

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製剤
オクトレオチド酢酸塩注射液

サンドスタチン[®]皮下注用 50 μ g
サンドスタチン[®]皮下注用 100 μ g
Sandostatin[®] for s.c. 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	サンドスタチン皮下注用 50 μ g : 1アンプル(1mL)中、オクトレオチド酢酸塩55.85 μ g (オクトレオチドとして50 μ g)を含有 サンドスタチン皮下注用100 μ g : 1アンプル(1mL)中、オクトレオチド酢酸塩111.7 μ g (オクトレオチドとして100 μ g)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：2008年11月20日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2009年 3月24日(販売名変更による) 販売開始年月日：1989年 7月10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	(2)包装	9
I-1 開発の経緯	1	(3)予備容量	9
I-2 製品の治療学的特性	2	(4)容器の材質	9
I-3 製品の製剤学的特性	2	IV-11 別途提供される資材類	9
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-12 その他	9
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	10
(1)承認条件	2	V-1 効能又は効果	10
(2)流通・使用上の制限事項	2	V-2 効能又は効果に関連する注意	10
I-6 RMPの概要	2	V-3 用法及び用量	11
II. 名称に関する項目	3	(1)用法及び用量の解説	11
II-1 販売名	3	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(1)和名	3	V-4 用法及び用量に関連する注意	13
(2)洋名	3	V-5 臨床成績	13
(3)名称の由来	3	(1)臨床データパッケージ	13
II-2 一般名	3	(2)臨床薬理試験	13
(1)和名(命名法)	3	(3)用量反応探索試験	14
(2)洋名(命名法)	3	(4)検証的試験	14
(3)ステム	3	1)有効性検証試験	14
II-3 構造式又は示性式	3	2)安全性試験	16
II-4 分子式及び分子量	3	(5)患者・病態別試験	16
II-5 化学名(命名法)又は本質	3	(6)治療的使用	16
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	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	16
III. 有効成分に関する項目	4	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	17
III-1 物理化学的性質	4	(7)その他	17
(1)外観・性状	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
(2)溶解性	4	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
(3)吸湿性	4	VI-2 薬理作用	19
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(1)作用部位・作用機序	19
(5)酸塩基解離定数	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	21
(6)分配係数	4	(3)作用発現時間・持続時間	29
(7)その他の主な示性値	4	VII. 薬物動態に関する項目	30
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	5	VII-1 血中濃度の推移	30
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	6	(1)治療上有効な血中濃度	30
IV. 製剤に関する項目	7	(2)臨床試験で確認された血中濃度	30
IV-1 剤形	7	(3)中毒域	31
(1)剤形の区別	7	(4)食事・併用薬の影響	31
(2)製剤の外観及び性状	7	VII-2 薬物速度論的パラメータ	31
(3)識別コード	7	(1)解析方法	31
(4)製剤の物性	7	(2)吸収速度定数	31
(5)その他	7	(3)消失速度定数	31
IV-2 製剤の組成	7	(4)クリアランス	31
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7	(5)分布容積	31
(2)電解質等の濃度	7	(6)その他	31
(3)熱量	7	VII-3 母集団(ポピュレーション)解析	31
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	7	(1)解析方法	31
IV-4 力価	7	(2)パラメータ変動要因	31
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	7	VII-4 吸収	32
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	8	VII-5 分布	32
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	8	(1)血液-脳関門通過性	32
IV-8 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	(2)血液-胎盤関門通過性	32
IV-9 溶出性	8		
IV-10 容器・包装	8		
(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	8		

(3) 乳汁への移行性	32	X. 管理的事項に関する項目	48
(4) 髄液への移行性	32	X-1 規制区分	48
(5) その他の組織への移行性	33	X-2 有効期間	48
(6) 血漿蛋白結合率	33	X-3 包装状態での貯法	48
VII-6 代謝	34	X-4 取扱い上の注意	48
(1) 代謝部位及び代謝経路	34	X-5 患者向け資材	48
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、 寄与率	34	X-6 同一成分・同効薬	48
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	34	X-7 国際誕生年月日	48
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	34	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	48
VII-7 排泄	35	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	48
VII-8 トランスポーターに関する情報	35	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-9 透析等による除去率	35	X-11 再審査期間	49
VII-10 特定の背景を有する患者	35	X-12 投薬期間制限に関する情報	49
VII-11 その他	35	X-13 各種コード	49
		X-14 保険給付上の注意	49
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	36	XI. 文献	50
VIII-1 警告内容とその理由	36	XI-1 引用文献	50
VIII-2 禁忌内容とその理由	36	XI-2 その他の参考文献	51
VIII-3 効能又は効果に関連する注意とその理由	36	XII. 参考資料	52
VIII-4 用法及び用量に関連する注意とその理由	36	XII-1 主な外国での発売状況	52
VIII-5 重要な基本的注意とその理由	36	XII-2 海外における臨床支援情報	53
VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意	38	XIII. 備考	56
(1) 合併症・既往歴等のある患者	38	その他の関連資料	56
(2) 腎機能障害患者	38		
(3) 肝機能障害患者	38		
(4) 生殖能を有する者	38		
(5) 妊婦	38		
(6) 授乳婦	38		
(7) 小児等	38		
(8) 高齢者	38		
VIII-7 相互作用	39	<別紙>	
(1) 併用禁忌とその理由	39	1) 消化管ホルモン産生腫瘍における副作用 及び臨床検査値異常一覧	63
(2) 併用注意とその理由	39	2) 先端巨大症・下垂体性巨人症における 副作用及び臨床検査値異常一覧	64
VIII-8 副作用	39	3) 進行・再発癌患者の消化管閉塞に伴う消化 器症状における副作用及び臨床検査値異常 一覧	67
(1) 重大な副作用と初期症状	39		
(2) その他の副作用	40		
VIII-9 臨床検査結果に及ぼす影響	40		
VIII-10 過量投与	41		
VIII-11 適用上の注意	41		
VIII-12 その他の注意	42		
(1) 臨床使用に基づく情報	42		
(2) 非臨床試験に基づく情報	43		
IX. 非臨床試験に関する項目	44		
IX-1 薬理試験	44		
(1) 薬効薬理試験	44		
(2) 安全性薬理試験	44		
(3) その他の薬理試験	45		
IX-2 毒性試験	46		
(1) 単回投与毒性試験	46		
(2) 反復投与毒性試験	46		
(3) 遺伝毒性試験	47		
(4) がん原性試験	47		
(5) 生殖発生毒性試験	47		
(6) 局所刺激性試験	47		
(7) その他の特殊毒性	47		

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 pyruvate transaminase)	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-oxaloacetic transaminase)	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
CHI	Congenital hyperinsulinemia	先天性高インスリン血症
Cmax	maximum drug serum/plasma concentration	最高血清 (血漿) 中濃度
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
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
JCOG	japan clinical oncology group	日本臨床腫瘍研究グループ
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LD ₅₀	50% lethal dose	50%致死量
PG	Pentagastrin	ペンタガストリン
RIA	radioimmunoassay	ラジオイムノアッセイ
s.c.	subcutaneous injection	皮下注射
SM-C	Somatomedin-C	ソマトメジン-C
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
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

サンドスタチンはノバルティス ファーマ社（旧サンドファーマ社、スイス）で1980年に合成されたソマトスタチンアナログ（SSA）で、オクトレオチド酢酸塩を主成分とする製剤である。

ソマトスタチンは14個のアミノ酸からなるポリペプチドホルモンで、1973年にヒツジ視床下部抽出物中に存在する成長ホルモン（GH）分泌抑制因子として発見された。視床下部、膵臓（D細胞）、消化管等に広く分布し、下垂体におけるGH、甲状腺刺激ホルモン（TSH）分泌抑制をはじめ、消化管でのガストリン、VIP（vasoactive intestinal polypeptide）、セクレチン、膵臓でのグルカゴン、インスリンなど、種々のホルモン分泌の抑制作用を有し、消化管運動の抑制などその作用は多岐にわたる。このように、ソマトスタチンは種々の生理活性を有するが、血中半減期が2～3分と短いため臨床応用は事実上困難であった。

サンドスタチンは、ソマトスタチンの生物学的活性を示すために重要な部分である4つのアミノ酸（Phe-Trp-Lys-Thr）をそのままの配列で残し、disulfide（S-S）結合をはさんでD-PheとThr（ol）を配した8個のアミノ酸よりなる環状ペプチドである。血中半減期は100～105分であり、作用の持続性が認められている。

国内では、1985年に毒性、薬理、薬物動態の試験を開始し、1985年末に消化管ホルモン産生腫瘍及び先端巨大症・下垂体性巨人症に対して臨床試験を開始した。1989年3月に消化管ホルモン産生腫瘍の領域で、1991年6月には先端巨大症・下垂体性巨人症の領域で、さらに2004年10月には進行・再発癌の消化管閉塞に対し、承認された^{注)}。また、2004年4月には、4週毎に1回投与する筋注用製剤のサンドスタチンLARの剤形追加が承認され、2014年2月には、薬液調製時のさらなる利便性の向上を目的として、改良されたサンドスタチンLAR筋注用キットの剤形追加が承認された。なお、医療事故防止の観点から、2008年11月に販売名を「サンドスタチン注射液50μg」及び「サンドスタチン注射液100μg」から「サンドスタチン皮下注用50μg」及び「サンドスタチン皮下注用100μg」に変更した。先天性高インスリン血症に伴う低血糖の適応については、一般社団法人 日本小児内分泌学会から適応追加の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」及び「薬事・食品衛生審議会」で検討、評価された結果、先天性高インスリン血症に伴う低血糖に対する有効性及び安全性が医学薬学上公知であると認められ、公知申請*により2020年8月に先天性高インスリン血症に伴う低血糖に対する「効能又は効果」及び「用法及び用量」が追加承認された。

消化管ホルモン産生腫瘍に対しては2002年3月に、先端巨大症・下垂体性巨人症に対しては2005年1月に「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、消化管閉塞に伴う消化器症状に対しては2013年4月に「薬事法第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない」との再審査結果が公示された。

*公知申請：医薬品（効能追加など）の承認申請において、当該医薬品の有効性及び安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

注) 本剤の承認されている【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）

I-2. 製品の治療学的特性

1. ソマトスタチンの生物学的活性を示す重要な部分である4つのアミノ酸（Phe-Trp-Lys-Thr）をそのままの配列で残した8個のアミノ酸からなる環状ペプチドで、ソマトスタチンに比べ、血中半減期は100～105分と長く、GHに対する選択性が高く強力な、世界で初めて臨床応用が可能となった持続性SSA製剤である。（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
2. ソマトスタチンに比べ血中半減期が長く、1日2～3回の皮下投与で臨床症状を改善する。（「V-3. 用法及び用量」の項参照）
3. 消化管ホルモン産生腫瘍（VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍及びガストリン産生腫瘍）の腫瘍細胞からのホルモン分泌を抑制し、下痢等の臨床症状を改善する。（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
4. 先端巨大症・下垂体性巨人症において、血中GH及びソマトメジン-C（SM-C：IGF-I）を減少させる。また、頭痛、頭重感、発汗等の諸症状を改善する。（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
5. 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を改善する。（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
6. 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）

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
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材	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	無

「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）」の適応拡大について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され、2020年8月に「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）」に対する適応が承認された。

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

サンドスタチン皮下注用 50µg
サンドスタチン皮下注用100µg

(2) 洋名

Sandostatin® for s.c. 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)

II-2. 一般名

(1) 和名（命名法）

オクトレオチド酢酸塩（JAN）

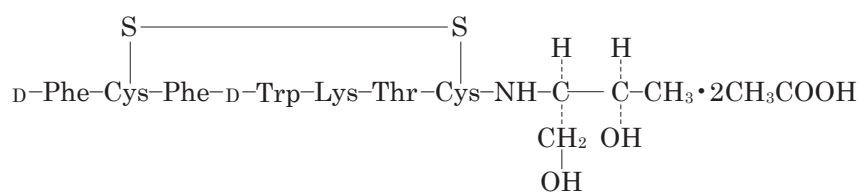
(2) 洋名（命名法）

Octreotide Acetate（JAN）

(3) ステム

somatostatin receptor agonists/antagonists : -reotide

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式：C₄₉H₆₆N₁₀O₁₀S₂ · 2CH₃COOH
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-[(1R,2R)-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）：SMS201-995

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

注射剤（注射用溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

外観：カラーマーク（アンプル上部）
 サンドスタチン皮下注用 50 μ g：青・黄
 サンドスタチン皮下注用 100 μ g：青・緑

性状：無色澄明の注射液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

浸透圧比：約1（生理食塩液に対する比）
 pH：3.9～4.5
 浸透圧：315～350mOsmol/kg

(5) その他

二酸化炭素を充填している。

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	サンドスタチン皮下注用50 μ g	サンドスタチン皮下注用100 μ g
有効成分	1アンプル（1mL）中、オクトレオチド酢酸塩55.85 μ g （オクトレオチドとして50 μ g）	1アンプル（1mL）中、オクトレオチド酢酸塩111.7 μ g （オクトレオチドとして100 μ g）
添加剤	D-マンニトール 45mg 乳酸 3.4mg 炭酸水素ナトリウム 適量	

(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

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

D-フェニルアラニル-L-システニル-L-フェニルアラニル-D-トルプトフィル-L-リシル-L-トレオニル-L-システイン環状（2→7）ジスルフィドなど
 （略名：Des-Thr-ol⁸-オクトレオチド）

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

サンドスタチン皮下注用 50 μ gの安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
加速試験	5 $^{\circ}$ C	アンプル	6ヵ月間	6ヵ月まで規格内
	20 $^{\circ}$ C・75% RH			

試験項目：外観、pH、液体クロマトグラフィー、定量

サンドスタチン皮下注用 100 μ gの安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
加速試験	5 $^{\circ}$ C	アンプル	6ヵ月間	6ヵ月まで規格内
	20 $^{\circ}$ C・75% RH			

試験項目：外観、pH、液体クロマトグラフィー、定量

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

本剤の調製法は、「VIII-11. 適用上の注意」の項を参照すること。
 持続皮下投与時の各種シリンジポンプ等医薬品注入器の具体的な使用方法については、注入機器の使用説明書^{注1)}及びノバルティス ファーマ社作成使用手引き^{注2)}の内容を熟知して使用すること。（「XIII. その他の関連資料」の項参照）

注1) 当該注入機器の製造販売業者作成の添付文書及び取扱い説明書

注2) 本剤の注入速度の設定方法、注入液量の調整方法についての解説

サンドスタチン皮下注用の希釈後の安定性試験

「XIII. その他の関連資料」の項参照

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

サンドスタチン皮下注用の配合変化試験

「XIII. その他の関連資料」の項参照

pH変動試験結果

サンドスタチン皮下注用 50 μ gのpH変動試験結果

ロット	開始時 pH	0.1 mol/L HCl 10mL 添加後の pH	0.1 mol/L NaOH 10mL 添加後の pH
A	4.11	1.14	12.75
B	4.06	1.10	12.73
C	4.14	1.10	12.72

サンドスタチン皮下注用 100 μ gのpH変動試験結果

ロット	開始時 pH	0.1 mol/L HCl 10mL 添加後の pH	0.1 mol/L NaOH 10mL 添加後の pH
A	3.99	1.09	12.72
B	4.04	1.09	12.71
C	4.04	1.10	12.71

外観変化を認めなかった。最終pHの安定性を検討するため、オクトレオチド含量を検討した結果、0.1 mol/L HClを加えた場合は、24時間後に約10～20%の分解が認められ、一方、0.1 mol/L NaOHを加えた場合は、完全に分解していた。

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>サンドスタチン皮下注用 50μg 1mL 10管 サンドスタチン皮下注用 100μg 1mL 10管</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	無色透明のガラス
IV-11. 別途提供される資材類	<p>本剤の持続皮下投与時の注入速度の設定方法、注入液量の調製方法について解説した資料として、「サンドスタチン皮下注用の24時間持続皮下投与時の使用手引き」を作成している。 「XIII. その他の関連資料」の項参照</p> <p>請求先：ノバルティスファーマ フィールドサポートデスク 電話番号：0120-965-101 受付時間：月～金 9:00～17:45（祝祭日及び弊社休日を除く） URL： https://www.novartis.co.jp/about-us/contact-us/novartis-direct#ui-id-1=1</p>
IV-12. その他	<p>遮光で室温（20～30$^{\circ}$C）に2週間保存した場合には安定である。ただし、人為的に加温しないこと。</p>

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）
- 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）

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

〈下垂体性巨人症〉

5.1 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。

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

5.2 ジアゾキシドによる治療で効果が不十分な場合に本剤の投与を検討すること。

5.3 重症低血糖によって引き起こされる中枢神経症状に対する有効性は認められていない。

（解説）

- 5.1 本剤は、下垂体における成長ホルモンの過剰分泌を抑制することにより下垂体性巨人症の諸症状を改善するが、高身長例であったとしても脳性巨人症や染色体異常等の他の原因による症例に対しては、その効果は認められない。そのため、本剤の投与にあたっては、下垂体性巨人症であることを鑑別診断する必要があることから、設定した。
- 5.2 臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外のガイドラインの記載内容等を踏まえて、本剤のジアゾキシド不応性CHIに対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考えことから、設定した。
- 5.3 中枢神経系の直接の改善は期待できないことから、設定した。

