

審議結果報告書

令和 3 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] イスツリサ錠1 mg、同錠5 mg
[一 般 名] オシロドロスタットリン酸塩
[申 請 者 名] レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 3 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 2 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

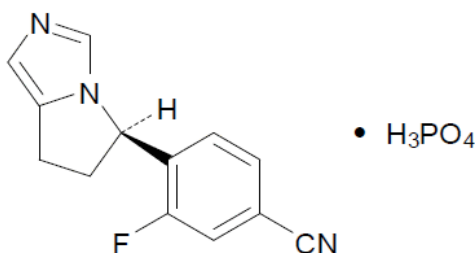
令和3年2月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] イスツリサ錠 1 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] オシロドロスタットリン酸塩
[申 請 者] レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和2年3月26日
[剤形・含量] 1錠中にオシロドロスタットリン酸塩 1.43 mg 又は 7.16 mg（オシロドロスタットとして 1 mg 又は 5 mg）を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式： $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$

分子量： 325.23

化学名：

（日 本 名） 4-[(5R)-6,7 ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-イル]-3-フルオロベンゾニトリルリン酸塩

（英 名） 4-[(5R)-6,7-Dihydro-5H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-5-yl]-3-fluorobenzonitrile monophosphate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のクッシング症候群に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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）

[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 1 mg 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 30 mg を 1 日 2 回とする。

[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。

審査報告 (1)

令和3年1月15日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] イスツリサ錠 1 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] オシロドロスタットリン酸塩
[申 請 者] レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和2年3月26日
[剤形・含量] 1錠中にオシロドロスタットリン酸塩 1.43 mg 又は 7.16 mg (オシロドロスタットとして 1 mg 又は 5 mg) を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

クッシング症候群

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはオシロドロスタットとして 1 回 1 mg を 1 日 2 回経口投与から開始する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 回 30 mg を 1 日 2 回までとする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	21
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	70
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	70

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、Novartis 社（スイス）により開発されたオシロドロスタットリン酸塩を有効成分とする副腎皮質ホルモン合成阻害剤である。

クッシング症候群は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）による刺激又は副腎皮質の機能亢進により副腎皮質からコルチゾールが過剰分泌されることにより、慢性的に高コルチゾール血症を呈する疾患群である。病型の分類として、ACTH の過剰分泌による ACTH 依存性と副腎皮質からのコルチゾールの過剰分泌による ACTH 非依存性に大別され、ACTH 依存性はクッシング病及び異所性 ACTH 産生腫瘍に、また、ACTH 非依存性は副腎腺腫、副腎癌、ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成（AIMAH）及び原発性色素沈着結節性副腎皮質病変（PPNAD）に分類される。本薬は、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）を阻害し、副腎でのコルチゾール生合成を抑制することで、高コルチゾール血症を是正することが期待される。

今般、申請者は、臨床試験等によりクッシング症候群に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外において、本剤は、欧州ではクッシング症候群に対して 2020 年 1 月に承認され、米国ではクッシング病に対して 2020 年 3 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色の粉末であり、性状、溶解性、pH、融点、pKa、分配係数、吸湿性、異性体について検討されている。原薬には単離されている結晶形として 2 種類の結晶形（**■** 形及び **■** 形）が認められているが、実生産における製造方法では **■** 形結晶のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、UV、MS、IR、¹H-及び ¹³C-NMR、粉末 X 線回折、単結晶 X 線構造解析、DSC 並びに熱質量測定により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、**■** 及び **■** **■** を出発物質として合成される。

重要工程として、**■**¹⁾の **■** 工程、**■**²⁾の **■** 工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、粉末 X 線回折）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、不純物 A*³⁾（HPLC）、光学異性体（HPLC）、残留溶媒（GC）、**■**（GC）〕、水分、微生物限度、粒子径（エアリー・ジェット法）、**■** 含量（電位差滴定法）、定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、純度試験〔**■**（GC）〕、粒子径（エアリー・ジェット法）、**■** 含量（電位差滴定法）が設定された。

1) **■**

2) **■**

3) **■**

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋+ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋	36 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレンテレフタレート袋で室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 1.431 mg 又は 7.155 mg（オシロドrostatt として 1 mg 又は 5 mg）を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、プレミックスA*、プレミックスB*、プレミックスC*（1 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

1 mg 錠は、混合、篩過、混合、打錠、フィルムコーティング、包装工程により製造される。5 mg 錠は、混合・篩過、造粒・篩過、混合、打錠、フィルムコーティング、包装工程により製造される。重要工程として、1 mg 錠は[]及び[]工程、5 mg 錠は[]工程が設定されている。また、[]、[]及び[]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法が利用され、表 2 に示す CQA が特定され、品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づき CQA に影響を及ぼす工程パラメータ及び物質特性が特定され、管理戦略が構築された。

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
外観	製造方法、規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
水分	製造方法
溶出性	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV-VIS）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	アルミブリスター包装	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、アルミブリスター（ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔）包装し、25℃以下⁴⁾で保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において CYP11B1 及び CYP11B2 に対する阻害作用、*in vivo* においてカニクイザルを用いたコルチゾール合成阻害作用が検討された。副次的薬理試験として、本薬のオフターゲット活性、主要代謝物の薬理作用等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。本項において、本薬の用量及び濃度は遊離塩基としての量で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験 (CTD4.2.1.1-1~2)

遺伝子組換えヒト CYP11B1 又は CYP11B2 を発現させた V79-4 細胞に各酵素の基質である 11-デオキシコルチゾール又は 11-デオキシコルチコステロン、及び本薬 (0.001~1000 nmol/L) を加え、合成されたコルチゾール又はアルドステロンを定量することにより、CYP11B1 及び CYP11B2 に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、CYP11B1 及び CYP11B2 に対する IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 2.5±0.1 nmol/L (4 例) 及び 0.7±0.01 nmol/L (6 例) であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ラットにおけるアルドステロン合成阻害作用 (CTD4.2.1.1-3)

雄性ラット (各群 3 例) に、Ang II を本薬投与 1 時間前に 300 ng/kg を静脈内投与した後、本薬投与後 8 時間まで 100 ng/kg/分を静脈内持続投与し、本薬 0.1、0.3、1 若しくは 3 mg/kg を経口投与又は本薬 0.3 mg/kg を動脈内投与した。その結果、Ang II 負荷により上昇した血漿中アルドステロン濃度は本薬投与後に低下し、その作用は用量依存的であった。血漿中アルドステロン濃度の低下作用に対する本薬の EC₅₀ 値は 127 nmol/L であった。

3.1.2.2 カニクイザルにおけるコルチゾール合成阻害作用 (CTD4.2.1.1-5)

⁴⁾ 実生産スケールでの安定性試験用ロットとは別に、その後実生産スケールで製造したロットで実施した安定性試験において、■mg 錠の 30℃/75%RH 及び 40℃/75%RH の条件の 6 カ月時点で■■■■又は■■■■が規格値を超えたロットが認められた。申請者は、原因として特定された製造工程中での操作に関して改善策を講じた上で、当該試験成績を踏まえ、保守的な管理として保存条件を 25℃以下としている。

雄性カニクイザルに、クロスオーバー法にて本薬 5、15、50 若しくは 150 µg/kg（各用量 5 例）又は溶媒⁵⁾（6 例）を経口又は経鼻胃内投与し、投与 3 時間後に ACTH 3000 ng/kg を静脈内投与した。その結果、本薬は、ACTH 負荷による血漿中アルドステロン濃度の上昇を用量依存的に抑制したが、ACTH 負荷による血漿中コルチゾール濃度の上昇に対する抑制作用は示さなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種酵素及び受容体等に対する結合親和性（CTD4.2.1.3-1（参考資料））

51 種類の受容体等に対する本薬の結合親和性が検討された結果、ヒスタミン-1 受容体に対して 50%を上回る阻害（64%）が認められた。ヒスタミン-1 受容体に対する IC₅₀ 値及び Ki 値はそれぞれ 10 µmol/L 及び 7.1 µmol/L であり、IC₅₀ 値は、ヒトでの臨床最大用量（30 mg、1 日 2 回）投与時の非結合型本薬の C_{max}（0.649 µmol/L）⁶⁾の約 15 倍であった。他の 50 種類については、明らかな影響は認められなかった。

3.2.2 アロマターゼ阻害作用（CTD4.2.1.2-3）

本薬（0.0003～100 µmol/L）及び NADPH 生成系⁷⁾を混合し、ヒトアロマターゼ 4 pmol 及び蛍光標識色素である 4 µmol/L ジベンジルフルオレセインを添加することにより、本薬のアロマターゼ阻害活性が検討された。その結果、本薬のヒトアロマターゼに対する IC₅₀ 値（平均値±標準誤差）は、1.7±0.1 µmol/L であった。

3.2.3 ヒトにおける主要代謝物の *in vitro* における活性（CTD4.2.1.2-4～6（参考資料））

ヒトにおける本薬の主要代謝物である M34.5、M16.5 及び M24.9 について、遺伝子組換えヒト CYP11B1、CYP11B2 及びヒトアロマターゼに対する阻害活性が検討された。その結果、M34.5 ではいずれも IC₅₀ 値は算出されなかった。M16.5 の CYP11B1 及び CYP11B2 に対する IC₅₀ 値（平均値±標準誤差）は、それぞれ 10700±2800 及び 3392±172 nmol/L であり、ヒトアロマターゼに対する IC₅₀ 値は算出されなかった。M24.9 の CYP11B1、CYP11B2 及びヒトアロマターゼに対する IC₅₀ 値（平均値±標準誤差）は、それぞれ 40±4、7.0±0.4 及び 1800±100 nmol/L であった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、表 4 のとおりであった。GLP 非適用で実施された試験については、参考資料として提出された。

⁵⁾ 水

⁶⁾ 健康成人及びクッシング病患者の血漿中本薬濃度データを用いた母集団薬物動態解析により算出された、臨床最大用量である本薬 30 mg を 1 日 2 回投与したときの曝露量の推定値 C_{max} : 1.02 µmol/L（232 ng/mL）に、非結合型分率 0.636 を乗じて算出された。

⁷⁾ 2.6 mmol/L NADP⁺、6.6 mmol/L グルコース 6 リン酸、6.6 mmol/L 塩化マグネシウム、0.8 単位/mL グルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼを含む 50 mmol/L リン酸カリウム緩衝液（pH7.4）

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	Wistar 系ラット	Irwin 法	本薬 0 ^{a)} 、0.5、1、5 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-7
心血管系	HEK293 細胞	hERG 電流	本薬 1、10、30、100、330 µmol/L	<i>in vitro</i>	10 µmol/L 以上の濃度で hERG 電流を阻害した (IC ₅₀ 値：54 µmol/L)。	4.2.1.3-2
	哺乳類細胞 (HEK293 細胞、CHO 細胞)	各種イオンチャネルの電流に及ぼす影響	本薬 10、30 ^{b)} 、100、300 ^{b)} µmol/L	<i>in vitro</i>	ATP 感受性カリウムチャネルである Kir6.2/SUR2A 及び hKvLQT1/hminK に対する IC ₅₀ 値は、それぞれ 103.6 及び 95.0 µmol/L	参考 4.2.1.3-4
	ウサギ摘出心臓	APD60、三角化、逆頻度依存性、不安定性、伝導速度	本薬 0.1、0.3、1、3、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	1 µmol/L 以上の濃度で APD60 を延長し、10 µmol/L では、APD60 延長に伴って不整脈誘発作用の指標である逆頻度依存性及び三角形化が認められた。	参考 4.2.1.3-5
	ビーグル犬	血圧、心拍数、心電図	本薬 0 ^{a)} 、0.5、1.5、5 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-10
	カニクイザル	心拍数、心電図	本薬 0 ^{a)} 、10、30 mg/kg	経口	10、30 mg/kg：QTc 間隔の延長 (対照群と比較し約 11～29%)	参考 4.2.1.3-12
	カニクイザル	血圧、心拍数、体温、心電図	本薬/パシレオチド：0 ^{a)} /0 ^{c)} 、10/1.6、30/1.6 mg/kg 本薬：10、30 mg/kg	本薬：経口 パシレオチド：皮下	本薬 30 mg/kg 群で血圧の上昇、QT 及び QTc 間隔延長が認められた。 本薬/パシレオチド 30/1.6mg/kg 群では、本薬 30 mg/kg 群と比較して QTc 間隔延長の程度が大きく、持続時間が長かった。	4.2.1.3-13
	カニクイザル	血圧、心拍数、体温、心電図	本薬/パシレオチド：0 ^{a)} /0 ^{c)} 、30/0.13、30/0.52、30/2.1 mg/kg 本薬：30 mg/kg パシレオチド：2.1 mg/kg	本薬：経口 パシレオチド：皮下	本薬 30 mg/kg 群で QTc 間隔延長 (23%)、動脈圧の上昇 (最大 26%) が認められた。 パシレオチド 0.13～2.1 mg/kg 併用時では QTc 間隔延長 (23～26%)、パシレオチド 0.13 mg/kg 併用時では動脈圧の上昇 (最大 20%) が認められた。	4.2.1.3-14
呼吸系	Wistar ラット	換気パラメータ (1 回換気量、呼吸数、分時換気量)	本薬 0、1.5、5 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3-8

a) 精製水

b) Kir6.2/SUR2A 及び hKvLQT1/hminK のみ検討

c) pH4.5 酢酸緩衝液 (酢酸ナトリウム三水合物 1234 mg/mL、酢酸 956.6 mg/L)、D-マンニトール 43.5 g/L

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の CYP11B1 及び CYP11B2 阻害作用について

in vitro の検討において、本薬のヒト CYP11B1 及び CYP11B2 に対する阻害作用が示されているが、カニクイザルを用いた ACTH 負荷試験において、本薬 (5～150 µg/kg) は血漿中アルドステロン濃度の上昇に対する抑制作用は示したものの、血漿中コルチゾール濃度の上昇に対する抑制作用を示さなかったこと (「3.1.2.2 カニクイザルにおけるコルチゾール合成阻害作用」の項を参照) について、申請者は、以下のように説明している。

in vivo 試験の実施時には、本薬は CYP11B2 阻害作用によるアルドステロン合成酵素阻害剤としての開発を主な目的としていたことから、当該試験においては本薬のコルチゾール合成抑制作用について十分な用量範囲で検討はされていない。サル副腎ホモジネートを用いた *in vitro* 試験における本薬の CYP11B1 及び CYP11B2 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 62±5 及び 12±1 nmol/L と報告されており (J Transl Med 2014; 12: 340)、ヒト CYP11B1 及び CYP11B2 に対する IC₅₀ 値 (2.5±0.1 及び 0.7±0.01 mol/L) と比較して、サルでは本薬の酵素阻害作用が低く、その差は CYP11B1 においてより顕著であった。以上を踏まえると、より高用量の本薬を用いた場合は、サルにおいても本薬の CYP11B1 阻害により、ACTH

負荷によるコルチゾール濃度の抑制を示す可能性はあると考える。なお、公表文献において、サルを用いた ACTH 負荷⁸⁾試験において本薬 0.003~10 mg/kg を静脈内投与又は経鼻胃内投与したとき、本薬がコルチゾール上昇の抑制作用 (EC₅₀ 値: 1500 nmol/L) を有すること (J Pharmacol Exp Ther 2016; 359: 142-50)、また、ラットを用いた ACTH 負荷⁹⁾試験において本薬 1~100 mg/kg を経口投与したとき、コルチコステロン¹⁰⁾ の上昇を抑制すること (J Transl Med 2014; 12: 340) が報告されている。

機構は、本薬の CYP11B2 阻害作用がヒトにおいて安全性上の問題となることはないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。CYP11B2 阻害作用により、副腎皮質球状層での 11-デオキシコルチコステロンからアルドステロンへの変換が阻害され、アルドステロン濃度の低下及び 11-デオキシコルチコステロンの蓄積が生じる。アルドステロン及び 11-デオキシコルチコステロンは鉱質コルチコイドであり、ヒトにおける主要な生理作用は、遠位尿細管における Na⁺の再吸収及び K⁺の排泄による体液量の調節並びに血圧の維持である (Heart Fail Rev 2005; 10: 7-13)。したがって、本薬投与によりアルドステロン濃度が低下し、11-デオキシコルチコステロンが蓄積することで、電解質検査値の変化、浮腫、血圧変化等が発現する可能性が考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬のクッシング症候群に対する効力について、*in vivo* では必ずしも十分な検討がなされているとは言い難いが、提出された試験から、本薬の CYP11B1 阻害作用は示され、また、提出された文献報告から本薬のコルチゾール合成抑制作用も示唆されていることから、クッシング症候群に対する本薬の有効性は期待できるものとする。ただし、本薬の CYP11B2 阻害作用により、アルドステロン濃度の低下及び 11-デオキシコルチコステロンの蓄積等が認められる懸念があることから、ヒトにおける CYP11B2 阻害作用を介した影響については、「7.R.2.3 副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象」の項で引き続き検討する。

3.R.2 心血管系に及ぼす影響について

申請者は、安全性薬理試験で認められた QTc 間隔延長等の心血管系に及ぼす影響について、以下のように説明している。

hERG を発現させた HEK293 細胞、ウサギの摘出灌流心臓を用いた *in vitro* の検討からは、本薬は hERG チャネルを阻害し、不整脈を誘発する可能性が示唆される。*in vivo* の検討においても、雄性カンクイザルを用いたテレメトリー法による検討の結果、本薬 10 mg/kg 以上の群において用量依存的な QTc 間隔延長が認められたが、本薬 10 mg/kg での非結合型本薬の C_{max} (1629 ng/mL) は、ヒトでの臨床最大用量 (30 mg、1 日 2 回) 投与時の非結合型本薬の C_{max} (147.7 ng/mL) ⁶⁾ の約 11 倍であった。

本薬投与による心血管系への影響について、作用機序の詳細は不明であるが、*in vitro* の検討において認められた hERG チャネル阻害に加え、ヒト各種心筋イオンチャネルを発現させた HEK293 細胞又は CHO 細胞を用いて、各イオンチャネルの電流に対する本薬の作用を検討した結果、ATP 感受性カリウムチャネルである Kir6.2/SUR2A 及び hKvLQT1/hminK に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 103.6 及び 95.0 µmol/L であった。これらのチャネルに対する阻害作用が認められたことから、hERG チャネル、ATP 感受性カ

8) テトラコサクシド 1 µg/kg を静脈内投与

9) ACTH 100 ng/kg を静脈内ボラス投与後、30 ng/kg/分で静脈内持続投与

10) げっ歯類の副腎ではコルチゾール前駆体の生成を触媒する CYP17α 活性が低く (Front Immunol 2019; 10: 1438)、これらの動物種では CYP11B1 及び CYP11B2 は 11-デオキシコルチコステロンからコルチコステロンの生成を触媒する。

リウムチャネル等の心臓イオンチャネルへの複合的な作用により、本薬は、心臓電気生理学的変化及び不安定化を生じると考える。

機構は、以下のように考える。実施された安全性薬理試験結果からは、本薬は hERG チャネル及び ATP 感受性カリウムチャネルの阻害作用を有するものと考えられ、カニクイザルを用いた *in vivo* 試験において、本薬投与による QT/QTc 間隔の延長が認められている。パシレオチドとの併用投与による本薬の QTc 間隔延長等への影響については、一貫した成績は認められていないこと（表 4）等から結論付けることは困難であるが、QT 延長を起こすことが知られている薬剤が併用される場合も含め、ヒトにおける心血管系への影響については、「6.R.3 QT 間隔への影響について」及び「7.R.2.2 QT 延長関連事象及び催不整脈性事象」の項で引き続き検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をラット及びイヌに単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態が検討された。また、マウス、ラット、イヌ及び妊娠ウサギを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬未変化体濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限はマウスで 10.0 ng/mL、ラットで 1.00～2.00 ng/mL、イヌ及びウサギで 1.00 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター及び定量的全身オートラジオグラフィーが用いられた。本項において、本薬の用量及び濃度は遊離塩基としての量で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD4.2.2.2-2、4.2.2.5-1）

雄性ラット及び雄性イヌに本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内又は単回経口投与したときの総放射能又は本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 本薬の ^{14}C 標識体を単回投与したときの総放射能又は本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定物	投与経路	用量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$t_{\max}$ (h)	BA (%)
ラット	総放射能	静脈内	1	3	526±74.8 ^{a)}	11400±2000 ^{b)}	38±2.6	0.25 [0.25, 0.25]	—
		経口	3	3	1040±368 ^{a)}	29900±10000 ^{b)}	34, 37	1.00 [1.00, 2.00]	87±29 ^{c)}
	本薬未変化体	静脈内	1	3	358±9.61	934±133	1.5±0.2	0.25 [0.083, 0.25]	—
		経口	3	3	791±350	3720±1070	1.3±0.1	1.00 [0.50, 1.00]	122±35
イヌ	総放射能	静脈内	4	2	2980, 3820 ^{a)}	26400, 42900 ^{b)}	61, 47	0.083, 0.083	—
		経口	8	3	6630±1020 ^{a)}	84400±10800 ^{b)}	59±7.9	0.30 [0.30, 2.00]	122±16 ^{c)}
	本薬未変化体	静脈内	4	2	2700, 3600	10400, 15400	2.2, 2.2	0.083, 0.083	—
		経口	8	3	5550±1140	30100±2880	2.2±0.2	0.3 [0.30, 1.00]	117±11

平均値±標準偏差、例数が 2 例の場合は個々の値、 $t_{\max}$ は中央値 [範囲]

$C_{\max}$: 最高血漿中濃度、 AUC_{last} : 投与後 0～最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、 $t_{1/2}$: 消失半減期

$t_{\max}$: 最高血漿中濃度到達時間、BA : 絶対的バイオアベイラビリティ

a) 単位 : ng Eq/mL、b) 単位 : ng Eq·h/mL、c) 吸収率

4.1.2 反復投与（CTD4.2.3.2-2、4.2.3.2-5、4.2.3.2-13、4.2.3.5.2-4）

マウス、ラット、イヌ及び妊娠ウサギに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6 本薬を反復投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
マウス	10	1 日目	2 例/時点	4060	4060	12200	13600
		72 日目	2 例/時点	3320	3550	9460	7460
	30	1 日目	2 例/時点	10400	12000	67700	89400
		72 日目	2 例/時点	14000	13300	61500	52000
	100	1 日目	2 例/時点	28600	35000	338000	477000
		72 日目	2 例/時点	31900	34100	276000	301000
ラット	0.5	1 日目	2 例/時点	156	181	534	469
		75 日目	2 例/時点	208	232	816	726
	5	1 日目	2 例/時点	1890	2280	11300	13100
		75 日目	2 例/時点	2030	2260	13700	11400
	50	1 日目	2 例/時点	12000	10300	160000	154000
		75 日目	2 例/時点	11400	12700	100000	127000
イヌ	0.1	1 日目	3	26.1±3.36	16.8±1.94	37.4±7.28	17.4±2.97
		71 日目	3	17.8±5.09	17.3±3.10	29.2±3.93	15.7±3.35
	1	1 日目	3/2 ^{a)}	463±73.5	340, 392	1090±206	575, 619
		71 日目	3	372±48.1	357±54.6	713±83.4	605±37.1
	10	1 日目	3	6220±297	5970±278	33700±11200	26500±5300
		71 日目	3	5380±177	5940±294	26300±7500	20900±6330
妊娠 ウサギ	3	妊娠 20 日目	5	—	481±148	—	850±283
	10		5	—	3170±407	—	11800±2720
	30		5	—	9060±1410	—	77300±17200

平均値又は平均値±標準偏差、例数が 2 例の場合は個々の値、—：該当なし

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-24 h}：投与後 0～24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

a) 雄 3 例、雌 2 例

4.2 分布 (CTD4.2.2.3-1～3、4.2.3.5.2-4)

雄性有色ラット（7 例、1 例/時点）に本薬の ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 168 時間後までの組織分布を検討した。投与 1 時間後に大部分の組織で放射能濃度は最高値を示し、AUC_{0-∞}に関する組織中/血液中放射能濃度比が高値（9 以上）であった組織は、ブドウ膜（130）、皮膚（28）、眼（21）、胆汁（13）、肝臓（9.4）、副腎皮質（9.1）であった。また、投与 168 時間後までの脳及び脊髄の放射能濃度（AUC_{0-∞}）は、血液中放射能濃度（AUC_{0-∞}）と比較してそれぞれ 0.78 倍及び 0.73 倍であった。眼、腎臓、胃腺、肝臓、皮膚及びブドウ膜では投与 168 時間後にも放射能が認められたが、大部分の組織中の放射能濃度は血液中放射能濃度の消失とともに低下した。投与 168 時間後の皮膚及びブドウ膜の放射能濃度は、雄性アルビノラット（1 例）に本薬の ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したときと比較していずれも 11 倍以上高かった。

妊娠ウサギ（各群 5 例）に本薬 3、10 又は 30 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 7 日目から 20 日目まで反復経口投与したとき、妊娠 21 日目の胎児血漿中本薬未変化体濃度は、いずれの用量でも定量下限未満であった。なお、30 mg/kg 投与群のすべての母動物において、妊娠 21 日目の投与 24 時間後の血漿中本薬未変化体濃度は定量下限未満～3.20 ng/mL であった。

マウス、ラット、イヌ及びサルにおける本薬の血漿タンパク結合率（平均値、限外ろ過法）は、それぞれ、31.8%、35.9%、26.8%及び 26.6%であった。

4.3 代謝 (CTD4.2.2.2-2、4.2.2.4-1、4.2.2.4-3、4.2.2.5-1)

ラット、イヌ及びサルの肝細胞を用いて、本薬の ¹⁴C 標識体（ラット：5.0 又は 18 μmol/L、イヌ：5.1 又は 17 μmol/L、サル：4.3 又は 17 μmol/L）の代謝を検討した結果、18 時間のインキュベーション後において、本薬の未変化体の残存率は、ラットで 73.3～78.4%、イヌで 81.9～88.8%、サルで 37.8～42.1%

であり、本薬の代謝物として、酸化体（M15、M19.9、M24.9、M25.1、M28.1、M29.2、M34.5）、グルクロン酸抱合体（M15、M16.5、M19.9）、リボース抱合体（M20.8）、N-メチル化体（M23.1）が認められた。

雄性マウス（2例/時点）に本薬の¹⁴C標識体 30 mg/kg を5日間反復経口投与したとき、投与5日目の投与7時間後までの血漿中放射能（AUC_{0-7h}）に占める割合（平均値）は、本薬の未変化体で57%、一酸化代謝物 M24.9 で9.7%、二酸化代謝物 M34.5 で8.1%及び酸化代謝物 M10 で6.6%であった。

雄性ラット（各3例）に本薬の¹⁴C標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与又は3 mg/kg を単回経口投与したとき（以下同順）、投与48時間後までの血漿中放射能（AUC_{0-48h}）に占める割合（平均値、以下同様）は、本薬の未変化体で12.4%及び6.9%、主な代謝物として認められた二酸化代謝物 M34.5 で67.1%及び60.5%であった。投与72時間後までの尿中放射能に占める割合は、本薬の未変化体で10.4%及び8.1%、M34.5 で1.9%及び2.4%であった。投与72時間後までの糞中放射能に占める割合は、本薬の未変化体で2.9%及び2.4%、M34.5 で2.0%及び1.4%であった。

雄性イヌに本薬の¹⁴C標識体 4 mg/kg を単回静脈内投与（2例）又は8 mg/kg を単回経口投与（3例）したとき（以下同順）、投与48時間後までの血漿中放射能濃度（AUC_{0-48h}）に占める割合（平均値、以下同様）は、本薬の未変化体で35.5%及び32.2%、一酸化代謝物 M24.9 で19.8%及び14.6%、酸化体及びグルクロン酸抱合体 M15 で14.5%及び11.2%であった。投与48時間後までの尿中放射能に占める割合は、本薬の未変化体で5.3%及び8.8%、M24.9 で7.7%及び6.9%、M15 で18.0%及び16.9%であった。投与48時間後までの糞中放射能に占める割合は、本薬の未変化体で0.7%及び0.5%、M24.9 で1.8%及び0.9%であり、M15 は検出されなかった。

4.4 排泄（CTD4.2.2.2-2、4.2.2.5-1）

雄性ラット（各3例）に本薬の¹⁴C標識体 1 mg/kg を単回静脈内又は3 mg/kg を単回経口投与したとき（以下同順）、投与72時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率（平均値、以下同様）は、それぞれ61.3%及び78.9%、糞中の累積排泄率は、それぞれ26.6%及び17.2%であった。

雄性イヌに本薬の¹⁴C標識体 4 mg/kg を単回静脈内投与（2例）又は8 mg/kg を単回経口投与（3例）したとき（以下同順）、投与168時間後までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率（平均値、以下同様）は、それぞれ63.2%及び62.9%、糞中の累積排泄率は、それぞれ8.2%及び6.1%であった。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬のメラニン含有組織に対する影響について

機構は、本薬の¹⁴C標識体投与168時間後において、眼のブドウ膜及び皮膚中の放射能濃度はアルビノラットと比較して有色ラットでは11倍以上高く、本薬のメラニンに対する親和性が認められていることを踏まえ、眼、皮膚等のメラニン含有組織に対する安全性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬のメラニンへの結合について、ブドウ膜及び皮膚における総放射能の $t_{1/2}$ はそれぞれ44及び82時間であり、可逆的と考えられるが、血液中の $t_{1/2}$ （13時間）よりも長いことから、本薬がメラニン含有組織に蓄積する可能性は否定できないと考える。

本薬の紫外線領域から可視光線領域における吸収スペクトルを検討したところ、UV-A 及び可視光線の範囲内で顕著な吸収を示さず、UV-B の範囲内（280～320 nm）の300 nm 未満でのみ軽度な吸収が認められたため（CTD4.2.3.7.7-1）、太陽光（290～700 nm）による本薬の活性化が眼及び皮膚に影響を及

ばす可能性は低いと考えられた。また、本薬の毒性試験において、眼及び皮膚に関する毒性所見は認められなかった（「5.2 反復投与毒性試験」の項を参照）。

臨床試験における眼及び皮膚に対する本薬の安全性について、患者を対象とした臨床試験成績から検討した結果、眼障害（SOC）に該当する有害事象及び副作用の発現割合は、C2301 試験で 21.2%（29/137 例）及び 2.9%（4/137 例）、C2201 試験（パート 2）で 10.5%（2/19 例）及び 0%（0/19 例）であり、C1201 試験では認められなかった。重症度が Grade 3/4 の有害事象は C2301 試験の 3 例（複視、眼瞼下垂、視力障害、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。皮膚および皮下組織障害（SOC）に該当する有害事象及び副作用の発現割合は、C2301 試験で 56.2%（77/137 例）及び 28.5%（39/137 例）、C2201 試験（パート 2）で 68.4%（13/19 例）及び 47.4%（9/19 例）、C1201 試験で 44.4%（4/9 例）及び 22.2%（2/9 例）であった。Grade 3/4 の有害事象は C2301 試験で 2 例（発疹、汗腺炎、各 1 例）、C2201 試験（パート 2）で 1 例（丘疹）に認められ、丘疹は副作用と判断された。丘疹を発現した被験者は、下痢/倦怠感/筋力低下/悪心も発現し、投与中止に至ったが、その後回復した。C2301 試験では、重症度が Grade 3/4 の有害事象以外に重篤な有害事象が 1 例（蕁麻疹）、投与中止に至った有害事象が 1 例（発疹）認められ、発疹は副作用と判断されたが、重症度は Grade 1 であり、投与中止後に回復した。

以上より、本薬がメラニン含有組織に蓄積する可能性は否定できないが、毒性試験成績及び臨床試験成績を踏まえ、本剤の臨床使用時には安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本薬のメラニン親和性に起因して生じる可能性のある事象について、これまでに得られた非臨床試験及び臨床試験の結果を踏まえると、本剤の臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いとする申請者の回答を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験、毒性の発現機序に関する検討試験、不純物の安全性試験）の成績が提出された。本項において、本薬の用量及び濃度は遊離塩基としての量で表記した。なお、特記しない限り溶媒として精製水が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

5.1 単回投与毒性試験

マウスを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 7）。概略の致死量は 150 mg/kg と判断された。

表 7 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	0、50、100、125、150	死亡：150（雄 1/5 例、雌 2/5 例） 150：歩行異常、異常姿勢、振戦	150	4.2.3.1-1

5.2 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いて、それぞれ最長 13 週、最長 26 週及び最長 39 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 8 及び 9）。主な毒性所見は、中枢神経症状、肝臓、副腎、卵巣・子宮等の雌性生殖

器における所見であった。また、ラットを用いたパシレオチド併用による 13 週間反復投与毒性試験が実施され、パシレオチドの併用による毒性所見の増悪は認められなかった。

ラットに 1 日 1 回、26 週間投与したときの無毒性量 (2.0 mg/kg/日) における C_{max} (雄: 869 ng/mL、雌: 931 ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (雄: 6170 ng・h/mL、雌: 5150 ng・h/mL) は、臨床最大用量 (30 mg、1 日 2 回、以下同様) 投与時の曝露量¹¹⁾と比較して、 C_{max} は約 3.7 倍及び 4.0 倍、 AUC_{0-24h} は約 2.2 倍及び 1.9 倍であった。また、イヌに 1 日 1 回、39 週間投与したときの無毒性量 (10 mg/kg/日) における C_{max} (雄: 3770 ng/mL、雌: 3850 ng/mL) 及び AUC_{0-24h} (雄: 22200 ng・h/mL、雌: 20300 ng・h/mL) は、臨床最大用量投与時の曝露量と比較して、 C_{max} は約 16 倍及び 17 倍、 AUC_{0-24h} は約 8.1 倍及び 7.4 倍であった。

