

1	販 売 名	1. サンドスタチン注射液 50 μ g 2. サンドスタチン注射液 100 μ g
2	一 般 名	酢酸オクトレオチド
3	申 請 者 名	日本チバガイギー株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1. サンドスタチン注射液 50 μ g 1 アンプル(1ml)中, 酢酸オクトレオチド 55.85 μ g (オクトレオチドとして 50 μ g) を含有。 2. サンドスタチン注射液 100 μ g 1 アンプル(1ml)中, 酢酸オクトレオチド 111.7 μ g (オクトレオチドとして 100 μ g) を含有。
5	用 法 ・ 用 量	1. 消化管ホルモン産生腫瘍及び先端巨大症・下垂体性巨人症の場合 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。 2. <u>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場合</u> <u>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。</u> <u>なお、症状により適宜増減する。</u> (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 効 果	1. 下記疾患に伴う諸症状の改善 消化管ホルモン産生腫瘍 (VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍) 2. 下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合) 3. <u>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</u> (下線部は今回追加)
7	備 考	輸入先国名及び製造業者名：スイス・Novartis Pharma AG 添付文書(案)を別紙として添付。 本剤はソマトスタチンのアナログである酢酸オクトレオチド製剤である。

** [---年---月改訂(第6版)]
* [2002年9月改訂(第5版)]

持続性ソマトスタチンアナログ製剤
製薬、指定医薬品、要指示医薬品
(注意—医師等の処方せん・指示により使用すること)

日本標準商品分類番号 872499

貯法:

遮光し、凍結を避け5℃以下に保存すること

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用すること

サンドスタチン[®]注射液 50 μ g
サンドスタチン[®]注射液 100 μ g
Sandostatin[®]
酢酸オクトレオチド注射液

	50 μ g	100 μ g
承認番号	(1AM輸)40	(1AM輸)41
薬価収載	1989年5月	
販売開始	1989年7月	
効能追加	1991年6月	
国際誕生	1987年12月	
再審査結果	2002年3月	

【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

【組成・性状】

サンドスタチン 注射液50 μ g	成分・含量	1アンプル(1mL)中、酢酸オクトレオチド 55.85 μ g(オクトレオチドとして50 μ g)
	*添加物	D-マンニトール 45mg 乳酸 3.4mg 炭酸水素ナトリウム 適量
	性状	無色澄明の注射液
	浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
	pH	3.7~4.7
サンドスタチン 注射液100 μ g	成分・含量	1アンプル(1mL)中、酢酸オクトレオチド 111.7 μ g(オクトレオチドとして100 μ g)
	*添加物	D-マンニトール 45mg 乳酸 3.4mg 炭酸水素ナトリウム 適量
	性状	無色澄明の注射液
	浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
	pH	3.7~4.7

【効能又は効果】

1. 下記疾患に伴う諸症状の改善

消化管ホルモン産生腫瘍(VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍)

2. 下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態及び諸症状の改善

****先端巨大症・下垂体性巨人症(外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)**

****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**

****<効能又は効果に関連する使用上の注意>**

下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。

【用法及び用量】

****1. 消化管ホルモン産生腫瘍及び先端巨大症・下垂体性巨人症の場合**

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。

****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の場合**

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。

****<用法及び用量に関連する使用上の注意>**

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について、本薬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(【使用上の注意】の「1. 重要な基本的注意(5)」の項参照)。

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て本薬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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 成長ホルモン産生下垂体腺腫は進展することがあり、これに伴い**視野狭窄**などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分観察すること。**腫瘍の進展**が認められた場合は、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスの変化による一過性の低又は高血糖を伴うことがあるので、投与開始時及び低又は高血糖のために投与量を変更する場合は患者を十分に観察すること。
- (3) ****先端巨大症・下垂体性巨人症**では、成長ホルモン及びソマトメジン-Cを定期的に測定することが望ましい。
- (4) **長期投与**により**胆石**が形成されたとの報告があるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に(6～12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。

**** (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に対して必要時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。**

2. 相互作用

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。

****3. 副作用**

消化管ホルモン産生腫瘍および先端巨大症・下垂体性巨人症においては、総症例498例中何らかの副作用が報告されたのは185例(37.1%)であった。主な副作用は注射部疼痛53件(10.6%)、嘔気47件(9.4%)、胃部不快感31件(6.2%)、下痢30件(6.0%)、嘔吐16件(3.2%)等であった。(承認時まで及び2001年6月までの集計)

