1.7 同種同効品一覧表

[redacted]

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1. 同種同効品一覧表

販売名	ルタテラ静注	サンドスタチン LAR 筋注用キット 10 mg / 20 mg / 30 mg	ソマチュリン皮下注 120 mg	アフィニトール錠 2.5 mg / 5 mg	ザノサー点滴静注用 1 g	スーテントカプセル 12.5 mg
一般的名称	ルテチウムオキソドトレオチド (^{177}Lu) 注射液 (放射性医薬品基準案)	オクトレオチド酢酸塩	ランレオチド酢酸塩	エベロリムス	ストレプトゾシン	スニチニブリンゴ酸塩
会社名	富士フイルム富山化学株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	帝人ファーマ株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	ノーベルファーマ株式会社	ファイザー株式会社
効能・効果	ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍	○下記疾患に伴う諸症状の改善 消化管ホルモン産生腫瘍 (VIP 産生腫瘍, カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍, ガストリン産生腫瘍) ○消化管神経内分泌腫瘍 ○下記疾患における成長ホルモン, ソマトメジン-C 分泌過剰状態及び諸症状の改善 ○先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合)	○下記疾患における成長ホルモン, IGF-I (ソマトメジン-C) 分泌過剰状態及び諸症状の改善 先端巨大症・下垂体性巨人症 (外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合) ○膵・消化管神経内分泌腫瘍	○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○神経内分泌腫瘍 ○手術不能又は再発乳癌 ○結節性硬化症	膵・消化管神経内分泌腫瘍	○イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○膵神経内分泌腫瘍
添付文書改訂日	―	2020 年 8 月改訂 (第 1 版)	2020 年 12 月改訂 (第 2 版)	2019 年 8 月改訂 (第 15 版)	2020 年 10 月改訂 (第 6 版)	2019 年 10 月改訂 (第 1 版)

類似薬は，海外第 III 相臨床試験 (NETTER-1 試験) で比較薬としているオクトレオチド酢酸塩を先頭に，それ以降は神経内分泌腫瘍の承認取得順に記載した。

＊2020年8月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872499

貯法：
2～8℃に保存

有効期間：3年

	10mg	20mg	30mg
承認番号	22600AMX00244000	22600AMX00245000	22600AMX00513000
販売開始	2014年6月		

持続性ソマトスタチンアナログ
マイクロスフェア型徐放性製剤
オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤

サンドスタチン®LAR®筋注用キット10mg
サンドスタチン®LAR®筋注用キット20mg
サンドスタチン®LAR®筋注用キット30mg
Sandostatin® LAR® kit for i.m. injection

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	サンドスタチンLAR筋注用キット10mg	サンドスタチンLAR筋注用キット20mg	サンドスタチンLAR筋注用キット30mg
有効成分[注1)]	1バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 11.2mg（オクトレオチドとして10mg）	1バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 22.4mg（オクトレオチドとして20mg）	1バイアル中、オクトレオチド酢酸塩 33.6mg（オクトレオチドとして30mg）
添加剤[注1)]	乳酸・グリコール酸共重合体（11：9）グルコースエステル 188.8mg D-マンニトール 41.0mg	乳酸・グリコール酸共重合体（11：9）グルコースエステル 377.6mg D-マンニトール 81.9mg	乳酸・グリコール酸共重合体（11：9）グルコースエステル 566.4mg D-マンニトール 122.9mg
専用分散液（2mL）	1シリンジ中、日局注射用水及び添加物としてカルメロースナトリウム14mg、D-マンニトール12mg、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール4mgを含有する。		

注1）本剤の実際の充填量は表示量より過量で、表示量を注射するに足りる量である。

3.2 製剤の性状
本製品は、サンドスタチンLAR筋注用（バイアル）及び専用分散液（シリンジ）[注2)]からなるキット製品であり、用時懸濁して用いる注射剤である。

販売名	サンドスタチンLAR筋注用キット10mg	サンドスタチンLAR筋注用キット20mg	サンドスタチンLAR筋注用キット30mg
性状	白色～帯黄白色の粉末		
pH[注3)]	5.4～7.4	5.3～7.3	5.1～7.1
浸透圧比[注4)]	約0.6（生理食塩液に対する比）	約1.0（生理食塩液に対する比）	約1.5（生理食塩液に対する比）

注2）既承認品目のサンドスタチンLAR筋注用の専用分散液（アンプル）と処方及び容器が異なる。
注3）本剤1バイアルを専用分散液2mLで懸濁後
注4）本剤1バイアルを専用分散液2mLで懸濁後の濾液

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

5．効能又は効果に関連する注意
〈消化管ホルモン産生腫瘍及び先端巨大症・下垂体性巨人症〉
5.1 オクトレオチド酢酸塩注射液により有効性及び忍容性が確認されている患者に投与すること。
5.2 現在オクトレオチド酢酸塩注射液が投与されていない患者に本剤を投与する場合には、オクトレオチド酢酸塩注射液を2週間以上投与し、有効性及び忍容性を確認した上で本剤を投与すること。
〈下垂体性巨人症〉
5.3 脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。

6．用法及び用量
〈消化管ホルモン産生腫瘍〉
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与する。ただし、初回投与後2週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。
〈消化管神経内分泌腫瘍〉
通常、成人にはオクトレオチドとして30mgを4週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉
通常、成人にはオクトレオチドとして20mgを4週毎に3ヵ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は病態に応じて10mg、20mg又は30mgを4週毎に投与するが、30mg投与で効果が不十分な場合に限り40mgまで増量できる。

7．用法及び用量に関連する注意
〈消化管ホルモン産生腫瘍〉
7.1 本剤投与中に症状が悪化した場合は、オクトレオチド酢酸塩注射液を併用することが望ましい。
〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉
7.2 用量は、成長ホルモン濃度、インスリン様成長因子-I/ソマトメジン-C濃度及び臨床症状により10mg単位で適宜増減できる。
7.3 40mgの投与にあたっては、20mgずつを異なる2箇所に注射する。

8．重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスの変化による一過性の低又は高血糖を伴うことがあるので、投与開始時及び低又は高血糖のために投与量を変更する場合は患者を十分に観察すること。[11.2参照]
＊8.2 胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、胆管炎、膵炎）が報告されているので、本剤の投与前及び投与中は、定

®登録商標

期的に（6～12ヵ月毎に）超音波・X線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましい。[11.2参照]

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

8.3 成長ホルモン産生下垂体腺腫は進展することがあり、これに伴い視野狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分観察すること。腫瘍の進展が認められた場合は、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。

8.4 成長ホルモン及びインスリン様成長因子-I/ソマトメジン-Cを定期的に測定することが望ましい。

〈消化管神経内分泌腫瘍〉

8.5 がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

8.6 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：オクトレオチド酢酸塩（カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍）」等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。	本剤がシクロスポリンの吸収を阻害するため。
インスリン製剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ブロモクリプチン	ブロモクリプチンのAUCが上昇したとの報告がある。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

血圧低下、呼吸困難、気管支痙攣等のアナフィラキシーがあらわれることがある。皮疹、そう痒、蕁麻疹、発疹を伴う末梢性の浮腫等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。また、その後の投与は行わないこと。

11.1.2 徐脈（1.3%）

重篤な徐脈を起こすことがある。β-遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者において、徐脈が認められた場合、これらの用量を調節すること。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症	—	—	発疹、そう痒	発赤
内分泌障害	—	—	甲状腺機能障害（甲状腺刺激ホルモン（TSH）減少、総サイロキシン（T_4）減少及び遊離T_4減少等）	甲状腺機能低下症
代謝及び栄養障害	—	高血糖[注5)]	低血糖[注5)]、ALP上昇	耐糖能異常[注5)]、脱水
神経系障害	—	頭痛	めまい	—
呼吸器障害	—	—	—	呼吸困難
胃腸障害	—	下痢、便秘、腹部膨満	白色便、食欲不振、嘔気、鼓腸放屁	膵炎、胃部不快感、腹痛、嘔吐
肝胆道系障害	胆石症[注6)]	—	肝機能異常、胆管拡張、ALT上昇、γ-GTP上昇	ビリルビン上昇、AST上昇、胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障害	—	脱毛	—	—
腎及び尿路障害	—	腎嚢胞	—	—
全身障害	—	疲労感	—	けん怠感
注射部位	疼痛	硬結、腫脹	発赤	—

注5）[8.1参照]
注6）[8.2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。

14.1.2 調製は必ず付属の専用分散液及びバイアルアダプターを使用し、薬剤及び専用分散液を少なくとも30分室温で静置し、内容物を室温に戻してから行うこと。

14.1.3 用時調製し、懸濁後は直ちに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 筋肉内のみに投与し、静脈内には投与しないこと。

14.2.2 専用分散液は付属のものを用いること。

14.2.3 注射針は20ゲージを用いること。

14.2.4 筋肉内注射にあたっては下記の点に注意すること。

- 注射部位は殿部の左右外側上部とし、三角筋等他の筋には投与しないこと。
- 繰り返し投与にあたっては左右交互に注射し、同一部位への投与は3ヵ月間は行わないこと。
- 神経走行部位及び血管内への投与を避けること。
- 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。
- 注射部位をもまないように患者に指示すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液により消化管ホルモン産生腫瘍の症状が管理されていた患者で症状管理が不可能になり、急激に症状が再発したとの報告がある。

15.1.2 オクトレオチド酢酸塩製剤を反復投与した患者に、抗オクトレオチド抗体が出現することがある。なお、抗体に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない。

15.1.3 本剤により脂肪の吸収が低下する可能性がある。海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液の投与中に糞中の脂肪が増加したとの報告がある。

15.1.4 海外においてオクトレオチド酢酸塩注射液を投与された患者で、血清ビタミンB_{12}の低下、シリングテストでの異常値がみられたとの報告がある。

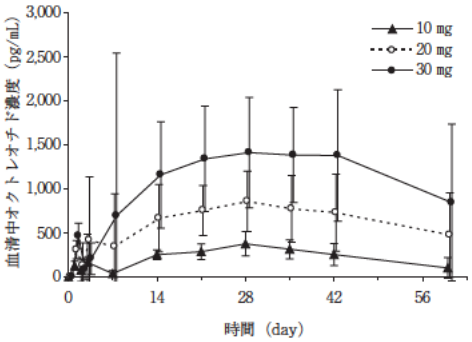
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与（専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用のデータ）

先端巨大症・下垂体性巨人症

外国人の先端巨大症患者にサンドスタチンLAR10mg、20mg及び30mgを単回筋肉内投与した時の血清中オクトレオチド濃度は、投与後25～34日にCmaxに到達し、Cmaxの80%濃度を超える期間（$Dur_{>80\%Cmax}$）は17～19日間であった。Cmax及び投与後60日までの血清中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}60day}$）はほぼ投与量に比例して増加した。また、日本人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR20mg及び30mgを単回筋肉内投与した時の薬物動態パラメータ（下表）の比較から、日本人と外国人の薬物動態に大きな差は認められなかった[1,2]。



外国人の先端巨大症患者にサンドスタチンLAR10mg、20mg及び30mgを単回筋肉内投与した時の血清中オクトレオチド濃度推移（10mg：n=11、20mg：n=33、30mg：n=23、平均値±標準偏差）

日本人及び外国人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR10mg、20mg又は30mgを単回筋肉内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	サンドスタチンLAR				
	10mg	20mg		30mg	
	外国人 n=11	外国人 n=33	日本人 n=9	外国人 n=23	日本人 n=8
Tmax（day）	25±15	26±13	33.3±10.4	34±17	20.1±10.9
Cmax（pg/mL）	447±219	1,158±628	1,033±630	2,138±1,572	1,973±1,301
AUC※1（ng·h/mL）	307±97	877±394	767±435	1,549±686	1,419±836
$Dur_{>80\%Cmax}$（day）	17.9±11.2	17.3±10.2	15.6±7.7※2	19.2±8.9	12.7±10.6

※1：外国人では$AUC_{0\text{-}60day}$、日本人では$AUC_{0\text{-}56day}$、※2：n=8

処方の異なる専用分散液を用いた生物学的同等性試験

サンドスタチンLAR30mgを本キットに添付されている専用分散液（シリンジ）を用いて調製した群を試験製剤群とし、サンドスタチンLAR筋注用の専用分散液（アンプル）と同処方の海外専用分散液[注7)]を用いて調製した群を標準製剤群として、生物学的同等性試験を実施した。その結果、両分散液を用いて懸濁した製剤は生物学的に同等であることが確認された[3)]。

注7）：国内既承認品目のサンドスタチンLAR筋注用に添付されている専用分散液（アンプル）と添加物の配合比率は同一であるが、液量が異なる専用分散液（海外既承認品目のサンドスタチンLAR筋注用に添付されている専用分散液）（液量：国内2mL、海外2.5mL）

16.1.2 反復投与（専用分散液（アンプル）のサンドスタチンLAR筋注用のデータ）

(1) 先端巨大症・下垂体性巨人症患者

先端巨大症・下垂体性巨人症患者にサンドスタチンLAR20mgを4週毎に24週反復筋肉内投与した時には、投与2回目以降に定常状態となり、トラフ値は最低で1,147pg/mL、最高で1,643pg/mL、累積係数は最低で1.63、最高で1.97となった[1)]。

(2) 悪性カルチノイド症候群患者

悪性カルチノイド症候群患者を対象にサンドスタチンLARの10mg、20mg及び30mgを4週毎に24週反復筋肉内投与した時の最終投与4週後の血清中オクトレオチド濃度（トラフ値）はそれぞれ1,155.1pg/mL、2,546.4pg/mL及び4,171.7pg/mLと投与量に比例して増加し、10mg投与では3回目、20mg及び30mg投与では2回目投与以降に定常状態に達したと考えられた[4)]（外国人データ）。

16.3 分布

全身循環血液中に移行したオクトレオチドは、サンドスタチン皮下注用静脈内投与時の薬物動態特性に従う。外国人の健康成人にサンドスタチン皮下注用を単回静脈内投与した場合、分布容積は約0.27L/kgであった[5)]。血漿蛋白結合率は約65%で、血球にはほとんど結合しない[6)]。

16.5 排泄

外国人の健康成人にサンドスタチン皮下注用を単回静脈内投与した場合、全身クリアランス は160mL/分であった[5)]。外国人の健康成人にサンドスタチン皮下注用50μgを単回皮下投与した場合、投与後8時間までの未変化体の累積尿中排泄率は約32%であった[7)]。胆管挿管ラットへの静脈内及び皮下投与では、約20%が尿中に、約75%が胆汁中に主に未変化体として排泄される[8)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている先端巨大症・下垂体性巨人症患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（非盲検、用量漸増、用量対照、皮下注射製剤対照、群間比較試験）において、本剤10～30mgを7回反復投与した。下表に示すとおり、血清成長ホルモン（以下GH）濃度はサンドスタチン皮下注用の反復投与時と同程度に抑制された。

観察時点		血清GH濃度（ng/mL）（n=18）	
		平均値±標準偏差	中央値（最小値，最大値）
サンドスタチン皮下注用反復投与※1	4時間平均値※2	2.88±1.90	2.67（0.32，8.20）
	3時間平均値※3	2.14±1.25	2.05（0.34，4.92）
本剤投与前	2時間平均値※4	14.17±14.73	12.43（2.63，66.49）
本剤7回反復投与28日後	2時間平均値※4	2.97±1.95	2.72（0.46，7.45）

※1：サンドスタチン皮下注用を投与すると、血清GH濃度は投与直前に比べて投与1時間後から4時間後にかけてほぼ一定の低値（底値）となる推移を示す。
※2：サンドスタチン皮下注用の投与直前値を含めて、投与4時間後までの1時間毎の測定値の平均
※3：サンドスタチン皮下注用の投与直前値を除いて、投与1時間後から4時間後までの1時間毎の測定値の平均
※4：本剤投与2時間前から投与直前まで、1時間毎の測定値の平均

第Ⅰ/Ⅱ相試験及び長期投与試験を通算した60週間での副作用発現頻度は90.9%（20/22例）であった。主な副作用は、注射部位硬結22.7%（5/22例）、注射部位疼痛及び血中ブドウ糖増加各18.2%（4/22例）、胆石症、胆道障害、腎嚢胞及び薬物特異抗体陽性各13.6%（3/22例）であった[9)]。

〈先端巨大症〉

17.1.2 外国第Ⅱ相試験

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている先端巨大症患者を対象とした二重盲検群間比較単回投与試験（93例）において、血清GH濃度は本剤10mg、20mg及び30mg投与によりサンドスタチン皮下注用の投与時と同程度に抑制された。引き続き非盲検反復投与試験として、本剤を10mgから60mgの範囲で、血清GH濃度等により10mg単位で用量調節しながら通算28回まで反復投与した結果、血清GH濃度はサンドスタチン皮下注用投与時の4.7ng/mLに対して、3.2ng/mLに抑制され、90例中48例（53.3%）で2.5ng/mL未満まで抑制された。血清IGF-I濃度も86例中51例（59.3%）で正常化（500ng/mL未満）した。また、先端巨大症に伴う頭痛、発汗等の臨床症状を発現している例数も本剤投与前より減少した。なお、本試験で本剤40mgから60mgの用量が投与された25例において、血清GH濃度等による用量調節の結果、最終用量は20mgが1例、30mgが21例、40mgが3例であった[10)]。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験

サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている先端巨大症患者を対象に非盲検非対照試験として、本剤20mgを3回投与後、10～30mgを9回反復投与した結果、血清GH濃度は128例中89例（69.5%）で2.5ng/mL未満に抑制された。血清IGF-I濃度の正常化率は、サンドスタチン皮下注用の投与時の63.3%（81/128例）に対して、本剤反復投与後では66.4%（85/128例）であった。先端巨大症に伴う臨床症状に対する効果はサンドスタチン皮下注用の投与時とほぼ同程度であった[11)]。

〈消化管ホルモン産生腫瘍〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

サンドスタチン皮下注用を対照とした非盲検群内比較試験として、サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されているカルチノイド腫瘍患者2例に本剤20mgを6回反復投与した結果、カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状はサンドスタチン皮下注用の投与時とほぼ同程度に維持された。

第Ⅱ相試験及び28週以上にわたる長期投与試験での副作用発現頻度は100.0%（2/2例）であり、注射部位硬結及び胆石症各50.0%（1/2例）であった[12)]。

17.1.5 外国第Ⅲ相試験

多施設共同、無作為化、並行群間比較試験として、サンドスタチン皮下注用の投与により有効性及び忍容性が確認されている悪性カルチノイド症候群患者93例に対し、本剤10mg、20mg、30mg（二重盲検）及びサンドスタチン皮下注用（非盲検）を24週間投与した。本剤投与群ではサンドスタチン皮下注用を追加投与しなかった症例を奏効例とし、サンドスタチン皮下注用投与群では増量しなかった症例を奏効例とした際の奏効率は、本剤投与群とサンドスタチン皮下注用投与群でほぼ同程度であった。また、各群とも悪性カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状に対する効果はほぼ同程度であった。引き続き行われた長期投与試験において、悪性カルチノイド症候群患者78例に本剤20mgを4週毎に4回、続けて30mgを4週毎に9回反復投与したところ、悪性カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状に対する効果は持続し、また24時間尿中5-HIAA排泄量は持続的に抑制された。副作用発現頻度は46.7%（43/92例）であった。主な副作用は胆石症12.0%（11/92例）、便秘9.8%（9/92例）、鼓腸放屁8.7%（8/92例）、腹痛7.6%（7/92例）及び嘔気5.4%（5/92例）であった[13]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤はソマトスタチン受容体サブタイプ1～5（SSTR1～5）のうちSSTR2に特に強い親和性を示し、SSTR2選択的ソマトスタチンアナログであると考えられた（*in vitro*）。

18.1.2 本剤は、細胞を用いた検討において、カルシウムイオン流入の阻害作用、cAMP産生の抑制作用を示した（*in vitro*）。

18.2 薬理作用

18.2.1 オクトレオチドはVIP産生腫瘍患者において血中VIP濃度を低下させる[14,15]。

18.2.2 オクトレオチドはカルチノイド症候群の患者において、セロトニンの主要代謝物である5-HIAAの尿中排泄量を低下させる[16]。

18.2.3 オクトレオチドはガストリン産生腫瘍患者において血中ガストリン濃度を低下させる[17]。

18.2.4 オクトレオチドは先端巨大症患者の下垂体腺腫細胞からのGH放出を抑制する（*in vivo*[18]、*in vitro*[19]）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

オクトレオチド酢酸塩（Octreotide Acetate）

化学名

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

分子式

$C_{49}H_{66}N_{10}O_{10}S_2 \cdot 2CH_3COOH$

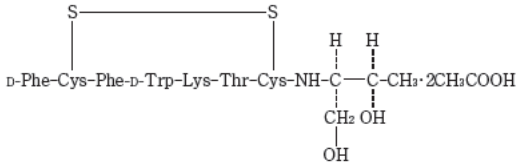
分子量

1139.34

性状

白色～微黄白色の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール、酢酸（100）、エタノール（95）又は1-ブタノールに溶けやすく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品の水溶液（1→100）のpHは5.0～7.0である。吸湿性である。

化学構造式



20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

〈サンドスタチンLAR筋注用キット10mg〉

1バイアル、専用分散液2mL（シリンジ）（バイアルアダプター1個添付）

〈サンドスタチンLAR筋注用キット20mg〉

1バイアル、専用分散液2mL（シリンジ）（バイアルアダプター1個添付）

〈サンドスタチンLAR筋注用キット30mg〉

1バイアル、専用分散液2mL（シリンジ）（バイアルアダプター1個添付）

23．主要文献

1）社内資料：先端巨大症・下垂体性巨人症患者における薬物動態成績 [20042803]

2）社内資料：外国人の先端巨大症・下垂体性巨人症患者における薬物動態成績 [20042804]

3）社内資料：外国人健康成人における生物学的同等性試験成績 [20136559]

4）社内資料：外国人の悪性カルチノイド症候群患者における薬物動態成績 [20042805]

5）社内資料：外国人健康成人における薬物動態パラメータ [20042806]

6）社内資料：ヒトにおける血漿蛋白結合及び血球移行性 [20042807]

7）社内資料：外国人健康成人における尿中排泄率 [20042817]

8）社内資料：胆管挿管ラットにおける放射能及び未変化体の排泄 [20042808]

9）社内資料：末端肥大症・下垂体性巨人症患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 [20042809]

10）社内資料：先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 [20042818]

11）社内資料：先端巨大症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 [20042811]

12）社内資料：消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 [20042810]

13）社内資料：悪性カルチノイド症候群を対象とした海外第Ⅲ相試験 [20042812]

14）前田征洋ほか：日本内科学会雑誌 1988;77（1）:86-90 [19886642]

15）吉岡光明ほか：日本内科学会雑誌 1988;77（8）:1276-1277 [19886647]

16）Kvols,L.K.et al.：New Engl.J.Med. 1986;315（11）:663-666 [19967593]

17）福島英生ほか：日本内分泌学会雑誌 1988;64（8）:666-676 [19886663]

18）島津　章ほか：日本内分泌学会雑誌 1989;65（7）:640-652 [19896530]

19）Lamberts,S.W.J.et al.：Clin.Endocrinol. 1987;27（1）:11-23 [19967607]

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1－23－1

(05)

7419043　G00000

＊2020年12月改訂（第2版、効能変更）
2020年1月改訂（第1版）

持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤
ランレオチド酢酸塩徐放性製剤

日本標準商品分類番号
872499

ソマチュリン®皮下注60mg
ソマチュリン®皮下注90mg
ソマチュリン®皮下注120mg

Somatuline® 60mg for s.c. Injection
Somatuline® 90mg for s.c. Injection
Somatuline® 120mg for s.c. Injection

貯法：2～8℃で保存
有効期間：2年

劇薬
処方箋医薬品[注)]

承認番号	60mg	22400AMX00734000
	90mg	22400AMX00735000
	120mg	22400AMX00736000
販売開始	2013年1月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ソマチュリン皮下注60mg	ソマチュリン皮下注90mg	ソマチュリン皮下注120mg
有効成分[#)]	1シリンジ（244mg）中ランレオチド酢酸塩71.5mg（ランレオチドとして60mg）	1シリンジ（366mg）中ランレオチド酢酸塩107.2mg（ランレオチドとして90mg）	1シリンジ（488mg）中ランレオチド酢酸塩143.0mg（ランレオチドとして120mg）
添加剤	酢酸		

#）注射量

3.2 製剤の性状

販売名	ソマチュリン皮下注60mg	ソマチュリン皮下注90mg	ソマチュリン皮下注120mg
剤形	徐放性注射剤（針付きプレフィルドシリンジ製剤）		
色調・性状	白色～黄白色の半固形物（ゲル）		
pH	5.8～6.4		

＊4. 効能又は効果
○下記疾患における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）
○甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍
○膵・消化管神経内分泌腫瘍
（参考）

	ソマチュリン皮下注		
	60mg	90mg	120mg
先端巨大症・下垂体性巨人症	○	○	○
甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	○	○	○
膵・消化管神経内分泌腫瘍	－	－	○

○：効能あり、－：効能なし

5. 効能又は効果に関連する注意
〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉
5.1 下垂体性巨人症については、脳性巨人症や染色体異常など他の原因による高身長例を鑑別し、下垂体性病変に由来するものであることを十分に確認すること。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉
＊5.2 治療の際は、まず外科的処置を考慮すること。本剤は、外科的処置の施行が困難な患者、外科的処置で効果が不十分な患者又は周術期のリスク低減のため術前に甲状腺機能の改善を図る必要がある患者に使用すること。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の症候の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.4、17.1.5参照］

＊6. 用法及び用量
〈先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉
通常、成人にはランレオチドとして90mgを4週毎に3ヵ月間、深部皮下に注射する。その後は患者の病態に応じて60mg、90mg又は120mgを4週毎に投与する。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉
通常、成人にはランレオチドとして120mgを4週毎に、深部皮下に注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 注射部位は原則として臀部の上部外側とすること。
投与の際は、深部皮下への投与となるよう注射針を皮膚面に垂直に根元又は許容される深さまで素早く刺すこと。投与毎に注射部位を左右交互に変え、同一部位へ連続して注射しないよう、局所を十分観察して投与すること。［14.2.2-14.2.4参照］

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉
7.2 用量は120mgを上限とし、成長ホルモン濃度、IGF-I濃度及び臨床症状により、30mg単位で適宜増減できる。なお、120mgまで増量しても、改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉
＊7.3 用量は120mgを上限とし、甲状腺刺激ホルモン濃度、甲状腺ホルモン濃度及び臨床症状により、30mg単位で適宜増減できる。なお、120mgまで増量しても、改善がみられない場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

＊7.4 中等度から重度の肝機能障害又は中等度から重度の腎機能障害のある患者では、60mgを開始用量として4週毎に3ヵ月間、深部に皮下投与した後、120mgを上限として30mg単位で適宜増減すること。[9.2.1、9.3.1、16.6.1、16.6.2参照]

＊7.5 本剤60mg又は90mgにて良好で安定した状態を示す患者には、本剤120mgに用量変更し、投与間隔をそれぞれ8週毎又は6週毎に延長できる場合があるが、延長する際には患者の状態を十分観察しながら投与すること。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

7.6 膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して国内で承認されているソマチュリン皮下注製剤は、120mg製剤のみである。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等のバランスが変化することにより、一過性の低又は高血糖を伴うことがある。投与開始時及び投与量を変更する場合は患者を十分に観察すること。

8.2 本剤の投与により徐脈があらわれることがあるので、特に心疾患を有する患者では、本剤の投与開始時に患者の状態を十分に観察すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.3 本剤の投与中に甲状腺機能の低下を伴うことがあるので、甲状腺関連の所見が認められた場合には甲状腺機能検査を行うこと。

8.4 本剤の投与により胆石の形成又は胆石症の悪化(急性胆嚢炎、膵炎)が報告されているので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に(6～12ヵ月毎に)超音波、X線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましい。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

＊8.5 下垂体腺腫は進展することがあり、これに伴い視野狭窄などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態を十分観察すること。腫瘍の進展が認められた場合は、他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

8.6 成長ホルモン及びIGF-I(ソマトメジン-C)を定期的に測定することが望ましい。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

＊8.7 甲状腺刺激ホルモン濃度及び甲状腺ホルモン濃度を定期的に測定することが望ましい。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

8.8 がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心疾患を有する患者

本剤の投与開始時に患者の状態を十分に観察すること。本剤の投与により徐脈があらわれることがある。[8.2、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度から重度の腎機能障害のある患者

[7.4、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度から重度の肝機能障害のある患者

[7.4、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ウサギ)で、本薬0.45mg/kg/日を胎児の器官形成期に13日間反復投与した場合、胚・胎児死亡率の増加が認められている[1)]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン(経口剤)[16.7.1参照]	シクロスポリンの血中濃度が低下することがある。	本剤がシクロスポリンの消化管吸収を阻害するため。
インスリン製剤及び血糖降下薬	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ブロモクリプチン	ブロモクリプチンのAUCが上昇したとのオクトレオチド(類薬)の報告がある。	機序は不明である。
CYP3A4で代謝される薬剤 キニジン等	主にCYP3A4で代謝される薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤が成長ホルモンの産生を抑制することにより、CYP3A4で代謝される薬剤のクリアランスを低下させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 徐脈(3.7%)

徐脈が認められた場合、β-遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。[8.2、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	種類＼頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
＊	血液		貧血	
	胃腸	下痢、白色便、腹痛、腹部膨満、鼓腸、悪心	腹部不快感、嘔吐、便秘、硬便、血中アミラーゼ増加、消化不良、膵炎	脂肪便、膵酵素減少
	全身	倦怠感	異常感、疲労、発熱	
＊	肝・胆道系	胆石症	AST増加、ALT増加、血中ビリルビン増加、ALP増加、γ-GTP増加	胆管拡張、AST異常、ALT異常、血中ビリルビン異常、胆管炎

	種類＼頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
	皮膚・皮下組織	脱毛	発疹、蕁麻疹、紅斑	
	筋・骨格系			筋骨格痛、筋肉痛
	精神・神経系		頭痛、傾眠、浮動性めまい	不眠、嗜眠
	内分泌系		TSH減少、プロラクチン減少	
*	代謝・栄養障害		ヘモグロビンA1c増加、耐糖能異常、低血糖、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高血糖、食欲減退	
*	注射部位	硬結、疼痛、そう痒感	紅斑	腫瘤、結節、膿瘍
	その他		体重減少、高血圧	ほてり、血中ナトリウム減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前(30分程度)に冷蔵庫より取り出し、室温に戻すこと。

14.1.2 投与直前にラミネート包装を開封すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 深部皮下に投与し、静脈内には投与しないこと。

14.2.2 神経走行部位及び血管内への注射を避け、原則として臀部の上部外側の深部皮下に投与すること。[7.1参照]

14.2.3 投与毎に注射部位を左右交互に変え、同一部位へ連続して注射しないよう、局所を十分観察して投与すること。[7.1参照]

14.2.4 注射針を皮膚面に垂直に根元又は許容される深さまで素早く刺し、プランジャーをゆっくりと20秒程度かけて最後まで押し切ること。[7.1参照]

14.2.5 プランジャーの先端がシリンジの端まで到達していることを目視で確認すること。

14.2.6 注射針を刺した状態で針刺し事故防止装置が働かないよう、プランジャーを押したまま注射部位より注射針を抜き取り、その後プランジャーを押す力を緩めること。

14.2.7 注射部位をもまないように患者に指導すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を反復投与した患者に抗ランレオチド抗体が出現することがある。なお、抗体に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

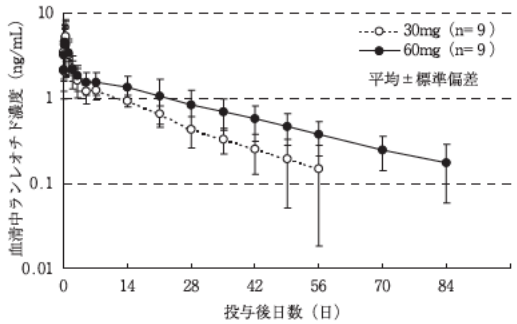
マウス及びラットを用いた1日1回皮下投与による2年間のがん原性試験において、投与部位(皮下)に限局した腫瘍性変化が認められている[3]。一方、ランレオチド製剤による臨床試験において、投与部位での腫瘍発生は報告されていない。

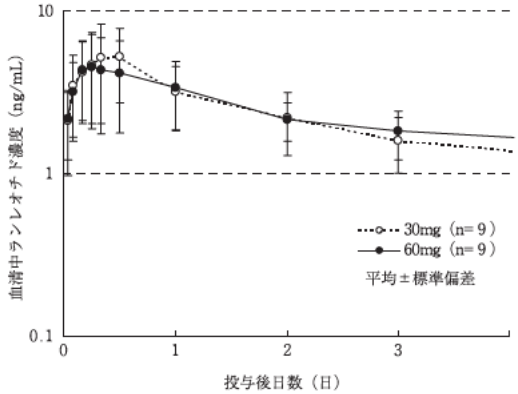
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回皮下投与

健康成人男性18例に本剤30[注]又は60mgを単回皮下投与したときの血清中ランレオチド濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4]。





(前図：投与後84日までの図、後図：投与後3日までの拡大図)

用量	30mg(n=9)	60mg(n=9)
AUC_{inf}[ng・h/mL]	1037±173	1745±408
C_{max}[ng/mL]	5.64±3.08	4.75±2.61
$t_{1/2}$[d]	16.3±7.9	28.5±14.0
t_{max}#) [h]	12.0(6-12)	6.0(4-48)

平均±標準偏差

#)中央値(最小値-最大値)

*16.1.2 反復皮下投与

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

先端巨大症又は下垂体性巨人症患者23例に本剤60、90又は120mgを4週毎に12週反復皮下投与したとき、血清中ランレオチド濃度は反復投与4回目でほぼ定常状態に達し、反復投与4回目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった[5]。

