

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

下垂体ACTH分泌機能検査用薬
副腎皮質ホルモン合成阻害剤
メトピロン[®]カプセル250mg
METOPIRON[®] CAPSULES 250mg
メチラポンカプセル

剤形	軟カプセル剤	
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)	
規格・含量	1カプセル中 日局メチラポン 250mg	
一般名	和名:メチラポン (JAN) 洋名:Metyrapone (JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	2007年3月22日
	クッシング症候群効能効果追加	2011年11月25日
	薬価基準収載年月日	2007年6月15日
	発売年月日	1965年9月15日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:セオリア ファーマ株式会社 販売:武田薬品工業株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	セオリア ファーマ株式会社 メディカルインフォメーション室 TEL:0120-72-1136 FAX:03-3243-1137 受付時間:9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.ceolia.co.jp/	

本IFは2023年11月改訂(第2版)の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
URL: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/bookSearch/01/14987123157053>

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………2
3. 製品の製剤学的特性……………2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………2
6. RMPの概要……………2

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
2. 一般名……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名(命名法)又は本質……………3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………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, 定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………5
3. 添付溶解液の組成及び容量……………6
4. 力価……………6
5. 混入する可能性のある夾雑物……………6
6. 製剤の各種条件下における安定性……………6
7. 調製法及び溶解後の安定性……………7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………7
9. 溶出性……………7
10. 容器・包装……………7
11. 別途提供される資材類……………7
12. その他……………7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………8
2. 効能又は効果に関連する注意……………8
3. 用法及び用量……………8
4. 用法及び用量に関連する注意……………8
5. 臨床成績……………10

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……………13
2. 薬理作用……………13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………15
2. 薬物速度論的パラメータ……………15
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………15
4. 吸収……………16
5. 分布……………16
6. 代謝……………16
7. 排泄……………17
8. トランスポーターに関する情報……………17
9. 透析等による除去率……………17
10. 特定の背景を有する患者……………17
11. その他……………17

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……………18
2. 禁忌内容とその理由……………18
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………18
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………18
5. 重要な基本的注意とその理由……………18
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………19
7. 相互作用……………21
8. 副作用……………21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………22
10. 過量投与……………22
11. 適用上の注意……………23
12. その他の注意……………23

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験24
2. 毒性試験24

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分26
2. 有効期間26
3. 包装状態での貯法26
4. 取扱い上の注意26
5. 患者向け資材26
6. 同一成分・同効薬26
7. 国際誕生年月日26
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日26
9. 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27
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容27
11. 再審査期間27
12. 投薬期間制限に関する情報27
13. 各種コード27
14. 保険給付上の注意27

XI. 文献

1. 引用文献28
2. その他の参考文献28

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況29
2. 海外における臨床支援情報30

XIII 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報32
2. その他の関連資料32

略 語 表

略語	略語内容
17-KGS	17-ケトジェニックステロイド
17-OHCS	17-ヒドロキシコルチコステロイド
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
CCSI	企業中核安全性情報

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メピロン(一般名:メチラポン)は 1958 年に米国チバ社(現ノバルティス社)で合成されたメチラポン製剤である。国内においてはチバ製品株式会社が 1965 年 6 月に検査用薬として「脳下垂体予備能の測定」の効能・効果の輸入承認を取得した。その後、1983 年 4 月にメピロンの再評価結果が取りまとめられ、総合評価判定で「有用性が認められるもの」と判定されたことから 1983 年 5 月に現在の効能・効果(下垂体 ACTH 分泌予備能の測定)、用法・用量(通常成人、メチラポンとして 1 回 500~750mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。小児には 1 回 15mg/kg に相当する量を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与するが、1 回の最小量はメチラポンとして 250mg が望ましい)とされた。医療事故防止に係る販売名に関する一般原則(平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」)に従い、販売名称変更の承認申請を行い、2007 年 3 月に新販売名メピロンカプセル 250mg(以下、本剤)が承認された。その後、本剤は下垂体 ACTH 分泌機能検査用薬として 40 年以上にわたり臨床使用されている。

一方、本剤はクッシング症候群における高コルチゾール血症に対する治療薬としても国内外で古くから用いられている。クッシング症候群は副腎皮質ステロイドであるコルチゾールが過剰に分泌され、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、易感染性あるいは精神症状などの悪化を合併する疾患である。その病型は病因及び原発巣により、ACTH の過剰分泌によってコルチゾールが過剰となるクッシング病(下垂体性クッシング症候群)及び異所性 ACTH 症候群、また、副腎が原因(ACTH 非依存性)となる副腎性クッシング症候群(副腎癌を含む)に大別される。クッシング症候群治療の第一選択は、コルチゾール過剰の原因となっている腫瘍の切除である。しかし、原発巣の同定が容易ではないこと、手術不適応例、術後の薬剤治療が必要な例も存在すること等から早急な内科的管理が必要とされる。

このような中、クッシング症候群については厚生労働省が 2009 年 6~8 月にわたり、「欧米で使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応」について開発要望の意見募集を行った結果、日本内分泌学会及び日本小児内分泌学会より本剤が海外既承認かつ国内未承認であるクッシング症候群等の適応についての開発要望が提出された。その後、2010 年 10 月 6 日の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において本剤が検討され、「本剤のクッシング症候群等への使用は、医療上の必要性が高い」と評価された。2010 年 12 月 13 日付けで、厚生労働省より当該効能について早期に開発するよう要請があり、本要請を踏まえ本剤はクッシング症候群の治療薬として有用性が高く、新たな適応症として開発すべきと判断し公知申請^{*1}の希望を厚生労働省に提出した。2011 年 4 月 27 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、本剤のクッシング症候群等に係る公知申請に対して事前評価が行われ、本剤の承認事項一部変更承認申請を行うことが可能と判断され、2011 年 11 月 25 日、クッシング症候群の承認を取得した。

