

オクトレオスキャン静注用セット に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、富士フィルムRIファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

富士フィルムRIファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5.1 起原又は発見の経緯	2
1.5.2 開発の経緯	3
1.5.2.1 非臨床試験	3
1.5.2.1.1 薬理試験	3
1.5.2.1.2 薬物動態試験	4
1.5.2.1.3 毒性試験	5
1.5.2.2 臨床試験	5
1.5.2.2.1 海外での臨床開発	5
1.5.2.2.2 国内での臨床開発	6
1.5.3 臨床試験以降の開発の経緯	8
1.5.4 開発の経緯図	9

1.5.1 起原又は発見の経緯

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、ソマトスタチンアナログであるペンテトレオチドを放射性インジウム111 (^{111}In) で標識した放射性薬剤であり、神経内分泌腫瘍 (NET) の画像診断薬として開発された。

ソマトスタチン (図1.5-1) は、視床下部、膵臓、消化管等に広く分布する14個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり、ソマトスタチン受容体 (SSTR) を介して、神経伝達物質として作用するほか、下垂体前葉における成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、膵臓におけるインスリン、グルカゴン、消化管におけるガストリン、血管作動性腸管ペプチド等、種々のホルモン分泌を抑制する。この作用機序の研究からスイス Sandoz Pharma AG (現Novartis Pharma AG) によって治療薬として応用、開発されたものがソマトスタチンアナログのオクトレオチド (図1.5-2) である。8個のアミノ酸からなるオクトレオチドは、その構造中にSSTRと結合すると考えられる4つのアミノ酸配列 (Phe-Trp-Lys-Thr) を有し、本邦では消化管ホルモン産生腫瘍、消化管NET及び先端巨大症・下垂体性巨人症の治療薬として承認されている。

1987年、Sandoz Pharma AG (現Novartis Pharma AG) 及びオランダErasmus大学のグループは、オクトレオチドの放射性ヨウ素123 (^{123}I) 標識体である ^{123}I -Tyr-3-octreotide を合成し、SSTRを有する腫瘍をガンマカメラで撮像することに成功した。しかしながら、オクトレオチドの ^{123}I 標識体は、標識が容易ではないこと、 ^{123}I の放射能の半減期が13.2時間と短くて投与24時間以後の撮像に不向きであること、肝・胆道系からの排泄像が強く現われ上腹部の腫瘍診断に不利であること等の欠点があった。これらの欠点を克服するため、新たに Sandoz Pharma AG (現Novartis Pharma AG) により合成されたのがペンテトレオチド (図1.5-3) である。ペンテトレオチドは、オクトレオチドのN末端のD-フェニルアラニル基にキレート剤であるジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) を付加した化合物であり、SSTRへの選択的な結合性とキレート形成能を併せ持った構造を有するため、キレート結合により半減期が67.3時間でガンマカメラによる撮像に適した ^{111}In で容易に標識され、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) となる。Erasmus 大学で実施された初期の臨床研究の結果、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は腹部腫瘍の撮像に適した体内動態を有し、被曝線量も問題ないことが確認された。また、SSTRを有する腫瘍のうち、特にNETの画像診断薬として有望であることが示された。

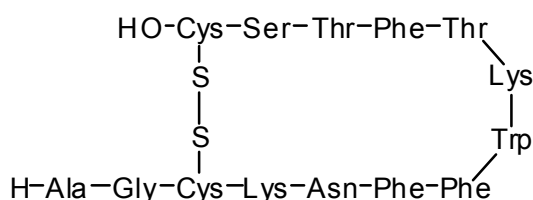


図1.5-1 ソマトスタチン

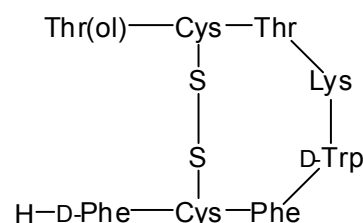


図1.5-2 オクトレオチド

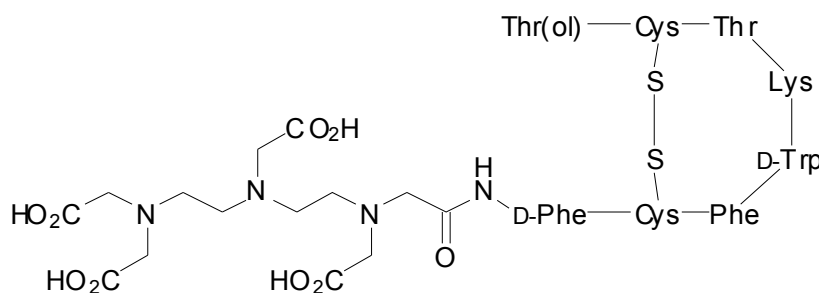


図1.5-3 ペンテトレオチド

米国Mallinckrodt Medical Inc.（現Mallinckrodt Pharmaceuticals）は、XXXXXXXXXXよりペンテトレオチドを用いた放射性画像診断薬（インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ））に関する開発・販売権を取得した。その後、塩化インジウム（ ^{111}In ）及びペンテトレオチドを用時混和する簡便な操作で速やかに調製でき、且つ安定的に高い標識率が得られるインジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）注射液調製用のセット製剤を開発した（表1.5-1）。

表1.5-1 インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）注射液のセット構成

バイアル	1バイアル中	
	成分	含量
A	塩化インジウム（ ^{111}In ）	122 MBq/1.1 mL（検定日時）
B	ペンテトレオチド	10 μg

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床試験

1.5.2.1.1 薬理試験

薬理試験については新たな試験を実施せず、ペンテトレオチドを最初に合成したオランダErasmus大学及びスイスSandoz Pharma AG（現Novartis Pharma AG）の公表文献を参考資料とした。

効力を裏付ける試験として、インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）及びその類縁物質のSSTRへの結合性について評価した。また、SSTR発現腫瘍を移植した担癌モデル動物を用いて、*in vivo*における集積機序及び腫瘍描出能について評価した。

副次的薬理試験としては、ペンテトレオチド、インジウムペンテトレオチド（ ^{115}In ）及びオクトレオチドを用いて、ラット脳下垂体前葉細胞における成長ホルモン分泌抑制作用について評価した。

インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）は、ソマトスタチン誘導体であるオクトレオチドにDTPAを結合させたペンテトレオチドを ^{111}In で標識した化合物であり、オクトレオチド構造がSSTRに結合すると考えられる。インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）とSSTRの結合は、過剰

なオクトレオチドにより90%以上が阻害されたことから、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)は、オクトレオチドの構造部位でSSTRに特異的に結合すると考えられた。

SSTR発現腫瘍移植ラットにおいて、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)を静脈内投与すると、投与直後から腫瘍領域の放射能が上昇し、30分以内にピークに達した。一方、オクトレオチド前処置により、腫瘍領域の放射能は有意に低下したことから、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)は投与直後から速やかにSSTRと特異的に結合し、腫瘍へ集積することが*in vivo*で示された。

静脈内投与後30分及び24時間にガンマカメラで撮像した画像を視覚的に比較すると、24時間の方が腫瘍の描出能に優れていた。これは、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)が、投与後30分以内に腫瘍のSSTRに結合することにより集積し、受容体に結合しなかったインジウムペンテトレオチド(^{111}In)は主に腎尿路系から速やかに排泄され、腫瘍とバックグラウンドのコントラストが高くなったためと考えられた。なお、NETのSSTRには5つのサブタイプ(SSTR1～SSTR5)の発現が確認されており、特に、SSTR2は約80%で発現しているとの報告がある。インジウムペンテトレオチド(^{111}In)は、SSTR2に最も強く結合することが報告されており、NETの診断に適していると考えられた。

副次的薬理試験の結果から、ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド(^{115}In)は、ラット下垂体前葉細胞からの成長ホルモン分泌を抑制する作用を持つことが認められたが、その効力はオクトレオチドの約1/10であった。

1.5.2.1.2 薬物動態試験

薬物動態試験は、すべてインジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液を用いて実施し、ラット単回静脈内投与後の血液及び血漿中放射能濃度推移、組織分布率、血球移行率、血漿中たん白結合率、生体試料(血液、肝臓、腎臓、脾臓、尿、糞及び胆汁(雄のみ))中の代謝物、尿、糞及び胆汁中累積放射能排泄率を測定した。また、*in vitro*評価としてラット、イヌ及びヒトの血漿中たん白結合率を測定した。

インジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液をラットに単回静脈内投与したときの血液及び血漿中放射能濃度は、雌雄共に投与直後より急速に減少した。また、投与した放射能は、投与後1時間までの比較的短時間で全身に分布した。分布した放射能の消失は急速で、投与後24時間において1.0%dose以上の放射能が残存した臓器は腎臓のみであった。

ラット、イヌ及びヒト血漿に対するたん白結合率(*in vitro*)に明らかな種差を認めなかった。ラットにインジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液を単回静脈内投与したときの血球移行率及び血漿中たん白結合率は、投与後1時間までの早期において、0.00～2.62%(血球移行率)及び21.30～26.65%(血漿中たん白結合率)と比較的低い値を示した。

インジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液をラットに単回静脈内投与したときの生体試料から複数の放射性代謝物を検出したが、尿及び糞中に排泄された放射能の分析では、92%以上(尿)及び74%以上(糞)を未変化体として検出した。静脈内に投与したインジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液は、非常に速やかに未変化体のまま尿及び糞中へ排泄されるものと考え

えられた。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液をラットに単回静脈内投与したときの尿中累積放射能排泄率は、投与後2時間で70.98～76.06%doseを示し、投与後120時間で84.57～86.94%doseに達した。糞中累積放射能排泄率は、投与後120時間で10.11～11.10%doseを示した。胆汁中への累積放射能排泄率は、投与後48時間で2.03%doseであった。

1.5.2.1.3 毒性試験

ペンテトレオチド関連化合物の毒性試験は、XXXXXXXXXXがマウス単回投与毒性試験、ラット反復投与毒性試験、遺伝毒性試験を実施した。

本邦では、海外の基礎試験及び臨床試験を検討した上で、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験を実施した。

雌雄マウスにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチドの単回静脈内投与試験では、死亡例はなく、概略の致死量はペンテトレオチドとして300 $\mu\text{g/kg}$ を超える量であった。雌雄ラットにおけるペンテトレオチドの単回静脈内投与試験では、死亡例はなく、概略の致死量は1000 $\mu\text{g/kg}$ を超える量であった。雌雄イヌにおけるペンテトレオチドの単回静脈内投与試験では、死亡例はなく、概略の致死量は500 $\mu\text{g/kg}$ を超える量であった。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の予定臨床用量は最大でもペンテトレオチドとして20 $\mu\text{g/ヒト}$ であり、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液をヒトに単回静脈内投与したとき、致死となる可能性は低いと考えられた。

雌雄ラットにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液の2週間反復静脈内投与試験では、被験物質に起因すると考えられる死亡例はなかった。50 $\mu\text{g/kg/日}$ の雌で血小板数の軽度増加及びBUNの軽度低下、並びに50 $\mu\text{g/kg/日}$ の雄でLDHの上昇が見られたが、いずれも毒性学的意義のないものと考えられ、本試験条件下での無毒性量はペンテトレオチドとして50 $\mu\text{g/kg/日}$ であった。ペンテトレオチドとして50 $\mu\text{g/kg}$ は、予定臨床用量の150倍に相当し、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液をヒトに単回静脈内投与したとき、これらの変化が発現する可能性は低いと考えられた。

マウスリンフォーマTK試験（適用濃度：代謝活性化系非存在下で10～100 $\mu\text{g/mL}$ 、代謝活性化系存在下で5～100 $\mu\text{g/mL}$ ）及び雌雄マウスを用いる小核試験（投与量：0及び50 mg/kg ）において、いずれも試験結果は陰性であり、遺伝毒性は示されなかった。

局所刺激性については、ラットにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液の2週間反復投与毒性試験（投与量：ペンテトレオチドとして0、25及び50 $\mu\text{g/kg/日}$ ）において、投与部位に被験物質に起因すると考えられる変化は見られなかったことから、臨床使用上問題となる可能性は低いと考えられた。

1.5.2.2 臨床試験

1.5.2.2.1 海外での臨床開発

海外での臨床開発は、本邦での臨床開発に先駆け、米国Mallinckrodt Medical Inc.（現

Mallinckrodt Pharmaceuticals)により実施された。海外では、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液は薬理作用の発揮を意図した薬剤ではないこと、公表されている臨床論文で薬理作用の発現は示唆されていないこと、健康被験者に大量のペンテトレオチドを投与する薬理試験の実施は望ましくないこと等の理由から、第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験は実施されなかった。

第Ⅲ相臨床試験では、NET患者にインジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液111 MBq又は222 MBqを投与し、安全性及び有効性を評価した。本試験は、欧州の8箇国15施設で同様のプロトコルを用いた単施設試験として同一時期(1993年11月～1994年1月)に実施された。

第Ⅲ相臨床試験(米国食品医薬品局(FDA)がピボタル試験と判断した9試験365名)の結果、症例毎の診断能の評価では、評価対象309名中267名(86.4%)が「有効」(本検査及び従来の局在診断法で少なくとも1つの共通部位に腫瘍が検出された、又は両者でいかなる部位にも腫瘍が検出されなかった)と判定された。また部位毎の診断能の評価では、従来の局在診断法との一致率は78.9%(401/508部位)であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、365名中1名(0.3%)に発現した2件のみであった。以上より、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液は、NETの原発巣及び転移巣の検出及び局在診断において、有効かつ安全な放射性医薬品であることが示された。

Mallinckrodt Medical Inc. (現Mallinckrodt Pharmaceuticals)は、本試験成績をもって1993年に欧米で承認申請を行い、1994年2月にチェコで最初の承認を取得した。2015年3月現在、インジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液は米(1994年承認)、英(1995年承認)、仏(1995年承認)、独(1995年承認)を含む世界30箇国以上で承認され、OctreoScan[®]の商品名でNETの診断薬として販売されている。

1.5.2.2.2 国内での臨床開発

国内での臨床開発は、マリンクロット メディカル株式会社(現マリンクロットジャパン株式会社)により実施された。

(1) 内分泌試験(第Ⅰ相臨床試験)

インジウムペンテトレオチド(^{111}In)は、インスリン、ガストリン、グルカゴン等の内分泌ホルモンの分泌抑制作用を示すソマトスタチンアナログの ^{111}In 標識体であることから、健康成人7名に非標識のペンテトレオチド(5 µg、10 µg及び20 µg)を投与し、内分泌機能への影響を評価する内分泌試験を1993年4月から7月に実施した。その結果、ペンテトレオチドは内分泌検査8項目(成長ホルモン、インスリン、グルカゴン、ガストリン、血糖、甲状腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、コルチゾール)に影響を及ぼさないことが確認された。

(2) 薬物体内動態試験(第Ⅰ相臨床試験)

薬物体内動態試験では、健康成人4名にインジウムペンテトレオチド(^{111}In)注射液111 MBqを投与し、安全性、体内動態及び被曝線量を評価した。本試験は、1993年6月から8月に実施した。その結果、血漿中放射能濃度は二相性の消失を示し、血中から急速に消失した。主要

排泄経路は腎臓で、尿中への排泄は速やかであった。投与後30分の全身ブレンダー像では、心血液プール像が見られ、同時に腎臓、肝臓及び脾臓への集積が認められたが、その後心血液プール像は速やかに消失し、腎臓、肝臓及び脾臓への集積は時間経過とともに明瞭となった。一方、結腸は投与後6時間までは描出されなかったが、24及び48時間像では結腸への排泄像が明らかとなった。吸収線量及び全身への実効線量当量は、核医学検査の被曝線量として問題ないことが確認された。

(3) 第Ⅲ相臨床試験

第Ⅲ相臨床試験では、消化管ホルモン産生腫瘍患者23名にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液74 MBq又は111 MBqを投与し、有効性、安全性及び有用性を評価した。本試験は、1994年12月から1995年3月に実施し、CT、MRI、血管造影等の事前の画像診断法により腫瘍の局在部位が確認されている患者を対象とした。その結果、症例毎の診断能の評価では、有効性評価対象21名中16名 (76.2%) が「有効」（他の画像診断法との比較で、本検査で少なくとも1つの真陽性部位が検出された）と判定された。また、部位毎の診断能の評価では、他の画像診断法との一致率は82.0% (41/50部位) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は23名中4名 (17.4%) に5件認められたが、発現率5%以上のものはなく、安全性に問題はないことが示された。

(4) 追加第Ⅲ相臨床試験

第Ⅲ相臨床試験までの成績をもって、■■■■年■月にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の承認申請を行った。しかしながら、その審査の過程で当時の審査センターより「本剤の海外での実際の使用方法（使用状況）及び想定される国内での具体的な使用方法を踏まえ、申請者として追加試験の実施、海外データの活用等を含めて今後の対応を検討すること」との指摘を受け、2000年11月から2002年1月に追加の第Ⅲ相臨床試験を実施した。

追加第Ⅲ相臨床試験では、消化管ホルモン産生腫瘍の疑いのある患者40名にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液111 MBqを投与し、有効性、安全性及び有用性を評価した。組み入れ対象は、内分泌活性があり、直近1箇月以内のCT及び他の画像診断法のいずれかで腫瘍病巣の存在が確認され、消化管ホルモン産生腫瘍が疑われる患者（A群；腫瘍のSSTRの存在診断が主たる目的）と、内分泌活性があり、消化管ホルモン産生腫瘍の存在が疑われるが、直近1箇月以内のCT及び他の画像診断法で腫瘍病巣の存在・局在が確認できないか、確定できない患者（B群；腫瘍の局在診断が主たる目的）とした。その結果、症例毎の診断能の評価では、A群では有効性評価対象16名中15名 (93.8%)、B群では有効性評価対象19名中5名 (26.3%) が「陽性」（他の画像診断との比較で、本検査で少なくとも1つの真陽性部位が検出された）と判定された。また、部位毎の診断能の評価では、真陽性及び真陰性の比率はA群で83.3% (20/24部位)、B群で41.7% (5/12部位) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は40名中3名 (7.5%) に3件認められ、発現率5%以上のものは潮紅5.0% (2/40名) のみで、重症度はいずれも軽度であった。

1.5.3 臨床試験以降の開発の経緯

マリンクロット ジャパン株式会社（現マリンクロットジャパン株式会社）は、前述の通り、
[REDACTED]年[REDACTED]月に「シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する神経内分泌腫瘍の診断」
を効能として、インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）注射液の承認申請を行った。しかしなが
ら、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]年[REDACTED]月

に承認申請を取り下げた。再申請については、事業戦略上の理由から、単独ではなく提携先
と共同で行う方針を定め、提携候補先との折衝を開始した。

その後、インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）注射液に関して、厚生労働省が2009年6月に
発出した「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集に
ついて」に基づき、日本内分泌学会、日本核医学会及び日本医学放射線学会から要望書（要
望された効能・効果：シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移
性のNETの診断）が提出された。2010年4月に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・
適応外薬検討会議」でインジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）注射液は「医療上の必要性あり」
と評価され、厚生労働省はコヴィディエン ジャパン株式会社（現マリンクロットジャパン株
式会社）に対して2010年5月に開発要請を行った。

マリンクロットジャパン株式会社は、再申請のためには国内で放射性医薬品の製造承認に
精通した企業との共同開発が不可欠との判断し、20[REDACTED]年[REDACTED]月に富士フイルムRIファーマ株式会
社とライセンス契約を締結した。本承認申請は、当該契約に基づき、富士フイルムRIファーマ
株式会社が行うものである。

1.5.4 開発の経緯図

試験項目		
品質	物理化学的性質 並びに規格及び 試験方法	
	安定性	原薬
		製剤
薬理		
薬物 動態	吸収・分布・排泄	
	代謝	
毒性	単回	
	反復	
	遺伝毒性	
臨床 試験	国内・第Ⅰ相	
	国内・第Ⅲ相	
	海外・第Ⅲ相	
備考		

*マリンクロットジャパン(株) 社名変更履歴： マリンクロット メディカル(株)；1998年～マリンクロット ジャパン(株)；2002年～タイコ ヘルスケア ジャパン(株)；2010年～コヴィディエン ジャパン(株)；2013年～マリンクロットジャパン(株)

試験項目		
品質	物理化学的性質並びに規格及び試験方法	
	安定性	原薬
		製剤
薬理		
薬物動態	吸収・分布・排泄	
	代謝	
毒性	単回	
	反復	
	遺伝毒性	
臨床試験	国内・第Ⅰ相	
	国内・第Ⅲ相	
	海外・第Ⅲ相	
備考		

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における許可及び使用状況

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、2015年3月現在、米国、英国、仏国、独国を含む世界30箇国以上で承認され、神経内分泌腫瘍の診断薬として販売されている（販売名 OctreoScan[®]）。剤型・含量は同一であり、塩化インジウム (^{111}In) 及びペンテトレオチドを用時混和する注射液調製用のセット製剤である。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液のセット構成を表1.6-1に示す。

表1.6-1 インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液のセット構成

バイアル	1バイアル中	
	成分	含量
A	塩化インジウム (^{111}In)	122 MBq/1.1 mL（検定日時）
B	ペンテトレオチド	10 µg

外国における承認取得状況を表1.6-2に示す。また、主要国（米国、英国、仏国、独国）における効能・効果及び用法・用量を表1.6-3に示す。

表1.6-2 外国における承認取得状況（2015年3月時点データ）

国名	承認年月日	国名	承認年月日
オーストラリア ^a	1996年 6月13日	オランダ ^c	1994年12月20日
オーストリア ^b	1999年 7月15日	ノルウェー ^c	2014年 5月27日
ベルギー ^c	2014年 3月28日	フィリピン	(不明)
キプロス ^b	2010年 2月 2日	ポルトガル ^c	2000年 2月 9日
チェコ ^b	1994年 2月16日	シンガポール ^a	1999年12月16日
デンマーク ^c	1995年 6月22日	スロバキア ^b	1996年 7月 1日
フィンランド ^c	1996年12月11日	南アフリカ ^a	2009年10月 9日
フランス ^c	1995年 3月16日	スペイン ^c	1995年 7月 3日
ドイツ ^c	1995年 3月31日	スウェーデン ^c	1994年 9月 2日
ギリシャ ^c	1996年 3月22日	スイス ^a	1995年 3月13日
香港 ^a	2014年 7月 8日	タイ	(不明)
ハンガリー ^b	1994年 8月29日	トルコ ^a	1996年11月19日
アイルランド ^c	1995年 6月 8日	イギリス ^c	1995年 4月 5日
イタリア ^c	1997年 1月28日	カナダ ^a	1999年 2月12日
韓国 ^a	2001年 3月15日	コロンビア ^a	2009年 6月24日
ルクセンブルク ^c	1995年 1月10日	アメリカ ^a	1994年 6月 2日
マレーシア ^a	1998年 2月26日	メキシコ ^a	2011年 1月10日
マルタ ^b	2008年10月 7日		

承認取得方法：a 国別審査、b EU国別審査、c EU相互認証

表1.6-3 米国、英国、仏国及び独国における効能・効果及び用法・用量

	米国	英国	仏国	独国
効能 効果	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する胃腸膵神経内分泌腫瘍及びカルチノイドの診断	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する胃腸膵神経内分泌腫瘍及びカルチノイドの診断	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する胃腸膵神経内分泌腫瘍及びカルチノイドの診断
用法 用量	<u>投与量</u> プラナー撮像の推奨投与量は111 MBqである。SPECT撮像の推奨投与量は222 MBqである。 <u>小児への投与</u> 小児患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。 <u>撮像時期</u> （記載なし）	<u>成人投与量</u> SPECT撮像の用量は使用する撮像装置によって異なる。一般的に、静脈内への単回投与量として110～220 MBqで十分である。血管周囲への放射能漏出を防止するために、投与の際は注意が必要である。 高齢患者に対する特別な用量設定は不要である。 <u>小児投与量</u> 小児患者への投与判断は、ソマトスタチン受容体シンチグラフィを熟知している核医学専門医が放射線被曝がより低い他の放射性医薬品（特にPET）も考慮した上で、行うべきである。小児患者への投与は、他に選択できる放射性医薬品がない場合、又は他の放射性医薬品では十分な診断が得られない場合に限る。 <u>撮像時期</u> 撮像は投与後4時間及び24時間、又は24時間及び48時間に行う。4時間後の画像は、24時間後に描出された腹部放射能との比較及び評価に有用と思われる。24時間後に描出された腹部の放射能が腫瘍への集積であるか腸管内容物への集積であるかを確実に判断できない場合には、48時間後に再度シンチグラフィを実施する。撮像は2回行い、うち少なくとも1回はSPECT（又はSPECT/CT）を含めることが重要である。スポット像は、腸管内放射能が低下するように48時間後、72時間後及び／又は96時間後に繰り返し実施すると良い。	<u>成人投与量</u> プラナーシンチグラフィの用量は110 MBqであり、静脈内に単回投与する。注射部位の過敏反応を避けるために、静脈内に厳密に投与する必要がある。SPECT撮像の用量は使用する撮像装置によって異なる。一般的に、静脈内への単回投与量として110～220 MBqで十分である。 高齢患者に対する特別な用量設定は不要である。 <u>小児投与量</u> 小児に対する使用経験は限られているが、検査の実施が妥当である場合、小児に対する投与放射能量は体重又は体表面積に基づいて成人に対する投与放射能から算出する。現場では、欧州核医学会の小児作業班の勧告に従うことができる。 03 kg = 0.10 22 kg = 0.50 42 kg = 0.78 04 kg = 0.14 24 kg = 0.53 44 kg = 0.80 06 kg = 0.19 26 kg = 0.56 46 kg = 0.82 08 kg = 0.23 28 kg = 0.58 48 kg = 0.85 10 kg = 0.27 30 kg = 0.62 50 kg = 0.88 12 kg = 0.32 32 kg = 0.65 52-54 kg = 0.90 14 kg = 0.36 34 kg = 0.68 56-58 kg = 0.92 16 kg = 0.40 36 kg = 0.71 60-62 kg = 0.96 18 kg = 0.44 38 kg = 0.73 64-66 kg = 0.98 20 kg = 0.46 40 kg = 0.76 68 kg = 0.99 <u>撮像時期</u> 撮像は投与後約24時間を実施する。24時間後の時点で、腫瘍への集積であるか腸管内容物への集積であるかを区別できない場合には、48時間後に再度シンチグラフィを実施すべきである。症例によっては、4時間後のシンチグラフィでも妥当な結果が得られることがある。	<u>成人投与量</u> プラナーシンチグラフィの用量は110 MBqであり、静脈内に単回投与する。血管周囲への放射能漏出を防止するために、投与の際は注意が必要である。SPECT撮像の用量は使用する撮像装置によって異なる。一般的に、静脈内への単回投与量として110～220 MBqで十分である。 高齢者に対する特別な用量設定は不要である。 <u>小児投与量</u> 小児に対する使用経験は限られている。小児に対する投与放射能量は下表（欧州核医学会、小児作業班）に従い、成人に対する放射能に準じて算出すべきである。 03 kg = 0.10 22 kg = 0.50 42 kg = 0.78 04 kg = 0.14 24 kg = 0.53 44 kg = 0.80 06 kg = 0.19 26 kg = 0.56 46 kg = 0.82 08 kg = 0.23 28 kg = 0.58 48 kg = 0.85 10 kg = 0.27 30 kg = 0.62 50 kg = 0.88 12 kg = 0.32 32 kg = 0.65 52-54 kg = 0.90 14 kg = 0.36 34 kg = 0.68 56-58 kg = 0.92 16 kg = 0.40 36 kg = 0.71 60-62 kg = 0.96 18 kg = 0.44 38 kg = 0.73 64-66 kg = 0.98 20 kg = 0.46 40 kg = 0.76 68 kg = 0.99 <u>撮像時期</u> 撮像は投与後約24時間を実施する。24時間後の時点で、腫瘍への集積であるか腸管内容物への集積であるかを確実に区別できない腹部の放射能が検出される場合には、48時間後に再度シンチグラフィを実施すべきである。症例によっては、4時間後のシンチグラフィでも妥当な結果が得られることがある。

1.6.2 外国における添付文書

以下の添付文書を添付する。

- ①米国における添付文書（原文、邦訳）
- ②英国における添付文書（原文、邦訳）
- ③仏国における添付文書（原文、邦訳）
- ④独国における添付文書（原文、邦訳）

①米国における添付文書

Pregnancy Category C

Animal reproduction studies have not been conducted with indium In 111 pentetate. It is not known whether indium In 111 pentetate can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Therefore, indium In 111 pentetate should not be administered to a pregnant woman unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when indium In 111 pentetate is administered to a nursing woman.

Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

ADVERSE REACTIONS

The following adverse effects were observed in clinical trials at a frequency of less than 1% of 538 patients: dizziness, fever, flush, headache, hypotension, changes in liver enzymes, joint pain, nausea, sweating, and weakness. These adverse effects were transient. Also in clinical trials, there was one reported case of bradycardia and one case of decreased hematocrit and hemoglobin.

Pentetate is derived from octetate which is used as a therapeutic agent to control symptoms from certain tumors. The usual dose for indium In 111 pentetate is approximately 5 to 20 times less than for octetate and is subtherapeutic. The following adverse reactions have been associated with octetate in 3% to 10% of patients: nausea, injection site pain, diarrhea, abdominal pain/discomfort, loose stools, and vomiting. Hypertension and hyper- and hypoglycemia have also been reported with the use of octetate.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Before administration, a patient should be well hydrated. After administration, the patient must be encouraged to drink fluids liberally. Elimination of extra fluid intake will help reduce the radiation dose by flushing out unbound, labeled pentetate by glomerular filtration. It is also recommended that a mild laxative (e.g., bisacodyl or lactulose) be given to the patient starting the evening before the radioactive drug is administered, and continuing for 48 hours. Ample fluid uptake is necessary during this period as a support both to renal elimination and the bowel-cleansing process. In a patient with an insulinoma, bowel-cleansing should be undertaken only after consultation with an endocrinologist.

The recommended intravenous dose for planar imaging is 111 MBq (3.0 mCi) of indium In 111 pentetate prepared from an OctreoScan kit. The recommended intravenous dose for SPECT imaging is 222 MBq (6.0 mCi) of indium In 111 pentetate.

The dose should be confirmed by a suitably calibrated radioactivity ionization chamber immediately before administration.

As with all intravenously administered products, OctreoScan should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Preparations containing particulate matter or discoloration should not be administered. They should be disposed of in a safe manner, in compliance with applicable regulations.

Aseptic techniques and effective shielding should be employed in withdrawing doses for administration to patients. Waterproof gloves should be worn during the administration procedure.

Do not administer OctreoScan in TPN solutions or through the same intravenous line.

Radiation Dosimetry

The estimated radiation doses¹ to the average adult (70 kg) from intravenous administration of 111 MBq (3 mCi) and 222 MBq (6 mCi) are presented in Table 4. These estimates were calculated by Oak Ridge Associated Universities using the data published by Krenning, et al.²

HOW SUPPLIED

The OctreoScan kit (INDC 0019-9050-40) is supplied with the following components:

1. A 10-mL OctreoScan Reaction Vial which contains a lyophilized mixture of:
 - (i) 10 µg pentetate [N-(diethylenetriamine-N,N',N'',N''')-tetraacetic acid-N'-acetyl]-D-phenylalanyl-L-hemicystyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-L-hemicystyl-L-

¹ Values listed include a correction for a maximum of 0.1% indium In-114m radioactive impurity at calibration.

² E.P. Krenning, W.H. Bakker, P.P.M. Kooij, W.A.P. Breeman, H.Y.Oei, M. de Jong, J.C. Reubi, T.J. Visser, C. Bruns, D.J. Kwekkeboom, A.E.M. Reij, P.M. van Hagen, J.W. Koper, and S.W.J. Lamberts, "Somatostatin Receptor Scintigraphy with Indium-111-DTPA-D-Phe¹-Octreotide in Man: Metabolism, Dosimetry and Comparison with Iodine-123-Trp³-Octreotide," The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 33, No. 5, May 1992, pp. 652-658.

Table 4. Estimated Absorbed Radiation Doses after Intravenous Administration of Indium In 111 Pentetate to a 70 kg Patient

Organ	PLANAR		SPECT	
	mGy/111 MBq	rads/3 mCi	mGy/222 MBq	rads/6 mCi
Kidneys	54.16	5.42	108.32	10.83
Liver	12.15	1.22	24.31	2.43
Spleen	73.86	7.39	147.73	14.77
Uterus	6.34	0.63	12.67	1.27
Ovaries	4.89	0.49	9.79	0.98
Testes	2.90	0.29	5.80	0.58
Red Marrow	3.46	0.35	6.91	0.69
Urinary Bladder Wall	30.24	3.02	60.48	6.05
GI Tract				
Stomach Wall	5.67	0.57	11.34	1.13
Small Intestine	4.78	0.48	9.56	0.96
Upper Large Intestine	5.80	0.58	11.59	1.16
Lower Large Intestine	7.73	0.77	15.46	1.55
Adrenals	7.55	0.76	15.11	1.51
Thyroid	7.43	0.74	14.86	1.49
	mSv/111 MBq	rem/3 mCi	mSv/222 MBq	rem/6 mCi
Effective Dose ¹ Equivalent	13.03	1.30	26.06	2.61

¹ Assumes 4.8 hour voiding interval and International Commission on Radiological Protection (ICRP) 30 model for the gastrointestinal tract calculations.

² Estimated according to ICRP Publication 53.

- (i) thioninol cyclic (2→7) disulfide, (also known as octetate DTPA),
- (ii) 2.0 mg gentamic acid [2, 5-dihydroxybenzoic acid],
- (iii) 4.9 mg trisodium citrate, anhydrous,
- (iv) 0.37 mg citric acid, anhydrous, and
- (v) 10.0 mg inositol.

Before lyophilization, sodium hydroxide or hydrochloric acid may have been added for pH adjustment. The vial contents are sterile and nonpyrogenic. No bacteriostatic preservative is present.

