

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2013に準拠して作成

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[®]
Opeprim[®]

剤 形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中ミトタン500mg含有
一般名	和名：ミトタン（JAN） 洋名：mitotane（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日： 1983年 9月21日 薬価基準収載年月日： 1984年 3月17日 発売年月日： 1984年 3月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社ヤクルト本社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社ヤクルト本社 医薬学術部 くすり相談室 ☎0120-589601 FAX 03-3544-8081 （受付時間：9時～17時30分 土、日、祝日ならびに当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.yakult.co.jp/medical/

本IFは2019年6月改訂（第16版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（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）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	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	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 吸収	19
4. 分布	19
5. 代謝	21
6. 排泄	22
7. トランスポーターに関する情報	23
8. 透析等による除去率	23

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	24
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7. 相互作用	25
8. 副作用	27
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
11. 小児等への投与	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
13. 過量投与	33
14. 適用上の注意	34
15. その他の注意	34
16. その他	34

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	35

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	37
7. 容器の材質	37
8. 同一成分・同効薬	38
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	38
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	38
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
14. 再審査期間	38
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16. 各種コード	38
17. 保険給付上の注意	39

X I. 文献

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	40

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	43

X III. 備考

その他の関連資料	46
----------	----

略号一覧

17-KS	17-ケトステロイド
17-OHCS	17-ヒドロキシコルチコイド
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
DDA	DDDの水溶性代謝物 (ジクロロジフェニル酢酸)
DDD	DDTの誘導体 (ジクロロジフェニルジクロロエタン)
DDT	有機塩素系殺虫剤 (クロロフェノタン)
GLC	ガス液体クロマトグラフィー
o, p' -DDD	DDDの異性体 (ミトタン)
o, p' -DDMu	DDDの代謝物
TLC	薄層クロマトグラフィー

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1949年、Nelson及びWoodardらは、殺虫剤クロロフェノタン（DDT）の誘導体ジクロロジフェニルジクロロエタン（DDD）が、イヌの副腎皮質に対する選択的な壊死作用を有することを見出した。その後、1957年に、副腎皮質の壊死作用における活性成分は、DDDの1異性体であるミトタン（o, p'-DDD）であることを発見した。

臨床的価値については、米国において、138例及び115例の副腎癌に対する有用性の成績が報告された。また、クッシング症候群については、フランスのLutonらにより、62例のクッシング病患者に対する15年間にわたる治療成績が報告され、ミトタンの長期療法が勧められた^{1) 2) 3)}。

本邦においては、臨床医からの強い開発要望により、1979年、内分泌研究者によるo, p'-DDD研究会が結成され、副腎癌及びクッシング症候群に対するミトタンの有用性が検討され、確認された。

以上の成績に基づき、日本ルセル株式会社（現：サノフィ株式会社*）が1983年9月に輸入承認を取得し1984年3月に販売を開始した。その後、2002年8月に株式会社ヤクルト本社に販売権が移管され、2008年3月にサノフィ・アベンティス株式会社（現：サノフィ株式会社*）より製造販売権が承継された（承継日：2008年3月14日）。

また、本剤は1996年3月2日再評価指定（その60）を受け、2007年11月8日品質再評価が終了した（薬食第1108005号）。

*サノフィ株式会社：日本ルセル株式会社他、多くの企業の統合・合併を経て、2006年1月にサノフィ・アベンティス株式会社として発足。2012年10月に社名を「サノフィ株式会社」に変更。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 副腎皮質に対する選択的な細胞毒作用（壊死作用）がある。[イヌ]

【VI-2. 薬理作用 参照】

- (2) 副腎癌の原発腫瘍、及びその転移巣の大きさを縮小させ得る。

- (3) 周囲への浸潤の為に、手術が不可能な副腎癌に有用である。

- (4) ステロイド合成阻害作用があり、クッシング症候群の症状を軽減あるいは消失させると共に、過形成を呈している副腎皮質を萎縮させる。

【VI-2. 薬理作用 参照】

- (5) Hardy手術が不可能あるいは、腺腫がみつからないクッシング病に有用である。

- (6) 主な副作用は食欲不振、嘔気、 γ -GTP上昇、血清コレステロール上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、肝機能障害等であった（再審査終了時）。

【VIII-8. 副作用 参照】

- (7) 重大な副作用として、胃潰瘍、胃腸出血、紅皮症、認知症、妄想、副腎不全、低血糖、腎障害（尿細管障害）、肝機能障害、黄疸が報告されている。

【VIII-8. 副作用 参照】

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オペプリム

(2) 洋名

Opeprim

(3) 名称の由来

o, p'-DDDのo, p'をフランス語で「オーペープリム」と発音するため、オペプリムと命名。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ミトタン（JAN）

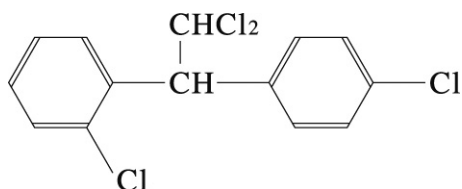
(2) 洋名（命名法）

mitotane（JAN）

(3) ステム

抗悪性腫瘍剤：mito-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₁₀Cl₄

分子量：320.04

5. 化学名（命名法）

1,1-Dichloro-2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)ethane（JAN）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：o, p'-DDD

7. CAS登録番号

53-19-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

吸湿性なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：75～79℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

ミトタンの25℃での水-クロロホルム系及び水-シクロヘキサン系の分配係数

分配系	分配係数
クロロホルム 水	2.0×10^3
シクロヘキサン 水	2.0×10^3

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性を示さない（ラセミ体）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

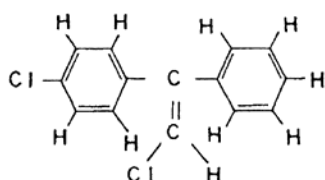
温度、湿度、光に対して安定である。

保存条件		保存状態	容器	保存期間	結果
長期保存 (室温)	温度 17~33℃ 相対湿度 33~84%	密栓	褐色ガラス瓶	36か月	変化なし
室内散光	温度 17~33℃ 相対湿度 35~78%	密栓	無色ガラス瓶	12か月	変化なし
	40℃	密栓	褐色ガラス瓶	3か月	変化なし
	50℃	密栓	褐色ガラス瓶	3か月	変化なし
40℃	相対湿度 75%	開放	褐色ガラス瓶	3か月	変化なし
	相対湿度 90%	開放	褐色ガラス瓶	3か月	変化なし
人工太陽光 (30,000lux)		—	シャーレ	7日	変化なし

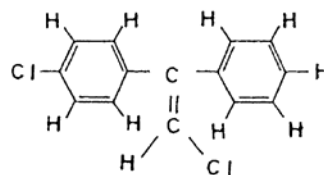
試験項目：外観、溶状、融点、定量、紫外・赤外スペクトル、クロマトグラフ法

(2) 強制分解による生成物

均一溶液中80℃で20時間加熱したところ、酸性条件下(1mol/L塩酸-エタノール中)ではわずかに分解し、アルカリ性条件下(1mol/L水酸化ナトリウム液-エタノール中)ではほとんどが分解し、下記の二種の分解物を生成した。



(E)-2-クロロ-1-(2-クロロフェニル)
-1-(4-クロロフェニル)エチレン



(Z)-2-クロロ-1-(2-クロロフェニル)
-1-(4-クロロフェニル)エチレン

3. 有効成分の確認試験法

局外規「ミトタンカプセル」の確認試験法による。

(1) 塩化物の定性反応 (2)

(2) 吸光度測定法 (極大吸収波長：228~231nm、259~262nm、265~268nm、273~276nm)

4. 有効成分の定量法

局外規「ミトタンカプセル」の定量法による。

・0.05mol/Lチオシアン酸カリウム液による滴定 (指示薬：硫酸アンモニウム鉄(III))


