

**イスツリサ錠 1mg、同 5mg 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)

イスツリサ錠 1 mg、同 5 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	① イスツリサ錠1mg ② イスツリサ錠5mg	有効成分	オシロドロスタットリン酸塩
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	249
提出年月日		令和7年3月3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】
低コルチゾール血症	下垂体腫瘍の増大	肝機能障害患者への投与時の安全性
QT 延長		長期使用時の安全性
副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
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
該当なし

↓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
患者向け資材の作成及び配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

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	令和3年3月23日	薬効分類	249
再審査期間	8年	承認番号	① 30300AMX00248000 ② 30300AMX00249000
国際誕生日	令和2年1月9日		
販売名	① イスツリサ錠 1mg, ② イスツリサ錠 5mg		
有効成分	オシドロスタットリン酸塩		
含量及び剤型	① 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) ② 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)		
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。		
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）		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日：令和 4 年 3 月 30 日
変更内容の概要： 1. 追加の医薬品安全性監視活動から製造販売後臨床試験の記載を削除 2. 通知に基づく様式変更（軽微な変更） 3. 特定使用成績調査の実施状況を「本剤の販売開始半年後より実施予定」から「実施中」への変更（軽微な変更）
変更理由： 1. 患者への薬剤提供等の目的で本剤承認後に治験から切り替え継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づく削除のため。 2. 通知に基づく様式変更（軽微な変更） 3. 特定使用成績調査を開始しているため

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	
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： ● 本剤は、コルチゾール生合成の最終段階を触媒する 11β-水酸化酵素（CYP11B1）の経口阻害剤である。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る。 ● クッシング病患者を対象として LCI699 の安全性及び有効性を評価する、24 週間の単群、オープンラベル、用量漸増及び投与期後の二重盲検、ランダム化治療中止デザイン、多施設共同、国際共同第 III 相試験（以下、C2301 試験）での低コルチゾール血症の有害事象発現率は 54.0%（74/137 名）であり、重篤な有害事象発現率は 10.2%（14/137 名）であった。 ● クッシング病患者を対象とした LCI699 の 10 週間投与及びその後の 12 週間投与の安全性／忍容性及び有効性を評価する proof-of-concept、単群、オープンラベル、強制漸増、多施設共同、国際共同第 II 相試験（以下、C2201 試験）パート 2（追跡調査コホート及び拡大コホート）での低コルチゾール血症の有害事象発現率は 57.9%（11/19 名）であり、重篤な有害事象発現率は 21.1%（4/19 名）であった。 ● クッシング病を除くクッシング症候群の日本人患者を対象とした LCI699 の安全性・忍容性及び有効性を評価する、単群、オープンラベル、用量漸増、多施設共同、国内第 II 相試験（以下、C1201 試験）での低コルチゾール血症の有害事象発現率は 77.8%（7/9 名）、重篤な有害事象発現率は 22.2%（2/9 名）であった（試験終了時解析データ）。 以上の状況を踏まえ、本剤投与により低コルチゾール血症が発現する可能性が否定できないため、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 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、臨床試験結果等から一定の情報が得られているが、使用実態下並びに長期投与時の発現状況を把握するための情報収集を行う。
	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」「副作用」の項に記載するとともに、患者向医薬品ガイドによる情報提供にて注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 臨床試験の低コルチゾール血症の発現状況や、低コルチゾール血症の具体的症状及び対処法に関する情報を医療従事者と患者へ情報提供することで、適正使用を促す。
QT 延長	
	重要な特定されたリスクとした理由： • <i>In vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 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 ポイントを含む心律動異常が認められた。 • Thorough QT/QTc 試験（C2105 試験）で、本剤 150 mg（承認最大用量の 5 倍量）単回経口投与時の QTcF 間隔は、ベースラインからの平均変化量の推定値として 24.33ms（90%信頼区間：23.02, 25.64）の延長が認められた。 • C2301 試験での QT 延長の有害事象発現率は 3.6%（5/137 名）、重篤な有害事象の発現率は 0.7%（1/137 名）であった。心電図解析で、QTcF が 480 ms 超の症例は認められなかった*。 • C2201 試験パート 2 での QT 延長の有害事象発現率は 5.3%（1/19 名）、重篤な有害事象の発現率は 5.3%（1/19 名）であった。心電図解析で、QTcF が 480 ms 超の症例は 1 例であり、500 ms 超の症例は認められなかった*。 • C1201 試験では QT 延長の有害事象の報告はなかった。心電図解析で、QTcF が 480 ms 超 500 ms 未満の症例は 1 例であったが*、この QTcF 延長は、治験担当医により治験薬と関連のない心筋梗塞による変化と判断された。 以上の状況を踏まえ、本剤投与により QT 延長が発現する可能性が否定できないため、重要な特定されたリスクに設定した。 *：中央評価機関での心臓専門医の判読による。 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 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 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、臨床試験等から一定の情報が得られているが、使用実態下並びに長期投与時の発現状況を把握するための情報収集を行う。 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」「副作用」の項に記載するとともに、患者向医薬品ガイドによる情報提供にて注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 臨床試験の QT 延長の発現状況を医療従事者と患者へ情報提供することで、適正使用を促す。
副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象	
	重要な特定されたリスクとした理由： - 本剤は、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の上昇等が懸念され、血圧変化、体重増加や浮腫、電解質検査値の変化及び性ホルモンに関連した有害事象が発現する可能性がある。 - C2301 試験で副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象の発現率は 58.4%（80/137 例）で、Grade 3/4 の主な事象は高血圧（10.9%、15/137 例）、低カリウム血症 4.4%、6/137 例）であり、そのうち低カリウム血症の 1 例は重篤な有害事象とされ、投与中止後に回復した。 - C2201 試験（パート 2）で副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象の発現率は 57.9%（11/19 例）で、主なものは血中テストステロン増加（31.6%、6/19 例）、高血圧、末梢性浮腫（各 21.1%、4/19 例）で、Grade 3/4 の事象は 4 例（いずれも高血圧）に認められたが、いずれも高血圧の既往があり、降圧療法の追加等により回復した。 - C1201 試験で副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象の発現率は 33.3%（3/9 例）で、主なものは低カリウム血症（22.2%、2/9 例）、末梢性浮腫（11.1%、1/9 例）で、Grade 3/4 の事象は 1 例（低カリウム血症）に認められたが、処置等により回復し、投与継続が可能であった。 - 臨床試験において重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は少ないものの、Grade 3/4 の事象の主な事象として高血圧（高血圧を合併する患者での悪化）及び低カリウム血症が認められており、特に低カリウム血症は、本剤が QT 延長に関するリスクを有することを考慮すると注意すべき事象である。 以上の状況を踏まえ、本剤投与により副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象が発現する可能性が否定できないことから、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 特定使用成績調査 【選択理由】

