

オクトレオスキャン静注用セット

CTD第2部

2.5 臨床に関する概括評価

富士フイルムRIファーマ株式会社

(空白ページ)

2.5 目次

略号一覧	5
専門用語一覧	6
化合物一覧	6
2.5.1 製品開発の根拠	7
2.5.1.1 薬理学的分類	7
2.5.1.2 適応症：神経内分泌腫瘍	7
2.5.1.3 神経内分泌腫瘍の局在診断の現状及び課題	11
2.5.1.4 開発計画	11
2.5.1.5 臨床データパッケージ	14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	18
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いたin vitro試験（血漿中たん白結合率）	18
2.5.3.2 内分泌機能への影響	18
2.5.3.3 薬物動態	19
2.5.3.4 被曝線量	20
2.5.4 有効性の概括評価	21
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験及び資料	21
2.5.4.2 臨床試験	21
2.5.4.2.1 試験デザイン	21
2.5.4.2.2 診断能の判定基準	23
2.5.4.2.3 試験対象集団	25
2.5.4.2.4 臨床試験結果	25
2.5.4.3 個人輸入の使用実態	33
2.5.4.4 有効性を支持する資料	35
2.5.4.4.1 学会又は組織等の診療ガイドライン	35
2.5.4.4.2 国際的に標準とされる教科書	36
2.5.4.4.3 Peer-reviewed journalに掲載された総説、メタ・アナリシス等	36
2.5.4.4.4 臨床試験等の公表論文	37
2.5.4.5 全試験を通しての結果の比較と解析	40
2.5.4.6 申請する効能・効果	44
2.5.4.7 推奨する投与量及び撮像時期	45
2.5.5 安全性の概括評価	48
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験	48

2.5.5.2	安全性の評価方法	48
2.5.5.3	曝露状況	50
2.5.5.4	比較的良好にみられる有害事象	51
2.5.5.5	死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象	53
2.5.5.6	臨床検査値の評価	53
2.5.5.7	バイタルサインの評価	53
2.5.5.8	特別な患者集団及び状況下における安全性	53
2.5.5.8.1	内因性要因	53
2.5.5.8.2	外因性要因	54
2.5.5.8.3	薬物相互作用	54
2.5.5.8.4	妊娠及び授乳時の使用	54
2.5.5.8.5	過量投与	54
2.5.5.8.6	薬物乱用	55
2.5.5.8.7	離脱症状及び反跳現象	55
2.5.5.8.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	55
2.5.5.9	国内の個人輸入使用による安全性情報	55
2.5.5.10	海外の市販後の安全性報告	55
2.5.5.11	安全性評価のまとめ	57
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	58
2.5.6.1	ベネフィット	58
2.5.6.2	リスク	59
2.5.6.3	結論	60
2.5.7	参考文献	60

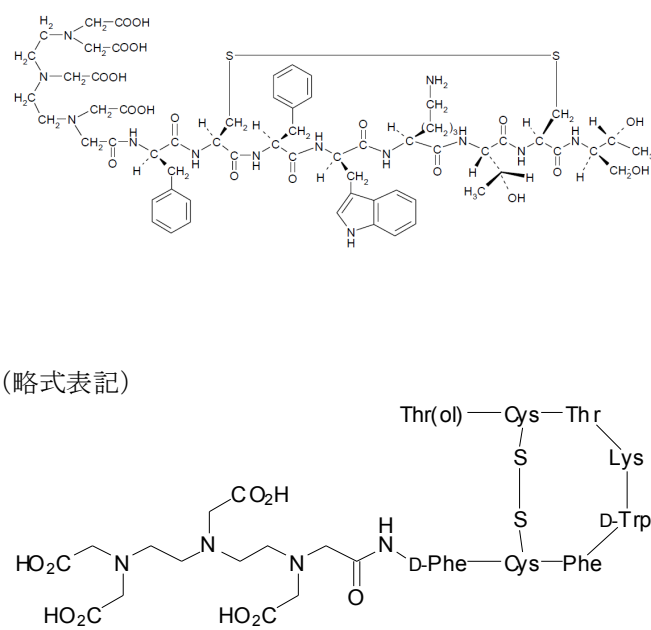
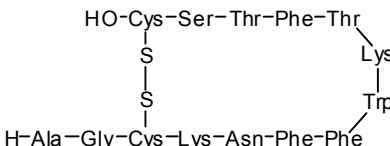
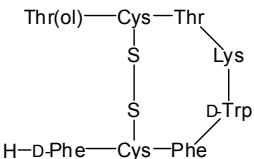
略号一覧

略号	省略していない表現	
	英語	日本語
ACR	American College of Radiology	米国放射線科医学会
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ASVS	arterial stimulation and venous sampling	選択的動脈内刺激薬注入法
CMC	Chemistry, Manufacturing and Control	原薬・製剤の化学、製造及び品質管理
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DTPA	diethylenetriaminepentaacetic acid	ジエチレントリアミン5酢酸
EANM	European Association of Nuclear Medicine	欧州核医学会
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society	欧州神経内分泌腫瘍学会
ESMO	European Society of Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDG	fludeoxyglucose	フルデオキシグルコース
FN	false negative	偽陰性
FP	false positive	偽陽性
GHRH	growth hormone releasing hormone	成長ホルモン放出ホルモン
MEN1	multiple endocrine neoplasia type 1	多発性内分泌腫瘍症1型
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴断層撮影
NANETS	North American Neuroendocrine Tumor Society	北米神経内分泌腫瘍学会
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	米国国立総合癌センターネットワーク
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	米国国立がん研究所PDQ
NEC	neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌
NEN	neuroendocrine neoplasms	神経内分泌腫瘍
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PRRT	peptide receptor radionuclide therapy	放射性核種標識ペプチド治療
PTHrp	parathyroid hormone-related peptide	副甲状腺ホルモン関連ペプチド
SASI	selective arterial secretagogue injection	選択的動脈内刺激薬注入法
SD	standard deviation	標準偏差
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	米国核医学会
SPECT	single photon emission computed tomography	単一光子放射形コンピュータ断層撮影
SPR	Society of Pediatric Radiology	米國小児放射線医学会
TN	true negative	真陰性
TP	true positive	真陽性
VIP	vasoactive intestinal polypeptide	血管作動性腸管ペプチド
WDHA	watery diarrhea-hypokalemia achlorhydria	水様下痢低カリウム血症無胃酸
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ZES	Zollinger-Ellison syndrome	ゾリンジャー・エリソン症候群
95% CI	95% confidence interval	95%信頼区間

専門用語一覧

専門用語	説明
MBq (メガベクレル)	放射能の単位。
プラナー像	ガンマカメラを固定し、一定の方向から撮像して得られる平面像。全身像及びスポット像は、プラナー像に分類される。
SPECT像	ガンマカメラを患者の体軸を中心に回転させ、多方向からデータを収集し、コンピュータにより画像を再構成して作成される断層像。

化合物一覧

化合物名	構造式	化学名又は説明
ペンテトレオチド	 (略式表記)	JAN : (-)-N-[2-[[2-[bis (carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]ethyl]-N-(carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide, cyclic(3-8)-disulfide CAS : L-Cysteinamide, N-[2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]ethyl]-N-(carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-, cyclic(3-8)-disulfide
インジウムペンテトレオチド (^{111}In)	—	ペンテトレオチドとインジウム (^{111}In) が 1 : 1 で配位結合した錯体 ; 有効成分
ソマトスタチン		—
オクトレオチド		L-Cysteinamide, D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-, cyclic(2-7)-disulfide

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、ソマトスタチンアナログであるペンテトレオチドを放射性インジウム (^{111}In) で標識した放射性薬剤であり、神経内分泌腫瘍 (NET) の画像診断薬として開発された。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、塩化インジウム (^{111}In) 及びペンテトレオチドを用時混和して調製するセット製剤である (表2.5.1-1)。

表2.5.1-1 インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液のセット構成

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

ソマトスタチンは、視床下部、膵臓、消化管等に広く分布する14個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり、ソマトスタチン受容体を介して、神経伝達物質として作用するほか、下垂体前葉における成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、膵臓におけるインスリン、グルカゴン、消化管におけるガストリン、血管作動性腸管ペプチド (VIP) 等、種々のホルモン分泌を抑制する。この作用機序を応用し、消化管ホルモン産生腫瘍、消化管NET及び先端巨大症・下垂体性巨人症の治療薬として承認されているのがソマトスタチンアナログのオクトレオチド酢酸塩である。このオクトレオチドのN末端のD-フェニルアラニル基にキレート剤であるジエチレントリアミン5酢酸 (DTPA) を付加した化合物がペンテトレオチドであり、ガンマカメラによる画像診断に適した放射性インジウム (^{111}In) での標識が可能である。

ソマトスタチン受容体は正常組織のみならず、ソマトスタチン標的細胞由来の腫瘍組織にも強く発現しており、特にNETで強く発現していることが知られている。ソマトスタチン受容体には5つのサブタイプ (ソマトスタチン受容体1型～5型) が存在するが、ペンテトレオチドはソマトスタチン受容体2型、3型及び5型に親和性を示し、中でもソマトスタチン受容体2型に対する親和性が高い¹⁾。NETの多くはソマトスタチン受容体2型の発現率が高く、膵及び消化管のNETでは80%以上がソマトスタチン受容体2型を発現している²⁾。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、腫瘍に過剰発現しているソマトスタチン受容体2型に主に結合することでガンマカメラによりNET病変を描出することから、CT、MRI等の形態画像診断法では得られない、ソマトスタチン受容体の発現情報を得ることができる。

本承認申請におけるインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の効能・効果は、「ソマトスタチン受容体シンチグラフィによる神経内分泌腫瘍の診断」である。

2.5.1.2 適応症：神経内分泌腫瘍

NETは、神経内分泌細胞に由来する腫瘍の総称である。神経内分泌細胞は内分泌臓器のみならず全身に分布するため、NETは膵臓、消化管、肺、気管支、胸腺、副腎、下垂体、甲状腺

腺等の全身の様々な場所に発生する。米国のSurveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースによると、NETの発生部位は消化管（胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、虫垂、結腸、直腸）が約50%、肺が27%、膵臓が6.4%、肝臓が0.8%、胸腺が0.4%である³⁾。

NETは、当初“カルチノイド”と呼ばれていたが、病理診断の進歩及び世界保健機関（WHO）の病理分類の変遷により名称が変化している。ホルモンやアミン類を産生することから以前は“消化管ホルモン産生腫瘍”とも呼ばれたが、近年は“神経内分泌腫瘍”に名称が統一されつつある^{a)}。

主なNETについて以下に記載する。

(1) 膵・消化管神経内分泌腫瘍

膵臓を主な原発巣とする膵NETと、膵以外の消化管に発生する消化管NETは、形態学的及び生物学的な特徴を共有することから、合わせて膵・消化管NET又は胃腸膵NET（gastroenteropancreatic NET）とも呼ばれる。

2010年の1年間に受療した膵・消化管NETを対象とした全国疫学調査⁴⁾によると、膵NETの受療者は3,379人で、人口10万人当たりの年間有病者数及び罹患数はそれぞれ2.69人及び1.27人と推定された。腫瘍の内訳は、非機能性膵NETが65.5%と最も多く、次いで機能性膵NETであるインスリノーマが20.9%、ガストリノーマが8.2%、グルカゴノーマが3.2%、VIPオーマが0.6%、ソマトスタチノーマが0.3%であった。一方、消化管NETの受療者は8,088人で、人口10万人当たりの年間有病者数及び罹患数はそれぞれ6.42人及び3.51人と推定された。腫瘍の内訳は、前腸腫瘍（食道、胃、十二指腸）が26.1%、中腸腫瘍（空腸、回腸、虫垂）が3.6%、後腸腫瘍（大腸、結腸）が70.3%であった。また、消化管NETにおけるカルチノイド症候群の頻度は、3.2%であった。

機能性腫瘍の臨床症状は、腫瘍から過剰に分泌されるホルモンやアミン類の種類によって異なる。一方、非機能性腫瘍はホルモンを産生しているが、産生されていても分泌されていない、臨床的に不活性である、又は血中濃度が不十分である等の理由でホルモンによる症状は呈さず、腫瘍の増大に伴い、腹部膨満感、腹痛、イレウス症状等の非特異的な症状がみられる。腫瘍の悪性度は、インスリノーマは90%が良性であるが、その他の機能性腫瘍及び非機能性腫瘍は悪性度が高く、腫瘍が発見された時点で病状がかなり進展しており、肝臓やリンパ節へ転移していることが多い。主な機能性腫瘍の病態及び臨床症状を表2.5.1-2に示す。

^{a)} 膵及び消化管の腫瘍は、2010年WHO分類でneuroendocrine neoplasms（NEN）と総称され、高分化型の低～中悪性のNET（NET G1、NET G2）及び低分化型高悪性の神経内分泌癌（NEC）に大別されている。NETは従来の定型カルチノイド及び非定型カルチノイドに、NECは従来の低分化型カルチノーマに相当する。一方、肺の腫瘍は、2004年WHO分類で高分化型低～中悪性の定型及び非定型カルチノイド（NET G1/G2に相当）、低分化型高悪性の小細胞癌及び大細胞型神経内分泌癌（NECに相当）に分類され、カルチノイドの名称が未だに用いられている。

表2.5.1-2 主な機能性神経内分泌腫瘍の病態及び臨床症状

疾患名	産生される 生物活性ペプチド	人口10万人当 たりの年間罹 患数(人)	発生部位	悪性度 (%)	主な症状／徴候
インスリノーマ	インスリン	1-3	膵臓(>99%)	<10	低血糖症状(100%)
ガストリノーマ (ゾリンジャー・エ リソン症候群 (ZES))	ガストリン	0.5-2	十二指腸(70%)、膵 臓(25%)、その他 (5%)	60-90	疼痛(79-100%)、下痢 (30-75%)、食道症状 (31-56%)
VIPオーマ (WDHA症候群)	血管作動性腸管ペ プチド(VIP)	0.05-0.2	膵臓(90%、成人)、 その他(10%)	40-70	下痢(90-100%)、低カリ ウム血症(80-100%)、脱 水(83%)
グルカゴノーマ	グルカゴン	0.01-0.1	膵臓(100%)	50-80	発疹(67-90%)、耐糖能 障害(38-87%)、体重減 少(66-96%)
ソマトスタチノー マ	ソマトスタチン	稀	膵臓(55%)、十二指 腸/空腸(44%)	>70	糖尿病(63-90%)、胆石 (65-90%)、下痢(35-90%)
GHRH産生腫瘍	成長ホルモン放出 ホルモン(GHRH)	稀	膵臓(30%)、肺 (54%)、空腸(7%)、 その他(13%)	>60	先端巨大症(100%)
ACTH産生腫瘍	副腎皮質刺激ホル モン(ACTH)	稀	膵臓(全異所性ク ッシング症候群の 4~16%)	>95	クッシング症候群 (100%)
カルチノイド症候 群誘発NET	セロトニン、タキ キニン	稀	膵臓(全カルチノ イドの1%未満)*	60-88	カルチノイド症候群*
高カルシウム血症 誘発膵NET (PTHrpオーマ)	副甲状腺ホルモン 関連ペプチド (PTHrp)、他は不明	稀	膵臓(高カルシウ ム血症の稀な原 因)	84	肝転移に伴う腹部痛、 高カルシウム血症に伴 う症状

(2012年European Neuroendocrine Tumor Society機能性膵NET診療ガイドライン⁵⁾より一部変更して引用)

* カルチノイド症候群：膵臓に限らず、全消化管（特に中腸）、呼吸器、胸腺等のNETに発生し得る。主な症状は、皮膚紅潮、下痢、腹痛、喘鳴、右心不全等。

臨床症状から膵・消化管NETが疑われる場合、血中ホルモン濃度測定で診断を確定した後、局在診断を行う。局在診断は、CT、MRI、超音波検査等の画像診断法が中心である。膵NETでは、超音波内視鏡が小病変の検出感度が最も高く、CTやMRIで腫瘍が検出不能時の精査に用いられる。消化管NETでは、内視鏡（消化管内視鏡、超音波内視鏡）、消化管造影等も行われる。機能性腫瘍が画像検査では診断に至らない場合や、多発性腫瘍が見られ、局在診断が必要な場合には、選択的動脈内刺激薬注入法（SASIテスト、ASVS）が有効である⁶⁾。転移検索には¹⁸F-FDGポジトロン断層撮影（PET）や骨シンチグラフィも利用される。

NETの治療法は、病理分類、ホルモン症状の有無、腫瘍の進展度、転移・再発の有無等により選択される。根治的治療法は外科的切除である。術前の画像診断で肝転移及び遠隔転移が否定された場合、手術療法だけで根治できる可能性があるため、積極的な切除手術が推奨される。根治的切除が困難でも、減量手術によってホルモン症状の改善が見込まれる場合に

は手術療法も適応される。一方、切除不能あるいは転移がある進行例では、ソマトスタチンアナログや分子標的薬による薬物療法、肝転移例では肝動脈塞栓療法等が考慮される。海外では、放射性核種標識ペプチド療法（PRRT）^bも転移性の進行例に対する治療選択肢の一つである。

(2) 肺・気管支神経内分泌腫瘍

肺及び気管支は、膵・消化管に次ぐNETの好発部位である。肺・気管支NETは、小細胞癌、大細胞型神経内分泌癌及びカルチノイド（非定型及び定型）に分類され、頻度は小細胞癌が最も高く（浸潤性肺癌の15～20%）、次いで大細胞型神経内分泌癌（切除可能肺癌の1.6～3%）、定型カルチノイド（肺腫瘍の1～2%）、非定型カルチノイド（肺腫瘍の0.1～0.2%）である⁷⁾。小細胞癌及び大細胞型神経内分泌癌は高齢者、男性、喫煙者に多いのに対し、カルチノイドは若年者にも発生し、男女差はなく、喫煙との関係は乏しい。主な臨床症状は、閉塞性肺炎、胸膜痛、無気肺、呼吸困難、咳、咯血である。

肺・気管支のカルチノイドは、カルチノイド症候群の発生率が約2%と消化管NETに比べて低く、また、稀に異所性のACTH産生によるクッシング症候群やGHRH産生による先端巨大症の原因となる⁸⁾。診断法は肺癌と同様であるが、カルチノイドと診断された場合には、より詳細な画像診断及び血清学的検査が行われる⁸⁾。画像診断には胸部CTが推奨され、その他に気管支鏡や¹⁸F-FDG PET等の核医学検査が実施される。肺・気管支カルチノイドの治療法は、現在のところ確立されているのは手術のみである。手術適応外又は不能例では、放射線外照射療法や化学療法が選択される。

(3) 遺伝性の神経内分泌腫瘍

NETの多くは非遺伝性であるが、一部は遺伝性疾患の合併症として発症する。遺伝性のNETには、多発性内分泌腫瘍症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、神経線維腫症等がある。最も高頻度にNETを合併するのは、多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）である。

MEN1は、副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵・消化管NETを主徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。頻度は10万人あたり3～20人と推定されている⁹⁾。患者の60%に膵・消化管NET、7%に胸腺・気管支NETが発生する¹⁰⁾。散発性のNETは単独腫瘍であるのに対し、MEN1で発生するNETは多発性腫瘍であることが多く、腫瘍の局在診断に難渋することがある。

