

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2018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
オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤

サンドスタチン[®]LAR[®]筋注用キット 10mg
サンドスタチン[®]LAR[®]筋注用キット 20mg
サンドスタチン[®]LAR[®]筋注用キット 30mg
Sandostatin[®]LAR[®] kit for i.m. injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	サンドスタチンLAR筋注用キット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筋注用キット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筋注用キット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）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年2月14日 薬価基準収載年月日：2014年6月20日 販売開始年月日：2014年6月30日
製造販売（輸入）・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
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

®:登録商標

本IFは2020年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	10
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	10
I-2 製品の治療学的特性	2	(3) 予備容量	10
I-3 製品の製剤学的特性	3	(4) 容器の材質	10
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	3	IV-11 別途提供される資材類	10
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	IV-12 その他	10
(1) 承認条件	3		
(2) 流通・使用上の制限事項	3		
I-6 RMPの概要	3		
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	11
II-1 販売名	4	V-1 効能又は効果	11
(1) 和名	4	V-2 効能又は効果に関連する注意	11
(2) 洋名	4	V-3 用法及び用量	12
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	12
II-2 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
(1) 和名 (命名法)	4	V-4 用法及び用量に関連する注意	13
(2) 洋名 (命名法)	4	V-5 臨床成績	13
(3) システム	4	(1) 臨床データパッケージ	13
II-3 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	13
II-4 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	14
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	4	(4) 検証的試験	15
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1) 有効性検証試験	15
		2) 安全性試験	18
		(5) 患者・病態別試験	18
		(6) 治療的使用	18
		1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定 使用成績調査、使用成績比較調査)、製 造販売後データベース調査、製造販売後 臨床試験の内容	18
		2) 承認条件として実施予定の内容又は実施 した調査・試験の概要	19
		(7) その他	19
III. 有効成分に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	20
III-1 物理化学的性質	5	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
(1) 外観・性状	5	VI-2 薬理作用	21
(2) 溶解性	5	(1) 作用部位・作用機序	21
(3) 吸湿性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	(3) 作用発現時間・持続時間	26
(5) 酸塩基解離定数	5		
(6) 分配係数	5		
(7) その他の主な示性値	5	VII. 薬物動態に関する項目	27
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII-1 血中濃度の推移	27
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	7	(1) 治療上有効な血中濃度	27
		(2) 臨床試験で確認された血中濃度	27
		(3) 中毒域	32
		(4) 食事・併用薬の影響	32
		VII-2 薬物速度論的パラメータ	33
		(1) 解析方法	33
		(2) 吸収速度定数	33
		(3) 消失速度定数	33
		(4) クリアランス	33
		(5) 分布容積	33
		(6) その他	33
		VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	33
		(1) 解析方法	33
		(2) パラメータ変動要因	33
IV. 製剤に関する項目	8		
IV-1 剤形	8		
(1) 剤形の区別	8		
(2) 製剤の外観及び性状	8		
(3) 識別コード	8		
(4) 製剤の物性	8		
(5) その他	8		
IV-2 製剤の組成	9		
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	9		
(2) 電解質等の濃度	9		
(3) 熱量	9		
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	9		
IV-4 力価	9		
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	9		
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	9		
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	10		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	10		
IV-9 溶出性	10		
IV-10 容器・包装	10		

VII-4	吸収	33	(2) 反復投与毒性試験	47
VII-5	分布	33	(3) 遺伝毒性試験	48
	(1) 血液-脳関門通過性	33	(4) がん原性試験	48
	(2) 血液-胎盤関門通過性	33	(5) 生殖発生毒性試験	48
	(3) 乳汁への移行性	34	(6) 局所刺激性試験	48
	(4) 髄液への移行性	34	(7) その他の特殊毒性	48
	(5) その他の組織への移行性	34	X. 管理的事項に関する項目	49
	(6) 血漿蛋白結合率	35	X-1 規制区分	49
VII-6	代謝	35	X-2 有効期間	49
	(1) 代謝部位及び代謝経路	35	X-3 包装状態での貯法	49
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、 寄与率	35	X-4 取扱い上の注意	49
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35	X-5 患者向け資材	49
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	35	X-6 同一成分・同効薬	49
VII-7	排泄	36	X-7 国際誕生年月日	49
VII-8	トランスポーターに関する情報	36	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	49
VII-9	透析等による除去率	36	X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	49
VII-10	特定の背景を有する患者	36	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	49
VII-11	その他	36	X-11 再審査期間	49
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		37	X-12 投薬期間制限に関する情報	50
VIII-1	警告内容とその理由	37	X-13 各種コード	50
VIII-2	禁忌内容とその理由	37	X-14 保険給付上の注意	50
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	37	XI. 文献	51
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	37	XI-1 引用文献	51
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	37	XI-2 その他の参考文献	52
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	38	XII. 参考資料	53
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	38	XII-1 主な外国での発売状況	53
	(2) 腎機能障害患者	38	XII-2 海外における臨床支援情報	56
	(3) 肝機能障害患者	38	XIII. 備考	59
	(4) 生殖能を有する者	38	その他の関連資料	59
	(5) 妊婦	38		
	(6) 授乳婦	39		
	(7) 小児等	39		
	(8) 高齢者	39		
VIII-7	相互作用	39		
	(1) 併用禁忌とその理由	39		
	(2) 併用注意とその理由	39		
VIII-8	副作用	40		
	(1) 重大な副作用と初期症状	40		
	(2) その他の副作用	41		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	41		
VIII-10	過量投与	42		
VIII-11	適用上の注意	42		
VIII-12	その他の注意	43		
	(1) 臨床使用に基づく情報	43		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	44		
IX. 非臨床試験に関する項目		45		
IX-1	薬理試験	45		
	(1) 薬効薬理試験	45		
	(2) 安全性薬理試験	45		
	(3) その他の薬理試験	46		
IX-2	毒性試験	47		
	(1) 単回投与毒性試験	47		
	(2) 反復投与毒性試験	47		
	(3) 遺伝毒性試験	48		
	(4) がん原性試験	48		
	(5) 生殖発生毒性試験	48		
	(6) 局所刺激性試験	48		
	(7) その他の特殊毒性	48		
	X. 管理的事項に関する項目	49		
	X-1 規制区分	49		
	X-2 有効期間	49		
	X-3 包装状態での貯法	49		
	X-4 取扱い上の注意	49		
	X-5 患者向け資材	49		
	X-6 同一成分・同効薬	49		
	X-7 国際誕生年月日	49		
	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	49		
	X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	49		
	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	49		
	X-11 再審査期間	49		
	X-12 投薬期間制限に関する情報	50		
	X-13 各種コード	50		
	X-14 保険給付上の注意	50		
	XI. 文献	51		
	XI-1 引用文献	51		
	XI-2 その他の参考文献	52		
	XII. 参考資料	53		
	XII-1 主な外国での発売状況	53		
	XII-2 海外における臨床支援情報	56		
	XIII. 備考	59		
	その他の関連資料	59		
	<別紙>			
	1) 消化管ホルモン産生腫瘍患者における 副作用の種類別発現状況一覧	61		
	2) 消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした 使用成績調査における患者背景別副作用発現 頻度	63		
	3) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者における 副作用の種類別発現状況一覧	64		
	4) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした 使用成績調査における患者背景別副作用発現 頻度	69		
	5) 先端巨大症患者を対象とした外国臨床試験に おける副作用の種類別発現状況一覧	70		
	6) 悪性カルチノイド腫瘍患者を対象とした 外国臨床試験における副作用の種類別発現状況 一覧	74		

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
5-HIAA	5-hydroxy indole acetic acid	5- ハイドロキシインドール酢酸
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (Serum glutamate pyruvatetransaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (Serum glutamic-oxaloacetictransaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	area under the drug serum/ plasma concentration-time curve	血清(血漿)中濃度-時間曲線下面積
CCK	cholecystokinin	コレシストキニン
Cmax	maximum drug serum/plasma concentration	最高血清(血漿)中濃度
GH	Growth hormone	成長ホルモン
IC ₅₀	50% inhibition concentraion	50%阻害濃度
ID ₅₀	50% inhibition dose	50%阻害用量
i.v.	intravenous	静脈内の
IGF-I	insulin-like growth factor-I	インスリン様成長因子-I
ITT	Intention to treat	-
RIA	radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
s.c.	subcutaneous injection	皮下注射
SSA	somatostatin analogue	ソマトスタチンアナログ
SSTR	somatostatin receptor	ソマトスタチンレセプター
Tmax	time to reach the maximum drug serum/ plasma concentration following drug administration	最高血清(血漿)中濃度到達時間
t _{1/2}	elimination half life	消失半減期
T ₄	Tetraiodothyronine (thyroxine)	テトラヨードサイロニン (サイロキシン)
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	甲状腺刺激ホルモン
TTP	Time to progression	無増悪期間
VIP	Vasoactive Intestinal Polypeptide	血管作動性腸管ペプチド
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

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射が承認されているが^{注)}、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。

専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用は、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ヵ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に寄与したが、薬液調製及び投与にあたっては、ルアーロック式注射器1本並びに注射針2本が必要であり、医療機関において準備する必要があった。注射針については、製剤がオクトレオチドをポリマーで内包したものであり、その粒子径が大きいことから、薬液の採取及び投与の際、細い針では目詰まりが懸念されるため、19又は20ゲージを必ず用いるよう添付文書で規定していた。しかしながら、19又は20ゲージの注射針は医療機関での使用頻度が低く、実際、指定した太さよりも細い注射針を使用し薬液の目詰まりが発生した事例や指定した太さよりも太い、より侵襲性の高い注射針を使用する事例が報告されている。

スイス・ノバルティス ファーマ社では、2008年より薬液調製時のさらなる利便性の向上を目的として、分散液の処方改良並びに薬液調製に使用するバイアルアダプターなどを同梱した新製品への変更に着手した。分散液の処方改良は、分散液の粉末薬剤へ湿潤性（wettability）の向上と薬液の懸濁性の維持を目的としたものである。改良がなされたサンドスタチンLAR筋注用キットは医療機関での投薬調製時の負担軽減による治療の質の向上につながると考えられる。

なお、サンドスタチンLAR筋注用は2011年3月に消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症に対して「薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない」との再審査結果が公示された。

また、専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用は、2016年に販売中止している。

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)} 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、ソマトメジン-C 分泌過剰状態及び諸症状の改善」 ^{注)} 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筋注用が承認
2004年4月	日本において専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用が承認
2011年5月	「消化管神経内分泌腫瘍」の治療薬として、効能・効果追加の公知申請を行う
2011年11月	日本において専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用に「消化管神経内分泌腫瘍」が追加承認
2014年2月	日本においてサンドスタチンLAR筋注用キットが承認（剤形追加）

注) サンドスタチン皮下注用で承認されている【効能又は効果】は、以下のとおりである。

○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）

○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）

○進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善

○先天性高インスリン血症に伴う低血糖（他剤による治療で効果が不十分な場合）

※先端巨大症（Acromegaly）と同義

I-2. 製品の治療学的特性

1. 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^{注1)}。
（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
2. 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^{注1)}。
（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
3. 消化管神経内分泌腫瘍に対し、腫瘍増悪までの期間の延長が認められている。
（海外既承認品目のサンドスタチンLAR筋注用専用分散液^{注2)}でのデータ）
（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
4. 先端巨大症・下垂体性巨人症に対し、4週毎の投与により血清GH濃度及び血清IGF-I濃度を安定して低値に維持する。また、頭痛、関節痛、手根管症候群等の諸症状を改善する^{注1)}。
（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
5. 重大な副作用として、アナフィラキシーと徐脈が報告されている。
（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
6. 海外既承認品目のサンドスタチンLAR筋注用専用分散液^{注2)}とサンドスタチンLAR筋注用キット専用分散液を用いて調製した製剤の生物学的同等性を検討したところ、 AUC_{0-98h} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比はどちらも1.12（90%信頼区間：1.01～1.24）、 C_{max} の幾何平均比は1.08（90%信頼区間：0.96～1.22）であり、いずれも生物学的同等性の判断基準の範囲内（0.8～1.25）であった。
（「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

注1)：サンドスタチンLAR筋注用キットの専用分散液は、既承認品目のサンドスタチンLAR筋注用の専用分散液（アンプル）と処方及び容器が異なる。サンドスタチンLAR筋注用キットを用いた臨床試験は実施されていないため、同等性が認められたサンドスタチンLAR筋注用の臨床試験結果を示した。

注2)：国内既承認品目のサンドスタチンLAR筋注用に添付されている専用分散液（アンプル）と添加物の配合比率は同一であるが、液量が異なる専用分散液（海外既承認品目のサンドスタチンLAR筋注用に添付されている専用分散液）（液量：国内2mL、海外2.5mL）

I-3. 製品の製剤学的特性

サンドスタチンLAR筋注用キットは、オクトレオチド酢酸塩（持続性SSA）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。（「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・使用薬剤の薬価（薬価基準）等の一部改正について（保医発0620第1号：平成26年6月20日） （「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）

2011年4月18日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、切除不能又は転移性の消化管神経内分泌腫瘍に対する本剤の有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、2011年11月にサンドスタチンLAR筋注用に対して「消化管神経内分泌腫瘍」の効能及び効果が追加承認された。

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない

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筋注用キット10mg サンドスタチンLAR筋注用キット20mg サンドスタチンLAR筋注用キット30mg
(2) 洋名	Sandostatin® LAR® kit for i.m. injection
(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 : <u>L</u> ong <u>A</u> cting <u>R</u> elease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）
(3) ステム	somatostatin receptor agonists/antagonists : -reotide
Ⅱ-3. 構造式又は示性式	<p>D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-NH-C(CH₂OH)(H)-C(OH)(H)-CH₃ · 2CH₃COOH</p>
Ⅱ-4. 分子式及び分子量	分子式 : C ₄₉ H ₆₆ N ₁₀ O ₁₀ S ₂ · 2CH ₃ COOH 分子量 : 1139.34
Ⅱ-5. 化学名（命名法） 又は本質	(-)-D-Phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-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	記号番号（開発コード） : SMS995

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 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）：0.12

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-57.0° ～ -63.0°（酢酸溶液）

Ⅲ-2. 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

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	5℃	金属キャップ付ガラス製薬品びん（茶）	24ヵ月間	24ヵ月まで規格内であった
苛酷試験	20℃・75%RH	金属キャップ付ガラス製薬品びん（茶）	6ヵ月間	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
	30℃・75%RH		2ヵ月間	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
	室内散光	金属キャップ付ガラス製薬品びん	60万Lux・hr	外観に変化が認められたが、他の項目は規格内であった
	フェードメーター照射		96時間	外観に変化が認められたが、他の項目は規格内であった
加速試験	5℃	金属キャップ付ガラス製薬品びん（茶）	6ヵ月間	6ヵ月まで規格内であった
	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

試験項目：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ィー、定量

水溶液中の安定性試験成績（液体クロマトグラフィー）

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で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、光照射下で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とき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	液体クロマトグラム定量値* 残存率 (%)				
		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	— 100.3	— 101.2	— 100.5	— 98.3	± 96.0
	B	— 101.1	— 100.7	— 100.0	— 98.0	± 96.0
	C	— 99.6	— 100.5	— 100.0	— 98.7	± 94.8
pH3 緩衝液	A	+ 101.0	+ 101.1	+ 97.0	+ 96.1	+ 90.2
	B	+ 101.4	+ 99.4	+ 96.8	+ 95.0	+ 92.7
	C	+ 100.5	+ 100.0	+ 96.9	+ 95.3	+ 92.7
pH9 緩衝液	A	+ 96.0	+ 90.0	— 97.0	± 94.5	+ 92.0
	B	+ 94.7	+ 90.2	— 93.8	+ 91.6	+ 89.2
	C	+ 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

pH9 緩衝液：日局、ホウ酸・塩化カリウム・水酸化カリウム緩衝液、pH9.0

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験
法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法による吸収スペクトル

