

市販直後調査

2021年6月～2021年12月

日本標準商品分類番号 872499

医薬品リスク管理計画対象製品

適正使用ガイド

新発売

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



イストリサ錠 1mg
5mg

ISTURISA tablets 1mg, 5mg (オシ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]

イストリサ錠の適正使用に関するお願い

イストリサ錠は、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。

海外においてイスト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、クッシング病を効能及び効果として2020年3月に承認を取得しています。

その後、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ト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。

イストリサ錠は上記の通りコルチゾール生合成を抑制する薬剤であることから、過度なコルチゾール低下により、副腎機能不全やグルココルチコイド離脱症候群を含む、低コルチゾール血症に関連した有害事象が発現する可能性があります。そのため、使用に際しては十分な注意が必要となります。

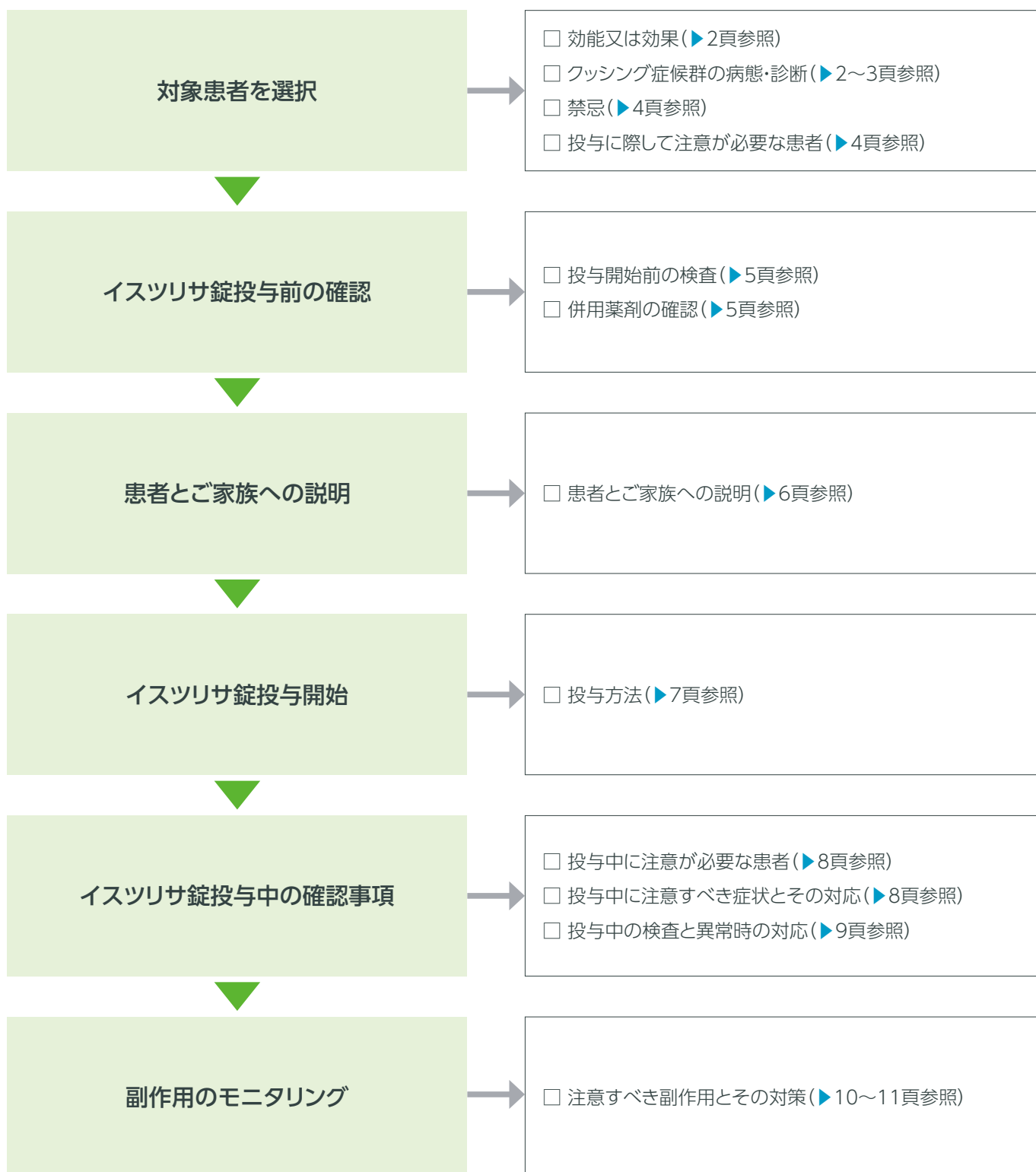
この適正使用ガイドは、投与開始前の確認事項、投与方法・投与中の確認事項、注意すべき副作用とその対策について解説しています。

