

シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg, 20 mg,

30 mg, 40 mg, 60 mg に係る

医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はレコルダティ・レア・ディ
ジーズ・ジャパン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に
本資料を利用することはできません。

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

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

販売名	①シグニフォーLAR 筋注用キット10 mg ②シグニフォーLAR 筋注用キット20 mg ③シグニフォーLAR 筋注用キット30 mg ④シグニフォーLAR 筋注用キット40 mg ⑤シグニフォーLAR 筋注用キット60 mg	有効成分	パシレオチドパモ酸塩
製造販売業者	レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社	薬効分類	249
提出年月		令和2年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
高血糖	3	血液学的異常（造血抑制）	12	肝機能障害患者への投与時の安全性	16
徐脈	4	下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響	13		
QT 延長	5			長期使用時の安全性	17
肝機能障害	6	甲状腺機能低下症	14		
胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎，膵炎）	8	腫瘍拡大	15		
胃腸障害	9				
低コルチゾール血症	11				
1.2. 有効性に関する検討事項					
先端巨大症・下垂体性巨人症患者での使用実態下における長期使用時の有効性	18頁	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	18頁		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	19
追加の医薬品安全性監視活動	
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査	19
クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査	20
製造販売後臨床試験（B2412試験）	22
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査	23

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画	頁
通常のリスク最小化活動	24
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用のためのシグニフォーLAR 副作用マネジメントガイド）の作成及び配布（先端巨大症・下垂体性巨人症，クッシング病）	24
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）	24

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

令和2年4月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区一番町10番地2

氏名：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

代表取締役 藤原 聡 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成28年9月28日	薬効分類	249
再審査期間	先端巨大症・下垂体性 巨人症：8年 クッシング病：10年	承認番号	① 23000AMX00453000 ② 22800AMX00677000 ③ 23000AMX00454000 ④ 22800AMX00678000 ⑤ 22800AMX00679000
国際誕生日	2012年4月24日		
販売名	① シグニフォーLAR筋注用キット10mg ② シグニフォーLAR筋注用キット20mg ③ シグニフォーLAR筋注用キット30mg ④ シグニフォーLAR筋注用キット40mg ⑤ シグニフォーLAR筋注用キット60mg		
有効成分	パシレオチドパモ酸塩		
含量及び剤型	1バイアル中、パシレオチドパモ酸塩 17.138 mg, 32.904 mg, 49.356 mg, 65.808 mg, 98.712 mg (パシレオチドとして 12.5 mg, 24 mg, 36 mg, 48 mg, 72 mg)		
用法及び用量	先端巨大症・下垂体性巨人症の場合 通常、成人にはパシレオチドとして40mgを4週ごとに3ヵ月間、臀部筋肉内に注射する。なお、その後は患者の状態に応じて、20mg, 40mg又は60mgを4週ごとに投与する。		

	<p>クッシング病の場合</p> <p>通常、成人にはパシレオチドとして 10 mg を 4 週ごとに、臀部筋肉内に注射する。なお、患者の状態に応じて適宜増量できるが、最高用量は 40 mg とする。</p>
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ● 下記疾患における成長ホルモン、IGF-1（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合） ● クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<p>2016年9月28日に「下記疾患における成長ホルモン、IGF-1（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）」の効能・効果でシグニフォーLAR 筋注用キット 20 mg, 40 mg, 60 mg の製造販売承認を取得</p> <p>2018年3月23日に「クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）」の効能・効果でシグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg, 30 mg の製造販売承認を取得，同 20 mg, 40 mg の承認事項一部変更承認を取得</p>

変更の履歴
<p>前回提出日： 令和2年4月2日</p>
<p>該当する項目：</p>
<p>変更内容の概要：</p> <p>1. 「2 医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動」のクッシング病患者を対象とした特定使用成績調査の実施計画を修正した。</p>
<p>変更理由：</p> <p>1. 実施期間及び登録期間を延長したため。</p>

