シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg，20 mg，30 mg，40 mg，60 mg に係る

医薬品リスク管理計画書

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

（別紙様式２）

シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg，20 mg，30 mg，40 mg，60 mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	①シグニフォーLAR筋注用キット10 mg ②シグニフォーLAR筋注用キット20 mg ③シグニフォーLAR筋注用キット30 mg ④シグニフォーLAR筋注用キット40 mg ⑤シグニフォーLAR 筋注用キット60 mg	有効成分	パシレオチドパモ酸塩
製造販売業者	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社	薬効分類	872499
提出年月日		令和7年4月22日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
高血糖	血液学的異常（造血抑制）	肝機能障害患者への投与時の安全性
徐脈	下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響	長期使用時の安全性
QT 延長		
肝機能障害	甲状腺機能低下症	
胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎，膵炎）	腫瘍拡大	
胃腸障害		
低コルチゾール血症		

1.2. 有効性に関する検討事項	
先端巨大症・下垂体性巨人症患者での使用実態下における長期使用時の有効性	クッシング病患者での使用実態下における長期使用時の有効性

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査
クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査

3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（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）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症，クッシング病）
患者向け資材（シグニフォーガイドブック）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症，クッシング病）

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成 28 年 9 月 28 日	薬効分類	872499
再審査期間	②④⑤先端巨大症・下垂体性巨人症：8 年 ①②③④クッシング病：10 年	承認番号	① 23000AMX00453000 ② 22800AMX00677000 ③ 23000AMX00454000 ④ 22800AMX00678000 ⑤ 22800AMX00679000
国際誕生日	2012 年 4 月 24 日		
販売名	① シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg ② シグニフォーLAR 筋注用キット 20 mg ③ シグニフォーLAR 筋注用キット 30 mg ④ シグニフォーLAR 筋注用キット 40 mg ⑤ シグニフォーLAR 筋注用キット 60 mg		
有効成分	パシレオチドパモ酸塩		
含量及び剤型	1 バイアル中，パシレオチドパモ酸塩①17.138 mg，②32.904 mg，③49.356 mg，④65.808 mg，⑤98.712 mg（パシレオチドとして 12.5 mg，24 mg，36 mg，48 mg，72 mg）		
用法及び用量	②④⑤先端巨大症・下垂体性巨人症の場合 通常，成人にはパシレオチドとして 40 mg を 4 週ごとに 3 ヵ月間，臀部筋肉内に注射する。なお，その後は患者の状態に応じて，20 mg，40 mg 又は 60 mg を 4 週ごとに投与する。 ①②③④クッシング病の場合		

	通常，成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週ごとに，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 40 mg とする。
効能又は効果	②④⑤ ○下記疾患における成長ホルモン，IGF-1（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） ①②③④ ○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）
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。 〈クッシング病〉 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じること。
備　　考	2016 年 9 月 28 日に「下記疾患における成長ホルモン，IGF-1（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）」の効能・効果でシグニフォーLAR 筋注用キット 20 mg，40 mg，60 mg の製造販売承認を取得 2018 年 3 月 23 日に「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）」の効能・効果でシグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg，30 mg の製造販売承認を取得，同 20 mg，40 mg の承認事項一部変更承認を取得