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、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150 μg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300 μg 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300 μg 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5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までとする。

(解説)

〈消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症〉

海外における動物及びヒトにおける試験の結果、皮下投与と静脈内投与を比較すると吸収率はほぼ同等で、皮下投与の方が血中半減期が長く、吸収が緩徐であり、また経口投与では吸収率が極めて低いことから、本適応症に対する用法として、皮下投与が選択された。

〈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〉

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に対しては、国内外の臨床研究報告でほとんどが持続皮下投与を採用しており、また患者の状態を考慮した場合、頻繁な注射を避け、比較的一定な血中濃度を維持する方法が適切と考えられ、本適応症に対する用法として、薬剤注入ポンプを用いた持続皮下投与を選択した。また、使用する医薬品注入器（シリンジポンプ等）により、設定可能な注入速度は異なるため、希釈液量や希釈方法は機器ごとに検討することとし、用法及び用量には設定しなかった。

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

本剤の用量は、患者の低血糖状態の重症度、血糖値及び臨床症状に基づき、最も少ない用量で効果が認められるよう、個別に調整し、増量の際には観察を十分に行いながら慎重に増量することから設定した。

(2) 用法及び用量の
設定経緯・根拠

〈消化管ホルモン産生腫瘍〉

本剤の消化管ホルモン産生腫瘍に対する臨床的有用性は、VIP産生腫瘍4例、カルチノイド症候群3例、ガストリン産生腫瘍8例及びグルカゴン産生腫瘍1例の計16例を対象に1～59週（平均15.3週）投与し検討した。

投与方法は海外での成績を参考に、原則として50 μg 1日2回より開始し、ホルモン濃度、臨床症状及び安全性を考慮して効果が不十分な場合は100 μg 1日3回まで増量することとした。40週までの1日投与量の推移は、開始時112.5 μg 、1週後137 μg 、2週後150 μg 、4週後223 μg と漸増し、6週以降はほぼ一定であった。1日投与量は大部分の症例では100～300 μg の範囲であり、効果発現が期待される2～4週では150～300 μg の投与が過半数を占めていた。

有用度は「有用」以上が63%（10/16例）、「やや有用」以上が81%（13/16例）であった。

副作用は本剤の消化管ホルモン分泌抑制作用に基づく嘔気、嘔吐、胃部不快感などの消化器症状がほとんどで、重篤なものはなかった。

以上の成績に基づき、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）に対する用法・用量を設定した。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する臨床的有用性は、本剤を予備臨床試験(35例)では2～114週間、一般臨床試験(33例)では2～36週間投与し検討した。投与方法は予備臨床試験では海外での成績を参考に、原則として50 μ g1日2回より開始し、GH値、臨床症状及び安全性を考慮して効果が不十分な場合は100 μ g1日3回まで増量することとし、一般臨床試験では、予備臨床試験の結果から50 μ g1日3回より開始し、GH値、臨床症状及び安全性を考慮して効果が不十分な場合は100 μ g1日3回又は200 μ g1日3回まで増量することとした。67例の52週までの1日投与量の推移は、開始時144 μ g、1週後174 μ g、2週後217 μ g、4週後285 μ gと漸増し、6週以降はほぼ一定であった。1日投与量は大部分の患者では100～300 μ gの範囲であり、投与期間を通じての平均1日投与量は278 μ gであった。

67例における有用率は82.1%であり、副作用は32例(47.8%)に認められた。主な副作用は注射部疼痛、胃部不快感、嘔気及び下痢であった。

以上の成績に基づき、先端巨大症及び下垂体性巨人症に対する用法・用量を設定した。

〈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〉

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に対しては、国内外臨床研究報告8報の対象患者計132例において50～1200 μ g/日の範囲で本剤が投与されており、主たる用量が300 μ g/日であったこと、国内第I/II相試験においても300 μ g/日を開始用量として設定し、減量を必要とした患者はなく、44.0%の有効率であったこと、続く第II相試験でも同用量で60%の有効率が得られたこと、海外の使用経験として初回投与量100 μ g/日とした場合に増量を要したことなどから、1日量を300 μ gと設定した。

以上により、本適応に対する用法・用量として1日量300 μ gを24時間持続皮下投与することとした。

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

開始用量について、日本人ジアゾキシド不応性CHI患者を対象にしたSCORCH試験では、5 μ g/kg/日から投与を開始することとされ、有効性及び安全性が確認された。また、本邦のガイドライン及び教科書において、5 μ g/kg/日から投与を開始することが記載されており、多くの海外の総説及びガイドラインにおいても5 μ g/kg/日から投与を開始することが記載されている。

最大用量について、SCORCH試験では、最大用量として25 μ g/kg/日以下が投与された3/5例で持続的な血糖上昇が認められブドウ糖輸液の減量が可能となった。また、SCORCHレジストリでも最大用量が25 μ g/kg/日以下であった患者の85.7%(12/16例)でブドウ糖輸液から離脱が可能であった。SCORCHレジストリでは、最大用量として25 μ g/kg/日超が投与された患者が19例中3例確認されているが、うち1例は詳細不明であり、残りの2例は新生児期の体重変動等を考慮すると概ね25 μ g/kg/日であったと考えられた。SCORCH試験及びSCORCHレジストリでは、安全性上特段の懸念となる事象は認められていない。さらに、本邦のガイドライン及び教科書において、最大用量が25 μ g/kg/日であることが記載されており、多くの海外の総説及びガイドラインにおいても最大用量が25 μ g/kg/日であることが記載されている。

用法について、SCORCH試験では、持続皮下投与することとされ、有効性及び安全性が確認された。また、本邦のガイドライン及び教科書において、1日3～4回に分割又は24時間持続で皮下投与することが記載されており、多くの海外の総説及びガイドラインにおいても当該用法が記載されている。

以上を踏まえ、当該用法・用量を設定することが妥当と判断され、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

〈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〉

7.1 本剤の投与量の増量と効果の増強の関係は、確立されていない。[8.6、17.1.3参照]

7.2 本剤を継続投与する際には、患者の病態の観察を十分に行い、7日間毎を目安として投与継続の可否について慎重に検討すること。

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

7.3 本剤の用量は、患者の低血糖状態の重症度、血糖値及び臨床症状に基づき、最も少ない用量で効果が認められるよう、個別に調整すること。増量の際には観察を十分に行いながら慎重に増量すること。

(解説)

7.1 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について、本剤の増量による効果の増強については確認されていないため、設定した。

7.2 本剤の国内臨床試験において、3日間以上連続して嘔吐が消失した症例の半数が投与開始4～8日で効果が確認され、本剤無効の判断も、同様に4～8日で可能と考えられた。また、本剤の投与終了時期については、上述した3日間連続して嘔吐が消失した症例では、症状の悪化により6～46日後に投与を終了しており、症例間のバラツキが大きい結果であった。

以上のことより、本剤投与により連続的に嘔吐が消失した症例においても最終的には原疾患の進行に伴う病態の悪化により消化器症状の増悪を認める場合が多いことから、患者の病態を注意深く観察の上、本剤投与後は7日間を目安として投与継続の可否を検討し、連続的に症状悪化が認められる場合には本剤の投与を終了すること。

7.3 患者の状態に応じてオクトレオチドの用量は個別に調整する必要があることから、設定した。また増量の際には観察を十分に行いながら慎重に増量すること。

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・下垂体性巨人症及び進行・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は2009年3月以前の承認であるため該当しない。

先天性高インスリン血症に伴う低血糖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

忍容性試験¹⁾

健康成人男子6名に対して本剤25、50及び100 μ gを単回皮下投与し、忍容性試験を実施した。

自覚症状として、25 μ gを投与した1例に一過性で軽度の胃部不快感がみられたのみで、血圧、脈拍、体温、心電図、血液一般検査、尿検査において本剤に起因すると思われる異常は認められなかった。

また、内分泌検査では、本剤の薬理作用によると考えられるインスリン、グルカゴン、ガストリン、GH、Pancreatic polypeptideで抑制傾向が認められた。これらの抑制作用により、血糖値は本剤投与早期に低下後上昇傾向がみられたが、軽度の変化であることから安全性には問題ないと考えられた。

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、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150 μ gより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300 μ g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300 μ g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5 μ g/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25 μ g/kgまでとする。

(3) 用量反応探索試験

消化管閉塞に伴う消化器症状に対する国内第 I / II 相試験²⁾

消化管閉塞に伴う消化器症状を示す進行・再発癌患者25例に対し、本剤を24時間持続皮下投与にて300 μ g/日を6日間連続投与した。

本剤を300 μ g/日で持続皮下投与した場合の平均血漿中濃度 (Cave) は1.47 ~ 4.22ng/mLであり、患者でのAUC/日は健康成人での成績をもとに予測した値よりも大きい傾向が認められた。

悪心・嘔吐に対し、JCOG Toxicity scaleのGrade低下 (有効) が44.0% (11/25例) に認められた。有効と判断された症例で、悪心がみられないGrade0となるComplete controlが20.0% (5/25例)、Gradeが1段階以上低下したPartial controlが24.0% (6/25例) であった。

胃管非挿入患者17例ではComplete controlが3例 (17.6%)、Partial controlが5例 (29.4%)、胃管挿入例8例ではComplete controlが2例 (25%)、Partial controlが1例 (12.5%) であった。

また、嘔吐回数の中央値 (最小~最大) は投与開始前が6.0回 (2.0~55) から6日間投与終了時では2.5回 (0~29) (p=0.0024) と減少がみられた。

副作用は25例中2例 (8%) に発現し、悪心、不穏が各1例 (4%) に認められた。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 消化管ホルモン産生腫瘍に対する国内臨床試験³⁾

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、グルカゴン産生腫瘍*16例 (*グルカゴン産生腫瘍は承認用法外) を対象に、本剤50 μ g1日2回皮下投与より開始し、効果が不十分な場合には50 μ g1日3回又は100 μ g1日3回に増量した。(平均投与期間: 15.3 \pm 4.6週間)

・VIP産生腫瘍

血中VIP値の低下に伴い、水様性下痢等の症状の改善が認められた。本疾患4例中2例に有用性が認められた。

・カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍

血中セロトニン値又は5-HIAA値の低下が認められ、顔面潮紅、下痢等の症状の改善が認められた。本疾患3例において有用性が認められた。

・ガストリン産生腫瘍

血中ガストリン値の低下、吻合部潰瘍、心窩部痛、全身けん怠感、吐下血等の症状の改善が認められた。本疾患8例中5例において有用性が認められた。

副作用は15例中10例 (67%) に発現した。主な副作用は、下痢及び注射部位の局所痛各3例、嘔気・嘔吐各2例であった。

2) 先端巨大症・下垂体性巨人症に対する国内臨床試験⁴⁾

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又は下垂体性巨人症67例（先端巨大症64例、下垂体性巨人症3例）を対象に、予備臨床及び一般臨床試験を実施した。50 μ g/日2～3回の皮下投与から開始し、効果が不十分な場合は適宜増量した。（平均投与期間：14.7 \pm 2.6週間）

有効率は76.1%（67例中51例）であった。

- ・血中GHに対する効果
67例中18例（26.9%）において、投与終了後血中GH値が正常化した（5ng/mL以下）。
- ・血中ソマトメジン-C（SM-C）に対する効果
30例中14例（46.7%）において、血中SM-Cが正常化した。
- ・臨床症状の改善
発汗は33例中17例（51.5%）、頭重感は17例中14例（82.4%）、頭痛は13例中13例（100%）に改善が認められ、また、手足のしびれ、めまい、息切れ等においても改善がみられた。軟部組織の肥厚に対して、手の容積とheel padの厚さにおいて、有意な減少が認められた。（ $p < 0.01$ ）
- ・下垂体腫瘍の縮小効果
投与前後でCT検査施行35例中5例（14.3%）、MRI検査施行9例中8例（88.9%）に腫瘍の縮小が認められた。

副作用は67例中32例（47.8%）に発現した。主な副作用は、注射部痛21例（31.3%）、胃不快感9例（13.4%）、嘔気5例（7.5%）、下痢3例（4.5%）であった。

3) 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に対する国内第Ⅱ相試験^{5,6)}

国内第Ⅱ相試験は第Ⅰ/Ⅱ相試験で得られた本剤の有効性・安全性を再検討することを目的に行われた。対象は、進行・再発癌に伴う消化管閉塞を有する患者13例であり、本剤を24時間持続皮下投与にて300 μ g/日を14日間投与した。主要評価項目は、1) 有効性（悪心・嘔吐の症状を、JCOGの副作用判定基準に従いGrade分けし、有効性判定基準に従って「有効」と判定された症例を有効例とする。）2) 安全性（有害事象の発現状況を集計し評価を行う。）であった。有効性解析対象症例10例中6例（60.0%）に悪心・嘔吐のJCOG Toxicity ScaleにおけるGrade低下が認められ「有効」と判定された。胃管挿入の有無別では、胃管挿入なし4例中2例（50.0%）、胃管挿入あり6例中4例（66.7%）が有効であった。胃管非挿入患者4例における1日あたりの嘔吐回数の中央値は、投与開始前の4.5回から、最終観察時には3回に減少した。胃管挿入患者6例の消化液排出量（中央値）は、投与開始前の567.5mLから、最終観察時には207.5mLに減少した。また、胃管挿入患者で有効と判定された4例は、胃管からの消化液排出量の減少が認められた上で、胃管の抜去が可能となり、さらに悪心・嘔吐症状の改善がみられた。

副作用は13例中2例（15.4%）に発現し、嘔気増悪、注射部位硬結が各1例（7.7%）に認められた。

本剤300 μ g/日投与で期待される効果が得られなかった症例に対する増量による効果の発現については、消化管閉塞に伴う消化器症状に対する臨床試験（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験、国内第Ⅱ相試験）において検討されておらず、海外における臨床報告においても明確にはされていない⁷⁻⁹⁾。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

2) 安全性試験

先端巨大症・下垂体性巨人症に対する国内長期投与臨床試験¹⁰⁾

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21例、下垂体性巨人症2例を対象とした。50 μ g1日2～3回、100 μ g1日3回の皮下投与など、本剤の投与方法・投与量は担当医が選択した。(平均投与期間：42.5 \pm 2.8 カ月)

長期投与における全般改善度(中等度改善以上)及び有用度(有用以上)は95.7%であった。

- ・血中GHに対する効果
投与終了後、22例中6例(27.3%)で血中GHが正常化した(5ng/mL以下)。
- ・血中IGF-Iに対する効果
投与終了後、18例中7例(38.9%)で血中IGF-Iが正常化した。
- ・臨床症状の改善
臨床症状では、発汗が10例中8例(80.0%)、頭重感が6例中4例(66.7%)、頭痛が5例中4例(80.0%)で改善が認められた。
- ・下垂体腫瘍の縮小効果
CT又はMRI検査が施行された13例のうち4例において腺腫の縮小が認められた。

副作用は23例中9例(39.1%)に発現した。主な副作用は、注射部痛7例、胆石2例、胃不快感、嘔気及び手指振戦がそれぞれ各1例(4.3%)であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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) 消化管ホルモン産生腫瘍を対象とした使用成績調査(終了)

①有効性

有効性は症状の推移及び内分泌検査の結果が反映される全般改善度を用い、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」の5段階評価を用いて判定し、「著明改善」、「改善」、「やや改善」を有効例とした。有効性集計解析対象の消化管ホルモン産生腫瘍の患者36例のうち、28例(77.8%)で有効性が認められた。疾患別の有効性は、VIP産生腫瘍は66.7%(4/6例)、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍は72.2%(13/18例)、ガストリン産生腫瘍は91.7%(11/12例)であった。

②安全性

副作用は安全性集計解析対象症例168例のうち41例に63件報告され、副作用発現症例率は24.4%(41/168例)であった。主な副作用の種類と頻度は、嘔気7.1%(12/168例)、下痢6.6%(11/168例)、注射部疼痛6.0%(10/168例)、嘔吐3.6%(6/168例)であった。

詳細は「別紙1) 消化管ホルモン産生腫瘍における副作用及び臨床検査値異常一覧」参照

2) 先端巨大症・下垂体性巨人症を対象とした使用成績調査（終了）

①有効性

有効性は投与期間中の臨床症状及び内分泌検査の結果を考慮して担当医が「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の5段階6区分の基準を用いて主観的に判定し、全般改善度の「著明改善」、「改善」を有効例とした。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213例のうち、127例（59.6%）で有効性が認められた。

②安全性

副作用は安全性集計解析対象症例237例のうち98例に252件報告され、副作用の発現症例率は41.4%（98/237例）であった。主な副作用の種類と頻度は、消化管障害（嘔気、胃不快感、下痢、嘔吐等）が19.8%（47/237例）、肝臓・胆管系障害（胆石症、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、肝機能異常等）が12.7%（30/237例）、代謝・栄養障害（トリグリセライド上昇、ALP上昇、LDH上昇、高コレステロール血症等）が12.7%（30/237例）、適用部位障害（注射部疼痛等）が7.6%（18/237例）であった。