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

1) 区別：硬カプセル剤

2) 外観及び性状

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

(2) 製剤の物性

日局・一般試験法、崩壊試験法の操作（4）

カプセル剤の項に定める試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

YA928

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中ミトタン500mg

(2) 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

(3) その他

該当資料なし

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⁴⁾

通常の温度、湿度、光に安定である。

一方、加温・加湿（40℃・75%相対湿度及び40℃・90%相対湿度）では1か月後カプセルに変形やカプセルどうしの固着が認められたが、内容物については3か月後も変化が認められず安定であった。

保存条件		保存状態	容器	保存期間	結果
長期保存 (室温)	温度 17～33℃	密栓	褐色ガラス瓶	36か月	変化なし
	相対湿度 33～84%				
室内散光	温度 17～33℃	密栓	無色ガラス瓶	12か月	変化なし
	相対湿度 35～78%				
40℃		密栓	褐色ガラス瓶	3か月	変化なし
50℃		密栓	褐色ガラス瓶	3か月	変化なし
40℃	相対湿度 75%	開放	褐色ガラス瓶	1か月	わずかに変形
				2か月	変形しカプセル どうし固着
	相対湿度 90%	開放	褐色ガラス瓶	1か月	変形しカプセル どうし固着
人工太陽光 (30,000lux)		—	シャーレ	7日	変化なし

試験項目：外観、定量、紫外吸収スペクトル、クロマトグラフ法、崩壊試験

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤はカプセル剤のため、配合変化試験を行っていない。

7. 溶出性

本剤は、平成19年11月に品質再評価が終了し、医療用医薬品品質情報集No. 29に掲載されている。

公的溶出規格への適合性：品質再評価に基づく溶出試験⁵⁾

局外規第三部「ミトタンカプセル」の溶出性の項に従い試験を行う時、これに適合する。

試験方法：日局溶出試験法第2法（パドル法）

試験液：pH6.8リン酸塩緩衝液（1→2）（1%ポリソルベート80添加）

回転数：100rpm

溶出規格：

表示量	規定時間	溶出率
500mg	60分	15～45%
	3時間	35～65%
	24時間	75%以上

試験結果：3ロットの平均溶出率は、上記の溶出規格に適合した。

	60分	3時間	24時間
溶出率	28.9%	51.3%	89.0%
範囲	16.8～37.0	41.8～59.0	77.2～94.1

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)吸光度測定法（局外規「ミトタンカプセル」確認試験法に準拠）

(2)薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

・吸光度測定法（測定波長：230nm）

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

副腎癌

手術適応とならないクッシング症候群

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果⁶⁾

全国70施設、103症例についての臨床成績をまとめ、「ステロイドに対する効果」及び「抗腫瘍効果」につき評価した結果、以下の如く有用性が認められた。

オペプリムの疾患別治療成績

疾患名	症例数	①ステロイドに対する効果				②抗腫瘍効果				③全般的有用性			
		++	+	-	不明	++	+	-	不明	++	+	-	不明
クッシング症候群													
クッシング病	44	22	17	2	3					17	17	4	6
副腎腺腫	7	3	2	2	0	0	0	1	6	1	3	0	3
副腎癌	23	15	0	8	0	1	5	11	6	5	7	4	7
その他 ^{*1}	8	7	0	1	0					4	3	0	1
その他													
その他のホルモン産生副腎癌	10	7	2	0	1	0	5	3	2	1	5	3	1
非機能性副腎癌	12 ^{*2}					0	3	5	4	3	2	4	3
症例数計 (%)	104 ^{*2}	54 (58.7)	21 (22.8)	13 (14.1)	4 (4.3)	1 (1.9)	13 (25.0)	20 (38.5)	18 (34.6)	31 (29.8)	37 (35.6)	15 (14.4)	21 (20.2)

*1 異所性ACTH産生腫瘍6例、結節性副腎異形成（疑）2例。

*2 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。

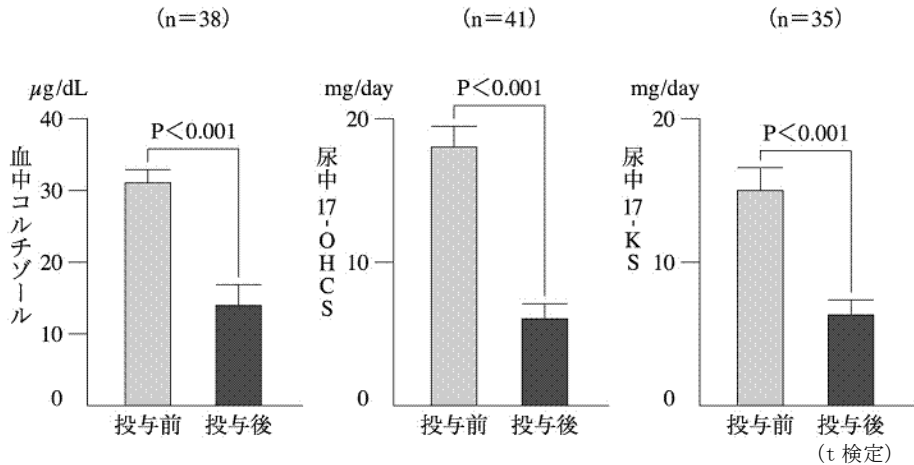
6) 木野内喬 他：ホルモンと臨床 32:913-924, 1984.

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。

クッシング病では血中コルチゾール、尿中17-OHCS、17-KSのいずれも有意に低下した。

ミトタン投与前後のステロイド値の変化（クッシング病）



ステロイドに対する効果の判定基準

- ++ : 血中コルチゾール、尿中17-OHCS、尿中17-KSの3種の値全てが投与前値に対して30%以上の減少あるいは正常化したもの。なお、投与後1週間以降の最低値を判定に用いた。
 - +: 上記3種が全て10~29%減少あるいは2種が30%以上減少（又は正常化）し、残りの1種に明らかな増加の認められないもの。
 - : 10%未満の減少又は増加したもの。
 - 不明 : 1種類のステロイド値のみ測定されたもの。
- 正常値は各研究施設の正常範囲に従った。

②抗腫瘍効果

日本癌学会腫瘍効果判定委員会による判定基準⁷⁾を参考として判定した。

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。

抗腫瘍効果の判定基準

- ++ : 腫瘍の大きさ（2方向の径の積）が投与前に対して50%以上縮小し、それが4週間以上持続したもの。
 - +: 50%未満の縮小あるいは一時的に縮小が認められたもの。
 - : 不変又は増大したもの。
 - 不明 : 腫瘍の大きさに関する記載のないもの。
- 腫瘍が複数臓器にわたる場合は次のように判定した。
- ++ : 各臓器の腫瘍が全て「++」の効果を示したもの。
 - +: 各臓器ごとの判定が「++」か「+」で、「-」がないもの。
 - : 各臓器ごとの判定のいずれかに「-」があるもの。

7) 齊藤達雄編：癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤：28。

③全般的有用性

ステロイド値に対する効果、抗腫瘍効果及び臨床所見、副作用等を総合した各担当医師による「++、+、-」の3段階の判定では、約65%の症例で有用性が認められた。

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。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）
使用成績調査：

1983年9月21日の承認から1989年9月20日までの6年間で、全国179施設227症例を収集した。

有効性の判定は、「抗腫瘍効果」、「ステロイド産生に対する効果」及び「一般的状態」に基づいた総合的な主治医判定による全般的改善度について「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化」の5段階で行った。

有効性評価対象例は、227例のうち判定不能及び不明44例、再発予防に投与された6例、効果判定が他のものと異なる基準で報告された5例を除く172例とした。

全般的改善度

対象疾患	改善以上/例数
クッシング症候群	52/90 (57.8%)
副腎癌	10/80 (12.5%)
効能・効果合計	62/170 (36.5%)
効能・効果以外*	0/2
総症例	62/172 (36.0%)

