

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

**経口腎性貧血用剤・抗乳腺腫瘍剤
チオデロン®カプセル 5mg
Thioderon® Capsules**

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬，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カプセル中メピチオスタン 5mg 含有
一般名	和名：メピチオスタン 洋名：Mepitiostane
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：2008年 3月 13日 薬価基準収載：2008年 6月 20日 販売開始：1979年 4月 19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2022年3月改訂（第1版）の添付文書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。

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 (<https://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に審査・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	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ...	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	11
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	14
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	15
6. RMP の概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	16
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	16
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	16
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	17
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	17
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	17
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	17
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	3	10. 特定の背景を有する患者.....	17
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他.....	17
1. 物理化学的性質.....	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	1. 警告内容とその理由.....	18
3. 有効成分の確認試験法，定量法.....	4	2. 禁忌内容とその理由.....	18
IV. 製剤に関する項目	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由...18	
1. 剤形.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由...18	
2. 製剤の組成.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	18
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	18
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	19
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7	8. 副作用.....	19
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	20
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	23
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	11. 適用上の注意.....	23
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	24
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	25
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	25
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	26
V. 治療に関する項目	8	X. 管理的事項に関する項目	29
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	29
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	29
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	29
4. 用法及び用量に関連する注意.....	9	4. 取扱い上の注意点.....	29
5. 臨床成績.....	9	5. 患者向け資材.....	29

略語表

6. 同一成分・同効薬.....	29
7. 国際誕生年月日	29
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.....	29
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.....	29
10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその 内容.....	30
11. 再審査期間	30
12. 投薬期間制限に関する情報.....	30
13. 各種コード	30
14. 保険給付上の注意	30
X I. 文献.....	31
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献.....	31
X II. 参考資料.....	32
1. 主な外国での発売状況.....	32
2. 海外における臨床支援情報	32
X III. 備考.....	32
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	32
2. その他の関連資料.....	32

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

塩野義製薬研究所では 1955 年にヒドロコルチゾンの構造変換した化合物に着目し、合成研究を進め、1966 年にメピチオスタンを創製した。

チオデロン 5mg は経口投与により強力な抗卵胞ホルモン作用、男性ホルモン作用及び向筋作用等のホルモン活性を有し、「乳癌」に対する効果が判明し、1978 年 8 月に承認を取得、1979 年 4 月 19 日に販売を開始した。

1983 年 5 月 27 日、「透析施行中の腎性貧血」に対する効能又は効果、用法及び用量の追加の承認を得た。

2008 年 3 月 13 日、チオデロン 5mg はチオデロンカプセル 5mg に販売名変更の承認を取得し、2008 年 6 月 20 日から販売した。

2016 年 7 月 1 日、塩野義製薬株式会社から日医工株式会社へ販売移管され、日医工株式会社が販売を開始した。その後、2017 年 2 月 15 日に製造販売承認が塩野義製薬株式会社から日医工株式会社に承継された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、メピチオスタンを有効成分とする経口腎性貧血用剤・抗乳腺腫瘍剤である。
- (2) 承認時における安全性評価対象例は腎性貧血症例 219 例（うち女性 116 例）及び乳癌症例 183 例であり、副作用はそれぞれ 69 例（31.5%）、99 例（54.1%）に認められた。
再審査終了時における安全性評価対象例は腎性貧血症例 4205 例及び乳癌症例 1968 例であり、臨床検査値の異常変動を含む副作用はそれぞれ 459 例（10.92%）、859 例（43.65%）に認められた。主なものは、腎性貧血症例で嘔声 84 件、多毛 59 件、ざ瘡 50 件、AST(GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、血清クレアチニン値の上昇等であった。また、乳癌症例で嘔声 582 件、多毛 246 件、ざ瘡 206 件、体重増加 144 件、顔面皮脂分泌増加 102 件、浮腫 76 件、色素沈着 64 件、赤血球とヘモグロビン値の増加傾向等であった。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本剤による造血作用が認められている。〔ラット、マウス及び *in vitro*〕
- (2) 透析施行中の腎性貧血及び乳癌の各疾患について行われた臨床試験の結果、本剤の有効性と安全性が確認された。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに販売名、含量を表示した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

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

チオデロン®カプセル 5mg

(2) 洋名

Thioderon® Capsules

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メピチオスタン (JAN)

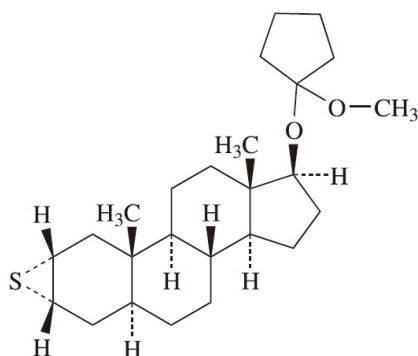
(2) 洋名 (命名法)

Mepitiostane (JAN, INN)

(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 : C₂₅H₄₀O₂S

分子量 : 404.65

5. 化学名 (命名法) 又は本質

2 α ,3 α -Epithio-17 β -(1-methoxycyclopentyloxy)-5 α -androstane (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : 10364-S

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～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。¹⁾

(2) 溶解性¹⁾

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
トリエチルアミン	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
クロロホルム	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
ジエチルエーテル	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
シクロヘキサン	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
ジエチレングリコール ジメチルエーテル	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
石油エーテル	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
アセトン	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
メタノール	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
エタノール (99.5)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
水	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

※：日局 17 通則 30 による

(3) 吸湿性

湿った空气中で加水分解する。¹⁾

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点：70℃以上で融解し始め、約 110℃で融解する。(分解)

(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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +20～+23° (0.1g, クロロホルム, 10mL, 100mm)¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

メピチオスタンはデシケータ中 (乾燥剤 ; 水酸化カリウム) で減圧又は密封容器中 (アルゴンガス置換) で遮光保存するとき、15℃以下においては 30 ヶ月間ほとんど変化が認められなかった。しかし、25℃では 24 ヶ月目付近から、また 37℃では 15 ヶ月付近から変化があらわれてくる。一方、密栓保存した場合には遮光下においても 3℃では 6～9 ヶ月以降に、15℃では 3 ヶ月目に、更に 25℃及び 37℃においては 1 ヶ月目に変化が認められた。54%RH, 25℃, 遮光下では 1 日目で大きく変化し、その分解生成物はメピチオスタンの主要代謝物であるエピチオスタノールである。²⁾

安定性（長期保存）

（3ロット平均）

試験項目 ＜初期値＞	遮光，減圧デシケター			遮光，密封アルゴンガス		
	3℃	15℃	25℃	3℃	15℃	25℃
	30ヵ月					
外観 ＜白色～微黄色＞	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)
含量※ (%) ＜98.6＞	97.3	96.3	92.4	96.0	95.8	92.6
薄層クロマトグラフィー ＜微量のエピチオスタノールを含む＞	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)

