

日本標準商品分類番号	872499
------------	--------

劇薬

処方箋医薬品^注

注) 注意一医師等の処方箋により
使用すること

持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤

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

ランレオチド酢酸塩徐放性製剤

Somatuline[®] 60mg for s.c. Injection

Somatuline[®] 90mg for s.c. Injection

Somatuline[®] 120mg for s.c. Injection

承認番号	60mg	22400AMX00734000
	90mg	22400AMX00735000
	120mg	22400AMX00736000
薬価収載	2012年11月	
販売開始	2013年1月	
国際誕生	1994年5月	

【貯法】 2～8℃、遮光した気密容器保存（取扱い上の注意参照）

【使用期限】 包装に表示

【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

【組成・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）		
成分・含量 ^注	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)
添加物	酢酸		
色調・性状	白色～黄白色の半固形物（ゲル）		
pH	5.8～6.4		

注) 注射量

【効能・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）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

【用法・用量】

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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(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。

- (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。
- (3) 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。（【薬物動態】の
項参照）
- (4) 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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 下垂体腺腫は進展することがあり、これに伴い**視野狭窄**
などの重篤な症状を生じることがあるので患者の状態
を十分観察すること。**腫瘍の進展**が認められた場合は、
他の治療法への切り替え等適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の投与中はインスリン、グルカゴン及び成長ホルモ
ン等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。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 先端巨大症・下垂体性巨人症では、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。
- (6) 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。

2. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン（経口剤）	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。 （【薬物動態】の項参照）
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。
プロモクリプチン	プロモクリプチンの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。

3. 副作用

承認時までの安全性評価対象64例中55例（85.9%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は、注射部位硬結28例（43.8%）、下痢27例（42.2%）、白色便23例（35.9%）、胆石症16例（25.0%）、腹痛10例（15.6%）、注射部位疼痛9例（14.1%）等であった。

(1) 重大な副作用

徐脈（頻度不明）：徐脈を起こすことがあるので、観察を十分に行い、徐脈が認められた場合には必要に応じて適切な処置を行うこと。また、徐脈が認められた場合、β-遮断剤、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節すること。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明 ^{注)}	5%以上	5%未満
胃腸		消化不良、肺炎	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
全身			倦怠感	異常感、疲労
肝・胆道系		胆管拡張、AST (GOT) 異常、ALT (GPT) 異常、血中ビリルビン異常	胆石症	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、血中ビリルビン増加、ALP増加
皮膚・皮下組織			脱毛	
精神・神経系		不眠		頭痛、傾眠、めまい
内分泌系				TSH減少、プロラクチン減少

種類	頻度	頻度不明 ^{注)}	5%以上	5%未満
代謝・栄養障害		糖尿病、高血糖症		ヘモグロビンA1c増加、耐糖能異常、低血糖症、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少
注射部位		腫瘍、結節	硬結、疼痛、そう痒感	紅斑
その他		ほてり、血中ナトリウム減少		体重減少

注) 自発報告又は海外での報告が認められている。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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⁾。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている²⁾。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕

7. 適用上の注意

(1) 投与経路

深部皮下に投与し、静脈内には投与しないこと。

(2) 投与前

- 1) 投与前（30分程度）に冷蔵庫より取り出し、室温に戻してから投与すること。
- 2) 投与前にラミネート包装を開封し、注射筒のプランジャー保護カバーと注射針のキャップを外してから注射すること。

(3) 投与時

- 1) 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。
- 2) 投与前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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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の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。
- 6) 注射部位をもまないように患者に指導すること。

8. その他の注意

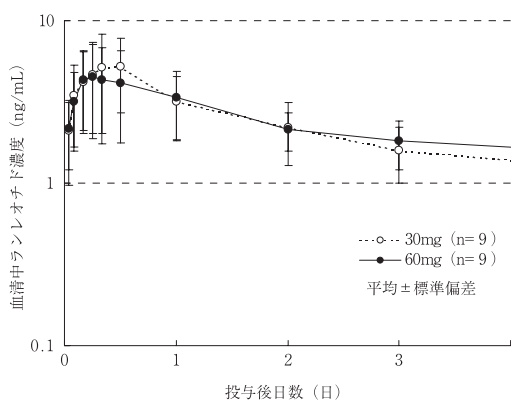
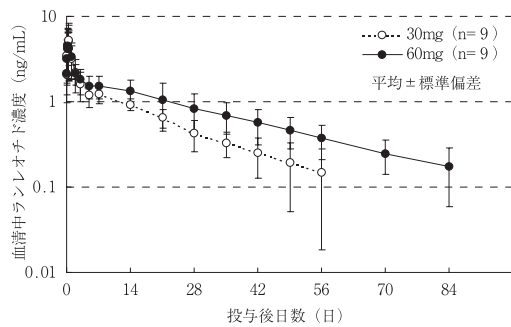
- (1) 本剤を反復投与した患者に抗ランレオチド抗体が出現することがある。なお、抗体に起因すると考えられる特異的な副作用は認められていない。
- (2) マウス及びラットを用いた1日1回皮下投与による2年間のがん原性試験において、投与部位（皮下）に局限した腫瘍性変化が認められている³⁾。一方、ランレオチド製剤による臨床試験において、投与部位での腫瘍発生は報告されていない。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性18例に本剤30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} ^{注)} [h]	12.0 (6-12)	6.0 (4-48)

