

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成

副腎皮質ホルモン合成阻害剤

#処方せん医薬品

# デソパン<sup>®</sup>錠 60mg

## DESOPAN<sup>®</sup> Tab. 60mg

(トリロスタン・素錠)

剤形	素錠
規格・含量	1錠中、トリロスタン 60mg
一般名	和名：トリロスタン(JAN) 洋名：trilostane(JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2008年10月7日 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 発売年月日：1986年2月3日(旧販売名)
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	持田製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・ FAX番号	TEL — — FAX — —

本IFは2010年2月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

# IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

## 2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

## 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

## 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の特徴及び有用性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
  - (1) 和名 ..... 2
  - (2) 洋名 ..... 2
  - (3) 名称の由来 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
  - (1) 和名(命名法) ..... 2
  - (2) 洋名(命名法) ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名(命名法) ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
7. CAS登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分 ..... 3
2. 物理化学的性質 ..... 3
  - (1) 外観・性状 ..... 3
  - (2) 溶解性 ..... 3
  - (3) 吸湿性 ..... 3
  - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 ..... 3
  - (5) 酸塩基解離定数 ..... 3
  - (6) 分配係数 ..... 3
  - (7) その他の主な示性値 ..... 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 3
4. 有効成分の確認試験法 ..... 3
5. 有効成分の定量法 ..... 3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 4
  - (1) 剤形の区別及び性状 ..... 4
  - (2) 製剤の物性 ..... 4
  - (3) 識別コード ..... 4
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 ..... 4
  - (5) 酸価、ヨウ素価等 ..... 4
2. 製剤の組成 ..... 4
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量 ..... 4
  - (2) 添加物 ..... 4

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 4
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 5
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化) ..... 5
7. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 5
8. 溶出試験 ..... 5
9. 生物学的試験法 ..... 5
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 5
11. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 5
12. 力価 ..... 5
13. 容器の材質 ..... 5
14. その他 ..... 5

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 6
2. 用法及び用量 ..... 6
3. 臨床成績 ..... 6
  - (1) 臨床効果 ..... 6
  - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験 ..... 6
  - (3) 探索的試験：用量反応探索試験 ..... 6
  - (4) 検証的試験 ..... 6
  - (5) 治療的使用 ..... 7
    - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 ..... 7
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 ..... 7

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 8
2. 薬理作用 ..... 8
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 8
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 8

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 9
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 9
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 9
  - (3) 通常用量での血中濃度 ..... 9
  - (4) 中毒症状を発現する血中濃度 ..... 9
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 10
  - (1) 吸収速度定数 ..... 10
  - (2) バイオアベイラビリティ ..... 10
  - (3) 消失速度定数 ..... 10
  - (4) クリアランス ..... 10

(5) 分布容積	10
(6) 血漿蛋白結合率	10
3. 吸 収	10
4. 分 布	10
(1) 血液－脳関門通過性	10
(2) 胎児への移行性	10
(3) 乳汁中への移行性	10
(4) 髄液への移行性	10
(5) その他の組織への移行性	10
5. 代 謝	11
(1) 代謝部位及び代謝経路	11
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	11
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	11
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	11
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	11
6. 排 泄	11
(1) 排泄部位	11
(2) 排泄率	11
(3) 排泄速度	11
7. 透析等による除去率	11
(1) 腹膜透析	11
(2) 血液透析	11
(3) 直接血液灌流	11

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	12
2. 禁忌内容とその理由	12
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	12
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	12
5. 慎重投与と内容とその理由	12
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	12
7. 相互作用	13
(1) 併用禁忌とその理由	13
(2) 併用注意とその理由	13
8. 副作用	13
(1) 副作用の概要	13
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	13
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	14
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	14
9. 高齢者への投与	15
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
11. 小児等への投与	15
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
13. 過量投与	15

14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	15
15. その他の注意	15
16. その他	15

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	16
2. 毒 性	17
(1) 単回投与毒性試験	17
(2) 反復投与毒性試験	17
(3) 生殖発生毒性試験	18
(4) その他の特殊毒性	18

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	19
2. 貯法・保存条件	19
3. 薬剤取扱い上の注意点	19
4. 承認条件	19
5. 包 装	19
6. 同一成分・同効薬	19
7. 国際誕生年月日	19
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
9. 薬価基準収載年月日	19
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	19
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	19
12. 再審査期間	19
13. 長期投与の可否	19
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	19
15. 保険給付上の注意	19