※：測定法；酢酸第二水銀による非水滴定法，（-）；初期値に対する変化なし，（+）；初期値に対する変化あり

安定性（長期保存）

（3ロット平均）

試験項目 ＜初期値＞	密栓，遮光		
	3℃	15℃	25℃
	18ヵ月		9ヵ月
外観 ＜白色～微黄色＞	(+)	(+)	(+)
含量※ (%) ＜98.6＞	86.9	48.6	34.5
薄層クロマトグラフィー ＜微量のエピチオスタノールを含む＞	(+)	(+)	(+)

※：測定法；酢酸第二水銀による非水滴定法，（-）；初期値に対する変化なし，（+）；初期値に対する変化あり

安定性（加温・加湿保存）

（3ロット平均）

試験項目 ＜初期値＞	25℃，遮光		37℃，遮光	45℃，遮光	37℃，遮光	45℃，遮光
	54%RH	75%RH	54%RH		75%RH	
	7日		7日		7日	
外観 ＜白色～微黄色＞	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
含量※ (%) ＜98.6＞	24.5	12.4	10.8	3.0	0.7	0.1
薄層クロマトグラフィー ＜微量のエピチオスタノールを含む＞	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

※：測定法；酢酸第二水銀による非水滴定法，（-）；初期値に対する変化なし，（+）；初期値に対する変化あり

安定性（曝光）

（3ロット平均）

試験項目 ＜初期値＞	25℃，1200Lx			
	減圧	密封，アルゴン置換	54%RH	75%RH
	12ヵ月		7日	
外観 ＜白色～微黄色＞	(-)	(-)	(+)	(+)
含量※ (%) ＜98.6＞	96.6	97.7	13.5	7.3
薄層クロマトグラフィー ＜微量のエピチオスタノールを含む＞	(+)	(+)	(+)	(+)

※：測定法；酢酸第二水銀による非水滴定法，（-）；初期値に対する変化なし，（+）；初期値に対する変化あり

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

(1) 確認試験法

1) 呈色反応

本品をメタノールに溶かし, 塩化パラジウム(Ⅱ) 試液を加えるとき, 橙色の沈殿を生じる。
これに水及びクロロホルムを加え, 攪拌し放置するとき, クロロホルム層は橙色を呈する。

2) 融点測定

本品をジエチレングリコールジメチルエーテルに溶かし, 塩酸試液を加えて攪拌後ろ過する。
ろ液に 2,4 - ジニトロフェニルヒドラジン・ジエチレングリコールジメチルエーテル試液及びエタノールを加えるとき, 橙黄色の沈殿を生じる。この沈殿をろ取り, エタノールから再結晶し, 乾燥するとき, その融点は 144~149℃である。

3) 赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い, 本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき, 両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器: 紫外吸光光度計

移動相: メタノール, 水混液

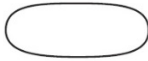
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	チオデロンカプセル 5mg
剤形	軟カプセル
色調	カプセル：淡黄褐色半透明 内容物：無色～微黄色澄明の油液
外形	
直径(mm)	約 5.5
長さ(mm)	約 14.7
質量(mg)	約 310

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(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	チオデロンカプセル 5mg
有効成分	1カプセル中 メピチオスタン 5mg
添加物	ゴマ油 カプセル本体：ゼラチン，グリセリン，D-ソルビトール，マクロゴール 400，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，水酸化ナトリウム，ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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³⁾

◇加速試験 (30°C・75%RH, 遮光) [最終包装形態: PTP 包装]

試験項目 <規格>	保存期間				
	試験開始	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <淡黄褐色半透明な軟カプセル剤 で, においはない。*1>	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊性 (分) <20 分以内>	9.3	8.5	9.0	9.4	12.3
含量*2 (%) <90.0~110.0%>	94.1	93.7	93.0	91.3	92.5

*1: 内容物は無色~微黄色澄明の油液である。 *2: 表示含量に対する含量 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

(1) 調製法

該当しない

(2) 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

該当資料なし

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

100 カプセル [10 カプセル×10 ; PTP]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP: シクロオレフィンコポリマーフィルム, アルミニウム箔
箱 : 紙箱

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

透析施行中の腎性貧血，乳癌

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<効能共通>

メピチオスタンとして通常成人 1 日 20mg を 2 回に分けて経口投与する。
症状により適宜増減する。

<透析施行中の腎性貧血>

投与開始後 3 ヶ月目頃に効果判定を行い，有効な場合は投与を継続する。その後，末梢血液像の改善および貧血症状の有無などにより適宜減量又は休薬する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(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

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①腎性貧血について行われた二重盲検比較試験

貧血が認められる人工透析患者（169 例）を対象に，プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。メピチオスタン（1 日 20mg）またはプラセボを 14 週間投与した結果，最終全般改善度の改善率（「有効」以上）は，メピチオスタン 66.7%（56/84 例），プラセボ 14.1%（12/85 例）であった（ $p < 0.001$ ）。副作用発現頻度はメピチオスタン群で 35.7%（30/84 例）であり，プラセボ群と有意差が認められたのは，嗝声，多毛，皮脂分泌増加および尿量減少であった。⁴⁾

②腎性貧血について行われた一般臨床試験

貧血が認められる人工透析患者（59 例）を対象に，メピチオスタン（1 日 20mg）を 3 ヶ月間経口投与した。有効率は 49.2%（29/59 例）であった。⁵⁾

③腎性貧血について行われた長期投与症例

5 ヶ月以上にわたりメピチオスタン（1 日 20mg）が経口投与されている貧血が認められる人工透析患者（87 例）において、有効率は 70.1%（61/87 例）であった。主な副作用は体重増加・多毛であった。⁶⁾

④慢性透析患者における臨床報告

高度な貧血が認められる人工透析患者（22 例）を対象に、メピチオスタン（1 日 20mg）を 4 ヶ月間経口投与した。有効率は 81.8%（18/22 例）であった。主な副作用は月経異常 5 例、多毛 4 例、嘔声 2 例であった。⁷⁾

⑤再発又は進行乳癌について行われた一般臨床試験

メピチオスタン（1 日 20mg）が経口投与されている再発又は進行乳癌患者（133 例）において、有効率は 29.3%（39/133 例）であった。主な副作用は、嘔声 58 例、多毛 39 例、瘰癧 34 例であった。^{8) ~12)}

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当しない

(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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序 (ラット, マウス及び *in vitro*)

- ① 骨髄幹細胞に直接作用し, 骨髄中の CFU-E (赤芽球コロニー形成細胞) を増加させて造血効果を発揮すると考えられる。¹³⁾
- ② メピチオスタンは経口投与された場合, 生体内で代謝されてエピチオスタノールを生ずる。このエピチオスタノールが標的器官 (例えば乳腺) のエストロゲン受容体に結合し, エストロゲンとエストロゲン受容体の結合を競合的に阻害し, その結果エストロゲン作用を抑制するものと考えられる¹⁴⁾。

