

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



副腎皮質ホルモン合成阻害剤

薬価基準収載

イスツリサ錠[®] 1mg
5mg

ISTURISA tablets 1mg, 5mg (オシドロスタットリン酸塩)

総合製品情報概要

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]

目次

開発の経緯	4
特徴	5
製品情報(ドラッグインフォメーション)	6
2. 禁忌	6
3. 組成・性状	6
4. 効能又は効果	6
6. 用法及び用量	6
7. 用法及び用量に関連する注意	6
8. 重要な基本的注意	7
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	7
10. 相互作用	8
11. 副作用	9
14. 適用上の注意	9
臨床成績	10
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)]	10
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)]	22
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)]	30
薬物動態	38
1. 血中濃度	38
2. 分布	45
3. 代謝	46
4. 排泄	47
5. トランスポーターに関する情報	47
薬効薬理	48
1. 作用機序	48
2. 非臨床試験	49
安全性薬理試験及び毒性試験	51
安全性薬理試験	51
毒性試験	53



有効成分に関する理化学的知見	63
製剤学的事項	64
取扱い上の注意	65
包装	65
関連情報	65
主要文献	66
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	67

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)の阻害剤です。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ます。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ます。

海外においてイスツリサ錠は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ます。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、2020年3月にクッシング病を効能及び効果として承認を取得し、2025年4月にクッシング症候群に適応拡大しています。

日本においても、国際共同臨床試験およ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ました。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ました。



- **イスツリサは副腎でのコルチゾールの生合成を抑制します。**

- 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します。

(48ページ参照)

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)]

- **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ました*²(検証的な解析結果)。**

*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。

(14ページ参照)

- **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%でした。**

(16ページ参照)

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)]

- **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)でした。**

(36ページ参照)

- **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%でした。**

(35ページ参照)

- **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ります。**
主な副作用(5%以上)として関節痛、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、筋肉痛、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ます。
電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

製品情報 (ドラッグインフォメーション)

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご注意ください。 電子添文 2025年9月改訂 (第5版)

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]

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錠中オシロドロスタットリン酸塩1.431mg (オシロドロスタットとして1mg)	1錠中オシロドロスタットリン酸塩7.155mg (オシロ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	

3.2 製剤の性状

販売名	イスツリサ錠1mg			イスツリサ錠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	1			5		
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		

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)

6. 用法及び用量

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。

7. 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。



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。
休薬中も持続的な血中・尿中コルチゾール値の減少が認められることがある。
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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT延長を起こしやすい患者(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延長を起こすおそれがある。

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]

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]

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。

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。

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。

10. 相互作用

オシロ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ため、複数の代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤を併用する場合にはオシロドロスタットの血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。

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 パン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。



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。

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]

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
筋骨格系	関節痛	筋肉痛	—
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	—

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。

臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等は6～9頁をご参照ください。

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)]¹⁾

1) 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) (承認時評価資料)

(1) 試験概要

目的	クッシング病 (CD) 患者を対象に、イストリサの有効性及び安全性を検討する。
対象	18～75歳のCD患者*1 137例 (日本人9例) *1 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、あるいは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
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)
方法	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。第1期及び第2期では非盲検でイストリサを投与した。第3期ではランダム化の適格基準を満たす患者をイストリサ群又はプラセボ群に1:1の比で層別無作為化*2し、二重盲検下でイスト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ストリサを投与した。

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

- ・第1期に中止していない
- ・第2期に増量せずイスト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

*2 層別因子：「第2期終了時のイストリサの用量 (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)」

各投与期における投与方法の詳細は以下の通りである。

第1期 (1週～12週時：12週間)

イストリサを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*3 (mUFC) 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。

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

UFCの基準値は11～138nmol/24h

*3 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

第2期 (12週超～24週時：12週間)

イストリサを第1期で決定した用量で1日2回投与した。

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>

イストリサを第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トリサ投与に切り替えた。

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。

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。

任意の継続期(48週超：24週間以上)

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。

評価項目

有効性

【主要評価項目(検証的な解析項目)】

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の推移およ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のスコア変化量 など

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

【主要評価項目】

RAS^{*4}集団を対象とした。RW期終了時(34週時)の完全奏効率^{*5}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^{*6}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。

^{*4} 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

^{*5} RW期に中止又は増量した患者を非奏効例とした

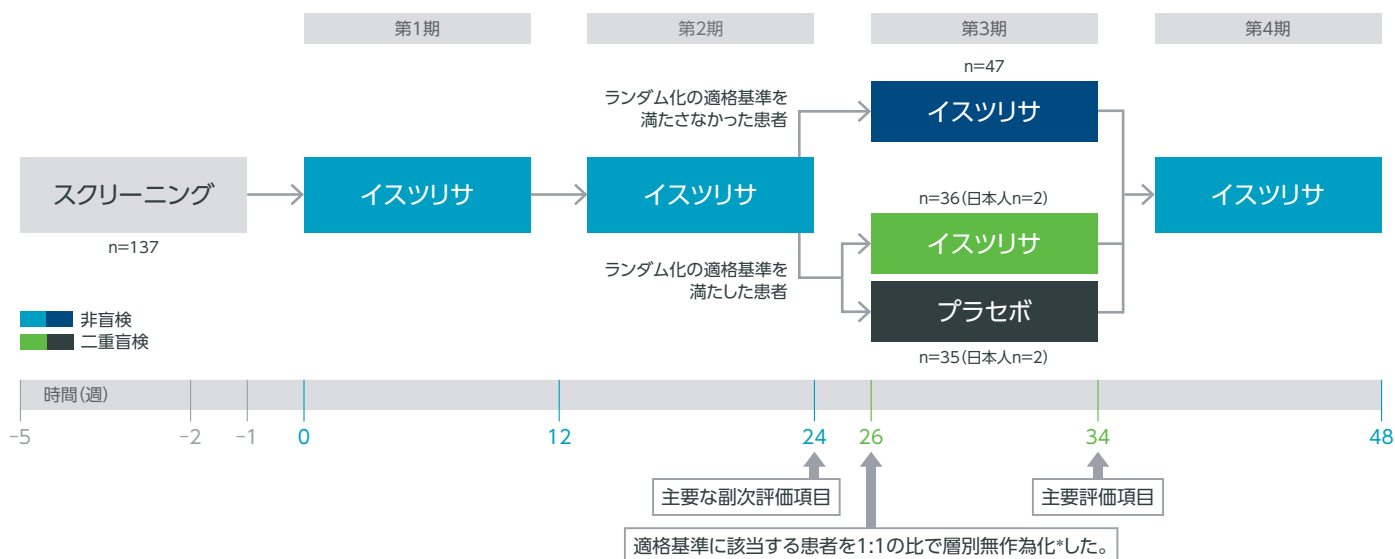
^{*6} 層別因子：「第2期終了時のイスツリサの用量(5mgを1日2回以下/超)」及び「下垂体放射線照射治療歴(あり/なし)」

【主要な副次評価項目】

FAS^{*7}集団を対象とした。24週時の完全奏効率^{*8}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るとした。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。

^{*7} 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

^{*8} 12週時以降に増量した患者を非奏効例とした



* 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)」

臨床成績

(2) 患者背景

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。

人口統計学的特性(FAS)

	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)



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。

疾患特性(FAS)

	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)

(3) 有効性

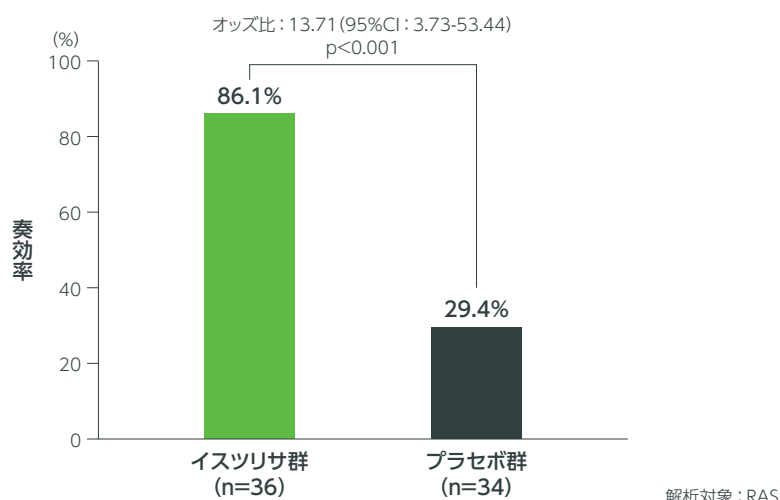
■ [主要評価項目] RW期終了時(34週時)の完全奏効率*¹ (検証的な解析結果)

RW期終了時の完全奏効率*¹はイスツリサ群で86.1% (95%CI: 70.50-95.33)、プラセボ群で29.4% (95%CI: 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%CI: 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。

*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)」

RW期終了時の完全奏効率



完全奏効率の定義

以下のすべてを満たす患者の割合

- RW期終了時(34週時)のmUFCがULN*以下
- RW期に中止しなかった
- RW期中に、26週時に決定された用量を超えていない

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

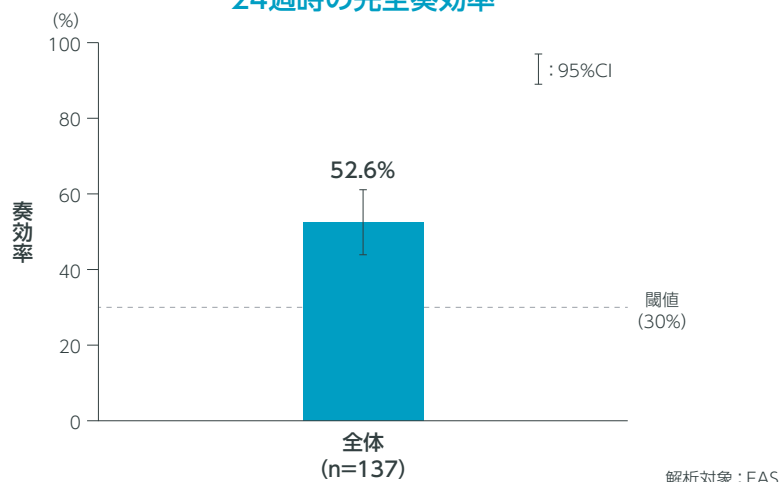
*ULN: 138nmol/24h

■ [主要な副次評価項目] 24週時の完全奏効率*³

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。

*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

24週時の完全奏効率



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)のイスツリサの用量が、第1期(12週時)に決定された用量を超えていない

