

持続性ソマトスタチンアナログ製剤

オクトレオチド酢酸塩注射液

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋
により使用すること

オクトレオチド皮下注 50 μ g 「SUN」 オクトレオチド皮下注 100 μ g 「SUN」

Octreotide for s.c. injection

貯法：凍結を避け5℃以下に保存
有効期間：3年

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

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	オクトレオチド皮下注50 μ g[SUN]	オクトレオチド皮下注100 μ g[SUN]
有効成分	1瓶(1mL)中、オクトレオチド酢酸塩55.85 μ g(オクトレオチドとして50 μ g)	1瓶(1mL)中、オクトレオチド酢酸塩111.7 μ g(オクトレオチドとして100 μ g)
添加剤	D-マンニトール 45mg 乳酸 3.4mg 炭酸水素ナトリウム 適量	

3.2 製剤の性状

販売名	オクトレオチド皮下注50 μ g[SUN]	オクトレオチド皮下注100 μ g[SUN]
性状	無色澄明の注射液	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)	
pH	3.7~4.7	

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)

○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)

○進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状の改善

*○先天性高インスリン血症に伴う低血糖(他剤による治療で効果が不十分な場合)

5. 効能又は効果に関連する注意

〈下垂体性巨人症〉

5.1 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。

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

*5.2 ジアゾキシドによる治療で効果が不十分な場合に本剤の投与を検討すること。

*5.3 重症低血糖によって引き起こされる中枢神経症状に対する有効性は認められていない。

6. 用法及び用量

〈消化管ホルモン産生腫瘍、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1日量100又は150 μ gより投与をはじめ、効果が不十分な場合は1日量300 μ gまで漸増し、2~3回に分けて皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。

〈進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状〉

通常、成人にはオクトレオチドとして1日量300 μ gを24時間持続皮下投与する。なお、症状により適宜増減する。

*〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

通常、オクトレオチドとして1日量5 μ g/kgを、3~4回に分けて皮下投与又は24時間持続皮下投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日量25 μ g/kgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状〉

7.1 本剤の投与量の増量と効果の増強の関係は、確立されていない。[8.6、17.1.3 参照]

7.2 本剤を継続投与する際には、患者の病態の観察を十分に行い、7日間毎を目安として投与継続の可否について慎重に検討すること。

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

*7.3 本剤の用量は、患者の低血糖状態の重症度、血糖値及び臨床症状に基づき、最も少ない用量で効果が認められるよう、個別に調整すること。増量の際には観察を十分に行いながら慎重に増量すること。

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]

8.3 自己投与に際しては、以下の点に注意すること。

- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者及び介護者が理解し、自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。
- 自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者及び介護者に指導を行うこと。

- 使用済みの注射器を再使用しないように患者及び介護者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

8.4 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。

8.5 成長ホルモン及びソマトメジン-Cを定期的に測定することが望ましい。

〈進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状〉

8.6 増量投与を行う場合は、低体重、悪液質等の患者の状態に注意し、慎重な監視のもとで投与すること。[7.1 参照]

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

*8.7 本剤を長期的に投与する場合は、血糖、尿糖及び尿ケトン値を定期的に検査すること。

*8.8 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(先天性高インスリン血症に伴う低血糖)」¹⁾)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がある。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

〈消化管ホルモン産生腫瘍、先端巨大症・下垂体性巨人症、進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈先天性高インスリン血症に伴う低血糖〉

*9.7.2 新生児及び乳児において、壊死性腸炎が報告されている。

*9.7.3 小児に投与する場合は定期的に身長、体重を測定すること。成長遅延が報告されている。

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。
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直ちに投与を中止すること。また、その後の投与は行わないこと。

11.1.2 徐脈(0.1%)

投与直後に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
内分泌障害	—	—	—	甲状腺機能低下症、甲状腺機能障害(甲状腺刺激ホルモン(TSH)減少、総サイロキシン(T ₄)減少及び遊離T ₄ 減少等)
代謝及び栄養障害	—	—	耐糖能異常 ^{注1)} 、低血糖 ^{注1)} 、高血糖 ^{注1)}	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	嘔気	胃部不快感、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、食欲不振、白色便、腹部膨満	膵炎、鼓腸、放屁

