

octreotide acetate (JAN)

オクトレオチド酢酸塩
持続性ソマトスタチンアナログ

249

基本添付文書 注射液はサンドスタチン皮下注用、筋注用はサンドスタチンLAR筋注用キット2020年8月改訂

【製品】規制等：(製) (処方) (保険通知) 《サンドスタチン注射液50・100μg 1989.03.31承認》

オクトレオチド 皮下注50・100μg (あすか・武田薬品 サンファーマ)

オクトレオチド酢酸塩 皮下注50・100μg (サンド)

サンドスタチン Sandostatin 皮下注用(注射液)50・100μg LAR筋注用キット(マイクロスフェア型徐放性製剤)10・20・30mg(専用分散液2mL) (ノバルティス)

【組成】オクトレオチドとして

〔皮下注用〕(注射液)：1アンプル(1mL)中50μg, 100μg。(サンドスタチン)pH：3.9~4.5 浸透圧：315~350mOsmol/kg

〔筋注用(キット)〕(マイクロスフェア型徐放性製剤)：1バイアル中10mg, 20mg, 30mg〔専用分散液(シリンジ※)2mL添付〕。pH(専用分散液2mLで懸濁後)：10mg 5.4~7.4, 20mg 5.3~7.3, 30mg 5.1~7.1 浸透圧比(専用分散液2mLで懸濁後のろ液)：10mg 約0.6, 20mg 約1.0, 30mg 約1.5。*：既承認品目の専用分散液(アンプル)と処方及び容器が異なる

オクトレオチド酢酸塩11.2mgはオクトレオチド10mgに相当

【効能・効果】〔皮下注用〕：①次の疾患に伴う諸症状の改善：消化管ホルモン産生腫瘍(VIP産生腫瘍, カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍, ガストリン産生腫瘍) ②次の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) 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の改善 ④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)。効能関連注意 ①下垂体性巨人症：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 ②先天性高インスリン血症に伴う低血糖 ③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 ④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

〔筋注用〕：①次の疾患に伴う諸症状の改善：消化管ホルモン産生腫瘍(VIP産生腫瘍, カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍, ガストリン産生腫瘍) ②消化管神経内分分泌腫瘍 ③次の疾患における成長ホルモン, ソマトメジン-C分泌過剰状態及び諸症状の改善：先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置, 他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)。効能関連注意 ①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 ②本剤の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 ③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、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 ④下垂体性巨人症：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

【用法・用量】オクトレオチドとして

〔皮下注用〕：①消化管ホルモン産生腫瘍, 先端巨大症, 下垂体性巨人症：1日100又は150μgから投与を始め、効果が不十分な場合は1日300μgまで漸増し、2~3回に分けて皮下注。症状により適宜増減 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：1日300μgを24時間持続皮下注。症状により適宜増減 ③先天性高インスリン血症に伴う低血糖：1日5μg/kgを、3~4回に分けて皮下注又は24時間持続皮下注。患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日25μg/kgまで。用法関連注意 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 ②投与量の増量と効果の増強の関係は、確立されていない(重要な基本的注意⑨, 臨床成績③参照) ③継続投与する際には、患者の病態の観察を十分にを行い、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 ④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、個別に調整する。増量の際には観察を十分にしながら慎重

に増量する

〔筋注用〕：①消化管ホルモン産生腫瘍：20mgを4週毎に3ヵ月間、腎部筋注。その後は症状により10mg, 20mg又は30mgを4週毎に投与。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注射液を併用する ②消化管神経内分分泌腫瘍：30mgを4週毎に、腎部筋注。なお、患者の状態により適宜減量 ③先端巨大症・下垂体性巨人症：20mgを4週毎に3ヵ月間、腎部筋注。その後は病態に応じて10mg, 20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。用法関連注意 ①消化管ホルモン産生腫瘍：本剤投与中に症状が悪化した場合は、注射液を併用することが望ましい ②先端巨大症・下垂体性巨人症 ③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 ④40mgの投与にあたっては、20mgずつを異なる2箇所

