

オクトレオスキャン静注用セット

CTD第2部

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法

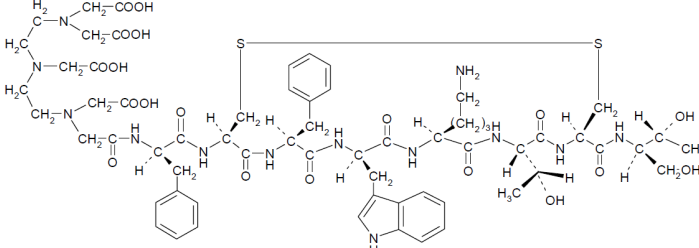
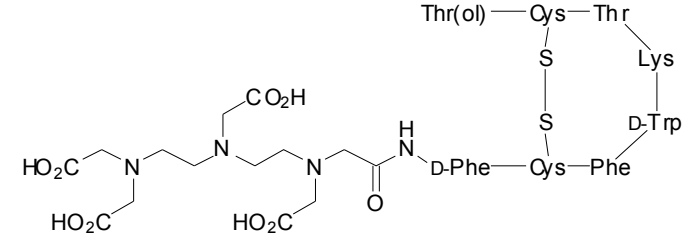
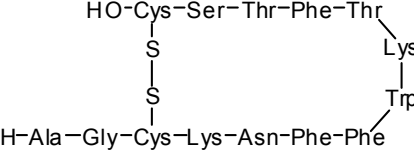
富士フイルムRIファーマ株式会社

(空白ページ)

2.7.1 目次

化合物一覧	4
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法	5
2.7.1.1 背景及び概観	5
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯	5
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験	5
2.7.1.1.3 分析法の概観	5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約	6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析	6
2.7.1.4 付録	6

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		—

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

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 (^{111}In) で標識した放射性薬剤であり、ソマトスタチン受容体を有する神経内分泌腫瘍の画像診断薬として開発された。ペンテトレオチドは、ソマトスタチン受容体への選択的な結合性とキレート形成能を併せ持った構造を有し、キレート結合によりガンマカメラによる撮像に適した ^{111}In で容易に標識され、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) となる。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、米国Mallinckrodt Medical Inc. (現Mallinckrodt Pharmaceuticals) により、塩化インジウム (^{111}In) 液及びペンテトレオチドを用時混和する簡便な操作で速やかに調製でき、且つ安定的に高い標識率が得られる用時調製のセット製剤として開発された。2015年3月現在、米国 (1994年承認)、英国 (1995年承認)、仏国 (1995年承認)、独国 (1995年承認) を含む世界30箇国以上で販売され (販売名OctreoScan[®])、剤型及び処方は同一である。

国内外で実施された臨床試験 (表 2.7.1-1) で使用した製剤及び本邦で申請する製剤は、Mallinckrodt Pharmaceuticals から供給され、海外で市販されている製剤と同一のものである。

表 2.7.1-1 臨床試験一覧

実施場所	試験名	治験期間
国内	内分泌試験 (第 I 相臨床試験)	1993.4～1993.7
	薬物体内動態試験 (第 I 相臨床試験)	1993.6～1993.8
	第III相臨床試験	1994.12～1995.3
	追加第III相臨床試験	2000.11～2002.1
海外	海外第III相臨床試験 (91-132 試験、91-133 試験、91-134 試験、91-136 試験、91-137 試験、91-148 試験、91-149 試験、91-150 試験、91-151 試験、91-139 試験、91-140 試験、91-142 試験、91-146 試験、91-166 試験、91-170 試験)	1994.12～1995.3

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

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。

2.7.1.1.3 分析法の概観

国内臨床試験 (薬物体内動態試験 (第 I 相臨床試験)) における試料中の放射能の測定方法を以下に示す。

(1) 血液及び血漿中の放射能濃度

各時点において採取した血液及び血漿の放射能量は、ガンマカウンターにより測定した。

投与放射エネルギーに対する血漿又は血液 1 mL 当たりの放射能 (%dose/mL) を算出した。

(2) 尿中の放射能

蓄尿した尿中の放射エネルギーは、蓄尿時間ごとに尿量を測定し、採取した尿 1 mL についてガンマカウンターにより測定した。蓄尿時間ごとに投与放射エネルギーに対する尿中排泄量 (%dose) を算出した。

(3) 尿中代謝物の検討

蓄尿時間ごとの尿について、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより、放射エネルギーに対する未変化体の割合を算出した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

(最終ページ)

オクトレオスキャン静注用セット

CTD第2部

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

富士フイルムRIファーマ株式会社

(空白ページ)

2.7.2 目次

略号一覧	4
専門用語一覧	4
化合物一覧	5
2.7.2 臨床薬理試験	6
2.7.2.1 背景及び概観	6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験	6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験	6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いたin vitro試験	7
2.7.2.2.2 臨床薬理試験	7
2.7.2.2.2.1 内分泌試験（国内第Ⅰ相臨床試験）	7
2.7.2.2.2.2 薬物体内動態試験（国内第Ⅰ相臨床試験）	11
2.7.2.2.2.3 91-139臨床薬理試験（海外第Ⅲ相臨床試験）	16
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析	20
2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いたin vitro試験（血漿中たん白結合率）	20
2.7.2.3.2 内分泌機能への影響	21
2.7.2.3.3 薬物動態	21
2.7.2.3.4 被曝線量	21
2.7.2.4 特別な試験	21
2.7.2.5 付録	22

略号一覧

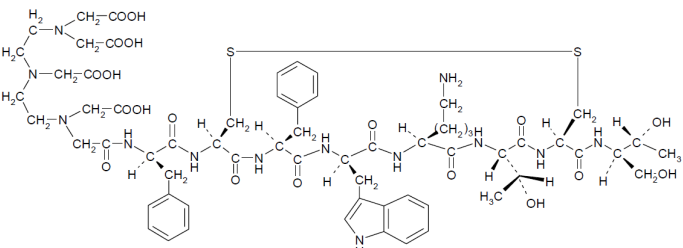
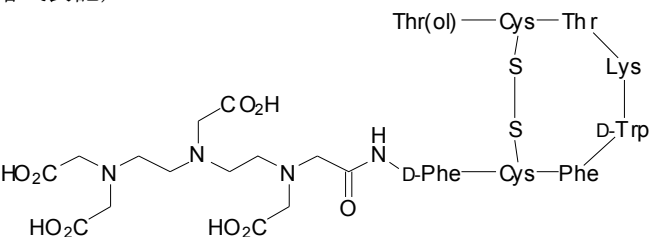
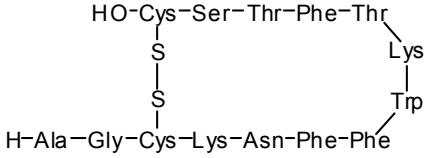
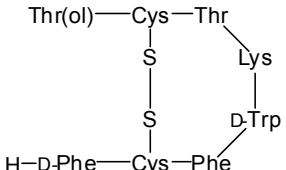
略号	省略していない表現	
	英語	日本語
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
SPECT	single photon emission computed tomography	単一光子放射形コンピュータ断層撮影
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life	血液（血漿）中濃度半減期
$t_{1/2\alpha}$	half-life, alpha phase	2相性の消失における分布相（ α 相）の $t_{1/2}$
$t_{1/2\beta}$	half-life, beta phase	2相性の消失における消失相（ β 相）の $t_{1/2}$
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
$V_{d\beta}$	volume of distribution, beta phase	2相性の消失における消失相（ β 相）から算出した分布容積

専門用語一覧

専門用語	説明
MP-1727	インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）の治験薬コード。
吸収線量	物質の単位質量（kg）あたりに吸収された放射線のエネルギーを表す量。単位はグレイ（Gy）。
実効線量	放射線被曝による全身の健康影響を評価する指標。放射線に対する組織・臓器ごとの感受性を考慮して、全身が均等に被曝した場合と同一尺度で被曝の影響を表す量。単位はシーベルト（Sv）。
実効線量当量	平成12年の法令改正以前の「実効線量」の呼称。
MIRD法	Medical Internal Radiation Dose method 米国核医学会Medical Internal Radiation Dose委員会より提唱された放射性医薬品投与による放射線吸収線量を推定する方法。
Bq	放射能の単位（ベクレル）。 1秒間に1個の原子核が崩壊して放射線を放つ放射能が1ベクレル。 1 MBq（メガベクレル）＝1,000,000 Bq。
Gy	吸収線量の単位（グレイ）。 放射線によって物質1キログラム当たり1ジュールのエネルギーが吸収されたときの吸収線量が1グレイ。
Sv	実効線量及び実効線量当量の単位（シーベルト）。 生体が放射線を受けたとき、その影響の度合いを測る物差しとして使われる単位で、吸収線量から放射線の種類や性質、器官・組織の種類を考慮して算出される。
%dose	%投与量 投与された全放射能に対する放射能分布率。
%dose/L	%投与量/リットル 単位容積あたりの%dose。

専門用語	説明
プラナー像(全身像、スポット像)	ガンマカメラで放射性薬剤から放出されるガンマ線を平面的に計測し、放射能分布を平面的に表示した画像。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

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた試験は、血漿中たん白結合率をin vitroで検討したI試験のみである（表2.7.2-1）。

表2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた試験一覧

試験番号	試験項目	被験物質	添付資料番号 資料区分
32-021	血漿中たん白結合率：In vitro	インジウムペンテトレオチド(¹¹¹ In)	4.2.2.1.1 評価

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、国内で2つの第I相臨床試験を実施した。インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)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(¹¹¹In)標識体であることから、健康成人を対象に、非標識のペンテトレオチドを投与し、内分泌機能への影響を評価する内分泌試験を実施した。また、健康成人を対象に、インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)の薬物体内動態及び被曝線量を評価する薬物体内動態試験を実施した。内分泌試験でのペンテトレオチドの投与量は5～20 µgであり、最大用量の20 µgは、インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)の最大申請用量222 MBqに含まれるペンテトレオチドの量に相当する。

国内第I相臨床試験の他に、神経内分泌腫瘍(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、一部の被験者でインジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)の内分泌機能への影響を検討した。

臨床薬理試験の一覧を表2.7.2-2に示す。

表2.7.2-2 臨床薬理試験一覧

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
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	ペンテトレオチド 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	インジウムペンテ トレオチド(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)* [91-139]	スイス 19■■～ 19■■	内分泌機能への 影響	オープン	神経内分泌 腫瘍 8名	インジウムペンテ トレオチド(¹¹¹ In) 111 MBq 静脈内単回	5.3.4.2.1 参考

*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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いたin vitro試験

(1) 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レオチド (¹¹¹In) の血漿中たん白結合率を限外ろ過法により測定した。インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) (ペンテトレオチドとして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 (20.90～23.60%) 及びイヌ (20.95～25.38%) との間で明らかな差は認められなかった。ヒト血清アルブミンへのたん白結合率はヒト血漿より低く (16.46～19.31%)、ヒトα1-酸性糖たん白質には結合しなかった。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 内分泌試験 (国内第 I 相臨床試験)

..... 添付資料5.3.3.1.1

内分泌試験の試験デザインの概要を表2.7.2-3に示す。

健康成人男性6名にペンテトレオチド (5 µg、10 µg、20 µg) 又はプラセボ (生理食塩液) を3ステップからなるクロスオーバーにて静脈内投与し、安全性及び内分泌機能に対する影響について検討した。1stステップの投与後に1名が中止となったため、当該被験者の替わりとして1名を追加登録し、中止となった症例は解析から除外した。

内分泌検査については、投与前、投与後30分、1、2、4、24時間に採血し、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 (TSH)、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 及びコルチゾール) について評価した。測定値は、平均値及び標準偏差 (SD) で示し、各時点での投与前値からの変動値及び変動率について分散分析法を用い解析した。有意水準は5%とした。

表2.7.2-3 内分泌試験の試験デザインの概要

治験の標題	MP-1727 臨床第Ⅰ相試験 内分泌試験 (治験実施計画書番号：1727-1-4)																																			
試験期間	1993年（平成5年）4月 ～ 1993年（平成5年）7月																																			
目的	健康成人における非標識ペンテトレオチドの安全性及び内分泌機能に対する影響の検討																																			
試験デザイン	単施設、単盲検、クロスオーバー																																			
対象	健康成人男性																																			
主な選択基準	・ 医師による事前検査により身体所見に異常のないことが確認された健康成人男性 ・ 年齢：20～40歳																																			
主な除外基準	・ アレルギー疾患の既往歴のある者及びアレルギー疾患の疑いある者 ・ 過去6箇月以内に他の薬剤による臨床試験を受けた者 ・ 試験前3箇月以内に継続して薬物を服用した者及び試験期間中に薬物療法を必要とする者 ・ 試験前3箇月以内に200 mL以上の採血をされた者																																			
被験者数	登録7名、投与7名、完了（解析対象）6名																																			
投与量及び投与方法	ペンテトレオチド（5 μg、10 μg、20 μg）又はプラセボ（生理食塩液）を3ステップからなるクロスオーバーにて静脈内投与した。治験薬は、ステップごとに単純盲検法で投与した。 <table><tr><th rowspan="2">被験者No.</th><th colspan="3">投与量</th></tr><tr><th>1stステップ</th><th>2ndステップ</th><th>3rdステップ</th></tr><tr><td>1</td><td>5 μg</td><td>10 μg</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>2</td><td>5 μg</td><td>10 μg</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>3*</td><td>5 μg</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>4</td><td>5 μg</td><td>プラセボ</td><td>20 μg</td></tr><tr><td>5</td><td>プラセボ</td><td>10 μg</td><td>20 μg</td></tr><tr><td>6</td><td>プラセボ</td><td>10 μg</td><td>20 μg</td></tr><tr><td>7</td><td>5 μg</td><td>プラセボ</td><td>20 μg</td></tr></table> * 1stステップ終了（5 μg投与）後、本人からの申し入れにより被験薬とは関係ない理由で2ndステップ以降の試験参加を中止したため、解析から除外した。	被験者No.	投与量			1stステップ	2ndステップ	3rdステップ	1	5 μg	10 μg	プラセボ	2	5 μg	10 μg	プラセボ	3*	5 μg	—	—	4	5 μg	プラセボ	20 μg	5	プラセボ	10 μg	20 μg	6	プラセボ	10 μg	20 μg	7	5 μg	プラセボ	20 μg
被験者No.	投与量																																			
	1stステップ	2ndステップ	3rdステップ																																	
1	5 μg	10 μg	プラセボ																																	
2	5 μg	10 μg	プラセボ																																	
3*	5 μg	—	—																																	
4	5 μg	プラセボ	20 μg																																	
5	プラセボ	10 μg	20 μg																																	
6	プラセボ	10 μg	20 μg																																	
7	5 μg	プラセボ	20 μg																																	
評価項目	<内分泌検査> ・ 成長ホルモン、インスリン、グルカゴン、ガストリン、血糖、TSH、ACTH、コルチゾール <安全性> ・ 医師の診察（問診、聴打診） ・ バイタルサイン（体温、血圧、心拍数、呼吸数） ・ 心電図 ・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・ 副作用（自他覚症状）																																			

内分泌検査8項目の測定値の推移を図2.7.2-1～図2.7.2-8に示す。血糖において、5 μg 投与群の投与前から投与後24時間の変動幅が、プラセボ投与群と比較して有意な低値を示した。しかし、この変動の幅はわずかであり、用量依存性は認められなかった。その他の7項目では、いずれの被験薬投与群及び測定時点においてもプラセボ投与群と比較して有意な変動は認められなかった。

ペンテトレオチドは、内分泌検査8項目に対して少なくとも投与後24時間までは影響を及ぼさないものと考えられた。

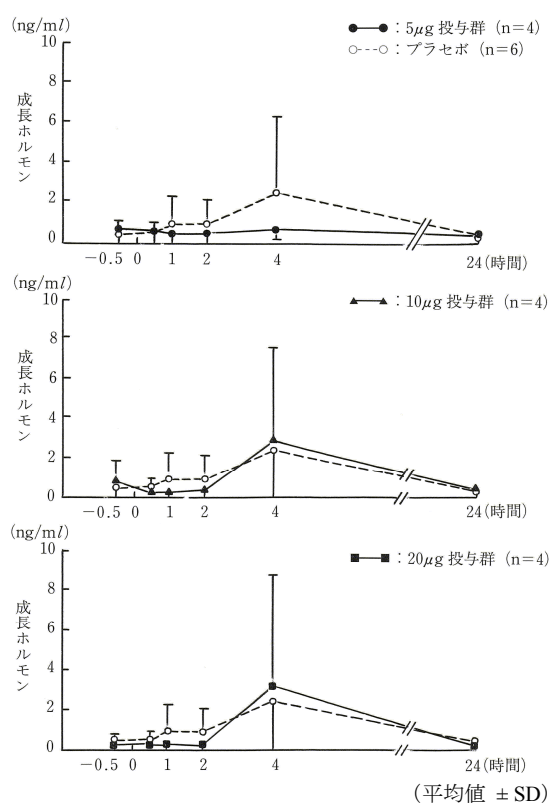


図2.7.2-1 成長ホルモン

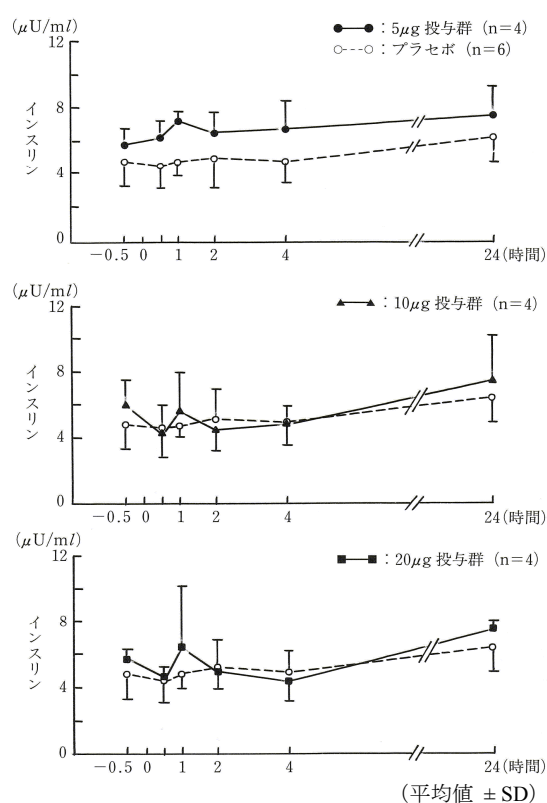


図2.7.2-2 インスリン

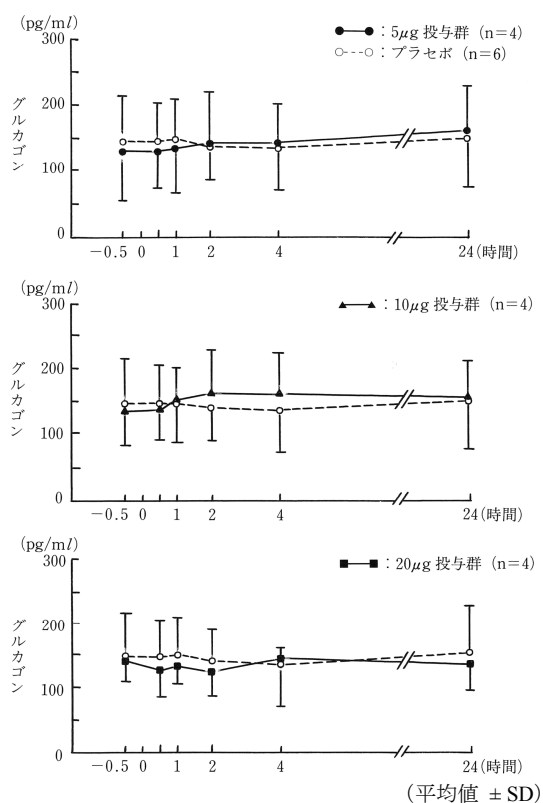


図2.7.2-3 グルカゴン

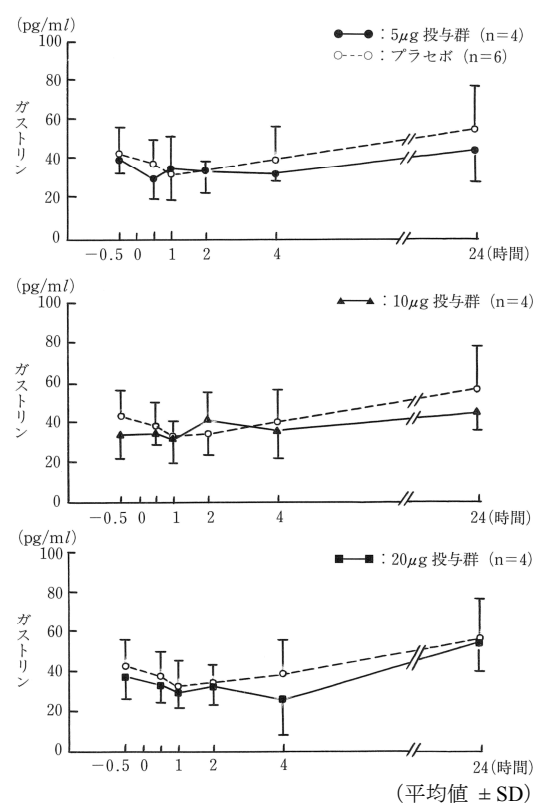


図2.7.2-4 ガストリン

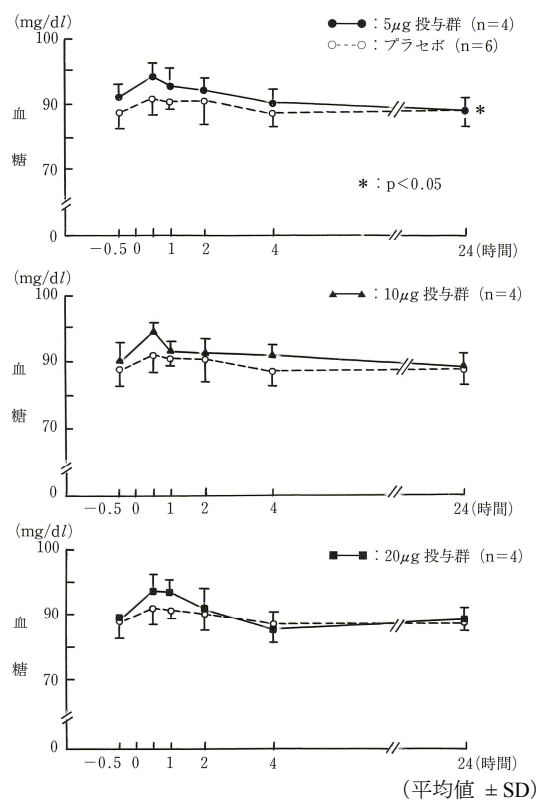


図2.7.2-5 血糖

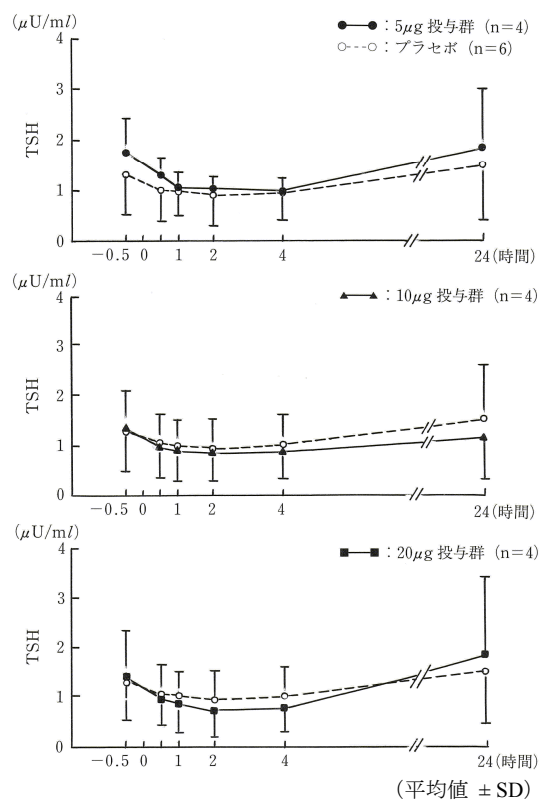


図2.7.2-6 TSH

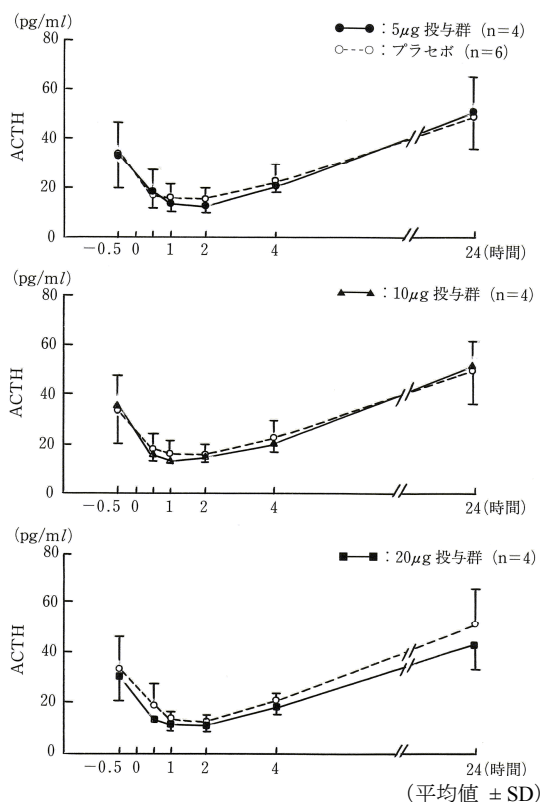


図2.7.2-7 ACTH

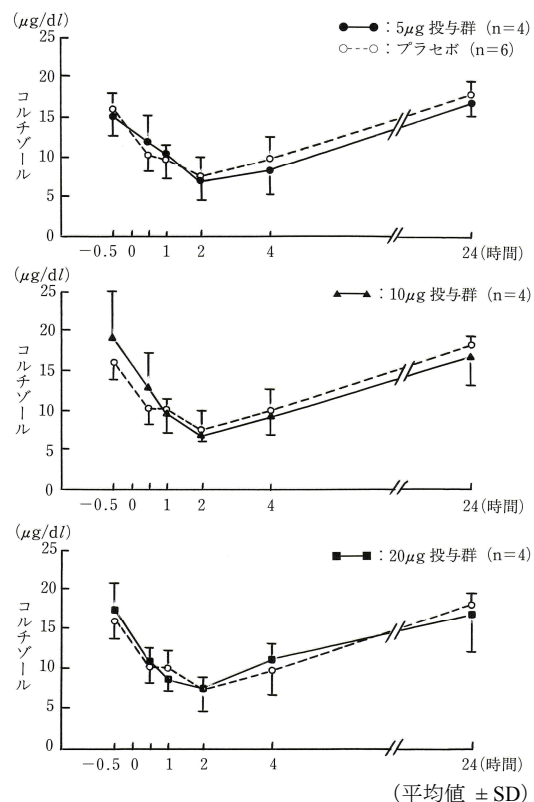


図2.7.2-8 コルチゾール

2.7.2.2.2 薬物体内動態試験（国内第 I 相臨床試験）

..... 添付資料5.3.3.1.2

薬物体内動態試験の試験デザインの概要を表2.7.2-4に示す。

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、安全性及び薬物体内動態（血中放射能濃度、尿中排泄、血漿及び尿中代謝物、体内分布及び被曝線量）について評価した。

表2.7.2-4 薬物体内動態試験の試験デザインの概要

治験の標題	MP-1727 臨床第 I 相試験 薬物体内動態試験 (治験実施計画書番号：MP-1727-02)
試験期間	1993年（平成5年）6月 ～ 1993年（平成5年）8月
目的	健康成人におけるMP-1727の安全性及び薬物体内動態の検討
試験デザイン	単施設、オープン
対象	健康成人男性
主な選択基準	・ 医師による事前検査により身体所見に異常のないことが確認された健康成人男性 ・ 年齢：20～40歳
主な除外基準	・ アレルギー疾患の既往歴のある者、アレルギー疾患の疑いある者 ・ 過去6箇月以内に他の薬剤による臨床試験を受けた者 ・ 試験前3箇月以内に継続して薬物を服用した者及び試験期間中に薬物療法を必要とする者 ・ 試験前3箇月以内に200 mL以上の採血をされた者
被験者数	登録4名、投与4名、完了（解析対象）4名
投与量及び投与方法	インジウムペンテトレオチド（ ¹¹¹ In）111 MBqを静脈内単回投与
撮像方法	プランナー像 全身像：投与後30分、1、2、4、6、24及び48時間 胸部及び腹部像：投与後4、24及び48時間 SPECT像：投与後4及び24時間
評価項目	< 薬物体内動態 > ・ 血中放射能濃度（血漿、全血） ・ 尿中排泄 ・ 血漿及び尿中代謝物 ・ 体内分布（全身撮像） ・ 被曝線量（MIRD法） < 安全性 > ・ 医師の診察（問診、聴打診） ・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・ バイタルサイン（体温、血圧、心拍数、呼吸数） ・ 副作用（自他覚症状）

(1) 血中放射能濃度

血漿中放射能濃度は二相性の消失を示し（図2.7.2-9）、分布半減期（ $t_{1/2\alpha}$ ）及び消失半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）は、それぞれ 9.2 ± 8.0 分及び 2.2 ± 0.4 時間であった。分布容積（ $V_{d\beta}$ ）は 0.25 ± 0.05 L/kgであり、細胞外液量にほぼ一致した。血球中への移行は時間の経過にかかわらず、ほとんど認められなかった。

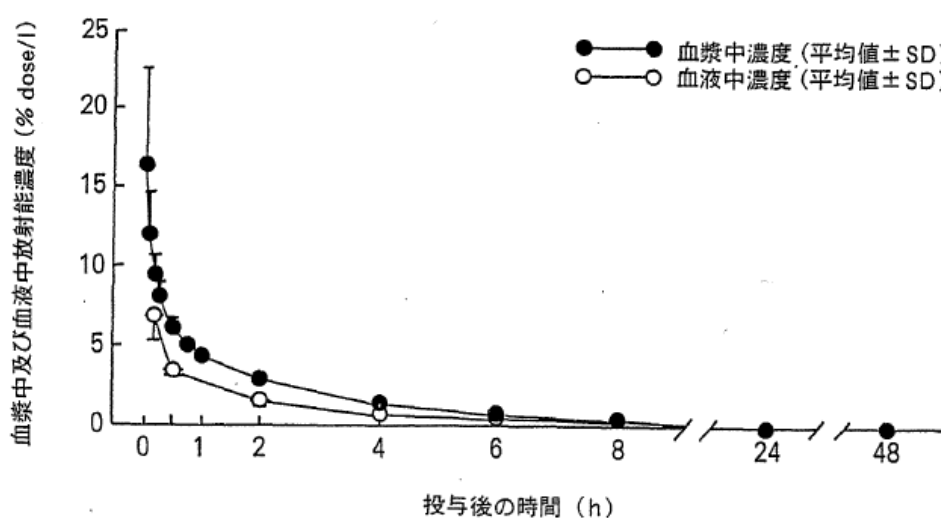


図2.7.2-9 血漿中及び全血中の放射能濃度の推移

(2) 尿中排泄

投与後6時間及び24時間までの放射能としての尿中累積排泄率は、それぞれ $59.1 \pm 6.5\%$ dose及び $73.0 \pm 8.3\%$ doseであり、急速な尿中への排泄が確認された（図2.7.2-10）。腎クリアランス（ 92 ± 24 mL/min）は全身クリアランス（ 82 ± 12 mL/min）とほぼ等しく、腎からの排泄が主要排泄経路であることが示された。

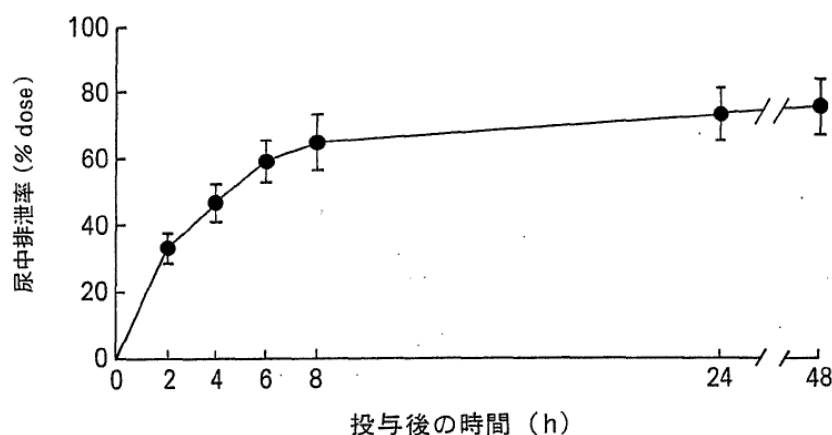


図2.7.2-10 尿中累積排泄率

(3) 血漿及び尿中代謝物

血漿中の代謝物は、放射能濃度が非常に低かったため検討できなかった。

尿中の代謝物は、表2.7.2-5に示すように、投与後6時間までは各分画中の総放射能の90%以上が未変化体であった。その後は、未変化体の割合は徐々に低下した。

表2.7.2-5 尿中代謝物（未変化体の割合）

分画	未変化体の割合 (%)
0 ～ 2 時間	96.2 ± 0.8
2 ～ 4 時間	94.3 ± 1.4
4 ～ 6 時間	90.8 ± 5.1
6 ～ 8 時間	76.0 ± 7.1
8 ～ 24 時間	60.7 ± 10.6

平均値 ± SD

(4) 体内分布

各撮像時点の全身プラナー像を図2.7.2-11に示す。投与後30分には心血液プール像が見られ、同時に腎臓、肝臓、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、脾臓への集積は時間経過とともにより明瞭となった。投与後6時間までは結腸は描出されなかったが、投与後24及び48時間では結腸への排泄像が明らかとなった。投与後30分の放射能を100%とした場合、全身放射能は投与後4時間で $47.1 \pm 3.5\%$ dose、24時間で $18.5 \pm 2.4\%$ doseであった。

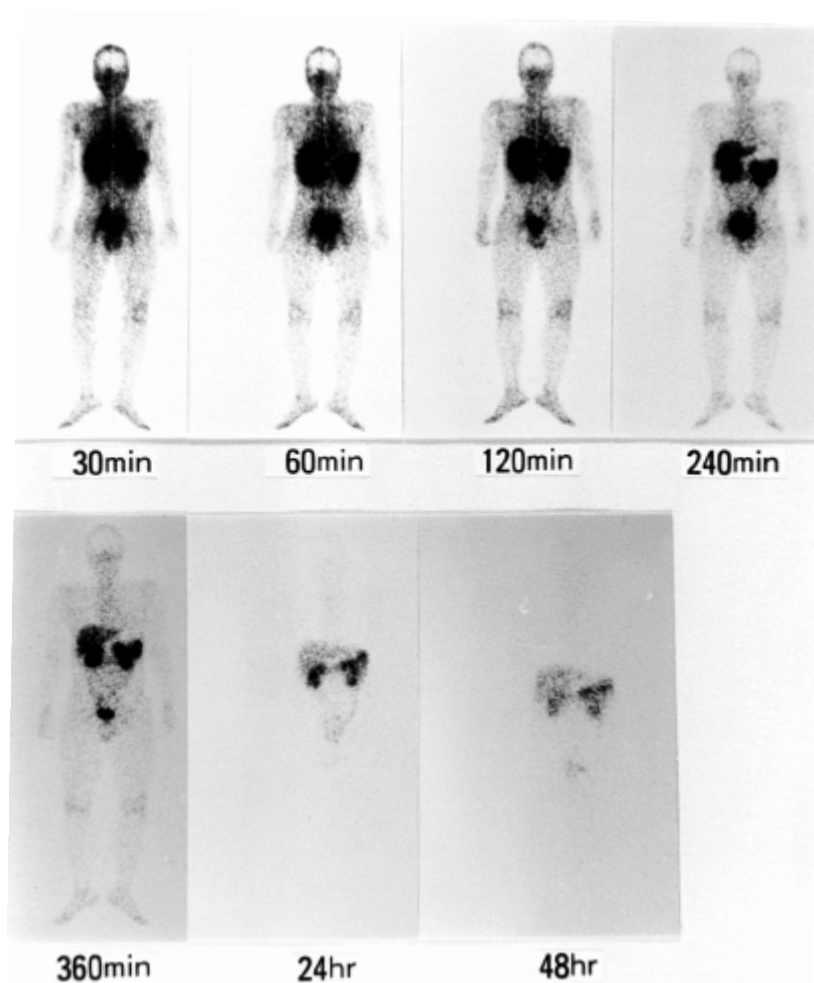


図2.7.2-11 各撮像時点の全身プラナー像

(5) 被曝線量

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2.7.2-6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。最大申請用量 (222 MBq) 投与時の吸収線量を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比較した場合、2製剤よりも高値を示した臓器は膀胱のみであった。また、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の腎臓及び脾臓の吸収線量は、ゼヴァリンインジウム (^{111}In) 静注用セットに比べ高値であったものの、塩化インジウム (^{111}In) 注の半分以下であった。それ以外の臓器では、2製剤よりも低い値を示した。

表2.7.2-6 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
膵臓	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

2.7.2.2.2.3 91-139臨床薬理試験 (海外第Ⅲ相臨床試験)

..... 添付資料5.3.4.2.1

91-139臨床薬理試験の試験デザインの概要を表2.7.2-7に示す。

本臨床薬理試験は、第Ⅲ相臨床試験の一部として実施されたものであり、NET患者20名のうち8名において、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。本試験では、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) (ペンテトレオチドとして10 μg) を静脈内に単回投与し、投与前5分、投与後5、10、15、30、60、120分及び24時間に採血し、血清中ホルモン12種 (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）を測定した。

表2.7.2-7 91-139臨床薬理試験（海外第Ⅲ相臨床試験）の試験デザインの概要

治験の標題	Human pharmacology study. Influence of the administration of small doses of Pentetreotide on serum hormone levels.
試験期間	19■■年■月 ～ 19■■年■月
目的	診断用量のペンテトレオチドが血清中ホルモン値に与える影響を検討する。
試験デザイン	単施設、オープン (海外第Ⅲ相臨床試験 [A phase 3, open label, study to determine the safety and efficacy of OctreoScan [®] 111 in the scintigraphic localization of primary and metastatic gastro-entero-pancreatic endocrine (GEP) tumours] の一部として実施された。)
対象疾患	神経内分泌腫瘍
実施国	スイス
主な選択基準	1. 下記の条件の少なくとも1つを満たす患者。 (1) 胃腸膵NETの臨床診断が陽性である。内分泌活性が証明されているが、最新の局在診断法でも腫瘍の場所が明らかではない。 (2) 内分泌活性を示さないが、胃腸膵の内分泌腺を起源とする腫瘍の場所が明らかで、組織学的診断が陽性である。腫瘍の種類は転移を起こすことが知られている。 (3) 内分泌学的に活性な胃腸膵領域の腫瘍の臨床診断が陽性である。内分泌活性が証明されており、腫瘍の種類は転移を起こすことが知られている。 (4) 異所性の胃腸膵ホルモン産生腫瘍（気管支、喉頭、卵巣、縦隔又はリンパ節のカルチノイド）の臨床診断が陽性である。 2. 年齢、性別及び妊娠の有無は問わない。
主な除外基準	1. 確定的な局在診断が得られない（外科的診査又は生検が行われない）可能性が高い患者。 2. 本検査に耐えられないと考えられる患者。 3. 臨床情報が十分でないため、臨床診断を下すことができない患者。
被験者数	第Ⅲ相臨床試験に参加した20名のうちの8名
投与量及び投与方法	インジウムペンテトレオチド (¹¹¹ In) をペンテトレオチドとして10 µg静脈内単回投与
併用療法	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
評価項目	<内分泌検査> ・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

各ホルモンの測定値の推移を図2.7.2-12～図2.7.2-23に示す。

治験薬投与後に、一部の被験者でホルモン値の低下が見られた。明らかな低下を示したの

はガストリンであり、8名中3名で低下が見られた。この低下は、食事の影響も否定できないが、治験薬投与後速やかに認められたことから、治験薬の投与が関連していると考えられた。この他、膵ポリペプチド、ニューロテンシン、ニューロキニンA及びクロモグラニンB関連ペプチドでは、偶発的と思われる低下が見られた。これ以外のホルモンでは、変動は見られなかったか、あっても不明瞭であった。

治験薬投与前のホルモン値が生理的範囲内であった被験者では、投与後のホルモン値の変動は生理的範囲内に留まり、臨床的に問題と思われる低下は見られなかった。治験薬投与前のホルモン値が異常高値であった被験者では、投与後のホルモン値の低下幅はより大きかったが、低下していた期間は限定的であり、治験薬投与後24時間には投与前の値に回復した。

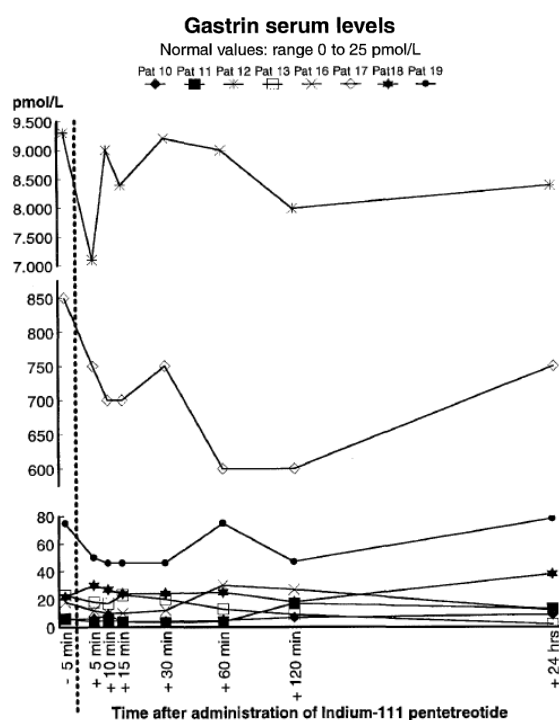


図2.7.2-12 ガストリン

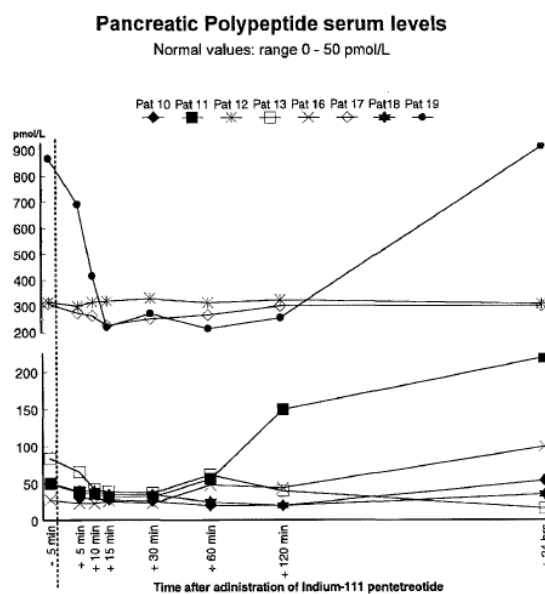


図2.7.2-13 膵ポリペプチド

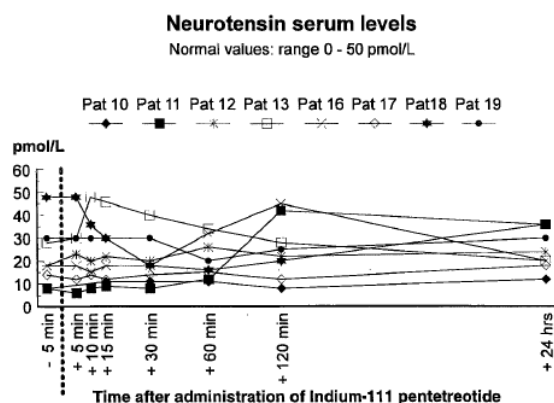


図2.7.2-14 ニューロテンシン

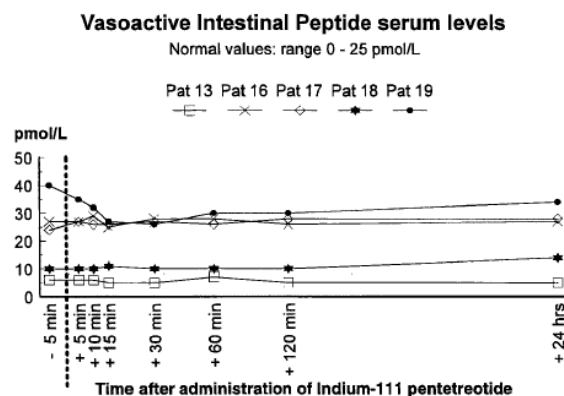


図2.7.2-15 血管作動性腸管ペプチド

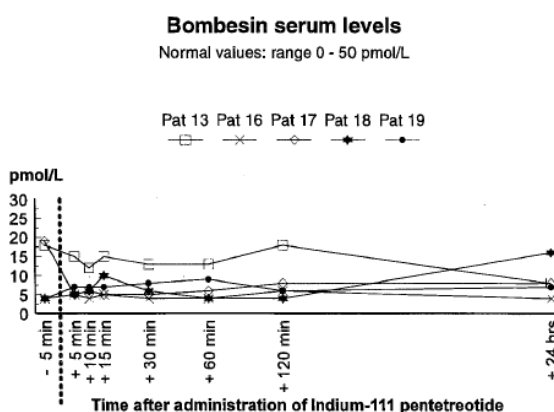


図2.7.2-16 ガストリン放出ペプチド

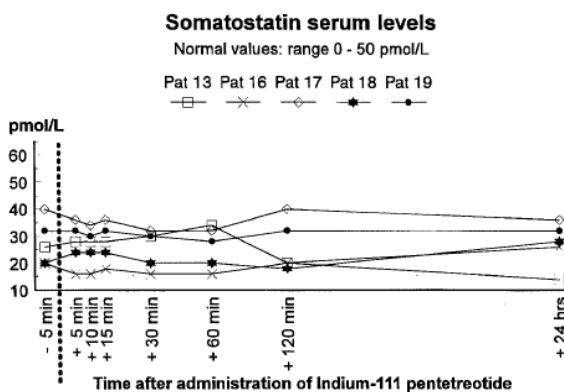


図2.7.2-17 ソマトスタチン

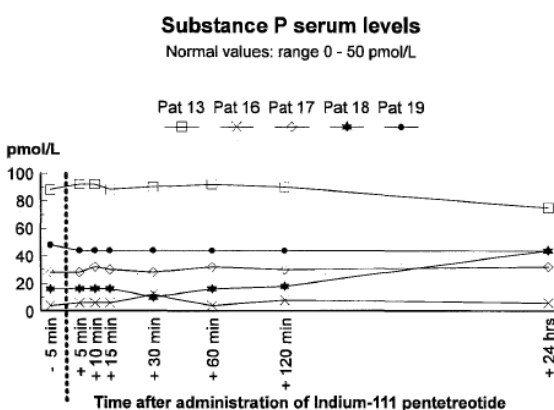


図2.7.2-18 サブスタンスP

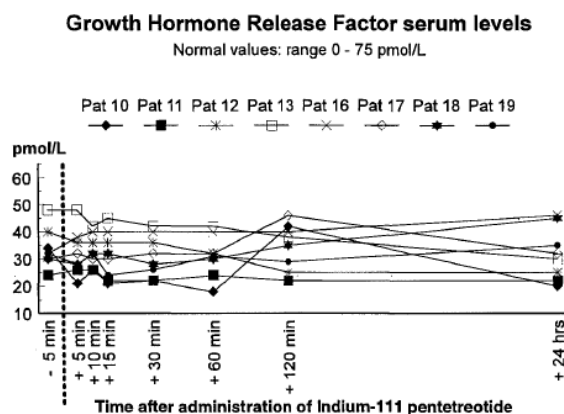


図2.7.2-19 成長ホルモン放出因子

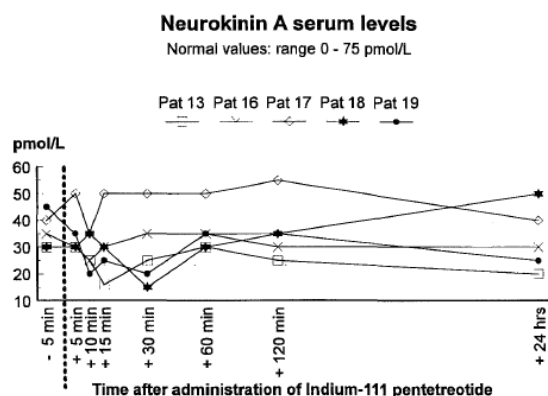


図2.7.2-20 ニューロキニンA

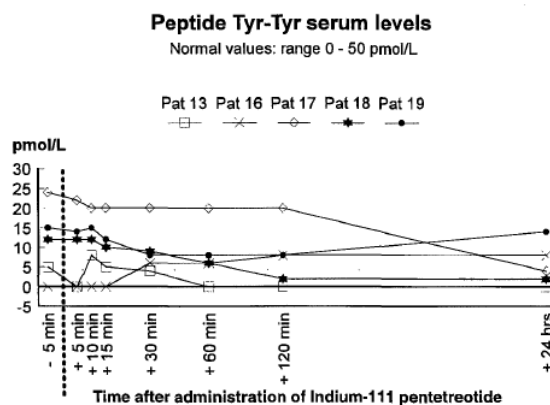


図2.7.2-21 ペプチドチロシンチロシン

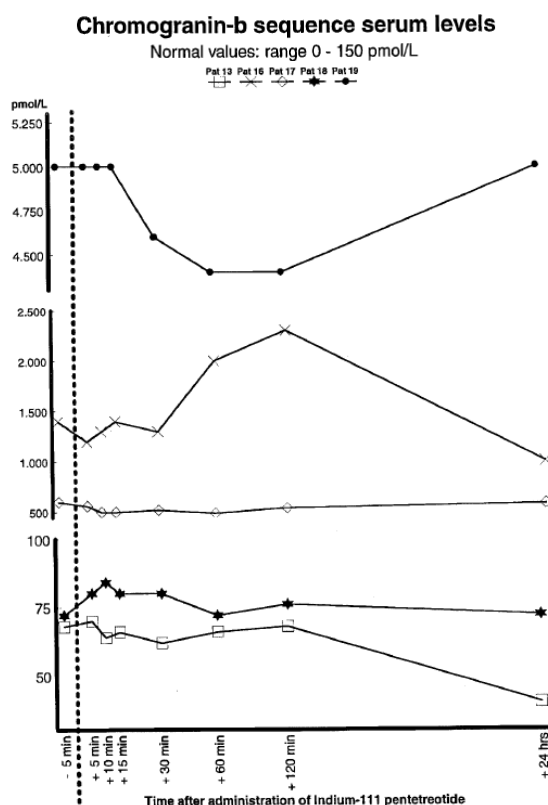


図2.7.2-22 クロモグラニンB関連ペプチド

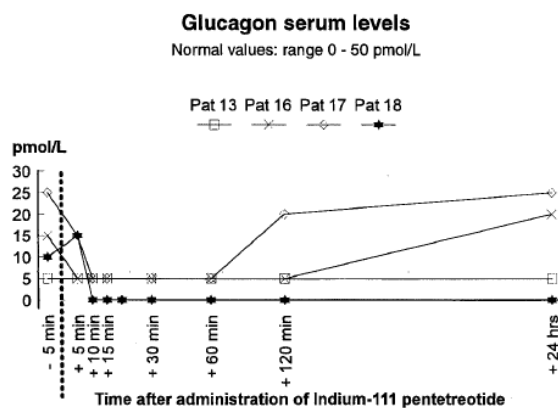


図2.7.2-23 グルカゴン

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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

インジウムペンテトレオチド (^{111}In)（ペンテトレオチドとして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、ラット及びビヌとの間で明らかな差は認められなかった。

2.7.2.3.2 内分泌機能への影響

健康成人を対象とした国内内分泌試験で、ペンテトレオチドは5～20 µgの用量では成長ホルモン、インスリン、グルカゴン、ガストリン、血糖、TSH、ACTH及びコルチゾールに影響し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レオチド (^{111}In) (ペンテトレオチドとして10 µg) 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レオチド (^{111}In) の最大申請用量222 MBqに含まれるペンテトレオチド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、ペンテトレオ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）。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、臨床的に問題と思われ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。

2.7.2.3.3 薬物動態

国内の健康成人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。

投与後30分の全身ブレンダー像では、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。

2.7.2.3.4 被曝線量

国内の健康成人にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) を投与した時の吸収線量は、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) の申請用量 (111～222 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) 標識注射剤の吸収線量との比較においても、臨床上特に問題となる値を示さなかった。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。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

(最終ページ)

オクトレオスキャン静注用セット

CTD第2部

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

富士フイルムRIファーマ株式会社

(空白ページ)

2.7.3 目次

略号一覧	5
専門用語一覧	5
化合物一覧	6
2.7.3 臨床的有効性	7
2.7.3.1 背景及び概観	7
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験	7
2.7.3.1.2 臨床試験のデザイン	10
2.7.3.1.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（参考資料）	10
2.7.3.1.2.2 国内追加第Ⅲ相臨床試験（評価資料）	12
2.7.3.1.2.3 海外第Ⅲ相臨床試験（参考資料）	15
2.7.3.1.2.4 有効性評価項目（症例毎及び部位毎の診断能）	18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約	20
2.7.3.2.1 臨床試験	20
2.7.3.2.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（参考資料）	20
2.7.3.2.1.2 国内追加第Ⅲ相臨床試験（評価資料）	22
2.7.3.2.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（参考資料）	28
2.7.3.2.2 個人輸入の使用実態（参考資料）	30
2.7.3.2.2.1 個人輸入使用実態調査	31
2.7.3.2.2.2 個人輸入症例に関する公表論文	34
2.7.3.2.3 有効性を支持する資料（参考資料）	35
2.7.3.2.3.1 学会又は組織等の診療ガイドライン	35
2.7.3.2.3.2 国際的に標準とされる教科書	36
2.7.3.2.3.3 Peer-reviewed journalに掲載された総説、メタ・アナリシス等	37
2.7.3.2.3.4 臨床試験等の公表論文	38
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析	47
2.7.3.3.1 試験対象集団	47
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	49
2.7.3.3.2.1 患者単位の感度（既存の画像診断法との一致性）	49
2.7.3.3.2.2 治療方針の決定への影響	50
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較	51
2.7.3.3.3.1 組織診断で診断が確定された症例における有効性	51
2.7.3.3.3.2 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	53
2.7.3.3.3.3 疾患別の有効性（既存の画像診断法との一致性）	53
2.7.3.3.3.4 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	54
2.7.3.3.3.5 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.....	55
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	56
2.7.3.4.1 投与量	56
2.7.3.4.2 撮像時期及び方法	58
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性	58
2.7.3.6 付録	58

略号一覧

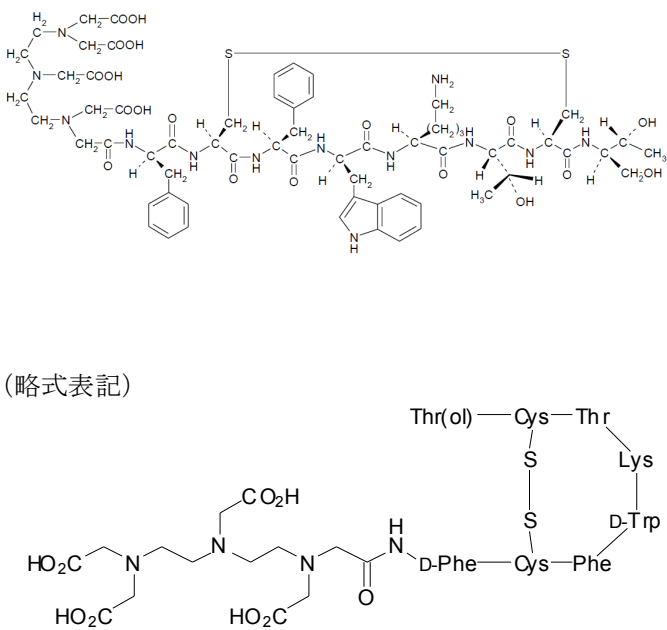
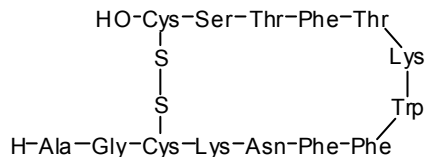
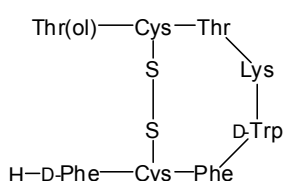
略号	省略していない表現	
	英語	日本語
ACR	American College of Radiology	米国放射線科医学会
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
EANM	European Association of Nuclear Medicine	欧州核医学会
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society	欧州神経内分泌腫瘍学会
ESMO	European Society of Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FN	false negative	偽陰性
FP	false positive	偽陽性
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
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
PRRT	peptide receptor radionuclide therapy	放射性核種標識ペプチド治療
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
US	ultrasonography	超音波検査
VIP	vasoactive intestinal polypeptide	血管作動性腸管ペプチド
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
MP-1727	インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の治験薬コード。
Bq	放射能の単位（ベクレル）。 1秒間に1個の原子核が崩壊して放射線を放つ放射能が1ベクレル。 1 MBq（メガベクレル）＝1,000,000 Bq。

専門用語	説明
プラナー像(全身像、スポット像)	ガンマカメラで放射性薬剤から放出されるガンマ線を平面的に計測し、放射能分布を平面的に表示した画像。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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効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) の神経内分泌腫瘍 (NET) の画像診断における有効性は、国内で消化管ホルモン産生腫瘍を対象に実施した第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験並びに欧州でNETを対象に実施した海外第Ⅲ相臨床試験により評価し、国内追加第Ⅲ相臨床試験を評価資料、国内第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験を参考資料とした。なお、海外第Ⅲ相臨床試験については、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) を統合した結果を評価に用いた。

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。

有効性評価に用いた臨床試験及び有効性を支持するその他資料の一覧をそれぞれ表2.7.3-1及び表2.7.3-2に示す。

表2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験

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
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	インジウムペンテトレオチド (^{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	インジウムペンテトレオチド (^{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* [91-132, 91-133, 91-134, 91-136, 91-137, 91-148, 91-149, 91-150, 91-151]	欧州 1994.12～ 1995.3	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	インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 111 MBq又は222 MBq 静脈内単回	5.3.5.3.1 [5.3.5.2.3～ 5.3.5.2.11] 参考

* 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評価に用いた。

表2.7.3-2 有効性評価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
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	5.3.5.4.2 参考
(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):285-6.	
(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.	
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	5.3.5.4.3
(1) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCNガイドライン)	参考
(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	

表2.7.3-2 有効性評価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
有効性を支持する資料	
国際的に標準とされる教科書	5.3.5.4.4
(1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology	参考
(2) Holland-Frei Cancer Medicine	
(3) Williams Textbook of Endocrinology	
(4) Cecil Medicine	
Peer-reviewed journalに掲載された総説、メタ・アナリシス等	5.3.5.4.5
(1) Bombardieri E et al. Q J Nucl Med Mol Imaging 2010;54(1):3-15.	参考
(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.	
臨床試験等の公表論文	5.3.5.4.6
(1) de Kerviler E et al. Eur J Nucl Med 1994;21(11):1191-7.	参考
(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.	