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
高血糖	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示すとおり、本剤投与により高血糖が高頻度に発現するため、重要な特定されたリスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none">糖代謝の変化は、インスリン、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1, 以下, GLP-1) 及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ホルモン (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) 等の糖代謝を制御するホルモン分泌の変化によるものと考えられる。 <p>(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none">薬物治療歴のない先端巨大症患者を対象としたランダム化、二重盲検、実薬対照 (ランレオチド又はオクトレオチド) 外国第 III 相試験 (以下, C2305 試験) での高血糖に関連する有害事象 (高血糖, 糖尿病, 血中ブドウ糖増加等) の発現率は、本剤投与群 63.5% (113/178 名), オクトレオチド投与群 25.0% (45/180 名), 重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 2.8%, 0.6%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 3.4%, 1.7%であった。他のソマトスタチンアナログ (somatostatin analogs, 以下, SSA) でコントロール不良な先端巨大症患者を対象としたランダム化、二重盲検、実薬対照 (ランレオチド又はオクトレオチド) 外国第 III 相試験 (以下, C2402 試験) での高血糖に関連する有害事象の発現率は、本剤 40 mg 投与群, 60 mg 投与群, 実薬対照群でそれぞれ 66.7% (42/63 名), 61.3% (38/62 名), 30.3% (20/66 名), 重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 3.2%, 1.6%, 0.0%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 3.2%, 6.5%, 0.0%であった。日本人の活動性先端巨大症患者又は下垂体巨人症患者を対象に、本剤の有効性, 安全性, 薬物動態, 及び薬力学を評価するランダム化, オープンラベル, 多施設共同第 II 相試験 (以下, C1202 試験) での高血糖に関連する有害事象の発現率は 69.7% (23/33 名) であった。 <p>(2) クッシング病患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none">クッシング病患者を対象としたランダム化、二重盲検、国際共同第 III 相試験 (以下, G2304 試験) での高血糖に関連する有害事象の発現率は、本剤 10 mg 投与群 73.0% (54/74 名), 30 mg 投与群 82.9% (63/76 名), 重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 2.7%, 0.0%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 5.4%, 5.3%であった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による高血糖の発現状況は先端巨大症・下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者を対象とした臨床試験において一定の情報が得られているものの、これらの試験での日本人症例が限定的であったことから、使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め、定期的な評価を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <input type="checkbox"/> 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用のためのシグニフォーLAR 副作用マネジメントガイド）の作成及び配布 2. 患者向け資材（シグニフォーガイドブック，シグニフォーガイドブック Cushing）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>徐脈</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示すとおり、本剤投与により徐脈が発現する可能性を否定できず、ヒトにおいて発現した場合に重篤となるおそれがあるため、重要な特定されたリスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 徐脈は他の SSA（ランレオチド，オクトレオチド）の副作用として知られている。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況 <ul style="list-style-type: none"> • C2305 試験での徐脈に関連する有害事象（徐脈，洞性徐脈等）の発現率は、本剤投与群 15.7%（28/178 名），オクトレオチド投与群 15.0%（27/180 名）であった。重篤な有害事象はいずれの群にも認められなかった。投与中止に至った有害事象はそれぞれ 0.0%，0.6%であった。 • C2402 試験での徐脈に関連する有害事象の発現率は、本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 7.9%（5/63 名），3.2%（2/62 名），0.0%（0/66 名）であった。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。 • C1202 試験での徐脈に関連する有害事象の発現率は 12.1%（4/33 名）であった。 (2) クッシング病患者での発現状況 <ul style="list-style-type: none"> • G2304 試験での徐脈に関連する有害事象の発現率は、本剤 10 mg 投与群 5.4%（4/74

<p>名), 30 mg 投与群 11.8% (9/76 名), 重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%, 1.3% であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による徐脈の発現状況は先端巨大症・下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者を対象とした臨床試験において一定の情報が得られているものの、これらの試験での日本人症例が限定的であったことから、使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め、定期的な評価を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <input type="checkbox"/> 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材(適正使用のためのシグニフォーLAR 副作用マネジメントガイド)の作成及び配布 2. 患者向け資材(シグニフォーガイドブック, シグニフォーガイドブック Cushing)の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>QT 延長</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示すとおり、本剤投与により QT 延長が発現する可能性を否定できず、ヒトにおいて発現した場合に重篤となるおそれがあるため、重要な特定されたリスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 非臨床試験では QT 延長は認められなかったが、健康被験者を対象とした thorough QT/QTc 試験 (B2113 試験) では本薬の 1950 µg 1 日 2 回皮下投与で QT 延長が認められた。臨床的に重大な 480 msec 超の QTcF は認められなかった。また, thorough QT/QTc 試験 (B2125 試験) で、補正 QTc のベースラインからの変化のプラセボとの差の最大値 (90%CI) は、600 µg 1 日 2 回投与で 13.19 ms (11.38 ; 15.01) , 1950 µg 1 日 2 回投与で 16.12 ms (14.30 ; 17.95) であり、いずれの群でも延長がみられた。QTcF で 500 msec 超又はベースラインから 60 msec 超の延長はなかった。 <p>(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ● C2305 試験での QT 延長に関連する有害事象 (心電図 QT 延長等) の発現率は、本剤投与群 9.0% (16/178 名), オクトレオチド投与群 7.2% (13/180 名), 重篤な有害事

