

2021年6月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

872499

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

副腎皮質ホルモン合成阻害剤
オシドロスタットリン酸塩イストリサ錠[®] 1mg
イストリサ錠[®] 5mg
ISTURISA tablets

剤形	イストリサ錠1mg：薄い黄色のフィルムコーティング錠 イストリサ錠5mg：黄色のフィルムコーティング錠
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	イストリサ錠1mg：1錠中オシドロスタットリン酸塩1.431mg （オシドロスタットとして1mg） イストリサ錠5mg：1錠中オシドロスタットリン酸塩7.155mg （オシドロスタットとして5mg）
一般名	和名：オシドロスタットリン酸塩(JAN) 洋名：Osilodrostat Phosphate (JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2021年5月19日 販売開始年月日：2021年6月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社 TEL：03-4510-2922 受付時間：9：00～17：00（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.recordatirarediseases.com/ja

本IFは、2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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

IF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。IF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IF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、IF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

略語表	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	9
I. 概要に関する項目		6. 製剤の各種条件下における安定性	9
1. 開発の経緯	2	7. 調製法及び溶解後の安定性	9
2. 製品の治療学的特性	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
3. 製品の製剤学的特性	3	9. 溶出性	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	10. 容器・包装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(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	10
(1) 承認条件	3	(2) 包装	10
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(3) 予備容量	10
6. RMP の概要	4	(4) 容器の材質	10
II. 名称に関する項目		11. 別途提供される資材類	10
1. 販売名	5	12. その他	10
(1) 和名	5	V. 治療に関する項目	
(2) 洋名	5	1. 効能又は効果	11
(3) 名称の由来	5	2. 効能又は効果に関連する注意	11
2. 一般名	5	3. 用法及び用量	11
(1) 和名（命名法）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(2) 洋名（命名法）	5	5. 臨床成績	12
(3) ステム	5	(1) 臨床データパッケージ	12
3. 構造式又は示性式	5	(2) 臨床薬理試験	15
4. 分子式及び分子量	5	(3) 用量反応探索試験	16
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(4) 検証的試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	1) 有効性検証試験	16
III. 有効成分に関する項目		2) 安全性試験	28
1. 物理化学的性質	6	(5) 患者・病態別試験	29
(1) 外観・性状	6	(6) 治療的使用	29
(2) 溶解性	6	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	29
(3) 吸湿性	6	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	29
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(7) その他	29
(5) 酸塩基解離定数	6	VI. 薬効薬理に関する項目	
(6) 分配係数	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	30
(7) その他の主な示性値	6	2. 薬理作用	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	(1) 作用部位・作用機序	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	30
IV. 製剤に関する項目		(3) 作用発現時間・持続時間	32
1. 剤形	8	VII. 薬物動態に関する項目	
(1) 剤形の区別	8	1. 血中濃度の推移	33
(2) 製剤の外観及び性状	8	(1) 治療上有効な血中濃度	33
(3) 識別コード	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	33
(4) 製剤の物性	8	(3) 中毒域	35
(5) その他	8	(4) 食事・併用薬の影響	35
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	38
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8	(1) 解析方法	38
(2) 電解質等の濃度	9		
(3) 熱量	9		
3. 添付溶解液の組成及び容量	9		
4. 力価	9		

(2) 吸収速度定数	38
(3) 消失速度定数	38
(4) クリアランス	38
(5) 分布容積	38
(6) その他	38
3. 母集団（ポピュレーション）解析	39
(1) 解析方法	39
(2) パラメータ変動要因	39
4. 吸収	39
5. 分布	40
(1) 血液－脳関門通過性	40
(2) 血液－胎盤関門通過性	40
(3) 乳汁への移行性	40
(4) 髄液への移行性	40
(5) その他の組織への移行性	40
(6) 血漿蛋白結合率	40
6. 代謝	41
(1) 代謝部位及び代謝経路	41
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	41
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	41
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	41
7. 排泄	42
8. トランスポーターに関する情報	42
9. 透析等による除去率	42
10. 特定の背景を有する患者	43
11. その他	44

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	45
2. 禁忌内容とその理由	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	45
5. 重要な基本的注意とその理由	45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
(1) 合併症・既往歴等のある患者	47
(2) 腎機能障害患者	47
(3) 肝機能障害患者	47
(4) 生殖能を有する者	48
(5) 妊婦	48
(6) 授乳婦	48
(7) 小児等	48
(8) 高齢者	48
7. 相互作用	49
(1) 併用禁忌とその理由	49
(2) 併用注意とその理由	49
8. 副作用	50
(1) 重大な副作用と初期症状	50
(2) その他の副作用	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
10. 過量投与	51
11. 適用上の注意	51

12. その他の注意	51
(1) 臨床使用に基づく情報	51
(2) 非臨床試験に基づく情報	51

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	52
(1) 薬効薬理試験	52
(2) 安全性薬理試験	52
(3) その他の薬理試験	53
2. 毒性試験	57
(1) 単回投与毒性試験	57
(2) 反復投与毒性試験	57
(3) 遺伝毒性試験	63
(4) がん原性試験	64
(5) 生殖発生毒性試験	64
(6) 局所刺激性試験	67
(7) その他の特殊毒性	67

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	68
2. 有効期間	68
3. 包装状態での貯法	68
4. 取扱い上の注意	68
5. 患者向け資材	68
6. 同一成分・同効薬	68
7. 国際誕生年月日	68
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	68
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	69
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	69
11. 再審査期間	69
12. 投薬期間制限に関する情報	69
13. 各種コード	69
14. 保険給付上の注意	69

XI. 文献

1. 引用文献	70
2. その他の参考文献	71

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	72
2. 海外における臨床支援情報	74

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	77
(1) 粉碎	77
(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性	77
2. その他の関連資料	77

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イスツリサ錠は、クッシング症候群の原因となるコルチゾールの生合成の最終段階を触媒する11 β -水酸化酵素 (CYP11B1) の阻害剤である。CYP11B1阻害作用により副腎でのコルチゾール生合成を抑制し、高コルチゾール血症を是正すると考えられる。その作用機序からクッシング症候群のいずれの病型に対しても治療効果を発揮することが期待される。

当初、海外においてイスツリサ錠は高血圧及び原発性高アルドステロン症の治療薬として開発が開始されたが、第II相試験で副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 刺激によるコルチゾール反応の抑制が認められ、副腎機能不全を引き起こす可能性が示唆されたためこれらを適応症とした開発は中止された。その後、コルチゾール生合成を阻害する作用機序からクッシング症候群に対する治療薬としての開発が進められ、臨床試験においてその有効性と安全性が認められたことから、欧州ではクッシング症候群を効能及び効果として2020年1月に承認を取得している。米国では、クッシング病を対象としたランダム化比較試験に基づき、クッシング病を効能及び効果として2020年3月に承認を取得している。

日本でも、当初は海外と同様に高血圧及び原発性高アルドステロン症の治療薬としての開発が計画されたが、海外と同様に日本でのこれらを適応症とした開発も中止された。その後、海外でクッシング症候群に対する治療薬としての開発が開始され、日本も参加した国際共同臨床試験及び国内臨床試験においてクッシング症候群に対するイスツリサ錠の有効性と安全性が認められた。これらの臨床試験を臨床データパッケージとして申請を行い、2021年3月に、「クッシング症候群 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)」を効能又は効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、副腎でのコルチゾールの生合成を抑制する。
 - ・11 β -水酸化酵素 (CYP11B1) を阻害することで、11-デオキシコルチゾールからコルチゾールへの変換を抑制する。(p.30 参照)
2. クッシング病患者のランダム化治療中止 (RW) 期終了時 (34 週時) の完全奏効率^{*1}について、イスツリサ群 (86.1%) のプラセボ群 (29.4%) に対する優越性が示された^{*2}。(p.19 参照)
 - *1 RW 期 (26 週時以降) に中止又は増量した患者を非奏効例とした場合の完全奏効率
 - *2 両側 p 値 (層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定) が 0.05 以下でありオッズ比が 1 を超えたことから、イスツリサ群の完全奏効率はプラセボ群より有意に高いとみなされた。
3. クッシング病患者の mUFC のベースラインからの変化率 (中央値) は 12 週時で-84.1%、24 週時で-82.3%、48 週時で-87.9%、最終評価時で-78.8%であった。(p.20 参照)
4. クッシング症候群 (クッシング病を除く) 患者の全奏効例は 12 週時で 7/9 例 (完全奏効例 6 例、部分奏効例 1 例)、24 週時で 3/3 例 (完全奏効例 2 例、部分奏効例 1 例)、48 週時で 2/2 例 (完全奏効例 1 例、部分奏効例 1 例) であった。(p.28 参照)
5. クッシング症候群 (クッシング病を除く) 患者 7 例の 12 週時における mUFC のベースラインからの変化率は AIMAH1 例で-99.0%、副腎腺腫 5 例でそれぞれ-97.8%、-94.5%、-91.5%、-81.8%、-52.6%、異所性 ACTH 産生腫瘍 1 例で-99.0%であった。(p.28 参照)
6. 副作用
重大な副作用として低コルチゾール血症、QT 延長があらわれることがある。
主な副作用 (5%以上) として疲労、低カリウム血症、食欲減退、浮動性めまい、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢、男性型多毛症、ざ瘡、血中コルチコトロピン増加、血中テストステロン増加、浮腫、けん怠感が報告されている。
「VIII.8. 副作用」及び「V.5. 臨床成績」の項の安全性の結果を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

本剤はオシロドrostアットリン酸塩を有効成分とする経口のフィルムコーティング錠である。(p.8参照)

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料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・患者向医薬品ガイド ・患者向け資料：イスツリサ錠によるクッシング症候 群の治療を受けられるみなさまへ (「XIII.2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン		
保険適用上の留意事項通知		

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I.6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低コルチゾール血症	下垂体腫瘍の増大	肝機能障害患者への投与時の安全性
QT延長		長期使用時の安全性
副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象		
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
製造販売後臨床試験（CLC1699C2X01B試験）
特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査
患者向け資材の作成及び配布

医薬品リスク管理計画書

現在、RMP策定中である。（2021年4月時点）

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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イストリサ錠 1mg

イストリサ錠 5mg

(2) 洋名

ISTURISA tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

オシドロスタットリン酸塩（JAN）

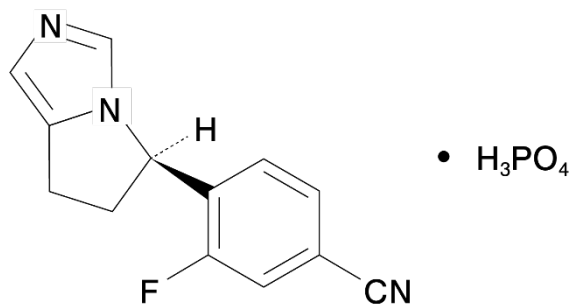
(2) 洋名（命名法）

Osilodrostat Phosphate（JAN）

(3) ステム

-stat : enzyme inhibitors

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₃H₁₀FN₃ • H₃PO₄

分子量 : 325.23

5. 化学名（命名法）又は本質

4-[(5*R*)-6,7-Dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl]-3-fluorobenzonitrile monophosphate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（治験番号） : LCI699

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

オシドロスタットリン酸塩の各種溶媒に対する溶解度 (25°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
pH 1 緩衝液	>50
pH 3 緩衝液	>50
pH 5 緩衝液	>50
pH 6.8 緩衝液	>50
水	>50
エタノール	5.8
アセトン	1.5
ポリエチレングリコール	1.5
メタノール	14.2
アセトニトリル	0.2
ヘプタン	0.3
酢酸エチル	0.4
ジクロロメタン	0.9
テトラヒドロフラン	0.3

(3) 吸湿性

吸湿性がない。

25°C/80%RH で 24 時間後の水分の吸収は 0.1%であった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

示差走査熱量計 (DSC) による融点は 214.1°Cである。

(5) 酸塩基解離定数

解離定数 pKa は 6.9 である。

(6) 分配係数

分配係数 (clogP) は 1.61 である。

(7) その他の主な示性値

1%水溶液の pH は 4.45 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間又は光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート*袋	36 ヶ月	規格内
	30°C/75%RH	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート*袋	36 ヶ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋＋ アルミラミネート*袋	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	50°C/75%RH	無包装	1 ヶ月	規格内
	60°C/75%RH	無包装	1 ヶ月	規格内
光安定性試験	—	無包装	240 万 lux·h、 ≥400W·h/m ²	変化なし

試験項目：性状、確認試験（IR）、確認試験（XRPD）**、類縁物質、光学異性体、水分、定量法、微生物限度***

* ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート

** 長期保存試験 3 ヶ月では実施せず

*** 長期保存試験 3、6、9 ヶ月は実施せず

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、粉末 X 線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤、フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ইসツリサ錠 1mg	ইসツリサ錠 5mg
性状	薄い黄色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
識別コード	NVR Y1	NVR Y2
外形		
大きさ(約)	直径：6.1mm 厚さ：2.9mm 質量：95.0mg	直径：7.1mm 厚さ：2.8mm 質量：118.0mg

(3) 識別コード

(2) 参照

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

販売名	ইসツリサ錠 1mg	ইসツリサ錠 5mg
有効成分	1 錠中オシドロスタットリン酸塩 1.431mg (オシドロスタットとして 1mg)	1 錠中オシドロスタットリン酸塩 7.155mg (オシドロスタットとして 5mg)
添加剤	セルロース、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ポリエチレングリコール、タルク	

(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

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分及び製剤由来の類縁物質である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は光照射量	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ブリスター包装*	36 ヶ月	1mg：規格内 5mg：規格内
加速試験	40℃/75%RH	ブリスター包装*	6 ヶ月	規格内
光安定性試験	—	無包装	120 万 lux・h、 ≥200W・h/m ²	規格内

測定項目：性状、類縁物質、光学異性体**、水分、崩壊性、溶出性、硬度、定量法、微生物限度***

* 材質：ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔

** 長期保存試験 18 ヶ月以降で実施

*** 開始時、長期保存試験 12、18、24、30、36、42、48、60 ヶ月、加速試験 6 ヶ月で実施

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（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出試験：日局溶出試験法（回転バスケット法）

試験液：pH6.8 のリン酸塩緩衝液

回転数：毎分 100 回転

液量：1mg 錠は 500mL、5mg 錠は 900mL

結果：1mg 錠は「20 分間の Q 値は 80%」、5mg 錠は「15 分間の Q 値は 80%」の規格に適合する。

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
該当しない

(2) 包装

イソツリサ錠 1mg : 30 錠 [10 錠 (PTP) ×3]

イソツリサ錠 5mg : 30 錠 [10 錠 (PTP) ×3]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔を用いたブリスター包装

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

用法及び用量の解説

通常、成人にはオシドロスタットとして1回1mgを1日2回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回30mgを1日2回とする。

4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 投与量は、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により調整すること。投与開始後、用量を漸増する場合は1～2週間に1回を目安に増量し、増量幅は1回1～2mgを目安とする。副作用の発現や、コルチゾール値が基準値を下回った場合及び急速に低下した場合には、本剤の減量又は休薬を考慮し、適切な処置を行うこと。[8.1 参照]
- 7.2 投与開始後、十分な臨床効果が継続されるまでは、1～2週間に1回を目安に血中・尿中コルチゾール値等を測定すること。その後も定期的に測定すること。[8.1 参照]
- 7.3 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害患者では、1回1mgを1日1回、重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害患者では、1回1mgを2日に1回を目安に投与を開始し、投与タイミングは夕方とすることが望ましい。その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[9.3.1、9.3.2、16.6.2 参照]
- 7.4 本剤の服用を忘れた場合は、次のあらかじめ定めた服用時に1回分の量を服用すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

試験区分	試験番号	対象：例数 ^{a)}	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第Ⅰ相	C1101 (国内)	日本人健康被験者 20例	単施設、ランダム化、非盲検、2期、2-way、クロスオーバー	食事の影響	本剤 30mg を空腹時又は食後（高脂肪食）に単回経口投与	◎
第Ⅰ相	A2101 (外国)	健康男性被験者 99例 SAD コホート 37例 MAD コホート 62例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、用量漸増 パートⅠ:5つのSAD コホート パートⅡ:4つのMAD コホート	単回及び反復投与時のPK	<u>パートⅠ</u> 本剤 3、10、30、100 及び 200mg、本剤 100mg（高脂肪食摂取後）又はプラセボを空腹時に単回経口投与 <u>パートⅡ</u> 本剤 0.5、1、3 及び 10mg、エプレレノン、又はプラセボを空腹時に 1日1回 14日間反復経口投与	○
第Ⅰ相	A2102 (外国)	白人及び日本人の健康男性被験者 83例（日本人 43例）	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間	単回及び反復投与時のPK	Day1：本剤 0.5、1、2mg 及びプラセボを空腹時に単回投与 Day2～14：本剤 0.25、0.5、1mg 及びプラセボを空腹時に 1日2回反復投与	◎
第Ⅰ相	C2101 (外国)	健康男性被験者 5例	単施設、非盲検	代謝プロファイル及びマスバランス	Day1 に ¹⁴ C 標識本剤 50mg を空腹時単回経口投与	◎
第Ⅰ相	C2103 (外国)	健康被験者、軽度～重度の肝機能障害患者 33例	多施設共同、非盲検、単回投与、並行群間	肝機能障害患者でのPK	Day1 に本剤 30mg を空腹時単回経口投与	◎
第Ⅰ相	C2104 (外国)	健康被験者、軽度～重度の腎機能障害患者、末期腎不全患者 15例	多施設共同、非盲検、単回投与、並行群間	腎機能障害患者でのPK	Day1 に本剤 30mg を空腹時単回経口投与	◎
第Ⅰ相	C2102 (外国)	健康成人被験者 20例	単施設、非盲検、単一固定順序、クロスオーバー	CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、及びCYP3A4/5基質のPKに対する本剤の影響	<u>投与期 1</u> カフェイン 100mg、オメプラゾール 20mg、デキストロメトルフアン 30mg、及びミダゾラム 2mg を含むプローブ基質カクテルを空腹時に単回経口投与 <u>投与期 2</u> 本剤 50mg を空腹時単回経口投与後、その 30分後にプローブ基質カクテルを単回経口投与	◎
第Ⅰ相	C2108 (外国)	健康成人女性 24例	単施設、非盲検、3期、単一固定順序	経口避妊薬のPKに対する本剤の影響	<u>投与期 1</u> Day1 に経口避妊薬 EES30µg 及び LVG150µg を空腹時に単回経口投与	○

					<p><u>投与期 2</u> Day8～19 にヒドロコルチゾン 20mg/day とともに本剤 30mg bid、Day15 の空腹時に経口避妊薬を単回経口投与</p> <p><u>投与期 3</u> Day20～28 にヒドロコルチゾンを段階的に減量し、Day30～60 に必要に応じて 5mg/day で投与</p>	
第I相	C2105 (外国)	健康成人被験者 86 例	単施設、ランダム化、プラセボ及び実薬対照、二重盲検、4 期 Williams' square クロスオーバー	本剤の心電図への影響	各期に本剤 10mg、150mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400mg を空腹時単回経口投与	◎
第III相	C2301 (国際共同)	CD 患者 137 例 (日本人 9 例)	多施設共同、単群、非盲検、用量漸増及び単群投与期後の二重盲検、ランダム化治療中止	有効性、安全性、PK	本剤、プラセボ (RW 期) 開始用量：本剤 2mg bid 最大用量：本剤 30mg bid	◎
第II相	C2201 (国際共同)	CD 患者 パート 1:12 例 パート 2:19 例 (日本人 2 例)	多施設共同、proof-of-concept、単群、非盲検、強制漸増	有効性、安全性、PK	<p><u>パート 1</u> 開始用量：本剤 2mg bid、2 週間投与。以降は必要に応じて 2 週ごとに増量 (5、10、20、及び 50mg bid の用量まで)</p> <p><u>パート 2</u> 開始用量：本剤 2 又は 5mg bid^{b)}、最大用量：30mg bid^{b)}</p>	◎
第II相	C1201 (国内)	CS 患者 9 例	多施設共同、単群、非盲検、用量漸増	有効性、安全性、PK	開始用量：本剤 2mg bid 最大用量：本剤 30mg bid	◎
第II相	A2201 (外国)	本態性高血圧の患者 524 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間	有効性、安全性	本剤 0.25mg qd、0.5mg qd、0.5mg qd→1.0mg qd、0.5mg qd→0.5mg bid、エプレレノン 50mg qd→50mg bid、プラセボ	○
第II相	A2206 (外国)	原発性高アルドステロン症の患者 18 例	単群、単盲検、強制漸増	有効性、安全性、PK	プラセボ導入期 (2 週間)、投与期 (本剤 0.5mg bid を 2 週間、1.0mg bid を 2 週間)、プラセボウォッシュアウト期 (1 週間)	○
第II相	A2215 (外国)	高血圧患者 63 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	安全性、PK	<p><u>コホート A</u> プラセボ、本剤 0.5mg qd、1.0mg qd</p> <p><u>コホート B1</u> プラセボ、本剤 1.0mg bid、2.0mg qd</p> <p><u>コホート B</u> プラセボ、本剤 1.5mg bid、3.0mg qd</p>	○

第II相	A2216 (外国)	抵抗性高血圧患者 155*例 *ランダム化された被験者数	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間、用量探索	有効性、安全性、PK	本剤0.5mg bid→1.0mg bid、0.25mg bid、1.0mg qd、プラセボ、エプレレノン 50mg bid	○
------	---------------	----------------------------------------	---------------------------------------	------------	----------------------------------------------------------------	---

◎：評価資料、○：参考資料

a) ランダム化、又は登録された被験者数

b) 治験実施企画書改訂第4版までは、「最大用量は50mgを1日2回」であったが、治験実施計画書第5版で、「20mgを1日2回でUFCが正常化（mUFC≤ULN）しなかった被験者に対して、最大用量は30mgを1日2回」に変更された。

RW：ランダム化治療中止（Randomized Withdrawal）

(2) 臨床薬理試験

QT/QTc 評価試験 海外第 I 相臨床試験 (C2105 試験、外国人のデータ)¹⁾

<試験デザイン> 単一施設、ランダム化、プラセボ・実薬対照、二重盲検、4 期 Williams' square クロスオーバー試験

<目的> 本剤 (10mg 及び 150mg) を単回経口投与したときの QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差 ($\Delta \Delta$ QTcF) を評価する。

