

※※2019年6月改訂(第16版)

※2018年7月改訂

貯 法	室温保存
使用期限	外箱、ラベルに記載

副腎癌化学療法剤
副腎皮質ホルモン合成阻害剤

劇薬・処方箋医薬品*

オペプリム®

ミトタンカプセル

日本標準商品分類番号
8 7 2 4 9 9

承認番号	15800AMY00091
薬価収載	1984年3月
販売開始	1984年3月
再審査結果	1991年3月

Opeprim®

*注意—医師等の処方箋により使用すること

〔警告〕

ショック時や重篤な外傷を受けた時には、一時的に投与を中止すること。

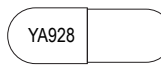
〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

- 重篤な外傷のある患者
〔副腎抑制を起こすおそれがある。〕
- スピロラクトン、ペントバルビタールを投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕

〔原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※〔組成・性状〕

販売名	オペプリム
1カプセル中の成分・含量	ミトタン500mg
1カプセル中の添加物	カプセル内容物： セラセフェート、ステアリン酸マグネシウム、タルク カプセル本体： ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン
色・剤形	白色・硬カプセル(0号)
外形	
大きさ	全長：21.8mm 長径：7.4mm 短径：7.1mm
質量	650mg
識別コード	YA928

〔効能・効果〕

副腎癌

手術適応とならないクッシング症候群

〔用法・用量〕

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。

〔使用上の注意〕

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
副腎皮質からの転移腫瘍以外の肝疾患のある患者
〔代謝が妨げられて蓄積するおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 下垂体性ACTH過剰分泌によるクッシング症候群(クッシング病)の患者には、下垂体腺腫摘出及び下垂体放射線照射等の方法も考慮すること。
 - 投与量が確定するまで治療は入院中に開始すること。
 - 代謝が妨げられて蓄積することがあるので、副腎皮質からの転移腫瘍以外の肝疾患を有する患者には、注意して投与すること。
 - 長期連続大量投与により、**脳の機能障害**を起こすことがある。治療を長期継続する場合は、一定期間ごとに行動的及び神経学的評価を行うこと(「過量投与」の項参照)。

- 本剤の投与により**副腎不全**が起こることがある。このような場合は、副腎ステロイド補充を行うこと。
- 無月経の症状を呈している患者において、本剤の作用により月経が再開することがあるので、投与中及び投与終了後十分な期間避妊させること。
- 眩暈、嗜眠等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分に注意させること。

3. 相互作用

- 併用禁忌(併用しないこと)¹⁾²⁾

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スピロラクトン(アルダクトンA)	本剤の作用が阻害されるおそれがある。	機序は明確でないが、ミトタンの薬効が阻害されるとの海外報告がある。
ペントバルビタール(ラボナ)	睡眠作用が减弱するおそれがある。	機序は明確でないが、ペントバルビタールの睡眠作用を减弱すると海外報告がある。

※※(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エプレノン エサキセロン	本剤の作用が阻害されるおそれがある。	本剤の薬効をこれらの薬剤の類薬(スピロラクトン)が阻害すると報告がある。
トリロスタン	副腎皮質機能抑制作用が増強するおそれがある。	トリロスタンは副腎皮質ステロイドホルモン生合成阻害作用を有する。
CYP3A4で代謝を受ける薬剤 ミダゾラム	併用薬剤の血中濃度が低下し、作用が减弱するおそれがある。	本剤は肝チトクロームP-450(CYP3A4)を誘導するため、CYP3A4で代謝を受ける薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある。

4. 副作用

総計482例での調査において、副作用は329例(68.26%)で、副作用発現件数796件であった。その主なものは食欲不振89件(18.46%)、嘔気51件(10.58%)、 γ -GTP上昇51件(10.58%)、血清コレステロール上昇50件(10.37%)、AST(GOT)上昇41件(8.51%)、ALT(GPT)上昇38件(7.88%)、肝機能障害31件(6.43%)等であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

- 胃潰瘍、胃腸出血
胃潰瘍(0.21%)、胃腸出血(0.21%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 紅皮症
紅皮症(0.41%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 認知症、妄想
認知症(0.21%)、妄想(0.21%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 副腎不全
副腎不全(2.49%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〔薬物動態〕

(外国人データ)