詳細は「別紙2）先端巨大症・下垂体性巨人症における副作用及び臨床検査値異常一覧」参照

3) 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を対象とした使用成績調査（終了）

①有効性

有効性は「JCOG Toxicity Scale（CTCAE Ver. 3.0）」による臨床効果判定基準を用い判定し、「CC：Complete control」、「PC：Partial control」、「NC：No control」の3区分のうち「CC」、「PC」を有効例とした。有効性集計解析対象症例314例のうち192例（61.15%）で有効性が認められ、有効症例判定の内訳はCC：110例、PC：82例であった。

本剤の投与開始時胃管挿入あり症例のうち56.92%（37/65例）及び胃管挿入なし症例のうち62.35%（154/247例）が有効であった。

②安全性

副作用は安全性集計解析対象症例315例のうち7例に7件報告され、副作用発現症例率は2.22%（7/315例）であった。口渇が3件（0.95%）、嘔吐、発疹、注射部位疼痛、血中ブドウ糖増加が各1件（0.32%）であった。

詳細は「別紙3）進行・再発癌患者の消化管閉塞に伴う消化器症状における副作用及び臨床検査値異常一覧」参照

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

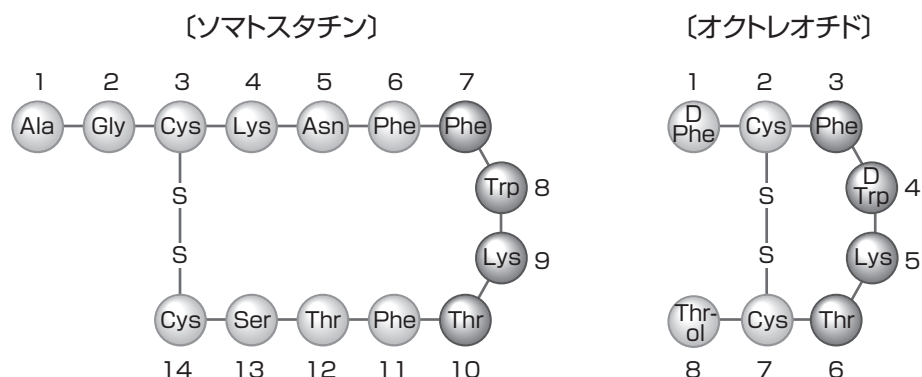
VI. 薬効薬理に関する項目

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。

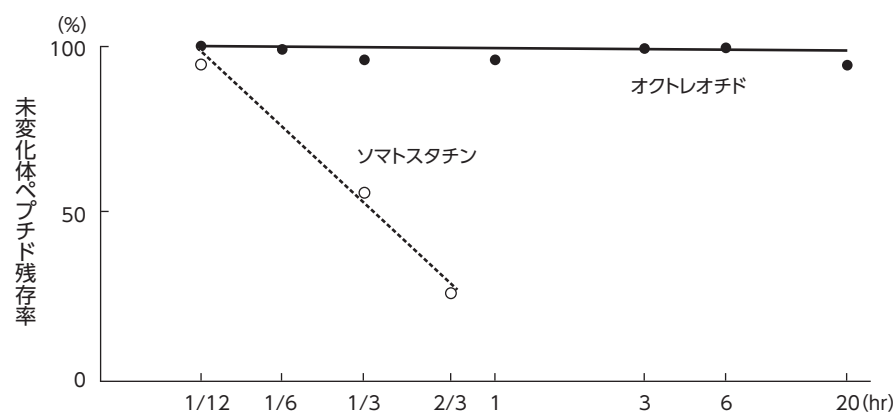


<参考>オクトレオチドの安定性

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*)¹¹⁾

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

ソマトスタチンは多くの臓器に分布するソマトスタチンレセプター (SSTR) に結合し、多彩な生理作用を発揮する。

SSTRには1から5までのサブタイプがあり、中でもSSTR2はGH分泌性ヒト下垂体アデノーマ¹²⁾、中枢神経系、下垂体前葉、網膜、副腎髄質、胃、十二指腸粘膜、小腸、結腸の各組織^{13,14)}、及び膵ラ氏島のグルカゴン分泌性A細胞¹⁵⁾に分布することが報告されている。

オクトレオチドはSSTR2に対して最も高い親和性を示し、SSTR1とSSTR4に対する親和性は極めて低かった¹⁶⁾。

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、SSTRの発現が認められ¹⁷⁾、オクトレオチドはこれらのSSTRに結合して原因ホルモンの分泌を抑制すると考えられている。

オクトレオチドの各種消化液の分泌抑制作用、あるいは水・電解質の吸収促進作用は、胃、十二指腸、小腸などの消化器系に発現する SSTR2 を介し発揮されると考えられる。



1. 消化管ホルモン産生腫瘍

- (1) 本剤はVIP産生腫瘍患者において血中VIP濃度を低下させる^{18,19)}。
- (2) 本剤はカルチノイド症候群の患者において、セロトニンの主要代謝物である5-HIAAの尿中排泄量を低下させる²⁰⁾。
- (3) 本剤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²¹⁾。

2. 先端巨大症・下垂体性巨人症

本剤は先端巨大症患者の下垂体腺腫細胞からのGH放出を抑制する (*in vivo*⁴⁾、*in vitro*²²⁾)。

3. 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

- (1) 本剤はイヌ及びラットにおいて、消化液分泌を抑制することが報告されている²³⁻²⁷⁾。
- (2) 本剤は空腸からの腸液の吸収 (ラット) 及び回腸からの水・電解質の吸収 (ウサギ) を促進することが報告されている²⁷⁻²⁹⁾。

4. 先天性高インスリン血症に伴う低血糖

本剤はラットにおいてグルコース誘導性インスリン分泌を抑制することが報告されている (*in vivo*³⁰⁾)。

<参考>SSTRサブタイプの種類と特性¹⁶⁾

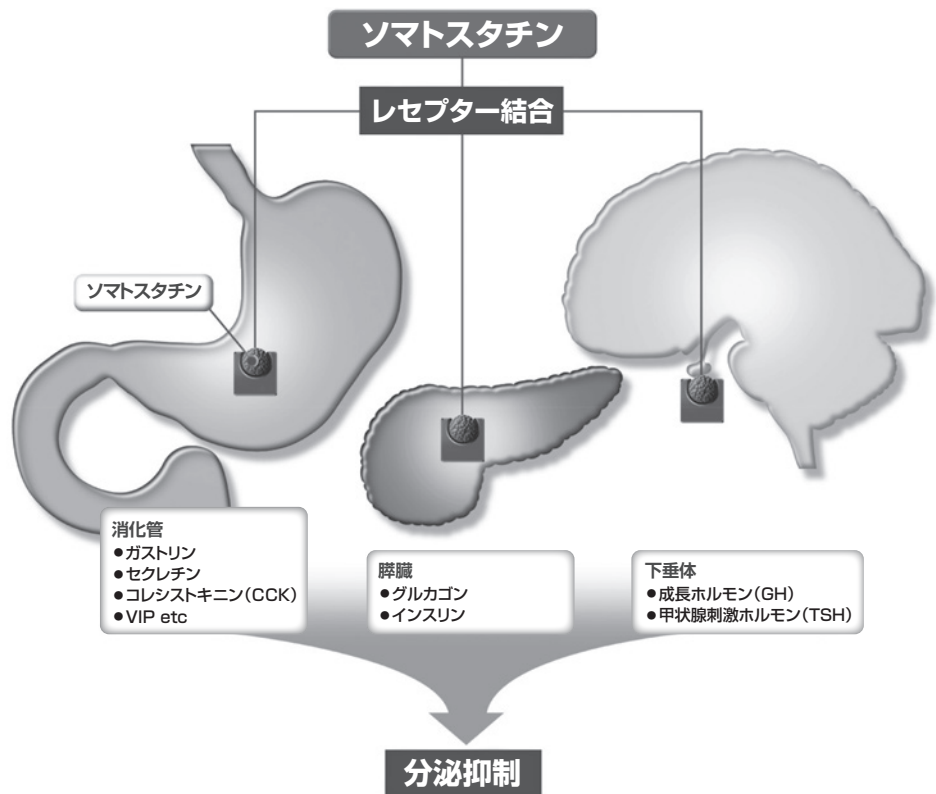
特性		SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
G蛋白との共役		+	+	+	+	+
エフェクター	アデニレートシクラーゼ活性	抑制	抑制	抑制	抑制	抑制
IC ₅₀ (nM)	ソマトスタチン-14	1.1	1.3	1.6	0.5	0.9
	ソマトスタチン-28	2.2	4.1	6.1	1.1	0.07
	オクトレオチド [†]	>1000	2.1	4.4-35 [†]	>1000	5.6
正常ヒトの組織分布		脳、肺、胃、空腸、腎臓、肝臓、膵臓	脳、腎臓	脳、膵臓	脳、肺	脳、心臓、副腎、胎盤、下垂体、小腸、骨格筋

† : 4.4 nM ; Patel and Srikantらの報告、31.6nM ; Brunsらの報告、35nM ; Kubotaらの報告

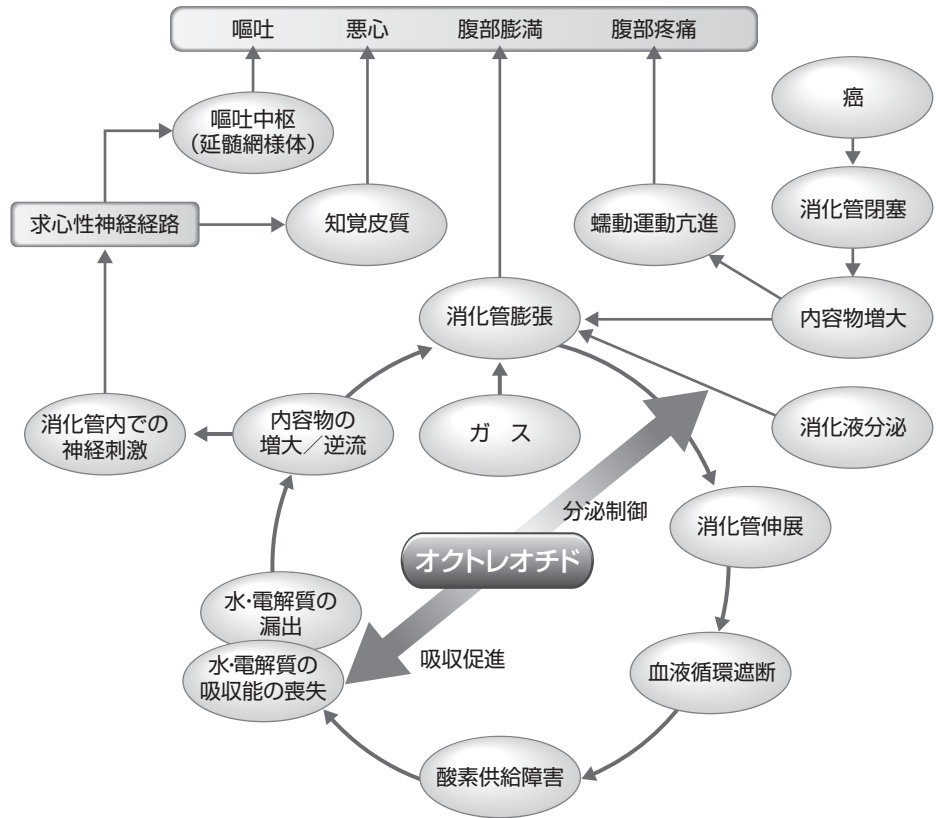
SSTR2は上記の組織のほかに下垂体¹²⁾、消化管¹³⁾、膵臓¹⁵⁾にも分布していることが報告されている。

<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。



<参考>消化管閉塞における悪性サイクルの形成とオクトレオチドの作用機序³¹⁾
 消化管閉塞を発症すると、消化管内の通過障害により内容量が増大し消化管が膨張・伸展する。この結果、血液循環が遮断されて酸素供給障害が生じ、消化管からの電解質や水の吸収能が低下する。さらに消化管が拡張するという「悪性サイクル」が形成され、悪心・嘔吐、腹痛、腹部膨満等の消化器症状を呈するようになる。オクトレオチドの作用機序は、消化器系に発現するSSSTR2を介する各種消化液の分泌抑制作用、あるいは水・電解質の吸収促進により消化管内容物を減少させ、悪性サイクルを阻止するためと考えられる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

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)³⁰⁾
 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。

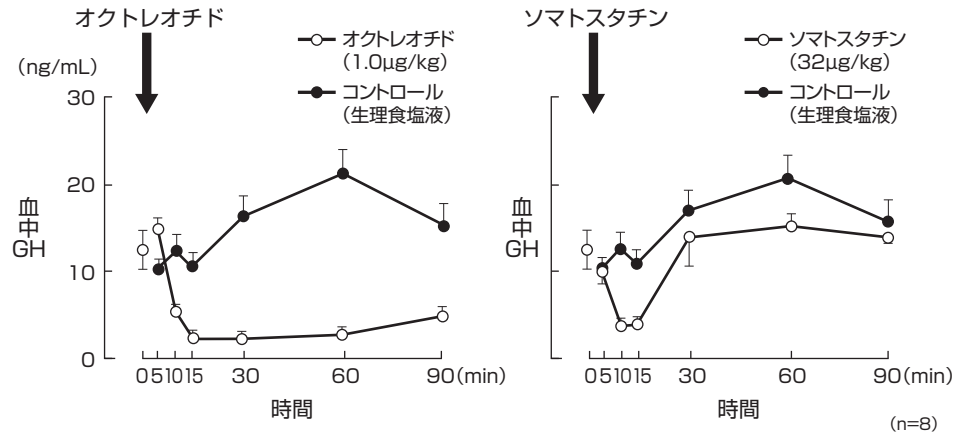
	時間 (分)	ソマトスタチン ID ₅₀ (μg/kg)	オクトレオチド ID ₅₀ (μg/kg)	作用強度比 (ソマトスタチンを1とする)
GH	15	5.6	0.08	70
	30	26	0.08	300
	60	759	0.34	2200
インスリン	15	77	26	3
グルカゴン	15	15	0.65	23
胃酸分泌		55	0.69	80

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)³²⁾

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(1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$)では投与10～90分後に有意な抑制効果を示した。(p<0.05)

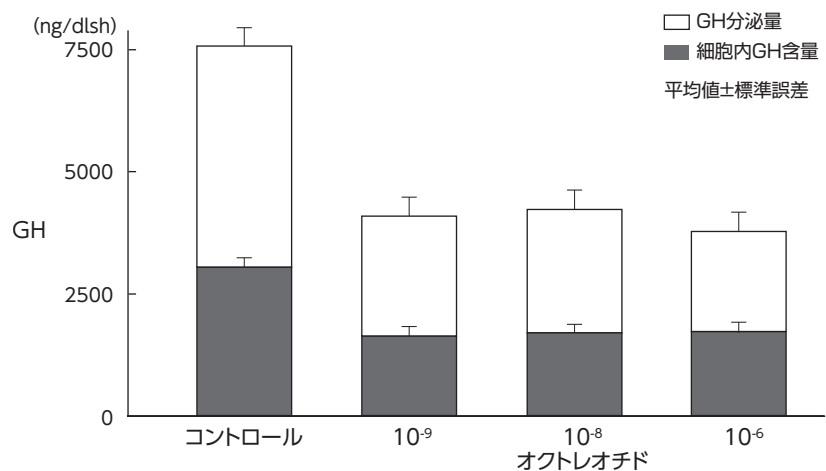
オクトレオチドのGH分泌抑制作用はソマトスタチンに比し41倍強力で、かつ持続的であることが認められた。



方法：オクトレオチド1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 又はソマトスタチン32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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*)²²⁾

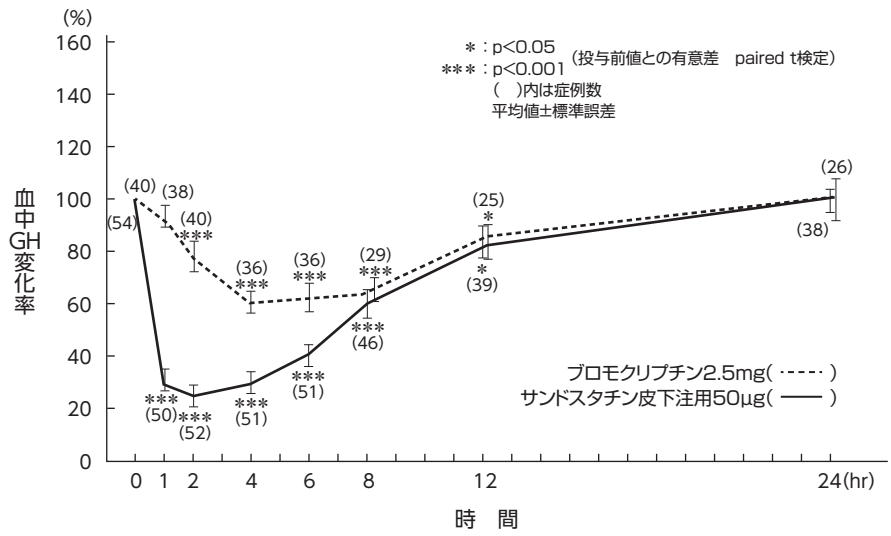
オクトレオチドは先端巨大症患者の下垂体腺腫培養細胞からのGH分泌量を抑制した。



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⁴⁾

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 $25.5 \pm 2.8\%$ の最小値を示した。一方、プロモクリプチンでは4時間後に投与前値の約60%までの低下であった。