(4) その他の神経内分泌腫瘍

広義では、下垂体腺腫（主な発生部位：下垂体前葉）、甲状腺髄様癌（甲状腺）、褐色細胞腫（副腎）、傍神経節腫（頭頸部）、神経芽腫（副腎、後腹膜）等もNETに分類される。

^b PRRT：イットリウム 90 (⁹⁰Y)、ルテチウム 177 (¹⁷⁷Lu) 等の治療用の放射性同位元素で標識したソマトスタチンアナログによる放射線内照射療法。本邦では未承認である。

2.5.1.3 神経内分泌腫瘍の局在診断の現状及び課題

機能性のNETは、腫瘍から過剰に分泌されるホルモンやアミン類によって生じた臨床症状をきっかけに発見される。一方、特異的なホルモン症状を呈さない非機能性のNETは、健康診断等での画像診断で偶発的に腫瘍が発見されることが多い。NETの診断は、種々の診断法を組み合わせることで腫瘍病巣の局在を確認し、病理診断を行う。NETの治療法は主に手術療法及び薬物療法であり、第一選択の根治的治療法は外科的切除である。したがって、手術の適応を判断するためにも、正確な局在診断及び病期診断が重要である。

NETの局在診断には、主にCT、MRIが用いられる。その他、検索部位に応じて体外式超音波検査、超音波内視鏡、消化管内視鏡、消化管造影、気管支鏡等、様々な診断法が組み合わせられる。機能性NETが疑われ、詳細な局在診断が必要な場合には、SASIテストも実施される。転移のリスクが高い場合や多発性腫瘍が疑われる場合には、転移検索が行われる。転移検索には、CT、MRI、超音波検査に加え、 ^{18}F -FDG-PETが推奨される。ただし、 ^{18}F -FDG-PETは未分化で増殖能力の著しいNECの検索には有用であるが、NETのように発育が遅い腫瘍の同定には向いておらず、肝転移巣を含む再発巣の同定率は低い⁶⁾。

しかしながら、これらの局在診断法だけでは、原発巣の検出や、転移、再発の確認には必ずしも十分ではない。国際的には、CTやMRIと並び、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるソマトスタチン受容体シンチグラフィがNETの局在診断及び病期診断の第一選択の画像診断法として位置づけられている。特にソマトスタチン受容体シンチグラフィは、一度に全身を撮像できることから、遠隔転移や潜在的腫瘍の全身検索に有用とされている。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) はNETに過剰に発現しているソマトスタチン受容体に結合するため、CTやMRI等の形態画像診断と異なり、ソマトスタチン受容体の発現状況を画像として評価することが可能である。NETの主要な治療薬であるソマトスタチンアナログは、ソマトスタチン受容体が発現していない患者では治療効果が期待できないため、海外では、ソマトスタチン受容体シンチグラフィはソマトスタチンアナログ治療の適応患者選定にも利用されている。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるソマトスタチン受容体シンチグラフィは、海外ではNETの標準的な画像診断法とされており、既に20年近く日常診療で使用されている。一方で、本邦では、特に既存の局在診断法で腫瘍を検出できないNET患者の診断や治療方針の決定のために、20年近く前から海外市販品を個人輸入して用いている実態がある。本邦でも、海外で標準とされている画像診断法を患者に提供し、治療方針を決定することが望ましいと考える。

2.5.1.4 開発計画

(1) 開発着手から申請取り下げまでの経緯

Mallinckrodt Pharmaceuticals（当時Mallinckrodt Medical Inc.）は、1994年に欧州でNETの診断を目的としたインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の臨床試験を実施し、1994年2月にチェコで最初の承認を取得した。2015年3月現在、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は欧米主要

国を含む世界30箇国以上で承認され、OctreoScan®の商品名で販売されている。

国内では、マリクロットジャパン株式会社（当時マリクロット メディカル株式会社）が1991年からインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の開発に着手し、1993年から臨床試験を開始した。1993年4月から7月に実施した内分泌試験（第Ⅰ相臨床試験）では、健康成人にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の非標識体であるペンテトレオチドを投与し、内分泌機能への影響及び安全性を確認した。続いて、1993年6月から8月に実施した薬物体内動態試験（第Ⅰ相臨床試験）では、健康成人にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) を投与し、安全性、体内動態及び被曝線量を確認した。第Ⅲ相臨床試験は1994年12月から1995年3月に実施し、消化管ホルモン産生腫瘍患者23名でインジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィの有効性、安全性及び臨床的有用性を確認した。

これらの成績をもって、マリクロットジャパン株式会社（当時マリクロット ジャパン株式会社）は、1995年1月に「シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する神経内分泌腫瘍の診断」を効能として、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の輸入承認申請を行った。その審査の過程で、当時の審査センターより「本剤の海外での実際の使用方法（使用状況）及び想定される国内での具体的な使用方法を踏まえ、申請者として追加試験の実施、海外データの活用等を含めて今後の対応を検討すること」との指摘を受け、2000年11月から2002年1月に追加の第Ⅲ相臨床試験を実施した。追加第Ⅲ相臨床試験では、消化管ホルモン産生腫瘍が疑われる患者40名（内分泌活性があり、治験登録時に既存の画像診断で腫瘍の局在が確認されている患者18名、腫瘍の局在が確認されていない患者22名）でインジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィの有効性、安全性及び臨床的有用性を確認した。

その後、

、マリクロットジャパン株式会社（当時タイコ ヘルスケア ジャパン株式会社）は1995年1月に承認申請を取り下げた。

再申請については、①照会回答に要するCMC、非臨床の再試験等の実施がマリクロットジャパン株式会社独力では困難であること、②インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の承認申請取下げにより、承認取得後の試験・保管・流通のために準備していた放射線施設を廃止したことから、マリクロットジャパン株式会社は提携先と共同で行う方針を定め、提携候補先との折衝を開始した。

(2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議以降の経緯

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) に関して、厚生労働省が2009年6月に発出した「医療

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

マリクロットジャパン株式会社は、再申請に際し、2010年11月に富士フイルムRIファーマ株式会社とライセンス契約を締結した。本承認申請は、当該契約に基づき、富士フイルムRIファーマ株式会社が行うものである。

(3) 規制当局による助言

本承認申請を行うに当たり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と医薬品申請前相談（受付番号10000000000000000000、2010年11月10日）を実施した。臨床に関しては、
[redacted]
[redacted]
[redacted]について助言を得た。臨床に係る相談内容、機構の見解・助言及び申請者の対応を表2.5.1-3に示す。

表2.5.1-3 医薬品申請前相談における相談内容、機構の見解・助言及び申請者の対応

相談内容	機構の見解・助言	申請者の対応
[redacted]		

(page 1 of 2)

表2.5.1-3 医薬品申請前相談における相談内容、機構の見解・助言及び申請者の対応（続き）

相談内容	機構の見解・助言	申請者の対応

(page 2 of 2)

2.5.1.5 臨床データパッケージ

本承認申請では、国内で実施した4試験のうち、追加第Ⅲ相臨床試験を評価資料とし、内分泌試験（第Ⅰ相臨床試験）、薬物体内動態試験（第Ⅰ相臨床試験）及び第Ⅲ相臨床試験を参考資料とした。この他に臨床試験として、欧州で実施した海外第Ⅲ相臨床試験を参考資料として追加した。海外第Ⅲ相臨床試験については、全部で15個の単施設試験が実施されており、このうち同一プロトコールで実施され、米国での新薬申請の際に米国食品医薬品局（FDA）によりピボタル試験と判断された9試験（91-132、91-133、91-134、91-136、91-137、91-148、91-149、91-150、91-151試験）を統合した結果を有効性及び安全性の評価に用いた。統合しなかった6試験（91-139、91-140、91-142、91-146、91-166、91-170試験）の結果は、安全性の評価のみに用いた。また、91-139試験は、第Ⅲ相臨床試験の一部として臨床薬理試験が実施されていることから、本試験結果を臨床薬理の評価に用いた。

インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）は、海外では1994年に承認され、既に広く使用されていることから、学会又は組織等の診療ガイドライン、国際的に標準とされる教科書、peer-reviewed journalに掲載された総説及び臨床試験等の公表論文を有効性を支持する資料とし、参考資料として追加した。さらに、国内では海外市販品（OctreoScan[®]）を医師が個人輸入して使用している実態があることから、個人輸入の使用実態調査の結果を参考資料とした。

本承認申請の臨床データパッケージを構成する臨床試験の一覧を表2.5.1-4に、臨床試験以外の資料の一覧を表2.5.1-5に示す。

表2.5.1-4 承認申請に用いた臨床試験

試験名 [実施計画書No.]	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 被験者数	被験薬 投与量 投与方法	添付資料番号 資料区分	臨床 薬理	有効 性	安全 性
内分泌試験／第 I 相臨床試験 [1727-1-4]	日本 1993.4～ 1993.7	安全性 内分泌機能へ の影響	単盲検 クロスオーバー	健康成人 7名	ペントレオト® 5,10, 20 µg 静脈内単回	5.3.3.1.1 参考	○		○
薬物体内動態試 験／第 I 相臨床 試験 [MP-1727-02]	日本 1993.6～ 1993.8	安全性 薬物体内動態 被曝線量	オープン	健康成人 4名	インジウムペントレオト® (¹¹¹ In) 111 MBq 静脈内単回	5.3.3.1.2 参考	○		○
91-139臨床薬理 試験 (海外第Ⅲ 相臨床試験)* ¹ [91-139]	スイス 1993.4～ 1993.7	内分泌機能へ の影響	オープン	神経内分 泌腫瘍 8名	インジウムペントレオト® (¹¹¹ In) 111 MBq 静脈内単回	5.3.4.2.1 参考	○		
第Ⅲ相臨床試験 [MP-1727-03]	日本 1994.12～ 1995.3	有効性 安全性 有用性	多施設共同 オープン	消化管ホルモ ン産生腫瘍 23名	インジウムペントレオト® (¹¹¹ In) 74 MBq又は111 MBq 静脈内単回	5.3.5.2.1 参考		○ ○	
追加第Ⅲ相臨床 試験 [MP-1727-04]	日本 2000.11～ 2002.1	有効性 安全性 有用性	多施設共同 オープン	消化管ホルモ ン産生腫瘍 40名	インジウムペントレオト® (¹¹¹ In) 111 MBq 静脈内単回	5.3.5.2.2 評価		○ ○	
海外第Ⅲ相臨床 試験* ²	欧州 1993.4～ 1993.7	有効性 安全性	オープン 被験者内比 較	神経内分 泌腫瘍 365名	インジウムペントレオト® (¹¹¹ In) 111 MBq又は222 MBq 静脈内単回	5.3.5.3.1 参考		○ ○	
[91-132]* ²	ドイツ 1993.4～1993.7			39名		5.3.5.2.3			
[91-133]* ²	ベルギー 1993.4～1993.7			38名		5.3.5.2.4			
[91-134]* ²	ドイツ 1993.4～1993.7			80名		5.3.5.2.5			
[91-136]* ²	ドイツ 1993.4～1993.7			72名		5.3.5.2.6			
[91-137]* ²	フランス 1993.4～1993.7			23名		5.3.5.2.7			
[91-148]* ²	イギリス 1993.4～1993.7			30名		5.3.5.2.8			
[91-149]* ²	ドイツ 1993.4～1993.7			12名		5.3.5.2.9			
[91-150]* ²	イスラエル 1993.4～1993.7			30名		5.3.5.2.10			
[91-151]* ²	スウェーデン 1993.4～1993.7			41名		5.3.5.2.11			
[91-139]	スイス 1993.4～1993.7			20名		5.3.4.2.1			○
[91-140]	フランス 1993.4～1993.7			14名		5.3.5.2.12			○
[91-142]	イギリス 1993.4～1993.7			32名		5.3.5.2.13			○
[91-146]	ドイツ 1993.4～1993.7			18名		5.3.5.2.14			○
[91-166]	オランダ 1993.4～1993.7			20名		5.3.5.2.15			○
[91-170]	スウェーデン 1993.4～1993.7			30名		5.3.5.2.16			○

*¹ 91-139臨床薬理試験は、第Ⅲ相臨床試験の一部として実施された。

*² 海外第Ⅲ相臨床試験は、欧州で実施された全15個の単施設試験のうち、同一プロトコールで実施され、米国での新薬申請の際にFDAによりピボタル試験と判断された9試験の統合結果を有効性及び安全性の参考資料とした。統合しなかった6試験は、安全性のみの参考資料とした。

表2.5.1-5 承認申請に用いた臨床試験以外の資料

資料名	添付資料番号 資料区分	有効性	安全性
個人輸入の使用実態調査			
OctreoScan [®] 個人輸入使用実態調査報告書	5.3.5.4.1 参考	○	○
個人輸入症例に関する公表論文 (1) 大西久司ら. 胆と膵 1996;17(10):1059-66. (2) 東中川光ら. Acth Related Peptides 1999;10:301-7. (3) 土井賢ら. 日本内分泌学会雑誌 2001;77(Suppl.):41-3. (4) Ichijo T et al. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2001;8(5):473-8. (5) 土井賢ら. Acth Related Peptides 2002;12:147-53. (6) Doi M et al. Endocr J 2003;50(2):135-43. (7) Kishida K et al. Intern Med 2003;42(10):996-1005. (8) 古家美幸ら. 日本内分泌学会雑誌 2005;81(Suppl.):104-7. (9) Izumiyama H et al. Intern Med 2006;45(8):519-24. (10) 多久和輝尚ら. 肺癌 2006;46(4):375-8. (11) 南勲ら. 日本内分泌学会雑誌 2006;82(Suppl.):92-5. (12) Hosoya Y et al. Gastric Cancer 2008;11(2):123-6. (13) 高橋真ら. 臨床神経学 2008;48(2):120-4. (14) Nakayama S et al. Endocrine 2009;35(2):143-6. (15) 矢嶋由紀ら. ホルモンと臨床 2009;57(冬季増刊):207-13. (16) Sugiyama M et al. Endocr J 2010;57(11):959-64. (17) Sugiyama T et al. Intern Med 2010;49(15):1573-9. (18) Tani Y et al. Endocr J 2010;57(8):679-86. (19) 小松弥郷ら. Therapeutic Research 2010;31(12):1683-5. (20) Doi M et al. Endocr J 2010;57(12):1061-9. (21) 亀田 亘 et al. 内分泌・糖尿病・代謝内科 2012;34(3):285-286. (22) 川瀬貴嗣ら. 核医学 2014;51(2):47-53 (23) Kubota K et al. Ann Nucl Med 2014;28(10):1004-10.	5.3.5.4.2 参考	○	
有効性を支持する資料			
学会又は組織等の診療ガイドライン (1) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCNガイドライン) (2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (3) European Society of Medical Oncology (ESMO) の診療ガイドライン (4) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) の診療ガイドライン及び画像診断ガイドライン (5) North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) の診療ガイドライン (6) Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) の画像診断ガイドライン (7) European Association of Nuclear Medicine (EANM) の画像診断ガイドライン (8) American College of Radiology (ACR) 及びSociety of Pediatric Radiology (SPR) の画像診断ガイドライン	5.3.5.4.3 参考	○	

(page 1 of 2)

表2.5.1-5 承認申請に用いた臨床試験以外の資料（続き）

資料名	添付資料番号 資料区分	有効性 安全性
有効性を支持する資料		
国際的に標準とされる教科書 (1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (2) Holland-Frei Cancer Medicine (3) Williams Textbook of Endocrinology (4) Cecil Medicine	5.3.5.4.4 参考	○
Peer-reviewed journalに掲載された総説、メタ・アナリシス等 (1) Bombardieri E et al. Q J Nucl Med Mol Imaging 2010;54(1):3-15. (2) Carrasquillo JA et al. Semin Oncol 2010;37(6):662-79. (3) Kwekkeboom DJ et al. Endocr Relat Cancer 2010;17(1):R53-73. (4) Scarpa M et al. J Surg Oncol 2010;102(7):877-88. (5) Oberg K et al. Cancer Metastasis Rev 2011;30 Suppl 1:3-7. (6) Teunissen JJ et al. Endocr Relat Cancer 2011;18 Suppl 1:S27-51. (7) Sundin A. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26(6):803-18. (8) van Essen M et al. Nat Rev Endocrinol 2014;10(2):102-14.	5.3.5.4.5 参考	○
臨床試験等の公表論文 (1) de Kerviler E et al. Eur J Nucl Med 1994;21(11):1191-7. (2) Jamar F et al. J Nucl Med 1995;36(4):542-9. (3) Gibril F et al. Ann Intern Med 1996;125(1):26-34. (4) Krenning EP et al. Digestion 1996;57 Suppl 1:57-61. (5) Cadiot G et al. Gut 1997;41(1):107-14. (6) Kisker O et al. J Am Coll Surg 1997;184(5):487-92. (7) Lebtahi R et al. J Nucl Med 1997;38(6):853-8. (8) Alexander HR et al. Ann Surg 1998;228(2):228-38. (9) Chiti A et al. Eur J Nucl Med 1998;25(10):1396-403. (10) Gibril F et al. J Nucl Med 1999;40(4):539-53. (11) Raderer M et al. J Clin Oncol 2000;18(6):1331-6. (12) Zimmer T et al. Digestion 2000;62 Suppl 1:45-50. (13) Briganti V et al. Cancer Biother Radiopharm 2001;16(6):515-24. (14) Lebtahi R et al. J Nucl Med 2002;43(7):889-95. (15) Cimitan M et al. Ann Oncol 2003;14(7):1135-41. (16) Panzuto F et al. Ann Oncol 2003;14(4):586-91. (17) Dimitroulopoulos D et al. World J Gastroenterol 2004;10(24):3628-33. (18) Dromain C et al. J Clin Oncol 2005;23(1):70-8. (19) Quigley AM et al. Neuroendocrinology 2005;82(3-4):215-20. (20) Perri M et al. Q J Nucl Med Mol Imaging 2008;52(4):323-33. (21) Stokkel MP et al. Nucl Med Commun 2011;32(8):731-7. (22) Volante M et al. Mod Pathol 2007;20(11):1172-82. (23) Asnacios A et al. J Clin Oncol 2008;26(6):963-70. (24) Sclafani F et al. Tumori 2011;97(5):620-8.	5.3.5.4.6 参考	○

(page 2 of 2)

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は静脈内投与製剤であるため、バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性は検討していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ヒト生体試料を用いたin vitro試験において、インジウムペンテトロチド (^{111}In) の血漿中たん白結合率を検討した。

臨床薬理試験として、国内で2つの第 I 相臨床試験（内分泌試験及び薬物体内動態試験）を実施した。内分泌試験では、健康成人に非標識のペンテトロチドを投与し、内分泌機能への影響を評価した。また、薬物体内動態試験では、健康成人においてインジウムペンテトロチド (^{111}In) の薬物体内動態及び被曝線量を評価した。

この他に、NET患者を対象とした海外第III相臨床試験である91-139試験では、一部の患者でインジウムペンテトロチド (^{111}In) の内分泌機能への影響を評価した。

