

「使用上の注意」改訂のお知らせ

処方箋医薬品

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)

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしますので、お知らせ申し上げます。
本剤のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。
改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報(DSU)No.322(2023年12月)に掲載される予定です。

2023年12月

セオリアファーマ株式会社

1. 改訂概要

下記項目につきまして、令和5年11月21日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知(以下、医薬安通知)に基づく改訂および自主改訂を行います。

項目	内容	改訂理由
8. 重要な基本的注意	「8.5」項の一部改訂	自主改訂
	下記項目の追記 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。	医薬安通知
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	「9.5 妊婦」の一部改訂	自主改訂
11. 副作用	「11.2 その他の副作用」の追記 循環器:QT 延長 を追記 代謝:低カリウム血症 を追記	医薬安通知
	「11.2 その他の副作用」の追記および一部改訂	自主改訂
14. 適用上の注意	「14.1 薬剤調整時の注意」の追記	自主改訂

2. 改訂内容

改訂後(下線部:追記箇所)	改訂前(取消線部:削除)																														
<p>8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1～8.3 (省略) 〈下垂体ACTH分泌予備能の測定〉 8.4 (省略) 〈クッシング症候群〉 8.5 <u>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</u>ので、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 (省略) 8.7 <u>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。</u> 8.8 <u>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。</u></p>	<p>8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1～8.3 (省略) 〈下垂体ACTH分泌予備能の測定〉 8.4 (省略) 〈クッシング症候群〉 8.5 <u>異所性クッシング症候群の患者では、ニューモシスチス肺炎等の日和見感染が発現する可能性がある</u>ので、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 (省略) ← 新規 ← 新規</p>																														
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 (省略) 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。<u>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。</u> 9.6、9.7 (省略)</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 (省略) 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。<u>本剤は胎児胎盤系におけるステロイドの生合成を阻害する可能性がある。</u> 9.6、9.7 (省略)</p>																														
<p>11. 副作用 11.1 (省略) 11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="150 1417 799 1765"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹、<u>そう痒</u></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>低血圧、高血圧、<u>QT延長</u></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td><u>浮動性めまい</u>、頭痛、眠気、鎮静</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>腹部不快感、悪心・嘔吐、<u>食欲減退</u>、下痢、腹痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>脱毛症、男性型多毛症、<u>ざ瘡</u></td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td><u>低カリウム血症</u></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td><u>肝酵素上昇</u></td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	過敏症	発疹、 <u>そう痒</u>	循環器	低血圧、高血圧、 <u>QT延長</u>	精神神経系	<u>浮動性めまい</u> 、頭痛、眠気、鎮静	消化器	腹部不快感、悪心・嘔吐、 <u>食欲減退</u> 、下痢、腹痛	皮膚	脱毛症、男性型多毛症、 <u>ざ瘡</u>	代謝	<u>低カリウム血症</u>	肝臓	<u>肝酵素上昇</u>	<p>11. 副作用 11.1 (省略) 11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="839 1417 1461 1704"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>低血圧、高血圧</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい、頭痛、眠気、鎮静</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>腹部不快感、悪心・嘔吐、<u>食欲不振</u>、下痢、腹痛</td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td>男性型多毛症</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>脱毛症</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	過敏症	発疹	循環器	低血圧、高血圧	精神神経系	めまい、頭痛、眠気、鎮静	消化器	腹部不快感、悪心・嘔吐、 <u>食欲不振</u> 、下痢、腹痛	内分泌	男性型多毛症	その他	脱毛症
	頻度不明																														
過敏症	発疹、 <u>そう痒</u>																														
循環器	低血圧、高血圧、 <u>QT延長</u>																														
精神神経系	<u>浮動性めまい</u> 、頭痛、眠気、鎮静																														
消化器	腹部不快感、悪心・嘔吐、 <u>食欲減退</u> 、下痢、腹痛																														
皮膚	脱毛症、男性型多毛症、 <u>ざ瘡</u>																														
代謝	<u>低カリウム血症</u>																														
肝臓	<u>肝酵素上昇</u>																														
	頻度不明																														
過敏症	発疹																														
循環器	低血圧、高血圧																														
精神神経系	めまい、頭痛、眠気、鎮静																														
消化器	腹部不快感、悪心・嘔吐、 <u>食欲不振</u> 、下痢、腹痛																														
内分泌	男性型多毛症																														
その他	脱毛症																														
<p>14. 適用上の注意 14.1 薬剤調整時の注意 <u>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。</u></p>	<p>← 新規</p>																														

「適用上の注意」等の全文は、改訂電子添文をご覧ください。

3. 改訂理由(医薬安通知および自主改訂)

本剤に対して医薬安通知が発出され、「8.重要な基本的注意」の項に「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。」及び「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。」を追記し、注意喚起することとなりました。

QT 延長及び低カリウム血症については、本剤の CCSI^{注)}で注意喚起されています。

その他、本剤の CCSI の内容を踏まえて、自主改訂をすることとしました。

注)CCSI(Company Core Safety Information:企業中核安全性情報)

欧州で製造販売承認を取得している HRA 社(フランス)が作成している企業中核データシートの情報の一部。各国の添付文書の「使用上の注意」を作成する際に基準となる安全性情報文書。世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるように逐次改訂される。

