再審査報告書

令和 8 年 1 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販　売　名	①　シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg ②　シグニフォーLAR 筋注用キット 20 mg ③　シグニフォーLAR 筋注用キット 30 mg ④　シグニフォーLAR 筋注用キット 40 mg ⑤　シグニフォーLAR 筋注用キット 60 mg
有効成分名	パシレオチドパモ酸塩
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※
承　認　の 効能・効果	○下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）②④⑤ ○クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）①～④
承　認　の 用法・用量	〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉②④⑤ 通常、成人にはパシレオチドとして 40 mg を 4 週毎に 3 ヵ月間、臀部筋肉内に注射する。その後は患者の状態に応じて、20 mg、40 mg 又は 60 mg を 4 週毎に投与する。 〈クッシング病〉①～④ 通常、成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週毎に、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 40 mg とする。
承認年月日	①　平成 30 年 3 月 23 日 ②　平成 28 年 9 月 28 日 ③　平成 30 年 3 月 23 日 ④　平成 28 年 9 月 28 日 ⑤　平成 28 年 9 月 28 日
再審査期間	〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉②④⑤ 8 年（平成 28 年 9 月 28 日～令和 6 年 9 月 27 日） 〈クッシング病〉①～④ 10 年（平成 30 年 3 月 23 日～令和 10 年 3 月 22 日）
承　認　条　件	・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 〈クッシング病〉 ・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備　　考	※　令和 2 年 4 月 2 日にノバルティスファーマ株式会社より医薬品製造販売承認を承継

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

（別紙）

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

シグニフォーLAR 筋注用キット 20mg、同 40mg 及び同 60mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1　再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
・高血糖 ・徐脈 ・QT 延長 ・肝機能障害 ・胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎） ・胃腸障害 ・低コルチゾール血症	・血液学的異常（造血抑制） ・下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響 ・甲状腺機能低下症 ・腫瘍拡大	・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		
・先端巨大症・下垂体性巨人症患者での使用実態下における長期使用時の有効性 ・クッシング病患者での使用実態下における長期使用時の有効性		

下線部：今回の再審査対象

表 2　再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 ・クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査	・先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 ・クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査	・医療従事者向け資材（適正使用のためのシグニフォーLAR 副作用マネジメントガイド）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症、クッシング病） ・患者向け資材（シグニフォーガイドブック、シグニフォーガイドブック Cushing）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症、クッシング病）

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3　特定使用成績調査の概要

シグニフォーLAR 筋注用キット 特定使用成績調査（先端巨大症・下垂体性巨人症）	
目的	先端巨大症及び下垂体性巨人症患者を対象に、使用実態下で本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	・高血糖 ・徐脈 ・QT 延長 ・肝機能障害 ・胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎） ・胃腸障害

	・低コルチゾール血症 ・血液学的異常（造血抑制） ・下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響 ・甲状腺機能低下症 ・腫瘍拡大 ・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	先端巨大症・下垂体性巨人症患者での使用実態下における長期使用時の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	調査開始日（平成 28 年 12 月 2 日）以降に本剤が投与されたすべての患者（クッシング病患者を除く）。本調査は全例調査であるため、製造販売後の一定期間、本剤が投与されたすべての症例を対象とした。なお、本調査の契約締結前に本剤の投与を開始した患者も調査対象症例とし、契約締結後の症例登録を可能とすることで、本剤を投与した患者をすべて本調査へ組み込むこととした。
実施期間	平成 28 年 12 月～令和 6 年 7 月
目標症例数	登録推定患者数 70 例
観察期間	登録から令和 5 年 3 月まで
実施施設数	69 施設
収集症例数	120 例
安全性解析対象症例数	87 例
有効性解析対象症例数	58 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4　医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（適正使用のためのシグニフォーLAR副作用マネジメントガイド）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症）	
目的	本剤の副作用に関する包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	高血糖、徐脈、QT延長、肝機能障害、低コルチゾール血症
具体的な方法	本剤の納入時及び副作用マネジメントガイドの改訂時に資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	承認日（平成 28 年 9 月 28 日）から実施中
備考	

表 5　患者向け資材の概要

患者向け資材（シグニフォーガイドブック）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症）	
目的	本剤の副作用の早期発見につながる自覚症状について，患者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	高血糖，徐脈，胆石の形成及び胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎）、胃腸障害、低コルチゾール血症
具体的な方法	医療従事者（医師，薬剤師及び看護師）から投与対象の患者に説明、提供する。医療従事者には、医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	承認日（平成 28 年 9 月 28 日）から実施中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査における副作用の発現割合は 44.8%（39/87 例）、重篤な副作用の発現割合は

31.0%（27/87 例）であり、承認時の海外臨床試験（C2305 試験及び C2402 試験）の副作用発現割合 79.8%（296/371 例）と比べ、発現頻度及び重篤性について臨床上の懸念となる事項はなかった。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6　特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	87	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
高血糖	23（26.4）	10（11.5）
徐脈	0（0.0）	0（0.0）
QT 延長	0（0.0）	0（0.0）
肝機能障害	0（0.0）	1（1.2）
胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎）	0（0.0）	0（0.0）
胃腸障害	1（1.2）	1（1.2）
低コルチゾール血症	0（0.0）	0（0.0）
重要な潜在的リスク		
血液学的異常（造血抑制）	0（0.0）	0（0.0）
下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響	0（0.0）	1（1.2）
甲状腺機能低下症	0（0.0）	0（0.0）
腫瘍拡大	0（0.0）	0（0.0）