イストリサ錠の使用に際しては、本適正使用ガイド及び最新の添付文書を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

目次

イスツリサ錠 治療の流れ	1
投与開始前の確認事項	2
対象患者の選択	2
(1) 効能又は効果	2
(参考) クッシング症候群の病態・診断	2
(2) 禁忌	4
(3) 投与に際して注意が必要な患者	4
投与開始前の検査	5
併用薬剤の確認	5
患者とご家族への説明	6
投与方法、投与中の確認事項	7
投与方法	7
投与中に注意が必要な患者	8
投与中に注意すべき症状とその対応	8
投与中の検査と異常時の対応	9
注意すべき副作用とその対策	10

イストリサ錠 治療の流れ



投与開始前の確認事項

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してください。

対象患者の選択

本項目に基づき、本剤の投与が適切な患者を選択してください。

(1) 効能又は効果

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)

(参考)クッシング症候群の病態・診断

■ クッシング症候群とは?

クッシング症候群は、慢性的なコルチゾール過剰状態(高コルチゾール血症)によって多様な身体的症状を呈する病態の総称です。特異的な臨床症状として、満月様顔貌、中心性肥満又は水牛様脂肪沈着、伸展性赤紫色皮膚線条、皮膚の菲薄化及び皮下溢血、近位筋萎縮による筋力低下、小児では肥満を伴った成長遅延が認められます。その他、非特異的な臨床症状として、高血圧、浮腫、月経異常、耐糖能異常、骨粗鬆症、易感染性、精神異常、色素沈着、ざ瘡及び多毛等が認められます¹⁾。これらの身体的、精神的変化は患者のQoLを低下させるのみならず、慢性的な高コルチゾール血症が原因でさまざまな心血管系疾患や合併症が引き起こされ、死に至る危険性もあります^{2,3)}。実際、クッシング症候群患者の死亡率は、年齢・性別構成を揃えた一般人口集団の死亡率と比べて約4倍高いとの報告もあります^{4,5,6)}。

■ クッシング症候群の病型分類

クッシング症候群の病型は、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の自律的な過剰分泌によるACTH依存性のものと、副腎皮質からのコルチゾールの自律的な過剰分泌によるACTH非依存性のものに大別されます。それぞれ原因により、ACTH依存性クッシング症候群はクッシング病と異所性ACTH産生腫瘍に、ACTH非依存性ものは副腎癌、副腎腺腫、ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成(AIMAH)、原発性色素沈着結節性副腎皮質病(PPNAD)に分類されます¹⁾。

クッシング症候群の病型分類

大分類	病型分類	原因
ACTH依存性	クッシング病	下垂体腺腫からのACTHの過剰分泌によるもの
	異所性ACTH産生腫瘍	下垂体以外の腫瘍からのACTHの過剰分泌によるもの
ACTH非依存性 (副腎性)	副腎癌	副腎皮質からのコルチゾールの過剰分泌によるもの
	副腎腺腫	
	AIMAH	
	PPNAD	