本剤の日本における製造販売承認は、2013 年 10 月 1 日、セオリアファーマ株式会社に承継された。

*1: 公知申請とは、医薬品(効能追加等)の承認申請において、当該医薬品の有効性・安全性が医学的、薬学的に公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

メチラポンは副腎皮質ステロイドの主要なコルチゾール(ヒドロコルチゾン)、コルチコステロン及びアルドステロンの生合成の過程において、11 β 位水酸化を特異的に阻害する。下垂体前葉からのACTH分泌は血中のコルチゾール濃度に影響され、メチラポン投与により副腎皮質のコルチゾール分泌が減少すると、下垂体前葉機能が正常であればACTH分泌の増加が起こる。ACTH分泌の増加により副腎皮質機能が刺激されるが、メチラポンの阻害作用によりステロイドの生合成は11-デオキシコルチゾン、11-デオキシコルチコステロンの段階で止まる。これらの物質又は代謝産物は、血中及び尿中に出現し、代謝産物は、17-ヒドロキシコルチコステロイド(17-OHCS)または17-ケトジェニックステロイド(17-KGS)として定量的に測定される。副腎皮質機能が正常で17-OHCS及び17-KGSの増加をみなかった場合は、下垂体前葉のACTH分泌機能不全を意味する。

クッシング症候群患者において、コルチゾール産生を抑制し、高コルチゾール血症を改善する。クッシング症候群への投与に関しては、副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していない。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

2010年12月13日付けで、厚生労働省よりクッシング症候群の適応拡大について早期開発の要請があり、本要請を踏まえ公知申請の希望を厚生労働省に提出し、2011年11月25日にクッシング症候群に対する適応が承認された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メトピロン®カプセル 250mg

(2) 洋名

Metyrapone® Capsules 250mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

メチラポン(JAN)

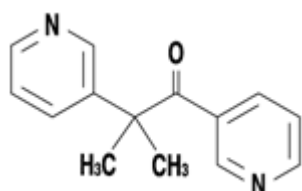
(2) 洋名(命名法)

Metyrapone (JAN)

(3) ステム(stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₄H₁₄N₂O

分子量: 226.27

5. 化学名(命名法)又は本質

化学名: 2-Methyl-1,2-di(pyridin-3-yl) propan-1-one (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

一般名: メチラポン 開発記号: Su8874

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味は苦い。

(2) 溶解性

メタノール、エタノール(95)、無水酢酸、クロロホルム、ジエチルエーテル又はニトロベンゼンに極めて溶けやすく、水にやや溶けにくい。0.5mol/L 硫酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 50～54℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

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, 定量法

確認試験法

- ・ピリジン環に対する呈色反応
- ・紫外可視吸光度測定法

定量法

- ・電位差滴定法


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

カプセル剤(軟カプセル剤)

(2) 製剤の外観及び性状

剤形	微帯黄白色～淡黄色の軟カプセル剤
外形	
寸法・重量	長径:18.3mm 短径: 7.6mm 重量: 770mg

(3) 識別コード

表示部位:カプセル

表示内容:CG501

(4) 製剤の物性

崩壊性:4～7分

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	メトピロンカプセル 250 mg
有効成分	1カプセル中 日局メチラポン 250mg
添加剤	内容物:グリセリン、マクロゴール 4000、マクロゴール 400 カプセル本体:ゼラチン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、グリセリン、酸化チタン、香料、エチルバニリン含有

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

・各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果
温度	室温	6 ヶ月	褐色ガラス瓶、密栓	変化なし
	40%	4 ヶ月		1 ヶ月目からごくわずかなカプセルの軟化
湿度	40°C / 75%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶、密栓	1 ヶ月目からごくわずかなカプセルの軟化及び黄味増加
	25°C / 75%RH	3 ヶ月	褐色ガラス瓶、開栓	1 ヶ月目からごくわずかなカプセルの膨張
光	室内散光 (500~800Lux)	3 ヶ月	無色透明 ガラス瓶、密栓	変化なし
	キセノン アーク燈 (100000Lux)	12 時間		変化なし

測定項目：外観、崩壊試験、含量

・長期保存試験

褐色ガラス瓶に充填した製品は室温において 4 年間、性状、崩壊時間、含量に関してほとんど変化を認めず安定であった。

IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

・溶出挙動における類似性

該当資料なし

・公的溶出規格への適合性

90 分間の溶出率:80%以上〔パドル法 水 100rpm 1cap〕

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

18 カプセル〔瓶、バラ〕

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル:ガラス

キャップ:金属

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- | |
|--|
| 4. 効能又は効果
○下垂体 ACTH 分泌予備能の測定
○クッシング症候群 |
|--|

2. 効能又は効果に関連する注意

- | |
|--|
| 5. 効能又は効果に関連する注意
〈クッシング症候群〉
原疾患に対する治療として手術等の根本治療法を第一に考慮すること。 |
|--|

(解説)

クッシング症候群の治療は、手術等の根治療法を第一に考慮すべきであり、本剤は高コルチゾール血症の改善を目的とした対症療法として位置づけられる。本剤は、術前あるいは原発巣同定まで、又は手術不適応例、術後の再発時などの薬物療法として使用することが望ましいと考え、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

- | |
|--|
| 6. 用法及び用量
〈下垂体 ACTH 分泌予備能の測定〉
通常、成人には、メチラポンとして1回 500～750mg を1日 6回 4時間毎に経口投与する。
小児には、1回 15mg/kg に相当する量を1日 6回 4時間毎に経口投与するが、1回の最小量は、メチラポンとして 250mg が望ましい。
〈クッシング症候群〉
通常、成人及び小児には、メチラポンとして1回 250mg～1g を1日 1～4回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。 |
|--|

