [JAN] Midodrine [INN]
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2012年8月3日（販売名変更による）
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2012年12月14日（販売名変更による） 発売年月日：1997年7月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：ニプロ ES ファーマ株式会社 製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nipro-es-pharma.co.jp/">https://www.nipro-es-pharma.co.jp/</a>

本 I F は 2017 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. I F とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

## I 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
  - (1) 和名 ..... 2
  - (2) 洋名 ..... 2
  - (3) 名称の由来 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
  - (1) 和名 (命名法) ..... 2
  - (2) 洋名 (命名法) ..... 2
  - (3) システム ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名 (命名法) ..... 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 ..... 3
7. CAS 登録番号 ..... 3

## III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 4
  - (1) 外観・性状 ..... 4
  - (2) 溶解性 ..... 4
  - (3) 吸湿性 ..... 4
  - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点 ..... 4
  - (5) 酸塩基解離定数 ..... 4
  - (6) 分配係数 ..... 4
  - (7) その他の主な示性値 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 4
3. 有効成分の確認試験法 ..... 5
4. 有効成分の定量法 ..... 5

## IV 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 6
  - (1) 剤形の区別, 外観及び性状 ..... 6
  - (2) 製剤の物性 ..... 6
  - (3) 識別コード ..... 6
  - (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 ..... 6
2. 製剤の組成 ..... 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 ..... 6
  - (2) 添加物 ..... 6
  - (3) その他 ..... 6
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 ..... 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 7
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 9

6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) ..... 9
7. 溶出性 ..... 9
8. 生物学的試験法 ..... 10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 10
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 11
11. 力価 ..... 11
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ..... 11
14. その他 ..... 11

## V 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 12
2. 用法及び用量 ..... 12
3. 臨床成績 ..... 12
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 12
  - (2) 臨床効果 ..... 12
  - (3) 臨床薬理試験 ..... 12
  - (4) 探索的試験 ..... 12
  - (5) 検証的試験 ..... 12
  - (6) 治療的使用 ..... 13

## VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 14
2. 薬理作用 ..... 14
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 14
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 14
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 14

## VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 15
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 15
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 15
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ..... 15
  - (4) 中毒域 ..... 16
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 16
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 ..... 16
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 16
  - (1) 解析方法 ..... 16
  - (2) 吸収速度定数 ..... 16
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 16
  - (4) 消失速度定数 ..... 16
  - (5) クリアランス ..... 16
  - (6) 分布容積 ..... 16
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 16
3. 吸収 ..... 16
4. 分布 ..... 17

(1) 血液－脳関門通過性	17
(2) 血液－胎盤関門通過性	17
(3) 乳汁への移行性	17
(4) 髄液への移行性	17
(5) その他の組織への移行性	17
5. 代謝	17
(1) 代謝部位及び代謝経路	17
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	17
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
6. 排泄	17
(1) 排泄部位及び経路	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	18
7. トランスポーターに関する情報	18
8. 透析等による除去率	18
<b>VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	19
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	20
(1) 併用禁忌とその理由	20
(2) 併用注意とその理由	20
8. 副作用	20
(1) 副作用の概要	20
(2) 重大な副作用と初期症状	20
(3) その他の副作用	20
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	20
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び 手術の有無等背景別の副作用発現頻度	20
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	21
16. その他	21

## IX 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	22
---------	----

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	22
(2) 副次的薬理試験	22
(3) 安全性薬理試験	22
(4) その他の薬理試験	22
2. 毒性試験	22
(1) 単回投与毒性試験	22
(2) 反復投与毒性試験	22
(3) 生殖発生毒性試験	22
(4) その他の特殊毒性	22

## X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	23
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	23
(3) 調剤時の留意点について	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	24
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25

## X I 文献

1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26

## X II 参考資料

1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27

## X III 備考

その他の関連資料	28
----------	----

付表	29
----	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ミドドリン塩酸塩(一般名)は低血圧治療剤であり、本邦では1993年12月に上市されている。

ミドドリン塩酸塩錠2mg「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬発第698号(昭和55年5月30日)(付表参照)に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、1996年10月に承認を得て、1997年7月に発売に至った。

