

シグニフォーLAR 筋注用キット に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

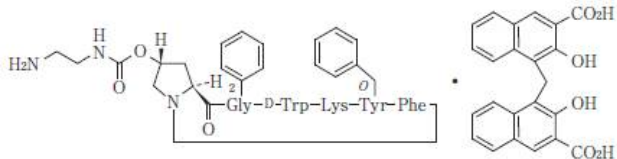
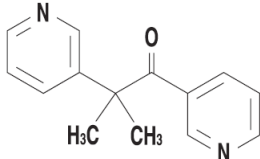
ノバルティス ファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覽表

本剤の同種同効薬に該当する薬剤はない。

同様の効能・効果（クッシング症候群）を有する市販品として、メチラポン（製品名：メトピロン）、ミトタン（製品名：オペプリム）、トリロスタン（製品名：デソパン）を以下に提示する。

1 パシレオチドパモ酸塩 / メチラポン

一般の名称	パシレオチドパモ酸塩	メチラポン																								
販売名	シグニフォーLAR 筋注用キット 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 60mg	メトピロンカプセル 250mg																								
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	セオリアファーマ株式会社																								
承認年月日	2016 年 9 月 28 日	1965 年 6 月 25 日：旧販売名での承認 2007 年 3 月 22 日：新販売名（メトピロンカプセル 250mg）での承認																								
再評価年月日 再審査年月日	-	1983 年 4 月 22 日																								
規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品	処方箋医薬品																								
化学構造式																										
剤型・含量	注射剤, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 60mg	軟カプセル剤, 250mg																								
効能・効果	1. 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジナー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） 2. 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） <table><tr><th></th><th colspan="5">シグニフォーLAR 筋注用キット</th></tr><tr><th></th><th>10mg</th><th>20mg</th><th>30mg</th><th>40mg</th><th>60mg</th></tr><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></table> ○：効能あり、—：効能なし		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	○	○	○	○	—	下垂体 ACTH 分泌予備能の測定 クッシング症候群
	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・効果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 (1) 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。	-																								

一般的名称	パシレオチドパモ酸塩	メチラボン
	(2) 本剤の投与にあたっては、高血糖の発症リスクを考慮し、他のソマトスタチンアナログで効果が不十分な場合など、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用すること。	
用法・用量	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 40mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、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。	下垂体 ACTH 分泌予備能の測定 通常、成人には、メチラボンとして 1 回 500~750mg を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与する。 小児には、1 回 15mg/kg に相当する量を 1 日 6 回 4 時間毎に経口投与するが、1 回の最小量は、メチラボンとして 250mg が望ましい。 クッシング症候群 通常、成人及び小児には、メチラボンとして 1 回 250mg~1g を 1 日 1~4 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。
用法・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 (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、他の治療法への切り替えを考慮すること。 (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 ヶ月間、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。(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照) クッシング病の場合 (1) 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、他の治療法への切り替えを考慮すること。 (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、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。(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照)	1. 「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合 (1) メトピロン・テストを行う前に全ての副腎皮質ステロイド療法を中止すること。 (2) 尿中ステロイドの測定に影響を与える薬剤があるので、メトピロン・テスト実施期間中は、他の薬剤は投与しないことが望ましい。特に、本テストに影響の可能性がある薬剤として次のものが報告されている。 フェニトイン、蛋白同化ステロイド、エストロゲン、クロルプロマジン、バルビツール酸誘導体、アミトリプチリン、抗甲状腺ホルモン剤、アルプラゾラム、シプロヘプタジン 【試験法】 第 1 日目：対照期-24 時間尿を集め、17-ヒドロキシコルチコステロイド (17-OHCS) あるいは、17-ケトジェニックスステロイド (17-KGS) を測定する。 第 2 日目：ACTH 負荷試験 (副腎皮質機能検査) を実施する。 第 3 日目及び第 4 日目：休薬する。 第 5 日目：本剤を投与する。 第 6 日目：本剤投与後の期間-24 時間尿のステロイドを測定する。本剤投与に対する最大の反応は、この日にみられる。 (反応の判定) ACTH 及び本剤投与に対する反応の判定は、対照期にみられるステロイド分泌と比較して、これらの薬剤に反応して生じる尿中の 17-OHCS あるいは、17-KGS の増加に基づいて行われる。

一般の名称	パシレオチドパモ酸塩	メチラボン 本剤の反応は、内分泌性 ACTH に対する副腎の反応性にに基づいているので、メトピロン・テストを行う前に投与した ACTH に対して副腎の反応が弱ければ、下垂体の予備能を検査するメトピロン・テストを行っても無意味である。 本剤に対する反応は徐々に起こるので、尿中に排泄されるステロイドが最高値に達するのは、通常本剤の投与が終った後になる。即ち、24 時間におたって、経口的に本剤を投与すると、ステロイド排泄が頂点に達するのは、本剤投与終了に引続く 24 時間の採尿期間中である。 正常反応：下垂体機能が正常な場合には、本剤投与によって、17-OHCS 排泄が 2~4 倍に、又は 17-KGS 排泄が 2 倍に増加する。 正常以下の反応：ACTH に正常に反応する患者で、本剤に対する反応が正常以下の場合には、下垂体機能の低下を意味する。 過剰反応：本剤投与後の 17-OHCS 又は 17-KGS の正常範囲以上の過剰排泄は、副腎過形成を伴うクッシング症候群を考えさせる。この場合には、安静時にも尿中のステロイドの排泄が増加しており、ほとんど常に、ACTH や本剤に対して過剰の反応を示す。 2. 「クッシング症候群」に本剤を使用する場合 血中・尿中コルチゾール値あるいは臨床症状に応じて用量調節を行うこと。
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し、副作用がおりやすくなるおそれがある。〕	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。〕
使用上の注意 慎重投与	(1) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照） (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、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中の患者〔徐脈があらわれる又は悪化するおそれがある。〕 (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、抗不整脈剤又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者）〔QT 延長が悪化するおそれがある。〕	リウマチ性疾患のある患者 〔症状の急性化をきたすことがある。〕

一般名称	パシレオチドパモ酸塩	メチラボン
	(4) 重度を除く肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕	
重要な基本的注意	(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 ヶ月までは週 1 回、投与開始後 1 ヶ月から投与開始後 3 ヶ月までは 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。ただし、糖尿病の患者では、投与開始後 1 ヶ月から投与開始後 3 ヶ月までは週 1 回、血糖値を測定することが望ましい。 本剤投与中は投与開始後 4 ヶ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。 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。（「1．慎重投与」、「3．相互作用」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照） (2) 糖尿病の患者では投与開始前に血糖値（空腹時血糖、HbA1c 等）を測定し、血糖コントロールを改善しておくこと。（「1．慎重投与」の項参照） (3) 本剤の投与により、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。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。（「1．慎重投与」、「3．相互作用」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照） (4) 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 ヶ月までは月 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。（「1．慎重投与」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）	(1) 本剤の投与により急性副腎不全が起こるおそれがある。このような場合には、副腎皮質ステロイド補充を行うこと。 (2) 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。 (3) 「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合 副腎皮質機能が著しく低下している場合には、急性副腎不全を起こすおそれがあり、また、メトピロン・テストを行っても意味がない。 (4) 「クッシング症候群」に本剤を投与する場合 1) 原疾患に対する治療として手術等の根治療法を第一に考慮すること。 2) 異所性クッシング症候群の患者では、ニューモシスティス肺炎等の日和見感染が発現する可能性があるため、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。 3) 血中コルチコステロイド等の濃度をモニターすることが望ましい。

一般的名称	パシレオチドパモ酸塩		メチラボン	
	(5) 本剤の投与により、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 ヶ月毎）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。 (6) 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。 (7) 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) 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。 (9) 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、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。 (10) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、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。			
相互作用	併用注意（併用に注意すること）		【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	薬剤名等
	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。	アセトアミノフェン
	抗不整脈剤 QT 延長を起こすことが知られている薬剤	QT 延長を起こす又は悪化させるおそれがあるため、観察を十分にを行うこと。	いずれも QT 延長の副作用を有するため。	アセトアミノフェンの酸化代謝物（N-アセチルパラベンゾキノニミン）による肝毒性が増強するおそれがある。 本剤がアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を阻害するとの報告がある。

一般的名称	パシレオチドパモ酸塩			メチラボン
	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	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。	
	プロモクリプチン	類薬（オクトレオチド）でプロモクリプチンとの併用により、プロモクリプチンの 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	糖尿病用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。（「2．重要な基本的注意」、「4．副作用（2）その他の副作用」の項参照）	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。	
副作用	先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者			下垂体 ACTH 分泌予備能の測定

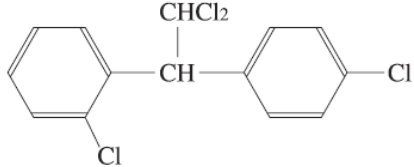
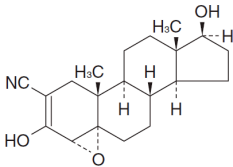
一般的名称	パシレオチドパモ酸塩	メチラボン
	先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内臨床試験（C1202 試験）において、33 例中 28 例（84.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖 14 例（42.4%）、糖尿病 8 例（24.2%）、耐糖能障害 4 例（12.1%）、胆石症 4 例（12.1%）等であった。 先端巨大症患者を対象とした外国臨床試験（C2305 試験及び C2402 試験の併合解析）において、371 例中 296 例（79.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖 110 例（29.6%）、下痢 87 例（23.5%）、胆石症 79 例（21.3%）、糖尿病 74 例（19.9%）等であった。 （承認時までの集計） クッシング病患者 クッシング病患者を対象とした国際共同臨床試験（G2304 試験）において、150 例中 140 例（93.3%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖 70 例（46.7%）、下痢 48 例（32.0%）、胆石症 47 例（31.3%）、糖尿病 31 例（20.7%）等であった。 （効能又は効果の一変申請時までの集計） 副作用の頻度については、先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内及び海外試験（C1202 試験、C2305 試験、C2402 試験）、並びにクッシング病患者を対象とした国際共同臨床試験（G2304 試験）を併合した集計結果より算出した。	本剤を下垂体 ACTH 分泌予備能の測定に使用した臨床試験の国内論文より副作用の調査を行ったところ、主な副作用は腹部不快感 5.0%（19/379）、めまい 4.5%（17/379）、悪心 4.4%（12/271）、嘔吐 1.3%（5/379）、頭痛 1.3%（5/379）であった。 （下垂体 ACTH 分泌予備能の測定に関する再評価時のデータより） クッシング症候群 クッシング症候群への投与に関しては、副作用の発現頻度が明確となる調査を実施していない。
重大な副作用	(1) 重大な副作用 1) 高血糖、糖尿病の発症又は増悪（63.4%）：高血糖が発現、糖尿病が発症又は増悪することがあり、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ので、定期的に血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。（「2．重要な基本的注意」の項参照） 2) 徐脈（5.7%）、QT 延長（1.7%）：徐脈及び QT 延長を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈又は QT 延長が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。また、徐脈又は 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。（「2．重要な基本的注意」の項参照） 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ので、肝機能検査を行うこと。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。（「2．重要な基本的注意」の項参照）	(1) 重大な副作用 1) ショック（0.1%~5%未満）：血圧低下、冷汗、四肢冷却等を伴うショックがあらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 副腎皮質機能不全（頻度不明）：副腎皮質機能不全があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 骨髄抑制（頻度不明）^{注1)}：汎血球減少、白血球減少、血小板減少、貧血等の骨髄抑制があらわれることがあるので、血液検査を実施するなど観察を十分に行い、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。