<p>象の発現率はそれぞれ 0.0%, 0.6%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%, 0.6%であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● C2402 試験では QT 延長に関連する有害事象はいずれの群にも認められなかった（本剤 40 mg 投与群 0.0% (0/63 名), 60 mg 投与群 0.0% (0/62 名), 実薬対照群 0.0% (0/66 名)）。 ● C1202 試験での QT 延長に関連する有害事象の発現率は 9.1% (3/33 名) であった。 <p>(2) クッシング病患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ● G2304 試験での QT 延長に関連する有害事象の発現率は, 本剤 10 mg 投与群 2.7% (2/74 名), 30 mg 投与群 5.3% (4/76 名), 重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%, 1.3% であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による QT 延長の発現状況は先端巨大症・下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者を対象とした臨床試験において一定の情報が得られているものの, これらの試験での日本人症例が限定的であったことから, 使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況, 患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し, 特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め, 定期的な評価を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として, 添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として, 以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用のためのシグニフォーLAR 副作用マネジメントガイド）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い, 適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>肝機能障害</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示すとおり, 本剤投与により肝機能障害が発現する可能性を否定できず, ヒトにおいて発現した場合に重篤となるおそれがあるため, 重要な特定されたリスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 非臨床試験では, パシレオチドが投与されたマウス, ラットに可逆的な肝酵素増加が認められた。対象疾患にかかわらず臨床試験でも一過性の肝酵素増加が報告されている。肝酵素増加は, 通常, 投与後 3 ヶ月以内に発現する傾向が認められている。ほと

んどの場合、肝酵素上昇の程度は軽度で、治療継続中に回復した。なお、可逆的な肝酵素増加が他の SSA（オクトレオチド）で報告されている。

(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況

- C2305 試験での肝機能障害に関連する有害事象（ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加， γ -GTP 増加等）の発現率は，本剤投与群 10.7%（19/178 名），オクトレオチド投与群 11.1%（20/180 名），重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 1.1%，0.0%であった。
- C2402 試験での肝機能障害に関連する有害事象の発現率は，本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 3.2%（2/63 名），1.6%（1/62 名），1.5%（1/66 名）であった。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
- C1202 試験での肝機能障害に関連する有害事象の発現率は 3.0%（1/33 名）であった。

(2) クッシング病患者での発現状況

- G2304 試験での肝機能障害に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 20.3%（15/74 名），30 mg 投与群 19.7%（15/76 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 1.4%，0.0%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 2.7%，2.6%であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

【選択理由】

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する
 1. 医療従事者向け資材（適正使用のためのシグニフォーLAR 副作用マネジメントガイド）の作成及び配布

【選択理由】

医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎，膵炎）

重要な特定されたリスクとした理由：

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

- 胆石症はSSA（ランレオチド，オクトレオチド）の副作用として知られている。
- SSA（オクトレオチド）に関連した胆石形成の機序には，胆汁排出，肝内胆汁分泌及びオクディ括約筋運動の阻害，並びに胆汁組成の調整に関与すると考えられる。

（Redfern et al 1995）

- 非臨床試験では，マウス及びラットで膵臓チモーゲンの増加がみられた。臨床試験では，パシレオチドの投与を受けた患者に無症候性のアミラーゼ及びリパーゼ増加が認められている。

