** 2009年6月改訂（第4版、規制区分の変更）
＊ 2008年2月改訂（医薬品の一般的名称の変更等に伴う改訂）

日本標準商品分類番号
87216

貯法：気密容器、しゃ光・室温保存
使用期限：外箱に表示

承認番号	21600AMZ00156000
薬価収載	2004年7月
販売開始	2004年7月
再審査結果	1998年3月

低血圧治療剤

** 処方箋医薬品注)

メトリジン®D錠 2mg
Metligine® D tab. 2mg

＊ミドドリン塩酸塩製剤（口腔内崩壊錠）

【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、ノルエピネフ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、薬理学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。］

＊【組成・性状】

販売名	メトリジンD錠2mg
成分・含量	1錠中 ミドドリン塩酸塩 2mg
添加物	D-マンニトール クロスポビドン ステアリン酸カルシウム 香料

販売名	識別コード	剤形	外形・サイズ等		
			上面	下面	側面
メトリジンD錠2mg	T67	白色の割線入り素錠	T 67		
			直径(mm)	厚み(mm)	重量(mg)
			約7	約2.5	約120

【効能・効果】

本態性低血圧、起立性低血圧

【用法・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。

用法・用量に関連する使用上の注意
本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。［「適用上の注意」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) 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α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。］

2．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。

3．副作用
総症例9,156例中、121例（1.32％）154件に副作用が認められた。その主なものは、頭痛14件、悪心13件、腹痛12件であった。［メトリジン錠2mg再審査終了時］
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。

	0.1～1%未満	0.1％未満	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	
皮膚注)		発疹 立毛感 瘙痒感 蕁麻疹 発赤	

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

	0.1～1%未満	0.1 %未満	頻度不明
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 倦怠感 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．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。

5．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。］

6．適用上の注意

（1）**薬剤交付時**

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

2）高温多湿を避け、服用時に PTP シートから取り出すよう指導すること。

（2）**服用時**

本剤は舌の上にのせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

【薬物動態】

1．血中濃度[1)]

健常成人 12 名にミドドリン塩酸塩として 2 mg 単回投与したときの平均血中濃度及び各パラメーターの値を以下に示す。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)
ミドドリン塩酸塩（未変化体）	2.8	1.1	1.0	5.2
脱グリシン体（活性本体）	5.3	1.5	2.4	19.1

2．吸収・排泄[1),2)]

健常成人に 1 、 2 、 4 mg を空腹時単回投与すると、血清中未変化体濃度はいずれも投与後 1 時間で最高に達し、その後は急激に低下して 4 時間以降はほとんど検出されなかった。

一方、脱グリシン体（活性本体）の濃度は 1.5～ 2 時間で最高に達し、最高血清中濃度は未変化体濃度を大きく上回り、その後はいずれも半減期約 2 時間で減衰した。また血清中濃度曲線下面積（AUC）は用量依存的であった。

尿中排泄は投与後 24 時間までにほぼ終了した。

また 4 mg 分 2 、 8 mg 分 2 での 7 日間反復投与時の血中濃度、尿中排泄率は単回投与時と比較して差は認められず、蓄積性はないものと考えられた。

3．プロドラッグ化によるバイオアベイラビリティの改善[3)]

健常成人にミドドリン塩酸塩 2 mg と等モルの活性本体を経口投与し、活性本体の AUC を比較すると、AUC は直接活性本体を投与した時よりミドドリン塩酸塩投与時の方が有意に高く、プロドラッグ化によるバイオアベイラビリティの改善が示された。

4．代謝[3),4)]

健常成人に 4 mg を単回投与後 1 ～ 2 時間の血清中代謝物は活性本体が 67 %、未変化体が 28 %であった。尿中代謝物は活性本体の O-脱メチル・酸化的脱アミノ体が 35 %と最も多く、ついで活性本体が 21 %であった。

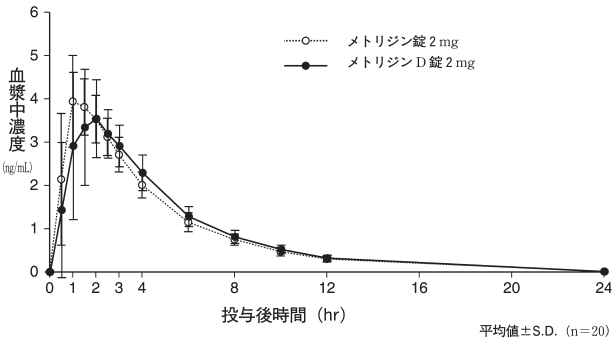
なお、蛋白結合率は未変化体では 24～31 %、活性本体では 27～28 %であった（*in vitro*）。

5．生物学的同等性［メトリジン D 錠 2 mg 申請時データ］[5)]

健常成人を対象としたクロスオーバー法による、メトリジン D 錠 2 mg とメトリジン錠 2 mg の生物学的同等性試験を行った。その結果、活性本体の血漿中濃度は両剤形間で同様の推移を示し、メトリジン D 錠 2 mg とメトリジン錠 2 mg は生物学的に同等であることが確認された。［「血中濃度」の項参照］

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)
メトリジン D 錠 2 mg	4.09	1.55	20.32
メトリジン錠 2 mg	4.26	1.23	20.17

