

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2018（2019年更新版）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
ミトタンカプセル

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 ・販売開始年月日	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 販売開始年月日：1984年3月17日
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 TEL 0120-589601 FAX 03-6747-8028 （受付時間：9時～17時 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2021年12月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	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	4
3. 有効成分の確認試験法、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. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10

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	12
2. 薬理作用	12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	15
2. 薬物速度論的パラメータ	17
3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
4. 吸収	17
5. 分布	18
6. 代謝	20

7. 排泄	21
8. トランスポーターに関する情報	21
9. 透析等による除去率	22
10. 特定の背景を有する患者	22
11. その他	22
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	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
7. 相互作用	25
8. 副作用	27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
10. 過量投与	32
11. 適用上の注意	32
12. その他の注意	32
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	35
2. 有効期間	35
3. 包装状態での貯法	35
4. 取扱い上の注意	35
5. 患者向け資材	35
6. 同一成分・同効薬	35
7. 国際誕生年月日	35
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	35
9. 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	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
11. 再審査期間	36
12. 投薬期間制限に関する情報	36
13. 各種コード	36
14. 保険給付上の注意	36
XI. 文献	
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	39
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	43
2. その他の関連資料	43

略語表

略語	略語内容
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
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
DDA	ジクロロジフェニル酢酸 (DDD の水溶性代謝物)
DDD	ジクロロジフェニルジクロロエタン (DDT の誘導体)
DDT	クロロフェノタン (有機塩素系殺虫剤)
GLC	ガス液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	50%致死量
o,p'-DDD	ミトタン (DDD の異性体)
o,p'-DDMu	DDD の代謝物
TLC	薄層クロマトグラフィー
Tmax	最高血中濃度到達時間

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)~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6年間の再審査期間を経て、1991年3月6日に薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た（薬発第262号）。その後、1996年3月2日に再評価指定（その60）を受け、2007年11月8日に品質再評価が終了した（薬食発第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) 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、黄疸があらわれることがある。

【「VIII. 8. 副作用」参照】

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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。

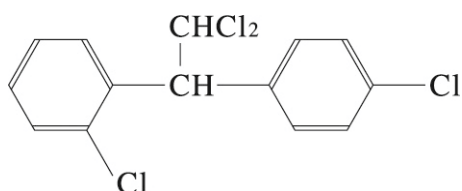
2. 一般名

(1) 和名（命名法）
ミトタン（JAN）

(2) 洋名（命名法）
mitotane（JAN）

(3) ステム（stem）
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）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：o,p'-DDD

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

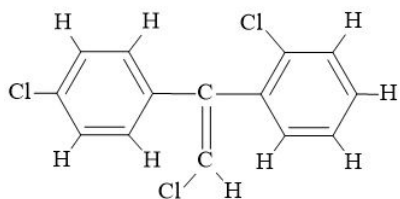
(1) 各種条件下における安定性

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

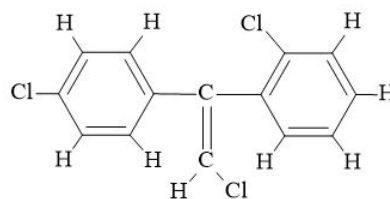
試験項目：外観、溶状、融点、定量、紫外・赤外スペクトル、クロマトグラフ法

(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、定量法

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）

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））

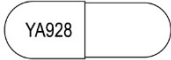
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

表示部位：カプセル

表示内容：YA928

(4) 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。

*承認時

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

有効成分	1カプセル中ミトタン 500mg
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性⁴⁾

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なかった。

保存条件		保存状態	容器	保存期間	結果
長期保存 (室温)	温度	密栓	褐色ガラス瓶	36か月	変化なし
	相対湿度				
室内散光	温度	密栓	無色ガラス瓶	12か月	変化なし
	相対湿度				
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	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

本剤はカプセル剤のため、配合変化試験を行っていない。

9. 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

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

100 カプセル（瓶、バラ、乾燥剤入り）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ボトル：褐色ガラス

キャップ：ブリキ

箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

<手術適応とならないクッシング症候群>

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。

〔解説〕

クッシング病の患者に対して下垂体腺腫摘出や下垂体放射線照射による治癒例が報告されていることを考慮し、他の療法との関係を記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内一般臨床試験において有効性の評価を行った 46 例の投与方法を集計し、標準的な投与方法を求めて用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内一般臨床試験⁶⁾

本剤投与が必要とされた全国 35 施設 46 例における臨床成績は以下のとおりであった。効果は、ステロイドに対する効果、抗腫瘍効果、有用性の 3 つに分けて評価した。