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を目的とした臨床試験においては、総症例38例中12例(31.6%)に何らかの副作用が報告された。主な副作用はγ-GTP上昇5件(16.7%)、ALT(GPT)上昇3件(10.0%)、Al-p上昇3件(10.0%)、AST(GOT)上昇2件(6.7%)、嘔気2件(5.3%)等であった。(承認時までの集計)

**** (1) 重大な副作用 (頻度不明)**

- 1) **アナフィラキシー様症状**：血圧低下、呼吸困難、気管支痙攣等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、皮疹、そう痒、蕁麻疹、発疹を伴う末梢性の浮腫等があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、その後の投与は行わないこと。
- 2) **徐脈**：本剤を投与した場合、投与直後に重篤な徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈が認められた場合には直ちに投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

**** (2) その他の副作用**

	5%以上又は頻度不明	0.1%～5%未満
消化器	嘔気、胃部不快感、下痢、膵炎、鼓腸放屁	嘔吐、便秘、腹痛、食欲不振、白色便、腹部膨満
皮膚	—	発赤、皮膚そう痒感
肝臓	—	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、γ-GTP、ビリルビンの上昇
長期投与	—	胆石
その他	—	脱毛、低血糖、高血糖 ^{注)} 、頭痛、疲労・けん怠感
注射部	疼痛、刺激感、刺痛、腫脹、灼熱感	発赤 硬結

注) 「1. 重要な基本的注意 (2)」の項参照

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

7. 過量投与

海外において、本剤の1.0mg単回静脈内投与により心拍数の一時的な低下、顔面潮紅、腹部痙直、下痢、空腹感、嘔気のみられたとの報告がある。このような症状が認められた場合には、必要に応じ対症療法を行うこと。

8. 適用上の注意

(1) 投与時

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

- 1) 神経走行部位を避けるように注意すること。
- 2) 繰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。
- 3) 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。
- 4) 注射部位に疼痛をみることがある。

(2) アンブルカット時

本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

** (3) 持続皮下投与时

持続皮下投与时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。

注1) 当該注入機器の製造業者作成の添付文書及び取り扱い説明書

注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

9. その他の注意

(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。

** (2) 酢酸オクトレオチド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。

** 【薬物動態】

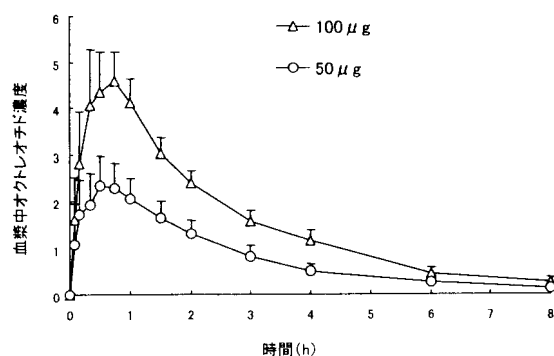
1. 血中濃度

(1) 健康成人¹⁻⁴⁾

国内健康成人にサンドスタチン注射液50及び100 μ gを単回皮下投与し、ラジオイムノアッセイ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、消失半減期 $t_{1/2}$ は約1.8時間であった。最高薬物濃度 C_{max} は2.44ng/mL及び4.80ng/mLであり、投与後8時間までの薬物濃度-時間曲線下面積 AUC_{0-8} は6.57ng \cdot h/mL及び12.4ng \cdot h/mLで、 C_{max} 、 AUC_{0-8} 共に投与量にほぼ比例して増加した。

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时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或いは200 μ gを1日3回5日間反復皮下投与した場合、初回投与时と比較し反復投与後で累積は認められなかった。

＜国内健康成人にサンドスタチン注射液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
C_{max} (ng/mL)	2.44 \pm 0.63	4.80 \pm 0.86
T_{max} (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]

*: AUC_{0-8} [$AUC_{0-\infty}$]

(平均値 \pm 標準偏差, n=16)

＜国内健康成人にサンドスタチン注射液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＞
(平均値及び標準偏差, n=16)

(2) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者⁵⁾

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、AUC₀₋₈は10.9ng \cdot h/mL、t_{1/2}は2.37hであった。

(3) 消化管閉塞を伴う進行・再発癌患者⁶⁾

国内の消化管閉塞を伴う進行・再発癌患者に300 μ g/dayの注入速度で6日間持続皮下注入し投与開始から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 \cdot h/mLであった。

2. 分布・代謝・排泄⁷⁻¹⁰⁾

海外健康成人に単回静脈内投与した場合、定常状態分布容積及び全身クリアランスはそれぞれ約0.27L/kg及び160 mL/分であった。血漿蛋白結合率は約65 %で、血球にはほとんど結合しない。海外健康成人にサンドスタチン注射液50 μ gを単回皮下投与した場合、投与後8時間までの累積尿中排泄率は約32%であった。

