

オクトレオチド皮下注 50 μ g 「SUN」

オクトレオチド皮下注 100 μ g 「SUN」

Octreotide for s.c. injection
オクトレオチド酢酸塩注射液

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
注)医師等の処方箋により使用すること

	皮下注50 μ g	皮下注100 μ g
承認番号	22800AMX00045000	22800AMX00046000
薬価収載	2016年6月	2016年6月
販売開始	2016年6月	2016年6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

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。

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量	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）
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
成分・含量	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、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

（用法及び用量に関連する使用上の注意）

- 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について、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（「1. 重要な基本的注意(5)」の項参照）。
- 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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。
- 本剤の投与により胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、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。
- 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。
プロモクリプテン	プロモクリプテンのAUCが上昇したとの報告がある。	機序は不明である。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) アナフィラキシー：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。また、徐脈が認められた場合、β-遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。

(2) その他の副作用

	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	脱水、耐糖能異常 ^{注1)} 、低血糖 ^{注1)} 、高血糖 ^{注1)}
神経系障害	頭痛、めまい
呼吸器障害	呼吸困難
胃腸障害	肺炎、鼓腸放屁、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
肝胆道系障害	胆嚢炎、肝機能異常、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、胆石 ^{注2)} 、LDH上昇、ビリルビン上昇
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	刺激感、刺痛、腫脹、灼熱感、疼痛、発赤、硬結

注1)「1. 重要な基本的注意(2)」の項参照

注2)「1. 重要な基本的注意(4)」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

- 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。〕
- 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1,000μg単回静脈内投与により心拍数の一時的な低下、顔面潮紅、腹部痙攣、下痢、空腹感、嘔気がみられたとの報告がある。また、海外において、成人に対し、本剤2,400~6,000μg/日の持続静脈内投与（100~250μg/時間）又は皮下投与（3,000μg/日）により、不整脈、低血圧、心停止、脳低酸素症、肺炎、脂肪肝、下痢、脱力、嗜眠、体重減少、肝腫大及び乳酸アシドーシスがみられたとの報告がある。海外において、小児に対し、本剤を持続静脈内投与（500μg/時間）したところ、軽度の高血糖がみられたとの報告がある。このような症状が認められた場合には、必要に応じ対症療法を行うこと。

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もある。

(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) 持続皮下投与時

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)}及びサンファーマ社作成の使用手引き^{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

(4) 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。¹⁾

9. その他の注意

- 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。
- 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。
- 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。〕
- 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。

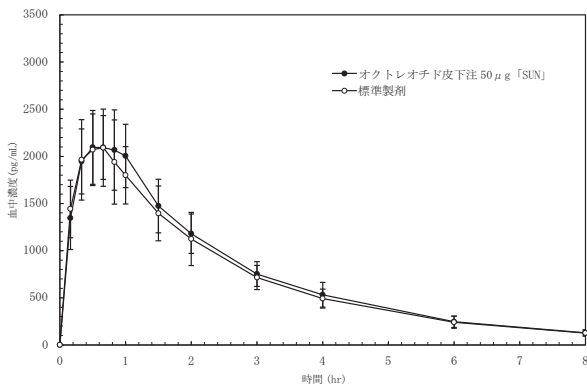
【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験²⁾³⁾

オクトレオチド皮下注50μg「SUN」及びサンドスタチン皮下注50μg並びにオクトレオチド皮下注100μg「SUN」及びサンドスタチン皮下注100μgをクロスオーバー法により国内健康成人男子に絶食単回皮下投与し、血漿中オクトレオチド濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準に従い、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

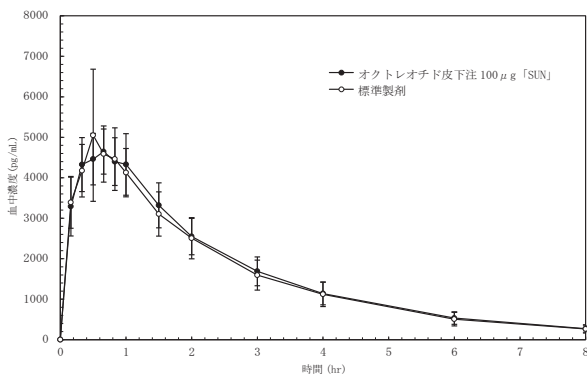
(1) オクトレオチド皮下注50μg「SUN」
(投与：1アンブル、n=15)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (pg・hr/ml)	C _{max} (pg/ml)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
オクトレオチド皮下注50μg「SUN」	6059.4972 ±994.450	2253.632 ±384.710	0.73 ±0.19	1.9923 ±0.2160
標準製剤	5852.074 ±943.254	2197.681 ±408.825	0.61 ±0.20	2.0531 ±0.3379



(2) オクトレオチド皮下注100 µg 「SUN」
(投与: 1 アンプル、n=19)

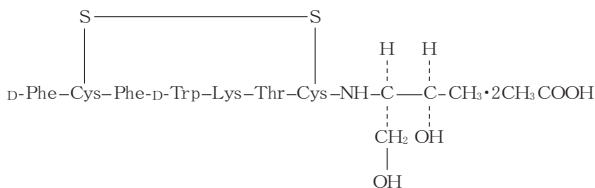
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (pg·hr/ml)	C _{max} (pg/ml)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
オクトレオチド皮下注100 µg 「SUN」	13288 ±1932.443	4938.765 ±698.441	0.62 ±0.20	1.9350 ±0.1965
標準製剤	12985.479 ±2038.318	5438.719 ±1529.623	0.61 ±0.22	1.8948 ±0.2124



血中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オクトレオチド酢酸塩 (Octreotide Acetate)
 化学名：：(-)-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
 分子式：C₄₉H₆₆N₁₀O₁₀S₂ · 2CH₃COOH
 分子量：1139.34
 構造式：



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。本品の水溶液 (1→100) のpHは5.0～7.0である。吸湿性である。

【取扱い上の注意】

安定性試験⁴⁾⁵⁾

本品につき、加速試験 (20℃、6か月) を行った結果、オクトレオチド皮下注50 µg 「SUN」 及びオクトレオチド皮下注100 µg 「SUN」 は、5℃以下に保管することで3年間安定であることが推測された。

【包装】

オクトレオチド皮下注50 µg 「SUN」 1 mL 10管
 オクトレオチド皮下注100 µg 「SUN」 1 mL 10管

【主要文献】

- 1) 花村美帆ほか：日本病院薬剤師会雑誌46(11), 1501, 2010
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験 (50 µg 製剤)
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験 (100 µg 製剤)
- 4) 社内資料：安定性試験 (50 µg 製剤)
- 5) 社内資料：安定性試験 (100 µg 製剤)

【文献請求先及び製品情報お問い合わせ先】

主要文献 (社内資料を含む) は下記にご請求ください。
 サンファーマ株式会社
 TEL : (03) 6432-4923
 FAX : (03) 6432-4922
 受付時間 : 9:00~12:00 13:00~17:30
 (土・日・祝日を除く)

製造販売元
 サンファーマ株式会社
 東京都港区芝公園 1-7-6