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いたin vitro試験（血漿中たん白結合率）

..... 添付資料4.2.2.1.1

インジウムペンテトロチド (^{111}In)（ペンテトロチドとして1～300 ng/mL）を添加した時のヒト血漿へのたん白結合率は23.19～26.40%であり、ラット及びイヌとの間で明らかな差は認められなかった。

2.5.3.2 内分泌機能への影響

..... 添付資料5.3.3.1.1、5.3.4.2.1

インジウムペンテトロチド (^{111}In) は、インスリン、ガストリン、グルカゴン等の内分泌ホルモンの分泌抑制作用を示すソマトスタチンアナログの放射性インジウム (^{111}In) 標識体であることから、内分泌試験では健康成人に非標識のペンテトロチド (5 μg 、10 μg 及び20 μg) を投与し、内分泌機能への影響を評価した。内分泌検査8項目（成長ホルモン、インスリン、グルカゴン、ガストリン、血糖、甲状腺刺激ホルモン、ACTH、コルチゾール）について検討した結果、ペンテトロチドは5～20 μg の用量ではこれらのホルモン値に影響を及ぼさないことが確認された。

NET患者を対象とした海外91-139臨床薬理試験では、インジウムペンテトロチド (^{111}In)（ペンテトロチドとして10 μg ）を投与し、12項目（ガストリン、膵ポリペプチド、ニューロテンシン、血管作動性腸管ペプチド、ガストリン放出ペプチド、ソマトスタチン、サブスタンスP、成長ホルモン放出因子、ニューロキニンA、ペプチドチロシンチロシン、クロモグラニンB関連ペプチド、グルカゴン）について検討した。その結果、投与後に一部の被験者でホルモン値の低下が見られたが、その程度及び持続時間は限定的であった。

インジウムペンテトロチド (^{111}In) の最大申請用量222 MBqに含まれるペンテトロチド 20 μg は、消化管ホルモン産生腫瘍、消化管NET及び先端巨大症・下垂体性巨人症の治療薬として承認されているオクトレオチド酢酸塩の最小1日投与量100 μg のわずか1/5である上、ペンテトロチドのラット脳下垂体前葉細胞における成長ホルモン分泌抑制作用は、オクトレオチドのわずか1/10であると報告されている（「2.6.2.3.1 成長ホルモン分泌抑制作用」参照）。

以上のことから、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 222 MBq (ペンテトレオチドとして20 μg) までの単回投与は、臨床的に問題となるホルモン分泌抑制作用を引き起こす可能性は低いと考えた。

2.5.3.3 薬物動態

..... 添付資料5.3.3.1.2

国内の健康成人男性4名にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 111 MBqを静脈内に単回投与した時、血漿中放射能濃度は二相性の消失を示し、血中から急速に消失した。腎臓が主要排泄経路で、尿中への排泄は速やかであった。投与後6時間までは尿中放射能の90%以上が未変化体であり、その後未変化体の割合は徐々に低下した。

薬物体内動態試験で得られた各撮像時点の全身プラナー像を図2.5.3-1に示す。投与後30分の全身プラナー像では、心血液プール像が見られ、同時に腎臓、肝臓及び脾臓への集積が認められた。その後、心血液プール像は速やかに消失したが、腎臓、肝臓及び脾臓への集積は時間経過とともに明瞭となった。投与後6時間までは結腸は描出されなかったが、24及び48時間像では結腸への排泄像が明らかとなった。

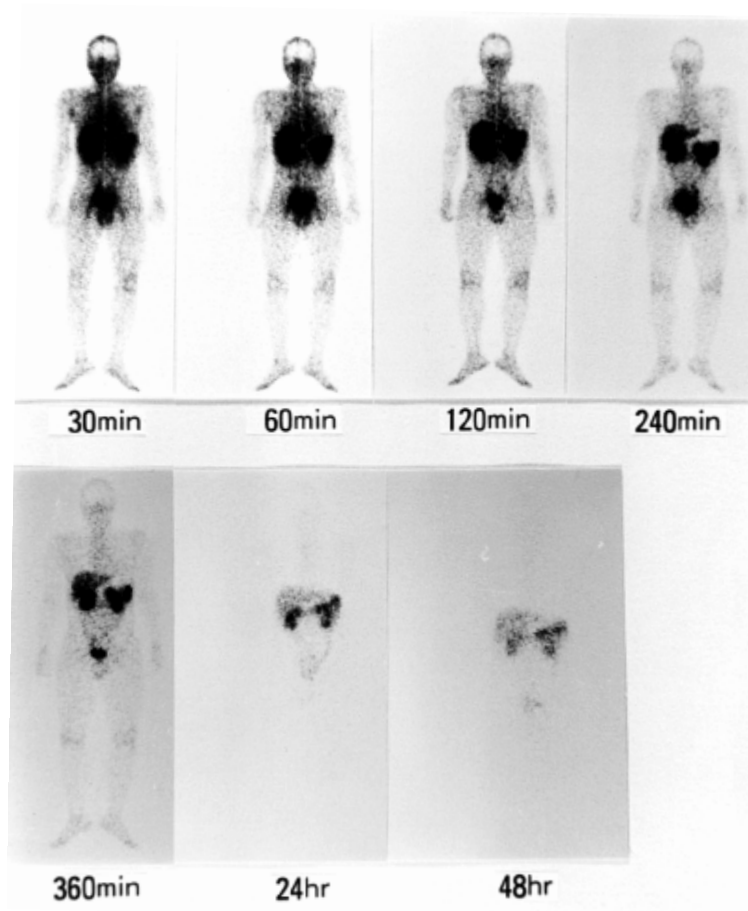


図2.5.3-1 各撮像時点の全身プラナー像

2.5.3.4 被曝線量

..... 添付資料5.3.3.1.2

薬物体内動態試験（国内第Ⅰ相臨床試験）から推定したインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の申請用量（111～222 MBq）投与時の吸収線量及び実効線量当量を表2.5.3-1に示す。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の吸収線量は、臓器別では膀胱が最も高く、以下、腎臓、脾臓、大腸下部及び肝臓の順であった。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の最大申請用量（222 MBq）投与時の吸収線量は、本邦で市販されているインジウム (^{111}In) 標識注射剤（塩化インジウム (^{111}In) 注及びゼヴァリンインジウム (^{111}In) 静注用セット）の最大承認用量投与時の吸収線量との比較では膀胱で高値を示したものの、全ての臓器において臨床上特に問題となる値は示さなかった。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の吸収線量及び全身への実効線量当量は、核医学検査の被曝線量として問題ないことが確認された。

表2.5.3-1 被曝線量

臓器	吸収線量			
	インジウムペンテトレオチド (^{111}In)		塩化インジウム (^{111}In) 注 ^{*1}	ゼヴァリンインジウム (^{111}In) 静注用セット ^{*2}
	(mGy/111 MBq)	(mGy/222 MBq)	(mGy/111 MBq)	(mGy/130 MBq)
副腎	3.57	7.14	—	29.9
脳	2.04	4.08	—	13.0
胸部	1.89	3.78	—	14.3
胆嚢	5.31	10.6	—	35.1
大腸下部	8.82	17.6	—	44.2
小腸	4.71	9.42	—	37.7
胃	4.26	8.52	—	24.7
大腸上部	5.76	11.5	—	44.2
心臓	3.36	6.72	—	40.3
腎臓	33.0	66.0	159.9	44.2
肝臓	7.47	14.9	180.6	65.0
肺	3.00	6.00	15.0	39.0
筋肉	3.09	6.18	—	18.2
卵巣	5.19	10.4	15.3	33.8
脾臓	6.33	12.7	27.0	29.9
骨髄	3.39	6.78	108.6	31.2
骨	4.35	8.70	16.5	35.1
皮膚	1.83	3.66	—	10.4
脾臓	32.1	64.2	169.8	45.5
精巣	3.27	6.54	105.0	39.0
胸腺	2.58	5.16	—	20.8
甲状腺	2.46	4.92	—	15.6
膀胱	38.1	76.2	33.0	24.7
子宮	6.75	13.5	—	28.6
全身	—	—	18.0	20.8
実効線量当量	9.78	19.6	—	—
	(mSv/111 MBq)	(mSv/222 MBq)		

^{*1} 塩化インジウム (^{111}In) 注（日本メジフィジックス株式会社）添付文書

^{*2} ゼヴァリンインジウム (^{111}In) 静注用セット（スペクトラム・ファーマシューティカルズ合同会社）添付文書

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験及び資料

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の有効性は、国内で消化管ホルモン産生腫瘍を対象に実施した第Ⅲ相臨床試験〔参考資料〕及び追加第Ⅲ相臨床試験〔評価資料〕並びに欧州でNETを対象に実施した海外第Ⅲ相臨床試験（91-132、91-133、91-134、91-136、91-137、91-148、91-149、91-150、91-151試験）〔参考資料〕により評価した。また、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は海外で既に承認され、広く使用されていることから、学会又は組織等の診療ガイドライン、国際的に標準とされる教科書、peer-reviewed journalに掲載された総説及び臨床試験等の公表論文により、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィの有効性を評価した〔参考資料〕。さらに、国内では海外市販品（OctreoScan[®]）を医師が個人輸入して使用している実態があることから、個人輸入の使用実態調査を行い、評価した〔参考資料〕。

2.5.4.2 臨床試験

2.5.4.2.1 試験デザイン

(1) 国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相臨床試験は、消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の腫瘍の局在診断における投与量及び撮像方法について検討し、有効性、安全性及び有用性を評価した。組み入れの対象は、消化管ホルモン産生腫瘍（カルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、VIPオーマ、ソマトスタチノーマ）を有し、CT、MRI、血管造影等の事前の画像診断法により腫瘍の局在部位が確認されている患者とした。年齢は20歳から65歳までとした。目標被験者数は、消化管ホルモン産生腫瘍の推定患者数が非常に少ないことを勘案し、有効性（陽性率）の推定が可能な例数として20～30名と設定した。

安全性を確認するために最初の4名にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 74 MBqを、以降の被験者に111 MBqを静脈内に単回投与した。投与後4、24及び48時間にプラナー像として全身像（前面及び後面像）及びスポット像（少なくとも前面ないし後面像）を撮像し、投与後4～48時間の適当な時期にSPECT像を少なくとも1回撮像した。投与量は、海外での臨床試験成績等から臨床での使用が予想される用量として、74～111 MBqを設定した。

主な有効性の評価項目として、症例毎の診断能、部位毎の診断能及び治療方針に及ぼす影響を設定した。症例毎及び部位毎の診断能は、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィ（以下、本検査）及び本検査前の画像診断の結果を比較して評価した。症例毎の診断能では、本検査で少なくとも1箇所の実陽性部位が検出された場合を「有効」と判定した。部位毎の診断能では、病巣部位毎に本検査の結果を真陽性、偽陽性、偽陰性、真陰性又は未確認陽性に分類し、本検査と他の画像診断との一致性を判定した。

診断能の評価は、非盲検下で施設担当医が実施した他に、読影委員会でも実施した。読影委員会では患者情報の盲検下で判定した後に非盲検下で再度判定し、読影委員会による非盲検下での評価が施設担当医と一致しなかった症例については読影委員会後に施設担当医に再

評価を依頼した。最終的な診断能の評価は、読影委員会の評価も踏まえた施設担当医の評価とした。

(2) 国内追加第Ⅲ相臨床試験

国内追加第Ⅲ相臨床試験は、消化管ホルモン産生腫瘍の疑いのある患者を対象にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の腫瘍の診断における有効性、安全性及び有用性を評価した。組み入れの対象は、内分泌活性があり、直近1箇月以内のCT及び他の画像診断法のいずれかで腫瘍病巣の存在が確認され、消化管ホルモン産生腫瘍が疑われる患者（A群；腫瘍のソマトスタチン受容体の存在診断が主たる目的）と、内分泌活性があり、消化管ホルモン産生腫瘍の存在が疑われるが、直近1箇月以内のCT及び他の画像診断法で腫瘍病巣の存在・局在が確認できないか、確定できない患者（B群；腫瘍の局在診断が主たる目的）とした。年齢は20～75歳とした。目標被験者数は、消化管ホルモン産生腫瘍の日本における推定患者数を勘案し、有効性、安全性及び有用性の推定が可能な被験者数として35名（A群15名、B群20名）と設定した。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 111 MBqを静脈内に単回投与し、投与後4及び24時間にプラナー像として全身像（前面及び後面像）及びスポット像（少なくとも前面ないし後面像）を撮像した。投与後48時間の撮像はできる限り実施した。SPECT像は、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与後4～48時間までの適当な時期に少なくとも1回撮像した。

主な有効性の評価項目として、本検査及び本検査前の画像診断の結果の比較による症例毎及び部位毎の診断能を設定した。症例毎の診断能では、本検査で少なくとも1箇所の真陽性部位が検出された場合を「陽性」と判定した。部位毎の診断能では、病巣部位毎に本検査の異常集積部位と本検査前の画像診断の一致性を判定した後、本検査の結果を真陽性、偽陽性、偽陰性又は真陰性に分類した。また、本検査の結果をオクトレオチド負荷試験及び免疫組織化学的染色による組織診断と比較した。

有効性の評価は、施設担当医及び効果安全性評価委員会（以下、委員会）がそれぞれ行った。委員会による画像読影には、被験者の臨床症状を伏せ、盲検化し無作為化された画像を用いた。有効性の評価は、委員会の判定を最終結果とした。

(3) 海外第Ⅲ相臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験は、消化管ホルモン産生腫瘍を含むNET患者を対象に、本検査による腫瘍の検出及び局在診断における安全性及び有効性を評価した。対象は、NETが証明された又は臨床的に強く疑われる患者とした。年齢制限はなかった。

プラナー像のみを撮像する場合はインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 111 MBqを、SPECT像を撮像する場合は222 MBqを静脈内に単回投与した。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与後4及び24時間、必要に応じて48時間にプラナー像（前面及び後面像は必須）を撮像し、施設担当医の裁量によりSPECT像の撮像を追加した。

主な有効性の評価項目として、本検査及び本検査前の従来の局在診断法の結果の比較による症例毎及び部位毎の診断能並びに治療方針に及ぼす影響を設定した。各評価は施設担当医

が行った。症例毎の診断能では、本検査及び従来の局在診断法に少なくとも1つの共通陽性部位がある場合、あるいは共に陰性の場合を「有効」と判定した。部位毎の診断能では、病巣部位毎に本検査の結果を真陽性、偽陽性、偽陰性、真陰性又は未確認陽性に分類し、従来の局在診断法との一致性を判定した。治療方針に及ぼす影響については、質問票に基づき、本検査で新たに得られた知見及びそれにより変更された治療方針に関する情報を収集した。

2.5.4.2.2 診断能の判定基準

国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験並びに海外第Ⅲ相臨床試験は、消化管ホルモン産生腫瘍又はNET患者を対象に、既存の画像診断法又は局在診断法との比較で、本検査の診断能を部位毎及び症例毎に評価した。各試験における判定基準を表2.5.4-1に示した。

表2.5.4-1 国内外第Ⅲ相臨床試験における診断能の判定基準の比較

		国内第Ⅲ相臨床試験		国内追加第Ⅲ相臨床試験		海外第Ⅲ相臨床試験																																							
対象疾患		消化管ホルモン産生腫瘍 (既存の画像診断法で腫瘍の局在部位が確認されている)		消化管ホルモン産生腫瘍 (内分泌活性があり、既存の画像診断法で腫瘍の局在部位が明らか又は未確定である)		神経内分泌腫瘍 (確定診断されている、又は臨床的に強く疑われる)																																							
	評価方法	本検査前の画像診断（CT、MRI、血管造影等）の結果との比較		本検査前の画像診断（直近1箇月以内のCT等）の結果との比較		本検査前の従来の局在診断法（CT、超音波検査、MRI、血管造影、選択的静脈サンプリング、手術及び／又は生検）の結果との比較																																							
部位毎の診断能の判定基準	TP	本検査前の画像診断、本検査とも陽性の場合。又は、本検査前の画像診断が陰性、本検査が陽性で、追跡調査で病巣が確認できた場合。		本検査前の画像診断、本検査とも陽性の場合。又は、本検査前の画像診断が陰性、本検査が陽性で、追跡調査時の画像診断で病巣が確認できた場合。		従来の局在診断法と本検査の双方で病変が検出された場合。又は、本検査で新たに検出された病変について生検で確認が得られた場合。																																							
	FP	本検査前の画像診断が陰性、本検査が陽性で、追跡調査で病巣が確実に否定された場合。		本検査前の画像診断が陰性、本検査が陽性で、追跡調査時の画像診断で病巣の存在が確認できなかった場合。		本検査で新たに検出された病変が生検で否定された場合。																																							
	FN	本検査前の画像診断が陽性、本検査が陰性の場合。		本検査前の画像診断が陽性、本検査が陰性の場合。		従来の局在診断法で病変が検出されたが、本検査では検出されなかった場合。																																							
	TN	本検査前の画像診断、本検査とも陰性の場合。		本検査前の画像診断、本検査とも陰性の場合。		従来の局在診断法と本検査の双方でNETの証拠がなかった場合。																																							
	未確認陽性	本検査前の画像診断が陰性、本検査が陽性で、追跡調査が未実施あるいは追跡調査で病巣が否定できなかった場合。		(該当無し)		本検査で新たに検出された病変の生検による追跡情報が得られていない場合。																																							
		<table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">本検査前の画像診断</th></tr><tr><th>陽性</th><th>陰性</th></tr><tr><th rowspan="2">本検査</th><th>陽性</th><td>TP</td><td>未確認陽性、TP*¹又はFP*²</td></tr><tr><th>陰性</th><td>FN</td><td>TN</td></tr></table> *¹ 追跡調査で病巣が確認できた場合 *² 追跡調査で病巣が確実に否定された場合				本検査前の画像診断		陽性	陰性	本検査	陽性	TP	未確認陽性、TP* ¹ 又はFP* ²	陰性	FN	TN	<table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">本検査前の画像診断</th></tr><tr><th>陽性</th><th>陰性</th></tr><tr><th rowspan="2">本検査</th><th>陽性</th><td>TP</td><td>FP又はTP*³</td></tr><tr><th>陰性</th><td>FN</td><td>TN</td></tr></table> *³ 追跡調査時の画像診断で病巣が確認できた場合				本検査前の画像診断		陽性	陰性	本検査	陽性	TP	FP又はTP* ³	陰性	FN	TN	<table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">本検査前の従来の局在診断</th></tr><tr><th>陽性</th><th>陰性</th></tr><tr><th rowspan="2">本検査</th><th>陽性</th><td>TP</td><td>未確認陽性、TP*⁴又はFP*⁵</td></tr><tr><th>陰性</th><td>FN</td><td>TN</td></tr></table> *⁴ 本検査で新たに検出された病変が生検で確認が得られた場合 *⁵ 本検査で新たに検出された病変が生検で否定された場合				本検査前の従来の局在診断		陽性	陰性	本検査	陽性	TP	未確認陽性、TP* ⁴ 又はFP* ⁵	陰性	FN
		本検査前の画像診断																																											
		陽性	陰性																																										
本検査	陽性	TP	未確認陽性、TP* ¹ 又はFP* ²																																										
	陰性	FN	TN																																										
		本検査前の画像診断																																											
		陽性	陰性																																										
本検査	陽性	TP	FP又はTP* ³																																										
	陰性	FN	TN																																										
		本検査前の従来の局在診断																																											
		陽性	陰性																																										
本検査	陽性	TP	未確認陽性、TP* ⁴ 又はFP* ⁵																																										
	陰性	FN	TN																																										
症例毎の診断能の判定基準		有効：本検査で少なくとも1つのTPの部位が検出された場合 無効：本検査の結果がFN、FPの部位のみの場合 判定不能：本検査の結果がFN、FPと未確認陽性の部位のみの場合		陽性：本検査で少なくとも1つのTPの部位が検出された場合 陰性：本検査でTPの部位が全くなかった場合 判定不能：本検査前の画像診断で病変が認められず、本検査でも集積が認められなかった場合		有効：本検査及び従来の局在診断法で少なくとも1つの共通部位に腫瘍が検出された場合、又は両者でいかなる部位にも腫瘍が検出されなかった場合。 無効：従来の局在診断法で腫瘍が検出されたが、本検査ではこれが検出されなかった場合。 (従来の局在診断法で腫瘍は検出されなかったが、本検査が陽性であった患者は、本検査後にその局在の確認を得る又は否定するためのデータが得られていない限り、有効性の評価から除外した。)																																							