MedDRA/J version（27.0）

安全性検討事項（各リスクの定義は別添を参照）のうち重要な特定されたリスクである「高血糖」に関する主な副作用は糖尿病19.5%（17/87例）と高血糖11.5%（10/87例）であり、「肝機能障害」に関する副作用発現割合は肝障害1.2%（1/87例）、「胃腸障害」に関する副作用発現割合は下痢2.3%（2/87例）であり、承認時の海外臨床試験（C2305試験及びC2402試験）の副作用発現割合より低く、臨床上の懸念となる事項はなかった。「徐脈」、「QT延長」、「胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎）」、「低コルチゾール血症」に関する副作用の報告はなかった。重要な潜在的リスクである「下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響」に関する副作用発現割合はインスリン様成長因子減少及びインスリン様成長因子増加が各1.2%（1/87例）であり、いずれも非重篤で既に添付文書において注意喚起されている。「血液学的異常（造血抑制）」、「甲状腺機能低下症」、「腫瘍拡大」に関する副作用の報告はなかった。重要な不足情報である「肝機能障害患者への投与時の安全性」について、肝機能障害の有無別の副作用発現割合は肝機能障害ありが25.0%（1/4例）、肝機能障害なしが45.8%（38/83例）であった。肝機能障害を合併した症例の副作用は「糖尿病」1例（重篤、転帰：未回復）であり、肝機能障害を合併した症例で特異的に認められた副作用はなかった。なお、肝機能障害患者に対して既に添付文書において注意喚起されている。「長期使用時の安全性」について、長期投与による副作用の発現状況に関する情報は限定的であるが、副作用発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上から、「使用上の注意」の改訂等の新たな安全対策は必要ないと考える。

4.2　副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から

予測できない副作用は 61 例 115 件、うち重篤 36 例 55 件、非重篤 33 例 60 件であり、予測できる重篤な副作用は 75 例 112 件であった。感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 2 例以上）は表 7 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 7　「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	61	115	36	55	33	60
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	7	4	6	1	1
新生物進行	2	2	1	1	1	1
内分泌障害	7	8	6	7	1	1
副腎皮質機能亢進症	3	4	3	4	0	0
代謝および栄養障害	9	11	8	9	2	2
低カリウム血症	2	2	2	2	0	0
ケトーシス	2	2	2	2	0	0
神経系障害	4	4	4	4	0	0
脳出血	2	2	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14	16	5	5	9	11
無力症	2	2	0	0	2	2
状態悪化	5	6	2	2	3	4
臨床検査	17	25	4	4	16	21
血中コルチコトロピン増加	4	5	0	0	4	5
血圧上昇	3	3	3	2	0	1
コルチゾール増加	2	2	0	0	2	2
体重増加	2	2	1	1	1	1
インスリン様成長因子増加	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version（27.0）

5.　有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1　特定使用成績調査

本調査における有効性解析対象症例は 58 例であった。有効性について、本剤投与開始後の血清成長ホルモン（以下、「GH」）濃度及び血清インスリン様成長因子-I（以下、「IGF-1」）濃度は、本剤投与開始前の測定値から低下し、投与 12 ヵ月後以降も維持され、血清 GH 濃度及び血清 IGF-1 濃度ともに分泌が抑制される傾向がみられた。血清 GH 濃度及び血清 IGF-1 濃度に基づき評価した Responder 割合は表 8 のとおりであり、長期投与時においても有効性は維持される傾向が認められた。また多くの症例で、先端巨大症又は下垂体性巨人症の臨床症状の悪化は認められなかった（悪化が認められなかった割合は、頭痛では 88.5%（23/26 例）、発汗では 92.3%（24/26 例）、感覚異常では 92.3%（24/26 例）、疲労では 85.0%（22/26 例）、関節痛では 88.5%（23/26 例）であった）。患者背景等が異なるため承認時の臨床試験と厳密な比較は困難であるが、製造販売後の使用実態下での有効性が確認され、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

表 8　評価時期ごとの Responder 割合

評価時期	Responder※割合	95%信頼区間
投与開始前	27.3%（15/55 例）	［16.1, 41.0］
1 ヶ月後	38.3%（18/47 例）	［24.5, 53.6］
3 ヶ月後	41.7%（20/48 例）	［27.6, 56.8］
6 ヶ月後	42.2%（19/45 例）	［27.7, 57.9］
12 ヶ月後	51.5%（17/33 例）	［33.5, 69.2］
24 ヶ月後	60.0%（6/10 例）	［26.2, 87.8］
最終評価時	46.6%（27/58 例）	［33.3, 60.1］