2. A 10-mL vial of Indium In 111 Chloride Sterile Solution, which contains 1.1 mL or 111 MBq/mL (3.0 mCi/mL) indium In 111 chloride in 0.02 N HCl at time of calibration. The vial also contains ferric chloride at a concentration of 3.5 µg/mL (ferric ion, 1.2 µg/mL). The vial contents are sterile and nonpyrogenic. No bacteriostatic preservative is present.

In addition, the kit also contains the following items: (1) a 25 G x 5/8" needle (B-D, Monoject) used to transfer Indium In 111 Chloride Sterile Solution to the OctreoScan Reaction Vial, (2) pressure sensitive label, and (3) a package insert.

Storage

The OctreoScan kit should be stored refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). After reconstitution, store at or below 25°C (77°F). Indium In 111 pentetate must be used within six hours of preparation.

INSTRUCTIONS FOR THE PREPARATION OF INDIUM In 111 PENTETATE

Note: Read complete directions thoroughly before starting preparation.

Procedure Precautions and Notes

1. All transfers and penetrations of the vial stoppers by a needle must use aseptic technique.
2. Wear waterproof gloves during the entire procedure and while withdrawing the patient-dose from the OctreoScan Reaction Vial.
3. Transfer Indium In 111 Chloride Sterile Solution with an adequately shielded, sterile syringe using the transfer needle in the kit.
4. Adequate shielding should be maintained at all times until the preparation is administered to the patient, disposed of in an approved manner, or allowed to decay to safe levels of radioactivity. A shielded, sterile syringe should be used for withdrawing and injecting the preparation.
5. Do not inject into TPN administration bags or their intravenous lines.

Procedure for the Preparation of Indium In 111 Pentetate

1. Place the OctreoScan Reaction Vial in a lead dispensing shield (of minimum wall thickness 1/4 inch) fitted with a lid.
2. Swab the rubber stopper of the reaction vial with an appropriate antiseptic and allow the vial to dry.
3. Aseptically remove the contents of the Indium In 111 Chloride Sterile Solution vial using the needle provided and a shielded, sterile syringe.

4. Inject the Indium In 111 Chloride Sterile Solution into the OctreoScan Reaction Vial.
5. Gently swirl the OctreoScan Reaction Vial until the lyophilized pellet is completely dissolved.
6. Incubate the indium In 111 pentetate solution at or below 25°C (77°F) for a minimum of 30 minutes. Note: A 30 minute incubation time is required. Shorter incubation periods may result in inadequate labeling.
7. Using proper shielding, visually inspect the vial contents. The solution should be clear, colorless, and free of particulate matter. If not, the solution should not be used. It should be disposed in a safe and approved manner.
8. Assay the indium In 111 pentetate solution using a suitably calibrated ionization chamber. Record the date, time, total activity, and patient identifier (e.g., patient name and number) on the radioassay information label and affix the label to the lead dispensing shield.
9. The labeling yield of the reconstituted solution should be checked before administration to the patient, according to the instructions given below. If the radiochemical purity is less than 90%, the product should not be used.
10. Store the reaction vial containing the indium In 111 pentetate solution at or below 25°C (77°F) until use. The indium In 111 pentetate must be used within six hours of preparation.
11. If desired, the preparation can be diluted to a maximum volume of 3 mL with 0.9% Sodium Chloride Injection, U.S.P. immediately prior to injection. The sample should be drawn up into a shielded, sterile syringe and administered to the patient.

RECOMMENDED METHOD FOR DETERMINATION OF LABELING YIELD OF INDIUM In 111 PENTETATE

Required Materials

1. Waters Sep-Pak™ C18 Cartridge, Part No. 51910
2. Methanol, 15 mL (Caution: toxic and flammable. Exercise due caution.)
3. Distilled water, 20 mL
4. Disposable syringes:
 - 2 - 10-mL, no needle required
 - 2 - 5-mL, no needle required
 - 1 - 1-mL, with needle
5. Three disposable culture tubes or vials, minimum 10-mL capacity
6. Ion chamber

Preparation of the Sep-Pak Cartridge

1. Rinse the Sep-Pak cartridge with 10 mL methanol as follows: fill a 10-mL syringe with 10 mL methanol, attach the syringe to the longer end of the Sep-Pak cartridge, and push the methanol through the cartridge. Discard the eluate in a safe and approved manner.
2. Similarly, rinse the cartridge with 10 mL water. Ensure that the cartridge is kept wet and that there is no air bubble present. If an air bubble is present, rinse the cartridge with additional 5 mL of water. Discard the eluate.

OCTREOSCAN™ KIT FOR THE PREPARATION OF INDIUM In 111 PENTETATE

050

Sample Analysis

1. Using a 1-mL syringe with needle, withdraw 0.05 to 0.1 mL indium In 111 pentetate from the OctreoScan Reaction Vial. Apply the preparation to the Sep-Pak cartridge through the longer end of the cartridge. Make sure that the sample is migrating onto the column of the cartridge. Note: After this step, the cartridge and all solutions eluted from it will be radioactive.
2. With a disposable 5-mL syringe, slowly (in dropwise manner) push 5 mL water through the longer end of the cartridge, collecting the eluate in a counting vial or tube. Label this eluate as "Fraction 1."
3. Similarly, elute the cartridge with 5 mL methanol. Be sure that this solution is pushed slowly through the longer end of the cartridge so that the elution occurs in a dropwise manner. Collect this fraction in a second culture tube or vial for counting. Label it as "Fraction 2." Push two 5-mL portions of air through the longer end of the cartridge and collect the eluate with Fraction 2.
4. Place the Sep-Pak cartridge in a third culture tube or vial for assay.

Assay

1. Assay the activity of Fraction 1 in a suitably calibrated ionization chamber. This fraction contains the hydrophilic impurities (e.g., unbound indium In 111).
2. Assay the activity of Fraction 2. This fraction contains the indium In 111 pentetate.
3. Assay the activity of the Sep-Pak cartridge. This component contains the remaining non-elutable impurities.
4. Dispose of all of the materials used in the preparation, the sample analysis, and the assay in a safe and approved manner.

Calculations

1. Percent indium In 111 pentetate =
(Fraction 2 Activity / Total Activity) x 100%
Where Total Activity = Fraction 1 + Fraction 2 + activity remaining in Sep-Pak
Note: If this value is less than 90%, do not use the preparation. Discard it in a safe and approved manner.
2. Percent hydrophilic impurities =
(Fraction 1 Activity / Total Activity) x 100%
3. Percent non-elutable impurities =
(Activity remaining in Sep-Pak cartridge / Total Activity) x 100%

This radiopharmaceutical is licensed by the Illinois Department of Nuclear Safety for distribution to persons licensed pursuant to 330.260(a) for the radioactive material specified in 32 IL Adm. Code 335.4010 or under equivalent licenses of the U.S. Nuclear Regulatory Commission, an Agreement State, or a Licensing State.

OctreoScan is a trademark of Mallinckrodt LLC.

Sep-Pak is a trademark of Waters Technologies Corporation.

Manufactured by:
Mallinckrodt Inc.
675 McDonnell Blvd.
St. Louis, MO 63042 USA

Distributed in Canada by:
tyco Healthcare
Pointe-Claire, QC, Canada H9R 5H8
Estb. Lic. No.: 100689-A

A05010

Rev 12/2011

tyco
Healthcare

Mallinckrodt

OctreoScan™
 インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド調製用キット
 診断用－静脈内投与用
 処方のみ

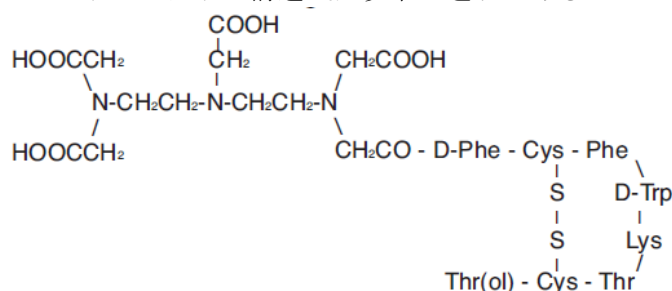
組成・性状

OctreoScan™は、放射性診断薬であるインジウム (^{111}In) ペンテトレオチド調製用キットである。本キットは、2つの構成品から成る。

1) 以下の成分が混合した凍結品を含む 10 mL の OctreoScan 反応バイアル：

- (i) 10 μg ペンテトレオチド [N-(diethylenetriamine-N,N,N',N''-tetraacetic acid-N''-acetyl)-D-phenylalanyl-L-hemicystyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-L-hemicystyl-L-threoninol cyclic (2 $\rightarrow$ 7) disulfide]、(別名 オクトレオチド DTPA)
- (ii) 2.0 mg ゲンチジン酸 [2, 5-ジヒドロキシ安息香酸]
- (iii) 4.9 mg 無水クエン酸三ナトリウム
- (iv) 0.37 mg 無水クエン酸
- (v) 10.0 mg イノシトール

ペンテトレオチドの構造式は以下の通りである：



凍結乾燥前に、pH 調整のために水酸化ナトリウム又は塩酸が添加されている場合がある。バイアル内容物は無菌で、非発熱性である。静菌性保存薬を含まない。

2) 次の容量の塩化インジウム (^{111}In) 無菌溶液を含む 10 mL バイアル：

検定日時において、0.02N 塩酸溶液中に 1.1 mL 又は 111 MBq/mL (3.0 mCi/mL) の塩化インジウム (^{111}In) を含む。本バイアルは、3.5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で塩化第二鉄も含む (第二鉄イオン、1.2 $\mu\text{g/mL}$)。バイアル内容物は無菌で、非発熱性である。静菌性保存薬を含まない。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドは、キットの2つのバイアル内容物を混合して調製する (インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの調製方法参照)。インジウム (^{111}In) はペンテトレオチド分子の diethylenetriaminetetraacetic acid 部分と反応し、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドと成る。生成されたインジウム (^{111}In) ペンテトレオチド溶液の pH は 3.8～4.3 である。静菌性保存薬を含まない。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド溶液は、そのままでも静脈内投与に適しているが、投与直前に USP 0.9% 塩化ナトリウム注射液で最大 3.0 mL まで希釈することができる。どちらの場合も、患者への投与前にインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの標識率を確認する必要がある。推奨される標識率測定法は、本添付文書の終わりに示してある。

物理的特性

インジウム (^{111}In) は電子捕獲によりカドミウム-111 (安定) に崩壊し、物理的半減期は 2.805 日 (67.32 時間) である (表 2) ¹。検出及び撮像に有用な主な光子を表 1 に示す。

表 1 主な放射線放出データ*

放射線	平均壊変率	エネルギー (keV)
ガンマ-2	90.2	171.3
ガンマ-3	94.0	245.4

* Kocher, David C., "Radioactive Decay Data Tables," DOE/TIC-11026, 115 (1981).

インジウム111の1 cm比ガンマ線放射定数は3.21 R/hr-mCiである¹。インジウム111の最初の鉛 (Pb) 半値幅は0.023 cmである。鉛遮蔽体の厚さに対する減衰係数を表2に示す。例えば、厚さ0.834 cmの鉛は、外部放射線を約1000分の1に減衰させる。

表 2 鉛遮蔽体による放射線減衰

遮蔽体 (鉛) の厚さ cm	減衰係数
0.023	0.5
0.203	0.1
0.513	0.01
0.834	0.001
1.12	0.0001

表 3 は、検定日前後の特定の時間における残存放射能を示す。本データは、放射性核種の物理的減衰を補正するために用いることができる。

表 3 物理的減衰表：インジウム (^{111}In)、半減期 2.805 日 (67.32 時間)

経過時間	残存放射能	経過時間	残存放射能
-72	2.100	0*	1.000
-60	1.854	3	0.970
-48	1.639	6	0.940
-36	1.448	12	0.885
-24	1.280	24	0.781
-12	1.131	36	0.690
-6	1.064	48	0.610

*検定時間

臨床薬理

全般

ペンテトレオチドは、オクトレオチドの DTPA 複合体である。オクトレオチドは、ヒトのホルモンであるソマトスタチンの長時間作用型アナログである。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド

¹ From Radiopharmaceutical Internal Dosimetry Information Center, Oak Ridge Associated Universities, Oak Ridge, TN 37831-0117, February 1985.

は、全身の細胞表面にあるソマトスタチン受容体に結合する。投与後 1 時間以内に、投与したインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの大部分は血漿から血管外組織に分布し、ソマトスタチン受容体密度が高い腫瘍に集積する。バックグラウンドが低下した後、ソマトスタチン受容体密度が高い組織を視覚化できる。ソマトスタチン受容体密度が高い腫瘍に加えて、正常の下垂体、甲状腺、肝臓、脾臓及び膀胱も殆どの患者で描出され、より頻度は低い、腸管も同様である。排泄は、ほぼ例外なく腎臓からである。

薬物動態

放射能は血漿から速やかに消失する；投与後 10 分間は、投与された放射能の 3 分の 1 が血液プールに留まる。血漿中濃度は減少し続け、投与後 20 時間には血液プール中の放射能は投与放射能の約 1%となる。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの生物学的半減期は 6 時間である。

投与後 6 時間以内には投与量の半分の、最初の 24 時間で 85%が、そして 2 日間で 90%以上が尿中に排泄される。

肝胆汁排泄は少なく、便中には投与量の 2%未満が投与後 3 日以内に排泄される。

代謝

血漿中放射能は、投与後数時間は主に未変化体による。排泄される放射能の 10%がペプチド非結合体である。

薬力学

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドは細胞表面のソマトスタチン受容体に結合する。非臨床の薬力学試験において、*in vitro* では OctreoScan のホルモン作用はオクトレオチドの 10 分の 1 であった。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの診断用量はオクトレオチドの治療用量より低いため、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドが臨床的に重要なソマトスタチン効果を発揮することはないと予想される。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドは主に腎排泄により体内から消失する。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの排泄は無腎患者又は腎機能低下患者では検討していない。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドが透析で除去されるかは不明である。腎機能低下患者における用量調整は検討していない。

臨床試験

OctreoScan は、計 365 名の患者で、9 つのオープン試験が行われた。これらの患者のうち、174 名が男性、191 名が女性であった。平均年齢は 54.0 歳（範囲 1.8～86 歳）であった。2 歳未満は 1 名、2～12 歳は 2 名であった；18～60 歳は 223 名（61.1%）であった；60 歳以上は 136 名（37.3%）であった。人種の分布は不明である。

対象は、神経内分泌腫瘍がある、又は臨床的に強く疑われる患者であった。最も多かった腫瘍はカルチノイドであった（評価対象 309 名中 132 名）。シンチグラフィと従来の画像診断法（CT、超音波、MRI、血管造影、手術及び／又は生検）の結果を比較した。平均投与放射能は 173.4 MBq（4.7 mCi）であった。

OctreoScan の結果が最終診断と一致した（有効であった）のは、評価対象 309 名中 267 名（86.4%）であった。カルチノイド及びガストリノーマに比べ、インスリノーマ、神経芽腫、下垂体腺腫及び甲状腺髄様癌の局在診断における有効率は低かった。OctreoScan は、臨床的に非機能性の（す

なわち、ホルモンの異常高値に起因する臨床症状がない) 神経内分泌腫瘍患者では 32 名中 27 名 (84.4%) が有効であった。

OctreoScan は、57/204 名でかつて未検出であった腫瘍を検出した。55/195 名では、ソマトスタチン受容体がないと思われていた部位にインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドが取り込まれた。組織診断が行われた 39 名における感度は、OctreoScan シンチグラフィが 85.7%、CT/MRI が 68%であった。特異度は、OctreoScan シンチグラフィが 50%、CT/MRI が 12%であった。これらの結果を確認するためにはより大きな試験が必要である。全体では、ソマトスタチン受容体の有無に係らず全種類の腫瘍において、3/508 部位の偽陽性、104/508 部位の偽陰性があった。

309 名中 87 名が治療目的のオクトレオチド投与を OctreoScan 投与前 72 時間以内に受けていた。これらの患者における有効率は 95%であった。有効率に対するオクトレオチドの投与量の影響は評価していない。

効能・効果

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドは、シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断薬である。

禁忌

既知のものはない。

警告

完全静脈栄養剤内又は完全静脈栄養用の静脈ラインには投与しないこと；栄養剤内で、オクトレオチドのグリコシル抱合体が形成される可能性がある。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドによるシンチグラフィの感度は、オクトレオチド酢酸塩による治療を受けている患者では低下するかもしれない。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの投与前はオクトレオチド酢酸塩治療を一時的に中止し、中止による症状がないか患者を観察することを考慮すべきである。

使用上の注意

基本的注意

1. オクトレオチド酢酸塩治療は、インスリノーマ患者においては重篤な低血糖症状を引き起こす可能性がある。ペンテトレオチドはオクトレオチドのアナログであるため、インスリノーマが疑われる患者では静脈ラインの確保が推奨される。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド投与直前及び投与中に、ブドウ糖を含む静注溶液を投与すべきである。
2. キットとして供給される 2 つのバイアルの内容物は、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの調製に用途は限られ、別々には患者に投与しない。
3. インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドは主に腎排泄されるため、腎機能が低下している患者での使用は慎重に検討すべきである。
4. 甲状腺、腎臓、膀胱及びその他の標的臓器への放射線量を軽減するために、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド投与前は患者に十分な水分補給を行うべきである。患者は、投与後 1 日は水

分摂取量を増やし、頻回に排尿すべきである。さらに、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド投与前後に軽い緩下剤 (例えば、ビサコジル又はラクツロース) を与えることが推奨される (用法・用量の項参照)。

5. インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの投与前に放射能の標識率を測定すべきである。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド調製後は 6 時間以内に使用しなければならない。
6. キットの内容物は無菌性で非発熱性である。無菌状態を維持するために、慎重に指示に従う必要がある。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの調製及び投与は無菌的な方法で行う必要がある。
7. オクトレオチド酢酸塩及び天然のソマトスタチンホルモンは、おそらく胆嚢の脂肪吸収を変化させ、また活動を低下させることにより、胆石症を引き起こす可能性がある。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの単回投与は、胆石症を引き起こさないと考えられる。
8. 他の放射性物質と同様に、無用な放射線被曝から患者、職員及び他の者を守るために、適切な遮蔽措置を取る必要がある。
9. 放射性医薬品は、放射性核種の安全な使用及び取り扱いに関する特別な訓練を受け、資格が与えられた医師のみが取り扱うべきである。

発がん性、突然変異性、生殖能障害

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの発がん可能性又は生殖能への影響を評価する試験は行っていない。ペンテトレオチドの変異原性の可能性は *in vitro* のマウスリンフォーマ突然変異試験及び *in vivo* のマウス小核試験で検討した；変異原性の証拠は見つからなかった。

妊娠カテゴリーC

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの生殖試験は実施していない。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドを妊婦に投与した際に胎児に害を及ぼすか、あるいは生殖能に影響を及ぼすかは不明である。したがって、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドは、潜在的利益が胎児への潜在的不利益を上回ると判断されない限り、妊婦には投与すべきではない。

授乳婦

本剤がヒトの母乳に分泌されるかは不明である。多くの薬剤はヒトの母乳に分泌されることから、授乳中の女性にインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドを投与する場合には注意が必要である。

小児への投与

小児患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。

副作用

次の有害事象は、1%未満の頻度で 538 名を対象とした臨床試験で観察された：浮動性めまい、発熱、潮紅、頭痛、低血圧、肝酵素異常、関節痛、悪心、多汗症及び無力症。これらの有害事象は、一過性であった。臨床試験ではこの他に、徐脈 1 例並びにヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少の 1 例が報告された。

ペンテトレオチドは、一部の腫瘍の症状をコントロールする治療薬として用いられているオクト

レオチドの誘導体である。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの通常用量はオクトレオチドの約 5～20 分の 1 であり、治療量以下である。次の有害事象は、オクトレオチドに関連して 3～10% の患者で見られている：悪心、注射部位疼痛、下痢、腹痛／不快感及び嘔吐。オクトレオチドの使用で高血圧、高血糖症及び低血糖症も報告されている。

用法及び用量

投与前は、患者に十分な水分補給を行うべきである。投与後は、患者は大量の水分を摂取しなければならない。過剰な水分の排泄は、遊離している標識ペンテトレオチドを糸球体ろ過で排出することで、放射能の軽減に役立つ。患者に軽い緩下剤（例えばビスコジル又はラクツロース）を本剤投与前の夕方から 48 時間、与えることも推奨される。この間は、腎排泄及び腸内洗浄のために十分な水分摂取が必要である。インスリノーマの患者では、腸内洗浄は内分泌医と相談の上で行うべきである。

プラナー撮像の推奨投与量は、OctreoScan キットで調製されたインジウム (^{111}In) ペンテトレオチド 111 MBq (3.0 mCi) である。SPECT 撮像の推奨投与量は、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド 222 MBq (6.0 mCi) である。

投与直前に、投与量を適切に校正された電離箱を用いて確認しなければならない。

全ての静脈内投与製剤と同様に、OctreoScan の投与前に、溶液及び容器を確認できる場合は、目視で粒子状物質及び変色を確認しなければならない。粒子状物質又は変色が見られる製剤は投与してはならない。そのような製剤は、関係法令に従い、安全に廃棄しなければならない。

患者への投与量を分取する際は、無菌的に、有効な遮蔽措置を施して行うべきである。投与時は防水手袋を着用すべきである。

OctreoScan を完全静脈栄養剤内又は完全静脈栄養用の静脈ラインに投与してはならない。

被曝線量

平均的な成人 (70 kg) に 111 MBq (3 mCi) 及び 222 MBq (6 mCi) を静脈内投与した時の推定吸収線量²を表 4 に示す。これらの推定値は、Krenningらの公表データ³を基にOak Ridge Associated Universitiesが算出したものである。

² 表の値は、放射性不純物として検定日時に最大 0.1%含まれるインジウム In-114 について補正したものである。

³ E.P. Krenning, W.H. Bakker, P.P.M. Kooij, W.A.P. Breeman, H.Y.Oei, M. de Jong, J.C. Reubi, T.J. Visser, C. Bruns, D.J. Kwekkeboom, A.E.M. Reijs, P.M. van Hagen, J.W. Koper, and S.W.J. Lamberts, "Somatostatin Receptor Scintigraphy with Indium-111-DTPA-D-Phe-1-Octreotide in Man: Meta bolism, Dosimetry and Comparison with Iodine-123-Try-3-Octreotide," The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 33, No. 5, May 1992, pp. 652-658.

表4 体重70 kg の患者にインジウム (^{111}In) ペンテトレオチド*を
静脈内投与したときの推定吸収線量

臓器	プラナー		SPECT	
	mGy/111 MBq	rads/3 mCi	mGy/222 MBq	rads/6 mCi
腎臓	54.16	5.42	108.32	10.83
肝臓	12.15	1.22	24.31	2.43
脾臓	73.86	7.39	147.73	14.77
子宮	6.34	0.63	12.67	1.27
卵巣	4.89	0.49	9.79	0.98
精巣	2.90	0.29	5.80	0.58
赤色骨髄	3.46	0.35	6.91	0.69
膀胱壁	30.24	3.02	60.48	6.05
消化管				
胃壁	5.67	0.57	11.34	1.13
小腸	4.78	0.48	9.56	0.96
上部大腸	5.80	0.58	11.59	1.16
下部大腸	7.73	0.77	15.46	1.55
副腎	7.55	0.76	15.11	1.51
甲状腺	7.43	0.74	14.86	1.49
	mSv/111 MBq	rem/3 mCi	mSv/222 MBq	rem/6 mCi
実効線量当量 [†]	13.03	1.03	26.06	2.61

* 排尿間隔を 4.8 時間と仮定し、消化管の計算には International Commission on Radiological Protection (ICRP) 30 のモデルを適用した。

[†] ICRP Publication 53 により推定。

包装

OctreoScan キット (NDC 0019-9050-40) は、以下の構成で供給される：

- 以下の成分が混合した凍結品を含む 10 mL の OctreoScan 反応バイアル：
 - 10 μg ペンテトレオチド [N-(diethylenetriamine-N,N,N',N''-tetraacetic acid-N''-acetyl)-D-phenylalanyl-L-hemicystyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-L-hemicystyl-L-threoninol cyclic (2 $\rightarrow$ 7) disulfide]、(別名 オクトレオチド DTPA)
 - 2.0 mg ゲンチジン酸 [2, 5-ジヒドロキシ安息香酸]
 - 4.9 mg 無水クエン酸三ナトリウム
 - 0.37 mg 無水クエン酸
 - 10.0 mg イノシトール

凍結乾燥前に、pH 調整のために水酸化ナトリウム又は塩酸が添加されている場合がある。バイアル内容物は無菌で、非発熱性である。静菌性保存薬を含まない。

- 次の容量の塩化インジウム (^{111}In) 無菌溶液を含む 10 mL バイアル：

検定日時において、0.02N 塩酸溶液中に 1.1 mL 又は 111 MBq/mL (3.0 mCi/mL) の塩化インジウム (^{111}In) を含む。本バイアルは、3.5 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で塩化第二鉄も含む (第二鉄イオン、1.2 $\mu\text{g/mL}$)。バイアル内容物は無菌で、非発熱性である。静菌性保存薬を含まない。

また、キットには次の物が含まれる：(1) 塩化インジウム (^{111}In) 無菌溶液を OctreoScan 反応バイアルに加えるための 25 G x 5/8"注射針 (B-D, Monoject) 1 本、(2) 感圧ラベル、及び (3) 添付

文書。

貯法

OctreoScan キットは、2°C～8°C (36°F～46°F) で冷蔵保存する。調製後は 25°C (77°F) で保存する。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド調製後は 6 時間以内に使用しなければならない。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの調製方法

注意: 調製開始前に全ての説明を良く読むこと。

調製時の注意

1. 全ての試料移動及びバイアル栓の針刺しは無菌的に行わなければならない。
2. 全ての作業中及び OctreoScan 反応バイアルから患者への投与量を分取する際は、防水手袋を着用する。
3. 適切に遮蔽し、キットに添付された注射針を付けた無菌シリンジを用いて、塩化インジウム (^{111}In) 無菌溶液を採取する。
4. 患者に投与するまで、承認されている方法で廃棄するまで、あるいは放射能が安全域まで減衰するまで、適切な遮蔽措置を取る。調製溶液を分取し、投与する際は、遮蔽した無菌シリンジを使用すべきである。
5. 完全静脈栄養剤バッグ又は完全静脈栄養剤の静脈ラインには投与しない。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの調製手順

1. OctreoScan 反応バイアルを蓋ができる分注用鉛遮蔽体(少なくとも厚さ 1/4 インチ)に入れる。
2. 反応バイアルのゴム栓を適切な消毒剤で拭き、乾かす。
3. 供給された注射針及び遮蔽した無菌シリンジを用いて、無菌的に塩化インジウム (^{111}In) 無菌溶液バイアルの内容物を採取する。
4. 塩化インジウム (^{111}In) 無菌溶液を OctreoScan 反応バイアルに加える。
5. 凍結乾燥ペレットが完全に溶解するまで、OctreoScan 反応バイアルを軽く振盪する。
6. インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド溶液を 25°C (77°F) 以下で少なくとも 30 分間放置する。
注意: 30 分の放置時間は必須である。放置時間がそれ以下の場合、十分に標識されない可能性がある。
7. 適切な遮蔽体を用いて、バイアル内容物を目視で確認する。溶液は透明、無色で、粒子状物質を含んでいてはならない。そうでない場合は、溶液を使用してはならない。適切な方法で、安全に廃棄しなければならない。
8. 適切に校正された電離箱を用いて、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド溶液を測定する。日時、全放射能及び患者 ID (例、患者名及び ID 番号) をラベルに記録し、ラベルをシリンジの鉛遮蔽体に貼付する。
9. 下記の方法により、患者に投与する前に、調製した溶液の標識率を確認する。放射化学純度が 90%未満の場合、本剤は使用してはならない。
10. インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド溶液を含む反応バイアルは、使用するまで 25°C (77°F) 以下で保管する。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド調製後は 6 時間以内に使用しなければならない。

11. 必要に応じて、投与直前に調製溶液を USP 0.9%塩化ナトリウム注射液で最大容量 3 mL まで希釈することができる。調製溶液は、遮蔽した無菌シリンジで分取し、患者に投与する。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの推奨される標識率確認方法

必要な資材

1. Waters Sep-Pak™ C18 カートリッジ、Part No. 51910
2. メタノール 15 mL（注意：毒性及び引火性あり。取り扱いに注意すること。）
3. 蒸留水 20 mL
4. 使い捨てシリンジ：
10 mL 2 本、注射針なし
5 mL 2 本、注射針なし
1 mL 1 本、注射針あり
5. 培養管又はバイアル 3 本、最低容量 10 mL
6. 電離箱

カートリッジの準備

1. Sep-Pak カートリッジをメタノール 10 mL で次のように洗浄する：メタノール 10 mL で満たした 10 mL シリンジを Sep-Pak カートリッジの長手側に取り付け、メタノールをカートリッジに押し出す。溶出液は、安全で、承認されている方法で廃棄する。
2. 同様に、カートリッジを水 10 mL で洗浄する。カートリッジが湿った状態を保ち、気泡がないことを確認する。気泡がある場合は水 5 mL で追加洗浄する。溶出液は廃棄する。

サンプル分析

1. OctreoScan 反応バイアルより、注射針を付けた 1 mL シリンジでインジウム (^{111}In) ペンテトレオチド 0.05～0.1 mL を分取する。分取液を Sep-Pak カートリッジの長手側より注入する。サンプルがカートリッジのカラムを通っていることを確認する。注意：本作業以降は、カートリッジ及び全ての溶出液は放射性となる。
2. 5 mL の使い捨てシリンジで、水 5 mL をゆっくりと（1 滴ずつ出るように）カートリッジの長手側より注入し、溶出液を測定用バイアル又は培養管に収集する。この溶出液を“分取液 1”とラベルする。
3. 同様に、カートリッジをメタノール 5 mL で溶出する。このメタノールは、溶出液が 1 滴ずつ出てくるように、カートリッジの長手側よりゆっくりと注入する。この溶出液を別の培養管又は測定用バイアルに収集する。“分取液 2”とラベルする。カートリッジの長手側より 5 mL 分の空気を 2 回注入し、溶出液を分取液 2 に回収する。
4. 分析のために、Sep-Pak カートリッジを 3 つ目の培養管又は測定用バイアルに入れる。

分析

1. 分取液 1 の放射能を適切に校正した電離箱で測定する。本分取液には親水性の不純物（例、インジウム (^{111}In) 結合体）が含まれる。
2. 分取液 2 の放射能を測定する。本分取液にはインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドが含まれる。

3. Sep-Pak カートリッジの放射能を測定する。これには、溶出されなかった残りの不純物が含まれる。
4. 調製、分析及び測定に用いた全ての資材は、安全で、承認されている方法で廃棄する。

計算

1. インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの比率 = (分取液 2 の放射能/全放射能) x 100%
全放射能 = 分取液 1 + 分取液 2 + Sep-Pak の放射能
注意：この値が 90%未満の場合、本調製液は使用しない。安全で、承認されている用法で廃棄する。
2. 親水性不純物の比率 = (分取液 1 の放射能/全放射能) x 100%
3. 非溶出性不純物の比率 = (Sep-Pak カートリッジの放射能/全放射能) x 100%

本製品は、イリノイ州 Department of Nuclear Safety により、32 IL. Adm. Code Section 355.4010 で定められている放射性物質に対する 330.260(a)の許可を受けている者、又は同等の米国 Nuclear Regulatory Commission、Agreement State 又は Licensing State の許可を受けている者への供給が認可されている。

OctreoScan は、Mallinckrodt LLC の登録商標である。

Sep-Pak は、Waters Technologies Corporation の登録商標である。

製造者：

Mallinckrodt Inc.

675 McDonnell Blvd.

St. Louis, MO 63042 USA

カナダにおける販売業者：

tyco Healthcare

Pointe-Claire, QC, Canada H9R 5H8

Estb. Lic. No.: 100689-A

2011 年 12 月改訂

②英国における添付文書

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Octreoscan

Kit for radiopharmaceutical preparation of ^{111}In -Pentetreotide 111 MBq/mL

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Octreoscan is supplied as two vials which cannot be used separately.

Vial A with 1.1 mL solution contains at activity reference time:
(^{111}In) Indium(III) chloride 122 MBq (111 MBq/mL)

Vial B contains:

Pentetreotide 10 microgram

After reconstitution and labelling the solution contains ^{111}In -pentetreotide 111 MBq/ mL.

Physical characteristics of ^{111}In :

^{111}In is cyclotron produced and decays with a half-life of 2.83 days to stable cadmium.

Emission characteristics:

Gamma-rays 172 keV (90 % abundance)

Gamma-rays 247 keV (94 % abundance)

X-rays 23-26 keV

Radionuclidic purity: $^{111}\text{In} \geq 99\%$, other gamma-emitting nuclides $\leq 0.1\%$.

$^{114\text{m}}\text{In}$: max. 500 Bq per 1 MBq of ^{111}In at activity reference time/date.

Half-life of $^{114\text{m}}\text{In}$: 49.51 days.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Kit for radiopharmaceutical preparation. The kit consists of two vials:

Vial A: Radiopharmaceutical precursor.

Vial B: Powder for solution for injection.

Vial A is a glass vial shielded with lead, containing a clear and colourless solution.

Vial B is a glass vial with a grey rubber stopper and an aluminium crimp cap with orange flip off. It contains a white lyophilised powder.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

This medicinal product is for diagnostic use only.

¹¹¹In pentetreotide specifically binds to receptors for somatostatin.

After radiolabelling with (¹¹¹In) Indium (III) chloride, the solution obtained is indicated for use as adjunct in the diagnosis and management of receptor bearing gastro-entero-pancreatic neuroendocrine (GEP) tumours and carcinoid tumours, by aiding in their localisation. Tumours which do not bear somatostatin receptors will not be visualised.

In a number of patients suffering from GEP or carcinoid tumours the receptor density is insufficient to allow visualisation with Octreoscan. Notably in approximately 50% of patients suffering from insulinoma the tumour cannot be visualised.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

The activity to be administered for single photon emission tomography (SPECT) depends on the available equipment. In general, an activity of 110 to 220 MBq in one single intravenous injection should be sufficient. Careful administration is necessary to avoid paravascular deposition of activity.