一般的名称	パシレオチドパモ酸塩			メチラボン			
その他の副作用	(2) その他の副作用			(2) その他の副作用			
		5%以上	5%未満		頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1%～5%未満
	血液及びリンパ系障害	—	貧血	過敏症 ^{注2)}	発疹	—	—
	内分泌障害	—	副腎機能不全	循環器	高血圧	—	低血圧
	神経系障害	—	頭痛、浮動性めまい	精神神経系	鎮静	—	めまい、頭痛、眠気
	胃腸障害	下痢、腹痛、悪心、腹部膨満	嘔吐	消化器	腹痛	腹部不快感	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢
	肝胆道系障害	胆石症	胆嚢炎、胆汁うっ滞	内分泌	男性型多毛症	—	—
	皮膚及び皮下組織障害	脱毛症	—	その他	脱毛症	—	—
	臨床検査	—	血中 CK（CPK）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、血中コルチゾール減少、プロトロンビン時間延長	注1) クッシング症候群の効能・効果追加承認時まで外国で認められた副作用。 注2) このような場合には投与を中止すること。			
	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					
高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。			-			
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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/総吸収胚数の発現率の増加、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）。〕 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕			(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤による検査又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。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤は胎児胎盤系におけるステロイドの生合成を阻害する可能性がある。〕 (2) 授乳中の女性に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。			

一般的名称	パシレオチドパモ酸塩	メチラボン
小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
過量投与	-	徴候、症状： 主な臨床像は消化器系症状と急性副腎不全の徴候である。 臨床検査所見： 低ナトリウム血症，低クロール血症，高カリウム血症 インスリン又は経口糖尿病用剤で治療中の患者は，本剤による急性中毒の徴候と症状が増悪又は変容することがある。 処置： 特異的な解毒剤はない。薬剤の排泄と吸収阻害のための一般的方法に加えて，大量のヒドロコルチゾンを生理食塩液及びブドウ糖注射液とともに直ちに投与する。血圧，体液及び電解質バランスを数日間モニターする。
適用上の注意	(1) 投与経路 筋肉内のみに投与し、静脈内には投与しないこと。 (2) 調製方法 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。 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。 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。 4) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。 (3) 投与方法 1) 注射針は 20 ゲージを用いること。 2) 注射部位は臀部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。 3) 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。 4) 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。 5) 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。 6) 注射部位をもまないように患者に指示すること。	-
その他の注意	-	(1) 肝硬変の患者では本剤に対する反応が遅延することがある。 (2) 甲状腺機能低下症の患者では尿中ステロイド値の上昇がみられないことがある。

一般的名称	パシレオチドパモ酸塩	メチラボン
		(3) 「下垂体 ACTH 分泌予備能の測定」に本剤を使用する場合妊婦では正常以下の反応を呈することがある。
添付文書の 作成年月日	-	2015 年 5 月改訂（第 7 版）
備考	-	-

2 ミトタン / トリロスタン

一般の名称	ミトタン	トリロスタン
販売名	オペプリム	デソパン錠 60mg
会社名	株式会社ヤクルト本社	持田製薬株式会社
承認年月日	1983 年 9 月 21 日	2008 年 10 月 7 日
再評価年月日	再審査結果：1991 年 3 月 6 日（薬第 262 号）	再審査結果公表年月日：1993 年 9 月 8 日
再審査年月日	品質再評価結果：2007 年 11 月 8 日（薬食第 1108005 号）	
規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	硬カプセル剤, 500mg	素錠, 60mg
効能・効果	副腎癌 手術適応とならないクッシング症候群	●特発性アルドステロン症 ●手術適応とならない原発性アルドステロン症及びクッシング症候群 上記疾患におけるアルドステロン及びコルチゾール分泌過剰状態の改善並びにそれに伴う諸症状の改善
用法・用量	通常成人 1 回 1 カプセル~2 カプセル 1 日 3 回経口投与から開始し、有効量まで漸増し、以後、症状、血中・尿中ステロイド濃度、副作用等により適宜増減する。	通常、成人には初期投与量として 1 日トリロスタンとして 240mg（4 錠）を 3~4 回に分割投与する。維持量として 1 日 240mg~480mg（4~8 錠）を 3~4 回に分割投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
警告	ショック時や重篤な外傷を受けた時には、一時的に投与を中止すること。	-
禁忌	(1) 重篤な外傷のある患者 【副腎抑制を起こすおそれがある。】 (2) スピロノラクトン、ペントバルビタールを投与中の患者 （「相互作用」の項参照）	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項（1）参照）
原則禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	-

一般名称	ミトタン		トリロスタン	
使用上の注意 慎重投与	副腎皮質からの転移腫瘍以外の肝疾患のある患者 [代謝が妨げられて蓄積するおそれがある。]		(1) 重篤な腎障害又は肝障害のある患者〔代謝、排泄能の低下により、本剤の作用が増強されるおそれがある。〕 (2) 副腎皮質機能の低下している患者〔副腎皮質機能の低下を助長するおそれがある。〕 (3) 副腎皮質機能抑制剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）	
重要な基本的注意	(1) 下垂体性 ACTH 過剰分泌によるクッシング症候群（クッシング病）の患者には、下垂体腺腫摘出及び下垂体放射線照射等の方法も考慮すること。 (2) 投与量が確定するまで治療は入院中に開始すること。 (3) 代謝が妨げられて蓄積することがあるので、副腎皮質からの転移腫瘍以外の肝疾患を有する患者には、注意して投与すること。 (4) 長期連続大量投与により、 脳の機能障害 を起こすことがある。治療を長期継続する場合は、一定期間ごとに行動的及び神経学的評価を行うこと（「過量投与」の項参照）。 (5) 本剤の投与により 副腎不全 が起こることがある。このような場合は、副腎ステロイド補充を行うこと。 (6) 無月経の症状を呈している患者において、本剤の作用により月経が再開することがあるので、投与中及び投与終了後十分な期間避妊させること。 (7) 眩暈、嗜眠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十分に注意させること。		(1) 本剤の投与に際しては、妊娠していないことを十分確認して投与すること。また、投与中は適切な非ホルモン法による避妊を行うこと。 (2) 血中コルチコステロイド等の濃度をモニターすることが望ましい。 (3) 本剤の投与により副腎不全が起こる可能性がある。このような場合には、副腎ステロイド補充を行うこと。 (4) 下垂体性 ACTH 過剰分泌によるクッシング症候群（クッシング病）の患者には、原疾患に対する治療も考慮すること。	
相互作用	(1) 併用禁忌（併用しないこと）		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	薬剤名等
	スピロノラクトン (アルダクトン A)	本剤の作用が阻害されるおそれがある。	機序は明確でないが、ミトタンの薬効が阻害されとの海外報告がある。	ミトタン
	ペントバルビタール (ラボナ)	睡眠作用が減弱するおそれがある。	機序は明確でないが、ペントバルビタールの睡眠作用を減弱するとの海外報告がある。	副腎皮質機能抑制作用の増強がみられることがある。 ミトタンは副腎皮質細胞毒作用及びステロイド合成阻害作用を有する。
	(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	

一般的名称	ミトタン			トリロスタン										
	エプレレノン	本剤の作用が阻害されるおそれがある。	本剤の薬効をエプレレノンの類薬(スピロノラクトン)が阻害するとの報告がある。											
	トリロスタン	副腎皮質機能抑制作用が増強するおそれがある。	トリロスタンは副腎皮質ステロイドホルモン生成阻害作用を有する。											
	CYP3A4 で代謝を受ける薬剤 ミダゾラム	併用薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。	本剤は肝チトクローム P-450 (CYP3A4) を誘導するため、CYP3A4 で代謝を受ける薬剤の血中濃度に影響を与える可能性がある。											
副作用	総計 482 例での調査において、副作用は 329 例(68.26%)で、副作用発現件数 796 件であった。その主なものは食欲不振 89 件(18.46%)、嘔気 51 件(10.58%)、γ-GTP 上昇 51 件(10.58%)、血清コレステロール上昇 50 件(10.37%)、AST(GOT)上昇 41 件(8.51%)、ALT(GPT)上昇 38 件(7.88%)、肝機能障害 31 件(6.43%)等であった（再審査終了時）。			総症例 296 例中、46 例(15.5%)に副作用が認められている。その主なものは悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状(7.4%)、AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常(4.1%)、発疹・紅斑、掻痒感等の過敏症状(3.7%)等であった。（再審査終了時） 副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>0.1~5%未満</td></tr><tr><td>肝 臓</td><td>AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP の上昇等</td></tr><tr><td>過 敏 症</td><td>発疹・紅斑、潮紅、掻痒感等^{注)}</td></tr><tr><td>消 化 器</td><td>悪心・嘔吐、食欲不振、胃・腹部不快感、胸やけ、下痢、口渇等</td></tr><tr><td>そ の 他</td><td>倦怠感、眠気、脱毛、関節痛</td></tr></table> 注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。		0.1~5%未満	肝 臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP の上昇等	過 敏 症	発疹・紅斑、潮紅、掻痒感等 ^{注)}	消 化 器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃・腹部不快感、胸やけ、下痢、口渇等	そ の 他	倦怠感、眠気、脱毛、関節痛
	0.1~5%未満													
肝 臓	AST(GOT)・ALT(GPT)・Al-P・γ-GTP の上昇等													
過 敏 症	発疹・紅斑、潮紅、掻痒感等 ^{注)}													
消 化 器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃・腹部不快感、胸やけ、下痢、口渇等													
そ の 他	倦怠感、眠気、脱毛、関節痛													
重大な副作用	(1) 重大な副作用 ① 胃潰瘍、胃腸出血 胃潰瘍(0.21%)、胃腸出血(0.21%) があらわれることがあるので、このような症状があらわ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。 ② 紅皮症			-										

一般的名称	ミトタン	トリロスタン															
	紅皮症(0.41%)があらわれることがあるので、このような症状があらわ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。 ③ 痴呆、妄想 痴呆(0.21%)、妄想(0.21%)があらわれることがあるので、このような症状があらわ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。 ④ 副腎不全 副腎不全(2.49%)があらわれることがあるので、このような症状があらわ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。 ⑤ 低血糖 低血糖(0.83%)があらわれることがあるので、低血糖症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ⑥ 腎障害（尿細管障害） 腎障害(尿細管障害)（0.21%）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。 ⑦ 肝機能障害、黄疸 AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALPの著しい上昇等を伴う肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）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。																
その他の副作用	(2) その他の副作用 次表の副作用があらわれることがある。 <table><tr><th rowspan="2">種類</th><th colspan="3">副作用発現頻度</th></tr><tr><th>10%以上又は 頻度不明</th><th>1~10%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲不振、嘔気</td><td>嘔吐、下痢等</td><td>口内異常感、便秘、腹痛、口渇等</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、脱毛、癢疹、色素沈着</td><td>皮膚乾燥等</td></tr></table>	種類	副作用発現頻度			10%以上又は 頻度不明	1~10%未満	1%未満	消化器	食欲不振、嘔気	嘔吐、下痢等	口内異常感、便秘、腹痛、口渇等	皮膚		発疹、脱毛、癢疹、色素沈着	皮膚乾燥等	-
種類	副作用発現頻度																
	10%以上又は 頻度不明	1~10%未満	1%未満														
消化器	食欲不振、嘔気	嘔吐、下痢等	口内異常感、便秘、腹痛、口渇等														
皮膚		発疹、脱毛、癢疹、色素沈着	皮膚乾燥等														