注) 上記以外に、外因性クッシング症候群として、薬剤性、アルコール中毒、うつ病などによるものがあります。

■ クッシング症候群の診断

クッシング症候群の内訳は、クッシング病が40%、異所性ACTH症候群が10%、副腎性クッシング症候群が50%程度であるとされています⁷⁾。

クッシング病の診断と治療の手引き(平成30年度改訂)⁸⁾

クッシング病の診断の手引き

I. 主症候

- | | | |
|--------------------------|------------|---------|
| 1. 特異的症候 ^(注1) | 2. 非特異的症候 | |
| 1) 満月様顔貌 | 1) 高血圧 | 7) 骨粗鬆症 |
| 2) 中心性肥満または水牛様脂肪沈着 | 2) 月経異常 | 8) 色素沈着 |
| 3) 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条(幅1cm以上) | 3) 座瘡(にきび) | 9) 精神障害 |
| 4) 皮膚の菲薄化および皮下溢血 | 4) 多毛 | |
| 5) 近位筋萎縮による筋力低下 | 5) 浮腫 | |
| 6) 小児における肥満を伴った成長遅延 | 6) 耐糖能異常 | |

上記の1.特異的症候および2.非特異的症候の中から、それぞれ一つ以上を認める。

II. 検査所見

1. 血中ACTHとコルチゾール(同時測定)がともに高値～正常を示す^(注2)。
2. 尿中遊離コルチゾールが高値を示す^(注3)。

上記の1、2を満たす場合、ACTHの自律性分泌を証明する目的で、Ⅲのスクリーニング検査を行う。

III. スクリーニング検査

1. 一晩少量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に少量(0.5mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8～10時)の血中コルチゾール値が抑制されない^(注4)。
2. 血中コルチゾール日内変動：深夜睡眠時の血中コルチゾール値が $5\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上を示す^(注5)。

1、2を満たす場合、ACTH依存性クッシング症候群がより確からしいと考える。次に、異所性ACTH症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う。

IV. 確定診断検査

1. CRH試験：ヒトCRH($100\mu\text{g}$)静注後の血中ACTH 頂値が前値の1.5倍以上に増加する^(注6)。
2. 一晩大量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に大量(8mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8～10時)の血中コルチゾール値が前値の半分以下に抑制される^(注7)。
3. 画像検査：MRI検査による下垂体腫瘍の存在^(注8)
4. 選択的下垂体静脈洞血サンプリング^(注9)：血中ACTH値の中核・末梢比(C/P比)が2以上(CRH刺激後は3以上)^(注10)

[診断基準]

確実例：Iの1のいずれかかIの2のいずれか、IIとⅢのすべて、およびⅣの1、2と、3または4を満たすもの。

疑い例：IのいずれかかIIとⅢのすべてを満たすもの。

(注1) サブクリニカルクッシング病では、これら特徴所見を欠く。下垂体偶発腫瘍として発見されることが多い。

(注2) 採血は早朝(8～10時)に、約30分間の安静の後に行う。ACTHが抑制されていないことが副腎性クッシング症候群との鑑別において重要である。コルチゾール値に関しては、約10%の測定誤差を考慮して判断する。コルチゾール結合グロブリン(CBG)欠損(低下)症の患者では、血中コルチゾールが比較的低値になるので注意を要する。

(注3) 原則として24時間蓄尿した尿検体で測定する。施設基準に従うが、一般に $70\mu\text{g}/\text{日}$ 以上で高値と考えられる。ほとんどの顕性クッシング病では $100\mu\text{g}/\text{日}$ 以上となる。

(注4) 一晩少量デキサメタゾン抑制試験では従来1～2mgのデキサメタゾンが用いられていたが、一部のクッシング病患者においてコルチゾールの抑制(偽陰性)を認めることから、スクリーニング検査としての感度を上げる目的で、0.5mgの少量が採用されている。血中コルチゾール $3\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上でサブクリニカルクッシング病を、 $5\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上でクッシング病を疑う。血中コルチゾールが充分抑制された場合は、ACTH・コルチゾール系の機能亢進はないと判断できる。服用している薬物、特にCYP3A4を誘導するものは、デキサメタゾンの代謝を促進するため偽陰性となりやすい(例：抗菌剤リファンピシン、抗てんかん薬カルバマゼピン・フェニトイン、血糖降下薬ピオグリタゾンなど)。米国内分泌学会ガイドラインでは1mgデキサメタゾン法が用いられ、血中コルチゾールカットオフ値は $1.8\mu\text{g}/\text{dL}$ となっている。

(注5) 周期性を呈する場合があり、可能な限り複数日に測定して高値を確認する。唾液コルチゾールの測定は有用であるが、本邦での標準的測定法が統一されておらず、基準値が確定していない。