表 8 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	13 週 (1 回/日)	0、10、30、100、200	死亡: 200 ^{a)} (雄 3/10 例、雌 3/10 例) 10、30: 体重・体重増加量・摂餌量の減少 (雄) ^{b)} ≥10: 肝細胞細胞質の空胞化・小葉中心性肝細胞肥大 (雄) ^{b)} 30: 攻撃性、餌こぼし ^{b)} 30、100: 肝臓重量の増加、胸腺重量の減少 (雌)、副腎・卵巣重量の増加 (雌)、子宮重量の減少 ^{b)} ≥30: 円背位 (雄)、接触過敏反応、自発運動の亢進、眼瞼下垂、立毛、腹部膨満 ^{b)} 100: 異常発声、攻撃性 (雄)、音に対する過敏反応 (雌)、誘発性痙攣 (雌)、眼の蒼白化 (雌)、過度の身づくろい (雌)、受皿の床敷上における過度の被毛 (雌)、体重・体重増加量・摂餌量の増加、網状赤血球数の減少 (雄)、ALT の上昇 (雄)、肝細胞細胞質の空胞化・小葉中心性肝細胞肥大 (雌) ≥100: 円背位 (雌)、筋攣縮、自発運動の減少、脱水、流涎、運動失調 (雌)、呼吸数の増加 (雌)、皮膚の蒼白化 (雌)、冷感 200 ^{c)} : 努力性呼吸、運動失調 (雄)、呼吸の増加 (雄)、皮膚の蒼白化 (雄)、糞量減少又は無便、間代性痙攣、流涎、削瘦、下腹部被毛の汚れ、肝細胞の細胞質グリコーゲンの増加・有糸分裂の増加	30	4.2.3.2-2
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、1、5、50	≥1: 子宮重量の減少 ≥5: 卵巣重量の増加、卵巣の卵胞変性 50: 流涎、体重・体重増加量の増加 (雌)、肝臓・副腎 (雌)・腎臓 (雌)・甲状腺 (雄) 重量の増加、肝細胞細胞質の空胞化 (脂質陽性、小葉中心域から中間帯)・小葉中心性肝細胞肥大、子宮の萎縮、膈の粘液分泌、副腎皮質束状帯の肥大・細胞質の空胞化、腎臓・膀胱の混合性炎症細胞を伴う過形成 回復性: あり	雄: 5 雌: 1	4.2.3.2-4
雌雄ラット (Wistar)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 8 週	0、0.5、5、50	≥0.5: 肝細胞細胞質の空胞化 (雄) ^{d)} ≥5: 自発運動の亢進 (雌)、立毛、肝細胞肥大 (雄)、卵巣の卵胞変性 50: 流涎、接触過敏反応、自発運動の亢進 (雄)、口周囲の赤色汚れ、色素性鼻漏 (雄)、体重及び摂餌量の増加 (雌)、肝臓・卵巣・副腎 (雌)・腎臓 (雌)・胸腺 (雌)・甲状腺 (雄) 重量の増加、子宮重量の減少、肝細胞細胞質の空胞化・肝細胞肥大 (雌)、子宮の萎縮、副腎皮質束状帯の肥大・細胞質の空胞化 回復性: あり	0.5	4.2.3.2-5
雌雄ラット (Wistar)	経口	26 週 (1 回/日) + 休薬 13 週	0 ^{e)} 、0.2、2、20	20: 体重・体重増加量の増加 (雌)、摂餌量の増加、血中フィブリノーゲンの増加 (雌)、肝臓・副腎 (雌)・卵巣重量の増加、前立腺重量の減少、軽微～中等度の肝細胞肥大・空胞化、副腎皮質束状帯の肥大 (雌)、卵巣の黄体肥大の発現率増加 回復性: あり	2	4.2.3.2-6

¹¹⁾ 健康成人及びクッシング病患者の血漿中本薬濃度データを用いた母集団薬物動態解析により算出された、臨床最大用量である本薬 30 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態における曝露量の推定値 (C_{max} : 232 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 2745 ng・h/mL)。

表 8 反復投与毒性試験成績の概略（続き）

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、0.5、1.5、 10	≥ 0.5 : 副腎皮質球状帯細胞の空胞化 (雌) ^{g)} ≥ 1.5 : 粘液便、軟便、下痢 ^{g)} 10 : 流涎、副腎重量の増加 (雌)、副腎皮質球状帯細胞の空胞化 (雄) ^{g)} 回復性 : あり	10	4.2.3.2-12
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、0.1、1、 10	0.1 : 血中 ALT・AST の増加 (雌) ^{g)} ≥ 0.1 : 流涎 (雌) ^{g)} ≥ 1 : 副腎皮質球状帯細胞の空胞化 (雌) ^{g)} 10 : 流涎、攻撃性 (雌)、軽度な体重減少、血中 ALT の増加 (雌)、 副腎重量の増加・大型化 (雌)、副腎皮質球状帯細胞の空胞化 (雄) 回復性 : あり	1	4.2.3.2-13
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	39 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{e)} 、0.1、1、 10	≥ 1 : 副腎皮質球状帯の萎縮・空胞化増加 ^{g)} 10 : 摂餌量の減少 回復性 : あり	10	4.2.3.2-14

a) 200 mg/kg/日群の初回投与後に雌雄各 3 例で死亡が認められたため、2 回目投与後の試験開始 3 日目に残りの全例を剖検した。b) 10 又は 30 mg/kg/日群において認められた所見は、いずれも軽微な変化であり、関連する病理組織学的変化が認められなかったこと、又は用量依存性が認められなかった等の理由から、毒性学的意義の低い変化と判断されている。c) 200 mg/kg/日群において体重・摂餌量の測定、血液検査・血液生化学検査・器官重量は未測定である。d) 0.5 mg/kg/日群の雄で認められた肝細胞細胞質空胞化は、軽微な変化であり関連する所見が認められなかったことから、毒性学的意義の低い変化と判断されている。e) 逆浸透水、f) 糞便の変化はいずれも軽微であり、体重及び摂餌量の変化等を伴わなかったこと、流涎は軽微で一時的な変化であったこと、及び副腎の変化は本薬の薬理作用に対する適応性反応であると考えられたことから、いずれも毒性学的意義の低い変化と判断されている。g) 0.1 mg/kg/日群の雌で認められた血中 ALT・AST の増加は関連する病理組織学変化が認められなかったこと、0.1 及び 1 mg/kg/日の群で認められた流涎は低頻度であったこと、並びに 1 mg/kg/日以上で認められた副腎皮質球状帯細胞の萎縮及び空胞化は、本薬の薬理作用に対する適応性反応であると考えられたことから、いずれも毒性学的意義の低い変化と判断されている。

表 9 パシレオチド併用投与時の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	本薬 : 経口 パシレオチド : 皮下	13 週 (1 回/日)	本薬/パシレオチド : 0/0 ^{a)} 、 1.5/0.03、 5/0.1、20/0.3 本薬 : 20 パシレオチド : 0.3	本薬/パシレオチド $\geq 1.5/0.03$: 血中 RBC・ヘモグロビン・HCT・ALP (雌) の増加、血中アルブミン (雌)・グロブリン・総蛋白 (雌) の減少、血中アルブミン/グロブリン比の増加 (雄)、血中尿素・Na ⁺ ・Cl ⁻ の増加、血中 Ca ²⁺ の減少、血中トリグリセリドの減少 (雌)、血中クレアチニンの減少 (雄)、血中コルチコステロンの減少、血中 IGF-1 の増加 (雌)、血中 IGF-1 の減少 (雄)、子宮重量の減少 $\geq 5/0.1$: 体重の減少 (雄)、下垂体重量の減少、副腎・卵巣・肝臓重量の増加、大腿骨・胸骨・骨髄の脂肪細胞の増加を伴う低細胞性、投与部位の炎症、下垂体前葉の好酸性物質の細胞塊 (雄)、腔粘膜の肥大・過形成 20/0.3 : 網状赤血球数増加 (雌)、血中総蛋白の減少 (雄)、副腎皮質束状帯の肥大、卵巣の拡張を伴う濾胞変性、肝細胞肥大・空胞化 本薬 20 : 体重・体重増加量の増加 (雌)、血中 RBC・ヘモグロビン・HCT の増加、網状赤血球数の増加 (雌)、血中総蛋白・アルブミンの減少 (雌)、血中コルチコステロンの減少 (雌) 血中 IGF-1 の増加 (雌)、副腎・卵巣・肝臓重量の増加、副腎の大型化、副腎皮質束状帯の肥大、卵巣の拡張を伴う濾胞変性、肝細胞肥大・空胞化 パシレオチド 0.3 : 体重の減少、血中 ALP (雌) の増加、血中アルブミン (雌)・グロブリン・総蛋白 (雌) の減少、血中アルブミン/グロブリン比の増加 (雄)、血中尿素・Na ⁺ ・Cl ⁻ の増加、血中 Ca ²⁺ の減少、血中トリグリセリドの減少 (雌)、血中クレアチニンの減少 (雄)、血中コルチコステロンの減少 (雌)、血中 IGF-1 の減少、尿比重・クレアチニンの減少 (雄)、下垂体重量の減少、大腿骨・胸骨・骨髄の脂肪細胞の増加を伴う低細胞性、投与部位の炎症、下垂体前葉の好酸性物質の細胞塊 (雄)、腔粘膜の肥大・過形成	本薬/パシレオチド 雄 : 1.5/0.03 雌 : 5/0.1	4.2.3.2-7

a) 酢酸塩緩衝液 (pH4.5)

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が、*in vivo* 試験としてラット骨髓細胞を用いた小核試験並びにラット肝細胞及び白血球を用いたコメットアッセイが実施された（表 10）。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において染色体構造異常細胞出現頻度の増加が認められたが、ラット骨髓細胞を用いた小核試験並びにラット肝細胞及び白血球を用いたコメットアッセイにおいて遺伝毒性を示す所見は認められなかったことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断されている。

表 10 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA102	S9－	0、1.6、8、40、156.25、200、312.5、 625、1000、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9＋	0、1.6、8、40、156.25、200、312.5、 625、1000、1250、2500、5000		
	ほ乳類培養細胞 を用いる染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ 球	S9－ (3 時間)	0、1200、1400、2000、2200、2272	陽性 (≥ 2000)	4.2.3.3.1-4
			S9＋ (3 時間)	0、1200、1400、1750、2000、2200、 2272	陽性 (≥ 2000)	
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用い る小核試験	雄性ラット (Wistar) 骨髓		0、30、100、200 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1
	コメット試験	雌雄ラット (Wistar) 肝細胞・白血球		0 ^{a)} 、26.2、52.4、104.8 (経口、2 回)	陰性	4.2.3.3.2-2

a) 0.5%カルボキシメチルセルロース

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた 103 週間又は 104 週間がん原性試験が実施され、マウス及びラットにおいて肝細胞腺腫及び肝細胞癌、ラットにおいて甲状腺濾胞腺腫及び甲状腺濾胞腺癌が認められた（表 11）。マウス及びラットで認められた甲状腺腫瘍は、ラット肝臓における遺伝子発現の検討において UDP-グルクロン酸転移酵素の発現誘導が認められていることから（「5.7.2 毒性の発現機序に関する検討試験」の項を参照）、甲状腺ホルモンの代謝及び排泄が亢進し、視床下部-下垂体-甲状腺軸の活性化を介して甲状腺刺激ホルモンが代償性に増加したことによると考えられた（Toxicol Pathol 2011; 39: 664-77）。一方で、甲状腺ホルモン輸送タンパクの種差によりヒトと比べてげっ歯類では甲状腺ホルモンクリアランスが高いことが知られていることから（Pharmacol Ther B 1979; 5: 305-18、Regul Toxicol Pharmacol 2004; 39: 348-62 等）、当該所見はヒトへの外挿性に乏しいと考察されている。

表 11 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変		性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD		
						0	3	10	30				
						例	70	70	70			70	
雌雄マウス (CD-1)	経口	雄：104 週 雌：103 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	肝臓：肝細胞腺腫	雄	13	15	29	27	雄：3 雌：30	4.2.3.4.1-1		
					雌	2	1	1	2				
				肝臓：肝細胞癌	雄	3	8	7	18				
					雌	0	0	1	0				
			非腫瘍性病変	肝臓：好塩基性細胞巢	雄	2	2	6	7				
					雌	0	0	0	0				
				肝臓：明細胞性細胞巢	雄	2	3	9	6				
					雌	0	1	0	0				
				肝臓：好酸性細胞巢	雄	1	3	6	11				
					雌	1	1	1	0				
				下垂体：前葉過形成	雄	0	2	7	9				
					雌	4	6	3	3				
				甲状腺：濾胞上皮細胞過形成	雄	0	1	3	3				
					雌	7	3	9	9				
				その他の非腫瘍性病変				肝細胞肥大・空胞化・炎症・単細胞壊死・色素沈着・活性化類洞内皮細胞の増加、胆管過形成					
				雌雄ラット (Wistar)	経口	104 週 (1 回/日)	主な病変		性			用量 (mg/kg/日)	
0	3	10	30										
例	50	50	50						50				
腫瘍性病変	肝臓：肝細胞腺腫	雄	0				1	7	5				
		雌	3				0	0	16				
	肝臓：肝細胞癌	雄	0				0	0	0				
		雌	0				1	0	6				
	甲状腺：濾胞腺腫	雄	4				2	9	16				
		雌	0				1	2	2				
	甲状腺：濾胞腺癌	雄	0				0	3	2				
		雌	0				1	0	0				
非腫瘍性病変	甲状腺：濾胞細胞過形成	雄	6				3	6	3				
		雌	1				5	2	8				
その他の非腫瘍性病変							流涎、湿った被毛、体重減少、体重増加量の減少、肝細胞肥大・空胞化、甲状腺の濾胞細胞肥大・濾胞性嚢胞、精巣の精細管変性・萎縮、腎臓の慢性進行性腎症及び脾臓・精巣の多発動脈炎						

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 12）。また、幼若ラットを用いた毒性試験が実施された（表 13）。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌において発情周期の異常・延長、交配までの所要日数の延長、交配率・受胎率の低下、及び黄体数・着床数・生存胎児数の減少が認められ、生殖能及び受胎能に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では外表異常、内臓変異、骨格変異が認められ、胚・胎児に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では骨格変異が認められ、胚・胎児に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では母動物において分娩異常及び分娩遅延が認められ、ラット母動物及び F1 出生児の発生に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

なお、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験での無毒性量（ラット：5 mg/kg/日、ウサギ：3 mg/kg/日）における C_{max} （ラット：1920 ng/mL、ウサギ：481 ng/mL）及び AUC_{0-24h} （ラット：12800 ng・h/mL、ウサギ：850 ng・h/mL）は、臨床最大用量（30 mg、1 日 2 回）投与時の曝露量¹¹⁾と比較して、 C_{max} は約 8.3 倍及び 2.1 倍、 AUC_{0-24h} は約 4.7 倍及び 0.31 倍であった。

表 12 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	本薬の用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄性ラット (Wistar)	経口	交配前 4 週～交配期間 (最長 2 週) 及び剖検の前日まで (1 回/日)	0、0.5、5、50	親動物： 50：流産、精巣上体重量の低下 ^{a)}	親動物 (一般毒性)： 5 親動物 (生殖能)： 50 (雄)、5 (雌)	4.2.3.5.1-1
	雌性ラット (Wistar)		交配前 2 週～妊娠 6 日 (1 回/日)		親動物： 50：流産、発情周期の異常・延長、交配までの所要日数の延長、交配率・受胎率の低下、平均黄体数・着床数・生存胎児数の有意な減少		
胚・胎児発生試験	雌性ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0、0.5、5、50	母動物： ≥5：体重の減少、羊膜囊内の体液量の増加 50：流産、膈からの赤色分泌物、ゲージ受け皿の赤色汚れ、外観の蒼白化、糞量減少又は無便、摂餌量の減少 胎児： 50：早期及び後期胚吸収数の増加、生存胎児数の減少、胎児重量の減少、外表異常 (短鼻及び舌突出、後肢回転異常)、内臓変異 (肺表面の不整)、上後頭骨の不完全骨化、胸骨の形態異常・不完全骨化・二分骨化・癒合、短縮過剰肋骨、完全過剰肋骨	親動物 (一般毒性)： 0.5 胚・胎児発生： 5	4.2.3.5.2-1
	雌性ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～17 日	0、0、50 ^{b)} 、 光学異性体：0.03	光学異性体に特異的な毒性は認められなかった。		4.2.3.5.2-2
	雌性ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～20 日 (1 回/日)	0、3、10、30	母動物： ≥10：糞量減少、無便、ゲージ受け皿の赤色汚れ、摂餌量の減少、妊娠子宮重量の減少 30：体重減少 胎児： ≥10：早期／吸収胚数の増加、生存胎児数の減少 30：胸骨の骨格変異 (二分骨化及び癒合)	親動物 (一般毒性)： 3 胚・胎児発生： 3	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌性ラット (Wistar)	経口	母動物： 妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0、1、5、20	母動物： 死亡：20 ^{c)} (雌 24/24 例) 20：膈／外陰部から赤色／黒色の液体／粘液分泌、液状／乾燥赤色物質、衰弱、活動性低下、冷感、脱水、脱力、皮膚の蒼白化、泌尿器部皮膚の青色化、円背位、立毛、部分閉眼及び／又は眼球の蒼白化、体重増加量の低下、摂餌量の減少、肝臓の蒼白化、胎盤の腫大及び斑紋状/限局性の蒼白化、子宮及び膈の物質貯留 (暗色) 及び液体貯留 (暗色) F1 出生児 ^{d)} ： 5：体重低下及び摂餌量の減少 ^{e)}	母動物 (一般毒性)： 5 F1 出生児の発生： 5	4.2.3.5.3-1

- a) 50 mg/kg/日群で認められた精巣上体重量の低下は、軽微な変化であり生殖能への影響は認められなかったため、毒性学的意義は低いと判断されている。
- b) 本薬の光学異性体を 0.07%含む原薬及び含まない (0.006%未満) 原薬が用いられた。
- c) 雌 24 例中 4 例で分娩異常／状態悪化が認められたため、交配後 21 日から 24 日に安楽殺処分した。残りの雌も同様の所見が認められたため、交配後 21 日から 24 日又は分娩後 0 日に安楽殺した。
- d) 母動物の 20 mg/kg/日群では不妊であり、分娩異常及び分娩遅延が認められたため、F1 出生児の評価を実施しなかった。
- e) 5 mg/kg/日群で認められた体重低下及び摂餌量の減少は、発達・行動及び生殖パラメータへの影響がなかったことから、毒性変化ではないと判断されている。

表 13 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (Wistar)	経口	4週間 (出生後28日から55日) + 休薬6週	0、1、5、50	≥1: 体重減少 (雄)、体重増加量の抑制 (雄) 50: 流涎、湿った被毛、体重・体重増加量・摂餌量の増加 (雌)、リンパ球及び白血球数の増加、網状赤血球数の増加 (雌)、血中 CO₂ 及び Mg²⁺ の増加、血中 Cl⁻ 及び K⁺ の低下、性成熟 (雄: 包皮分離、雌: 膣開口) の遅延、テストステロンの低値 (雄)、肝臓・腎臓・副腎・卵巣 (雌) 重量の増加、子宮・前立腺重量の低下、副腎の大型化 (雌)、小葉中心性の肝細胞空胞化・肥大、副腎皮質の空胞化・肥大、子宮の萎縮 (雌)、卵巣の濾胞変性 (雌)、子宮頸部及び膣の粘液分泌 (雌) 回復性: あり	5	4.2.3.5.4-2

検査項目: 一般状態観察、体重、摂餌量、長骨、行動機能 (聴覚性驚愕馴化、自発運動、シンシナティ水迷路試験)、性成熟評価、生殖機能評価、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量、病理組織学的検査

5.6 局所刺激性試験

本薬を用いたウサギ皮膚一次刺激性試験が実施され (表 14)、本薬は皮膚刺激性を示さなかった。

表 14 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄性ウサギ (NZW)	本薬 0.5 g を 0.5 mL の水に浸漬し、背部皮膚にパッチを用いて半閉塞条件下で 4 時間適用した。パッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間後に皮膚反応を評価した。	所見なし	4.2.3.6-2

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節測定法 (LLNA) による皮膚感作性試験が実施され (表 15)、本薬は皮膚感作性を示した。

表 15 皮膚感作性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌性マウス (BALB/c)	DMSO に溶解した本薬 0、0.25、2.5、又は 25 mg/mL の濃度で 25 µL を 1 日 1 回 3 日間連日両耳の耳介皮膚に塗布したのち、耳の肉眼的観察、耳介のサイズ・重量及び耳介リンパ節中細胞数を測定した。	25 mg/mL 群において耳介重量の増加が認められた。2.5 mg/mL 以上の群において耳介リンパ節重量の増加が認められた。すべての投与群において耳介リンパ節における細胞数の増加が認められた。	4.2.3.6-1

5.7.2 毒性の発現機序に関する検討試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験で認められた肝臓及び甲状腺における腫瘍について、主に肝臓腫瘍の発現機序を検討することを目的として、表 16 の試験が実施された。本薬投与に起因して CAR 活性因子の標的である遺伝子の発現誘導が認められた。

表 16 肝臓腫瘍発生機序試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ラット肝臓における 遺伝子発現の検討	雌雄 ラット (Wistar)	ラットを用いた 4 週間 反復投与毒性試験で採 取した肝臓を用いて、 遺伝子発現を解析	CAR 活性因子の標的である <i>cyp2b1</i> / <i>cyp2b2</i> 及び UDP-グル クロン酸転移酵素 (UDP-GT) の転写産物を含む、薬物 代謝の全 3 相反応に関連した顕著な遺伝子発現誘導が認 められた。	参考 4.2.3.7.3-1
ラット肝臓における 遺伝子発現の追加検 討	雌雄 ラット (Wistar)	ラットを用いた 4 週間 反復投与毒性試験で採 取した肝臓と、フェノ バルビタール 80 mg/kg を 3 日間及び 4 週間投 与したラット肝臓の遺 伝子発現プロファイル を比較	本薬投与群では、CAR 遺伝子シグネチャー ^{a)} 、芳香族炭 化水素受容体 (AhR) 遺伝子シグネチャー ^{b)} の増加が認め られた一方で、プレグナン X 受容体 (PXR) 遺伝子シグ ネチャー ^{c)} 、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPARα) 遺伝子シグネチャー ^{d)} 、エストロゲン受容体遺 伝子シグネチャー ^{e)} 、細胞増殖遺伝子シグネチャー ^{f)} の誘 導は認められなかった。フェノバルビタール投与群では CAR 遺伝子シグネチャーの誘導が認められたが、AhR 遺 伝子シグネチャーの誘導は認められなかった。	参考 4.2.3.7.3-2

a) *Cyp2b1*, *Ugt2b1*, *Ces2c*b) *Cyp1a1*, *Cyp1a2*c) *Cyp2b* メンバー/*Cyp3a* メンバーd) *Cyp4a1*, *Cpt1b*, *Lpl*e) *Ctr9*, *Gdf15*, *Lifr*f) *Gadd45a*, *Rhob*, *Mdm2*

5.7.3 不純物の安全性試験

原薬中に認められた不純物 不純物B*、不純物C* 及び本薬の光学異性体を含む原薬を用いて本薬の毒性試験が実施された。また、本薬の製剤中に認められた不純物 不純物D*、不純物E* 及び 不純物F* を添加した試料を用いて、小核誘発性の評価を含むラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.7.6-5 及び 6) 及び細菌を用いる復帰突然変異試験 (CTD4.2.3.7.6-3 及び 4) が実施された。その結果、不純物特異的な毒性は認められず、これらの不純物の遺伝子復帰変異誘発性及び小核誘発性は陰性であると判断された。また、想定される不純物に対して *in silico* 解析を実施したところ、不純物A* は変異原性を示した (CTD4.2.3.7.6-1、2 及び 7)。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 がん原性試験において認められた肝腫瘍について

マウス及びラットを用いたがん原性試験で認められた肝細胞腺腫及び肝細胞癌について、申請者は、以下の点を踏まえると、CAR の活性化によるものであり、ヒトへの外挿性は乏しいと説明している。

- ・ 本薬を用いた遺伝毒性試験において陰性結果が得られていること
- ・ ラット肝臓における遺伝子発現の検討において、本薬投与に起因して CAR 活性因子の標的である遺伝子群の発現誘導が認められていること
- ・ 肝臓での薬物代謝を調節する核内受容体である CAR の活性化は、げっ歯類において肝腫瘍を引き起こすことが知られていること (Toxicol Sci 2006; 89: 64-9, Crit Rev Toxicol 2013; 44: 64-82 等)
- ・ 本薬投与に起因してマウス及びラットで認められた肝臓の病理組織学的変化 (肝臓重量の増加、肝細胞肥大並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現率増加)、及びラット肝臓における遺伝子発現プロファイルは、CAR 活性化を介して肝腫瘍を引き起こすとされているフェノバルビタールで認められる変化と類似していたことから、本薬で認められた肝腫瘍は CAR の活性化によるものであると考えられること
- ・ フェノバルビタール投与に起因してげっ歯類の肝細胞で認められた CAR の活性化による肝細胞増殖は、ヒトの肝細胞では認められておらず (Pharmacol Ther 1999; 82: 63-70, Toxicology 2009; 258: 64-9 等)、フェノバルビタールの臨床試験では投与に関連した肝臓の発がんリスクの増加は認められていない (Eur J Cancer Prev 2014; 23: 1-7)。したがって、フェノバルビタールで認められた CAR の活性

化を介した肝腫瘍の発現はげっ歯類特異的であると考えられること（*Toxicol Res (Camb)* 2018; 7: 697-717）

- ・ フェノバルビタール以外の CAR 活性化作用を有する薬剤（メトフルトリン及びモンフルオロトリン）について、ラット特異的に肝腫瘍を引き起こすことが知られていること（*Toxicol Res (Camb)* 2018; 7: 697-717）

機構は、本薬が CAR の活性化とは異なる機序を介して肝腫瘍を誘導する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット肝臓における遺伝子発現の検討において、AhR 遺伝子シグネチャー（*Cyp1a1* 及び *Cyp1a2*）の発現増加はフェノバルビタール群では認められず本薬群のみで認められたが、以下の点を踏まえると本薬が *Cyp1a1* 及び *Cyp1a2* の発現増加を介してげっ歯類において肝腫瘍を引き起こした可能性は低いと考える。

- ・ ラット 4 週間反復経口投与毒性試験において、本薬 1 及び 5 mg/kg/日群では対照群と比較して肝臓における *Cyp1a1* 及び *Cyp1a2* の発現量増加は認められず、50 mg/kg/日群では対照群の標準偏差の約 2 倍の上昇が認められた。当該変化は、AhR 活性化作用を有するオメプラゾールと同程度であるが（*Toxicol Pathol* 1988; 16: 288-98）、オメプラゾールのがん原性試験において肝腫瘍は認められていないこと
- ・ AhR 活性化物質である TCDD のがん原性試験で腫瘍性病変が認められる用量において肝臓で *Cyp1a1* 及び *Cyp1a2* の増加が認められているが、TCDD で認められる腫瘍性病変は扁平上皮癌、副腎皮質腺腫、肺上皮腫等であり、本薬の腫瘍発現プロファイルとは異なること（*Toxicol Sci* 2019; 171: 46-55）

また、本薬は CYP11B1、CYP11B2 阻害作用に加え、アロマターゼ阻害作用も有するため、肝臓でステロイドホルモンの代謝が変化する可能性があるが、肝臓で認められた所見はステロイド過剰投与で認められる肝障害（胆汁うっ滞等）とは異なること（*Eur Rev Med Pharmacol* 2017; 21 (1 Suppl): 7-16）、及び肝臓においてエストロゲン受容体活性化を示す遺伝子発現は認められなかったこと（*Mol Endocrinol* 2009; 23: 1544-55、*Regul Toxicol Pharmacol* 2018; 96: 106-20 等）を踏まえると、本薬のステロイドホルモンに対する影響により肝臓腫瘍が発現した可能性は低いと考える。

以上より、本薬が CAR の活性化と異なる機序を介してげっ歯類において肝臓腫瘍を引き起こした可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、当該所見はヒトへの外挿性に乏しいものとする。

5.R.2 妊娠可能な女性への投与について

申請者は、本剤の妊娠可能な女性への投与について、以下のように説明している。

マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験において、卵巣及び子宮における所見（卵胞の変性、子宮の萎縮等）が認められ、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌において生殖能への影響（発情周期の異常、交配までの所要日数の延長、交配率及び受胎率の低下、黄体数・着床数及び生存胎児数の減少）が認められた。アロマターゼ阻害薬を投与した雌ラットでは、エストロゲンの減少及びテストステロンの増加が認められ、その結果として卵巣及び子宮における所見並びに生殖能の低下が認められることが知られている（*Fertil Steril* 2013; 99: 889-96）。上述の本薬を用いた毒性試験では性ホルモンは未測定であるが、ラットを用いたアロマターゼ阻害薬での検討（*Fertil Steril* 2013;

99: 889-96)と同様に、当該試験においても本薬のアロマターゼ阻害活性により性ホルモンが変動し、生殖系に影響を及ぼした可能性が考えられる。なお、ヒトでの臨床最大用量(30 mg、1日2回)投与時の非結合型本薬の C_{max} ($0.649 \mu\text{mol/L}$)⁶⁾は本薬のアロマターゼに対する IC_{50} 値 ($1.7 \pm 0.1 \mu\text{mol/L}$)を下回ると推定された。以上より、マウス及びラットを用いた毒性試験において雌性生殖器及び生殖能への影響が認められたことを踏まえ、添付文書において妊娠可能な女性に対しては本薬投与中及び投与中止後の一定期間は適切に避妊する等の注意喚起を行うことが適切と考えた。

機構は、申請者の説明を了承し、妊娠可能な女性に対しては本薬投与中及び投与中止後の一定期間は適切に避妊する等の注意喚起することは適切と考える。

5.R.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、外表異常(短鼻、舌突出及び四肢の回転異常)、内臓変異(肺表面の不整)及び骨格変異(骨化不全及び過剰肋骨)が認められており、母動物毒性が認められた個体では生存胎児数が減少及び骨格奇形が増加している傾向が認められた。アロマターゼ阻害薬であるレトロゾールでは、ラットにおいて骨化異常が認められている(Hum Reprod 2008; 23: 1719-23)。また、複数のCYP分子種に対して阻害作用を有し、ステロイド合成阻害作用も有するケトコナゾールにおいてもラットで胚・胎児毒性が認められており、当該所見はプレドニゾロンを併用することで軽減されたことが報告されている(Arch Toxicol 2009; 83: 863-71)。これらを踏まえると、当該所見は母動物毒性に加え、本薬のアロマターゼ阻害による性ホルモンの変動及びCYP11B1阻害によるコルチコステロン合成抑制に起因した変化であると考ええる。

また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験で認められた分娩異常及び分娩遅延について、コルチゾールは分娩誘発作用のある胎盤のプロスタグランジン産生を増加させ子宮頸管の成熟及び子宮収縮を促進することが報告されており(Indian J Endocrinol Metab 2013; 17: 50-9)、アロマターゼ阻害作用も有するケトコナゾールを投与したラットにおいて分娩異常が認められたことが報告されている(Reprod Toxicol 2006; 22: 647-58)。したがって、当該所見は本薬のアロマターゼ阻害による性ホルモンの変動、及びCYP11B1阻害によるコルチコステロン合成抑制に起因した変化であると考ええる。

なお、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において胸骨の骨格変異が認められているが、アロマターゼ阻害薬を投与したウサギの胎児では骨格異常を含む催奇形性が認められている(Reprod Toxicol 2016; 66: 84-92)。しかしながら、30 mg/kg日群の当該所見の発生頻度は試験実施施設における背景値と同程度であったことから、本薬投与との関連性は低いと考える。

以上より、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験で認められた所見は、本薬の薬理作用に起因するものであり、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤を投与した際に胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性は否定できないが、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験での最小毒性量(50 mg/kg/日)に対する臨床最大用量投与時の曝露量比は約43倍であること等を踏まえると、その懸念は低いと考える。したがって、添付文書において妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨の注意喚起を行うことが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験等で認められた胚・胎児毒性及び催奇形性等の所見は本薬投与との関連性は否定できず、本薬の薬理作用に起因したものと考えられ、当該所見の無毒性量に対する臨床最大用量投与時の安全域（ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験：4.7 倍）を踏まえると、本剤を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した際に、本薬投与に起因して胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性が否定できない。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は禁忌とすることが適切である。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 17 のとおりであった。

表 17 主な臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類	含量	開発の相（試験番号）	
		国内試験	海外試験（国際共同試験を含む）
カプセル剤	0.25～50 mg	—	第 I 相試験（A2102、A2101、C2101、C2102、C2105） 国際共同第 II 相試験（C2201 ^{b)} ）
錠剤	1 ^{a)} 、5 ^{a)} 、10 及び 20 mg	第 II 相試験（C1201）	国際共同第 III 相試験（C2301）
	10 又は 20 mg	第 I 相試験（C1101）	第 I 相試験（C2103、C2104、C2108）

—：該当なし

a) 申請製剤、b) 1 及び 5 mg カプセルが用いられた

ヒト生体試料中の本薬の定量には LC-MS/MS 法が用いられ、ヒト血漿中本薬濃度の定量下限は A2101、A2102、C2101 及び C2201 試験では 0.05 ng/mL であり、C2108、C1201 及び C2301 試験では 0.1 ng/mL、それ以外の試験では 1.0 ng/mL であった。尿中本薬濃度の定量下限は 1.0 ng/mL であった。生体試料中及びヒトマスバランス試験における放射能の測定には液体シンチレーションカウンタ法が用いられた。

生物薬剤学に関する評価資料として、日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（C1101 試験）の成績が提出された。なお、臨床試験において使用されたカプセル剤と錠剤投与時の薬物動態については、A2102、C1101、C2201 及び C2301 試験において大きな違いは認められていないことを確認した。

本項において、本薬及び本剤の用量は、遊離塩基としての量で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.1.1 食事の影響試験（CTD5.3.1.1-1：C1101 試験＜20 年 月～ 月＞）

日本人健康成人（目標被験者数 20 例）を対象に、本剤を単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に本剤 30 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後 30 分以内に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 4 日間以上とされた。

総投与例数 20 例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤の空腹時投与に対する食後投与の血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比（食後/空腹時）とその 90%信頼区間は、0.786 [0.739, 0.835] 及び 0.888 [0.857, 0.921] であった。

安全性について、有害事象は、空腹時投与で 1/20 例認められ、副作用は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、国内の 1 試験（C1101 試験）及び海外の 6 試験（A2102、C2101、C2102、C2103、C2104 及び C2105 試験）の成績が提出された。参考資料として、海外の 2 試験（A2101 及び C2108 試験）の成績、並びに健康被験者を対象とした 6 試験（A2101、A2102、C1101、C2103、C2104 及び C2105 試験）及びクッシング病患者を対象とした 2 試験（C2201 及び C2301 試験）を含む母集団薬物動態解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。

本項において、本薬及び本剤の用量は、遊離塩基としての量で表記した。以下に、主な試験の成績を記述する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験（CTD4.2.2.3-2、4.2.2.4-3、5.3.2.2-1、5.3.2.2-3～21、5.3.2.3-1）

ヒトにおける本薬の ^{14}C 標識体（0.02、0.1、1、10 又は 100 $\mu\text{g/mL}$ ）の血漿タンパク結合率（平均値、限外ろ過法）は 34.1～40.0%、血液/血漿中濃度比（平均値）は 0.81～0.90、血球移行率（平均値）は、15～26%であった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬の ^{14}C 標識体（4.8 又は 19 $\mu\text{mol/L}$ ）の代謝を検討した結果、18 時間インキュベーション後において、本薬の未変化体の残存率は 70.4～86.9%であり、本薬の代謝物として、グルクロン酸抱合体 M16.5（1.4～3.7%）及び一酸化代謝物 M24.9（2.0～3.7%）、N-メチル化体 M23.1（0.8～2.0%）が認められた。