変更の履歴
前回提出日: 令和 6 年 6 月 13 日
変更内容の概要： 1. 医療従事者向け資材（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）（先端巨大症・下垂体性巨人症，クッシング病）の改訂 2. 患者向け資材（シグニフォーガイドブック）（先端巨大症・下垂体性巨人症）の改訂 3. 患者向け資材（シグニフォーガイドブック）（クッシング病）の改訂
変更理由： 1. 2024 年 6 月改訂版添付文書あるいは引用文献の更新に基づき、一部図表の更新及び記載表現等の変更及び整備を行ったため 2. 記載表現の変更及び整備を行ったため 3. 記載表現の変更及び整備を行ったため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
高血糖	
	重要な特定されたリスクとした理由： 以下に示すとおり，本剤投与により高血糖が高頻度に発現するため，重要な特定されたリスクと設定した。 ● 糖代謝の変化は，インスリン，グルカゴン，グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1，以下，GLP-1）及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ホルモン（glucose-dependent insulinotropic polypeptide）等の糖代謝を制御するホルモン分泌の変化によるものと考えられる。 （1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況 ● 薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象としたランダム化，二重盲検，実薬対照（ランレオチド又はオクトレオチド）外国第 III 相試験（以下，C2305 試験）での高血糖に関連する有害事象（高血糖，糖尿病，血中ブドウ糖増加等）の発現率は，本剤投与群 63.5%（113/178 名），オクトレオチド投与群 25.0%（45/180 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 2.8%，0.6%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 3.4%，1.7%であった。 ● 他のソマトスタチンアナログ（somatostatin analogs，以下，SSA）でコントロール不良な先端巨大症患者を対象としたランダム化，二重盲検，実薬対照（ランレオチド又はオクトレオチド）外国第 III 相試験（以下，C2402 試験）での高血糖に関連する有害事象の発現率は，本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 66.7%（42/63 名），61.3%（38/62 名），30.3%（20/66 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 3.2%，1.6%，0.0%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 3.2%，6.5%，0.0%であった。 ● 日本人の活動性先端巨大症患者又は下垂体巨人症患者を対象に，本剤の有効性，安全性，薬物動態，及び薬力学を評価するランダム化，オープンラベル，多施設共同第 II 相試験（以下，C1202 試験）での高血糖に関連する有害事象の発現率は 69.7%（23/33 名）であった。 （2）クッシング病患者での発現状況 ● クッシング病患者を対象としたランダム化，二重盲検，国際共同第 III 相試験（以下，G2304 試験）での高血糖に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 73.0%（54/74 名），30 mg 投与群 82.9%（63/76 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 2.7%，0.0%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 5.4%，5.3%であった。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 本剤による高血糖の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（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）の作成及び配布 2. 患者向け資材（シグニフォーガイドブック，シグニフォーガイドブック Cushing）の作成及び配布 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
徐脈	
	重要な特定されたリスクとした理由： 以下に示すとおり，本剤投与により徐脈が発現する可能性を否定できず，ヒトにおいて発現した場合に重篤となるおそれがあるため，重要な特定されたリスクと設定した。 ● 徐脈は他の SSA（ランレオチド，オクトレオチド）の副作用として知られている。 （1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況 ● C2305 試験での徐脈に関連する有害事象（徐脈，洞性徐脈等）の発現率は，本剤投与群 15.7%（28/178 名），オクトレオチド投与群 15.0%（27/180 名）であった。重篤な有害事象はいずれの群にも認められなかった。投与中止に至った有害事象はそれぞれ 0.0%，0.6%であった。 ● C2402 試験での徐脈に関連する有害事象の発現率は，本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 7.9%（5/63 名），3.2%（2/62 名），0.0%（0/66 名）であ

	った。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。 • C1202 試験での徐脈に関連する有害事象の発現率は 12.1%（4/33 名）であった。 （2）クッシング病患者での発現状況 • G2304 試験での徐脈に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 5.4%（4/74 名），30 mg 投与群 11.8%（9/76 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%, 1.3%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 本剤による徐脈の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（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）の作成及び配布 2. 患者向け資材（シグニフォーガイドブック，シグニフォーガイドブック Cushing）の作成及び配布 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
QT 延長	
	重要な特定されたリスクとした理由：

	以下に示すとおり，本剤投与によりQT延長が発現する可能性を否定できず，ヒトにおいて発現した場合に重篤となるおそれがあるため，重要な特定されたリスクと設定した。 • 非臨床試験ではQT延長は認められなかったが，健康被験者を対象としたthorough QT/QTc試験（B2113試験）では本薬の1950 µg 1日2回皮下投与でQT延長が認められた。臨床的に重大な480 msec超のQTcFは認められなかった。また，thorough QT/QTc試験（B2125試験）で，補正QTcのベースラインからの変化のプラセボとの差の最大値（90%CI）は，600 µg 1日2回投与で13.19 ms（11.38；15.01），1950 µg 1日2回投与で16.12 ms（14.30；17.95）であり，いずれの群でも延長がみられた。QTcFで500 msec超又はベースラインから60 msec超の延長はなかった。 （1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況 • C2305試験でのQT延長に関連する有害事象（心電図QT延長等）の発現率は，本剤投与群9.0%（16/178名），オクトレオチド投与群7.2%（13/180名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ0.0%，0.6%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ0.0%，0.6%であった。 • C2402試験ではQT延長に関連する有害事象はいずれの群にも認められなかった（本剤40 mg投与群0.0%（0/63名），60 mg投与群0.0%（0/62名），実薬対照群0.0%（0/66名））。 • C1202試験でのQT延長に関連する有害事象の発現率は9.1%（3/33名）であった。 （2）クッシング病患者での発現状況 • G2304試験でのQT延長に関連する有害事象の発現率は，本剤10 mg投与群2.7%（2/74名），30 mg投与群5.3%（4/76名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ0.0%，1.3%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 本剤によるQT延長の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能