46 例中 31 例（約 67%）でステロイド減少効果が認められた。腫瘍の大きさが測定された副腎癌 18 例中 7 例（38.9%）で抗腫瘍効果が認められた。

46 例中 36 例（78.3%）で副作用が認められた。主な副作用^{注1) 注2)}は、食欲不振 28/47 例（59.6%）、嘔気 26/47 例（55.3%）、総コレステロール上昇 19/39 例（48.7%）、 γ -GTP 上昇 6/27 例（22.2%）、嗜眠 8/47 例（17.0%）、発疹 8/47 例（17.0%）、ALP 上昇 7/42 例（16.7%）、AST 上昇 7/45 例（15.6%）、ALT 上昇 7/45 例（15.6%）、嘔吐 7/47 例（14.9%）、下痢 7/47 例（14.9%）、LAP 上昇 3/25 例（12.0%）であった。

各担当医師による「++、+、-」の 3 段階の判定では、下表のとおり 47 例中 31 例（約 66%）で有用性が認められた。

疾患名		症例数	有用性			
			++	+	-	不明
ク シ ン グ 症 候 群	クッシング病	16	8	5	0	3
	副腎腺腫	5	1	1	0	3
	副腎癌	16	2	4	3	7
	その他 ^{注3)}	3	2	1	0	0
その他の副腎癌		6 ^{注1)}	2	5	0	0
合計		46	15	16	3	13

注 1) 1 例については、2 期間、2 施設において研究されたので、2 つのデータとして扱った。

注 2) 自覚的副作用については 47 例、臨床検査上の副作用については検査症例数に基づき発現頻度を算出した。

注 3) 結節性副腎異形成（疑）2 例、異所性 ACTH 産生腫瘍 1 例。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①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。)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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）⁷⁾

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^{8)~13)}

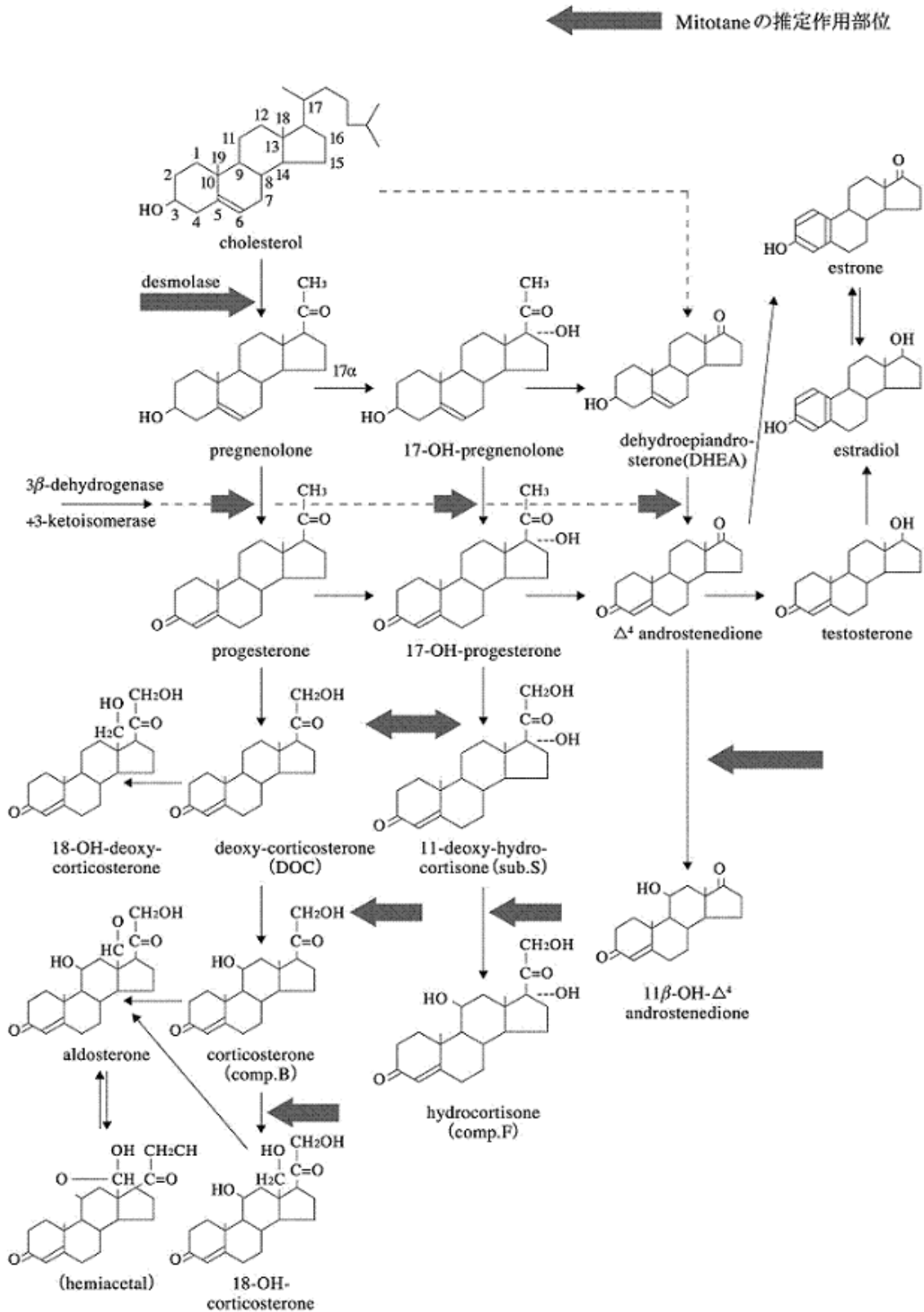
ステロイド分泌量の低下が認められるが、その合成阻害部位は、まだ決定されていない。種々の実験による推定阻害部位は、次の反応段階である。