(注6) DDAVP($4\mu\text{g}$)静注後の血中ACTH値が前値の1.5倍以上を示すこともクッシング病の診断に有用である。ただし、DDAVPは検査薬として保険適用外である。

(注7) 著明な高コルチゾール血症の場合、大量(8mg)デキサメタゾン抑制試験では、血中コルチゾールが1/2未満に抑制されない例もあるので、注意を要する。

(注8) 微小腺腫の描出には、3テスラのMRIで診断することを推奨し、各MRI装置の高感度検出法を用いる。ただしその場合、まれではあるが小さな偶発腫(非責任病巣)が描出される可能性を念頭に置く必要がある。

(注9) 下垂体MRIにおいて下垂体腫瘍を認めない場合は必ず行う。

(注10) 血中ACTH値の中核・末梢比(C/P比)が2未満(CRH刺激後は3未満)なら異所性ACTH症候群の可能性が高い。なお、本邦では海綿静脈洞血サンプリングも行われている。その場合、血中ACTH値のC/P比が3以上(CRH刺激後は5以上)ならクッシング病の可能性が高い。いずれのサンプリング方法でも定義を満たさない場合には、同時に測定したPRL値による補正值を参考とする。

(2) 禁忌

以下の患者には本剤を投与しないでください。

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) 投与に際して注意が必要な患者

以下に該当する患者については、注意事項に十分留意してください。

対象	注意事項
副腎皮質機能不全の患者(禁忌)	投与しないこと。急性副腎不全をきたすことがある。
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)	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。
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。
肝機能障害患者	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。 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。
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。
妊婦(禁忌)	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。
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。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
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。

投与開始前の検査

■ 心電図検査

本剤投与によりQT延長があらわれることがあるので、投与開始前に心電図検査を行ってください。

■ 血液検査

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ってください。

併用薬剤の確認

CYP3A4、CYP2B6、UGT1A4等を阻害又は誘導する薬剤、CYP1A2、CYP2C19の基質となる薬剤、QT延長を起こす薬剤との併用に注意してください。

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。

患者とご家族への説明

本剤の投与に先立ち、患者及びそのご家族に対して、治療法、期待できる効果、起こり得る副作用、その対策などについて、十分な説明を行い、同意を得てから治療を開始してください。

本剤の投与中に異常を感じた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう指導してください。

なお、患者及びそのご家族の理解を助けるために、「イソツリサ錠によるクッシング症候群の治療を受けられるみなさまへ」をご活用ください。



投与方法、投与中の確認事項

投与方法

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]

肝機能障害の有無、重症度により投与開始方法が異なります。

■ 通常の投与開始方法および肝機能障害のある患者での投与開始方法 (例)

通常の場合



中等度 (Child-Pugh分類クラスB) の肝機能障害のある患者の場合*



重度 (Child-Pugh分類クラスC) の肝機能障害のある患者の場合*



*投与タイミングは夕方とすることが望ましい。

(参考) Child-Pugh分類⁹⁾

それぞれの項目のポイントを加算し、その合計点により分類します。

	1点	2点	3点
脳症	なし	軽度	ときどき昏睡
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dL)	<2.0	2.0~3.0	>3.0
血清アルブミン値(g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
プロトロンビン活性値(%)	>70	40~70	<40

Child-Pugh分類クラスA：5~6点

Child-Pugh分類クラスB：7~9点

Child-Pugh分類クラスC：10~15点

■ 投与に関する注意

- 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してください。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を目安としてください。
- 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、適切な処置を行ってください。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、慎重に投与を開始してください。
- 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ようにしてください。

投与中に注意が必要な患者

以下に該当する患者については、「投与開始前の確認事項 対象患者の選択 (3) 投与に際して注意が必要な患者」に記載の注意事項に十分留意してください。

- 副腎皮質機能不全の患者(禁忌)
- 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)
- 高血圧のある患者
- 肝機能障害患者
- 妊婦(禁忌)、生殖能を有する者、授乳婦
- 小児等
- 高齢者

投与中に注意すべき症状とその対応

- 低コルチゾール血症により悪心、嘔吐、疲労、腹痛、食欲不振、めまい等の症状があらわれることがあります。これらの症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導してください。
- 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するよう指導してください。

