

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

下垂体ACTH分泌機能検査用薬  
副腎皮質ホルモン合成阻害剤

処方箋医薬品<sup>注</sup>

メトピロン<sup>®</sup>カプセル250mg

METOPIRON<sup>®</sup> CAPSULES 250mg

メチラポンカプセル

承認番号	21900AMX00702
販売開始	1965年9月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 副腎皮質機能不全の患者 [急性副腎不全をきたすことがある。] [8.1、8.4、11.1.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	メトピロンカプセル250mg
剤形	微帯黄白色～淡黄色の軟カプセル剤
外形	
寸法・重量	長径：18.3mm 短径：7.6mm 重量：770mg
識別コード	CG 501

4. 効能又は効果

- 下垂体ACTH分泌予備能の測定
- クッシング症候群

5. 効能又は効果に関連する注意

（クッシング症候群）

原疾患に対する治療として手術等の根治療法を第一に考慮すること。

6. 用法及び用量

（下垂体ACTH分泌予備能の測定）

通常、成人には、メチラポンとして1回500～750mgを1日6回4時間毎に経口投与する。

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

（クッシング症候群）

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

7. 用法及び用量に関連する注意

（下垂体ACTH分泌予備能の測定）

7.1 メトピロン・テストを行う前に全ての副腎皮質ステロイド療法を中止すること。

7.2 尿中ステロイドの測定に影響を与える薬剤があるので、メトピロン・テスト実施期間中は、他の薬剤は投与しないことが望ましい。特に、本テストに影響の可能性がある薬剤として次のものが報告されている。

フェニトイン、蛋白同化ステロイド、エストロゲン、クロルプロマジン、バルビツール酸誘導体、アミトリプチリン、抗甲状腺ホルモン剤、アルプラゾラム、シプロヘプタジン

7.3 試験法

第1日目：対照期-24時間尿を集め、17-ヒドロキシコルチコステロイド（17-OHCS）あるいは、17-ケートジェニックスステロイド（17-KGS）を測定する。

第2日目：ACTH負荷試験（副腎皮質機能検査）を実施する。

第3日目及び第4日目：休薬する。

第5日目：本剤を投与する。

第6日目：本剤投与後の期間-24時間尿のステロイドを測定する。本剤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、通常本剤の投与が終了した後になる。即ち、24時間にわたって、経口的に本剤を投与すると、ステロイド排泄が頂点に達するのは、本剤投与終了に引続く24時間の採尿期間中である。

- (1) 正常反応：下垂体機能が正常な場合には、本剤投与によって、17-OHCS排泄が2～4倍に、又は17-KGS排泄が2倍に増加する。
- (2) 正常以下の反応：ACTHに正常に反応する患者で、本剤に対する反応が正常以下の場合には、下垂体機能の低下を意味する。
- (3) 過剰反応：本剤投与後の17-OHCS又は17-KGSの正常範囲以上の過剰排泄は、副腎過形成を伴うクッシング症候群を考えさせる。この場合には、安静時にも尿中のステロイドの排泄が増加しており、ほとんど常に、ACTHや本剤に対して過剰の反応を示す。

（クッシング症候群）

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

8. 重要な基本的注意

（効能共通）

- 8.1 本剤の投与により急性副腎不全が起こるおそれがあるので、検査を行うなど観察を十分に行うこと。[2.2、8.4、11.1.2参照]
- 8.2 めまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 8.3 汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.3参照]

（下垂体ACTH分泌予備能の測定）

8.4 副腎皮質機能が著しく低下している場合には、急性副腎不全を起こすおそれがあり、また、メトピロン・テストを行っても意味がない。[2.2、8.1、11.1.2参照]

（クッシング症候群）

- \*8.5 クッシング症候群の患者では、本剤投与による高コルチゾール血症の是正により、ニューモシスチス肺炎等の日和見感染が顕在化する可能性があるため、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.6 血中コルチコステロイド等の濃度をモニターすることが望ましい。
- \*8.7 QT延長があらわれることがあるので、必要に応じて心電図検査を実施すること。
- \*8.8 低カリウム血症があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 リウマチ性疾患のある患者