- 胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎）の発現状況

(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況

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

(2) クッシング病患者での発現状況

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

- 膵炎の発現状況

(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況

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

<ul style="list-style-type: none"> ● C1202 試験での膵炎に関連する有害事象の発現率は 3.0% (1/33 名) であった。 <p>(2) クッシング病患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ● G2304 試験での膵炎に関連する有害事象の発現率は、本剤 10 mg 投与群 2.7% (2/74 名) , 30 mg 投与群 5.3% (4/76 名) であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による胆石の形成又は胆石症の悪化(急性胆嚢炎, 膵炎)の発現状況は先端巨大症・下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者を対象とした臨床試験において一定の情報が得られているものの、これらの試験での日本人症例が限定的であったことから、使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況, 患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し, 特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め, 定期的な評価を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「胆石の形成又は胆石症の悪化(急性胆嚢炎, 膵炎)」, 「その他の副作用」の項に「胆石症」, 「胆嚢炎」, 「胆汁うっ滞」, 「血中アミラーゼ増加」, 「リパーゼ増加」を記載及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者向け資材 (シグニフォーガイドブック, シグニフォーガイドブック Cushing) の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し情報提供を行い, 適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>胃腸障害</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>以下に示すとおり, 本剤投与により胃腸障害が高頻度に発現する可能性を否定できないため, 重要な特定されたリスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● イヌを用いた本剤の 2 週間投与試験では, 胃腸に対する作用により本剤の忍容性は不良であることが示された。パシレオチドを投与したイヌの腸では重度の臨床徴候がみられた。本剤より軽度ではあるが, オクトレオチド投与でも, 同様に胃腸障害が報告されている (Doepfner 1986, Prentice 1994) 。 <p>(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ● C2305 試験での胃腸障害に関連する有害事象 (下痢, 腹痛, 悪心, 腹部膨満等) の発

現率は、本剤投与群 64.0% (114/178 名), オクトレオチド投与群 72.8% (131/180 名), 重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 1.1%, 3.9%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0.6%, 0.6%であった。また、下痢, 悪心, 便秘の発現率は、本剤投与群でそれぞれ 39.9%, 19.1%, 5.6%, オクトレオチド投与群でそれぞれ 45.0%, 25.6%, 10.6%であった。

- C2402 試験での胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、本剤 40 mg 投与群, 60 mg 投与群, 実薬対照群でそれぞれ 33.3% (21/63 名), 27.4% (17/62 名), 18.2% (12/66 名), 重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%, 1.6%, 0.0%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
- C1202 試験での胃腸障害に関連する有害事象の発現率は 48.5% (16/33 名)であった。また、下痢, 悪心, 便秘の発現率はそれぞれ 6.1%, 12.1%, 18.2%であった。

(2) クッシング病患者での発現状況

- G2304 試験での胃腸障害に関連する有害事象の発現率は、本剤 10 mg 投与群 41.9% (31/74 名), 30 mg 投与群 52.6% (40/76 名)であった。重篤な有害事象, 投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

【内容】

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

【選択理由】

本剤による胃腸障害の発現状況は先端巨大症・下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者を対象とした臨床試験において一定の情報が得られているものの、これらの試験での日本人症例が限定的であったことから、使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め、定期的な評価を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に「下痢」, 「腹痛」, 「悪心」, 「腹部膨満」, 「嘔吐」を記載及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 患者向け資材 (シグニフォーガイドブック, シグニフォーガイドブック Cushing) の作成及び配布

【選択理由】

医療関係者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

低コルチゾール血症

重要な特定されたリスクとした理由：

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

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

(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況

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

(2) クッシング病患者での発現状況

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

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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