ヒト肝ミクロソームと本薬の ^{14}C 標識体（10 又は 50 $\mu\text{mol/L}$ ）及び薬物代謝酵素（遺伝子組換え CYP 分子種¹²⁾、FMO 分子種¹³⁾又は UGT 分子種¹⁴⁾）をインキュベーションし、本薬の代謝に関与する薬物代謝酵素を検討した結果、CYP3A4、CYP2D6 及び CYP2B6 で一酸体代謝物 M24.9 が、UGT1A4、UGT2B7 及び UGT2B10 でグルクロン酸抱合体 M16.5 が認められた。また、ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体（1 $\mu\text{mol/L}$ ）の代謝に対する各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2B6/CYP2C19、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4）の阻害剤を添加したときの影響を検討した結果、阻害率は、それぞれ 28.7、12.1、19.9、16.4、4.7、2.9、37.6～40.2%であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬（0.5～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5）に対する阻害作用を検討した結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 に対する IC_{50} はそれぞれ、1、20、40、4、4、2、6.5～8 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2A6 及び CYP2C8 に対する IC_{50} は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。また、ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対する時間依存的阻害作用を検討した結果、CYP2C19 において本薬による時間依存的阻害作用が認められた。

ヒト肝細胞を用いて、本薬（0.25～25 $\mu\text{mol/L}$ ）の各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4）に対する誘導作用を検討した結果、本薬 0.25 $\mu\text{mol/L}$ の添加時ではいずれの代謝酵素も誘導作用は認められなかったが、本薬 2.5 $\mu\text{mol/L}$ の添加時では、対照¹⁵⁾に対する各種代謝酵素の誘導倍率は、

¹²⁾ CYP1A1、CYP1B1、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5、CYP4A11、CYP4F2、CYP4F3A、CYP4F3B、CYP4F12

¹³⁾ FMO1、FMO3、FMO5

¹⁴⁾ UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15、UGT2B17

¹⁵⁾ 0.1% DMSO

それぞれ 2.41～5.01、1.17～2.31、1.04～1.67 及び 1.13～1.85 倍、本薬 25 µmol/L の添加時では、それぞれ 4.55～24.6、2.20～3.49、1.29～1.73 及び 2.45～3.03 倍であった。

Caco-2 細胞単層膜モデルを用いて、本薬の ^{14}C 標識体 (6 及び 28 µmol/L) の膜透過性を検討した結果、見かけの膜透過係数は $155 \times 10^{-5} \text{ cm/min}$ であった。見かけの膜透過係数比 ($\text{B} \rightarrow \text{A}/\text{A} \rightarrow \text{B}$ 、平均値) は 1.2～1.3 であり、MRP2 の阻害剤 MK571 (10 µmol/L) 存在下では 0.8～0.9、P-gp 阻害剤 zosuquidar (1 µmol/L) の存在下では 0.9 であった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬の ^{14}C 標識体 (1 µmol/L) の細胞内取込みは、阻害剤 (OATP の阻害剤リファンピシン (20 µmol/L) 及び OATP1B1 の阻害剤アトルバスタチン (10 µmol/L) 、OAT 類の阻害剤 p-アミノ馬尿酸 (3000 µmol/L) 又は OCT 類の阻害剤テトラエチルアンモニウム (3000 µmol/L) の存在下では非存在下と比較してそれぞれ 1.12、1.03 及び 1.16 倍であった。

P-gp、BSEP、BCRP、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の発現細胞を用いて、本薬¹⁶⁾の各トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、P-gp、BSEP、BCRP、MRP2、OAT1、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 では阻害作用が認められず、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} は、それぞれ 45、8.59、5.57 及び 37.7 µmol/L であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の主な代謝物として認められた二酸化代謝物 M34.5 (0.5～100 µmol/L) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5) 並びに各 UGT 分子種 (UGT1A1 及び UGT2B7) に対する阻害作用を検討した結果、すべての CYP 分子種及び UGT2B7 に対して阻害作用は認められず、UGT1A1 に対する IC_{50} 値は 0.7 µmol/L であった。

ヒト肝細胞を用いて、M34.5 (10～300 µmol/L) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4) に対する誘導作用を検討した結果、CYP1A2 及び CYP2C9 に対して誘導作用は認められなかったが、M34.5 50 µmol/L 添加時では、対照¹⁵⁾に対する CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導倍率は、それぞれ 1.4～2.0 及び 1.4～2.2 倍、M34.5 300 µmol/L 添加時では、それぞれ 2.4～4.9 及び 5.6～11 倍であった。

P-gp、BSEP、BCRP、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の発現細胞を用いて、M34.5¹⁷⁾の各トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、P-gp、BSEP、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2 及び MATE2-K では阻害作用が認められず、OAT1、OAT3、MATE1 に対する IC_{50} は、それぞれ 19.9、3.23 及び 67.6 µmol/L であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-2 : A2102 試験<20 年 月～ 月>)

日本人及び外国人健康成人男性 (目標被験者数 72 例 : 日本人 36 例、外国人 36 例) を対象に、本薬を単回又は反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

¹⁶⁾ P-gp : 0.01～100 µmol/L、BSEP、MRP2 : 5～50 µmol/L、BCRP : 0.1～25 µmol/L、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3 : 5～100 µmol/L、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K : 1～100 µmol/L

¹⁷⁾ P-gp、BCRP : 0.5～50 µmol/L、MRP2 : 5～50 µmol/L、OAT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K : 5～80 µmol/L、OAT3 : 2.5～50 µmol/L

用法・用量は、投与開始 1 日目は、プラセボ又は本薬のカプセル剤（0.5、1 若しくは 2 mg）を空腹時に単回経口投与とされ、投与開始 2～14 日目は、プラセボ又は本薬のカプセル剤（1 回 0.25、0.5 若しくは 1 mg）を空腹時に 1 日 2 回反復経口投与とされた。

総投与例数 83 例が安全性解析対象集団とされ、そのうち本薬が投与された 63 例を対象に本薬の単回投与時の薬物動態解析¹⁸⁾が行われた。また、当該 63 例のうち、外国人の 1 mg 群 2 例（薬物動態パラメータの算出が困難、治験実施計画書からの逸脱、各 1 例）及び 2 mg 群 1 例（臨床検査値異常により中止）、日本人の 0.5 mg 群 3 例（臨床検査値異常により中止）、1 mg 群 4 例（治験実施計画書からの逸脱 2 例、臨床検査値異常により中止、同意撤回、各 1 例）を除く 53 例を対象に反復投与時の薬物動態解析が行われた。

本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.25 mg ^{a)}	日本人	3	1.3 (50.5)	5.4 (50.0)	1.0 [1.0, 2.0]	4.3 (14.8)
	外国人	2	0.6, 0.7	2.1, 4.1	1.0, 2.0	3.1, 3.9
0.5 mg	日本人	12	2.2 (31.2)	11.2 (29.7)	1.3 [1.0, 2.0]	4.3 (25.6)
	外国人	10	1.8 (30.7)	9.4 (31.0)	1.5 [1.0, 2.5]	4.2 (24.1)
1 mg	日本人	12	4.7 (20.9)	25.9 (24.9)	1.5 [1.0, 4.0]	4.7 (24.4)
	外国人	10	3.4 (32.0)	18.1 (58.6)	1.5 [1.0, 2.5]	3.8 (35.1)
2 mg	日本人	7	11.1 (29.5)	63.0 (22.8)	1.5 [1.0, 3.0]	4.8 (12.7)
	外国人	7	7.9 (30.3)	38.6 (35.3)	1.1 [1.0, 1.5]	3.9 (18.8)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値 [範囲]、例数が 2 例の場合は個々の値

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与後 0～最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

a) 2 カプセルでの投与を誤って 1 カプセルのみ投与されたため、0.5 mg 群に割り付けられた 5 例に 0.25 mg が投与された。

本薬を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 14 日目における本薬の薬物動態パラメータは、表 19 のとおりであった。

表 19 本薬を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 14 日目における本薬の薬物動態パラメータ

1 日用量	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12 h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
0.5 mg/日	日本人	9	1.3 (18.6)	6.1 (26.2)	1.0 [1.0, 2.0]	4.9 (25.2)
	外国人	9	1.0 (22.2)	4.7 (38.4)	1.0 [1.0, 1.5]	4.9 (18.8)
1 mg/日	日本人	10	2.5 (24.1)	12.5 (14.5) ^{a)}	1.3 [0.9, 4.0]	4.1 (21.9)
	外国人	8	1.9 (40.1)	9.9 (63.6)	1.5 [1.0, 2.5]	4.4 (35.1)
2 mg/日	日本人	10	5.6 (41.7)	29.9 (36.2)	1.5 [1.0, 3.0]	4.9 (21.6)
	外国人	9	4.6 (19.0)	20.3 (32.1)	1.0 [0.5, 4.0]	3.7 (28.6)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{0-12 h}：投与後 0～12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

a) 8 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、日本人では、プラセボ群 2/9 例及び 0/9 例、0.5 mg 群 0/12 例及び 0/12 例、1 mg 群 2/12 例及び 1/12 例、2 mg 群 1/10 例及び 1/10 例、外国人では、プラセボ群 2/11 例及び 0/11 例、0.5 mg 群 1/9 例及び 1/9 例、1 mg 群 0/10 例及び 0/10 例、2 mg 群 0/10 例及び 0/10 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

¹⁸⁾ 21 例において、2 カプセルでの投与を誤って 1 カプセルのみ投与されたため、0.5 mg 群に割り付けられた 5 例（日本人：3 例、外国人：2 例）に 0.25 mg、1 mg 群に割り付けられた 6 例（日本人：3 例、外国人：3 例）に 0.5 mg、2 mg 群に割り付けられた 6 例（日本人：3 例、外国人：3 例）に 1 mg が投与された。

6.2.2.2 健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-1 : A2101 試験<20 年 月~20 年 月> 参考資料)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 112 例) を対象に、本薬を単回又は反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ又は実薬対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、パート 1 では、プラセボ又は本薬のカプセル剤 (3、10、30 若しくは 200 mg) を空腹時、本薬のカプセル剤 100 mg を空腹時又は高脂肪食摂取 30 分後に単回経口投与とされた。また、パート 2 では、プラセボ、本薬のカプセル剤 (0.5、1、3 若しくは 10 mg) 又はエプレレノン¹⁹⁾を空腹時に 1 日 1 回、14 日間反復投与された。

総投与例数 99 例 (パート 1 : 37 例、パート 2 : 62 例) が安全性解析対象集団とされた。パート 1 では本薬が投与された 27 例、パート 2 では本薬が投与された 41 例を対象に初回投与時の薬物動態解析が行われた。なお、薬物動態の結果はパート 1 のみ記載する。

本薬を空腹時に単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。また、本薬 100 mg の空腹時投与に対する食後投与の血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 (食後/空腹時) とその 90%信頼区間は、0.75 [0.500, 1.117] 及び 0.85 [0.702, 1.032] であった。

表 20 本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ (パート 1)

用量	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
3 mg	6	18.02±4.14	81.81±33.38	1.00 [0.50, 1.00]	4.32±1.61
10 mg	4	79.20±15.17	419.88±100.93	1.00 [0.50, 1.50]	4.06±1.44
30 mg	6	249.50±41.64	1781.82±199.40	1.00 [0.50, 2.00]	4.44±0.37
100 mg	5	939.00±200.57	9787.51±1708.51	1.00 [0.50, 4.00]	4.10±0.56
200 mg	6	1656.67±254.30	18033.08±2983.52	1.25 [1.00, 3.00]	3.81±0.31

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{last} : 投与後 0~最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、パート 1 で、プラセボ群 6/10 例及び 4/10 例、3 mg 群 2/6 例及び 0/6 例、10 mg 群 1/4 例及び 1/4 例、30 mg 群 4/6 例及び 4/6 例、100 mg 群 4/5 例及び 3/5 例、200 mg 群 2/6 例及び 2/6 例、パート 2 で、プラセボ群 3/11 例及び 2/11 例、0.5 mg/日群 6/12 例及び 4/12 例、1 mg/日群 7/12 例及び 7/12 例、3 mg/日群 2/12 例及び 1/12 例、10 mg/日群 5/5 例及び 5/5 例、エプレレノン群 5/10 例及び 2/10 例であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、パート 2 の 10 mg/日群 5 例 (ACTH 刺激試験異常) に認められた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.2.3 マスバランス試験 (CTD5.3.3.1-3 : C2101 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人男性 (目標被験者数 5 例) を対象に、本薬の ^{14}C 標識体を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 50 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 5 例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、血漿中の本薬濃度及び総放射能濃度の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 313 ±38.2 ng/mL 及び 506±32.6 ng Eq/mL、 AUC_{last} は 3050±302 ng·h/mL 及び 15100±1670 ng Eq·h/mL、 $t_{1/2}$ は 13.9±20.7 及び 23.7±6.29 h、 t_{max} (中央値 [範囲]) は 2.0 [1.5, 4.0] 及び 4.0 [1.5, 4.0] h であった。

¹⁹⁾ 本薬は当初、高血圧及び原発性高アルドステロン症の治療薬として開発が開始されたため、当該薬剤を含めた試験計画とされた。

投与 48 時間後までの血漿中総放射能に対する本薬未変化体の割合は 24.7～38.8%であり、血漿中に主に存在する代謝物は、本薬の二酸化代謝物 M34.5 が 41.8～60.9%、グルクロン酸抱合体 M16.5 が 7.56～10.7%、一酸化代謝物 M24.9 が 3.84～8.81%であった。投与 168 時間後までの総放射能の尿中及び糞中排泄量（平均値±標準偏差）は、尿中で 90.6±4.33%、糞中で 1.58±0.17%であった。尿中排泄総放射能のうち、本薬未変化体（平均値±標準偏差、以下同様）は 5.19±2.04%、グルクロン酸抱合体 M16.5 は 17.3±1.85%、一酸化代謝物 M24.9 は 10.8±1.48%、酸化体及びグルクロン酸抱合体 M15 及び M19.9 はそれぞれ 7.23±1.90%及び 5.97±0.80%であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、4/5 例及び 1/5 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国際共同第 II 相試験（CTD5.3.5.2-1 及び 2：C2201 試験＜2011 年 3 月～2019 年 10 月＞）

クッシング病患者（目標被験者数 27 例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.1 国際共同第 II 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、パート 2 において本薬のカプセル剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 本薬を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータ（パート 2）

コホート	1 回用量	例数	C _{max,ss} (ng/mL)	C _{trough,ss} (ng/mL)	AUC _{0-12 h,ss} (ng·h/mL)	t _{max,ss} (h)	t _{1/2,ss} (h)
拡大 コホート	2 mg	6	8.76 (46.1) ^{a)}	2.73 (49.1)	69.96 (32.6) ^{b)}	1.50 [1.0, 4.1] ^{a)}	5.8, 7.0 ^{c)}
	5 mg	14	23.09 (31.5) ^{d)}	4.30 (112.9)	140.65 (43.9) ^{d)}	1.50 [1.0, 4.0] ^{d)}	3.54 (49.8) ^{e)}
	10 mg	8	59.17 (25.5) ^{f)}	10.60 (104.8)	339.62 (37.6) ^{f)}	1.26 [1.0, 2.0] ^{f)}	4.32 (47.8) ^{f)}
	20 mg	2	137.00 ^{g)}	13.8, 28.1	845.16 ^{g)}	1.50 ^{g)}	4.81 ^{g)}
	30 mg	1	244.00	72.83	1494.23	1.52	4.88
追跡調査コ ホート	2 mg	1	7.54	0.74	36.90	0.98	3.42
	5 mg	2	—	1.7, 2.6	—	—	—
	10 mg	3	34.5, 66.2 ^{c)}	4.79 (135.1)	157.4, 259.6 ^{c)}	1.0, 2.0 ^{c)}	2.27 ^{g)}
	20 mg	1	—	8.47	—	—	—

幾何平均値（変動係数%）、t_{max} は中央値〔範囲〕、例数が 2 例以下の場合は個々の値、—：算出せず、

C_{max,ss}：定常状態における最高血漿中濃度、C_{trough,ss}：定常状態における血漿中トラフ濃度、

AUC_{0-12,ss}：定常状態における投与後 0～12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max,ss}：定常状態における最高血漿中濃度到達時間

t_{1/2,ss}：定常状態における消失半減期

a) 4 例、b) 3 例、c) 2 例、d) 13 例、e) 11 例、f) 6 例、g) 1 例

6.2.3.2 国際共同第 III 相試験（CTD5.3.5.1-1：C2301 試験＜2014 年 10 月～2019 年 12 月＞）

クッシング病患者（目標被験者数 132 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検用量漸増試験及びそれに引き続くプラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.2 国際共同第 III 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの最高血漿中本薬濃度は、表 22 のとおりであった。

表 22 本剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの最高血漿中本薬濃度

1 回用量	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 24 週時
1 mg	2.88 (130.9) (5 例)	5.57 (34.7) (13 例)	4.18 (70.4) (16 例)	3.48 (86.8) (20 例)
2 mg	8.94 (86.2) (41 例)	11.00 (64.9) (14 例)	9.88 (58.0) (19 例)	10.85 (47.2) (13 例)
3 mg	9.03 (20.2) (3 例)	7.06 (313.0) (8 例)	14.58 (66.1) (13 例)	12.01 (92.9) (12 例)
4 mg	—	—	24.70 (1 例)	34.70, 40.60 (2 例)
5 mg	21.67 (49.9) (71 例)	18.94 (116.0) (36 例)	24.83 (41.9) (20 例)	23.01 (45.7) (22 例)
7 mg	—	37.23 (49.9) (5 例)	27.51 (138.5) (7 例)	44.45 (8.1) (6 例)
10 mg	—	56.18 (42.5) (30 例)	52.45 (36.0) (21 例)	49.89 (51.2) (20 例)
15 mg	—	—	40.80 (1 例)	49.57 (45.4) (4 例)
20 mg	—	88.75 (34.0) (6 例)	78.31 (126.0) (10 例)	98.89 (20.1) (3 例)
30 mg	—	—	81.61 (325.2) (3 例)	124.00, 250.00 (2 例)

単位：ng/mL、幾何平均値（変動係数%）、例数が 2 例以下の場合は個々の値、—：該当なし

6.2.3.3 国内第 II 相試験（CTD5.3.5.2-3 及び 4：C1201 試験＜2015 年 9 月～2018 年 10 月＞）

クッシング症候群患者（クッシング病患者を除く、目標被験者数 10 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については「7.3 国内第 II 相試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 2 時間後における血漿中本薬濃度は、表 23 のとおりであった。

表 23 本剤を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 2 時間後における血漿中本薬濃度

1 回用量	初回投与後	投与 2 週時	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 24 週時
1 mg	5.11 (1 例)	7.26, 10.6 (2 例)	3.42 (90.9) (3 例)	2.45 (115.6) (5 例)	2.84, 6.39 (2 例)	5.00, 8.02 (2 例)
2 mg	2.87 (266.0) (8 例)	8.89, 19.7 (2 例)	7.41, 12.4 (2 例)	13.9 (1 例)	9.98 (1 例)	—
3 mg	—	18.1, 24.5 (2 例)	—	—	—	—
5 mg	—	27.3, 39.8 (2 例)	9.17, 38.8 (2 例)	—	—	—

単位：ng/mL、幾何平均値（変動係数%）、例数が 2 例以下の場合は個々の値、—：該当なし

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能障害者における薬物動態試験（CTD5.3.3.3-1:C2103 試験＜2015 年 4 月～2016 年 5 月＞）

外国人成人（目標被験者数 36 例）を対象に、肝機能障害の程度別（Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類：スコア 5～6（軽度）、スコア 7～9（中等度）、スコア 10～15（重度））における本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験が実施された。

用法・用量は、本剤 30 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 33 例（肝機能正常者 10 例、軽度肝機能障害者 8 例、中等度肝機能障害者 8 例、重度肝機能障害者 7 例）が安全性解析対象集団とされ、肝機能正常者 1 例（同意撤回）を除く 32 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、肝機能正常者及び肝機能障害者における薬物動態パラメータは、表 24 のとおりであった。肝機能正常者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者の血漿中本薬濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.91 [0.65, 1.29]、0.85 [0.60, 1.20] 及び 0.80 [0.56, 1.14]、 AUC_{last} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.87 [0.57, 1.33]、1.45 [0.95, 2.22] 及び 2.64 [1.70, 4.09] であった。

表 24 肝機能正常者及び肝機能障害者における本薬の薬物動態パラメータ

投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _z /F (L)	CL/F (L/h)
肝機能正常者	9	206 (18.9)	1470 (28.0)	1.00 [0.50, 1.50]	5.21 (20.5)	149 (17.8)	19.8 (27.9)
軽度肝機能障害者	8	188 (81.8)	1280 (103.6)	1.00 [0.50, 2.00]	4.54 (25.7)	151 (75.3)	23.0 (98.5)
中等度肝機能障害者	8	174 (28.7)	2140 (42.9)	1.25 [0.50, 6.00]	8.45 (49.3)	168 (45.9)	13.8 (42.9)
重度肝機能障害者	7	164 (29.7)	3880 (28.0)	2.00 [0.50, 3.00]	18.8 (28.0)	202 (33.6)	7.43 (29.6)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与後 0～最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、V_z/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけの全身クリアランス

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、肝機能正常者で 2/10 例及び 2/10 例、軽度肝機能障害者で 1/8 例及び 1/8 例、中等度肝機能障害者で 2/8 例及び 0/8 例、重度肝機能障害者で 4/7 例及び 0/7 例であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、中等度肝機能障害者 1 例（食道静脈瘤出血）及び重度肝機能障害者 1 例（直腸出血）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値について、重度肝機能障害者 1 例にカリウム値の減少が、軽度肝機能障害者 1 例にナトリウム値の減少が認められたが、いずれも試験終了時までには回復した。バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.4.2 腎機能障害者における薬物動態試験（CTD5.3.3.3-2：C2104 試験＜2015 年 11 月～2016 年 3 月＞）

外国人成人（目標被験者数 48 例）を対象に、腎機能障害の程度別（eGFR（mL/min/1.73 m²）²⁰⁾が正常：90 以上、重度：15～29、末期腎不全：15 未満）における本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検並行群間試験²¹⁾が実施された。

用法・用量は、本剤 30 mg を空腹時に単回経口投与とされた。

総投与例数 15 例（腎機能正常者（6 例）、重度腎機能障害者（6 例）、末期腎不全患者（3 例））が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、腎機能正常者及び腎機能障害者における薬物動態パラメータは、表 25 のとおりであった。腎機能正常者に対する重度腎機能障害者及び末期腎不全患者の血漿中本薬濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.90 [0.73, 1.10] 及び 0.82 [0.64, 1.06]、AUC_{last} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.96 [0.75, 1.24] 及び 0.99 [0.73, 1.35] であった。

表 25 腎機能正常者及び腎機能障害者における本薬の薬物動態パラメータ

投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	V _z /F (L)	CL/F (L/h)
腎機能正常者	6	207 (28.6)	1740 (30.3)	1.00 [0.50, 1.50]	4.69 (12.3)	116 (19.1)	17.1 (29.7)
重度腎機能障害者	6	186 (11.7)	1670 (17.5)	1.46 [0.50, 2.00]	4.46 (30.5)	114 (34.0)	17.7 (17.6)
末期腎不全患者	3	171 (9.2)	1720 (25.6)	3.00 [0.50, 3.00]	5.17 (40.6)	128 (16.9)	17.2 (26.0)

幾何平均値（変動係数%）、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与後 0～最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、V_z/F：見かけの分布容積、CL/F：見かけの全身クリアランス

²⁰⁾ 腎障害の程度はスクリーニング時の血清クレアチニンを用いた MDRD 式（eGFR（mL/min/1.73 m²）＝175×血清クレアチニン^{-1.154}×年齢^{-0.203}×[0.742（女性の場合）]×[1.212（アフリカ系アメリカ人の場合）]）に基づき分類された。

²¹⁾ パート 1 では、腎機能正常者、重度腎機能障害者及び末期腎不全患者が対象とされ、腎機能正常者と比較して曝露量及び安全性の結果に臨床的に意味のある変化が認められた場合は、腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能障害者を対象としたパート 2 を開始する計画とされた。

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、腎機能正常者で 0/6 例及び 0/6 例、重度腎機能障害者で 2/6 例及び 0/6 例、末期腎不全患者で 2/3 例及び 1/3 例であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 CYP 基質に対する薬物相互作用試験（CTD5.3.3.4-1：C2102 試験<20 年 月～月>）

外国人健康成人（目標被験者数 20 例）を対象に、各 CYP 分子種に対するプローブ基質カクテルを用いて、本薬が各 CYP 分子種の活性に及ぼす影響及び安全性を検討するため、非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期は、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）のプローブ基質カクテル（カフェイン 100 mg、オメプラゾール 20 mg、デキストロメトルフアン 30 mg 及びミダゾラム 2 mg）を単回経口投与とされた。第 2 期は、本薬のカプセル剤 50 mg を空腹時に単回経口投与し、本薬投与 30 分後にプローブ基質カクテルを単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 6 日間とされた。

総投与例数 20 例が安全性解析対象集団とされた。20 例全例を対象に CYP 基質のカクテル単独投与時の各プローブ基質の薬物動態解析が行われた。また、同意撤回により試験を中止した 1 例を除く 19 例を対象にプローブ基質カクテル及び本薬併用投与時の各プローブ基質の薬物動態解析が行われた。

薬物動態について、各 CYP 分子種のプローブ基質カクテルの単独投与時に対する本薬併用投与時の各プローブ基質の薬物動態パラメータの比は、表 26 のとおりであった。

表 26 各 CYP 分子種プローブ基質の薬物動態パラメータの比

プローブ基質	例数 ^{a)}	単独投与時に対する本薬併用投与時の 血漿中薬物動態パラメータの比較	
		C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)
カフェイン	20	1.07 [0.99, 1.15]	2.33 [2.10, 2.59]
オメプラゾール	20	1.61 [1.40, 1.84]	1.91 [1.74, 2.11]
デキストロメトルフアン	20	1.35 [1.21, 1.50]	1.48 [1.34, 1.63]
ミダゾラム	20	1.47 [1.32, 1.62]	1.50 [1.41, 1.60]

単独投与時に対する併用投与時の被併用薬の幾何平均値の比 [90%信頼区間]

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{last}：投与後 0～最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積

a) 併用投与時の解析対象は 19 例

安全性について、有害事象及び副作用の発現状況は、40.0%（8/20 例）及び 30.0%（6/20 例）であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値について、試験終了時にクレアチニンキナーゼ増加が 1 例認められたが、その後回復した。バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.5.2 経口避妊薬に対する薬物相互作用試験（CTD5.3.3.4-2：C2108 試験<20 年 月～月>参考資料）

外国人健康成人女性（目標被験者数 24 例）を対象に、コルチゾール投与下で本剤及び経口避妊薬を併用投与したときの安全性及び経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期は、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg）を空腹時に単回経口投与とされた。第 1 期と 2 期の間の休薬期間は、6 日間とされた。第 2 期

は、ヒドロコルチゾン 20 mg/日の経口投与下で本剤 1 回 30 mg を 1 日 2 回、12 日間反復経口投与とされ、投与 8 日目（第 1 期から投与 15 日目）に経口避妊薬を空腹時に単回経口投与とされた。第 3 期は、ヒドロコルチゾンを 3 日毎に 15 mg/日、10 mg/日及び 5 mg/日へと減量しながら経口投与し、患者の状態を踏まえて必要に応じて追加で最大 30 日間投与を継続することが可能とされた。

総投与例数 24 例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、経口避妊薬単独投与時に対する本剤併用投与時の血漿中エチニルストラジオールにおける C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.88 [0.83, 0.94] 及び 1.03 [0.96, 1.11]、血漿中レボノルゲストレルにおける C_{max} 及び AUC_{last} の比の幾何平均値とその 90%信頼区間は、0.86 [0.74, 1.00] 及び 1.02 [0.92, 1.13] であった。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、100% (24/24 例) 及び 95.8% (23/24 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、試験終了時に 19/24 例 (ACTH 刺激試験異常) に認められ、いずれも副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、4/24 例 (動悸、無力症/疲労、咽喉絞扼感、妊娠検査陽性、各 1 例) に認められ、動悸、無力症/疲労及び咽喉絞扼感は副作用と判断された。臨床検査値について、重篤な有害事象として報告された ACTH 刺激試験異常の他に臨床的に意味のある変動は認められなかった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 評価試験 (CTD5.3.4.1-1 : C2105 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 88 例) を対象に、本薬を単回投与したときの QTc 間隔に対する影響を検討するため、モキシフロキサシン 400 mg を陽性対照とした無作為化 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期に盲検下でプラセボ又は本薬のカプセル剤 (10 若しくは 150 mg) を空腹時に単回経口投与、非盲検下でモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 5 日以上とされた。

総投与例数 86 例が安全性、心電図及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 27 のとおりであった。

表 27 本薬を単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
10 mg	81	57.9 (25.2)	337 (30.7)	1.07 [0.250, 3.07]	3.81 (18.7)
150 mg	79	1190 (18.5)	11200 (16.8)	1.07 [0.250, 3.05]	6.64 (19.3) ^{a)}

幾何平均値 (変動係数%)、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中濃度、 AUC_{last} : 投与後 0~最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期

a) 74 例

心電図について、ベースラインからの QTcF 間隔の変化量の推定値におけるプラセボ投与時との差 (調整済み平均値²²⁾ [90%信頼区間]) は、10 mg 投与時では投与 3 時間後に、150 mg 投与時では投与 1 時間後に最大値となり、それぞれ 1.73 [0.15, 3.31] ms 及び 25.38 [23.53, 27.22] ms であった。モキシフロ

²²⁾ 投与順序、時期、薬剤、時点、薬剤と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、ベースラインの QTcF を共変量とする線形混合効果モデル

キサシン投与時では、投与4時間後で最大値（12.86 [11.14, 14.58] ms）となり、90%信頼区間の下限値は5 msを上回った。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ投与時で13.9%（11/79例）及び7.6%（6/79例）、10 mg投与時で11.1%（9/81例）及び2.5%（2/81例）、150 mg投与時で26.6%（21/79例）及び12.7%（10/79例）、モキシフロキサシン投与時で23.5%（19/81例）及び14.8%（12/81例）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は150 mg投与時の1例（椎間板突出）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ投与時の1例（血中コルチゾール減少）、10 mg投与時の5例（血中コルチゾール減少4例、血管浮腫1例）、150 mg投与時の2例（椎間板突出、血中コルチゾール減少、各1例）、モキシフロキサシン投与時の1例（鼻咽頭炎）に認められ、このうち10 mg投与時の2例（血中コルチゾール減少、血管浮腫、各1例）は副作用と判断された。臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.7 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）

健康成人を対象とした第I相試験6試験（A2101、A2102、C1101、C2103、C2104及びC2105試験）、クッシング病患者を対象とした国際共同試験2試験（C2201及びC2301試験）の414例（健康成人251例（男性210例、女性41例）、クッシング病患者163例（男性39例、女性124例）、人種：日本人65例、外国人349例）から得られた8936点の血漿中本薬濃度データを用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM（ver.7.3.0））

母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目（平均値[範囲]、以下同様）について、年齢は37 [19, 72] 歳、体重は73.8 [46.3, 165] kg、除脂肪体重は53.7 [29.3, 82.0] kgであった。

モデル構築は、第I相試験2試験（A2101及びC2105試験）及び国際共同第II相試験（C2201試験）の3試験のデータを用いて基本モデルが構築された。その後、第I相試験6試験（A2101、A2102、C1101、C2103、C2104及びC2105試験）及び国際共同第II相試験（C2201試験）の7試験のデータを用いて、モデルを再構築し、第III相試験（C2301試験）も含めた全データを用いて最終モデルが構築された。

基本モデルとして、第I相試験（A2101及びC2105試験）及び国際共同第II相試験（C2201試験）の3試験のデータを用い、ラグタイムを考慮した投与部位コンパートメント、用量依存的に変化するバイオアベイラビリティ及び1次吸収過程を含み、非線形性のミカエリス・メンテン消失過程を伴う2-コンパートメントモデルにラグタイム、1次吸収速度定数及びバイオアベイラビリティに関連するパラメータに対する共変量として人種（日本人、外国人）を予め組み込んだモデルが構築された。バイオアベイラビリティに関連するパラメータに対する共変量として除脂肪体重が、0次吸収過程の期間 D_1 、末梢コンパートメントの分布容積 V_p/F 、中央コンパートメントから末梢コンパートメントへのクリアランス Q/F 、消失過程のパラメータである非線形消失速度 V_{max} に対する共変量として被験者背景（健康成人又はクッシング病患者）が検討された。その結果、バイオアベイラビリティが最大値の半分に達する本薬の用量に対する有意な共変量として、除脂肪体重が特定された。その後、第III相試験も含めた全データを用いて、モデルが更新され、最終モデルとして、ラグタイムを考慮し、吸収過程は0次吸収過程の期間 D_2 及び一次吸収速度定数 ka が同時に含まれる吸収モデルを用い、消失過程として、一次消失過程を伴う2-コンパートメントモデルが構築され、 D_2 及び ka に対する共変量として、人種（アジア人（うち66%は日本人）、非アジア人）が組み込まれ、バイオアベイラビリティに関連するパラメータ（BIOA）に対する共変量として人種及び用量が組み込まれた。

最終モデルから得られた共変量の検討の結果、アジア人では非アジア人と比べてバイオアベイラビリティが約 20%高くなることが推定された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（A2102 試験）において、本薬を単回及び反復経口投与したとき、日本人では外国人と比較して AUC 及び C_{max} は高値を示した（幾何平均値の比：1.19～1.84 及び 1.20～1.88、表 18 及び表 19）。母集団薬物動態解析を用いて本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子を検討したところ、バイオアベイラビリティが最大値の半分に達する本薬の用量に対して体重の正の影響が確認された。A2102 試験において、日本人は外国人よりも体重が軽い傾向（日本人：64.6～68.8 kg、外国人：70.7～77.6 kg）であったことも踏まえると、体重が日本人及び外国人における本薬の曝露量に差が認められた要因の一つであると考えられる。また、バイオアベイラビリティが最大値の半分に達する本薬の用量に対する体重の影響を母集団薬物動態モデルに組み込んだ後に、バイオアベイラビリティに対する人種の影響を当該モデルに組み込み、当該母集団薬物動態モデルでバイオアベイラビリティを推定したところ、非アジア人と比較してアジア人（うち 66% は日本人）でバイオアベイラビリティが約 20%高いと推定された。クッシング病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験）において、低コルチゾール血症関連事象の発現割合は全集団と比べて日本人部分集団で高い傾向が認められ（表 56）、平均 1 日投与量も低い傾向であった（日本人部分集団：3.7 mg/日、全集団 7.1 mg/日、中央値）ことも踏まえると、日本人患者では、外国人患者と比べて低い開始用量とする必要があると考える。

