

クッシング病及びクッシング症候群患者における
イスツリサ[®]錠の主な臨床成績



 **Isturisa[®]**
(osilodrostat)

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 (オシロドロスタットリン酸塩)

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]

特徴

● 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。

(3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。

(6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。

(6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。

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)

● 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。

(10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。

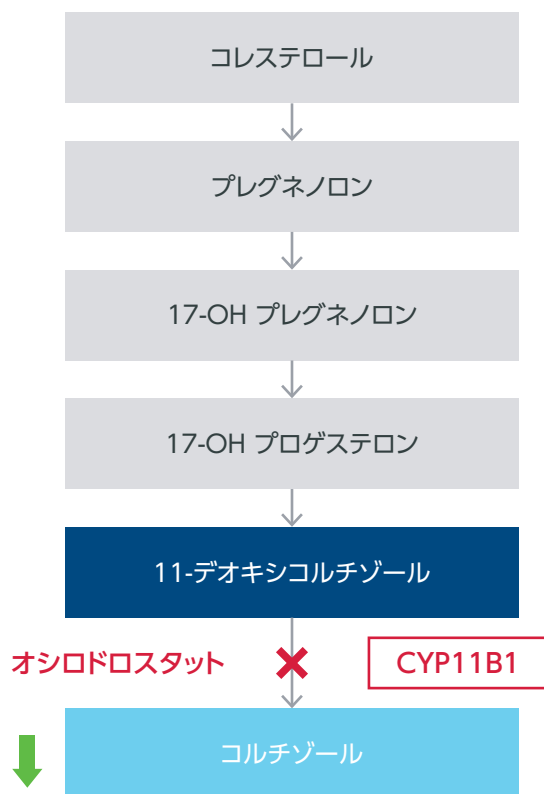
主な副作用(5%以上)として関節痛、疲労、低カリウム血症、食欲減退、浮動性めまい、頭痛、低血圧、悪心、嘔吐、下痢、男性型多毛症、ざ瘡、筋肉痛、血中コルチコトロピン増加、血中テストステロン増加、浮腫、けん怠感が報告されています。

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。

作用機序

オシロドロスタットは副腎でのコルチゾール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



社内資料：コルチゾールの生合成経路

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、LINC 3)】

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)

Fleseriu M et al. Eur J Endocrinol 2022;187:531-541

利益相反：本試験は、レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社の支援により行われた

■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、割り付けられた試験薬(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

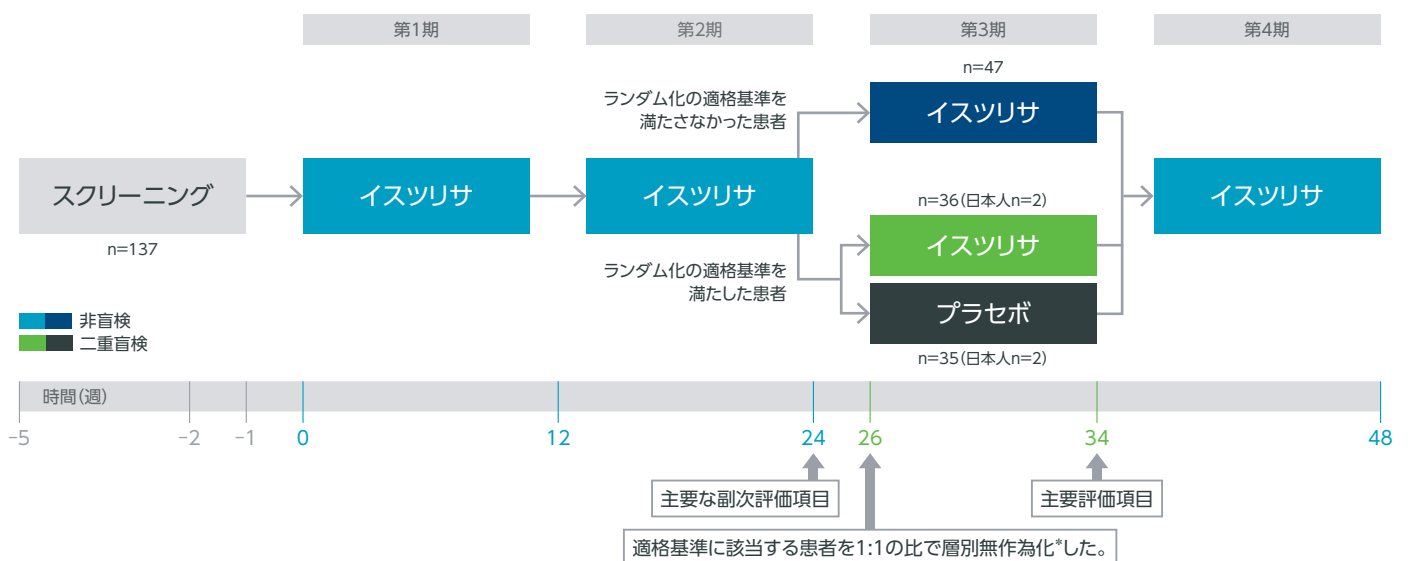
*6 層別因子：「第2期終了時のイスツリサの用量(5mgを1日2回以下/超)」及び「下垂体放射線照射治療歴(あり/なし)」