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

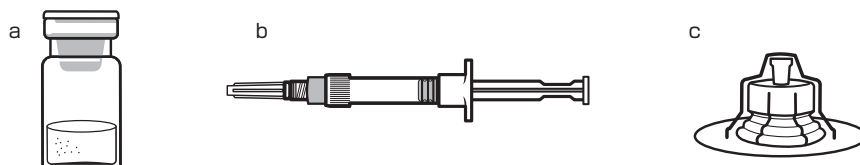
IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

有効成分であるオクトレオチドを含む徐放性に粉末を充填したバイアルと、専用バイアルアダプター、専用分散液（2mL）を充填したガラス製プレフィルドシリンジからなるコンビネーション製品である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観：サンドスタチンLAR筋注用キットの構成



- a. バイアル製剤（オクトレオチドとしてそれぞれ10mg、20mg、30mg含有）：
有効成分を含む徐放性の粉末（マイクロスフェア）を充填したバイアル
- b. 専用分散液（2mL）：シリンジ
- c. バイアルアダプター

サンドスタチンLAR筋注用キット10mg バイアルキャップの色：紺色

サンドスタチンLAR筋注用キット20mg バイアルキャップの色：オレンジ色

サンドスタチンLAR筋注用キット30mg バイアルキャップの色：ガーネット色

性状：白色～帯黄白色の粉末

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。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	サンドスタチンLAR筋注用キット10mg	サンドスタチンLAR筋注用キット20mg	サンドスタチンLAR筋注用キット30mg
pH ^{注1)}	5.4～7.4	5.3～7.3	5.1～7.1
浸透圧比 ^{注2)}	約0.6（生理食塩液に対する比）	約1.0（生理食塩液に対する比）	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

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サンドスタチンLAR 筋注用キット10mg	サンドスタチンLAR 筋注用キット20mg	サンドスタチンLAR 筋注用キット30mg
有効成分 ^{注)}	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)	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)	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)
添加剤 ^{注)}	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	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	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

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) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

専用分散液 (2mL) : 1シリンジ中、日局注射用水及び添加物としてカルメロースナトリウム14mg、D-マンニトール12mg、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール4mgを含有する。

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 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の構成成分とオクトレオチドから生成する類縁物質

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

サンドスタチンLAR筋注用キット10mg、20mg、30mgの安定性試験

バイアル製剤の安定性試験

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は照射量	結果
長期保存試験	5℃	ガラス バイアル	36ヵ月間	36ヵ月まで 規格内であった
加速試験	25℃・ 60%RH	ガラス バイアル	6ヵ月間	6ヵ月まで 規格内であった
苛酷試験	—	ガラス バイアル	120万 Lux・hr	規格内であった

試験項目：外観、純度試験、無菌*1、放出性、含量*2等

安定性試験は10mg、30mgで実施。

*1：開始時、長期保存試験12、24、36ヵ月、加速試験6ヵ月で実施（苛酷試験は無菌は未実施）

*2：開始時、長期保存試験12、18、24、36ヵ月、加速試験6ヵ月で実施

専用分散液の安定性試験

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は照射量	結果
長期保存試験	5℃	ガラス シリンジ	36ヵ月間	36ヵ月まで 規格内であった
加速試験	25℃・ 60%RH	ガラス シリンジ	6ヵ月間	6ヵ月間 規格内であった
苛酷試験	—	ガラス シリンジ	120万 Lux・hr	規格内であった

試験項目：外観、pH、粘度、採取容量、不溶性微粒子*1、エンドトキシン*2、無菌*2

*1：開始時、長期保存試験6、12、24、36ヵ月、苛酷試験で実施

*2：開始時、長期保存試験12、24、36ヵ月で実施

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	本剤の調製法は、「VIII-11. 適用上の注意」の項を参照すること。 本剤は用時調製し、専用分散液に懸濁後は直ちに使用すること。
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	該当資料なし 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-9. 溶出性	該当しない
IV-10. 容器・包装	
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2) 包装	<p>サンドスタチンLAR筋注用キット 10mg 1バイアル、専用分散液2mL (シリンジ) (バイアルアダプター 1個添付)</p> <p>サンドスタチンLAR筋注用キット 20mg 1バイアル、専用分散液2mL (シリンジ) (バイアルアダプター 1個添付)</p> <p>サンドスタチンLAR筋注用キット 30mg 1バイアル、専用分散液2mL (シリンジ) (バイアルアダプター 1個添付)</p> <p>サンドスタチン® LAR® 筋注用キットの調製および注射方法を同梱 (「XIII. その他の関連資料」の項参照)</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	<p>[バイアル製剤] バイアル：ガラス ゴム栓：ブチルゴム キャップ：金属 (アルミ)、プラ (PP)</p> <p>[バイアルアダプター] バイアルアダプター：プラ (PC)</p> <p>[添付専用分散液] シリンジ：ガラス、プラ (PP) ゴム栓：ブチルゴム プランジャー：プラ (PP) キャップ：プラ (PP)</p>
IV-11. 別途提供される資材類	該当資料なし
IV-12. その他	特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 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）
- 消化管神経内分泌腫瘍
- 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）

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈消化管ホルモン産生腫瘍及び先端巨大症・下垂体性巨人症〉

- 5.1 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。
- 5.2 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。

〈下垂体性巨人症〉

- 5.3 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。

（解説）

5.1, 5.2

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、本剤投与前にオクトレオチド酢酸塩注射液に対する有効性及び忍容性を確認する。また、オクトレオチド酢酸塩注射液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。

- 5.3 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ため、下垂体性病変に由来することを十分に確認する必要がある。

V-3. 用法及び用量
(1) 用法及び用量の
解説

6. 用法及び用量

〈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。

〈消化管神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈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。

(解説)

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、筋肉内に投与することにより、そのマイクロスフェアからオクトレオチド酢酸塩が徐々に放出され、4週間に1回の投与で従来の注射液と同程度の効果が得られる設計になっている。静脈内等に投与すると、マイクロスフェアが栓子となって肺等の臓器に塞栓を生じさせる可能性が考えられるため、必ず筋肉内のみに投与すること。

(2) 用法及び用量の
設定経緯・根拠

専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用のデータ

〈消化管ホルモン産生腫瘍〉

消化管ホルモン産生腫瘍に対しては、分泌抑制するホルモンは異なるものの、ソマトスタチン受容体刺激作用を介するホルモン分泌抑制の作用機序は同じであることから、先端巨大症と同様に用法・用量を設定した。

なお、消化管ホルモン産生腫瘍に対し本剤を投与する際は、血清中のオクトレオチドが臨床症状を抑制する十分な濃度に達するまでに約2週間を要することから、その間に症状が悪化する恐れがある。そのため、本剤に切り替える以前と同用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を、少なくとも2週間併用するように設定した。

〈消化管神経内分泌腫瘍〉

消化管神経内分泌腫瘍を対象とした外国第Ⅲ相試験（PROMID試験）において、本剤30mgを4週間毎に投与した結果、有効性及び安全性が示されている。また、この用法・用量は既承認の範囲内であり、日本人での安全性に関する一定の情報は蓄積されている。したがって、消化管神経内分泌腫瘍に対する用法・用量として、PROMID試験で用いられた用法・用量を設定した。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

先端巨大症患者に本剤10mg、20mg又は30mgを単回投与した外国臨床試験の結果より、血清GH濃度最大抑制率（E_{max}）は20mg以上でほぼ飽和すると考えられたことから、治療開始時に最大抑制が得られる用量（初回投与量）として20mgを設定した。用量調節については20mgを3回投与し、4回目投与に際して、そこまでの患者の病態に応じて投与量を増減するように設定した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈消化管ホルモン産生腫瘍〉

7.1 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。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

7.2 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。

7.3 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)

7.1 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オクトレオチド酢酸塩注射液を、症状の悪化が抑制されるまで併用して対処する。

7.2 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GH濃度、血清IGF-I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。

7.3 40mgを投与する場合は、20mg製剤2本を異なる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. その他の関連資料」の項参照)

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症は2009年3月以前の承認であるため該当しない。

消化管神経内分泌腫瘍については公知申請による承認であるため該当しない。

(2) 臨床薬理試験

専用分散液(アンプル)のサンドスタチンLAR筋注用のデータ

1) 単回投与試験(外国人のデータ)

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を三角筋又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、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位反応(紅斑、硬結、紅斑性斑状発疹)、注射部位炎症が認められた。高度な適用部位障害(注射部位疼痛、注射部位腫脹、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。

本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

〈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。

〈消化管神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈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。

2) 反復投与試験（外国人のデータ）

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回又は1週毎に6回、殿筋又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～中等度のものであった。適用部位障害として、注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位反応（硬結）、注射部位腫脹などが認められ、1例の注射部位疼痛を除いて軽度～中等度であった。

(3) 用量反応探索試験

専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用のデータ

外国第Ⅱ相試験（外国人のデータ）¹⁾

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例を対象とした二重盲検群間比較単回投与試験において、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。

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。

引き続き非盲検反復投与試験として、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。

本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

〈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。

〈消化管神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈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。

(4) 検証的試験
1) 有効性検証試験

専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用のデータ

1) 消化管ホルモン産生腫瘍

①国内第Ⅱ相試験²⁾

サンドスタチン皮下注用を対照とした非盲検群内比較試験として、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、主要評価項目の皮膚潮紅回数と排便回数（ここまでは症状別平均1日頻度）、動悸・頻脈、喘鳴、呼吸困難、上腹部痛及び腹痛（上腹部痛以外の腹痛）（この項目に関しては平均重症度）に関して、1例の治験用サンドスタチン皮下注用投与後に認められた臨床症状は、水様便、半固形便、喘鳴及び呼吸困難であった。本剤6回目投与後には水様便、喘鳴は認められず、半固形便の1日平均頻度及び呼吸困難の平均重症度スコアは治験用サンドスタチン皮下注用投与後に比べて減少していた。また、水様便及び半固形便の頻度の減少に伴い、1日排便回数は治験用サンドスタチン皮下注用投与後に比べて減少した。もう1例の治験用サンドスタチン皮下注用投与後に認められた臨床症状は、半固形便であった。本剤5回目投与後以降は半固形便は認められず、半固形便の頻度の減少に伴い、1日排便回数は治験用サンドスタチン皮下注用投与後に比べて減少した。

第Ⅱ相試験及び28週以上にわたる長期投与試験での副作用発現頻度は100.0%（2/2例）であり、注射部位硬結及び胆石症各50.0%（1/2例）であった。

②外国第Ⅲ相試験（外国人のデータ）³⁾

多施設共同、無作為化、並行群間比較試験として、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（二重盲検）及びサンドスタチン皮下注用（非盲検）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。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の方が速やかであり、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。

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。

副作用発現頻度は46.7%（43/92例）であった。高度と判定された副作用は7例に認められ、下痢3例、鼓腸放屁2例、注射部位炎症、注射部位反応、体重減少、めまい、脂肪便、胆道炎、胆嚢炎が各1例で、主な副作用は胆石症11例（12.0%）、便秘9例（9.8%）、鼓腸放屁8例（8.7%）、腹痛7例（7.6%）及び嘔気5例（5.4%）であった。

本剤の承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

〈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。

〈消化管神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈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。

2) 消化管神経内分泌腫瘍における第Ⅲ相試験(PROMID試験)(外国人のデータ)⁴⁾

薬剤による治療歴がない局所的切除不能又は転移性の高分化型神経内分泌腫瘍患者のうち、中腸原発(原発巣は不明であるが中腸と考えられる患者も含む)例を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験が実施された。

85例(本剤群42例、プラセボ群43例)が登録され、カルチノイド症候群と診断された患者の内訳は、本剤群17/42例(40.5%)、プラセボ群16/43例(37.2%)であり、本剤30mg及びプラセボが4週毎に筋肉内投与された。

有効性について、主要評価項目のTTPに関して中央値が、本剤群で14.3ヵ月、プラセボ群で6.0ヵ月、ハザード比は0.34(95%信頼区間(CI)[0.20, 0.59])であり、有意差が認められた($p=0.000072$ 、Mantel-Cox log-rank検定)(conservative ITT集団: ITT集団のうち腫瘍の評価に関するプロトコルからの重大な逸脱があった症例等を無作為化時点で打ち切り例とした集団)。なお、カルチノイド症候群患者及び無症候性腫瘍患者のサブグループ解析では、本剤群及びプラセボ群におけるTTPの中央値は各々、カルチノイド症候群患者で14.3ヵ月及び5.5ヵ月(ハザード比=0.23)、無症候性腫瘍患者で28.8ヵ月、5.9ヵ月(ハザード比=0.25)であった(Per protocol analysis)。一方、副次評価項目である全生存期間(OS)に関して中央値は、本剤群で77.4ヵ月以上(Not reached)であったものの、プラセボ群で73.7ヵ月であった(ITT集団)。また、腫瘍縮小効果に関しては、本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても1例部分奏効例が認められたものの、完全奏効例は認められず、安定が各々28/42例及び16/43例であった。

安全性について、本試験期間中に死亡に至った有害事象はなく、その他重篤な有害事象は本剤群で11例及びプラセボ群で10例に認められた。本剤群では、投与中止に至った有害事象が5例に認められた。内訳は、(頻脈性)絶対性不整脈、貧血/白血球数減少/血小板数減少、胆嚢結石、腹水/下痢、及びクレアチニン値の上昇各1例であり、胆嚢結石については、本剤との因果関係が疑われた。プラセボ群では有害事象による中止例は認められなかった。いずれの投与群でも有害事象により減量に至った症例は認められなかった。高頻度に認められた高度の有害事象は、胃腸障害(本剤群6例、プラセボ群8例、以下同順)、造血器系障害(5例、1例)、全身障害(疲労及び発熱; 8例、2例)であった。本剤との因果関係を問わないWHO基準のGrade2~4の有害事象は本剤群で比較的多く認められ、下痢や鼓脹が認められた。また、本剤群において、5例に6件の胆石が認められた。Grade3以上の有害事象は、本剤群で2例以上に認められ、Grade3以上の有害事象は鼓腸、発熱、心不全、腹痛及び疼痛であり、その他の事象は1例ずつの発現であった(サルモネラ感染症、下痢、肝転移(原発癌の進行)、軽症イレウス、呼吸不全、高血圧、徐脈、食欲不振、心房細動、睡眠障害、造影剤アレルギー、胆嚢炎、胆嚢結石、腸閉塞、身体的機能の低下、乳管過形成、脳卒中、腹水、便秘、両側卵巣の境界悪性腫瘍)。これらの有害事象のうち、鼓腸2例、胆嚢炎、胆嚢結石、発熱及び疼痛各1例については、本剤との因果関係が疑われた。プラセボ群で2例以上に認められたGrade3以上の有害事象は下痢及び腹痛であり、その他の事象は1例ずつの発現であった(ホットフラッシュ、悪心、右上四半分の腹痛、右心機能不全、肝転移癌の進行、脚部浮腫、虚弱感、呼吸困難の増悪、骨転移の疑い、腫瘍の進行(原発癌と転移癌)、絶対性不整脈イベントの頻発、線維腫症、胆汁うっ滞、鉄欠乏性貧血、疲労感、疼痛)。

