

## 審査報告書

平成 23 年 10 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名]	メトピロンカプセル 250 mg
[一 般 名]	メチラポン
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 18 日
[剤形・含量]	1 カプセル中に、メチラポン 250 mg を含有するカプセル剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 4 月 27 日付 薬食審査発 0427 第 12 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 23 年 10 月 11 日

[販 売 名]           メトピロンカプセル 250 mg  
[一 般 名]           メチラポン  
[申 請 者 名]        ノバルティス ファーマ株式会社  
[申請年月日]        平成 23 年 5 月 18 日  
[審 査 結 果]

平成 23 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：メチラポン クッシング症候群の効能追加」に関する事前評価及び提出された資料から本剤のクッシング症候群に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]           1. 下垂体 ACTH 分泌予備能の測定  
                          2. クッシング症候群

(下線部追加)

[用法・用量]           1. 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 500～750 mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。小児には、1 回 15 mg/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 250 mg が望ましい。

2. 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 250 mg～1 g 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。

(下線部追加)

## 審査報告

平成 23 年 10 月 5 日

### I. 申請品目

[販売名]	メトピロンカプセル 250 mg
[一般名]	メチラポン
[申請者名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 5 月 18 日
[剤形・含量]	1 カプセル中に、メチラポン 250 mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	1. 下垂体 ACTH 分泌予備能の測定 2. <u>クッシング症候群</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	1. <u>下垂体 ACTH 分泌予備能の測定</u> 通常成人、メチラポンとして 1 回 500～750 mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。小児には、1 回 15 mg/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 250 mg が望ましい。 2. <u>クッシング症候群</u> 通常、成人及び小児には、メチラポンとして 1 回 250 mg～1 g 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。
------------	--

(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

メトピロンカプセル 250 mg（以下、「本剤」）は、メチラポンを有効成分とする製剤であり、チバ製品株式会社により承認申請され、1965 年 6 月に効能・効果を「脳下垂体予備能の測定」、用法・用量を「大人の場合－経口的にメトピロン末として、500～750 mg 宛毎 4 時間 1 日 6 回投与する。小児の場合－大人に於けるメトピロン末として 1 回 750 mg の投与量は約 15 mg/kg に相当するのでこれに基いて小児に対しては 1 回 15 mg/kg に相当する量を毎 4 時間 1 日 6 回投与する。1 回の最小量はメトピロン末として 250 mg がよい」として承認された。その後、19■■年■■月に社名変更に伴う本剤の医薬品輸入承認事項一部変更承認がなされ、1983 年 4 月に「有用性が認められるもの」と再評価され（昭和 58 年 4 月 22 日付 薬発第 325 号）、同年 5 月に効能・効果を「下垂体 ACTH 分泌予

備能の測定」、用法・用量を「通常成人、メチラポンとして1回500～750 mgを1日6回4時間毎に経口投与する。小児には、1回15 mg/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250 mgが望ましい。」とされた。その後、20■年■月に本申請の申請者であるノバルティス ファーマ株式会社に本剤の医薬品製造販売承認が承継され、2007年3月に「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付 医薬発第935号）に基づき、販売名が「メトピロン」から「メトピロンカプセル250 mg」に変更された。

クッシング症候群は、高コルチゾール血症を呈する疾患で、病因及び原発巣により、クッシング病（下垂体性クッシング症候群）、異所性ACTH症候群及び副腎性クッシング症候群（副腎癌を含む）に大別される。クッシング症候群は治療しない場合、高コルチゾール血症の持続により、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、精神症状などの悪化のみならず、原発巣に対する治療（切除等）が困難となり、予後に重大な影響を及ぼす場合がある。また、感染による敗血症で死に至る危険性もある。さらに、乳幼児・小児では骨端線早期閉鎖及び成長ホルモンの分泌低下やソマトメジンの合成抑制によって、高度の成長障害を来す。治療については、原発巣の切除が第一選択とされているが、手術不適応例が存在すること、原発巣の同定が容易でないこと等から早急な内科的管理が必要とされており、術後の薬物投与が必要な例もある。本邦では、日本内分泌学会により「クッシング病の診断と治療の手引き（平成18年度改訂）」が策定されており、クッシング病に対する治療薬として、既承認薬であるミトタン、トリロスタンとともに本剤についても記載されている。

