
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2013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®

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 を含有する。
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・発売年月日	承認年月日：2008年 3月 13日 薬価基準収載：2008年 6月 20日 販売年月日：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 http://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2017年2月改訂（第9版，承継に伴う改訂）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は，医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、IFと略す）の位置付け並びにIF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IF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IF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、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。

[IFの様式]

- ①規格はA4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。
- ②IF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「IF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。

[IFの作成]

- ①IF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。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIF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「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIF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。

【IFの発行】

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10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、「IF記載要領2013」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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、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ある。

電子媒体のIF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、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薬剤師等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、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、IF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。IF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、IF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。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	10
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	14
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	16
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	16
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	17
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	18
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	18
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	18
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	19
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
4. 有効成分の定量法	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
IV. 製剤に関する項目	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	19
1. 剤形	6	5. 慎重投与内容とその理由	19
2. 製剤の組成	6	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6	7. 相互作用	20
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	8. 副作用	20
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 高齢者への投与	24
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	24
7. 溶出性	7	11. 小児等への投与	25
8. 生物学的試験法	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	13. 過量投与	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	14. 適用上の注意	25
11. 力価	7	15. その他の注意	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	16. その他	25
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7	IX. 非臨床試験に関する項目	26
14. その他	7	1. 薬理試験	26
V. 治療に関する項目	8	2. 毒性試験	27
1. 効能又は効果	8	X. 管理的事項に関する項目	30
2. 用法及び用量	8	1. 規制区分	30
3. 臨床成績	8		

2.	有効期間又は使用期限	30
3.	貯法・保存条件	30
4.	薬剤取扱い上の注意点	30
5.	承認条件等	30
6.	包装	30
7.	容器の材質	30
8.	同一成分・同効薬	30
9.	国際誕生年月日	30
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	30
11.	薬価基準収載年月日	30
12.	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	31
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	31
14.	再審査期間	31
15.	投与期間制限医薬品に関する情報	31
16.	各種コード	31
17.	保険給付上の注意	31
X I.	文献	32
1.	引用文献	32
2.	その他の参考文献	32
X II.	参考資料	33
1.	主な外国での発売状況	33
2.	海外における臨床支援情報	33
X III.	備考	33

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、合成研究を進めてきた。その結果、1966 年にメピチオスタンを創製した。本剤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、1979 年 4 月に発売された。

更に、「透析施行中の腎性貧血」に対する有効性が確認され、1983 年 5 月 27 日効能・効果及び用法・用量の追加承認を得た。

2016 年 7 月 1 日に日医工株式会社が「チオデロンカプセル 5mg」の販売を塩野義製薬株式会社より移管され、販売を開始した。その後、2017 年 2 月 15 日に製造販売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・製剤学的特性

- (1) チオデロンはアンドロスタン系ステロイドである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。(1 頁)
- (2) 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*] (10 頁)
- (3) 本剤はテストステロン及びテストステロンプロピオン酸エステルに比し、強い抗乳腺腫瘍作用を有し [マウス、ラット]、抗エストロゲン作用を発揮する [マウス]。(11~12 頁)
- (4) 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。(8, 20~24 頁)
- (5) 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。(20~24 頁)

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®

(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)

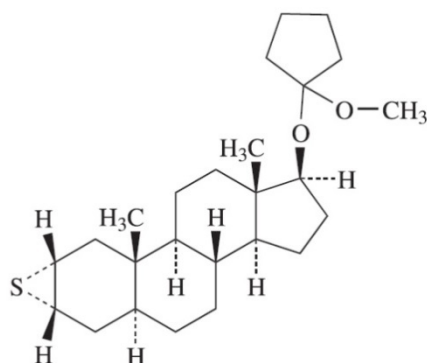
(2) 洋名 (命名法)

Mepitiostane (JAN, INN)

(3) ステム

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)

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

7. CAS 登録番号

21362-69-6

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

表Ⅲ - 1 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

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。

平井瑛三ほか: 塩野義製薬研究所所内報告 (1977)