※各評価時点の血清 GH が 2.5 ng/mL 未満かつ血清 IGF-1 が正常範囲内の症例

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告は表 9 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9　措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①　米国で Labeling が改訂され、胆石症から胆石症及び胆石症の合併症への変更に関する措置報告（令和元年 4 月） ②　スイスで Core Data Sheet が改訂され、糖尿病性ケトアシドーシスと胆管炎の追記に関する措置報告（令和 2 年 1 月） ③　米国 Labeling の改訂が FDA に承認され、高血糖発現時の治療、本剤の減量、中止等の追記に関する措置報告（令和 2 年 1 月）
研究報告	なし
備考	

7.　機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

（別添）

特定使用成績調査における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 （MedDRA/J の基本語を PT、高位語を HLT、高位グループ語を HLGT、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。）
重要な特定されたリスク	
高血糖	高血糖／糖尿病の発症（SMQ）
徐脈	房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、徐脈、伝導障害、心電図PR短縮、心電図QRS群延長、心電図QT延長、QT延長症候群、結節性不整脈、洞房ブロック、洞性不整脈、洞性徐脈、心電図PR延長、心房内伝導時間遅延、房室伝導時間短縮、房室解離、心室内伝導障害、発作性房室ブロック、中枢性徐脈（PT）
QT 延長	トルサード ド ポアント／QT延長（SMQ）
肝機能障害	肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）
胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎）	アミラーゼ増加、胆管結石、胆汁性肝硬変、胆道仙痛、胆管線維症、胆管瘻、抱合ビリルビン増加、ビリルビン尿、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、胆管造影異常、胆嚢切除、胆嚢炎、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、経静脈胆嚢造影異常、胆石症、閉塞性胆石症、胆汁うっ滞、胆道内視鏡検査異常、胆嚢障害、胆嚢瘻、胆嚢閉塞、胆嚢浮腫、胆汁うっ滞性肝炎、高ビリルビン血症、麻痺性イレウス、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、リパーゼ増加、膵酵素異常、膵炎、急性膵炎、出血性膵炎、壊死性膵炎、再発性膵炎、胆管穿孔、膵周囲液貯留、尿中ビリルビン増加、胆管狭窄、胆汁量減少、胆汁量異常、経口胆嚢造影異常、リパーゼ異常、胆道閉塞、胆道ジスキネジア、肝胆道X線異常、胆管拡張、胆嚢触知、胆道超音波検査異常、胆管虚血、血中ビリルビン異常、胆汁量増加、胆管壊死、血性胆汁、胆嚢壊死、血中アルカリホスファターゼ増加、血中アルカリホスファターゼ異常、胆道障害、ビリルビン排泄障害、脂肪壊死、膵酵素検査異常、膵酵素増加、胆嚢手術、肝胆道系疾患、胆嚢腫大、高アミラーゼ血症、血中トリプシン増加、抱合ビリルビン異常、脱落胆石、胆汁分泌不全、アミラーゼ異常、尿中ビリルビン陽性、胆汁性消化不良、胆嚢線維症、胆嚢破裂、胆嚢機能低下、胆管炎、急性壊死性胆嚢炎（PT）
胃腸障害	消化管の非特異的機能障害（SMQ）、悪心（PT）
低コルチゾール血症	アジソン病、副腎萎縮、副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、血中コルチコステロン減少、コルチゾール減少、尿中遊離コルチゾール減少、低アルドステロン症、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（PT）
重要な潜在的リスク	
血液学的異常（造血抑制）	無顆粒球症、貧血、白血球百分率数異常、赤血球減少症、発熱性好中球減少症、全血球数異常、顆粒球異常、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン異常、ヘモグロビン減少、白血球減少症、リンパ球数異常、リンパ球数減少、リンパ球減少症、好中球減少症、好中球数減少、汎血球減少症、血小板数異常、血小板数減少、血小板障害、血小板生成減少、赤血球数異常、赤血球数減少、血小板減少症、白血球数異常、白血球数減少、ヘマトクリット異常、好中球百分率減少、リンパ球百分率減少、血液毒性、好中球数異常、白血球障害、血液障害、リンパ球百分率異常、血小板クリット減少、血小板クリット異常、白血球検査異常（PT）
下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響	血中成長ホルモン異常、血中成長ホルモン減少、血中成長ホルモン増加、インスリン様成長因子減少、血中成長ホルモン放出ホルモン増加（PT）
甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症、原発性甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加、全身型甲状腺ホルモン不応症、粘液水腫、甲状腺萎縮、サイロキシン減少、トリヨードチロニン減少、遊離トリヨードチロニン減少、遊離サイロキシン減少、甲状腺機能低下性甲状腺腫、粘液水腫性昏睡、甲状腺性皮膚障害、非代償性甲状腺機能低下症、甲状腺ホルモン不応症（PT）
腫瘍拡大	状態悪化、下垂体腫瘍、再発癌、腫瘍フレア、治療ノンレスポンダー、再発下垂体腫瘍、薬剤耐性、新生物進行、下垂体の良性腫瘍、疾患進行、疾患再発、新生物再発、腫瘍浸潤、腫瘍性圧迫、難治性癌（PT）

MedDRA/J 27.0