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

クッシング症候群に対する治療目的で使用する際の用法・用量については、海外報告、承認用法・用量及び国内外の文献情報を参考に、主に国内使用実績に基づき設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

- | |
|---|
| 7. 用法及び用量に関連する注意
〈下垂体 ACTH 分泌予備能の測定〉
7.1 メトピロン・テストを行う前に全ての副腎皮質ステロイド療法を中止すること。
7.2 尿中ステロイドの測定に影響を与える薬剤があるので、メトピロン・テスト実施期間中は、他の薬剤は投与しないことが望ましい。特に本テストに影響の可能性がある薬剤として次のものが報告されている。
フェニトイン、蛋白同化ステロイド、エストロゲン、クロルプロマジン、バルビツール酸誘導体、アミトリプチリン、抗甲状腺ホルモン剤、アルプラゾラム、シプロヘプタジン
7.3 試験法
第1日目：対照期-24時間尿を集め、17-ヒドロキシコルチコステロイド (17-OHCS) あるいは、17-ケトジェニックスステロイド (17-KGS) を測定する。
第2日目：ACTH 負荷試験 (副腎皮質機能検査) を実施する。 |
|---|

V. 治療に関する項目

第3日目及び第4日目：休薬する。

第5日目：本剤を投与する。

第6日目：メトピロン投与後の期間-24時間尿のステロイドを測定する。メトピロン投与に対する最大の反応は、この日にみられる。

(反応の判定)

ACTH及び本剤投与に対する反応の判定は、対照期にみられるステロイド分泌と比較して、これらの薬剤に反応して生じる尿中の17-OHCSあるいは、17-KGSの増加に基づいて行われる。

本剤の反応は、内分泌性ACTHに対する副腎の反応性に基づいているので、メトピロン・テストを行う前に投与したACTHに対して副腎の反応が弱ければ、下垂体の予備能を検査するメトピロン・テストを行っても無意味である。

本剤に対する反応は徐々に起こるので、尿中に排泄されるステロイドが最高値に達するのは、通常メトピロンの投与が終わった後になる。即ち、24時間にわたって、経口的にメトピロンを投与すると、ステロイド排泄が頂点に達するのは、本剤投与終了に引続く24時間の採尿期間中である。

(1)正常反応：下垂体機能が正常な場合には、本剤投与によって、17-OHCS排泄が2~4倍に、又は17-KGS排泄が2倍に増加する。

(2)正常以下の反応：ACTHに正常に反応する患者で、本剤に対する反応が正常以下の場合には、下垂体機能の低下を意味する。

(3)過剰反応：本剤投与後の17-OHCS又は17-KGSの正常範囲以上の過剰排泄は、副腎過形成を伴うクッシング症候群を考えさせる。この場合には、安静時にも尿中のステロイドの排泄が増加しており、ほとんど常に、ACTHや本剤に対して過剰の反応を示す。

〈クッシング症候群〉

7.4 血中・尿中コルチゾール値あるいは臨床症状に応じて用量調節を行うこと。

(解説)

〈下垂体ACTH分泌予備能の測定〉

7.1 プレドニン、デキサメタゾン等のコルチコステロイドを体外から投与すると、用量に応じてACTH分泌が抑制されるため、尿中ステロイドのメトピロンに対する反応性が抑制される。

7.2 尿中ステロイドの測定に影響を与える薬剤の理由は下記の通りである。

〔フェニトイン〕

肝におけるメトピロンの代謝を促進するため、メトピロンの血中濃度が低下し、メトピロン・テストが無効になる。

〔蛋白同化ステロイド、エストロゲン〕

これらのホルモン剤は下垂体-副腎系を抑制する可能性があるため、メトピロン・テストに対する反応性が低下するおそれがある。

〔クロルプロマジン〕

原因は不明であるがクロルプロマジン治療患者にメトピロン・テストの抑制作用がみられた。

〔バルビツール酸誘導体〕

ラットにフェノバルビタールを腹腔内投与し、24時間後にメトピロンを腹腔内投与した試験でメトピロンの半減期の有意な短縮が見られた。これはフェノバルビタールによる肝ミクロゾーム薬物代謝酵素の誘導により、メトピロンの代謝が促進されたためである。

V. 治療に関する項目

〔アミトリプチリン〕

アミトリプチリン等の抗うつ剤投与によりメピロン・テストに対する反応性が低下するおそれがある。

〔抗甲状腺ホルモン剤〕

甲状腺機能低下例では、メピロン・テスト後の尿中ステロイド値上昇の遅延又は上昇が見られないことがあり、抗甲状腺ホルモン剤の投与においても同様の影響が起こることが考えられる。

〔アルプラゾラム〕¹⁾

本剤によるテスト結果に影響を及ぼすとの報告がある。

〔シプロヘプタジン〕²⁾

本剤によるテスト結果に影響を及ぼすとの報告がある。

〈クッシング症候群〉

7.4 本剤は、コルチゾール値あるいは臨床症状に応じて、適宜調節する必要があるため、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈下垂体 ACTH 分泌予備能の測定〉

該当しない(本剤は 2009 年 3 月以前の承認である)

〈クッシング症候群〉

該当しない(本剤は公知申請に基づき、クッシング症候群の効能効果を取得した医薬品である)

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈下垂体 ACTH 分泌予備能の測定〉

各種疾患におけるメピロン・テストの結果は以下の通りである。

(再評価時の臨床 33 論文より)