表Ⅲ - 2 安定性 (長期保存)

(3ロット平均)

試験項目	初期値	遮光, 減圧デシケーター			遮光, 密封アルゴンガス		
		3°C	15°C	25°C	3°C	15°C	25°C
		30 ヶ月					
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

表Ⅲ - 3 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°C	15°C	25°C
		18 ヶ月		9 ヶ月
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

表Ⅲ - 4 安定性 (加温・加湿保存)

(3ロット平均)

試験項目	初期値	25°C, 遮光		37°C, 遮光	45°C, 遮光	37°C, 遮光	45°C, 遮光
		54%RH	75%RH	54%RH	75%RH	75%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

表Ⅲ - 5 安定性 (曝光)

(3ロット平均)

試験項目	初期値	25°C, 1200 lx			
		減圧	密封, アルゴン置換	54%RH	75%RH
		12 ヶ月		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

(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。この沈殿をろ取し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。

4. 有効成分の定量法

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, 外観及び性状

販売名	色調 剤形	形 状 質量(g) 直径(mm) 長さ(mm)	本体コード 包装コード
チオデロンカプセル 5mg	淡黄褐色半透明な 軟カプセル剤で, においはない。	 約 0.31 約 5.5 約 14.7	本体：(なし) 包装：(なし)

(2) 製剤の物性

日局崩壊試験法 即放性製剤により補助盤を使用して試験を行うとき、これに適合する。

(カプセル剤：水を試験液として 20 分以内に崩壊する)

(3) 識別コード

(「IV - 1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 カプセル中メピチオスタン 5mg 含有

(2) 添加物

ゴマ油

カプセル本体中：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

(3) その他

該当記載事項なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

表IV - 3 製剤の安定性 加速試験 (30℃・75%RH, 遮光) [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, おいはない。*1>	適合	同左	同左	同左	同左
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 (%)

日裏深雪：塩野義製薬製造本部部内報告 (2007)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットは紫色を呈し、それらの R_f 値は等しい。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：アセトニトリル，水，アンモニア水混液

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

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. 用法及び用量

通常，成人にはメピチオスタンとして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。

なお，透析施行中の腎性貧血に対しては，投与開始後3ヵ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，末梢血液像の改善及び貧血症状の有無等により適宜減量又は休薬する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

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概要は下表のとおりであった。

表V - 1 臨床効果（腎性貧血）

		投与方法	有効率※（%）
二重盲検比較試験 ²⁾	本剤	1日20mgを14週間連続投与	66.7（56/84）
	プラセボ		14.1（12/85）
一般臨床試験 ³⁾		1日20mgを3ヵ月間連続投与	49.2（29/59）
長期投与症例 ⁴⁾		1日20mgを5ヵ月間以上の連続投与	70.1（61/87）
その他の臨床報告 ⁵⁾		1日20mgを4ヵ月間連続投与	81.8（18/22）

※：有効例数／有効性評価対象例数×100

表V - 2 臨床効果（再発又は進行乳癌）

	投与方法	有効率※（%）
一般臨床試験 ^{6)～10)}	1日20mgを連続投与	29.3（39/133）

※：有効例数／有効性評価対象例数×100

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

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) 治療的使用

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

1. 薬理的に関連の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*）

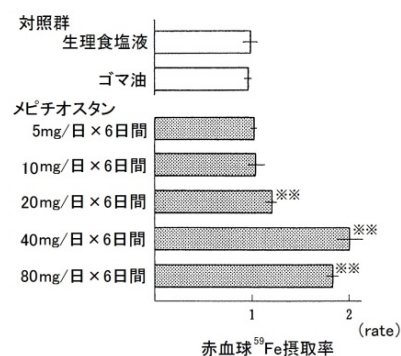
- ①骨髄幹細胞に直接作用し、骨髄中の CFU-E（赤芽球コロニー形成細胞）を増加させて造血効果を発揮すると考えられる¹⁷⁾。
- ②メピチオスタンは経口投与された場合、生体内で代謝されてエピチオスタノールを生ずる。このエピチオスタノールが標的器官（例えば子宮、膣、乳腺）のエストロゲン受容体に結合し、エストロゲンとエストロゲン受容体の結合を競合的に阻害し、その結果エストロゲン作用を抑制するものと考えられる¹⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