Elderly population

No special dosage regimen for elderly patients is required.

Renal impairment

Renal impairment see section 4.4

Paediatric population

The decision to administer pentetreotide (¹¹¹In) to a child must be taken by a nuclear medicine specialist familiar with somatostatin receptor scintigraphy, after considering using alternative radiopharmaceuticals with a lower radiation burden (PET in particular). Pentetreotide (¹¹¹In) should only be administered to a child when alternative radiopharmaceuticals are not available or they do not yield a satisfactory performance in the clinical setting of the child.

Method of administration

This medicinal product should be reconstituted before administration to the patient.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 12.

For patient preparation see section 4.4

Image acquisition

Images can be acquired at 4 and 24 hours, or 24 and 48 hours post-injection. 4 hours images may be useful for comparison and evaluation of abdominal activity imaged at 24 hours. When activity in the abdomen is observed at 24 hours which cannot be interpreted with certainty as uptake in tumour or activity in bowel contents, scintigraphy should be repeated at 48 hours. It is important to acquire two sets of images with at least one SPECT (or SPECT/CT) acquisition. Spot views may be repeated at 48 hours, 72 hours and/or 96 hours p.i. to allow clearance of interfering bowel radioactivity.

Physiologic uptake occurs in spleen, liver, kidneys and bladder. Thyroid, pituitary and intestines are visible in most patients.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Pregnancy, see section 4.6

Individual benefit/risk justification

For each patient, the radiation exposure must be justifiable on the basis of likely benefit. The activity administered should in any case be as low as reasonably achievable to obtain the required diagnostic information.

Renal impairment

In patients with significant renal failure administration of ¹¹¹In-pentetreotide is not advisable because the reduced or absent function of the principal route of excretion will lead to delivery of an increased radiation dose. Administration should be considered only when the possible damage from radiation is outweighed by the potential diagnostic information. Interpretable scintigrams may be obtained after haemodialysis during which the high background activity can at least partially be removed. Prior to dialysis images are non-diagnostic because of activity in the circulation. After dialysis a higher than usual uptake in liver, spleen and intestinal tract, and a higher than usual activity in circulation, were observed.

Pediatric population

Because of the potential hazard of the ionizing radiation ^{111}In -pentetreotide should not be used in children under 18 years of age, unless the value of the expected clinical information is considered to outweigh the possible damage from radiation.

Patient preparation

The patient should be well hydrated before the start of the examination and urged to void as often as possible during the first hours after the examination in order to reduce radiation.

Administration of a laxative is necessary in patients not suffering from diarrhoea, to differentiate stationary activity accumulations in lesions in, or adjacent to, the intestinal tract from moving accumulations in the bowel contents.

^{111}In -pentetreotide not bound to receptors, and non-peptide bound ^{111}In , are rapidly eliminated through the kidneys. To enhance the process of excretion, in order to reduce background noise and to reduce the radiation dose to kidneys and bladder, a liberal fluid intake (at least 2 litres) is required for 2 or 3 days following administration.

Regarding patients on octreotide therapy it is recommended to withdraw this therapy temporarily to avoid a possible blockade of somatostatin receptors. This recommendation is given on empirical grounds, the absolute need for such measure has not been demonstrated. In some patients the withdrawal of therapy might be not tolerated and may cause rebound effects. This is notably the case in insulinoma patients, where the danger of sudden hypoglycaemia must be considered, and in patients suffering from the carcinoid syndrome. If the clinician responsible for the patients therapeutic management considers withdrawal of octreotide therapy tolerable a three days withdrawal period is recommended.

Interpretation of images

Positive scintigraphy with ^{111}In -pentetreotide reflects the presence of an increased density of tissue somatostatin receptors rather than a malignant disease. Furthermore positive uptake is not specific for GEP- and carcinoid-tumours. Positive scintigraphic results require evaluation of the possibility that another disease, characterised by high local somatostatin receptor concentrations, may be present. An increase in somatostatin receptor density can also occur in the following pathological conditions: tumours arising from tissue embryologically derived from the neural crest, (paragangliomas, medullary thyroid carcinomas, neuroblastomas, pheochromocytomas), tumours of the pituitary gland, endocrine neoplasms of the lungs (small-cell carcinoma), meningiomas, mammary carcinomas, lympho-proliferative disease (Hodgkin's disease, non-Hodgkin lymphomas), and the possibility of uptake in areas of lymphocyte concentrations (subacute inflammations) must be considered.

After the procedure

Close contact with infants and pregnant women should be restricted during the first few hours after administration of radiopharmaceuticals.

Specific warnings

In diabetic patients, receiving high doses of insulin, the administration of pentetreotide may cause paradoxical hypoglycaemia via a temporary inhibition of glucagon secretion.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e. essentially 'sodium-free'.

Precautions with respect to environmental hazard are in section 6.6.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interactions have been described to date.

4.6 Fertility, Pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

When an administration of radiopharmaceuticals to a woman of childbearing potential is intended, it is important to determine whether or not she is pregnant. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. If in doubt about her potential pregnancy (if the woman has missed a period, if the period is very irregular, etc.), alternative techniques not using ionising radiation (if there are any) should be offered to the patient.

Pregnancy

There is no experience with the use of Octreoscan in pregnant women.

Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation dose to the foetus. The administration of the maximal diagnostic activity of 220 MBq to the patient results in an absorbed dose to the uterus of 8.6 mGy. In this dose range lethal effects and the induction of malformations, growth retardations and functional disorders are not to be expected; however the risk for the induction of cancer and hereditary defects may be increased. Only essential investigations should therefore be carried out during pregnancy, when the likely benefit exceeds the risk incurred by the mother and foetus.

Breast-feeding

It is not known whether ¹¹¹In pentetreotide is excreted into the breast milk. Before administering radiopharmaceuticals to a mother who is breast-feeding consideration should be given to the possibility of delaying the

administration of radionuclide until the mother has ceased breastfeeding and to what is the most appropriate choice of radiopharmaceuticals, bearing in mind the secretion of activity in breast milk. If the administration is considered necessary, breast-feeding has to be discontinued and the expressed milk has to be discarded.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Octreoscan has no or negligible influence on the ability to drive and use machines

4.8 Undesirable effects

Adverse effects attributable to the administration of Octreoscan are uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$). Specific effects have not been observed. The symptoms reported are suggestive of vasovagal reactions or of anaphylactoid drug effects.

The withdrawal of octreotide therapy as a preparatory step to scintigraphy might provoke severe adverse effects, generally of the nature of a return of the symptoms seen before this therapy was started.

Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for the development of hereditary defects. As the effective dose is 12 mSv, when the maximal recommended activity of 220 MBq is administered, these adverse events are expected to occur with a low probability.

4.9 Overdose

The pharmaceutical form (monodose injection) makes inadvertent overdosing improbable. In the event of administration of a radiation overdose with ^{111}In -pentetreotide, the absorbed dose by the patient should be reduced where possible by increasing the elimination of the radionuclide from the body by frequent micturation or by forced diuresis and frequent bladder voiding.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Diagnostic radiopharmaceuticals for tumour detection

ATC code: V09I B 01

Mechanism of action

Octreoscan attaches to somatostatin receptors (mainly subtype 2 and subtype 5) in tissues where, as consequence of disease, the cell-surfaces contain these receptors in a more than physiologic density. In individual patients, where the disease did not lead to an increased receptor density, scintigraphy will not be successful.

In carcinoids and GEP-tumours the prevalence of increased receptor density in the tumour-tissue in general is rather high.

Pharmacodynamic effects

Only limited studies of pharmacodynamic effects have been performed. The in vitro biological activity is approximately 30% of the biological activity of natural somatostatin. The in vivo biological activity, measured in rats, is less than that of equal amounts of octreotide. Intravenous administration of 20 µg of pentetreotide resulted in some patients in a measurable but very limited decrease of serum gastrin and serum glucagon levels of less than 24 hours duration.

5.2 Pharmacokinetic propertiesOrgan uptake

¹¹¹In-pentetreotide is taken up by the following organs: liver (approx. 2% at 24 hours) and spleen (approx. 2.5% at 24 hours). Uptake in thyroid and pituitary occurs but not reproducibly. The uptake in kidneys is partly a reflection of ongoing elimination through the urine and partly due to delayed excretion by the kidney.

Elimination

¹¹¹In-pentetreotide not bound to receptors, and non-peptide bound ¹¹¹In, is rapidly eliminated through the kidneys. Within 24 hours after intravenous administration, approximately 80% of the radiolabelled pentetreotide is eliminated through the urinary system. After 48 hours 90% is excreted. The elimination via the gallbladder and subsequently the faeces is approx. 2% of the administered activity in patients with normal intestinal function.

Up to 6 hours post-administration radioactivity in urine is predominantly intact ¹¹¹In-pentetreotide. Thereafter, increasing amounts of non-peptide-bound activity are excreted.

Half life

¹¹¹In decays with a half-life of 2.83 days to stable cadmium.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical safety testing did not yield remarkable findings. No testing has been done on carcinogenic potential nor of the influence of pentetreotide on fertility or on embryotoxicity.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Vial A
Hydrochloric acid
Water for injections
Ferric chloride hexahydrate.

Vial B
Sodium citrate dihydrate
Citric acid monohydrate
Inositol
Gentisic acid.

The ready-to-use solution does not contain a preservative agent.

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 12.

6.3 Shelf life

Vial A and by consequence vial B of Octreoscan expire 24 hours after the activity reference time/date of the ^{111}In .

After reconstitution : 6 hours. Store below 25 °C.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25 °C.

For storage conditions of the reconstituted medicinal product, see section 6.3.
Storage of radiopharmaceuticals should be in accordance with national regulation on radioactive materials.

6.5 Nature and contents of container

Both 10 mL vials comply with the requirements for glass Type I. The vial containing pentetreotide is closed with a butylrubber stopper. The vial containing ^{111}In -indium chloride is closed with a teflon-coated butylrubber stopper. Both vials are sealed with an aluminium crimp cap.

Octreoscan is supplied as one pack containing two vials that cannot be used separately, one of which has a lead shielding. Both vials are packed in a closed, folded tin. Enclosed in the tin is a Sterican Luer Lock 0.90 x 70 mm / 20 G x 2 4/5 needle to be used for the labelling procedure.

6.6 Special precautions for disposal

Radiopharmaceuticals should be received, used and administered only by authorised persons in designated clinical settings. Their receipt, storage, use, transfer and disposal is subject to the regulations and/or appropriate licences of the local competent official organisation.

Radiopharmaceuticals should be prepared in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken.

The contents of both vials are intended only for use in the preparation of ^{111}In -Pentetreotide solution for injection and are not to be administered directly to the patient without first undergoing the preparative procedure.

If at any time in the preparation of this product the integrity of the vials is compromised they should not be used.

Administration procedures should be carried out in a way to minimise the risk of contamination of the medicinal product and irradiation of the operators. Adequate shielding is mandatory.

The administration of radiopharmaceuticals creates risks for other persons from external radiation or contamination from spill of urine, vomiting, etc. Radiation protection precautions in accordance with national regulations must therefore be taken.

Instructions for waste disposal:

Unused ^{111}In activity or unused Octreoscan should be allowed to decay until the activity has dropped to such a low level that, according to local regulations, it is no longer considered radioactive. Then it may be disposed of as harmless waste. Unused vials with lyophilized pentetreotide may be disposed of as harmless waste.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Mallinckrodt UK Commercial Ltd.
154 4500 Parkway
Whiteley
Fareham
Hampshire PO15 7NY
United Kingdom

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 41744/0007

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

22 June 1995/20 December 2004

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

01/04/2013

11 DOSIMETRY (IF APPLICABLE)

^{111}In is cyclotron produced and decays with the emission of gamma radiation with an energy as shown in the table below and a half-life of 2.83 days to cadmium-111 (stable).

Gamma-rays	172 keV	(90% abundance)
Gamma-rays	247 keV	(94% abundance)
X-rays	23-26 keV)	

The following radiation dosimetry is calculated according to the MIRD system. The data listed below are given in ICRP publication 106 in 2008 and are calculated according to the following assumptions:

According to the biokinetic model described in ICRP 106 intravenously injected ^{111}In -pentreotide is assumed to be immediately taken up in liver, spleen, kidneys and thyroid, while the rest is assumed to be homogeneously distributed in the remainder of the body. The experimentally found retention data is best described by mono- or bi-exponential functions. The biokinetic data come from patients with carcinoid tumours and endocrine tumours in the GI-tract. Uptake in tumour tissue present in any given organ may therefore be included in the published organ uptake values. The main route of excretion is via the kidneys and less than 2 % is excreted in faeces. An observed excretion of 85 % via urine after 24 h fits well with the model. The small excretion via the GI tract is not included in the model, since its contribution to the absorbed dose in normal circumstances is negligible.

Organ(s)	F_s	$T_{1/2}$	a	$\tilde{A}_s/A_0$
Liver	0.06	2 h 2.5 d 70 d	0.40 0.30 0.30	2.59 h
Spleen	0.05	2.5 d	1.00	2.30 h
Kidney	0.06	2.5 d	1.00	2.76 h
Thyroid	0.001	2.5 d	1.00	2.76 min
Other organs and tissues	0.829	3 h 2.5 d	0.90 0.10	6.90 h
Bladder	1.00			
<i>Adults and 15 years</i>				1.65 h
<i>10 years</i>				1.40 h
<i>5 years and 1 year</i>				54.3 min

F_s fractional distribution to organ or tissue

$T_{1/2}$ biological half-time for uptake or elimination

a fraction of F_s taken up or eliminated with the corresponding half-time. A minus sign indicates uptake.

$\tilde{A}_s/A_0$ cumulated activity in organ or tissue per unit of administered activity

Organ	Absorbed dose per unit activity administered (mGy/MBq)				
	Adult	15 Years	10 Years	5 Years	1 Year
Adrenals	0.058	0.075	0.11	0.17	0.29
Bladder	0.020	0.25	0.37	0.46	0.56
Bone surfaces	0.027	0.033	0.050	0.075	0.14
Brain	0.0096	0.012	0.020	0.032	0.057
Breast	0.012	0.015	0.023	0.037	0.067
Gall bladder	0.052	0.063	0.092	0.14	0.22
GI- tract					
Stomach	0.043	0.050	0.077	0.11	0.18
SI	0.029	0.037	0.059	0.090	0.15
Colon	0.029	0.035	0.055	0.086	0.14
(ULI	0.030	0.037	0.058	0.094	0.15
(LLI	0.027	0.033	0.052	0.075	0.12
Heart	0.025	0.032	0.048	0.070	0.12
Kidneys	0.41	0.49	0.67	0.96	1.6
Liver	0.10	0.13	0.20	0.27	0.48
Lungs	0.023	0.030	0.044	0.067	0.12
Muscles	0.020	0.026	0.038	0.056	0.10
Oesophagus	0.014	0.018	0.027	0.043	0.077
Ovaries	0.027	0.035	0.053	0.080	0.13
Pancreas	0.072	0.088	0.13	0.20	0.32
Red marrow	0.022	0.026	0.039	0.053	0.085
Skin	0.011	0.013	0.021	0.032	0.059
Spleen	0.57	0.79	1.2	1.8	3.1
Testes	0.017	0.022	0.037	0.054	0.087
Thymus	0.014	0.018	0.027	0.043	0.077
Thyroid	0.075	0.12	0.18	0.37	0.68
Uterus	0.039	0.049	0.077	0.11	0.16
Remaining organs	0.024	0.032	0.049	0.080	0.13
Effective dose per unit administered (mSv/MBq)	0.054	0.071	0.11	0.16	0.26

The effective dose resulting from the administration of a (maximal recommended) activity of 220 MBq for an adult weighing 70 kg is about 12 mSv.

¹¹¹In pentetreotide specifically binds to somatostatin receptors, so a target organ cannot be defined. For an administered activity of 220 MBq the typical radiation doses to the critical organs – kidneys, liver and spleen – are 90, 22 and 125 mGy respectively.

12 INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS (IF APPLICABLE)

Do not use Octreoscan if you notice visible signs of deterioration.

Method of preparation:

Instructions for labelling

1. Add the contents of vial A (^{111}In -chloride) to vial B (lyophilised pentetreotide) to obtain the product Indium (^{111}In) pentetreotide; only the Sterican (0.90 x 70) needle supplied with the shipped patient dose should be used to remove the indium chloride from its vial.
2. Observe an incubation period of 30 minutes following the reconstitution.
3. The preparation may be diluted with 2-3 mL of 0.9% sodium chloride solution if a larger volume is desired for easier handling in the syringe.
4. The solution must be clear and colourless, this can be checked behind a lead wall containing a lead glass window. If the solution does not comply it should be discarded.
5. Use a tiny sample of this (diluted or not) volume for the quality control, which is described in the following paragraph.
6. The solution is ready for use. The solution must be used within 6 hours.

Note: For the reconstitution do not use any other ^{111}In -chloride solution than the one supplied in the same container that holds the lyophilised pentetreotide. After reconstitution and labelling the pH of the aqueous solution is 3.8-4.3.

Quality control:

Analysis of ^{111}In -bound peptides versus ^{111}In -bound non-peptide compounds may be done on silicagel impregnated glass fibre strips. Prepare a thoroughly dried strip, approx. 10 cm long and 2.5 cm wide by marking a starting line at 2 cm, with additional marks at 6 and 9 cm. Apply 5 to 10 μl of the reconstituted and labelled solution to the starting line and develop in freshly prepared sodium citrate solution 0.1M, adjusted with HCl to pH 5. In approximately 2-3 min the front will have reached the 9 cm mark. Cut the strip at the 6 cm mark and measure the activity of both halves. Non-peptide bound ^{111}In moves with the front. Requirement: The lower end of the chromatogram should contain $\geq 98\%$ of the applied activity.

製品概要

1. 医薬品の名称

OctreoScan

放射性医薬品インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド111 MBq/mL調製用キット

2. 定性的及び定量的組成

OctreoScanは2本のバイアルから成り、この2本は分けて使用することはできない。

バイアルA

溶液1.1 mL中塩化インジウム (^{111}In) : 検定日時において122 MBq

バイアルB

ペンテトレオチド : 10 μg

調製及び標識後の溶液は、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチド111 MBq/mLを含有する。

インジウム (^{111}In) の物理学的特性 :

インジウム (^{111}In) はサイクロトロンで製造され、半減期2.83日で安定カドミウムに崩壊する。

放出特性 :

γ 線 172 keV (90%)

γ 線 247 keV (94%)

X線 23~26 keV

放射性核種の純度 :

インジウム (^{111}In) $\geq 99\%$

γ 線を放出する他の放射性核種 $\leq 0.1\%$

インジウム ($^{114\text{m}}\text{In}$) : 検定日時においてインジウム (^{111}In) 1 MBqあたり最大500 Bq

インジウム ($^{114\text{m}}\text{In}$) の半減期 : 49.51日

3. 剤形

放射性医薬品調製用キット。キットは2本のバイアルから成る。

バイアルA : 放射性医薬品前駆体

バイアルB : 注射液用粉末

バイアルAは、鉛製容器で保護されたガラス製バイアルであり、無色澄明の溶液が入っている。

バイアルBは、灰色のゴム栓で施栓され、アルミニウムキャップ及び橙色のフリップオフキャップによって密閉されているガラス製バイアルである。白色の凍結乾燥物質が入っている。

4. 臨床データ

4.1 効能・効果

本剤は診断用である。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドは、ソマトスタチン受容体に特異的に結合する。

塩化インジウム (^{111}In) で標識して得られた溶液は、ソマトスタチン受容体陽性の胃腸膵神経内分泌腫瘍及びカルチノイド腫瘍の局在診断を支援し、診断及び治療計画の補助として使用される。ソマトスタチン受容体を有しない腫瘍は画像化されない。

胃腸膵神経内分泌腫瘍又はカルチノイド腫瘍患者の一部は受容体の密度が不十分で、OctreoScanによって画像化することができない。特に、インスリノーマ患者の約50%は腫瘍を画像化できない。

4.2 用量・用法

成人

SPECT撮像の用量は使用する撮像装置によって異なる。一般的に、静脈内への単回投与量として110～220 MBqで十分である。血管周囲への放射能漏出を防止するために、投与の際は注意が必要である。

高齢者

高齢者に対する特別な用量設定は不要である。

腎機能障害

第4.4項を参照すること。

小児

小児患者へのインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの投与判断は、ソマトスタチン受容体シンチグラフィを熟知している核医学専門医が放射線被ばくがより低い他の放射性医薬品（特にPET）も考慮した上で、行うべきである。

小児患者へのインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの投与は、他に選択できる放射性医薬品がない場合、又は他の放射性医薬品では十分な診断が得られない場合に限る。

投与方法

本剤は患者への投与前に調製する。

本剤の調製方法は、第12項を参照すること。

患者に対する処置は、第4.4項を参照すること。

撮像方法

撮像は投与後4時間及び24時間、又は24時間及び48時間に行う。4時間後の画像は、24時間後に描出された腹部放射能との比較及び評価に有用と思われる。24時間後に描出された腹部の放射能が腫瘍への集積であるか腸管内容物への集積であるかを確実に判断できない場合には、48時間後に再度シンチグラフィを実施する。撮像は2回行い、うち少なくとも1回はSPECT（又はSPECT/CT）を含めることが重要である。スポット像は、腸管内放射能が低下するように48時間後、72時間後

及び／又は96時間後に繰り返し実施すると良い。

脾臓、肝臓、腎臓及び膀胱は生理的集積がみられる。甲状腺、下垂体及び腸はほとんどの患者で描出される。

4.3 禁忌

有効成分又は第6.1項に示す添加剤に対する過敏症。

4.4 警告及び使用上の注意

妊婦又は授乳婦等への使用については第4.6項を参照すること。

ベネフィット／リスク

患者が受ける電離放射線による被ばくは、想定される有益性と比較して妥当なものでなければならない。患者が受ける電離放射線は、得られる有益性により判断される。投与する放射エネルギーは、必要な診断情報が得られる最小限度に留めるべきである。

腎機能障害

主要な排泄経路である腎臓の機能低下又は機能不全は被ばく量を増大させるため、重度の腎機能障害患者へのインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの投与は奨められない。投与は、想定される臨床上的有益性が被ばくによる不利益を上回る場合に限るべきである。

血液透析を実施して高いバックグラウンド放射能を部分的に除去した後でも、読影可能な画像を得ることは可能である。血液透析実施前の画像は血中放射能が高いため、診断不能である。血液透析実施後には、肝臓、脾臓及び腸管では通常よりも高い放射能集積が、血液中では通常よりも高い放射能が観察された。

小児患者

電離放射線による不利益の可能性が考えられるため、18歳未満の小児に対してはインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドを使用すべきではない。ただし、想定される臨床上的有益性が被ばくによる不利益を上回る場合には、この限りではない。

患者に対する処置

被ばくを軽減させるために、検査前は十分な水分補給を行い、検査後数時間は頻回排尿を促すべきである。

下痢が認められない患者では、腸管又は腸管付近の病変に集積した放射能と腸管内容物中の放射能とを区別するために、緩下剤の投与が必要である。

受容体と結合しなかったインジウム (^{111}In) ペンテトレオチド及びペプチドと結合していないインジウム (^{111}In) は腎臓より速やかに排泄される。排泄を促進し、バックグラウンドノイズを低下させ、腎臓及び膀胱部への放射線被ばくを低減させるため、投与後2～3日間は十分な水分（少なくとも2 L）を摂取させる。

オクトレオチド療法が実施されている患者では、ソマトスタチン受容体が阻害される可能性を回避するため、オクトレオチド療法の中断が推奨される。これは主として経験に基づくものであり、本措置の必要性が実証されているわけではない。一部の患者はこの投与中断に耐えられず、リバ

ウインド現象が生じることがある。これは特に、突然の低血糖により危険な状態に陥る恐れがあるインスリノーマ患者や、カルチノイド症候群患者に当てはまる。治療担当医がオクトレオチド療法の中断が可能と判断する場合、中断期間は3日とするのが望ましい。

画像読影

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドによるシンチグラフィ陽性は、悪性病変の存在よりむしろ、組織中のソマトスタチン受容体密度の増大を示すものである。また集積陽性は、胃腸膵神経内分泌腫瘍及びカルチノイド腫瘍に特異的ではない。シンチグラフィ結果陽性の際には、ソマトスタチン受容体密度の局所的増大を伴う他の疾患の可能性についても検討すべきである。ソマトスタチン受容体密度の増大は次の疾患でも見られることがある：神経堤由来の組織に発現した腫瘍（傍神経節腫、甲状腺髄様癌、神経芽腫、褐色細胞腫）、下垂体腫瘍、肺内分泌癌（小細胞癌）、髄膜腫、乳癌、リンパ増殖性疾患（ホジキン病、非ホジキンリンパ腫）。リンパ球密度上昇領域（亜急性炎症）への集積の可能性も留意する必要がある。

検査後の対応

放射性医薬品投与後数時間は、幼児及び妊婦への接触は制限すべきである。

警告

高用量のインスリンが投与されている糖尿病患者では、ペンテトレオチドの投与によって一過性のグルカゴン分泌抑制に起因する奇異性低血糖が誘発されることがある。

本剤は、1回の投与量あたりのナトリウムは1 mmol (23 mg) 以下であり、基本的にナトリウムフリーと言える。

環境汚染に関する注意事項は第6.6項を参照すること。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

現時点では、薬物相互作用は報告されていない。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

出産可能な女性

出産可能な女性に放射性医薬品を投与する必要がある場合、妊娠の可能性を考慮しなければならない。月経が遅れている女性は、妊娠していないことが証明されるまで妊娠しているとみなす。はっきりしない場合（月経が遅れている、月経周期が不規則である等）は、電離放射線を使用しない他の検査法を検討すべきである。

妊娠

妊婦へのOctreoScanの使用経験はない。

妊婦に放射性核種を用いた検査を実施することは、胎児も被ばくされることを意味する。最大診断用量の220 MBqを投与した時、子宮の吸収線量は8.6 mGyである。この線量では、致死作用、奇形、成長遅延又は機能発達遅滞は予想されない。しかし、癌の誘発又は先天性異常のリスクが高

まる恐れはある。したがって妊娠中は、検査が不可欠で、予想される有益性が母体及び胎児への不利益を上回る場合に限り、検査を行うべきである。

授乳

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドが母乳に移行するかについては不明である。授乳婦に対して放射性医薬品を投与する場合は、母乳に移行する放射能を考慮して、授乳期が終了するまで投与を延期できるか、最適な放射性医薬品が選択されているかを検討すべきである。投与が必須の場合は、授乳は中断し、搾乳した母乳は廃棄しなければならない。

4.7 車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

OctreoScanは、車の運転能力及び機械の操作能力に影響を及ぼさない。

4.8 副作用

OctreoScanの投与に起因する副作用は稀である（1/1000以上～1/100未満）。特異的な症状は認められていない。報告されているのは、血管迷走神経性反応又はアナフィラキシー反応を示唆する症状である。

シンチグラフィの前処置としてオクトレオチド療法を中断すると、重篤な副作用が誘発される恐れがある。通常は、治療開始前に存在していた症状の再発である。

電離放射線による被ばくは、癌又は遺伝的欠損の誘発と関連している。最大推奨用量の220 MBqを投与した場合の実効線量は12 mSvであるため、この様な副作用が生じる可能性は低いと予想される。

4.9 過量投与

製品形態（1回投与用）から、過誤による過量投与の可能性は考えられない。インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドを過量投与した場合には、頻回排尿又は強制的な利尿により膀胱を空にすることで体内からの放射能の排泄を促進し、患者の被ばく線量を低下する必要がある。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：腫瘍の診断用放射性医薬品

ATCコード：V091 B 01

作用機序

OctreoScanは、疾患のために細胞表面のソマトスタチン受容体密度が生理的密度以上に上昇している組織のソマトスタチン受容体（主にサブタイプ2型及び5型）に結合する。疾患が存在していても、受容体密度が上昇していない患者では、シンチグラフィは有用ではない。

カルチノイド腫瘍及び胃腸膵神経内分泌腫瘍は、腫瘍組織内の受容体密度が高い。

薬理作用

薬理試験の実施は限られている。in vitroでの生物活性は、天然ソマトスタチンの生物活性の約30%である。ラットにおけるin vivoでの生物活性は、同量のオクトレオチドの生物活性より低い。ペ

ンテトレオチド20 µgを患者に静脈内投与した時、一部の患者で血清ガストリン値及び血清グルカゴン値が低下したものの、その低下はごくわずかであり、持続時間は24時間未満であった。

5.2 薬物動態学的特性

器官への取り込み

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドは次の臓器に取り込まれる：肝臓（24時間で約2%）及び脾臓（24時間で約2.5%）。甲状腺及び下垂体による取り込みは常に見られるとは限らない。腎臓による取り込みは、進行中の尿中排泄を反映している部分と、遅延した腎排泄を反映している部分とがある。

排泄

受容体に結合しなかったインジウム (^{111}In) ペンテトレオチド及びペプチドに結合していないインジウム (^{111}In) は腎臓を介して速やかに排泄される。静脈内に投与された標識ペンテトレオチドは、約80%が24時間以内に、90%が48時間以内に尿排泄される。腸管機能が正常な患者では、胆嚢を経て糞便に約2%が排泄される。

投与後6時間までに尿中に排泄される放射能の大部分は、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの未変化体である。その後はペプチドに結合していない遊離放射能の排泄率が上昇する。

半減期

インジウム (^{111}In) の半減期は2.83日で、安定カドミウムに崩壊する。

5.3 非臨床安全性データ

安全性に係る非臨床試験では、顕著な所見は認められなかった。ペンテトレオチドのがん原性試験、生殖能に及ぼす影響、胚・胎児毒性試験は実施されていない。

6. 製剤特性

6.1 添加剤

バイアルA

塩酸、注射用水、塩化鉄六水和物 (III)

バイアルB

クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸一水和物、イノシトール、ゲンチジン酸

使用する溶液は保存剤を含まない。

6.2 配合禁忌

第12項に示されている薬剤を除き、他の薬剤と混合してはならない。

6.3 有効期間

OctreoScanのバイアルA及びバイアルBの有効期間は、インジウム (^{111}In) の検定日時の24時間後である。

調製後：6時間。25℃以下で保存する。

6.4 保存に関する注意

25℃以下で保存する。

調製後の保存条件については、第6.3項を参照すること。

放射性医薬品の保存に関しては、放射性物質に関する各地域の規制に従う。

6.5 容器の種類及び内容

両容器はガラス製の10 mLバイアルである（欧州薬局方タイプ I）。ペントトレオチド含有バイアルはブチルゴム栓で施栓されている。塩化インジウム（ ^{111}In ）含有バイアルはテフロン被覆ブチルゴム栓で施栓されている。両バイアルはアルミニウムキャップで密封されている。

OctreoScanは、別々に使用することができない2本のバイアルから成り、うち1本は鉛容器で保護されている。両バイアルは金属製の容器に密封されている。標識に用いるSterican Luer Lock 0.90×70 mm/20G×2 4/5タイプの針が同梱されている。

6.6 廃棄に関する注意事項

放射性医薬品の受領、取り扱い及び投与は、規定を満たした病院環境において、その資格を有する者にのみ許されるべきである。放射性医薬品の受領、保管、使用、移動及び廃棄は、当該地方官庁の法規及び／又は認可に従って行う。

放射性医薬品は、放射線防護及び医薬品としての品質条件を配慮の下、調製しなければならない。適切な無菌措置を講じなければならない。

両バイアルの内容物は、インジウム（ ^{111}In ）ペントトレオチド注射液の調製のみに用いるものであり、調製手順に従うことなく患者に直接投与してはならない。

調製過程においてバイアルの品質が担保できなくなった場合は、使用すべきではない。

投与の際は、製剤の汚染及び施術者への被ばくが最小限となるよう注意する。適切な防護壁の使用が必須である。

放射性医薬品の投与は、外部被ばくや尿、嘔吐物の飛散による汚染により周囲の者にもリスクをもたらす。したがって、各地域の規制に従って放射線防護対策をとる必要がある。

廃棄物の処理法：

未使用のインジウム（ ^{111}In ）又はOctreoScanは、各地域の規制に従い、もはや放射性医薬品とみなされない放射能値に低下するまで減衰させる。その後は通常廃棄物と同様に廃棄できる。凍結乾燥ペントトレオチドを含有する未使用バイアルは、通常の廃棄物として廃棄できる。

未使用製剤及び放射性廃棄物の廃棄は、各地域の規制に従い行う。

7. 製造販売承認取得者

Mallinckrodt UK Commercial Ltd.