*原発性肝癌、横紋筋肉腫

安全性評価対象例は、同一患者での重複症例を含む年次報告収集症例 436 例を対象とし、副作用発現率は 65.8% (287/436 例) であった。

(副作用の詳細については「Ⅷ-8. 副作用」を参照。)

特別調査・市販後臨床試験：該当資料なし

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

副腎癌、クッシング症候群の治療に用いられる同様の作用を有する薬剤は認められていない。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：副腎皮質

作用機序：

1. 細胞毒作用（壊死作用）（イヌ）⁸⁾

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^{9)~14)}

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⁹⁾、

イヌ (*in vitro*)¹⁰⁾

・ 3位脱水素の段階：副腎癌及びクッシング病患者各6例⁹⁾、ウシ (*in vitro*)¹¹⁾

・ 21位水酸化の段階：副腎癌患者3例¹²⁾

・ 11位水酸化の段階：副腎癌患者3例¹²⁾、ウシ (*in vitro*)¹³⁾

・ 18位水酸化の段階：ヒトの摘出副腎癌¹⁴⁾

3. ステロイド代謝への作用（外国人データ）¹⁵⁾

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。

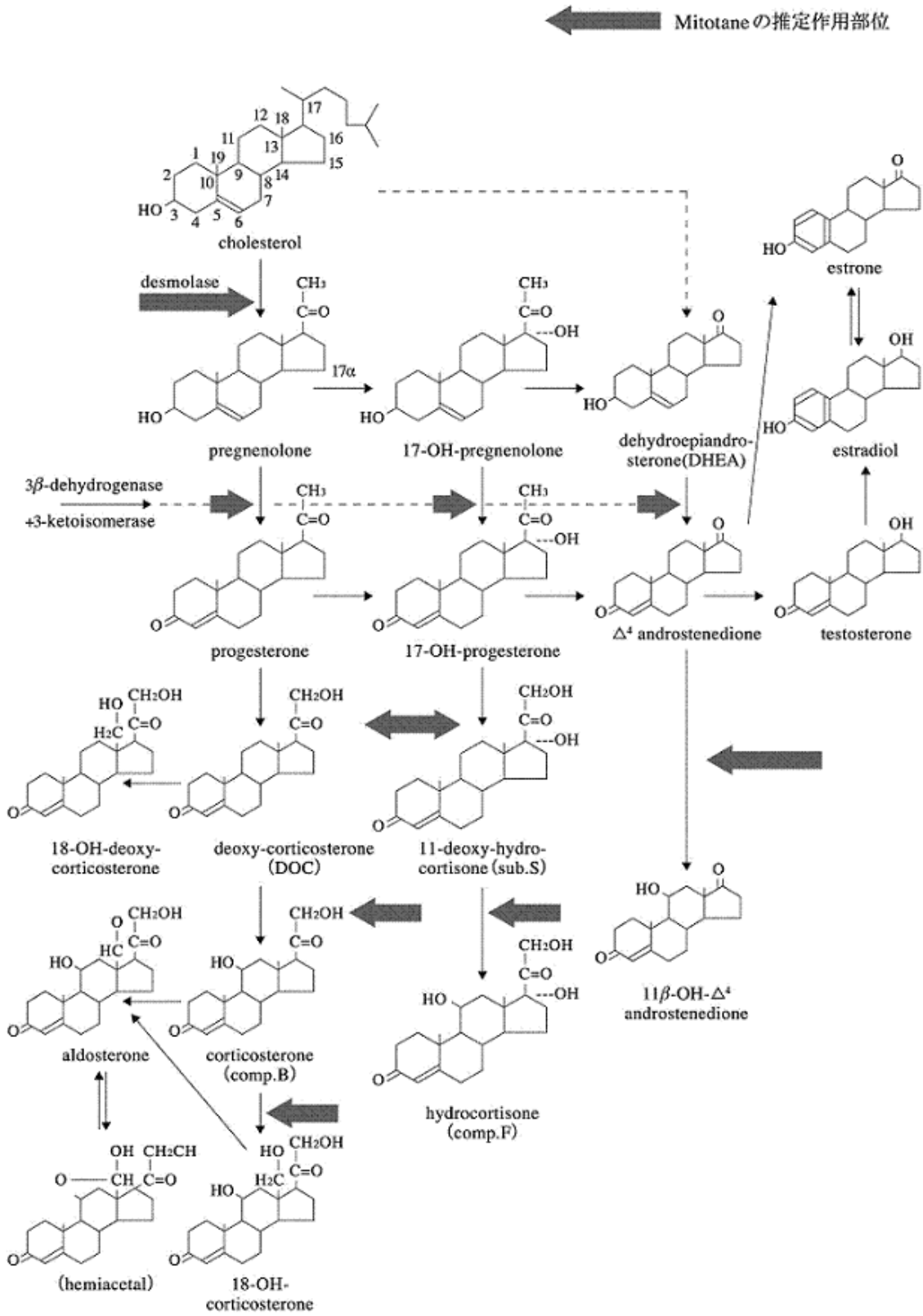
(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

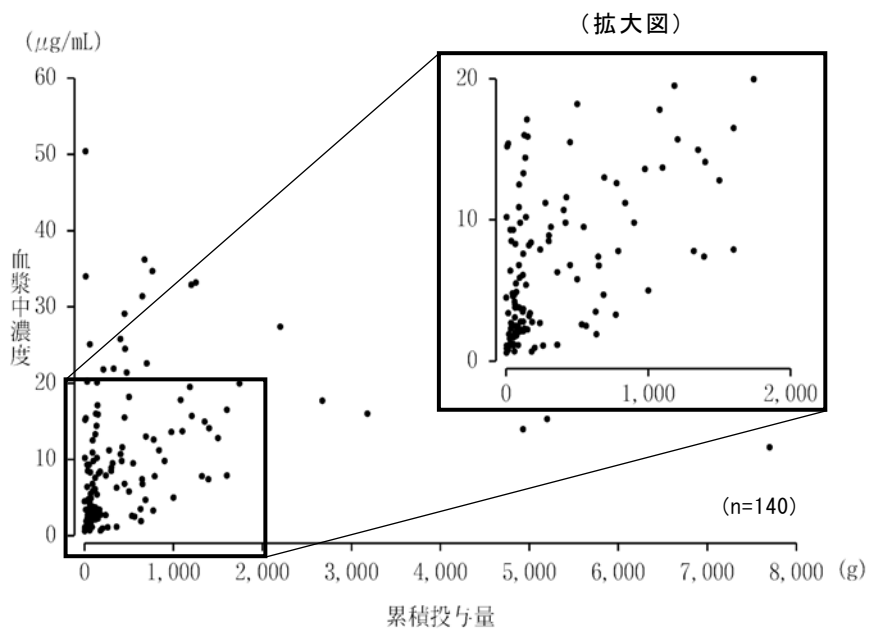
ミトタンの推定作用部位



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

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¹⁶⁾。



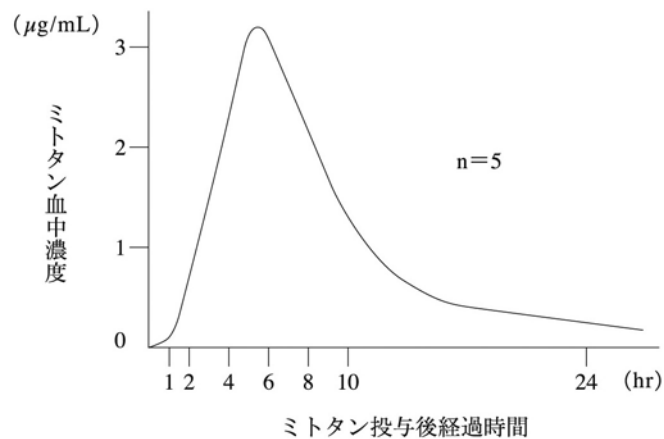
国内で測定された本剤の血漿中濃度と累積投与量
(右図は累積投与量2,000g、血漿中濃度20 μ g/mLまでの拡大図)