疾患名	例数	過剰又は 正常反応	反応低下又 は反応不良	判定不能
下垂体疾患				
下垂前葉機能低下症	99	0	99	0
小人症	45	21	21	3
下垂体腫瘍	89	47	42	0
尿崩症	14	4	10	0
神経性食思不振症及び無月経	37	27	10	0
間脳及び脳疾患				
間脳疾患	17	10	4	2
脳疾患	14	9	4	1
甲状腺疾患				
甲状腺機能低下症	24	14	10	0
甲状腺機能亢進症	11	6	3	2
副腎疾患				
クッシング症候群	30	28	2	0
副腎腫瘍	18	0	18	0
その他の副腎疾患	24	9	15	0
性腺疾患	25	23	1	1
その他の疾患				
非下垂体性小人症	26	23	1	2
肥胖症	37	24	11	2
その他	86	46	39	1

〈クッシング症候群〉

該当しない(本剤は公知申請に基づき、クッシング症候群の効能効果を取得した医薬品である)

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 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(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

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

- ・トリロスタン
- ・ミトタン
- ・オシロドロスタットリン酸

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

メチラポンは、副腎皮質ステロイドの中の主要な三つ、即ちコルチゾール(ヒドロコルチゾン)、コルチコステロン及びアルドステロンの生合成の過程において、 11β -水酸化酵素を特異的かつ可逆的に阻害する^{3~5)}。

1) 下垂体 ACTH 分泌予備能の測定

下垂体前葉からの ACTH 分泌は、血中のコルチゾールの濃度に影響されるので、メチラポン投与によって、副腎皮質からのコルチゾール分泌が減少すると、下垂体前葉機能が正常であれば、ACTH 分泌の増加が起こってくる。ACTH 分泌の増加によって、副腎皮質機能が刺激されるが、メチラポンの阻害作用のために副腎皮質におけるステロイド生合成は、11-デスオキシコルチゾール及び 11-デスオキシコルチコステロンの段階で止まる。

この両者の生成は増量し、これらの物質又はその代謝産物は、血中及び尿中に出現し、代謝産物は、17-OHCS 又は 17-KGS として定量的に測定される。副腎皮質機能が正常で、しかも上記の 11-デスオキシコルチゾール、11-デスオキシコルチコステロン又はその代謝産物の尿中排泄が、メチラポン投与に反応して増加しなかった場合には、下垂体前葉の ACTH 分泌機能不全を意味する。

2) クッシング症候群

クッシング症候群患者において、メチラポンは 11β -水酸化酵素を阻害することによりコルチゾール産生を可逆的に抑制し、高コルチゾール血症を改善する。この薬効は投与 2 時間後より認められた。また、クッシング病患者において、本剤の効果は長期投与でも維持された。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- ・ 11β -水酸化酵素阻害作用

1) メチラポン投与量によるコルチコイド動態 (*in vivo*、イヌ)

Nembutal 麻酔イヌにメチラポン 10~300mg/kg を静脈内、経口又は胃内投与した結果、副腎静脈血中コルチコイド値の低下(25~100%近くまで)が、1~4 時間以上持続することが観察された⁶⁾。

また、正常イヌにメチラポン酒石酸塩 15mg/kg を静注した結果、コルチゾールが投与前 6.0 μ g/min が 20 分以内には測定不能にまで低下、5 時間後 1.2 μ g/min であった。11-デオキシコルチゾールは投与前にはみられず、投与 5 時間後 5.6 μ g/min まで増加した。コルチコステロ

VI. 薬効薬理に関する項目

ンは投与後消失し、デオキシコルチコステロンが検出されている。11-ヒドロキシステロイドの産生抑制は、約 8 時間持続し、約 20 時間でコルチゾールは最初のレベルに回復した⁷⁾。

2) コルチコイドの経時的変化 (*in vivo*、イヌ)⁸⁾

イヌにメチラポン 100mg/kg を 1 回経口投与した場合、投与 4 時間後には副腎静脈血中に 11-デオキシコルチゾールと 11-デオキシコルチコステロンが大量に存在しコルチゾールは検出できず、12 時間後には 11-デオキシコルチゾールと 11-デオキシコルチコステロンがまだ多くコルチゾールは少量検出、18 時間後には 11-デオキシコルチゾールと 11-デオキシコルチコステロンがコルチゾールに匹敵する量になり、24 時間後には 11-デオキシコルチゾールと 11-デオキシコルチコステロンが少量検出されコルチゾール分泌は正常になることから 11 β 位水酸化の遮断はメチラポン投与後数時間で比較的完全に生じ、その後副腎ホルモン分泌は徐々に正常に戻る。

3) コルチコイドの経時的変化 (*in vivo*、ヒト)⁹⁾

健康成人 9 名にメチラポンを投与開始時は 2.0g、30 分後に 1.0g、その後 30 分ごとに 0.5g ずつ 210 分まで計 6.0g 経口投与した結果、血漿コルチゾールはメチラポン投与前値 $12.3 \pm 1.7 \mu\text{g}/100\text{mL}$ から、投与 30 分後には $6.6 \pm 1.1 \mu\text{g}/100\text{mL}$ 、投与 60 分後には $3.0 \pm 0.6 \mu\text{g}/100\text{mL}$ に減少した。

(3) 作用発現時間・持続時間

(外国人データ)

クッシング症候群やクッシング病患者にメチラポン 750mg を 4 時間ごとに 24 時間投与したとき、いずれの病型でも投与 2 時間後の血清中コルチゾールは著明に低下していた⁵⁾。

メチラポン 750mg をミルクとともに服用後 1 時間後にピークに達し、4 時間後にはピーク時平均 $3.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ だったものが平均 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ に低下した。また、静脈注射した時の血中半減期は 20～26 分であり、血中からの消失速度は非常に速い¹⁰⁾。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

消化管

5. 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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)

尿中に検出される代謝物は、主として遊離型メチラポンと還元型メチラポンのグロクロン酸抱合体である¹¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種,寄与率

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活性比,存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(外国人データ)