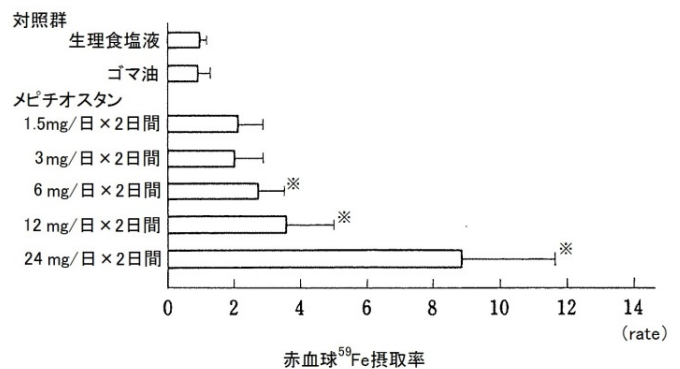
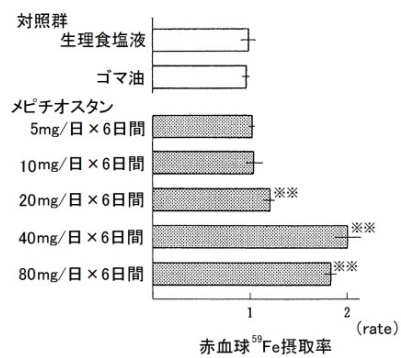
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 造血作用 (ラット, マウス及び *in vitro*)¹³⁾

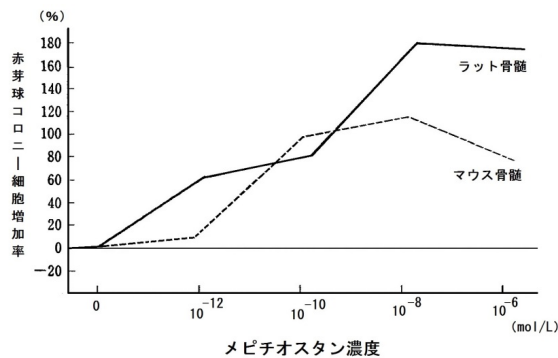
ラット (Wistar 系, 雌) 及び多血マウス (ddy 系, 雌) にメピチオスタンを投与した場合, 動物の赤血球 ⁵⁹Fe 摂取率が明らかに上昇した。一方, メピチオスタンの *in vitro* における CFU-E 形成に対する影響を検査した結果では, 明らかに刺激作用が認められた。これらの成績から, メピチオスタンは内因性エリスロポエチンの産生亢進を介する作用でなく, 骨髄幹細胞に直接作用し, 骨髄中の CFU-E を増加させて造血効果を発揮すると考えられた。

※※: 対照群 (生理食塩液, ゴマ油) と比較していずれも有意差あり, $p < 0.01$ (20 mg/日×6日間群; 対ゴマ油投与群でのみ有意差あり) (ラット: $n=10$ /群, $\text{mean} \pm \text{S.E.}$)

※: 対照群 (生理食塩液, ゴマ油) と比較していずれも有意差あり, $p < 0.05$ (マウス: $n=10$ /群, $\text{mean} \pm \text{S.E.}$)



メピチオスタンの造血刺激作用 (ラット, マウス)



動物骨髄 CFU-E に及ぼすメピチオスタンの効果 (*in vitro*)

2) 抗エストロゲン作用 (マウス)

エストロゲン受容体と結合し、抗エストロゲン作用を発揮する。

抗エストロゲン作用の効力はテストステロンの 10 倍で、その作用持続時間はテストステロン及びナンドロロンフェニルプロピオン酸エステルに比し長い。

①効力

卵巣摘除マウス (DS 系) に対し、エピチオスタノールは卵胞ホルモン投与による乳腺導管の発育促進、膣 triphenyltetrazolium chloride (TTC) 還元能上昇等を抑制し、最小有効量で比較した場合の抗エストロゲン作用はテストステロンの 10 倍、ナンドロロンフェニルプロピオン酸エステルの 3~10 倍に及んだ。¹⁵⁾

抗エストロゲン作用の効力

抗エストロゲン作用の指標	動物種	最少有効量 (μg /マウス)		
		エピチオスタノール	テストステロン	ナンドロロンフェニルプロピオン酸エステル
乳腺導管の発育	マウス♀ (DS 系)	30	300	300
膣 (TTC [※]) 還元能	マウス♀ (DS 系)	10	100	30

※ TTC : triphenyltetrazolium chloride

②作用持続期間

卵巣摘除マウス (DS 系) に卵胞ホルモンを連日皮下投与し連続発情を惹起させ、エピチオスタノール 1 回皮下投与による膣上皮角化の抑制作用を検討すると、エピチオスタノールの抗エストロゲン作用はテストステロン及びナンドロロンフェニルプロピオン酸エステルより低用量で発現し、しかもその作用持続時間はテストステロン、ナンドロロンフェニルプロピオン酸エステルより長かった。¹⁴⁾

抗エストロゲン作用の作用持続期間

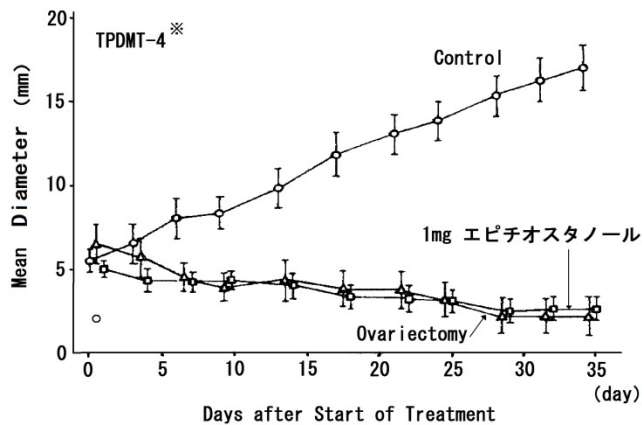
使用薬剤	1 回投与量 (μg /マウス)	発情静止期を示すマウス/使用マウス数	発情静止期を示す平均日数 (mean \pm S.E.)
対照	—	0/6	0
エピチオスタノール	10	2/6	1
	50	6/6	2.3 \pm 0.3
	250	5/5	9.2 \pm 0.7
テストステロン	50	0/6	0
	500	1/6	1
ナンドロロンフェニルプロピオン酸エステル	50	1/6	1
	500	6/6	6.0 \pm 1.2

3) 抗乳腺腫瘍作用 (マウス, ラット)

ホルモン依存性マウス乳癌及びラット乳腺線維腺腫に対する抗乳腺腫瘍作用は、いずれもテストステロン及びそのプロピオン酸エステルに比し強い。¹⁶⁾

①ホルモン依存性マウス乳癌 (TPDMT-4[※])

エピチオスタノールはホルモン依存性マウス (DDD, BALB/c) 乳癌の発育を完全に抑制し、しかもその発育抑制効果は卵巣摘除した場合と同等であった。



(mean ± S.E.)