## XI. 文 献

1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況	21
------------	----

## XIII. 備 考

その他の関連資料	22
----------	----

## 1. 開発の経緯

トリロスタンは1970年スターリング・ウインスロップ研究所のNeumannら<sup>1)</sup>によって合成された副腎皮質ステロイドホルモン生合成阻害剤<sup>2)</sup>であり原発性アルドステロン症<sup>3)</sup>やクッシング症候群<sup>4)</sup>等の副腎皮質ステロイドホルモン分泌過剰症の治療剤として1980年より英国において臨床に供されている。

我国においても1977年から基礎研究が、次いで原発性アルドステロン症や特発性アルドステロン症等のコン症候群及びクッシング症候群を対象として臨床試験が実施された。その結果、「●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」を効能・効果として1985年にデソパン錠 (旧販売名) が製造販売承認された。その後、129例の使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、1993年9月薬事法第14条第2項各項 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

## 2. 製品の特徴及び有用性

1. アルドステロン及びコルチゾール等の副腎皮質ホルモンの生合成過程における $3\beta$ -hydroxysteroid脱水素酵素を特異的かつ競合的に阻害する新しいタイプの副腎皮質ステロイドホルモン生合成阻害剤であり、その作用は可逆的である。
2. 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に伴う諸症状の改善に優れた臨床効果を発揮する。
3. 総症例296例中、46例 (15.5%) に副作用が認められている。その主なものは悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状 (7.4%)、AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇等の肝機能異常 (4.1%)、発疹・紅斑、瘙痒感等の過敏症状 (3.7%) 等であった。(再審査終了時)

## II 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和 名

デソパン錠60mg

(2) 洋 名

DESOPAN Tab. 60mg

(3) 名称の由来

デソパン DESOPANのDESは脱、Oは水酸基、PはPregnenolone、ANはAldosteroneを意味している。すなわち本剤が、PregnenoloneからAldosteroneへの変換に関与する種々の酵素のうち、特に $3\beta$ -hydroxysteroid脱水素酵素を阻害することを示すために命名した<sup>5)</sup>。

### 2. 一般名

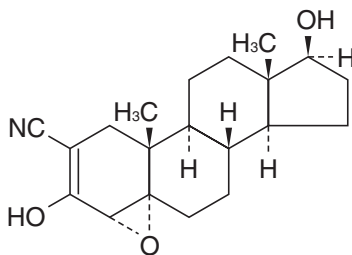
(1) 和 名(命名法)

トリロスタン (JAN)

(2) 洋 名(命名法)

trilostane (JAN、INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：329.43

### 5. 化学名(命名法)

4 $\alpha$ ,5-epoxy-3,17 $\beta$ -dihydroxy-5 $\alpha$ -androst-2-ene-2-carbonitrile (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

略 号：DSP

記号番号：MWD-1822、Win 24, 540

### 7. CAS登録番号

13647-35-3

### Ⅲ 有効成分に関する項目

#### #1. 有効成分の規制区分

劇薬

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

##### (2) 溶解性

ジメチルスルホキシド又はピリジンに溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、ギ酸、メタノール又はエタノール (95) に溶けにくく、クロロホルム又はジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約260℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

5.3

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +137 \sim +145^\circ\text{C}$

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%} (280\text{nm}) = 285 \sim 305$

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

気密容器中、室温保存下で4年間の観察の結果、外観、定量値、TLCに変化は認められなかった。

#### 4. 有効成分の確認試験法

①硫酸との反応で黄色を呈する。

②波長277～284nmに吸収の極大を示す。


#### 5. 有効成分の定量法

ナトリウムメトキシドを用いた非水滴定法

## IV 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

販売名	デソパン錠60mg
成分・含量	1錠中 トリロスタン 60mg
色調・剤形	微黄白色・素錠
外形(mm)	
重量(mg)	125

#### (2) 製剤の物性

日本薬局方 一般試験法・崩壊試験法により試験を行うとき、30分以内に崩壊する。

#### (3) 識別コード

MO 231

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

#### (5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

本剤は1錠中、トリロスタン60mgを含有する。

#### (2) 添加物

添加物として、結晶セルロース、乳糖水和物、カルメロースカルシウム、バレイショデンプン、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない



4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	期間	成績
長期安定性試験	室温	PTP包装又はポリエチレン製容器	4年	外観、定量値、TLC、崩壊時間に変化は認められなかった。
高温保存	45℃	PTP包装又はポリエチレン製容器	6ヵ月	外観、定量値、TLC、崩壊時間に変化は認められなかった。
高温保存	37℃	PTP包装又はポリエチレン製容器	1年間	外観、定量値、TLC、崩壊時間に変化は認められなかった。
高温高湿保存	45℃、80%RH	PTP包装又はポリエチレン製容器	6ヵ月	崩壊時間の延長が認められたが、規格に適合していた。他の項目には変化は認められなかった。
高温高湿保存	37℃、80%RH	PTP包装又はポリエチレン製容器	1年間	崩壊時間の延長が認められたが、規格に適合していた。他の項目には変化は認められなかった。
光保存 (室内散乱光下)	約600ルクス(蛍光灯)、 1日8時間照射	PTP包装又はポリエチレン製容器	1年間	外観、定量値、TLC、崩壊時間に変化は認められなかった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 混入する可能性のある  
夾雑物