用量	60mg(n=8)	90mg(n=7)	120mg(n=8)
AUC_{τ}#1) [ng・h/mL]	1676±378	3139±1478	3666±883
C_{max}[ng/mL]	6.17±1.73	10.58±6.02	12.39±4.70
C_{min}#2) [ng/mL]	1.85±0.67	3.25±1.51	4.37±1.29
t_{max}#3) [h]	5.0(4-24)	8.0(4-8)	7.0(4-8)
AUCの蓄積係数(R_{AUC})	1.71±0.43	2.43±0.73	2.49±1.07

平均±標準偏差

#1)反復投与4回目の投与間隔(4週)のAUC

#2)トラフ濃度

#3)中央値(最小値-最大値)

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍患者13例に本剤90mgを4週毎に反復皮下投与したとき、血清中ランレオチドのトラフ濃度の平均±標準偏差は、初回投与で1.43±0.95ng/mL(13例)、反復投与4回目で2.43±1.05ng/mL(7例)であった[6]。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

神経内分泌腫瘍患者28例に本剤120mgを4週毎に反復皮下投与したとき、血清中ランレオチドのトラフ濃度は反復投与3回目でほぼ定常状態に達し、その平均±標準偏差は5.32±3.31ng/mL(27例)であった[7)]。

16.1.3 定速静脈内投与

健康成人27例にランレオチド酢酸塩7μg/kgを20分間定速静脈内投与[注)]したとき、全身クリアランスは0.38L/h/kg、定常状態分布容積は0.23L/kg、半減期は1.14時間であった[8)]。

16.3 分布

ランレオチド(12～60ng/mL添加時)のヒト血清蛋白結合率は78.6～82.6%であった(in vitro試験)[9)]。

16.4 代謝

ランレオチドはラット肝臓及び腎臓ホモジネートで代謝された(in vitro試験)[10)]。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人27例にランレオチド酢酸塩7μg/kgを20分間定速静脈内投与[注)]したとき、未変化体の尿中排泄率は4%未満であった[8)]。

16.5.2 胆管カニューレされたSD系ラットへ^{14}C-ランレオチドを単回静脈内投与した結果、投与放射能の61%が胆汁中へ排泄された[11)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の慢性腎不全患者(12例)にランレオチド酢酸塩7μg/kgを単回静脈内投与[注)]したとき、健康成人(12例)に対しAUC_{inf}は1.8倍に上昇し、$t_{1/2}$が1.8倍に延長し、全身クリアランスは43%低かった(外国人データ)[12)]。[7.4、9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

アジア人の肝機能障害患者(Child-Pugh分類B及びCの患者8例)にランレオチド酢酸塩7μg/kgを20分間定速単回静脈内投与[注)]したとき、健康成人(12例)に対しC_{max}は有意な差はみられなかったが、AUC_{inf}は1.4倍に上昇し、$t_{1/2}$は3.0倍に延長し、全身クリアランスは31%低かった(外国人データ)[13)]。[7.4、9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者(65～80歳、12例)にランレオチド酢酸塩7μg/kgを20分間定速単回静脈内投与[注)]したとき、非高齢者(13例)に対し$t_{1/2}$は1.9倍に延長したが、C_{max}、AUC_{inf}及び全身クリアランスは非高齢者と同程度であった(外国人データ)[14)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シクロスポリン

健康成人24例に本剤を単回皮下投与し、投与14日後にシクロスポリン300mgを12例に単回経口投与したとき、シクロスポリンの相対的バイオアベイラビリティは19%低下した(外国人データ)[15)]。[10.2参照]

注)本剤の承認された用法及び用量は、「先端巨大症・下垂体性巨人症」及び「甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍」では60mg、90mg又は120mgを、「膵・消化管神経内分泌腫瘍」では120mgを、4週毎に深部皮下に注射するとされている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

活動性の先端巨大症患者29例及び下垂体性巨人症患者3例による無作為化非盲検並行群間用量反応試験において、本剤60、90又は120mgを単回投与し、その8週後から4週毎に4回反復投与したときの4週後の結果は、下表のとおりであった[5),16)]。

投与群	平均血清GH濃度[#)]の単回投与前値に対する低下率が50%を超えた被験者の割合	血清IGF-I濃度が正常化した被験者の割合
60mg(11例)	64%(7/11)	46%(5/11)
90mg(10例)	90%(9/10)	50%(5/10)
120mg(11例)	100%(11/11)	36%(4/11)
全体(32例)	84%(27/32)	44%(14/32)

#)1時間毎に計4回測定した値の平均

全投与期間を通じて副作用は、32例中27例(84.4%)に認められた。発現率が10%以上の副作用は、注射部位硬結17例(53.1%)、白色便13例(40.6%)、下痢10例(31.3%)、注射部位疼痛5例(15.6%)、胆石症5例(15.6%)、腹部膨満4例(12.5%)、腹痛4例(12.5%)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

活動性の先端巨大症患者30例及び下垂体性巨人症患者2例による非盲検長期投与試験において、本剤90mgを4週毎に4回投与した後、投与開始12週後及び28週後での血清成長ホルモン(GH)濃度、血清IGF-I濃度及び臨床症状に基づく用量調節基準[注1)]に従って、投与開始16週後から本剤60、90又は120mgを4週毎に投与したときの結果は、下表のとおりであった[16),17)]。

注1)平均血清GH濃度が1μg/L未満かつ血清IGF-I濃度が年齢・性別基準範囲内かつ臨床的活動性を示す症候がない場合は、用量を維持した。これらの条件を1つでも満たさない場合は、用量を増量した。なお、血清IGF-I濃度が年齢・性別基準範囲の下限を下回った場合、又は臨床上問題となる副作用が発現し、医師が減量すべきと判断した場合は、時期によらず用量を1段階減量した。

観察時点	各観察時点までの総投与回数	平均血清GH濃度[#1)](μg/L[#2)])	平均血清GH濃度[#1)]が2.5μg/L未満まで抑制された被験者の割合	血清IGF-I濃度が正常化した被験者の割合
投与開始前	0	10.19±10.55 (n=32)	—	—
投与開始4週後	1	4.23±4.77 (n=32)	34%(11/32)	28%(9/32)
投与開始12週後	3	4.07±4.97 (n=32)	50%(16/32)	41%(13/32)
投与開始28週後	7	3.78±5.27 (n=31)	53%(17/32)	56%(18/32)
投与開始52週後	13	3.46±3.10 (n=32)	47%(15/32)	53%(17/32)

#1)1時間毎に計4回測定した値の平均

#2)平均±標準偏差

全投与期間を通じて副作用は、32例中28例(87.5%)に認められた。発現率が10%以上の副作用は、下痢17例(53.1%)、注射部位硬結11例(34.4%)、胆石症11例(34.4%)、白色便10例(31.3%)、脱毛症5例

(15.6%)、注射部位そう痒感4例(12.5%)、注射部位疼痛4例(12.5%)であった。

〈甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍〉

＊17.1.3 国内第Ⅲ相試験

甲状腺刺激ホルモン(TSH)産生下垂体腫瘍患者13例(うち術前投与患者[注2]6例、長期投与患者[注3]7例)による国内第Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤90mgを4週毎に4回投与した後、血中遊離サイロキシン(FT4)濃度及び臨床症状に基づく用量調節基準[注4]に従って、投与開始16週後から本剤60、90又は120mgを4週毎に投与した。血中TSH濃度、血中遊離トリヨードサイロニン(FT3)濃度及び血中FT4濃度の中央値は下表のとおりであった[6]。

注2)投与開始24週以内にTSH産生下垂体腫瘍の摘出術を施行するため本剤の投与を終了した患者

注3)術前投与患者に該当しない患者

注4)血中FT4濃度が基準値上限を超えている場合又は甲状腺中毒症の臨床症状を認める場合は、用量を1段階増量した。臨床上問題となる副作用が発現し、医師が減量すべきと判断した場合は、用量を1段階減量した。これらの条件に該当しない場合は、用量を維持した。

評価項目	評価時期	全体	術前投与患者	長期投与患者
血中TSH濃度(μIU/mL)	P	3.49(13例) [0.74, 10.20]	3.59(6例) [1.52, 10.20]	3.08(7例) [0.74, 10.20]
	4週	1.90(13例) [0.04, 7.54]	1.25(6例) [0.04, 5.05]	2.36(7例) [0.10, 7.54]
	12週	2.05(9例) [0.03, 5.69]	0.98(2例) [0.61, 1.34]	2.41(7例) [0.03, 5.69]
	24週	3.15(6例) [1.41, 7.03]	—	3.15(6例) [1.41, 7.03]
	48週	2.97(6例) [2.01, 8.64]	—	2.97(6例) [2.01, 8.64]
	F	2.01(13例) [0.01, 8.64]	0.76(6例) [0.04, 5.05]	2.81(7例) [0.01, 8.64]
血中FT3濃度(pg/mL)	P	5.12(13例) [4.11, 18.50]	5.80(6例) [4.70, 8.24]	4.86(7例) [4.11, 18.50]
	4週	3.61(13例) [2.56, 14.60]	3.02(6例) [2.56, 4.98]	3.89(7例) [2.73, 14.60]
	12週	3.55(9例) [2.26, 16.10]	2.92(2例) [2.29, 3.55]	3.68(7例) [2.26, 16.10]
	24週	3.79(6例) [2.68, 5.61]	—	3.79(6例) [2.68, 5.61]
	48週	3.36(6例) [2.45, 5.30]	—	3.36(6例) [2.45, 5.30]
	F	3.33(13例) [2.29, 18.30]	2.99(6例) [2.29, 4.98]	3.38(7例) [2.45, 18.30]
血中FT4濃度(ng/dL)	P	2.25(13例) [1.35, 6.61]	2.44(6例) [1.88, 3.03]	1.85(7例) [1.35, 6.61]
	4週	1.29(13例) [1.10, 4.44]	1.43(6例) [1.21, 1.98]	1.29(7例) [1.10, 4.44]
	12週	1.33(9例) [0.85, 7.53]	1.45(2例) [1.18, 1.72]	1.33(7例) [0.85, 7.53]
	24週	1.34(6例) [0.91, 2.92]	—	1.34(6例) [0.91, 2.92]
	48週	1.16(6例) [1.03, 2.47]	—	1.16(6例) [1.03, 2.47]
	F	1.23(13例) [1.03, 5.90]	1.34(6例) [1.18, 1.98]	1.22(7例) [1.03, 5.90]

中央値(例数) [最小値,最大値]

P：投与開始前、F：最終評価時点

副作用は、安全性評価対象13例中12例(92.3%)に認められた。発現率が10%以上の副作用は、下痢10例(76.9%)、白色便5例(38.5%)、胆石症及び注射部位硬結各3例(23.1%)、頭痛、軟便、注射部位そう痒感、倦怠感、及びグリコヘモグロビン増加各2例(15.4%)であった。

〈膵・消化管神経内分泌腫瘍〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

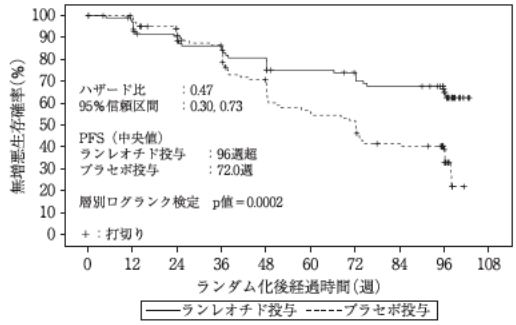
切除不能又は遠隔転移を有する神経内分泌腫瘍患者28例による国内第Ⅱ相非盲検試験において、本剤120mgを4週毎に投与した結果、奏効例[注5]は認められなかったが、継続試験において奏効例が1/17例に認められた[7),18),19)]。

副作用は、国内第Ⅱ相非盲検試験において安全性評価対象32例中27例(84.4%)に認められた。発現率が10%以上の副作用は、注射部位硬結9例(28.1%)、白色便6例(18.8%)、鼓腸4例(12.5%)であった。継続試験においては17例中15例(88.2%)に認められた。発現率が10%以上の副作用は、白色便5例(29.4%)、注射部位硬結4例(23.5%)、糖尿病4例(23.5%)、鼓腸3例(17.6%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腹部膨満、腹痛、下痢、注射部位疼痛及び倦怠感が各2例(11.8%)であった。[5.3参照]

注5)完全奏効又は部分奏効の症例

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者204例による海外第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、本剤120mgを4週毎に96週間投与した結果、無増悪生存期間(PFS)の中央値は本剤群で96週を超え、プラセボ群で72週(95%信頼区間: 48.6–96.0)であり、プラセボ群と比較し本剤群で有意なPFSの延長が認められた(ハザード比0.47、95%信頼区間0.30–0.73; 層別ログランク検定p=0.0002)[20),21)]。



リスク集団(at risk数)

週	0	12	24	36	48	60	72	84	96
ランレオチド投与	101	94	84	78	71	64	61	56	40
プラセボ投与	103	101	87	76	59	48	43	34	26

図　無増悪生存期間のKaplan–Meier曲線

本剤120mg群の副作用は、101例中50例(49.5%)に認められた。発現率が10%以上の副作用は、下痢26例(25.7%)、腹痛14例(13.9%)であった。[5.3参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ソマトスタチンは、下垂体前葉において5種類のヒトソマトスタチン受容体(hsst)サブタイプのうち主に2型(hsst2)及び5型(hsst5)との結合を介して、成長ホルモン分泌を抑制することが知られている。ソマトスタチンの類縁体であるランレオチド(酢酸塩)はhsst2及びhsst5に対して高い結合親和性を示した[22)]。

18.2 血清成長ホルモン(GH)濃度低下作用
ラットにおいて、ランレオチド(酢酸塩)の単回皮下投与により血清GH濃度が低下した[23]。

＊18.3 甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度低下作用
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)刺激により血漿中TSH濃度を上昇させたラットにおいて、ランレオチド(酢酸塩)の単回皮下投与により血漿中TSH濃度が低下した[24]。

18.4 腫瘍増殖抑制作用
ヒト膵癌由来MIA PaCa-2細胞株及び結腸・直腸癌由来COLO320DM細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、ランレオチド(酢酸塩)は腫瘍増殖抑制作用を示した[25),26)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称
ランレオチド酢酸塩(Lanreotide Acetate)

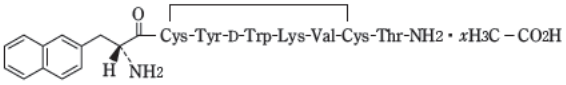
化学名
3-(2-Naphthyl)-D-alanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-valyl-L-cysteinyl-L-threoninamide cyclic(2→7)-disulfide acetate

分子式
$C_{54}H_{69}N_{11}O_{10}S_2 \cdot xC_2H_4O_2$ (x: 1.0～2.0)

分子量
1096.32(遊離塩基として)

性　状
本品は白色の粉末である。本品はジメチルスルホキシド及びエタノール(99.5)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

化学構造式



20. 取扱い上の注意

20.1 冷蔵(2～8℃)で、ラミネート包装のまま保存すること。

20.2 本剤は滅菌済みであるため、使用直前までラミネート包装を開封しないこと。また、取り出した後は速やかに使用すること。

20.3 ラミネート包装が開封、または破損している場合、あるいはシリンジにひび・破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

20.4 落としたり衝撃を与えたりしないこと。破損及び不具合の原因となることがある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ソマチュリン皮下注60mg〉
1シリンジ

〈ソマチュリン皮下注90mg〉
1シリンジ

〈ソマチュリン皮下注120mg〉
1シリンジ

＊23. 主要文献

1) 社内報告: 生殖発生毒性(ラット、ウサギ). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.6.6.6)
2) 社内報告: 薬物動態(ラット、乳汁移行). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.6.4.6.3.1)
3) 社内報告: がん原性(マウス、ラット). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.6.6.5)
4) 社内報告: 薬物動態(健康成人、単回). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.7.6.6)
5) 社内報告: 無作為化非盲検用量反応試験(先端巨大症又は下垂体性巨人症患者). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.7.6.26)
6) 社内報告: 国内第Ⅲ相非盲検非対照試験(甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍). 2020.(2020年12月25日承認、CTD2.7.6.1)
7) 社内報告: 国内第Ⅱ相非盲検試験(神経内分泌腫瘍患者). 2017.(2017年7月3日承認、CTD2.7.6.5)
8) 社内報告: 薬物動態(健康成人、ランレオチド酢酸塩). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.7.6.14)
9) 社内報告: 薬物動態(ヒト血清蛋白結合率). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.6.4.4.3)
10) 社内報告: 薬物動態(ラットin vitro). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.6.4.5.1)
11) 社内報告: 薬物動態(ラットin vivo). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.6.4.6.2.1)
12) 社内報告: 薬物動態(腎機能障害患者). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.7.6.10)
13) 社内報告: 薬物動態(肝機能障害患者). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.7.6.11)
14) 社内報告: 薬物動態(健康高齢者). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.7.6.13)
15) 社内報告: 薬物相互作用(シクロスポリン、ビタミンK). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.7.6.3)
16) Shimatsu A, et al.: Endocr J. 2013; 60(5): 651-63.
17) 社内報告: 非盲検長期投与試験(先端巨大症又は下垂体性巨人症患者). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.7.6.33)
18) Ito T, et al.: Invest New Drugs. 2017; 35(4): 499-508.
19) 社内報告: 国内第Ⅱ相非盲検継続投与試験(神経内分泌腫瘍患者). 2017.(2017年7月3日承認、CTD2.7.6.6)
20) Caplin ME, et al.: N Engl J Med. 2014; 371(3): 224-33.
21) 社内報告: 無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験(神経内分泌腫瘍患者). 2017.(2017年7月3日承認、CTD2.7.6.1)
22) 社内報告: 作用機序(受容体結合親和性). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.6.2.2.1)
23) 社内報告: 血清中GH濃度の低下作用(ラット). 2012.(2012年6月29日承認、CTD2.6.2.2.2)
24) 社内報告: 血漿中TSH濃度の低下作用(ラット). 2020.(2020年12月25日承認、CTD2.6.2.2.1)
25) 社内報告: 腫瘍増殖抑制作用(膵癌移植マウス). 2017.(2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.1)
26) 社内報告: 腫瘍増殖抑制作用(大腸癌移植マウス). 2017.(2017年7月3日承認、CTD2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ
〒100-8585　東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル　0120-189-315

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元(輸入元)

帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関３丁目２番１号

ソマチュリン®/Somatuline® is the registered trademark of Ipsen Pharma, Paris, France.