- ・ 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⁸⁾、イヌ (*in vitro*)⁹⁾
- ・ 3 位脱水素の段階：副腎癌及びクッシング病患者各 6 例⁸⁾、ウシ (*in vitro*)¹⁰⁾
- ・ 21 位水酸化の段階：副腎癌患者 3 例¹¹⁾
- ・ 11 位水酸化の段階：副腎癌患者 3 例¹¹⁾、ウシ (*in vitro*)¹²⁾
- ・ 18 位水酸化の段階：ヒトの摘出副腎癌¹³⁾

3. ステロイド代謝への作用（外国人データ）¹⁴⁾

コルチゾールの代謝物のうち、6 β -ヒドロキシ体を増加させる。

ミトタンの推定作用部位



(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

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

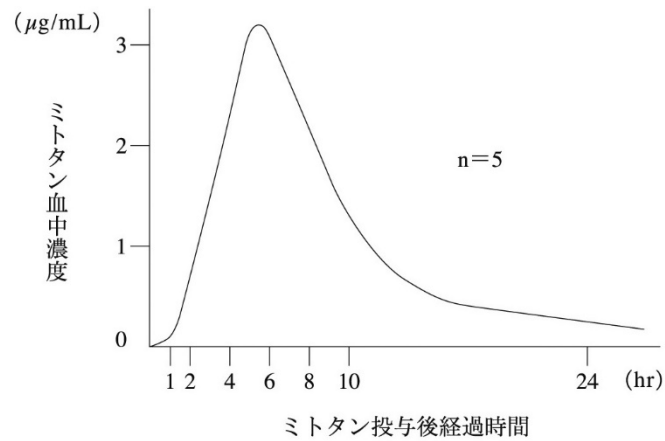
1) 単回投与

(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¹⁵⁾。

Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·hr/mL)
4.7	3.2	29.43

5 例の平均値

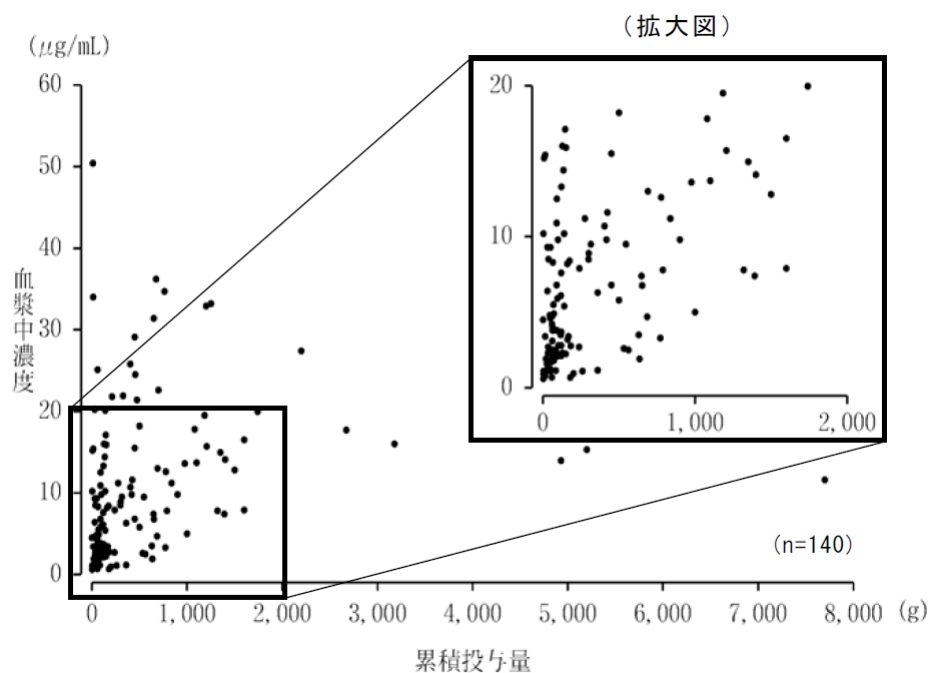


クッシング症候群の患者にミトタン 10g を 1 回投与後の血中濃度

2) 反復投与

(市販後データ)

