

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998 年 9 月）に準拠して作成

持続性ソマトスタチンアナログ
マイクロスフェア型徐放性製剤

劇薬、処方せん医薬品

サンドスタチン[®]LAR[®]筋注用10mg
サンドスタチン[®]LAR[®]筋注用20mg
サンドスタチン[®]LAR[®]筋注用30mg
Sandostatin[®]LAR[®]

オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤

剤 形	注射剤
規 格 ・ 含 量	サンドスタチンLAR筋注用10mg：1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩11.2mg（オクトレオチドとして10mg）を含有 サンドスタチンLAR筋注用20mg：1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩22.4mg（オクトレオチドとして20mg）を含有 サンドスタチンLAR筋注用30mg：1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩33.6mg（オクトレオチドとして30mg）を含有
一 般 名	和名：オクトレオチド酢酸塩（JAN） 洋名：Octreotide Acetate（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	輸入承認年月日：2004 年 4 月 23 日 薬価基準収載年月日：2004 年 6 月 18 日 発売年月日：2004 年 6 月 25 日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
担当者の連絡先 電話番号・FAX 番号	

®：登録商標

本 IF は 2009 年 6 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V-1 効能又は効果	11
I-1 開発の経緯	1	V-2 用法及び用量	12
I-2 製品の特徴及び有用性	2	V-3 臨床成績	13
II. 名称に関する項目	3	(1) 臨床効果	13
II-1 販売名	3	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	15
(1) 和名	3	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	16
(2) 洋名	3	(4) 検証的試験	16
(3) 名称の由来	3	1) 無作為化平行用量反応試験	16
II-2 一般名	3	2) 比較試験	16
(1) 和名（命名法）	3	3) 安全性試験	17
(2) 洋名（命名法）	3	4) 患者・病態別試験	17
II-3 構造式又は示性式	3	(5) 治療の使用	17
II-4 分子式及び分子量	3	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	17
II-5 化学名（命名法）	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	17
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3		
II-7 CAS 登録番号	3		
III. 有効成分に関する項目	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
III-1 有効成分の規制区分	4	VI-1 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	18
III-2 物理化学的性質	4	VI-2 薬理作用	19
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	19
(2) 溶解性	4	(2) 効力を裏付ける試験成績	21
(3) 吸湿性	4		
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
(5) 酸塩基解離定数	4	VII-1 血中濃度の推移・測定法	25
(6) 分配係数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	25
(7) その他の主な示性値	4	(2) 最高血中濃度到達時間	25
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 通常用量での血中濃度	25
III-4 有効成分の確認試験法	6	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	27
III-5 有効成分の定量法	6	VII-2 薬物速度論のパラメータ	27
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 吸収速度定数	27
IV-1 剤形	7	(2) バイオアベイラビリティ	28
(1) 剤形の区別、規格及び性状	7	(3) 消失速度定数	28
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	7	(4) クリアランス	28
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	7	(5) 分布容積	28
IV-2 製剤の組成	7	(6) 血漿蛋白結合率	28
(1) 有効成分（活性成分）の含量	7	VII-3 吸収	28
(2) 添加物	8	VII-4 分布	28
(3) 添付溶解液の組成及び容量	8	(1) 血液－脳関門通過性	28
IV-3 注射剤の調製法	8	(2) 胎児への移行性	28
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	(3) 乳汁中への移行性	28
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	9	(4) 髄液への移行性	28
IV-6 溶解後の安定性	10	(5) その他の組織への移行性	29
IV-7 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	VII-5 代謝	30
IV-8 混入する可能性のある夾雑物	10	(1) 代謝部位及び代謝経路	30
IV-9 生物学的試験法	10	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	30
IV-10 製剤中の有効成分の確認試験法	10	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30
IV-11 製剤中の有効成分の定量法	10	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30
IV-12 容器の材質	10	(5) 活性代謝物の速度論のパラメータ	31
IV-13 その他	10	VII-6 排泄	31
V. 治療に関する項目	11	(1) 排泄部位	31
		(2) 排泄率	31
		(3) 排泄速度	31
		VII-7 透析等による除去率	31
		(1) 腹膜透析	31
		(2) 血液透析	31
		(3) 直接血液灌流	31

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32	X-1 有効期間又は使用期限	44
VII-1 警告内容とその理由	32	X-2 貯法・保存条件	44
VII-2 禁忌内容とその理由	32	X-3 薬剤取扱い上の注意点	44
VII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	32	X-4 承認条件	44
VII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	32	X-5 包装	44
VII-5 慎重投与内容とその理由	32	X-6 同一成分・同効薬	44
VII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32	X-7 国際誕生年月日	44
VII-7 相互作用	33	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	44
(1) 併用禁忌とその理由	33	X-9 薬価基準収載年月日	44
(2) 併用注意とその理由	33	X-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	44
VII-8 副作用	33	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	44
(1) 副作用の概要	33	X-12 再審査期間	44
1) 重大な副作用と初期症状	34	X-13 長期投与の可否	44
2) その他の副作用	34	X-14 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	44
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	35	X-15 保険給付上の注意	44
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等 背景別の副作用発現頻度	36	X I. 文献	45
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	36	X I-1 引用文献	45
VII-9 高齢者への投与	36	X I-2 その他の参考文献	45
VII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36	X II. 参考資料	46
VII-11 小児等への投与	36	X II-1 主な外国での発売状況	46
VII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	36	X III. 備考	48
VII-13 過量投与	36	X III-1 その他の関連資料	48
VII-14 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	37	1. サンドスタチン LAR 筋注用の調製および 注射方法	48
VII-15 その他の注意	38	2. 小児の下垂体性巨人症に対するサンドスタチン LAR の使用経験	49
IX. 非臨床試験に関する項目	39	<別紙> 海外における先端巨大症に対する臨床試験 副作用一覧	50
IX-1 一般薬理	39	海外における悪性カルチノイド腫瘍に対する臨床試験 副作用一覧	53
IX-2 毒性	41		
(1) 単回投与毒性試験	41		
(2) 反復投与毒性試験	41		
(3) 生殖発生毒性試験	42		
(4) その他の特殊毒性	43		
X. 取扱い上の注意等に関する項目	44		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

オクトレオチド酢酸塩は、本邦では皮下注射剤としてサンドスタチン皮下注用が承認されているが、オクトレオチド酢酸塩が投与される先端巨大症・下垂体性巨人症及び消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）は、いずれも長期の薬物治療を必要とする疾患であり、毎日の皮下投与は、コンプライアンス及び治療受容の低下に大きく影響している。

サンドスタチン LAR は、長期にわたるオクトレオチド酢酸塩による治療を可能とするために開発された徐放性製剤で、従来の 1 日 2～3 回投与の皮下注射を、4 週毎に 1 回の筋肉内注射とすることで、1 ヶ月あたりの注射回数を約 1/60～1/90 と著しく減らすことができる。このため、投与の利便性・コンプライアンス及び治療受容の向上が期待できる。

1973 年	ヒツジ視床下部抽出物中よりソマトスタチン発見
1980 年	オクトレオチド酢酸塩の合成に成功
1989 年 3 月	日本においてサンドスタチン皮下注用が「消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善」 ^{注 1)} で承認
1991 年 6 月	日本においてサンドスタチン皮下注用に「末端肥大症※・下垂体性巨人症における成長ホルモン、ソマトメジニン C 分泌過剰状態及び諸症状の改善」 ^{注 2)} が追加承認
1995 年 6 月	フランスにおいてサンドスタチン LAR が承認
1995 年 8 月	スイスにおいてサンドスタチン LAR が承認
1998 年 11 月	米国においてサンドスタチン LAR が承認
2004 年 4 月	日本においてサンドスタチン LAR が承認

注 1) : 「消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）に伴う諸症状の改善」

注 2) : 「末端肥大症・下垂体性巨人症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）における成長ホルモン、ソマトメジニン C 分泌過剰状態及び諸症状の改善」

※先端巨大症（Acromegaly）と同義

I-2. 製品の特徴及び有用性

◆製品特性

1. サンドスタチン LAR は、オクトレオチド酢酸塩（持続性ソマトスタチンアナログ）の長時間持続的な放出を可能とするマイクロスフェア型徐放性製剤である。
2. 4 週毎に 1 回、筋肉内注射することにより、サンドスタチン皮下注用とほぼ同程度の効果を示し、投与回数を減少できる。
3. 消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）に対し、腫瘍細胞からのホルモン分泌を抑制し、下痢等の臨床症状改善効果が長期にわたって得られている。
4. 先端巨大症・下垂体性巨人症に対し、血中 GH 及び IGF-I（ソマトメジニン C）を減少させる。また、頭痛、関節痛、手根管症候群等の諸症状を改善する。
5. 副作用は、先端巨大症・下垂体性巨人症については、国内臨床試験で総症例 22 例中 20 例（90.9%）に副作用が認められ、主なものは注射部位硬結 5 例（22.7%）、注射部位疼痛、血中ブドウ糖増加各 4 例（18.2%）、胆石症、胆管拡張、腎嚢胞各 3 例（13.6%）であった。

海外臨床試験では総症例 261 例中 172 例（65.9%）に副作用が認められ、主なものは下痢 88 例（33.7%）、腹痛 63 例（24.1%）、鼓腸放屁 62 例（23.8%）、注射部位疼痛 37 例（14.2%）、胆石症 32 例（12.3%）であった。

消化管ホルモン産生腫瘍については、国内臨床試験で総症例 2 例に対し、注射部位硬結及び胆石症が 1 例ずつ認められた。また海外臨床試験では総症例 92 例中 43 例（46.7%）に副作用が認められ、主なものは胆石症 11 例（12.0%）、便秘 9 例（9.8%）、鼓腸放屁 8 例（8.7%）、腹痛 7 例（7.6%）、嘔気 5 例（5.4%）であった。

なお、下痢、腹痛及び嘔気等の消化器症状は、その多くが本剤投与後 1 ヶ月以内に認められたものであった。（承認時までの調査）

重大な副作用としてアナフィラキシー様症状と徐脈（いずれも頻度不明）が報告されている。

II. 名称に関する項目

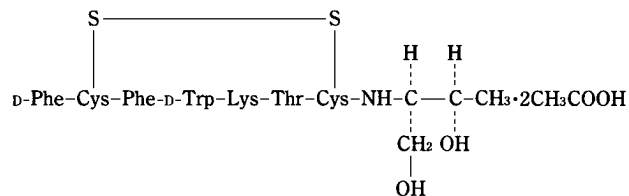
II-1. 販売名

- (1) 和名
 サンドスタチン®LAR®筋注用 10mg
 サンドスタチン®LAR®筋注用 20mg
 サンドスタチン®LAR®筋注用 30mg
- (2) 洋名
 Sandostatin®LAR®
- (3) 名称の由来
 サンドファーマ社（現ノバルティス ファーマ社）で開発されたソマトスタチンアナログ
 (SANDOZ + SOMATOSTATIN)
 LAR : Long Acting Repeatable の略

II-2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
 オクトレオチド酢酸塩（JAN）
- (2) 洋名（命名法）
 Octreotide acetate（JAN）
 Octreotide（r-INN）

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

$\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH} : 1139.34$

II-5. 化学名（命名法）

(-)-D-Phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide cyclic (2→7) disulfide diacetate
 命名法：JAN

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SMS 995（治験番号）

II-7. CAS登録番号

CAS-83150-76-9（オクトレオチド）
 CAS-79517-01-4（オクトレオチド酢酸塩）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

劇薬

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

オクトレオチド酢酸塩は白色～微黄白色の粉末で、わずかに酢酸臭がある。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、メタノール、酢酸（100）、エタノール（95）又は 1-ブタノールに溶けやすく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

オクトレオチド酢酸塩の溶解性

溶 媒	日 局 の 表 現
水	極めて溶けやすい
メタノール	溶けやすい
酢酸（100）	溶けやすい
エタノール（95）	溶けやすい
1-ブタノール	溶けやすい
アセトニトリル	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性である。
20℃の恒温室において各相対湿度（22.8、39.6、58、80.1％）のデシケーター内に保存し、経時的に重量を測定した結果、吸湿性が認められた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

非結晶性の物質であるので、融点はもたない。

(5) 酸塩基解離定数

pKa'^I 7.03±0.05
pKa'^{II} 10.13±0.10

(6) 分配係数

オクタノール／緩衝液（pH6.8）：0.12¹⁾

(7) その他の主な示性値

旋光度：[α]_D²⁰：-57.0°～-63.0°
(0.02g、酢酸(100)、2mL、100mm、日局一般試験法、旋光度測定法)
吸光度：E_{1cm}^{1%} (280nm)：44.0～52.0
(0.015g、0.1mol/L 酢酸溶液、100mL、日局一般試験法、吸光度測定法)

III-3. 有効成分の各種
条件下における
安定性

オクトレオチド酢酸塩は冷所（5℃）において遮光して保存するとき安定であると考えられる。

オクトレオチド酢酸塩の安定性試験結果

	保存形態	保存条件	保存期間	試験項目	試験結果
長期 保存 試験	金属キャップ 付 ガラス製薬品 びん(茶)	5℃	24 ヶ月間	外観、におい、 pH、吸収スペクトル、 吸光度、液体クロマト グラフ、定量	いずれの項目においても 開始時と比較してほとん ど変化を認めない
苛 酷 試 験	同上	20℃・ 75%RH	6 ヶ月間	同上	液体クロマトグラム上に分解物 のわずかな増加を認めた が、他の項目においては 開始時と比較してほとん ど変化を認めない
	同上	30℃・ 75%RH	2 ヶ月間	同上	同上
	金属キャップ 付 ガラス製薬品 びん(茶)	室内散光	60 万 Lux・hr	同上	外観に変化が認められた が、他の項目においては 開始時と比較してほとん ど変化を認めない
	同上	フェートメーター 照射	96 時間	同上	同上
加 速 試 験	金属キャップ 付 ガラス製薬品 びん(茶)	5℃	6 ヶ月間	同上	いずれの項目においても 開始時と比較してほとん ど変化を認めない
		20℃・ 75%RH			液体クロマトグラム上に分解物 のわずかな増加を認めた が、他の項目においては 開始時と比較してほとん ど変化を認めない

◆水溶液中の安定性試験成績（液体クロマトグラフ法）

pH9 緩衝液中で室温、2 週間経過後、約 10%の含量低下が認められた。水及び pH3 緩衝液中での経時試料に変化が認められたが、主要分解物量は約 1.5%であった。室内散光 60 万 Lux・hr にはいずれの条件でも含量の低下が認められた。したがって、水溶液中ではアルカリ性側、照射下ではやや不安定であるが、水又は酸性溶液中では遮光して保存する時安定であると考えられる。

水溶液中での安定性試験結果

溶 媒	ロット	経 時 条 件 項 目	室 温		室 内 散 光		
			1 週間	2 週間	20 万 Lux・hr	40 万 Lux・hr	60 万 Lux・hr
水	A	液体クロマトグラム 定量値*（残存率(%)）	— 100.3	— 101.2	— 100.5	— 98.3	± 96.0
	B	液体クロマトグラム 定量値（残存率(%)）	— 101.1	— 100.7	— 100.0	— 98.0	± 96.0
	C	液体クロマトグラム 定量値（残存率(%)）	— 99.6	— 100.5	— 100.0	— 98.7	± 94.8
pH3 緩衝液	A	液体クロマトグラム 定量値（残存率(%)）	＋ 101.0	＋ 101.1	＋ 97.0	＋ 96.1	＋ 90.2
	B	液体クロマトグラム 定量値（残存率(%)）	＋ 101.4	＋ 99.4	＋ 96.8	＋ 95.0	＋ 92.7
	C	液体クロマトグラム 定量値（残存率(%)）	＋ 100.5	＋ 100.0	＋ 96.9	＋ 95.3	＋ 92.7
pH9 緩衝液	A	液体クロマトグラム 定量値（残存率(%)）	＋ 96.0	＋ 90.0	— 97.0	± 94.5	＋ 92.0
	B	液体クロマトグラム 定量値（残存率(%)）	＋ 94.7	＋ 90.2	— 93.8	＋ 91.6	＋ 89.2
	C	液体クロマトグラム 定量値（残存率(%)）	＋ 95.4	＋ 92.7	— 95.0	± 94.0	＋ 90.5

定量値* : 開始時に対する残存率（%）
 — : 開始時と比較してほとんど変化を認めない。
 ± : 開始時と比較してわずかに変化を認める。
 + : 開始時と比較して変化を認める。
 pH3 緩衝液 : 日局、酢酸・酢酸アンモニウム緩衝液、pH3.0

Ⅲ-4. 有効成分の確認
試験法

- 1) 4-ジメチルアミノベンズアルデヒド・塩化鉄（Ⅲ）試液による呈色反応
- 2) ニンヒドリンによる呈色反応
- 3) 紫外可視吸光度測定法による吸収スペクトル（波長 278～282nm 及び 287～289nm に吸収の極大を示す。）
- 4) 赤外吸収スペクトル測定法による吸収スペクトル（波数 1650cm⁻¹、1540cm⁻¹、1410cm⁻¹、650cm⁻¹ 及び 620cm⁻¹ 付近に吸収を認める。）

Ⅲ-5. 有効成分の定量
法

- 1) 非水滴定法
- 2) 吸光度法
- 3) 液体クロマトグラフ法
 検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280nm）
 カラム：液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填
 定 量：試料溶液及び標準溶液のピーク面積を求め算出する。