SML202012-1

＊＊2019年８月改訂（第15版）
＊2019年７月改訂（再審査結果及び承認条件削除に伴う改訂）

日本標準商品分類番号	874291

貯法：
室温保存
光及び湿気を避けるため、
PTP包装のまま保存すること

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤
（mTOR阻害剤）

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

アフィニトール®錠2.5mg
アフィニトール®錠5mg

AFINITOR® tablets

エベロリムス錠

承認番号	2.5mg：22400AMX01370000 5mg　：22200AMX00246000	
	2.5mg	5mg
薬価収載	2012年11月	2010年４月
販売開始	2012年11月	2010年４月
国際誕生	2009年３月	
＊再審査結果	2019年３月	
＊＊効能追加	2019年８月	

NOVARTIS

【警告】

1．本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

2．本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「１．慎重投与」、「２．重要な基本的注意」、「４．副作用⑴重大な副作用」の項参照）

3．肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。（「２．重要な基本的注意」、「４．副作用⑴重大な副作用」の項参照）

4．本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1．本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2．妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「６．妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

アフィニトール錠2.5mg	成分・含量	１錠中エベロリムス2.5mg
	添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム
	性状	白色～微黄白色の素錠
	外形	
	識別コード	NVR LCL
	大きさ(約)	長径：10.1mm　短径：4.1mm　厚さ：2.9mm 質量：0.125g
アフィニトール錠5mg	成分・含量	１錠中エベロリムス５mg
	添加物	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム
	性状	白色～微黄白色の素錠
	外形	
	識別コード	NVR 5
	大きさ(約)	長径：12.1mm　短径：4.9mm　厚さ：4.1mm 質量：0.25g

＊＊【効能又は効果】

1．根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
2．神経内分泌腫瘍
3．手術不能又は再発乳癌
4．結節性硬化症

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

⑴ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合
1)スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2)本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

⑵ 神経内分泌腫瘍の場合
臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

⑶ 手術不能又は再発乳癌の場合
1)非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
2)臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
3)本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

＊＊⑷ 結節性硬化症の場合
＊＊1)成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
＊＊2)成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。
＊＊3)てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

®登録商標

**【用法及び用量】

腎細胞癌、神経内分泌腫瘍の場合
通常、成人にはエベロリムスとして１日１回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

手術不能又は再発乳癌の場合
内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして１日１回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

結節性硬化症の場合
成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
通常、エベロリムスとして１日１回10mgを経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

上記以外の場合
通常、エベロリムスとして3.0mg/m²を１日１回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

(1) 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。(【薬物動態】、【臨床成績】の項参照)

(2) 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード注1)（症状）	投与の可否等
グレード１（無症候性の画像所見）	投与継続
グレード２（症候性：日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。
グレード３（症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する）	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。
グレード４（生命を脅かす：人工呼吸を要する）	投与中止

注1）NCI-CTCAE v.3.0

**(3) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症患者では、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。(「１．慎重投与」、【薬物動態】の項参照)

(4) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍の場合
サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(5) 手術不能又は再発乳癌の場合
エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。(【臨床成績】の項参照)

**(6) 結節性硬化症の場合

**1)本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから２週間後を目安に血中トラフ濃度を測定すること。(【薬物動態】の項参照)

**2)成人腎血管筋脂肪腫以外の場合は本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が５～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。

**3)成人腎血管筋脂肪腫の場合は必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が５～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。

**4)血中トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から２週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。(「１．慎重投与」、「３．相互作用」、【薬物動態】の項参照)

【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）

(1) 肺に間質性陰影を認める患者〔間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。〕

(2) 感染症を合併している患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕

(3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。小児の肝機能障害のある患者への使用経験はない。〕(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照)

(4) 高齢者（「５．高齢者への投与」の項参照）

(5) 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕(「２．重要な基本的注意」の項参照)

２．重要な基本的注意

(1) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。(〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「１．慎重投与」、「４．副作用(1)重大な副作用」の項参照)

1)投与開始前
胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。

2)投与開始後
定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力[DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。本剤による間質性肺疾患が疑われた場合には、適切な処置を行うこと。

なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。

(2) 本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

(3) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN）等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。

(4) 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。

(5) ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。

３．相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。

CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症患者では、当該薬剤を併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。(【用法及び用量】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照)

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん薬 　フェノバルビタール 　フェニトイン 　カルバマゼピン等 抗HIV剤 　エファビレンツ 　ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 　デキサメタゾン 　プレドニゾロン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 　イトラコナゾール 　ボリコナゾール 　フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗生物質 　エリスロマイシン 　クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 　ベラパミル 　ニカルジピン 　ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 　ネルフィナビル 　インジナビル 　ホスアンプレナビル 　リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
不活化ワクチン 　不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム（経口剤：国内未販売）等	ミダゾラム（経口剤：国内未販売）との併用により、ミダゾラムのCmaxが25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

＊＊４．副作用

転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与385例（日本人24例を含む）中、副作用は339例（88.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）167例（43.4%）、発疹109例（28.3%）、貧血103例（26.8%）、疲労97例（25.2%）、下痢86例（22.3%）、無力症81例（21.0%）、高コレステロール血症74例（19.2%）、粘膜の炎症73例（19.0%）、食欲減退72例（18.7%）、悪心68例（17.7%）、高トリグリセリド血症61例（15.8%）、感染症58例（15.1%）、嘔吐55例（14.3%）、末梢性浮腫55例（14.3%）、咳嗽52例（13.5%）、そう痒症49例（12.7%）、皮膚乾燥46例（11.9%）、間質性肺疾患46例（11.9%）、鼻出血44例（11.4%）、味覚異常41例（10.6%）、呼吸困難40例（10.4%）等であった。
（2012年３月カットオフ）

膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与376例（日本人39例を含む）中、副作用は360例（95.7%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）246例（65.4%）、発疹178例（47.3%）、下痢124例（33.0%）、疲労111例（29.5%）、感染症110例（29.3%）、食欲減退79例（21.0%）、悪心76例（20.2%）、末梢性浮腫72例（19.1%）、味覚異常72例（19.1%）、貧血69例（18.4%）、体重減少64例（17.0%）、高血糖63例（16.8%）、そう痒症62例（16.5%）、鼻出血59例（15.7%）、頭痛59例（15.7%）、間質性肺疾患54例（14.4%）、血小板減少54例（14.4%）、嘔吐53例（14.1%）、無力症50例（13.3%）、爪の障害48例（12.8%）、発熱41例（10.9%）、皮膚乾燥41例（10.9%）、好中球減少41例（10.9%）、咳嗽39例（10.4%）、高コレステロール血症39例（10.4%）等であった。
（2014年３月カットオフ）

消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与202例（日本人７例を含む）中、副作用は193例(95.5%)にみられた。主な副作用は、口内炎(口腔内潰瘍等を含む）127例（62.9%）、下痢63例（31.2%）、疲労62例（30.7%）、感染症60例（29.7%）、発疹55例（27.2%）、末梢性浮腫52例（25.7%）、悪心35例（17.3%）、無力症33例（16.3%）、貧血33例（16.3%）、食欲減退32例（15.8%）、間質性肺疾患32例（15.8%）、味覚異常30例（14.9%）、咳嗽26例（12.9%）、そう痒症26例（12.9%）、発熱22例（10.9%）、高血糖21例（10.4%）、呼吸困難21例（10.4%）等であった。
（2014年11月カットオフ）

エストロゲン受容体（estrogen receptor、ER）陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与482例（日本人71例を含む）中、副作用は466例（96.7%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）318例（66.0%）、発疹167例（34.6%）、疲労118例（24.5%）、間質性肺疾患102例（21.2%）、食欲減退97例（20.1%）、下痢97例（20.1%）、味覚異常93例（19.3%）、感染症91例（18.9%）、悪心89例（18.5%）、体重減少72例（14.9%）、血小板減少66例（13.7%）、貧血58例（12.0%）、鼻出血56例（11.6%）、高血糖55例（11.4%）、AST（GOT）増加52例（10.8%）、咳嗽51例（10.6%）、呼吸困難51例（10.6%）、ALT（GPT）増加50例（10.4%）、そう痒症48例（10.0%）、頭痛48例（10.0%）等であった。
（2014年12月カットオフ）

進行性胃癌（未承認）患者を対象とした第Ⅱ相国内臨床試験において、本剤投与53例中、副作用は52例（98.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎38例（71.7%）、食欲不振25例（47.2%）、発疹23例（43.4%）、疲労22例（41.5%）、悪心13例（24.5%）、そう痒症10例（18.9%）、味覚異常９例（17.0%）、血小板減少症８例（15.1%）、下痢８例（15.1%）、肺臓炎８例（15.1%）、発熱６例（11.3%）等であった。

（試験終了時の集計）

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫（孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与112例（日本人10例を含む）中、副作用は111例（99.1%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）79例（70.5%）、感染症64例（57.1%）、高コレステロール血症34例（30.4%）、ざ瘡29例（25.9%）、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）23例（20.5%）、無月経18例（16.1%）、疲労17例（15.2%）、白血球減少17例（15.2%）、高脂血症15例（13.4%）、低リン酸血症15例（13.4%）、下痢14例（12.5%）、悪心13例（11.6%）、末梢性浮腫13例（11.6%）、不規則月経13例（11.6%）、頭痛12例（10.7%）、血中コレステロール増加12例（10.7%）等であった。（2015年２月カットオフ）

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験において、本剤投与28例中、副作用は28例（100%）にみられた。主な副作用は、感染症28例（100%）、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）26例（92.9%）、ざ瘡８例（28.6%）、発熱８例（28.6%）、ざ瘡様皮膚炎７例（25.0%）、下痢６例（21.4%）、高トリグリセリド血症５例（17.9%）、血中コレステロール増加４例（14.3%）、血中トリグリセリド増加４例（14.3%）、咳嗽４例（14.3%）、蛋白尿４例（14.3%）、好中球減少３例（10.7%）、鼻漏３例（10.7%）等であった。（2014年１月カットオフ）

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験において、本剤投与111例中、副作用は99例（89.2%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）74例（66.7%）、感染症52例（46.8%）、好中球減少16例（14.4%）、高コレステロール血症13例（11.7%）、血中コレステロール増加13例（11.7%）、発熱12例（10.8%）等であった。（2014年10月カットオフ）

結節性硬化症に伴うてんかん発作に対する第Ⅲ相国際共同臨床試験において、本剤投与361例（日本人35例を含む）中、副作用は314例（87.0%）にみられた。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）240例（66.5%）、感染症131例（36.3%）、下痢40例（11.1%）、発熱40例（11.1%）等であった。（2017年10月カットオフ）

これらの臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

⑴ **重大な副作用**

1）間質性肺疾患**（11.6%）：**間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）**があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。投与開始後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、症状に応じて休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（【警告】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「１．慎重投与」、「２．重要な基本的注意」の項参照）

2）感染症**（28.9%）：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、６歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。（【警告】、「２．重要な基本的注意」の項参照）

3）腎不全**（0.9%）：重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「２．重要な基本的注意」の項参照）

4）高血糖**（8.6%）、**糖尿病の発症又は増悪**（2.7%）：高血糖の発現、糖尿病が発症又は増悪することがあるので、定期的に空腹時血糖値の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。（「２．重要な基本的注意」の項参照）

5）貧血**（14.1%）、**ヘモグロビン減少**（2.1%）、**白血球減少**（4.9%）、**リンパ球減少**（3.8%）、**好中球減少**（6.7%）、**血小板減少**（8.6%）：貧血、ヘモグロビン減少、白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので定期的に血液検査（血球数算定等）を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。（「２．重要な基本的注意」の項参照）

6）口内炎**（62.1%）：口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。

7）**アナフィラキシー**（頻度不明）：アナフィラキシー（呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8）急性呼吸窮迫症候群**（0.1%）：急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部Ｘ線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9）肺塞栓症**（0.3%）、**深部静脈血栓症**（0.2%）：肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10）悪性腫瘍（二次発癌）**（0.1%未満）：悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11）創傷治癒不良**：創傷治癒不良（0.2%）や創傷治癒不良による創傷感染（0.1%）、瘢痕ヘルニア（頻度不明）、創離開（0.1%未満）等の合併症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

12）**進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **BKウイルス腎症**（頻度不明）：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) **血栓性微小血管障害**（頻度不明）：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15) **肺胞蛋白症**（頻度不明）：肺胞蛋白症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

16) **心嚢液貯留（0.3%）：心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
代謝・栄養	血中カリウム増加	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症、低比重リポ蛋白(LDL)増加	鉄欠乏、低血糖症
精神・神経系	－	味覚異常	頭痛、不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣
眼	－	－	結膜炎	－
心血管系	－	－	高血圧	うっ血性心不全
呼吸器	－	咳嗽	鼻出血、呼吸困難	喀血、咽頭の炎症
消化器	－	下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎
肝臓	－	－	AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加
皮膚	白血球破砕性血管炎	発疹(紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹)	そう痒症、皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫
筋骨格系	－	－	関節痛	－
腎臓・泌尿器	－	－	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿
生殖器	－	－	不規則月経、無月経	月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）、卵巣嚢胞、無精子症
全身症状	－	疲労、無力症、浮腫	体重減少、発熱、粘膜の炎症	胸痛、易刺激性、歩行障害
その他	血中IgG減少	－	LDH増加、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）注2)	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチン血症、APTT延長、血中アルブミン減少

注2）出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

5．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ことが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
妊娠可能な婦人には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。〕

7．小児等への投与

腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、乳癌患者において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
結節性硬化症患者において、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（臨床試験において使用経験はない）。

8．過量投与

進行性固形癌患者に最大70mgが単回投与されているが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。
過量投与が発生した場合は、一般的な処置と対症療法を行う。

9．適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

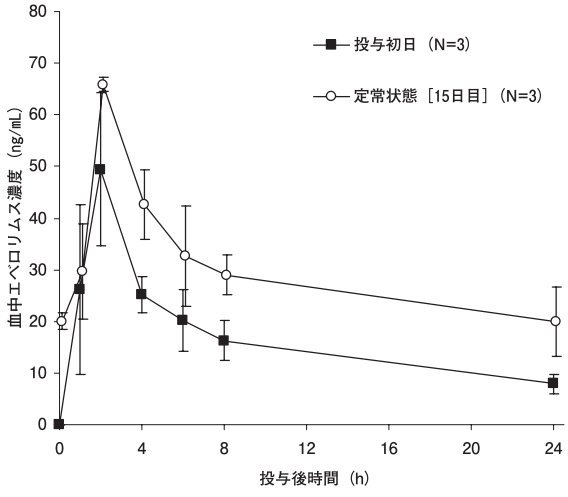
10. その他の注意

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

【薬物動態】

1．血中濃度

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mgを1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1～2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態の$AUC_{0\text{-}24h}$比から計算した累積率は1.6～2.6であった。[1)]



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

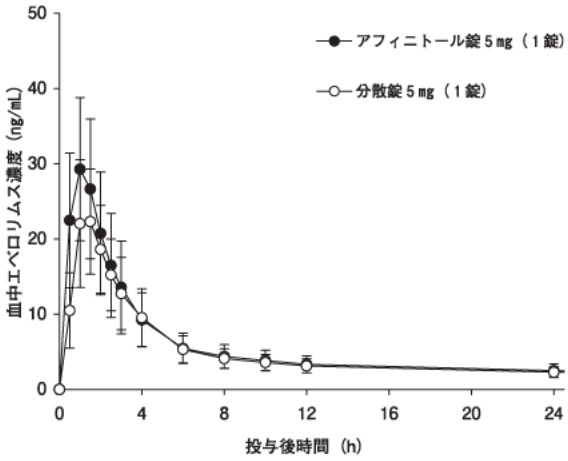
	薬物動態パラメータ	投与量 2.5mg(N=3)	5mg(N=3)	10mg(N=3)
投与初日	Tmax(h)	1.98 (0.98～2.00)	1.00 (1.00～1.95)	2.00 (1.92～2.00)
	Cmax (ng/mL)	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態 (Day 15)	Tmax(h)	1.92 (1.00～1.98)	1.98 (1.93～1.98)	2.02 (2.00～2.20)
	Cmax (ng/mL)	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	134±24.1	543±189	711±113