一般的名称	ミトタン				トリロスタン
	中枢神経系	歩行不安定、脳波異常	嗜眠、言語障害、頭痛、眩暈	振戦、不穏、不安、健忘、神経過敏、神経症、しびれ	
	内分泌		女性型乳房	帯下増加、性器出血、ACTH 高値等	
	肝 臓 ^{注)}	γ - GTP 上昇	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP 上昇等		
	代謝・栄養	総コレステロール上昇、低尿酸血症		低ナトリウム血症、低カリウム血症	
	血 液 ^{注)}		貧血、白血球減少	血小板増加、眼底出血	
	腎 臓 ^{注)}		浮腫	乏尿、血漿レニン活性上昇	
	循環器			高血圧、動悸、QT 延長	
	その他		全身倦怠感、味覚異常	耳鳴、腰痛、発熱、のぼせ、脱力感、関節痛、筋肉痛	
注) 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。					
高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。				一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕				(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔ヒト（妊婦）において血中プロゲステロンの低下をきたすとの報告がある。また、動物実験で胎児毒性及び母獣の妊娠維持能の低下が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。 〔動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが報告されている。〕
小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない。				小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

一般的名称	ミトタン	トリロスタン
	小児において、5~6 ヶ月後に中枢神経症状が発現し、急激な血漿中濃度の上昇を来していたとの報告がある。	
過量投与	過量投与により、中枢神経症状があらわれることがある。外国人において、特に血漿中濃度が 20µg/mL を超えた場合に中枢神経症状が多く認められたとの報告がある。本剤は消失半減期が長いことから、中止後も一定期間観察を行うこと。なお、本剤は脂溶性が高く、分布容積が大きいため、血液透析による除去は期待できない。	-
適用上の注意	-	薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。
その他の注意	-	初回投与時に大量投与した場合、副作用発生の可能性が高いとの報告がある。
添付文書の 作成年月日	2017 年 7 月改訂（第 14 版）	2015 年 11 月改訂（第 6 版）

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号	872499
------------	--------

貯法： 凍結を避け、2～8℃に保存

使用期限： 包装に表示の使用期限内に使用すること

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
劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

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
Signifor®LAR® kit for i.m. injection
パシレオチドパモ酸塩徐放性製剤

承認番号	10 mg :XXXXXXXXXXXXXXX 20 mg :22800AMX00677000 30 mg :XXXXXXXXXXXXXXX 40 mg :22800AMX00678000 60 mg :22800AMX00679000
薬価収載	2016 年 11 月
販売開始	2016 年 12 月
国際誕生	2014 年 11 月



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害のある患者〔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。〕

【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。

品名	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）	17.138 mg	32.904 mg	49.356 mg	65.808 mg	98.712 mg
パシレオ チドの含 量	12.5mg	24mg	36mg	48mg	72mg
添加物 ^{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				
	16.431 mg	31.548 mg	47.322 mg	63.096 mg	94.644 mg
	乳酸・グリコール酸共重合体（1：1）				
	16.431 mg	31.548 mg	47.322 mg	63.096 mg	94.644 mg
性状	ごくうすい黄色～うすい黄色の粉末				
専用分散 液（2 mL） ^{注2)}	1 シリンジ中（2.25mL）、日局注射用水適量、及び添加剤として D-マンニトール 101.25mg、カルメロースナトリウム 15.75mg、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール 4.5mg を含有する。				
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 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) 2 mL が投与できるよう過量充填されている。

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

【効能又は効果】

1. 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）
2. 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)

	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

<効能又は効果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

- (1) 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。
- (2) 本剤の投与にあたっては、高血糖の発症リスクを考慮し、他のソマトスタチンアナログで効果が不十分な場合など、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用すること。

【用法及び用量】

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 40mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、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。

<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

- (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。
- (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 ヶ月間、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。（「1．慎重投与」、「2．重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）

クッシング病の場合

- (1) 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。
- (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、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。（「1．慎重投与」、「2．重要な基本的注意」、「【薬物動態】」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕（「2．重要な基本的注意」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (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、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中の患者〔徐脈があらわれる又は悪化するおそれがある。〕
- (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、抗不整脈剤又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者）〔QT 延長が悪化するおそれがある。〕
- (4) 重度を除く肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (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 ヶ月までは週 1 回、投与開始後 1 ヶ月から投与開始後 3 ヶ月までは 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。ただし、糖尿病の患者では、投与開始後 1 ヶ月から投与開始後 3 ヶ月までは週 1 回、血糖値を測定することが望ましい。本剤投与中は投与開始後 4 ヶ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。
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。（「1．慎重投与」、「3．相互作用」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (2) 糖尿病の患者では投与開始前に血糖値（空腹時血糖、HbA1c 等）を測定し、血糖コントロールを改善しておくこと。（「1．慎重投与」の項参照）
- (3) 本剤の投与により、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。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。

（「1．慎重投与」、「3．相互作用」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (4) 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 ヶ月までは月 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。（「1．慎重投与」、「4．副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) 本剤の投与により、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 ヶ月毎）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。
- (6) 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ため、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。
- (7) 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) 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。
- (9) 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。
- (10) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、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。

3. 相互作用

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	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	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。
プロモクリプチン	類薬（オクトレオチド）でプロモクリプチンとの併用により、プロモクリプチンの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	糖尿病用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。（「2．重要な基本的注意」、「4．副作用（2）その他の副作用」の項参照）	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。

4. 副作用

先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者

先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内臨床試験（C1202試験）において、33例中28例（84.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖14例（42.4%）、糖尿病8例（24.2%）、耐糖能障害4例（12.1%）、胆石症4例（12.1%）等であった。先端巨大症患者を対象とした外国臨床試験（C2305試験及びC2402試験の併合解析）において、371例中296例（79.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖110例（29.6%）、下痢87例（23.5%）、胆石症79例（21.3%）、糖尿病74例（19.9%）等であった。（承認時までの集計）

クッシング病患者

クッシング病患者を対象とした国際共同臨床試験（G2304試験）において、150例中140例（93.3%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖70例（46.7%）、下痢48例（32.0%）、胆石症47例（31.3%）、糖尿病31例（20.7%）等であった。

（効能又は効果の一変申請時までの集計）

副作用の頻度については、先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内及び海外試験（C1202試験、C2305試験、C2402試験）、並びにクッシング病患者を対象とした国際共同臨床試験（G2304試験）を併合した集計結果より算出した。

(1) 重大な副作用

- 1) **高血糖、糖尿病の発症又は増悪（63.4%）**：高血糖が発現、糖尿病が発症又は増悪することがあり、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ので、定期的に血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。（「2．重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **徐脈（5.7%）、QT延長（1.7%）**：徐脈及びQT延長を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈又はQT延長が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。また、徐脈又は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。（「2．重要な基本的注意」の項参照）

- 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ので、肝機能検査を行うこと。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。（「2．重要な基本的注意」の項参照）

(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	—
臨床検査	—	血中CK（CPK）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、血中コルチゾール減少、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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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/総吸収胚数の発現率の増加、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）。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

筋肉内のみに投与し、静脈内には投与しないこと。

(2) 調製方法

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

- 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。
- 4) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

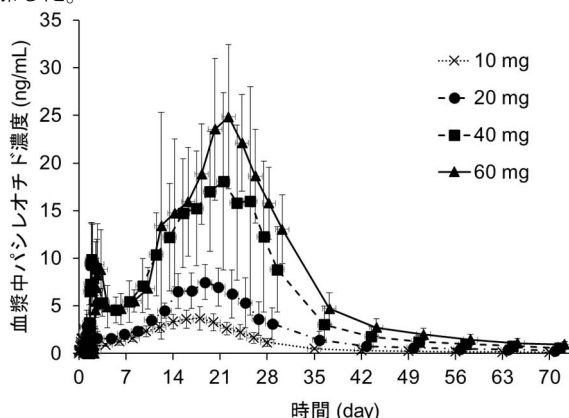
(3) 投与方法

- 1) 注射針は 20 ゲージを用いること。
- 2) 注射部位は臀部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。
- 3) 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。
- 4) 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。
- 5) 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。
- 6) 注射部位をもまないように患者に指示すること。

【薬物動態】

1. 単回投与¹⁾

健康成人 (32 例) に本剤 10mg、20mg、40mg 及び 60mg を単回筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度は、投与後約 20 日に Cmax に達し、その後約 12~18 日間の半減期で消失した。Cmax 及び AUC は、ほぼ用量に比例して増加した。



健康成人に本剤 10mg、20mg、40mg 及び 60mg を単回筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度推移 (各群 n=8、平均値±標準偏差)

健康成人に本剤 10mg、20mg、40mg 及び 60mg を単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg (n=8)	20mg (n=8)	40mg (n=8)	60mg (n=8)
AUClast (ng·hr/mL)	1,859 ± 246	3,848 ± 1,087	9,969 ± 4,738	12,841 ± 1,349
Cmax (ng/mL)	4.37 ± 1.07	8.19 ± 1.69	19.8 ± 10.4	29.0 ± 9.0
Tmax (hr)	408 (336 ~ 480)	456 (336 ~ 528)	480 (384 ~ 576)	504 (240 ~ 576)
T1/2 (hr)	291 ± 62	443 ± 254	341 ± 111	378 ± 199

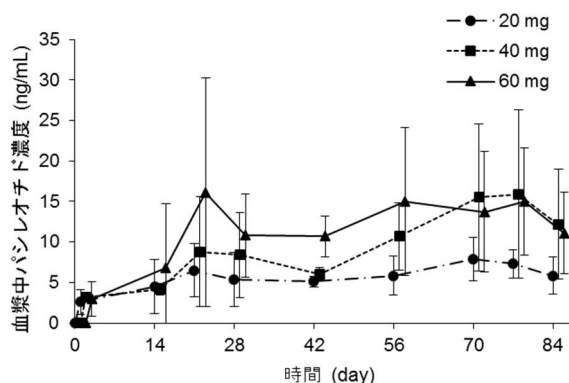
Tmax は中央値 (最小値~最大値) を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

2. 反復投与

(1) 先端巨大症患者及び下垂性巨人症患者²⁾

先端巨大症患者 (32 例) 及び下垂性巨人症患者 (1 例) に本剤 20mg、40mg 及び 60mg を 4 週毎に 12 週間筋肉内

投与したときの血漿中パシレオチド濃度の推移は下図のとおりであり、投与 3 回目以降はほぼ定常状態となった。投与 3 回目における血漿中パシレオチド濃度の Cmax (平均値±標準偏差、以下同様) は、各用量でそれぞれ 8.23±2.35、17.3±9.61 及び 16.2±7.12ng/mL であった。トラフ濃度の累積係数 (投与 3 回目/投与 1 回目) は、各用量でそれぞれ 1.33±0.530、1.85±1.17 及び 1.64±1.41 であった。