3) 先端巨大症・下垂体性巨人症

①国内第I/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・下垂体性巨人症患者を対象とした第I/II相試験（非盲検、用量漸増、用量対照、皮下注射製剤対照、群間比較試験）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

主要評価項目：治験用サンドスタチン皮下注用投与後の平均血清GH濃度、サンドスタチンLAR反復投与6回目28日後の平均血清GH濃度

副次的評価項目：血清GH濃度の平均値及び90%信頼区間、血清GH濃度の正常化率、血清IGF-I濃度の平均値及び90%信頼区間、血清IGF-I濃度の正常化率、臨床症状

第I/II相試験及び長期投与試験を通算した60週間での副作用発現頻度は90.9%（20/22例）であった。主な副作用は、注射部位硬結5例（22.7%）、注射部位疼痛及び血中ブドウ糖増加各4例（18.2%）、胆石症、胆道障害、腎嚢胞及び薬物特異抗体陽性各3例（13.6%）であった。

②外国第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に非盲検非対照試験として、本剤20mgを3回投与後、10～30mgを9回反復投与した結果、4時間平均血清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。

主要評価項目：4時間平均血清GH濃度

副次的評価項目：血清IGF-I濃度、先端巨大症の臨床症状（頭痛、疲労、発汗、関節痛、手根管症候群、感覚異常）

2) 安全性試験

1) 消化管ホルモン産生腫瘍に関する長期試験⁷⁾

国内第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例を対象とし、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。

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。

2) 先端巨大症・下垂体性巨人症に関する長期試験⁸⁾

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例を対象とし、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。

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ヵ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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

サンドスタチンLAR筋注用キット：該当資料なし

<参考>

以下の記載は、すべてサンドスタチンLAR筋注用のものである。

1) 使用成績調査

（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、
使用成績比較調査）、
製造販売後データベ
ース調査、製造販売後臨
床試験の内容

1) 特定使用成績調査

①消化管ホルモン産生腫瘍（終了）

i) 有効性

有効性集計解析対象の消化管ホルモン産生腫瘍の患者27例のうち、66.7%（18/27例）の症例で、サンドスタチン皮下注用使用時と同等あるいはそれ以上の有効性が認められた。消化管ホルモン産生腫瘍に伴って認められる臨床症状（排便回数、皮膚紅潮回数、動悸・頻脈、上腹部痛）については、本剤投与後にスコアは減少していたが本剤投与開始前（サンドスタチン皮下注用使用時）と比べ有意差は見られなかった。尿中5-HIAA（5-ハイドロキシインドール酢酸）、血漿VIP（血管作動性腸管ペプチド）、血清ガストリンの推移において本剤投与後に変化は認められたが有意差は見られなかった。

ii) 安全性

副作用は安全性集計対象症例33例中3例に8件報告され、副作用発現症例率は9.1%（3/33例）であった。副作用の種類と頻度は白血球減少症、汎血球減少症、坐骨神経痛、潮紅、便秘、胆管結石、注射部位疼痛、注射部位反応が各3.0%（1/33例）であった。

詳細は「別紙1）消化管ホルモン産生腫瘍患者における副作用の種類別発現状況一覧」参照

②先端巨大症・下垂体性巨人症（終了）

i) 有効性

有効性集計解析対象の先端巨大症・下垂体性巨人症の患者163例のうち、悪化の3例を除く160例についてサンドスタチン皮下注用使用時と同等あるいはそれ以上の有効性が認められた。この中から、サンドスタチン皮下注用で有効性が確認できず本剤に切り替えた後もその状態が不変であった2例を除いた症例を有効症例とした結果、有効症例率は96.9%（158/163例）であった。先端巨大症・下垂体性巨人症に伴って認められる臨床症状（頭痛、発汗、感覚異常、疲労、関節痛）について、本剤の投与前後で比較を行った結果、いずれの症状も投与開始後に有意な改善が認められた。血清GH濃度及び血清IGF-I濃度は本剤投与後には有意な減少を認めた。

ii) 安全性

副作用は安全性集計対象症例167例中68症例に121件報告され、副作用発現症例率は40.7%（68/167例）であった。

主な副作用の種類と頻度は胆石症が8.4%（14/167例）、注射部位疼痛が5.4%（9/167例）、下痢が4.8%（8/167例）、脱毛症が3.6%（6/167例）であった。

詳細は「別紙3）先端巨大症・下垂体性巨人症患者における副作用の種類別発現状況一覧」参照

2) 製造販売後臨床試験

①先端巨大症・下垂体性巨人症（終了）

先端巨大症・下垂体性巨人症における第I/II相試験、並びにその継続試験である先端巨大症・下垂体性巨人症に関する長期試験を継続している患者15例を対象に製造販売後臨床試験を実施した。血清GH濃度は、長期試験と本試験の最終観察時ではほぼ同程度であり、血清IGF-I濃度が基準内にコントロールされた症例の比率もほぼ同程度であった。また本試験中に15例中4例に6件の新たな副作用が発現した。その内訳は疲労が1例（6.7%）、胆嚢の新生物NOS及び胆石症が1例（6.7%）、注射部位疼痛及び注射部位硬結が1例（6.7%）、網膜出血が1例（6.7%）であり、いずれも軽度であった。

②消化管ホルモン産生腫瘍（終了）

消化管ホルモン産生腫瘍における第II相試験、並びにその継続試験である消化管ホルモン産生腫瘍に関する長期試験を継続している患者1例を対象に製造販売後臨床試験を実施した。有効性の評価項目のうち、臨床症状の皮膚潮紅は認められず、1日あたりの排便回数は減少傾向にあり、カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状は本剤並びにサンドスタチン皮下注用との併用により長期にわたって抑制された。また本試験中に新たに認められた副作用はなく、本剤の安全性及び忍容性に特に問題は認められなかった。

2) 承認条件として実施
予定の内容又は実施
した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

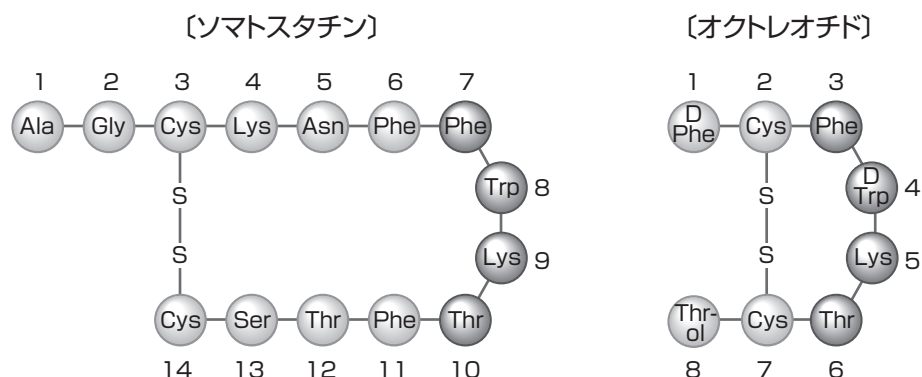
VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ソマトスタチン、ソマトスタチンアナログ

一般名：ランレオチド酢酸塩、パシレオチドパモ酸塩

注 意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

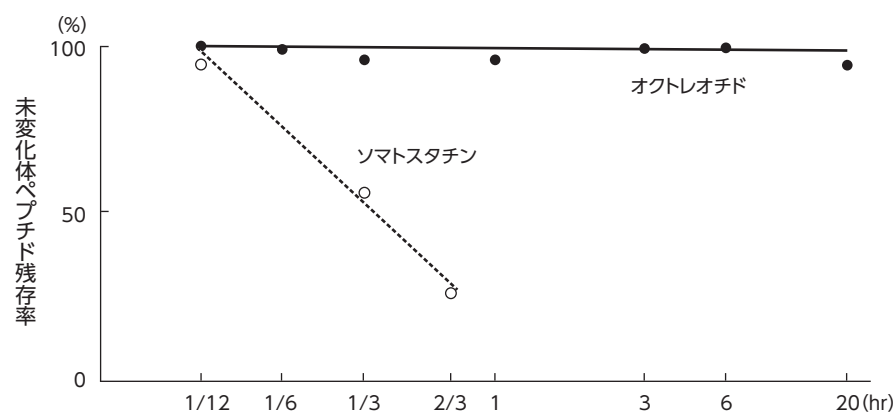


<参考>オクトレオチドの安定性

オクトレオチドはソマトスタチンの生理活性に必須のアミノ酸配列 (Phe-Trp-Lys-Thr) を含む、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加水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*)⁹⁾

オクトレオチド、ソマトスタチンそれぞれの未変化体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（未変化体ペプチド残存率）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¹⁰⁾、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SSTRに結合し、様々な組織、臓器に対し多彩な生理作用を發揮する。

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¹¹⁾。

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. オクトレオチドはVIP産生腫瘍患者において血中VIP濃度を低下させる^{12,13)}。
2. オクトレオチド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¹⁴⁾。
3. オクトレオチドはガストリン産生腫瘍患者において血中ガストリン濃度を低下させる¹⁵⁾。
4. オクトレオチド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*¹⁶⁾、*in vitro*¹⁷⁾)。

<参考>SSTRサブタイプの種類と特性¹¹⁾

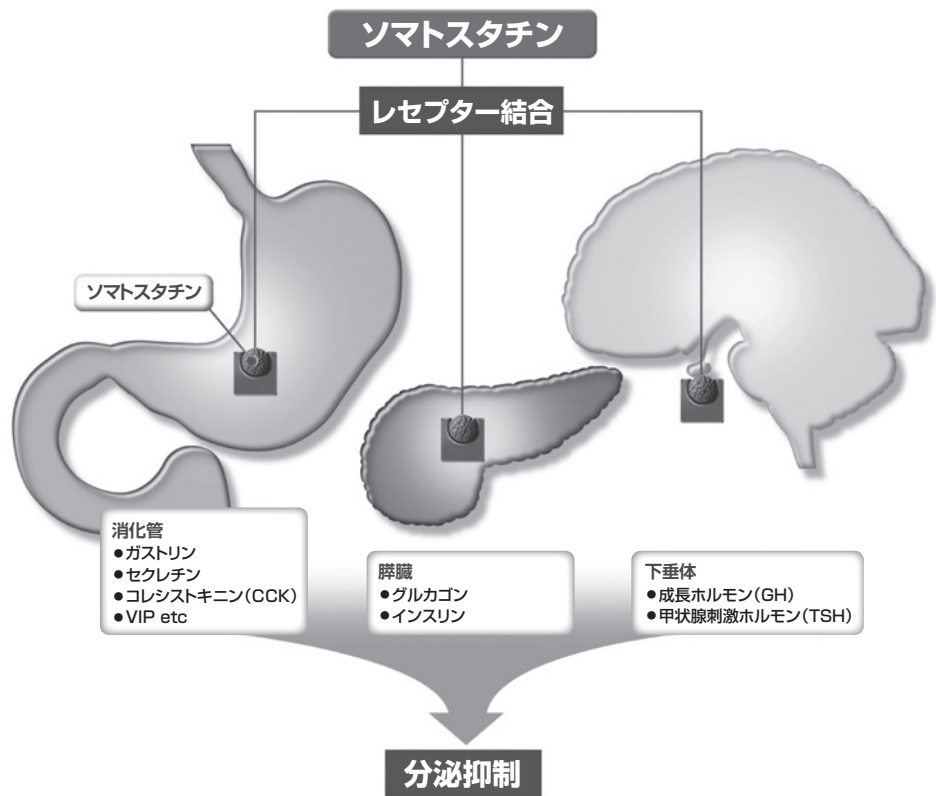
特性		SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
G蛋白との共役		+	+	+	+	+
エフェクター	アデニレートシクラーゼ活性	抑制	抑制	抑制	抑制	抑制
IC ₅₀ (nM)	ソマトスタチン-14	1.1	1.3	1.6	0.5	0.9
	ソマトスタチン-28	2.2	4.1	6.1	1.1	0.07
	オクトレオチド [†]	>1000	2.1	4.4-35 [†]	>1000	5.6
正常ヒトの組織分布		脳、肺、胃、空腸、腎臓、肝臓、膵臓	脳、腎臓	脳、膵臓	脳、肺	脳、心臓、副腎、胎盤、下垂体、小腸、骨格筋

† : 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下垂体¹⁸⁾、消化管¹⁹⁾、膵臓²⁰⁾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GH、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、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、消化管運動を抑制作用する。



(2) 薬効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。

1) 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)²¹⁾
 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)
GH	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

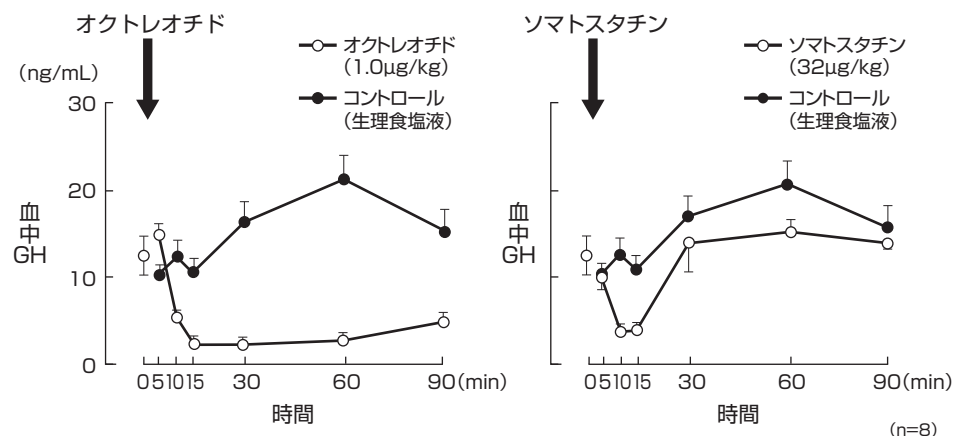
インスリン分泌は0.5g/kgグルコース静注で誘導、グルカゴン分泌は試験薬は筋注で、インスリン1 IU/kg 静注で誘導した。

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。

2) GH分泌抑制作用 (ラット)²²⁾

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)

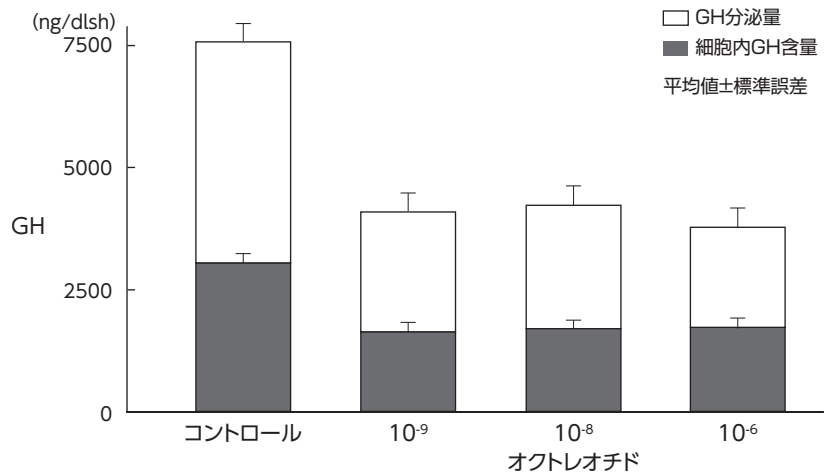
オクトレオチドのGH分泌抑制作用はソマトスタチンに比し41倍強力で、かつ持続的であることが認められた。