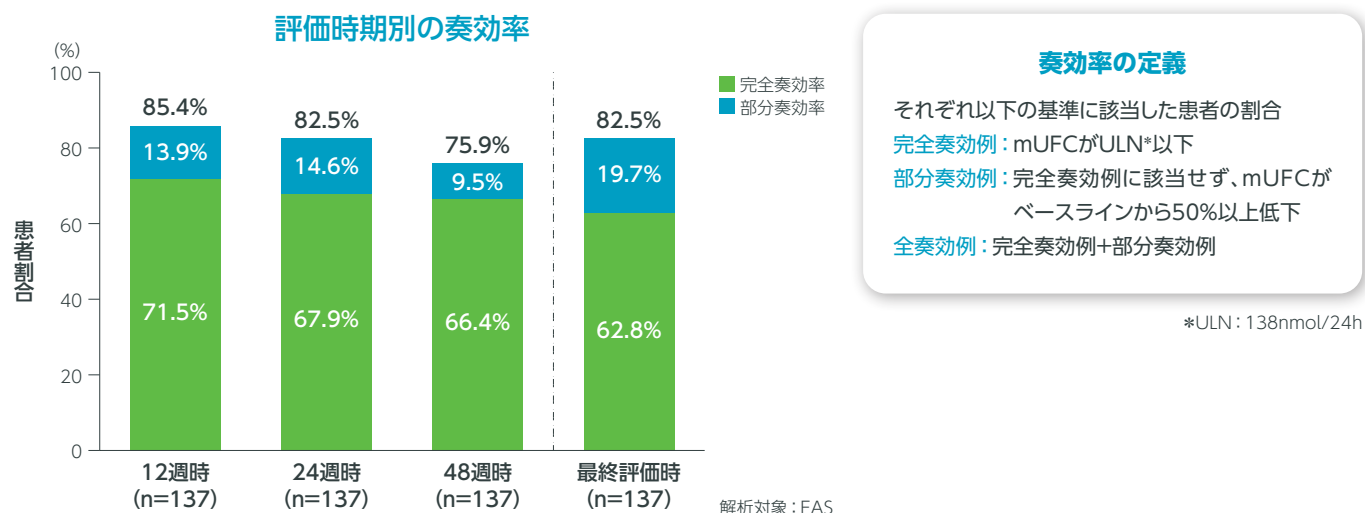
12週時以降に増量した患者を非奏効例とした

*ULN: 138nmol/24h



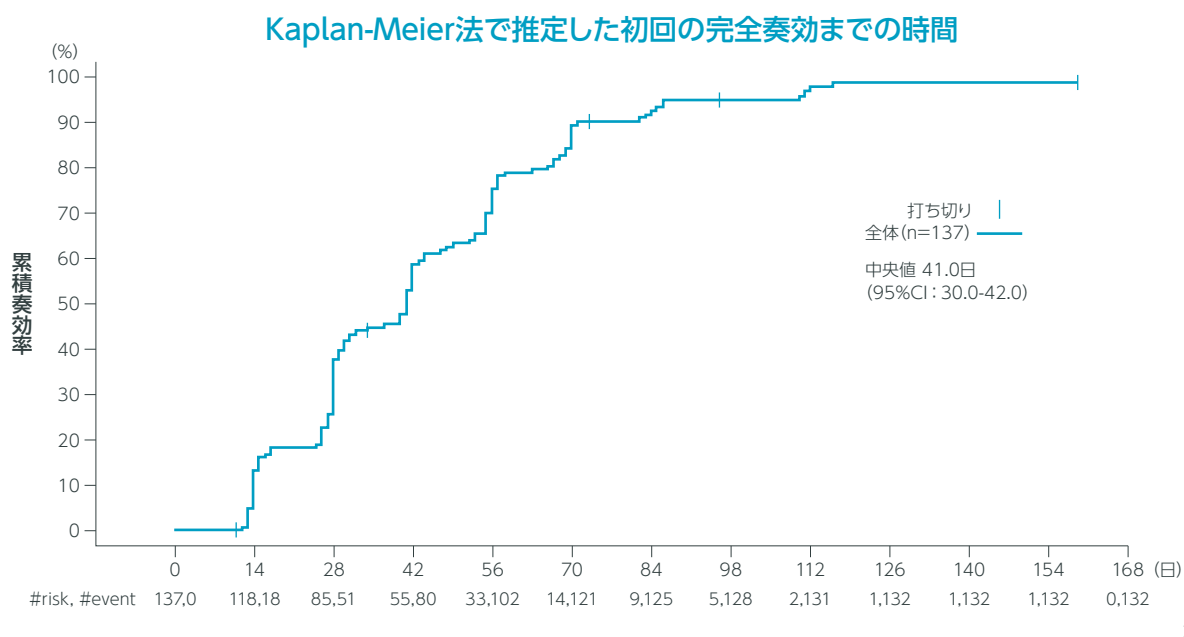
■【副次評価項目】奏効率(完全奏効率、部分奏効率、全奏効率)

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82.5%(完全奏効率62.8%、部分奏効率19.7%)であった。



■【副次評価項目】初回の完全奏効までの時間

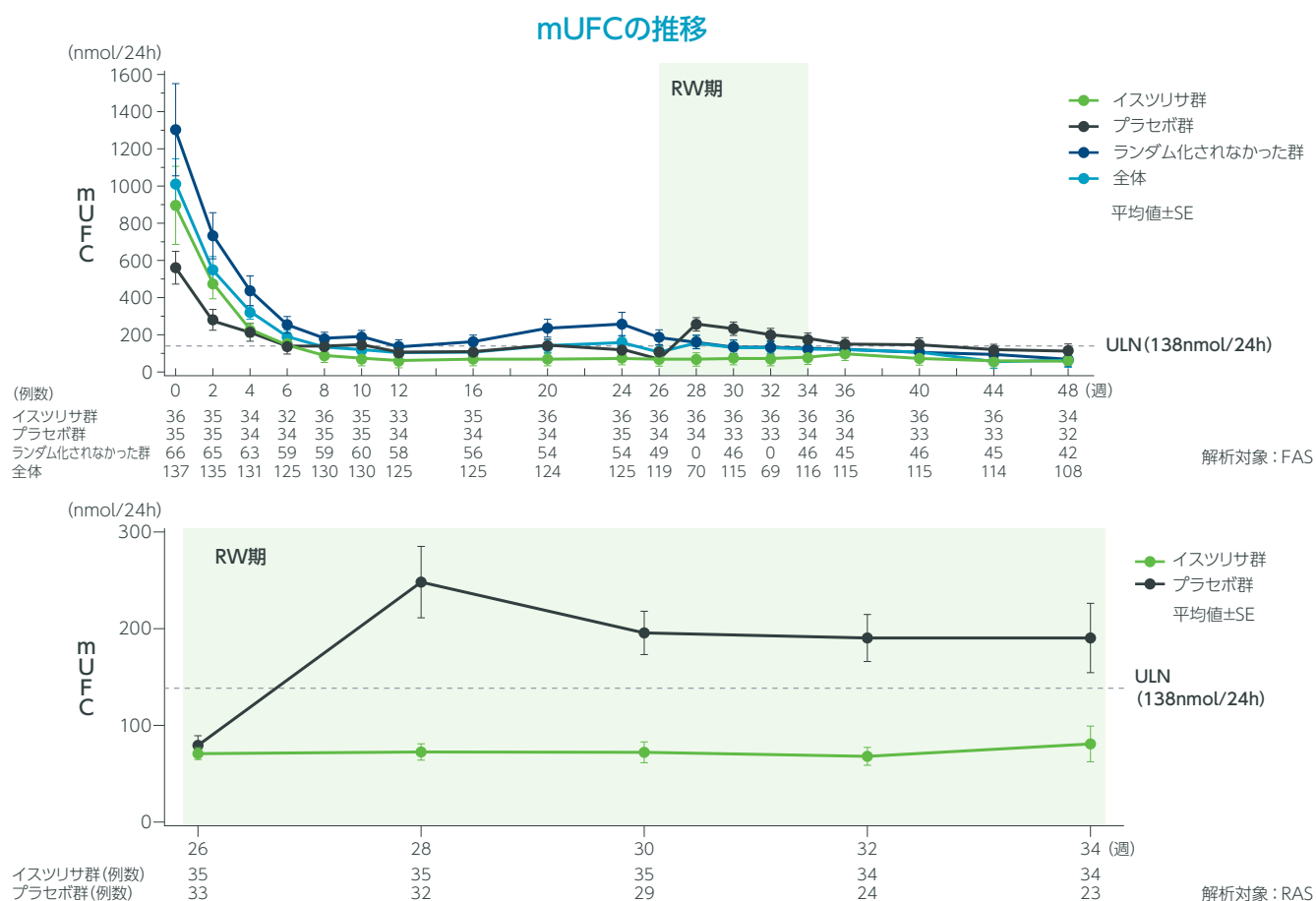
試験期間中に完全奏効となった患者の割合は96.4%(132/137例)であった。また、初回の完全奏効となるまでの時間の中央値は41.0日(95%CI: 30.0-42.0)であった。



■【副次評価項目】mUFCの推移およびベースラインからの変化率

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)はイスツリサ群で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)ではイスツリサ群で80.8±102.43nmol/24h、プラセボ群で191.3±172.68nmol/24hであった。

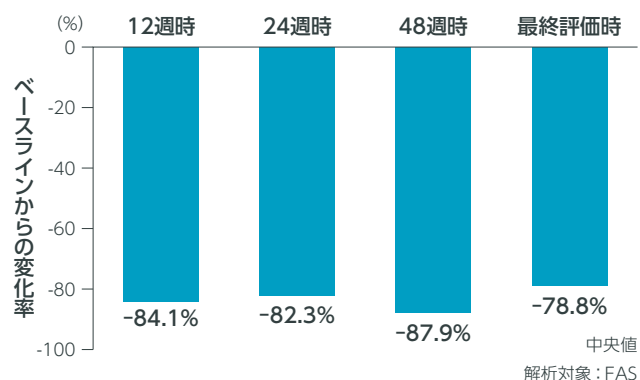


mUFCおよびベースラインからの変化率

	mUFC (nmol/24h)		ベースラインからの 変化率の中央値 (範囲) (%)
	平均値±SD	中央値(範囲)	
ベースライン (n=137)	1006.0 ±1589.86	476.4 (35.6~9611.6)	-
12週時 (n=125)	98.3 ±120.30	62.5 (5.3~1006.2)	-84.1 (-99.8~23.0)
24週時 (n=125)	153.2 ±311.13	75.5 (5.6~2511.6)	-82.3 (-99.4~339.5)
48週時 (n=108)	83.0 ±75.20	63.3 (8.2~514.6)	-87.9 (-99.6~105.7)
最終評価時 (n=137)	267.7 ±647.09	90.9 (6.7~5422.4)	-78.8 (-99.9~339.5)

解析対象: FAS

mUFCのベースラインからの変化率(中央値)