平均 ± 標準偏差

注) 中央値 (最小値-最大値)

(2) 反復投与

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回目では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 ^{注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} ^{注2)} [ng/mL]	1.85 ± 0.67	3.25 ± 1.51	4.37 ± 1.29
t _{max} ^{注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

注1) 反復投与4回目の投与間隔 (4週) のAUC

注2) トラフ濃度

注3) 中央値 (最小値-最大値)

2. 分布、代謝、排泄

健康成人27例にランレオチド酢酸塩 7 μg/kgを20分間定速静脈内投与したとき、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。また、未変化体の尿中排泄率は4%未満であった⁶⁾。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)⁷⁾。

(参考)

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)⁸⁾。胆管カニューレされたSD系ラットへ¹⁴C-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⁹⁾。

3. 相互作用

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又はビタミンK10mgを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。一方、ランレオチドとビタミンKの間には相互作用は認められなかった (外国人データ)¹⁰⁾。【使用上の注意】相互作用の項参照

4. 特殊集団における薬物動態

(1) 高齢者

健康高齢者 (65~80歳、12例) にランレオチド酢酸塩 7 μg/kgを20分間定速単回静脈内投与したとき、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)¹¹⁾。

(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 7 μg/kgを20分間定速単回静脈内投与したとき、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)¹²⁾。

(3) 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 7 μg/kgを単回静脈内投与したとき、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)¹³⁾。

【臨床成績】

1. 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⁾。

投与群	平均血清GH濃度 ^{注)} 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)

注) 1時間毎に計4回測定した値の平均

2. 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¹⁴⁾。

注1) 平均血清GH濃度が1 μg/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 ^{注2)} ($\mu\text{g/L}$ ^{注3)})	平均血清GH濃度 ^{注2)} が $2.5\mu\text{g/L}$ 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 \pm 10.55 (n=32)	—	—
投与開始4週後	1	4.23 \pm 4.77 (n=32)	34% (11/32)	28% (9/32)
投与開始12週後	3	4.07 \pm 4.97 (n=32)	50% (16/32)	41% (13/32)
投与開始28週後	7	3.78 \pm 5.27 (n=31)	53% (17/32)	56% (18/32)
投与開始52週後	13	3.46 \pm 3.10 (n=32)	47% (15/32)	53% (17/32)

注2) 1時間毎に計4回測定した値の平均

注3) 平均 \pm 標準偏差

【薬効薬理】

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¹⁵⁾。

2. 血清成長ホルモン (GH) 濃度低下作用

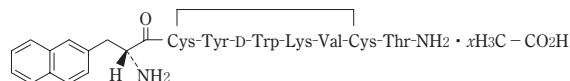
ラットにおいて、ランレオチド (酢酸塩) の単回皮下投与により血清GH濃度が低下した¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：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 \rightarrow 7)-disulfide acetate

化学構造式：



分子式： $\text{C}_{54}\text{H}_{69}\text{N}_{11}\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot x\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ (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。

【取扱い上の注意】

1. 冷蔵 (2~8℃) で、ラミネート包装のまま保存すること。
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。
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。
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。

【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

【主要文献】

- 1) 社内報告：生殖発生毒性 (ラット、ウサギ), 2012
- 2) 社内報告：薬物動態 (ラット、乳汁移行), 2012
- 3) 社内報告：がん原性 (マウス、ラット), 2012
- 4) 社内報告：薬物動態 (健康成人、単回), 2012
- 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
- 6) 社内報告：薬物動態 (健康成人、ランレオチド酢酸塩), 2012
- 7) 社内報告：薬物動態 (ヒト血清蛋白結合率), 2012
- 8) 社内報告：薬物動態 (ラット in vitro), 2012
- 9) 社内報告：薬物動態 (ラット in vivo), 2012
- 10) 社内報告：薬物相互作用 (シクロスポリン、ビタミンK), 2012
- 11) 社内報告：薬物動態 (健康高齢者), 2012
- 12) 社内報告：薬物動態 (肝機能障害患者), 2012
- 13) 社内報告：薬物動態 (腎機能障害患者), 2012
- 14) 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
- 15) 社内報告：作用機序 (受容体結合親和性), 2011
- 16) 社内報告：血清中GH濃度の低下作用 (ラット), 2010

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求下さい。

帝人ファーマ株式会社 学術情報部

〒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

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

商標

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