TP：真陽性 FP：偽陽性 FN：偽陰性 TN：真陰性

2.5.4.2.3 試験対象集団

国内第Ⅲ相臨床試験及び国内追加第Ⅲ相臨床試験では、有効性評価の解析対象は治験薬が投与され、治験実施計画書に適合した集団とし、治験実施計画書に適合した集団から除外する被験者は選択・除外基準、登録手順、本検査の撮像方法等に関わる逸脱内容を勘案して決定した。国内第Ⅲ相臨床試験は、消化管ホルモン産生腫瘍患者23名に治験薬が投与され、そのうち組み入れ基準不適合であった2名を除外した21名（74 MBq群4名、111 MBq群17名）を有効性評価の解析対象とした。国内追加第Ⅲ相臨床試験は、消化管ホルモン産生腫瘍の疑いのある患者40名に治験薬が投与され、そのうち治験薬投与後に治験中止となった1名及び組み入れ基準不適合又は登録手順不遵守により不適切と判断された4名を除外した35名（A群〔既存の画像診断法で腫瘍の局在が既に確認されている〕16名、B群〔既存の画像診断法で腫瘍の存在が確認できていない〕19名）を有効性評価の解析対象とした。海外第Ⅲ相臨床試験にはNET患者365名が組み入れられ、全被験者を有効性評価（365名中309名を診断能評価）の解析対象とした。国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験並びに海外第Ⅲ相臨床試験の有効性解析対象集団の人口統計学的特性をそれぞれ2.7.3項；表2.7.3-31及び表2.7.3-32に示す。

国内の2試験間で、人口統計学的特性に明らかな違いは認められなかった。組み入れられた疾患は、第Ⅲ相臨床試験ではカルチノイド、ガストリノーマ及びインスリノーマ、追加第Ⅲ相臨床試験ではこれらの3疾患に加えてグルカゴノーマ及びソマトスタチノーマであった。

国内試験と海外試験の比較では、海外試験は年齢に関する組み入れ基準を設定していなかったため、20歳未満の小児及び75歳以上の高齢者も組み入れられており、国内試験に比べて患者の年齢範囲が広がった（国内第Ⅲ相臨床試験23～74歳、国内追加第Ⅲ相臨床試験28～74歳、海外第Ⅲ相臨床試験1.8～86歳）。また、対象としたNETに関しては、国内試験は主に内分泌活性のある消化管ホルモン産生腫瘍を対象としていたが、海外試験は内分泌活性の有無を問わずに種々のNETを組み入れており、胃腸膵NET及びカルチノイド以外のNET（下垂体腺腫、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫等）の患者も全体の約40%を占めていた。

2.5.4.2.4 臨床試験結果

本項には、国内第Ⅲ相臨床試験、国内追加第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験の3試験に共通し、主な有効性評価項目である症例毎の診断能、部位毎の診断能及び治療方針への影響について記載した。その他、国内第Ⅲ相臨床試験については投与量及び撮像時期の検討結果、国内追加第Ⅲ相臨床試験についてはオクトレオチド負荷試験及び免疫組織化学的診断との比較結果を記載した。

(1) 国内第Ⅲ相臨床試験

..... 添付資料5.3.5.2.1

1) 投与量

投与量について、画質、撮像に要した時間等を総合して「1.多すぎる、2.適量である、3.少なすぎる」の3段階で判定した結果、本検査で病巣が検出された14名中13名（74 MBq群3名、

111 MBq群10名)で「適量である」と判定され、「少なすぎる」と判定されたのは1名(111 MBq群)のみであった。

2) 撮像時期

撮像時期について、画質、放射能の体内分布の推移、撮像に要した時間等を総合して投与後4、24及び48時間の各撮像時期のうちから最適と思われる撮像時期(1時点又は2時点以上の組み合わせ)を判定した結果、最も多かったのが「投与後4及び24時間」の組み合わせで、病巣が検出された14名中8名であった。次いで多かったのが「投与後24時間」の14名中3名であり、その他「投与後4時間」、「投与後24及び48時間」及び「投与後48時間」が各1名であった。

3) 症例毎の診断能

症例毎の診断能の評価を表2.5.4-2に示す。

カルチノイドでは10名中8名(80.0%)、ガストリノーマでは6名中6名(100%)、インスリノーマでは5名中2名(40.0%)で「有効」と判定され、全体の有効率は76.2%(16/21名)であった。

表2.5.4-2 症例毎の診断能(国内第Ⅲ相臨床試験)

疾患名	被験者数	有効	無効	判定不能	有効率(%)
カルチノイド	10	8*	2	0	8/10 (80.0)
ガストリノーマ	6	6*	0	0	6/6 (100)
インスリノーマ	5	2	3	0	2/5 (40.0)
合計	21	16	5	0	16/21 (76.2)

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

4) 部位毎の診断能

部位毎の診断能の評価を表2.5.4-3に示す。

本検査及び本検査前の画像診断との一致率(真陽性及び真陰性の比率)は、カルチノイドでは83.3%(25/30部位)、ガストリノーマでは100%(11/11部位)、インスリノーマでは55.6%(5/9部位)で、全体では82.0%(41/50部位)であった。本検査前の画像診断では検出されず、本検査で初めて陽性となった部位が10箇所(カルチノイド、ガストリノーマ及びインスリノーマ各1名)に認められ、追跡調査により3部位(2名)が真陽性と判定された。残りの7部位(1名)は追跡調査による確認ができなかったため、未確認陽性と判定された。

表2.5.4-3 部位毎の診断能（国内第Ⅲ相臨床試験）

疾患名	真陽性	偽陽性	偽陰性	真陰性	一致率 (%)	未確認陽性
カルチノイド	24	0	5	1	25/30 (83.3)	0
ガストリノーマ	10	0	0	1	11/11 (100)	7
インスリノーマ	5	1	3	0	5/9 (55.6)	0
合計	39	1	8	2	41/50 (82.0)	7

5) 治療方法の変更・追加

病巣が検出された14名中6名で治療方法の変更・追加が行われた。変更・追加の内訳は、手術の実施、手術の実施考慮が各1名、肝動注療法の実施考慮が1名、オクトレオチド酢酸塩の投与開始が2名及びオクトレオチド酢酸塩の使用考慮が1名であった。

(2) 国内追加第Ⅲ相臨床試験

..... 添付資料5.3.5.2.2

1) 症例毎の診断能

症例毎の診断能の評価を表2.5.4-4に示す。

A群では、「陽性」が16名中15名（93.8%）であり、「判定不能」は1名（6.3%）であった。一方B群では、「陽性」が19名中5名（26.3%）、「陰性」が3名（15.8%）、「判定不能」が11名（57.9%）であり、A群に比べて判定不能例が多かった。A、B両群を合わせると、「陽性」が35名中20名（57.1%）、「陰性」が3名（8.6%）、「判定不能」が12名（34.3%）であった。全身プラナー像の例を図2.5.4-1～4に示す。

表2.5.4-4 症例毎の診断能（国内追加第Ⅲ相臨床試験）

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

* グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマ

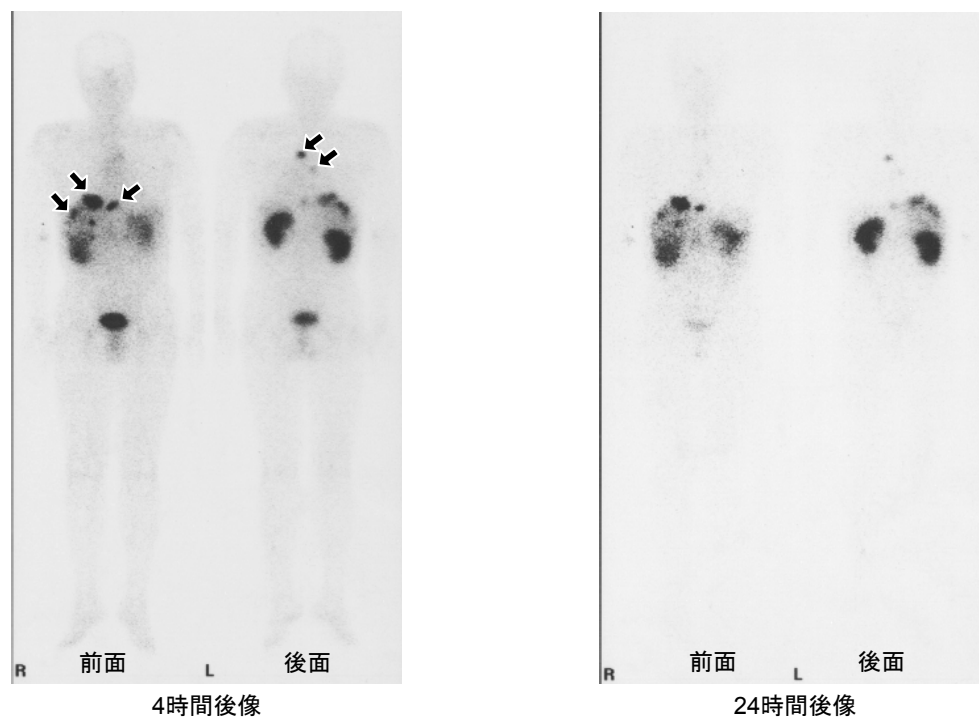


図2.5.4-1 全身プラナー像：症例A-01（ガストリノーマ、58歳、男性）

本検査前の血管造影と一致する肝内多発病変が検出された。胸部病変は本検査で新たに検出されたもので、本検査後のCTで2部位中1部位が同定された。

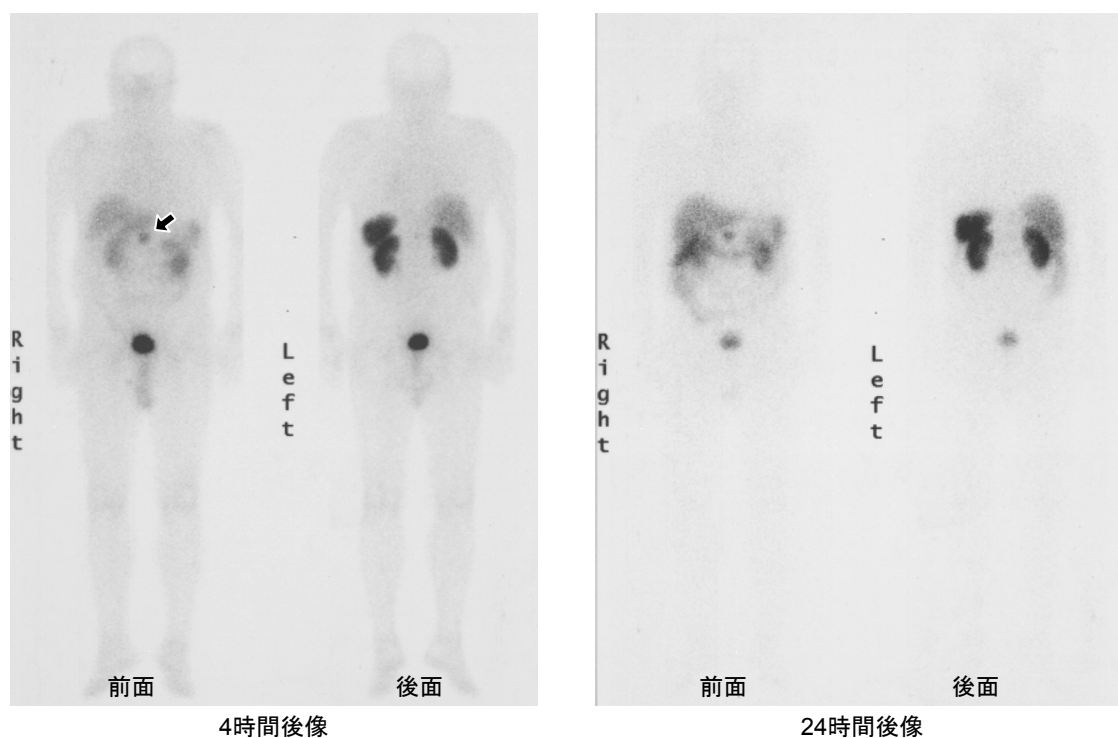


図2.5.4-2 全身プラナー像：症例A-07（グルカゴノーマ、74歳、男性）

本検査前のCT及び超音波検査と一致する膵体部病変が検出された。

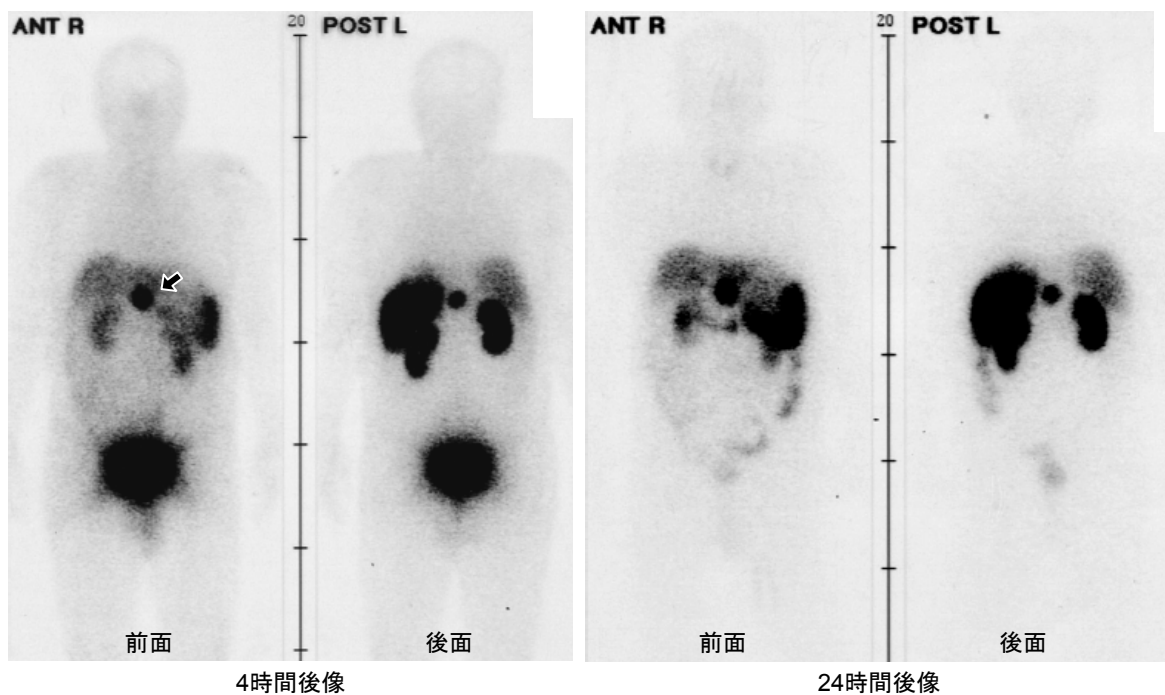


図2.5.4-3 全身プランナー像：症例A-15（ガストリノーマ、46歳、男性）

本検査前のCT及びMRIと一致する膵体部病変が検出された。

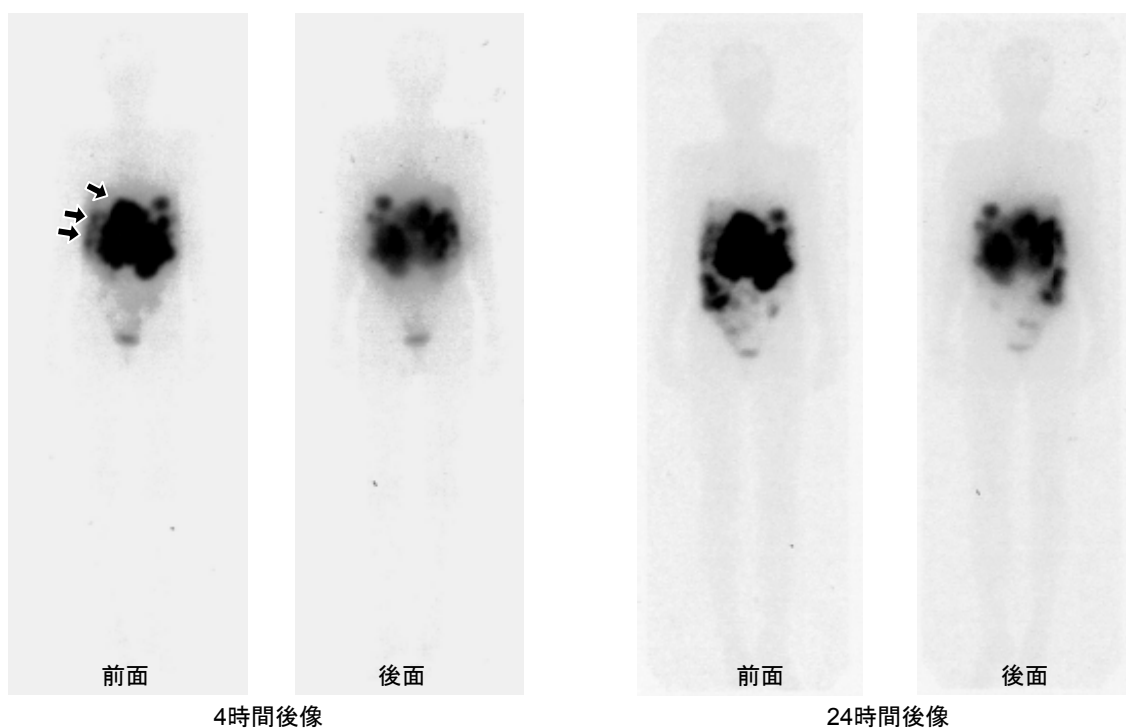


図2.5.4-4 全身プランナー像：症例B-24（カルチノイド、64歳、女性）

本検査前のCT及び超音波検査と一致する肝内多発病変が検出された。

2) 部位毎の診断能（陽性、陰性の判定）

部位毎の陽性、陰性の判定結果を表2.5.4-5に示す。

A群における真陽性は、ガストリノーマで7部位中7部位（100%）、その他（グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマ）で2部位中2部位（100%）と割合が高く、最も低いカルチノイドで6部位中4部位（66.7%）であった。A群全体で真陽性は24部位中20部位（83.3%）であった。B群における真陽性は、ガストリノーマで5部位中3部位（60%）、カルチノイドで6部位中2部位（33.3%）、全体で12部位中5部位（41.7%）であった。A、B両群を合わせた真陽性は36部位中25部位（69.4%）であった。