(参考) 胆管挿管ラットへの静脈内及び皮下投与では、約20%が尿中に、約75%が胆汁中に主に未変化体として排泄される。

【臨床成績】

1. 消化管ホルモン産生腫瘍⁸⁾

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例におけるサンドスタチンの臨床試験成績の概要は次のとおりである。

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

**2. 先端巨大症・下垂体性巨人症⁹⁾

先端巨大症64例、下垂体性巨人症3例、計67例における有効率は76.1% (51/67) であった。

(1) 血中成長ホルモン (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 (5 ng/mL 以下) した。

また、67例中投与終了時の血中GH値が投与前値に対して50%以下を示したものは49例 (73.1%) であった。

(2) 血中ソマトメジン-C (IGF-1) に対する効果

30例中14例 (46.7%) において、血中ソマトメジン-Cが正常化した。

(3) 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。

(4) 下垂体腫瘍の縮小効果

投与前後でCT検査またはMRI検査を行った40例中11例 (27.5%) において、腫瘍の縮小が認められた。

[CT検査施行35例中5例 (14.3%)、MRI検査施行9例中8例 (88.9%)]

**3. 消化管閉塞に伴う消化器症状^{6, 10-13)}

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例を対象とした一般臨床試験 (第I/II相試験、第II相試験) において、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) であった。

また、これらの試験において、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した (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であった。

なお、本薬 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効果については、上述の一般臨床試験 (第I/II相試験、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。

【薬効薬理】

**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。^{14,15)}
- (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。¹⁶⁾
- (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。¹⁷⁾

**2. 先端巨大症・下垂体性巨人症

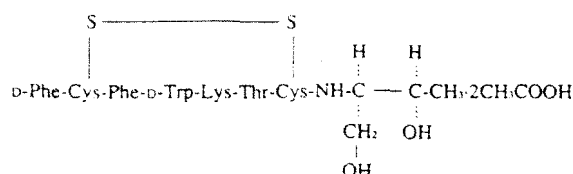
本剤は先端巨大症患者の下垂体腺腫細胞からのGH放出を抑制する (*in vivo*⁹⁾, *in vitro*¹⁸⁾)。

**3. 消化管閉塞に伴う消化器症状

- (1) 本剤はイヌおよびラットにおいて、消化液分泌を抑制することが報告されている。¹⁹⁻²³⁾
- (2) 本剤は空腸からの腸液の吸収(ラット)および回腸からの水・電解質の吸収(ウサギ)を促進することが報告されている。^{23,24)}

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：酢酸オクトレオチド (Octreotide Acetate)

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

分子式：C₄₉H₆₆N₁₀O₁₀S₂ · 2C₂H₃COOH

分子量：1139.34

性状：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。吸湿性である。

【包装】

- サンドスタチン注射液50 μg 1 mL 10管
 サンドスタチン注射液100 μg 1 mL 10管


【主要文献】

- 1~7) ノバルティス ファーマ社 社内資料
- 8) 清野 裕ほか：ホルモンと臨床 36(6), 581, 1988
- 9) 島津 章ほか：日本内分泌学会雑誌 65(7), 640, 1989
- 10) ノバルティス ファーマ社 社内資料
- 11) Mercadante, S. et al. : Palliative Medicine 7, 295, 1993
- 12) Khoo, D. et al. : European Journal of Cancer 30A, 28, 1994
- 13) Mangili, G. et al. : Gynecologic Oncology 61, 345, 1996
- 14) 前田征洋ほか：日本内科学会雑誌 77(1), 86, 1988
- 15) 吉岡光明ほか：日本内科学会雑誌 77(8), 1276, 1988
- 16) Kvols, L. K. et al. : New Engl. J. Med. 315, 663, 1986
- 17) 福島英生ほか：日本内分泌学会雑誌 64(8), 666, 1988
- 18) Lamberts, S. W. J. et al. : Clin. Endocr. 27, 11, 1987
- 19) Miyachi, M. et al. : Biomed. Res. 8, Suppl. 65, 1987
- 20) Aurang, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 281, 245, 1997
- 21) Verchere, C. B. et al. : Pharmacology 46, 50, 1993
- 22) Misumi, A. et al. : Surgery 103, 450, 1988
- 23) Nellgård, P. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 30, 464, 1995
- 24) Anthone, G. J. et al. : Surgery 108, 1136, 1990

【文献請求先】

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



 0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00

www.novartis.co.jp

輸入 日本チバガイギー株式会社
東京都港区西麻布 4-17-30

販売 ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布 4-17-30