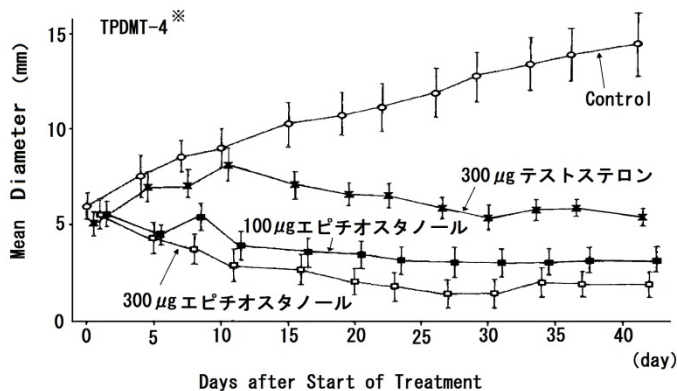
Control : 溶媒 0.1mL/マウス/日
 Ovariectomy : 卵巣摘除 (day0) 後,
 溶媒 0.1mL/マウス/日
 1mg エピチオスタノール :
 エピチオスタノール 1mg/マウス/日

各群週 5 日皮下注 (投与期間 : 36 日)

※TPDMT-4 : Transplantable Pregnancy-dependent Mammary Tumor-4 系

ホルモン依存性マウス乳癌に対するエピチオスタノール及び卵巣摘除の影響

ホルモン依存性マウス乳癌に対するエピチオスタノールの抗乳癌作用をテストステロンと比較すると、エピチオスタノールは投与開始直後から乳癌の発育を著しく抑制するのに対し、テストステロンの作用発現は遅く、その抑制効果もエピチオスタノールの 1/3 以下であった。



(mean ± S.E.)

Control : 溶媒 0.1mL/マウス/日
 300µg テストステロン :
 テストステロン 300µg/マウス/日
 100µg エピチオスタノール :
 エピチオスタノール 100µg/マウス/日
 300µg エピチオスタノール :
 エピチオスタノール 300µg/マウス/日

各群週 5 日皮下注 (投与期間 : 42 日)

※TPDMT-4 : Transplantable Pregnancy-dependent Mammary Tumor-4 系

ホルモン依存性マウス乳癌に対するエピチオスタノール及びテストステロンの影響

②ラット乳腺線維腺腫

ホルモン依存性ラット (SD 系) 乳腺線維腺腫に対するエピチオスタノールの乳腺腫瘍発育抑制作用を検討すると、エピチオスタノールは対照群に比し乳腺腫瘍の発育を抑制し、更に、テストステロンプロピオン酸エステルより強力な抗乳腺腫瘍作用を示した。¹⁷⁾

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

1) 単回投与

健康成人男性にメピチオスタンカプセル 10mg を単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1, 表 1 に示す。¹⁸⁾

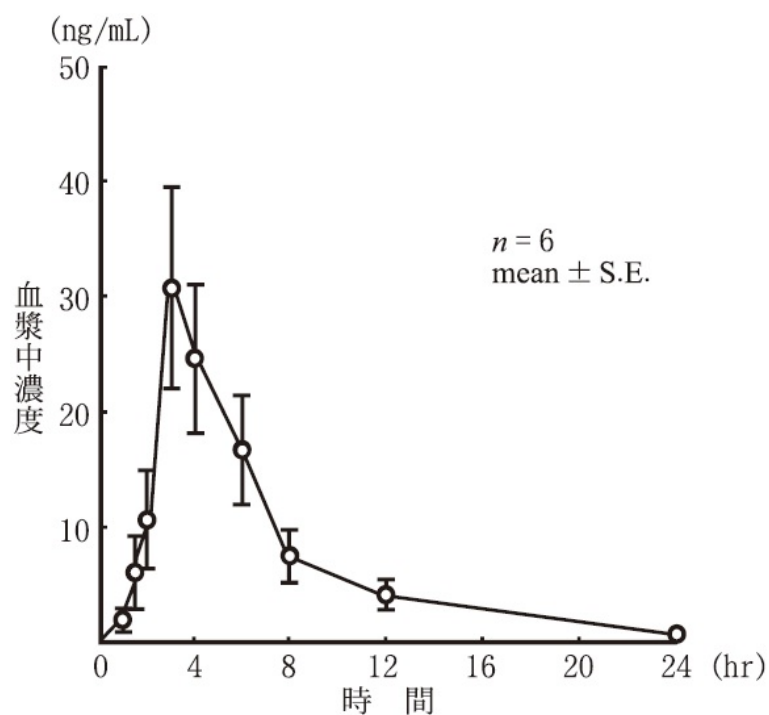


図 1 経口投与時の血漿中濃度

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)
10	6	34.5±7.3	4.2±0.8	183.9±31.0

(測定法 : GC-MS 法) (mean±S.E.)

2) 反復投与

血液透析を必要とする腎疾患患者 6 例にメピチオスタンカプセル 10mg を朝夕 2 回 7 日間反復経口投与した。血漿中濃度は上昇していく傾向はみられず、蓄積性は認められなかった。¹⁸⁾

血漿中メピチオスタン濃度 (透析時)

症例	性	日数 a)	服薬後透析開始までの時間 b) (hr)	メピチオスタン濃度 (ng/mL)	
				透析前	透析後
1	男	1	3.5	43.8	5.6
		5	1.5	4.1	7.0
		8	3.5	56.2	21.0
		10	— ^{c)}	0.3	0
2	男	1	6.5	19.2	10.7
		6	5.5	21.6	49.4
		8	6.5	14.8	4.2
		10	— ^{c)}	0	0
3	男	1	4.5	0	22.3
		5	3.5	10.0	54.3
		8	4	12.1	4.7
		10	— ^{c)}	0	0
4	女	1	0.5	0.3	13.4
		4	0	5.6	106.4
		8	0	4.3	11.8
		11	— ^{c)}	0.3	0
5	男	1	0	0	71.3
		5	2.5	76.7	29.0
		8	3	75.1	101.9
		10	— ^{c)}	4.0	3.8
6	男	1	2.5	26.1	26.4
		4	2	75.7	32.3
		8	2.5	35.0	21.8
		11	— ^{c)}	0	0

a) 試験開始日を第 1 日とした日数, b) 当日朝の服薬から透析開始までの時間 (hr), c) 10 日目又は 11 日目は服薬していない。

(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

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ラット (SD 系) に 5mg/kg を単回経口投与時の 2 時間後、胃内に約 20%、小腸に約 40%、大腸に数%存在し、消化管全体に存在するのは約 60%で、残りの 40%が体内に吸収された。8 時間後には胃内に存在するものはほとんどなくなり、小腸に約 10%、大腸に 50%近く存在し、消化管の上部から下部への移行がみられた。

また、ラット (SD 系) に 5mg/kg/日を 14 日間連続投与したとき、最終投与 48 時間後には消化管内にほとんど存在せず、単回投与時の結果に類似していた。¹⁹⁾

消化管内残存率 (単回投与時)

臓器 \ 時間 (hr)	1	2	4	8	24	48	240
胃	46.4±15.4	18.4±12.5	8.0±7.1	2.2±3.1	0.7±0.7	0.1±0.2	0.0±0.0
小腸	40.2±17.3	37.0±14.4	25.8±2.8	9.2±0.5	5.7±1.4	0.4±0.1	0.1±0.1
大腸	0.4±0.2	5.2±7.5	19.1±7.3	46.8±8.7	34.4±20.1	1.3±0.1	0.0±0.0

(n=3, mean±S.D.)