【禁忌】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】①効能共通 ②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(その他の副作用参照) ③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、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(その他の副作用参照) ④〔皮下注用〕自己投与に際しては、次の点に注意する ⑤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、本剤による危険性と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 ⑥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に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。また、投与後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 ⑦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 ⑧先端巨大症・下垂体性巨人症 ⑨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。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 ⑩成長ホルモン及び皮下注用はソマトメジン-Cを、筋注用は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 ⑪〔皮下注用〕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：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(用法関連注意⑩参照) ⑫〔皮下注用〕先天性高インスリン血症に伴う低血糖 ⑬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 ⑭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)等)を熟読する ⑮〔筋注用〕消化管神経内分分泌腫瘍 ⑯癌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 ⑰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 【特定背景関連注意】①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 ②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。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 ③小児等 ④〔皮下注用〕⑦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：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑧先天性高インスリン血症に伴う低血糖 (1)新生児及び乳児において、壊死性腸炎が報告されている (2)小児に投与する場合は定期的に身長、体重を測定する。成長遅延が報告されている ⑩〔筋注用〕小児等を対象とした臨床試験は実施していない ④高齢者：減量するなど注意する。一般に生理機能が低下している

2 オクト

【相互作用】併用注意

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現れることがある。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	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持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

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②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現れることがある。皮疹、痒疹、蕁麻疹、発疹を伴う末梢性の浮腫等が現れた場合には、皮下注用は直ちに中止、筋注用は適切な処置を行う。また、その後の投与は行わない ③徐脈(皮下注用)0.1%、[筋注用]1.3%：(皮下注用は投与直後に)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

②その他の副作用 ④〔皮下注用〕

	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、総チロキシン(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 ^{※1} 、低血糖 ^{※1} 、高血糖 ^{※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、Al-P上昇、γ-GTP上昇、胆石 ^{※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、皮膚痒疹感、脱毛	
全身障害			疲労、倦怠感	
注射部位	疼痛		発赤、硬結	刺激感、刺痛、腫脹、灼熱感

⑤〔筋注用〕

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹、痒疹	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、総チロキシン(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 ^{※1}	低血糖 ^{※1} 、Al-P上昇	耐糖能異常 ^{※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、	膵炎、胃部不快感、腹痛、

		鼓腸放屁	嘔吐
肝胆道系障害	胆石症 ^{※2}		肝機能異常、胆管拡張、ALT上昇、γ-GTP上昇
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	倦怠感
注射部位	疼痛	硬結、腫脹	発赤

※1：重要な基本的注意①③参照。※2：重要な基本的注意①⑤参照

【適用上の注意】①〔皮下注用〕②薬剤投与時の注意 ⑦注射部位に疼痛をみることもある ④持続皮下注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^{※1}及び製造販売社作成使用手引き^{※2}の内容を熟知して使用する。※1：当該注入機器の製造販売業者作成の添付文書及び取り扱い説明書。※2：本剤の注入速度の設定方法、注入量の調整方法についての解説 ⑤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 ②〔筋注用〕③薬剤調製時の注意 ⑦使用にあたっては、取扱い方法を熟読する ①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 ⑧用時調製し、懸濁後は直ちに使用する ⑥薬剤投与時の注意 ⑧筋肉内のみに投与し、静注しない ⑨専用分散液は付属のものを用いる ⑩注射針は20ゲージを用いる ④筋注にあたっては次の点に注意する (1)注射部位に疼痛、硬結をみることがある (2)注射部位をもまないように患者に指示する 【その他の注意】臨床使用に基づく情報 ①海外において注射液により消化管ホルモン産生腫瘍の症状が管理されていた患者で症状管理が不可能になり、急激に症状が再発したとの報告がある ②オクトレオチド酢酸塩製剤を反復投与した患者に、抗オクトレオチド抗体が出現することがある。なお、抗体に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない ③本剤により脂肪の吸収が低下する可能性がある。海外において注射液の投与中に糞中の脂肪が増加したとの報告がある ④海外において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 【取扱い上の注意】外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】〔皮下注用〕凍結を避け、5℃以下に保存。〔筋注用〕2～8℃保存。有効期間：3年

〔皮下注用〕：【薬物動態】①血中濃度 ③健康成人 ⑦国内健康成人に50及び100μg(各16例)を単回皮下注時の薬物動態パラメータは次表のとおり(ラジオイムノアッセイ法)。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、C_{max}、AUC_{0-∞}共に投与量にほぼ比例して増加