Tmaxは中央値（最小値～最大値）、他は平均値±標準偏差

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したとき、2～48週における投与2時間後の血中濃度の中央値は29.1～41.5ng/mL、血中トラフ濃度の中央値は6.6～7.8ng/mLであった。[2]

本剤（アフィニトール錠）と分散錠の比較

健康成人に本剤5mg又は分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mgである。）を単回経口投与した結果、$AUC_{0\text{-}144h}$の幾何平均比の90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であったが、分散錠の$AUC_{0\text{-}144h}$は10%低く、Cmaxは20%低かった。[3]
（外国人のデータ）



健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニトール錠 (N=53)	分散錠 (N=53)	幾何平均比* (90%信頼区間)
Cmax(ng/mL)	32.0	25.8	0.80(0.75,0.86)
$AUC_{0\text{-}144h}$(ng·h/mL)	238.3	214.3	0.90(0.85,0.95)

数値は幾何平均値
※アフィニトール錠に対する分散錠の幾何平均比

臨床試験錠1mgと本剤の比較

健康成人に臨床試験錠1mg又は本剤5mgを単回経口投与した結果、臨床試験錠の$AUC_{0\text{-}144h}$は8%高く、Cmaxは48%高かった。[4]
（外国人のデータ）

健康成人に臨床試験錠1mg（×5錠）又は本剤5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	臨床試験錠 (N=22)	本剤 (N=22)	幾何平均比* (90%信頼区間)
Cmax(ng/mL)	42.3	28.7	1.48(1.35,1.62)
$AUC_{0\text{-}144h}$(ng·h/mL)	250	231	1.08(1.01,1.16)

数値は幾何平均値
※本剤に対する臨床試験錠の幾何平均比

2．食事の影響

健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、$AUC_{0\text{-}inf}$は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、$AUC_{0\text{-}inf}$は32%低下した。$T_{1/2}$は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった。[5]
（外国人のデータ）

3．分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した（*in vitro*のデータ）。[6] 本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。健康成人及び中等度の肝機能障害を有する被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった。[7]
（外国人のデータ）

4．代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*のデータ）。[8] 腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラクトンの加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された。[9]
（外国人のデータ）

5．排泄

腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった。[9]
（外国人のデータ）

6．肝機能障害

成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したときの$AUC_{0\text{-}inf}$は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった。[10]
（外国人のデータ）

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。

7．腎機能障害

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス（25～178mL/min）は本剤の見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。[11]
（外国人のデータ）

8．高齢者での薬物動態

固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢（27～85歳）は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された。[11]
（外国人のデータ）

9．小児での薬物動態

**(1) 小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者（3～17歳）に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量（1.5～14.6mg/m²）と血中トラフ濃度（0.5～20.8ng/mL）の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された。[12]
（外国人のデータ）

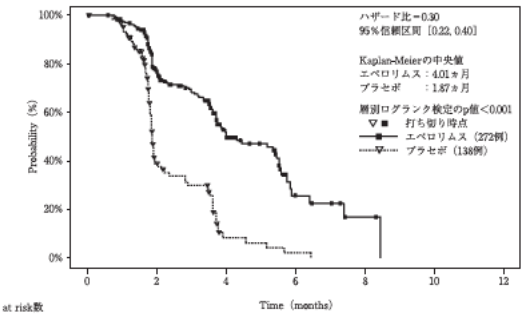
**(2) 小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者（2～57歳）にアフィニトール分散錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量で標準化した血中トラフ濃度は、高年齢層（12歳以上）の小児に比べて低年齢層（12歳未満）の方が低かったことから、体表面積あたりのクリアランスは低年齢層の方が高年齢層より高いことが示唆された。[13]

【臨床成績】

1．転移性腎細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）[14]

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。

合計410例（日本人患者24例を含む。組織分類は淡明細胞癌が95.9%）がエベロリムス群（272例）又はプラセボ群（138例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（PFS；中央値）は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22～0.40；MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定 p<0.001）。
（第2回中間解析時のデータ：2007年10月カットオフ）



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12
エベロリムス	272	132	47	8	2	0	0
プラセボ	138	32	4	1	0	0	0

独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

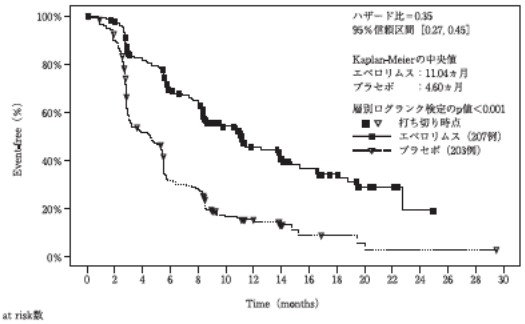
2．神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験

(1) 膵神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界18ヵ国で実施された二重盲検比較試験）[15]

切除不能または転移性の膵神経内分泌腫瘍患者（低分化型を除く）を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例（日本人患者40例を含む）がエベロリムス群（207例）又はプラセボ群（203例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.35、95％信頼区間 0.27～0.45；前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001）。

（最終主要解析時データ：2010年２月カットオフ）



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
エベロリムス	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
プラセボ	203	177	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

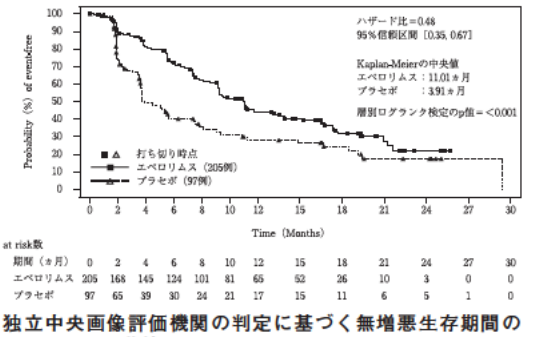
治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

(2) 消化管・肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）[16]

カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状がない、消化管又は肺を原発部位とする高分化型の切除不能または転移性の神経内分泌腫瘍患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計302例（日本人患者11例を含む）がエベロリムス群（205例）又はプラセボ群（97例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.01ヵ月、プラセボ群3.91ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.48、95％信頼区間 0.35～0.67；ソマトスタチンアナログによる前治療の有無、原発腫瘍部位、及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001）。

（最終主要解析時データ：2014年11月カットオフ）



at risk数

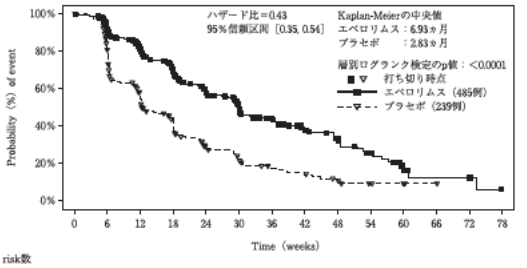
期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
エベロリムス	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
プラセボ	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

3．局所進行又は転移性の閉経後乳癌患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界24ヵ国で実施された二重盲検比較試験）[17]

ER陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象に、エキセメスタンの併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを食後に連日経口投与を行った。合計724例（日本人106例を含む）がエベロリムス群（485例）又はプラセボ群（239例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群6.93ヵ月、プラセボ群2.83ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.43、95％信頼区間 0.35～0.54；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 p<0.0001）。

（中間解析時のデータ：2011年２月カットオフ）



at risk数

期間（週）	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
エベロリムス	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
プラセボ	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副次評価項目である全生存期間（OS；中央値）は、エベロリムス群30.98ヵ月、プラセボ群26.55ヵ月であった（ハザード比 0.89、95％信頼区間0.73～1.10；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 p=0.1426）。

（OSの最終解析時のデータ：2013年10月カットオフ）

4．結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫[注3)]患者を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本を含めた世界11ヵ国で実施された二重盲検比較試験）[2]

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径３cm以上の腎血管筋脂肪腫患者を対象に、プラセボを対照群として本剤10mgを食直後に連日経口投与を行った。合計118例（日本人患者10例を含む）がエベロリムス群（79例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0（範囲：18.0～61.0）歳であった。主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8％、プラセボ群０％であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）。

注３）孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認

5．結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした臨床試験

**(1) 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅱ相海外臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）[12]

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、本剤（開始用量3.0mg/m²の１日１回又は隔日投与、血中トラフ濃度を測定し５～15ng/mLを目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲1.25～17.5mg/日）。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3～34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74（範囲：0.49～14.23）cm^3であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93（範囲：0.31～7.98）cm^3であり、中央値で0.80（範囲：0.06～6.25）cm^3の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank検定 $p<0.001$）。

(2) **結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象とした第Ⅲ相海外臨床試験（世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）[18]（参考）

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg[注4]（開始用量4.5mg/m^2/日[注5]、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲1～22mg/日）。合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5（範囲：0.8～26.6）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 $p<0.0001$）。

注4）臨床試験錠1mgとアフィニトール錠の薬物動態に関しては【薬物動態】の項参照

注5）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^2である。【用法及び用量】の項参照

6. **結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）[13]（参考）

抗てんかん薬の単剤又は併用による2種類以上のレジメンで十分な発作抑制効果が得られない結節性硬化症に伴うてんかん部分発作[注6]患者を対象に、プラセボを対照群として、1～3種類の抗てんかん薬の併用下で、アフィニトール分散錠[注7]を年齢とCYP3A4又はPgp誘導剤の併用の有無に応じた用量（10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：9.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：8.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：5.0mg/m^2/日、10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：6.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：5.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：3.0mg/m^2/日）[注8]で投与開始し、以後は血中トラフ濃度を測定し低トラフ群では3～7ng/mL、高トラフ群では9～15ng/mLを目標に投与量を調節した[注9]。アフィニトール分散錠又はプラセボは朝食後に連日経口投与を行った（投与量範囲：低トラフ群2～14mg/日、高トラフ群2～32mg/日）。合計366例（日本人患者35例を含む）がエベロリムス群（低トラフ群：117例、高トラフ群：130例）又はプラセボ群（119例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は10.1（範囲：2.2～56.3）歳であった。主要評価項目である50%Responder rate（てんかん部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合）は、エベロリムス低トラフ群で28.2%、高トラフ群で40.0%、プラセボ群で15.1%であり、プラセボ群と比較していずれのエベロリムス群でも有意に高かった（無作為化時の年齢により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定、低トラフ群p=0.008、高トラフ群 $p<0.001$）。

注6）本試験では運動要素が認められる発作は、発作時脳波によりその発作型が一次性全般発作であることが示される場合を除き、すべて部分発作とみなすこととした。

注7）本試験で使用されたアフィニトール分散錠とアフィニトール錠の生物学的同等性は示されていない。

注8）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^2である。【用法及び用量】の項参照

注9）本剤の推奨される目標血中トラフ濃度は、5～15ng/mLである。〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照

【薬効薬理】

1．抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した。[19~24] また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス[25~37]、同系腫瘍移植マウス[38] 及び同系腫瘍移植ラット[39,40] の腫瘍増殖を抑制した。

2．血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した。[41] また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した。[38] *In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンバー内の血管新生を阻害した。[42] B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた。[38]

3．*TSC*遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis（*TSC*）遺伝子のうち、*TSC1*遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた。[43] また、エベロリムスは、*TSC2*遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した。[44]

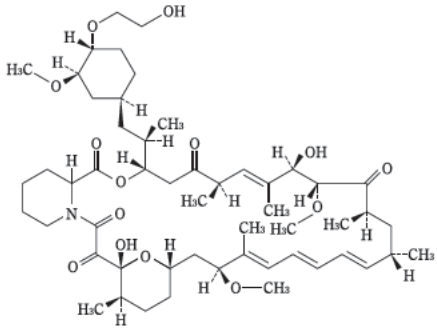
4．作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP（FK506 binding protein）12に結合した。[45] エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。

エベロリムスを投与された担癌マウス[46] 及び担癌ラット[39] の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された。[39]

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：エベロリムス（Everolimus）

化学名：(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-Dihydroxy-12-{(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl}-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.$0^{4,9}$]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式：$C_{53}H_{83}NO_{14}$

分子量：958.22

性　状：白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

**【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

アフィニトール錠2.5mg　30錠（両面アルミニウムPTP）
アフィニトール錠5mg　30錠（両面アルミニウムPTP）

【主要文献】

1）Okamoto, I. et al.：Jpn. J. Clin. Oncol. 40(1), 17, 2010 〔CERJ00122〕
2）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2302試験）〔20190281〕
3）社内資料：アフィニトール錠5mgと分散錠の生物学的同等性 〔CERU00066〕
4）社内資料：臨床試験錠1mgとアフィニトール錠5mgの相対バイオアベイラビリティ（X2113試験）〔CERU00076〕
5）社内資料：食事の影響（2120試験） 〔CERU00025〕
6）社内資料：[^{3}H]-エベロリムスの血中分布に関する検討 〔CERU00005〕
7）Kovarik, J. M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 70(5), 425, 2001 〔CERM00127〕
8）社内資料：*In vitro*代謝 〔CERU00026〕

9）社内資料：維持期腎移植患者における[^{14}C]-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討 〔CERU00006〕
10）社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響 〔CERU00054〕
11）社内資料：母集団薬物動態解析 〔CERU00027〕
12）社内資料：海外臨床試験の結果（C2485試験） 〔20190282〕
**13）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2304試験） 〔20190284〕
14）社内資料：国際共同臨床試験の結果（2240試験） 〔CERU00028〕
15）社内資料：国際共同臨床試験の結果（2324試験） 〔CERU00055〕
16）社内資料：国際共同臨床試験の結果（T2302試験） 〔20160606〕
17）社内資料：国際共同臨床試験の結果（Y2301試験） 〔CERU00070〕
18）社内資料：海外臨床試験の結果（M2301試験） 〔20190283〕
19）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（腫瘍細胞株のパネル） 〔CERU00029〕
20）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（乳癌，非小細胞肺癌，腎癌細胞株） 〔CERU00030〕
21）Missiaglia,E.et al.：J.Clin.Oncol.28(2),245,2010 〔CERM01243〕
22）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株） 〔CERU00056〕
23）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株） 〔CERU00071〕
24）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（アロマターゼ阻害剤併用試験・エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株） 〔CERU00072〕
25）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵臓癌細胞株） 〔CERU00031〕
26）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB31細胞株） 〔CERU00032〕
27）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（大腸癌HCT116細胞株） 〔CERU00033〕
28）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌A549細胞株） 〔CERU00034〕
29）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H596細胞株） 〔CERU00035〕
30）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H520細胞株） 〔CERU00036〕
31）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB-8511細胞株） 〔CERU00037〕
32）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腫瘍組織） 〔CERU00038〕
33）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腎細胞癌組織） 〔CERU00039〕
34）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（腎癌Caki-1細胞株） 〔CERU00040〕
35）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株） 〔CERU00057〕
36）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株） 〔CERU00058〕
37）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株） 〔CERU00073〕
38）Lane,H.A.et al.：Clin.Cancer Res.15(5),1612,2009 〔CERM00998〕
39）Boulay,A.et al.：Cancer Res.64(1),252,2004 〔CERM00235〕
40）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌GH3細胞株） 〔CERU00041〕
41）社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用 〔CERU00042〕
42）社内資料：*In vivo*血管新生阻害作用 〔CERU00043〕
43）Meikle,L.et al.：J.Neurosci.28(21),5422,2008 〔CERM00816〕
44）Pollizzi,K.et al.：Mol.Cancer 8,38,2009 〔CERM01073〕
45）社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能 〔CERU00044〕
46）社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響 〔CERU00045〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門１-23-１

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(20)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

7418432　Z00000

＊＊2020年10月改訂（第６版）
＊2019年４月改訂

日本標準商品分類番号
８７４２１９

抗悪性腫瘍剤

劇薬
処方箋医薬品注）

ザノサー®点滴静注用 1g

ZANOSAR® IV Infusion 1g

（注射用ストレプトゾシン）

承認番号	22600AMX01315000
薬価収載	2014年11月
販売開始	2015年２月
国際誕生	1982年５月

貯　　法：遮光、2～8℃保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること
注　　意：【取扱い上の注意】の項参照

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】
本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
１．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
２．妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	ザノサー点滴静注用1g
成分・含量	1バイアル中ストレプトゾシン1.0g
添加物	無水クエン酸220mg、pH調整剤
色調・剤形	微黄白色～微黄色の塊又は粉末
pH	3.5～4.5（本剤1バイアルを水9.5mLに溶解時）
浸透圧比注1	約1（本剤1バイアルを生理食塩液500mLに溶解時）

注1：生理食塩液に対する比

【効能・効果】

膵・消化管神経内分泌腫瘍

《効能・効果に関連する使用上の注意》
【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

下記用法・用量のいずれかを選択する。
１．5日間連日投与法：
通常、成人にはストレプトゾシンとして1回500mg/m²（体表面積）を1日1回5日間連日点滴静脈内投与し、37日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
２．1週間間隔投与法：
通常、成人にはストレプトゾシンとして1回1,000mg/m²（体表面積）を1週間ごとに1日1回点滴静脈内投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1回の投与量は1,500mg/m²（体表面積）を超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
１．本剤投与の際は、腎毒性を軽減するために輸液を行い、尿量確保に注意すること。
２．本剤は、いずれの投与量においても1回量を30分～2時間かけて点滴静脈内投与すること。
３．本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬、減量、中止又は増量すること。