症状の急性化をきたすことがある。

### \*9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療あるいは診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の胎盤通過は動物（ウサギ）およびヒトで報告されている。妊娠中に本剤を投与された患者から出生した新生児に、一過性のコルチゾール低値が見られたとの報告がある。

### 9.6 授乳婦

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

### 9.7 小児等

低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

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報告がある。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック（頻度不明）

血圧低下、冷汗、四肢冷却等を伴うショックがあらわれることがある。

#### 11.1.2 副腎皮質機能不全（頻度不明）

副腎皮質機能不全、急性副腎不全があらわれることがある。急性副腎不全があらわれた場合には副腎皮質ステロイド補充を行うこと。[2.2、8.1、8.4参照]

#### 11.1.3 骨髄抑制（頻度不明）

汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.3参照]

### \*11.2 その他の副作用

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

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

13.1.1 主な臨床像は消化器系症状と急性副腎不全の徴候である。

13.1.2 臨床検査所見は低ナトリウム血症、低クロール血症、高カリウム血症である。

13.1.3 インスリン又は経口糖尿病用剤で治療中の患者は、本剤による急性中毒の徴候と症状が増悪又は変容することがある。

### 13.2 処置

特異的な解毒剤はない。薬剤の排泄と吸収阻害のための一般的な方法に加えて、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。

### \*14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

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

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### （効能共通）

15.1.1 肝硬変の患者では本剤に対する反応が遅延することがある。

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

#### （下垂体ACTH分泌予備能の測定）

15.1.3 妊婦では正常以下の反応を呈することがある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

ヒトに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 $\mu$ g/mLとピークに達し、4時間後には平均0.5 $\mu$ g/mLに低下する。また、ヒトに600mgを徐々に静注投与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<sup>1)</sup>（外国人データ）。

### 16.4 代謝

尿中に検出される代謝物は、主として遊離型メチラボンと還元型メチラボンのグルクロン酸抱合体である<sup>2)</sup>（外国人データ）。

### 16.5 排泄

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<sup>2)</sup>（外国人データ）。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

メチラボンは、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 $\beta$ -水酸化酵素を特異的かつ可逆的に阻害する。

#### 18.1.1 下垂体ACTH分泌予備能の測定

下垂体前葉からのACTH分泌は、血中のコルチゾールの濃度に影響されるので、メチラボン投与によって、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、メチラボ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、メチラボ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<sup>3)</sup>。

#### 18.1.2 クッシング症候群

クッシング症候群患者において、メチラボ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<sup>4)、5)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メチラボン（Metyrapone）

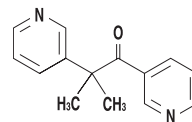
化学名：2-Methyl-1,2-di(pyridin-3-yl)propan-1-one

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O

分子量：226.27

性状：白色～微黄色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味は苦い。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。

化学構造式：



## 20. 取扱い上の注意

瓶開封後は、湿気を避けて保存すること。

## 22. 包装

18カプセル [瓶、バラ]

## 23. 主要文献

- 1) Sprunt, J.G. et al. : Cambridge Univ Press. 1968 ; 17 : 193
- 2) Hannah, D.M. et al. : J Pharm Pharmacol. 1969 ; 21 (12) : 877
- 3) Liddle, G.W. et al. : J Clin Endocrinol Mtab. 1958 ; 18 (8) : 906
- 4) Schteingart, D.E. : Expert Opin Emerg Drugs. 2009 ; 14 (4) : 661
- 5) Verhelst, J.A. et al. : Clin Endocrinol. 1991 ; 35 (2) : 169

24. 文献請求先及び問い合わせ先

セオリアファーマ株式会社 メディカルインフォメーション室  
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号  
TEL. 0120-72-1136  
FAX 03-3243-1137

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**セオリアファーマ株式会社**  
東京都中央区日本橋室町三丁目3番1号

26.2 販売

**武田薬品工業株式会社**  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号