投与量	50μg	100μg
C _{max} (ng/mL)	2.44±0.63	4.80±0.86
T _{max} (hr)	0.57±0.24	0.68±0.19
t _{1/2} (hr)	1.79±0.19	1.77±0.49
AUC*(ng・hr/mL)	6.57±1.52 [6.78±1.39]	12.4±1.3 [13.1±1.4]

*：AUC_{0-∞}[AUC_{0-∞}]

①海外健康成人の単回静注(25, 50, 100, 200μg)試験及び単回皮下注(50, 100, 200, 400μg)試験の成績から皮下注時のバイオアベイラビリティはほぼ100%と推定。また、50あるいは200μgを1日3回5日間反復皮下注時、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 ②先端巨大症・下垂体性巨人症患者：国内で反復投与されている患者に100μgを皮下注時の血清中濃度を測定した結果、C_{max}は3.82ng/mL、AUC_{0-∞}は10.9ng・hr/mL、t_{1/2}は2.37時間 ③消化管閉塞を伴う進行・再発癌患者：国内の患者に300μg/日の注入速度で6日間持続皮下注し投与開始から2～6日目までの血漿中濃度を測定時、平均薬物濃度は2.84ng/mLで、1日あたりのAUCは71.8ng・hr/mL ④分布：海外健康成人に単回静注時、分布容積は約0.27L/kg。血漿蛋白結合率は約65%で、血球にはほとんど結合しない ⑤排泄：海外健康成人に単回静注時、全身クリアランスは160mL/分。50μgを単回皮下注後8時間までの未変化体の累積尿中排泄率は約32%。胆管挿管ラットへの静注及び皮下注では、約20%が尿中に、約75%が胆汁中に主に未変化体として排泄 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①消化管ホルモン産生腫瘍 国内臨床試験：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患者15例における非盲検、非対照試験成績の概要は次のとおり ⑥VIP産生腫瘍：血中

VIP値の低下に伴い、水様性下痢等の症状が改善。4例中2例に有用性が認められた ①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、下痢等の症状が改善。3例に有用性が認められた ②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、全身倦怠感、吐血等の症状が改善。8例中5例に有用性が認められた ③副作用：副作用発現頻度は66.7% (10/15)。主な副作用は、下痢及び注射部位疼痛各20.0% (3/15)、嘔気及び嘔吐各13.3% (2/15) ④先端巨大症・下垂体性巨人症 国内臨床試験：先端巨大症64例、下垂体性巨人症3例、計67例の非盲検、非対照試験の有効率は76.1% (51/67) ⑤血中成長ホルモン(GH)に対する効果：26.9% (18/67)で投与終了後血中GH値が正常化。また、73.1% (49/67)で投与終了時の血中GH値が投与前値に対して50%以下 ⑥血中ソマトメジン-C(SM-C)に対する効果：46.7% (14/30)で、血中SM-Cが正常化 ⑦臨床症状の改善：発汗51.5% (17/33)、頭重感82.4% (14/17)、頭痛100% (13/13)に改善が認められ、手足のしびれ、めまい、息切れ等にも改善がみられた。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 ⑧下垂体腫瘍の縮小効果：投与前後でCT検査施行14.3% (5/35)、MRI検査施行88.9% (8/9)に腫瘍の縮小が認められた ⑨副作用：副作用発現頻度は47.8% (32/67)。主な副作用は、注射部位疼痛31.3% (21/67)、胃不快感13.4% (9/67)、嘔気7.5% (5/67)及び下痢4.5% (3/67) ⑩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：国内第I/II相試験及び国内第II相試験 ⑪消化管閉塞に伴う消化器症状を示す進行・再発癌患者、計35例を対象とした非盲検、非対照試験(第I/II相試験、第II相試験)で、Japan Clinical Oncology Group(JCOG)の悪心・嘔吐のToxicity Scaleを用いて判定した有効率は、44% (11/25：第I/II相試験)及び60% (6/10：第II相試験)。これらの試験で、胃管非挿入患者では1日あたりの嘔吐回数が減少し(第I/II相試験：17例の中央値で投与開始前7回から最終観察時2回、第II相試験：4例の中央値で投与開始前4.5回から最終観察時3回)、経鼻的胃管挿入患者では胃管からの消化液排出量が減少(第I/II相試験：8例の中央値で投与開始前795mLから最終観察時525mL、第II相試験：6例の中央値で投与開始前567.5mLから最終観察時207.5mL)。なお、消化液排出量の減少が著明であった8例(第I/II相試験：4例、第II相試験：4例)では、胃管の抜去及び抜去後の嘔吐の良好なコントロールが可能。300µg/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、前述の臨床試験(第I/II相試験、第II相試験)で検討されておらず、海外における臨床報告でも明確にはされていない(用法関連注意⑩参照) ⑫第I/II相試験の副作用発現頻度は8.0% (2/25)で、悪心及び不穏各4.0% (1/25)。第II相試験の副作用発現頻度は15.4% (2/13)で、嘔気増悪及び注射部位硬結各7.7% (1/13) 【薬効薬理】