主として尿中に排泄され、ヒトに 750mg を 4 時間ごと計 4.5g を経口投与した時の投与後 3 日間までの尿中回収量は平均 $1.97 \pm 0.13\text{g}$ である¹¹⁾。

なお、主として尿中に排泄される¹¹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当しない

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 副腎皮質機能不全の患者 [急性副腎不全をきたすことがある。] [8.1、8.4、11.1.2 参照]

(解説)

2.1 一般的注意として記載した。本剤の投与にて以前に過敏症を起こした患者では、再投与にて過敏症を再発する可能性が高いので投与を避ける必要がある。

2.2 本剤は、副腎の 11 β -水酸化酵素を抑制することによって、コルチゾール、コルチコステロン、アルドステロンの生合成を阻害する作用がある。従って、副腎機能が著しく低下している患者に本剤を投与すると、これらの副腎皮質ホルモンの合成が急に阻害されて欠乏状態をきたし、急性副腎不全(嘔気、嘔吐、傾眠、血圧低下、ショック)を起こすおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与により急性副腎不全が起こるおそれがあるので、検査を行うなど観察を十分に行うこと。[2.2、8.4、11.1.2 参照]

8.2 めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.3 汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.3 参照]

〈下垂体 ACTH 分泌予備能の測定〉

8.4 副腎皮質機能が著しく低下している場合には、急性副腎不全を起こすおそれがあり、また、メトピロン・テストを行っても意味がない。

〈クッシング症候群〉

8.5 クッシング症候群の患者では、本剤投与による高コルチゾール血症の是正により、ニューモシスチス肺炎等の日和見感染が顕在化する可能性があるため、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.6 血中コルチコステロイド等の濃度をモニターすることが望ましい。

8.7 QT 延長があらわれることがあるので、必要に応じて心電図検査を実施すること。

8.8 低カリウム血症があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

- 8.1 本剤は副腎皮質ステロイド合成酵素である 11 β -水酸化酵素を特異的に阻害し、コルチゾールを低下させることにより効果を発揮するため、急性副腎不全をきたすおそれがあり注意喚起が必要と考え設定した。
- 8.2 本剤の中樞神経系の副作用であるめまい、眠気等があらわれることがあるので自動車等の運転や機械の操作等の危険を伴う作業を行う場合には注意が必要である。
- 8.3 記載の通り。
- 8.4 メトピロン・テストは内因性の ACTH に対する副腎の反応性に基づいているので、メトピロン投与前にまず ACTH テストを行い、副腎皮質機能を検査しておく必要がある。投与した ACTH に対する副腎の反応が弱ければ、下垂体予備能を検査するメトピロン・テストを行っても無意味である。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の 2.2 項参照)
- 8.5 クッシング症候群の患者において、糖質コルチコイドにより抑制されていた感染による炎症反応が、高コルチゾール血症を是正することによって日和見感染を発現する可能性を示唆する報告が散見されていることから設定した。また、本剤投与開始後早期にニューモシスチス肺炎が発現した症例が報告されている。
- 8.6 本剤の投与量はコルチゾール値あるいは臨床症状に応じ適宜調節する必要があるため、用法及び用量に関連する使用上の注意の項とともに本項を設定した。
- 8.7 QT 延長は、最新の CCSI(企業中核安全性情報)に基づいて設定した。海外で実施したクッシング症候群患者 50 例を対象とした臨床試験(前向き、単群、オープン試験)において、3 例で無症候性の 60msec を超える QTc 延長が認められている。480msec を超える QTc 延長を示した患者はいなかった。
- 8.8 低カリウム血症は、最新の CCSI に基づいて設定した。クッシング症候群患者で本剤投与中に低カリウム血症が認められることがある。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">9.1 合併症・既往歴等のある患者9.1.1 リウマチ性疾患のある患者
症状の急性化をきたすことがある。 |
|---|

(解説)

リウマチ性疾患のある患者に本剤を投与すると、糖質コルチコイドの合成が阻害されるため、症状の急性化をきたすおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療あるいは診断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。本剤の胎盤通過は動物（ウサギ）およびヒトで報告されている。妊娠中に本剤を投与された患者から出生した新生児に、一過性のコルチゾール低値が見られたとの報告がある。

(解説)

本剤の催奇形性については実験が行われておらず、妊婦及び胎児に与える影響は確認されていない。妊娠中期又は後期の婦人に本剤を投与したところ、胎児下垂体で本剤による 11 β -水酸化酵素阻害がみられたとの結果が得られている。従って、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には本剤による検査の有益性が危険性を上まわると判断された場合のみ投与すること。

動物(ウサギ)とヒトで、妊娠中にメチラポン投与し胎盤通過が認められた報告がある^{12,13)}。また、妊娠中に本剤を投与された患者から出生した新生児に一過性のコルチゾール低値が見られたとの報告がある¹³⁾。

*参考文献¹²⁾

妊娠動物(ウサギ)に本剤を投与した際に、胎児でも本剤を検出している。

妊娠 20 日目のニュージーランドウサギにメチラポン 100mg/kg を皮下投与し、母体及び胎児の血漿中濃度を測定した結果、母体及び胎児で投与 1 時間後に最高濃度を示した。胎児の血漿中濃度は、母体の約 50%であったと報告されている。

*参考文献¹³⁾

24 歳女性の症例報告の文献情報である。以下に概要を示す。

妊娠 25 週目にコルチゾールの過剰分泌の懸念から紹介され、妊娠中の ACTH 非依存の副腎性クッシング症候群と診断されている。本剤 250mg 投与時のメチラポン濃度、コルチゾール値、11-デオキシコルチゾール値を確認後、1 日 250mg を 3 回まで漸増した。妊娠 35 週目に健康な男児を出産した。出生児にクッシング症候群や高アンドロゲン症を示唆する徴候はなく、新生児合併症もなかった。