表2.5.4-5 部位毎の診断能（国内追加第Ⅲ相臨床試験）

登録群	疾患名	真陽性	偽陽性	偽陰性	真陰性	真陽性+真陰性の比率 (%)
A群	ガストリノーマ	7	0	0	0	7/7 (100.0)
	インスリノーマ	7	1	1	0	7/9 (77.8)
	カルチノイド	4	2	0	0	4/6 (66.7)
	その他*	2	0	0	0	2/2 (100.0)
	計	20	3	1	0	20/24 (83.3)
B群	ガストリノーマ	3	2	0	0	3/5 (60.0)
	インスリノーマ	0	0	1	0	0/1 (0.0)
	カルチノイド	2	3	1	0	2/6 (33.3)
	その他*	0	0	0	0	0/0 (—)
	計	5	5	2	0	5/12 (41.7)
合計		25	8	3	0	25/36 (69.4)

* グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマ

3) オクトレオチド負荷試験実施症例での有効性

オクトレオチド負荷試験で対象となるホルモン値の変動からソマトスタチン受容体の有無を判定し、本検査の結果と比較した結果を表2.5.4-6に示す。本検査で陽性部位がありオクトレオチド負荷試験が陽性であった、又は本検査で陽性部位がなく負荷試験が陰性であった場合を「有効」とした場合、有効率はA群で75.0%（12/16名）及びB群で57.9%（11/19名）であり、全体では65.7%（23/35名）であった。「判定不能」の6名は、いずれも負荷前のホルモン値が正常で負荷試験の結果が「判定不能」とされたため、本評価においても「判定不能」とされたものである。

表2.5.4-6 オクトレオチド負荷試験実施症例での有効性

登録群	疾患名	有効	無効	判定不能	有効率(%)
A群	ガストリノーマ	7	1	0	7/8 (87.5)
	インスリノーマ	1	0	3	1/4 (25.0)
	カルチノイド	2	0	0	2/2 (100.0)
	その他	2	0	0	2/2 (100.0)
	計	12	1	3	12/16 (75.0)
B群	ガストリノーマ	4	3	0	4/7 (57.1)
	インスリノーマ	3	1	3	3/7 (42.9)
	カルチノイド	3	1	0	3/4 (75.0)
	その他	1	0	0	1/1 (100.0)
	計	11	5	3	11/19 (57.9)
合計		23	6	6	23/35 (65.7)

4) 免疫組織化学的診断実施症例での有効性

本検査で確認された病巣について免疫組織化学的染色による組織診断を実施し、本検査の結果と比較した結果を表2.5.4-7に示す。少なくとも1つの真陽性（本検査及び組織診断の結果が共に陽性）があった、又は真陰性（本検査及び組織診断の結果が共に陰性）のみであった場合を「有効」とした場合、有効率はA群で55.6%（5/9名）、B群で50.0%（2/4名）であり、全体では53.8%（7/13名）であった。「無効」と判定されたA群4名のうち3名は、免疫染色では染まらなかったものの、病理組織学的には内分泌腫瘍であった。

表2.5.4-7 免疫組織化学的診断実施症例での有効性

登録群	疾患名	有効	無効	判定不能	有効率 (%)
A群	ガストリノーマ	2	1	0	2/3 (66.7)
	インスリノーマ	1	2	0	1/3 (33.3)
	カルチノイド	0	1	0	0/1 (0.0)
	その他	2	0	0	2/2 (100.0)
	計	5	4	0	5/9 (55.6)
B群	ガストリノーマ	2	0	1	2/3 (66.7)
	インスリノーマ	0	0	0	0/0 (-)
	カルチノイド	0	0	1	0/1 (0.0)
	その他	0	0	0	0/0 (-)
	計	2	0	2	2/4 (50.0)
合計		7	4	2	7/13 (53.8)

5) 治療方針の決定への有益な情報提供の有無

治療方針の決定に関して、A群では16名中14名（87.5%）と多くの被験者で有益な情報が得られた。一方、B群で有益な情報が得られたのは、19名中3名（15.8%）であった。両群全体では、35名中17名（48.6%）であった。治療方針決定への有益な情報「有」と判定された内訳は、

A群では「治療方針について」が14名中13名と多く、「オクトレオチド酢酸塩処方について」が4名であった。B群では「治療方針について」、「オクトレオチド酢酸塩処方について」及び「その他」がいずれも3名であった（重複例あり）。

(3) 海外第Ⅲ相臨床試験

..... 添付資料5.3.5.3.1

1) 症例毎の診断能

症例毎の診断能の評価を表2.5.4-8に示す。

診断能の評価対象309名中267名（86.4%）が「有効」と判定された。評価された疾患15種類中11種類で85%以上の有効率が得られた。

表2.5.4-8 症例毎の診断能（海外第Ⅲ相臨床試験）

疾患名	被験者数	有効	無効	有効率 (%)
カルチノイド	132	117	15	117/132 (88.6)
ガストリノーマ	25	25	0	25/25 (100)
インスリノーマ	12	5	7	5/12 (41.7)
グルカゴノーマ	6	6	0	6/6 (100)
VIPオーマ	4	4	0	4/4 (100)
モチリノーマ	1	1	0	1/1 (100)
髄膜腫	1	1	0	1/1 (100)
甲状腺髄様癌	18	12	6	12/18 (66.7)
神経芽腫	1	0	1	0/1 (0.0)
傍神経節腫	3	3	0	3/3 (100)
褐色細胞腫	7	6	1	6/7 (85.7)
下垂体腺腫	34	24	10	24/34 (70.6)
肺小細胞癌	2	2	0	2/2 (100)
未分類 ^{*1} のNET	49	43	6	43/49 (87.8)
未確証 ^{*2} のNET	20	19	1	19/20 (95.0)
合計	309 ^{*3}	267 ^{*4}	42 ^{*5}	267/309 (86.4)

^{*1} 未分類：病理学的にNETに属することが確認されたがそれ以上詳細には分類できなかった、又は血清ホルモン濃度に基づきNETと分類されたが病理学的分類は得られなかった。

^{*2} 未確証：NETの証拠を有していたが、従来の局在診断法で腫瘍は検出されなかった。

^{*3} 被験者数の合計は315名となるが、6名が2種類の腫瘍を有するため、実合計被験者数は309名となる。

^{*4} 被験者数の合計は268名となるが、2種類の腫瘍を有する1名が両腫瘍の診断に有効と判定されたため、実合計被験者数は267名となる。

^{*5} 被験者数の合計は47名となるが、2種類の腫瘍を有する5名が両腫瘍の診断に無効と判定されたため、実合計被験者数は42名となる。

2) 部位毎の診断能

部位毎の診断能の評価を表2.5.4-9に示す。

全体では、508部位中401部位（78.9%）で、従来の局在診断法との一致（真陽性又は真陰性）

が認められた。本検査により、従来の局在診断法では検出されなかった110の局在部位が新たに検出された。この110部位のうち、37部位（33.6%）は追跡調査で確証が得られ真陽性、3部位（2.7%）は否定され偽陽性と判定された。残りの70部位（63.6%）は追跡調査による確認が行われず、未確認陽性と判定された。

表2.5.4-9 部位毎の診断能（海外第Ⅲ相臨床試験）

疾患名	真陽性	偽陽性	偽陰性	真陰性	一致率 (%)	未確認陽性
カルチノイド	185	0	47	5	190/237 (80.2)	41
ガストリノーマ	38	0	2	2	40/42 (95.2)	8
インスリノーマ	4	1	8	0	4/13 (30.8)	1
インスリノーマと下垂体腺腫	1	0	2	0	1/3 (33.3)	0
グルカゴノーマ	8	0	3	0	8/11 (72.7)	1
VIPオーマ	6	0	1	0	6/7 (85.7)	1
モチリノーマ	3	0	0	1	4/4 (100)	0
甲状腺髄様癌	10	0	10	2	12/22 (54.5)	4
甲状腺髄様癌と褐色細胞腫	2	1	2	0	2/5 (40.0)	1
髄膜腫と下垂体腺腫	1	0	1	0	1/2 (50.0)	0
神経芽腫	0	0	1	0	0/1 (0.0)	0
傍神経節腫	6	0	1	0	6/7 (85.7)	2
褐色細胞腫	8	0	0	1	9/9 (100)	0
下垂体腺腫	18	0	6	6	24/30 (80.0)	0
肺小細胞癌	2	0	0	0	2/2 (100)	1
未分類のNET	68	0	16	3	71/87 (81.6)	9
未分類のNETと下垂体腺腫	2	0	4	0	2/6 (33.3)	1
未確認のNET	1	1	0	18	19/20 (95.0)	0
合計	363	3	104	38	401/508 (78.9)	70

3) 治療方針に及ぼす影響

本検査で新たに得られた知見及びそれにより変更された治療方針に関する質問票への回答が得られた206名中64名において、本検査の結果に基づいて66件の治療方針が変更された。変更内容として、13名で手術が施行又は計画され、3名で手術が中止された。また、35名でオクトレオチド療法が開始され、15名で用量が変更された。

2.5.4.3 個人輸入の使用実態

..... 添付資料5.3.5.4.1、5.3.5.4.2

本邦では、NETの画像診断が目的で、海外で市販されているOctreoScan[®]を医師が個人輸入して使用している。OctreoScan[®]は、少なくとも1996年から個人輸入されており、出荷元であるMallinckrodt Pharmaceuticalsに記録がある20■年■月以降の出荷数は20■年■月時点で■施設に対し■セットである。1セットを患者1名に使用したと仮定すると、20■年■月から20■年■

月までの投与患者数は約■名と推測される。

個人輸入の使用実態について公表論文を調査した結果、論文23報より延べ48名に関する情報が得られた。主な投与患者は膵NET、消化管NET及び異所性ACTH産生腫瘍／異所性ACTH症候群で、NET以外の疾患（腫瘍性骨軟化症）での使用も見られた。CTやMRI等の既存の画像診断では腫瘍を確認できなかった患者に対してインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィを施行することで腫瘍の局在診断が可能であった等、多くの患者で有効性が示されていた。

個人輸入によるOctreoScan®の使用実態をより詳細に調査する目的で、2011年1月から2014年7月までの期間に、2セット以上の輸入実績があった3施設（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）での投与患者について、調査票に基づく使用実態調査を実施した。調査票を回収した33名の結果を以下に示す。

(1) 患者背景

性別の内訳は男性が11名（33.3%）、女性が22名（66.7%）で、年齢分布は20～59歳が14名（42.4%）、60歳以上が19名（57.6%）であった。疾患の種類は、膵・消化管NETが全体の60.6%（33名中20名）を占め、NET以外の疾患も2名（異形性髄膜腫肺転移、脳腫瘍）含まれていた。本検査の目的は、ソマトスタチン受容体の発現確認が16名で最も多く、次いで転移検索（9名）、局在診断（7名）であった。

(2) 投与量

投与量の集計結果を表2.5.4-10に示す。1セットを使用した検査が最も多く、1セット使用時の実投与量は平均196.6 MBq (122～262 MBq) であった。全体での実投与量は、平均197.2 MBq (84～262 MBq) であった。

表2.5.4-10 個人輸入使用実態調査結果：投与量

項目	統計量	使用セット数			合計
		0.5*	1	2	
患者数		2 (6.1%)	26 (78.8%)	5 (15.2%)	33 (100%)
実投与量 (MBq)	平均値 [SD]	89 [7.1]	196.6 [38.4]	244 [－]	197.2 [47.2]
	中央値	－	－	－	219
	範囲	84～94	122～262	244～244	84～262

*2名2セット（1名1セットずつ）用意したが、トラブルがあり、2名に1セットを2分割して投与した。

(3) 撮像時期及び撮像方法

全患者で投与後4～6時間及び24時間に撮像が実施されており、投与後48時間にも撮像が実施された患者は6名（18.2%）であった。投与後4～6時間及び24時間の撮像では、殆どの患者でプラナー像及びSPECT像の両方が撮像されていた。SPECT撮像は、投与後4～6時間又は24時間の一方で必ず実施されていた。

(4) 治療方針への影響

画像所見に関する情報及び治療方針への影響に関する集計結果を表2.5.4-11に示す。本検査の結果、33名中24名（72.7%）で病変が検出され、そのうち13名では新たな病変が検出された。また、本検査により治療方針の変更・決定や診断につながる情報が26名（78.8%）で得られた。

表2.5.4-11 個人輸入使用実態調査結果：画像所見に関する情報及び治療方針への影響

画像所見に関する情報	治療方針への影響			患者数 (%)
	治療方針の変更・決定や診断につながる情報が得られた	治療方針の変更・決定や診断につながる有用な情報は得られなかった	判断不能／不明	
病変が描出された	23	1	0	24 (72.7)
新たな病変が検出された	12	1	0	13 (39.4)
新たな病変は検出されなかった	11	0	0	11 (33.3)
病変は描出されなかった	3	4	2	9 (27.3)
合計	26 (78.8)	5 (15.2)	2 (6.1)	33 (100.0)

(%)

2.5.4.4 有効性を支持する資料

2.5.4.4.1 学会又は組織等の診療ガイドライン

..... 添付資料5.3.5.4.3

NETの画像診断におけるインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィの有効性、臨床的位置付け及び撮像方法は、以下に示す学会又は組織の診療ガイドライン及び画像診断ガイドラインに記載されている。

<u>腫瘍学会又は組織</u>	• National Comprehensive Cancer Network (NCCN) • National Cancer Institute (NCI) • European Society of Medical Oncology (ESMO)
<u>神経内分泌腫瘍学会</u>	• European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) • North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)
<u>放射線学会又は核医学会</u>	• Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) • European Association of Nuclear Medicine (EANM) • American College of Radiology (ACR) • Society of Pediatric Radiology (SPR)

これらの診療ガイドラインは、NETの局在診断及び病期診断のために、CT、MRIと共に実施すべき画像診断法としてインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィを挙げている。NCI及びENETSのガイドラインは、一度の検査で全身を撮像できることが利点であるとし、原発巣の検出のみならず、遠隔転移巣や潜在的な腫瘍の検出に有用であると記載している。NCCN及びESMOのガイドラインは、原発不明腫瘍の検索にもインジウムペンテトレオチド

(^{111}In) シンチグラフィを推奨している。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィは、局在診断及び病期診断の他に、治療後の経過観察にも推奨されている。特にNCCN及びNANETSのガイドラインは、再発や転移を疑う場合に実施することを推奨している。

ソマトスタチン受容体が発現している患者、すなわちインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィが陽性の患者ではソマトスタチンアナログ治療あるいはPRRTの効果が期待できることから、NCCN、ESMO及びENETSのガイドラインは、ソマトスタチン受容体の発現状態の評価及び治療適応判定にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィを推奨している。

各ガイドラインの概要は「2.7.6.8.1 学会又は組織等の診療ガイドライン」に示した。

2.5.4.4.2 国際的に標準とされる教科書

..... 添付資料5.3.5.4.4

NETの画像診断におけるインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィの有効性及び臨床的位置付けは、以下に示す国際的に標準とされる腫瘍学、内分泌学及び内科学の教科書に記載されている。

<u>腫瘍学</u>	• DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology • Holland-Frei Cancer Medicine
<u>内分泌学</u>	• Williams Textbook of Endocrinology
<u>内科学</u>	• Cecil Medicine

これらの教科書は、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィをNETの局在診断及び病期診断のための標準的あるいは第一選択の画像診断法として位置付けている。膵NETに関しては、特にガストリノーマにおける有用性を強調しており、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer及びWilliams Textbook of Endocrinologyは散発性のみならず遺伝性のMEN1に伴うガストリノーマの診断にもインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィを推奨している。Holland-Frei Cancer Medicineは、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィは胃腸膵NETにおけるソマトスタチンアナログ治療の治療効果の予測に有用であり、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の集積が認められなかった患者では治療効果が認められなかったと記載している。

各教科書の概要は「2.7.6.8.2 国際的に標準とされる教科書」に示した。

2.5.4.4.3 Peer-reviewed journalに掲載された総説、メタ・アナリシス等

..... 添付資料5.3.5.4.5

主要な総説論文では、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィはNETの局在診断及び病期診断のための標準的あるいは第一選択の画像診断法として位置付けられており、CT、MRI等の形態画像診断法と共に汎用されていると記載している。また、インジウムペン

テトレオチド (^{111}In) シンチグラフィはCT、MRI等が検出できなかった潜在的腫瘍を発見し、治療法の変更に繋がることもあると記載している。その他、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の集積程度はソマトスタチン受容体の発現密度と相関するため、ソマトスタチンアナログ治療及びPRRTの適応患者の選定や患者の予後予測に有用であるとしている。

総説の検索条件及び概要は、「2.7.6.8.3 Peer-reviewed journalに掲載された総説、メタ・アナリシス等」に示した。

2.5.4.4.4 臨床試験等の公表論文

..... 添付資料5.3.5.4.6

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィの診断能を既存の局在診断法との比較により評価した公表論文21報の結果を表2.5.4-12に示す。また、ソマトスタチン受容体の免疫組織化学的診断との比較により診断能を評価した3報の結果を表2.5.4-13に示す。公表論文の検索条件及び詳細な内容は「2.7.6.8.4 臨床試験等の公表論文」に示した。

表2.5.4-12 臨床試験等の公表論文における診断能：既存の局在診断法との比較

公表論文	デザイン	対象疾患(例数)	用量 (MBq)	撮像時期 (時間)	感度・特異度 (患者=患者単位、病巣=病巣単位)
(1) de Kerviler 1994	前向き	ZES (48)	120 (91-137)	4, 24, 48, 又は4, 24, 必要に応じて30	[患者] 感度: 81% (39/48) [病巣] 感度: 83% (50/60)
(2) Jamar 1995	前向き	胃腸膵NET (38)	207 ± 40	4, 24, 必要に応じて48	[患者] 感度: 87% (33/38) カルチノイド 89% (17/19) ガストリノーマ 90% (9/10) 非機能性 100% (5/5) インスリノーマ 50% (1/2) MEN1 50% (1/2) [病巣] 感度: 93% (25/27)
(3) Gibril 1996	前向き	ZES (80)	222	4, 24	[患者] 感度: 70% (56/80) [病巣] 感度: 83% (24/29)
(4) Krenning 1996	前向き	胃腸膵NET (350)	—	—	[患者] 感度: 80% (281/350) カルチノイド 87% (160/184) ガストリノーマ 73% (49/67) 非機能性 82% (49/60) インスリノーマ 46% (11/24) VIPオーマ 88% (7/8) グルカゴノーマ 100% (5/5) ソマトスタチノーマ 0% (0/2)
(5) Cadiot 1997	後向き	ZES (85)	135	4, 24, 30-48	[患者] 感度: 73% (62/85) [病巣] 感度: 83% (19/23)