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

◆サンドスタチンLAR筋注用 10mg、20mg、30mg

区別：専用分散液で用時懸濁して用いる注射剤

規格：

筋注用 10mg：1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 11.2mg（オクトレオチドとして 10mg）を含有。

20mg：1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 22.4mg（オクトレオチドとして 20mg）を含有。

30mg：1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 33.6mg（オクトレオチドとして 30mg）を含有。

専用分散液 2mL（1 アンプル）が添付されている。

性状：白色～帯黄白色の粉末でわずかに酢酸臭がある。

専用分散液 2mL を加え、湿潤後、穏やかに振り混ぜるとき、均一な懸濁液となる。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

◆サンドスタチンLAR筋注用 10mg

pH^{注1)}：5.6～7.6

浸透圧比^{注2)}：約 0.6（生理食塩液に対する比）

◆サンドスタチンLAR筋注用 20mg

pH^{注1)}：5.4～7.4

浸透圧比^{注2)}：約 1.1（生理食塩液に対する比）

◆サンドスタチンLAR筋注用 30mg

pH^{注1)}：5.3～7.3

浸透圧比^{注2)}：約 1.5（生理食塩液に対する比）

注 1) 本剤 1 バイアルを専用分散液 2mL で懸濁後

注 2) 本剤 1 バイアルを専用分散液 2mL で懸濁後の濾液

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量^{注)}

◆サンドスタチンLAR筋注用 10mg

1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 11.2mg（オクトレオチドとして 10mg）を含有。

◆サンドスタチンLAR筋注用 20mg

1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 22.4mg（オクトレオチドとして 20mg）を含有。

◆サンドスタチンLAR筋注用 30mg

1 バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 33.6mg（オクトレオチドとして 30mg）を含有。

注) 本剤の実際の充填量は表示量より過量で、表示量を注射するに足りる量である。

(2) 添加物 ^{注)}	◆サンドスタチンLAR筋注用 10mg 乳酸・グリコール酸共重合体（11:9）グルコースエステル 188.8mg、D-マンニトール 41.0mg を含有する。 ◆サンドスタチンLAR筋注用 20mg 乳酸・グリコール酸共重合体（11:9）グルコースエステル 377.6mg、D-マンニトール 81.9mg を含有する。 ◆サンドスタチンLAR筋注用 30mg 乳酸・グリコール酸共重合体（11:9）グルコースエステル 566.4mg、D-マンニトール 122.9mg を含有する。 注) 本剤の実際の充填量は表示量より過量で、表示量を注射するに足りる量である。
(3) 添付溶解液の組成及び容量	1 アンプル中に専用分散液 2mL（注射用水及び添加物としてカルメロースナトリウム 10mg、D-マンニトール 12mg）を含有する。
IV-3. 注射剤の調製法	①用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。 ②懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立でない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。 調製方法の詳細は、「XⅢ-1. 1.サンドスタチン LAR 筋注用の調製および注射方法」の項参照
IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	「IV-3. 注射剤の調製法」の項参照

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

◆サンドスタチンLAR筋注用10mg、20mg、30mgの安定性試験

	保存形態	保存条件	保存期間	試験項目	試験結果
長期保存試験	無色透明ガラスバイアル	5℃	36 ヶ月間	外観、純度試験、無菌試験、放出試験、含量等	オクトレオチド量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
加速試験	無色透明ガラスバイアル	25℃・60%RH	6 ヶ月間	外観、純度試験、放出試験、含量等	オクトレオチド量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、他の項目では製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
苛酷試験	無色透明ガラスバイアル	25℃	120 万 Lux・hr	外観、純度試験、放出試験、含量等	オクトレオチド量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、他の項目では製品品質上、問題となる変化は認められなかった。

苛酷試験は 10mg、30mg で実施。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

◆サンドスタチンLAR専用分散液の安定性試験

	保存形態		保存条件	保存期間	試験項目	試験結果
長期保存試験	無色透明ガラスアンプル		5℃	36 ヶ月間	外観、粘度、pH、不溶性微粒子試験*2、無菌試験*3	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
加速試験	無色透明ガラスアンプル		25℃・60%RH	6 ヶ月間		製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
苛酷試験	無色透明ガラスアンプル	温度	40℃・75%RH			製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
			50℃			
		凍結解凍*1	16 日			
	光	室温	3978k Lux・hr			

*1：冷凍にて 7 日間以上保存後、室温にて 1 日保存、次いで冷凍にて 7 日間保存後、室温にて 1 日保存した。

*2：長期保存試験（12、24 及び 36 ヶ月）、凍結解凍試験及び光安定性試験で実施

*3：長期保存試験（36 ヶ月、一部 24 ヶ月）で実施

[ノバルティス ファーマ社内資料]

IV-6. 溶解後の安定性	該当資料なし 本品は専用分散液に懸濁後直ちに使用すること。
IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	本剤は通常、筋肉内投与で用いる製剤であり、配合変化試験は実施していない。
IV-8. 混入する可能性のある夾雑物	乳酸・グリコール酸共重合体（11：9）グルコースエステル構成成分とオクトレオチドから生成する類縁物質
IV-9. 生物学的試験法	本剤は日局一般試験法「無菌試験法」、「エンドトキシン試験法」に適合する。
IV-10. 製剤中の有効成分の確認試験法	紫外可視吸光度測定法による吸収スペクトル （波長 279～283nm 及び 287～291 nm に吸収の極大を示す。）
IV-11. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフ法による 充填剤：液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。 移動相：水／アセトニトリル／1 mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド溶液混液（75：23：2）にリン酸を加えて pH2.5 に調整したもの 検出器：蛍光光度計（励起波長 280nm、蛍光波長 340nm）
IV-12. 容器の材質	バイアル：無色透明のガラス キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム ゴム栓：ブチルゴム 添付専用分散液のアンブル：無色透明のガラス
IV-13. その他	＜製剤の特性＞ サンドスタチン LAR は、一定量の薬物を長期間、持続的に放出させるために、球状微粒子のマイクロスフェア型注射剤とした。マイクロスフェアとは、生分解ポリマーを基剤として用い、そのポリマーマトリックス中に薬物を内包させたマイクロカプセルである。 マイクロスフェアの投与に際しては、分散性をよくするため、専用の分散液を使用する。 基剤として使用した生分解ポリマーは、乳酸・グリコール酸共重合体（11：9）グルコースエステル（スターポリマー）である。 マイクロスフェアからの薬物の放出は以下のような機構で生じると考えられる。 ・マイクロスフェア内部に水分が浸入し、内包されている薬物が拡散機構により外部へ放出される。 ・マイクロスフェアを構成しているスターポリマーの加水分解により、マイクロスフェア自体が崩壊し薬物を放出する。

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

1. 下記疾患に伴う諸症状の改善
消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）
2. 下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) オクトレオチド酢酸塩注射液により有効性及び忍容性が確認されている患者に投与すること。
- (2) 現在オクトレオチド酢酸塩注射液が投与されていない患者に本剤を投与する場合には、オクトレオチド酢酸塩注射液を2週間以上投与し、有効性及び忍容性を確認した上で本剤を投与すること。
- (3) 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。

(理由)

- (1) (2) 本剤は、一度投与すると約3～4ヵ月にわたり血清中オクトレオチド濃度が持続するため、本剤投与前にサンドスタチン皮下注用に対する有効性及び忍容性を確認する。また、サンドスタチン皮下注用の投与開始直後から数日以内に腹痛や下痢などの消化器症状が高頻度に発現することがあるが、投与を継続することにより消化器系にオクトレオチドに対する順応が生じ、消化器症状の多くは14日以内に消失するとされている。
- (3) 下垂体性巨人症は脳性巨人症や染色体異常などによる高身長と鑑別する必要があるので、下垂体性病変に由来することを十分に確認する²⁾ 必要がある。

V-2. 用法及び用量

1. 消化管ホルモン産生腫瘍

通常、成人にはオクトレオチドとして 20mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により 10mg、20mg 又は 30mg を 4 週毎に投与する。ただし、初回投与後 2 週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。

2. 先端巨大症・下垂体性巨人症

通常、成人にはオクトレオチドとして 20mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は病態に応じて 10mg、20mg 又は 30mg を 4 週毎に投与するが、30mg 投与で効果が不十分な場合に限り 40mg まで増量できる。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

(1) 消化管ホルモン産生腫瘍

本剤投与中に症状が悪化した場合は、オクトレオチド酢酸塩注射液を併用することが望ましい。

(解説)

4週間に1回投与の本剤では、症状の急激な悪化が見られた場合すぐに対応ができない。このような場合には、本剤投与前と同一用量のサンドスタチン皮下注用を、症状の悪化が抑制されるまで併用して対処する。

(2) 先端巨大症・下垂体性巨人症

- 1) 用量は、成長ホルモン濃度、インスリン様成長因子-Ⅰ/ソマトメジン-C濃度及び臨床症状により10mg単位で適宜増減できる。
- 2) 40mgの投与にあたっては、20mgずつを異なる2箇所注射する。

(解説)

- 1) 先端巨大症・下垂体性巨人症の病態の生物学的指標である血清成長ホルモン濃度、血清インスリン様成長因子-Ⅰ/ソマトメジン-C濃度、及び臨床症状に基づいて、10mg単位で用量を適宜増減できる。
- 2) 40mgを投与する場合は、20mg製剤2瓶を異なる2箇所に筋肉内注射する。このとき、2箇所目の注射部位は、その後の注射部位を考慮して、殿部の同じ部位で1箇所目の近傍に投与する。（「XⅢ-1. 1.サンドスタチンLAR筋注用の調製および注射方法」の項参照）

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

1. 国内臨床試験

(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症における第Ⅰ/Ⅱ相試験³⁾

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤10～30mgを7回反復投与した。下表に示すとおり、血清成長ホルモン（以下GH）濃度はサンドスタチン皮下注用の反復投与時と同程度に抑制された。

観察時点		血清 GH 濃度(ng/mL) (n=18)	
		平均値±標準偏差	中央値（最小値、最大値）
サンドスタチン皮下注用 反復投与*1	4時間平均値*2	2.88±1.90	2.67 (0.32, 8.20)
	3時間平均値*3	2.14±1.25	2.05 (0.34, 4.92)
本剤投与前	2時間平均値*4	14.17±14.73	12.43 (2.63, 66.49)
本剤7回反復投与 28日後	2時間平均値*4	2.97±1.95	2.72 (0.46, 7.45)

*1：サンドスタチン皮下注用を投与すると、血清 GH 濃度は投与直前に比べて投与1時間後から4時間後にかけてほぼ一定の低値（底値）となる推移を示す。

*2：サンドスタチン皮下注用の投与直前値を含めて、投与4時間後までの1時間毎の測定値の平均

*3：サンドスタチン皮下注用の投与直前値を除いて、投与1時間後から4時間後までの1時間毎の測定値の平均

*4：本剤投与2時間前から投与直前まで、1時間毎の測定値の平均

(2) 消化管ホルモン産生腫瘍における臨床第Ⅱ相試験⁴⁾

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されているカルチノイド腫瘍患者2例に本剤20mgを6回反復投与した結果、カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状はサンドスタチン皮下注用の投与時とほぼ同程度に維持された。

2. 海外臨床試験

(1) 先端巨大症における臨床試験

1) 第Ⅱ相試験⁵⁾

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている先端巨大症患者を対象とした単回投与試験（93例）において、血清GH濃度は本剤10mg、20mg及び30mg投与によりサンドスタチン皮下注用の投与時と同程度に抑制された。

引き続き本剤を10mgから60mgの範囲で、血清GH濃度等により10mg単位で用量調節しながら通算28回まで反復投与した結果、血清GH濃度はサンドスタチン皮下注用投与時の4.7ng/mLに対して、3.2ng/mLに抑制され、90例中48例（53.3%）で2.5ng/mL未満まで抑制された。血清IGF-I濃度も86例中51例（59.3%）で正常化（500ng/mL未満）した。また、先端巨大症に伴う頭痛、発汗などの臨床症状を発現している例数も本剤投与前より減少した。なお、本試験で本剤40mgから60mgの用量が投与された25例において、血清GH濃度等による用量調節の結果、最終用量は20mgが1例、30mgが21例、40mgが3例であった。

2) 第Ⅲ相試験⁶⁾

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている先端巨大症患者を対象として、本剤20mgを3回投与後、10～30mgを9回反復投与した結果、血清GH濃度は128例中89例（69.5%）で2.5ng/mL未満に抑制された。血清IGF-I濃度の正常化率は、サンドスタチン皮下注用の投与時の63.3%（81/128例）に対して、本剤反復投与後では66.4%（85/128例）であった。先端巨大症に伴う臨床症状に対する効果はサンドスタチン皮下注用の投与時とほぼ同程度であった。

(2) 消化管ホルモン産生腫瘍における第Ⅲ相試験⁷⁾

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている悪性カルチノイド症候群患者93例に対し、本剤10mg、20mg、30mg及びサンドスタチン皮下注用を24週間投与した。本剤投与群ではサンドスタチン皮下注用を追加投与しなかった症例を奏効例とし、サンドスタチン皮下注用投与群では増量しなかった症例を奏効例とした際の奏効率は、本剤投与群とサンドスタチン皮下注用投与群でほぼ同程度であった。また、各群とも悪性カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状に対する効果はほぼ同程度であった。

引き続き行われた長期投与試験において、悪性カルチノイド症候群患者78例に本剤20mgを4週毎に4回、続けて30mgを4週毎に9回反復投与したところ、悪性カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状に対する効果は持続し、また24時間尿中5-HIAA排泄量は持続的に抑制された。

(2) 臨床薬理試験：
忍容性試験

健康成人及び先端巨大症、消化管ホルモン産生腫瘍以外の患者を対象とした国内での臨床試験は実施していない。

<外国人データ>

1) 単回投与試験

①胆嚢摘出の既往のある健康成人*48例を対象とし、本剤1.5～30mgを三角筋または殿筋に単回投与した。適用部位障害が6～30mg投与で認められたが、忍容性は良好であった。

また1.5～12mgを単回投与した三角筋には適用部位障害として硬結及び紅斑が認められたが、20mg及び30mgを単回投与した殿筋には硬結が1例認められたのみであったことから、注射部位としては殿筋が適していることが示された。

②胆嚢摘出の既往のある健康成人*9例を対象とし、本剤60mgを殿筋に単回投与した。全身性の副作用として下痢、嘔気、頭痛、発熱及び嘔吐が認められたが、いずれも軽度～中等度であった。適用部位障害として、注射部疼痛、注射部腫脹、注射部反応（紅斑、硬結、紅斑性斑状発疹）、注射部炎症が認められた。高度な適用部位障害（注射部疼痛、注射部腫脹、紅斑）が2例に認められた以外は軽度～中等度であった。

※ サンドスタチン皮下注用を長期間投与した際の副作用として知られている胆嚢に関連する合併症（胆石など）を避けるために胆嚢摘出の既往のある健康成人を対象とした。

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

2) 反復投与試験

各種進行癌患者18例を対象とし、本剤90mgを4週毎に2回、2週毎に4回または1週毎に6回、殿筋または大腿四頭筋に反復投与した。全身性の有害事象は下痢、腹痛、食欲不振、嘔気、嘔吐などの消化管障害が多く認められたが、いずれも軽度～中等度のものではあった。適用部位障害として、注射部疼痛、注射部炎症、注射部反応（硬結）、注射部腫脹などが認められ、1例の注射部疼痛を除いて軽度～中程度であった。

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「20mgを4週毎に3ヵ月間殿部筋肉内に注射し、その後症状により10mg、20mg又は30mg（先端巨大症・下垂体性巨人症については30mgで効果が不十分な場合に限り40mgまで）を4週毎に投与する」である。

(3) 探索的試験：
用量反応探索
試験

<外国人データ>

サンドスタチン皮下注用の投与により、有効性及び忍容性が確認されている先端巨大症患者93例を対象とし、本剤10mg、20mg、30mgを単回筋肉内投与した。各用量における血清GH濃度の最大抑制率は10mgで73.1%、20mgで78.5%、30mgで79.7%であり、20mg投与で飽和すると考えられ、開始用量としては20mgが最適と考えられた。

引き続き本剤を10mgから60mgの範囲で、血清GH濃度等により10mg単位で用量調節しながら通算28回まで反復投与した結果、血清GH濃度はサンドスタチン皮下注用投与時の4.7ng/mLに対して、3.2ng/mLに抑制され、90例中48例（53.3%）で2.5ng/mL未満まで抑制された。血清IGF-I濃度も86例中51例（59.3%）で正常化（500ng/mL未満）した。また、先端巨大症に伴う頭痛、発汗などの臨床症状を発現している例数も本剤投与前より減少した。なお、本試験で本剤40mgから60mgの用量が投与された25例において、血清GH濃度等による用量調節の結果、最終用量は20mgが1例、30mgが21例、40mgが3例であった。したがって、本剤の10mgから30mgが標準的な維持用量と考えられたが、30mgで効果が不十分な場合に限り40mgまで増量することが推奨された。

サンドスタチン皮下注用の投与により、有効性及び忍容性が確認されている悪性カルチノイド腫瘍患者93例に対し、本剤10mgから30mgを通算6回投与したところ、血清中オクトレオチド濃度が定常状態に到達する期間は10mgよりも20mg、30mgのほうが速やかであり、12週までの臨床症状の抑制は10mgよりも20mgの方がわずかに上回り、追加投与の回数も20mgの方が少なかった。したがって開始用量としては20mgが最適と考えられ、以後は症状に応じて10mgから30mgを維持用量とすることが推奨された。