原末の長期保存試験及び固体状態における苛酷試験(熱、湿度、光)では分解物は認められなかった(TLC法)。

8. 溶出試験

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の  
確認試験法

「Ⅲ. 4. 有効成分の確認試験法」に準ずる。

11. 製剤中の有効成分の  
定量法

「Ⅲ. 5. 有効成分の定量法」に準ずる。

12. 力 価

該当しない

13. 容器の材質

P T P：ポリプロピレンシート  
アルミニウム箔  
ピロー：ポリプロピレンシート

14. その他

該当しない

# V 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

- 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. 用法及び用量

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240mg (4錠) を3～4回に分割投与する。維持量として1日240mg～480mg (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。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床効果

対象患者の患者数が稀少であること、薬効薬理及び効能・効果の両面から類似している既存薬がないこと、また、病態に關与する客観的なパラメーターがあることなどから比較試験は実施しなかった。

臨床試験における有用性は下表のとおりであった<sup>6)</sup>。

疾 患 名		有 用 率
コン症候群及び類縁疾患	原発性アルドステロン症	56% (15/27)
	特発性アルドステロン症	57% (12/21)
	そ の 他	100% ( 2/ 2)
	計	58% (29/50)
クッシング症候群	副 腎 腺 腫	38% ( 6/16)
	ク ッ シ ン グ 病	35% (17/49)
	そ の 他	30% ( 3/10)
	計	35% (26/75)

### (2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

健常男子3名に本剤90～180mgを単回投与した結果、一般症状、一般臨床検査に影響は認められなかった。ホルモン検査においては本剤の作用による変化が認められたが、軽度でほぼ正常レベルの変化だった。また、健常男子6名で検討した反復投与試験 (120～360mg/日、6～14日間) においても同様の結果であった。

注) 本剤の承認用法・用量は、「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240mg (4錠) を3～4回に分割投与する。維持量として1日240mg～480mg (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」である。

### (3) 探索的試験： 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

<使用成績調査>

総合効果判定において、コン症候群とクッシング症候群全体の改善以上（著明改善＋改善）の改善率は53.8%（63/117）で、開発段階の改善率56.6%（90/159）とほぼ同等だった。

総症例129例中16例（12.4%）に副作用が認められた。その内訳は腹部不快感、心窩部痛等の消化管障害7例（5.4%）、肝機能検査値異常等の肝臓・胆管系障害4例（3.1%）などであった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

1. 薬理的に関連ある  
化合物又は化合物群

メチラポン、ミトタン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トリロスタンは副腎皮質ステロイドホルモン（アルドステロン及びコルチゾール）の生合成過程における酵素の1つである $3\beta$ -hydroxysteroid脱水素酵素を特異的かつ競合的に阻害することにより、アルドステロン分泌過剰及びコルチゾール分泌過剰を抑制するものと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績

1. 副腎皮質ステロイドホルモン生合成阻害作用

副腎皮質ステロイドホルモン生合成過程における $3\beta$ -hydroxysteroid脱水素酵素を特異的かつ競合的に阻害することが認められ、その作用は可逆的である (*in vitro*)<sup>2,7)</sup>。

ラットでの低ナトリウム食及びACTH誘発の血中アルドステロン及びコルチコステロンの上昇を抑制した<sup>2)</sup>。さらに、モルモットでのACTH誘発の血中コルチゾールの上昇を抑制した。

2. 実験的病態モデルに及ぼす影響

また、アルドステロン分泌過剰によると考えられる高血圧及び尿中電解質異常を示す副腎再生性高血圧ラット等の病態動物において、血圧低下や尿中カリウム排泄の抑制等が認められた<sup>8)</sup>。