2008年12月と2012年12月に医療事故防止のための販売名変更を行った。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 主成分のミドドリン塩酸塩は活性本体をグリシンで修飾したプロドラッグであり、投与後、肝、腎をはじめ空腸、血球など種々の臓器で脱グリシン化され活性本体(Degly midodrine)となる。(「VII. 薬物動態に関する項目」参照)
- (2) 交感神経 $\alpha_1$ -受容体を選択的に刺激し末梢血管を収縮することにより血液の循環動態を改善し、本態性低血圧及び起立性低血圧に効能・効果が認められている。(「V. 治療に関する項目」参照)
- (3) 本剤の血圧上昇作用はメトキサミンに比べ長時間持続するが、この理由として本剤がプロドラッグであるので体内で徐々に分解されること、また、COMTで分解されないことなどが考えられている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」

#### (2) 洋名

MIDODRINE HYDROCHLORIDE TABLETS 2mg 「OHARA」

#### (3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ミドドリン塩酸塩 (JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

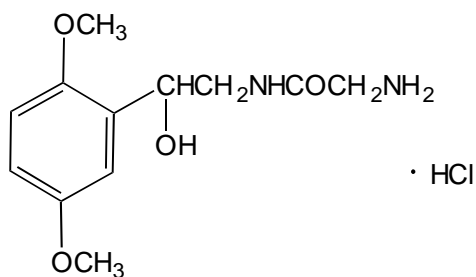
Midodrine Hydrochloride (JAN)

Midodrine (INN)

#### (3) ステム

-drine : sympathomimetics (交感神経様作用薬)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

(1) 分子式 :  $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$

(2) 分子量 : 290.75

### 5. 化学名(命名法)

(±)-2-Amino-N-(2,5-dimethoxy-β-hydroxy-phenethyl) acetamide hydrochloride

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : OHK 2 4 7 1

7. CAS 登録番号

42794-76-3 (Midodrine)

3092-17-9 (Midodrine Hydrochloride)



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

本品はギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくく、氷酢酸に極めて溶けにくく、無水酢酸又はエーテルにほとんど溶けない。

溶解度(37°C)<sup>1)</sup>

pH1.2	119mg/mL
pH4.0	139mg/mL
pH6.8	139mg/mL
水	138mg/mL

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 約 200°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数<sup>1)</sup>

$pK_a(20^\circ\text{C})$  : 7.96 (アミノ基、滴定法)

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度 : 本品の水溶液(1→25)は旋光性を示さない。

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (290nm) : 113~123 (乾燥後、0.01g、水、200mL)。

pH : 本品の水溶液(1→20)のpHは4.0~5.0である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応(第一級アミノ基の確認)
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (4) 塩化物の定性反応

### 4. 有効成分の定量法

電位差滴定法

溶媒：ギ酸 6mL/酢酸(100)20mL/無水酢酸 10mL

容量分析用標準液：0.1mol/L 過塩素酸




0.1mol/L 過塩素酸 1mL=29.075mg  $C_{12}H_{18}N_2O_4 \cdot HCl$

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状

区別：錠剤(素錠)

販売名	剤形	色調	外形・サイズ・識別コード		
			表面	裏面	側面
ミドドリン 塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」	錠剤(割 線入りの 素錠)	白色			
			直径：6.5mm 厚さ：2.5mm 重量：100 mg 識別コード*：ミドドリン 2 オーハラ		

※錠剤両面に印刷表示

#### (2) 製剤の物性<sup>2),3)</sup>

品名	崩壊試験〔試験液：水〕 <sup>*1</sup> (min, n=3)	硬度 <sup>*2</sup> (kp)
ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」	0.4(0.3~0.5)	10.1

※1 規格：崩壊時間 30min 以内、平均値(最小値~最大値) ※2 平均値

#### (3) 識別コード

ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」：ミドドリン 2 オーハラ

#### (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中 ミドドリン塩酸塩を 2mg 含有

#### (2) 添加物

結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、含水二酸化ケイ素、硬化油

#### (3) その他

該当資料なし

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) 加速条件下での安定性試験<sup>2)</sup>

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従う。

・保存形態

PTP包装：PTP(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)包装後、アルミ多層フィルム製袋に入れ、紙箱に入れ封を施した。

バラ包装：ポリエチレン製容器

・試験期間：開始時、2ヵ月、4ヵ月、6ヵ月

試験結果：ミドドリン塩酸塩錠 2mg「オーハラ」は加速条件下で変化が認められなかった。

##### PTP 包装

測定項目〔規格値〕	40℃(±1℃), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠で においはなかった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 <sup>※1</sup>	適	適	適	適
崩壊試験〔日局一般試験法〕	適	適	適	適
含量均一性試験〔平均含量と個々の 含量との偏差が15%以内〕	適			
定量(%)〔93~107%〕 <sup>※2</sup>	100.5	99.5	98.6	99.3