154 4500 Parkway

Whiteley

Fareham

Hampshire PO15 7NY

United Kingdom

8. 製造承認番号

PL 41744/0007

9. 最初の承認日／承認更新日

1995年6月22日／2004年12月20日

10. 本文書の改訂日

2013年4月1日

11. 線量

以下の線量は、MIRD法に従い算出されたものである。下記のデータは、2008年のICRP publication 106に示されており、以下に示した推定に基づき算出されている。

ICRP 160に記載されている生物動力学モデルによれば、静脈内投与されたインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドは速やかに肝臓、脾臓、腎臓及び甲状腺に取り込まれ、残りは他の組織に均一に分布する。保持時間の実験値は一元又は二元指数関数モデルによって表すことができる。カルチノイド腫瘍又は消化管内分泌腫瘍の患者から実験的薬物動態データが得られている。これらの器官について発表されているデータから、器官中に存在する腫瘍組織の分布値が推測できる。主排泄経路は腎臓であり、2%未満が便を介して排泄される。24時間で認められた85%という尿中排泄率はモデルに適合している。このモデルでは消化管による低い排泄率は考慮されていないが、その影響は一般に無視できる程度である。

器官	F_s	$T_{1/2}$	a	$\tilde{A}_s/A_0$
肝臓	0.06	2 時間 2.5 日 70 日	0.40 0.30 0.30	2.59 時間
脾臓	0.05	2.5 日	1.00	2.30 時間
腎臓	0.06	2.5 日	1.00	2.76 時間
甲状腺	0.001	2.5 日	1.00	2.76 分
他の器官及び組織	0.829	3 時間 2.5 日	0.90 0.10	6.90 時間
膀胱	1.00			
成人及び15 歳				1.65 時間
10 歳				1.40 時間
5 歳及び1 歳				54.3 分

F_s : 器官又は組織への分布率

$T_{1/2}$: 取り込み又は排泄の生物学的半減期

a : 半減期に従う、 F_s に対する取り込み量又は排泄量の割合。マイナス記号は取り込みを表す。

$\tilde{A}_s/A_0$: 投与放射能に対する器官又は組織への累積放射能

器官	投与単位あたり吸収線量 (mGy/MBq)				
	成人	15歳	10歳	5歳	1歳
副腎	5.8E-02	7.5E-02	1.1E-01	1.7E-01	2.9E-01
膀胱	2.0E-01	2.5E-01	3.7E-01	4.6E-01	5.6E-01
骨表面	2.7E-02	3.3E-02	5.0E-02	7.5E-02	1.4E-01
脳	9.6E-03	1.2E-02	2.0E-02	3.2E-02	5.7E-02
胸部	1.2E-02	1.5E-02	2.3E-02	3.7E-02	6.7E-02
胆嚢	5.2E-02	6.3E-02	9.2E-02	1.4E-01	2.2E-01
消化管					
胃	4.3E-02	5.0E-02	7.7E-02	1.1E-01	1.8E-01
小腸	2.9E-02	3.7E-02	5.9E-02	9.0E-02	1.5E-01
結腸	2.9E-02	3.5E-02	5.5E-02	8.6E-02	1.4E-02
（上行結腸壁）	3.0E-02	3.7E-02	5.8E-02	9.4E-02	1.5E-01
（下行結腸壁）	2.7E-02	3.3E-02	5.2E-02	7.5E-02	1.2E-01
心臓	2.5E-02	3.2E-02	4.8E-02	7.0E-02	1.2E-01
腎臓	4.1E-01	4.9E-01	6.7E-01	9.6E-01	1.6E+00
肝臓	1.0E-01	1.3E-01	2.0E-01	2.7E-01	4.8E-01
肺	2.3E-02	3.0E-02	4.4E-02	6.7E-02	1.2E-01
筋肉	2.0E-02	2.6E-02	3.8E-02	5.6E-02	1.0E-01
食道	1.4E-02	1.8E-02	2.7E-02	4.3E-02	7.7E-02
卵巣	2.7E-02	3.5E-02	5.3E-02	8.0E-02	1.3E-01
膵臓	7.2E-02	8.8E-02	1.3E-01	2.0E-01	3.2E-01
造血骨髓	2.2E-02	2.6E-02	3.9E-02	5.3E-02	8.5E-02
皮膚	1.1E-02	1.3E-02	2.1E-02	3.2E-02	5.9E-02
脾臓	5.7E-01	7.9E-01	1.2E+00	1.8E+00	3.1E+00
精巣	1.7E-02	2.2E-02	3.7E-02	5.4E-02	8.7E-02
胸腺	1.4E-02	1.8E-02	2.7E-02	4.3E-02	7.7E-02
甲状腺	7.6E-02	1.2E-01	1.8E-01	3.7E-01	6.8E-01
子宮	3.9E-02	4.9E-02	7.7E-02	1.1E-01	1.6E-01
他の組織	2.4E-02	3.2E-02	4.9E-02	8.0E-02	1.3E-01
実効線量	5.4E-02	7.1E-02	1.1E-01	1.6E-01	2.6E-01
(mSv/MBq)					

体重約70 kgの成人に最大推奨用量の220 MBqを投与した場合、実効線量は約12 mSvである。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドはソマトスタチン受容体に特異的に結合するため、標的臓器を特定することはできない。220 MBqを投与した場合、典型的な制限臓器である腎臓、肝臓及び脾臓への線量はそれぞれ90 mGy、22 mGy及び125 mGyである。

12. 放射性医薬品の調製方法

目視で劣化が認められる場合には、OctreoScan を使用しないこと。

調製方法：

- バイアルAの内容物（塩化インジウム (^{111}In)）をバイアルB（凍結乾燥ペンテトレオチド）に加え、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドを得る。バイアルからの塩化インジウム (^{111}In)

を分取する際は、必ず同梱のSterican針（0.90×70）を使用する。

2. 調製後、30分間放置する。
3. 容量を増やして注射器で採取しやすくするために、調製した溶液は2～3 mLの0.9%無菌塩化ナトリウム溶液で希釈してもよい。
4. 溶液は無色透明でなければならない。これは、鉛防護壁の鉛ガラス窓越しに確認できる。無色透明ではない場合は破棄する。
5. 少量の溶液（希釈の有無は問わない）を採取し、下記で述べる方法で品質を確認する。
6. 調製溶液は使用可能である。

注：調製の際、凍結乾燥ペントレオチドと共に提供される塩化インジウム（ ^{111}In ）溶液以外は使用しない。調製及び標識後の溶液のpHは、3.8～4.3である。

品質管理法：

ペプチドに結合したインジウム（ ^{111}In ）とペプチドに結合しなかったインジウム（ ^{111}In ）の分析には、シリカゲル含浸ガラスファイバー薄層板を用いる。よく乾燥した長さ10 cm、幅2.5 cmの薄層板の下から2 cmに原線を引き、6 cm及び9cmの所にも印を付ける。調製・標識した溶液5～10 μL を原点にスポットし、塩酸でpH 0.5に調節した0.1 Mクエン酸ナトリウム溶液中で展開させる。2～3分で溶媒先端は9 cmの印まで移動する。薄層板を6 cmの所で切断し、それぞれの切片のカウント数を計測する。ペプチドと結合していないインジウム（ ^{111}In ）は展開溶媒とともに移動する。
必要条件：薄層板の下半分は総放射能の98%以上を含む。

③仏国における添付文書

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 28/05/2014

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OCTREOSCAN, poudre et solution pour injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'Octréoscan est fourni sous forme de deux flacons qui ne peuvent être utilisés séparément.

Contenu du flacon **4920/A**

Chlorure d'indium-111 dans 1,1 mL de solution 122 MBq à la date et à l'heure de calibration

Contenu du flacon **4920/B**

Pentétréotide
10 µg

Après reconstitution et marquage, la solution contient de l'¹¹¹In-pentétréotide.

Caractéristiques physiques de l'¹¹¹In:

L'¹¹¹In est produit dans un cyclotron et se désintègre avec une demi-vie de 2,83 jours pour former du cadmium stable.

Caractéristiques de l'émission:

...Rayonnements γ 172 keV (90 %).

...Rayonnements γ 247 keV (94 %).

...Rayonnements X 23-26 keV.

Pureté radionucléidique: ¹¹¹In ≥ 99 %.

Autres radionucléides émettant des gamma ≤ 0,1 %.

^{114m}In: Max. 500 Bq par MBq d'¹¹¹In à la date et à l'heure de calibration.

Demi-vie de l'^{114m}In: 49,51 jours.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Flacon A: précurseur radiopharmaceutique.

Flacon B: poudre pour solution injectable.

Le flacon A est un flacon de verre protégé par un container de plomb, contenant une solution limpide et incolore.

Le flacon B est un flacon de verre fermé par un bouchon gris en bromobutyl scellé par une capsule d'aluminium et une capsule orange à ouverture flip off. Ce flacon contient un lyophilisat de couleur blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Le pentétréotide ¹¹¹In se lie de manière spécifique aux récepteurs de la somatostatine.

L'Octréoscan est utile dans le diagnostic et pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (G.E.P.) neuro-endocrines et de tumeurs carcinoïdes, en facilitant leur localisation. Les tumeurs n'ayant pas de récepteurs ne sont pas visualisées. Chez certains patients atteints de tumeurs G.E.P. ou de tumeurs carcinoïdes, la densité des récepteurs est insuffisante pour permettre une visualisation avec l'Octréoscan. En particulier, la tumeur n'est pas visualisée chez 50 % environ des patients atteints d'un insulinome.

4.2. Posologie et mode d'administration

Pour la scintigraphie planaire, l'activité à injecter est de 110 MBq en une seule injection intraveineuse. Il est nécessaire d'administrer le produit strictement par voie intraveineuse afin d'éviter une hyperactivité au point d'injection.

Pour la tomoscintigraphie monophotonique, l'activité à injecter dépend de l'équipement dont on dispose. En général, une activité de 110 à 220 MBq administrée en une seule injection intraveineuse est suffisante.

Chez le sujet âgé, il n'est pas nécessaire de modifier l'activité à injecter.

L'expérience est limitée en pédiatrie mais lorsque l'examen est justifié, l'activité administrée doit être une fraction de l'activité de l'adulte calculée en fonction de la masse ou de la surface corporelles. En pratique, on peut suivre les recommandations du Paediatric Task Group de l'European Association of Nuclear Medicine.

3 kg = 0,1	4 kg = 0,14	6 kg = 0,19	8 kg = 0,23	10 kg = 0,27
12 kg = 0,32	14 kg = 0,36	16 kg = 0,40	18 kg = 0,44	20 kg = 0,46
22 kg = 0,50	24 kg = 0,53	26 kg = 0,56	28 kg = 0,58	30 kg = 0,62
32 kg = 0,65	34 kg = 0,68	36 kg = 0,71	38 kg = 0,73	40 kg = 0,76
42 kg = 0,78	44 kg = 0,80	46 kg = 0,82	48 kg = 0,85	50 kg = 0,88
52-54 kg = 0,90	56-58 kg = 0,92	60-62 kg = 0,96	64-66 kg = 0,98	68 kg = 0,99

L'acquisition des images est pratiquée 24 heures environ après l'administration. Si à 24 heures, on ne peut pas différencier l'activité fixée par la tumeur de l'activité présente dans le contenu intestinal, il est nécessaire de répéter la scintigraphie à 48 heures. Dans certains cas, une scintigraphie à 4 heures donne des résultats acceptables.

La rate, le foie, les reins et la vessie sont visualisés chez tous les patients; la thyroïde, l'hypophyse et les intestins sont visibles chez la plupart des patients.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à un excipient.

Aucune contre-indication particulière n'a été mise en évidence.

En cas d'utilisation lors de la grossesse ou de la lactation, [voir rubrique 4.6.](#)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En raison du danger potentiel de l'exposition aux rayonnements ionisants, l'¹¹¹In-pentétréotide ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans, à moins que le bénéfice clinique ne soit jugé supérieur au risque encouru.

Sauf en cas de diarrhée, l'administration d'un laxatif est nécessaire afin de différencier les foyers de fixation pathologiques, intestinaux ou proches de l'intestin, du radio traceur transitant avec le contenu intestinal, donnant une image mobile dans le temps.

L'administration de l'¹¹¹In pentétréotide n'est pas conseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale car la diminution ou l'absence d'excrétion rénale entraîne une augmentation de la dose absorbée (Dose efficace: 0,19 mSv/MBq). Cette administration ne doit être envisagée que lorsque les informations attendues sont jugées supérieures aux risques encourus.

Des scintigraphies interprétables peuvent cependant être obtenues après hémodialyse qui peut réduire au moins partiellement la forte activité du bruit de fond. Avant la dialyse, les images ne sont pas diagnostiques en raison de l'activité se trouvant dans la circulation.

Après dialyse, on a cependant pu observer une captation plus importante qu'à l'ordinaire par le foie, la rate et l'intestin, et une activité circulante qui reste supérieure à la normale.

L'¹¹¹In pentatrétotide non lié aux récepteurs et l'¹¹¹In non lié aux peptides sont rapidement éliminés par le rein. Afin d'augmenter l'excrétion, de réduire le bruit de fond et de diminuer la dose absorbée par les reins et la vessie, le patient doit boire abondamment (au moins 2 litres) durant les 2 ou 3 jours qui suivent l'administration.

Chez le diabétique traité par des doses élevées d'insuline, l'administration de pentatrétotide peut provoquer une hypoglycémie paradoxale due à une inhibition transitoire de la sécrétion de glucagon.

Chez les patients recevant de l'octréotide, il faut envisager d'interrompre ce traitement temporairement afin d'éviter un éventuel blocage des récepteurs de la somatostatine. Cette recommandation n'est donnée que sur des bases empiriques, la nécessité d'une éventuelle interruption n'ayant pas été démontrée. Chez certains patients, l'interruption du traitement est mal supportée et peut entraîner un effet rebond. C'est le cas en particulier des patients atteints d'insulinome chez lesquels une hypoglycémie brutale peut être dangereuse et également des patients présentant un syndrome carcinoïde.

Si le clinicien responsable du suivi thérapeutique du patient considère que l'arrêt de l'octréotide sera bien toléré, la durée recommandée de cette interruption est de 3 jours.

La positivité de la scintigraphie à l'¹¹¹In-pentatrétotide démontre une densité accrue de récepteurs tissulaires de la somatostatine plutôt qu'elle n'affirme une pathologie maligne.

De plus, la fixation n'est pas spécifique des tumeurs G.E.P. ou des tumeurs carcinoïdes.

Lorsque le résultat de la scintigraphie est positif, il peut s'agir d'une autre maladie caractérisée par de fortes concentrations locales de récepteurs de la somatostatine.

L'élévation de la densité des récepteurs de la somatostatine peut être observée dans les pathologies suivantes: tumeurs provenant de tissus dérivés embryologiquement de la crête neurale (paragangliome, carcinome médullaire de la thyroïde, neuroblastome, phéochromocytome), tumeur de l'hypophyse, cancer bronchopulmonaire endocrine à petites cellules, méningiome, cancer du sein et maladie lympho-proliférative (maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkinien).

Il faut également garder à l'esprit la possibilité de fixation dans les zones de concentration lymphocytaire (inflammations subaiguës).

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par rapport au bénéfice attendu. L'activité injectée doit correspondre à la plus faible dose de radiation possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique escomptée.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par des éclaboussures d'urine, de vomissures, etc.. Par conséquent, des mesures de radioprotection doivent être prises conformément aux réglementations nationales.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée jusqu'à ce jour.

4.6. Grossesse et allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ce produit pendant la grossesse.

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une femme en âge de procréer, une grossesse potentielle doit toujours être envisagée. Toute femme ayant un retard de règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, si l'on souhaite obtenir des informations cliniques, il est important que l'exposition aux rayonnements ionisants soit réduite au minimum. D'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants doivent alors être envisagées.

L'administration de radionucléides à une femme enceinte implique l'irradiation du fœtus.

L'administration de la dose diagnostique maximale de 220 MBq à la patiente entraîne une dose à l'utérus de 8,6 mGy. A ce niveau de dose d'irradiation, aucun effet létal et aucune apparition de malformation, de retard de croissance ou de retard d'ordre fonctionnel n'est attendu; cependant, le risque d'induction de cancers ou de déficiences héréditaires peut être augmenté. Par conséquent, l'OctréoScan ne devra pas être administré durant la grossesse à moins que l'examen soit indispensable.

Il n'a pas été étudié si le pentatrétotide d'indium-111 est excrété dans le lait. Avant d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une mère souhaitant poursuivre l'allaitement maternel, il

convient d'estimer si le traitement peut être différé jusqu'à la fin de l'allaitement et si le choix des radiopharmaceutiques est le plus approprié, gardant à l'esprit qu'une fraction de dose est sécrétée dans le lait maternel. Si l'administration est vraiment nécessaire, il faut interrompre l'allaitement et jeter le lait recueilli.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet connu à ce jour sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables imputables à l'administration de l'OctréoScan sont rares ($>1/1000$, $<1/100$). Aucun effet spécifique n'a été rencontré. Les symptômes observés évoquent un syndrome vagal ou une réaction anaphylactique.

L'éventuelle interruption du traitement par l'octréotide avant la scintigraphie peut entraîner des effets secondaires sévères, correspondant généralement à une reprise des symptômes existants avant la mise en route du traitement.

L'exposition aux rayonnements ionisants peut potentiellement induire des cancers ou développer des anomalies héréditaires. Pour la plupart des examens de médecine nucléaire, la dose efficace est inférieure à 20 mSv; cependant, cette valeur peut être dépassée si on injecte une activité plus forte en vue de la réalisation d'une tomographie. La dose efficace chez un adulte de 70 kg dont la fonction rénale est normale est au maximum de 26 mSv. Cette dose plus élevée peut être justifiée dans certaines circonstances.

Ce produit ne contient aucun excipient ayant un effet ou une action reconnue ou qu'il soit important de connaître pour une utilisation sûre et efficace du produit.

4.9. Surdosage

La forme pharmaceutique (monodose) rend improbable un surdosage par inadvertance. Il est cependant toujours possible d'accélérer, par une charge hydrique, l'excrétion rénale de l' ^{111}In pentétréotide lié aux récepteurs et de l' ^{111}In non lié aux peptides.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **produit radiopharmaceutique à usage diagnostique.**

Code ATC: **V091B01.**

Dans les tissus, l'Octréoscan se fixe aux récepteurs de la somatostatine dont la densité à la surface des cellules est supérieure à la densité physiologique, en raison de la maladie.

Chez certains patients, lorsque la maladie n'a pas entraîné d'augmentation de la densité des récepteurs, la scintigraphie est négative.

En cas de tumeurs carcinoïdes ou de tumeurs G.E.P., on observe une forte prévalence de densité élevée de récepteurs dans le tissu tumoral pris dans son ensemble.

Peu d'études ont été réalisées sur les effets pharmacodynamiques du produit. Son activité biologique *in vitro* est égale à 30 % environ de l'activité biologique de la somatostatine naturelle. Son activité biologique *in vivo*, mesurée chez le rat, est inférieure à celle d'une même quantité d'octréotide. L'administration intraveineuse de 20 µg de pentétréotide entraîne chez certains patients une chute très discrète des taux sériques de gastrine et de glucagon pour une durée inférieure à 24 heures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

80% environ du pentétréotide marqué administré par voie intraveineuse est éliminé par voie urinaire en 24 heures et 90% en 48 heures.

L' ^{111}In -pentétréotide est capté par les organes suivants: le foie (environ 2 % en 24 heures) et la rate (environ 2,5 % en 24 heures). La fixation par la thyroïde et l'hypophyse n'est pas constamment observée.

La fixation rénale est le reflet d'une élimination urinaire immédiate et en partie celui d'une excrétion rénale différée.

L'élimination par la vésicule biliaire puis dans les fèces représente environ 2 % de l'activité administrée chez les patients ayant un transit intestinal normal.

Jusqu'à six heures après administration, la radioactivité dans l'urine se retrouve de façon prédominante sous forme d'¹¹¹In-pentétréotide intact. Par la suite, des quantités croissantes de peptides non marqués sont excrétées.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les tests de sécurité pré cliniques n'ont pas révélé d'effets notables. Il n'a pas été réalisé d'études sur l'effet carcinogène du pentétréotide, ni sur son influence sur la fertilité, ou la toxicité embryonnaire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Flacon 4920/A: acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables, chlorure ferrique hexahydraté.

Flacon 4920/B: citrate de sodium dihydraté, acide citrique monohydraté, inositol, acide gentisique.

Après reconstitution et marquage, le pH de la solution aqueuse est compris entre 3,8 et 4,3.

La solution prête à l'emploi ne contient pas de conservateur.

6.2. Incompatibilités

Aucune connue à ce jour.

Après reconstitution et marquage, l'Octréoscan peut être dilué avec une solution de chlorure de sodium stérile à 0,9 %. Ne pas mélanger la solution injectable à une autre solution pour éviter tout risque d'incompatibilité.

6.3. Durée de conservation

Le flacon A et par conséquent le flacon B d'Octréoscan sont périmés 24 heures après la date et l'heure de calibration de l'¹¹¹In.

La date et l'heure de calibration et la date et l'heure de péremption figurent sur l'étiquette de l'emballage protecteur (récipient fermé hermétiquement) et apparaissent sur les documents qui accompagnent chaque envoi.

La solution doit être utilisée dans les 6 heures suivant sa reconstitution et son marquage.

6.4. Précautions particulières de conservation

Les flacons A et B doivent être conservés à une température ne dépassant pas 25°C.

Le stockage doit être conforme à la réglementation nationale en vigueur pour le matériel radioactif.

La solution injectable prête à l'emploi doit être conservée à une température ne dépassant pas 25°C durant la durée de stabilité indiquée.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les deux récipients sont des flacons de verre de 10 mL (type I de la Pharmacopée Européenne). Le flacon contenant le pentétréotide est fermé par un bouchon en bromobutyl. Le flacon contenant le chlorure d'indium-111 est fermé par un bouchon en bromobutyl recouvert de téflon. Les deux flacons sont scellés par une capsule d'aluminium.

L'Octréoscan est fourni sous forme de deux flacons séparés dont l'un est entouré d'une protection en plomb. Les deux flacons sont placés dans une boîte métallique hermétiquement dose.

Une aiguille de type Stérican Luer Lock 0,90 x 70 mm /20G x 2 4/5 est jointe et doit être utilisée pour le marquage.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

COVIDIEN IMAGING FRANCE
2 RUE DENIS DIDEROT
LA CLEF DE SAINT PIERRE
78990 ELANCOURT

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

...558 677-2: 1,1 mL de solution pour marquage en flacon (verre) + 18 mg de poudre en flacon (verre).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Les données sur la dose absorbée qui sont présentées dans les tableaux ci-dessous, ont été établies à partir de la publication n° 80 (1999) de la CIPR (Commission Internationale pour la Protection Radiologique).

Selon le modèle cinétique décrit dans la CIPR 80, l'¹¹¹In-pentétréotide administré par voie intraveineuse est rapidement capté par le foie, la rate, les reins et la thyroïde tandis que le reste du produit est distribué de façon homogène au niveau des autres tissus. Les valeurs expérimentales de temps de rétention sont bien décrites par des modèles mono ou bi exponentiels. Les données cinétiques expérimentales sont issues de patients atteints de tumeurs carcinoïdes ou de tumeurs endocrines du tractus digestifs. Les valeurs de distribution du tissu tumoral présent dans un organe donné peuvent être déduites des données publiées pour ces organes.

La voie d'élimination principale est la voie urinaire et moins de 2 % du produit est éliminé par les fèces. Un taux d'excrétion urinaire de 85 % observé à 24 heures est en adéquation avec le modèle décrit. Le faible niveau d'excrétion par le tractus digestif n'est pas pris en compte dans le modèle retenu, sa contribution demeurant généralement négligeable.

Organes(s)	Fs	T½	A	As/Ao
Foie	0,06	2 h 2,5 j 70 j	0,40 0,30 0,30	2,59 h
Rate	0,05	2,5 j	1,00	2,30 h
Reins	0,06	70 j	1,00	2,76 h
Thyroïde	0,001	2,5 j	1,00	2,76 min
Autres organes et tissus	0,829	3 h 2,5 j	0,90 0,10	6,90 h
Vessie	1,00			
Adultes et enfants > 15 ans				1,65 h
Enfants de 10 ans				1,40h
Enfants entre 1 et 5 ans				54,3 min

Fs: Fraction distribuée à l'organe ou au tissu.

T½: Demi-vie biologique de captation ou d'élimination.

a: Fraction de Fs fixée ou éliminée selon la demi-vie correspondante. Un signe moins signifie fixation.

As/Ao: Activité cumulée dans l'organe ou le tissu par unité d'activité administrée.

Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Glandes surrénales	5.8E-02	7.5E-02	1.2E-01	1.7E-01	3.0E-01
Vessie	2.0E-01	2.5E-01	3.1E-01	4.6E-01	8.2E-01
Surfaces osseuses	2.7E-02	3.4E-02	5.0E-02	7.6E-02	1.5E-01
Cerveau	9.6E-03	1.2E-02	2.0E-02	3.3E-02	5.8E-02
Seins	1.2E-02	1.5E-02	2.3E-02	3.7E-02	6.8E-02
Vésicule biliaire	5.2E-02	6.3E-02	9.2E-02	1.4E-01	2.2E-01
Tractus digestif					
Estomac	4.3E-02	5.0E-02	7.8E-02	1.1E-01	1.8E-01
Intestin grêle	2.9E-02	3.8E-02	5.9E-02	9.1E-02	1.6E-01
Côlon	2.9E-02	3.6E-02	5.5E-02	8.9E-02	1.5E-02
(Paroï du côlon asc.	3.0E-02	3.7E-02	5.8E-02	9.4E-02	1.6E-01)
(Paroï du côlon desc.	2.7E-02	3.4E-02	5.0E-02	7.6E-02	1.3E-01)
Cœur	2.5E-02	3.2E-02	4.9E-02	7.1E-02	1.3E-01
Reins	4.1E-01	4.9E-01	6.7E-01	9.6E-01	1.6E+00
Foie	1.0E-01	1.3E-01	2.0E-01	2.7E-01	4.8E-01
Poumons	2.3E-02	3.0E-02	4.4E-02	6.8E-02	1.2E-01
Muscles	2.0E-02	2.6E-02	3.8E-02	5.7E-02	1.1E-01
Œsophage	1.4E-02	1.9E-02	2.8E-02	4.4E-02	7.8E-02
Ovaires	2.7E-02	3.5E-02	5.1E-02	8.1E-02	1.4E-01
Pancréas	7.2E-02	8.8E-02	1.3E-01	2.0E-01	3.2E-01
Mœlle hématopoïétique	2.2E-02	2.7E-02	3.9E-02	5.3E-02	8.7E-02
Peau	1.1E-02	1.3E-02	2.1E-02	3.3E-02	6.2E-02
Rate	5.7E-01	7.9E-01	1.2E+00	1.8E+00	3.1E+00
Testicules	1.7E-02	2.3E-02	3.5E-02	5.5E-02	1.0E-01
Thymus	1.4E-02	1.9E-02	2.8E-02	4.4E-02	7.8E-02
Thyroïde	7.6E-02	1.2E-01	1.8E-01	3.7E-01	6.9E-01
Utérus	3.9E-02	4.9E-02	7.1E-02	1.1E-01	1.9E-01
Autres tissus	2.3E-02	2.8E-02	4.2E-02	6.3E-02	1.1E-01
Dose Efficace (mSv/MBq)	5.4E-02	7.1E-02	1.0E-01	1.6E-01	2.8E-01

Lors de l'administration d'une activité de 220 MBq (posologie maximale), la dose efficace est de 12 mSv (pour un adulte de 70 kg).

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être manipulés que par un personnel qualifié dûment autorisé ayant reçu l'autorisation d'utilisation et de manipulation des radionucléides.

Ce radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par les personnes autorisées, dans un environnement hospitalier autorisé. Sa réception, sa détention, son utilisation, son transport et sa destruction sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations des organismes locaux compétents.

Les radiopharmaceutiques doivent être préparés de façon à satisfaire à la fois aux exigences de sécurité de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Des précautions particulières doivent être prises, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication des produits pharmaceutiques.

Mode de marquage

1. Ajouter le contenu du flacon A (chlorure d' ^{111}In) au flacon B (pentétréotide lyophilisé). Pour prélever le chlorure d'indium du flacon, il est nécessaire d'utiliser impérativement l'aiguille Stérican (0,90 x70) fournie dans la trousse.
2. Lorsque les deux produits sont mélangés, une période d'incubation de 30 minutes doit être observée.
3. Ensuite, on peut diluer la préparation avec 2 à 3 ml de chlorure de sodium stérile à 0,9 % afin d'obtenir un volume plus important et plus facile à prélever dans une seringue.
4. La solution doit être limpide et incolore; ceci est à contrôler.
5. On peut soustraire sur ce volume un faible échantillon destiné au contrôle de qualité décrit au paragraphe suivant.
6. La solution est prête pour l'emploi.

N.B.: POUR LA RECONSTITUTION, NE PAS UTILISER UNE AUTRE SOLUTION DE CHLORURE D'INDIUM-111 QUE CELLE FOURNIE DANS LA TROUSSE AVEC LE PENTETREOTIDE LYOPHILISE.

Mode de contrôle qualité

L'indium-111 lié à des peptides et à des composants non peptidiques peut être analysé par chromatographie couche mince (CCM) sur fibre de verre imprégnée de silicagel (ITLC SG GELMAN).

Préparer une bande parfaitement sèche, de 10 cm de long et de 2,5 cm de large environ.

Marquer une ligne de départ à 2 cm, et d'autres marques à 6 cm et 9 cm de la base de la bande. Déposer 5 à 10 μL de la solution reconstituée et marquée. Laisser développer dans une solution de citrate de sodium 0,1 M préparée extemporanément, ajustée à pH=5 à l'aide d'acide chlorhydrique. Le front du solvant migre de 9 cm en 2 à 3 minutes.

Couper la bande (sur la marque 6 cm) et mesurer le taux de comptage des deux moitiés.

L' ^{111}In non lié aux peptides migre avec le front du solvant.

Condition requise: la partie inférieure du chromatogramme doit contenir au moins 98 % de la radioactivité totale.

Mode de destruction des déchets

L' ^{111}In et l'Octréoscan marqué non utilisé doivent être stockés pour décroissance jusqu'à un niveau d'activité tel que, selon les réglementations nationales, les produits ne soient plus considérés comme radioactifs. Ils peuvent alors être éliminés avec les déchets ordinaires.

Les flacons de pentétréotide lyophilisé non marqué peuvent être considérés comme des déchets ordinaires.

L'élimination des déchets radioactifs doit se faire en accord avec les réglementations nationales et internationales.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du code de la Santé Publique.