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
肝胆道系障害	—	肝機能異常、AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、γ-GTP上昇、胆石 ^{注2)}	LDH上昇、ビリルビン上昇	胆嚢炎
皮膚及び皮下組織障害	—	—	発赤、皮膚そう痒感、脱毛	—
全身障害	—	—	疲労、けん怠感	—
注射部位	疼痛	—	発赤、硬結	刺激感、刺痛、腫脹、灼熱感

注1) [8.1 参照]

注2) [8.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 皮下注射にあたっては、組織、神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- ・神経走行部位を避けるように注意すること。
- ・繰返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど同一部位を避けて行うこと。
- ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- ・注射部位に疼痛をみることがある。

14.1.2 持続皮下投与時の各種シリンジポンプ等医薬品注入器の具体的な使用方法については、注入機器の使用説明書^{注3)}及びサンファーマ社作成使用手引き^{注4)}の内容を熟知して使用すること。
注3)当該注入機器の製造販売業者作成の添付文書及び取扱説明書

注4)本剤の注入速度の設定方法、注入液量の調整方法についての解説

14.2 配合変化

本剤と高カロリー輸液との配合により、オクトレオチドの残存率が低下するとの報告がある²⁾。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において本剤により消化管ホルモン産生腫瘍の症状が管理されていた患者で症状管理が不可能になり、急激に症状が再発したとの報告がある。

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。海外において本剤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 海外において本剤を投与された患者で、血清ビタミンB₁₂の低下、シリングテストでの異常値がみられたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 消化管閉塞を伴う進行・再発癌患者

国内の消化管閉塞を伴う進行・再発癌患者に300 μg/日の注入速度で6日間持続皮下投与し投与開始から2~6日目までの血漿中濃度を測定した場合、平均薬物濃度は2.84ng/mLで、1日あたりのAUCは71.8ng・h/mLであった³⁾。

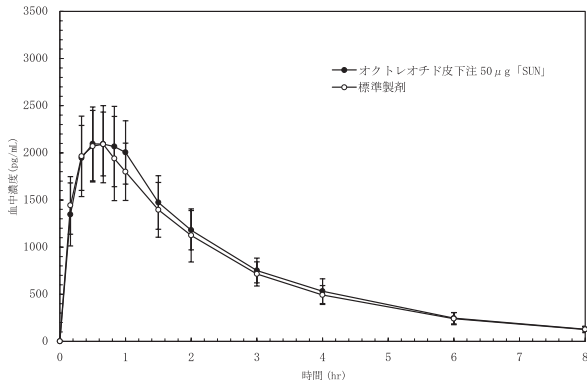
16.1.2 生物学的同等性試験

オクトレオチド皮下注50 μg[SUN]及びサンドスタチン皮下注50 μg並びにオクトレオチド皮下注100 μg[SUN]及びサンドスタチン皮下注100 μgをクロスオーバー法により国内健康成人男子に絶食単回皮下投与し、血漿中オクトレオチド濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの判定基準に従い、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された^{4,5)}。

(1) オクトレオチド皮下注50 μ g[SUN]

(投与：1アンプル、n=15)

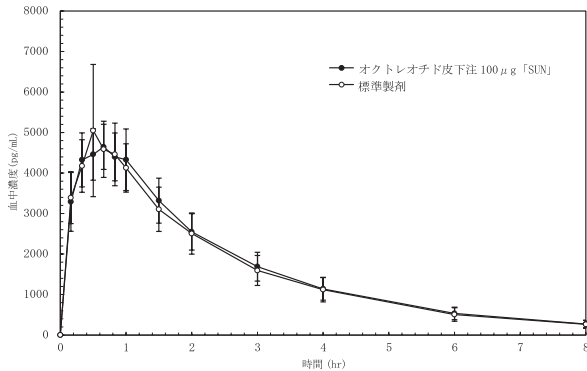
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₈ (pg·hr/ml)	C _{max} (pg/ml)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
オクトレオチド皮下注 50 μ g [SUN]	6059.4972 ±994.450	2253.632 ±384.710	0.73 ±0.19	1.9923 ±0.2160
標準製剤	5852.074 ±943.254	2197.681 ±408.825	0.61 ±0.20	2.0531 ±0.3379



(2) オクトレオチド皮下注100 μ g[SUN]

(投与：1アンプル、n=19)

