

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メチラポン	
	販売名：メトピロンカプセル 250 mg	
	会社名：ノバルティス ファーマ株式会社	
要望者名	(1) 日本内分泌学会、日本小児内分泌学会 (2) 日本小児内分泌学会	
要望内容	効能・効果	(1) 難治性クッシング症候群（クッシング病、クッシング症候群、異所性 ACTH 症候群、副腎癌）、高コルチゾール血症の是正  (2) 成人及び小児患者における手術前、または外科手術にて根治不能、コントロール困難なクッシング症候群のコルチゾール過剰産生を抑制  注) (1) は日本内分泌学会及び日本小児内分泌学会、(2) は日本小児内分泌学会の要望内容
	用法・用量	(1) 750～1000 mg/分3・分4 開始（最大 4000 mg/分4）。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) 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。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### (1) 開発要請の要望内容

- 成人及び小児患者における手術前、または外科手術にて根治不能、コントロール困難なクッシング症候群の cortisol 過剰産生の抑制
- 難治性クッシング症候群（クッシング病、クッシング症候群、異所性 ACTH 症候群、副腎癌）、高 cortisol 過剰産生の抑制

### (2) 医療上の必要性

#### 1) 適応疾患の重篤性：イ（病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患）

クッシング症候群は、高 cortisol 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をしない場合、高 cortisol 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、これらの合併症により全身状態の不良のために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がある。乳幼児・小児では上記に加えて、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。

以上のことから、適応疾患の重篤性としては、「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると判断した。

#### 2) 医療上の有用性：ウ（欧米において標準的療法に位置づけられている）

- 上記 1) 適応疾患の重篤性に記載したように、クッシング症候群では高 cortisol 血症が予後に重大な影響を及ぼす場合があることから、これを速やかに改善させる必要がある。クッシング症候群においては原発巣の切除が第一選択となるが、以下に示すとおり、原発巣の同定が容易ではないこと、手術不適応例、術後の投与が必要な例も存在すること等から、早急な内科的管理が必要とされる。
  - 下垂体腫瘍によるクッシング症候群は、微小腺腫のため同定が困難であり、切除例でも再発率が高いことが知られている
  - 下垂体照射あるいはガンマナイフはその効果発現に長期間を要することから、少なくともその間、内科的管理が必要となる
  - 異所性 ACTH 症候群では腫瘍の局在診断が極めて難しく、多くは発見されても既に転移していることもあり、この場合は手術適応とはならない
  - 副腎腫瘍では心血管リスク因子を有する患者が多く、さらに易出血性、易感染性のために外科的処置のリスクが大きい
  - 乳幼児・小児では上記に加えて、発育不全等の全身状態不良例では安全に手術を行うために、術前に内科的管理が必要となる
- 欧米の臨床試験においてメチラポンの有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らか

に優れているとのエビデンスはない。しかしながら後述のとおり、メチラポンの速効性及び効果の可逆性が既存薬物療法に比べて優れていることは周知であり、更にメチラポンは下垂体 ACTH 分泌予備能検査薬として 1965 年に国内で承認されて以来、長期にわたる臨床使用経験があることから、その良好な安全性プロファイルについてはよく知られている。これらのことから、海外の多くの教科書及び総説では、ケトコナゾールとともに薬物療法の第一選択として推奨されている。

- メチラポンは、欧米における標準的療法の一つであり、英仏においては治療薬として承認されている。米国での承認は検査薬のみにとどまるが、クッシング症候群（成人）並びに下垂体依存性高コルチゾール血症（成人・小児）に対する治療薬として保険償還されている。
- 要望されている効能・効果に関して、ミトタン（販売名：オペプリム）は「副腎癌」及び「手術適応とならないクッシング症候群」、トリロスタン（販売名：デソパン錠 60 mg）は「特発性アルドステロン症」及び「手術適応とならない原発性アルドステロン症及びクッシング症候群」の効能・効果で承認されている。しかしながら、これらの薬剤は薬効発現に時間を要す（数週間～数ヵ月）こと、更にトリロスタンは薬効が弱いことが知られている。この点で、検査薬として確立された速やか（遅くとも 24 時間以内）な血中コルチゾール低下作用を有するメチラポンは、クッシング症候群（特に急性期の高コルチゾール血症）治療において高い有用性を有する。また、ミトタンはその効果が不可逆で神経毒性の発現が知られているが、メチラポンの効果は可逆であり安全性の面での有用性も高い。
- メチラポンに関しては、調査した範囲では海外において 1968 年にクッシング症候群に対する治療効果が報告されて以降、国内外で広く臨床使用されており、国内外の教科書及び総説で速効性のあるクッシング症候群治療薬として推奨されている。また、本邦では下垂体 ACTH 分泌予備能の測定（検査用薬）としてのみ承認されているにもかかわらず、日本内分泌学会「クッシング病の診断と治療の手引き（平成 18 年度改訂）」ではクッシング病に対する薬物療法（現在本邦で使用可能な副腎皮質ステロイド合成阻害薬）として、ミトタン及びトリロスタンとともに記載されている。なお、「海外ではケトコナゾール、アミノグルテチミド及びミフェプリストン（RU486）などが使用されているが、本邦では未承認である。」との記載もある。

以上のことから、医療上の有用性としては、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当すると判断した。

### 3. 欧米4カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (3-1)	
効能・効果	メトピロンは、視床下部-下垂体 ACTH 分泌機能を検査する際の診断薬である。
用法・用量	<p>単回投与簡易検査</p> <p>この検査は通常外来で実施し、メトピロンを単回投与して血漿中11-デスオキシコルチゾール値及び ACTH 値又はそのいずれかの値を測定する。真夜中に 30 mg/kg (最大でメトピロン 3 g) を患者にヨーグルト又は牛乳とともに投与する。小児においても同量を投与することが望ましい。検査のために血液サンプルを翌日の早朝(午前7:30~8:00)に採取する。なお、血漿サンプルは可能な限り速やかに凍結すること。その後、患者にコルチゾン酢酸エステル 50 mg を予防投与する。</p> <p>反復投与検査</p> <p>1日目：コントロール期 - 17-OHCS 又は 17-KGS の測定用に 24 時間尿を採取する。</p> <p>2日目：副腎の反応性を検討するための ACTH 検査 - 8 時間かけて ACTH を 50 単位注入して 24 時間尿中ステロイド値を測定するといった標準的な ACTH 検査を実施する。検査結果により十分な反応が示されればメトピロン検査を実施することができる。</p> <p>3~4日目：休薬期</p> <p>5日目：メトピロンの投与。牛乳とともに又は軽食後に投与することが望ましい。</p> <p>成人：750 mg を 4 時間ごとに 6 回経口投与。1 回の用量は 15 mg/kg に概ね相当する。</p> <p>小児：15 mg/kg を 4 時間ごとに 6 回投与。1 回の最小用量は 250 mg が望ましい。</p> <p>6日目：メトピロンの投与後 - 効果を見るために 24 時間尿中ステロイド値を測定する。</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	<p>1962 年 1 月承認</p> <p>要望効能の承認は取得しておらず、また、開発も現在まで行われていない。</p>
備考	米国において、本剤をクッシング症候群患者に対して使用する場合は、Expanded access 制度を利用し、医師が製造元の米国ノバルティスファーマ社の合意を得た後、FDA で所定の手続きを行うことで使用することができる。

2) 英国 (3-2)	
<p>効能・効果</p>	<p>副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 依存性クッシング症候群の鑑別診断補助。</p> <p><u>クッシング症候群患者の治療。</u></p> <p>肝硬変、ネフローゼ及びうっ血性心不全患者にみられるアルドステロン分泌増加による難治性浮腫に対する、糖質コルチコステロイドとの併用治療。</p> <p>注) 下線部：要望内容に関連する「効能・効果」</p>
<p>用法・用量</p>	<p>成人：</p> <p>本カプセルは、吸収障害を来す可能性のある悪心及び嘔吐を最小限に抑えるため、牛乳とともに又は食後に投与する。</p> <p>診断補助剤として使用する場合：患者を入院させ、尿中 17-オキシジェニックステロイドを、連続 4 日間、1 日 24 時間測定する。最初の 2 日を対照期とする。3 日目に、メトピロン 750 mg (3 カプセル) を 4 時間毎に計 6 回投与する (1 日総用量 4.5 g)。最高尿中ステロイド排泄は 4 日目に起こるとされている。メトピロンに反応しステロイドの尿中排泄が増加した場合は、コルチゾール産生副腎腫瘍によるものではなく ACTH 過剰産生に伴う副腎皮質過形成により循環コルチゾールが増加したことを示す。</p> <p><u>治療薬として使用する場合：クッシング症候群治療において、用量は患者の状態に合わせ設定されるが、1 日 250 mg～6 g がコルチゾール値の正常化に必要とされている。</u></p> <p>難治性浮腫の治療において：通常 1 日 3 g (12 カプセル) を分割し糖質コルチコイドと併用する。</p> <p>小児：</p> <p><u>小児に対し、15 mg/kg を 4 時間毎に 6 回投与の原則に基づいて少量投与する (ただし 4 時間ごとに 250 mg 以上とする)。</u></p> <p>高齢者：</p> <p><u>臨床的エビデンスに基づき、特定の服用計画を設けない。</u></p> <p>注) 下線部：要望内容に関連する「用法・用量」</p>

承認年月（または英国における開発の有無）	1973年8月承認
備考	1998年にAlliance Pharmaceuticals Ltdへ販売権を譲渡した。 国内市販用製剤と英国市販製剤はともに、メチラポンを250mg含有する軟カプセル製剤である。両製剤はカプセル剤皮に含まれる一部の成分が異なるが、その他の成分は同じである。
3) 独国	
効能・効果	承認されていない（調査年月日：2011年1月20日）
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	本剤の開発は現在まで行われていない。
備考	
4) 仏国 (3-4)	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>- クッシング症候群及びコルチコトロピン欠乏症の病因診断を目的としたACTH分泌の検査</li> <li>- <u>ACTH非依存性の副腎皮質機能亢進症（腫瘍性クッシング症候群）の治療</u></li> </ul> <p>注）下線部：要望内容に関連する「効能・効果」</p>
用法・用量	<p>1. 診断用途：</p> <p>クッシング症候群における副腎皮質機能亢進症の病因診断及びコルチコトロピン欠乏症の陽性診断。</p> <p>メチラポン試験：</p> <p>a) ACTHの潜在性欠乏の診断を目的とした単回投与による迅速試験（外来で実施可。ただし、反復投与試験に比べて信頼性は劣る）：メトピロンを単回投与後、血漿中の11-デスオキシコルチゾール（化合物S）及び／又はACTHを測定する試験。メチラポン1～2g（最大3g）を午前0時ごろに、ヨーグルト又は牛乳とともに投与する（30mg/kg、小児の場合も同様）。Jubizの方法に従い、11-デスオキシコルチゾール及びACTHの測定に必要な血液を翌朝8時に採取する。また、Staubは採血を7時半に行うよう推奨している。血漿は直ちに冷凍保存する。次いで予防のために、酢酸コルチゾン50mgを投与する。</p>

	<p>b) 反復投与試験：ACTHの潜在性欠乏の診断又はクッシング症候群における副腎皮質機能亢進症の鑑別診断を目的とした試験（入院での実施に限る）：尿中に排泄されたステロイドを測定する。まず、メチラポン試験実施前24時間における基準値を測定する。次に、24時間にわたりメチラポン500～750 mgを4時間ごとに投与する（計3.0～4.5 g）。</p> <p>小児の場合、推奨用量は15 mg/kg、最小用量は250 mgである。これを24時間にわたり4時間ごとに投与する。</p> <p>カプセルは牛乳とともに飲み下すか又は食後に服用することが推奨される。尿中ステロイド値に対するメトピロンの影響は24時間以内に最大に達すると考えるべきである。</p> <p>2. 治療用途：  <u>クッシング症候群：</u>  <u>用量は患者ごとに調整する。コルチゾール値の正常化に必要な1日用量は250 mg～6 gである。</u></p> <p>注) 下線部：要望内容に関連する「用法・用量」</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	1996年10月承認
備考	<p>仏国ではクッシング症候群の効能・効果について、成人及び小児で同様の用量で承認されている。</p> <p>国内市販用製剤と仏国市販製剤はともに、メチラポンを250 mg含有する軟カプセル製剤である。両製剤はカプセル剤皮に含まれる一部の成分が異なるが、その他の成分は同じである。</p>

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

<p>薬物動態試験（文献4-1）</p> <p><b>【試験目的】</b></p> <p>(1) メチラポンのカプセル250 mg及び錠剤250 mgの相対的バイオアベイラビリティをC<sub>max</sub>及びAUCに基づき検討する。</p> <p>(2) 血清中コルチゾール値及び11-デスオキシコルチゾール値の変動から、両製剤の11β-ヒドロキシラーゼの阻害作用を検証する。</p> <p><b>【試験対象】</b> 外国人健康被験者27例</p> <p><b>【使用剤形及び投与経路】</b></p>
--

250 mg カプセル及び 250 mg 錠、用量として 2 g (250 mg×8) を経口投与する。

【試験実施国】 米国

【試験デザイン】 非盲検、ランダム化、単回投与、2 群、2 期、クロスオーバー法

【試験結果】

**安全性：** 治験期間中、有害事象は安全性解析対象 37 % (10/27) の被験者に報告された。副作用は 30 % (8/27) に 10 件報告され、「消化障害」、「悪心」及び「頭部ふらふら感又は浮動性めまい」であった。重症度はいずれも軽度であった。以上のことから、メチラポン 2 g の単回経口投与は、安全に問題はなく、忍容性は良好であった。

**PK/PD：** メチラポン 2 g を単回経口投与したとき、メチラポンは速やかに吸収され、カプセル剤及び錠剤の血漿中薬物濃度はそれぞれ投与後 0.5～4 時間及び 0.5～6 時間に、最高濃度に到達した。平均消失半減期はそれぞれ 1.9 時間及び 1.5 時間であった。カプセル剤投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  は、それぞれ 7296 ng/mL 及び 12964 ng·h/mL であった。錠剤投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  は、それぞれ 3407 ng/mL 及び 7073 ng·h/mL であった。カプセル剤の曝露量は錠剤の約 2 倍であった。メチラポン 2 g の投与により、いずれの剤形においても血清中コルチゾール値は投与前値と比べて減少した。一方、血清中 11-デスオキシコルチゾール値は投与前値と比べて増加した。

## 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献検索方法>

【海外】

PubMed を用いて、検索式「cushing disease or cushing syndrome or ectopic acth syndrome or hypercortisolemia or hypercortisolemic or hypercortisolism」and 「Metyrapone」(limits 機能による限定：「human」and 「English」) で検索した結果、355 報が抽出された(検索日 2011 年 1 月 5 日)。さらに limits 機能で「clinical study」、「review」、「meta-analysis」及び小児に関する報告として「all Infant or all Child」でそれぞれ絞り込み検索を行った結果、報告件数は以下のとおりであった。

+ 臨床試験:	13 報 (うち無作為化比較試験: 2 報、PK 試験 2 報、メチラポン投与試験 2 報、小児メチラポン投与試験 1 報)
+ 総説:	54 報
+ メタ・アナリシス:	1 報
+ 小児:	76 報 (うち小児メチラポン投与試験 1 報、海外小児症例報告 7 報、国内小児症例報告 1 報*)

\* 2) ③国内症例報告の要約に含めた

## 【国内】

医中誌 WEB を用いて、検索式「Metyrapone or Metopiron or メチラポン or メトピロン」and 「CK=ヒト」で検索した結果、255 報が抽出された（検索日 2011 年 1 月 5 日）。これらのうち、検査用薬としての報告、重複あるいは入手不能な報告を除いた結果、メチラポン投与に関する報告件数は以下のとおりであった。

- +臨床試験: 9 報（うち無作為化比較試験: 0 報、PK 試験 0 報、メチラポン投与試験 3 報）
- +総説: 38 報
- +メタ・アナリシス: 0 報
- +症例報告: 45 報（学会抄録を含む）

(注) クッシング症候群は、広義にはクッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群を指し、狭義には副腎性クッシング症候群を指すことから、本項以降では、広義のクッシング症候群を「クッシング症候群」と記載し、狭義のクッシング症候群を「副腎性クッシング症候群」と記載した。また、高コルチゾール血症は、上記の疾患群により引き起こされることから、「クッシング症候群」に含めた。

### 1) 海外文献等

臨床試験として抽出された 13 報のうち、無作為化比較試験 2 報はいずれもクッシング症候群を対象としたものではなかった。ただし、この 2 報以外に臨床試験として抽出された 11 報、小児として抽出された 76 報及び仏国での承認申請時に用いられた臨床に関する引用文献 5 報を精査した結果、海外における治療目的でのメチラポン投与に関する報告として、以下の 16 報が得られた。

- ・主に成人を対象とした検討（2 報：文献 5-1-1、5-1-2）
- ・仏国承認申請時引用文献（5 報：文献 5-1-3～5-1-7）
- ・小児を対象とした検討（2 報：文献 5-1-8、5-1-9）
- ・小児症例報告（7 報：文献 5-1-10～5-1-16）

以下にこれらの要約を示す。

### 【臨床試験】

① Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al. Clin Endocrinol. 1990; 33(4): 445-455. <sup>5-1-1)</sup>

24 例のクッシング病患者（平均 35.2 歳、11～67 歳）に対して下垂体照射とメチラポン 1～2.5g/day の投与を行い、その有効性について検討された。なお、有効性は、寛解（尿中コルチゾール値の正常化及び血清コルチゾール値の日内変動の回復）について評価された。下垂体照射と最長 36 ヶ月のメチラポン投与による初期治療で 33.3 %（8/24）が寛

解した。3 例は一時的に寛解したが、その後、再燃したため、メチラポンの長期投与が行われ、このうち 2 例には根治療法として下垂体切除、下垂体照射がそれぞれ行われた。1 例ではメチラポンの長期投与が継続されたが寛解は得られていない。

残る 13 例は初期治療が無効のため、再度の下垂体照射 (1 例)、副腎摘出 (9 例)、メチラポン長期投与 (3 例) が行われた。メチラポン長期投与例のうち 1 例は、13 ヶ月投与時点でクッシング症候群が持続した状態で脳血管障害により死亡した。他の 2 例はそれぞれ 41 ヶ月及び 160 ヶ月の投与が行われ、クッシング症状が消失した (副作用に関する記載なし)。

②Aminoglutethimide and metyrapone in the management of Cushing's syndrome. Thoren M, Adamson U, Sjoberg HE. Acta Endocrinol. 1985; 109(4): 451-457. <sup>5-1-2)</sup>

15 例のクッシング症候群患者 (18~61 歳、クッシング病 11 例、副腎腫瘍 2 例、異所性 ACTH 症候群 2 例) にメチラポンあるいはアミノグルテチミドの単独又は両薬剤の併用投与が行われた。メチラポンは 13 例 (クッシング病 9 例、副腎腫瘍 2 例、異所性 ACTH 症候群 2 例) に投与され、用量と投与期間の範囲はそれぞれ、クッシング病で 500 mg~3 g/day、19~196 日、副腎腫瘍で 1.25~2.5 g/day、25~162 日、異所性 ACTH 症候群で 1~2 g/day、25~45 日であった。メチラポンを投与されたクッシング病患者 9 例では、尿中コルチゾール値は投与前に比して有意に減少し、投与 1 週間後の平均減少率は 54±9 % (n=7) であった。また、77.8 % (7/9) で改善以上 (寛解 3 例、改善 4 例) の臨床効果が認められた。副腎腫瘍の 2 例はともに尿中コルチゾール値の低下が認められ、臨床効果はそれぞれ寛解及び改善であった。異所性 ACTH 症候群の 2 例では臨床効果は認められなかったものの、メチラポン単独あるいはアミノグルテチミドとの併用により尿中コルチゾール値の著明な減少が認められた。

メチラポン投与により 38.5 % (5/13) に副作用が認められ、それぞれめまい (4 例)、多毛症 (1 例) であったが、いずれも軽度で可逆的で重篤な副作用はなかった。

【仏国での承認申請時の引用文献】

③Drug control of Cushing's syndrome. Child DF, Burke CW, Burley DM, et al. Acta Endocrinol. 1976; 82: 330-341. <sup>5-1-3)</sup>

18 例のクッシング症候群患者 (年齢の記載なし、クッシング病 16 例、異所性 ACTH 症候群 1 例、副腎腫瘍 1 例) に対してメチラポンとアミノグルテチミドとの併用時の治療効果について検討された。

短期投与群 :

12 例ではメチラポン 2~4.2 g/day とアミノグルテチミドの 2 週間併用投与が行われた。投与 5 日以内に血漿コルチゾール値及び尿中遊離コルチゾール値の正常化が認められ、91.7 % (11/12) で投与期間中維持された。臨床症状の改善も 7 例で認められた。重度のミオパシーを有していた 2 例はほぼ正常まで回復し、糖尿病の 4 例において空腹時血糖

値の改善が認められた。

投与中止例は 6 例（皮疹 3 例、嗜眠 3 例）であった。

長期投与群：

6 例ではメチラポン 2 g/day (500 mg×4 回) とアミノグルテチミドの 2 週間併用投与が行われ、投与中止となった 2 例（皮疹）を除く 4 例で、その後、26 日～1 年間、投与が継続された。2 週間併用投与期間中に、血漿コルチゾール値及び尿中遊離コルチゾール値の測定が行われた 5 例全例で、血漿コルチゾール値は投与 1 日後、尿中遊離コルチゾール値は投与 3 日後に正常化し、投与 2 週間まで維持された。臨床症状の改善も 4 例で認められ、ミオパシー及び筋力低下が認められていた 1 例は、治療後、ほぼ正常まで回復し、糖尿病の 2 例において空腹時血糖値の改善が認められた。副作用は皮疹 2 例（投与中止）及び嗜眠 1 例であった。

継続投与時には、血漿コルチゾール値及び尿中遊離コルチゾール値の測定が行われた 3 例全例で、血漿コルチゾール値は投与 1 日後、尿中遊離コルチゾール値は投与 3 日後に正常化し、投与中維持された。臨床症状の改善も 3 例で認められ、それぞれ著明改善（2 例）及び臨床的改善（1 例）であった。維持投与時には副作用は認められなかった。

④ Treatment of Cushing's disease with adrenal blocking drugs and megavoltage therapy to the pituitary. Ross WM, Evered DC, Hunter P, et al. Clin Radiol. 1979; 30: 149-153.<sup>5-1-4)</sup>

14 例のクッシング病患者（25～66 歳）に大量放射線療法と副腎抑制薬（メチラポン単独投与 5 例、アミノグルテチミド併用 6 例、アミノグルテチミド単独 3 例、いずれも用量に関する記載なし）による治療が行われた。投与期間は 12 ヶ月投与が 2 例、24 ヶ月投与が 12 例であった。血漿コルチゾール値及び尿中遊離コルチゾール値は治療開始後、速やかに低下し 1 年あるいは 2 年の治療中も維持され、72.7% (8/11) で正常化した（副作用に関する記載なし）。

⑤ Metyrapone in long term management of Cushing's disease. Jeffcoate WJ, Rees LH, Tomlin S, et al. Br Med J. 1977; II: 215-217.<sup>5-1-5)</sup>