<参考>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¹⁷⁾。

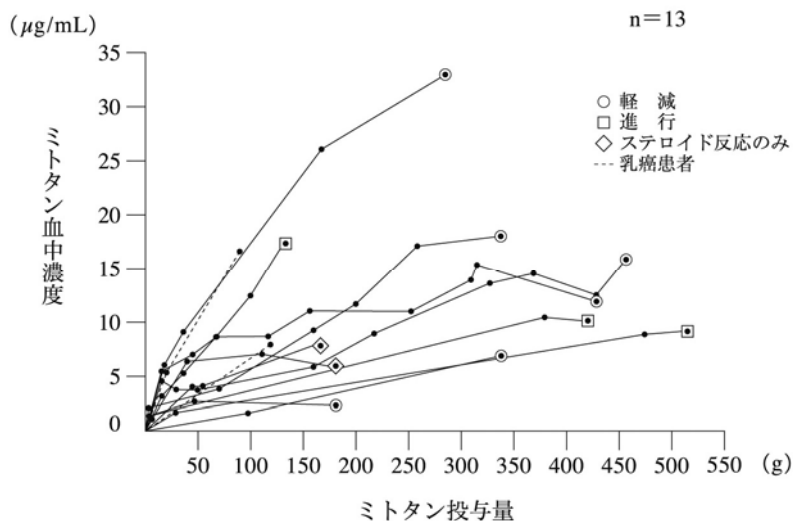
Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
4.7	3.2	29.43

5例の平均値



クッシング症候群の患者にミトタン10gを1回投与後の血中濃度

連続投与すると血中濃度は蓄積現象を起こし、個人差は大きいですが、投与量依存的に上昇する傾向を示す。しかし、血中濃度と治療効果及び血中濃度と副作用の間に相関関係は認められない¹⁸⁾。



副腎癌及び乳癌患者にミトタン平均10g/dayを連続投与後の血中濃度

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¹⁹⁾。

(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

外国人のデータでは、ミトタン10gを経口投与すると、血中濃度は4～6時間後に最高となる¹⁷⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

＜参考＞外国人データ¹⁸⁾

吸収部位：胃腸管

吸収率：35～40%

4. 分布

＜参考＞外国人データ¹⁸⁾

副腎癌患者にミトタン平均10g/日を投与すると、脂肪組織内に最も高濃度に集まり、次いで副腎に多く集まる。

投与中止後にも組織内に残留し、投与中止1か月後にも尿中から少量の代謝物が検出された。

副腎癌患者の組織内ミトタン濃度

患者	全量 (g)	脂肪 ($\mu\text{g/g}$)	腫瘍 ($\mu\text{g/g}$)	副腎 ($\mu\text{g/g}$)	脳 ($\mu\text{g/g}$)	肝臓 ($\mu\text{g/g}$)	最終血清 ($\mu\text{g/mL}$)
1	700	2,680	145	763	39	187	19
2	320	1,270	49	0*	18	29	8
3	210	1,730	114	209	13	444	6
4	410	3,490	167	987	48	15	15
5	120	460	9	114	5	18	3
7	1,900	8,750	915	**	**	99	60
8	310	2,840	458	427	107	440	**

*Infarcted **Not available

($\mu\text{g/g}$ wet tissue weight)

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

ヒト該当資料なし

＜参考＞イヌにおける胎児への移行性²⁰⁾

4週間25mg/kg/日のジクロロジフェニルジクロロエタン (DDD) を投与した1匹のイヌからの出生児を分析したところ、3.7mg/kgのDDDが検出されたことから、DDDは胎盤関門を通過することが推定された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

移行は認められない。

＜参考＞外国人データ¹⁸⁾

脳脊髄液には未変化体は検出されず、代謝物がわずかに存在した。

(5) その他の組織への移行性

ヒト該当資料なし

<参考> イヌにおける反復投与時の組織内分布

DDDを2週間又は4週間25mg/kg/日で経口投与した時の臓器内濃度を測定した。

投与4週間後では、脂肪組織内、次いで副腎に大量に分布することが判明した²⁰⁾。

DDDを2～4週間毎日経口投与したイヌの組織中のDDD含有量

DDD濃度 (mg/組織kg)					
期間	2週間		4週間		
イヌの番号	D-4	D-5	D-1	D-2	D-3
肝臓	0	0	1.6	0	24
腎臓	15	4.3	13	14	15
心臓	3.8	0	11	12	13
脳	0	0	3.5	4.1	5.2
肺	0	0	1.9	3.9	欠測
膵臓	0	0	8.9	29	12
脾臓	0	1.7	0	12	4.7
副腎	0	0	150	0	210
脂肪	76	270	880	360	300
平滑筋 (胃腸)	7.6	5.2	欠測	20	28
皮膚	90	7.2	28	128	18
乳房	—	—	—	—	—

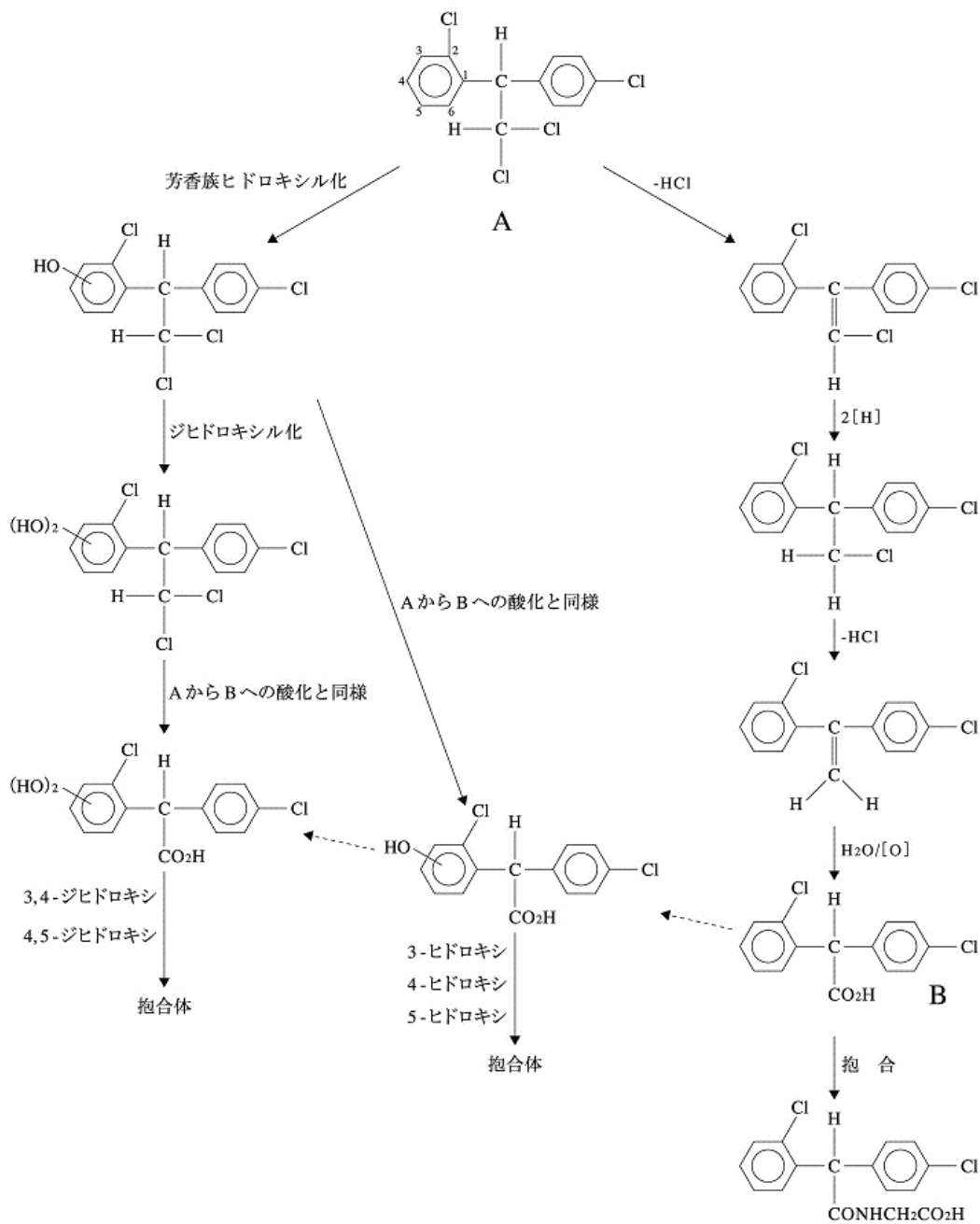
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

