

適正使用のための シグニフォー[®]LAR[®] 副作用マネジメントガイド

第1部 高血糖マネジメント

監修：草津総合病院 院長特別補佐 兼 先進医療センター長 島津 章 先生
順天堂大学大学院 代謝内分泌内科学 教授 綿田 裕孝 先生

第2部 副作用マネジメント

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

持続性ソマトスタチンアナログ マイクロスフェア型徐放性製剤 薬価基準収載



シグニフォー[®]LAR[®]筋注用キット 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 60mg

パシレオチドパモ酸塩徐放性製剤

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 重度(Child-Pugh分類クラスC)の肝機能障害のある患者[9.3.1参照]

第1部 高血糖マネジメント

監修：草津総合病院 院長特別補佐 兼 先進医療センター長 島津 章 先生
順天堂大学大学院 代謝内分泌内科学 教授 綿田 裕孝 先生

1. シグニフォー®LAR®添付文書での高血糖に関する注意喚起	5
2. シグニフォー®LAR®投与時の高血糖マネジメント	6
1) 推奨アルゴリズム	6
2) 血糖値のモニタリングについて	7
3) 糖尿病治療薬について	11
3. シグニフォー®LAR®投与時の 高血糖関連の副作用/有害事象発現状況・発現時期	14
4. シグニフォー®LAR®による高血糖の発現機序	18
5. まとめ	20
6. ケースレポート	21
Q&A	24

シグニフォー®LAR®の適正使用に関するお願い

シグニフォー®LAR®(以下、本剤)は、先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者の下垂体腫瘍細胞で高頻度に発現しているソマトスタチン受容体(sstr)のサブタイプssstr5、ssstr2、ssstr3、ssstr1の順に高い親和性を示すソマトスタチンアナログ(SSA)です。これらの受容体に結合し、活性化することで、成長ホルモン(GH)、インスリン様成長因子(IGF)-1及び副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌を抑制します。

薬物治療歴なし及び既存SSAでコントロール不良であった先端巨大症患者を対象に実施した2つの海外第Ⅲ相臨床試験(PAOLA [C2402]試験、C2305試験)で、既存SSAと比較して本剤は有意に^{*1}高いGH及びIGF-1の低下作用を示しました¹⁻³⁾。さらに、日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)で、海外第Ⅲ相臨床試験と同様にGH及びIGF-1の低下作用及び安全性が確認されました⁴⁾。以上の結果から、本邦では、2016年9月に下記1.の効能又は効果として製造販売が承認されました。また、持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除が不適応な新規クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)において、コルチゾール濃度の正常化^{*2}及び安全性が確認され⁵⁻⁶⁾、2018年3月にクッシング病の効能又は効果で製造販売が追加承認されました。

4. 効能又は効果

- 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I(ソマトメジン-C)分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)
- クッシング病(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)

ヒトのインスリン分泌細胞である膵β細胞にはssstr1とssstr5が多く発現しており、ssstr2のみならずssstr5にも高い親和性を示す本剤は、ssstr2に選択的な他のSSAに比べてより強力にインスリン分泌を抑制します。そのため、本剤投与時は常に、高血糖の発現を念頭に治療する必要があります。実際、上記4つの臨床試験において554例に本剤が投与され、本剤群の高血糖関連事象の発現率は6割以上であり、高血糖緊急症である糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高血糖昏睡が各1例報告されました。

したがって、本剤投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1~2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察することをお願いいたします。また、糖尿病患者では、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは週1回の血糖値測定をご検討ください。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値の測定をお願いいたします。また、本剤の増量時は増量後4~6週間までは週1回を目安に血糖値の測定をお願いいたします。高血糖が認められた場合は、直ちに糖尿病治療薬を投与するなど適切な処置を行い、血糖コントロールの改善が認められない場合は本剤の減量又は投与中止をご検討ください。

本冊子第1部は、本剤投与による高血糖について、発現状況及びその対策について解説した高血糖マネジメントガイドです。本剤の適正使用の一助としてお役立ていただきますようお願いいたします。なお、第2版は、新たにクッシング病患者のデータを追加し、臨床試験の限定された使用経験に基づき作成いたしました。今後、臨床現場での使用経験を踏まえて、情報を更新する予定です。

本剤のご使用に際しましては、最新の添付文書等を十分にご確認のうえ、適正使用をお願いいたします。

^{*1} C2402試験:シグニフォー®LAR®40mg群 p=0.0006、60mg群 p<0.0001、いずれもadjusted p値(vs 実薬対照群)、ランダム化時の層別因子(前治療薬(オクトレオチドLAR®, ランレオチド)及びスクリーニングでのGH値(2.5~10µg/L、10µg/L超))で調整した正確なロジスティック回帰分析を用いて算出した片側p値をWeighted simes法に基づいて調整

C2305試験:p=0.004(vs オクトレオチドLAR®群)、ランダム化時の層別因子(下垂体手術歴の有無)で調整した両側Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定

^{*2} G2304試験:投与7ヵ月後の奏効率(平均尿中遊離型コルチゾール濃度が基準値上限以下であった患者の割合)と95%信頼区間[CI]を求めたところ、95%CIの下限値は事前に規定した閾値である15%を超えた。

1. シグニフォー®LAR®添付文書での高血糖に関する注意喚起

添付文書抜粋

添付文書 2020年6月改訂(第2版)

8. 重要な基本的注意(抜粋)

〈効能共通〉

8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起こすことがある。投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1~2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。本剤の用量を増量する場合は、増量後4~6週間までは週1回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病の患者

投与開始前に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、血糖をコントロールしておくこと。投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは週1回、血糖値を測定することが望ましい。糖尿病が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

11. 副作用(抜粋)

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 高血糖、糖尿病の発症又は増悪(63.4%)

糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡に至るおそれがある。高血糖が認められた場合は、直ちに糖尿病治療薬を投与するなど適切な処置を行い、血糖コントロールの改善が認められない場合は本剤の減量又は投与中止を考慮すること。[8.1、9.1.1 参照]

2. シグニフォー®LAR®投与時の高血糖マネジメント

1) 推奨アルゴリズム



2) 血糖値のモニタリングについて

臨床試験の血糖パラメータの推移に基づき、高血糖の評価指標、モニタリング頻度を以下のとおり推奨します。

評価指標

空腹時血糖値：

本剤投与直後からインスリン分泌が抑制されることが予測されますので、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性高血糖昏睡を回避するために、血糖上昇の早期指標となる空腹時血糖値を推奨します。空腹時血糖値が難しい場合は、随時血糖値を参考としてください。

モニタリング頻度

- 糖尿病合併の有無によらず、本剤投与開始1ヵ月後まで、増量後は4～6週まで、頻回に空腹時血糖値をモニタリングすることを推奨します。
(具体的には「シグニフォー®LAR®投与時の高血糖マネジメント 1)推奨アルゴリズム」参照)
- 投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは糖尿病非合併例では1～2週に1回、糖尿病合併例では毎週、空腹時血糖値をモニタリングすることを推奨します。
- インスリン投与中の患者は、血糖自己測定を使用してください。

「禁忌を含む使用上の注意」はDIをご参照ください。

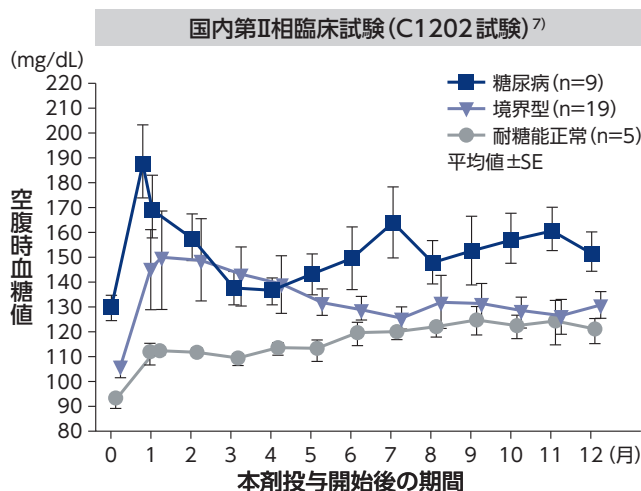
本剤は、第Ⅱ相までの国内臨床試験の結果から、海外での第Ⅲ相試験成績を基に承認されたため、国内第Ⅲ相試験は実施されておりません。また、一部国内における承認内容と異なる成績が含まれております。

参考 臨床試験での血糖パラメータの推移

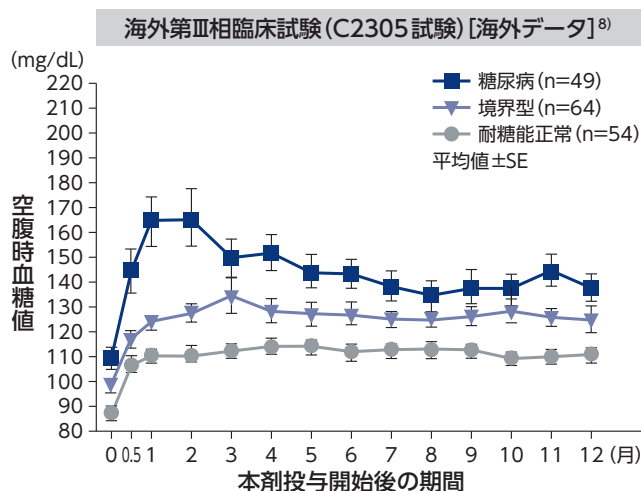
先端巨大症・下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者を対象とした臨床試験での糖尿病治療薬投与後の空腹時血糖値、HbA1cの推移は以下のとおりでした。

先端巨大症・下垂体性巨人症患者

a) 空腹時血糖値：ベースライン時の糖尿病合併有無別の推移(コア期)

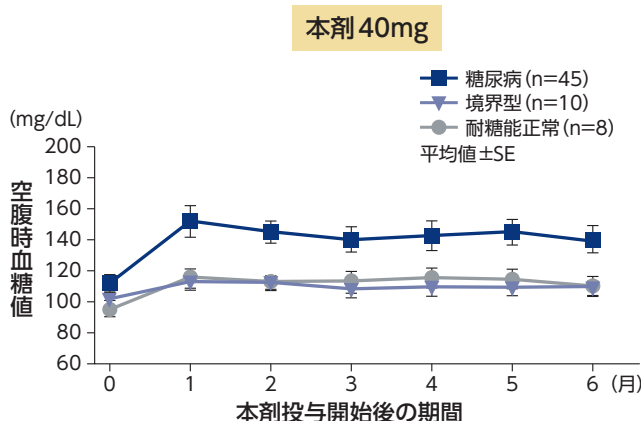


- ・糖尿病合併の有無によらず、投与後4週までに上昇しました。
- ・糖尿病合併の患者では、非合併と比べて上昇する傾向がみられました。

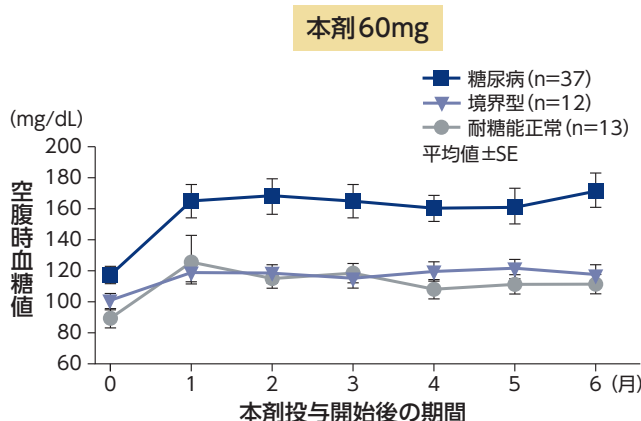


- ・糖尿病合併の患者では、投与後0.5～2ヵ月までに上昇しました。
- ・糖尿病非合併の患者では、投与後0.5～3ヵ月までに上昇しました。
- ・糖尿病合併の患者では、非合併と比べて上昇する傾向がみられました。

海外第Ⅲ相臨床試験 PAOLA (C2402) 試験[海外データ]⁹⁾



- ・糖尿病合併の有無によらず、投与後1ヵ月までに上昇しました。
- ・糖尿病合併の患者では、非合併と比べて上昇する傾向がみられました。
- ・本剤の用量増加に伴って、血糖値が上昇する傾向がみられました。



国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)

対象 象：日本人の18歳以上の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者33例
(薬物治療歴なし、又は12週間以上のSSA又はドパミン作動薬による前治療でコントロール不良な患者)