消化管内残存率 (連続投与時)

臓器 \ 時間 (hr)	最終投与直前	2	4	8	24	48	240
胃	2.2±3.2	14.2±1.6	5.0±2.4	2.6±2.5	0.2±0.1	0.2±0.2	0.0±0.0
小腸	6.7±1.5	44.2±3.3	28.9±5.5	13.3±2.1	4.0±0.3	1.2±0.2	0.3±0.1
大腸	30.7±14.4	15.3±4.1	28.7±4.9	50.8±4.6	15.1±2.5	1.8±1.5	0.2±0.0

(n=3, mean±S.D.)

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

妊娠ラットに投与すると、母動物における濃度に比しわずかであるが胎児に移行し、胎児各臓器中の放射活性は投与 2~4 時間後にピークに達し、24 時間後にはほぼ消失した。¹⁹⁾

(3) 乳汁への移行性

マウスに経口投与したとき、新生児への乳汁を介しての移行は、わずかではあるが認められ比較的ゆっくりと消失した。[9.6 参照]²⁰⁾

(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

ラットに ^{14}C - 標識メピチオスタンを 5mg/kg 単回経口投与したとき、心臓、肺、肝臓、腎臓等の主要臓器では投与 2~4 時間後に放射活性はピークに達し 24~48 時間後にはほぼ消失した。子宮、卵巣等の標的器官では放射活性の消失が緩慢であり 24 時間後でも強い活性を示したが、48 時間後にはほぼ消失した。1 日 1 回、14 回反復投与後の放射活性の時間的推移は単回投与の場合とよく類似しており、標的器官以外の主要臓器では投与終了 24~48 時間後には放射活性はほぼ消失し、本剤の蓄積性は認められなかった。標的器官では 48 時間後もかなりの活性を示し、その後消失に向かった。¹⁹⁾

(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

ラットに ^{14}C - 標識メピチオスタンを経口投与したときの代謝経路はメピチオスタンのメトキシシクロペンチル基がはずれてエピチオスタノールとなった後、また一部は、エピチオ基の酸化、脱硫を経てメピチオスタンオレフィンとなり、ついでメトキシシクロペンチル基がはずれてエピチオスタノールの代謝経路に入ると考えられる。¹⁹⁾

(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

ラットにおける単回経口投与時の尿中及び糞中への投与後 4 日間の累積排泄率は、それぞれ約 30%、約 67%であった。1 日 1 回、14 回反復投与後の場合も 1 回投与の成績と類似していた。本剤は吸収された後、かなりの部分が胆汁中に排泄されるが、このうち再吸収されるものがあり、腸肝循環が認められた。¹⁹⁾

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

該当資料なし

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 アンドロゲン依存性悪性腫瘍（例えば前立腺癌，男子乳癌）及びその疑いのある患者
[腫瘍を増悪・顕性化することがある。]

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

2.1 正常前立腺機能はアンドロゲン依存性であるが，前立腺癌もアンドロゲン依存性を示す。したがって男性ホルモン作用を有する本剤の投与は本腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。

2.2 女性胎児の男性化を起こすので，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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈透析施行中の腎性貧血〉

8.1 血清クレアチニン値の上昇，尿量減少を来すことがあるので観察を十分に行い，このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.2 基準体重（dry weight）の増加を来すことがあるので，血圧の推移（低血圧等）に留意し，適切な基準体重の再設定を行うこと。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 前立腺肥大のある患者

前立腺肥大を悪化させ，排尿障害などの症状があらわれるおそれがある。

9.1.2 心疾患のある患者

ナトリウム又は体液の貯留，高カルシウム血症があらわれることがある。

9.1.3 癌の骨転移のある患者

ナトリウム又は体液の貯留，高カルシウム血症があらわれることがある。

（解説）

9.1.1 前立腺機能はアンドロゲン依存性である。本剤の投与は前立腺肥大を悪化させ，排尿障害等の症状を発現させる可能性がある。

9.1.2, 9.1.3 ナトリウム又は体液の貯留，高カルシウム血症があらわれることがあり，これに伴い浮腫，血圧の変動があらわれることがあるので，慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎疾患のある患者

ナトリウム又は体液の貯留，高カルシウム血症があらわれることがある。

(解説)

9.2.1 ナトリウム又は体液の貯留，高カルシウム血症があらわれることがあり，これに伴い浮腫，血圧の変動があらわれることがあるので，慎重に投与すること。

(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

投与しないこと。動物試験（ラット）で催奇形作用が報告されており，また雌性胎児の雄性化を起こす。[2.2 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物試験（ラット）で乳汁を介して新生児に移行することが報告されている。[16.3.3 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

観察を十分に行い，慎重に投与すること。幼児，小児では骨端の早期閉鎖，性的早熟を来すことがある。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

ナトリウム又は体液の貯留，高カルシウム血症等があらわれやすい。

(解説)

9.8 高齢者では，ナトリウム又は体液の貯留，高カルシウム血症等があらわれやすい。これに伴う浮腫，血圧の上昇等があらわれることがあるので，慎重に投与すること。

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

設定されていない

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	5%以上又は頻度不明
過敏症	発疹, そう痒等
肝臓	肝機能検査値の異常
女性	回復しがたい嗄声・多毛, ざ瘡, 色素沈着, 顔面潮紅, 月経異常, 陰核肥大, 乳房縮小, 性欲亢進
男性	陰茎肥大, 持続性勃起, 性欲亢進, 特に大量継続投与による睾丸萎縮・精子減少・精液減少等の睾丸機能抑制
消化器	悪心・嘔吐, 食欲不振, 胃不快感, 腹部膨満感, 心窩部不快感, 心窩部痛, 口内炎, 口唇炎, 口渇, 下痢, 便秘等
精神神経系	多幸症
皮膚	脱毛, 皮脂分泌増加, 皮膚色調の変化(紅斑等)
その他	浮腫, 性欲亢進, 体重増加, 手のこわばり, 心悸亢進, 満月様顔貌, 赤血球増加, 倦怠感

(解説)

- ・嗄声, 多毛, ざ瘡, 浮腫, 体重増加

発生原因：男性ホルモン様作用による。 処置方法：減量又は中止

<副作用頻度一覧表>

(1) 承認時における調査

承認時における安全性評価対象例は腎性貧血症例 219 例（うち女性 116 例）及び乳癌症例 183 例であり、副作用発現状況は下表のとおりであった。^{21, 22)}

