

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 2008 に準拠して作成



剤 形	軟カプセル剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方せん医薬品
規 格 ・ 含 量	1 カプセル中にメチラポン（日局）250mg を含有
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・発売年月日	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
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト TEL：0120-003-293 FAX:03-3797-3458 受付時間：月～金 9:00～18:00 医療関係者向けホームページ http://www.novartis.co.jp/

®：登録商標

本 IF は 2011 年 11 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

- ①規格は A 4 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。
- ② I F 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「I F 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。

[I F の作成]

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F 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「I F 記載要領 2008」により作成された I F 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。

[I F の発行]

- ①「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 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、「I F 記載要領 2008」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 I F が改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してよいこととした。

電子媒体の I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	7
I-1 開発の経緯	1	V-1 効能又は効果	7
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	2	V-2 用法及び用量	7
II. 名称に関する項目	3	V-3 臨床成績	9
II-1 販売名	3	(1) 臨床データパッケージ	9
(1) 和名	3	(2) 臨床効果	9
(2) 洋名	3	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	9
(3) 名称の由来	3	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	9
II-2 一般名	3	(5) 検証的試験	9
(1) 和名（命名法）	3	1) 無作為化並行用量反応試験	9
(2) 洋名（命名法）	3	2) 比較試験	9
(3) ステム	3	3) 安全性試験	9
II-3 構造式又は示性式	3	4) 患者・病態別試験	9
II-4 分子式及び分子量	3	(6) 治療の使用	9
II-5 化学名（命名法）	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造	
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	販売後臨床試験	10
II-7 CAS登録番号	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施	
III. 有効成分に関する項目	4	した試験の概要	10
III-1 物理化学的性質	4	VI. 薬効薬理に関する項目	11
(1) 外観・性状	4	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
(2) 溶解性	4	VI-2 薬理作用	11
(3) 吸湿性	4	(1) 作用部位・作用機序	11
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
(5) 酸塩基解離定数	4	(3) 作用発現時間・持続時間	12
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	13
(7) その他の主な示性値	4	VII-1 血中濃度の推移・測定法	13
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	13
III-3 有効成分の確認試験法	4	(2) 最高血中濃度到達時間	13
III-4 有効成分の定量法	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	13
IV. 製剤に関する項目	5	(4) 中毒域	13
IV-1 剤形	5	(5) 食事・併用薬の影響	13
(1) 剤形の区別、規格及び性状	5	(6) 母集団（ポピュレーション）解析により	
(2) 製剤の物性	5	判明した薬物体内動態変動要因	13
(3) 識別コード	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	13
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び		(1) コンパートメントモデル	13
安定な pH 域等	5	(2) 吸収速度定数	13
IV-2 製剤の組成	5	(3) バイオアベイラビリティ	13
(1) 有効成分（活性成分）の含量	5	(4) 消失速度定数	13
(2) 添加物	5	(5) クリアランス	13
(3) その他	5	(6) 分布容積	13
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(7) 血漿蛋白結合率	13
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	6	VII-3 吸収	13
IV-5 調製法及び溶解後の安全性	6	VII-4 分布	13
IV-6 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	(1) 血液－脳関門通過性	13
IV-7 溶出性	6	(2) 血液－胎盤関門通過性	13
IV-8 生物学的試験法	6	(3) 乳汁への移行性	13
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(4) 髄液への移行性	13
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	6	(5) その他の組織への移行性	13
IV-11 力価	6	VII-5 代謝	13
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	13
IV-13 治療上注意が必要な容器に関する情報	6	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	14
IV-14 その他	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
		(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14	IX-2 毒性試験	20
VII-6 排泄	14	(1) 単回投与毒性試験	20
(1) 排泄部位及び経路	14	(2) 反復投与毒性試験	20
(2) 排泄率	14	(3) 生殖発生毒性試験	20
(3) 排泄速度	14	(4) その他の特殊毒性	21
VII-7 透析等による除去率	14		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15	X. 管理的事項に関する項目	22
VIII-1 警告内容とその理由	15	X-1 規制区分	22
VIII-2 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15	X-2 有効期間又は使用期限	22
VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15	X-3 貯法・保存条件	22
VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15	X-4 薬剤取扱い上の注意点	22
VIII-5 慎重投与内容とその理由	15	(1) 薬局での取り扱いについて	22
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16	(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき 必須事項等）	22
VIII-7 相互作用	16	X-5 承認条件等	22
(1) 併用禁忌とその理由	16	X-6 包装	22
(2) 併用注意とその理由	16	X-7 容器の材質	22
VIII-8 副作用	17	X-8 同一成分・同効薬	22
(1) 副作用の概要	17	X-9 国際誕生年月日	22
(2) 重大な副作用と初期症状	17	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	22
(3) その他の副作用	17	X-11 薬価基準収載年月日	22
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常 一覧	18	X-12 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日 及びその内容	22
(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	18	X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	18	X-14 再審査期間	22
VIII-9 高齢者への投与	18	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18	X-16 各種コード	23
VIII-11 小児等への投与	18	X-17 保険給付上の注意	23
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	18		
VIII-13 過量投与	18	XI. 文献	24
VIII-14 適用上の注意	19	XI-1 引用文献	24
VIII-15 その他の注意	19	XI-2 その他の参考文献	24
VIII-16 その他	19		
IX. 非臨床試験に関する項目	20	XII. 参考資料	25
IX-1 薬理試験	20	XII-1 主な外国での発売状況	25
(1) 薬効薬理試験	20	XII-2 海外における臨床支援情報	26
(2) 副次的薬理試験	20		
(3) 安全性薬理試験	20	XIII. 備考	28
(4) その他の薬理試験	20	XIII-1 その他の関連資料	28