【選択理由】

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

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」「その他の副作用」

	<p>の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用のためのシグニフォーLAR 副作用マネジメントガイド）の作成及び配布 2. 患者向け資材（シグニフォーガイドブック，シグニフォーガイドブック Cushing）の作成及び配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>血液学的異常（造血抑制）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下に示すとおり，本剤投与により血液学的異常（造血抑制）が発現する可能性を否定できないものの，臨床試験において認められた貧血の程度はほとんどが軽度であったことから，重要な潜在的リスクと設定した。</p> <p><input type="checkbox"/> 貧血は他の SSA（ランレオチド，オクトレオチド）で報告されている。</p> <p><input type="checkbox"/> ラットを用いた非臨床試験では，脾臓及び骨髄での造血の低下が認められた。さらに，脾臓重量の減少がみられた。サルでは，骨髄細胞の減少，脾臓でのリンパ球及び造血の低下，白血球数の減少が認められた。</p> <p>(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況</p> <p><input type="checkbox"/> C2305 試験での血液学的異常（造血抑制）に関連する有害事象（貧血，小球性貧血，白血球減少症等）の発現率は，本剤投与群 11.8%（21/178 名），オクトレオチド投与群 8.3%（15/180 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.6%，0.0%であった。投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0.6%，0.0%であった。</p> <p><input type="checkbox"/> C2402 試験での血液学的異常（造血抑制）に関連する有害事象の発現率は，本剤 40 mg 投与群，60 mg 投与群，実薬対照群でそれぞれ 6.3%（4/63 名），3.2%（2/62 名），3.0%（2/66 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 1.6%，0.0%，0.0%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。</p> <p><input type="checkbox"/> C1202 試験での血液学的異常（造血抑制）に関連する有害事象の発現率は 3.0%（1/33 名）であった。</p> <p>(2) クッシング病患者での発現状況</p> <p>● G2304 試験での血液学的異常（造血抑制）に関連する有害事象の発現率は，本剤 10 mg 投与群 8.1%（6/74 名），30 mg 投与群 9.2%（7/76 名），重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%，1.3%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査

<p>2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤による血液学的異常（造血抑制）の発現状況は先端巨大症・下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者を対象とした臨床試験において一定の情報が得られているものの、これらの試験での日本人症例が限定的であったことから、使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め、定期的な評価を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に「貧血」を記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下に示すとおり、本剤投与により下垂体ホルモン（成長ホルモン（growth hormone 以下、GH）等）分泌の過度な抑制による影響が考えられるが、本剤との因果関係が十分に示されていないため、重要な潜在的リスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 内因性ソマトスタチンはGH放出阻害作用があり、SSAの投与によりGH/インスリン様成長因子-1減少（insulin-like growth factor 1 以下、IGF-1）及びその他の下垂体ホルモンの分泌抑制が懸念される。非臨床試験及び健康被験者を対象とした急性投与試験では、本剤がGH分泌の強力な阻害剤であることが示された。また、外国臨床試験（B2201試験）では、本剤が先端巨大症患者のGH/IGF-1濃度の上昇を抑制することが示された。 <p>(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> • C1202試験でのインスリン様成長因子減少の発現率は3.0%（1/33名）であった。 <p>(2) クッシング病患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> • G2304試験でのインスリン様成長因子減少の発現率は、本剤10mg投与群2.7%（2/74名）、30mg投与群0.0%（0/76名）であった。
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響の発現状況は先端巨大症・下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者を対象とした臨床試験において一定の情報が得ら</p>

<p>れているものの、これらの試験での日本人症例が限定的であったことから、使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め、定期的な評価を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p><input type="checkbox"/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>甲状腺機能低下症</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下に示すとおり、本剤投与により甲状腺機能低下症が発現する可能性が考えられるが、本剤との因果関係が十分に示されておらず、ヒトにおいて発現した場合に重篤となるおそれがあるため、重要な潜在的リスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 他のSSA（ランレオチド、オクトレオチド）で、甲状腺機能低下症はよくみられる副作用として知られている。 ● サルにパシレオチドを投与した試験では、甲状腺重量の減少及び甲状腺の病理学的変化が認められた。 <p>(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ● C2305試験での甲状腺機能低下症に関連する有害事象（甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン減少等）の発現率は、本剤投与群 7.3%（13/178名）、オクトレオチド投与群 6.1%（11/180名）であった。重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。 ● C2402試験では甲状腺機能低下症に関連する有害事象はいずれの群にも認められなかった（本剤 40 mg 投与群 0.0%（0/63名）、60 mg 投与群 0.0%（0/62名）、実薬対照群 0.0%（0/66名））。 ● C1202試験では甲状腺機能低下症に関連する有害事象は認められなかった（0.0%（0/33名））。 <p>(2) クッシング病患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ● G2304試験での甲状腺機能低下症に関連する有害事象の発現率は、本剤 10 mg 投与群 1.4%（1/74名）、本剤 30 mg 投与群 5.3%（4/76名）であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の実薬安全性監視活動 ● 追加の実薬安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査