(page 2 of 2)

2.7.3.1.2 臨床試験のデザイン

2.7.3.1.2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（参考資料）

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する目的で、1994年12月から1995年3月にかけて国内20施設で実施した。試験デザインの概要を表2.7.3-3に示す。

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。

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。

表2.7.3-3 国内第Ⅲ相臨床試験の試験デザインの概要

治験の標題	MP-1727の消化管ホルモン産生腫瘍を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (実施計画書番号：MP-1727-03)
試験期間	1994年12月 ～ 1995年3月
目的	消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象として、MP-1727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する。
試験デザイン	多施設共同オープン
対象疾患	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オーマ及びソマトスタチノーマ）
目標症例数	20～30名 設定根拠：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）の推定が可能な被験者数として20～30名と設定した。
参加施設数	国内20施設

(page 1 of 3)

表2.7.3-3 国内第Ⅲ相臨床試験の試験デザインの概要（続き）

主な選択基準	1. 消化管ホルモン産生腫瘍の患者で、CT、MRI、血管造影等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。ただし、気管支カルチノイドは除く。 2. 年齢：20～65歳である。
主な除外基準	1. 妊婦、妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者。 2. 感染症等の重篤な合併症を有する患者。 3. 肝臓又は腎臓に高度な機能障害を有する患者。 4. 一般状態（Performance Status）がgrade 4（身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就寝を必要としている）の患者。 5. 薬物等に対する重篤な過敏症のある患者。
投与量	74 MBq* 又は 111 MBq（ペンテトレオチドとして最大10 µg）（*最初の4名）
投与方法	静脈内単回
撮像方法	・ プラナー撮像：治験薬投与後4、24及び48時間に全身像（前面及び後面像）を撮像した。本検査前の画像診断で腫瘍が確認された部位及び全身像での陽性部位についてはスポット像（少なくとも前面ないし後面像）を撮像した。 ・ SPECT撮像：全身像で陽性部位が認められた場合及び診断確定のためにSPECT像が必要と判断された場合には、治験薬投与後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。
併用療法	オクトレオチド酢酸塩の投与を受けている場合は、可能であれば、治験薬投与の72時間前より休薬するのが望ましいとした。
有効性 評価項目	症例毎及び部位毎の診断能の評価は、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た。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。施設担当医の再評価結果が読影委員会の評価と一致しなかった場合には、読影委員会は施設担当医から提供された新たな情報を加えて再読影した。最終的な診断能の評価は、症例記録に記載された、読影委員会の評価も踏まえた施設担当医の評価とした。 1. 画質：投与後4、24及び48時間に撮像したプラナー像及びSPECT像の画質を「1. 優良 2. 良 3. 不良」の3段階で判定した。 2. 投与量：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。 3. 撮像時期：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。 4. 症例毎及び部位毎の診断能 (1) 部位毎の診断能：本検査及び本検査前の画像診断の結果を比較し、「真陽性」、「偽陽性」、「偽陰性」、「真陰性」、「未確認陽性」に分類した。 (2) 症例毎の診断能：(1)の結果から、少なくとも1箇所の真陽性部位があった症例を「有効」、偽陰性及び偽陽性のみの症例を「無効」と判定した。偽陰性、偽陽性の部位と未確認陽性の部位のみであった場合は「判定不能」とした。

(page 2 of 3)

表2.7.3-3 国内第Ⅲ相臨床試験の試験デザインの概要（続き）

有効性 評価項目	5. 治療方法の変更・追加：本検査を実施した結果として治療方法の変更又は追加を行った場合は変更内容を記録した（手術の実施又は中止、オクトレオチド酢酸塩の投与開始等）。 6. 有効性の総合評価：本検査の画質、症例毎及び部位毎の診断能、治療方法の変更・追加を総合して、本剤の腫瘍の局在診断における有効性を「1.極めて有効な情報が得られた 2.有効な情報が得られた 3.有効な情報が得られなかった 4.判定不能」の4段階で判定した。
有効性 評価対象	治験薬が投与され、治験実施計画書に適合した集団とした。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、本検査の撮像方法等に関わる逸脱内容を勘案し、症例検討幹事会で決定した。

(page 3 of 3)

2.7.3.1.2.2 国内追加第Ⅲ相臨床試験（評価資料）

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検討する目的で、2000年11月から2002年1月にかけて国内15施設で実施した。試験デザインの概要を表2.7.3-4に示す。

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。

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、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。

他の画像診断との比較に加えて、本検査の有効性及び臨床的有用性を評価する目的で、本検査の結果を本検査後のオクトレオチド負荷試験及び組織診断の結果と比較し、評価した。オクトレオチド負荷試験に関しては、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、本検査の結果との関係性を評価した。摘出病巣の組織診断に関しては、免疫組織化学的染色が陽性であった病巣を消化管ホルモン産生腫瘍であると判定し、本検査の陽性部位と比較した。

有効性の評価は、施設担当医の他に、施設担当医と独立した効果安全性評価委員会（以下、委員会）が盲検化し無作為化された画像を読影し、行った。本試験における有効性の評価は、委員会の判定を最終結果とした。

表2.7.3-4 国内追加第Ⅲ相臨床試験の試験デザインの概要

治験の標題	MP-1727第Ⅲ相追加臨床試験 ソマトスタチン受容体の存在を指標とする消化管ホルモン産生腫瘍の画像診断 (実施計画書番号：MP-1727-04)
試験期間	2000年11月～2002年1月
目的	消化管ホルモン産生腫瘍の疑いのある患者を対象として、MP-1727の腫瘍の診断における有効性、安全性及び有用性（ソマトスタチン受容体の有無と局在診断）を検討する。
試験デザイン	多施設共同オープン
対象疾患	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等）
目標症例数	35名（A群15名、B群20名） 設定根拠：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。B群の目標被験者数は、患者登録時、病巣の位置及び存在が未確定であるため、本検査での病巣の位置及び存在確定率を登録被験者全数に対して50%と推定して算出した。
参加施設数	国内15施設
主な選択基準	1. 被験者は、下記のA群、B群の2群に分けて組み入れる。 A群：内分泌活性があり、且つ直近1箇月以内におけるCT及び他の画像診断（単純X線撮影、US、MRI、血管造影、核医学検査等）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（検査目的：（1）ソマトスタチン受容体の存在診断、（2）新たな病巣の存在・局在診断）。 2. B群：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箇月以内におけるCT及び他の画像診断（単純X線撮影、US、MRI、血管造影、核医学検査等）で腫瘍病巣の存在・局在が確認できないか、あるいは確定できない患者（検査目的：新たな病巣及び未確定病巣の存在・局在診断）。 3. CTを必須とし、他に施設担当医が最も有用と考える画像診断法で、CTと合わせて少なくとも合計2方法が実施されていること。 4. 内分泌活性確認の基準として、血中あるいは尿中ホルモン値が異常値を示していること。 5. 年齢：20～75歳である。

(page 1 of 3)

表 2.7.3-4 国内追加第Ⅲ相臨床試験の試験デザインの概要（続き）

主な除外基準	1. 妊娠又は妊娠している可能性のある患者。 2. 授乳中の患者。 3. 重篤な感染症等の重篤な合併症を有する患者。 4. 一般状態（Performance Status）がgrade 4（身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就寝を必要としている）の患者。 5. 肝臓又は腎臓に高度な機能障害を有する患者。 6. 重篤なアレルギーを有する患者。
投与量	111 MBq（ペンテトレオチドとして最大10 µg）
投与方法	静脈内単回
撮像方法	・ プラナー撮像：治験薬投与後4及び24時間に全身像（前面及び後面像）を撮像した。投与後48時間の撮像はできる限り実施した。本検査前の画像診断で腫瘍を確認した部位及び全身像での陽性部位についてはスポット像（少なくとも前面ないし後面像）を撮像した。 ・ SPECT撮像：全身像で陽性部位が認められた場合及び診断確定のためにSPECT像が必要と判断された場合には、治験薬投与後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。
併用療法	オクトレオチド酢酸塩処方中の被験者は、3日間の休薬後、本検査を実施することとした。
有効性 評価項目	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。 <施設担当医評価> 1. 画像診断 (1) 画質判定：投与後4、24及び48時間の全身像、スポット像及びSPECT像の画質を「1.極めて鮮明 2.鮮明 3.やや鮮明 4.不鮮明 5.判定不能」の5段階で判定した。 (2) 部位毎の診断能 ① 集積の強さ：異常集積の強さをバックグラウンドと比較し「1.極めて明瞭 2.明瞭 3.やや明瞭 4.不明瞭 5.判定不能」の5段階で判定した。 ② 本検査前の画像診断との一致性：本検査の異常集積部位と本検査前の画像診断の病変部位との一致性を判定した。 ③ 陽性、陰性の判定：②の結果に基づき、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。 (3) 症例毎の診断能：部位毎の陽性、陰性の判定結果から、本検査で少なくとも1つの真陽性が認められた症例を「陽性」、真陽性部位が全くなかった症例を「陰性」と判定した。

(page 2 of 3)

表2.7.3-4 国内追加第Ⅲ相臨床試験の試験デザインの概要（続き）

有効性 評価項目	2. 臨床追跡調査 (1) オクトレオチド負荷試験：オクトレオチド酢酸塩投与前後のホルモン値の変動から「陽性」、「陰性」又は「判定不能」に分類した。「陽性」の場合をソマトスタチン受容体ありとした。 (2) 組織診断（免疫組織化学的染色）：採取した組織を染色し、その結果を「陽性」、「陰性」又は「判定不能」に分類した。「陽性」の場合を消化管ホルモン産生腫瘍であるとした。 3. 症例毎の有効性評価 (1) オクトレオチド負荷試験実施症例の有効性評価：本検査で陽性部位があり負荷試験が陽性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」と判定した。 (2) 組織診断実施症例の有効性評価：本検査及び組織診断の結果が共に陽性の部位を「真陽性」、共に陰性の部位を「真陰性」、本検査が陽性で組織診断が陰性の部位を「偽陽性」及びその逆を「偽陰性」とし、少なくとも1つの真陽性があった、又は真陰性のみであった場合を「有効」と判定した。 4. 治療方針の決定への有益な情報提供の有無：本検査の結果が治療方針の決定に有益な情報を提供した場合を「有」と判定し、「有」の場合は、その内容を記録した（手術の適否、手術内容の変更又はオクトレオチド酢酸塩の処方に関する情報等）。 <委員会評価> 1. 画像診断（評価基準は施設担当医と同様） (1) 部位毎の診断能 ① 集積の強さ ② 本検査前の画像診断との一致性 ③ 陽性、陰性の判定 (2) 症例毎の診断能 2. シンチグラフィ情報の有益性：部位毎の陽性、陰性の判定結果から、少なくとも1つのシンチグラフィ陽性部位があるものを真陽性、偽陽性を問わず「有益」、陽性部位がないものを「無益」と判定した。 3. 症例毎の有効性評価（評価基準は施設担当医と同様） (1) オクトレオチド負荷試験実施症例の有効性評価 (2) 組織診断実施症例の有効性評価
有効性 評価対象	治験薬が投与され、治験実施計画書に適合した集団とした。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、効果安全性評価委員会で検討し、その結果を踏まえて治験依頼者が決定した。

(page 3 of 3)

2.7.3.1.2.3 海外第Ⅲ相臨床試験（参考資料）

海外第Ⅲ相臨床試験は、NET患者を対象に、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) を用いたシンチグラフィ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検討する目的で、

19■■年■月から19■■年■月にかけて欧州で15個の単施設試験が実施された。そのうち、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試験の統合結果により有効性を評価した。試験デザインの概要を表2.7.3-5に示す。

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。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。

表2.7.3-5 海外第Ⅲ相臨床試験の試験デザインの概要

試験の標題	A phase 3, open label, study to determine the safety and efficacy of OctreoScan® 111 in the scintigraphic localization of primary and metastatic gastro-entero-pancreatic endocrine (GEP) tumours.	
試験期間	19■■年■月～19■■年■月	
目的	胃腸膵のNETが確定された又は臨床的に強く疑われる患者を対象として、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) を用いたシンチグラフィでの腫瘍の検出及び局在診断における安全性と有効性を検討する。	
試験デザイン	オープン、被験者内比較 (欧州で同一プロトコールにて実施された9つの単施設試験の統合結果)	
対象疾患	神経内分泌腫瘍	
試験番号、 実施施設及び 実施被験者数	91-132. ■■■■■■ (ドイツ)	39名
	91-133. ■■■■■■ (ベルギー)	38名
	91-134. ■■■■■■ (ドイツ)	80名
	91-136. ■■■■■■ (ドイツ)	72名
	91-137. ■■■■■■ (フランス)	23名
	91-148. ■■■■■■ (イギリス)	30名
	91-149. ■■■■■■ (ドイツ)	12名
	91-150. ■■■■■■ (イスラエル)	30名
	91-151. ■■■■■■ (スウェーデン)	41名
		合計365名

(page 1 of 2)

表2.7.3-5 海外第Ⅲ相臨床試験の試験デザインの概要（続き）

主な選択基準	1. 下記の条件の少なくとも1つを満たす患者。 (1) 胃腸膵NETの臨床診断が陽性である。内分泌活性が証明されているが、最新の局在診断法でも腫瘍の場所が明らかではない。 (2) 内分泌活性を示さないが、胃腸膵の内分泌腺を起源とする腫瘍の場所が明らかで、組織学的診断が陽性である。腫瘍の種類は転移を起こすことが知られている。 (3) 内分泌学的に活性な胃腸膵領域の腫瘍の臨床診断が陽性である。内分泌活性が証明されており、腫瘍の種類は転移を起こすことが知られている。 (4) 異所性の胃腸膵ホルモン産生腫瘍（気管支、喉頭、卵巣、縦隔又はリンパ節のカルチノイド）の臨床診断が陽性である。 2. 年齢、性別及び妊娠の有無は問わない。
主な除外基準	1. 確定的な局在診断が得られない（外科的診査又は生検が行われない）可能性が高い患者。 2. 本検査に耐えられないと考えられる患者。 3. 臨床情報が十分でないため、臨床診断を下すことができない患者。
投与量	・ プラナー撮像単独の場合：111 MBq ・ SPECT撮像予定の場合：222 MBq（ペンテトレオチドとして最大20 µg）
投与方法	静脈内単回
撮像方法	治験薬投与後4及び24時間にプラナー像（前面及び後面像、必要に応じて側面像）を撮像した。投与後4時間の画像には、少なくとも最も重要な関心領域を含めた。投与後24時間の画像には、頭頸部から大腿中部領域までの全身を含めた。投与後24時間の画像に基づき、投与後48時間の撮像の必要性を決定した。SPECT像の撮像は、医師の裁量により追加した。
併用療法	オクトレオチド酢酸塩は、可能な限り、治験薬投与3日前より休薬することとした。臨床的に3日間の休薬が不可能な場合は、12時間前より休薬することとした。
有効性評価項目	有効性の評価は全て施設担当医が行った。本検査の画像読影は、本検査前に実施された従来の局在診断結果を盲検化した状態で、治験実施施設の核医学医が行った。 1. 画質：本検査の画質（診断に適する、診断に適さない）を判定した。 2. 症例毎の診断能：本検査の結果を本検査前の従来の局在診断法（CT、US、MRI、血管造影、選択的静脈サンプリング、手術、生検）の結果と比較し、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を「有効」とした。 3. 部位毎の診断能：病巣部位毎に本検査の結果を本検査前の従来の局在診断法の結果と比較し、「真陽性」、「偽陽性」、「偽陰性」、「真陰性」、「未確認陽性」に分類した。 4. 治療方針に及ぼす影響：質問票を配布し、本検査により新たに得られた知見（新規腫瘍の検出、NETであることの確認、ソマトスタチン受容体の有無）及び治療方針の変更（手術の実施又は中止、オクトレオチド療法の開始又は用量変更）について情報を収集した。

(page 2 of 2)

2.7.3.1.2.4 有効性評価項目（症例毎及び部位毎の診断能）

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2.7.3-6に示した。

表2.7.3-6 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、US、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	TN
		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

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験

2.7.3.2.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（参考資料）

..... 添付資料5.3.5.2.1

第Ⅲ相臨床試験には、消化管ホルモン産生腫瘍患者23名が組み入れられ、治験薬が投与された。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。有効性解析対象の疾患の内訳は、カルチノイド10名、ガストリノーマ6名及びインスリノーマ5名であった。

(1) 画質

病巣が検出された14名での画質の評価を表2.7.3-7に示す。プラナー像では、「優良」の比率は投与後4時間が最も高く（36/46件）、投与後24時間でやや低下し、投与後48時間ではさらに低下した。投与後4及び24時間では「不良」の判定は1件もなかったが、投与後48時間では44件中12件に「不良」の判定が認められた。SPECT像も類似の傾向を示した。

表2.7.3-7 画質の評価

画像の種類	画質	撮像時期		
		投与後4時間	投与後24時間	投与後48時間
プラナー像	優良	36	32	20
	良	10	13	12
	不良	0	0	12
	合計	46	45	44
SPECT像	優良	7	8	0
	良	5	7	2
	不良	1	1	1
	合計	13	16	3

(2) 投与量及び撮像時期

病巣が検出された14名（74 MBq群3名、111 MBq群11名）での投与量及び撮像時期の評価を表2.7.3-8に示す。

投与量は、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。

最適と判定された撮像時期は、「投与後4及び24時間」の組み合わせが最も多く（8/14名）、その他は「投与後24時間」が3名で、「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。

表2.7.3-8 投与量及び撮像時期の評価

項目	判定	投与群		
		74 MBq (n = 3)	111 MBq (n = 11)	合計 (n = 14)
投与量	多すぎる	0	0	0
	適量である	3	10	13
	少なすぎる	0	1	1
最適な撮像時期	投与後4及び24時間	2	6	8
	投与後24時間	1	2	3
	投与後4時間	0	1	1
	投与後24及び48時間	0	1	1
	投与後48時間	0	1	1

(3) 症例毎の診断能

症例毎の診断能の評価を表2.7.3-9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2.7.3-9 症例毎の診断能

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2.7.3-10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の各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2.7.3-10 部位毎の診断能

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。

(6) 有効性の総合評価

評価対象21名のうち7名が「極めて有効な情報が得られた」、9名が「有効な情報が得られた」と判定され、これらの合計は全体の76.2%（16/21名）であった。

2.7.3.2.1.2 国内追加第Ⅲ相臨床試験（評価資料）

..... 添付資料5.3.5.2.2

追加第Ⅲ相臨床試験には、消化管ホルモン産生腫瘍の疑いのある患者43名が登録され、40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〕18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〕22名）に治験薬が投与された。そのうち投与後に治験中止となった1名及び対象患者として不適切と判断された4名を除外した35名（A群16名、B群19名）を有効性評価の解析対象とした。有効性解析対象の疾患の内訳は、ガストリノーマ15名、インスリノーマ11名、カルチノイド6名、グルカゴノーマ2名及びソマトスタチノーマ1名であった。なお、グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマは被験者数が少なかったため、疾患別の集計では「その他」としてまとめた。

本試験では、有効性の評価については委員会の判定を最終結果としたため、以下には委員会の評価を示した。ただし、治療方針の決定への有益な情報提供の有無に関する評価は、施設担当医のみが行ったため、その結果を示した。

(1) 症例毎の診断能

症例毎の診断能の評価を表2.7.3-11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2.7.3-1～4に示す。

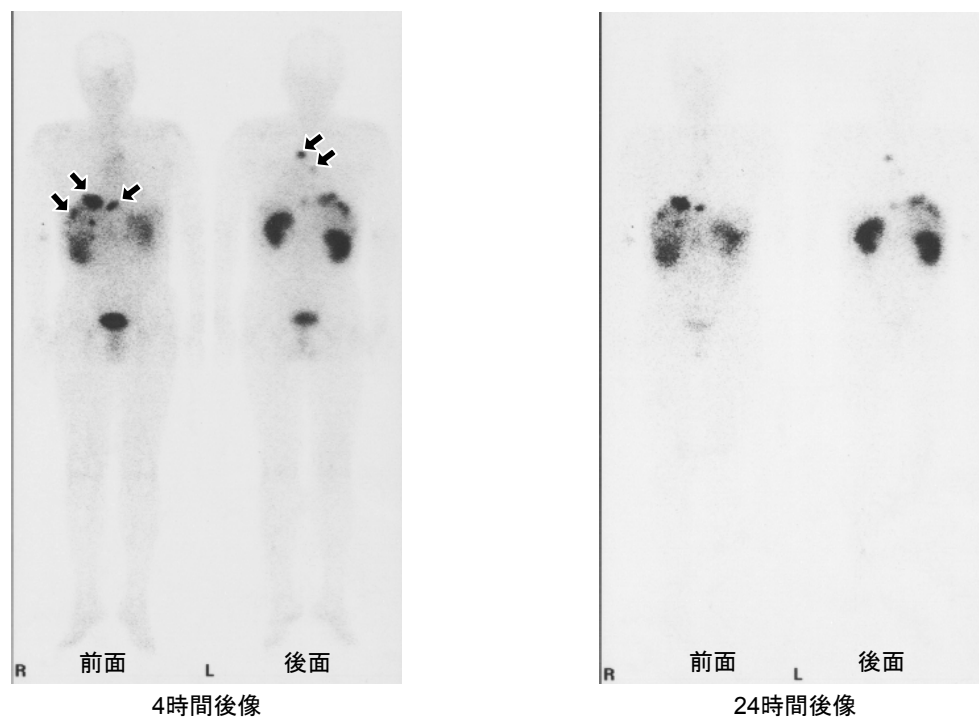


図2.7.3-1 全身プラナー像：症例A-01（ガストリノーマ、58歳、男性）

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。

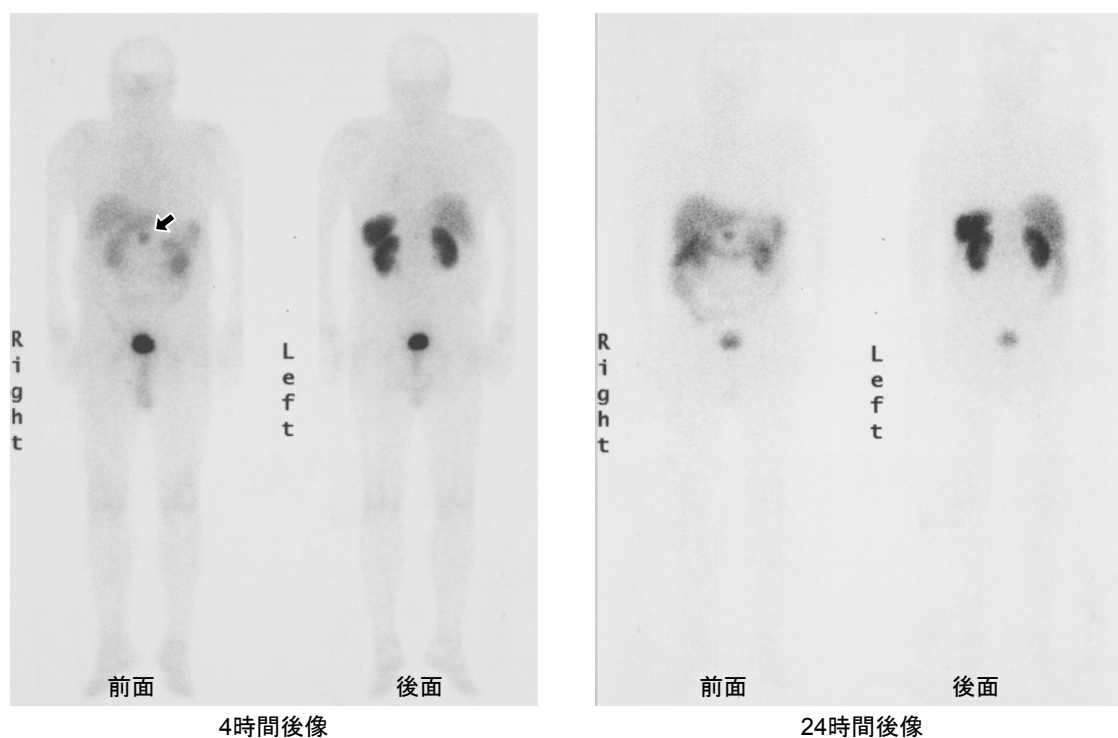


図2.7.3-2 全身プラナー像：症例A-07（グルカゴノーマ、74歳、男性）

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。

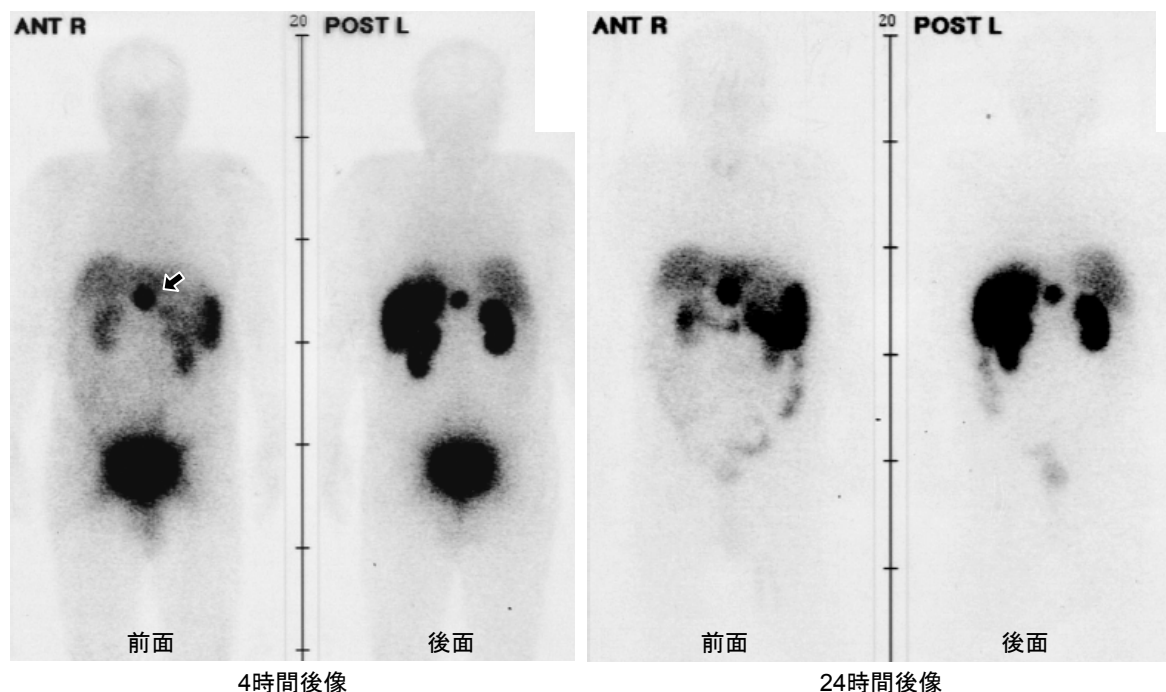


図2.7.3-3 全身プラナー像：症例A-15（ガストリノーマ、46歳、男性）

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。

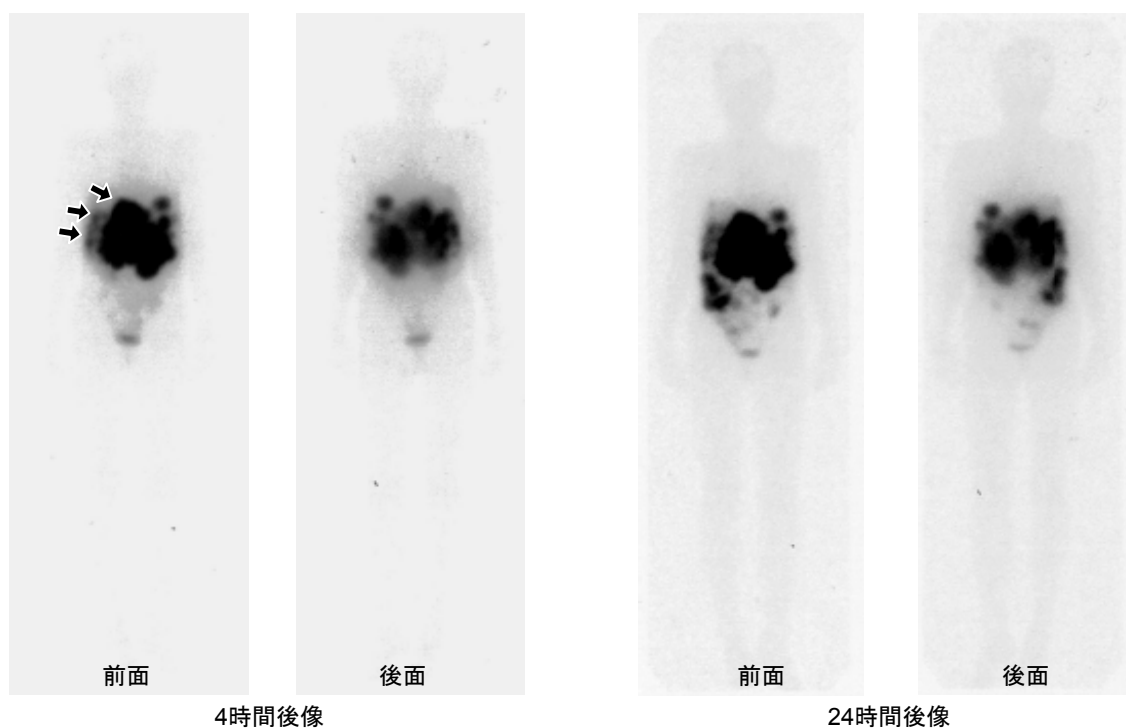


図2.7.3-4 全身プラナー像：症例B-24（カルチノイド、64歳、女性）

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。

表2.7.3-11 症例毎の診断能

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)

(2) 部位毎の診断能

①集積の強さ

集積の強さが「極めて明瞭」、「明瞭」又は「やや明瞭」と判定された部位は、36部位中33部位（91.7%）であり、部位別では、肝臓が5部位中5部位（100%）、膵臓が10部位中9部位（90%）、十二指腸が4部位中3部位（75%）、リンパ節が5部位中4部位（80%）であった。

②本検査前の画像診断との一致性

部位毎の本検査前の画像診断結果との一致性の評価を表2.7.3-12に示す。A群ではガストリノーマ及びその他で一致率が高く、それぞれ100%（7/7部位）及び100%（2/2部位）であった。最も一致率の低いカルチノイドにおいても66.7%（4/6部位）であった。A群全体では83.3%（20/24部位）であった。B群における一致率はガストリノーマで60%（3/5部位）、カルチノイドで33.3%（2/6部位）であり、全体では41.7%（5/12部位）であった。A、B両群を合わせた一致率は69.4%（25/36部位）であった。

表2.7.3-12 部位毎の本検査前画像診断結果との一致性

登録群	疾患名	一致	不一致	判定不能	一致率 (%)
A群	ガストリノーマ	7	0	0	7/7 (100.0)
	インスリノーマ	7	2	0	7/9 (77.8)
	カルチノイド	4	2	0	4/6 (66.7)
	その他	2	0	0	2/2 (100.0)
	計	20	4	0	20/24 (83.3)
B群	ガストリノーマ	3	2	0	3/5 (60.0)
	インスリノーマ	0	1	0	0/1 (0.0)
	カルチノイド	2	4	0	2/6 (33.3)
	その他	0	0	0	0/0 (-)
	計	5	7	0	5/12 (41.7)
合計		25	11	0	25/36 (69.4)

③陽性、陰性の判定

部位毎の陽性、陰性の判定結果を表2.7.3-13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2.7.3-13 部位毎の陽性、陰性の判定

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)

(3) シンチグラフィ情報の有益性

シンチグラフィ情報の有益性の評価を表2.7.3-14に示す。「有益」と判定された被験者の割合は、A群においていずれの疾患でも高く、A群全体では16名中15名（93.8%）と高かった。

一方、B群で「有益」と判定されたのは、ガストリノーマで7名中4名（57.1%）、カルチノイドで4名中2名（50.0%）であったが、B群全体では19名中6名（31.6%）であった。A、B両群を合わせると、「有益」と判定されたのは35名中21名（60.0%）であった。

表2.7.3-14 シンチグラフィ情報の有益性

登録群	疾患名	有益	無益	判定不能	有益の比率 (%)
A群	ガストリノーマ	7	0	1	7/8 (87.5)
	インスリノーマ	4	0	0	4/4 (100.0)
	カルチノイド	2	0	0	2/2 (100.0)
	その他	2	0	0	2/2 (100.0)
	計	15	0	1	15/16 (93.8)
B群	ガストリノーマ	4	0	3	4/7 (57.1)
	インスリノーマ	0	1	6	0/7 (0.0)
	カルチノイド	2	1	1	2/4 (50.0)
	その他	0	0	1	0/1 (0.0)
	計	6	2	11	6/19 (31.6)
合計		21	2	12	21/35 (60.0)

(4) 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実施症例での有効性評価を表2.7.3-15に示す。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、いずれも負荷試験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2.7.3-15 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)

(5) 免疫組織化学的診断実施症例での有効性

免疫組織化学的診断実施症例での有効性評価を表2.7.3-16に示す。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2.7.3-16 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)

(6) 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)。

2.7.3.2.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験 (参考資料)

..... 添付資料5.3.5.3.1

海外第Ⅲ相臨床試験には、NETが証明された又は臨床的に疑われた患者365名が組み入れられ、治験薬が投与された。画質の評価は、画質に関するコメントが記録されていた298名を対象とした。診断能の評価は、NETではないと判定された40名及び従来の局在診断法で腫瘍が検出されず、本検査で新たに検出された病変の追跡情報も得られなかった16名を除く309名を対象とした。治療方針に及ぼす影響の評価は、質問票が回収された206名を対象とした。

(1) 画質

治験薬の標識率別の画質の評価を表2.7.3-17に示す。評価対象298名中295名 (99.0%) で、画質は「診断に適する」と判定された。「診断に適さない」と判定された3名中2名は、標識率が97%以上の治験薬が投与されていた。診断に適した画像が広範囲の標識率に渡って得られ

たことから、「診断に適さない」と判定された理由は標識率によるものではないと考えられた。

表2.7.3-17 画質の評価

標識率 (%)	画質の評価			合計
	診断に適する	診断に適さない	評価の記載なし	
< 90	8	1	1	10
90～96.9	72	0	7	79
≥ 97	213	2	58	273
未測定	2	0	1	3
合計	295	3	67	365

(2) 症例毎の診断能

症例毎の診断能の評価を表2.7.3-18に示す。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2.7.3-18 症例毎の診断能

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。

(3) 部位毎の診断能

部位毎の診断能の評価を表2.7.3-19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2.7.3-19 部位毎の診断能

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
未確証のNET	1	1	0	18	19/20 (95.0)	0
合計	363	3	104	38	401/508 (78.9)	70

(4) 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。

2.7.3.2.2 個人輸入の使用実態（参考資料）

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2020年1月以降の出荷数は2020年1月時点で1施設に対し1セットである。個人輸入の使用実態調査の結果を以下に示す。

2.7.3.2.2.1 個人輸入使用実態調査

..... 添付資料5.3.5.4.1

個人輸入による使用実態を調査する目的で、表2.7.3-20に示した項目について、調査票に基づく使用実態調査を実施した。調査対象は、2011年1月から2014年7月までの期間に、OctreoScan[®] 2セット以上の輸入実績があった3施設 [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]）での投与患者とした。

表2.7.3-20 OctreoScan[®]個人輸入使用実態調査の調査項目

分類	調査項目
患者背景	投与時年齢、性別、疾患名、病理組織学的分類、検査目的
投与・撮像	投与日、投与量、撮像時期、撮像方法
有効性	画像所見に関する情報（病変描出の有無）、治療方針への影響
安全性*	副作用の有無、事象名

* 安全性の調査結果は「2.7.4 臨床的安全性」に示した。

(1) 回収調査票数

2011年1月から2014年7月までの調査対象3施設への出荷数は [REDACTED] セットであった。このうち、38セット [REDACTED] %) 33名分の調査票を回収した。

(2) 患者背景

患者背景の集計結果を表2.7.3-21に示す。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。

表2.7.3-21 個人輸入使用実態調査対象の患者背景

項目		患者数 n = 33	
性別	男性	11	(33.3)
	女性	22	(66.7)
年齢	20～29歳	1	(3.0)
	30～39歳	2	(6.1)
	40～49歳	7	(21.2)
	50～59歳	4	(12.1)
	60～69歳	11	(33.3)
	70～79歳	8	(24.2)
疾患名	膵NET	機能性	4 (12.1)
		非機能性	9 (27.3)
	消化管NET	前腸	4 (12.1)
		中腸	2 (6.1)
		後腸	1 (3.0)
	肺NET	小細胞癌	2 (6.1)
		大細胞神経内分泌癌	1 (3.0)
	その他	異所性ACTH産生腫瘍／ACTH依存性クッシング症候群	4 (12.1)
		胸腺カルチノイド	2 (6.1)
		腎カルチノイド	1 (3.0)
		原発不明NET肝転移	1 (3.0)
		異形性髄膜腫肺転移	1 (3.0)
		脳腫瘍（原発不明小細胞癌）	1 (3.0)
グレード (病理分類)	G1	5	(15.2)
	G2	17	(51.5)
	G3/NEC	4	(12.1)
	不明	7	(21.2)
検査目的	局在診断	7	(21.2)
	転移検索	8	(24.2)
	転移検索、ソマトスタチン受容体の発現確認	1	(3.0)
	ソマトスタチン受容体の発現確認	15	(45.5)
	原発巣検索	2	(6.1)

(%)

(3) 投与量

投与量の集計結果を表2.7.3-22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2.7.3-22 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。

(4) 撮像時期及び撮像方法

撮像時期及び撮像方法の集計結果をそれぞれ表2.7.3-23及び表2.7.3-24に示す。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、殆どの患者でプランナー像及び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。

表2.7.3-23 個人輸入使用実態調査結果：撮像時期

撮像時期	患者数 n = 33
投与後0.5～1、約4～6及び24時間	11 (33.3)
投与後4～6及び24時間	16 (48.5)
投与後4～6、24及び48時間	6 (18.2)

(%)

表2.7.3-24 個人輸入使用実態調査結果：撮像方法

	撮像時期			患者数 n = 33
	投与後4～6時間	投与後24時間	投与後48時間	
撮像方法	プランナー及びSPECT	プランナー及びSPECT	プランナー及びSPECT	6 (18.2)
	プランナー及びSPECT	プランナー及びSPECT	—	21 (63.6)
	プランナー及びSPECT	プランナーのみ	—	1 (3.0)
	プランナーのみ	SPECTのみ	—	1 (3.0)
	SPECTのみ	SPECTのみ	—	4 (12.1)

(%)

(5) 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2.7.3-25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2.7.3-25 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)

(%)

2.7.3.2.2.2 個人輸入症例に関する公表論文

..... 添付資料5.3.5.4.2

個人輸入の使用実態について、米国National Center for Biotechnology Informationの医学論文データベースであるPubMed及び医学中央雑誌刊行会の国内医学論文データベースである医中誌を検索し、20██年██月██日までの公表論文を調査した。その結果、論文23報より延べ48名に関する情報が得られ、最も古い個人輸入の報告は1996年であった。

表2.7.3-26に示したように、主な疾患は膵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（¹¹¹In）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。公表論文の検索条件及び各論文の詳細は「2.7.6.7 個人輸入症例に関する公表論文」に示した。

表2.7.3-26 公表論文で報告されていた個人輸入症例の疾患内訳

疾患名	患者数
膵NET	6
インスリノーマ	3
ガストリノーマ	1
VIPオーマ	1
消化管NET	6
肺NET	2
胸腺NET	3
腎臓NET	1
原発不明NET	1
異所性ACTH産生腫瘍／異所性ACTH症候群	21
気管支カルチノイド	9
膵島細胞癌	2
肺腺癌	2
原発不明	8
下垂体腺腫	1
腫瘍性骨軟化症	2
合計	48

2.7.3.2.3 有効性を支持する資料（参考資料）

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィは、海外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に掲載された総説において、NETの局在診断や病期診断のための重要な画像診断法として位置づけられている。また、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィの有効性を示す臨床試験論文が多数公表されている。

2.7.3.2.3.1 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、以下に示す米国及び欧州の主要な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)

- 放射線学会又は核医学会
- 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放射性核種標識ペプチド治療 (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。

2.7.3.2.3.2 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> | <ul style="list-style-type: none"> • DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology • Holland-Frei Cancer Medicine |
| <u>内分泌学</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Williams Textbook of Endocrinology |
| <u>内科学</u> | <ul style="list-style-type: none"> • 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。

2.7.3.2.3.3 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

医学論文データベースPubMedで、octreoscan、pentetreotide、indium and octreotide、octreotide scintigraphy又はsomatostatin receptor scintigraphyをキーワードとして検索し、2010年以降に発行された英語且つ「Review」に分類されていた論文は66報あった（検索日：2010年11月10日）。この中から、NETのインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィについて記載しており、雑誌のインパクトファクターや記載内容を勘案して特に重要と思われた8報を採用した（表2.7.3-27）。

これらの総説論文では、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。

各総説の概要は「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。

表2.7.3-27 総説論文の検索条件

データベース		PubMed
検索日		20 年 月 日
検索期間		2010年～
検索条件	キーワード	① octreoscan ② pentetreotide ③ indium and octreotide ④ "octreotide scintigraphy" ⑤ "somatostatin receptor scintigraphy"
	言語	英語
	Publication type	Review
該当論文数		66報
論文の採用基準		・ NETのインジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィについて記載されている。 ・ インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の用法・用量が記載されている。 ・ インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の用法・用量は記載されていないが、雑誌のインパクトファクターや記載内容を勘案し、重要な論文であると思われる。
採用した公表論文		8報 (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.