【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)」

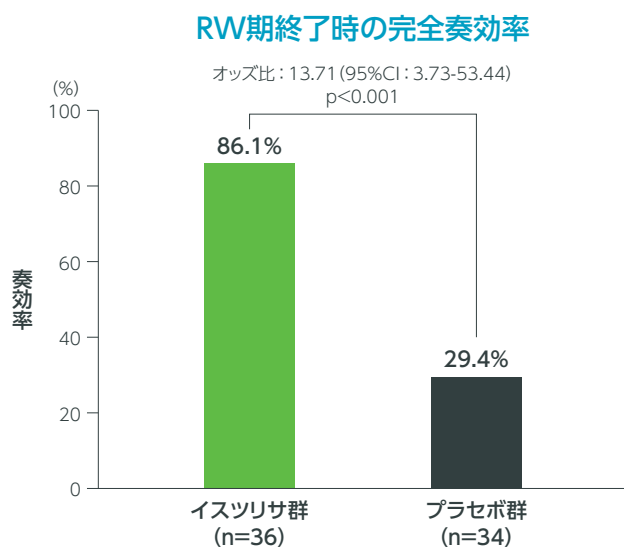
臨床成績

●【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)」



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

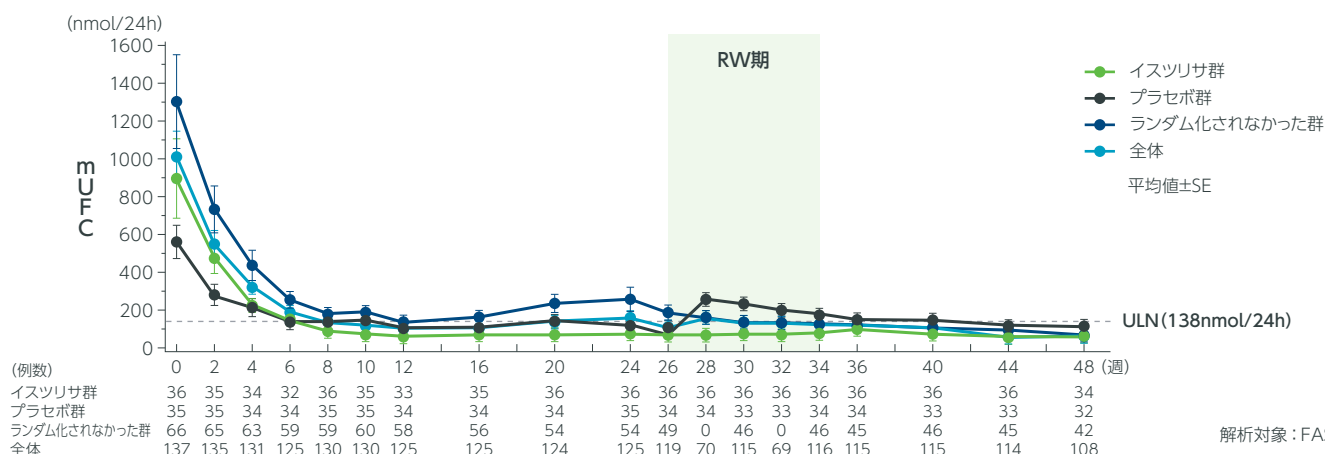
RW期(26週時以降)に中止又は増量した患者を非奏効例とした

*ULN: 138nmol/24h

●【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 ± 1589.86 nmol/24h、12週時で 98.3 ± 120.30 nmol/24h、24週時で 153.2 ± 311.13 nmol/24h、48週時で 83.0 ± 75.20 nmol/24h、最終評価時で 267.7 ± 647.09 nmol/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。