##### バラ包装

測定項目〔規格値〕	40℃(±1℃), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠で においはなかった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 <sup>※1</sup>	適	適	適	適
崩壊試験〔日局一般試験法〕	適	適	適	適
含量均一性試験〔平均含量と個々の 含量との偏差が15%以内〕	適			
定量(%)〔93~107%〕 <sup>※2</sup>	100.5	99.8	99.3	98.4

※1：(1)呈色反応①、(2)呈色反応②、(3)紫外可視吸光度測定法

※2：3Lotの平均値

(2) 長期安定性試験<sup>4)</sup>

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従った。

・保存形態

PTP 包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔) 包装後、アルミ多層フィルム製袋に入れ、紙箱に入れ封を施した。

バラ包装：ポリエチレン製容器

試験結果：

本剤は最終包装製品を用いた長期安定性試験の結果、3 年間安定であることが確認された。

PTP 包装

測定項目〔規格値〕	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状〔白色の割線入り素錠で、においはない。〕	適	変化なし
確認試験 <sup>※1</sup>	適	
含量均一性試験〔判定値 15%以内〕	適	
溶出試験〔30 分間に 80%以上溶出〕 <sup>※2</sup>	適	適
定量(%)〔93~107%〕 <sup>※3</sup>	98.1	95.7

※1：(1) 呈色反応①、(2) 呈色反応②、(3) 紫外可視吸光度測定法

※2：公的溶出試験規格 ※3：全 Lot の平均値

バラ包装

測定項目〔規格値〕	なりゆき温度・湿度	
	開始時	36 ヶ月
性状〔白色の割線入り素錠で、においはない。〕	適	変化なし
確認試験 <sup>※1</sup>	適	
含量均一性試験〔判定値 15%以内〕	適	
溶出試験〔30 分間に 80%以上溶出〕 <sup>※2</sup>	適	適
定量(%)〔93~107%〕 <sup>※3</sup>	98.1	95.1

※1：(1) 呈色反応①、(2) 呈色反応②、(3) 紫外可視吸光度測定法

※2：公的溶出試験規格 ※3：全 Lot の平均値

(3) 無包装状態の安定性<sup>3)</sup>

ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験(性状、溶出試験、硬度、定量)を行った。

	試験条件	結果
湿度	25℃、60%RH、2 週間(遮光・開放)	問題なし
光	総照射量 60 万 Lux・hr(開放)	問題なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

(1) 公的溶出試験<sup>5)</sup>

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法第パドル法」による。

条件：試験液 水

回転数 50rpm

試験結果：日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた塩酸ミドドリン錠の溶出規格(30分間の溶出率が80%以上)に適合する。

	時間	溶出率* (最小値～最大値)
ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」	30分	97.3% (93.2～100.6%)

※3Lot 平均値

(2) 品質再評価における溶出挙動の同等性<sup>6)</sup>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成13年5月31日 医薬審786号)に準じ試験を実施した。

試験方法：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

試験条件

試験液量：900mL 温度：37℃±0.5℃

回転数：50回転(pH1.2、pH4.0、pH6.8、水)