<対象> 外国人の健康成人 86 例

<試験方法> 本剤 10mg、150mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400mg を十分な休薬期間を設けて順次経口投与した。

<試験結果>

- ・ 本剤 10mg を単回経口投与したとき、 $\Delta \Delta$ QTcF の最大値は 1.73ms (90%信頼区間 : 0.15-3.31) (投与 3 時間) であり、いずれの時点でも $\Delta \Delta$ QTcF の 90%信頼区間の上限値は 10ms 未満であった。
- ・ 本剤 150mg を単回経口投与したとき、 $\Delta \Delta$ QTcF の最大値は 25.38ms (90%信頼区間 : 23.53-27.22) (投与 1 時間)、また投与後 0.5~8 時間の 7 時点で 90%信頼区間の上限値が 10ms を上回り、QTcF への影響を否定できなかった。
- ・ 副作用は本剤 10mg 投与で 2/81 例 (2.5%)、150mg 投与で 10/79 例 (12.7%)、プラセボ投与で 6/79 例 (7.6%)、モキシフロキサシン投与で 12/81 例 (14.8%) に認められた。
- ・ 投与中止に至った副作用は本剤 10mg 投与で 2 例 (血中コルチゾール減少、血管浮腫 各 1 例) に認められた。本試験において、重篤な副作用及び死亡は認められなかった。

反復投与時の $\Delta \Delta$ QTcF の推定 (外国人のデータ)

線形混合効果モデルを用いた C2105 試験での曝露量-反応関係に基づいて、母集団 PK 解析で予測した 30mg 及び 20mg 1 日 2 回投与での $C_{max,ss}$ 中央値での $\Delta \Delta$ QTcF の平均値を推定した。その結果、30mg の 1 日 2 回投与後の予測 $C_{max,ss}$ (232.26ng/mL) での平均 $\Delta \Delta$ QTcF は 5.27ms (90%CI : 4.12-6.42)、20mg の 1 日 2 回投与後の予測 $C_{max,ss}$ (143.30ng/mL) での平均 $\Delta \Delta$ QTcF は 3.53ms (90%CI : 2.38-4.69) と推定された。

QTcF : Fridericia 式で算出した心拍数補正 QT 間隔

$C_{max,ss}$: 定常状態における最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
クッシング症候群 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)
通常、成人にはオシドロスタットとして 1 回 1mg を 1 日 2 回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 30mg を 1 日 2 回とする。

(3) 用量反応探索試験

該当資料無し

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

クッシング病患者を対象としたランダム化治療中止デザインのプラセボ対照試験 [国際共同第Ⅲ相試験 (C2301 試験)]²⁾

目的	クッシング病 (CD) 患者を対象に、イソツリサの有効性及び安全性を検討する。																		
試験デザイン	多施設共同、12 週間の用量漸増を含む 24 週間の単群、非盲検、単群投与期後の二重盲検、ランダム化治療中止 (Randomized withdrawal, RW)																		
対象	18~75 歳の CD 患者 137 例 (日本人 9 例)																		
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 18~75 歳の男女・ 下垂体手術や下垂体放射線照射治療後に高コルチゾール血症が持続又は再発した CD 患者・ 医学的理由から手術適応がないか手術を拒否した新規 CD 患者																		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ 本試験への組入れ時点で他の治験薬の投与を受けている患者・ オシロドロスタット又は類似した化学構造を有する薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者・ QTc 延長又はトルサード ド ポアートの危険因子を有する患者・ ホルモンの過剰分泌を引き起こす遺伝性症候群を有することが判明している患者・ 中等度から重度の腎障害や肝疾患を有する患者・ 妊娠又は授乳 (母乳での授乳) 中の患者・ 異所性 ACTH 分泌による CS 又は ACTH 非依存性 (副腎性) の CS 患者																		
試験方法	<p>本試験は 4 つの投与期 (コア期) 及び任意の継続期から構成された。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 第 1 期及び第 2 期では非盲検でイソツリサを投与した。第 3 期ではランダム化の適格基準を満たす患者をイソツリサ群又はプラセボ群に 1:1 の比で層別無作為化し^{*1}、二重盲検下でイソツリサ又はプラセボを投与した。第 4 期及び任意の継続期では非盲検でイソツリサを投与した。 <table border="1"><thead><tr><th colspan="2">ランダム化の適格基準</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="2">第 2 期終了時に以下の基準に該当した患者</td></tr><tr><td colspan="2"><ul style="list-style-type: none">● 第 1 期中止していない● 第 2 期に増量せずイソツリサの投与を継続している (減量の有無は問わない)● 第 2 期終了時の mUFC が基準値上限 (ULN) 以下</td></tr></tbody></table> <ul style="list-style-type: none">・ 第 1 期 (1 週~12 週時 : 12 週間) イソツリサを 1 日 2 回経口投与した。用量は 1 回 2mg を開始用量とし、測定した UFC の平均値 (mUFC) ^{*2} に基づき以下の基準に従って、2 週ごとに 1 用量レベルずつ調節した。 <table border="1"><thead><tr><th colspan="2">用量レベル (1 回用量)</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="2">1mg、2mg (開始用量)、5mg、10mg、20mg、30mg</td></tr><tr><th colspan="2">用量調節基準 (2 週ごと)</th></tr><tr><td>増量</td><td>mUFC が ULN 超</td></tr><tr><td>維持</td><td>mUFC が基準値範囲内であり、低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候がない</td></tr><tr><td>減量</td><td>mUFC が基準値下限 (LLN) 未満である、又は低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候があり、かつ mUFC が基準値範囲内の下限側</td></tr></tbody></table> <ul style="list-style-type: none">・ 第 2 期 (12 週超~24 週時 : 12 週間) イソツリサを第 1 期で決定した用量で 1 日 2 回投与した。	ランダム化の適格基準		第 2 期終了時に以下の基準に該当した患者		<ul style="list-style-type: none">● 第 1 期中止していない● 第 2 期に増量せずイソツリサの投与を継続している (減量の有無は問わない)● 第 2 期終了時の mUFC が基準値上限 (ULN) 以下		用量レベル (1 回用量)		1mg、2mg (開始用量)、5mg、10mg、20mg、30mg		用量調節基準 (2 週ごと)		増量	mUFC が ULN 超	維持	mUFC が基準値範囲内であり、低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候がない	減量	mUFC が基準値下限 (LLN) 未満である、又は低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候があり、かつ mUFC が基準値範囲内の下限側
ランダム化の適格基準																			
第 2 期終了時に以下の基準に該当した患者																			
<ul style="list-style-type: none">● 第 1 期中止していない● 第 2 期に増量せずイソツリサの投与を継続している (減量の有無は問わない)● 第 2 期終了時の mUFC が基準値上限 (ULN) 以下																			
用量レベル (1 回用量)																			
1mg、2mg (開始用量)、5mg、10mg、20mg、30mg																			
用量調節基準 (2 週ごと)																			
増量	mUFC が ULN 超																		
維持	mUFC が基準値範囲内であり、低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候がない																		
減量	mUFC が基準値下限 (LLN) 未満である、又は低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候があり、かつ mUFC が基準値範囲内の下限側																		

	<p>・第3期（26週超～34週時：8週間）：RW期 <ランダム化の適格基準を満たした患者> イスツリサを第2期までと同一の用量で1日2回投与した。なお、ランダム化治療中止の基準に該当した患者は中止時点で非盲検のイスツリサ投与に切り替えた。</p> <table border="1" data-bbox="512 376 1386 517"> <tr> <td data-bbox="512 376 1386 421">ランダム化治療早期中止の基準：非奏効例（効果不十分）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 421 1386 454">以下の基準を同時に満たした患者</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 454 1386 488">● mUFC が ULN の 1.5 倍超</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 488 1386 517">● 3 回測定した UFC のうち、2 回以上が ULN の 1.5 倍超</td> </tr> </table> <p><ランダム化の適格基準を満たさなかった患者> 第4期終了時まで非盲検でイスツリサを投与した。</p> <p>・第4期（34週超～48週時：14週間） イスツリサを治験担当医師の判断により決定した用量で1日2回投与した。</p> <p>・任意の継続期（48週超：24週以上） 治験担当医師の判断及び患者の同意によりイスツリサ投与の継続を可能とした。</p> <p>*1 層別因子：「第2期終了時のイスツリサの用量（5mgを1日2回以下/超）」及び「下垂体放射線照射治療歴（あり/なし）」 *2 3回の24時間蓄尿から3つの尿サンプルを採取し、中央検査機関で測定</p>	ランダム化治療早期中止の基準：非奏効例（効果不十分）	以下の基準を同時に満たした患者	● mUFC が ULN の 1.5 倍超	● 3 回測定した UFC のうち、2 回以上が ULN の 1.5 倍超
ランダム化治療早期中止の基準：非奏効例（効果不十分）					
以下の基準を同時に満たした患者					
● mUFC が ULN の 1.5 倍超					
● 3 回測定した UFC のうち、2 回以上が ULN の 1.5 倍超					
評価項目	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="403 969 454 1357">有効性</td> <td data-bbox="454 969 1442 1357"> <主要評価項目> RW期（26週時以降）に中止又は増量した患者を非奏効例とした場合のRW期終了時（34週時）の完全奏効率 <主要な副次評価項目> 12週時以降に増量した患者を非奏効例とした場合の24週時の完全奏効率 <副次評価項目> 奏効率（完全奏効率、部分奏効率、全奏効率）、初回の完全奏効までの時間、mUFCの推移及びベースラインからの変化率、血清中コルチゾール濃度の推移及びベースラインからの変化率、CDに関連する心血管系代謝パラメータの変化率、CDに特異的な臨床症状が改善した患者の割合、患者報告アウトカムスコア変化量等 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1357 454 1467">安全性</td> <td data-bbox="454 1357 1442 1467">有害事象、臨床検査、心血管系代謝パラメータ、心電図、バイタルサイン、下垂体腫瘍体積、ホルモン</td> </tr> </table>	有効性	<主要評価項目> RW期（26週時以降）に中止又は増量した患者を非奏効例とした場合のRW期終了時（34週時）の完全奏効率 <主要な副次評価項目> 12週時以降に増量した患者を非奏効例とした場合の24週時の完全奏効率 <副次評価項目> 奏効率（完全奏効率、部分奏効率、全奏効率）、初回の完全奏効までの時間、mUFCの推移及びベースラインからの変化率、血清中コルチゾール濃度の推移及びベースラインからの変化率、CDに関連する心血管系代謝パラメータの変化率、CDに特異的な臨床症状が改善した患者の割合、患者報告アウトカムスコア変化量等	安全性	有害事象、臨床検査、心血管系代謝パラメータ、心電図、バイタルサイン、下垂体腫瘍体積、ホルモン
有効性	<主要評価項目> RW期（26週時以降）に中止又は増量した患者を非奏効例とした場合のRW期終了時（34週時）の完全奏効率 <主要な副次評価項目> 12週時以降に増量した患者を非奏効例とした場合の24週時の完全奏効率 <副次評価項目> 奏効率（完全奏効率、部分奏効率、全奏効率）、初回の完全奏効までの時間、mUFCの推移及びベースラインからの変化率、血清中コルチゾール濃度の推移及びベースラインからの変化率、CDに関連する心血管系代謝パラメータの変化率、CDに特異的な臨床症状が改善した患者の割合、患者報告アウトカムスコア変化量等				
安全性	有害事象、臨床検査、心血管系代謝パラメータ、心電図、バイタルサイン、下垂体腫瘍体積、ホルモン				
解析計画	<p><主要評価項目> RAS^{*1}集団を対象とした。RW期終了時（34週時）の完全奏効率^{*2}がイスツリサ群とプラセボ群で同じであることを帰無仮説とし、ランダム化に用いた2つの層別因子^{*3}による層別でのCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施した。両側p値が0.05以下でオッズ比が1を超えた場合、イスツリサ群の完全奏効率はプラセボ群より有意に高いとみなした。</p> <p><主要な副次評価項目> FAS^{*4}集団を対象とした。24週時の完全奏効率^{*5}が30%以下であることを帰無仮説とし、Clopper-Pearson法を用いた正確な両側95%CIを算出した。95%CIの下限が30%以上の場合、帰無仮説は棄却されたとした。この検定は、主要評価項目の帰無仮説が棄却された場合にのみ実施する逐次法を用い、全体で両側第1種の過誤を5%に保持した。</p> <p>*1 ランダム化され、割り付けられた治験薬（イスツリサ又はプラセボ）を1回以上投与された患者 *2 RW期に中止又は増量した患者を非奏効例とした *3 層別因子：「第2期終了時のイスツリサの用量（5mgを1日2回以下/超）」及び「下垂体放射線照射治療歴（あり/なし）」 *4 登録され、イスツリサを1回以上投与されたすべての患者 *5 12週時以降に増量した患者を非奏効例とした</p>				

患者背景

<人口統計学的特性>

年齢の中央値（範囲）は 40.0（19.0～70.0）歳で、性別は女性が 77.4%、男性が 22.6%であった。人種別では白人が 65.0%、アジア人が 28.5%であった。BMI の中央値（範囲）は 28.8（18.8～56.4）kg/m²であった。

	イスツリサ群 (n=36)	プラセボ群 (n=35)	ランダム化され なかった群 (n=66)	全体 (n=137)
年齢（歳）				
平均値±SD	44.3 ±11.27	42.0 ±13.47	39.0 ±13.38	41.2 ±12.98
中央値（範囲）	41.0 (20.0-69.0)	40.0 (19.0-68.0)	37.5 (19.0-70.0)	40.0 (19.0-70.0)
年齢層 例（%）				
18 - < 65 歳	34 (94.4)	34 (97.1)	62 (93.9)	130 (94.9)
65 - ≤75 歳	2 (5.6)	1 (2.9)	4 (6.1)	7 (5.1)
性別 例（%）				
女性	30 (83.3)	22 (62.9)	54 (81.8)	106 (77.4)
男性	6 (16.7)	13 (37.1)	12 (18.2)	31 (22.6)
人種 例（%）				
白人	27 (75.0)	23 (65.7)	39 (59.1)	89 (65.0)
黒人	0	3 (8.6)	1 (1.5)	4 (2.9)
アジア人	7 (19.4)	7 (20.0)	25 (37.9)	39 (28.5)
その他	2 (5.6)	2 (5.7)	1 (1.5)	5 (3.6)
民族 例（%）				
ヒスパニック 又はラテンアメリカ人	5 (13.9)	2 (5.7)	5 (7.6)	12 (8.8)
中国人	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (3.0)	4 (2.9)
インド人	0	1 (2.9)	6 (9.1)	7 (5.1)
日本人	2 (5.6)	2 (5.7)	5 (7.6)	9 (6.6)
混合民族	0	0	1 (1.5)	1 (0.7)
その他	28 (77.8)	29 (82.9)	47 (71.2)	104 (75.9)
体重（kg）				
平均値±SD	78.2 ±19.02	83.4 ±24.73	80.7 ±23.06	80.8 ±22.44
中央値（範囲）	73.6 (55.0-126.3)	75.4 (50.8-141.0)	74.9 (46.3-164.9)	74.5 (46.3-164.9)
身長（cm）				
平均値±SD	163.0 ±9.01	163.9 ±10.76	162.7 ±9.04	163.1 ±9.44
中央値（範囲）	160.2 (151.0-190.0)	163.0 (142.0-185.3)	162.5 (139.0-189.0)	161.3 (139.0-190.0)
BMI（kg/m ² ）				
平均値±SD	29.6 ±7.35	30.9 ±8.37	30.4 ±7.73	30.3 ±7.76
中央値（範囲）	28.5 (18.8-47.7)	29.0 (20.8-55.1)	28.8 (18.8-56.4)	28.8 (18.8-56.4)

<疾患特性>

CD と診断されてから最初のイスツリサ投与までの期間の中央値（範囲）は 47.2（2.1～286.7）ヵ月で、87.6%の患者が持続又は再発の CD であった。ベースラインの mUFC（平均値±SD）は 1006.0±1589.86nmol/24h であり、中央値（範囲）は 476.4（35.6～9611.6）nmol/24h であった（ULN：138nmol/24h）。

95.6%の患者がこれまでに何らかの CD の治療歴があり、87.6%の患者が下垂体摘除術を受けていた。74.5%の患者が試験に登録される前にケトコナゾール、メチラポン、カベルゴリン及びパシレオチド等の CD に対する他の治療薬の投与を受けていた。

		イスツリサ群 (n=36)	プラセボ群 (n=35)	ランダム化され なかった群 (n=66)	全体 (n=137)
CD と診断されてから 最初のイスツリサ投与 までの期間 (月)					
平均値±SD		71.4 ±63.54	88.3±67.46	46.5±43.26	63.7±58.20
中央値 (範囲)		53.6 (2.1-286.7)	76.8 (2.9-277.7)	34.7 (3.0-180.6)	47.2 (2.1-286.7)
CD の状態 例 (%)					
新規		4 (11.1)	2 (5.7)	11 (16.7)	17 (12.4)
持続又は再発		32 (88.9)	33 (94.3)	55 (83.3)	120 (87.6)
ベースラインの mUFC (nmol/24h)					
平均値±SD		890.0 ±1275.66	560.0 ±548.84	1305.8 ±2012.21	1006.0 ±1589.86
中央値 (範囲)		457.0 (35.6-5719.5)	357.9 (67.9-2466.1)	556.9 (66.8-9611.6)	476.4 (35.6-9611.6)
CD の治療歴 例 (%)					
有		35 (97.2)	33 (94.3)	63 (95.5)	131 (95.6)
無		1 (2.8)	2 (5.7)	3 (4.5)	6 (4.4)
下垂体摘除術歴 例 (%)					
有		32 (88.9)	33 (94.3)	55 (83.3)	120 (87.6)
無		4 (11.1)	2 (5.7)	11 (16.7)	17 (12.4)
下垂体放射線照射治療 歴 例 (%)					
有		6 (16.7)	5 (14.3)	11 (16.7)	22 (16.1)
無		30 (83.3)	30 (85.7)	55 (83.3)	115 (83.9)
結果	有効性	<p>■ RW 期 (26 週時以降) に中止又は増量した患者を非奏効例とした場合の RW 期終了時 (34 週時) の完全奏効率 (主要評価項目)</p> <p>RW 期終了時の完全奏効率*¹ はイスツリサ群で 86.1% (95%信頼区間 : 70.50-95.33)、プラセボ群で 29.4% (95%信頼区間 : 15.10-47.48) であり (両側 p<0.001、層別 CMH 検定*²)、オッズ比は 13.71 (95%信頼区間 : 3.73-53.44) であった。両側 p 値が 0.05 以下でありオッズ比が 1 を超えたことから、イスツリサ群のプラセボ群に対する優越性が示された。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>完全奏効率の定義</p> <p>以下のすべてを満たす患者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> ● RW 期終了時 (34 週時) の mUFC が ULN*以下 ● RW 期中に中止しなかった ● RW 期中に、26 週時に決定された用量を超えていない <p>RW 期 (26 週時以降) に中止又は増量した患者を非奏効例とした</p> </div> <p>*ULN : 138nmol/24h</p> <p>■ 12 週時以降に増量した患者を非奏効例とした場合の 24 週時の完全奏効率 (主要な副次評価項目)</p> <p>24 週時の完全奏効率*³ は 52.6% (95%CI:43.9-61.1) であり、95%CI の下限が閾値とした 30%以上であった。</p>			

完全奏効率の定義

以下の両方を満たす患者の割合

- 24 週時の mUFC が ULN*以下
- 第 2 期（13～24 週時）のイソツリサの用量が、第 1 期（12 週時）に決定された用量を超えていない

12 週時以降に中止又は増量した患者を非奏効例とした

*ULN：138nmol/24h

■ 奏効率（完全奏効率、部分奏効率、全奏効率）（副次評価項目）

各評価時期における全奏効率は 12 週時で 85.4%（完全奏効率 71.5%、部分奏効率 13.9%）、24 週時で 82.5%（完全奏効率 67.9%、部分奏効率 14.6%）、48 週時で 75.9%（完全奏効率 66.4%、部分奏効率 9.5%）、最終評価時で 88.3%（完全奏効率 71.5%、部分奏効率 16.8%）であった。

奏効率の定義

それぞれ以下の基準に該当した患者の割合

完全奏効例：mUFC が ULN*以下
部分奏効例：完全奏効例に該当せず、mUFC がベースラインから 50%以上低下
全奏効例：完全奏効例+部分奏効例

*ULN：138nmol/24h

■ 初回の完全奏効までの時間（副次評価項目）

試験期間中に完全奏効となった患者の割合は 96.4%（132/137 例）であった。また、初回の完全奏効となるまでの時間の中央値は 41.0 日（95%CI:30.0-42.0）であった。

■ mUFC の推移及びベースラインからの変化率（副次評価項目）

mUFC（平均値±SD）はベースラインで 1006.0±1589.86nmol/24h、12 週時で 98.3±120.30nmol/24h、24 週時で 153.2±311.13nmol/24h、48 週時で 83.0±75.20nmol/24h、最終評価時で 267.7±647.09nmol/24h であり、ベースラインからの変化率（中央値）は 12 週時で-84.1%、24 週時で-82.3%、48 週時で-87.9%、最終評価時で-78.8%であった。

RW 期開始時（26 週時）における mUFC（平均値±SD）はイソツリサ群で 70.9±45.53nmol/24h、プラセボ群で 79.1±57.90nmol/24h であり、RW 期終了時（34 週時）ではイソツリサ群で 80.8±102.43nmol/24h、プラセボ群で 191.3±172.68nmol/24h であった。

■ 血清中コルチゾール濃度の推移及びベースラインからの変化率（副次評価項目）

血清中コルチゾール濃度（平均値±SD）はベースラインで 630.2±248.87nmol/L、12 週時で 313.4±157.46nmol/L、24 週時で 323.3±146.79nmol/L、48 週時で 304.2±134.43nmol/L であった。48 週時における血清中コルチゾール濃度のベースラインからの変化率（平均値±SD）は-44.9±29.31%であった。

■ CD に関連する心血管系代謝パラメータの変化率（副次評価項目）

24 週時及び 48 週時の CD に関連する心血管系代謝パラメータのベースラインからの変化率（平均値±SD）は、空腹時血糖で-10.0±15.74%及び-7.1±16.60%、収縮期血圧で-4.1±11.85%及び-6.8±11.40%、拡張期血圧で-3.8±13.41%及び-6.6±12.72%、体重で-3.0±5.24%及び-4.6±6.72%、胴囲で-2.6±6.97%及び-4.2±7.63%、HbA1c で-4.6±8.80%及び-5.4±9.57%であった。