＜参考＞外国人データ²¹⁾

ミトタンを経口投与した際、アルキル基の酸化又は芳香環の水酸化を受けた5種類の代謝物及びその包合体が検出されたことから、代謝経路は以下のように推定された。

ヒトにおけるミトタンの推定代謝経路



(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

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

ヒト該当資料なし

<参考>ラット及びウサギにおける尿、糞中の代謝物²²⁾

単回投与において、¹⁴Cで標識したミトタン100mgを3匹のラットに経口投与し、尿中及び糞便中の代謝物を検索した。

ヒトで確認された代謝物の他に、次のものが確認された。

- ・ミトタンのセリン抱合体及びアスパラギン酸抱合体
- ・1-(o-クロロフェニル)-1-(p-クロロフェニル)-2-クロロエチレン (o, p'-DDMu)
- ・ミトタンの一水酸化物及び二水酸化物

連続投与において、4匹のウサギに1.18~2.13g/日のミトタンを11~18日間経口投与し、尿中代謝物をGLC、TLCによって分離したところ、ジクロロジフェニル酢酸 (DDA) であることが確認された。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<参考>外国人データ¹⁸⁾

主に糞便中に排泄され、尿中には代謝物として排泄される。

(2) 排泄率

<参考>外国人データ¹⁸⁾

副腎癌及び乳癌患者にミトタンを経口投与すると、投与量の60~65%は吸収されず糞便中に排泄された。また、1日投与量の約10%が尿中に代謝物として排泄された。

(3) 排泄速度

ヒト該当資料なし

<参考>ラット及びイヌにおける排泄²⁰⁾

1回投与において、¹⁴Cラベルしたミトタン100mgを3匹のラットに経口投与後、8日間のうちに約94.9%が排泄された。

連続投与において、ミトタン（o, p'-DDD）及びp, p'-DDDその他の混合物であるDDDをイヌに25mg/kg/日最高4週間経口投与し、尿中及び糞便中排泄量を測定した結果、尿中にはDDAとして排泄され、投与1週間では0.63mg/kg、2週間では0.50mg/kg、4週間では1.25mg/kgが排泄された。

DDDを2～4週間毎日経口投与したイヌの糞便中のDDDの含有量

DDD濃度					
期間	2週間		4週間		
イヌの番号	D-4	D-5	D-1	D-2	D-3
糞便中排泄 (mg/kg/48h)	0.9	4.2	3.9	2.2	3.9

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

〔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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

- (1) 重篤な外傷のある患者
〔副腎抑制を起こすおそれがある。〕
- (2) スピロノラクトン、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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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）

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。〕

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) 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。

〔解説〕

- (7) 危険を伴う機械を操作する際の注意について、欧米の添付文書記載状況及び本剤の類薬であるメトピロン（メチラポン）カプセルの添付文書記載状況を考慮し、注意を喚起した。現在のところ、本剤において自動車の運転や機械の操作に影響を与えたと考えられる自発報告等はされていない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）^{23) 24)}

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スピロノラクトン (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)	睡眠作用が減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減弱すると海外報告がある。

〔解説〕

抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンとミトタンとの併用は、ミトタンの薬効を阻害することが海外で報告されている²³⁾ため、併用禁忌としている。

(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
エプレレノン エサキセレノン	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（スピロノラクトン）が阻害するとの報告がある。
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、作用が減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。

〔解説〕

エプレレノン、エサキセレノン

これらの薬剤と本剤との相互作用については、現在のところ報告はないが、スピロノラクトンと同様に抗アルドステロン薬のこれらの薬剤も本剤の薬効を阻害する可能性があることから、併用注意として注意喚起している。

トリロスタン

トリロスタンは本剤と同様に副腎皮質ステロイドホルモン生合成阻害作用を有するため、トリロスタンとの併用に関する注意を追記し、注意を喚起している。

CYP3A4で代謝を受ける薬剤：ミダゾラム

本剤がミダゾラムの薬物動態におよぼす影響を検討した結果、本剤非投与例と比較して、本剤投与例では試験登録の数か月前に本剤を中止した後も強力な CYP3A4 活性誘導が認められ、ミダゾラム曝露の減少（平均 AUC_{0-12h} [95%CI] : 7.6 [5.5~9.7] $\mu g \times h/L$ vs 139.0 [95.1~182.9] $\mu g \times h/L$, $P=0.001$ ）、ミダゾラムの代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラム曝露の増加（平均 AUC_{0-12h} [95%CI] : 409.6 [290.5~528.7] $\mu g \times h/L$ vs 35.0 [26.4~43.6] $\mu g \times h/L$, $P=0.008$ ）が認められた²⁵⁾。欧米の添付文書記載状況も考慮し、併用注意として注意喚起している。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

①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。

②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。

③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。

④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。

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。

(3) 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、瘙痒、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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの臨床試験46例及び使用成績調査における年次報告436例の計482例の副作用発現状況は下表のとおりである。

副作用発現状況一覧

対 象	時 期	承認時までの 調 査	使用成績調査	計
調査対象例数		46	436	482
副作用発現症例数		42	287	329
副作用発現件数		154	642	796
副作用発現症例率		91.30%	65.83%	68.26%
副作用の種類		副作用発現件数 (% : 発現件数/調査症例数)		
皮膚・皮膚付属器障害		12 (26.09)	36 (8.26)	48 (9.96)
紅皮症			2 (0.46)	2 (0.41)
癢痒	1 (2.17)		2 (0.46)	3 (0.62)
かゆみ			1 (0.23)	1 (0.21)
癢痒感			2 (0.46)	2 (0.41)
脱毛 (症)	3 (6.52)		4 (0.92)	7 (1.45)
発疹	8 (17.39)		18 (4.13)	26 (5.39)
皮疹			3 (0.69)	3 (0.62)
薬疹			1 (0.23)	1 (0.21)
色素沈着			3 (0.69)	3 (0.62)
皮膚色素沈着			2 (0.46)	2 (0.41)
皮膚乾燥			1 (0.23)	1 (0.21)
筋・骨格系障害		1 (2.17)	3 (0.69)	4 (0.83)
関節痛	1 (2.17)		3 (0.69)	4 (0.83)
筋肉痛	1 (2.17)			1 (0.21)
中枢・末梢神経系障害		8 (17.39)	23 (5.28)	31 (6.43)
眩暈			1 (0.23)	1 (0.21)
言語障害			6 (1.38)	6 (1.24)
錯乱			1 (0.23)	1 (0.21)
振戦			3 (0.69)	3 (0.62)
頭痛	4 (8.70)		5 (1.15)	9 (1.87)
頭重 (感)			3 (0.69)	3 (0.62)
しびれ (感)			1 (0.23)	1 (0.21)
認知症			1 (0.23)	1 (0.21)
めまい	4 (8.70)		4 (0.92)	8 (1.66)
ふらつき (感)			1 (0.23)	1 (0.21)
中枢神経障害			1 (0.23)	1 (0.21)
感覚・前庭障害			1 (0.23)	1 (0.21)
耳鳴			1 (0.23)	1 (0.21)
その他の特殊感覚障害		2 (4.35)	4 (0.92)	6 (1.24)
味覚異常	2 (4.35)		3 (0.69)	5 (1.04)
味覚変化			1 (0.23)	1 (0.21)