＜休薬基準＞
5日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm³未満の場合、1,500/mm³以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3注2の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	5万/mm³未満の場合、10万/mm³以上に回復するまで休薬する。
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く）	Grade 3注2の場合、Grade 2注2以下に回復するまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。

1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬すること。

副作用	程度
好中球数減少	1,500/mm³未満の場合、1,500/mm³以上に回復するまで休薬する。
発熱性好中球減少症	Grade 3注2の場合、回復するまで休薬する。
血小板数減少	10万/mm³未満の場合、10万/mm³以上に回復するまで休薬する。
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く）	Grade 3注2の場合、Grade 2注2以下かつ毒性が許容可能となるまで休薬する。
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。
総ビリルビン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合、1.5倍以下に回復するまで休薬する。
AST及びALT上昇	施設基準値の2.5倍を超える場合、2.5倍以下に回復するまで休薬する。肝転移を有する患者では施設基準値の5倍を超える場合、5倍以下に回復するまで休薬する。
血清尿素窒素上昇	30mg/dLを超える場合、30mg/dL以下に回復するまで休薬する。
悪心・嘔吐	Grade 3注2の場合、Grade 2注2以下に回復するまで休薬する。

＜減量基準＞
1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合は、休薬後の投与再開時に、投与量を1段階（250mg/m²）ずつ減量すること。ただし、750mg/m²未満での投与及び減量後の増量は行わないこと。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm³未満
発熱性好中球減少症	Grade 3注2
血小板数減少	5万/mm³未満
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く）	Grade 3注2
血清クレアチニン上昇	施設基準値の1.5倍を超える場合

＜中止基準＞

5日間連日投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用	程度
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1）Grade 4[注2]が発現した場合 2）Grade 3[注2]の発現後に回復し、投与再開後、再度Grade 3[注2]以上が発現した場合
血小板数減少	5万/mm³未満となった後に回復し、投与再開後、再度5万/mm³未満になった場合
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く）	Grade 4[注2]
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

1週間間隔投与法において、以下に示した程度の副作用が認められた場合、又は連続で4週間以上の休薬を要する副作用が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

副作用	程度
好中球数減少	500/mm³未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度500/mm³未満になった場合
発熱性好中球減少症	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1）Grade 4[注2]が発現した場合 2）Grade 3[注2]の発現後に回復し、減量投与にも係わらず、再度Grade 3[注2]以上が発現した場合
血小板数減少	5万/mm³未満となった後に回復し、減量投与にも係わらず、再度5万/mm³未満になった場合
非血液毒性（肝転移を有する患者では、γ-GTPを除く）	Grade 4[注2]
腎障害	重篤な腎障害が発現した場合
糖尿病	コントロールできない糖尿病が発現した場合

＜増量基準＞

1週間間隔投与法において、1回1,000mg/m²で投与を開始し、12週目までの忍容性が良好な場合には、1回1,250mg/m²に増量することができる。さらに18週目までの忍容性が認められる場合には、最大1回1,500mg/m²まで増量することができる。

注2：GradeはCTCAE ver.4.0に準じる。

【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）

(1) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕

(2) 糖尿病の患者〔糖尿病が悪化するおそれがある。〕

(3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2．重要な基本的注意

(1) 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血清クレアチニン、血中尿素窒素等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

(2) 重篤な骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

(3) 錯乱及び嗜眠が発現したとの報告があるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

(4) 耐糖能異常があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血糖値の測定を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

(5) γ-GTP、AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミノグリコシド系抗生物質等	腎毒性を増悪させるおそれがある。	機序不明 本剤とこれらの薬剤ともに腎毒性を有する。
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	抗悪性腫瘍剤及び放射線照射の一般的な副作用として骨髄抑制作用を有する。
ドキソルビシン	ドキソルビシンの半減期を延長し、重篤な骨髄抑制に至るおそれがある。 ドキソルビシンの投与量の減量を考慮すること。	本剤の投与に起因する肝障害によりドキソルビシンの胆汁中排泄が低下する可能性がある。
ステロイド剤（外用剤を除く）	高血糖が発現するおそれがある。	機序不明
フェニトイン	併用投与により、本剤の細胞毒性が低下するとの報告がある。	機序不明

4．副作用

切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（22例）において、副作用（臨床検査値異常を含む）は22例（100%）に認められた。主な副作用は、血管障害（血管痛）13例（59.1%）、悪心10例（45.5%）、便秘10例（45.5%）、γ-GTP増加7例（31.8%）、倦怠感5例（22.7%）、味覚異常5例（22.7%）、尿中ブドウ糖陽性5例（22.7%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) **腎障害**（頻度不明[注3]）：腎不全、ファンコニー症候群、腎性尿崩症、高窒素血症、無尿、尿糖、ケトン尿、腎尿細管性アシドーシス、低リン酸血症、高クロール血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低尿酸血症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

2) **骨髄抑制**：白血球数減少（4.5%）、リンパ球数減少（13.6%）、好中球数減少（13.6%）、血小板数減少（頻度不明[注3]）、貧血（ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、頻度不明[注3]）等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

3) **耐糖能異常**：高血糖（13.6%）、血中インスリン増加（4.5%）、インスリンCペプチド増加（4.5%）、尿中ブドウ糖陽性（22.7%）があらわれることがある。また、海外では、急激なインスリン値の上昇による低血糖症状があらわれた症例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

4) **肝障害**：γ-GTP、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇を伴う肝障害（50.0%）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

＊＊(2) その他の副作用
次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。

分類＼頻度	10%以上	4～10%未満	頻度不明[注3]
感染症		鼻咽頭炎	敗血症
新生物		癌疼痛	
代謝・栄養	食欲減退		
精神・神経	不眠症、味覚異常	不安、めまい、頭痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー	錯乱、嗜眠、うつ病
眼		眼精疲労、眼瞼炎	
心・血管	血管障害（血管痛）	不整脈、動悸、上室性期外収縮、高血圧、末梢血管障害	静脈炎
呼吸器		呼吸困難	発声障害
消化器	悪心(45.5%)、嘔吐(18.2%)、便秘、下痢、口内炎	腹部不快感、腹痛、上腹部痛、口唇炎、口内乾燥、十二指腸潰瘍、痔核、心窩部不快感、口の感覚鈍麻	腸管穿孔
皮膚・皮下組織		皮膚炎、爪の障害、そう痒症、発疹	
筋骨格・結合組織		背部痛、側腹部痛、関節滲出液、筋骨格硬直	
腎・尿路		血尿、頻尿、蛋白尿、尿路痛	
全身・投与局所	倦怠感	疲労、注射部位紅斑、末梢性浮腫、発熱	壊死、浮腫、灼熱感、圧痛
臨床検査	血中クレアチニン増加	血中アルブミン減少、血中コレステロール増加、CK（CPK）増加、血圧上昇、尿蛋白、白血球数増加、Al-P増加	好酸球数増加、血中ビリルビン増加、LDH増加、クレアチニンクリアランスの減少

注3：外国で認められた副作用及び製造販売後において認められた副作用については頻度不明とした。

5．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ことが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を妊娠動物（ウサギ、ラット）に投与した場合、流産促進作用や催奇形性が、雌雄ラットに投与した場合、生殖機能への影響が報告されている。〕
(2) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7．小児等への投与
小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

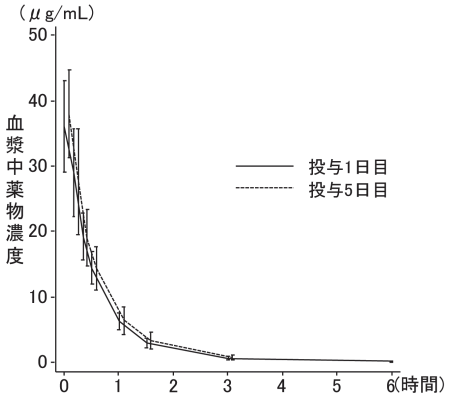
8．過量投与
海外で最高7.5g/m²/週まで投与され、汎血球減少症、敗血症、無尿、高窒素血症、腎不全、心不全等が報告されている。本剤の過量投与に対する既知の解毒剤はないので、投与量を注意して計算するなど、考えられる対策を講じて過量投与を回避すること。

9．適用上の注意
(1) 投与経路
本剤は点滴静脈内投与とし、皮下又は筋肉内に注射しないこと。
(2) 調製時
1)本剤に日局生理食塩液9.5mLを加え、十分転倒混和させた後、澄明で均一な溶液となるまで数分間静置する。この溶液1mL中には100mgのストレプトゾシンを含有する。
2)本剤には保存剤が添加されていないので、溶解後は速やかに使用すること。
(3) 投与時
点滴静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(4) 配合変化
本剤は下記薬剤との混合後、配合変化を起こすことが確認されているので、同じ静注ラインにより同時注入は避けること。
1)注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド注射液と混注すると沈殿が起こることがある。
2)フルオロウラシル注射液と混注すると、本剤の活性低下をきたすことがある。

10. その他の注意
(1) 本剤は細菌、植物、哺乳動物細胞に対して変異原性がある。
(2) 動物実験（ラット、マウス、ハムスター）において、発癌性が報告されている。

【薬物動態】

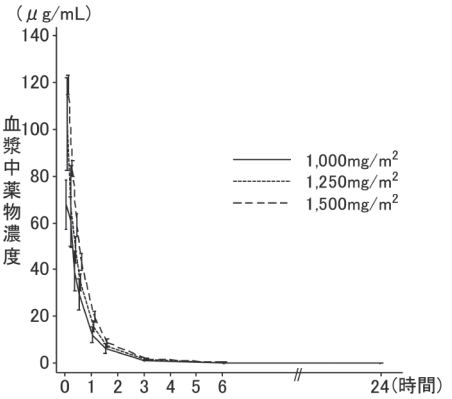
1．血中濃度[1)]
(1) 5日間連日投与法
日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者15例に本剤500mg/m²を5日間連日点滴静脈内投与したとき、反復投与による薬物動態パラメータに影響はなかった。



	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
投与1日目	36.610±6.824	31.226±4.955	0.615±0.056
投与5日目	39.357±8.226	33.271±6.863	0.665±0.086

（n=15、平均値±標準偏差）

(2) 1週間間隔投与法
日本人の切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者7例に本剤1,000、1,250又は1,500mg/m²を単回点滴静脈内投与したとき、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は投与量に比例して増加した。



投与量 (mg/m²)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1,000 (n=7)	68.394± 9.498	63.383±10.174	0.637±0.046
1,250 (n=3)	102.250±19.968	81.512±11.800	0.604±0.033
1,500 (n=3)	119.030± 4.076	97.321± 5.393	0.546±0.055

（平均値±標準偏差）

2．代謝（外国人）[2]
本剤の代謝過程については不明であるが、数種類の代謝物が検出されている。これらの代謝物の化学構造は解明されていない。

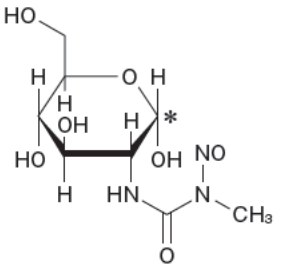
3．排泄（外国人）[2]
本剤は主に腎臓から排泄される。静脈内投与量の約80％が投与後24時間までに、主に代謝物として尿中に排泄された。未変化体としての排泄は投与量の11％であった。本剤もしくは代謝物は、静脈内投与後24時間までに投与量の5％程度が呼気中に排泄された。糞中には投与量の1％未満が排泄された。

【臨床成績】
1．国内臨床試験[1]
WHO分類（2010年）でNET G1及び/又はNET G2に分類される、切除不能又は遠隔転移を有する膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象に、42日間を1サイクルとして、①本剤500mg/m²を5日間連日点滴静脈内投与後、37日間休薬を4サイクル繰り返す（5日間連日投与法）又は②本剤1,000mg/m²を1週間間隔で点滴静脈内投与し、3サイクル目に1,250mg/m²、4サイクル目に1,500mg/m²に増量する（1週間間隔投与法）2とおりの用法・用量による検討を行った。
主要評価項目である5日間連日投与法における奏効率は6.7％（1/15例、95％信頼区間：0.2～31.9％）であり、95％信頼区間の下限値は閾値奏効率（5％）を下回った。なお、奏効が認められた1例は膵神経内分泌腫瘍患者であり、消化管神経内分泌腫瘍患者では奏効が認められなかった。

【薬効薬理】
1．抗腫瘍作用[3~5]
*in vitro*試験において、ストレプトゾシンはラットインスリノーマ由来細胞に対して殺細胞作用を示した。

2．作用機序[6、7]
ストレプトゾシンはニトロソウレア系薬剤であり、DNAをアルキル化し鎖間架橋を形成し、DNA合成を阻害することにより殺細胞作用を示すと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】
一般名：ストレプトゾシン（Streptozocin）
化学名：2-Deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose
分子式：$C_8H_{15}N_3O_7$
分子量：265.21
構造式：



及びC*位エピマー

性　状：微黄白色～微黄色の結晶性の粉末である。
　　水に溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けにくい。
融　点：約115℃（分解）

【取扱い上の注意】
1．調製時には長袖の作業衣、防護マスク・メガネ、手袋を着用することが望ましい。
2．調製した薬液が粘膜に付着した場合、直ちに流水で洗い流す。皮膚、被服等に付着した場合、直ちに石鹸及び流水で洗い流す。

【承認条件】
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】
ザノサー点滴静注用1g：1バイアル

【主要文献】

1）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験
2）Adolphe AB, et al.：Cancer Chemother Rep. 1975；59(3)：547-556
3）Bhuyan BK.：Cancer Res. 1970；30(7)：2017-2023
4）Bhuyan BK, et al.：Cancer Chemother Rep. 1972；56(6)：709-720
5）Fraedrich K, et al.：Clin Cancer Res. 2012；18(17)：4621-4632
6）Brenna O, et al.：Dig Dis Sci. 2003；48(5)：906-910
7）Bolzan AD and Bianchi MS.：Mutat Res. 2002；512(2-3)：121-134

＊【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
〒104-0033　東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140

＊製造販売元　ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川１－１７－２４

ZAS2010-6

2019年10月改訂（第1版）

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤
スニチニブリンゴ酸塩カプセル

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注）

スーテントカプセル12.5mg
SUTENT® Capsule

承認番号　22000AMX01605
販売開始　2008年6月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

工場用コード

1．警告

1.1 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率の変動を含む）を十分に観察すること。[8.5.1、8.5.2、9.1.6、11.1.7参照]

1.3 可逆性後白質脳症症候群（RPLS）があらわれることがある。RPLSが疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[11.1.12参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

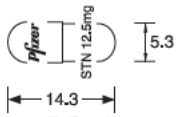
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販　売　名	スーテントカプセル12.5mg
有効成分	1カプセル中 スニチニブリンゴ酸塩16.7mg（スニチニブとして12.5mg）
添　加　剤	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体）ラウリル硫酸ナトリウム、三二酸化鉄、酸化チタン

3.2 製剤の性状

外形（mm）	識別コード	色調等
 4号硬カプセル	Pfizer STN 12.5mg	キャップ:濃赤褐色 ボディ:濃赤褐色

4．効能又は効果

○イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○膵神経内分泌腫瘍

5．効能又は効果に関連する注意

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.1 本剤の術前及び術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈膵神経内分泌腫瘍〉

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8、17.1.9参照]

6．用法及び用量

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

通常、成人にはスニチニブとして1日1回50mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈膵神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはスニチニブとして1日1回37.5mgを経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回50mgまで増量できる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、以下の基準を考慮すること。減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、12.5mg（1減量レベル）ずつ減量すること。

本剤の副作用が発現した場合の休薬減量基準

副作用	グレード2	グレード3	グレード4
血液系	同一投与量を継続	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開できる。	副作用がグレード2以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。
非血液系 （心臓系を除く）	同一投与量を継続	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は主治医の判断により休薬前と同一投与量又は投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。もしくは主治医の判断で投与を中止する。
心臓系 ・左室駆出率低下 ・心室性不整脈	副作用がグレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。	副作用がグレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は休薬前の投与量を1レベル下げて投与を再開する。	投与を中止する。
ただし、以下の副作用が発現した場合は、同一用量での投与の継続が可能である。 〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉 ・グレード3～4の血清リパーゼ増加又はアミラーゼ増加で、臨床的又は画像診断上確認された膵炎の徴候がない場合。ただし、臨床症状、臨床検査又は画像上のモニタリングを、回復するまで頻度を上げて行う。 ・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症 ・グレード3のリンパ球減少 〈膵神経内分泌腫瘍〉 ・臨床症状を伴わないグレード4の高尿酸血症及びグレード3の低リン血症 ・対処療法によりコントロール可能なグレード3又は4の悪心、嘔吐又は下痢 ・グレード3又は4のリンパ球減少			

〈膵神経内分泌腫瘍〉

7.3 本剤を一定期間投与しても、重篤な有害事象がなく、十分な効果が見られない場合は、用法・用量に従って本剤を増量することができる。

8．重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、各投与コース開始前を含め定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.1参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は定期的に血圧を測定し、必要に応じて適切な処置を行うこと。[9.1.3、11.1.3参照]

8.3 腫瘍変性・縮小に伴う出血があらわれることがあるので、十分に観察を行い、定期的検査において血液検査（ヘモグロビン）等を実施すること。[9.1.9、11.1.4、11.1.5参照]