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

メトピロン（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。1971 年 5 月にチバ製品株式会社とガイギー社が合併し、日本チバガイギー株式会社となった。その後、1983 年 4 月にメト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 500～750 mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。小児には 1 回 15 mg/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 250 mg が望ましい）とされた。1997 年 4 月に日本チバガイギー株式会社とサンド薬品株式会社が合併し、現在のノバルティス ファーマ株式会社となった。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 月に新販売名メトピロンカプセル 250mg（以下、本剤）が承認された。以上のとおり、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、手術不応例、術後の投与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。

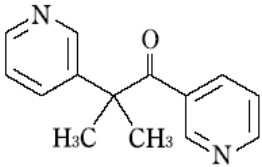
このような中、クッシング症候群については厚生労働省が 2009 年 6～8 月にわたり、「欧米で使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応」について開発要望の意見募集を行った結果、日本内分泌学会及び日本小児内分泌学会より本剤が海外既承認かつ国内未承認であるクッシング症候群等の適応についての開発要望が提出された。その後、2010 年 10 月 6 日の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において本剤が検討され、「本剤のクッシング症候群等への使用は、医療上の必要性が高い」と評価された。2010 年 12 月 13 日付けで、厚生労働省より当該効能について早期に開発するよう要請があり、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患者様可以使用できるよう開発すべきと判断し公知申請*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。

*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-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- メチラポンは副腎皮質ステロイドの主要なヒドロコルチゾン、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 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ン濃度に影響され、メチラポン投与により副腎皮質のコルチゾン分泌が減少すると、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とまり、これらの物質又は代謝産物は尿中より 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。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	和名： メトピロン®カプセル 250mg
(2) 洋名	洋名： Metopiron® Capsules 250mg
(3) 名称の由来	特になし
II-2. 一般名	
(1) 和名（命名法）	和名： メチラポン（JAN）
(2) 洋名（命名法）	洋名： Metyrapone（JAN）
(3) ステム	不明
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	分子式： C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O 分子量： 226.27
II-5. 化学名（命名法）	2-Methyl-1,2-di(pyridin-3-yl) propan-1-one (IUPAC)
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	Su8874
II-7. CAS登録番号	54-36-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-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
Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法	1. ピリジン環に対する呈色反応 2. 紫外可視吸光度測定法
Ⅲ-4. 有効成分の定量法	電位差滴定法



IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

1) 区別：カプセル剤（軟カプセル剤）

2) 規格及び性状

販売名	側面	正面	色調
メトピロンカプセル 250mg			微帯黄白色～ 淡黄色
長径:18.3mm、短径:7.6mm、重量:0.77g			

(2) 製剤の物性

崩壊性 4～7分

(3) 識別コード

CG 501

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中メチラポン（日局）250mg 含有

(2) 添加物

グリセリン、マクロゴール
カプセル本体にゼラチン、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

(3) その他

該当しない

IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-4. 製剤の各種条件下における安定性

1) 各種条件下における安定性

保存条件		包装形態	保存期間	結果
温度	室温	褐色ガラス瓶、密栓	6 ヶ月	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℃、75%RH	褐色ガラス瓶、密栓	3 ヶ月	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℃、75%RH	褐色ガラス瓶、開栓	3 ヶ月	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)	無色透明ガラス瓶、密栓	3 ヶ月	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

2) 長期保存試験

褐色ガラスびん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-5. 調製法及び溶解後の安全性

該当しない

IV-6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

IV-7. 溶出性

T_{50%} 6～9 分
T_{90%} 8～11 分
〔回転バケツ法 第 I 液 100rpm 1cap〕

IV-8. 生物学的試験法

該当しない

IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. ピリジン環に対する呈色反応
2. 紫外可視吸光度測定法

IV-10. 製剤中の有効成分の定量法

電位差滴定法

IV-11. 力価

該当しない

IV-12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

IV-13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

IV-14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

1. 下垂体 ACTH 分泌予備能の測定
2. クッシング症候群

V-2. 用法及び用量

1. 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 500～750 mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。

小児には、1 回 15 mg/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 250 mg が望ましい。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合

- (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。
- (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の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

(下垂体 ACTH 分泌予備能の測定の解説)

- (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。
- (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。

[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。

[抗甲状腺ホルモン剤]

甲状腺機能低下例では、メトピロン・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]¹²⁾

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]¹³⁾

本剤によるテスト結果に影響を及ぼすとの報告がある。

[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-ケートジェニックステロイド（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。
- 第3日目及び第4日目：休薬する。
- 第5日目：本剤投与する。
- 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。

2. 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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

2. 「クッシング症候群」に本剤を使用する場合

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。

V-3. 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」については 2009 年 3 月以前の承認であるため該当しない。

◆「クッシング症候群」

公知申請を行ったため該当しない。

(2) 臨床効果

◆「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」

各種疾患におけるメトピロン・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

公知申請を行ったため該当試験なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

該当資料なし

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) 治療の使用

該当資料なし

- | | |
|---------------------------------------------|--------|
| 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 | 該当しない |

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

・デソパン錠 60mg(トリロスタン)
・オペプリム(ミトタン)

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序¹⁻³⁾

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、11 β -水酸化酵素を特異的かつ可逆的に阻害する。

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-デソキシコルチゾール及び 11-デソ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-デソキシコルチゾール、11-デソ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。

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。この薬効は投与 2 時間後より認められた。なお、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

1. 11 β -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⁴⁾。

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⁵⁾。

(2) コルチコイドの経時的変化 (*in vivo*、イヌ)⁶⁾

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)⁷⁾

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 μ g/100mL から、投与 30 分後には 6.6 \pm 1.1 μ g/100mL、投与 60 分後には 3.0 \pm 0.6 μ g/100mL に減少した。

(3) 作用発現時間・持続時間

(参考)

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³⁾。

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 $3.7 \mu\text{g/mL}$ だったものが平均 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 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⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-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	ヒトに本剤 750mg をミルクとともに経口投与した時の血中濃度は 1 時間後に平均 $3.7 \mu\text{g/mL}$ とピークに達した ⁸⁾ 。
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	該当資料なし
(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
VII-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	該当資料なし
(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
VII-3. 吸収	消化管
VII-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
VII-5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	尿中に検出される代謝物は、主として遊離型メチラポン、還元型メチラポンのグロクロン酸抱合体である ⁹⁾ 。 (外国人のデータ)

(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	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パ ラメータ	該当資料なし
VII-6. 排泄	
(1) 排泄部位及び経路	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 $1.97 \pm 0.13g$ である ⁹⁾ 。(外国人のデータ)
(2) 排泄率	主として尿中に排泄される ⁹⁾ 。(外国人のデータ)
(3) 排泄速度	該当資料なし
VII-7. 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

VIII-1.	警告内容とその理由	該当しない
VIII-2.	禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;">【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。〕</div> <p>(解説)</p> <p>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。</p> <p>2. 本剤は、副腎の 11β-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。</p>
VIII-3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「V-1. 効能又は効果」の項を参照
VIII-4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「V-2. 用法及び用量」の項を参照
VIII-5.	慎重投与内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">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。〕</div> <p>(解説)</p> <p>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。</p>