2.7.3.2.3.4 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について、医学論文データベースPubMedをoctreoscan、pentetreotide、indium and octreotide、octreotide scintigraphy又はsomatostatin receptor scintigraphyをキーワードに検索し、表2.7.3-28の検索条件を満たした公表論文24報を基に評価した。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21報の結果を表2.7.3-29に、免疫組織化学的診断との比較により評価した3報の結果を表2.7.3-30に示した。各臨床試験論文の詳細な内容は「2.7.6.8.4 臨床試験等の公表論文」に示した。

表2.7.3-28 臨床試験等の公表論文の検索条件

データベース		PubMed	
検索日		20 年 月 日	
検索期間		設定なし	
検索条件	キーワード	① octreoscan ② pentetreotide ③ indium and octreotide ④ "octreotide scintigraphy" ⑤ "somatostatin receptor scintigraphy"	
	言語	英語	
追加キーワード		“clinical trial” [Filter] OR “cohort studies” [Mesh]	
該当論文数		395報	
論文の採用基準		①既存の局在診断法との比較による診断能の評価 ・NETを対象としている。 ・インジウムペンテトレオチド (¹¹¹ In) シンチグラフィの診断能を既存の局在診断法との比較で評価しており、患者単位及び／又は病巣単位の感度を評価できる。 ・解析対象例数が、前向き試験は30例以上、後向き試験は60例以上である。	②免疫組織化学的診断との比較による診断能の評価 ・NETを対象としている。 ・インジウムペンテトレオチド (¹¹¹ In) シンチグラフィの診断能を免疫組織化学的診断との比較で評価しており、患者単位及び／又は病巣単位の正診率を評価できる。
採用した公表論文		21報	3報

表2.7.3-29 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	実施時期 実施国 (施設数)	デザイン	対象疾患 (例数)	主な選択基準	年齢 (歳)	用量 (MBq)	撮像 時期 (時間)	SPECT	確定診断の定義	感度・特異度 (患者=患者単位、病巣=病巣単位)
(1) de Kerviler 1994	1991-1993 フランス (1)	前向き	ゾリンジャー・エリッソン症候群 (ZES) (48)	組織学的に、又は臨床、生物学的及び分泌所見によりZESと診断されている。	平均50	120 (91-137)	4, 24, 48 又は 4, 24, 必要に応じて30	実施	画像診断	[患者] 感度: 81% (39/48) [病巣] 感度: 83% (50/60)
(2) Jamar 1995	— ベルギー (1)	前向き	胃腸膵NET (38)	組織学的及び/又は異常ホルモン値により、胃腸膵NETと診断されている、又は強く疑われる。	平均53	207 ± 40	4, 24, 必要に応じて 48	実施	患者単位=画像診断 病巣単位=組織学的診断	[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	1994-1995 アメリカ (1)	前向き	ZES (80)	血清ガストリン測定等でZESと診断されている。	平均52 (17-72)	222	4, 24	実施	患者単位=手術、肝生検、及び/又は画像診断等 病巣単位=手術	[患者] 感度: 70% (56/80) [病巣] 感度: 83% (24/29)
(4) Krenning 1996	1991-1993 ヨーロッパ (15)	前向き	胃腸膵NET (350)	組織学的又は生化学的に胃腸膵NETと診断されている。	—	—	—	実施 (一部)	画像診断、及び/又は生検、手術	[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ノーマ 88% (7/8) グルココノーマ 100% (5/5) ソマトスタチノーマ 0% (0/2)

— : 記載なし

(page 1 of 6)

表2.7.3-29 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	実施時期 実施国 (施設数)	デザイン	対象疾患 (例数)	主な選択基準	年齢 (歳)	用量 (MBq)	撮像 時期 (時間)	SPECT	確定診断の定義	感度・特異度 (患者=患者単位、病巣=病巣単位)
(5) Cadiot 1997	1991-1996 フランス (1)	後向き	ZES (85)	病歴、及び生化学的基準又は解剖学的所見によりZESと診断されている。	平均 散発性49.4, MEN1合併43.7, 肝転移42.1	135	4, 24, 30-48	実施	経過観察での組織学的診断、画像診断	[患者] 感度: 73% (62/85) [病巣] 感度: 83% (19/23)
(6) Kisker 1997	1991-1996 ドイツ (1)	前向き	胃腸膵NET (55)	臨床症状より胃腸膵NETと新規に診断され、未治療である。	27-72	122-244	4, 21-24	実施	手術、又は細針生検及び細胞診	[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	1992-1995 フランス (1)	前向き	胃腸膵NET (160)	組織学的及び/又は生化学的に確定診断されている。	平均52	135	4, 24, 30-48	実施 (一部)	画像診断、手術	[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	1994- アメリカ (1)	前向き	ガストリノーマ (37)	血清ガストリン測定等でZESと診断されている。	平均51 (35-71)	222	4, 24	実施	手術	[患者] 感度: 78% (29/37) [病巣] 感度: 67% (47/70)

—：記載なし

(page 2 of 6)

表2.7.3-29 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	実施時期 実施国 (施設数)	デザイン	対象疾患 (例数)	主な選択基準	年齢 (歳)	用量 (MBq)	撮像 時期 (時間)	SPECT	確定診断の定義	感度・特異度 (患者=患者単位、病巣=病巣単位)
(9) Chiti 1998	— イタリア (1)	—	胃腸膵NET (131)	病理学的に、又は機器検査 及び経過観察により胃腸 膵NETと診断されている。	中央値54 (16-83)	150-220	24, 48, 必要に 応じて 72	実施	病理学的診断、 画像診断、手術 等	[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	1994-1997 アメリカ (1)	前向 き	ZES (146, 延 べ480)	血清ガストリン測定等でZES と診断されている。	平均53 (18-79)	222	4, 24	実施	組織学的診断、 画像診断、経過 観察、手術	[患者] 感度: 71% (258/364) 特異度: 86% (100/116)
(11) Raderer 2000	1993-1998 オーストリア (1)	—	カルチノイド (194)	カルチノイド腫瘍が組織学的に 確認されている、又は臨床 所見及び生化学検査によ り疑われる。	中央値63 (43-79)	120-150	0.5, 3-6, 18-24, 48, 72	実施	CT、又は組織学 的診断及び経 過観察時CT	[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)

—：記載なし

(page 3 of 6)

表2.7.3-29 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	実施時期 実施国 (施設数)	デザイン	対象疾患 (例数)	主な選択基準	年齢 (歳)	用量 (MBq)	撮像 時期 (時間)	SPECT	確定診断の定義	感度・特異度 (患者=患者単位、病巣=病巣単位)
(12) Zimmer 2000	1990-1997 ドイツ (1)	前向き	前腸NET (40)	前腸NETと診断されている。	平均49 (8-82)	100-200	4, 24, 必要に 応じて 48	実施	組織学的診断	[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)
(13) Briganti 2001	1996-1999 イタリア (1)	－	膵NET (19)、 非NET (19)	生化学的検査及び画像診断により膵NETが疑われる。	平均52 (22-77)	111-220	4, 24	実施	病理診断、又は 画像診断、臨床 所見及び経過 観察	[患者] 感度: 94% (18/19) ガストリノーマ 100% (10/10) インスリノーマ 83% (5/6) グルコノーマ 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	－ フランス (3)	前向き	NET (43)	生化学的又は組織学的に NETと診断されている。	平均56 (24-78)	148 ± 17	4, 24, 30-48	実施 (一部)	画像診断、又は 手術及び組織 学的診断	[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	－ イタリア (1)	前向き	NET (63)	組織学的にNETと診断されている。	18-76	200-220	4-6, 24	実施	手術及び/又は 画像診断	[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)

－：記載なし

(page 4 of 6)

表2.7.3-29 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	実施時期 実施国 (施設数)	デザイン	対象疾患 (例数)	主な選択基準	年齢 (歳)	用量 (MBq)	撮像 時期 (時間)	SPECT	確定診断の定義	感度・特異度 (患者=患者単位、病巣=病巣単位)
(16) Panzuto 2003	— イタリア (1)	前向き	胃腸膵NET (60)	開腹手術が予定されている胃腸膵NETである。	中央値48 (18-73)	—	24, 48	実施	組織学的診断 及び免疫組織 化学的診断	[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) Dimitroulo poulos 2004	1997-2003 ギリシャ (1)	前向き	腹部ガチノイド [*] (31)	組織学的/細胞学的に腹部ガチノイド [*] と診断されている、又は臨床/生化学所見からガチノイド [*] が強く疑われる。	27-73	111	24, 必要に 応じて 48	—	組織学的/細胞 学的診断、手術、画像診断等	[患者] 感度: 71.0% (22/31)
(18) Dromain 2005	2000-2002 フランス (1)	前向き	胃腸膵NET肝 転移 (40)	組織学的に高分化型胃腸膵NETと診断され、生検で肝転移が確認されている。	平均57 (15-90)	170-220	4, 24, 必要に 応じて 48	実施	患者単位=生検 又は手術 病巣単位=画像 診断	[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	2000-2004 イギリス (1)	後向き	NET (149)	組織学的又は生化学的にNETと診断されており、腫瘍が少なくとも1つ確認されている。	23-87	220	24	実施	病理学的診断、 生化学的診断、 画像診断、手術	[患者] 感度: 79% (118/149) ガチノイド [*] 79% (91/115) その他NET 79% (27/34)

—：記載なし

(page 5 of 6)

表2.7.3-29 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	実施時期 実施国 (施設数)	デザイン	対象疾患 (例数)	主な選択基準	年齢 (歳)	用量 (MBq)	撮像 時期 (時間)	SPECT	確定診断の定義	感度・特異度 (患者=患者単位、病巣=病巣単位)
(20) Perri 2008	2005-2006 イタリア (1)	前向き	NET (43)、非 NET (38)	NETと診断されている、又はその疑いがある。	平均55.9 (20-81)	222	6, 24	実施	手術、病理組織学的診断、臨床所見及び画像診断を含む経過観察	[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	— オランダ (1)	後向き	NET (88)	組織学的に高分化型カルチノイドと診断されている。	平均 60 (21-80)	200-220	24	実施	臨床情報、画像所見及び経過観察	[患者] 感度: 78% (57/73) 特異度: 93% (14/15)

—：記載なし

(page 6 of 6)

表2.7.3-30 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	実施時期 実施国 (施設数)	デザイン	対象疾患 (例数)	主な選択基準	年齢 (歳)	用量 (MBq)	撮像 時期 (時間)	SPECT	確定診断の定義	正診率（一致率） (患者=患者単位)
(22) Volante 2007	1998-2006 イタリア (3)	後向き	NET (107)	病理組織学的にNETと診断されている。	—	135	4, 24	実施	ソマトスタチン受容体の免疫組織化学的診断	[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	1994-2002 フランス (1)	後向き	高分化型NET (98)	病理組織学的に高分化型NETと診断されている。	本検査陰性群平均 57, 陽性群 56	185	4, 24	実施	ソマトスタチン受容体の免疫組織化学的診断	[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	1997-2007 イタリア (1)	後向き	胃腸膵NET (30)	病理組織学的に胃腸膵NETと診断されている。	中央値60	185	4, 24	実施	ソマトスタチン受容体の免疫組織化学的診断	[患者] SSTR 2: 73% (22/30) SSTR 5: 57% (16/28) SSTR 2 and/or 5: 73% (22/30)

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験の人口統計学的特性を表2.7.3-31に示す。また、海外第Ⅲ相臨床試験の人口統計学的特性を表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。

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィは、「2.7.3.2.3 有効性を支持する資料」に示したように、膵、消化管、肺、気管支等の種々のNETの局在診断や病期診断に使用されている。また、国内の個人輸入によるシンチグラフィでも同様に、種々のNETで実施されていた。

臨床試験及び有効性を支持する資料でインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の有効性が示された対象は、個人輸入の使用実態調査結果を踏まえ、市販後に予想される集団と差異はないと考えられる。

表2.7.3-31 国内第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験の人口統計学的特性

		(有効性解析対象集団)	
		第Ⅲ相臨床試験	追加第Ⅲ相臨床試験
項目	被験者数	n = 21	n = 35
性別	男	10 (47.6)	21 (60.0)
	女	11 (52.4)	14 (40.0)
年齢 (歳)	< 65	16 (76.2)	29 (82.9)
	≥ 65	5 (23.8)	6 (17.1)
	Mean [SD]	52.8 [13.9]	53.3 [11.7]
	Median	51.0	55.0
	Min, Max	23, 74	28, 74
身長 (cm)	Mean [SD]	159.9 [11.4]	160.8 [10.2]
	Median	159.0	162.0
	Min, Max	145, 184	139, 179
体重 (kg)	Mean [SD]	55.2 [14.0]	60.2 [14.2]
	Median	53.5	56.7
	Min, Max	37, 85	30, 103
BMI (kg/m ²)	< 18.5	6 (28.6)	4 (11.4)
	18.5～25	12 (57.1)	22 (62.9)
	≥ 25	3 (14.3)	9 (25.7)
	Mean [SD]	21.35 [3.90]	23.03 [3.78]
	Median	20.70	22.80
	Min, Max	16.0, 31.3	15.6, 32.0
入院・外来	入院	15 (71.4)	28 (80.0)
	外来	6 (28.6)	7 (20.0)
合併症	無し	13 (61.9)	10 (28.6)
	有り	8 (38.1)	25 (71.4)
併用薬	無し	8 (38.1)	5 (14.3)
	有り	13 (61.9)	30 (85.7)
オクトレオチド	無し	16 (76.2)	28 (80.0)
酢酸塩の処方歴	有り	5 (23.8)	7 (20.0)
疾患名	カルチノイド	10 (47.6)	6 (17.1)
	ガストリノーマ	6 (28.6)	15 (42.9)
	インスリノーマ	5 (23.8)	11 (31.4)
	グルカゴノーマ	0	2 (5.7)
	ソマトスタチノーマ	0	1 (2.9)

出典：併合解析・再解析報告書 表9及び表10（添付資料5.3.5.3.2）

(%)

表2.7.3-32 海外第Ⅲ相臨床試験の人口統計学的特性

(解析対象集団)		
項目	被験者数	海外第Ⅲ相臨床試験 n = 365
性別	男	174 (47.7)
	女	191 (52.3)
年齢 (歳)	< 18	6 (1.6)
	18～60	223 (61.1)
	> 60	136 (37.3)
	Mean [SD]	54.0 [14.9]
	Min, Max	1.8, 86
オクトレオチド 酢酸塩の処方歴	無し	254 (69.6)
	有り	102 (27.9)
	不明	9 (2.5)
疾患名	カルチノイド	132 (36.2)
	ガストリノーマ	26 (7.1)
	インスリノーマ	12 (3.3)
	インスリノーマ及び下垂体腺腫	1 (0.3)
	グルカゴノーマ	6 (1.6)
	VIPオーマ	4 (1.1)
	モチリノーマ	1 (0.3)
	肺小細胞癌	2 (0.5)
	甲状腺髄様癌	19 (5.2)
	甲状腺髄様癌及び褐色細胞腫	2 (0.5)
	褐色細胞腫	5 (1.4)
	傍神経節腫	3 (0.8)
	神経芽腫	1 (0.3)
	下垂体腺腫	34 (9.3)
	下垂体腺腫及び未分類のNET	2 (0.5)
	下垂体腺腫及び髄膜腫	1 (0.3)
	未分類のNET	47 (12.9)
	未確証のNET	27 (7.4)
	非NET	40 (11.0)

(%)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 患者単位の感度（既存の画像診断法との一致性）

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相臨床試験は、いずれも既存の診断法との比較で、NET患者を対象にインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の診断能を評価した。しかしながら、試験毎に被験者の選択基準や診断能の定義が若干異なる（表2.7.3-6）。そこで、既存の画像診断法等で腫瘍の局在が確認された被験者（第Ⅲ相臨床試験19名、追加第Ⅲ相臨床試験22名及び海外第Ⅲ相臨床試験272名）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、比較した。表2.7.3-33に示すように、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、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2.7.3-29）とも明らかな差は認められなかった。

表2.7.3-33 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）

2.7.3.3.2.2 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) シンチグラフィが被験者の治療方針の決定に与えた影響を評価した結果を表2.7.3-34にまとめた。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名）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。

表2.7.3-34 治療方針の決定への影響

試験	本検査が治療方針の決定に影響を与えた被験者割合	内容
国内第Ⅲ相臨床試験	28.6% (6/21)	手術の実施又は実施考慮：2名 肝動注療法の実施考慮：1名 オクトレオチドの投与開始又は使用考慮：3名
国内追加第Ⅲ相臨床試験	48.6% (17/35)	治療方針の決定について有益な情報が得られた：16名 オクトレオチド処方について有益な情報が得られた：7名 その他、有益な情報が得られた：13名（重複あり）
海外第Ⅲ相臨床試験	31.1% (64/206)	手術の実施又は計画：13名 手術中止：3名 ソマトスタチンアナログ療法の開始：35名 オクトレオチドの用量変更：15名（重複あり）

臨床試験等の公表論文においても、表2.7.3-35に示すように、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。

表2.7.3-35 臨床試験等の公表論文で報告されている治療方針の決定への影響

海外臨床試験 公表論文	本検査が治療方針の決定 に影響を与えた患者割合	内容
Jamar 1995 (論文2)	53% (20/38)	オクトレオチド治療、手術の決定に影響あり
Krenning 1996 (論文4)	40% (94/235)	手術方針の決定、オクトレオチド治療に影響あり 手術実施決定21名、手術中止8名、オクトレオチド治療開始47 名、オクトレオチド投与量変更18名
Cadiot 1997 (論文5)	32% (27/85)	治療方針に影響あり
Lebtahi 1997 (論文7)	25% (40/160)	外科手術の方針変更あり 予想外の肝転移発見7名、対側葉の肝転移発見で手術中止2名、 肝外転移発見31名
Chiti 1998 (論文9)	28% (37/131) 21% (28/131)	新たな病変検出による確定診断 治療計画の変更（手術中止、ソマトスタチンアナログ治療開始）
Briganti 2001 (論文13)	52% (20/38)	治療方針の変更 手術の適否判断14名、オクトレオチド治療開始5名、オクトレオ チド増量2名、オクトレオチド治療中止3名（重複あり）

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。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 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2.7.3-36に示す。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 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。

表2.7.3-36 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）

臨床試験等の公表論文についても、同様に、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及び病巣単位の感度をそれぞれ表2.7.3-37及び表2.7.3-38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た。

表2.7.3-37 臨床試験等の公表論文において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感度

海外臨床試験 公表論文	組織診断法	疾患名	本検査	CT	MRI	従来の 画像診断法
Kisker 1997 (論文6)	外科的診査、又は細針生検及び細胞診	カルチノイド 原発巣	32% (7/22)	50% (11/22)		
		カルチノイド 転移巣	89% (17/19)	95% (18/19)		
		ガストリノーマ 原発巣	53% (9/17)	41% (7/17)		
		ガストリノーマ 転移巣	100% (9/9)	67% (6/9)		
Alexander 1998 (論文8)	外科的診査	ZES	78% (29/37)	51% (18/37)	57% (21/37)	73%* ¹ (27/37)
Briganti 2001 (論文13)	病理診断	膵NET	94% (18/19)			21% (4/19)
Panzuto 2003 (論文16)	組織学的診断、免疫組織化学的診断	胃腸膵NET 原発巣	77% (36/47)	94% (44/47)		
		リンパ節転移	48% (14/29)	69% (20/29)		
		肝転移	67% (24/36)	94% (34/36)		
Dromain 2005 (論文18)	生検又は手術	胃腸膵NET 肝転移	82.5% (33/40)	97.5% (39/40)	97.5% (39/40)	

*US、CT、MRI、血管造影を併せた結果

表2.7.3-38 臨床試験等の公表論文において組織診断により診断が確定された症例における病巣単位の感度

公表論文	組織診断法	疾患名	患者数	本検査	CT	MRI	従来の 画像診断法
Jamar 1995 (論文2)	組織学的診断	胃腸膵NET	21名	93% (25/27)			67% ^{*1} (18/27)
Gibril 1996 (論文3)	外科的診査	ZES	15名	83% (24/29)			52% ^{*2} (15/29)
Alexander 1998 (論文8)	外科的診査	ZES	35名	67% (47/70)	29% (20/70)	31% (22/70)	43% ^{*2} (30/70)
Zimmer 2000 (論文12)	組織学的診断	インスリノーマ	13名	12% (2/17)	29% (5/17)	13% (2/16)	
		ガストリノーマ	11名	87% (13/15)	27% (4/15)	27% (4/15)	
		非機能性NET	16名	48% (10/21)	38% (8/21)	25% (5/20)	

*1 単純X線、造影CT、US、MRI、血管造影、膵臓超音波内視鏡等を併せた結果

*2 US、CT、MRI、血管造影を併せた結果

2.7.3.3.2 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

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 (¹¹¹In) 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；判定不能の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2.7.3-15）。

臨床試験等の公表論文（論文22、23、24）では、ソマトスタチン受容体の免疫組織化学的診断と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 (¹¹¹In) の親和性が最も高い2型との一致性（正診率）が最も高く、いずれの論文も70%以上であった（表2.7.3-30）。

2.7.3.3.3 疾患別の有効性（既存の画像診断法との一致性）

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、疾患別の患者単位及び病巣単位の感度をそれぞれ表2.7.3-39及び表2.7.3-40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。インスリノーマでの感度は、臨床試験等の公表論文（表2.7.3-29）の報告と同様に低い傾向にあった。病巣単位の感度は、患者単位の感度と同様の値を示した。

表2.7.3-39 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）

表2.7.3-40 疾患別の病巣単位の感度

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	82.8% (24/29)	85.7% (6/7)	79.7% (185/232)
ガストリノーマ	100.0% (10/10)	100.0% (10/10)	95.0% (38/40)
インスリノーマ	62.5% (5/8)	77.8% (7/9)	35.7% (5/14)
グルカゴノーマ	—	100.0% (2/2)	72.7% (8/11)
VIPオーマ	—	—	85.7% (6/7)
モチリノーマ	—	—	100.0% (3/3)
合計	83.0% (39/47)	89.3% (25/28)	79.8% (245/307)

病巣単位の感度(%)=真陽性部位数 / (真陽性部位数+偽陰性部位数)×100

2.7.3.3.3.4 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2.7.3-41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数は少なく、患者単位の感度は、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。

国内第Ⅲ相臨床試験の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においては、3名で新たに10病変が検出され、そのうち追跡調査が行われた2名の3病変は画像診断で病変の存在が確認された。

表2.7.3-41 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（B-24）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）

2.7.3.3.3.5 インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）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あり、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（¹¹¹In）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、海外学会（SNMMI、EANM及びENETS）の画像診断ガイドラインは、インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）投与前はオクトレオチド酢酸塩による治療を一時的に中止するのが望ましいと記載している。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の影響を考慮し、オクトレオチド酢酸塩の休薬期間を「可能な場合、インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）投与72時間前より」と設定した。

オクトレオチド酢酸塩がインジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）の診断能に及ぼす影響を評価するために、海外第Ⅲ相臨床試験で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88名について、インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）の有効率を算出した（表2.7.3-42）。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（¹¹¹In）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2.7.3-42 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)

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。

2.7.3.4.1 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2.7.3-43）。

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2.7.3-33）。疾患間で認められた感度の差（表2.7.3-39）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2.7.3-29）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）（表2.7.3-22）であった。

以上より、インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）の推奨投与量は、国内外の臨床試験の結果に加え、個人輸入の使用実態調査結果、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2.7.3-43 海外の推奨投与量及び撮像時期

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

2.7.3.4.2 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2.7.3-43）。個人輸入の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（表2.7.3-23）。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。しかしながら、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、プラ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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は画像診断用の単回投与製剤のため、効果の持続及び耐薬性については検討していない。

2.7.3.6 付録

付表2.7.3-1 臨床的有効性試験の要約

付表2.7.3-2 有効性試験の結果

付表2.7.3-1 臨床的有効性試験の要約

試験名 [実施計画書No.]	施設数 実施国	実施期間 試験の状況 総投与数/目標	試験 目的	試験デザイン	対象疾患 (主な選択基準)	被験薬 投与量 投与方法	登録例数/ 有効性評価対象	男性/女性 平均年齢 (範囲)	主たるエンドポイント	添付資料番号 資料区分
第Ⅲ相臨床試験 [MP-1727-03]	20施設 日本	1994.12～1995.3 完了 23/20～30	有効性 安全性 有用性	多施設共同 オープン 対照なし	消化管ホルモン産生腫瘍 (事前の画像診断で腫瘍の局在部位が確認されている)	インジウムペンテトレオチド (¹¹¹ In) 74 MBq又は111 MBq 静脈内単回	23/21	10/11 52.8 (23～74)	・投与量 ・撮像時期 ・症例毎の診断能 ・部位毎の診断能 ・治療方針の変更、追加	5.3.5.2.1 参考
追加第Ⅲ相臨床試験 [MP-1727-04]	15施設 日本	2000.11～2002.1 完了 40/35	有効性 安全性 有用性	多施設共同 オープン 対照なし	消化管ホルモン産生腫瘍 (内分泌活性があり、事前の画像診断で腫瘍の局在部位が確認されている、又は確認/確定できず疾患が疑われる)	インジウムペンテトレオチド (¹¹¹ In) 111 MBq 静脈内単回	43/35	21/14 53.3 (28～74)	・症例毎の診断能 ・部位毎の診断能 ・オクトレオチド負荷試験実施症例での有効性 ・免疫組織化学的診断実施症例での有効性 ・治療方針の決定への有益な情報提供の有無	5.3.5.2.2 評価
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]	9施設 欧州	19■■■～19■■■ 完了 365/ー	有効性 安全性	オープン 被験者内比較 対照なし	神経内分泌腫瘍 (確定された又は強く疑われる)	インジウムペンテトレオチド (¹¹¹ In) 111 MBq又は222 MBq 静脈内単回	365/診断能=309, 治療方針=206	174/191 54.0 (1.8～86)	・症例毎の診断能 ・部位毎の診断能 ・治療方針に及ぼす影響	5.3.5.3.1 参考

* 同一プロトコールで実施された9つの単施設試験の統合結果

付表2.7.3-2 有効性試験の結果

試験名 [実施計画書No.]	対象疾患	投与量	主な有効性評価の結果										添付資料番号 資料区分
国内第Ⅲ相臨床試験 [MP-1727-03]	消化管ホルモン産生腫瘍	74 MBq 又は 111 MBq	症例毎の診断能					部位毎の診断能					5.3.5.2.1 参考
			疾患名	有効	無効	判定不能	有効率(%)	疾患名	TP	FP	FN	TN	TP+TNの比率(%)
			カルチノイド	8*	2	0	8/10 (80.0)	カルチノイド	24	0	5	1	25/30 (83.3)
			ガストリノーマ	6*	0	0	6/6 (100.0)	ガストリノーマ	10	0	0	1	11/11 (100.0)
			インスリノーマ	2	3	0	2/5 (40.0)	インスリノーマ	5	1	3	0	5/9 (55.6)
			合計	16	5	0	16/21 (76.2)	合計	39	1	8	2	41/50 (82.0)
			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。 (*TN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。)					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。					
			無効：本検査の結果がFN又はFPの部位のみの場合。					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。					
			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。					FN：本検査前の画像診断が陽性、本検査が陰性の場合。					
								TN：本検査前の画像診断、本検査とも陰性の場合。					

(page 1 of 3)

付表2.7.3-2 有効性試験の結果（続き）

試験名 [実施計画書No.]	対象疾患	投与量	主な有効性評価の結果										添付資料番号 資料区分	
国内追加 第Ⅲ相臨床試験 [MP-1727-04]	消化管ホルモン産生腫瘍	111 MBq	症例毎の診断能					部位毎の診断能					5.3.5.2.2 評価	
			疾患名	陽性	陰性	判定不能	陽性率(%)	疾患名	TP	FP	FN	TN		TP+TNの比率(%)
			カルチノイド	4	1	1	4/6 (66.7)	カルチノイド	6	5	1	0		6/12 (50.0)
			ガストリノーマ	10	1	4	10/15 (66.7)	ガストリノーマ	10	2	0	0		10/12 (83.3)
			インスリノーマ	4	1	6	4/11 (36.4)	インスリノーマ	7	1	2	0		7/10 (70.0)
			その他	2	0	1	2/3 (66.7)	その他	2	0	0	0		2/2 (100.0)
			合計	20	3	12	20/35 (57.1)	合計	25	8	3	0		25/36 (69.4)
			その他：グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマ					その他：グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマ						
			陽性：本検査で少なくとも1つのTP部位が検出された場合。					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、画像追跡調査で病巣が確認できた場合。						
			陰性：本検査でTP部位が全くなかった場合。					FP：本検査前の画像診断が陰性、本検査が陽性で、画像追跡調査で病巣の存在が確認できなかった場合。						
			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。					FN：本検査前の画像診断が陽性、本検査が陰性の場合。 TN：本検査前の画像診断、本検査とも陰性の場合。						

(page 2 of 3)

付表2.7.3-2 有効性試験の結果（続き）

試験名 [実施計画書No.]	対象疾患	投与量	主な有効性評価の結果										添付資料番号 資料区分						
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]	神経内分泌腫瘍	111 MBq 又は 222 MBq	症例毎の診断能					部位毎の診断能					5.3.5.3.1 参考						
			疾患名	有効	無効	有効率(%)		疾患名	TP	FP	FN	TN		TP+TNの比率(%)					
			カルチノイド	117	15	117/132 (88.6)		カルチノイド	185	0	47	5		190/237 (80.2)					
			ガストリノーマ	25	0	25/25 (100.0)		ガストリノーマ	38	0	2	2		40/42 (95.2)					
			インスリノーマ	5	7	5/12 (41.7)		インスリノーマ	4	1	8	0		4/13 (30.8)					
			グルカゴノーマ	6	0	6/6 (100.0)		インスリノーマと下垂体腺腫	1	0	2	0		1/3 (33.3)					
			VIPオーマ	4	0	4/4 (100.0)		グルカゴノーマ	8	0	3	0		8/11 (72.7)					
			モチリノーマ	1	0	1/1 (100.0)		VIPオーマ	6	0	1	0		6/7 (85.7)					
			その他	110	25	110/135 (81.5)		モチリノーマ	3	0	0	1		4/4 (100.0)					
			合計	267	42	267/309 (86.4)		その他	118	2	41	30		148/191 (77.5)					
			その他：下垂体腺腫、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫等					合計						363	3	104	38	401/508 (78.9)	
			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。											その他：下垂体腺腫、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫等					
			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。											TP：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証が得られた場合。					
														FP：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：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：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。					

* 同一プロトコールで実施された9つの単施設試験の統合結果

(page 3 of 3)

オクトレオスキャン静注用セット

CTD第2部

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

富士フイルムRIファーマ株式会社

(空白ページ)

2.7.4 目次

略号一覧.....	5
専門用語一覧.....	5
化合物一覧.....	6
2.7.4 臨床的安全性.....	7
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	7
2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象試験.....	7
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法.....	8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	12
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	14
2.7.4.2 有害事象.....	17
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	17
2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象.....	17
2.7.4.2.1.2 死亡.....	21
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	21
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....	21
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	21
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	22
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	22
2.7.4.3.1 健康成人対象試験（国内第Ⅰ相臨床試験）.....	22
2.7.4.3.2 国内第Ⅲ相臨床試験（第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験）.....	22
2.7.4.3.3 海外第Ⅲ相臨床試験.....	22
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	23
2.7.4.4.1 健康成人対象試験（国内第Ⅰ相臨床試験）.....	23
2.7.4.4.2 国内第Ⅲ相臨床試験（第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験）.....	23
2.7.4.4.3 海外第Ⅲ相臨床試験.....	23
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	23
2.7.4.5.1 内因性要因.....	23
2.7.4.5.2 外因性要因.....	24
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....	24
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....	24
2.7.4.5.5 過量投与.....	24
2.7.4.5.6 薬物乱用.....	25
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....	25
2.7.4.5.8 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.....	25

2.7.4.6 市販後データ	25
2.7.4.6.1 国内の個人輸入使用による安全性情報	25
2.7.4.6.2 海外の市販後の安全性報告	27
2.7.4.7 付録.....	31
2.7.4.8 参考文献.....	31

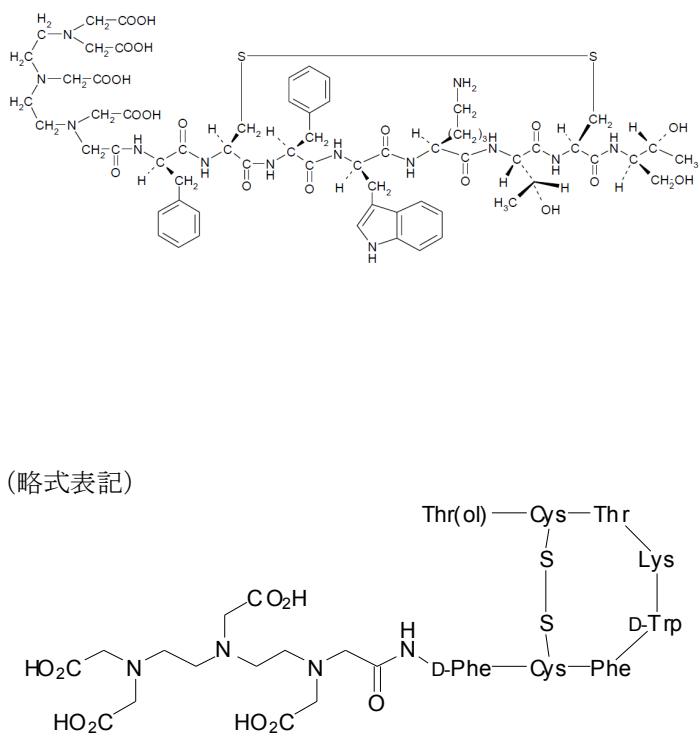
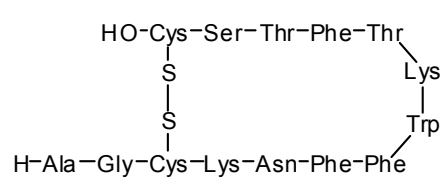
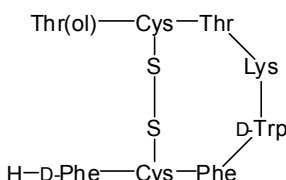
略号一覧

略号	省略していない表現	
	英語	日本語
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
BMI	body mass index	体格指数
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH国際医薬用語集日本語版
NEC	neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
PT	preferred term	基本語
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
VIP	vasoactive intestinal polypeptide	血管作動性腸管ペプチド

専門用語一覧

専門用語	説明
Bq	放射能の単位（ベクレル）。 1秒間に1個の原子核が崩壊して放射線を放つ放射能が1ベクレル。

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

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価の対象試験

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）及び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）、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相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験）並びに神経内分泌腫瘍（NET）患者を対象とした欧州での海外第Ⅲ相臨床試験により評価した。これらの臨床試験のうち、国内追加第Ⅲ相臨床試験を評価資料とし、内分泌試験、薬物体内動態試験、国内第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験を参考資料とした。なお、海外第Ⅲ相臨床試験については、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）の安全性評価は、参考データとして2.7.6.6項に示した。

また、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は海外では既に承認されており、OctreoScan[®] の商品名にて1994年より販売されていることから、臨床試験に加え、個人輸入の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。

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表2.7.4-1に示す。

表2.7.4-1 安全性評価に用いた臨床試験

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
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	ベンテトロチド [®] 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 被ばく線量	オープン	健康成人 4名	インジウムベンテトロチド [®] (¹¹¹ In) 111 MBq 静脈内単回	5.3.3.1.2 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	インジウムベンテトロチド [®] (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	インジウムベンテトロチド [®] (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*	欧州	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	インジウムベンテトロチド [®] (¹¹¹ In) 111 MBq又は222 MBq 静脈内単回	5.3.5.3.1 参考
[91-132]*	ドイツ	1993.12～1994.12		39名		5.3.5.2.3
[91-133]*	ベルギー	1993.12～1994.12		38名		5.3.5.2.4
[91-134]*	ドイツ	1993.12～1994.12		80名		5.3.5.2.5
[91-136]*	ドイツ	1993.12～1994.12		72名		5.3.5.2.6
[91-137]*	フランス	1993.12～1994.12		23名		5.3.5.2.7
[91-148]*	イギリス	1993.12～1994.12		30名		5.3.5.2.8
[91-149]*	ドイツ	1993.12～1994.12		12名		5.3.5.2.9
[91-150]*	イスラエル	1993.12～1994.12		30名		5.3.5.2.10
[91-151]*	スウェーデン	1993.12～1994.12		41名		5.3.5.2.11
[91-139]	スイス	1993.12～1994.12		20名		5.3.4.2.1
[91-140]	フランス	1993.12～1994.12		14名		5.3.5.2.12
[91-142]	イギリス	1993.12～1994.12		32名		5.3.5.2.13
[91-146]	ドイツ	1993.12～1994.12		18名		5.3.5.2.14
[91-166]	オランダ	1993.12～1994.12		20名		5.3.5.2.15
[91-170]	スウェーデン	1993.12～1994.12		30名		5.3.5.2.16

* 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試験の統合結果を安全性評価に用いた。統合しなかった6試験の安全性評価は、参考データとして2.7.6.6項に示した。

2.7.4.1.1.2 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2.7.4-2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。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り扱いを表2.7.4-3に示す。また、安全性の評価方法及び有害事象

の取り扱いを変更した解析結果は「併合解析・再解析報告書」（添付資料5.3.5.3.2）に、各国内試験の総括報告書に記載された安全性の成績は2.7.6項に示す。なお、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。

表2.7.4-2 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

表2.7.4-3 国内試験における安全性の評価方法及び有害事象取り扱い変更点一覧

試験名	項目	総括報告書	CTD	備考
内分泌試験 (第Ⅰ相臨床試験)	有害事象の取り扱い	臨床検査値の異常変動は <u>含めない</u>	臨床検査値の異常変動を <u>含める</u>	
	臨床検査値の異常変動の因果関係の区分	明らかに関連あり おそらく関連あり 関連の可能性あり <u>多分関連なし</u> 関連不明	明らかに関連あり おそらく関連あり 関連の可能性あり <u>関連なし</u> 関連不明	治験当時「関連なし」が存在せず、「多分関連なし」が「関連なし」として使用されていた。したがって、「多分関連なし」は「治験薬との関連性なし」と判断した。
	因果関係が否定できない有害事象の定義	(定義なし)	表2.7.4-2参照	
	安全性解析対象症例数	<u>6</u> 名	<u>7</u> 名	治験薬投与例全例採用。
薬物体内動態試験 (第Ⅰ相臨床試験)	有害事象の取り扱い	臨床検査値の異常変動は <u>含めない</u>	臨床検査値の異常変動を <u>含める</u>	
	臨床検査値の異常変動の因果関係の区分	明らかに関連あり おそらく関連あり 関連の可能性あり <u>多分関連なし</u> 関連不明	明らかに関連あり おそらく関連あり 関連の可能性あり <u>関連なし</u> 関連不明	治験当時「関連なし」が存在せず、「多分関連なし」が「関連なし」として使用されていた。したがって、「多分関連なし」は「治験薬との関連性なし」と判断した。
	因果関係が否定できない有害事象の定義	(定義なし)	表2.7.4-2参照	
	重症度	<u>自覚症状のみ判定</u>	<u>全ての有害事象を判定</u>	
第Ⅲ相臨床試験	有害事象の取り扱い	臨床検査値の異常変動は <u>含めない</u>	臨床検査値の異常変動を <u>含める</u>	
	因果関係の区分	あり 疑われる <u>ないらしい</u> <u>なし</u> 不明	あり 疑われる <u>否定できない</u> <u>なし</u> 不明	治験当時「なし」及び「ないらしい」が「治験薬との因果関係が否定できる場合」とされていたため、「ないらしい」は「治験薬との関連性なし」と判断した。ただし、症例No. 17の「頭痛」を除く。
	因果関係が否定できない有害事象の定義	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	有害事象のうち、治験薬との因果関係が「あり」、「疑われる」、「 <u>否定できない</u> 」及び「不明」と判定されたもの	
	重症度	<u>自覚症状のみ判定</u>	<u>全ての有害事象を判定</u>	
	有害事象の因果関係判定	症例No. 17「頭痛」：因果関係「 <u>ないらしい</u> 」	因果関係「 <u>否定できない</u> 」	治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断。
追加第Ⅲ相臨床試験	有害事象の定義	臨床検査値の異常変動は <u>含めない</u>	臨床検査値の異常変動を <u>含める</u>	
	重症度	<u>自覚症状のみ判定</u>	<u>全ての有害事象を判定</u>	
	安全性解析対象症例数	<u>35</u> 名	<u>40</u> 名	治験薬投与例全例採用。

(2) 安全性評価項目の観察期間・測定時期

自覚症状・有害事象の観察、臨床検査の測定及びバイタルサインの測定は、それぞれ表

2.7.4-4～表2.7.4-6に示す期間又は時期に行った。

表2.7.4-4 自他覚症状・有害事象の観察期間

試験名	投与前	投与 ↓	投与後					
			30分	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間
内分泌試験（第Ⅰ相）	○		○		○	○	○	○
薬物体内動態試験（第Ⅰ相）	○		○		○	○	○	○
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			←──					

表2.7.4-5 臨床検査の測定時期

試験名	投与前	投与 ↓	投与後					
			30分	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間
内分泌試験（第Ⅰ相）	○				○*			○
薬物体内動態試験（第Ⅰ相）	○							○
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	○							○

* 血液検査のみ実施

表2.7.4-6 バイタルサインの測定時期

試験名	投与前	投与 ↓	投与後					
			30分	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間
内分泌試験 (第Ⅰ相)	○		○	○	○	○		○
薬物体内動態試験 (第Ⅰ相)	○		○	○	○	○		○
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	○ ^{*1}	○ ^{*2}	○					

^{*}1 投与前15分及び10分に測定

*2 投与後5分に測定

(3) 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。

(4) 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。

(5) 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（添付資料5.3.5.3.2）。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

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2.7.4-7）。

表2.7.4-7 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

(1) 内分泌試験（被験薬：ペンテトレオチド）

内分泌試験では、健康成人7名に対し、非標識のペンテトレオチド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名（ペンテトレオチド5 μg のみ5名）に静脈内投与した（表2.7.4-8）。

表2.7.4-8 内分泌試験（第 I 相臨床試験）における曝露状況

被験者No.	ペンテトレオチド投与量		
	1stステップ	2ndステップ	3rdステップ
1	5 μg	10 μg	プラセボ
2	5 μg	10 μg	プラセボ
3*	5 μg	—	—
4	5 μg	プラセボ	20 μg
5	プラセボ	10 μg	20 μg
6	プラセボ	10 μg	20 μg
7	5 μg	プラセボ	20 μg

* 1stステップ終了（5 μg 投与）後に中止

プラセボ：生理食塩液

(2) 薬物体内動態試験（被験薬：インジウムペンテトレオチド (^{111}In)）

薬物体内動態試験では、健康成人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。実投与量の平均値は、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) として113 MBq、ペンテトレオチドとして12.3 μg であった（表2.7.4-9）。

表2.7.4-9 薬物体内動態試験（第 I 相臨床試験）における曝露状況

		全体
		n = 4
インジウムペンテトレオチド (^{111}In)	Mean (SD)	113 (7.2)
実投与量 (MBq)	Min, Max	106, 121
ペンテトレオチド	Mean (SD)	12.3 (1.0)
実投与量 (μg)	Min, Max	10.5, 13.0

(3) 国内第Ⅲ相臨床試験（被験薬：インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ））

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テトレオチド（ ^{111}In ）74 MBq（ペンテトレオチドとして7 μg ）を、以降19名には111 MBq（ペンテトレオチドとして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であった（表2.7.4-10）。

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テトレオチド（ ^{111}In ）111 MBq（ペンテトレオチドとして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であった（表2.7.4-11）。

第Ⅲ相臨床試験及び追加第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2.7.4-12）。

表2.7.4-10 第Ⅲ相臨床試験における曝露状況

		安全性解析対象集団		
		投与量群		
		74 MBq 群	111 MBq 群	全体
		n=4	n=19	n=23
実投与量 (MBq)	Mean (SD)	82.3 (13.4)	120.1 (14.2)	113.5 (20.1)
	Median	80.9	119.2	116.0
	Min, Max	68, 100	91, 156	68, 156

出典：併合解析・再解析報告書 表1（添付資料5.3.5.3.2）

表2.7.4-11 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		
		症例群 ^{*1}		
		A群	B群	全体
		n=18	n=22	n=40
実投与量 (MBq)	Mean (SD)	117.0 (14.6)	111.4 (16.4)	113.9 (15.7)
	Median	113.8	109.5	113.3
	Min, Max	96, 154	81, 145	81, 154

^{*1} A群：内分泌活性があり、既存の画像診断法で腫瘍病巣が確認されている。

B群：内分泌活性はあるが、既存の画像診断法で腫瘍病巣を確認できない。

出典：併合解析・再解析報告書 表2（添付資料5.3.5.3.2）

表2.7.4-12 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		全体 n=63
被験者数		第Ⅲ相試験 n=23	追加第Ⅲ相試験 n=40	
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（添付資料5.3.5.3.2）

(4) 海外第Ⅲ相臨床試験（被験薬：インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ））

海外第Ⅲ相臨床試験では、NET患者365名にインジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）111 MBq又は222 MBqを静脈内に単回投与した（表2.7.4-13）。プラナー撮像単独の場合には111 MBq、SPECT撮像予定の場合には222 MBqの投与を計画し、111 MBqを投与する場合には1セット（ペンテトレオチドとして10 µg）を、222 MBqを投与する場合には2セット（ペンテトレオチドとして20 µg）を使用した。実投与量の平均値は、1セット使用時は111.6 MBq、2セット使用時は201.6 MBqであった。

表2.7.4-13 海外第Ⅲ相臨床試験における曝露状況

		安全性解析対象集団		
		使用セット数		全体 n = 364*
被験者数		1セット n = 114	2セット n = 250	
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。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

内分泌試験及び薬物体内動態試験の被験者の人口統計学的特性を表2.7.4-14に、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被験者の人口統計学的特性を表2.7.4-15に、海外第Ⅲ相臨床試験の被験者の人口統計学的特性を表2.7.4-16に示す。

内分泌試験及び薬物体内動態試験は健康成人男性を対象とした試験であり、被験者の年齢が患者を対象とした国内及び海外の第Ⅲ相臨床試験に比べて若かった点を除き、特記すべき事項は見られなかった。

国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併せた被験者数は63名で、男女比は概ね1：1であり、平均年齢は52.9歳であった。オクトレオチド酢酸塩の処方歴は63名中15名（23.8%）に見られた。性別、年齢及びオクトレオチド酢酸塩の処方歴に関し、第Ⅲ相臨床試験及び追加

第Ⅲ相臨床試験を併合した被験者の人口統計学的特性は、海外第Ⅲ相臨床試験の被験者のそれと類似していた。疾患の内訳は、国内の第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験はインスリノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド、グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマの5疾患のみであったのに対し、海外第Ⅲ相臨床試験は胃腸膵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）が全体の約40%を占めていた。

表2.7.4-14 内分泌試験及び薬物体内動態試験（国内第Ⅰ相臨床試験）の健康被験者の人口統計学的特性

		臨床試験名					安全性解析対象集団
		内分泌試験				薬物体内動態試験	
		プラセボ 群	5 µg群	10 µg群	20 µg群	全体	全体
		n = 6	n = 5	n = 4	n = 4	n = 7	n = 4
性別	男	6 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)
年齢	< 65	6 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)
	≥ 65	0	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	29.2 (4.4)	28.2 (3.1)	29.0 (5.0)	30.3 (5.1)	29.0 (4.1)	20.3 (0.5)
	Median	27.5	28.0	27.5	29.5	28.0	20.0
	Min, Max	25, 36	25, 33	25, 36	26, 36	25, 36	20, 21
身長 (cm)	Mean (SD)	170.5 (7.4)	168.6 (7.5)	172.0 (8.3)	171.0 (5.5)	170.3 (6.8)	174.3 (4.8)
	Median	173.0	169.0	174.5	173.0	172.0	173.0
	Min, Max	160, 179	160, 179	160, 179	163, 175	160, 179	170, 181
体重 (kg)	Mean (SD)	66.7 (6.4)	64.0 (7.6)	68.3 (7.1)	66.0 (5.0)	65.3 (6.9)	63.8 (7.5)
	Median	66.0	60.0	68.5	66.0	65.0	65.0
	Min, Max	60, 76	57, 76	60, 76	60, 72	57, 76	55, 70
BMI (kg/m ²)	< 18.5	0	0	0	0	0	2 (50.0)
	18.5-25	6 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	7 (100.0)	2 (50.0)
	≥ 25	0	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	22.88 (0.98)	22.46 (1.46)	23.03 (1.23)	22.55 (1.06)	22.47 (1.41)	21.10 (3.30)
	Median	23.00	22.60	23.55	22.60	22.60	21.00
	Min, Max	21.2, 23.8	20.0, 23.7	21.2, 23.8	21.2, 23.8	20.0, 23.8	18.2, 24.2

(%)

出典：併合解析・再解析報告書 表4及び表5（添付資料5.3.5.3.2）

表2.7.4-15 国内第Ⅲ相臨床試験（第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験）の被験者の人口統計学的特性

		臨床試験名			安全性解析対象集団
		被験者数	第Ⅲ相試験 n=23	追加第Ⅲ相試験 n=40	全体 n=63
性別	男		10 (43.5)	23 (57.5)	33 (52.4)
	女		13 (56.5)	17 (42.5)	30 (47.6)
年齢	<65		18 (78.3)	33 (82.5)	51 (81.0)
	≥65		5 (21.7)	7 (17.5)	12 (19.0)
	Mean(SD)		51.9 (13.7)	53.5 (11.3)	52.9 (12.2)
	Median		51.0	54.5	51.0
	Min, Max		23, 74	28, 74	23, 74
身長 (cm)	Mean(SD)		158.9 (12.0)	160.3 (10.8)	159.8 (11.2)
	Median		159.0	161.3	160.2
	Min, Max		136, 184	139, 179	136, 184
体重 (kg)	Mean(SD)		55.2 (13.8)	59.3 (13.6)	57.8 (13.7)
	Median		53.5	56.1	55.5
	Min, Max		37, 85	30, 103	30, 103
BMI (kg/m ²)	<18.5		6 (26.1)	4 (10.0)	10 (15.9)
	18.5-25		13 (56.5)	26 (65.0)	39 (61.9)
	≥25		4 (17.4)	10 (25.0)	14 (22.2)
	Mean(SD)		21.67 (3.88)	22.91 (3.66)	22.45 (3.76)
	Median		21.60	22.60	22.10
	Min, Max		16.0, 31.3	15.6, 32.0	15.6, 32.0
入院・外来	入院		16 (69.6)	33 (82.5)	49 (77.8)
	外来		7 (30.4)	7 (17.5)	14 (22.2)
合併症	無し		14 (60.9)	12 (30.0)	26 (41.3)
	有り		9 (39.1)	28 (70.0)	37 (58.7)
併用薬	無し		8 (34.8)	5 (12.5)	13 (20.6)
	有り		15 (65.2)	35 (87.5)	50 (79.4)
オクトレオチド酢酸塩 の処方歴	無し		16 (69.6)	32 (80.0)	48 (76.2)
	有り		7 (30.4)	8 (20.0)	15 (23.8)
対象疾患	インスリノーマ		5 (21.7)	12 (30.0)	17 (27.0)
	ガストリノーマ		7 (30.4)	19 (47.5)	26 (41.3)
	カルチノイド		11 (47.8)	6 (15.0)	17 (27.0)
	グルカゴノーマ		0	2 (5.0)	2 (3.2)
	ソマトスタチノーマ		0	1 (2.5)	1 (1.6)

(%)

出典：併合解析・再解析報告書 表8（添付資料5.3.5.3.2）

表2.7.4-16 海外第Ⅲ相臨床試験の被験者の人口統計学的特性

		安全性解析対象集団
背景因子		全体 n = 365
性別	男	174 (47.7)
	女	191 (52.3)
年齢	平均値 ± SD	54.0 ± 14.9
	範囲	1.8～86
オクトレオチド酢酸塩の治療歴	なし	254 (69.6)
	あり	102 (27.9)
	不明	9 (2.5)
対象疾患	カルチノイド	132 (36.2)
	ガストリノーマ	26 (7.1)
	インスリノーマ	12 (3.3)
	インスリノーマと下垂体腺腫 ^{*1}	1 (0.3)
	グルカゴノーマ	6 (1.6)
	VIPオーマ	4 (1.1)
	モチリノーマ	1 (0.3)
	甲状腺髄様癌	19 (5.2)
	甲状腺髄様癌と褐色細胞腫 ^{*1}	2 (0.5)
	髄膜腫と下垂体腺腫 ^{*1}	1 (0.3)
	神経芽腫	1 (0.3)
	傍神経節腫	3 (0.8)
	褐色細胞腫	5 (1.4)
	下垂体腺腫	34 (9.3)
	肺小細胞癌	2 (0.5)
	未分類 ^{*2} のNET	47 (12.9)
	未分類のNETと下垂体腺腫 ^{*1}	2 (0.5)
	未確証 ^{*3} のNET	27 (7.4)
	非NET	40 (11.0)

(%)

^{*1} 2種類の腫瘍を併発

^{*2} 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。

^{*3} 未確証：NETの証拠を有していたが、従来 of 局在診断法で腫瘍は検出されなかった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

(1) 健康成人

① 内分泌試験（被験薬：ペンテトレオチド）

内分泌試験では、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。

② 薬物体内動態試験（被験薬：インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ））

薬物体内動態試験では、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、追加第Ⅲ相臨床試験及び両試験を併合した有害事象の発現数を表2.7.4-17に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現数を表2.7.4-18に示す。また、重症度別の有害事象の発現数を付表2.7.4-1（軽度）及び付表2.7.4-2（中等度）に、実投与量別の有害事象の発現数を付表2.7.4-3に、実投与量別の因果関係が否定できない有害事象の発現数を付表2.7.4-4に示す。

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。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%）に認められ、内訳は熱感4.3%（1/23名）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4.3%（1/23名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加4.3%（1/23名）、頭痛4.3%（1/23名）及びほてり4.3%（1/23名）であり、いずれも重症度は軽度であった。

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。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、発現率はいずれも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%）に認められ、内訳は潮紅5.0%（2/40名）及びほてり2.5%（1/40名）であり、いずれも重症度は軽度であった。

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、有害事象は63名中26名（41.3%）に認められ、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63名中7名（11.1%）に認められたが、発現率5%以上のものはなかった。

第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した実投与量別の有害事象は、90 MBq未満投与の60.0%（3/5名）、90 MBq以上130 MBq未満投与の37.5%（18/48名）及び130 MBq以上投与の50.0%（5/10名）に認められた。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、90 MBq未満投与の0%（0/5名）、90 MBq以上130 MBq未満投与の10.4%（5/48名）及び130 MBq以上投与の20.0%（2/10名）に認められた。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。