(page 1 of 3)

表2.5.4-12 臨床試験等の公表論文における診断能：既存の局在診断法との比較（続き）

公表論文	デザイン	対象疾患(例数)	用量 (MBq)	撮像時期 (時間)	感度・特異度 (患者=患者単位、病巣=病巣単位)
(6) Kisker 1997	前向き	胃腸膵NET (55)	122-244	4, 21-24	[患者] 感度(原発巣): 36% (20/55) カルチノイド 32% (7/22) ガストリノーマ 53% (9/17) インスリノーマ 0% (0/6) 非機能性40% (4/10) 感度(転移巣): 91% (32/35) カルチノイド 89% (17/19) ガストリノーマ 100% (9/9) インスリノーマ – (–/0) 非機能性86% (6/7)
(7) Lebtahi 1997	前向き	胃腸膵NET (160)	135	4, 24, 30-48	[患者] 感度: 78% (125/160) 感度(原発巣/転移巣): ZES 77%/92% カルチノイド 75%/81% その他 64%/93%
(8) Alexander 1998	前向き	ガストリノーマ (37)	222	4, 24	[患者] 感度: 78% (29/37) [病巣] 感度: 67% (47/70)
(9) Chiti 1998	—	胃腸膵NET (131)	150-220	24, 48, 必要に応じて72	[患者] 感度(原発巣): 62% (34/55) カルチノイド 54% (19/35) 非機能性79% (11/14) 感度(肝転移): 90% (66/73) カルチノイド 92% (45/49) 非機能性89% (16/18) 特異度(肝転移): 97% (56/58) カルチノイド 95% (36/38) 非機能性100% (8/8) 感度(軟部転移): 90% (38/42) カルチノイド 85% (23/27) 非機能性89% (8/9) 特異度(軟部転移): 98% (87/89) カルチノイド 93% (56/60) 非機能性100% (17/17)
(10) Gibril 1999	前向き	ZES (146, 延べ480)	222	4, 24	[患者] 感度: 71% (258/364) 特異度: 86% (100/116)
(11) Raderer 2000	—	カルチノイド (194)	120-150	0.5, 3-6, 18-24, 48, 72	[患者] 感度(原発巣又は局所再発病巣): 91% (95/104) 感度(転移巣): 95% (110/116) [病巣] 感度(転移巣): 88% (325/374)
(12) Zimmer 2000	前向き	前腸NET (40)	100-200	4, 24, 必要に応じて48	[病巣] 感度: インスリノーマ 12% (2/17) ガストリノーマ 87% (13/15) 非機能性 48% (10/21)

(page 2 of 3)

表2.5.4-12 臨床試験等の公表論文における診断能：既存の局在診断法との比較（続き）

公表論文	デザイン	対象疾患(例数)	用量 (MBq)	撮像時期 (時間)	感度・特異度 (患者=患者単位、病巣=病巣単位)
(13) Briganti 2001	—	膵NET (19) 非NET (19)	111-220	4, 24	[患者] 感度: 94% (18/19) カストリノーマ 100% (10/10) インスリノーマ 83% (5/6) ケルカノーマ 100% (1/1) カルチノイド 100% (1/1) 膵島細胞腫 100% (1/1) 特異度: 84% (16/19)
(14) Lebtahi 2002	前向き	NET (43)	148 ± 17	4, 24, 30-48	[患者] 感度: 91% (39/43) 胃腸膵NET 93% (37/40) 下垂体腺腫100% (2/2) クッシング症候群0% (0/1)
(15) Cimitan 2003	前向き	NET (63)	200-220	4-6, 24	[患者] 感度: 77% (36/47) 高分化型90% (28/31) 低分化型50% (8/16) 特異度: 94% (15/16) 高分化型92% (11/12) 低分化型100% (4/4)
(16) Panzuto 2003	前向き	胃腸膵NET (60)	—	24, 48	[患者] (原発巣) 感度: 77% (36/47) 機能性82% (14/17) 非機能性73% (22/30) 特異度: 92% (11/12) (リンパ節転移) 感度: 48% (14/29) 特異度: 100% (肝転移) 感度: 67% (24/36) 特異度: 91%
(17) Dimitroulopoulos 2004	前向き	腹部カルチノイド (31)	111	24, 必要に応じて48	[患者] 感度: 71.0% (22/31)
(18) Dromain 2005	前向き	胃腸膵NET肝転移 (40)	170-220	4, 24, 必要に応じて48	[患者] 感度(肝転移): 82.5% (33/40) [病巣] 感度(肝転移): 49.3% (204/414)
(19) Quigley 2005	後向き	NET (149)	220	24	[患者] 感度: 79% (118/149) カルチノイド 79% (91/115) その他NET 79% (27/34)
(20) Perri 2008	前向き	NET (43)、非NET (38)	222	6, 24	[患者] SPECT 感度: 86.0% (37/43) 特異度: 86.8% (33/38) SPECT/CT 感度: 93.0% (40/43) 特異度: 94.7% (36/38)
(21) Stokkel 2011	後向き	NET (88)	200-220	24	[患者] 感度: 78% (57/73) 特異度: 93% (14/15)

(page 3 of 3)

表2.5.4-13 臨床試験等の公表論文における診断能：免疫組織化学的診断との比較

公表論文	デザイン	対象疾患 (例数)	用量 (MBq)	撮像時期 (時間)	正診率（一致率） (患者=患者単位)
(22) Volante 2007	後向き	NET (107)	135	4, 24	[患者] SSTR 2: 77% (82/107) SSTR 2 and/or 3: 80% SSTR 2 and/or 5: 77% SSTR 2, 3 and/or 5: 77%
(23) Asnacios 2008	後向き	高分化型NET (98)	185	4, 24	[患者] SSTR 1: 49% (39/80) SSTR 2: 79% (64/81) SSTR 3: 54% (43/80) SSTR 4: 37% (22/60) SSTR 5: 58% (47/81)
(24) Sclafani 2011	後向き	胃腸膵NET (30)	185	4, 24	[患者] SSTR 2: 73% (22/30) SSTR 5: 57% (16/28) SSTR 2 and/or 5: 73% (22/30)

2.5.4.5 全試験を通しての結果の比較と解析

(1) 既存の画像診断法との比較による診断能

既存の画像診断法等で腫瘍が確認された症例（国内第Ⅲ相臨床試験19例、国内追加第Ⅲ相臨床試験22例及び海外第Ⅲ相臨床試験272例）について、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィで少なくとも1つの真陽性部位が認められた被験者の割合を患者単位の感度とし、評価した結果を表2.5.4-14に示す。国内第Ⅲ相臨床試験、国内追加第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験の感度はそれぞれ73.7%、90.9%及び84.9%であり、若干の試験間差が認められたものの、ほぼ同等であった。これらの感度は、既存の局在診断法との比較でインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィの診断能を評価した臨床試験等の公表論文で報告されている患者単位の感度（表2.5.4-12）とも明らかな差は認められなかった。

表2.5.4-14 既存の画像診断法との比較による患者単位の感度

試験	疾患名	感度	(95% CI)
国内第Ⅲ相臨床試験	消化管ホルモン産生腫瘍	73.7% (14/19)	(53.9%, 93.5%)
国内追加第Ⅲ相臨床試験	消化管ホルモン産生腫瘍	90.9% (20/22)	(78.9%, 100%)
海外第Ⅲ相臨床試験	神経内分泌腫瘍	84.9% (231/272)	(80.7%, 89.2%)

患者単位の感度(%)=インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィで少なくとも1つの真陽性部位が認められた被験者数 / 既存の診断法で腫瘍の局在が確認された被験者数×100

出典：国内外第Ⅲ相臨床試験における患者単位の感度に関する解析報告書（添付資料5.3.5.3.3）

(2) 疾患別の有効性

国内第Ⅲ相臨床試験、国内追加第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験で共通する疾患（消化管ホルモン産生腫瘍、又は胃腸膵NET及びカルチノイド）について、疾患別の患者単位の感度を表2.5.4-15に示す。患者単位の感度は、国内試験の被験者数が少なかったため比較するには限界があるが、インスリノーマを除き、いずれの疾患も約80%以上であった。インスリノ

ーマでは、臨床試験等の公表論文（表2.5.4-12）の報告と同様に低い傾向にあり、これはNCI-PDQ及びENETSの診療ガイドラインに記載されているように、他のNETに比べてソマトスタチン受容体の発現密度が低いためと考える。

表2.5.4-15 疾患別の患者単位の感度

疾患名	国内		海外
	第Ⅲ相臨床試験	追加第Ⅲ相臨床試験	第Ⅲ相臨床試験
カルチノイド	77.8% (7/9)	80.0% (4/5)	88.2% (112/127)
ガストリノーマ	100.0% (5/5)	100.0% (10/10)	100.0% (23/23)
インスリノーマ	40.0% (2/5)	80.0% (4/5)	41.7% (5/12)
グルカゴノーマ	—	100.0% (2/2)	100.0% (6/6)
VIPオーマ	—	—	100.0% (4/4)
モチリノーマ	—	—	100.0% (1/1)
合計	73.7% (14/19)	90.9% (20/22)	87.3% (151/173)

出典：国内外第Ⅲ相臨床試験における患者単位の感度に関する解析報告書（添付資料5.3.5.3.3）

(3) 組織診断で診断が確定された症例における有効性

国内第Ⅲ相臨床試験、国内追加第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験で、組織診断により診断が確定された症例における患者単位の診断能をCT及びMRIの結果と併せて表2.5.4-16に示す。インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）シンチグラフィの感度、特異度及び正診率はそれぞれ、国内第Ⅲ相臨床試験が66.7%、100.0%及び80.0%、国内追加第Ⅲ相臨床試験が62.5%、0.0%及び58.8%、海外第Ⅲ相臨床試験が85.7%、50.0%及び82.1%であり、CT及びMRIに匹敵する診断能を示した。臨床試験等の公表論文においても、インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）シンチグラフィの感度は、CT、MRI等の従来の画像診断結果を併せた感度と同等あるいはそれ以上の値を示していた（2.7.3項；表2.7.3-37、表2.7.3-38参照）。

表2.5.4-16 組織診断により診断が確定された症例における患者単位の診断能

試験	組織診断法	本検査			CT			MRI		
		感度	特異度	正診率	感度	特異度	正診率	感度	特異度	正診率
国内第Ⅲ相臨床試験	手術、生検	66.7% (2/3)	100.0% (2/2)	80.0% (4/5)	100.0% (3/3)	50.0% (1/2)	80.0% (4/5)	実施例なし		
国内追加第Ⅲ相臨床試験	免疫組織化学的診断、病理組織診断	62.5% (10/16)	0.0% (0/1)	58.8% (10/17)	80.0% (8/10)	0.0% (0/1)	72.7% (8/11)	83.3% (5/6)	— (0/0)	83.3% (5/6)
海外第Ⅲ相臨床試験	手術、生検	85.7% (30/35)	50.0% (2/4)	82.1% (32/39)	66.7% (22/33)	25.0% (1/4)	62.2% (23/37)	80.0% (4/5)	0.0% (0/2)	57.1% (4/7)

出典：国内外第Ⅲ相臨床試験における患者単位の感度に関する解析報告書（添付資料 5.3.5.3.3）

(4) ソマトスタチン受容体を発現している症例における有効性

インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）は、腫瘍病巣に過剰発現しているソマトスタチン受容体に結合することでNET病変を検出するのが特徴である。国内追加第Ⅲ相臨床試験では、ソ

マトスタチン受容体の存在をオクトレオチド負荷試験により判定し、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィの診断能と比較した。その結果、79.3% (23/29名；評価が判定不能であった6名を除く) の患者で一致（シンチグラフィで陽性部位があり負荷試験も陽性、又はシンチグラフィで陽性部位がなく負荷試験も陰性）が確認された（表2.5.4-6）。

臨床試験等の公表論文（論文22、23、24）では、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィの診断能とソマトスタチン受容体の免疫組織化学的診断の一致性が評価されている。ソマトスタチン受容体の5つのサブタイプのうち、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の親和性が最も高い2型との一致率（正診率）が最も高く、いずれの論文も70%以上であった（表2.5.4-13）。

(5) 既存の画像診断法で病巣が確認されていない症例における有効性

国内追加第Ⅲ相臨床試験では、①内分泌活性があり、既存の画像診断法で腫瘍病巣の存在が確認されている症例（A群）と、②内分泌活性があり、腫瘍病巣の存在が疑われるものの、既存の画像診断法で腫瘍病巣の存在・局在が確認されていない症例（B群）に分けて、有効性を検討した。海外第Ⅲ相臨床試験についても同様に被験者を2群に分けた感度を表2.5.4-17に示す。国内第Ⅲ相臨床試験では、後者に該当する被験者はいなかった。既存の画像診断法で腫瘍病巣の存在・局在が確認されていなかった被験者における感度は、国内追加第Ⅲ相臨床試験が66.7% (4/6名)、海外第Ⅲ相臨床試験が100.0% (4/4名) であった。

既存の画像診断法で腫瘍を確認できなかった患者における有効性は、国内の個人輸入症例に関する公表論文で多数報告されており（2.7.6.7項；表2.7.6.7-2参照）、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィが原発不明NETや潜在的腫瘍の検出に有用であることはNCCN、ESMO及びENETSの診療ガイドライン等にも記載されている。

表2.5.4-17 内分泌活性があり、既存の画像診断法で腫瘍病巣の存在が確認されていた／確認されていなかった症例における患者単位の感度

試験	疾患名	①既存の画像診断法で腫瘍病巣の存在が確認されていた症例	②腫瘍病巣の存在が疑われるが、既存の画像診断法で腫瘍病巣の存在・局在が確認されていなかった症例
国内第Ⅲ相臨床試験	消化管ホルモン産生腫瘍	73.7% (14/19)	—
国内追加第Ⅲ相臨床試験	消化管ホルモン産生腫瘍	100.0% (15/15)	66.7% (4/6)*
海外第Ⅲ相臨床試験	カルチノイド及び胃腸膵NET	87.0% (147/169)	100.0% (4/4)

* 本検査前の画像診断で肝病変が確認されていたものの、原発巣の検索が目的であったためにB群として登録された1名は、本検査で真陽性と判定された部位は既知の肝病変のみで、他の検出部位は偽陽性判定であったため、本集計より除外した。
出典：国内外第Ⅲ相臨床試験における患者単位の感度に関する解析報告書（添付資料5.3.5.3.3）

(6) 治療方針の決定への影響

国内第Ⅲ相臨床試験、国内追加第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験で、インジウムペ

ンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィにより治療方針に影響する情報が得られたと判定された被験者は、国内第Ⅲ相臨床試験では28.6% (6/21名)、国内追加第Ⅲ相臨床試験では48.6% (17/35名)、海外第Ⅲ相臨床試験では31.1% (64/206) であり、その約半数がソマトスタチンアナログ治療に関連する内容のものであった。臨床試験等の公表論文においても、国内外の第Ⅲ相臨床試験と同様にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィにより手術やソマトスタチンアナログ治療の方針が変更された等、影響を受けた患者が多数報告されていた(2.7.3項；表2.7.3-35参照)。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィによる治療方針の決定、特にソマトスタチンアナログ治療の適応判定の有用性については、診療ガイドライン及び国際的に標準とされる教科書に記載されている。NCCN、ESMO及びENETSの診療ガイドラインは、オクトレオチド又はランレオチドによる治療を検討する場合にはソマトスタチン受容体の評価にソマトスタチン受容体シンチグラフィを推奨しており、診断結果が陽性の場合にはオクトレオチド又はランレオチドによる治療やPRRTを考慮すべきと記載している。さらに、腫瘍学の標準的教科書であるHolland-Frei Cancer Medicineは、ソマトスタチン受容体シンチグラフィはソマトスタチンアナログの治療効果の予測に有用であり、ソマトスタチン受容体シンチグラフィで集積が認められたNET患者ではオクトレオチドの治療効果があり、集積が認められなかった患者では治療効果がなかったとの報告があったと記載している。

(7) インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の有効性に対するオクトレオチド酢酸塩の影響

ソマトスタチンアナログでNETの主要な治療薬であるオクトレオチド酢酸塩は、ソマトスタチン受容体での競合によりインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の腫瘍への集積を抑制し、診断能に影響を及ぼす可能性がある。そのため、国内第Ⅲ相臨床試験、国内追加第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験では、オクトレオチド酢酸塩は可能であればインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与前72時間より休薬することとした。

海外第Ⅲ相臨床試験では、診断能評価対象309名中88名の休薬期間が72時間以下であったことから、オクトレオチド酢酸塩の休薬期間別のインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の有効率を算出し、オクトレオチド酢酸塩がインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の診断能に及ぼす影響を検討した(表2.5.4-18)。オクトレオチド酢酸塩の休薬期間が72時間以下であった被験者での有効率は、本試験全体の有効率(86.4%)以上であり、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の診断能に対するオクトレオチド酢酸塩の影響は認められなかった。

表2.5.4-18 インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の有効率に及ぼすオクトレオチド酢酸塩の影響 (海外第Ⅲ相臨床試験)

オクトレオチド酢酸塩の休薬期間 (インジウムペンテトレオチド(^{111}In)投与前)	被験者数	有効率
0時間 (中止しなかった)	1	100.0% (1/1)
12時間	39	97.4% (38/39)
24～36時間	10	100.0% (10/10)
60～72時間	38	92.1% (35/38)
240時間超 (又は処方歴なし)	221	82.8% (183/221)
合計	309	86.4% (267/309)

2.5.4.6 申請する効能・効果

以下に、申請予定の効能・効果を示す。

神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ

国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験では消化管ホルモン産生腫瘍を対象にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィの診断能、治療方針への影響等を検討した。申請する適応症は、近年の病理診断の進歩及びWHO分類の変遷に伴う疾患名称の変更を考慮するとともに、以下に示す理由から「神経内分泌腫瘍」とすることは妥当であると判断した。

- 国内第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験は、内分泌活性のある消化管ホルモン産生腫瘍、すなわち機能性NETを主に対象とした。しかしながら、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) が結合するソマトスタチン受容体は機能性NETと同様に非機能性NETにも発現しており、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の結合親和性が最も強いソマトスタチン受容体2型の発現率は機能性及び非機能性NETで差はない²⁾。また、臨床試験等の公表論文で報告されているインジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィの感度は、非機能性NET及び機能性NETで同様であった (表2.5.4-12)。さらに、海外第Ⅲ相臨床試験では、内分泌活性の有無を問わず種々のNETを対象に有効性を評価し、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィがNETの検出及び局在診断のための有効な画像診断法であることが示された。消化管ホルモン産生腫瘍 (カルチノイド及び機能性膵NET) を対象とした国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験と同等の有効性は、機能性、非機能性に関わらず、国内のNET患者で得られることは容易に推察できる。
- 国内の個人輸入使用実態調査の結果、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィは、膵、消化管、肺、気管支等の種々のNET患者において、ソマトスタチン受容体の発現確認、転移検索、局在診断等の目的で実施されていた。また、個人