母集団薬物動態モデルに基づき推定した、日本人患者に本剤 1 回 1 mg を 1 日 2 回、外国人患者に 1 回 2 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における曝露量は、表 28 のとおりであった。本剤は低用量から投与を開始し、血中又は尿中コルチゾール値、臨床症状等により、個々の患者の反応性及び忍容性を考慮して用量調節がなされる薬剤であり、C2301 試験での日本人部分集団における低コルチゾール血症関連事象の発現状況、平均 1 日投与量等を踏まえると、日本人患者での開始用量は、外国人患者における開始用量（1 回 2 mg を 1 日 2 回）と比べて低い曝露量を示す、1 回 1 mg を 1 日 2 回とすることが適切と考える。

表 28 日本人及び外国人患者に本剤を各開始用量で 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における曝露量の推定値

1 回用量	対象	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{trough,ss}$ (ng/mL)	AUC_{ss} (ng・h/mL)
1 mg	日本人	5.4 [2.1, 7.9]	1.2 [0.4, 3.4]	34.5 [14.6, 62.0]
2 mg	外国人	9.9 [1.7, 20.4]	1.9 [0.2, 8.1]	57.0 [9.3, 158.6]

中央値 [範囲]

機構は、以下のように考える。日本人では外国人と比較して本薬の曝露量が高かった主な要因は体重及び人種の違いによるバイオアベイラビリティの差であるとする申請者の説明を了承するが、曝露量の違いが有効性及び安全性に及ぼす影響については、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項において引き続き検討する。また、当該検討も踏まえ、日本人患者での開始用量を 1 回 1 mg、1 日 2 回とすることの適切性については、「7.R.5 用法・用量について」の項において引き続き検討する。

6.R.2 肝機能障害患者への投与について

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害の程度が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した C2103 試験において、肝機能障害の程度に関わらず C_{max} の増加は認められなかったが、中等度及び重度肝機能障害患者では AUC_{last} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.45 及び 2.64 であり、中等度以上では肝機能障害の程度により本薬の曝露量が増加した。本薬の消失には肝臓での代謝が関与しており、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も考慮すると、中等度以上の肝機能障害を有する患者における開始用量は、中等度肝機能障害を有する患者では肝機能が正常な患者より低い用量、重度肝機能障害患者では中等度肝機能障害患者より低い用量とすることが適切と考えた。したがって、肝機能が正常な日本人患者での開始用量は本剤 1 回 1 mg を 1 日 2 回とすることを踏まえ、中等度及び重度の肝機能障害を有する日本人患者での開始用量は、それぞれ 1 回 1 mg を 1 日 1 回及び 1 回 1 mg を 2 日に 1 回とすることが適切と考えた。なお、中等度以上の肝機能障害を有する患者において肝機能が正常の患者と比較して曝露量が低値であったとしても、増量が必要な患者は、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等に基づき、段階的かつ速やかに増量することは可能であるため、有効性が不十分な期間が長期にわたるリスクは低いと考える。

機構は、本剤の用量は臨床症状やコルチゾール値に基づき調節されることも考慮すると、中等度以上の肝機能障害を有する患者における開始用量について、薬物動態の観点からは特段の問題はないと考えるが、「7.R.6.1 肝機能障害患者」の項において引き続き検討する。

6.R.3 QT 間隔への影響について

申請者は、以下のように説明している。実施された安全性薬理試験結果から、本薬は hERG チャネル及び ATP 感受性カリウムチャネルの阻害作用を有し、カニクイザルを用いた *in vivo* 試験において、QTc 間隔の延長が認められている。QT/QTc 評価試験 (C2105 試験) において、本薬 10 又は 150 mg 単回投与時におけるベースラインからの QTcF 間隔の変化量の推定値におけるプラセボ投与時との差 (調整済み平均値 [90%信頼区間]) は、10 mg 投与時では投与 3 時間後に、150 mg 投与時では投与 1 時間後に最大値となり、それぞれ 1.73 [0.15, 3.31] ms 及び 25.38 [23.53, 27.22] ms であった。10 mg 投与時では 90% 信頼区間の上限は 10 ms を下回ったが、150 mg 投与時では上回った。

C2105 試験で得られた曝露量とベースラインからの QTcF 間隔の変化量の関係を、線形混合効果モデル²³⁾を用いて検討した結果、曝露量と QTcF 間隔の変化量との間に正の相関が認められた。母集団薬物動態解析により、本薬 1 回 30 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態における $C_{max,ss}$ (中央値 [範囲]) の推定値は 232.26 [102.62, 495.21] ng/mL であり、当該 $C_{max,ss}$ でのベースラインからの QTcF 間隔の変化量 (平均値 [90%信頼区間]) は、線形混合効果モデルに基づく 5.27 [4.12, 6.42] ms と推定された。母集団薬物動態解析で予測した日本人患者に本薬 30 mg 1 日 2 回投与したときの定常状態における $C_{max,ss}$ (中央値 [範囲]) は 271.6 [136.04, 474.57] ng/mL であることも考慮すると、曝露量の観点からは臨床最高用量において QT 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える。

機構は、QT/QTc 評価試験 (C2105 試験) で得られた曝露量とベースラインからの QTcF 間隔の変化量との検討から、曝露量の観点からは臨床最大用量において QT 間隔の延長が生じる可能性は低いとする

²³⁾ 血中濃度及びベースラインの QTcF を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデル

申請者の説明を了承するが、本剤投与時の QT 間隔延長等の心血管系への影響については、「7.R.2.2 QT 延長関連事象及び催不整脈性事象」の項において引き続き検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 29 に示す 3 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外第 II 相試験 4 試験の成績が提出された。なお、本項において、本薬及び本剤の用量は、遊離塩基としての量で表記した。

表 29 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	C2201	II	クッシング病患者	パート 1 : 12 例 パート 2 : 19 例	パート 1 : 本薬のカプセル剤 2 mg を 1 日 2 回経口投与、最大 1 回 50 mg まで パート 2 : 本薬のカプセル剤 2 mg 又は 5 mg を 1 日 2 回経口投与、最大 1 回 30 mg まで	安全性 有効性
	国際共同	C2301	III	クッシング病患者	137 例	本剤 2 mg を 1 日 2 回経口投与、最大 1 回 30 mg まで	有効性 安全性
	国内	C1201	II	クッシング症候群患者（クッシング病患者を除く）	9 例	本剤 2 mg を 1 日 2 回経口投与、最大 1 回 30 mg まで	安全性 有効性

以下に、主な試験の成績を記述する。

7.1 国際共同第 II 相試験（CTD5.3.5.2-1、2 及び 5 : C2201 試験＜2011 年 3 月～2019 年 10 月＞）

日本人を含むクッシング病患者²⁴⁾（目標被験者数 27 例（パート 1 : 12～15 例、パート 2 : 15 例））を対象に、本薬の安全性及び有効性を評価するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.3.1 国際共同第 II 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、以下の①～④の基準を満たす 18 歳以上 75 歳以下の、持続性若しくは再発性の患者又は下垂体手術の適応がないとみなされた患者とされた（①ベースライン期の mUFC が ULN²⁵⁾の 1.5 倍を上回っていること、②朝の血漿中 ACTH 濃度が LLN を上回っていること、③下垂体からの ACTH 過剰分泌であること²⁶⁾、④異所性 ACTH 分泌によるクッシング症候群又は副腎性のクッシング症候群ではないこと）。

本試験は、パート 1（スクリーニング期（最長 60 日）、ベースライン期（10～14 日）、用量漸増期（10 週）及びウォッシュアウト期（14 日））、並びにパート 2（スクリーニング期（最長 60 日）、ベースライン期（10～14 日）、コア期（22 週）、継続期（12 カ月）及び任意の継続期）から構成された。パート 2 では、パート 1 を完了し本薬投与が有効であった被験者（追跡コホート）及び新規患者（拡大コホート）が登録された。

²⁴⁾ 日本、米国、フランス、イタリア

²⁵⁾ 138 nmol/24 h。ただし、C2201 試験（パート 1）では各実施医療機関での基準値が用いられた。

²⁶⁾ 下垂体からの ACTH 過剰分泌であることが、以下の 3 項目のうちの 1 項目によって確認されていることとされた。
① 過去に動的検査（CRH 又は高用量のデキサメタゾン抑制検査）が陽性であるとともに下垂体腺腫（6 mm 以上）が MRI で確認されていること
② 腫瘍が 6 mm 未満の患者で、過去に下垂体静脈洞からのサンプル採取が実施され、CRH 又は DDAVP 刺激後に以下の基準のいずれかに合致していること
・ ベースラインで ACTH 濃度の下垂体静脈/末梢静脈比が 2 以上であること
・ CRH 又は DDAVP 刺激後に ACTH 濃度の下垂体静脈/末梢静脈比が 3 以上であること
③ 下垂体手術の既往があり、病理組織学的検査により ACTH 染色陽性腺腫が確認されていること

用法・用量について、パート1においては、開始用量として本薬のカプセル剤1回2mgを1日2回経口投与とされ、以後はUFCがULN未満になるまで、2週間毎に1回用量を5mg、10mg、20mg、50mgの順に増量することとされた。UFCがULN未満になった場合は、当該用量を維持して投与10週まで投与することとされた。パート2におけるコア期の最初の10週間では、追跡コホートの被験者では、最初の1週間はパート1での1回用量よりも1用量レベル減量し、拡大コホートの被験者では開始用量として1回2mg又は5mg²⁷⁾を1日2回投与とされ、その後2週間毎にmUFCに基づき、表30の基準に従って、5mg、10mg、20mg又は30mgの範囲で1用量レベルずつ用量調節することとされた。投与10週以降は、安全性上の理由を除き、投与10週までに調節された投与量で投与22週まで投与することとされた。継続期及び任意の継続期では、表30の基準に従って用量調節することとされた。本試験における投与10週及び投与48週までの各投与時期における1日あたりの投与量別の被験者数は、表31及び表32のとおりであった。

表30 用量調節基準 (C2201試験：パート2)

基準	用量調節
UFCがULN超	増量
UFCがULN超で、現行用量の忍容性が不良	減量 ^{a)}
UFCがULN以下になったが、現行用量の忍容性が不良な場合	減量を検討 ^{b)}
血清中コルチゾールが低値又はUFCがLLN未満で、かつ副腎機能不全の徴候・症状がある	減量を検討

UFCは各実施医療機関により測定され、基準範囲は各実施医療機関での規定が用いられた。

a) 現行用量と前の用量の中間用量へ減量するか、忍容性が良好な前の用量へ減量

b) 現行用量と前の用量の中間用量へ減量することを検討

表31 投与10週までの各投与時期における1日あたりの投与量別の被験者数 (C2201試験 (パート1)：安全性解析対象集団)

各投与時期	例数	1日あたりの投与量 (mg)									
		0< ≤3	3< ≤4	4< ≤5	5< ≤10	10< ≤15	15< ≤20	20< ≤30	30< ≤40	40< ≤60	60<
投与2週時	12	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	75.0 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与4週時	12	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (4)	25.0 (3)	33.3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与8週時	12	0 (0)	8.3 (1)	0 (0)	16.7 (2)	8.3 (1)	33.3 (4)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	8.3 (1)
投与10週時	6	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)	0 (0)	33.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

割合% (該当例数)、ただし、1日あたりの投与量が0mgの被験者を除く

表32 投与48週までの各投与時期における1日あたりの投与量別の被験者数 (C2201試験 (パート2、投与4年時解析)：安全性解析対象集団)

各投与時期	例数	1日あたりの投与量 (mg)											
		0< ≤1	1< ≤2	2< ≤3	3< ≤4	4< ≤5	5< ≤10	10< ≤15	15< ≤20	20< ≤30	30< ≤40	40< ≤60	
拡大コホート													
投与 2 週時	14	0 (0)	0 (0)	0 (0)	35.7 (5)	0 (0)	64.3 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
投与 4 週時	14	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (2)	0 (0)	50.0 (7)	0 (0)	35.7 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
投与 8 週時	13	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	38.5 (5)	0 (0)	30.8 (4)	0 (0)	7.7 (1)	7.7 (1)	
投与 12 週時	13	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)	30.8 (4)	7.7 (1)	15.4 (2)	7.7 (1)	7.7 (1)	7.7 (1)	
投与 26 週時	12	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (4)	8.3 (1)	25.0 (3)	8.3 (1)	0 (0)	8.3 (1)	
投与 34 週時	11	0 (0)	18.2 (2)	0 (0)	9.1 (1)	0 (0)	45.5 (5)	0 (0)	18.2 (2)	9.1 (1)	0 (0)	0 (0)	
投与 48 週時	11	9.1 (1)	18.2 (2)	0 (0)	9.1 (1)	9.1 (1)	18.2 (2)	9.1 (1)	27.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
追跡コホート													
投与 2 週時	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	
投与 4 週時	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	25.0 (1)	25.0 (1)	25.0 (1)	0 (0)	
投与 8 週時	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	
投与 12 週時	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	
投与 26 週時	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	
投与 34 週時	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
投与 48 週時	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	25.0 (1)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)	

割合% (該当例数)、ただし、1日あたりの投与量が0mgの被験者を除く

²⁷⁾ 重度の高コルチゾール血症 (UFCがULNの3倍超) 患者における開始用量

パート1では、総投与例数12例が安全性解析対象集団とされ、このうちベースライン又は投与10週時のUFC評価用の3回の採尿結果が得られなかった3例を除外した9例がPAS²⁸⁾とされ、主な有効性解析対象集団とされた。パート2では、総投与例数19例（追跡コホート4例、拡大コホート15例）が安全性解析対象集団とされ、主な有効性解析対象集団とされた。コア期での投与を完了した17例のうち、16例（追跡コホート4例、拡大コホート12例）が継続期に移行し、継続期を完了した14例のうち、任意の継続期には13例（追跡コホート3例、拡大コホート10例）が移行した。コア期（投与22週まで）における治験中止例は2例であり、中止理由は、試験実施上の理由1例、有害事象1例（いずれも拡大コホート）であった。継続期での治験中止例は2例であり、中止理由は、有害事象1例、同意撤回1例（いずれも拡大コホート）であった。任意の継続期での治験中止例は5例であり、中止理由は、治験薬の投与継続不要3例（追跡コホート1例、拡大コホート2例）、有害事象1例（拡大コホート）、同意撤回1例（拡大コホート）であった。

有効性について、主要評価項目であるパート1のPASにおける投与10週時の全奏効例(mUFCがULN以下又はmUFCがベースラインから50%以上低下)の割合とその95%信頼区間は、1.0 [0.66, 1.00]で、すべての被験者が奏効例であった。また、登録されたすべての被験者(12例)でmUFCの低下がみられた。

パート2の投与22週時までの奏効率及びmUFCの結果は表33、mUFCの推移は図1のとおりであった。日本人部分集団では、投与22週時において2例中1例が完全奏効であった。

表33 投与22週時までの奏効率及びmUFCの推移（C2201試験（パート2、コア期、投与22週時解析）：有効性解析対象集団）

評価項目	ベースライン		投与10週時		投与22週時	
	拡大コホート (15例)	追跡コホート (4例)	拡大コホート (15例)	追跡コホート (4例)	拡大コホート (15例)	追跡コホート (4例)
完全奏効率 ^{a)}	—	—	80.0% (12/15)	100.0% (4/4)	80.0% (12/15)	75.0% (3/4)
全奏効率 ^{b)}	—	—	86.7% (13/15)	100.0% (4/4)	80.0% (12/15)	75.0% (3/4)
mUFC (nmol/24h)	1630.13±3042.64	397.61±175.89	63.61±51.75	61.70±48.71	90.13±136.02	98.07±91.86
	—	—	—1766.57±3252.89	—335.90±156.59	—1740.05±3269.20	—299.53±188.50

奏効率：割合%（該当例数/評価例数）

mUFC：平均値±標準偏差、上段：測定値、下段：ベースラインからの変化量

a) 完全奏効：mUFCがULN以下

b) 全奏効：mUFCがULN以下又はmUFCがベースラインから50%以上低下

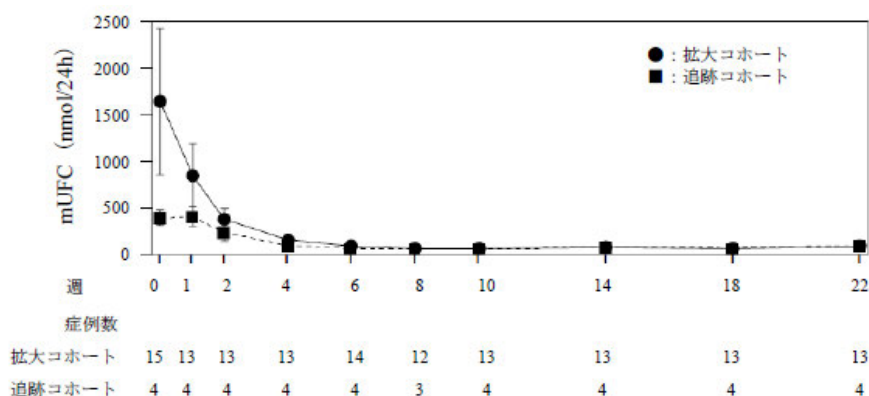


図1 投与22週時までのmUFCの推移 (nmol/24h)
(平均値±標準誤差、C2201試験（パート2、コア期、投与22週時解析）：有効性解析対象集団）

また、試験終了時²⁹⁾までの奏効率及びmUFCの結果は表34、mUFCの推移は図2のとおりであった。

28) ベースラインと10週時の両時点で24時間蓄尿から2つ以上のサンプルのUFCデータが得られたすべての被験者

29) 初回投与から2019年10月22日（データカットオフ）までの曝露期間（平均値±標準偏差）は、200.2±135.63週間であった。

表 34 試験終了時までの奏効率及び mUFC (C2201 試験 (パート 2、試験終了時) : 有効性解析対象集団)

評価項目	ベースライン	投与 10 週時	投与 22 週時	投与 70 週時	最終評価時
完全奏効率 ^{a)}	—	84.2 (16/19)	78.9 (15/19)	70.6 (12/17)	36.8 (7/19)
全奏効率 ^{b)}	—	89.5 (17/19)	78.9 (15/19)	76.5 (13/17)	63.2 (12/19)
mUFC (nmol/24 h)	1370.7±2733.5 (19 例)	63.3±49.7 (17 例)	91.5±124.6 (17 例)	56.8±49.0 (13 例)	194.5±222.3 (19 例)
	—	-1429.8±2886.6 (17 例)	-1401.6±2901.3 (17 例)	-912.8±1892.0 (13 例)	-1176.2±2618.3 (19 例)

奏効率：割合% (該当例数/評価例数)

mUFC：平均値±標準偏差 (評価例数)、上段：測定値、下段：ベースラインからの変化量

a) 完全奏効：mUFC が ULN 以下

b) 全奏効：mUFC が ULN 以下又は mUFC がベースラインから 50%以上低下

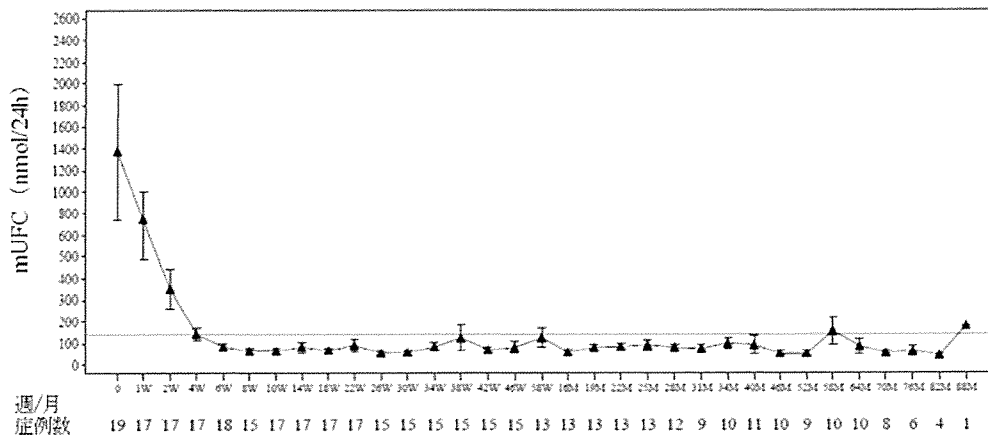


図 2 試験終了時までの mUFC の推移 (nmol/24 h) (平均値±標準誤差、C2201 試験 (パート 2、試験終了時) : 有効性解析対象集団)

日本人部分集団における個々の被験者背景は表 35、個々の被験者の mUFC の推移は表 36 のとおりであった。

表 35 個々の被験者背景 (C2201 試験 (パート 2)、日本人部分集団)

被験者番号	■	■
性別	女	男
年齢 (歳)	31	51
体重 (kg)	71.8	71.0
BMI (kg/m ²)	32.1	25.9
下垂体腺腫の 外科手術の有無	有	有
放射線治療歴の有無	無	無
罹病期間 (年)	10.5	11.8

表 36 個々の被験者における mUFC の推移 (C2201 試験 (パート 2)、日本人部分集団)

被験者番号	■	■
ベースライン	302.1	10646.6
投与 2 又は 6 週時 ^{a)}	54.1	117.2
投与 10 週時	—	38.8
投与 22 週時	—	5.6
投与 34 週時	—	4.0
投与 58 週時	—	582.2
最終評価時	100.8	673.5
	投与 22 日	投与 406 日

単位：nmol/24h、—：該当なし

a) 被験者 ■ は投与 2 週時、被験者 ■ は投与 6 週時

安全性について、パート 1 において、2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表 37 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（C2201 試験（パート 1）：安全性解析対象集団）

事象名	有害事象	副作用
すべての事象	100 (12)	83.3 (10)
疲労	58.3 (7)	58.3 (7)
悪心	41.7 (5)	41.7 (5)
下痢	25.0 (3)	25.0 (3)
嘔吐	25.0 (3)	16.7 (2)
低カリウム血症	25.0 (3)	16.7 (2)
筋痙縮	25.0 (3)	25.0 (3)
頭痛	25.0 (3)	16.7 (2)
腹部不快感	16.7 (2)	16.7 (2)
腹痛	16.7 (2)	0 (0)
節足動物咬傷	16.7 (2)	0 (0)
リパーゼ増加	16.7 (2)	16.7 (2)
関節痛	16.7 (2)	16.7 (2)
浮動性めまい	16.7 (2)	16.7 (2)
そう痒症	16.7 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.14.1

パート 2 において、全体で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 38 のとおりであった。また、日本人部分集団において、有害事象は 2/2 例に発現し、このうち副作用は 2 例（丘疹/下痢/筋力低下/倦怠感/悪心、背部痛/体重減少/血中コルチコトロピン増加/副腎機能不全/皮膚色素過剰/体重減少/心電図 QT 延長、各 1 例）に認められた。

表 38 全体で 3 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（C2201 試験（パート 2、試験終了時）：安全性解析対象集団）

事象名	拡大コホート（15 例）		追跡コホート（4 例）		全体（19 例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (15)	93.3 (14)	100 (4)	100 (4)	100 (19)	94.7 (18)
悪心	53.3 (8)	40.0 (6)	50.0 (2)	25.0 (1)	52.6 (10)	36.8 (7)
頭痛	46.7 (7)	6.7 (1)	50.0 (2)	25.0 (1)	47.4 (9)	10.5 (2)
副腎機能不全	40.0 (6)	40.0 (6)	75.0 (3)	75.0 (3)	47.4 (9)	47.4 (9)
血中コルチコトロピン増加	33.3 (5)	33.3 (5)	75.0 (3)	75.0 (3)	42.1 (8)	42.1 (8)
ホルモン値異常	26.7 (4)	26.7 (4)	75.0 (3)	75.0 (3)	36.8 (7)	36.8 (7)
下痢	26.7 (4)	13.3 (2)	75.0 (3)	25.0 (1)	36.8 (7)	15.8 (3)
無力症	33.3 (5)	20.0 (3)	50.0 (2)	25.0 (1)	36.8 (7)	21.1 (4)
血中テストステロン増加	13.3 (2)	13.3 (2)	100 (4)	100 (4)	31.6 (6)	31.6 (6)
疲労	20.0 (3)	13.3 (2)	75.0 (3)	75.0 (3)	31.6 (6)	26.3 (5)
尿路感染	20.0 (3)	0 (0)	75.0 (3)	0 (0)	31.6 (6)	0 (0)
関節痛	33.3 (5)	0 (0)	25.0 (1)	25.0 (1)	31.6 (6)	5.3 (1)
腹痛	13.3 (2)	6.7 (1)	75.0 (3)	0 (0)	26.3 (5)	5.3 (1)
上咽頭炎	20.0 (3)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	26.3 (5)	0 (0)
倦怠感	26.7 (4)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	21.1 (4)	5.3 (1)
末梢性浮腫	20.0 (3)	6.7 (1)	25.0 (1)	0 (0)	21.1 (4)	5.3 (1)
浮動性めまい	20.0 (3)	6.7 (1)	25.0 (1)	0 (0)	21.1 (4)	5.3 (1)
高血圧	20.0 (3)	13.2 (2)	25.0 (1)	0 (0)	21.1 (4)	10.5 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	26.7 (4)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	21.1 (4)	5.3 (1)
貧血	20.0 (3)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	15.8 (3)	5.3 (1)
回転性めまい	6.7 (1)	6.7 (1)	50.0 (2)	0 (0)	15.8 (3)	5.3 (1)
下垂体依存性クッシング症候群	20.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.8 (3)	0 (0)
歯痛	6.7 (1)	0 (0)	50.0 (2)	0 (0)	15.8 (3)	0 (0)
嘔吐	6.7 (1)	0 (0)	50.0 (2)	25.0 (1)	15.8 (3)	5.3 (1)
インフルエンザ	13.3 (2)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	15.8 (3)	0 (0)
上気道感染	13.3 (2)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	15.8 (3)	0 (0)
節足動物咬傷	20.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.8 (3)	0 (0)
リパーゼ増加	6.7 (1)	6.7 (1)	50.0 (2)	0 (0)	15.8 (3)	5.3 (1)
体重増加	13.3 (2)	0 (0)	25.0 (1)	25.0 (1)	15.8 (3)	5.3 (1)
低カリウム血症	6.7 (1)	6.7 (1)	50.0 (2)	25.0 (1)	15.8 (3)	10.5 (2)
筋骨格痛	13.3 (2)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	15.8 (3)	0 (0)
うつ病	13.3 (2)	0 (0)	25.0 (1)	25.0 (1)	15.8 (3)	5.3 (1)
ざ瘡	20.0 (3)	13.3 (2)	0 (0)	0 (0)	15.8 (3)	10.5 (2)
多毛症	6.7 (1)	0 (0)	50.0 (2)	50.0 (2)	15.8 (3)	10.5 (2)
発疹	20.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.8 (3)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.22.1

パート1において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、1例（ヘモグロビン減少/動悸/頻脈/非心臓性胸痛/高安動脈炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

パート2において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、6例（副腎機能不全/腹痛/腎盂腎炎/上室性期外収縮/心室性期外収縮、下垂体依存性クッシング症候群、副腎機能不全、食中毒/頭痛/非心臓性胸痛、胃腸炎/心電図QT延長/新生物進行（日本人）、下垂体依存性クッシング症候群/下垂体の良性腫瘍）に認められ、このうち3例（副腎機能不全/上室性期外収縮/心室性期外収縮、副腎機能不全、心電図QT延長（日本人）、各1例）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、3例（下垂体の良性腫瘍、血中コルチコトロピン増加/新生物進行（日本人）、下痢/倦怠感/筋力低下/悪心/丘疹（日本人））に認められ、このうち2例（血中コルチコトロピン増加（日本人）、下痢/倦怠感/筋力低下/悪心/丘疹（日本人））は副作用と判断された。

バイタルサインについて、臨床的に注目すべき異常は認められなかった。心電図所見では、QTcF間隔が480 ms超の被験者は1例（日本人）に認められた。

7.2 国際共同第III相試験（CTD5.3.5.1-1及び2：C2301試験＜2014年10月～2019年12月＞）

日本人を含むクッシング病患者³⁰⁾（目標被験者数132例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ランダム化治療中止（RW）試験が実施された（薬物動態については「6.2.3.2 国際共同第III相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、以下の①～④の基準を満たす18歳以上75歳以下の、持続性若しくは再発性の患者又は下垂体手術の適応がないとみなされた患者³¹⁾とされた（①スクリーニング期のmUFCがULN²⁵⁾の1.5倍を上回っていること、②朝の血漿中ACTHがLLNを上回っていること、③下垂体からのACTH過剰分泌であること³²⁾、④異所性ACTH分泌によるクッシング症候群又は副腎性のクッシング症候群ではないこと）。

³⁰⁾ 日本、米国、カナダ、イギリス、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、ロシア、トルコ、アルゼンチン、オーストリア、ブルガリア、中国、コロンビア、インド、韓国、タイ

³¹⁾ グルココルチコイド補充療法を実施中の患者は、スクリーニング期の前に1週間又は薬剤の半減期の5倍の期間（いずれか長い期間）、ウォッシュアウトすることとされ、その他の薬物治療を実施中の患者は、ベースライン時まで以下のウォッシュアウト期間を終了していることとされた。また、放射線治療歴のある患者は、最後の下垂体放射線照射から2年（定位手術的照射）又は3年（通常照射）経過していることとされた。

- ・メチラポン、ケトコナゾール：1週間
- ・パシレオチド（速放性製剤）皮下投与：1週間
- ・ドパミン作動薬（カベルゴリン等）又はPPAR- γ 作動薬（ロシグリタゾン、ピオグリタゾン等）：4週間
- ・ミフェプリストン：4週間
- ・パシレオチド（徐放性製剤）筋肉内投与：8週間
- ・ミトタン：6カ月

³²⁾ 下垂体からのACTH過剰分泌であることが、以下の3項目のうちの1項目によって確認されていることとされた。

- ① 6 mmを超える下垂体腺腫がMRIで確認されていること
- ② 腫瘍が6 mm以下の患者で、過去に下垂体静脈洞からのサンプル採取が実施され、CRH又はDDAVP刺激後に以下の基準のいずれかに合致していること
 - ・ベースラインでACTH濃度の下垂体静脈/末梢静脈比が2以上であること
 - ・CRH又はDDAVP刺激後にACTH濃度の下垂体静脈/末梢静脈比が3以上であること
- ③ 下垂体手術の既往があり、病理組織学的検査によりACTH染色陽性腺腫が確認されていること

本試験は、コア期（48 週³³⁾：用量調節期（12 週）、維持期（12 週）、RW 期（8 週）及び継続期（14 週））並びに任意の継続投与期³⁴⁾で構成された。

RW 期への移行基準について、投与 24 週時の評価に基づき以下の①～③の基準を満たす被験者は、投与 26 週時から RW 期へ移行することとされ（①用量調節期中止していない、②維持期に増量せず本剤の投与を継続している、③投与 24 週時の mUFC が ULN 以下）、基準を満たさない被験者（非ランダム化例）は、非盲検下で本剤を継続投与することとされた。RW 期では、2 週間毎に UFC を測定し、来院時の mUFC が ULN の 1.5 倍超であり、かつ 1 週間以内の 3 回の UFC のうち 2 回以上が ULN の 1.5 倍を上回った場合、非奏効例と判定し、ランダム化治療早期中止とした。

用法・用量は、用量調節期では、開始用量として本剤 1 回 2 mg を 1 日 2 回経口投与とされ、その後 2 週間毎に mUFC に基づき、表 39 の基準に従って、5 mg、10 mg、20 mg 又は 30 mg の範囲で 1 用量レベルずつ用量調節された。なお、mUFC が ULN 以下となった場合は、中間用量（3 mg、7 mg 又は 15 mg）を選択することも可能とされた。維持期では、本剤を用量調節期で決定された投与量で 1 日 2 回経口投与とされ、安全性上の理由を除き、投与量は変更しないこととされた。RW 期では、盲検下でプラセボ又は本剤を継続期の投与量で 1 日 2 回経口投与とされ、安全性上の理由による減量又は休薬を除き、投与量は変更しないこととされた。継続期以降では、非盲検下で本剤を治験担当医師により選択された投与量で 1 日 2 回経口投与とされ、治験担当医師の判断により用量調節された。なお、RW 期に移行しなかった被験者及び RW 期中止基準に該当した被験者は、非盲検下で本剤を投与することとされ、投与量は治験担当医師の判断により選択された。本試験における投与 48 週までの各投与時期における 1 日あたりの投与量別の被験者数は、表 40 のとおりであった。

表 39 用量調節基準（C2301 試験：用量調節期）

基準	用量調節
mUFC が ULN 超	増量
mUFC が基準範囲内であり、低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候がない	維持
mUFC が LLN 未満又は 低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候があり、かつ mUFC が基準範囲内の下限側	減量 ^{a)}

UFC は 1 週間以内に 3 回の 24 時間蓄尿から 3 つのサンプルを採取して中央検査機関で測定され、その平均値を mUFC とした。基準範囲は 11～138 nmol/24h とされた。

a) 本剤 1 回 2 mg を 1 日 2 回の投与で低コルチゾール血症が発症した場合、1 回 1 mg を 1 日 2 回、必要に応じて更に低い用量（例：1 回 1 mg を 1 日 1 回又は 2 日に 1 回）への減量は可能とされた。

表 40 投与 48 週までの各投与時期における 1 日あたりの投与量別の被験者数（C2301 試験（投与 48 週時解析）：安全性解析対象集団）

各投与時期	例数	1 日あたりの投与量（mg）											
		0< ≤1	1< ≤2	2< ≤3	3< ≤4	4< ≤5	5< ≤10	10< ≤15	15< ≤20	20< ≤30	30< ≤40	40< ≤60	
投与 2 週時	135	0 (0)	3.7 (5)	0 (0)	92.6 (125)	0 (0)	3.0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
投与 4 週時	135	0.7 (1)	3.0 (4)	0 (0)	38.5 (52)	0 (0)	56.3 (76)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
投与 8 週時	132	4.5 (6)	6.8 (9)	0.8 (1)	12.1 (16)	0 (0)	36.4 (48)	4.5 (6)	22.7 (30)	0 (0)	3.8 (5)	0 (0)	
投与 12 週時	131	4.6 (6)	9.2 (12)	0 (0)	16.8 (22)	0 (0)	27.5 (36)	5.3 (7)	18.3 (24)	0.8 (1)	8.4 (11)	1.5 (2)	
投与 26 週時	118	5.9 (7)	13.6 (16)	2.5 (3)	11.0 (13)	0 (0)	33.9 (40)	5.9 (7)	14.4 (17)	3.4 (4)	3.4 (4)	1.7 (2)	
投与 34 週時	116	6.9 (8)	13.8 (16)	2.6 (3)	15.5 (18)	0.9 (1)	28.4 (33)	5.2 (6)	16.4 (19)	3.4 (4)	2.6 (3)	1.7 (2)	
投与 48 週時	111	9.9 (11)	14.4 (16)	2.7 (3)	11.7 (13)	0.9 (1)	23.4 (26)	7.2 (8)	17.1 (19)	2.7 (3)	2.7 (3)	2.7 (3)	