クッシング病患者 13 例（16～60 歳）にメチラポン単独投与あるいは下垂体照射との併用が行われた。メチラポンの用量は 500 mg/day (250 mg×2 回) ～4 g/day (1 g×4 回) の範囲であり、投与期間は 2～66 ヶ月（平均 21 ヶ月）であった。メチラポン投与開始後、臨床症状は速やかに改善した。投与開始日には両副腎摘出時にみられるような顔面多血症の著明な減少、皮膚の剥離、そう痒が認められた。また、筋減少も速やかに改善した。血漿コルチゾール値の低下と同時に精神異常あるいは躁病も同様に改善した。倦怠感や抑うつなどの軽度の精神症状は、すぐには改善しなかった。13 例のうち 7 例では耐糖能異常が認められていたが、3 ヶ月投与時には 5 例で是正された。高血圧についてもメチラポン投与中に 58.3% (7/12) で改善が認められ、投与中は維持された。

メチラポンの長期投与により予想される副作用は、ナトリウム及び水分の貯留と男性

化であるが、ナトリウム及び水分の貯留を示す徴候は認められなかった。一方、6 ヶ月以上、メチラポンの投与を受けた7例の女性うち5例で多毛症あるいはざ瘡の悪化が認められ、多くは軽度であったが、1例で血漿テストステロンが高値となり重度の症状が認められたため、投与中止となった。メチラポン投与によるその他の副作用の発現は少なく、クッシング症候群を呈するすべての患者において、その病因にかかわらず、根治療法の補助として長期的に用いることが薦められる。

⑥Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome; response to lowering of plasma cortisol. Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edward CRW, et al. Q J Med, N.S. 1979; 48: 465-472. <sup>5-1-6)</sup>

クッシング症候群患者40例(平均年齢43歳)におけるメチラポンを含む薬物療法あるいは副腎摘出術、下垂体照射併用による精神異常の改善について検討された。メチラポンは32例(15~66歳)に投与(用量範囲500 mg~6 g/day)され、このうち明らかな精神症状を有する患者は21例(クッシング病13例、異所性ACTH症候群4例、副腎性クッシング症候群4例)であった。なお、クッシング病の多くは手術非適応で、下垂体照射が併用され、異所性ACTH症候群及び副腎性クッシング症候群では術前/精査時期にメチラポンが投与された。

明らかな精神症状を有し、メチラポンが投与された52.4% (11/21)で精神症状の完全寛解、4.8% (1/21)で部分的改善が認められた。病型別ではクッシング病で53.8% (7/13、完全寛解6例、部分的改善1例)、異所性ACTH症候群で50.0% (2/4、完全寛解2例)、副腎性クッシング症候群で75.0% (3/4、完全寛解3例)であった。コルチゾール値の低下がみられた患者では投与1~2 ヶ月以内あるいはその後の評価時点で、精神症状の改善が認められた(副作用に関する記載なし)。

⑦Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al. Clin Endocrinol. 1991; 35: 169-178. <sup>5-1-7)</sup>

クッシング症候群患者91例でのメチラポン投与時の急性的、短期的及び長期的効果について検討された。病型の内訳は、クッシング病57例(14~68歳、女性43例)、異所性ACTH症候群18例(33~73歳、女性10例)、副腎腫瘍16例(9~68歳、女性12例)であった。

メチラポン750 mgを1回投与後、短期的効果を評価し、その後は、多くは1.5 g/day (500 mg×3回)で治療期に移行し、少数では750 mg/day (250 mg×3回)あるいは2.25 g/day (750 mg×3回)が用いられた。その後、メチラポンの用量は、24時間のコルチゾール値の平均値に基づき、目標値(300~400 nmol/L)まで低下するよう調節された。その結果、治療期におけるメチラポンの用量範囲は500 mg (250 mg×2回)~6 g/day (1.5 g×4回)であった。

#### 急性的効果（1日投与）：

評価可能例は74例であった（クッシング病54例、異所性ACTH症候群10例、副腎腫瘍10例）。コルチゾール値は全例でメチラポン投与後2時間以内に低下し、病型別では、クッシング病、異所性ACTH症候群及び副腎腫瘍でそれぞれ、中央値で730→276 nmol/L、1150→480 nmol/L 及び 770→262 nmol/L といずれの病型でも類似していた。11-デスオキシコルチゾール値は全例で増加していた（以下、コルチゾール値は $\mu\text{g/dL}$ 又はnmol/L (nM) で表記するが、換算式は目安として  $1 \mu\text{g/dL}=27.59 \text{ nmol/L}$  である）。

#### 短期的効果（1～16週投与）：

クッシング病患者53例で原発巣の同定までの間あるいは根治療法の前にメチラポンが投与された。投与2週時点（中央値）で75%（40/53）の患者において、コルチゾール値は目標値まで低下した。メチラポンの用量は中央値で2.25 g/day（500 mg～6 g/day）であった。メチラポンの1～16週投与後、20例の患者で経蝶形骨洞切除術、22例で放射線療法及び5例で副腎切除がそれぞれ行われた。6例はメチラポンのみの治療が継続された。

#### 長期的効果（3～140ヵ月投与）：

##### ・クッシング病での治療効果

クッシング病患者24例に放射線療法前あるいは放射線療法との併用でメチラポンが投与された。このうち83%（20/24）でコルチゾール値が良好にコントロールされた。メチラポンの用量は中央値2 g/day（500 mg～3 g/day）、投与期間は中央値27ヵ月（3～140ヵ月）であった。これら20例のうち9例は中央値25ヵ月後（8～65ヵ月）に治癒し、6例はメチラポンの投与が6年以上継続された。残る5例は再燃のため、メチラポン併用を含む他治療に変更となった。

##### ・副腎腫瘍での治療効果

副腎腫瘍患者16例が術前あるいはミトタン投与前よりメチラポンの投与を受けた。メチラポンの用量は中央値1.75 g/day（750 mg～6 g/day）、投与期間は2～8週間であった。このうち81%（13/16）で平均コルチゾール値は400 nmol/L未滿に低下した。

##### ・異所性ACTH症候群での治療効果

異所性ACTH症候群患者18例が原発巣の検索の間あるいは転移巣に対する化学療法との併用でメチラポンの投与を受けた。このうち72%（13/18）で平均コルチゾール値は400 nmol/L未滿に低下した。これら13例のうちメチラポン投与継続中が1例、根治手術まで投与を継続したのが7例、死亡したのが5例（いずれも明らかな疾患を有する）であった。メチラポンの用量は中央値で4 g/day（1 g～6 g/day）であった。

#### 臨床症状の改善：

多くの患者で血清コルチゾール値の低下に伴い、投与前に認められていた臨床症状の

改善が認められた。満月様顔貌及び筋力低下の改善は数日から2～3週間で認められ、改善率はそれぞれ89%及び79%であった。精神症状の改善率は73%であった。入院時に重度の精神病を有していた3例では、投与1週後に認知状態の著明な改善が認められた。一方で、軽度の精神異常については、多くの患者でコルチゾールがコントロールされているにもかかわらず数ヵ月持続した。多毛症あるいはざ瘡は女性患者の92%で投与前に認められていたが、改善したのは5例(9%)のみであった。低カリウム血症は全例で正常まで回復した。高血圧、耐糖能異常の改善率はそれぞれ73%及び82%であった。

副作用：

コルチゾール値の200 nmol/L未滿への低下に伴う一過性の副腎機能低下による悪心、嘔吐、低血糖あるいは体位性低血圧が10例(13%)に認められた。これらの患者ではコルチコステロイドの補充療法は行われていなかった。その他、一過性で軽度の低カリウム血症が5例、一過性の浮腫の悪化が6例、皮疹は3例、めまいあるいはふらつきが12例で認められた。長期投与により多毛症あるいはざ瘡が女性患者の53.3% (9/16)で認められた(うち6例は投与前から認められていた)。

#### 【小児に関する報告】

- ⑧Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in paediatric Cushing's syndrome due to primary nodular adrenocortical hyperplasia. Storr HL, Mitchell H, Swords FM. Et al. Clin Endocrinol 2004; 61: 553-559.<sup>5-1-8)</sup>

原発性結節性副腎皮質病変による小児クッシング症候群患者6例(男児4例、女児2例、10.9～16.9歳)を対象として診断、画像、治療及び遺伝子解析について検討が行われた。メチラポンは、6例全例で術前に投与されており、その用量範囲は500 mg～1.5 g/dayであった。2例でミトタンあるいはケトコナゾールが併用されていた。副腎切除後、全例で治癒が認められた(術前の薬物療法の治療効果・安全性に関する記載なし)。

- ⑨Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment. Storr HL, Plowman PN, Carroll PV. Et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(1): 34-37.<sup>5-1-9)</sup>

経蝶形骨洞切除術後に再発した小児クッシング病患者7例(男児6例、女児1例、平均11.7歳:6.4～17.8歳)を対象として、下垂体照射とメチラポンを含む薬物療法併用時の治療効果及び下垂体照射後から治癒、下垂体-副腎軸の回復までの期間がそれぞれ検討された。メチラポンは7例中3例(男児3例、7.6～16.6歳)で投与されており、その用量範囲は750 mg～3 g/dayであった。アミノグルテチミドあるいはミトタンとの併用はそれぞれ1例であった。なお、薬物療法は、治癒判定の少なくとも1ヵ月前に終了された。メチラポンが投与された3例を含む全例で治癒が確認された。下垂体照射後から治癒(1日に測定した5時点でのコルチゾール値の平均値<150 nM)までの平均期間は、全例で

は平均 0.94 年 (0.25～2.86 年) であった。メチラポンが投与された 3 例ではそれぞれ 0.87、0.26 及び 2.86 年であった。また、下垂体-副腎軸の回復 (コルチゾール値の平均値が 150～300 nM) についても確認され、下垂体照射から回復までの平均期間は、全例では平均 1.16 年 (0.40～2.86 年) であった。メチラポンが投与された 3 例ではそれぞれ 1.01、1.11 及び 2.86 年であった。平均観察期間 6.9 年 (1.4～12 年) でクッシング病の再発は認められていない (安全性に関する記載なし)。

#### ⑩海外での小児へのメチラポン投与に関する症例報告

PubMed での文献検索により、小児への治療目的でのメチラポンの投与に関する症例報告 7 報が得られた。これらと小児に関する臨床試験 (文献 5-1-8 及び 5-1-9) について、個々の報告の一覧を以下に示した。

計 16 例の小児へメチラポンが投与されており、性別は男性 12 例、女性 4 例、年齢は 0.4～17.5 歳であった。病型別ではクッシング病 5 例、異所性 ACTH 症候群 3 例、副腎性クッシング症候群 7 例及び ACTH 依存性クッシング症候群が 1 例であった。投与時期に関しては、術前/精査 7 例、手術非適応 6 例及び術後 3 例であった。

いずれの報告もメチラポンの用量について記載されており、その範囲は 500 mg～3 g/day であった。用法について記載のあった報告では 2～4 回投与が用いられていた。1 回量は 250 mg～1 g (記載のない報告については、それぞれ 1 日 2～4 回投与として算出) であり、体重の記載のある 3 例 (6.4～51 kg) について 1 回量から算出した体重あたり用量は、7.0～19.6 mg/kg であった。投与期間については、5 例にその記載があり、その範囲は 24 日～4 年であった。治療効果の記載のあった 90.0 % (9/10) でコルチゾール値の低下が認められ、体重増加、成長障害を含む臨床症状も改善しており、すべての病型で有効例が認められた。副作用は 3 例に報告されており、それぞれ嘔吐、悪心・嘔吐及びふらつきであった。

表 5-1 小児クッシング症候群に対するメチラポン投与に関する報告の一覧 (海外)

文献 No.	例数	年齢	性別	体重 (kg)	病型	時期	1 日量 □mg	1 回量 (mg)	1 回量 (mg/kg)	期間 (日)	治療効果、副作用
5-1-8	6	10.9-16.9	男 4 女 2	-	ACS	術前/ 精査	500-1500	(250-500)	-	-	-
5-1-9	3	7.6-16.6	男 3	-	CD	手術 不十分	750-3000	(250-1000)	-	91-1040	下垂体照射との併用により 3 例全例で寛解、下垂体-副腎軸も回復
5-1-10	1	0.4	女	6.4	ACS	手術 非適応	500	(250)	(9.5)	435	忍容性不良もコルチゾール値が正常化し、クッシング症候の消失、副腎腫大も正常まで縮小し、体重減少、身長増加。臨床的寛解を得た。 嘔吐に対して制吐剤投与
5-1-11	1	6.2	男	35.6	CD	術前/ 精査	750	250	7.0	-	コルチゾール値は低下せず、悪心・嘔吐で投与中止
5-1-12	1	17	女	-	ADCS	手術 非適応	1500-2250	(500-750)	-	224	コルチゾール値が正常化し、浮腫の寛解、ざ瘡の部分寛解、血圧正常化
5-1-13	1	□7.5	男	-	EAS	手術 非適応	1000	250	-	-	コルチゾール値が正常化
5-1-14	1	13	男	51	CD	手術 非適応	1000-2000	500-1000	9.8-19.6	1460	コルチゾール値が正常化し、体重減少及び身長増加。ふらつき
5-1-15	1	16	男	-	EAS	手術 非適応	750-2000	250-500	-	24	コルチゾール値が低下し、浮腫、糖尿、低カリウム血症消失
5-1-16	1	16	男	-	EAS	手術 非適応	1000-□2000	250-500	-	600	コルチゾール値が正常化し、食欲、糖尿病、ざ瘡、満月様顔貌、血圧、多毛症も改善、体重増加、身長増加

ACS : 副腎性クッシング症候群、CD : クッシング病、ADCS : ACTH 依存性クッシング症候群

EAS : 異所性 ACTH 症候群

( ) : 本剤が 250 mg カプセルであることを考慮して 1 日 2~4 回投与として 1 回量を算出

- : 記載がないあるいは算出不能

## 2) 国内文献等

医中誌 WEB で検索された臨床試験 9 報のうち、無作為化比較試験に該当する報告はなかったが、臨床試験として 3 報が得られた。これら 3 報では高コルチゾール血症に対するメチラポン投与が prospective に検討されていたが、いずれも同一施設からの報告で、うち 2 報は中間報告であったことから、最新の報告を以下に要約した (文献 5-1-17)。また、2010 年 12 月に掲載された異所性 ACTH 症候群に関する retrospective な報告も要約した (文献 5-1-18)。

また、国内症例報告 284 例について性別、年齢、病型、メチラポン用量、投与期間、投与時期 (術前/精査、手術不適応、術後) 及び有効性を要約した結果も示した (文献 5-1-19)

～5-1-290)。

さらに、国内での安全性データの要約として、下垂体 ACTH 分泌機能検査用薬としての適応に関して添付文書に記載されている副作用及び企業により収集された国内副作用報告（文献報告及び自発報告）の要約を示した。

①コルチゾール合成阻害剤を用いた難治性うつ病の治療. 岸本朗, 中村準一, 飯塚浩, 他. 厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 感情障害の神経科学的成因及び治療に関する研究平成7年度報告書. 1996: 97-101. <sup>5-1-17)</sup>

高コルチゾール血症を有する難治性うつ病患者9例（平均45.7歳、32～60歳、病型については不明）を対象として、メチラポン4週間投与時の抗うつ効果を評価するとともに、コルチゾール値についても検討された。メチラポンは750 mg/dayから投与を開始し、4週間の投与期間中、2 g/dayまで増量された。メチラポン投与により77.8% (7/9)で抗うつ効果が認められ、うち3例（いずれも双極性障害者）で精神症状（ハミルトンうつ病評価尺度による評価）の寛解、4例で部分寛解が認められた。これら7例ではコルチゾール値が投与期間を通じてほぼ10 µg/dLを下回っており、無効例と比較して有意なコルチゾール値の低下が認められた (P<0.001)。また、部分寛解例あるいは無効例でも8例中5例で入眠障害等の不眠の改善が認められた。副作用は嘔気が2例に認められた。

②Clinical Features and Management of Ectopic ACTH Syndrome at a Single Institute in Japan. Doi. M, Sugiyama. T, Izumiya. H, et al. Endocr. J. 2010; 57 (12): 1061-1069. <sup>5-1-18)</sup>

異所性 ACTH 症候群患者 16 例（平均 58.4 歳、21～75 歳）におけるメチラポン（750 mg～3 g/day の範囲）を含む薬物療法あるいは原発巣切除、放射線療法等が行われた。16 例のうち 10 例は原発巣が同定されており（proven EAS）、残る 6 例（occult EAS）は原発巣不明であった。Proven EAS のうち 9 例に対して、メチラポンが術前の初期治療として用いられ、後に両副腎切除を行った 1 例を除く 88.9% (8/9) でコルチゾール値のコントロールに成功した。Occult EAS の 6 例では薬物療法のみが行われ、メチラポン単独投与は 5 例、あるいはミトタンとの併用は 1 例であった。これら 6 例で、メチラポンは 750 mg～2.25 g/day の範囲で投与され、全例で血清コルチゾール値が 10 µg/dL 以下となり、クッシング症候群の症状、代謝異常（低カリウム血症、高血圧及び糖尿病）及び重度の感染症は改善した（平均投与期間 67.5 カ月、36～127 カ月）。長期投与にもかかわらず副作用は認められなかった。

③国内症例報告の要約（文献 5-1-19～5-1-290）

メチラポンの治療目的での投与に関する国内症例報告については、国内でのクッシング症候群患者における使用実態、有効性及び安全性に関する情報を検討することを目的として、医中誌 WEB での 45 報（うち小児 2 報）、PubMed での国内小児症例報告 1 報に加え、以下の方法により収集された症例報告も検討に含めた（計 272 報）。

- ・ 企業で収集されたメチラポン投与に関する症例報告 222 報（うち小児 8 報）
- ・ 小児における使用実績の収集のため、医中誌 WEB を用いて「小児クッシング症候群\*<sup>1</sup>」の検索で得られた 211 報（検索日 2011 年 1 月 5 日）のうち、治療目的でのメチラポン投与に関する 4 報

\*1 「副腎皮質腺腫 or 副腎腺腫 or Cushing 症候群 or Cushing 病 or 異所性 ACTH 産生症候群 or 異所性 ACTH 症候群 or 高コルチゾール」 and 「PT=症例報告、原著論文、会議録 and CK=ヒト」 and 「新生児 or 乳児 or 幼児 or 小児 or 青年」

クッシング症候群患者に対するメチラポンの治療目的での投与に関する症例報告として 284 例の報告が収集された。その要約を以下に示す。なお、各項目の患者割合は、該当する情報の記載がある総症例数を分母として算出した。

表 5-2 に示すとおり、性別は女性が 68.8 % (187/272) を占め、年齢は平均 54.2 歳（中央値 57.0 歳、0.1～85 歳）であった。小児（18 歳以下）の割合は 5.5 % (15/272) であった。病型別では異所性 ACTH 症候群の患者が 41.9 % (119/284) と最も多く、クッシング病及び副腎性クッシング症候群の患者がそれぞれ 25.7 % (73/284) 及び 24.3 % (69/284) と同程度であり、ACTH 依存性クッシング症候群は 6.7 % (19/284)、その他（高コルチゾール血症、プレクリニカルクッシング症候群\*<sup>2</sup>等）が 1.4 % (4/284) あった。投与時期に関しては、術前/精査（術前、原発巣が同定されるまであるいは原発巣不明）が 44.5 % (126/283)、手術非適応例（転移性腫瘍、合併症、患者不同意等による）が 42.4 % (120/283) 及び術後が 13.1 % (37/283) であった。

以上のように、メチラポンはクッシング症候群の全ての病型に対して治療目的で臨床使用されていた。また、その投与時期は、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不適応例、術後と手術等の根治療法に次ぐ第二選択として用いられていると考えられた。

\*2 腫瘍からのコルチゾールの自律分泌が認められるものの、クッシング症候群の身体徴候を伴わない疾患

表 5-2 国内症例報告の要約（背景情報） (N=284)

項目	症例数	
性別	N=272*	
男性	85	31.3 %
女性	187	68.8 %
年齢（歳） （記述統計量）	N=272*	
Min	0.□	
Med	57.0	
Mean	54.2	
Max	85.0	
18 歳以下（例）	15	5.5 %
病型	N=284*	
クッシング病	73	25.7 %
異所性 ACTH 症候群	119	41.9 %
ACTH 依存性クッシング症候群	19	6.7 %
副腎性クッシング症候群	69	24.3 %
その他	4	1.4 %
投与時期	N=283*	
術前/精査	126	44.5 %
手術非適応	120	42.4 %
術後	37	13.1 %

\*症例報告中に該当する項目の記載のあった症例数の合計

次にこれら 284 例のうち治療目的で用いられた際のメチラポンの用量、投与期間が記載されていた報告について、その要約を以下に示す（表 5-3）。

用量に関しては 53.5 %（152/284）に記載されていた。多くの症例で初期用量のみが記載されており、増減が経時的（2 時点以上）に記載されていたのは 57 例であった。152 例での 1 日量は平均 1.27 g（中央値 1 g、250 mg～4 g）であった。用量別の患者割合は、500 mg 未満及び 500 mg 以上 1 g 未満でそれぞれ、9.9 %（15/152）、36.2 %（55/152）と 1 g 未満が約 46 %を占めていた。一方、用量の増減が記載されていた 57 例での最大用量は、500 mg 未満及び 500 mg 以上 1 g 未満でそれぞれ、0.0 %（0/57）、19.3 %（11/57）と 1 g 未満が約 19.0 %に止まったのに対し、1 g 以上の割合が約 81.0 %と大部分を占めていた。このことから、医療現場においてメチラポンは、コルチゾール値あるいは臨床症状に応じて用量調節が行われていると推察され、その用量は 250 mg/day から 4 g/day（1 回量 250 mg～1 g とし て 1～4 回投与）まで幅広い範囲で用いられていることも明らかとなった。

投与期間に関しては、45.1 %（128/284）に記載があり、平均 329 日（中央値 120 日、1 日～9 年）であった。投与期間別の患者割合は、1 ヶ月未満及び 1 ヶ月以上 3 ヶ月未満がそれぞれ 17.2 %（22/128）及び 21.9 %（28/128）とこれらで約 40 %を占める一方、1 年以上 2 年未満及び 2 年以上がそれぞれ 10.9 %（14/128）及び 15.6 %（20/128）と約 26 %を占め、長期投与例も多く存在した。

また、これらの症例報告のうち、メチラポンの治療効果に関して記載されていた 240 報について、有効例（コルチゾール値あるいは臨床症状のいずれかが改善した患者）を調査

したところ、表 5-4 に示すとおり、85.0 % (204/240) でいずれかの改善が認められた。病型別ではクッシング病 89.6 % (60/67)、異所性 ACTH 症候群 81.4 % (79/97)、ACTH 依存性クッシング症候群 82.4 % (14/17)、副腎性クッシング症候群 85.5 % (47/55) 及びその他 100 % (4/4) と、いずれの病型においても高率であった。用量に関しても主要な病型であるクッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群でそれぞれ 250 mg～4 g、250 mg～4 g 及び 250 mg～3 g とほぼ同様であった。

表 5-3 国内症例報告の要約 (メチラポン用量、投与期間) (N=284)