以上の臨床試験の結果から、最初の3回の用量は20mgとし、その後の用量は10mgから30mg（先端巨大症・下垂体性巨人症については30mgで効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できること）が推奨された。

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当する臨床試験は実施していない。

2) 比較試験

<外国人データ>

消化管ホルモン産生腫瘍患者 93 例を対象とし、既存製剤であるサンドスタチン皮下注用を対照とした、臨床試験を行なった。（「V-3. 臨床成績（1）臨床効果」の項参照）

3) 安全性試験

◆ 先端巨大症・下垂体性巨人症に関する長期試験⁸⁾

対象：国内第Ⅰ／Ⅱ相試験において脱落・中止することなく試験を完了した先端巨大症・下垂体性巨人症 18 例

方法：本剤 10～30mg を 4 週毎に 1 回、計 7 回（第Ⅰ／Ⅱ相試験開始から通算 14 回）以上投与した。

結果：血清 GH 濃度はサンドスタチン皮下注用の反復投与時及び本剤通算 7 回反復投与時と同程度であり、血清 GH 濃度が 2.5ng/mL 未満にコントロールされた症例数は本剤通算 7 回反復投与時に比べ増加した。血清 IGF-I 濃度が基準値内にコントロールされた症例の比率は通算 7 回反復投与時と同程度であり、臨床症状に対する効果はサンドスタチン皮下注用の反復投与時と同程度であった。6 ヶ月以降に新たに発現した副作用で临床上問題となるものや、臨床的に重要と判断されるほど発現率が増加したものは認められず、長期投与による安全性及び忍容性において特に問題となる所見は認められなかった。

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

◆ 消化管ホルモン産生腫瘍に関する長期試験⁹⁾

対象：第Ⅱ相試験を完了した消化管ホルモン産生腫瘍患者（カルチノイド腫瘍）2 例

方法：本剤 10～30mg を 4 週毎に 1 回、計 7 回（第Ⅱ相試験開始から通算 13 回）以上投与した。

結果：臨床症状に対する効果は、サンドスタチン皮下注用の反復投与時とほぼ同程度であった。5-HIAA/尿中クレアチニン比もほぼ維持された。長期投与により、本剤の投与が不可能になるほどの忍容性及び安全性の問題は認められなかった。

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

4) 患者・病態別試験

該当する臨床試験は実施していない。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

特別調査：長期投与に関する調査（先端巨大症・下垂体性巨人症/消化管ホルモン産生腫瘍）を実施予定

市販後臨床試験：承認前の臨床試験からの継続試験（長期投与試験）を実施中

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

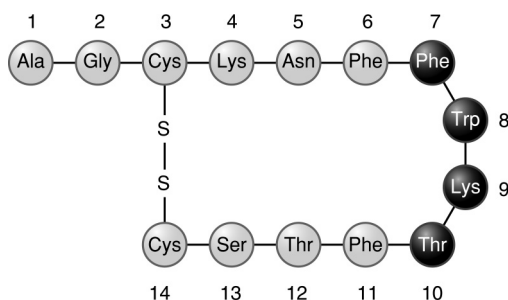
なし

VI. 薬効薬理に関する項目

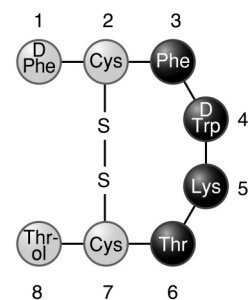
VI-1. 薬理的に関連 のある化合物又 は化合物群

ソマトスタチン、他のソマトスタチンアナログ

〔ソマトスタチン〕



〔オクトレオチド〕

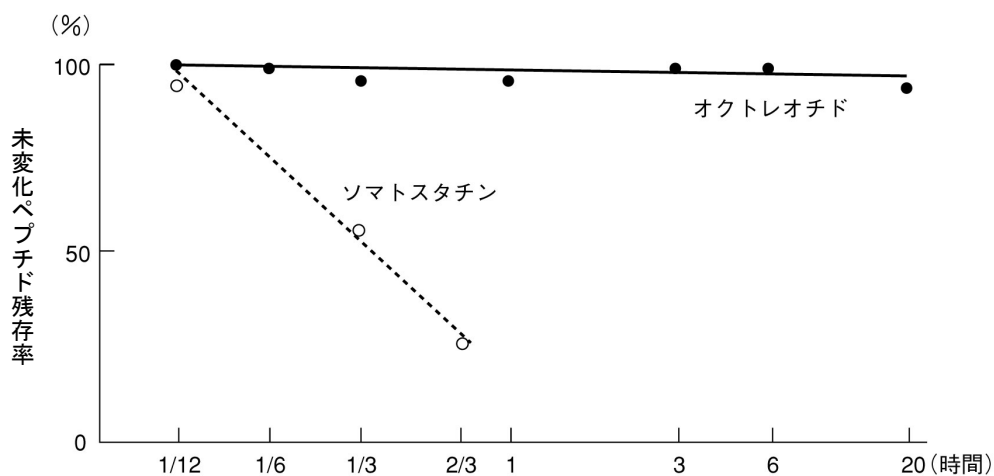


【参考】オクトレオチドの安定性

オクトレオチドはソマトスタチンの生理活性に必要な最小限のアミノ酸配列（Phe-Trp-Lys-Thr）を残し、8個のアミノ酸からなる環状合成ペプチドである。さらにペプチダーゼによる分解を受けにくくするために一部のアミノ酸をD体に、C末端を水酸化修飾した。その結果、オクトレオチドの血中半減期は約100分とソマトスタチンの2-3分に比べ著明に延長した。

ペプチダーゼに対する安定性（*in vitro*）¹⁰⁾

オクトレオチド、ソマトスタチンそれぞれの未変化ペプチド残存率を比較した結果、オクトレオチドはソマトスタチンに比べて、ペプチダーゼ分解に対し高い安定性を示した。



方法：ラット腎臓ホモジネートろ液にオクトレオチド及びソマトスタチンを添加し、それぞれの残存率（未変化ペプチド残存率）を算出した。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

◆作用部位

消化管ホルモン産生腫瘍細胞及びGH産生下垂体腺腫細胞では、ソマトスタチンレセプター（SSTR）の発現が認められ¹¹⁾、オクトレオチドはこれらのSSTRに結合して過剰なホルモンの分泌を抑制すると考えられている。
また、下痢に対する改善作用は、消化管への直接作用の関与が示唆されている。

◆作用機序

ソマトスタチンはソマトスタチンレセプター（SSTR）に結合し、様々な組織、臓器に対し多彩な生理作用を発揮する。

SSTRは5つのサブタイプがあり（SSTR1～5）、オクトレオチドの結合親和性はサブタイプにより異なり、SSTR2>SSTR5>SSTR3の順に高い¹²⁾。

オクトレオチドは下垂体腺腫や消化管ホルモン産生腫瘍の細胞上に存在するSSTRに結合し、VIP、ガストリン等の消化管ホルモンやGHの分泌を抑制すると推察される。



1. 本剤はVIP産生腫瘍において血中VIP濃度を低下させる^{13,14}。
2. 本剤はカルチノイド症候群の患者において、セロトニンの主要代謝物である5-HIAAの尿中排泄量を低下させる¹⁵。
3. 本剤はガストリン産生腫瘍において血中ガストリン濃度を低下させる¹⁶。
4. 本剤は先端巨大症患者の下垂体腺腫細胞からのGH放出を抑制する (*in vivo*¹⁷, *in vitro*¹⁸)。

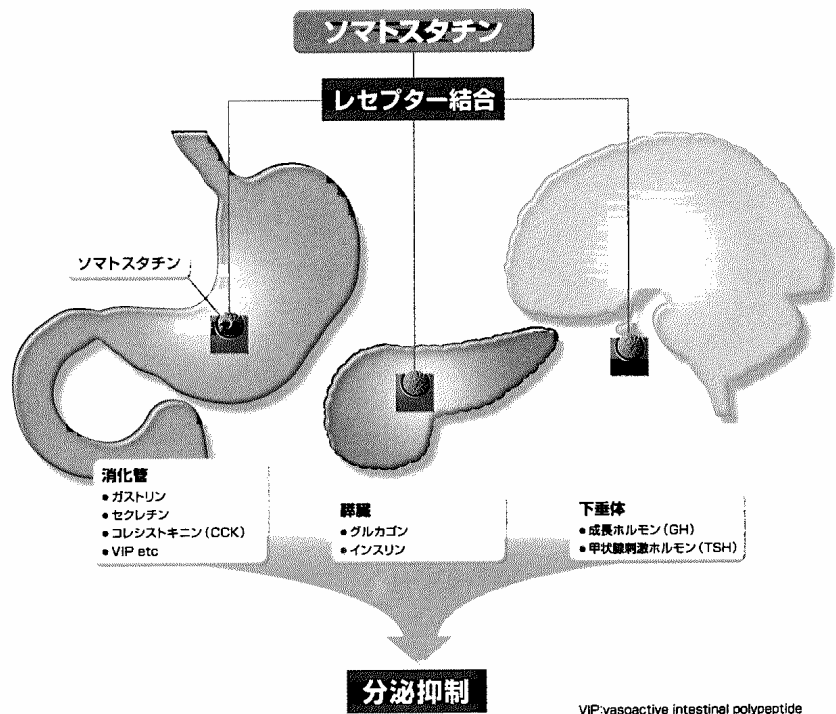
【参考】ソマトスタチンレセプターサブタイプの種類と特性¹²⁾

特性		SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
G蛋白との共役		+	+	+	+	+
エフェクター	アデニレートシクラーゼ活性	抑制	抑制	抑制	抑制	抑制
IC ₅₀ (nM)	ソマトスタチン-14	1.1	1.3	1.6	0.5	0.9
	ソマトスタチン-28	2.2	4.1	6.1	1.1	0.07
	オクトレオチド	>1000	2.1	4.4-35†	>1000	5.6
正常時の組織分布		脳, 肺, 胃, 空腸, 腎臓, 肝臓, 膵臓	脳, 腎臓	脳, 膵臓	脳, 肺	脳, 心臓, 副腎, 胎盤, 下垂体, 小腸, 骨格筋

† : 4.4 nM ; Patel and Srikant らの報告、31.6nM ; Bruns らの報告、35nM ; Kubota らの報告
 * SSTR2 は上記の組織のほかには下垂体¹⁹⁾、消化管²⁰⁾、膵臓²¹⁾にも分布していることが報告されている。

【参考】ソマトスタチンの作用

ソマトスタチンは、視床下部、膵臓 (D 細胞)、消化管に広く分布し、下垂体における成長ホルモン (GH)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌抑制作用をはじめ、消化管でのガストリン、VIP、セクレチン、コレシストキニン (CCK)、膵臓でのグルカゴン、インスリン等、種々のホルモンの分泌を抑制し、また、消化管運動を抑制する。



(2) 効力を裏付ける
試験成績

本項は既存薬サンドスタチン皮下注用のデータに基づき作成した。

◆ホルモン分泌抑制作用、胃酸分泌抑制作用（ソマトスタチンとの比較）（ラット）²²⁾
オクトレオチドは、GH、インスリン、グルカゴン及び胃酸分泌のいずれにおいてもソマトスタチンより強力な抑制作用を示した。

	時間 (分)	ソマトスタチン ID ₅₀ (μg/kg)	オクトレオチド ID ₅₀ (μg/kg)	作用強度比 (ソマトスタチンを 1 とする)
成長ホルモン	15	5.6	0.08	70
	30	26	0.08	300
	60	759	0.34	2200
インスリン	15	77	26	3
グルカゴン	15	15	0.65	23
胃酸分泌		55	0.69	80

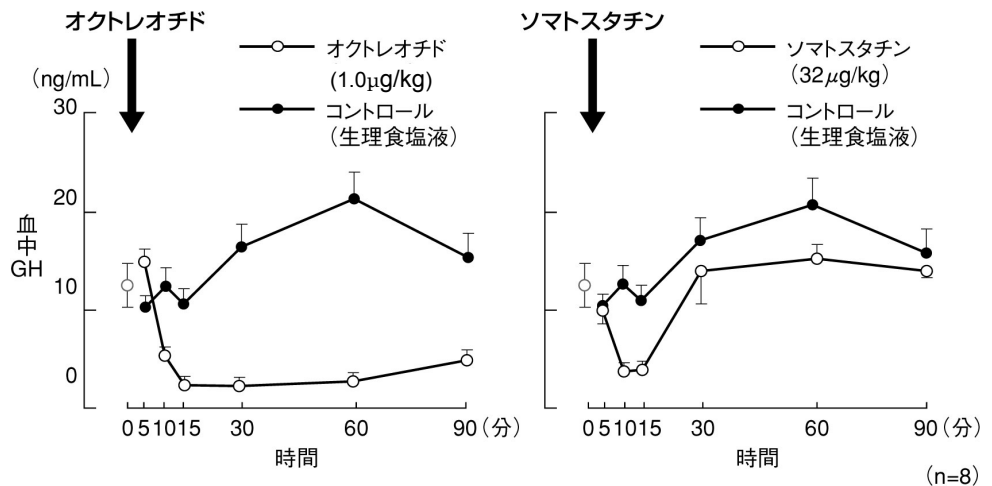
インスリン分泌は0.5g/kgグルコース静注で誘導、グルカゴン分泌は試験薬は筋注で、インスリン1 IU/kg 静注で誘導した。

15分値を比較した場合、オクトレオチドはソマトスタチンに比べ、GH分泌抑制作用、ブドウ糖誘発インスリン分泌の抑制作用、及びインスリン誘発グルカゴン放出の抑制作用において、70倍、3倍及び23倍強力であった。

◆成長ホルモン分泌抑制作用（ラット）²³⁾

成長ホルモン（GH）分泌に対して、ソマトスタチンでは投与 10～15 分後のみ抑制作用を示したが、オクトレオチド（1.0μg/kg）では投与 10～90 分後に有意な抑制効果を示した。（P<0.05）

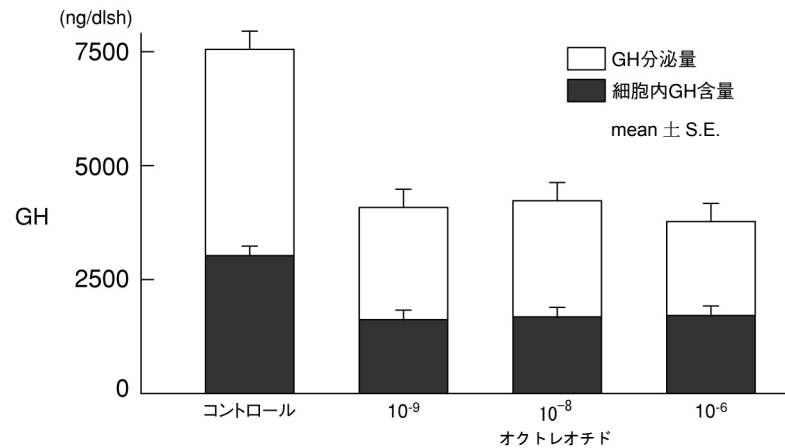
オクトレオチドの GH 分泌抑制作用はソマトスタチンに比し 41 倍強力で、かつ持続的であることが認められた。



方法：オクトレオチド 1.0μg/kg 又はソマトスタチン 32μg/kg をラット背部に皮下投与し、ラジオイムノアッセイ法（RIA 法）により GH の測定を行なった。

◆成長ホルモン分泌抑制作用 (in vitro) ¹⁸⁾

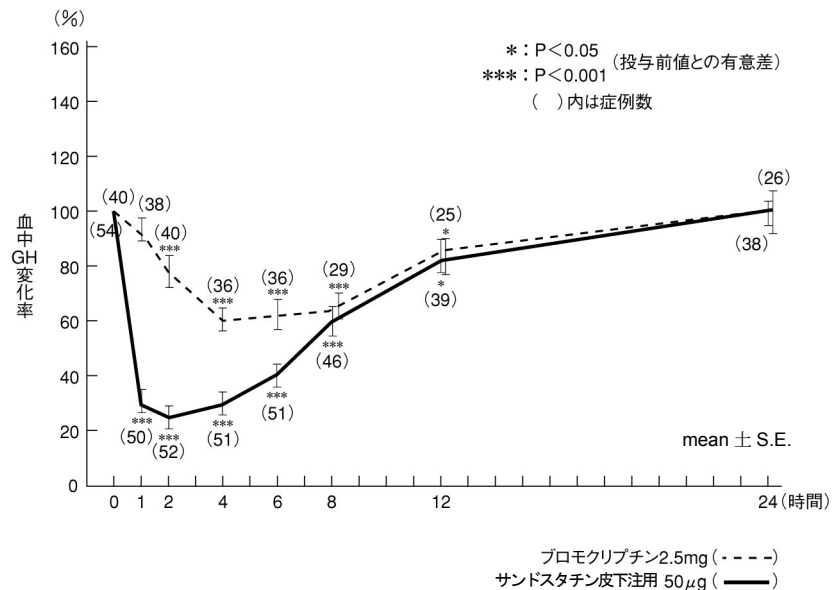
オクトレオチドは先端巨大症患者の下垂体腺腫培養細胞からの GH 分泌量を抑制した。