⑬作用機序 ⑭ソマトスタチン受容体サブタイプ1~5(SSTR1~5)のうちSSTR2に特に強い親和性を示し、SSTR2選択的ソマトスタチンアナログであると考えられた(in vitro) ⑮細胞を用いた検討において、カルシウムイオン流入の阻害作用、cAMP産生の抑制作用を示した(in vitro) ⑯薬理作用 ⑰消化管ホルモン産生腫瘍 ⑱VIP産生腫瘍患者で血中VIP濃度を低下 ⑲カルチノイド症候群の患者で、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 ⑳ガストリン産生腫瘍患者で血中ガストリン濃度を低下 ㉑先端巨大症・下垂体性巨人症：先端巨大症患者の下垂体腺腫細胞からのGH放出を抑制(in vivo, in vitro) ㉒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 ㉓インスリン及びラットで、消化液分泌を抑制することが報告されている ㉔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 ㉕先天性高インスリン血症に伴う低血糖：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)

【筋注用】：【薬物動態】①血中濃度 ②単回投与〔専用分散液(アンプル)のデータ〕 先端巨大症・下垂体性巨人症：外国人の先端巨大症患者に10mg、20mg及び30mgを単回筋注時の血清中濃度は、投与後25~34日にC_{max}に到達し、C_{max}の80%濃度を超える期間(Dur_{50%C_{max}})は17~19日間。C_{max}及び投与後60日までの血清中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-60days})はほぼ投与量に比例して増加。また、日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者に20mg及び30mgを単回筋注時の薬物動態パラメータ(次表)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

	10mg 外国人11例	20mg 外国人33例	20mg 日本人9例	30mg 外国人23例	30mg 日本人8例
T _{max} (day)	25±15	26±13	33.3±10.4	34±17	20.1±10.9
C _{max} (pg/mL)	447±219	1,158±628	1,033±630	2,138±1,572	1,973±1,301
AUC ⁰ (ng・hr/mL)	307±97	877±394	767±435	1,549±686	1,419±836

hr/mL)	Dur ^{50%C_{max}} (day)	17.9±11.2	17.3±10.2	15.6±7.7 (8例)	19.2±8.9	12.7±10.6
--------	--	-----------	-----------	------------------	----------	-----------

*：外国人ではAUC_{0-60d}、日本人ではAUC_{0-56d}
 ①反復投与〔専用分散液(アンプル)のデータ〕 ②先端巨大症・下垂体性巨人症患者：20mgを4週毎に24回反復筋注時には、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 ③悪性カルチノイド症候群患者：10mg、20mg及び30mgを4週毎に24回反復筋注時の最終投与4週後の血清中濃度(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(外国人データ) ④分布：全身循環血液中に移行したオクトレオチドは皮下注用製剤静注時の薬物動態特性に従う。以降、〔皮下注用〕の項参照 ⑤排泄：〔皮下注用〕の項参照 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ⑥先端巨大症・下垂体性巨人症 国内第I/II相試験：皮下注用投与により有効性及び忍容性が確認されている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、皮下注製剤対照、群間比較試験)で、筋注用10~30mgを7回反復投与 ⑦血清成長ホルモン(以下GH)濃度は皮下注用反復投与時と同程度に抑制された