	承認時までの 調 査	使用成績調査	計
副作用の種類	副作用発現件数 (% : 発現件数/調査症例数)		
精神障害	8 (17.39)	31 (7.11)	39 (8.09)
傾眠		4 (0.92)	4 (0.83)
嗜眠	8 (17.39)	16 (3.67)	24 (4.98)
健忘 (症)		1 (0.23)	1 (0.21)
性格変化		1 (0.23)	1 (0.21)
神経過敏 (症)		1 (0.23)	1 (0.21)
神経症		1 (0.23)	1 (0.21)
不安		1 (0.23)	1 (0.21)
不穩		1 (0.23)	1 (0.21)
妄想		1 (0.23)	1 (0.21)
精神症状		3 (0.69)	3 (0.62)
精神神経障害		1 (0.23)	1 (0.21)
消化管障害	33 (71.74)	112 (25.69)	145 (30.08)
胃潰瘍		1 (0.23)	1 (0.21)
胃腸出血		1 (0.23)	1 (0.21)
嘔気	26 (56.52)	25 (5.73)	51 (10.58)
悪心		11 (2.52)	11 (2.28)
嘔吐	7 (15.22)	22 (5.05)	29 (6.02)
下痢	7 (15.22)	14 (3.21)	21 (4.36)
水様便		1 (0.23)	1 (0.21)
軟便		2 (0.46)	2 (0.41)
口内異常感		1 (0.23)	1 (0.21)
食欲不振	28 (60.87)	61 (13.99)	89 (18.46)
食思不振		9 (2.06)	9 (1.87)
腹痛		3 (0.69)	3 (0.62)
胃灼熱感		1 (0.23)	1 (0.21)
胃不快感		1 (0.23)	1 (0.21)
胃部刺激感		1 (0.23)	1 (0.21)
上腹部痛		1 (0.23)	1 (0.21)
腹部灼熱感		1 (0.23)	1 (0.21)
腹部不快感		1 (0.23)	1 (0.21)
便秘	1 (2.17)		1 (0.21)
腹部膨満感		1 (0.23)	1 (0.21)
血便		1 (0.23)	1 (0.21)
胃腸症状		5 (1.15)	5 (1.04)
肝臓・胆管系障害	14 (30.43)	130 (29.82)	144 (29.88)
肝機能異常		8 (1.83)	8 (1.66)
肝機能悪化		2 (0.46)	2 (0.41)
肝機能検査異常		1 (0.23)	1 (0.21)
肝機能障害		31 (7.11)	31 (6.43)
肝障害		18 (4.13)	18 (3.73)
AST (GOT) 上昇	7 (15.22)	34 (7.80)	41 (8.51)
ALT (GPT) 上昇	7 (15.22)	31 (7.11)	38 (7.88)
右季肋部痛		2 (0.46)	2 (0.41)
血清トランスアミナーゼ上昇		4 (0.92)	4 (0.83)
LAP上昇	3 (6.52)	14 (3.21)	17 (3.53)
γ-GTP上昇	6 (13.04)	45 (10.32)	51 (10.58)

	承認時までの 調 査	使用成績調査	計
副作用の種類	副作用発現件数 (% : 発現件数/調査症例数)		
代謝・栄養障害	22 (47.83)	80 (18.35)	102 (21.16)
ALP上昇	7 (15.22)	22 (5.05)	29 (6.02)
LDH上昇		11 (2.52)	11 (2.28)
口渇	1 (2.17)	1 (0.23)	2 (0.41)
高コレステロール血症		20 (4.59)	20 (4.15)
血清コレステロール上昇	19 (41.3)	31 (7.11)	50 (10.37)
高脂血症		5 (1.15)	5 (1.04)
血清脂質増加		1 (0.23)	1 (0.21)
低カリウム血症		1 (0.23)	1 (0.21)
血清カリウム低下		1 (0.23)	1 (0.21)
低血糖		4 (0.92)	4 (0.83)
低ナトリウム血症		3 (0.69)	3 (0.62)
内分泌障害	1 (2.17)	24 (5.50)	25 (5.19)
血清T3値異常		2 (0.46)	2 (0.41)
血清T4値異常		2 (0.46)	2 (0.41)
女性型乳房	1 (2.17)	7 (1.61)	8 (1.66)
副腎不全		12 (2.75)	12 (2.49)
副腎機能低下		1 (0.23)	1 (0.21)
ACTH上昇		3 (0.69)	3 (0.62)
心・血管障害 (一般)		4 (0.92)	4 (0.83)
QT延長		3 (0.69)	3 (0.62)
高血圧		1 (0.23)	1 (0.21)
心拍数・心リズム障害		1 (0.23)	1 (0.21)
動悸		1 (0.23)	1 (0.21)
赤血球障害		5 (1.15)	5 (1.04)
貧血		4 (0.92)	4 (0.83)
赤血球減少		1 (0.23)	1 (0.21)
白血球・網内系障害	2 (4.35)	12 (2.75)	14 (2.90)
顆粒球減少 (症)		1 (0.23)	1 (0.21)
好酸球増多 (症)		1 (0.23)	1 (0.21)
白血球減少 (症)	2 (4.35)	10 (2.29)	12 (2.49)
血小板・出血凝血障害		4 (0.92)	4 (0.83)
血小板増加		1 (0.23)	1 (0.21)
眼底出血		3 (0.69)	3 (0.62)
泌尿器系障害		3 (0.69)	3 (0.62)
血漿レニン活性上昇		1 (0.23)	1 (0.21)
腎障害		1 (0.23)	1 (0.21)
乏尿		1 (0.23)	1 (0.21)
女性生殖 (器) 障害		2 (0.46)	2 (0.41)
不正 (子宮) 出血		1 (0.23)	1 (0.21)
帯下増加		1 (0.23)	1 (0.21)
一般的全身障害		20 (4.59)	20 (4.15)
顔面浮腫		1 (0.23)	1 (0.21)
疼痛		1 (0.23)	1 (0.21)
腰痛		1 (0.23)	1 (0.21)
発熱		2 (0.46)	2 (0.41)
易疲労感		1 (0.23)	1 (0.21)
全身倦怠 (感)		9 (2.06)	9 (1.87)
浮腫		3 (0.69)	3 (0.62)
顔のほてり		1 (0.23)	1 (0.21)
のぼせ (感)		1 (0.23)	1 (0.21)
末梢性浮腫		1 (0.23)	1 (0.21)
下肢浮腫		2 (0.46)	2 (0.41)
脱力 (感)		2 (0.46)	2 (0.41)

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(5) 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

使用成績調査で収集した227症例における患者背景別の副作用発現頻度は下表のとおりである。

解析対象症例数	227
副作用発現症例数 (%)	163 (71.81%)