試験デザイン：多施設共同ランダム化非盲検第Ⅱ相試験

方法 法：対象を前治療(SSA、ドパミン作動薬又はGH受容体拮抗薬)の有無による層別ランダム化を行い、本剤20mg、40mg又は60mgの3つの用量群に割り付けた。コア期の48週間は28日に1回投与し、ベースライン時の糖尿病合併有無別又は投与されている糖尿病治療薬別に空腹時血糖値等の推移を検討した。
*本試験では1ヵ月=28日と定義した。

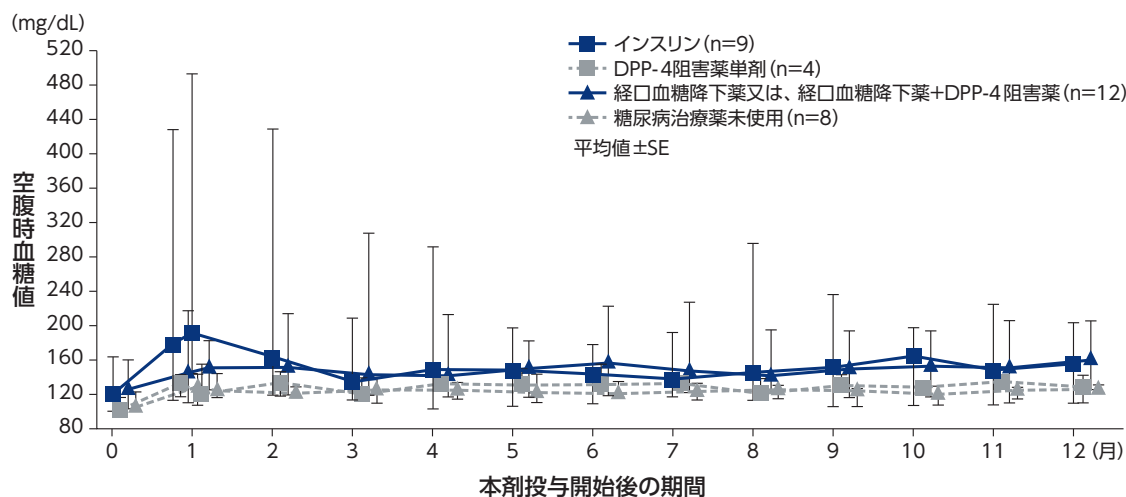
安全性評価項目：有害事象、臨床検査(空腹時血糖値、HbA1c等)等

安全性解析計画：有害事象は本剤投与開始から最終投与後56日以内のデータを含め、発現症例数及び発現率を算出した。すべての安全性解析はSAF(safety analysis population)を対象集団とし、MedDRA日本語版17.1版を使用した。

7) 国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)(承認時評価資料)

b) 空腹時血糖値：糖尿病治療薬[※]別の推移(コア期)

国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)⁷⁾



※ 糖尿病治療薬を開始したタイミングは症例により異なる

c) HbA1cの推移(コア期)

HbA1cの空腹時血糖値よりやや遅れて、投与後3ヵ月まで上昇し、その後一定で推移しました〔海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)⁸⁾、海外第Ⅲ相臨床試験(C2402試験)⁹⁾、国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)⁷⁾〕。

d) 高血糖の発現時期(コア期)

境界型^{※1)}の患者64例中55例での血糖異常^{※2)}発現までの期間の中央値(範囲)は56(11~929)日、耐糖能正常^{※3)}患者54例中28例では91(14~1009)日でした。〔海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)⁸⁾〕。

※1 境界型：糖尿病と診断されておらず、100mg/dL ≤ 空腹時血糖値 < 126mg/dL 又は 5.7% ≤ HbA1c < 6.5%の被験者

※2 血糖異常：空腹時血糖値 ≥ 126mg/dL 又は HbA1c ≥ 6.5%の被験者

※3 耐糖能正常：糖尿病と診断されておらず、境界型にも分類されない、空腹時血糖値 < 100mg/dL 又は HbA1c < 5.7%の被験者

海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)(国際共同試験、検証試験)【海外データ】

対象：薬物治療歴のない18歳以上の先端巨大症患者358例
358例のうち、GCP違反があった22例を除外した336例をGCP違反除外解析対象とした。

試験デザイン：多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較第Ⅲ相試験、国際共同試験、検証試験

方法：対象を本剤40mg群(176例)とオクトレオチドLAR[®]20mg群(182例)にランダムに割り付け、コア期の12ヵ月[※]間、28日に1回筋肉内投与し、ベースライン時の糖尿病合併有無別に空腹時血糖値等の推移を検討した。
*本試験では1ヵ月=28日と定義した。

安全性評価項目：有害事象、臨床検査(空腹時血糖値、HbA1c等)等

安全性解析計画：試験薬投与開始後から最終投与日の56日後までに発現した事象を集計対象として、有害事象発現被験者数及び発現率を、投与群別、重症度別、試験薬との関連別、投与期間別に評価した。クロスオーバー前のすべての安全性解析はSAF、クロスオーバー後はCAS(crossover analysis set)を対象集団とし、MedDRA14.1版を使用した。

8) 海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)(承認時評価資料)

海外第Ⅲ相臨床試験PAOLA(C2402試験)(国際共同試験、検証試験)【海外データ】

対象：6ヵ月以上のSSA前治療でコントロール不良な18歳以上の先端巨大症患者198例

試験デザイン：多施設共同ランダム化二重盲検^{※1)}実薬^{※2)}対照並行群間比較第Ⅲ相試験、国際共同試験、検証試験

※1 投与薬非盲検、シブニフォー[®]LAR[®]用量二重盲検 ※2 オクトレオチドLAR[®]30mg又はランレオチド120mgを投与

方法：対象を前治療薬(オクトレオチドLAR[®]、ランレオチド)及びスクリーニングでのGH値(2.5~10µg/L、10µg/L超)を層別因子として、本剤40mg群(65例、筋肉内投与)、本剤60mg群(65例、筋肉内投与)、実薬対照群(68例、前治療薬の継続投与で、オクトレオチドLAR[®]は30mgを筋肉内投与、又はランレオチドは120mgを皮下投与)に1:1:1の比でランダム化した。それぞれ試験薬を28日に1回投与し、ベースライン時の糖尿病合併有無別に空腹時血糖値等の推移を検討した。

*本試験では1ヵ月=28日と定義した。

安全性評価項目：有害事象、臨床検査(空腹時血糖値、HbA1c等)等

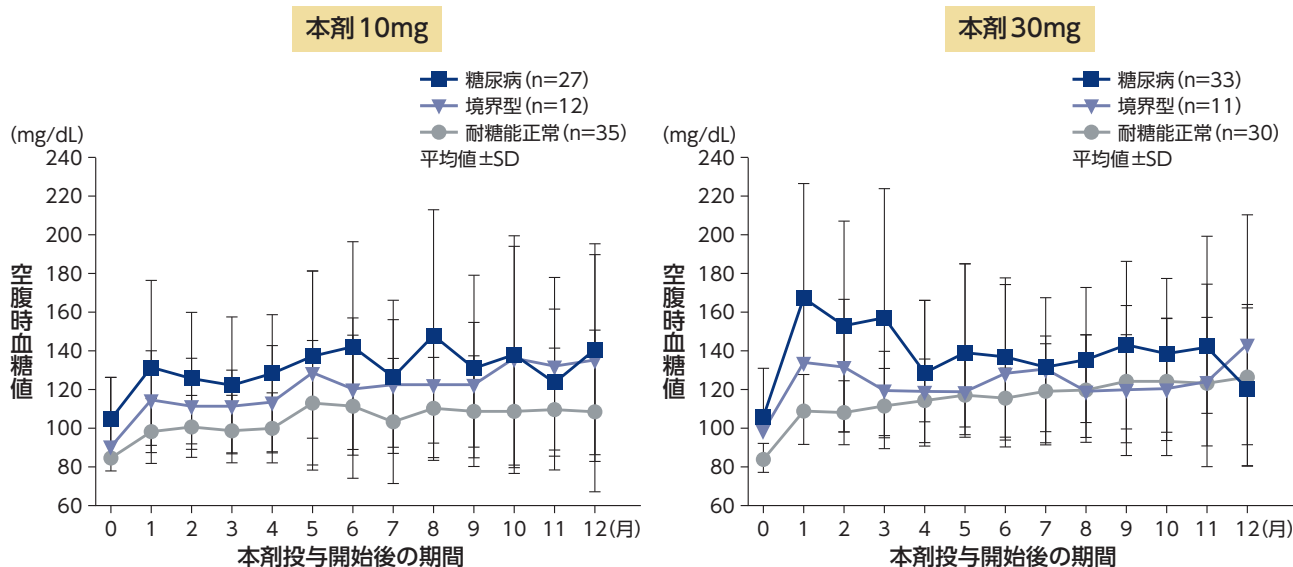
安全性解析計画：試験薬投与開始後から最終投与日の56日後までに発現した事象を集計対象として、有害事象発現数及び発現率を、投与群別、重症度別、試験薬との関連別、投与期間別に評価した。すべての安全性解析はSAFを対象集団とし、MedDRA16.0版を使用した。

9) 海外第Ⅲ相臨床試験(C2402試験)(承認時評価資料)

クッシング病患者

e) 空腹時血糖値：ベースライン時の糖尿病合併有無別の推移(コア期)

国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)⁵⁾



f) HbA1cの推移(コア期)

投与後2ヵ月まで上昇し、その後一定で推移しました[国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)]⁵⁻⁶⁾。

g) 高血糖の発現時期(コア期)

境界型^{※1}または耐糖能正常^{※2}の患者では、90例中45例に血糖異常^{※3}が発現し、発現までの期間の中央値(範囲)は84(21~1,149)日であり、10mg群[141.0(21~1,149)日]に比べて30mg群[57.0(21~469)日]で短縮しました[国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)]⁵⁻⁶⁾。

※1 境界型：糖尿病と診断されておらず、100mg/dL<空腹時血糖値<126mg/dL又は5.7%≤HbA1c<6.5%の被験者

※2 耐糖能正常：糖尿病と診断されておらず、境界型にも分類されない、空腹時血糖値<100mg/dL又はHbA1c<5.7%の被験者

※3 血糖異常：空腹時血糖値≥126mg/dL又はHbA1c≥6.5%の被験者

国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)(検証試験)

対 象：平均尿中遊離コルチゾール(mUFC)が基準値上限(ULN)の1.5倍以上5倍以下の、持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除術が不適応な新規クッシング病患者150例(日本人11例、以下同様)

試験デザイン：多施設共同ランダム化二重盲検非対照国際共同第Ⅲ相試験、検証試験

方 法：対象をスクリーニング時のmUFCを層別因子(ULNの1.5倍以上2倍未満、2倍以上5倍以下)として、本剤投与開始量10mg群[74(7)例]又は30mg群[76(4)例]に1:1の比でランダム化し、コア期の12ヵ月間、28日に1回筋肉内投与し、ベースライン時の糖尿病合併有無別に空腹時血糖値等の推移を検討した。

*本試験では、1ヵ月=28日と定義した。

安全性評価項目：有害事象、臨床検査(空腹時血糖値、HbA1c等)等

安全性解析計画：有害事象は、本剤投与開始後から最終投与日の56日後までに発現した事象を集計対象とし、投与群別、重症度別、治験薬との関連別、投与期間別、コア期の最終投与量別、ベースラインの糖尿病状態別に、有害事象の発現症例数及び発現率を算出した。すべての安全性解析はSAF(safety analysis population：ランダム化され、本剤を1回以上投与されたすべての症例)を対象集団とし、MedDRA日本語版18.1版を使用した。

5) 国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)(承認時評価資料)

3) 糖尿病治療薬について

糖尿病治療薬の選択

- 糖尿病治療ガイドラインに従って、患者の状態を考慮のうえ、適切な糖尿病治療薬を選択してください。
- 本剤はインスリン分泌抑制作用を有するため、インスリン分泌促進系の薬剤〔スルホニル尿素 (SU) 薬、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)、DPP-4 阻害薬または GLP-1 受容体作動薬〕、またはインスリンの投与が推奨されます。目安としては、血糖値が 130mg/dL を超えるような場合には、糖尿病治療薬の投与を考慮し、血糖値が 160mg/dL を超えるような場合には、まず、糖尿病専門医と相談し、患者の状態を考慮のうえ、インスリン投与を考慮することを推奨します。
- SGLT2 阻害薬は糖尿病性ケトアシドーシスを起こす可能性があるため、推奨されません。

[病態に合わせた血糖降下薬の選択]