（n＝20）



6．小児における尿中排泄[6)]

起立性低血圧の患児に 2 mg を単回投与したところ、未変化体、活性本体の尿中排泄は成人とほぼ同様であった。

7．その他[7)]

健常成人に 2 mg を食後又は空腹時に経口投与したところ、本剤の体内動態は食事による影響を受けなかった。

【臨床成績】[8)～12)]

メトリジン錠 2 mg で下記の疾患に対して二重盲検試験及び一般臨床試験を行い、有用性が認められた。

疾　患　名	改善率（%）【中等度改善以上】
本態性低血圧	58.2（ 89/153）
起立性低血圧	66.7（336/504）

【薬効薬理】

1．血圧に対する作用（動物）

（1）血圧上昇作用[13)～17)]

1）主として骨格筋、消化管血管床において末梢血管を収縮させることにより総末梢血管抵抗を増大させて血圧を上昇させた（イヌ、サル）。心臓に対する直接作用はなかった（イヌ）。

2）経口投与における血圧上昇作用の発現は緩徐であり、作用時間は長かった（イヌ）。

(2) 起立性低血圧モデルに対する作用[15),18),19)]

1）両側迷走神経、頸動脈洞神経、減圧神経を切断し、さらに30°体軸変換させることにより起こる血圧の低下を抑制した（ウサギ）。

2）ヘキサメトニウムを投与し、さらに30°体軸変換させることにより起こる血圧、大脳組織血流量、心拍出量などの低下を抑制した（イヌ）。

3）脱血負荷時の脳血流量の低下を抑制した（サル）。

2．血圧に対する作用（ヒト）[2),20),21)]

(1) 本態性低血圧、起立性低血圧患者において1日4mg（分2）～6mg（分3）の2～8週間投与で坐位、臥位、立位の血圧を有意に上昇させた。

(2) 起立性低血圧患者において1日4mg（分2）の1週間投与で、起立時の血圧低下を有意に抑制した。

(3) 健常成人男子においては、1日8mg（分2）の1週間投与でも血圧に影響を及ぼさなかった。

3．作用機序[16),17),22)]

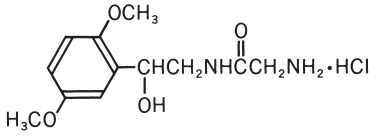
血圧上昇作用（ラット、ネコ）、摘出血管平滑筋収縮作用（ウサギ胸部大動脈、イヌ大腿動静脈、ヒト伏在静脈など）はα_1遮断薬で抑制されるが、α_2遮断薬ではほとんど抑制されず、またβ受容体刺激作用、β遮断作用はないことから、末梢血管収縮作用は、選択的α_1受容体刺激作用に基づくものと考えられた。

*【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ミドドリン塩酸塩（midodrine hydrochloride）（JAN）
midodrine（INN）

化学名：(±)-2-amino-*N*-(2,5-dimethoxy-β-hydroxyphenethyl) acetamide hydrochloride

構造式：



分子式：$C_{12}H_{18}N_2O_4$・HCl

分子量：290.74

性　状：白色の結晶性の粉末である。ギ酸に溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。本品の水溶液（1→25）は旋光性を示さない。

融　点：約200℃（分解）

【包装】

PTP 100錠、PTP 500錠

*【主要文献】

1）筒井末春：基礎と臨床, **21**（2), 694（1987）
2）永田勝太郎ほか：薬理と治療, **15**（3), 1225（1987）
3）筒井末春ほか：基礎と臨床, **21**（4), 1795（1987）
4）諏訪俊男ほか：薬物動態, **2**（1), 21（1987）
5）社内資料（D錠の生物学的同等性に関する資料）
6）阿部忠良ほか：小児科臨床, **40**（4), 1013（1987）
7）諏訪俊男ほか：基礎と臨床, **23**（8), 3155（1989）
8）筒井末春ほか：臨床成人病, **17**（7), 1201（1987）
9）丸山勝一ほか：神経内科治療, **5**（1), 51（1988）
10）石井賢治ほか：Progress in Medicine, **7**（3), 598（1987）
11）大国真彦ほか：小児内科, **19**（4), 591（1987）
12）高橋良当ほか：基礎と臨床, **21**（2), 713（1987）
13）Tsuchida, K. et al. :Arzneim-Forsch. /Drug Res., **36**, 1745（1986）
14）於本淳：自律神経, **24**（2), 88（1987）
15）社内資料（脳血流量に関する資料）
16）土田勝晴ほか：薬理と治療, **15**（1), 89（1987）
17）Pittner, H. et al. :Arzneim-Forsch. /Drug Res., **26**, 2145（1976）
18）福原武彦ほか：慈恵医大誌, **102**（3), 649（1987）
19）Tsuchida, K. et al. :Arzneim-Forsch. /Drug Res., **36**, 1748（1986）
20）岸本進ほか：循環器科, **21**（5), 475（1987）
21）田中信行ほか：薬理と治療, **15**（3), 1297（1987）
22）臼杵知香ほか：応用薬理, **29**（6), 903（1985）

【文献請求先】

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下さい。

大正富山医薬品株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒170-8635　東京都豊島区高田3-25-1
電話　0120-591-818

発売
大正富山医薬品株式会社
東京都豊島区高田3-25-1

製造販売
大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1