

貯法：25℃以下に保存
有効期間：3年

	1 mg	5 mg
承認番号	30300AMX00248000	30300AMX00249000
販売開始	2021年6月	

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

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

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	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

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

- 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。
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。

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。

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 ≥ 480 msec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	—	—	頰脈
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	—

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

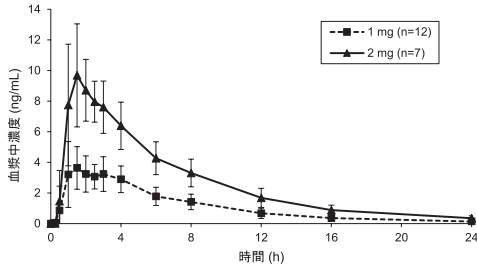
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人(19例)にオシロドスタット1及び2mgを単回経口投与したとき、投与1.5時間後(中央値)に最高血漿中濃度(Cmax)に到達した。消失半減期は約4.8時間であった¹⁾。



オシロドスタット1及び2mgを単回経口投与したときの血漿中濃度時間推移(平均値±標準偏差)

オシロドスタット1及び2mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	1mg (n=12)	2mg (n=7)
Cmax(ng/mL)	4.84±0.96	11.51±3.13
Tmax(h)※	1.50(1.00~4.00)	1.50(1.00~3.00)
AUCinf(ng·h/mL)	27.88±7.64	66.89±14.95
T1/2(h)	4.79±1.04	4.82±0.60

平均値±標準偏差、※中央値(最小値~最大値)

16.1.2 反復投与

健康成人(10例)にオシロドスタット1mgを1日2回13日間反復投与したとき、投与約1.5時間後(中央値)にCmaxに到達した¹⁾。蓄積比の平均値は1.0であり、反復投与後の蓄積は認められなかった。

クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤を1日2回経口投与したとき、投与24週時の本剤1回1、5、10及び30mg投与における最高血漿中濃度の範囲は、それぞれ0.36~7.36(20例)、5.94~43.30(22例)、14.70~98.80(20例)及び124.00~250.00(2例)ng/mLであった。

16.2 吸収

健康成人(20例)に本剤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、AUC及びCmaxはそれぞれ11%及び21%減少し、臨床的に意味のある食事の影響は認められなかった。AUCの幾何平均値の比とその90%信頼区間は0.89[0.86, 0.92]、Cmaxの幾何平均値の比とその90%信頼区間は0.79[0.74, 0.84]であった²⁾。

16.3 分布

健康成人(5例)に¹⁴C標識したオシロドスタット50mg³⁾を単回経口投与したときの見かけの分布容積は約100Lであった(外国人のデータ)。また、蛋白結合率は36.7%であり、血漿に対する血液中の濃度比は0.85であった(*in vitro*)²⁾。

16.4 代謝

オシロドスタットは主に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*)。健康成人(5例)に¹⁴C標識したオシロドスタット50mg³⁾を単回経口投与したとき、血漿中には、主な代謝物として二酸化代謝物が41.8~60.9%、グルクロン酸抱合体が7.6~10.7%、一酸化代謝物が3.8~8.8%認められた(外国人のデータ)。

また、オシロドスタットはCYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5に対して、オシロドスタットの二酸化代謝物はUGT1A1に対して阻害作用を示したことから、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある(*in vitro*)¹⁾。[10.2 参照]

16.5 排泄

健康成人(5例)に¹⁴C標識したオシロドスタット50mg³⁾を単回経口投与したとき、放射能の大部分は尿中に排泄され(投与量の90.6%)、糞中への排泄はわずか(投与量の1.58%)であった。尿中に排泄された未変化体は投与量の5.2%であり、主要な消失経路は代謝である(外国人のデータ)¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者における薬物動態

健康成人(6例)、重度腎機能障害者(6例)及び末期腎不全患者(3例)に本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康成人に対する重度腎機能障害者及び末期腎不全患者における血漿中オシロドスタットのCmaxの幾何平均値の比とその90%信頼区間は0.90[0.73, 1.10]及び0.82[0.64, 1.06]、AUClastの幾何平均値の比とその90%信頼区間は、0.96[0.75, 1.24]及び0.99[0.73, 1.35]であった(外国人のデータ)¹⁾。

本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人 (n=6)	重度腎機能障害者 (n=6)	末期腎不全患者 (n=3)
Cmax(ng/mL)	207(28.6)	186(11.7)	171(9.2)
AUClast(ng·h/mL)	1740(30.3)	1670(17.5)	1720(25.6)

幾何平均値(変動係数%)

重度腎機能障害者(eGFR 15~29mL/min/1.73m²)

末期腎不全患者(eGFR 15mL/min/1.73m²未満)

16.6.2 肝機能障害者における薬物動態

健康成人(9例)並びに軽度(8例)、中等度(8例)及び重度肝機能障害者(7例)に本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康成人に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者における血漿中オシロドスタットのCmaxの幾何平均値の比とその90%信頼区間は、0.91[0.65, 1.29]、0.85[0.60, 1.20]、0.80[0.56, 1.14]、AUClastの幾何平均値の比とその90%信頼区間は、0.87[0.57, 1.33]、1.45[0.95, 2.22]、2.64[1.70, 4.09]であった(外国人のデータ)¹⁾。[9.3 参照]