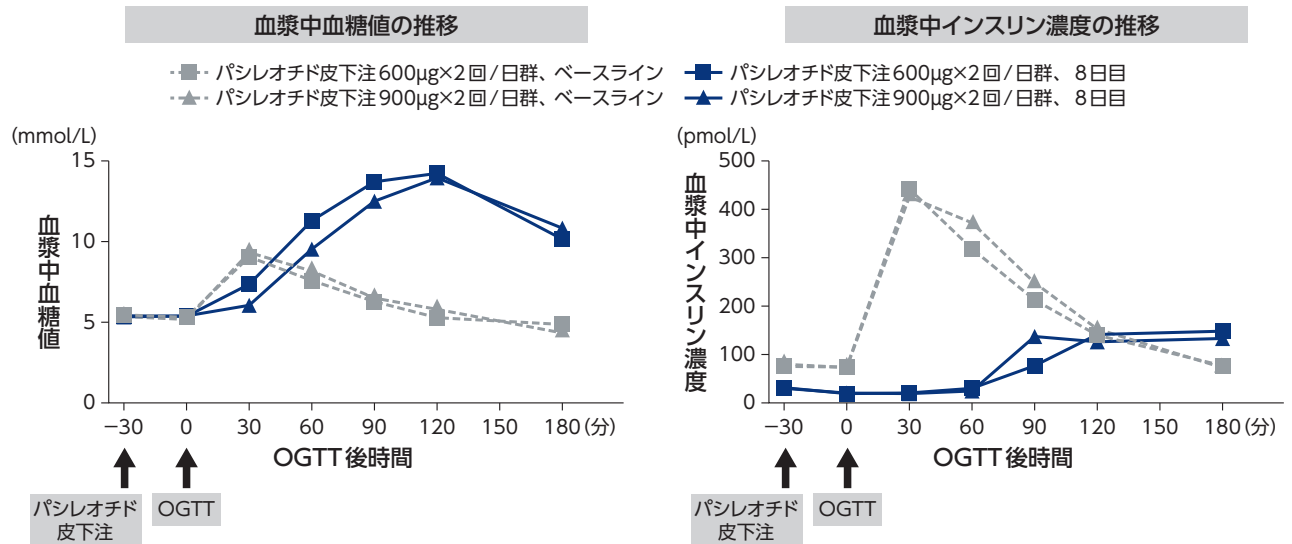
機序	種類	主な作用	
インスリン分泌非促進系	ビグアナイド薬	肝臓での糖産生抑制	
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン抵抗性改善	
	α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	
	SGLT2 阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	
インスリン分泌促進系	血糖依存性	DPP-4 阻害薬	GLP-1 と GIP の分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制
		GLP-1 受容体作動薬	DPP-4 阻害薬による分解を受けずに GLP-1 作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制
	血糖非依存性	スルホニル尿素 (SU) 薬	インスリン分泌の促進
		速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善
インスリン製剤	①基礎インスリン製剤 (持効型溶解インスリン製剤, 中間型インスリン製剤) ②追加インスリン製剤 (超速効型インスリン製剤, 速効型インスリン製剤) ③超速効型あるいは速効型と中間型を混合した混合型インスリン製剤 ④超速効型と持効型溶解の配合溶解インスリン製剤	超速効型や速効型インスリン製剤は, 食後高血糖を改善し, 持効型溶解や中間型インスリン製剤は空腹時高血糖を改善する	

参考 本剤投与時の高血糖発現機序及び治療薬を検討した臨床試験成績

健康成人を対象にパシレオチドニアスパラギン酸塩（皮下注用製剤で国内未承認、以下パシレオチド皮下注）投与時の高血糖発現機序及び治療薬について検討した臨床試験から、以下の結果が得られています。

a) 海外第Ⅱ相臨床試験 (B2216 試験) : 血糖、インスリンプロファイルへの影響 [健康成人、海外データ]¹⁰⁾

健康成人男性45名に3~10日目にパシレオチド皮下注 [600 μ g群 (n=19)、900 μ g群 (n=19)、1200 μ g群 (n=7)] を投与し、経口糖負荷試験 (OGTT)、2段階高血糖クランプ試験、2段階インスリン抵抗性 (HEC) 試験を1~3日目と8~10日目に実施しました。その結果、パシレオチド皮下注投与により経口糖負荷後のインスリン分泌は抑制され、肝臓・末梢ともにインスリン感受性に影響はありませんでした。

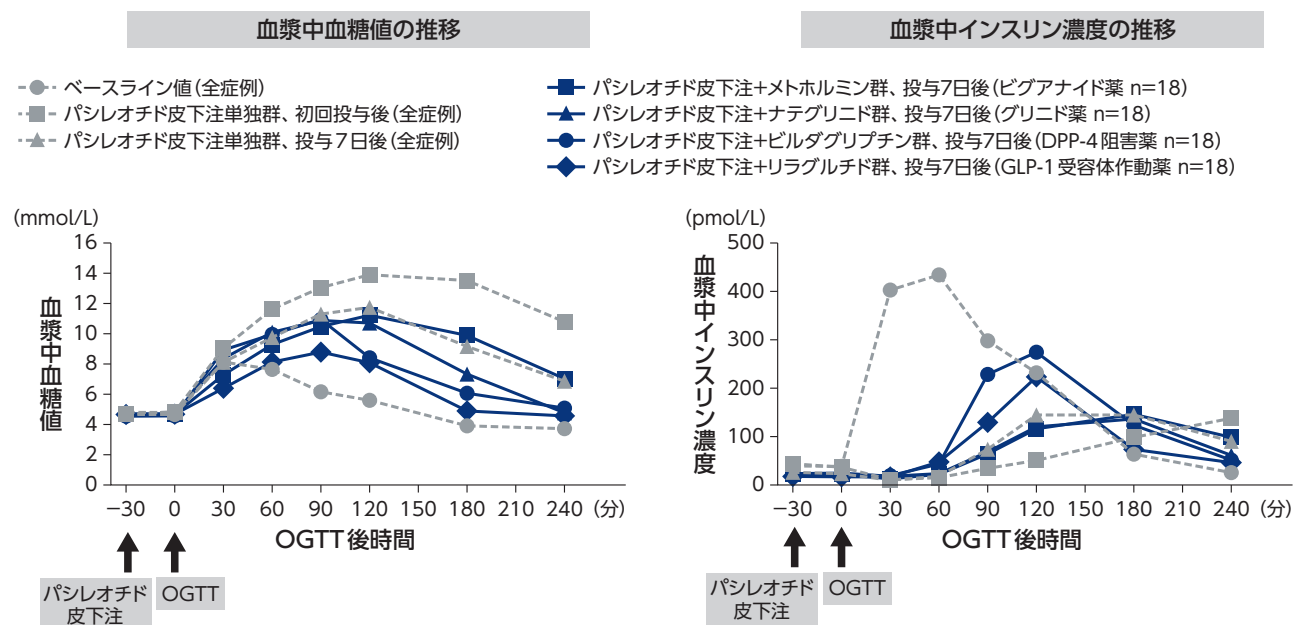


- 方 法:** 健康成人男性45名を、パシレオチド皮下注 600 μ g \times 2回/日群 (n=19)、900 μ g \times 2回/日群 (n=19)、1200 μ g \times 2回/日群 (n=7) にランダムに割り付け、1日目にOGTTを実施し血糖値が正常の場合、2日目に2段階高血糖クランプ試験、3日目にHEC試験を行った。3日目夕方より10日目朝までパシレオチド皮下注を投与し、8~10日目にそれぞれ、OGTT、2段階高血糖クランプ試験、HEC試験を行い、すべての試験施行時に、血糖値、血中インスリン値等を経時的に測定した。(ランダム化、二重盲検、単一施設、第Ⅱ相試験)
- C O I:** 本研究はノバルティスの資金により実施し、論文編集に関わる費用をノバルティスが負担している。著者にノバルティスのコンサルティングを行っているものが1名、ノバルティスの社員が1名含まれている。

10) Henry RR, et al., J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98 (8) : 3446-53. (20160694)

b) 海外第I相臨床試験(B2124試験)：糖尿病治療薬併用の影響[健康成人、海外データ]¹¹⁾

健康成人男性90名にパシレオチドニアスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認、以下パシレオチド皮下注)600 μ g \times 2回/日(n=18)を投与した単独群と、パシレオチド皮下注600 μ g \times 2回/日と糖尿病治療薬としてビッグアナイド薬(n=18)、グリニド薬(n=18)、DPP-4阻害薬(n=18)及びGLP-1受容体作動薬(n=18)を併用投与した群でグルコース代謝への影響を検討しました。その結果、パシレオチド投与時の血糖上昇に対しては、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬が有効である可能性が示されました。



- 方 法**：健康成人男性90名を、パシレオチド皮下注600 μ g \times 2回/日単独群と、パシレオチド皮下注にビッグアナイド薬、グリニド薬、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬をそれぞれ併用した群(各群n=18、計5群)にランダムに割り付け、7日間投与した。パシレオチド皮下注投与前日と、投与1日目及び7日目にOGTTを施行し、血糖値、血漿中インスリン濃度等を経時的に測定した。(ランダム化、非盲検、単一施設、第I相試験)
- C O I**：本試験はノバルティスの資金により実施し、論文編集に関わる費用をノバルティスが負担している。著者にノバルティスの社員が3名含まれている。

11) Breitschaft A. et al., Diabetes Res Pract. 2014; 103 (3) : 458-65. [20160695]

4. 効能又は効果

- 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I(ソマトメジン-C)分泌過剰状態及び諸症状の改善
 先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)
- クッシング病(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

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

通常、成人にはパシレオチドとして40mgを4週毎に3ヵ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて20mg、40mg又は60mgを4週毎に投与する。クッシング病の場合通常、成人にはパシレオチドとして10mgを4週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は40mgとする。

〈クッシング病〉

通常、成人にはパシレオチドとして10mgを4週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は40mgとする。

3. シグニフォー[®]LAR[®]投与時の 高血糖関連の副作用 / 有害事象発現状況・発現時期

1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者 高血糖関連の副作用

- 日本人の先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 (C1202 試験) のコア期 (48週) では、33 例中 23 例 (69.7%) に高血糖関連の副作用が発現し、うち 5 例 (15.2%) に Grade^{*}3 又は 4 の事象が発現しました⁷⁾。
- 薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (C2305 試験) の本剤群では、コア期 (12ヵ月) に 167 例中 93 例 (55.7%) に高血糖関連の副作用が発現し、うち 12 例 (7.2%) に Grade3 又は 4 の事象が発現しました。また、本剤群の 1 例に糖尿病性高血糖昏睡が、オクトレオチド LAR[®] から本剤に切替えた患者 1 例に糖尿病性ケトアシドーシスが発現しました (患者の詳細は 6. ケースレポート Q&A 参照)⁸⁾。
- SSA 前治療でコントロール不良な外国人先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 PAOLA (C2402) 試験の本剤 40mg 群及び 60mg 群では、コア期 (24週) にそれぞれ 63 例中 38 例 (60.3%) 及び 62 例中 36 例 (58.1%) に高血糖関連の副作用が発現し、うちそれぞれ 7 例 (11.1%) 及び 8 例 (12.9%) に Grade3 又は 4 の事象が発現しました⁹⁾。

※ 有害事象の重症度は米国国立がん研究所 (NCI) 有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 3.0 版を用いて評価した。なお、Grade 5 は使用せず、該当する有害事象が CTCAE にない場合は、Grade 1 : 軽度、Grade 2 : 中等度、Grade 3 : 高度、Grade 4 : 生命を脅かす有害事象の 4 種の Grade とした。

日本人先端巨大症・下垂体性巨人症患者 国内第Ⅱ相臨床試験 (C1202 試験) : 全症例、コア期 (48週)⁷⁾

副作用発現状況	全症例 (n=33)	
	全 Grade n (%)	Grade3/4 n (%)
高血糖関連事象	23 (69.7)	5 (15.2)
高血糖	14 (42.4)	3 (9.1)
糖尿病	8 (24.2)	2 (6.1)
耐糖能障害	4 (12.1)	1 (3.0)
血中ブドウ糖増加	1 (3.0)	0

データカットオフ日: 2015年4月2日

薬物治療歴のない外国人先端巨大症患者 海外第Ⅲ相臨床試験 (C2305 試験)

: 本剤投与群、コア期 (12ヵ月) [海外データ]⁸⁾

副作用発現状況	本剤投与群 (n=167)	
	全Grade n (%)	Grade3/4 n (%)
高血糖関連事象	93 (55.7)	12 (7.2)
高血糖	46 (27.5)	3 (1.8)
糖尿病	30 (18.0)	7 (4.2)
血中ブドウ糖増加	13 (7.8)	0
2型糖尿病	11 (6.6)	2 (1.2)
グリコヘモグロビン増加	8 (4.8)	0
空腹時血糖値異常	6 (3.6)	0
耐糖能障害	2 (1.2)	0
糖尿病性高血糖昏睡	1 (0.6)	1 (0.6)

