1.8.3「使用上の注意(案)」及びその設定理由

1.8.3 「使用上の注意 (案)」及びその設定理由

使用上の注意(案)	設定根拠
1. 警告	
本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与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を十分に説明し，同意を得てから投与を開始すること。	本剤を用いたペプチド受容体放射性核種療法の実施においては，関連学会のガイドライン等に従い，本剤が適切な施設及び医師の下で，適切な患者へ投与される必要がある。また，本剤は，患者又はその家族から，本剤の有効性及び危険性について十分理解が得られた後に投与する必要がある。 これらについて，他の治療用放射性医薬品の添付文書の記載を参考に記載した。
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	本剤の成分で過敏症を起こした患者では，本剤の再投与により再び過敏症を起こす危険性がある。
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5, 15.1 参照］	胎児への被曝を避けるため設定した。なお，本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。
5. 効能又は効果に関連する注意	
臨床試験に組み入れられた患者の原発部位，ソマトスタチン受容体陽性の判定方法，前治療歴等について，「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。特に，消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍患者への投与については，本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。［17.1.1, 17.1.2 参照］	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（P-1515-12 試験）及び海外第Ⅲ相臨床試験（NETTER-1 試験）で設定された組み入れ基準や実施方法に従った上で，本剤の有効性及び安全性が確認されていることから，本剤の適応患者の選択にあたっては，「17. 臨床成績」の項の内容を熟知して実施する必要がある。また，NETTER-1 試験では，消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍患者は対象外であったこと及び消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍患者に対する本剤の検証的な試験の成績は得られていないことから，当該患者に対しては本剤以外の治療の実施についても慎重に検討する必要があるため，設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意(案)</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意</td><td></td></tr>
<tr><td>7.1 1000mL 中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25g 含有する輸液を併用投与すること。</td><td>本剤は，腎臓の糸球体で濾過された後，一部が近位尿細管で再吸収・保持されるため，腎臓の被曝が増大し，腎障害が発現する懸念がある。リシン及びアルギニンは，本剤の近位尿細管での再吸収を阻害し，尿中への排泄を促進することから，腎臓の被曝が低減されると考えられる。そのため，本剤の投与に際しては L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩を含有する輸液を併用投与する必要があるため，設定した。</td></tr>
<tr><td>7.2 副作用が発現した場合には，以下の基準を考慮して，本剤を休薬，減量又は中止すること。［8.1，8.2，11.1.1，11.1.2 参照］
副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安
<table>
<tr><th>副作用</th><th>程度注)</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>血小板数減少</td><td>Grade2 以上の場合</td><td rowspan="3">・3.7GBq に減量する。
・減量後に再発が認められない場合，7.4GBq に再増量することができる。
・前回投与から 16 週以内に回復しない場合又は減量後に再発した場合，投与中止する。</td></tr>
<tr><td>腎機能障害</td><td>・クレアチニンクリアランス（Ccr）が 40mL/min 未満の場合
・Ccr がベースラインから 40%以上低下し，かつ血清クレアチニン値がベースラインから 40%以上上昇した場合</td></tr>
<tr><td>上記以外の副作用</td><td>Grade3 以上の場合</td></tr>
</table>
注）Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。</td><td>NETTER-1 試験及び P-1515-12 試験における本剤の休薬・減量・中止基準に準じて，休薬・減量・投与中止の目安を記載した。</td></tr>
<tr><td>8. 重要な基本的注意</td><td></td></tr>
<tr><td>8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので，本剤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すること。［7.2，11.1.1 参照］</td><td>本剤による骨髄に対する急性毒性として，血液毒性が認められるため設定した。骨髄の細胞は放射線に対する感受性が高く，傷害された場合は造血機能が低下し，複数の系統の血球が減少する。</td></tr>
</table>