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、RIA法によりGHの測定を行った。

3) GH分泌抑制作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

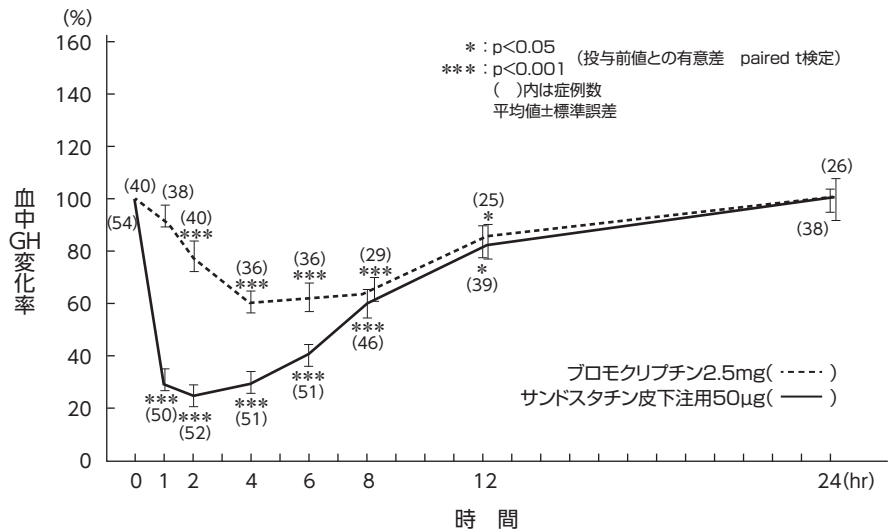
オクトレオチドは先端巨大症患者の下垂体腺腫培養細胞からのGH分泌量を抑制した。



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含有量を測定した。

4) GH分泌抑制作用¹⁶⁾

サンドスタチン皮下注用により血中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±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：下垂体腺腫剔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単回皮下投与又はプロモクリプチン2.5mg経口投与したときの血中GHの推移について検討した。

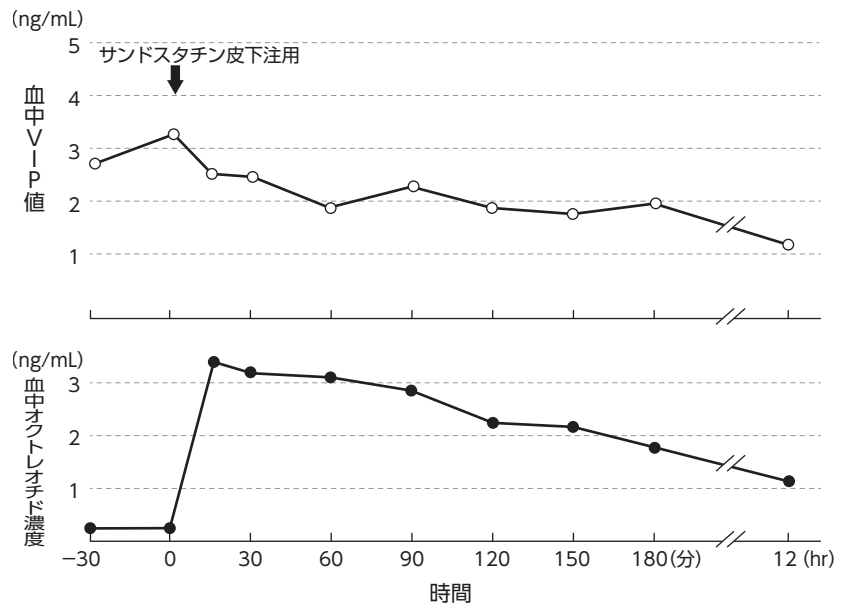
5) VIP分泌抑制作用

膵頭部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回皮下投与したところ、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¹²⁾。

肝転移を伴うVIP産生膵腫瘍患者（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回皮下投与したところ、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¹³⁾。

<参考>（外国人のデータ）²³⁾

VIP産生腫瘍患者にサンドスタチン皮下注用100 μ gを単回皮下投与したところ、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。

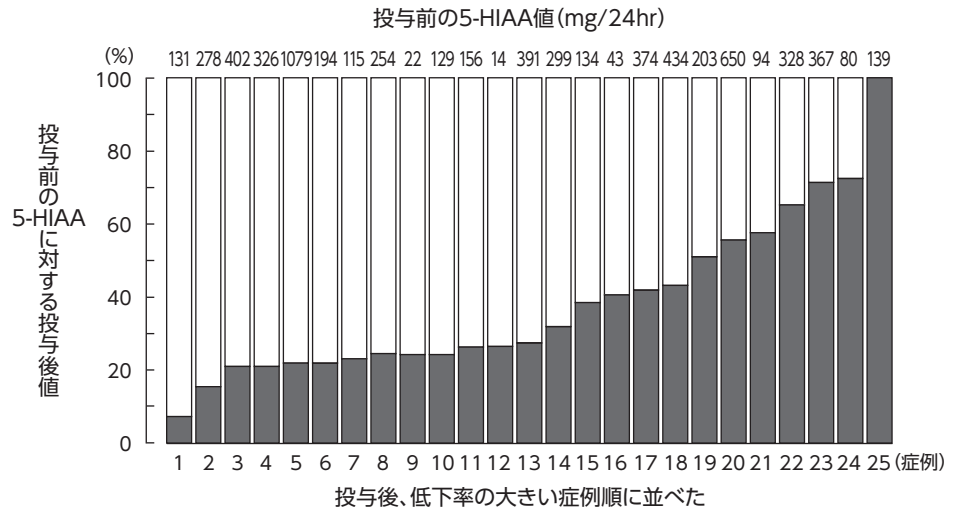


対象：VIP産生腫瘍患者（65歳・女性）

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

6) 尿中5-HIAA値に及ぼす影響（外国人のデータ）¹⁴⁾

サンドスタチン皮下注用投与により、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。



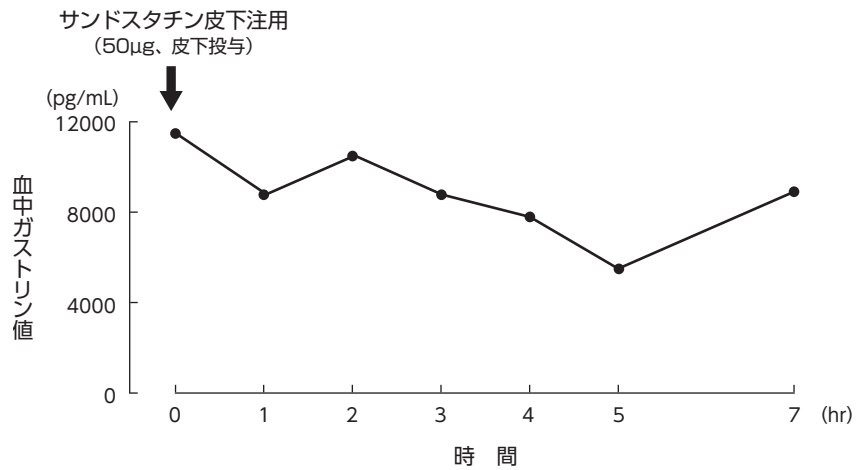
※5-HIAAの24時間尿中排泄量に対するサンドスタチン皮下注用投与後最低値を百分率で示した。各患者の投与前値を各欄の上に示す。

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）を皮下投与し、尿中5-HIAA値に及ぼす影響について検討した。

7) ガストリン分泌抑制作用¹⁵⁾

サンドスタチン皮下注用投与により、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を皮下投与し、血中ガストリン値を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

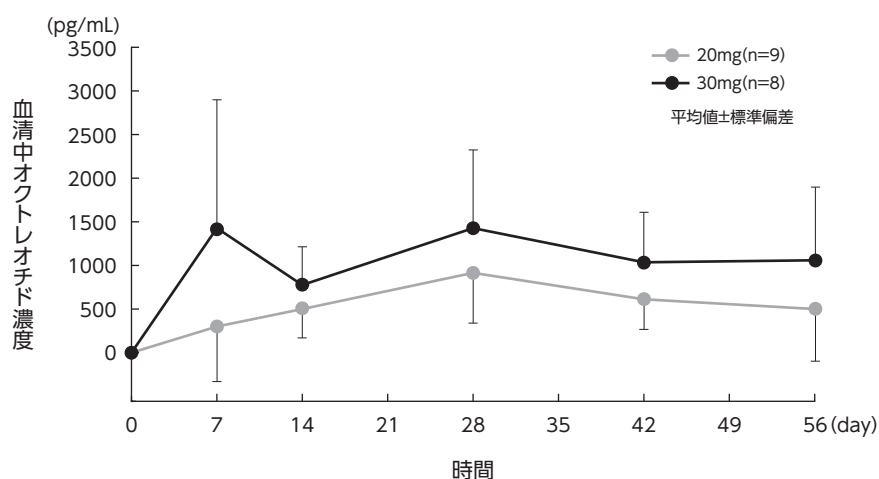
該当資料なし

1) 単回投与における薬物動態（専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用のデータ）

①先端巨大症・下垂体性巨人症患者²⁴⁾

日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR 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Cmaxの約50%の濃度を維持していた。Cmaxの80%濃度を超える期間（Dur_{>80%Cmax}）は、13～16日間であった。

日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR20mg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推移



日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR20mg及び30mgを単回筋肉内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	20mg (n=9)	30mg (n=8)
Tmax (day)	33.3±10.4	20.1±10.9
Cmax (pg/mL)	1,033±630	1,973±1,301
AUC _{0-56day} (ng·h/mL)	767±435	1,419±836
Dur _{>80%Cmax} (day)	15.6±7.7 ^{**}	12.7±10.6

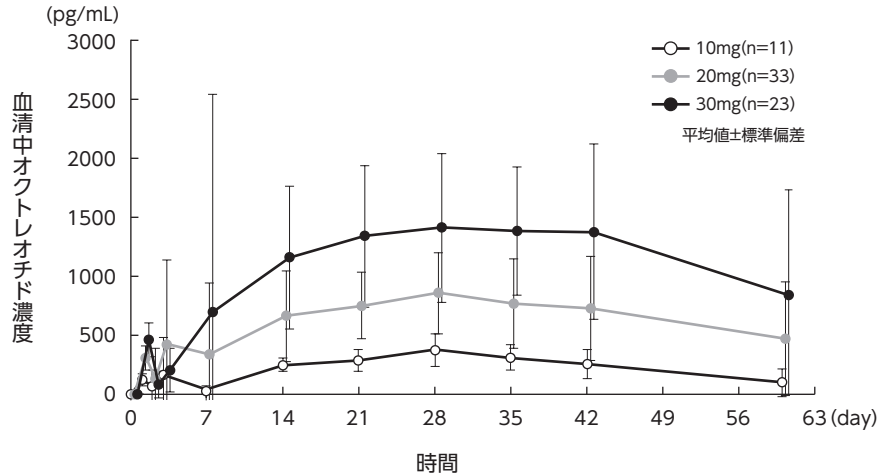
※n=8

平均値±標準偏差

②先端巨大症患者（外国人のデータ）²⁵⁾

先端巨大症患者にサンドスタチンLAR 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Cmaxに到達し、Cmaxの80%濃度を超える期間（Dur>80%Cmax）は17～19日間であった。Cmax及び投与後60日までのAUC_{0-60day}はほぼ投与量に比例して増加した。

外国人の先端巨大症患者にサンドスタチンLAR10mg、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推移



外国人の先端巨大症患者にサンドスタチンLAR10mg、20mg及び30mgを単回筋肉内投与した時の薬物動態パラメータ

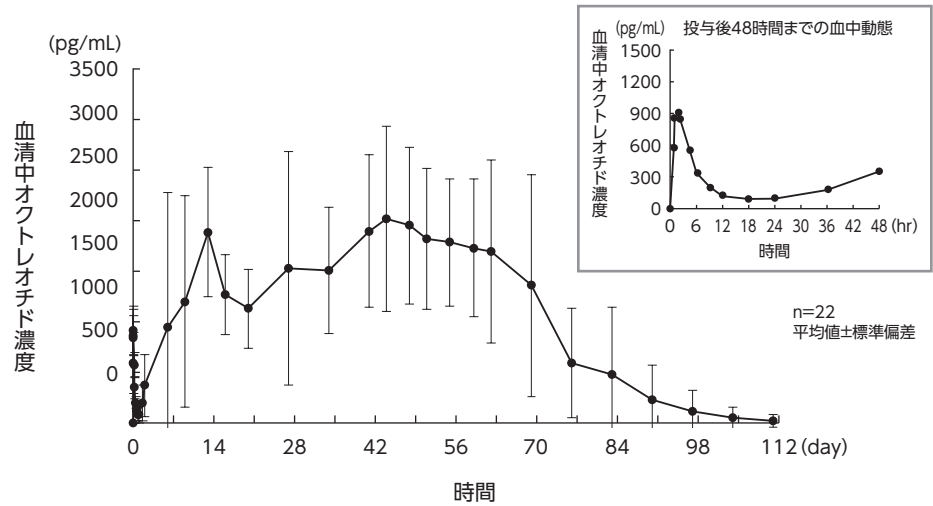
薬物動態パラメータ	10mg (n=11)	20mg (n=33)	30mg (n=23)
Tmax (day)	25 ± 15	26 ± 13	34 ± 17
Cmax (pg/mL)	447 ± 219	1,158 ± 628	2,138 ± 1,572
AUC _{0-60day} (ng · h/mL)	307 ± 97	877 ± 394	1,549 ± 686
Dur>80%Cmax (day)	17.9 ± 11.2	17.3 ± 10.2	19.2 ± 8.9

平均値 ± 標準偏差

日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR20mg及び30mgを単回筋肉内投与した時の薬物動態パラメータの比較から、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（外国人のデータ）²⁶⁾

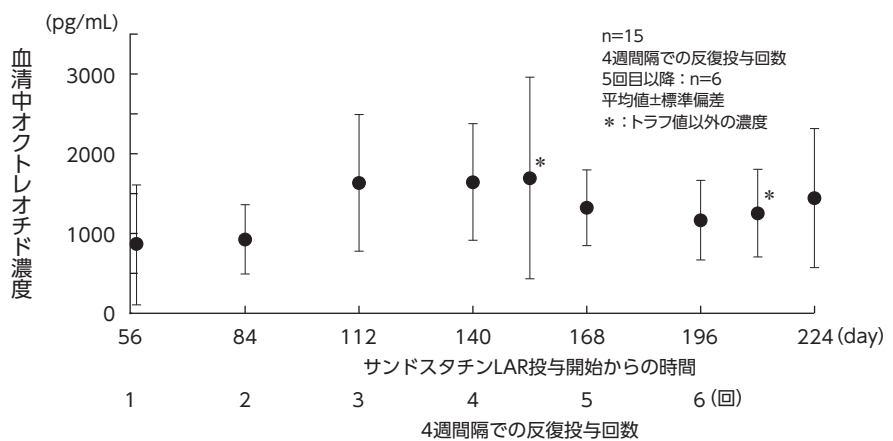
胆嚢摘出の既往のある健康成人にサンドスタチンLAR 30mgを単回筋肉内投与した時の血清中オクトレオチド濃度は、投与後10～70日の間には約1ng/mL以上を維持し、投与後112日にはほぼ定量限界未満となった。投与24時間以内にピークが見られるが、これはサンドスタチンLARのマイクロスフェア表面付近に存在するオクトレオチド酢酸塩が放出されたためと考えられた。