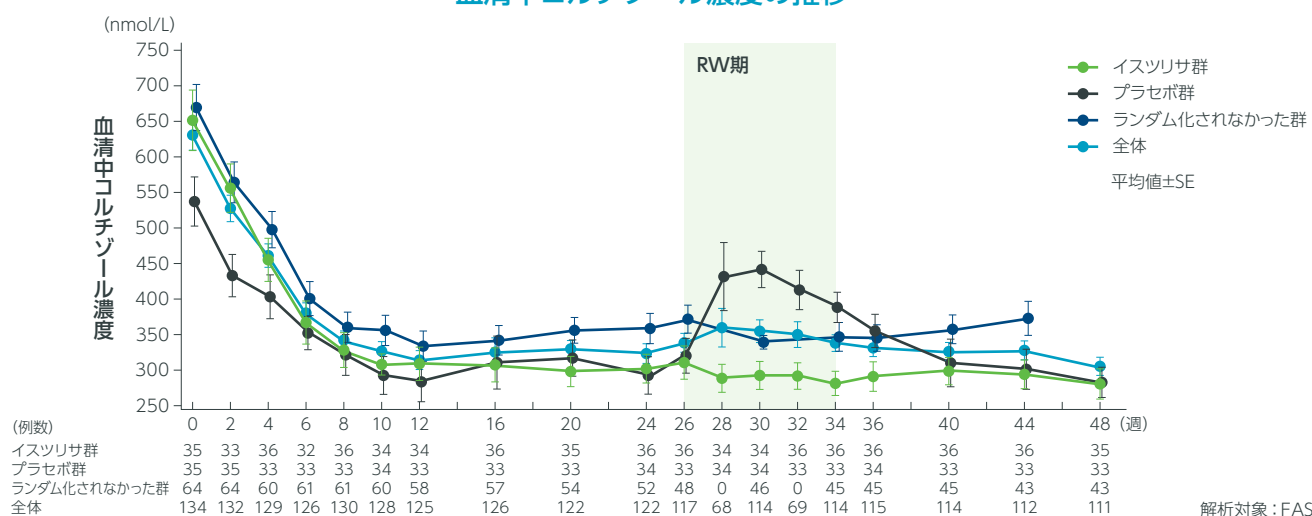




■【副次評価項目】 血清中コルチゾール濃度の推移及びベースラインからの変化率

血清中コルチゾール濃度 (平均値±SD) はベースラインで $630.2 \pm 248.87 \text{ nmol/L}$ 、12週時で $313.4 \pm 157.46 \text{ nmol/L}$ 、24週時で $323.3 \pm 146.79 \text{ nmol/L}$ 、48週時で $304.2 \pm 134.43 \text{ nmol/L}$ 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 $-44.9 \pm 29.31\%$ であった。

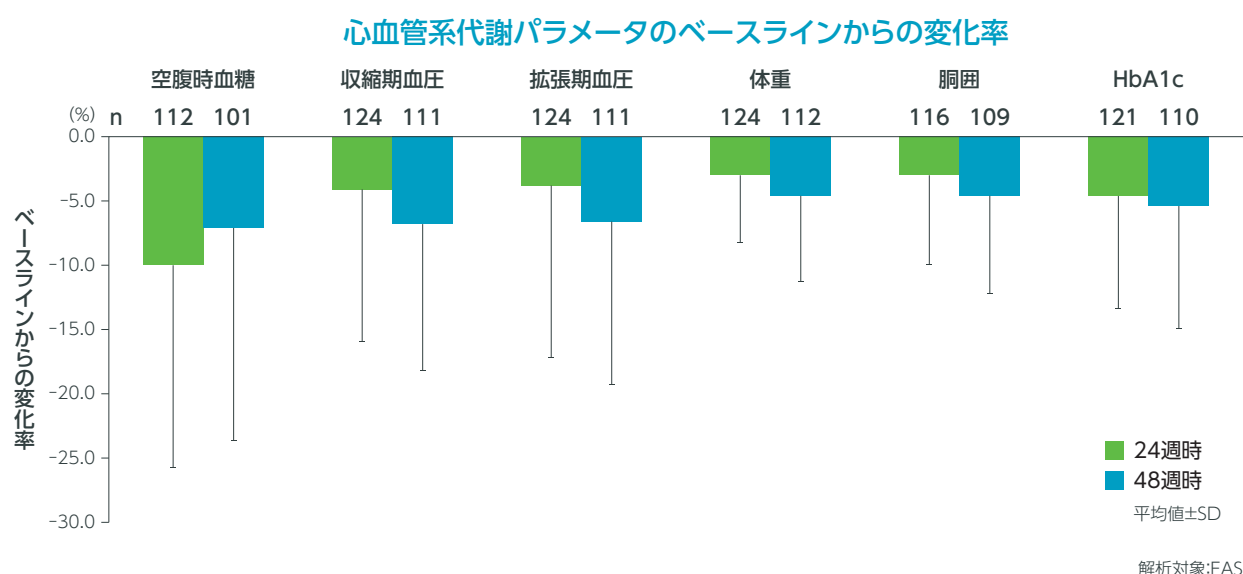
血清中コルチゾール濃度の推移



臨床成績

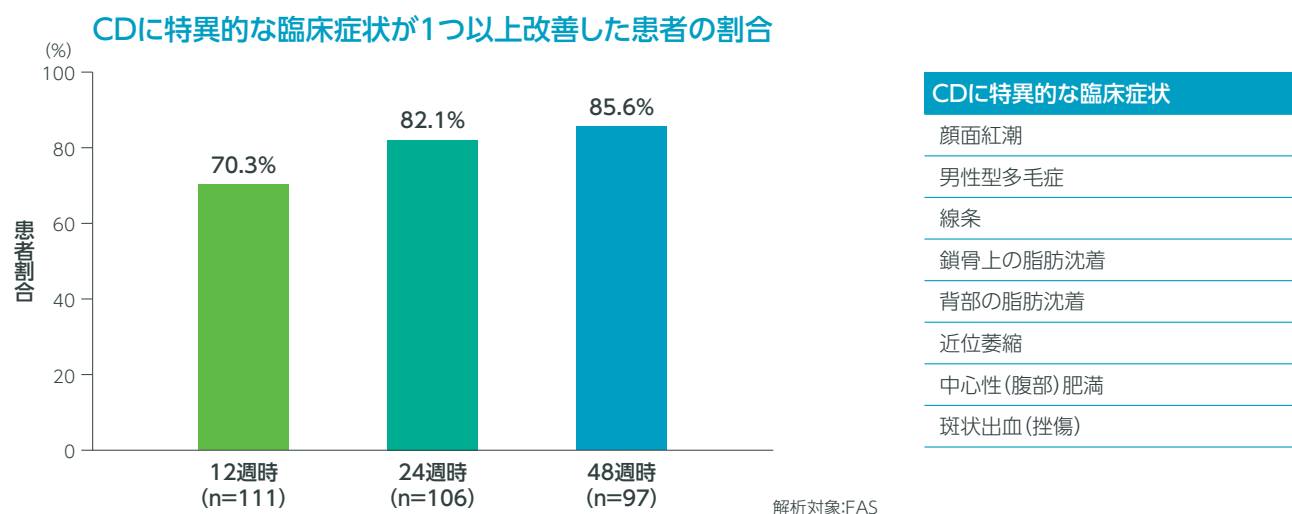
■ [副次評価項目] CDに関連する心血管系代謝パラメータの変化率

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 $-10.0 \pm 15.74\%$ 及び $-7.1 \pm 16.60\%$ 、収縮期血圧で $-4.1 \pm 11.85\%$ 及び $-6.8 \pm 11.40\%$ 、拡張期血圧で $-3.8 \pm 13.41\%$ 及び $-6.6 \pm 12.72\%$ 、体重で $-3.0 \pm 5.24\%$ 及び $-4.6 \pm 6.72\%$ 、胸囲で $-2.6 \pm 6.97\%$ 及び $-4.2 \pm 7.63\%$ 、HbA1cで $-4.6 \pm 8.80\%$ 及び $-5.4 \pm 9.57\%$ であった。



■ [副次評価項目] CDに特異的な臨床症状が改善した患者の割合

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。

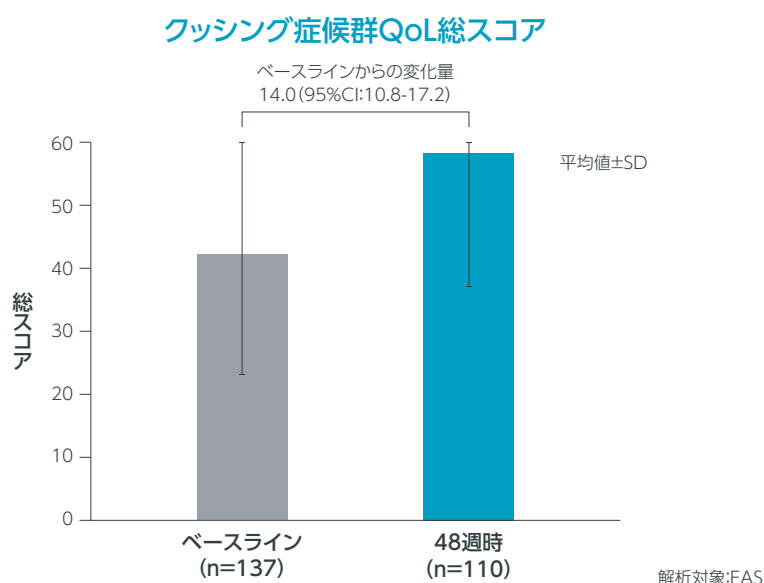




■【副次評価項目】患者報告アウトカムのスコアの変化

<クッシング症候群QoL>

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10.1²⁾を上回ったことから、臨床的に意味のある改善を示した。



クッシング症候群QoLスコア

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段階で評価した

- | | |
|---|--------|
| 1 | いつも |
| 2 | 頻繁に |
| 3 | 時々 |
| 4 | めったにない |
| 5 | 一度もない |

総スコア:12~60

クッシング症候群の症状に関連する12項目

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 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) | 7. 病気による外見の変化が気になる |
| 2. 日常生活を送れないような痛みがある | 8. 外出したり、親戚や友人に会うことが減ったと感じる |
| 3. 傷が治るまでに時間がかかる | 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 |
| 4. あざがでやすい | 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 |
| 5. 短気になり、突然気分が変化したり怒鳴ったりする | 11. 物事を覚えるのが困難である |
| 6. 自信がなくなり不安が増す | 12. 将来の健康が心配である |

<EQ-5D*1>

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。

*1 解析対象: FAS 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。

<BDI-II*2>

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 $-30.8 \pm 70.28\%$ (95%CI: -44.3--17.4)であった。

*2 解析対象: FAS 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。

臨床成績

(4) 安全性

副作用発現率は92.7% (127/137例) であり、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。Grade 3又は4の副作用発現率は33.6% (46/137例) であり、主なもの (発現率3%以上) は高血圧6.6% (9例)、副腎機能不全4.4% (6例)、グルココルチコイド欠乏症3.6% (5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。

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。

主な副作用 (発現率5%以上) (試験終了時)

	全体 (n=137)	
	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	127 (92.7)	46 (33.6)
副腎機能不全	39 (28.5)	6 (4.4)
悪心	39 (28.5)	2 (1.5)
疲労	32 (23.4)	3 (2.2)
グルココルチコイド欠乏症	27 (19.7)	5 (3.6)
血中コルチコトロピン増加	26 (19.0)	0
無力症	23 (16.8)	0
頭痛	17 (12.4)	2 (1.5)
ホルモン値異常	17 (12.4)	0
関節痛	15 (10.9)	3 (2.2)
血中テストステロン増加	15 (10.9)	0
食欲減退	14 (10.2)	0
嘔吐	14 (10.2)	3 (2.2)
ざ瘡	12 (8.8)	0
浮動性めまい	12 (8.8)	0
低カリウム血症	12 (8.8)	3 (2.2)
男性型多毛症	11 (8.0)	0
高血圧	11 (8.0)	9 (6.6)
低血圧	11 (8.0)	0
尿中遊離コルチゾール減少	10 (7.3)	0
末梢性浮腫	10 (7.3)	0
筋肉痛	9 (6.6)	0
浮腫	9 (6.6)	1 (0.7)
下痢	8 (5.8)	0
良性の下垂体腫瘍	8 (5.8)	3 (2.2)
倦怠感	7 (5.1)	0
そう痒症	7 (5.1)	0