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。このような場合には、副腎皮質ステロイド補充を行うこと。
- (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。
- (3) 「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合
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。
- (4) 「クッシング症候群」に本剤を投与する場合
 - 1) 原疾患に対する治療として手術等の根治療法を第一に考慮すること。
 - 2) 異所性クッシング症候群の患者では、ニューモシスティス肺炎等の日和見感染が発現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。
 - 3) 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。

- (解説)
- (1) 本剤は副腎皮質ステロイド合成酵素である 11β-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。
 - (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。
 - (3) 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、下垂体予備脳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の項参照)
 - (4) 1) 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、本剤の使用は対症療法である。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補助療法として使用することが望ましいと考え設定した。
2) 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。また、本剤投与開始後早期にニューモシスティスジロヴェシ肺炎が発現した症例が報告されている。
本剤によるコルチゾール値の低下が症状発現の契機となる可能性を否定できないため、投与開始時には感染症に対する注意喚起が必要と考え設定した。
3) 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。

VIII-7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
- (2) 併用注意とその理由

該当しない

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ミン)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報告を阻害するとの報告があったため自主改訂により追記された¹⁰⁾。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

下垂体 ACTH 分泌予備能の測定：
 本剤を下垂体 ACTH 分泌予備能の測定に使用した臨床試験の国内論文より副作用の調査を行ったところ、主な副作用は腹部不快感 5.0% (19/379)、めまい 4.5% (17/379)、悪心 4.4% (12/271)、嘔吐 1.3% (5/379)、頭痛 1.3% (5/379) であった。
 (下垂体 ACTH 分泌予備能の測定に関する再評価時のデータより)

クッシング症候群：
 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。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) ショック (0.1%～5%未満)：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ので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 副腎皮質機能不全 (頻度不明)：副腎皮質機能不全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い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 骨髄抑制 (頻度不明)^{注1)}：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。

(解説)
 記載のとおり

(3) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1%～5%未満
過敏症 ^{注2)}	発疹	-	-
循環器	高血圧	-	低血圧
精神神経系	鎮静	-	めまい、頭痛、眠気
消化器	腹痛	腹部不快感	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢
内分泌	男性型多毛症	-	-
その他	脱毛症	-	-

注1) クッシング症候群の効能・効果追加承認時までには外国で認められた副作用。

注2) このような場合には投与を中止すること。

(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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

臨床試験の国内論文より副作用の調査集計（再評価時のデータ）

副作用の種類	発現例数(頻度%) 国内(11論文) 379症例	副作用の種類	発現例数(頻度%) 国内(11論文) 379症例
悪心 ^{注)}	12 (4.4)	めまい	17 (4.5)
嘔吐	5 (1.3)	頭痛	5 (1.3)
胃部不快感	4 (1.1)	ふらつき	4 (1.1)
胸やけ	4 (1.1)	倦怠感	5 (1.3)
食欲不振	3 (0.8)	嗜眠性	1 (0.1)
咽頭部灼熱感	3 (0.8)	血圧低下	2 (0.5)
腹部灼熱感	2 (0.5)	胸部不快感	15 (4.0)
胃部灼熱感	1 (0.1)	胸内苦悶	2 (0.5)
腹痛	2 (0.5)	ショック症状	2 (0.5)
下痢	2 (0.5)	急性腎機能不全	1 (0.1)
軟便	1 (0.1)	関節リウマチの増悪	1 (0.1)

注) 悪心のみ 271 症例

(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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

VIII-9. 高齢者への投与

該当資料なし

VIII-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、本剤による検査又は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。〕
(2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

(解説)

(1) 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 11β 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、妊婦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。
(2) 本剤がヒト母乳中に移行するかどうかのデータはないが、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。

VIII-11. 小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

徴候、症状：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。
臨床検査所見：低ナトリウム血症、低クロール血症、高カリウム血症
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。
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な方法に加えて、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。

(解説)

記載のとおり

VIII-14. 適用上の注意

該当しない

VIII-15. その他の注意

- | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">(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。(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。(3) 「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合
妊婦では正常以下の反応を呈することがある。 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(解説)

- (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。
- (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。
- (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。

VIII-16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-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