項目	症例数	
用量 (/day)	N=152*	
(記述統計量)	Min	250 mg
	Mode	750 mg
	Med	1.00 g
	Mean	1.27 g
	Max	4.00 g
用量 (/day)	500 mg 未満	15 9.9 %
(用量別 <sup>#1</sup> )	500 mg 以上 1 g 未満	55 36.2 %
	1 g 以上 2 g 未満	59 38.8 %
	2 g 以上 3 g 未満	19 12.5 %
	3 g 以上 4 g 未満	4 2.6 %
	4 g 以上	0 0.0 %
用量 (/day)	N=57*	
(最大用量 <sup>#2</sup> )	500 mg 未満	0 0.0 %
	500 mg 以上 1 g 未満	11 19.3 %
	1 g 以上 2 g 未満	20 35.1 %
	2 g 以上 3 g 未満	11 26.3 %
	3 g 以上 4 g 未満	9 15.8 %
	4 g 以上	2 3.5 %
投与期間 (days)	N=128*	
(記述統計量)	Min	1
	Mode	120
	Med	120
	Mean	329
	Max	3285
投与期間	1 ヶ月未満	22 17.2 %
(期間別)	1 ヶ月以上 3 ヶ月未満	28 21.9 %
	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	24 18.8 %
	6 ヶ月以上 1 年未満	20 15.6 %
	1 年以上 2 年未満	14 10.9 %
	2 年以上	20 15.6 %

\*症例報告中に該当する項目の記載のあった症例数の合計

#1 症例報告中に 1 用量のみが記載されている症例はその用量を、2 用量以上が記載されている症例はそのうちの最小用量を集計した

#2 症例報告中に 2 用量以上が記載されている症例について、そのうち最大用量を集計した

表 5-4 病型別の用量範囲と有効性

(N=240)

病型	症例数* <sup>1</sup>	用量範囲 (1日量)	有効例* <sup>2</sup>	
			症例数	
クッシング病	67	250 mg～4 g	60	89.6 %
異所性 ACTH 症候群	97	250 mg～4 g	79	81.4 %
ACTH 依存性クッシング症候群	17	250 mg～3 g	14	82.4 %
副腎性クッシング症候群	55	250 mg～3 g	47	85.5 %
その他	4	1 g	4	100 %
計	240	250 mg～4 g	204	85.0 %

\*1 症例報告中に該当する項目の記載のあった症例数の合計

\*2 コルチゾール低下あるいはクッシング症候群の臨床症状（糖尿病、精神症状、皮膚症状、肥満、成長障害等）のいずれかが改善した症例数

次にこれら症例報告 284 例のうち、小児の報告の要約を以下に示す（表 5-5 及び表 5-6）。また、個々の症例報告を表 5-7 に一覧として示す。

小児（18 歳以下）については、15 例の報告があり、性別は男性及び女性でそれぞれ 46.7 %（7/15）及び 53.3 %（8/15）と同様で、年齢は平均 7.0 歳（中央値 7.3 歳、0.1～16 歳）であった。病型別ではクッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群がそれぞれ 33.3 %（5/15）、20.0 %（3/15）及び 40.0 %（6/15）であり、その他は 6.7 %（1/15）であった。投与時期に関しては、術前/精査（術前、原発巣が同定されるまであるいは原発巣不明）が 53.3 %（8/15）、手術非適応例（転移性腫瘍、合併症、患者不同意等による）が 40.0 %（6/15）、術後が 6.7 %（1/15）であった。

このように、メチラポンは、小児についてもすべてのクッシング症候群に対して治療目的で臨床使用されていた。またその投与時期については、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不適応例、術後と手術等の根治療法に次ぐ第二選択として用いられていると考えられた。

表 5-5 国内症例報告の要約（背景情報-小児）

(N=15)

項目	症例数	
性別	N=15*	
男性	7	46.7 %
女性	8	53.3 %
年齢（歳） （記述統計量）	N=15*	
Min	0.1	
Med	7.3	
Mean	7.0	
Max	16.0	
病型	N=15*	
クッシング病	5	33.3 %
異所性 ACTH 症候群	3	20.0 %
ACTH 依存性クッシング症候群	0	0.0 %
副腎性クッシング症候群	6	40.0 %
その他	1	6.7 %
投与時期	N=15*	
術前/精査	8	53.3 %
手術非適応	6	40.0 %
術後	1	6.7 %

\*症例報告中に該当する項目の記載のあった症例数の合計

次にこれら小児 15 例のうち治療目的で用いられた際のメチラポンの用量、投与期間が記載されていた報告について、その要約を以下に示す（表 5-6）。

用量に関しては 46.7 % (7/15) に記載されていた。初期用量のみが記載されていたのは 3 例、増減が経時的（2 点以上）に記載されていたのは 4 例であった。これら 7 例での用量は平均 630 mg/day（中央値 500 mg/day、最小～最大 250 mg～1.5 g/day）であった。用量別の患者割合は、500 mg 未満及び 500 mg 以上 1 g 未満でそれぞれ 57.1 % (4/7) 及び 28.6 % (2/7) と 1 g 未満が約 86 % を占め、1 g 以上 2 g 未満は 1 例のみであった。また、用量の増減が記載されていた 3 例での最大用量も、3 例では 500 mg 以上 1 g/day 未満であった。一方で 1.5 g/day まで増量している患者も 1 例認められた。用法については、ほとんどの報告で記載がなく、2～4 回投与として 1 回量を算出したところ、41.7～500 mg の範囲となり、体重の記載のある 7 例（1.4～63.5 kg）について 1 回量から算出した体重あたり 1 回量は、2.0～22.8 mg/kg であった。

投与期間に関しては、60.0 % (9/15) に記載があり、平均 326 日（中央値 150 日、30 日～4 年）であった。投与期間別の患者割合は、1 年以内の投与が 77.8 % (7/9) と大半を占める一方で、2 年以上が 22.2 % (2/9) と長期投与例も存在した。

治療効果については、表 5-7 に示すとおり、メチラポンの治療効果に関して記載されていた 92.9 % (13/14) でコルチゾール値の低下あるいは臨床症状の改善が認められており、すべての病型で有効例が報告されていた。

副作用に関する記載は 3 例にあり、それぞれ副作用なし 1 例、肝酵素上昇 1 例（メチラポン減量）、低ナトリウム血症及びカリウム上昇 1 例であった。

表 5-6 国内症例報告の要約（メチラポン用量、投与期間-小児）（N=15）

項目	症例数		
用量（/day） （記述統計量）		N=7*	46.7 %
	Min	250 mg	
	Mode	750 mg	
	Med	500 mg	
	Mean	630 mg	
	Max	1.50 g	
用量（/day） （用量別 <sup>#1</sup> ）	500 mg 未満	4	57.1 %
	500 mg 以上 1 g 未満	2	28.6 %
	1 g 以上 2 g 未満	1	14.3 %
用量（/day） （最大用量 <sup>#2</sup> ）		N=4*	
	500 mg 未満	0	0.0 %
	500 mg 以上 1 g 未満	3	75.0 %
	1 g 以上 2 g 未満	1	25.0 %
投与期間（days） （記述統計量）		N=9*	60.0 %
	Min	30	
	Mode	30	
	Med	150	
	Mean	326	
	Max	1460	
投与期間 （期間別）	1 ヶ月未満	0	0.0 %
	1 ヶ月以上 3 ヶ月未満	3	33.3 %
	3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	2	22.2 %
	6 ヶ月以上 1 年未満	2	22.2 %
	1 年以上 2 年未満	0	0.0 %
	2 年以上	2	22.2 %

\*症例報告中に該当する項目の記載のあった症例数の合計

#1 症例報告中に 1 用量のみが記載されている症例はその用量を、2 用量以上が記載されている症例はそのうちの最小用量を集計した

#2 症例報告中に 2 用量以上が記載されている症例について、そのうち最大用量を集計した

表 5-7 小児クッシング症候群に対するメチラポン投与に関する報告の一覧（国内）

文献 No.	年齢	体重 (kg)	病型	時期	1 日量 (mg)	1 回量 (mg)	1 回量 (mg/kg)	期間 (日)	治療効果、副作用
5-1-33	1.6	15.8	ACS	術前/精査	-	-	□	-	コルチゾール値が低下し、血圧も低下し、手術
5-1-47	11	37.3	CD	術前/精査	750	(250)	(6.7)	-	コルチゾール値が正常化
5-1-50	3.7	14.1	ACS	術前/精査	300-800	(100-200)	(7.1-14.2)	240	円形顔貌の改善認めるもコルチゾール値を含むクッシング症候群の管理はできなかった。副作用なし
5-1-72	12	37.4	EAS	術前/精査	-	-	-	-	全身状態安定し、手術
5-1-78	0.1	3.5	A□S	手術非適応	250	41.7	11.9	240	コルチゾール値が低下し、血圧、満月様顔貌、ざ瘡改善、異所性副腎も縮小 低ナトリウム血症、カリウム上昇発現
5-1-103	16	63.5	ACS	手術非適応	375-500	(187.5-250)	(2.0-3.9)	-	クッシング症候群は著明改善 肝酵素上昇のため減量
5-1-137	11	-	EAS	術前/精査	-	-	-	90	コルチゾール値及び ACTH が低下
5-1-195	1.3	-	ACS	術前/精査	250-500	(62.5-125)	(11.4-22.8)	37	コルチゾール値が低下し、血圧、筋力改善、体重低下し、手術
5-1-208	4	22.5	CD	術前/精査	750	(250)	(11.1)	730	多毛症消失傾向、体重減少を認め、手術せず。3年後で無治療も再発なし。
5-1-229	7.3	35	EAS	術前/精査	1000-1500	(250-500)	(7.1-14.3)	150	コルチゾール値が低下し、体重減少、身長増加を認め、クッシング症候消失
5-1-249	4	-	HCL	手術非適応	-	-	-	1460	コルチゾール値が低下
5-1-264	13.2	-	EAS	術前/精査	-	-	-	-	コルチゾール値が低下し、手術
5-1-265	0.1	1.4	ACS	手術非適応	-	-	-	-	コルチゾール値が正常化
5-1-266	9	37	CD	術前/精査	-	-	-	30	-
5-1-267	11	-	CD	手術非適応	-	-	-	30	コルチゾール値が正常化。下垂体照射後2年5ヵ月時点で寛解状態維持

ACS：副腎性クッシング症候群、CD：クッシング病、EAS：異所性 ACTH 症候群

HCL：高コルチゾール血症

( )：本剤が 250 mg カプセルであることを考慮して 1 日 2~4 回投与として 1 回量を算出

-：記載がないあるいは算出不能

#### ④メチラポンを下垂体 ACTH 分泌機能検査用薬として投与した際の副作用

メチラポンについては、使用成績調査等の副作用頻度が明確となる調査を実施していない。現在、下垂体 ACTH 分泌機能検査用薬としての適応に関して、メチラポンの添付文書に記載されている再評価時（1983 年）の副作用を以下に示す。

国内試験の臨床論文より副作用の調査を行った結果、379 例における主な副作用は、腹部不快感 5.0 % (19/379)、めまい 4.5 % (17/379)、悪心 4.4 % (12/271)、嘔吐 1.3 % (5/379)、頭痛 1.3 % (5/379) であった。また、重大な副作用として血圧低下、冷汗、四肢冷却等を伴うショック (0.1~5 %未満)、頻度不明の副作用として発疹、5 %以上の副作用として腹部不快感、0.1~5 %未満の副作用として血圧低下、めまい、頭痛、眠気、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢が報告されている。この他、副腎皮質機能低下についても重要な基本的注意の項で注意喚起を行っている。以上のように、メチラポンは既に検査用薬として用いられており、検査用薬として日本人における安全性データは十分蓄積されている。

#### ⑤国内副作用報告

企業により収集された国内副作用報告 (文献報告及び自発報告、2010 年 12 月 2 日時点) の要約を以下に示す。なお、副作用報告のうち文献報告については、患者が特定し得た副作用のみを対象としている。

メチラポン投与による副作用は 32 例に 66 件報告された。2 件以上の報告があった副作用 (PT) は、副腎機能不全 (6 件)、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 (5 件)、悪心 (2 件)、倦怠感 (2 件)、肺カルチノイド腫瘍 (2 件) であった。

重篤な副作用は 18 例に 40 件報告されており、感染症 13 件 (ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 5 件、クリプトコッカス症、サイトメガロウイルス感染、ブドウ球菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、口腔カンジダ症、細菌感染、敗血症性ショック、肺炎、各 1 件)、副腎機能不全 7 件 (副腎機能不全 6 件、急性副腎皮質機能不全 1 件) が多くを占めた。このうち転帰が死亡の副作用は 5 例に 11 件報告されており、感染症 8 件 (ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 3 件、クリプトコッカス症、サイトメガロウイルス感染、ブドウ球菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、敗血症性ショック、各 1 件)、ショック 1 件、呼吸不全 1 件、肺カルチノイド腫瘍 1 件と感染症が多くを占めた。

メチラポンは当該要望内容により長期投与される可能性があることから、感染症への対処に関する注意喚起を添付文書に記載することが妥当と考える。

#### (2) 薬物動態試験

臨床試験のうち薬物動態試験として抽出された 2 報は、メチラポン投与時の薬物動態及び乳汁中移行について検討されたものであった。以下にこれらの要約を示す。

##### ① Plasma metyrapone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and deoxycortisol levels. Sequential changes during oral and intravenous metyrapone administration. Jubiz W, Matsukura S, Meikle AW et al. Arch Intern Med. 1970 125(3):468-471. <sup>5-1-291)</sup>

健康被験者 6 例に、メチラポン 750 mg (4.5 g/day) 1 日 6 回 4 時間ごとに経口投与した。投与前、初回投与後 2 時間ごとに 36 時間までの血漿中メチラポン、ACTH、コルチゾール及びデスオキシコルチゾールの濃度を測定した。3 例の被験者については、12 時

間ごとに蓄尿し、尿中 17-OHCS 濃度を測定した。投与中の血漿中メチラポンの平均濃度は 0.3 µg/mL であった。血漿中コルチゾール値は、メチラポンの初回投与 2 時間後から速やかに低下し、午前 0 時まで低値を維持した。2 日目の午前 4 時から増加傾向を示し、投与開始時の濃度付近まで緩やかに回復した。血漿中 ACTH 及び血漿中デスオキシコルチゾールは、メチラポンの投与により増加する傾向を示した。17-OHCS 濃度は、血漿中 ACTH 及び血漿中デスオキシコルチゾールの濃度と類似し、メチラポンの投与開始 2 日目の日内変動が大きくなった。

健康被験者 8 例に 4 時間かけてメチラポン 5 g を静脈内投与した。午前 8 時から投与を開始した群及び午前 0 時から投与を開始した群（夜間投与）の血漿中濃度推移を比較し、日内変動の影響を検討した。投与開始後 2、4、4.5、5.5、6、7、8、10 及び 12 時間に採血し、血漿中メチラポン、ACTH、コルチゾール、及びデスオキシコルチゾールの濃度を測定した。メチラポン投与期間中、いずれの投与群においてもコルチゾールは低値を示した。ACTH の日内変動の影響により、夜間投与終了後の翌朝に、急激に血漿中コルチゾール値が増加する傾向が認められた。

- ② Transfer of metyrapone and its metabolite, rac-metyrapol, into breast milk. Hotham NJ, Ilett KF, Hackett LP, et al., J Hum Lact. 2009 25(4), 451-454. <sup>5-1-292)</sup>

副腎腺腫によるクッシング症候群の女性患者（38 歳、103 kg）に、妊娠 27 週目～産褥後の腫瘍切除手術までの約 9 週間（分娩後 1 週間含む）、メチラポンを 1 日 4 回 250 mg（9709 µg/kg/day）経口投与した。

当該被験者の正午の投与前、投与後 1.25、2.25、3.25、4.25 及び 5.25 時間の乳汁中メチラポン濃度を測定した。メチラポン及びメチラポール（還元型メチラポン）の乳汁中  $T_{1/2}$  はそれぞれ 3.63 時間及び 34 時間であり、 $AUC_{0-5.25h}$  並びに  $C_{avg}$  はそれぞれ 65.9 µg·h/L 及び 273 µg·h/L 並びに 11.2 µg/L 及び 48.5 µg/L であった。メチラポン及びメチラポールの乳児への曝露量は、1.7 µg/kg/day 及び 7.3 µg/kg/day であった。

## （2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

### （1）Peer-reviewed journal の総説

5 (1) に示した PubMed での検索の結果、54 報の総説が抽出された。また小児では 76 報中 1 報が抽出された。このうちクッシング症候群に対するメチラポンを含む薬物療法について述べられている最近の 5 報及び小児に関する 1 報についてその要約を以下に示す。

#### 【総説】

- ① Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93: 2454-2462. <sup>5-2-1)</sup>

本総説は、ACTH 依存性クッシング症候群の治療について 9 カ国、32 名の内分泌、臨床、脳神経外科の専門家により行われた International consensus workshop の結果をまとめたものである。

クッシング病の薬物療法：

副腎への直接的な治療（ステロイド合成阻害薬）は高い効果を示すと考えられるが、根底に存在する腫瘍を治療するものではなく、また、HPA 分泌系（視床下部-下垂体-副腎皮質系）の動態を正常に回復させるものでもない。ステロイド合成阻害薬のうち最も臨床使用経験が豊富なのは、メチラポン及びケトコナゾールであり、これらの薬剤はアミノグルテチミドよりも効果と忍容性に優れている。メチラポン投与により、アルドステロンの生合成は著しく抑制され、弱い鉱質コルチコイド活性を有するアルドステロン前駆体の蓄積がもたらされる。電解質バランスと血圧値の変化は、アルドステロンの阻害と 11-デスオキシコルチコステロンの活性化の程度によりさまざまである。11-デスオキシコルチコステロンの増加による有害作用（低カリウム血症、浮腫、高血圧）の発現頻度はそれほど高くない。軽度の肝機能異常（正常値の 3 倍まで）が認められるが一過性であり、ケトコナゾールとの併用は禁忌とはならない。しかしまれに肝不全を合併することから、ケトコナゾールとの併用時には慎重に肝機能をモニターすべきである。ケトコナゾール投与中の男性患者では性腺機能低下症発現の可能性があるため、クッシング病患者では第一選択薬としてメチラポンが望ましい。逆に女性患者ではメチラポン投与により多毛症が発現するため、ケトコナゾールがよりよい選択肢となり得る。

一般的に外科的切除あるいは放射線療法が第一選択であり、薬物療法のみで長期的に治療が必要となることはまれである。

クッシング病におけるメチラポンの推奨用量

開始用量：250 mg×4 回（1 g/day）

最大 1 回用量：1.5 g×4 回

最大 1 日量：6 g

異所性 ACTH 症候群：

転移性あるいは原発巣不明の場合を除き、外科的切除が最も効果的である。薬物療法あるいは副腎摘出術は、外科的切除が不奏功、原発巣不明、転移性の腫瘍あるいはクッシング症候群に伴う症状が重度の場合に適応となる。また、進行性の腫瘍の場合は迅速に高コルチゾール血症を是正する必要がある。

妊娠とクッシング病：

妊婦におけるクッシング病治療としては下垂体手術を選択する。ステロイド合成阻害薬は治療の第二選択であるが、薬剤の有害作用により胎児に潜在的なリスクをもたらす。このため、欧米の規制当局は、ケトコナゾール、メチラポン、ミトタンについて、妊婦への投与は禁忌あるいは胎児へのリスクが無治療のリスクを上回る場合にのみ使用すべきと考えている。薬物療法が考慮される場合は、ケトコナゾールについてはアンドロゲ

ン低下を抑制すること、ミトタンについては催奇形性の可能性があることから、メチラポンが推奨される。

②Pharmacological treatment of hypercortisolism. Shalet S and Mukherjee A. *Curr. Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15: 234-238. <sup>5-2-2)</sup>

ステロイド合成阻害薬：

メチラポンはクッシング病あるいは副腎腫瘍患者の80%及び異所性ACTH症候群患者の70%で高コルチゾール血症のコントロールに効果が認められる。投与開始後、2時間以内に血清コルチゾール値は低下するが、効果の発現は短く、1日3回投与が必要である。500 mg 1日3回から投与を開始し、平均1日用量はクッシング病でおよそ2 g、異所性ACTH症候群で4 gである。メチラポンの好ましくない作用は主に副腎機能低下症である。また、コルチゾール合成阻害の結果により、二次的にアンドロゲン前駆体が蓄積することから、女性患者では投与前に多毛症あるいはざ瘡を合併している場合、これらの症状が悪化する可能性がある。

③Steroid biosynthesis inhibitors in the therapy of hypercortisolism: theory and practice. Igaz P, Tömböl Z, Szabó PM, et al. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15: 2734-2747. <sup>5-2-3)</sup>

メチラポンについて：

メチラポンの1日用量は500 mg～6 gと幅広い。その効果は速やかに発現し、投与後2時間以内に血清コルチゾール値はトラフ値に達する。メチラポンとその代謝物であるメチラポールはグルクロニドと結合し、速やかに血漿から消失し、消失半減期は $1.9 \pm 0.7$  hrである。

メチラポンは高コルチゾール血症のすべての病態で効果が認められる。副作用は、皮疹、悪心、嘔吐、下痢、神経毒性（運動失調、嗜眠、めまい）である。また、メチラポン投与によりACTHの増加が考えられることから、アンドロゲン活性及び鉱質コルチコイド活性を有するステロイドの分泌亢進により、女性における多毛症、鉱質コルチコイド過剰症（高血圧、浮腫、低カリウム血症）が発現する可能性が考えられる。メチラポン投与によりエスケープ現象を認めることがあるが、臨床的には非常にまれである。メチラポンによりヒト培養肝細胞でチトクロムP450のCYP3A4の誘導とプレグナンX受容体の活性化が報告されており、これらは他の薬剤の代謝を干渉する可能性がある。機序は明らかではないが、オピオイド依存症の患者において薬物依存に対する禁断徴候に似た症状を起こす可能性がある。

メチラポンは妊婦においても良好な忍容性を示し、催奇形性作用がないことが報告されている。しかし、高血圧とナトリウム貯留の誘導を介して子癩前症の発症に関与する可能性がある。また、メチラポンは19-ヒドロキシル化を阻害することから、エストリオール産生が不足する可能性がある。ラットにおいて子宮内でのプロスタグランジン産生と平滑筋活性に対する阻害作用が1報あるが、ヒトでは出産への影響がないことが報告

されている。メチラポンは、いくつかの報告で妊婦におけるクッシング症候群の治療の選択肢の1つとして提案されている。

ステロイド合成阻害剤の位置付け：

ステロイド合成阻害剤の治療目標は、完全または部分的な副腎抑制である。完全な副腎抑制は内因性コルチゾール値がほぼ検出限界以下になることを意味するため、副腎皮質不全を防ぐために糖質コルチコイドの補充が必須となる。一方、部分的抑制は内因性コルチゾール分泌の正常化を目標として行う。これらの方法はいずれも有効であるが、部分的抑制は副作用の発現が低いと予想されることから、この方法がより望ましいと考えられる。このため、いずれの方法も可能な場合は、診療にあたっては部分的抑制を提案すべきである。ただし、ミトタンでは部分的抑制は困難である。

高コルチゾール血症に対する長期投与にあたっては、その良好な副作用プロファイルと忍容性からケトコナゾールを推奨すべきである。また、ケトコナゾールは抗アンドロゲン作用を有することから、高アンドロゲン血症の症状が認められる患者に対する治療として用いられる。ケトコナゾール投与による肝障害あるいは不耐容が認められた場合は、メチラポンが導入されるべきである。しかしながらメチラポンは高アンドロゲン様の副作用が認められる。トリロスタン及びアミノグルテチミドはケトコナゾールあるいはメチラポンとの併用でのみ推奨することができる。ミトタンはその抗アドレナリン作用から、副腎腫瘍の治療に用いられる。外科的切除が適応とならない妊婦にはメチラポンを用いるべきである。