ミトタン10gを経口投与すると血中濃度は4～6時間後に最高となり、その後、徐々に低下する⁵⁾。

副腎皮質癌患者7例にミトタン総量200gを投与したときの本剤投与中止後の血漿中濃度の終末相半減期は18～159日(中央値53日)であった⁶⁾。

投与量の60～65%は吸収されずに糞便中に排泄される。吸収量の4分の1は水溶性代謝物として尿中に排泄され、残りは主に脂肪組織内に蓄積され、次いで副腎に多く蓄積される⁷⁾。

国内で測定された本剤の血漿中濃度と累積投与量の関係は下図のとおりである⁸⁾。

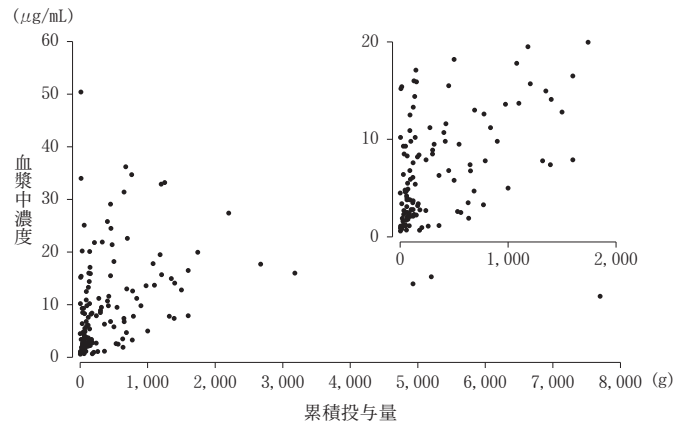


図 国内で測定された本剤の血漿中濃度と累積投与量
(右図は累積投与量2,000g、血漿中濃度20 μ g/mLまでの拡大図)

〔臨床成績〕

全国70施設、103症例についての臨床成績をまとめ、次の1～3の項目につき評価した結果、以下の如く有用性が認められた⁹⁾。

1. ステロイドに対する効果

投与前ステロイドが過剰分泌されていた92症例中75症例(81.5%)で30%以上の減少が認められた。

2. 抗腫瘍効果

腫瘍の大きさが測定された副腎癌34症例において、一時的に腫瘍が縮小した症例を含めると14症例(41.2%)で効果が認められた。

3. 全般的有用性

各担当医師による「++、+、-」の3段階の判定では、次表の如く約65%の症例で有用性が認められた。

症例数(%)

疾患名	症例数	有用性				
		++	+	-	不明	
クッシング病候群	クッシング病	44	17	17	4	6
	副腎腺腫	7	1	3	0	3
	副腎癌	23	5	7	4	7
	*その他	8	4	3	0	1
その他	その他のホルモン産生副腎癌	10	1	5	3	1
	非機能性副腎癌	**12	3	2	4	3
合計		**104	31(29.8)	37(35.6)	15(14.4)	21(20.2)

* 異所性ACTH産性腫瘍6例、結節性副腎異形成(疑)2例。

** 2施設において時期を異にして研究された1例は2つのデータとした。

4. ステロイドに対する効果発現時期

本剤の作用の発現は緩徐であり、見かけ上血中コルチゾールの減少に先んじて17-OHCS、17-KSが減少する傾向がある。

5. 投与量

1～24カプセル/日の範囲で平均8カプセル/日が投与され、癌の症例ではより大量に投与される傾向があった。忍容量及び有効投与量は個人差が大きかった。

⑤ 低血糖

低血糖(0.83%)があらわれることがあるので、低血糖症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑥ 腎障害(尿細管障害)

腎障害(尿細管障害)(0.21%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑦ 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの著しい上昇等を伴う肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次表の副作用があらわれることがある。

種類	副作用発現頻度		
	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	食欲不振、嘔気	嘔吐、下痢等	口内異常感、便秘、腹痛、口渇等
皮膚		発疹、脱毛、掻痒、色素沈着	皮膚乾燥等
中枢神経系	歩行不安定、脳波異常	嗜眠、言語障害、頭痛、眩暈	振戦、不穏、不安、健忘、神経過敏、神経症、しびれ
内分泌		女性型乳房	帯下増加、生殖器出血、ACTH高値等
肝臓 ^{注)}	γ -GTP上昇	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇等	
代謝・栄養	総コレステロール上昇、低尿酸血症		低ナトリウム血症、低カリウム血症
血液 ^{注)}		貧血、白血球減少	血小板増加、眼底出血
腎臓 ^{注)}		浮腫	乏尿、血漿レニン活性上昇
循環器			高血圧、動悸、QT延長
その他		全身倦怠感、味覚異常	耳鳴、腰痛、発熱、のぼせ、脱力感、関節痛、筋肉痛