	性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（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）の作成及び配布 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 以下に示すとおり，本剤投与により肝機能障害が発現する可能性を否定できず，ヒトにおいて発現した場合に重篤となるおそれがあるため，重要な特定されたリスクと設定した。 • 非臨床試験では，パシレオチドが投与されたマウス，ラットに可逆的な肝酵素増加が認められた。対象疾患にかかわらず臨床試験でも一過性の肝酵素増加が報告されている。肝酵素増加は，通常，投与後 3 ヵ月以内に発現する傾向が認められている。ほとんどの場合，肝酵素上昇の程度は軽度で，治療継続中に回復した。なお，可逆的な肝酵素増加が他の SSA（オクトレオチド）で報告されている。 （1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況 • C2305 試験での肝機能障害に関連する有害事象（ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，γ―GTP 増加等）の発現率は，本剤投与群 10.7%（19/178 名），オクトレオチド投与群 11.1%（20/180 名），重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 1.1%，0.0%であった。 • C2402 試験での肝機能障害に関連する有害事象の発現率は，本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 3.2%（2/63 名），1.6%（1/62 名），1.5%（1/66 名）であった。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。 • C1202 試験での肝機能障害に関連する有害事象の発現率は 3.0%（1/33 名）であった。 （2）クッシング病患者での発現状況 • G2304 試験での肝機能障害に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 20.3%（15/74 名），30 mg 投与群 19.7%（15/76 名），重篤な有害事象の発現率はそ

れぞれ 1.4%，0.0%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 2.7%，2.6%であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
  1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査
  2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

本剤による肝機能障害の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する
  1. 医療従事者向け資材（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）の作成及び配布

【選択理由】

医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎，膵炎）

重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示すとおり，本剤投与により胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎，膵炎）が高頻度に発現するため，重要な特定されたリスクと設定した。

- 胆石症は SSA（ランレオチド，オクトレオチド）の副作用として知られている。
- SSA（オクトレオチド）に関連した胆石形成の機序には，胆汁排出，肝内胆汁分泌及びオッディ括約筋運動の阻害，並びに胆汁組成の調整に関与すると考えられる。（Redfern et al 1995）
- 非臨床試験では，マウス及びラットで膵臓チモーゲンの増加がみられた。臨床試験では，パシレオチドの投与を受けた患者に無症候性のアミラーゼ及びリパーゼ増加が認められている。
- 胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎）の発現状況

（1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況

- C2305 試験での胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎）に関連する有害事象（胆石症，血中ビリルビン増加，胆管拡張等）の発現率は，本剤投与群 39.9%（71/178 名），オクトレオチド投与群 42.8%（77/180 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 3.4%，2.2%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0.6%，0.0%であった。
- C2402 試験での胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎）に関連する有害事象の発現率は，本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 12.7%（8/63 名），14.5%（9/62 名），16.7%（11/66 名）であった。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
- C1202 試験での胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎）に関連する有害事象の発現率は，24.2%（8/33 名）であった。

（2）クッシング病患者での発現状況

- G2304 試験での胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎）に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 27.0%（20/74 名），30 mg 投与群 44.7%（34/76 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 2.7%，2.6%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 1.4%，3.9%であった。

- 膵炎の発現状況

（1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況

- C2305 試験での膵炎に関連する有害事象（アミラーゼ増加等）の発現率は，本剤投与群 16.9%（30/178 名），オクトレオチド投与群 17.8%（32/180 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.6%，0.0%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0.6%，0.0%であった。
- C2402 試験での膵炎に関連する有害事象の発現率は，本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 3.2%（2/63 名），0.0%（0/62 名），1.5%（1/66 名）であった。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
- C1202 試験での膵炎に関連する有害事象の発現率は 3.0%（1/33 名）であった。

（2）クッシング病患者での発現状況

- G2304 試験での膵炎に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 2.7%（2/74 名），30 mg 投与群 5.3%（4/76 名）であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