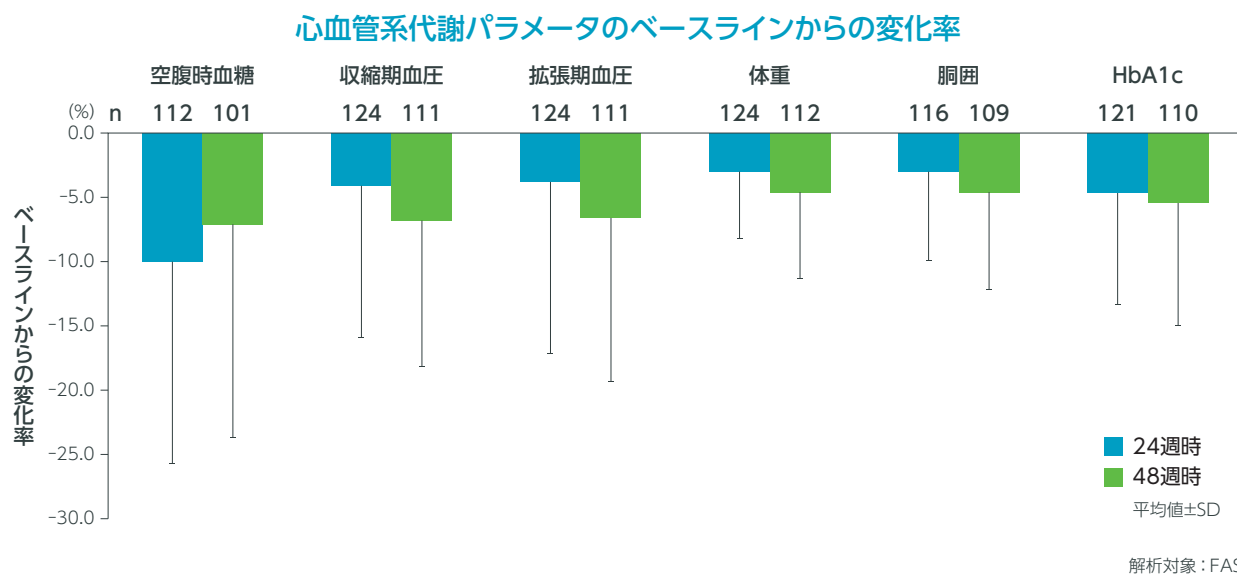
mUFCの推移



●【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週時のベースラインからの変化率(平均値)は、空腹時血糖で-10.0%、収縮期血圧で-4.1%、拡張期血圧で-3.8%、体重で-3.0%、胸囲で-2.6%、HbA1cで-4.6%であった。

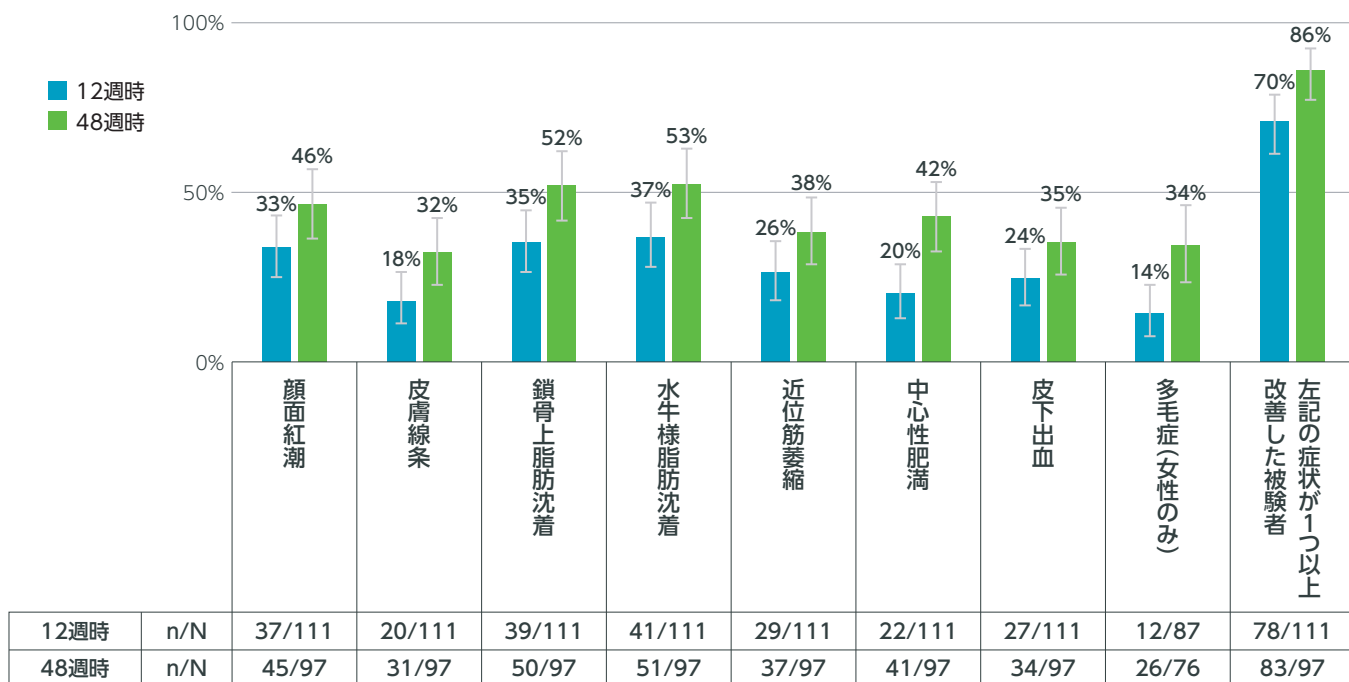
48週時のベースラインからの変化率は、空腹時血糖で-7.1%、収縮期血圧で-6.8%、拡張期血圧で-6.6%、体重で-4.6%、胸囲で-4.2%、HbA1cで-5.4%であった。