本剤30mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康成人 (n=9)	軽度肝機能障害者 (n=8)	中等度肝機能障害者 (n=8)	重度肝機能障害者 (n=7)
Cmax (ng/mL)	206 (18.9)	188 (81.8)	174 (28.7)	164 (29.7)
AUClast (ng·h/mL)	1470 (28.0)	1280 (103.6)	2140 (42.9)	3880 (28.0)

幾何平均値(変動係数%)

軽度肝機能障害者(Child-Pughスコア: 5~6)

中等度肝機能障害者(Child-Pughスコア: 7~9)

重度肝機能障害者(Child-Pughスコア: 10~15)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 CYP基質

健康成人(20例)にオシロドスタット50mg³⁾と各CYP分子種の基質となるカクテル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(外国人のデータ)¹⁾。[10.2 参照]

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

併用薬	幾何平均値の比[90%信頼区間] (オシロドスタット併用投与時/ 基質となる薬剤単独投与時)	
	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·h/mL)
カフェイン (CYP1A2の基質)	1.07 [0.99, 1.15]	2.33 [2.10, 2.59]
オメプラゾール (CYP2C19の基質)	1.61 [1.40, 1.84]	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]	1.48 [1.34, 1.63]
ミダゾラム (CYP3A4/5の基質)	1.47 [1.32, 1.62]	1.50 [1.41, 1.60]

併用投与時の解析対象は19例

16.7.2 経口避妊薬

健康成人女性(24例)に、本剤1回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及びレボノルゲステル0.15mg)を単回併用投与したとき、各経口避妊薬のCmax及びAUClastの幾何平均値の比(併用投与時/経口避妊薬単独投与時)とその90%信頼区間は、エチニルエストラジオールで0.88[0.83, 0.94]及び1.03[0.96, 1.11]、レボノルゲステルで0.86[0.74, 1.00]及び1.02[0.92, 1.13]であった(外国人のデータ)¹⁾。

注)承認最高用量は1回30mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

クッシング病患者を対象としたランダム化治療中止(RW)試験において、本剤の有効性及び安全性を検討した。本試験のコア期は、26週間の本剤投与期、8週間のRW期、14週間の本剤継続期で構成され、その後も臨床効果が得られた被験者は任意の継続投与期に移行することとされた。

本剤1回2mgを1日2回経口投与から開始し、投与12週まで2週間毎に、平均尿中遊離コルチゾールの基準範囲(11~138nmol/24h)を目標に、1回5、10、20又は30mgの範囲で1レベルずつ用量調節された[実際の投与量範囲:0.33~60mg/日、平均投与量の中央値(範囲):7.1(1.1, 53.9)mg/日]。

合計137例(日本人9例含む)に本剤が投与され、投与26週までの投与を完了した118例のうち、ランダム化の適格基準(投与12週時以降に増量せずに24週まで投与を継続し、投与24週時の平均尿中遊離コルチゾールが基準値上限以下)を満たした71例が投与26週時に本剤群(36例、うち日本人2例)又はプラセボ群(35例、うち日本人2例)に無作為に割り付けられ、RW期で本剤又はプラセボが投与された。なお、ランダム化の適格基準に不適格であった被験者(47例、うち日本人2例)は非盲検下で本剤投与が継続された。

主要評価項目であるRW期終了時(34週時)の完全奏効(平均尿中遊離コルチゾールが基準値上限以下の被験者の割合)率は以下のとおりであり、本剤のプラセボ群に対する優越性が示された($p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%)。

	投与34週時の完全奏効率*1% (該当例数/評価例数)	オッズ比 [95%信頼区間] p値*2
本剤群	86.1(31/36)	13.71 [3.73~53.44]
プラセボ群*3	29.4(10/34)	<0.001

*1: 平均尿中遊離コルチゾールが基準値上限以下となった被験者の割合。ただし、RW期に治験薬を中止又は増量した被験者は非奏効とした。

*2: 24週時の用量(≤ 5 mg 1日2回 / > 5 mg 1日2回)及び下垂体放射線照射治療歴の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側5%

*3: ランダム化されたが治験薬を投与されなかった1例は本解析からは除外された。

投与12週時以降に本剤を増量した場合は非奏効としたときの投与24週時の完全奏効率とその95%信頼区間は、52.6[43.9, 61.1]% (72/137例)であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値である30%を超えた。また、各時点での完全奏効率及び平均尿中遊離コルチゾールの結果は、以下のとおりであった。

	完全奏効率%	平均尿中遊離コルチゾール
ベースライン	—	476.4[35.6~9611.6](137)
12週時	71.5 (98/137)	62.5[5.3~1006.2](125) -84.1[-99.8~-23.0](125)
24週時	67.9 (93/137)	75.5[5.6~2511.6](125) -82.3[-99.4~-339.5](125)
48週時	66.4 (91/137)	63.3[8.2~514.6](108) -87.9[-99.6~-105.7](108)
最終評価時	62.8 (86/137)	90.9[6.7~5422.4](137) -78.8[-99.9~-339.5](137)