2) 反復投与における薬物動態（専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用のデータ）

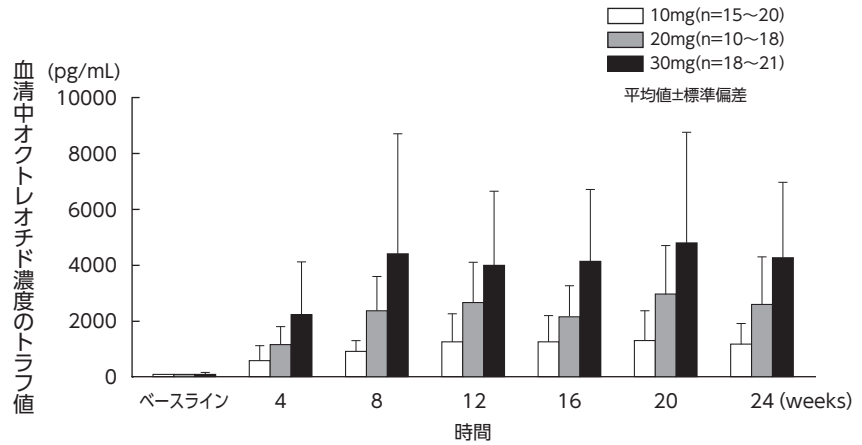
①先端巨大症・下垂体性巨人症患者²⁴⁾

日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR 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。サンドスタチンLARの定常状態における24時間のAUCは約38,395pg・h/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・h/mLとほぼ同様であった。



②悪性カルチノイド症候群患者（外国人のデータ）²⁷⁾

悪性カルチノイド症候群患者を対象にサンドスタチンLAR10mg、20mg及び30mgを4週毎に24週反復筋肉内投与した時の最終投与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。

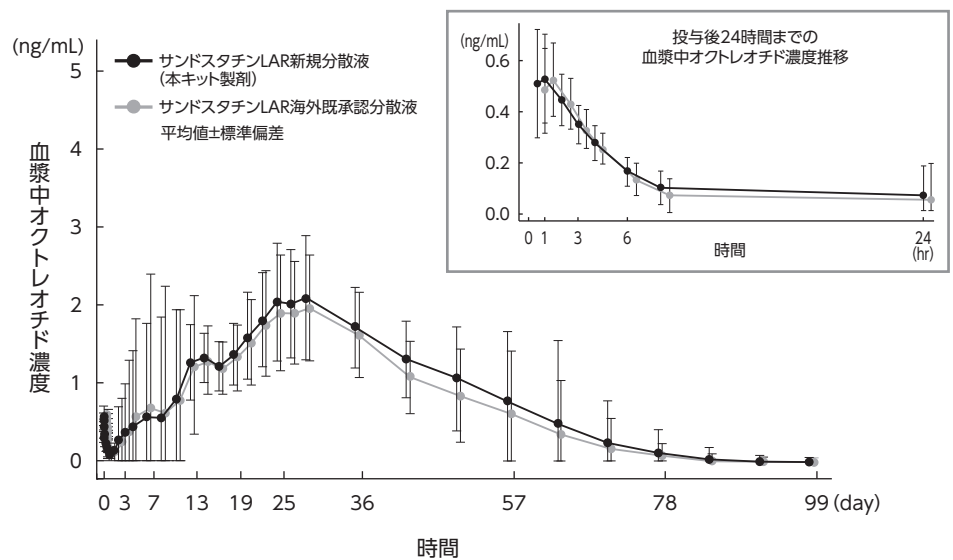


3) 薬物動態に及ぼす分散液の影響 (外国人のデータ、X2106試験)²⁸⁾

本キット製剤に添付されている専用分散液は、サンドスタチンLAR筋注用既承認製剤の専用分散液と処方異なっている。本キット製剤に添付されている新規専用分散液とサンドスタチンLAR筋注用海外既承認専用分散液^{注)}を用いてサンドスタチンLAR筋注用の生物学的同等性を確認した。

外国人健康成人106例 (うち99名が試験完了) を対象に、サンドスタチンLAR筋注用キット専用分散液 (以下、サンドスタチンLAR新規分散液)、もしくはサンドスタチンLAR筋注用海外既承認専用分散液 (以下、サンドスタチンLAR海外既承認分散液) を用いてそれぞれの懸濁・調製手順に従ってサンドスタチンLAR 30mgを懸濁後、単回筋肉内投与し、血漿中のオクトレオチド濃度を測定し、ノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出した。(単施設、非盲検、ランダム化、並行群間比較)

サンドスタチンLAR新規分散液もしくはサンドスタチンLAR海外既承認分散液を用いて懸濁した30mg製剤を単回投与したところ、血漿中オクトレオチドは両群で類似した濃度で推移した。投与1時間後に一過性のピークが認められた後に低下したが、徐々に濃度上昇が認められ、おおよそ投与後4週で最高濃度に達した後は穏やかに低下を示した。



注) : 国内既承認品目のサンドスタチンLAR筋注用に添付されている専用分散液 (アンブル) と添加物の配合比率は同一であるが、液量が異なる専用分散液 (海外既承認品目のサンドスタチンLAR筋注用に添付されている専用分散液) (液量: 国内2mL、海外2.5mL)

両製剤を投与後のAUC_{0-98d} (時間「0」から投与後98日間のAUC)、及びAUC_{0-inf} (時間「0」から無限大時間までのAUC)の幾何平均比はそれぞれ1.12 (90%信頼区間: 1.01 ~ 1.24) 及び1.12 (90%信頼区間: 1.01 ~ 1.24)、C_{max}の幾何平均比は1.08 (90%信頼区間: 0.96 ~ 1.22) であった。これらはいずれも生物学的同等性の判断基準の範囲内 (0.8 ~ 1.25) であったことから、両製剤は生物学的に同等であることが示された。

サンドスタチンLAR新規分散液とサンドスタチンLAR海外既承認分散液投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ	新規分散液	海外既承認分散液
n	49	50
T _{max} (h)	632.10 (120.2 ~ 1510.1)	604.38 (94.1 ~ 1518.7)
C _{max} (ng/mL)	2.60 (35.96)	2.40 (36.36)
AUC _{0-98d} (ng · h/mL)	1863.58 (30.24)	1663.56 (32.96)
AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	1900.22 (29.80)	1699.29 (32.02)
t _{1/2} (h)	157.84 (28.61)	154.49 (24.10)
CL/F (L/h)	15.79 (29.80)	17.65 (32.02)

T_{max}は中央値 (最小値~最大値)、その他の薬物動態パラメータは幾何平均値 (CV%)

サンドスタチンLAR新規分散液に対するサンドスタチンLAR海外既承認分散液の薬物動態パラメータ比

パラメータ	投与	n	幾何平均	投与群の比較 (新規分散液: 海外既承認分散液)		
				幾何平均比	90%CI 下限	90%CI 上限
AUC _{0-98d} (ng · h/mL)	新規分散液	49	1863.58	1.12	1.01	1.24
	海外既承認分散液	50	1663.56			
AUC _{0-inf} (ng · h/mL)	新規分散液	49	1900.22	1.12	1.01	1.24
	海外既承認分散液	50	1699.29			
C _{max} (ng/mL)	新規分散液	49	2.60	1.08	0.96	1.22
	海外既承認分散液	50	2.40			

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	健康成人（外国人のデータ） ²⁹⁾ サンドスタチン皮下注用を単回静脈内投与した場合、全身クリアランスは160mL/分であった。
(5) 分布容積	健康成人（外国人のデータ） ²⁹⁾ サンドスタチン皮下注用を単回静脈内投与した場合、分布容積は約0.27L/kgであった。
(6) その他	特になし
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>サンドスタチン皮下注用で承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。</p> <p>〈消化管ホルモン産生腫瘍、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1日量100又は150µgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300µgまで漸増し、2～3回に分けて皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>〈進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状〉 通常、成人にはオクトレオチドとして1日量300µgを24時間持続皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉 通常、オクトレオチドとして1日量5µg/kgを、3～4回に分けて皮下投与又は24時間持続皮下投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日量25µg/kgまでとする。</p> </div>
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
VII-4. 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。
	健康成人（専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用での外国人のデータ） 胆嚢摘出の既往を有する健康成人16例にサンドスタチンLAR 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。
VII-5. 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) 血液－胎盤関門通過性	活動性先端巨大症の24歳の女性に、妊娠中専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用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 ³⁰⁾ 。
	＜参考＞動物データ（ラット） 妊娠16日目の雌性ラットに ¹⁴ C-オクトレオチド酢酸塩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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ (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。

(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RIA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1mg/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1mg/kgで単回皮下投与後の組織内未変化体濃度

投与後の時間 (hr)	(pg/mg)		
	0.5	4	7
消化管	525	14	17.6
辜丸	123	3.9	4.2
副辜丸	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)

投与後の時間 (hr)	(pg/mg)			
	0.5	4	7	24
消化管	46	154	27.3	0.7
辜丸	22	32	4.6	1.0
副辜丸	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)

(6) 血漿蛋白結合率

*In vitro*のデータ³¹⁾

ヒト：約65%

リポ蛋白及びα1-酸性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-6. 代謝

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。

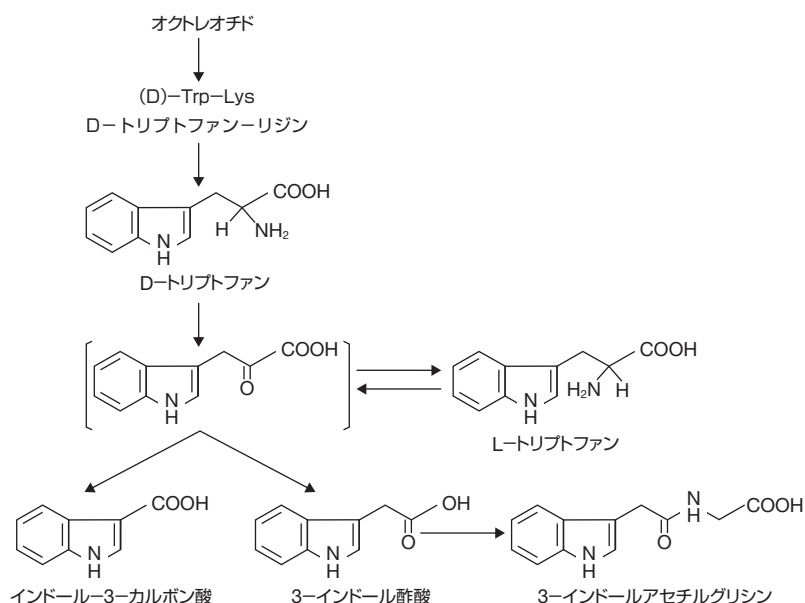
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット)

¹⁴C-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高速液体クロマトグラフィーで分離し、核磁気共鳴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。

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1mg/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1mg/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時間までの胆汁中の総放射能の50.5～70.3%が未変化体であった。

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

VII-7. 排泄	<p>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。</p> <p>健康成人（外国人のデータ）³²⁾ サンドスタチン皮下注用50μgを単回皮下投与後の未変化体の尿中排泄率（8時間値）は約32%であった。</p> <p><参考>動物データ（ラット）³³⁾ 胆管挿管ラットに¹⁴C-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、糞中への排泄はわずかであった。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。</p>
VII-8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-9. 透析等による除去率	該当資料なし
VII-10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし
VII-11. その他	特になし

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

設定されていない

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2. 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。[11.2参照]

8.2 胆石の形成又は胆石症の悪化(急性胆嚢炎、胆管炎、膵炎)が報告されているので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に(6～12ヵ月毎に)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。[11.2参照]

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

8.3 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。

8.4 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。

〈消化管神経内分泌腫瘍〉

8.5 がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.6 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:オクトレオチド酢酸塩(カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍)」等)を熟読すること。

(解説)

8.1 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又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。(「VIII-8. (2) その他の副作用」の項参照)

8.2 海外では、サンドスタチン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されており、国内の使用成績調査においても胆石は高い頻度で報告されている。また、国内外において症例数は少ないものの長期投与によらず胆石が認められた症例も報告されている。さらに、専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用投与により合併していた胆石症が悪化し、胆嚢炎や胆管炎、膵炎に至った症例も報告されている。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ヵ月毎に検査する。但し、本剤投与後6ヵ月未満でも胆石が発現する可能性があるため、異常が認められた場合には、随時検査を実施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。（「Ⅷ-8. (2) その他の副作用」の項参照）

8.3 GH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。

8.4 GH及びソマトメジン-C (IGF-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ヵ月経過（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。

8.5, 8.6

本剤を消化管神経内分泌腫瘍に対して使用する場合、がんに対する薬物療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用されるよう設定した。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍に関する「公知申請への該当性に係る報告書」³⁴⁾ が作成されているため、投与に当たって報告書を併せて確認すること。

Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

- | | |
|-------------------|----------|
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 | 設定されていない |
| (2) 腎機能障害患者 | 設定されていない |
| (3) 肝機能障害患者 | 設定されていない |
| (4) 生殖能を有する者 | 設定されていない |
| (5) 妊婦 | |

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

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っていないため安全性は確立されていない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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)

「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(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、2004年4月時点で海外臨床試験及び海外文献において小児に対する専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用の投与が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. その他の関連資料」の項参照）

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者は一般に腎機能、肝機能等の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-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
プロモクリプチン	プロモクリプチンのAUCが上昇したとの報告がある。	機序は不明である。

(解説)

・シクロスポリン^{35,36)}

オクトレオチドは消化液分泌を抑制し、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オクトレオチド酢酸塩注射液を併用し、シクロスポリンの血中濃度が低下したとの報告がある。

・インスリン製剤

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」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GH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又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。

・プロモクリプチン³⁷⁾

オクトレオチド酢酸塩注射液とプロモクリプチンの併用により、機序は不明であるがプロモクリプチンの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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー (頻度不明)

血圧低下、呼吸困難、気管支痙攣等のアナフィラキシーがあらわれることがある。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。

11.1.2 徐脈 (1.3%)

重篤な徐脈を起こすことがある。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において、徐脈が認められた場合、これらの用量を調節すること。

(解説)

11.1.1 専用分散液 (アンプル) のサンドスタチンLAR筋注用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が報告されたため、注意を喚起した。

11.1.2 専用分散液 (アンプル) のサンドスタチンLAR筋注用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、専用分散液 (アンプル) のサンドスタチンLAR筋注用及びサンドスタチン皮下注用の国内臨床試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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症	—	—	発疹、そう痒	発赤
内分泌障害	—	—	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）	甲状腺機能低下症
代謝及び栄養障害	—	高血糖 ^{注1)}	低血糖 ^{注1)} 、ALP 上昇	耐糖能異常 ^{注1)} 、脱水
神経系障害	—	頭痛	めまい	—
呼吸器障害	—	—	—	呼吸困難
胃腸障害	—	下痢、便秘、腹部膨満	白色便、食欲不振、嘔気、鼓腸放屁	膵炎、胃部不快感、腹痛、嘔吐
肝胆道系障害	胆石症 ^{注2)}	—	肝機能異常、胆管拡張、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇	ビリルビン上昇、AST 上昇、胆嚢炎
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	—	疲労感	—	けん怠感
注射部位	疼痛	硬結、腫脹	発赤	—

注1) [8.1 参照]

注2) [8.2 参照]

- 1) 消化管ホルモン産生腫瘍患者における副作用の種類別発現状況一覧
別紙 1) 参照
- 2) 消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度
別紙 2) 参照
- 3) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者における副作用の種類別発現状況一覧
別紙 3) 参照
- 4) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度
別紙 4) 参照
- 5) 先端巨大症患者を対象とした外国臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧
別紙 5) 参照
- 6) 悪性カルチノイド腫瘍患者を対象とした外国臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧
別紙 6) 参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

<参考>

米国添付文書においては、過量投与に関して以下のように記載されている。

OVERDOSAGE

Doses of 2.5 mg (2500 mcg) of Sandostatin Injection subcutaneously have caused hypoglycemia, flushing, dizziness, and nausea. Contact Poison Control (1-800-222-1222) for latest recommendations.