8.4 脳転移を有する患者で脳出血があらわれることがあるので、脳転移を疑う症状がなく、本剤の投与が開始された患者においても、患者を慎重に観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[9.1.10参照]

8.5 心不全、左室駆出率低下があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。

8.5.1 本剤の投与開始前に心疾患のリスクについて、左室駆出率の測定等により確認すること。心疾患のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、うっ血性心不全の徴候及び症状について綿密な観察を行うこと。[1.2、9.1.6、11.1.7参照]

8.5.2 左室駆出率の低下が認められた症例の多くは、第2コースまでに発現が認められていることから、投与初期から経胸壁心エコー図検査等の心機能検査を適宜行うこと。[1.2、9.1.6、11.1.7参照]

8.6 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む検査を行うこと。[11.1.13参照]

8.7 甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行うこと。[9.1.11、11.1.14参照]

8.8 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]

8.9 毛髪又は皮膚の色素脱失又は変色があらわれることがあるので、本剤を投与する場合にはその内容を適切に患者に説明すること。また、皮膚の乾燥、肥厚又はひび割れ、手掌及び足底の水疱又は発疹などがあらわれることがあるので、十分に観察を行い異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導すること。

8.10 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

8.11 めまい、傾眠、意識消失等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.12 ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、本剤投与開始前に尿検査を行うことが望ましい。本剤投与中も、尿蛋白等の観察を十分に行うこと。[11.1.19参照]

8.13 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.22参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 イマチニブに忍容性のない消化管間質腫瘍患者

慎重に経過観察を行い、副作用発現に注意すること。本剤に対する忍容性がないおそれがある。

9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増悪するおそれがある。[8.1、11.1.1参照]

9.1.3 高血圧の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

9.1.4 QT間隔延長又はその既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。QT間隔延長が悪化もしくは再発するおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.5 不整脈につながる心疾患、徐脈もしくは電解質異常の既往歴のある患者

Torsade de pointesを含む心室性不整脈が起こるおそれがある。[11.1.6参照]

9.1.6 心疾患又はその既往歴のある患者

心疾患が悪化もしくは再発するおそれがある。[1.2、8.5.1、8.5.2、11.1.7参照]

9.1.7 脳血管障害又はその既往歴のある患者

脳血管障害が悪化もしくは再発するおそれがある。[11.1.10参照]

9.1.8 肺塞栓症又はその既往歴のある患者

肺塞栓症が悪化もしくは再発するおそれがある。[11.1.8参照]

9.1.9 肺に腫瘍のある患者

生命を脅かす重症の喀血又は肺出血が起こるおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.1.10 脳転移を有する患者

脳出血又はてんかん様発作があらわれるおそれがある。[8.4参照]

9.1.11 甲状腺機能障害のある患者

投与開始前に適切な処置を行うこと。症状が悪化するおそれがある。[8.7、11.1.14参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝障害（Child-Pugh分類C）のある患者

これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている[1)]。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、スニチニブ又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

注意して投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等） マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン等） HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル等） グレープフルーツジュース [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、これらの薬剤等については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 デキサメタゾン フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下する可能性があり、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。これらの薬剤等については可能な限り他の類薬に変更する、又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤等がCYP3A4の代謝活性を誘導するため、本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン塩酸塩 ピモジド等	QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。
抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物 プロカインアミド塩酸塩 ジソピラミド ソタロール塩酸塩等	QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

汎血球減少（0.1%）、血小板減少（26.4%）、白血球減少（19.6%）、好中球減少（27.3%）、貧血（22.2%）があらわれることがある。[8.1、9.1.2参照]

11.1.2 感染症

好中球減少の有無にかかわらず肺炎、敗血症、壊死性筋膜炎等の重篤な感染症（頻度不明）があらわれることがあり、死亡例も報告されている。

11.1.3 高血圧（30.0%）

管理できない重症の高血圧が認められた場合は、休薬すること。[8.2、9.1.3参照]

11.1.4 出血

鼻出血(14.4%)、皮下出血(4.0%)、口腔内出血(3.1%)、性器出血(1.3%)、喀血（1.2%)、結膜出血（1.0%)、腫瘍出血（1.1%)、消化管出血（4.5%)、脳出血（0.3%）があらわれることがある。[8.3、9.1.9参照]

11.1.5 消化管穿孔

腫瘍の急激な壊死・縮小をきたし、消化管穿孔（0.2%）又は消化管瘻（頻度不明）があらわれることがある。また、消化管穿孔については、腫瘍の急激な壊死・縮小を伴わず発現した例も報告されている。[8.3参照]

11.1.6 QT間隔延長（1.1%)、**心室性不整脈（Torsade de pointesを含む）**（0.3%）

[9.1.4、9.1.5参照]

11.1.7 心不全（1.9%)、**左室駆出率低下**（11.6%）

心不全の症状が認められた場合は、投与を中止すること。左室駆出率が50%未満でかつベースラインから20%を超えて低下した場合は、休薬又は減量すること。[1.2、8.5.1、8.5.2、9.1.6参照]

11.1.8 肺塞栓症（0.9%)、**深部静脈血栓症**（0.8%）

[9.1.8参照]

11.1.9 血栓性微小血管症（頻度不明）

破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 一過性脳虚血発作（0.3%)、**脳梗塞**（0.2%）

[9.1.7参照]

11.1.11 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.12 てんかん様発作（0.2%)、**可逆性後白質脳症症候群**（0.2%）

てんかん様発作及びRPLSに一致する徴候や症状（高血圧（伴わない例もある)、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など）が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行うこと。[1.3参照]

11.1.13 急性膵炎（0.8%）

腹痛等の膵炎を示唆する臨床症状や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い、本剤の投与中止を含めて適切な措置を行うこと。[8.6参照]

11.1.14 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（14.4%)、甲状腺機能亢進症（0.3%）があらわれることがある。本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されている。[8.7、9.1.11参照]

11.1.15 肝不全、肝機能障害、黄疸

肝不全（0.1%)、AST、ALT、γ-GTP上昇を伴う肝機能障害(10.0%)、血中ビリルビンの増加（4.6%)、黄疸（0.9%）があらわれることがある。[8.8参照]

11.1.16 急性胆嚢炎（頻度不明）

無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎があらわれることがある。

11.1.17 間質性肺炎（0.2%）

11.1.18 急性腎障害（1.6%）

11.1.19 ネフローゼ症候群（0.5%）

[8.12参照]

11.1.20 横紋筋融解症（頻度不明)、**ミオパシー**（0.1%）

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止すること。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.21 副腎機能不全（0.3%）

11.1.22 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.13参照]

11.1.23 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明)、**多形紅斑**（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		上気道炎、ウイルス感染、真菌感染、毛包炎	尿路感染、蜂巣炎、麦粒腫、爪囲炎、肺炎、耳部感染、気管支炎、菌瘻、感染性腸炎	口腔感染
血液		リンパ球数減少	好酸球数増加、単球数減少、血中エリスロポエチン増加	
内分泌		TSH増加	TSH減少、エストラジオール増加、甲状腺炎、遊離T3減少	
代謝	食欲不振(37.4)	リパーゼ増加、高アミラーゼ血症、脱水、低アルブミン血症、低リン酸血症、高尿酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、高血糖、高カリウム血症、低血糖症、高カルシウム血症	低マグネシウム血症、高ナトリウム血症、低クロール血症、高コレステロール血症、高脂血症、高リン酸塩血症、アルカローシス、テタニー、血中トリグリセリド増加、糖尿病悪化、グリコヘモグロビン増加、血中アミラーゼ減少	
精神系		不眠症、抑うつ気分		不安
神経系	味覚異常(37.5)、頭痛(17.1)	めまい、ニューロパシー、味覚消失、しびれ感、記憶障害、振戦	平衡障害、意識消失、回転性めまい、傾眠、認知障害、思考力低下	錯感覚、知覚過敏、嗜眠
眼		流涙増加、結膜炎、霧視、視覚障害	眼乾燥、眼脂、眼瞼炎、光視症、睫毛変色、黄斑浮腫、深径覚の変化、白内障、涙腺刺激症状、眼の異物感	眼球浮腫
耳			耳鳴、耳介腫脹	
心血管系		ほてり	徐脈、動悸、心筋梗塞、心嚢液貯留、頻脈、心筋症、心房細動、上室性不整脈	
呼吸器		呼吸困難、鼻炎、咳嗽、発声障害、胸水、鼻乾燥、鼻痛	しゃっくり、湿性咳嗽、低酸素症、鼻浮腫、一酸化炭素拡散能減少、努力呼気量減少、肺水腫	
消化器	下痢（55.5)、悪心（46.8)、口内炎(39.5)、嘔吐(29.0)、消化不良（26.9)、腹痛（16.2)、便秘（13.0)、舌炎（11.5)	口内乾燥、逆流性食道炎、肛門直腸障害[肛門炎、肛門潰瘍等]、口唇炎、歯肉炎、腹部膨満、腹部不快感、痔核、嚥下障害、胃炎、腹水、おくび、口唇乾燥、口のしびれ感、歯周炎	胃腸炎、変色便、胃腸障害、口腔内浮腫、痔瘻、歯痛、唾液分泌低下、歯肉萎縮、胃酸過多、齲歯	鼓腸、消化管潰瘍、食道炎
肝胆道系			脂肪肝	
皮膚	皮膚変色(32.4)、手足症候群(31.2)、発疹(26.5)、毛髪変色（17.2)、皮膚乾燥(15.6)、顔面浮腫（13.8)、紅斑（10.5)、脱毛症(10.4)	皮膚剥脱、そう痒症、水疱、皮膚炎、ざ瘡、爪の異常、過角化、多汗症、湿疹、爪変色、皮膚障害、紫斑、皮膚疼痛、蕁麻疹	皮膚色素脱失、毛髪色素脱失、皮下結節、皮膚びらん、硬結、被角血管腫、爪甲脱落症	皮膚病変、壊疽性膿皮症
筋骨格系	筋骨格痛(19.0)	関節痛、筋痛、筋痙縮、筋力低下、骨痛	関節腫脹、筋硬直、関節炎、帙径部痛、筋緊張	
腎臓		血中クレアチニン増加、着色尿、蛋白尿、血尿、BUN増加、頻尿、排尿困難	腎機能障害、血中クレアチン増加、血中クレアチニン減少、水腎症、膿尿	
生殖器			性器潰瘍、月経過多、不規則月経、月経遅延	
その他	疲労（54.6)、粘膜炎(19.9)、浮腫(16.3)、無力症（15.5)	体重減少、発熱、LDH増加、悪寒、CK増加、ALP増加、倦怠感、胸痛、疼痛、体重増加、熱感	胸部不快感、CRP増加、創合併症、口渇、創傷治癒遅延、粘膜乾燥、握力低下、異常感、血管拡張、PO_2低下、血胸、血中二酸化炭素増加	過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 成長板が閉鎖していないサルを用いた反復投与毒性試験において、骨端軟骨の異形成が認められた。本所見の頻度及び程度は用量依存的であった[3]。

15.2.2 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質のうっ血・出血（サル）及び壊死（ラット）が認められた[3]。

15.2.3 反復投与毒性試験（ラット及びサル）において雌雄の生殖器官への影響が認められた[3]。

15.2.4 6ヵ月がん原性試験（ヘミ接合体rasH2トランスジェニックマウス）において、胃粘膜上皮細胞の過形成（25mg/kg/day以上投与群）、胃・十二指腸の癌（50mg/kg/day投与群）が認められた。また、脾臓及び子宮の血管肉腫の発生頻度の増加が認められた（雌25mg/kg/day以上投与群）[4]。2年間がん原性試験（SD系ラット）において、副腎髄質の褐色細胞腫及び過形成の発生頻度の増加が認められた（雄3mg/kg/day投与群、1年間以上投与後）。また、十二指腸のブルンネル腺癌（雌1mg/kg/day以上投与群と雄3mg/kg/day投与群）及び腺胃の粘液細胞の過形成（雄3mg/kg/day投与群）が認められた[5]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性12例に本剤50mgを単回経口投与した時、スニチニブは緩徐に吸収され、最高血漿中濃度（C_{max}）到達時間（t_{max}）は7.5時間（中央値）であった。スニチニブ及び活性代謝物（N-脱エチル体）のC_{max}（平均値）はそれぞれ33.4ng/mL及び7.32ng/mLであり、血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）はそれぞれ1396ng·h/mL及び692ng·h/mLであった。また、スニチニブ及びN-脱エチル体の消失半減期（平均値）はそれぞれ49.5時間及び75.3時間であった[6]。

16.1.2 反復投与

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍〉

消化管間質腫瘍患者9例に本剤25mg[注]又は50mgを1日1回反復経口投与したとき、投与1日目及び28日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体のC_{max}及びAUC_{0-24}のいずれも用量にほぼ比例して増加した。スニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中濃度はそれぞれ投与7～14日目及び14～21日目までに定常状態に達し、28日目におけるAUC_{0-24}はそれぞれ初回投与の約4倍及び11倍であった[7]。

表1. 日本人消化管間質腫瘍患者9例に反復投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与日	投与量（mg）	スニチニブ			N-脱エチル体		
		C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\ 24}$（ng・h/mL）	t_{max}[a)]（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\ 24}$（ng・h/mL）	t_{max}[a)]（h）
1日目	25（3例）	12.1±4.9	199±89	6（4,8）	1.96±1.27	30.9±20.6	6（4,8）
	50（6例）	22.8±6.4	374±69	7（6,24）	4.13±0.93	70.0±14.4	9（6,24）
28日目	25（3例）	39.5±25.0	858±600	10（6,10）	15.2±10.2	324±223	4（2,8）
	50（6例）	69.3±18.9	1406±364	6（1,24）	38.8±16.0	772±358	2.5（0,48）

a）中央値（範囲）

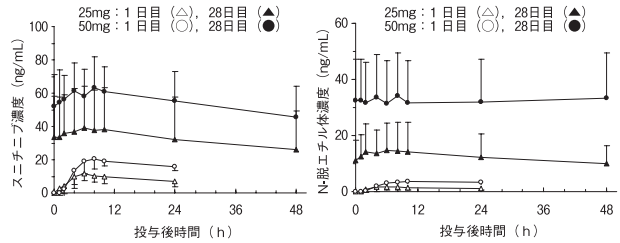


図1. 日本人消化管間質腫瘍患者に本剤25mg[注]（3例）及び50mg（6例）を反復投与したときの1日目及び28日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

〈膵神経内分泌腫瘍〉

膵神経内分泌腫瘍患者に本剤37.5mgを1日1回反復経口投与したとき、投与13～16日目におけるスニチニブ及びN-脱エチル体の血漿中トラフ濃度（10例、平均値±標準偏差）はそれぞれ53.9±17.6ng/mL及び23.7±7.0ng/mLであった[8]。

16.2 吸収

健康成人16例に空腹時あるいは食後に本剤50mgを単回経口投与したとき、スニチニブの薬物動態に対する食事の影響はみられなかった[9]（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*におけるスニチニブ及びN-脱エチル体（100～4000ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ約95%及び90%であった。

16.4 代謝

*In vitro*の試験において、本剤は主にCYP3A4によってN-脱エチル体に代謝され、N-脱エチル体も主にCYP3A4により代謝されることが示唆されている。日本人消化管間質腫瘍患者に本剤25mg[注]及び50mgを反復投与したとき、N-脱エチル体のAUC_{0-24}値はスニチニブの48.5%であった[7,10]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性6例に［^{14}C］-標識スニチニブ50mgを単回経口投与したとき、投与後21日目までに投与放射能の61%が糞中、16%が尿中に排泄された。また、血漿、尿及び糞中にスニチニブ及びN-脱エチル体が主な成分として検出された[11]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤50mgを重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス＜30mL/min）あるいは血液透析を要する末期腎不全被験者（各8例）に単回投与したとき、重度腎機能障害被験者では、スニチニブ及びN-脱エチル体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、健康被験者（8例、クレアチニンクリアランス＞80mL/min）とほぼ同様であった。末期腎不全被験者では、血液透析によりスニチニブ及びN-脱エチル体が除去されることはほとんどなかったが、健康被験者と比べ、スニチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ38%及び47%低下、N-脱エチル体はそれぞれ30%及び31%低下した[12]（外国人データ）。

表2. 健康被験者及び腎機能障害を有する被験者に本剤50mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与群	スニチニブ			N-脱エチル体		
	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\ \infty}$（ng・h/mL）	t_{max}[b)]（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\ \infty}$（ng・h/mL）	t_{max}[b)]（h）
健康被験者（8例）	26.1±6.5	1917± 535	7（6,12）	5.7±1.3	770±106	6（6,12）
重度腎機能障害（8例）	24.6±9.7	1815±1093	8（6,12）	4.7±1.7	629±262	6（4,12）
末期腎不全（8例）	16.1±3.1	1012± 288	7（6,12）	4.1±1.2	535±117	6（4,36）

b）中央値（範囲）

16.6.2 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

本剤50mgを軽度及び中等度（Child-Pugh分類A及びB）の肝機能障害を有する被験者（各8例）に単回投与したとき、スニチニブ及びN-脱エチル体のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、健康被験者（7例）とほぼ同様であった[13]（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人男性26例に、本剤10mg[注]をケトコナゾール（錠剤及び注射剤は国内未承認）（400mg、1日1回7日間投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、スニチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ59%及び74%増加したが、N-脱エチル体はそれぞれ29%及び12%減少した。スニチニブとN-脱エチル体の両者を合わせたC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ49%及び51%増加した[14]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 リファンピシン