MedDRA version 22.1日本語版

重症度 (Grade) はNCI-CTCAE第4.03版に基づきGrade1〜4で評価した (Grade 1: 軽度、Grade 2: 中等度、Grade 3: 高度、Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能とする有害事象)。同一患者で同一の事象が複数回発現した場合は1例として集計した。

プラセボ群にランダム化された患者のプラセボ投与時に発現した事象は集計に含めなかった。



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)]³⁾

3) 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) (承認時評価資料)

(1) 試験概要

目的	クッシング病(CD)患者を対象に、イスツリサ*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。
対象	18～75歳のCD患者*2 *2 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
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検、用量強制漸増
方法	本試験は2つのパートから構成された*3。各パートにおける投与方法の詳細は以下の通りである。 *3 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。

パート1(10週間)

イスツリサを2mg 1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。

パート2

〈コア期〉

・用量漸増期(1週～10週時：10週間)

追跡調査コホート*4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*5の患者ではイスツリサ2mg又は5mg*6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*7に基づき、1用量レベルずつ調節した。

用量レベル(1回用量)

1mg、2mg、5mg、10mg、20mg、30mg

*4 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

*5 パート2からの新規患者

*6 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

*7 治験実施医療機関で測定

・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。

〈任意の継続期〉

・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。

・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。



評価項目 有効性

【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

安全性

- 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図

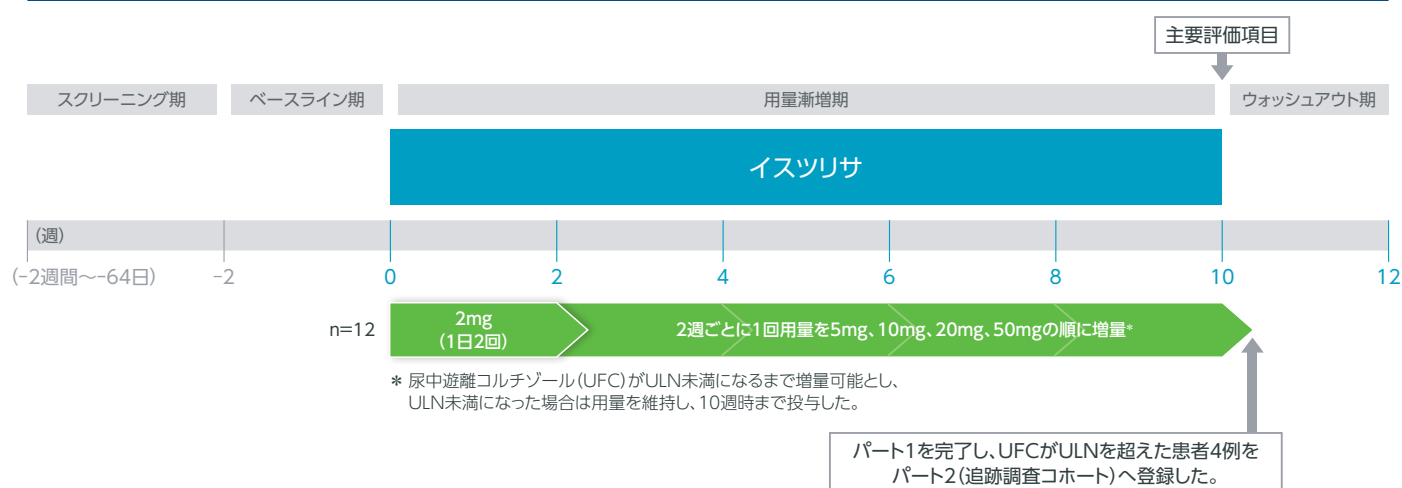
解析計画

主要評価項目の解析はパート1のPAS*8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。

*8 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

パート1



パート2



(2) 患者背景

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。

人口統計学的特性

	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)



パート2において、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ポン、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。

疾患特性

	パート2 (n=19)
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	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)

(3)有効性

パート1

■ [主要評価項目] 10週時の全奏効率

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。

ベースライン及び10週時でのmUFC並びに全奏効例数

	ベースライン (n=9)	10週時 (n=9)
UFC		
平均値	390	39.7
幾何平均値	275	28.3
ベースラインに対する10週時の幾何平均比(95%CI)	0.103(0.047-0.226)	
p値	<0.001*	
全奏効例数	9	
mUFCがULN以下の例数	9	
mUFCがベースラインから50%以上低下した例数	9	

解析対象：PAS
*名目上のp値

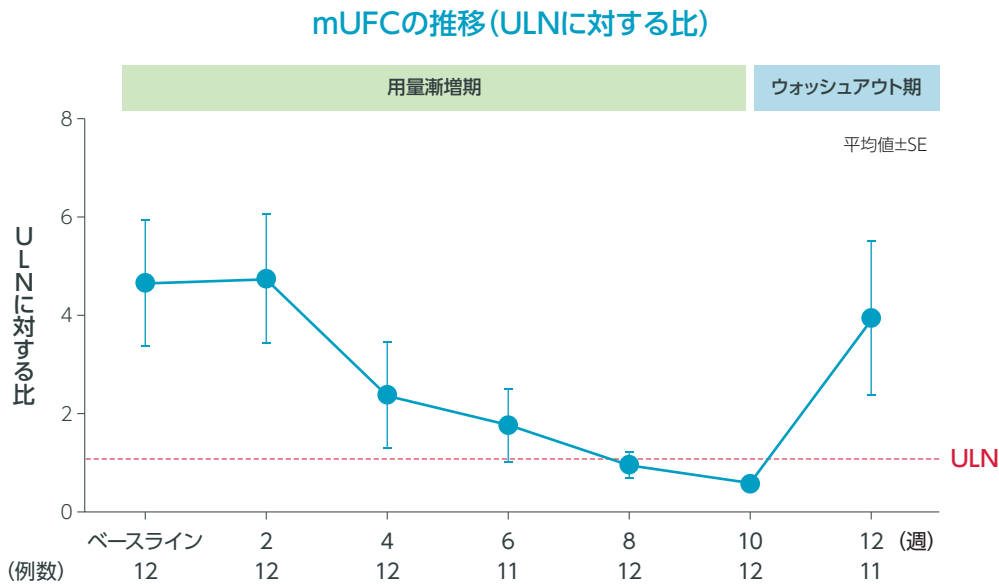
全奏効率の定義

以下のいずれかの基準に該当した患者の割合

- mUFCがULN以下
- mUFCがベースラインから50%以上低下

■ [補助的解析] mUFCの推移(パート1)

mUFC(ULNに対する比)は以下のように推移した。



解析対象：PD解析対象集団

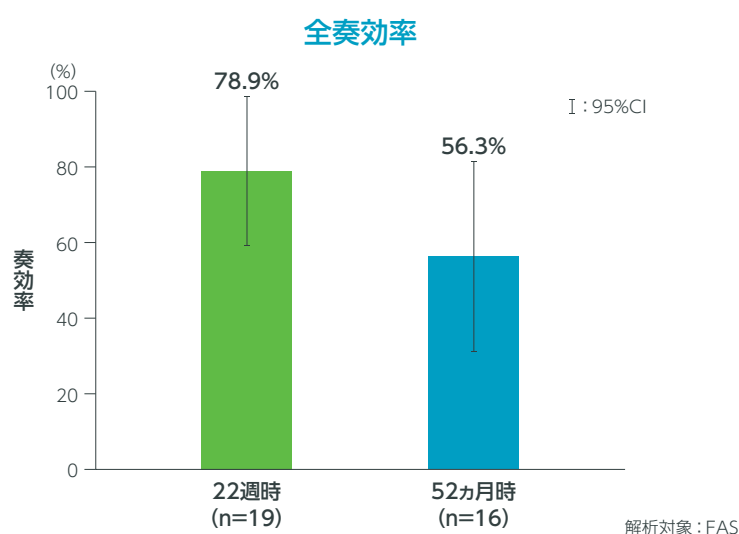
PD解析対象集団：イスツリサを1回以上投与され、PD評価を1回以上受けた全ての患者



パート2

■【副次評価項目】全奏効率

全奏効率は22週時では78.9% (95%CI : 54.43-93.95)、52ヵ月時では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。



奏効率の定義

完全奏効率 : mUFCがULN以下となった患者の割合

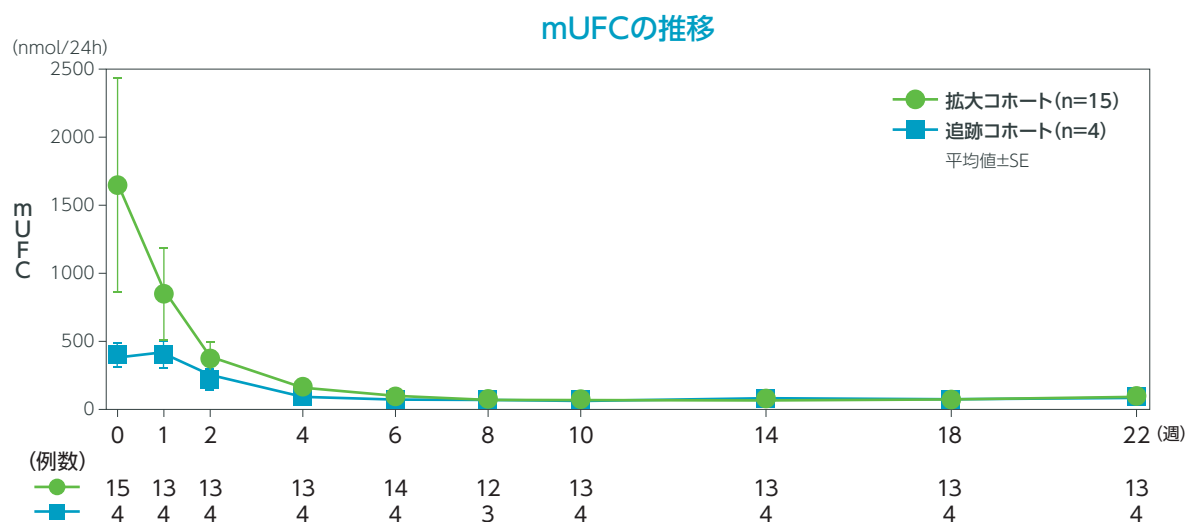
部分奏効率 : 完全奏効例に該当せず、mUFCがベースラインから50%以上低下した患者の割合

全奏効率 : 完全奏効例+部分奏効例の割合

■【副次評価項目】mUFCの推移(パート2)

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±48.71 nmol/24h、22週時で98.07±91.86nmol/24hであった。

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±51.75 nmol/24h、22週時で90.13±136.02nmol/24hであった。