対象：下垂体腺腫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。

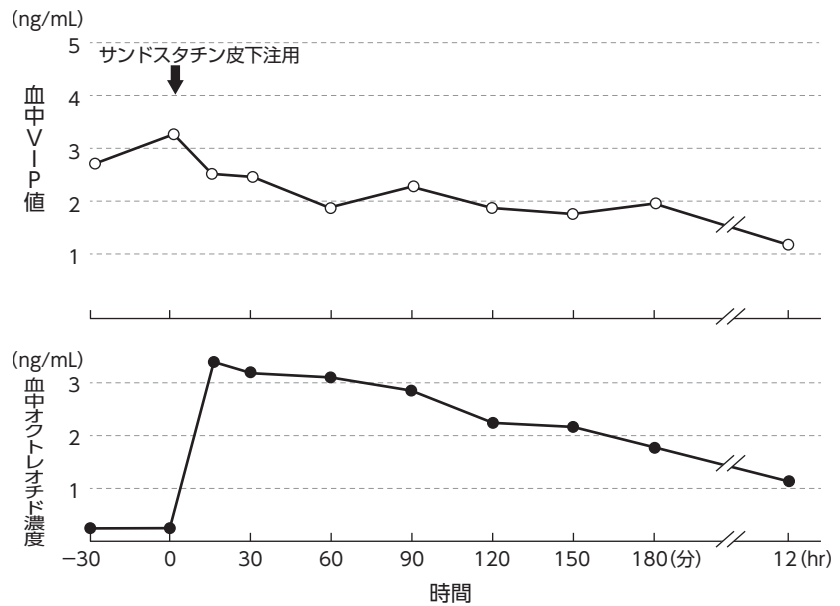
5) VIP分泌抑制作用

腓頭部VIP産生腫瘍によるWDHA症候群の患者（49歳女性）に対して、サンドスタチン皮下注用50 μ gを1日2回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¹⁸⁾。

肝転移を伴うVIP産生腫瘍患者（35歳男性）に対して、サンドスタチン皮下注用50 μ gを1日3回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¹⁹⁾。

<参考>（外国人のデータ）³³⁾

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。

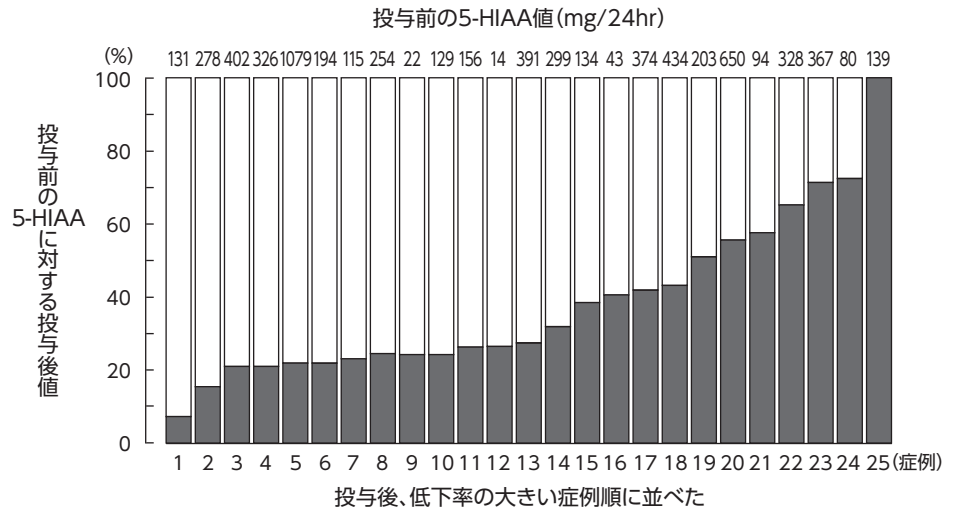


対象：VIP産生腫瘍患者（65歳・女性）

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)²⁰⁾

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。



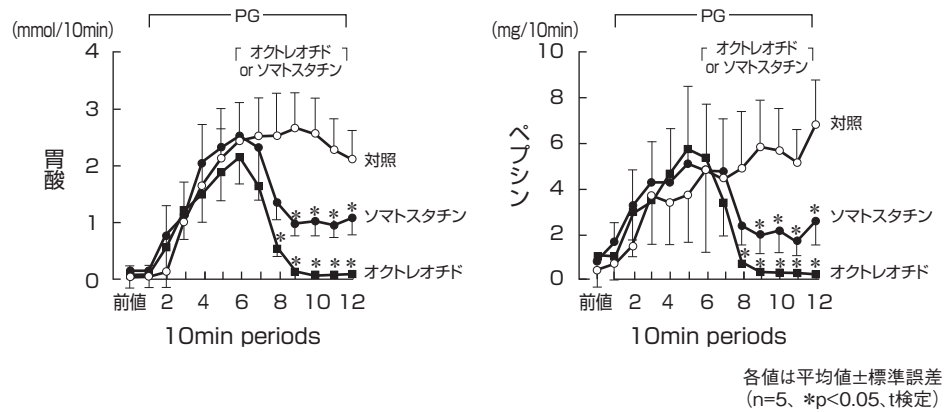
※5-HIAAの24時間尿中排泄量に対するサンドスタチン皮下注用投与後最低値を百分率で示した。各患者の投与前値を各欄の上に示す。

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) 胃酸、ペプシン分泌抑制作用 (イヌ)²³⁾

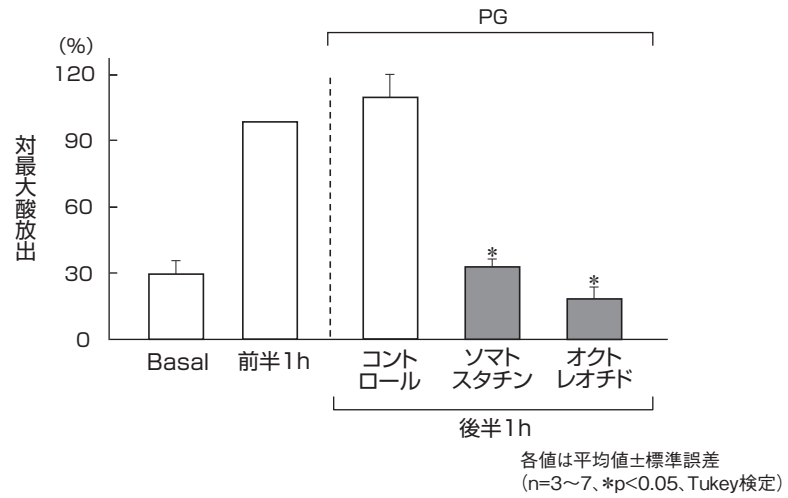
PG刺激により、胃酸分泌とペプシン分泌は著明に増加した。オクトレオチドとソマトスタチンは、いずれもPG刺激による胃酸及びペプシン分泌増加を抑制したが、オクトレオチドの効力はソマトスタチンよりも強力であった。



方法：イヌにエーテル麻酔下で胃瘻を作製し、術後3週間の回復期間後に18時間の絶食条件下で実験を行った。PG (1nmol/kg/h)を2時間持続静注し、オクトレオチド (0.5nmol/kg/h i.v.)とソマトスタチン (0.5nmol/kg/h i.v.)をPGと同時に静脈内投与した。

8) 胃酸分泌抑制作用 (ラット)²⁴⁾

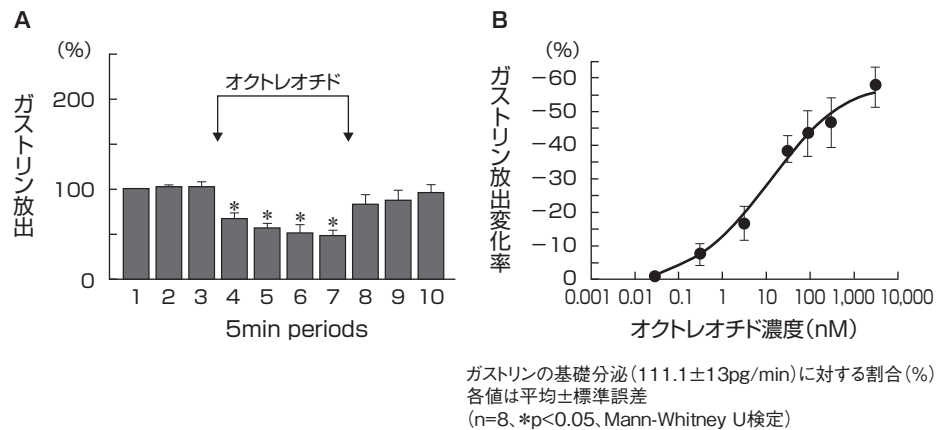
基礎胃酸分泌量はPG刺激で著明に増加し (68.0±7.9μmol/30分; この値を100%とする)、オクトレオチド投与後の胃酸分泌は19%まで減少した。



方法: 24時間絶食SDラットの幽門部を結紮した後、胃内にカニューレを固定し、流出液中の胃酸量を測定した。基礎胃酸分泌が安定したところで、PG (24μg/kg/h) を2時間持続静注した。オクトレオチド (10.2μg/kg/h) 及びソマトスタチンは、PGとともに後半の1時間持続的に静脈内投与した。

9) ガストリン基礎分泌抑制作用 (ラット)²⁵⁾

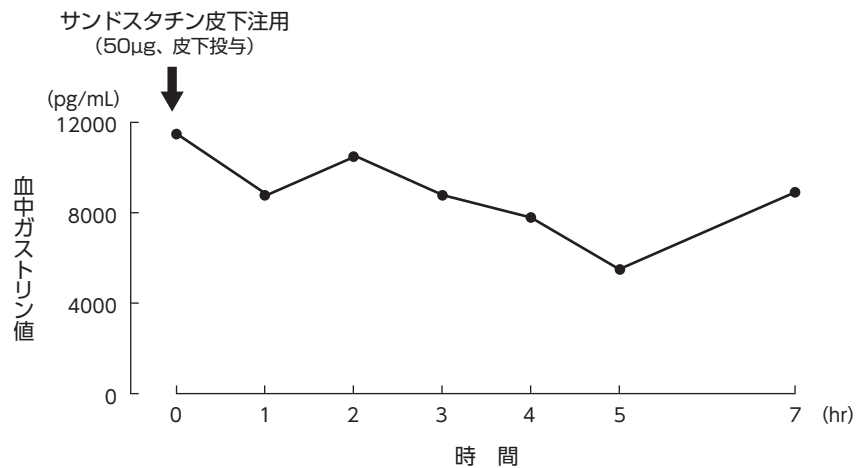
オクトレオチドの灌流直後よりガストリン基礎分泌は減少し、オクトレオチド灌流時の20分間 (period4~7) は減少が持続した (A)。また、ガストリン基礎分泌はオクトレオチド0.01~1,000nMの範囲で濃度依存的に抑制された (B)。



方法: Wistarラットの腹大動脈と門脈にカニューレを挿入した。はじめkrebs液を15分 (period1~3) 灌流後、オクトレオチド (94nM) を腹大動脈側より3mL/minで20分間 (period4~7) 灌流し、門脈側から流出液を5分ごとに採取した (A)。濃度依存性の検討に際しては、同実験系にて0.01~1,000nMのオクトレオチドを用いた (B)。

10) ガストリン分泌抑制作用²¹⁾

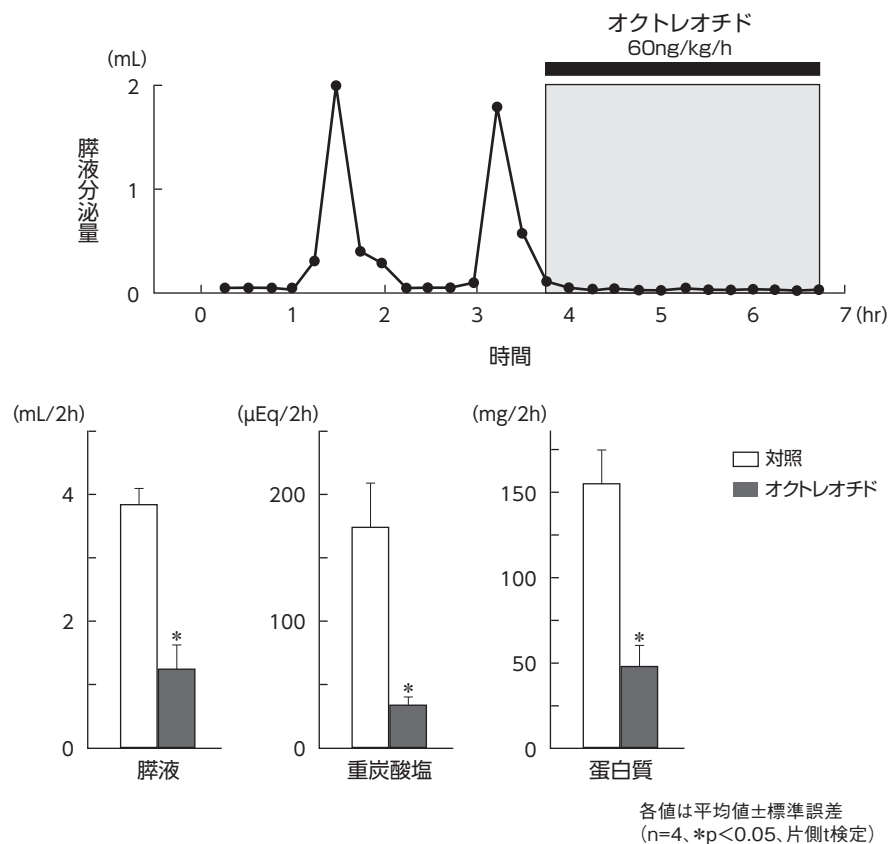
サンドスタチン皮下注用投与により、血中ガストリン濃度は徐々に低下し、投与5時間後には最低値を示した。



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50µgを皮下投与し、血中ガストリン値を測定した。

11) 膵液分泌抑制作用（イヌ）²⁶⁾

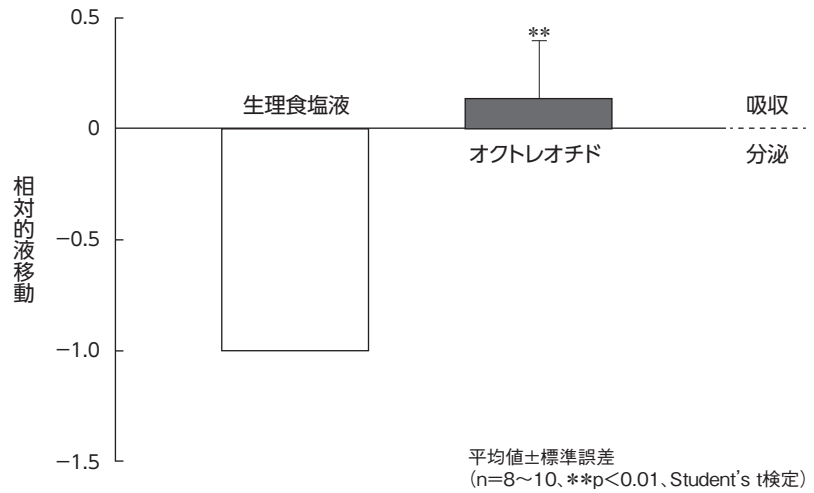
オクトレオチドは絶食下の周期的膵液分泌を完全に消失させ、このときの膵液量とそこに含まれる重炭酸塩量及び蛋白質量は、それぞれ3.79±0.28mLから1.15±0.40mLに、173.60±34.62µEqから29.55±8.80µEqに、156.30±17.83mgから48.18±11.34mgまで有意に減少した。



方法：イヌ (n=4) の主膵管へ膵液採取用のカニューレを挿管し、術後少なくとも3週間経過したのち、絶食下で膵液採取を開始した。0.15M食塩液にて対照実験を行った後、オクトレオチド (60ng/kg/h, i.v.) を3～5時間持続的に静注し、2時間分の試料より膵液量、重炭酸塩量、蛋白質量を測定した。

12) 腸液分泌抑制作用 (ラット)²⁷⁾

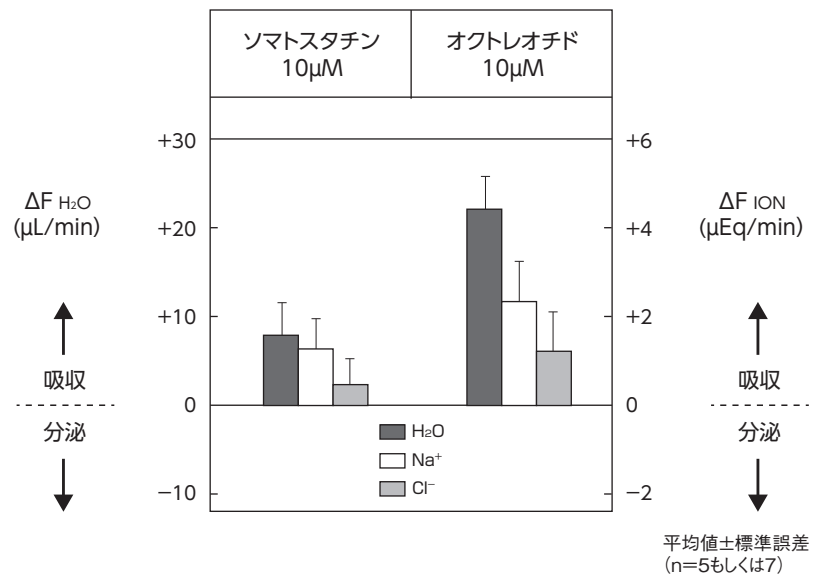
オクトレオチド投与により、空腸からの腸液分泌抑制が認められたとともに、腸液の吸収促進作用も示唆された。