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



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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈消化管ホルモン産生腫瘍〉

17.1.1 国内臨床試験

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患者15例におけるサンドスタチンの非盲検、非対照試験成績の概要は次のとおりである⁶⁾。

(1) VIP産生腫瘍

血中VIP値の低下に伴い、水様性下痢等の症状の改善が認められた。

本疾患4例中2例に有用性が認められた。

(2) カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍

血中セロトニン値又は5-HIAA値の低下が認められ、顔面潮紅、下痢等の症状の改善が認められた。本疾患3例において有用性が認められた。

(3) ガストリン産生腫瘍

血中ガストリン値の低下、心窩部痛、全身けん怠感、吐下血等の症状の改善が認められた。本疾患8例中5例において有用性が認められた。

(4) 副作用

副作用発現頻度は66.7%(10/15例)であった。主な副作用は、下痢及び注射部位疼痛各20.0%(3/15例)、嘔気及び嘔吐各13.3%(2/15例)であった。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

17.1.2 国内臨床試験

先端巨大症64例、下垂体性巨人症3例、計67例における非盲検、非対照試験の有効率は76.1%(51/67)であった⁷⁾。

(1) 血中成長ホルモン(GH)に対する効果

67例中18例(26.9%)において、投与終了後血中GH値が正常化した。

また、67例中投与終了時の血中GH値が投与前値に対して50%以下を示したものは49例(73.1%)であった。

(2) 血中ソマトメジン-C(SM-C)に対する効果

30例中14例(46.7%)において、血中SM-Cが正常化した。

(3) 臨床症状の改善

発汗は33例中17例(51.5%)、頭重感は17例中14例(82.4%)、頭痛は13例中13例(100%)に改善が認められ、また、手足のしびれ、めまい、息切れ等においても改善がみられた。軟部組織の肥厚に対して、手の容積とheel padの厚さにおいて、有意な減少が認められた。

(4) 下垂体腫瘍の縮小効果

投与前後でCT検査施行35例中5例(14.3%)、MRI検査施行9例中8例(88.9%)に腫瘍の縮小が認められた。

(5) 副作用

副作用発現頻度は47.8%(32/67例)であった。主な副作用は、注射部位疼痛31.3%(21/67例)、胃不快感13.4%(9/67例)、嘔気7.5%(5/67例)及び下痢4.5%(3/67例)であった。

〈進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状〉

17.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び国内第Ⅱ相試験

消化管閉塞に伴う消化器症状を示す進行・再発癌患者、計35例を対象とした非盲検、非対照試験(第Ⅰ/Ⅱ相試験、第Ⅱ相試験)において、Japan Clinical Oncology Group(JCOG)の悪心・嘔吐のToxicity Scaleを用いて判定した有効率は、44%(11/25：第Ⅰ/Ⅱ相試験)及び60%(6/10：第Ⅱ相試験)であった。また、これらの試験において、胃管非挿入患者では1日あたりの嘔吐回数が減少し(第Ⅰ/Ⅱ相試験：17例の中央値で投与開始前7回から最終観察時2回、第Ⅱ相試験：4例の中央値で投与開始前4.5回から最終観察時3回)、経鼻的胃管挿入患者では胃管からの消化液排出量が減少した(第Ⅰ/Ⅱ相試験：8例の中央値で投与開始前795mLから最終観察時525mL、第Ⅱ相試験：6例の中央値で投与開始前567.5mLから最終観察時207.5mL)。なお、消化液排出量の減少が著明であった8例(第Ⅰ/Ⅱ相試験：4例、第Ⅱ相試験：4例)では、胃管の抜去及び抜去後の嘔吐の良好なコントロールが可能であった^{3,8)}。なお、本剤300 μ g/日投与で期待される効果が得られなかった症例に対する増量による効果の発現については、上述の臨床試験(第Ⅰ/Ⅱ相試験、第Ⅱ相試験)において検討されておらず、海外における臨床報告においても明確にはされていない^{9~11)}。[7.1 参照]