データカットオフ日: 2011年12月29日

SSAによる薬物前治療でコントロール不良な外国人先端巨大症患者 海外第Ⅲ相臨床試験 PAOLA (C2402) 試験

: 本剤投与群、コア期 (24週) [海外データ]⁹⁾

副作用発現状況	本剤 40mg 群 (n=63)		本剤 60mg 群 (n=62)	
	全Grade n (%)	Grade3/4 n (%)	全Grade n (%)	Grade3/4 n (%)
高血糖関連事象	38 (60.3)	7 (11.1)	36 (58.1)	8 (12.9)
高血糖	21 (33.3)	7 (11.1)	18 (29.0)	5 (8.1)
糖尿病	12 (19.0)	0	16 (25.8)	2 (3.2)
血中ブドウ糖増加	3 (4.8)	0	4 (6.5)	0
耐糖能障害	1 (1.6)	0	3 (4.8)	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	2 (3.2)	0
2型糖尿病	0	0	2 (3.2)	0
糖尿病コントロール不十分	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)
耐糖能低下	1 (1.6)	0	0	0
空腹時血糖値異常	1 (1.6)	0	0	0

データカットオフ日: 2013年1月22日

2) クッシング病患者 高血糖関連の有害事象発現状況

持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除が不適応な新規クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (G2304 試験) において、高血糖関連有害事象の発現率は150例中115例 (76.7%) であり、Grade3の高血糖関連の有害事象の発現率は35例 (23.3%) でした。Grade4の高血糖関連有害事象はみられませんでした⁵⁾。

持続性又は再発性のクッシング病患者、あるいは下垂体腺腫の外科的切除が不適応な新規クッシング病患者国際共同第Ⅲ相臨床試験 (G2304 試験)

: 本剤投与群 (SAF)、コア期 (12ヵ月) [日本人含む海外データ]⁵⁾

有害事象発現状況	全Grade n(%)		
	本剤10mg群 (n=74)	本剤30mg群 (n=76)	全症例 (n=150)
高血糖関連事象	53(71.6)	62(81.6)	115(76.7)
高血糖	36(48.6)	36(47.4)	72(48.0)
糖尿病	14(18.9)	18(23.7)	32(21.3)
血中ブドウ糖増加	6(8.1)	8(10.5)	14(9.3)
グリコヘモグロビン増加	4(5.4)	4(5.3)	8(5.3)
2型糖尿病	3(4.1)	4(5.3)	7(4.7)
耐糖能障害	2(2.7)	3(3.9)	5(3.3)
血中インスリン減少	1(1.4)	1(1.3)	2(1.3)
糖尿	2(2.7)	0	2(1.3)
空腹時血中ブドウ糖不良	1(1.4)	0	1(0.7)
1型糖尿病	1(1.4)	0	1(0.7)
Grade3/4の高血糖関連事象	17(23.0)	18(23.7)	35(23.3)
本剤との関連を否定できない高血糖関連事象	52(70.3)	61(80.3)	113(75.3)
重篤な高血糖関連事象	2(2.7)	0	2(1.3)
投与中止に至った高血糖関連事象	4(5.4)	4(5.3)	8(5.3)
用量調節が必要となった高血糖関連事象	6(8.1)	7(9.2)	13(8.7)

データカットオフ日: 2015年11月10日

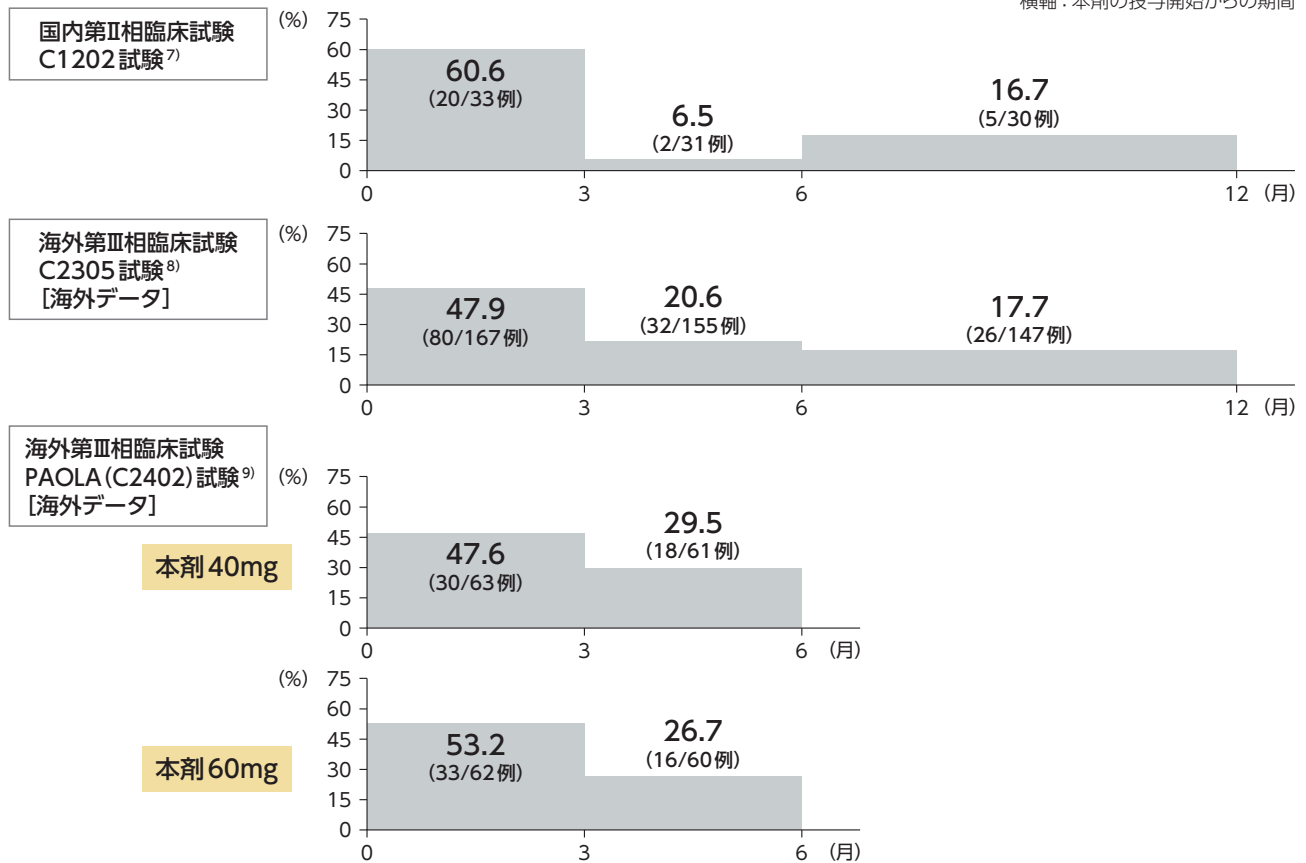
3) 高血糖関連の有害事象発現時期

本剤の投与3~4ヵ月後までに高血糖関連の有害事象の多くが発現していました。

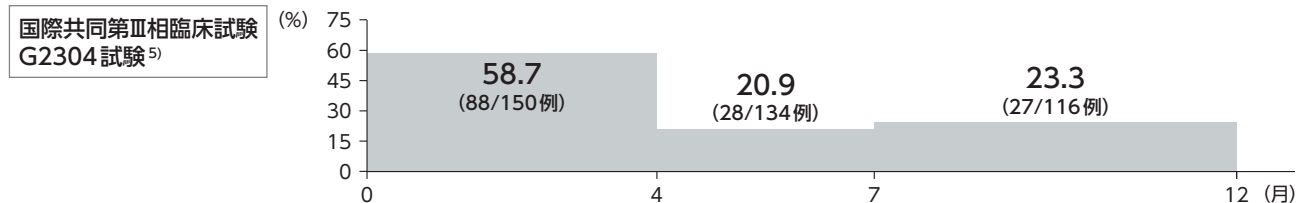
[各臨床試験コア期の投与期間別の高血糖関連有害事象発現率]

先端巨大症・下垂体性巨人症患者

縦軸：有害事象発現率 (%)
横軸：本剤の投与開始からの期間



クッシング病患者



*各試験では、1ヵ月=28日と定義した。

4. シグニフォー®LAR®による高血糖の発現機序

1) sstr 受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)

- 本剤は、sstr サブタイプ1~5のうち、sstr5、2、3、1の順に高い結合親和性を示します。

[ヒトsstr1~5に対する本剤及びオクトレオチドの結合親和性] (*in vitro*)¹²⁾

化合物	IC ₅₀ (nM)				
	sstr1	sstr2	sstr3	sstr4	sstr5
パシレオチド	9.3±0.1	1.0±0.1	1.5±0.3	>100	0.16±0.01
オクトレオチド	280±80	0.38±0.08	7.1±1.4	>1000	6.3±1.0

競合リガンド結合に対する阻害活性の50%阻害濃度 (IC₅₀) の平均値 ±SE (n=3~7)

方法: 各ヒトsstrを発現させたCHO細胞 (sstr1~4) 及びCOS細胞 (sstr5) 由来細胞膜標品を用いた競合的結合試験で、ヒトsstrサブタイプに対する各被験化合物の結合親和性を検討した。sstrリガンドには [¹²⁵I] Tyr11-SRIF-14を用いた。

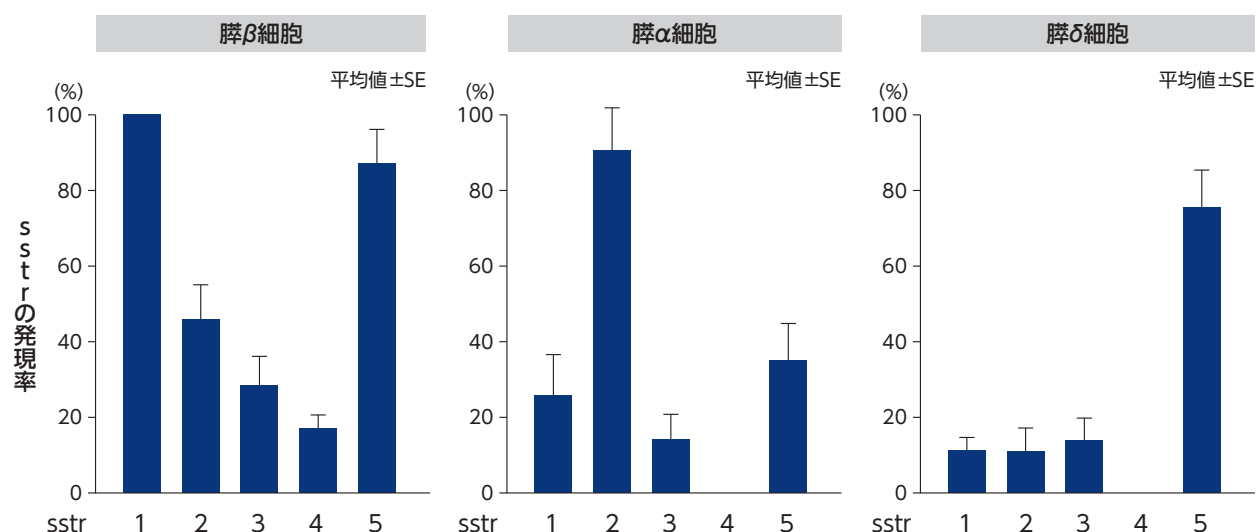
CHO細胞: チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 COS細胞: アフリカミドリザル腎臓由来細胞 SRIF: 成長ホルモン放出抑制因子

12) Bruns C. et al., Eur J Endocrinol. 2002; 146 (5) : 707-16. (20160593)

2) インスリン・グルカゴン分泌抑制に関するsstrの発現 (*in vitro*)

- ヒトのインスリン分泌細胞である膵β細胞にはすべてのsstrサブタイプが発現していますが、特にsstr1及びsstr5が多く発現しており、ソマトスタチンはこれらに結合することでインスリン分泌を抑制します。
- 一方、グルカゴン分泌細胞である膵α細胞ではsstr2が多く発現しており、ソマトスタチンはsstr2に結合することでグルカゴンの分泌を抑制します。

[膵β、α、δ細胞でのsstr1~5の発現の定量分析]¹³⁾



方法: 膵臓 (n=3) からそれぞれ8~20膵島をサンプリングし、その中でsstrの各サブタイプが発現している膵β、α、δ細胞の平均割合を測定した。サンプリングされた膵島の大きさが様々であったことから、各sstrサブタイプの分析は、膵β細胞 (インスリン陽性細胞) は平均1081個、膵α細胞 (グルカゴン陽性細胞) は平均432個、膵δ細胞 (ソマトスタチン陽性細胞) は平均221個が対象となった。

13) Kumar U. et al., Diabetes. 1999; 48 (1) : 77-85.