方法：SDラットの空腸部を結紮した後、カテーテルを大腿静脈に挿入した。空腸セグメントの重量を測定し、この変化を相対的液移動とした。重量が安定したところで、オクトレオチド (4 μ g/kg)、もしくは生理食塩液を静脈内投与し、相対的液移動を150分間測定した。(相対的液移動の値が負の場合は空腸から内腔への腸液分泌を、正の場合は腸液の吸収を意味する。)

13) 水・電解質吸収促進作用 (ウサギ)²⁸⁾

オクトレオチドを灌流した時の ΔF_{H_2O} 、 ΔF_{Na^+} 、及び ΔF_{Cl^-} はそれぞれ $+21.4 \pm 4.2 \mu\text{L}/\text{min}$ 、 $+2.2 \pm 0.9 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 、及び $+1.1 \pm 0.9 \mu\text{Eq}/\text{min}$ であり、オクトレオチドは回腸において水・電解質吸収を促進することが示された。また、その効力はソマトスタチン以上であった。



方法：ウサギより分離した空腸側回腸の両端に回腸灌流用カニューレを挿入し、同試料の腸間膜動脈に血管灌流用カニューレをそれぞれ挿入した。腸間膜動脈は赤血球を含むkrebs緩衝液にて灌流し、ソマトスタチン又はオクトレオチド (10 μM) を腸間膜動脈側枝より20分間注入した。空腸側カニューレからは Na^+ 、 Cl^- 、及び ^{14}C -ポリエチレングリコールを各々灌流し、盲腸側カニューレより流出液を回収した。(薬物投与前と投与中の H_2O 、 Na^+ 、 Cl^- の流動量の差 (ΔF_{H_2O} 、 ΔF_{Na^+} 、 ΔF_{Cl^-}) が正のとき回腸から水あるいは電解質の吸収を意味する。)

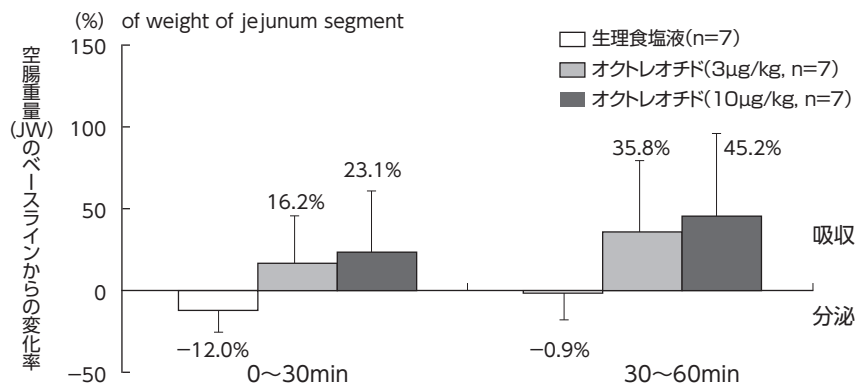
14) 腸管における水分吸収促進作用 (ラット)²⁹⁾

オクトレオチド投与により空腸重量 (JW) の増加と空腸からの流出液量 (EW) の減少が認められ、オクトレオチド酢酸塩の閉塞空腸組織に対する水分吸収促進作用が示唆された。

方法：ラット腸間閉塞モデルを作製し、その18時間後、空腸セグメントを分離しFDピックアップトランスジューサーと連結した。空腸セグメントの十二指腸側から生理食塩液を流入させ、トランスジューサーより検出される空腸重量 (Jejunum weight: JW) 変化を水分移動の指標とし、また、回腸側空腸に留置したチューブより流出液を回収しその重量 (Effluent weight: EW) を測定した。生理食塩液もしくはオクトレオチド酢酸塩 (3 μ g/kg, 10 μ g/kg) を総頸静脈より単回投与した。薬物投与前の30分間 (-30~0min) を基準に、投与直後からの30分間 (0~30min)、30分後より60分後までの30分間 (30~60min) それぞれのJWとEWの変化率を求めた。JWの減少及びEWの増加は水分分泌優位であることを、JWの増加及びEWの減少は水分吸収優位であることを意味する。

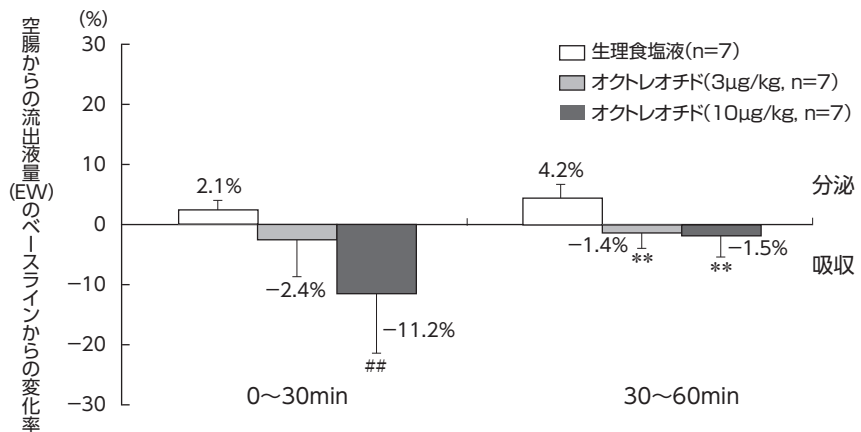
空腸結紮18時間後のJWに対するオクトレオチド酢酸塩の作用

投与前 (-30~0min) に対する投与後0~30min及び30~60minの変化率と標準偏差。



空腸結紮18時間後のEWに対するオクトレオチド酢酸塩の作用

投与前 (-30~0min) に対する投与後0~30min及び30~60minの変化率と標準偏差。



##:Steel test (p<0.01), **:Dunnett's multiple test (p<0.01)

(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

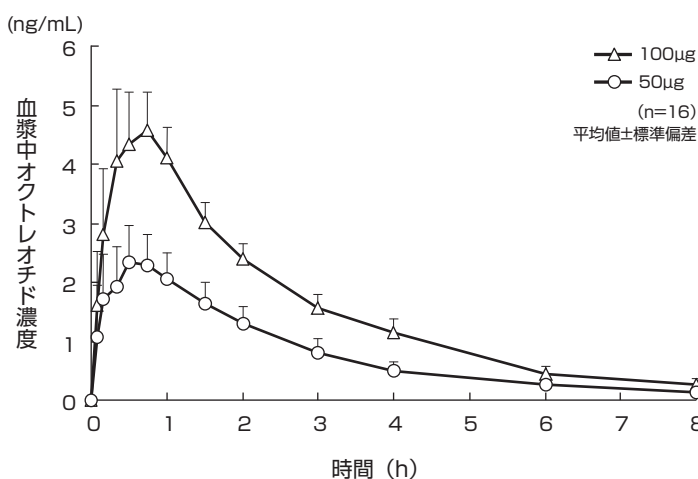
該当資料なし

1) 健康成人

国内健康成人に本剤50及び100 μ gを単回皮下投与し、RIA法により血漿中濃度を測定した。いずれの投与量においても投与後1時間までに最高濃度に達し、 $t_{1/2}$ は約1.8時間であった。Cmaxは2.44ng/mL及び4.80ng/mLであり、投与後8時間までのAUC₀₋₈は6.57ng \cdot h/mL及び12.4ng \cdot h/mLで、Cmax、AUC₀₋₈ともに投与量にほぼ比例して増加した^{34, 35)}。

なお、海外健康成人を対象とした単回静脈内投与(25、50、100、200 μ g)試験及び単回皮下投与(50、100、200、400 μ g)試験の成績から皮下投与時のバイオアベイラビリティはほぼ100%と推定された。また海外健康成人に50あるいは200 μ gを1日3回5日間反復皮下投与した場合、初回投与時と比較し反復投与後で累積は認められなかった^{36, 37)}。

国内健康成人にサンドスタチン皮下注用50 μ g及び100 μ gを単回皮下投与した後の血漿中濃度推移



国内健康成人にサンドスタチン皮下注用50 μ g及び100 μ gを単回皮下投与した後の血漿中濃度に関する薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	50	100
Cmax (ng/mL)	2.44 \pm 0.63	4.80 \pm 0.86
Tmax (h)	0.57 \pm 0.24	0.68 \pm 0.19
$t_{1/2}$ (h)	1.79 \pm 0.19	1.77 \pm 0.49
AUC [*] (ng \cdot h/mL)	6.57 \pm 1.52 [6.78 \pm 1.39]	12.4 \pm 1.3 [13.1 \pm 1.4]

※ : AUC₀₋₈ [AUC_{0-∞}]

(平均値 \pm 標準偏差、n=16)

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、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150 μ gより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300 μ g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300 μ g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5 μ g/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25 μ g/kgまでとする。

	2) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者 ³⁸⁾ 国内において本剤を反復投与されている先端巨大症・下垂体性巨人症患者に、100 μ gを皮下投与し血清中濃度を測定した場合、C _{max} は3.82ng/mL、AUC ₀₋₈ は10.9ng·h/mL、t _{1/2} は2.37時間であった。
	3) 消化管閉塞を伴う進行・再発癌患者 ³⁹⁾ 国内の消化管閉塞を伴う進行・再発癌患者に300 μ g/日の注入速度で6日間持続皮下投与し投与開始から2～6日目までの血漿中濃度を測定した場合、平均薬物濃度は2.84ng/mLで、1日あたりのAUCは71.8ng·h/mLであった。
(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の影響	該当資料なし
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	健康成人（外国人のデータ） 16例（男性8例、女性8例）に本剤を単回皮下投与し、RIA法により血中濃度を検討した。その結果、50 μ g及び100 μ gを投与したときの吸収速度定数（平均値±標準偏差）はそれぞれ0.198±0.113 min ⁻¹ 及び0.205±0.161 min ⁻¹ であった。
(3) 消失速度定数	健康成人（外国人のデータ） 16例（男性8例、女性8例）に本剤を単回皮下投与し、RIA法により血中濃度を検討した。その結果、50 μ g及び100 μ gを投与したときの消失速度定数（最終消失相における消失測定定数、平均値±標準偏差）はそれぞれ0.0077±0.0019 min ⁻¹ 及び0.0075±0.0016 min ⁻¹ であった。
(4) クリアランス	健康成人（外国人のデータ） ³⁶⁾ 本剤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） ³⁶⁾ 本剤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
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

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、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150 μ gより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300 μ g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300 μ g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5 μ g/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25 μ g/kgまでとする。

VII-4. 吸収

本剤は皮下投与で速やかにほぼ完全に吸収される⁴⁰⁾。

健康成人（外国人のデータ）³⁶⁾

単回静脈内投与（25、50、100、200 μ g）試験及び単回皮下投与（50、100、200、400 μ g）試験の成績から皮下投与時のバイオアベイラビリティはほぼ100%と推定された。

VII-5. 分布

(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、妊娠中サンドスタチンLAR^{*}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⁴¹⁾。

※サンドスタチンLAR：4週間毎に1回の筋肉内投与で持続的効果を発現するオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤（2016年に販売中止）

<参考>動物データ（ラット）

妊娠16日目の雌性ラットに¹⁴C-オクトレオチド酢酸塩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

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、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150 μ gより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300 μ g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300 μ g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5 μ g/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25 μ g/kgまでとする。

(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

(pg/mg)

投与後の時間 (hr)	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)

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

(pg/mg)

投与後の時間 (hr)	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⁴²⁾

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

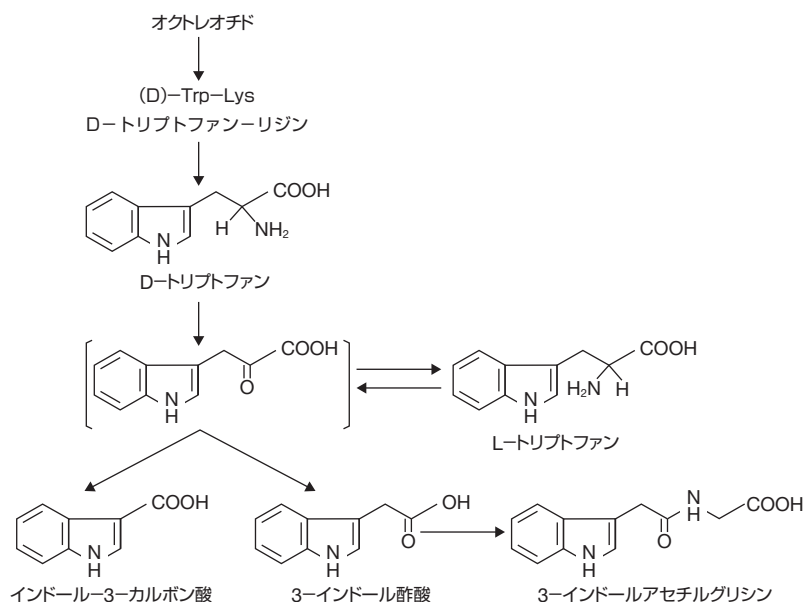
(1) 代謝部位及び代謝経路

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

<p>VII-7. 排泄</p>	<p>尿中及び糞中に排泄される。</p> <p>健康成人（外国人のデータ）⁴³⁾ 本剤50μgを単回皮下投与した場合、投与後8時間までの未変化体の累積尿中排泄率は約32%であった。</p> <p><参考>動物データ（ラット）⁴⁴⁾ 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>
<p>VII-8. トランスポーターに関する情報</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>VII-9. 透析等による除去率</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>VII-10. 特定の背景を有する患者</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>VII-11. その他</p>	<p>特になし</p>

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]

8.3 自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

- ・自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者及び介護者が理解し、自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- ・自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者及び介護者に指導を行うこと。
- ・使用済みの注射器を再使用しないように患者及び介護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

8.4 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。

8.5 成長ホルモン及びソマトメジン-Cを定期的に測定することが望ましい。

〈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〉

8.6 増量投与を行う場合は、低体重、悪液質等の患者の状態に注意し、慎重な監視のもとで投与すること。[7.1参照]

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

8.7 本剤を長期的に投与する場合は、血糖、尿糖及び尿ケトン値を定期的に検査すること。

8.8 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（先天性高インスリン血症に伴う低血糖）」⁴⁵⁾等）を熟読すること。

（解説）

- 8.1 本剤はインスリン、グルカゴン及びGH等を抑制するので、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。なお、先端巨大症に対する臨床開発試験時に血糖低下、低血糖性反応及び血糖上昇が各1例認められている。（「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、本剤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 先天性高インスリン血症に対する本剤の投与は長期に亘り、入院管理で血糖が安定した後は自宅での管理が必要となるため、注意喚起した。
- 8.4 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。
- 8.5 本剤の治療効果をモニターするために、GH及びSM-Cの定期的な測定の必要性を喚起した。
- 8.6 低体重、悪液質等の患者に対し、増量投与を行う場合、患者の状態を十分に注意する必要がある、注意喚起した。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）
- 8.7、8.8
本剤の長期投与時には、血糖コントロールに十分な注意が必要であることから、注意喚起した。「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」を熟読の上、投与するよう注意喚起した。

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)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性へ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

〈消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症、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〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

9.7.2 新生児及び乳児において、壊死性腸炎が報告されている。

9.7.3 小児に投与する場合は定期的に身長、体重を測定すること。成長遅延が報告されている。

(解説)

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施していない（使用経験が少ない）。

9.7.2 新生児及び乳児において、壊死性腸炎が報告されており、重篤又は致死的な事象の報告もあることから、注意喚起した。

9.7.3 本剤の長期投与により成長ホルモンの分泌が抑制され、成長遅延となる可能性があることから、注意喚起した。

(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^{46, 47)}

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本剤を併用し、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⁴⁸⁾

本剤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直ちに投与を中止すること。また、その後の投与は行わないこと。

11.1.2 徐脈（0.1%）

投与直後に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 海外自発報告において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 国内自発報告において重篤な徐脈が報告され、海外でも報告がある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
内分泌障害	—	—	—	甲状腺機能低下症、甲状腺機能障害(甲状腺刺激ホルモン(TSH)減少、総サイロキシン(T ₄)減少及び遊離T ₄ 減少等)
代謝及び栄養障害	—	—	耐糖能異常 ^{注1)} 、 低血糖 ^{注1)} 、 高血糖 ^{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	嘔気	胃部不快感、 下痢、嘔吐	便秘、腹痛、食 欲不振、白色便、 腹部膨満	膵炎、鼓腸放屁
肝胆道系障害	—	肝機能異常、AST上 昇、ALT上昇、 ALP上昇、γ-GTP上 昇、胆石 ^{注2)}	LDH上昇、ビリ ルビン上昇	胆嚢炎
皮膚及び皮下 組織障害	—	—	発赤、皮膚そう 痒感、脱毛	—
全身障害	—	—	疲労、けん怠感	—
注射部位	疼痛	—	発赤、硬結	刺激感、刺痛、腫脹、 灼熱感

注1) [8.1 参照]

注2) [8.2 参照]

- 1) 消化管ホルモン産生腫瘍における副作用及び臨床検査値異常一覧別紙1) 参照
- 2) 先端巨大症・下垂体性巨人症における副作用及び臨床検査値異常一覧別紙2) 参照
- 3) 進行・再発癌患者の消化管閉塞に伴う消化器症状における副作用及び臨床検査値異常一覧別紙3) 参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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

A limited number of accidental overdoses of Sandostatin® in adults have been reported. In adults, the doses ranged from 2,400-6,000 mcg/day administered by continuous infusion (100-250 mcg/hour) or subcutaneously (1,500 mcg 3 times a day). Adverse events in some patients included arrhythmia, hypotension, cardiac arrest, brain hypoxia, pancreatitis, hepatitis steatosis, hepatomegaly, lactic acidosis, flushing, diarrhea, lethargy, weakness, and weight loss.