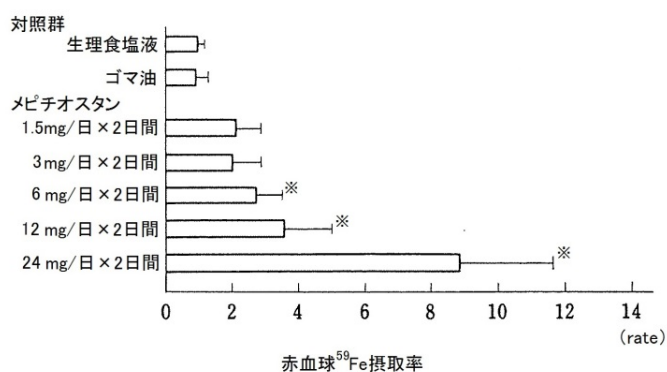
1) 造血作用（ラット、マウス及び *in vitro*）¹⁷⁾

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。

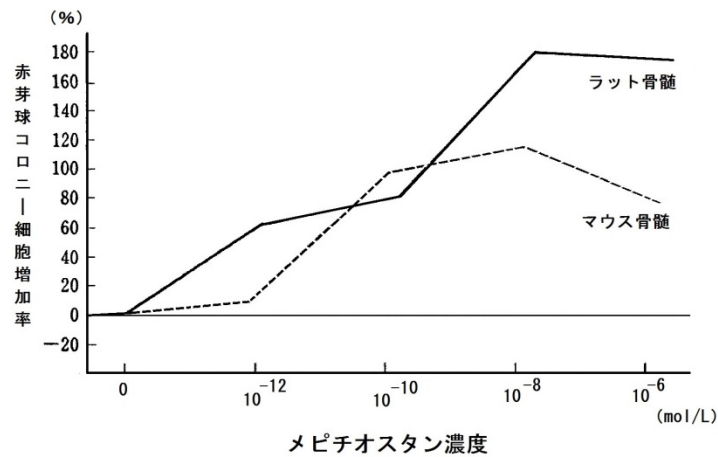
※※：対照群（生理食塩液，ゴマ油）と比較していずれも有意差あり， $p<0.01$ （20 mg/日×6日間群；対ゴマ油投与群でのみ有意差あり）（ラット： $n=10$ /群， $\text{mean}\pm\text{S.E.}$ ）



※：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， $\text{mean}\pm\text{S.E.}$ ）



図VI - 1 メピチオスタンの造血刺激作用（ラット，マウス）



図VI - 2 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，脛 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。¹⁹⁾

表VI - 1 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
脛 (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）に卵巣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回皮下投与による膈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。¹⁸⁾