3) 本剤によるインスリン分泌抑制への影響(ラット)

- sstr2に選択的なオクトレオチドに比べて、sstr5にさらに高い親和性を示す本剤は、膵β細胞上のsstr5を介し、より強力にインスリン分泌を抑制します。
- グルコース刺激によるインスリン分泌を50%抑制する皮下投与量は、オクトレオチドが84.4μg/kgであるのに対し、パシレオチドは0.83μg/kgでした。

[ラットにおける各種ペプチドホルモン血漿中濃度に対する影響]¹⁴⁾

化合物		基礎GH ID ₅₀ SC1時間後	基礎GH ID ₅₀ SC6時間後	刺激下インスリン ID ₅₀ SC1時間後	刺激下グルカゴン ID ₅₀ SC1時間後	刺激下ガストリン ID ₅₀ SC1時間後
パシレオチド	n	3	2	3	2	2
	平均値(μg/kg)	0.22	5.5	0.83	74.00	949.0
	SE	0.12-0.4	4.6, 6.6	0.70-0.99	62, 88	600, 1500
オクトレオチド	n	22	6	8	6	6
	平均値(μg/kg)	0.13	23.7	84.4	1.69	25.7
	SE	0.11-0.16	16.9-33.2	62.8-113.6	1.43-2.00	15.5-42.6

SE: 標準誤差の範囲、n=2の場合は、各実験の値を並べて記載した。SC(Subcutaneous injection): 皮下投与、ID₅₀: 50%阻害用量

方法: 雄性Sprague-Dawleyラットを麻酔し、パシレオチド、オクトレオチドを皮下投与した。1時間後又は6時間後に断頭採血(GH、ガストリン測定用)又は門脈採血(インスリン、グルカゴン測定用)を行った。インスリン、グルカゴン及びガストリンの分泌は、それぞれグルコース、インスリン及びシメチジンにより刺激した。血漿中ホルモン濃度はいずれも放射免疫測定法(RIA)により測定した。

14) 社内資料: 各種ペプチドホルモンの血漿中濃度に対する影響(ラット) [20160687]

- 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することから、糖尿病合併の有無にかかわらず、本剤投与時には、高血糖の発現を念頭に治療する必要があります。
- 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高血糖昏睡といった重症化を防ぐため、適切な間隔で血糖値のモニタリングを実施し、高血糖をマネジメントすることが重要です。
- 本剤投与直後からインスリン分泌が抑制されることが予測されますので、高血糖の検出のために投与早期からの血糖値のモニタリングが有用です。

5. まとめ

- 本剤は、sstr5、2、3、1の順に高い親和性を示すSSAであり、これらの受容体に結合し活性化することにより、GH、IGF-1及びACTHの分泌を抑制する薬剤です。
- その作用機序であるソマトスタチン受容体活性化を介した作用により、膵臓からのインスリン分泌を抑制します。そのため本剤投与患者では常に高血糖の発現リスクを考慮する必要があります。実際、国内外の臨床試験での本剤投与群の高血糖関連事象の発現率は6割以上であり、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高血糖昏睡といった高血糖緊急症を発症した患者がそれぞれ1例ずつ報告されています。一方、クッシング病患者を対象としたG2304試験では、ケトアシドーシスなどの高血糖緊急症は認められませんでした。
- 急性の糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性高血糖昏睡を未然に防ぐためには、早期に高血糖を発見することが必要です。そのため、投与開始後1ヵ月、または増量後4～6週までは全患者に週1回、投与開始後1ヵ月から3ヵ月までは非糖尿病患者では1～2週に1回、糖尿病合併患者では引き続き週1回、空腹時血糖値測定を推奨します。すでにインスリンを投与されている患者の場合は血糖自己測定を使用します。
また、高血糖の発現(目安：空腹時血糖値160mg/dL以上)を確認したら、糖尿病専門医と相談し、患者の状態に応じて、インスリン投与を考慮することを推奨します。
- インスリン投与を含む適切な糖尿病治療により血糖値が改善した場合、本剤は減量せず投与を継続することも可能です。
- 本剤投与による高血糖は、適切な血糖値のモニタリングを実施し、必要に応じた糖尿病治療を行うことが重要です。本剤投与を継続し、先端巨大症・下垂体性巨人症及びクッシング病の症状を改善するためにも、適切な高血糖マネジメントの実施をお願いいたします。

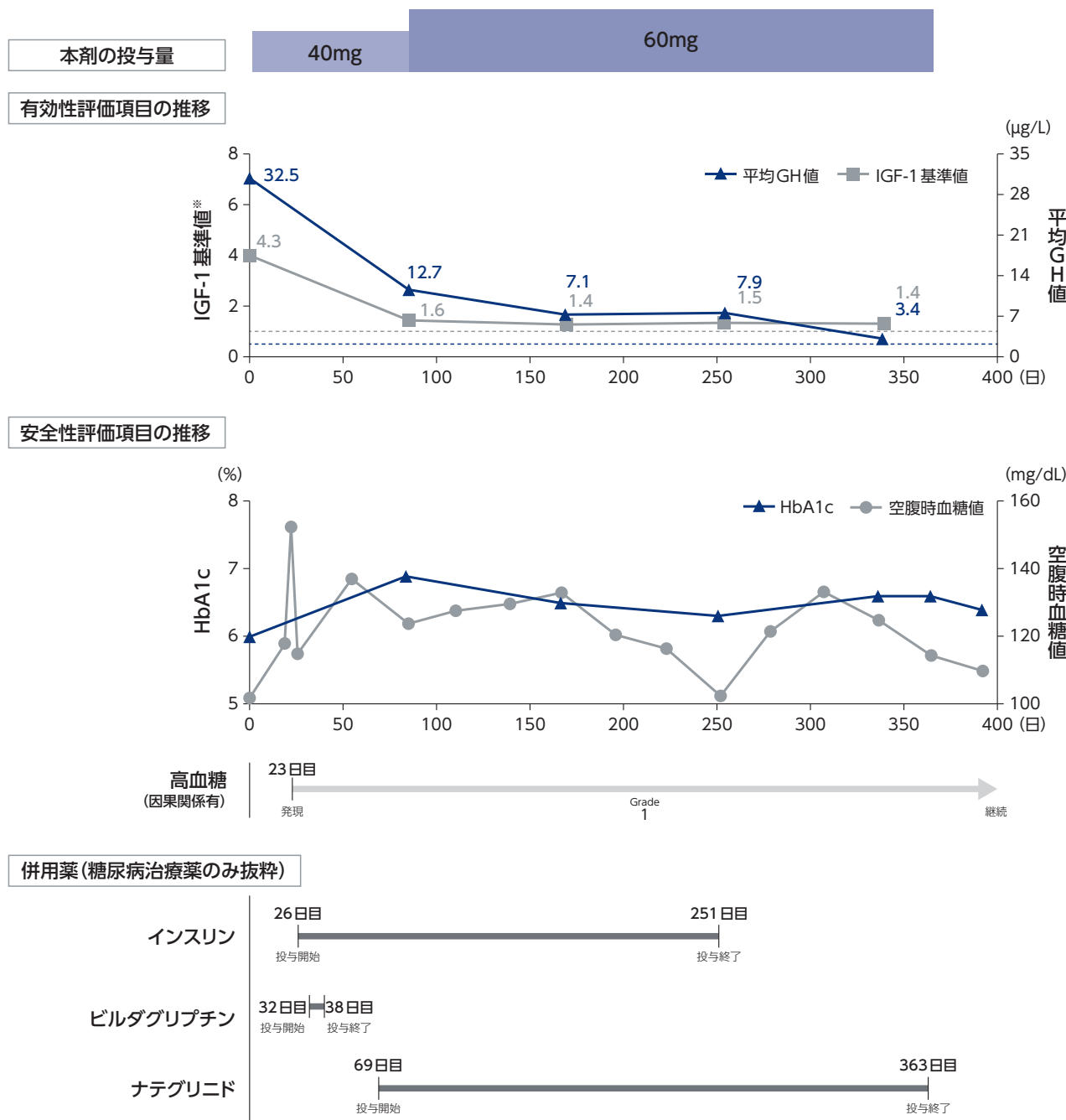
6. ケースレポート

掲載した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません。

1) インスリンで血糖コントロールが良好であったケース

先端巨大症患者 前治療のSSAでコントロール不良、34歳、女性[国内第II相臨床試験(C1202試験)]⁷⁾

【身長/体重】 168.0cm/60.0kg 【BMI】 21.3kg/m² 【診断日】 2011年(診断からの期間: 23ヵ月)
 【手術歴】 経蝶形骨洞手術(2011年)
 【既往歴】 なし
 【合併症】 胆石症(2011年)
 【前治療薬】 オフトレオチド(200μg/日、20mg、30mg、40mg)、カベルゴリン(0.75mg/週)
 【本剤投与開始前からの併用薬】 ロキソプロフェン、SG配合薬



※ IGF-1基準値=IGF-1測定値/性別及び年齢別の基準値上限

2) DPP-4 阻害薬、グリニド薬及びGLP-1 受容体作動薬で血糖コントロールが良好であったケース

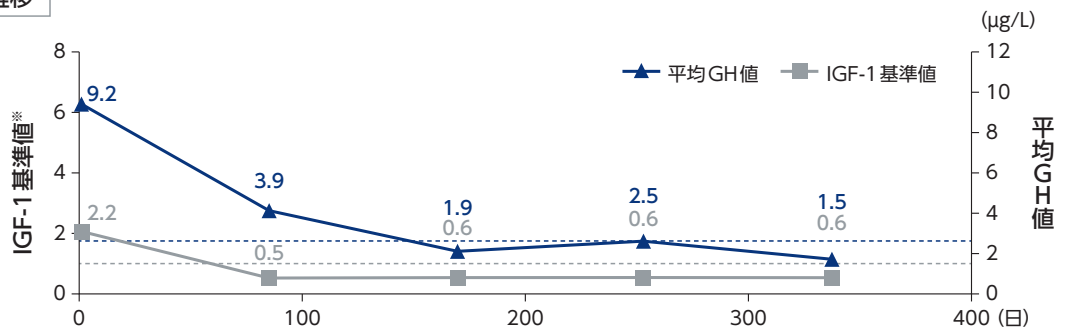
先端巨大症患者 前治療のSSAでコントロール不良、66歳、男性[国内第II相臨床試験(C1202試験)]⁷⁾

【身長/体重】 173.8cm/66.6kg 【BMI】 22.0kg/m² 【診断日】 1992年(診断からの期間: 261ヵ月)
 【手術歴】 経蝶形骨洞手術(1992年)
 【既往歴】 なし
 【合併症】 便秘、糖尿病、脂質異常症、糖尿病性神経障害、高血圧、大動脈瘤、副腎不全(いずれも2013年)
 【前治療薬】 オクトレオチドLAR[®](20mg)
 【本剤投与開始前からの併用薬】 テルミサルタン、ロスバスタチン、ビルダグリプチン、ヒドロコルチゾン、酸化マグネシウム、アムロジピン

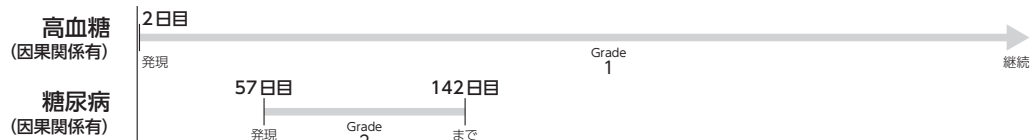
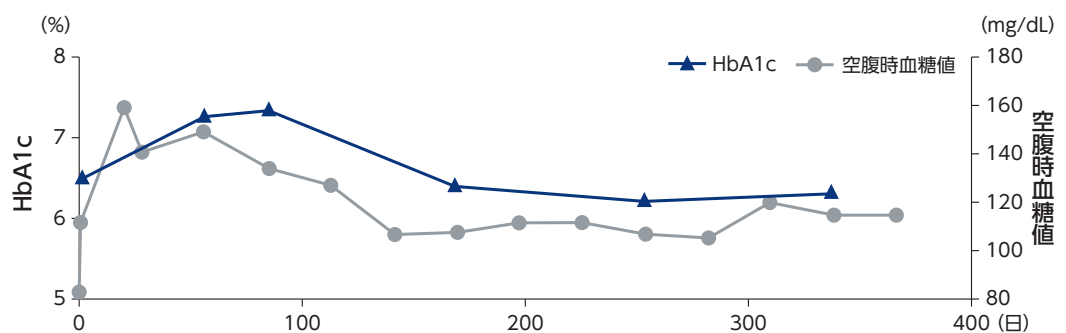
本剤の投与量