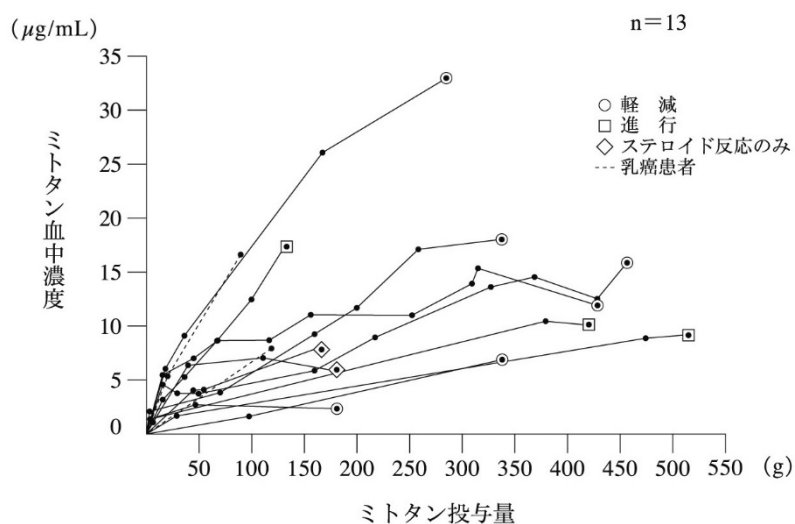
本剤の血漿中濃度と累積投与量の関係は下図のとおりである¹⁶⁾。



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)

(外国人データ)

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¹⁷⁾。



副腎癌及び乳癌患者にミトタン平均 10g/日を連続投与後の血中濃度

(外国人データ)

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¹⁸⁾。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
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) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

（外国人データ）¹⁷⁾

吸収部位：胃腸管

吸収率：35～40%

5. 分布

(外国人データ)¹⁷⁾

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

該当資料なし

<参考> イヌにおける胎児への移行性¹⁹⁾

4 週間 25mg/kg/日の 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。

(外国人データ)¹⁷⁾

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

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¹⁹⁾。

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	—	—	—	—	—

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

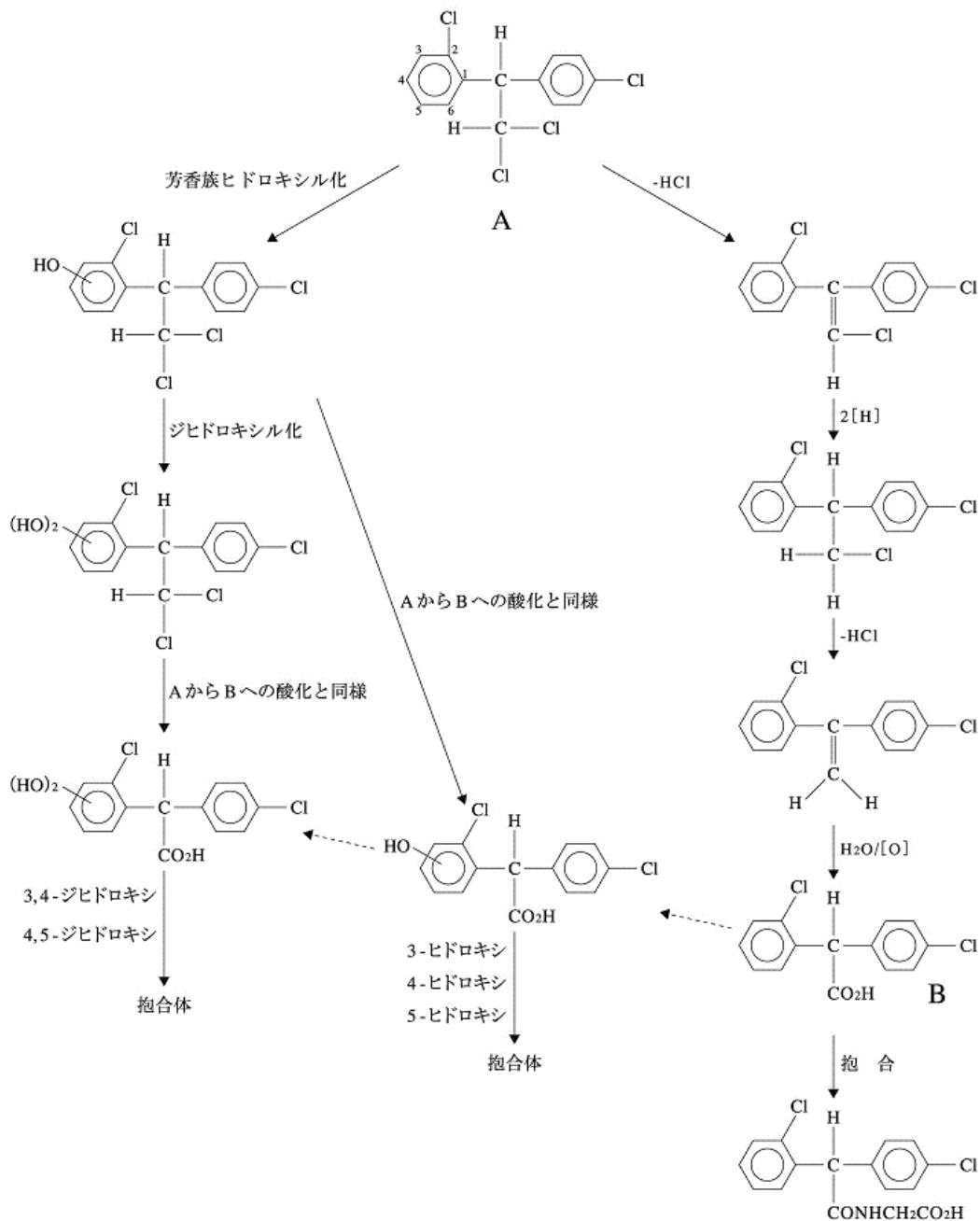
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)²⁰⁾