表VI - 2 抗エストロゲン作用の作用持続期間

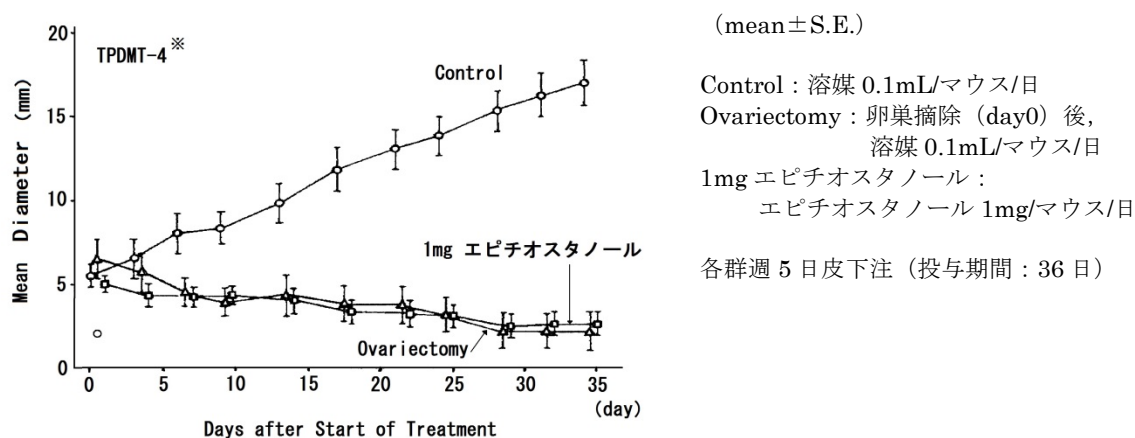
使用薬剤	1回投与量 (μg /マウス)	発情静止期を示す マウス/使用マウス数	発情静止期を示す平均 日数 (mean \pm S.E.)
対照	—	0/6	0
エピチオスタノール	10	2/6	1
	50	6/6	2.3 \pm 0.3
	250	5/5	9.2 \pm 0.7
テストステロン	50	0/6	0
	500	1/6	1
ナンドロロンフェニル プロピオン酸エステル	50	1/6	1
	500	6/6	6.0 \pm 1.2

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。

①ホルモン依存性マウス乳癌 (TPDMT-4[※])²⁰⁾

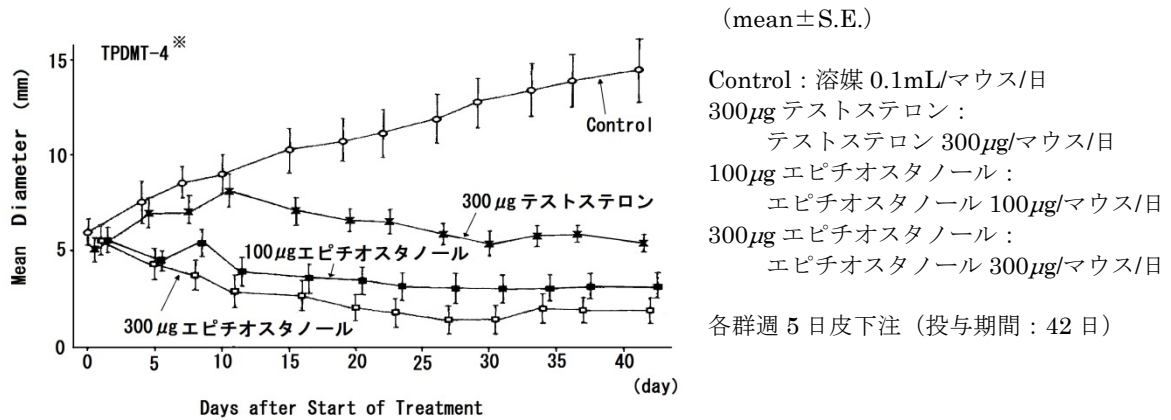
エピチオスタノールはホルモン依存性マウス (DDD, BALB/c) 乳癌の発育を完全に抑制し、しかもその発育抑制効果は卵巣摘除した場合と同等であった。