輸入症例に関する公表論文では、CTやMRI等の既存の画像診断では腫瘍を確認できなかった患者で腫瘍の局在診断が可能であった等、多くのNET患者でインジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィの有効性が示されていた。

- インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィの臨床的位置付けは、欧米の学会又は組織等の診療ガイドライン、国際的に標準とされる教科書及び peer-reviewed journal に掲載された総説等において、CT、MRI と並ぶ NET の局在診断及び病期診断のための第一選択の画像診断法であるとされている。また、多数の臨床試験等の公表論文において、膵、消化管、肺、気管支等の種々の NET での有効性が報告されている。
- 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に関連し、日本内分泌学会、日本核医学会及び日本医学放射線学会が開発を要望した効能・効果は、「シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断」である。

以上より、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の申請する効能・効果は、国内の臨床試験の結果に加え、海外臨床試験、国内の個人輸入使用実態調査、有効性を支持する資料の内容、及び国内学会の開発要望内容を踏まえて、「ソマトスタチン受容体シンチグラフィによる神経内分泌腫瘍の診断」とした。

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

2.5.4.7 推奨する投与量及び撮像時期

以下に、申請予定の用法・用量を示す。

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

(1) 投与量

国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験での投与量は、安全性の確認が主目的であった第Ⅲ相臨床試験の 4 名 (74 MBq) を除き、プラナー像、SPECT 像 (断層像) の撮像共に 111 MBq であった。一方、国内第Ⅲ相臨床試験に先行して欧州で実施された海外第Ⅲ相臨床試験での投与量は、111 MBq (プラナー撮像単独の場合) 又は 222 MBq (SPECT 撮像予定の場合) であった。欧米の承認用量は、海外第Ⅲ相臨床試験の結果を踏まえ、欧州ではプラナー撮像単独が 110 MBq、SPECT 撮像が 110～220 MBq、米国ではプラナー撮像単独が 111 MBq、SPECT 撮像が 222 MBq とされている (表 2.5.4-19)。

国内試験では、海外の最大承認用量である222 MBqは検討していない。国内試験の最大投与量を111 MBqと設定した理由は、海外試験当時に比べてガンマカメラの技術が進歩し、海外の臨床試験成績等から111 MBqでも精度の高いSPECT像が得られると判断したためである。実際に、国内第Ⅲ相臨床試験での111 MBqの投与量としての評価は、17名中15名（病巣が検出された11名中10名）が「適量である」との評価であった。また、国内第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験で得られた74～111 MBqでの感度（第Ⅲ相臨床試験73.7%、追加第Ⅲ相臨床試験90.9%）は、海外第Ⅲ相臨床試験で得られた111～222 MBqでの感度（84.9%）と同等であった（表2.5.4-14）。疾患間で認められた感度の差（表2.5.4-15）は用量不足によるものではなく、国内追加第Ⅲ相臨床試験でのオクトレオチド負荷試験（2.7.6.5項；表2.7.6.5-18参照）でも示されたように、ソマトスタチン受容体の発現率の差によるものと考えられる。

このように、国内第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験の結果からは、111 MBqでもSPECT撮像を行い、NETを診断することは十分可能であると考えられる。しかしながら、欧米の最大承認用量は222 MBqであり、海外学会（ENETS、SNMMI、EANM、ACR、SPR）の画像診断ガイドライン及びpeer-reviewed journalに掲載された総説に記載されている推奨投与量も約200 MBqである。また、有効性を支持する臨床試験等の公表論文（表2.5.4-12）での投与量は、多くが200 MBq前後であった。さらに、国内の個人輸入の使用実態調査の結果、実投与量の中央値は219 MBq（84～262 MBq）であった（表2.5.4-10）。

核医学検査は、一般的に高用量の方が標的部位とバックグラウンドとのコントラストが良好になることから、111 MBqに比べて222 MBq投与時の画質が良いことは容易に想像できる。国内の個人輸入症例に関する公表論文の調査結果（2.7.6.7項；表2.7.6.7-2参照）では、インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）シンチグラフィは、特にCTやMRI等の既存の画像診断では腫瘍を確認できなかった患者で不明病巣の検索や、術後の遺残腫瘍、転移巣の検索、再発確認を目的に実施されていた。このような場合、微小病変を見逃すリスクを回避するためにも、高用量の222 MBqを投与し、より高画質で読影しやすい画像を得ることが重要であると考ええる。

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

以上より、インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）の推奨投与量は、国内外の臨床試験の結果に加え、国内の個人輸入使用実態調査、欧米の承認用量及び有効性を支持する資料の内容を踏まえて、プラナー、SPECT撮像共に111～222 MBqとするのが妥当であると判断した。

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

表2.5.4-19 海外における推奨投与量及び撮像時期の記載

資料	成人投与量	撮像時期
海外承認	米国 プラナー：111 MBq SPECT：222 MBq	(記載なし)
	欧州 プラナー：110 MBq SPECT：110～220 MBq [使用する画像診断装置 によって調整]	・24時間 ・必要に応じて4時間、48時間
学会ガイドライン	ENETS	185～222 MBq ・4時間及び24時間、又は24時間及び48時間 ・SPECTは24時間が望ましい
	NANETS	(記載なし) ・通常4～6時間及び24～48時間
	SNMMI	222 MBq ・通常24時間 ・必要に応じて4時間、48時間 ・SPECTは24時間が望ましい
	EANM	約200 MBq [撮像条件次第で< 200 MBqも可] ・24時間にプラナー及びSPECTを撮る ・4時間及び24時間、又は24時間又は48時間の2回撮像し、SPECTを少なくとも1回撮る ・必要に応じて48時間、72時間及び/又は96時間のスポット像を追加する
	ACR/SPR	通常148～222 MBq ・通常4～24時間 ・48～72時間も時には有用
総説	Bombardieri 2010	約200 MBq (120～220 MBq) ・24時間及び48時間、必要に応じて72時間 ・SPECTは4時間及び24時間又は48時間
	Carrasquillo 2010	(記載なし) ・通常4時間及び24時間
	Kwekkeboom 2010	約200 MBq ・SNMMIのガイドライン参照
	Teunissen 2011	約200 MBq ・SNMMI、EANM、ENETSのガイドライン参照
	Sundin 2012	(記載なし) ・全身プラナー像は4時間及び24時間 ・SPECT像は24時間 ・24時間及び48時間という方法もある

(2) 撮像時期及び方法

国内第Ⅲ相臨床試験では、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与後4、24及び48時間に撮像を行い、最適な撮像時期を評価した。その結果、最適と判定された撮像時期は、「投与後4時間及び24時間」の組み合わせが21名中12名（病巣が検出された14名中8名）と最も多かった。これは、多くの海外学会の画像診断ガイドラインやpeer-reviewed journalに掲載された総説が推奨する撮像時期とも一致している（表2.5.4-19）。国内の個人輸入使用実態調査の結果も、主な撮像時期は投与後4～6及び24時間であった。したがって、申請予定の撮像時期を「4時間後及び24時間後」とすることは妥当であると判断した。

一方、投与後24時間の撮像ではインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の結腸への排泄像が認められ、腹部領域の腫瘍との判別が困難となる場合があるため、画像診断ガイドラインや総説には、投与後24時間像で腸内の生理的集積によると思われる腹部集積が認められる場合には、投与後48時間の撮像を追加する意義があると記載されている。しかし、3日連続の撮像は患者に負担を強いることになる。個人輸入の使用実態調査でも投与後48時間の撮像は一部の施設でのみ実施されていたことを踏まえ、投与後48時間の撮像は設定しなかった。

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

以上より、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィの撮像時期及び方法は、投与後4時間及び24時間に撮像し、必要に応じてSPECT撮像（断層像）を追加することが適切であると判断した。

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

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の安全性は、健康成人に非標識のペンテトレオチドを投与した内分泌試験（国内第Ⅰ相臨床試験）〔参考資料〕、健康成人にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) を投与した薬物体内動態試験（国内第Ⅰ相臨床試験）〔参考資料〕、消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした2つの国内第Ⅲ相臨床試験（第Ⅲ相臨床試験〔参考資料〕及び追加第Ⅲ相臨床試験〔評価資料〕）及びNET患者を対象に欧州で実施した海外第Ⅲ相臨床試験〔参考資料〕により評価した。また、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は海外では1994年に承認され、OctreoScan[®]の商品名にて販売されていることから、国内の個人輸入使用実態調査で得られた安全性情報及び海外で収集された市販後の安全性情報を評価した〔参考資料〕。

2.5.5.2 安全性の評価方法

(1) 安全性の評価項目、有害事象の定義等

各臨床試験の安全性の評価方法を表2.5.5-1に示す。国内試験の安全性評価は、各試験の総括報告書の記載内容ではなく、マリンクロットジャパン株式会社（当時タイコヘルスケアジャパン株式会社）が過去（■■■■年）の承認申請時に受けた照会事項（■■■■年■■月■■日付）を踏まえて■■■■年に実施した症例検討会の結果に基づき、申請者が別途実施した症例検討会で評価方法及び有害事象の取り扱いを変更した上で行った。海外第Ⅲ相臨床試験については、総括報告書からの変更はない。なお、国内試験の総括報告書から変更した安全性の評価方法及び有害事象の取扱いは、2.7.4項；表2.7.4-3に示した。

表2.5.5-1 安全性の評価方法

	内分泌試験 (第Ⅰ相臨床試験)	薬物体内動態試験 (第Ⅰ相臨床試験)	第Ⅲ相臨床試験	追加第Ⅲ相臨床試験	海外第Ⅲ相臨床試験
安全性の 評価項目	副作用（自他覚症状） 臨床検査 バイタルサイン 心電図 内分泌検査	副作用（自他覚症状） 臨床検査 バイタルサイン	副作用・随伴症状 臨床検査 バイタルサイン	有害事象 臨床検査 バイタルサイン	有害事象 臨床検査 バイタルサイン
有害事象 の定義	治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。				
重症度の 区分	軽度 中等度 重度	軽度 中等度 重度	軽度 中等度 高度	軽度 中等度 高度	なし
因果関係 の区分	自他覚症状 あり 疑われる なし 不明 臨床検査 明らかに関連あり おそらく関連あり 関連の可能性あり 関連なし 関連不明	自他覚症状 あり 疑われる なし 不明 臨床検査 明らかに関連あり おそらく関連あり 関連の可能性あり 関連なし 関連不明	あり 疑われる 否定できない なし 不明	あり 疑われる なし 不明	薬剤に関連した事象 疾患に関連した事象 偶発的な事象
因果関係 が否定で きない有 害事象 (副作用) の定義	自他覚症状のうち、 治験薬との因果関係 が「あり」、「疑わ れる」及び「不明」 と判定されたもの、 並びに、臨床検査値 の異常変動のうち、 治験薬との因果関係 が「明らかに関係あ り」、「おそらく関 係あり」、「関係の 可能性あり」及び「関 連不明」と判定され たもの	自他覚症状のうち、 治験薬との因果関係 が「あり」、「疑わ れる」及び「不明」 と判定されたもの、 並びに、臨床検査値 の異常変動のうち、 治験薬との因果関係 が「明らかに関係あ り」、「おそらく関 係あり」、「関係の 可能性あり」及び「関 連不明」と判定され たもの	有害事象のうち、治 験薬との因果関係が 「あり」、「疑われる」、 「否定できない」及び 「不明」と判定された もの	有害事象のうち、治 験薬との因果関係が 「あり」、「疑われる」 及び「不明」と判定 されたもの	Adverse Reactionを有 害事象と読み替え、 有害事象のうち、「薬 剤に関連した事象」 と判定されたもの

(2) 有害事象の読み替え

有害事象名は、全てMedDRA/J（ver. 17.1）に従い読み替えた。

(3) 安全性解析対象

安全性解析対象は、被験薬が一度でも投与された被験者とした。

(4) 併合解析

国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験は、対象疾患が同様であり、被験者背景及び曝露量がほぼ同様であることと、安全性の評価項目、観察・測定時期もほぼ同様であることから、併合して解析を行った。

2.5.5.3 曝露状況

内分泌試験では、健康成人7名に対し、非標識のペントトレオチド5 µg、10 µg、20 µg又はプラセボ対照薬（生理食塩液）を部分的クロスオーバーデザインにて各4例（ペントトレオチド5 µgのみ5名）に静脈内投与した。最大用量の20 µgは、インジウムペントトレオチド (^{111}In) の最大申請用量222 MBqに含まれるペントトレオチドの量に相当する。

薬物体内動態試験では、健康成人4名にインジウムペントトレオチド (^{111}In) 111 MBqを静脈内に単回投与した。実投与量の平均値は、インジウムペントトレオチド (^{111}In) として113 MBq (106～121 MBq)、ペントトレオチドとして12.3 µg (10.5～13.0 µg) であった。

国内第Ⅲ相臨床試験では、消化管ホルモン産生腫瘍患者23名に、最初の4名にはインジウムペントトレオチド (^{111}In) 74 MBq（ペントトレオチドとして7 µg）を、以降19名には111 MBq（ペントトレオチドとして10 µg）を静脈内に単回投与した。実投与量の平均値は113.5 MBq (68～156 MBq) であった。

国内追加第Ⅲ相臨床試験では、消化管ホルモン産生腫瘍患者40名にインジウムペントトレオチド (^{111}In) 111 MBq（ペントトレオチドとして10 µg）を静脈内に単回投与した。実投与量の平均値は113.9 MBq (81～154 MBq) であった。

国内第Ⅲ相臨床試験及び国内追加第Ⅲ相臨床試験を併せた63名では、実投与量として90 MBq未満が5名、90 MBq以上130 MBq未満が48名、130 MBq以上が10名であり、最小及び最大実投与量はそれぞれ68 MBq及び156 MBqであった（表2.5.5-2）。

海外第Ⅲ相臨床試験では、NET患者365名にインジウムペントトレオチド (^{111}In) 111 MBq又は222 MBqを静脈内に単回投与した（表2.5.5-3）。プラナー撮像単独の場合には111 MBq（1セット、ペントトレオチドとして10 µg）、SPECT撮像予定の場合には222 MBq（2セット、ペントトレオチドとして20 µg）の投与を計画した。実投与量の平均値は、1セット使用時は111.6 MBq (40.0～190.0 MBq)、2セット使用時は201.6 MBq (92.5～296.0 MBq) であった。

表2.5.5-2 国内第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験における曝露状況

		安全性解析対象集団		
		臨床試験名		
		第Ⅲ相試験	追加第Ⅲ相試験	全体
被験者数		n=23	n=40	n=63
実投与量 (MBq) (カテゴリ)	<90	3 (13.0)	2 (5.0)	5 (7.9)
	90-130	16 (69.6)	32 (80.0)	48 (76.2)
	≥130	4 (17.4)	6 (15.0)	10 (15.9)
実投与量 (MBq)	Mean (SD)	113.5 (20.1)	113.9 (15.7)	113.8 (17.2)
	Median	116.0	113.3	114.0
	Min, Max	68, 156	81, 154	68, 156

出典：併合解析・再解析報告書 表3 (5.3.5.3.2)

表2.5.5-3 海外第Ⅲ相臨床試験における曝露状況

		使用セット数		
		1セット	2セット	全体
被験者数		n = 114	n = 250	n = 364*
実投与量 (MBq)	Mean (SD)	111.6 (19.3)	201.6 (37.5)	173.4 (53.2)
	Min, Max	40.0, 190.0	92.5, 296.0	40.0, 296.0

* 全投与被験者365名中1名は投与量の記録がなく不明。

2.5.5.4 比較的良好にみられる有害事象

(1) 健康成人

内分泌試験（被験薬：ペントレオチド）では、健康成人7名のいずれにおいても有害事象は認められなかった。

薬物体内動態試験（被験薬：インジウムペントレオチド (^{111}In)）では、健康成人4名中2名（50.0%）に有害事象（白血球数減少1名及び血中リン増加1名）が認められた。両事象とも軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 国内消化管ホルモン産生腫瘍患者

第Ⅲ相臨床試験では、23名中11名（47.8%）に17件の有害事象が認められた（2.7.4項；表2.7.4-17参照）。発現率5%以上の有害事象は、尿中蛋白陽性13.0%（3/23名）及び尿中ブドウ糖陽性8.7%（2/23名）であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は23名中4名（17.4%）に5件認められたが、発現率5%以上のものはなかった（表2.5.5-4）。

追加第Ⅲ相臨床試験では、40名中15名（37.5%）に36件の有害事象が認められた（2.7.4項；表2.7.4-17参照）。発現率5%以上の有害事象は、悪心、嘔吐、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、血中ビリルビン増加、血中尿酸減少及び潮紅であり、いずれも5.0%（2/40名）であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は40名中3名（7.5%）に3件認められ、発現率5%以上のものは潮紅5.0%（2/40名）のみであった（表2.5.5-4）。

第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した結果では、63名中26名（41.3%）に53件の有害事象が認められた（2.7.4項；表2.7.4-17参照）。発現率5%以上の有害事象は、尿中蛋白陽性6.3%（4/63名）のみであった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は7名（11.1%）に8件認められたが、発現率5%以上のものはなかった（表2.5.5-4）。器官別大分類（SOC）で最も発現率が高かった有害事象は「臨床検査」の22.2%（14/63名）であり、この他に高い発現を示したものはなかった。

実投与量による有害事象の発現傾向は、特に認められなかった（2.7.4項；付表2.7.4-3及び付表2.7.4-4）。

表2.5.5-4 第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験における因果関係が否定できない有害事象発現数

器官別大分類（SOC） ^{*1}	安全性解析対象集団					
	臨床試験				全体	
	第Ⅲ相試験 n=23		追加第Ⅲ相試験 n=40		n=63	
基本語（PT）	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全ての有害事象	4 (17.4)	5	3 (7.5)	3	7 (11.1)	8
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
熱感	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
臨床検査	1 (4.3)	2	0	0	1 (1.6)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
神経系障害	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
頭痛	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
血管障害	1 (4.3)	1	3 (7.5)	3	4 (6.3)	4
潮紅	0	0	2 (5.0)	2	2 (3.2)	2
ほてり	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2

因果関係が「なし」以外として判定された有害事象を、因果関係が否定できない有害事象として集計した。

^{*1} 有害事象用語：MedDRA/J ver. 17.1

出典：併合解析・再解析報告書 表20（5.3.5.3.2）

(3) 海外神経内分泌腫瘍患者

海外第Ⅲ相臨床試験では、365名中10名（2.7%）に16件の有害事象が認められた（2.7.4項；表2.7.4-19参照）。複数名で認められた有害事象は、悪心（0.8%）、頭痛（0.8%）、冷汗（0.5%）及び潮紅（0.5%）であった。すべての有害事象は一過性であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は365名中1名（0.3%）に発現した頭痛及び潮紅のみであった（表2.5.5-5）。