	1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 本剤による胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎，膵炎）の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」の項に「胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎，膵炎）」，「その他の副作用」の項に「胆石症」，「胆嚢炎」，「胆汁うっ滞」，「血中アミラーゼ増加」，「リパーゼ増加」を記載及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 患者向け資材（シグニフォーガイドブック，シグニフォーガイドブック Cushing）の作成及び配布 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
胃腸障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 以下に示すとおり，本剤投与により胃腸障害が高頻度に発現する可能性を否定できないため，重要な特定されたリスクと設定した。 ● イヌを用いた本剤の 2 週間投与試験では，胃腸に対する作用により本剤の忍容性は不良であることが示された。パシレオチドを投与したイヌの腸では重度の臨床徴候がみられた。本剤より軽度ではあるが，オクトレオチド投与でも，同様に胃腸障害が報告されている（Doepfner 1986, Prentice 1994）。 （1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況 ● C2305 試験での胃腸障害に関連する有害事象（下痢，腹痛，悪心，腹部膨満等）の発現率は，本剤投与群 64.0%（114/178 名），オクトレオチド投与群 72.8%（131/180 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 1.1%，3.9%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0.6%，0.6%であった。また，下痢，悪心，便秘の発現率は，本剤投与群でそれぞれ 39.9%，19.1%，5.6%，オクトレオチド投与群でそれぞれ 45.0%，25.6%，10.6%であった。

	• C2402 試験での胃腸障害に関連する有害事象の発現率は，本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 33.3%（21/63 名），27.4%（17/62 名），18.2%（12/66 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%，1.6%，0.0%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。 • C1202 試験での胃腸障害に関連する有害事象の発現率は 48.5%（16/33 名）であった。また，下痢，悪心，便秘の発現率はそれぞれ 6.1%，12.1%，18.2%であった。 （2）クッシング病患者での発現状況 • G2304 試験での胃腸障害に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 41.9%（31/74 名），30 mg 投与群 52.6%（40/76 名）であった。重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 本剤による胃腸障害の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の副作用」の項に「下痢」，「腹痛」，「悪心」，「腹部膨満」，「嘔吐」を記載及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 患者向け資材（シグニフォーガイドブック，シグニフォーガイドブック Cushing）の作成及び配布 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
低コルチゾール血症	
	重要な特定されたリスクとした理由：

以下に示すとおり，本剤投与により低コルチゾール血症が発現する可能性を否定できず，ヒトにおいて発現した場合に重篤となるおそれがあるため，重要な特定されたリスクと設定した。

- 本剤投与により，副腎皮質刺激ホルモンの分泌が阻害され，一過性又は永久的な中枢性低コルチゾール血症を発症するリスクがある。

（1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況

- C2305 試験での低コルチゾール血症に関連する有害事象（血中コルチゾール減少等）の発現率は，本剤投与群 3.4%（6/178 名），オクトレオチド投与群 2.8%（5/180 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%，0.6%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
- C2402 試験での低コルチゾール血症に関連する有害事象の発現率は，本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 1.6%（1/63 名），0.0%（0/62 名），0.0%（0/66 名）であった。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
- C1202 試験では低コルチゾール血症に関連する有害事象は認められなかった（0.0%（0/33 名））。

（2）クッシング病患者での発現状況

- G2304 試験での低コルチゾール血症に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 10.8%（8/74 名），30 mg 投与群 10.5%（8/76 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 2.7%，1.3%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
  1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査
  2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

本剤による低コルチゾール血症の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

	・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（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）の作成及び配布 2. 患者向け資材（シグニフォーガイドブック，シグニフォーガイドブック Cushing）の作成及び配布 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
血液学的異常（造血抑制）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下に示すとおり，本剤投与により血液学的異常（造血抑制）が発現する可能性を否定できないものの，臨床試験において認められた貧血の程度はほとんどが軽度であったことから，重要な潜在的リスクと設定した。 ・ 貧血は他の SSA（ランレオチド，オクトレオチド）で報告されている。 ・ ラットを用いた非臨床試験では，脾臓及び骨髄での造血の低下が認められた。さらに，脾臓重量の減少がみられた。サルでは，骨髄細胞の減少，脾臓でのリンパ球及び造血の低下，白血球数の減少が認められた。 （1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況 ・ C2305 試験での血液学的異常（造血抑制）に関連する有害事象（貧血，小球性貧血，白血球減少症等）の発現率は，本剤投与群 11.8%（21/178 名），オクトレオチド投与群 8.3%（15/180 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.6%，0.0%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0.6%，0.0%であった。 ・ C2402 試験での血液学的異常（造血抑制）に関連する有害事象の発現率は，本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 6.3%（4/63 名），3.2%（2/62 名），3.0%（2/66 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 1.6%，0.0%，0.0%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。 ・ C1202 試験での血液学的異常（造血抑制）に関連する有害事象の発現率は 3.0%（1/33 名）であった。 （2）クッシング病患者での発現状況 • G2304 試験での血液学的異常（造血抑制）に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 8.1%（6/74 名），30 mg 投与群 9.2%（7/76 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%，1.3%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
  1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査
  2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