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

図VI - 3 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。



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

図VI - 4 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。²¹⁾

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

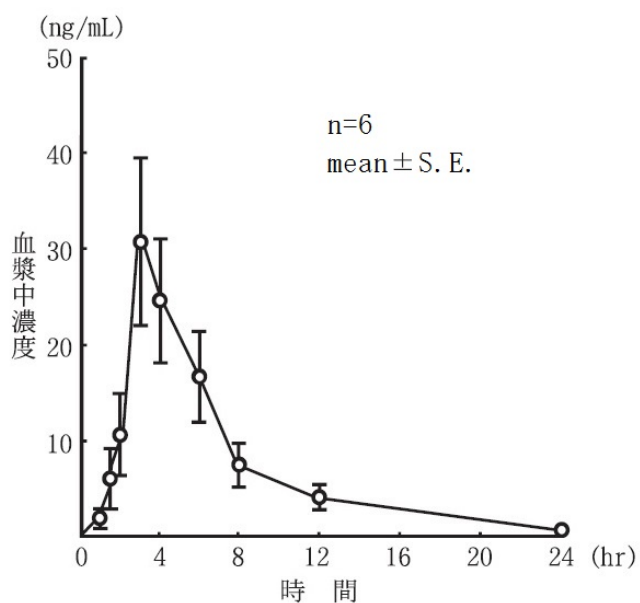
(2) 最高血中濃度到達時間

(「VII - 1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

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VII - 1, 表VII - 1に示す。²²⁾



図VII - 1 単回経口投与時の血漿中濃度

表VII - 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) 血液透析患者

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。²²⁾

表VII - 2 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。

(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

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) 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

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

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。³⁴⁾

表VII - 3 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.)

表VII - 4 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.)

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

<参考>

妊娠ラット (SD 系) 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。³⁴⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

マウス (ICR 系) 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。¹⁶⁾

(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

<参考>

ラット (SD 系) に ¹⁴C - 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。³⁴⁾

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ラット (SD 系) に ¹⁴C - 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。³⁴⁾

(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

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(「VII - 6(2)排泄率」の項参照)

(2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

ラット (SD 系) 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。³⁴⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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

1. 警告内容とその理由

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

(解説)

(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) 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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

(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。〕

(2) 心疾患、腎疾患及び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。〕

(3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

(4) 幼児、小児〔「小児等への投与」の項参照〕

(解説)

(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。

(2) 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) 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。

(4) 骨端の早期閉鎖、性的早熟を来すことがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

透析患者への投与

- (1) 本剤を透析施行中の腎性貧血の患者に投与する場合、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。
- (2) 本剤の投与により、基準体重 (dry weight) の増加を来すことがある。したがって、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

該当記載事項なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。²⁾、³⁾、^{6)~14)}

(2) 重大な副作用

該当記載事項なし

(3) その他の副作用

種類	頻度	5%以上又は頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹、そう痒等
肝臓 ^{注2)}		肝機能検査値の異常
女性 ^{注2)}		回復しがたい嘔声・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 ^{注2)}		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、けん怠感

注1) 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注2) 症状 (異常) が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

・嘔声，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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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，副作用発現状況は表Ⅷ - 1，表Ⅷ - 2のとおりであった。^{13,14)}

表Ⅷ - 1 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)
	そう痒感	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	嘔声	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

表Ⅷ - 2 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	嗄声	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、副作用発現状況は表Ⅷ - 3、表Ⅷ - 4のとおりであった。¹³⁾、¹⁴⁾

表Ⅷ - 3 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)
	けん怠感	2 (0.05)
	浮腫	1 (0.02)
	全身けん怠感	1 (0.02)
	全身異和感	1 (0.02)
	頭痛	1 (0.02)
	尿量減少	6 (0.14)
泌尿器系	乏尿	1 (0.02)
	動悸	1 (0.02)
心障害系		

調査期間 (1983. 5 ~ 1987. 5)

表Ⅷ - 4 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	嘔声	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)
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）

（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

その他の副作用：過敏症（発疹，そう痒等）があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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ので，慎重に投与すること。

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¹⁵⁾。〕
- （2）授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること。〔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⁾。〕

11. 小児等への投与

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ので，観察を十分に行い，慎重に投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

13. 過量投与

該当記載事項なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15. その他の注意

- (1) 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。
- (2) 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。

<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

16. その他

【取扱い上の注意】

- (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。
- (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。

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

表IX - 1 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 自然排卵に対する影響	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。 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。	29)

NA: ノルアドレナリン, ACh: アセチルコリン

(4) 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

表IX - 2 急性毒性試験

(LD₅₀, mg/kg)

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	

(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。

表IX - 3 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)
					2)るい瘦及び粗毛 (♂), 接触刺激に対する過敏反応 (♂)	
体重・ 摂餌量					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	
血圧					いずれの投与量においても変化がみられなかった。	
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。