出産時の母体のメチラポン濃度は 19.8ng/mL、血清コルチゾール値は 2398nmol/L であった。臍帯静脈血中メチラポン濃度は 16.1ng/mL、臍帯動脈血中メチラポン濃度は 9.4ng/mL であり、コルチゾール値はそれぞれ 843nmol/L、924nmol/L であった。

出生児の生後 1 日目夕刻の静脈コルチゾール値が 5nmol/L(正常範囲;68-327nmol/L)と低値を示し、生後 3 日目に 41nmol/L に改善した。ACTH 刺激後のコルチゾールのピーク値は 214nmol/L

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

であった。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦 治療あるいは診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明である。
--

(解説)

本剤がヒト母乳中に移行するかは不明であり、移行した場合の乳児に対する影響を考慮し、本剤の投与を中止するか、授乳を中止するかの判断が必要である。

(7) 小児等

9.7 小児等 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。
--

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセトアミノフェン	アセトアミノフェンの酸化代謝物(N-アセチルパラベンゾキノニン)による肝毒性が増強するおそれがある。	本剤がアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を阻害するとの報告がある。

(解説)

海外文献にて本剤がアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を阻害するとの報告があったため設定した¹⁴⁾。

8. 副作用

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
--

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック (頻度不明) 血圧低下、冷汗、四肢冷却等を伴うショックがあらわれることがある。
11.1.2 副腎皮質機能不全 (頻度不明) 副腎皮質機能不全、急性副腎不全があらわれることがある。急性副腎不全があらわれた場合には副腎皮質ステロイド補充を行うこと。[2.2、8.1、8.4 参照]
11.1.3 骨髄抑制 (頻度不明) 汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがある。 [8.3 参照]

(解説)

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」及び「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒
循環器	低血圧、高血圧、QT 延長
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、眠気、鎮静
消化器	腹部不快感、悪心・嘔吐、食欲減退、下痢、腹痛
皮膚	脱毛症、男性型多毛症、ざ瘡
代謝	低カリウム血症
肝臓	肝酵素上昇

(解説)

食欲不振、悪心等の消化器症状やめまいが報告されているが、投与中止を必要とする場合は少ない。めまいは吸収が速やかなときに起こるので、ミルクと一緒に服用すれば避けられる。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 症状
13.1.1 主な臨床像は消化器系症状と急性副腎不全の徴候である。
13.1.2 臨床検査所見は低ナトリウム血症、低クロール血症、高カリウム血症である。
13.1.3 インスリン又は経口糖尿病用剤で治療中の患者は、本剤による急性中毒の徴候と症状が増悪又は変容することがある。
13.2 処置
特異的な解毒剤はない。薬剤の排泄と吸収阻害のための一般的方法に加えて、大量のヒドロコルチゾンを生食塩液及びブドウ糖注射液とともに直ちに投与する。
血圧、体液及び電解質バランスを数日間モニターする。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

自動分包機を使用する場合は、カプセルが破損するおそれがあるため注意すること。

(解説)

本剤の剤形は「微帯黄白色～淡黄色の軟カプセル剤」である。軟カプセル剤であることから、自動分包機を使用する際の注意喚起を設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 肝硬変の患者では本剤に対する反応が遅延することがある。

15.1.2 甲状腺機能低下症の患者では尿中ステロイド値の上昇がみられないことがある。

〈下垂体 ACTH 分泌予備能の測定〉

15.1.3 妊婦では正常以下の反応を呈することがある。

(解説)

15.1.1 肝硬変患者では、肝機能障害によるコルチゾールの代謝遅延により、しばしばメトピロンの反応性の遅延がみられる。

15.1.2 下垂体 ACTH 分泌能のテストを他のテスト法と比較した。

甲状腺機能低下例 5 例中 2 例でメトピロン・テストは異常を示したが、他のテストは正常であった。この 2 例はチロキシシンにより甲状腺機能が正常に復した後には、メトピロン・テストには正常に反応した。

15.1.3 妊婦は高濃度のエストロゲン環境下にある。エストロゲンは下垂体-副腎系を抑制する可能性があるため、メトピロンに対する反応性が低下するおそれがある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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

LD₅₀ 値 (mg/kg) は以下のとおりである。

動物種 \ 経口投与	経口	静注
ラット	521	140.9±1.9

1) ラット経口

メチラポンの水溶液を 10 匹のラットに胃内投与した。130mg/kg では中毒症状はなく、217mg/kg では鎮静と運動失調を示し、435mg/kg ではさらに流涙と流涎がみとめられたがいずれも死亡例はなく、LD₅₀ は 521mg/kg であった。

2) ラット静注

メチラポン二酒石酸塩の 20% 水溶液を 6 段階の投与量で各 10 匹のラット(雌)に静注した。LD₅₀ は 140.9±1.9mg/kg であり、静注後直ちに脱力、呼吸困難が起こり、続いて呼吸停止により死亡した。

3) イヌ静注(耐容性の検討)

メチラポン二酒石酸塩 100mg/kg では運動失調、300mg/kg では虚脱、心拍数増加、流涎、眼瞼下垂及び瞬膜弛緩がみられ、500mg/kg では 48 時間以内に死亡した。剖検により小腸粘膜にわずかなうっ血をみたが、他に異常は見られていない。(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット経口

3～5 日間投与:ラットにメチラポンを 30～320mg/kg を経口又は胃内投与しても肝、甲状腺、副腎の肥大、精のう、睪丸、子宮の重量変化は認められていない。

30 日間投与:メチラポン 100、200、400mg/kg/日を 30 日間投与した結果、中毒症状は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) イヌ経口