完全奏効率: 割合%(該当例数/評価例数)

平均尿中遊離コルチゾール: 中央値[範囲](評価例数)、上段: 測定値(nmol/24h)、下段: ベースラインからの変化率(%)

副作用発現頻度は、92.7%(127/137例)であり、主な副作用は、副腎機能不全、悪心各28.5%(39/137例)、疲労23.4%(32/137例)、グルココルチコイド欠乏症19.7%(27/137例)、血中コルチコトロピン増加19.0%(26/137例)であった³⁾。

17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験

クッシング病患者を対象とした非盲検非対照試験において、オシロドスタットの有効性及び安全性を検討した。本試験は、パート1(Proof-of-concept)及びパート2(長期投与)で構成された。パート2では、オシロドスタットは1回2又は5mg(平均尿中遊離コルチゾールが基準値上限の3倍超の場合)を1日2回経口投与から開始し、その後は尿中遊離コルチゾールの基準範囲を目標に用量調節された(実際の投与量範囲:1~60mg/日)。

パート2には合計19例[新規患者15例(日本人2例含む)、パート1からの移行例4例]が登録され、本剤の投与を受けた。

副作用発現頻度は、94.7%(18/19例)であり、主な副作用は、副腎機能不全47.4%(9/19例)、血中コルチコトロピン増加42.1%(8/19例)、悪心及びホルモン値異常各36.8%(7/19例)であった³⁾。

17.1.3 国内第Ⅱ相試験

クッシング病を除くクッシング症候群患者を対象とした非盲検非対照試験において、本剤の有効性及び安全性を検討した。本試験は、12週間のコア期、及び忍容性が認められ、継続投与に同意した被験者を対象とした継続期で構成された。

本剤1回2mgを1日2回経口投与から開始し、投与4週までは1週間毎に、それ以降は投与12週まで2週間毎に、血清中コルチゾール又は平均尿中遊離コルチゾールの基準範囲を目標に、1回5、10、20又は30mgの範囲で1用量レベルずつ用量調節された(実際の投与量範囲:0.5~10mg/日)。

合計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、及びACTH非依存性両側副腎皮質大結節性過形成1例]が登録され、本剤の投与を受けた。平均尿中遊離コルチゾールの中央値(範囲)は、ベースライン(評価例数9例)の841.80(277.9~10595.6)nmol/24hから12週時(評価例数7例)の77.10(6.2~141.2)nmol/24hに減少し、12週時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%)(評価例数7例)であった。また、12週時の完全奏効例(平均尿中遊離コルチゾールが基準値上限以下の被験者)は、9例中6例であった。

副作用発現頻度は、88.9%(8/9例)であり、主な副作用は、副腎機能不全66.7%(6/9例)、倦怠感33.3%(3/9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、ざ瘡様皮膚炎各22.2%(2/9例)であった³⁾。

17.3 その他

17.3.1 QT/QTc評価試験

健康成人(86例)にオシロドスタット10mg及び150mg^{註)}を単回経口投与したとき、QTcFのベースラインからの平均変化量のプラセボとの差 Δ QTcFの最大値は、1.73ms(90%信頼区間:0.15, 3.31)及び25.38ms(90%信頼区間:23.53, 27.22)であった。オシロドスタット30mgを1日2回投与後の定常状態Cmax予測値(232.26ng/mL)における Δ QTcFの平均値とその90%信頼区間は、5.3ms[4.1, 6.4]と推定された(外国人のデータ²⁾)。[8.3, 9.1.1, 11.1.2 参照]

注)承認最高用量は1回30mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

18.2 11 β -水酸化酵素阻害作用

*In vitro*において、ヒト11 β -水酸化酵素を過剰発現させたチャイニーズハムスター肺細胞の酵素活性を阻害した(IC50値2.5nM⁴⁾)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

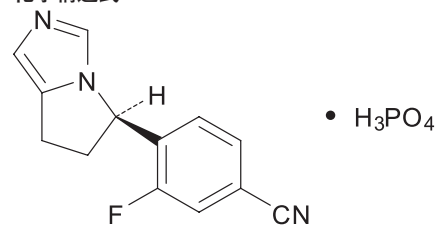
化学名: 4-[(5R)-6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl]-3-fluorobenzonitrile monophosphate

分子式: C₁₃H₁₀FN₃ · H₃PO₄

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:



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]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：臨床薬理試験(2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2及びCTD2.7.6.2)
- 2) 社内資料：臨床薬理試験(2021年3月23日承認、CTD2.7.2.3)
- 3) 社内資料：臨床概要(2021年3月23日承認、CTD2.7.3.3、CTD2.7.4.2及びCTD2.7.6.4)
- 4) Menard J, et al. : J Transl Med. 2014 : 12 : 340

24. 文献請求先及び問い合わせ先

レコルダティ・レア・ディーズ・ジャパン株式会社
〒102-0082 東京都千代田区一番町10番地2
TEL 03-4510-2922

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

レコルダティ・レア・ディーズ・ジャパン株式会社
〒102-0082 東京都千代田区一番町10番地2