



**2017年2月改訂（第9版、承継に伴う改訂）
*2016年7月改訂

日本標準商品分類番号
872499

貯法：遮光・気密容器・冷所保存（「取扱上の注意」の項参照）
使用期限：外箱等に表示（使用期間2年）

経口腎性貧血用剤・抗乳腺腫瘍剤

劇薬、処方箋医薬品^{注1}

チオデロン[®]カプセル5mg

メピチオスタンカプセル
Thioderon[®]

承認番号	22000AMX00737
薬価収載	2008年6月
販売開始	1979年4月
再審査結果	1989年3月
効能追加	1983年5月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】


- 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。〕
- 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〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	チオデロンカプセル 5mg
成分・含量 (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

2. 性状

販売名	チオデロンカプセル 5mg
性状・剤形	淡黄褐色半透明な軟カプセル剤で、においはない。
外形	
大きさ	直径 約 5.5mm 長さ 約 14.7mm
重量	約 0.31g

【効能・効果】

透析施行中の腎性貧血、乳癌

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 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。〕
- 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。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 幼児、小児〔「小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

透析患者への投与

- 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。
- 本剤の投与により、基準体重（dry weight）の増加を来すこと

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

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。

3. 副作用

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^{1)~11)}。

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、食欲亢進、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

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。

4. 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。

5. 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¹²⁾。〕

(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。〕

6. 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。

7. 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。）

8. 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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(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1・表1に示す¹³⁾。

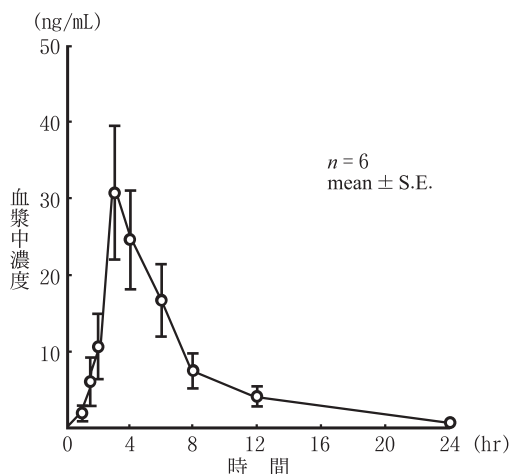


図1 経口投与時の血漿中濃度

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) 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¹³⁾。

2. 分布

(参考)

- (1) ラットに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¹⁴⁾。
- (2) 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¹⁴⁾。
- (3) 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と消失した¹⁵⁾。

3. 代謝

(参考)

ラットに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ンールとなった後、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ンールの代謝経路に

入ると考えられる¹⁴⁾。

4. 排泄

(参考)

ラットにおける単回経口投与時の尿中及び糞中への累積排泄率は、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¹⁴⁾。

【臨床成績】

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。

1. 腎性貧血

表2 臨床成績（腎性貧血）

		有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
二重盲検比較試験 ¹⁾	本剤	56/84	66.7
	プラセボ	12/85	14.1
一般臨床試験 ²⁾		29/59	49.2
長期投与症例 ¹⁶⁾		61/87	70.1
その他の臨床報告 ¹⁷⁾		18/22	81.8

} p < 0.001

2. 再発又は進行乳癌

表3 臨床成績（再発又は進行乳癌）

	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
一般臨床試験 ^{4)~7), 9)}	39/133	29.3

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 造血作用（ラット、マウス）

ラット及び多血マウスに本剤を投与した場合、動物の赤血球⁵⁹Fe摂取率が明らかに上昇した。

(2) 抗エストロゲン作用（マウス）

メピチオスタンの抗エストロゲン作用の効力は、乳腺ではフルオキシメステロンより強く、膣ではフルオキシメステロンと同等である。

(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ピラット乳腺線維腺腫に対する抗乳腺腫瘍作用は、いずれもフルオキシメステロンに比し強い。

2. 作用機序

(ラット、マウス)

(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¹⁸⁾。

(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ンールを生じる。このエピチオスタンールが標的器官（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¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：メピチオスタン（JAN）〔日局〕

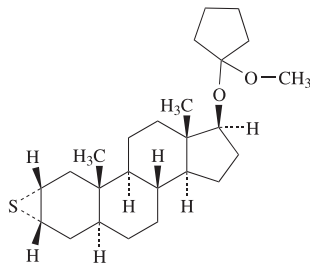
Mepitiostane

化学名：2 α , 3 α -Epi thio-17 β -(1-methoxycyclopentyl oxy)-5 α -androstane

分子式：C₂₅H₄₀O₂S

分子量：404.65

化学構造式：



性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

トリエチルアミン、クロロホルム、ジエチルエーテル又はシクロヘキサンに溶けやすく、ジエチレングリコールジメチルエーテル又は石油エーテルにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

湿った空气中で加水分解する。

融点：70℃以上で融解し始め、約110℃で融解する。（分解）

【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。

【包装】

チオデロンカプセル 5mg：PTP100 カプセル（10カプセル×10）

【主要文献】

- 1) 三村信英ほか：臨床評価，1982，10(1)，149
- 2) 秋沢忠男ほか：最新医学，1982，37(2)，370
- 3) Japanese Cooperative Group of Hormonal Treatment for Breast Cancer：Cancer，1978，41，758
- 4) Kumaoka, K. et al.：Jpn. J. Clin. Oncol.，1974，4(1)，65
- 5) Inoue, K. et al.：Cancer Treat. Rep.，1978，62(5)，743
- 6) 堀雅晴ほか：外科診療，1978，20(2)，252
- 7) 岡隆宏ほか：京都府立医科大学雑誌，1977，86(7)，461
- 8) 乳癌ホルモン療法研究会：癌の臨床，1978，24(1)，41
- 9) 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）
- 10) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 72，1985，pp. 7-8
- 11) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 97，1989，pp. 17-18
- 12) 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）
- 13) 山田秀雄ほか：社内資料（ヒト体内動態に関する研究，1982）
- 14) 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）
- 15) 堤内正美ほか：社内資料（マウスにおける体内分布，1977）
- 16) 越川昭三ほか：腎と透析，1983，14(6)，757
- 17) 渡辺有三ほか：日本腎臓学会誌，1982，24(6)，655
- 18) 外山圭助ほか：最新医学，1980，35(9)，1913
- 19) Miyake, T. et al.：Endocrinol. Jpn.，1973，20(2)，157

【文献請求先】*

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

☎ (0120) 517-215

Fax (076) 442-8948