表2.7.4-17 第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験における有害事象発現数

器官別大分類 (SOC) ^{*1} 基本語 (PT)	臨床試験					
	第Ⅲ相試験		追加第Ⅲ相試験		全体	
	n=23		n=40		n=63	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全ての有害事象	11 (47.8)	17	15 (37.5)	36	26 (41.3)	53
心臓障害	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
不整脈	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
胃腸障害	0	0	5 (12.5)	7	5 (7.9)	7
腹痛	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
上腹部痛	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
消化不良	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
悪心	0	0	2 (5.0)	2	2 (3.2)	2
嘔吐	0	0	2 (5.0)	2	2 (3.2)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.3)	1	2 (5.0)	2	3 (4.8)	3
不快感	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
熱感	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
発熱	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
臨床検査	8 (34.8)	14	6 (15.0)	20	14 (22.2)	34
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	1	2 (5.0)	2	3 (4.8)	3
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	2 (5.0)	2	3 (4.8)	3
血中ビリルビン増加	0	0	2 (5.0)	2	2 (3.2)	2
血中カルシウム減少	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
血中クロール減少	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
血中コレステロール減少	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
血中コレステロール増加	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
血中クレアチニン増加	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
血中ナトリウム減少	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
血中尿酸減少	0	0	2 (5.0)	2	2 (3.2)	2
血中尿酸増加	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
好酸球数増加	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
尿中ブドウ糖陽性	2 (8.7)	2	1 (2.5)	1	3 (4.8)	3
ヘマトクリット減少	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
ヘモグロビン減少	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
総蛋白減少	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
赤血球数減少	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2
白血球数増加	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
尿中蛋白陽性	3 (13.0)	3	1 (2.5)	1	4 (6.3)	4
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
神経系障害	1 (4.3)	1	2 (5.0)	2	3 (4.8)	3
浮動性めまい	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
頭痛	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2
血管障害	1 (4.3)	1	4 (10.0)	4	5 (7.9)	5
潮紅	0	0	2 (5.0)	2	2 (3.2)	2
末梢冷感	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
ほてり	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2

^{*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14（添付資料5.3.5.3.2）

表2.7.4-18 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

安全性解析対象集団

器官別大分類（SOC） ^{*1} 基本語（PT）	臨床試験				全体 n=63	
	第Ⅲ相試験 n=23		追加第Ⅲ相試験 n=40			
	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（添付資料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（表2.7.4-19）。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。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2.7.4-19 海外第Ⅲ相臨床試験における有害事象発現数

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	10 (2.7)	16
胃腸障害	3 (0.8)	3
悪心	3 (0.8)	3
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (0.5)	2
発熱	1 (0.3)	1
無力症	1 (0.3)	1
臨床検査	1 (0.3)	1
血圧低下	1 (0.3)	1
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.3)	1
関節痛	1 (0.3)	1
神経系障害	4 (1.1)	4
頭痛* ²	3 (0.8)	3
浮動性めまい	1 (0.3)	1
皮膚及び皮下組織障害	3 (0.8)	3
冷汗	2 (0.5)	2
多汗症	1 (0.3)	1
血管障害	2 (0.5)	2
潮紅* ²	2 (0.5)	2

*¹ 有害事象用語：MedDRA/J ver. 17.1*² 頭痛1件及び潮紅1件は因果関係が否定できない有害事象とみなされた

2.7.4.2.1.2 死亡

国内及び海外のいずれの臨床試験においても、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内及び海外のいずれの臨床試験においても、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 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、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第Ⅲ相臨床試験において、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34.8% (8/23名14件) であり、この他に高い発現 (発現率10%以上) を示したものはなかった。国内追加第Ⅲ相臨床試験においても、「臨床検査」の有害事象の発現率が15.0%

(6/40名20件)と最も高かったが、この他に〔胃腸障害〕が12.5% (5/40名7件)、〔血管障害〕が10.0% (4/40名4件)と高い発現を示した。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、〔臨床検査〕の有害事象の発現率が22.2% (14/63名34件)と最も高く、この他に高い発現を示したものはなかった。

海外第Ⅲ相臨床試験においては、器官別大分類間で有害事象の発現率に特に差は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

国内及び海外のいずれの試験においても、死亡例、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

内分泌試験、薬物体内動態試験、第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験における臨床検査値の記述統計量及び尿検査のシフトテーブル、内分泌試験における内分泌検査値の記述統計量、並びに第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した臨床検査値の散布図は、「併合解析・再解析報告書」(添付資料5.3.5.3.2)に示した。海外第Ⅲ相臨床試験における臨床検査値の評価結果は、2.7.6.6項に示した。

2.7.4.3.1 健康成人対象試験(国内第Ⅰ相臨床試験)

(1) 内分泌試験(被験薬: ペンテトレオチド)

臨床検査及び内分泌検査項目において、ペンテトレオチドの投与前後あるいはプラセボ投与群との比較で、事後検査が全体的に高値あるいは低値にシフトする傾向や用量依存性等、臨床問題と思われる変動は認められなかった。

(2) 薬物体内動態試験(被験薬: インジウムペンテトレオチド (^{111}In))

薬物体内動態試験において、治験薬の投与前後で臨床的に問題と思われる臨床検査値の変動は認められなかった。

2.7.4.3.2 国内第Ⅲ相臨床試験(第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験)

第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験の各試験並びに両試験を併合した結果において、治験薬の投与前後で臨床的に問題と思われる臨床検査値の変動は認められなかった。

2.7.4.3.3 海外第Ⅲ相臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験において、治験薬の投与前後で臨床的に問題と思われる臨床検査値の変動は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

内分泌試験、薬物体内動態試験、第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験におけるバイタルサインの記述統計量は、「併合解析・再解析報告書」（添付資料5.3.5.3.2）に示した。海外第Ⅲ相臨床試験におけるバイタルサインの評価結果は、2.7.6.6項に示した。

2.7.4.4.1 健康成人対象試験（国内第Ⅰ相臨床試験）

(1) 内分泌試験（被験薬：ペントレオチド）

内分泌試験において、ペントレオチドの投与前後あるいはプラセボ投与群との比較で、事後検査が全体的に高値あるいは低値にシフトする傾向や用量依存性等、臨床的に問題と思われる変化は認められなかった。心電図も、いずれの時点においても異常は認められなかった。

(2) 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 ））

薬物体内動態試験において、治験薬の投与前後で臨床的に問題と思われるバイタルサインの変化は認められなかった。

2.7.4.4.2 国内第Ⅲ相臨床試験（第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験）

第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験の各試験並びに両試験を併合した結果において、治験薬の投与前後で臨床的に問題と思われるバイタルサインの変化は認められなかった。

2.7.4.4.3 海外第Ⅲ相臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験において、治験薬の投与前後で臨床的に問題と思われるバイタルサインの変化は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

インジウムペントレオチド（ ^{111}In ）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（ ^{111}In ）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ン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（2.7.2項参照）から、本剤の最大申請用量222 MBq（ペントレオチドとして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、被験者数及び有害事象の発現件数が少ないため、年齢及び性別による発現傾向の違いは検討していない。また、薬物体内動態試験の結果から、インジウムペントレオチド（ ^{111}In ）の主要排泄経路は腎排泄であることが確認されているが、腎障害を有する患者における安全性は検討していない。

2.7.4.5.2 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られる。

2.7.4.5.3 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。

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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内の第Ⅰ相臨床試験2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。

2.7.4.5.5 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（放射性核種標識ペプチド治療）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。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象については検討していない。

2.7.4.5.8 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

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については検討していない。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 国内の個人輸入使用による安全性情報

(1) インジウムペンテトレオチド（ ^{111}In ）（OctreoScan[®]）が投与されたと推測される患者数

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20〇〇年〇月以降の出荷数は20〇〇年〇月時点で〇施設に対し〇セットである。1セットを患者1名に使用したと仮定すると、20〇〇年〇月から20〇〇年〇月までの投与患者数は約〇名と推測される。

(2) 個人輸入使用実態調査結果

.....添付資料5.3.5.4.1

個人輸入によるOctreoScan[®]の使用実態を調査する目的で、調査票に基づく使用実態調査を実施し、副作用の発現の有無を調査した。調査対象は、2011年1月から2014年7月までに本邦へ出荷された〇セットのうち、2セット以上の輸入実績があった3施設（〇、〇、〇）の〇セットとした。

38セット（〇%）33名分の調査票を回収した。調査対象の患者背景及び投与量をそれぞれ表2.7.4-20及び表2.7.4-21に示す。患者の疾患名は国内外の第Ⅲ相臨床試験の対象疾患と同様であり、投与量も国内外の第Ⅲ相臨床試験での投与量の範囲内であった。副作用として、非機能

性腺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。

表2.7.4-20 個人輸入使用実態調査：患者背景

項目			患者数 n = 33
性別	男性		11 (33.3)
	女性		22 (66.7)
年齢	20～29歳		1 (3.0)
	30～39歳		2 (6.1)
	40～49歳		7 (21.2)
	50～59歳		4 (12.1)
	60～69歳		11 (33.3)
	70～79歳		8 (24.2)
疾患名	膵NET	機能性	4 (12.1)
		非機能性	9 (27.3)
	消化管NET	前腸	4 (12.1)
		中腸	2 (6.1)
		後腸	1 (3.0)
	肺NET	小細胞癌	2 (6.1)
		大細胞神経内分泌癌	1 (3.0)
	その他	異所性ACTH産生腫瘍／ACTH依存性クッシング症候群	4 (12.1)
		胸腺カルチノイド	2 (6.1)
		腎カルチノイド	1 (3.0)
		原発不明NET肝転移	1 (3.0)
		異形性髄膜腫肺転移	1 (3.0)
		脳腫瘍（原発不明小細胞癌）	1 (3.0)
グレード (病理分類)	G1		5 (15.2)
	G2		17 (51.5)
	G3/NEC		4 (12.1)
	不明		7 (21.2)
検査目的	局在診断		7 (21.2)
	転移検索		8 (24.2)
	転移検索、ソマトスタチン受容体の発現確認		1 (3.0)
	ソマトスタチン受容体の発現確認		15 (45.5)
	原発巣検索		2 (6.1)

(%)

表2.7.4-21 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]
	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。

2.7.4.6.2 海外の市販後の安全性報告

.....添付資料5.3.6.1、5.3.6.2

OctreoScan®は、1994年2月にチェコで最初の承認を取得し、2015年3月現在、米、英、仏、独を含む世界30箇国以上で承認を取得している。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。

国際誕生日（1994年2月16日）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）106例336件を、MedDRA/J（ver. 17.1）に従って読み替えて、器官別大分類（SOC）ごとに集計した結果を表2.7.4-22に示した。

これまでに106例中46例（162件）が重篤症例として報告された。重篤症例46例のうち、38例は高放射エネルギーの放射性インジウム（¹¹¹In）で標識し放射線内照射療法を目的に投与された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2.7.4-23に示した。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2.7.4-22 海外の市販後の副作用（収集期間：1994年2月16日～2014年11月30日）

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
播種性血管内凝固	0	1	1
血液毒性	1	7	8
リンパ節痛	1	0	1
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
血小板減少症	0	2	2
白血球障害	0	6	6
心臓障害	2	1	3
動悸	1	0	1
頻脈	1	1	2
眼障害	2	0	2
眼そう痒症	1	0	1
眼瞼浮腫	1	0	1

*¹ 有害事象用語：MedDRA/J ver 17.1

表2.7.4-22 海外の市販後の副作用（収集期間：1994年2月16日～2014年11月30日）（続き）

器官別大分類 (SOC)* ¹ 基本語 (PT)	重篤度		合計 件数
	非重篤	重篤	
胃腸障害	30	10	40
腹部不快感	1	0	1
腹痛	6	1	7
上腹部痛	2	1	3
下痢	2	0	2
嚥下障害	1	0	1
放屁	1	0	1
胃腸出血	0	1	1
歯肉出血	0	1	1
イレウス	0	1	1
悪心	13	5	18
舌障害	1	0	1
嘔吐	3	0	3
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
胸部不快感	1	0	1
悪寒	1	0	1
状態悪化	0	2	2
死亡	0	20	20
疾患進行	0	7	7
疲労	1	0	1
異常感	2	0	2
熱感	1	0	1
全身性浮腫	0	1	1
高熱	0	1	1
注射部位紅斑	1	0	1
注射部位漏出	1	0	1
注射部位疼痛	3	0	3
注射部位反応	1	0	1
粘膜の炎症	0	2	2
発熱	4	0	4
免疫系障害	1	0	1
過敏症	1	0	1
感染症および寄生虫症	0	1	1
感染	0	1	1
傷害、中毒及び処置合併症	18	2	20
挫傷	0	1	1
規定量以上の投与	11	0	11
処方に基づく過量投与	7	1	8

*¹ 有害事象用語：MedDRA/J ver 17.1

表2.7.4-22 海外の市販後の副作用（収集期間：1994年2月16日～2014年11月30日）（続き）

器官別大分類 (SOC)* ¹ 基本語 (PT)	重篤度		合計 件数
	非重篤	重篤	
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
血中クレアチニン増加	0	1	1
血圧上昇	1	1	2
ヘモグロビン異常	4	15	19
心拍数増加	1	0	1
代謝および栄養障害	3	0	3
食欲減退	1	0	1
低血糖症	2	0	2
筋骨格系および結合組織障害	3	0	3
背部痛	2	0	2
筋骨格痛	1	0	1
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
急性骨髄性白血病	0	2	2
遠隔転移を伴う新生物	0	1	1
転移部痛	0	1	1
骨髄異形成症候群	0	2	2
新生物進行	0	3	3
神経系障害	14	5	19
灼熱感	1	0	1
浮動性めまい	3	0	3
味覚異常	1	0	1
頭部不快感	1	0	1
頭痛	6	0	6
意識消失	1	0	1
神経毒性	1	2	3
錯感覚	0	1	1
感覚運動障害	0	1	1
強直性間代性運動	0	1	1
精神障害	1	0	1
失見当識	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	2
呼吸困難	1	0	1
呼吸不全	0	1	1

*¹ 有害事象用語：MedDRA/J ver 17.1

表2.7.4-22 海外の市販後の副作用（収集期間：1994年2月16日～2014年11月30日）（続き）

器官別大分類 (SOC)* ¹ 基本語 (PT)	重篤度		合計 件数
	非重篤	重篤	
皮膚および皮下組織障害	23	2	25
薬疹	1	0	1
紅斑	1	1	2
多汗症	5	1	6
そう痒症	3	0	3
全身性そう痒症	1	0	1
発疹	3	0	3
全身性皮疹	1	0	1
斑状丘疹状皮疹	1	0	1
小水疱性皮疹	1	0	1
皮膚病変	1	0	1
顔面腫脹	1	0	1
蕁麻疹	4	0	4
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
塞栓症	0	1	1
潮紅	4	1	5
高血圧	1	0	1
低灌流	0	1	1
蒼白	1	0	1
血栓症	1	0	1

*¹ 有害事象用語：MedDRA/J ver 17.1

表2.7.4-23 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、高放射能インジウム（¹¹¹In）投与症例を除く）

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

* 副作用名：MedDRA/J ver 17.1

2.7.4.7 付録

付表2.7.4-1 第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した重症度別の有害事象発現数／軽度

付表2.7.4-2 第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した重症度別の有害事象発現数／中等度

付表2.7.4-3 第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した実投与量別の有害事象発現数

付表2.7.4-4 第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した実投与量別の因果関係が否定できない有害事象発現数

2.7.4.8 参考文献

1. Castronovo FP, Jr., Stone H, Ulanski J. Radioactivity in breast milk following ¹¹¹In-octreotide. Nucl Med Commun. 2000;21(7):695-9.

付表2.7.4-1 第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した重症度別の有害事象発現数／軽度

器官別大分類 (SOC) *1 基本語 (PT)	臨床試験				安全性解析対象集団	
	第Ⅲ相試験		追加第Ⅲ相試験		全体	
	n=23		n=40		n=63	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全ての有害事象	11 (47.8)	17	13 (32.5)	26	24 (38.1)	43
心臓障害	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
不整脈	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
胃腸障害	0	0	2 (5.0)	3	2 (3.2)	3
上腹部痛	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
消化不良	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
悪心	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2
不快感	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
熱感	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
臨床検査	8 (34.8)	14	6 (15.0)	16	14 (22.2)	30
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2
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	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2
血中ビリルビン増加	0	0	2 (5.0)	2	2 (3.2)	2
血中カルシウム減少	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
血中クロール減少	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
血中コレステロール減少	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
血中コレステロール増加	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
血中クレアチニン増加	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
血中ナトリウム減少	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
血中尿酸減少	0	0	2 (5.0)	2	2 (3.2)	2
血中尿酸増加	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
好酸球数増加	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
尿中ブドウ糖陽性	2 (8.7)	2	0	0	2 (3.2)	2
ヘマトクリット減少	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
ヘモグロビン減少	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
総蛋白減少	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
赤血球数減少	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2
白血球数増加	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
尿中蛋白陽性	3 (13.0)	3	0	0	3 (4.8)	3
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
神経系障害	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2
浮動性めまい	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
頭痛	1 (4.3)	1	0	0	1 (1.6)	1
血管障害	1 (4.3)	1	4 (10.0)	4	5 (7.9)	5
潮紅	0	0	2 (5.0)	2	2 (3.2)	2
末梢冷感	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
ほてり	1 (4.3)	1	1 (2.5)	1	2 (3.2)	2

*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16（添付資料5.3.5.3.2）

付表2.7.4-2 第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した重症度別の有害事象発現数／中等度

器官別大分類（SOC） ^{*1} 基本語（PT）	臨床試験				全体	
	第Ⅲ相試験 n=23		追加第Ⅲ相試験 n=40		n=63	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全ての有害事象	0	0	6 (15.0)	10	6 (9.5)	10
胃腸障害	0	0	3 (7.5)	4	3 (4.8)	4
腹痛	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
悪心	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
嘔吐	0	0	2 (5.0)	2	2 (3.2)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
発熱	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
臨床検査	0	0	3 (7.5)	4	3 (4.8)	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.5)	1	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	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
尿中蛋白陽性	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
神経系障害	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1
頭痛	0	0	1 (2.5)	1	1 (1.6)	1

*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17（添付資料5.3.5.3.2）

付表2.7.4-3 第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した実投与量別の有害事象発現数

器官別大分類 (SOC) ^{*1}	実投与量 (MBq)						安全性解析対象集団	
	<90		90-130		≥130		全体	
	n=5		n=48		n=10		n=63	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
基本語 (PT)								
全ての有害事象	3 (60.0)	4	18 (37.5)	41	5 (50.0)	8	26 (41.3)	53
心臓障害	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
不整脈	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
胃腸障害	0	0	5 (10.4)	7	0	0	5 (7.9)	7
腹痛	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
上腹部痛	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
消化不良	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
悪心	0	0	2 (4.2)	2	0	0	2 (3.2)	2
嘔吐	0	0	2 (4.2)	2	0	0	2 (3.2)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (4.2)	2	1 (10.0)	1	3 (4.8)	3
不快感	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
熱感	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (1.6)	1
発熱	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
臨床検査	3 (60.0)	4	7 (14.6)	23	4 (40.0)	7	14 (22.2)	34
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.1)	1	2 (20.0)	2	3 (4.8)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.1)	1	2 (20.0)	2	3 (4.8)	3
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2.1)	1	1 (10.0)	1	2 (3.2)	2
血中カルシウム減少	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
血中クロール減少	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
血中コレステロール減少	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (1.6)	1
血中クレアチニン増加	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
血中ナトリウム減少	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
血中尿酸減少	0	0	2 (4.2)	2	0	0	2 (3.2)	2
血中尿酸増加	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
好酸球数増加	1 (20.0)	1	1 (2.1)	1	0	0	2 (3.2)	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (1.6)	1
尿中ブドウ糖陽性	1 (20.0)	1	2 (4.2)	2	0	0	3 (4.8)	3
ヘマトクリット減少	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
ヘモグロビン減少	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
総蛋白減少	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
赤血球数減少	0	0	2 (4.2)	2	0	0	2 (3.2)	2
白血球数増加	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
尿中蛋白陽性	2 (40.0)	2	2 (4.2)	2	0	0	4 (6.3)	4
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
神経系障害	0	0	3 (6.3)	3	0	0	3 (4.8)	3
浮動性めまい	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
頭痛	0	0	2 (4.2)	2	0	0	2 (3.2)	2
血管障害	0	0	5 (10.4)	5	0	0	5 (7.9)	5
潮紅	0	0	2 (4.2)	2	0	0	2 (3.2)	2
末梢冷感	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
ほてり	0	0	2 (4.2)	2	0	0	2 (3.2)	2

*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15（添付資料5.3.5.3.2）

付表2.7.4-4 第Ⅲ相臨床試験及び追加第Ⅲ相臨床試験を併合した実投与量別の因果関係が否定できない有害事象発現数

安全性解析対象集団								
器官別大分類 (SOC) ^{*1}	実投与量 (MBq)						全体	
	<90		90-130		≥130		n=63	
	n=5		n=48		n=10			
基本語 (PT)	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
全ての有害事象	0	0	5 (10.4)	5	2 (20.0)	3	7 (11.1)	8
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (1.6)	1
熱感	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (1.6)	1
臨床検査	0	0	0	0	1 (10.0)	2	1 (1.6)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (10.0)	1	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	0	0	0	0	1 (10.0)	1	1 (1.6)	1
神経系障害	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
頭痛	0	0	1 (2.1)	1	0	0	1 (1.6)	1
血管障害	0	0	4 (8.3)	4	0	0	4 (6.3)	4
潮紅	0	0	2 (4.2)	2	0	0	2 (3.2)	2
ほてり	0	0	2 (4.2)	2	0	0	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21（添付資料5.3.5.3.2）

(最終ページ)

オクトレオスキャン静注用セット

CTD第2部

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

富士フイルムRIファーマ株式会社

(空白ページ)

2.7.5 参考文献

参考文献	添付場所
2.7.2 臨床薬理 参考文献なし	
2.7.3 臨床的有効性 参考文献なし	
2.7.4 臨床的安全性 1. Castronovo FP, Jr., Stone H, Ulanski J. Radioactivity in breast milk following ¹¹¹ In-octreotide. Nucl Med Commun. 2000;21(7):695-9.	第 7 巻 5.4.8

オクトレオスキャン静注用セット

CTD第2部

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

富士フイルムRIファーマ株式会社

(空白ページ)

2.7.6 目次

略号一覧.....	4
専門用語一覧.....	6
化合物一覧.....	7
2.7.6 個々の試験のまとめ.....	8
2.7.6.1 内分泌試験（第Ⅰ相臨床試験）[参考資料]	10
2.7.6.2 薬物体内動態試験（第Ⅰ相臨床試験）[参考資料]	19
2.7.6.3 91-139 臨床薬理試験（海外第Ⅲ相臨床試験）[参考資料]	28
2.7.6.4 第Ⅲ相臨床試験 [参考資料]	33
2.7.6.5 追加第Ⅲ相臨床試験 [評価資料]	46
2.7.6.6 海外第Ⅲ相臨床試験 [参考資料]	73
2.7.6.7 個人輸入症例に関する公表論文 [参考資料]	89
2.7.6.8 有効性を支持する資料 [参考資料]	97
2.7.6.8.1 学会又は組織等の診療ガイドライン	97
2.7.6.8.2 国際的に標準とされる教科書	104
2.7.6.8.3 Peer-reviewed journalに掲載された総説、メタ・アナリシス等	108
2.7.6.8.4 臨床試験等の公表論文	113

略号一覧

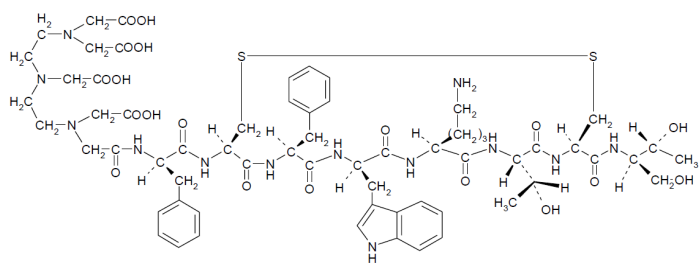
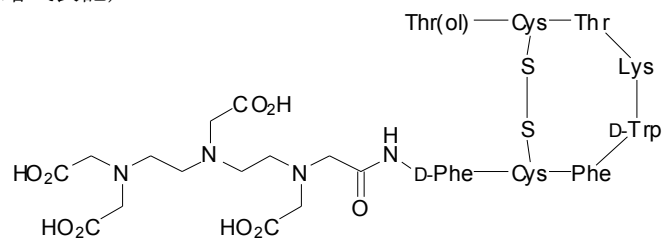
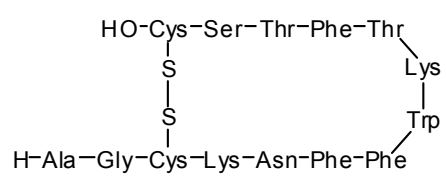
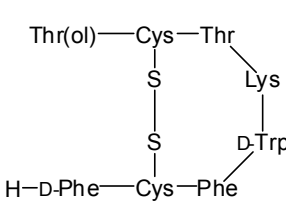
略号	省略していない表現	
	英語	日本語
ACR	American College of Radiology	米国放射線科医学会
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	L-alanine aminotransferase (glutamicpyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	L-aspartate aminotransferase (glutaminoxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ)
ASVS	arterial stimulation and venous sampling	選択的動脈内刺激薬注入法
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CgA	chromogranin A	クロモグラニンA
CL	clearance	クリアランス
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
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
EUS	endoscopic ultrasonography	超音波内視鏡検査
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
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミールトランスペプチダーゼ
LDH	lactic acid (lactate) dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH国際医薬用語集日本語版
MEN1	multiple endocrine neoplasia type 1	多発性内分泌腫瘍症1型
MEN2	multiple endocrine neoplasia type 2	多発性内分泌腫瘍症2型
MIBG	metaiodobenzylguanidine	メタヨードベンジルグアニジン
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
NPV	negative predictive value	陰性的中率

略号	省略していない表現	
	英語	日本語
PET	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影
PPV	positive predictive value	陽性的中率
PRRT	peptide receptor radionuclide therapy	放射性核種標識ペプチド治療
PT	preferred term	基本語
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
SOC	system organ class	器官別大分類
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
SRS	somatostatin receptor scintigraphy	ソマトスタチン受容体シンチグラフィ
SSA	somatostatin analog	ソマトスタチンアナログ
$t_{1/2}$	half-life	血液（血漿）中濃度半減期
$t_{1/2\alpha}$	half-life, alpha phase	2相性の消失における分布相（ α 相）の $t_{1/2}$
$t_{1/2\beta}$	half-life, beta phase	2相性の消失における消失相（ β 相）の $t_{1/2}$
TN	true negative	真陰性
TP	true positive	真陽性
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
US	ultrasonography	超音波検査
$V_{d\beta}$	volume of distribution, beta phase	分布容積 2相性の消失における消失相（ β 相）から算出した分布容積
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

専門用語一覧

専門用語	説明
MP-1727	インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の治験薬コード。
吸収線量	物質の単位質量 (kg) あたりに吸収された放射線のエネルギーを表す量。単位はグレイ (Gy)。
実効線量	放射線被ばくによる全身の健康影響を評価する指標。放射線に対する組織・臓器ごとの感受性を考慮して、全身が均等に被ばくした場合と同一尺度で被ばくの影響を表す量。単位はシーベルト (Sv)。
実効線量当量	平成12年の法令改正以前の「実効線量」の呼称。
MIRD法	Medical Internal Radiation Dose method 米国核医学会Medical Internal Radiation Dose委員会より提唱された放射性医薬品投与による放射線吸収線量を推定する方法。
Bq	放射能の単位 (ベクレル)。 1秒間に1個の原子核が崩壊して放射線を放つ放射能が1ベクレル。 1 MBq (メガベクレル) = 1,000,000 Bq。
Gy	吸収線量の単位 (グレイ)。 放射線によって物質1キログラム当たり1ジュールのエネルギーが吸収されたときの吸収線量が1グレイ。
Sv	実効線量及び実効線量当量の単位 (シーベルト)。 生体が放射線を受けたとき、その影響の度合いを測る物差しとして使われる単位で、吸収線量から放射線の種類や性質、器官・組織の種類を考慮して算出される。
%dose	%投与量 投与された全放射能に対する放射能分布率。
%dose/L	%投与量/リットル (L) 単位容積あたりの%dose。
プラナー像 (全身像、スポット像)	ガンマカメラで放射性薬剤から放出されるガンマ線を平面的に計測し、放射能分布を平面的に表示した画像。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

2.7.6 個々の試験のまとめ

承認申請に用いた臨床試験を表2.7.6-1に、臨床試験以外の資料を表2.7.6-2に示す。

表2.7.6-1 承認申請に用いた臨床試験一覧

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
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	ベンチレオチド [*] 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 被ばく線量	オープン	健康成人 4名	インジウムベンチレオチド [*] (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	インジウムベンチレオチド [*] (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	インジウムベンチレオチド [*] (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	インジウムベンチレオチド [*] (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	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	インジウムベンチレオチド [*] (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] ^{*1}	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、全15個の単施設試験のうち、同一プロトコルで実施され、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2.7.6-2 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
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	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	5.3.5.4.3 参考
国際的に標準とされる教科書	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	5.3.5.4.5 参考
臨床試験等の公表論文	5.3.5.4.6 参考

*2.7.6項に概要は示さない。

2.7.6.1 内分泌試験（第 I 相臨床試験） [参考資料]

.....添付資料5.3.3.1.1

治験の標題：

MP-1727臨床第 I 相試験 内分泌試験

治験実施計画書番号：

1727-1-4

治験総括医師：

帝京大学医学部附属市原病院 第三内科

治験実施施設及び治験責任医師：

帝京大学医学部附属市原病院 第三内科

公表文献：

田中孝司, 他. 放射性診断薬¹¹¹In-ペンテトレオチド (MP-1727) の第 I 相臨床試験 —健康成人男子における非標識ペンテトレオチドの安全性および内分泌機能に対する影響—. 臨床医薬 1995;11(3):521-38.

治験期間：

1993年（平成5年）4月～1993年（平成5年）7月

開発のフェーズ：

第 I 相

目的：

健康成人における非標識ペンテトレオチドの安全性及び内分泌機能に対する影響の検討。

試験デザイン：

被験者6名で3ステップから成る部分的クロスオーバー比較（各ステップで6名中4名に被験薬、2名に対照薬であるプラセボを投与した。ステップごとに順次投与量を増加し、各被験者にいずれかのステップでプラセボを投与するデザインとした）。ステップごとに単純盲検法で投与した。

被験者数（計画時及び解析時）：

目標被験者数：6名

投与被験者数：7名

完了被験者数：6名

評価対象被験者数：6名（副作用のみ7名）

対象：

健康成人男性

主な選択基準：

- (1) 医師による事前検査（胸部X線、診察、心電図、血液検査、尿検査等、試験開始1箇月以内）により身体所見に異常のないことが確認された健康成人男性。
- (2) 年齢20～40歳。
- (3) 治験総括医師が被験者として適当と認めた者。

主な除外基準：

- (1) アレルギー疾患の既往歴のある者及びアレルギー疾患の疑いのある者。
- (2) 過去6箇月以内に他の薬剤による臨床試験を受けた者。
- (3) 試験前3箇月以内に継続して薬物を服用した者及び試験期間中に薬物療法を必要とする者。
- (4) 試験前3箇月以内に200 mL以上の採血をされた者。
- (5) その他、医師が本試験参加に適当でないと判断した者。

被験薬、ロット番号：

治験薬：ペンテトレオチド（ロット番号4298）

対照薬：生理食塩液（プラセボ）

用法・用量：

ペンテトレオチド（5 µg、10 µg、20 µg）又はプラセボ対照として生理食塩液（2 mL）を表2.7.6.1-1に従い、肘静脈内に投与した。ペンテトレオチドは生理食塩液を加えて溶解し、被験者当たりの投与量が2 mLになるように調製した。各ステップの間隔は1週間以上とした。

表2.7.6.1-1 投与スケジュール

被験者No.	1stステップ	2ndステップ	3rdステップ
1	5 µg	10 µg	プラセボ
2	5 µg	10 µg	プラセボ
3	5 µg	中止	—
4	5 µg	プラセボ	20 µg
5	プラセボ	10 µg	20 µg
6	プラセボ	10 µg	20 µg
7	5 µg	プラセボ	20 µg

被験者No. 3は1stステップの実施後、本人からの申し入れにより治験薬とは関係ない理由で2ndステップ以降の試験参加を中止したため、この被験者に替えて被験者No. 7を追加した。

治験方法：

観察・検査項目及び実施時期を表2.7.6.1-2に示した。

表2.7.6.1-2 観察・検査項目及び実施時期

項目	投与前	投与 ↓	投与後						
			30分	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間	
診察	○		○		○	○	○	○	
バイタルサイン	○		○	○	○	○		○	
心電図	○		○		○		○	○	
臨床検査									
血液学的検査	○				○			○	
血液生化学検査	○				○			○	
尿検査	○							○	
内分泌検査	○		○	○	○	○		○	
副作用		←	(投与前30分から投与後24時間まで)						→

評価項目：

<安全性>

- (1) 医師の診察（問診、聴打診）
- (2) バイタルサイン（体温、血圧、心拍数、呼吸数）
- (3) 心電図
- (4) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
- (5) 副作用（自他覚症状）

<内分泌検査>

- (1) 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（TSH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、コルチゾール

統計手法：

各種検査値については、時点ごとに用量及び対照群ごとに集計し、平均値及び標準偏差 (SD) を算出した。

成績の推計学的分析は、各時点における投与前値からの変動値及び変動率について分散分析法を用いて分析した。分散分析により用量の効果が有意となった場合には、各用量群の最小二乗平均 (least square means) について、Duncan法による多重比較を行った。いずれの場合も、有意水準は5%とした。

要約－結論：**<被験者の内訳>**

試験を完了した健康成人男性6名の被験者背景を表2.7.6.1-3に示す。

表2.7.6.1-3 被験者背景

背景因子		完了被験者
性別	男性	6
年齢 (歳)	平均値 ± SD	29.2 ± 4.4
	範囲	25～36
身長 (cm)	平均値 ± SD	170.5 ± 7.4
	範囲	160～179
体重 (kg)	平均値 ± SD	66.7 ± 6.4
	範囲	60～76

<安全性>

全試験期間を通じて、副作用は認められず、自覚的異常も観察されなかった。

バイタルサインでは、心拍数において、投与前から投与後24時間の変動幅で5 µg投与群とプラセボ投与群間に有意差が認められたが、正常範囲内の変動であり、異常とは考えられなかった。他の測定時点及び他の用量群 (10 µg及び20 µg) では有意な変化は認められなかった。心拍数の測定値を表2.7.6.1-4に示す。他の項目 (体温、血圧、呼吸数) は、いずれも正常範囲内の変動を示した。また、心電図にはいずれの時点においても異常は認められなかった。

表2.7.6.1-4 心拍数の測定値

測定項目	投与群	n	投与前	投与後				
				30分	1時間	2時間	4時間	24時間
心拍数 (回/分)	プラセボ	6	58 ± 8	54 ± 6	54 ± 6	55 ± 6	54 ± 6	62 ± 10
	5 µg	4	63 ± 12	62 ± 7	61 ± 7	60 ± 9	61 ± 9	60 ± 5*
	10 µg	4	62 ± 8	57 ± 7	60 ± 11	60 ± 8	61 ± 5	59 ± 6
	20 µg	4	54 ± 1	50 ± 4	54 ± 8	51 ± 2	54 ± 8	59 ± 6

平均値 ± SD、* p < 0.05 (vs. プラセボ、投与前からの変動幅)

臨床検査では、血清Cl及び血清Caの投与前から投与後2時間の変動値及び変動率、好酸球の投与前から投与後24時間の変動値及び変動率、及び総コレステロールの投与前から投与後24時間の変動値で、被験薬投与群とプラセボ投与群間に有意差が認められた。これらの変動はいずれも用量依存性が見られないことから、治験薬投与に起因する変動ではないと考えられた。有意差が認められた4項目の検査値及び変動率を表2.7.6.1-5に示す。個々の被験者では、被験者No.2の3rdステップ（プラセボ）での投与後2時間のLDHの1項目で「異常変動あり」と判定されたが、採血時又はその後の手技中に生じた溶血による影響と考えられたため、治験薬との関連性はないと判断された。

表2.7.6.1-5 有意差が認められた臨床検査項目の検査値及び変動率

検査項目	正常範囲	投与群	n	投与前	投与後			
					2時間		24時間	
Cl (mEq/L)	96～107	プラセボ	6	105 ± 2	106 ± 2	(1.0%)	105 ± 2	(0%)
		5 µg	4	105 ± 2	106 ± 1	(1.0%)	104 ± 1	(-1.0%)
		10 µg	4	106 ± 2	106 ± 1	(0%)	106 ± 2	(0%)
		20 µg	4	106 ± 2	105 ± 1	(-0.9%*)	105 ± 1	(-0.9%)
Ca (mEq/L)	4.2～5.2	プラセボ	6	4.6 ± 0.2	4.5 ± 0.1	(-2.2%)	4.6 ± 0.1	(0%)
		5 µg	4	4.6 ± 0.2	4.6 ± 0.2	(0%)	4.6 ± 0.1	(0%)
		10 µg	4	4.7 ± 0.1	4.6 ± 0.1	(-2.1%*)	4.6 ± 0.1	(-2.1%)
		20 µg	4	4.4 ± 0.1	4.5 ± 0.1	(2.3%*)	4.5 ± 0.1	(2.3%)
好酸球 (%)	0～7	プラセボ	6	4.3 ± 2.7	3.0 ± 2.3	(-30.2%)	3.0 ± 2.2	(-30.2%)
		5 µg	4	4.0 ± 1.4	2.8 ± 1.0	(-30.0%)	3.8 ± 1.7	(-5.0%)
		10 µg	4	2.5 ± 2.1	3.3 ± 1.7	(32.0%)	3.3 ± 2.6	(32.0%*)
		20 µg	4	2.3 ± 1.9	1.5 ± 1.3	(-34.8%)	1.8 ± 1.3	(-21.7%)
総コレステロール (mg/dL)	150～230	プラセボ	6	132 ± 37	127 ± 34	(-3.8%)	133 ± 39	(0.8%)
		5 µg	4	133 ± 46	132 ± 45	(-0.8%)	139 ± 50	(4.5%*)
		10 µg	4	145 ± 26	145 ± 24	(0%)	144 ± 28	(-0.7%)
		20 µg	4	112 ± 28	113 ± 30	(0.9%)	119 ± 31	(6.3%)

平均値 ± SD (変動率)、* p < 0.05 (vs. プラセボ)

<内分泌検査>

内分泌検査の結果を、表2.7.6.1-6及び図2.7.6.1-1～図2.7.6.1-8に示す。

TSH（図2.7.6.1-6）、ACTH（図2.7.6.1-7）及びコルチゾール（図2.7.6.1-8）については、一般的に報告されている様に明確な日内変動を伴った検査値の推移が観察され、本試験が良好な環境の下で実施されたことが示された。

測定した8種類の内分泌検査項目のうち、血糖において、5 µg投与群の投与前から投与後24時間の変動値及び変動率がプラセボ投与群と比較して有意な低値を示した。しかし、この反応は1時点のみの現象であり、変動の幅もわずかで用量依存性も見られないことから、治験薬投与に起因するものではないと考えられた。成長ホルモン、インスリン、グルカゴン、ガストリ

ン、TSH、ACTH及びコルチゾールの7項目では、いずれの被験薬投与群及び測定時点においてもプラセボ投与群と比較して有意な変動は認められなかった。

ペンテトレオチドは、内分泌検査8項目に対して少なくとも投与後24時間までは影響を及ぼさないものと考えられた。

表2.7.6.1-6 内分泌検査の結果

項目	投与群	n	投与前	投与後				
				30分	1時間	2時間	4時間	24時間
成長ホルモン (ng/mL)	プラセボ	6	0.44 ± 0.28	0.47 ± 0.42	0.88 ± 1.38	0.87 ± 1.22	2.42 ± 3.74	0.30 ± 0.10
	5 µg	4	0.61 ± 0.49	0.57 ± 0.39	0.41 ± 0.11	0.42 ± 0.12	0.65 ± 0.59	0.40 ± 0.04
	10 µg	4	0.86 ± 0.98	0.29 ± 0.04	0.29 ± 0.02	0.38 ± 0.11	2.89 ± 4.55	0.35 ± 0.07
	20 µg	4	0.16 ± 0.07	0.13 ± 0.03	0.13 ± 0.04	0.12 ± 0.03	3.03 ± 5.71	0.18 ± 0.04
インスリン (µU/mL)	プラセボ	6	4.8 ± 1.5	4.5 ± 1.4	4.7 ± 0.8	5.0 ± 1.8	4.8 ± 1.3	6.2 ± 1.5
	5 µg	4	5.8 ± 1.0	6.3 ± 1.0	7.3 ± 0.5	6.5 ± 1.3	6.8 ± 1.7	7.5 ± 1.7
	10 µg	4	6.0 ± 1.4	4.3 ± 1.5	5.5 ± 2.4	4.5 ± 1.3	4.8 ± 1.0	7.3 ± 2.6
	20 µg	4	5.8 ± 0.5	4.5 ± 0.6	6.3 ± 3.9	4.8 ± 1.0	4.3 ± 1.3	7.3 ± 0.5
グルカゴン (pg/mL)	プラセボ	6	144 ± 69	145 ± 58	148 ± 60	138 ± 51	133 ± 63	146 ± 74
	5 µg	4	130 ± 75	131 ± 54	136 ± 71	141 ± 77	141 ± 58	157 ± 67
	10 µg	4	137 ± 54	139 ± 48	151 ± 50	163 ± 62	161 ± 59	155 ± 53
	20 µg	4	142 ± 34	123 ± 38	132 ± 28	123 ± 36	140 ± 18	133 ± 41
ガストリン (pg/mL)	プラセボ	6	42 ± 14	37 ± 12	32 ± 13	33 ± 10	38 ± 17	53 ± 22
	5 µg	4	39 ± 6	29 ± 10	35 ± 17	34 ± 4	31 ± 3	43 ± 16
	10 µg	4	34 ± 12	34 ± 6	32 ± 8	40 ± 14	35 ± 14	42 ± 9
	20 µg	4	37 ± 11	33 ± 9	30 ± 9	33 ± 10	25 ± 18	53 ± 15
血糖 (mg/dL)	プラセボ	6	88 ± 5	92 ± 5	91 ± 2	91 ± 7	87 ± 4	88 ± 5
	5 µg	4	93 ± 3	99 ± 4	96 ± 5	94 ± 3	90 ± 4	88 ± 4*
	10 µg	4	91 ± 5	100 ± 2	94 ± 3	93 ± 4	92 ± 2	89 ± 4
	20 µg	4	89 ± 1	97 ± 5	97 ± 4	91 ± 5	86 ± 3	89 ± 3
TSH (µU/mL)	プラセボ	6	1.3 ± 0.8	1.0 ± 0.6	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.6	1.0 ± 0.6	1.5 ± 1.1
	5 µg	4	1.8 ± 0.7	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.8 ± 1.2
	10 µg	4	1.3 ± 0.9	1.0 ± 0.7	0.9 ± 0.6	0.9 ± 0.6	0.9 ± 0.6	1.2 ± 0.9
	20 µg	4	1.4 ± 1.0	1.0 ± 0.7	0.9 ± 0.6	0.7 ± 0.5	0.8 ± 0.5	1.8 ± 1.6
ACTH (pg/mL)	プラセボ	6	33.2 ± 12.9	17.1 ± 6.1	15.6 ± 5.0	14.8 ± 4.2	21.1 ± 6.8	47.3 ± 13.3
	5 µg	4	32.4 ± 13.5	17.7 ± 9.2	12.5 ± 2.4	11.3 ± 1.8	19.7 ± 2.0	49.0 ± 13.9
	10 µg	4	36.1 ± 10.7	15.3 ± 2.8	12.5 ± 1.3	14.6 ± 2.5	19.1 ± 3.1	49.0 ± 10.3
	20 µg	4	29.5 ± 9.2	11.7 ± 1.3	10.2 ± 1.8	9.9 ± 2.4	16.7 ± 2.5	40.3 ± 9.4
コルチゾール (µg/dL)	プラセボ	6	15.8 ± 2.0	10.1 ± 2.1	9.6 ± 2.5	7.1 ± 2.6	9.4 ± 3.0	17.4 ± 1.5
	5 µg	4	14.8 ± 2.2	11.4 ± 3.6	10.1 ± 1.2	6.8 ± 2.6	8.0 ± 3.0	16.5 ± 1.7
	10 µg	4	19.0 ± 6.0	12.7 ± 4.4	9.6 ± 1.6	6.9 ± 1.1	9.0 ± 2.1	16.4 ± 3.6
	20 µg	4	17.0 ± 3.9	10.5 ± 2.0	8.5 ± 1.4	7.2 ± 1.4	10.6 ± 2.1	16.6 ± 4.9

平均値 ± SD、*p < 0.05 (vs. プラセボ、投与前からの変動幅)

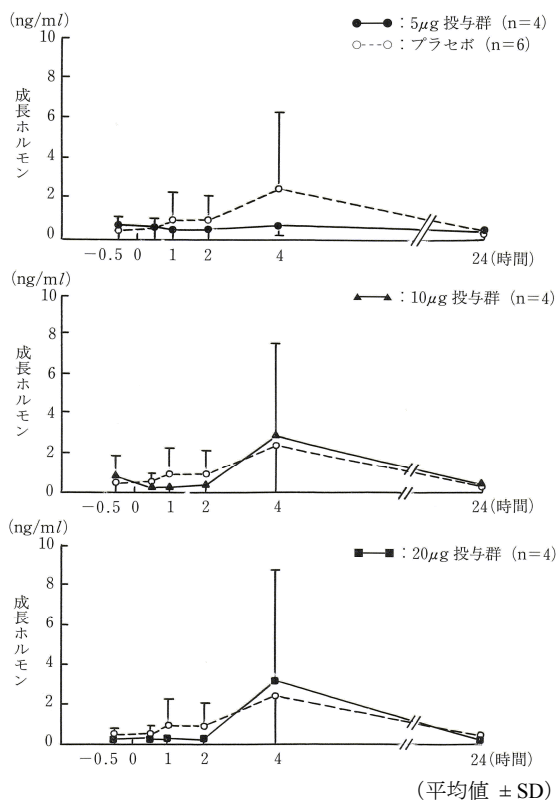


図2.7.6.1-1 成長ホルモン

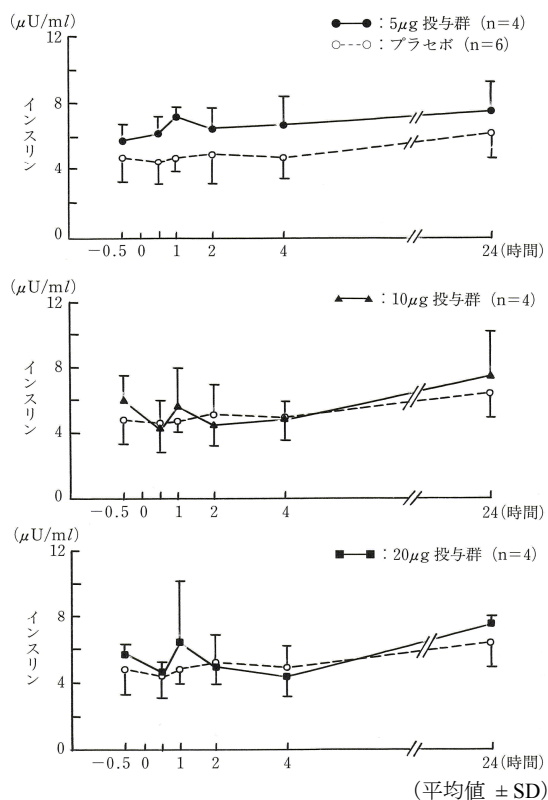


図2.7.6.1-2 インスリン

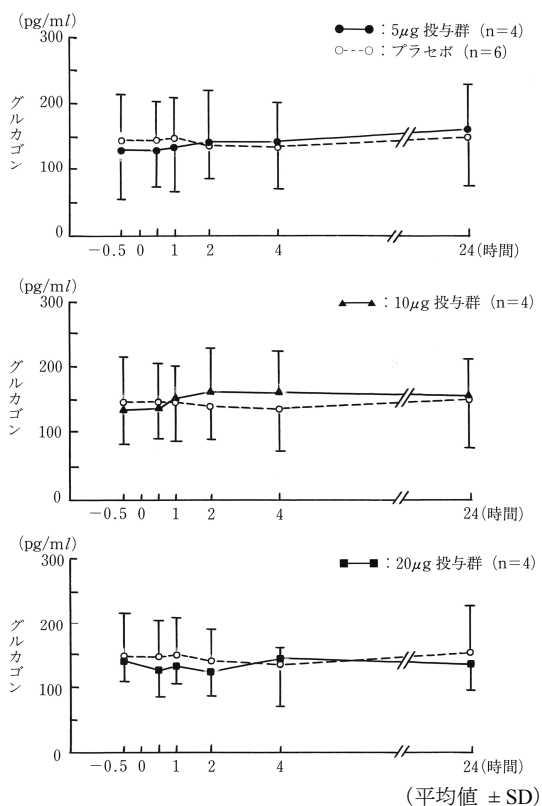


図2.7.6.1-3 グルカゴン

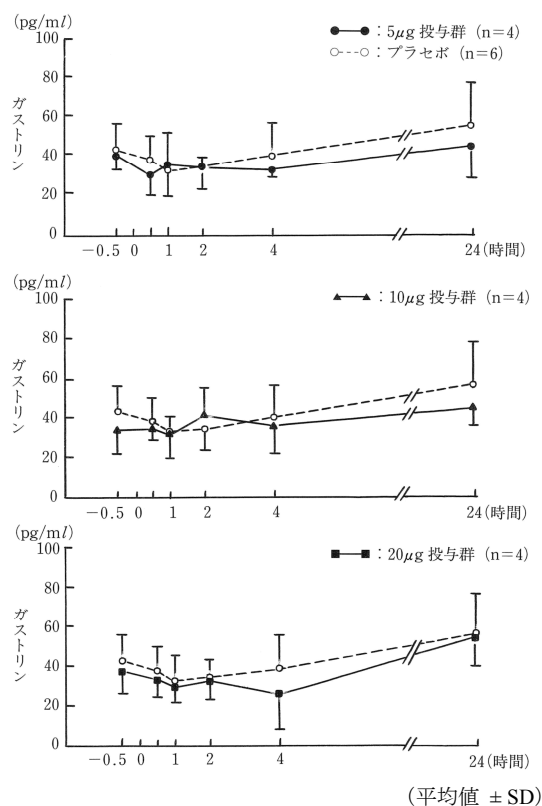


図2.7.6.1-4 ガストリン

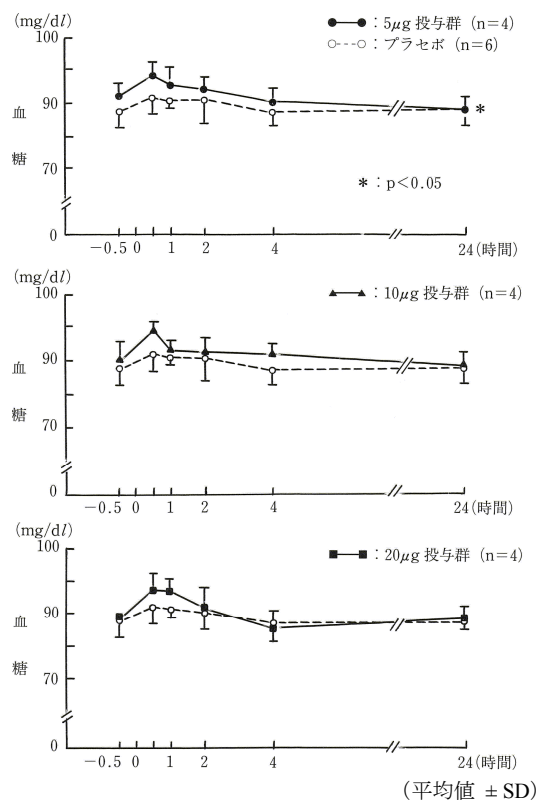


図2.7.6.1-5 血糖

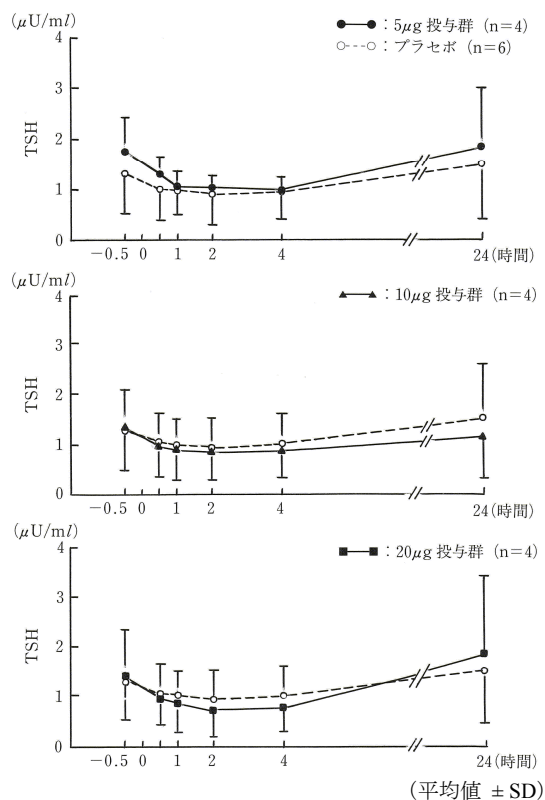


図2.7.6.1-6 TSH

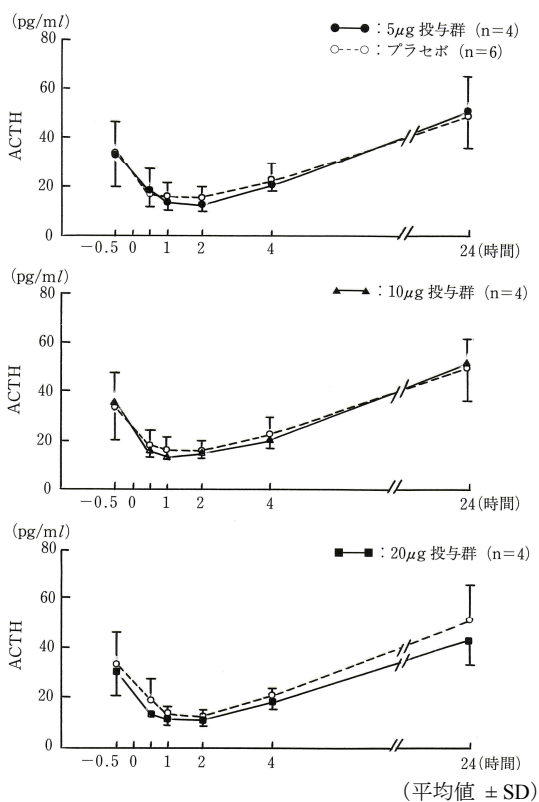


図2.7.6.1-7 ACTH

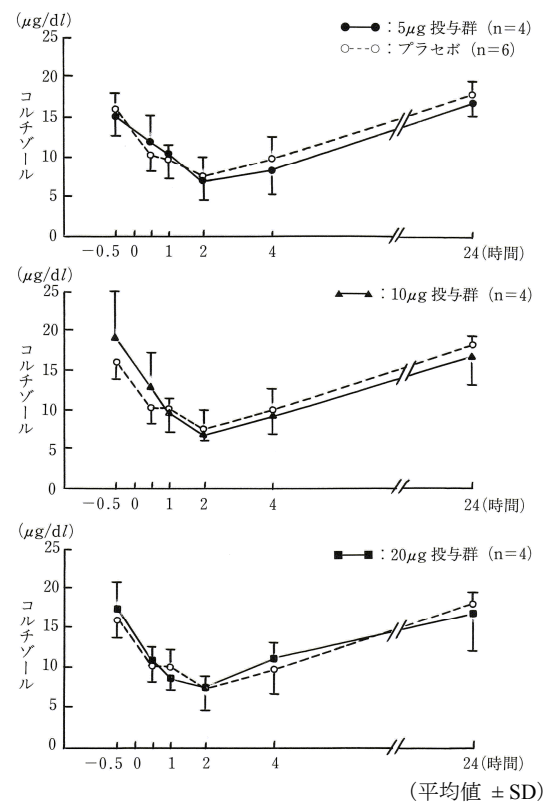


図2.7.6.1-8 コルチゾール

結論：

副作用は認められなかった。バイタルサインに異常は認められず、臨床検査においても治験薬投与によると考えられる異常変動は認められなかった。

内分泌検査として測定した成長ホルモン、インスリン、グルカゴン、ガストリン、血糖、TSH、ACTH及びコルチゾールの8項目については、治験薬投与に起因すると考えられる測定値の変動は認められなかった。

以上より、非標識のペンテトレオチドは5～20 µgの用量では安全性に問題がなく、且つ内分泌機能にも何ら影響しないことが確認された。

2.7.6.2 薬物体内動態試験（第Ⅰ相臨床試験） [参考資料]

.....添付資料5.3.3.1.2

治験の標題：

MP-1727臨床第Ⅰ相試験－薬物体内動態試験－

治験実施計画書番号：

MP-1727-02

治験総括医師：

群馬大学医学部附属病院 核医学科

治験実施施設及び治験責任医師：

群馬大学医学部附属病院 核医学科

公表文献：

井上登美夫、他. ^{111}In -DTPA-D-Phe-octreotideの安全性、薬物動態、被曝線量の検討－第Ⅰ相臨床試験報告－. 核医学1995;32(5):511-21.