表IX - 4 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) 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。¹⁵⁾
- 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⁾

(4) 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。³³⁾

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. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示 (使用期間 2 年 : 安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

遮光・気密容器・冷所保存 (「VIII - 16.その他」の項参照)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(「規制区分」, 「有効期間又は使用期限」, 「貯法・保存条件」の項参照)

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

くすりのしおり : 有

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」を参照)

(3) 調剤時の留意点について

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」を参照)

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

販売名	PTP
チオデロンカプセル 5mg	100 カプセル (10 カプセル×10)

7. 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

8. 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)

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
チオデロンカプセル 5mg	2008 年 3 月 13 日	22000AMX00737000

旧販売名	製造承認年月日	承認番号
チオデロン 5mg	1978 年 8 月 1 日	15300AMZ00873000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載日
チオデロンカプセル 5mg	2008 年 6 月 20 日

旧販売名	薬価基準収載日
チオデロン 5mg	1979 年 4 月 19 日

12. 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

13. 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 - 8.(4)2再審査終了時における調査」の項参照

14. 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。)

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
チオデロンカプセル 5mg	2499003M1065	620006975	105521402

17. 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) 三村信英ほか: 臨床評価, 10(1), 149 (1982)
- 3) 秋沢忠男ほか: 最新医学, 37(2), 370 (1982)
- 4) 越川昭三ほか: 腎と透析, 14(6), 757 (1983)
- 5) 渡辺有三ほか: 日本腎臓学会誌, 24(6), 655 (1982)
- 6) Kumaoka, K. et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 4(1), 65 (1974)
- 7) Inoue, K. et al.: Cancer Treat. Rep., 62(5), 743 (1978)
- 8) 堀 雅晴ほか: 外科診療, 20(2), 252 (1978)
- 9) 岡 隆宏ほか: 京都府立医科大学雑誌, 86(7), 461 (1977)
- 10) 阿部令彦ほか: 社内資料 (再発, 進行乳癌に対する臨床検討, 1977)
- 11) Japanese Cooperative Group of Hormonal Treatment for Breast Cancer: Cancer, 41, 758 (1978)
- 12) 乳癌ホルモン療法研究会: 癌の臨床, 24(1), 41 (1978)
- 13) 厚生省薬務局安全課: 医薬品副作用情報, No.72, 7 (1985)
- 14) 厚生省薬務局安全課: 医薬品副作用情報, No.97, 17 (1989)
- 15) 長谷川靖彦ほか: 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)
- 16) 堤内正美ほか: 社内資料 (マウスにおける体内分布, 1977)
- 17) 外山圭助ほか: 最新医学, 35(9), 1913 (1980)
- 18) Miyake, T. et al.: Endocrinol. Jpn., 20(2), 157 (1973)
- 19) Miyake, T. et al.: Excerpta Med. Int. Congr. Series, 132, 616 (1966)
- 20) Matsuzawa, A. et al.: Cancer Res., 36, 1598 (1976)
- 21) Takatani, O. et al.: Gann, 64(3), 305 (1973)
- 22) 山田秀雄ほか: 社内資料 (ヒト体内動態に関する研究, 1982)
- 23) 広瀬勝己ほか: 社内資料 (中枢神経系に対する作用, 1977)
- 24) 上田元彦ほか: 社内資料 (呼吸, 循環器系, 自律神経系に対する作用, 1977)
- 25) 堤内正美ほか: 社内資料 (平滑筋に対する作用, 1977)
- 26) 中村益久ほか: 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) 小林文彦ほか: 社内資料 (生殖に及ぼす影響, 1977)
- 33) Uchida, K. et al.: Ann. Rept. Shionogi Res. Lab., 24, 55 (1974)
- 34) 山田秀雄ほか: 社内資料 (吸収, 分布, 代謝及び排泄に関する研究, 1977)

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

その他の関連資料

なし