Sandostatin Injection given in IV boluses of 1 mg (1,000 mcg) to healthy volunteers did not result in serious ill effects, nor did doses of 30 mg (30,000 mcg) given intravenously over 20 minutes and of 120 mg (120,000 mcg) given intravenously over 8 hours to research patients.

If overdose occurs, symptomatic management is indicated. Up-to-date information about the treatment of overdose can often be obtained from the National Poison Control Center at 1-800-222-1222.

米国添付文書 (Sandostatin® (octreotide acetate) Injection、2020年6月版)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 皮下注射にあたっては、組織、神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- ・神経走行部位を避けるように注意すること。
- ・繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど同一部位を避けて行うこと。
- ・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。
- ・注射部位に疼痛をみることがある。

14.1.2 持続皮下投与時の各種シリンジポンプ等医薬品注入器の具体的な使用方法については、注入機器の使用説明書^{注3)}及びノバルティス ファーマ社作成使用手引き^{注4)}の内容を熟知して使用すること。

注3) 当該注入機器の製造販売業者作成の添付文書及び取扱説明書

注4) 本剤の注入速度の設定方法、注入液量の調整方法についての解説

14.2 配合変化

本剤と高カロリー輸液との配合により、オクトレオチドの残存率が低下するとの報告がある。

(解説)

- 14.1.1 自己投与に際して、患者用指導箋により指導すること。
- 14.1.2 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に対し本剤を投与する場合、シリンジポンプ等の注入器を使用するため、注入器の使用法、本剤の投与方法について熟知して投与することを注意喚起した。
(「XIII. その他の関連資料」1) サンドスタチン皮下注用50 μ g、100 μ g (オクトレオチド酢酸塩注射液) 24時間持続皮下投与時の使用手引き参照)
- 14.2 本剤と高カロリー輸液との配合により本剤の残存率が低下し、効果が減弱する可能性が示唆される⁴⁹⁾。また、高カロリー輸液に含まれる可能性がある微量元素製剤、ビタミン製剤により本剤の残存率が低下した報告もある⁵⁰⁾。静注内投与の適応がある米国の添付文書には、「サンドスタチンは中心栄養(高カロリー輸液)との配合によりグルコシル(糖化)オクトレオチドを生成し、効果が減弱する可能性があるため、配合は適さない」との記載がある。

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 海外において本剤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。海外において本剤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 海外において本剤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⁵¹⁾。
<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、本剤を50 μ g1日2回より投与を開始した。劇的な症状の改善をみたが、11日後に本剤投与中にもかかわらず水様性下痢を再発した。その後600 μ g/日(皮下投与)まで増量したところ下痢は顕著に減少したが、4日後には再び悪化した。本剤を50 μ g/hr、点滴静注したが効果はみられず下痢は依然継続した。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本剤を100 μ g/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本剤を投与したところ、始めは改善がみられたが再び悪化した。300 μ g/日まで増量してもVIP値は高値を示した。

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、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150 μ gより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300 μ g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300 μ g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5 μ g/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25 μ g/kgまでとする。

15.1.2 海外での臨床試験及び症例報告等並びに国内で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、本剤の投与により抗体が出現したとの報告がある。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本剤を投与したとき、糞中の脂肪が増加した報告がある⁵²⁾。

15.1.4 海外の文献において、先端巨大症患者に対し本剤を投与したとき、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⁵³⁾。

*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

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⁵⁴⁾。

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。

試験項目		動物種	例数	投与量	投与経路	試験成績
一般症状及び中枢神経系に対する作用	一般症状 (Irwin法)	マウス	6	10, 100, 1000 µg/kg	i.v.	1000µg/kg : 警戒性の減少、反応性の低下、自発運動量の減少、チアノーゼ及び腹臥姿勢1～2時間後にはほとんど消失
					s.c.	1000µg/kg : 呼吸抑制 (15分～1時間後)
	自発運動に対する作用	マウス	10	10, 100, 1000 µg/kg	i.v.	1000µg/kg : 自発運動量の減少 (10～15分及び15～30分)
					s.c.	10µg/kg : 自発運動量の増加 (240～360分)
	筋弛緩作用 (懸垂法)	マウス	10	10, 100, 1000 µg/kg	i.v.、s.c.	影響なし
	睡眠増強作用 (ヘキソバルビタール睡眠)	マウス	10	10, 100, 1000 µg/kg	i.v.	1000µg/kg : 正向反射消失持続時間延長
					s.c.	100, 1000µg/kg : 正向反射消失持続時間延長
	抗痙攣作用	マウス	10	10, 100, 1000 µg/kg	i.v.、s.c.	影響なし
					i.v.	1000µg/kg : 痙攣発現時間及び死亡時間の延長
	鎮痛作用 (酢酸Writhing法)	マウス	10	10, 100, 1000 µg/kg	i.v.	1000µg/kg : writhing発現回数の減少
s.c.					100, 1000µg/kg : writhing発現回数の減少	
体温に対する作用	ラット	6	10, 100, 1000 µg/kg	i.v.	ほとんど影響なし	
				s.c.	10µg/kg : 0.5時間後の体温低下 100, 1000µg/kg : 影響なし	
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
					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

LD₅₀ 値 (mg/kg) は、下表のとおりである。

投与経路 \ 動物種	マウス ⁵⁵⁾	ラット ⁵⁵⁾	イヌ
皮下	> 100	> 50	> 20

(2) 反復投与毒性試験

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)
反復投与毒性	ラット	皮下・13週間 + 4週間回復	0.04、0.2、1	投与部位の損傷・脱毛 (0.04mg/kg 群を除く)、投与部位皮下の出血、投与部位皮下・筋層下の浮腫ないし繊維化 (0.04、0.2mg/kg 群を除く) 0.2mg/kg 以上 (雄)：腎重量減少、赤血球数減少・網赤血球数増加 (回復試験) 1mg/kg (雄)：血小板数増加、体重増加抑制、心臓・肺・肝臓・副腎重量減少、脳下垂体・精巣重量増加、ヘモグロビン量減少 (回復試験) 1mg/kg (雌)：脳・卵巣重量減少、胸腺重量増加 (回復試験)	0.04
	ラット	腹腔内・4週間	1、4、16	1mg/kg 以上：摂餌量減少 4mg/kg 以上：体重増加抑制、アルブミン・蛋白減少 (雌) 16mg/kg：GOT 増加、精巣重量減少、精子形成低下、精上皮萎縮	1
	イヌ	静脈内・4週間	0.2、0.8、3.2	0.2mg/kg 以上：下痢、瞬膜脱、流涎 (0.8mg/kg 群を除く) 0.8mg/kg 以上：頭部皮膚の発赤 3.2mg/kg：鎮静、突発性嘔吐、結膜充血 (雌)、頭部皮膚の腫脹、体重減少 (雌)、尿比重上昇	0.2
	ラット	腹腔内・26週間 + 5週間回復	0.02、0.1、1	0.1mg/kg 以上 (雌)：摂餌量の減少 1mg/kg (雌)：尿量減少、尿比重低下	1
	イヌ	静脈内・26週間 + 5週間回復	0.01、0.05、0.5	流涎、頭部の震え (0.05mg/kg 群を除く)、投与部位の炎症性反応 0.01mg/kg 以上：下痢、散発性嘔吐 0.5mg/kg：脾臓重量減少 0.01mg/kg 以上 (回復試験)：下垂体前葉好酸性細胞の分裂像及び変性 0.5mg/kg 以上 (回復試験)：下垂体前葉の増殖像	0.05
	ラット	皮下・52週間 + 4週間回復	0.24、0.8、1.25	投与部位の脱毛・痂皮形成・炎症・出血 0.24mg/kg 以上：投与部位の腫脹・腫瘤、体重増加抑制、尿比重・尿浸透圧低下、血清総蛋白・アルブミン減少など 1.25mg/kg：投与部位の肉腫	0.8
	イヌ	皮下・52週間 + 4週間回復	0.05、0.15、0.3	投与部位の炎症、下痢 (0.05、0.15mg/kg 群を除く) 0.15mg/kg 以上：体重増加抑制、摂餌量減少 (雄)、血清総蛋白減少 (雌) 0.3mg/kg：脾臓重量減少 (雄)、回復試験で血清総蛋白減少 (雌)、脾臓重量減少 (雄)	0.15

*：オクトレオチド酢酸塩の投与量はオクトレオチド換算

(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

ウサギにおける皮下注射局所耐容性試験（オクトレオチドの0.05mg/2mLの注射液又はその3倍希釈液1mLを単回又は3日間同一部位に皮下投与）において、注射部位の障害はみられなかったが、5日間投与では注射部位に炎症、腫脹がみられ、組織学的には単核細胞を交えた肉芽形成型の組織反応を伴う中等度の皮下出血が認められた。
 ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験において、局所の刺激性は認められなかった。

(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：サンドスタチン皮下注用 50 μ g、100 μ g
 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

凍結を避け5 $^{\circ}$ C以下に保存

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：有り、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LAR筋注用キット
 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

サンドスタチン皮下注用50 μ g

履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
旧販売名 サンドスタチン 注射液 50 μ g	1989年 3月31日	(01AM 輸)第 0040 号	1989年 5月26日	1989年 7月10日
販売名変更 サンドスタチン 皮下注用 50 μ g	2008年 11月20日	22000AMX02416000	2009年 3月24日	2009年 3月24日

サンドスタチン皮下注用100 μ g

履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
旧販売名 サンドスタチン 注射液 100 μ g	1989年 3月31日	(01AM 輸)第 0041 号	1989年 5月26日	1989年 7月10日
販売名変更 サンドスタチン 皮下注用 100 μ g	2008年 11月20日	22000AMX02417000	2009年 3月24日	2009年 3月24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

効能・効果追加：1991年6月28日 先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置、
 他剤による治療で効果が不十分な場合又は
 施行が困難な場合）

効能・効果/

用法・用量追加：2004年10月22日 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

効能・効果/

用法・用量追加：2020年8月21日 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）

X-10. 再審査結果、再評価
結果公表年月日及び
その内容

〈消化管ホルモン産生腫瘍〉

再審査結果通知年月日：2002年3月18日付（医薬発第0318001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：2005年1月13日付（薬食発第0113001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。

〈消化管閉塞に伴う消化器症状〉

再審査結果通知年月日：2013年4月4日付（薬食審査発0404第11号）

再審査結果：薬事法第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

X-11. 再審査期間

消化管ホルモン産生腫瘍：10年 1989年3月31日～1999年3月30日（終了）

先端巨大症・下垂体性巨人症：10年 1991年6月28日～2001年6月27日（終了）

消化管閉塞に伴う消化器症状：4年 2004年10月22日～2008年10月21日（終了）

X-12. 投薬期間制限に
関する情報

厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。

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 皮下注用 50μg	2499403A1037	2499403A1037	105544301	620009152
サンドスタチン 皮下注用 100μg	2499403A2033	2499403A2033	105545001	620009153

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1) 田中孝司 ほか : 臨床医薬 1988; 4(3): 365-393 | [19886683] |
| 2) Shima, Y. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2008; 38(5): 354-359 (PMID : 18490369) | [20082983] |
| 3) 清野 裕 ほか : ホルモンと臨床 1988; 36(6): 581-590 | [19886656] |
| 4) 島津 章 ほか : 日本内分泌学会雑誌 1989; 65(7): 640-652 | [19896530] |
| 5) 社内資料: 進行・再発癌患者を対象とした第Ⅱ相試験 (2004年10月22日承認、申請資料概要ト. 1.(2)) | [20048104] |
| 6) 志真泰夫 ほか : 癌と化学療法 2004; 31(9): 1377-1382 | [20047724] |
| 7) Mercadante, S. et al.: Palliat Med. 1993; 7(4): 295-299 (PMID : 7505187) | [20047073] |
| 8) Khoo, D. et al. : Eur. J. Cancer 1994; 30A(1): 28-30 (PMID : 7511400) | [19967776] |
| 9) Mangili, G. et al. : Gynecol. Oncol. 1996; 61(3): 345-348 (PMID : 8641613) | [20047074] |
| 10) 島津 章 ほか : 日本内分泌学会雑誌 1992; 68(2): 89-99 | [19926511] |
| 11) Bauer, W. et al. : Life Sci. 1982; 31(11): 1133-1140 (PMID : 6128648) | [19967575] |
| 12) Tulipano, G. et al. : Neuroendocrinology 2001; 73(5): 344-351 (PMID : 11399907) | [20041385] |
| 13) Reubi, J.C. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84(8): 2942-2950 (PMID : 10443702) | [20041383] |
| 14) Mitsuma, T. et al. : Endocr. Regul. 1996; 30(2): 67-72 (PMID : 10979037) | [20041490] |
| 15) Kumar, U. et al. : Diabetes 1999; 48(1): 77-85 (PMID : 9892225) | [20041384] |
| 16) Lamberts, S.W.J. et al. : N. Engl. J. Med. 1996; 334(4): 246-254 (PMID : 8532003) | [20021764] |
| 17) Chanson, P. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1993; 25(5): 375-391 (PMID : 8287633) | [20021763] |
| 18) 前田征洋 ほか : 日本内科学会雑誌 1988; 77(1): 86-90 | [19886642] |
| 19) 吉岡光明 ほか : 日本内科学会雑誌 1988; 77(8): 1276-1277 | [19886647] |
| 20) Kvols, L.K. et al. : N. Engl. J. Med. 1986; 315(11): 663-666 (PMID : 2427948) | [19967593] |
| 21) 福島英生 ほか : 日本内分泌学会雑誌 1988; 64(8): 666-676 | [19886663] |
| 22) Lamberts, S.W.J. et al. : Clin. Endocrinol. 1987; 27(1): 11-23 (PMID : 2888550) | [19967607] |
| 23) Miyachi, M. et al. : Biomed. Res. 1987; 8, Suppl. : 65-70 | [19876557] |
| 24) Aurang, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 281(1): 245-252 (PMID : 9103503) | [20047069] |
| 25) Verchere, C.B. et al. : Pharmacology 1993; 46(1): 50-60 (PMID : 8094569) | [20047295] |
| 26) Misumi, A. et al. : Surgery 1988; 103(4): 450-455 (PMID : 2895501) | [20047296] |
| 27) Nellgård, P. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1995; 30(5): 464-469 (PMID : 7638573) | [20047068] |
| 28) Anthone, G.J. et al. : Surgery 1990; 108(6): 1136-1142 (PMID : 2247838) | [20047297] |
| 29) Demura, N. et al. : Jpn. Pharmacol. Ther. 2010; 38(9): 817-823 | [20105739] |
| 30) Pless, J. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1986; 21(S119): 54-64 (PMID : 2876507) | [19967576] |
| 31) Fallon, M.T. : Eur. J. Palliative Care 1994; 1: 20-22 | [20047163] |

- 32) 八木啓行 ほか : Peptide Hormones in Pancreas 1988; 8: 191-197 [19886686]
- 33) Maton, P.N. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1986; 21(S119): 181-186 [19967589]
- 34) 社内資料 : 日本人健康成人における薬物動態 [20047777]
- 35) 社内資料 : 日本人健康成人における薬物動態 [20047778]
- 36) 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]
- 37) 社内資料 : 外国人健康成人における薬物動態パラメータ [20042945]
- 38) 社内資料 : 日本人先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者における薬物動態 [20047779]
- 39) 社内資料 : 消化管閉塞を伴う日本人進行・再発癌患者における薬物動態 (2004年10月22日承認、申請資料概要ト. 1.(1)) [20047780]
- 40) Kutz, K. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1986; 21(S119): 65-72 (PMID : 2876508) [19967591]
- 41) Fassnacht, M. et al. : Clin. Endocrinol. 2001; 55(3): 411-415 (PMID : 11589686) [20024948]
- 42) 社内資料 : ヒトにおける血漿蛋白結合及び血球移行性 [20042807]
- 43) 社内資料 : 外国人健康成人における尿中排泄率 [20042817]
- 44) 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]
- 45) 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 (先天性高インスリン血症に伴う低血糖)
- 46) Landgraf, R. et al. : Transplantation 1987; 44(5): 724-725 (PMID : 2891211) [19967609]
- 47) Stratta, R.J. et al. : Am. J. Surg. 1993; 166(6): 598-605 (PMID : 7506009) [19967777]
- 48) Fløgstad, A.K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 79(2): 461-465 (PMID : 8045964) [20070565]
- 49) 社内資料 : サンドスタチン皮下注用の配合変化試験 [20055265]
- 50) 花村美帆 ほか : 日本病院薬剤師会雑誌 2010; 46(11): 1501-1504 [20106145]
- 51) Koelz, A. et al. : Gastroenterology 1987; 92(2): 527-531 (PMID : 2878857) [19967602]
- 52) Witt, K. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1989; 24(10): 1248-1252 (PMID : 2690316) [20070563]
- 53) Plöckinger, U. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 71(6): 1658-1662 (PMID : 2229321) [20070564]
- 54) 妹尾直樹 ほか : 薬理と治療 1987; 15(8): 3191-3220 [19876527]
- 55) 中島敏夫 ほか : 基礎と臨床 1987; 21(13): 5151-5171 [19876536]