背景因子		症例数	副作用発現症例数	(%)
性別	男	80	55	68.75
	女	147	108	73.47
年齢	0～10歳	8	4	50
	11～20歳	13	8	61.54
	21～30歳	18	13	72.22
	31～40歳	42	30	71.43
	41～50歳	41	30	73.17
	51～60歳	56	43	76.79
	61～70歳	31	21	67.74
	71歳～	18	14	77.78
使用理由	クッシング症候群	104	78	75
	副腎癌	119	83	69.75
	不明・その他	4	2	50
1日投与量 (最大)	0.0～1.0g	11	4	36.36
	1.1～2.0g	50	37	74
	2.1～3.0g	56	32	57.14
	3.1～4.0g	7	7	100
	4.1～5.0g	27	22	81.48
	5.1～10.0g	64	50	78.13
	10.1g～	12	11	91.67
	不明・未記載	1	0	0
1日投与量 (平均)	0.0～1.0g	15	8	53.33
	1.1～2.0g	73	51	69.86
	2.1～3.0g	48	32	66.67
	3.1～4.0g	34	29	85.29
	4.1～5.0g	20	16	80
	5.1～10.0g	35	26	74.29
	10.1g～	1	1	100
	不明・未記載	1	0	0
総投与量 (累積)	0.5～50g	218	15	6.88
	50.1～100g	191	13	6.81
	100.1～200g	167	17	10.18
	200.1～300g	135	23	17.04
	300.1～400g	103	14	13.59
	400.1～500g	88	11	12.5
	500.1～1000g	72	31	43.06
	1000.1g～	33	31	93.94
不明・未記載	9	8	88.89	
使用期間 (累積)	1～7日	217	3	1.38
	8～14日	207	3	1.45
	15～30日	199	11	5.53
	31～90日	180	38	21.11
	91～180日	122	40	32.79
	181～360日	71	28	39.44
	361日～	33	31	93.94
	不明・未記載	10	9	90
併用薬剤	有	194	143	73.71
	無	21	12	57.14
	不明・未記載	12	8	66.67
合併症	有	119	86	72.27
	無	106	75	70.75
	不明・未記載	2	2	100

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある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（「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」参照）

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

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。〕

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。
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²⁶⁾。

〔解説〕

国内及び海外における小児の治療経験は少ない。

欧州 SmPC 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記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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 $20 \mu\text{g/mL}$ 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²⁷⁾。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。

〔解説〕

米国USPIならびに欧州SmPCの記載内容を参考とした。

血漿中濃度及び消失半減期については、「VII. 薬物動態に関する項目」を参照。

脂溶性については「III-1. 物理化学的性質(6)分配係数」を参照。

本剤の母集団薬物動態モデルの研究において、分布容積が大きいことが海外で報告²⁸⁾ されている。

14. 適用上の注意

該当しない

<参考：103症例集計より⁶⁾>

(1) 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。

(2) 投与量

1日の平均投与量はクッシング病約7カプセル/日、その他のクッシング症候群6カプセル/日、副腎腺腫8カプセル/日、副腎癌9カプセル/日、その他のホルモン産生副腎癌8カプセル/日、非機能性副腎癌10カプセル/日であり、癌の症例ではより大量に投与される傾向があった。国内における最高投与量は副腎癌症例24カプセル/日である。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

種々の文献から、本薬に対する感受性の程度は動物種により非常に異なり、イヌは感受性が最も高いが、ラットやモルモットはほとんど感受性を示さないことが認められている。

(1) 単回投与毒性試験（ラット、モルモット）²⁹⁾

ラット及びモルモット1群雌雄各10匹にミトタンを経口投与し、種々の観察、測定を7日間行い、7日後には剖検を行って急性毒性作用を検討した。ラット、モルモットともに特に変化は認められず、物理的投与限界量である5g/kg投与でも死亡例はなかった。

ミトタンのLD₅₀値

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀
ラット (Wistar系)	経口	♂、♀	>5g/kg
モルモット (Hartley系)	経口	♂、♀	>5g/kg

(2) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）^{30) 31)}

①ラット及びイヌ経口28日間反復投与毒性試験

ラットにミトタン75、150、300mg/kgを28日間にわたり経口投与したところ、A1-P上昇の他何らの変化は認められなかった。

イヌにミトタン10、50、100（途中から75に変更）mg/kgを1群雌雄各3匹に28日間にわたって経口投与したところ、10mg/kgでは異常はなかったが、50mg/kgの1匹が23日間投与後に、75mg/kg投与の4匹が14～17日間投与後に、100mg/kg初回投与後に1匹が死亡した。50mg/kgでは軽度の副腎萎縮、75mg/kgでは重度副腎萎縮、肝臓の退行が認められたが、その他の組織に異常は無かった。

28日間投与後28日間休薬させたイヌでは肝臓組織は回復したが、A1-Pの上昇と、副腎組織の異常の回復にはいたらなかった³⁰⁾。

②イヌ経口 36～150 日間反復投与毒性試験

イヌ10匹にミトタン50mg/kgを36～150日間経口投与したところ、5匹の眼底に黒ずんだ部分が発生したが、視覚は正常であった。

上記眼底の変化については、ビーグル犬に50mg/kgを26週間連続投与し追試を行った結果、26週間投与例、死亡例及び切迫屠殺例のいずれにおいても網膜に異常はみられなかった³¹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

①毒性における動物差、性差、系統差

ミトタンに対する感受性は、動物の種により非常に異なる。イヌでは100mg/kg1回投与で死亡した例もある一方、ラットでは300mg/kgを28日間投与しても変化がみられなかった例がある。

最も感受性が高いと考えられているのは、イヌであり、感受性がほとんどないと考えられているのは、マウス及びハムスターである。モルモット、ラット、ニワトリ、ヒツジ、ウサギ、ウシ等では若干の感受性がある。ヒトは、イヌほどの感受性がないが、治療に用いられた際の副腎機能変化（ステロイド分泌低下）及び腫瘍の縮小は、すでに報告されている。

②組織障害性

「IX-2. 毒性試験(2)反復投与毒性試験」を参照

③変異原性

微生物による試験において変異原性を示さなかった³²⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オペプリム[®] 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ミトタン 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく/容器及び外装に記載）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

- ・皮膚や目に接触した場合には、直ちに15分以上大量の水で洗い流すこと。廃棄する際は、厳格に施栓し表示を付し、許可を受けた専門廃棄物処理業者に引き渡すこと。
- ・濃い洗浄用水を環境に排出しないこと。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100カプセル（バラ）

7. 容器の材質

ボトル：褐色ガラス

キャップ：ブリキ

箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：副腎癌の適応を有する薬剤はない

クッシング症候群

トリロスタン（デソパン錠60mg－持田）

メチラポン（メトピロンカプセル250mg－セオリア ファーマ＝武田）

9. 国際誕生年月日

1970年7月（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1983年9月21日

承認番号：15800AMY00091

11. 薬価基準収載年月日

1984年3月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 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：1991年3月6日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない（薬第262号）。

品質再評価結果：2007年11月8日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない（薬食第1108005号）。

14. 再審査期間

6年：1983年9月21日～1989年9月20日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に上限が定められている医薬品に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
オペプリム	105524502	2499006M1026	612490039