ステロイド合成阻害薬はクッシング症候群のすべての病態に適応可能である。これらの薬物療法は第一選択とはなり得ないが、術前、放射線手術の代替としてあるいは単独療法としても有用な選択肢となり得る。

④Cushing's syndrome. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Lancet 2006; 367: 1605-1617.<sup>5-24)</sup>

メチラポン、ケトコナゾール及びミトタンはいずれも直接的な合成・分泌阻害作用により、コルチゾール値の低下に用いることができる。メチラポンはケトコナゾールとともに速やかに効果を発現する。しかし、クッシング病ではコルチコトロピンの過剰産生によって、しばしば高コルチゾール血症のコントロールが困難となる。これらの薬剤は、通常、長期投与としては有効ではなく、主として、術前及び外科的切除、下垂体照射後に補助的療法として用いられる。また、これらの薬物療法は手術を望まない患者あるいは手術不適応例にも適応可能である。異所性 ACTH 症候群については、副腎摘出術が第一選択であるが、これらの薬剤の長期投与も適応可能である。副作用としては、消化器症状が認められる。

⑤Medical treatment of Cushing's Syndrome: Adrenal-Blocking Drugs and Ketoconazole. Feelders

RA, Hofland LJ, de Herder WW. *Neuroendocrinology* 2010; 92(suppl 1): 111-115. <sup>5-2-5)</sup>

メチラポンは 11 $\beta$ -ヒドロキシラーゼを阻害することによりコルチゾール合成の最終段階を遮断し、副腎腫瘍、異所性 ACTH 症候群及びクッシング病患者においてコルチゾール生成を抑制することが可能である。メチラポンの有効用量は、500 mg～6 g/day の範囲である。なお、低コルチゾール血症を発現することがあるため、患者を注意深く観察する必要がある。クッシング病に対するメチラポン投与の潜在的に不利な点は、コルチゾール値の低下によって副腎腺腫へのネガティブフィードバック機構が働く結果、ACTH を代償的に増加させることである。これによって副腎でのコルチゾール生成のみならず、アンドロゲン及び鉱質コルチコイドを増加させる可能性がある。このようなコルチゾールのエスケープはそれほど多くみられないものの、多毛症、ざ瘡及び鉱質コルチコイドによる影響（高血圧、低カリウム血症及び浮腫）によるメチラポンの投与継続が制限されることがある。なお、ケトコナゾールでは、クッシング病患者に対して継続投与を行っても、このような代償的な ACTH の増加は認められないことが報告されている。いくつかの国ではメチラポンは公に使用できない（承認あるいは保険償還されていない）。

#### 【総説-小児】

⑥ Treatment of Cushing's disease in children. Bergstrand CG, Nilsson KO. *Acta Paediatr Scand.* 1982; 71(1):1-6. <sup>5-2-6)</sup>

ステロイド合成阻害薬は、成人に対して副腎及び下垂体性クッシング症候群の治療薬として 20 年以上用いられている。併用療法が試みられ、下垂体照射の補助療法としても用いられている。また、小児のクッシング病にも適用されている。ただし、この種の治療についての小児での統合的な報告はなく、評価は難しい。

メチラポンは、下垂体照射との併用で推奨されているが、臨床症状の長期のコントロールは十分ではない。副作用は少ないが、女性において多毛症及び男性化が発現する可能性がある。現在（1982 年時点）で、16 歳の女性にメチラポンが 11 ヶ月投与され、その後、両副腎摘出が行われた報告以外に、小児における報告はない。

#### (2) メタ・アナリシス

5 (1) に示した PubMed での検索の結果、メタ・アナリシスとして 1 報が抽出された。

① Treatment of depression with antigluco-corticoid drugs. Wolkowitz OM and Reus VI *Psychosom. Med.* 1999; 61: 698-711. <sup>5-2-7)</sup>

大うつ病を伴うクッシング症候群患者において糖質コルチコイド阻害剤の効果を検討した症例報告、非盲検試験、二重盲検試験に関する 11 報を統合した報告である。大うつ病の改善について 11 試験を統合した有効性は 77 % の患者で部分寛解以上、67 % の患者で完全寛解が得られていた。個々の試験においてメチラポン投与により大うつ病の改善とともにコルチゾール値の改善も認められている（注：コルチゾール値の改善については統合された成績は示されていない）。メチラポンの副作用としては、悪心、頭痛、鎮静、

皮疹である。また、代償的な ACTH 分泌の増加がよくみられ、その結果、メチラポンによるコルチゾール阻害を上回り、他剤との併用あるいはメチラポンの増量が必要となる。メチラポンはアンドロゲン及び鉱質コルチコイドの前駆体を増加させることから、ざ瘡、多毛症及び高血圧が発現することがある。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

国内外の内科学、内分泌学及び小児内科学、小児内分泌学の教科書等での本要望に係る記述を以下に要約した。内分泌学の教科書には、クッシング症候群の治療として遅くとも海外では 1981 年<sup>5-3-1)</sup>より、国内でも 1984 年<sup>5-3-2)</sup>よりメチラポンが記載されていた。

#### (1) 海外-内科学

①ハリソン内科学 第3版 (原著第17版, 2008). メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009, p2286-2288, p2332-2337.<sup>5-3-3)</sup>

クッシング病 (下垂体性) :

選択的な経蝶形骨洞切除術 (Transsphenoidal surgery; TTS) が第一選択である。外科手術が成功しなかった場合、下垂体照射が試みられることがあるが、効果の発現が遅く、成人では効果が不十分であることが多いため、ACTH の持続高値による副腎への影響を遮断するステロイド産生抑制薬が併用される。ケトコナゾールは 1 日 600~1200 mg を投与すると大半のクッシング病患者で効果的にコルチゾール値を低下させる。よくみられる副作用は、肝アミノトランスフェラーゼの上昇、女性化乳房、インポテンス、胃腸症状、浮腫である。メチラポン (1 日 2~4 g) は 11 $\beta$ -ヒドロキシラーゼ活性を阻害し、約 75 % の患者で血漿コルチゾール値を正常化する。副作用は、悪心、嘔吐、皮疹、ざ瘡、多毛症の増悪である。ミトタン (1 日 3~6 g を経口 4 分割投与) は、11 $\beta$ -ヒドロキシラーゼとコレステロール側鎖切断酵素を阻害し、副腎皮質細胞を破壊することによってコルチゾールの過分泌を抑制する。副作用は、胃腸症状、めまい、女性化乳房、高脂血症、皮疹、肝酵素の上昇である。また、低アルドステロン症を引き起こすこともある。その他の薬物としては、アミノグルテチミド (1 回 250 mg を 1 日 3 回)、トリロスタン (1 日 200~1000 mg)、シプロヘプタジン (1 日 24 mg)、静注用エトミデート (0.3 mg/kg/hr) などがある。ステロイド産生抑制薬の副作用として糖質コルチコイドの低下が起こる可能性がある。ステロイド産生抑制薬の使用により、両副腎摘出術が必要となることは少なくなっている。

クッシング症候群 (副腎性) :

外科的アプローチが実行可能でない患者に対しては、内科的な副腎抑制が適応となる。重症のクッシング症候群の患者でも、手術療法の前にステロイド産生の抑制が必要になる場合がある。薬物による副腎抑制は、ステロイド産生抑制薬であるケトコナゾールの投与 (600~1200 mg/day) によって達成することができる。加えて、ミトタン (2~3 g/day) やステロイド合成阻害薬であるアミノグルテチミド (1 g/day) とメチラポン (2~3 g/day)

は、併用若しくは単独で効果を発揮するかもしれない。ミトタンは、効果の発現までに時間がかかる（数週間）。糖質コルチコイドの受容体への結合を競合阻害するミフェプリストン（国内未承認）も治療薬として選択可能である。副腎不全は、これらすべての治療薬によって引き起こされる可能性があり、ステロイドの補充が必要となるかもしれない。

## (2) 海外-内分泌学

①Williams Textbook of endocrinology 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2008. P464-774, 1812-1814.<sup>5-3-4)</sup>

メチラポンはクッシング症候群の治療として最も一般的に用いられており、術前あるいは下垂体照射の効果発現までの間にコルチゾール値を低下させるためにしばしば用いられている。血中あるいは尿中遊離コルチゾール値を指標として1日量を決定する。1日の平均血漿コルチゾール値が300 nmol/L (11 µg/dL) 程度か尿中遊離コルチゾール値の正常化を目標とする。通常、250 mg 1日2回投与から開始し、1.5 g 1日4回投与まで増量する。副作用として悪心が認められるが、副腎不全によらない場合はミルクとともに服用することで軽減できる。

②Endocrinology Adult and Pediatric 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2010. Vol. II, P282-311.<sup>5-3-5)</sup>

クッシング症候群における薬物療法は、主として術前における高コルチゾール血症のコントロールあるいは外科的切除が成功しなかった場合において、術後補助療法として用いられる。メチラポン、ケトコナゾール及びミトタンなどの経口の副腎皮質ステロイド合成阻害薬は、クッシング症候群の治療薬として最も一般的に用いられており、効果も高い。これらの薬剤は、副腎抑制あるいは過剰を避けるため、頻繁にコルチゾール値をモニターしてコルチゾール値の正常化を維持できる用量に調節することにより、コルチゾール産生を部分抑制（調整的な副腎抑制）することが推奨される。

メチラポン投与により、コルチゾール値は速やかに低下し、2時間後にはトラフ値に達する。750 mg～1.5 g/day の3～4分割投与から開始する。異所性 ACTH 症候群では6 g/day のような高用量が必要な場合があるが、通常の用量は2 g/day である。メチラポンは、副腎性、異所性 ACTH 症候群によるクッシング症候群及びクッシング病の治療に有用である。主な副作用は、多毛症とざ瘡（副腎アンドロゲンの増加から予想される）、めまい、消化器症状である。若い女性では、アンドロゲン作用が問題となり、その使用を妨げる可能性がある。鉍質コルチコイドの増加による低カリウム血症、浮腫及び高血圧はあまり発現しないが、投与の中断が必要になるかもしれない。

これまでの経験から、主な問題は、唯一、副腎アンドロゲンの増加によって引き起こされる副腎機能低下症である。このため、治療を慎重に観察し、副腎機能低下症を防ぐこと及び患者への教育が必要である。

これまでに報告はないが、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症を合併していた1例で

溶血が認められている。

### (3) 国内-内科学

①内科学書7版. 東京: 中山書店; 2009 p145-152.<sup>5-3-6)</sup>

メチラポンは、異所性 ACTH 症候群などで耐糖能異常や感染症のコントロールのため、早急に血中コルチゾール値を低下させる必要がある場合に1~3 g/day、分2~4で使用する。最も速やかな治療効果が得られる。メチラポンによる副腎皮質不全症には、ヒドロコルチゾン 10~20 mg/day を補充する。

### (4) 国内-内分泌

①クッシング症候群診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2009. P105-107, 139-142, 170-171.<sup>5-3-7)</sup>

クッシング病:

第一選択治療として経蝶形骨洞切除術 (Transsphenoidal surgery; TTS) を考慮する。TTS によって治癒あるいは寛解に至らない例が約 20~30 %あり、残存腫瘍が明らかで再手術が困難であれば、下垂体放射線照射あるいはガンマナイフを考慮する。放射線照射法の効果発現には1年以上要することが多く、その間あるいは無効例では内科的治療を考慮する。また受診時から著明な高コルチゾール血症を有する場合は、重症感染症を発症する可能性が高く、直ちに速効型コルチゾール合成阻害薬を用いるべきである。クッシング病の予後を決する因子は、高コルチゾール血症のコントロールにあるため、副腎に対するコルチゾール合成阻害薬が有効な手段となる。メチラポンは速やかに効果を示し、確実にコルチゾール値を低下させることができるため、高コルチゾール血症が著しく合併症治療が優先される場合は、TTS の前でも用いる。750~3000 mg/day を 3~4 分割で投与する。ミトタンやトリロスタンは効果発現までに数週間を要するため、外科治療や放射線療法の効果が得られず緊急にコルチゾール値を低下させなければならない場合に、過渡的治療として用いる。必ず糖質コルチコイドの補充を同時に行う。

異所性 ACTH 産生腫瘍:

初診時に著しい高コルチゾール血症のために予後を左右する合併症を有する例が多い。したがって異所性 ACTH 症候群の診断・治療の原則は、①コルチゾール合成阻害薬（あるいは副腎全摘術）による高コルチゾール血症の是正と合併症の治療、②病態が安定してから病型及び部位の診断、③原疾患（腫瘍）の治療、の順で行う。メチラポンは速やかに、また可逆的に作用し、副作用も軽微であることから、薬物療法の第一選択である。メチラポン 750 mg~1 g/day、3~4 回分割投与を開始、血中コルチゾール値 (< 20 µg/dL) を目標に用量を調節する。副腎不全が危惧される場合は、合成糖質ステロイドの補充を併用する。

ACTH 非依存性クッシング症候群:

メチラポンは 11 $\beta$ -水酸化酵素を特異的に阻害することでコルチゾール合成・分泌を阻害する。ミトタンと比較して副作用が軽度で、トリロスタンよりコルチゾール合成阻害効果が強い。副作用として腹部不快感、めまい、悪心、嘔吐、頭痛がそれぞれ 1～5 % の症例で見られる。また慢性投与で肝機能異常が出現することがある。また、副腎性クッシング症候群ではメチラポン投与によりコルチゾール合成が阻害される結果、慢性投与では ACTH が上昇すると高血圧や副腎性アンドロゲン増加による男性化、月経不順、不正出血を生じることがある。また、用量が多い場合は副腎不全をきたすので、用量の調整を慎重に行う必要がある。

#### (5) 海外-小児内科学

①ネルソン小児科学原著 17 版. 東京; エルゼビア・ジャパン: 2005. p.1942-1944. <sup>5-3-8)</sup>

副腎皮質ステロイド産生抑制物質 (メチラポン、ケトコナゾール、アミノグルテチミド) を術前に用いて循環コルチゾールレベルを正常化させ、術中の罹患や死亡を減少させる。

#### (6) 国内-小児科学

①小児科学 3 版. 東京; 医学書院: 2008. p.1526-1529. <sup>5-3-9)</sup>

多くの薬物療法が使用されているが、永続的寛解は通常期待できない。したがって、手術が困難である場合あるいは術前全身状態の改善を目的とする場合に選択される。

#### (7) 海外-小児内分泌学

①Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia; Saunders: 2008. p.444-511. <sup>5-3-10)</sup>

ステロイド合成を阻害するケトコナゾール及びその他の薬剤の小児における経験は限られている。しかし特定の患者に対してあるいは短期間の高コルチゾール血症のコントロールとして有用な治療法になり得るかもしれない。メチラポンは長期投与としては有用ではない。

②Pediatric endocrinology, mechanism, manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p.568-600. <sup>5-3-11)</sup>

術後の持続例あるいは再発例では再手術、放射線療法、陽子放射線療法、両側副腎摘出術、ACTH 産生抑制薬、コルチコステロイド産生抑制薬 (ミトタン、アミノグルテチミド、ケトコナゾール、メチラポン) あるいは末梢での糖質コルチコイドの作用に拮抗する薬剤による治療が奏功している。

③Disorders of adrenal gland. Pediatric Endocrinology; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p.196-217. <sup>5-3-12)</sup>

メチラポンはある程度の治療効果を持って用いられている。しかし、ACTH 値は早期に上昇し、コルチゾール産生の抑制を上回ることから、高コルチゾール血症の症状が再燃す

る。

#### (8) 国内-小児内分泌学

①小児内分泌学 日本小児内分泌学会編. 東京: 診断と治療社; 2010. p.370-375. <sup>5-3-13)</sup>

クッシング症候群:

腫瘍摘出術が基本であるが、広範囲大結節性副腎過形成や部位確定が不能などで腫瘍摘出が困難な下垂体腺腫では、内科的治療、さらに両側副腎摘出が行われる。外科的治療に際しては、高コルチゾール血症を内科的に改善して一般状態を良好にしてから行う方が、血栓症などの合併症頻度を低下できる。副腎抑制剤としてはミトタン、メチラポン、アミノグルテチミド（国内未発売）、トリロスタン、ケトコナゾール（内服薬は国内未発売）がある。ミトタンはアドレナリン作用を有し、副作用として神経障害をきたす。副腎癌の治療に効果がある。メチラポンは11β水酸化酵素阻害薬であり、強力かつ速効性があるが長期投与では男性化を起こす。トリロスタンは3β水酸化ステロイド脱水酵素阻害薬であり、単独での効果は高くない。

②専門医による新小児内分泌疾患の治療; 東京: 診断と治療社; 2002. p.1134-1135. <sup>5-3-14)</sup>

コルチゾールの過剰分泌を外科的、内科的に抑制し、正常化すれば、本症候の症状が軽快するとともに、小児では身長増加不良も改善する。

メチラポンは緊急性のある小児例では最も有効であり、期間を決めて投与を試みる。大量に投与した場合、高血圧症や低カリウム血症、アンドロゲン過剰による男性化が認められることがある。消化管障害は食事あるいは牛乳とともに服用することである程度予防できる。内科的副腎抑制に伴って、各薬剤のほかに、副腎抑制による副腎不全が出現する可能性が考えられる。そのため、維持量のコルチコステロイドや薬剤によっては鉱質コルチコイドの投与が必要となり、また、感染症や手術などのストレスの際には3~4倍の糖質コルチコイドを投与する必要がある。また、いずれの副腎皮質ホルモン合成酵素阻害薬も成人（主に老年者）での長期投与は経験されているが、小児では希少であり、長期投与の安全性は確認されていないが、現在のところ生命予後に関わるような報告はなされていない。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

国際的な診療ガイドラインとしては、米国内分泌学会が発行する診断に関わるガイドライン（2008）が存在するが、他の薬剤も含めて治療法に関わる記載はない。また、治療法が紹介されている診療ガイドラインは調査した範囲では存在しない。国内では日本内分泌学会による「クッシング病の診断と治療の手引き（平成18年度改訂）」<sup>54-1)</sup>が発行されており、クッシング病に対する薬物治療として、既存薬であるミトタン及びトリロスタンに加え、メチラポンの記載がある。

- I 手術療法： 治療の第一選択は、経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術である。
- II 放射線療法： I で効果を認めないか不十分な場合、あるいは手術が不可能な場合は、下垂体照射（<sup>60</sup>Co、 $\gamma$  ナイフ、回転照射など）を行う。放射線治療の効果が出るまでは時間がかかるので、速やかな高コルチゾール血症の是正が必要な場合には、下記の薬物療法を併用して行う。
- III 薬物療法： 副腎皮質ステロイド合成阻害薬（現在本邦で使用可能なもの）としてメチラポン（注 1）、ミトタン、トリロスタンがある（注 2）。また下垂体腫瘍に直接作用して ACTH 分泌を抑制する可能性があるものとしてドーパミン作動薬（カベルゴリン、ブロモクリプチン）がある（注 3）。
- IV： 上記 I、II、III の方法がいずれも効果不十分で、かつ血中コルチゾール値を低下させる必要のある場合には、副腎摘出術を行う。

（注 1）本邦では検査薬として認可されている。

（注 2）海外ではケトコナゾール、アミノグルテチミド、ミフェプリストン（RU486）などが使用されているが、本邦では未承認である。

（注 3）本邦ではドーパミン作動薬のクッシング病に対する保険適応は未承認である。セロトニン拮抗剤、GABA 作動薬、ソマトスタチン誘導体なども少数の使用報告例があるが、その有効性は症例により異なる。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### （1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内において、要望内容（効能・効果）に関するメチラポンの開発がこれまで行われていなかった理由について、企業は表 6-1 のとおりミトタン及びトリロスタンが臨床使用可能であったこと及びこれらの薬剤に比べてメチラポンの有効性・安全性等が優れているとの強固なエビデンスはなかったこと等から、メチラポンの有用性が明らかではなかったためであると説明している。

表 6-1 ミトタン及びトリロスタンの効能・効果

一般名/販売名	効能・効果
ミトタン/オペプリム	副腎癌 手術適応とならないクッシング症候群
トリロスタン/デソパン錠 60 mg	・特発性アルドステロン症 ・手術適応とならない原発性アルドステロン症及びクッシング症候群 上記疾患におけるアルドステロン及びコルチゾール分泌過剰状態の改善並びにそれに伴う諸症状の改善

## (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

企業からの説明は以下のとおりである。

クッシング症候群の患者数については、旧厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班により、1997年に実施された全国疫学調査<sup>6-2-1)</sup>において、推定患者数は1250例と報告されており、このうち小児は約7例(0.6%)であった。

今回、クッシング症候群に対するメチラポンの治療目的での投与に関して調査した結果、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」で示したとおり、国内臨床試験に関する報告は2報であった。1報では高コルチゾール血症を有する難治性うつ病の患者9例に対するメチラポン投与時のコルチゾール値の低下について検討されており、750 mg/day から2 g/day まで増量した結果、4週間投与により77.8% (7/9) でコルチゾール値の低下が確認されている。もう1報では、異所性ACTH症候群15例にメチラポンを750 mg～3 g/day 投与した結果、原発巣の同定された9例のうち88.9% (8/9) で術前にコルチゾール値はコントロールされ、原発巣不明の6例ではメチラポンの長期投与(750 mg～2.25 g/day、平均投与期間67.5ヵ月、36～127ヵ月)により、全例で血清コルチゾール値が10 µg/dL 以下となり、クッシング症候群の症状、代謝異常及び重度の感染症も改善したことが報告されている。

さらに、治療を目的としたメチラポン投与に関する国内症例報告は284例報告されている。メチラポンは、クッシング病、異所性ACTH症候群及び副腎性クッシング症候群のすべてのクッシング症候群に対して治療目的で臨床使用されており、その投与時期については、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不適合例、術後に用いられていた。メチラポンの用量範囲は250 mg～4 g/day であり、投与期間は最大6.3年であった。

これら国内の臨床試験及び症例報告と海外報告における病型、メチラポンの用量範囲(1日量)及び治療効果を表6-2に示す。海外報告では500 mg～6 g/day (1日2～4回投与として1回量250 mg～1.5 g) の用量範囲で用いられており、有効率は50～100% (多くの報告で80%以上) と高率であった。一方、国内におけるメチラポンの用量範囲は250 mg～4 g/day (1日1～4回投与として1回量250 mg～1 g/day) であり、有効率は75～93.3% と海外と同様に高率であった。