割合%（該当例数）、ただし、1 日あたりの投与量が 0 mg の被験者を除く

総投与例数 137 例（うち日本人 9 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。投与 26 週までの投与を完了した 118 例（うち日本人 6 例）のうち、RW 期への移行基準を満たした 71 例（うち日本人 4 例）

³³⁾ 維持期（投与 24 週）終了後、各被験者の mUFC の結果が得られるまでの時間を確保し、ランダム化の時期を揃えるため、2 週間非盲検下で本剤を継続投与することとされた。RW 期は投与 26 週から 8 週間とされ、RW 期終了時は投与 34 週時、継続期終了時は投与 48 週時である。

³⁴⁾ 任意の継続投与期は、継続投与試験である C2X01B 試験に移行した時点又は代替治療が提供可能となった時点までとされ、試験終了時の解析では、全被験者が 72 週の投与を完了又は早期に中止した時点をデータカットオフ日とされた。

が投与 26 週時に無作為にプラセボ群又は本剤群に割り付けられ、基準を満たさなかった非ランダム化例 47 例（うち日本人 2 例）は、非盲検下で本剤の投与を継続した。無作為に割り付けられた 71 例（プラセボ群 35 例、本剤群 36 例）のうち、RW 期に治験薬を 1 回以上投与された 70 例（プラセボ群 34 例（うち日本人 2 例）、本剤群 36 例（うち日本人 2 例））が RAS³⁵⁾ とされ、RAS が主たる有効性解析対象集団とされた。投与 48 週までの投与を完了した 113 例（うち日本人 6 例）のうち、106 例（うち日本人 5 例）が任意の継続投与期に移行した。投与 26 週までにおける治験中止例は 19 例であり、中止理由は、有害事象 12 例（うち日本人 3 例）、同意撤回 4 例、治験担当医師の判断 2 例、被験者又は代諾者による判断 1 例であった。投与 26 週～48 週までにおける治験中止例は 5 例であり、中止理由は、有害事象 3 例、治験担当医師の判断 1 例、被験者又は代諾者による判断 1 例であった。任意の継続投与期における治験中止例は 34 例であり、中止理由は、有害事象 12 例（うち日本人 1 例）、被験者又は代諾者による判断 12 例、治験担当医師の判断 5 例、死亡 2 例、同意撤回 2 例（うち日本人 1 例）、効果不十分 1 例であった。なお、RW 期への移行基準を満たさなかった 47 例の内訳は、用量調節期終了時の用量から増量した被験者 19 例、投与 24 週時の mUFC が ULN 以下を満たさなかった被験者 20 例、いずれの基準も満たさなかった被験者 7 例、治験担当医師の判断 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である投与 34 週時の完全奏効（mUFC が ULN 以下、以下同様）率は表 41 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（ $p < 0.001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5%）。日本人部分集団における投与 34 週時の完全奏効率は、プラセボ群で 0%（0/2 例）、本剤群で 50.0%（1/2 例）であった。

表 41 主要評価項目の結果（C2301 試験（RW 期、投与 48 週時解析）：RAS）

評価項目	プラセボ群 (34 例)	本剤群 (36 例)	オッズ比 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
投与 34 週時の完全奏効率 ^{a)}	29.4% (10 例)	86.1% (31 例)	13.71 [3.73, 53.44]	<0.001

a) mUFC が ULN 以下となった被験者の割合。ただし、RW 期に治験薬を中止又は増量した被験者は、非奏効とした。

b) 投与 24 週時の投与量（本剤の 1 日投与量 10 mg（5 mg を 1 日 2 回）以下/10 mg 超）及び下垂体放射線照射治療歴の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 5%

主要な副次評価項目である維持期（投与 12 週時以降）に本剤を増量した場合は非奏効としたときの投与 24 週時の完全奏効率とその 95%信頼区間は、全集団で 52.6 [43.9, 61.1] %（72/137 例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値である 30%³⁶⁾を超えていた。日本人部分集団では、44.4 [13.7, 78.8] %（4/9 例）であった。

35) 無作為に割り付けられ、割り付けられた治験薬を 1 回以上投与された被験者

36) パシレオチド（速放性製剤）のクッシング病患者を対象とした海外第 III 相試験での投与 6 カ月後の完全奏効率は 26.3%であり、薬物治療対象の患者では無治療で自然回復することはなく、薬物治療で 15%を超える完全奏効率が得られれば臨床的に意義があるとして、パシレオチドのクッシング病患者を対象とした第 III 相試験では完全奏効率の閾値は 15%が用いられていること等を踏まえ、完全奏効率が 30%を超えれば臨床的に意義があるとして設定された。

また、試験終了時までの主な副次評価項目の結果は、表 42 のとおりであった。

表 42 主な副次評価項目の結果（C2301 試験（試験終了時）：FAS）

評価項目	評価時期	本剤群 (36 例)	プラセボ群 ^{a)} (35 例)	非ランダム化例 ^{b)} (66 例)	全体 (137 例)
完全奏効率 ^{c)}	投与 12 週時	86.1 (31/36)	91.4 (32/35)	53.0 (35/66)	71.5 (98/137)
	投与 24 週時	100.0 (36/36)	97.1 (34/35)	34.8 (23/66)	67.9 (93/137)
	投与 34 週時	91.7 (33/36)	48.6 (17/35)	47.0 (31/66)	59.1 (81/137)
	投与 48 週時	88.9 (32/36)	77.1 (27/35)	48.5 (32/66)	66.4 (91/137)
	投与 72 週時	82.9 (29/35)	83.3 (25/30)	78.0 (32/41)	81.1 (86/106)
	投与 96 週時	71.4 (25/35)	63.3 (19/30)	55.0 (22/40)	62.9 (66/105)
	投与 144 週時	54.5 (18/33)	63.6 (14/22)	47.2 (17/36)	53.8 (49/91)
	最終評価時	69.4 (25/36)	74.3 (26/35)	53.0 (35/66)	62.8 (86/137)
全奏効率 ^{d)}	投与 12 週時	88.9 (32/36)	97.1 (34/35)	77.3 (51/66)	85.4 (117/137)
	投与 24 週時	100.0 (36/36)	97.1 (34/35)	65.2 (43/66)	82.5 (113/137)
	投与 34 週時	94.4 (34/36)	68.6 (24/35)	63.6 (42/66)	73.0 (100/137)
	投与 48 週時	94.4 (34/36)	88.6 (31/35)	59.1 (39/66)	75.9 (104/137)
	投与 72 週時	91.4 (32/35)	96.7 (29/30)	80.5 (33/41)	88.7 (94/106)
	投与 96 週時	74.3 (26/35)	80.0 (24/30)	67.5 (27/40)	73.3 (77/105)
	投与 144 週時	69.7 (23/33)	68.2 (15/22)	55.6 (20/36)	63.7 (58/91)
	最終評価時	91.7 (33/36)	85.7 (30/35)	75.8 (50/66)	82.5 (113/137)
mUFC (nmol/24 h)	ベースライン	890.0±1275.7 (36 例)	560.0±548.8 (35 例)	1305.8±2012.2 (66 例)	1006.0±1589.9 (137 例)
	投与 12 週時	65.4±43.8 (33 例) -848.4±1335.7 (33 例)	60.9±41.1 (34 例) -510.3±556.8 (34 例)	139.0±162.1 (58 例) -1021.3±1825.6 (58 例)	98.3±120.3 (125 例) -836.6±1456.0 (125 例)
	投与 24 週時	68.7±31.5 (36 例) -821.2±1283.0 (36 例)	74.5±93.6 (35 例) -485.5±559.0 (35 例)	260.4±446.7 (54 例) -930.3±1778.0 (54 例)	153.2±311.1 (125 例) -774.3±1391.5 (125 例)
	投与 34 週時	79.6±99.8 (36 例) -810.4±1289.9 (36 例)	177.5±158.7 (34 例) -379.8±505.2 (34 例)	125.1±106.7 (46 例) -1131.9±1907.8 (46 例)	126.4±127.2 (116 例) -811.7±1449.2 (116 例)
	投与 48 週時	62.4±43.3 (34 例) -708.2±983.1 (34 例)	69.5±56.7 (32 例) -477.1±529.0 (32 例)	109.9±97.9 (42 例) -1189.9±2042.5 (42 例)	83.0±75.2 (108 例) -827.0±1438.9 (108 例)
	投与 72 週時	73.0±48.7 (32 例) -680.7±1003.6 (32 例)	73.5±51.7 (29 例) -536.7±585.8 (29 例)	205.2±692.7 (35 例) -826.7±1684.9 (35 例)	121.4±421.2 (96 例) -690.5±1208.3 (96 例)
	投与 96 週時	104.9±116.1 (29 例) -523.6±699.8 (29 例)	113.5±143.8 (25 例) -444.4±496.7 (25 例)	116.7±118.6 (30 例) -719.3±1007.5 (30 例)	111.7±124.4 (84 例) -569.9±777.7 (84 例)
	投与 144 週時	94.8±74.5 (24 例) -439.1±470.6 (24 例)	91.8±106.9 (17 例) -368.1±319.9 (17 例)	120.9±176.7 (22 例) -699.6±1161.9 (22 例)	103.1±125.5 (63 例) -510.9±765.5 (63 例)
	最終評価時	94.8±69.6 (36 例) -795.2±1286.2 (36 例)	172.8±304.6 (35 例) -387.3±605.6 (35 例)	412.4±884.5 (66 例) -893.4±1969.6 (66 例)	267.7±647.1 (137 例) -738.3±1554.3 (137 例)
	最終評価時	94.8±69.6 (36 例) -795.2±1286.2 (36 例)	172.8±304.6 (35 例) -387.3±605.6 (35 例)	412.4±884.5 (66 例) -893.4±1969.6 (66 例)	267.7±647.1 (137 例) -738.3±1554.3 (137 例)
血清 コルチゾール 濃度 (nmol/L)	ベースライン	651.3±247.1 (35 例)	537.0±204.2 (35 例)	669.7±262.0 (64 例)	630.2±248.9 (134 例)
	投与 12 週時	309.4±136.4 (34 例) -346.5±292.2 (33 例)	283.5±164.1 (33 例) -256.7±148.6 (33 例)	332.8±164.7 (58 例) -315.0±233.8 (56 例)	313.4±157.5 (125 例) -307.8±233.3 (122 例)
	投与 24 週時	302.0±122.4 (36 例) -351.5±279.4 (35 例)	292.2±154.1 (34 例) -249.0±175.8 (34 例)	358.4±152.5 (52 例) -274.1±199.1 (50 例)	323.3±146.8 (122 例) -289.7±222.0 (119 例)
	投与 34 週時	281.2±104.9 (36 例) -370.1±257.5 (35 例)	388.1±120.8 (33 例) -157.6±169.6 (33 例)	346.1±135.9 (45 例) -289.7±173.3 (43 例)	337.8±128.5 (114 例) -275.8±217.8 (111 例)
	投与 48 週時	280.4±126.4 (35 例) -378.8±286.1 (34 例)	282.4±122.6 (33 例) -254.9±186.4 (33 例)	340.3±144.2 (43 例) -274.8±215.3 (41 例)	304.2±134.4 (111 例) -301.5±236.2 (108 例)
	投与 72 週時	272.9±97.7 (32 例) -372.9±275.9 (31 例)	309.5±123.6 (29 例) -242.6±188.8 (29 例)	300.3±138.4 (36 例) -313.3±190.1 (35 例)	294.0±121.5 (97 例) -311.1±225.1 (95 例)
	投与 96 週時	297.0±112.0 (32 例) -325.3±273.2 (31 例)	356.9±168.5 (26 例) -184.5±187.0 (26 例)	335.3±147.1 (30 例) -267.7±206.2 (29 例)	327.7±143.0 (88 例) -263.3±232.2 (86 例)
	投与 144 週時	338.0±103.8 (22 例) -305.7±200.1 (21 例)	336.1±155.1 (17 例) -226.2±149.7 (17 例)	318.3±140.1 (23 例) -283.3±202.4 (22 例)	330.2±131.1 (62 例) -275.0±187.8 (60 例)
	最終評価時	321.7±125.7 (36 例) -332.2±302.5 (35 例)	341.9±119.8 (35 例) -195.1±212.5 (35 例)	384.9±185.4 (66 例) -283.1±298.3 (64 例)	357.3±157.7 (137 例) -273.0±282.2 (134 例)
	最終評価時	321.7±125.7 (36 例) -332.2±302.5 (35 例)	341.9±119.8 (35 例) -195.1±212.5 (35 例)	384.9±185.4 (66 例) -283.1±298.3 (64 例)	357.3±157.7 (137 例) -273.0±282.2 (134 例)

割合%（該当例数/評価例数）、平均値±標準偏差（評価例数）、上段：測定値、下段：ベースラインからの変化量

a) ランダム化治療中止期への移行基準を満たさなかったがプラセボ群に割り付けられた 1 例を含む

b) FAS のうち、ランダム化治療中止期に移行しなかった被験者（ランダム化治療中止期の前に治療中止に至った被験者を含む）

c) 完全奏効：mUFC が ULN 以下

d) 全奏効：mUFC が ULN 以下又は mUFC がベースラインから 50%以上低下

投与 48 週時までの mUFC 及び血清コルチゾール濃度の推移は、図 3 及び図 4 のとおりであった。

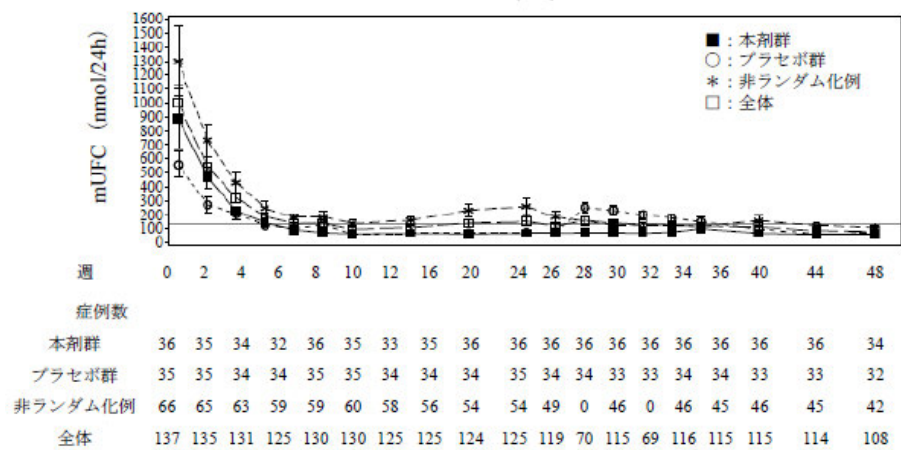


図 3 投与 48 週時までの mUFC の推移 (nmol/24 h) (平均値±標準誤差、C2301 試験 (投与 48 週時解析) : FAS)

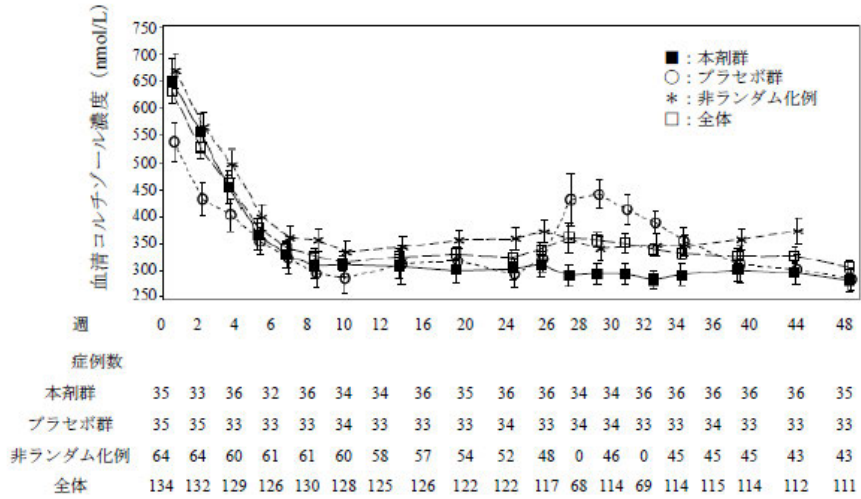


図 4 投与 48 週時までの血清コルチゾール濃度 (nmol/L) (平均値±標準誤差、C2301 試験 (投与 48 週時解析) : FAS)

日本人部分集団における個々の被験者背景は表 43、個々の被験者の mUFC 及び血清コルチゾール濃度の推移は表 44 のとおりであった。

表 43 個々の被験者背景 (C2301 試験、日本人部分集団)

投与群	RW期プラセボ群		RW期本剤群		非ランダム化例				
被験者番号	■	■	■	■	■	■	■	■	■
性別	女	男	男	女	女	女	男	女	女
年齢 (歳)	4	3	6	3	7	3	5	4	4
体重 (kg)	51.5	61.1	61.7	71.9	51.6	61.4	81.0	51.0	51.6
BMI (kg/m ²)	24.6	29.8	22.4	29.5	24.8	28.7	28.9	19.6	25.8
下垂体腺腫の 外科手術の有無	有	有	無	有	有	有	有	有	無
放射線治療歴の有無	無	有	無	無	無	無	無	無	無
罹病期間 (月)	78.49	186.78	10.84	15.90	63.70	40.77	87.52	5.03	26.32

表 44 個々の被験者におけるmUFC及び血清コルチゾール濃度の推移 (C2301試験 (試験終了時)、日本人部分集団)

評価項目	評価時期	投与群・被験者番号								
		RW期プラセボ群		RW期本剤群		非ランダム化例				
		■	■	■	■	■ a)	■ b)	■ c)	■ d)	■
mUFC (nmol/24 h)	ベースライン	443.83	361.03	476.40	1232.33	9494.07	381.47	962.40	1089.33	489.77
	投与12週時	118.70	11.10	33.63	—	—	22.10	23.30	—	197.83
	投与24週時	128.73	74.73	57.63	28.50	—	38.50	—	—	58.57
	投与34週時	231.87	188.03	46.60	46.13	—	13.23	—	—	102.60
	投与48週時	190.77	38.27	34.67	43.50	—	50.33	—	—	52.80
	投与72週時	192.40	—	44.23	—	—	49.87	—	—	10.20
	投与96週時	740.30	—	41.53	—	—	68.20	—	—	84.77
	投与120週時	317.40	—	29.10	—	—	194.07	—	—	91.60
	投与144週時	473.47	—	61.27	—	—	—	—	—	155.47
	最終評価時	1698.83	54.73	39.83	144.87	942.27	122.13	13.27	165.90	241.20
血清 コルチゾール 濃度 (nmol/L)		投与1122日	投与366日	投与1246日	投与467日	投与11日	投与839日	投与119日	投与73日	投与1173日
	ベースライン	853.0	447.0	889.0	842.0	1882.0	436.0	811.0	955.0	453.0
	投与12週時	309.0	116.0	345.0	174.0	—	157.0	130.0	—	293.0
	投与24週時	342.0	185.0	337.0	607.0	—	229.0	—	—	171.0
	投与34週時	422.0	248.0	304.0	530.0	—	91.0	—	—	171.0
	投与48週時	306.0	190.0	359.0	491.0	—	246.0	—	—	171.0
	投与72週時	381.0	—	397.0	—	—	235.0	—	—	66.0
	投与96週時	604.0	—	359.0	—	—	331.0	—	—	160.0
	投与120週時	549.0	—	389.0	—	—	458.0	—	—	201.0
	投与144週時	560.0	—	444.0	—	—	—	—	—	304.0
	最終評価時	941.0	179.0	466.0	113.0	19.3	49.7	171.0	632.0	251.0
		投与1123日	投与367日	投与1247日	投与433日	投与23日	投与840日	投与120日	投与74日	投与1175日

—: 該当なし

- a) 投与 4 日前に発現していた低カリウム血症により投与 26 日に試験を終了した。
b) 投与 756 日に発現した下垂体腫瘍により投与 840 日に試験を終了した。
c) 投与 13 日に発現した副腎機能不全により投与中止に至り、投与 120 日に試験を終了した。
d) 投与 12 日に発現した発疹により投与中止に至り、投与 74 日に試験を終了した。

安全性について、投与 48 週時解析³⁷⁾において、全集団の全体で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況、日本人部分集団の全体で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 45 及び表 46 のとおりであった。

表 45 全体で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(C2301 試験 (投与 48 週時解析)、全集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (36 例)		プラセボ群 (35 例)		非ランダム化例 (66 例)		全体 (137 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (36)	94.4 (34)	100 (35)	91.4 (32)	100 (66)	93.9 (62)	100 (137)	93.4 (128)
悪心	41.7 (15)	25.0 (9)	25.7 (9)	17.1 (6)	50.0 (33)	33.3 (22)	41.6 (57)	27.0 (37)
頭痛	27.8 (10)	11.1 (4)	20.0 (7)	2.9 (1)	43.9 (29)	16.7 (11)	33.6 (46)	11.7 (16)
疲労	22.2 (8)	19.4 (7)	28.6 (10)	22.9 (8)	31.8 (21)	21.2 (14)	28.5 (39)	21.2 (29)
副腎機能不全	22.2 (8)	22.2 (8)	25.7 (9)	25.7 (9)	31.8 (21)	30.3 (20)	27.7 (38)	27.0 (37)
上咽頭炎	19.4 (7)	0 (0)	31.4 (11)	0 (0)	19.7 (13)	0 (0)	22.6 (31)	0 (0)
嘔吐	13.9 (5)	0 (0)	14.3 (5)	5.7 (2)	30.3 (20)	13.6 (9)	21.9 (30)	8.0 (11)
グルココルチコイド欠乏症	27.8 (10)	27.8 (10)	25.7 (9)	25.7 (9)	15.2 (10)	13.6 (9)	21.2 (29)	20.4 (28)
関節痛	19.4 (7)	11.1 (4)	25.7 (9)	14.3 (5)	16.7 (11)	9.1 (6)	19.7 (27)	10.9 (15)
背部痛	22.2 (8)	5.6 (2)	37.1 (13)	8.6 (3)	9.1 (6)	1.5 (1)	19.7 (27)	4.4 (6)
下痢	11.1 (4)	0 (0)	22.9 (8)	8.6 (3)	19.7 (13)	6.1 (4)	18.2 (25)	5.1 (7)
インフルエンザ	13.9 (5)	0 (0)	22.9 (8)	0 (0)	16.7 (11)	0 (0)	17.5 (24)	0 (0)
無力症	27.8 (10)	25.0 (9)	8.6 (3)	5.7 (2)	15.2 (10)	12.1 (8)	16.8 (23)	13.9 (19)
血中コルチコトロピン増加	19.4 (7)	16.7 (6)	11.4 (4)	11.4 (4)	18.2 (12)	16.7 (11)	16.8 (23)	15.3 (21)
末梢性浮腫	19.4 (7)	5.6 (2)	14.3 (5)	8.6 (3)	13.6 (9)	7.6 (5)	15.3 (21)	7.3 (10)
発熱	11.1 (4)	0 (0)	11.4 (4)	2.9 (1)	18.2 (12)	1.5 (1)	14.6 (20)	1.5 (2)
尿路感染	16.7 (6)	0 (0)	14.3 (5)	0 (0)	13.6 (9)	0 (0)	14.6 (20)	0 (0)
食欲減退	8.3 (3)	5.6 (2)	14.3 (5)	11.4 (4)	16.7 (11)	10.6 (7)	13.9 (19)	9.5 (13)
浮動性めまい	5.6 (2)	0 (0)	8.6 (3)	8.6 (3)	21.2 (14)	7.6 (5)	13.9 (19)	5.8 (8)
ホルモン値異常	16.7 (6)	16.7 (6)	5.7 (2)	5.7 (2)	16.7 (11)	15.2 (10)	13.9 (19)	13.1 (18)
筋肉痛	5.6 (2)	2.8 (1)	17.1 (6)	5.7 (2)	16.7 (11)	7.6 (5)	13.9 (19)	5.8 (8)
低カリウム血症	8.3 (3)	8.3 (3)	8.6 (3)	2.9 (1)	18.2 (12)	12.1 (8)	13.1 (18)	8.8 (12)
発疹	19.4 (7)	0 (0)	5.7 (2)	2.9 (1)	13.6 (9)	1.5 (1)	13.1 (18)	1.5 (2)
咳嗽	11.1 (4)	0 (0)	14.3 (5)	0 (0)	12.1 (8)	0 (0)	12.4 (17)	0 (0)
高血圧	5.6 (2)	2.8 (1)	8.6 (3)	8.6 (3)	18.2 (12)	9.1 (6)	12.4 (17)	7.3 (10)
血中テストステロン増加	5.6 (2)	2.8 (1)	2.9 (1)	2.9 (1)	18.2 (12)	18.2 (12)	10.9 (15)	10.2 (14)
消化不良	5.6 (2)	0 (0)	11.4 (4)	2.9 (1)	12.1 (8)	1.5 (1)	10.2 (14)	1.5 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.1

表 46 全体で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(C2301 試験 (投与 48 週時解析)、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	全体 (9 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (9)	88.9 (8)
副腎機能不全	44.4 (4)	33.3 (3)
倦怠感	44.4 (4)	44.4 (4)
グルココルチコイド欠乏症	33.3 (3)	33.3 (3)
背部痛	33.3 (3)	11.1 (1)
発疹	33.3 (3)	11.1 (1)
便秘	22.2 (2)	0 (0)
インフルエンザ	22.2 (2)	0 (0)
食欲減退	22.2 (2)	22.2 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.1

試験終了時³⁸⁾において、全集団の全体で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況、日本人部分集団の全体で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 47 及び表 48 のとおりであった。

³⁷⁾ すべての被験者が投与 48 週時の評価を終了した時点又はそれ以前に試験を中止した時点をデータカットオフ日 (2018 年 2 月 21 日) とし、投与 48 週時解析が行われた (本剤の曝露期間 (平均値±標準偏差) : 80.3±44.02 週)。したがって、当該データには、投与 48 週までのデータに加え、継続期以降のデータカットオフ時点までのデータも含む。

³⁸⁾ 本剤の曝露期間 (平均値±標準偏差) : 119.0±66.56 週

表 47 全集団で 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(C2301 試験 (試験終了時)、全集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (137 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (137)	92.7 (127)
悪心	45.3 (62)	28.5 (39)
頭痛	36.5 (50)	12.4 (17)
疲労	32.8 (45)	23.4 (32)
副腎機能不全	29.2 (40)	28.5 (39)
嘔吐	24.8 (34)	10.2 (14)
上咽頭炎	24.1 (33)	0 (0)
関節痛	21.2 (29)	10.9 (15)
背部痛	21.2 (29)	4.4 (6)
血中コルチコトロピン増加	20.4 (28)	19.0 (26)
グルココルチコイド欠乏症	20.4 (28)	19.7 (27)
下痢	19.7 (27)	5.8 (8)
無力症	19.7 (27)	16.8 (23)
インフルエンザ	19.0 (26)	0 (0)
浮動性めまい	19.0 (26)	8.8 (12)
尿路感染	18.2 (25)	0 (0)
高血圧	17.5 (24)	8.0 (11)
末梢性浮腫	16.1 (22)	7.3 (10)
食欲減退	16.1 (22)	10.2 (14)
発疹	15.3 (21)	2.2 (3)
発熱	15.3 (21)	1.5 (2)
筋肉痛	14.6 (20)	6.6 (9)
咳嗽	14.6 (20)	0 (0)
低カリウム血症	13.1 (18)	8.8 (12)
腹痛	13.1 (18)	2.2 (3)
ホルモン値異常	13.1 (18)	12.4 (17)
血中テストステロン増加	11.7 (16)	10.9 (15)
貧血	10.9 (15)	4.4 (6)
消化不良	10.9 (15)	1.5 (2)
上気道感染	10.2 (14)	0 (0)
四肢痛	10.2 (14)	3.6 (5)
口腔咽頭痛	10.2 (14)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.22.1

表 48 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(C2301 試験 (試験終了時)、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (9 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (9)	88.9 (8)
倦怠感	44.4 (4)	44.4 (4)
副腎機能不全	44.4 (4)	33.3 (3)
グルココルチコイド欠乏症	33.3 (3)	33.3 (3)
背部痛	33.3 (3)	11.1 (1)
発疹	33.3 (3)	11.1 (1)
便秘	22.2 (2)	0 (0)
インフルエンザ	22.2 (2)	0 (0)
食欲減退	22.2 (2)	22.2 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.22.1

死亡例は、2 例 (心肺不全、自殺既遂) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、40.1% (55/137 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は、副腎機能不全 8 例、下垂体腫瘍 6 例、急性副腎皮質機能不全、胃腸炎、各 4 例、腹痛、頭痛、インフルエンザ、良性の下垂体腫瘍、第 6 脳神経麻痺、各 3 例、不安、胆石症、胆嚢炎、グルココルチコイド欠乏症、肺炎、下垂体の悪性腫瘍、各 2 例であった。このうち、23 例 (急性副腎皮質機能不全 3 例、良性の下垂体腫瘍、副腎機能不全、各 2 例、胆石症、過量投与/副腎機能不全、自己免疫性好中球減少症、好中球減少症、腹痛、副腎機能不全/頭部損傷、血中コルチコトロピン増加/下垂体腫瘍、低カリウム血症/副腎機能不全、片頭痛/

副腎機能不全、腫瘍湿潤/第 6 脳神経麻痺、食欲減退/悪心/副腎機能不全、下垂体腫瘍（日本人）、急性副腎機能不全/呼吸不全（日本人）、グルココルチコイド欠乏症、グルココルチコイド欠乏症/胃腸炎、副腎機能不全/頭痛/下垂体梗塞/副腎機能不全/第 6 脳神経麻痺、各 1 例）の事象は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は 18.2%（25/137 例）に認められ、2 例以上に発現した事象は、下垂体腫瘍、副腎機能不全、下垂体の良性腫瘍、各 5 例、頭痛、第 6 脳神経麻痺、下垂体の悪性腫瘍、各 2 例であった。このうち、18 例（良性の下垂体腫瘍 3 例、副腎機能不全 3 例（うち日本人 1 例）、低ナトリウム血症、血中コルチコトロピン増加/下垂体腫瘍、四肢痛/疲労、低カリウム血症/副腎機能不全、拡張期血圧上昇/収縮期血圧上昇、無力症、腫瘍湿潤/第 6 脳神経麻痺、心電図 QT 延長、下垂体腫瘍（日本人）、発疹（日本人）、嘔吐/頭痛/下垂体梗塞/副腎機能不全/第 6 脳神経麻痺、頭痛/脳神経不全麻痺/良性の下垂体腫瘍、各 1 例）の事象は副作用と判断された。

バイタルサインについて、臨床的に注目すべき異常は認められなかった。心電図所見では、中央検査機関での心臓専門医師による判読で QTcF 間隔が 480 ms 超の被験者は認められなかった。

7.3 国内第 II 相試験（CTD5.3.5.2-3 及び 4：C1201 試験＜2015 年 9 月～2018 年 10 月＞）

クッシング症候群患者（クッシング病を除く、目標被験者数 10 例）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については「6.2.3.3 国内第 II 相試験」の項を参照）。

主な選択基準は、以下の①～③の基準を満たす 18 歳以上 85 歳以下の、クッシング病を除くクッシング症候群と診断された患者³⁹⁾とされた（①異所性 ACTH 産生腫瘍、副腎腺腫、副腎癌、AIMAH 又は PPNAD と診断⁴⁰⁾されており、クッシング病ではないこと、②スクリーニング期の mUFC が ULN²⁵⁾の 1.3 倍を上回っていること、③5 カ月以上疾患の安定性が維持されると予想される患者）。

本試験は、第 1 期（12 週）、第 2 期（36 週）及び任意の継続期⁴¹⁾で構成された。

用法・用量は、第 1 期では、開始用量として本剤 2 mg を 1 日 2 回経口投与とされ、投与 4 週までは 1 週間毎に、それ以降は 2 週間毎に、朝の血清中コルチゾール値又は mUFC に基づき、表 49 の基準に従って、5 mg、10 mg、20 mg 又は 30 mg の範囲で 1 用量レベルずつ用量調節された。なお、患者の状態がコントロールされた場合は、中間用量（3 mg、7 mg 又は 15 mg）を選択することも可能とされた。第 2 期では、忍容性が認められ、継続投与に同意した被験者を対象に、本剤を第 1 期で決定された投与量で 1 日 2 回経口投与とされ、必要に応じて、治験担当医師の判断により用量調節された。本試験における投与 48 週までの各投与時期における 1 日あたりの投与量別の被験者数は、表 50 のとおりであった。

39) ベースライン時までに以下のウォッシュアウト期間を終了していることとされた。

- ・メチラボン、トリロスタン、ケトコナゾール：1 週間
- ・ミフェプリストン：4 週間
- ・ミトタン：6 カ月
- ・その他の薬物治療を実施中の患者：30 日間（悪性腫瘍の治療は 4 週間）又は薬剤の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方

40) 各病型は、それぞれ以下の基準を満たすこととされた。

- ・異所性 ACTH 産生腫瘍：少量 DEX 抑制試験により血清コルチゾールが抑制されず、MRI 等で下垂体腺腫の所見が認められないこと
- ・副腎腺腫：大量 DEX 抑制試験により血清コルチゾールが抑制されず、CT 又は MRI で副腎腫瘍の所見が認められること
- ・副腎癌：CT 又は MRI で副腎癌の所見が認められること
- ・AIMAH 又は PPNAD：大量 DEX 抑制試験により血清コルチゾールが抑制されず、CT 又は MRI で両側副腎多発性過形成の所見が認められること

41) 任意の継続投与期は、最後の被験者の投与 72 週時の評価を終了した時点又は投与 72 週以前の中止時までとされた。

表 49 用量調節の基準 (C1201 試験：用量調節期)

基準	用量調節
朝の血中コルチゾール値又は mUFC が ULN 超	増量 ^{a)}
朝の血中コルチゾール値又は mUFC が基準範囲内であり、低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候がない	維持
朝の血中コルチゾール値又は mUFC が LLN 未満又は 低コルチゾール血症や副腎機能不全の徴候があり、かつ朝の血中コルチゾール値又は mUFC が基準範囲内の下限側	減量 ^{b)}