米国添付文書 (SANDOSTATIN® LAR DEPOT (octreotide acetate) for injectable suspension, for gluteal intramuscular use, 2019年4月版)

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。

14.1.2 調製は必ず付属の専用分散液及びバイアルアダプターを使用し、薬剤及び専用分散液を少なくとも30分室温で静置し、内容物を室温に戻してから行うこと。

14.1.3 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内のみ投与し、静脈内には投与しないこと。

14.2.2 専用分散液は付属のものを用いること。

14.2.3 注射針は20ゲージを用いること。

14.2.4 筋肉内注射にあたっては下記の点に注意すること。

- ・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。
- ・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ヵ月間は行わないこと。
- ・神経走行部位及び血管内への投与を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、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。
- ・注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
- ・注射部位をもまないように患者に指示すること。

(解説)

- 14.1 調製時のリスク軽減のため、より適切に作業が行われるように設定した。
- 14.2.1 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。
- 14.2.2 シリンジに充填された専用分散液を用いること。
- 14.2.3 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、20ゲージの注射針を使用すること。
- 14.2.4
- ・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の1ヵ所に投与すること。
 - ・殿筋の異なる4箇所¹の1ヵ所に投与し、3ヵ月は同一部位に注射しないこと。
 - ・筋肉注射に関する一般的注意に準じて記載。
 - ・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。
 - ・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。
- ※調製及び注射方法については「XIII. その他の関連資料」の項参照。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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。
- 15.1.3 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。
- 15.1.4 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)

- 15.1.1 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³⁸⁾。
<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日後に同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。同剤を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。膵臓、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100μg/日から皮下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、始めは改善がみられたが再び悪化した。300μg/日まで増量してもVIP値は高値を示した。

15.1.2 ラット及びウサギを用いたLAR製剤の毒性試験では、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、専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用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、また海外のオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤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ている。

15.1.3 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³⁹⁾。

15.1.4 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⁴⁰⁾。

*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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

サンドスタチン皮下注用で承認されている【用法及び用量】は以下のとおりである。

〈消化管ホルモン産生腫瘍、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1日量100又は150μgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300μgまで漸増し、2～3回に分けて皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。

〈進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状〉

通常、成人にはオクトレオチドとして1日量300μgを24時間持続皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

通常、オクトレオチドとして1日量5μg/kgを、3～4回に分けて皮下投与又は24時間持続皮下投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日量25μg/kgまでとする。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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⁴¹⁾。

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. s.c.	1000µg/kg：警戒性の減少、反応性の低下、自発運動量の減少、チアノーゼ及び腹臥姿勢1～2時間後にはほとんど消失 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. s.c.	1000µg/kg：自発運動量の減少（10～15分及び15～30分） 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. s.c.	1000µg/kg：正向反射消失持続時間延長 100, 1000µg/kg：正向反射消失持続時間延長	
	抗痙攣作用	最大電撃痙攣	マウス	10	10, 100, 1000 µg/kg	i.v., s.c.	影響なし
		ストリキニーネ痙攣				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. s.c.	1000µg/kg：writhing発現回数の減少 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. s.c.	ほとんど影響なし 10µg/kg：0.5時間後の体温低下 100, 1000µg/kg：影響なし	
	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・循環器系に対する作用	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, 1000 µg/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. s.c.	1000μg/kg：消化管輸送能抑制 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. s.c.	プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間に影響なし 1000μg/kg：プロトロンビン時間増加 活性化部分トロンボプラスチン時間に影響なし
	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>	アデノシン二リン酸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. s.c.	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 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

(3) その他の薬理試験 | 該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(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) / 匹又はプラセボ 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) / 匹又はプラセボ LAR 製剤 10mg/ 匹*	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) / 匹又はプ 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) / 匹又はプラセ ボ LAR 製剤 125mg/ 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。

(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) / 匹又はプラセボ 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) / 匹又はプラセボ 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。

* : 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、専用分散液 (アンプル) のサンドスタチンLAR筋注用承認の時点で、国内及び海外の臨床試験、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。

(3) 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)]

(4) 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

(5) 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

(6) 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-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照)

(7) その他の特殊毒性

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)

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤：サンドスタチンLAR筋注用キット10mg、20mg、30mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：オクトレオチド酢酸塩 劇薬
X-2. 有効期間	3年
X-3. 包装状態での貯法	2～8℃に保存
X-4. 取扱い上の注意	20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：無し、くすりのしおり：有り
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：サンドスタチン皮下注用 同効薬：ランレオチド酢酸塩、パンレオチドパモ酸塩
X-7. 国際誕生年月日	1987年12月
X-8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準記載年月日、販 売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年2月14日 承認番号：サンドスタチンLAR筋注用キット10mg；22600AMX00244000 サンドスタチンLAR筋注用キット20mg；22600AMX00245000 サンドスタチンLAR筋注用キット30mg；22600AMX00513000 薬価基準記載年月日：2014年6月20日 販売開始年月日：2014年6月30日
X-9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更追 加等の年月日及びそ の内容	サンドスタチンLAR筋注用キット：該当しない ＜参考＞サンドスタチンLAR筋注用 効能・効果追加及び用法・用量追加：2011年11月25日 消化管神経内分泌腫瘍 通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。 なお、患者の状態により適宜減量すること。
X-10. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	サンドスタチンLAR筋注用キット：該当しない ＜参考＞サンドスタチンLAR筋注用 〈消化管ホルモン産生腫瘍〉 再審査結果通知年月日：2011年3月25日付（厚生労働省発薬食0325第2号） 再審査結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。 〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉 再審査結果通知年月日：2011年3月25日付（厚生労働省発薬食0325第2号） 再審査結果：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。
X-11. 再審査期間	サンドスタチンLAR筋注用キット：該当しない ＜参考＞サンドスタチンLAR筋注用 消化管ホルモン産生腫瘍：6年 2004年4月23日～2010年4月22日（終了） 先端巨大症・下垂体性巨人症：6年 2004年4月23日～2010年4月22日（終了）

X-12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算処理 コード
サンドスタチン LAR筋注用 キット10mg	2499403G1021	2499403G1021	123521001	622352101
サンドスタチン LAR筋注用 キット20mg	2499403G2028	2499403G2028	123522701	622352201
サンドスタチン LAR筋注用 キット30mg	2499403G3024	2499403G3024	123523401	622352301

X-14. 保険給付上の注意

本製剤は、「診療報酬の算定方法」(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一
医科診療報酬点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料の厚生労働大臣
が定める注射薬の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0620第1号：平成26年6月20日)

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1) 社内資料：先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 | [20042818] |
| 2) 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 | [20042810] |
| 3) 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 | [20042812] |
| 4) Rink, A. et al. : J. Clin. Oncol. 2009; 27(28): 4656-4663 (PMID : 19704057) | [20110849] |
| 5) 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第Ⅰ/Ⅱ相試験 | [20042809] |
| 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 | [20042811] |
| 7) 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 | [20042816] |
| 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 | [20042815] |
| 9) Bauer, W. et al. : Life Sci. 1982; 31(11): 1133-1140 (PMID : 6128648) | [19967575] |
| 10) Chanson, P. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1993; 25(5): 375-391 (PMID : 8287633) | [20021763] |
| 11) Lamberts, S.W.J. et al. : N. Engl. J. Med. 1996; 334(4): 246-254 (PMID : 8532003) | [20021764] |
| 12) 前田征洋ほか：日本内科学会雑誌 1988; 77(1): 86-90 | [19886642] |
| 13) 吉岡光明ほか：日本内科学会雑誌 1988; 77(8): 1276-1277 | [19886647] |
| 14) Kvolts, L.K. et al. : N. Engl. J. Med. 1986; 315(11): 663-666 (PMID : 2427948) | [19967593] |
| 15) 福島英生ほか：日本内分泌学会雑誌 1988; 64(8): 666-676 | [19886663] |
| 16) 島津 章ほか：日本内分泌学会雑誌 1989; 65(7): 640-652 | [19896530] |
| 17) Lamberts, S.W.J. et al. : Clin. Endocrinol. 1987; 27(1): 11-23 (PMID : 2888550) | [19967607] |
| 18) Tulipano, G. et al. : Neuroendocrinology 2001; 73(5): 344-351 (PMID : 11399907) | [20041385] |
| 19) Reubi, J.C. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84(8): 2942-2950 (PMID : 10443702) | [20041383] |
| 20) Kumar, U. et al. : Diabetes 1999; 48(1): 77-85 (PMID : 9892225) | [20041384] |
| 21) Pless, J. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1986; 21(S119): 54-64 (PMID : 2876507) | [19967576] |
| 22) 八木啓行ほか：Peptide Hormones in Pancreas 1988; 8: 191-197 | [19886686] |
| 23) Maton, P.N. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1986; 21(S119): 181-186 | [19967589] |
| 24) 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 | [20042803] |
| 25) 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 | [20042804] |
| 26) 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 | [20042814] |
| 27) 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 | [20042805] |
| 28) 社内資料：外国人健康成人における生物学的同等性試験成績 | [20136559] |
| 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 | [20042806] |

- 30) Fassnacht, M. et al. : Clin. Endocrinol. 2001; 55(3): 411-415 (PMID : 11589686) [20024948]
- 31) 社内資料：ヒトにおける血漿蛋白結合及び血球移行性 [20042807]
- 32) 社内資料：外国人健康成人における尿中排泄率 [20042817]
- 33) 社内資料：胆管挿管ラットにおける放射能及び未変化体の排泄 [20042808]
- 34) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議：公知申請への該当性に係る報告書：オクトレオチド酢酸塩(カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍), 2011 [20160119]
- 35) Landgraf, R. et al. : Transplantation 1987; 44(5): 724-725 (PMID : 2891211) [19967609]
- 36) Stratta, R.J. et al. : Am. J. Surg. 1993; 166(6): 598-605 (PMID : 7506009) [19967777]
- 37) Fløgstad, A.K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 79(2): 461-465 (PMID : 8045964) [20070565]
- 38) Koelz, A. et al. : Gastroenterology 1987; 92(2): 527-531 (PMID : 2878857) [19967602]
- 39) Witt, K. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1989; 24(10): 1248-1252 (PMID : 2690316) [20070563]
- 40) Plöckinger, U. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 71(6): 1658-1662 (PMID : 2229321) [20070564]
- 41) 妹尾直樹ほか：薬理と治療 1987; 15(8): 3191-3220 [19876527]

XI-2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2019年8月現在、サンドスタチンLAR筋注用は世界100カ国以上で承認されている。

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

○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）

○消化管神経内分泌腫瘍

○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）

6. 用法及び用量

〈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。

〈消化管神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

〈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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2020年7月時点）

国名	米国
販売会社	Novartis
販売名	Sandostatin LAR®Depot
剤形・規格	注射剤 バイアル 10mg、20mg、30mg
発売年	1998年
効能又は効果 (抜粋)	Sandostatin LAR®DepotはSandostatin®皮下注用の有効性・忍容性が認められた患者を適応とする。 ・先端巨大症（外科的処置、下垂体放射線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。） ・カルチノイド腫瘍（疾患に伴う下痢、紅潮など諸症状の改善） ・VIP産生腫瘍（VIPomas）（疾患に伴う水様性下痢など諸症状の改善）
用法及び用量 (抜粋)	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、肝硬変が確立してる肝障害患者では、開始用量を10mgで4週毎に投与する。

<p>用法及び用量 (抜粋)</p>	<p>・先端巨大症</p> <p>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®皮下注用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。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®皮下注用を少なくとも2週間皮下投与する必要がある、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。</p> <p>2.現在Sandostatin®皮下注用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の用量で増減する。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週間休薬する必要がある。</p> <p>・カルチノイド腫瘍及びVIP産生腫瘍（VIPomas）</p> <p>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®皮下注用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）が、1500µg/日を必要とすることがある。VIP産生腫瘍患者は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）。症状コントロールのため、患者毎に用量を調節するが、通常は450µg/日を超える用量が必要となることはない。Sandostatin®皮下注用は少なくとも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。</p> <p>2.現在Sandostatin®皮下注用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®皮下注用を少なくとも2週間皮下投与する必要がある。この期間に皮下投与を併用しないと症状の悪化を来すことがある。2ヵ月間投与した後、臨床症状に応じて10～30mgの用量で増減する。30mgを超えた要領は推奨されない。</p>
------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(2019年4月改訂)

国名	英国
販売会社	Novartis
販売名	Sandostatin®LAR®
剤形・規格	注射剤 バイアル 10mg、20mg、30mg
発売年	1998年
効能又は効果 (抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・先端巨大症（手術が効果不十分もしくは適応とならない先端巨大症の治療、又は放射線療法で最大効果が得られるまで治療） ・消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善 ・中腸もしくは、原発不明の進行神経内分泌腫瘍患者の治療 ・下記のTSH分泌性下垂体腺腫の治療 <ul style="list-style-type: none"> ・手術及び/又は放射線療法後に正常化されなかった場合 ・手術が適応とならない患者 ・放射線治療が有効になるまで放射線照射を受けた患者
用法及び用量 (抜粋)	<ul style="list-style-type: none"> ・先端巨大症 Sandostatin®LAR®20mgを4週間間隔で3ヵ月間投与して治療を開始することが推奨される。Sandostatin®皮下注用で治療中の患者は、最終投与の翌日からSandostatin®LAR®で治療を開始できる。その後の投与量の調整は、GH及びIGF-Iの濃度と臨床症状に基づいて行う必要がある。 3ヵ月以内に、臨床症状と生化学的パラメーター（GH; IGF-I）がコントロール出来ていない（GH濃度が2.5µg/Lを超えている）患者では、用量を30mgに増やすことができる。3ヵ月後、GHやIGF-I、症状が30mgの用量でコントロール出来ていない場合、4週間毎に用量を40mgに増やすことができる。20mgで3ヵ月の治療を行った後、GH濃度が一貫して1µg/L未満でIGF-I濃度が正常化し、先端巨大症の臨床症状が消失した患者には、10mgに減量することができる。ただし、血清GH及びIGF-I濃度、臨床徴候/症状の確認が推奨される。Sandostatin®LAR®の投与量が安定している患者の場合、GH及びIGF-Iの評価は6ヵ月毎に行うことが推奨される。 ・消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善 Sandostatin®LAR®20mgを4週間間隔で開始することが推奨される。Sandostatin®皮下注用による治療を受けている患者は、最初のSandostatin®LAR®の注射後2週間は、同一用量を継続する必要がある。3ヵ月後に症状と生物学的マーカーが十分に管理されている患者の場合、10mgに減量することができる。逆に、3ヵ月の治療後、症状が部分的にしか制御されていない患者の場合、30mgに増量することができる。Sandostatin®LAR®での治療中に消化管ホルモン産生腫瘍に関連する症状が悪化した場合、Sandostatin®皮下注用を追加投与することが推奨される。 ・中腸もしくは、原発不明の進行神経内分泌腫瘍患者の治療 Sandostatin®LAR®30mgを4週間間隔で開始することが推奨される。腫瘍の進行が認められない限りは、Sandostatin®LAR®による治療を継続する。 ・TSH分泌性下垂体腺腫の治療 Sandostatin®LAR®20mgを4週間間隔で3ヵ月間投与して治療を開始することが推奨される。その後、TSHと甲状腺ホルモンの反応に基づいて用量を調整する。