治験期間：

1993年（平成5年）6月～1993年（平成5年）8月

開発のフェーズ：

第Ⅰ相

目的：

健康成人におけるMP-1727の安全性及び薬物体内動態の検討。

試験デザイン：

オープン試験

被験者数（計画時及び解析時）：

目標被験者数：4名

投与被験者数：4名

完了被験者数：4名

評価対象被験者数：4名（安全性4名、薬物体内動態4名）

対象：

健康成人男性

主な選択基準：

- (1) 医師による事前検査（胸部X線、診察、心電図、血液検査、尿検査等、試験開始1箇月以内）により身体所見に異常のないことが確認された健康成人男性。
- (2) 年齢20～40歳。
- (3) 治験総括医師が被験者として適当と認めた者。

主な除外基準：

- (1) アレルギー疾患の既往歴のある者、アレルギー疾患の疑いのある者。
- (2) 過去6箇月以内に他の薬剤による臨床試験を受けた者。
- (3) 試験前3箇月以内に継続して薬物を服用した者及び試験期間中に薬物療法を必要とする者。
- (4) 試験前3箇月以内に200 mL以上の採血をされた者。
- (5) その他、医師が本試験参加に適当でないと判断した者。

被験薬、ロット番号：

治験薬：MP-1727

本剤は、バイアルA及びバイアルBの組み合わせ（セット）より成る（表2.7.6.2-1）。バイアルAの内容物をバイアルBのバイアルに用時添加し、混和して調製する。投与前に標識率を測定し、90%以下の場合は原則として試験には使用しないこととする。

表2.7.6.2-1 治験薬のセット構成

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

ロット番号：050J3001、050J3002、050J3003

対照薬：該当なし

用法・用量：

投与量： 111 MBq

投与方法：静脈内投与（単回投与）

撮像方法：プラナー像－全身像：投与後30分、1、2、4、6、24及び48時間

胸部及び腹部像：投与後4、24及び48時間

SPECT像－投与後4及び24時間

治験方法：

観察・検査項目及び実施時期を表2.7.6.2-2に示した。

表2.7.6.2-2 観察・検査項目及び実施時期

項目	投与前	投与 ↓	投与後								
			30分	45分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	24時間	48時間
安全性											
診察	○		○			○	○		○	○	
バイタルサイン	○		○		○	○	○			○	
臨床検査											
血液学的検査	○									○	
血液生化学検査	○									○	
尿検査	○									○	
副作用		←	(投与前30分から投与後24時間まで)							→	
薬物体内動態											
血中放射能	血漿	○ ^{*1}	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	全血	○ ^{*2}	○			○	○	○		○	
尿中排泄		←				→←	→←	→←	→←	→←	→
血漿中代謝物		○ ^{*2}	○			○	○	○		○	
尿中代謝物		←				→←	→←	→←	→←	→	
全身プランナー撮像			○		○	○	○	○		○	○
撮像											
プランナー像（胸腹部）							○			○	○
SPECT像							○			○	

^{*1}2、5、10、15分 ^{*2}5分

評価項目：

＜安全性＞

- (1) 医師の診察（問診、聴打診）
- (2) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）
- (3) バイタルサイン（体温、血圧、心拍数及び呼吸数）
- (4) 副作用（自他覚症状）

＜薬物体内動態＞

- (1) 血中放射能濃度（血漿及び全血）
- (2) 尿中排泄
- (3) 血漿及び尿中代謝物の検討
- (4) 体内分布（全身プランナー撮像）
- (5) 被ばく線量（MIRD法）

統計手法：

各種検査値については、成績の推計学的分析が必要な場合には、適切なパラメトリック及びノンパラメトリック検定を用い、有意水準は5%とした。血中濃度のデータは、1-又は2-コンパートメントモデルを用いて解析した。

要約—結論：

＜被験者の内訳＞

(1) 人口統計学的特性

解析対象の健康成人男性4名の被験者背景を表2.7.6.2-3に示す。

表2.7.6.2-3 被験者背景

背景因子		解析対象被験者
性別	男性	4
年齢 (歳)	平均値 ± SD	20.3 ± 0.5
	範囲	20～21
身長 (cm)	平均値 ± SD	174.3 ± 4.8
	範囲	170～181
体重 (kg)	平均値 ± SD	63.8 ± 7.5
	範囲	55～70

(2) 実投与量及び標識率

本剤の実投与量（平均値 ± SD）は、113 ± 7.2 MBq（ペンテトレオチドとして12.3 ± 1.0 µg）であった（表2.7.6.2-4）。また、標識率は95.5 ± 1.3%で、その分布は93.7～97.7%であり、90%以下のものはなかった。

表2.7.6.2-4 実投与量及び標識率

項目		全被験者
投与量 (MBq)	平均値 ± SD	113 ± 7.2
	範囲	106～121
ペンテトレオチド 投与量 (µg)*	平均値 ± SD	12.3 ± 1.0
	範囲	10.5～13.0
標識率 (%)	平均値 ± SD	95.5 ± 1.3
	範囲	93.7～97.7

* 被験者1名に対し、治験薬2セットを使用した。

＜安全性＞

副作用は認められなかった。

バイタルサインは、いずれの項目も正常範囲内の変動であり、異常は認められなかった。

臨床検査では、表2.7.6.2-5に示したように、本剤投与後に3項目（K、白血球数、P）で異常

変動ありと判定されたが、いずれも本剤との関連性はないと判断された。

表2.7.6.2-5 異常変動ありと判定された臨床検査

症例 No.	検査項目	正常範囲	投与前	投与後 24時間	追跡 調査	治験薬との 関連性	備考
1	K (mEq/L)	3.5～4.8	12.0↑	8.1↑	4.0	なし	採血～血清分離の手技中に生じた溶血による影響と考えられる。
2	白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$)	4.0～9.6	4.8	3.6↓	3.3↓	なし	—
3	P (mg/dL)	2.5～4.1	3.8	4.3↑	4.5↑	なし	—

↑：異常高値 ↓：異常低値

<薬物体内動態>

(1) 血中放射能濃度

血漿中放射能濃度は二相性の消失を示し（図2.7.6.2-1）、分布半減期（ $t_{1/2\alpha}$ ）及び消失半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）はそれぞれ 9.2 ± 8.0 分及び 2.2 ± 0.4 時間であった。分布容積（ $V_{d\beta}$ ）は 0.25 ± 0.05 L/kgであり、細胞外液量にほぼ一致した。

血球中への移行は時間の経過にかかわらず、ほとんど認められなかった。

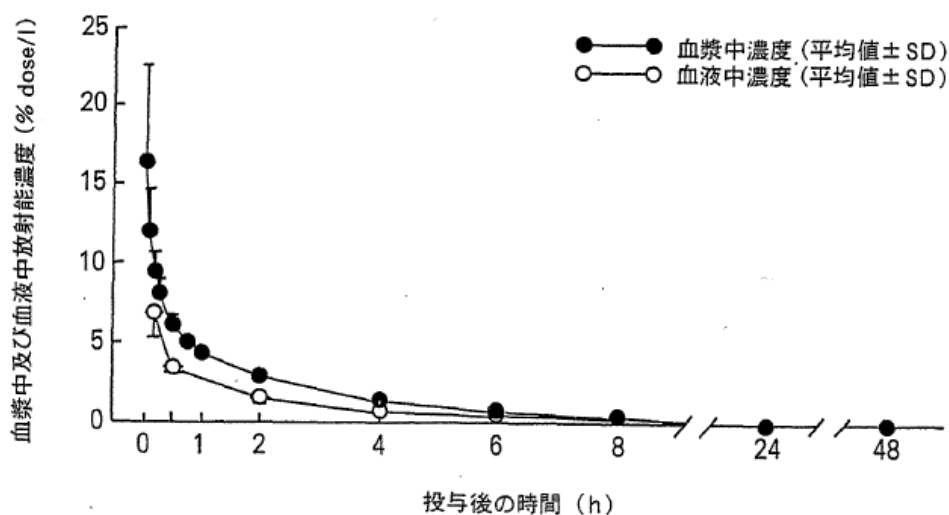


図2.7.6.2-1 血漿中及び全血中の放射能濃度の推移

(2) 尿中排泄

投与後24時間までの尿中累積排泄率は $73.0 \pm 8.3\%$ doseであり、その後の排泄は緩徐であった（図2.7.6.2-2）。腎クリアランス（ 92 ± 24 mL/min）は全身クリアランス（ 82 ± 12 mL/min）とほぼ等しく、腎からの排泄が主要排泄経路であることが示された。

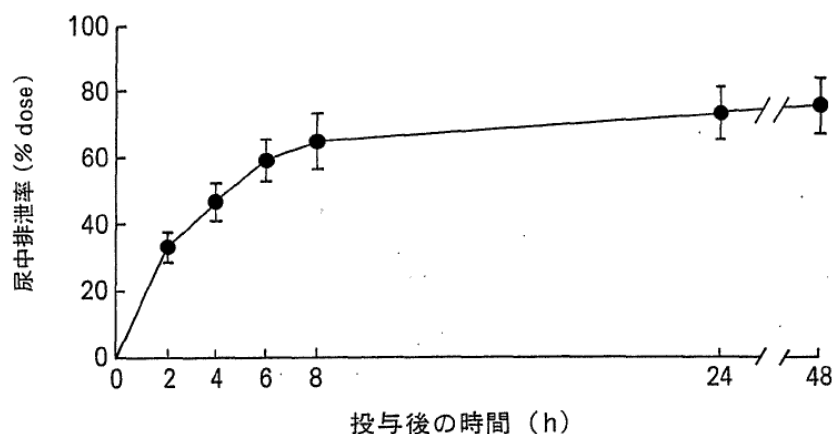


図2.7.6.2-2 尿中累積排泄率

(3) 血漿及び尿中代謝物

血漿中の代謝物は、放射能濃度が非常に低かったため検討できなかった。

尿中の代謝物は、表2.7.6.2-6に示すように、投与後6時間までは各分画中の総放射能の90%以上が未変化体であった。その後は、未変化体の割合は徐々に低下した。

表2.7.6.2-6 尿中代謝物（未変化体の割合）

分画	未変化体の割合 (%)
0 ～ 2 時間	96.2 ± 0.8
2 ～ 4 時間	94.3 ± 1.4
4 ～ 6 時間	90.8 ± 5.1
6 ～ 8 時間	76.0 ± 7.1
8 ～ 24 時間	60.7 ± 10.6

(n = 4、平均値 ± SD)

(4) 体内分布（全身プラナー撮像）

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（図2.7.6.2-3）。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。

投与後30分の放射能を100%とした場合、全身放射能は投与後4時間で $47.1 \pm 3.5\%$ dose、24時間で $18.5 \pm 2.4\%$ doseであった（表2.7.6.2-7）。

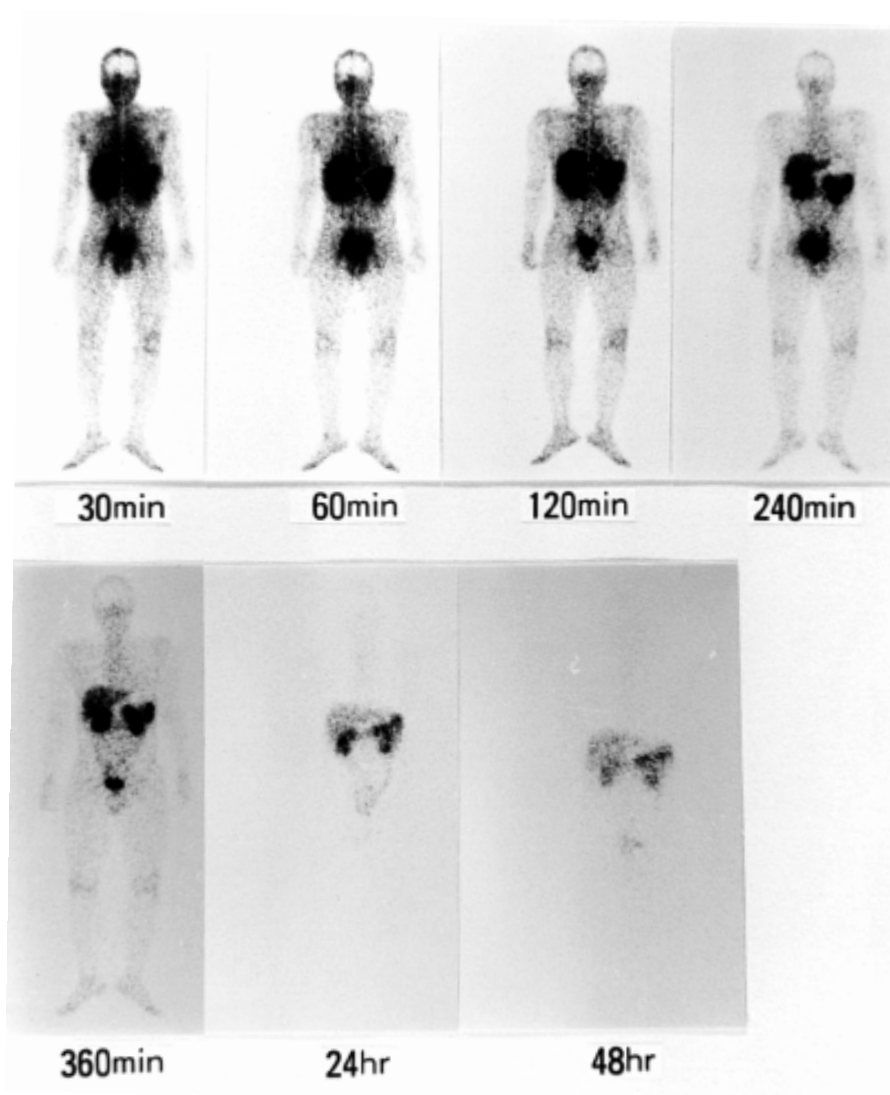


図2.7.6.2-3 全身プラナー像

表2.7.6.2-7 全身及び主要臓器の放射能分布

時間	全身	腎臓	肝臓	脾臓
30分	100	7.69 ± 3.19	5.96 ± 1.24	2.33 ± 0.79
1時間	95.9 ± 0.8	7.64 ± 4.29	5.16 ± 1.00	2.16 ± 0.74
2時間	64.6 ± 2.0	6.26 ± 2.51	4.33 ± 0.74	1.96 ± 0.86
4時間	47.1 ± 3.5	5.00 ± 1.43	3.28 ± 0.63	1.69 ± 0.94
6時間	34.1 ± 1.6	4.35 ± 0.49	2.76 ± 0.44	1.71 ± 0.78
24時間	18.5 ± 2.4	3.25 ± 0.22	1.93 ± 0.62	1.55 ± 0.80
48時間	16.5 ± 1.4	2.52 ± 0.12	1.62 ± 0.26	1.27 ± 0.78

(単位 : %dose、n = 4、平均値 $\pm$ SD)

(5) 被ばく線量

被ばく線量は、臓器別では膀胱が最も多く、以下、腎臓、脾臓、大腸下部及び肝臓の順であ

った（表2.7.6.2-8）。生殖腺及び骨髄への被ばく線量並びに全身の実効線量当量は、クエン酸ガリウム（ ^{67}Ga ）の文献値より低値を示した。

表2.7.6.2-8 被ばく線量

臓器	吸収線量 (mGy/37 MBq)	
	本剤	クエン酸ガリウム (^{67}Ga) ^{*1}
副腎	1.19 ± 0.18	
脳	0.68 ± 0.11	
乳腺	0.63 ± 0.077	
胆嚢	1.77 ± 0.26	
大腸下部	2.94 ± 1.42	9.0
小腸	1.57 ± 0.27	3.6
胃	1.42 ± 0.18	2.2
大腸上部	1.92 ± 0.72	5.6
心臓	1.12 ± 0.10	
腎臓	11.0 ± 1.12	4.1
肝臓	2.49 ± 0.49	4.6
肺	1.00 ± 0.094	
筋肉	1.03 ± 0.070	
卵巣	1.73 ± 0.21	2.8
膵臓	2.11 ± 0.40	
骨髄	1.13 ± 0.077	5.8
骨	1.45 ± 0.14	4.4
皮膚	0.61 ± 0.064	
脾臓	10.7 ± 6.70	5.3
精巣	1.09 ± 0.099	2.4
胸腺	0.86 ± 0.12	
甲状腺	0.82 ± 0.13	
膀胱	12.7 ± 0.17	
子宮	2.25 ± 0.094	
実効線量当量 (mSv/37 MBq)	3.26 ± 0.43	4.4 ^{*2}

^{*1} MIRD Dose Estimate Report No. 2. J Nucl Med. 1973;14:755-6.

^{*2} ICRP Publication No. 53

結論：

副作用は認められなかった。バイタルサインに異常は認められず、臨床検査値はいずれの項目についても本剤投与によると思われる異常変動は認められなかった。

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った。

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より明瞭となった。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。

本剤投与による被ばく線量は、臓器別では膀胱が最も多く、以下、腎臓、脾臓、大腸下部及び肝臓の順であった。生殖腺及び骨髄への被ばく線量並びに全身の実効線量当量はクエン酸ガリウム (^{67}Ga) より低値を示した。

2.7.6.3 91-139臨床薬理試験（海外第Ⅲ相臨床試験） [参考資料]

.....添付資料5.3.4.2.1

本試験は、第Ⅲ相臨床試験の一部として、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するために実施されたものである。

治験の標題：

Human pharmacology study. Influence of the administration of small doses of Pentetreotide on serum hormone levels.

治験実施施設及び治験責任医師：

Switzerland

公表文献：

該当なし

治験期間：

19■■年■■月■■日～19■■年■■月■■日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

診断用量のペンテトレオチドが血清中ホルモン値に与える影響を検討する。

試験デザイン：

オープン試験

被験者数（計画時及び解析時）：

投与被験者数：8名（第Ⅲ相臨床試験に参加した20名のうちの8名）

評価対象被験者数：8名

対象疾患：

神経内分泌腫瘍

主な選択基準：

下記の条件の少なくとも1つを満たす患者。なお、年齢、性別及び妊娠の有無は問わなかった。

- (1) 胃腸膵のNETの臨床診断が陽性である。内分泌活性が証明されているが、最新の局在診断法でも腫瘍の場所が明らかではない。
- (2) 内分泌活性を示さないが、胃腸膵の内分泌腺を起源とする腫瘍の場所が明らかで、組織学的診断が陽性である。腫瘍の種類は転移を起こすことが知られている。
- (3) 内分泌学的に活性な胃腸膵領域の腫瘍の臨床診断が陽性である。内分泌活性が証明されており、腫瘍の種類は転移を起こすことが知られている。
- (4) 異所性の胃腸膵ホルモン産生腫瘍（気管支、喉頭、卵巣、縦隔又はリンパ節のカルチノイド）の臨床診断が陽性である。

主な除外基準：

- (1) 確定的な局在診断が得られない（外科的診査又は生検が行われない）可能性が高い患者。
- (2) シンチグラフィに耐えられないと考えられる患者。
- (3) 臨床情報が十分でないため、臨床診断を下すことができない患者。

被験薬：

治験薬：OctreoScan[®] 111（以下、本剤）

対照薬：該当なし

用法・用量：

投与量：ペンテトレオチドとして10 µg

投与方法：静脈内投与（単回投与）

併用療法：オクトレオチド酢酸塩は本剤投与3日前より休薬

治験方法：

本剤（ペンテトレオチドとして10 µg）を静脈内に単回投与し、投与前5分、投与後5、10、15、30、60、120分及び24時間に採血し、血清中ホルモンを測定した。

評価項目：

＜血清ホルモン測定＞

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

要約－結論：

各ホルモンの測定値の推移を図2.7.6.3-1～図2.7.6.3-12に示す。

本剤投与後に、一部の被験者でホルモン値の低下が見られた。明らかな低下を示したのはガストリンであり、8名中3名で低下が見られた。この低下は、食事の影響も否定できないが、本剤投与後速やかに認められたことから、本剤の投与が関連していると考えられた。この他、膵ポリペプチド、ニューロテンシン、ニューロキニンA及びクロモグラニンB関連ペプチドでは、偶発的と思われる低下が見られた。これ以外のホルモンでは、変動は見られなかったか、あっても不明瞭であった。

本剤投与前のホルモン値が生理的範囲内であった被験者では、投与後のホルモン値の変動は生理的範囲内に留まり、臨床的に問題と思われる低下は見られなかった。本剤投与前のホルモン値が異常高値であった被験者では、投与後のホルモン値の低下幅はより大きかったが、低下していた期間は一時的であり、本剤投与後24時間には投与前の値に回復した。

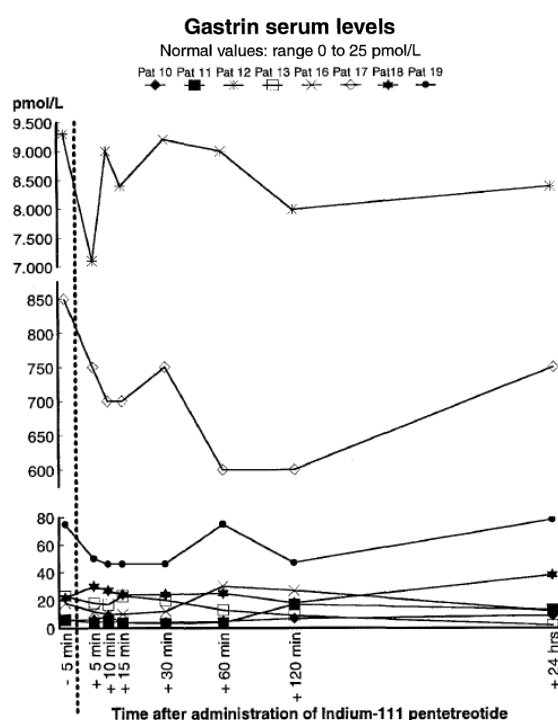


図2.7.6.3-1 ガストリン

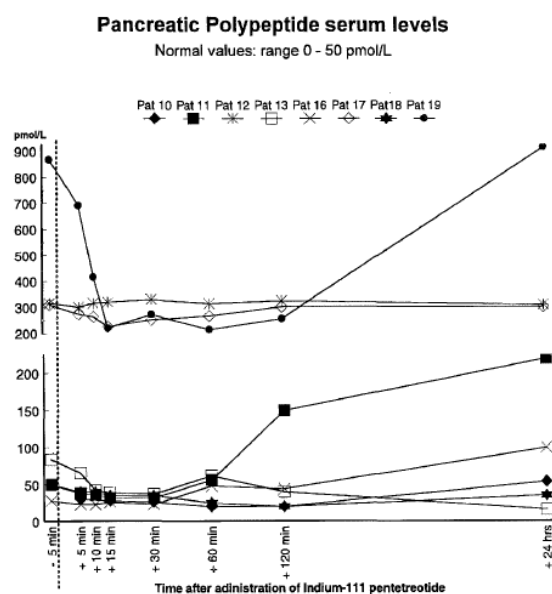


図2.7.6.3-2 膵ポリペプチド

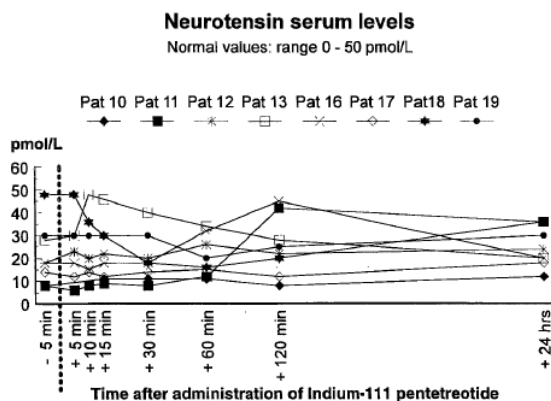


図2.7.6.3-3 ニューロテンシン

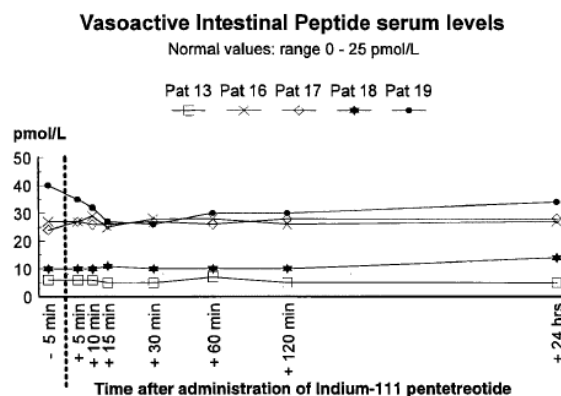


図2.7.6.3-4 血管作動性腸管ペプチド

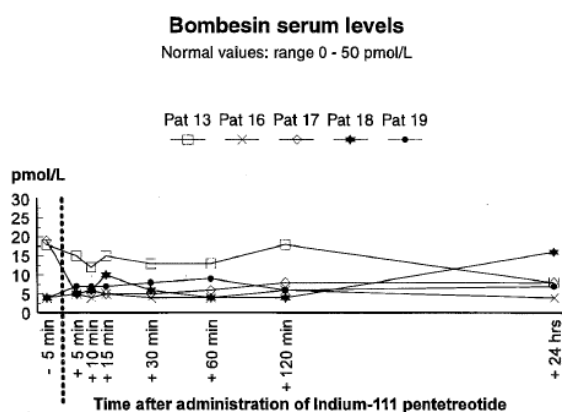


図2.7.6.3-5 ガストリン放出ペプチド

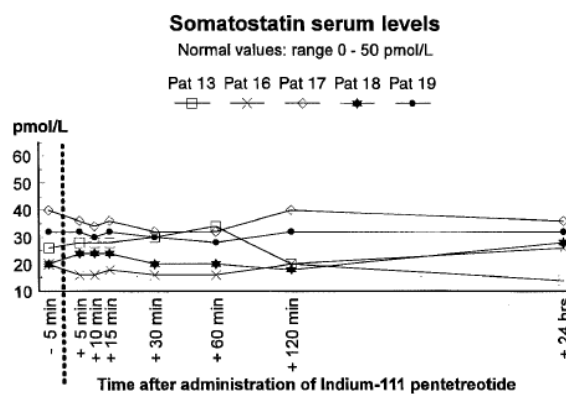


図2.7.6.3-6 ソマトスタチン

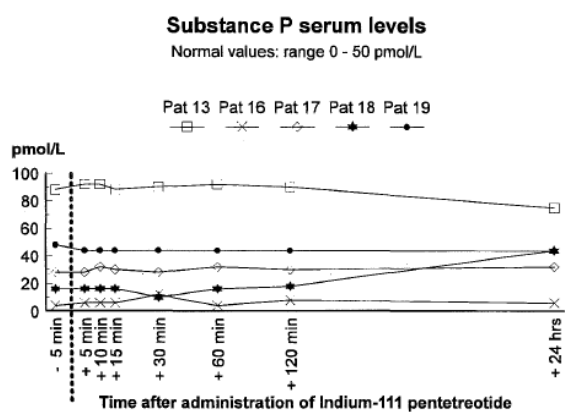


図2.7.6.3-7 サブスタンスP

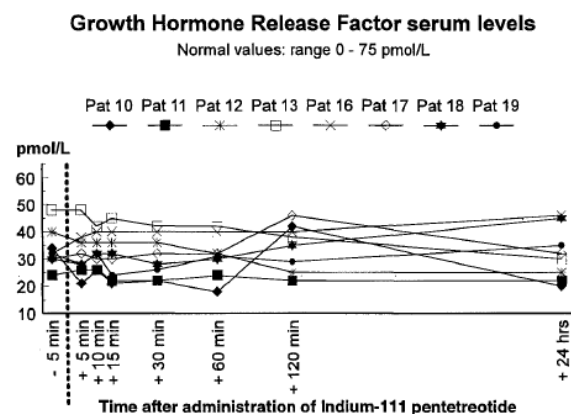


図2.7.6.3-8 成長ホルモン放出因子

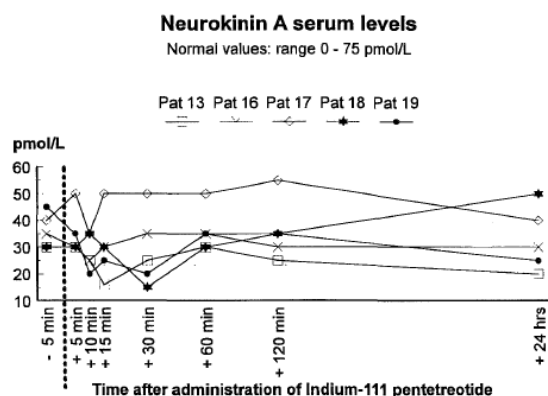


図2.7.6.3-9 ニューロキニンA

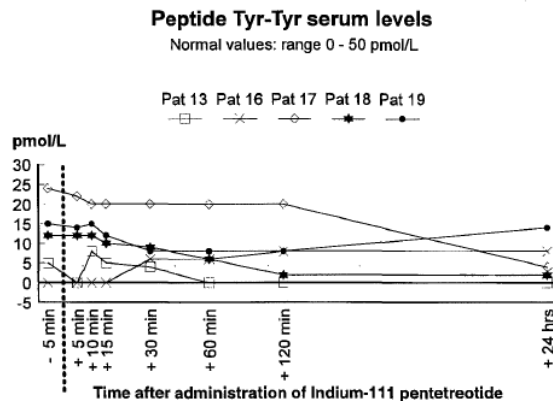


図2.7.6.3-10 ペプチドチロシンチロシン

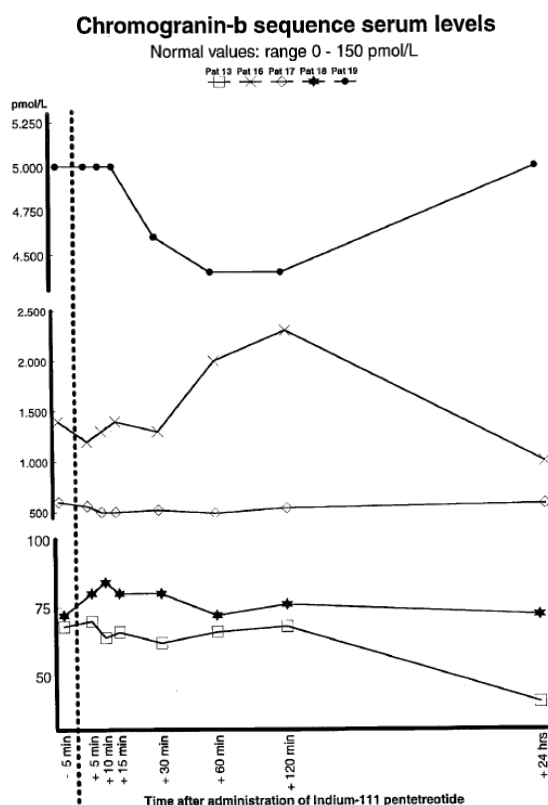


図2.7.6.3-11 クロモグラニンB関連ペプチド

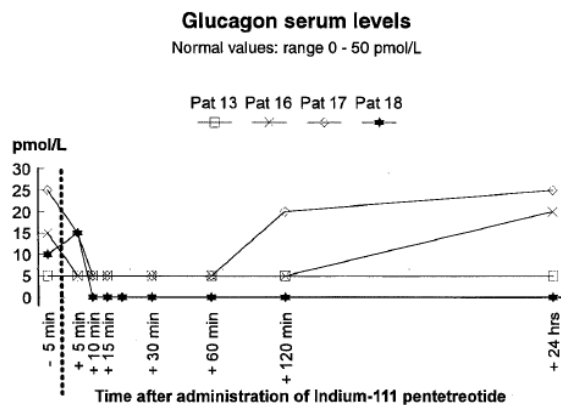


図2.7.6.3-12 グルカゴン

結論：

本剤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。

2.7.6.4 第Ⅲ相臨床試験 [参考資料]

.....添付資料5.3.5.2.1

治験の標題：

MP-1727の消化管ホルモン産生腫瘍を対象とした第Ⅲ相臨床試験

治験実施計画書番号：

MP-1727-03

治験総括医師：

京都大学・福井医科大学 名誉教授 鳥塚莞爾

治験責任医師：

北海道大学医学部附属病院 核医学科 ■■■■■、他19名

治験実施施設：

北海道大学医学部附属病院 核医学科、他19施設

公表文献：

山本和高, 他. ^{111}In -DTPA-D-Phe-octreotideの消化管ホルモン産生腫瘍を対象とした第Ⅲ相臨床試験. 核医学1995;32(11):1269-80.

治験期間：

1994年（平成6年）12月～1995年（平成7年）3月

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象として、MP-1727（以下、本剤）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する。

試験デザイン：

多施設共同オープン試験

被験者数（計画時及び解析時）：

目標被験者数：20～30名

【設定根拠】対象である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）の推定が可能な被験者数として20～30名と設定した。

投与被験者数：23名

完了被験者数：23名

評価対象被験者数：23名（有効性21名、安全性23名、有用性21名）

対象疾患：

消化管ホルモン産生腫瘍

選択基準：

- (1) 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）の患者で、CT、MRI、血管造影等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。但し、気管支カルチノイドは除く。腫瘍の局在部位の診断は、治験開始前2週間以内に実施することとし、CTを必ず実施する。
- (2) 年齢20～65歳。
- (3) 性別、入院・外来の別は問わない。

除外基準：

- (1) 妊婦、妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者。
- (2) 感染症等の重篤な合併症を有する患者。
- (3) 肝臓又は腎臓に高度な機能障害を有する患者。
- (4) 一般状態（Performance Status）¹がgrade 4の患者（身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就寝を必要としている）。
- (5) 薬物等に対する重篤な過敏症のある患者。
- (6) 1箇月以内に他の治験薬の投与を受けた患者。
- (7) 治験担当医師が対象として不適当と判断した患者。

被験薬、ロット番号：

治験薬：MP-1727

本剤は、バイアルA及びバイアルBの組み合わせ（セット）より成る（表2.7.6.4-1）。

バイアルAの内容物をバイアルBのバイアルに用時添加し、混和して調製する。

投与前に標識率を測定し、90%以下の場合は原則として試験に使用しないこととする。

¹ 一般状態（Performance Status）：日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」日本臨床 1987 年 47 巻増刊号：1261-6 から引用。

表2.7.6.4-1 治験薬のセット構成

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

ロット番号：23882～25628

対照薬：該当なし

用法・用量：

投与量： 111 MBq

但し、安全性を再確認するため、最初の4名には74 MBqの投与を行った。

投与方法： 静脈内投与（単回投与）

撮像方法： プラナー撮像－本剤投与後4、24及び48時間に全身像（前面及び後面像）並びに本剤投与前の画像診断で腫瘍が確認された部位及び全身像での陽性部位についてスポット像（少なくとも前面ないし後面像）を撮像した。

SPECT撮像－全身像で陽性部位が認められた場合及び診断確定のために必要と判断された場合には、本剤投与後4～48時間の適当な時期に、対応する部位を含む領域のSPECT像を少なくとも1回撮像した。

併用療法： オクトレオチド酢酸塩は、可能であれば、本剤投与72時間前より休薬するのが望ましいとした。

治験方法：

観察・検査項目及び実施時期を表2.7.6.4-2に示した。

表2.7.6.4-2 観察・検査項目及び実施時期

項目	投与前	投与後				
		30分	1時間	4時間	24時間	48時間
撮像 プラナー像： 全身像				○	○	○
スポット像				△	△	△
SPECT像				←	△*	→
バイタルサイン	○	○	○		○	
副作用・随伴症状	○	○	○		○	
臨床検査	○				○	

△ 本剤投与前の画像診断で腫瘍が確認された部位及び全身像での陽性部位についてスポット像（少なくとも前面ないし後面像）を撮影する。

△* 全身像で陽性部位が認められた場合及び診断確定のために必要と判断された場合に、対応する部位を含む領域のSPECT像を少なくとも1回撮像する。

評価項目：

(1) 画質

投与後4、24及び48時間に撮像したプラナー像及びSPECT像の画質を3段階（1.優良 2.良 3.不良）で判定した。

(2) 投与量及び撮像時期

1) 投与量

画質、撮像に要した時間等を総合して3段階（1.多すぎる 2.適量である 3.少なすぎる）で判定した。

2) 撮像時期

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。

(3) 有効性

1) 症例毎及び部位毎の診断能

本剤によるシンチグラフィ（以下、本検査）の結果と本検査前の画像診断の結果を比較し、個々の症例又は腫瘍部位について、それぞれの診断能を以下の基準により判定した。

評価は、非盲検下で施設担当医が実施した他に、医療機関から提出された画像に基づいて、読影委員会でも実施した。読影委員会は4名の核医学医から構成され、4名が協議して評価した。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た。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。施設担当医の再評価結果が読影委員会の評価と一致しなかった場合には、読影委員会は施設担当医から提供された新たな情報を加えて再読影した。最終的な診断能の評価は、症例記録に記載された、読影委員会の評価も踏まえた施設担当医の評価とした。

①症例毎の診断能

有効：少なくとも1つの真陽性の部位が検出された場合

無効：偽陰性、偽陽性の部位のみの場合

判定不能：偽陰性、偽陽性と未確認陽性の部位のみの場合

②部位毎の診断能

真陽性： 本検査前の画像診断、本検査とも陽性の場合あるいは事前の画像診断が陰性、本検査が陽性で追跡調査により病巣が確認できた場合

偽陽性： 本検査前の画像診断が陰性、本検査が陽性で、追跡調査により病巣が確実に否定された場合

偽陰性： 本検査前の画像診断が陽性、本検査が陰性の場合

真陰性： 本検査前の画像診断、本検査とも陰性の場合

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により病巣が否定できなかった場合

表2.7.6.4-3 部位毎の陽性、陰性の判定基準

		本検査前の画像診断	
		陽性	陰性
本検査	陽性	真陽性	未確認陽性又は偽陽性 ^{*1} 又は真陽性 ^{*2}
	陰性	偽陰性	真陰性

^{*1} 追跡調査により病巣が確実に否定された場合

^{*2} 追跡調査により病巣が確認できた場合

2) 治療方法の変更・追加

本検査を実施した結果として治療方法の変更又は追加を行った場合は、変更内容（手術の実施又は中止、オクトレオチド酢酸塩の投与開始等）を記録した。

(4) 安全性

- 1) 副作用・随伴症状（自他覚症状）
- 2) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
- 3) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）

(5) 総合評価

1) 有効性

本検査の画質、症例毎及び部位毎の診断能、治療方法の変更・追加を総合して、本剤の腫瘍の局在診断における有効性を4段階（1.極めて有効な情報が得られた 2.有効な情報が得られた 3.有効な情報が得られなかった 4.判定不能）で判定した。

2) 安全性

バイタルサイン、自他覚症状、臨床検査及び副作用を総合して、5段階（1.全く問題がない 2.やや問題がありうる 3.問題がありうる 4.重大な問題がありうる 5.判定不能）で判定した。

3) 有用性

有効性及び安全性を総合的に判断し、6段階（1.極めて有用 2.有用 3.やや有用 4.無用 5.禁使用 6.判定不能）で判定した。

統計手法：

(1) 評価対象集団

有効性及び安全性：治験薬が投与され、治験実施計画書に適合した集団とした。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、本検査の撮像方法、臨床検査等に関わる逸脱内容を勘案し、治験総括医師及び幹事会の医師から構成された症例検討幹事会で決定した。

有用性：有効性及び安全性の両評価対象に該当する被験者とした。

(2) 解析方法

バイタルサイン及び臨床検査値について解析を実施した。解析方法はpaired t検定を用い、有意水準は5%とした。

要約－結論：

＜被験者の内訳＞

(1) 人口統計学的特性

評価対象23名の被験者背景を表2.7.6.4-4に示す。

表2.7.6.4-4 被験者背景

背景因子		評価対象被験者
性別	男性	10
	女性	13
入院・外来	入院	16
	外来	7
年齢 (歳)	平均値 ± SD	51.9 ± 13.4
身長 (cm)	平均値 ± SD	158.9 ± 12.0
体重 (kg)	平均値 ± SD	55.2 ± 13.8
疾患名	カルチノイド	11 ^{*1*}
	ガストリノーマ	7 ^{*2}
	インスリノーマ	5

^{*1} 原発部位：膵1名、胃3名、直腸1名、肺2名、胸腺1名、肝1名、不明2名

^{*2} 有効性及び有用性評価対象より1名除外

(2) 実投与量及び標識率

投与量の内訳は74 MBq群が4名、111 MBqが19名であった（表2.7.6.4-5）。全被験者における実投与量（平均値 ± SD）は113.5 ± 14.2 MBqであった。また、標識率は96.9 ± 1.8%で、その分布は90.4～99.0%であり、90%以下のものはなかった。

有効性解析対象21名における投与量の内訳は、74 MBq群が4名、111 MBqが17名であった。

表2.7.6.4-5 実投与量及び標識率

項目		74 MBq群 (n = 4)	111 MBq (n = 19)	全被験者 (n = 23)
投与量 (MBq)	平均値 ± SD	82.3 ± 13.4	120.1 ± 14.2	113.5 ± 20.1
	範囲	67.6～99.9	91.4～156.1	67.6～156.1
標識率 (%)	平均値 ± SD	96.7 ± 1.2	97.0 ± 2.0	96.9 ± 1.8
	範囲	95.6～98.1	90.4～99.0	90.4～99.0

<画質>

病巣が検出された14名での画質の評価を表2.7.6.4-6に示す。プラナー像では、「優良」の比率は投与後4時間が最も高く（36/46件）、投与後24時間でやや低下し、投与後48時間ではさらに低下した。投与後4及び24時間では「不良」の判定は1件もなかったが、投与後48時間では44件中12件に「不良」の判定が見られた。SPECT像も類似の傾向を示した。

表2.7.6.4-6 画質の評価

画像の種類	画質	撮像時期		
		投与後4時間	投与後24時間	投与後48時間
プラナー像	優良	36	32	20
	良	10	13	12
	不良	0	0	12
	合計	46	45	44
SPECT像	優良	7	8	0
	良	5	7	2
	不良	1	1	1
	合計	13	16	3

<投与量及び撮像時期>

投与量及び撮像時期の評価を表2.7.6.4-7に示す。病巣が検出された14名（74 MBq群3名、111 MBq群11名）において、投与量は、13名で「適量である」、1名（111 MBq群）で「少なすぎる」と判定された。最適と判定された撮像時期は、「投与後4及び24時間」の組み合わせが最も多く（8/14名）、その他は「投与後24時間」が3名で、「投与後4時間」、「投与後24及び48時間」、「投与後48時間」が各1名であった。

表2.7.6.4-7 投与量及び撮像時期の評価

項目	判定	投与群		
		74 MBq (n = 3)	111 MBq (n = 11)	合計 (n = 14)
投与量	多すぎる	0	0	0
	適量である	3	10	13
	少なすぎる	0	1	1
最適な撮像時期	投与後4及び24時間	2	6	8
	投与後24時間	1	2	3
	投与後4時間	0	1	1
	投与後24及び48時間	0	1	1
	投与後48時間	0	1	1

<有効性>

(1) 症例毎及び部位毎の診断能

1) 症例毎の診断能

症例毎の診断能の評価を表2.7.6.4-8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。

登録時の検査では病変の存在が確認又は強く示唆されたものの本検査が陰性で、本検査後に実施した手術でも病変が認められず、真陰性と判定された2名（カルチノイド及びガストリノーマ各1名）を除く19名での有病正診率は、カルチノイドでは77.8%（7/9名）、ガストリノーマでは100%（5/5名）、インスリノーマでは40.0%（2/5名）で、全体では73.7%（14/19名）であった。

3名（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）では、CT、MRI等による事前の画像診断では検出されなかった病巣が新たに確認された。

表2.7.6.4-8 症例毎の診断能

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。

2) 部位毎の診断能

部位毎の診断能の評価を表2.7.6.4-9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）は確認できなかったため、未確認陽性と判定されたが、担当医師によって病巣は確実に存在すると判断された。

表2.7.6.4-9 部位毎の診断能

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

(2) 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、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。

<安全性>

(1) 副作用・随伴症状

本剤が投与された23名のうち3名（13.0%）に3件の自覚症状が認められ（表2.7.6.4-10）、このうちほてり及び熱感の各1名（4.3%）1件、計2名（8.7%）2件が副作用と判定された。2件とも症状は軽度で、いずれも投与後3分に発現した後、無処置にて速やかに消失した。他の頭痛1件は、投与から発現までの時間が長く、本剤投与との関連性は否定された。

表2.7.6.4-10 副作用・随伴症状

症例 No.	副作用・随伴症状		程度	発現時期 持続時間／処置／転帰	治験薬との関連性
	報告書記載	用語集*			
06	ほてり	ほてり	軽度	投与後3分に発現 約1分間で無処置にて消失	疑われる
18	口周囲の熱感	熱感	軽度	投与後3分に発現 5分間で無処置にて消失	あり
17	頭痛	頭痛	軽度	投与後1時間に発現 1分間で無処置にて消失	ないらしい

* MedDRA/J ver. 17.1 基本語（PT）

(2) 臨床検査

臨床検査で「異常変動あり」と判定された12項目15件の一覧を表2.7.6.4-11に示す。このうち、AST及びALTがそれぞれ16から41（U/L）及び20から38（U/L）に上昇した2件は本剤投与との関連性が「不明」とされたが、その他の13件はいずれも「なし」又は「ないらしい」と判定され、本剤投与との関連性は否定された。

表2.7.6.4-11 臨床検査値の異常変動一覧

症例 No.	検査項目	正常範囲	投与前	投与後 24時間	追跡調査	治験薬との 関連性
02	AST (GOT)	10～27 (U/L)	16	41	65 (投与後5箇月)	不明
	ALT (GPT)	6～34 (U/L)	20	38	86 (投与後5箇月)	不明
03	好酸球	0～7 (%)	6	10	なし	なし
	尿蛋白	(-)	(-)	(±)	(-) (投与後1.5箇月)	なし
04	白血球数	4000～8000 (/mm ³)	7700	8300	なし	なし
07	尿酸	2.4～5.4 (mg/dL)	4.9	6.4	なし	ないらしい
	クレアチニン	0.5～1.0 (mg/dL)	0.9	1.2	なし	ないらしい
08	赤血球	380～480 (×10 ⁴ /mm ³)	382	361	なし	ないらしい
	ヘモグロビン	12～16 (g/dL)	12.1	11.5	なし	ないらしい
	ヘマトクリット	35～48 (%)	36.6	34.5	なし	ないらしい
	尿蛋白	(-)	(-)	(±)	なし	ないらしい
14	尿蛋白	(-)	(±)	(+)	なし	なし
22	尿糖	(-)	(-)	(±)	(-)	なし
					(投与後9日目)	
23	総タンパク	6.8～8.2 (g/dL)	7.1	6.4	なし	なし
	尿糖	(-)	(-)	(±)	なし	なし

臨床検査値のpaired t検定による解析結果を表2.7.6.4-12に示す。投与前値と比較して8項目に有意差が認められたが、いずれも変動幅はわずかであり、本剤投与との関連性は否定された。

表2.7.6.4-12 臨床検査値の推移

項目		被験者数	投与前 (平均 ± SD)	投与後24時間 (平均 ± SD)	paired t検定
赤血球	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	23	411 ± 83	406 ± 57	n.s.
ヘモグロビン	(g/dL)	23	12.7 ± 2.5	12.4 ± 2.5	p < 0.05
ヘマトクリット	(%)	23	38.3 ± 7.4	37.5 ± 7.1	p < 0.05
白血球	($/\text{mm}^3$)	23	6136 ± 2552	5884 ± 1990	n.s.
血小板	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	23	24.0 ± 9.9	24.1 ± 10.0	n.s.
好中球	(%)	23	61.1 ± 13.3	62.5 ± 10.8	n.s.
好酸球	(%)	23	1.9 ± 1.4	2.3 ± 2.2	n.s.
好塩基球	(%)	22	0.7 ± 0.6	0.6 ± 0.6	n.s.
リンパ球	(%)	23	29.2 ± 11.7	27.7 ± 9.9	n.s.
単球	(%)	23	6.1 ± 2.9	5.6 ± 2.3	n.s.
AST (GOT)	(U/L)	23	25 ± 11	25 ± 10	n.s.
ALT (GPT)	(U/L)	23	31 ± 34	31 ± 34	n.s.
Al-P	(U/L)	23	273 ± 173	266 ± 166	n.s.
γ -GTP	(U/L)	23	50 ± 53	50 ± 52	n.s.
総コレステロール	(mg/dL)	23	176 ± 35	172 ± 36	p < 0.05
総タンパク	(g/dL)	23	6.7 ± 0.6	6.6 ± 0.6	n.s.
アルブミン	(g/dL)	23	3.9 ± 0.6	3.9 ± 0.6	n.s.
LDH	(U/L)	23	286 ± 83	277 ± 82	p < 0.05
総ビリルビン	(mg/dL)	23	0.53 ± 0.19	0.46 ± 0.16	p < 0.01
尿酸	(mg/dL)	22	4.2 ± 1.1	4.4 ± 1.3	n.s.
BUN	(mg/dL)	23	15.3 ± 5.5	16.0 ± 5.4	n.s.
クレアチニン	(mg/dL)	23	0.77 ± 0.20	0.78 ± 0.21	n.s.
Na	(mEq/L)	23	142 ± 2.4	141 ± 2.3	p < 0.05
K	(mEq/L)	23	4.3 ± 0.4	4.1 ± 0.3	p < 0.05
Cl	(mEq/L)	23	105 ± 3	104 ± 3	p < 0.05
Ca	(mg/dL)	21	9.1 ± 0.5	9.0 ± 0.6	n.s.
P	(mg/dL)	21	3.4 ± 0.6	3.5 ± 0.6	n.s.

n.s. : 有意差なし

(3) バイタルサイン

個々の被験者について、本剤投与と関連したバイタルサインの異常変動は認められなかった。表2.7.6.4-13にpaired t検定による解析結果を示す。投与前値と比較して体温、収縮期血圧及び脈拍数について投与30分後又は1時間後に有意差が認められたが、いずれも変動幅はわずかであり、正常範囲内の変動と判断された。

表2.7.6.4-13 バイタルサインの推移

項目	被験者数	投与前	30分後	1時間後	24時間後
体温 (°C)	22	36.4 ± 0.4	36.1 ± 0.5 ^{*1}	36.2 ± 0.4	36.4 ± 0.4
収縮期血圧 (mmHg)	23	123 ± 16	120 ± 15	118 ± 17 ^{*1}	121 ± 16
拡張期血圧 (mmHg)	23	77 ± 10	75 ± 12	73 ± 13	74 ± 11
脈拍数 (拍/分)	23	72 ± 9	67 ± 11 ^{*2}	71 ± 10	73 ± 10
呼吸数 (回/分)	23	16 ± 4	16 ± 4	16 ± 4	16 ± 3

paired t検定 ^{*1}p < 0.05、^{*2}p < 0.01 (平均値 ± SD)

<総合評価>

(1) 有効性

評価対象21名のうち7名が「極めて有効な情報が得られた」、9名が「有効な情報が得られた」と判定され、これらの合計は全体の76.2% (16/21名) であった。その他の5名においては「有効な情報が得られなかった」と判定された。

(2) 安全性

評価対象の全23名 (111 MBq群19名、74 MBq群4名) が「全く問題がない」と判定された。

(3) 有用性

評価対象21名のうち7名が「極めて有用」、9名が「有用」と判定され、これらの合計は全体の76.2% (16/21名) であった。その他の5名は「無用」と判定された。

結論：

画質は、病巣が検出された14名で、プラナー像、SPECT像とも「優良」の比率は投与後4時間が最も高く、その後は24時間、48時間と時間が経過するに伴い、「良」又は「不良」が増加する傾向を示した。

投与量は、病巣が検出された14名中13名で「適量である」と判定され、今回設定した74 MBq又は111 MBqで十分適量であると考えられた。

最適と判定された撮像時期は、投与後4及び24時間の組み合わせが最も多く、投与後4及び24時間の組み合わせを基本として投与後48時間の撮像は適宜考慮するのが適当と考えられた。

症例毎の診断能は、全評価対象での有効率は76.2% (16/21名)、有病正診率は73.7% (14/19名) であった。部位毎の診断能は、他の画像診断との一致率は全体で82.0% (41/50部位) であった。病巣が検出された14名中6名で手術の実施、オクトレオチド酢酸塩の投与開始を含む治療方法の変更・追加が行われた。以上を総合して、評価対象21名中16名 (76.2%) で「極めて有効な情報が得られた」又は「有効な情報が得られた」と判定された。

副作用として、ほてり及び熱感が各1名 (4.3%) に1件、計2名 (8.7%) に2件認められたが、いずれも症状は軽度で無処置にて速やかに消失した。臨床検査では、「異常変動あり」と判定された項目のうち、AST、ALTの軽度上昇が見られた1名で本剤投与との関連性が不明とされ

たが、その他の項目はいずれも本剤投与との関連性は否定された。バイタルサインでは、本剤投与と関連した異常変動は認められなかった。以上を総合して、安全性は全23名が「全く問題がない」と判定された。

有用性の総合評価は、評価対象21名中16名（76.2%）で「極めて有用」又は「有用」と判定された。

2.7.6.5 追加第Ⅲ相臨床試験〔評価資料〕

.....添付資料5.3.5.2.2

治験の標題：

MP-1727第Ⅲ相追加臨床試験

ソマトスタチン受容体の存在を指標とする消化管ホルモン産生腫瘍の画像診断

治験実施計画書番号：

MP-1727-04

治験調整医師：

群馬大学医学部 核医学科 教授 遠藤啓吾

治験責任医師：

北海道大学医学部附属病院 核医学診療科 [REDACTED]、他14名

治験実施施設：

北海道大学医学部附属病院 核医学診療科、他14施設

公表文献：

佐賀恒夫, 他. ^{111}In -ペンテトレオチド (MP-1727) 第Ⅲ相追加臨床試験 ソマトスタチン受容体の存在を指標とする消化管ホルモン産生腫瘍の画像診断. 核医学2003;40(2):185-203.