血中コルチゾール値は、各実施医療機関により測定され、基準値は各実施医療機関での規定が用いられた。UFC は 1 週間以内に 3 回の 24 時間蓄尿から 3 つのサンプルを採取して中央検査機関で測定され、その平均値を mUFC とした。UFC の基準範囲は 11~138 nmol/24h とされた。

a) 投与 4 週までの最大投与量は本剤 1 回 10 mg を 1 日 2 回とされ、1 回 10 mg から 20 mg へ増量する場合は、2 週間の間隔を取ることでとされた。

b) 本剤 1 回 2 mg を 1 日 2 回の投与で低コルチゾール血症が発症した場合、1 回 1 mg を 1 日 2 回、必要に応じて更に低い用量（例：1 回 1 mg を 1 日 1 回又は 2 日に 1 回）への減量は可能とされた。

表 50 投与 48 週までの各投与時点における 1 日あたりの投与量別の被験者数 (C1202 試験 (試験終了時)：安全性解析対象集団)

各投与時期	例数	0< ≤1 mg	1< ≤2 mg	2< ≤3 mg	3< ≤4 mg	4< ≤5 mg	5< ≤10 mg
投与 2 週時	8	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)	50.0 (4)
投与 4 週時	8	0 (0)	37.5 (3)	0 (0)	25.0 (2)	0 (0)	25.0 (2)
投与 8 週時	7	14.3 (1)	42.9 (3)	0 (0)	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)
投与 12 週時	4	50.0 (2)	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	0 (0)	0 (0)
投与 26 週時	2	50.0 (1)	50.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与 34 週時	2	50.0 (1)	50.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与 48 週時	2	50.0 (1)	50.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

割合% (該当例数)、ただし、1 日あたりの投与量が 0 mg の被験者を除く

総投与例数 9 例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。第 1 期を完了した 7 例のうち、4 例が第 2 期に移行し、そのうち 2 例が任意の継続期に移行した。第 1 期での中止例は 2 例であり、中止理由はいずれも有害事象であった。第 2 期での中止例は 2 例であり、中止理由はいずれも被験者又は代諾者による判断であった。組み入れられた病型の内訳等は、表 51 のとおりであった。

表 51 被験者背景 (C1201 試験：FAS)

被験者番号	AIMAH								
病型	AIMAH	副腎腺腫					異所性 ACTH 産生腫瘍		
性別	女	女	女	女	女	女	男	女	男
年齢 (歳)	21	41	41	41	51	61	31	71	71
体重 (kg)	51.2	81.5	101.5	51.2	61.0	41.0	71.1	51.0	51.3
BMI (kg/m ²)	23.9	32.2	38.2	21.2	22.4	19.3	24.3	22.2	24.7
腫瘍の外科的手術の有無	無	無	無	無	無	無	有	無	無
放射線治療歴の有無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
メチラポンでの前治療の有無	有	無	有	無	無	無	有	有	有

有効性について、主要評価項目である個々の被験者におけるベースラインから投与 12 週時までの mUFC の変化率、及び血清コルチゾール濃度の推移は表 52 のとおりであり、全被験者で mUFC の低下が認められた。

表 52 個々の被験者における mUFC 及び血清コルチゾール濃度の推移 (C1201 試験 (試験終了時): FAS)

評価項目	評価時期	病型・被験者番号								
		AIMAH	副腎腺腫					異所性ACTH産生腫瘍		
mUFC (nmol/24 h)	ベースライン	7469.0	277.9	431.8	841.8	516.0	298.2	10595.6	7804.8	1926.5
	投与4週時	47.9	26.1	153.6	188.9	193.7	182.5	635.8	305.6 ^{a)}	210.3
	投与8週時	13.3	539.0	37.4	9.6	9.0	107.8	275.2	—	723.5
	投与12週時	77.1	6.2	23.9	71.5 ^{a)}	93.9 ^{a)}	141.2 ^{a)}	108.1	—	82.0 ^{a)}
	変化率 (%) ^{b)}	—99.0	—97.8	—94.5	—91.5 ^{b)}	—81.8 ^{b)}	—52.6 ^{b)}	—99.0	—96.1 ^{b)}	—95.7 ^{b)}
	投与24週時	40.9	—	—	—	—	—	893.6	—	—
	投与48週時	67.5	—	—	—	—	—	955.1	—	—
血清 コルチゾール 濃度 (nmol/L)	ベースライン	828	428	309	535	345	375	1330	1286	693
	投与4週時	171	306	229	464	326	320	591	558 ^{c)}	287
	投与8週時	108	417	155	163	113	304	408	—	450
	投与12週時	221	94	152	235 ^{c)}	315 ^{c)}	362 ^{c)}	381	—	328 ^{c)}
	投与24週時	257	552 ^{c)}	174 ^{c)}	—	—	—	403	—	—
	投与48週時	248	—	—	—	—	—	469	—	—
	投与72週時	304	—	—	—	—	—	853 ^{c)}	—	—

—: 該当なし

a) 投与中止時 (被験者番号: 投与80日、: 投与82日、: 投与82日、: 投与30日、: 投与61日) の値

b) ベースラインから投与12週時までの変化率。ただし、被験者番号、及びでは投与中止時の値を用いて算出された。

c) 投与中止時 (被験者番号: 投与138日、: 投与168日、: 投与84日、: 投与85日、: 投与85日、: 投与477日、: 投与33日、: 投与64日) の値

また、投与48週時までの主な副次評価項目の結果は、表53のとおりであった。

表 53 投与48週時までの主な副次評価項目の結果 (C1201 試験 (試験終了時): FAS)

評価項目	投与12週時	投与24週時	投与48週時
完全奏効率 ^{a)}	66.7 (6/9)	66.7 (2/3)	50.0 (1/2)
全奏効率 ^{b)}	77.8 (7/9)	100.0 (3/3)	100.0 (2/2)

奏効率: 割合% (該当例数/評価例数)

a) 完全奏効: mUFC が ULN 以下

b) 全奏効: mUFC が ULN 以下又は mUFC がベースラインから 50%以上低下

安全性について、2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表54のとおりであった。

表 54 2例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (C1201 試験 (試験終了時): 安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (9例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (9)	88.9 (8)
副腎機能不全	77.8 (7)	66.7 (6)
倦怠感	33.3 (3)	33.3 (3)
上咽頭炎	33.3 (3)	0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	33.3 (3)	22.2 (2)
便秘	22.2 (2)	11.1 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22.2 (2)	22.2 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22.2 (2)	22.2 (2)
血中アルカリホスファターゼ増加	22.2 (2)	11.1 (1)
低カリウム血症	22.2 (2)	0 (0)
ざ瘡様皮膚炎	22.2 (2)	22.2 (2)
そう痒症	22.2 (2)	0 (0)
発疹	22.2 (2)	11.1 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver 21.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、4例 (副腎機能不全2例、心筋梗塞、肺炎、精神症状、各1例) に認められ、副腎機能不全の2例が副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、3例 (心筋梗塞、反応性精神病、腹部膨満、各1例) に認められ、腹部膨満の1例が副作用と判断された。

バイタルサインについて、臨床的に注目すべき異常は認められなかった。心電図所見では、QTcF 間隔が 480 ms 超の被験者は 1 例に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。クッシング症候群は、本邦での患者数が約 1250 例と推定されている希少疾患であり（「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研究班，平成 10 年度調査分科会研究報告書，1999）、長期にわたる高コルチゾール血症は、死に至る危険性もあるため、倫理的配慮から長期間のプラセボ投与は適切ではないと考えられた。したがって、クッシング病患者を対象とした国際共同第 III 相試験（C2301 試験）はランダム化治療中止デザインとして実施した。その結果、主要評価項目である RW 期終了時（投与 34 週時）の完全奏効率について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（表 41）。また、主要な副次評価項目である維持期（投与 12 週時以降）に増量した場合は非奏効としたときの投与 24 週時の完全奏効率とその 95%信頼区間は、52.6 [43.9, 61.1] % (72/137 例) であり、95%信頼区間の下限值が事前に規定した閾値³⁶⁾を超えていた。投与 48 週時までの奏効率の推移は表 42 のとおりであり、全体における完全奏効率はプラセボ群が設定された RW 期（投与 26～34 週）では他の評価時点と比較して低かったが、投与期間を通して維持された。

mUFC の推移について、投与 6 週時に ULN 付近まで低下し、非ランダム化例の投与 20～26 週時及びプラセボ群の投与 28～36 週時を除き、投与 6 週時以降、試験期間を通して mUFC は概ね ULN 以下で推移した（図 3）。1 日投与量との関係について、用量調節期終了時（投与 12 週時）以降は本剤の平均 1 日投与量は、10～12 mg/日付近で推移し、mUFC の平均値は概ね ULN 以下で維持された（図 5）。

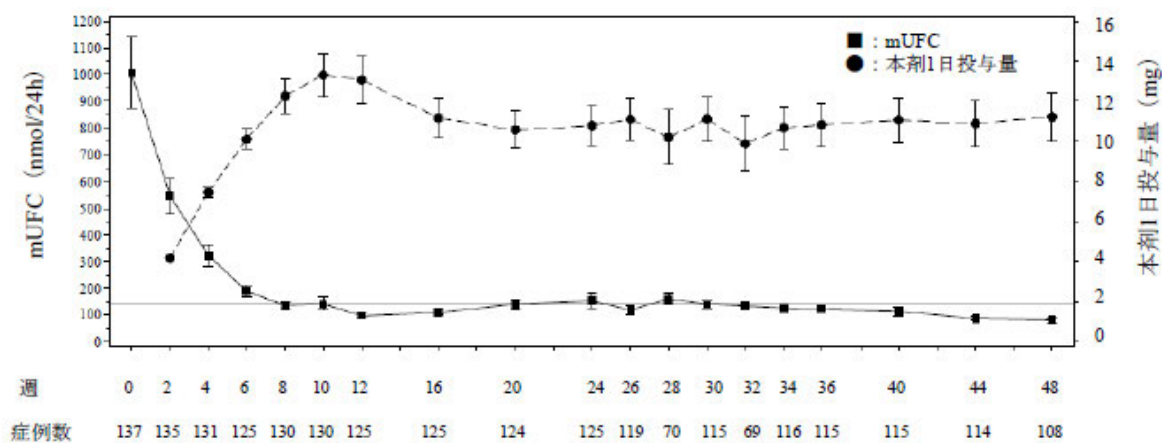


図5 投与 48 週時までの mUFC (nmol/24 h) と本剤 1 日投与量 (mg) の推移
(平均値±標準誤差、C2301 試験 (投与 48 週時解析) : FAS)

クッシング病患者を対象とした国際共同第 II 相試験（C2201 試験）において、パート 1 の PAS²⁸⁾における投与 10 週時では、全被験者が奏効例（mUFC が ULN 以下又は mUFC がベースラインから 50%以上低下）であった。パート 2 の投与 22 週時までの奏効率及び mUFC は表 33 及び図 1 のとおり、投与 22 週以降も試験期間を通して維持された（表 34 及び図 2）。

日本人部分集団における有効性については、以下のように検討した。クッシング症候群患者の病態及び症状に民族差は報告されておらず、診断基準は国内外で同様である（J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:

5593-602、J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526-40、「クッシング病の診断の手引き（平成 30 年度改訂）」：厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 2019、クッシング症候群診療マニュアル 改訂第 2 版：診断と治療社; 2015）。病型について、欧米ではクッシング症候群の大部分が ACTH 依存性で、クッシング病がクッシング症候群の 66～67%を占め、次いで ACTH 非依存性が 22～24%、異所性 ACTH 産生腫瘍が 6～12%と報告されている（Eur J Endocrinol 2017; 176: 613-24、World J Surg 2008; 32: 659-77）。一方、本邦では副腎腺腫が 47.1%と最も多く、次いでクッシング病が 35.8%、副腎結節性過形成が 5.8%（AIMAH、PPNAD を含む）、異所性 ACTH 産生腫瘍が 3.6%、副腎癌が 1.7%と報告されている（Biomed Pharmacother 2000; 54 Suppl 1: 164-8、「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研究班, 平成 10 年度調査分科会研究報告書, 1999）。治療については、高コルチゾール血症が患者の臨床症状及び予後に重大な影響を及ぼすことから、コルチゾール濃度を正常化させることが第一の治療目標である。国内外ともに、治療の第一選択は原因となる病変の外科的切除であり、何らかの理由により外科的切除ができない場合や切除後に寛解に至らなかった場合には、薬物療法及び放射線療法が選択される。また、速やかな高コルチゾール血症の是正が必要な場合にも薬物療法が適応となる（J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2807-31、クッシング症候群診療マニュアル 改訂第 2 版：診断と治療社; 2015）。以上より、国内外でクッシング症候群の病型分布に差異は認められるが、病態及び症状に民族差はなく、治療目標及び治療体系に国内外で大きな違いは認められないと考える。

内因性民族的要因については、日本人では外国人と比較して本薬の曝露量は高かったが（「6.R.1 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）、いずれの試験も本剤は低用量から投与を開始し、血中又は尿中コルチゾール値、臨床症状等に基づき維持用量まで用量調節された。C2301 試験における日本人部分集団と全集団のベースラインの被験者背景は、表 55 のとおりであった。クッシング病と診断されてから治験薬投与までの期間の中央値は全集団と比べて日本人部分集団でやや短かったが、両集団ともに大部分の被験者が持続又は再発のクッシング病であった。ベースラインの mUFC の平均値は、全集団と比べて日本人部分集団で高い傾向にあったが、mUFC の中央値は両集団ともに ULN の約 3.5 倍と同程度であった。したがって、全集団と日本人部分集団で本剤の有効性及び安全性の評価に影響を与えると考えられる違いはみられなかった。

表 55 ベースラインの被験者背景（C2301 試験：FAS）

項目		日本人部分集団 (9 例)	全集団 (137 例)
年齢 (歳)		46.0±14.32	41.2±12.98
体重 (kg)		63.6±10.58	80.8±22.44
BMI (kg/m ²)		26.0±3.54	30.3±7.76
性別 ^{a)}	男性	33.3 (3)	22.6 (31)
	女性	66.7 (6)	77.4 (106)
罹病期間 (月) ^{b)}		40.8 (5.0, 186.8)	47.2 (2.1, 286.7)
クッシング病の 状態 ^{a)}	De novo	22.2 (2)	12.4 (17)
	持続又は再発	77.8 (7)	87.6 (120)
下垂体腫瘍摘出術歴あり ^{a)}		77.8 (7)	87.6 (120)
前治療薬投与あり ^{a)}		100 (9)	95.6 (131)
放射線治療歴あり ^{a)}		11.1 (1)	16.1 (22)
mUFC (nmol/24 h) ^{b)}		489.8 (361.0, 9494.1)	476.4 (35.6, 9611.6)

平均値±標準偏差

a) 割合% (例数)、b) 中央値 (範囲)

C2301 試験の主要評価項目である RW 期終了時（投与 34 週時）の完全奏効率は、日本人部分集団のプラセボ群で 0% (0/2 例)、本剤群で 50.0% (1/2 例)、また、維持期（投与 12 週時以降）に増量した場

合は非奏効としたときの投与 24 週時の完全奏効率とその 95%信頼区間は、44.4 [13.7, 78.8] % (4/9 例) と、全集団と同様の傾向であった。また、個々の被験者における mUFC 及び血清コルチゾール濃度の推移は表 44 のとおりであり、ほとんどの被験者で試験期間を通して mUFC の低下が維持された。また、C2201 試験（パート 2）では日本人被験者 2 例が組み入れられ、各被験者での mUFC の推移は表 36 のとおりであり、1 例は投与 22 週時で完全奏効であった。もう 1 例は投与 2 日及び 8 日に発現した副作用（丘疹/下痢/筋力低下/倦怠感/悪心）により投与中止に至ったが、本剤投与後に mUFC の低下が認められた。

当該結果等から、日本人部分集団においても、全集団と同様に本剤の有効性が期待できると考える。

クッシング病以外のクッシング症候群に対する本剤の有効性について、クッシング病を除くクッシング症候群患者を対象とした国内第 II 相試験（C1201 試験）において、個々の被験者における mUFC の推移は表 52 のとおりであり、すべての被験者で本剤投与により mUFC はベースラインから低下した。第 1 期を完了した 7 例のうち副腎腺腫の 1 例を除き、ベースラインから投与 12 週時までの mUFC の変化率は 80%超であった。したがって、クッシング病を対象とした C2301 試験と同様の mUFC の低下作用が C1201 試験でも認められており、本剤は CYP11B1 を阻害することで副腎でのコルチゾール生合成を阻害することを踏まえると、C1201 試験では副腎癌患者及び PPNAD 患者の組入れはなかったものの、原疾患によらず、すべての内因性クッシング症候群患者において本剤の有効性が期待され则认为る。

機構は、以下のように考える。C2301 試験において、主要評価項目とされた RW 期終了時（投与 34 週時）の完全奏効率について、プラセボ群に対する本剤の優越性が示され、主要な副次評価項目とされた維持期に増量した場合は非奏効としたときの投与 24 週時の完全奏効率も事前に規定した閾値を超えていた。また、C2201 試験も含め、長期にわたり mUFC は概ね ULN 以下で推移していることを確認した。日本人における有効性についても、限られた症例数での検討ではあるが、全集団と比較して大きな違いは認められていない。以上の結果等から、本剤のクッシング病に対する有効性は示されたと解釈して差し支えない。また、クッシング病を除くクッシング症候群を対象とした C1201 試験においても、C2301 試験と同様に mUFC 等の低下が認められており、本剤は CYP11B1 の阻害によるコルチゾール生合成を阻害する薬剤であることも踏まえると、クッシング病以外のクッシング症候群に対する本剤の有効性についても期待できる。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。患者を対象とした 3 試験（C2301 試験、C2201 試験（パート 2）及び C1201 試験）における有害事象の発現状況は、表 56 のとおりであった。クッシング病患者を対象とした C2301 試験及び C2201 試験（パート 2）において、比較的良好にみられた有害事象の多くは主に本剤の作用機序及び原疾患に起因する事象であり、その多くは治験薬の休薬又は用量調節、処置等により管理可能であった。死亡例は、C2301 試験の投与 48 週時解析で 1 例（自殺既遂）、その後試験終了時まで新たに 1 例（心肺不全）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象として認められた主な事象は副腎機能不全であり、多くは治験薬の休薬又は用量調節等を行うことで投与継続が可能であった。C2301 試験及び C2201 試験に組み入れられた日本人被験者数は限られているが、C2301 試験の日本人部分集団での安全性プロファイルは、低コルチゾール血症関連事象の発現割合が高い傾向であったことを除き、全集団と同様であり、C2201 試験の日本人被験者でも新たな安全性

の懸念となる事象は認められなかった。クッシング病を除くクッシング症候群患者を対象とした C1201 試験において比較的好くみられた有害事象の多くは、クッシング病を対象とした試験と同様、主に本剤の作用機序及び原疾患に起因する事象であり、いずれも治験薬の休薬又は用量調節、処置等により管理可能であったことから、クッシング病患者での安全性プロファイルと大きな違いはなく、クッシング病以外のクッシング症候群で新たな安全性の懸念は認められなかった。

表 56 有害事象の発現状況 (C2301 試験、C2201 試験 (パート 2)、C1201 試験)

事象名	C2301 試験 (投与 48 週時解析)		C2201 試験 (パート 2) (コア期)		C2201 試験 (パート 2) (4 年時解析)	C1201 試験 (9 例)
	全集団 (137 例)	日本人部分集団 (9 例)	拡大コホート (15 例)	追跡コホート (4 例)	(19 例)	
有害事象	100 (137)	100 (9)	93.3 (14)	100 (4)	100 (19)	100 (9)
副作用	93.4 (128)	88.9 (8)	93.3 (14)	75.0 (3)	94.7 (18)	88.9 (8)
Grade 3/4 の有害事象 ^{a)}	56.9 (78)	33.3 (3)	26.7 (4)	75.0 (3)	63.2 (12)	66.7 (6)
重篤な有害事象	36.5 (50)	22.2 (2)	13.3 (2)	0 (0)	31.6 (6)	44.4 (4)
投与中止に至った有害事象	13.1 (18)	33.3 (3)	6.7 (1)	0 (0)	15.8 (3)	33.3 (3)
休薬又は用量調節を要した事象	77.4 (106)	66.7 (6)	46.7 (7)	50.0 (2)	78.9 (15)	77.8 (7)
胃腸障害 (SOC)	68.6 (94)	44.4 (4)	46.7 (7)	75.0 (3)	68.4 (13)	44.4 (4)
低コルチゾール血症関連事象 ^{b)}	51.1 (70)	77.8 (7)	26.7 (4)	50.0 (2)	42.1 (8)	77.8 (7)
QT 延長関連事象 ^{c)}	3.6 (5)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)
不整脈性事象 ^{d)}	0.7 (1)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)
副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象 ^{e)}	51.8 (71)	22.2 (2)	33.3 (5)	75.0 (3)	57.9 (11)	33.3 (3)
下垂体腫瘍増大関連事象 ^{f)}	10.9 (15)	11.1 (1)	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

MedDRA/J ver.20.1 : C2301 試験 (投与 48 週時解析)、MedDRA/J ver.16.1 : C2201 試験 (パート 2、コア期)、MedDRA/J ver.20.1 : C2201 試験 (パート 2、投与 4 年時解析)、MedDRA/J ver.21.1 : C1201 試験、b)~f)は MedDRA/J ver.22.1 の定義で記載

a) 有害事象の重症度は、CTCAE (ver.4.03 : C2301 及び C1201 試験、ver.4.0 : C2201 試験) を使用し、治験担当医師により評価された。

CTCAE 用語に合致しない有害事象の場合は、全般的な Grade 判定基準 (Grade 1~4 : 軽度、中等度、重度、極めて重度 (生命を脅かす又は活動不能とする事象) に該当) に準じて分類、判断された。

b) PT のアジソン病、副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール減少、続発性副腎皮質機能不全、ステロイド離脱症候群、原発性副腎機能不全、グルココルチコイド減少、グルココルチコイド欠乏症、コルチゾール欠乏に該当する事象

c) PT の心電図 QT 延長、QT 延長症候群、心電図 QT 間隔異常に該当する事象

d) PT の心停止、心肺停止、意識消失、突然死、失神、トルサード ド ポアント、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈、心突然死、心臓死、心細動、心室性頻脈性不整脈に該当する事象

e) PT のご瘡、血中カリウム減少、拡張期血圧上昇、血圧上昇、収縮期血圧上昇、男性型多毛症、高血圧、多毛症、低カリウム血症、低カリウム血症候群、浮腫、11-デオキシコルチコステロン増加、11-デオキシコルチゾール増加、後天性見かけの鉱質コルチコイド過剰、アンドロゲン性脱毛症、アンドロゲン増加、血中ナトリウム増加、血中遊離テストステロン増加、血中テストステロン増加、内分泌性高血圧、全身性浮腫、毛髪成長異常、ヒドロキシコルチコステロイド増加、尿中ヒドロキシコルチコステロイド増加、アンドロゲン過剰症、高ナトリウム血症、限局性浮腫、末梢性浮腫に該当する事象

f) PT の複視、外眼筋不全麻痺、下垂体梗塞、視野欠損、下垂体肥大、海綿静脈洞症候群、ACTH 産生性下垂体腫瘍、視交叉症候群、第 3 脳神経障害、第 3 神経損傷、第 3 脳神経不全麻痺、第 4 脳神経障害、第 4 神経損傷、第 4 脳神経麻痺、第 4 脳神経不全麻痺、微小血管性脳神経麻痺、新生物進行、新生物再発、視神経圧迫、下垂体卒中、下垂体出血、下垂体腫瘍、下垂体の良性腫瘍、再発下垂体腫瘍、腫瘍性圧迫、腫瘍浸潤、第 6 脳神経障害、第 6 神経損傷、第 6 脳神経麻痺、第 6 脳神経不全麻痺に該当する事象

C2301 試験及び C1201 試験における投与時期別の有害事象の発現状況は、表 57 のとおりであった。

有害事象及び副作用について、長期の投与に伴って発現割合及び単位時間あたりの発現例数が増加する傾向は認められなかった。いずれの試験においても、比較的好くみられた事象の多くは投与 0~12 週に発現した。発現割合が高かった低コルチゾール血症関連事象の発現時期は、大部分が投与 0~12 週であり、副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象についても長期の投与に伴って発現割合及び単位時間あたりの発現例数が増加する傾向は認められなかった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象について、原疾患である下垂体腫瘍を除き、長期の投与に伴って明らかに発現割合が高くなる事象はなかった。したがって、いずれの試験でも特定の時期に発現リスクが高くなる傾向が認められる事象はなく、両試験で異なる傾向は認められなかった。

表 57 投与時期別の有害事象の発現状況（C2301 試験、C1201 試験）

事象名	C2301 試験（投与 48 週時解析）			C1201 試験		
	投与 0～12 週 (137 例)	投与 12～26 週 (130 例)	投与 26 週超 (118 例)	投与 0～12 週 (9 例)	投与 12～26 週 (4 例)	投与 26 週超 (2 例)
有害事象	95.6 (131) 1554.0	82.3 (107) 692.0	91.5 (108) 360.6	100 (9) 2365	100 (4) 510.8	100 (2) 1107
副作用	80.3 (110) 680.4	55.4 (72) 299.0	69.5 (82) 115.9	88.9 (8) 1103	50.0 (2) 220.7	50.0 (1) 79.2
Grade 3/4 の有害事象 ^{a)}	31.4 (43) 156.0	20.8 (27) 85.7	37.3 (44) 38.5	66.7 (6) 534.5	25.0 (1) 90.6	50.0 (1) 58.3
重篤な有害事象	12.4 (17) 55.7	10.8 (14) 42.3	25.4 (30) 22.7	33.3 (3) 192.2	0 (0) 0	50.0 (1) 58.3
投与中止に至った有害事象	4.4 (6) 18.9	5.4 (7) 20.5	5.9 (7) 4.6	11.1 (1) 54.2	0 (0) 0	100 (2) 118.8
休薬又は用量調節を要した事象	51.8 (71) 288.2	27.7 (36) 124.6	61.0 (72) 78.5	77.8 (7) 724.3	50.0 (2) 220.7	50.0 (1) 79.2
胃腸障害 (SOC)	47.4 (65) 283.4	26.9 (35) 118.5	39.8 (47) 44.7	22.2 (2) 110.0	25.0 (1) 91.8	100 (2) 1107
低コルチゾール血症関連事象 ^{a)}	30.7 (42) 150.7	17.7 (23) 74.1	30.5 (36) 27.9	66.7 (6) 450.9	25.0 (1) 99.3	50.0 (1) 58.3
QT 延長関連事象 ^{a)}	0.7 (1) 3.1	1.5 (2) 5.8	1.7 (2) 1.3	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
催不整脈性事象 ^{a)}	0.7 (1) 3.1	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0
副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象 ^{a)}	39.4 (54) 204.7	17.7 (23) 72.1	23.7 (28) 20.7	11.1 (1) 55.1	25.0 (1) 95.9	50.0 (1) 79.2
下垂体腫瘍増大関連事象 ^{a)}	0.7 (1) 3.1	4.6 (6) 17.5	8.5 (10) 6.4	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人年あたりの発現例数

MedDRA/J ver.20.1：C2301 試験（投与 48 週時解析）、MedDRA/J ver.21.1：C1201 試験

a) 表 56 の a)～f)と同様

長期投与時の安全性について、本剤の投与期間として 2 年を超える期間で検討された C2301 試験及び C2201 試験（パート 2）の試験終了時の有害事象の発現状況は表 58 のとおりであり、いずれの試験についても主要期間と試験終了時とで大きな違いはなかった。また、C2301 試験の投与期間別の有害事象の発現状況は表 59 のとおりであり、長期の投与に伴って、発現割合及び単位時間あたりの発現例数が増加する傾向は認められなかった。したがって、投与期間の延長に伴う新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 58 長期投与時の有害事象の発現状況（C2301 試験、C2201 試験（パート 2））

事象名	C2301 試験 (137 例)				C2201 試験（パート 2） (19 例)			
	投与 48 週時解析		試験終了時		コア期		試験終了時	
	全体	Grade 3/4 ^{a)}	全体	Grade 3/4 ^{a)}	全体	Grade 3/4 ^{a)}	全体	Grade 3/4 ^{a)}
有害事象	100 (137)	56.9 (78)	100 (137)	60.6 (83)	94.7 (18)	36.8 (7)	100.0 (19)	63.2 (12)
副作用	93.4 (128)	31.4 (43)	92.7 (127)	33.6 (46)	89.5 (17)	31.6 (6)	94.7 (18)	42.1 (8)
重篤な有害事象	36.5 (50)	28.5 (39)	40.1 (55)	32.8 (45)	10.5 (2)	10.5 (2)	31.6 (6)	26.3 (5)
投与中止に至った有害事象	13.1 (18)	8.0 (11)	18.2 (25)	12.4 (17)	5.3 (1)	5.3 (1)	15.8 (3)	5.3 (1)
休薬又は用量調節を要した事象	77.4 (106)	28.5 (39)	80.3 (110)	30.7 (42)	47.4 (9)	10.5 (2)	78.9 (15)	26.3 (5)
胃腸障害 (SOC)	68.6 (94)	7.3 (10)	72.3 (99)	10.9 (15)	52.6 (10)	5.3 (1)	68.4 (13)	15.8 (3)
低コルチゾール血症関連事象 ^{a)}	51.1 (70)	10.2 (14)	54.0 (74)	10.9 (15)	31.6 (6)	5.3 (1)	57.9 (11)	10.5 (2)
QT 延長関連事象 ^{a)}	3.6 (5)	0.7 (1)	3.6 (5)	0.7 (1)	5.3 (1)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)
催不整脈性事象 ^{a)}	0.7 (1)	0.7 (1)	1.5 (2)	1.5 (2)	5.3 (1)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)
副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象 ^{a)}	51.8 (71)	16.1 (22)	58.4 (80)	16.8 (23)	42.1 (8)	10.5 (2)	57.9 (11)	21.1 (4)
下垂体腫瘍増大関連事象 ^{a)}	10.9 (15)	5.1 (7)	16.1 (22)	8.8 (12)	0 (0)	0 (0)	10.5 (2)	5.3 (1)

発現割合%（発現例数）

MedDRA/J ver.20.1：C2301 試験（投与 48 週時解析）、MedDRA/J ver.22.1：C2301 試験（試験終了時）、C2201 試験（パート 2、試験終了時）、MedDRA/J ver.16.1：C2201 試験（パート 2、コア期）

a) 表 56 の a)～f)と同様

表 59 長期投与時の有害事象の発現状況（C2301 試験（試験終了時））

事象名	投与 0～48 週 (137 例)	投与 48～96 週 (106 例)	投与 96～144 週 (87 例)	投与 144～192 週 (57 例)	投与 192 週超 (18 例)
有害事象	100 (137)	90.6 (96)	82.8 (72)	66.7 (38)	66.7 (12)
	1376.6	353.1	209.1	178.6	224.1
副作用	88.3 (121)	52.8 (56)	33.3 (29)	35.1 (20)	11.1 (2)
	424.8	96.8	50.1	63.7	21.5
Grade 3/4 の有害事象 ^{a)}	46.0 (63)	29.2 (31)	16.1 (14)	12.3 (7)	11.1 (2)
	78.0	40.2	20.6	18.7	21.9
重篤な有害事象	27.0 (37)	17.0 (18)	12.6 (11)	5.3 (3)	11.1 (2)
	36.6	21.1	16.2	7.6	21.8
投与中止に至った有害事象	10.2 (14)	5.7 (6)	3.4 (3)	1.8 (1)	5.6 (1)
	12.3	6.6	4.2	2.5	10.5
休薬又は用量調節を要した事象	67.9 (93)	45.3 (48)	37.9 (33)	28.1 (16)	11.1 (2)
	178.5	75.1	58.8	48.8	21.9
胃腸障害（SOC）	61.3 (84)	33.0 (35)	27.6 (24)	21.1 (12)	5.6 (1)
	140.2	47.9	39.5	34.3	10.4
低コルチゾール血症関連事象 ^{a)}	43.8 (60)	20.0 (21)	13.6 (12)	16.1 (9)	5.9 (1)
	79.1	26.0	17.8	25.3	12.3
QT 延長関連事象 ^{a)}	3.6 (5)	1.0 (1)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)
	4.4	1.1	1.4	0	0
催不整脈性事象 ^{a)}	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)
	0.9	0	0	2.5	0
副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象 ^{a)}	49.6 (68)	16.2 (17)	8.0 (7)	10.7 (6)	0 (0)
	96.9	20.8	9.9	15.0	0
下垂体腫瘍増大関連事象 ^{a)}	7.3 (10)	5.7 (6)	9.1 (8)	1.8 (1)	5.9 (1)
	8.9	6.7	11.5	2.5	12.1

上段：発現割合%（発現例数）、下段：100 人年あたりの発現例数

MedDRA/J ver.22.1：C2301 試験（試験終了時）

a) 表 56 の a)～f)と同様

機構は、以下のように考える。患者を対象とした臨床試験で認められた主な事象は、本剤の作用機序及び原疾患に起因する事象であったこと、クッシング病を対象とした C2301 試験及び C2201 試験の日本人被験者数は限られており、日本人部分集団と全集団の有害事象の発現状況を厳密に比較することは困難であったが、日本人被験者で認められた事象は全集団と類似していることを確認した。また、クッシング病を除くクッシング症候群患者を対象とした C1201 試験においても、クッシング病を対象とした C2301 試験及び C2201 試験と比べて安全性プロファイルに大きな違いは認められていない。本剤はクッシング症候群の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用され、後述する各事象に関する適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、クッシング症候群に対する本剤の安全性は許容可能と考えるが、本剤の作用機序等を踏まえ、本剤投与時に注目すべき以下の有害事象について、機構はさらに検討した。

7.R.2.1 低コルチゾール血症関連事象

申請者は、以下のように説明している。本剤の作用機序を踏まえ、低コルチゾール血症関連事象の発現状況について検討した。

各臨床試験における低コルチゾール血症関連事象⁴²⁾の発現状況は、表 60 のとおりであった。認められた主な事象は、C2301 試験（試験終了時、以下同様）の全集団で副腎機能不全（29.2%、40/137 例）、グルココルチコイド欠乏症（20.4%、28/137 例）、C2201 試験（パート 2）（試験終了時、以下同様）及び C1201 試験で副腎機能不全（それぞれ 9/19 例及び 7/9 例）であった。ほとんどの被験者で 1 件のみの発

⁴²⁾ PT のアジソン病、副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール減少、続発性副腎皮質機能不全、ステロイド離脱症候群、原発性副腎機能不全、グルココルチコイド減少、グルココルチコイド欠乏症、コルチゾール欠乏に該当する事象（MedDRA/J ver.22.1 の定義で記載）

現であり、繰り返し発現することは少なかった。重症度別では、多くの事象が Grade 2 以下であり、治験薬の休薬又は用量調節及びグルココルチコイド補充療法により管理可能であった。