以上の臨床使用実態や日本内分泌学会、日本小児内分泌学会からの要望を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にてエビデンスの収集と評価が行われ、当該会議でまとめられた「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：メチラポン クッシング症候群の効能追加」（以下、「検討会議報告書」）に基づき、平成23年4月27日の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価がなされ、新たな臨床試験を実施することなく本剤のクッシング症候群に係る承認事項一部変更承認申請は可能と判断された（「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年4月27日付 薬食審査発0427第12号））。また、本申請においては、「薬事・食品衛生審議会事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せず審査報告書を取りまとめた。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議報告書及び添付文書（案）が資料として提出された。

## <審査の概略>

### (1) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、検討会議報告書のとおり、効能・効果を「クッシング症候群」、用法・用量を「通常、成人及び小児には、メチラポンとして1回 250 mg～1 g 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。」とすることは妥当と判断した。なお、機構は、本申請に合わせ既承認の効能・効果である「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」における用法・用量を「通常、成人には、メチラポンとして1回 500～750 mg を1日 6回4時間毎に経口投与する。・・・(下線部追加)」と整備することが適切と考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、本申請に合わせて整備すると回答した。

### (2) 注意喚起について

機構は、クッシング症候群の治療は、手術等の根治療法を第一に考慮すべきであり、薬物療法は術前あるいは原発巣同定まで、手術不適応例、術後の再発などの補助的療法あるいは第二選択として用いられることから、手術等の根治療法を第一に考慮すべきである旨を添付文書において注意喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、原疾患に対する根治療法の位置づけが明確になるよう、重要な基本的注意の項に、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旨を記載すると回答した。

機構は、回答を了承した。

機構はまた、検討会議報告書において、「国内外の文献情報及び CCDS の記載等に基づき、国内の添付文書の記載を整備する必要がある」とされていることについて、副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全の国内報告症例が集積されていることも踏まえ、重大な副作用として注意喚起する必要はないか申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与後の副腎皮質機能の低下については、薬理作用から発現が予想されるものの、血中又は尿中コルチゾール値を測定し用量を調節することにより重篤化は防ぎ得ると考え、その他の副作用の項に「副腎機能低下症」を記載することにより注意喚起可能と判断していた。しかしながら、国内においても、重篤症例の集積が認められていることから、添付文書(案)におけるその他の副作用の項の「副腎機能低下症」を削除し、重大な副作用の項に「副腎皮質機能不全」を追記する。

機構は、回答を了承した。

### (3) 承認後の情報収集について

機構は、検討会議報告書において、「本邦における長期投与時の安全性をさらに評価

する上でも、承認後に副作用発現傾向の変化や、未知の副作用の発現がないかに留意して、情報収集する必要がある」とされていることについて、どのように情報収集を行う予定であるのか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有害事象を含む安全性に関する情報については、医薬情報担当者を通じた自発報告、学術部門への医療関係者又は患者からの問い合わせ対応時に得られる情報、文献検索（外国措置情報含む）及びノバルティス社（スイス）からの情報等により収集を行う。また、これら個別情報の検討に加え、未知非重篤定期報告を行う際には、副作用の発現傾向の変化や未知の副作用の集積状況等を必要に応じ海外での集積状況も含め検討していく予定である。

機構は、回答を了承した。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 4 月 27 日付 薬食審査発 0427 第 12 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

### Ⅳ. 総合評価

平成 23 年 4 月 27 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：メチラポン クッシング症候群の効能追加」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

1. 下垂体 ACTH 分泌予備能の測定
2. クッシング症候群

(下線部追加)

[用法・用量]

1. 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 500～750 mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。小児には、1 回 15 mg/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 250 mg が望ましい。

2. 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 250 mg～1 g 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。

(下線部追加)