<p>【選択理由】</p> <p>本剤による甲状腺機能低下症の発現状況は先端巨大症・下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者を対象とした臨床試験において一定の情報が得られているものの、これらの試験での日本人症例が限定的であったことから、使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め、定期的な評価を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p><input type="checkbox"/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>腫瘍拡大</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>以下に示すとおり、本剤投与により腫瘍拡大が発現する可能性が考えられるが、本剤との因果関係が十分に示されておらず、ヒトにおいて発現した場合に重篤な合併症を併発する場合もあるため、重要な潜在的リスクと設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治療法を問わず、先端巨大症患者の少数例で、治療抵抗性の腫瘍進行が認められている (Besser et al 2005)。成長ホルモンを分泌する下垂体の腫瘍は拡大することがあり、視野障害等の重篤な合併症を併発する場合がある。 <p>(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ● C2305 試験での腫瘍拡大に関連する有害事象 (再発下垂体腫瘍) の発現率は、本剤投与群 0.0% (0/178 名)、オクトレオチド投与群 2.2% (4/180 名)、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.0%、0.6%であった。投与中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった。 ● C2402 試験では腫瘍拡大に関連する有害事象はいずれの群にも認められなかった (本剤 40 mg 投与群 0.0% (0/63 名)、60 mg 投与群 0.0% (0/62 名)、実薬対照群 0.0% (0/66 名))。 ● C1202 試験での腫瘍拡大に関連する有害事象の発現率は 3.0% (1/33 名)であった。 <p>(2) クッシング病患者での発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ● G2304 試験での腫瘍拡大に関連する有害事象は、いずれの群にも認められなかった (本剤 10 mg 投与群 0.0% (0/74 名)、30 mg 投与群 0.0% (0/76 名))。
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査

<p>【選択理由】</p> <p>本剤による腫瘍拡大の発現状況は先端巨大症・下垂体性巨人症患者及びクッシング病患者を対象とした臨床試験において一定の情報が得られているものの、これらの試験での日本人症例が限定的であったことから、使用実態下において安全性情報を収集していく必要がある。本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報の取得可能性を考慮し、特定使用成績調査にて当該事象に関する情報収集に努め、定期的な評価を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p><input type="checkbox"/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>
<p>肝機能障害患者への投与時の安全性</p>
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>肝機能障害（Child-Pugh A,B 及び C）を有する患者に皮下注射剤として本薬 600 µg を単回投与した臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害（Child-Pugh B 及び C）を有する患者は肝機能が正常な患者に比べ本薬の曝露量が増加することが認められている。臨床試験では、肝硬変、慢性の活動性肝炎、ALT/AST 又はアルカリホスファターゼ濃度が持続的に基準値上限（upper limit of normal 以下、ULN）の 2.0 倍超、血清ビリルビンが ULN の 1.5 倍超の被験者等、肝機能障害を有する被験者は除外されており、当該患者への使用経験は限られているため、肝機能障害患者を重要な不足情報に設定した。なお、重度の肝機能障害を有する患者は添付文書の「禁忌」に設定している。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害を有する患者に使用された際の安全性に関する情報を集積し、検討するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p><input type="checkbox"/> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「慎重投与」「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

長期使用時の安全性	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>本剤は長期使用が想定されるものの、本剤の臨床試験における治療薬投与期間の本剤投与群の中央値は先端巨大症患者・下垂体性巨人症患者を対象とした C2305 試験で 365.0 日、C2402 試験での本剤 40 mg 投与群で 68.14 週、60 mg 投与群で 61.43 週、C1202 試験で 380 日、クッシング病患者を対象とした G2304 試験での本剤 10 mg 投与群で 449.0 日、30 mg 投与群で 380.5 日であり、長期使用時の安全性に関する情報が限られているため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査 2. クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>長期使用における安全性に関する情報を集積し、検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p><input type="checkbox"/> 通常のリスク最小化活動はなし。</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、本剤の長期使用における安全性に関する情報の集積状況に応じて、添付文書等での注意喚起の可否を検討するため。</p>