投与中の検査と異常時の対応

■ 血中・尿中コルチゾール値等の測定

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ります。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してください。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してください。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してください。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し、その後も定期的に測定してください。

(低コルチゾール血症の予防・対処方法については、10項をご参照ください。)

■ 心電図検査

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ってください。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ってください。

(QT延長の予防・対処方法については、11項をご参照ください。)

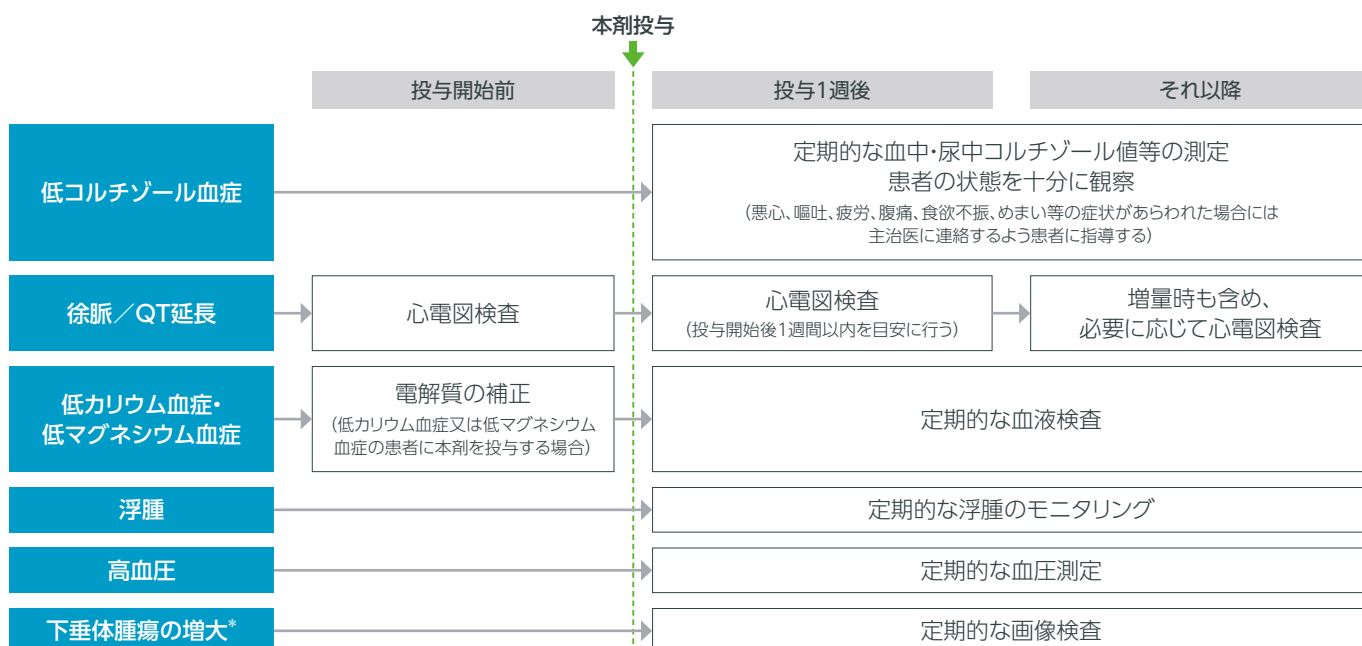
■ 血液検査、浮腫のモニタリング、血圧測定

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してください。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ってください。

■ 画像検査

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してください。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ってください。

本剤投与における実施すべき検査や観察とその時期



*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)患者に対する検査

注意すべき副作用とその対策

低コルチゾール血症

■ 発現機序

本剤は、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)の経口阻害剤です。そのため、過度にコルチゾールが低下した場合、副腎機能不全やグルココルチコイド離脱症候群を含む、低コルチゾール血症に関連した有害事象が発現する可能性があります。