方法：先端巨大症患者の下垂体腺腫培養細胞をオクトレオチドの各濃度で 24 時間培養し、培養液中の GH 分泌量及び細胞内腫瘍細胞 GH 含有量測定をした。

◆成長ホルモン分泌抑制作用 ¹⁷⁾

サンドスタチン皮下注用の投与により血中 GH は投与後 1 時間で急速に低下し、2 時間後で投与前値の $25.5 \pm 2.8\%$ の最小値を示した。一方、プロモクリプチンでは 4 時間後に投与前値の約 60% までの低下であった。



対象：下垂体腺腫切除術又はプロモクリプチンによる治療の対象とならない先端巨大症患者
方法：サンドスタチン皮下注用 50μg 単回投与、またはプロモクリプチン 2.5mg 経口投与した時の血中成長ホルモン (GH) の推移について検討した。

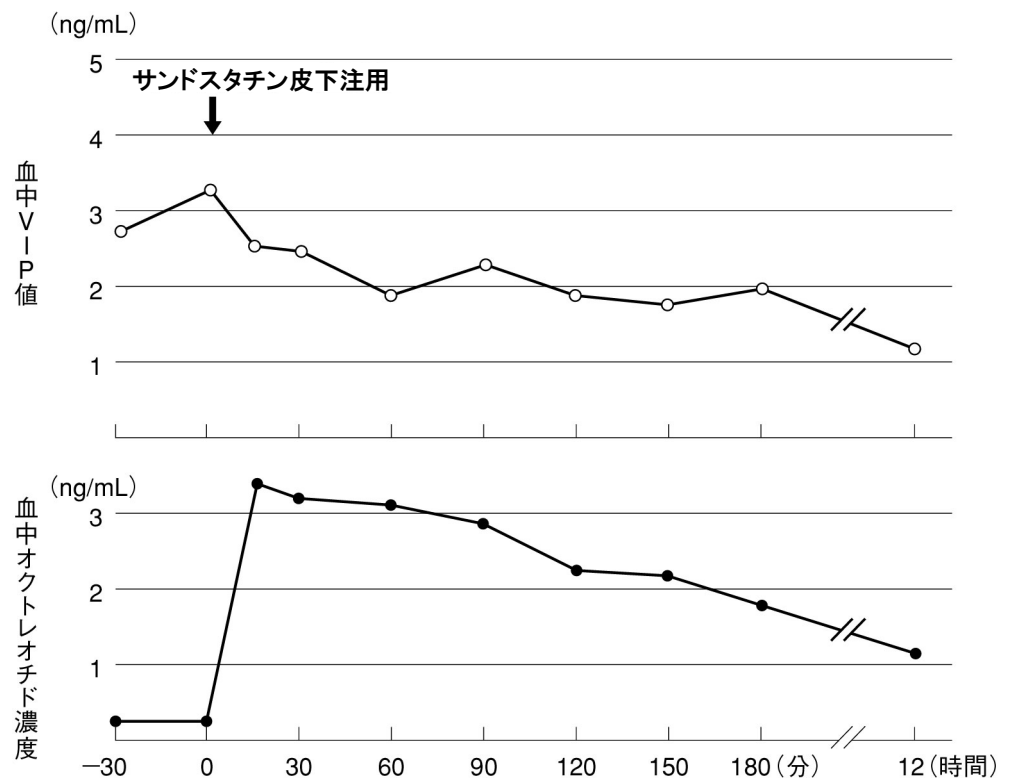
◆VIP分泌抑制作用

腓頭部 VIP 産生腫瘍による WDHA 症候群の患者（49 歳女性）に対して、サンドスタチン皮下注用 50 μ g を 1 日 2 回投与したところ、613.1pg/mL であった血中 VIP 濃度は、投与後 1 日目、3 日目でそれぞれ 357.3pg/mL、118.9pg/mL と著明な低下を示した¹³⁾。

肝転移を伴う VIP 産生腫瘍患者（35 歳男性）に対して、サンドスタチン皮下注用 50 μ g を 1 日 3 回投与したところ、血中 VIP 濃度はサンドスタチン皮下注用投与前に比べて低下した¹⁴⁾。

<参考：外国人データ>²⁴⁾

VIP 産生腫瘍患者にサンドスタチン皮下注用 100 μ g を単回投与したところ、血中 VIP 値は投与 30 分以内に速やかに低下し、以後 12 時間にわたって低値を維持した。また、血中オクトレオチド濃度は、投与 15 分後に最高に達し、以後徐々に低下した。

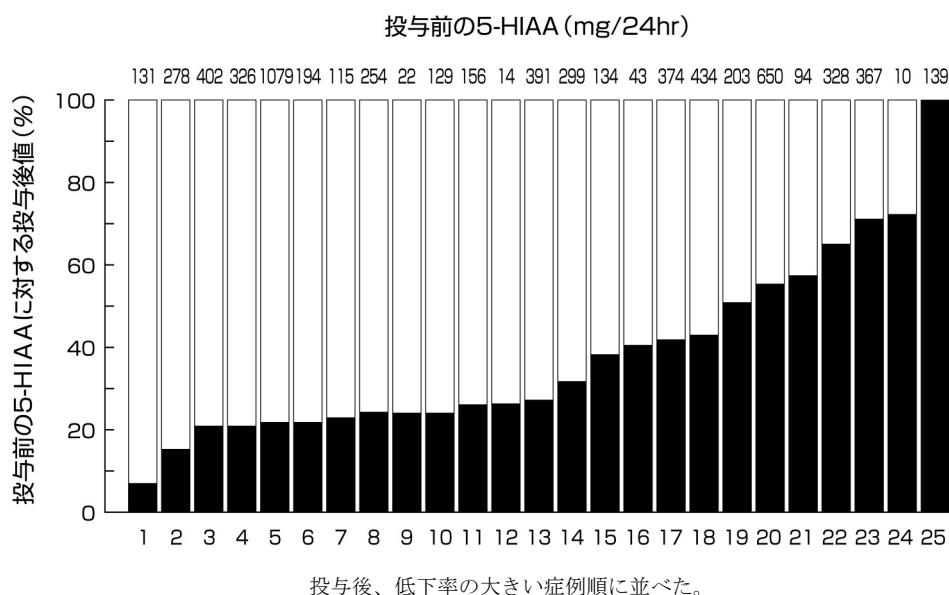


対象：VIP 産生腫瘍患者（65 歳・女性）

方法：サンドスタチン皮下注用 100 μ g、単回投与時の血中 VIP 値及び血中オクトレオチド濃度を測定した。

◆尿中5-HIAA値に及ぼす影響（参考：外国人データ）¹⁵⁾

サンドスタチン皮下注用の投与により、尿中 5-HIAA の尿中排泄量は低下し、25 例中 18 例（72%）で投与前値より 50%以上の減少が認められた。



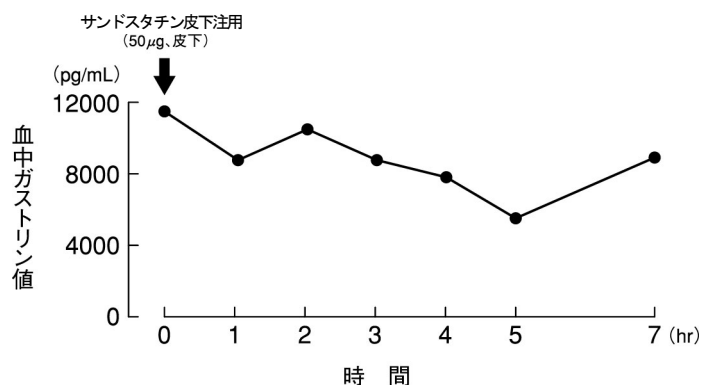
※5-HIAA の 24 時間尿中排泄量に対するサンドスタチン皮下注用投与後最低値を百分率で示した。各患者の投与前値を各欄の上に示す。

対象：カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍患者 25 例

方法：サンドスタチン皮下注用 450 μ g（150 μ g $\times$ 3）を投与し、尿中 5-HIAA 値に及ぼす影響について検討した。

◆ガストリン分泌抑制作用¹⁶⁾

サンドスタチン皮下注用の投与により、血中ガストリン濃度は徐々に低下し、投与 5 時間後には最低値を示した。



対象：ガストリン産生腫瘍による Zollinger-Ellison 症候群患者（60 歳女性）

方法：サンドスタチン皮下注用 50 μ g を投与し、血中ガストリン値を測定した。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

血漿中又は血清中オクトレオチド濃度の測定はラジオイムノアッセイ法により行なった。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

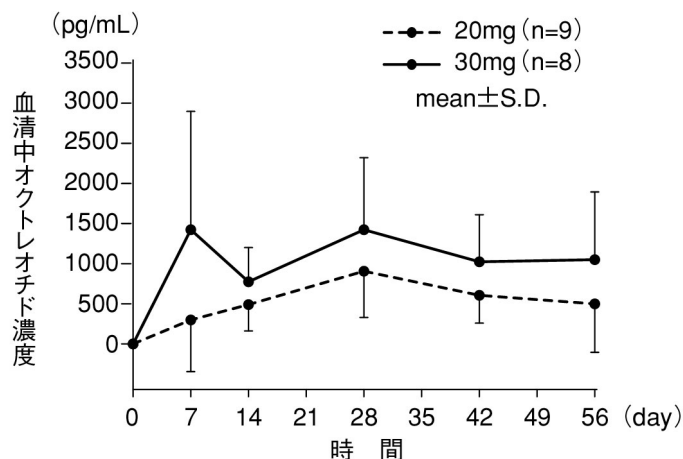
先端巨大症・下垂体性巨人症患者に本剤 20mg (n=9) 及び 30mg (n=8) を単回筋肉内投与した時、20mg では 33.3 日 (平均 1,033pg/mL) で、30mg 投与では 20.1 日 (平均 1,973pg/mL) で最高血中濃度に達した。

(3) 通常用量での血中濃度

単回投与における薬物動態

①先端巨大症・下垂体性巨人症患者²⁵⁾

先端巨大症・下垂体性巨人症患者に本剤 20mg (n=9) 及び 30mg (n=8) を単回筋肉内投与した時の血清中オクトレオチド濃度は、20mg 投与では 33.3 日 (平均 1,033pg/mL)、30mg 投与では 20.1 日 (平均 1,973pg/mL) で最高血中濃度に達し、いずれも投与後 56 日でそれぞれの C_{max} の約 50% の濃度を維持していた。 C_{max} の 80% 濃度を超える期間 ($Dur_{>80\%C_{max}}$) は、13~16 日間であった。



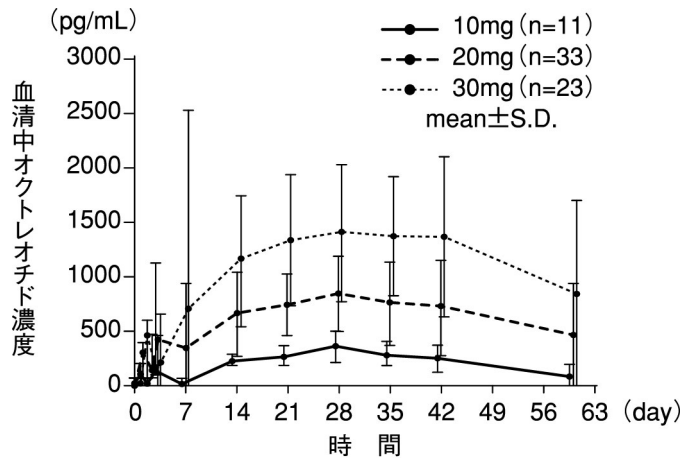
薬物動態パラメータ	20mg (n=9)	30mg (n=8)
t_{max} (day)	33.3±10.4	20.1±10.9
C_{max} (pg/mL)	1,033±630	1,973±1,301
$AUC_{0-56day}$ (ng · hr/mL)	767±435	1,419±836
$Dur_{>80\%C_{max}}$ (day)	15.6±7.7*	12.7±10.6

※n=8

平均値±S.D.

②先端巨大症患者（外国人データ）²⁶⁾

先端巨大症患者に本剤 10mg、20mg 及び 30mg を単回筋肉内投与した時の血清中オクトレオチド濃度は、投与後 25～34 日に C_{max} に到達し、 C_{max} の 80%濃度を超える期間 ($Dur_{>80\%C_{max}}$) は 17～19 日間であった。 C_{max} 及び投与後 60 日までの血清中濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{0-60day}$) はほぼ投与量に比例して増加した。



薬物動態パラメータ	10mg (n=11)	20mg (n=33)	30mg (n=23)
t_{max} (day)	25±15	26±13	34±17
C_{max} (pg/mL)	447±219	1,158±628	2,138±1,572
$AUC_{0-60day}$ (ng・hr/mL)	307±97	877±394	1,549±686
$Dur_{>80\%C_{max}}$ (day)	17.9±11.2	17.3±10.2	19.2±8.9

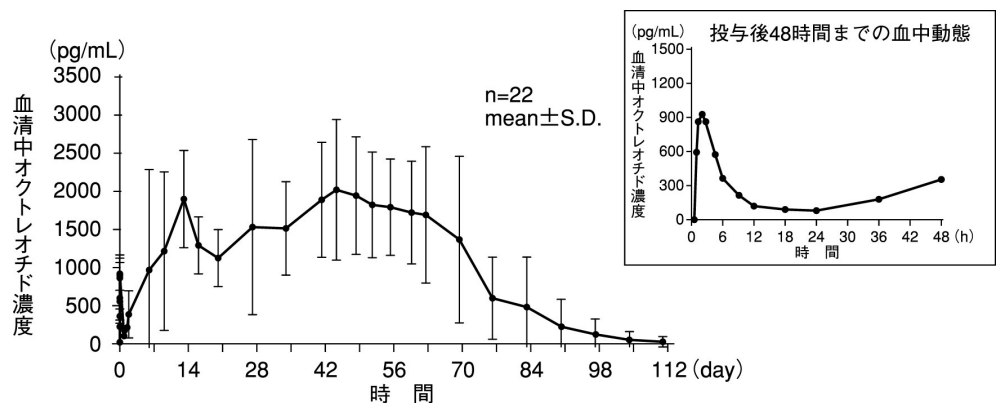
平均値±S.D.

上記①、②より日本人と外国人の薬物動態に大きな差は認められなかった。

③健康成人（外国人データ）²⁷⁾

胆嚢摘出の既往のある健康成人に本剤 30mg を単回筋肉内投与した時の血清中オクトレオチド濃度は、投与後 10～70 日の間には約 1ng/mL 以上を維持し、投与後 112 日にはほぼ定量限界未満となった。

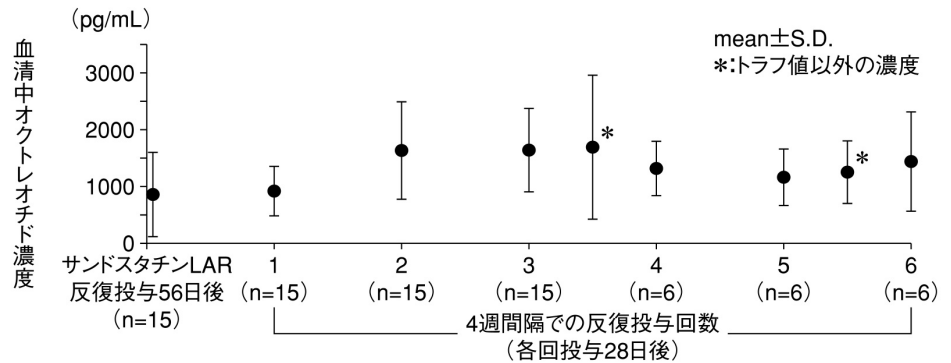
投与 24 時間以内にピークが見られるが、これはサンドスタチン LAR のマイクロスフェア表面付近に存在するオクトレオチド酢酸塩が放出されたためと考えられた。



反復投与における薬物動態

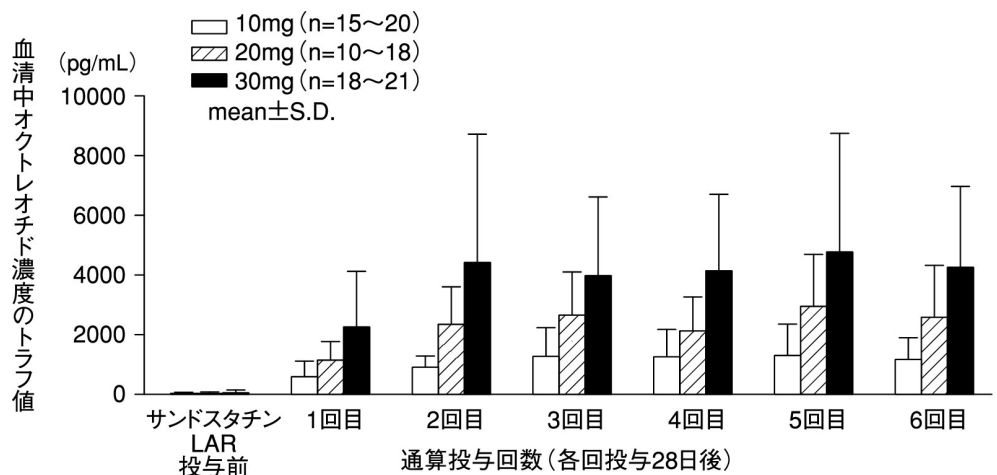
①先端巨大症・下垂体性巨人症患者²⁵⁾

先端巨大症・下垂体性巨人症患者に本剤 20mg を 4 週毎に 24 週反復筋肉内投与した時には、投与 2 回目以降に定常状態となり、トラフ値は最低で 1,147pg/mL、最高で 1,643pg/mL、累積係数は最低で 1.63、最高で 1.97 となった。本剤の定常状態における 24 時間の AUC は約 38,395pg・hr/mL であり、サンドスタチン皮下注用 100µg を 1 日 3 回投与したときの 24 時間の AUC は約 32,826pg・hr/mL とほぼ同様であった。