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抱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



＜参考＞ラット及びウサギにおける尿、糞中の代謝物²¹⁾

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、DDA であることが確認された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(外国人データ)¹⁷⁾

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。

＜参考＞ラット及びイヌにおける排泄¹⁹⁾

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

期間	DDD 濃度				
	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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

1. 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。[2.1 参照]

[解説]

ミトタンによる副腎皮質機能抑制作用によって、ショック時や外傷時の通常の生体反応が損なわれる危険を防ぐために記載した。

重篤な外傷のある患者は「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」を参照。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な外傷のある患者 [副腎抑制を起こすおそれがある。] [1. 参照]

2.2 スピロラクトン、ペントバルビタール、ドラビリンを投与中の患者 [10.1 参照]

[解説]

2.1 「VIII. 1. 警告内容とその理由」を参照。

2.2 「VIII. 7. 相互作用」を参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 投与量が確定するまで治療は入院中に開始すること。

8.2 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。[13.1、13.2 参照]

8.3 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]

8.2 「VIII. 10. 過量投与」を参照。

8.3 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.1.2 無月経の症状を呈している患者

本剤の作用により月経が再開することがある。[9.4 参照]

[解説]

9.1.2 「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(4)生殖能を有する者」を参照。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[11.1.7 参照]

[解説]

「Ⅷ. 8. 副作用(1)重大な副作用と初期症状」を参照。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後十分な期間適切な避妊をするよう指導すること。[9.1.2 参照]

[解説]

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(1)合併症・既往歴等のある患者」を参照。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。生殖発生毒性試験は実施していない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。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²²⁾。

[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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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) [2.2 参照]	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 ²³⁾ 。
ペントバルビタール (ラボナ) [2.2 参照]	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 ²⁴⁾ 。
ドラビリン (ピフェルトロ) [2.2 参照]	ドラビリンの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝チトクローム P-450 (CYP3A4) 誘導作用により、ドラビリンの代謝が促進されると考えられる。

[解説]

スピロノラクトン

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。

ドラビリン

主に CYP3A4 で代謝を受けるドラビリンと CYP3A4 誘導作用を有するミトタンとの併用は、ドラビリンの血中濃度を低下させ、作用を減弱させるおそれがあるため、併用禁忌としている。

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」を参照。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 アムロジピン クラリスロマイシン等	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] $\mu\text{g} \times \text{h/L}$ vs 139.0 [95.1~182.9] $\mu\text{g} \times \text{h/L}$, $P=0.001$ ）、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] $\mu\text{g} \times \text{h/L}$ vs 35.0 [26.4~43.6] $\mu\text{g} \times \text{h/L}$, $P=0.008$ ）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

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 胃潰瘍（頻度不明）、胃腸出血（頻度不明）

11.1.2 紅皮症（頻度不明）

11.1.3 認知症（頻度不明）、妄想（頻度不明）

11.1.4 副腎不全（頻度不明）

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。

11.1.5 低血糖（頻度不明）

11.1.6 腎障害（尿細管障害）（頻度不明）

11.1.7 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、ALPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[9.3.1 参照]

[解説]