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、サンドスタチン皮下注用は、「先端巨大症」、「消化管ホルモン産生腫瘍」などを適応症として世界100カ国以上で承認されている。

なお、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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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）

○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）

6. 用法及び用量

〈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150 μ gより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300 μ g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300 μ g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5 μ g/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25 μ g/kgまでとする。

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®
剤形・規格	注射剤 ・アンプル（1mL）50 μ g/mL、100 μ g/mL、500 μ g/mL ・バイアル（5mL）200 μ g/mL、1000 μ g/mL
発売年	1988年
効能又は効果（抜粋）	・先端巨大症（外科的処置、下垂体放射線治療及びプロモクリプチンによる治療で効果が不十分もしくは施行困難な患者のGH及びIGF-Iを低下させる。） ・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）

<p>用法及び用量 (抜粋)</p>	<p>皮下もしくは静脈内に投与される。皮下投与は通常の投与経路であり、同一部位の皮下投与は避けること。サンドスタチンは、製品の有効性を低下させる可能性のあるグリコシルオクトレオチド結合体の形成のため、Total Parenteral Nutrition (TPN) 溶液には適合しない。</p> <p>静脈投与は生理食塩液又は5%デキストロース水溶液で24時間は安定している。本剤は50～200mLの容量に希釈し、15～30分にわたり静脈内注入するか、3分間で静脈内投与する。急を要する状況（例えば、カルチノイドの急性発作）では、迅速なボーラス投与を行うことがある。</p> <p>初回用量は通常1回50µg1日2回又は3回投与で、頻繁に増量が必要となる。効能に対する用量指導は以下の通りである。</p>
	<p>・先端巨大症 (外科的処置、下垂体放射線治療及びプロモクリプチンによる治療で効果が不十分もしくは施行困難な患者のGH及びIGF-Iを低下させる。)</p> <p>初期投与量は1回50µg1日3回で開始。低用量から投与することで、消化器症状に対する順応性が得られると思われる。</p> <p>治療の最終目標はGH:5ng/mL未満、あるいはIGF-I:男性で1.9U/mL、女性で2.2U/mL未満である。</p> <p>通常は100µg1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。300µg/日以上投与は付加的な効果が得られることはほとんどなく、効果が十分でない場合には減量すること。</p> <p>6ヵ月毎にIGF-IやGHを検査する必要がある。</p> <p>放射線治療を受けている場合には、毎年約4週間休薬し、本剤の効果を評価する必要がある。</p> <p>・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)</p> <p>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) 臨床試験の1日投与用量の中央値は約450µg/日であるが、臨床的及び生化学的な効果は50µg/日で見られるものもあり、1,500µg/日まで必要とすることがある。しかしながら、750µg/日を超える使用経験は限られている。</p> <p>・VIP産生腫瘍(VIPomas) (疾患に伴う水様性下痢など諸症状の改善)</p> <p>治療開始から2週間は200～300µg/日を2～4回に分けて投与することが推奨される。(範囲:150～750µg/日) 個々の患者に応じて用量は適宜増減する。通常、450µg/日を超える用量は必要としない。</p>

(2020年6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。

9.5 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 (2020年6月改訂)	<p>Risk of Pregnancy with Normalization of IGF- I and GH Although acromegaly may lead to infertility, there are reports of pregnancy in acromegalic women. In women with active acromegaly who have been unable to become pregnant, normalization of GH and IGF-I may restore fertility. Female patients of child-bearing potential should be advised to use adequate contraception during treatment with octreotide.</p> <p>Impairment of Fertility Sandostatin did not impair fertility in rats at doses up to 1000 mcg/kg/day, which represents 7x the human exposure based on body surface area.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of octreotide use in pregnant women. Reproduction studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 16 times the highest recommended human dose based on body surface area and revealed no evidence of harm to the fetus due to octreotide. However, because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.</p> <p>In postmarketing data, a limited number of exposed pregnancies have been reported in patients with acromegaly. Most women were exposed to octreotide during the first trimester of pregnancy at doses ranging from 100-300 mcg/day of Sandostatin s.c. or 20-30 mg/month of Sandostatin LAR, however some women elected to continue octreotide therapy throughout pregnancy. In cases with a known outcome, no congenital malformations were reported.</p> <p>Nursing Mothers It is not known whether octreotide is excreted into human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when octreotide is administered to a nursing woman.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2020年4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

〈消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症、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〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

9.7.2 新生児及び乳児において、壊死性腸炎が報告されている。

9.7.3 小児に投与する場合は定期的に身長、体重を測定すること。成長遅延が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年6月改訂)	<p>Pediatric Use Safety and efficacy of Sandostatin Injection 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 in pediatric patients under age 6 years. 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 co-morbid conditions.</p> <p>The efficacy and safety of Sandostatin using the Sandostatin LAR Depot formulation was examined in a single randomized, double-blind, placebo-controlled, 6 month pharmacokinetics study in 60 pediatric patient's 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 intramuscular (IM) injection every 4 weeks was approximately 3 ng/mL. Steady-state concentrations was achieved after 3 injections of a 40 mg dose. 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.</p> <p>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 adults indications such as acromegaly (22%) or malignant carcinoid syndrome (24%), where Sandostatin LAR Depot was 10 to 30 mg once a month.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

1) ノバルティス ファーマ社作成使用手引き

資材名：「サンドスタチン®皮下注用を安全にご使用いただくために（注入速度の設定）」（抜粋）

目次

はじめに	2
効能又は効果、用法及び用量、投与方法について	2
シリンジポンプの注入速度の設定(24時間持続皮下投与時)	3
【1】〈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〉 に対する使用	3
【2】〈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)〉 に対する使用	4

はじめに

本冊子では、サンドスタチン®皮下注用の24時間持続皮下投与時[表]に用いられる注入機器(シリンジポンプ)の注入速度の設定方法について解説しています。ご確認の上、サンドスタチン®皮下注用を安全にご使用ください。

なお、シリンジポンプの使用法、品質については、シリンジポンプの製造業者作成の添付文書、取り扱い説明書の内容を熟知の上、ご使用くださいますようお願いいたします。

【表】 サンドスタチン®皮下注用の効能又は効果ごとの用法及び用量、投与方法

効能又は効果	用法及び用量	投与方法
○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)	通常、成人にはオクトレオチドとして1日量100又は150 μ gより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300 μ g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。	皮下投与(自己注射)
○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	通常、成人にはオクトレオチドとして1日量300 μ g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。	24時間持続皮下投与
○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)	通常、オクトレオチドとして1日量5 μ g/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25 μ g/kgまでとする。	皮下投与(自己注射)又は24時間持続皮下投与

[サンドスタチン®皮下注用添付文書 2020年8月改訂(第1版)]

シリンジポンプの注入速度の設定 (24時間持続皮下投与時)

1 〈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〉に対する使用

サンドスタチン®皮下注用を〈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〉に使用する際、シリンジポンプの注入機器を用いて24時間持続皮下投与を行う必要があります。このとき、サンドスタチン®皮下注用の投与量によって、シリンジポンプの注入速度ならびに注入液量を設定する必要があります。

①シリンジポンプの注入速度の確認

シリンジポンプの設定可能な注入速度は機器ごとに異なります。
お使いのシリンジポンプの設定可能な注入速度をご確認ください。

②サンドスタチン®皮下注用の投与量と注入速度

サンドスタチン®皮下注用を日局生理食塩液等で希釈し、お使いのシリンジポンプで注入可能な適切な液量に調整します。

24時間あたりの注入量

$$\text{注入速度 (mL/h)} \times 24\text{h} = \text{サンドスタチン®皮下注用量} + \text{希釈液量}$$

サンドスタチン®皮下注用 1日投与量300 μ gの希釈液量と注入速度の組み合わせ例

サンドスタチン®皮下注用 アンプル数/日	100 μ g \times 3本			50 μ g \times 6本	
サンドスタチン® 皮下注用量/日	3.0mL			6.0mL	
希釈液量/日	1.8mL	3.0mL	4.2mL	0mL	1.2mL
総注入液量/日	4.8mL	6.0mL	7.2mL	6.0mL	7.2mL
注入速度	0.2mL/h	0.25mL/h	0.3mL/h	0.25mL/h	0.3mL/h
用いることが できるシリンジ	5mL 10mL	10mL	10mL	10mL	10mL

注意事項

薬剤の増量・減量(注入液量の変更)は24時間ごとの薬液交換の際に実施してください。

サンドスタチン®皮下注用の用法及び用量

〈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300 μ g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。
※詳細につきましては製品添付文書をご覧ください。



② 〈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）〉に対する使用

サンドスタチン®皮下注用を〈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）〉に使用する際、主としてインスリンに使用されるポータブルシリンジポンプを使用します。このとき、サンドスタチン®皮下注用の投与量によって、シリンジポンプの注入速度を設定する必要があります。

① サンドスタチン®皮下注用の投与量と注入速度

患者さんの体重をもとに算出したオクトレオチドの1日量(μg)から、1時間あたりの注入量(μg/h)を算出します。

1時間あたりの注入量

$$\text{用量}(\mu\text{g}/\text{kg}) \times \text{体重}(\text{kg}) \div 24\text{h} = \text{1時間あたりの注入量}(\mu\text{g}/\text{h})$$

② シリンジポンプの注入速度の設定

上記で算出した1時間あたりの注入量(μg/h)がシリンジポンプに入力する注入量です。シリンジポンプの注入速度の単位はU/hとなっていますが、サンドスタチン®皮下注用100μgを使用する場合、μg/hと読み替えてください。

サンドスタチン®皮下注用の用法及び用量

〈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。

※詳細につきましては製品添付文書をご覧ください。

2) サンドスタチン皮下注用の希釈後の安定性試験

試験方法

- (1) 配合方法・保存形態：希釈量3.0mL及び4.2mLではサンドスタチン皮下注用100 μ g 3アンプル（オクトレオチドとして300 μ g相当）から内容物を全量抜き取り、希釈溶媒3.0mL又は4.2mLを加え、混和した。希釈量1.8mLでは、サンドスタチン皮下注用100 μ g 6アンプル（オクトレオチドとして600 μ g相当）から内容物を全量抜き取り、希釈溶媒3.6mLを加え、混和した。シリンジ(10mL容プラスチック製注射筒)に保存
- (2) 保存条件：室温、室内散光
- (3) 試験項目：外観、pH、オクトレオチド含量（残存率%）
- (4) 観察期間：7日間（開始時、1日、4日、7日）

<試験結果>

溶媒名	溶媒のpH	希釈量	試験項目*	試験開始時	1日後	4日後	7日後
生理食塩液 (大塚製薬)	5.64	4.2mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.10	4.11	4.09	4.09
			含量 (%)	100	99.7	96.4	99.0
		3.0mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.10	4.11	4.09	4.09
			含量 (%)	100	99.6	97.1	99.8
		1.8mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.11	4.12	4.10	4.10
			含量 (%)	100	99.2	96.7	99.6
5% ブドウ糖 注射液 (大塚製薬)	4.15	4.2mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.15	4.16	4.12	4.15
			含量 (%)	100	100.1	96.6	99.4
		3.0mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.15	4.16	4.11	4.15
			含量 (%)	100	101.1	97.7	100.4
		1.8mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.26	4.16	4.11	4.14
			含量 (%)	100	100.4	97.2	99.8
注射用水 (大塚製薬)	5.49	4.2mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.03	4.18	4.15	4.18
			含量 (%)	100	98.0	100.2	97.0
		3.0mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.02	4.18	4.15	4.18
			含量 (%)	100	97.6	100.9	97.5
		1.8mL	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.01	4.16	4.14	4.17
			含量 (%)	100	97.6	100.1	96.7

2004年12月～2005年4月実施

注意) 薬液は24時間毎に交換すること

* : 含量 (%) は、試験開始時を100%とした残存率を示す。

3) サンドスタチン皮下注用の配合変化試験

試験方法 (1)

- (1) 配合方法・保存形態：サンドスタチン皮下注用100 μ gの3アンブル(300 μ g相当)を、配合薬剤と混合して配合溶液とし、シリンジ (10mL容、シリンジポンプ用、ニプロCI-10) に取り、水平にして保存
- (2) 保存条件：室温、室内散光 (フェンタニル、アタラックス - Pは25 $^{\circ}$ C保存)
- (3) 試験項目：外観、pH、オクトレオチド含量 (残存率%)
- (4) 観察期間：48時間 (開始時、6時間、24時間、48時間)

<試験結果>

分類	配合薬剤名 (成分名) メーカー名	混合量	試験項目	試験 開始時	6時間後	24時間後	48時間後
アルカロイド 系麻薬	モルヒネ塩酸塩注射液 50mg ^{a), 1)} (モルヒネ塩酸塩水和物) 塩野義	200mg (50mg/5mL \times 4)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.72	3.71	3.72	3.72
			含量 (%)	100.0	99.7	99.1	100.2
合成麻薬	フェンタニル注射液 0.25mg ^{b), 3)} (フェンタニルクエン酸塩) 第一三共	0.75mg (0.25mg/5mL \times 3)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.41	4.38	4.32	4.36
			含量 (%)	100.0	99.8	101.1	100.6
精神神経用剤	セレネース注 5mg ^{b), 1)} (ハロペリドール) 大日本住友製薬	10mg (5mg/1mL \times 2)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.01	4.02	4.02	4.02
			含量 (%)	100.0	98.5	97.8	96.9
	ノバミン筋注 5mg ^{b), c), 2)} (プロクロルペラジンメシル酸) 塩野義	22.71mg (7.57mg/1mL \times 3)	外観	無色澄明	淡黄色 澄明	微黄色 澄明	微黄色 澄明
			pH	4.66	4.67	4.55	4.52
			含量 (%)	—			
	アタラックス-P注射液 (25mg/mL) ^{b), 3)} (ヒドロキシジン塩酸塩) ファイザー	25mg (25mg/mL)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.14	4.14	4.14	4.13
			含量 (%)	100.0	99.9	99.1	98.1
鎮けい剤	ブスコパン注射液 ^{b), 2)} (ブチルスコポラミン臭化物) 日本ベーリンガー	30mg (20mg/1mL \times 1.5)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.12	4.12	4.08	4.16
			含量 (%)	100.0	101.5	101.4	100.1
	ハイスコ皮下注 0.5mg ^{b), 2)} (スコポラミン臭化水素酸塩水和物) 杏林	2mg (0.5mg/1mL \times 4)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.17	4.18	4.17	4.22
			含量 (%)	100.0	100.2	100.8	100.0
催眠鎮静剤	ドルミカム注射液 10mg ^{b), 1)} (ミダゾラム) アステラス	20mg (10mg/2mL \times 2)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	3.95	3.91	3.90	3.89
			含量 (%)	100.0	99.8	100.9	100.9
消官器薬	プリンペラン注射液 10mg ^{b), 1)} (塩酸メトクロプラミド) アステラス	20mg (10mg/2mL \times 2)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	4.04	4.03	4.02	3.99
			含量 (%)	100.0	67.4	31.1	9.4

分類	配合薬剤名 (成分名) メーカー名	混合量	試験項目	試験 開始時	6時間後	24時間後	48時間後
副腎ホルモ ン剤	リンデロン注 4mg (0.4%) ^{b), 1)} (ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム) 塩野義	8mg (4mg/1mL×2)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	6.67	6.64	6.57	6.64
			含量 (%)	100.0	13.3	検出せず	検出せず
	水溶性プレドニン 10mg ^{b), d), 1)} (プレドニゾロンコハク酸エステル ナトリウム) 試験方法 (2) も参照 塩野義	30mg (10mg/アンプル×3)	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし
			pH	6.11	6.11	6.14	6.18
			含量 (%)	100.0	97.9	96.8	92.9

- 1) : 1998年1～3月実施
2) : 2005年5月実施
3) : 2005年11～12月実施

注意) 薬液は24時間毎に交換すること

- a) : シリンジ容量を考慮して、サンドスタチン皮下注用100 μ gの1.5アンプル (150 μ g相当) を、塩酸モルヒネ注射液100mgと混合して配合溶液とした。
b) : これらの薬剤は持続皮下投与の用法を有していない。
c) : 本試験条件において、配合24時間以内にノバミン注の含有成分が変化している可能性が高く、24時間持続皮下投与の安全性が保証できないため、定量試験中止し、配合を推奨しないこととした。
d) : 1アンプル当たり1mLの注射用水で溶解した後、サンドスタチン皮下注用100 μ gと混合した。