副作用の発現状況（腎性貧血）

安全性評価対象例数	219 例
副作用発現例数	69 例
副作用発現率	31.5%
副作用発現件数	127 件

副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)	
胃腸系障害	食欲亢進	9 (4.1)
	悪心	9 (4.1)
	嘔吐	3 (1.4)
	腹部膨満感	1 (0.5)
栄養代謝障害	体重増加	8 (3.7)
	浮腫	4 (1.8)
皮膚付属器官障害	ざ瘡	18 (8.2)
	多毛症	13 (5.9)
	皮脂分泌増加	11 (5.0)
	脱毛症	3 (1.4)
	色素沈着	1 (0.5)
泌尿器系障害	尿量減少	13 (5.9)
中枢・末梢神経系障害	嗄声	10 (4.6)
肝臓胆管系障害	肝機能障害※	10 (4.6)
女性生殖障害	月経異常	10 (4.6)
心拍数・心リズム障害	心悸亢進	1 (0.5)
一般的全身障害	顔面潮紅	2 (0.9)

※：肝機能障害 10 例のうち 9 例は輸血併用症例

副作用の発現状況（乳癌）

安全性評価対象例数		183 例
副作用発現例数		99 例
副作用発現率		54.1%
副作用発現件数		216 件
副作用の種類		副作用の種類別発現例数・発現率（%）
男性ホルモン様作用	嘔声	76 (41.5)
	多毛	44 (24.0)
	ざ瘡	42 (23.0)
	浮腫	24 (13.1)
	色素沈着	7 (3.2)
	脱毛	4 (1.9)
	顔面潮紅	3 (1.4)
	顔面皮脂分泌増加	1 (0.5)
消化器系	悪心	8 (3.7)
	肝機能検査値異常	2 (0.9)
	下痢	1 (0.5)
その他	手のこわばり	2 (0.9)
	心悸亢進	1 (0.5)
	満月様顔貌	1 (0.5)

(2) 再審査終了時における調査

再審査終了時における安全性評価対象例は腎性貧血症例 4205 例及び乳癌症例 1968 例であり、副作用発現状況は下表のとおりであった。^{21, 22)}

副作用の発現状況（腎性貧血）

安全性評価対象例数		4205 例
副作用発現例数		459 例
副作用発現率		10.92%
副作用発現件数		632 件
副作用の種類		副作用の種類別発現例数・発現率（%）
胃腸症状	嘔気	25 (0.59)
	悪心	15 (0.36)
	食欲亢進	14 (0.33)
	食欲不振	11 (0.26)
	嘔吐	10 (0.24)
	胃不快感	6 (0.14)
	心窩部痛・心窩部の疼痛	5 (0.12)
	下痢	5 (0.12)
	胃腸障害	5 (0.12)
	胃痛	3 (0.07)
	腹部不快感	3 (0.07)
	口内炎	2 (0.05)
	腹部膨満	2 (0.05)
	腹部膨満感	1 (0.02)
	上腹部痛	1 (0.02)
	軟便	1 (0.02)
	心窩部不快感	1 (0.02)
	むかつき	1 (0.02)
	便秘	1 (0.02)
	腹痛	1 (0.02)
	下腹部痛	1 (0.02)
胃腸症状	1 (0.02)	

続き

	副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)
皮膚付属器官障害	多毛症	59 (1.40)
	ざ瘡	50 (1.19)
	そう痒感	21 (0.50)
	発疹	17 (0.40)
	尋常性ざ瘡	10 (0.24)
	湿疹	8 (0.19)
	そう痒	6 (0.14)
	顔面皮疹	3 (0.07)
	皮疹	3 (0.07)
	脂腺機能亢進	2 (0.05)
	痒疹	2 (0.05)
	脂漏性皮膚炎	1 (0.02)
	皮膚そう痒症	1 (0.02)
	皮膚変色	1 (0.02)
	薬疹	1 (0.02)
	顔面湿疹	1 (0.02)
	固定薬疹	1 (0.02)
アレルギー	1 (0.02)	
肝臓胆管系障害	肝機能障害	30 (0.71)
	ALT (GPT) 上昇	26 (0.62)
	肝障害	26 (0.62)
	AST (GOT) 上昇	24 (0.57)
	肝機能異常	13 (0.31)
	肝機能検査異常	2 (0.05)
	肝機能低下	1 (0.02)
	急性肝炎	1 (0.02)
血清トランスアミナーゼ上昇	1 (0.02)	
中枢末梢神経系	嘔声	84 (2.00)
	音声低音化	3 (0.07)
	神経痛	1 (0.02)
代謝栄養障害	口渇	15 (0.36)
	血中クレアチニン上昇	12 (0.29)
	体重増加	8 (0.19)
	顔面浮腫	3 (0.07)
	Al-P 上昇	3 (0.07)
	LDH 上昇	2 (0.05)
	脂肪沈着症	1 (0.02)
女性生殖障害	無月経	13 (0.31)
	月経異常	4 (0.10)
	月経不順	4 (0.10)
	不正子宮出血	3 (0.07)
	乳房縮小	1 (0.02)
乳汁漏出	1 (0.02)	
全身障害	顔面潮紅	2 (0.05)
	倦怠感	2 (0.05)
	浮腫	1 (0.02)
	全身倦怠感	1 (0.02)
	全身異和感	1 (0.02)
	頭痛	1 (0.02)
泌尿器系	尿量減少	6 (0.14)
	乏尿	1 (0.02)
心障害系	動悸	1 (0.02)

調査期間 (1983. 5 ~ 1987. 5)

副作用の発現状況（乳癌）

安全性評価対象例数		1968 例
副作用発現例数		859 例
副作用発現率		43.65%
副作用発現件数		1614 件
副作用の種類		副作用の種類別発現例数・発現率（%）
男性ホルモン様作用	嗄声	582 (29.57)
	多毛	246 (12.50)
	ざ瘡	206 (10.47)
	体重増加	144 (7.32)
	顔面皮脂分泌増加	102 (5.18)
	浮腫	76 (3.86)
	色素沈着	64 (3.25)
	月経異常	19 (0.97)
	顔面紅潮	10 (0.51)
	性欲亢進	1 (0.05)
消化器系	悪心	38 (1.93)
	食欲不振	29 (1.47)
	嘔吐	19 (0.97)
	肝機能検査値異常	16 (0.81)
	胃不快感	7 (0.36)
	心窩部痛	2 (0.10)
	口内炎	2 (0.10)
	下痢	1 (0.05)
	口唇炎	1 (0.05)
	心窩部不快感	1 (0.05)
	口渇	1 (0.05)
その他	発疹	25 (1.27)
	赤血球数増多	3 (0.15)
	そう痒	3 (0.15)
	満月様顔貌	2 (0.10)
	手のこわばり	1 (0.05)
	手の水泡	1 (0.05)
	紅斑	1 (0.05)

調査期間（1978. 8 ～ 1982. 4）

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

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

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

蛋白同化・男性ホルモン剤を長期大量に投与された再生不良性貧血の患者等に肝腫瘍の発生が観察されたとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物試験（ラット）で胆汁排泄障害がある場合吸収されないとの報告があるので、胆汁うっ滞性黄疸の患者に対しては効果が期待し難い。