第Ⅰ/Ⅱ相試験の副作用発現頻度は8.0%(2/25例)であり、悪心及び不穏各4.0%(1/25例)であった³⁾。

第Ⅱ相試験の副作用発現頻度は15.4%(2/13例)であり、嘔気増悪及び注射部位硬結各7.7%(1/13例)であった³⁾。

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*)¹²⁾。

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*)¹²⁾。

18.2 薬理作用

〈消化管ホルモン産生腫瘍〉

18.2.1 本剤はVIP産生腫瘍患者において血中VIP濃度を低下させる^{13,14)}。

18.2.2 本剤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¹⁵⁾。

18.2.3 本剤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¹⁶⁾。

〈先端巨大症・下垂体性巨人症〉

18.2.4 本剤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*)⁷⁾、*in vitro*)¹⁷⁾。

〈進行再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状〉

18.2.5 本剤はイヌ及びラットにおいて、消化液分泌を抑制することが報告されている^{18~22)}。

18.2.6 本剤は空腸からの腸液の吸収(ラット)及び回腸からの水・電解質の吸収(ウサギ)を促進することが報告されている²²⁻²⁴⁾。
(先天性高インスリン血症に伴う低血糖)

*18.2.7 本剤はラットにおいてグルコース誘導性インスリン分泌を抑制することが報告されている²⁵⁾(*in vivo*)

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)

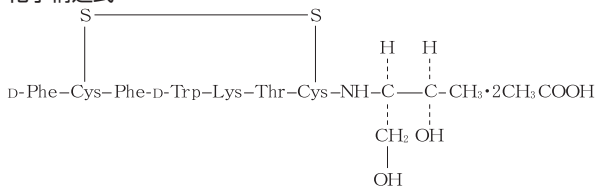
化学名：(-)-D-Phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide cyclic(2→7)disulfide diacetate

分子式：C₄₉H₆₆N₁₀O₁₀S₂・2CH₃COOH

分子量：1139.34

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

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

〈オクトレオチド皮下注50μg[SUN]〉

1mL 10瓶

〈オクトレオチド皮下注100μg[SUN]〉

1mL 10瓶

23. 主要文献

- 1) 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(先天性高インスリン血症に伴う低血糖)
- 2) 配合変化(サンドスタチン皮下注用、2008年11月20日承認、再審査報告書)
- 3) 進行・再発癌患者の緩和医療における消化管閉塞に伴う消化器症状(サンドスタチン皮下注用、2008年11月20日承認、申請資料概要ト-1)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験(50μg製剤)
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験(100μg製剤)
- 6) 清野 裕ほか：ホルモンと臨床 1988；36(6)：581-590
- 7) 島津 章ほか：日本内分泌学会雑誌 1989；65(7)：640-652
- 8) Shima, Y. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2008；38(5)：354-359
- 9) Mercadante, S. et al. : Palliat Med. 1993；7(4)：295-299
- 10) Khoo, D. et al. : Eur. J. Cancer 1994；30A(1)：28-30
- 11) Mangili, G. et al. : Gynecol. Oncol. 1996；61(3)：345-348
- 12) 作用機序(サンドスタチン皮下注用、2008年11月20日承認、申請資料概要ホ-2)
- 13) 前田征洋ほか：日本内科学会雑誌 1988；77(1)：86-90
- 14) 吉岡光明ほか：日本内科学会雑誌 1988；77(8)：1276-1277
- 15) Kvols, L. K. et al. : N. Engl. J. Med. 1986；315(11)：663-666
- 16) 福島英生ほか：日本内分泌学会雑誌 1988；64(8)：666-676
- 17) Lamberts, S. W. J. et al. : Clin. Endocrinol. 1987；27(1)：11-23
- 18) Miyachi, M. et al. : Biomed. Res. 1987；8, Suppl. 65-70
- 19) Aurang, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997；281(1)：245-252
- 20) Verchere, C. B. et al. : Pharmacology 1993；46(1)：50-60
- 21) Misumi, A. et al. : Surgery 1988；103(4)：450-455
- 22) Nellgard, P. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1995；30(5)：464-469
- 23) Anthone, G. J. et al. : Surgery 1990；108(6)：1136-1142
- 24) Demura, N. et al. : Jpn. Pharmacol. Ther. 2010；38(9)：817-823
- *25) Pless, J. et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1986；21(S119)：54-64

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サンファーマ株式会社 くすり相談センター
受付時間：9時～17時30分
(土、日、祝日、その他当社の休業日を除く)
TEL：0120-22-6880
ホームページ：https://jp.sunpharma.com/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園1-7-6

(03)