表 60 低コルチゾール血症関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	C2301 試験				C2201 試験（パート 2）		C1201 試験
	日本人部分集団（9 例）		全集団（137 例）		（19 例）		（9 例）
	48 週時解析	試験終了時	48 週時解析	試験終了時	4 年時解析	試験終了時	試験終了時
低コルチゾール血症関連事象 ^{a)}	77.8 (7)	77.8 (7)	51.1 (70)	54.0 (74)	42.1 (8)	57.9 (11)	77.8 (7)
Grade 3/4 の有害事象 ^{a)}	11.1 (1)	11.1 (1)	10.2 (14)	10.9 (15)	5.3 (1)	10.5 (2)	22.2 (2)
重篤な有害事象	11.1 (1)	11.1 (1)	9.5 (13)	10.2 (14)	5.3 (1)	10.5 (2)	22.2 (2)
投与中止に至った有害事象	11.1 (1)	11.1 (1)	2.9 (4)	3.6 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

MedDRA/J ver.20.1：C2301 試験（投与 48 週時解析）、MedDRA/J ver.22.1：C2301 試験（試験終了時）、C2201 試験（パート 2、試験終了時）、MedDRA/J ver.20.1：C2201 試験（パート 2、投与 4 年時解析）、MedDRA/J ver.21.1：C1201 試験

a) 表 56 の a) 及び b) と同様

C2301 試験の全集団では、重篤な有害事象は 14 例（副腎機能不全 8 例、急性副腎皮質機能不全 4 例、グルココルチコイド欠乏症 2 例）認められ、このうち副腎機能不全の 3 例が投与中止に至ったが、最終評価時点で継続中であった 1 例を除き、回復した。その他の事象は、治験薬の休薬又は用量調節、処置等により回復した。投与中止に至った事象は、いずれも副腎機能不全であった。日本人部分集団における低コルチゾール血症関連事象は 7 例（グルココルチコイド欠乏症 2 例 3 件、副腎機能不全 3 例 4 件、グルココルチコイド欠乏症 2 件/副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、各 1 例）認められ、全集団と比較して発現割合が高かったが、重篤な有害事象は 1 例（急性副腎皮質機能不全）のみであり、治験薬の休薬又は用量調節、処置等により回復した。投与中止に至った事象は副腎機能不全 1 例で、投与中止後、処置等が行われたが、最終評価終了時点で当該事象は回復に至っていない。

C2201 試験（パート 2）では、重篤な有害事象は 2 例（副腎機能不全 2 例）認められ、いずれも治験薬の休薬又は用量調節、処置等により回復し、投与継続が可能であった。日本人部分集団における低コルチゾール血症関連事象は 1 例（副腎機能不全）認められたが、重症度は Grade 1 であり、治験薬の休薬又は用量調節により回復した。

C1201 試験では、重篤な有害事象は 2 例（副腎機能不全）認められたが、いずれも治験薬の休薬、処置等により回復し、投与継続が可能であった。

低コルチゾール血症関連事象の発現時期について、C2301 試験（投与 48 週時解析）で当該事象を発現した被験者 70 例のうち 42 例は、投与 12 週までの用量調節期に発現していた。ほとんどの被験者で 1 件のみの発現であり、繰り返し発現することは少なかった。発現時の投与量は、2～60 mg/日までの幅広い用量で発現しており、特定の用量で多い傾向は認められなかった。Kaplan-Meier 法を用いた評価では、投与 48 週時までに低コルチゾール血症関連事象が発現する推定確率とその 95%信頼区間は、43.7 [35.7, 52.7] %であり、初回発現時での投与量の中央値（範囲）は、10.0 (2.0, 60.0) mg/日であった。低コルチゾール血症関連事象発現時の mUFC は、LLN 未満が 23/70 例（25 件）、正常範囲内が 44/70 例（65 件）、ULN 超 23/70 例（31 件）、未測定 8/70 例（8 件）と、正常範囲内や ULN 超の場合も認められており、低コルチゾール血症関連事象の重症度と尿中コルチゾール値に明確な相関は認められなかった。したがって、一部の被験者では、高値であったコルチゾール値が本剤投与後に急速に低下したときに、その値が正常範囲内や ULN 超であっても事象が発現していたと考えられた。

減量又は休薬を要した被験者について、発現日から 7 日以内に減量した被験者は 39/70 例で、このうち 25 例が 1 回のみの減量であり、複数回の減量を必要とする被験者は少なかった（2～3 回：11 例、4 回

以上：3 例）。発現日から 7 日以内に休薬を要した被験者は 30/70 例で、このうち 23 例が 1 回のみの休薬であり、複数回の休薬を必要とする被験者は少なかった（2～3 回：7 例）。

以上より、各臨床試験において低コルチゾール血症関連事象が認められたが、C2301 試験での検討から多くは投与 12 週までの用量漸増期に当該事象を発現しており、特定の用量で発現が多くなる傾向はみられず、幅広い投与量で発現していた。その多くの事象の重症度は Grade 2 以下であり、同一被験者が繰返し発現することは少なく、休薬若しくは用量調節及びグルココルチコイド補充療法により管理可能であった。また、事象発現時のコルチゾール値は必ずしも低値ではなく、正常範囲内の場合や、ULN 超の場合も認められた。したがって、添付文書においては、定期的に血中・尿中コルチゾール値等を測定し、コルチゾール値が ULN を下回っていない場合も含めて低コルチゾール血症が疑われた場合は、本剤の減量又は休薬を考慮し、必要に応じて副腎皮質ステロイドを投与すること、投与を再開する場合は症状が回復したことを確認した上で低用量から再開する旨を注意喚起する予定である。また、患者に対しても、低コルチゾール血症が疑われる症状があらわれた場合は主治医に連絡するよう指導する旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。各臨床試験において、低コルチゾール血症関連事象が多く発現しており、特に本剤投与開始後の用量調節期間に多く発現していた。日本人部分集団では全集団と比べて発現割合が高い傾向にあったが、事象の重症度や投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。Grade 3/4 の事象及び重篤な有害事象も認められたが、臨床試験では血中・尿中コルチゾール値のモニタリングを実施した上で、ほとんどの事象は減量又は休薬、グルココルチコイド補充療法により投与継続が可能であった。以上を踏まえると、添付文書において、定期的な血中・尿中コルチゾール値のモニタリング、低コルチゾール血症が認められた場合の処置、患者に対する指導等の適切な注意喚起を行うことにより、本剤投与時の低コルチゾール血症関連事象の管理は可能と考える申請者の説明は、許容可能である。

7.R.2.2 QT 延長関連事象及び催不整脈性事象

申請者は、以下のように説明している。安全性薬理試験結果から、本薬は hERG チャネル及び ATP 感受性カリウムチャネルの阻害作用を有し、カニクイザルを用いた *in vivo* 試験において、QT/QTc 間隔の延長が認められている。また、QT/QTc 評価試験（C2105 試験）の結果から、濃度依存性に QT 延長が認められていることを踏まえ、QT 延長関連事象及び催不整脈性事象の発現状況について検討した。

各臨床試験における QT 延長関連事象⁴³⁾の発現状況は、表 61 のとおりであった。C2301 試験では、5 例（いずれも心電図 QT 延長）認められ、そのうち投与中止に至った事象が 1 例に認められたが、中止後に回復した。残り 4 例は、治験薬の休薬若しくは用量調節、又は処置を要することなく治験薬の投与継続が可能であった。C2201 試験（パート 2）では、1 例（心電図 QT 延長、日本人）認められ、重症度は Grade 1 で、重篤な副作用と判断された。心臓に関する症状や不整脈の発現はなく、血中のナトリウム及びマグネシウムの値は基準値範囲内であった。当該事象が発現する前日に脱水を発現し、胃腸炎（Grade 3）と診断されたため入院し、以前に発現した副腎機能不全が継続していたため、本剤の用量を 40 mg/日から 10 mg/日に減量した。入院翌日の心電図で QTcF 間隔が 494 ms となり（ベースラインの

⁴³⁾ PT の心電図 QT 延長、QT 延長症候群、心電図 QT 間隔異常に該当する事象（MedDRA/J ver.22.1 の定義で記載）

QTcF 間隔は 376 ms)、心電図 QT 延長と判断された。治験薬の休薬により回復し、休薬前と同一用量 (10 mg/日) で投与を再開しても心電図 QT 延長は再発しなかった。

表 61 QT 延長関連事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

事象名	C2301 試験 (137 例)		C2201 試験 (パート 2) (19 例)		C1201 試験 (9 例)
	投与 48 週時解析	試験終了時	4 年時解析	試験終了時	試験終了時
QT 延長関連事象 ^{a)}	3.6 (5)	3.6 (5)	5.3 (1)	5.3 (1)	0 (0)
Grade 3/4 の有害事象 ^{a)}	0.7 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	5.3 (1)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0.7 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

MedDRA/J ver.20.1 : C2301 試験 (投与 48 週時解析)、MedDRA/J ver.22.1 : C2301 試験 (試験終了時)、C2201 試験 (パート 2、試験終了時)、MedDRA/J ver.20.1 : C2201 試験 (パート 2、投与 4 年時解析)、MedDRA/J ver.21.1 : C1201 試験

a) 表 56 の a) 及び c) と同様

心電図所見について、C2301 試験 (投与 48 週時解析) において、実施医療機関での判読に基づくベースラインから投与 48 週時までの各パラメータの変化量 (平均値±標準偏差) は、QTcF 間隔が 5.3 ± 20.7 ms、QRS 間隔が 3.2 ± 7.7 msec、PR 間隔が 8.6 ± 13.6 msec、心拍数が 1.0 ± 10.7 bpm であった。C2201 試験 (パート 2) では、ベースラインからの QTcF 間隔の平均変化量は 10 ms 未満であった。

実施医療機関での判読に基づく QTcF 間隔のカテゴリカル解析の結果は表 62 のとおりであった。ベースラインからの QTcF 間隔の変化量が 60 ms 超延長した被験者について、いずれも心電図による異常のみであり、臨床症状は認められなかった。

C2301 試験において、QTcF 間隔が 480 ms 超 500 ms 以下及び 500 ms 超に該当した被験者は各 1 例認められたが、いずれも中央検査機関での心臓専門医師による判読の結果、480 ms 以下であった。

C2201 試験 (パート 2、投与 4 年時解析) において、QTcF 間隔が 480 ms 超 500 ms 以下に該当する被験者は 1 例 (日本人) 認められ、当該被験者はベースラインからの QTcF 間隔の変化量が 60 ms 超延長にも該当し、重篤な有害事象 (心電図 QT 延長) として報告された。

C1201 試験において、QTcF 間隔が 480 ms 超 500 ms 以下に該当した被験者は 1 例 (日本人) 認められ、当該被験者はベースラインからの QTcF 間隔の変化量が 60 ms 超延長にも該当した。当該 QTcF 間隔の延長は心筋梗塞発現後に認められており、治験担当医師及び循環器専門医により心筋梗塞による変化と判断された。なお、心筋梗塞は重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 62 QTcF 間隔の異常が認められた被験者の発現状況 (安全性解析対象集団)

QTcF 間隔	C2301 試験 (137 例)	C2201 試験 (パート 2) (19 例)	C1201 試験 (9 例)
450 ms 超 480ms 以下	11.7 (16)	15.8 (3)	44.4 (4)
480 ms 超 500 ms 以下	0.7 (1)	5.3 (1)	11.1 (1)
500 ms 超	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)
ベースラインからの変化量>30 ms ^{a)}	38.7 (53)	42.1 (8)	33.3 (3)
ベースラインからの変化量>60 ms	2.2 (3)	15.8 (3)	22.2 (2)

発現割合% (発現例数)

C2301 試験 : 投与 48 週時解析、C2201 試験 (パート 2) : 投与 4 年時解析、C1201 試験 : 試験終了時

a) C1201 試験では、ベースラインからの変化量が 30 ms 超 60 ms 未満とされた。

また、臨床試験に組み入れられた電解質異常のある患者、女性及び 65 歳以上の被験者について、本剤投与時の安全性を検討した結果、特記すべき安全性上の懸念は認められなかった。なお、うっ血性心不全、中等度以上の肝機能障害のある患者の組入れはなかった。

各臨床試験における催不整脈性事象⁴⁴⁾の発現状況は、表 63 のとおりであった。C2301 試験では、2 例（いずれも失神）認められた。1 例は、重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定され、処置を要することなく 2 日間で回復した。もう 1 例（日本人）は副作用と判断されたが、処置を要することなく同日に回復した。C2201 試験（パート 2）では、1 例に 2 件（失神）発現し、いずれも治験薬との因果関係は否定された。1 件は処置を要することなく発現日と同日に回復し、もう 1 件は治験薬の休薬又は用量調節により発現日と同日に回復した。

表 63 催不整脈性関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	C2301 試験（137 例）		C2201 試験（パート 2）（19 例）		C1201 試験（9 例）
	投与 48 週時解析	試験終了時	4 年時解析	試験終了時	試験終了時
催不整脈性関連事象 ^{a)}	0.7 (1)	1.5 (2)	5.3 (1)	5.3 (1)	0 (0)
Grade 3/4 の有害事象 ^{a)}	0.7 (1)	1.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0.7 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

MedDRA/J ver.20.1：C2301 試験（投与 48 週時解析）、MedDRA/J ver.22.1：C2301 試験（試験終了時）、C2201 試験（パート 2、試験終了時）、MedDRA/J ver.20.1：C2201 試験（パート 2、投与 4 年時解析）、MedDRA/J ver.21.1：C1201 試験

a) 表 56 の a) 及び d) と同様

以上より、QT 延長関連事象及び催不整脈性事象の発現は少なく、QTcF 間隔が 480 ms を超えた被験者も限られていた。ただし、各臨床試験では、QT 延長又はトルサード・ド・ポアントのリスク因子を有する患者を除外し、トルサード・ド・ポアントを発現するリスクが知られている又は潜在的なリスクがある薬剤を併用禁止とした。また、電解質異常、うっ血性心不全、薬物代謝能又は中等度以上の肝機能障害のある患者については、除外基準として設定されていた。一部、電解質異常のある被験者が誤って組み入れられてはいたものの、上記に該当するような被験者は少なく、限定的な評価であること、本剤により QT 延長を引き起こす可能性は否定できないこと等を踏まえ、添付文書において、投与開始前及び投与開始 1 週間後を目安に心電図検査を行い、特に QT 延長のリスク因子を有する患者では、頻回に心電図検査を行う旨、低カリウム血症又は低マグネシウム血症のある患者に本剤を投与する場合は、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旨、また、QT 延長を起こす薬剤との併用に注意する旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験において、本剤投与時に QT 延長に関連する事象が認められていること等から、QT 延長に関連する注意喚起を行うことは適切である。なお、臨床試験において QT 延長又はトルサード・ド・ポアントのリスク因子を有する患者等は除外されていたこと、日本人患者での検討例数は限られていること等から、製造販売後に引き続き QT 延長及び催不整脈に関連する事象の発現状況に関して情報収集する必要がある。

7.R.2.3 副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象

申請者は、以下のように説明している。本剤の作用機序から、コルチゾールの低下に加えて、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）及び性ホルモンの血中濃度の上昇が懸念される。そのため、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関連

⁴⁴⁾ PT の心停止、心肺停止、意識消失、突然死、失神、トルサード・ド・ポアント、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈、心突然死、心臓死、心細動、心室性頻脈性不整脈に該当する事象（MedDRA/J ver.22.1 の定義で記載）

障害（多毛症、男性型多毛症、ざ瘡等）が発現する可能性がある。これらの事象を副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象として定義し、当該事象の発現状況及び関連ホルモンの推移について検討した。

各臨床試験における副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象⁴⁵⁾の発現状況は、表 64 のとおりであった。認められた主な事象は、C2301 試験（試験終了時）で高血圧（17.5%、24/137 例）、末梢性浮腫（16.1%、22/137 例）、低カリウム血症（13.1%、18/137 例）、血中テストステロン増加（11.7%、16/137 例）、C2201 試験（パート 2、試験終了時）で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）、C1201 試験で低カリウム血症（22.2%、2/9 例）、末梢性浮腫（11.1%、1/9 例）であった。

表 64 副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	C2301 試験（137 例）		C2201 試験（パート 2）（19 例）		C1201 試験（9 例）
	投与 48 週時解析	試験終了時	4 年時解析	試験終了時	試験終了時
副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象 ^{a)}	51.8 (71)	58.4 (80)	57.9 (11)	57.9 (11)	33.3 (3)
Grade 3/4 の有害事象 ^{a)}	16.1 (22)	16.8 (23)	15.8 (3)	21.1 (4)	11.1 (1)
重篤な有害事象	0.7 (1)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	1.5 (2)	1.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

MedDRA/J ver.20.1：C2301 試験（投与 48 週時解析）、MedDRA/J ver.22.1：C2301 試験（試験終了時）、C2201 試験（パート 2、試験終了時）、MedDRA/J ver.20.1：C2201 試験（パート 2、投与 4 年時解析）、MedDRA/J ver.21.1：C1201 試験

a) 表 56 の a)及び e)と同様

C2301 試験では、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た。高血圧は、ほとんどが高血圧の既往がある被験者で主に血圧コントロールの悪化として報告され、降圧療法の追加等により回復した。低カリウム血症を発現した被験者のほとんどは、塩化カリウム又はスピロノラクトンによる治療により回復した。重篤な有害事象は 1 例（低カリウム血症）のみであり、治験薬の投与中止後に回復した。投与中止に至った有害事象は上述の低カリウム血症の被験者の他に 1 例（収縮期血圧上昇/拡張期血圧上昇）に認められ、試験終了時点で当該事象は継続中であったが、コントロール不良の血圧、糖尿病等の既往がある被験者であった。日本人部分集団における副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象は 1 例（低カリウム血症）で、重症度は Grade 1 であり、処置等により回復した。

C2201 試験（パート 2、試験終了時）では、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。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。日本人部分集団では副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象は認められなかった。

C1201 試験では、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。なお、投与開始前に Grade 3 の低カリウム血症を発現し、中止基準に合致していた 1 例に、誤って本剤の投与が開始されたが、投与後 9 日に投与中止され、投与中止後に本事象は回復した。

本剤投与による視床下部-下垂体-副腎系ホルモン及び性ホルモンへの影響について、C2301 試験（投与 48 週時解析）における血中の関連ホルモン濃度の推移は、表 65 のとおりであった。血漿中 ACTH 濃度は、全被験者で投与後に上昇し、非ランダム化例ではより顕著に上昇し、その傾向は試験終了時でも

⁴⁵⁾ PT のざ瘡、血中カリウム減少、拡張期血圧上昇、血圧上昇、収縮期血圧上昇、男性型多毛症、高血圧、多毛症、低カリウム血症、低カリウム血症候群、浮腫、11-デオキシコルチコステロン増加、11-デオキシコルチゾール増加、後天性見かけの鉱質コルチコイド過剰、アンドロゲン性脱毛症、アンドロゲン増加、血中ナトリウム増加、血中遊離テストステロン増加、血中テストステロン増加、内分泌性高血圧、全身性浮腫、毛髪成長異常、ヒドロキシコルチコステロイド増加、尿中ヒドロキシコルチコステロイド増加、アンドロゲン過剰症、高ナトリウム血症、限局性浮腫、末梢性浮腫に該当する事象（MedDRA/J ver.22.1 の定義で記載）

同様であった。プラセボ群では、RW 期で本剤投与からプラセボ投与となった後、血漿中 ACTH 濃度は急激に低下した（図 6）。本剤投与後に血漿中アルドステロン濃度は低下し、血漿中 11-デオキシコルチゾール及び 11-デオキシコルチコステロン濃度は上昇した。血漿中レニン濃度は、本剤投与後に全被験者で試験期間を通して上昇し、DHEAS 濃度は低下した。性ホルモンについて、本剤投与後に血清エストラジオール及びエストロン濃度の上昇が男女ともに認められ、用量漸増期間中に血清テストステロン濃度の上昇が投与後に全被験者で認められた。ベースラインにテストステロン濃度が正常であった 106 例のうち 1 例（男性）が、本剤投与後に血清テストステロン濃度が低値へ悪化し、血中テストステロン減少の有害事象として報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。本被験者での血清テストステロン濃度の低下は、ACTH、11-デオキシコルチゾール及び 11-デオキシコルチコステロンの上昇、並びに下垂体機能低下症を含む複数のホルモン障害を伴っていた。血清テストステロン濃度の低下に対する処置等はなく、本事象は最終評価時点で継続中であった。日本人部分集団における関連ホルモンの推移は、全集団と同様の傾向であり、C2201 試験（パート 2）においても、C2301 試験と同様の傾向であった。

表 65 血中の関連ホルモン濃度の推移（C2301 試験（投与 48 週時解析）：FAS）

評価項目		ベースライン	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 34 週時	投与 48 週時
ACTH (pmol/L)		18.4±35.5 (137 例)	31.2±42.1 (128 例)	35.3±46.8 (123 例)	42.8±66.4 (114 例)	50.0±69.7 (111 例)
11-デオキシコルチゾール (nmol/L)	男性	3.4±2.6 (30 例)	20.1±15.2 (29 例)	24.5±19.9 (29 例)	22.6±22.7 (27 例)	23.3±24.8 (26 例)
	女性	6.3±20.1 (103 例)	33.0±32.2 (97 例)	33.3±36.0 (93 例)	30.7±32.8 (87 例)	36.6±36.9 (85 例)
11-デオキシコルチコステロン (pmol/L)	男性	1765.2±1424.2 (3 例)	2873.6±1930.3 (22 例)	2788.2±2199.7 (22 例)	3115.4±2461.4 (18 例)	2623.2±2434.0 (19 例)
	女性	3879.1±6976.4 (11 例)	5190.0±5181.8 (82 例)	4294.2±3827.6 (79 例)	4255.2±4289.8 (67 例)	4644.3±3980.0 (70 例)
アルドステロン (pmol/L)		198.0±380.1 (106 例)	116.6±255.0 (61 例)	86.5±80.6 (51 例)	118.3±119.3 (44 例)	99.3±103.6 (40 例)
レニン (mU/L)		36.9±58.7 (61 例)	79.3±246.3 (74 例)	74.6±152.6 (74 例)	71.9±199.7 (72 例)	107.7±263.4 (69 例)
DHEAS (umol/L)	男性	7.8±5.2 (22 例)	5.8±5.7 (26 例)	4.5±3.5 (28 例)	4.2±4.5 (27 例)	3.4±3.3 (26 例)
	女性	4.7±3.2 (73 例)	3.3±2.7 (79 例)	2.8±2.3 (83 例)	2.1±2.2 (83 例)	1.6±1.6 (81 例)
エストラジオール (pmol/L)	男性	73.2±40.0 (31 例)	117.9±40.6 (28 例)	107.6±37.7 (29 例)	108.1±46.4 (27 例)	121.8±54.0 (26 例)
	女性	256.7±390.7 (101 例)	296.1±461.0 (97 例)	206.9±324.2 (92 例)	306.0±417.8 (85 例)	331.8±581.4 (83 例)
エストロン (pmol/L)	男性	187.4±91.1 (21 例)	361.8±217.7 (25 例)	346.3±182.0 (28 例)	289.0±135.5 (25 例)	303.8±150.7 (25 例)
	女性	313.1±280.8 (72 例)	441.9±356.1 (75 例)	358.1±212.2 (78 例)	353.1±238.4 (79 例)	396.3±386.7 (80 例)
テストステロン (nmol/L)	男性	9.5±5.7 (31 例)	16.1±8.0 (29 例)	14.5±5.7 (29 例)	16.1±7.0 (27 例)	17.7±8.0 (25 例)
	女性	1.3±1.2 (106 例)	2.9±2.3 (99 例)	2.8±2.5 (93 例)	2.4±2.3 (87 例)	2.6±2.4 (84 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

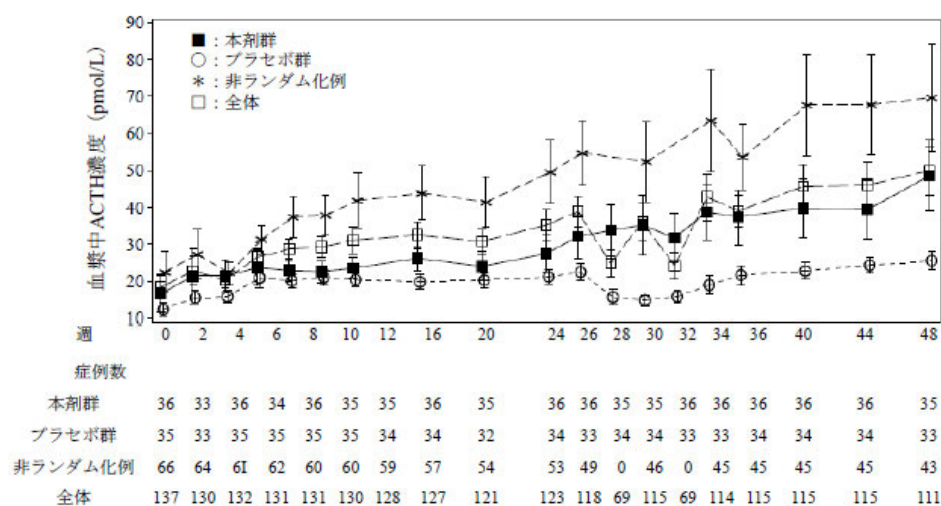


図6 血漿中 ACTH 濃度 (pmol/L) (平均値±標準誤差、C2301 試験 (投与 48 週時解析) : FAS)

C1201 試験において、血漿中 ACTH 濃度及び副腎ステロイドホルモンに臨床的に意味のある変化は認められなかった。

以上より、臨床試験において、副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象が多く認められたが、重篤な事象や投与中止に至った事象は少なく、概ね治験薬の休薬又は用量調節、処置等により管理可能であった。添付文書においては、本剤の投与中に副腎ホルモン前駆体の血中濃度が上昇し、低カリウム血症、浮腫、高血圧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、必要に応じてカリウム補充等の適切な処置を行う旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。各臨床試験において、副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象が多く発現しており、Grade 3/4 の事象も一定数認められている。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は少なく、ほとんどの事象は減量や休薬、処置等により投与継続が可能であったが、申請者も説明するように、副腎ホルモン前駆体の血中濃度の上昇に伴って発現が懸念される事象や検査の実施等について注意喚起することが適切と考える。また、副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象のうち低カリウム血症は、本剤が QT 延長及び催不整脈に関するリスクを有することを考慮すると特に注意すべき事象であり、カリウム補充に関する注意喚起に加え、カリウム補充で改善がみられない場合には、本剤の減量又は休薬等も含めて適切な処置を行う旨も注意喚起することが適切と考える。さらに、Grade 3/4 の事象として高血圧が認められており、ほとんどが高血圧の既往がある被験者であったことを踏まえると、高血圧を合併する患者では本剤投与中は十分な血圧のコントロールを行う旨も注意喚起する必要がある。なお、製造販売後に引き続き副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象の発現状況について情報収集する必要がある。

7.R.2.4 下垂体腫瘍増大関連事象

申請者は、以下のように説明している。クッシング病患者では、両側副腎の摘除後にコルチゾール産生が止まることで、コルチゾールから 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ことがある。本剤はコルチゾールの生合成を阻害することから同様の懸念があり、C2301 試験及び C2201 試験における血漿中 ACTH 濃度は、本剤投与後に上昇して推移した。増大した下垂体腫瘍は、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ため、下垂体腫瘍増大関連事象の発現状況及び下垂体腫瘍体積について検討した。

クッシング病を対象とした C2301 試験及び C2201 試験における下垂体腫瘍増大関連事象⁴⁶⁾の発現状況は、表 66 のとおりであった。C2301 試験で認められた事象の内訳は、下垂体の良性腫瘍（12 例）、下垂体腫瘍（7 例）、複視（5 例）、第 6 脳神経麻痺（3 例）、下垂体梗塞、腫瘍浸潤（各 1 例）であった。重篤な有害事象の内訳は、下垂体腫瘍（6 例）、下垂体の良性腫瘍（3 例）、第 6 脳神経麻痺（3 例）、複視、下垂体梗塞、腫瘍浸潤（各 1 例）であった。重篤な有害事象のうち、副作用と判断されたのは 6 例（下垂体の良性腫瘍、下垂体腫瘍、各 2 例、腫瘍浸潤/第 6 脳神経麻痺、下垂体梗塞/第 6 脳神経麻痺、各 1 例）であり、いずれも投与中止に至った。下垂体梗塞/第 6 脳神経麻痺の 1 例を除く 5 例では下垂体腫瘍切除術が行われた。C2201 試験（パート 2）では 2 例に認められた。1 例（新生物進行（日本人））は血中コルチコトロピン増加とともに下垂体腫瘍の増大が認められ、投与中止に至り、翌日放射線治療を受け、その後の転帰は軽快と報告された。もう 1 例（下垂体の良性腫瘍）は摘出手術を受け、事象は消失した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 66 下垂体腫瘍増大関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	C2301 試験（137 例）		C2201 試験（パート 2）（19 例）	
	投与 48 週時解析	試験終了時	投与 4 年時解析	試験終了時
下垂体腫瘍増大関連事象 ^{a)}	10.9 (15)	16.1 (22)	5.3 (1)	10.5 (2)
Grade 3/4 の有害事象 ^{a)}	5.1 (7)	8.8 (12)	0 (0)	5.3 (1)
重篤な有害事象	5.8 (8)	8.8 (12)	0 (0)	10.5 (2)
投与中止に至った有害事象	5.1 (7)	8.8 (12)	5.3 (1)	10.5 (2)

発現割合%（発現例数）

MedDRA/J ver.20.1：C2301 試験（投与 48 週時解析）、MedDRA/J ver.22.1：C2301 試験（試験終了時）、C2201 試験（パート 2、試験終了時）、MedDRA/J ver.20.1：C2201 試験（パート 2、投与 4 年時解析）、

a) 表 56 の a)及び f)と同様

下垂体腫瘍体積及び最大腫瘍径の評価について、C2301 試験（投与 48 週時解析）において、ベースラインで巨大腺腫（最大腫瘍径が 10 mm 以上）を有する被験者は 13 例、微小腺腫（最大腫瘍径が 10 mm 未満）を有する被験者は 69 例であった。後者 69 例のうち、最大腫瘍径が 6 mm 未満の小さな腫瘍を有する被験者は 32 例であった。ベースライン及び本剤投与後に測定可能な下垂体腫瘍を有する被験者において、ベースラインからの腫瘍の体積の変化率（中央値（範囲））は、投与 48 週時解析時で-8.9（-71.3, 578.3）%（64 例）及び試験終了時で 16.2（-81.3, 2149.0）%（77 例）であった。

C2301 試験における腫瘍体積/腫瘍径の変化は、表 67 のとおりであった。ROI で腫瘍体積がベースラインから 20%以上増加した被験者は 35 例であり、このうち 10 例は、その後腫瘍体積が減少し、投与 48 週時解析の最終評価時にはベースラインから 20%以上増加には該当しなかった。腫瘍体積の増加は、特定の時期に偏ってみられるわけではなく、本剤の総用量又は最終用量とも関連はなかった。ROI で腫瘍体積がベースラインから 20%以上増加した被験者 35 例のうち、血漿中 ACTH 濃度の顕著な増加（3 連続の評価時点で 110 pmol/L 超かつベースラインから 30%超の増加）がみられた被験者は 7 例のみであり、ACTH の増加と腫瘍体積の増加に明確な関連性は認められなかった。

⁴⁶⁾ PT の複視、外眼筋不全麻痺、下垂体梗塞、視野欠損、下垂体肥大、海綿静脈洞症候群、ACTH 産生性下垂体腫瘍、視交叉症候群、第 3 脳神経障害、第 3 神経損傷、第 3 脳神経麻痺、第 3 脳神経不全麻痺、第 4 脳神経障害、第 4 神経損傷、第 4 脳神経麻痺、第 4 脳神経不全麻痺、微小血管性脳神経麻痺、新生物進行、新生物再発、視神経圧迫、下垂体卒中、下垂体出血、下垂体腫瘍、下垂体の良性腫瘍、再発下垂体腫瘍、腫瘍性圧迫、腫瘍浸潤、第 6 脳神経障害、第 6 神経損傷、第 6 脳神経麻痺、第 6 脳神経不全麻痺に該当する事象（MedDRA/J ver.22.1 の定義で記載）

表 67 腫瘍体積/腫瘍径の変化の閾値に到達した被験者の割合（C2301 試験、安全性解析対象集団）

腫瘍体積/腫瘍径 ^{a)} の変化の閾値	投与 48 週時解析	試験終了時
ROI における腫瘍体積の 20%以上の増加 又は最大径の 2 mm 以上の増加	45.6 (36/79 例)	57.5 (46/80 例)
ROI における腫瘍体積の 20%以上の減少 又は最大径の 2 mm 以上の減少	60.8 (48/79 例)	53.8 (43/80 例)
最大寸法での腫瘍体積の 20%以上の増加 又は最大径の 2 mm 以上の増加	44.3 (35/79 例)	66.3 (53/80 例)
最大寸法での腫瘍体積の 20%以上の減少 又は最大径の 2 mm 以上の減少	55.7 (44/79 例)	53.8 (43/80 例)

割合%（該当例数/評価例数）

a) ガドリニウム造影による下垂体 MRI による測定。画像は中央評価され、腫瘍の容積又は最大寸法で下垂体肥大の有無を判定された。MRI の静脈内造影剤が禁忌の患者に対しては非造影 MRI が実施された。

また、C1201 試験の異所性 ACTH 産生腫瘍の 3 例のうち、評価可能であった仙骨転移を有する 1 例のベースラインでの腫瘍（仙骨）の最大直径は 13 mm であり、試験期間中に臨床的に意味のある変化は認められなかった（投与 12 週時は 15 mm、投与 48 週時及び試験終了時は 16 mm）。

以上より、下垂体腫瘍増大関連事象の発現は少なく、全体として本剤投与による腫瘍の増大傾向は確認されなかったこと、さらに、ACTH 増加と腫瘍体積の増加にも明確な関連性は認められなかったことから、C2301 試験の一部の被験者で認められた下垂体腫瘍体積の増加は、クッシング病の原因疾患である下垂体腫瘍の自然経過による可能性があると考えられた。定期的な下垂体腫瘍の画像評価及び ACTH の測定は、クッシング病に対する日常診療で実施されており、当該評価により下垂体腫瘍増大に関するリスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。クッシング病を対象とした 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。クッシング病の下垂体腫瘍は自然経過で増大すること、本剤投与後の ACTH の増加と下垂体腫瘍の増大について現時点で明確な関連性は認められていないことは理解するが、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ことから、本剤投与中は定期的に画像検査を行う等して下垂体腫瘍の増大及びそれに伴う症状等の患者の状態を十分に観察し、腫瘍の増大が認められた場合は、他の治療法への切替え等の適切な処置を行う旨を注意喚起する必要がある。また、製造販売後において引き続き下垂体腫瘍増大関連事象の発現状況等について情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。クッシング症候群では、いずれの病型においても副腎皮質からコルチゾールが過剰に分泌されることにより、慢性的に高コルチゾール血症を呈し、患者の臨床症状及び予後に重大な影響を及ぼすことから、コルチゾール濃度を正常化させることが第一の治療目標である。治療の第一選択肢は原因となる病変の外科的切除であるが、外科的切除によっても寛解に至らない患者又は再発する患者が存在する。何らかの理由により外科的切除術が施行できない場合や切除により寛解しなかった場合は、放射線療法又は薬物療法が実施される。また、異所性 ACTH 産生腫瘍では、発見時に既に多発性に転移している場合に、集学的治療の一環として放射線療法が実施されることもある。しかしながら、放射線療法は効果が認められるまでに時間を要し、また合併症に注意を要する（J Clin