表 6-2 国内外のメチラポンの用量と病型別治療成績

	5 章文献 No	N*	病型	1 日量	有効率
国内	5-1-17	9	HCL	750 mg～2 g	77.8 % (7/9)
	5-1-18	15	EAS	750 mg～3 g	93.3 % (14/15)
	国内症例 報告 (5-1-19～ 5-1-290)か らの集計	67	CD	250 mg～4 g	89.6 % (60/67)
		97	EAS	250 mg～4 g	81.4 % (79/97)
		17	ADCS	250 mg～3 g	82.4 % (14/17)
55		ACS	250 mg～3g	85.5 % (47/55)	
	4	Other	1 g	100 % (4/4)	
海外	5-1-1	24	CD	-	46.0% (11/24)
	5-1-2	9	CD	500 mg～3 g	100 % (7/7)
		2	ACS	1.25～2.5 g	100 % (2/2)
		2	EAS	1～2 g	100 % (2/2)
	5-1-3	12	CS	2～4.2 g	91.7 % (11/12)
		6		2 g	100 % (5/5)
	5-1-4	11	CD	-	72.7 % (8/11)
	5-1-5	13	CD	500 mg～4 g	58.3 % (7/12)
	5-1-6	13	CD	500 mg～6 g	53.8 % (7/13)
		4	ACS		75.0 % (3/4)
		4	EAS		50.0 % (2/4)
	5-1-7	53	CD	中央値 2.25 g(500 mg～6 g)	75.0 % (40/53)
24		CD	中央値 2 g(500 mg～3 g)	83.0 % (20/24)	
16		ACS	中央値 1.75 g(750 mg～6 g)	81.0 % (13/16)	
18		EAS	中央値 1.75 g(750 mg～6 g)	70.0 % (13/18)	

\*メチラポン投与例のみを抽出

HCL：高コルチゾール血症、EAS：異所性 ACTH 症候群、CD：クッシング病

ADCS：ACTH 依存性クッシング症候群、ACS：副腎性クッシング症候群、CS：クッシング症候群

-：記載がないもの

小児クッシング症候群に関しては、国内では 15 例の症例報告があり、小児についてもすべてのクッシング症候群に対して治療目的で臨床使用されていた。また、その投与時期については、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不応例、術後に用いられていた。小児における用量範囲は、250 mg～1.5 g/day であり、投与期間は最大 4 年であった。

これら小児に関する国内症例報告と海外報告における病型、メチラポンの用量範囲（1 日量）及び治療効果を表 6-3 に示す。海外報告では、1 日量として 500 mg～3 g/day（1 日 2～4 回投与、1 回量として 250 mg～1 g）、体重あたり用量として 7～19.6 mg/kg の範囲で用いられていた。90.0 %（9/10）でコルチゾール値の低下が認められ、体重増加、成長障害を含む臨床症状も多く多くの患者で改善しており、すべての病型で有効例が認められた。一方、国内症例報告では、1 日量として 250 mg～1.5 g/day、1 回量 41.7～500 mg（用法の記載のない報告については、2～4 回投与として算出）、体重あたり用量として 2.0～22.8 mg/kg の範囲で用いられていた。92.9 %（13/14）でコルチゾール値の低下あるいは臨床症状の改善が認められており、すべての病型で有効例が報告されていた。また、成長障害の改善例も多く認められた。

このように国内外の小児の報告に基づくとメチラポンの用法・用量は、1 日量 250 mg～3 g/day、1 回量として 250 mg～1 g を 2～4 回投与の範囲で用いられていた。体重あたり用量

については、国内では最高 22.8 mg/kg と海外報告での 19.6 mg/kg と同程度であった。有効率については国内、海外報告ともに 90 %程度と高率であった。

表 6-3 小児に対する国内外のメチラポンの用量と病型別治療成績

	5 章文献 No	N	病型	1 日量	1 回量	1 回量 (mg/kg)	有効率
国内-小児	症例 報告	15	-	250 mg-1.5 g	41.7-500 mg	2.0-22.8	92.9 % (13/14)
海外-小児	5-1-8	6	ACS	500 mg-1.5 g	(250-500 mg)	-	90.0 % (9/10)
	5-1-9	3	CD	750 mg-3 g	(250 mg-1 g)	-	
	症例 報告	7	-	500 mg-2.25 g	250 mg-1 g	7-19.6	

ACS：副腎性クッシング症候群、CD：クッシング病

( )：本剤が 250 mg カプセルであることを考慮して 1 日 2～4 回投与として 1 回量を算出

-：患者数が少ないあるいは記載がない

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

#### (1) 外国人におけるエビデンス

5 (1) 1) 海外文献で示したように、クッシング症候群に対してメチラポンを 500 mg～6 g/day (1 回量 250 mg～1.5 g を 1 日 2～4 回投与) 投与することにより、46～100 % (表 6-2、多くの報告で 70 %以上) の有効率が認められている。最も多数例 (91 例) のクッシング症候群患者に対するメチラポンの効果について検討された報告 (文献 5-1-7) では、以下のとおり、クッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群のすべてのクッシング症候群において、メチラポン投与によりコルチゾール低下作用及びクッシング症候群に伴う臨床症状の改善が認められている。

- ・クッシング症候群の 74 例 (クッシング病 54 例、異所性 ACTH 症候群 10 例、副腎腫瘍 10 例) にメチラポン 750 mg を 1 回投与したところ、コルチゾール値は全例で投与後 2 時間以内に低下した。
- ・クッシング病の 53 例に原発巣の同定までの間あるいは根治療法の前にメチラポンを投与したところ、75 % (40/53) でコルチゾール値は 400 nmol/L 未満に低下した。メチラポンの用量は中央値で 2.25 g/day (500 mg～6 g/day) であった。
- ・クッシング病の 24 例に下垂体照射前あるいは下垂体照射との併用でメチラポンを投与したところ、このうち 83 % (20/24) でコルチゾール値は良好にコントロールされた。メチラポンの用量は中央値で 2 g/day (500 mg～3 g/day) であった。
- ・副腎腫瘍の 16 例に術前あるいはミトタン投与前よりメチラポンを投与したところ、81 % (13/16) で平均コルチゾール値は 400 nmol/L 未満に低下した。メチラポンの用量は中央値で 1.75 g/day (750 mg～6 g/day) であった。
- ・異所性 ACTH 症候群の 18 例に原発巣の検索の間あるいは転移巣に対する化学療法と

の併用でメチラポンを投与したところ、70 % (13/18) で平均コルチゾール値は400 nmol/L 未満に低下した。メチラポンの用量は中央値で 1.75 g/day (750 mg～6 g/day) であった。

- ・多くの患者で血清コルチゾール値の低下に伴い、投与前に認められていた臨床症状の改善が認められた。満月様顔貌及び筋力低下の改善率はそれぞれ 89 % 及び 79 % であった。精神症状の改善率は 73 % であった。多毛症あるいはざ瘡は女性患者の 92 % で投与前に認められていたが、改善したのは 5 例 (9 %) であった。低カリウム血症は全例で正常まで回復した。高血圧、耐糖能異常の改善率はそれぞれ 73 % 及び 82 % であった。

小児については、2 報の臨床試験の報告があり、このうち 1 報では、クッシング病の 3 例に経蝶形骨洞切除術後に下垂体照射とメチラポン (750 mg～3 g/day) を併用した結果 (文献 5-1-9)、全例で治癒が確認されている。

また、2 報の臨床試験及び 7 例の症例報告において、合計 16 例の小児クッシング症候群患者に対して、メチラポンは 500 mg～3 g/day (1 回量 250 mg～1 g を 1 日 2～4 回投与) の範囲で投与されていた。1 回量は 250 mg～1 g (記載のない報告については、それぞれ 1 日 2～4 回投与として算出) であり、体重の記載のある 3 例 (6.4～51 kg) について 1 回量から算出した体重あたり用量は、7.0～19.6 mg/kg の範囲であった。投与期間の範囲は 24 日～4 年であった。治療効果の記載のあった 90 % (9/10) でコルチゾール値の低下が認められ、体重増加、成長障害を含む臨床症状も改善しており、すべての病型で有効例が認められた。

このように小児クッシング症候群においても成人と同様にコルチゾール値の低下効果及び臨床症状の改善が認められている。

## (2) 日本人における有効性

国内におけるメチラポンの効果については、高コルチゾール血症を有する難治性うつ病患者 9 例において、750 mg～2 g/day の投与で精神症状の改善が確認されている。また、異所性 ACTH 症候群 15 例にメチラポン 750 mg～3 g/day を投与した結果、術前投与では 88.9 % (8/9) でコルチゾール値がコントロールされ、原発巣不明の 6 例ではメチラポンの長期投与 (0.75～2.25 g/day、平均投与期間 67.5 ヶ月、36～127 ヶ月) により、全例で血清コルチゾール値が 10 µg/dL 以下となり、クッシング症候群の症状、代謝異常及び重度の感染症も改善したことが報告されている。

さらに、治療を目的としたメチラポン投与に関する国内症例報告は 284 例の使用経験が報告されている。メチラポンは、クッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群のすべての病型に対して治療目的で臨床使用されていた。また、その投与時期については、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不適應例、術後に用いられていた。メチラポンの用量範囲は 250 mg～4 g/day であり、投与期間は最大 9 年であった。有効性につ

いては 85.0 % (204/240) でコルチゾール値あるいは臨床症状の改善が認められた。病型別ではクッシング病 89.6 % (60/67)、異所性 ACTH 症候群 81.4 % (79/97)、ACTH 依存性クッシング症候群 82.4 % (14/17)、副腎性クッシング症候群 85.5 % (47/55) 及びその他 100 % (4/4) であった。用量に関しても主要な病型であるクッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群でそれぞれ 250 mg～4 g、250 mg～4 g 及び 250 mg～3 g とほぼ同様であった。

このように、国内報告に基づくメチラポンを 250 mg～4 g/day (1 回量 250 mg～1 g を 1～4 回投与) で投与することにより、75～93.3 % と海外報告と同様の有効性が示された。

小児クッシング症候群に関しては、国内では 15 例の症例報告があり、小児についてもすべてのクッシング症候群に対して治療目的で臨床使用されていた。また、その投与時期については、術前及び原発巣同定までの期間及び手術不応例、術後に用いられていた。小児における用量範囲は、1 日量で 250 mg～1.5 g/day、1 回量は 41.7～500 mg (記載のない報告については、それぞれ 1 日 2～4 回投与として算出) の範囲であり、体重の記載のある 7 例 (1.4～63.5 kg) について 1 回量から算出した体重あたり 1 回量は、2.0～22.8 mg/kg であった。投与期間は最大 4 年であった。有効性については、92.9 % (13/14) でコルチゾール値の低下あるいは臨床症状の改善が認められており、すべての病型で有効例が報告されていた。

このように、小児の国内報告に基づくメチラポンを 250 mg～1.5 g/day (体重あたり 1 回量 2～22.8 mg/kg) で投与することにより、92.9 % と小児に関する海外報告及び国内外における成人での報告と同様に有効性が示された。

### (3) 国内市販用製剤と海外 (英国及び仏国) 市販製剤について

企業は国内市販用製剤と海外市販製剤について、両製剤ともに、メチラポンを 250 mg 含有する軟カプセル製剤であり、両製剤はカプセル剤皮に含まれる 2 つの成分が異なるが (国内市販用製剤：パラオキシ安息香酸エチル及びパラオキシ安息香酸プロピル、英国及び仏国市販用製剤：パラオキシ安息香酸エチルナトリウム及びパラオキシ安息香酸プロピルナトリウム)、製剤特性に影響を及ぼさないと考えられると説明している。

以上のことから、クッシング症候群に対するメチラポンの有効性は期待できるものと判断した。

## (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

### (1) 外国人におけるエビデンス

海外公表論文 9 報 (文献 5-1-1～5-1-9) におけるメチラポン投与時の副作用として、悪心、嘔吐、低血糖、体位性低血圧、めまい、ふらつき、ざ瘡、多毛症、皮疹、嗜眠、副腎機能低下、低カリウム血症が報告されている。小児においては、これらの他、思春期早発

症が認められている。

5章より、国内外の臨床試験、総説及び教科書等の記載状況からは、長期投与による新たな又は重要な安全性プロファイルの変化は、現在までに認められていない。2008年以前においては、高血圧が長期投与時にのみ認められると考えられていたが、その後の調査により投与時期に関係なく発現することが確認され、最新の Company Core Data Sheet (CCDS) では高血圧を長期投与時の注意喚起ではなく副作用として記載している(2009年改訂)。なお、仏国添付文書において長期投与時の高血圧発現について注意喚起されているが、今後 CCDS に合わせるための改訂が行われる予定とのことである。

## (2) 日本人における安全性

高コルチゾール血症を有する難治性うつ病患者を対象とした国内臨床試験 1 報(文献 5-1-17)において 9 例中 2 例で嘔気が認められたと報告されている。さらに検査用薬として投与した際の 379 例での主な副作用(添付文書記載)は、腹部不快感 5.0% (19/379)、めまい 4.5% (17/379)、悪心 4.4% (12/271)、嘔吐 1.3% (5/379)、頭痛 1.3% (5/379)であった。また、重大な副作用として血圧低下、冷汗、四肢冷却等を伴うショック(0.1~5%未満)、頻度不明の副作用として発疹、5%以上の副作用として腹部不快感、0.1~5%未満の副作用として血圧低下、めまい、頭痛、眠気、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢が報告されている。この他、副腎皮質機能低下についても注意喚起が行われている。メチラポンは既に検査用薬として用いられており、検査用薬として日本人における安全性データは、十分蓄積されているものと考えられる。これらは上記(1)外国人におけるエビデンスで示した治療目的で使用した際の副作用とほぼ類似しているものと考えられる。国内副作用報告により、治療目的でのメチラポン投与時の副作用についても文献報告あるいは自発報告に基づき集積されており、このうち重篤な副作用は、感染症(13件)及び副腎機能不全(7件)が大部分を占めた。

この他、海外報告と同様に、国内の教科書においても長期投与時には、ざ瘡、多毛症を含む男性化が認められるとされている。なお、国内外の教科書等のいくつかで、コルチゾール合成阻害剤全般あるいはメチラポンの長期投与については薦められない旨の記載があるが、長期投与による安全性上の重大な懸念に起因するものではないと考えられた。すなわち、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ること、このため、薬物療法は術前あるいは原発巣同定まで、手術不適合例、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。また、メチラポンの長期投与時には副腎性アンドロゲン増加による多毛症等の男性化が懸念される。さらに、欧米においてはケトコナゾールが臨床適応されており、薬物療法の中でケトコナゾール(内服療法は国内未発売)を優先的に推奨し、ケトコナゾール投与により肝機能障害が発現した場合にはメチラポンを推奨している教科書等も存在する。これは、メチラポンでは ACTH の代償的上昇の可能性があること、長期投与時にはざ瘡、多毛症が発現することを考慮して、ケトコナゾールが推奨されているものと考えられる。

このように、クッシング症候群の治療の第一選択は手術等の根治療法であること、欧米

においてはケトコナゾールが臨床適応されており、これらの背景からいくつかの教科書等でコルチゾール合成阻害剤全般あるいはメチラポンの長期投与が推奨されていないものと考えられる。

以上のように、日本人における安全性に関する情報は外国人と大きく異なることから、メチラポンをクッシング症候群の治療に使用する場合でも日本人において特異的に重篤な有害事象が発現する可能性は低いと想定され、安全性プロファイルは許容可能と判断した。なお、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考える。また、国内の小児の症例報告等を踏まえ、小児等への投与の使用上の注意として「低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない。」と注意喚起する必要があると判断した。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

以下の観点から、当該要望内容に係る本剤の有効性及び安全性について、医学薬学上公知に該当すると判断した。

- ・ 国内外の臨床試験において、少数例、非対照試験ではあるものの有効性・安全性が確認されていること
- ・ 国内外の報告を比較したところ、小児を含めた日本人のクッシング症候群患者の各病型において、海外と同様に良好な有効性が得られていること
- ・ 国内外の教科書、総説において薬物療法が適応となる患者において他のステロイド合成阻害薬とともにメチラポンが推奨されていること
- ・ 国内ガイドラインにおいて薬物療法の選択肢として記載されていること
- ・ 国内において 1965 年以降、検査用薬としての投与時の安全性情報が集積されており、主な副作用は、クッシング症候群に対する治療目的でメチラポンを投与した際に国内外で知られている副作用と大きく異なること
- ・ 国内において、メチラポンのクッシング症候群に対する治療に関して 284 例（うち小児 15 例）の症例報告から使用実績があること

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

国内外の教科書、総説よりメチラポンはクッシング病、異所性 ACTH 症候群及び副腎性クッシング症候群のすべてのクッシング症候群において適応可能とされている。メチラポンの英国及び仏国添付文書における効能・効果、並びに国内の同種同効薬であるミトタン及びトリロスタンの添付文書における効能・効果について、要望内容に関連する記載を表 8-1 に示す。

効能・効果について、英国では「クッシング症候群患者の治療」となっているが、仏国で

は「ACTH 非依存性の副腎皮質機能亢進症（腫瘍性クッシング症候群）の治療」、すなわち副腎性クッシング症候群となっており、クッシング病あるいは異所性 ACTH 症候群については、効能・効果に含まれておらず、ミトタン及びトリロスタンとともに「手術適応とならないクッシング症候群」の効能・効果となっている。しかし、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に示したとおり、メチラポンは成人及び小児において、副腎性クッシング症候群のみならず、すべての病型において、術前及び原発巣の同定までの間、手術非適応例及び手術不奏功例に対して有効性が示されており、教科書及び総説においても治療薬として推奨され、国内における使用実態からも広くクッシング症候群に対して使用されていることが確認されている。なお、要望内容に含まれている「高コルチゾール血症」はクッシング症候群により引き起こされることから、クッシング症候群に含まれると考えられる。

表 8-1 メチラポンの効能・効果の比較

英国の最新添付文書	クッシング症候群患者の治療 肝硬変、ネフローゼ及びうつ血性心不全患者にみられるアルドステロン分泌増加による難治性浮腫に対する、糖質コルチコステロイドとの併用治療
仏国の最新添付文書	ACTH 非依存性の副腎皮質機能亢進症（腫瘍性クッシング症候群）の治療
ミトタンの添付文書（国内）	副腎癌 手術適応とならないクッシング症候群
トリロスタンの添付文書（国内）	・特発性アルドステロン症 ・手術適応とならない原発性アルドステロン症及びクッシング症候群 上記疾患におけるアルドステロン及びコルチゾール分泌過剰状態の改善並びにそれに伴う諸症状の改善

以上のことから、メチラポンの効能・効果については、「クッシング症候群」とすることが妥当と判断した。

## （2）用法・用量について

本邦においてメチラポンは下垂体 ACTH 分泌予備能の検査用薬として承認されており、その用法・用量は、「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。」として承認されている。しかし、「6（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」に示したとおり、検査用薬としての用法・用量は、本邦におけるクッシング症候群に対する治療目的で投与した際の用法・用量とは異なる。このため、クッシング症候群に対する治療目的で使用する際の用法・用量については、海外報告、承認用法・用量及び国内外の教科書・総説による情報を参考に、主に国内使用実績に基づき設定することが妥当であると考えられる。

メチラポンの英国及び仏国添付文書、並びに国内の同種同効薬であるミトタン及びトリロスタンの添付文書における用法・用量について、要望内容に関連する記載を表 8-2 に示す。

表 8-2 メチラポンのクッシング症候群に関する用法・用量の比較

英国の最新添付文書	<p>成人： 本カプセルは、吸収障害を来す可能性のある悪心及び嘔吐を最小限に抑えるため、牛乳とともに又は食後に投与する。 治療薬として使用する場合： クッシング症候群治療において、用量は患者の状態に合わせ設定されるが、1日 250 mg～6 g がコルチゾール値の正常化に必要なとされている 難治性浮腫の治療において： 通常 1日 3 g (12 カプセル) を分割し糖質コルチコイドと併用する。 小児： 小児に対し、15 mg/kg を 4 時間毎に 6 回投与の原則に基づいて少量投与する (ただし 4 時間ごとに 250 mg 以上とする)。 高齢者： 臨床的エビデンスに基づき、特定の服用計画を設けない。</p>
仏国の最新添付文書	<p>クッシング症候群： 用量は患者ごとに調整する。コルチゾール値の正常化に必要な 1 日用量は 250 mg～6 g である。</p>
ミトタンの添付文書 (国内)	<p>通常成人 1 回 1 カプセル～2 カプセル 1 日 3 回経口投与から開始し、有効量まで漸増し、以後、症状、血中・尿中ステロイド濃度、副作用等により適宜増減する。</p>
トリロスタンの最新添付文書 (国内)	<p>通常、成人には初期投与量として 1 日トリロスタンとして 240 mg (4 錠) を 3～4 回に分割投与する。維持量として 1 日 240 mg～480 mg (4～8 錠) を 3～4 回に分割投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>

(1) 成人における用法・用量

国内での検査用薬としての承認用法・用量は、「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。」である。一方、英国、仏国における治療薬としての承認用量は 1 日量で 250 mg～6 g/day である (用法の規定なし)。海外の教科書及び総説で示されている用法・用量の範囲は、500 mg～6 g/day、2～4 回分割投与であり、海外報告における用法・用量もこの範囲であった。国内の教科書では 750 mg～3 g/day、2～4 分割投与であった。このように、メチラポンは患者の状態、すなわちコルチゾール値及び臨床症状に応じて広い範囲で用法及び用量の双方を調節し投与する薬剤である。国内におけるクッシング症候群患者への使用実績では、250 mg～4 g/day (1 回量 250 mg～1 g、1～4 回投与) と同様に広い用量範囲で用いられており、上記に示した海外での承認用量及び国内外の教科書等で示されている用法・用量の範囲内であった。また、国内症例報告に基づく有効率は 86.9 % (病型別で 75～93.3 %) であり、海外報告と同様に有効であることが示されている。

以上のとおり、クッシング症候群の治療に対しての臨床使用において 4 g を超える用量は使用されていないことから、成人における用法・用量として「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。」とすることが妥当と判断した。

## (2) 小児における用法・用量

小児での用法に関しては、国内患者数が限られていることもあり、症例報告が成人に比べて少ないことから、海外承認用量、教科書等、海外での小児の報告及び国内症例報告を基に設定することが妥当であると考える。

国内外の教科書、総説等における記載からは、特に小児に限定した用法・用量は記載されていない。また、仏国添付文書においても成人、小児の区別なく「用量は患者ごとに調整する。コルチゾール値の正常化に必要な1日用量は250 mg～6 gである。」として承認されている。英国添付文書では小児に対しては、「15 mg/kg を4時間毎に6回投与の原則に基づいて少量投与する（ただし4時間ごとに250 mg以上とする）」と検査用薬としての用法・用量と同様の内容で承認されている。国内外の報告に基づく小児における用量範囲は、1日量で250 mg～3 g/day、2～4回分割投与、1回量はメチラポンが250 mg製剤であることを考慮すると250 mg～1 gとなり、成人と同じ用量となる。小児においても1回量1 gまでの投与により、成人と同様に高い有効性を示し（国内小児92.9%、海外小児90.0%）、安全性についても小児で思春期早発症が発現することを除き、成人と同様である。用法については、小児での実績は2～4回分割投与であるが、成人では1日1回投与での実績があり、成人と同様に1日1回投与を含めて1～4回分割投与することが妥当と考える。

以上より、小児においても成人と同様に「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。」とすることが妥当と判断した。なお、要望内容における用法・用量は検査用薬と同一であるが、治療目的の場合、検査目的での1日投与とは異なり連日投与となるため、1日6回4時間毎に投与という用法は現実的ではないと考え、治療に関する成績を基に用法・用量を設定することが妥当であると考える。