患者に本剤 20mg、40mg 及び 60mg を 4 週毎に 12 週間筋肉内投与したときの血漿中パシレオチド濃度推移 (各群 n=11、平均値±標準偏差)

(2) クッシング病患者³⁾

クッシング病患者を対象とした国際共同試験において、本剤 10mg、30mg 及び 40mg を 4 週毎に 12 ヶ月間筋肉内投与したときのトラフ濃度は投与 3 回目ではほぼ定常状態となった。定常状態におけるトラフ濃度 (平均値) は、それぞれ 2.39~3.36 (n=13~59)、7.88~9.34 (n=15~51) 及び 10.7~12.6 (n=20~44) ng/mL であった。

3. 分布⁴⁾

パシレオチドの血漿蛋白結合率は濃度に依存せず約 88% であり、血球にはほとんど移行しない (*in vitro*)。

4. 代謝

(1) パシレオチドの代謝

パシレオチドはヒト肝及び腎ミクロソーム中で代謝を受けない (*in vitro*)。⁵⁾ 健康成人 (4 例) に ¹⁴C 標識したパシレオチド二アスパラギン酸塩 (皮下注用製剤で国内未承認) 600µg を単回皮下投与したとき、血漿、尿及び糞中の主要成分はパシレオチドの未変化体であった。⁶⁾ (外国人のデータ)

(2) CYP に対する阻害作用

パシレオチドは臨床用量において CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 を阻害しなかった (*in vitro*)。⁷⁾

(3) CYP に対する誘導作用

パシレオチドは臨床用量において CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A を誘導しなかった (*in vitro*)。⁸⁾

(4) UGT に対する阻害作用

パシレオチドは臨床用量において UGT1A1 を阻害しなかった (*in vitro*)。⁹⁾

5. 排泄

(1) In vivo

パシレオチドは主に胆汁中に排泄される。健康成人 (4 例) に ¹⁴C 標識したパシレオチド二アスパラギン酸塩 (皮下注用製剤で国内未承認) 600µg を単回皮下投与したとき、投与 10 日後における総投与放射能の糞中及び

尿中排泄率はそれぞれ約 48%及び約 8%であった(外国人のデータ)。⁹⁾ 本剤 20～60mg を日本人健康成人に単回筋肉内投与したときの見かけのクリアランス(CL/F)は約 4.5～5.2L/hr であった。¹⁾

(2) In vitro

パシレオチドの見かけの膜透過係数は約 $0.1 \times 10^{-5} \text{cm/min}$ であり膜透過性は低かった。¹⁰⁾ パシレオチドは P-gp の基質であることが示唆されたが、BCRP、OCT1、OATP1B1、1B3 又は 2B1 の基質ではなかった。¹¹⁾

6. 肝機能障害者における薬物動態¹²⁾

健康被験者並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害者にパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認) 600μg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康被験者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者における血漿中パシレオチド濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.03 [0.72, 1.47]、1.46 [1.04, 2.04] 及び 1.33 [0.93, 1.90]、AUC_{inf} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 1.12 [0.85, 1.48]、1.56 [1.18, 2.06] 及び 1.42 [1.07, 1.87] であった。

(外国人のデータ)

パシレオチド二アスパラギン酸塩 600μg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者 (n=12)	軽度肝機能障害者 (n=6)	中等度肝機能障害者 (n=7)	重度肝機能障害者 (n=6)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	88.9 (33.8)	100 (24.8)	139 (31.3)	126 (41.5)
C _{max} (ng/mL)	11.4 (48.4)	11.8 (29.2)	16.6 (42.4)	15.2 (46.1)

幾何平均(変動係数%)

軽度肝機能障害者 (Child-Pugh スコア: 5 ～ 6)

中等度肝機能障害者 (Child-Pugh スコア: 7 ～ 9)

重度肝機能障害者 (Child-Pugh スコア: 10～15)

7. 腎機能障害者における薬物動態¹³⁾

健康被験者、軽度、中等度、重度の腎機能障害者及び末期腎不全患者にパシレオチド二アスパラギン酸塩(皮下注用製剤で国内未承認) 900μg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。健康被験者に対する軽度、中等度、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者における血漿中パシレオチド濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.69 [0.53, 0.88]、0.70 [0.55, 0.90]、0.81 [0.63, 1.04] 及び 1.05 [0.76, 1.45]、AUC_{inf} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は 0.77 [0.62, 0.95]、0.85 [0.69, 1.04]、0.95 [0.77, 1.19] 及び 1.20 [0.91, 1.57] であった。

(外国人のデータ)

パシレオチド二アスパラギン酸塩 900μg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	健康被験者 (n=19)	軽度腎機能障害者 (n=8)	中等度腎機能障害者 (n=8)	重度腎機能障害者 (n=8)	末期腎不全患者 (n=4)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	189 (21.1) ^{a)}	145 (39.6)	160 (32.5)	180 (34.2) ^{b)}	227 (17.0)
C _{max} (ng/mL)	30.3 (32.8)	20.8 (39.5)	21.3 (26.9)	24.5 (51.0)	31.8 (30.4)

幾何平均(変動係数%)

軽度腎機能障害者 (eGFR 60～89mL/min/1.73m²)

中等度腎機能障害者 (eGFR 30～59mL/min/1.73m²)

重度腎機能障害者 (eGFR 15～29mL/min/1.73m²)

末期腎不全患者 (eGFR 15mL/min/1.73m² 未満)

a) n=16、b) n=7

8. 薬物相互作用¹⁴⁾

健康成人(17例)にパシレオチド二アスパラギン酸塩

(皮下注用製剤で国内未承認) 600μg 及びベラパミル

240mg (徐放性製剤で国内未承認) を併用投与したとき、血漿中パシレオチド濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比(併用/単独)とその 90%信頼区間は、0.98 [0.91, 1.06] 及び 0.98 [0.92, 1.05] であった。

(外国人のデータ)

9. 心電図に対する影響¹⁵⁾

健康成人(112例)にパシレオチド二アスパラギン酸塩

(皮下注用製剤で国内未承認) 600μg 及び 1,950μg を 1 日 2 回 5 日間皮下投与したとき、QTcI 間隔(個体ごとに心拍数補正した QT 間隔)のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差は投与 2 時間後に最大となり、その平均値 [90%信頼区間] はそれぞれ 13.19 [11.38, 15.01] 及び 16.12 [14.30, 17.95] msec であった。

(外国人のデータ)

†: パシレオチド二アスパラギン酸塩 600μg 及び 1,950μg を 1 日 2 回 5 日間皮下投与したときの C_{max} (平均値±標準偏差) は、それぞれ 24.3±7.20 及び 80.6±25.3ng/mL であり、本剤 60mg を反復筋肉内投与したときの予想 C_{max} はパシレオチド二アスパラギン酸塩 600μg の C_{max} と同程度であった。

【臨床成績】

1. 先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者

(1) 国内臨床試験

先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした無作為化非盲検試験²⁾

薬物治療歴のない又はソマトスタチンアナログ等の薬物治療でコントロール不良な先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とし、本剤 20、40 又は 60mg の用量を 4 週毎に 1 回筋肉内投与した。本剤の用量は、投与 12 週後及び 28 週後に、血清成長ホルモン(GH)濃度及び血清 IGF-I 濃度に応じ、60mg までの増量が許容された。先端巨大症患者の 32 例、下垂体性巨人症患者の 1 例、合計 33 例が組み入れられ、20mg 群(11 例)、40mg 群(11 例)又は 60mg 群(11 例)に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である全患者(用量群併合)での投与 12 週後の奏効率(血清 GH 濃度が 2.5μg/L 未満かつ血清 IGF-I 濃度が性別及び年齢別の基準値範囲内であった患者の割合)は下表のとおりであった。用量群併合での投与 48 週後の奏効率は、15.2% (5/33 例、95%信頼区間: 5.1%, 31.9%) であった。

先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者における投与 12 週後の奏効率

	本剤 20mg n=11	本剤 40mg n=11	本剤 60mg n=11	全被験者 n=33
投与 12 週後の奏効率	9.1% (1/11)	36.4% (4/11)	9.1% (1/11)	18.2% (6/33)
[95%信頼区間]	[0.2, 41.3]	[10.9, 69.2]	[0.2, 41.3]	[7.0, 35.5]

投与 12 週後のデータが欠測であった場合、非奏効例として扱った。

用量群併合での投与 48 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差(評価例数)は、－6.2±39.89% (26 例) であった(追加解析結果)。

(2) 海外臨床試験

1) 薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とした無作為化盲検比較試験¹⁶⁾

薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を、オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤（オクトレオチド LAR）を対照に比較した。本剤群は 40mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与し、オクトレオチド LAR 群は 20mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与した。投与 12 週後及び 28 週後に血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度に応じ、本剤は 60mg まで、オクトレオチド LAR は 30mg までの増量が許容された。

合計 336 例が本剤群（165 例）又はオクトレオチド LAR 群（171 例）に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である 48 週後の奏効率は、本剤群 31.5%（52/165 例、95%信頼区間：24.5%, 39.2%）、オクトレオチド LAR 群 18.1%（31/171 例、95%信頼区間：12.7%, 24.7%）であり、本剤群とオクトレオチド LAR 群の間に統計学的に有意な差が認められた（ $p=0.004$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

投与 48 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤群－38.9±21.61%（114 例）、オクトレオチド LAR 群－36.9±23.65%（116 例）であった。

2) 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無作為化比較試験¹⁷⁾

オクトレオチド LAR 又はランレオチド酢酸塩徐放性製剤（ランレオチド）の投与により、血清 GH 濃度及び血清 IGF-I 濃度のコントロール不良であった先端巨大症患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を、オクトレオチド LAR 又はランレオチドの投与継続を対照（実薬対照）に比較した。本剤群は 40mg 又は 60mg の用量を 4 週毎に 1 回筋肉内投与した。実薬対照群のオクトレオチド LAR は 30mg を 4 週毎に 1 回筋肉内投与し、ランレオチドは 120mg を 4 週毎に 1 回皮下投与した。投与薬は非盲検とし、本剤の用量は盲検とした。

合計 198 例が本剤 40mg 群（65 例）、本剤 60mg 群（65 例）又は実薬対照群（68 例）に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である投与 24 週後の奏効率は、本剤 40mg 群 15.4%（10/65 例、95%信頼区間：7.6%, 26.5%）、本剤 60mg 群 20.0%（13/65 例、95%信頼区間：11.1%, 31.8%）、実薬対照群 0%（0/68 例、95%信頼区間：0%, 5.3%）であり、本剤 40mg 群及び本剤 60mg 群の奏効率は、いずれも実薬対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた（層別ロジスティック回帰モデルを用いて算出した片側調整 p 値はそれぞれ、 $p=0.0006$ 及び $p<0.0001$ ）。

投与 24 週後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤 40mg 群－14.4±18.78%（42 例）、本剤 60mg 群－9.4±17.28%（37 例）、実薬対照群－2.0±14.97%（36 例）であった。