■ CD に特異的な臨床症状が改善した患者の割合（副次評価項目）

CD に特異的な臨床症状が 1 つ以上改善した患者の割合は 12 週時で 70.3%、24 週時で 82.1%、48 週時で 85.6%であった。

	<table border="1" data-bbox="512 197 1385 309"> <tr> <td data-bbox="512 197 1385 241">CD に特異的な臨床症状</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 241 1385 309">顔面紅潮、男性型多毛症、線条、鎖骨上の脂肪沈着、背部の脂肪沈着、近位萎縮、中心性（腹部）肥満、斑状出血（挫傷）</td> </tr> </table> <p data-bbox="467 342 1123 371">■ 患者報告アウトカムスコア変化量（副次評価項目）</p> <p data-bbox="467 376 813 405"><クッシング症候群 QoL*4></p> <p data-bbox="493 412 1431 580">ベースライン及び 48 週時におけるクッシング症候群 QoL の総スコア（平均値±SD）は 42.2±19.07 及び 58.2±21.17 であった。48 週時におけるベースラインからの総スコアの変化量（平均値±SD）は 14.0±16.76（95%CI：10.8-17.2）であり、minimal important difference（MID：臨床的に意味のある最小変化）である 10.1³⁾ を上回ったことから、臨床的に意味のある改善を示した。</p> <table border="1" data-bbox="512 613 1385 1003"> <tr> <td data-bbox="512 613 1385 658">クッシング症候群の症状に関連する 12 項目</td> </tr> <tr> <td data-bbox="512 658 1385 1003"> <ol style="list-style-type: none"> 1. 睡眠に問題がある（夜中に起きる、寝つくのに時間がかかるなど） 2. 日常生活を送れないような痛みがある 3. 傷が治るまでに時間がかかる 4. あざがしやすい 5. 短気になり、突然気分が変化したり怒鳴ったりする 6. 自信がなくなり不安が増す 7. 病気による外見の変化が気になる 8. 外出したり、親戚や友人に会うことが減ったと感じる 9. 病気のために社会活動や余暇活動をあきらめる必要が出ている 10. 病気は仕事や勉強などの毎日の活動に影響を及ぼしている 11. 物事を覚えるのが困難である 12. 将来の健康が心配である </td> </tr> </table> <p data-bbox="467 1037 620 1066"><EQ-5D*5></p> <p data-bbox="493 1072 1431 1274">ベースライン（137 例）及び 48 週時（110 例）における EQ-5D-5L のスコア（平均値±SD）は 0.7±0.26 及び 0.8±0.21 であり、48 週時におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は 0.1±0.2（95%CI：0.0-0.1）であった。ベースライン（136 例）及び 48 週時（109 例）における EQ-5D VAS のスコア（平均値±SD）は 61.8±19.36 及び 72.7±17.90 であり、48 週時におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は 9.8±17.24（95%CI：6.6-13.1）であった。</p> <p data-bbox="467 1281 616 1310"><BDI-II*6></p> <p data-bbox="493 1317 1431 1447">ベースライン（137 例）及び 48 週時（110 例）における BDI-II の総スコア（平均値±SD）は 16.8±10.59 及び 10.7±10.66 であり、48 週時におけるベースラインからの変化率（平均値±SD）は -30.8 ± 70.28%（95%CI：-44.3 - 17.4）であった。</p> <p data-bbox="467 1480 1431 1839"> <ul style="list-style-type: none"> *1 RW 期（26 週時以降）に中止又は増量した患者を非奏効例とした場合の完全奏効率 *2 層別因子：「第 2 期終了時のイソツリサの用量（5mg を 1 日 2 回以下/超）」及び「下垂体放射線照射治療歴（あり/なし）」 *3 12 週時以降に増量した患者を非奏効例とした場合の完全奏効率 *4 クッシング症候群の症状に関連する 12 項目について、評価前 4 週間の障害の程度を患者が 5 段階（1：いつも、2：頻繁に、3：時々、4：めったにない、5：一度もない）で評価した（総スコア：12～60）。 *5 健康状態に関連する 5 項目の質問票（EQ-5D-5L）と Visual Analogue Scale（VAS）で構成され、質問票では患者が 5 段階（問題なし、やや問題、中程度問題、重度問題、できない/ひどい）で評価し、VAS では 0（考えられる最も悪い健康状態）～100（考えられる最も良い健康状態）で評価した。 *6 うつ病の一般的な認知症状を評価する 21 項目で構成され、評価前 2 週間の重症度を患者が 4 段階 [0（全くない）～3] で評価した。 </p>	CD に特異的な臨床症状	顔面紅潮、男性型多毛症、線条、鎖骨上の脂肪沈着、背部の脂肪沈着、近位萎縮、中心性（腹部）肥満、斑状出血（挫傷）	クッシング症候群の症状に関連する 12 項目	<ol style="list-style-type: none"> 1. 睡眠に問題がある（夜中に起きる、寝つくのに時間がかかるなど） 2. 日常生活を送れないような痛みがある 3. 傷が治るまでに時間がかかる 4. あざがしやすい 5. 短気になり、突然気分が変化したり怒鳴ったりする 6. 自信がなくなり不安が増す 7. 病気による外見の変化が気になる 8. 外出したり、親戚や友人に会うことが減ったと感じる 9. 病気のために社会活動や余暇活動をあきらめる必要が出ている 10. 病気は仕事や勉強などの毎日の活動に影響を及ぼしている 11. 物事を覚えるのが困難である 12. 将来の健康が心配である
CD に特異的な臨床症状					
顔面紅潮、男性型多毛症、線条、鎖骨上の脂肪沈着、背部の脂肪沈着、近位萎縮、中心性（腹部）肥満、斑状出血（挫傷）					
クッシング症候群の症状に関連する 12 項目					
<ol style="list-style-type: none"> 1. 睡眠に問題がある（夜中に起きる、寝つくのに時間がかかるなど） 2. 日常生活を送れないような痛みがある 3. 傷が治るまでに時間がかかる 4. あざがしやすい 5. 短気になり、突然気分が変化したり怒鳴ったりする 6. 自信がなくなり不安が増す 7. 病気による外見の変化が気になる 8. 外出したり、親戚や友人に会うことが減ったと感じる 9. 病気のために社会活動や余暇活動をあきらめる必要が出ている 10. 病気は仕事や勉強などの毎日の活動に影響を及ぼしている 11. 物事を覚えるのが困難である 12. 将来の健康が心配である 					
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用発現率は 92.7%（127/137 例）であった。 ・主な副作用（発現率 15%以上）は副腎機能不全、悪心 28.5%（各 39 例）、疲労 23.4%（32 例）、グルココルチコイド欠乏症 19.7%（27 例）、血中コルチコトロピン増加 19.0%（26 例）、無力症 16.8%（23 例）であった。 ・重篤な副作用の発現率は 16.8%（23/137 例）であり、主なもの（2 例以上）は副腎機能不全（8 例）、急性副腎皮質機能不全（4 例）、下垂体腫瘍、良性の下垂体腫瘍、第 6 脳神経麻痺、グルココルチコイド欠乏症（各 2 例）であった。 				

	<ul style="list-style-type: none"> ・投与中止に至った副作用の発現率は 13.1% (18/137 例) であり、主なもの (2 例以上) は副腎機能不全 (5 例)、良性の下垂体腫瘍 (4 例)、下垂体腫瘍 (2 例) であった。 ・死亡例は 2 例 (自殺既遂、心肺不全 各 1 例) に認められたが、治療薬と関連なしと判断された。
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

クッシング病患者を対象とした用量漸増の非盲検試験 [国際共同第 II 相試験 (C2201 試験)]⁴⁾

目的	クッシング病 (CD) 患者を対象に、イソツリサ ^{*1} の安全性、忍容性及び有効性を評価する。 *1 本試験では経口投与用のハードゼラチンカプセルを用いた。
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検、用量強制漸増
対象	18～75 歳の CD 患者 ^{*1} *1 基準値上限 (ULN) の 1.5 倍を超える平均尿中遊離コルチゾール (mUFC) (14 日以内に採取した 3 回の 24 時間蓄尿サンプルでの測定値の平均値)、基準値下限 (LLN) を超える朝の血漿中副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 濃度、及び下垂体を起源とする ACTH 過剰により診断された CD 患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18～75 歳の男女 ・ ULN の 1.5 倍を超える mUFC (14 日以内に採取した 3 回の 24 時間蓄尿サンプルでの測定値の平均値) ・ LLN を超える朝の血漿中 ACTH 濃度 ・ 下垂体を起源とする ACTH 過剰
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最初の来院前 6 ヶ月以内にミトタンの投与を受けた患者 ・ 視交叉の圧迫がある患者 ・ ホルモンの過剰分泌を引き起こす遺伝性症候群を有する患者 ・ 異所性 ACTH 分泌による CS 又は ACTH 非依存性 (副腎性) クッシング症候群 (CS) を有する患者 ・ 偽 CS を有する患者 ・ 腎機能障害を有する患者 ・ 甲状腺機能が正常でない患者 ・ 臨床的に重要な心疾患を有する患者 ・ 肝疾患を有する患者 ・ コントロール不良な糖尿病を有する患者 ・ 試験登録前 5 年以内に下垂体放射線照射を受けたことがある患者 ・ QTc 延長あるいはトルサード ド ポアートのリスク因子を有する患者
試験方法	<p>本試験は 2 つのパートから構成された^{*1}。各パートにおける投与方法の詳細は以下のとおりである。</p> <p>*1 パート 1 の予備的データで期待された有効性及び忍容可能な安全性を示す結果が得られたため、治験実施計画書を改訂し、22 週間投与の有効性・安全性を評価する目的でパート 2 を追加した。</p> <p>パート 1 (10 週間)</p> <p>イソツリサを 2mg 日 2 回経口投与した。用量は 1 回 2mg を開始用量とし、以後は UFC が ULN 未満になるまで、2 週ごとに 1 回用量を 5mg、10mg、20mg、50mg の順に増量した。UFC が ULN 未満になった場合は用量を維持して 10 週時まで投与することとし、必要に応じてさらに用量調節ができるように UFC のモニタリングを 2 週ごとに継続した。いずれかの時点で患者が忍容できない副作用又は用量調節の基準に合致する副作用を発現した場合においても用量調節を行った。</p> <p>パート 2 (コア期)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 用量漸増期 (1 週～10 週時 : 10 週間) <p>追跡調査コホート^{*2} の患者では最初の 1 週間はパート 1 で有効であった用量よりも 1 段階低い用量を、拡大コホート^{*3} の患者ではイソツリサ 2mg 又は 5mg^{*4} を開始用量として 1 日 2 回投与した。その後、2 週ごとに測定した UFC^{*5} に基</p>

		<p>づき、1用量レベルずつ調節した。</p> <table border="1"> <tr> <td>用量レベル (1回用量)</td> </tr> <tr> <td>1mg、2mg、5mg、10mg、20mg、30mg</td> </tr> </table> <p>*2 パート1を完了し、UFCがULNを超えた患者のうち、パート2に登録された患者群 *3 パート2からの新規患者 *4 ベースラインのmUFCがULNの3倍を超える重度の高コルチゾール血症患者は5mg 1日2回を開始用量とした *5 治験実施医療機関で測定</p> <p>・コア期の投与期 (10週超～22週時：12週間) 用量漸増期で決定された用量でイスツリサを継続投与した。</p> <p>〈任意の継続期〉</p> <p>・継続期1 (22週超～70週時：48週間) コア期終了時に中止基準に該当しない患者は、治験担当医師の判断により任意の継続期に移行を可能とした。UFC及び忍容性に基づき、用量漸増期と同様に用量調節を行った。</p> <p>・継続期2 (70週超～：任意の期間) 中止基準に該当しない患者は、治験担当医師の判断により継続期2に移行を可能とした。UFC及び忍容性に基づき、用量漸増期と同様に用量調節を行った。</p>	用量レベル (1回用量)	1mg、2mg、5mg、10mg、20mg、30mg																																		
用量レベル (1回用量)																																						
1mg、2mg、5mg、10mg、20mg、30mg																																						
評価項目	有効性	<p><主要評価項目> 10週時の全奏効率 <副次評価項目> 22週時の全奏効率、mUFCの推移など</p>																																				
	安全性	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図																																				
解析計画		<p>主要評価項目の解析はパート1のPAS*¹集団を対象とした。 ベースライン時と10週時のmUFCをPaired-t検定を用いて比較を行った。10週時の全奏効率及びその95%CIを正確二項検定を用いて算出した。 *1 評価可能なUFCデータ (ベースラインと10週時の両時点で24時間蓄尿サンプルが2回以上の測定) が得られた全ての患者</p>																																				
患者背景		<p><人口統計学的特性> パート1での年齢の中央値 (範囲) は39.0 (25～55) 歳であった。女性が66.7%、男性が33.3%であり、全ての患者が白人であった。BMIの中央値 (範囲) は32.47 (23.8～48.7) kg/m²であった。 パート2での年齢の中央値 (範囲) は36.0 (25～52) 歳で、性別は女性が73.7%、男性が26.3%であった。人種別では白人が78.9%、アジア人が15.8%であった。BMIの中央値 (範囲) は28.90 (23.06～47.54) kg/m²であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>パート1 (n=12)</th> <th>パート2 (n=19)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢 (歳)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>平均値±SD</td> <td>39.0±10.31</td> <td>36.8±8.35</td> </tr> <tr> <td>中央値 (範囲)</td> <td>39.0 (25-55)</td> <td>36.0 (25.0-52.0)</td> </tr> <tr> <td>年齢層 例 (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><65歳</td> <td></td> <td>19 (100)</td> </tr> <tr> <td>性別 例 (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>8 (66.7)</td> <td>14 (73.7)</td> </tr> <tr> <td>男性</td> <td>4 (33.3)</td> <td>5 (26.3)</td> </tr> <tr> <td>人種 例 (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>白人</td> <td>12 (100)</td> <td>15 (78.9)</td> </tr> <tr> <td>黒人</td> <td>0</td> <td>1 (5.3)</td> </tr> </tbody> </table>		パート1 (n=12)	パート2 (n=19)	年齢 (歳)			平均値±SD	39.0±10.31	36.8±8.35	中央値 (範囲)	39.0 (25-55)	36.0 (25.0-52.0)	年齢層 例 (%)			<65歳		19 (100)	性別 例 (%)			女性	8 (66.7)	14 (73.7)	男性	4 (33.3)	5 (26.3)	人種 例 (%)			白人	12 (100)	15 (78.9)	黒人	0	1 (5.3)
	パート1 (n=12)	パート2 (n=19)																																				
年齢 (歳)																																						
平均値±SD	39.0±10.31	36.8±8.35																																				
中央値 (範囲)	39.0 (25-55)	36.0 (25.0-52.0)																																				
年齢層 例 (%)																																						
<65歳		19 (100)																																				
性別 例 (%)																																						
女性	8 (66.7)	14 (73.7)																																				
男性	4 (33.3)	5 (26.3)																																				
人種 例 (%)																																						
白人	12 (100)	15 (78.9)																																				
黒人	0	1 (5.3)																																				

		アジア人	0	3 (15.8)
		民族 例 (%)		
		ヒスパニック又はラテンアメリカ人以外	0	19 (100)
		混合民族	1 (8.3)	0
		その他	11 (91.7)	0
		体重 (kg)		
		平均値±SD	95.61±30.949	85.1±23.96
		中央値 (範囲)	82.10 (61.0-150.0)	75.8 (61.9-139.0)
		身長 (cm)		
		平均値±SD	166.8±7.68	166.03±13.336
		中央値 (範囲)	166.1 (155-178)	163.40 (147.32-192.00)
		BMI (kg/m ²)		
		平均値±SD	33.82±8.535	30.74±6.959
		中央値 (範囲)	32.47 (23.8-48.7)	28.90 (23.06-47.54)
		<p><疾患特性></p> <p>パート2において、CDと診断されてから最初のイソツリサ投与までの期間の中央値(範囲)は70.2(12.2-155.2)ヵ月で、全ての患者が持続又は再発のCDであった。ベースラインのmUFC(平均値±SD)は1370.65±2733.512nmol/24hであり、中央値(範囲)は404.97(141.72-10646.60)nmol/24hであった。全患者でこれまでに何らかのCDの治療歴があり、89.5%の患者が下垂体摘除術を受けていた。84.2%の患者が試験に登録される前にメチラボン、ケトコナゾール等のCDに対する他の治療薬の投与を受けていた。</p>		
				パート2 (n=19)
		CDと診断されてから最初のイソツリサ投与までの期間(月)		
		平均値±SD	78.7±42.68	
		中央値 (範囲)	70.2 (12.2-155.2)	
		CDの状態 例 (%)		
		持続又は再発	19 (100)	
		ベースラインのmUFC (nmol/24h)		
		平均値±SD	1370.65±2733.512	
		中央値 (範囲)	404.97 (141.72-10646.60)	
		mUFC 例 (%)		
		>1.5ULN≤3ULN	9 (47.4)	
		>3ULN	9 (47.4)	
		不明	1 (5.3)	
		下垂体摘除術歴 例 (%)		
		有	17 (89.5)	
		無	2 (10.5)	
		放射線治療歴 例 (%)		
		不明	19 (100)	
		薬物治療歴 例 (%)		
		有	16 (84.2)	
		無	3 (15.8)	
結果	有効性	<p>パート1</p> <p>■10週時の全奏効率(主要評価項目)</p> <p>全奏効例数は9例/9例であった。ベースラインに対する10週時のmUFCの幾何平均比は0.103(95%CI:0.047-0.226)であった。</p>		

	<div data-bbox="512 232 1386 376" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>全奏効率の定義</p> <p>以下のいずれかの基準に該当した患者の割合</p> <ul style="list-style-type: none"> ● mUFC が ULN 以下 ● mUFC がベースラインから 50%以上低下 </div> <p>パート 2</p> <p>■ 全奏効率（副次評価項目）</p> <p>全奏効率は 22 週時では 78.9% (95%CI : 54.43-93.95)、52 ヶ月時では 56.3% (95%CI : 29.88-80.25) であった。いずれも部分奏効例はなく、全て完全奏効例であった。</p> <div data-bbox="512 589 1386 759" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>奏効率の定義</p> <p>完全奏効率：mUFC が ULN 以下となった患者の割合</p> <p>部分奏効率：完全奏効例に該当せず、mUFC がベースラインから 50%以上低下した患者の割合</p> <p>全奏効例：完全奏効例+部分奏効例の割合</p> </div> <p>■ mUFC の推移（パート 2）（副次評価項目）</p> <p>追跡調査コホートにおける mUFC（平均値±SD）は、ベースライン時で 397.61 ± 175.89nmol/24h、10 週時で 61.70 ± 48.71nmol/24h、22 週時で 98.07 ± 91.86nmol/24h であった。</p> <p>拡大コホートにおける mUFC（平均値±SD）は、ベースライン時で 1630.13 ± 3042.64nmol/24h、10 週時で 63.61 ± 51.75nmol/24h、22 週時で 90.13 ± 136.02nmol/24h であった。</p>
安全性	<p>パート 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用発現率は 83.3% (10/12 例) であった。 ・主な副作用 (20%以上) は疲労 58.3% (7 例)、悪心 41.7% (5 例)、下痢、筋痙縮 25.0% (各 3 例) であった。Grade 3 の副作用発現率は 25.0% (3/12 例) であり、疲労 16.7% (2 例)、背部痛、関節痛、四肢痛、筋痙縮、挫傷 8.33% (各 1 例) であった。Grade 4 の副作用は認められなかった。 ・重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡例は認められなかった。 <p>パート 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用発現率は 94.7% (18/19 例) であった。 ・主な副作用 (発現率 30%以上) は副腎機能不全 47.4% (9 例)、血中コルチコトロピン増加 42.1% (8 例)、ホルモン値異常、悪心 36.8% (各 7 例)、血中テストステロン増加 31.6% (6 例) であった。Grade 3 以上の副作用発現率は 42.1% (8 例) であり、副腎機能不全、高血圧 10.5% (各 2 例)、体重減少 5.3% (1 例) であった。 ・重篤な副作用の発現率は 15.8% (3/19 例) であり、副腎機能不全 10.5% (2 例)、心電図 QT 延長、上室性期外収縮、心室性期外収縮 5.3% (各 1 例) であった。 ・投与中止に至った副作用は血中コルチコトロピン増加、下痢、倦怠感、筋力低下、悪心、丘疹 5.3% (各 1 例) であった。 ・死亡例は認められなかった。