ミトタン及びトリロスタンでは、用量を漸増することとなっているが、重度の高コルチゾール血症においては、コルチゾール値を早急に低下させ、臨床症状を改善する必要がある、低用量からの漸増では十分な効果が得られないと考えられる。メチラポンについては、コルチゾール値の低下作用が早期に発現することから、初期からコルチゾール値に応じた投与が可能であると考えられる。なお、コルチゾール値の過度の低下による副腎不全に対してはメチラポンの用量調節以外に副腎皮質ステロイド補充療法によっても対処可能であることから、重要な基本的注意として、注意喚起する必要があると判断した。

また、メチラポンはコルチゾール値あるいは臨床症状によりその用量が調節されることが国内外の教科書及び総説に記載されていることから、用法・用量に関する使用上の注意として「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。」と注意喚起する必要があると判断した。

以上のことから、メチラポンの用法・用量については、「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。」とすることが妥当と判断した。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

### (1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

既述のとおり、メチラポンは国内外においてクッシング症候群に対する治療薬としてのエビデンス及び臨床使用実績があることから、更なる臨床使用実態調査等は必要ないと判断した。

### (2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

### (3) その他、製造販売後における留意点について

メチラポンは既に「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」の効能・効果を取得しているものの、当該要望内容により長期投与される可能性があることから、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判断した。

## 10. 備考

特になし

## 11. 参考文献一覧

### 【引用文献】

「別添 参考文献一覧」参照

別添 引用文献一覧

文献番号	国内症例報告 No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊, 号, ページ
3-1)		-	米国添付文書	-	-	-
3-2)		-	英国添付文書	-	-	-
3-4)		-	仏国添付文書	-	-	-
4-1)		Martin LL, Schaffer AV, Yeh CM et al.	Bioequivalency trial between commercial metyrapone tablets and a capsule formulation (SU4885).	Ciba-Geigy Corporation.	1996	
5-1-1)		Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, et al.	Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease.	Clin Endocrinol.	1990	33(4): 445-455
5-1-2)		Thoren M, Adamson U, Sjoberg HE.	Aminoglutethimide and metyrapone in the management of Cushing's syndrome.	Acta Endocrinol.	1985	109(4): 451-457
5-1-3)		Child DF, Burke CW, Burley DM, et al.	Drug control of Cushing's syndrome.	Acta Endocrinol.	1976	82: 330-341
5-1-4)		Ross WM, Evered DC, Hunter P, et al.	Treatment of Cushing's disease with adrenal blocking drugs and megavoltage therapy to the pituitary.	Clin Radiol.	1979	30: 149-153
5-1-5)		Jeffcoate WJ, Rees LH, Tomlin S, et al.	Metyrapone in long term management of Cushing's disease.	Br Med J.	1977	II: 215-217
5-1-6)		Jeffcoate WJ, Silverstone JT, Edward CRW, et al.	Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome; response to lowering of plasma cortisol.	Q J Med, N.S.	1979	48: 465-472
5-1-7)		Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, et al.	Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome.	Clin Endocrinol.	1991	35: 169-178
5-1-8)		Storr HL, Mitchell H, Swords FM. Et al.	Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in paediatric Cushing's syndrome due to primary nodular adrenocortical hyperplasia.	Clin Endocrinol	2004	61: 553-559
5-1-9)		Storr HL, Plowman PN, Carroll PV. Et al.	Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: an effective second-line treatment.	J Clin Endocrinol Metab.	2003	88(1): 34-37
5-1-10)		Gillis D, Rösler A, Hannon TS, et al.	Prolonged remission of severe Cushing syndrome without adrenalectomy in an infant with McCune-Albright syndrome.	J Pediatr.	2008	152(6),882-884
5-1-11)		Greening JE, Brain CE, Perry LA, et al.	Efficient short-term control of hypercortisolaemia by low-dose etomidate in severe paediatric Cushing's disease.	Horm Res.	2005	64(3),140-143
5-1-12)		Hána V, Dokoupilová M, Marek J, et al.	Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone.	Clin Endocrinol.	2001	54(2),277-281
5-1-13)		Gartner LA, Voorhess ML.	Adrenocorticotrophic hormone-producing thymic carcinoid in a teenager.	Cancer	1993	71(1),106-111
5-1-14)		Dickstein G, Lahav M, Shen-Orr Z, et al.	Primary therapy for Cushing's disease with metyrapone.	JAMA	1986	255(9),1167-1169
5-1-15)		Orth DN, Liddle GW.	Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome.	N Engl J Med.	1973	285(5),243-247
5-1-16)		Coll R, Horner I, Kraiem Z, et al.	Successful metyrapone therapy of the ectopic ACTH syndrome.	Arch Intern Med.	1968	121(6),549-553
5-1-17)		岸本朗, 中村準一, 飯塚浩, 他	コルチゾール合成阻害剤を用いた難治性うつ病の治療.	厚生省精神・神経疾患研究委託費研究報告書 感情障害の神経科学的成因及び治療に関する研究 平成7年度報告書.	1996	97-101
5-1-18)		M. Doi, T. Sugiyama, H. Izumiyama, et al.	Clinical Features and Management of Ectopic ACTH Syndrome at a Single Institute in Japan.	Endocr. J.	2010	57 (12), 1061-1069
5-1-19)	1	筒井恵美子, 弘世貴久, 滝雅史, 他.	術前メチラポン投与で血糖コントロールが改善しインスリンを離脱したクッシング病の1例.	第47回 日本糖尿病学会 関東甲信越地方会 抄録集	2010	52
5-1-20)	2	小谷侑里, 山門佑有, 田辺晶代, 他.	副腎癌の肝転移巣に対して肝動脈化学塞栓療法が著効した1例.	第341回 東京女子医科大学学会 例会 抄録集	2010	10
5-1-21)	3	石井翔, 立木美香, 田辺晶代, 他.	腸腰筋膿瘍を合併したACTH依存性Cushing症候群疑い症例.	第341回 東京女子医科大学学会 例会 抄録集	2010	11

文献番号	国内症例報告No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊号、ページ
5-1-22)	4	加藤詩乃, 泉田久和, 吉田仁美, 他.	メチラボン投与後にACTH値が興味深い変動を示したACTH依存性Cushing症候群の一例.	第9回 日本内分泌学会 東海支部学術集会 抄録集	2010	18
5-1-23)	5	俵本和仁, 蛭川英典, 川崎史子, 他.	著明な浮腫, 低K血症, 心不全, MRSA副鼻腔炎を併し治療に難渋したクッシング病の一例.	日本内分泌学会雑誌	2010	86(1),103
5-1-24)	6	岡本光弘, 安藤久恵, 嶋崎貴信, 他.	原発巣の特定が困難であった異所性ACTH症候群の一例.	日本内分泌学会雑誌	2010	86(1),143
5-1-25)	7	大森慎太郎, 方波見卓行, 浅井志高, 他.	両側副腎摘出を含めた集学的治療中の神経内分泌腫瘍の一例.	日本内分泌学会雑誌	2010	86(1),145
5-1-26)	8	関根傑紀, 呉昌彦, 美輪和浩, 他.	FDG-PETが発見の契機となった異所性ACTH産生気管支カルチノイドの1例.	ホルモンと臨床	2010	58(S),126-137
5-1-27)	9	工藤正孝, 三島英換, 森本玲, 他.	顕著なクッシング徴候を示さなかったコルチゾル産生副腎皮質癌の1例.	ホルモンと臨床	2010	58(S),159-167
5-1-28)	10	岡村ゆかり, 松繁治, 中澤修一, 他.	肝膿瘍, 敗血症を併しした急激発症ACTH依存性クッシング症候群が疑われる糖尿病の1例.	糖尿病	2010	53(S1),229
5-1-29)	11	Akaza I, Yoshimoto T, Tsuchuta K, et al.	Endothelial Dysfunction Associated with Hypercortisolism is Reversible in Cushing's Syndrome.	Endocrine Journal	2010	57(3),245-252
5-1-30)	12	今井琴美, 三好賢一, 長尾知明, 他.	下垂体微小腺腫によるクッシング病の1例.	第102回日本内科学会四国地方会例会 抄録集	2010	
5-1-31)	13	清水史孝, 長尾慶治, 清水史孝, 他.	S状結腸穿孔術後創傷治癒遅延を契機に発見されたクッシング症候群に対し, メトピロンを用いて周術期管理を行った治療経験.	第22回日本内分泌外科学会総会 抄録集	2010	122
5-1-32)	14	難波多挙, 玉那覇民子, 上田依利子, 他.	オペプリムが著効した副腎皮質癌によるクッシング症候群の一例.	日本内分泌学会雑誌	2010	86(1)149
5-1-33)	15	阿部清美, 吉井啓介, 綾部匡之, 他.	1歳半健診にて肥満の指摘により発見された副腎腫瘍の一例.	第9回 日本内分泌学会 関東甲信越支部学術集会 抄録集	2009	48
5-1-34)	16	伊藤佳壽子, 重松秀明, 山内紗代子, 他.	Cushing症候群に副腎不全性ショックを併し救命し得た1例.	総合診療医学	2009	14(1),89
5-1-35)	17	藤岡はるか, 神谷吉宣, 一柳亞季, 他.	2型糖尿病の増悪を契機に発見された異所性ACTH産生腫瘍の1例.	第8回 日本内分泌学会 東海支部学術集会 抄録集	2009	21
5-1-36)	18	津曲綾, 吉原愛, 福田いずみ, 他.	肺動脈サンプリングが局在診断に有用であった異所性周期性ACTH産生腫瘍の1例.	第58回 臨床内分泌代謝研究会 抄録集	2009	6-8
5-1-37)	19	工藤正孝, 佐藤文俊, 森本玲, 他.	過去八年間の当科におけるCushing病・Cushing症候群の治療成績の検討.	日本内分泌学会雑誌	2009	85(1),315
5-1-38)	20	鈴木博史, 谷口幹太, 宮下弓, 他.	手術不能な副腎皮質腺腫によるクッシング症候群に対しLop'-DDD, metyraponeによる治療を試みた一剖検例-下垂体組織ならびに副腎皮質腺腫の病理組織学的検討.	日本内分泌学会雑誌	2009	85(1),318
5-1-39)	21	小野薫, 前田貴子, 後藤理英子, 他.	クッシング病と副腎性クッシング症候群の鑑別が困難であった特異な1症例.	日本内分泌学会雑誌	2009	85(1),327
5-1-40)	22	山口実菜, 渡邊循, 杉山美帆, 他.	原発巣不明の周期性ACTH依存性Cushing症候群の一例.	第20回 間脳・下垂体・副腎系研究会 抄録集	2009	29
5-1-41)	23	小川剛鑑, 酒井謙, 川口美奈子, 他.	メチラボン投与中に下垂体腺腫卒中を呈したCushing病の一例.	第20回 間脳・下垂体・副腎系研究会 抄録集	2009	30
5-1-42)	24	関澤直子, 山口実菜, 渡邊循, 他.	選択的副腎静脈サンプリング(AVS)を施行した両側副腎腫瘍によるCushing症候群の1例.	第20回 間脳・下垂体・副腎系研究会 抄録集	2009	40
5-1-43)	25	関口正宇, 廣橋猛, 李政哲, 他.	副腎癌による二次性糖尿病を呈した1例.	糖尿病	2009	52(6),485
5-1-44)	26	松村美樹子, 宮澤恵実子, 森本玲, 他.	成長ホルモン分泌不全を伴ったクッシング症候群の1例.	第189回 日本内科学会 東北地方会 抄録集	2009	28
5-1-45)	27	野木信平, 堤千春, 長谷田文孝, 他.	難治性高血圧, 冠動脈三枝病変, 糖尿病を併したCushing症候群の1例.	第189回 日本内科学会 近畿地方会 例会 抄録集	2009	
5-1-46)	28	加藤詩乃, 泉田久和, 吉田仁美, 他.	メチラボン投与後にACTH値が興味深い変動を示したACTH依存性Cushing症候群の1例.	第209回 日本内科学会 東海地方会 例会 抄録集	2009	
5-1-47)	29	小野英利奈, 飯島正紀, 的場香織, 他.	高プロラクチン(PRL)血症を伴うCushing病の1女児例-3.0テスラ頭部MRIの診断的有用性-.	第43回 日本小児内分泌学会 学術集会 抄録集	2009	121
5-1-48)	30	松本泰典, 橋本直子, 今田映美, 他.	Cushing症候群の経過中, 肺癌に伴うSIADHを併した1例.	日本内分泌学会雑誌	2009	85(S),126-127
5-1-49)	31	山下貴史, 金本巨哲, 永井靖識, 他.	クッシング病に対するHardy術22年後に再びクッシング病と診断された1例.	第10回 日本内分泌学会 近畿支部学術集会 抄録集	2009	16
5-1-50)	32	高桑聖, 金城僚, 仲間司, 他.	原発性色素性結節性副腎異形成(PPNAD)の3歳男児例.	ホルモンと臨床	2009	57(S),154-163
5-1-51)	33	吉岡大雄, 大山泰郎, 谷長行.	乳癌による異所性ACTH症候群と考えられた1例.	第125回 日本内科学会 信越地方会 例会 抄録集	2009	
5-1-52)	34	西村明子, 清田尚臣, 片岡智子, 他.	縦隔カルチノイドによる異所性ACTH産生腫瘍の1例.	第190回 日本内科学会 近畿地方会 例会 抄録集	2009	
5-1-53)	35	辰元亜希, 明比祐子, 吉田亮子, 他.	Corticotroph Hyperplasiaが疑われた高齢Cushing症候群の一例.	日本内分泌学会雑誌	2009	85(2),614
5-1-54)	36	小西美絵乃, 佐藤篤志, 濱野邦久, 他.	Big ACTH測定とPET/CTが診断に有効だった異所性ACTH産生腫瘍の1例.	日本内分泌学会雑誌	2009	85(S)173-176

文献番号	国内症例報告No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊号、ページ
5-1-55)	37	大和田里奈, 山本雅昭, 磯崎収, 他.	ACTH産生カルチノイドによる異所性クッシング症候群の一例:オクトレオチドおよびTAEによる治療.	日本内分泌学会雑誌	2009	85(1),322
5-1-56)	38	近藤龍也.	多発肝転移を示した異所性ACTH産生腫瘍の1例.	膀胱	2009	24(3),422
5-1-57)	39	矢嶋由紀, 斎藤淳, 松澤陽子, 他.	オクトレオチドシンチが部位診断に有効であった異所性ACTH症候群合併カルチノイドの1例.	ホルモンと臨床	2009	57(S),207-213
5-1-58)	40	相馬友和, 笹森大貴, 長澤将, 他.	ACTH高値を示した難治性高血圧の1例.	第184回 日本内科学会 東北地方会 抄録集	2008	41
5-1-59)	41	玉那覇民子, 塚本幸子, 萩原英恵, 他.	クッシング症候群に対しミトタンとメチラボンの併用が有効であった副腎皮質癌の1例.	日本内分泌学会雑誌	2008	83(4),887
5-1-60)	42	山内早苗, 山田芳嗣, 対馬敬夫, 他.	Cushing症候群を呈した胸腺カルチノイド.	胸部外科	2008	61(2),143-146
5-1-61)	43	柏原裕美子, 沖隆, 飯野和美, 他.	多発肝転移, 肺転移を伴う副腎癌に対し集学的治療を行った一例.	ホルモンと臨床	2008	56(S),93-102
5-1-62)	44	池間朋己, 植田玲, 崎山道子, 他.	異所性ACTH産生腫瘍と鑑別を要した周期性クッシング病の一例.	ホルモンと臨床	2008	56(S),21-28
5-1-63)	45	中川英之, 山本勝丸.	クッシング症候群を合併した肺小細胞癌の1例.	日本呼吸器学会雑誌	2008	46(3),210-215
5-1-64)	46	中川淳, 小西一典, 藤井瑞枝, 他.	1年間のmetyrapone治療により下垂体腺腫を顕在化させ治療切除し得たCushing病の1例.	第18回 日本間脳下垂体腫瘍学会 抄録集	2008	113
5-1-65)	47	大日方大亮, 咲間隆裕, 持田淳一, 他.	クッシング症候群を伴う副腎腫瘍に対して術前にメチラボンを投与した一例.	泌尿器外科	2008	21(3),541
5-1-66)	48	辻本和峰, 関澤直子, 中野妙, 他.	職場健診の検査異常から発見されたCushing症候群の一例.	第8回 日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 抄録集	2008	42
5-1-67)	49	平嶺辰英, 鈴木誠司, 北森要一郎, 他.	5年半の経過を経て診断した肺カルチノイドによる異所性ACTH産生腫瘍の一例.	第8回 日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 抄録集	2008	48
5-1-68)	50	澁谷誠, 齋藤香織, 近藤清美, 他.	腰椎圧迫骨折にて発見された, 深部静脈血栓症合併クッシング症候群の一例.	第8回 日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 抄録集	2008	49
5-1-69)	51	小西美絵乃, 高祖裕司, 盛田幸司, 他.	ステロイド合成阻害療法による診断的治療(EASI法)でも局在診断がつかず, 治療に難渋しているACTH依存性クッシング症候群の一例.	第8回 日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 抄録集	2008	52
5-1-70)	52	名倉文香, 関根隆紀, 永瀬晃正, 他.	Cushing症候群を呈した副腎癌の一例.	第8回 日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 抄録集	2008	57
5-1-71)	53	谷祐至, 中野妙, 館野透, 他.	局在診断に難渋したACTH依存性Cushing症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(1),176
5-1-72)	54	鈴木滋, 松尾公美浩, 上田修, 他.	小児異所性ACTH症候群の一例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(1),258
5-1-73)	55	萩原利奈, 福田一起, 板井香織, 他.	メチラボン治療が奏功した異所性ACTH産生クッシング症候群の2例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(1),283
5-1-74)	56	松尾崇, 山口秀樹, 土持若葉, 他.	メチラボンにて二次性糖尿病が軽快した腫瘍の同定困難なクッシング病疑いの一例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(1),298
5-1-75)	57	森山貴子, 崎原哲, 山下真紀, 他.	クリプトコッカス感染症を契機に診断されたAIMAHの一例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(1),298
5-1-76)	58	Obinata D, Yamaguchi K, Hirano D, et al.	Preoperative management of Cushing's syndrome with metyrapone for severe psychiatric disturbances.	International Journal of Urology	2008	15(4),361-362
5-1-77)	59	中山幹浩.	ACTH周期性分泌異常を呈した異所性ACTH症候群と考えられた一例.	ホルモンと臨床	2008	56(S),44-48
5-1-78)	60	磯島豪, 内木康博, 細川真一, 他.	新生児期にCushing症候群を発症したBeckwith-Wiedemann症候群の一例.	ホルモンと臨床	2008	56(S),124-129
5-1-79)	61	渥美久登, 西澤誠, 小西一典, 他.	3年の経過を経て切除し得たACTH産生肺カルチノイドによる周期性クッシング症候群の1例.	第205回 日本内科学会北陸地方会例会 抄録集	2008	
5-1-80)	62	澤村誠, 寒川理加, 花岡郁子, 他.	異所性ACTH症候群と考えられる2症例.	第185回 日本内科学会近畿地方会例会 抄録集	2008	
5-1-81)	63	砂川澄人, 難波清隆, 中山良朗, 他.	術後に残存が疑われ内服治療をした周期性Cushing病の一例.	第8回 日本内分泌学会九州地方会 抄録集	2008	22
5-1-82)	64	萩本繁, 村越梓美, 土方優美子, 他.	局在診断が困難であったACTH依存性周期性クッシング症候群の一例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(S),80-83
5-1-83)	65	山口実菜, 渡邊循, 杉山美帆, 他.	増悪と軽快を繰り返す原発巣不明のACTH依存性Cushing症候群の一例.	第57回 臨床内分泌代謝研究会 抄録集	2008	40182
5-1-84)	66	中道悠太, 堀永実, 矢内原仁, 他.	心不全を伴った患者に対し腹腔鏡下副腎摘出術を施行した1例.	第73回 日本泌尿器科学会東部総会 抄録集	2008	271
5-1-85)	67	古川健太郎, 方波見卓行, 近藤朗彦, 他.	同側多発腺腫によるCushing症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(2),736
5-1-86)	68	竹下彰, 田口学, 小澤安則, 他.	著明な局所浸潤と肝転移をきたした難治性Cushing病に対するテモゾロミド治療の試み.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(S)106-109
5-1-87)	69	山本泰弘, 吉田正貴, 樹永浩一, 他.	PPNAD(primary pigmented nodular adrenocortical disease)合併Cushing病の1例.	西日本泌尿器科	2008	70(S),151
5-1-88)	70	益子貴史, 出口亜希子, 江藤一弘, 他.	外科的治療, 放射線治療後2年の経過を経て内分泌学的緩解に至った脳下垂体Crooke cell adenomaの1例.	第555回 日本内科学会関東支部関東地方会 抄録集	2008	32
5-1-89)	71	瀬尾龍太郎, 立川良, 西村尚志, 他.	Cushing症候群に対するメチラボン投与の翌日に発症した重症Pneumocystis jirovecii肺炎の1例.	第72回 日本呼吸器学会近畿地方会, 第102回 日本結核病学会近畿地方会 抄録集	2008	57