# VII 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

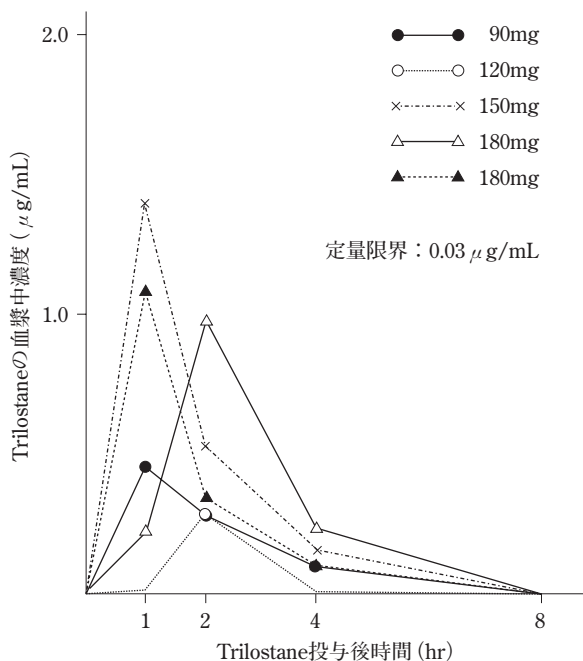
(3) 通常用量での血中濃度

血中濃度

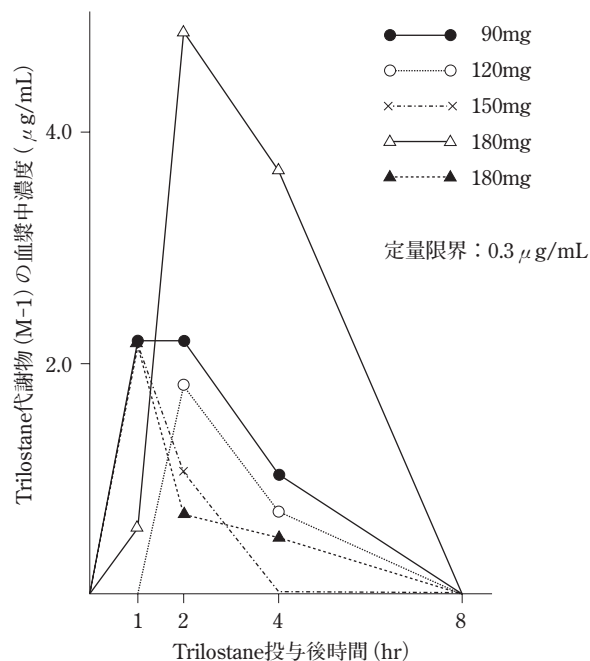
健常成人男子に本剤を1回90、120、150、180mg経口投与したところ、血中濃度は投与1ないし2時間後に最高値を示し、投与8時間後には血中から消失した。

代謝産物は、トリロスタン（未変化体）と同様の推移を示したが、どの時点においても未変化体の濃度を上回っていた。

各被験者における消失半減期は、トリロスタンが0.9～1.2時間、代謝産物が0.9～4.9時間であった。



単回投与試験での血漿中濃度推移 (Trilostane)



単回投与試験での血漿中濃度推移 (代謝物M-1)

(4) 中毒症状を発現する  
血中濃度

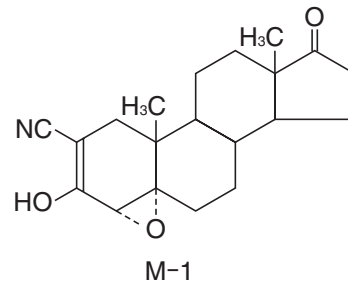
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ	<p>(1) 吸収速度定数 該当資料なし</p> <p>(2) バイオアベイラビリティ 該当資料なし  &lt;参考&gt;ラットでの経口投与時の利用率は約85%、サルでの経口投与時の利用率は約50%、また、サルの利用率を参考にして推定したヒトでの経口投与時の利用率は約20~65%と推定された。</p> <p>(3) 消失速度定数 該当資料なし</p> <p>(4) クリアランス 該当資料なし</p> <p>(5) 分布容積 該当資料なし</p> <p>(6) 血漿蛋白結合率 該当資料なし  &lt;参考&gt;投与後30分~6時間でラットが56.0~62.5%、イヌが30.4~47.1%であった。</p>
3. 吸 収	消化管
4. 分 布	<p>該当資料なし  &lt;参考&gt;雄ラットでは、副腎が最も高く(特に皮質)、次いで消化管内容物、肝及び腎に高濃度の分布が観察された。  雌及び妊娠ラットでは、それらに加えて卵巣に高濃度の分布が観察された。</p>
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 胎児への移行性	<p>該当資料なし  &lt;参考&gt;ラットで胎盤通過による胎児への移行がみられたが、母獣の血中濃度に比し低値であった。</p>
(3) 乳汁中への移行性	<p>該当資料なし  &lt;参考&gt;ラットで乳汁中への移行がみられたが、母獣の血中濃度に比し低値であった<sup>9)</sup>。</p>
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにトリロスタンを経口投与すると、血漿中に未変化体と代謝産物M-1が確認された。