製品概要

ANSM-改訂日：2014年5月28日

1. 医薬品の名称

OCTREOSCAN、注射用粉末及び溶液

2. 定性的及び定量的組成

本剤は2本のバイアルとして販売される。この2本を分けて使用することはできない。

バイアル**4920/A**の内容

塩化インジウム (^{111}In) 溶液1.1 mL：検定日時において122 MBq

バイアル**4920/B**の内容

ペンテトレオチド：10 µg

調製及び標識後、溶液はインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドを含有する。

インジウム (^{111}In) の物理的特性：

インジウム (^{111}In) はサイクロトロンで製造され、半減期2.83日で崩壊して安定カドミウムを形成する。

放出特性：

- ・ γ 線172 keV (90%)
- ・ γ 線247 keV (94%)
- ・ X線23～26 keV

放射性核種の純度：

インジウム (^{111}In)、99%以上

γ 線を放出する他の放射性核種、0.1%以下

インジウム ($^{114\text{m}}\text{In}$)：検定日時においてインジウム (^{111}In) 1 MBqあたり最大500 Bq

インジウム ($^{114\text{m}}\text{In}$) の半減期：49.51日

添加剤については第6.1項を参照すること。

3. 剤形

バイアルA：放射性医薬品前駆体

バイアルB：注射液用粉末

バイアルAは鉛製容器で保護されたガラスバイアルであり、無色澄明の溶液が入っている。

バイアルBは、灰色ブロムブチル栓で施栓され、アルミニウムキャップ及びフリップオフ橙色キャップによって密閉されているバイアルである。このバイアルには白色の凍結乾燥物が入っている。

4. 臨床データ

4.1 効能・効果

本剤は診断用である。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドはソマトスタチン受容体に特異的に結合する。

オクトレオスキャンは、胃腸及び膵臓（GEP）の神経内分泌腫瘍、及びカルチノイド腫瘍の診断及び治療に使用され、それらの位置の特定を容易にする。受容体を有しない腫瘍は画像化されない。

胃腸及び膵臓の腫瘍及びカルチノイド腫瘍の患者では受容体の密度が不十分であるためオクトレ

オスキャンによって画像化することができない。特に、インスリノーマ患者の約50%では腫瘍を画像化できない。

4.2 用量・用法

プラナーシンチグラフィの用量は110 MBqであり、静脈内に単回投与する。注射部位の過敏反応を避けるために、静脈内に厳密に投与する必要がある。SPECT撮像の用量は使用する撮像装置によって異なる。一般的に、静脈内への単回投与量として110～220 MBqで十分である。

高齢患者に対する特別な用量設定は不要である。

小児に対する使用経験は限られているが、検査の実施が妥当である場合、小児に対する投与放射線量は体重又は体表面積に基づいて成人に対する投与放射線量から算出する。現場では、欧州核医学会の小児作業班の勧告に従うことができる。

3 kg = 0.1	4 kg = 0.14	6 kg = 0.19	8 kg = 0.23	10 kg = 0.27
12 kg = 0.32	14 kg = 0.36	16 kg = 0.40	18 kg = 0.44	20 kg = 0.46
22 kg = 0.50	24 kg = 0.53	26 kg = 0.56	28 kg = 0.58	30 kg = 0.62
32 kg = 0.65	34 kg = 0.68	36 kg = 0.71	38 kg = 0.73	40 kg = 0.76
42 kg = 0.78	44 kg = 0.80	46 kg = 0.82	48 kg = 0.85	50 kg = 0.88
52～54 kg = 0.90	56～58 kg = 0.92	60～62 kg = 0.96	64～66 kg = 0.98	68 kg = 0.99

撮像は投与後約24時間実施する。24時間後の時点で、腫瘍への集積であるか腸管内容物への集積であるかを区別できない場合には、48時間後に再度シンチグラフィを実施すべきである。症例によっては、4時間後のシンチグラフィでも妥当な結果が得られることがある。

脾臓、肝臓、腎臓及び膀胱はすべての患者で視覚化され、甲状腺、下垂体及び腸はほとんどの患者で描出される。

4.3 禁忌

有効成分又は添加剤に対する過敏症。

特殊な禁忌は認められていない。

妊婦又は授乳婦における使用については第4.6項を参照すること。

4.4 警告及び使用上の注意

電離放射線への曝露の危険性があるため、18歳未満の患者では、インジウム (^{111}In) は臨床上のベネフィットが起り得るリスクを上回る場合でなければ使用すべきではない。

腸管内容物とともに通過して画像を不安定にする放射性トレーサーと腸管又は腸管付近の病的取り込み部位を識別するため、緩下剤が必要となる（下痢の場合を除く）。

腎排泄機能の低下又は消失によって被曝量が増加するため、インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドの投与は腎機能不全の患者では奨められない（実効線量：0.19 mSv/MBq）。腎機能不全患者への投与は、想定される情報が起りうるリスクを上回る場合のみ考慮しなければならない。

ただし、血液透析を実施した後に部分的にであってもバックグラウンドノイズを抑制できれば、解釈可能なシンチグラフィを得ることができる。透析前では血液中に放射線が存在するため画像は診断不可能である。透析後では肝臓、脾臓、腸管における取り込み量は通常より高く、血液中放射線量は正常値より高い。

受容体と結合していないインジウム (^{111}In) ペンテトレオチド及びペプチドと結合していないインジウム (^{111}In) は腎臓より速やかに排泄される。排泄の促進、バックグラウンドノイズの抑制、腎臓及び膀胱による放射線吸収量の減少のため、患者は投与後の2～3日間、多量（少なくとも2L）の水を飲まなければならない。

高用量インスリンが投与されている糖尿病患者ではペンテトレオチド投与によって一過性のグルカゴン分泌抑制に起因する奇異性低血糖が誘発されることがある。

オクトレオチドが投与されている患者では、ソマトスタチン受容体が阻害されないよう、一時的にオクトレオチドの投与中断を考慮する必要がある。この勧告は経験的根拠に基づいており、中断の必要性は証明されていない。一部の患者では、この投与中断は許容しがたく、リバウンド現象を招くことがある。これは特に突然の低血糖により危険な状態に陥る可能性のあるインスリンoma患者やカルチノイド症候群の患者に当てはまる。

患者の治療追跡を担当する臨床医がオクトレオチド中断の忍容性は良好であると判断した場合、中断期間は3日間が推奨される。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドによるシンチグラフィ陽性は、悪性病変を裏付けるというよりむしろ組織におけるソマトスタチン受容体密度の上昇を示す。さらに、結合は胃腸及び脾臓の腫瘍あるいはカルチノイド腫瘍に特異的ではない。シンチグラフィの結果が陽性であれば、高濃度の局所ソマトスタチン受容体を特徴とする他の疾患である可能性がある。

次に示す疾患でソマトスタチン受容体密度上昇が見られることがある：神経堤由来の組織に発現した腫瘍（傍神経節腫、甲状腺髄様癌、神経芽腫、褐色細胞腫）、下垂体腫瘍、小細胞気管支肺内分泌癌、髄膜腫、乳癌及び増殖性リンパ悪性疾患（ホジキン病、非ホジキンリンパ腫）。

また、リンパ細胞濃縮部位（亜急性炎症部位）における取り込みの可能性も留意する必要がある。すべての患者で電離放射線による曝露は想定されるベネフィットと比較して妥当なものでなければならない。投与放射エネルギーは、得られると予想される診断情報に応じて、できる限り低い線量でなければならない。

外部照射、あるいは尿、嘔吐物が飛び散ることによる汚染を考えると、放射性医薬品の投与は患者周辺にもリスクを生じる。したがって、国内規則に従って放射線防護対策をとる必要がある。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

これまでのところ薬物相互作用は報告されていない。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊娠期間中における本剤の使用に関するデータはない。

妊娠可能年齢の女性に放射性医薬品を投与する必要がある場合、常に妊娠の可能性を考慮しなければならない。月経が遅れている女性は、妊娠していないことが証明されるまで、妊娠しているとみなす。はっきりしない場合、臨床情報を得たいのであれば、電離放射線による曝露を最低限にすることが重要である。電離放射線を使用しない他の方法を考慮しなければならない。

妊婦に放射性核種を投与すると胎児も照射される。220 MBqの最大診断線量を患者に投与すると子宮の線量は8.6 mGyになる。この照射線量では、致死作用、奇形、成長遅延又は機能発達遅滞は考えられない。しかし、癌の誘発又は先天性異常のリスクが高まる恐れがある。したがって、妊娠中は検査が不可欠である場合のみ、本剤を投与すること。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドが母乳に移行するかどうか検討されていない。授乳の継続

を希望する母親に放射性医薬品を投与する場合、授乳終了まで投与を延期できるか、及び母乳に移行する線量を考慮して最適な放射性医薬品が選択されているかどうかを投与前に検討することが望ましい。投与が本当に必要である場合は、授乳を中止し、母乳は捨てなければならない。

4.7 車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響

これまでのところ、車の運転能力及び機械の操作能力に対する影響は知られていない。

4.8 副作用

本剤投与に起因する副作用は稀である(1/1000以上～1/100未満)。特異的作用は認められていない。認められた症状としては血管迷走神経性反応又はアナフィラキシー反応がある。

シンチグラフィ前にオクトレオチド投与を中断すると重度の有害作用が誘発されることがある。これら有害作用はたいてい治療開始前に存在した症状の再発である。

電離放射線による曝露は癌又は遺伝的欠陥を誘発する可能性がある。ほとんどの核医学検査で、実効線量は20 mSv未満である。しかし、断層撮影を実施するために高い放射能を注射した場合は、この値を超えることがある。腎機能が正常な70 kgの成人における実効線量は26 mSv以下である。この高い線量は特定の状況で妥当とされることがある。

本剤は、既知の影響又は作用、あるいは製品を安全かつ有効に使用するために知ることが重要な影響又は作用を有する添加剤を含有していない。

4.9 過量投与

剤形(1回投与用)から、過誤による過量投与の可能性は低い。しかし、水分負荷によって、受容体と結合しているインジウム(^{111}In) ペンテトレオチド及びペプチドと結合していないインジウム(^{111}In)の腎排泄を促進するのは常に可能である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：診断用放射性医薬品

ATCコード：V091B01

組織内で本剤はソマトスタチン受容体に結合する。この受容体の細胞表面における密度は疾患の場合に生理的密度より高くなる。特定の患者では疾患によって受容体密度が上昇せず、シンチグラフィが陰性になる。

カルチノイド腫瘍や胃腸及び膵臓の腫瘍の場合、組織腫瘍全体の受容体密度が高い。

本薬の薬力学的作用に関する試験はほとんど実施されていない。そのin vitro生物学的活性は天然ソマトスタチンの生物学的活性の約30%である。そのin vivo生物学的活性は、ラットで測定すると、同量のオクトレオチドの活性より低い。特定の患者では、ペンテトレオチド20 µgの静脈内投与によってガストリン及びグルカゴンの血清中濃度がわずかに低下し、その持続時間は24時間未満である。

5.2 薬物動態学的特性

静脈内経路で投与した標識ペンテトレオチドの約80%が24時間以内に、90%が48時間以内に尿経路で排泄される。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドは次に示す器官に取り込まれる：肝臓（24時間で約2%）及び脾臓（24時間で約2.5%）。甲状腺及び下垂体による取り込みは常に見られるとは限らない。腎臓での取り込みは即時の尿中排泄、また、部分的に緩徐な腎排泄となって現れる。腸管通過が正常な患者では胆嚢とその後の糞便を介する排泄は投与放射能の約2%に相当する。尿中放射能は、投与6時間後まで主にインジウム (^{111}In) ペンテトレオチド未変化体の形で存在し、その後、非標識ペプチドの排泄量が増加する。

5.3 非臨床安全性データ

非臨床安全性試験では顕著な作用は認められなかった。ペンテトレオチドのがん原性、受胎能に対する影響、あるいは胚・胎児毒性に関する試験は実施されていない。

6. 製剤学的データ

6.1 添加剤のリスト

バイアル4920/A：塩酸、注射用水、塩化鉄六水和物（III）

バイアル4920/B：クエン酸ナトリウム二水和物、クエン酸一水和物、イノシトール、ゲンチジン酸

再溶解及び標識後の水溶液のpHは3.8～4.3である。溶液は用時調製とし保存剤を含有しない。

6.2 配合禁忌

現時点では認められていない。

本剤は調製及び標識後に無菌0.9%塩化ナトリウム溶液で希釈できる。配合に関するリスクを避けるため、注射液は他の溶液と混合してはならない。

6.3 保存期間

本剤のバイアルA及びバイアルBの有効期限は、インジウム (^{111}In) の検定日時後24時間である。校正日時及び有効期限は、保護包装（密閉容器）のラベル及び各包装に添付されている文書に記載されている。

溶液は再溶解及び標識後6時間以内に使用しなければならない。

6.4 保存に関する注意

バイアルA及びBは25℃以下で保存しなければならない。

保存は放射性物質に関する現行の国内規則に従わなければならない。

注射液は即時使用用である。上記安定期間中に25℃以下で保存しなければならない。

6.5 容器の種類及び内容

2つの容器はガラス製10 mLバイアルである（欧州薬局方タイプ I）。ペンテトレオチドを入れたバイアルはブロモブチル栓で施栓されている。塩化インジウム (^{111}In) を入れたバイアルはテフロン被覆ブロモブチル栓で施栓されている。

この2本のバイアルはアルミニウムキャップで密封されている。

本剤は、2本のバイアルとして販売され、うち1本は鉛によって保護されている。

この2本のバイアルは密閉された金属製の箱に入っている。

Stericanルアーロック0.90×70 mm/20G×2 4/5タイプの注射針を接続し、標識に使用する。

6.6 使用法、取扱いに関する説明

放射性医薬品は、放射性核種の使用及び取扱い許可を得ている有資格者のみが取り扱うことができる。

7. 製造販売承認取得者

COVIDIEN IMAGING FRANCE
2 RUE DENIS DIDEROT
LA CLEF DE SAINT PIERRE
78990 ELANCOURT

8. 製品形態及び管理識別番号

…558 677-2：標識用溶液1.1 mL入りバイアル（ガラス）＋ 粉末18 mg入りバイアル（ガラス）

9. 最初の承認日/承認更新日

[承認取得者により記載される]

10. 本文書改訂日

[承認取得者により記載される]

11. 線量

ICRP（国際放射線防護委員会）のpublication No.80（1999）から得た吸収線量に関するデータを下表に示す。

ICRP 80に記載されている薬物動態モデルによれば、静脈内経路で投与されたインジウム（ ^{111}In ）ペンテトレオチドは速やかに肝臓、脾臓、腎臓及び甲状腺によって取り込まれ、残りは他の組織に均一に分布する。保持時間の実験値は一元又は二元指数関数モデルによって表すことができる。カルチノイド腫瘍又は消化管内分泌腫瘍の患者から実験的薬物動態データが得られている。これらの器官について発表されているデータから、器官中に存在する腫瘍組織の分布値が推測できる。主排泄経路は尿であり、2%未満が便を介して排泄される。24時間で認められた85%という尿中排泄率は発表されたモデルに適合している。このモデルでは消化管による低い排泄率は考慮されていないが、その影響は一般に無視できる程度である。

器官	Fs	T _{1/2}	A	As/Ao
肝臓	0.06	2時間 2.5日 70日	0.40 0.30 0.30	2.59時間
脾臓	0.05	2.5日	1.00	2.30時間
腎臓	0.06	2.5日	1.00	2.76時間
甲状腺	0.001	2.5日	1.00	2.76分
他の器官及び組織	0.829	3時間 2.5日	0.90 0.10	6.90時間
膀胱	1.00			
成人及び15歳以上の小児				1.65時間
10歳以上の小児				1.40時間
1歳～5歳の小児				54.3分

Fs：器官又は組織への分布率

T_{1/2}：取り込み又は排泄の生物学的半減期

a：半減期に従う、Fsに対する取り込み量又は排泄量の割合。マイナス記号は取り込みを表す。

As/Ao：投与放射能に対する器官又は組織における累積放射能

投与単位あたりの吸収線量 (mGy/MBq)

器官	成人	15歳	10歳	5歳	1歳
副腎腺	5.8E-02	7.5E-02	1.2E-01	1.7E-01	3.0E-01
膀胱	2.0E-01	2.5E-01	3.1E-01	4.6E-01	8.2E-01
骨表面	2.7E-02	3.4E-02	5.0E-02	7.6E-02	1.5E-01
脳	9.6E-03	1.2E-02	2.0E-02	3.3E-02	5.8E-02
乳房	1.2E-02	1.5E-02	2.3E-02	3.7E-02	6.8E-02
胆嚢	5.2E-02	6.3E-02	9.2E-02	1.4E-01	2.2E-01
消化管					
胃	4.3E-02	5.0E-02	7.8E-02	1.1E-01	1.8E-01
小腸	2.9E-02	3.8E-02	5.9E-02	9.1E-02	1.6E-01
結腸	2.9E-02	3.6E-02	5.5E-02	8.9E-02	1.5E-02
(上行結腸壁)	3.0E-02	3.7E-02	5.8E-02	9.4E-02	1.6E-01)
(下行結腸壁)	2.7E-02	3.4E-02	5.0E-02	7.6E-02	1.3E-01)
心臓	2.5E-02	3.2E-02	4.9E-02	7.1E-02	1.3E-01
腎臓	4.1E-01	4.9E-01	6.7E-01	9.6E-01	1.6E+00
肝臓	1.0E-01	1.3E-01	2.0E-01	2.7E-01	4.8E-01
肺	2.3E-02	3.0E-02	4.4E-02	6.8E-02	1.2E-01
筋肉	2.0E-02	2.6E-02	3.8E-02	5.7E-02	1.1E-01
食道	1.4E-02	1.9E-02	2.8E-02	4.4E-02	7.8E-02
卵巣	2.7E-02	3.5E-02	5.1E-02	8.1E-02	1.4E-01
膵臓	7.2E-02	8.8E-02	1.3E-01	2.0E-01	3.2E-01
造血骨髄	2.2E-02	2.7E-02	3.9E-02	5.3E-02	8.7E-02
皮膚	1.1E-02	1.3E-02	2.1E-02	3.3E-02	6.2E-02
脾臓	5.7E-01	7.9E-01	1.2E+00	1.8E+00	3.1E+00
精巣	1.7E-02	2.3E-02	3.5E-02	5.5E-02	1.0E-01
胸腺	1.4E-02	1.9E-02	2.8E-02	4.4E-02	7.8E-02
甲状腺	7.6E-02	1.2E-01	1.8E-01	3.7E-01	6.9E-01
子宮	3.9E-02	4.9E-02	7.1E-02	1.1E-01	1.9E-01
他の組織	2.3E-02	2.8E-02	4.2E-02	6.3E-02	1.1E-01
実効線量 (mSv/MBq)	5.4E-02	7.1E-02	1.0E-01	1.6E-01	2.8E-01

投与放射エネルギーが220 MBq (最大用量) の場合、実効線量は12 mSv (70 kgの成人) である。

12. 放射性医薬品の調製方法

この放射性医薬品は、許可された者のみが許可された病院環境において受領、使用及び投与できる。その受領、保存、使用、移動、及び廃棄は、規則又は地域所轄機関の承認の対象となる。放射性医薬品は、放射能防護及び医薬品品質に関する要求事項を満たす方法で調製しなければならない。医薬品適正製造基準に従って予防策をとらなければならない。

標識方法

1. バイアルAの内容（塩化インジウム (^{111}In)）をバイアルB（凍結乾燥ペントレオチド）に加える。バイアルからの塩化インジウムを採取する際には、必ずケースに収められているSterican針（0.90×70）を使用する。
2. 2つの製剤を混合する際には、30分のインキュベーション時間を守らなければならない。
3. 容量を増やして注射器に採取しやすくするため、調製物を2～3 mLの0.9%無菌塩化ナトリウム溶液で希釈してもよい。
4. 溶液は無色透明でなければならない。無色透明かどうかを確認する。
5. 次節で述べる品質管理のため、この容量から少量を採取できる。
6. 溶液は即時使用すること。

注：再溶解には、ペントレオチド凍結乾燥物と共に提供されるケース中の塩化インジウム (^{111}In) 溶液のみを使用する。

品質管理法

ペプチド及び非ペプチド成分と結合したインジウム (^{111}In) は、シリカゲルガラスファイバー板による薄層クロマトグラフィによって分析できる（ITLC SG GELMAN）。

長さ10 cm、幅約2.5 cmの完全に乾燥した小片を用意する。小片基部から2 cmに線を描き、6 cm及び9 cmに他の印をつける。再溶解・標識した溶液5～10 µLを塗布する。用時調製し、塩酸でpH = 0.5に調節した0.1Mクエン酸ナトリウム溶液中で展開させる。溶媒フロントは2～3分で9 cm移動する。小片を切断し（6 cm目印）、2つの1/2片のカウントの割合を測定する。ペプチドと結合していないインジウム (^{111}In) は溶媒フロントとともに移動する。

必要条件：クロマトグラム下部は少なくとも98%の総放射能を含む。

廃棄物の処理法

使用しなかったインジウム (^{111}In) 及び標識した本剤は、国内規則に従い放射性医薬品とみなされない放射能値に低下するまで減衰させる。その後は通常廃棄物と同様に廃棄できる。

標識していないペントレオチド凍結乾燥物のバイアルは通常廃棄物とみなすことができる。

放射性廃棄物の廃棄は国内及び国際規則に従って行わなければならない。

処方・調剤条件

リスト I。

病院用医薬品。

放射性医薬品は有資格者のみが使用しなければならない。放射性医薬品は公衆衛生法R1333-24条に定められた承認を得た医師のみに販売できる。

④独国における添付文書

GEBRAUCHSINFORMATION UND FACHINFORMATION

OctreoScan®

Zusammensetzung

OctreoScan® wird in Form von zwei nicht separat verwendbaren Fläschchen geliefert.

Arzneilich wirksame Bestandteile

Fläschchen **4920/A** mit 1,1 ml Lösung enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil [¹¹¹In]Indium als Indium(III)-chlorid 15×10^{-6} mg entsprechend 122 MBq am Aktivitätsreferenzzeitpunkt.

Fläschchen **4920/B** mit 18 mg Trockensubstanz enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil 10 µg Pentetreotid.

Sonstige Bestandteile

Fläschchen **4920/A**: Salzsäure und Eisen(III)-chlorid 6H₂O

Fläschchen **4920/B**: Natriumcitrat 2H₂O, Citronensäure-Monohydrat, myo-Inositol und Gentisinsäure.

Nach dem Ansetzen und der Markierung enthält die Lösung [¹¹¹In]Indium-Pentetreotid.

Physikalische Eigenschaften

[¹¹¹In]Indium ist ein Zyklotronprodukt und zerfällt mit einer Halbwertszeit von 2,83 Tagen zu stabilem Cadmium unter Emission von Gammastrahlung mit Energien von 172 keV (90%) und 247 keV (94%) und Röntgenstrahlung mit einer Energie von 23-26 keV. Die Halbwertszeit des als Verunreinigung anfallenden [^{114m}In]Indium beträgt 49,51 Tage. Die maximal zulässige Menge beträgt 0,1% zum Zeitpunkt des Verfallsdatums.

Darreichungsform und Inhalt

Packung mit zwei Durchstechfläschchen;
Fläschchen A: Radioaktive Lösung.
Fläschchen B: Trockensubstanz.

Radioaktives Diagnostikum, zur Markierung aufzubereiten.

Mallinckrodt Medical B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Niederlande

Hersteller:

Mallinckrodt Medical B.V.
Westerduinweg 3
P.O. Box 3
1755 ZG, Petten (Niederlande)
Tel: (31) 2246 7979

Anwendungsgebiete

[¹¹¹In]Indium-Pentetreotid bindet sich spezifisch an Somatostatin-Rezeptoren. Bei gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen (GEP) Tumoren und Karzinoiden, die einen Rezeptorbesatz aufweisen, kann im Rahmen der Diagnostik und Therapieplanung eine Rezeptorszintigraphie mit OctreoScan[®] durchgeführt werden, um zusätzliche Informationen über die Lokalisation der Tumoren zu erhalten. Tumore ohne Rezeptorbesatz sind nicht diagnostizierbar. Bei einigen Patienten mit GEP-Tumoren oder Karzinoiden ist die Rezeptordichte so gering, daß eine Darstellung mittels OctreoScan[®] nicht möglich ist. Insbesondere bei Patienten mit Insulinomen werden die Tumoren in 50% der Fälle nicht gesehen.

Gegenanzeigen

Bisher wurden keine spezifischen Gegenanzeigen festgestellt.

Relative Gegenanzeigen

Aufgrund des möglichen Risikos durch ionisierende Strahlung sollte OctreoScan[®] bei Kindern unter 18 Jahren nicht eingesetzt werden, es sei denn, daß der Wert der zu erwartenden klinischen Information das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko übersteigt.

Anwendung bei Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine verfügbaren Daten aus Studien am Tier oder Menschen vor, um die möglichen Risiken bei Schwangerschaft und Laktation einzuschätzen. Falls es erforderlich ist, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu applizieren, ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft grundsätzlich vorher auszuschließen. Jede Frau, bei der die Menstruation ausgeblieben ist, ist so lange als schwanger zu betrachten, bis der Gegenbeweis erbracht wurde. Alternative Untersuchungsmethoden ohne Verwendung von Ionenstrahlen sollten in Betracht gezogen werden.

Untersuchungen mit Radionukliden bei schwangeren Frauen bedeuten auch eine Strahlenbelastung für den Fötus. Die Verabreichung der minimalen diagnostischen Dosis von 110 MBq führt im Uterus zu einer Dosisaufnahme von 7.5 mGy.

Es ist nicht bekannt, ob ¹¹¹In-Pentetreotid in die Muttermilch übergeht.

Vor der Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels an eine Stillende ist zu

prüfen, ob die Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode verschoben werden kann und ob die Wahl eines radioaktiven Arzneimittels im Hinblick auf die Aktivitätsausscheidung in die Muttermilch die beste Untersuchungsmethode darstellt.

Wird die Anwendung von OctreoScan® als unerlässlich betrachtet, sollte das Stillen unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

Vorsichtsmaßnahme für die Anwendung und Warnhinweise

Bei Patienten, die nicht an Diarrhöe leiden, ist die Gabe von Laxantien notwendig, um die Radioaktivitätsanreicherung im Tumor oder in der Nähe des Magen-Darm-Traktes von der Radioaktivitätsanreicherung im Darminhalt unterscheiden zu können.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine Verabreichung von OctreoScan® nicht ratsam, da die reduzierte oder fehlende renale Ausscheidung zu einer erhöhten Strahlendosis führt (effektive Dosis 0,19 mSv/MBq). Eine Anwendung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Wert der zu erwartenden klinischen Information das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko übersteigt.

Auswertbare Szintigramme können durch Hämodialyse erhalten werden, da hierbei die hohe Hintergrundaktivität zumindest teilweise eliminiert wird. Aufgrund der hohen Aktivität im Blut sind die Szintigramme vor Dialyse nicht auswertbar. Nach Hämodialyse wurden erhöhte Radioaktivitätsanreicherungen in Leber, Milz, im Magen-Darmtrakt sowie eine über der Norm liegende Aktivität im Blut beobachtet.

Nicht rezeptorengelbundenen $[^{111}\text{In}]$ Indium-Pentetreotid und nicht peptidgelbundenen $[^{111}\text{In}]$ Indium werden schnell über die Nieren ausgeschieden. Nach Verabreichung von OctreoScan® ist eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme für zwei bis drei Tage erforderlich, um die Ausscheidung zu beschleunigen und die Hintergrundaktivität und die Strahlenexposition der Nieren und Blase zu verringern.

Bei Diabetikern, die mit hohen Insulindosen behandelt werden, kann die Gabe von Pentetreotid durch die vorübergehende Hemmung der Glucagonsekretion eine paradoxe Hypoglykämie verursachen.

Bei Patienten, die mit Octreotid therapeutisch behandelt werden, sollte eine Unterbrechung der Therapie in Betracht gezogen werden, um eine mögliche Blockade der Somatostatin-Rezeptoren zu vermeiden. Diese Empfehlung beruht ausschließlich auf Erfahrungen, die Notwendigkeit dieser Maßnahmen ist nicht bewiesen. Es besteht die Gefahr, daß manche Patienten eine Unterbrechung der Therapie schlecht vertragen und Krankheitssymptome erneut auftreten. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit Insulinomem zu, bei denen die Gefahr einer plötzlichen Hypoglykämie zu beachten ist, sowie bei Patienten mit Karzinoidsyndrom. Unter der Voraussetzung, daß der für die therapeutische Behandlung zuständige Arzt zustimmt, wird eine Unterbrechung der Therapie für die Dauer von drei Tagen empfohlen.

Positive szintigraphische Ergebnisse mit $[^{111}\text{In}]$ Indium-Pentetreotid deuten eher auf eine erhöhte Somatostatin-Rezeptorendichte im Gewebe als auf eine maligne

Erkrankung hin. Außerdem ist eine positive Anreicherung nicht spezifisch für GEP- und karzinoide Tumoren. Bei positiven szintigraphischen Ergebnissen ist zu überprüfen, ob eine andere Krankheit, die mit einer erhöhten lokalen Somatostatin-Rezeptordichte einhergeht, vorliegt. Ein Anstieg der Somatostatin-Rezeptordichte kann auch unter folgenden pathologischen Bedingungen auftreten:

Tumorbildung (Paragangliome, medulläre Schilddrüsenkarzinome, Neuroblastome, Phäochromocytome), Hypophysentumore, endokrine Neoplasmen der Lunge (kleinzelliges Karzinom), Meningiome, Mammakarzinome, lympho-proliferative Erkrankungen (Morbus Hodgkin, non-Hodgkin-Lymphom). Die Möglichkeit der Anreicherung in Bereichen mit erhöhten Lymphozyten-Konzentrationen (subakute Entzündungen) muß ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Radiopharmaka dürfen nur durch qualifizierte Personen, die im Besitz einer staatlichen Genehmigung für die Verwendung und den Umgang mit Radionukliden sind, angewendet werden.

Dieses Radiopharmakon darf nur durch berechtigte Personen in speziell dafür bestimmter klinischer Umgebung in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Die Inempfangnahme, Lagerung, Anwendung sowie der Transport und die Entsorgung unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen und/oder den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen örtlichen Behörden. Radiopharmaka sind vom Anwender unter Berücksichtigung der radiologischen Sicherheit und der pharmazeutischen Qualitätsanforderungen zuzubereiten. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen in Übereinstimmung mit den Erfordernissen der "Guten Pharmazeutischen Herstellungspraxis" zu treffen.

Bei allen Patienten muß die Strahlenexposition durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität muß so berechnet werden, daß die resultierende Strahlendosis so gering wie irgend möglich ist, aber dennoch das gewünschte Diagnose- oder Therapieergebnis erzielt werden kann.

Die Strahlenexposition kann krebserregend und fruchtschädigend sein. Bei den meisten Untersuchungen in der Nuklearmedizin geht man im allgemeinen davon aus, daß diese unerwünschten Nebenwirkungen mit geringer Häufigkeit auftreten, da die erforderliche Strahlendosis niedrig ist. Bei den meisten Untersuchungen für Diagnosezwecke in der Nuklearmedizin liegt die verabreichte Strahlendosis (effektive Dosis) unter 20 mSv. Sollte eine SPECT-Untersuchung durchgeführt werden, so dürfte diese Größenordnung überschritten werden. Die Äquivalenzdosis bei einem 70 kg schweren Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt höchstens 26 mSV. Diese höhere Dosis kann unter bestimmten klinischen Bedingungen gerechtfertigt sein.

Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen

Die Verabreichung von [^{111}In]Indium-Pentetreotid hat keine Auswirkungen auf die Bedienung von Kraftfahrzeugen und Maschinen.

Anwendungshinweise

Die Verabreichung von Radiopharmaka ist ein Risikofaktor für Dritte aufgrund der äußeren Strahlenbelastung oder Kontamination durch Verschütten von Urin,

Erbrechen usw. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bisher sind keine Wechselwirkungen mit anderen Mitteln bekannt geworden. Wichtige Unverträglichkeiten sind nicht bekannt.

Nach dem Ansetzen und der Markierung kann OctreoScan® mit 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden.

Die Injektionslösung sollte, um mögliche Unverträglichkeiten auszuschließen, nicht mit anderen Lösungen gemischt werden.

Dosierungsanleitung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosis für die planare Szintigraphie beträgt 110 MBq in einer intravenösen Injektion. Bei der Verabreichung ist besondere Vorsicht geboten, um eine paravasale Ablagerung von Aktivität zu vermeiden.

Bei Single-Photon-Emissionstomographie ist die Dosis von den zur Verfügung stehenden Geräten abhängig. Im allgemeinen sollte eine Aktivitätsdosis von 110 bis 220 MBq in einer intravenösen Injektion ausreichend sein.

Eine besondere Dosierung für ältere Patienten ist nicht erforderlich.

Über die Verwendung bei Kindern liegen nur begrenzte Erfahrungen vor, die einem Kind zu verabreichende Aktivitätsmenge sollte nach den Angaben der unten stehenden Tabelle (Paediatric Task Group, European Association of Nuclear Medicine) als ein Bruchteil der für einen Erwachsenen benötigten Aktivitätsmenge ermittelt werden.

3 kg = 0,1	4 kg = 0,14	6 kg = 0,19	8 kg = 0,23	10 kg = 0,27
12 kg = 0,32	14 kg = 0,36	16 kg = 0,40	18 kg = 0,44	20 kg = 0,46
22 kg = 0,50	24 kg = 0,53	26 kg = 0,56	28 kg = 0,58	30 kg = 0,62
32 kg = 0,65	34 kg = 0,68	36 kg = 0,71	38 kg = 0,73	40 kg = 0,76
42 kg = 0,78	44 kg = 0,80	46 kg = 0,82	48 kg = 0,85	50 kg = 0,88
52-54 kg = 0,90	56-58 kg = 0,92	60-62 kg = 0,96	64-66 kg = 0,98	68 kg = 0,99

Die Szintigraphie erfolgt ca. 24 Stunden nach der Verabreichung. Wird nach 24 Stunden im Abdomen Aktivität beobachtet, die nicht mit Bestimmtheit als Anreicherung in Tumor oder in Darminhalt interpretiert werden kann, sollte die Szintigraphie nach 48 Stunden wiederholt werden. In einigen Fällen zeigt schon eine Szintigraphie nach 4 Stunden akzeptable Resultate.

Eine physiologische Anreicherung erfolgt in der Milz, der Leber, den Nieren und der Blase. Die Schilddrüse, die Hypophyse und der Darm werden bei den meisten Patienten dargestellt.

Markierungsanweisungen

Durch Zugabe des Inhalts von Fläschchen A ($[^{111}\text{In}]$ Indium-chlorid) zum Fläschchen B (lyophilisiertes Pentetretotid) wird $[^{111}\text{In}]$ Indium-Pentetretotid gebrauchsfertig für die Injektion. Das $[^{111}\text{In}]$ Indium-chlorid wird mit Hilfe der mitgelieferten Sterican-Nadel

(0,90 x 70) dem Fläschchen entnommen.

Nach der Markierung wird das Präparat 30 Minuten lang inkubiert und kann anschließend mit 2 - 3 ml 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden, wenn ein größeres, leichter in einer Spritze zu handhabendes Volumen erwünscht ist. Eine kleine Probe des verdünnten Volumens kann für die im nächsten Absatz beschriebene Qualitätsanalyse verwendet werden.

N.B.: Zum Ansetzen darf nur die im Behälter zusammen mit dem lyophilisierten Pentetreotid gelieferte [^{111}In]Indium-chlorid-Lösung verwendet werden.

Anweisungen für die Qualitätskontrolle

Die Analyse der [^{111}In]Indium-gebundenen Peptide gegen [^{111}In]Indium-gebundene nicht-peptidische Verbindungen kann auf Kieselgel-imprägnierten Glasfaserstreifen (ITLC SG von GELMAN, Katalog-Nr. 61885) erfolgen. Es wird ein sorgfältig getrockneter Streifen von ca. 10 cm Länge und 2,5 cm Breite durch Markierung einer Startlinie bei 2 cm und weiteren Markierungen bei 6 und 9 cm vorbereitet. Es werden 5 bis 10 µl der markierten Lösung an der Startlinie aufgetragen und in frisch zubereiteter, mit HCl auf einen pH-Wert von 5 adjustierter Natriumcitratlösung 0,1N entwickelt. Nach 2 - 3 Min. hat die Front die 9 cm-Markierung erreicht. Der Streifen wird an der 6 cm-Markierung abgeschnitten und die Aktivität der beiden Hälften gemessen. Das nicht peptidgebundene [^{111}In]Indium bewegt sich mit der Front.

Anforderung: Das untere Ende des Chromatogramms sollte $\geq 98\%$ der Aktivität enthalten.

Überdosierung und andere Anwendungsfehler

Die pharmazeutische Form (einzelne Patientendosis) macht eine versehentliche Überdosierung unwahrscheinlich. Die Nierenausscheidung von nicht rezeptorengebundenem [^{111}In]Indium-Pentetreotid und von nicht peptidgebundenem [^{111}In]Indium kann durch die Verabreichung größerer Flüssigkeitsmengen beschleunigt werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund der Verabreichung von OctreoScan® sind selten. Spezifische Wirkungen wurden nicht beobachtet. Die gemeldeten Symptome deuten auf vasovagale Reaktionen und anaphylaktoide Arzneimittelwirkungen hin.

Die Unterbrechung der Octreotid-Therapie als Vorbereitung der Szintigraphie kann schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen, vor allem können wieder Symptome auftreten, die vor Beginn der Therapie zu beobachten waren.

Wenn Nebenwirkungen beobachtet werden, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, teilen Sie diese bitte den zuständigen Stellen mit.

Hinweise und Angaben zur Haltbarkeit

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des auf Behältnis und äußerer Umhüllung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Der Aktivitätsreferenzzeitpunkt und das Verfalldatum (24 Stunden nach Aktivitätsreferenzzeitpunkt) sind auf dem Etikett der Abschirmung (versiegelter Behälter) angegeben und erscheinen ebenfalls auf den jeweiligen Versandunterlagen.

24 Stunden nach dem Aktivitätsreferenzzeitpunkt des [^{111}In]Indium sind Fläschchen A und B nicht mehr zu verwenden.

Nach dem Ansetzen und der Markierung muß die Lösung innerhalb von 6 Stunden verwendet werden. Die gebrauchsfertige Lösung enthält kein Konservierungsmittel.

Die Fläschchen A und B sind unter 25 °C zu lagern.

Die Lagerung sollte unter Beachtung der nationalen Bestimmungen für die Lagerung radioaktiver Materialien erfolgen.

Die gebrauchsfertige Injektionslösung sollte während der angegebenen Haltbarkeit unter 25 °C gelagert werden.

Stand der Information
August 2002.

Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat der dafür zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

Pharmakologische Eigenschaften

OctreoScan[®] bindet sich an Somatostatin-Rezeptoren in Geweben, wo die Zelloberflächen solche Rezeptoren aufgrund der Krankheit in mehr als physiologischer Dichte enthalten. Bei einzelnen Patienten, wo die Krankheit nicht zu erhöhter Rezeptordichte führte, ist die Szintigraphie nicht erfolgreich. Bei karzinoiden und GEP-Tumoren ist die Prävalenz erhöhter Rezeptordichte im Tumorgewebe im allgemeinen sehr hoch.

Bisher wurden nur begrenzte Untersuchungen der pharmakodynamischen Wirkungen durchgeführt. Die biologische Aktivität in vitro beträgt ca. 30% der biologischen Aktivität des natürlichen Somatostatins. Die bei Ratten gemessene

biologische in-vivo-Aktivität ist geringer als diejenige gleich großer Mengen Octreotid. Die intravenöse Verabreichung von 20 µg Pentetreotid führte bei manchen Patienten zu einer weniger als 24-stündigen, meßbaren, aber sehr begrenzten Abnahme der Serumgastrin- und Serumglukagon-Konzentrationen.

Toxikologische Eigenschaften

Untersuchungen der präklinischen Sicherheit ergaben keinen besonderen Befund. Untersuchungen des karzinogenen Potentials sowie des Pentetreotid-Einflusses auf die Fruchtbarkeit und die Embryotoxizität wurden nicht durchgeführt.

Pharmakokinetik

Ca. 80% (bzw. 90%) des intravenös verabreichten radiomarkierten Pentetreotids werden innerhalb von 24 Stunden (bzw. 48 Stunden) über die Harnwege ausgeschieden. [¹¹¹In]Indium-Pentetreotid wird von folgenden Organen aufgenommen: Leber (ca. 2% nach 24 Stunden) und Milz (ca. 2,5% nach 24 Stunden). Eine Aufnahme in der Schilddrüse und in der Hypophyse kann auftreten, ist jedoch nicht reproduzierbar.

Die Aufnahme in den Nieren ist zum Teil eine Reflektion der gleichzeitigen Ausscheidung durch den Harn, zum Teil ist sie jedoch auf die verzögerte Nierenausscheidung zurückzuführen. Die Ausscheidung über die Gallenblase und danach über den Darminhalt beträgt bei Patienten mit normaler Darmfunktion ca. 2% der verabreichten Dosis.

Bis zu 6 Stunden nach Verabreichung besteht die Radioaktivität im Urin hauptsächlich aus reinem [¹¹¹In]Indiumpentetreotid, danach werden erhöhte Mengen von nicht-peptidgebundener Aktivität ausgeschieden.

Strahlendosimetrie

Die folgende Strahlendosimetrie beruht auf äußeren Messungen bei Menschen. Die Berechnungen erfolgten nach dem MIRD-System.

Zur Berechnung der effektiven Dosis wurden die sieben Standardorgane sowie die fünf anderen Organe mit den höchsten Organdosen herangezogen (durch ein Sternchen gekennzeichnet).

Geschätzte Strahlendosen für [¹¹¹In]Indium-Pentetreotid, einschließlich der Beteiligung von 0,1% [^{114m}In]Indium:

Zielorgan	mGy/MBq
Nebennieren	6,7E-02
Gehirn	1,2E-02
Brust	1,3E-02
Blasenwand	5,5E-02
* Unterer Teil	
des	8,6E-02

Dickdarms	
Dünndarm	4,5E-02
Magen	4,1E-02
Oberer Teil	
des Dickdarms	5,7E-02
Herz	2,5E-02
* Nieren	6,6E-01
Leber	6,7E-02
Lungen	2,2E-02
Muskeln	2,6E-02
Eierstöcke	4,7E-02
* Pankreas	6,8E-02
Knochenmar k	3,0E-02
Knochen	,4E-02
Haut	1,4E-02
* Milz	3,8E-01
Testes	2,7E-02
Thymusdrüse	1,7E-02
Schilddrüse	5,5E-02
* Harnblase	4,8E-01
Uterus	6,8E-02
Hypophyse	7,6E-02
EFFEKTIVE	(mSv/MBq)
DOSIS	1,2E-01

Die effektive Dosis bei der für Erwachsene empfohlenen Aktivität beträgt 13 mSv bei 110 MBq und 26 mSv bei 220 MBq [¹¹¹In]Indium (einschließlich der Anteile von [^{114m}In]Indium).

Werden bei Kindern die von der Paediatric Task Group der EANM empfohlenen Dosen appliziert, so verhalten sich die aktuellen effektiven Dosen für die festgesetzten Aktivitätsmengen je nach Alters-und Gewichtsgruppen wie folgt:

Alter	eff. Dosis (mSv/MBq)	empfohlene Aktivität	eff. Dosis bei der empfohlene n Aktivität
15 Jahre/58 kg	1,55E-01	100 MBq	16 mSv
10 Jahre/34 kg	2,21E-01	75 MBq	17 mSv
5 Jahre/22 kg	3,23E-01	55 MBq	18 mSv
1 Jahr / 8 kg	5,72E-01	25 MBq	14 mSv
Neugeborenes/ 3 kg	1,32E+00	11 MBq	15 mSv

Entsorgung

Unverwendete Fläschchen mit lyophilisiertem Pentetreotide dürfen ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen entsorgt werden.

Radioaktive Abfälle sind gemäß den nationalen Bestimmungen für radioaktives Material zu entsorgen.

放射性医薬品

医家向使用説明書および添付文書

OctreoScan®

組成

オクトレオスキャンは、ワンセット2本のボトルよりなる製品である。

医薬品としての有効成分

液体1,1 mL入りボトル**4920/A**は、医薬品としての有効成分インジウム (^{111}In) を Indium (III) -chloride の形で 15×10^{-6} mg 含有し、これは放射能検定日時において放射能122 MBq に相当する。

凍結乾燥品18 mg 入りボトル**4920/B**は、凍結乾燥品18 mgを含有し、これは医薬品としての有効成分、ペンテトレオチド10µgに相当する。

その他の添加物

ボトル**4920/A**: 塩酸および三塩化鉄・六水和物

ボトル**4920/B**: クエン酸ナトリウム・二水和物、クエン酸・一水和物、ミオイノシトール、ゲンチジン酸

調製・標識後の液体はインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドを含有する。

物理特性

インジウム (^{111}In) はサイクロトロン生成物であり、半減期 2.83 日のもとに、安定なカドミウムに崩壊する。その際には、エネルギー172 keV (90%) と 247 keV (94%) の γ 線、エネルギー23~26 keV のエックス線を放出する。不純物としての インジウム ($^{114\text{m}}\text{In}$) の半減期は 49.51 日である。使用期限日における最高許容線量は 0.1%である。

剤形と包装内容

穿刺用ボトル2本入り包装

ボトルA: 放射性液体

ボトルB: 乾燥物質

調製・標識後に用いる放射性診断薬

Mallinckrodt Medical B.V.

Westerduinweg 3
1755 LE Petten
オランダ

製造元:

Mallinckrodt Medical B.V.
Westerduinweg 3
P.O. Box 3
1755 ZG, Petten (オランダ)
Tel: (31) 2246 7979

用途

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドはソマトスタチン受容体に特異的に結合する。受容体陽性の胃腸膵 (GEP) 神経内分泌腫瘍やカルチノイドの場合には、診断や治療計画の枠内でオクトレオスキャンを用いた受容体シンチグラフィを実施し、腫瘍の局在部位について付加的情報を得ることができる。受容体陰性の腫瘍では診断不可能である。GEP腫瘍やカルチノイドの患者であっても、受容体密度が低すぎて、オクトレオスキャンによる画像描出が不可能なこともある。特にインスリノーマの患者では、50%の割合で腫瘍を画像化することができない。

使用禁忌

現時点では、特に禁忌という状態は認められていない。

相対禁忌

電離放射線によるリスクの可能性が考えられるため、18歳未満の小児に対してオクトレオスキャンを用いてはならない。ただし、想定される臨床的情報の有益性が放射能被爆に基づくリスクを上回る場合には、この限りではない。

妊婦や授乳婦に対する使用

妊婦や授乳婦において考えられるリスクを評価するための動物やヒトを対象とした研究データは得られていない。生殖年齢の女性に放射性医薬品を投与する必要性が生じた場合には、原則として事前に妊娠の可能性を除外しておくべきである。月経が停止している女性は、妊娠していない事実が証明されるまで、妊娠しているとみなすことができる。電離放射線を使用しない他の検査法の可能性を検討すべきである。

妊婦に対し放射性核種を用いて検査を実施することは、胎児も放射能に被爆されることを意味する。診断用として最低線量110 MBqを投与すると、子宮の被爆量は7.5mGyとな

る。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドが母乳に移行するかどうかについては知られていない。授乳婦に対して放射性医薬品を投与する前に、授乳期が終了するまで検査の実施を引き延ばすことが可能かどうか、また放射性医薬品による検査が母乳への放射能移行の点で最良の検査法といえるかどうかについて検討すべきである。

オクトレオスキャンの使用が絶対不可欠な場合には、授乳を中断し、母乳はポンプで搾乳して廃棄すべきである。

使用上の安全対策と警告注意

下痢が認められない患者では、腫瘍内や胃腸管近傍部に集積された放射能と腸内容物中の放射能とを区別するため、下剤を投与する必要がある。

腎機能不全患者においては、腎排泄力の低下や欠如により被曝量が増大するため、オクトレオスキャンの投与は勧められない（実効線量 0.19mSv/MBq ）。オクトレオスキャンの使用を考慮してもよいのは、想定される臨床的情報の有益性が放射能被曝に基づくリスクを上回る場合に限る。

評価可能なシンチグラムは、アーチファクトとしての高い放射能が血液透析によって少なくとも部分的に除去されるため、血液透析を実施することによって得られる。血液透析実施前のシンチグラムは血液中の放射能が高いために評価不可能である。血液透析実施後には、肝臓、脾臓、胃腸管等における強い放射能集積と、血液中における正常を上回る放射能集積が観察された。

受容体と結合しなかったインジウム (^{111}In) ペンテトレオチドやペプチド非結合のインジウム (^{111}In) は速やかに腎排泄される。オクトレオスキャンを投与してから2~3日間は十分な液体の摂取に努め、排泄速度を高めて、アーチファクト放射能や腎や膀胱の放射能被曝を低減させる必要がある。

高用量のインスリン療法が実施されている患者においては、ペンテトレオチド投与によってグルカゴン分泌が一過性に抑制されて奇異性低血糖が引き起こされることがある。オクトレオチド療法が実施されている患者では、ソマトスタチン受容体が阻害される可能性を回避するため、オクトレオチド療法の中断を検討すべきである。ただし、これは主として経験に基づくものであり、この種の措置の必要性が実証されているわけではない。多くの患者がオクトレオチド療法の中止に耐えられず、疾患症状が再発するというリスクが生じる。これは特にインスリンノーマの患者に当てはまり、こうした患者においては突発性低血糖に注意する必要がある、カルチノイド症候群の患者の場合も同様である。治療担当医の同意が条件となるが、オクトレオチド療法の中断は3日間とすることが望ましい。

インジウム (^{111}In) ペンテトレオチドによるシンチグラフィ結果が陽性の場合には、悪性疾患の存在よりも、むしろ組織中のソマトスタチン受容体密度の上昇が示唆され

る。また、集積陽性は GEP 腫瘍やカルチノイドにとって特異的とはいえない。シンチグラフィ結果陽性の際には、ソマトスタチン受容体密度の局所的上昇を伴う他の疾患の存否について検討すべきである。ソマトスタチン受容体密度の上昇は以下の病的条件のもとでも起こりうる。

腫瘍形成（傍神経節腫、甲状腺髄様癌、神経芽腫、クロム親和性細胞腫）、下垂体腫瘍、肺神経内分泌細胞癌（小細胞肺癌）、髄膜腫、乳癌、リンパ増殖性疾患（ホジキン病、非ホジキンリンパ腫）

リンパ球密度上昇領域（亜急性炎症）への放射能集積の可能性も同様に考慮すべきである。

放射性医薬品を使用してもよいのは、放射性核種の使用と取り扱いについて国家資格が与えられている専門家に限られる。

本放射性医薬品の受領、取り扱い、使用等が許されるのはそのための資格を有する者であり、そのために規定された特定の臨床環境においてである。受領、保存、使用、運搬ならびに廃棄は、当該地方官庁の法規および／または認可に準じて行う。

放射性医薬品は使用者が放射線学的安全性や医薬品としての品質条件を配慮の下、調製するものとする。

“医薬品製造・GMP”基準に準拠した適切な無菌措置を講じるものとする。

すべての患者において、想定される診断的有益性によって、放射能曝露が正当であるとみなされなければならない。投与される放射能は、それによってもたらされる放射能線量が可能な限り低く、且つ目的とする診断または治療結果が得られるよう計算しなければならない。

放射能被爆によって、癌が活動性を獲得したり、胎児障害と結びついたりすることもある。大半の核医学検査については、必要とされる放射能線量が低いため、この種の副作用の発現率は低いと一般的にみなすことができる。核医学において診断目的で実施される大半の検査で投与される放射能線量（実効線量）は20 mSv未満である。SPECT 検査を実施する場合にはこの数値レベルを超えてもよい。腎機能が正常な体重70 kgの患者における等価線量（equivalent dose）は最高で26 mSVである。このようにやや高い線量であっても、特定の臨床条件下では正当とみなすことができる。

車の運転と機械の操作に対する影響

インジウム（¹¹¹In）ペンテトレオチドを投与しても、車の運転や機械の操作に対する影響はない。

使用上の注意

放射性医薬品の投与は、外部に向けて放射線が照射されたり、尿や吐瀉物の飛散による放射能汚染が生じることから、第三者にとってはリスク因子である。このため、国内の

放射能被爆防御規定に準拠した安全対策に留意する必要がある。

他剤との相互作用

現時点では、他剤との相互作用は知られていない。

重視すべき配合禁忌は知られていない。

オクトレオスキャンの調製・標識後には、0.9%生理食塩水によって希釈が行われる。

注射液は、考えられる配合禁忌を排除するため、他の液体と混和してはならない。

用量、用法、投与期間

プラナーシンチグラフィの用量は 110MBq であり、静脈内に単回投与する。血管周囲

放射能の投与量は、使用する撮像装置によって異なる。一般的に、静脈内注射の投与量として 110~220MBq で十分である。

高齢者に対する特別な用量設定は不要である。

小児に対する使用経験は限られている。小児に対する投与放射エネルギーは下表（欧州核医学会、小児作業班）に従い、成人に対する放射エネルギーに準じて算出すべきである。

03 kg = 0,10	22 kg = 0,50	42 kg = 0,78
04 kg = 0,14	24 kg = 0,53	44 kg = 0,80
06 kg = 0,19	26 kg = 0,56	46 kg = 0,82
08 kg = 0,23	28 kg = 0,58	48 kg = 0,85
10 kg = 0,27	30 kg = 0,62	50 kg = 0,88
12 kg = 0,32	32 kg = 0,65	52-54 kg = 0,90
14 kg = 0,36	34 kg = 0,68	56-58 kg = 0,92
16 kg = 0,40	36 kg = 0,71	60-62 kg = 0,96
18 kg = 0,44	38 kg = 0,73	64-66 kg = 0,98
20 kg = 0,46	40 kg = 0,76	68 kg = 0,99

撮像は投与後約24時間を実施する。24時間後の時点で、腫瘍への集積であるか腸管内容物への集積であるかを確実に区別できない腹部の放射能が検出される場合には、48時間後に再度シンチグラフィを実施すべきである。症例によっては、4時間後のシンチグラフィでも妥当な結果が得られることがある。

脾臓、肝臓、腎臓、膀胱においては、生理的な集積がある。甲状腺、下垂体、腸も大半の症例で描出される。

標識の際の注意

ボトルAの内容物（塩化インジウム (^{111}In)）をボトルB（凍結乾燥ペントトレオチド）に入れることによって、注射用のインジウム (^{111}In) ペントトレオチドが調製される。塩化インジウム (^{111}In) は、付属のSterican-穿刺針（0.90×70）を用いて、ボトルから抜き取る。

標識後の薬剤は30分間インキュベートし、1回の注射量としてかなりの容量が望ましい場合には、0.9%生理食塩水2～3 mLで希釈することができる。希釈済みの液体から少量の検体を採取し、次項の品質検査用とする。

注意：インジウム (^{111}In) ペントトレオチドの調製に用いることができるのは、凍結乾燥ペントトレオチドとセットになって容器に納められている塩化インジウム (^{111}In) 液だけである。

品質検査上の注意

ペプチドと結合したインジウム (^{111}In) ならびにペプチド非結合のインジウム (^{111}In) の分析は、シリカゲルを浸透させたグラスファイバーテープ（ITLC SG、GELMAN社、カタログNo. 61885）を用いて実施することができる。注意深く乾燥させた長さ約10 cm、幅2.5 cmのテープの2cmの位置に原線をマークする。6cmと9cmの位置にもマークする。標識済み溶液5～10 µlを原線にスポットし、用時調製したHClを用いてpHを5に調節した0.1N クエン酸ナトリウム液で展開させる。2～3分後に9 cmのマークの位置に展開のフロント部分が達する。テープは6 cmのマークの位置で切断し、二分したテープの放射能をそれぞれ測定する。ペプチド非結合のインジウム (^{111}In) はフロント部分と一緒に移動する。

必要条件: クロマトグラムの下部分からは98%以上の放射能が検知される必要がある。

過量投与またはその他の使用過誤

製品形態（患者1名用の用量）から考えて、過誤による過量投与の可能性は考えられない。受容体非結合のインジウム (^{111}In) ペントトレオチドとペプチド非結合のインジウム (^{111}In) は、大量の液体を摂取させることによって、排泄を加速させることができる。

副作用

オクトレオスキャン投与に基づく副作用の発現は稀である。特殊な症状は観察されていない。届出の行われた症状から、血管迷走神経性反応およびアナフィラキシー様反応が示唆される。

シンチグラフィ実施の準備として、オクトレオチド療法を中止すると重篤な有害作用が現れることがあり、特に治療開始前に存在していた症状が再発することがある。
本添付文書に記載されていない副作用を認めた場合には、関係当局にその旨報告すること。

貯法上の注意

容器や外箱に表示されている使用期限の過ぎた製品を用いてはならない。
放射能検定実施時点と使用期限（放射能検定実施から24時間）は、シールド容器（放射遮蔽容器）のラベルに表示されており、発送書類にも記載されている。
インジウム（¹¹¹In）の放射能検定時点から24 時間経過しているボトルAとボトルBを用いてはならない。
調製・標識後の液体は6時間以内に使用しなければならない。本製品の液体は保存料無添加である。
ボトルA とボトルB は25 °C 以下で保存すること。
保存にあたっては、放射性物質保存の国内規定に留意する。
調製済みの注射液は、使用するまで25 °C 以下で保存する。

本添付文書の作成

2002年8月

処方箋について／薬局の義務

要処方薬

本医薬品は、その作用が医学領域においてまだ一般に知れ渡っていない物質を含有する。製薬企業は薬事法第49条第6項に準拠して、当該連邦官庁に使用経験報告書を提出しなければならない。

治療を目的として使用する際に重視すべき薬理特性、毒性、薬物動態、バイオアベイラビリティ

薬理特性

オクトレオスキャンは、疾患のために細胞表面のソマトスタチン受容体密度が生理的密度以上に上昇している組織のソマトスタチン受容体と結合する。疾患が存在していても受容体密度が上昇していない患者では、シンチグラフィの実施は無益である。
カルチノイドやGEP腫瘍の場合には、腫瘍組織中の受容体密度が一般的に非常に高くなっている。
薬理作用に関する試験の実施は現時点では限られている。in vitroの生物活性は天然ソマトスタチンの生物活性の約30%である。ラットで測定したin vivo生物活性は等量のオク

トレオチドの生物活性より低い。ペンテトレオチド20 µgを静脈内投与すると、多くの患者で血清ガストリン値と血清グルカゴン値の低下は、測定可能ではあるもののごくわずかであり、その持続時間は24時間以内である。

毒性

安全性に関する前臨床試験において特別な所見は得られていない。

がん原性試験、ペンテトレオチドが生殖能に及ぼす影響、胚・胎児毒性試験は実施されていない。

薬物動態

静脈内投与された放射性ペンテトレオチドの約80%（または90%）が24時間以内（または48時間以内）に尿中排泄される。インジウム（¹¹¹In）ペンテトレオチドは肝臓（24時間後に約2%）と脾臓（24時間後に約2,5%）に取り込まれる。甲状腺や下垂体への取り込みも見受けられることがあるが、再現性が認められていない。

腎臓への取り込みは部分的には、同時に行われている尿中排泄を反映させているが、部分的には腎排泄の遅延に基づいている。腸機能が正常な患者の場合、胆嚢を経て腸内容物中に排泄されるのは、投与放射能の約2%である。

投与後6時間までに尿中排泄される放射能の大半部分は未変化のインジウム（¹¹¹In）ペンテトレオチドであるが、その後はペプチド非結合放射能の排泄率が上昇する。

線量測定

以下の線量測定はヒトを対象に外部から測定したものをベースとしている。計算はMIRD法に従った。

有効線量の測定には7個の標準臓器と、高放射能を示す他の5個の臓器を用いた（☆印を付けた）。

0.1%のインジウム（^{114m}In）を含むインジウム（¹¹¹In）ペンテトレオチドの推定線量

臓器	mGy/MBq
副腎	6,7E-02
脳	1,2E-02
乳房	1,3E-02
膀胱壁	5,5E-02
下行結腸	8,6E-02
小腸	4,5E-02
胃	4,1E-02
上行結腸	5,7E-02

心臓	2,5E-02
腎臓	6,6E-01
肝臓	6,7E-02
肺	2,2E-02
筋肉	2,6E-02
卵巣	4,7E-02
膵臓	6,8E-02
骨髄	3,0E-02
骨	3,4E-02
皮膚	1,4E-02
脾臓	3.8E-01
精巣	2,7E-02
胸腺	1,7E-02
甲状腺	5,5E-02
膀胱	4,8E-01
子宮	6,8E-02
下垂体	7,6E-02

有効線量 (mSv/MBq)
1.2E-01

成人に対する推奨有効線量は、インジウム (^{111}In) (インジウム ($^{114\text{m}}\text{In}$) 部分を含む) 110 MBq の場合には13 mSv、220 MBq の場合には26 mSvである。

小児に対して欧州核医学会 小児作業班によって推奨されている線量を投与する場合、規定線量に対する有効線量は年齢や体重によって異なり、次の値を示す。

年齢	有効線量 (mSv/MBq)	推奨放射能	推奨放射能の際 の有効線量
15 歳／58kg	1,55E-01	100 MBq	16 mSv
10 歳／34kg	2,21E-01	75 MBq	17 mSv
5 歳／22kg	3,23E-01	55 MBq	18 mSv
1 歳／8kg	5,72E-01	25 MBq	14 mSv
新生児／3kg	1,32E+00	11 MBq	15 mSv

処理

ペンテトレオチド凍結乾燥品入りの未使用のボトルは特別な安全対策なしに処理する

ことができる。

放射性廃棄物は、放射性物質の国内規定に準拠して処理するものとする。

1.7 同種同効品一覧表

該当なし。

1.8 添付文書（案）

目次

1.8.1 「効能・効果（案）」の設定根拠	2
1.8.2 「用法・用量（案）」の設定根拠	4
1.8.3 「使用上の注意（案）」の設定根拠	7
1.8.4 添付文書（案）	9

※最新の添付文書を参照すること

1.8.1 「効能・効果（案）」の設定根拠

効能・効果（案）

神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ

神経内分泌腫瘍（NET）の治療法は主に手術療法及び薬物療法であり、第一選択の根治的治療法は外科的切除である。したがって、手術の適応を判断するためには、正確な局在診断及び病期診断が重要である。NETの局在診断には、主にCT、MRIが用いられる。その他、検索部位に応じて体外式超音波検査、超音波内視鏡、消化管内視鏡、消化管造影、気管支鏡、選択的動脈内刺激薬注入法等、様々な診断法が組み合わせられる。転移のリスクが高い場合や多発性腫瘍が疑われる場合には、CT、MRI、超音波検査に加え、 ^{18}F -FDG-PETによる転移検索が行われる。しかしながら、これら既存の局在診断法だけでは、原発巣の検出や、転移、再発の確認には必ずしも十分ではない。

インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）注射液（以下、本剤）は、NETに過剰発現しているソマトスタチン受容体に結合することでガンマカメラによりNET病巣を描出する核医学検査用の放射性薬剤である。一度の検査で全身を撮像できることから、遠隔転移や潜在的腫瘍の全身検索が可能である。また、CTやMRI等の形態画像診断では得られない腫瘍のソマトスタチン受容体の発現に関する画像情報が得られるのが特徴である。

国内第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験では消化管ホルモン産生腫瘍を、海外第Ⅲ相臨床試験ではNETを対象に本剤によるシンチグラフィ（以下、本検査）の診断能、治療方針への影響等を検討した。その結果、本検査は、既存の画像診断法との比較によりNETの画像診断法として十分な感度（国内第Ⅲ相臨床試験73.7%、国内追加第Ⅲ相臨床試験90.9%及び海外第Ⅲ相臨床試験84.9%）を有すること、既存の画像診断法では確認されないNET病巣を検出し得ること、治療方針の決定に影響を及ぼす情報を提供することが確認された。したがって、本検査はソマトスタチン受容体を発現しているNET患者の診断が可能であり、本検査を既存の画像診断法に追加することでNETの局在診断精度が高まり、適切な診断及び治療法の選択に繋がると考えた。

申請する適応症は、近年の病理診断の進歩及びWHO分類の変遷に伴う疾患名称の変更を考慮するとともに、以下に示す理由から「神経内分泌腫瘍」とすることが妥当であると判断した。

- 国内第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験は、内分泌活性のある消化管ホルモン産生腫瘍、すなわち機能性NETを主に対象とした。しかしながら、本剤が結合するソマトスタチン受容体は機能性NETと同様に非機能性NETにも発現しており、本剤の結合親和性が最も強いソマトスタチン受容体2型の発現率は機能性及び非機能性NETで差はない。また、臨床試験等の公表論文で報告されている本検査の感度は、非機能性NET及び機能性NETと同様であった。さらに、海外第Ⅲ相臨床試験では、内分泌活性の有

無を問わず種々のNETを対象に有効性を評価し、本検査がNETの検出及び局在診断のための有効な画像診断法であることが示された。消化管ホルモン産生腫瘍（カルチノイド及び機能性膵NET）を対象とした国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験と同等の有効性は、機能性、非機能性に関わらず、国内のNET患者で得られることは容易に推察できる。

- 国内の個人輸入使用実態調査の結果、本検査は、膵、消化管、肺、気管支等の種々のNET患者において、ソマトスタチン受容体の発現確認、転移検索、局在診断等の目的で実施されていた。また、個人輸入症例に関する公表論文では、CTやMRI等の既存の画像診断では腫瘍を確認できなかった患者で腫瘍の局在診断が可能であった等、多くのNET患者で本検査の有効性が示されていた。
- 本検査の臨床的位置付けは、欧米の学会又は組織等の診療ガイドライン、国際的に標準とされる教科書及びpeer-reviewed journalに掲載された総説等において、CT、MRIと並ぶNETの局在診断及び病期診断のための第一選択の画像診断法であるとされている。また、多数の臨床試験等の公表論文において、膵、消化管、肺、気管支等の種々のNETでの有効性が報告されている。
- 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に関連し、日本内分泌学会、日本核医学会及び日本医学放射線学会が開発を要望した効能・効果は、「シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断」である。

以上より、本剤の申請する効能・効果は、国内の臨床試験の結果に加え、海外臨床試験、国内の個人輸入使用実態調査、有効性を支持する資料の内容、及び国内学会の開発要望内容を踏まえて、「ソマトスタチン受容体シンチグラフィによる神経内分泌腫瘍の診断」とした。

しかしながら、審査の結果、申請する効能・効果は「神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ」に変更した。

1.8.2 「用法・用量（案）」の設定根拠

用法・用量（案）

1. インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の調製

バイアル A の全量をバイアル B に加えて振り混ぜた後、常温で 30 分間放置する。

2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

通常、成人には本品 111 MBq を静脈内投与し、4 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48 時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。

必要に応じて、断層像を追加する。

(1) 注射液の調製法

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、バイアル A (主成分：塩化インジウム (^{111}In)) 及びバイアル B (主成分：ペンテトレオチド) の 2 バイアルにより構成され、医療機関にて用時調製するセット製剤であるため、調製法を記載した。

(2) 投与量

国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験での投与量は、安全性の確認が主目的であった第Ⅲ相臨床試験の4名 (74 MBq) を除き、プラナー像^a、SPECT像 (断層像)^bの撮像共に 111 MBqであった。一方、国内第Ⅲ相臨床試験に先行して欧州で実施された海外第Ⅲ相臨床試験での投与量は、111 MBq (プラナー撮像単独の場合) 又は222 MBq (SPECT撮像予定の場合) であった。欧米の承認用量は、海外第Ⅲ相臨床試験の結果を踏まえ、欧州ではプラナー撮像単独が110 MBq、SPECT撮像が110～220 MBq、米国ではプラナー撮像単独が111 MBq、SPECT撮像が222 MBqとされている (表1.8-1)。

国内試験では、海外の最大承認用量である222 MBqは検討していない。国内試験の最大投与量を111 MBqと設定した理由は、海外試験当時に比べてガンマカメラの技術が進歩し、海外の臨床試験成績等から111 MBqでも精度の高いSPECT像が得られると判断したためである。実際に、国内第Ⅲ相臨床試験での111 MBqの投与量としての評価は、17名中15名 (病巣が検出された11名中10名) が「適量である」との評価であった。また、国内第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験で得られた74～111 MBqでの感度 (第Ⅲ相臨床試験73.7%、追加第Ⅲ相臨床試験90.9%) は、海外第Ⅲ相臨床試験で得られた111～222 MBqでの感度 (84.9%) と同等であった。

このように、国内第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験の結果からは、111 MBqでも

^a プラナー像：ガンマカメラを固定し、一定の方向から撮像して得られる平面像。全身像及びスポット像は、プラナー像に分類される。

^b SPECT 像：ガンマカメラを患者の体軸を中心に回転させ、多方向からデータを収集し、コンピュータにより画像を再構成して作成される断層像。

SPECT撮像を行い、NETを診断することは十分可能であると考えられる。しかしながら、欧米の最大承認用量は222 MBqであり、海外学会の画像診断ガイドライン及びpeer-reviewed journalに掲載された総説に記載されている推奨投与量も約200 MBqである。また、有効性を支持する臨床試験等の公表論文での投与量は、多くが200 MBq前後であった。さらに、国内の個人輸入の使用実態調査の結果、実投与量の中央値は219 MBq（84～262 MBq）であった。

核医学検査は、一般的に高用量の方が標的部位とバックグラウンドとのコントラストが良好になることから、111 MBqに比べて222 MBq投与時の画質が良いことは容易に想像できる。国内の個人輸入症例に関する公表論文の調査結果では、本検査は、特にCTやMRI等の既存の画像診断では腫瘍を確認できなかった患者で不明病巣の検索や、術後の遺残腫瘍、転移巣の検索、再発確認を目的に実施されていた。このような場合、微小病変を見逃すリスクを回避するためにも、高用量の222 MBqを投与し、より高画質で読影しやすい画像を得ることが重要であるとする。

また、腫瘍の詳細な解剖学的位置情報を得るためにはSPECT撮像が適している。読影に適したSPECT画像を得るためには、通常、プラナー撮像より高用量の使用が望ましく、このような事情から欧米ではSPECT撮像の場合はプラナー撮像よりも高用量が推奨されていると考える。前述の国内第Ⅲ相臨床試験で投与量評価が「適量である」ではなかった2名の評価は「少なすぎる」であり、SPECTを撮像するには倍量投与が必要とのコメントであった。SPECT撮像は腹部領域の生理的集積と腫瘍の判別にも有用であることから、腫瘍の好発部位が腹部（脾臓、消化管、肝臓等）であるNET患者ではSPECT撮像を行う意義は高く、多くの海外学会の診療ガイドライン、公表論文等でもSPECT撮像が推奨されている。国内の個人輸入の使用実態調査の結果でも、SPECT撮像は全患者で実施されていた。本邦でも海外での使用実態に倣い、SPECT撮像を行う患者では高用量が選択されると考える。

一方、安全性については、国内外の臨床試験において、臨床上特に問題となる有害事象は認められなかった。個人輸入使用実態調査及び海外での20年間の市販後安全性情報も考慮すると、申請用量の111から222 MBqの範囲内では、本剤が日本人においてリスクとなる可能性は極めて低いと考えた。また、111～222 MBq投与時の吸収線量及び全身への実効線量当量は核医学検査の被曝線量として問題ないことが確認された。さらに、最大申請用量222 MBqに含まれるペンテトレオチド20 µgは臨床的に問題となるホルモン分泌抑制作用を引き起こす可能性は低いと考えた。

以上より、本剤の推奨投与量は、国内外の臨床試験の結果に加え、国内の個人輸入使用実態調査、欧米の承認用量、有効性を支持する資料の内容及び海外の市販後安全性情報を踏まえて、プラナー、SPECT撮像共に111～222 MBqとするのが妥当であると判断した。