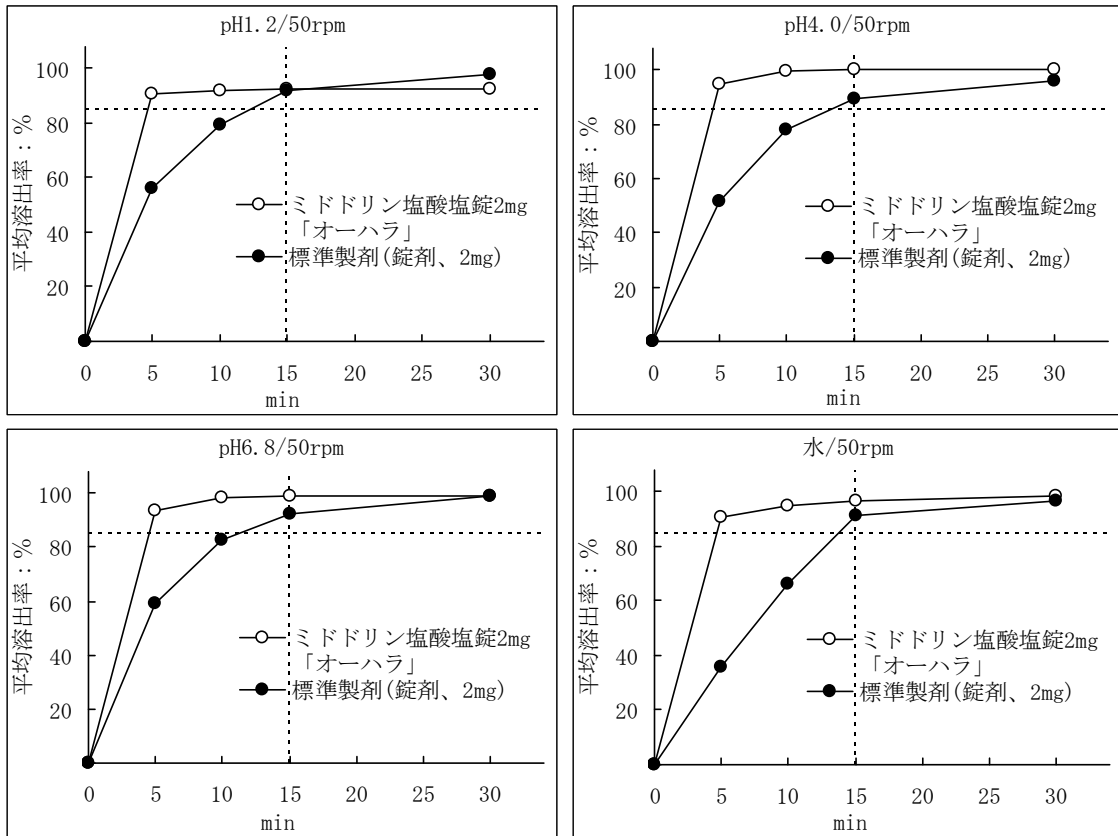
試験結果：「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に適合した。これによりミドドリン塩酸塩錠 2mg「オーハラ」の溶出挙動は、全ての試験条件において標準製剤と同等と判定された。

表 溶出挙動における同等性(ミドドリン塩酸塩錠 2mg「オーハラ」及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		溶出時間(分)	平均溶出率(%)		同等性の判定基準 (ミドドリン塩酸塩錠 2mg「オーハラ」の溶出条件)	判定
			ミドドリン塩酸塩錠 2mg「オーハラ」	標準製剤 (錠剤、2mg)		
50rpm	pH1.2	15	92.3	91.8	15分間に85%以上溶出	適
	pH4.0	15	100.1	89.3		適
	pH6.8	15	98.9	92.3		適
	水	15	96.5	91.1		適

(n=6)

(溶出曲線)



試験液: pH1.2=日本薬局方溶出試験液の第1液  
pH6.8=日本薬局方リン酸塩緩衝液(1→2)

pH4.0=酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)  
水=日本薬局方精製水

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ミドドリン塩酸塩 50 mg対応量を取り、水を加えてよく振り混ぜた後、ろ過する。ろ液にニンヒドリン試液を加え、水浴上で加熱するとき、液は青紫色を呈する(第一級アミノ基の確認)。
- (2) ミドドリン塩酸塩 10 mg対応量を取り、メタノールを加えてよく振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液を小試験管にとり、水浴上で窒素を送風しながら蒸発乾固し、残留物に過酸化ベンゾイルのアセトン溶液(1→10)を加え、水浴上で蒸発乾固し、下端にクロモトロプ酸試液をつけたガラス棒をその小試験管にコルク栓で固定し、125℃の浴中で加熱するとき、クロモトロプ酸試液は赤紫色を呈する(メトキシ基の確認)。
- (3) 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：280nm)

カラム：内径約 5 mm、長さ 15 cm のステンレス管に約 5  $\mu$  m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

移動相：pH2.5 リン酸緩衝液にラウリル硫酸ナトリウムを加えて溶かした後、0.45  $\mu$  m のメンブランフィルターを用いてろ過したろ液/アセトニトリル混液(27:23)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他

特になし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

本態性低血圧、起立性低血圧

### 2. 用法及び用量

- 成人にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。ただし、重症の場合は1日8mgまで増量できる。
- 小児にはミドドリン塩酸塩として、通常1日4mgを2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高量は6mgとする。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エチレフリン塩酸塩、アメジニウムメチル硫酸塩、ドロキシドパ、交感神経刺激薬、その他の血管収縮薬(ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