<参考>ラットに経口投与した場合には、血漿中にトリロスタン、代謝産物M-1が検出された。M-1は胆汁中の主要な代謝産物であることから、トリロスタンの最初の代謝産物であると考えられた。胆汁中、尿中より代謝産物M-1～M-5を単離し、その代謝経路を推定した<sup>10)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等)の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

トリロスタン及びその代謝物M-1はラット副腎由来の $3\beta$ -hydroxysteroid脱水素酵素に対して競合的阻害を示し、その $K_i$ は $5 \times 10^{-8} M$ であった。

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位

該当資料なし

<参考>主に尿中及び糞中に排泄された(ラット、イヌ)

### (2) 排泄率

該当資料なし

<参考>ラットにトリロスタンを10mg/kg投与したところ尿及び糞中排泄は投与後48時間までに総投与量の27～35%が尿中に、60～65%が糞中に排泄された。

イヌにおいても同様の結果が得られた。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

### (3) 直接血液灌流

## 1. 警告内容とその理由

該当記載事項なし

## 2. 禁忌内容とその理由

**禁忌(次の患者には投与しないこと)**

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項(1)参照)

(解説) ヒト(妊婦)において血中プロゲステロンの低下をきたすとの報告がある<sup>11)</sup>。また、動物実験で胎児毒性(雄胎仔での性器・肛門間距離の短縮、大量投与にて吸収胚数の増加及び生胎仔数の減少)及び母獣の妊娠維持能の低下が報告されている<sup>12)</sup>。

3. 効能・効果に関連する  
使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

4. 用法・用量に関連する  
使用上の注意とその理由

該当記載事項なし

## 5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

(1)重篤な腎障害又は肝障害のある患者[代謝、排泄能の低下により、本剤の作用が増強されるおそれがある。]

(2)副腎皮質機能の低下している患者[副腎皮質機能の低下を助長するおそれがある。]

(3)副腎皮質機能抑制剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

(解説) (1)一般的に肝及び腎障害のある患者では代謝及び排泄が遅くなり、臓器濃度が高くなり、副作用があらわれやすい。

(2)本剤は副腎皮質機能を抑制する薬剤であることから、このような患者では副腎皮質機能の低下を助長することがある。

(3)本剤は副腎皮質機能を抑制する薬剤であることから、副腎皮質機能抑制作用の増強がみられることがある。

6. 重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法**重要な基本的注意**

(1)本剤の投与に際しては、妊娠していないことを十分確認して投与すること。また、投与中は適切な非ホルモン法による避妊を行うこと。

(2)血中コルチコステロイド等の濃度をモニターすることが望ましい。

(3)本剤の投与により副腎不全が起こる可能性がある。このような場合には、副腎ステロイド補充を行うこと。

(4)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、原疾患に対する治療も考慮すること。



## 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

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
ミトタン	副腎皮質機能抑制作用の増強がみられることがある。	ミトタンは副腎皮質細胞毒作用及びステロイド合成阻害作用を有する。

## 8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例296例中、46例(15.5%)に副作用が認められている。その主なものは悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状(7.4%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常(4.1%)、発疹・紅斑、掻痒感等の過敏症状(3.7%)等であった。(再審査終了時)

### 副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1~5%未満
肝 臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTPの上昇等
過敏症	発疹・紅斑、潮紅、掻痒感等 <sup>注)</sup>
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃・腹部不快感、胸やけ、下痢、口渇等
その他	倦怠感、眠気、脱毛、関節痛

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一  
覧

### ●副作用発現状況

時 期	承認時迄の 治 験 成 績	使用成績調査 S60.11.5~H3.11.4	計
症 例 数	167例	129例	296例
副作用発現症例数	30例	16例	46例
副作用発現件数	62件	24件	86件
副作用発現症例率	18.00%	12.40%	15.50%

### ●種類別副作用発現件数

( )内：%

副作用の種類	承認時迄の 治 験 成 績	使用成績調査 S60.11.5~H3.11.4	計
皮膚・皮膚付属器官障害	9例(5.39)	2例(1.55)	11例(3.72)
発疹・紅斑	8 (4.79)		8 (2.70)
掻痒感	2 (1.20)	2 (1.55)	4 (1.35)
筋・骨格系障害	1例(0.60)		1例(0.34)
関節痛	1 (0.60)		1 (0.34)
中枢・末梢神経系障害	3例(1.80)		3例(1.01)
肩こり	1 (0.60)		1 (0.34)
しびれ感	1 (0.60)		1 (0.34)
頭 痛	1 (0.60)		1 (0.34)