②悪性カルチノイド症候群患者（外国人データ）²⁸⁾

悪性カルチノイド症候群患者を対象に本剤 10mg、20mg 及び 30mg を 4 週毎に 24 週反復筋肉内投与したときの最終投与 4 週後の血清中オクトレオチド濃度（トラフ値）はそれぞれ 1,155.1pg/mL、2,546.4pg/mL 及び 4,171.7pg/mL と投与量にほぼ比例して増加し、10mg 投与では 3 回目、20mg 及び 30mg 投与では 2 回目投与以降に定常状態に達したと考えられた。



(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ	・外国人データ：胆嚢摘出の既往を有する健康成人 16 例に本剤 20mg 及び 30mg を殿部筋肉内に単回投与したときの AUC と、サンドスタチン皮下注用を投与した時の AUC より算出した相対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 60% 及び 63% であった。
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	・外国人データ²⁹⁾：健康成人にサンドスタチン皮下注用を投与した時の全身クリアランス 約 160mL/min
(5) 分布容積	・外国人データ²⁹⁾：健康成人にサンドスタチン皮下注用を投与した時の分布容積 約 0.27 L/kg
(6) 血漿蛋白結合率	・外国人データ (<i>in vitro</i>)³⁰⁾ 約 65% リポ蛋白及び α_1-酸性糖タンパクとの結合はそれぞれ約 60% で、アルブミンとの結合は約 35% であった。また、赤血球への取り込みはほとんど認められなかった。
VII-3. 吸収	本剤は徐放性製剤であり、筋肉内に投与されたのちマイクロスフェアからオクトレオチドが持続的に放出され、循環血中に移行する。
VII-4. 分布	マイクロスフェアより放出され循環血中に移行したオクトレオチドはサンドスタチン皮下注用投与時と同様に分布する。
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 胎児への移行性	活動性先端巨大症の 24 歳の女性で、妊娠中本剤 10mg を 4 週毎に筋肉内投与していた。母体のオクトレオチド血中濃度は 1,009pg/mL を示し、胎児でも 353pg/mL が検出された³¹⁾。 ＜参考＞動物試験データ（ラット） 妊娠 16 日目の雌性ラットに ¹⁴C-オクトレオチド酢酸塩の 1mg/kg を単回静脈内投与し胎盤・胎児移行性を検討した結果、投与後 30 分での胎盤中放射能濃度は母動物の血液中濃度の 0.57 倍であり、胎児への分布は認められなかった。その後、胎盤及び胎児での放射能濃度は投与後 24 時間で母動物の血液中濃度の 2.5 倍を示したが、投与後 96 時間には母動物の血液中と同じレベルまで低下した。 〔ノバルティス ファーマ社内資料〕
(3) 乳汁中への移行性	該当資料なし 動物実験にて乳汁中へ移行することが報告されている。 ＜参考＞動物試験データ（ラット） オクトレオチド酢酸塩 1mg/kg を分娩後 9 ないし 10 日の授乳中ラットに単回皮下投与し乳汁への移行について検討したところ、未変化体の乳汁中への移行が認められたが、乳汁中濃度は血漿中濃度に比べ低く、投与後 7 時間までの AUC を比較すると血漿中の約 100 分の 1 と低かった。 〔ノバルティス ファーマ社内資料〕
(4) 髄液への移行性	該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞動物試験データ（ラット）

オクトレオチド酢酸塩 1mg/kg を単回静脈内及び皮下投与し、各組織中の未変化体濃度をラジオイムノアッセイ法によって測定した。

単回静脈内投与した場合、組織中未変化体濃度は投与後 7 時間までは腎臓で最も高かった。未変化体の体内からの消失は速やかで、多くの組織で、投与後 4 時間には投与後 30 分での値の 20%以下に減少した。標的臓器と考えられる膵臓、甲状腺及び脳下垂体での消失は遅く、投与後 30 分での濃度値に比べ投与後 7 時間での値はそれぞれ 33、22 及び 49%であった。単回皮下投与でも、静脈内投与と同様な傾向が認められた。

雄性ラットに非標識オクトレオチド酢酸塩を 1 mg/kg で単回静脈内投与後の組織内未変化体濃度

雄性ラットに非標識オクトレオチド酢酸塩を 1 mg/kg で単回皮下投与後の組織内未変化体濃度

	(pg/mg)		
投与後の時間 (hr)	0.5	4	7
消化管	525	14	17.6
睾丸	123	3.9	4.2
副睾丸	199	3.8	4.0
筋肉	77	1.1	3.7
皮膚	547	48	38.1
腎周囲脂肪組織	54	1.5	3.3
心臓	139	1.4	5.2
胸腺	94	4.7	3.8
膵臓	208	75	68
甲状腺	163	32	36.5
骨髄	31	5.4	14.7
リンパ腺	145	23	6.3
唾液腺	150	16	3.4
脾臓	93	17	6.5
副腎	153	67	27.1
腎臓	1182	235	149
肺	336	37	23.7
肝臓	523	17	15.4
視床下部	8.3	1.1	2.3
脳下垂体	120	64	59

(n=3)

(平均値)

	(pg/mg)			
投与後の時間 (hr)	0.5	4	7	24
消化管	46	154	27.3	0.7
睾丸	22	32	4.6	1.0
副睾丸	37	28	5.0	2.0
筋肉	22	8	3.2	2.4
皮膚	345	140	25.7	13.2
腎周囲脂肪組織	21	7.4	2.8	2.9
心臓	50	38	6.9	1.4
胸腺	32	15	8.3	5.1
膵臓	94	166	127	11.7
甲状腺	206	199	27.2	27.9
骨髄	37	66	20.2	21.0
リンパ腺	87	25	10.3	6.6
唾液腺	63	22	8.8	2.3
脾臓	65	30	9.0	1.8
副腎	105	102	39	12.7
腎臓	475	435	340	10.5
肺	216	45	48.4	2.2
肝臓	194	178	45.6	1.8
視床下部	4.1	2.9	3.1	2.1
脳下垂体	98	65	60.4	46.6

(n=3)

(平均値)

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

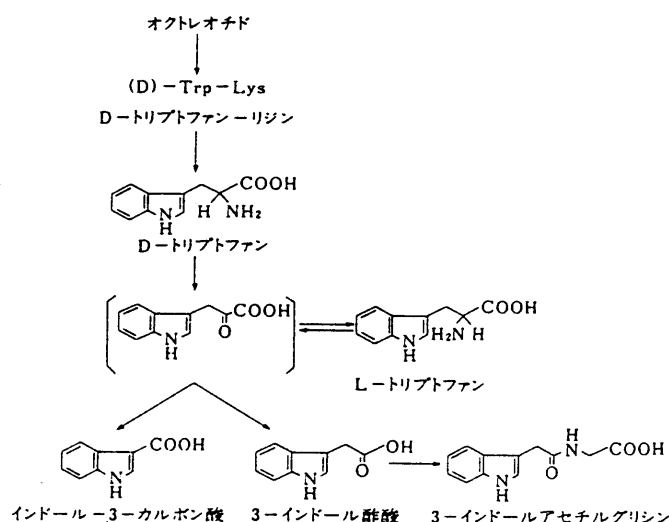
マイクロスフェアより放出され、循環血中に移行したオクトレオチドはサンドスタチン皮下注用投与時と同様に代謝される。

該当資料なし

<参考>動物試験データ（ラット）

^{14}C -オクトレオチド酢酸塩をラットに経口投与し、代謝物について尿及び糞を採取して HPLC で分離し、NMR 及び質量分析により検討した結果、5 種類の代謝物の構造が確認された。オクトレオチドは体内でペプチド結合が切断され、下図に示す経路で代謝されると考えられる。

[ノバルティス ファーマ社内資料]



オクトレオチドの推定代謝経路（ラット）

雄性ラットに ^3H -オクトレオチド酢酸塩の 1 mg/kg を単回静脈内投与した場合、血漿中の総放射能に占める未変化体の割合は投与後 30 分では 62.5%であり、投与後 3 時間には 1.9%まで低下した。

雄性ラットに ^3H -オクトレオチド酢酸塩の 1 mg/kg を単回静脈内及び皮下投与した場合、投与後 24 時間までの尿中の未変化体は総放射能の 71.4%~77.7%を占めた。投与後 8 時間までの胆汁中では総放射能の 50.5%~70.3%が未変化体であった。

[ノバルティス ファーマ社内資料]

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
VII-6. 排泄	マイクロスフェアより放出され循環血中に移行したオクトレオチドはサンドスタチン皮下注用投与時と同様に排泄される。
(1) 排泄部位	尿中及び糞中に排泄される。
(2) 排泄率	外国人データ：健康成人にサンドスタチン皮下注用を投与³²⁾ 未変化体の尿中排泄率 約 32% [ノバルティス ファーマ社内資料] <参考>：動物データ（ラット）³³⁾ 胆管挿管ラットに ^{14}C-オクトレオチド酢酸塩の 1mg/kg を静脈内及び皮下投与し、尿、糞及び胆汁中への放射能並びに未変化体の排泄を調べた結果、静脈内投与では放射能は尿中に 20.7%、胆汁中に 71.9%が排泄され、糞中への排泄は僅かであった。胆汁中への未変化体の排泄率は 8 時間までで 46.8%であった。皮下投与の場合も静脈内投与時と同様な結果が得られた。 [ノバルティス ファーマ社内資料]
(3) 排泄速度	外国人データ：健康成人にサンドスタチン皮下注用を投与後、尿中未変化体排泄率は、約 32%であった（8 時間値）³²⁾。 [ノバルティス ファーマ社内資料]
VII-7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	該当しない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （解説） オクトレオチド酢酸塩製剤を投与し、アナフィラキシー様症状があらわれたとの報告があり、本剤を再投与した場合再び重篤な過敏症状が発現する可能性があるため投与禁忌とした。
VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」参照
VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」参照
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	該当しない
VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	(1) 成長ホルモン産生下垂体腺腫は進展することがあり、これに伴い視野狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分観察すること。腫瘍の進展が認められた場合は、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。 (2) 本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスの変化による一過性の低又は高血糖を伴うことがあるので、投与開始時及び低又は高血糖のために投与量を変更する場合は患者を十分に観察すること。 (3) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、成長ホルモン及びインスリン様成長因子-I / ソマトメジン-C を定期的に測定することが望ましい。 (4) 長期投与により胆石が形成されたとの報告があるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に（6～12 ヶ月毎に）超音波・X 線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましい。 （解説） (1) 成長ホルモン産生下垂体腺腫の進展により、視神経を圧迫して視野狭窄などの症状が生じることがある。本剤使用中も患者の状態を十分観察し、腫瘍の進展が認められた場合は、手術療法など適切な処置を検討する必要がある。 (2) 本剤は成長ホルモンの分泌抑制以外にインスリン、グルカゴンの分泌を抑制するので、ホルモン間のバランスにより一過性の低血糖または高血糖を生じることがある。従って、本剤の投与開始時や高血糖で投与量変更する場合には、血糖値の変化に留意する必要がある。特に、糖尿病など耐糖能異常を合併する場合には注意が必要である。 (3) 成長ホルモン及びソマトメジン-C（IGF-I : insulin-like growth factor-I、インスリン様成長因子-I）は先端巨大症・下垂体性巨人症において本剤の治療効果の指標であり、また本剤投与開始から 3 ヶ月経過（本剤投与 4 回目直前）時から本剤投与量の判定指標になるため、定期的な測定の必要性を喚起した。 (4) 海外では、サンドスタチン皮下注用を長期に使用した患者で、10～20%の頻度で新たに胆石が認められると報告している。また、本剤の国内外の臨床試験でも報告されている。従って、投与前に超音波・X 線による胆嚢及び胆管検査を実施し、その後も 6～12 ヶ月毎に検査することが推奨される。機序として、オクトレオチドの胆嚢の運動抑制作用、食後コレシストキニン（CCK）放出抑制作用、胆嚢における胆汁輸送の変化、胆汁排泄抑制作用、胆嚢内胆汁組成の変化などの薬理作用の関与が示唆されている。 なお、通常無症候性の胆石は治療の必要がないが、治療が必要な場合には胆汁酸などに良く反応することが知られている³⁴⁾。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。	本剤がシクロスポリンの吸収を阻害するため。
インスリン製剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ブロモクリプチン	ブロモクリプチンの AUC が上昇したとの報告がある。	機序は不明である。

（解説）

・シクロスポリン^{35,36)}

オクトレオチドは消化管分泌を抑制し、胆汁の分泌を抑制するため、脂溶性製剤であるシクロスポリンの消化管からの吸収を阻害すると考えられる。経口投与でシクロスポリンを投与していた患者に本剤を併用し、血中濃度が低下したとの報告がある。

・インスリン製剤

「重要な基本的注意(2)」にあるようにオクトレオチドはインスリン、グルカゴン及び成長ホルモンを抑制するため、そのバランスでインスリンの血糖降下作用の増強による低血糖または減弱による高血糖を引き起こす可能性がある。本剤を併用する場合には血糖値を測定し、インスリン投与量を再度検討するなど慎重な対応が必要である。

・ブロモクリプチン³⁹⁾

オクトレオチド酢酸塩注射液とブロモクリプチンの併用により、機序は不明であるがブロモクリプチンの AUC が 40% 上昇した報告がある。なお、オクトレオチドの薬物動態パラメータは変化を認めなかった。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

先端巨大症・下垂体性巨人症については、国内臨床試験では総症例22例中20例（90.9%）に副作用が認められ、主なものは注射部位硬結5例（22.7%）、注射部位疼痛、血中ブドウ糖増加各4例（18.2%）、胆石症、胆管拡張、腎嚢胞各3例（13.6%）であった。また海外臨床試験では総症例261例中172例（65.9%）に副作用が認められ、主なものは下痢88例（33.7%）、腹痛63例（24.1%）、鼓腸放屁62例（23.8%）、注射部位疼痛37例（14.2%）、胆石症32例（12.3%）であった。

消化管ホルモン産生腫瘍については、国内臨床試験では総症例2例に対し、注射部位硬結及び胆石症が1例ずつ認められた。また海外臨床試験では総症例92例中43例（46.7%）に副作用が認められ、主なものは胆石症11例（12.0%）、便秘9例（9.8%）、鼓腸放屁8例（8.7%）、腹痛7例（7.6%）、嘔気5例（5.4%）であった。

なお、下痢、腹痛及び嘔気等の消化器症状は、その多くが本剤投与後1ヵ月以内に認められたものであった。

（承認時までの調査）

1) 重大な副作用と 初期症状

重大な副作用（頻度不明）

- 1) アナフィラキシー様症状：オクトレオチド酢酸塩製剤を投与した場合、血圧低下、呼吸困難、気管支痙攣等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、皮疹、そう痒、蕁麻疹、発疹を伴う末梢性の浮腫等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。また、その後の投与は行わないこと。
- 2) 徐脈：オクトレオチド酢酸塩製剤を投与した場合、重篤な徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。また、徐脈が認められた場合、β-遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。

（解説）

- 1) 本剤及びサンドスタチン皮下注用において海外市販後に重篤なアナフィラキシー様症状が報告されたため、注意を喚起した。
- 2) 本剤における海外市販後及びサンドスタチン皮下注用における国内外市販後において重篤な徐脈が報告され、本剤及びサンドスタチン皮下注用の国内治験時にも認められたため、注意を喚起した。また、徐脈が認められた場合の処置として、必要に応じてβ-遮断剤、カルシウム拮抗剤、水分や電解質を補正する薬剤の用量調節をする旨の記載をした。本剤が投与される先端巨大症等の患者では、高血圧を合併していることが多く、これらの薬剤が投与されている可能性が考えられる。

2) その他の副作用

1) 国内臨床試験及びその他

	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1%～5%未満
過敏症	そう痒、発赤	—	発疹
内分泌障害	甲状腺機能低下症、甲状腺機能障害（甲状腺刺激ホルモン(TSH)減少、総サイロキシン(T ₄)減少及び遊離T ₄ 減少等)	—	—
代謝及び栄養障害	LDH上昇、低血糖 ^{注2)} 、Al-P上昇、耐糖能異常 ^{注2)} 、脱水	高血糖 ^{注2)}	—
神経系障害	めまい	—	頭痛
呼吸器障害	呼吸困難	—	—
胃腸障害	膵炎、胃部不快感、下痢、腹痛、白色便、嘔吐、食欲不振	—	便秘、嘔気、鼓腸放屁、腹部膨満
肝胆道系障害	肝機能異常、ビリルビン上昇、γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	胆石症、胆管拡張	—
皮膚及び皮下組織障害	脱毛	—	—
腎及び尿路障害	—	腎嚢胞	—
全身障害	けん怠感	—	疲労感
注射部位	発赤、刺痛、灼熱感、刺激感、発疹、腫脹	疼痛、硬結	—

注 1)：サンドスタチン皮下注用の使用上の注意及び本剤の海外添付文書に記載されているが、国内臨床試験では観察されなかったため頻度不明とした。

注 2)：「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(2)」の項参照。

2) 海外臨床試験

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
過敏症	—	そう痒	—
胃腸障害	下痢、鼓腸放屁、腹痛、便秘、嘔気	白色便、嘔吐	食欲不振
肝胆道系障害	胆石症	—	γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
代謝及び栄養障害	—	—	低血糖、高血糖、Al-P上昇
全身障害	—	疲労感、けん怠感	—
神経系障害	—	頭痛	—
注射部位	疼痛	—	腫脹
その他	—	脱毛	—