IX-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 \ 投与経路	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

メチラボン二酒石酸塩の 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（耐受性の検討）

メチラボン二酒石酸塩 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。
(ノバルティスファーマ社内資料)

(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、睾丸、子宮の重量変化は認められていない。
30 日間投与：メチラボン 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。

2) イヌ経口

30 日間投与：メチラボン 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：メチラボン 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。
(ノバルティスファーマ社内資料)

(3) 生殖発生毒性試験

1) マウス¹¹⁾

非経産 dd 系マウスにメチラボン 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 日目ま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ト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¹¹⁾

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。

(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

X-1.	規制区分	処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
X-2.	有効期間又は使用期限	使用期限：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
X-3.	貯法・保存条件	防湿、室温保存
X-4.	薬剤取扱い上の注意点	
	(1) 薬局での取り扱いについて	該当しない
	(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	X-4. (1) の項参照
X-5.	承認条件等	該当しない
X-6.	包装	メトピロンカプセル 250mg 18カプセル(バラ)
X-7.	容器の材質	キャップ：金属 ボトル：ガラス
X-8.	同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：トリロスタン、ミトタン
X-9.	国際誕生年月日	1961年6月
X-10.	製造販売承認年月日及び承認番号	承認年月日：2007年3月22日 承認番号：21900AMX00702000 <参考>（旧販売名） 承認年月日：1965年6月25日 承認番号：14000AZY00297000
X-11.	薬価基準収載年月日	2007年6月15日 <参考>（旧販売名） 1965年12月1日
X-12.	効能・効果追加、用法・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
X-13.	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
X-14.	再審査期間	該当しない
X-15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	該当しない

X-16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
メトピロン カプセル 250mg	111940402	7223001M1035	620005123

X-17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 1) Liddle GW. et al. : J. Clin. Endocrinol. 18, 906, 1958 | [MTPI00053] |
| 2) Schteingart, D. E. : Expert Opin. Emerging Drugs 14(4), 661, 2009 | [MTPS00172] |
| 3) Verhelst, J. A. et al. : Clin Endocrinol. 35(2) , 169, 1991 | [MTPM02085] |
| 4) Chart JJ. et al. : Experientia 14(4), 151, 1958 | [MTPS00161] |
| 5) Jenkins JS. et al. : Science 128(3322), 478, 1958 | [MTPS00162] |
| 6) Adlin EV. et al. : Endocrinology 78, 511, 1966 | [MTPS00163] |
| 7) Bruno OD. et al. : J. Clin. Endocrinol. 32(2), 260, 1971 | [MTPM01232] |
| 8) Sprunt JG. et al. : Cambridge Univ. Press 193, 1968 | [MTPI01140] |
| 9) Hannah DM. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 21(12), 877, 1969 | [MTPM01092] |
| 10) Galinsky RE et al. : European Journal of Clinical Pharmacology
33(4), 391-396, 1987 | [MTPM01978] |
| 11) 加藤允義 : 福岡医学雑誌 55(11), 847, 1964 | [MTPJ00020] |
| 12) Arvat E et al. : Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
84 (8) 2611-2615 1999 | [MTPM02342] |
| 13) PLONK J et al. : J. CLIN. ENDOCR. (USA) 42 (2) 291-295, 1976 | [MTPM01598] |

XI-2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況 | 本剤はノバルティス社として世界 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、メトピロン 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。メト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)：メト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> <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トピロンの影響は 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、メトピロンは尿中 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トピロンカプセルの添付文書情報を引用した

** : ノバルティス社が英国で承認取得した年月

X II-2. 海外における臨床支援
情報

1) 妊婦に関する海外情報

妊婦に関する海外情報 (FDA 分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「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、本剤による検査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。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

	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」、使用上の注意「小児への投与」の項の記載は以下のとおりであり、イギリス*3とは異なる。

【用法及び用量】

1. 下垂体 ACTH 分泌予備能の測定
通常成人、メチラポンとして 1 回 500～750 mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。小児には、1 回 15 mg/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 250 mg が望ましい。
2. クッシング症候群
通常、成人及び小児は、メチラポンとして 1 回 250mg～1 g 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。

【使用上の注意】 小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）

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*3 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.

*3:SPC（承認製品概要）

XIII. 備考

XIII-1 その他の関連資料
