



貯法：冷所保存

有効期間：2年

承認番号 22000AMX00737000

販売開始 1979年4月

## 経口腎性貧血用剤・抗乳腺腫瘍剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

メピチオスタンカプセル

チオデロン<sup>®</sup>カプセル5mgThioderon<sup>®</sup> Capsules

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 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]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

|      |   |
|------|---|
| 販売名  | チオデロンカプセル5mg  |
| 有効成分 | 1カプセル中<br>メピチオスタン<br>5mg  |
| 添加剤  | ゴマ油<br>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 |

## 3.2 製剤の性状

|          |   |
|----------|---|
| 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<br>内容物：無色～微黄色澄明の油液   |
| 外形       |  |
| 大きさ (mm) | 直径 約5.5<br>長さ 約14.7   |
| 質量 (mg)  | 約310  |

## 4. 効能又は効果

透析施行中の腎性貧血、乳癌

## 6. 用法及び用量

## 〈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ヵ月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。

## 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。

## 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 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。

## 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。

## 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<sup>1)</sup>。[2.2 参照]

## 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]

## 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。

## 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。

## 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。

## 11.2 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    | 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            |

## 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。

## 15. その他の注意

## 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。

## 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。

## 16. 薬物動態

## 16.1 血中濃度

## 16.1.1 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<sup>2)</sup>。

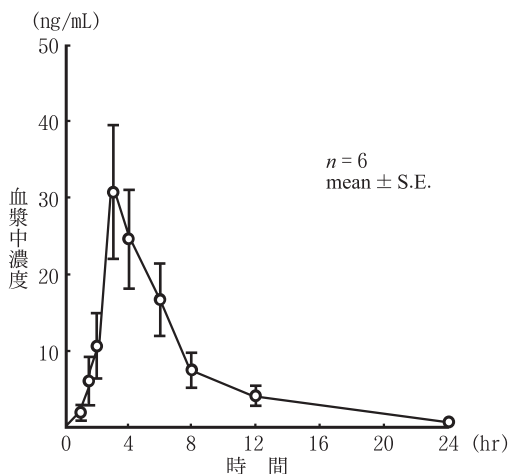


図1 経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | n | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | AUC <sub>0-∞</sub> (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.)

### 16.1.2 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<sup>2)</sup>。

### 16.3 分布

**16.3.1** ラットに<sup>14</sup>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、卵巣等の標的臓器では放射活性の消失が緩慢であり24時間後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、標的臓器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。標的臓器では48時間後もかなりの活性を示し、その後消失に向かった<sup>3)</sup>。

**16.3.2** 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ながら胎児に移行し、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<sup>3)</sup>。

**16.3.3** 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りと消失した<sup>4)</sup>。[9.6参照]

### 16.4 代謝

ラットに<sup>14</sup>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、脱硫酸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<sup>3)</sup>。

### 16.5 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<sup>3)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 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、嘔声、多毛、皮脂分泌増加および尿量減少であった<sup>5)</sup>。

#### 17.1.2 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ヵ月間経口投与した。有効率は49.2% (29/59例) であった<sup>6)</sup>。

#### 17.1.3 腎性貧血について行われた長期投与と症例

5ヵ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<sup>7)</sup>。

#### 17.1.4 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ヵ月間経口投与した。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<sup>8)</sup>。

#### 17.1.5 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、癌痛34例であった<sup>9) -13)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

**18.1.1** 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<sup>14)</sup>。

**18.1.2** 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じる。このエピチオスタノールが標的臓器 (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<sup>15)</sup>。

### 18.2 造血作用

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<sup>10</sup>Fe摂取率が明らかに上昇した<sup>14)</sup>。

### 18.3 抗エストロゲン作用

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い (ラット) <sup>15)、16)</sup>。

### 18.4 抗乳腺腫瘍作用

ホルモン依存性マウス乳癌及びラット乳腺線維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<sup>17)、18)</sup>。

## 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 (Mepitiostane)

化学名：2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -Epiithio-17 $\beta$ -(1-methoxycyclopentylloxy)-5 $\alpha$ -androstane

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>S

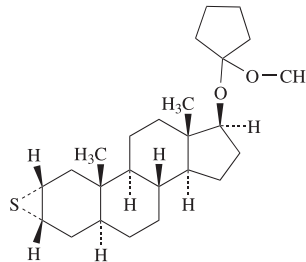
分子量：404.65

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。

化学構造式：



融点：70℃以上で融解し始め、約110℃で融解する。(分解)

## 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。

## 22. 包装

100カプセル [10カプセル×10；PTP]

## 23. 主要文献

- 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年)
- 社内資料：ヒト体内動態に関する研究 (1982年)
- 社内資料：吸収、分布、代謝及び排泄に関する研究 (1977年)
- 社内資料：マウスにおける体内分布 (1977年)
- 三村信英 他：臨床評価. 1982; 10 (1) : 149
- 秋沢忠男 他：最新医学. 1982; 37 (2) : 370
- 越川昭三 他：腎と透析. 1983; 14 (6) : 757
- 渡辺有三 他：日本腎臓学会誌. 1982; 24 (6) : 655
- Kumaoka K, et al.: Jpn. J. Clin. Oncol. 1974; 4 (1) : 65
- Inoue K, et al.: Cancer Treat. Rep. 1978; 62 (5) : 743
- 堀雅晴 他：外科診療. 1978; 20 (2) : 252
- 岡隆宏 他：京都府立医科大学雑誌. 1977; 86 (7) : 461
- 社内資料：再発、進行乳癌に対する臨床検討 (1977年)
- 外山圭助 他：最新医学. 1980; 35 (9) : 1913
- Miyake T, et al.: Endocrinol. Jpn. 1973; 20 (2) : 157
- Miyake T, et al.: Excerpta Med. Int. Congr. Series. 1966; 132 : 616-627
- Matsuzawa A, et al.: Cancer Res. 1976; 36 : 1598-1606
- Takatani O, et al.: Gann. 1973; 64 (3) : 305-307

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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  
TEL (0120) 517-215  
FAX (076) 442-8948

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

 **日医工株式会社**  
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21