(2) 項目別副作用発
現頻度及び臨床
検査値異常一覧

◆国内での先端巨大症・下垂体性巨人症における副作用一覧

MedDRA 有害事象用語	合計 (0~60 週) n=22		第 I / II 相試験 (0~32 週) n=22		長期投与試験 (32~60 週) n=18	
	n (%)		n (%)		n (%)	
全有害事象発現件数	67	(—)	52	(—)	38	(—)
全有害事象発現例数	20	(90.9)	19	(86.4)	14	(77.8)
心臓障害	2	(9.1)	2	(9.1)	0	(0.0)
洞性徐脈	2	(9.1)	2	(9.1)	0	(0.0)
徐脈 NOS	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
胃腸障害	3	(13.6)	2	(9.1)	1	(5.6)
腹部膨満	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
便秘	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
鼓腸	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
嘔気	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
膵臓障害 NOS	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
全身障害および投与局所様態	9	(40.9)	7	(31.8)	4	(22.2)
注射部位硬結	5	(22.7)	3	(13.6)	3	(16.7)
注射部位疼痛	4	(18.2)	4	(18.2)	0	(0.0)
注射部位浮腫	2	(9.1)	1	(4.5)	1	(5.6)
疲労	1	(4.5)	1	(4.5)	1	(5.6)
下肢浮腫	1	(4.5)	1	(4.5)	1	(5.6)
上肢浮腫	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
肝胆道系障害	7	(31.8)	5	(22.7)	5	(27.8)
胆道障害 NOS	3	(13.6)	2	(9.1)	3	(16.7)
胆石症	3	(13.6)	3	(13.6)	1	(5.6)
脂肪肝	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
臨床検査	11	(50.0)	11	(50.0)	7	(38.9)
血中ブドウ糖増加	4	(18.2)	3	(13.6)	4	(22.2)
薬物特異性抗体陽性	3	(13.6)	3	(13.6)	2	(11.1)
血中カルシウム減少	2	(9.1)	2	(9.1)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	(9.1)	2	(9.1)	1	(5.6)
グリコヘモグロビン増加	2	(9.1)	2	(9.1)	2	(11.1)
トリヨードチロニン減少	2	(9.1)	2	(9.1)	0	(0.0)
血中塩化物減少	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
血中ナトリウム減少	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
尿中ブドウ糖陽性	1	(4.5)	1	(4.5)	1	(5.6)
遊離サイロキシン減少	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	1	(4.5)	1	(4.5)	1	(5.6)
代謝および栄養障害	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
糖尿病増悪	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
筋骨格系および結合組織障害	4	(18.2)	3	(13.6)	3	(16.7)
四肢痛	2	(9.1)	0	(0.0)	2	(11.1)
関節痛	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
背部痛	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
筋硬直	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
椎間板ヘルニア	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
頸肩腕症候群	1	(4.5)	1	(4.5)	1	(5.6)
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）	1	(4.5)	1	(4.5)	1	(5.6)
胆嚢の新生物 NOS	1	(4.5)	1	(4.5)	1	(5.6)
神経系障害	3	(13.6)	2	(9.1)	1	(5.6)
手根管症候群	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
頭痛 NOS	1	(4.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
傾眠	1	(4.5)	1	(4.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	3	(13.6)	3	(13.6)	3	(16.7)
腎嚢胞 NOS	3	(13.6)	3	(13.6)	3	(16.7)
皮膚および皮下組織障害	2	(9.1)	2	(9.1)	1	(5.6)
多汗	2	(9.1)	2	(9.1)	1	(5.6)
皮疹 NOS	1	(4.5)	1	(4.5)	1	(5.6)

(NOS : Not Otherwise Specified 「他に特定されない」)

< 外国人データ >

p.50-52 別紙；海外における先端巨大症に対する臨床試験副作用一覧参照

	◆国内での消化管ホルモン産生腫瘍における副作用 消化管ホルモン産生腫瘍（カルチノイド腫瘍）に対する国内臨床試験では、総症例2例に対し、注射部位硬結及び胆石症が1例ずつ認められた。 <外国人データ> p.53 別紙；海外における悪性カルチノイド腫瘍に対する臨床試験副作用一覧参照
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	禁忌及び重大な副作用の項参照 (試験法：該当資料なし)
VIII-9. 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。
VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 (解説) (1) 承認時までの臨床試験及び市販後調査において、妊娠中の投与に関する検討を行なっていないため安全性は確立していない。 (2)「VII-4. 乳汁中への移行性」の項参照
VIII-11. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 (解説) 小児に対する使用経験は少なく、安全性は確立されていない。なお、海外治験及び海外文献において小児に対する本剤の投与が5例報告されており、このうち1例で、腹痛、鼓腸放屁、下痢、などの副作用が認められた。 「XIII-1. 2.小児の下垂体性巨人症に対するサンドスタチンLARの使用経験」の項参照
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
VIII-13. 過量投与	海外において、悪性腫瘍患者に本剤 90mg を 4 週毎に 2 回、2 週毎に 4 回又は 1 週毎に 6 回投与した臨床試験で、副作用として消化管障害（下痢、腹痛等）及び注射部位反応（疼痛、炎症等）が認められたが、重篤なものはなかった。また、海外において、オクトレオチド酢酸塩注射液（皮下注用）をオクトレオチドとして 1.0mg 単回静脈内投与したところ、心拍数の一時的な低下、顔面潮紅、腹部痙直、下痢、空腹感、嘔気がみられたとの報告がある。このような症状が認められた場合には、必要に応じ対症療法を行うこと。 [ノバルティス ファーマ社内資料]

VIII-14. 適用上及び薬剤
交付時の注意
(患者等に留意
すべき必須事項
等)

(1)投与経路

筋肉内のみに投与し、静脈内には投与しないこと。

(2)投与方法

- 1) 注射筒は 5mL のルアーロック式注射筒を用いること。(通常の注射筒を用いた場合、注射針が外れる可能性がある。)
- 2) 注射針は 19 又は 20 ゲージを用いること。
- 3) 筋肉内注射にあたっては下記の点に注意すること。
 - ①注射部位は殿部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。
 - ②繰り返し投与にあたっては左右交互に注射し、同一部位への投与は 3 ヶ月間は行わないこと。
 - ③神経走行部位及び血管内への投与を避けること。
 - ④注射針を刺入した時、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
 - ⑤注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
 - ⑥注射部位をもまないように、患者に指示すること。

(3)専用分散液のアンプルカット時

本剤の専用分散液はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(4)調製方法

- 1)用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。
- 2)懸濁液の粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

(解説)

- (1) 本剤はオクトレオチド酢酸塩を内包したマイクロスフェア型徐放性製剤で、4週間に1回の筋肉内投与で従来のサンドスタチン皮下注用と同様の効果が得られるよう設計されている。また本剤を静脈に投与すると、マイクロスフェアが栓子となって肺などの臓器に塞栓を生じさせることが考えられるため、必ず筋肉内のみの投与とする。
- (2) 1)2) マイクロスフェアの径は大きく注射針内に詰まる危険性があるので、19及び20ゲージの注射針を使用する。投与時注射針が外れないようにルアーロック式注射筒を使用すること。
- (2) 3) ①② 本剤はマイクロスフェアの形で投与局所に長時間とどまる。投与部位への影響を最小にするため殿筋の異なる4箇所1ヵ所に投与し、3ヵ月は同一部位に注射しないこと。
- (2) 3)③④筋肉注射に関する一般的注意に準じて記載。
- (2) 3)⑤国内外臨床試験において報告されているため、注意喚起した。
- (2) 3)⑥注射部位をもむことにより薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため、患者へもまないように指導すること。
- (4)1)懸濁液の粒子が沈降した状態で吸引すると粒子が注射針に詰まるおそれがあるため、懸濁後直ちに使用する。
- 2)泡立てたり激しく振とうしたりすると薬剤が凝集し、投与できなくなることがある。粒子が沈降している場合は、泡立てない程度に再懸濁してから投与する。

※調製及び注射方法については「X III-1. 1.サンドスタチンLAR筋注用の調製および注射方法」の項参照。

VIII-15. その他の注意

- (1) 海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液により消化管ホルモン産生腫瘍の症状が管理されていた患者で症状管理が不可能になり、急激に症状が再発したとの報告がある。
- (2) オクトレオチド酢酸塩製剤を反復投与した患者に、抗オクトレオチド抗体が出現することがある。なお、抗体に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない。
- (3) 本剤により脂肪の吸収が低下する可能性がある。〔海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液の投与中に糞中の脂肪が増加したとの報告がある。〕
- (4) 海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液を投与された患者で、血清ビタミン B₁₂ の低下、シリングテストでの異常値がみられたとの報告がある。

(解説)

- (1) VIP 産生腫瘍患者で急激に症状が再発したとの報告がある。³⁷⁾

＜症例 1＞54 歳男性。VIP 産生腫瘍部分摘出手術後、症状の回復をみていたが下痢を発現したため、サンドスタチン皮下注用を 50 μ g1 日 2 回より投与を開始した。劇的な症状の改善をみたが、11 日後に本剤投与中にもかかわらず水様性下痢を再発した。その後 600 μ g/日まで増量したところ下痢は顕著に減少したが、4 日後には再び悪化した。本剤を 50 μ g/hr、点滴静注したが効果はみられず下痢は依然継続した。脾臓、肝臓、腹膜から腫瘍摘出術後、症状は改善した。

＜症例 2＞48 歳女性。VIP 産生腫瘍部分摘出手術後、下痢の再発をみたためサンドスタチン皮下注用を 100 μ g/日から投与で開始し顕著な改善をみたが再び悪化した。2 日間休薬後再投与したところ、数日間は顕著な改善がみられたが再び悪化した。その後、肝動脈塞栓術を施行したが VIP 値が上昇していたため再度サンドスタチン皮下注用を投与したところ、はじめは改善がみられたが再び悪化した。300 μ g/日まで増量しても VIP 値は高値を示した。

- (2) ラット及びウサギを用いた本剤の毒性試験では、抗体が関与したと考えられるアレルギー所見は確認されていない。また、国内外の臨床試験において、本剤あるいはサンドスタチン皮下注用投与後に抗体陽性となった患者がみられている。しかし同抗体に起因すると考えられる副作用は認められず、また海外の臨床試験において、抗体陽性患者と陰性患者では有効性に差がないことが確認された。

- (3) 海外の文献において、健康成人男性に対しオクトレオチド酢酸塩注射液を投与したとき、糞中の脂肪が増加した報告がある。⁴⁰⁾

- (4) 海外の文献において、先端巨大症患者に対しオクトレオチド酢酸塩注射液を投与したとき、血清ビタミン B₁₂ の低下、シリングテストで異常値がみられた報告がある。⁴¹⁾
シリングテスト：少量の放射性ビタミン B₁₂ を経口投与し、吸収されたビタミン B₁₂ の量を測定する検査。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

マウス、ラット、ウサギ、ネコ、モルモット及びイヌを用いて、オクトレオチドの一般薬理作用を検討した³⁸⁾。
中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系・平滑筋、末梢神経系及び血液等に対する作用を検討した結果を下記に示す。
※一部の毒性試験を除き、サンドスタチン皮下注用の試験結果を記載した。

	試験項目	動物種	例数	投与量	投与経路	試験成績
一般症状及び中枢神経系に対する作用	一般症状 (Irwin 法)	マウス	6	10,100,1000 µg/kg	i.v.	1000µg/kg：警戒性の減少、反応性の低下、自発運動量の減少、チノーゼ及び腹臥姿勢 1～2 時間後にはほとんど消失
					s.c.	1000µg/kg：呼吸抑制 (15 分～1 時間後)
	自発運動に対する作用	マウス	10	10,100,1000 µg/kg	i.v.	1000µg/kg：自発運動量の減少 (0～15 分及び 15～30 分)
					s.c.	10µg/kg：自発運動量の増加 (240～360 分)
	筋弛緩作用 (懸垂法)	マウス	10	10,100,1000 µg/kg	i.v., s.c.	影響なし
	睡眠増強作用 (ヘキソバルビタール睡眠)	マウス	10	10,100,1000 µg/kg	i.v.	1000µg/kg：正向反射消失持続時間延長
					s.c.	100,1000µg/kg：正向反射消失持続時間延長
	抗痙攣作用	マウス	10	10,100,1000 µg/kg	i.v., s.c.	影響なし
					i.v.	1000µg/kg：痙攣発現時間及び死亡時間の延長
	鎮痛作用 (酢酸 Writhing 法)	マウス	10	10,100,1000 µg/kg	i.v.	1000µg/kg：writhing 発現回数の減少
					s.c.	100,1000µg/kg：writhing 発現回数の減少
	体温に対する作用	ラット	6	10,100,1000 µg/kg	i.v.	ほとんど影響なし
					s.c.	10µg/kg：0.5 時間後の体温低下 100,1000µg/kg：影響なし
呼吸・循環器系に対する作用	脳波に対する作用	ウサギ	3	10,100,1000 µg/kg	i.v.	100,1000µg/kg：高振幅徐波化が投与 2～3 分後に出現したが、30 分にはほとんど消失
	脊髄反射に対する作用	ネコ	3	10,100,1000 µg/kg	i.v.	血圧は用量に依存して下降 脊髄反射には影響なし
	呼吸、血圧、心拍数、心電図及び血流量に対する作用	イヌ	3～4	0.1,1,10,100,1000µg/kg	i.v.	血圧は 1µg/kg の用量から下降したが、軽度であり、1000µg/kg でも下降は一過性 心拍数は 1～100µg/kg で軽度減少、1000µg/kg で増加 大腿動脈血流量は 1～100µg/kg で減少、1000µg/kg で減少の後増加 呼吸数は 1～100µg/kg で減少、1000µg/kg で増加 心電図は R-R 間隔の延長以外著変なし
				10,100,1000 µg/kg	s.c.	呼吸、血圧、心拍数及び血流量に影響なし 心電図は 1000µg/kg で R 波高が減少
	摘出心房に対する作用	ラット	4～5	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ g/mL	in vitro	影響なし

	試験項目	動物種	例数	投与量	投与経路	試験成績
自律神経系・平滑筋に対する作用	瞬膜収縮に対する作用	ネコ	5	10,100,1000 μg/kg	i.v.	影響なし
	瞳孔径に対する作用	マウス	10	10,100,1000 μg/kg	i.v., s.c.	影響なし
	消化管輸送能に対する作用	マウス	10	10,100,1000 μg/kg	i.v.	1000μg/kg : 消化管輸送能抑制
					s.c.	影響なし
	胃液分泌に対する作用	ラット	8	10,100,1000 μg/kg	i.v., s.c.	影響なし
	摘出子宮に対する作用	ラット	4~6	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL	<i>in vitro</i>	自発収縮、オキシトシン収縮に対し影響なし
	摘出回腸に対する作用	モルモット	4~7	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ g/mL : アセチルコリン収縮(軽度)、KCl 収縮を抑制 ヒスタミン収縮に影響なし
	摘出気管に対する作用	モルモット	4~5	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL	<i>in vitro</i>	ヒスタミン収縮に作用なし
	摘出輸精管に対する作用	ラット	5	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL	<i>in vitro</i>	ノルアドレナリン収縮に影響なし
	摘出胃に対する作用	ラット	4	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ g/mL : セロトニン収縮を増強したが、10 ⁻⁷ 及び 10 ⁻⁵ g/mL で作用なし
末梢神経系に対する作用	局所麻酔作用	モルモット	5	1,10,100 μg/mL	点眼	影響なし
	横隔膜神経筋に対する作用	ラット	4	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL	<i>in vitro</i>	影響なし
血液に対する作用	血液凝固に対する作用	ラット	10	10,100,1000 μg/kg	i.v.	プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) に影響なし
					s.c.	1000μg/kg : PT 増加 APTT に影響なし
	溶血作用	ラット	5	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL	<i>in vitro</i>	作用なし
	血小板凝集能に対する作用	ウサギ	5	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL	<i>in vitro</i>	ADP による凝集に影響なし
その他の作用	尿排泄に対する作用	ラット	8	10,100,1000 μg/kg	i.v.	尿量に影響なし 100μg/kg : K ⁺ 排泄の軽度増加 (0~6 時間)、10,1000μg/kg では影響なし
					s.c.	尿量に影響なし 100 及び 1000μg/kg : K ⁺ 排泄の軽度増加 (0~6 時間)
	胆汁分泌に対する作用	ラット	5	10,100,1000 μg/kg	i.v.	1000μg/kg : 30~60 分の胆汁分泌量の減少 (30~60 分)
	抗炎症作用	ラット	6	10,100,1000 μg/kg	i.v., s.c.	カラゲニン浮腫に影響なし

IX-2. 毒性

(1) 単回投与
毒性試験

(LAR製剤で実施)