11.1.7 「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意(3)肝機能障害患者」を参照。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満	頻度不明
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢	便秘、口渇	口内異常感、腹痛
皮膚	発疹	脱毛、そう痒	色素沈着、皮膚乾燥
中枢神経系	嗜眠	頭痛、眩暈	歩行不安定、脳波異常、言語障害、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
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、 γ -GTP 上昇		
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		白血球減少	貧血、血小板増加、眼底出血
腎臓			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		味覚異常、関節痛、筋肉痛	全身倦怠感、耳鳴、腰痛、発熱、のぼせ、脱力感

[解説]

副作用発現頻度は、国内一般臨床試験に基づき算出した。本臨床試験以外にて報告された副作用については頻度不明とした。

◆副作用発現状況一覧

承認時までの臨床試験 46 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

試験対象例数	46	
副作用の種類	副作用発現件数 (% : 発現件数 / 試験症例数 ^{*1*2})	
自覚的副作用		
痒痒	1/47	(2.1)
脱毛 (症)	3/47	(6.4)
発疹	8/47	(17.0)
関節痛	1/47	(2.1)
筋肉痛	1/47	(2.1)
頭痛	4/47	(8.5)
めまい	4/47	(8.5)
味覚異常	2/47	(4.3)
嗜眠	8/47	(17.0)
嘔気	26/47	(55.3)
嘔吐	7/47	(14.9)
下痢	7/47	(14.9)
食欲不振	28/47	(59.6)
便秘	1/47	(2.1)
口渇	1/47	(2.1)
女性型乳房	1/47	(2.1)
臨床検査上の副作用		
AST (GOT) 上昇	7/45	(15.6)
ALT (GPT) 上昇	7/45	(15.6)
LAP 上昇	3/25	(12.0)
γ-GTP 上昇	6/27	(22.2)
ALP 上昇	7/42	(16.7)
血清コレステロール上昇	19/39	(48.7)
白血球減少 (症)	2/45	(4.4)

*1 1 例については、2 期間、2 施設において研究されたので、2 つのデータとして扱った。

*2 自覚的副作用については 47 例、臨床検査上の副作用については検査症例数に対する発現例数に基づき頻度を算出した。

◆副作用発現状況一覧

使用成績調査における年次報告 436 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

調査対象例数	436
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	36 (8.26)
紅皮症	2 (0.46)
痒痒	2 (0.46)
かゆみ	1 (0.23)
痒痒感	2 (0.46)
脱毛 (症)	4 (0.92)
発疹	18 (4.13)
皮疹	3 (0.69)
薬疹	1 (0.23)
色素沈着	3 (0.69)
皮膚色素沈着	2 (0.46)
皮膚乾燥	1 (0.23)
筋・骨格系障害	3 (0.69)
関節痛	3 (0.69)
中枢・末梢神経系障害	23 (5.28)
眩暈	1 (0.23)
言語障害	6 (1.38)
錯乱	1 (0.23)
振戦	3 (0.69)
頭痛	5 (1.15)
頭重 (感)	3 (0.69)
しびれ (感)	1 (0.23)
認知症	1 (0.23)
めまい	4 (0.92)
ふらつき (感)	1 (0.23)
中枢神経障害	1 (0.23)
感覚・前庭障害	1 (0.23)
耳鳴	1 (0.23)
その他の特殊感覚障害	4 (0.92)
味覚異常	3 (0.69)
味覚変化	1 (0.23)
精神障害	31 (7.11)
傾眠	4 (0.92)
嗜眠	16 (3.67)
健忘 (症)	1 (0.23)
性格変化	1 (0.23)
神経過敏 (症)	1 (0.23)
神経症	1 (0.23)
不安	1 (0.23)
不穏	1 (0.23)
妄想	1 (0.23)
精神症状	3 (0.69)
精神神経障害	1 (0.23)

調査対象例数	436
副作用の種類	副作用発現件数 (% : 発現件数 / 調査症例数)
消化管障害	112 (25.69)
胃潰瘍	1 (0.23)
胃腸出血	1 (0.23)
嘔気	25 (5.73)
悪心	11 (2.52)
嘔吐	22 (5.05)
下痢	14 (3.21)
水様便	1 (0.23)
軟便	2 (0.46)
口内異常感	1 (0.23)
食欲不振	61 (13.99)
食思不振	9 (2.06)
腹痛	3 (0.69)
胃灼熱感	1 (0.23)
胃不快感	1 (0.23)
胃部刺激感	1 (0.23)
上腹部痛	1 (0.23)
腹部灼熱感	1 (0.23)
腹部不快感	1 (0.23)
腹部膨満感	1 (0.23)
血便	1 (0.23)
胃腸症状	5 (1.15)
肝臓・胆管系障害	130 (29.82)
肝機能異常	8 (1.83)
肝機能悪化	2 (0.46)
肝機能検査異常	1 (0.23)
肝機能障害	31 (7.11)
肝障害	18 (4.13)
AST (GOT) 上昇	34 (7.80)
ALT (GPT) 上昇	31 (7.11)
右季肋部痛	2 (0.46)
血清トランスアミナーゼ上昇	4 (0.92)
LAP 上昇	14 (3.21)
γ-GTP 上昇	45 (10.32)
代謝・栄養障害	80 (18.35)
ALP 上昇	22 (5.05)
LDH 上昇	11 (2.52)
口渇	1 (0.23)
高コレステロール血症	20 (4.59)
血清コレステロール上昇	31 (7.11)
高脂血症	5 (1.15)
血清脂質増加	1 (0.23)
低カリウム血症	1 (0.23)
血清カリウム低下	1 (0.23)
低血糖	4 (0.92)
低ナトリウム血症	3 (0.69)