(2020年1月改訂)

XII-2. 海外における
臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本剤の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年4月改訂)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>The limited data with SANDOSTATIN LAR DEPOT in pregnant women are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed with intravenous administration of octreotide to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses 7 and 13-times, respectively the maximum recommended human dose (MRHD) of 1500 mcg/day based on body surface area. Transient growth retardation, with no impact on postnatal development, was observed in rat offspring from a pre- and post-natal study of octreotide at intravenous doses below the MRHD based on body surface area (see Data).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, pregnant animals received intravenous doses of octreotide up to 1 mg/kg/day during the period of organogenesis. A slight reduction in body weight gain was noted in pregnant rats at 0.1 and 1 mg/kg/day. There were no maternal effects in rabbits or embryo-fetal effects in either species up to the maximum dose tested. At 1 mg/kg/day in rats and rabbits, the dose multiple was approximately 7 and 13 times, respectively, at the highest recommended human dose of 1500 mcg/day based on body surface area.</p> <p>In a pre-and post-natal development rat study at intravenous doses of 0.02–1 mg/kg/day, a transient growth retardation of the offspring was observed at all doses which was possibly a consequence of growth hormone inhibition by octreotide. The doses attributed to the delayed growth are below the human dose of 1500 mcg/day, based on body surface area.</p>

	<p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information available on the presence of SANDOSTATIN LAR DEPOT in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Studies show that octreotide administered subcutaneously passes into the milk of lactating rats; however, due to species-specific differences in lactation physiology, animal data may not reliably predict drug levels in human milk (<i>see Data</i>). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SANDOSTATIN LAR DEPOT, and any potential adverse effects on the breastfed child from SANDOSTATIN LAR DEPOT or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p>Following a subcutaneous dose (1 mg/kg) of octreotide to lactating rats, transfer of octreotide into milk was observed at a low concentration compared to plasma (milk/plasma ratio of 0.009).</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>Discuss the potential for unintended pregnancy with premenopausal women as the therapeutic benefits of a reduction in GH levels and normalization of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) concentration in acromegalic females treated with octreotide may lead to improved fertility.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2019年1月)

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年4月改訂)	<p>8.4 Pediatric Use Safety and efficacy of SANDOSTATIN LAR DEPOT in the pediatric population have not been demonstrated.</p> <p>No formal controlled clinical trials have been performed to evaluate the safety and effectiveness of SANDOSTATIN LAR DEPOT in pediatric patients under 6 years of age. In postmarketing reports, serious adverse events, including hypoxia, necrotizing enterocolitis, and death, have been reported with Sandostatin use in children, most notably in children under 2 years of age. The relationship of these events to octreotide has not been established as the majority of these pediatric patients had serious underlying comorbid conditions.</p> <p>The efficacy and safety of SANDOSTATIN LAR DEPOT was examined in a single randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month pharmacokinetics study in 60 pediatric patients age 6-17 years with hypothalamic obesity resulting from cranial insult. The mean octreotide concentration after 6 doses of 40 mg SANDOSTATIN LAR DEPOT administered by IM injection every four weeks was approximately 3ng/mL. Steady-state concentrations were achieved after 3 injections of a 40 mg dose.</p> <p>Mean BMI increased 0.1 kg/m² in SANDOSTATIN LAR DEPOT-treated subjects compared to 0.0 kg/m² in saline control-treated subjects. Efficacy was not demonstrated. Diarrhea occurred in 11 of 30 (37%) patients treated with SANDOSTATIN LAR DEPOT. No unexpected adverse events were observed. However, with SANDOSTATIN LAR DEPOT 40 mg once a month, the incidence of new cholelithiasis in this pediatric population (33%) was higher than that seen in other adult indications such as acromegaly (22%) or malignant carcinoid syndrome (24%), where SANDOSTATIN LAR DEPOT was dosed at 10 to 30 mg once a month.</p>


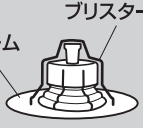
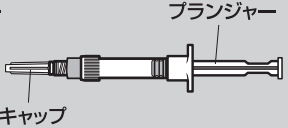

ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料

1) 製品同梱の使用説明書

最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト (<https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/>) を確認すること。

サンドスタチン®LAR®筋注用キットの調製および注射方法

キット梱包内容			準備するもの
			
サンドスタチン®LAR® 筋注用(バイアル)	調製用 バイアルアダプター	専用分散液 (シリンジ)	注射針(20ゲージ) 1本

準備：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(シリンジ)を30~60分室温で静置し、内容物を室温に戻して下さい。調製は必ず付属の専用分散液およびバイアルアダプターを使用して下さい。

1 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。バイアルのキャップを取り除き、アルコール綿でバイアルのゴム栓を拭いて下さい。

2 フィルムを取り除いたプリスタートレー付きの調製用バイアルアダプターをバイアルの真上に置き、カチッという音がするところまで十分に押し込んで下さい。プリスタートレーの先端を持って垂直方向に引き上げバイアルアダプターからはずして下さい。

3 調製用の専用分散液が充てんされたシリンジからキャップを引き抜き、シリンジを回しながらバイアルアダプターに取り付けて下さい。

4 ブランジャーをゆっくり押し下げ、専用分散液全量をバイアル内に注入して下さい。バイアルを立て、専用分散液が薬剤全体に浸透するよう2~5分静置します。
※バイアル内はわずかに加圧された状態なので、静置時にはブランジャーが持ち上がります。

5 静置後、ブランジャーを最後まで押し下げして下さい。ブランジャーを押し下げてからバイアルを水平方向に穏やかに振って下さい(約30秒間)。
※バイアル中の分散液が均質な乳白色の懸濁液になっていることを確認して下さい。懸濁が不十分な場合はさらに30秒間振ります。

6 シリンジとバイアルを逆さにし、ブランジャーをゆっくり引いて、全内容物をバイアルからシリンジに吸引して下さい。

7 シリンジを回しながら、バイアルアダプターからはずして下さい。

8 注射針をシリンジに回しながら取り付けて下さい。均質な懸濁液を保つために、シリンジを静かに転倒させて下さい。シリンジ内の空気を抜き、ただちに注射して下さい。
※この時までには、患者さんには側臥位の姿勢で待機してもらって下さい。

9 坐骨神経を避け、左図の投与部位①~④のうち1箇所左右交互に注射針を刺して下さい。患者さんに激痛やしびれがないか聞いてから、ブランジャー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、アルコ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筋肉内注射し、同一部位への注射は3か月間行わないで下さい。
※ブランジャーをゆっくり押し下げて全量を投与して下さい。
※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。
※用時調製し、懸濁後は直ちに使用して下さい。

サンドスタチン®LAR®は殿部の筋肉内のみ注射し、殿筋以外の部位や、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。注射針を刺す位置は1回目より少しずらすして下さい。

2) 小児の下垂体性巨人症に対する専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用の使用経験

性別	臨床試験・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、 アルトロパチー、 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. 2000; 53(4): 535-538 (PMID : 11012581) [20041400]
- 2) Zumkeller, W. et al. : J. Pediatric Endocrinol. Metab. 2001; 14(5): 553-559 (PMID : 11393578) [20041401]
- 3) Boulis, N.M. et al. : Pituitary 2000; 3(3): 185-188 (PMID : 11383484) [20041402]
- 4) 社内資料：先端巨大症患者を対象とした海外第II相試験 [20042818]
- 5) Maheshwari, H.G. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85(9): 3409-3416 (PMID : 10999842) [20041399]

(2004年4月時点)

1) 消化管ホルモン産生腫瘍患者における副作用の種類別発現状況一覧
 専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用の承認時まで及び2004年6月25日～2009年6月30日実施の
 特定使用成績調査の集計

	承認時までの状況		特定使用成績 調査の累計	合計 (国内及び 特定使用成績 調査)
	外国	国内		
調査施設数	9	1	27	28
調査症例数	92	2	33	35
副作用等の発現症例数	43	2	3	5
副作用等の発現件数	101	2	8	10
副作用等の発現症例率 (%)	46.74	100.00	9.09	14.29
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
感染症及び寄生虫症	1 (1.09)	—	—	—
* 気管支炎	1 (1.09)	—	—	—
血液及びリンパ系障害	—	—	1 (3.03)	1 (2.86)
* 白血球減少症	—	—	1 (3.03)	1 (2.86)
* 汎血球減少症	—	—	1 (3.03)	1 (2.86)
内分泌障害	1 (1.09)	—	—	—
甲状腺機能低下症	1 (1.09)	—	—	—
代謝及び栄養障害	1 (1.09)	—	—	—
* 高カリウム血症	1 (1.09)	—	—	—
精神障害	1 (1.09)	—	—	—
* うつ病	1 (1.09)	—	—	—
神経系障害	4 (4.35)	—	1 (3.03)	1 (2.86)
浮動性めまい	2 (2.17)	—	—	—
* 味覚異常	1 (1.09)	—	—	—
頭痛	1 (1.09)	—	—	—
* 坐骨神経痛	—	—	1 (3.03)	1 (2.86)
耳及び迷路障害	1 (1.09)	—	—	—
* 回転性めまい	1 (1.09)	—	—	—
心臓障害	1 (1.09)	—	—	—
* 動悸	1 (1.09)	—	—	—
血管障害	1 (1.09)	—	1 (3.03)	1 (2.86)
* 潮紅	—	—	1 (3.03)	1 (2.86)
* 高血圧	1 (1.09)	—	—	—
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (1.09)	—	—	—
* 咳嗽	1 (1.09)	—	—	—
呼吸困難	1 (1.09)	—	—	—
胃腸障害	26 (28.26)	—	1 (3.03)	1 (2.86)
腹痛	7 (7.61)	—	—	—
便秘	9 (9.78)	—	1 (3.03)	1 (2.86)
下痢	4 (4.35)	—	—	—
* 消化不良	2 (2.17)	—	—	—
鼓腸	8 (8.70)	—	—	—
* 胃炎	1 (1.09)	—	—	—
* 痔核	1 (1.09)	—	—	—
悪心	5 (5.43)	—	—	—
* 脂肪便	2 (2.17)	—	—	—
* 口内炎	1 (1.09)	—	—	—
嘔吐	1 (1.09)	—	—	—
* 直腸しぶり	1 (1.09)	—	—	—

	承認時までの状況		特定使用成績 調査の累計	合計 (国内及び 特定使用成績 調査)
	外国	国内		
肝胆道系障害	12 (13.04)	1 (50.00)	1 (3.03)	2 (5.71)
胆管結石	—	—	1 (3.03)	1 (2.86)
* 胆道仙痛	1 (1.09)	—	—	—
* 胆嚢炎	1 (1.09)	—	—	—
胆石症	11 (11.96)	1 (50.00)	—	1 (2.86)
* 胆嚢障害	1 (1.09)	—	—	—
皮膚及び皮下組織障害	6 (6.52)	—	—	—
脱毛症	1 (1.09)	—	—	—
* 多汗症	1 (1.09)	—	—	—
発疹	3 (3.26)	—	—	—
* 皮膚小結節	1 (1.09)	—	—	—
筋骨格系及び結合組織障害	4 (4.35)	—	—	—
* 背部痛	3 (3.26)	—	—	—
* 筋痙縮	1 (1.09)	—	—	—
腎及び尿路障害	1 (1.09)	—	—	—
* 腎結石症	1 (1.09)	—	—	—
生殖系及び乳房障害	1 (1.09)	—	—	—
* 勃起不全	1 (1.09)	—	—	—
全身障害及び投与局所様態	17 (18.48)	1 (50.00)	2 (6.06)	3 (8.57)
* 無力症	1 (1.09)	—	—	—
* 悪寒	1 (1.09)	—	—	—
疲労	2 (2.17)	—	—	—
* 重力性浮腫	1 (1.09)	—	—	—
注射部位硬結	—	1 (50.00)	—	1 (2.86)
注射部位炎症	3 (3.26)	—	—	—
* 注射部位腫瘤	1 (1.09)	—	—	—
注射部位疼痛	—	—	1 (3.03)	1 (2.86)
注射部位反応	4 (4.35)	—	1 (3.03)	1 (2.86)
倦怠感	4 (4.35)	—	—	—
* 発熱	2 (2.17)	—	—	—
臨床検査	1 (1.09)	—	—	—
* 体重減少	1 (1.09)	—	—	—

* 「使用上の注意」未記載

MedDRA/J version 13.0

2) 消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度
専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用の使用成績調査の集計

患者背景要因		症例数	副作用発現症例率
全例		33	3 (9.09%)
性別	男	19	1 (5.26%)
	女	14	2 (14.29%)
年齢（高齢者）	65歳未満	21	2 (9.52%)
	65歳以上	12	1 (8.33%)
診断名	VIP産生腫瘍	2	0 (0.00%)
	カルチノイド腫瘍	14	3 (21.43%)
	ガストリン産生腫瘍	17	0 (0.00%)
罹病期間	不明・未記載	10	1 (10.00%)
	6ヵ月未満	6	1 (16.67%)
	6ヵ月以上1年未満	3	0 (0.00%)
	1年以上3年未満	5	0 (0.00%)
	3年以上5年未満	3	1 (33.33%)
	5年以上	6	0 (0.00%)
既往歴の有無	なし	15	1 (6.67%)
	あり	18	2 (11.11%)
合併症の有無	なし	14	0 (0.00%)
	あり	19	3 (15.79%)
開始までの薬剤療法	なし	2	0 (0.00%)
	あり	31	3 (9.68%)
開始までの療法 （薬剤以外）	なし	27	3 (11.11%)
	あり	6	0 (0.00%)
併用薬剤療法	なし	1	0 (0.00%)
	あり	32	3 (9.38%)
併用療法 （薬剤以外）	なし	31	2 (6.45%)
	あり	2	1 (50.00%)
開始時1日投与量	20mg	31	3 (9.68%)
	30mg	2	0 (0.00%)
平均1日投与量	20mg未満	1	0 (0.00%)
	20mg以上25mg未満	27	1 (3.70%)
	25mg以上30mg未満	3	2 (66.67%)
	30mg以上35mg未満	2	0 (0.00%)
使用期間 ^{注)}	1年未満（0～364日）	18	2 (11.11%)
	1年以上2年未満（365～729日）	9	1 (11.11%)
	2年以上3年未満（730～1094日）	1	0 (0.00%)
	3年以上（1095日～）	5	0 (0.00%)
総投与量	100mg未満	7	1 (14.29%)
	100mg以上200mg未満	5	0 (0.00%)
	200mg以上400mg未満	11	2 (18.18%)
	400mg以上600mg未満	2	0 (0.00%)
	600mg以上	8	0 (0.00%)

注)：使用期間 LAR投与開始日からLAR最終投与日までの期間
中止脱落后投与再開している症例については、LARの投与を一旦中止し再開するまでのブランクの期間も含めたLAR投与開始日からLAR最終投与日までの期間

3) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者における副作用の種類別発現状況一覧

専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用の承認時まで及び2004年6月25日～2009年6月30日実施の特定使用成績調査の集計