<参考>

Bernstein, M. S. et al. : N. Engl. J. Med., 1971, 284 (20), 1135

恒松由記子ほか：臨床血液, 1978, 19 (12), 1699

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

一般薬理

	試験項目	動物種性, 例数	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	引用文献
中枢神経系	自発運動	マウス♂ (ddY系) n=3~10	経口	200, 400	いずれの投与量においても作用は認められなかった。	23)
	抗痙攣作用			400	作用はまったく認められなかった。	
	鎮痛作用			200, 400	いずれの投与量においても作用は認められなかった。	
末梢神経系	NAの昇圧, AChの降圧作用に対する作用	ウサギ♂ n=5	経口	400	昇圧反応にほとんど影響は認められなかった。	24)
呼吸循環器系	呼吸	ウサギ♂ n=5	経口	400	呼吸振幅に対し, ほとんど作用は認められず, 呼吸数に対し, 軽微な増加作用が認められた。	24)
	血圧				収縮期圧及び拡張期圧に対し, 軽微な降圧作用が認められた。	
平滑筋	生体子宮に対する作用	ラット♀ (Wistar系) n=2	経口	400	妊娠, 非妊娠いずれの場合も影響はまったく認められなかった。	25)
		ウサギ♀ n=5			収縮振幅及び収縮頻度の軽微な減少が認められた。	
腎機能	腎機能に対する作用	ラット♀♂ (SD系) n=10	経口	5, 25 (3週間連続投与)	1)体重及び尿量: 体重は雄では著変がみられず, 雌ではいずれの投与群においても有意な増加が認められた ($p < 0.05$)。尿量は雌雄ともいずれの時期においても特記すべき影響はみられなかった。 2)PSP排泄能: いずれの時期においても雌雄各投与群とも排泄遅延はみられなかった。 3)尿中 Na, K排泄及び浸透圧: 影響がみられなかった。	26)
脳下垂体・副腎・性腺系	男性ホルモン作用	ラット♂ (SD系) n=7	経口	0.2, 0.8mg /ラット/日	オキシメトロンの約17倍, フルオキシメステロンとほぼ同程度	27)
	連続投与	ラット♀♂ (Wistar系) n=10	経口	2mg /ラット/日 (10, 20, 30日間連続投与)	1)成長: 雄に対して各投与群とも作用がみられなかったが, 雌では各投与群に成長促進が認められた。 2)副腎重量: いずれの投与群においても雌の副腎重量増加が著しく抑制された。 3)脳下垂体重量: いずれの投与群とも雌雄で下垂体重量の減少がみられた。	28)
	性周期に対する影響	ラット♀ (SD系) n=5~6	経口	0.2, 1.0, 5.0 mg/ラット/日 1日1回10日間連続投与	ラットの性周期を抑制した。	29)
	自然排卵に対する影響				自然排卵抑制効果はフルオキシメステロンよりやや弱く, オキシメロンよりも極めて強かった。	

NA: ノルアドレナリン, ACh: アセチルコリン

(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

急性毒性試験

動物種	性 (例数)	投与経路			引用文献
		経口	皮下	腹腔内	
マウス (ICR系)	♂ (n=3)	> 6130	> 6130	> 6130	30)
	♀ (n=3)	> 6130	> 6130	> 6130	
ラット (SD系)	♂ (n=3)	> 5000	> 5000	> 5000	
	♀ (n=3)	> 5000	> 5000	> 5000	

(LD₅₀, mg/kg)

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

雌雄ラット (SD系) に 35 日間、雌雄イヌ (ビーグル) に 31 日間連続経口投与した結果、ラットでは 1mg/kg/日以上以上の投与により、イヌでは 2.5mg/kg/日以上以上の投与により下垂体、副腎、性腺等の抑制がみられた。

亜急性毒性試験

項目	動物種 性, 例数	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	投与 期間	試験成績	引用 文献
一般状態	ラット ♀・♂ (SD系) n=16	経口	0.04 0.2 1 5 25 125 625	35日間 連日 投与	1)25~625mg/kgの投与量で包皮の腫脹、陰核及び乳頭肥大(♀)	30)
体重・ 摂餌量					2)るい瘦及び粗毛(♂)、接触刺激に対する過敏反応(♂)	
血压					雄においては5mg/kg以上の投与群で体重増加抑制と摂餌量減少、雌においては1mg/kg以上の投与群で体重増加促進と摂餌量増加	
尿検査					いずれの投与量においても変化がみられなかった。	
臓器重量					1)1mg/kg以上の投与群で卵巣、下垂体(♀)、胸腺の重量減少がみられた。	
					2)5mg/kg以上の投与群で副腎(♀)の重量減少、25mg/kg以上の投与群で精のうの重量増加がみられた。	
					3)125mg/kg以上の投与群で腎(♀)、顎下腺、包皮腺、前立腺の重量増加がみられた。	

2) 慢性毒性試験

雌雄ラット (SD 系) に 6 ヶ月間連続経口投与した結果, 5mg/kg/日以上での投与で 32 匹中 3 匹の雌ラットが膀胱結石に由来する腎盂腎炎を伴って死亡した。その他, ラット特有の変化として心筋層に限局性の線維化が認められた。

慢性毒性試験

項目	動物種性, 例数	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	試験成績	引用文献
一般状態・体重	ラット ♀・♂ (SD 系) n=16	経口	0.04 0.2 1 5 25	6 ヶ月間 連日投与	♂においては 5mg/kg 以上の投与群で会陰部の腫脹, 皮脂分泌の亢進, 体重増加抑制と♀においては 1mg/kg 以上の投与群で陰核及び乳頭の腫大, 体重増加促進がみられた。	31)
摂餌・摂水量					1mg/kg 以上の投与群で摂餌量減少 (♂), 摂餌量増加 (♀) がみられた。	
血液検査					5mg/kg 以上の投与群で赤血球数の軽度増加が, 25mg/kg 投与群でリンパ球の軽度減少, 好中球の軽度増加, 白血球の減少 (♂) がみられた。	
尿検査					1mg/kg 以上の投与群でカルシウムの排泄減少 (♀) がみられた。	
肝生化学					1)1mg/kg 以上の投与群で総コレステロール及びトリグリセライドの増加 (♀) がみられた。 2)5mg/kg 以上の投与群で肝ステロイド水酸化酵素活性パターンの雄性化 (♀) がみられた。	