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

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

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

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

1.2 有効性に関する検討事項

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

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク，重要な不足情報に該当する事象</p> <p>【目的】</p> <p>本剤を投与した全症例を対象に，使用実態下で長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 主要目的：本剤を投与した全症例を対象に，使用実態下で長期投与した際の安全性を検討する。 ● 副次目的：本剤を投与した全症例を対象に，使用実態下で長期投与した際の有効性を検討する。 <p>【実施計画】</p> <p>医薬品医療機器総合機構の指示に基づく全例調査として実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実施期間：販売開始後 3 年間（登録期間は 2 年間。販売開始後 3 年間で全症例の観察を終了する） ● 目標症例数（推定患者数）：およそ 70 例（2016 年 6 月時点の市場予測より） ● 実施方法：本剤を投与された全症例を対象として中央登録方式にて実施する。 ● 観察期間：1 年間（最長 3 年間） <p>【実施計画の根拠】</p> <p><観察期間の設定根拠></p> <p>C1202 試験，C2305 試験，及び C2402 試験の結果，投与後 3 ヶ月以内に主要な有害事象が発現していること，投与期間に依存した発現率の増加が認められなかったことから，1 年間観察すれば十分に安全性プロファイルを確認することができると考える。なお，引き続き調査協力可能な施設においては最長 3 年間観察する。</p> <p><目標症例数（推定患者数）の設定根拠></p> <p>登録期間（2 年間）での推定登録患者数（70 例）を記載した。2016 年 6 月時点の市場予測に基づき，算出している数字であるため，実際に登録される症例数は多少前後すると思われる。</p> <p>C1202 試験の結果（データカットオフ：2015 年 4 月 2 日，全投与期）より，本剤を用いた際の副作用の発現率は 90.9%（30/33 例）であった。使用実態下で本剤を使用した際の副作用の発現率が C1202 試験と同様であると仮定すると，70 例のデータが収集された場合には 64 例で副作用が発現する（91.4%）。その場合，本調査での副作用の発現率</p>	

の95%信頼区間は82.3~96.8%（連続補正なし）である。

本剤は主に既存SSAでは効果不十分な症例に処方されることが予想され、これらの症例に対して、およそ1~2年以内に本剤が処方されることが考えられる。C1202試験での継続率*及び初回来院時以降、不來院や追跡困難なケース等を考慮すると、本調査では、1年未満の投与症例が25例、1年~2年の投与症例が10例、及び2年~3年の継続投与症例が35例程度収集されると推察した。

*2015年4月2日データカットオフ：1年継続率87.9%（29/33例）、2年継続率95.8%（23/24例）

なお、サンドスタチンLARの再審査申請資料によると、登録期間（2年間）の間に、171例中5例の下垂体性巨人症患者が登録された。このことを鑑みると、本調査では2例程度の下垂体性巨人症患者が登録されると推察した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告提出時：安全性情報等を網羅的に検討できる。
- 中間報告書作成時：調査の中間結果を把握できる。
- 最終結果報告書作成時：調査の結果を報告できる。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを適宜行う。

- 安全性検討事項について新たな情報が得られた場合には、資料の改訂要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。

新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査

【安全性検討事項】

重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報に該当する事象

【目的】

本剤を投与したクッシング病の全症例を対象に、使用実態下で長期投与した際の安全性及び有効性を検討する。

- 主要目的：本剤を投与したクッシング病の全症例を対象に、使用実態下で長期投与した際の安全性を検討する。
- 副次目的：本剤を投与したクッシング病の全症例を対象に、使用実態下で長期投与した際の有効性を検討する。

【実施計画】

全例調査として実施する。

- 実施期間：追加効能承認日から最長3年6ヵ月間（登録期間は2年6ヵ月間。追加効能承認日から3年6ヵ月間で登録された全症例の観察を終了する）
- 目標症例数：50例（2017年5月時点の市場予測より）、ただし、追加効能承認日から2年6ヵ月の時点で、直近の登録状況から処方例数が目標症例数に達しないこと