治験期間：

2000年（平成12年）11月22日～2002年（平成14年）1月29日

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

消化管ホルモン産生腫瘍の疑いのある患者を対象として、MP-1727（以下、本剤）の消化管ホルモン産生腫瘍診断における、有効性、安全性及び有用性（ソマトスタチン受容体の有無と局在診断）を評価する。

試験デザイン：

多施設共同オープン試験

被験者数（計画時及び解析時）：

目標被験者数：35名（A群15名、B群20名）

【設定根拠】対象である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。B群の目標被験者数は、患者登録時、病巣の位置及び存在が未確定であるため、本検査での病巣の位置及び存在確定率を登録被験者全数に対して50%と推定して算出した。

投与被験者数：40名（A群18名、B群22名）

評価対象被験者数：36名（A群16名、B群20名）

有効性評価対象被験者数：35名（A群16名、B群19名）

安全性評価対象被験者数：35名（A群16名、B群19名）

有用性評価対象被験者数：35名（A群16名、B群19名）

対象疾患：

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等）

選択基準：**(1) 被験者基準**

1) 被験者は、下記のA群、B群の2群に分けて組み入れた。

A群： 内分泌活性があり、且つ直近1箇月以内におけるCT（必須）及び他の画像診断（単純X線撮影、超音波検査（US）、MRI、血管造影、核医学検査等）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。

[検査の目的：（1）当該病巣でのソマトスタチン受容体の存在診断、（2）新たな病巣の存在・局在診断]

B群： 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箇月以内におけるCT（必須）及び他の画像診断（単純X線撮影、US、MRI、血管造影、核医学検査等）で腫瘍病巣の存在・局在が確認できないか、あるいは確定できない患者。

[検査の目的：新たな病巣及び未確定病巣の存在・局在診断]

2) CTを必須とし、他に担当医が最も有用と考える画像診断法で、CTと合わせて少なくとも合計2方法が実施されていること。

3) 内分泌活性確認の基準として、以下の血中あるいは尿中ホルモン値が異常値を示していること。

- ・カルチノイド：セロトニン、5-ハイドロキシインドール酢酸（5-HIAA）等
- ・インスリノーマ：インスリン、プロインスリン等
- ・ガストリノーマ：ガストリン等
- ・グルカゴノーマ：グルカゴン等

- ・VIPオーマ：血管作動性腸管ペプチド（VIP）等
- ・ソマトスタチノーマ：ソマトスタチン等

(2) その他の基準対象

- 1) 年齢：20～75歳。
- 2) 性別：問わない。
- 3) 入院・外来：問わない。
- 4) オクトレオチド酢酸塩処方中の患者は、倫理的な観点から3日間の休薬後、本検査を実施する。

除外基準：

- (1) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者。
- (2) 授乳中の患者。
- (3) 重篤な感染症等の重篤な合併症を有する患者。
- (4) 一般状態（Performance Status）²がGrade 4の患者。
- (5) 肝臓又は腎臓に高度な機能障害を有する患者。
- (6) 重篤なアレルギーを有する患者。
- (7) Ga-67シンチグラフィ検査を本検査前2週間以内に受けた患者。
- (8) 骨シンチグラフィ検査を本検査前2日間以内に受けた患者。
- (9) 投与前1箇月以内に他の治験薬投与を受けた患者。
- (10) 過去に本剤の投与により、画像診断を受けた患者。
- (11) 担当医が不適当と判断した患者。

被験薬、ロット番号：

治験薬： MP-1727

本剤は、バイアルA及びバイアルBの組み合わせ（セット）より成る。（表2.7.6.5-1）
バイアルAの内容物をバイアルBのバイアルに用時添加し、混和して調製する。
投与前に標識率を測定し、90%未満の場合は試験に使用しないこととする。

表2.7.6.5-1 治験薬のセット構成

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

ロット番号：23698～30152

対照薬：該当なし

² 一般状態（Performance Status）：日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」日本臨床 1987 年 47 巻増刊号：1261-6 から引用。

用法・用量：

投与量： 111 MBq

投与方法： 静脈内投与（単回投与）

撮像方法： プラナー撮像－本剤投与後4及び24時間に全身像（前面及び後面像）を撮像した。投与後48時間の撮像はできる限り実施した。本剤投与前の画像診断で腫瘍を確認した部位及び本剤の全身像での陽性部位についてスポット像（少なくとも前面ないし後面像）を撮像した。

SPECT撮像－全身像で陽性部位が認められた場合及び診断確定のためにSPECT像が必要と判断された場合には、治験薬投与後4～48時間までの適当な時期に、対応する部位を含む領域のSPECT像を少なくとも1回撮像した。

併用療法： オクトレオチド酢酸塩処方中の被験者は、3日間の休薬後、本検査を実施することとした。

治験方法：

本剤111 MBqを単回静脈投与し、投与後4及び24時間に全身像を撮像し、陽性部位についてはスポット像及びSPECT像を撮像した。本検査にて新たに陽性部位が認められた場合には、当該部位をCT等の画像診断法で検査した（画像追跡調査）。

ソマトスタチン受容体の存在診断を目的とする被験者では、オクトレオチド負荷試験を実施し、オクトレオチド酢酸塩単回投与前、投与後4及び8時間の血中又は尿中ホルモン濃度を測定した。また、検出された病巣の存在・局在診断を目的とする被験者では、画像診断で確認された病巣の病理標本を作成し、組織診断を実施した。

観察・検査項目及び実施時期を表2.7.6.5-2に示した。

表2.7.6.5-2 観察・検査項目及び実施時期

項目	投与前	投与後					6週以内
		30分	1時間	4時間	24時間	48時間	
撮像 プラナー像：全身像				○	○	△	画像 追跡調査
スポット像				△*	△*	△*	
SPECT像				←	△**	→	
バイタルサイン	○	○	○		○		臨床的 追跡調査‡
有害事象	○	○	○		○		
臨床検査	○†				○		

○ 必須とする。

△ 投与後48時間の全身像は可能な限り撮像する。

△* 本剤投与前の画像診断で腫瘍が確認された部位及び全身像での陽性部位について少なくとも前面ないし後面像を撮像する。

△** 全身像で陽性部位が認められた場合及び診断確定のために必要と判断された場合に、対応する部位を含む領域のSPECT像を少なくとも1回撮像する。

† 投与前3日以内

‡ オクトレオチド負荷試験、組織診断

評価項目：

評価は担当医及び効果安全性評価委員会（以下、委員会）がそれぞれ実施した。委員会では、盲検化し無作為化された画像を用いて読影を行った。

<担当医>

(1) 画像診断

1) 画質判定

投与後4、24及び48時間の全身像、スポット像及びSPECT像の画質を5段階（1.極めて鮮明 2.鮮明 3.やや鮮明 4.不鮮明 5.判定不能）で判定した。

2) 部位毎の診断能

①集積の強さ

異常集積の強さをバックグラウンドと比較し、5段階（1.極めて明瞭 2.明瞭 3.やや明瞭 4.不明瞭 5.判定不能）で判定した。

②本検査前の画像診断との一致性

本検査の異常集積部位と本検査前の画像診断の病変部位との一致性（「一致」、「不一致」又は「判定不能」）を判定した。

③陽性、陰性の判定

②の結果に基づき、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。

3) 症例毎の診断能

部位毎の陽性、陰性の判定結果から、本検査で少なくとも1つの真陽性が認められた症例を「陽性」、真陽性部位が全くなかった症例を「陰性」、本検査前の画像診断で病

変が認められず、本検査画像でも集積が認められなかった場合を「判定不能」と判定した。

(2) 臨床追跡調査

1) オクトレオチド負荷試験

オクトレオチド酢酸塩投与前後のホルモン値の変動から、「陽性」、「陰性」又は「判定不能」に分類した。「陽性」の場合をソマトスタチン受容体ありとした。

2) 組織診断（免疫組織化学的染色）

採取した組織を染色し、その結果を「陽性」、「陰性」、「判定不能」に分類した。「陽性」の場合を消化管ホルモン産生腫瘍であるとした。

(3) 症例毎の有効性評価

1) オクトレオチド負荷試験実施症例の有効性評価

本検査で陽性部位があり負荷試験が陽性、又は本検査で陽性部位がなく負荷試験が陰性だった場合を「有効」、本検査で陽性部位があり負荷試験が陰性、又は本検査で陽性部位がなく負荷試験が陽性であった場合を「無効」と判定した。

2) 組織診断実施症例の有効性評価

本検査及び組織診断の結果が共に陽性の部位を「真陽性」、共に陰性の部位を「真陰性」、本検査が陽性で組織診断が陰性の部位を「偽陽性」及びその逆を「偽陰性」とし、少なくとも1つの真陽性があった、又は真陰性のみであった場合を「有効」、真陽性が1つもなかった場合を「無効」（但し、真陰性のみの場合を除く）と判定した。

(4) 治療方針の決定への有益な情報提供の有無

本検査の結果が治療方針の決定に有益な情報を提供した場合を「有」と判定し、「有」の場合は、その内容を記録した（手術の適否、手術内容の変更又はオクトレオチド酢酸塩の処方に関する情報等）。

(5) 安全性

1) 有害事象

2) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）

3) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）

4) 安全性の評価（総合判定）

有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを総合して、5段階（1.問題ない 2.やや問題あり 3.問題あり 4.重大な問題あり 5.判定不能）で判定した。

<委員会>

(1) 画像診断：評価基準は担当医と同様とした。

1) 部位毎の診断能

①集積の強さ

②本検査前の画像診断との一致性

③陽性、陰性の判定

2) 症例毎の診断能

(2) シンチグラフィ情報の有益性

部位毎の陽性、陰性の判定結果から、少なくとも1つのシンチグラフィ陽性部位があるものを真陽性、偽陽性を問わず「有益」、陽性部位がないものを「無益」と判定した。

(3) 症例毎の有効性評価：評価基準は担当医と同様とした。

1) オクトレオチド負荷試験実施症例の有効性評価

2) 組織診断実施症例の有効性評価

(4) 安全性の評価（総合判定）

有害事象、バイタルサイン及び臨床検査値に基づき、担当医による安全性評価の妥当性（1. 評価に問題なし 2.変更を要す）を判定した。

(5) 有用性の評価（総合判定）

「本検査の主たる目的」、「有効性」、「治療方針に関する情報の有無」、「安全性」の結果を総合的に判断し、「本検査の腫瘍診断としての臨床的有用性」（1.有用 2.やや有用 3.有用でない 4.判定不能）を評価した。

<部位毎の陽性、陰性の判定基準>

真陽性：本検査前の画像診断で病巣の存在が確認された部位に本剤が集積した場合。又は、本検査前の画像診断で病巣の存在が確認されていなかった部位に、本検査で本剤の集積が認められ、且つCT、あるいは他の画像診断（単純X線撮影、US、MRI、血管造影、核医学検査など）による画像追跡調査で当該部位に病巣の存在が確認できた場合。

偽陽性：本検査前の画像診断で病巣の存在が確認されていなかった部位に、本検査で本剤の集積が認められ、且つCT、あるいは他の画像診断（単純X線撮影、US、MRI、血管造影、核医学検査など）による画像追跡調査で当該部位に病巣の存在が確認できなかった場合。

偽陰性：本検査前の画像診断で病巣の存在が確認された部位に、本検査で集積が認められなかった場合。

真陰性：本検査前の画像診断で病巣が確認されなかった部位に、本検査で集積が認められなかった場合。（判定不能として取扱う）

表2.7.6.5-3 部位毎の陽性、陰性の判定基準

		本検査前の画像診断	
		陽性	陰性
本検査	陽性	真陽性	偽陽性又は真陽性*
	陰性	偽陰性	真陰性

* 追跡画像調査で病巣が確認できた場合

統計手法：

(1) 評価対象集団

有効性及び安全性：治験薬が投与され、治験実施計画書に適合した集団とした。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、臨床検査等に関わる逸脱内容を勘案し、治験調整医師、治験コントローラー、医学専門家を含む効果安全性評価委員会で検討し、その結果を踏まえて治験依頼者が決定した。

有用性：有効性及び安全性の両評価対象に該当する被験者とした。

(2) 解析方法

オクトレオチド負荷試験におけるホルモン値については、投与前、投与後の平均値を比較するためpaired t検定を行った（有意水準5%）。

臨床検査値（尿検査を除く）、バイタルサインについては、投与前、投与後の平均値を比較するためpaired t検定を行った（有意水準5%）。

要約－結論：

<被験者の内訳>

(1) 人口統計学的特性

評価対象36名の被験者背景を表2.7.6.5-4に示す。グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマは被験者数が少ないため、有効性評価の疾患別集計では合わせて「その他」とした。

表2.7.6.5-4 被験者背景

背景因子		A群 (n = 16)	B群 (n = 20)	合計 (n = 36)
性別	男性	12	9	21
	女性	4	11	15
入院・外来	入院	13	16	29
	外来	3	4	7
登録時年齢 (歳)	平均値 ± SD	49.4 ± 11.93	56.2 ± 10.48	53.2 ± 11.50
身長 (cm)	平均値 ± SD	162.9 ± 9.21	158.6 ± 10.81	160.5 ± 10.22
体重 (kg)	平均値 ± SD	63.4 ± 16.84	57.1 ± 11.16	59.9 ± 14.11
疾患名	ガストリノーマ	8	8	16
	インスリノーマ	4	7	11
	カルチノイド	2	4	6
	グルカゴノーマ	2	0	2
	ソマトスタチノーマ	0	1	1

(2) 実投与量及び標識率

実投与量は 115.6 ± 15.10 MBq、実投与液量は 1.6 ± 0.78 mLであった。標識率は $97.8 \pm 2.23\%$ であり、全被験者が規定の90%を越えていた。

表2.7.6.5-5 実投与量及び標識率

項目	統計量	(n = 36)
実投与量 (MBq)	平均値 ± SD	115.6 ± 15.10
	範囲	83.9～154.4
実投与液量 (mL)	平均値 ± SD	1.6 ± 0.78
	範囲	0.5～3.0
標識率 (%)	平均値 ± SD	97.8 ± 2.23
	範囲	90.4～99.6

<有効性>

本治験では、有効性の評価については委員会の判定を最終結果としたため、委員会、担当医の順に結果を記載した。

<有効性の委員会評価>

(1) 画像診断

1) 症例毎の診断能

症例毎の診断能の評価を表2.7.6.5-6に示す。A群では、陽性が16名中15名（以下、15/16名と記載）（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5/19名（26.3%）、陰性が3/19名（15.8%）、判定不能が11/19名（57.9%）であった。A、B両群を合わせると陽性が20/35名（57.1%）、陰性が3/35名（8.6%）、判定不能が12/35名（34.3%）であった。

表2.7.6.5-6 症例毎の診断能（委員会評価）

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)

2) 部位毎の診断能

①集積の強さ

集積の強さの評価を表2.7.6.5-7に示す。「やや明瞭」以上は33/36部位（91.7%）であった。部位別では、肝臓及びその他はそれぞれ5/5部位、12/12部位と100%であった。膵臓は9/10部位

(90%) で「やや明瞭」以上の部位が多かった。十二指腸及びリンパ節は「極めて明瞭」がそれぞれ3/4部位（75%）及び4/5部位（80%）であった。

表2.7.6.5-7 部位毎の集積の強さ（委員会評価）

部位	極めて明瞭	明瞭	やや明瞭	不明瞭	判定不能	やや明瞭以上 (%)
肝臓	5	0	0	0	0	5/5 (100.0)
脾臓	5	4	0	1	0	9/10 (90.0)
十二指腸	3	0	0	1	0	3/4 (75.0)
リンパ節	4	0	0	1	0	4/5 (80.0)
その他*	2	5	5	0	0	12/12 (100.0)
合計	19	9	5	3	0	33/36 (91.7)

* 肝臓、脾臓、十二指腸及びリンパ節のいずれにも該当しない部位

②本検査前の画像診断との一致性

部位毎の本検査前の画像診断結果との一致性の評価を表2.7.6.5-8に示す。A群ではガストリノーマ及びその他で一致率が高く、それぞれ100%（7/7部位）及び100%（2/2部位）であった。最も一致率の低いカルチノイドにおいても66.7%（4/6部位）であった。A群全体では83.3%（20/24部位）であった。B群における一致率はガストリノーマで60%（3/5部位）、カルチノイドで33.3%（2/6部位）であり、全体では41.7%（5/12部位）であった。A、B両群を合わせた一致率は69.4%（25/36部位）であった。

表2.7.6.5-8 部位毎の本検査前の画像診断結果との一致性（委員会評価）

登録群	疾患名	一致	不一致	判定不能	一致率 (%)
A群	ガストリノーマ	7	0	0	7/7 (100.0)
	インスリノーマ	7	2	0	7/9 (77.8)
	カルチノイド	4	2	0	4/6 (66.7)
	その他	2	0	0	2/2 (100.0)
	計	20	4	0	20/24 (83.3)
B群	ガストリノーマ	3	2	0	3/5 (60.0)
	インスリノーマ	0	1	0	0/1 (0.0)
	カルチノイド	2	4	0	2/6 (33.3)
	その他	0	0	0	0/0 (-)
	計	5	7	0	5/12 (41.7)
合計		25	11	0	25/36 (69.4)

③陽性、陰性の判定

部位毎の陽性、陰性の判定結果を表2.7.6.5-9に示す。A群における真陽性は、ガストリノーマで7/7部位（100%）、その他で2/2部位（100%）と割合が高く、最も低いカルチノイドで4/6部位（66.7%）であった。A群全体で真陽性は20/24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3/5部位（60%）、カルチノイドで2/6部位（33.3%）、全体で5/12部位（41.7%）であった。A、B両群を合わせた真陽性は25/36部位（69.4%）であった。

表2.7.6.5-9 部位毎の陽性、陰性の判定（委員会評価）

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)

(2) シンチグラフィ情報の有益性

シンチグラフィ情報の有益性の評価を表2.7.6.5-10に示す。「有益」と判定された被験者の割合は、A群においていずれの疾患でも高く、A群全体では15/16名（93.8%）と高かった。一方、B群で「有益」と判定されたのは、ガストリノーマで4/7名（57.1%）、カルチノイドで2/4名（50.0%）であったが、B群全体では6/19名（31.6%）であった。A、B両群を合わせると、「有益」と判定されたのは21/35名（60.0%）であった。

表2.7.6.5-10 シンチグラフィ情報の有益性（委員会評価）

登録群	疾患名	有益	無益	判定不能	有益の比率 (%)
A群	ガストリノーマ	7	0	1	7/8 (87.5)
	インスリノーマ	4	0	0	4/4 (100.0)
	カルチノイド	2	0	0	2/2 (100.0)
	その他	2	0	0	2/2 (100.0)
	計	15	0	1	15/16 (93.8)
B群	ガストリノーマ	4	0	3	4/7 (57.1)
	インスリノーマ	0	1	6	0/7 (0.0)
	カルチノイド	2	1	1	2/4 (50.0)
	その他	0	0	1	0/1 (0.0)
	計	6	2	11	6/19 (31.6)
合計		21	2	12	21/35 (60.0)

(3) 症例毎の有効性評価

1) オクトレオチド負荷試験実施症例の有効性評価

オクトレオチド負荷試験実施症例の有効性評価を表2.7.6.5-11に示す。ガストリノーマでは「有効」がA、B群でそれぞれ7/8名（87.5%）、4/7名（57.1%）であった。インスリノーマではそれぞれ1/4名（25%）、3/7名（42.9%）であった。カルチノイド及びその他では被験者数が少ないもののA、B両群の多くが「有効」と評価された。A、B両群を合わせた「有効」は23/35名（65.7%）であった。「無効」と判定された6名は、本検査で集積が認められなかったにも関わらず、負荷試験で陽性を示したものである。「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。

表2.7.6.5-11 オクトレオチド負荷試験実施症例の有効性評価（委員会評価）

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)

2) 組織診断実施症例の有効性評価

組織診断実施症例の有効性評価を表2.7.6.5-12に示す。A群、B群で「有効」はそれぞれ5/9名（55.6%）、2/4名（50.0%）、両群全体では7/13名（53.8%）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。また、「判定不能」であったのはB群の2名であった。カルチノイドの1名は、免疫染色でACTHのみ陽性であるが、登録時に高値を呈していたガストリンによる免疫染色が行われていないため、「判定不能」の取扱いとなった。ガストリノーマの1名は、腫瘍部位が正確に生検できなかった可能性が高いため、「判定不能」となった。

表2.7.6.5-12 組織診断実施症例の有効性評価（委員会評価）

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)

<有効性の担当医評価>

(1) 画像診断

1) 画質判定

画質の判定結果を表2.7.6.5-13に示す。

全身ブラナー像において、「鮮明以上」（「極めて鮮明」又は「鮮明」）は投与後4時間が最も多く、前面像、後面像ともに33/35名であった。「鮮明以上」は投与後24時間に前後面像ともに29/35名、48時間に前後面像ともに14/24名と漸次減少した。

腹部スポット像では、「鮮明以上」は投与後4及び24時間で、前後面像ともに32/35名であった。投与後48時間は前後面像ともに「鮮明以上」は17/20名であった。その他の領域におけるスポット像では、「鮮明以上」は投与後4、24及び48時間でそれぞれ8/8部位、9/9部位及び3/3部位であった。

腹部SPECT像では、「鮮明以上」の割合が投与後4時間で9/12名ともっとも高く、次いで48時間（5/7名）、24時間（20/32名）であった。その他の部位におけるSPECT像で「鮮明以上」は投与後4、24及び48時間でそれぞれ0/1部位、2/4部位及び1/2部位であった。

表2.7.6.5-13 画質判定（担当医評価）

撮像	部位	画質	4時間		24時間		48時間	
			前面	後面	前面	後面	前面	後面
プラナー像 (全身像及び スポット像)	全身 ^{*1}	極めて鮮明	18	19	9	9	4	4
		鮮明	15	14	20	20	10	10
		やや鮮明	0	0	4	4	8	8
		不鮮明	2	2	2	2	2	2
		判定不能	0	0	0	0	0	0
		合計	35	35	35	35	24	24
	腹部 ^{*1} (スポット像)	極めて鮮明	19	20	17	17	8	8
		鮮明	13	12	15	15	9	9
		やや鮮明	1	1	1	1	2	2
		不鮮明	2	2	2	2	1	1
		判定不能	0	0	0	0	0	0
		合計	35	35	35	35	20	20
	その他 ^{*2} (スポット像)	極めて鮮明	2	2	2	2	1	1
		鮮明	6	6	7	7	2	2
		やや鮮明	0	0	0	0	0	0
		不鮮明	0	0	0	0	0	0
		判定不能	0	0	0	0	0	0
		合計	8	8	9	9	3	3
SPECT像	腹部 ^{*1}	極めて鮮明	4		5		2	
		鮮明	5		15		3	
		やや鮮明	1		11		1	
		不鮮明	2		1		1	
		判定不能	0		0		0	
		合計	12		32		7	
	その他 ^{*2}	極めて鮮明	0		1		0	
		鮮明	0		1		1	
		やや鮮明	1		2		1	
		不鮮明	0		0		0	
		判定不能	0		0		0	
		合計	1		4		2	

^{*1} 被験者数 ^{*2} 部位数

2) 症例毎の診断能

症例毎の診断能の評価を表2.7.6.5-14に示した。A群では、ガストリノーマの1名を除いて、陽性が15/16名（93.8%）であった。一方B群では、陽性が2/19名（10.5%）、陰性が2/19名、判定不能が15/19名であった。A群においては陽性例が多いのに対して、B群では判定不能例が多かった。A、B両群を合わせると17/35名（48.6%）が陽性と判定され、陰性および判定不能はそれぞれ3/35名、15/35名であった。

表2.7.6.5-14 症例毎の診断能（担当医評価）

登録群	疾患名	陽性	陰性	判定不能	陽性の比率 (%)
A群	ガストリノーマ	7	1	0	7/8 (87.5)
	インスリノーマ	4	0	0	4/4 (100.0)
	カルチノイド	2	0	0	2/2 (100.0)
	その他	2	0	0	2/2 (100.0)
	計	15	1	0	15/16 (93.8)
B群	ガストリノーマ	1	2	4	1/7 (14.3)
	インスリノーマ	0	0	7	0/7 (0.0)
	カルチノイド	1	0	3	1/4 (25.0)
	その他	0	0	1	0/1 (0.0)
	計	2	2	15	2/19 (10.5)
合計		17	3	15	17/35 (48.6)

3) 部位毎の診断能

①集積の強さ

集積の強さの評価を表2.7.6.5-15に示す。「やや明瞭」以上は肝臓、膵臓、十二指腸、その他いずれの部位でも80%前後であった。リンパ節は1部位で、評価は「極めて明瞭」であった。全体では40/47部位（85.1%）であった。

表2.7.6.5-15 部位毎の集積の強さ（担当医評価）

部位名称	極めて明瞭	明瞭	やや明瞭	不明瞭	判定不能	やや明瞭以上 (%)
肝臓	10	2	0	2	0	12/14 (85.7)
膵臓	4	1	2	2	0	7/9 (77.8)
十二指腸	3	1	1	1	0	5/6 (83.3)
リンパ節	1	0	0	0	0	1/1 (100.0)
その他*	5	6	4	2	0	15/17 (88.2)
合計	23	10	7	7	0	40/47 (85.1)

* 肝臓、膵臓、十二指腸及びリンパ節のいずれにも該当しない部位

②本検査前の画像診断との一致性

部位毎の本検査前の画像診断結果との一致性の評価を表2.7.6.5-16に示す。A群における一致率は、ガストリノーマ、インスリノーマが、それぞれ76.5%（13/17部位）、69.2%（9/13部位）であった。カルチノイドにおいては28.6%（2/7部位）であった。A群全体の一致率は65.0%（26/40部位）であった。B群における一致率は、ガストリノーマで20.0%（1/5部位）、カルチノイドで100%（2/2部位）、B群全体では42.9%（3/7部位）であった。A、B両群を合わせた一致率は61.7%（29/47部位）であった。

表2.7.6.5-16 部位毎の他の画像診断結果との一致性（担当医評価）

登録群	疾患名	一致	不一致	判定不能	一致率 (%)
A群	ガストリノーマ	13	4	0	13/17 (76.5)
	インスリノーマ	9	3	1	9/13 (69.2)
	カルチノイド	2	4	1	2/7 (28.6)
	その他	2	1	0	2/3 (66.7)
	計	26	12	2	26/40 (65.0)
B群	ガストリノーマ	1	3	1	1/5 (20.0)
	インスリノーマ	0	0	0	0/0 (—)
	カルチノイド	2	0	0	2/2 (100.0)
	その他	0	0	0	0/0 (—)
	計	3	3	1	3/7 (42.9)
合計		29	15	3	29/47 (61.7)

③陽性、陰性の判定

部位毎の陽性、陰性の判定結果を表2.7.6.5-17に示す。A群における真陽性は、ガストリノーマで13/17部位（76.5%）、インスリノーマで9/12部位（75.0%）であり、カルチノイドで2/6部位（33.3%）であった。A群全体で真陽性は26/38部位（68.4%）であった。偽陽性、偽陰性、真陰性はそれぞれ5部位、7部位、0部位であった。B群における真陽性は、カルチノイドで2/2部位（100%）、ガストリノーマで1/4部位（25.0%）、B群全体では3/6部位（50.0%）であった。A、B両群を合わせた真陽性は29/44部位（65.9%）であった。

表2.7.6.5-17 部位毎の陽性、陰性の判定（担当医評価）

登録群	疾患名	真陽性	偽陽性	偽陰性	真陰性	真陽性+真陰性/計 (%)
A群	ガストリノーマ	13	1	3	0	13/17 (76.5)
	インスリノーマ	9	0	3	0	9/12 (75.0)
	カルチノイド	2	4	0	0	2/6 (33.3)
	その他	2	0	1	0	2/3 (66.7)
	計	26	5	7	0	26/38 (68.4)
B群	ガストリノーマ	1	3	0	0	1/4 (25.0)
	インスリノーマ	0	0	0	0	0/0 (—)
	カルチノイド	2	0	0	0	2/2 (100.0)
	その他	0	0	0	0	0/0 (—)
	計	3	3	0	0	3/6 (50.0)
合計		29	8	7	0	29/44 (65.9)

(2) 臨床追跡調査

1) オクトレオチド負荷試験結果

オクトレオチド負荷試験の結果を表2.7.6.5-18に示す。ガストリノーマでは陽性の比率がA群、B群ともに100%（それぞれ8/8名、7/7名）であった。一方、インスリノーマでは陽性の比率が

A群で25%（1/4名）、B群で14.3%（1/7名）であった。カルチノイド及びその他ではA群において両者とも100%（2/2名）、B群においてはそれぞれ75%（3/4名）及び0%（0/1名）であった。A、B両群を合わせた全体に占める陽性の比率は68.6%（24/35名）であった。「判定不能」であったインスリノーマの6名は、いずれも負荷前インスリン値が正常であったため「判定不能」とされた。

表2.7.6.5-18 オクトレオチド負荷試験結果（担当医評価）

登録群	疾患名	オクトレオチド負荷試験			陽性の比率 (%)
		陽性	陰性	判定不能	
A群	ガストリノーマ	8	0	0	8/8 (100.0)
	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	13	0	3	13/16 (81.3)
B群	ガストリノーマ	7	0	0	7/7 (100.0)
	インスリノーマ	1	3	3	1/7 (14.3)
	カルチノイド	3	1	0	3/4 (75.0)
	その他	0	1	0	0/1 (0.0)
	計	11	5	3	11/19 (57.9)
合計		24	5	6	24/35 (68.6)

陽性：負荷前の生化学検査値における異常値の改善があった場合（生化学検査値が、負荷前値の30%以上改善された場合）

陰性：負荷前の生化学検査値における異常値の改善がなかった場合

2) 組織診断の結果

組織診断の結果を表2.7.6.5-19に示す。A群で組織が採取されたのは17部位（ガストリノーマ5部位、インスリノーマ7部位、カルチノイド2部位、その他3部位）で、そのうち陽性は6部位（35.3%）、陰性は11部位であった。ガストリノーマでは3/5部位が陰性と判定された。これら3部位のうち1部位は肝海綿状血管腫、2部位は免疫染色に染まらない悪性内分泌腫瘍であった。インスリノーマでは6/7部位が陰性と判定された。これら6部位すべてが免疫染色に染まらない内分泌腫瘍であった。カルチノイドは陰性とされた2部位が共に十二指腸腺腫であった。B群で組織が採取されたのは7部位（ガストリノーマ6部位、カルチノイド1部位）で、そのうち陽性は5部位（71.4%）、陰性は2部位であった。ガストリノーマでは2/6部位が陰性と判定された。1部位は正常甲状腺組織で、病変を正確に生検できなかった可能性が高いと判断されたものであり、もう1部位は免疫染色に染まらない内分泌腫瘍であった。A、B両群を合わせた陽性は11/24部位（45.8%）、陰性は13/24部位であった。陰性と判定された13部位中9部位が免疫染色に染まらない内分泌腫瘍であった。

表2.7.6.5-19 組織診断結果（担当医評価）

登録群	疾患名	陽性	陰性	判定不能	陽性の比率 (%)
A群	ガストリノーマ	2	3	0	2/5 (40.0)
	インスリノーマ	1	6	0	1/7 (14.3)
	カルチノイド	0	2	0	0/2 (0.0)
	その他	3	0	0	3/3 (100.0)
	計	6	11	0	6/17 (35.3)
B群	ガストリノーマ	4	2	0	4/6 (66.7)
	インスリノーマ	0	0	0	0/0 (—)
	カルチノイド	1	0	0	1/1 (100.0)
	その他	0	0	0	0/0 (—)
	計	5	2	0	5/7 (71.4)
合計		11	13	0	11/24 (45.8)

(3) 症例毎の有効性評価

1) オクトレオチド負荷実施症例の有効性評価

オクトレオチド負荷試験実施症例における有効性評価の結果を表2.7.6.5-20に示す。ガストリノーマでは「有効」がA、B群でそれぞれ7/8名（87.5%）、4/7名（57.1%）であった。インスリノーマではそれぞれ1/4名（25.0%）、3/7名（42.9%）であった。カルチノイドおよびその他では被験者数が少ないものの比較的有效率は高かった。A、B両群を合わせた「有効」は22/35名（62.9%）であった。

表2.7.6.5-20 オクトレオチド負荷試験実施症例の有効性評価（担当医評価）

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	2	1	1	2/4 (50.0)
	その他	1	0	0	1/1 (100.0)
	計	10	5	4	10/19 (52.6)
合計		22	6	7	22/35 (62.9)

2) 組織診断実施症例の有効性評価

組織診断実施症例における有効性評価の結果を表2.7.6.5-21に示す。A群、B群で「有効」はそれぞれ5/9名（55.6%）、2/4名（50.0%）、両群全体では7/13名（53.8%）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。また、「判定不能」であったB群の1名はACTH陽性悪性内分泌腫瘍のリンパ節転移であった。

表2.7.6.5-21 組織診断実施症例の有効性評価（担当医評価）

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	1	0	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	1	1	2/4 (50.0)
合計		7	5	1	7/13 (53.8)

(4) 治療方針の決定への有益な情報提供の有無（担当医評価）

担当医による治療方針の決定への有益な情報の有無を表2.7.6.5-22に示す。A群では14/16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3/19名（15.8%）であった。両群全体では17/35名（48.6%）で有益な情報が得られた。A群で有益な情報が得られなかったのは2名であった。カルチノイドの1名は病変に異常集積が認められたものの、病理組織学的に消化管ホルモン産生腫瘍ではなかった。他方、ガストリノーマ1名では病変に異常集積が認められなかった。また、治療方針決定への有益な情報「有」と判定された内訳（表2.7.6.5-23）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）。

表2.7.6.5-22 治療方針の決定への有益な情報提供の有無（担当医評価）

登録群	疾患名	有	無	有の比率 (%)
A群	ガストリノーマ	7	1	7/8 (87.5)
	インスリノーマ	4	0	4/4 (100.0)
	カルチノイド	1	1	1/2 (50.0)
	その他	2	0	2/2 (100.0)
	計	14	2	14/16 (87.5)
B群	ガストリノーマ	2	5	2/7 (28.6)
	インスリノーマ	0	7	0/7 (0.0)
	カルチノイド	1	3	1/4 (25.0)
	その他	0	1	0/1 (0.0)
	計	3	16	3/19 (15.8)
合計		17	18	17/35 (48.6)

表2.7.6.5-23 治療方針の決定への有益な情報提供の内訳（担当医評価）

登録群	疾患名	治療方針決定への有益な情報「有」の内訳			合計
		治療方針について	オクトレオド酢酸塩処方について	その他	
A群	ガストリノーマ	7	3	5	7
	インスリノーマ	3	1	3	4
	カルチノイド	1	0	1	1
	その他	2	0	1	2
	計	13	4	10	14
B群	ガストリノーマ	2	2	2	2
	インスリノーマ	0	0	0	0
	カルチノイド	1	1	1	1
	その他	0	0	0	0
	計	3	3	3	3
合計		16	7	13	17

(5) 被験者の経過観察情報

B群で、担当医評価で異常集積が認められなかった被験者のうち6名で酢酸オクトレオチド負荷試験終了後の経過観察中に手術が施行された。いずれの被験者も、他の診断法により腫瘍の局在が確認され、手術が施行された。6名の経過観察情報を表2.7.6.5-24に示す。

表 2.7.6.5-24 経過観察情報

登録 番号	疾患名	経過観察情報
B-01	インスリノーマ	選択的動脈内カルシウム負荷試験の結果より手術を施行し、膵頭部の腫瘍（1.8 cm）を核出した。治験施設内の組織診断の結果はインスリノーマであった。術後インスリン値は低下した。
B-06	ソマトスタチノーマ	念のため追加したリザーバーからの造影CTにより、肝内に数cm～1 cm大の多発する病変が認められた。エコーでも多数の結節が認められ、エコー下で生検を行った。治験施設内の組織診断の結果はソマトスタチン産生腫瘍の肝転移であった。以後は、全身化学療法および肝動注療法を継続する方針となった。
B-09	インスリノーマ	経皮的経肝門脈血サンプリングの結果より、手術を施行した。治験施設内の組織診断の結果は、多発性インスリノーマ（膵体尾部）であった。
B-10	インスリノーマ	治験終了後に施行されたX線CTより、病巣が検出されたため、手術を施行した。治験施設内の組織診断の結果は、インスリノーマであった。
B-15	ガストリノーマ	被験者は高ガストリン血症であり、セクレチン負荷試験が陽性であったことより手術を施行した。十二指腸球部粘膜下に5 mm大の腫瘍が認められた。治験施設内の組織診断の結果は、ガストリノーマであった。
B-23	インスリノーマ	治験終了後に行った選択的動脈内カルシウム負荷試験では膵頭部領域にStep upを認め、インスリノーマの存在が強く疑われた。他院にて膵頭部からの核出術が施行された。治験施設内の組織診断は膵島細胞腫であり、IRI（インスリン）、BS（空腹時血糖）共に術後は正常値を維持した。

<安全性>

安全性に関する評価項目は委員会にて妥当性を検討した上で、担当医による評価を最終結果とした。

(1) 有害事象

本治験では、本剤投与後とオクトレオチド酢酸塩投与後にそれぞれ臨床症状の観察を行い、オクトレオチド酢酸塩投与後に発現した有害事象についても、本剤との関連性を判定した。したがって、本剤及びオクトレオチド酢酸塩投与後に発現したすべての事象を有害事象として解析した。

本剤投与後及びオクトレオチド酢酸塩投与後に発現した有害事象を表2.7.6.5-25に示す。安全性評価対象35名中10名（28.6%）において15件の有害事象が認められた。

本剤投与後に発現した有害事象は7名（20%）10件であった。内訳は、悪心及び潮紅が各2件、嘔吐、頭痛、上腹部痛、ほてり、消化不良及び末梢冷感が各1件であった。これらはいずれも投薬又は無処置にて回復した。このうち本剤との関連性が否定できないものは、潮紅2件及びほてり1件の計3件であった。

オクトレオチド酢酸塩投与後に発現した有害事象は5名（14.3%）5件であった。内訳は、腹

痛、不整脈、発熱、浮動性めまい及び不快感が各1件であった。不快感の1件は処置なく軽快し、他の4件も投薬又は無処置にて回復しており、いずれも本剤との関連性は否定された。一方、オクトレオチド酢酸塩との関連性が否定できないものは、腹痛1件及び不快感1件の計2件であった。

安全性評価除外の1名においても本剤投与後に中等度の嘔吐1件が発現した（表2.7.6.5-26）。薬剤投与により1分後に回復しており、治験以前から認められていた症状であることから本剤との関連性は否定された。

表2.7.6.5-25 有害事象の一覧

登録 番号	有害事象		程度	発現時期／持続時間／ 処置／転帰	関連性	
	報告書記載	用語集*			治験薬	オクトレオチド酢酸塩
A-11	嘔気	悪心	中等度	本剤投与2時間後に発現 3日後に薬剤投与にて回復	なし	—
	嘔吐	嘔吐	中等度	本剤投与2時間後に発現 3日後に薬剤投与にて回復	なし	—
A-17	腹痛	腹痛	中等度	オクトレオチド酢酸塩投与直 後(本剤投与43日後)に発現 10数分後に薬剤投与にて回復	なし	あり
B-09	頭痛	頭痛	中等度	本剤投与9時間後に発現 1時間後に薬剤投与にて回復	なし	—
	不整脈	不整脈	軽度	オクトレオチド酢酸塩投与6時 間後(本剤投与3日後)に発現 1分後に無処置にて回復	なし	なし
B-13	発熱	発熱	中等度	オクトレオチド酢酸塩投与1日 後(本剤投与20日後)に発現 4日後に薬剤投与にて回復	なし	なし
B-14	悪心	悪心	軽度	本剤投与1日後に発現 5時間後に無処置にて回復	なし	—
	心窩部痛	上腹部痛	軽度	本剤投与1日後に発現 5時間後に無処置にて回復	なし	—
B-15	少し顔がはれぼつ たい感じがする	潮紅	軽度	本剤投与1日後に発現 1日後に無処置にて回復	不明	—
B-21	顔のほてり	潮紅	軽度	本剤投与1時間後に発現 1日後に無処置にて回復	疑われる	—
B-22	耳のほてり感	ほてり	軽度	本剤投与30分後に発現 7.5時間後に無処置にて回復	疑われる	—
	胸やけ	消化不良	軽度	本剤投与30時間後に発現 1日後に無処置にて回復	なし	—
	ふらふらした感じ	浮動性めまい	軽度	オクトレオチド酢酸塩投与23 時間後(本剤投与6日後)に発現 10時間後に無処置にて回復	なし	なし
B-23	下肢冷感	末梢冷感	軽度	本剤投与30分後に発現 数秒間後に無処置にて回復	なし	—
B-26	上腹部あたりの圧 迫感	不快感	軽度	オクトレオチド酢酸塩投与5分 後(本剤投与3日後)に発現 1時間後に無処置にて軽快	なし	不明

* MedDRA/J ver. 17.1 基本語 (PT)

表2.7.6.5-26 有害事象の一覧（安全性評価除外例）

登録 番号	有害事象		程度	発現時期／持続時間／ 処置／転帰	関連性	
	報告書記載	用語集*			治験薬	オクトレオド酢酸塩
B-16	嘔吐	嘔吐	中等度	本剤投与5時間後に発現 1分以内に薬剤投与にて回復	なし	—

* MedDRA/J ver. 17.1 基本語（PT）

（2）臨床検査

安全性評価対象例のうち本剤投与前後の測定値が揃っている被験者を対象に臨床検査値の平均値及び標準偏差（SD）を算出した（表2.7.6.5-27）。尿酸において投与前後値の変動に有意差が認められた。しかし、正常値内の変動であり、過去の治験において異常は認められていないことから臨床上問題ないと考えた。

担当医により異常変動ありと判定された被験者は、安全性評価対象35名中4名（10件）であった。内訳は、総コレステロール及び総ビリルビンの異常変動がそれぞれ2件であり、AST、ALT、 γ -GPT、総タンパク、尿酸及び尿蛋白の異常変動がそれぞれ1件であった。いずれも本剤との関連性が否定された。また、安全性評価除外例（完全除外例）の2名に10件の異常変動が認められた。これらも本剤との関連性が否定された。

表2.7.6.5-27 臨床検査値の推移

項目		被験者数	投与前 (平均値 ± SD)	投与後24時間 (平均値 ± SD)	paired t検定
赤血球	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	35	423.0 ± 62.11	425.7 ± 62.73	NS
ヘモグロビン	(g/dL)	35	13.0 ± 1.89	13.0 ± 1.95	NS
ヘマトクリット	(%)	35	38.9 ± 5.03	39.1 ± 5.29	NS
白血球	($/\text{mm}^3$)	35	6393.7 ± 3678.59	6484.9 ± 3651.19	NS
血小板	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	35	23.4 ± 5.75	23.6 ± 6.32	NS
好中球	(%)	35	63.2 ± 10.57	63.0 ± 9.96	NS
好酸球	(%)	35	3.4 ± 2.66	3.4 ± 3.16	NS
好塩基球	(%)	34	0.6 ± 0.60	0.6 ± 0.54	NS
リンパ球	(%)	35	26.8 ± 9.66	26.3 ± 8.73	NS
単球	(%)	35	5.9 ± 2.62	6.6 ± 2.90	NS
AST (GOT)	(U/L)	35	27.7 ± 16.05	26.4 ± 13.66	NS
ALT (GPT)	(U/L)	35	35.7 ± 29.11	33.5 ± 24.21	NS
ALP	(U/L)	35	283.7 ± 207.26	281.1 ± 192.47	NS
γ -GTP	(U/L)	35	64.4 ± 72.98	62.9 ± 69.44	NS
総コレステロール	(mg/dL)	33	197.4 ± 36.86	199.2 ± 38.61	NS
総タンパク	(g/dL)	34	6.9 ± 0.72	6.9 ± 0.76	NS
アルブミン	(g/dL)	34	4.0 ± 0.52	4.1 ± 0.51	NS
LDH	(U/L)	35	280.4 ± 205.42	279.3 ± 196.53	NS
総ビリルビン	(mg/dL)	34	0.7 ± 0.51	0.7 ± 0.65	NS
尿酸	(mg/dL)	35	5.1 ± 1.48	4.9 ± 1.40	0.0037*
BUN	(mg/dL)	35	14.5 ± 3.92	13.9 ± 4.69	NS
クレアチニン	(mg/dL)	35	0.8 ± 0.25	0.8 ± 0.25	NS
Na	(mEq/L)	35	141.1 ± 3.40	140.6 ± 3.45	NS
K	(mEq/L)	35	4.0 ± 0.48	4.0 ± 0.51	NS
Cl	(mEq/L)	35	103.9 ± 3.55	103.8 ± 3.74	NS
Ca	(mg/dL)	29	9.1 ± 0.81	9.1 ± 0.91	NS
Ca	(mEq/L)	4	4.6 ± 0.29	4.6 ± 0.39	NS
P	(mg/dL)	31	3.2 ± 0.56	3.3 ± 0.56	NS

NS : 有意差なし、* $p < 0.01$

(3) バイタルサイン

本剤投与前後の値の結果では投与30分後の収縮期血圧、脈拍数及び呼吸数と投与1時間後の脈拍数において、投与前値と比較して有意な低下が見られたが、個々の被験者において異常変動は認められなかった。バイタルサインの結果を表2.7.6.5-28に示す。

表2.7.6.5-28 バイタルサインの推移

項目		被験者数	投与前	30分	1時間	24時間
体温	(°C)	35	36.4 ± 0.55	36.4 ± 0.49	36.5 ± 0.62	36.4 ± 0.59
収縮期血圧	(mmHg)	35	126.1 ± 15.28	120.6 ± 11.73*	123.3 ± 12.97	124.7 ± 14.82
拡張期血圧	(mmHg)	35	78.0 ± 10.61	76.1 ± 9.35	78.5 ± 9.19	77.8 ± 9.78
脈拍数	(拍/分)	35	75.6 ± 16.65	72.1 ± 14.35*	71.6 ± 15.37*	75.3 ± 16.11
呼吸数	(回/分)	35	18.3 ± 3.57	17.1 ± 3.76*	18.0 ± 3.30	17.9 ± 3.74
paired t検定 * p < 0.01						(平均値 ± SD)

(4) 安全性の評価

担当医が、有害事象、バイタルサイン及び臨床検査値を勘案して、総合的に評価した安全性の結果を表2.7.6.5-29に示す。安全性評価対象35名中、「問題なし」が32名（91.4%）で、「やや問題あり」が3名（8.6%）であった。「やや問題あり」とされた3名は、いずれも本剤との関連性が否定し得ない有害事象（顔のはれぼったい感じ、顔のほてり及び耳のほてり感）を発現した被験者であった。

委員会では担当医が評価した安全性の結果について妥当性を検討した結果、全35名が「評価に問題なし」と判断された。

表2.7.6.5-29 安全性の評価（担当医評価）

判定	被験者数 (%)
問題ない	32 (91.4)
やや問題あり	3 (8.6)
問題あり	0 (0.0)
重大な問題あり	0 (0.0)
合計	35 (100.0)

<有用性>

(1) 有用性の評価（委員会評価）

委員会による有用性の評価を表2.7.6.5-30に示す。A群では11/16名（68.8%）で「有用」と判定された。ガストリノーマは7/8名（87.5%）が、インスリノーマは1/4名（25.0%）が「有用」と判定された。「有用でない」と判定されたのは4名であり、そのうち3名は組織診断による有効性評価で「無効」と判定されたために有用性は「有用でない」と判定されたが、2名は病理組織学的に内分泌腫瘍であった。B群では5/19名（26.3%）で「有用」と判定された。いずれも本検査前の画像診断で検出できなかった病変を本検査で検出できた被験者であった。

表2.7.6.5-30 有用性の評価（委員会評価）

登録群	疾患名	有用	やや有用	有用でない	判定不能	有用の比率(%)
A群	ガストリノーマ	7	0	1	0	7/8 (87.5)
	インスリノーマ	1	0	2	1	1/4 (25.0)
	カルチノイド	1	0	1	0	1/2 (50.0)
	その他	2	0	0	0	2/2 (100.0)
	計	11	0	4	1	11/16 (68.8)
B群	ガストリノーマ	4	0	3	0	4/7 (57.1)
	インスリノーマ	0	0	4	3	0/7 (0.0)
	カルチノイド	1	0	3	0	1/4 (25.0)
	その他	0	0	1	0	0/1 (0.0)
	計	5	0	11	3	5/19 (26.3)
合計		16	0	15	4	16/35 (45.7)

結論：

消化管ホルモン産生腫瘍が疑われる被験者40名（A群18名、B群22名）を評価対象として、本剤の消化管ホルモン産生腫瘍の診断における有効性、安全性及び有用性を評価するために、全国15施設による多施設共同臨床試験を実施した。

有効性評価対象35名中、オクトレオチド負荷試験実施症例における委員会評価の有効性はA群で12/16名（75%）が有効であった。一方、B群では11/19名（57.9%）が有効であった。組織診断実施症例における委員会評価の有効性はA群5/9名（55.6%）、B群2/4名（50.0%）が有効であった。

安全性については、安全性評価対象35名中10名（28.6%）において15件の有害事象が認められた。重篤なものは認められず、いずれも無処置又は投薬により回復した。また本剤との関連性が否定できないものは3名（8.6%）3件（顔面のほてり2件及びほてり1件）であった。バイタルサインと臨床検査値においても臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

治療方針決定への有益な情報の有無については、A群で14/16名（87.5%）と多くの症例で有益な情報があった。B群で有益な情報があったのは3/19名（15.8%）であった。A、B両群全体では17/35名（48.6%）で有益な情報があった。治療方針決定への有益な情報「有り」の場合の内訳では、A群で「治療方針について」が13/14名と多く、「オクトレオチド酢酸塩処方について」は4/14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」、「その他」いずれも3名ずつであった。

有用性について、A群では11/16名（68.8%）で「有用」と判定された。疾患別ではガストリノーマでは7/8名（87.5%）とその多くが「有用」と判定された。インスリノーマで「有用」と判定されたのは1/4名（25.0%）であった。B群では5/19名（26.3%）で「有用」と判定された。これら5名のうち4名はガストリノーマ、1名はカルチノイドであった。これらはいずれも本検査前に行われた他の画像診断で検出できなかった病変が本検査により検出できた症例であった。

以上の結果をもって、消化管ホルモン産生腫瘍の診断及び治療方針の決定において、本剤が臨床上有用な放射性医薬品であることを示した。

2.7.6.6 海外第Ⅲ相臨床試験 [参考資料]

.....添付資料5.3.5.3.1

海外第Ⅲ相臨床試験として、欧州で同時期に15個の単施設試験が実施され、そのうち14試験は同一プロトコールで実施された*。以下は、同一プロトコールで実施された14試験のうち、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）の統合結果である。なお、統合しなかった6試験（91-139、91-140、91-142、91-146、91-166、91-170試験）については、安全性の結果のみ本文書の最後に示した。

*91-170試験は、試験デザインは他の14試験と同様であったが、対象をカルチノイドに限定していた。

治験の標題：

A phase 3, open label, study to determine the safety and efficacy of OctreoScan 111 in the scintigraphic localization of primary and metastatic gastro-entero-pancreatic endocrine (GEP) tumours.