観察時点\ 血清GH濃度(18例)	平均値±標準偏差 (ng/mL)	中央値(ng/mL) (最小値, 最大値)
皮下注用反復投与*1		
4時間平均値**2	2.88±1.9	2.67(0.32, 8.2)
3時間平均値**3	2.14±1.25	2.05(0.34, 4.92)
筋注用投与前		
2時間平均値**4	14.17±14.73	12.43(2.63, 66.49)
筋注用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：皮下注用を投与すると、血清GH濃度は投与前に比べて投与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：皮下注用の投与前直前値を含めて、投与4時間後までの1時間毎の測定値の平均。*3：皮下注用の投与前直前値を除いて、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：筋注用投与2時間前から投与前まで、1時間毎の測定値の平均

⑧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)。主な副作用は、注射部位硬結22.7% (5/22)、注射部位疼痛及び血中ブドウ糖増加各18.2% (4/22)、胆石症、胆道障害、腎嚢胞及び薬物特異抗体陽性各13.6% (3/22) ⑨先端巨大症 ⑩外国第II相試験：皮下注用投与により有効性及び忍容性が確認されている患者を対象とした二重盲検群間比較単回投与試験(93例)で、血清GH濃度は筋注用10mg、20mg及び30mg投与により皮下注用投与時と同程度に抑制。引き続き非盲検反復投与試験として、筋注用を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回まで反復投与の結果、血清GH濃度は皮下注用投与時の4.7ng/mLに対して3.2ng/mLに抑制、53.3% (48/90)で2.5ng/mL未満まで抑制。血清IGF-I濃度も59.3% (51/86)で正常化(500ng/mL未満)。先端巨大症に伴う頭痛、発汗等の臨床症状を発現している例数も筋注用投与前より減少。なお、本試験で筋注用40mgから60mgを投与された25例で、血清GH濃度等による用量調節の結果、最終用量は20mg 1例、30mg 21例、40mg 3例 ⑪外国第III相試験：皮下注用投与により有効性及び忍容性が確認されている患者を対象とした非盲検非対照試験として、筋注用20mgを3回投与後、10~30mgを9回反復投与の結果、血清GH濃度は69.5% (89/128)で2.5ng/mL未満に抑制。血清IGF-I濃度の正常化率は、皮下注用投与時の63.3% (81/128)に対して、筋注用反復投与後では66.4% (85/128)。先端巨大症に伴う臨床症状に対する効果は皮下注用投与時とほぼ同程度 ⑫消化管ホルモン産生腫瘍 ⑬国内第II相試験：皮下注用を対照とした非盲検群内比較試験として、皮下注用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例に筋注用20mgを6回反復投与 ⑭カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状は皮下注用投与時とほぼ同程度に維持 ⑮第II相試験及び28週以上わたる長期投与試験での副作用発現頻度は100.0% (2/2)で、注射部位硬結及び胆石症各50.0% (1/2) ⑯外国第III相試験 ⑰多施設共同、無作為化、並行群間比較試験として、皮下注用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、筋注用10mg、20mg、30mg(二重盲検)及び皮下注用(非盲検)を24週間投与。筋注用群では皮下注用を追加投与しなかった症例を奏効例とし、皮下注用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、筋注用群と皮下注用群でほぼ同程度。また、各群とも悪性カル

4 オクト

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 ①引き続き行われた長期投与試験で、悪性カルチノイド症候群患者78例に筋注用20mgを4週ごとに4回、続けて30mgを4週ごとに9回反復投与時、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、24時間尿中5-HIAA排泄量は持続的に抑制 ②副作用発現頻度は46.7% (43/92)。主な副作用は胆石症12.0% (11/92)、便秘9.8% (9/92)、鼓腸放屁8.7% (8/92)、腹痛7.6% (7/92)及び嘔気5.4% (5/92) 【薬効薬理】〔皮下注用〕の項参照

〔性状〕オクトレオチド酢酸塩〔酢酸オクトレオチド(JAN別)〕は白色～微黄白色の粉末で、わずかに酢酸臭がある。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。水溶液(1→100)のpHは5.0～7.0。吸湿性

〔保険通知〕平成16年6月18日保医発第0618001号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について サンドスタチンLAR筋注用10mg、同20mg、同30mg 本製剤は、C101在宅自己注射指導管理料で厚生労働大臣が定める注射薬の該当成分であるソマトスタチンアナログに該当するが、専用分散液に用時懸濁して用いる製剤であり、また、用法が4週毎に臀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

平成26年6月20日保医発0620第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について サンドスタチンLAR筋注用キット10mg、同20mg及び同30mg 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