クッシング症候群患者を対象とした用量漸増の非盲検試験 [国内第Ⅱ相試験 (C1201 試験)]⁵⁾

目的	クッシング病 (CD) を除くクッシング症候群 (CS) 患者を対象に、イスツリサの安全性、忍容性及び有効性を検討する。												
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検、用量漸増												
対象	日本人 CS 患者 (CD を除く) 9 例 [副腎腺腫 5 例、異所性副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 産生腫瘍 3 例、ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成 (AIMAH) 1 例]												
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18～85 歳の男女 ・ CS (異所性 ACTH 産生腫瘍、副腎腺腫、副腎癌、AIMAH 又は PPNAD) と診断された患者 ・ 5 ヶ月間以上疾患の安定性が維持されると予測され、CS に起因する高コルチゾール血症の薬物治療を受けている患者 ・ ベースラインの有効性評価前にウォッシュアウト期が終了した患者 												
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ CD 患者 ・ オシロドロスタット又は同様の化学構造を有する薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者 ・ 局所再発性又は転移性のエビデンスがあるか否かにかかわらず、いずれかの器官系に治療又は未治療の悪性腫瘍 (異所性 ACTH 産生腫瘍、皮膚の限局性基底細胞癌は除く) の既往が過去 5 年以内にみられる患者 ・ オシロドロスタットの初回投与前 4 週間又は薬剤の半減期の 5 倍以下以内 (いずれか長い方) に悪性腫瘍の治療 (例: 細胞毒性化学療法、分子標的薬、ソマトスタチンアナログ) を受けている患者 ・ QTc 延長又はトルサード ド ポアントのリスク因子を有する患者 												
試験方法	<p>本試験は 2 つの投与期及び任意の継続期から構成された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 1 期 (1 週～12 週時: 12 週間): 用量漸増期 イスツリサを 1 日 2 回経口投与した。用量は 1 回 2mg を開始用量とし、測定した朝の血清中コルチゾール^{*1} (又は mUFC^{*2}) に基づき、1 用量レベルずつ調節した。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2">用量レベル (1 回用量)</th> </tr> <tr> <td colspan="2">1mg、2mg (開始用量)、5mg、10mg、20mg、30mg</td> </tr> <tr> <th colspan="2">用量調節基準 (投与 4 週時まで: 毎週^{*3}、投与 4 週時以降: 2 週ごと)</th> </tr> <tr> <td>増量</td> <td>朝の血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値上限 (ULN) 超</td> </tr> <tr> <td>維持</td> <td>朝の血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値範囲内であり、低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候がない</td> </tr> <tr> <td>減量</td> <td>朝の血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値下限 (LLN) 未満である、又は低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候があり、かつ血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値範囲内の下限側</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 2 期 (12 週超～48 週時: 36 週間) イスツリサを第 1 期で決定した用量で継続投与し、必要に応じて第 1 期と同様に用量調節が可能とした。 ・ 任意の継続期 (48 週超～72 週時) 治験担当医師が継続投与により臨床的ベネフィットを得られると判断し、継続投与に同意した患者は第 2 期終了後もイスツリサ投与を継続することを可能とした。 <p>*1 各実施医療機関の検査機関で測定 *2 3 回の 24 時間蓄尿から 3 つの尿サンプルを採取し、中央検査機関で測定 *3 10mg から 20mg への増量は 2 週の間隔を置く</p>	用量レベル (1 回用量)		1mg、2mg (開始用量)、5mg、10mg、20mg、30mg		用量調節基準 (投与 4 週時まで: 毎週 ^{*3} 、投与 4 週時以降: 2 週ごと)		増量	朝の血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値上限 (ULN) 超	維持	朝の血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値範囲内であり、低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候がない	減量	朝の血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値下限 (LLN) 未満である、又は低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候があり、かつ血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値範囲内の下限側
用量レベル (1 回用量)													
1mg、2mg (開始用量)、5mg、10mg、20mg、30mg													
用量調節基準 (投与 4 週時まで: 毎週 ^{*3} 、投与 4 週時以降: 2 週ごと)													
増量	朝の血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値上限 (ULN) 超												
維持	朝の血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値範囲内であり、低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候がない												
減量	朝の血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値下限 (LLN) 未満である、又は低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候があり、かつ血清中コルチゾール (又は mUFC) が基準値範囲内の下限側												

評価項目	有効性	<p><主要評価項目> 個々の患者の12週時におけるmUFCのベースラインからの変化率</p> <p><副次評価項目> 奏効率（完全奏効率、部分奏効率、全奏効率）等</p>																																										
	安全性	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図																																										
解析計画	<p>主要評価項目の解析はFAS*1集団を対象とした。mUFCの変化量及び変化率は個々の患者ごとに経時的にプロットした。また、12、24、48週時の変化量及び変化率とその95%CIを算出した。</p> <p>*1 本試験に登録され、治験薬（イソツリサ）を1回以上投与された患者</p>																																											
患者背景	<p><人口統計学的特性></p> <p>年齢の中央値（範囲）は46.0（20.0～75.0）歳であった。性別は女性が7例、男性が2例であり、患者は全て日本人であった。BMIの中央値（範囲）は23.876（19.31～38.19）kg/m²であった。疾患の内訳は副腎腺腫が5例、異所性ACTH産生腫瘍が3例、AIMAHが1例であった。異所性ACTH産生腫瘍3例の腫瘍原発部位は胸腺（転移部位：仙骨）が1例、原発部位不明が2例であった。</p> <table border="1" data-bbox="528 804 1366 1729"> <thead> <tr> <th></th> <th>全体 (n=9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢 (歳)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 平均値±SD</td> <td>51.0±18.17</td> </tr> <tr> <td> 中央値 (範囲)</td> <td>46.0 (20.0-75.0)</td> </tr> <tr> <td>年齢層 例</td> <td></td> </tr> <tr> <td> <65歳</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td> ≥65歳</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>性別 例</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 女性</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td> 男性</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>人種 例</td> <td></td> </tr> <tr> <td> アジア人</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>民族 例</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 日本人</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m²)</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 平均値±SD</td> <td>25.367±5.9994</td> </tr> <tr> <td> 中央値 (範囲)</td> <td>23.876 (19.31-38.19)</td> </tr> <tr> <td>疾患の内訳 例</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 副腎腺腫</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td> 異所性ACTH産生腫瘍</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td> AIMAH</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p><疾患特性></p> <p>登録前に何らかのCSの薬物治療歴ありの患者は5例（副腎腺腫1例、異所性ACTH産生腫瘍3例、AIMAH1例）で、いずれもメチラポンの投与を受けていた。CSの薬物治療歴ありの5例のうち異所性ACTH産生腫瘍の1例は縦隔腫瘍の外科切除、並びにシスプラチン、イリノテカン、アムルピシンの投与を受けていた。残りの4例はCSの非薬物治療歴なしであった。放射線照射による治療歴がある患者はいなかった。</p>			全体 (n=9)	年齢 (歳)		平均値±SD	51.0±18.17	中央値 (範囲)	46.0 (20.0-75.0)	年齢層 例		<65歳	6	≥65歳	3	性別 例		女性	7	男性	2	人種 例		アジア人	9	民族 例		日本人	9	BMI (kg/m ²)		平均値±SD	25.367±5.9994	中央値 (範囲)	23.876 (19.31-38.19)	疾患の内訳 例		副腎腺腫	5	異所性ACTH産生腫瘍	3	AIMAH	1
	全体 (n=9)																																											
年齢 (歳)																																												
平均値±SD	51.0±18.17																																											
中央値 (範囲)	46.0 (20.0-75.0)																																											
年齢層 例																																												
<65歳	6																																											
≥65歳	3																																											
性別 例																																												
女性	7																																											
男性	2																																											
人種 例																																												
アジア人	9																																											
民族 例																																												
日本人	9																																											
BMI (kg/m ²)																																												
平均値±SD	25.367±5.9994																																											
中央値 (範囲)	23.876 (19.31-38.19)																																											
疾患の内訳 例																																												
副腎腺腫	5																																											
異所性ACTH産生腫瘍	3																																											
AIMAH	1																																											

		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>全体 (n=9)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CS の薬物治療歴 例</td> <td></td> </tr> <tr> <td>有</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>無</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>縦隔腫瘍の外科切除歴 例</td> <td></td> </tr> <tr> <td>有</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>無</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>放射線照射治療歴 例</td> <td></td> </tr> <tr> <td>有</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>無</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>		全体 (n=9)	CS の薬物治療歴 例		有	5	無	4	縦隔腫瘍の外科切除歴 例		有	1	無	8	放射線照射治療歴 例		有	0	無	9
	全体 (n=9)																					
CS の薬物治療歴 例																						
有	5																					
無	4																					
縦隔腫瘍の外科切除歴 例																						
有	1																					
無	8																					
放射線照射治療歴 例																						
有	0																					
無	9																					
結果	有効性	<p>■ 個々の患者の 12 週時における mUFC のベースラインからの変化率（主要評価項目） 第 1 期（12 週時）を完了した患者 7 例の 12 週時における mUFC のベースラインからの変化率は AIMAH 1 例で-99.0%、副腎腺腫 5 例でそれぞれ-97.8%、-94.5%、-91.5%、-81.8%、-52.6%、異所性 ACTH 産生腫瘍 1 例で-99.0%であった。</p> <p>■ mUFC の推移及びベースラインからの変化率（主要評価項目の補助的解析） mUFC の中央値（範囲）はベースラインで 841.80 (277.9~10595.6) nmol/24h、12 週時で 77.10 (6.2~141.2) nmol/24h、48 週時で 511.30 (67.5~955.1) であった。12 週時及び 48 週時における mUFC のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は-94.47 (-99.0~-52.6) %及び-95.04 (-99.1~-91.0) %であった。</p> <p>■ 奏効率（完全奏効率、部分奏効率、全奏効率）（副次評価項目）*1 各評価時期における全奏効例は 12 週時で 7/9 例（完全奏効例 6 例、部分奏効例 1 例）、24 週時で 3/3 例（完全奏効例 2 例、部分奏効例 1 例）、48 週時で 2/2 例（完全奏効例 1 例、部分奏効例 1 例）であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>奏効例の定義</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>それぞれ以下の基準に該当した患者 完全奏効例：mUFC が ULN*以下 部分奏効例：完全奏効例に該当せず、mUFC がベースラインから 50%以上低下 全奏効例：完全奏効例+部分奏効例</td> </tr> <tr> <td>12 週時まで中止した 2 例は非奏効例とした</td> </tr> </tbody> </table> <p>*ULN：138nmol/24h</p> <p>*1 10 例未満のため%表記はせず、奏効例のみ示した。</p>	奏効例の定義	それぞれ以下の基準に該当した患者 完全奏効例：mUFC が ULN*以下 部分奏効例：完全奏効例に該当せず、mUFC がベースラインから 50%以上低下 全奏効例：完全奏効例+部分奏効例	12 週時まで中止した 2 例は非奏効例とした																	
奏効例の定義																						
それぞれ以下の基準に該当した患者 完全奏効例：mUFC が ULN*以下 部分奏効例：完全奏効例に該当せず、mUFC がベースラインから 50%以上低下 全奏効例：完全奏効例+部分奏効例																						
12 週時まで中止した 2 例は非奏効例とした																						
	安全性	<ul style="list-style-type: none"> 副作用発現率は 88.9% (8/9 例) であった。 主な副作用 (2 例以上) は副腎機能不全 66.7% (6 例)、倦怠感 33.3% (3 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ざ瘡様皮膚炎 22.2% (各 2 例) であった。 重篤な副作用の発現率は 22.2% (2/9 例) であり、2 例とも副腎機能不全であった。 投与中止に至った副作用の発現率は 11.1% (1/9 例) であり、腹部膨満 1 例であった。 死亡例は認められなかった。 																				

2) 安全性試験

「V.5. (4) 検証的試験」の項参照

(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

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調査・試験の概要

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(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

メチラポン、トリロスタン、ミトタン（一般名）

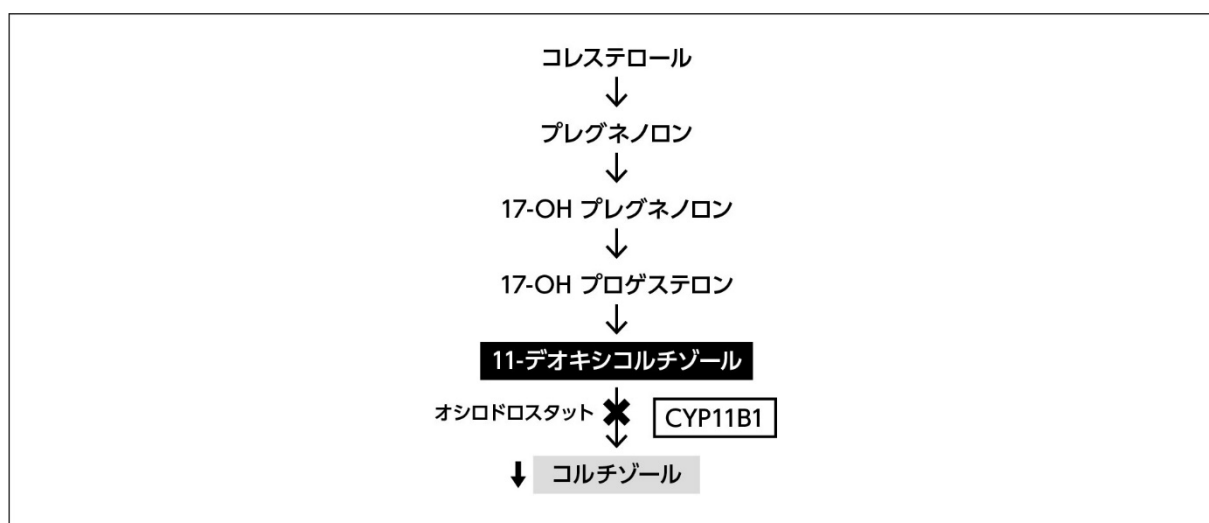
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

オシロドロスタットは副腎でのコルチゾール生合成の最終段階を触媒する 11 β -水酸化酵素 (CYP11B1) を阻害することで、11-デオキシコルチゾールからコルチゾールへの変換を抑制する。

コルチゾールの生合成経路とオシロドロスタットの作用部位



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) CYP11B1 に対する酵素阻害活性 (*in vitro*)⁶⁾

遺伝子組換え CYP11B1 の酵素活性に対するオシロドロスタットの 50%阻害濃度 (IC₅₀) 値 (平均値±SE) は、ヒト酵素で 2.5±0.1nM、ラット酵素で 410±5nM であった。また、副腎ホモジネートでの CYP11B1 に対する IC₅₀ 値はラットで 3045nM、サルで 62±5nM であった。

CYP11B1 に対する酵素阻害活性

酵素種	IC ₅₀ 値 (nM)
遺伝子組換えヒト酵素	2.5±0.1 (n=4)
遺伝子組換えラット酵素	410±5 (n=3)
ラット副腎ホモジネート	3045 (n=2)
サル副腎ホモジネート	62±5 (n=6)

平均値±SE、ラット副腎ホモジネートは平均値のみ示した。

方法: ヒト又はラットの遺伝子組換え CYP11B1 を過剰発現するチャイニーズハムスター肺細胞株 V79-4 細胞から超音波破碎法により調製した上清、また雄性 Sprague-Dawley 系ラット又は雌性カニクイザルの副腎ホモジネートを用いてオシドロスタットによる阻害活性を検討した。基質として 11-デオキシコルチゾール (遺伝子組換え CYP11B1) 又は 11-デオキシコルチコステロン (副腎ホモジネート) を用い、各濃度のオシドロスタット存在下で還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸 (NADPH) と共に 25°C で 4 時間インキュベートした。合成されたコルチゾールはシンチレーション接近アッセイ (SPA) により定量した。

2) ヒト副腎皮質由来細胞におけるコルチゾール合成抑制作用 (*in vitro*)⁶⁾

ヒト副腎皮質癌由来細胞株 (HAC15 細胞) 及び初代培養ヒト副腎皮質腺腫細胞でのコルチゾール合成に対するオシドロスタットの IC₅₀ 値 (平均値) は、34.7nM 及び 104nM であった。

HAC15 細胞及び初代培養ヒト副腎皮質腺腫細胞におけるコルチゾール合成抑制作用

IC ₅₀ 値 (nM)	
HAC15 細胞	初代培養ヒト副腎皮質腺腫細胞
34.7* (29.4~41.0)	104 (71.6~151) (n=7)

平均値 (95%信頼区間)

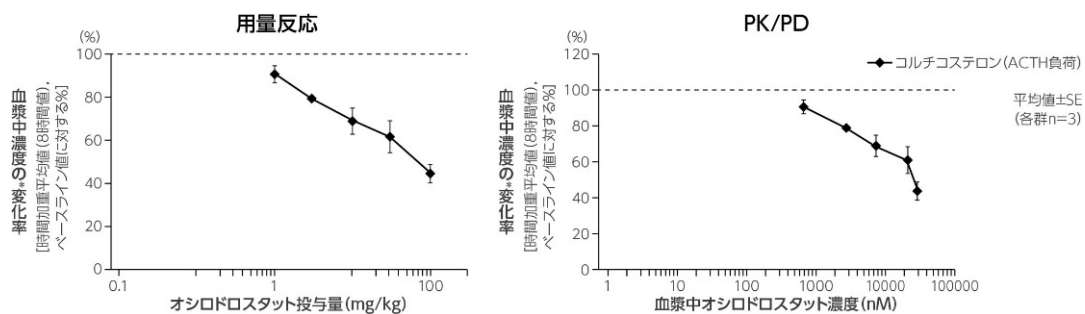
* 1 回あたり n=4 を少なくとも 2 回繰り返した。

方法: HAC15 細胞及び初代培養ヒト副腎皮質腺腫細胞にオシドロスタット (最終濃度 0.01~5µM) を添加し、3 日後の培養液中のコルチゾール濃度を免疫学的測定法 (免疫化学発光) により測定した。

3) ラットを用いた ACTH 負荷試験⁷⁾

副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 負荷により誘導されるコルチコステロン生合成に対するオシドロスタットの阻害活性を検討した。ACTH 負荷でのコルチコステロン生合成阻害の 50%有効量 (ED₅₀) 値は 73mg/kg であり、50%有効濃度 (EC₅₀) 値は 36µM であった。

コルチコステロン合成抑制作用 (ラット)



*オシドロスタットを投与したときの血漿中コルチコステロン濃度時間加重平均値(8時間値)のベースライン値に対する百分率

方法: 雄性 Sprague-Dawley 系ラットにオシドロスタットを単回投与し (1、3、10、30、100 mg/kg を経口投与)、ACTH をオシドロスタット投与 1 時間前から投与 8 時間後まで静脈内持続投与した (100ng/kg 投与後に 30ng/kg/分 で持続投与)。オシドロスタット投与直前 (ベースライン) 及び投与後 5 分 (動脈内投与群のみ)、15 分、30 分、1 時間から 8 時間まで 1 時間毎、24 時間 (薬物動態のみ) に採血を行い、血漿中コルチコステロン濃度はラジオイムノアッセイ (RIA) 法により、血漿中オシドロスタット濃度は液体クロマトグラフィー Tandem 質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定した。

(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

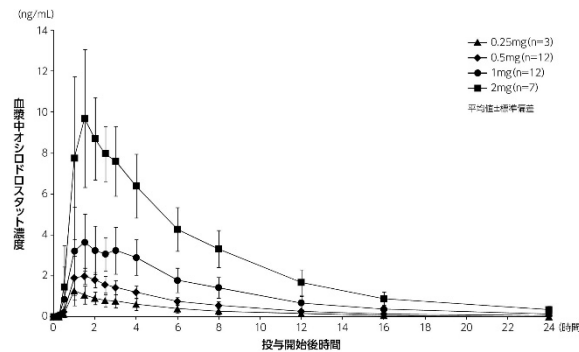
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与（健康成人、A2102 試験）⁸⁾

日本人男性健康成人（34 例）にオシドロスタット 0.25 mg、0.5mg、1mg 及び 2mg を単回経口投与したとき、投与 1.2～1.5 時間後（中央値）に C_{max} に達し、4.4～4.8 時間（平均値）の $T_{1/2}$ で消失した。

日本人男性健康成人にオシドロスタット 0.25 mg、0.5mg、1mg 及び 2mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移



日本人男性健康成人にオシドロスタット 0.25 mg、0.5mg、1mg 及び 2mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	T_{max}^a (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
0.25mg (n=3)	1.36 ± 0.57	6.47 ± 3.15	5.81 ± 2.98	1.00 (1.00～2.00)	4.34 ± 0.64
0.5mg (n=12)	2.31 ± 0.75	12.20 ± 3.41	11.66 ± 3.29	1.29 (1.00～2.03)	4.44 ± 1.14
1mg (n=12)	4.84 ± 0.96	27.88 ± 7.64	26.69 ± 6.80	1.50 (1.00～4.00)	4.79 ± 1.04
2mg (n=7)	11.51 ± 3.13	66.89 ± 14.95	64.36 ± 13.86	1.50 (1.00～3.00)	4.82 ± 0.60

平均値±標準偏差 a：中央値（最小値～最大値）

C_{max} ：最高血漿中薬物濃度、 AUC_{inf} ：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）

AUC_{last} ：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）

T_{max} ：最高血漿中薬物濃度到達時間、 $T_{1/2}$ ：消失半減期

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
通常、成人にはオシドロスタットとして1回1mgを1日2回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回30mgを1日2回とする。

2) 反復経口投与

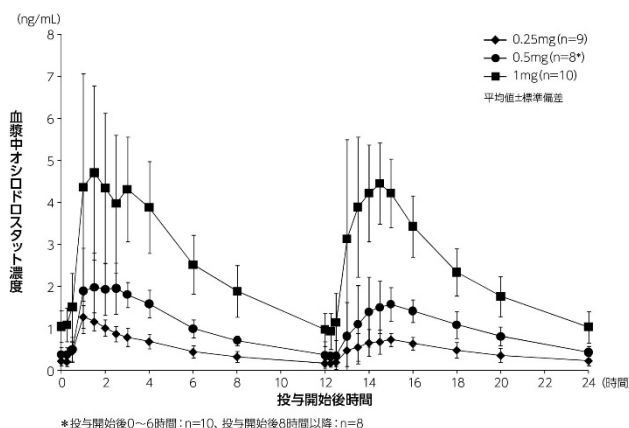
①健康成人 (A2102 試験) ⁸⁾

日本人男性健康成人 (34 例) にオシロドロスタット 0.25mg、0.5mg 及び 1mg を 1 日 2 回 13 日間反復経口投与^{※1}したとき、累積係数^{※2} (平均値) はいずれの用量も 1.0 であり、反復投与による蓄積は認められなかった。

※1 1 日目に単回投与 (1 日 1 回) 後、2~14 日目に 1 日 2 回 13 日間の反復投与を行った。

※2 14 日目の AUC_{0-12h} と AUC_{12-24h} の和/1 日目の AUC_{0-24h}

日本人男性健康成人にオシロドロスタット 0.25mg、0.5mg 及び 1mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの血漿中濃度推移 (14 日目)



日本人男性健康成人にオシロドロスタットを反復経口投与したときの累積係数

投与量 (mg/日)	0.5 mg (n=8)	1 mg (n=6)	2 mg (n=7)
累積係数	1.0±0.15	1.0±0.11	1.0±0.15

平均値±標準偏差

14 日目の AUC_{0-12h} と AUC_{12-24h} の和/1 日目の AUC_{0-24h}

②クッシング病患者 (国際共同第 III 相試験、C2301 試験) ⁹⁾

クッシング病患者 (137 例うち日本人 9 例) にオシロドロスタットを 1 日 2 回経口投与したとき、投与 24 週時のオシロドロスタット 1 回 1mg、5mg、10mg 及び 30mg 投与群における C_{max} の中央値 (範囲) は、それぞれ 4.60 (0.36~7.36)、24.15 (5.94~43.30)、53.95 (14.70~98.80) 及び 187.00 (124.00~250.00) ng/mL であった。

クッシング病患者にオシロドロスタットを反復経口投与したときの最高血漿中濃度 (24 週時)