2. クッシング病患者

クッシング病患者を対象とした無作為化二重盲検国際共同試験³⁾

クッシング病患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を検討した。本剤の開始用量は 10mg 又は 30mg とし、4 週毎に 1 回筋肉内投与した。投与 4、7、9 ヶ月後に、平均尿中遊離型コルチゾール濃度に応じ、10、30 又は 40mg の範囲

で 1 用量レベルずつの増量が許容され、安全性に問題がある場合には必要に応じ、5mg に達するまで減量とされた。合計 150 例が本剤 10mg 群（74 例）又は本剤 30mg 群（76 例）に無作為割付けされた。主要有効性評価項目である投与 7 ヶ月後の奏効率（平均尿中遊離型コルチゾール濃度が基準値上限の 166.48nmol/24hours 以下であった被験者の割合）は、本剤 10mg 群 41.9%（31/74 例、95%信頼区間：30.51%, 53.94%）、本剤 30mg 群 40.8%（31/76 例、95%信頼区間：29.65%, 52.67%）であった。いずれの群も 95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値である 15%を超え、本剤 10mg 及び 30mg の有効性が確認された。

投与 12 ヶ月後の平均尿中遊離型コルチゾール濃度のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤 10mg 群－195.1±282.46nmol/24hours（50 例）、本剤 30mg 群－247.6±387.05nmol/24hours（54 例）であった。

投与 12 ヶ月後の腫瘍体積のベースラインからの変化率の平均値±標準偏差（評価例数）は、本剤 10mg 群－22.4±34.66%（35 例）、本剤 30mg 群－16.8±36.32%（38 例）であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁸⁾

通常、下垂体腺腫には、5 種類のソマトスタチン受容体サブタイプ（sstr1～5）が発現している。ソマトスタチン受容体サブタイプに対するパシレオチドの結合親和性（ IC_{50} 値）は、sstr1 で $9.3\pm 0.1nM$ 、sstr2 で $1.0\pm 0.1nM$ 、sstr3 で $1.5\pm 0.3nM$ 、sstr4 で $>100nM$ 、sstr5 で $0.16\pm 0.01nM$ （平均値±標準誤差）であり、sstr1、2、3 及び 5 に対し高い親和性を示す。これら複数のsstr サブタイプへの結合を介して GH 分泌を抑制する。副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌抑制については主にsstr5 を介すると考えられている。^{19,21)}

2. GH 分泌抑制作用

パシレオチドは、*in vitro* において、成長ホルモン刺激ホルモン（GHRH）刺激による初代培養ラット下垂体細胞からの GH 分泌を抑制した。*In vivo* において、ラットへの皮下投与により血中 GH 濃度を低下させた。¹⁹⁾

ラットへの浸透圧ミニポンプを用いた持続皮下投与では、GHRH 刺激による GH 分泌を抑制した。²⁰⁾

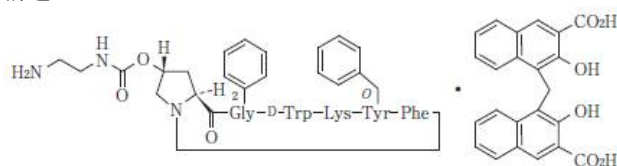
3. ACTH 分泌抑制作用

パシレオチドは、*in vitro* において、マウス下垂体由来腫瘍細胞からの ACTH 分泌を抑制した。¹⁹⁾

In vivo において、正常ラットへの静脈内投与により、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン刺激による ACTH 分泌及びコルチコステロン分泌を抑制した。²²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名： パシレオチドパモ酸塩（Pasireotide Pamoate）

化学名： Cyclo[-(4R)-4-(2-aminoethylcarbamoyloxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-D-tryptophyl-L-lysyl-4-O-benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-]mono[4,4'-methylenebis(3-hydroxy-2-naphthoate)]
分子式： C₅₈H₆₆N₁₀O₉・C₂₃H₁₆O₆
分子量： 1,435.58
性状： 白色～うすい黄色の粉末
溶解性： メタノールに溶けにくく、エタノール又はアセトンに極めて溶けにくく、水、2-プロパノール、1-オクタノール又はアセトニトリルにほとんど溶けない。

【承認条件】

先端巨大症・下垂性巨人症
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

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。
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じること。

【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 2 mL (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 2 mL (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 2 mL (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 2 mL (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 2 mL (シリンジ)、バイアルアダプター1 個添付]

【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人健康成人を対象とした国内第 I 相臨床試験 (G1101 試験) [20160577]
- 2) 社内資料：日本人先端巨大症及び下垂性巨人症患者を対象とした国内第 II 相臨床試験 (C1202 試験) [20160578]
- 3) 社内資料：クッシング病を対象とした国際共同第 III 相試験 (G2304 試験) [xxxxxxx]
- 4) 社内資料：In vitro 血漿蛋白結合及び血球移行 [20160579]
- 5) 社内資料：肝及び腎ミクロソームでの in vitro 代謝 [20160580]
- 6) Lin, TH. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol. 72(1), 181, 2013 [20160581]

- 7) 社内資料：CYP に対する in vitro 阻害作用 [20160582]
- 8) 社内資料：CYP に対する in vitro 誘導作用 [20160583]
- 9) 社内資料：UGT に対する in vitro 阻害作用 [20160584]
- 10) 社内資料：In vitro 膜透過性 [20160585]
- 11) 社内資料：トランスポーターによる in vitro 輸送 [20160586]
- 12) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態 (B2114 試験) [20160587]
- 13) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態 (B2126 試験) [20160588]
- 14) Kornberger, R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 54(11), 1263, 2014 [20160589]
- 15) 社内資料：心電図に対する影響 (B2125 試験) [20160590]
- 16) 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]
- 17) Gadelha, MR. et al. : Lancet Diabetes Endocrinol. 2(11), 875, 2014 [20160592]
- 18) Bruns, C. et al. : Eur. J. Endocrinol. 146(5), 707, 2002 [20160593]
- 19) Hofland LJ. et al. : Eur J Endocrinol. 152(4), 645, 2005 [xxxxxxx]
- 20) 社内資料：GH 及び IGF-I 分泌抑制作用 (ラット) [20160594]
- 21) van der Hoek J. et al. : Am J Physiol Endocrinol Metab. 289(2), E278, 2005 [xxxxxxx]
- 22) Silva, AP. et al. : Eur J Endocrinol. 153, R7, 2005. [xxxxxxx]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

シグニフォーLAR 筋注用キット

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 （クッシング病）

作成日: 2017 年 6 月 9 日

改訂日: 2018 年 2 月 1 日

ノバルティス
Confidential

ノバルティスの許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

目 次

目 次	2
1 効能・効果及びその設定根拠.....	3
1.1 効能・効果（案）	3
1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	3
1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）	4
1.4 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠	4
2 用法及び用量及びその設定根拠.....	4
2.1 用法及び用量（案）	4
2.2 用法及び用量（案）の設定根拠.....	5
2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）	6
2.4 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠	6
参考文献	7

1 効能・効果及びその設定根拠

1.1 効能・効果（案）

1. 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジニン-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）

2. 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）

	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

（下線部：変更箇所）

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

クッシング病は、良性下垂体腺腫からの ACTH 過剰分泌によって副腎が刺激され、その結果、コルチゾールが過剰分泌されることより、コルチゾールの日内変動が消失し、慢性的に高コルチゾール血症を呈する疾患である。慢性的な高コルチゾール血症が原因で、免疫機能低下による重篤な感染症や、高血圧又は脂質異常症等による血管障害のため死に至る危険性もある。実際、クッシング病患者の死亡率は、報告によって異なるものの、その年齢及び性別に応じた一般人口と比べて高い（範囲：0.98～9.3 倍）との報告もある（Pivonello et al. 2015）。

パシレオチドは、新規シクロヘキサペプチドのソマトスタチンアナログ（SSA）であり、ソマトスタチン受容体（sstr）への結合を介して、クッシング病の病因である下垂体腺腫からの ACTH 過剰分泌を抑制することによって、副腎でのコルチゾール過剰分泌を改善することが期待される。

外国ではパシレオチドの皮下注用製剤がクッシング病を適応症として承認されており、その実績を踏まえ、徐放性製剤であるパシレオチド筋肉内投与製剤（以下、本剤）のクッシング病の効能追加のための臨床試験として国際共同第 III 相試験（G2304 試験）を実施した。

G2304 試験は、クッシング病患者を対象に本剤 10 mg 及び 30 mg の有効性及び安全性を評価した、ランダム化、二重盲検、国際共同第 III 相試験である。

有効性の主要評価項目は、投与 7 ヶ月後の奏効率〔投与 4 ヶ月後の増量の有無を考慮しない場合の、尿中遊離コルチゾール（UFC）3 回測定の前平均値（mUFC）が ULN 以下であった被験者の割合〕とした。投与 7 ヶ月後の奏効率（95%信頼区間）は、本剤 10 mg 群（N=74）で 41.9%（30.51%，53.94%），30 mg 群（N=76）で 40.8%（29.65%，52.67%），主要な副次評価項目である投与 4 ヶ月後に増量した被験者を非奏効例とした場合の投与 7 ヶ月後の奏効率（95%信頼区間）はそれぞれ 28.4%（18.50%，40.05%），31.6%（21.39%，43.25%）であり、いずれの群も 95%信

頼区間の下限値は事前に規定した閾値である 15%を超えたことから、本剤 10 mg 及び 30 mg のクッシング病に対する有効性が検証された[2.5-4.3.3.1 項]。安全性は、既に製造販売承認を取得している先端巨大症患者で特定されたリスク以外にクッシング病患者で新たなリスクは特定されなかった。また、全被験者と日本人被験者（10 mg 群 7 名、30 mg 群 4 名）の有効性及び安全性プロファイルに大きな違いはみられなかった[2.5-5 項]。

クッシング病の高コルチゾール血症の原因は下垂体腺腫であるため、治療の第一選択は、下垂体腺腫の外科的切除術である。外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合、本剤が使用される。以上より、効能・効果（案）を「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）」とした。

1.3 効能・効果に関連する使用上の注意（案）

<効能又は効果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

(1) 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。

(2) 本剤の投与にあたっては、高血糖の発症リスクを考慮し、他のソマトスタチンアナログで効果が不十分な場合など、本剤による治療がより適切と考えられる場合に使用すること。

（下線部：変更箇所）

1.4 効能・効果に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

クッシング病に対する、「効能又は効果に関連する使用上の注意」は設定しなかった。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量（案）

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 40mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、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。

（下線部：変更箇所）

2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

クッシング病患者に対する本剤の用法・用量（案）は，G2304 試験成績に基づき設定した。G2304 試験では，開始用量はパシレオチド LA 10 mg 又は 30 mg，1 ヶ月（4 週，28 日）に 1 回筋肉内投与とし，増量ガイドラインに従って，投与 4，7，9 ヶ月後に効果不十分の場合，パシレオチド LA 10 mg 群では 30 mg，40 mg の漸増を可能とし，パシレオチド LA 30 mg 群では 40 mg への増量を可能とした。