20mg

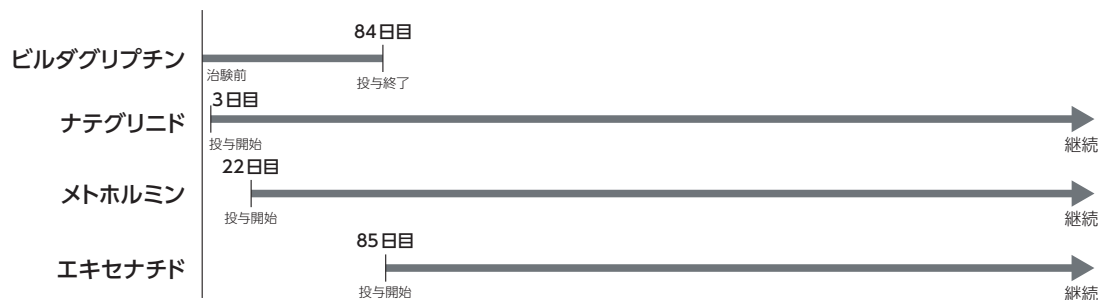
有効性評価項目の推移



安全性評価項目の推移



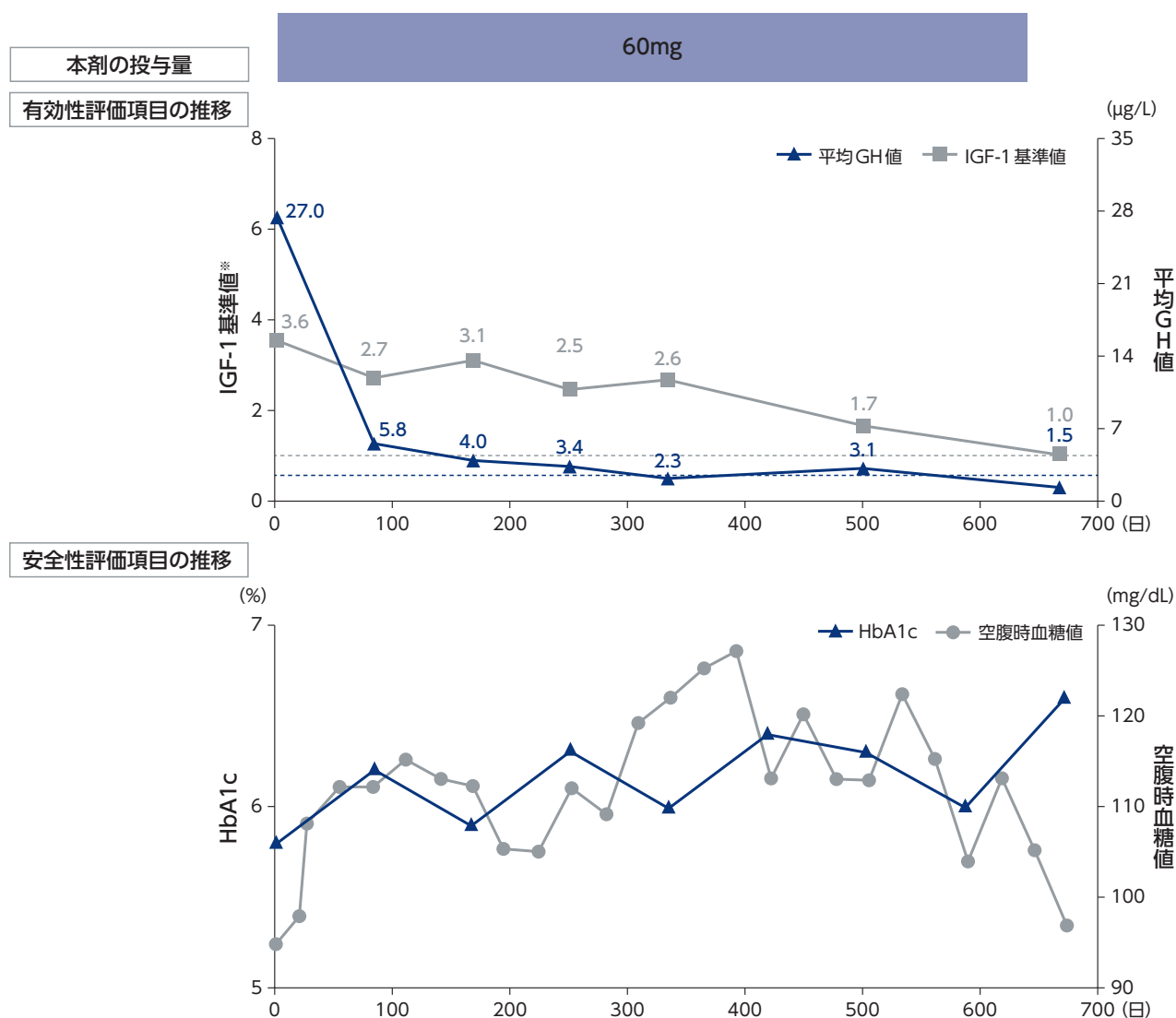
併用薬(糖尿病治療薬のみ抜粋)



3) 糖尿病治療薬無しで血糖コントロールが可能であったケース

先端巨大症患者 前治療のSSAでコントロール不良、33歳、男性[国内第II相臨床試験(C1202試験)]⁷⁾

【身長/体重】 179.5cm/105.0kg 【BMI】 32.6kg/m² 【診断日】 2005年(診断からの期間:91ヵ月)
 【手術歴】 経頭蓋手術、内視鏡的経蝶形骨手術(いずれも2005年)、経頭蓋手術(2006年)
 【既往歴】 なし
 【合併症】 性腺機能低下症(2005年)
 【前治療薬】 オクトレオチドLAR[®](40mg)、カベルゴリン(1mg/日)
 【本剤投与開始前からの併用薬】 テストステロンエナンチ酸エステル注射液



※ IGF-1 基準値=IGF-1 測定値/性別及び年齢別の基準値上限

Q&A

Q：糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高血糖昏睡を発現した患者の詳細を教えてください。

A：以下に、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高血糖昏睡を発現した患者の経過を示します。

1) 糖尿病性ケトアシドーシスを起こしたケース [海外データ]

先端巨大症患者 SSAによる治療歴なし、36歳、女性(韓国) [海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)]⁸⁾

【身長/体重】 160.0cm/66.0kg 【BMI】 25.8kg/m² 【診断日】 2003年(診断からの期間：60ヵ月)

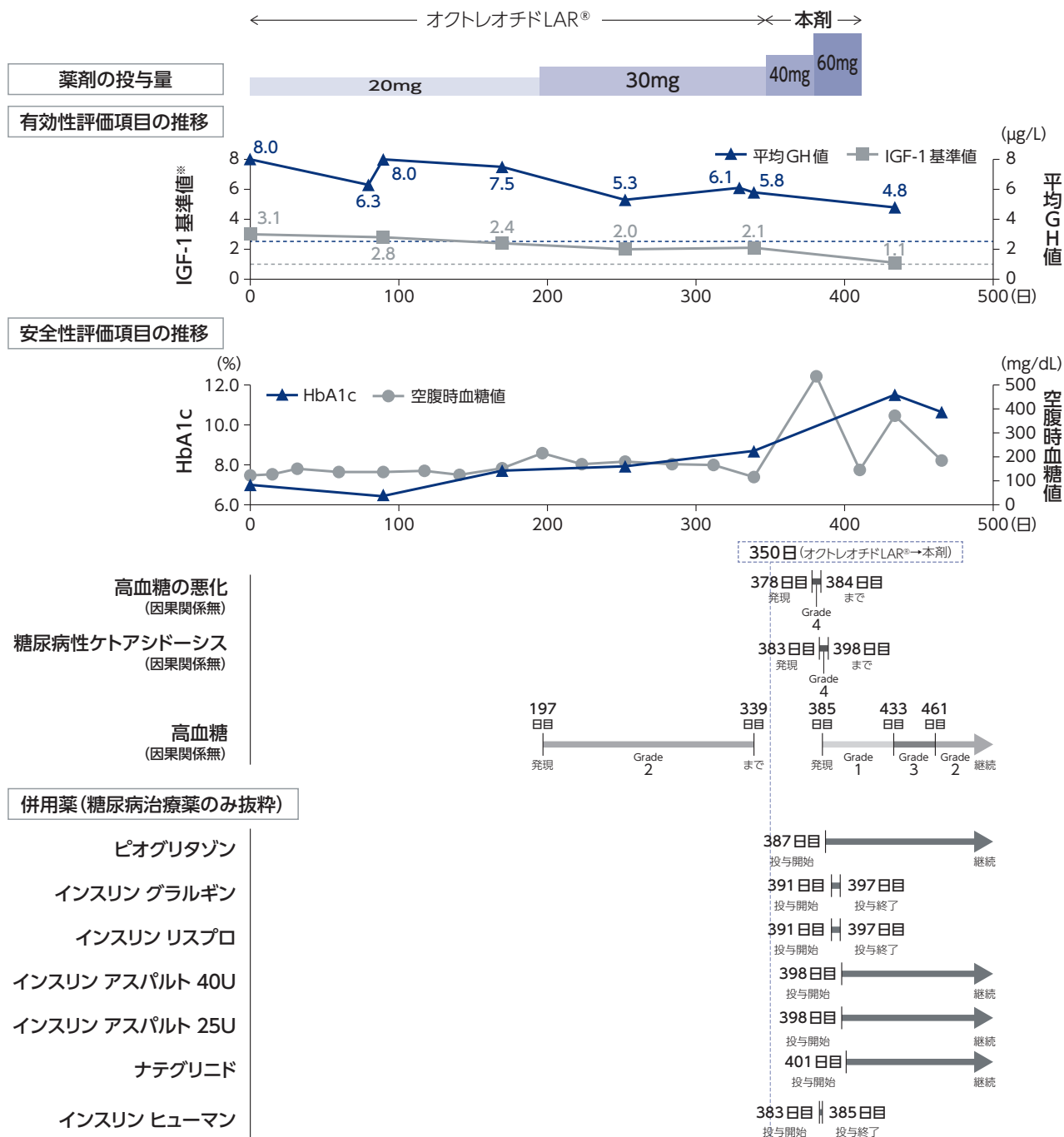
【手術歴】 下垂体手術(2003年)

【既往歴】 なし

【合併症】 糖尿病、高トリグリセリド血症(いずれも2008年)

【前治療薬】 なし

【本剤投与開始前からの併用薬】 なし



2) 糖尿病性高血糖昏睡を起こしたケース [海外データ]

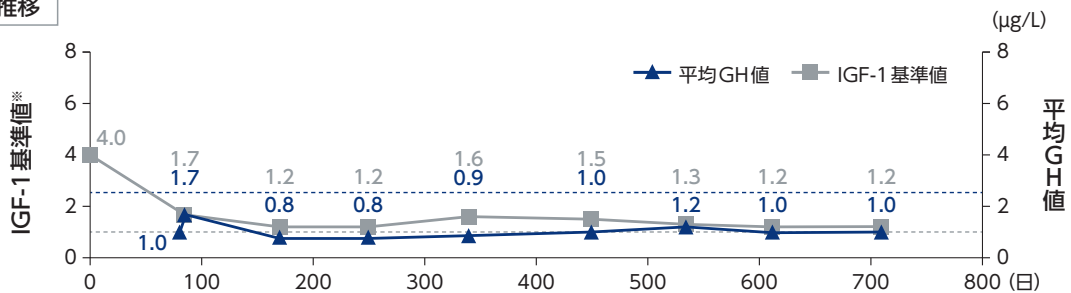
先端巨大症患者 SSAによる治療歴なし、53歳、女性(トルコ) [海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)]⁸⁾

【身長/体重】 163.0cm/81.5kg 【BMI】 30.7kg/m² 【診断日】 2009年(診断からの期間:6ヵ月)
 【手術歴】 なし
 【既往歴】 甲状腺腫、腔懸濁液処置(いずれも1994年)、甲状腺機能低下症(2001年)
 【合併症】 高血圧(1997年)
 【前治療薬】 なし
 【本剤投与開始前からの併用薬】 ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド

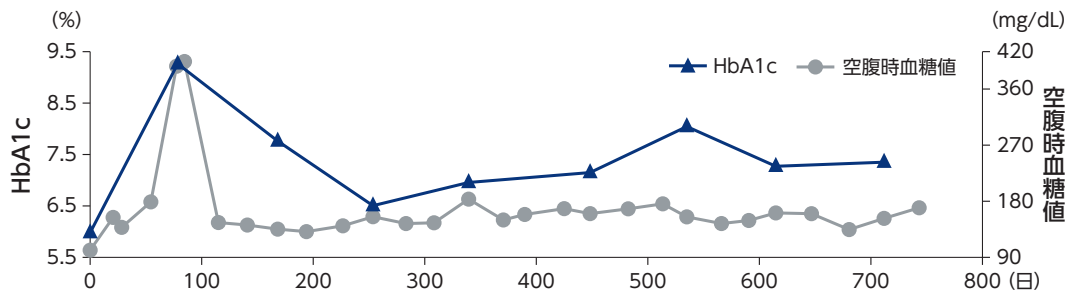
本剤の投与量



有効性評価項目の推移



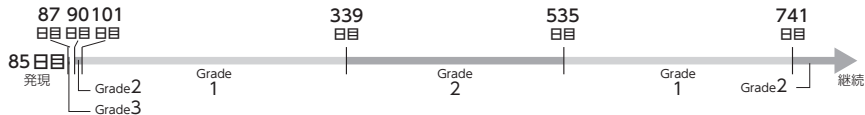
安全性評価項目の推移



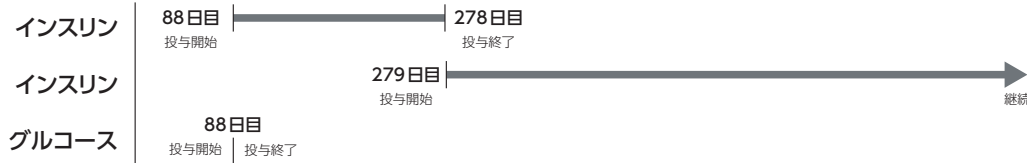
糖尿病性高血糖昏睡 (因果関係有)

88日目 | 89日目
発現 | まで
Grade 3

高血糖 (因果関係有)



併用薬 (糖尿病治療薬のみ抜粋)



※ IGF-1 基準値=IGF-1 測定値/性別及び年齢別の基準値上限

第2部 副作用マネジメント

国内外の臨床試験において、本剤使用による高血糖以外の有害事象の発現頻度、重症度は他のソマトスタチンアナログと同程度でした^{5), 7-9)}。

本冊子第2部では、本剤使用においても発現する可能性のある、徐脈、QT延長、肝機能障害、低コルチゾール血症に関する情報を添付文書より抜粋してまとめました。本剤処方のご参考にしていただきますようお願いいたします。

個々の副作用に対して実施すべき検査や処置とその時期 27

1. 徐脈 28

2. QT延長 30

3. 肝機能障害 32

4. 低コルチゾール血症 34

個々の副作用に対して実施すべき検査や処置とその時期



シグニフォー®LAR®筋注用キット 添付文書 2020年4月作成(第1版、承継に伴う作成)

1. 徐脈

■ 発現機序

本剤による徐脈の発現機序は不明ですが、ソマトスタチンを用いた動物実験において洞房伝導の抑制¹⁵⁾や陰性変力作用¹⁶⁾がみられています。

■ 臨床試験での発現状況

先端巨大症・下垂体性巨人症患者

国内第Ⅱ相 臨床試験 (C1202試験) ⁷⁾	コア期(48週後)	
	全症例(n=33)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	3(9.1)	—

データカットオフ日：2015年4月2日

海外第Ⅲ相 臨床試験 (C2305試験) ⁸⁾	コア期(12ヵ月後)			
	本剤群 (n=167)		オフトレオチドLAR [®] 群 (n=169)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	14(8.4)	0	12(7.1)	1(0.6)

データカットオフ日：2011年12月29日

海外第Ⅲ相 臨床試験 (C2402試験) ⁹⁾	コア期(24週後)					
	本剤40mg群 (n=63)		本剤60mg群 (n=62)		実薬対照群 (n=66)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	0	0	0	0	0	0

データカットオフ日：2013年1月22日

クッシング病患者

国際共同第Ⅲ相 臨床試験 (G2304試験) ⁵⁾	コア期(12ヵ月後)			
	本剤10mg群 (n=74)		本剤30mg群 (n=76)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	4(5.4)	0	9(11.8)	0

データカットオフ日：2015年11月10日

※ 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした3試験[国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)、海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)、海外第Ⅲ相臨床試験(C2402試験)]では副作用(試験薬と関連がある有害事象)を、クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)では有害事象を示している。

■ 対処方法

- 本剤の投与開始前及び投与開始3週後を目安に心電図検査を行うこと。また、投与中は、その後も必要に応じて心電図検査を行うこと。
- 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など患者の状態を注意深く観察すること。
- 徐脈が認められた場合、β遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。

2. QT延長

■ 発現機序

本剤によるQT延長の発現機序は不明ですが、ソマトスタチンを用いた動物実験において洞房伝導の抑制¹⁵⁾や陰性変力作用¹⁶⁾がみられています。

■ 臨床試験での発現状況

先端巨大症・下垂体性巨人症患者

国内第Ⅱ相 臨床試験 (C1202試験) ⁷⁾	コア期(48週後)	
	全症例(n=33)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	2(6.1)	—

データカットオフ日：2015年4月2日

海外第Ⅲ相 臨床試験 (C2305試験) ⁸⁾	コア期(12ヵ月後)			
	本剤群 (n=167)		オクトレオチドLAR [®] 群 (n=169)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	3(1.8)	0	5(3.0)	1(0.6)

データカットオフ日：2011年12月29日

海外第Ⅲ相 臨床試験 (C2402試験) ⁹⁾	コア期(24週後)					
	本剤40mg群 (n=63)		本剤60mg群 (n=62)		実薬対照群 (n=66)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	0	0	0	0	0	0

データカットオフ日：2013年1月22日

クッシング病患者

国際共同第Ⅲ相 臨床試験 (G2304試験) ⁵⁾	コア期(12ヵ月後)			
	本剤10mg群 (n=74)		本剤30mg群 (n=76)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	2(2.7)	0	4(5.3)	2(2.6)

データカットオフ日：2015年11月10日

※ 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした3試験[国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)、海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)、海外第Ⅲ相臨床試験(C2402試験)]では副作用(試験薬と関連がある有害事象)を、クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)では有害事象を示している。

■ 対処方法

- 本剤の投与開始前及び投与開始3週後を目安に心電図検査を行うこと。また、投与中は、その後も必要に応じて心電図検査を行うこと。
- 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など患者の状態を注意深く観察すること。
- QT延長が認められた場合、β遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。

3. 肝機能障害

■ 発現機序

本剤による肝機能障害の発現機序は不明です。

■ 臨床試験での発現状況

先端巨大症・下垂体性巨人症患者

国内第Ⅱ相 臨床試験 (C1202試験) ⁷⁾	コア期(48週後)	
	全症例(n=33)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	1(3.0)	—

データカットオフ日：2015年4月2日

海外第Ⅲ相 臨床試験 (C2305試験) ⁸⁾	コア期(12ヵ月後)			
	本剤群 (n=167)		オフトレオチドLAR [®] 群 (n=169)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	8(4.8)	0	9(5.3)	0

データカットオフ日：2011年12月29日

海外第Ⅲ相 臨床試験 (C2402試験) ⁹⁾	コア期(24週後)					
	本剤40mg群 (n=63)		本剤60mg群 (n=62)		実薬対照群 (n=66)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	0	0	1(1.6)	0	1(1.5)	0

データカットオフ日：2013年1月22日

クッシング病患者

国際共同第Ⅲ相 臨床試験 (G2304試験) ⁵⁾	コア期(12ヵ月後)			
	本剤10mg群 (n=74)		本剤30mg群 (n=76)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	15(20.3)	6(8.1)	15(19.7)	5(6.6)

データカットオフ日：2015年11月10日

※ 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした3試験[国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)、海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)、海外第Ⅲ相臨床試験(C2402試験)]では副作用(試験薬と関連がある有害事象)を、クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)では有害事象を示している。

■ 用法及び用量に関連する使用上の注意

〈先端巨大症・下垂体性巨人症の場合〉

- 中等度 (Child-Pugh分類クラスB) の肝機能障害のある患者では、本剤 20mg を4週毎に3ヵ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて 20mg 又は 40mg を4週毎に投与する。

〈クッシング病の場合〉

- 中等度 (Child-Pugh分類クラスB) の肝機能障害のある患者では、本剤 10mg を4週毎に臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 20mg とする。

■ 対処方法及び中止基準

- 本剤の投与により、ALT、AST 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始2～3週後、その後投与開始後3ヵ月までは月1回を目安に、それ以降は定期的に肝機能検査を行うこと。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 黄疸や顕著な肝機能検査値異常が認められた場合には、本剤投与の中止を考慮すること。

4. 低コルチゾール血症

■ 発現機序

本剤による低コルチゾール血症の発現機序は、本剤のACTH分泌抑制作用(ヒトACTH産生腫瘍細胞及び動物 *in vivo*)によるものと考えられます¹⁷⁻¹⁸⁾。

■ 臨床試験での発現状況

先端巨大症・下垂体性巨人症患者

国内第Ⅱ相 臨床試験 (C1202試験) ⁷⁾	コア期(48週後)	
	全症例(n=33)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	0	—

データカットオフ日: 2015年4月2日

海外第Ⅲ相 臨床試験 (C2305試験) ⁸⁾	コア期(12ヵ月後)			
	本剤群 (n=167)		オフトレオチドLAR [®] 群 (n=169)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	3(1.8)	1(0.6)	0	0

データカットオフ日: 2011年12月29日

海外第Ⅲ相 臨床試験 (C2402試験) ⁹⁾	コア期(24週後)					
	本剤40mg群 (n=63)		本剤60mg群 (n=62)		実薬対照群 (n=66)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	1(1.6)	0	0	0	0	0

データカットオフ日: 2013年1月22日

クッシング病患者

国際共同第Ⅲ相 臨床試験 (G2304試験) ⁵⁾	コア期(12ヵ月後)			
	本剤10mg群 (n=74)		本剤30mg群 (n=76)	
	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)	全Grade n(%)	Grade3/4 n(%)
	6(8.1)	2(2.7)	7(9.2)	1(1.3)

データカットオフ日: 2015年11月10日

※ 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした3試験[国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験)、海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験)、海外第Ⅲ相臨床試験(C2402試験)]では副作用(試験薬と関連がある有害事象)を、クッシング病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験)では有害事象を示している。

■ 対処方法

- 脱力、疲労、食欲不振、悪心、嘔吐、低血圧、低ナトリウム血症、低血糖等の症状があらわれた場合には主治医に連絡するよう指導すること。
- 低コルチゾール血症関連事象は、特にクッシング病で問題となるため、低コルチゾール血症が疑われた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するとともに、必要に応じて適切な処置を行うこと。

参考文献

- 1) 社内資料：薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験) [20160591] (承認時評価資料)
- 2) 社内資料：他のソマトスタチンアナログ剤でコントロール不良な先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(C2402試験) [20160680] (承認時評価資料)
- 3) Gadelha MR. et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 ; 2 (11) : 875-84. [20160592]
- 4) Tahara S, et al. Endocr J. 2017; 64(7): 735-47.
- 5) 国際共同第Ⅲ相臨床試験(G2304試験) (承認時評価資料)
- 6) Lacroix A. et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 ; 6(1) : 17-26. [20180078]
- 7) 国内第Ⅱ相臨床試験(C1202試験) (承認時評価資料)
- 8) 海外第Ⅲ相臨床試験(C2305試験) (承認時評価資料)
- 9) 海外第Ⅲ相臨床試験(C2402試験) (承認時評価資料)
- 10) Henry RR. et al., J Clin Endocrinol Metab. 2013 ; 98 (8) : 3446-53. [20160694]
- 11) Breitschaft A. et al., Diabetes Res Pract. 2014 ; 103 (3) : 458-65. [20160695]
- 12) Bruns C. et al., Eur J Endocrinol. 2002 ; 146 (5) : 707-16. [20160593]
- 13) Kumar U. et al., Diabetes. 1999 ; 48 (1) : 77-85.
- 14) 社内資料：各種ペプチドホルモンの血漿中濃度に対する影響(ラット) [20160687]
- 15) Day SM. et al., Br Heart J. 1985 ; 53 (2) : 153-7.
- 16) Wiley JW. et al., Am J Physiol. 1989 ; 257 (2) : H483-7.
- 17) Hofland LJ. et al., Eur J Endocrinol. 2005 ; 152 (4) : 645-54. [20180071]
- 18) Silva AP. et al., Eur J Endocrinol. 2005 ; 135 (3) : R7-R10. [20180073]



