

平成 29 年 7 月

重要な情報が記載されています
ので、必ずお読みください。

各 位

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[®] 添付文書改訂のお知らせ

Opeprim[®]

ミトタンカプセル

[「使用上の注意」、「薬物動態」、
「有効成分に関する理化学的知見」、「主要文献」の改訂]

製造販売元 **株式会社ヤクルト本社**

謹啓 時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして、格別のご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、この度 副腎癌化学療法剤・副腎皮質ホルモン合成阻害剤「オペプリム[®]」の添付文書につきまして、下記のとおり「使用上の注意」、「薬物動態」、「有効成分に関する理化学的知見」及び「主要文献」を自主的に改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

今後、本剤のご使用に際しましては、これらの改訂箇所にご留意いただきご使用くださいますようお願い申し上げます。

敬 白

使用上の注意の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会編集・発行「DRUG SAFETY UPDATE 医薬品安全対策情報 No.261」に掲載される予定です。

医薬品添付文書改訂情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書情報が掲載されています。あわせてご利用ください。

1. 「使用上の注意(重要な基本的注意)」の項

(下線は追記箇所)

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 投与量が確定するまで治療は入院中に開始すること。
- (3) 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。
- (4) 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)。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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。

【改訂理由】

「重要な基本的注意 (4)」と併せて注意喚起するため、新設した「過量投与」の項を参照する旨を追記しました。

2. 「使用上の注意(その他の副作用)」の項

(下線は追記箇所)

4. 副作用

(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、性器出血、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。

【改訂理由】

本剤による中枢神経系障害について、その具体的な症状は改訂前の「精神神経系」に記載されている副作用であることから、種類の用語を「中枢神経系」に変更しました。

3. 「使用上の注意(小児等への投与)」の項

(下線は追記箇所)

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 ヶ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⁾。

【改訂理由】

欧州添付文書の小児患者の記載に基づき、中枢神経系障害の発現時期と薬物動態の情報を追記しました。

4. 「使用上の注意(過量投与)」の項

(下線は追記箇所)

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、分布容積が大きいので、血液透析による除去は期待できない。

【改訂理由】

米国ならびに欧州の添付文書の記載内容に基づき、「過量投与」の項を新設しました。

5. 「薬物動態」の項

(下線は追記箇所)

(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⁾。

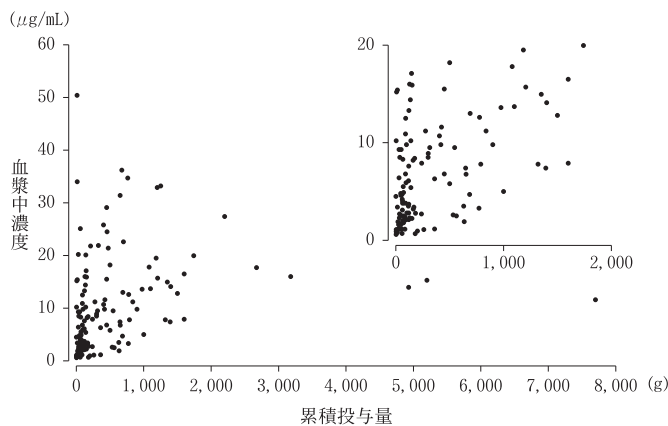


図 国内で測定された本剤の血漿中濃度と累積投与量
(右図は累積投与量 2,000g、血漿中濃度 20 μ g/mL までの拡大図)

【改訂理由】

過量投与の項に記載した、「一定期間の観察」を行う際の期間の目安として、本剤の血漿中からの消失期間を追記しました。

また、過量投与の項の記載に関連し、血漿中濃度が 20 μ g/mL に達するまでの累積投与量について、参考となる情報として国内患者における本剤の血漿中濃度と累積投与量の散布図を追記しました。

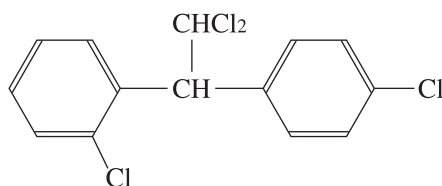
6. 「有効成分に関する理化学的知見」の項

(下線は追記箇所)

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℃

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。

【改訂理由】

「性状」について、医薬品製造販売承認書に合わせ、記載整備を行いました。

7. 「主要文献」の項

(下線は追記箇所)

- 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.

【改訂理由】

「使用上の注意」及び「薬物動態」の項に追加した記載の根拠となる引用文献及び社内資料を追加しました。

以上