(引用元:公益社団法人日本薬学会 WEB サイト 薬学用語解説)

3.1 【8. 重要な基本的注意<クッシング症候群>】の項

(1) 8.5 項; 記載変更(自主改訂)

最新の CCSI に「重度のクッシング症候群の患者では、コルチゾン過剰症の免疫抑制および抗炎症作用により日和見感染のリスクを高めることが知られている」旨が記載されています。この記述に合わせ、異所性クッシング症候群患者に限定しないこととしました。また、発現機序の説明も追記し、注意喚起するよう変更しました。その他、「ニューモシスティス」を「ニューモシスチス」に記載整備しました。

(2) 8.7 項; 新設(医薬安通知)

QT延長は、最新のCCSIに基づいて新設しました。

HRA社が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ます。480msecを超えるQTc延長を示した患者はいませんでした。

以上より、「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」の注意喚起を新たに記載しました。

(3) 8.8 項; 新設(医薬安通知)

低カリウム血症は、最新のCCSIに基づいて新設しました。

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ります。

<副作用症例の概要>

患者		1日投与量 投与期間	副作用				
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
男 50代	血中コルチゾール増加 (高血圧、 高脂血症、 糖尿病)	750mg 約11ヶ月間	低カリウム血症 投与開始日 高コルチゾール血症コントロール目的にて、本剤投与開始。 投与約11ヶ月目 低カリウム血症あり。デオキシコルチコステロンが上昇。スピロラクトン併用内服。 投与約12ヶ月目 低カリウム血症は改善。 投与3年4ヶ月目 本剤継続中、有害事象なし。				
臨床検査値							
	投与 開始前	投与 開始頃	投与 約1ヶ月目	投与 約5ヶ月目	投与 約6ヶ月目	投与 約9ヶ月目	投与 約12ヶ月目
K (mEq/L)	4.2	3.1	3.1	2.7	2.9	2.7	3.5
併用被疑薬：なし							
併用薬：グリクラジド、ベシル酸アムロジピン、シンバスタチン、レバミピド							

以上より、「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」の注意喚起を新たに記載しました。

3.2 【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】の項

9.5 項；記載変更(自主改訂)

妊婦への本剤の使用に際し、最新の CCSI に基づいて記載を変更しました。

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ります^{1),2)}。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²⁾があるため、妊婦及び新生児に関する注意喚起を見直しました。

<参考文献>

1) Vidyasagar D. et al. : Biol. Neonate. 1972 ; 21 : 471-474

2) Azzola A. et al. : J Endocr Soc. 2021 ; 5(1) : 1-6

*参考文献 1)

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ます。

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ました。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ます。

*参考文献 2)

24 歳女性の症例報告の文献情報です。以下に概要を示します。

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 であった。

3.3 【11. 副作用】の項

11.2 項；記載変更(医薬安通知、自主改訂)

「11.2 その他の副作用」について、最新の CCSI に基づいて記載を変更しました。

•QT 延長 (医薬安通知)

「8.7 QT 延長」の新設に伴い、「循環器」の項へ「QT 延長(頻度不明)」を新たに記載しました。

•低カリウム血症 (医薬安通知)

「8.8 低カリウム血症」の新設に伴い、「代謝」の項を作成し、「低カリウム血症(頻度不明)」を新たに記載しました。

•そう痒 (自主改訂)

従来から「過敏症」の項に「発疹」を記載していましたが、最新の CCSI に「Hypersensitivity reactions including rash, pruritus and urticaria」と記載されていることから、「そう痒(頻度不明)」を追加し、「発疹、そう痒」に記載を変更しました。

•浮動性めまい (自主改訂)

従来から「精神神経系」の項に「めまい」と記載していましたが、最新の CCSI に「Dizziness」と記載されていることから、「浮動性めまい」に変更しました。

•食欲減退 (自主改訂)

従来から「消化器」の項に「食欲不振」と記載していましたが、最新の CCSI に「Decreased appetite」と記載されていることから、「食欲減退」に変更しました。

•脱毛症、男性型多毛症、ざ瘡 (自主改訂)

最新の CCSI の「Skin and subcutaneous tissue disorders」の項に「Alopecia」、「Hirsutism」、「Acne」と記載されていることから、「その他」の項の「脱毛症」と「内分泌」の項の「男性型多毛症」を、「皮膚」の項を作成して移動しました。また、「ざ瘡(頻度不明)」を新たに記載しました。

・肝酵素上昇（自主改訂）

最新のCCSIに記載されている「Hepatobiliary disorders」の項の「Hepatic enzymes increased」に合わせて「肝臓」の項を作成し、「肝酵素上昇(頻度不明)」を新たに記載しました。

3.4 【14. 適用上の注意】の項

14.1 項；新設(自主改訂)

本剤の剤形は「微帯黄白色～淡黄色の軟カプセル剤」です。

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新たに記載しました。

本剤の最新の電子添文は、下記に掲載されます。

弊社ホームページ：<https://www.ceolia.co.jp/products/>

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」：<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

「添文ナビ」をご利用の際はこちらのバーコードをお読み取りください。

メトピロンカプセル 250 mg



お問い合わせ先



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
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

CEOLIA TEL 0120-72-1136 (フリーコール 9:00～17:00/土・日・祭日は除く)