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意

クッシング病は2009年10月1日に特定疾患の指定を受け、特定疾患治療研究事業の対象疾患となっている。各都道府県ではそれぞれの実情に応じて治療費等の公費負担を行っている。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) Hutter A M, et al : *Amer J Med* 41:581-592, 1966.
- 2) Lubitz J A, et al : *JAMA* 223:1109-1112, 1973.
- 3) Luton J P, et al : *N Engl J Med* 300:459-464, 1979.
- 4) オペプリムの安定性 (社内資料)
- 5) サノフィ・アベンティス社 : オペプリム溶出試験 (社内資料)
- 6) 木野内喬 他 : *ホルモンと臨床* 32:913-924, 1984.
- 7) 斉藤達雄編 : *癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤* : 28.
- 8) Kaminsky N, et al : *J Natl Cancer Inst* 29:127-159, 1962.
- 9) 小島元子 他 : *日本内分泌学会雑誌* 60: 852-871, 1984.
- 10) Hart M M, et al : *Steroids* 17:559-574, 1971.
- 11) 小島元子 他 : *日本内分泌学会雑誌* 58:407, 1982.
- 12) 小島元子 他 : *ホルモンと臨床* 29:1499-1505, 1981.
- 13) 長沼 廣 他 : *日本内分泌学会雑誌* 58:405, 1982.
- 14) Touitou Y, et al : *J Steroid Biochem* 9:1217-1224, 1978.
- 15) Bledsoe T, et al : *J Clin Endo* 24:1303-1311, 1964.
- 16) 血漿中濃度と累積投与量の関係に関する資料 (社内資料)
- 17) 薬力学的研究 (社内資料)
- 18) Moy R H : *J Lab Clin Med* 58:296-304, 1961.
- 19) Moolenaar A J, et al : *Cancer Chem Pharm* 7:51-54, 1981.
- 20) Finnegan J K, et al : *Proc Soc Exp Biol Med* 72:357, 1949.
- 21) Reif V D, et al : *J Pharm Sci* 63:1730-1736, 1974.
- 22) Sinsheimer J E, et al : *J Pharm Sci* 61:314, 1972.
- 23) Wortsman J, et al : *JAMA* 238:2527, 1977.
- 24) Straw J A, et al : *Proc Soc Exp Biol Med* 118:391-394, 1965.
- 25) van Erp N P, et al : *Eur J Endocrinol* 164:621-626, 2011.
- 26) Goto T, et al : *Clin Pediatr Endocrinol* 17:71-74, 2008.
- 27) Baudin E, et al : *Cancer* 92:1385-1392, 2001.
- 28) Kerkhofs T M, et al : *Ther Drug Monit* 37(1):58-65, 2015.
- 29) 平松保造 他 : *薬理と治療* 9:3183-3188, 1981.
- 30) Hausman R, et al : PBレポート PB:183313, 1969.
- 31) Kirk G R, et al : *JAAHA Nov/Dec* 11:765-768, 1975.
- 32) 持田晃一 他 : *薬理と治療* 9:3545-3550, 1981.

2. その他の参考文献

医療用医薬品品質情報集 オレンジブックNo. 29 薬事日報社 (平成20年3月版)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国においては、Lysodren（米国、カナダ、ブラジル、マレーシア、香港、韓国、シンガポール）の商品名で販売されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦における効能・効果、用法・用量

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。

主な外国における承認状況

地域/国名	米国（2017年5月USPIに基づく）
会社名	Bristol-Myers Squibb Company
販売名	LYSODREN
剤形・含量	500mg tablets
承認年月日	1970年7月8日
発売年月日	不明
効能・効果	LYSODREN is indicated for the treatment of patients with inoperable, functional or nonfunctional, adrenal cortical carcinoma.
用法・用量	The recommended initial dose of LYSODREN is 2 g to 6 g orally, in three or four divided doses per day. Increase doses incrementally to achieve a blood concentration of 14 to 20 mg/L, or as tolerated.
地域/国名	欧州（2016年4月SmPCに基づく）
会社名	Laboratoire HRA Pharma
販売名	Lysodren
剤形・含量	500mg tablets
承認年月日	不明
発売年月日	不明

<p>効能・効果</p>	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>Symptomatic treatment of advanced (unresectable, metastatic or relapsed) adrenal cortical carcinoma (ACC).</p> <p>The effect of Lysodren on non functional adrenal cortical carcinoma is not established</p>
<p>用法・用量</p>	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Treatment should be initiated and followed by a suitably experienced specialist.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>Treatment in adults should be started with 2 - 3 g mitotane per day and increased progressively (e.g. at two-week intervals) until mitotane plasma levels reach the therapeutic window 14 - 20 mg/l.</p> <p>If it is urgent to control Cushing's symptoms in highly symptomatic patients, higher starting doses between 4 - 6 g per day could be necessary and daily dose increased more rapidly (e.g. every week). A starting dose higher than 6 g/day is generally not recommended.</p> <p><i>Dose adjustments, monitoring and discontinuation</i></p> <p>Dose adjustment is aimed to reach a therapeutic window (mitotane plasma levels 14 - 20 mg/l) which ensures optimal use of Lysodren with acceptable safety. Indeed, neurologic toxicity has been associated with levels above 20 mg/l and therefore this threshold should not be reached. There are some data suggesting that mitotane plasma above 14 mg/l may result in enhanced efficacy (see section 5.1). Mitotane plasma levels higher than 20 mg/l may be associated with severe undesirable effects and offer no further benefit in terms of efficacy. Mitotane plasma levels should therefore be monitored in order to adjust the Lysodren dose and to avoid reaching toxic levels. For further information on the sample testing please contact the Marketing Authorisation Holder or its local representative (see section 7).</p> <p>Dosing should be individually adjusted based on mitotane plasma levels monitoring and clinical tolerance until mitotane plasma levels reach the therapeutic window 14 - 20 mg/l. The target plasma concentration is usually reached within a period of 3 to 5 months.</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意の記載は下記のとおりであり、米国USPI及び欧州SmPCとは異なる。

〔使用上の注意〕

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。〕

出 典	記載内容
米国USPI LYSODREN Bristol-Myers Squibb Company (2017年5月)	8.1 Pregnancy Risk Summary LYSODREN can cause fetal harm. Limited postmarketing cases report preterm births and early pregnancy loss in women treated with LYSODREN during pregnancy. Animal reproduction studies have not been conducted with mitotane. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. 8.2 Lactation Risk Summary Mitotane is excreted in human milk; however, the effect of LYSODREN on the breastfed infant, or effect on milk production is unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed infant, advise nursing women that breastfeeding is not recommended during treatment with LYSODREN and after discontinuation of treatment for as long as mitotane plasma levels are detectable.

出典	記載内容
欧州SmPC Lysodren 500mg tablets Laboratoire HRA Pharma (2016年4月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>Pregnancy</p> <p>Data on a limited number of exposed pregnancies indicate abnormalities on the adrenals of the foetus after exposure to mitotane. Animal reproduction studies have not been conducted with mitotane. Animal studies with similar substances have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Lysodren should be given to pregnant women only if clearly needed and if the clinical benefit clearly outweighs any potential risk to the foetus.</p> <p>Women of childbearing potential must use an effective contraception during treatment and after discontinuation of treatment as long as mitotane plasma levels are detectable. The prolonged elimination of mitotane from the body after discontinuation of Lysodren should be considered.</p> <p>Breast-feeding</p> <p>Due to the lipophilic nature of mitotane, it is likely to be excreted in breast milk. Breast-feeding is contraindicated while taking mitotane (see section 4.3) and after treatment discontinuation as long as mitotane plasma levels are detectable.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意の記載は下記のとおりであり、米国USPI及び欧州SmPCとは異なる。

〔使用上の注意〕

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²⁶⁾。

出典	記載内容
米国USPI LYSODREN Bristol-Myers Squibb Company (2017年5月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p>
欧州SmPC Laboratoire HRA Pharma (2016年4月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Paediatric patients</p> <p>The experience in children is limited.</p> <p>The paediatric posology of mitotane has not been well characterised but appears equivalent to that of adults after correction for body surface.</p> <p>Treatment should be initiated at 1.5 to 3.5 g/m²/day in children and adolescents with the objective of reaching 4 g/m²/day. Mitotane plasma levels should be monitored as for adults, with particular attention when plasma levels reach 10 mg/l as a quick increase in plasma levels may be observed. Dose may be reduced after 2 or 3 months according to the mitotane plasma levels or in case of serious toxicity.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Paediatric patients: In children and adolescents, neuro-psychological retardation can be observed during mitotane treatment. In such cases, thyroid function should be investigated in order to identify a possible thyroid impairment linked to mitotane treatment.</p>

米国USPI (2017年5月)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/016885s0271bl.pdf

(2019年6月アクセス)

欧州SmPC (2016年4月)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lysodren-epar-product-information_en.pdf

(2019年6月アクセス)

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

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