前述の通り，主要評価項目の投与 7 ヶ月後の奏効率，及び主要な副次評価項目の投与 4 ヶ月後に増量した被験者を非奏効とした場合の投与 7 ヶ月後の奏効率は，パシレオチド LA 10 mg 群及びパシレオチド LA 30 mg 群いずれも，95%CI の下限値は事前に規定した閾値である 15%を超えた。また，主要評価項目及び主要な副次評価項目で，パシレオチド LA 10 mg 群及びパシレオチド LA 30 mg 群に大きな違いは認められなかった。

一方，増量を許容しなかった投与 4 ヶ月後までの期間で有効性を用量別にみると，パシレオチド LA 30 mg の方がパシレオチド LA 10 mg と比べて奏効率は高く，また，mUFC の中央値は低値で推移した。また，投与 4 ヶ月後に増量した被験者数は，パシレオチド LA 10 mg 群で 31 名，30 mg 群で 28 名であり，そのうち投与 7 ヶ月後に奏効した被験者数はそれぞれ 10 名，7 名であった。さらに，投与 4 ヶ月後に mUFC Uncontrolled であった被験者〔奏効（ $mUFC \leq 1.0 \times ULN$ ）又は部分奏効（mUFC がベースラインから 50%以上減少）でなかった被験者〕のうち増量した被験者での投与 7 ヶ月後の奏効率はそれぞれ 35.3%（6/17 名），16.7%（2/12 名）であり，パシレオチド LA の増量効果が認められた。ロジスティック回帰モデル及び Emax modeling を用いた PK/PD 解析の結果，パシレオチドの曝露量と mUFC 正常化（mUFC が ULN 以下）には正の関係が認められた。増量を許容しなかった投与 4 ヶ月後までのデータを用いたロジスティック回帰モデルより，パシレオチドのトラフ濃度が 3 倍に上昇したとき（パシレオチド LA の用量が 10 mg から 30 mg に増量したときに相当），mUFC 正常化のオッズ比は 18%上昇した。

クッシング病患者に対しパシレオチド LA を 5～40 mg の範囲で投与時に発現した有害事象の内容は，既承認の先端巨大症及び下垂体性巨人症の臨床試験成績と同様であり，クッシング病患者特有の安全性の懸念は認められなかった。

増量を許容しなかった投与 4 ヶ月後までの期間で安全性の用量間比較をした結果，有害事象発現率は 2 用量間で同様であったが，副作用発現率，休薬又は減量に至った有害事象発現率，注目すべき有害事象である高血糖関連事象（10 mg 群 47.3%，30 mg 群 69.7%，以下同順），胆石症関連事象（1.4%，27.3%）の発現率はパシレオチド LA 30 mg 群の方が 10 mg 群と比べて高かった。また，ロジスティック回帰モデル又は線形混合効果モデルを用いて検討した結果，曝露量と高血糖発現に正の関係が認められた。mUFC 正常化及び高血糖発現のロジスティック回帰モデルの比較から，パシレオチド LA 30 及び 40 mg のトラフ濃度中央値までは，mUFC 正常化の中央値及び 95%CI が FPG 及び HbA1c の反応性と同程度又は上回ることが示唆された[2.7.3-4 項]。

以上，主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果，パシレオチド LA 10 mg 及び 30 mg の奏効率は群間で同程度であったこと，投与 4 ヶ月後までの高血糖関連事象や胆石症関連事象の発現率がパシレオチド LA 30 mg 群で高かったことを踏まえ，開始用量は 10 mg とした。また，投与 4 ヶ月後までの mUFC 減少効果はパシレオチド 30 mg 群の方がわずかに高かったこと，増量によって奏効した被験者が認められたこと，曝露量と mUFC 正常化に正の関係が認められたことを踏まえ，患者の状態に応じて，G2304 試験で忍容性が確認されたパシレオチド LA 40 mg を上限に増量可能とした。

2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）

<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

- (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。
- (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 ヶ月間，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。（「1．慎重投与」、「2．重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照）

クッシング病の場合

- (1) 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。
- (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，10mg を 4 週毎に臀部筋肉内に注射する。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。（「1．慎重投与」、「2．重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照）

（下線部：変更箇所）

2.4 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

- (1) G2304 試験で忍容性が確認されたパシレオチド LA 40 mg を上限に増量可能とし，血中・尿中コルチゾール値，臨床症状等により本剤の用量を適宜調整することとした。最高用量である 40 mg を投与しても改善がみられない場合には，本剤による治療効果が期待できないため，他の治療法への切替えを考慮することとした。
- (2) 軽度から重度（Child-Pugh 分類クラス A～C）の肝機能障害患者を対象としたパシレオチドの SC の試験（B2114 試験）の結果，中等度及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh B 及び C）では肝機能正常者に比べて高い曝露量が示された。肝機能正常者と比べて，軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者の曝露量は，AUC_{inf}でそれぞれ 8%，60%，及び 79%

増加，C_{max} でそれぞれ 7%，67%，及び 69%増加，CL/F で 7%，37%，及び 44%低下した。

中等度の肝機能障害を有する患者の本剤の用量は，B2114 試験の結果に基づき設定した。B2114 試験で，中等度の肝機能障害を有する患者に 10 及び 20 mg を投与したときの AUC は，肝機能正常の患者にそれぞれ 16 及び 32 mg を投与したときの曝露量に相当し，これらの曝露量は G2304 試験で有効かつ忍容であった[2.7.2-3.2.6 項]。

以上より，中等度の肝機能障害を有する患者の開始用量は 10 mg で，患者の状態に応じて適宜増量し，最高用量は 20 mg とすることが妥当と考え，使用上の注意に設定した。

参考文献

[Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, et al. (2015)] The Treatment of Cushing's Disease. Endocr Rev; 36(4):385-486.

シグニフォーLAR 筋注用キット

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 （クッシング病）

作成日: 2018 年 2 月 6 日

ノバルティス

Confidential

ノバルティスの許可を得ることなく
使用、漏洩、公表、又はその他の方法で開示することを禁じます。

目 次

目 次	2
1 禁忌欄	3
1.1 禁忌	3
1.2 禁忌の設定根拠	3
2 慎重投与欄	3
2.1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	3
2.2 慎重投与の設定根拠	3
3 重要な基本的注意欄	3
3.1 重要な基本的注意	3
3.2 重要な基本的注意の設定根拠	5
4 相互作用欄	5
4.1 相互作用	5
4.2 相互作用の設定根拠	6
5 副作用欄	6
5.1 副作用	6
5.2 副作用の設定根拠	7
6 高齢者への投与欄	7
6.1 高齢者への投与	7
6.2 高齢者への投与の設定根拠	7
7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与欄	7
7.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	7
7.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠	8
8 小児等への投与欄	8
8.1 小児等への投与	8
8.2 小児等への投与の設定根拠	8
9 適用上の注意欄	8
9.1 適用上の注意	8
9.2 適用上の注意の設定根拠	9

使用上の注意（案）は、本剤の Company Core Data Sheet (CCDS) 及び既承認同種同効薬（オクトレオチド、ランレオチド）の添付文書を参考に設定した。

1 禁忌欄

1.1 禁忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害のある患者〔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。〕

1.2 禁忌の設定根拠

変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

2 慎重投与欄

2.1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (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、 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中の患者〔徐脈があらわれる又は悪化するおそれがある。〕
- (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、抗不整脈剤又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者）〔QT 延長が悪化するおそれがある。〕
- (4) 重度を除く肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

2.2 慎重投与の設定根拠

変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

3 重要な基本的注意欄

3.1 重要な基本的注意

- (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 ヶ月までは週 1 回、投与開始後 1 ヶ月から投与開始後 3 ヶ月まで

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。ただし、糖尿病の患者では、投与開始後1ヵ月から投与開始後3ヵ月までは週1回、血糖値を測定することが望ましい。

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。

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。（「1.慎重投与」、「3.相互作用」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）

- (2) 糖尿病の患者では投与開始前に血糖値（空腹時血糖、HbA1c等）を測定し、血糖コントロールを改善しておくこと。（「1.慎重投与」の項参照）
- (3) 本剤の投与により、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。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。（「1.慎重投与」、「3. 相互作用」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (4) 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。（「1. 慎重投与」、「4. 副作用（1）重大な副作用」の項参照）
- (5) 本剤の投与により、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。
- (6) 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。
- (7) 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) 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。

- (9) 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。
- (10) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、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。

3.2 重要な基本的注意の設定根拠

変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

4 相互作用欄

4.1 相互作用

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	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	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。
ブロモクリプチン	類薬（オクトレオチド）でブロモクリプチンとの併用により、ブロモクリプチンの 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	糖尿病用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。（「2. 重要な基本的注意」、 「4. 副作用（2）その他の副作用」の項参照）	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。

4.2 相互作用の設定根拠

変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

5 副作用欄

5.1 副作用

先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者

先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内臨床試験（C1202 試験）において、33 例中 28 例（84.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖 14 例（42.4%）、糖尿病 8 例（24.2%）、耐糖能障害 4 例（12.1%）、胆石症 4 例（12.1%）等であった。

先端巨大症患者を対象とした外国臨床試験（C2305 試験及び C2402 試験の併合解析）において、371 例中 296 例（79.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖 110 例（29.6%）、下痢 87 例（23.5%）、胆石症 79 例（21.3%）、糖尿病 74 例（19.9%）等であった。

（承認時までの集計）

クッシング病患者

クッシング病患者を対象とした国際共同臨床試験（G2304 試験）において、150 例中 140 例（93.3%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖 70 例（46.7%）、下痢 48 例（32.0%）、胆石症 47 例（31.3%）、糖尿病 31 例（20.7%）等であった

（効能又は効果の一変申請時までの集計）

副作用の頻度については、先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内及び海外試験（C1202 試験、C2305 試験、C2402 試験）、並びにクッシング病患者を対象とした国際共同臨床試験（G2304 試験）を併合した集計結果より算出した。

(1) 重大な副作用

- 1) **高血糖、糖尿病の発症又は増悪（63.4%）**：高血糖が発現、糖尿病が発症又は増悪することがあり、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ので、定期的に血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **徐脈（5.7%）、QT 延長（1.7%）**：徐脈及び QT 延長を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈又は QT 延長が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。また、徐脈又は 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。（「2.重要な基本的注意」の項参照）

- 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ので、肝機能検査を行うこと。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。（「2.重要な基本的注意」の項参照）

(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	—
臨床検査	—	血中 CK（CPK）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、血中コルチゾール減少、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
代謝および栄養障害	—	低血糖、食欲減退

5.2 副作用の設定根拠

先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした第 II 相臨床試験（C1202 試験）と先端巨大症患者を対象とした第 III 相臨床試験（C2305 試験及び C2402 試験）にクッシング病患者を対象とした第 III 相国際共同臨床試験（G2304 試験）を加えた併合集団での副作用発現率を提示した。

6 高齢者への投与欄

6.1 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

6.2 高齢者への投与の設定根拠

変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与欄

7.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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/総吸収胚数の発現率の増加、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）。]

- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕

7.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

8 小児等への投与欄

8.1 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.2 小児等への投与の設定根拠

変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

9 適用上の注意欄

9.1 適用上の注意

(1) 投与経路

筋肉内のみに投与し、静脈内には投与しないこと。

(2) 調製方法

- 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。
- 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。
- 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。
- 4) 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

(3) 投与方法

- 1) 注射針は 20 ゲージを用いること。
- 2) 注射部位は臀部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。
- 3) 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。
- 4) 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。