本剤による血液学的異常（造血抑制）の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「その他の副作用」の項に「貧血」を記載して注意喚起する。

【選択理由】

医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響

重要な潜在的リスクとした理由：

以下に示すとおり，本剤投与により下垂体ホルモン（成長ホルモン（growth hormone 以下，GH）等）分泌の過度な抑制による影響が考えられるが，本剤との因果関係が十分に示されていないため，重要な潜在的リスクと設定した。

- 内因性ソマトスタチンは GH 放出阻害作用があり，SSA の投与により GH／インスリン様成長因子-1 減少（insulin-like growth factor 1 以下，IGF-1）及びその他の下垂体ホルモンの分泌抑制が懸念される。非臨床試験及び健康被験者を対象とした急性投与試験では，本剤が GH 分泌の強力な阻害剤であることが示された。また，外国臨床試験（B2201 試験）では，本剤が先端巨大症患者の GH／IGF-1 濃度の上昇を抑制することが示された。

（1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況

- C1202 試験でのインスリン様成長因子減少の発現率は 3.0%（1/33 名）であった。

（2）クッシング病患者での発現状況

- G2304 試験でのインスリン様成長因子減少の発現率は，本剤 10 mg 投与群 2.7%（2/74 名），30 mg 投与群 0.0%（0/76 名）であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

	● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 本剤による下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
甲状腺機能低下症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下に示すとおり，本剤投与により甲状腺機能低下症が発現する可能性が考えらえるが，本剤との因果関係が十分に示されておらず，ヒトにおいて発現した場合に重篤となるおそれがあるため，重要な潜在的リスクと設定した。 ● 他の SSA（ランレオチド，オクトレオチド）で，甲状腺機能低下症はよくみられる副作用として知られている。 ● サルにパシレオチドを投与した試験では，甲状腺重量の減少及び甲状腺の病理学的変化が認められた。 （1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況 ● C2305 試験での甲状腺機能低下症に関連する有害事象（甲状腺機能低下症，血中甲状腺刺激ホルモン減少等）の発現率は，本剤投与群 7.3%（13/178 名），オクトレオチド投与群 6.1%（11/180 名）であった。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。 ● C2402 試験では甲状腺機能低下症に関連する有害事象はいずれの群にも認められなかった（本剤 40 mg 投与群 0.0%（0/63 名），60 mg 投与群 0.0%（0/62 名），実薬対照群 0.0%（0/66 名））。 ● C1202 試験では甲状腺機能低下症に関連する有害事象は認められなかった（0.0%（0/33 名））。

	（2）クッシング病患者での発現状況 • G2304 試験での甲状腺機能低下症に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 1.4%（1/74 名），本剤 30 mg 投与群 5.3%（4/76 名）であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 本剤による甲状腺機能低下症の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
腫瘍拡大	
	重要な潜在的リスクとした理由： 以下に示すとおり，本剤投与により腫瘍拡大が発現する可能性が考えられるが，本剤との因果関係が十分に示されておらず，ヒトにおいて発現した場合に重篤な合併症を併発する場合もあるため，重要な潜在的リスクと設定した。 • 治療法を問わず，先端巨大症患者の少数例で，治療抵抗性の腫瘍進行が認められている（Besser et al 2005）。成長ホルモンを分泌する下垂体の腫瘍は拡大することがあり，視野障害等の重篤な合併症を併発する場合がある。 （1）先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況 • C2305 試験での腫瘍拡大に関連する有害事象（再発下垂体腫瘍）の発現率は，本剤投与群 0.0%（0/178 名），オクトレオチド投与群 2.2%（4/180 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%，0.6%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。