投与量 (mg/回)	1mg (n=20)	5mg (n=22)	10mg (n=20)	30mg (n=2)
C _{max} (ng/mL)	4.60 (0.36~7.36)	24.15 (5.94~43.30)	53.95 (14.70~98.80)	187.00 (124.00~250.00)

中央値 (最小値~最大値)

C_{max} : 最高血漿中薬物濃度

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

クッシング症候群 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)

通常、成人にはオシロドロスタットとして 1 回 1mg を 1 日 2 回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 30mg を 1 日 2 回とする。

(3) 中毒域

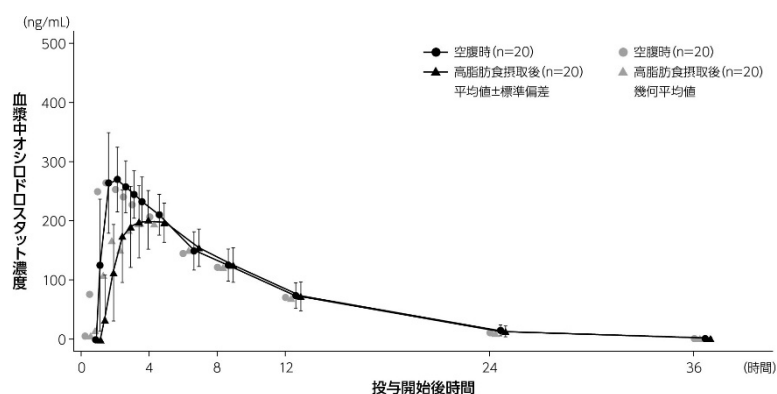
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（健康成人、C1101 試験）¹⁰⁾

日本人健康成人（20 例）にオシドロスタット 30mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時に比べて高脂肪食摂取後では AUC_{inf} 、 AUC_{last} 及び C_{max} の 11%、11%及び 21% の低下がみられ、 T_{max} の 1.25 時間の延長がみられた。

日本人健康成人にオシドロスタット 30mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの血漿中濃度推移



日本人健康成人にオシドロスタット 30mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)
空腹時 ^a	2470	2450	282	1.50 ^b
高脂肪食摂取後 ^a	2200	2170	222	2.50 ^b
幾何平均比 (90%CI)	0.891 (0.859, 0.924)	0.888 (0.857, 0.921)	0.786 (0.739, 0.835)	1.25 ^c (-2.00, 3.50) ^d

n=20

a : 調整幾何平均値 b : 中央値 c : 差の中央値 d : 差の最小値及び最大値

AUC_{inf} : 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~無限大)

AUC_{last} : 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点)

C_{max} : 最高血漿中薬物濃度、 T_{max} : 最高血漿中薬物濃度到達時間

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
通常、成人にはオシドロスタットとして1回 1mg を1日2回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回 30mg を1日2回とする。

2) CYP 基質に対する影響（外国人のデータ、G2102 試験）¹¹⁾

健康成人（20 例）にオシロドロスタット 50mg と各 CYP 分子種の基質となるカクテル（カフェイン 100mg、オメプラゾール 20mg、デキストロメトルファン 30mg 及びミダゾラム 2mg を含む）を単回併用投与したときの各 CYP 基質の薬物動態に及ぼす影響は、以下のとおりであった。

各 CYP 分子種の基質となる薬剤の薬物動態パラメータの比
 (オシロドロスタット併用投与時/基質となる薬剤単独投与時)

併用薬	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)
カフェイン (CYP1A2 の基質)	1.07 (0.988, 1.15)	2.54 (2.34, 2.75)	2.33 (2.10, 2.59)
オメプラゾール (CYP2C19 の基質)	1.61 (1.40, 1.84)	1.86 (1.61, 2.15)	1.91 (1.74, 2.11)
デキストロメトルファン (CYP2D6 の基質)	1.35 (1.21, 1.50)	1.54 (1.40, 1.69)	1.48 (1.34, 1.63)
ミダゾラム (CYP3A4/5 の基質)	1.47 (1.32, 1.62)	1.50 (1.41, 1.59)	1.50 (1.41, 1.60)

幾何平均比（90%CI）

オシロドロスタット併用投与時/基質となる薬剤単独投与時

併用投与時の解析対象：n=19

C_{max}：最高血漿中薬物濃度、AUC_{inf}：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）

AUC_{last}：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
 クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
 通常、成人にはオシロドロスタットとして1回1mgを1日2回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回30mgを1日2回とする。

3) 経口避妊薬に対する影響（外国人のデータ、G2108 試験）¹²⁾

女性健康成人（24 例）にオシロドロスタット 30mg を 1 日 2 回反復経口投与し、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg）を単回併用投与したとき^{*}、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの AUC_{last} 及び C_{max} について、オシロドロスタット非併用時に対する併用時の幾何平均比（90%CI）は、エチニルエストラジオールで 1.03（0.962, 1.11）及び 0.882（0.830, 0.938）、レボノルゲストレルで 1.02（0.916, 1.13）及び 0.860（0.737, 1.00）であった。

※経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03mg 及びレボノルゲストレル 0.15mg）を 1 日目と 15 日目の空腹時に単回経口投与し、8～19 日目にコルチゾール補充療法（ヒドロコルチゾン 20mg/日）との併用でオシロドロスタット 30mg 1 日 2 回を反復投与した。

エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータ（エチニルエストラジオール単独、エチニルエストラジオール+オシロドロスタット併用）

投与	エチニルエストラジオール 単独 ^a (n=24)	エチニルエストラジオール +オシロドロスタット併用 ^a (n=19)	幾何平均比 ^b (90%CI)
AUC _{last} (pg·h/mL)	537	556	1.03 (0.962, 1.11)
C _{max} (pg/mL)	59.8	52.8	0.882 (0.830, 0.938)

a：調整幾何平均値

b：エチニルエストラジオール+オシロドロスタット併用／エチニルエストラジオール単独

AUC_{last}：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）、C_{max}：最高血漿中薬物濃度

レボノルゲストレルの薬物動態パラメータ（レボノルゲストレル単独、レボノルゲストレル+オシロドロスタット併用）

投与	レボノルゲストレル単独 ^a (n=24)	レボノルゲストレル +オシロドロスタット併用 ^a (n=19)	幾何平均比 ^b (90%CI)
AUC _{last} (pg·h/mL)	42300	43000	1.02 (0.916, 1.13)
C _{max} (pg/mL)	3800	3270	0.860 (0.737, 1.00)

a：調整幾何平均値

b：レボノルゲストレル+オシロドロスタット併用／レボノルゲストレル単独

AUC_{last}：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）、C_{max}：最高血漿中薬物濃度

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
通常、成人にはオシロドロスタットとして 1 回 1mg を 1 日 2 回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 30mg を 1 日 2 回とする。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル

(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（外国人のデータ）

健康成人 5 例に ^{14}C 標識したオシロドロスタット 50 mg を単回経口投与した時の見かけのクリアランス (CL/F) は 17.1L/h (14.2~17.8L/h) [中央値 (範囲)] であった¹³⁾。

健康成人 6 例にオシロドロスタット 30 mg を空腹時単回経口投与した時の見かけのクリアランス (CL/F) は 17.1L/h (調整幾何平均値)、腎クリアランス (CL_r) は 1.10L/h (調整幾何平均値) であった¹⁴⁾。[10.1) 参照]

(5) 分布容積（外国人のデータ）¹⁵⁾

健康成人 5 例に ^{14}C 標識したオシロドロスタット 50 mg を単回経口投与した時の見かけの分布容積 (V_z/F) は 101L (中央値) であった。

(6) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
通常、成人にはオシロドロスタットとして1回1mgを1日2回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回30mgを1日2回とする。

3. 母集団（ポピュレーション）解析¹⁶⁾

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

本剤の薬物動態パラメータに疾患（健康被験者対患者）、年齢、体重、除脂肪体重、性別、人種（日本人対外国人、アジア人対非アジア人）及び用量の共変量が与える影響を検討するために、健康被験者（A2101 試験、A2102 試験、C1101 試験、C2103 試験、C2104 試験、C2105 試験）及びCD患者（C2201 試験、C2301 試験）の414例8936点のオシロドロスタット濃度データを用いて母集団解析を実施した。肝機能障害試験（C2103 試験）及び腎機能障害試験（C2104 試験）については、臓器機能が正常な健康被験者のデータのみを用いた。日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（C1101 試験）については、空腹時条件下でのデータのみを用いた。

CL/F（95%CI）は16.4L/h（14.9, 18.1）と推定され、中央コンパートメントのV_z/F（95%CI）は2～30 mgの用量範囲にわたって107L（97.6, 117）であった。

年齢、性別、体重及び疾患（健康被験者対患者）はオシロドロスタット濃度に対して臨床的に意味のある影響を示さなかった。

本解析から、オシロドロスタットの薬物動態パラメータは用量及び人種（日本人対外国人、アジア人対非アジア人）による影響を受けることが示された。外国人及び非アジア人に比べ、日本人及びアジア人ではバイオアベイラビリティが20%高く、吸収速度が遅く、0次速度の吸収がより長く持続した。外国人と比較して日本人では曝露量（AUC）が約30～40%高いと推定された。なお、解析対象集団内のアジア人の約66%が日本人（アジア人患者99例のうち日本人65例）であったことから、アジア人と非アジア人で分類して得られた結果は日本人と外国人で分類して得られた結果と同様の傾向であった。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ラットにおける脳への移行性¹⁷⁾

雄性有色ラットに¹⁴C標識したオシドロスタット 3mg/kgを単回経口投与したとき、脳におけるC_{max}及びAUC_{inf}に基づいた放射線の組織/血液濃度比は1.7及び0.78であった。

雄性アルビノラットに¹⁴C標識したオシドロスタット 1mg/kgを単回静脈内投与したとき、0.083及び2時間後の脳における放射線の組織/血液濃度比は2.4及び0.87であった。

(2) 血液-胎盤関門通過性

ウサギにおける胎盤通過性¹⁸⁾

ウサギにオシドロスタットを3、10及び30mg/kgの用量で妊娠7~20日目に1日1回経口投与したとき、すべての用量群で最終投与後24時間における胎児の血漿中濃度は定量下限値(5ng/g胎児組織)未満であった。最終投与後24時間における母動物の血漿中濃度は、3mg/kg投与群及び10mg/kg投与群で定量下限値(1ng/mL)未満、30mg/kg投与群で1.28±1.34ng/mL(平均値±標準偏差)であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

血球移行性 (*in vitro*)¹⁹⁾

ヒト血液における、オシドロスタットの血液/血漿中濃度比は0.02~100µg/mLの濃度範囲で0.81~0.90であり、濃度依存性はみられなかった。

ラットにおける組織分布²⁰⁾

ラットに¹⁴C標識したオシドロスタット 3mg/kgを単回経口投与したとき、白色脂肪を除き、測定したすべての組織における放射能濃度は血液よりも高いC_{max}を示し、ほとんどの組織のT_{max}は1時間であった。投与後168時間では、放射能の残留が認められた眼、腎臓、腺胃、肝臓、皮膚(有色ラット)及びブドウ膜を除き、血液を含むほとんどの組織で定量下限値(6.06ng-eq/g)未満であった。また、放射能の組織/血液比(C_{max}又はAUCのいずれかを用いた)が高値(9以上)を示した組織は、ブドウ膜、皮膚(有色ラット)、眼、腺胃、小腸、肝臓及び副腎皮質であった。有色ラットのブドウ膜及び皮膚中の放射能濃度は、投与後168時間でアルビノラットより11倍以上高かった。放射能のメラニンへの結合は、そのT_{1/2}がブドウ膜で44時間、皮膚で82時間であったが、血液と比べて長い傾向であった(血液中の総放射能のT_{1/2}は、定量的全身オートラジオグラフィーで13時間であった)。

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)¹⁹⁾

オシドロスタットのヒト血漿蛋白結合率は0.02~100µg/mLの濃度範囲で34.1~40.0%であり、濃度依存性はみられなかった。

6. 代謝²¹⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路 (*in vitro*)

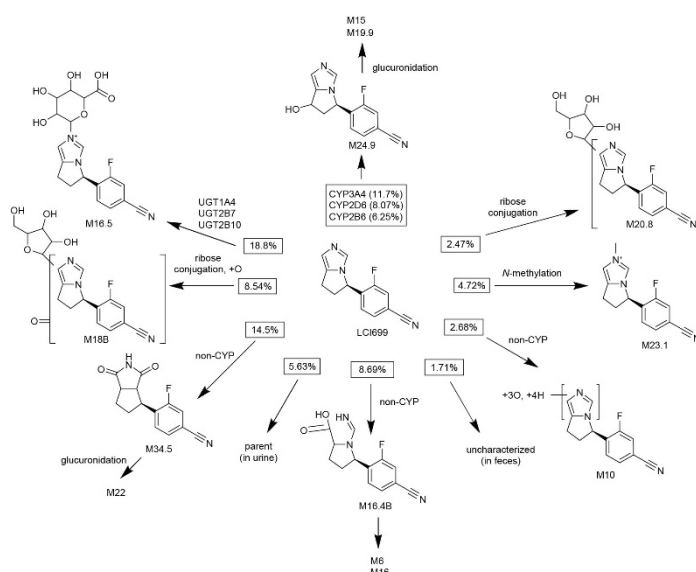
ヒト肝細胞での主要な代謝経路は、直接グルクロン酸抱合及び酸化 (mono-oxygenation) であった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率 (外国人のデータ、*in vitro*)

オシドロスタットは主に CYP3A4、CYP2B6、CYP2D6 による酸化的代謝と、UGT1A4、UGT2B7、UGT2B10 によるグルクロン酸抱合により代謝される (*in vitro*)。

CYP を介した消失経路はオシドロスタットの全身クリアランスの 26.0%であり、CYP 分子種の相対的寄与率は CYP3A4 が 11.7%、CYP2D6 が 8.07%及び CYP2B6 が 6.25%であった。UGT 分子種 (UGT1A4、UGT2B7 及び UGT2B10) の全身クリアランスの相対的寄与率は 18.8%であった (外国人のデータ)。

ヒトにおけるオシドロスタットの代謝



ボックス内のパーセント値は、特定の代謝又は排泄経路で消失した投与量の平均値を、(C2101 試験の平均投与量回収率 92.2%に基づき) 100%に標準化したものである。

非 CYP 介在性経路 (non-CYP) は本質的に酸化であるが、これらの代謝物は HLM 又は個々の rhCYP では検出されなかった。

(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 (外国人のデータ、*in vitro*)

男性健康成人 5 例に ¹⁴C 標識したオシドロスタット 50mg を単回経口投与したとき、血漿中に認められた主な代謝物の AUC_{0-48h} に対する割合は二酸化代謝物が 41.8~60.9%、グルクロン酸抱合体が 7.56~10.7%、一酸化代謝物が 3.84~8.81%であった (外国人のデータ)。

二酸化代謝物である M34.5 は 16µM までの濃度でアルドステロン合成酵素、CYP11B1 及びアロマターゼ活性を阻害しなかった。M34.5 は UGT1A1 に対する阻害効果を示し、その IC₅₀ 値は 0.7µM であったが、UGT2B7 に対しては 100µM までの濃度で活性を阻害しなかった (*in vitro*)。

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

クッシング症候群 (外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)

通常、成人にはオシドロスタットとして 1 回 1mg を 1 日 2 回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 30mg を 1 日 2 回とする。

7. 排泄

排泄率（外国人のデータ）²²⁾

男性健康成人 5 例に ¹⁴C 標識したオシロドロスタット 50mg を単回経口投与したとき、排泄物中の放射能の総回収率（平均値）は 92.2% であり、尿中及び糞中に排泄された割合（平均値）は投与量の 90.6% 及び 1.58% であった。また、尿中に未変化体として排泄された割合（平均値）は投与量の 5.19% であった。

8. トランスポーターに関する情報

1) 膜透過性及びトランスポーター（*in vitro*）²³⁾

ヒト Caco-2 細胞系におけるオシロドロスタットの見かけの透過係数（Papp）は $155 \times 10^{-5} \text{cm/min}$ 超であり、膜透過性が高かった。また、オシロドロスタットの efflux ratio（Papp 頂端膜側（A） to 基底膜側（B）/B to A ratio）の平均値は 1.3、P-gp 又は MRP 阻害薬の存在下における efflux ratio の平均値はいずれも 0.9 であり、阻害薬の有無により同程度であった。

ヒト肝細胞への取り込みは、solute-carrier system トランスポーター（OCT1、OAT2、OATPs）による輸送を介さなかった。

2) トランスポーター阻害（*in vitro*）²⁴⁾

オシロドロスタットは P-gp、OATP1B1、OATP1B3、BSEP、BCRP 及び MRP2 に対して阻害効果を示さず、OAT1 及び OCT1 に対する IC₅₀ 値は 100µM 超であった。OAT3、OCT2 及び MATE2K に対する IC₅₀ 値は ~45µM、8.59µM 及び 37.7µM であり、MHLW 基準でのリスクはいずれもリスク無しのカットオフ基準を下回ったことからリスク無しと判定された^{※1}。MATE1 に対する IC₅₀ 値は 5.57µM、MHLW 基準でのリスクは有りと判定された^{※2}。

※1 MHLW 基準でのリスク（カットオフ基準）は OAT3 : 1.0144 (<1.1)、OCT2 : 1.0756 (<1.1)、MATE2K : 1.017 (<1.02)。

※2 MHLW 基準でのリスク（カットオフ基準）は MATE1 : 1.116 (<1.02)。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
通常、成人にはオシロドロスタットとして 1 回 1mg を 1 日 2 回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 30mg を 1 日 2 回とする。

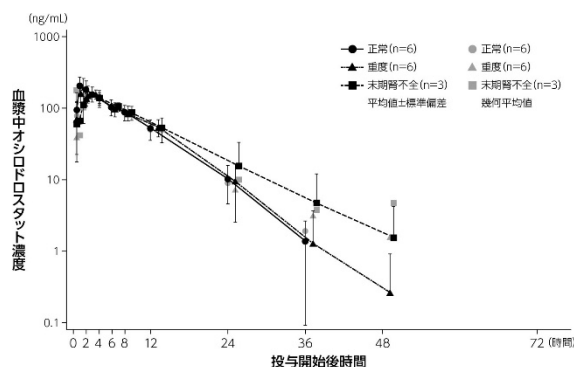
10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害者における薬物動態（外国人のデータ、C2104 試験）¹⁴⁾

腎機能正常被験者 6 例、重度腎機能障害者（eGFR：15～29mL/min/1.73m²）6 例及び末期腎不全患者（eGFR：15mL/min/1.73m²未満）3 例にオシドロスタット 30mg を空腹時に単回経口投与したとき、AUC_{last} の腎機能正常被験者に対する幾何平均比（90%CI）は重度腎機能障害者及び末期腎不全患者でそれぞれ 0.961（0.747, 1.24）及び 0.989（0.727, 1.35）であった。なお、C_{max} の腎機能正常被験者に対する幾何平均比（90%CI）は重度腎機能障害者及び末期腎不全患者でそれぞれ 0.899（0.732, 1.10）及び 0.824（0.641, 1.06）であった。

見かけのクリアランス（CL/F）の腎機能正常被験者に対する幾何平均比（90%CI）は重度腎機能障害者及び末期腎不全患者でそれぞれ 1.04（0.809, 1.33）及び 1.01（0.743, 1.37）であった。腎クリアランス（CLr）の腎機能正常被験者に対する幾何平均比（90%CI）は重度腎機能障害者及び末期腎不全患者でそれぞれ 0.557（0.227, 1.12）及び 0.378（0.161, 0.888）であった。

腎機能正常被験者、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者にオシドロスタット 30mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移



腎機能正常被験者、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者にオシドロスタット 30mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	正常 (n=6)	重度 (n=6)	末期腎不全 (n=3)
C _{max} (ng/mL) ^a 幾何平均比 ^b (90%CI)	207 -	186 0.899 (0.732, 1.10)	171 0.824 (0.641, 1.06)
AUC _{inf} (ng·h/mL) ^a 幾何平均比 ^b (90%CI)	1760 -	1700 0.964 (0.751, 1.24)	1740 0.992 (0.731, 1.35)
AUC _{last} (ng·h/mL) ^a 幾何平均比 ^b (90%CI)	1740 -	1670 0.961 (0.747, 1.24)	1720 0.989 (0.727, 1.35)
CL/F (L/h) ^a 幾何平均比 ^b (90%CI)	17.1 -	17.7 1.04 (0.809, 1.33)	17.2 1.01 (0.743, 1.37)
CLr(L/h) ^a 幾何平均比 ^b (90%CI)	1.10 -	0.613 0.557 (0.227, 1.12)	0.416 0.378 (0.161, 0.888)

a：調整幾何平均値 b：腎機能正常被験者に対する比

C_{max}：最高血漿中薬物濃度、AUC_{inf}：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）

AUC_{last}：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）

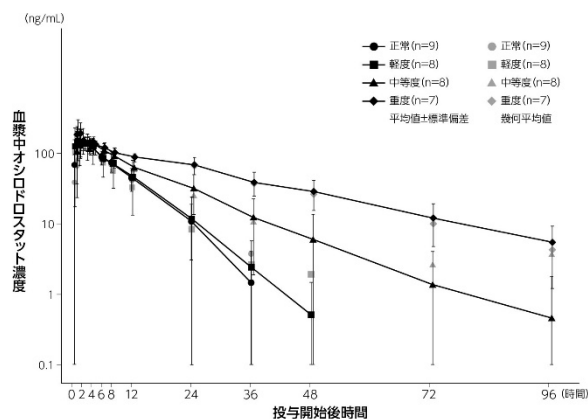
CL/F：見かけのクリアランス、CLr：腎クリアランス

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
通常、成人にはオシドロスタットとして1回1mgを1日2回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回30mgを1日2回とする。

2) 肝機能障害者における薬物動態（外国人のデータ、C2103 試験）²⁵⁾

肝機能正常被験者 9 例、軽度肝機能障害者（Child-Pugh スコア：5～6）8 例、中等度肝機能障害者（Child-Pugh スコア：7～9）8 例及び重度肝機能障害者（Child-Pugh スコア：10～15）7 例にオシロドロスタット 30mg を空腹時に単回経口投与したとき、 C_{max} の肝機能正常被験者に対する幾何平均比（90%CI）は軽度、中等度及び重度肝機能障害者でそれぞれ 0.912（0.645, 1.29）、0.846（0.598, 1.20）及び 0.798（0.557, 1.14）であった。AUC_{last} の肝機能正常被験者に対する幾何平均比（90%CI）は軽度、中等度及び重度の肝機能障害者でそれぞれ 0.869（0.569, 1.33）、1.45（0.953, 2.22）及び 2.64（1.70, 4.09）であった。