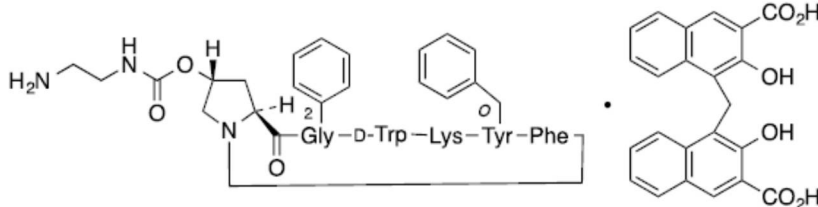
- 5) 注射針を刺入したとき、疼痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 6) 注射部位をもまないように患者に指示すること。

9.2 適用上の注意の設定根拠

変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<現行>

化 学 名 ・ 別 名	Cyclo[-(4 <i>R</i>)-4-(2-aminoethylcarbamoyloxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-D-tryptophyl-L-lysyl-4- <i>O</i> -benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-]（別名パシレオチド），その塩類及びその製剤			
構 造 式				
効 能 ・ 効 果	下記疾患における成長ホルモン，IGF-I（ソマトメジナー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）			
用 法 ・ 用 量	通常，成人にはパシレオチドとして 40 mg を 4 週毎に臀部筋肉内に注射する。なお，患者の病態により適宜増減するが，最高用量は 60 mg までとする。			
劇 薬 等 の 指 定	原体：劇薬，製剤：劇薬，処方箋医薬品			
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	原体：パシレオチドパモ酸塩 製剤： シグニフォーLAR 筋注用キット 20 mg：1 バイアル中，パシレオチドパモ酸塩 32.904 mg（パシレオチドとして 24 mg） シグニフォーLAR 筋注用キット 40 mg：1 バイアル中，パシレオチドパモ酸塩 65.808 mg（パシレオチドとして 48 mg） シグニフォーLAR 筋注用キット 60 mg：1 バイアル中，パシレオチドパモ酸塩 98.712 mg（パシレオチドとして 72 mg） 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 20 mg，40 mg 又は 60 mg が投与できるよう過量充填されている。			
毒 性	単回投与毒性試験			
	概略の致死量(mg/kg)	静脈内	皮下	
	マウス	-	> 30（雌雄）	
	ラット	-	> 30（雌雄）	
	反復投与毒性試験			
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)
ラット	3 ヲ月 (月 1 回 投与)	筋肉内	3，6	≥3 mg/kg：体重増加量↓，摂餌量↓，血小板数↓，フィブリンノゲン↓，APTT 延長，総ビリルビン↑，A/G 比↑，リン↑，総蛋白質↓，アルブミン↓グロブリン↓，カルシウム↓，尿量↓，副腎，下垂体，及び甲状腺相対重量↓，副腎の萎縮，空胞化，上腕骨及び胸骨の萎縮，投与部位の肉芽腫性炎症及び集簇，下垂体の萎縮，甲状腺の萎縮 無毒性量：決定できず
ラット	6 ヲ月 (月 1 回 投与)	筋肉内	3.125， 6.25	6.25 mg/kg：消瘦，円背位，自発運動低下，紅涙，脱水，粗毛，糞減少，Na，AST，及び ALP ↑

					≥3.125 mg/kg : 体重及び体重増加量↓, リンパ球, 血小板, 及びフィブリノゲン↓, グロブリン, クレアチニン, Ca, 及びリン↓, コレステロール, Cl, 及び尿素↑, 脾臓のチモーゲン顆粒増加, 下垂体前葉の好酸性低下, 甲状腺の濾胞上皮細胞の菲薄化を伴う濾胞拡大, 脛骨及び大腿骨での骨新生低下, 骨髓の細胞密度低下 無毒性量 : 3.125 mg/kg
	ラット	26 週間	皮下	0.008 (雄), 0.024, 0.08, 0.24	0.24 mg/kg : 体重増加量 (雌) ↓, 子宮重量 (雌) ↑, 脾臓のリンパ系及び造血系の細胞密度低下及び骨髓の細胞密度低下 (雄), 子宮角の拡大 (雌) ≥0.08 mg/kg : 白血球数, リンパ球数, 好中球数, 及び単球数 (雌) ↓, コレステロール (雌) ↑, 下垂体, 脾臓, 及び肝臓重量 (雄) ↓, 子宮角の液貯留, 子宮拡大, 卵巣の黄体数減少, 膣粘膜の過形成又は肥厚, 及び粘液産生亢進 (雌), 発情 (前) 期を呈する動物の増加 (雌) 0.08 mg/kg : 子宮結節 (雌), 子宮留膿腫 (雌), 脱落膜腫 (雌) ≥0.024 mg/kg : 白血球数, リンパ球数, 好中球数, 及び単球数 (雄) ↓, PT 及び APTT の延長, リン, Mg, 及び Ca (雄) ↓, 尿比重, クレアチニン, 及びクレアチニンクリアランス (雌) ↓, 卵巣重量 (雌) ↓, 下垂体前葉の好酸性細胞又は GH 分泌細胞の細胞質量減少 (雄) 0.024 mg/kg : 膣粘膜の肥厚 (雌) ≥0.008 mg/kg (雄) : 体重増加量↓, 血清蛋白質, グルコース, トリグリセリド, 及びコレステロール↓, 尿比重, クレアチニン, 及びクレアチニンクリアランス↓ 無毒性量 : 0.024 mg/kg/日
	サル	1 ヶ月 (月 1 回投与)	筋肉内	5, 30	30 mg/kg : 総ビリルビン↑, 脾臓及び胸腺重量 (雄) ↓, 脾臓小型化 (雄), ≥5 mg/kg : 心拍数 (雌雄) ↓, 脾臓及び胸腺重量 (雌) ↓, 脾臓小型化 (雌), 投与部位の慢性炎症及び顆粒状物質の蓄積, 並びに盲腸粘膜陰窩での蛋白用物質の蓄積 (雌雄), 胸腺のリンパ球枯渇 (雌雄) 無毒性量 : 30 mg/kg
	サル	39 週間	皮下	0.4, 1.6, 3.2	3.2 mg/kg : 投与部位の腫脹, 発赤, 及び痂皮, 投与部位の出血 (雄), 結腸の粘膜陰窩の蛋白用物質 (雌) ≥1.6 mg/kg : 投与部位の皮膚の肥厚, 大腸拡張 (雄), 投与部位の炎症 (雄), 下垂体前葉の空胞化 (雌), 甲状腺濾胞の小型

					化（雄） 1.6 mg/kg：結腸の粘膜陰窩の蛋白用物質（雄），盲腸の粘膜陰窩の蛋白用物質（雌） ≥0.4 mg/kg：大腸拡張（雌），投与部位の線維化及び浮腫（雌雄），投与部位の炎症及び出血（雌），下垂体前葉の好酸性増加（雌雄），甲状腺濾胞の小型化（雌） 無毒性量：1.6 mg/kg/日
副 作 用	先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内臨床試験（C1202 試験）において、33 例中 28 例（84.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖 14 例（42.4%）、糖尿病 8 例（24.2%）、耐糖能障害 4 例（12.1%）、胆石症 4 例（12.1%）等であった。 先端巨大症患者を対象とした外国臨床試験（C2305 試験及び C2402 試験の併合解析）において、371 例中 296 例（79.8%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖 110 例（29.6%）、下痢 87 例（23.5%）、胆石症 79 例（21.3%）、糖尿病 74 例（19.9%）等であった。 （承認時までの集計）				
会 社	ノバルティスファーマ株式会社 原体：輸入，製剤：輸入				

<削除・追加>取り消し線，下線部

化 学 名 ・ 別 名	
構 造 式	
効 能 ・ 効 果	1. 下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジニン-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） 2. <u>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）</u>
用 法 ・ 用 量	<u>先端巨大症・下垂体性巨人症の場合</u> 通常、成人にはパシレオチドとして 40mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、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。 <u>クッシング病の場合</u> 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、患者の病態に応じて適宜増量できるが、<u>最高用量は 40mg とする。</u>
劇 薬 等 の 指 定	
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	原体：パシレオチドパモ酸塩 製剤： <u>シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg：1 バイアル中、パシレオチドパモ酸塩 17.138 mg（パシレオチドとして 12.5 mg）</u> シグニフォーLAR 筋注用キット 20 mg：1 バイアル中、パシレオチドパモ酸塩 32.904 mg（パシレオチドとして 24 mg） <u>シグニフォーLAR 筋注用キット 30 mg：1 バイアル中、パシレオチドパモ酸塩 49.356 mg（パシレオチドとして 36 mg）</u> シグニフォーLAR 筋注用キット 40 mg：1 バイアル中、パシレオチドパモ酸塩 65.808 mg（パシレオチドとして 48 mg） シグニフォーLAR 筋注用キット 60 mg：1 バイアル中、パシレオチドパモ酸塩 98.712 mg（パシレオチドとして 72 mg） 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 <u>10 mg、20 mg、30 mg、40 mg 又は 60 mg</u> が投与できるよう過量充填されている。
毒 性	
副 作 用	<u>クッシング病患者</u> <u>クッシング病患者を対象とした国際共同臨床試験（G2304 試験）において、150 例中 140 例（93.3%）に副作用が認められた。主な副作用は高血糖 70 例（46.7%）、下痢 48 例（32.0%）、胆石症 47 例（31.3%）、糖尿病 31 例（20.7%）等であった。</u> <u>（効能又は効果の一変承認時までの集計）</u>

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次	2
1 第 3 部	3
2 第 4 部	5
3 第 5 部	7

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P 製剤						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Description and Composition of the Drug Product	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2-1	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Pharmaceutical Development	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2-2	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Clinical Trial Formulae	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Manufacturers	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Batch Formula	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Description of Manufacturing Process and Process Controls	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Controls of Critical Steps and Intermediates	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Process Validation and/or Evaluation	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Control of Compendial Excipients	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Excipients of Human or Animal Origin	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Novel Excipients	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1-1	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Specifications	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-2	SOM230 LAR 10 mg Powder for suspension for injection Testing Monograph country specific Japan	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.1-3	SOM230 LAR 30 mg Powder for suspension for injection Testing Monograph country specific Japan	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Analytical Procedures	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.4	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Batch Analyses	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Characterization of Impurities	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Justification of Specifications	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質					
3.2.P.6	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Reference Standards or Materials	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系					
3.2.P.7	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Container Closure System	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8	安定性					
3.2.P.8.1-1	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Stability Summary and Conclusion	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	SOM230 10 mg Powder for suspension for injection Registration stability report - Summary and conclusions	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-3	SOM230 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg Powder for suspension for injection Registration stability report - Summary and conclusions	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-4	SIGNIFOR() Powder for suspension for injection 	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Stability Data	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	SOM230 10 mg Powder for suspension for injection Registration stability report - Data tables	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	SOM230 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg Powder for suspension for injection Registration stability report - Data tables	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	SIGNIFOR() Powder for suspension for injection 	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.A	その他					
3.2.A.1	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Facilities and equipment	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.A.2	Pasireotide (SOM230) 10 mg, 30 mg Powder for suspension for injection Adventitious Agents Safety Evaluation	ノバルティス	—	海外	社内資料	評価
3.2.R	各極の要求資料【該当資料なし】					