	本剤による高血圧症，低カリウム血症等の発現状況は，臨床試験等から一定の情報が得られているが，使用実態下並びに長期投与時の発現状況を把握するための情報収集を行う。 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」「副作用」の項に記載するとともに，患者向医薬品ガイドによる情報提供にて注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，患者向け資材を作成し，配布する。 【選択理由】 臨床試験の副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象の発現状況を医療従事者と患者へ情報提供することで，適正使用を促す。
重要な潜在的リスク	
下垂体腫瘍の増大	
	重要な潜在的リスクとした理由： • 本剤はコルチゾールの生合成を阻害することから，クッシング病患者では副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）へのネガティブフィードバックがなくなり，下垂体腺腫が急速に増大する可能性があり，その結果，視神経又は視交叉を圧迫し，複視，視野欠損及び視力喪失を引き起こすことが懸念される。 • C2301 試験で下垂体腫瘍増大関連事象の発現率は 16.1%（22/137 例）で，主な重篤な有害事象は，下垂体腫瘍（4.4%，6/137 例），下垂体の良性腫瘍（2.2%，3/137 例），第 6 脳神経麻痺（2.2%，3/137 例）であり，副作用と判断された 6 例はいずれも投与中止に至った。 • C2201 試験（パート 2）で下垂体腫瘍増大関連事象の発現率は 10.5%（2/19 例）で，新生物進行，下垂体の良性腫瘍が各 1 例，重篤として報告された。いずれの事象も投与中止し，その後の処置により軽快した。治験薬との因果関係は否定された。 • 下垂体腫瘍増大関連事象について，本剤投与時に血漿中 ACTH 濃度の上昇が認められ，クッシング病患者を対象とした C2301 試験及び C2201 試験において，本剤投与後に下垂体腫瘍が増大し，腫瘍の増大に伴う脳神経障害や，腫瘍の増大を意味する新生物進行の事象により投与中止に至り，下垂体腫瘍切除術が行われた被験者が認められている。 以上の状況を踏まえ，現時点ではクッシング病患者の本剤の長期投与による下垂体腫瘍の増大とそれに伴う関連事象の発現については検討が限られており，本剤投与による可能性も否定できないため，重要な潜在的リスクに設定した。