試験方法 (2)

- (1) 配合方法 : 水溶性プレドニン10mg (10mg/アンプル) 1本又は2本を生理食塩水もしくは注射用水で溶解した後、サンドスタチン皮下注用100 μ gの1～3アンプル (100～300 μ g相当) と混合した。
(2) 保存条件 : 室温、室内散光
(3) 試験項目 : 外観 (配合1分後)、pH

<試験結果>

分類	配合薬剤名 (成分名) メーカー名	溶解液	試験項目	溶解時	サンドスタチン皮下注用		
					100 μ g	200 μ g	300 μ g
副腎ホルモ ン剤	水溶性プレドニン10mg*×1本 (プレドニゾロンコハク酸エステル ナトリウム) 塩野義	生理食塩液 1mL	外観	無色澄明	無色澄明	白濁	白濁
			pH	6.62	5.93	5.35	5.01
		注射用水 1mL	外観	無色澄明	無色澄明	白濁	白濁
			pH	6.81	5.99	5.31	5.00
	水溶性プレドニン10mg*×2本 (プレドニゾロンコハク酸エステル ナトリウム) 塩野義	生理食塩液 1mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.59	6.31	5.92	5.56

2009年4月実施

* : 持続皮下投与の用法を有していない。

水溶性プレドニンでの配合変化試験の追加試験において、水溶性プレドニン10mg (10mg/アンプル×1) の生理食塩液溶解液 (1mL) 及び注射用水溶解液 (1mL) とサンドスタチン皮下注用100 μ gの配合 (200 μ g、300 μ g) によって白濁が認められている。

なお、同一条件下での水溶性プレドニン20mg (10mg/アンプル) 2本との配合変化試験では、変化が認められていない。

試験方法 (3)

- (1) 配合方法：サンドスタチン皮下注用100 μ g 4アンプル（400 μ g相当）を、タケプロン静注用30mgを生理食塩液20mLで溶解した溶解液4mLと混合した。
- (2) 保存条件：室温・室内散光
- (3) 試験項目：外観、pH
- (4) 観察期間：配合直後、5時間後

<試験結果>

分類	配合薬剤名 (成分名) メーカー名	混合量	試験項目	試験 開始時	5時間後
ブ ロ ン ヒ ビ ター ポ ン プ	タケプロン静注用30mg* (注射用ランソプラゾール) 武田薬品工業	6mg	外観	混合直後から黄色～ 褐色の変色が認めら れ、徐々に浮遊物が 見られた	黒褐色の沈殿物が 見られ、液は褐色を 呈した
	生理食塩液	4mL	pH	—	4.47

2008年11月実施

*：持続皮下投与の用法を有していない。

試験方法 (4)

- (1) 配合方法：サンドスタチン皮下注用100 μ g 3アンプル（オクトレオチドとして300 μ g相当）及びデカドロン注射液6.6mg（2mL）3バイアル（デキサメタゾンリン酸エステルナトリウムとして8mg相当）を10mL容量の注射器に取り混合した。
- (2) 保存条件：室温、室内散光（夜間消灯）
- (3) 試験項目：外観、pH、オクトレオチド含量（残存率%）
- (4) 観察期間：48時間（開始時、6時間、24時間、48時間）

<試験結果>

配合薬剤名 (成分名) メーカー名	混合量	試験項目	試験 開始時	6時間後	24時間後	48時間後
デカドロン注射液6.6mg* ¹ (デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム) 万有製薬	24mg (8mg/2mL×3)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH* ²	6.55	6.57	6.56	6.61
		含量(%)* ²	100.0	10.75	0.0	0.0

2009年12月～2010年1月実施

注意) 薬液は24時間毎に交換すること

*1：デカドロン注射液6.6mgは持続皮下投与の用法を有していない。

*2：平均値（2回測定）

1) 消化管ホルモン産生腫瘍における副作用及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の状況 ¹⁾	使用成績調査の累計	計
調査施設数	24	111	134
調査症例数	26	168	194
副作用等の発現症例数	14 ²⁾	41	55 ³⁾
副作用等の発現件数	20 ²⁾	63	83 ³⁾
副作用等の発現症例率	53.8%	24.4%	28.4%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
皮膚・皮膚付属器障害	3例 (11.5)	1例 (0.6)	4例 (2.1)
そう痒感	1 (3.8)	—	1 (0.5)
発赤	1 (3.8)	—	1 (0.5)
発疹	—	1 (0.6)	1 (0.5)
皮下出血	1 (3.8)	—	1 (0.5)
中枢・末梢神経系障害	—	2例 (1.2)	2例 (1.0)
冷感	—	1 (0.6)	1 (0.5)
頭重（感）	—	1 (0.6)	1 (0.5)
自律神経系障害	—	1例 (0.6)	1例 (0.5)
冷汗	—	1 (0.6)	1 (0.5)
精神障害	1例 (3.8)	—	1例 (0.5)
インポテンス	1 (3.8)	—	1 (0.5)
消化管障害	6例 (23.1)	24例 (14.3)	30例 (15.5)
嘔気	3 (11.5)	12 (7.1)	15 (7.7)
嘔吐	3 (11.5)	6 (3.6)	9 (4.6)
下痢	3 (11.5)	11 (6.6)	14 (7.2)
胃もたれ感	—	1 (0.6)	1 (0.5)
食欲減退	—	1 (0.6)	1 (0.5)
腹痛	—	1 (0.6)	1 (0.5)
胃不快感	1 (3.8)	—	1 (0.5)
下腹部痛	—	1 (0.6)	1 (0.5)
便秘	—	1 (0.6)	1 (0.5)
腹部膨満	—	1 (0.6)	1 (0.5)
肝臓・胆管系障害	1例 (3.8)	7例 (4.2)	8例 (4.1)
肝障害	—	2 (1.2)	2 (1.0)
肝機能障害	—	2 (1.2)	2 (1.0)
AST (GOT) 上昇	1 (3.8)	1 (0.6)	2 (1.0)
ALT (GPT) 上昇	1 (3.8)	1 (0.6)	2 (1.0)
ビリルビン値上昇	—	1 (0.6)	1 (0.5)
白色便	—	2 (1.2)	2 (1.0)
γ-GTP 上昇	—	1 (0.6)	1 (0.5)
代謝・栄養障害	2例 (7.7)	2例 (1.2)	4例 (2.1)
ALP 上昇	1 (3.8)	1 (0.6)	2 (1.0)
低カルシウム血症	1 (3.8)	—	1 (0.5)
低血糖	—	1 (0.6)	1 (0.5)
一般的全身障害	1例 (3.8)	2例 (1.2)	3例 (1.6)
胸内苦悶感	1 (3.8)	—	1 (0.5)
全身けん怠（感）	—	1 (0.6)	1 (0.5)
脱力（感）	—	1 (0.6)	1 (0.5)
適用部位障害	4例 (15.4)	10例 (6.0)	14例 (7.2)
注射部疼痛	4 (15.4)	10 (6.0)	14 (7.2)

1) 承認申請後、更に追加臨床試験を実施した症例を含む。

2) 臨床検査値異常を除く。

3) 承認時までの調査の臨床検査値異常を除く。

2) 先端巨大症・下垂体性巨人症における副作用及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	32	105	135
調査症例数	67	237	304
副作用等の発現例数	32 ¹⁾	98	130 ²⁾
副作用等の発現件数	52 ¹⁾	252	304 ²⁾
副作用等の発現症例率 (%)	47.8% ¹⁾	41.4%	42.8% ²⁾
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	—	4例 (1.7)	4例 (1.3)
脱毛 (症)	—	4 (1.7)	4 (1.3)
筋・骨格系障害	—	2 (0.8)	2 (0.7)
関節痛	—	1 (0.4)	1 (0.3)
頸肩痛	—	1 (0.4)	1 (0.3)
中枢・末梢神経系障害	2例 (3.0)	9例 (3.8)	11例 (3.6)
手指振戦	—	1 (0.4)	1 (0.3)
頭痛	1 (1.5)	6 (2.5)	7 (2.3)
四肢しびれ (感)	1 (1.5)	—	1 (0.3)
手足のしびれ (感)	—	1 (0.4)	1 (0.3)
片麻痺	—	1 (0.4)	1 (0.3)
めまい	—	1 (0.4)	1 (0.3)
視覚障害	1例 (1.5)	—	1例 (0.3)
眼痛	1 (1.5)	—	1 (0.3)
精神障害	—	3例 (1.3)	3例 (1.0)
不眠 (症)	—	1 (0.4)	1 (0.3)
薬物依存	—	2 (0.8)	2 (0.7)
消化管障害	14例 (20.9)	47例 (19.8)	61例 (20.1)
嘔気	5 (7.5)	27 (11.4)	32 (10.5)
嘔吐	—	7 (3.0)	7 (2.3)
下痢	3 (4.5)	13 (5.5)	16 (5.3)
食欲不振	1 (1.5)	3 (1.3)	4 (1.3)
粘質唾液	—	1 (0.4)	1 (0.3)
腸管閉塞	—	1 (0.4)	1 (0.3)
腹痛	—	3 (1.3)	3 (1.0)
胃不快感	9 (13.4)	21 (8.9)	30 (9.9)
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	1 (1.5)	—	1 (0.3)
腹部膨満	—	3 (1.3)	3 (1.0)
便秘	1 (1.5)	3 (1.3)	4 (1.3)
胃腸障害	—	1 (0.4)	1 (0.3)
肝臓・胆管系障害	3例 (4.5)	30例 (12.7)	33例 (10.9)
肝機能異常	—	5 (2.1)	5 (1.6)
肝障害	—	4 (1.7)	4 (1.3)
AST (GOT) 上昇	—	7 (3.0)	7 (2.3)
ALT (GPT) 上昇	2 (3.0)	7 (3.0)	9 (3.0)
脂肪肝	—	1 (0.4)	1 (0.3)
胆石症	—	11 (4.6)	11 (3.6)
胆嚢疾患	—	4 (1.7)	4 (1.3)
血清ビリルビン上昇	—	2 (0.8)	2 (0.7)
白色便	—	1 (0.4)	1 (0.3)
γ-GTP 上昇	1 (1.5)	4 (1.7)	5 (1.6)

	承認時迄の状況		使用成績調査の累計		合計	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）					
代謝・栄養障害	2例	(3.0)	30例	(12.7)	32例	(10.5)
ALP 上昇	—		5	(2.1)	5	(1.6)
LDH 上昇	—		5	(2.1)	5	(1.6)
CK (CPK) 上昇	—		1	(0.4)	1	(0.3)
ケトーシス	1	(1.5)	—		1	(0.3)
ケトン尿症	1	(1.5)	—		1	(0.3)
血清カリウム上昇	—		1	(0.4)	1	(0.3)
血糖上昇	1	(1.5)	4	(1.7)	5	(1.6)
高コレステロール血症	—		5	(2.1)	5	(1.6)
高脂血症	—		1	(0.4)	1	(0.3)
血中尿酸上昇	—		3	(1.3)	3	(1.0)
耐糖能異常	—		1	(0.4)	1	(0.3)
低血糖	—		1	(0.4)	1	(0.3)
血糖低下	1	(1.5)	—		1	(0.3)
低血糖性反応	1	(1.5)	1	(0.4)	2	(0.7)
血中コレステロール減少	—		1	(0.4)	1	(0.3)
血中ナトリウム低下	—		1	(0.4)	1	(0.3)
尿糖陽性	—		1	(0.4)	1	(0.3)
糖尿病	—		2	(0.8)	2	(0.7)
トリグリセライド低下	—		1	(0.4)	1	(0.3)
グリコヘモグロビン上昇	1	(1.5)	2	(0.8)	3	(1.0)
血中インスリン低下	—		1	(0.4)	1	(0.3)
血清無機リン低下	—		1	(0.4)	1	(0.3)
トリグリセライド上昇	—		6	(2.5)	6	(2.0)
尿中 C ペプチド減少	—		1	(0.4)	1	(0.3)
ALP 低下	—		1	(0.4)	1	(0.3)
内分泌障害	—		1例	(0.4)	1例	(0.3)
内分泌障害	—		1	(0.4)	1	(0.3)
成長ホルモン過剰症	—		1	(0.4)	1	(0.3)
心・血管障害（一般）	—		2例	(0.8)	2例	(0.7)
高血圧	—		2	(0.8)	2	(0.7)
心拍数・心リズム障害	1例	(1.5)	—		1例	(0.3)
徐脈	1	(1.5)	—		1	(0.3)
血管（心臓外）障害	—		2例	(0.8)	2例	(0.7)
くも膜下出血	—		1	(0.4)	1	(0.3)
脳血管障害	—		1	(0.4)	1	(0.3)
シャントの閉塞	—		1	(0.4)	1	(0.3)
赤血球障害	—		7例	(3.0)	7例	(2.3)
赤血球増加症	—		1	(0.4)	1	(0.3)
貧血	—		5	(2.1)	5	(1.6)
赤血球減少	—		1	(0.4)	1	(0.3)
ヘマトクリット値減少	—		1	(0.4)	1	(0.3)
ヘモグロビン減少	—		1	(0.4)	1	(0.3)
白血球・網内系障害	—		2例	(0.8)	2例	(0.7)
白血球減少（症）	—		2	(0.8)	2	(0.7)

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
泌尿器系障害	1例 (1.5)	7例 (3.0)	8例 (2.6)
血中クレアチニン上昇	—	1 (0.4)	1 (0.3)
腎不全	—	1 (0.4)	1 (0.3)
尿閉	1 (1.5)	—	1 (0.3)
排尿障害	—	1 (0.4)	1 (0.3)
BUN 上昇	—	4 (1.7)	4 (1.3)
腎嚢胞	—	1 (0.4)	1 (0.3)
頻尿	1 (1.5)	—	1 (0.3)
一般的全身障害	1例 (1.5)	10例 (4.2)	11例 (3.6)
タキフィラキシー	—	1 (0.4)	1 (0.3)
冷汗	—	1 (0.4)	1 (0.3)
疲労	—	1 (0.4)	1 (0.3)
けん怠（感）	—	4 (1.7)	4 (1.3)
気分不良	—	1 (0.4)	1 (0.3)
全身けん怠（感）	1 (1.5)	—	1 (0.3)
下肢浮腫	—	1 (0.4)	1 (0.3)
脱力（感）	—	1 (0.4)	1 (0.3)
耐性	—	1 (0.4)	1 (0.3)
薬剤相互作用	—	1 (0.4)	1 (0.3)
適用部位障害	21例 (31.3)	18例 (7.6)	39例 (12.8)
注射部痛	21 (31.3)	18 (7.6)	39 (12.8)
注射部硬結	—	1 (0.4)	1 (0.3)
注射部そう痒感	1 (1.5)	—	1 (0.3)
注射部発赤	1 (1.5)	—	1 (0.3)
抵抗機構障害	—	1例 (0.4)	1例 (0.3)
くしゃみ発作	—	1 (0.4)	1 (0.3)

1) 臨床検査値異常を除く。

2) 承認時までの調査の臨床検査値異常を除く。

3) 進行・再発癌患者の消化管閉塞に伴う消化器症状における副作用及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の状況		使用成績調査の累計		計	
調査施設数	7		77		83	
調査症例数	38		315		353	
副作用等の発現症例数	12		7		19	
副作用等の発現件数	23		7		30	
副作用等の発現症例率	31.58		2.22		5.38	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）					
精神障害	1例	(2.63)	—	—	1例	(0.28)
落ち着きのなさ	1	(2.63)	—	—	1	(0.28)
胃腸障害	2例	(5.26)	1例	(0.32)	3例	(0.85)
悪心	2	(5.26)	—	—	2	(0.57)
嘔吐	—	—	1	(0.32)	1	(0.28)
皮膚および皮下組織障害	—	—	1例	(0.32)	1例	(0.28)
発疹	—	—	1	(0.32)	1	(0.28)
全身障害および投与局所様態	1例	(2.63)	4例	(1.27)	5例	(1.42)
注射部位硬結	1	(2.63)	—	—	1	(0.28)
注射部位疼痛	—	—	1	(0.32)	1	(0.28)
口渇	—	—	3	(0.95)	3	(0.85)
臨床検査	9例	(23.68)	1例	(0.32)	10例	(2.83)
ALT 増加	3	(7.89)	—	—	3	(0.85)
AST 増加	2	(5.26)	—	—	2	(0.57)
好塩基球数増加	1	(2.63)	—	—	1	(0.28)
血中ビリルビン増加	1	(2.63)	—	—	1	(0.28)
血中カルシウム減少	1	(2.63)	—	—	1	(0.28)
血中ブドウ糖増加	—	—	1	(0.32)	1	(0.28)
血中尿酸増加	1	(2.63)	—	—	1	(0.28)
γ-GTP 増加	5	(13.16)	—	—	5	(1.42)
白血球数増加	1	(2.63)	—	—	1	(0.28)
血小板数増加	1	(2.63)	—	—	1	(0.28)
血中 ALP 増加	3	(7.89)	—	—	3	(0.85)

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

SAS00010ZG0001(HD_TG)