$\alpha_1$  受容体作用薬は、交感神経  $\alpha_1$ -受容体を刺激して血管平滑筋の収縮を引き起こし、血圧を上昇させる。

本剤はプロドラッグであり、体内で活性体となり、交感神経  $\alpha_1$ -受容体を刺激して末梢血管を収縮させることにより血圧を上昇させる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間<sup>7)</sup>

作用の持続時間：およそ 4～6 時間

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>8)</sup>

ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」 (2錠) : 0.6時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>8)</sup>

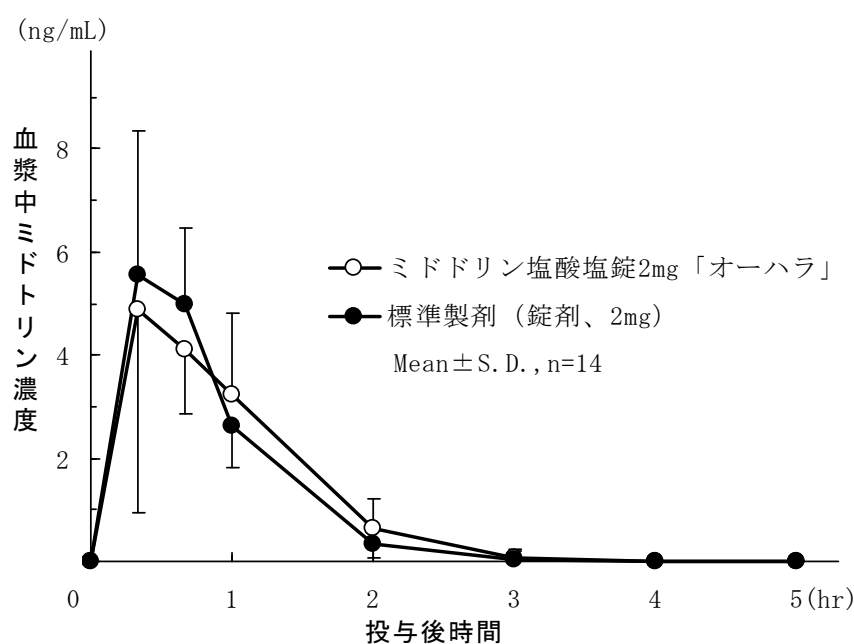
##### 生物学的同等性試験

ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠(ミドドリン塩酸塩として、4mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

##### 薬物動態パラメータ

	n	AUC <sub>0→5</sub> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」	14	5.86±1.19	6.62±2.46	0.6±0.3	0.5±0.2
標準製剤(錠剤、2mg)	14	5.67±1.05	6.70±1.92	0.5±0.2	0.4±0.2

(Mean±S. D.)



##### 血漿中ミドドリン濃度の推移

血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>等のパラメータは、被験者の選択、血液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数<sup>8)</sup>

健康成人男子単回投与

投与量	4mg (n=14)
Ke1 (/hr)	1.801 ± 0.710

(Mean ± S. D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

#### 4. 分 布

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

#### 5. 代 謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

##### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

##### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

##### (4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>7)</sup>

ミドドリンはプロドラッグであり、活性代謝物であるデスグリミドドリンに変換されることにより効果を発揮する。この代謝物の濃度は、ミドドリン投与1時間後にピークに達する。デスグリミドドリンの半減期はおよそ3時間である。

##### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

#### 6. 排 泄

##### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

##### (2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

#### 【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の患者は、ノルアドレナリン等と類似の作用を持つ交感神経刺激薬により過度な反応を起こす可能性が知られている。本剤は、薬理的にこれらの薬剤と同様な反応を起こすおそれがある。〕
- (2) 褐色細胞腫の患者〔褐色細胞腫の患者は、カテコールアミンの過剰放出があり、本剤が病態を悪化させるおそれがある。〕

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重篤な心臓障害のある患者〔本剤は静脈還流量増加作用を介した心臓への作用を有しているため、静脈還流を治療上抑制している患者等に投与する場合、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 重篤な血管障害のある患者〔閉塞性動脈硬化症等の重篤な血管狭窄のある患者に投与する場合、病態を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 重篤な腎障害のある患者〔消失半減期の延長により血中濃度が持続するので、投与間隔をあけて使用する。〕
- (4) 高血圧の患者〔基礎疾患として高血圧がある起立性低血圧患者に使用する場合、過度の血圧上昇が起こるおそれがある。〕
- (5) 前立腺肥大に伴う排尿困難のある患者〔本剤が膀胱頸部の $\alpha$ 受容体に作用するため、排尿困難を悪化させるおそれがある。〕