FAS : 登録された全ての患者

SAS : イスツリサを1回以上投与された全ての患者

(4)安全性

パート1

副作用発現率は83.3%(10/12例)であり、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。
パート1において重篤な副作用、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。

パート2

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。
パート2において死亡例は認められなかった。

主な副作用(10%以上に発現)(パート1)

	全体 (n=12)	
	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	10 (83.3)	3 (25.0)
疲労	7 (58.3)	2 (16.7)
悪心	5 (41.7)	0
下痢	3 (25.0)	0
筋痙縮	3 (25.0)	1 (8.33)
低カリウム血症	2 (16.7)	0
浮動性めまい	2 (16.7)	0
リパーゼ増加	2 (16.7)	0
腹部不快感	2 (16.7)	0
関節痛	2 (16.7)	1 (8.33)
頭痛	2 (16.7)	0
嘔吐	2 (16.7)	0

MedDRA version 14.1 日本語版
重症度 (Grade) はNCI-CTCAE 第4.0版に基づきGrade1〜4で評価した (Grade 1: 軽度、Grade 2: 中等度、Grade 3: 高度、Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能とする有害事象)。



主な副作用(10%以上に発現)(パート2)

	全体 (n=19)	
	全Grade n(%)	Grade ≥3 n(%)
合計	18 (94.7)	8 (42.1)
副腎機能不全	9 (47.4)	2 (10.5)
血中コルチコトロピン増加	8 (42.1)	0
ホルモン値異常	7 (36.8)	0
悪心	7 (36.8)	0
血中テストステロン増加	6 (31.6)	0
疲労	5 (26.3)	0
無力症	4 (21.1)	0
下痢	3 (15.8)	0
ざ瘡	2 (10.5)	0
頭痛	2 (10.5)	0
男性型多毛症	2 (10.5)	0
高血圧	2 (10.5)	2 (10.5)
多毛症	2 (10.5)	0
低カリウム血症	2 (10.5)	0
洞性徐脈	2 (10.5)	0
体重減少	2 (10.5)	1 (5.3)

MedDRA version 22.1 日本語版

重症度 (Grade) はNCI-CTCAE第4.03版に基づきGrade1～4で評価した (Grade 1: 軽度、Grade 2: 中等度、Grade 3: 高度、Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能とする有害事象)。同一の患者が同一の事象を複数の重症度で発現した場合、最悪Gradeで1例として集計した。

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)]⁴⁾

4) 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) (承認時評価資料)

(1) 試験概要

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。
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]
試験デザイン	多施設共同、単群、非盲検、用量漸増
方法	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。各投与期及び任意の継続期における投与方法の詳細は以下の通りである。

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})に基づき以下の基準に従って、1用量レベルずつ調節した。

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

血清中コルチゾールの基準値は各実施医療機関のULN
UFCの基準値は11～138nmol/24h

*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

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。

評価項目

有効性

【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

【副次評価項目】

- 奏効率(完全奏効率、部分奏効率、全奏効率) など

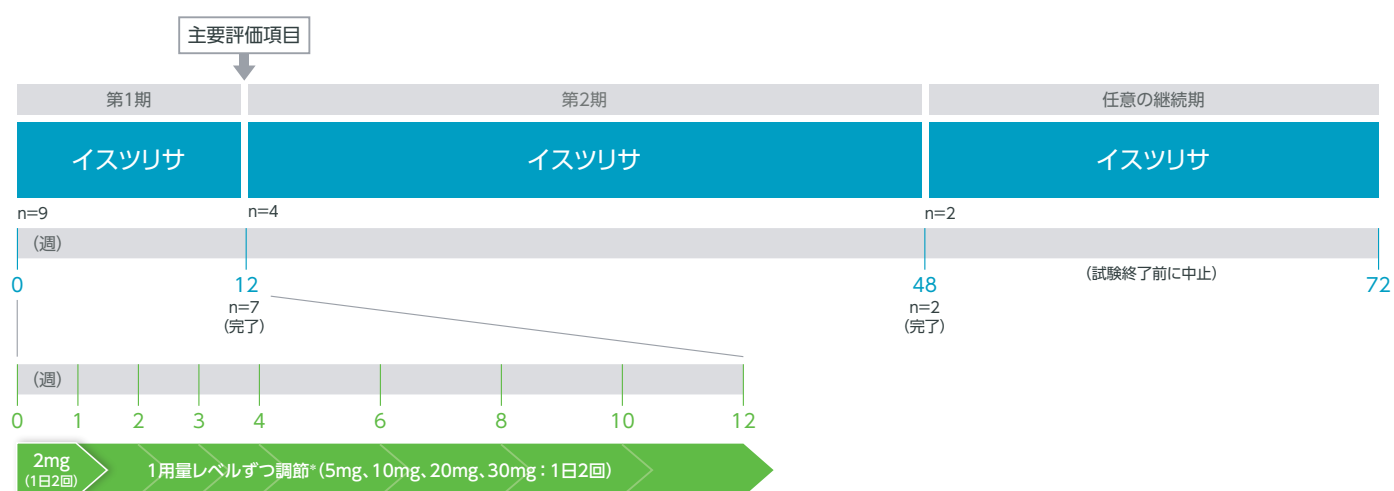
安全性

- 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図



解析計画 主要評価項目の解析はFAS*⁴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。

*4 本試験に登録され、治験薬(イスツリサ)を1回以上投与された患者



*必要に応じて1mg(1日2回)に減量

(2) 患者背景

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。

人口統計学的特性(FAS)

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



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、アムルビ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。

疾患特性 (FAS)

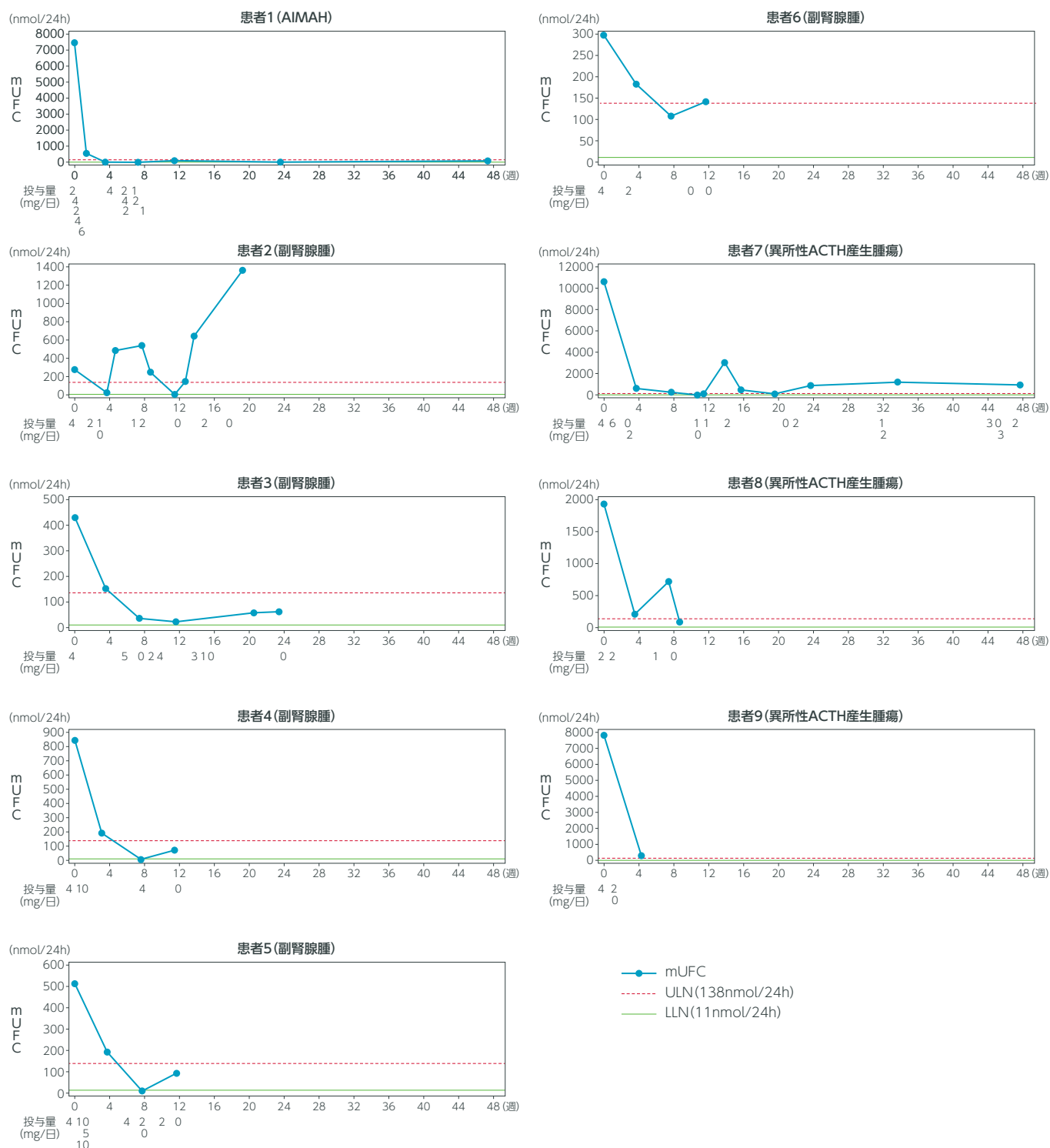
	全体 (n=9)
CSの薬物治療歴 例	
有	5
無	4
縦隔腫瘍の外科切除歴 例	
有	1
無	8
放射線照射治療歴 例	
有	0
無	9

(3)有効性

■ [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

患者9例(AIMAH1例、副腎腺腫5例、異所性ACTH産生腫瘍3例)のmUFCの推移は以下の通りであった。

個々の患者のmUFCの推移



解析対象：FAS



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。

第1期を完了した7例の12週時におけるmUFCのベースラインからの変化量及び変化率

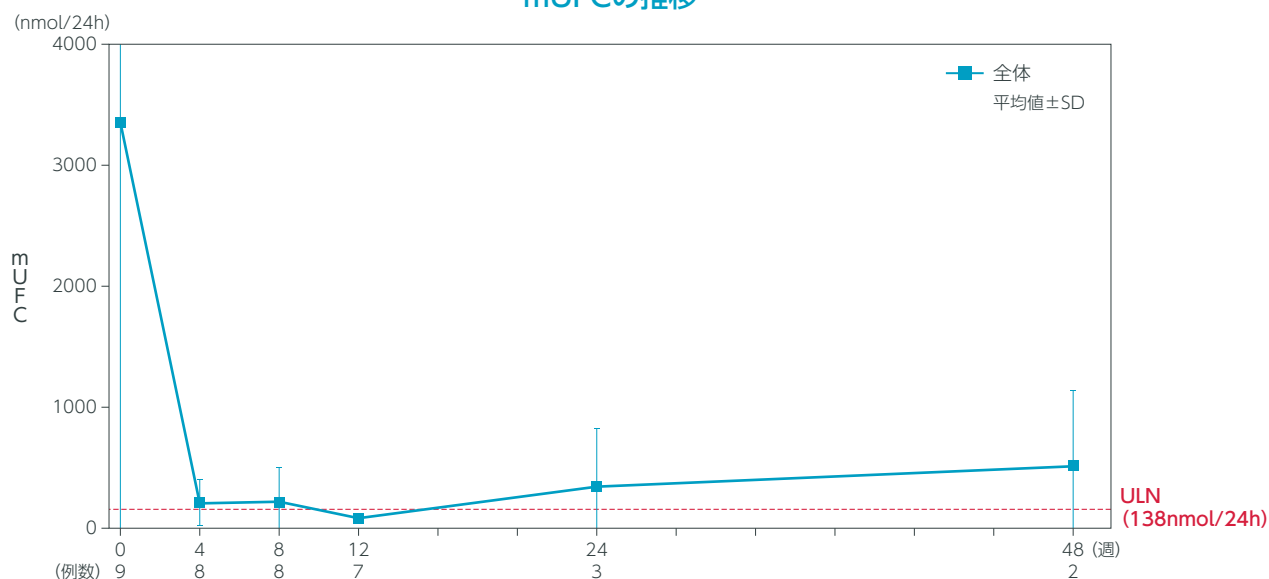
患者	mUFC(nmol/24h)		ベースラインからの 変化量 (nmol/24h)	ベースラインからの 変化率 (%)
	ベースライン	12週時		
AIMAH				
患者 1	7469.0	77.1	-7391.9	-99.0
副腎腺腫				
患者 2	277.9	6.2	-271.7	-97.8
患者 3	431.8	23.9	-407.9	-94.5
患者 4	841.8	71.5	-770.3	-91.5
患者 5	516.0	93.9	-422.1	-81.8
患者 6	298.2	141.2	-157.0	-52.6
異所性ACTH産生腫瘍				
患者 7	10595.6	108.1	-10487.5	-99.0