●【副次評価項目】CDに特異的な臨床症状

CDに特異的な臨床症状が1つ以上改善した被験者の割合は、12週時で70.3%(78/111名)、24週時で82.1%(87/106名)、34週時で86.0%(86/100名)、コア期終了時の48週時で85.6%(83/97名)であり、試験期間を通じて臨床症状の改善が維持された。

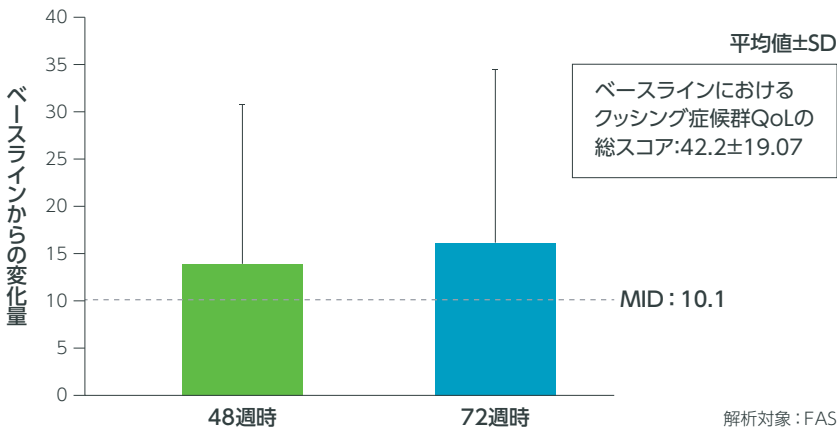
CDに特異的な臨床症状の改善がみられた被験者の割合



●【副次評価項目】 患者報告アウトカム(クッシング症候群QoL)

ベースラインからのクッシング症候群QoL総スコアの変化量(平均値±SD)は48週時で14.0±16.8、72週時で15.1±19.4であり、いずれもminimal important difference(MID:臨床的に意味のある最小変化)である10.1を上回ったことから、臨床的に意味のある改善を示した。

ベースラインからのクッシング症候群QoL総スコア変化量



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

■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

	全体 (n=137)	
	全Grade n(%)	Grade 3/4 n(%)
合計	127 (92.7)	46 (33.6)
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)]

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)

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、イストリサの安全性、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)

イストリサを第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期終了後もイスト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(イストリサ)を1回以上投与された患者