●種類別副作用発現件数

( )内：%

副作用の種類	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 S60.11.5~H3.11.4	計
視覚障害		1例(0.78)	1例(0.34)
眼がしばしばする		1 (0.78)	1 (0.34)
眼がかすむ		1 (0.78)	1 (0.34)
精神障害	2例(1.20)		2例(0.68)
眠気	2 (1.20)		2 (0.68)
消化管障害	15例(8.98)	7例(5.43)	22例(7.43)
食欲不振	10 (5.99)		10 (3.38)
悪心・嘔吐	10 (5.99)	1 (0.78)	11 (3.72)
腹部不快感	2 (1.20)	2 (1.55)	4 (1.35)
下痢	1 (0.60)	1 (0.78)	2 (0.68)
口渇	1 (0.60)		1 (0.34)
胸やけ	1 (0.60)	1 (0.78)	2 (0.68)
心窩部痛	1 (0.60)	2 (1.55)	3 (1.01)
唾液分泌過多	1 (0.60)		1 (0.34)
口腔内ピリピリ感		1 (0.78)	1 (0.34)
肝臓・胆管系障害	7例(4.19)	4例(3.10)	11例(3.72)
AST (GOT) 上昇		1 (0.78)	1 (0.34)
ALT (GPT) 上昇		1 (0.78)	1 (0.34)
γ-GTP 上昇		2 (1.55)	2 (0.68)
肝機能検査値異常	7 (4.19)	2 (1.55)	9 (3.04)
代謝・栄養障害		3例(2.33)	3例(1.01)
LAP 上昇		1 (0.78)	1 (0.34)
ALP 上昇		2 (1.55)	2 (0.68)
尿酸上昇		1 (0.78)	1 (0.34)
内分泌障害	2例(1.20)	1例(0.78)	3例(1.01)
脱毛	1 (0.60)	1 (0.78)	2 (0.68)
多毛	1 (0.60)		1 (0.34)
心拍数・心リズム障害	1例(0.60)		1例(0.34)
動悸	1 (0.60)		1 (0.34)
呼吸器系障害		1例(0.78)	1例(0.34)
咽頭痛		1 (0.78)	1 (0.34)
女性生殖(器)障害	1例(0.60)		1例(0.34)
月経異常	1 (0.60)		1 (0.34)
一般的全身障害	3例(1.80)		3例(1.01)
倦怠感	3 (1.80)		3 (1.01)

(3)基礎疾患、合併症、重症  
度及び手術の有無等背  
景別の副作用発現頻度

該当記載事項なし

(4)薬物アレルギーに  
対する注意及び試験法

該当記載事項なし

9. 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。
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。  [ヒト(妊婦)において血中プロゲステロンの低下をきたすとの報告がある。また、動物実験で胎児毒性及び母獣の妊娠維持能の低下が報告されている。]</p> <p>(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。  [動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが報告されている。]</p>
11. 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(使用経験が少ない)。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当記載事項なし
13. 過量投与	該当記載事項なし
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<p><b>薬剤交付時</b></p> <p>PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。</p>
15. その他の注意	初回投与時に大量投与した場合、副作用発生の可能性が高いとの報告がある <sup>13)</sup> 。
16. その他	該当記載事項なし