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

#### 重要な基本的注意

外国において、神経原性起立性低血圧に対する二重盲検試験が実施された。臥位血圧が過度に上昇した症例が報告されているので注意すること。動悸、頭痛などの症状は臥位血圧の上昇による場合が考えられる。臥位血圧の上昇は本剤の減量、または頭部を高くして寝ることで調節できるが、臥位高血圧が続く場合には投与を中止すること。



## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

該当資料なし

### (3) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度	
	頻度不明	
精神神経系	眠気、いらいら感	
消化器	悪心、腹痛、嘔吐、口内炎、腹部膨満感、便秘、下痢	
循環器	高血圧、動悸、心室性期外収縮	
中枢神経系	頭痛、めまい	
皮膚 <sup>注)</sup>	発疹、立毛感、掻痒感、蕁麻疹、発赤	
肝臓	肝機能障害、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、Al-P 上昇	
その他	ほてり感、悪寒、けん怠感、頻尿、発汗亢進、肩こり、異常感覚、排尿困難	

注)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 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投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

特になし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤 : ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分 : ミドドリン塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年 (安定性試験結果に基づく) ※

※ 安定性試験: 最終包装製品を用いた長期保存試験 (なりゆき温度及び湿度、3年間) の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された<sup>4)</sup>。

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

- ・ 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照すること。
- ・ くすりのしおり : 有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」 : (PTP) 1000錠 (10錠×10×10袋)  
(バラ) 500錠

### 7. 容器の材質

PTP包装 : ポリ塩化ビニル、アルミ箔

バラ包装 : ポリエチレン製容器

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メトリジン<sup>®</sup>錠 2 mg、メトリジン<sup>®</sup>D 錠 2 mg（大正製薬株式会社—  
大正富山医薬品株式会社）

同 効 薬：エチレフリン塩酸塩、アメジニウムメチル硫酸塩、ジヒドロエルゴ  
タミンメシル酸塩など

9. 国際誕生年月日

1974年 2月 6日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ミドドリン塩酸塩錠 2mg「オーハラ」：

製造販売承認年月日：2012年 8月 3日（販売名変更による）

承認番号：22400AMX00836000

（旧販売名）シュプレース<sup>®</sup>錠 2mg（平成 25 年 9 月 30 日経過措置期間終了）

製造販売承認年月日：2008年 10月 7日

承認番号：22000AMX02325000

（旧販売名）シュプレース<sup>®</sup>錠（平成 21 年 8 月 31 日経過措置期間終了）

製造販売承認年月日：1996年 10月 28日

承認番号：20800AMZ10168000

11. 薬価基準収載年月日

ミドドリン塩酸塩錠 2mg「オーハラ」：2012年 12月 14日

（旧販売名）シュプレース<sup>®</sup>錠 2mg：2008年 12月 19日

（平成 25 年 9 月 30 日経過措置期間終了）

（旧販売名）シュプレース<sup>®</sup>錠：1997年 7月 11日

（平成 21 年 8 月 31 日経過措置期間終了）

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
ミドドリン塩酸塩錠 2mg 「オーハラ」	113574610	2160002F1095	621367408

(旧販売名：各種コード)

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
シュプレース <sup>®</sup> 錠 2mg	113674610	2160002F1079	620008630

(平成 25 年 9 月 30 日経過措置期間終了)

(旧販売名：収載コード) シュプレース<sup>®</sup>錠：2160002F1044

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集 No.9(薬事日報社) p130  
(2001)
- 2) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(1995年)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 無包装状態の安定性試験(2006年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 長期安定性試験
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 溶出試験(2001年)
- 6) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 品質再評価における溶出挙動の同等性  
(2001年)
- 7) グッドマンギルマン薬理書 第11版[上]: P310、廣川書店(2007)
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験(1994年)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は海外では発売されていない。

尚、ミドドリン塩酸塩製剤としては海外で販売されている。

(2017年10月時点)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない



### XⅢ. 備考

その他の関連資料

特になし

## 付表

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料\*

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

※昭和 55 年 6 月 30 日から平成 12 年 3 月 31 日の間に申請した医薬品に適用された。

添付資料の内容		新有効成分含有製 剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の 経緯及び外国に おける使用状況 等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理試験に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

\* 本通知は平成 11 年 4 月 8 日薬発第 481 号により改正された