調査対象例数	436
副作用の種類	副作用発現件数 (% : 発現件数 / 調査症例数)
内分泌障害	24 (5.50)
血清 T3 値異常	2 (0.46)
血清 T4 値異常	2 (0.46)
女性型乳房	7 (1.61)
副腎不全	12 (2.75)
副腎機能低下	1 (0.23)
ACTH 上昇	3 (0.69)
心・血管障害 (一般)	4 (0.92)
QT 延長	3 (0.69)
高血圧	1 (0.23)
心拍数・心リズム障害	1 (0.23)
動悸	1 (0.23)
赤血球障害	5 (1.15)
貧血	4 (0.92)
赤血球減少	1 (0.23)
白血球・網内系障害	12 (2.75)
顆粒球減少 (症)	1 (0.23)
好酸球増多 (症)	1 (0.23)
白血球減少 (症)	10 (2.29)
血小板・出血凝血障害	4 (0.92)
血小板増加	1 (0.23)
眼底出血	3 (0.69)
泌尿器系障害	3 (0.69)
血漿レニン活性上昇	1 (0.23)
腎障害	1 (0.23)
乏尿	1 (0.23)
女性生殖 (器) 障害	2 (0.46)
不正 (子宮) 出血	1 (0.23)
帯下増加	1 (0.23)
一般的全身障害	20 (4.59)
顔面浮腫	1 (0.23)
疼痛	1 (0.23)
腰痛	1 (0.23)
発熱	2 (0.46)
易疲労感	1 (0.23)
全身倦怠 (感)	9 (2.06)
浮腫	3 (0.69)
顔のほてり	1 (0.23)
のぼせ (感)	1 (0.23)
末梢性浮腫	1 (0.23)
下肢浮腫	2 (0.46)
脱力 (感)	2 (0.46)

◆患者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
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

中枢神経症状があらわれることがある。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²⁶⁾ (外国人データ)。[8.2 参照]

13.2 処置

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。[8.2 参照]

[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²⁷⁾されている。

関連事項として「**VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由**」を参照。

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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²⁸⁾。

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

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、Al-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、Al-P の上昇と、副腎組織の異常の回復にはいたらなかった²⁹⁾。

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³⁰⁾。

(3) 遺伝毒性試験

1) 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³¹⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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/kg 1 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。

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1970年7月（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
オペプリム	1983年9月21日	15800AMY00091	1984年3月17日	1984年3月17日

9. 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

10. 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（薬発第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（薬食発第1108005号）。

11. 再審査期間

6年：1983年9月21日～1989年9月20日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
オペプリム	2499006M1026	2499006M1026	105524502	612490039