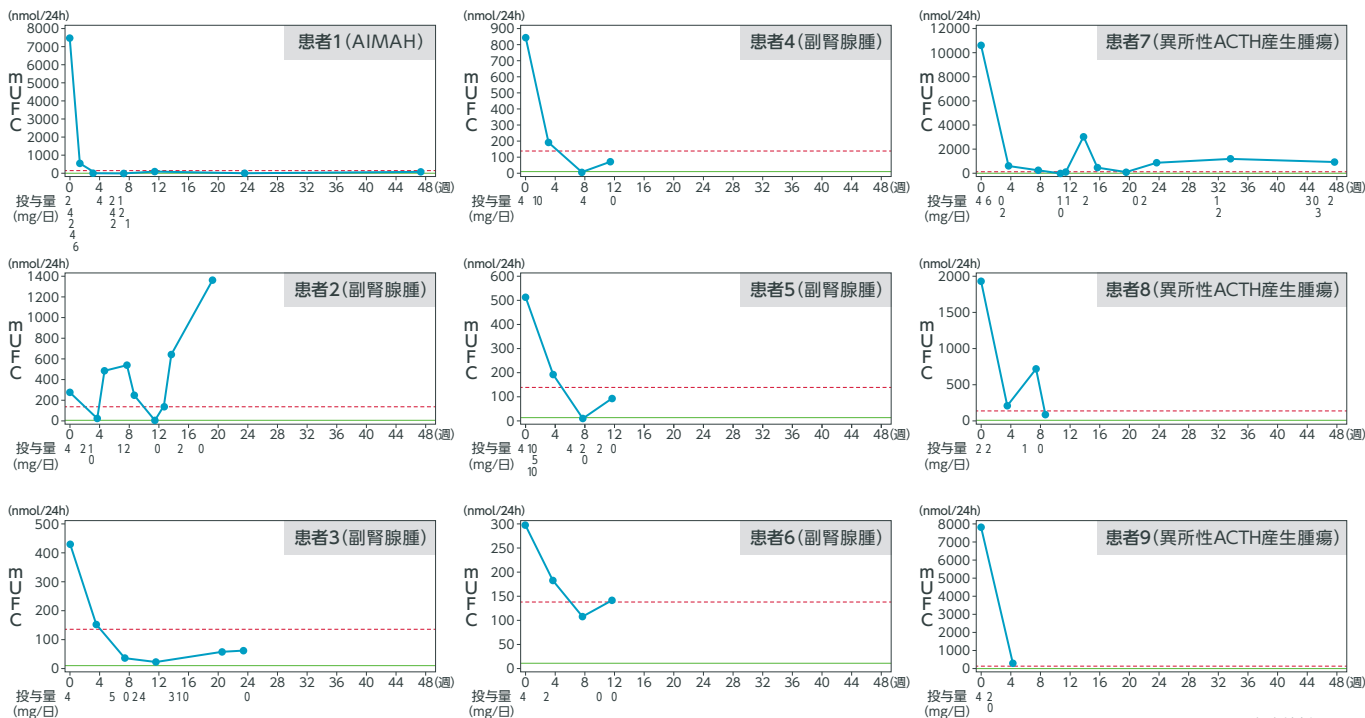
有効性

● [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

● mUFC --- ULN(138nmol/24h) --- LLN(11nmol/24h)



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

■ 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。

Drug Information

創薬 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

イストリサ錠 1mg 5mg

ISTURISA tablets 1mg, 5mg (オシロドrostattリン酸塩)

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	イストリサ錠1mg	イストリサ錠5mg
有効成分	1錠中オシロドrostattリン酸塩 1.431mg (オシロドrostattとして1mg)	1錠中オシロドrostattリン酸塩 7.155mg (オシロドrostatt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	イストリサ錠1mg	イストリサ錠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rostatt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ため、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。腫瘍の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、外表面形(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rostattは主にCYP3A4、CYP2B6、CYP2D6による酸化代謝と、UGT1A4、UGT2B7、UGT2B10によるグルクロン酸抱

日本標準商品分類番号		872499
	1mg	5mg
承認番号	30300AMX00248000	30300AMX00249000
薬価収載	2021年5月	2021年5月
販売開始	2021年6月	2021年6月

貯法：25℃以下に保存

有効期間：3年

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rostatt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、カルバマセピン、フェバルピタール等 [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。

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	—	血中コルチコトリボン増加、血中テストステロン増加	トランスアミンアーゼ上昇、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シートでの誤飲により、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。

21. 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。

22. 包装

(イストリサ錠1mg)
30錠[10錠(PTP)×3]
(イストリサ錠5mg)
30錠[10錠(PTP)×3]

●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。 ●電子添文の改訂にご留意ください。

2025年9月改訂(第5版)

レコルダティ・レア・ディーズ・ジャパン株式会社
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>