しかしながら、審査の結果、推奨投与量は申請時の「111～222 MBq」から「111 MBq」に変更した。

表 1.8-1 海外における推奨投与量及び撮像時期の記載

資料	成人投与量	撮像時期
海外承認	米国 プラナー：111 MBq SPECT：222 MBq	(記載なし)
	欧州 プラナー：110 MBq SPECT：110～220 MBq [使用する画像診断装置によって調整]	・ 24時間 ・ 必要に応じて4時間、48時間
学会ガイドライン	European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)	・ 4時間及び24時間、又は24時間及び48時間 ・ SPECTは24時間が望ましい
	North American Neuroendocrine Tumor Society	・ 通常4～6時間及び24～48時間
	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)	・ 通常24時間 ・ 必要に応じて4時間、48時間 ・ SPECTは24時間が望ましい
	European Association of Nuclear Medicine (EANM)	・ 24時間にプラナー及びSPECTを撮る ・ 4時間及び24時間、又は24時間又は48時間の2回撮像し、SPECTを少なくとも1回撮る ・ 必要に応じて48時間、72時間及び/又は96時間のスポット像を追加する
	American College of Radiology/Society of Pediatric Radiology	・ 通常4～24時間 ・ 48～72時間も時には有用
	Bombardieri 2010 (120～220 MBq)	・ 24時間及び48時間、必要に応じて72時間 ・ SPECTは4時間及び24時間又は48時間
総説	Carrasquillo 2010	・ 通常4時間及び24時間
	Kwekkeboom 2010	・ SNMMIのガイドライン参照
	Teunissen 2011	・ SNMMI、EANM、ENETSのガイドライン参照
	Sundin 2012	・ 全身プラナー像は4時間及び24時間 ・ SPECT像は24時間 ・ 24時間及び48時間という方法もある

(3) 撮像時期及び方法

国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤投与後4、24及び48時間に撮像を行い、最適な撮像時期を評価した。その結果、最適と判定された撮像時期は、「投与後4時間及び24時間」の組み合わせが21名中12名（病巣が検出された14名中8名）と最も多かった。これは、多くの海外学会の画像診断ガイドラインやpeer-reviewed journalに掲載された総説が推奨する撮像時期とも一致している（表1.8-1）。国内の個人輸入使用実態調査の結果も、主な撮像時期は投与後4～6及び24時間であった。したがって、申請予定の撮像時期を「4時間後及び24時間後」とすることは妥当であると判断した。

一方、投与後24時間の撮像では本剤の結腸への排泄像が認められ、腹部領域の腫瘍との判別が困難となる場合があるため、画像診断ガイドラインや総説には、投与後24時間像で腸内

の生理的集積によると思われる腹部集積が認められる場合には、投与後48時間の撮像を追加する意義があると記載されている。しかし、3日連続の撮像は患者に負担を強いることになる。個人輸入の使用実態調査でも投与後48時間の撮像は一部の施設でのみ実施されていたことを踏まえ、投与後48時間の撮像は設定しなかった。

SPECT像は、前項でも述べたように、プラナー像よりも詳細な解剖学的位置情報が得られるため、腫瘍の好発部位が腹部であるNET患者では腹部領域の生理的集積と腫瘍の判別に有用であり、その必要性は海外学会の診療ガイドライン及び総説に記載されている。個人輸入の使用実態調査の結果、SPECT撮像は全ての患者で実施されていた。

以上より、本検査の撮像時期及び方法は、投与後4時間及び24時間に撮像し、必要に応じてSPECT撮像（断層像）を追加することが適切であると判断した。

しかしながら、審査の過程で投与後48時間の撮像の必要性を再度検討した結果、撮像時期は申請時の「4時間後及び24時間後」に「必要に応じて、48時間後」を追加し、変更した。

1.8.3 「使用上の注意（案）」の設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。	過去に本剤の成分に対し、過敏症を発現したことがある患者においては、本剤を投与することにより同様あるいはより重篤な過敏症状が発現する可能性があることを考慮し記載した。
＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 神経内分泌腫瘍（NET）であってもソマトスタチン受容体（SSTR）を発現していない場合は検出できないことに留意すること。また、インスリノーマについてはSSTRの発現が他のNETに比べて少ないため、本剤により検出できない場合があることに留意すること。	本剤はソマトスタチン受容体を発現していないNETは検出できないこと、インスリノーマは他のNETに比べてSSTRの発現が少ないことを、効能又は効果に関する使用上の注意として記載した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎機能障害を有する患者〔本剤は主に尿中に排泄されるため、被曝線量が増加する可能性がある。〕	腎排泄型の放射性医薬品の被曝線量は腎機能障害患者では腎機能正常者と比較して理論上高くなるため、腎排泄型の放射性医薬品に対する一般的な注意事項として記載した。
2. 重要な基本的注意 (1) 診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。	放射性医薬品の一般的な注意事項として記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠								
(2) オクトレオチド酢酸塩等のソマトスタチンアナログによる治療が行われている患者においては、本剤の腫瘍への集積を抑制し、診断能に影響を及ぼす可能性が考えられるため、オクトレオチド酢酸塩等の休薬を検討することが望ましい。なお、休薬することにより離脱症状が発現する可能性があるため、休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤を考慮して決めること。休薬する場合は、患者の症状の変化に十分注意すること。	ソマトスタチンアナログはソマトスタチン受容体での競合により本剤の腫瘍への集積を抑制し、診断能に影響を及ぼす可能性があるため記載した。休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤で医師の判断による旨を記載した。								
3. 副作用 承認前の臨床試験における安全性評価対象症例（国内第Ⅲ相試験＋国内追加第Ⅲ相試験）63 例中、副作用は 7 例（11.1%）8 件に認められ、主な副作用は、潮紅 2 件（3.2%）、ほてり 2 件（3.2%）であった。 また、海外で行われた臨床試験における安全性評価対象症例 365 例中、副作用は 1 例（0.3%）に潮紅、頭痛、各 1 件が認められた。 その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table border="1" data-bbox="269 1187 855 1364"> <tr> <td></td><td>0.1～5%</td></tr> <tr> <td>精神・神経系</td><td>頭痛</td></tr> <tr> <td>血管障害</td><td>潮紅、ほてり</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>熱感、ALT 増加、AST 増加</td></tr> </table>		0.1～5%	精神・神経系	頭痛	血管障害	潮紅、ほてり	その他	熱感、ALT 増加、AST 増加	消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした国内臨床試験で報告された副作用に基づいて記載した。
	0.1～5%								
精神・神経系	頭痛								
血管障害	潮紅、ほてり								
その他	熱感、ALT 増加、AST 増加								
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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	高齢者へ投与する際の一般的な注意事項として記載した。								
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及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。	放射性医薬品の一般的な注意事項として記載した。								
6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	小児等に対する使用経験がなく、安全性は確立していないため設定した。								
7. 適用上の注意 (1) 調製時：調製にあたっては、バイアル A 以外の塩化インジウム（¹¹¹In）を使用しないこと。	医療機関にて用時調製するセット製剤であるため記載した。								

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 調製後：調製後の注射液は 25℃以下で保存し、6 時間以内に投与すること。	調製後の注射液の安定性を担保するために記載した。
(3) その他：膀胱部の被曝を軽減させるため、投与後できるだけ患者に水分を摂取させ、排尿させることが望ましい。	主要排泄経路が腎排泄であり、投与後速やかに尿中へ排泄されることから、腎排泄型の他の放射性医薬品と同様に、膀胱部への被曝を最小限にとどめるために設定した。

1.8.4 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に示した。

※添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

201〇年〇月作成(第1版)

貯法(1)遮光・2～8℃保存
(2)放射線を安全に遮蔽できる貯蔵
設備(貯蔵箱)に保存
有効期間:検定日時より24時間
規制区分:処方箋医薬品^{注)}

日本標準商品分類番号
874300

承認番号	〇〇〇〇〇
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	201〇年〇月
国際誕生	1994年2月

放射性医薬品・神経内分泌腫瘍診断薬
オクトレオスキャン®静注用セット
Octreoscan® Injection
(インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)注射液 調製用)

【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】

本品はバイアルA及びバイアルBの2バイアルにて構成される。

バイアルA:放射性医薬品基準塩化インジウム(¹¹¹In)溶液(ペンテトレオチド用)

容量		1.1mL
塩化インジウム(¹¹¹ In)		122MBq(検定日時)
添加物	塩化第二鉄	4～8 μ g
	塩酸	適量
外観		無色澄明の液

バイアルB:注射用ペンテトレオチド

ペンテトレオチド		10 μg
添加物	ゲンチジン酸	2mg
	クエン酸ナトリウム水和物	5.6mg
	クエン酸水和物	0.40mg
	イノシトール	10mg
外観		白色の粉末又は塊

調製後注射液

インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)注射液

外観	無色澄明の液
pH	3.0～5.0
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約0.6

【効能又は効果】

神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

神経内分泌腫瘍(NET)であってもソマトスタチン受容体(SSTR)を発現していない場合は検出できないことに留意すること。また、インスリノーマについてはSSTRの発現が他のNETに比べて少ないため、本剤により検出できない場合があることに留意すること(【臨床成績】の項参照)。

【用法及び用量】

1. インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)注射液の調製

バイアルAの全量をバイアルBに加えて振り混ぜた後、常温で30分間放置する。

2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

通常、成人には本品111MBqを静脈内投与し、4時間後及び24時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。
必要に応じて、断層像を追加する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

腎機能障害を有する患者〔本剤は主に尿中に排泄されるため、被曝線量が増加する可能性がある(【薬物動態】の項参照)。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。
(2)オクトレオチド酢酸塩等のソマトスタチンアナログによる治療が行われている患者においては、本剤の腫瘍への集積を抑制し、診断能に影響を及ぼす可能性が考えられるため、オクトレオチド酢酸塩等の休薬を検討することが望ましい。なお、休薬することにより離脱症状が発現する可能性があるため、休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤を考慮して決めること。休薬する場合は、患者の症状の変化に十分注意すること。

3. 副作用

承認前の臨床試験における安全性評価対象症例(国内第Ⅲ相試験＋国内追加第Ⅲ相試験)63例中、副作用は7例(11.1%)8件に認められ、主な副作用は、潮紅2件(3.2%)、ほてり2件(3.2%)であった。
また、海外で行われた臨床試験における安全性評価対象症例365例中、副作用は1例(0.3%)に潮紅、頭痛、各1件が認められた。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%
精神・神経系	頭痛
血管障害	潮紅、ほてり
その他	熱感、ALT増加、AST増加

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、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

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及び授乳中の婦人には、原則

^{注)} 注意—医師等の処方箋により使用すること。

として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

- (1) 調製時:調製にあたっては、バイアルA以外の塩化インジウム (¹¹¹In) を使用しないこと。
- (2) 調製後:調製後の注射液は25℃以下で保存し、6時間以内に投与すること。
- (3) その他:膀胱部の被曝を軽減させるため、投与後できるだけ患者に水分を摂取させ、排尿させることが望ましい。

【薬物動態】

1. 血中放射能濃度及び尿中排泄¹⁾

国内の健康成人男性 4 名にインジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)注射液 111MBq を静脈内に単回投与した時、血漿中放射能濃度は二相性の消失を示し、分布半減期(t_{1/2α})及び消失半減期(t_{1/2β})は、それぞれ 9.2±8.0 分及び 2.2±0.4 時間であった。分布容積(V_{dβ})は 0.25±0.05L/kg であり、細胞外液量にほぼ一致した。血球中への移行は時間の経過にかかわらず、ほとんど認められなかった。

投与後 6 時間及び 24 時間までの放射能としての尿中累積排泄率は、それぞれ 59.1±6.5%dose 及び 73.0±8.3%dose であり、急速な尿中への排泄が確認された。腎クリアランス(92±24mL/min)は全身クリアランス(82±12mL/min)とほぼ等しく、腎からの排泄が主要排泄経路であることが示された。

2. 吸収線量

MIRD 法により算出した吸収線量は次のとおりである。

臓器	吸収線量 (mGy/MBq)	臓器	吸収線量 (mGy/MBq)
副腎	0.03	筋肉	0.03
脳	0.02	卵巣	0.05
胸部	0.02	脾臓	0.06
胆嚢	0.05	骨髄	0.03
大腸下部	0.08	骨	0.04
小腸	0.04	皮膚	0.02
胃	0.04	脾臓	0.29
大腸上部	0.05	精巣	0.03
心臓	0.03	胸腺	0.02
腎臓	0.30	甲状腺	0.02
肝臓	0.07	膀胱	0.34
肺	0.03	子宮	0.06

【臨床成績】

＜国内第Ⅲ相臨床試験＞²⁾

第Ⅲ相臨床試験では、CT、MRI 等の事前の画像診断により腫瘍の局在部位が確認されている消化管ホルモン産生腫瘍患者 23 名にインジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)注射液を投与し、有効性、安全性及び有用性を評価した。その結果、症例毎の診断能の評価では、有効性評価対象 21 名中 16 名(76.2%)が「有効」(他の画像診断との比較で、本検査で少なくとも 1 つの真陽性部位が検出された)と判定された。また、部位毎の診断能の評価では、他の画像診断との一致率は 82.0%(41/50 部位)であった。

■症例毎の診断能(国内第Ⅲ相臨床試験)

疾患名	被験者数	有効	無効	判定不能	有効率(%)
カルチノイド	10	8*	2	0	8/10(80.0)
ガストリノーマ	6	6*	0	0	6/6(100.0)
インスリノーマ	5	2	3	0	2/5(40.0)
合 計	21	16	5	0	16/21(76.2)

* 真陰性と判定されたカルチノイド及びガストリノーマの各 1 名は「有効」に含めた。

＜国内追加第Ⅲ相臨床試験＞³⁾

追加第Ⅲ相臨床試験では、消化管ホルモン産生腫瘍の疑いのある患者 40 名にインジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)注射液を投与し、有効性、安全性及び有用性を評価した。組み入れ対象は、内分泌活性があり、直近 1 箇月以内の CT 及び他の画像診断法のいずれかで腫瘍病巣の存在が確認され、消化管ホルモン産生腫瘍が疑われる患者(A 群)と、内分泌活性があり、消化管ホルモン産生腫瘍の存在が疑われるが、直近 1 箇月以内の CT 及び他の画像診断法で腫瘍病巣の存在・局在が確認できないか、確定できない患者(B 群)とした。その結果、症例毎の診断能の評価では、A 群では有効性評価対象 16 名中 15 名(93.8%)、B 群では有効性評価対象 19 名中 5 名(26.3%)が「陽性」(他の画像診断との比較で、本検査で少なくとも 1 つの真陽性部位が検出された)と判定された。また、部位毎の診断能の評価では、真陽性及び真陰性の比率は A 群で 83.3%(20/24 部位)、B 群で 41.7%(5/12 部位)であった。

■症例毎の診断能(国内追加第Ⅲ相臨床試験)

登録群	疾患名	被験者数	陽性	陰性	判定不能	陽性の比率(%)
A 群	ガストリノーマ	8	7	0	1	7/8(87.5)
	インスリノーマ	4	4	0	0	4/4(100.0)
	カルチノイド	2	2	0	0	2/2(100.0)
	その他*	2	2	0	0	2/2(100.0)
	計	16	15	0	1	15/16(93.8)
B 群	ガストリノーマ	7	3	1	3	3/7(42.9)
	インスリノーマ	7	0	1	6	0/7(0.0)
	カルチノイド	4	2	1	1	2/4(50.0)
	その他*	1	0	0	1	0/1(0.0)
	計	19	5	3	11	5/19(26.3)
合 計		35	20	3	12	20/35(57.1)

* グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマ

【薬効薬理】

1. ソマトスタチン受容体への結合性評価⁴⁾

インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)とソマトスタチン受容体(SSTR)の結合は、過剰なオクトレオチドにより 90%以上が阻害されたことから、オクトレオチドの構造部位で SSTR に特異的に結合すると考えられた。

2. SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能⁵⁾

SSTR 発現腫瘍移植ラットにおいて、インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)は静脈内投与直後から腫瘍領域の放射能が上昇し、30 分以内にピークに達した。一方、オクトレオチド前処置により、腫瘍領域の放射能は有意に低下したことから、インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)は投与直後から速やかに SSTR と特異的に結合し、腫瘍へ集積することが in vivo で示された。静脈内投与後 30 分及び 24 時間のガンマカメラ画像を視覚的に比較すると、24 時間の方が腫瘍の描出能に優れていた。これは、インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)が、投与後 30 分以内に腫瘍の SSTR に結合することにより集積し、受容体に結合しなかったインジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)は主に腎尿路系から速やかに排泄され、腫瘍とバックグラウンドのコントラストが高くなったためと考えられた。

3. 成長ホルモン分泌抑制作用⁴⁾

ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド(¹¹⁵In)は、ラット下垂体前葉細胞からの成長ホルモン分泌抑制作用が認められたが、その効力はオクトレオチドの約 1/10 であった。

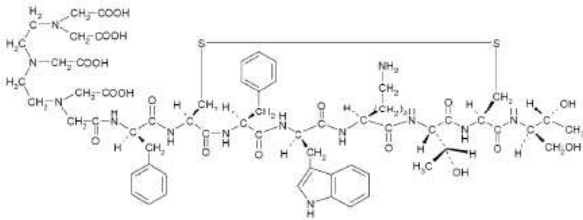
4. 集積機序

インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)は、静脈内投与後、SSTR を発現している神経内分泌腫瘍などに特異的に集積し、他組織から速やかに排出されることにより、ガンマカメラ撮像により腫瘍を描出させることが可能と考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

1. ペンテトレオチド

- 一般名: ペンテトレオチド(Pentetoreotide) [JAN]
- 化学名: (-)-N-[2-[[2-bis(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]ethyl]-N-(carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide,cyclic (3-8)-disulfide
- 分子式: C₆₃H₈₇N₁₃O₁₉S₂
- 分子量: 1394.60
- 化学構造式:



2. ¹¹¹Inの核物理学的特性

- (1) 物理的半減期: 2.8047 日
- (2) 主なγ線エネルギー: 171keV(90.7%), 245keV(94.1%)
- (3) 減衰表:

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-50	167.3	-18	120.4	2	98.0
-48	163.9	-16	117.9	3	97.0
-46	160.6	-14	115.5	4	96.0
-44	157.3	-12	113.2	5	95.0
-42	154.1	-10	110.8	6	94.0
-40	151.0	-9	109.7	7	93.0
-38	147.9	-8	108.6	8	92.1
-36	144.9	-7	107.5	9	91.1
-34	141.9	-6	106.4	10	90.2
-32	139.0	-5	105.3	12	88.4
-30	136.2	-4	104.2	14	86.6
-28	133.4	-3	103.1	16	84.8
-26	130.7	-2	102.1	18	83.1
-24	128.0	-1	101.0	20	81.4
-22	125.4	0	100.0	22	79.7
-20	122.9	1	99.0	24	78.1

【取扱い上の注意】

- (1) 本品の調製は無菌的に行い、また適当な鉛容器で遮蔽して行うこと。
- (2) 本品の調製の際、バイアル内に空気を入れないこと、またバイアル内を陽圧にしないこと。

【包装】

1セツト

【主要文献】

- 1) 井上登美夫,ほか:核医学 1995;32:511-521
- 2) 山本和高,ほか:核医学 1995;32:1269-1280
- 3) 佐賀恒夫,ほか:核医学 2003;40:185-203
- 4) Bakker W.H. et al: Life Sciences 1991;49:1593-1601
- 5) Bakker W.H. et al: Life Sciences 1991;49:1583-1591

【文献請求先】

富士フイルム RI ファーマ株式会社 製品情報センター
電話番号 0120-50-2620
〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル

製造販売元
富士フイルム RI ファーマ株式会社
〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル
輸入先
Mallinckrodt Medical B.V. (オランダ)

1.9 一般的名称に係る文書

非放射性成分のペントトレオチド及び放射性成分の塩化インジウム (^{111}In) 液に分けて示す。

(1) ペントトレオチド

①JAN

「医薬品の一般的名称について（通知）」（薬研第 24 号、平成 8 年 6 月 25 日）により通知されている。

JAN : (日本名) ペントトレオチド
(英名) Pentetoreotide

②INN

Rec. INN List32, WHO Drug Information Vol.6 (1992) に収載されている。

INN : Pentetreotide

(2) 塩化インジウム (^{111}In) 溶液（ペントトレオチド用）

放射性医薬品基準（以下、放薬基）では、放薬基に掲載されている医薬品各条の名称を基準名といい、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第 50 条の適用については、これを一般的名称とみなすとしている。放射性成分である塩化インジウム (^{111}In) 溶液の放薬基における基準名は「塩化インジウム (^{111}In) 溶液（ペントトレオチド用）」を予定している。放薬基（案）は 1.13.2 項に添付した。

放射性医薬品基準収載名（予定）：塩化インジウム (^{111}In) 溶液（ペントトレオチド用）

0960454

5

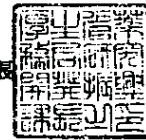
W

薬 研 第 2 4 号

平成8年6月25日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省薬務局研究開発振興課長



医薬品の一般的名称について（通知）

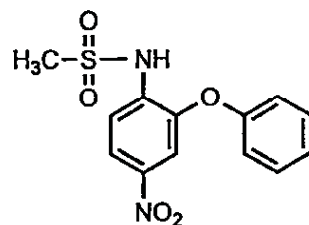
今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1、別表2及び別表3のとおり定めたので、御了知の上、別表4の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、別表2は、医薬品名称調査会においてJANが決定され、かつINNとの整合も図られたことが確認された物質について、別表3は、INNを定めないとされているものについてまとめたものである。なお、別表2中、*を付した品目は、その遊離体又は無水物についてINNが定められているものである。

8-1-4

ニメスリド

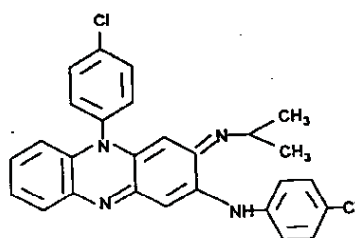
nimesulide



8-2-1

クロファジミン

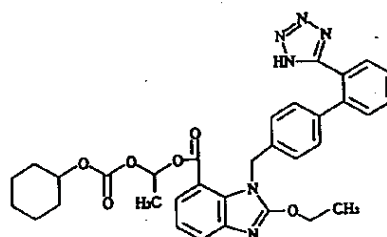
clofazimine



8-2-3*

カンデサルタン シレキシセチル

candesartan cilexetil



8-2-7

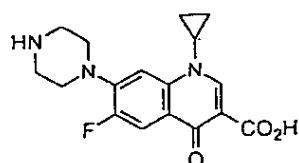
イミグルセララーゼ (遺伝子組換え)

imiglucerase (genetical recombination)

8-3-1

シプロフロキサシン

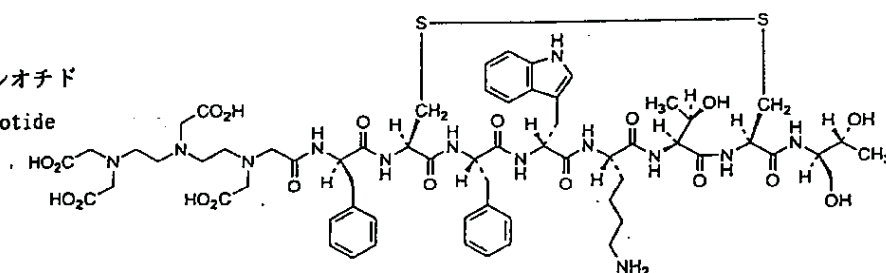
ciprofloxacin



8-3-2

ペントトレオチド

pentetoreotide



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances*, the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 32

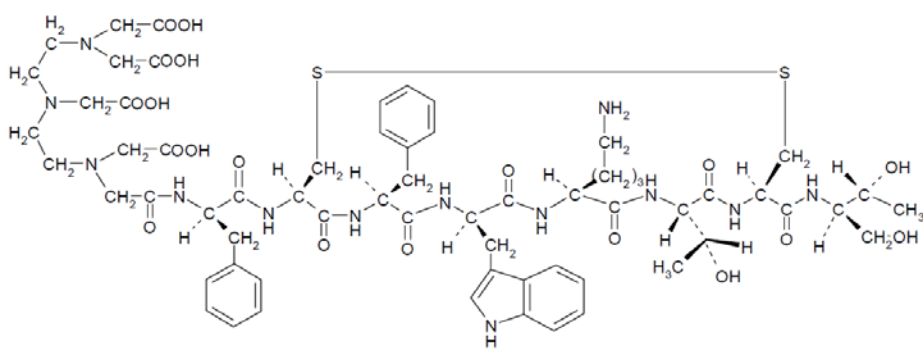
Lists of proposed (1–65) and recommended (1–31) international nonproprietary names can be found in Cumulative-List No. 8, 1992.

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
acidum aceneuramicum aceneuramic acid	(–)-5-acetamido-3,5-dideoxy- <i>D</i> -glycero- <i>D</i> -galacto-nonulosonic acid C ₁₁ H ₁₉ NO ₉
adapalenum adapalene	6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid C ₂₈ H ₂₈ O ₃
albifyllinum albifylline	1-(5-hydroxy-5-methylhexyl)-3-methylxanthine C ₁₃ H ₂₀ N ₄ O ₃
alosestronum alosestron	2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-2-[(5-methylimidazol-4-yl)methyl]-1 <i>H</i> -pyrido[4,3- <i>b</i>]indol-1-one C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O
amrubicinum amrubicin	(+)-(7 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-9-acetyl-9-amino-7-[(2-deoxy- <i>β</i> - <i>D</i> -erythro-pentopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-5,12-naphthacenedione C ₂₅ H ₂₅ NO ₉
amtolmetinum guacilum amtolmetin guacil	<i>N</i> -[(1-methyl-5- <i>p</i> -toluoylpyrrol-2-yl)acetyl]glycine <i>o</i> -methoxyphenyl ester C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₅
araprofenum araprofen	(±)- <i>p</i> -(<i>o</i> -carboxyanilino)hydratropic acid C ₁₆ H ₁₅ NO ₄
atenololum atenolol	2-[<i>p</i> -(2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy)phenyl]acetamide C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃

* Official Records of the World Health Organization, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

nafamostat nafamostat	6-amidino-2-naphthyl <i>p</i> -guanidinobenzoate or <i>p</i> -guanidinobenzoic acid, ester with 6-hydroxy-2-naphthamidine $C_{19}H_{17}N_5O_2$
naglivanum naglivan	bis[2-amino-3-mercapto- <i>N</i> -octylpropionamido(1-)- <i>S</i>]oxovanadium $C_{22}H_{46}N_4O_3S_2V$
nartograstimum nartograstim	<i>N</i> -L-methionyl-1-L-alanine-3-L-threonine-4-L-tyrosine-5-L-arginine-17-L-serine = colony-stimulating factor (human clone 1034) $C_{850}H_{1344}N_{226}O_{245}S_8$ (for non-glycosylated protein)
nebaccumabum nebaccumab	immunoglobulin M (human monoclonal HA-1A anti-endotoxin), disulfide with human monoclonal HA-1A α -chain, pentameric dimer
necopidemum necopidem	<i>N</i> -[[2-(<i>p</i> -ethylphenyl)-6-methylimidazo[1,2- <i>a</i>]pyridin-3-yl]methyl]- <i>N</i> ,3-dimethylbutyramide $C_{23}H_{29}N_3O$
nefiracetamum nefiracetam	2-oxo-1-pyrrolidineaceto-2',6'-xylidide $C_{14}H_{18}N_2O_2$
nevirapinum nevirapine	11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6 <i>H</i> -dipyrido[3,2- <i>b</i> :2',3'- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-one $C_{15}H_{14}N_4O$
orlistatum orlistat	<i>N</i> -formyl-L-leucine, ester with (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-hexyl-4-[(2 <i>S</i>)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanone $C_{29}H_{53}NO_5$
panadiplonum panadiplon	3-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-isopropylimidazo[1,5- <i>a</i>]quinoxalin-4(5 <i>H</i>)-one $C_{18}H_{17}N_5O_2$
parcetasalum parcetasal	($\pm$)-4'-[(2-methyl-4-oxo-1,3-benzodioxan-2-yl)oxy]acetanilide $C_{17}H_{19}NO_5$
pentetreotidum pentetreotide	<i>N</i> -[2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]ethyl]- <i>N</i> -(carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide cyclic (3 $\rightarrow$ 8)-disulfide $C_{63}H_{87}N_{13}O_{19}S_2$
perflubronum perflubron	1-bromoheptadecafluorooctane C_8BrF_{17}
perfosfamidum perfosfamide	($\pm$)- <i>cis</i> -2-[bis(2-chloroethyl)amino]tetrahydro-2 <i>H</i> -1,3,2-oxazaphosphorin-4-yl hydroperoxide, <i>P</i> -oxide $C_7H_{15}Cl_2N_2O_4P$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(-)-N-[2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]ethyl]-N-(carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide, cyclic(3-8)-disulfide (別名 ペンテトレオチド) 及びその製剤
構造式	
効能・効果	神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ
用法・用量	1. インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の調製 バイアル A の全量をバイアル B に加えて振り混ぜた後、常温で 30 分間放置する。 2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ 通常、成人には本品 111 MBq を静脈内投与し、4 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48 時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。 必要に応じて、断層像を追加する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ペンテトレオチド (バイアル B) 製剤：オクトレオスキャン静注用セット* (バイアル A の 1 バイアル中、塩化インジウム (^{111}In) 122 MBq 含有 (検定日時において) ; バイアル B の 1 バイアル中、ペンテトレオチド 10 μg 含有) * 本剤は、バイアル A 及びバイアル B の 2 バイアルにて構成され、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液を調製するための用時調製用放射性医薬品である。

毒性	急性毒性					
	概略の致死量（μg/kg）				静脈内	
	マウス ♂				>300	
	♀				>300	
	ラット ♂				>1000	
	♀				>1000	
	イヌ ♂				>500	
	♀				>500	
	亜急性毒性					
	動物種		投与期間	投与経路	投与量（μg/kg/日）	無毒性量（μg/kg/日）
ラット（♂、♀）		2週間	静脈内	0、25、50	50	なし
副作用	国内第Ⅲ相臨床試験及び国内追加第Ⅲ相臨床試験の成績					
	副作用発現率（臨床検査異常を含む）：7/63（11.1%）					
	臨床検査異常発現率：1/63（1.6%）					
	副作用の種類			臨床検査異常の種類		
	潮紅	2件（3.2%）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1件（1.6%）			
	ほてり	2件（3.2%）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1件（1.6%）			
熱感	1件（1.6%）					
頭痛	1件（1.6%）					
会社	富士フイルム RI ファーマ株式会社 製剤：輸入					

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2.S 原薬（ペンテトレオチド）

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
3.2.S.1 一般情報								
3.2.S.1.1 名称								
3.2.S.1.1	S11	Drug substance nomenclature		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造								
3.2.S.1.2	S12	Drug substance structure		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性								
3.2.S.1.3	S13	Drug substance general properties		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1 製造業者								
3.2.S.2.1	S21	Manufacturer(s)		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール								
3.2.S.2.2	S22	Description of manufacturing process and process controls		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理								
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3	原材料の管理		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理								
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価								
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯								
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明								
3.2.S.3.1	S31	Drug substance elucidation of structure and other characteristics		—	スイス	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物								
3.2.S.3.2	S32	Drug substance impurities and comparative impurity profiles		—	スイス	海外	社内資料	評価

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1 規格及び試験方法								
3.2.S.4.1	S41	Specification		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）								
3.2.S.4.2	S42	Analytical Procedures		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	SAV-404171 5/05	Analysis of DTPA-SMS (Pentetreotide) (Pharma Grade Material)		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション								
3.2.S.4.3	S43	Validation of Analytical Procedures		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures		—	スイス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3	4041715/890/ VR1-01	Test Validation Report for DTPA-SMS (Pentetreotide) Test: Microbial Limit Test (Membrane Filtration Method)		—	スイス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析								
3.2.S.4.4	S44	Batch Analyses			スイス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性								
3.2.S.4.5	S45	Justification of Specification		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質								
3.2.S.5	S5	Reference Standards or Materials			スイス	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	S6	Container closure system		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論								
3.2.S.7.1	S71	Stability Summary and Conclusions		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施								
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3 安定性データ								
3.2.S.7.3	S73	Stability Data		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	4041715/SR1 -04	Stability Report for DTPA-SMS (Pentetreotide)			スイス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	4041715/STR 1-01	Stress Test Report for DTPA-SMS (Pentetreotide)			スイス	海外	社内資料	評価

3.2.S 原薬（塩化インジウム（¹¹¹In））

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料 区分
3.2.S.1 一般情報								
3.2.S.1.1 名称								
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1	名称	██████	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2 構造								
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2	構造	██████	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3 一般特性								
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3	一般特性	██████	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1 製造業者								
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1	製造業者	██████	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール								
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	██████	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理								
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3	原材料の管理	██████	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理								
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	██████	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価								
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	██████	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯								
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	██████	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明								
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	██████	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物								
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2	不純物	██████	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1 規格及び試験方法								
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1	規格及び試験方法	██████	—	—	海外	社内資料	評価

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）								
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション								
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	■■■■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析								
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4	ロット分析	■■■■	■■■■～■■■■	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性								
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質								
		（該当なし）						
3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	3.2.S.6	容器及び施栓系	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論								
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施								
		（該当なし）						
3.2.S.7.3 安定性データ								
		（該当なし）						

3.2.P 製剤（注射用ペンテトレオチド）

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1	3.2.P.1	製剤及び処方	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1 製剤成分								
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1.1	原薬	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1.2	添加剤	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料 区分
3.2.P.2.2 製剤								
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2.1	製剤設計	■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2.2	過量仕込み	■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2.3	物理的・化学的及び生物学的性質	■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯								
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系								
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4	容器及び施栓系	■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴								
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性								
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1 製造者								
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1	製造者	■， 富士フイルム RI ファーマ(株)	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方								
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2	製造処方	■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール								
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3.1	Mallinckrodt Medical B.V.の製造工程	■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3.2	富士フイルム RI ファーマ(株)の製造工程	富士フイルム RI ファーマ(株)	—	富士フイルム RI ファーマ(株)	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理								
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	■，富士 フイルム RI ファー マ(株)	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価								
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1 規格及び試験方法								
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1	規格及び試験方法	■	—	オランダ	海外	社内資料	評価