試験系 投与経路・期間	投与量	主な所見・成績
ラット 筋肉内・単回	LAR 製剤 20mg (マイクロスフェア 20mg 中オクトレオチド 1.0mg 含有) /匹またはプラセボ LAR 製剤 20mg/匹	一般状態及び体重に影響なし。死亡は認められず。投与部位に軽度の肉芽腫性の炎症。マイクロスフェアは 75 日までに消失。
	LAR 製剤 40mg (マイクロスフェア 40mg 中オクトレオチド 2.0mg 含有) /匹またはプラセボ LAR 製剤 10mg/匹 ^{*1}	一般状態及び体重に影響なし。投与に起因した死亡は認められず。投与部位に軽度の肉芽腫性の炎症。マイクロスフェアは 75 日までに消失。
ウサギ 筋肉内・単回	LAR 製剤 446.4mg (マイクロスフェア 446.4mg 中オクトレオチド 25mg 含有) /匹またはプラセボ LAR 製剤 446.4mg/匹	一般状態及び体重に影響なし。死亡は認められず。投与部位に軽度の肉芽腫性の炎症。マイクロスフェアは 75 日までに消失。
	LAR 製剤 500mg (マイクロスフェア 500mg 中オクトレオチド 25mg 含有) /匹またはプラセボ LAR 製剤 125mg/匹 ^{*1}	一般状態及び体重に影響なし。死亡は認められず。投与部位に軽度の肉芽腫性の炎症。マイクロスフェアは 75 日までに消失。

*1 : LAR製剤及びプラセボLAR製剤 : マイクロスフェア10mgに対しD・マンニトール2.05mgを含む

LAR製剤を用いたラット及びウサギの単回筋肉内投与試験において、投与部位に軽度の肉芽腫性の炎症が認められたが、マイクロスフェアの消失に伴い投与75日には消失した。

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

(2) 反復投与
毒性試験

(LAR 製剤で実施)

試験系 投与経路・期間	投与量	主な所見・成績
ラット 筋肉内・26 週間 (4 週に 1 回, 計 6 回) +最大 120 日間回復	LAR 製剤 50mg (マイクロスフェア 50mg 中オクトレオチド 2.5mg 含有) /匹またはプラセボ LAR 製剤 50mg/匹	投与に起因した一般状態の異常, 死亡等は認められず。雄で体重増加の抑制。投与部位に肉芽腫性の炎症。回復群の 1 例で投与部位に良性の血管腫が発現。
ラット 筋肉内・24 週間 (4 週に 1 回, 計 6 回) +39 週間回復	LAR 製剤 50mg (マイクロスフェア 50mg 中オクトレオチド 2.5mg 含有) /匹またはプラセボ LAR 製剤 50mg/匹 ^{*1}	投与に起因した一般状態の異常, 死亡は認められず。体重増加の抑制。投与部位の血管腫は認められず。

*1 : LAR 製剤及びプラセボ LAR 製剤 : マイクロスフェア 10mg に対し D・マンニトール 2.05mg を含む

ラットの 26 週間反復筋肉内投与試験において、15 例中 1 例で、投与部位に良性の血管腫が認められた。LAR 製剤投与との関連性を検討する目的で、1 群 50 例の動物を用い、同じ投与方法でラットの 24 週間反復筋肉内投与試験を実施したが、投与部位において血管腫等の腫瘍性の変化は認められなかったことから、投与部位の血管腫は LAR 製剤投与によるものではなく偶発的なものであると考えられた。また、ヒトでは、国内および海外の臨床試験、ならびに海外の市販後において血管腫の報告例は確認されていない。

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

(3) 生殖発生
毒性試験

オクトレオチドの生殖発生毒性をラット及びウサギを用いて評価した。
各生殖試験において、本薬の薬理作用であるGH分泌抑制によると考えられる親動物の体重の増加抑制及び親動物を介すると考えられる出生児の体重の増加抑制、軽度の発育遅延などが高用量で認められた。ラット及びウサギにおける器官形成期投与試験において、胚致死作用、催奇形性は認められなかった。さらに、ラットにおける各試験で次世代の生殖能力への影響は認められなかった。

試験項目	試験系	投与経路・期間	投与量* (mg/kg)	主な所見・成績	無毒性量 (mg/kg)
交配前・ 妊娠期及 び授乳期 投与試験	雄ラット	腹腔内・交配前9 週間～母動物の 分娩終了	0.02,0.1,1	1mg/kg：雄親動物の体 重増加抑制	雄親動物：1 胎児・出生児：1
	雌ラット	皮下・交配前2週 間～妊娠21日 もしくは分娩後 21日まで	0.02,0.1,1	1mg/kg：母動物の投与 部位の脱毛、母動物の 体重増加抑制、胎児体 重低下、0.1mg/kg以 上：出生児体重(雄)の低 下	母動物：1 胎児・出生児： 0.02
器官形成 期投与試験	ラット	皮下・ 妊娠7～17日	0.02,0.2,2	2mg/kg：母動物の体重 増加抑制	母動物、胎児：2
	ラット	静脈内・ 妊娠6～15日 (出生前)	0.01,0.1,1	所見なし	母動物、胎児：1
	ラット	静脈内・ 妊娠6～15日 (出生後)	0.01,0.1,1	1mg/kg：母動物の体重 増加抑制、出生児の形 態的発達遅延、 0.1mg/kg：出生児体重 低下	母動物：1 出生児：0.01
	ウサギ	静脈内・ 妊娠6～18日	0.01,0.1,1	1mg/kg：母動物の体重 増加抑制	母動物、胎児：1
周産期及 び授乳期 投与試験	ラット	皮下・妊娠15日 ～分娩後21日	0.02,0.1,1	0.1mg/kg以上：出生児 の体重増加抑制、 1mg/kg：出生児の精巣 下降遅延	母動物：1 出生児：0.02

*：オクトレオチド酢酸塩の投与量はオクトレオチド換算

[ノバルティス ファーマ社内資料]

(4) その他の
特殊毒性

1. 遺伝毒性試験

オクトレオチドによる遺伝毒性は認められなかった。

〔復帰突然変異試験（ネズミチフス菌、大腸菌）、小核試験（マウス）、不定期DNA合成試験（雄マウス精子頭部、in vivo）、染色体異常試験（ヒトリンパ球）〕

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

2. がん原性試験

試験系	投与経路・期間	投与量 (mg/kg) *	主な所見・成績
マウス	皮下・ 雄97－98週間 雌84－85週間	0.1,0.4,1.2,2.0	死亡率、腫瘍の発生率・種類で、対照群との差はみられず、マウスにおいてがん原性を示さなかった。
ラット	皮下・ 116週間	0.08,0.24,0.8, 1.25	投与群で投与部位の皮下肉腫の発生頻度が増加したが、反復投与による刺激によるもので、オクトレオチド酢酸塩による直接的な催腫瘍性ではないと考えられた。

*：オクトレオチド酢酸塩の投与量はオクトレオチド換算

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

3. 局所刺激性試験

LAR製剤投与による局所への影響を、反復毒性試験にて評価している。

（IX. 非臨床試験に関する項目 2. (2)反復投与毒性試験の項参照）

4. 抗原性試験

オクトレオチドによる抗原性は認められないか、あるとしても弱い。（マウス、ウサギ、モルモット）

〔ノバルティス ファーマ社内資料〕

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3 年（包装に表示の使用期限内に使用すること）
X-2. 貯法・保存条件	遮光し、2～8℃に保存すること
X-3. 薬剤取扱い上の注意点	注意－医師等の処方せんにより使用すること
X-4. 承認条件	該当しない
X-5. 包装	サンドスタチン LAR 筋注用 10mg 1 バイアル 専用分散液（2mL アンプル）添付 サンドスタチン LAR 筋注用 20mg 1 バイアル 専用分散液（2mL アンプル）添付 サンドスタチン LAR 筋注用 30mg 1 バイアル 専用分散液（2mL アンプル）添付
X-6. 同一成分・同効薬	サンドスタチン皮下注用
X-7. 国際誕生年月日	1987 年 12 月
X-8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	輸入承認年月日：2004 年 4 月 23 日 承認番号：サンドスタチン LAR 筋注用 10mg；21600AMY00077000 サンドスタチン LAR 筋注用 20mg；21600AMY00078000 サンドスタチン LAR 筋注用 30mg；21600AMY00079000
X-9. 薬価基準収載年月日	2004 年 6 月 18 日
X-10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
X-12. 再審査期間	◆消化管ホルモン産生腫瘍：2004 年 4 月 23 日～2010 年 4 月 22 日 ◆先端巨大症・下垂体性巨人症：2004 年 4 月 23 日～2010 年 4 月 22 日
X-13. 長期投与の可否	該当しない
X-14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	サンドスタチン LAR 筋注用 10mg；2499403E1020 サンドスタチン LAR 筋注用 20mg；2499403E2027 サンドスタチン LAR 筋注用 30mg；2499403E3023
X-15. 保険給付上の注意	本製剤は、C101 在宅自己注射指導管理料で厚生労働大臣が定める注射薬の該当成分であるソマトスタチンアナログに該当するが、専用分散液に用時懸濁して用いる製剤であり、また、用法が 4 週毎に殿部筋肉内に注射するものであることなどから、在宅自己注射に使用することは適さない製剤であることに留意されたい。 （保医発第 0618001 号：平成 16 年 6 月 18 日付）

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献No. |
|--|-------------|
| 1) "Therapeutic Drugs second edition, 1999" edit. Dolley, C. Churchill Livingstone pp.04-07 | (SASS00134) |
| 2) 千原和夫：間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成14年度総括・分担研究報告書 pp.126-129, 2003年 | (SASS00222) |
| 3) 社内資料：末端肥大小・下垂体巨人症患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 | (SASU00019) |
| 4) 社内資料：消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 | (SASU00020) |
| 5) 社内資料：先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 | (SASU00021) |
| 6) 社内資料：先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 | (SASU00022) |
| 7) 社内資料：悪性カルチノイド症候群を対象とした海外第Ⅲ相試験 | (SASU00023) |
| 8) 社内資料：末端肥大症・下垂体性巨人症患者を対象とした国内長期投与試験 | (SASU00026) |
| 9) 社内資料：消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした国内長期投与試験 | (SASU00027) |
| 10) Bauer, W. et al. : Life Sci. 31, 1133-1140, 1982 | (SASM0001A) |
| 11) Chanson, P. et al. : Clin. Pharmacokinetics 25, 375-391, 1993 | (SASM02659) |
| 12) Lamberts, S.W.J. et al. : N. Engl. J. Med. 334, 246-254, 1996 | (SASM03585) |
| 13) 前田征洋ほか：日本内科学会雑誌 77, 86-90, 1988 | (SASJ00074) |
| 14) 吉岡光明ほか：日本内科学会雑誌 77, 1276-1277, 1988 | (SASJ00079) |
| 15) Kvolz, L.K. et al. : N. Engl. J. Med. 315, 663-666, 1986 | (SASM0155A) |
| 16) 福島英生ほか：日本内分泌学会雑誌 64, 666-676, 1988 | (SASJ00095) |
| 17) 島津 章ほか：日本内分泌学会雑誌 65, 640-652, 1989 | (SASJ00164) |
| 18) Lamberts, S.W.J. et al. : Clin. Endocrinol. 27, 11-23, 1987 | (SASM00288) |
| 19) Tulipano, G. et al. : Neuroendocrinology 73(5), 344-351, 2001 | (SASS00271) |
| 20) Reubi, J.C. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 84(8), 2942-2950, 1999 | (SASS00269) |
| 21) Kumar, U. et al. : Diabetes 48(1), 77-85, 1999 | (SASS00270) |
| 22) Pless, J. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 21(S119), 54-64, 1986 | (SASM0001D) |
| 23) 八木啓行ほか：Peptide Hormones in Pancreas 8, 191-197, 1988 | (SASJ00118) |
| 24) Maton, P.N. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 21(S119), 181-186, 1986 | (SASM0089A) |
| 25) 社内資料：先端巨大症・下垂体性巨人症患者における薬物動態成績 | (SASU00012) |
| 26) 社内資料：外国人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者における薬物動態成績 | (SASU00013) |
| 27) 社内資料：胆嚢摘出の既往のある外国人健康成人における薬物動態 | (SASU00025) |
| 28) 社内資料：外国人の悪性カルチノイド症候群患者における薬物動態成績 | (SASU00014) |
| 29) 社内資料：外国人健康成人における薬物動態パラメータ | (SASU00015) |
| 30) 社内資料：ヒトにおける血漿タンパク結合及び血球移行性 | (SASU00017) |
| 31) Fassnacht, M. et al. : Clin. Endocrinol. 55(3), 411-415, 2001 | (SASM05360) |
| 32) 社内資料：外国人健康成人における尿中排泄率 | (SASU00016) |
| 33) 社内資料：胆管挿入ラットにおける放射能及び未変化体の排泄 | (SASU00018) |
| 34) Scarpignato, C. et al. : "Octreotide" edit: Scarpignato C. From Basic Science to Clinical Medicine (Series: Progress in Basic and Clinical Pharmacology; P. Lomax et al. (eds); Vol.10). Basel: Karger, pp.296-309, 1996 | (SASM03900) |
| 35) Landgraf, R. et al. : Transplant. 44, 724-725, 1987 | (SASM00291) |
| 36) Stratta, R.J. et al. : Am. J. Surgery 166, 598-605, 1993 | (SASM02728) |
| 37) Koelz, A. et al. : Gastroenterology 92, 527-531, 1987 | (SASM00237) |
| 38) 妹尾直樹ほか：薬理と治療 15, 3191-3220, 1987 | (SASJ00036) |
| 39) Fløgstad, A.K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 79(2), 461-465, 1994 | (SASM02979) |
| 40) Witt, K. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 24(10), 1248-1252, 1989 | (SASM00991) |
| 41) Plöckinger, U. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 71(6), 1658-1662, 1990 | (SASM01360) |

X I -2. その他の参考文献

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは一部異なる。

【効能又は効果】

1. 下記疾患に伴う諸症状の改善
消化管ホルモン産生腫瘍（VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）
2. 下記疾患における成長ホルモン、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、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

【用法及び用量】

1. 消化管ホルモン産生腫瘍
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与する。ただし、初回投与後2週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。
2. 先端巨大症・下垂体性巨人症
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は病態に応じて10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。

◆米国

販売名（会社名）	発売年	剤形
Sandostatin LAR® Depot （ノバルティスファーマ）	1998 年	注射剤 バイアル 10mg、20mg、30mg
効能・効果（要約）	用法・用量（要約）	
	Sandostatin LAR® Depot は Sandostatin® 注射液の有効性・忍容性が認められた患者の長期維持療法を適応とする。 Sandostatin LAR® Depot は分散された直後に投与しなければならない。Sandostatin LAR® Depot は 4 週毎に殿部筋肉内に投与し、絶対に静脈内及び皮下に投与してはならない。 透析を必要とする腎不全患者では、維持用量の調節が必要となることがある。	
先端巨大症： （外科的処置、下垂体放射線治療による治療で効果が不十分もしくは施行困難な患者の GH 及び IGF-I を低下させる。）	1. 現在オクトレオチド酢酸塩の投与を受けていない患者 Sandostatin® 注射液による投与から開始し、初期用量は1回50µgを1日3回皮下投与する。低用量から投与することで、消化器症状に対する順応性が得られる可能性がある。通常は100～200µg1日3回で有効であるが、500µg1日3回（最大用量）を必要とすることがある。オクトレオチドの忍容性を判定するためにはSandostatin® 注射液を2週間以上皮下投与する必要があり、GH 及び IGF-I 濃度から有効性、忍容性が確認された患者は Sandostatin LAR® Depot に切り替えることができる。 2. 現在 Sandostatin® 注射液の投与を受けている患者 Sandostatin LAR® Depot に切り替えて、20mg を4週毎に3ヵ月間殿部筋肉内に投与する。3ヵ月投与した後、その投与量を維持するかGH、IGF-I 及び臨床症状に応じて10～40mg の用量を増減する。下垂体に対する放射線治療を受けた患者では疾患の活動性を評価するため毎年約8週間投与を中止する必要がある。	

カルチノイド腫瘍及び VIP 産生腫瘍（VIPomas）： （疾患に伴う下痢、紅潮など諸症状 の改善）	1.現在オクトレオチド酢酸塩の投与を受けていない患者 Sandostatin®注射液による投与から開始する。カルチノイド腫瘍患者は治療開始から2週間は100～600µg/日を2～4回に分けて投与する（平均300µg/日）。VIP産生腫瘍患者は治療開始から2週間は200～300µg/日を2～4回に分けて投与することが推奨される（150～750µg/日）。Sandostatin®注射液は少なくとも2週間継続投与する必要がある、その後有効性・忍容性が確認された患者はSandostatin LAR®Depotに切り替えることができる。 2.現在Sandostatin®注射液の投与を受けている患者 Sandostatin LAR®Depotに切り替えて、20mgを4週毎に2ヵ月間殿部筋肉内に投与する。血清中オクトレオチドの濃度を治療有効濃度にするため、Sandostatin LAR®Depotの初回投与後に切り替える以前と同用量のSandostatin®注射液を少なくとも2週間皮下投与する必要がある。2ヵ月間投与した後、臨床症状に応じて10～30mgの用量を増減する。
---	--