	• C2402 試験では腫瘍拡大に関連する有害事象はいずれの群にも認められなかった（本剤 40 mg 投与群 0.0%（0/63 名），60 mg 投与群 0.0%（0/62 名），実薬対照群 0.0%（0/66 名））。 • C1202 試験での腫瘍拡大に関連する有害事象の発現率は 3.0%（1/33 名）であった。 （2）クッシング病患者での発現状況 • G2304 試験での腫瘍拡大に関連する有害事象は，いずれの群にも認められなかった（本剤 10 mg 投与群 0.0%（0/74 名），30 mg 投与群 0.0%（0/76 名）。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 本剤による腫瘍拡大の発現状況は先端巨大症・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において一定の情報が得られているものの，これらの試験での日本人症例が限定的であったことから，使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況，患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し，特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め，定期的な評価を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
重要な不足情報	
肝機能障害患者への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 肝機能障害（Child-Pugh A,B 及び C）を有する患者に皮下注射剤として本薬 600 μg を単回投与した臨床試験において，中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh B 及び C）を有する患者は肝機能が正常な患者に比べ本薬の曝露量が増加することが認められている。臨床試験では，肝硬変，慢性の活動性肝炎，ALT／AST 又はアルカリホスファターゼ濃度が持続的に基準値上限（upper limit of normal 以下，ULN）の 2.0 倍超，血清ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の被験者等，肝機能障害を有する被験者は除外されており，当該患者へ

	の使用経験は限られているため，肝機能障害患者を重要な不足情報に設定した。なお，重度の肝機能障害を有する患者は添付文書の「禁忌」に設定している。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 肝機能障害を有する患者に使用された際の安全性に関する情報を集積し，検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「禁忌」「慎重投与」「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
長期使用時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： 本剤は長期使用が想定されるものの，本剤の臨床試験における治療薬投与期間の本剤投与群の中央値は先端巨大症患者・下垂体性巨人症患者を対象とした C2305 試験で 365.0 日，C2402 試験での本剤 40 mg 投与群で 68.14 週，60 mg 投与群で 61.43 週， C1202 試験で 380 日，クッシング病患者を対象とした G2304 試験での本剤 10 mg 投与群で 449.0 日，30 mg 投与群で 380.5 日であり，長期使用時の安全性に関する情報が限られているため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 【選択理由】 長期使用における安全性に関する情報を集積し，検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動はなし。 【選択理由】

	現状，特記すべき注意喚起内容はなく，今後，本剤の長期使用における安全性に関する情報の集積状況に応じて，添付文書等での注意喚起の要否を検討するため。

Doepfner W, Lemaire M, Prentice DE, et al (1986) Expert report on toxicological and pharmacological documentation for sandostatin. Sandoz document no. 701-002; 1-68.

Prentice DE (1994) Expert report on toxicological and pharmacological documentation for sandostatin LAR. Sandoz document no. 701-280; 1-42.

Besser GM, Burman P, Daly AF (2005). Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. Eur J Endocrinol 153(2):187-93.

Redfern JS, Fortuner II WJ (1995) Octreotide-associated biliary tract dysfunction and gallstone formation: Pathophysiology and Management. Am J Gastroenterol; 90(7):1042-52.

1.2. 有効性に関する検討事項

先端巨大症・下垂体性巨人症患者での使用実態下における長期使用時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下での長期使用時の有効性に関する情報を集積し，検討するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下で長期投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的に特定使用成績調査を実施する。
クッシング病患者での使用実態下における長期使用時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下での長期使用時の有効性に関する情報を集積し，検討するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下で長期投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的に特定使用成績調査を実施する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。	
追加の医薬品安全性監視活動	
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク，重要な不足情報に該当する事象 【目的】 本剤を投与した全症例を対象に，使用実態下で長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。 • 主要目的：本剤を投与した全症例を対象に，使用実態下で長期投与した際の安全性を検討する。 • 副次目的：本剤を投与した全症例を対象に，使用実態下で長期投与した際の有効性を検討する。 【実施計画】 医薬品医療機器総合機構の指示に基づく全例調査として実施する。 • 実施期間：販売開始後 3 年間（登録期間は 2 年間。販売開始後 3 年間で全症例の観察を終了する） • 目標症例数（推定患者数）：およそ 70 例（2016 年 6 月時点の市場予測より） • 実施方法：本剤を投与された全症例を対象として中央登録方式にて実施する。 • 観察期間：1 年間（最長 3 年間） 【実施計画の根拠】 ＜観察期間の設定根拠＞ C1202 試験，C2305 試験，及び C2402 試験の結果，投与後 3 ヵ月以内に主要な有害事象が発現していること，投与期間に依存した発現率の増加が認められなかったことから，1 年間観察すれば十分に安全性プロファイルを確認することができると考える。なお，引き続き調査協力可能な施設においては最長 3 年間観察する。 ＜目標症例数（推定患者数）の設定根拠＞ 登録期間（2 年間）での推定登録患者数（70 例）を記載した。2016 年 6 月時点の市場予測に基づき，算出している数字であるため，実際に登録される症例数は多少前後すると考えられる。 C1202 試験の結果（データカットオフ：2015 年 4 月 2 日，全投与期）より，本剤を用いた際の副作用の発現率は 90.9%（30/33 例）であった。使用実態下で本剤を使用した際