## IX

## 非臨床試験に関する項目

## 1. 一般薬理

## ●中枢神経系におよぼす影響

中枢神経系に対してほとんど影響をおよぼさないものと思われた。

## ●自律神経系におよぼす影響

高濃度で摘出器官に、また高用量で胃液分泌におよぼす影響が認められたほかには、自律神経系におよぼす影響はほとんど認められなかった。

## ●呼吸及び循環器系におよぼす影響

呼吸及び循環器系におよぼす影響は弱いと考えられた。

## ●骨格筋及び末梢神経系におよぼす影響

皮膚刺激作用が認められたほかには、骨格筋及び末梢神経系におよぼす影響はほとんど認められなかった。

## ●内分泌系におよぼす影響

高用量で抗エストロゲン作用及び抗HCG作用が認められたほかには、内分泌系におよぼす影響はほとんど認められなかった。

## ●その他

高用量で尿中ナトリウム排泄量の増加が認められたほかには、カラゲニン浮腫、赤血球膜、血液凝固能、血糖値及び薬物代謝酵素には影響は認められなかった。

## 一般薬理試験の総括

項目	使用動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	結 果		
中枢神経系	一般行動	マウス	経 口	30, 100, 300	100mg/kg以上で投与30及び60分後に自発運動の減少傾向が認められた。	
	自発運動	マウス	経 口	30, 100, 300	有意な変化は認められなかった。	
	痙攣におよぼす影響	マウス	経 口	30, 100, 300	影響はほとんど認められなかった。	
	正常体温におよぼす影響	ラット	経 口	30, 100, 300	著変は認められなかった。	
	ペントバルビタール睡眠におよぼす影響	マウス	経 口	100, 300	影響は認められなかった。	
	酢酸writhingにおよぼす影響	マウス	経 口	30, 100, 300	影響はほとんど認められなかった。	
急性自発脳波におよぼす影響	ウサギ	静脈内	1, 3, 10	影響は認められなかった。		
自律神経系	摘出平滑筋におよぼす影響	(1)回 腸	モルモット		$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	$10^{-4}$ g/mLで抗アセチルコリン作用、抗ヒスタミン作用及び抗バリウム作用が認められた。
		(2)回 腸	ウサギ		$10^{-6} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	$10^{-4}$ g/mLで自発運動の軽度抑制が認められた。
		(3)胃条片	ラット		$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	抗セロトニン作用は認められなかった。
		(4)輸精管	ラット		$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	抗ノルアドレナリン作用は認められなかった。
		(5)気 管	モルモット		$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	抗ヒスタミン作用は認められなかった。
		(6)子 宮	ラット		$10^{-7} \sim 10^{-4}$ (g/mL)	$10^{-4}$ g/mLで自発運動の軽度抑制が認められた。
	消化器系におよぼす影響	(1)腸管輸送能	マウス	経 口	30, 100, 300	影響は認められなかった。
		(2)胃粘膜	ラット	経 口	30, 100, 300	影響はほとんど認められなかった。
		(3)ストレス潰瘍	ラット	経 口	30, 100, 300	有意な潰瘍形成抑制作用は認められなかった。
		(4)胃液分泌	ラット	皮 下	30, 100, 300	30mg/kgより用量依存的な抑制作用が認められた。
瞬膜収縮におよぼす影響	ネ コ	静脈内	1, 3, 10	影響は認められなかった。		
呼吸・循環器系	吸収、血圧、心拍数、血流量及び心電図におよぼす影響	イ ヌ	静脈内	1, 3, 10	影響はほとんど認められなかった。	
		ウサギ	静脈内	1, 3, 10, 30	3mg/kgで軽微な血圧上昇傾向が、10mg/kg以上で一過性の血圧下降及び血流量減少が認められた。	
摘出心房	モルモット			$10^{-5}, 10^{-4}$ (g/mL)	収縮力、拍動数への著変は認められなかった。	

項目	使用動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果	
骨格筋・末梢神経系	筋弛緩作用	マウス	経口	30, 100, 300	影響は認められなかった。
	神経筋伝達	ラット	静脈内	1, 3, 10	影響はほとんど認められなかった。
	局所麻酔作用	ウサギ	点眼	1%, 2%	影響は認められなかった。
		モルモット	皮内	1%, 2%	影響は認められなかった。
	局所刺激作用	ウサギ	点眼	1%, 2%	影響は認められなかった。
モルモット		皮内	0.5%, 1%, 2%	1%溶液で注射部位の発赤及び痂皮が、2%溶液では加えて浮腫が認められた。	
内分泌系	男性ホルモン様作用・抗男性ホルモン作用	ラット	経口	30, 100, 300×10日間	影響はほとんど認められなかった。
	女性ホルモン様作用・抗女性ホルモン作用	ラット	経口	30, 100, 300×3日間	300mg/kgで抗エストロゲン作用及び抗HCG作用が認められた。
		ウサギ	経口	200, 1,000×5日間	プロゲステロン様作用及び抗プロゲステロン作用は認められなかった。
グルココルチコイド様作用	ラット	経口	30, 100, 300×5日間	影響は認められなかった。	
その他	尿排泄におよぼす影響	ラット	経口	30, 100, 300	300mg/kgで尿中Na <sup>+</sup> 排泄量の増加が認められた。
	Carrageenin浮腫におよぼす影響	ラット	経口	30, 100, 300	影響は認められなかった。
	赤血球膜におよぼす影響	ウサギ		10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-4</sup> (g/mL)	影響は認められなかった。
	血液凝固能におよぼす影響	ラット	経口	30, 100, 300	影響は認められなかった。
	血糖値におよぼす影響	ラット	経口	30, 100, 300	影響は認められなかった。
	薬物代謝酵素におよぼす影響	ラット	経口	10, 100×4日間	影響は認められなかった。

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験

#### LD<sub>50</sub>値 (mg/kg)

動物	性	経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	♂	>15,000	>15,000	1,205	113
	♀	>15,000	>15,000	1,552	109
ラット	♂	>15,000	7,050	1,275	102
	♀	>15,000	8,300	1,055	117