文献番号	国内症例報告No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊, 号, ページ
5-1-90)	72	林基高, 小林啓一, 栗田浩樹, 他.	クッシング症候群を呈し, ACTH産生が疑われた嗅神経芽細胞腫の1例.	第26回 日本脳腫瘍学会 抄録集	2008	115
5-1-91)	73	花谷聡子, 小野薫, 佐田公範, 他.	ハーディー術後の再発に対し放射線療法が著効した高齢発症クッシング病の1例.	第283回 日本内科学会九州地方会例会 抄録集	2008	
5-1-92)	74	山本昌弘, 小川典子, 多田祐子, 他.	非機能性下垂体腫瘍治療後に発症したCushing病の1例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(3),833
5-1-93)	75	藤田朋子, 今田映美, 橋本直子, 他.	拡張型心筋症様病態による心不全を合併したクッシング病の1例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(3),861
5-1-94)	76	渥美久登, 西澤誠, 小西一典, 他.	間歇的ホルモン変動を示した異所性ACTH症候群の2例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(3),897
5-1-95)	77	松尾崇, 山口秀樹, 米川忠人, 他.	大量デキサメサゾンで抑制されず下垂体微小腫瘍の同定が困難なCushing病と考えられる1例.	ACTH Related Peptides	2008	19,58-61
5-1-96)	78	奈尾幸子, 足立裕史, 佐藤重仁.	B型肝炎キャリアの肝炎期に発見されたクッシング病患者の麻酔経験.	麻酔	2008	57(6)745-747
5-1-97)	79	小野昌美, 三木伸泰, 関敏郎, 他.	クッシング病の手術2年後に肝転移したACTH産生下垂体癌の1例.	日本内分泌学会雑誌	2008	84(1)190
5-1-98)	80	田中聡, 樹田善仁, 田辺晶代, 他.	IGF-I高値を呈した悪性胸腺カルチノイドによるクッシング症候群の1例.	第56回 臨床内分泌代謝研究会 抄録集	2008	13-15
5-1-99)	81	谷祐至, 渡會鳩子, 平石喜一郎, 他.	局在診断に難渋した気管支カルチノイドによる異所性ACTH症候群の1例.	第19回 間脳下垂体・副腎研究会 抄録集	2008	15
5-1-100)	82	石川素子, 佐藤雄大, 佐々木博, 他.	全身浮腫を呈しメチラポンにより軽快した高齢者クッシング病の1例.	日本老年医学会雑誌	2007	44(1),135-136
5-1-101)	83	諏佐真治, 亀田亘, 神部裕美, 他.	メチラポン投与にて治療した日和見感染合併クッシング症候群の1例.	第181回 日本内科学会 東北地方会 抄録集	2007	25
5-1-102)	84	谷祐至, 安田英人, 早川恵理, 他.	一過性動眼神経麻痺を契機に発見されたCushing病の1例.	第542回 日本内科学会 関東地方会 例会 抄録集	2007	
5-1-103)	85	板井香織, 阪口雅司, 西岡裕子, 他.	原発性色素性結節性副腎異形成が疑われるCushing症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2007	83(1),133
5-1-104)	86	田平佳子, 小菅琴子, 青井則子, 他.	強い鬱症状とクリプトコッカス肺炎を合併した副腎腺腫によるクッシング症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2007	83(1),163
5-1-105)	87	佐藤憲行, 栗山千津子, 菅原慎一, 他.	メピロンが著効し, 臨床所見が消失したCushing症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2007	83(1),164
5-1-106)	88	Kataoka K, Akasaka Y, Nakajima K, et al.	Cushing syndrome associated with prostatic tumor adrenocorticotropic hormone(ACTH) expression after maximal androgen blockade therapy.	International Journal of Urology	2007	14(5),436-439
5-1-107)	89	海老澤高憲, 井坂剛, 坂本敬子, 他.	メチラポン投与により血漿ACTH値の著明な改善を認めた原発巣不明の異所性ACTH症候群の1例-コルチゾールとACTHのポジティブフィードバック機構-.	ホルモンと臨床	2007	55(S夏),6-12
5-1-108)	90	松下文枝, 沖隆, 松下明生, 他.	Cabergoline投与により下垂体腫瘍の縮小をみたCushing病の1例.	ホルモンと臨床	2007	55(S夏),13-20
5-1-109)	91	大森就子, 大森凡恵, 川俣貴一, 他.	著明な副腎腫大を伴ったプレクリニカルクッシング病の1例.	ホルモンと臨床	2007	55(S夏),32-37
5-1-110)	92	村上治, 伊藤貞嘉, 在原善英, 他.	手術治療後に出現増大した肺とリンパ節の多発性転移巣がミトタン療法にメチラポンの併用後において急速に縮小した右副腎癌によるクッシング症候群.	ホルモンと臨床	2007	55(S夏),163-168
5-1-111)	93	阪下健太郎, 朱啓子, 磯貝俊明, 他.	寡飲性高ナトリウム血症を合併したと考えられるACTH依存性クッシング症候群の1例.	第545回 日本内科学会 関東地方会例会 抄録集	2007	
5-1-112)	94	岩田典子, 篠原倫, 渡邊卓哉, 他.	クッシング徴候が著明で, 術前メチラポンの内服を要したクッシング病の1例.	第202回 日本内科学会 東海地方会例会 抄録集	2007	
5-1-113)	95	水野達央, 藤岡はるか, 龍華史江, 他.	少量のメチラポン投与で血中コルチゾールをコントロールし得たACTH依存性クッシング症候群の1例.	第202回 日本内科学会 東海地方会例会 抄録集	2007	
5-1-114)	96	近藤貴昭, 水林竜一, 中嶋祥子.	ミタンの血中濃度の予測が困難であった副腎皮質癌の1例.	第202回 日本内科学会 東海地方会例会 抄録集	2007	
5-1-115)	97	Ishikawa M, Narita T, Sato T, et al.	Successful remission using metyrapone in an elderly patient with Cushing disease accompanied by generalized edema.	Geriatrics and Gerontology International	2007	7(3),300-304
5-1-116)	98	諏佐真治, 亀田亘, 神部裕美, 他.	日和見感染症を合併し, メチラポンにて病勢コントロールを行い軽快したクッシング病疑いの1例.	日本内分泌学会雑誌	2007	83(S),120-123
5-1-117)	99	亀田亘, 神部裕美, 諏佐真治, 他.	2回の手術にて寛解せず, メチラポンによる病勢コントロールの上, $\gamma$ -knife治療を行い治療に至ったクッシング病の1例.	日本内分泌学会雑誌	2007	83(S),113-116
5-1-118)	100	山元弘弦, 早川伸樹, 柿澤弘章, 他.	Cushing徴候に乏しく, 画像上で左右差を認めたAIMAHの1割検例.	日本内分泌学会雑誌	2007	83(2),458
5-1-119)	101	中村友美, 豊田長興, 万木孝富, 他.	呼吸筋麻痺によるII型呼吸不全を伴ったCushing病の1例.	第184回 日本内科学会 近畿地方会 例会 抄録集	2007	
5-1-120)	102	半田桂子, 小沼裕寿, 森谷理恵, 他.	腫瘍摘出後高カルシウム血症を呈したCushing症候群の2例.	日本内分泌学会雑誌	2007	83(3),730
5-1-121)	103	川口順子, 齋藤淳, 柴晶子, 他.	MetyraponeにてACTH低下を認めたACTH依存性Cushing症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2007	83(3),786

文献番号	国内 症例 報告 No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊, 号, ページ
5-1-122)	104	櫻田麻耶, 遠藤健, 加藤真子, 他.	メチラボン投与後にうつ血性心不全の改善傾向を示した副腎性クッシング症候群の1例.	ACTH Related Peptides	2007	18,73-75
5-1-123)	105	加藤真子, 関澤直子, 神山隆治, 他.	1型糖尿病発症を契機に発見されたpre(sub)-clinical Cushing病の一例.	ACTH Related Peptides	2007	18,54-55
5-1-124)	106	大和田里奈, 磯崎収, 小田原晶子, 他.	肝原発カルチノイドによる異所性クッシング症候群.	日本内分泌学会雑誌	2007	83(3),769
5-1-125)	107	関敏郎, 三木伸泰, 小野昌美, 他.	残存腫瘍に対してγ-ナイフ照射が有効であったクッシング病の一例.	第16回 日本間脳下垂体腫瘍学会 抄録集	2006	107
5-1-126)	108	平山翠, 齋藤淳, 橋本直子, 他.	PCSIに合併したPheo.術後,更にはBasedow病を併発した症例によるF自律分泌能の経時的変動.	日本内分泌学会雑誌	2006	82(1),163
5-1-127)	109	小林千晶, 小林あかね, 田中みどり, 他.	異なる臨床経過をとった異所性ACTH症候群の4症例.	日本内分泌学会雑誌	2006	82(1),163
5-1-128)	110	小林哲郎, 森川洋, 鈴木亜希子, 他.	周期性異所性ACTH産生腫瘍の1例.	新潟医学会雑誌	2006	120(5),302
5-1-129)	111	高橋まゆみ, 金子和真, 岩崎知之, 他.	メチラボン投与により血糖コントロールが改善したクッシング病の1例.	糖尿病	2006	49(7),572
5-1-130)	112	鈴木美穂, 波多野雅子, 横田千津子, 他.	急激に発症した高血糖・低カリウム血症を契機に異所性ACTH症候群と診断し得た1例.	糖尿病	2006	49(7),573
5-1-131)	113	佐々木富子, 田中孝司.	糖尿病を契機に診断された悪性副腎腫瘍によるクッシング症候群の1例.	江戸川医学会誌	2006	23,21-24
5-1-132)	114	黒澤亜矢子, 崎原哲, 高安忍, 他.	MetyraponeとMitotaneの併用によりコントロールし得た著明な高コルチゾール血症を伴うクッシング病の1例.	第180回 日本内科学会 東北地方会 抄録集	2006	28
5-1-133)	115	伊藤崇子, 小林あかね, 田中みどり, 他.	重症肺炎を併発し治療に難渋したCushing症候群の1例.	新潟医学会雑誌	2006	120(7),400
5-1-134)	116	小島稚子, 青木真吾, 後閑大, 他.	症状コントロールに苦慮したクッシング症候群患者の麻酔経験.	日本臨床麻酔学会誌	2006	26(6),308
5-1-135)	117	徳山芳治, 石塚俊治, 金塚東.	低K血症による横紋筋融解症と糖尿病を呈したクッシング症候群の1例.	糖尿病	2006	49(7),573
5-1-136)	118	南勲, 赤座至, 関澤直子, 他.	画像検査で下垂体腫瘍を認めるが,内分泌検査では異所性ACTH産生症候群に合致して,確定診断に難渋するACTH依存性クッシング症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2006	82(S),92-95
5-1-137)	119	Mizoguchi Y, Kajiume T, Miyagawa S, et al.	Steroid-Dependent ACTH-Produced Thymic Carcinoid: Regulation of POMC Gene Expression by Cortisol via Methylation of Its Promoter Region.	Horm Res	2007	67:257-262
5-1-138)	120	南勲, 館野透, 泉山肇, 他.	代謝異常を伴ったSubclinical Cushing病の1例.	ホルモンと臨床	2006	54(S),71-75
5-1-139)	121	高橋学, 宮田五月, 高野類, 他.	多発性圧迫骨折,動眼神経麻痺を契機に発見されたmacroadenomaによるCushing病の1例.	日本内分泌学会雑誌	2006	82(S.Oct),33-35
5-1-140)	122	村岡亮, 緑川早苗, 谷田部緑, 他.	心不全のため手術適応とならず,メチラボンの投与により血糖コントロールが改善した,高齢クッシング病の一例.	福島医学雑誌	2006	56(4),297-298
5-1-141)	123	中島圭子, 加持雄介, 広瀬充明, 他.	多発性脳梗塞を繰り返し,副腎摘出術が困難なクッシング症候群の内科的治療について.	第5回 日本内分泌学会 中国支部学術集会 抄録集	2005	21
5-1-142)	124	平石喜一郎, 平澤俊行, 土井賢, 他.	困惑状態で自殺企図を認めたCushing syndromeの1症例.	精神神経学雑誌	2005	107(4),404
5-1-143)	125	亀田亘, 神部裕美, 諏佐真治, 他.	オクトレオスキャンによる局在診断を試みたクッシング症候群の1例.	第176回 日本内科学会 東北地方会 抄録集	2005	22
5-1-144)	126	土井賢, 泉山肇, 南勲, 他.	原発巣不明のACTH依存性Cushing症候群における下錐体静脈洞サンプリング(IPSS)の診断的意義の再評価.	日本内分泌学会雑誌	2005	81(1),99
5-1-145)	127	前島勝之, 西澤誠, 伊藤弘樹, 他.	急激な症候の出現・寛解をみた異所性ACTH産生が疑われるクッシング症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2005	81(1),201
5-1-146)	128	林千雅, 沖隆, 飯野和美, 他.	著明な精神症状に苦慮したCushing症候群の一例.	日本内分泌学会雑誌	2005	81(S),71-74
5-1-147)	129	Kanno K, Morokuma Y, Tateno T, et al.	Olfactory Neuroblastoma Causing Ectopic ACTH Syndrome.	Endocrine Journal	2005	52(6),675-681
5-1-148)	130	平山翠, 橋本直子, 松澤陽子, 他.	器質性肺炎部切除後に改善した異所性ACTH症候群を疑う一例.	日本内分泌学会雑誌	2005	81(3),719
5-1-149)	131	若原成行, 稲葉聡, 牧野耕和, 他.	MetyraponeとTriostaneの併用療法が奏効したCushing病の一例.	日本内分泌学会雑誌	2005	81(3),720
5-1-150)	132	松尾崇, 山口秀樹, 米川忠人, 他.	トルコ鞍拡大と周期性ACTH分泌を示した異所性ACTH症候群の1例.	ACTH Related Peptides	2005	16(S),257-269
5-1-151)	133	泉山肇, 南勲, 深井希, 他.	経過中に副腎不全に移行した原発巣不明のACTH依存性Cushing症候群の一例.	ACTH Related Peptides	2005	16(S),191-198
5-1-152)	134	本田宗宏, 藤川博敏, 森保道, 他.	異所性ACTH産生によりCushing症候群を呈した膵原発ガストリノーマの一例.	日本内分泌学会雑誌	2005	81(1),188
5-1-153)	135	古家美幸, 辻井悟, 石井均, 他.	ペンテトチドシンチが有用であった異所生ACTH症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2005	81(S),104-107
5-1-154)	136	鈴木美穂, 横田千津子, 西川亮, 他.	若年性の高血圧症にて発見されたCushing病の一例.	日本内分泌学会雑誌	2005	81(3),696

文献番号	国内症例報告No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊号、ページ
5-1-155)	137	井寛一彦, 森田剛文, 梶山広明, 他.	内分泌的治療,手術および化学療法により寛解し得たクッシング症候群を呈した異所性ACTH産生卵巣癌の1例.	日本産科婦人科学会雑誌	2004	56(2),310
5-1-156)	138	梅田大視, 石崎誠二, 稲垣朱実.	薬物療法を試みたACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成の1例.	新薬と臨床	2004	53(4),477-482
5-1-157)	139	岩田実, 山本由紀, 藤田聡, 他.	気管支カルチノイドによる異所性ACTH産生Cushing症候群の1例.	日本内科学会雑誌	2004	93(2),370-372
5-1-158)	140	広瀬貴之, 成田淳一, 中山秀章, 他.	日和見肺感染症を併発した,原発不明ACTH産生腫瘍によるCushing症候群の1例.	第114回 日本内科学会 信越地方会 抄録集	2004	38
5-1-159)	141	南勲, 今井泰平, 萩原康二, 他.	著明な低K血症と皮膚色素沈着を呈し,大量DEX抑制試験で抵抗性を示したクッシング病の1例.	第15回 CRH・ACTH研究会 抄録集	2004	18
5-1-160)	142	茶木辰治, 佐藤文俊, 大口裕人, 他.	メチラボン投与にて高血圧・低カリウム血症の改善を得たクッシング病の1例.	第173回 日本内科学会 東北地方会 抄録集	2004	22
5-1-161)	143	龍野一郎, 陶山佳子, 柴田貴久, 他.	糖尿病・ネフローゼ症候群・真菌性敗血症に伴う多発性肺膿瘍を合併したEctopic ACTH症候群が疑われる1例.	第518回 日本内科学会 関東地方会 抄録集	2004	19
5-1-162)	144	木村寛也, 野村馨, 肥塚直美, 他.	ACTH非依存性両側副腎大結節性過形成(AIMAH)の2症例へのメピロン長期投与の効果.	日本内分泌学会雑誌	2004	80(1),205
5-1-163)	145	出雲博子, 門伝昌巳.	異所性ACTH産生カルチノイド腫瘍により非ケトン性高浸透圧性昏睡を来たした一症例.	日本内分泌学会雑誌	2004	80(1),208
5-1-164)	146	佐藤文俊, 阿部高明, 種本雅之, 他.	クッシング症候群における術前のメチラボン治療による周術期の心血管リスクの軽減について.	日本内分泌学会雑誌	2004	80(2),492
5-1-165)	147	富田学, 増井友里, 前川武雄, 他.	クッシング症候群を合併した悪性黒色腫の1例.	第18回 日本色素細胞学会 年次学術大会 抄録集	2004	40
5-1-166)	148	横井寿, 柏崎由香, 日下部美帆, 他.	妊娠中に発見されたクッシング症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2004	80(3),633
5-1-167)	149	泉山肇, 平田結喜緒.	原発巣不明のACTH依存性Cushing症候群で経過中に副腎不全に移行した一症例.	日本内分泌学会雑誌	2004	80(3),590
5-1-168)	150	南勲, 今井泰平, 萩原康二, 他.	著明な低K血症と皮膚色素沈着を呈し,大量デキサメタゾン抑制試験に抵抗性を示したCushing病の1例.	ACTH Related Peptides	2004	15,131-139
5-1-169)	151	蘆立恵子, 川村光信, 宮崎滋, 他.	手術で除去し得ず,再増大した腫瘍に対し,γ-knifeが奏効したCushing病の一例.	第15回CRH・ACTH研究会 抄録集	2004	22
5-1-170)	152	祖山暁子, 齋藤淳, 伊藤浩子, 他.	メピロンにてACTHの低下を見たCushing病の一例.	第3回 日本内分泌学会 関東甲信越支部学術集会 抄録集	2003	51
5-1-171)	153	山岸俊夫, 小原克也, 小針瑞男, 他.	大動脈瘤を伴ったCushing症候群の1例-副腎摘出後の経過-	日本内科学会東北地方会々誌	2003	15(1),49
5-1-172)	154	置田香織, 藤田淳, 佐々木一郎, 他.	メチラボンにて長期治療したACTH依存性Cushing症候群の一例.	日本内分泌学会雑誌	2003	79,99
5-1-173)	155	山下美保, 沖隆, 柏原裕美子, 他.	多彩なPOMC関連ペプチド分泌を認めたクッシング病の一例.	日本内分泌学会雑誌	2003	79(1),64
5-1-174)	156	舘愛子, 武田仁勇, 米田隆, 他.	隣方ストロノーマに合併した異所性ACTH症候群に対しメチラボンが有効であった一例.	日本内分泌学会雑誌	2003	79(1),223
5-1-175)	157	大石美裕紀, 緑川早苗, 橋本重厚, 他.	典型的なCushing徴候を有したACTH依存性Cushing症候群にもかかわらず,ACTH産生部位の特定が困難であった一例.	日本内分泌学会雑誌	2003	79(1),223
5-1-176)	158	神山隆治, 加藤博樹, 藤原秀臣, 他.	妊娠中にクッシング症候群が顕在化し,血小板減少症,肺出血を合併した1例.	ACTH Related Peptides	2003	13,269-275
5-1-177)	159	泉山肇, 土井賢, 山本満千, 他.	心房粘液腫による脳塞栓を発症したCarney complex(CNC)の一例.	ACTH Related Peptides	2003	13,253-260
5-1-178)	160	近藤正樹, 稲垣朱実, 深見亜也子, 他.	メチラボンでコントロールされた異所性ACTH産生胸腺カルチノイドによるCushing症候群(ク)の1例.	第191回 日本内科学会 東海地方会 抄録集	2003	30
5-1-179)	161	Yo K, Kubota K, Nomura M, et al.	Cushing's Syndrome Associated with Adenocarcinoma of the Lung.	Internal Medicine	2003	42(9),831-833
5-1-180)	162	田上玲奈, 長谷川真樹, 長谷川瑞江, 他.	Cushing症候群を呈しカリニ肺炎を合併した肺小細胞癌の一例.	医療	2003	57(S),146
5-1-181)	163	川島敏郎, 織田麻里子, 久野泰介, 他.	原因不明のACTH過剰分泌に伴うCushing症候群による症状性精神障害の一例.	総合病院精神医学	2003	15(S),113
5-1-182)	164	北村由梨, 城所葉, 岡島史宜, 他.	診断に苦慮したCushing病.	日本内分泌学会雑誌	2003	79,88
5-1-183)	165	松下隆哉, 芝優佳, 藤中雄一, 他.	Trilostane, Metyrapone投与中に腫瘍が顕在化したCushing病の一例.	日本内分泌学会雑誌	2003	79,86
5-1-184)	166	赤嶺晋治, 岡忠之, 村岡昌司, 他.	術後放射線治療が奏功しているACTH産生胸腺カルチノイドの1手術例.	第21回 日本胸腺研究会	2002	20
5-1-185)	167	榎澤政広, 本島新司.	胸腺異型カルチノイドによる異所性ACTH症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2002	78(1),173
5-1-186)	168	土井賢, 西村幸, 深井希, 他.	内科的にコントロールされ,経過観察中の原発巣不明の異所性ACTH症候群の一例.	ACTH Related Peptides	2002	12,147-153
5-1-187)	169	岩淵薫, 鈴木潤, 王文輝, 他.	急性心不全により発見されたクッシング症候群の1例.	日本内科学会東北地方会々誌	2002	14(3),26