	の副作用の発現率が C1202 試験と同様であると仮定すると，70 例のデータが収集された場合には 64 例で副作用が発現する（91.4%）。その場合，本調査での副作用の発現率の 95%信頼区間は 82.3～96.8%（連続補正なし）である。 本剤は主に既存 SSA では効果不十分な症例に処方されることが予想され，これらの症例に対して，およそ 1~2 年以内に本剤が処方されると考えられる。C1202 試験での継続率*及び初回来院時以降，不来院や追跡困難なケース等を考慮すると，本調査では，1 年未満の投与症例が 25 例，1 年～2 年の投与症例が 10 例，及び 2 年～3 年の継続投与症例が 35 例程度収集されると推察した。 *2015 年 4 月 2 日データカットオフ：1 年継続率 87.9%（29/33 例），2 年継続率 95.8%（23/24 例） なお，サンドスタチン LAR の再審査申請資料によると，登録期間（2 年間）の間に，171 例中 5 例の下垂体性巨人症患者が登録された。このことを鑑みると，本調査では 2 例程度の下垂体性巨人症患者が登録されると推察した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 • 安全性定期報告提出時：安全性情報等を網羅的に検討できる。 • 中間報告書作成時：調査の中間結果を把握できる。 • 最終結果報告書作成時：調査の結果を報告できる。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画の見直しを適宜行う。 • 安全性検討事項について新たな情報が得られた場合には，資材の改訂要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク，重要な不足情報に該当する事象 【目的】 本剤を投与したクッシング病の全症例を対象に，使用実態下で長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。 • 主要目的：本剤を投与したクッシング病の全症例を対象に，使用実態下で長期投与した際の安全性を検討する。 • 副次目的：本剤を投与したクッシング病の全症例を対象に，使用実態下で長期投与した際の有効性を検討する。 【実施計画】

全例調査として実施する。

- 実施期間：追加効能承認日から最長 4 年間（登録期間は追加効能承認日から全例調査に係る承認条件が解除されるまで*）
  *なお，追加効能承認日+3 年以降から承認条件が解除されるまでの間は，調査票回収を伴わない登録のみを継続する。また，必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。
- 目標症例数：50 例（2017 年 5 月時点の市場予測より），ただし，追加効能承認日から 3 年の時点で，直近の登録状況から処方例数が目標症例数に達しないことが見込まれた場合は，医薬品医療機器総合機構にその後の継続について相談する。
- 実施方法：本剤を投与したクッシング病の全症例を対象として中央登録方式にて実施する。
- 観察期間：1 年間（最長 3 年間）

【実施計画の根拠】

＜観察期間の設定根拠＞

G2304 試験の結果，胆石症の発現率は，投与開始後 0～<4 ヵ月と比べて投与開始後 7～≤12 ヵ月で 5%以上高かったが，その他，安全性検討事項に設定している事象は投与開始後 0～<4 ヵ月に主に発現し，投与期間の延長に伴って発現率が著しく増加する傾向は認められなかったことから，1 年間観察すれば十分に安全性プロファイルを確認することができると考える。一方で，本剤は 1 年以上の長期にわたって使用されることから，引き続き調査協力可能な施設においては最長 3 年間観察する。