肝機能正常被験者、軽度、中等度及び重度肝機能障害者にオシロドロスタット 30mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移



肝機能正常被験者、軽度、中等度及び重度肝機能障害者にオシロドロスタット 30mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	正常 (n=9)	軽度 (n=8)	中等度 (n=8)	重度 (n=7)
C_{max} (ng/mL) ^a 幾何平均比 ^b (90%CI)	206 -	188 0.912 (0.645, 1.29)	174 0.846 (0.598, 1.20)	164 0.798 (0.557, 1.14)
AUC _{inf} (ng·h/mL) ^a 幾何平均比 ^b (90%CI)	1520 -	1300 0.860 (0.569, 1.30)	2180 1.44 (0.950, 2.18)	4040 2.66 (1.73, 4.09)
AUC _{last} (ng·h/mL) ^a 幾何平均比 ^b (90%CI)	1470 -	1280 0.869 (0.569, 1.33)	2140 1.45 (0.953, 2.22)	3880 2.64 (1.70, 4.09)

a：調整幾何平均値 b：肝機能正常被験者に対する比

C_{max} ：最高血漿中薬物濃度、AUC_{inf}：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）

AUC_{last}：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。
クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
通常、成人にはオシロドロスタットとして1回1mgを1日2回経口投与から開始するが、開始用量は患者の状態に応じて適宜減量する。その後は、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は1回30mgを1日2回とする。

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

設定されていない

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 副腎皮質機能不全の患者 [急性副腎不全をきたすことがある。]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イスツリサ錠 1mg	イスツリサ錠 5mg
有効成分	1錠中オシドロスタットリン酸塩 1.431mg (オシドロスタットとして 1mg)	1錠中オシドロスタットリン酸塩 7.155mg (オシドロスタットとして 5mg)
添加剤	セルロース、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ポリエチレングリコール、タルク	

- 2.2 本剤の投与により低コルチゾール血症から副腎皮質機能不全に至るおそれがあることから、使用に際しては定期的に血中・尿中コルチゾール値等を測定するなど患者の状態を十分に確認すること。
- 2.3 ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験等で認められた胚・胎児毒性及び催奇形性等の所見が認められている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性へは本剤は投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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 本剤の投与中に副腎皮質機能が低下し、低コルチゾール血症があらわれることがあり、副腎皮質機能不全に至るおそれがある。定期的に血中・尿中コルチゾール値等を測定し、患者の状態を十分に観察すること。特に、ストレス等でコルチゾール需要が増加している状態のときは注意すること。コルチゾール値が基準値を下回った場合や急速に低下した場合、低コルチゾール血症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の減量又は休薬や、副腎皮質ステロイド投与を含めて適切な処置を行うこと。また、低血圧、低ナトリウム血症、高カリウム血症及び低血糖の発現に注意すること。本剤の投与を再開する場合は、コルチゾール値（24時間尿中遊離コルチゾール値、血中コルチゾー

- ル値等)が基準値下限を超え、症状が消失したことを確認した上で、投与中止時の用量より低用量とする等、慎重に投与を開始すること。[7.1、7.2、8.2、11.1.1 参照]
- 8.2 患者に対し、低コルチゾール血症が疑われる症状(悪心、嘔吐、疲労、腹痛、食欲不振、めまい等)が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。[8.1、11.1.1 参照]
- 8.3 QT 延長があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後 1 週間以内を目安に心電図検査を行うこと。また、増量時も含め、その後も必要に応じて心電図検査を行うこと。[9.1.1、10.2、11.1.2、17.3.1 参照]
- 8.4 本剤の投与中にコルチゾール及びアルドステロン前駆体(11-デオキシコルチゾール、11-デオキシコルチコステロン)及びアンドロゲンの血中濃度が上昇し、低カリウム血症、浮腫、高血圧等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。低カリウム血症の患者に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行うこと。本剤の投与中に低カリウム血症が生じた場合は、必要に応じてカリウム補充を行い、カリウム補充で改善がみられない場合は、本剤の減量又は休薬を含めて適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]
- 8.5 副腎皮質刺激ホルモン産生下垂体腫瘍によるクッシング症候群(クッシング病)では、下垂体腫瘍が増大し、視野狭窄などの重篤な症状を生じるおそれがあるので、定期的に画像検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。腫瘍が増大が認められた場合は、他の治療法への切替え等の適切な処置を行うこと。
- 8.6 めまい、眠気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注意させること。
- 8.7 本剤は、クッシング症候群の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで投与すること。

(解説)

- 8.1 本剤の作用機序であるコルチゾール生合成の阻害により低コルチゾール血症を引き起こす可能性があり、本剤の国内外臨床試験においては低コルチゾール血症が報告されている。本剤投与中は副腎皮質機能の低下に十分な注意が必要である。
- 8.2 低コルチゾール血症の症状が認められた場合に早期に必要な処置が行えるように、患者自身が症状に気づいた際には速やかに医師に相談するよう指導すること。
- 8.3 Thorough QT/QTc 試験において、本剤 150mg 群(最大臨床用量の 5 倍)で QT 延長が認められている。線形混合効果モデルに基づいた濃度-反応関係の回帰分析の結果、本剤の濃度依存性の QT 延長であったことから、心電図検査を行うなど十分な注意が必要である。
- 8.4 本剤の作用機序により、コルチゾール及びアルドステロン前駆体(11-デオキシコルチゾール、11-デオキシコルチコステロン)の血中濃度が上昇し、ミネラルコルチコイド受容体が活性化された場合は低カリウム血症、浮腫、高血圧が発現する可能性がある。
本剤の臨床試験においてもこれらの事象が報告されていることから、十分な注意が必要である。
- 8.5 本剤はコルチゾールの生合成を阻害することから、クッシング病患者では副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)へのネガティブフィードバックがなくなり、下垂体腺腫が急速に増大する可能性があり、その結果、視神経又は視交叉を圧迫し、視野狭窄などを引き起こすことが懸念される。本剤の国際共同第Ⅱ相試験(C2201 試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(C2301 試験)においても下垂体腫瘍増大関連事象が報告されていることから、十分な注意が必要である。
- 8.6 本剤の副作用としてめまい、眠気等があらわれることがあるので、自動車等の運転や機械の操作等の危険を伴う作業を行う場合には注意が必要である。
- 8.7 本剤の使用に際してはクッシング症候群の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者に投与すること。

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 QT 延長を起ししやすい患者（先天性 QT 延長症候群、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、電解質異常の患者等）

定期的に心電図検査を行うこと。QT 延長を起すおそれがある。

低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者に本剤を投与する場合には、投与開始前に必ず電解質の補正を行い、投与中は定期的に血液検査を行うこと。[8.3、11.1.2、17.3.1 参照]

9.1.2 高血圧のある患者

投与中は十分な血圧のコントロールを行うこと。血圧が上昇するおそれがある。[8.4 参照]

(解説)

9.1.1 Thorough QT/QTc 試験において、150mg 群（最大臨床用量の 5 倍）で QT 延長が認められている。

線形混合効果モデルに基づいた濃度－反応関係の回帰分析の結果、本剤の濃度依存性の QT 延長であったことから、QT 延長を発現するリスクが高い患者には本剤を慎重に投与する必要がある。

9.1.2 アルドステロン前駆体（11-デオキシコルチコステロン）の血中濃度が上昇し、ミネラルコルチコイド受容体が活性化された場合は高血圧等が引き起こされる可能性がある。合併症・既往歴等のある患者では高血圧が悪化するおそれがある。

(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 重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害患者

1 回 1mg を 2 日に 1 回を目安に投与を開始すること。用量を漸増する場合は、血中・尿中コルチゾール値等を頻回に測定する等、患者の状態を十分に観察し、1 回 1mg を 1 日 1 回、1 回 1mg を 1 日 2 回に増量する等、段階的に行うことが望ましい。その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、重度の肝機能障害患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている。[7.3、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害患者

1 回 1mg を 1 日 1 回を目安に投与を開始すること。用量を漸増する場合は、血中・尿中コルチゾール値等を頻回に測定する等、患者の状態を十分に観察し、1 回 1mg を 1 日 2 回に増量する等、段階的に行うことが望ましい。その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、中等度の肝機能障害患者は有効性及び安全性を指標とした臨床試験では除外されている。[7.3、16.6.2 参照]

(解説)

9.3 個々の患者でオシドロスタットに対する反応性に個人差が考えられること、また肝機能障害患者ではオシドロスタットの曝露量が増加する。肝機能障害患者での臨床データは限られていることから、特に用量漸増中はオシドロスタットによるコルチゾール値の推移に注意する必要がある。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与中止後 1 週間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認すること。動物実験（ラット）において、雌で発情周期の異常、交配までの所要日数の延長、交配率及び受胎率の低下、並びに黄体数、着床数及び生存胚数の減少が認められている。

(解説)

欧州の添付文書を参考に設定した。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、生殖能への影響が認められている。

(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投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）では、ラット及びウサギの臨床最高用量における曝露量のそれぞれ 43 倍及び約 4.3 倍で胚・胎児死亡の増加、胎児体重の減少（ラット）、生存胎児数の減少、外表奇形（ラット）、内臓変異（ラット）及び骨格変異の増加を含む胚・胎児毒性及び催奇形性が認められている。別の動物実験（ラット）では、分娩異常、分娩遅延が認められている。[2.3 参照]

(解説)

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性（ラット）が認められている。また、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、分娩異常、分娩遅延が認められている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本薬の特性を踏まえると乳汁中に移行する可能性があり、本薬の薬理作用から児の副腎機能への影響が懸念される。

(解説)

欧州の添付文書を参考に設定した。オシロドロスタットの乳汁中への移行は不明であり、児や乳汁産生に関するデータはない。

(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。

(解説)

18 歳未満の患者を対象とした臨床試験を実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

高齢者への使用経験が極めて少ないこと、また、高齢者においては一般的に生理機能が低下している可能性があるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等 [16.4 参照]	本薬の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤が本剤の代謝酵素である CYP3A4、CYP2B6、UGT1A4 等を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。
複数の薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2B6、UGT1A4 等）の阻害剤 [16.4 参照]	本薬の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の代謝酵素である CYP3A4、CYP2B6、UGT1A4 等を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
CYP1A2 の基質となる薬剤 テオフィリン、チザニジン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素（CYP1A2）を阻害する。
CYP2C19 の基質となる薬剤 オメプラゾール等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がこれらの薬剤の代謝酵素（CYP2C19）を阻害する。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド アミオダロン ソタロール等 パシレオチドパモ酸塩等 [8.3、11.1.2 参照]	QT 延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分に行うこと。	いずれも QT 延長の副作用を有するため。

(解説)

本剤の作用機序から相互作用として臨床上的影響が懸念される薬剤を設定している。

- ・ リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等

In vitro 試験の結果及び欧米の添付文書を参考に設定した。複数の代謝酵素を同時に誘導する薬剤と併用する場合、本薬の血中濃度が上昇する可能性がある。

- ・ 複数の薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2B6、UGT1A4 等）の阻害剤

In vitro 試験の結果及び欧米の添付文書を参考に設定した。複数の代謝酵素を同時に阻害する薬剤と併用する場合、本薬の血中濃度が上昇する可能性がある。

- ・ CYP1A2 の基質となる薬剤（テオフィリン、チザニジン等）

健康被験者を対象に本剤（50 mg）と CYP プローブ基質のカクテルを単回併用投与した結果、本剤は CYP1A2 に対する中程度の阻害剤であることが示された。テオフィリン、チザニジンのような治療域の狭い CYP1A2 の基質と併用する場合、それらの血中濃度が上昇するおそれがある。

- ・ CYP2C19 の基質となる薬剤（オメプラゾール等）

上述の健康被験者を対象とした試験において、本剤は CYP2C19 に対する弱～中程度の阻害剤であることが示されたことから、本剤と併用する場合にそれらの血中濃度が上昇する可能性がある。

- ・ QT 延長を起こすことが知られている薬剤

Thorough QT/QTc 試験において、QT 間隔に対する本剤の用量依存的な影響が示唆され、本剤 150mg 群（最大臨床用量の 5 倍）で QT 延長が認められた。QT 延長を起こす薬剤と併用した場合、相加的な QT 間隔延長を起こす可能性がある。

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 低コルチゾール血症 (53.9%)

低コルチゾール血症があらわれることがあり、副腎皮質機能不全に至るおそれがある。コルチゾール値が基準値を下回った場合や急速に低下した場合、低コルチゾール血症が疑われる症状が認められた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮し、必要に応じて副腎皮質ステロイド投与等の適切な処置を行うこと。副腎皮質機能不全が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2 参照]

11.1.2 QT 延長 (3.6%)

QT 間隔が 480msec を超えて延長した場合は、本剤の減量又は休薬を検討すること。[8.3、9.1.1、10.2、17.3.1 参照]

(解説)

11. 副作用に対する全般的な注意として記載した。

11.1.1 本剤の作用機序であるコルチゾール生合成の阻害により低コルチゾール血症を引き起こす可能性がある。臨床試験で低コルチゾール血症は高頻度に認められ、重篤な症例もみられたため設定した。

11.1.2 Thorough QT/QTc 試験において、150mg 群（最高用量の 5 倍）で QT 延長が認められた。線形混合効果モデルに基づいた濃度－反応関係の回帰分析の結果、本剤の濃度依存性の QT 延長であったことから、QT 延長を発現するリスクが高い患者には本剤を慎重に投与する必要がある。各発現頻度は、クッシング病を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験）、国際共同第 II 相試験（C2201 試験パート 2）及びクッシング病以外のクッシング症候群を対象とした国内第 II 相試験（C1201 試験）での副作用の集計に基づき記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	30%以上	5～30%未満	5%未満
代謝	-	低カリウム血症、食欲減退	-
神経系	-	浮動性めまい、頭痛	失神
循環器	-	-	頻脈
血管	-	低血圧	-
消化器	-	悪心、嘔吐、下痢	腹痛
皮膚	-	男性型多毛症、ざ瘡	発疹
臨床検査	-	血中コルチコトロピン増加、 血中テストステロン増加	トランスアミナーゼ 上昇、心電図 QT 延長
その他	疲労	浮腫、けん怠感	-

(解説)

本剤の国内外臨床試験結果より得られた安全性情報及び本剤の CCDS の記載に基づき設定した。各発現頻度は、「重大な副作用」と同様に、国際共同第 III 相試験（C2301 試験）、国際共同第 II 相試験（C2201 試験パート 2）及び国内第 II 相試験（C1201 試験）での副作用の集計に基づき記載した。

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

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

PTP 包装に共通の注意事項である。

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²⁶⁾

in vitro 安全性薬理試験

試験系	用量/濃度	評価項目	結果
〈オフターゲット活性〉			
結合アッセイパネル*	10 μ M まで	GPCR、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素	ヒスタミン-1 受容体結合を阻害した (64%阻害、IC ₅₀ = 10 μ M、Ki = 7.1 μ M)。検討したその他の標的に対してはいずれも明らかな活性 (10 μ M で 50%を上回る阻害) を示さなかった。乱用又は依存性に関連する中枢の受容体に対して親和性を示さなかった。
〈心血管系〉			
HEK293 細胞	1、10、30、100、330 μ M	hERG テール電流	10 μ M 以上の濃度で hERG 電流を阻害した (IC ₅₀ = 54 μ M)。
HEK293 細胞	0.1、0.3、1、3、10、30、100 μ M	hERG チャネルの相対表面発現量	0.1、0.3、1、3、10、30 及び 100 μ M で hERG チャネルの RSE を減少させなかった。
HEK293 細胞 又は CHO 細胞	10、100 μ M (Kir6.2/SUR2A 及び hKvLQT1/hminK は 30 及び 300 μ M を追加)	イオンチャネル**の電流	Kir6.2/SUR2A 及び hKvLQT1/hminK に対する IC ₅₀ はそれぞれ 103.6 及び 95.0 μ M であり、その他のイオンチャネルに対してはいずれも 100 μ M で明らかな阻害作用を示さなかった。
ウサギ摘出心臓	0.1、0.3、1、3、10 μ M	APD60、三角形化、逆頻度依存性、不安定性、伝導速度	1 μ M 以上の濃度で APD60 を延長した。10 μ M では、APD60 延長に伴って不整脈誘発作用の指標である「逆頻度依存性」及び「三角形化」が認められた。
ウサギ摘出心室切片	0.4、1.4、4.3、14.3、42.9 μ M SOM230 : 0.1、0.3、1、3、10 μ M***	QT 及び Tp-e 間隔、TdP の可能性及び QRS 幅	0.4 μ M 以上では、催不整脈作用を伴わない QT 延長が用量依存的に増加した。SOM230 (0.1 及び 0.3 μ M) 及び漸増濃度のグルコース (60、99、200 及び 400mg/dL) と併用したとき、QT 延長作用の増強は認められなかった。42.9 μ M では、催不整脈作用について SOM230 0.3 μ M との併用で認められた。

APD60 : 60%再分極するまでの活動電位持続時間、CHO : チャイニーズハムスター卵巣、GPCR : G タンパク質共役受容体、hERG : ヒト Ether-à-go-go 関連遺伝子、RSE : 相対表面発現量、SOM230 : ソマトスタチンアナログ (パシレオチド)、TdP : トルサード ド ポワント

* 66 種類 [51 種類の G タンパク質共役受容体 (GPCR)、8 種類のイオンチャネル、4 種類のトランスポーター及び 3 種類の酵素] の結合アッセイパネル

** hCav3.2、hHCN2、hHCN4、hKir2.1、hKir3.1/hKir3.4、Kir6.2/SUR2A、hKvLQT1/hminK、hKv1.5、hKv4.3、hCav1.2、hNav1.5 TP1、hNav1.5 TP2、Late hNav1.5

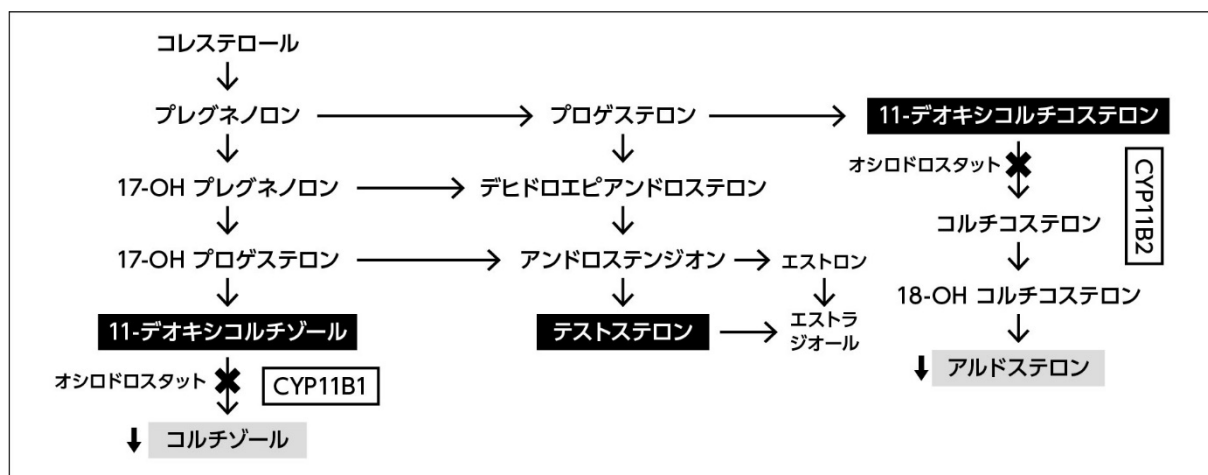
*** 種々の濃度のオンドロスタットリン酸塩と 0.1 及び 0.3 μ M の SOM230 又は 0.1 μ M の SOM230 並びに 60、200 及び 400mg/dL のグルコースとの併用

in vivo 安全性薬理試験

試験系	用量／濃度	評価項目	結果
<心血管系>			
ビーグル犬	0、7.5mg/kg、単回投与	心電図、心拍数、血圧、体温	心血管系に対する影響なし
ビーグル犬	0、0.5、1.5、5mg/kg、単回投与	血圧、心拍数、心電図	心血管系に対する影響なし
カニクイザル	10、30、100mg/kg、単回投与	心拍数、心電図	<u>30mg/kg 以上</u> ：用量依存的な QTc 延長 100mg/kg:雄 1 例で PR 及び QRS の延長、非伝導性 P 波及び異常な心室伝導を含む伝導異常、別の雄 1 例で心室性期外収縮 (PVC)、非持続性心室頻拍 (NSVT)、トルサード ド ポワント (TdP) 無毒性量：10mg/kg
カニクイザル	0、10、30mg/kg/日を 2 週間反復投与	心拍数、心電図	<u>10mg/kg 以上</u> ：用量依存的な QTc 延長
カニクイザル	0、10、30mg/kg 及び／又は SOM230 (0、1.6mg/kg)、単回投与	血圧、心電図、体温、心拍数	<u>30mg/kg</u> ：血圧 (収縮期血圧、平均血圧、及び脈圧) の一過性の上昇、QTc の延長 QTc 延長の程度は単剤投与に比べ SOM230 との併用投与時の方が大きく、延長作用の持続時間は長かった
カニクイザル	0、30mg/kg 及び／又は SOM230 (0、0.129、0.517、2.07 mg/kg)、単回投与	血圧、心電図、体温、心拍数	<u>30mg/kg (単独投与又は SOM230 との併用投与)</u> ：QT 及び QTc の延長、投与後約 1 時間から 4 時間にかけて動脈圧の増加 (最大 26%)
<中枢神経系>			
Wistar 系ラット	0、0.5、1、5mg/kg、単回投与	行動	中枢神経系に対する影響なし
<呼吸系>			
Wistar 系ラット	0、1.5、5mg/kg、単回投与	呼吸機能	呼吸系に対する影響なし

(3) その他の薬理試験

コルチゾール及びアルドステロンの生合成経路とオシドロスタットの作用部位 (参考情報)



副次的薬理試験

1) CYP11B2 に対する影響 (*in vitro*) (参考情報)²⁷⁾

遺伝子組換え CYP11B2 の酵素活性に対するオシロドロスタットの 50%阻害濃度 (IC₅₀) 値 (平均値±SE) は、ヒト酵素で 0.7±0.01nM、ラット酵素で 160±9nM であった。また、副腎ホモジネートでの CYP11B2 に対する IC₅₀ 値はラットで 802nM、サルで 12±1nM であった。