文献番号	国内症例報告No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊, 号, ページ
5-1-188)	170	鈴木慎吾, 鈴木究子, 長山浩士, 他.	長期未治療にて経過したCushing症候群の1例.	第188回 日本内科学会 東海地方会 抄録集	2002	50
5-1-189)	171	佐藤文俊, 阿部倫明, 阿部高明, 他.	メチラボン療法が奏効したCushing症候群による心不全の2例.	日本内分泌学会雑誌, 第6回 日本心血管内分泌代謝学会	2002	78(2),463
5-1-190)	172	稲垣正俊, 明智龍男, 内富庸介, 他.	嗅神経芽細胞腫による精神症状を伴うCushing症候群に対しmetyraponeが奏効した一症例.	総合病院精神医学	2002	14(S),147
5-1-191)	173	奥田謙治, 島津章, 小林智子, 他.	酢酸オクトレオチドが有効であった原発巣不明の異所性ACTH産生腫瘍の1例.	ホルモンと臨床	2002	50(S),160-165
5-1-192)	174	錦織桃子, 佐々木義行, 藤井正俊, 他.	異所性ACTH産生性Cushing症候群を合併した肺小細胞癌の1例.	内科	2001	88(1),159-161
5-1-193)	175	作石かおり, 田口学, 竹下彰, 他.	降Gastrinomaの肝転移で著明な異所性ACTH産生性Cushing症候群をきたした症例.	ホルモンと臨床	2001	49(S),178-186
5-1-194)	176	Omori N, Nomura K, Omori K, et al.	Rational, Effective Metyrapone Treatment of ACTH-Independent Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia(AIMAH).	Endocrine Journal	2001	48(6),665-669
5-1-195)	177	堀川玲子, 長石純一, 安達昌功, 他.	クッシング症候群を合併したMcCune Albright症候群の乳児例.	ホルモンと臨床	2001	49(S),98-103
5-1-196)	178	塩之内太, 山田信博.	急激に発症した異所性ACTH産生腫瘍の一例.	Japanese Circulation Journal	2001	65(S2),611
5-1-197)	179	安澤佐織, 豊田長興, 岩崎真佳, 他.	視床下部・下垂体・副腎系でのfeed-back機構の異常が考えられた周期性クッシング症候群の1例.	ホルモンと臨床	2001	49(S),52-56
5-1-198)	180	垣屋聡, 立川和重, 三浦義孝, 他.	治療に難渋している海綿静脈洞内ectopic adenomaによるCushing病の一例.	日本内分泌学会雑誌	2000	76(S),89
5-1-199)	181	二俣健, 進士陽子, 周東祐仁, 他.	副腎癌の一例.	日本内分泌学会雑誌	2000	76(S),107
5-1-200)	182	花村英明, 渡辺孝之, 木村茂樹, 他.	著明な低カリウム血症を呈したクッシング病の一例.	共済医報	2000	49(1),63
5-1-201)	183	東中川光, 細川記代, 土井賢, 他.	肺原発腺癌によると考えられる異所性ACTH症候群の1例.	ACTH Related Peptides	2000	10,301-307
5-1-202)	184	堀川玲子, 長石純一, 横内かおり, 他.	クッシング症候群を発症したMcCune Albright症候群の乳児例.	日本内分泌学会雑誌	2000	76(1),114
5-1-203)	185	加藤修司, 広野明, 西野真紀, 他.	ACTH産生下垂体腫瘍の2症例.	四国医学雑誌	2000	56(2),79
5-1-204)	186	櫻井達也, 飯田啓二, 牧野哲也, 他.	診断に苦慮し両側副腎切除術を行ったACTH依存性Cushing症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2000	76122
5-1-205)	187	鳥海正明, 田中孝司, 岡崎亮, 他.	左副腎摘出後に副腎不全をきたしたが,6ヶ月後に約150g大の腫瘍を再発したCushing症候群の一例.	ACTH Related Peptides	1999	9,299-306
5-1-206)	188	北里博仁, 萩井謙士, 木村洋貴, 他.	メビロン試験陽性でCRH試験陰性であった異所性ACTH産生腫瘍の1例.	ホルモンと臨床	1999	47(7),717-722
5-1-207)	189	山王なほ子, 田原重志, 吉田陽一, 他.	海綿静脈洞内ectopic ACTH産生下垂体腺腫の1例 cavernous sinus samplingのpitfall.	ACTH Related Peptides	1999	10,283-290
5-1-208)	190	岡田稔久, 立花克彦, 足立昌功, 他.	内科的保存療法で寛解した4歳男児Cushing病の一例.	日本内分泌学会雑誌	1998	74(1),69
5-1-209)	191	秋元友里, 大村昌夫, 宮本輝和, 他.	下垂体腺腫,甲状腺腫,副甲状腺腫,胃カルチノイド,グルカゴノーマ,副腎皮質腺腫を合併した多発性内分泌腺腫症(MEN)I型の1割検例.	ホルモンと臨床	1997	45(S),251-254
5-1-210)	192	小林晃, 草鹿育代, 橋本徹, 他.	副腎皮質ホルモン合成阻害剤療法後に下垂体腫瘍を描出し得たCushing病の1例.	日本内分泌学会雑誌	1996	72(5),820
5-1-211)	193	岡崎研太郎, 樋之口美幸, 田端作好, 他.	難治性クッシング病に対する長期メビロン治療の2例.	日本内分泌学会雑誌	1995	71(6),787
5-1-212)	194	仲野淳子, 新村進, 渡辺英綱, 他.	原発性副腎皮質結節性過形成として3年間メビロンを投与後, ACTHが異常高値を示したクッシング症候群の1例.	Modern Physician	1994	14(4),547-550
5-1-213)	195	谷本賢明, 岡本健志, 寺下一弥, 他.	ACTH産生腫瘍を有する症例の麻酔経験.	麻酔	1994	43(11),1785-1786
5-1-214)	196	小林裕一, 大村昌夫, 三木隆司, 他.	異所性ACTH産生腫瘍によるクッシング症候群2例のメビロン治療.	日本内分泌学会雑誌	1994	70(7),762
5-1-215)	197	高村昇, 秋野公造, 上山裕文, 他.	メチラボン単独にてホルモンの長期改善を認めた局在診断が困難なクッシング症候群の一例.	日本内分泌学会雑誌	1994	70(7),665
5-1-216)	198	森田浩之.	レセルピンと少量の下垂体照射で寛解したCushing病の1例.	ホルモンと臨床	1993	41(S),30-33
5-1-217)	199	住友高, 須田俊宏, 佐藤雄二, 他.	クッシング病の治療について -下垂体照射+プロモクリプチン+メチラボン併用療法-	日本内分泌学会雑誌	1992	68(9),816
5-1-218)	200	山川賢一, 植木俊仁, 藤山薫, 他.	メチラボンとバルプロ酸ナトリウムの併用療法を試みた再発性Cushing病の1例.	日本内分泌学会雑誌	1992	68(9),858
5-1-219)	201	中本康朗, 田淵義勝, 佐伯集一, 他.	慢性関節リウマチの長期治療中に発見された老年者クッシング症候群の1症例.	日本老年医学会雑誌	1992	29(1),54-58
5-1-220)	202	荒木浩子, 中川典明, 吉田明子, 他.	プロモクリプチンとメビロンが有効であったクッシング病の1例.	ホルモンと臨床	1991	39(S17),6-8
5-1-221)	203	野村英樹, 東滋, 蘇馬隆一郎, 他.	Cushing症候群を合併した家族性甲状腺腫様癌の1例.	日本内科学会雑誌	1991	80(1),104-105

文献番号	国内症例報告No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊, 号, ページ
5-1-222)	204	梅森久視, 岡崎亮, 貴田岡正史, 他.	CyproheptadineとMetyraponeの併用にて良好な治療効果が得られたCushing病の1例.	日本内分泌学会雑誌	1989	65(9),917
5-1-223)	205	小原孝雄, 中川光二, 慶松元興, 他.	ヒステリー発作およびreserpine-Metyrapone投与を契機に突然寛解したCushing病の各1症例.	日本内科学会雑誌	1976	65(9),906-912
5-1-224)	206	小田桐恵美, 出村博, 出村黎子, 他.	Amino-glutethimidelにより臨床症状の著明な改善がみられたCushing症候群の1例.	総合臨床	1976	25(3),566-571
5-1-225)	207	米津太志, 土井賢, 深井希, 他.	Lambert-Eaton症候群で初発した肺小細胞癌の経過中に発症した異所性ACTH症候群の1例.	ACTH Related Peptides	2002	12,155-160
5-1-226)	208	諸隈ゆり, 西村幸, 館野透, 他.	異所性ACTH産生嗅脳神経芽腫の上顎洞内転移と考えられる1例.	ACTH Related Peptides	2002	13,107-114
5-1-227)	209	土屋恭一郎, 泉山肇, 土井賢, 他.	血中ACTHの著明な解離を認めた悪性胃カルチノイドによる異所性ACTH症候群の1例.	ACTH Related Peptides	2002	13,115-122
5-1-228)	210	小山美佐恵, 伊東康男, 鍵本比呂志, 他.	サルモネラによる化膿性髄膜炎,腸腰筋膿瘍,MRSA腸炎を合併したクッシング病の1例.	ACTH Related Peptides	2002	13, 133
5-1-229)	211	前坂明子, 石川愉子, 堀川玲子, 他.	腫瘍の局在診断に難渋しているCushing病の一男児例.	ACTH Related Peptides	2002	13,173-182
5-1-230)	212	保坂博章, 竹尾愛理, 布施まさみ, 他.	発症より18年を経て2回目の再発をきたしたCushing病の1例.	ACTH Related Peptides	2002	13,185-192
5-1-231)	213	神山隆治, 加藤博樹, 森本信二, 他.	妊娠中にクッシング症候群が顕在化し,血小板減少症,肺出血を併発した1例.	ACTH Related Peptides	2002	13,269-275
5-1-232)	214	赤司俊彦, 東條克能, 范揚文, 他.	ACTHの周期性異常分泌を認めた,原発巣不明の異所性ACTH症候群の1例.	ACTH Related Peptides	2003	14,69-74
5-1-233)	215	南勲, 今井泰平, 萩原康二, 他.	著明な低K血症と皮膚色素沈着を呈し,大量デキサメタゾン抑制試験に抵抗性を示したCushing病の1例.	ACTH Related Peptides	2004	15,131-139
5-1-234)	216	鈴木美穂, 波多野雅子, 皆川晃伸, 他.	重症感染症,重篤な精神症状を併発した異所性ACTH症候群の2例.	ACTH Related Peptides	2004	15,213-221
5-1-235)	217	米川忠人, 片上秀喜, 山口秀樹, 他.	当科における異所性ACTH産生腫瘍5例の臨床像.	ACTH Related Peptides	2005	16,271-276
5-1-236)	218	杉山美帆, 関口芳弘, 名和知久礼, 他.	手術困難なため薬物療法を行ったACTH産生下垂体部腫瘍の1例.	ACTH Related Peptides	2006	17,111-117
5-1-237)	219	永野秀和, 山本恭平, 潤間勲子, 他.	メチラボンが著効した,ノカルジア肺膿瘍と肺結核を併発した異所性ACTH産生腫瘍の1例.	ACTH Related Peptides	2006	17,119-128
5-1-238)	220	土井賢, 今井泰平, 岩科将虎, 他.	異所性ACTH産生腫瘍に対するオクトレオチドの有効性.	ACTH Related Peptides	1998	8,167-172
5-1-239)	221	Ishido H, Yamashita N, Kitaoka M, et al.	ゾリンジャー-エリソン症候群と関連した異所性ACTH症候群の症例 化学的副腎摘出を行った長期生存例.	Endocrine Journal	1994	41(2),171-176
5-1-240)	222	Doi M, Imai T, Shichiri M, et al.	Octreotide-Sensitive Ectopic ACTH Production by Islet Cell Carcinoma with Multiple Liver Metastases.	Endocrine Journal	2003	50(2),135-143
5-1-241)	223	Sato H, Kanai G, Kajiwara H, et al.	Small-cell Carcinoma of the Endometrium Presenting as Cushing's Syndrome.	Endocrine Journal	2010	57(1),31-38
5-1-242)	224	小澤恵, 沖隆, 渡邊文枝, 他.	mitotaneにてACTHの低下および腫瘍縮小を認めたCushing病の1例.	ホルモンと臨床	1998	46(夏季増刊),60-64
5-1-243)	225	後藤敏孝, 佐藤栄一, 高田徹, 他.	メチラボン投与により急激な呼吸不全をきたしたCushing症候群の1例.	感染症学雑誌	2010	84(2),224
5-1-244)	226	西裕, 鈴木稔, 蓬田博, 他.	Cushing病による症候性精神障害を呈した1症例.	精神科	2004	5(4),316-322
5-1-245)	227	橋本直子, 平山翠, 齋藤淳, 他.	オクトレオチド徐放剤が奏功した,原発不明の異所性ACTH症候群の1例.	千葉医学雑誌	2007	83(1),24
5-1-246)	228	根津潤, 岩崎知之, 加藤英明, 他.	異所性ACTH産生症候群に合併した糖尿病がmetyrapone投与後に改善した1症例.	糖尿病	2007	50(7),531
5-1-247)	229	佐々木伸浩, 筒信隆, 井手均, 他.	メチラボンが奏効した異所性ACTH産生腫瘍合併2型糖尿病患者の1例.	糖尿病	2009	52(2),178
5-1-248)	230	鈴木留美, 伊藤悠基夫, 岡本高宏, 他.	副腎原発腫瘍myxoid variantの2例.	内分泌外科	2007	24(4),203-213
5-1-249)	231	高橋恭子, 大木康史, 本間亜矢子, 他.	極低出生体重児として出生し4歳を迎える重症McCune Albright症候群の1例.	日本小児科学会雑誌	2007	111(2),232
5-1-250)	232	永野秀和, 山本恭平, 潤間勲子, 他.	ノカルジア肺膿瘍および肺結核を併発した原発不明異所性ACTH産生腫瘍に対し,メチラボンが著効を示した1例.	第531回 日本内科学会 関東地方会 抄録集	2005	21
5-1-251)	233	岩本敦夫, 北原慈和, 大塚修, 他.	Pneumocystis肺炎を併発したACTH依存性Cushing症候群の1例.	第547回 日本内科学会 関東地方会 抄録集	2007	33
5-1-252)	234	長倉芳樹, 伊藤聡, 関根秀明, 他.	異所性ACTH産生腫瘍を併発した小細胞癌の1例.	第570回 日本内科学会 関東地方会 抄録集	2010	36
5-1-253)	235	吉川雄一郎, 岩本隆志, 阿部浩子, 他.	遠隔転移を伴う甲状腺髄様癌による異所性ACTH産生症候群の1例.	日本内科学会雑誌	2010	99(S),137
5-1-254)	236	高橋健太郎, 飯田啓二, 工藤工, 他.	メチラボンに奇異な反応を示した異所性ACTH産生褐色細胞腫の1例.	日本内分泌学会雑誌	2002	78(2),315

文献番号	国内 症例 報告 No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊, 号, ページ
5-1-255)	237	栗原進, 鈴木美穂, 波多野雅子, 他.	異所性ACTH症候群の2症例.	日本内分泌学会雑誌	2003	79, 81
5-1-256)	238	武田昌也, 大塚文男, 三好智子, 他.	左腎下部に発生したparangliomaによる異所性ACTH症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2004	80(3),664
5-1-257)	239	大原佳代子, 丸山太郎, 森本二郎, 他.	ACTH産生腫瘍によるCushing症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2005	81(3),727
5-1-258)	240	山本泰弘, 米田隆, 臼倉幹哉, 他.	ドパミンアゴニスト,ペルゴリド投与が有効であった周期性Cushing症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2006	82(1),181
5-1-259)	241	足立浩一, 松下まどか, 村瀬孝司, 他.	メチラボン投与により血清コルチゾール値の著明な改善を認めた原発不明異所性ACTH症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2008	83(4),1051
5-1-260)	242	田淵優希子, 吉岡康多, 齊藤宜之, 他.	異所性ACTH症候群を呈した胸腺カルチノイドの1例.	日本内分泌学会雑誌	2007	83(S),248-250
5-1-261)	243	高橋友里恵, 森本玲, 工藤正孝, 他.	両側副腎にアルドステロン産生微小腺腫を伴ったクッシング症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2009	85(S),123-125
5-1-262)	244	佐々木善浩, 本田宗宏, 森保道, 他.	高血糖で発症し,急速に進行したACTH産生肺小細胞癌の一部検例.	日本内分泌学会雑誌	2009	85(S),177-179
5-1-263)	245	重川貴子, 佐藤哲文, 溝渕知司, 他.	副腎皮質刺激ホルモン産生異所性褐色細胞腫の周術期管理の1症例.	麻酔	2007	56(4),442-445
5-1-264)	246	鈴木滋, 松尾公美浩, 上田修, 他.	異所性ACTH産生によるCushing症候群の1例.	日本小児科学会雑誌	2009	113(6),1008
5-1-265)	247	中島一恵, 吉澤幸弘, 大木康史, 他.	McCune-Albright症候群に伴う高Ca血症をincadronateにより治療した極低出生体重児の1例.	日本未熟児新生児学会雑誌	2009	21(2),226-230
5-1-266)	248	松澤幸恵, 山崎恒, 小林代喜夫.	確定診断に海綿静脈洞サンプリングが有用であったクッシング病の9歳女児例.	小児科	1999	40(11),1515-1518
5-1-267)	249	吉村洋三, 他.	クッシング病の1例.	日本小児科学会雑誌	1987	91(5),1295
5-1-268)	250	石井宏明, 鈴木悟, 四宮健, 他.	局在診断に難渋しているACTH依存性Cushing症候群の1例.	信州医学雑誌	2010	58(3),121
5-1-269)	251	花谷聡子, 小野薫, 佐田公範, 他.	下垂体への定位放射線療法とメチラボン投与が著効した老年発症クッシング病の1例.	日本老年医学会雑誌	2010	47(4),369
5-1-270)	252	石井翔, 立木美香, 田辺晶代, 他.	腸腰筋腫瘍を合併したACTH依存性Cushing症候群の疑い例.	東京女子医科大学雑誌	2010	80(6-7),156-158
5-1-271)	253	石井尚登, 酒井謙, 宮嶋雅一, 他.	メチラボン投与中に下垂体腺腫卒中を呈したCushing病の1例.	日本内分泌学会雑誌	2010	86(S),27-29
5-1-272)	254	Suzuki K, Hattori Y, Aoki C, et al.	An ACTH-secreting Pituitary Adenoma Within the Sphenoid Sinus.	Internal Medicine	2010	49(8),763-766
5-1-273)	255	Kondo T, Matsuyama R, Ashihara H, et al.	A Case of Ectopic Adrenocorticotropic Hormone-producing Pancreatic Neuroendocrine Tumor with Multiple Liver Metastases.	Endocrine Journal	2010	57(3),229-236
5-1-274)	256	青木厚, 浅野智子, 木本瑞穂, 他.	Cyclic Cushing症候群を呈し,異所性ACTH産生腫瘍が疑われた1例.	第10回 日本内分泌学会 関東甲信越支部学術集会 抄録集	2010	26
5-1-275)	257	齊木亮, 小泉剛, 田所梨枝, 他.	急速に進行し異所性ACTH症候群が疑われたCushing病の1例.	第10回 日本内分泌学会 関東甲信越支部学術集会 抄録集	2010	32
5-1-276)	258	杉澤潤, 岡村賢一, 小西美絵乃, 他.	海綿静脈洞サンプリング,γ3-MSH/ACTH比から異所性が示唆されるも,局在を同定できないACTH依存性クッシング症候群の1例.	第10回 日本内分泌学会 関東甲信越支部学術集会 抄録集	2010	55
5-1-277)	259	臼井公紹, 椎原淳, 佐藤大希, 他.	経過中に著明な低カリウム血症を認めた肺癌の1例.	第49回 日本肺癌学会 東北支部会, 第36回 日本呼吸器内視鏡学会 東北支部会 抄録集	2010	8
5-1-278)	260	小野美澄, 岩倉芳倫, 森本玲, 他.	ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成(AIMAH)によるCushing症候群の1例.	第192回 日本内科学会 東北地方会 抄録集	2010	26
5-1-279)	261	川堀健一, 足立淳一郎, 山口実菜, 他.	糖尿病・高血圧で治療中,心不全を契機に発見されたCushing症候群の1例.	第574回 日本内科学会 関東地方会例会 抄録集	2010	
5-1-280)	262	梶本恵津子, 出口有近, 佐藤紀子, 他.	メチラボン投与にてコルチゾールとACTHが正常化した腎盂癌を合併するACTH依存性クッシング症候群の1例.	第192回 日本内科学会 近畿地方会例会 抄録集	2010	
5-1-281)	263	吉川雄一郎, 岩本隆志, 阿部浩子, 他.	遠隔転移を伴う甲状腺腫瘍による異所性ACTH産生症候群の1例.	日本内分泌学会雑誌	2010	86(2), 575-576
5-1-282)	264	大西章史, 渡邊恭子, 平柳恵太, 他.	原発不明異所性ACTH症候群の1例.	第48回 日本糖尿病学会 中国四国地方会総会 抄録集	2010	78
5-1-283)	265	齊木亮, 小泉剛, 田所梨枝, 他.	急激な経過を辿ったクッシング病の1例.	第37回 神奈川内分泌症例検討会	2010	
5-1-284)	266	佐久間一基, 齋藤淳, 渡邊隆史, 他.	肺動脈サンプリングで局在診断できた異所性ACTH産生症候群の1例.	第38回 神奈川内分泌症例検討会	2010	
5-1-285)	267	Sato H, Kajiya H, Kanai G, et al.	Atypical Thymic Carcinoid Associated with Cushing's Syndrome.	Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine	2010	35(2)78-82
5-1-286)	268	瀧上慶一, 堀元直哉, 佐田憲映, 他.	血栓性血小板減少性紫斑病を合併した異所性ACTH症候群の1例.	第102回 日本内科学会 中国地方会 例会 抄録集	2010	
5-1-287)	269	Tani Y, Sugiyama T, Izumiyama H, et al.	Ectopic ACTH syndrome caused by bronchial carcinoid tumor indistinguishable from Cushing's disease.	Endocrine Journal	2010	57(8),679-686
5-1-288)	270	仲村光輝, 海田正俊, 伊良波淳, 他.	Cushing症候群(異所性ACTH産生腫瘍)を呈した原発不明神経内分泌腫瘍の1例.	日本消化器病学会雑誌	2010	107(S),928

文献番号	国内症例報告 No.	著者	タイトル	雑誌名	年	刊, 号, ページ
5-1-289)	271	浅野麻衣, 田辺晶代, 立木美香, 他.	直腸癌による異所性ACTH症候群の一例.	日本内分泌学会雑誌	2010	86(2)569
5-1-290)	272	立木美香, 石垣沙織, 田中聡, 他.	脊髄転移をきたしたACTH産生下垂体癌の一例.	日本内分泌学会雑誌	2010	86(2)568-569
5-1-291)		Jubiz W, Matsukura S, Meikle AW et al.	Plasma metyrapone, adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and deoxycortisol levels. Sequential changes during oral and intravenous metyrapone administration.	Arch Intern Med.	1970	125(3):468-471
5-1-292)		Hotham NJ, Ilett KF, Hackett LP, et al.	Transfer of metyrapone and its metabolite, rac-metyrapol, into breast milk.	J Hum Lact.	2009	25(4), 451-454
5-2-1)		Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, et al.	Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement.	J. Clin. Endocrinol. Metab.	2008	93: 2454-2462
5-2-2)		Shalet S and Mukherjee A.	Pharmacological treatment of hypercortisolism.	Curr. Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008	2008	15: 234-238
5-2-3)		Igaz P, Tómböl Z, Szabó PM, et al.	Steroid biosynthesis inhibitors in the therapy of hypercortisolism: theory and practice.	Curr. Med. Chem.	2008	15: 2734-2747
5-2-4)		Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al.	Cushing's syndrome.	Lancet	2006	367: 1605-1617
5-2-5)		Richard A. Feelders, Leo J. Hofland Wouter, W. de Herder.	Medical Treatment of Cushing's Syndrome: Adrenal-Blocking Drugs and Ketoconazole.	Neuroendocrinology	2010	92(suppl 1):111-115
5-2-6)		Bergstrand CG, Nilsson KO.	Treatment of Cushing's disease in children.	Acta Paediatr Scand.	1982	71(1):1-6
5-2-7)		Owen M. Wolkowitz and Victor I. Reus.	Treatment of depression with antigluco-corticoid drugs.	Psychosom. Med.	1999	61: 698-711
5-3-1)		荒井園枝, 須田俊宏, 飯野史郎, 他 訳.		Textbook of endocrinology 5th ed(原著第5版. 1981); 東京: 廣川書店	1983	p.350-364, 1496-1499
5-3-2)		阿部正和, 尾前照雄, 河合忠一, 他 編		クッシング症候群 内科 MOOK25; 東京: 金原出版;	1984	p.161-173
5-3-3)		福井次矢, 黒川清 監修.		ハリソン内科学 第3版(原著第17版, 2008). メディカル・サイエンス・インターナショナル;	2009	p.2286-2288, 2332-2337
5-3-4)		Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky et al.		Williams Textbook of endocrinology 11th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;	2008	p.464-77, 1812-1814
5-3-5)		J. Larry Jameson, Leslie J. De Groot.		Endocrinology Adult and Pediatric 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;	2010	p.282-311
5-3-6)		小川 聡 編.		内科学書7版. 東京: 中山書店	2009	p.145-152
5-3-7)		平田結喜緒, 成瀬光栄 編.		クッシング症候群診療マニュアル. 東京: 診断と治療社;	2009	p.105-107, 139-142, 170-171
5-3-8)		五十嵐 隆, 大澤 真木子, 河野陽一, 他 編		ネルソン小児科学原著17版. 東京: エルゼビア・ジャパン;	2005	p.1942-1944
5-3-9)		大関 武彦, 近藤 直美 編		小児科学3版. 東京: 医学書院	2008	p.1526-1529
5-3-10)		Sperling M. Eds.		Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia; Saunders:	2008	p.444-511
5-3-11)		Pescovitz OH and Eugeter EA. Eds.		Pediatric endocrinology, mechanism, manifestations, and management; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,	2004	p.568-600
5-3-12)		Styne DM. Eds.		Pediatric Endocrinology; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,	2004	p.196-217
5-3-13)		日本小児内分泌学会編.		小児内分泌学. 東京: 診断と治療社;	2010	p.370-375
5-3-14)		田苗綾子, 前坂機江, 田中敏章, 他 編.		専門医による新小児内分泌疾患の治療; 東京: 診断と治療社	2007	p.1134-1135
5-4-1)		厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班.		クッシング病の診断と治療の手引き(平成18年度改訂). 平成18年度 総括・分担研究報告書	2007	
6-2-1)		名和田 新, 高柳 涼一, 中山 秀昭 他.	副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班	平成10年度研究報告書	1999	p.11-55