表2.5.5-5 海外第Ⅲ相臨床試験における因果関係が否定できない有害事象発現数

器官別大分類 (SOC)* ¹ 基本語 (PT)	全体 (n = 365)	
	例数 (%)	件数
全ての有害事象	1 (0.3)	2
神経系障害	1 (0.3)	1
頭痛	1 (0.3)	1
血管障害	1 (0.3)	1
潮紅	1 (0.3)	1

*¹ 有害事象用語：MedDRA/J ver17.1

2.5.5.5 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

国内及び海外のいずれの臨床試験においても、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、治験の中止に至った有害事象も認められなかった。

2.5.5.6 臨床検査値の評価

国内及び海外のいずれの臨床試験において、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

2.5.5.7 バイタルサインの評価

国内及び海外のいずれの臨床試験において、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1 内因性要因

インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) は、内分泌ホルモンの分泌抑制作用を示すソマトスタチンアナログの放射性インジウム (¹¹¹In) 標識体であることから、インスリンの投与を受けている糖尿病患者やインスリノーマ患者では一過性のグルカゴン分泌抑制に起因する奇異性低血糖を誘発する可能性がある。しかしながら、国内外の第Ⅲ相臨床試験では、有害事象として低血糖は認められなかった。また、内分泌機能への影響を検討した内分泌試験及び海外91-139臨床薬理試験の結果から、本剤の最大申請用量222 MBq（ペンテトレオチドとして20 µg）までの単回投与は臨床的に問題となるホルモン分泌抑制作用を引き起こす可能性は極めて低いと考える。

国内の臨床試験結果について、年齢及び性別による発現傾向の違いは、被験者数及び有害事象の発現件数が少なかったため検討していない。また、薬物体内動態試験の結果から、インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) の主要排泄経路は腎排泄であることが確認されたが、腎障害を有する患者における安全性は検討していない。

2.5.5.8.2 外因性要因

国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験並びに海外第Ⅲ相臨床試験において認められた有害事象の発現傾向に大きな違いは認められず、人種差による安全性への懸念は無いと考える。

2.5.5.8.3 薬物相互作用

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチド酢酸塩及びランレオチド酢酸塩は、ソマトスタチン受容体での競合により、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) のソマトスタチン受容体への結合を阻害する可能性がある。しかしながら、国内外の第Ⅲ相臨床試験ではオクトレオチド酢酸塩はインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与3日前より休薬することとしていたため、ソマトスタチンアナログの併用が安全性に与える影響については十分に検討できなかった。ソマトスタチンアナログの併用が有効性に与える影響について検討した結果は、2.5.4.5(7)項に示した。

また、オクトレオチド酢酸塩及びランレオチド酢酸塩は、シクロスポリン、インスリン製剤、ブロモクリプチン等との薬物相互作用が知られており、同様の薬物相互作用はインジウムペンテトレオチド (^{111}In) でも起こり得るが、これらの薬剤との相互作用については検討していない。

2.5.5.8.4 妊娠及び授乳時の使用

国内の第Ⅰ相臨床試験（内分泌試験及び薬物体内動態試験）では男性を対象とし、第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験では妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性は対象から除外したため、このような被験者における安全性は評価していない。しかしながら、乳汁中にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) がわずかに分泌されるという報告もある¹⁾。妊婦、産婦、授乳婦等にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) を投与する場合は、市販されている他の放射性医薬品と同様に被曝防止の観点から、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) での診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ使用すべきと考える。

2.5.5.8.5 過量投与

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の最大申請用量は、222 MBq（ペンテトレオチドとして20 μg ）である。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は1セットに、検定日時において122 MBq/1.1 mLの塩化インジウム (^{111}In) を含んでおり、222 MBqを投与する場合には2セットを必要とする。

国内の臨床試験では実投与量で最高156.1 MBqが、海外第Ⅲ相臨床試験では最高296.0 MBqが投与されているが、いずれにおいても、臨床上問題となる有害事象は確認されておらず、安全性上問題は認められていない。また、内分泌試験の結果から、ペンテトレオチドを20 μg まで投与しても、内分泌機能に影響を及ぼさず、安全性に問題ないことが確認されている。

さらに、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は放射性薬剤であることから、医療機関においては放射線管理区域内で厳格に保管管理され、且つ、医療機関にて医療従事者により投与されるため、過量投与される危険性は低い。

一方で、海外の一部の施設では、ペンテトレオチドを高放射能（約6～143 GBq）の塩化インジウム (^{111}In) で標識し、放射線による抗腫瘍効果を得ることを目的とした放射線内照射療法（PRRT）が行われている。しかしながら、本邦では高放射能の塩化インジウム (^{111}In) を使用した治療はできないため、放射線内照射療法を目的とした過量投与が行われる恐れはない。

2.5.5.8.6 薬物乱用

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は画像診断薬であり、単回投与されるため、依存性が生じる可能性はない。また、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は放射性薬剤であることから、医療機関においては放射線管理区域内で厳格に保管管理され、且つ、医療機関にて医療従事者により投与されるため、乱用の危険性はない。

2.5.5.8.7 離脱症状及び反跳現象

検討していない。

2.5.5.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

検討していない。

2.5.5.9 国内の個人輸入使用による安全性情報

国内のOctreoScan[®]個人輸入使用実態調査の結果、調査票を回収した33名のうち、非機能性膵NET患者の1名（3.0%）で、グレード1の悪心及び嘔吐が報告された。担当医師は、患者の全身状態が極めて不良であり、肝不全やその他の要因も否定できない、とコメントした。

2.5.5.10 海外の市販後の安全性報告

OctreoScan[®]は、1994年2月（国際誕生日）から2014年11月時点までに、全世界で約■万セット販売されており、1セットを患者1名に使用すると仮定した場合、投与患者数は約■万名であると推定される。

1994年2月から2014年11月30日までにMallinckrodt Pharmaceuticalsに報告された市販後の副作用（放射線内照射療法を目的とした高放射能投与症例を含む）は106例336件であり、このうち46例（162件）が重篤症例として報告された。5件以上報告された副作用は表2.5.5-6の通りである。完全な副作用一覧は、2.7.4項；表2.7.4-22に示した。

重篤症例46例のうち、38例は高放射能投与症例の文献報告であり、主な副作用は器官別大分類で「血液およびリンパ系障害」、「一般・全身障害及び投与部位の状態」、「臨床検査」及び「外科および内科処置」であった。残りの8例は規制当局からの報告、及び自発報告にて

収集された。情報を十分に収集できなかった1例を除いた7例の詳細を表2.5.5-7に示す。OctreoScan®との因果関係が疑われる症例で認められた事象は、感覚運動障害、低灌流、頻脈、錯感覚、上腹部痛、紅斑、多汗症及び悪心であった。

表2.5.5-6 海外の市販後の副作用（発現数5例以上、収集期間：1994年2月16日～2014年11月30日、高放射能インジウム（ ^{111}In ）投与症例を除く）

器官別大分類 (SOC)* ¹ 基本語 (PT)	重篤度		合計 件数
	非重篤	重篤	
全ての副作用	174	162	336
血液およびリンパ系障害	9	35	44
血液毒性	1	7	8
リンパ球減少症	7	4	11
血小板障害	0	10	10
血小板毒性	0	5	5
白血球障害	0	6	6
胃腸障害	30	10	40
腹痛	6	1	7
悪心	13	5	18
一般・全身障害および投与部位の状態	21	33	54
無力症	5	0	5
死亡	0	20	20
疾患進行	0	7	7
傷害、中毒及び処置合併症	18	2	20
規定量以上の投与	11	0	11
処方に基づく過量投与	7	1	8
臨床検査	7	28	35
血中ビリルビン異常	0	7	7
血中クレアチニン異常	1	4	5
ヘモグロビン異常	4	15	19
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	9	9
神経系障害	14	5	19
頭痛	6	0	6
皮膚および皮下組織障害	23	2	25
多汗症	5	1	6
外科および内科処置	32	32	64
企図的製品誤用	14	31	45
適応外使用	18	1	19
血管障害	7	3	10
潮紅	4	1	5

*¹ 有害事象用語：MedDRA/J ver 17.1

表2.5.5-7 海外の市販後の重篤な副作用症例（収集期間：1994年2月16日～2014年11月30日）

発現国	報告の種類	性別 (年齢)	投与量 (MBq)	併用 被疑薬	副作用名	転帰	因果関係
カナダ	自発報告	男性 (69)	不明	無	遠隔転移を伴う新生物	死亡	おそらく関連なし
フランス	自発報告	女性 (53)	168	無	感覚運動障害	不明	関連が疑われる
スペイン	当局報告	女性 (63)	不明	有	低灌流 頻脈 錯感覚 上腹部痛	回復	関連が疑われる
アメリカ	自発報告	男性 (63)	237	有	血中クレアチニン増加	軽快	おそらく関連なし
カナダ	当局報告	女性 (36)	222	無	紅斑 多汗症 悪心	不明	関連が疑われる
フランス	当局報告	女性 (48)	不明	無	高熱 強直性間代性運動	回復	おそらく関連なし
アメリカ	自発報告	女性 (不明)	222	不明	挫傷 歯肉出血	未回復	不明

2.5.5.11 安全性評価のまとめ

- 国内健康成人を対象とした内分泌試験及び薬物体内動態試験では、因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。
- 国内第Ⅲ相臨床試験では、因果関係が否定できない有害事象は消化管ホルモン産生腫瘍患者23名中4名（17.4%）に5件（熱感、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、頭痛及びほてりを各1件（4.3%））認められた。
- 国内追加第Ⅲ相臨床試験では、因果関係が否定できない有害事象は消化管ホルモン産生腫瘍患者40名中3名（7.5%）に3件（潮紅2件（5.0%）及びほてり1件（2.5%））認められた。
- 国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した結果では、有害事象（因果関係を問わない）は63名中26名（41.3%）に53件認められた。発現率5%以上の有害事象は、尿中蛋白陽性6.3%（4/63名）のみであった。
- 海外第Ⅲ相臨床試験では、因果関係が否定できない有害事象はNET患者365名中1名（0.3%）に2件（頭痛及び潮紅）が認められた。
- 死亡例、重篤な有害事象、あるいは治験の中止に至った有害事象は、国内外のいずれの臨床試験でも認められなかった。

- 臨床検査値及びバイタルサインにおいて、臨床的に問題と思われる変化は、国内外のいずれの臨床試験でも認められなかった。
- 国内の個人輸入使用実態調査で報告された副作用は、33名中1名（3.0%）で報告されたグレード1の悪心及び嘔吐のみであった。
- 海外の市販後投与患者数は推定■万名であり、2014年11月30日時点での重篤副作用症例は7例（放射線内照射療法を目的とした高放射能投与38例及び情報不十分1例を除く）であった。そのうち、インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）との因果関係が疑われた3例で認められた事象は、感覚運動障害、低灌流、頻脈、錯感覚、上腹部痛、紅斑、多汗症及び悪心であった。

以上より、国内外の臨床試験の結果、国内の個人輸入使用実態調査及び海外の市販後安全性報告から、インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）は安全性の高い薬剤であると考ええる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

(1) 一度の検査で全身の腫瘍を検索できる

インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）シンチグラフィは、侵襲性が低く、一度の検査で全身を撮像できる。NETは診断時に既に転移がみられることがあるため（膵NETの19.9%、消化管NETの6.0%⁴⁾）、インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）シンチグラフィはCTやMRIの撮像領域外にある潜在的な腫瘍や遠隔転移の検出に有用である。原発不明腫瘍や異所性腫瘍の全身検索も可能である。特に、近年は画像診断及び病理診断の進歩により、診断時に転移を伴っている可能性が高い非機能性腫瘍の患者の診断数が増えている⁴⁾。非機能性腫瘍は潜在的転移の可能性も高いことから、インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）シンチグラフィによる全身撮像の意義は高いと考える。

(2) 腫瘍のソマトスタチン受容体の発現状況を評価できる

インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）は、NETに過剰に発現しているソマトスタチン受容体に結合することで腫瘍を画像化するため、CTやMRI等の既存の形態画像診断法では得られない腫瘍のソマトスタチン受容体の発現に関する画像情報を与える。そのため、形態画像診断で検出された病変についてインジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）シンチグラフィでソマトスタチン受容体の存在を確認することで、その病変がNETである確信度が増し、より精度の高い診断に繋がると考える。

(3) 既存の画像診断法で確認されない腫瘍病巣を検出できる

インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）シンチグラフィは、NETが疑われるもののCTやMRI等の既存の画像診断法で腫瘍病巣が確認されない患者において腫瘍を検出し得る。また、既に腫瘍病巣が確認されている患者においても新規病変を検出する可能性がある。インジウム

ペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィを既存の画像診断法に追加することにより、NETの局在診断精度が高まり、適切な診断及び治療法の選択に繋がると考える。

(4) ソマトスタチンアナログ治療の適応判定に有用である

ソマトスタチンアナログによるNETの治療（オクトレオチド治療及びPRRT）は、薬剤がインジウムペンテトレオチド (^{111}In) と同様にソマトスタチン受容体に作用することで効果が得られる。しかしながら、すべてのNET患者にソマトスタチンアナログが作用するソマトスタチン受容体が発現しているとは限らない。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィは、一度に全身の腫瘍のソマトスタチン受容体の発現状況を把握することが可能である。したがって、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィはより効率的にソマトスタチン受容体の発現状況を評価し、海外学会の診療ガイドラインや教科書に記載されているように、ソマトスタチンアナログ治療の適応患者の選定及び効果的な治療法の選択に寄与すると考える。

2.5.6.2 リスク

(1) インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィの限界

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィはソマトスタチン受容体を有さないNETは検出できない。NETの多くはソマトスタチン受容体の発現率が高く、膵・消化管NETの80%以上はソマトスタチン受容体を発現しているが、インスリノーマは他のNETに比べてソマトスタチン受容体の分布が低い²⁾。そのため、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィによるインスリノーマの検出感度は、他のNETに比べてやや劣る。また、ソマトスタチン受容体の発現は腫瘍の病理組織学的分化度によっても異なり、低分化型NETでの発現率は高分化型NETに比べて低いことから¹²⁾、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィによる低分化型NETの検出感度には限界があると考え^{13,14)}。

(2) ソマトスタチンアナログの休薬

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチド酢酸塩及びランレオチド酢酸塩は、ソマトスタチン受容体での競合により、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の腫瘍への集積を抑制する可能性があるため、一時的に休薬することが望ましいと考える。しかしながら、ソマトスタチンアナログの休薬は、特にインスリノーマやカルチノイド症候群では低血糖等の離脱症状を引き起こす可能性があるため、休薬の必要性はそのリスクも十分に考慮した上で検討し、休薬する場合には症状の変化に注意する必要がある。

(3) 放射線被曝

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は放射性薬剤であるため、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) による検査は放射線被曝を伴う。しかしながら、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の申請用量（111～222 MBq）投与時の吸収線量及び全身への実効線量当量は、核医学検査の

被曝線量として問題ないことが確認された。ただし、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の主要排泄経路は腎排泄であることから、添付文書では、腎排泄型の他の放射性医薬品と同様に、膀胱への被曝を最小限にとどめるために、患者にはインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 投与前後にできるだけ水分摂取をさせ、排尿を促進させることが望ましいと、注意喚起を行う予定である。

(4) 有害事象

国内外の臨床試験において、臨床上特に問題となる有害事象は認められなかった。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の内分泌機能への影響を検討した国内内分泌試験及び海外91-139臨床薬理試験の結果から、申請用量では臨床的に問題となるホルモン分泌抑制作用が起きる可能性は低いと考える。

国内の個人輸入使用実態調査で報告された副作用は、グレード1の悪心及び嘔吐（33名中1名）のみであった。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の有害事象は、海外での20年間の市販後安全性情報も考慮すると、申請用量の111から222 MBqの範囲内では、日本人においてリスクとなる可能性は極めて低いと考える。

2.5.6.3 結論

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、NETの画像診断薬として米、英、仏、独を含む世界30箇国以上で承認されており、海外では既に20年近く日常診療で使用されている。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィは、国際的には、CT、MRIと並ぶNETの局在診断及び病期診断のための第一選択の画像診断法として位置付けられており、一度に全身を撮像できることから遠隔転移や潜在的腫瘍の検出に特に有用とされている。

NETの根治的治療法は外科的切除であるため、手術の適応を判断する上で正確な局在診断及び病期診断が重要である。本邦では通常、CT、MRI、超音波検査、超音波内視鏡等を中心に種々の局在診断法を組み合わせで行っている。しかしながら、既存の局在診断法だけでは病巣の検出には必ずしも十分ではなく、一部の医療機関は海外市販品を個人輸入して診断に用いており、医療現場ではインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の早期承認が望まれている。

NETの診断において、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) によるシンチグラフィを既存の局在診断法に追加することで、海外で標準とされている局在診断が本邦でも可能となり、より早期の診断、より適切な治療法決定に繋がることが期待される。

2.5.7 参考文献

1. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. Eur J Nucl Med. 2000;27(3):273-82. 【5.4 項添付】
2. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the

- use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol*. 2004;15(6):966-73. 【5.4 項添付】
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72. 【5.4 項添付】
 4. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol*. Epub 2014 Feb 6. 【5.4 項添付】
 5. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119. 【5.3.5.4.3 項添付】
 6. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン作成委員会. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン. 2013 (第 1 版) [インターネット]. [cited 2015 Jan]. Available from: <http://jnets.umin.jp/pdf/guideline001s.pdf>. 【5.4 項添付】
 7. Oberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:viii120-3. 【5.3.5.4.3 項添付】
 8. Krug LM, Pietanza MC, Kris MG, Rosenzweig K, Travis WD. Chapter 76: Small cell and neuroendocrine tumors of the lung. typical carcinoid and atypical carcinoid tumors. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: principles and practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.863-7. 【5.3.5.4.4 項添付】
 9. MEN-Net.org 多発性内分泌腫瘍症情報サイト [インターネット]. 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム. MEN1 とは?; [cited 2015 Jan]. Available from: <http://men-net.org/men/men1-1.html>. 【5.4 項添付】
 10. 一般社団法人日本内分泌学会 多発性内分泌腫瘍症の診断実態調査と診療指針の作成班ら. 多発性内分泌腫瘍症診断の手引き. 2012 [インターネット]. [cited 2015 Jan]. Available from: http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/pdf/120918_tebiki.pdf. 【5.4 項添付】
 11. Castronovo FP, Jr., Stone H, Ulanski J. Radioactivity in breast milk following ¹¹¹In-octreotide. *Nucl Med Commun*. 2000;21(7):695-9. 【5.4 項添付】
 12. Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, La Rosa S, Rapa I, Ferrero A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol*. 2007;20(11):1172-82. 【5.3.5.4.6 項添付】
 13. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Borsatti E, Ruffo R, et al. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann Oncol*. 2003;14(7):1135-41. 【5.3.5.4.6 項添付】

項添付】

14. Kubota K, Okasaki M, Minamimoto R, Miyata Y, Morooka M, Nakajima K, et al. Lesion-based analysis of ^{18}F -FDG uptake and ^{111}In -Pentetreotide uptake by neuroendocrine tumors. Ann Nucl Med. 2014;28(10):1004-10. 【5.3.5.4.2 項添付】