Drug Information

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

持続性ソマトスタチンアナログ マイクロスフェア型徐放性製剤 薬価基準収載

シグニフォーLAR[®] 筋注用キット

Signifor[®] LAR[®] kit 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 60mg

パシレオチドパモ酸塩徐放性製剤

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)

日本標準商品分類番号	872499
貯法	凍結を避け、2～8℃に保存
有効期間	3年
承認番号	10mg：23000AMX00453000 20mg：22800AMX00677000 30mg：23000AMX00454000 40mg：22800AMX00678000 60mg：22800AMX00679000
薬価収載	2016年11月 (20mg・40mg・60mg) 2018年8月 (10mg・30mg)
販売開始	2016年12月 (20mg・40mg・60mg) 2018年8月 (10mg・30mg)

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 重度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]

3. 組成・性状	本剤は専用分散液で用時懸濁して用いる注射剤である。																											
	3.1 組成																											
	販売名	シグニフォーLAR筋注用キット10mg	シグニフォーLAR筋注用キット20mg	シグニフォーLAR筋注用キット30mg	シグニフォーLAR筋注用キット40mg	シグニフォーLAR筋注用キット60mg																						
	有効成分	パシレオチドパモ酸塩																										
	有効成分の含量 (1バイアル中) ^{注1)}	17.138mg	32.904mg	49.356mg	65.808mg	98.712mg																						
	パシレオチドの含量 ^{注1)}	12.5mg	24mg	36mg	48mg	72mg																						
	添加剤 ^{注1)}	乳酸・グリコール酸共重合体 (11:9) グルコースエステル																										
		16.431mg	31.548mg	47.322mg	63.096mg	94.644mg																						
	専用分散液 (2mL) ^{注2)}	乳酸・グリコール酸共重合体 (1:1)																										
		16.431mg	31.548mg	47.322mg	63.096mg	94.644mg																						
注1) 本剤は調製時及び投与時の損失を考慮し、パシレオチドとしてそれぞれ10mg、20mg、30mg、40mg又は60mgが投与できるよう過量充填されている。 注2) 2mLが投与できるよう過量充填されている。																												
3.2 製剤の性状	販売名	シグニフォーLAR筋注用キット10mg	シグニフォーLAR筋注用キット20mg	シグニフォーLAR筋注用キット30mg	シグニフォーLAR筋注用キット40mg	シグニフォーLAR筋注用キット60mg																						
	性状	性状ごうすい黄色。うすい黄色の粉末																										
	pH ^{注3)}	約5.6	約6.0	約5.6	約6.2	約5.8																						
	浸透圧比 ^{注4)}	約1.0 (生理食塩液に対する比)																										
	注3) 本剤1バイアルを専用分散液で懸濁後、生理食塩水で希釈した液 注4) 本剤1バイアルを専用分散液で懸濁した後のろ液																											
4. 効能・効果	○下記疾患における成長ホルモン、IGF-I(ソマトメジン-C) 分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合) ○クッシング病(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)																											
	(参考)																											
5. 効能・効果に関する注意	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="5">シグニフォーLAR筋注用キット</th> </tr> <tr> <th>10mg</th> <th>20mg</th> <th>30mg</th> <th>40mg</th> <th>60mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.先端巨大症・下垂体性巨人症</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>2.クッシング病</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>						シグニフォーLAR筋注用キット					10mg	20mg	30mg	40mg	60mg	1.先端巨大症・下垂体性巨人症	—	○	—	○	○	2.クッシング病	○	○	○	○	—
		シグニフォーLAR筋注用キット																										
10mg		20mg	30mg	40mg	60mg																							
1.先端巨大症・下垂体性巨人症	—	○	—	○	○																							
2.クッシング病	○	○	○	○	—																							
○：効能あり、—：効能なし																												
6. 用法・用量	(先端巨大症・下垂体性巨人症) 通常、成人にはパシレオチドとして40mgを4週毎に3ヵ月間、腎部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて、20mg、40mg又は60mgを4週毎に投与する。																											
	(クッシング病) 通常、成人にはパシレオチドとして10mgを4週毎に、腎部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は40mgとする。																											
7. 用法・用量に関する注意	(先端巨大症・下垂体性巨人症)																											
	7.1 用量は60mgを上限とし、成長ホルモン濃度、IGF-I濃度及び臨床症状により、20mg単位で適宜増減できる。なお、60mgまで増量しても改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。																											
	7.2 中等度 (Child-Pugh分類クラスB) の肝機能障害のある患者では、20mgを4週毎に3ヵ月間、腎部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて20mg又は40mgを4週毎に投与する。 [8.3、9.3.2、16.6.2参照]																											
	(クッシング病)																											
8. 重要な基本的注意	7.3 用量は40mgを上限とし、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により、10mg、40mgの範囲で適宜増減できる。なお、40mgまで増量しても改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。																											
	7.4 中等度 (Child-Pugh分類クラスB) の肝機能障害のある患者では、10mgを4週毎に腎部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は20mgとする。 [8.3、9.3.2、16.6.2参照]																											
	(効能共通)																											
	8.1 本剤の作用機序によりインスリン等の分泌が低下することで、高血糖を起こすことがある。投与開始前、投与開始後1ヵ月までは週1回、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは1.2週に1回、血糖値を測定し、患者の状態を注意深く観察すること。本剤投与中は投与開始後4ヵ月以降も定期的に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、本剤投与中止後も必要に応じて血糖値を測定すること。 本剤の用量を増量する場合は、増量後4.6週間までは週1回を目安に血糖値を測定すること。[9.1.1、11.1.1参照]																											
8.2 徐脈及び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3週後を目安に心電図検査を行うこと。また、その後も必要に応じて心電図検査を行うこと。[9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]																												
8.3 ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始2.3週後、その後投与開始後3ヵ月までは月1回を目安に、それ以降は定期的に肝機能検査を行うこと。 [7.2、7.4、11.1.3参照]																												
8.4 胆石の形成又は胆石症の悪化(急性胆嚢炎、胆管炎又は膵炎)があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は、定期的に(6.12ヵ月毎)超音波、X線による胆嚢及び胆管検査を行うことが望ましい。																												
8.5 本剤の投与中は複数の下垂体ホルモンの分泌が抑制されるおそれがあるので、必要に応じて、投与開始前及び投与中は定期的に下垂体機能検査を行うこと。																												
8.6 本剤の投与中に甲状腺機能の低下を伴うことがあるので、患者の状態を十分に観察すること。甲状腺関連の異常所見が認められた場合には甲状腺機能検査を行うこと。																												
8.7 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るので、患者の状態を十分に観察すること。脱力、疲労、食欲不振、悪心、嘔吐、低血圧、低ナトリウム血症、低血糖等の症状があらわれた場合には主治医に連絡するよう指導すること。低コルチゾール血症が疑われた場合には、本剤の減量又は休業を考慮するとともに、必要に応じて適切な処置を行うこと。																												
(先端巨大症・下垂体性巨人症)																												
8.8 病態悪化に伴い、下垂体腺腫が進展することがあり、これに伴い視野狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分に観察すること。腫瘍の進展が認められた場合は、他の治療法への切替え等適切な処置を行うこと。																												
8.9 成長ホルモン及びIGF-Iを定期的に測定することが望ましい。																												

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 糖尿病の患者
投与開始前に血糖値(空腹時血糖、HbA1c等)を測定し、血糖をコントロールしておくこと。投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは週1回、血糖値を測定することが望ましい。糖尿病が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.2 臨床的に重大な徐脈、急性心筋梗塞、高度心ブロック、うっ血性心不全、不安定狭心症、持続性心室性頻脈、心室細動の既往歴のある患者
徐脈があらわれる又は悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.3 QT延長のある患者(先天性QT延長症候群、うっ血性心不全、低カリウム血症又は低マグネシウム血症の患者)
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。QT延長が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

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
投与しないこと。血中濃度が上昇し、副作用がおこりやすくなるおそれがある。[2.2、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
患者の状態に応じて適宜用量を調節すること。血中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、7.4、16.6.2参照]

9.3.3 軽度(Child-Pugh分類クラスA)の肝機能障害患者
血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット、ウサギ)で、母動物に毒性が発現する用量で、早期/総吸収率の発現率の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少、流産及び骨格変異を含む生殖発生毒性が認められている。また、動物実験(ラット)で、臨床曝露量以下で雌の受胎能に影響が認められている(黄体数、着床数及び生存胎児数の減少、発情周期異常)。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

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、十分に注意しながら本剤を投与すること。一般に、生理機能が低下している。

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
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。	動物実験(イヌ)において、本剤がシクロスポリンの消化管吸収を阻害し、血中濃度を低下させたとの報告がある。
抗不整脈剤 QT延長を起こすことが知られている薬剤 [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。
β遮断剤 アテノロール等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル、ジルチアゼム等 水分や電解質を補正する薬剤 [11.1.2参照]	併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められるおそれがある。	いずれも徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。
CYP3A4で代謝される薬剤 キニジン等	主にCYP3A4で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤が成長ホルモンの産生を抑制することにより、間接的にCYP3A4で代謝される薬剤のクリアランスを低下させる可能性がある。
プロモクリプテン	類薬(オクトレオチド)でプロモクリプテンとの併用により、プロモクリプテンのAUCが上昇したとの報告がある。	機序は不明である。
インスリン製剤 血糖降下剤	糖尿病薬との併用時には低血糖の発現に注意すること。低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

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 高血糖、糖尿病の発症又は増悪(63.4%)
糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡に至るおそれがある。高血糖が認められた場合は、直ちに糖尿病治療薬を投与するなど適切な処置を行い、血糖コントロールの改善が認められない場合は本剤の減量又は投与中止を考慮すること。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 徐脈(5.7%)、QT延長(1.7%)
β遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者において、徐脈又はQT延長が認められた場合、これらの用量を調節すること。[8.2、9.1.2、9.1.3、10.2参照]

11.1.3 肝機能障害(6.3%)
ALT増加、AST増加、γ-GTP増加を伴う肝機能障害を起こすことがある。黄疸や顕著な肝機能検査値異常が認められた場合には、本剤投与の中止を考慮すること。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	—	貧血
内分泌障害	—	副腎機能不全
神経系障害	—	頭痛、浮動性めまい
胃腸障害	下痢、腹痛、悪心、腹部膨満	嘔吐
肝胆道系障害	胆石症	胆嚢炎、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	貧血
臨床検査		血中CK増加、グリコヘモグロビン増加、リパーゼ増加、血中アミラーゼ増加、血中コレステロール減少、プロトロンビン時間延長
全身障害及び注射部位反応	疲労	注射部位疼痛
代謝及び栄養障害	—	低血糖、食欲減退

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を示した付属の文書を熟読すること。

14.1.2 調製は必ず付属の専用分散液及びバイアルアダプターを使用し、薬剤及び専用分散液を少なくとも30分室温で静置し、内容物を室温に戻してから行うこと。

14.1.3 専用分散液の全量をバイアル内に注入後、粉末が完全に懸濁するまで、水平方向に穏やかに振ること。

14.1.4 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内のみ投与し、静脈内には投与しないこと。

14.2.2 注射針は20ゲージを用いること

14.2.3 注射部位は臀部の左右外側上部とし、三角筋等の筋には投与しないこと。

14.2.4 臀部には左右交互に投与し、同一部位への投与は避けること。

14.2.5 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。

14.2.6 注射針を刺入したとき、疼痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

14.3 薬剤投与後の注意

14.3.1 注射部位をもまないように患者に指示すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(クッシング病)

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。

22. 包装

(シグニフォー-LAR筋注用キット10mg)1バイアル(専用分散液2mL(シリンジ)、バイアルアダプター1個添付)
(シグニフォー-LAR筋注用キット20mg)1バイアル(専用分散液2mL(シリンジ)、バイアルアダプター1個添付)
(シグニフォー-LAR筋注用キット30mg)1バイアル(専用分散液2mL(シリンジ)、バイアルアダプター1個添付)
(シグニフォー-LAR筋注用キット40mg)1バイアル(専用分散液2mL(シリンジ)、バイアルアダプター1個添付)
(シグニフォー-LAR筋注用キット60mg)1バイアル(専用分散液2mL(シリンジ)、バイアルアダプター1個添付)

(2020年6月改訂(第2版))

●詳細につきましては製品の添付文書をご覧ください。 ●使用上の注意の改訂にご留意下さい。

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10-2 一番町Mビル2階

お問い合わせ窓口：
03-4510-2922
受付時間：月～金 9:00～17:00
(祝祭日及び当社休日を除く)
<https://www.recordatirarediseases.com/ja>