Endocrinol Metab 2015; 100: 2807-31、クッシング症候群診療マニュアル 改訂第 2 版: 診断と治療社; 2015)。薬物療法について、本邦で既承認の薬剤は、クッシング症候群に対して副腎皮質ホルモン合成阻害剤のメチラポン、ミトタン及びトリロスタン（経口投与製剤）、並びにクッシング病に対してソマトスタチンアナログ製剤のパシレオチド（筋肉内投与製剤）である。ミトタンは治療濃度に到達するのに 3～5 カ月を要するとの報告もあり（J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2234-8）、副腎皮質の不可逆的破壊により副腎不全を来すことから安全性上の懸念がある。トリロスタンは効果発現が緩徐で、ステロイド合成阻害作用が弱いとされ、副作用が少ないとされるが効果も低い。また、これらの 3 剤はいずれも多くの場合、1 日 3 回以上の経口投与が必要である。特にメチラポンは半減期が 2 時間未満と短いことから、夜間のコルチゾール増加が懸念されている（Pituitary 2016; 19: 138-48）。したがって、クッシング症候群に対する治療選択肢は限られており、新たな薬物療法の選択肢が望まれている。

本剤はコルチゾール生合成の最終段階を触媒する CYP11B1 を阻害し、副腎でのコルチゾール生合成を抑制することで、高コルチゾール血症を是正することから、内因性クッシング症候群のいずれの病型に対しても治療効果を発揮することが期待される。さらに、本剤は 1 日 2 回の経口投与のため、既存の副腎皮質ホルモン合成阻害剤と比べて患者の利便性は高く、治療アドヒアランスの向上が期待できる。クッシング病患者を対象とした C2301 試験の結果から本剤投与時の有効性が示され、クッシング病を除くクッシング症候群患者を対象とした C1201 試験においても、クッシング病を対象とした試験結果と同様に本剤投与により mUFC 等の低下が認められ、いずれの試験においても長期間にわたって mUFC 等の低下が維持される傾向が認められた。安全性については、低コルチゾール血症関連事象、副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象等の発現割合が高かったが、本剤の作用機序等から予測されるその他の注目すべき事象も含め、十分な観察を行った上で、必要に応じて本剤の休薬や減量等を含む適切な処置を行うことにより、そのリスクは管理することが可能と考える。以上より、本剤はクッシング症候群患者に対する有用な治療薬になると考える。

機構は、臨床試験において本剤のクッシング症候群患者に対する有効性が示されており（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能（「7.R.2 安全性について」の項を参照）と考えることから、本剤はクッシング症候群に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。本邦におけるクッシング症候群の病型について、欧米と比べて、副腎腺腫等のクッシング病以外のクッシング症候群が占める割合が高い。クッシング病を除くクッシング症候群患者を対象とした C1201 試験での検討例数は限られているが、クッシング病患者を対象とした C2301 試験と同様に本剤投与により mUFC 等の低下が認められており、本剤は CYP11B1 の阻害によるコルチゾール生合成を阻害する薬剤であることも踏まえると、クッシング症候群に対して本剤の有効性が示されていると解釈して差し支えない（「7.R.1 有効性について」の項を参照）。また、安全性は適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能である（「7.R.2 安全性について」の項を参照）。したがって、本剤の投与対象をクッシング症候群とすることに大きな問題はないと考えるが、本疾患における薬物療法の位置付け（「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項を参照）及び臨床試験における投与対象を踏まえると、外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な患者が対象と考える。効能・効果の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。C2301 試験での用法・用量について、臨床薬理試験での消失半減期を踏まえ、用法を 1 日 2 回投与と設定した。用量について、開始用量は 1 回 2 mg を 1 日 2 回とし、当該投与時に低コルチゾール血症が認められた場合は、1 回 1 mg を 1 日 2 回又は必要に応じてさらに低い用量（例：1 回 1 mg を 1 日 1 回又は 2 日に 1 回）への減量を可能とした。用量調節は、mUFC を用いた用量調節の基準（表 30）に従い、投与 12 週までの用量調節期に 1 回 5 mg、10 mg、20 mg 又は 30 mg の範囲で 1 用量レベルずつ調節され、mUFC が ULN 以下となった場合は、中間用量（3 mg、7 mg 又は 15 mg）を選択することも可能とされた。その結果、本剤投与後の mUFC の平均値は、投与 6 週時に ULN 付近まで低下し、用量調節期終了の投与 12 週時以降、概ね ULN 以下で維持された（表 42 及び図 3）。クッシング病を除くクッシング症候群患者を対象とした C1201 試験では、血中コルチゾール値又は mUFC を用いた用量調節の基準（表 49）に従い、C2301 試験と同様の用法・用量で検討した結果、C2301 試験と同様に本剤投与後の mUFC の低下が認められた。なお、クッシング症候群患者で特に重度の高コルチゾール血症を有する患者の場合は、短期間にコルチゾール値を下げる必要があることから、C1201 試験の投与 4 週までは、mUFC より迅速に測定結果が得られる血中コルチゾール値にも基づき、C2301 試験よりも短期間となる 1 週間毎に用量調節された。

患者を対象とした各臨床試験での投与量は、表 68 のとおりであった。C2301 試験（投与 48 週時解析）では、全集団に比較して日本人部分集団で低い傾向であり、C1201 試験でも同程度であった。C2201 試験の日本人被験者 2 例での投与量は、1 例は 4 mg/日、もう 1 例は 0～60 mg/日であった。C2301 試験で本剤 1 回 2 mg を 1 日 2 回投与で開始された 127 例のうち、投与開始後初回の用量調節での減量は 23/127 例で行われ、その内訳は白人で 6/89 例、アジア人で 14/39 例（うち日本人で 4/9 例）と、日本人を含むアジア人で多かった。減量理由は有害事象が最も多く、全集団では 11/23 例、日本人部分集団で 3/4 例であった。C1201 試験では、9 例のうち 7 例が本剤 1 回 2 mg を 1 日 2 回投与で開始し、投与開始後初回の用量調節での減量は 3 例で行われ、減量理由は、有害事象 2 例、治験担当医師の判断（コルチゾール値が減少傾向にあり、4 mg/日での投与を継続することで副腎機能不全のリスクがあると判断したため）1 例であった。なお、残り 2 例は誤って 2 mg/日で投与を開始された。

また、各評価時点における実際の投与量は、表 32、表 40 及び表 50 のとおりであり、いずれの試験においても、用量調節期（投与 12 週まで）に用量調節又は休薬された被験者が多かった。

表 68 平均投与量の状況（C2301 試験、C2201 試験（パート 2）、C1201 試験）

	C2301 試験（投与 48 週時解析）		C2201 試験（4 年時解析）	C1201 試験
	全集団（137 例）	日本人部分集団（9 例）	（19 例）	（9 例）
平均投与量	7.1 (1.1, 53.9)	3.7 (1.7, 9.2)	11.3 (4.0, 27.9)	2.57 (1.17, 7.54)
最長投与期間での投与量	6.0 (0.5, 60.0)	2.0 (0.5, 10.0)	10.0 (1.0, 60.0)	2.0 (1.0, 10.0)
最大投与量	14.0 (4.0, 60.0)	10.0 (4.0, 20.0)	20.0 (4.0, 60.0)	5.0 (2.0, 10.0)

単位：mg/日、中央値（範囲）

各臨床試験における休薬又は用量調節を要した有害事象の発現割合は表 56 のとおりであり、C2301 試験（投与 48 週時解析）で認められた主な事象は、副腎機能不全（24.8%、34/137 例）、グルココルチコイド欠乏症（18.2%、25/137 例）、悪心（14.6%、20/137 例）、疲労（12.4%、17/137 例）であった。ほとんどの事象は治験薬の休薬又は用量調節、処置等により回復した。全集団と日本人部分集団で発現状況に大きな違いは認められず、日本人部分集団で認められた事象は、グルココルチコイド欠乏症（3/9 例）、副腎機能不全、倦怠感及び食欲減退（各 2/9 例）であった。C1201 試験で認められた主な事象は、副腎機

能不全（5/9 例）、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 2/9 例）であった。休薬又は用量調節を要した有害事象の発現は、低コルチゾール血症関連事象と同様、投与 0～12 週で多く認められた。

以上より、日本人では外国人と比較して本薬の曝露量が高く（「6.R.1 国内外の薬物動態の比較について」の項を参照）、平均投与量も全集団と比較して日本人部分集団及び C1201 試験では低い傾向にあったこと、また、C2301 試験における投与開始後初回の用量調節で有害事象を理由として減量した被験者が日本人部分集団では全集団と比較して多かったこと等を踏まえると、日本人患者での開始用量は、1 回 1 mg を 1 日 2 回とすることが適切と考える。最大用量について、日本人被験者における 60 mg/日（1 回 30 mg）の投与は C2201 試験の 1 例で、投与 6～26 週まで行われたが、当該用量投与時に重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、安全性に特段の問題は認められなかった。また、臨床試験結果からも本剤の投与量は薬剤に対する反応性に個体差があるため幅があり、本剤は低用量から投与を開始し、血中又は尿中コルチゾール値、臨床症状等に基づき用量調節がなされる薬剤であることを踏まえると、1 回 30 mg を最大用量とすることに問題はないと考える。

用量漸増については、C2301 試験において低コルチゾール血症関連事象を発現した被験者のうち、多くは投与 12 週までの用量調節期に発現が認められたことから、日常診療では低コルチゾール血症関連事象のリスクを最小限とするため、漸増開始時は、臨床試験と同様に血中又は尿中コルチゾール値、臨床症状等に基づき、1 回あたり 1～2 mg の増量幅を目安とし、それ以降も段階的に行うことが望ましいと考える。なお、1 回 1 mg を 1 日 2 回を開始用量とし、漸増開始時は 1 回あたり 1～2 mg の増量幅とした場合でも、増量が必要な患者は、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等に基づき、段階的かつ速やかに増量することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。各臨床試験において、開始用量を 1 回 2 mg を 1 日 2 回とし、その後漸増した場合、特に用量調節期で低コルチゾール血症関連事象が多く発現しており、減量又は休薬を必要とする被験者が認められている。C2301 試験では、投与開始後初回の用量調節で有害事象を理由として減量した被験者が全集団と比較して日本人部分集団で多く、C1201 試験でも 7 例中 3 例が投与開始後初回の用量調節で減量していた。C2301 試験の投与量は全集団と比較して日本人部分集団で低い傾向が認められ、クッシング病を除く日本人クッシング症候群患者を対象とした C1201 試験でも C2301 試験の日本人部分集団の投与量と同程度であり、薬物動態の観点からも日本人では外国人と比較して本薬の曝露量は高い結果が得られている。以上を踏まえると、安全性の観点から日本人患者での開始用量は 1 回 1 mg を 1 日 2 回とし、漸増幅も 1 回あたり 1～2 mg を目安とすることに特段の問題はないと考えるが、漸増間隔の目安についても臨床試験での設定を考慮して情報提供する必要がある。また、最大用量について、日本人被験者での 60 mg/日（1 回 30 mg を 1 日 2 回）投与例は 1 例であり、臨床試験全体でも投与経験は限られているが、クッシング症候群患者では原疾患によらず患者毎のコルチゾール値が大きく異なり、本剤は低用量から投与を開始し、血中又は尿中コルチゾール値、臨床症状等に基づき用量調節がなされる薬剤であることを踏まえると、1 回 30 mg を 1 日 2 回を最大用量とすることは許容可能である。ただし、製造販売後において使用実態下における投与量に関する情報も収集し、低コルチゾール血症等の発現リスクとの関係について引き続き検討することが適切である。なお、肝機能障害を有する患者における用法・用量については、「7.R.6.1 肝機能障害患者」の項において議論する。

7.R.6 特別な患者集団について

7.R.6.1 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。肝機能障害の程度が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した C2103 試験において、本剤 30 mg を投与したとき、肝機能障害の程度に関わらず C_{max} の増加は認められなかったが、中等度及び重度肝機能障害者では AUC_{last} の幾何平均値の比がそれぞれ 1.45 及び 2.64 であった。中等度以上では肝機能障害の程度により本薬の曝露量が増加したが、いずれの肝機能障害者でも忍容性は良好であった（「6.2.4.1 肝機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）。患者を対象とした臨床試験では、肝機能に関する除外基準⁴⁷⁾が設定されていたため、中等度以上の肝機能障害を有する患者は除外された。したがって、軽度の肝機能障害患者では、開始用量の調節は不要であるが、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者では、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も考慮すると、肝機能が正常な患者と比較して低い曝露量から患者の反応性及び忍容性を考慮しつつ段階的に用量漸増できるよう、それぞれ 1 回 1 mg を 1 日 1 回及び 1 回 1 mg を 2 日に 1 回から投与を開始（いずれも夕方に投与）することを推奨する。なお、1 日又は 2 日に 1 回の投与とする場合の投与タイミングは、クッシング症候群の患者ではコルチゾールの概日リズムが減弱又は消失し、特に夜間の分泌低下が認められなくなっていることを踏まえ（クッシング症候群診療マニュアル 改訂第 2 版：診断と治療社；2015）、投与タイミングを夕方にすることでコルチゾールの低下が夜間に最大となり、正常なコルチゾールの概日リズムに近づくと考える。

なお、最大用量について、本剤は低用量から投与を開始し、血中又は尿中コルチゾール値、臨床症状等に基づき用量調節がなされる薬剤であり、1 回 30 mg に達するまでに複数回、患者の状態を確認しながら漸増すると考えられるため、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられる。また、薬剤に対する反応性に個体差があるため低用量で十分な反応が得られない患者では、正常なコルチゾール値に達するために高用量が必要となる可能性があることも考慮し、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者において個別の最大用量を設定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。C2103 試験において、肝機能正常者と比較して中等度及び重度の肝機能障害者で肝機能障害の程度により本薬の曝露量が増加する傾向が認められている。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も考慮すると、中等度及び重度の肝機能障害者ではより低用量から投与を開始し、患者の状態を観察しながら慎重に用量調節する必要があるとする申請者の説明に特段の問題はない。また、最大用量についても、低用量から投与を開始し、患者の状態を観察しながら慎重に用量調節がなされることを前提とすれば、許容可能である。なお、中等度以上の肝機能障害を有する患者は臨床試験では除外されているため、製造販売後において、肝機能障害を有する患者に対する本剤投与時の安全性等について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.6.2 高齢者

申請者は、以下のように説明している。C2301 試験における年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の有害事象の発現状況は、表 69 のとおりであった。65 歳以上の被験者が少なく、厳密な比較は困難であるが、いずれの年齢層でも有害事象、副作用、Grade 3/4 の有害事象等の発現割合に大きな違いは認められな

⁴⁷⁾ 患者を対象とした臨床試験（C2301 試験、C2201 試験及び C1201 試験）では、肝硬変、慢性活動性肝炎、慢性持続性肝炎等の肝疾患を有する患者、ALT 若しくは AST が ULN の 3 倍超の患者、又は血清ビリルビンが ULN の 2 倍超（C2301 試験では 1.5 倍超）の患者は除外された。

った。65 歳以上において 3 例以上で発現した尿路感染、悪心、関節痛、下痢、インフルエンザ及び発熱はいずれも 65 歳未満でも発現した事象であり、特徴的なものはなかった。年齢別で発現割合の差が 33.3% を超える事象は尿路感染のみで、65 歳未満では 12.3% (16/130 例)、65 歳以上で 57.1% (4/7 例) に認められた。65 歳以上に認められた尿路感染は重症度がいずれも Grade 2 以下で、投与中止や休薬又は用量調節を要した事象はなく、治験薬との因果関係は否定された。以上より、年齢による本剤投与時のリスクに明らかな違いは認められなかった。

表 69 年齢別の有害事象の発現状況 (C2301 試験 (48 週時解析) : 安全性解析対象集団)

事象名	65 歳未満 (130 例)	65 歳以上 (7 例)
有害事象	100 (130)	100 (7)
副作用	94.6 (123)	71.4 (5)
Grade 3/4 の有害事象 ^{a)}	56.9 (74)	57.1 (4)
重篤な有害事象	35.4 (46)	57.1 (4)
投与中止に至った有害事象	12.3 (16)	28.6 (2)
休薬又は用量調節を要した有害事象	78.5 (102)	57.1 (4)
胃腸障害 (SOC)	68.5 (89)	71.4 (5)
低コルチゾール血症関連事象 ^{a)}	50.8 (66)	57.1 (4)
副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象 ^{a)}	51.5 (67)	57.1 (4)
催不整脈性事象 ^{a)}	0 (0)	14.3 (1)
QT 延長関連事象 ^{a)}	3.1 (4)	14.3 (1)
下垂体腫瘍増大関連事象 ^{a)}	10.0 (13)	28.6 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.20.1

a) 表 56 の a)~f) と同様

機構は、以下のように考える。C2301 試験成績から高齢者では特に注意が必要な安全性上の懸念は認められていないが、臨床試験での高齢者の検討例数は限られており、高齢者では一般的に生理機能が低下していることから、本剤投与時には患者の状態を観察しながら投与する旨を注意喚起する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。日本人患者における本剤の長期投与経験は非常に限られていることから、既に実施した臨床試験において本剤を投与された被験者を対象に、長期使用時の安全性の検討を目的とした C2X01B 試験を実施中である。試験実施期間は最初の被験者の初回来院から約 5 年間で予定しており、本剤が本邦において承認された後は製造販売後臨床試験として引き続き実施予定である。登録被験者数は 2020 年 7 月時点でクッシング病 106 例、うち日本人被験者は 2 例であり、クッシング病以外のクッシング症候群の被験者は登録されていない。C2301 試験及び C2201 試験に組み入れられた日本人被験者は少なかったが、日本人部分集団で新たな安全性の懸念となる事象は認められておらず、また、クッシング病以外のクッシング症候群患者の安全性プロファイルは、クッシング病患者と大きな違いは認められなかった。したがって、長期使用時の安全性に対する C2X01B 試験以外の追加の医薬品安全性監視活動の実施は不要と考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験における日本人患者での検討例数は限られており、C2X01B 試験に登録された日本人被験者はクッシング病の 2 例のみであること等を踏まえると、製造販売後において、クッシング病以外のクッシング症候群も含めて使用実態下におけるクッシング症候群患者に対する本剤の長期投与時の安全性等に関する情報を収集できる製造販売後調査を別途実施する必要がある。製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-3 及び 5.3.5.2-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

治験依頼者

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与に係る中止基準の不遵守）に関し、モニタリングで適切な時期に把握しておらず、必要な対応をとっていなかった。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のクッシング症候群に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はクッシング症候群における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和3年2月10日

申請品目

[販 売 名] イスツリサ錠 1 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] オシロドロスタットリン酸塩
[申 請 者] レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和2年3月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け20達第8号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。クッシング病を対象とした C2301 試験において、主要評価項目とされた RW 期終了時（投与 34 週時）の完全奏効率について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、主要な副次評価項目とされた維持期に増量した場合は非奏効としたときの投与 24 週時の完全奏効率も事前に規定した閾値を超えていた。また、クッシング病を対象とした C2201 試験も含め、長期にわたり mUFC は概ね ULN 以下で推移していることを確認した。日本人における有効性についても、限られた症例数での検討ではあるが、全集団と比較して大きな違いは認められていない。以上の結果等から、本剤のクッシング病に対する有効性は示されたと解釈して差し支えない。また、クッシング病を除くクッシング症候群を対象とした C1201 試験においても、C2301 試験と同様に mUFC 等の低下が認められており、本剤は CYP11B1 の阻害によるコルチゾール生合成を阻害する薬剤であることも踏まえると、クッシング病以外のクッシング症候群に対する本剤の有効性についても期待できる。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。患者を対象とした臨床試験で認められた主な事象は、本剤の作用機序及び原疾患に起因する事象であったこと、クッシング病を対象とした C2301 試験及び C2201 試験の日本人被験者数は限られており、日本人部分集団と全集団の有害事象の発現状況を厳密に比較することは困難であったが、日本人被験者で認められた事象は全集団と類似していることを確認した。また、クッシング病を除くクッシング症候群患者を対象とした C1201 試験においても、クッシング病を対象とした C2301 試験及び C2201 試験と比べて安全性プロファイルに大きな違いは認められていない。本剤はクッシング症候群の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により使用され、各事象（審査報告 (1) の「7.R.2.1 低コルチゾール血症関連事象」～「7.R.2.4 下垂体腫瘍増大関連事象」の項を参照）に関す

る適切な注意喚起がなされることを前提とすれば、クッシング症候群に対する本剤の安全性は許容可能である。また、製造販売後において引き続き各事象の発現状況等について情報収集する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後の検討事項については「1.7 医薬品リスク管理計画（案）について」の項を参照）。

1.2.1 低コルチゾール血症関連事象について

機構は、以下のように考えた。各臨床試験において、低コルチゾール血症関連事象が多く発現しており、特に本剤投与開始後の用量調節期間に多く発現していた。日本人部分集団では全集団と比べて発現割合が高い傾向であったが、事象の重症度や投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。Grade 3/4 の事象及び重篤な有害事象も認められたが、臨床試験では血中・尿中コルチゾール値のモニタリングを実施した上で、ほとんどの事象は減量又は休薬、グルココルチコイド補充療法により投与継続が可能であった。以上を踏まえると、添付文書において、定期的な血中・尿中コルチゾール値のモニタリング、低コルチゾール血症が認められた場合の処置、患者に対する指導等の適切な注意喚起を行うことにより、本剤投与時の低コルチゾール血症関連事象の管理は可能と考える申請者の説明は、許容可能である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。本邦でのクッシング症候群に対する既承認の経口投与製剤について、ミトタンは治療濃度に到達するのに3～5カ月を要するとの報告もあり（J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2234-8）、副腎皮質の不可逆的破壊により副腎不全を来することから安全性上の懸念がある。トリロスタンは効果発現が緩徐で、ステロイド合成阻害作用が弱いため、副作用が少ないとされるが効果も低いとされている。また、メチラポンを含めたいずれの製剤も多くの場合、1日3回以上の経口投与が必要であり、特にメチラポンは半減期が2時間未満と短いことから、夜間のコルチゾール増加が懸念されている（Pituitary 2016; 19: 138-48）。臨床試験において本剤のクッシング症候群患者に対する有効性が示されており（審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」の項を参照）、適切な注意喚起がなされることを前提とすれば安全性は許容可能（審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」の項を参照）と考えることから、上述の状況も踏まえると、本剤はクッシング症候群に対する新たな治療選択肢の一つになり得る。

専門協議において、専門委員より、現在主に用いられているメチラポンは、効果がシャープだが半減期が短く、夜間の高コルチゾール血症の是正のためには1日4回にわけて内服する必要があるため、本剤について臨床的有用性が期待できるとの意見が出され、以上の機構の判断は支持された。

1.4 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。本邦におけるクッシング症候群の病型について、欧米と比べて、副腎腺腫等のクッシング病以外のクッシング症候群が占める割合が高い。クッシング病を除くクッシング症候群患者を対象とした C1201 試験での検討例数は限られているが、クッシング病患者を対象とした C2301 試験と同様に本剤投与により mUFC 等の低下が認められており、本剤は CYP11B1 の阻害によるコルチゾール生合成を阻害する薬剤であることも踏まえると、クッシング症候群に対して本剤の有効性が示されていると解釈して差し支えない（審査報告（1）の「7.R.1 有効性について」の項を参照）。また、安全性は適切な注意喚起がなされることを前提とすれば許容可能である（審査報告（1）の「7.R.2

安全性について」の項を参照)。したがって、本剤の投与対象をクッシング症候群とすることに大きな問題は無いと考えるが、本疾患における薬物療法の位置付け(審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付けについて」の項を参照)及び臨床試験における投与対象を踏まえると、外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な患者が対象と考えた。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、本剤を術前的高コルチゾール血症是正のために使用することも想定されるが、当該患者は施行が困難な場合に該当すると解釈できるとの意見が出された。

機構は、効能・効果を以下のように変更することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・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)

1.5 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。各臨床試験において、開始用量を1回2mgを1日2回とし、その後漸増した場合、特に用量調節期で低コルチゾール血症関連事象が多く発現しており、減量又は休薬を必要とする被験者が認められている。C2301試験では、投与開始後初回の用量調節で有害事象を理由として減量した被験者が全集団と比較して日本人部分集団で多く、C1201試験でも7例中3例が投与開始後初回の用量調節で減量していた。C2301試験の投与量は全集団と比較して日本人部分集団で低い傾向が認められ、クッシング病を除く日本人クッシング症候群患者を対象としたC1201試験でもC2301試験の日本人部分集団の投与量と同程度であり、薬物動態の観点からも日本人では外国人と比較して本薬の曝露量は高い結果が得られている。以上を踏まえると、安全性の観点から日本人患者での開始用量は1回1mgを1日2回とし、漸増幅も1回あたり1~2mgを目安とすることに特段の問題はないと考えるが、漸増間隔の目安についても臨床試験での設定を考慮して情報提供する必要がある。また、最大用量について、日本人被験者での60mg/日(1回30mgを1日2回)投与例は1例であり、臨床試験全体でも投与経験は限られているが、クッシング症候群患者では原疾患によらず患者毎のコルチゾール値が大きく異なり、本剤は低用量から投与を開始し、血中又は尿中コルチゾール値、臨床症状等に基づき用量調節がなされる薬剤であることを踏まえると、1回30mgを1日2回を最大用量とすることは許容可能である。ただし、製造販売後において使用実態下における投与量に関する情報も収集し、低コルチゾール血症等の発現リスクとの関係について引き続き検討することが適切である。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は支持された。

- C1201試験において、副腎性のクッシング症候群の患者では本剤の投与開始後早期にACTHの上昇はみられていないため、クッシング病の患者よりも少量で効果が期待できると推察することから、1日1回から投与を開始する場合も想定される。一方で、コルチゾール値によっては、1回1mgを1日2回では明らかに不足と考えられる場合もあり、患者の状態に応じて適宜増減できる必要がある。
- 臨床試験においてmUFCの基準範囲等に基づく用量調節基準に従って実施した結果、用量調節期に低コルチゾール血症関連事象が多く認められていることを踏まえると、日常診療での増量は臨床試験での規定と比べて慎重に行うべきである。

機構は、用法・用量を以下のように整備し、用法・用量に関連する注意の項を以下のように変更することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した（中等度以上の肝機能障害患者における本剤への投与については「1.6.1 肝機能障害患者」の項を、製造販売後の検討事項については「1.7 医薬品リスク管理計画（案）」について」の項を参照）。

[用法・用量]

通常、成人にはオシロドロスタットとして1回1 mg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30 mgを1日2回とする。

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 投与量は、血中・尿中コルチゾール値、臨床症状等により調整すること。投与開始後、用量を漸増する場合は1～2週間に1回を目安に増量し、増量幅は1回1～2 mgを目安とする。副作用の発現や、コルチゾール値が基準値を下回った場合及び急速に低下した場合には、本剤の減量又は休薬を考慮し、適切な処置を行うこと。
- ・ 投与開始後、十分な臨床効果が維持されるまでは、1～2週間に1回を目安に血中・尿中コルチゾール値等を測定すること。その後も定期的に測定すること。
- ・ 中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害患者では、1回1 mgを1日1回、重度（Child-Pugh 分類クラス C）の肝機能障害患者では、1回1 mgを2日に1回を目安に投与を開始し、投与タイミングは夕方とすることが望ましい。その後も患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- ・ 本剤の服用を忘れた場合は、次のあらかじめ定めた服用時に1回分の量を服用すること。

1.6 特別な患者集団について

1.6.1 肝機能障害患者

機構は、以下のように考えた。肝機能障害の程度が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した C2103 試験において、肝機能正常者と比較して中等度及び重度の肝機能障害患者では、肝機能障害の程度により本薬の曝露量が増加する傾向が認められた。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も考慮すると、中等度及び重度の肝機能障害患者ではより低用量から投与を開始し、患者の状態を観察しながら慎重に用量調節する必要があるとする申請者の説明に特段の問題はない。また、最大用量についても、低用量から投与を開始し、患者の状態を観察しながら慎重に用量調節がなされることを前提とすれば、許容可能である。なお、中等度以上の肝機能障害を有する患者は臨床試験では除外されているため、製造販売後において、肝機能障害を有する患者に対する本剤投与時の安全性等について引き続き情報収集する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、添付文書における注意喚起について申請者に対応を求め、適切な対応がなされたことを確認した（製造販売後の検討事項については「1.7 医薬品リスク管理計画（案）」について」の項を参照）。

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断について、専門委員より、臨床試験では日本人被験者の例数は限られており、特にクッシング病以外のクッシング症候群の患者について情報が不足しているため、クッシング症候群のうち薬物治療の対象となる患者は少ないことを考慮すると、一定数の症例が集積するまでは全例を対象に調査を実施する必要があるとの意見が出された。機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 70 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 71 及び表 72 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 70 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

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 ・QT 延長 ・副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象	・下垂体腫瘍の増大	・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・長期使用時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 71 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後臨床試験^{a)} ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・適正使用のための資材（患者向け資材）の作成及び配布

a) 既に実施した臨床試験において本剤が投与された被験者を対象に、長期使用時の安全性の検討を目的とした継続投与試験（C2X01B 試験）を製造販売後臨床試験に切り替えて実施

表 72 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	クッシング症候群患者における使用実態下の長期使用時の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	クッシング症候群患者に対して本剤が投与された症例
観察期間	本剤投与開始後 1 年～最長 3 年間（登録期間 3 年）
予定症例数	50 例 ^{a)}
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤、安全性評価（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、下垂体腫瘍の増大、臨床検査値等）、有効性評価（血中又は尿中コルチゾール等）

a) 本剤が投与されるクッシング症候群の患者を全例収集するとした場合に、登録期間の 3 年間で収集可能と考えられる症例数

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
53	表 56	C2201 試験（パート 2）（4 年時解析）の下垂体腫瘍増大関連事象 <u>5.3 (1)</u>	C2201 試験（パート 2）（4 年時解析）の下垂体腫瘍増大関連事象の発現状況 <u>10.5 (2)</u>
55	表 59	低コルチゾール血症関連事象 43.8 (60) 20.0 (21) 13.6 (12) 16.1 (9) 5.9 (1) 79.1 26.0 17.8 25.3 12.3 QT 延長関連事象 3.6 (5) 1.0 (1) 1.1 (1) 0 (0) 0 (0) 4.4 1.1 1.4 0 0 副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象 49.6 (68) 16.2 (17) 8.0 (7) 10.7 (6) 0 (0) 96.9 20.8 9.9 15.0 0 下垂体腫瘍増大関連事象 7.3 (10) 5.7 (6) 9.1 (8) 1.8 (1) 5.9 (1) 8.9 6.7 11.5 2.5 12.1	低コルチゾール血症 43.8 (60) 19.8 (21) 13.8 (12) 15.8 (9) 5.6 (1) 79.1 26.0 18.0 25.7 10.7 QT 延長関連事象 3.6 (5) 0.9 (1) 1.1 (1) 0 (0) 0 (0) 4.4 1.1 1.4 0 0 副腎ホルモン前駆体蓄積関連事象 50.4 (69) 15.1 (16) 9.2 (8) 8.8 (5) 0 (0) 98.2 19.6 11.5 12.6 0 下垂体腫瘍増大関連事象 7.3 (10) 5.7 (6) 9.2 (8) 1.8 (1) 5.6 (1) 8.9 6.7 11.6 2.5 10.5
59	33～34	アルドステロン前駆体	コルチゾール及びアルドステロン前駆体
60	表 64	C2201 試験（パート 2）4 年時解析の Grade 3/4 の有害事象 <u>15.8 (3)</u>	C2201 試験（パート 2）4 年時解析の Grade 3/4 の有害事象 <u>21.1 (4)</u>

頁	行	訂正前	訂正後
63	表 66	C2201 試験（パート 2）（ <u>投与</u> 4 年時解析） <u>5.3 (1)</u> <u>0 (0)</u> <u>0 (0)</u> <u>5.3 (1)</u>	C2201 試験（パート 2）（4 年時解析） <u>10.5 (2)</u> <u>5.3 (1)</u> <u>10.5 (2)</u> <u>10.5 (2)</u>

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・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）

[用法・用量]

通常、成人にはオンシドロスタットとして 1 回 1 mg 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 30 mg を 1 日 2 回とする。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
APD60	Action potential duration 60	60%再分極するまでの活動電位持続時間
AIMAH	ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia	ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ang II	Angiotensin II	アンジオテンシン II
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度—時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CAR	Constitutive androstane receptor	構成的アンドロスタン受容体
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRH	Corticotropin releasing hormone	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
CYP11B1	11 β -hydroxylase	11 β -水酸化酵素
CYP11B2	Aldosterone synthase	アルドステロン合成酵素
DDAVP	1-Deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate	デスモプレシン
DEX	Dexamethasone	デキサメタゾン
DHEAS	Dehydroepiandrosterone-sulfate	デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
DSC	Differential scanning calorimetry	示差走査熱量計
EC ₅₀	Effective concentration resulting in 50%	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HCT	Hematocrit	ヘマトクリット
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IGF-1	Insulin-like growth factor-1	インスリン様成長因子-1
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLN	Lower limit normal	基準範囲下限
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
mUFC	Mean urinary free cortisol	平均尿中遊離コルチゾール
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸

NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PAS	Pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PPNAD	Primary Pigmented Nodular Adrenal Dysplasia	原発性色素沈着結節性副腎皮膚病変
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔
RAS	Randomized analysis set	ランダム化解析対象集団
ROI	Region of interest	関心領域
RBC	Red blood cells	赤血球
RW	Randomized withdrawal	ランダム化治療中止
SOC	System organ class	器官別大分類
UFC	Urinary free cortisol	尿中遊離コルチゾール
ULN	Upper limit normal	基準値上限
UV	Ultraviolet absorption spectrum	紫外吸収スペクトル
UV-VIS	Ultraviolet-visible absorption spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	イスツリサ錠
本薬	－（該当なし）	オシロドロスタットリン酸塩