注)観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

小児において、5～6ヵ月後に中枢神経症状が発現し、急激な血漿中濃度の上昇を来していたとの報告がある³⁾。

8. 過量投与

過量投与により、中枢神経症状があらわれることがある。外国人において、特に血漿中濃度が20 μ g/mLを超えた場合に中枢神経症状が多く認められたとの報告がある⁴⁾。本剤は消失半減期が長いことから、中止後も一定期間観察を行うこと。なお、本剤は脂溶性が高く、分布容積が大きいため、血液透析による除去は期待できない。

〔薬効薬理〕

1. 細胞毒作用¹⁰⁾

副腎組織の変化は皮質に選択的であり、とくに皮質の束状層、網状層の萎縮や壊死がイヌにおいて認められている。

2. ステロイド合成阻害作用^{11)~16)}

ステロイド分泌量の低下が認められるが、その合成阻害部位は、まだ決定されていない。種々の実験による推定阻害部位は、次の反応段階である。

- ・ コレステロール側鎖切断の段階：副腎癌及びクッシング病患者各6例、イヌ (*in vitro*)
- ・ 3位脱水素の段階：副腎癌及びクッシング病患者各6例、ウシ (*in vitro*)
- ・ 21位水酸化の段階：副腎癌患者3例
- ・ 11位水酸化の段階：副腎癌患者3例、ウシ (*in vitro*)
- ・ 18位水酸化の段階：ヒトの摘出副腎癌

3. ステロイド代謝への作用(外国人データ)¹⁷⁾

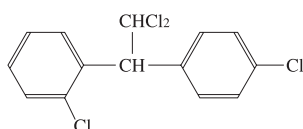
コルチゾールの代謝物のうち、6β-ヒドロキシ体を増加させる。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ミトタン(mitotane)(JAN)

化学名：1,1-Dichloro-2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)ethane

構造式：



分子式：C₁₄H₁₀Cl₄

分子量：320.04

融点：75~79°C

性状：白色～微黄白色の結晶である。クロロホルム、四塩化炭素、アセトニトリル又はシクロヘキサンに溶けやすく、エタノール(95)又はイソオクタンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

〔包装〕

オヘプリル[®]：100カプセル(バラ)

〔主要文献〕

- 1) Wortsman J, et al : *JAMA* 238 : 2527, 1977.
- 2) Straw J A, et al : *Proc Soc Exp Biol Med* 118 : 391-394, 1965.
- 3) Goto T, et al : *Clin Pediatr Endocrinol* 17 : 71-74, 2008.
- 4) Baudin E, et al : *Cancer* 92 : 1385-1392, 2001.
- 5) 薬力学的研究(社内資料).
- 6) Moolenaar AJ, et al : *Cancer Chem Pharm* 7 : 51-54, 1981.
- 7) Moy R H : *J Lab Clin Med* 58 : 296-304, 1961.
- 8) 血漿中濃度と累積投与量に関する資料(社内資料).
- 9) 木野内喬 他：ホルモンと臨床 32 : 913-924, 1984.
- 10) Kaminsky N, et al : *J Natl Cancer Inst* 29 : 127-159, 1962.
- 11) 小島元子 他：日本内分泌学会雑誌 60 : 852-871, 1984.
- 12) Hart M M, et al : *Steroids* 17 : 559-574, 1971.
- 13) 小島元子 他：日本内分泌学会雑誌 58 : 407, 1982.
- 14) 小島元子 他：ホルモンと臨床 29 : 1499-1505, 1981.
- 15) 長沼 廣 他：日本内分泌学会雑誌 58 : 405, 1982.
- 16) Touitou Y, et al : *J Steroid Biochem* 9 : 1217-1224, 1978.
- 17) Bledsoe T, et al : *J Clin Endo* 24 : 1303-1311, 1964.

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ヤクルト本社 医薬安全性情報部
医薬学術部 くすり相談室
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21
銀座木挽ビル
電話：0120-589601
FAX：03-3544-8081

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**
〒104-0061 東京都中央区銀座7-16-21銀座木挽ビル