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料 区分
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）								
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	■■■■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション								
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	■■■■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性								
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	■■■■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤								
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	■■■■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤								
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6	新規添加剤	■■■■ ■■■■	—	■■■■ ■■■■	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1 規格及び試験方法								
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1	規格及び試験方法	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）								
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2.1	注射用ペンテトレオチドの試験方法（分析方法）	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2.2	インジウムペンテトレオチド（ ¹¹¹ In）注射液の試験方法（分析方法）	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション								
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.1	注射用ペンテトレオチドの試験方法（分析方法）のバリデーション	■■■■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3.2	インジウムペンテトレオチド（ ¹¹¹ In）注射液の試験方法（分析方法）のバリデーション	■■■■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析								
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4.1	注射用ペンテトレオチドのロット分析	富士フイルム RI ファーマ(株)	20■■～20■■	富士フイルム RI ファーマ(株)	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4.2	インジウムペンテトレオチド（ ¹¹¹ In）注射液のロット分析	富士フイルム RI ファーマ(株)	20■■～20■■	富士フイルム RI ファーマ(株)	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性								
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5	不純物の特性	■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性								
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6.1	注射用ペンテトレオチドの規格及び試験方法の妥当性	■■■■	—	オランダ	海外	社内資料	評価

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6.2	インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の規格及び試験方法の妥当性		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	3.2.P.6	標準品又は標準物質		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	3.2.P.7	容器及び施栓系		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論								
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1.1	安定性試験ロット及び概要		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1.2	安定性試験で用いた試験方法		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1.3	安定性試験の結果及び考察		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施								
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ								
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3	安定性データ		■■■～■■■	オランダ	海外	社内資料	評価

3.2.P 製剤（塩化インジウム (^{111}In) 溶液（ペンテトレオチド用））

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1	3.2.P.1	製剤及び処方		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1 製剤成分								
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1	製剤成分		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2 製剤								
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2.1	製剤設計		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2.2	過量仕込み		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2.3	物理的・化学的及び生物学的性質		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯								
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯		—	—	海外	社内資料	評価

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
3.2.P.2.4 容器及び施栓系								
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4	容器及び施栓系		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴								
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性								
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1 製造者								
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1	製造者		—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2 製造処方								
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2	製造処方		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール								
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3.1	Mallinckrodt Medical B.V.の製造工程		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3.2	富士フイルム RI ファーマ(株)の製造工程	富士フイルム RI ファーマ(株)	—	富士フイルム RI ファーマ(株)	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理								
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価								
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1 規格及び試験方法								
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1	規格及び試験方法		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）								
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション								
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性								
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤								
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤		—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤								
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6	新規添加剤		—	オランダ	海外	社内資料	評価

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1 規格及び試験方法								
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1	規格及び試験方法	■■■■■, 富士 フィルム RI ファー マ(株)	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)								
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法)	■■■■■, 富士 フィルム RI ファー マ(株)	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション								
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション	■■■■■, 富士 フィルム RI ファー マ(株)	20■■■～20■■■ (富士フィルム RI ファーマ(株))	オランダ, 富士フ イルム RI ファー マ(株)	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析								
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4	ロット分析	富士フィルム RI フ ァーマ(株)	20■■■～20■■■	富士フィルム RI ファーマ(株)	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性								
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5	不純物の特性	■■■■■	—	—	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性								
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	■■■■■, 富士 フィルム RI ファー マ(株)	—	オランダ, 富士フ イルム RI ファー マ(株)	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	3.2.P.6	標準品又は標準物質	■■■■■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	3.2.P.7	容器及び施栓系	■■■■■	—	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論								
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1.1	安定性試験ロット及び概要	■■■■■■■■■■ ■■■■■	—	■■■■■■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1.2	安定性試験で用いた試験方法	■■■■■■■■■■ ■■■■■	—	■■■■■■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料	評価

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1.3	安定性試験の結果及び考察	██████████ ██████	－	██████████ ██████	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施								
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	██████████	－	オランダ	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3 安定性データ								
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3	安定性データ	██████████ ██████	███/██～███/██	██████████ ██████	国内	社内資料	評価

3.2.A その他

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
3.2.A.1 製造施設及び設備								
		(該当なし)						
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価								
		(該当なし)						
3.2.A.3 添加剤								
3.2.A.3	3.2.A.3	添加剤	富士フイルム RI ファーマ(株)	－	－	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
		(該当なし)						

3.3 参考文献

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
		(該当なし)						

12

オクトレオスキャン静注用セット

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料 区分
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用								
		(該当なし)						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験								
		(該当なし)						
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1.1	920345 22	Pentetreotide Acute intravenous toxicity to the mouse		~	イギリス	海外	社内資料	評価
4.2.3.1.2	2255	Pentetreotide のラットを用いた静脈内投与による単回投与毒性試験		~		国内	社内資料	評価
4.2.3.1.3	2254	Pentetreotide のビーグル犬を用いた静脈内投与による単回投与毒性試験		~		国内	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2.1	21/911188	Pentetreotide Fourteen-day intravenous toxicity study in rats		~	イギリス	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro 試験								
4.2.3.3.1.1	25/920870	Pentetreotide Mouse lymphoma TK locus assay		~	イギリス	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 In Vivo 試験								
4.2.3.3.2.1	26/920806	Pentetreotide Mouse micronucleus test		~	イギリス	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験								
		(該当なし)						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
		(該当なし)						
4.2.3.6 局所刺激性試験								
		(該当なし)						
4.2.3.7 その他の毒性試験								
		(該当なし)						

4.3 参考文献

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
4.3.1	—	Long-term culture of rat mammotrope and somatotrope subpopulations separated on continuous Percoll density gradients: Effects of dopamine, TRH, GHRH and somatostatin.	Hofland LJ et al.	—	—	—	Acta Endocrinol. 1990; 122: 127-36.	参考
4.3.2	—	Molecular biology of somatostatin receptors.	Reisine T et al.	—	—	—	Endocr Rev. 1995; 16: 427-42.	参考
4.3.3	—	Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use.	Reubi JC et al.	—	—	—	Eur J Nucl Med. 2000; 27: 273-82.	参考
4.3.4	—	Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues.	Rolleman EJ et al.	—	—	—	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37: 1018-31.	参考
4.3.5	—	Somatostatin receptor subtypes sst ₁ , sst ₂ , sst ₃ and sst ₅ expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: Comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography.	Schaer JC et al.	—	—	—	Int J Cancer. 1997; 70: 530-7.	参考
4.3.6	—	New specific radioligand for one subpopulation of brain somatostatin receptors.	Reubi JC	—	—	—	Life Sci. 1985; 36: 1829-36.	参考
4.3.7	—	Crucial role for somatostatin receptor subtype 2 in determining the uptake of [¹¹¹ In-DTPA-D-Phe ¹]octreotide in somatostatin receptor-positive organs.	Hofland LJ et al.	—	—	—	J Nucl Med. 2003; 44: 1315-21.	参考
4.3.8	—	Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption of ¹¹¹ In-DTPA-octreotide.	de Jong M et al.	—	—	—	J Nucl Med. 2005; 46: 1696-700.	参考
4.3.9	—	SMS201-995 の一般薬理作用.	妹尾直樹ら.	—	—	—	薬理と治療. 1987; 15: 3191-220.	参考
4.3.10	—	Biokinetics and dosimetry of ¹¹¹ In-DOTA-NOC-ATE compared with ¹¹¹ In-DTPA-octreotide.	Boubaker A et al.	—	—	—	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012; 39: 1868-75.	参考
4.3.11	—	Tissue distribution of somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid in the rat.	Bruno JF et al.	—	—	—	Endocrinology. 1993; 133: 2561-7.	参考
4.3.12	—	Differential expression of five somatostatin receptor subtypes, SSTR1-5, in the CNS and peripheral tissue.	Raulf F et al.	—	—	—	Digestion. 1994; 55: 46-53.	参考

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料 区分
4.3.13	—	Indium-111-diethylenetriaminepentaacetic acid-octreotide is delivered in vivo to pancreatic, tumor cell, renal, and hepatocyte lysosomes.	Duncan JR et al.	—	—	—	Cancer Res. 1997; 57: 659-71.	参考
4.3.14	—	OECD Guideline for Testing of Chemicals No.476: “Genetic toxicology: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests.” 1984 Apr 4.	Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)	—	—	—	—	参考
4.3.15	—	US Environmental Protection Agency, Method: HG-Gene Muta-Somatic Cells: Detection of gene mutations in somatic cells in culture. 1982 Aug.	US Environmental Protection Agency (EPA)	—	—	—	—	参考
4.3.16	—	OECD Guideline for Testing of Chemicals No.474: “Genetic Toxicology: Micronucleus Test. ” 1983 May 26.	Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)	—	—	—	—	参考
4.3.17	—	Legislation Part B: Methods for the determination of toxicity: B12: Other effects - Mutagenicity (micronucleus test).	European Economic Community (EEC)	—	—	—	Official Journal of the European Communities. 1984; L251: 137-9.	参考

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3 試験報告書及び関連情報

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
		(該当なし)						
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
		(該当なし)						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1.1	1727-1-4	MP-1727臨床第Ⅰ相試験 内分泌試験	██████████	1993.4～1993.7	帝京大学医学部 附属市原病院	国内	社内資料	参考
5.3.3.1.2	MP-1727-02	MP-1727臨床第Ⅰ相試験 薬物体内動態試験	██████████	1993.6～1993.8	群馬大学医学部 附属病院	国内	社内資料	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
		(該当なし)						
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
		(該当なし)						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
		(該当なし)						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
		(該当なし)						
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
		(該当なし)						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2.1	91-139	91-139臨床薬理試験（海外第Ⅲ相臨床試験）	Mallinckrodt	19██～19██	スイス	海外	社内資料	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
		(該当なし)						

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2.1	MP-1727-03	MP-1727の消化管ホルモン産生腫瘍を対象とした第Ⅲ相臨床試験	██████████	1994.12～1995.3	北海道大学医学部附属病院、他国内19施設	国内	社内資料	参考
5.3.5.2.2	MP-1727-04	MP-1727第Ⅲ相追加臨床試験 ソマトスタチン受容体の存在を指標とする消化管ホルモン産生腫瘍の画像診断	マリクロットジャパン(株)	2000.11～2002.1	北海道大学医学部附属病院、他国内14施設	国内	社内資料	評価
5.3.5.2.3	91-132	海外第Ⅲ相臨床試験：91-132試験	Mallinckrodt	19██～19██	ドイツ	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.4	91-133	海外第Ⅲ相臨床試験：91-133試験	Mallinckrodt	19██～19██	ベルギー	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.5	91-134	海外第Ⅲ相臨床試験：91-134試験	Mallinckrodt	19██～19██	ドイツ	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.6	91-136	海外第Ⅲ相臨床試験：91-136試験	Mallinckrodt	19██～19██	ドイツ	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.7	91-137	海外第Ⅲ相臨床試験：91-137試験	Mallinckrodt	19██～19██	フランス	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.8	91-148	海外第Ⅲ相臨床試験：91-148試験	Mallinckrodt	19██～19██	イギリス	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.9	91-149	海外第Ⅲ相臨床試験：91-149試験	Mallinckrodt	19██～19██	ドイツ	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.10	91-150	海外第Ⅲ相臨床試験：91-150試験	Mallinckrodt	19██～19██	イスラエル	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.11	91-151	海外第Ⅲ相臨床試験：91-151試験	Mallinckrodt	19██～19██	スウェーデン	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.12	91-140	海外第Ⅲ相臨床試験：91-140試験	Mallinckrodt	19██～19██	フランス	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.13	91-142	海外第Ⅲ相臨床試験：91-142試験	Mallinckrodt	19██～19██	イギリス	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.14	91-146	海外第Ⅲ相臨床試験：91-146試験	Mallinckrodt	19██～19██	ドイツ	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.15	91-166	海外第Ⅲ相臨床試験：91-166試験	Mallinckrodt	19██～19██	オランダ	海外	社内資料	参考
5.3.5.2.16	91-170	海外第Ⅲ相臨床試験：91-170試験	Mallinckrodt	19██～19██	スウェーデン	海外	社内資料	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3.1	－	海外第Ⅲ相臨床試験 統合報告書	Mallinckrodt	19██～19██	欧州	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.2	－	併合解析・再解析報告書	富士フイルムRIファーマ(株)	20██(報告書作成日)	－	国内	社内資料	参考
5.3.5.3.3	－	F-1113国内外第Ⅲ相臨床試験における患者単位の感度に関する解析報告書	富士フイルムRIファーマ(株)	20██(報告書作成日)	－	国内	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4.1	－	OctreoScan®個人輸入使用実態調査報告書	富士フイルムRIファーマ(株)	20██～20██(調査期間)	国内3施設	国内	社内資料	参考
5.3.5.4.2 個人輸入症例に関する公表論文								
5.3.5.4.2.1	－	Pancreas divisumを合併した十二指腸副乳頭carcinoidの1例.	大西 久司, 矢野 隆嗣, 中川 俊一.	－	－	－	胆と膵, 1996;17(10):1059-66.	参考

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
5.3.5.4.2.2	—	肺原発腺癌によると考えられる異所性ACTH症候群の1例.	東中川 光, 細川 記代, 土井 賢, 岩崎 裕明, 坂本直哉, 七里 眞義ら.	—	—	—	Acth Related Peptides. 1999;10:301-7.	参考
5.3.5.4.2.3	—	橋本病を合併したオクトレオチド反応性のTSH産生下垂体腺腫の1例.	土井 賢, 西村 幸, 深井希, 小澤 直子, 松下 美加, 萩原 康二ら.	—	—	—	日本内分泌学会雑誌. 2001;77(Suppl.):41-3.	参考
5.3.5.4.2.4	—	Role of ¹¹¹ In-DTPA-pentetreotide scintigraphy in accurate diagnosis of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors.	Ichijo T, Ishikawa M, Shimojo M, Tsubuku M, Tsuboi K, Miyachi Y.	—	—	—	J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001;8(5):473-8.	参考
5.3.5.4.2.5	—	内科的にコントロールされ, 経過観察中の原発巣不明の異所性ACTH症候群の一例.	土井 賢, 西村 幸, 深井希, 小澤 直子, 萩原 康二, 松下 美加ら.	—	—	—	Acth Related Peptides. 2002;12:147-53.	参考
5.3.5.4.2.6	—	Octreotide-sensitive ectopic ACTH production by islet cell carcinoma with multiple liver metastases.	Doi M, Imai T, Shichiri M, Tateno T, Fukai N, Ozawa N, et al.	—	—	—	Endocr J. 2003;50(2):135-43.	参考
5.3.5.4.2.7	—	Successful use of ¹¹¹ In-pentetreotide scintigraphy for localizing ectopic adrenocorticotropin-producing bronchial carcinoid tumor in a patient with Cushing's syndrome.	Kishida K, Moriwaki M, Miyagawa J, Okita K, Kondo T, Itoh K, et al.	—	—	—	Intern Med. 2003;42(10):996-1005.	参考
5.3.5.4.2.8	—	ペンテトレオチドシンチが有用であった異所性ACTH症候群の1例.	古家 美幸, 辻井 悟, 石井均, 島津 章, 足立 匡司, 和田 洋巳ら.	—	—	—	日本内分泌学会雑誌. 2005;81(Suppl.):104-7.	参考
5.3.5.4.2.9	—	Glucose-responsive and octreotide-sensitive insulinoma.	Izumiyama H, Gotyo N, Fukai N, Ozawa N, Doi M, Yoshimoto T, et al.	—	—	—	Intern Med. 2006;45(8):519-24.	参考
5.3.5.4.2.10	—	ソマトスタチン受容体・核医学検査により術前に確定診断した異所性ACTH産生気管支カルチノイドの1例.	多久和 輝尚, 長谷川 誠紀, 田中 文啓, 和田 洋巳.	—	—	—	肺癌. 2006;46(4):375-8.	参考
5.3.5.4.2.11	—	画像検査で下垂体腫瘍を認めるが, 内分泌検査では異所性ACTH産生症候群に合致して, 確定診断に難渋するACTH依存性クッシング症候群の1例.	南 勲, 赤座 至, 関澤 直子, 土屋 恭一郎, 館野透, 杉山 徹ら.	—	—	—	日本内分泌学会雑誌. 2006;82(Suppl.):92-5.	参考

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料 区分
5.3.5.4.2.12	—	Multiple gastric carcinoids associated with parietal cell hyperplasia: intraoperative detection with a radiolabeled somatostatin analog.	Hosoya Y, Satoh K, Hironaka M, Nokubi M, Kurashina K, Shibayama C, et al.	—	—	—	Gastric Cancer. 2008;11(2):123-6.	参考
5.3.5.4.2.13	—	Octreotideシンチグラフィにより原因腫瘍を発見しえた腫瘍性骨軟化症性ミオパチーの1例.	高橋 真, 融 衆太, 太田 浄文, 泉山 肇, 横田 隆徳, 水澤 英洋.	—	—	—	臨床神経学. 2008;48(2):120-4.	参考
5.3.5.4.2.14	—	VIPoma with expression of both VIP and VPAC1 receptors in a patient with WDHA syndrome.	Nakayama S, Yokote T, Kobayashi K, Hirata Y, Hiraiwa T, Komoto I, et al.	—	—	—	Endocrine. 2009;35(2):143-6.	参考
5.3.5.4.2.15	—	オクトレオチドシンチが部位診断に有効であった異所性ACTH症候群合併カルチノイドの1例.	矢嶋 由紀, 斎藤 淳, 松澤 陽子, 伊藤 浩子, 大村 昌夫, 土井 賢ら.	—	—	—	ホルモンと臨床. 2009;57(冬季増刊):207-3.	参考
5.3.5.4.2.16	—	Successful localization of ectopic ACTH-secreting bronchial carcinoid by selective pulmonary arterial sampling.	Sugiyama M, Sugiyama T, Yamaguchi M, Izumiyama H, Yoshimoto T, Kishino M, et al.	—	—	—	Endocr J. 2010;57(11):959-64.	参考
5.3.5.4.2.17	—	Giant malignant insulinoma which developed from a non-functioning pancreatic tumor over a long period of time.	Sugiyama T, Kouyama R, Tani Y, Izumiyama H, Akashi T, Kishimoto S, et al.	—	—	—	Intern Med. 2010;49(15):1573-9.	参考
5.3.5.4.2.18	—	Ectopic ACTH syndrome caused by bronchial carcinoid tumor indistinguishable from Cushing's disease.	Tani Y, Sugiyama T, Hirooka S, Izumiyama H, Hirata Y.	—	—	—	Endocr J. 2010;57(8):679-86.	参考
5.3.5.4.2.19	—	褐色細胞腫と腫瘍随伴性骨軟化症を合併した極めてまれな1症例.	小松 弥郷, 中所 英樹, 旗谷 雄二.	—	—	—	Therapeutic Research. 2010;31(12):1683-5.	参考
5.3.5.4.2.20	—	Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan.	Doi M, Sugiyama T, Izumiyama H, Yoshimoto T, Hirata Y.	—	—	—	Endocr J. 2010;57(12):1061-9.	参考
5.3.5.4.2.21	—	ソマトスタチン受容体シンチグラフィの使用経験例.	亀田 亘, 高瀬 薫, 大門 真, 加藤 丈夫.	—	—	—	内分泌・糖尿病・代謝内科. 2012;34(3):285-6.	参考
5.3.5.4.2.22	—	ペプチド受容体放射性核種療法後に体外放射線治療を追加した胸腺原発神経内分泌腫瘍多発転移の一例.	川瀬 貴嗣, 窪田 和雄, 竹田 雄一郎, 宇田川 響, 杉山 温人, 坂下 麦ら.	—	—	—	核医学. 2014;51(2):47-53.	参考

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料 区分
5.3.5.4.2.23	—	Lesion-based analysis of ¹⁸ F-FDG uptake and ¹¹¹ In-Pentetreotide uptake by neuroendocrine tumors.	Kubota K, Okasaki M, Minamimoto R, Miyata Y, Morooka M, Nakajima K, et al.	—	—	—	Ann Nucl Med. 2014;28(10):1004-10.	参考
5.3.5.4.3 学会又は組織等の診療ガイドライン								
5.3.5.4.3.1	—	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine tumors (version 1.2015).	National Comprehensive Cancer Network	—	—	—	—	参考
5.3.5.4.3.2	—	Pancreatic neuroendocrine tumors (islet cell tumors) treatment (PDQ®) (updated: March 7, 2014).	National Cancer Institute	—	—	—	—	参考
		Gastrointestinal carcinoid tumors treatment (PDQ®) (updated: July 31, 2014).	National Cancer Institute	—	—	—	—	
5.3.5.4.3.3	—	Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A.	—	—	—	Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii124-30.	参考
		Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Oberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M.	—	—	—	Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii120-3.	
		Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G.	—	—	—	Ann Oncol. 2011;22(suppl 6):vi64-vi8.	
5.3.5.4.3.4	—	ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update.	Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzsiewicz P.	—	—	—	Neuroendocrinology. 2012;95(2):71-3.	参考
		ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms.	Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, et al.	—	—	—	Neuroendocrinology. 2012;95(2):74-87.	
		ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms.	Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimir F, et al.	—	—	—	Neuroendocrinology. 2012;95(2):88-97.	

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
		ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes.	Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al.	—	—	—	Neuroendocrinology. 2012;95(2):98-119.	
		ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors.	Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Kloppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al.	—	—	—	Neuroendocrinology. 2012;95(2):120-34.	
		ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas.	Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al.	—	—	—	Neuroendocrinology. 2012;95(2):135-56.	
		ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary.	Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmuller T, et al.	—	—	—	Neuroendocrinology. 2012;95(2):157-76.	
		ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with ¹¹¹ In-pentetreotide.	Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al.	—	—	—	Neuroendocrinology. 2009;90(2):184-9.	
5.3.5.4.3.5	—	Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. (NANETS)	Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, et al.	—	—	—	Pancreas. 2013;42(4):557-77.	参考
5.3.5.4.3.6	—	The SNM practice guideline for somatostatin receptor scintigraphy 2.0.	Balon HR, Brown TL, Goldsmith SJ, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, et al.	—	—	—	J Nucl Med Technol. 2011;39(4):317-24.	参考
5.3.5.4.3.7	—	¹¹¹ In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. (EANM)	Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al.	—	—	—	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(7):1441-8.	参考

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
5.3.5.4.3.8	—	ACR-SPR practice parameter for the performance of tumor scintigraphy (with gamma cameras). Amended 2014 (Resolution 39).	American College of Radiology, Society of Pediatric Radiology.				Available from: http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Tumor_Scintigraphy.pdf .	参考
5.3.5.4.4 国際的に標準とされる教科書								
5.3.5.4.4.1	—	Chapter 112. Neuroendocrine (carcinoid) tumors and the carcinoid syndrome. Carcinoid syndrome.	Doherty GM.	—	—	—	In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 1506-12.	参考
		Chapter 111. Pancreatic neuroendocrine tumors. Diagnosis and management of pancreatic endocrine tumors.	Yao JC, Rindi G, Evans DB.	—	—	—	p. 1492-9.	
		Chapter 113. Multiple endocrine neoplasias. Multiple endocrine neoplasia type 1.	Doherty GM.	—	—	—	p. 1516-8.	
		Chapter 76. Small cell and neuroendocrine tumors of the lung. Typical carcinoid and atypical carcinoid tumors.	Krug LM, Pietanza MC, Kris MG, Rosenzweig K, Travis WD.	—	—	—	p. 863-7.	
5.3.5.4.4.2	—	Chapter 76. Tumors of the diffuse neuroendocrine and gastroenteropancreatic endocrine system.	Vosburgh E.	—	—	—	In: Hong WK, Bast RC Jr., Hait WN, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Holland-Frei cancer medicine. 8th ed. USA: People's Medical Publishing House-USA; 2010. p. 940-58.	参考
		Chapter 25. Molecular imaging in clinical oncology.	Gelovani JG.	—	—	—	p. 318-34.	

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料 区分
5.3.5.4.4.3	—	Chapter 38. Gastrointestinal hormones and gut endocrine tumors. Pancreatic and gut endocrine tumors.	Drucker DJ.	—	—	—	In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier; 2008. p. 1684-91.	参考
		Chapter 40. Multiple endocrine neoplasia. Multiple endocrine neoplasia type 1.	Gagel RF, Marx SJ.	—	—	—	p. 1706-18.	
		Chapter 44. Carcinoid tumors, the carcinoid syndrome, and related disorders. Diagnosis.	Öberg K.	—	—	—	p. 1829-32.	
5.3.5.4.4.4	—	Chapter 205. Pancreatic endocrine tumors. Syndromes.	Jensen RT.	—	—	—	In: Goldman L, Ausiello DA, editors. Cecil medicine. 23th ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevir; 2008. p. 1482-7.	参考
		Chapter 251. Multiple-organ syndromes: carcinoid syndrome. The neoplasms.	Hande KR.	—	—	—	p. 1770-3.	
		Chapter 135. Diagnostic imaging procedures in gastroenterology. Nuclear medicine (radionuclide scintigraphy).	Pickhardt PJ.	—	—	—	p. 969.	
5.3.5.4.5 Peer-reviewed journalに掲載された総説、メタ・アナリシス等								
5.3.5.4.5.1	—	Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals.	Bombardieri E et al.	—	—	—	Q J Nucl Med Mol Imaging. 2010;54(1):3-15.	参考
5.3.5.4.5.2	—	Molecular imaging of neuroendocrine tumors.	Carrasquillo JA et al.	—	—	—	Semin Oncol. 2010;37(6):662-79.	参考
5.3.5.4.5.3	—	Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.	Kwekkeboom DJ et al.	—	—	—	Endocr Relat Cancer. 2010;17(1):R53-73.	参考
5.3.5.4.5.4	—	A systematic review of diagnostic procedures to detect midgut neuroendocrine tumors.	Scarpa M et al.	—	—	—	J Surg Oncol. 2010;102(7):877-88.	参考
5.3.5.4.5.5	—	Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors.	Oberg K et al.	—	—	—	Cancer Metastasis Rev. 2011;30 Suppl 1:3-7.	参考

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
5.3.5.4.5.6	—	Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours.	Teunissen JJ et al.	—	—	—	Endocr Relat Cancer. 2011;18 Suppl 1:S27-51.	参考
5.3.5.4.5.7	—	Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours.	Sundin A.	—	—	—	Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26(6):803-18.	参考
5.3.5.4.5.8	—	Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy.	van Essen M et al.	—	—	—	Nat Rev Endocrinol. 2014;10(2):102-14.	参考
5.3.5.4.6 臨床試験等の公表論文								
5.3.5.4.6.1	—	Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. GRESZE: Groupe d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison.	de Kerviler E, Cadiot G, Lebtahi R, Faraggi M, Le Guludec D, Mignon M.	—	—	—	Eur J Nucl Med. 1994;21(11):1191-7.	参考
5.3.5.4.6.2	—	Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management.	Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S.	—	—	—	J Nucl Med. 1995;36(4):542-9.	参考
5.3.5.4.6.3	—	Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study.	Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al.	—	—	—	Ann Intern Med. 1996;125(1):26-34.	参考
5.3.5.4.6.4	—	Somatostatin receptor: scintigraphy and radionuclide therapy.	Krenning EP, Kooij PP, Pauwels S, Breeman WA, Postema PT, De Herder WW, et al.	—	—	—	Digestion. 1996;57 Suppl 1:57-61.	参考
5.3.5.4.6.5	—	Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE).	Cadiot G, Bonnaud G, Lebtahi R, Sarda L, Ruszniewski P, Le Guludec D, et al.	—	—	—	Gut. 1997;41(1):107-14.	参考
5.3.5.4.6.6	—	The value of somatostatin-receptor scintigraphy in newly diagnosed endocrine gastroenteropancreatic tumors.	Kisker O, Bartsch D, Weinell RJ, Joseph K, Welcke UH, Zaraca F, et al.	—	—	—	J Am Coll Surg. 1997;184(5):487-92.	参考

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
5.3.5.4.6.7	—	Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors.	Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, et al.	—	—	—	J Nucl Med. 1997;38(6):853-8.	参考
5.3.5.4.6.8	—	Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome.	Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, Bartlett DL, Tio L, Benjamin SB, et al.	—	—	—	Ann Surg. 1998;228(2):228-38.	参考
5.3.5.4.6.9	—	Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours.	Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, et al.	—	—	—	Eur J Nucl Med. 1998;25(10):1396-403.	参考
5.3.5.4.6.10	—	Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas.	Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, et al.	—	—	—	J Nucl Med. 1999;40(4):539-53.	参考
5.3.5.4.6.11	—	Value of peptide receptor scintigraphy using ¹²³ I-vasoactive intestinal peptide and ¹¹¹ In-DTPA-D-Phe1-octreotide in 194 carcinoid patients: Vienna University Experience, 1993 to 1998.	Raderer M, Kurtaran A, Leimer M, Angelberger P, Niederle B, Vierhapper H, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2000;18(6):1331-6.	参考
5.3.5.4.6.12	—	Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours.	Zimmer T, Scherubl H, Faiss S, Stolz U, Riecken EO, Wiedenmann B.	—	—	—	Digestion. 2000;62 Suppl 1:45-50.	参考
5.3.5.4.6.13	—	Octreoscan SPET evaluation in the diagnosis of pancreas neuroendocrine tumors.	Briganti V, Matteini M, Ferri P, Vaggelli L, Castagnoli A, Pieroni C.	—	—	—	Cancer Biother Radiopharm. 2001;16(6):515-24.	参考
5.3.5.4.6.14	—	Detection of neuroendocrine tumors: ^{99m} Tc-P829 scintigraphy compared with ¹¹¹ In-pentetreotide scintigraphy.	Lebtahi R, Le Cloirec J, Houzard C, Daou D, Sobhani I, Sassolas G, et al.	—	—	—	J Nucl Med. 2002;43(7):889-95.	参考
5.3.5.4.6.15	—	Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role.	Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Borsatti E, Ruffo R, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2003;14(7):1135-41.	参考

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
5.3.5.4.6.16	—	Staging of digestive endocrine tumours using helical computed tomography and somatostatin receptor scintigraphy.	Panzuto F, Falconi M, Nasoni S, Angeletti S, Moretti A, Bezzi M, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2003;14(4):586-91.	参考
5.3.5.4.6.17	—	Scintigraphic detection of carcinoid tumors with a cost effectiveness analysis.	Dimitroulopoulos D, Xynopoulos D, Tsamakidis K, Paraskevas E, Zisimopoulos A, Andriotis E, et al.	—	—	—	World J Gastroenterol. 2004;10(24):3628-33.	参考
5.3.5.4.6.18	—	Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging.	Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2005;23(1):70-8.	参考
5.3.5.4.6.19	—	Intertumoural variability in functional imaging within patients suffering from neuroendocrine tumours. An observational, cross-sectional study.	Quigley AM, Buscombe JR, Shah T, Gnanasegaran G, Roberts D, Caplin ME, et al.	—	—	—	Neuroendocrinology. 2005;82(3-4):215-20.	参考
5.3.5.4.6.20	—	Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors.	Perri M, Erba P, Volterrani D, Lazzeri E, Boni G, Grosso M, et al.	—	—	—	Q J Nucl Med Mol Imaging. 2008;52(4):323-33.	参考
5.3.5.4.6.21	—	Somatostatin receptor scintigraphy and chromogranin A assay in staging and follow-up of patients with well-differentiated neuroendocrine tumors.	Stokkel MP, Rietbergen DD, Korse CM, Taal BG.	—	—	—	Nucl Med Commun. 2011;32(8):731-7.	参考
5.3.5.4.6.22	—	Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy.	Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, La Rosa S, Rapa I, Ferrero A, et al.	—	—	—	Mod Pathol. 2007;20(11):1172-82.	参考
5.3.5.4.6.23	—	Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors.	Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2008;26(6):963-70.	参考

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
5.3.5.4.6.24	—	Detection of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 by somatostatin receptor scintigraphy and immunohistochemistry: clinical implications in the diagnostic and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.	Sclafani F, Carnaghi C, Di Tommaso L, Rodari M, Destro A, Rimassa L, et al.	—	—	—	Tumori. 2011;97(5):620-8.	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6.1	—	Cumulative Line Listing of Adverse Drug Reactions	Mallinckrodt	1994.2～2014.11	海外	海外	社内資料	参考
5.3.6.2	—	Periodic Safety Update Report	Mallinckrodt	2009.5～2012.4	海外	海外	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	—	内分泌試験（第Ⅰ相臨床試験）患者データ一覧表	マリンクロットジャパン(株), 富士フイルムRIファーマ(株)	—	—	国内	社内資料	参考
5.3.7.2	—	薬物体内動態試験（第Ⅰ相臨床試験）患者データ一覧表	マリンクロットジャパン(株), 富士フイルムRIファーマ(株)	—	—	国内	社内資料	参考
5.3.7.3	—	第Ⅲ相臨床試験 患者データ一覧表	マリンクロットジャパン(株), 富士フイルムRIファーマ(株)	—	—	国内	社内資料	参考
5.3.7.4	—	追加第Ⅲ相臨床試験 患者データ一覧表	マリンクロットジャパン(株), 富士フイルムRIファーマ(株)	—	—	国内	社内資料	評価
5.3.7.5	—	海外第Ⅲ相臨床試験 患者データ一覧表	Mallinckrodt	—	—	海外	社内資料	参考

5.4 参考文献

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
5.4.1	—	Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use.	Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al.	—	—	—	Eur J Nucl Med. 2000;27(3):273-82.	参考

添付資料番号	試験番号	表題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	資料区分
5.4.2	—	Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system.	Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al.	—	—	—	Ann Oncol. 2004;15(6):966-73.	参考
5.4.3	—	One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States.	Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al.	—	—	—	J Clin Oncol. 2008;26(18):3063-72.	参考
5.4.4	—	Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis.	Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al.	—	—	—	J Gastroenterol. Epub 2014 Feb 6.	参考
5.4.5	—	膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン. 2013（第1版）.	膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン作成委員会.	—	—	—	Available from: http://jnets.umin.jp/pdf/guideline001s.pdf .	参考
5.4.6	—	MEN-Net.org 多発性内分泌腫瘍症情報サイト. MEN1とは?.	多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム.	—	—	—	Available from: http://men-net.org/men/men1-1.html .	参考
5.4.7	—	多発性内分泌腫瘍症診断の手引き. 2012.	一般社団法人日本内分泌学会 多発性内分泌腫瘍症の診断実態調査と診療指針の作成班ら	—	—	—	Available from: http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/pdf/120918_tebiki.pdf .	参考
5.4.8	—	Radioactivity in breast milk following ¹¹¹ In-octreotide.	Castronovo FP, Jr., Stone H, Ulanski J.	—	—	—	Nucl Med Commun. 2000;21(7):695-9.	参考