14. 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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Hutter AM, et al. : Amer J Med. 1966 ; 41 : 581-592. (PMID : 5923599)
- 2) Lubitz JA, et al. : JAMA. 1973 ; 223 : 1109-1112. (PMID : 4739370)
- 3) Luton JP, et al. : N Engl J Med. 1979 ; 300 : 459-464. (PMID : 215912)
- 4) 社内資料 : オペプリムの安定性
- 5) 社内資料 : オペプリム溶出試験
- 6) 木野内喬 他 : ホルモンと臨床. 1982 ; 30 : 841-851.
- 7) Kaminsky N, et al. : J Natl Cancer Inst. 1962 ; 29 : 127-159. (PMID : 14453478)
- 8) 小島元子 他 : 日本内分泌学会雑誌. 1984 ; 60 : 852-871.
- 9) Hart MM, et al. : Steroids. 1971 ; 17 : 559-574. (PMID : 4325945)
- 10) 小島元子 他 : 日本内分泌学会雑誌. 1982 ; 58 : 407.
- 11) 小島元子 他 : ホルモンと臨床. 1981 ; 29 : 1499-1505.
- 12) 長沼 廣 他 : 日本内分泌学会雑誌. 1982 ; 58 : 405.
- 13) Tuitou Y, et al. : J Steroid Biochem. 1978 ; 9 : 1217-1224. (PMID : 745418)
- 14) Bledsoe T, et al. : J Clin Endo. 1964 ; 24 : 1303-1311. (PMID : 14243174)
- 15) 社内資料 : 薬力学的研究
- 16) 社内資料 : 血漿中濃度と累積投与量に関する資料
- 17) Moy RH : J Lab Clin Med. 1961 ; 58 : 296-304. (PMID : 13773354)
- 18) Moolenaar AJ, et al. : Cancer Chem Pharm. 1981 ; 7 : 51-54. (PMID : 7340988)
- 19) Finnegan JK, et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1949 ; 72 : 357-360. (PMID : 15398310)
- 20) Reif VD, et al. : J Pharm Sci. 1974 ; 63 : 1730-1736. (PMID : 4427232)
- 21) Sinsheimer JE, et al. : J Pharm Sci. 1972 ; 61 : 314-316. (PMID : 5059816)
- 22) Goto T, et al. : Clin Pediatr Endocrinol. 2008 ; 17 : 71-74. (PMID : 24790366)
- 23) Wortsman J, et al. : JAMA. 1977 ; 238 : 2527. (PMID : 578890)
- 24) Straw JA, et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1965 ; 118 : 391-394. (PMID : 14268631)
- 25) van Erp NP, et al. : Eur J Endocrinol. 2011 ; 164 : 621-626. (PMID : 21220434)
- 26) Baudin E, et al. : Cancer. 2001 ; 92 : 1385-1392. (PMID : 11745214)
- 27) Kerkhofs TM, et al. : Ther Drug Monit. 2015 ; 37 : 58-65. (PMID : 24887633)
- 28) 平松保造 他 : 薬理と治療. 1981 ; 9 : 3183-3188.
- 29) Hausman R, et al. : PB レポート PB. 1969 : 183313.
- 30) Kirk GR, et al. : JAAHA. 1975 Nov/Dec ; 11 : 765-768.
- 31) 持田晃一 他 : 薬理と治療. 1981 ; 9 : 3545-3550.

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

本邦における効能又は効果、用法及び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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

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
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。

主な外国における承認状況

地域/国名	米国（2021年6月USPIに基づく）
会社名	HRA Pharma Rare Diseases
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
効能又は効果	LYSODREN is indicated for the treatment of patients with inoperable, functional or nonfunctional, adrenal cortical carcinoma.
用法及び用量	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（2021年4月SmPCに基づく）
会社名	HRA Pharma Rare Diseases
販売名	Lysodren 500mg tablets
剤形・含量	500mg tablets
承認年月日	不明
発売年月日	不明
効能又は効果	Symptomatic treatment of advanced (unresectable, metastatic or relapsed) adrenal cortical carcinoma (ACC). The effect of Lysodren on non functional adrenal cortical carcinoma is not established.

用法及び用量	<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>
--------	--

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以下のとおりであり、米国 USPI 及び欧州 SmPC とは異なる。

<p>9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後十分な期間適切な避妊をするよう指導すること。[9.1.2 参照]</p> <p>9.5 妊婦 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。生殖発生毒性試験は実施していない。</p> <p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p>
--

出典	記載内容
<p>米国 USPI LYSODREN HRA Pharma Rare Diseases (2021年6月)</p>	<p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.4 Embryo–Fetal Toxicity</p> <p>LYSODREN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Abnormal pregnancy outcomes, such as preterm births and early pregnancy loss, can occur in patients exposed to mitotane during pregnancy. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LYSODREN and after discontinuation of treatment for as long as mitotane plasma levels are detectable [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].</p> <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p>Risk Summary</p> <p>LYSODREN can cause fetal harm. Limited postmarketing cases report preterm births and early</p>

出 典	記載内容
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential Contraception <i>Females</i> LYSODREN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>]. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LYSODREN and after discontinuation of therapy for as long as mitotane plasma levels are detectable [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p>
<p>欧州 SmPC Lysodren 500mg tablets HRA Pharma Rare Diseases (2021 年 4 月)</p>	<p>4. CLINICAL PARTICULARS 4.4 Special warnings and precautions for use <i>Women of childbearing potential:</i> Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment with mitotane (see section 4.6).</p> <p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy</u> 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</p>

出典	記載内容
	<p>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><u>Breast-feeding</u></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以下のとおりであり、米国 USPI 及び欧州 SmPC とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。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²²⁾。

出典	記載内容
米国 USPI LYSODREN HRA Pharma Rare Diseases (2021 年 6 月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.</p>
欧州 SmPC Lysodren 500mg tablets HRA Pharma Rare Diseases (2021 年 4 月)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></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</p>

出 典	記載内容
	<p>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 <i>Paediatric population:</i> 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 (2021 年 6 月)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/016885s029lbl.pdf

(2021 年 11 月アクセス)

欧州 SmPC (2021 年 4 月)

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

(2021 年 11 月アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. 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**

東京都港区海岸1-10-30