■ 主な症状

悪心、嘔吐、疲労、低血圧、腹痛、食欲不振、めまい

■ 臨床試験での低コルチゾール血症関連有害事象の発現状況：試験終了時解析

	国際共同第Ⅲ相試験(C2301) ¹⁰⁾	国際共同第Ⅱ相試験(C2201) ¹¹⁾	国内第Ⅱ相試験(C1201) ¹²⁾
	全体(n=137)	全体(n=19)	全体(n=9)
	n(%)	n(%)	n(%)
低コルチゾール血症	74(54.0)	11(57.9)	7(77.8)
副腎機能不全	40(29.2)	9(47.4)	7(77.8)
グルココルチコイド欠乏症	28(20.4)	1(5.3)	0
尿中遊離コルチゾール減少	11(8.0)	1(5.3)	0
急性副腎皮質機能不全	4(2.9)	0	0
コルチゾール減少	4(2.9)	1(5.3)	0
ステロイド離脱症候群	2(1.5)	0	1(11.1)

■ 予防・対処方法

- 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ります。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してください。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してください。
- 悪心、嘔吐、疲労、腹痛、食欲不振、めまい等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導してください。
- 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ってください。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してください。
- 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、慎重に投与を開始してください。

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、*in vitro*及び*in vivo*動物試験で本剤の濃度あるいは用量依存的なQT延長が認められ、トルサード・ド・ポアントを含む心律動異常が認められています。

■ 臨床試験でのQT延長の発現状況：試験終了時解析

	国際共同第Ⅲ相試験(C2301) ¹⁰⁾ 全体(n=137)	国際共同第Ⅱ相試験(C2201) ¹¹⁾ 全体(n=19)	国内第Ⅱ相試験(C1201) ¹²⁾ 全体(n=9)
	n(%)	n(%)	n(%)
心電図QT延長	5(3.6)	1(5.3)	0

なお、国内第Ⅱ相試験(C1201)では中央検査機関の心臓専門医による判読で、QTcFの480ms超及び500ms以下への延長(かつベースラインから60ms超への延長)を示した被験者が1例認められ、このQTcF延長は、重篤な有害事象として報告された心筋梗塞の発現後に認められました。

■ 予防・対処方法

- 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ってください。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ってください。
- 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してください。

参考文献

- 1) 平田結喜緒, 成瀬光栄 編. クッシング症候群診療マニュアル 改訂第2版, 診断と治療社, 2015.
- 2) Newell PJ. et al., Lancet. 2006;367(9522):1605-17.
- 3) Sharma ST. et al., Clin Epidemiol. 2015;7:281-93.
- 4) Etxabe J. et al., Clin Endocrinol (Oxf). 1994;40(4):479-84.
- 5) Arnaldi G. et al., J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(12):5593-602.
- 6) Lindholm J. et al., J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):117-23.
- 7) 二川原健. 臨床内分泌・代謝学 改訂第2版, 弘前大学出版会, 2011:167-80.
- 8) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班, 一般社団法人 日本内分泌学会 編: 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き(平成30年度改訂), 日本内分泌学会雑誌Vol.95 Suppl. May 2019.
- 9) 竹原徹郎, 持田智 編. 肝疾患治療マニュアル, 南光堂, 2017.
- 10) 国際共同第Ⅲ相試験(C2301)(承認時評価資料)
- 11) 国際共同第Ⅱ相試験(C2201)(承認時評価資料)
- 12) 国内第Ⅱ相試験(C1201)(承認時評価資料)

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

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]

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錠中オシロドスタットリン酸塩1.431mg(オシロドスタットとして1mg)	1錠中オシロドスタットリン酸塩7.155mg(オシロドスタットとして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、成人にはオシロドスタットとして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られた服用時に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、うつ心性心不全、徐脈性不整脈、電解質異常の患者等)

定期的な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、外表面積 (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たと乳汁中へ移行する可能性があり、本薬の薬理作用から乳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スタットの血漿中濃度が影響を受ける可能性がある。

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

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等が増強することにより、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 プロカンアミド アミオダロン ソタロール パルシオチドパモ酸塩等 [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
臨床検査	—	血中コルチコロンビン増加、血中テストステロン増加	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シートの誤読により、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添付文書をご覧ください。 ●使用上の注意の改訂にご留意ください。

2021年4月作成 (第1版)

レコルダティ・レ・ディジーズ・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.recordatirareidiseases.com/ja

LAC/JP/PRO/IST/HCP/JUN-2021/226
2021年6月