治験実施施設及び治験責任医師：

表2.7.6.6-4参照

公表文献：

該当なし

治験期間：

19■■年■■月～19■■年■■月

開発のフェーズ：

第Ⅲ相

目的：

胃腸膵（gastro-entero-pancreatic）の神経内分泌腫瘍（NET）が証明された又は臨床的に強く疑われる患者を対象として、OctreoScan 111（以下、本剤）を用いたシンチグラフィ（以下、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検討する。

試験デザイン：

オープン、被験者内比較試験。

本剤による腫瘍の局在診断をCT、US、MRI、血管造影、選択的静脈サンプリング、生検及び／又は手術等の従来の局在診断法の結果と比較した。本検査の画像読影は、本検査前に実施された従来の局在診断結果を盲検化した状態で、各治験実施施設の核医学医1名が行った。

被験者数（計画時及び解析時）：

投与被験者数：365名

評価対象被験者数：365名

画質：298名

症例毎及び部位毎の診断能：309名

治療方針に及ぼす影響：206名

安全性：365名

対象疾患：

神経内分泌腫瘍

主な選択基準：

下記の条件の少なくとも1つを満たす患者。なお、年齢、性別及び妊娠の有無は問わなかった。

- (1) 胃腸脾のNETの臨床診断が陽性である。内分泌活性が証明されているが、最新の局在診断法でも腫瘍の場所が明らかではない。
- (2) 内分泌活性を示さないが、胃腸脾の内分泌腺を起源とする腫瘍の場所が明らかで、組織学的診断が陽性である。腫瘍の種類は転移を起こすことが知られている。
- (3) 内分泌学的に活性な胃腸脾領域の腫瘍の臨床診断が陽性である。内分泌活性が証明されており、腫瘍の種類は転移を起こすことが知られている。
- (4) 異所性の胃腸脾ホルモン産生腫瘍（気管支、喉頭、卵巣、縦隔又はリンパ節のカルチノイド）の臨床診断が陽性である。

主な除外基準：

- (1) 確定的な局在診断が得られない（外科的診査又は生検が行われない）可能性が高い患者。
- (2) シンチグラフィに耐えられないと考えられる患者。
- (3) 臨床情報が十分でないため、臨床診断を下すことができない患者。

被験薬：

治験薬：OctreoScan[®] 111

本剤は、バイアルA及びバイアルBの組み合わせ（セット）より成る。

バイアルAの内容物をバイアルBのバイアルに用時添加し、混和して調製する。

投与前に標識率を測定し、97%未満の場合は投与しないこととする。

表2.7.6.6-1 治験薬のセット構成

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

対照薬：該当なし

用法・用量：

投与量： プラナー撮像単独の場合－111 MBq

SPECT撮像予定の場合－222 MBq（本剤2セットを使用）

投与方法： 静脈内投与（単回投与）

撮像方法： プラナー撮像－本剤投与後4及び24時間にプラナー像（前面及び後面像、必要に応じて側面像）を撮像した。投与後4時間の画像には、少なくとも最も重要な関心領域を含めた。投与後24時間の画像には、頭頸部から大腿中部領域までの全身を含めた。投与後24時間の画像に基づき、48時間の撮像の必要性を決定した。

SPECT撮像－医師の裁量により追加した。

併用療法： オクトレオチド酢酸塩による治療を行っている場合は、可能な限り、本剤投与3日前から休薬することとした。臨床的に3日間の休薬が不可能な場合は、12時間前より休薬することとした。

治験方法：

観察・検査項目及び実施時期を表2.7.6.6-2に示した。

表2.7.6.6-2 観察・検査項目及び実施時期

項目	投与前	投与後				
		5分	30分	4時間	24時間	48時間
撮像 プラナー像				○ ^{*1}	○ ^{*2}	△
SPECT像				←（医師の裁量により追加）→		
バイタルサイン	○ ^{*3}	○	○			
臨床検査	○				○	
有害事象		←	（投与直後から48時間後まで）			→

○^{*1} 少なくとも最も重要な関心領域を撮像する。

○^{*2} 全身（頭頸部～大腿中部）を撮像する。

○^{*3} 投与前15分及び10分に測定する。

△ 必要に応じて撮像する。

評価項目：

<画質>

本検査の画質（診断に適する、診断に適さない）を判定した。

診断に適する：画質に関する医師のコメントがexcellent、good、high、medium、satisfactory、satisfactory-good、very good又はvery satisfactoryであった場合。

診断に適さない：画質に関する医師のコメントがlimited、poor又はbadであった場合。

<有効性>

(1) 症例毎の診断能

症例毎に本検査の結果を本検査前の従来の局在診断法の結果と比較し、「有効」、「無効」に分類した。

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。

なお、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証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。

(2) 部位毎の診断能

病巣部位毎に本検査の結果を本検査前の従来の局在診断法の結果と比較し、「真陽性」、「偽陽性」、「偽陰性」、「真陰性」、「未確認陽性」に分類した（表2.7.6.6-3）。

真陽性：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が生検で確証が得られた場合。

偽陽性：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。

偽陰性：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。

真陰性：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。

表2.7.6.6-3 部位毎の陽性、陰性の判定基準

		本検査前の従来の局在診断法	
		陽性	陰性
本検査	陽性	真陽性	未確認陽性、 真陽性* ¹ 又は偽陽性* ²
	陰性	偽陰性	真陰性

*¹ 本検査で新たに検出された病変が生検で確証が得られた場合

*² 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

<治療方針に及ぼす影響>

質問票を配布し、本検査により新たに得られた知見（新規腫瘍の検出、NETであることの確認、ソマトスタチン受容体の有無）及び治療方針の変更（手術の実施又は中止、オクトレオチド療法の開始又は用量変更）について情報を収集した。

＜安全性＞

- (1) 有害事象
- (2) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
- (3) バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数）

統計手法：

バイタルサイン及び臨床検査について、投与前後の平均値の比較には符号付順位検定を用い、有意水準は5%とした。全般的に、記述統計量は個々の試験及び試験全体の両方について算出したが、統計的検定は個々の試験についてのみ実施した。

要約－結論：

＜症例の内訳＞

(1) 解析対象

試験結果を統合した9試験の実施施設及びその被験者数を表2.7.6.6-4に示す。

NETが証明された又は臨床的に疑われた患者365名が試験に組み入れられた。本試験はカルチノイドを含む胃腸膵NETを対象に計画されたものであったが、胃腸膵以外のNETも多数組み入れられ、評価に際しては全てのNETを対象とした。

完全除外例はなく全365名を評価対象とした。画質の評価では、画質に関するコメントが記録されていた298名を評価対象とした。症例毎及び部位毎の診断能の評価では、NETではない（非NET）と判定された40名及び従来の局在診断法で腫瘍が検出されず、本検査で新たに検出された病変の追跡情報も得られなかった16名を除外し、309名を評価対象とした。治療方針に及ぼす影響の評価では、質問票が回収された8試験206名を評価対象とした。また、安全性では全365名を評価対象とした。なお、本剤の投与を複数回受けていた被験者が9名いたが、2回目以降の投与のデータは有効性及び安全性の全評価より除外した。

表2.7.6.6-4 治験実施施設、責任医師及び被験者数一覧

試験No.	施設名及び所在地	責任医師名及び所属	実施期間	被験者数	添付資料 番号
91-132	ドイツ		1991.10.15 ～1992.03.31	39	5.3.5.2.3
91-133	ベルギー		1991.10.15 ～1992.03.31	38	5.3.5.2.4
91-134	ドイツ		1991.10.15 ～1992.03.31	80	5.3.5.2.5
91-136	ドイツ		1991.10.15 ～1992.03.31	72	5.3.5.2.6
91-137	フランス		1991.10.15 ～1992.03.31	23	5.3.5.2.7
91-148	イギリス		1991.10.15 ～1992.03.31	30	5.3.5.2.8
91-149	ドイツ		1991.10.15 ～1992.03.31	12	5.3.5.2.9
91-150	イスラエル		1991.10.15 ～1992.03.31	30	5.3.5.2.10
91-151	スウェーデン		1991.10.15 ～1992.03.31	41	5.3.5.2.11

(2) 人口統計学的特性

評価対象365名の被験者背景を表2.7.6.6-5に示す。また、疾患名の内訳を表2.7.6.6-6に示す。

男女比は約1：1であり、約70%の被験者はオクトレオチドの治療を受けていなかった。

疾患名が「未分類のNET」とされた49名のうち、48名は病理学的にNETの分類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。残り1名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。「未確証のNET」とされた27名は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。その内訳は、ガストリノーマの疑い11名、カルチノイドの疑い7名、インスリノーマの疑い6名、褐色細胞腫の疑い1名で、2名は血清コルチゾール濃度が上昇しており、起原が下垂体以外のNETであることが示唆された。40名は「非NET」と分類され、有効性評価対象から除外された。

表2.7.6.6-5 被験者背景

背景因子		全被験者 (n = 365)
性別	男性	174
	女性	191
年齢	平均値 ± SD	54.0 ± 14.9
	範囲	1.8～86
オクトレオチド治療歴	なし	254
	あり	102
	不明	9

表2.7.6.6-6 疾患名の内訳

疾患名	全被験者 (n = 365)
カルチノイド	132
ガストリノーマ	26
インスリノーマ	12
インスリノーマと下垂体腺腫 ^{*1}	1
グルカゴノーマ	6
VIPオーマ	4
モチリノーマ	1
甲状腺髄様癌	19
甲状腺髄様癌と褐色細胞腫 ^{*1}	2
髄膜腫と下垂体腺腫 ^{*1}	1
神経芽腫	1
傍神経節腫	3
褐色細胞腫	5
下垂体腺腫	34
肺小細胞癌	2
未分類のNET	47
未分類のNETと下垂体腺腫 ^{*1}	2
未確証のNET ^{*2}	27
非NET	40

^{*1} 2種類の腫瘍を併発

^{*2} ガストリノーマ疑い11名、カルチノイド疑い7名、インスリノーマ疑い6名、褐色細胞腫疑い1名、コルチゾール産生腫瘍疑い2名

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。

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) 実投与量及び標識率

プランナー撮像には本剤111 MBqを、SPECT撮像を予定している場合には本剤2セットを使用して222 MBqを投与する計画で実施した。本剤の実投与量及び標識率を表2.7.6.6-7に示す。

実投与量は40.0 MBq～296.0 MBqの範囲で、平均 173.4 ± 53.2 MBqであった。投与量の記録があった364名中250名で2セットが使用されていた。

標識率は56.0～100.0%の範囲で、平均 $97.0 \pm 4.0\%$ であった。プロトコールには標識率が97%未満の場合には投与すべきではないと明記されていたが、標識率の記録があった362名中89名(24.6%)で標識率は97%未満であった。

表2.7.6.6-7 実投与量及び標識率

項目	統計量	使用セット数		合計
		1	2	
実投与量 (MBq)	被験者数	114	250	364
	平均値 $\pm$ SD	111.6 ± 19.3	201.6 ± 37.5	173.4 ± 53.2
	範囲	40.0～190.0	92.5～296.0	40.0～296.0
標識率 (%)	被験者数	113	249	362
	平均値 $\pm$ SD	96.3 ± 5.4	97.4 ± 3.1	97.0 ± 4.0
	範囲	67.3～99.6	56.0～100	56.0～100

<画質>

本剤の標識率別の画質の評価を表2.7.6.6-8に示す。評価対象298名中295名(99.0%)で、画質は「診断に適する」と判定された。「診断に適さない」と判定された3名中2名は、標識率が97%以上の本剤が投与されていた。診断に適した画像が広範囲の標識率に渡って得られたことから、画質は標識率とは関連しないと考えられた。

表2.7.6.6-8 画質の評価

標識率 (%)	画質の評価			合計
	診断に適する	診断に適さない	評価の記載なし	
< 90	8	1	1	10
90～96.9	72	0	7	79
≥ 97	213	2	58	273
未測定	2	0	1	3
合計	295	3	67	365

<有効性>

(1) 症例毎の診断能

症例毎の診断能の評価を表2.7.6.6-9に示す。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2.7.6.6-9 症例毎の診断能

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)
未分類のNET	49	43	6	43/49 (87.8)
未確証のNET	20	19	1	19/20 (95.0)
合計	309 ^{*1}	267 ^{*2}	42 ^{*3}	267/309 (86.4)

^{*1} 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。

^{*2} 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。

^{*3} 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

疾患別及び腫瘍局在部位別の部位毎の診断能の評価をそれぞれ表2.7.6.6-10及び表2.7.6.6-11に示す。全体では、腫瘍局在部位508のうち401部位（78.9%）で、従来の局在診断法の結果との一致（真陽性又は真陰性）が見られた。また、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2.7.6.6-10 疾患別の部位毎の診断能

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

表2.7.6.6-11 腫瘍局在部位別の部位毎の診断能

腫瘍局在部位	真陽性	偽陽性	偽陰性	真陰性	一致率 (%)	未確認陽性
副腎	4	0	3	0	4/7 (57.1)	1
骨	22	1	6	0	22/29 (75.9)	4
腸	20	0	4	0	20/24 (83.3)	3
胸部	2	0	1	0	2/3 (66.7)	0
肝臓	142	1	30	2	144/175 (82.3)	5
肺	15	0	10	0	15/25 (60.0)	4
リンパ節	44	0	6	0	44/50 (88.0)	13
縦隔	11	0	2	0	11/13 (84.6)	12
頸部	6	0	3	0	6/9 (66.7)	1
脾臓	42	1	18	0	42/61 (68.9)	6
下垂体	17	0	10	0	17/27 (63.0)	2
脾臓	1	0	1	1	2/3 (66.7)	1
胃	3	0	2	0	3/5 (60.0)	0
その他	34	0	8	0	34/42 (81.0)	18
局在部位なし	0	0	0	35	35/35 (100)	0
合計	363	3	104	38	401/508 (78.9)	70

<治療方針に及ぼす影響>

質問票に記録された本検査施行後の治療の変更内容を表2.7.6.6-12に示す。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。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又はその他のソマトスタチンアナログ療法が開始され、15名で用量が変更された。

表2.7.6.6-12 治療方針に及ぼす影響

影響	被験者の割合 (%)
病変についての情報：	
以前にわかっていなかった局在について情報が得られた。	57/204 (27.9)
存在することが分かっていたが、NETであることが立証されていなかった病変において取り込みが認められた。	55/195 (28.2)
既知の病変においてソマトスタチン受容体の有無が立証された。	103/195 (52.8)
患者の治療の変更：	
手術が施行又は計画された。	13/206 (6.3)
手術が中止された。	3/206 (1.5)
オクトレオチド（又はその他のソマトスタチンアナログ）療法が開始された。	35/206 (17.0)
オクトレオチドの用量が変更された。	15/206 (7.3)

<安全性>

(1) 有害事象

有害事象の内容及び発現率を表2.7.6.6-13に示す。365名中10名（2.7%）に16件の有害事象が報告された。有害事象はいずれも一過性であり、その殆どが原疾患及び／又はオクトレオチド療法の中断に起因するものであった。有害事象16件のうち、91-132試験の1名（症例No. 30）（0.3%）で発現した潮紅1件及び頭痛1件が、本剤の投与に起因するとみなされた。この被験者では、潮紅及び頭痛が本剤投与後2時間に発現し、5分間持続した。

表2.7.6.6-13 有害事象一覧

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	10 (2.7)	16
胃腸障害	3 (0.8)	3
悪心	3 (0.8)	3
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (0.5)	2
発熱	1 (0.3)	1
無力症	1 (0.3)	1
臨床検査	1 (0.3)	1
血圧低下	1 (0.3)	1
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.3)	1
関節痛	1 (0.3)	1
神経系障害	4 (1.1)	4
頭痛*2	3 (0.8)	3
浮動性めまい	1 (0.3)	1
皮膚及び皮下組織障害	3 (0.8)	3
冷汗	2 (0.5)	2
多汗症	1 (0.3)	1
血管障害	2 (0.5)	2
潮紅*2	2 (0.5)	2

*1 有害事象用語：MedDRA/J ver. 17.1

*2 頭痛1件及び潮紅1件は副作用とみなされた

(2) 臨床検査

1) 血液学的検査

9試験を統合した全体では、一定の傾向を示す変動は特に認められなかった。

個々の試験では、表2.7.6.6-14に示した項目において、投与前後で統計学的に有意な変化が認められた。しかし、平均値の変化はいずれもわずかであり、臨床的に意味がある変動とはみなされなかった。

個々の被験者では、1名（試験No. 91-132の症例No. 28）に2件の臨床的に有意な変化が認められた。この被験者では、ヘモグロビン値が投与前値の12.0 mmol/Lから投与後24時間に7.4 mmol/Lに、ヘマトクリットが35.5%から22.6%に低下した。

表2.7.6.6-14 血液学的検査項目における統計的に有意な変化（個々の試験）

試験No.	項目	投与前		投与後の変化		p値
		平均値	(例数)	平均値	(例数)	
91-133	ヘモグロビン (mmol/L)	2.10	(35)	-0.04	(33)	0.028
	顆粒球 (%)	66.35	(35)	+3.33	(33)	0.023
	リンパ球 (%)	22.20	(35)	-2.42	(33)	0.049
	好塩基球 (%)	0.75	(35)	-0.12	(33)	0.002
91-134	ヘマトクリット (%)	39.5	(72)	+0.45	(66)	0.042
	リンパ球 (%)	23.87	(61)	+1.87	(55)	0.019
91-137	ヘモグロビン (g/dL)	13.17	(23)	-0.20	(23)	0.007

2) 血液生化学検査

9試験を統合した全体では、一定の傾向を示す変化は特に認められなかった。

個々の試験では、表2.7.6.6-15に示した項目において、投与前後で統計学的に有意な変化が認められた。しかし、平均値の変化はいずれもわずかであり、臨床的に意味がある変動とはみなされなかった。

個々の被験者では、表2.7.6.6-16に示したように、臨床的に有意な変化が3試験の4名に4件認められた。

表2.7.6.6-15 血液生化学検査項目における統計的に有意な変化（個々の試験）

試験No.	項目	投与前		投与後の変化		p値
		平均値	(例数)	平均値	(例数)	
91-132	尿素 (mg/dL)	18.18	(33)	+2.83	(24)	< 0.001
91-133	カルシウム (mmol/L)	4.92	(32)	-0.09	(32)	0.014
	ビリルビン (μmol/L)	10.63	(34)	-0.66	(34)	0.045
	ALP (U/L)	89.55	(33)	-5.27	(33)	0.006
91-134	カリウム (mmol/L)	4.21	(77)	+0.10	(73)	0.001
	カルシウム (mmol/L)	2.33	(73)	+0.04	(71)	0.011
	リン酸塩 (mmol/L)	1.04	(72)	+0.05	(67)	0.010
	LDH (U/L)	170.12	(74)	-3.90	(70)	0.015
91-136	リン酸塩 (mmol/L)	1.16	(51)	+0.07	(37)	0.005
91-137	AST (GOT) (U/L)	21.87	(23)	-1.35	(23)	0.002
	ALT (GPT) (U/L)	19.70	(23)	-1.39	(23)	0.002
	LDH (U/L)	277.87	(23)	-10.52	(23)	0.034
	γ-GTP (U/L)	91.87	(23)	-6.39	(23)	0.004
91-148	ALP (U/L)	211.21	(28)	-18.65	(26)	< 0.001
91-149	ALT (GPT) (U/L)	17.27	(11)	-2.30	(10)	0.023
91-150	リン酸塩 (mmol/L)	1.15	(28)	+0.13	(26)	< 0.001
91-151	クレアチニン (μmol/L)	90.91	(11)	+5.50	(6)	0.031

表2.7.6.6-16 血液生化学検査における個々の被験者での臨床的に有意な変動

試験No.	症例No.	項目	投与前	投与後24時間
91-134	58	AST (GOT) (U/L)	10	64
	83	γ-GTP (U/L)	6	89
91-136	84	尿酸 (mg/dL)	5.8	8.0
91-137	10	ALP (U/L)	76.0	190.0

3) 尿検査

いずれの被験者においても、全ての検査項目（尿中アルブミン及び尿沈渣）で臨床的に有意な変化は認められなかった。

(3) バイタルサイン

9試験を統合したバイタルサインの推移を表2.7.6.6-17に示す。全体では、一定の傾向のある変動は認められなかった。

個々の試験では、表2.7.6.6-18に示した項目において、投与前後で統計学的に有意な変化が認められた。しかし、平均値の変化はいずれもわずかであり、臨床的に意味がある変動とはみなされなかった。

個々の被験者では、1名（試験No. 91-151の症例No. 22）に臨床的に有意な変化が認められた。この被験者では、脈拍数が投与前10分の84拍/分から投与後5分に48拍/分へと低下した後、投与後30分に64拍/分へと増加した。

表2.7.6.6-17 バイタルサインの推移

検査項目	(単位)	投与前				投与後			
		15分	(n)	10分	(n)	5分	(n)	30分	(n)
収縮期血圧	(mmHg)	131.9	(310)	129.6	(352)	129.8	(356)	126.6	(343)
拡張期血圧	(mmHg)	80.7	(309)	79.6	(351)	79.7	(356)	79.0	(343)
脈拍数	(拍/分)	78.0	(309)	76.4	(349)	74.6	(355)	73.9	(338)
呼吸数	(回/分)	17.8	(273)	17.4	(307)	17.3	(308)	17.0	(286)

表2.7.6.6-18 バイタルサインにおける統計的に有意な変動（個々の試験）

試験No.	項目		投与後の 時間 (分)	投与前の 平均値	平均値の 変化	例数	p値
91-134	収縮期血圧 (mmHg)		5	129.3	+2.0	79	0.012
			30	129.3	-2.0	79	0.003
	脈拍数 (拍/分)		30	73.3	-2.9	80	< 0.001
	呼吸数 (回/分)		30	15.1	-0.5	80	0.006
91-136	収縮期血圧 (mmHg)		30	131.9	-5.3	56	0.002
	脈拍数 (拍/分)		5	78.1	-3.0	61	< 0.001
			30	78.1	-2.7	50	< 0.001
91-149	収縮期血圧 (mmHg)		30	135.0	-5.4	12	0.007
	脈拍数 (拍/分)		5	77.7	-6.8	12	0.001
			30	77.7	-6.8	12	< 0.001
91-150	収縮期血圧 (mmHg)		30	117.5	-5.5	30	0.020
	拡張期血圧 (mmHg)		30	70.4	-2.7	30	0.021
91-151	脈拍数 (拍/分)		5	76.2	-6.8	39	< 0.001
			30	76.2	-5.5	39	< 0.001
	呼吸数 (回/分)		5	18.1	-1.1	32	0.036

結論：

NETが証明された又は臨床的に強く疑われた患者を対象として、ソマトスタチン受容体を有するNETの検出及び局在診断における本剤の有効性と安全性を検討するため、欧州で実施された9つのオープン試験を対象とし検討した。

有効性については、評価対象309名中267名（86.4%）で本検査が有効と判定され、腫瘍局在部位508のうち401部位（78.9%）が従来の局在診断法の結果と一致した。また、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、そのうち37部位（33.6%）はその後の生検にて真陽性、3部位（2.7%）は偽陽性と判定された。

安全性については、有害事象が365名中10名（2.7%）に16件報告された。このうち1名に発現した潮紅1件（0.3%）及び頭痛1件（0.3%）は、本剤の投与に起因すると判定された。これ以外の9名での14件は、被験者の原疾患及び／又はオクトレオチド療法の中断によって惹起された症状とみなされた。臨床検査値及びバイタルサインには、一定の傾向を示す変動は認められなかった。統計学的に有意な平均値の変化はいずれもわずかであり、臨床的に意味があるとはみなされなかった。

以上より、本剤は、NETの原発巣及び転移巣の検出及び局在診断において、有効かつ安全な放射性医薬品であることが示された。

【統合しなかった6試験の安全性評価】

統合しなかった6試験の実施設、治験責任医師及び被験者数を表2.7.6.6-19に示す。

表2.7.6.6-19 統合しなかった試験の治験実施施設、責任医師及び被験者数一覧

試験No.	施設名及び所在地	責任医師名及び所属	実施期間	被験者数	添付資料 番号
91-139	スイス		19 ～19	20	5.3.4.2.1
91-140	フランス		19 ～19	14	5.3.5.2.12
91-142	イギリス		19 ～19	32	5.3.5.2.13
91-146	ドイツ		19 ～19	18	5.3.5.2.14
91-166	オランダ		19 ～19	20	5.3.5.2.15
91-170	スウェーデン		19 ～19	30	5.3.5.2.16

有害事象：

91-146試験及び91-170試験の各1名でそれぞれ1件の有害事象が報告された。

91-146試験の1名（1/18名、5.6%）では、数分間持続した両手の充血が認められた。本事象は、原疾患（カルチノイド）に起因するもので、本剤の投与とは関連しないと判断された。

91-170試験の1名（1/30名、3.3%）では、数分間持続した上腹部痛が認められた。本事象は、偶発的な事象で、本剤の投与とは関連しないと判断された。

その他の試験では、有害事象の報告はなかった。

バイタルサイン、臨床検査：

91-139試験を除き、本剤投与後24時間まで、臨床的に重要な変動は見られなかった。

91-139試験では、1名で肝機能の特に胆汁鬱滞に関連する試験項目で異常が認められた。異常の原因は、当該被験者が胆管炎を患っていたためであり、その後手術が行われた。その他の被験者では、臨床的に重要な変動は見られなかった。

2.7.6.7 個人輸入症例に関する公表論文 [参考資料]

.....添付資料5.3.5.4.2

海外市販品であるOctreoScan[®]の個人輸入によりインジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) シンチグラフィが実施された症例について、米国National Center for Biotechnology Informationの医学論文データベースであるPubMed及び医学中央雑誌刊行会の国内医学論文データベースである医中誌を検索し（表2.7.6.7-1）、個人輸入の使用実態に関する情報を収集した。個人輸入によりインジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) シンチグラフィを実施した論文23報（延べ患者数48名）の要約を表2.7.6.7-2に示した。

表2.7.6.7-1 個人輸入症例に関する公表論文の検索条件

データベース		PubMed	医中誌
検索日		20 年 月 日	20 年 月 日
検索期間		設定なし	設定なし
検索条件	キーワード	①octreoscan ②pentetreotide ③indium and octreotide ④octreotide and scintigraphy ⑤"somatostatin receptor scintigraphy"	①octreoscan/AL or オクトレオスキャン/AL ②Pentetreotide/TH or pentetreotide/AL ③Pentetreotide/TH or ペンテトレオチド/AL ④(Somatostatin/TH or ソマトスタチン/AL) and ((放射性核種イメージング/TH or シンチグラフィ- /AL) or (放射性核種イメージング/TH or SCINTIGRAPHY/AL)) ⑤(Octreotide/TH or オクトレオチド/AL) and ((放射性核種イメージング/TH or シンチグラフィ- /AL) or (放射性核種イメージング/TH or SCINTIGRAPHY/AL))
追加検索条件		・ [Language] Japanese 又は ・ [Affiliation] Japan OR Tokyo OR Osaka OR Kagoshima OR Yamagata OR Kanagawa OR Chiba OR Okayama	・ 会議録を除く
該当論文数		41報	136報
論文の採用基準		・ 個人輸入によりインジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) シンチグラフィを実施している。 ・ 国内臨床試験での投与患者ではない。 ・ 学会抄録ではない。	
採用した公表論文		23報	

表2.7.6.7-2 個人輸入症例に関する公表論文の概要

論文	実施施設	年齢 性別	疾患名	投与量 (MBq)	撮像時期 (時間)	SRS 集積	結果	副作用
(1) 大西 1996	三重大学	43歳 男性	十二指腸副乳頭カルチノイド (多発肝転移)	—	—	有	膵島十二指腸及び肝転移巣摘出術後の補助化学療法として肝動注療法を施行した。術後7ヵ月のSRSで肝転移巣が描出されたため、オクトレオチドの併用を開始した。術後9ヶ月目の現在も健在である。	—
(2) 東中川 1999	東京医科 歯科大学	74歳 男性	異所性ACTH症候群 (肺腺癌)	—	24*	有	CTや内分泌検査により肺腫瘍による異所性ACTH症候群と診断した。オクトレオチド負荷試験でACTHの分泌が抑制されたことから、腫瘍の局在診断及び転移巣の検索目的でSRSを施行した。胸部CTで確認されていた左肺の腫瘍部位に一致して集積を認めた。また、右頸部に軽度の集積を認め、CT、MRIでは明らかでなかったリンパ節転移の存在が疑われた。	—
(3) 土井 2001	東京医科 歯科大学	51歳 女性	下垂体腺腫 (TSH 産生下垂体腫瘍)	—	24*	有	下垂体腫瘍摘除術を施行したもののTSHが依然高値であり、頭部画像検査で下垂体部に腫瘍の残存を認めた。術前のオクトレオチド負荷試験で一過性のTSHの分泌抑制を認めており、残存腫瘍の機能性を評価する目的でSRSを施行した。残存腫瘍に一致した集積を認め、TSH産生腫瘍の残存が確認された。	—
(4) Ichijo 2001	東邦大学	42歳 男性	ガストリノーマ	110	2, 4, 24	有	“Gastrinoma triangle”に多発腫瘍が既に確認されているが、膵体部及びその他の潜在腫瘍の有無を確認するためにSRSを施行した。プラナー像では膵頭部、膵体部及び十二指腸領域に複数の集積を認めたが、SPECT像では膵体部の集積は認めなかった。肉眼病理検査で膵頭部周辺組織及び十二指腸壁に複数の腫瘍を認めたが、膵頭部及び膵体部には認めなかった。	無
		70歳 男性	インスリノーマ (多発肝転移)	110	6, 30	有	US、CT、血管造影、ASVSの結果を基に、インスリン分泌が脾門部腫瘍ではなく肝腫瘍からであることを確認するためにSRSを施行した。肝全体に及ぶ多発性肝腫瘍を検出し、US下生検及び免疫組織化学的検査でインスリノーマの肝転移と診断した。	無
(5) 土井 2002	東京医科 歯科大学	63歳 女性	異所性ACTH症候群 (原発不明)	—	—	有 (偽陽性)	内分泌検査でACTH及びコルチゾールの高値を呈していた。全身静脈サンプリング陰性で、全身の画像検査でも明らかな腫瘍性病変を認めなかった。SRSを行ったところ、副鼻腔に一致して軽度の集積を認め、頭部MRIで左蝶形骨洞の粘膜の肥厚を認めた。しかし、粘膜生検では軽度の炎症を認めるのみで、ACTH免疫染色は陰性であった。	—

* 全撮像ポイントは不明 SRS : インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) シンチグラフィ — : 記載なし

(page 1 of 7)

表2.7.6.7-2 個人輸入症例に関する公表論文の概要（続き）

論文	実施施設	年齢 性別	疾患名	投与量 (MBq)	撮像時期 (時間)	SRS 集積	結果	副作用
(6) Doi 2003	東京医科 歯科大学	21歳 女性	異所性ACTH症候 群 (腓島細胞癌)	—	—	有	腓原発、多発肝転移の異所性ACTH産生神経内分泌癌で、腓尾部の原発巣を摘出済み (1996.11) の症例。治療を行ったものの1年後に肝転移が増大し、生体肝移植 (1998.10) を施行した。移植前のSRS (1998.7) では多発肝転移の他、縦隔に不明瞭な微小集積を認めた。移植後のSRS (1998.12) では、縦隔と骨盤部に不明瞭な多発性の集積を認め、全身のリンパ節転移が示唆されたが、CT、MRIでは確認できなかった。フォロー時のSRS (2000.3) では縦隔、肺門、肝門脈、骨盤のリンパ節転移の増大を認め、X線及びCTでは両肺に散在した小結節と胸水を認めた。	—
(7) Kishida 2003	箕面市立 病院	34歳 男性	気管支カルチノイ ド (異所性ACTH産 生クッシング症候 群)	—	24*	有	クッシング症候群を疑い、消化管内視鏡検査及び腹部CTを施行したが、原因腫瘍を確認できなかった。胸部CTで既知の病変を検出したが、気管支鏡検査は陰性であった。しかし、オクトレオチド負荷試験で異所性ACTH産生腫瘍を疑いSRSを施行したところ、当該胸部領域にのみ集積を認めた。 ¹⁸ F-FDG PET及び塩化タリウムシンチグラフィは陰性であった。摘出腫瘍の病理組織学的診断は定型カルチノイドであった。	—
(8) 古家 2005	天理よろ づ相談所 病院	33歳 男性	気管支カルチノイ ド (異所性ACTH症 候群)	—	—	有	異所性ACTH症候群が示唆され胸腹部CT及び ¹⁸ F-FDG PETを施行したが、原発巣を特定できなかった。オクトレオチド負荷試験でACTH及びコルチゾールの抑制が見られたためSRSを施行したところ、右肺中葉に点状集積を認めた。その後、高解像度CTにて右B4a部位に腫瘍陰影を確認した。右肺中葉切除術及びリンパ節郭清術後の病理所見から、気管支定型カルチノイドによる異所性ACTH症候群、リンパ節転移なしと診断した。	—
(9) Izumiyama 2006	東京医科 歯科大学	55歳 女性	インスリノーマ	—	4, 24	有	低血糖、低カリウム血症以外の異常所見を認めず、各種画像検査（腹部エコー、CT、MRI）でも腓に異常を認めなかった。造影剤アレルギーで腹部造影CT、MRIやSASI試験による腫瘍の局在診断はできなかった。オクトレオチドでインスリンの過剰分泌が抑制されたことからSRSを施行したところ、腓頭部付近に集積を認め、インスリノーマと診断した。その後腫瘍摘出術を施行し、摘出した2つの腫瘍の病理検査でインスリノーマと確定診断した。	—

* 全撮像ポイントは不明 SRS : インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) シンチグラフィ — : 記載なし

(page 2 of 7)

表2.7.6.7-2 個人輸入症例に関する公表論文の概要（続き）

論文	実施施設	年齢 性別	疾患名	投与量 (MBq)	撮像時期 (時間)	SRS 集積	結果	副作用
(10) 多久和 2006	兵庫医科大学	34歳 男性	気管支カルチノイド (異所性ACTH産生腫瘍)	—	—	有	内分泌学的検査から異所性ACTH産生腫瘍と診断したが、CT、MRI、 ¹⁸ F-FDG PETを行っても、原発巣を指摘できなかった。1年間のオクトレオチド治療後に施行したSRSで右中肺野に点状集積を認めたため、肺原発のホルモン産生腫瘍の存在を疑い、Thin-slice CTで再検したところ、SRSと一致する部位に結節を確認した。腫瘍生検でACTH産生性のカルチノイドと診断した。	—
(11) 南2006	東京医科大学	76歳 男性	ACTH依存性クッシング症候群 (原発不明)	—	—	無	MRIで下垂体腫瘍を認めるものの、内分泌検査では異所性ACTH症候群が示唆され、また、全身検索で異所性ACTH産生腫瘍を同定できなかったため、原発巣不明のACTH依存性クッシング症候群と診断した。本症例は、オクトレオチド投与でACTHが抑制されず、腫瘍がソマトスタチン受容体を持たないためにSRSが陰性であった可能性がある。	—
(12) Hosoya 2008	自治医科大学	30歳 男性	胃カルチノイド	—	—	有	内視鏡及び生検により胃カルチノイドと診断した。血漿ガストリン高値であったが、腹部CTで膵腫瘍、選択的動脈造影及びカルシウム負荷試験で膵十二指腸腫瘍は確認できなかった。微小ガストリノーマを疑いSRSを施行したところ、胃の付近に2箇所集積を認めた。Radio-guided surgery中、胃壁2箇所に高放射能域を認めた一方、膵臓及びその周辺では認めなかった。胃全摘後、ガストリン値は直ちに正常化した。	—
(13) 高橋 2008	東京医科大学	31歳 女性	腫瘍性骨軟化症性ミオパチー	—	—	有	緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下及び多発骨折を認め、血液・尿検査の結果等により腫瘍性骨軟化症ミオパチーを疑い、全身の造影CT、MRI、 ⁶⁷ Gaシンチグラフィ、骨シンチグラフィを施行したが原因腫瘍を発見できなかった。静脈サンプリングで右下肢に腫瘍の存在が疑われたためSRSを施行したところ、右足底部に異常集積を認めた。同部の造影MRIで腫瘍を認めた。腫瘍摘出で症状は消失した。	—
(14) Nakayama 2009	大阪医科大学	72歳 女性	VIPオーマ	244	24*	有	間歇的にWDHA症候群を呈し、血中VIP高値であったが、従来の画像検査（US、造影CT及びMRI、内視鏡、血管造影、ガリウムシンチグラフィ、PET）を繰り返し施行しても、原発巣を確認できなかった。SRSを施行したところ、膵頭部に顕著な集積を認めた。転移を示唆するその他の集積は認めなかった。摘出腫瘍の組織学的検査でVIPオーマと確定診断した。	—

* 全撮像ポイントは不明 SRS：インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) シンチグラフィ —：記載なし

(page 3 of 7)

表2.7.6.7-2 個人輸入症例に関する公表論文の概要（続き）

論文	実施施設	年齢 性別	疾患名	投与量 (MBq)	撮像時期 (時間)	SRS 集積	結果	副作用
(15) 矢嶋 2009	東京医科 歯科大学	70歳 女性	気管支カルチノイ ド (異所性ACTH症 候群)	—	—	有	異所性ACTH産生腫瘍を疑うも各種画像所見（下垂体造影MRI、胸腹部CT、PET、タ リウムシンチグラフィ、全身静脈サンプリング）は陰性であった。オクトレオチド 負荷試験ではACTHの低下反応を認めた。オクトレオチド治療の経過が良好なため、 SRSで腫瘍の可視化を試み、右下肺野縦隔側に有意な集積を認めた。Thin slice CTを 施行したところ、シンチグラフィの集積部位と一致する結節を認めた。初回CTのレ トロスペクティブ読影で結節像は指摘できるが、有意な異常とは捉えられない所見 であった。切除腫瘍の病理診断は気管支周囲に発生したカルチノイドであった。	—
(16) Sugiyama 2010	東京医科 歯科大学	69歳 女性	気管支カルチノイ ド (異所性ACTH症 候群)	—	—	無 (偽 陰 性)	下垂体MRIは陰性、胸部CTで肺右葉に微小結節を認めたが、SRS及び ¹⁸ F-FDG PETは 陰性であった。内分泌検査及び画像診断から異所性ACTH症候群と診断したものの、 原発巣は不明であった。薬物療法で3年間コントロール良好であったが、血症ACTH 値が顕著に上昇した。この間、CTの右肺結節の増大は認めなかった。インドレント の気管支カルチノイドを疑い、選択的肺動脈サンプリングを施行したところ、責任 病巣を特定した。切除腫瘍は病理学的に気管支カルチノイドと診断された。	—
(17) Sugiyama 2010	東京医科 歯科大学	50歳 男性	インスリノーマ	—	—	有	21年前の腹部USで膵腫瘍が発見され、経過観察中であった。4年前から軽度の低血糖 を認めており、その後低血糖による意識消失発作を起こした。腹部造影CTで膵体部 に巨大腫瘍を認め、 ¹⁸ F-FDG PETで膵臓領域及び右頸部前面に集積を認めた。SRSで は膵臓周辺、右頸部前面、右縦隔に集積を認めたものの、CT及び ¹⁸ F-FDG PETは胸部 及び縦隔領域は陰性であった。膵体部のインスリノーマと判断し、膵十二指腸切除 術を施行し、病理学的にインスリノーマ（2000年WHO分類でWDEC）と診断した。 SRSでの右頸部集積は、頸部USにて右甲状腺に腫瘍を確認しことから微細針吸引生 検を行い、濾胞性腫瘍と診断した。	—

* 全撮像ポイントは不明 SRS：インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) シンチグラフィ —：記載なし

(page 4 of 7)

表2.7.6.7-2 個人輸入症例に関する公表論文の概要（続き）

論文	実施施設	年齢 性別	疾患名	投与量 (MBq)	撮像時期 (時間)	SRS 集積	結果	副作用
(18) Tani 2010	東京医科 歯科大学	75歳 女性	気管支カルチノイ ド (異所性ACTH症 候群)	—	—	有	クッシング病との鑑別が困難であった症例。下垂体MRIで不明瞭な微小病変を認め、胸部CTで右肺のS5とS7に、 ¹⁸ F-FDG PETでS5に、SRSでS7に病変を認めた。SRSと内分泌検査の結果からクッシング病より異所性ACTH症候群が有力と判断した。右肺部分切除術を行い、摘出したS7病変の病理組織学的診断で気管支カルチノイドを確認した。術後2年経過した現在も、腫瘍及び副腎皮質機能亢進は再発していない。	—
(19) 小松 2010	京都市立 病院	55歳 女性	腫瘍性骨軟化症 (褐色細胞腫合併)	—	—	有	骨痛拡大し歩行困難となり、ALP高値、Ca正常、低P血症、1.25(OH)2VitD低値、FGF23高値を認め、腸骨生検にて低リン性骨軟化症と診断した。腫瘍検索のため、全身MRI、 ¹⁸ F-FDG PET、全身表在静脈サンプリングを行ったが、原因腫瘍を同定できなかった。発症から15年後にSRSを施行したところ、左大腿骨頭部に集積を認め、同部位のMRIにて腫瘤を認めた。病理診断は間葉系腫瘍であった。	—
(20) Doi 2010	東京医科 歯科大学	結果 参照	異所性ACTH症候 群16名 (うち、SRS 実施11名)	—	—	結果 参照	【目的】異所性ACTH症候群の臨床的、内分泌学的及び画像所見の特徴、管理及び予後を評価する。 【対象】1992～2009年に来院し、当院にて治療及び経過観察を行った異所性ACTH症候群患者16名 (うち、SRS実施は11名)。 【SRS実施症例の検査所見】SRSの陽性率は36% (4/11) であった。オクトレオチド負荷試験陽性の6例中4例 (66.7%) がSRS陽性であった。SRS陰性の7例中6例は、他の画像診断も陰性の原発不明症例であった。 【その他の画像検査の陽性率】 下垂体MRI 13% (2/15) 、CT 50% (8/16) 、MRI 50% (8/16) 、 ¹⁸ F-FDG PET 11% (1/9)	—

* 全撮像ポイントは不明 SRS : インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) シンチグラフィ — : 記載なし

(page 5 of 7)

表2.7.6.7-2 個人輸入症例に関する公表論文の概要（続き）

論文	実施施設	年齢 性別	疾患名	投与量 (MBq)	撮像時期 (時間)	SRS 集積	結果							副作用	
(20) Doi 2010 (続き)															
							年齢 性別	腫瘍の種類	オクトロース 負荷試験	下垂体 MRI	CT	MRI	SRS		¹⁸ F-FDG PET
							①58, M	小細胞肺癌	—	—	+	+	ND		+
							②69, M	小細胞肺癌	—	—	+	+	ND		ND
							③74, M	肺腺癌	+	ND	+	+	+		ND
							④39, F	嗅神経芽腫	—	—	+	+	ND		ND
							⑤49, M	胃カチノイド*	—	—	+	+	ND		ND
							⑥21, F	膵島細胞癌	+	—	+	+	+		ND
							⑦69, F	気管支カチノイド*	—	—	+	+	—		—
							⑧75, F	気管支カチノイド*	+	—	—	—	+		—
							⑨70, F	気管支カチノイド*	+	+	—	—	+		—
							⑩25, M	胸腺過形成	ND	—	+	+	ND		ND
							⑪32, M	原発不明	ND	—	—	—	—		ND
							⑫61, F	原発不明	—	—	—	—	—		—
							⑬63, F	原発不明	+	—	—	—	—		—
							⑭74, F	原発不明	—	—	—	—	—		—
							⑮75, M	原発不明	—	+	—	—	—		—
							⑯81, F	原発不明	+	—	—	—	—		—
							画像検査の陽性率			13% (2/15)	50% (8/16)	50% (8/16)	36% (4/11)		11% (1/9)
							+：集積あり —：集積なし ND：未実施								

* 全撮像ポイントは不明 SRS：インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) シンチグラフィ —：記載なし

(page 6 of 7)

表2.7.6.7-2 個人輸入症例に関する公表論文の概要（続き）

論文	実施施設	年齢 性別	疾患名	投与量 (MBq)	撮像時期 (時間)	SRS 集積	結果	副作用												
(21) 亀田 2012	山形大学	46歳 男性	膵NET	—	4*	有	CT、MRI、超音波内視鏡検査で膵尾部から脾門部にかけて多結節状の腫瘍性病変と多発肝病変を認めた。肝生検で高分化型endocrine carcinomaと診断され、膵NETの多発肝転移と考えられた。手術、肝動脈塞栓化学療法、オクトレオチド投与後の治療法としてPRRTを検討するに当たり、SRSを実施したところ、肝両葉に多発斑状高集積巣を認め、膵NETの多発肝転移が示唆された。	—												
(22) 川瀬 2014	国際医療 研究センター	60歳 男性	胸腺原発NET	—	—	有	多発性骨転移を伴う胸腺原発NETがあり、国外でPRRTを受ける前にSRSを実施した。PRRT後に体外放射線治療を施行する際は、PRRT前のSRSの生体内分布を参考の上、吸収線量の累積による有害事象のリスクを検討した。	—												
(23) Kubota 2014	国際医療 研究センター	平均 58.4 歳 (44-7 2歳) 男性 5名 女性 10名	神経内分泌腫瘍15 名 (原発部位：胃1名、 膵臓5名、胸腺2名、 小腸2名、十二指腸1 名、腎臓1名、肺2 名、不明1名)	111～ 222	6, 24	結果 参照	【目的】 NETの転移病変の不均質性を評価するために、¹⁸F-FDG（PET/CT）及びインジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）（SPECT/CT）の集積を定量的に比較する。 【対象】 2011年9月～2013年7月に本試験に登録されたNETの連続患者15名。ただし、術後再発が見られなかった1名を除外した14名を解析対象とした。 【方法】 ¹⁸F-FDG PET又はSRSで集積が認められ、且つCTで腫瘍塊であると確認された45病変について、¹⁸F-FDG PETはstandardized uptake value（SUV）最大値、SRSは腫瘍対筋肉比（T/M比）を算出し、腫瘍のグレード別に比較した。 【検査所見】 ¹⁸F-FDG及びインジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）の集積は、腫瘍体積との相関性は示さなかった。¹⁸F-FDGの集積は、G1 + G2病変に比べ、G3病変が有意に高かった。インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）の集積は、G1+2病変の方が高い傾向にあったが、有意差は認めなかった。インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）の集積が高かった病変は、¹⁸F-FDGの集積が低かった傾向にあった。 <table><tr><th>WHOグレード（被験者数）</th><th>G1 + G2 (n = 39)</th><th>G3 (n = 6)</th></tr><tr><td>¹⁸F-FDG PET (SUV)</td><td>3.52 ± 1.84 (3.17)</td><td>10.82 ± 4.50* (12.8)</td></tr><tr><td>SRS (T/M比)</td><td>40.65 ± 48.03** (22.87)</td><td>8.66 ± 13.13 (3.4)</td></tr><tr><td>腫瘍体積</td><td>9.81 ± 8.83 (3)</td><td>12.67 ± 10.22 (9.78)</td></tr></table> Mann-Whitney's U test, *P = 0.0045, **P = 0.016 平均値 ± SD (中央値)	WHOグレード（被験者数）	G1 + G2 (n = 39)	G3 (n = 6)	¹⁸ F-FDG PET (SUV)	3.52 ± 1.84 (3.17)	10.82 ± 4.50* (12.8)	SRS (T/M比)	40.65 ± 48.03** (22.87)	8.66 ± 13.13 (3.4)	腫瘍体積	9.81 ± 8.83 (3)	12.67 ± 10.22 (9.78)	—
WHOグレード（被験者数）	G1 + G2 (n = 39)	G3 (n = 6)																		
¹⁸ F-FDG PET (SUV)	3.52 ± 1.84 (3.17)	10.82 ± 4.50* (12.8)																		
SRS (T/M比)	40.65 ± 48.03** (22.87)	8.66 ± 13.13 (3.4)																		
腫瘍体積	9.81 ± 8.83 (3)	12.67 ± 10.22 (9.78)																		