解析対象：FAS

■【主要評価項目の補助的解析】 mUFCの推移及びベースラインからの変化率

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。

mUFCの推移



解析対象：FAS

■【副次評価項目】奏効率(完全奏効率、部分奏効率、全奏効率)*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。

*1 10例未満のため%表記はせず、奏効例のみ示した。

評価時期別の奏効例

	12週時 (n=9)	24週時 (n=3)	48週時 (n=2)
全奏効例	7	3	2
完全奏効例	6	2	1
部分奏効例	1	1	1

解析対象：FAS

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

*ULN：138nmol/24h



(4) 安全性

副作用発現率は88.9% (8/9例) であり、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。Grade 3又は4の副作用発現率は44.4% (4/9例) であり、副腎機能不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加22.2% (各2例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、ステロイド離脱症候群11.1% (各1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。

本試験において死亡例は認められなかった。

副作用 (試験終了時)

	全体 (n=9)	
	全Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	8 (88.9)	4 (44.4)
副腎機能不全	6 (66.7)	2 (22.2)
倦怠感	3 (33.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)	2 (22.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (22.2)	1 (11.1)
ざ瘡様皮膚炎	2 (22.2)	0
回転性めまい	1 (11.1)	0
ステロイド離脱症候群	1 (11.1)	1 (11.1)
腹部膨満	1 (11.1)	0
便秘	1 (11.1)	0
原発性胆汁性胆管炎	1 (11.1)	0
アミラーゼ増加	1 (11.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (11.1)	0
食欲減退	1 (11.1)	0
食欲亢進	1 (11.1)	0
不安	1 (11.1)	0
悪夢	1 (11.1)	0
脱毛症	1 (11.1)	0
発疹	1 (11.1)	0
末梢冷感	1 (11.1)	0

MedDRA version 21.1日本語版

重症度 (Grade) はNCI-CTCAE第4.03版に基づきGrade1〜4で評価した (Grade 1: 軽度、Grade 2: 中等度、Grade 3: 高度、Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能とする有害事象)。同一患者で同一の事象が複数回発現した場合は1例として集計した。

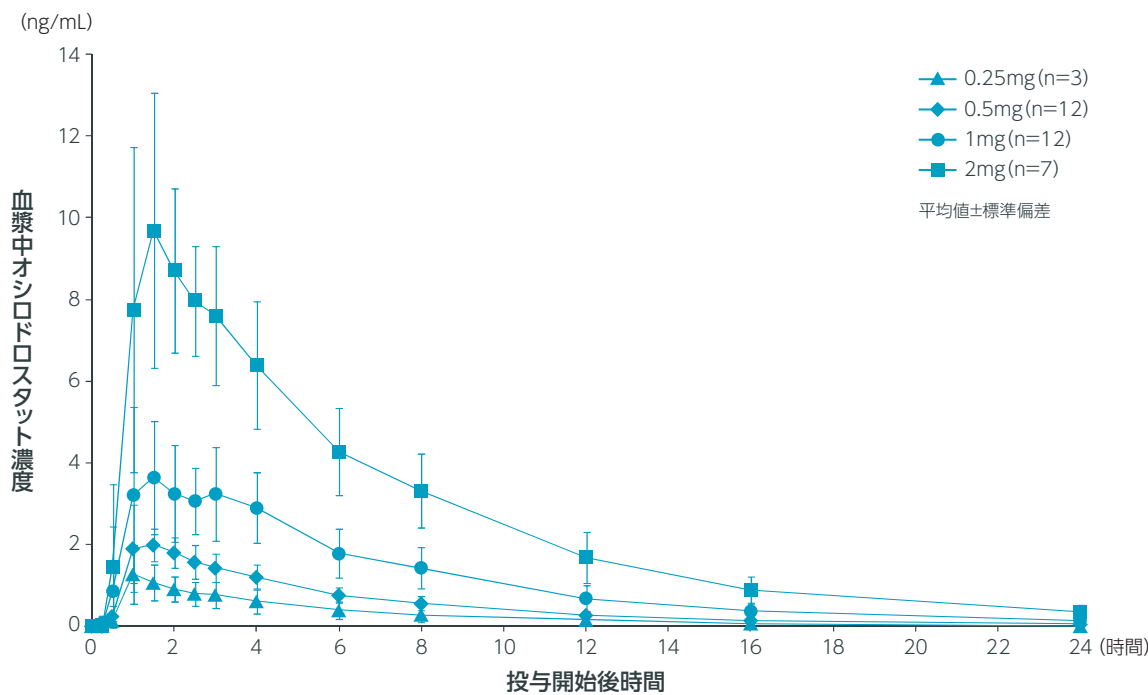
薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回経口投与(健康成人)⁵⁾

日本人男性健康成人(34例)にオシドロスタット0.25mg、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0.25mg、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0.25mg、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

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)

6. 用法及び用量
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。



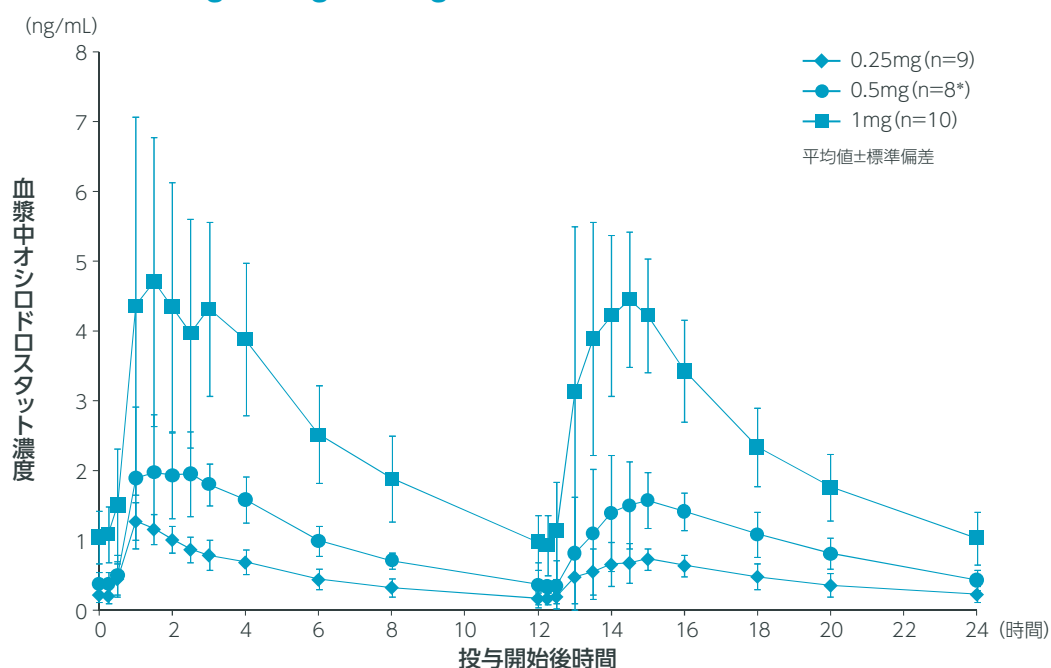
(2) 反復経口投与(健康成人)⁵⁾

日本人男性健康成人(34例)にオシドロスタット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)



*投与開始後0～6時間：n=10、投与開始後8時間以降：n=8

日本人男性健康成人にオシ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)	0.5mg (n=8)	1mg (n=6)	2mg (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}

(3) 反復経口投与(クッシング病患者、日本人を含む外国人データ)¹⁾

クッシング病患者(137例うち日本人9例)にオシドロスタットを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)

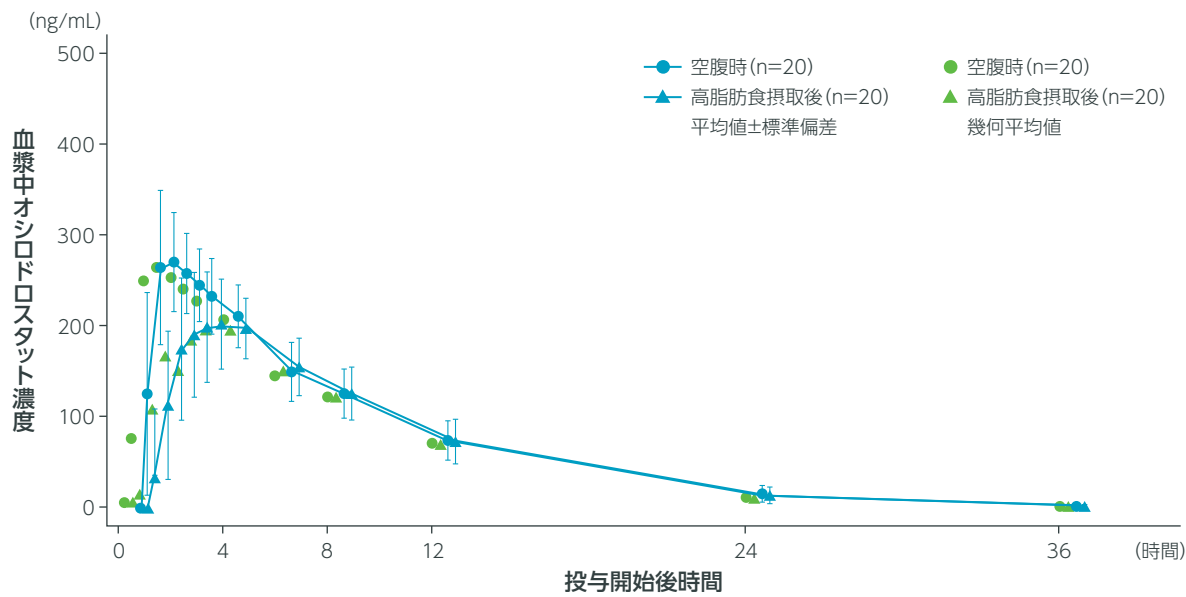
中央値(最小値～最大値)