	承認時までの状況		特定使用成績 調査の累計	合計 (国内及び 特定使用成績 調査)
	外国	国内		
調査施設数	41	12	56	63
調査症例数	261	22	167	189
副作用等の発現症例数	172	20	68	88
副作用等の発現件数	604	67	121	188
副作用等の発現症例率 (%)	65.90	90.91	40.72	46.56
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
感染症及び寄生虫症	4 (1.53)	—	—	—
* 膿瘍	1 (0.38)	—	—	—
* 蜂巣炎	1 (0.38)	—	—	—
* 鼻炎	2 (0.77)	—	—	—
* 尿路感染	1 (0.38)	—	—	—
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 肝新生物	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
血液及びリンパ系障害	7 (2.68)	—	2 (1.20)	2 (1.06)
* 貧血	7 (2.68)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* ビタミンB 12 欠乏性貧血	1 (0.38)	—	—	—
* 白血球減少症	1 (0.38)	—	—	—
* リンパ節症	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 赤血球異常	1 (0.38)	—	—	—
内分泌障害	1 (0.38)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 甲状腺腫	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
甲状腺機能低下症	1 (0.38)	—	—	—
代謝及び栄養障害	8 (3.07)	1 (4.55)	15 (8.98)	16 (8.47)
* 糖尿病	1 (0.38)	1 (4.55)	5 (2.99)	6 (3.17)
* コントロール不良の糖尿病	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 糖尿病性ケトアシドーシス	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
耐糖能障害	1 (0.38)	—	—	—
* 高コレステロール血症	1 (0.38)	—	—	—
高血糖	1 (0.38)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 高尿酸血症	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
低血糖症	3 (1.15)	—	2 (1.20)	2 (1.06)
* 低ナトリウム血症	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* ビタミン欠乏症	1 (0.38)	—	—	—
* 肥満	1 (0.38)	—	—	—
食欲減退	1 (0.38)	—	2 (1.20)	2 (1.06)
* 高脂血症	—	—	2 (1.20)	2 (1.06)
精神障害	7 (2.68)	—	—	—
* 不安	1 (0.38)	—	—	—
* 多幸気分	1 (0.38)	—	—	—
* 不眠症	1 (0.38)	—	—	—
* 神経過敏	4 (1.53)	—	—	—
* 睡眠障害	1 (0.38)	—	—	—

	承認時までの状況		特定使用成績 調査の累計	合計 (国内及び 特定使用成績 調査)
	外国	国内		
神経系障害	30 (11.49)	4 (18.18)	9 (5.39)	13 (6.88)
* 健忘	1 (0.38)	—	—	—
* 手根管症候群	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 脳梗塞	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 頰腕症候群	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 意識レベルの低下	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
浮動性めまい	13 (4.98)	—	—	—
* 浮動性めまい	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
頭痛	12 (4.60)	1 (4.55)	4 (2.40)	5 (2.65)
* 運動過多	2 (0.77)	—	—	—
* 感覚鈍麻	1 (0.38)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 錯感覚	3 (1.15)	—	—	—
* 坐骨神経痛	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 傾眠	3 (1.15)	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 一過性全健忘	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
眼障害	3 (1.15)	—	—	—
* 眼痛	1 (0.38)	—	—	—
* 眼瞼障害	1 (0.38)	—	—	—
* 涙器障害	1 (0.38)	—	—	—
耳及び迷路障害	4 (1.53)	—	—	—
* 回転性めまい	4 (1.53)	—	—	—
心臓障害	—	2 (9.09)	2 (1.20)	4 (2.12)
徐脈	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 心不全	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 洞不全症候群	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
洞性徐脈	—	2 (9.09)	—	2 (1.06)
血管障害	7 (2.68)	—	—	—
* 血腫	1 (0.38)	—	—	—
* 高血圧	3 (1.15)	—	—	—
* 静脈痛	1 (0.38)	—	—	—
* ほてり	2 (0.77)	—	—	—
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.38)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 咳嗽	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
呼吸困難	1 (0.38)	—	—	—
* 声帯肥厚	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)

	承認時までの状況		特定使用成績 調査の累計	合計 (国内及び 特定使用成績 調査)
	外国	国内		
胃腸障害	121 (46.36)	3 (13.64)	15 (8.98)	18 (9.52)
腹部膨満	1 (0.38)	1 (4.55)	2 (1.20)	3 (1.59)
腹痛	63 (24.14)	—	—	—
* 大腸炎	2 (0.77)	—	—	—
便秘	24 (9.20)	1 (4.55)	3 (1.80)	4 (2.12)
下痢	88 (33.72)	—	8 (4.79)	8 (4.23)
* 口内乾燥	1 (0.38)	—	—	—
* 消化不良	9 (3.45)	—	—	—
* おくび	2 (0.77)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 変色便	11 (4.21)	—	—	—
白色便	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
鼓腸	62 (23.75)	1 (4.55)	1 (0.60)	2 (1.06)
* 胃炎	3 (1.15)	—	—	—
悪心	16 (6.13)	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 膵臓障害	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 耳下腺腫大	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 直腸出血	1 (0.38)	—	—	—
* 脂肪便	12 (4.60)	—	—	—
嘔吐	9 (3.45)	—	—	—
* 直腸しぶり	7 (2.68)	—	—	—
肝胆道系障害	43 (16.48)	8 (36.36)	18 (10.78)	26 (13.76)
* 胆道仙痛	1 (0.38)	—	—	—
* 胆嚢炎	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 急性胆嚢炎	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
胆石症	32 (12.26)	3 (13.64)	14 (8.38)	17 (8.99)
* 胆嚢障害	17 (6.51)	—	—	—
* 胆嚢機能不全	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
肝機能異常	1 (0.38)	—	2 (1.20)	2 (1.06)
* 脂肪肝	1 (0.38)	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 肝細胞損傷	1 (0.38)	—	—	—
* 胆嚢ポリープ	—	1 (4.55)	2 (1.20)	3 (1.59)
胆管拡張	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 胆道障害	—	3 (13.64)	—	3 (1.59)
* 胆嚢腫大	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
皮膚及び皮下組織障害	18 (6.90)	2 (9.09)	7 (4.19)	9 (4.76)
* ざ瘡	1 (0.38)	—	—	—
脱毛症	5 (1.92)	—	6 (3.59)	6 (3.17)
* 皮膚乾燥	1 (0.38)	—	—	—
* 多汗症	3 (1.15)	2 (9.09)	—	2 (1.06)
* 多毛症	2 (0.77)	—	—	—
そう痒症	4 (1.53)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
発疹	1 (0.38)	1 (4.55)	—	1 (0.53)
紅斑性皮疹	3 (1.15)	—	—	—
* 皮膚障害	1 (0.38)	—	—	—

	承認時までの状況		特定使用成績 調査の累計	合計 (国内及び 特定使用成績 調査)
	外国	国内		
筋骨格系及び結合組織障害	24 (9.20)	4 (18.18)	1 (0.60)	5 (2.65)
* 関節痛	3 (1.15)	—	—	—
* 関節障害	2 (0.77)	—	—	—
* 背部痛	3 (1.15)	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 骨痛	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 筋痙縮	14 (5.36)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 筋力低下	1 (0.38)	—	—	—
* 筋骨格痛	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 筋肉痛	3 (1.15)	—	—	—
* 椎間板突出	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 筋骨格硬直	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
腎及び尿路障害	2 (0.77)	3 (13.64)	1 (0.60)	4 (2.12)
* 多尿	1 (0.38)	—	—	—
* 腎嚢胞	—	3 (13.64)	—	3 (1.59)
* 腎障害	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 尿失禁	1 (0.38)	—	—	—
生殖系及び乳房障害	4 (1.53)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 乳房痛	1 (0.38)	—	—	—
* 乳汁漏出症	1 (0.38)	—	—	—
* 月経障害	1 (0.38)	—	—	—
* 不正子宮出血	1 (0.38)	—	—	—
* 乳房障害	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 勃起不全	1 (0.38)	—	—	—
全身障害及び投与局所様態	58 (22.22)	9 (40.91)	18 (10.78)	27 (14.29)
適用部位反応	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 無力症	4 (1.53)	—	—	—
疲労	8 (3.07)	1 (4.55)	3 (1.80)	4 (2.12)
異常感	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 悪性高熱	1 (0.38)	—	—	—
注射部位紅斑	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
注射部位硬結	—	5 (22.73)	4 (2.40)	9 (4.76)
注射部位腫瘤	2 (0.77)	—	—	—
注射部位疼痛	37 (14.18)	4 (18.18)	9 (5.39)	13 (6.88)
* 注射部位そう痒感	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
注射部位反応	10 (3.83)	—	—	—
倦怠感	3 (1.15)	—	—	—
* 浮腫	5 (1.92)	—	—	—
* 末梢性浮腫	3 (1.15)	2 (9.09)	—	2 (1.06)
* 疼痛	7 (2.68)	—	—	—
注射部位腫脹	—	2 (9.09)	—	2 (1.06)
注射部位リンパ節腫脹	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* ポリープ	4 (1.53)	—	—	—

	承認時までの状況		特定使用成績 調査の累計	合計 (国内及び 特定使用成績 調査)
	外国	国内		
臨床検査	12 (4.60)	11 (50.00)	12 (7.19)	23 (12.17)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.38)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 増加	1 (0.38)	—	—	—
* 血中カルシウム減少	—	2 (9.09)	—	2 (1.06)
* 血中クロール減少	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.38)	—	—	—
血中ブドウ糖増加	—	4 (18.18)	—	4 (2.12)
* 血中成長ホルモン減少	—	—	2 (1.20)	2 (1.06)
* 血中成長ホルモン増加	4 (1.53)	—	3 (1.80)	3 (1.59)
* 血圧上昇	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 血中ナトリウム減少	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	—	2 (9.09)	—	2 (1.06)
* 薬物特異性抗体陽性	—	3 (13.64)	—	3 (1.59)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.38)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 尿中ブドウ糖陽性	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
グリコヘモグロビン増加	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* グリコヘモグロビン増加	—	2 (9.09)	1 (0.60)	3 (1.59)
心拍数減少	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 臨床検査異常	1 (0.38)	—	—	—
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 体重減少	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* 体重増加	4 (1.53)	—	—	—
* 尿中蛋白陽性	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
* 遊離トリヨードチロニン減少	—	2 (9.09)	—	2 (1.06)
遊離サイロキシン減少	—	1 (4.55)	—	1 (0.53)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.38)	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* インスリン様成長因子減少	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
* インスリン様成長因子増加	—	—	1 (0.60)	1 (0.53)
傷害、中毒及び処置合併症	3 (1.15)	—	—	—
* 損傷	1 (0.38)	—	—	—
* 過量投与	2 (0.77)	—	—	—
外科及び内科処置	1 (0.38)	—	—	—
* 外科手術	1 (0.38)	—	—	—

* 「使用上の注意」未記載

MedDRA/J version 13.0

4) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度
専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用の使用成績調査の集計

患者背景要因		症例数	副作用発現症例率
全例		167	68 (40.72%)
性別	男	63	22 (34.92%)
	女	104	46 (44.23%)
年齢（高齢者）	65歳未満	134	50 (37.31%)
	65歳以上	31	16 (51.61%)
	不明・未記載	2	2 (100.00%)
診断名	下垂体性巨人症	4	1 (25.00%)
	先端巨大症	159	66 (41.51%)
	先端巨大症＋下垂体性巨人症	3	1 (33.33%)
	その他	1	0 (0.00%)
	不明・未記載	0	0 (0.00%)
罹病期間	5年未満	30	12 (40.00%)
	5年以上10年未満	41	16 (39.02%)
	10年以上15年未満	28	11 (39.29%)
	15年以上20年未満	15	5 (33.33%)
	20年以上25年未満	14	5 (35.71%)
	25年以上30年未満	5	3 (60.00%)
	30年以上35年未満	3	2 (66.67%)
	35年以上40年未満	3	2 (66.67%)
	40年以上	0	0 (0.00%)
	不明・未記載	28	12 (42.86%)
既往歴の有無	なし	91	34 (37.36%)
	あり	68	33 (48.53%)
	不明・未記載	8	1 (12.50%)
合併症の有無	なし	36	11 (30.56%)
	あり	131	57 (43.51%)
開始前併用薬・療法の有無	なし	5	2 (40.00%)
	あり	162	66 (40.74%)
開始前放射線療法の有無	なし	134	54 (40.30%)
	あり	33	14 (42.42%)
開始前下垂体腺種 摘出術の有無	なし	33	14 (42.42%)
	あり	134	54 (40.30%)
併用薬・併用療法の有無	なし	31	8 (25.81%)
	あり	136	60 (44.12%)
最終時投与量	20mg 未満	29	15 (51.72%)
	20mg 以上 30mg 未満	92	37 (40.22%)
	30mg 以上	46	16 (34.78%)
平均1日投与量	20mg 未満	32	17 (53.13%)
	20mg 以上 30mg 未満	122	48 (39.34%)
	30mg 以上	13	3 (23.08%)
使用期間 ^{注)}	6ヵ月未満 (0～182日)	13	6 (46.15%)
	6ヵ月以上1年未満 (183～364日)	7	1 (14.29%)
	1年以上2年未満 (365～729日)	20	6 (30.00%)
	2年以上3年未満 (730～1094日)	61	32 (52.46%)
	3年以上 (1095日～)	66	23 (34.85%)
総投与量	100mg 未満	12	6 (50.00%)
	100mg 以上 200mg 未満	10	3 (30.00%)
	200mg 以上 300mg 未満	10	4 (40.00%)
	300mg 以上	135	55 (40.74%)

注)：使用期間 LAR 投与開始日から LAR 最終投与日までの期間
中止脱後投与再開している症例については、LAR の投与を一旦中止し再開するまでのブランクの期間も含めた LAR 投与開始日から LAR 最終投与日までの期間

5) 先端巨大症患者を対象とした外国臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧
専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用のデータ

WHO 有害事象用語	例数 (%) (n=261) (10mg、20mg 又は 30mg 投与)		発現時用量*									
			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)
注射部位疼痛	37	(14.2)	2	(3.5)	22	(9.4)	18	(14.0)	5	(20.0)	0	(0.0)
注射部位反応	10	(3.8)	0	(0.0)	5	(2.1)	5	(3.9)	1	(4.0)	0	(0.0)
注射部位腫脹	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。

(専用分散液（アンプル）のサンドスタチン LAR 筋注用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、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。

WHO 有害事象用語	例数 (%) (n=261) (10mg、20mg 又は 30mg 投与)		発現時用量*									
			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)

*：用量が変更されるため、例数は重複している。

(専用分散液 (アンプル) のサンドスタチン LAR 筋注用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、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。

WHO 有害事象用語	例数 (%) (n=261) (10mg、20mg 又は 30mg 投与)		発現時用量別*									
			10mg (n=57)		20mg (n=233)		30mg (n=129)		40mg (n=25)		60mg (n=7)	
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)
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)
フレグモーネ(蜂巣炎、蜂窩織炎)(注射部位)	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)

*：用量が変更されるため、例数は重複している。

(専用分散液(アンプル)のサンドスタチン LAR 筋注用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、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。

WHO 有害事象用語	例数 (%) (n=261) (10mg、20mg 又は 30mg 投与)		発現時用量別*									
			10mg (n=57)		20mg (n=233)		30mg (n=129)		40mg (n=25)		60mg (n=7)	
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。

(専用分散液 (アンプル) のサンドスタチン LAR 筋注用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、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。

6) 悪性カルチノイド腫瘍患者を対象とした外国臨床試験における副作用の種類別発現状況一覧
専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用のデータ

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)
注射部位反応	4	(4.3)
注射部位炎症	3	(3.3)
注射部位腫脹	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)

(専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用
承認時までの調査)

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

LARK00004ZG0001(HD_TG)