が見込まれた場合は、医薬品医療機器総合機構にその後の継続について相談する。

- 実施方法：本剤を投与したクッシング病の全症例を対象として中央登録方式にて実施する。
- 観察期間：1年間（最長3年間）

【実施計画の根拠】

＜観察期間の設定根拠＞

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

＜目標症例数の設定根拠＞

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

G2304 試験では、安全性検討事項のうち、高血糖、肝機能障害、胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎）、胃腸障害及び低コルチゾール血症の副作用発現率は10%以上であった。50例集積することにより、真の発現率が10%以上の副作用について、99%以上の確率で1例以上検出することが可能である。徐脈、QT延長、血液学的異常（造血抑制）、下垂体ホルモン分泌の過度な抑制による影響、甲状腺機能低下症及び腫瘍拡大については、G2304 試験での発現症例数が少なく、本調査でも副作用発現症例は確認されない、若しくは少ないことが見込まれるが、発現が確認された場合には、個別に評価し新たな安全性上の懸念がないか検討する。

肝機能障害患者への投与時の安全性及び長期使用時の安全性については、本調査の中で引き続き安全性上の懸念がないか検討する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告提出時：安全性情報等を網羅的に検討できる。
- 中間報告書作成時：調査の中間結果を把握できる。
- 最終結果報告書作成時：調査の結果を報告できる。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを適宜行う。

	<ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項について新たな情報が得られた場合には、資材の改訂要否について検討を行う。 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
--	---

製造販売後臨床試験（B2412 試験）

【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

【目的】

ノバルティス社主導の本剤の試験を完了し，本剤の継続投与でベネフィットが得られると治験責任（分担）医師が判断した患者を対象に本剤の長期投与時の安全性を評価する。

【実施計画案】

G2304 試験からロールオーバーした B2412 試験の被験者に対し，製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に切り替えて治療を継続し，中止基準に合致するまで，本剤が市販されるまで又は開発プログラムが中止されるまで本試験を継続する。

- 実施予定期間：承認日から市販開始日又は開発プログラム中止日まで。なお，観察期間中は，承認日以降の初回投与日から，中止基準に合致するまで，本剤が市販されるまで又は開発プログラムが中止されるまでとする（2016 年 4 月～2020 年 3 月）。
- 試験デザイン：オープンラベル，多施設共同，ロールオーバー試験。開始用量は，ロールオーバー時に前試験の終了時点で投与されていた用量と同量とする。その後は，治験責任（分担）医師の判断及び前試験で用いられた用量範囲に基づいて用量の変更が可能である。前試験で規定されていない用量の投与は認められない。承認後は製造販売後臨床試験に切り替えて実施する。中止基準に合致するまで，本剤が市販されるまで又は開発プログラムが中止されるまでのうちいずれか早い方の時点まで投与を継続することができる。
- 登録例数：6 例
- 安全性評価項目：重篤な有害事象を含むすべての有害事象。

【実施計画の根拠】

ノバルティス社主導の本剤の試験を完了し，本剤の継続投与でベネフィットが得られると治験責任（分担）医師が判断した患者を対象に本剤の長期安全性を評価するため。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験終了時

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験終了時に，必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
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）	
	<p>【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</p> <p>【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。</p> <p>【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。</p> <p>【節目となる予定の時期, 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また添付文書が改訂された場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査申請時</p>
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）	
	<p>【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</p> <p>【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。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者（医師，薬剤師及び看護師）から投与対象の患者に説明，提供する。医療従事者には，MR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期, 実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断された場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また添付文書が改訂された場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p>

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，再審査申請時

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

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済(2017年7月提出)
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査	70例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告期限日 ・作成済(2019年3月提出) ・最終症例観察終了から1年後を目安
クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査	50例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告期限日 ・調査開始後，2年を目安 ・最終症例観察終了から1年後を目安
製造販売後臨床試験(C1202試験)	33例	最終報告書作成時	終了	作成済(2018年1月提出)
製造販売後臨床試験(B2412試験)	6例	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした特定使用成績調査	70 例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告期限日 ・作成済（2019年3月提出） ・最終症例観察終了から1年後を目安
クッシング病患者を対象とした特定使用成績調査	50 例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	実施中	・安全性定期報告期限日 ・調査開始後、2年を目安 ・最終症例観察終了から1年後を目安

5.3 リスク最小化計画の一覧

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

布（先端巨大症・下垂体性巨人症，クッシング病）	時，特定使用成績調査の最終報告書提出時，添付文書改訂時	
-------------------------	-----------------------------	--