C_{max}：最高血漿中薬物濃度

(4) 食事の影響 (健康成人)⁶⁾

日本人健康成人 (20例) にオシロドロスタット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
オシロドロスタット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
オシロドロスタット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

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)
6. 用法及び用量
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。

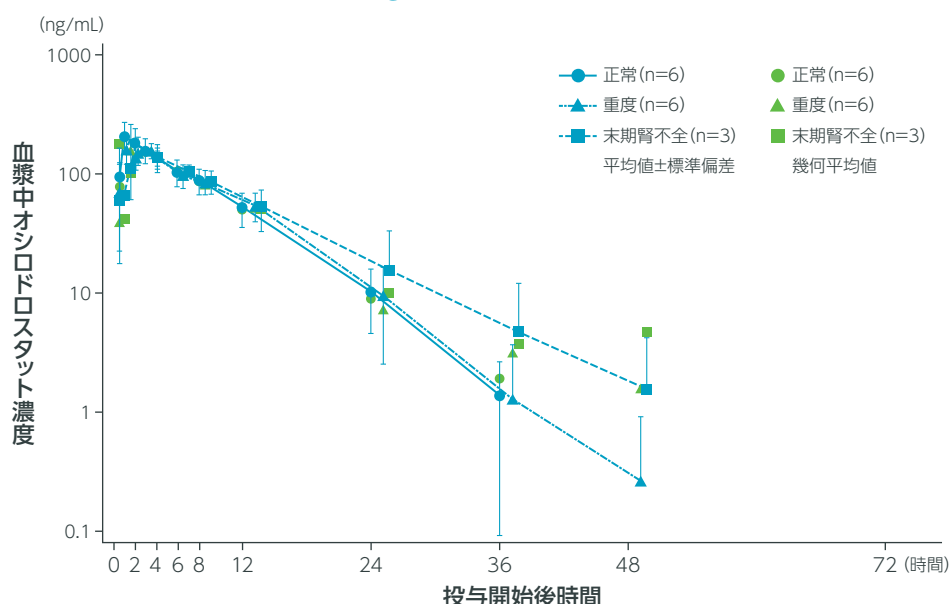


(5) 腎機能障害患者(外国人のデータ)⁷⁾

腎機能正常被験者6例、重度腎機能障害患者(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)は重度腎機能障害患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)は重度腎機能障害患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)は重度腎機能障害患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)は重度腎機能障害患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、重度腎機能障害患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、重度腎機能障害患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	207	186	171
幾何平均比 ^b (90%CI)	-	0.899(0.732, 1.10)	0.824(0.641, 1.06)
AUC _{inf} (ng·h/mL) ^a	1760	1700	1740
幾何平均比 ^b (90%CI)	-	0.964(0.751, 1.24)	0.992(0.731, 1.35)
AUC _{last} (ng·h/mL) ^a	1740	1670	1720
幾何平均比 ^b (90%CI)	-	0.961(0.747, 1.24)	0.989(0.727, 1.35)
CL/F (L/h) ^a	17.1	17.7	17.2
幾何平均比 ^b (90%CI)	-	1.04(0.809, 1.33)	1.01(0.743, 1.37)
CLr (L/h) ^a	1.10	0.613	0.416
幾何平均比 ^b (90%CI)	-	0.557(0.227, 1.12)	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

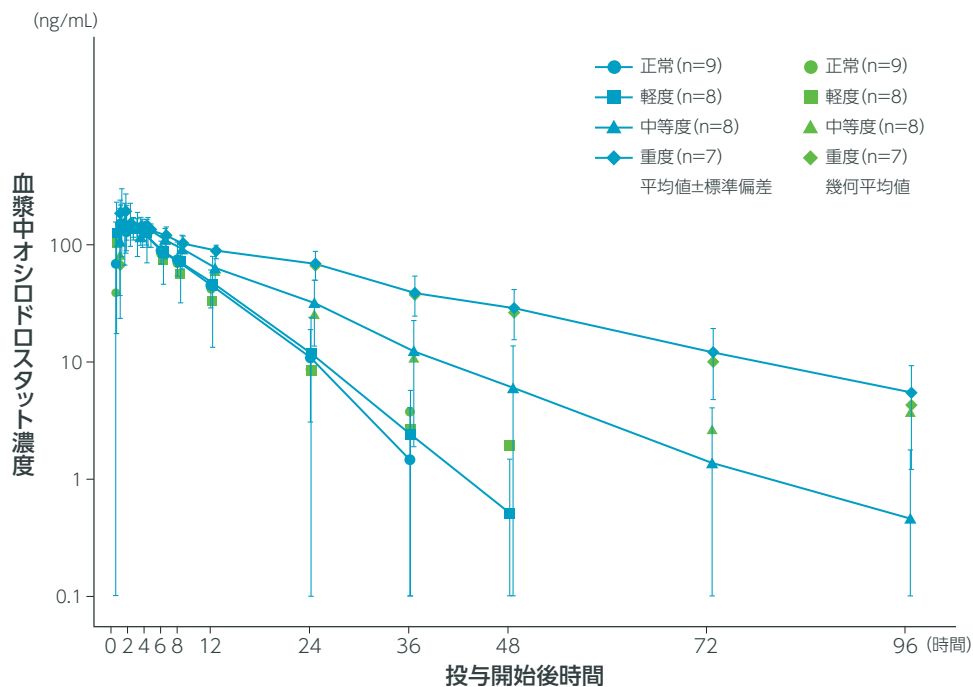
C_{max}: 最高血漿中薬物濃度、AUC_{inf}: 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(0~無限大)、AUC_{last}: 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(0~最終定量可能時点)

CL/F: 見かけのクリアランス、CLr: 腎クリアランス

(6) 肝機能障害患者 (外国人のデータ)⁸⁾

肝機能正常被験者9例、軽度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア：5～6) 8例、中等度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア：7～9) 8例及び重度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア：10～15) 7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、 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患者でそれぞれ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患者でそれぞれ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



肝機能正常被験者、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者に
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=9)	軽度 (n=8)	中等度 (n=8)	重度 (n=7)
C_{max} (ng/mL) ^a	206	188	174	164
幾何平均比 ^b (90%CI)	-	0.912 (0.645, 1.29)	0.846 (0.598, 1.20)	0.798 (0.557, 1.14)
AUC_{inf} (ng·h/mL) ^a	1520	1300	2180	4040
幾何平均比 ^b (90%CI)	-	0.860 (0.569, 1.30)	1.44 (0.950, 2.18)	2.66 (1.73, 4.09)
AUC_{last} (ng·h/mL) ^a	1470	1280	2140	3880
幾何平均比 ^b (90%CI)	-	0.869 (0.569, 1.33)	1.45 (0.953, 2.22)	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)



(7) CYP基質に対する影響(外国人のデータ)⁹⁾

健康成人(20例)にオシドロスタット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)

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)

6. 用法及び用量

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. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

10. 相互作用(抜粋)

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ため、複数の代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤を併用する場合にはオシドロスタットの血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。

(8) 経口避妊薬に対する影響(外国人のデータ)¹⁰⁾

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30mg1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

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)

6. 用法及び用量
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. 分布

(1) 分布容積(外国人のデータ)¹¹⁾

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の見かけの分布容積(V_z/F)は101L(中央値)であった。

(2) 血漿蛋白結合率(*in vitro*)¹²⁾

オシロドロスタットのヒト血漿蛋白結合率は0.02~100 μ g/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。

(3) 血球移行性(*in vitro*)¹²⁾

ヒト血液における、オシロドロスタットの血液/血漿中濃度比は0.02~100 μ g/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。

(4) 脳への移行性(ラット)¹³⁾

雄性有色ラットに¹⁴C標識したオシロドロスタット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標識したオシロドロスタット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。

(5) 胎盤通過性(ウサギ)¹⁴⁾

ウサギにオシロドロスタットを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 ± 1.34 ng/mL(平均値 \pm 標準偏差)であった。

(6) 組織移行性(ラット)¹⁵⁾

ラットに¹⁴C標識したオシロドロスタット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)。

3. 代謝¹⁶⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路 (*in vitro*)

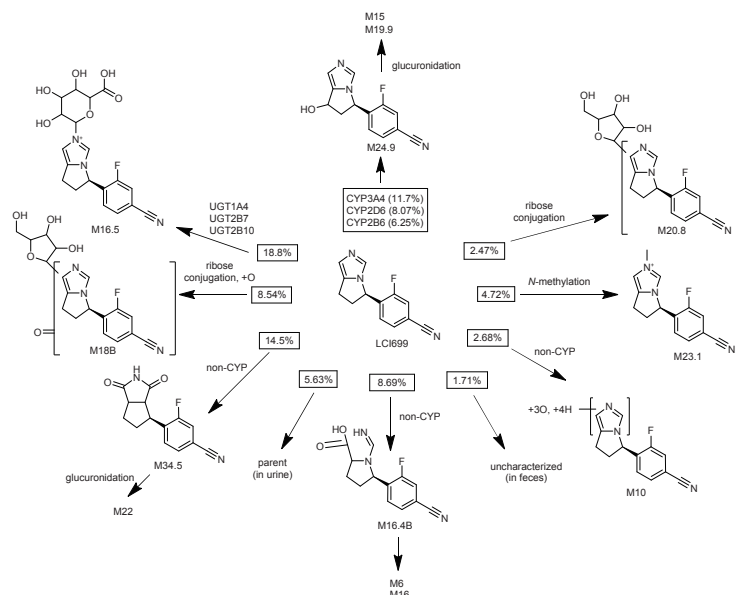
ヒト肝細胞での主要な代謝経路は、直接グルクロン酸抱合及び酸化 (mono-oxygenation) であった。

(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) 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16 μ Mまでの濃度でアルドステロン合成酵素、CYP11B1及びアロマトラ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0.7 μ Mであったが、UGT2B7に対しては100 μ Mまでの濃度で活性を阻害しなかった (*in vitro*)。



4. 排泄

(1) 排泄率(外国人のデータ)¹⁷⁾

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。

5. 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*)¹⁸⁾

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 155×10^{-5} 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*)¹⁹⁾

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)。

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)

6. 用法及び用量

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. 相互作用(抜粋)

オシロ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ため、複数の代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤を併用する場合にはオシロドロスタットの血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。

薬効薬理

1. 作用機序²⁰⁾

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



20) 社内資料：コルチゾールの生合成経路



2. 非臨床試験

(1) CYP11B1に対する酵素阻害活性 (*in vitro*)²¹⁾

遺伝子組換えCYP11B1の酵素活性に対するオシドロスタットの50%阻害濃度(IC₅₀)値(平均値±SE)は、ヒト酵素で2.5±0.1 nM、ラット酵素で410±5 nM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3045 nM、サルで62±5 nM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ン酸(NADPH)と共に25℃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。