### (2) 反復投与毒性試験

#### 亜急性毒性

ラットに10、30、100、300、1,000mg/kg/dayを30日間連日経口投与したところ、10mg以上で副腎重量の増加、30mg以上の群では総コレステロールの減少、1,000mg群では四肢の充血が散見された。

最大無影響量は10mg/kg/day以下と推定された。

#### 慢性毒性

ラットに1、3、10、30及び100mg/kg/dayを182日間連日経口投与したところ、30mg/kg以上の群で総コレステロール量の減少及び副腎重量の増加が認められた。これらの変化は休薬により回復することから可逆的なものと考えられた。

また、雌の10mg/kg以上の群で総蛋白質量の低下、30mg/kg以上の群でAST (GOT) の低下、雄の100mg/kg群でA<sub>1</sub>-Pの低下が認められたが、必ずしも雌雄共通の変化ではなく、血糖値、ALT (GPT) 及び総ビリルビン量などの肝機能検査値に著変はなく、病理組織学的にも肝障害を示唆する所見はなかった。

最大無影響量は3mg/kg/dayと推定された。

(3)生殖発生毒性試験

ラットでの妊娠前・妊娠初期投与試験では100mg/kg投与群で親動物の交尾率の低下、副腎重量の増加、胎仔では体重増加抑制、胎盤重量の増加等が認められた<sup>14)</sup>。また、器官形成期投与試験では60、100mg/kg投与群で副腎重量の増加及び雄胎仔の肛門・性器間距離の短縮が認められた<sup>15)</sup>。周産期・授乳期投与試験では10mg/kg投与群で母獣の副腎重量の増加が認められた<sup>16)</sup>。

一方、ウサギでの器官形成期投与試験では副腎重量の増加は認められず、30mg/kg投与群で吸収胚数の増加及び生胎仔数の減少が観察されたが、プロゲステロン併用により阻止された<sup>12)</sup>。

(4)その他の特殊毒性

抗原性、変異原性は認められなかった。

また、マウス及びラットのがん原性試験において、がん原性は認められなかった。

**X****取扱い上の注意等に関する項目**

1.有効期間又は使用期限	使用期限：4年(シート及び外箱に表示)
2.貯法・保存条件	室温保存
#3.薬剤取扱い上の注意点	規制区分：処方せん医薬品 <sup>注)</sup> 注)注意一医師等の処方せんにより使用すること
4.承認条件	該当しない
5.包装	PTP：100錠
6.同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：ミトタン
7.国際誕生年月日	1980年12月
8.製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日：2008年10月7日 承認番号：22000AMX02192000
9.薬価基準収載年月日	2008年12月19日
10.効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
11.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日：1993年9月8日 内容：承認事項に変更なし
12.再審査期間	6年間：1985年11月5日～1991年11月4日(終了)
13.長期投与の可否	本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	2499008F1034
15.保険給付上の注意	該当しない

# XI 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Neumann, H. C. et al. : J. Med. Chem. 13 (5), 948~951 (1970)
- 2) Potts, G. O. et al. : Steroids 32 (2), 257~267 (1978)
- 3) Hollifield, J. W. et al. : Clin. Res. 23 (1), 12A (1975)
- 4) Komanicky, P. et al. : J. Endocrinol. Metab. 47 (5), 1042~1051 (1978)
- 5) 吉成昌郎 : Pharma Medica. 4 (6), 175~182 (1986)
- 6) 加藤堅一 他 : ホルモンと臨床 32 (3), 293~308 (1984)
- 7) 市川佳幸 他 : J. Biochem. 98 (6), 1519~1526 (1985)
- 8) 持田製薬社内資料 (Trilostaneの薬理学的研究 (第2報))
- 9) 持田製薬社内資料 (Trilostaneの吸収、分布、排泄)
- 10) Mori, Y et al. : Chem. Pharm. Bull. 29 (9), 2646~2652 (1981)
- 11) van der Spur, Z. M. : Clin. Endocrinol. 19 (4), 521~531 (1983)
- 12) 持田製薬社内資料 (Trilostaneのウサギにおける器官形成期投与試験)
- 13) Data Sheet Compendium. p1398~1399 (1984-85)
- 14) 持田製薬社内資料 (Trilostaneのラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験)
- 15) 持田製薬社内資料 (Trilostaneのラットにおける器官形成期投与試験)
- 16) 持田製薬社内資料 (Trilostaneのラットにおける周産期および授乳期投与試験)

## 2. その他の参考文献



## XII 参考資料

主な外国での発売状況

Modrenal (イギリス)


## XII 備考

その他の関連資料

<文献請求先>

持田製薬株式会社 学術

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地

 **0120-189-522**

TEL 03 (5229) 3906 FAX 03 (5229) 3955