	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 特定使用成績調査 【選択理由】 本剤による下垂体腫瘍増大関連事象の発現状況は、臨床試験等から一定の情報が得られているが、使用実態下並びに長期投与時の発現状況を把握するための情報収集を行う。
	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」「副作用」の項に記載するとともに、患者向医薬品ガイドによる情報提供にて注意喚起する。 【選択理由】 本剤投与による下垂体腫瘍の増大とそれに伴う関連事象の発現の潜在的リスクについて医療関係者と患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。
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： • 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）以上の肝機能障害者では本薬の曝露量が増加する傾向が認められており、本薬の曝露量増加に伴う低コルチゾール血症等の安全性上のリスクが懸念される。 • 有効性及び安全性を指標とした臨床試験では中等度（Child-Pugh 分類クラス B）以上の肝機能障害患者は組み入れられていない。 以上の状況を踏まえ、重要な不足情報に設定した。
	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 特定使用成績調査 【選択理由】 肝機能障害者に対して使用された際の安全性に関する情報を集積し、検討する。
	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「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載するとともに、患者向医薬品ガイドによる情報提供にて注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、患者向け資材を作成し、配布する。 【選択理由】 医療関係者と患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。
長期使用時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： • 臨床試験でのクッシング症候群患者（クッシング病患者含む）に対する本剤の投与期間の中央値（範囲）は、C2301試験で129.6（0.9～245.1）週，C2201試験パート2で281.7（2.0～350.6）週であり，長期使用時の安全性に関する情報が限られている。 • クッシング病以外のクッシング症候群患者への使用についても情報が限られている。 以上の状況を踏まえ，重要な不足情報に設定した。
	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 of 医薬品安全性監視活動 • 追加 of 医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 【選択理由】 本剤の長期投与時における安全性に関する情報を集積し，評価する試験，調査であるため選択した。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of リスク最小化活動：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可否を検討するため。

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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	
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症候群の症例を対象に，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。 【実施計画】 ● 実施期間：最長約 6 年間（登録期間約 3 年間） ● 目標症例数：50 例 ● 実施方法：本剤を投与された可能な限り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 年間とし，継続して調査が可能な症例は最長 3 年間とする。 【実施計画の根拠】 ＜観察期間の設定根拠＞ C2301 試験の結果，投与 12 週時まで（12 週間），投与 12 週超から 26 週時まで（14 週間），投与 26 週超（最長 3 年間）の各期間に発現した全有害事象並びに重篤な有害事象の発現率に特段の差は見られず，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。このため全症例につき観察期間を 1 年間として有害事象の発現率の推移を精査するとともに，観察継続可能な症例は 3 年間として，治験時と比較して日常診療における安全性プロファイルを確認することができると考える。 ＜目標症例数の設定根拠＞ クッシング症候群は希な疾患であり，治療の第一選択は外科的切除術であること，外科的切除術が困難な患者が本剤適用であることを鑑みると，クッシング症候群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。現在クッシング症候群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ことが考えられる。また，本剤の処方が適切と判断される新規患者数は，非常に限定的になると見込まれる。そのため，調査期間を約 6 年と設定すると，本剤が投与されるクッシング症候群患者につき可能な限り全例を収集することにより，概ね 50 例につき把握できると考えられる。なお，目標症例数を 50 例とした場合，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と推測される。

	【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且つ継続的に検討できる。 ● 最終報告作成時：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、資材の改訂可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可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可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

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
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	
追加のリスク最小化活動	
患者向け資材の作成及び配布	
	【安全性検討事項】 低コルチゾール血症，QT 延長，副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象，肝機能障害患者への投与時の安全性 【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
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2022年2月提出)
特定使用成績調査	50例	安全性定期報告時 最終報告作成時	実施中	調査終了時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

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
市販直後調査	販売開始後6ヵ月後	終了
患者向け資材の作成及び配布	・安全性定期報告時，特定使用成績調査の最終報告作成時，添付文書改訂時	実施中