使用上の注意(案)	設定根拠
8.2 腎機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。［7.2，11.1.2 参照］	本剤は主に腎排泄され，腎臓の近位尿細管で再吸収されることにより腎被曝が生じると考えられていること，NETTER-1 試験において，本剤と関連のある重篤な腎機能障害が認められていることから，本剤の投与に際して腎機能障害の発現に注意が必要なため設定した。
8.3 骨髄異形成症候群，急性骨髄性白血病があらわれることがあるので，本剤投与中及び投与後は定期的に血液検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］	ペプチド受容体放射性核種療法後，骨髄に対する晩期障害として，造血・リンパ系組織の悪性腫瘍が挙げられるため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.2 腎機能障害患者	
本剤は主に腎臓から排泄される。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.5 参照］	本剤は主に腎排泄されるため，腎機能障害のある患者へ投与した場合には腎臓の被曝が増大し，腎障害が悪化するリスクが懸念されるため設定した。 また，腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないことも併せて情報提供した。
9.4 生殖能を有する者	
9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，放射線に起因する生殖細胞への影響等があらわれる可能性があることを考慮すること。［15.1 参照］	本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。放射線被曝を考慮すると，生殖細胞への影響があらわれる可能性があるため設定した。
9.4.2 妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，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。［15.1 参照］	本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。胎児への被曝を防ぐため，本剤の投与中及び投与終了後の一定期間は，適切な避妊を行うよう指導することを記載した。
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。放射線による胎児の発育や遺伝子への影響が懸念される。［2.2，15.1 参照］	本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。放射線被曝を考慮すると，投与すべきではないため設定した。
9.6 授乳婦	
投与中又は投与終了後一定期間は，授乳を避けさせること。［15.1 参照］	本剤の乳汁移行の可能性が否定できないため，放射線被曝を考慮し，授乳中の患者に投与すべきではないため設定した。
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。	小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意(案)</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10. 相互作用</td><td></td></tr>
<tr><td>10.2 併用注意（併用に注意すること）</td><td></td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ソマトスタチンアナログ製剤
オクトレオチド酢酸塩，ランレオチド酢酸塩
［17.1.1，17.1.2 参照］</td><td>本剤の有効性が減弱するおそれがあるので，併用する場合は，臨床試験におけるこれらの薬剤の休薬期間について，「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で，投与すること。</td><td>これらの薬剤がソマトスタチン受容体で競合することにより，本剤の腫瘍への集積が低下する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>本剤，オクトレオチド酢酸塩，ランレオチド酢酸塩はソマトスタチンアナログであるため，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が低下する可能性があることから設定した。また，ソマトスタチンアナログ製剤の休薬期間については「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験における規定を参照した上で投与することを記載した。</td></tr>
<tr><td>11. 副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>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。</td><td>「11.副作用」の項に共通する注意事項として記載した。</td></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>11.1.1 骨髄抑制
リンパ球減少（28.3%），血小板減少（22.8%），貧血（11.8%）等があらわれることがある。［7.2，8.1 参照］</td><td>NETTER-1 試験及び P-1515-12 試験を統合した結果，リンパ球減少（28.3%），血小板減少（22.8%），貧血（11.8%）等の骨髄抑制が認められた。</td></tr>
<tr><td>11.1.2 腎機能障害
急性腎不全（4.7%），血中クレアチニン増加（3.1%）等があらわれることがある。［7.2，8.2 参照］</td><td>NETTER-1 試験及び P-1515-12 試験を統合した結果，急性腎不全（4.7%），血中クレアチニン増加（3.1%）等の腎機能障害が認められた。</td></tr>
<tr><td>11.1.3 骨髄異形成症候群（1.6%），急性骨髄性白血病（頻度不明）
［8.3 参照］</td><td>NETTER-1 試験及び P-1515-12 試験を統合した結果，骨髄異形成症候群（1.6%）が認められた。急性骨髄性白血病は上記試験で認められなかったため，「頻度不明」と記載した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意(案)</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>－</td><td>過敏症，蕁麻疹，紅斑，発疹</td><td>－</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>－</td><td>心房細動，動悸，心電図 QT 延長，低血圧，失神，潮紅，血管拡張，ほてり，高血圧，高血圧クリーゼ</td><td>－</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>－</td><td>血中尿素増加，血尿，頻尿，蛋白尿，尿失禁，白血球尿</td><td>－</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>－</td><td>肝性脳症，ALP 増加，ALT 増加，AST 増加，血中ビリルビン増加，γ-GTP 増加，トランスアミナーゼ上昇</td><td>－</td></tr>
<tr><td>代謝・内分泌</td><td>食欲減退</td><td>糖尿病，甲状腺機能低下症，グリコヘモグロビン増加，高血糖，低血糖，アシドーシス，低マグネシウム血症，低リン酸血症，脱水，高ナトリウム血症，低ナトリウム血症，血中カリウム減少</td><td>ホルモン分泌異常</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（60.6%），嘔吐（42.5%），下痢，腹部膨満，腹痛</td><td>胃炎，便秘，腸閉塞，腹部不快感，消化不良，おくび，鼓腸，消化器痛，軟便，口内炎，腹水，膵酵素減少</td><td>－</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>頭痛，浮動性めまい，味覚障害</td><td>嗅覚錯誤，蟻走感，嗜眠，錯感覚，失神，不安，幻覚，睡眠障害</td><td>－</td></tr>
</table></td><td>NETTER-1 試験及び P-1515-12 試験を統合した結果，認められた副作用及び発現頻度に基づき設定した。ホルモン分泌異常は上記試験では認められなかったが，本剤から放出されるβ線により，腫瘍細胞から過度のホルモンや生理活性物質が遊離し，様々な症状が発現することが考えられるため，「頻度不明」として記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意(案)	設定根拠

	5%以上	5%未満	頻度不明
呼吸器	－	胸水，咳嗽，呼吸困難，喀痰増加，口腔咽頭痛	－
筋骨格系	－	骨痛，関節痛，筋痙縮，筋肉痛，背部痛，側腹部痛，筋骨格痛，頚部痛，四肢痛，筋骨格系胸痛	－
投与部位	注射部位反応（過敏反応，硬結，腫瘤，疼痛，腫脹）	注入部位血管外漏出	－
その他	脱毛症，疲労	回転性めまい，眼の障害，眼脂，結膜出血，結膜炎，気道感染，発熱，無力症，胸部不快感，胸痛，悪寒，インフルエンザ様疾患，倦怠感，末梢性浮腫，口渇，体重減少，皮膚乾燥	－

14. 適用上の注意	
14.1 薬剤投与時の注意	
以下の方法等により投与すること。 バイアルの内容液を生理食塩液により投与ラインへ押し出し，希釈しながら投与する。本剤 3.7GBq を投与する場合には，バイアル内容液を抜き取り，液量を 12.5mL に事前に調整する。	本剤の適切な量を確実に投与する方法として，NETTER-1 試験及び P-1515-12 試験等における投与方法を参考として記載した。
15. その他の注意	
15.1 臨床使用に基づく情報	
放射線曝露により，二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。［2.2，9.4.1，9.4.2，9.5，9.6 参照］	放射線曝露により，遺伝子変異が引き起こされ，二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性があるため，参考情報として記載した。