サンドスタチン LAR は先端巨大症及び消化管ホルモン産生腫瘍を適応症として世界 71 ヲ国（2004 年 1 月現在）で承認されている。

XIII. 備考

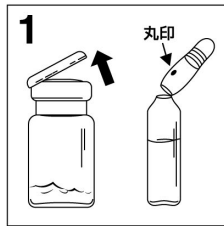
XIII-1. その他の関連資料

1. サンドスタチン LAR 筋注用の調製および注射方法

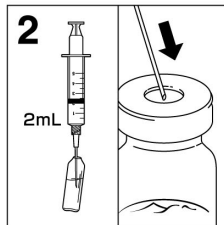
サンドスタチン®LAR®筋注用の調製および注射方法

準 備

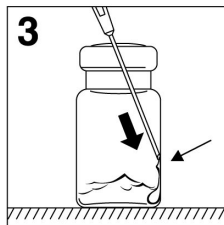
5mLのルアーロック式注射器と注射針（19または20ゲージ）2本（さらに予備の針を数本）を準備し、遮光し、冷所に保存されていたサンドスタチン®LAR®筋注用（バイアル）および専用分散液（アンプル）を30～60分室温で静置し、内容物を室温に戻して下さい。



バイアルのキャップを取り除き、バイアルの底を机などに軽く打ちつけ、中の粉末状の薬剤が底に平らに溜まるようにして下さい。アンプルはカット部分をエタノール綿等で拭いてから、丸印を手前にして、後ろに向かって首の部分をカットして下さい。



注射針（19または20ゲージ）を5mLルアーロック式注射器に取りつけて下さい。アンプル内の専用分散液全てを注射器で吸引し、正確に2mLに合わせて下さい。バイアルを机などの上に置いて、エタノール綿等でバイアルの上面を拭き、注射針をバイアルのゴム栓の中心部に差し込んで下さい。

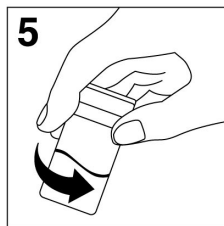


粉末状の薬剤を乱さないよう専用分散液をバイアルの内壁に伝わせて、静かにゆっくり注入して下さい。



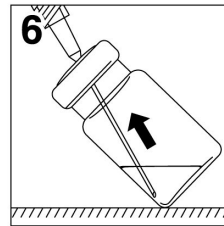
専用分散液が粉末状の薬剤全体に浸透するまでバイアルを静置して下さい（約2～5分間）。

※専用分散液が浸透するまでバイアルを振とうしたり、逆さにしたりしないで下さい。ドライスポット（専用分散液が浸透していない部分）がある場合は、そのまま静置を続けて30秒毎に消失を確認して下さい。

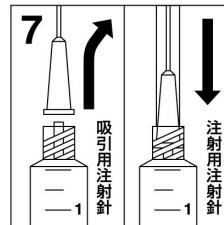


専用分散液が完全に浸透したら、均質な乳状になるように30～60秒間おだやかにまわして（液がはねたり、泡が立たない程度）攪拌して下さい。

※絶対にバイアルを激しく振とうしたり、逆さにしないで下さい。薬剤が凝集して投与できなくなります。

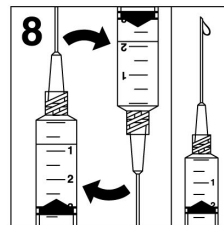


注射筒に2mLの空気を入れてから注射針をバイアルのゴム栓に差し込み、バイアル内に2mLの空気を入れて下さい。針先をバイアルの底につけずに、机などの上でバイアルを45度に傾け、内容物を注射筒内にゆっくりと吸引して下さい。バイアル内に少量の薬剤が残ることがありますが、その分を考慮して充填してあります。※絶対にバイアルを逆さにして吸引しないで下さい。



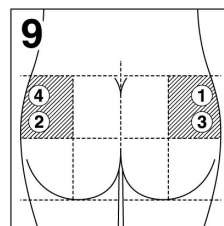
吸引後、ただちに使用していた注射針を取り外し、新しい注射用注射針（19または20ゲージ）に取り替えて下さい。

※この時までに、患者さんには側臥位の姿勢で待機してもらして下さい。



注射するまで薬剤の均質な懸濁を維持するため、おだやかに注射器の転倒を絶えず繰り返して下さい。注射器内の空気を抜き、ただちに注射して下さい。

※転倒を繰り返す際には、注射筒内に1mL程度の空気を入れて薬剤を攪拌できるようにして下さい。



坐骨神経を避けるため、臀部を4分割し、その上外側1/4の部位（①～④）の1ヶ所に注射針を刺して下さい。注射針を刺した部位に激痛やしびれがないかを患者さんに聞いてから、ブランジャー（内筒）を一旦引いて血液が逆流しないことを確認して下さい。血液が逆流した場合は、別の部位に注射して下さい。注射後は針を抜き、エタノール綿等で注射部位を押さえて下さい。注射部位はもまないで下さい。

※側臥位の姿勢で注射して下さい。
※注射部位は図中の①→②→③→④→①のように、ローテーションしながら左右臀部に交互に筋肉内注射し、同一部位への注射は3カ月間行わないで下さい。
※ブランジャーの押し方が強すぎると、懸濁液が沈殿して注射針が詰まるおそれがあります。
※注射針が詰まった場合は、ただちに予備の注射針に交換し、注射器を数回転倒して攪拌した後、残りの薬剤を別の部位に注射して下さい。

サンドスタチン®LAR®は臀部の筋肉内のみに注射し、股筋以外の部位や、皮下あるいは静脈内には絶対に注射しないで下さい。

※1回に40mgを投与する場合は、上記投与部位①～④の1箇所、20mg製剤を2回にわけて投与して下さい。2回投与する場合は、1回目の注射を終えてから2回目の調製を行い、注射針を刺す位置は1回目より少しずらして下さい。

2. 小児の下垂体性巨人症に対するサンドスタチンLARの使用経験

性別	治験・ 投与開始 時の年齢	治療	血清 GH 濃度 (投与前→投与後)	血清 IGF- I 濃度 (投与前→ 投与後)	副作用
男性	7.1 歳 ¹⁾	サンドスタチン LAR 10mg/4wk	記載なし	記載なし	副作用なし、忍 容性良好
男性*	8 歳 ²⁾	サンドスタチン LAR 20mg/4wk	記載なし	467→ 278ng/mL	副作用に関する 記載なし
女性	12 歳 ³⁾	サンドスタチン LAR 20mg/4wk	2.9→2.9ng/mL (サンドスタチン 皮下注用投与時)	記載なし	副作用に関する 記載なし
女性	14 歳 ⁴⁾	サンドスタチン LAR 30mg/60d → 40mg/4wk → 30mg/4wk	60.133→ 0.52ng/mL	1190.2→ 285ng/mL (投与後正常化)	副作用として腹痛、 鼓腸放屁、下痢、消化不良、 嘔気、痙直、アルトロバチー、 女性乳房痛、神経過敏(症)
女性	15.5 歳 ⁵⁾	サンドスタチン LAR 20mg/4wk → 30mg/4wk カベルゴリン 0.75mg×2/wk	17ng/mL→正常化 (投与後の測定値 記載なし)	1171ng/mL→ 正常化 (投与後の測定 値記載なし)	副作用なし、忍 容性良好

*McCune-Albright症候群合併例

- 1) Drimmie, F.M. et al. : Clin. Endocrinol. 53, 535-538, 2000 [SASM05216]
2) Zumkeller, W. et al. : J. Pediatric Endocrinol. Metab. 14, 553-559, 2001 [SASM05383]
3) Boulis, N. M. et al. : Pituitary 3, 185-188, 2000 [SASM05433]
4) ノバルティスファーマ社 社内資料 [SASU00021]
5) Maheshwari, H.G. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 85, 3409-3416, 2000 [SASM05152]

別紙；海外における先端巨大症に対する臨床試験副作用一覧（その①）

WHO 有害事象用語	例数（％） （n=261） （10mg、20mg または 30mg 投与）		発現時用量別*									
			10mg (n=57)		20mg (n=233)		30mg (n=129)		40mg (n=25)		60mg (n=7)	
副作用発現例数	172	(65.9)	23	(40.4)	130	(55.8)	91	(70.5)	15	(60.0)	1	(14.3)
適用部位障害	42	(16.1)	2	(3.5)	26	(11.2)	19	(14.7)	5	(20.0)	0	(0.0)
注射部疼痛	37	(14.2)	2	(3.5)	22	(9.4)	18	(14.0)	5	(20.0)	0	(0.0)
注射部反応	10	(3.8)	0	(0.0)	5	(2.1)	5	(3.9)	1	(4.0)	0	(0.0)
注射部腫脹	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般的全身障害	33	(12.6)	2	(3.5)	21	(9.0)	15	(11.6)	3	(12.0)	0	(0.0)
疲労	8	(3.1)	1	(1.8)	3	(1.3)	5	(3.9)	1	(4.0)	0	(0.0)
疼痛	6	(2.3)	0	(0.0)	5	(2.1)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
無力症	4	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮腫	5	(1.9)	0	(0.0)	5	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
腫瘍 NOS	4	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(2.3)	1	(4.0)	0	(0.0)
倦怠（感）	3	(1.1)	1	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
背（部）痛	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
ほてり	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過量	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
手術	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(4.0)	0	(0.0)
腹部腫脹	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
事故外傷	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼瞼障害 NOS	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪性（過）高熱	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査値異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
心・血管障害（一般）	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
中枢・末梢神経系障害	42	(16.1)	3	(5.3)	21	(9.0)	24	(18.6)	1	(4.0)	0	(0.0)
痙直	12	(4.6)	0	(0.0)	6	(2.6)	8	(6.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
めまい	13	(5.0)	2	(3.5)	5	(2.1)	6	(4.7)	1	(4.0)	0	(0.0)
頭痛	12	(4.6)	0	(0.0)	5	(2.1)	8	(6.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
眩暈	4	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
異常感覚	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
両下腿痙直	2	(0.8)	1	(1.8)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
運動過多	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
知覚減退	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	5	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.9)	3	(2.3)	3	(12.0)	0	(0.0)
成長ホルモン過剰産生	4	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(1.6)	3	(12.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下（症）	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

*：用量が変更されるため、例数は重複している。

（承認時までの社内集計）

注）本剤の先端巨大症・下垂体性巨人症に対する国内での承認用量は、10,20,30mg を 4 週毎に投与するが 30mg で効果が不十分な場合に限り 40mg まで増量できる。

別紙；海外における先端巨大症に対する臨床試験副作用一覧（その②）

WHO 有害事象用語	例数 (%) (n=261) (10mg、20mg または 30mg 投与)		発現時用量別*									
			10mg (n=57)		20mg (n=233)		30mg (n=129)		40mg (n=25)		60mg (n=7)	
消化管障害	121	(46.4)	16	(28.1)	87	(37.3)	66	(51.2)	9	(36.0)	1	(14.3)
下痢	88	(33.7)	5	(8.8)	57	(24.5)	54	(41.9)	7	(28.0)	1	(14.3)
鼓腸放屁	62	(23.8)	10	(17.5)	31	(13.3)	37	(28.7)	7	(28.0)	0	(0.0)
腹痛	63	(24.1)	7	(12.3)	35	(15.0)	34	(26.4)	3	(12.0)	0	(0.0)
便秘	24	(9.2)	4	(7.0)	10	(4.3)	10	(7.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔気	16	(6.1)	2	(3.5)	9	(3.9)	9	(7.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	9	(3.4)	1	(1.8)	3	(1.3)	6	(4.7)	2	(8.0)	0	(0.0)
変色便	11	(4.2)	0	(0.0)	6	(2.6)	6	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂肪便	12	(4.6)	3	(5.3)	3	(1.3)	6	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	9	(3.4)	1	(1.8)	3	(1.3)	5	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
しぶり（腹）	7	(2.7)	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腸炎	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	3	(1.1)	1	(1.8)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
おくび	2	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(4.0)	0	(0.0)
食欲不振	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃食道逆流	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)
直腸出血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝臓・胆管系障害	44	(16.9)	4	(7.0)	23	(9.9)	22	(17.1)	3	(12.0)	0	(0.0)
胆石症	32	(12.3)	2	(3.5)	16	(6.9)	18	(14.0)	2	(8.0)	0	(0.0)
胆嚢疾患	17	(6.5)	2	(3.5)	7	(3.0)	9	(7.0)	3	(12.0)	0	(0.0)
胆道痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ-GTP 上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝細胞性障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(0.4)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血清 AST(GOT)上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血清 ALT(GPT)上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝・栄養障害	12	(4.6)	0	(0.0)	9	(3.9)	5	(3.9)	3	(12.0)	0	(0.0)
体重増加	4	(1.5)	0	(0.0)	4	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血糖	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血糖	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(4.0)	0	(0.0)
アルカリフォスファターゼ上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(4.0)	0	(0.0)
クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耐糖能異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
高コレステロール血症	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
高脂血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)
ビタミン欠乏（症）	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肥満（症）	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)
筋・骨格系障害	11	(4.2)	0	(0.0)	7	(3.0)	4	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋（肉）痛	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
アルトロパチー	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
背（部）痛	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋脱力	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
疼痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

*：用量が変更されるため、例数は重複している。

（承認時までの社内集計）

注）本剤の先端巨大症・下垂体性巨人症に対する国内での承認用量は、10,20,30mg を 4 週毎に投与するが 30mg で効果が不十分な場合に限り 40mg まで増量できる。

別紙；海外における先端巨大症に対する臨床試験副作用一覧（その③）

WHO 有害事象用語	例数 (%) (n=261) (10mg、20mg または 30mg 投与)		発現時用量別*									
			10mg (n=57)		20mg (n=233)		30mg (n=129)		40mg (n=25)		60mg (n=7)	
血小板・出血凝血障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血腫	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	12	(4.6)	0	(0.0)	6	(2.6)	6	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経過敏（症）	4	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠	3	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
健忘（症）	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲不振	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
多幸症	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠（症）	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球障害	7	(2.7)	1	(1.8)	4	(1.7)	2	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	7	(2.7)	1	(1.8)	4	(1.7)	2	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
VB12 欠乏性貧血	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
赤血球異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
女性生殖（器）障害	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
女性乳房痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経中間期出血	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
非産褥性乳汁分泌	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
男性生殖（器）障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インポテンス	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
抵抗機構障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
膿瘍	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
フレグモニー(蜂巣炎、 蜂窩織炎) (注射部)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器系障害	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	18	(6.9)	2	(3.5)	9	(3.9)	8	(6.2)	1	(4.0)	0	(0.0)
脱毛（症）	5	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒（症）	4	(1.5)	1	(1.8)	1	(0.4)	2	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
多汗	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
多毛（症）	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.8)	1	(4.0)	0	(0.0)
紅斑性発疹	3	(1.1)	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ざ瘡	1	(0.4)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	1	(0.4)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚疾患	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
泌尿器系障害	3	(1.1)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
多尿	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿失禁	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管（心臓外）障害	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
静脈痛	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
視覚障害	2	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼痛	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
流涙異常	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球・網内系障害	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少（症）	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

*：用量が変更されるため、例数は重複している。

（承認時までの社内集計）

注）本剤の先端巨大症・下垂体性巨人症に対する国内での承認用量は、10,20,30mg を 4 週毎に投与するが 30mg で効果が不十分な場合に限り 40mg まで増量できる。

別紙；海外における悪性カルチノイド腫瘍に対する臨床試験副作用一覧

WHO 有害事象用語	例数 (%) (n=92)	
副作用発現例数	43	(46.7)
適用部位障害	8	(8.7)
注射部反応	4	(4.3)
注射部炎症	3	(3.3)
注射部腫脹	1	(1.1)
皮膚結節	1	(1.1)
自律神経系障害	1	(1.1)
多汗	1	(1.1)
一般的全身障害	10	(10.9)
倦怠 (感)	4	(4.3)
発熱	2	(2.2)
疲労	2	(2.2)
無力症	1	(1.1)
体重減少	1	(1.1)
悪寒	1	(1.1)
心・血管障害 (一般)	2	(2.2)
高血圧	1	(1.1)
二次性浮腫	1	(1.1)
中枢・末梢神経系障害	4	(4.3)
めまい	2	(2.2)
頭痛	1	(1.1)
眩暈	1	(1.1)
内分泌障害	1	(1.1)
甲状腺機能低下 (症)	1	(1.1)
消化管障害	26	(28.3)
便秘	9	(9.8)
鼓腸放屁	8	(8.7)
腹痛	7	(7.6)
嘔気	5	(5.4)
下痢	4	(4.3)
消化不良	2	(2.2)
脂肪便	2	(2.2)
しぶり (腹)	1	(1.1)
胃炎	1	(1.1)
痔核	1	(1.1)
嘔吐	1	(1.1)
口内炎	1	(1.1)
心拍数・心リズム障害	1	(1.1)
心悸亢進	1	(1.1)

肝臓・胆管系障害	12	(13.0)
胆石症	11	(12.0)
胆道炎	1	(1.1)
胆嚢炎	1	(1.1)
胆嚢疾患	1	(1.1)
代謝・栄養障害	1	(1.1)
高カリウム血症	1	(1.1)
筋・骨格系障害	4	(4.3)
背 (部) 痛	3	(3.3)
両下腿痙直	1	(1.1)
痙直	1	(1.1)
精神障害	1	(1.1)
うつ病	1	(1.1)
男性生殖 (器) 障害	1	(1.1)
インポテンス	1	(1.1)
呼吸器系障害	2	(2.2)
咳	1	(1.1)
呼吸困難	1	(1.1)
気管支炎	1	(1.1)
皮膚・皮膚付属器障害	4	(4.3)
発疹	3	(3.3)
脱毛 (症)	1	(1.1)
その他の特殊感覚障害	1	(1.1)
味覚倒錯	1	(1.1)
泌尿器系障害	1	(1.1)
腎結石	1	(1.1)

(承認時までの調査)



ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30 〒106-8618

Z6LAR04 (N001) 30TP
2009 年 6 月作成