CYP11B2 に対する酵素阻害活性

酵素種	IC ₅₀ 値 (nM)
遺伝子組換えヒト酵素	0.7±0.01 (n=6)
遺伝子組換えラット酵素	160±9 (n=3)
ラット副腎ホモジネート	802 (n=2)
サル副腎ホモジネート	12±1 (n=6)

平均値±SE、ラット副腎ホモジネートは平均値のみ示した。

方法: ヒト又はラットの遺伝子組換え CYP11B2 を過剰発現するチャイニーズハムスター肺細胞株 V79-4 細胞から超音波破砕法により調製した上清、また雄性 Sprague-Dawley 系ラット又は雌性カニクイザルの副腎ホモジネートを用いてオシロドロスタットによる阻害活性を検討した。11-デオキシコルチコステロンを用い、各濃度のオシロドロスタット存在下で還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) と共に 25°C で 4 時間インキュベートした。合成されたアルドステロンはシンチレーション接近アッセイ (SPA) により定量した。

2) ヒト副腎皮質癌由来細胞におけるアルドステロン合成に対する影響 (*in vitro*) (参考情報)²⁸⁾

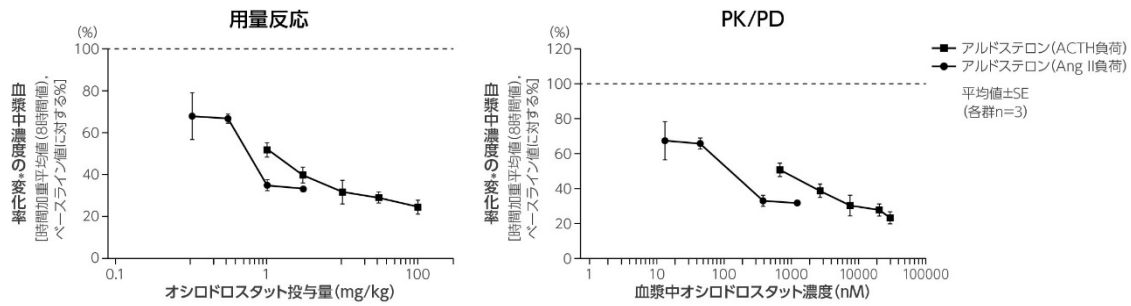
ヒト副腎皮質癌由来細胞株 (NCI-H295R 細胞) での Ang II 負荷により誘導されるアルドステロン生合成に対するオシロドロスタットの IC₅₀ 値 (平均値±SE) は、17 ± 2nM (n=6) であった。

方法: NCI-H295R 細胞にオシロドロスタット及び AngII 1µM を添加し、24 時間後の培養液中のアルドステロン濃度を SPA により測定した。

3) ラットを用いた ACTH 及び AngII 負荷試験 (参考情報)²⁹⁾

副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 負荷又はアンジオテンシン II (AngII) 負荷により誘導されるアルドステロン生合成に対するオシロドロスタットの阻害活性を検討した。ACTH 負荷でのアルドステロン生合成阻害の 50%有効量 (ED₅₀) 値は 1.1mg/kg であり、50%有効濃度 (EC₅₀) 値は 771nM であった。AngII 負荷でのアルドステロン生合成阻害の ED₅₀ 値は 0.6mg/kg、EC₅₀ 値は 127nM であった。

アルドステロン合成抑制作用 (ラット)



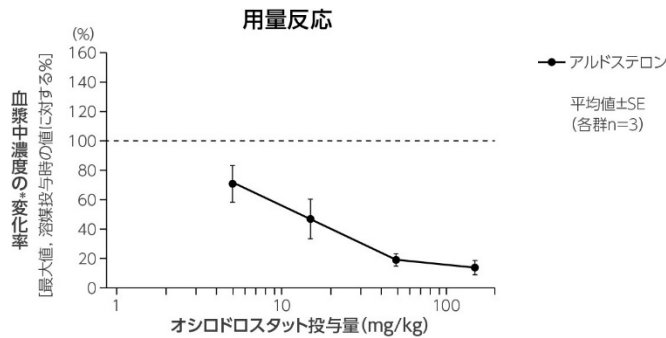
*オシドロスタットを投与したときの血漿中アルドステロン濃度時間加重平均値(8時間値)のベースライン値に対する百分率

方法：雄性 Sprague-Dawley 系ラットにオシドロスタットを単回投与し (ACTH 負荷試験：1、3、10、30、100mg/kg を経口投与、AngII 負荷試験：0.1、0.3、1、3mg/kg を経口投与又は 0.3mg/kg を動脈内投与)、ACTH 又は AngII をオシドロスタット投与 1 時間前から投与 8 時間後まで静脈内持続投与した (ACTH 負荷試験：100ng/kg 投与後に 30ng/kg/分で持続投与、AngII 負荷試験：300ng/kg 投与後に 100ng/kg/分で持続投与)。オシドロスタット投与直前 (ベースライン) 及び投与後 5 分 (動脈内投与群のみ)、15 分、30 分、1 時間から 8 時間まで 1 時間毎、24 時間 (薬物動態のみ) に採血を行い、血漿中アルドステロン濃度はラジオイムノアッセイ (RIA) 法により、血漿中オシドロスタット濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定した。

4) サルを用いた ACTH 負荷試験 (参考情報)³⁰⁾

ACTH 負荷により誘導されるアルドステロン合成に対するオシドロスタットの阻害活性を検討した結果、アルドステロン合成阻害の ED₅₀ 値は 13μg/kg であった。

アルドステロン合成抑制作用 (サル)



*オシドロスタットを投与したときの血漿中アルドステロン濃度最大値の溶媒投与時に得られた最大値に対する百分率

方法：雄性カニクイザルにオシドロスタット (5、15、50、150μg/kg) 又は溶媒 (水) を経口又は経鼻胃内投与し、投与 3 時間後に ACTH 3000ng/kg を約 2 分間かけて注入した。血漿中アルドステロン濃度は測定ポイントにて採血を行い [オシドロスタット投与前 30 分及び 15 分、投与直前 (ベースライン)、投与後 15 分、30 分から 3 時間まで 30 分毎、並びに ACTH 注入後 7.5 分、15 分から 1 時間まで 15 分毎、及び 1.5、2、3、4、5、20.5、21 時間]、RIA 法により測定した。血漿中オシドロスタット濃度は測定ポイントにて採血を行い [オシドロスタット投与直前 (ベースライン)、投与後 15 分、30 分、1、2、3、4、6、8、24 時間]、LC-MS/MS 法により測定した。

5) アロマトラーゼに対する影響 (参考情報)³¹⁾

アロマトラーゼに対するオシロドロスタットの IC₅₀ 値 (平均値±SE) は 1.7±0.1μM (n=4) であり、オシロドロスタットの鏡像異性体 (*S*-エナンチオマー) の IC₅₀ 値は 9±2nM (n=3) であった。

方法: オシロドロスタット又はオシロドロスタットの鏡像異性体 (*S*-エナンチオマー) と NADPH 生成系を混合し、ヒトアロマトラーゼ及び蛍光標識基質であるジベンジルフルオレセインを添加しインキュベーションした。反応生成物であるフルオレセインを蛍光光度計により測定した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³²⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験結果
マウス (雄雌各 5)	経口	0、50、100、125、150	<u>150mg/kg</u> : 異常歩行、異常姿勢、振戦 (雌)、死亡 LD ₅₀ : >150mg/kg MNLD : 125mg/kg

(2) 反復投与毒性試験³³⁾

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 最大耐量	毒性所見あるいは試験結果
マウス (雄雌各 5)	2 週間	経口	0、10、50、100、 200	無毒性量 : 10mg/kg/日 最大耐量 : 100mg/kg/日	<u>50mg/kg/日</u> 以上 : 攻撃性反応、接触過敏反応、自発運動の亢進、間代性痙攣及び筋攣縮、肛門の汚れ、被毛の汚れ、脱水、円背位、外観の乱れ及び呼吸の増加、副腎重量の増加、肝臓重量の増加、肝臓の細胞質にオイルレッド O 染色陽性の中性脂肪滴を有する微小空胞化、肝細胞肥大 <u>100mg/kg/日</u> 以上 : 体重及び体重増加量の増加、ALT の増加、副腎皮質の肥大 <u>200mg/kg/日</u> : カルシウムの増加 (雌)、胸腺重量の減少 (雄)、高度の多巢性の小葉中心性肝細胞壊死 (1 例)
マウス (雄雌各 10)	13 週間	経口	0、10、30、100、 200	無毒性量 : 30mg/kg/日 最大耐量 : 30mg/kg/日	<u>10mg/kg/日</u> 以上 (雄) : 体重、体重増加量及び摂餌量が対照群に比べて減少、肝臓の細胞質の空胞化、小葉中心性肝細胞肥大 <u>30mg/kg/日</u> : 攻撃性及び円背位 (雄)、餌こぼし <u>30mg/kg/日</u> 以上 : 接触過敏反応、自発運動の亢進、眼瞼下垂、立毛、腹部膨満 <u>30mg/kg/日</u> 及び <u>100mg/kg/日</u> : 肝臓重量の増加、胸腺重量の減少 (雌)、副腎及び卵巣重量の増加 (雌)、子宮重量の減少 (雌) <u>100mg/kg/日</u> : 異常発声、筋攣縮、円背位、自発運動の減少、脱水及び流涎、攻撃性 (雄)、音に対する過敏反応、誘発性痙攣、運動失調、呼吸の増加、外観/眼の蒼白化、冷感、過度の身づくろい、受皿の床敷上における過度の被毛 (雌)、体重増加、体重増加量増加、摂餌量増加、網状赤血球数の低下 (雄)、ALT の上昇 (雄)、肝臓の細胞質の空胞化及び小葉中心性肝細胞肥大 (雌) <u>200mg/kg/日</u> : 接触過敏反応、自発運動の亢進、筋

					攣縮、努力性呼吸、流涎、運動失調、眼瞼下垂、立毛、呼吸の増加、腹部膨満、糞量の減少又は無便、間代性痙攣、脱水、流涙、外観の蒼白化、削瘦、冷感、自発運動の減少、円背位及び／又は下腹部の汚れ、死亡
--	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------

ラット (雌 5)	2 週間	経口	0、30、100、 300/200* *状態悪化のため 2 日目以降 に 200mg/kg/日 に減量		<p><u>30mg/kg/日以上</u>：</p> <p>体重増加量及び摂餌量の増加、ALP、リン、尿素の上昇、肝臓重量の増加、卵巣重量の増加、子宮重量の減少、肝臓の空胞化、肥大及び分裂像の増加、卵胞の変性、萎縮、膣の粘液分泌及び子宮の萎縮、脾臓重量の増加</p> <p><u>100mg/kg/日</u>：</p> <p>脾臓の造血充進</p> <p><u>100mg/kg/日以上</u>：</p> <p>赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン量の増加、平均赤血球容積の低下、カルシウムの上昇、肝臓の大型化、子宮の小型化、甲状腺濾胞の肥大／過形成及び副腎皮質球状帯の空胞化</p> <p><u>300/200mg/kg/日</u>：</p> <p>トリグリセリドの減少、肝臓の壊死、死亡</p>
ラット (雄雌各 10)	4 週間	経口	0、1、5、50	<p>無毒性量：</p> <p>雄 5mg/kg/日 雌 1mg/kg/日</p>	<p><u>1mg/kg/日以上</u>：</p> <p>子宮重量減少、</p> <p><u>5mg/kg/日以上</u>：</p> <p>卵巣重量の増加及び卵胞の変性(雌)</p> <p><u>50mg/kg/日</u>：</p> <p>流涎、体重及び体重増加量増加(雌)、副腎及び腎臓の重量増加(雌)、甲状腺の重量増加(雄)、肝臓の大型化及び肝臓重量増加、子宮の小型化又は菲薄化(雌)、病理組織学的には、肝細胞細胞質の空胞化(脂質陽性、小葉中心域から中間帯)及び肥大(小葉中心性)、子宮の萎縮(雌)、膣の粘液分泌(雌)、副腎皮質束状帯の肥大及び細胞質の空胞化、腎臓及び膀胱の混合性炎症細胞を伴う過形成</p>
回復期 (雄雌各 6)	4 週間		0 (対照群)、50		<p>回復性</p> <p>体重及び体重増加量の増加(雌)、副腎、腎臓の重量増加(雌)及び甲状腺の重量増加(雄)、膣の粘液分泌(雌)、副腎皮質束状帯の肥大及び細胞質の空胞化は、休薬期間後に回復性が示唆された。肝細胞の肥大は休薬期間後に回復したが、空胞化は休薬期間後も認められた。子宮の萎縮(雌)は休薬期間後に部分的に回復した。</p>

ラット (雄雌各 10)	13 週間	経口	0、0.5、5、50	無毒性量： 雄 0.5mg/kg/日 最大耐量： 雌 0.5mg/kg/日	<u>0.5mg/kg/日以上 (雄のみ)：</u> 肝細胞の細胞質空胞化 <u>5mg/kg/日以上 (雌のみ)：</u> 自発運動の亢進及び立毛、卵巣重量の増加及び卵胞の変性 <u>50mg/kg/日：</u> 流涎、接触過敏反応、自発運動の亢進、立毛、口の赤色汚れ、色素性鼻漏 (雄)、体重及び摂餌量の増加 (雌)、子宮重量の減少及び萎縮 (雌)、子宮の小型化又は菲薄化 (雌)、発情周期の乱れ (雌)、副腎、腎臓及び胸腺の重量増加 (雌)、甲状腺の重量増加 (雄)、肝細胞の細胞質空胞化及び肥大、肝臓の大型化及び肝臓重量増加、副腎皮質束状帯の肥大及び細胞質の可逆的な空胞化、甲状腺重量、腎臓重量の可逆的な増加
回復期 (雄雌各 6)	8 週間		0 (対照群)、50		<u>回復性</u> 副腎、腎臓及び胸腺重量の増加 (雌)、甲状腺の重量増加 (雄)、子宮重量を除く子宮及び卵巣の変化 (雌)、副腎皮質束状帯の肥大及び細胞質の空胞化は休薬期間後に回復性が示唆された。肝細胞の空胞化は、雌では回復性が示唆され、雄では部分的に回復した。
ラット (雄雌各 20 又は 30)	26 週間	経口	0、0.2、2 又は 20		<u>20mg/kg/日群：</u> 体重及び体重増加量の増加 (雌)、摂餌量増加、フィブリノーゲンの増加、肝臓重量の増加、副腎及び卵巣重量の増加 (雌)、前立腺重量の減少 (雄)、肝細胞肥大及び／又は空胞化、副腎皮質束状帯の肥大 (雌) 及び空胞化、卵巣の黄体肥大の発現率が対照群に比べ増加 (雌)、発情周期の乱れ
回復期 (雄雌各 30)	13 週間		0、20		<u>回復性</u> 体重及び体重増加量の増加 (雌)、摂餌量増加は休薬期間後に回復した。フィブリノーゲンの増加は回復性が認められた。器官重量の変化は前立腺を除き休薬期間中に回復した。病理組織学的変化は休薬期間に雄 1 例で認めた肝細胞の空胞化を除き、休薬期間後に回復した。

ラット (雄雌各 2)	3 日間	静脈内 持続投 与	1、3、10		試験薬に関連する影響は認められ なかった。
ラット (雄雌各 6)	2 週間	静脈内 持続投 与	0、1、5、50	無毒性量： 1mg/kg/日	<u>5mg/kg/日以上</u> ： 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトク リット値、平均赤血球容積、平均赤 血球ヘモグロビン量及び平均赤血 球ヘモグロビン濃度の増加及び/ 又は網状赤血球数の減少、甲状腺濾 胞細胞の肥大／過形成、卵巣の嚢胞 状の卵胞変性、膈上皮の粘液分泌増 加を伴う発情休止期の増加 <u>50mg/kg/日</u> ： 尿素、トリグリセリド及びカリウム の減少並びに ALP、アルブミン、ク レアチニン、総ビリルビン及びグル コースの増加、肝臓の小葉中心性肥 大、空胞化及び有糸分裂、副腎皮質 束状帯の空胞化、乳腺のびまん性の 小葉過形成及び分泌増加
イヌ (雄 2)	12 日間	経口	30 (1 日目)、15 (4 日目)、7.5 (9 日目)	最大耐量： 7.5mg/kg	<u>15mg/kg 以上</u> ： 攻撃性、歩行失調、接触過敏反応、 自発運動の低下、筋肉振戦、横臥位 及び流涎
イヌ (雌 1 又は 2)	2 週間	経口	0、0.5、3、10	無毒性量： 10mg/kg	<u>3mg/kg/日以上</u> ： 副腎皮質球状帯の空胞化
イヌ (雄雌各 3)	4 週間	経口	0、0.5、1.5、10	無毒性量： 10mg/kg/日	<u>0.5mg/kg/日以上</u> ： 副腎皮質球状帯細胞の空胞化 (雌) <u>1.5mg/kg/日以上</u> ： 粘液便、軟便及び／又は下痢の発現 頻度及び／又は程度の増加 <u>10mg/kg/日群</u> ： 流涎、流涙 (雄)、副腎重量の増加 (雌) 副腎皮質球状帯細胞の空胞化 (雄)
回復期 (雄雌各 2)			0、10		回復性： いずれの変化についても休薬による 回復性が認められた。
イヌ (雄雌各 3)	13 週間	経口	0、0.1、1、10	無毒性量： 1mg/kg/日	<u>0.1mg/kg/日</u> ： 中等度の ALT 及び AST の増加 (雌) <u>0.1mg/kg/日以上</u> ： 流涙 (雌) <u>1mg/kg/日以上</u> ： 副腎皮質球状帯の空胞化 (雌) <u>10mg/kg/日</u> ： 流涎、攻撃性行動 (雌)、体重減少、 ALT の増加 (雌)、副腎重量の増加 及び大型化 (雌)、副腎皮質球状帯の 空胞化 (雄)
回復期 (雄雌各 2)	4 週間		0、10		回復性 10mg/kg/日群の雌 1 例における流涙 を除く流涙及び攻撃性行動 (雌)、体 重減少は休薬期間後に回復した。副

					腎皮質球状帯の空胞化は休薬期間後に部分的な回復性が示唆された。
イヌ (雄雌各 4)	39 週間	経口	0、0.1、1、10	無毒性量： 10mg/kg/日 最大耐量： 0.1mg/kg/日	<u>1mg/kg/日以上</u> ： 副腎皮質球状帯の空胞化及び萎縮 <u>10mg/kg/日</u> ： 摂餌量の減少
回復期 (雄雌各 2)	4 週間		0、10		<u>回復性</u> 摂餌量の減少は休薬期間後に回復性が認められた。 副腎の変化は休薬期間後に部分的な回復性が示唆された。
イヌ 第 1 相： (雄雌各 1) 第 2 相： (雄雌各 3)	Phase 1： 用量漸増、 Phase 2： 4 日間	静脈内 持続投 与	第 1 相：1、10、 20、40 第 2 相：40		第 1 相： <u>1mg/kg/日</u> ： 一過性の赤血球、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、尿素、リン及びカリウムの減少 (雄) <u>10mg/kg/日以上</u> ： 一過性の赤血球、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、尿素、リン及びカリウムの減少 <u>20mg/kg/日以上</u> ： 体重減少 (雄) 第 2 相： <u>40mg/kg/日</u> ： 摂餌量の減少、接触温感及び眼脂 (雄)、活動性低下及び体重減少 (雄)、接触冷感 (雌)、眼の分泌物及び活動性低下 (雌)、好中球数、白血球数及びフィブリノーゲン濃度の増加、尿素及びクロールの低下
イヌ (雄雌各 3)	2 週間	静脈内 持続投 与	0、0.5、5、50	無毒性量： 0.5mg/kg/日	<u>5mg/kg/日</u> ： 摂餌量の低下 (雄) <u>5mg/kg/日以上</u> ： 尿素、コレステロール、カリウム及び尿比重の減少、副腎の束状帯の過形成及び肥大 (雌)、副腎皮質束状帯の細胞質好酸性化、副腎皮質球状帯の萎縮及び空胞化 <u>50mg/kg/日</u> ： 活動レベルの亢進 (雄)、攻撃的行動 (雄)、異常発声 (雄)、浅速呼吸 (雄)、ケージ内の跳躍及びロープの噛み締めによる口腔の損傷 (歯を数本損傷) (雄)、体重減少、体重増加量の抑制及び摂餌量の低下、QRS 波拡大、QT 間隔及び QTc 間隔の延長、低カリウム血症、好中球数及び網状赤血球数の減少、ALT の増加及びビリンの減少、副腎重量の増加、副腎皮質束状帯の過形成及び肥大 (雄)、副腎皮質の炎症、副腎皮質束状帯の空胞化及び単細胞壊死 (雌)

(3) 遺伝毒性試験³⁴⁾

試験の種類	試験系	濃度/用量	結果
<i>In vitro</i>			
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、TA98、TA100	30～1000 μ g/well (\pm S9)	陰性 (突然変異誘発性は認められなかった。)
	ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA102	1.6～5000 μ g/plate (\pm S9)	陰性 (突然変異誘発性は認められなかった。)
小核試験	TK6 細胞(不死化ヒト脾臓リンパ芽球由来細胞)	142～1136 μ g/mL (-S9 : 3 時間処理+17 時間回復) 284～2272 μ g/mL (+S9 : 3 時間処理+17 時間回復) 71～568 μ g/mL (-S9 : 20 時間処理)	陰性 (染色体異常誘発性及び異数性誘発性は認められなかった。)
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	実験 1 : 1400～2272 μ g/mL (\pm S9 : 3 時間処理+17 時間回復) 実験 2 : 1200～2272 μ g/mL (-S9 : 3 時間処理+17 時間回復)	2000 μ g/mL 以上で陽性 (\pm S9) (染色体異常誘発性が認められた。)
<i>In vivo</i>			
小核試験	ラット	0、30、100、200mg/kg	陰性 (小核誘発性は認められなかった。)
コメットアッセイ	ラット	0、26.2、52.4、104.8mg/kg	陰性 (肝細胞及び白血球に DNA 損傷は認められなかった。)