30 日間投与:メチラポン 100、200、400mg/kg/日を 30 日間投与した結果、いずれの投与群(各 4 匹)でも散瞳、歩行失調、瞬膜弛緩、ときに嘔吐、下痢、数匹で強直性および間代性痙攣が見られ、400mg/kg/日投与群では 2 例が死亡している。

剖検の結果全例に副腎の脂肪浸潤、ときに色素過剰と混濁腫脹、大動脈中膜の浮腫がいずれも軽度に見られている。

42 日間投与:メチラポン 100mg/kg を 1 日 1 回、42 日間投与した結果、半数以上に副腎重量増加がみられ、副腎組織は束状帯の外側 1/3~1/2 に空胞化した細胞の増加が観察されている。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) マウス¹⁵⁾

非経産 dd 系マウスにメチラポン 100、300mg/kg を妊娠 8 日から 14 日まで毎日 1 回皮下注射し、妊娠 17 日目で殺して胎仔について観察する一方、成育仔については離乳期に至るまで観察した結果、胎仔の生存平均体重は、対照群より 100mg/kg 投与群に大であり、骨系統の検索ではメロピン投与群において、胎仔の主として頸椎にかなりの例で軽度の変化が認められたが、成育仔ではX線検査でほとんど異常はみられず、頸椎変形の発生頻度は対照群との間に有意差はない。その他、対照群に比し異常は認められていない。

2) ウサギ¹⁵⁾

妊娠 8 日より 17 日まで、毎日 1 回耳静脈よりメチラポン 30、100mg/kg を投与し妊娠 26 日目で殺して、マウス同様の観察を行った結果、1 母体当りの平均着床数はメチラポン投与群に多く、胎仔死亡率は 30mg/kg 投与群が最も低かった。その他、対照群に比し異常は認められていない。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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: 処方箋医薬品

(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分: 該当しない

2. 有効期間

有効期間: 3年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

瓶開封後は、湿気を避けて保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他の患者向け資材: なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同 効 薬:

【先発医薬品名】デソパン錠 60mg(トリロスタン)、オペプリム(ミタン)、
イスツリサ錠 1mg、5mg(オシロドロスタットリン酸)

7. 国際誕生年月日

1961年6月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メピロンカプセル 250mg	2007年3月22日	21900AMX00702000	2007年6月15日	1965年9月15日

X. 管理的事項に関する項目

<参考>(旧販売名)

承認年月日:1965年6月25日

承認番号:14000AZY00297000

9. 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

クッシング症候群

2011年11月25日公知申請により効能追加

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

1983年4月22日

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メトピロンカプセル 250mg	7223001M1035	7223001M1035	111940403	620005123

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Arvat, E. et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(8):2611-2615
- 2) Plonk, J. et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1976;42(2):291-295
- 3) Liddle, G.W. et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1958;18(8):906-912
- 4) Schteingart, D. E.: Expert Opin Emerg Drugs. 2009;14(4):661-671
- 5) Verhelst, J. A. et al.: Clin Endocrinol. 1991;35(2):169-178
- 6) Chart, J.J. et al.: Experientia. 1958;14(4):151-152
- 7) Jenkins, J.S. et al.: Science. 1958;128(3322):478-480
- 8) Adlin, E.V. et al.: Endocrinology. 1966;78(3):511-521
- 9) Bruno, O.D. et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1971;32(2):260-265
- 10) Sprunt, J.G. et al.: Cambridge Univ. Press. 1968;193-203
- 11) Hannah, D.M. et al.: J Pharm Pharmacol. 1969;21(12):877-878
- 12) Vidyasagar, D. et al.: Biol Neonate. 1972;21(5):471-474
- 13) Azzola, A. et al.: J Endocr Soc. 2021;5(1):1-6
- 14) Galinsky, R.E. et al.: European Journal of Clinical Pharmacology. 1987;33(4):391-396
- 15) 加藤允義:福岡医学雑誌. 1964;55(11):847-858

2. その他の参考文献

該当資料なし

1. 主な外国での発売状況

本剤は世界 10 カ国で承認を有している。(2011 年 9 月現在)