日本人及び外国人健康成人男性25例に本剤50mgをリファンピシン（600mg、1日1回17日間投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、スニチニブのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ56%及び78%低下したが、N-脱エチル体はそ

れぞれ137%及び27%上昇した。スニチニブとN-脱エチル体の両者を合わせたC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ23%及び46%低下した[6]。[10.2参照]

注）本剤の承認された用量は、消化管間質腫瘍及び腎細胞癌では1回50mg、膵神経内分泌腫瘍では1回37.5mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

イマチニブメシル酸塩の治療歴を有する消化管間質腫瘍患者（30例）を対象として、本剤50mg/日を4週間連日投与2週間休薬スケジュール（4/2スケジュール）で投与した結果、4例（13.3%）が部分奏効、8例（26.7%）が4コース（22週）以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は40.0%であった[7]。

投与量	50mg（30例）
奏効率[注1)] （95%信頼区間）	13.3%（4例） （3.8-30.7）
クリニカルベネフィット率[注2)] （95%信頼区間）	40.0%（12例） （22.7-59.4）
完全奏効（CR） 部分奏効（PR） 病状安定化（SD）≧4コース（22週）	0% 13.3%（4例） 26.7%（8例）

注1）RECISTによるCR+PRの症例の占める割合

注2）RECISTによるCR+PR+4コース（22週）以上持続するSDの症例の占める割合

本剤を投与された30例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少27例（90.0%）、好中球減少27例（90.0%）、白血球減少26例（86.7%）、手足症候群26例（86.7%）、皮膚変色21例（70.0%）、疲労20例（66.7%）、食欲不振20例（66.7%）、下痢19例（63.3%）、ヘモグロビン減少18例（60.0%）、口内炎18例（60.0%）等であった。

17.1.2 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験

イマチニブメシル酸塩の治療に抵抗性又は不忍容の消化管間質腫瘍患者を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与された55例中5例（9.1%）が部分奏効、28例（50.9%）が22週以上持続する病状安定化であり、クリニカルベネフィット率は60.0%であった。

無増悪期間中央値は34.0週（95%信頼区間:22.0-46.0）であった[15]。

本剤を投与された55例のうち、54例（98%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労37例（67%）、下痢31例（56%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群27例（49%）、口内炎23例（42%）、高血圧21例（38%）、悪心20例（36%）、皮膚変色15例（27%）、嘔吐15例（27%）、CK増加13例（24%）、味覚障害12例（22%）等であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

イマチニブメシル酸塩の治療に抵抗性又は不忍容の消化管間質腫瘍患者を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、第Ⅲ相試験（スニチニブ群207例、プラセボ群105例）における無増悪期間中央値はスニチニブ群で27.3週、プラセボ群で6.4週であった。奏効率は、それぞれ6.8%（14/207）（95%信頼区間:3.7-11.1）、0%（0/105）であった[16]。（2005年1月時点の中間解析結果）

	スニチニブ群（207例）	プラセボ群（105例）	p-値[注)]	ハザード比
無増悪期間中央値（週） （95%信頼区間）	27.3 （16.0-32.1）	6.4 （4.4-10.0）	<0.001	0.329 （0.233-0.466）

注）ログランク検定

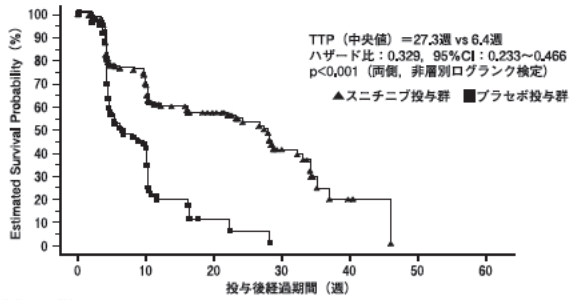


図1.独立効果判定機関の評価に基づく無増悪期間（TTP）のKaplan-Meier曲線

本剤投与群で安全性評価対象202例のうち、168例（83%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労68例（34%）、下痢59例（29%）、皮膚変色50例（25%）、悪心48例（24%）、食欲不振38例（19%）、味覚異常36例（18%）、口内炎31例（15%）、嘔吐31例（15%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群28例（14%）、発疹26例（13%）等であった。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.4 国内第Ⅱ相試験

腎細胞癌患者（未治療患者群25例、既治療患者群26例）を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、未治療患者群の奏効例は12例（48.0%）、既治療患者群の奏効例は12例（46.2%）であった。組織分類では淡明細胞癌が96.1%（49/51）であった[17]。

	未治療患者群（25例）	既治療患者群（26例）
奏効率[注)] （95%信頼区間）	48.0%（12例） （27.8-68.7）	46.2%（12例） （26.6-66.6）
完全奏効（CR） 部分奏効（PR）	4.0%（1例） 44.0%（11例）	0% 46.2%（12例）

注）RECISTによるCR+PRの症例の占める割合

本剤を投与された51例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血小板減少47例（92.2%）、白血球減少43例（84.3%）、好中球減少40例（78.4%）、皮膚変色37例（72.5%）、LDH増加36例（70.6%）、リンパ球数減少35例（68.6%）、リパーゼ増加32例（62.7%）、食欲不振31例（60.8%）、AST増加31例（60.8%）、疲労30例（58.8%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相試験

腎細胞癌患者（既治療患者群106例）を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、奏効率は25.5%（27/106）であり、無増悪期間中央値は34.0週（95%信頼区間:24.1-36.0）であった。組織分類では淡明細胞癌が91.5%（97/106）であった[18]。（2005年1月時点の中間解析結果）

本剤を投与された106例のうち、105例（99%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労53例（50%）、味覚異常50例（47%）、下痢49例（46%）、悪心47例（44%）、口内炎41例（39%）、消化不良39例（37%）、食欲不振33例（31%）、皮膚変色31例（29%）、嘔吐28例（26%）、発疹25例（24%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅱ相試験

腎細胞癌患者（既治療患者群63例）を対象として、本剤50mg/日を4/2スケジュールで投与した結果、奏効率は36.5%（23/63）であり、無増悪期間中央値は37.7週（95%信頼区間:24.0-46.4）であった。組織分類では淡明細胞癌が87.3%（55/63）であった[19]。

本剤を投与された63例のうち、61例（97%）に副作用が認められた。主な副作用は、疲労45例（71%）、悪心37例（59%）、下痢34例（54%）、口内炎29例（46%）、消化不良29例（46%）、嘔吐24例（38%）、皮膚変色23例（37%）、味覚障害21例（33%）、便秘18例（29%）、駆出率異常16例（25%）であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

腎細胞癌患者（未治療患者群）を対象として、本剤（50mg/日、4/2スケジュール）又はインターフェロン　アルファ-2a（6週間を1サイクルとして週3回間歇皮下投与、1週目3MU、2週目6MU、3週目以降9MU）を投与した第Ⅲ相無作為化比較試験の結果、無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で47.3週（95%信頼区間：42.6-50.7）、インターフェロン　アルファ-2a群で22.0週（95%信頼区間:16.4-24.0）であった。奏効率はそれぞれ27.5%（103/375）及び5.3%（20/375）であった。組織分類では淡明細胞癌がそれぞれ89.1%（334/375）及び90.4%（339/375）であった[20]。（2005年11月時点の中間解析結果）

	スニチニブ群（375例）	インターフェロン アルファ-2a群（375例）	p-値[注)]	ハザード比
無増悪生存期間中央値（週） （95%信頼区間）	47.3 （42.6-50.7）	22.0 （16.4-24.0）	<0.001	0.415 （0.320-0.539）

注）ログランク検定

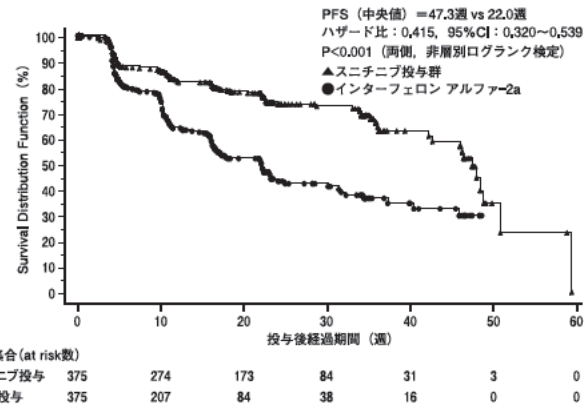


図2.独立効果判定機関の評価に基づく無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線

本剤を投与された375例のうち、357例（95.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢199例（53.1%）、疲労191例（50.9%）、悪心166例（44.3%）、

味覚異常158例（42.1%）、消化不良96例（25.6%）、食欲不振96例（25.6%）、口内炎94例（25.1%）、嘔吐90例（24%）、高血圧89例（23.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群76例（20.3%）等であった。

〈膵神経内分泌腫瘍〉

17.1.8 国内第Ⅱ相試験

根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍（12例）を対象として、本剤37.5mg/日を連日投与した結果、5例（41.7%）が部分奏効、4例（33.3%）が24週以上持続する病状安定化であり、これを合わせたクリニカルベネフィット率は75.0%であった[8]。[5.2参照]

投与量	37.5mg（12例）
奏効率[注1]	41.7%（5例）
（95%信頼区間）	（15.2-72.3）
クリニカルベネフィット率[注2]	75.0%（9例）
（95%信頼区間）	（42.8-94.5）
完全奏効（CR）	0%
部分奏効（PR）	41.7%（5例）
病状安定化（SD）≧24週	33.3%（4例）

注1）RECISTによるCR+PRの症例の占める割合
注2）RECISTによるCR+PR+24週以上持続するSDの症例の占める割合

本剤を投与された12例全例において副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢9例（75.0%）、高血圧8例（66.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群8例（66.7%）、頭痛6例（50.0%）、味覚異常5例（41.7%）、発熱5例（41.7%）、悪心4例（33.3%）、疲労4例（33.3%）、好中球数減少4例（33.3%）等であった。

17.1.9 海外第Ⅲ相試験

根治切除不能な進行再発・転移高分化型膵神経内分泌腫瘍患者における第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ比較試験において、本剤37.5mg/日を連日投与した。本試験（スニチニブ群86例、プラセボ群85例）は、事前に計画された中間解析に必要なイベント数に到達する前に早期中止され、試験中止時における無増悪生存期間中央値はスニチニブ群で11.4ヵ月（95%信頼区間:7.4-19.8）、プラセボ群で5.5ヵ月（95%信頼区間:3.6-7.4）、ハザード比は0.418（95%信頼区間:0.263-0.662）であった[21]。[5.2参照]

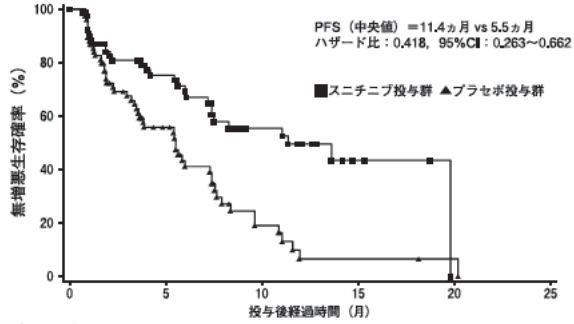


図3.治験責任（分担）医師の評価に基づく無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線

本剤を投与された83例において発現した主な副作用は、下痢44例（53.0%）、悪心32例（38.6%）、無力症26例（31.3%）、疲労24例（28.9%）、毛髪変色24例（28.9%）、好中球減少症24例（28.9%）、嘔吐21例（25.3%）、高血圧19例（22.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例（22.9%）、口内炎18例（21.7%）等であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

進行固形癌患者24例の評価可能例を対象にQT間隔延長の検討を行った。薬物血漿中濃度が治療域の場合、QTcF平均値のベースラインからの最大変化は、9.6msec（90%信頼区間の上限15.1msec）であった。薬物血漿中濃度が治療域の約2倍の場合、QTcF平均値のベースラインからの最大変化は、15.4msec（90%信頼区間の上限22.4msec）であった。陽性対照として投与したモキシフロキサシン（400mg）のQTcF平均値のベースラインからの最大変化は5.6msecであった。グレード2（CTCAE version 3.0）を超えるQTc間隔の延長は認められず、不整脈が認められた患者はなかった[22]（外国人データ）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

*In vitro*の試験において、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR-α及びPDGFR-β）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、VEGFR-2及びVEGFR-3）、幹細胞因子受容体（KIT）、fms様チロシンキナーゼ3（FLT3）、コロニー刺激因子-1受容体（CSF-1R）及びグリア細胞由来神経栄養因子受容体（RET）の受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。また、*in vivo*の腫瘍においてもPDGFR-β、VEGFR-2、KIT及びFLT3のリン酸化を阻害した[23]。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト腫瘍異種移植、マウス同系白血病、トランスジェニックマウス、及び化学発癌の各げっ歯類腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖阻害、腫瘍の退縮の効果を示した[23]。

18.3 血管新生阻害効果

*In vitro*において、VEGFによる血管内皮細胞の増殖及び内皮細胞による血管発芽を阻害した。また、ヒト腫瘍異種移植ヌードマウス及びヒト新生児包皮を移植したSCIDマウスにおいて、移植部位における血管新生を阻害した[23]。

18.4 代謝物の薬理作用

*In vitro*の試験において、無細胞系又は細胞系におけるVEGFR-2、PDGFR-β及びKITのリン酸化に対する本剤及び主要代謝物（N-脱エチル体）のKi値又はIC_{50}値はそれぞれ3～13nmol/L及び2～20nmol/L、VEGFR-2、PDGFR-α又はPDGFR-βを発現した細胞の増殖に対するIC_{50}値はそれぞれ4～69nmol/L及び20～100nmol/Lであった[23]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：スニチニブリンゴ酸塩（Sunitinib Malate）

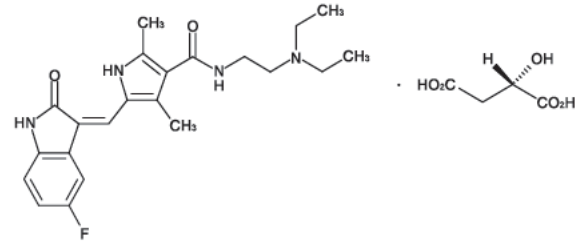
化学名：*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-5-[(*Z*)-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide mono[(2*S*)-2-hydroxysuccinate]

分子式：$C_{22}H_{27}FN_4O_2 \cdot C_4H_6O_5$

分子量：532.56

性状：スニチニブリンゴ酸塩は黄色～だいだい色の粉末である。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

化学構造式：



分配係数（logD）：2.7（pH7.4、1-オクタノール/水）

22. 包装

56カプセル［14カプセル（PTP）×4］

23. 主要文献

1) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.6.6）［L20080218001］
2) 社内資料：排泄の検討（ラット）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.4.6）［L20080218002］
3) 社内資料：反復投与毒性試験（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.6.3）［L20080218003］
4) 社内資料：6ヵ月がん原性試験（マウス）（承認年月日：2012.8.10、CTD2.6.6.5）［L20100521002］
5) 社内資料：2年間がん原性試験（ラット）（承認年月日：2012.8.10、CTD2.6.6.5）［L20110614040］
6) 社内資料：健康成人における薬物動態（単回投与）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.1）［L20080218004］
7) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.4、2.7.6）［L20080218005］
8) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（膵神経内分泌腫瘍）（承認年月日：2012.8.10、CTD2.7.2.2.1、2.7.6）［L20120217025］
9) 社内資料：健康成人における薬物動態（食事の影響）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.3A、2.7.1.2）［L20080218006］
10) 社内資料：代謝物の検討（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.4.5）［L20080218007］
11) 社内資料：健康成人における薬物動態（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.1.2）［L20080218009］
12) Khosravan, R. et al.:J Clin Pharmacol. 2010；50（4）:472-481［L20090930096］
13) 社内資料：肝機能障害者における薬物動態（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.6）［L20080218011］

14）社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.2.2.2.7）［L20080218010］
15）社内資料：外国第Ⅰ/Ⅱ相試験（消化管間質腫瘍）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.3A.2、2.7.6）［L20080218015］
16）社内資料：外国第Ⅲ相試験（消化管間質腫瘍）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6）［L20080218016］
17）社内資料：国内第Ⅱ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6）［L20080218014］
18）社内資料：外国第Ⅱ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6）［L20080218018］
19）社内資料：外国第Ⅱ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6）［L20080218017］
20）社内資料：外国第Ⅲ相試験（腎細胞癌）（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.6）［L20080218019］
21）Raymond，E．et al.:New Engl J Med．2011；364（6）:501-513［L20110221093］
22）社内資料：固形がん患者におけるQT間隔に対する影響（承認年月日：2008.4.16、CTD2.7.4.4.2.2.4）［L20080218013］
23）社内資料：薬効薬理試験（承認年月日：2008.4.16、CTD2.6.2.2）［L20080218020］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
017
PAA133649