＜目標症例数の設定根拠＞

クッシング病は非常に希な疾患であり，治療の第一選択は下垂体腺腫の外科的切除術であることを鑑みると，クッシング病に対する本剤の投与は非常に限定的であると考えられる。現在クッシング病を罹患している患者で本剤の投与が適当な患者に対して，およそ 1~2 年以内に本剤が処方されると考えられる。また，本剤の処方が適切と判断される新規患者数は，非常に限定的（数例/年）になると見込まれる。そのため，登録期間を 2 年と設定すると，今後数年間で本剤が投与されるクッシング病患者のおよそ全例を把握することができると考えられる。なお，目標症例数を 50 例とした場合，登録期間は 2 年になることが見込まれる。登録期間 2 年 6 ヶ月間で，登録症例数が目標症例数に達しないことが見込まれたため，登録期間及び調査期間を 6 ヵ月延長することとした。

G2304 試験では，安全性検討事項のうち，高血糖，肝機能障害，胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎，膵炎），胃腸障害及び低コルチゾール血症の副作用発現率は 10%以上であった。50 例集積することにより，真の発現率が 10%以上の副作用について，99%以上の確率で 1 例以上検出することが可能である。徐脈，QT 延長，血液学的異常（造血抑制），下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響，甲状腺機能低下症及び腫瘍拡大については，G2304 試験での発現症例数が少なく，本調査でも副作用発現症例は

	確認されない，若しくは少ないことが見込まれるが，発現が確認された場合には，個別に評価し新たな安全性上の懸念がないか検討する。 　肝機能障害患者への投与時の安全性及び長期使用時の安全性については，本調査の中で引き続き安全性上の懸念がないか検討する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ● 安全性定期報告提出時：安全性情報等を網羅的に検討できる。 ● 中間報告書作成時：調査の中間結果を把握できる。 ● 最終結果報告書作成時：調査の結果を報告できる。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 　以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画の見直しを適宜行う。 ● 安全性検討事項について新たな情報が得られた場合には，資材の改訂要否について検討を行う。 ● 新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ● 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項の先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査及びクッシング病患者を対象とした特定使用成績調査を参照。

4. リスク最小化計画の概要

<table>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">通常のリスク最小化活動の概要：
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。</td></tr>
<tr><td colspan="2">追加のリスク最小化活動</td></tr>
<tr><td colspan="2">医療従事者向け資材（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）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症，クッシング病）</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
高血糖，徐脈，QT 延長，肝機能障害，低コルチゾール血症
【目的】
本剤の副作用に関する包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
【具体的な方法】
本剤の納入時及び副作用マネジメントガイドの改訂時に資材を提供，説明し，資材の活用を依頼する。
【節目となる予定の時期, 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】
安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また添付文書が改訂された場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。
報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査申請時</td></tr>
<tr><td colspan="2">患者向け資材（シグニフォーガイドブック，シグニフォーガイドブック Cushing）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症，クッシング病）</td></tr>
<tr><td></td><td>【安全性検討事項】
高血糖，徐脈，胆石の形成及び胆石症の悪化（急性胆嚢炎，膵炎），胃腸障害，低コルチゾール血症
【目的】
本剤の副作用の早期発見につながる自覚症状について, 患者の確実な理解を促すため。
【具体的な方法】
医療従事者（医師，薬剤師及び看護師）から投与対象の患者に説明，提供する。医療従事者には，MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。
【節目となる予定の時期, 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】
安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合，新たな安全性検討事項が認められた</td></tr>
</table>

	場合，また添付文書が改訂された場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。 　報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査申請時

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済(2017年7月提出)
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査	70例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告期限日 ・作成済（2024年1月提出） ・最終症例観察終了から1年後を目安
クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査	50例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告期限日 ・作成済（2024年1月提出） ・最終症例観察終了から1年後を目安

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査	70例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時	実施中	・安全性定期報告期限日 ・作成済（2024年1月提出）

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
		・最終報告書作成時		・最終症例観察終了から1年後を目安
クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査	50例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告期限日 ・作成済（2024年1月提出） ・最終症例観察終了から1年後を目安

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした市販直後調査	・実施期間：販売開始後6ヵ月間 ・評価の予定時期：調査終了から2ヵ月以内に報告の予定	終了
医療従事者向け資材（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）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症，クッシング病）	安全性定期報告時，特定使用成績調査の中間報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時，添付文書改訂時	実施中
患者向け資材（シグニフォーガイドブック）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症，クッシング病）	安全性定期報告時，特定使用成績調査の中間報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時，添付文書改訂時	実施中