(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

- ラット (SD 系) における妊娠前及び妊娠初期に及ぼす影響を検討する目的で, 雄には雌との同居前 9 週間, 同居開始後 5 週間連続, 雌には雄との同居開始前 2 週間, 同居期間中, 更に交尾ラットでは妊娠第 7 日まで本剤の 0.1, 0.3, 1, 3mg/kg を連日経口投与した。1mg/kg 以下の投与量では繁殖性, 妊娠諸過程, 胎児の生育, 胎児の外部, 内部, 骨格等に何ら悪影響を与えなかった。³²⁾
- マウス (ICR 系), ラット (SD 系), ウサギ (NZW 種) における器官形成期に及ぼす影響を検討する目的で, 妊娠第 6 日から 10 日間本剤の 0.2, 1, 5, 25, 50mg/kg を連日経口投与した。0.2mg/kg の投与量でマウス, ラットの腎下降, マウスの雌胎児, 哺乳児の肛門・外性器間距離の延長等を誘発した。³³⁾
- ラット (SD 系) における周産期及び授乳期に及ぼす影響を検討する目的で, 妊娠第 17 日から, 分娩を経て離乳時まで (分娩後 21 日間) 本剤の 0.2, 1, 5, 25mg/kg を連日経口投与した。F₀ 分娩ラット及び出生 F₁ ラットの 25mg/kg 投与群で妊娠期間のわずかな延長, 死産又は出生直後死亡例の増加傾向, 出生 48 時間以内の新生児死亡率の増加等がみられた。F₁ ラットの成長については 25mg/kg 投与群雌雄で生後 5 日より, 5mg/kg 投与群の雌雄でも生後 15 日より対照群に比し有意の低体重を示した (p<0.05)。³²⁾

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) ホルモン作用

雌ウサギ (albino) に経口で 1 日 4mg/ウサギを 5 日間投与した結果、フルオキシメステロンとほぼ同等の男性ホルモン作用を有した。²⁷⁾

雄ラット (SD 系) に経口で 0.2, 0.8mg/ラット/日を 10 日間連続投与した結果、フルオキシメステロンとほぼ同等の蛋白同化作用を有した。²⁷⁾

雌雄ラット (SD 系) に経口で 0.2, 0.8mg/ラット/日を 10 日間連続投与した結果、フルオキシメステロンとほぼ同等の下垂体ゴナドトロピン分泌抑制作用を有した。²⁹⁾

雌ウサギ (albino) に経口で 1 日 4mg/ウサギを 5 日間投与した結果、黄体ホルモン様作用はほとんど有さなかった。³⁴⁾

2) 肝機能に及ぼす影響

雌雄ウサギ (albino) に経口で 1 日 20mg/kg, 3 週間投与した結果、メピチオスタンはステロイド核の 17 α 位にアルキル基を有しないため、17 α アルキル化経口男性ホルモン剤に認められる肝機能障害がほとんどみられなかった。²⁷⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤	チオデロンカプセル 5mg	劇薬, 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	メピチオスタン	劇薬

2. 有効期間

有効期間 : 2年

3. 包装状態での貯法

冷所保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

20.1 冷所保存でも 5℃以下で保存された場合には、カプセル内部の一部又は全体に白濁を認めることがある。これは、溶剤として使用しているゴマ油の凝固が原因で、有効成分の析出、あるいは分解によるものではないので、使用に差し支えない。

20.2 温度・湿度・光により主成分の分解、皮膜の変質がみられることがあるので、開封後の PTP シートは湿気を避け、冷所で遮光保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : 無

くすりのしおり : 有

その他の患者向け資材 : 無

6. 同一成分・同効薬

同効薬 : 透析実施中の腎性貧血 (エリスロポエチン製剤)

7. 国際誕生年月日

不明

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

履歴	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
販売開始	チオデロン 5mg	1978年 8月1日	15300AMZ00873000	1979年 4月19日	1979年 4月19日
販売名変更	チオデロンカプセル 5mg	2008年 3月13日	22000AMX00737000	2008年 6月20日	2008年 6月20日
製造販売承継	チオデロンカプセル 5mg	〃	〃	〃	2017年 2月15日

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

一部変更承認年月日 : 1983年5月27日

追加承認された内容 : 「透析施行中の腎性貧血」の効能・効果, 用法・用量追加

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

透析実施中の腎性貧血

再審査結果公表年月日：1989年3月1日

内容：「Ⅷ. 9. (2)再審査終了時における調査」の項参照

11. 再審査期間

(1) 透析実施中の腎性貧血 再審査期間：6年

(2) 乳癌 再審査期間：（再審査に指定されていない。）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬期間に関する制限は定められていない。

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
チオデロンカプセル 5mg	2499003M1065	2499003M1065	105521402	620006975

14. 保険給付上の注意

特になし

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, C-5501, 廣川書店, 東京 (2016)
- 2) 社内資料: 有効成分の安定性試験 (1977)
- 3) 社内資料: 安定性試験 (2007)
- 4) 三村信英ほか: 臨床評価, 10(1), 149 (1982)
- 5) 秋沢忠男ほか: 最新医学, 37(2), 370 (1982)
- 6) 越川昭三ほか: 腎と透析, 14(6), 757 (1983)
- 7) 渡辺有三ほか: 日本腎臓学会誌, 24(6), 655 (1982)
- 8) Kumaoka, K. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 4(1), 65 (1974)
- 9) Inoue, K. et al.: Cancer Treat. Rep., 62(5), 743 (1978)
- 10) 堀 雅晴ほか: 外科診療, 20(2), 252 (1978)
- 11) 岡 隆宏ほか: 京都府立医科大学雑誌, 86(7), 461 (1977)
- 12) 社内資料: 再発, 進行乳癌に対する臨床検討 (1977)
- 13) 外山圭助ほか: 最新医学, 35(9), 1913 (1980)
- 14) Miyake, T. et al.: Endocrinol. Jpn., 20(2), 157 (1973)
- 15) Miyake, T. et al.: Excerpta Med. Int. Congr. Series, 132, 616 (1966)
- 16) Matsuzawa, A. et al.: Cancer Res., 36, 1598 (1976)
- 17) Takatani, O. et al.: Gann, 64(3), 305 (1973)
- 18) 社内資料: ヒト体内動態に関する研究 (1982)
- 19) 社内資料: 吸収, 分布, 代謝及び排泄に関する研究 (1977)
- 20) 社内資料: マウスにおける体内分布 (1977)
- 21) 厚生省薬務局安全課: 医薬品副作用情報, No.72, 7 (1985)
- 22) 厚生省薬務局安全課: 医薬品副作用情報, No.97, 17 (1989)
- 23) 社内資料: 中枢神経系に対する作用 (1977)
- 24) 社内資料: 呼吸, 循環器系, 自律神経系に対する作用 (1977)
- 25) 社内資料: 平滑筋に対する作用 (1977)
- 26) 社内資料: 腎機能に対する作用 (1977)
- 27) Miyake, T. et al.: Jpn. J. Pharmacol., 24, 551 (1974)
- 28) Tanaka, A. et al.: Ann. Rept. Shionogi Res. Lab., 24, 84 (1974)
- 29) Kobayashi, F. et al.: Ann. Rept. Shionogi Res. Lab., 24, 70 (1974)
- 30) 小林文彦ほか: 応用薬理, 16(4), 779 (1978)
- 31) 村岡義博ほか: 応用薬理, 16(4), 739 (1978)
- 32) 社内資料: 生殖に及ぼす影響 (1977)
- 33) 社内資料: マウス, ラット, ウサギにおける器官形成期投与試験 (1977)
- 34) Uchida, K. et al.: Ann. Rept. Shionogi Res. Lab., 24, 55 (1974)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III. 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

該当しない

(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

なし