–S9 : 代謝活性化系非存在下、+S9 : 代謝活性化系存在下

(4) がん原性試験³⁵⁾

動物種	投与期間 (週)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
マウス (雄雌各 70)	雌 : 103 * 雄 : 104	経口	0、3、10、30	<u>3mg/kg/日以上</u> : 肝細胞腺腫又は肝細胞癌の発現率及び/ 又は発現数の増加 (雄) <u>10mg/kg/日以上</u> : 肝臓における自然発生性の好塩基性で好 酸性細胞巢の発現率、重篤度及び/ 又は発現数の増加 (雄)、下垂体前葉における過形 成の発現率増加 (雄)、甲状腺の濾胞上皮細胞 における過形成の発現率の増加 (雄) <u>30mg/kg/日以上</u> : 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率増加に 起因する死亡率の増加 (雄)
ラット (雄雌各 50)	104	経口	0、3、10、30	<u>3mg/kg/日</u> : 甲状腺腫瘍の増加を伴わない濾胞細胞過 形成の発現率増加 (雌) <u>3mg/kg/日以上</u> : 肝臓の細胞増殖巢の増加 (雄) <u>10mg/kg/日以上</u> : 肝細胞腺腫及び/ 又は肝細胞癌の発現率 増加 (雄)、甲状腺濾胞腺腫/ 濾胞癌及び増 殖性変化 (雄)、肝臓の細胞増殖巢の増加 (雌) <u>30mg/kg/日</u> : 肝細胞腺腫及び/ 又は肝細胞癌の発現率 増加 (雌)、甲状腺腫瘍の増加を伴わない濾 胞細胞過形成の発現率増加 (雌) が認めら れた。

*対照群の生存率が 29%に低下したため、投与期間を 103 週間とした。

(5) 生殖発生毒性試験³⁶⁾

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物種	投与期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
ラット 雄 25、雌 25	雄: 交配前 4 週 間、最長 2 週 間の交配期間 中及び最終剖 検日まで 雌: 交配前 2 週 間、最長 2 週 間の交配期間 中及び妊娠 6 日まで	経口	0、0.5、5、50	親動物 : 雄 50 雌 5	<u>50mg/kg/日</u> : 発情周期の異常 (雌)、交配ま での所要日数の延長 (雌)、交配率 及び受胎率の低下 (雌)、妊娠率 の低下並びに黄体数、着床数及 び生存胎児数の減少 (雌)、精巢 上体重量の低下 (雄) *

*精巢上体重量の低下に関して、毒性学的意義は低いと考えられた。

胚・胎児発生に関する試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
ラット 雌 25	妊娠 6 日～ 17 日	経口	0、0.5、5、50	母動物：0.5 胎児：5	<u>5mg/kg/日</u> ： 一過性の体重減少 <u>5mg/kg/日以上</u> ： 羊膜囊内の体液量の増加 50mg/kg/日群で流涎、膺からの赤色分泌物、ケージ受皿の赤色汚れ、外観の蒼白化、糞量減少又は無便、体重及び摂餌量の減少)、早期及び後期胚吸収数の増加、胚・胎児死亡、生存胎児数の減少及び胎児重量の減少、上後頭骨の不完全骨化、胸骨の形態異常、胸骨の不完全骨化、胸骨の二分骨化、胸骨の癒合、短縮肋骨数の過剰、完全肋骨数の過剰、外表異常(短鼻、舌突出及び後肢回転異常)、内臓変異(肺表面の不整) 催奇形性が認められた。
ラット 雌 23 又は 24	妊娠 6 日～ 17 日	経口	50 (光学異性体不純物 0.07%)、 50 (光学異性体不純物 0.006%未満)、光学異性体不純物 0.03		<u>50mg/kg/日</u> ： 副腎の腫大、カーカスの蒼白化、脾臓の硬化及び/又は腫大、肝臓及び胸腺の変色、子宮の肥厚並びに子宮及び膺の暗色/不透明な液体/物質、胎児の総吸収及び生存胎児数の減少、早期及び後期吸収数の増加、胎児重量の減少、胸骨分節及び剣状突起の骨格変異(未骨化、不完全/不整骨化、半二分骨化及び/又は二分骨化)を伴う胎児奇形(皮下浮腫、心肥大)の発現頻度の増加 <u>50mg/kg/日 (光学異性体不純物 0.07%)</u> ： 瀕死又は死亡、膺の赤色分泌液及び皮膚の蒼白化、体重増加及び摂餌量の低下、 <u>50mg/kg/日 (光学異性体不純物 0.006%未満)</u> ： 死亡、膺の赤色分泌液及び皮膚の蒼白化、体重増加及び摂餌量の低下
ウサギ 第 1～3 群、 6 群：雌 6 第 4～5 群： 雌 3	妊娠 7 日～ 20 日	経口	0、5、25、40、50、 100	最大耐量：5	<u>25mg/kg/日以上</u> ： 母動物毒性並びに胚毒性(胚吸収の増加、生存胎児数の減少及び着床後胚損失)、体重及び摂餌量の低下、糞量減少、軟便、無便 <u>40mg/kg/日以上</u> ：

					流産及び胚吸収を示唆するケー ージ受皿の赤色汚れが認めら れたため、安楽死処分
ウサギ 雌 20	妊娠 7 日～ 20 日	経口	0、3、10、30	最大耐量： 3mg/kg/日	<u>10mg/kg/日</u> 以上： 糞量減少及び無便、受皿の赤色 汚れ、摂餌量の減少、妊娠子宮 重量の減少、胚・胎児毒性（早 期／吸収胚数の増加及び生存 胎児数の減少） <u>30mg/kg/日</u> ： 母動物の体重減少 催奇形性は認められなかった。

出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

動物種	投与期間	投与 経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
ラット 雌 24	妊娠 6 日～ 分娩後 20 日	経口	0、1、5、20 (20mg/kg/日 群は一般状態 悪化のため試 験中止)	5	<u>20mg/kg/日</u> ： 体重増加量の軽度な低下及び 摂餌量の減少、分娩異常、状態 悪化（膣／外陰部から赤色／黒 色の液体／粘液分泌、液状／乾 燥赤色物質、衰弱、活動性低下、 冷感、脱水、脱力、皮膚の蒼白 化、泌尿器部皮膚の青色化、円 背位、部分閉眼及び／又は眼球 の蒼白化）が認められたため安 楽死処分

幼若ラットを用いた毒性試験

動物種	投与期間	投与 経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
ラット (雄雌各 12 又は 20)	生後 28～ 55 日	経口	0、1、5、50	5	<u>1mg/kg/日</u> 以上： 体重減少（雄）、体重増加量の抑 制（雄） <u>50mg/kg/日</u> ： 流涎、湿った被毛、肝臓重量の 増加、副腎重量の増加、肝臓の 小葉中心性の肝細胞空胞化及 び肥大、副腎皮質の肥大及び空 胞化、体重増加（雌）、体重増加 量の増加（雌）、摂餌量の増加 （雌）、副腎重量の増加、副腎の 大型化（雌）、白血球数増加 （雌）、総炭酸水素塩の増加 （雌）、子宮重量の減少（雌）、 卵巣重量の増加（雌）、子宮の萎 縮及び卵巣の濾胞変性（雌）、子 宮頸部及び膣に粘液分泌（雌）、 膣閉口の遅延（雌）、包皮分離の 遅延（雄）、テストステロン濃度 低値（雄）、前立腺重量の減少 （雄）、腎臓重量の増加（雄）

回復期 (雄雌各 20)	6 週間				回復性 雌に認められた白血球数増加、 総炭酸水素塩の増加は休薬期 間後に回復性が示された。
-----------------	------	--	--	--	--------------------------------------------------------

(6) 局所刺激性試験³⁷⁾

ウサギを用いて皮膚一次刺激性を評価した結果*、今回の試験条件下において、本剤は皮膚刺激性を示さなかった。

*0.5mL の純水に 0.5g を溶解させた薬液にパッチを浸漬させ、雄ウサギの背部皮膚に塗布した。パッチを通気性テープで固定し、半閉塞条件下で 4 時間適用した。パッチ除去後約 1、24、48 及び 72 時間後に皮膚反応を評価した。

(7) その他の特殊毒性³⁸⁾

1) 光毒性試験

1%ジメチルスルホキシド (DMSO) 及びリン酸緩衝生理食塩液 (PBS) 中の本薬 1000 μ M を用いて、紫外線 (UV) 領域から可視光線領域における吸収スペクトルを検討した結果、UV-A 及び可視光線の範囲内で顕著な吸収を示さず、UV-B の範囲内では 300nm 未満のみで軽度な吸収の増加が検出されたことから、日光 (290~700nm) により活性化される可能性は低いと考えられた。

2) 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節測定法 (LLNA) により本薬の皮膚感作性を評価した。0 (媒体)、0.25、2.5 又は 25% (w/w) (25 μ L/site) で、BALB/c 系雌マウスの両耳介背面皮膚に 3 日間反復塗布した。25% (w/w) で耳介重量の増加、2.5% (w/w) 以上の濃度でリンパ節重量の増加、すべての濃度でリンパ球数の増加が認められた。このことから、皮膚感作性 (区分 1A) に分類された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：イスツリサ錠 1mg、5mg

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：オシドロスタットリン酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

25℃以下に保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資料：イスツリサ錠によるクッシング症候群の治療を受けられるみなさまへ

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII.2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同効薬：メチラポン、ミトタン、トリロスタン、パシレオチドパモ酸塩

7. 国際誕生年月日

2020年1月

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
イスツリサ錠	1mg	2021年3月23日	30300AMX00248000	2021年5月19日	2021年6月30日
	5mg		30300AMX00249000		

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

該当しない

11. 再審査期間

8年：2021年3月23日～2029年3月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、投薬は1回14日分を限度とされている。

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（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
イスツリサ錠 1mg	2499015F1026	2499015F1026	1285673010101	622856701
イスツリサ錠 5mg	2499015F2022	2499015F2022	1285680010101	622856801

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：Thorough QT/QTc 試験（C2105 試験）（CTD2.7.2.2.2.4 及び 2.7.6.3.1.1）
- 2) 社内資料：クッシング病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験）（CTD2.7.3、2.7.4 及び 2.7.6）
- 3) Nelson LM. et al., Patient. 2013 ; 6(2) : 113-24.
- 4) 社内資料：クッシング病患者を対象とした国際共同第 II 相試験（C2201 試験）（CTD2.7.3、2.7.4 及び 2.7.6）
- 5) 社内資料：クッシング症候群患者を対象とした国内第 II 相試験（C1201 試験）（CTD2.7.3、2.7.4 及び 2.7.6）
- 6) 社内資料：in vitro 阻害活性（CTD2.6.2 2.1）
- 7) 社内資料：ラットを用いた ACTH 負荷試験（CTD2.6.2 2.2.1）
- 8) 社内資料：日本人及び白人の男性健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験（A2102）（CTD2.7.2.2）
- 9) 社内資料：クッシング病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301）（CTD5.3.5.1 11.4.4.1）
- 10) 社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第 I 相臨床試験（C1101 試験）（CTD2.7.1 2.1）
- 11) 社内資料：外国人健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験（C2102 試験）（CTD2.7.2 2.2.3.1）
- 12) 社内資料：外国人女性健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験（C2108 試験）（CTD2.7.2 2.2.3.2）
- 13) 社内資料：男性健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験（C2101 試験）（CTD2.7.2 2.2.1.3 及び 2.7.2 3.1.5）
- 14) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態（C2104 試験）（CTD2.7.2 2.2.2.2）
- 15) 社内資料：男性健康成人を対象とした海外第 I 相臨床試験（C2101 試験）（CTD2.7.2 2.2.1.3 及び 2.7.2 3.1.3）
- 16) 社内資料：母集団薬物動態解析（CTD2.7.2 3.1.8 及び 2.7.2 3.2.4）
- 17) 社内資料：ラットでの脳内移行性（CTD2.6.4 4.3）
- 18) 社内資料：ウサギでの胎盤通過性（CTD2.6.4 4.4）
- 19) 社内資料：ヒトでの血球移行及び血漿蛋白結合率（CTD2.7.2 2.1.1）
- 20) 社内資料：ラットでの組織分布（CTD2.6.4 4.2）
- 21) 社内資料：代謝に関する検討（CTD2.7.2 2.2.1.3 及び 2.7.2 3.1.4）
- 22) 社内資料：排泄に関する検討（CTD2.7.2 3.1.5）
- 23) 社内資料：膜透過性及びトランスポーターに関する検討（CTD2.7.2 2.1.3.1）
- 24) 社内資料：トランスポーターに及ぼす影響（CTD2.7.2 2.1.3.2）
- 25) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態（C2103 試験）（CTD2.7.2 2.2.2.1）
- 26) 社内資料：安全性薬理試験（CTD2.4.3.3 及び 2.6.2.4）
- 27) 社内資料：CYP11B2 に対する影響（in vitro）（CTD2.6.2 2.1）
- 28) 社内資料：ヒト副腎皮質癌由来細胞におけるアルドステロン合成に対する影響（in vitro）（CTD2.6.2.3.1.1）
- 29) 社内資料：ラットを用いた AngII 及び ACTH 負荷試験（CTD2.6.2 2.2.1）
- 30) 社内資料：サルを用いた ACTH 負荷試験（CTD2.6.2 2.2.2）
- 31) 社内資料：アロマトラーゼに対する影響（CTD2.6.2.3.2）
- 32) 社内資料：単回投与毒性試験（CTD2.4.5.1 及び 2.6.6.2）
- 33) 社内資料：反復投与毒性試験（CTD2.4.5.2 及び 2.6.6.3）
- 34) 社内資料：遺伝毒性試験（CTD2.4.5.3 及び 2.6.6.4）
- 35) 社内資料：がん原性試験（CTD2.4.5.4 及び 2.6.6.5）
- 36) 社内資料：生殖発生毒性試験（CTD2.4.5.5 及び 2.6.6.6）
- 37) 社内資料：局所刺激性試験（CTD2.4.5.6）
- 38) 社内資料：その他の毒性試験（CTD2.4.5.7）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イストリサ錠は欧州（EU）及び米国で承認されている（2021年4月現在）。

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、海外での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

クッシング症候群（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）

海外の承認内容については、海外の最新の添付文書を確認すること。

欧州（EU）の添付文書（2020年1月）

販売名	ISTURISA®
会社名	ノバルティスファーマ
承認年月	2020年1月
剤形・規格	錠剤、フィルムコーティング錠・1mg、5mg、10mg
効能又は効果	成人の内因性クッシング症候群
用法及び用量	<p>推奨される開始用量は、オシロドロスタットとして1回2mgを1日2回である。アジア系の患者では、開始用量は、1回1mgを1日2回に減量することが推奨される。</p> <p>用量はコルチゾール値の正常化を治療目標として、個々の患者の反応性及び忍容性に基つき段階的に（最初は1又は2mgずつ増量して）漸増することができる。十分な臨床効果が維持されるまでは、コルチゾール値（例：24時間尿中遊離コルチゾール、血清/血漿中コルチゾール）を1～2週間ごとにモニタリングすることが推奨される。その後は、追加でモニタリングを行う理由がない限り、臨床的必要性に応じ、低頻度でのモニタリングが考慮される。</p> <p>増量は1～2週間に1回を超えて頻繁に行うべきではなく、また、コルチゾール値の結果及び個々の患者の臨床的反応性に応じて行うべきである。</p> <p>コルチゾール値が基準値下限を下回った場合や基準値範囲内の下限側まで急速に低下した場合、又は患者が低コルチゾール血症を示唆する徴候又は症状を有する場合には、減量又は休薬すべきである。グルココルチコイド補充が行われていない状態でコルチゾール値が基準値下限を超えていれば、症状が消失した後に低用量でIsturisaを再開してもよい。本剤投与中に、他の因果関係が疑われる副作用を管理するために、一時的な減量又は休薬が必要となることもある。</p> <p>臨床試験での一般的な維持用量は、1回2～7mgを1日2回であった。</p> <p>Isturisaの最高推奨用量は1回30mgを1日2回である。</p> <p>飲み忘れた場合は、次の服薬時に処方された1回分を飲むこと。次の服薬時に飲む分を倍量にしないこと。</p>

米国の添付文書（2020年3月）

販売名	ISTURISA®
会社名	レコルダティ
承認年月	2020年3月
剤形・規格	錠剤・1mg、5mg、10mg
効能又は効果	下垂体手術を選択できない又は下垂体手術で治癒が得られなかった成人クッシング病患者の治療
用法及び用量	<p>食後又は空腹時に、1回2mg 1日2回の経口投与から開始すること。</p> <p>漸増開始時は、増量幅を1～2mg 1日2回とし、コルチゾール値の変化率、個々の患者の忍容性、クッシング病の徴候・症状の改善状態に応じて2週に1回以下の頻度で増量する。ISTURISA 1回10mg 1日2回投与に対する忍容性が良好で24時間尿中遊離コルチゾール（UFC）値が依然として基準値上限よりも高い患者では、2週ごとにさらに5mg 1日2回ずつ増量する。十分な臨床効果が継続して得られるまでは1～2週ごとに24時間尿中遊離コルチゾールの測定を行い、2回以上のデータに基づいてコルチゾール値のモニタリングを行うこと。</p> <p>ISTURISA の維持用量は患者ごとに設定するものとし、コルチゾール値及び患者の徴候・症状に基づき漸増する。</p> <p>臨床試験での維持用量は1回2～7mg 1日2回であった。ISTURISA の推奨最高維持用量は1回30mgを1日2回である。</p> <p>維持用量到達以降は、コルチゾール値のモニタリングを1～2ヵ月に1回以上の頻度又は必要に応じて行うこと。</p> <p>尿中遊離コルチゾール値が目標範囲を下回った場合、コルチゾール値が急速に低下した場合、及び／又は患者が低コルチゾール血症の症状を訴えた場合は、ISTURISA を減量又は休薬すること。必要な場合はグルココルチコイド補充療法を開始すること。</p> <p>血清中又は血漿中コルチゾール値が目標範囲を下回り患者に副腎機能不全の症状が認められる場合は、ISTURISA の投与を中止しグルココルチコイド補充療法を行うこと。</p> <p>休薬した場合には、コルチゾール値が目標範囲内になり症状が消失した時点で、減量した用量から ISTURISA の投与を再開すること。</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

本邦における本剤の使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、欧州（EU）及び米国とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与中止後 1 週間は適切な避妊を行うよう指導すること。また、必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認すること。動物実験（ラット）において、雌で発情周期の異常、交配までの所要日数の延長、交配率及び受胎率の低下、並びに黄体数、着床数及び生存胚数の減少が認められている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット、ウサギ）では、ラット及びウサギの臨床最高用量における曝露量のそれぞれ 43 倍及び約 4.3 倍で胚・胎児死亡の増加、胎児体重の減少（ラット）、生存胎児数の減少、外表奇形（ラット）、内臓変異（ラット）及び骨格変異の増加を含む胚・胎児毒性及び催奇形性が認められている。別の動物実験（ラット）では、分娩異常、分娩遅延が認められている。[2.3 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本薬の特性を踏まえると乳汁中に移行する可能性があり、本薬の薬理作用から児の副腎機能への影響が懸念される。

欧州（EU）の添付文書（2020 年 1 月）

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Based on preclinical data, osilodrostat may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. A pregnancy test before initiating treatment is recommended in women of childbearing potential. Women of childbearing potential have to use effective contraception during and for at least one week after treatment. If hormonal contraceptives other than the oral combination of ethinylestradiol and levonorgestrel are used, an additional barrier method of contraception is recommended.

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of osilodrostat in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Isturisa should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether osilodrostat or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Isturisa and for at least one week after treatment.

Fertility

There is no information on the effect of osilodrostat on human fertility. Animal studies have shown effects on the menstrual cycle and reduced female fertility in rats.

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on osilodrostat use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and fetus associated with active Cushing's Syndrome during pregnancy (see Clinical Considerations).

No adverse developmental outcomes were observed in reproduction studies in pregnant rats and rabbits when exposed to osilodrostat during organogenesis at doses that produced maternal exposures of 7 and 0.5-times the 30 mg twice daily maximum clinical dose, by AUC. In rabbits, exposures associated with maternal toxicity at 7-times the maximum clinical dose resulted in decreased fetal viability. No adverse developmental outcomes were observed in a pre- and postnatal development study with administration of osilodrostat to pregnant rats from organogenesis through lactation at 8-times the 30 mg twice daily maximum clinical dose (see Data).

The estimated 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.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Active Cushing Syndrome during pregnancy has been associated with an increased risk of maternal and fetal morbidity and mortality (including gestational diabetes, gestational hypertension, pre-eclampsia, maternal death, miscarriage, fetal loss, and preterm birth).

Data

Animal Data

Osilodrostat administered to pregnant Wistar Han rats from gestation day 6-17 at doses of 0.5, 5, 50 mg/kg did not adversely affect embryo-fetal development up to 5 mg/kg (8-times the 30mg twice daily maximum clinical dose, by AUC). Maternal toxicity, increased embryonic and fetal deaths, decreased fetal weights, and malformations occurred at 50 mg/kg (118-times the maximum clinical dose, by AUC).

Osilodrostat administered to pregnant New Zealand rabbits from gestation day 7-20 at doses of 3, 10, and 30 mg/kg did not adversely affect embryo-fetal development at 3mg/kg (0.5-times the 30 mg twice daily maximum clinical dose, by AUC). Maternal toxicity, increased embryo resorption and decreased fetal viability was observed at \geq 10mg/kg (7-times the maximum clinical dose, by AUC).

Osilodrostat administered to Wistar Han rats from gestation day 6 through lactation day 20 at doses of 1, 5, and 20 mg/kg did not adversely impact behavioral, developmental, or reproductive parameters up to 5 mg/kg (~ 8 times the 30 mg twice daily maximum clinical dose, by AUC). Delayed parturition and dystocia in maternal rats and decreased pup survival were observed at 20 mg/kg (43-times the maximum clinical dose, by AUC).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the presence of osilodrostat in human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions (such as adrenal insufficiency) in the breastfed infant, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment with ISTURISA and for one week after the final dose.

2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、欧州（EU）及び米国とは異なる。

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。

欧州（EU）の添付文書（2020年1月）

Paediatric population

The safety and efficacy of Isturisa in patients less than 18 years of age have not yet been established. No data are available.

米国の添付文書（2020年3月）

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ISTURISA in pediatric patients have not been established.

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

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

患者向け資料

イストリサ錠によるクッシング症候群の治療を受けられるみなさまへ

URL : <https://www.recordatirarediseases.com/ja/for-hcp/isturisa>