主要国における承認状況

国名	イギリス*
販売名	Metopirone
承認年月日	1973 年 8 月
剤型・含量	カプセル・250 mg
効能又は効果	下垂体 ACTH 分泌機能検査用薬、クッシング症候群、治療抵抗性浮腫
用法及び用量	<p>成人： 本カプセルは、吸収障害を来たす可能性のある悪心及び嘔吐を最小限に抑えるため、牛乳とともに又は食後に投与する。</p> <p>診断補助剤として使用する場合： 患者を入院させ、尿中 17-オキシジェニックステロイドを、連続 4 日間、1 日 24 時間測定する。最初の 2 日を対照期とする。3 日目に、メピロン 750 mg (3 カプセル) を 4 時間毎に計 6 回投与する (1 日総用量 4.5 g)。最高尿中ステロイド排泄は 4 日目に起こるとされている。メピロンに反応しステロイドの尿中排泄が増加した場合は、コルチゾール産生副腎腫瘍によるものではなく ACTH 過剰産生に伴う副腎皮質過形成により循環コルチゾールが増加したことを示す。</p> <p>治療薬として使用する場合： クッシング症候群治療において、用量は患者の状態に合わせ設定されるが、1 日 250 mg から 6 g がコルチゾール値の正常化に必要とされている。</p> <p>難治性浮腫の治療において： 通常 1 日 3 g (12 カプセル) を分割し糖質コルチコイドと併用する。 小児：小児に対し 15 mg/kg を 4 時間毎に 6 回投与の原則に基づいて少量投与する (ただし 4 時間ごとに 250 mg 以上とする)。 高齢者：臨床的エビデンスに基づき、特定の服用計画を設けない。</p>
国名	フランス
販売名	Metopirone
承認年月日	1996 年 10 月
剤型・含量	カプセル・250 mg
効能又は効果	下垂体 ACTH 分泌機能検査用薬、ACTH 非依存性の副腎皮質機能亢進症 (腫瘍性クッシング症候群) の治療
用法及び用量	<p>1. 診断用途： クッシング症候群における副腎皮質機能亢進症の病因診断及びコルチコトロピン欠乏症の陽性診断。</p> <p>メチラポン試験： a) ACTH の潜在性欠乏の診断を目的とした単回投与による迅速試験 (外来で実施可。ただし、反復投与試験に比べて信頼性は劣る)：メピロンを単回投与後、血漿中の 11-デスオキシコルチゾール (化合物 S) 及び/又は ACTH を測定する試験。メチラポン 1~2 g (最大 3 g) を午前 0 時ごろに、ヨーグルト又は牛乳とともに投与する (30 mg/kg、小児の場合も同様)。Jubiz の方法に従い、11-デスオキシコルチゾール及び ACTH の測定に必要な血液を翌朝 8 時に採取する。また、Staub は採血を 7 時半に行うよう推奨している。血漿は直ちに冷凍保存する。次いで予防のために、酢酸コルチゾン 50 mg を投与する。</p> <p>評価： 正常値は検査室で用いられる ACTH 及び 11-デスオキシコルチゾールの測定法によって異なる。ACTH 値正常を示す一般的な値は、血漿 ACTH の上昇については 44 pmol/L (200 ng/L) 以上 (Staub による)、また 11-デスオキシコルチゾールの上昇については 0.2 µmol/L (70 µg/L) 以上 (他の著者による) である。副腎皮質機能低下症の疑いがあり、周囲による厳密な監視が保証できない患者については、安全性の理由により一晩入院させるべきである。</p>

XII. 参考資料

<p>b) 反復投与試験:ACTH の潜在性欠乏の診断、又はクッシング症候群における副腎皮質機能亢進症の鑑別診断を目的とした試験(入院での実施に限る):尿中に排泄されたステロイドを測定する。まず、メチラポン試験実施前 24 時間における基準値を測定する。次に 24 時間にわたりメチラポン 500~750 mg を 4 時間ごとに投与する(計 3.0~4.5 g)。</p> <p>小児の場合、推奨投与量は 15 mg/kg、最小投与量は 250 mg である。これを 24 時間にわたり 4 時間ごとに投与する。カプセルは牛乳とともに飲み下すか、又は食後に服用することが推奨される。尿中ステロイド値に対するメピロンの影響は 24 時間以内に最大に達すると考えるべきである。</p> <p>評価: ACTH 欠乏:正常被験者の場合、メピロンは尿中 17-OH ステロイド及び血漿中化合物 S(11-デスオキシコルチゾール)の有意な増加を引き起こす。これらの値の上昇が認められない場合は、コルチコトロピン欠乏症又は副腎皮質機能低下症を示している。 クッシング症候群:尿中 17-OH ステロイド又は血漿中化合物 S(11-デスオキシコルチゾール)の有意な上昇は、下垂体に起因するクッシング病を示唆する。これは、副腎の分泌性腫瘍を否定する重要な論拠である。</p> <p>2. 治療用途: クッシング症候群: 投与量は患者ごとに調整する。コルチゾール値の正常化に必要な 1 日用量は 250 mg~6 g である。</p>

*:Alliance Pharmaceuticals 社が販売しているメピロンカプセルの添付文書情報を引用した。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- 下垂体 ACTH 分泌予備能の測定
- クッシング症候群

6. 用法及び用量

〈下垂体 ACTH 分泌予備能の測定〉

通常、成人には、メチラポンとして 1 回 500~750mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。
小児には、1 回 15mg/kg に相当する量を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与するが、1 回の最小量は、メチラポンとして 250mg が望ましい。

〈クッシング症候群〉

通常、成人及び小児には、メチラポンとして 1 回 250mg~1g を 1 日 1~4 回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減する。

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療あるいは診断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。本剤の胎盤通過は動物(ウサギ)およびヒトで報告されている。妊娠中に本剤を投与された患者から出生した新生児に、一過性のコルチゾール低値が見られたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療あるいは診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明である。

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

	分類
FDA: Pregnancy Category	C (2010年11月)

FDA: Pregnancy Category

C: A subnormal response to Metopirone may occur in pregnant women.

Animal reproduction studies have not been conducted with Metopirone.

The Metopirone test was administered to 20 pregnant women in their second and third trimester of pregnancy and evidence was found that the fetal pituitary responded to the enzymatic block.

It is not known if Metopirone can affect reproduction capacity.

Metopirone should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Animal reproduction studies adequate to evaluate teratogenicity and postnatal development have not been conducted with Metopirone.

2) 小児等に関する記載

本邦における「用法及び用量」、日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、イギリス**とは異なる。

6. 用法及び用量

〈下垂体 ACTH 分泌予備能の測定〉

通常、成人には、メチラポンとして 1 回 500～750mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。
小児には、1 回 15mg/kg に相当する量を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与するが、1 回の最小量は、メチラポンとして 250mg が望ましい。

〈クッシング症候群〉

通常、成人及び小児には、メチラポンとして 1 回 250mg～1g を 1 日 1～4 回経口投与する。
なお、患者の状態により適宜増減する。

9.7 小児等

低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

イギリスの添付文書記載の用法用量は難治療性浮腫(本邦未承認)に対する用法用量である。

出典	記載内容
イギリスの SPC** 2010 年 9 月	For the treatment of resistant oedema: Children: Children should be given a smaller amount based upon 6 four-hourly doses of 15mg/kg, with a minimum dose of 250mg every four hours.

** : SPC (承認製品概要)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)
セオリア ファーマ 株式会社
東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号