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Regulation of CRH-induced ACTH and corticosterone secretion by SOM230	ノバルティス	2009年12月1日	ノバルティス	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Somatostatin receptor expression in AtT-20 mouse pituitary cells measured by quantitative real-time RT-PCR	ノバルティス	2009年12月15日	ノバルティス	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	Radioligand binding and functional activity of SOM230 and octreotide at native somatostatin receptors in mouse pituitary AtT20 cells	ノバルティス	2009年12月2日	ノバルティス	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験【該当資料なし】							
4.2.1.3 安全性薬理試験【該当資料なし】							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験【該当資料なし】							

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3 参考文献	(評価／参考の別：参考資料)	
4.3-1	Batista DL, Zhang X, Gejman R, et al. (2006) The effects of SOM230 on cell proliferation and adrenocorticotropin secretion in human corticotroph pituitary adenomas. J Clin Endocrinol Metab; 91(11):4482-8.	海外
4.3-2	Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. (2002) SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antiseecretory profile. Eur J Endocrinol. 146(5):707-16.	海外
4.3-3	Castillo V, Theodoropoulou M, Stalla J, et al. (2011) Effect of SOM230 (Pasireotide) on Corticotrophic Cells: Action in Dogs with Cushing's Disease. Neuroendocrinology ; 94(2):124-36.	海外
4.3-4	Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, et al. (2005) The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. Eur J Endocrinol; 152:645-54.	海外
4.3-5	Murasawa S, Kageyama K, Sugiyama A, et al. (2014) Inhibitory effects of SOM230 on adrenocorticotrophic hormone production and corticotroph tumor cell proliferation in vitro and in vivo. Mol Cell Endocrinol.; 394:37-46.	海外
4.3-6	Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. (2015) Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab; 100:2807-31.	海外
4.3-7	Schmid HA and Silva AP (2005) Short- and long-term effects of octreotide and SOM230 on GH, IGF-I, ACTH, corticosterone and ghrelin in rats. J Endocrinol Invest; 28(11 Suppl International):28-35.	海外
4.3-8	Schmid HA (2008) Pasireotide (SOM230): Development, mechanism of action and potential applications. Mol Cell Endocrinol; 286:69-74.	海外
4.3-9	Silva AP, Schoeffter P, Weckbecker G, et al. (2005) Regulation of CRH-induced secretion of ACTH and corticosterone by SOM230 in rats. Eur J Endocrinol; 153; R7-10.	海外
4.3-10	van der Hoek J, Lamberts SWJ, Hofland LJ (2004) The Role of Somatostatin Analogs in Cushing's Disease. Pituitary; 7: 257-64.	海外
4.3-11	van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, et al. (2005) Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. Am J Physiol Endocrinol Metab; 289:E278-87.	海外

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報 種 類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考	電子データの 提出
5.2	全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3	臨床試験報告書							
5.3.1	生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書【該当資料なし】							
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書【該当資料なし】							
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書【該当資料なし】							
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Quantitative determination of SOM230 in human plasma by Radioimmunoassay Dilution effect assessment	ノバルティス	2013年12月13日	フランス	海外	社内資料	評価	—
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書							
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Population pharmacokinetics of pasireotide (SOM230) LAR in healthy volunteers and Acromegaly patients	ノバルティス	2014年5月2日	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.5-2	Population Pharmacokinetics of Pasireotide LAR in Cushing's Disease Patients Modeling Report	ノバルティス	2016年7月1日	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.5-3	Population pharmacokinetics of subcutaneous pasireotide (SOM230) in Cushing's disease patients Modeling Report	ノバルティス	2010年4月21日	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.5-4	Population pharmacokinetics of subcutaneous pasireotide (SOM230) in Cushing's disease patients: An update with Phase III data	ノバルティス	2010年8月11日	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.5-5	Population pharmacokinetics of subcutaneous pasireotide (SOM230) in Cushing's disease patients: An update with 12-month Phase III data	ノバルティス	2011年4月1日	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.5-6	Population pharmacokinetics of subcutaneous pasireotide in healthy volunteers and in Cushing's disease patients Modeling Report	ノバルティス	2012年9月7日	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書【該当資料なし】							

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／ 参考	電子データの 提出
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書【該当資料なし】								
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to evaluate the efficacy and safety of pasireotide LAR in patients with Cushing's disease (Month 12 analysis)	ノバルティス	2011年11月4日～ 2015年11月10日 (データカットオフ日)	日本, 米国, イタリア, ベルギー, 中国, カナダ, フランス, ドイツ, ポーランド, トルコ, ブラジル, インド, ペルー, スペイン, アルゼンチン, オランダ, ロシア, タイ, イギリス, 計57施設	国際共同	社内資料	評価	—
	CSOM230G2304 Amendment	ノバルティス	—	—	—	社内資料	評価	—
	Errata list	ノバルティス	—	—	—	社内資料	評価	—
5.3.5.2-2	A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to evaluate the efficacy and safety of pasireotide LAR in patients with Cushing's disease (Final analysis)	ノバルティス	2011年11月4日～ 2016年12月21日 (データカットオフ日)	日本, 米国, イタリア, ベルギー, 中国, カナダ, フランス, ドイツ, ポーランド, トルコ, ブラジル, インド, ペルー, スペイン, アルゼンチン, オランダ, ロシア, タイ, イギリス, 計57施設	国際共同	社内資料	評価	—
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	SCP Appendix-1	ノバルティス	2017年6月15日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.5.3-2	SCE Appendix-1	ノバルティス	2016年11月2日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.5.3-3	SCS Appendix-1	ノバルティス	2016年11月4日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.5.3-4	J-Appendix-1: Summary of Japanese outputs	ノバルティス	2017年6月14日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.5.3-5	J-Appendix-2: Summary of Clinical Safety	ノバルティス	2017年5月25日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.5.3-6	J-Appendix-3: Analysis for response to PMDA query prior to pre-NDA meeting	ノバルティス	2017年4月7日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.5.3-7	J-SCP Appendix (Amendment)	ノバルティス	2017年10月16日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／ 参考	電子データの 提出
5.3.5.4-1	A randomized, double-blind study to assess the safety and efficacy of different dose levels of pasireotide (SOM230) s.c. over a 6-month treatment period in patients with de novo, persistent or recurrent Cushing's disease (Month 12 analysis)	ノバルティス	2006年12月22日～ 2010年3月17日 (データカットオフ 日)	アルゼンチン, ベル ギー, ブラジル, カ ナダ, 中国, ドイ ツ, デンマーク, ス ペイン, フィンラン ド, フランス, ギリ シャ, イスラエル, イタリア, メキシ コ, ポーランド, ポ ルトガル, トルコ, 米国, 計53施設	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.4-2	A randomized, double-blind study to assess the safety and efficacy of different dose levels of pasireotide (SOM230) sc over a 6-month treatment period in patients with de novo, persistent or recurrent Cushing's disease (Final report)	ノバルティス	2006年12月22日～ 2014年5月21日	アルゼンチン, ベル ギー, ブラジル, カ ナダ, 中国, ドイ ツ, デンマーク, ス ペイン, フィンラン ド, フランス, ギリ シャ, イスラエル, イタリア, メキシ コ, ポーランド, ポ ルトガル, トルコ, 米国, 計53施設	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.4-3	A multicenter, open-label study to assess the safety and efficacy of 600 µg SOM230, administered subcutaneously, b.i.d. in patients with Cushing's disease	ノバルティス	2004年4月6日～2006 年6月2日	フランス, ドイツ, イタリア, イギリ ス, 米国, 計10施設	海外	社内資料	参考	—
	CSOM230B2208 Addendum 1	ノバルティス	2010年8月18日 (報 告書の日付)	—	—	社内資料	参考	—
	Errata list	ノバルティス	—	—	—	社内資料	参考	—
5.3.5.4-4	Extension to a multicenter, open-label study to assess the safety and efficacy of 600 µg SOM230, administered subcutaneously, b.i.d. in patients with Cushing's disease (Interim report)	ノバルティス	2004年8月13日～ 2009年6月30日	フランス, ドイツ, イタリア, イギリ ス, 米国, 計8施設	海外	社内資料	参考	—
	CSOM230B2208E1 Addendum 1	ノバルティス	2010年8月18日 (報 告書の日付)	—	—	社内資料	参考	—

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／ 参考	電子データの 提出
	CSOM230B2208 and CSOM230B2208E Biomarker Report	ノバルティス	2010年8月4日	—	—	社内資料	参考	—
5.3.5.4-5	Extension to a multicenter, open-label study to assess the safety and efficacy of 600 µg SOM230, administered subcutaneously, bid in patients with Cushing's disease (Final report)	ノバルティス	2004年8月13日～ 2013年7月8日	フランス、ドイツ、 イタリア、イギリス、 米国、計8施設	海外	社内資料	参考	—
	Errata list	ノバルティス	—	—	—	社内資料	参考	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 7 (PSUR 7)	ノバルティス	Period covered: 2015年10月25日～ 2016年10月24日	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.6-2	Interim PBRER—PSUR Statement	ノバルティス	2016年10月25日～ 2017年4月24日		海外	社内資料	参考	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	症例一覧表	ノバルティス	—	—	国内	社内資料	評価	—
5.3.7-2	副作用一覧表							
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表							
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表							
5.3.7-5	臨床検査値推移図							

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4 参考文献	(評価／参考の別：参考資料)	
5.4-1	Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. (2003) Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab; 88:5593-602.	海外
5.4-2	Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. (2015) Cushing's syndrome. Lancet; 386(9996):913-27.	海外
5.4-3	Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet; 360(9349):1903-13.	海外
5.4-4	Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A (2011) Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. Trends Endocrinol Metab; 22(12):499-506.	海外
5.4-5	Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, et al. (2014) High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. Clin Endocrinol; 80:261-9.	海外
5.4-6	Petersenn S, Beckers A, Ferone D, et al. (2015) Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. Eur J Endocrinol; 172(6):R227-39.	海外
5.4-7	Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, et al. (2015) The Treatment of Cushing's Disease. Endocr Rev; 36(4):385-486.	海外
5.4-8	Redfern JS and Fortuner WJ 2nd (1995) Octreotide-Associated Biliary Tract Dysfunction and Gallstone Formation: Pathophysiology and Management. Am J Gastroenterol; 90(7):1042-52.	海外
5.4-9	厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班 (1993) 疫学調査報告 2末端肥大症・下垂体巨人症. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成5年度報告書:240-74.	国内
5.4-10	厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班 (2010) クッシング病の診断の手引き (平成21年度改訂) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 平成21年度総括・分担研究報告書	国内
5.4-11	名和田新, 高柳涼一, 中山秀昭, 他 (1999) 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会研究報告 平成10年度研究報告書. 厚生省特定疾患副腎ホルモン産生異常症調査研究班:11-55.	国内
5.4-12	FDA議事録 2011 : Type B meeting (IND 074642), Feb. 15, 2011	海外
5.4-13	FDA議事録2015-1 : Type C meeting (IND 074642), Jul. 16, 2015	海外
5.4-14	FDA議事録2015-2 : Type B meeting (IND 074642), Dec. 10, 2015	海外
5.4-15	EMA議事録 2008 : Scientific advice, Dec. 18, 2008	海外