21) 社内資料：in vitro阻害活性

(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*)²¹⁾

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、34.7 nM及び104 nM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。

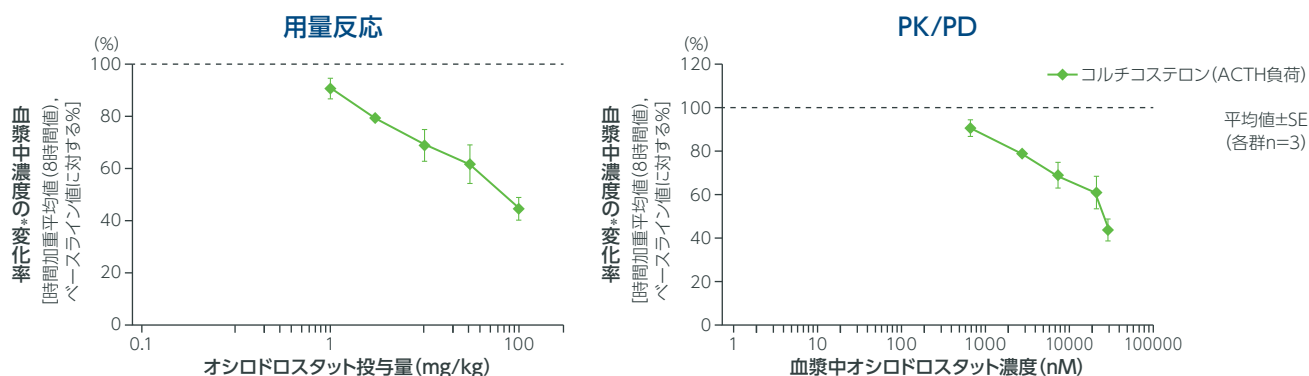
方法：HAC15細胞及び初代培養ヒト副腎皮質腺腫細胞にオシドロスタット(最終濃度0.01~5 µM)を添加し、3日後の培養液中のコルチゾール濃度を免疫学的測定法(免疫化学発光)により測定した。

21) 社内資料：in vitro阻害活性

(3) ラットを用いたACTH負荷試験²²⁾

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成阻害の50%有効量(ED_{50})値は73mg/kgであり、50%有効濃度(EC_{50})値は36 μ M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、100mg/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タンデム質量分析(LC-MS/MS)法により測定した。

22) 社内資料：ラットを用いたACTH負荷試験

安全性薬理試験及び毒性試験



安全性薬理試験²³⁾

■ *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: トルサードポワン

* 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

*** 種々の濃度のオシロ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

安全性薬理試験及び毒性試験

■ *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	30mg/kg以上 ：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	10mg/kg以上 ：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	30mg/kg ：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、2.07mg/kg)、単回投与	血圧、心電図、体温、心拍数	30mg/kg (単独投与又はSOM230との併用投与) ：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



毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁴⁾

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	150mg/kg ：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²⁵⁾

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	50mg/kg/日以上 ： 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 100mg/kg/日以上 ： 体重及び体重増加量の増加、ALTの増加、副腎皮質の肥大 200mg/kg/日 ： カルシウムの増加(雌)、胸腺重量の減少(雄)、高度の多巣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	10mg/kg/日以上(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 30mg/kg/日 ： 攻撃性及び円背位(雄)、餌こぼし 30mg/kg/日以上 ： 接触過敏反応、自発運動の亢進、眼瞼下垂、立毛、腹部膨満 30mg/kg/日及び100mg/kg/日 ： 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) 100mg/kg/日 ： 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) 200mg/kg/日 ： 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、流涎、外観の蒼白化、消瘦、冷感、自発運動の減少、円背位及び／又は下腹部の汚れ、死亡

安全性薬理試験及び毒性試験

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
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>30mg/kg/日以上： 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>100mg/kg/日： 脾臓の造血亢進</p> <p>100mg/kg/日以上： 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>300/200mg/kg/日： 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	無毒性量： 雄 5mg/kg/日 雌 1mg/kg/日	<p>1mg/kg/日以上： 子宮重量減少</p> <p>5mg/kg/日以上： 卵巣重量の増加及び卵胞の変性(雌)</p> <p>50mg/kg/日： 流産、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： 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>



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
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	0.5mg/kg/日以上(雄のみ)： 肝細胞の細胞質空胞化 5mg/kg/日以上(雌のみ)： 自発運動の亢進及び立毛、卵巢重量の増加及び卵胞の変性 50mg/kg/日： 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		回復性： 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巢の変化(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		20mg/kg/日群： 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、副腎及び卵巢重量の増加(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、卵巢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		回復性： 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	5mg/kg/日以上： 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、卵巢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 50mg/kg/日： 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

安全性薬理試験及び毒性試験

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
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	15mg/kg以上： 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	3mg/kg/日以上： 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	0.5mg/kg/日以上： 副腎皮質球状帯細胞の空胞化(雌) 1.5mg/kg/日以上： 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 10mg/kg/日： 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	0.1mg/kg/日： 中等度のALT及びASTの増加(雌) 0.1mg/kg/日以上： 流涙(雌) 1mg/kg/日以上： 副腎皮質球状帯の空胞化(雌) 10mg/kg/日： 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	1mg/kg/日以上： 副腎皮質球状帯の空胞化及び萎縮 10mg/kg/日： 摂餌量の減少
回復期 (雄雌各2)	4週間		0、10		回復性： 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。



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
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		<p>第1相：</p> <p>1mg/kg/日： 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)</p> <p>10mg/kg/日以上： 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</p> <p>20mg/kg/日以上： 体重減少(雄)</p> <p>第2相：</p> <p>40mg/kg/日： 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</p>
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	<p>5mg/kg/日： 摂餌量の低下(雄)</p> <p>5mg/kg/日以上： 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</p> <p>50mg/kg/日： 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)</p>

安全性薬理試験及び毒性試験

(3) 遺伝毒性試験²⁶⁾

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²⁷⁾

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	3mg/kg/日以上: 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) 10mg/kg/日以上: 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) 30mg/kg/日以上: 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	3mg/kg/日: 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) 3mg/kg/日以上: 肝臓の細胞増殖巢の増加(雄) 10mg/kg/日以上: 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) 30mg/kg/日: 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²⁸⁾

■ 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	50mg/kg/日: 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)、精巣上体重量の低下(雄)*

* 精巣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。

安全性薬理試験及び毒性試験

■ 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	5mg/kg/日： 一過性の体重減少 5mg/kg/日以上： 羊膜嚢内の体液量の増加 50mg/kg/日： 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		50mg/kg/日： 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 50mg/kg/日(光学異性体不純物0.07%)： 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 50mg/kg/日(光学異性体不純物0.006%未満)： 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	25mg/kg/日以上： 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 40mg/kg/日以上： 流産及び胚吸収を示唆するケ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	10mg/kg/日以上： 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) 30mg/kg/日： 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/日)	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	20mg/kg/日： 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(腔／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/日)	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	1mg/kg/日以上： 体重減少(雄)、体重増加量の抑制(雄) 50mg/kg/日： 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)、卵巢重量の増加(雌)、子宮の萎縮及び卵 巢の濾胞変性(雌)、子宮頸部及び腔に粘液分泌(雌)、腔 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。

安全性薬理試験及び毒性試験

(6) 局所刺激性試験²⁹⁾

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³⁰⁾

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未満のみで軽度の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。

有効成分に関する理化学的知見



一般的名称：オシロドロスタットリン酸塩 (Osilodrostat Phosphate)

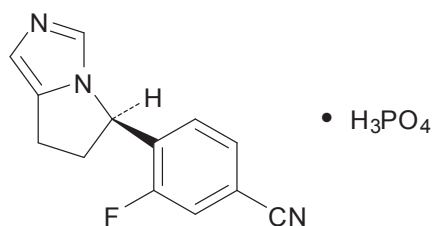
化学名：4-[(5*R*)-6,7-Dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl]-3-fluorobenzonitrile monophosphate

分子式： $C_{13}H_{10}FN_3 \cdot H_3PO_4$

分子量：325.23

性 状：白色の粉末である。水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン、ポリエチレングリコールに溶けにくく、アセトニトリル、ヘプタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフランに極めて溶けにくい。

化学構造式：



製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

	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ヵ月	1mg:規格内 5mg:規格内
加速試験	40℃/75%RH	ブリスター包装*	6ヵ月	規格内
光安定性試験	—	無包装	120万lux・h、 $\geq 200\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$	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ヵ月以降で実施
*** 開始時、長期保存試験12、18、24、30、36、42、48、60ヵ月、加速試験6ヵ月で実施



取扱い上の注意

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)

有効期間：3年

貯 法：25℃以下に保存

包装

イスツリサ錠1mg：30錠[10錠(PTP)×3]

イスツリサ錠5mg：30錠[10錠(PTP)×3]

関連情報

承認番号：イスツリサ錠1mg 30300AMX00248000

イスツリサ錠5mg 30300AMX00249000

製造販売承認年月日：2021年3月23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

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。

再審査期間満了年月日：2029年3月22日(8年)

主要文献

- 1) 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) (承認時評価資料)
- 2) Nelson LM. et al., Patient. 2013;6(2):113-24.
- 3) 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) (承認時評価資料)
- 4) 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) (承認時評価資料)
- 5) 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相試験 (A2102) (承認時評価資料)
- 6) 社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 (C1101試験) (承認時評価資料)
- 7) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態 (C2104試験) (承認時評価資料)
- 8) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態 (C2103試験) (承認時評価資料)
- 9) 社内資料：外国人男性健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (C2102試験) (承認時評価資料)
- 10) 社内資料：外国人女性健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (C2108試験) (承認時評価資料)
- 11) 社内資料：男性健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (C2101試験) (承認時評価資料)
- 12) 社内資料：ヒトでの血球移行及び血漿蛋白結合率
- 13) 社内資料：ラットでの脳内移行性
- 14) 社内資料：ウサギでの胎盤通過性
- 15) 社内資料：ラットでの組織分布
- 16) 社内資料：代謝に関する検討
- 17) 社内資料：排泄に関する検討
- 18) 社内資料：膜透過性及びトランスポーターに関する検討
- 19) 社内資料：トランスポーターに及ぼす影響
- 20) 社内資料：コルチゾールの生合成経路
- 21) 社内資料：*in vitro*阻害活性
- 22) 社内資料：ラットを用いたACTH負荷試験
- 23) 社内資料：安全性薬理試験
- 24) 社内資料：単回投与毒性試験
- 25) 社内資料：反復投与毒性試験
- 26) 社内資料：遺伝毒性試験
- 27) 社内資料：がん原性試験
- 28) 社内資料：生殖発生毒性試験
- 29) 社内資料：局所刺激性試験
- 30) 社内資料：その他の毒性試験

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)



製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

文献請求先及び問い合わせ先

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
コンタクトセンター
〒107-0052 東京都港区赤坂4-8-18
TEL 0120-108-100

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
〒107-0052 東京都港区赤坂4-8-18



レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂4-8-18

お問い合わせ先：
レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
コンタクトセンター
0120-108-100
受付時間：9:00～17:00 (土・日・祝日及び会社休日を除く)
<https://www.recordatirarediseases.com/ja>