* 全撮像ポイントは不明 SRS：インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）シンチグラフィ —：記載なし

(page 7 of 7)

2.7.6.8 有効性を支持する資料 [参考資料]

2.7.6.8.1 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) (以下、 ^{111}In -ペンテトレオチド) 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、表2.7.6.8-1に示す米国及び欧州の主要な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。

表2.7.6.8-1 学会又は組織等の診療ガイドライン

学会又は組織	
腫瘍学会 又は組織	(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
神経内分泌腫瘍学会	(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
放射線学会 又は核医学会	(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

(1) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN ガイドライン)

NCCNのNETの診療ガイドライン (2015年ver. 1) は、①消化管、肺及び胸腺NET (カルチノイド)、②膵NET、③原発不明NET、④副腎腫瘍、⑤褐色細胞腫／傍神経筋腫、⑥低分化型 (高悪性) NET／大細胞癌又は小細胞癌、⑦多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1)、及び⑧多発性内分泌腫瘍症2型 (MEN2) に分類して、診断法及び治療法を示している。これらの疾患のうち、消化管、肺及び胸腺NET、膵NET、原発不明NET、低分化型 (高悪性) NET／大細胞癌又は小細胞癌、MEN1における ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィの臨床的な位置づけは以下のよう

に記載されている。

消化管、肺及び胸腺NET (カルチノイド) : カルチノイドを疑う患者では、進展度評価及び原発巣検出のために画像診断を行う。よく用いられるのがCT及びMRIである。カルチノイドの殆どはソマトスタチン受容体を多く発現しているため、 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィも患者の初期評価に利用できる。これらの他、腫瘍の部位に応じて大腸内視鏡、小腸撮像、超音波内視鏡 (EUS)、消化管内視鏡、直腸鏡、気管支鏡が推奨される。 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィによる治療後の経過観察は、腫瘍の完全切除後の定期観察には推奨されないが、再発を疑う場合は腫瘍の局在診断及び進展度評価のために実施することもある。遠隔転移

を疑う患者では、転移部位の評価の他に、オクトレオチド又はランレオチド治療を検討している場合にはソマトスタチン受容体の発現状態の評価のためにも¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィを実施する。

膵NET：膵NETの画像診断には、多相の造影CT又はMRIが推奨され、必要に応じて¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィ及びEUSも実施する。¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィが陽性の患者では、ホルモン症状がなくても、ソマトスタチンアナログ治療を考慮してもよい。なお、インスリノーマは他の膵NETに比べてオクトレオチドに対する親和性が低いため、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの有用性は低い。しかし、ソマトスタチン受容体が発現していないインスリノーマ患者にソマトスタチンアナログを投与すると低血糖症状が著しく悪化する恐れがあるため、オクトレオチド又はランレオチドによる治療を検討している患者では¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィを実施し、陽性であった場合にのみオクトレオチド又はランレオチドを投与するのが望ましい。¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは、治療後の定期的な経過観察には推奨されない。

原発不明NET：NETの多くはソマトスタチン受容体等のアミンやペプチドの受容体を発現しているため、¹¹¹In-ペンテトレオチドはそのようなNETの検出に有用である。

低分化型（高悪性）NET／大細胞癌又は小細胞癌：病期診断には胸部、腹部及び骨盤部のCTが推奨される。必要に応じて、脳のMRI又はCT、¹⁸F-FDG-PETや¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィも実施する。ホルモン産生性の切除不能又は転移性の低分化型腫瘍があり、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィが陽性の場合は、オクトレオチド又はランレオチドによる治療を考慮してもよい。

MEN1：MEN1で膵NETを疑う場合は、散発性の膵NETと同様に、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィを実施する。

(2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)

NCI-PDQには、膵NET及び消化管カルチノイドの2つのガイドラインで¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの臨床的な位置づけが示されている。

膵NET（2014年3月7日更新版）：膵NETの局在診断及び病期診断には、CT（MRIの有無に関わらない）及びEUSを実施する。ソマトスタチン受容体シンチグラフィ（SRS）及びSPECT/CTも有用な追加情報である。しかしSRSは、ソマトスタチン受容体の密度が低いインスリノーマの検出には、他の膵NETに比べると有用性は低い。グルカゴノーマ及びVIPオーマでは、SRSは転移巣の検出に有用である。

消化管カルチノイド（2014年7月31日更新版）：消化管カルチノイドで実施される画像診断法には、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィ、骨シンチグラフィ、¹²³I-MIBGシンチグラフィ、CT、カプセル内視鏡、腸内視鏡、血管造影等がある。消化管及び膵臓のNETは、その70%以上がソマトスタチン受容体の特にソマトスタチン受容体2型及び5型を発現している。¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは、ソマトスタチン受容体2型及び5型を発現しているカルチノイドを検出するための重要な画像診断法である。撮像は1回で完了するため、従来の画像診

断法や複数回に分けての撮像を要する画像診断法よりも容易に小さな原発巣及び転移巣を診断できる。感度は90%にも達すると報告されている。しかし、技術的な要因や、腫瘍が小さい、ソマトスタチン受容体の発現が少ない等の理由から、検出できない腫瘍もある。

(3) European Society of Medical Oncology (ESMO) の診療ガイドライン

ESMOは、胃腸膵NET、気管支・胸腺NET、及び原発不明癌の3つの診療ガイドラインに¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの有用性を示している。

胃腸膵NET (2012年)：ソマトスタチン受容体イメージング (¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィ又は⁶⁸Ga-DOTATOC/DOTANOC/DOTATATE PET) は、CT及びMRIに加え、胃腸膵NETの標準的画像診断法である。術前の病期診断には、ソマトスタチン受容体イメージングを可能な限り実施する。しかし、ソマトスタチン受容体2型を十分に発現していない腫瘍もあるため、腫瘍の場所に応じて、CT又はMRIで必ず補完する。経過観察には、腫瘍細胞のソマトスタチン受容体2a型発現が確認されている場合は、CT又はMRIによる画像診断に加え、ソマトスタチン受容体イメージングを治療後18～24箇月に実施する。SRSが陽性の患者は、腫瘍の機能性及び原発部位に関わらずペプチド受容体放射性核種治療 (PRRT) の実施を考慮する。

気管支 (定型及び非定型カルチノイド) ・胸腺NET (2012年)：気管支及び胸腺NETの画像診断にはCTが推奨される。気管支の定型カルチノイドは、その80%がソマトスタチン受容体を発現しているため、ソマトスタチン受容体イメージング (¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィ又は⁶⁸Ga-DOTATOC/DOTATATE PET) も有用である。胸腺NETは、転移巣の検出に造影CT又はMRIが推奨されるが、ソマトスタチン受容体イメージングも使用可能である。

原発不明NET (2011年)：原発巣が不明なNETの検出及び病期診断には、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィ及び血漿CgA測定が推奨される。

(4) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) の診療ガイドライン (2012年)

ENETSは、①結腸直腸 (後腸) NET、②胃十二指腸NET、③高分化型非機能性膵NET、④機能性膵NET、⑤空腸回腸、虫垂、杯細胞NET、⑥肝臓及び遠隔転移NETの6つの診療ガイドラインを公表しており、それぞれのガイドラインで¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの有用性を示している。

結腸直腸NET：結腸直腸ポリープの確定診断は、大腸内視鏡がゴールドスタンダードである。遺残腫瘍又は転移腫瘍を疑う場合はCT又はMRIに加え、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィ又は⁶⁸Ga-オクトレオチドPETによる病期診断が必要である。直腸NETの評価にはEUSも重要である。

胃NET：胃NETの診断は上部消化管内視鏡及び生検で行う。1型及び小さな2型腫瘍には、通常は内視鏡と生検で十分である。CT、MRI及びSRSは、1型腫瘍には不要であるが、2型腫瘍の場合はMEN1の精査に有用である。3型 (散発性) のように転移のリスクが高い患者は、広範囲の探索が必要であり、SRSは肝臓、骨及びリンパ節転移の探索に推奨される。

十二指腸NET：最も感度が高い十二指腸NETの確定診断法は上部消化管内視鏡による生検で

ある。EUSも、ポリープ状病巣の切除前の検査として有用である。進展度を十分に評価し、潜在的な遠隔転移巣を検出するためには、腹部のマルチスライスCT又はMRI、及びSRSを実施する。肝転移があるような進行患者では、骨転移評価のために骨シンチグラフィ、SRS及び脊髄MRIを実施する。外科的切除後の経過観察には、術後6箇月及び12箇月、以後少なくとも3年間は1年毎にマルチスライスCT、SRS及びCgA測定を実施することが推奨される。手術不能で進行した転移性患者で、増悪しないか無症状である故に治療を行わない場合には、3から6箇月ごとにCgA測定、マルチスライスCT、及び／又はUS、及びSRSを実施する。

非機能性膵NET：SRSは、原発巣の局在診断及び腫瘍の進展度評価のための中心的な画像診断法である。全身撮像で遠隔転移も検出できることから、治療方針の決定にも影響を与える。SRSは病期診断のために最初に行う検査であり、治療方針の決定のために肝外転移の確認が必要な場合にも行う。SRSは経過観察にも用いられる。

ガストリノーマ：生化学的にゾリンジャー・エリソン症候群（ZES）と診断された患者の局在診断には、上部消化管内視鏡後に、多列検出器CT又はMRI、及びSRSを実施するのが最も推奨される。SRSは、最初に行う病期診断法として、また、肝転移及び遠隔転移の検出法として最適であるが、1 cm以下の腫瘍の半数を検出できない。肝転移を有する患者の最大3分の1には骨転移もみられるため、全患者でSRS及び脊髄MRIを実施する。経過観察のためのSRSは、活動性だが転移がない患者では少なくとも3年毎に、転移性の進行患者では3～6箇月毎に実施する。

インスリノーマ：インスリノーマはオクトレオチドの親和性が高いソマトスタチン受容体（ソマトスタチン受容体2型、5型）の発現密度が低い、あるいは欠如しているために、限局性インスリノーマでの陽性率はわずか50%である。

稀な機能性膵NET（グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、GRHオーマ、ACTHオーマ、カルチノイド症候群等）：局在診断には、多列検出器CT（又はMRI）及びSRS-SPECTの組み合わせが常に推奨される。SRSは、遺残腫瘍がある患者の経過観察にも必要に応じて実施する。

空腸回腸NET：原発巣の検索には、CT及び／又はMRI後にSRS（SPECT/CTが望ましい）を実施する。⁶⁸Ga-DOTATOC PETとCTの組み合わせは感度がより高いが、まだ広く利用されていない。経過観察には、再発を疑う例では治療方針を決定する前に、若しくは治癒的切除後であっても原発不明NENでは遠隔転移を除外するためにソマトスタチン受容体イメージングを実施する。

虫垂NET：偶然発見し、R0切除した最大径1 cm未満の腫瘍については、術後検査は不要である。腫瘍が2 cmを超え、虫垂間膜への深部浸潤や血管浸潤を認める場合には、遠隔転移を検出又は否定するために腹部CT又はMRI、及びSRS（SPECT/CTが望ましい）又はソマトスタチン受容体PETを実施する。

杯細胞NET：杯細胞NETは遠隔転移のリスクが高いため、腹部骨盤部のCT又はMRIと共にソマトスタチン受容体イメージング（¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィ又はPET）を実施し、さらに胸部CTを追加する。

肝臓及び遠隔転移NET：低分化型腫瘍（NEC G3）の病期診断には胸部・腹部・骨盤部CTを

実施し、時にSRSを実施する。高分化型腫瘍（NET G1/G2）の病期診断には¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィ又は⁶⁸Ga-ソマトスタチンアナログPETが推奨される。ソマトスタチン受容体イメージングは、NET G1/G2の経過観察にも推奨される。経過観察のためのソマトスタチン受容体イメージングは、バイオマーカーや臨床症状から腫瘍の進行を疑い、早期の全身撮像を必要とする場合を除き、治療後18～24箇月に実施する。腫瘍の機能性、原発部位に関わらず、SRSが陽性のG1/2患者ではPRRTによる治療も考慮できる。

画像診断ガイドライン：p.102参照

(5) North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) の診療ガイドライン (2010年、2013年追補)

NANETSは、2010年に疾患毎の診療ガイドラインを公表し、その後2013年に追補版を公表した。2013年追補版では、①病理、②胸郭（胸腺、肺／気管支）NET、③胃NET、④膵NET、⑤小腸及び盲腸NET（中腸NET）、⑥結腸及び直腸NET（後腸NET）、⑦褐色細胞腫、傍神経節腫及び甲状腺髄様癌、⑧高悪性（低分化型）神経内分泌癌（NEC）の8つに分類し、診断及び治療の推奨内容を2段階の推奨レベル（Recommend／推奨する、Consider／考慮する）に分けて表にまとめている。

2013年追補版に示されている¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの推奨内容の要約を表2.7.6.8-2に示す。初期診断では、胸郭NET、膵NET、中腸NET及び後腸NETにおいて¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは、CTやMRIと共に実施するよう推奨されており、胃NET、褐色細胞腫／傍神経節腫、甲状腺髄様癌及び低分化型NECにおいては実施を考慮することが示されている。一方、経過観察では、臨床的に再発が疑わしい場合に実施を考慮することが示されている。

表2.7.6.8-2 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィの推奨内容（NANETS）

診断目的	推奨レベル	NETの種類	備考
初期診断	Recommend 推奨する	胸郭NET	プラナー及びSPECT撮像。投与後4～6時間及び24～48時間に撮像する。
		脾NET	
		中腸NET	
		後腸NET	
	Consider 考慮する	胃NET	II型及びIII型に限る。
		褐色細胞腫/傍神経節腫、甲状腺髄様癌	^{123}I -MIBGシンチグラフィが陰性で遠隔転移を疑う場合、又は遠隔転移が形態画像診断で既に確認されており、オクトレオチド治療を考慮している場合に実施する。
		低分化型NEC	^{18}F -FDG PETで腫瘍を検出しなかった場合に限る。
経過観察	Consider 考慮する	胸郭NET	臨床的に再発を疑う場合に実施する。（撮像方法は初期診断時と同様）
		胃NET	
		脾NET	
		中腸NET	
		後腸NET	
		褐色細胞腫/傍神経節腫、甲状腺髄様癌	

【 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィの画像診断ガイドライン】

^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィの画像診断ガイドラインは、SNMMI、EANM及びENETSの3学会よりそれぞれ公表されている。いずれの画像診断ガイドラインも、 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィのNETにおける主な臨床適応として原発巣及び転移巣の局在診断、病期診断、再発評価のための経過観察、治療効果のモニタリング、ソマトスタチン受容体の発現状態の評価（PRRTの適応確認）を挙げている。これらの ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィの画像診断ガイドラインの他に、ACR及びSPRが共同で作成した腫瘍シンチグラフィの画像診断ガイドラインが公表されており、その中に ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィの撮像方法が記載されている。

(6) Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) の画像診断ガイドライン (2011年)

^{111}In -ペンテトレオチドの推奨投与量は成人が222 MBq、小児が3 MBq/kgである。ペンテトレオチドの1回当たりの投与量は10 μg であり、この用量では臨床的に重大な薬理作用は起こらないことが予想される（インスリノーマを除く）。撮像は通常投与後24時間に行い、必要に応じて投与後4時間及び48時間にも行う。48時間後像は腸内の放射能を低下させたい場合に必要となる。投与後4時間の撮像は、放射能が腸内に集積する前に評価することができる可能性があるが、24時間後像及び48時間後像に比べて腫瘍対バックグラウンド比が低いいため、一部の腫瘍を見逃す可能性がある。SPECT（又はSPECT/CT）は、腫瘍対バックグラウンド比が高い投与後24時間を実施するのが望ましい。SPECTの早期像及び後期像を撮ることは、腹部の生理学集

積と腫瘍の区別に有用である。

(7) European Association of Nuclear Medicine (EANM) の画像診断ガイドライン (2010年)

文献で報告されている¹¹¹In-ペンテトレオチドの投与量は120から220 MBq (平均175 MBq) である。良い画質を得るための推奨投与量は約200 MBqであるが、撮像条件次第では200 MBq 以下でも画質は低下しない。小児に投与する場合は、EANM Paediatric Task Groupの勧告に従って減量する。ペンテトレオチドの最大投与量は10 µgであり、この用量では臨床的に重大な薬理作用は起こらないことが予想される。撮像は投与後24時間にプラナーとSPECT像を得ることが望ましい。24時間後像で腸内容物によると思われる腹部集積が見られる場合は、48時間後に再度撮像する。4時間後像はバックグラウンドの放射能は高いが、腸内容物の放射能を避けられる利点がある。しかし、バックグラウンドが高いとソマトスタチン受容体の発現密度が低い腫瘍病変を見逃す可能性もある。腹部の生理学的集積の影響を避けるためには、4時間及び24時間、又は24時間及び48時間のように2回撮像し、さらにSPECTを1回撮像することが重要である。腸内の放射能が低下した投与後48時間、72時間及び／又は96時間にスポット像を追加しても良い。

(8) American College of Radiology (ACR) 及びSociety of Pediatric Radiology (SPR) の画像診断ガイドライン (2014年)

¹¹¹In-ペンテトレオチドの成人投与量は、通常148～222 MBqである。小児投与量は、体重で調整し、画質を維持できる範囲で可能な限り減量すべきである。撮像は、通常投与後4時間から24時間に実施する。投与後48から72時間の撮像を追加することも時には有用である。

(9) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) の画像診断ガイドライン (2009年)

¹¹¹In-ペンテトレオチドの推奨投与量は成人が185～222 MBq、小児が5 MBq/kgである。ペンテトレオチドとしての投与量は10～20 µgで、この用量では臨床的に重大な薬理作用は起こらないことが予想される。撮像は投与後4時間及び24時間、又は24時間及び48時間に実施する。48時間後像は24時間後像で腹部の放射能が高く、読影の妨げになるような場合に必要となる。4時間後像では放射能の腹部集積前に評価可能であるが、24及び48時間後像に比べて腫瘍対バックグラウンド比が低いため、一部の腫瘍を見逃す可能性がある。SPECTは早期像及び後期像(例えば投与後4時間及び24時間)に撮ると腹部の生理学的集積と腫瘍の区別に有用である。もしSPECTを1回だけ撮像するのであれば、腫瘍対バックグラウンド比が高い投与後24時間が望ましい。

2.7.6.8.2 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¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの有効性及び臨床的位置付けは、表2.7.6.8-3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。

表2.7.6.8-3 国際的に標準とされる教科書

教科書	
腫瘍学	(1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology (2) Holland-Frei cancer medicine
内分泌学	(3) Williams textbook of endocrinology
内科学	(4) Cecil medicine

(1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer (2011年, 第9版)

112. Neuroendocrine (carcinoid) tumors and the carcinoid syndrome.

カルチノイドの原発巣の局在及び進展度の評価には、消化管内視鏡、バリウム検査、胸部X線、画像診断法（US、CT、MRI、血管造影）、EUS、選択的静脈サンプリング法、PET、RI検査（SRS、MIBG）を含む様々な検査が行われてきた。肺カルチノイドは、通常、胸部X線やCT、時に気管支鏡で検出される。直腸、十二指腸、結腸及び胃カルチノイドは消化器内視鏡で、回腸、盲腸及び右結腸カルチノイドはX線検査で大抵検出される。局在診断で特に問題となるのは、バリウム検査でよく見落とされる小腸カルチノイドやその他の消化管にある小さなカルチノイドであるが、このような腫瘍は血管造影、SRSやCTでも見落とされる場合がある。肝転移はCTやSRSで検出される。現在、CT及びSRSが主要な病期診断法である。

¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは、カルチノイドの局在診断において標準的な核医学検査法である。SRSはカルチノイド患者の73～89%で腫瘍を検出する。40名を対象とした比較試験では、検出感度はSRSが78%、CTが82%であり、SRSはCTが見落とした原発巣を2名で検出し、新たな腫瘍を16%の患者で発見したと報告されている。SRSは転移巣の検出感度も高く、骨シンチグラフィで検出されなかった骨転移を検出したと報告されている。SRSは感度が高く、全身を撮像できることから、カルチノイドの局在及び病期診断のために最初に実施すべき画像診断法である。

111. Pancreatic neuroendocrine tumors.

ガストリノーマと生化学的に診断された後、術前評価として局在診断を行う。局在診断法には、膵頭部及び十二指腸のEUSを併用した上腹部内視鏡、多検出器CT及びSRSがある。

113. Multiple endocrine neoplasias.

現時点では、MEN1の膵NETの外科的切除の有用性を証明した試験はないが、MEN1合併の有無に関わらず、原発巣であるガストリノーマを切除することで重要な負の生存予測因子である肝転移の発生を減少すると報告されている。SRSは遠隔転移の除外診断及びその他の原発巣

の診断が可能である。したがって、全てのZES及びMEN1患者では、SRSを含む詳細な局在診断を行うことが推奨される。画像診断で明らかな陽性所見があり、切除不能転移がない患者でのみ、術中USによる外科的診査は行うべきである。

76. Small cell and neuroendocrine tumors of the lung

カルチノイドは60%以上が消化管に発生するが、次いで多いのが肺の約25%である。肺カルチノイドの診断は肺癌と同様であるが、カルチノイドの確定診断後はより詳細な放射線画像診断及び血清学的検査が行われる。病期診断には通常の胸部CTに加え、核医学検査が有用である。ソマトスタチン受容体が過剰に発現しているため、 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィが広く利用されている。ある試験では、感度及び特異度はそれぞれ90%及び83%であったと報告されている。ソマトスタチン受容体が発現している肺カルチノイド患者では、SRSは経過観察及び再発診断、治療法の選択に有用であることが分かっている。

(2) Holland- Frei Cancer Medicine (2010年, 第8版)

76. Tumors of the diffuse neuroendocrine and gastroenteropancreatic endocrine system.

胃腸膵NETの画像診断法についてENETSが標準ガイドラインを作成するために行った調査の結果、SRSは胃腸膵NETの中心的な診断法であるとのコンセンサスに達した。また、SRSは非侵襲的で、原発巣及び骨転移等の転移巣の検出感度が高いことから、インスリノーマを除く胃腸膵NETの確定及び疑い患者の全例で第一選択の画像診断として用いるべきとの意見も支持された。

病理又は生化学検査にて確定された胃腸膵NET患者350名を対象とした ^{111}In -ペンテトレオチドの欧州での多施設共同試験では、局在診断の感度は、従来の画像診断法で88%、 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィで80%であったと報告されている。癌種別には、グルカゴノーマが100%、VIPオーマが88%、カルチノイドが87%、非機能性膵NETが82%、インスリノーマが46%であった。また、 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィは予期しなかった新たな病変166個を検出し、後にその40%が真陽性であることが確認され、235名の40%で治療方針が変更された。 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィは腹部外の転移巣の検出にも有効である。

SRSは、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドの治療効果の予測に有用であり、SRSで集積が認められたNET患者の全例で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の全例で治療効果がなかったことが報告されている。

25. Molecular imaging in clinical oncology.

カルチノイドや膵NET等のNETは、シンチグラフィによる分子イメージングが発達した腫瘍のひとつである。生化学マーカーでNETが疑われる場合、病期評価のために様々な画像診断が行われる。最も頻繁に行われるのはCT、US及びMRIであるが、これらはNETの機能性に関する情報を提供できない上、機能イメージングに比べて治療効果判定の精度が劣り、また判定までの時間もかかる。SRSはNETで有効な分子イメージング法の一つであり、 ^{111}In -ペンテトレオチドはNETの診断、病期評価及び経過観察の“ゴールドスタンダード”と見なされている。

(3) Williams Textbook of Endocrinology (2008年, 第11版)

38. Gastrointestinal hormones and gut endocrine tumors.

ガストリノーマでは、小さな原発巣や内分泌過形成の局在診断は困難である。十二指腸病変の描出には従来の内視鏡や上部消化管撮影が用いられるが、腫瘍は粘膜下組織にあることが多いため、検出及び生検は困難である。¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは、原発巣及び転移巣の検出に有用である。MRIやCTでも情報を得ることはできるが、これらだけでは原発巣を検出できないこともある。EUSは腫瘍の局在診断に用いられ、有効性が増してきている。また一般的ではないが、選択的静脈サンプリングを伴う血管造影も潜在的腫瘍の検出に有用と思われる。

グルカゴノーマでは、大きさが比較的大きいので、局在診断は一般的な画像診断で可能である。SRSは、肝臓、リンパ節、副腎及び脊椎へ進展した転移巣の検出に有効である。

40. Multiple endocrine neoplasia, multiple endocrine neoplasia type 1.

¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは、腸膵NET及び前腸NETに有用な画像診断法であり、原発巣及び局所又は遠隔転移巣を描出できる。特にMEN1のガストリノーマの診断に有用で、従来血管造影で行っていた検査のほとんどがSRSに置き換わった。唯一の非常に有用な画像診断法ではあるが、散発性のガストリノーマの場合では病変の3分の1は検出できないことが手術で確認されている。散発性インスリノーマに至っては真陽性率が30～60%で、他の膵NETに比べて低い。

44. Carcinoid tumors, the carcinoid syndrome, and related disorders.

カルチノイドの原発巣及び転移巣の局在診断には、内視鏡、バリウム注腸造影、胸部X線、US、CT、MRI及び血管造影を含む様々な画像検査が行われてきた。近年は、SRS及びMIBGシンチグラフィが局在及び病期診断に用いられる。気管支カルチノイドは通常、胸部X線又はCT、時に気管支鏡が用いられる。中腸の原発巣は一般的に小さく、バリウム注腸造影、CT、MRI等の従来の診断法による局在診断は困難である。このような腫瘍の一部は、血管造影、カプセル内視鏡又はSRSで検出できる。肝転移は通常、CT又はMRIで検出できる。現在、病期診断のための主要な診断法は、CT又はMRI、及びSRSである。

¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィによるカルチノイドの検出感度は80～90%と報告されている。また、多くの試験で従来の画像診断法よりも感度が高いことが示されている。¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは感度が高く、全身を撮像できることから、カルチノイドの局在及び病期診断のための第一選択の画像診断法であるべきである。さらに、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィはカルチノイドの骨転移を骨シンチグラフィと同様の感度で検出できる。

(4) Cecil Medicine (2008年, 第23版)

205. Pancreatic endocrine tumors.

ガストリノーマの全患者で、腫瘍の局在診断のために画像診断を行うべきである。局在診断法の第一選択は¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィとSPECTである。¹¹¹In-ペンテトレオチ

ドシンチグラフィは原発巣の60%、及び肝転移巣を有する患者の90%以上を検出でき、感度はMRI、CT、US及び血管造影を合わせたのと同等である。

ソマトスタチノーマ等のその他の機能性膵NET及び非機能性膵NETの診断にも、SRSは用いられる。

251. Multiple-organ syndromes: carcinoid syndrome.

カルチノイドを含むNETでは、血漿CgAが増加することがあるため、腫瘍塊のマーカーと成り得る。しかし、種々のNETで増加するため、その診断価値はやや低い。原発巣及び転移巣の広がり及び局在診断は、腹部及び胸部CT並びにソマトスタチン受容体イメージングによって行われる。

135. Diagnostic imaging procedures in gastroenterology. nuclear medicine (radionuclide scintigraphy).

¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは、カルチノイドや膵NET等の胃腸膵NETの局在診断、病期診断及び経過観察に有用な核医学検査である。

2.7.6.8.3 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

米国National Center for Biotechnology Informationの医学論文データベースであるPubMedで、octreoscan、pentetreotide、indium and octreotide、octreotide scintigraphy又はsomatostatin receptor scintigraphyをキーワードとして検索し、2010年以降に発行された英語且つ「Review」に分類されていた論文は66報あった（検索日：20■■年■■月■■日）。この中から、NETの¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィについて記載しており、雑誌のインパクトファクターや記載内容を勘案して特に重要と思われた8報を採用した（表2.7.6.8-4）。

表2.7.6.8-4 総説論文の検索条件

データベース		PubMed
検索日		20■■年■■月■■日
検索期間		2010年～
検索条件	キーワード	① octreoscan ② pentetreotide ③ indium and octreotide ④ "octreotide scintigraphy" ⑤ "somatostatin receptor scintigraphy"
	言語	英語
	Publication type	Review
該当論文数		66報
論文の採用基準		・ NETの¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィについて記載されている。 ・ ¹¹¹In-ペンテトレオチドの用法・用量が記載されている。 ・ ¹¹¹In-ペンテトレオチドの用法・用量は記載されていないが、雑誌のインパクトファクターや記載内容を勘案し、重要な論文であると思われる。
採用した公表論文		8報

(1) Bombardieri E et al. Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010;54(1):3-15.

SRSで最も汎用されている製剤は、市販されていることもあり、 ^{111}In -ペンテトレオチドである。通常、約200 MBq (120～220 MBq) を静脈内に投与する。 ^{111}In -ペンテトレオチドの腫瘍への集積は緩徐で、少なくとも4時間は要するため、撮像は投与後24時間及び48時間、さらに必要に応じて72時間に行う。全身のプラナー撮像によって、 ^{111}In -ペンテトレオチドの体内分布及び病的集積の良好な画像が得られる。腫瘍のより詳細な局在部位を調べるために、プラナー撮像に加えてSPECT撮像を行うこともある。投与後4時間及び24時間又は48時間のSPECT像を基に半定量解析も可能である。腫瘍対バックグラウンド比は、ソマトスタチン受容体の発現密度と相関すると考えられ、重要な予後因子と成り得る。

今日、 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィの臨床診療での使用法は特に胃腸膵NETで十分に確立されており、以下の適応で臨床的有用性が示されている；①病期診断及び再評価（原発巣の評価及び遠隔転移巣の検出）、②治療効果のモニタリング／評価、③ソマトスタチンアナログ治療又はPRRTの患者選定、④病変のソマトスタチン受容体発現に基づいた治療方針の決定、⑤転移がある、又は循環マーカー高値患者における原発不明癌の検出。 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィはその感度の高さから、腫瘍マーカーの顕著な増加又は臨床的徴候があるが、従来の画像診断法が検出できなかった潜在的腫瘍を発見することもある。このことは患者管理において非常に有用であり、時に治療法の変更に繋がる。

(2) Carrasquillo JA et al. Molecular imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2010;37(6):662-79.

NETの局在診断では、CT、MRI、US等の解剖学的イメージングが実施され、これに加えて代謝経路及び受容体をターゲットとする放射性医薬品を用いた分子イメージング（SRS、 $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -MIBGシンチグラフィ、 ^{18}F -FDG PET等）も広く利用されている。SRS用には、 ^{111}In -ペンテトレオチドが市販されている。 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィの撮像は、通常、投与後4時間及び24時間に実施する。

胃腸膵NETでのSRSの感度は、インスリノーマを除いて常に高い値が報告されている。転移性のガストリノーマ、カルチノイド及びその他の胃腸膵NETでの感度は大抵80%以上、最大94%である。また、原発巣に比べて転移巣での感度が高く、SRSは解剖学的イメージングでは描出されなかった腫瘍を検出するとの報告も多い。ENETSの現診療ガイドラインは、胃腸膵NETの肝外転移においてSRSは単独で感度が最も高いスクリーニング法であると記載しており、外科的切除術前にCT又はMRIの後に使用することを推奨している。

気管支カルチノイドの多くはソマトスタチン受容体を発現しており、SRSが行われている。低悪性高分化肺NETはSRS陽性、高悪性の小細胞型神経内分泌癌及び小細胞癌はSRS陰性となる傾向にある。胸腺カルチノイドは、稀故に臨床情報が少ないが、最も広く使用されている機能イメージングはSRSである。

(3) Kwekkeboom DJ et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(1):R53-73.

胃腸膵NETの診断及び病期診断におけるソマトスタチン受容体イメージングの有効性は明らかである。¹¹¹In-ペンテトレオチドは、市販され、ソマトスタチン受容体イメージングで最も使用されている製剤である。¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの推奨投与量は約200 MBq（ペンテトレオチドとして少なくとも10 µg）である。この投与量ではSPECT撮像が可能となり、プラナー撮像のみより感度が上がり、より良い解剖学的位置情報が得られる。撮像プロトコールはSNMMIのガイドラインに示されている。

¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの感度が高い疾患は下垂体腫瘍、胃腸膵NET（ガストリノーマ、非機能性膵NET、インスリノーマ以外の機能性膵NET、カルチノイド）、傍神経節腫、小細胞肺癌、髄膜腫、サルコイドーシス、バセドウ病、感度が中程度の疾患はインスリノーマ、甲状腺髄様癌、分化型甲状腺癌、乳癌、リンパ腫、褐色細胞腫、星状細胞腫である。一般的な適応は、①種々のNET及びその他の腫瘍並びにそれらの転移巣の検出及び局在診断、②NET患者の病期診断、③既に診断された患者の経過観察、④手術不能及び／又は転移性腫瘍がある患者のPRRT適応確認、である。

(4) Scarpa M et al. A systematic review of diagnostic procedures to detect midgut neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2010;102(7):877-88.

中腸NETの診断率を評価するためにシステマティックレビューを行った。3つのデータベース（Medline、Embase、Cochran）を調査し、1998年1月～2007年10月に発行された論文2179報より、選択基準（キーワード="neuroendocrine tumors"、"midgut"、"symptoms"、"diagnostic procedure"）に合致した17報について解析した。

¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの診断率は、17報中3報に示されていた。3報の合計106名での陽性患者数は95名で、診断率は90.5%（65～100%）であった。一方、他の診断法の診断率は、血管造影が3報19名で78.9%（20～100%）、内視鏡が5報50名で56%（0～100%）、CTが7報90名で86.6%（0～100%）、USが1報5名で0%、ビデオカプセル内視鏡が1報20名で60%、¹³¹I-MIBGシンチグラフィが2報49名で59.1%（43～66%）、注腸X線造影が4報60名で51.6%（5～100%）、血清CgA測定が3報89名で17.9%（0～20%）、尿中5-HIAA測定が10報205名で37.5%（0～100%）であった。NETの原発部位別での¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの診断率は、空腸／回腸NETでは高かったが、その他のNETに関しては明らかな情報は得られなかった。中腸NETが疑われる場合には、腹部CT及び¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィを必ず実施すべきである。

(5) Oberg K et al. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2011;30 Suppl 1:3-7.

胃腸膵NETの治療のためには、腫瘍の局在及び進展度の評価は不可欠である。汎用される画像診断法は、従来の画像検査（腹部US、CT、MRI）、選択的血管造影、SRS、骨シンチグラ

フィ、EUS等である。原発巣及び転移巣の局在診断には¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィを第一選択とすべきである。現在、感度が100%の診断法はなく、微小な腫瘍を検出するためには複数の診断法を組み合わせる必要がある。現在、胃腸膵NETの20～50%は原発巣が明らかではない。一般的に、MRI又はCTの検出率は22～45%で、USの13～27%よりは高い。一方、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの検出率はインスリノーマ以外の腫瘍で約57～77%、インスリノーマで25%と報告されている。また、肝転移の検出感度は¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィが最も高かったと報告されている（¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィで81～96%、MRIで55～70%、USで14～63%）。画像診断で予後に関して得られる情報は少ないが、概して、高い腫瘍組織量と¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィ陰性は予後不良と関連している。

(6) Teunissen JJ et al. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2011;18 Suppl 1:S27-51.

胃腸膵NETの正確な局在診断及び病期診断は、患者管理のためには不可欠であり、感度が高い画像診断法を行うことが重要である。よく実施される画像診断法は、CT、MRI、USといった従来の画像診断法、選択的血管造影、核医学検査（例えばソマトスタチン受容体イメージング）及びEUSである。多くの機能性腫瘍は小さく、正確な局在診断を行うためには一つ以上の検査が必要となる。

¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィによる胃腸膵NETの検出感度は十分に立証されている。報告されている全体の感度は80%で、カルチノイドではほぼ100%、膵NETでは腫瘍の種類や大きさによって60～90%である。そのため、¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィは胃腸膵NETの臨床精密検査には不可欠となっている。一方、インスリノーマの検出感度は20～60%とその他の胃腸膵NETに比べて低い。悪性インスリノーマはソマトスタチン受容体の発現様式が良性インスリノーマと異なるため、良性インスリノーマよりも高い検出率が報告されているが、報告例数が少なく、正確な感度は評価できない。

¹¹¹In-ペンテトレオチドの推奨投与量は約200 MBq（ペンテトレオチドとして10 µg以上）である。推奨撮像方法はSNMMI、EANM、ENETSの画像診断ガイドラインに記載されている。

(7) Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):803-18.

ソマトスタチン受容体イメージングには、ガンマカメラを用いるシンチグラフィと、最近ではPETがある。ソマトスタチン受容体イメージングは病期診断を容易にし、一般的にCTよりも多くの病変を検出する。また、腫瘍のソマトスタチン受容体発現に関する情報を得て、ソマトスタチンアナログ治療の適応性を評価するためにもソマトスタチン受容体イメージングは必須である。現在、ソマトスタチン受容体イメージングの標準的手法は¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィである。全身プラナー像を投与後4時間及び24時間に、腹部及び/又は胸部のSPECT像を投与後24時間に撮像する。24時間と48時間に撮像する方法もある。48時間は、結腸内に高い放射能の排泄物がある患者で追加実施が推奨される撮像ポイントである。SRSの感度

及び特異度に関しては様々報告されている。35施設の1200名に関するレビューでは、検出率の中央値は89%（範囲67～100%）、感度の中央値は84%（範囲57～93%）であった。SRSの感度は、腫瘍型と腫瘍の解剖学的位置で異なり、特に微小なインスリノーマでは一般的に低い。

(8) van Essen M et al. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(2):102-14.

NET患者では、原発巣の描出、病期診断及びソマトスタチン受容体の評価のためには、形態画像診断及び核医学診断の組み合わせが必須である。CT及びMRIは、SPECT又はPETが見逃す恐れのある小さな病変の識別の他に、腫瘍の局所浸潤性や治療効果の評価に適している。¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィ又は⁶⁸Ga標識ソマトスタチンアナログPETによるソマトスタチン受容体イメージングは、CTやMRIで描出されなかった病変を高頻度で検出する。現在、ソマトスタチン受容体の発現状況の評価には¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィが最も広く利用されている。ソマトスタチン受容体イメージングは、ソマトスタチンアナログ治療の適応判定にも利用されており、PRRTの適応患者の選定には必須である。¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの感度は、システマティックレビューによると、腹部NETでは46～100%、膵NETでは46～93%と報告されている。¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの方法の最適化のためには、EANMの画像診断ガイドラインを順守することが推奨される。

2.7.6.8.4 臨床試験等の公表論文

.....添付資料5.3.5.4.6

¹¹¹In-ペンテトレオチドシンチグラフィの診断能について、米国National Center for Biotechnology Informationの医学論文データベースであるPubMedをoctreoscan、pentetreotide、indium and octreotide、octreotide scintigraphy又はsomatostatin receptor scintigraphyをキーワードに検索し、表2.7.6.8-5の検索条件を満たした臨床試験論文24報を基に評価した。¹¹¹In-ペンテトレオチド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21報の要約を(1)～(21)に、免疫組織化学的診断との比較により評価した3報の要約を(22)～(24)に示す。

表2.7.6.8-5 臨床試験等の公表論文の検索条件

データベース	PubMed	
検索日	20██年██月██日	
検索期間	設定なし	
検索条件	キーワード	① octreoscan ② pentetreotide ③ indium and octreotide ④ "octreotide scintigraphy" ⑤ "somatostatin receptor scintigraphy"
	言語	英語
追加キーワード	“clinical trial” [Filter] OR “cohort studies” [Mesh]	
該当論文数	395報	
論文の採用基準	①既存の局在診断法との比較による診断能の評価 ・NETを対象としている。 ・ ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィの診断能を既存の局在診断法との比較で評価しており、患者単位及び／又は病巣単位の感度を評価できる。 ・解析対象例数が、前向き試験は30例以上、後向き試験は60例以上である。	②免疫組織化学的診断との比較による診断能の評価 ・NETを対象としている。 ・ ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィの診断能を免疫組織化学的診断との比較で評価しており、患者単位及び／又は病巣単位の正診率を評価できる。
採用した公表論文	21報	3報

(1) de Kerviler E et al. Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. GRESZE: Groupe d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison. Eur J Nucl Med 1994;21(11):1191-7.

実施国		フランス																											
実施施設数		1 (Bichat-Claude Bernard Hospital)																											
実施時期		1991年9月～1993年10月																											
目的		ZES患者において、 ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ (SRS) の局在診断能を評価する。また、SRSの診断能をEUSと比較する。																											
デザイン		前向き																											
対象疾患		ZES 48名 (散発性30名、MEN1合併18名)																											
患者背景	主な選択基準	組織学的にZESと確定診断された、又は典型的な臨床、生物学的及び分泌所見によりZESと診断された連続症例。																											
	性別	男性32名、女性16名																											
	年齢	平均50 ± 13歳																											
用法用量	投与量	平均120 MBq (91～137 MBq)																											
	撮像時期	前半15名：投与後4時間、24時間、48時間 後半33名：投与後4時間、24時間、必要に応じて30時間																											
	SPECTの有無	有 (必要に応じて)																											
	SSA休薬	有 (オクトレオチド治療を受けていた4名は、投与の3日前から休薬した。)																											
読影方法		読影者3名による病歴及び他の画像診断結果を盲検化したブラインド読影。3名の評価が一致するまで協議した。																											
確定診断の定義		従来の画像診断法 (胸部X線、胃十二指腸内視鏡、US、腹部CT等)。																											
経過観察期間		－																											
感度・特異度の定義		<u>患者単位の感度(%)</u> = SRS陽性患者割合 <u>病巣単位の感度(%)</u> = 他の画像診断法で検出された病巣のSRS陽性割合 病理的な集積がある場合を「陽性」、生理的集積のみの場合を「陰性」と判定し、各病巣を他の画像診断法と比較した。なお、SRSの空間分解能は従来の画像診断に比べて低いため、腹部は肝臓、左季肋部、下腹部及び脾十二指腸領域に分け、SRSで同一領域内に異常集積が複数個あっても1病巣とみなし、異常集積が1つでもあれば当該領域は「SRS陽性」と判断した。																											
結果		【患者単位の感度 (全患者)】 <table><tr><th>疾患名</th><th>患者数</th><th>SRS</th></tr><tr><td>ZES</td><td>48</td><td>81% (39/48)</td></tr></table> 【患者単位の感度 (SRS及びEUSの両方を実施した患者)】 <table><tr><th rowspan="2">従来の画像診断法での 脾十二指腸領域腫瘍の有無</th><th rowspan="2">患者数 (n = 32)</th><th colspan="3">脾十二指腸領域の感度</th></tr><tr><th>SRS</th><th>EUS</th><th>SRS + EUS</th></tr><tr><td>腫瘍あり</td><td>12</td><td>67% (8/12)</td><td>67% (8/12)</td><td>92% (11/12)</td></tr><tr><td>腫瘍なし</td><td>20</td><td>50% (10/20)</td><td>25% (5/20)</td><td>55% (11/20)</td></tr></table>				疾患名	患者数	SRS	ZES	48	81% (39/48)	従来の画像診断法での 脾十二指腸領域腫瘍の有無	患者数 (n = 32)	脾十二指腸領域の感度			SRS	EUS	SRS + EUS	腫瘍あり	12	67% (8/12)	67% (8/12)	92% (11/12)	腫瘍なし	20	50% (10/20)	25% (5/20)	55% (11/20)
疾患名	患者数	SRS																											
ZES	48	81% (39/48)																											
従来の画像診断法での 脾十二指腸領域腫瘍の有無	患者数 (n = 32)	脾十二指腸領域の感度																											
		SRS	EUS	SRS + EUS																									
腫瘍あり	12	67% (8/12)	67% (8/12)	92% (11/12)																									
腫瘍なし	20	50% (10/20)	25% (5/20)	55% (11/20)																									

結果（続き）	【病巣単位の感度】
	疾患名 従来の画像診断法で検出された病巣数 SRS
	ZES 48名60病巣 83% (50/60)*
	* SRSでは68個の異常集積が認められ、うち18個（17名）は従来の画像診断法では陰性であった。
	【画像評価】
	● トレーサ集積及び信号対雑音比を考慮すると、投与後24時間像が最適であった。
	● 投与後4時間像は、全病巣を明瞭に確認するためには、腫瘍のトレーサ集積量が時に不十分であった。
	● 投与後48時間像では、消化管排泄がしばしば描出され、大腸が腎臓及び膵十二指腸と重なっていた。
	● 消化管集積は時間経過と共に変化するため、腹部腫瘍との鑑別には複数の画像を比較することが有用であった。
	● SPECT像は、前方（肝臓等）と後方（膵臓や副腎）の病巣の区別に有用であった。
安全性評価	副作用は認められなかった。
結論	SRSは、ZESの腫瘍の広がりに関する新たな情報を提供する。新たな腫瘍の検出は、特に手術を検討しているZES患者では治療方針に影響を及ぼす可能性があるため、SRSで新たな腫瘍が検出されることは臨床的に重要である。

(2) Jamar F et al. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. J Nucl Med 1995;36(4):542-9.

実施国		ベルギー
実施施設数		1（University of Louvain Medical School）
実施時期		－
目的		胃腸膵NETの局在診断における ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）の安全性、有効性及び患者管理への影響を評価する。
デザイン		前向き
対象疾患		登録：胃腸膵NET 47名 解析対象：胃腸膵NET 38名 （カルチノイド19名、ガストリノーマ10名、非機能性膵NET 5名、インスリノーマ2名、MEN1 2名）
患者背景	主な選択基準	胃腸膵NET又はその疑いのある全患者のうち、以下の基準を満たした者である。 ● 組織学的診断及び／又は異常ホルモン値により、胃腸膵NETと診断されている、又は強く疑われる。 ● 臨床情報（生化学的検査及び従来の画像診断法による腫瘍の局在診断を含む）が完全に揃っている。
	性別	男性22名、女性25名（登録患者）
	年齢	平均53 ± 16歳（登録患者）
用法用量	投与量	平均207 ± 40 MBq
	撮像時期	プラナー：投与後4時間、24時間、必要に応じて48時間 SPECT：投与後24時間
	SPECTの有無	有
	SSA休薬	有（オクトレオチド治療を受けていた15名は、投与の最大10日前、最短12時間前から休薬した。）
読影方法		評価者2名による他の画像所見を盲検化したブラインド読影。肝臓、肝外腹部、縦隔、肺、骨、末梢リンパ節等に領域分けし、SRSで同一領域内に異常集積が複数個あっても1病巣とみなした。
確定診断の定義		<u>患者単位</u> ：SRS実施前の従来の画像診断法（単純X線、造影CT、US、MRI、血管造影、膵臓EUS）。従来の画像診断法とSRSが不一致であった場合には、経過観察時の従来の画像診断、組織学的診断、手術所見も考慮した。 <u>病巣単位</u> ：1. 従来の画像診断法、2. 組織学的診断
経過観察期間		少なくとも6箇月間
感度・特異度の定義		<u>患者単位の感度(%)</u> = SRS陽性患者割合 <u>病巣単位の感度(%)</u> = 従来の画像診断法で検出された（又は組織学的診断で確定診断された）病巣のSRS陽性割合

結果	【患者単位の感度】																							
	疾患名	患者数	SRS	従来の画像診断法																				
	カルチノイド	19	89% (17/19)	79% (15/19)																				
	ガストリノーマ	10	90% (9/10)	80% (8/10)																				
	非機能性膵NET	5	100% (5/5)	100% (5/5)																				
	インスリノーマ	2	50% (1/2)	100% (2/2)																				
	MEN1	2	50% (1/2)	50% (1/2)																				
	合計	38	87% (33/38)	82% (31/38)																				
	【SRSと従来の画像診断法の比較（患者単位）】																							
	<table border="1"> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="3">従来の画像診断法</th></tr> <tr> <th>陽性</th><th>陰性</th><th>合計</th></tr> <tr> <td rowspan="3">SRS</td><td>陽性</td><td>30</td><td>3</td><td>33 (87%)</td></tr> <tr> <td>陰性</td><td>1</td><td>4</td><td>5 (13%)</td></tr> <tr> <td>合計</td><td>31 (82%)</td><td>7 (18%)</td><td>38 (100%)</td></tr> </table>						従来の画像診断法			陽性	陰性	合計	SRS	陽性	30	3	33 (87%)	陰性	1	4	5 (13%)	合計	31 (82%)	7 (18%)
		従来の画像診断法																						
		陽性	陰性	合計																				
SRS	陽性	30	3	33 (87%)																				
	陰性	1	4	5 (13%)																				
	合計	31 (82%)	7 (18%)	38 (100%)																				
	【病巣単位の感度】																							
	確定診断法	病巣数	SRS	従来の画像診断法																				
	従来の画像診断法	38名54病巣	93% (50/54)	—																				
	組織学的診断	21名27病巣	93% (25/27)*	67% (18/27)																				
	* SRS vs. 従来の画像診断法, $p < 0.05$ (McNemar test)																							
	【患者管理への影響】																							
	オクトレオチド治療又は手術の決定に影響あり：38名中20名(53%)																							
安全性評価	副作用は認められなかった。																							
結論	SRSは、胃腸膵NETの検出において、安全で感度の高い画像診断法である。腫瘍のソマトスタチン受容体の状態に関する情報が得られるため、治療方針の決定に影響を与えられられる。																							

(3) Gibril F et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. Ann Intern Med 1996;125(1):26-34.

実施国	アメリカ			
実施施設数	1 (National Institutes of Health)			
実施時期	1994年6月～1995年5月			
目的	ZES患者で、 ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ (SRS) によるガストリノーマの検出感度を従来の画像診断法と比較する。			
デザイン	前向き			
対象疾患	ZES 80名 (うち、MEN1合併17名)			
患者背景	主な選択基準	血清ガストリン測定、静注負荷試験、基礎・最大胃酸分泌量測定により、ZESと診断された連続症例。		
	性別	男性56名、女性24名		
	年齢	平均52 ± 10歳 (17～72歳)		
用法用量	投与量	222 MBq		
	撮像時期	プランナー、SPECT：投与後4時間、24時間		
	SPECTの有無	有		
	SSA休薬	－		
読影方法	SRSは他の画像所見を盲検化したブラインド読影。SRS以外の画像所見は放射線科医1名がすべて評価した。			
確定診断の定義	<u>患者単位</u> ：外科的診査、肝生検、及び／又は他の画像診断法（上部消化管内視鏡、CT、MRI、経腹部US、骨シンチグラフィ、選択的血管造影） <u>病巣単位</u> ：手術			
経過観察期間	－			
感度・特異度の定義	<u>患者単位の感度(%)</u> = SRS陽性患者割合 <u>病巣単位の感度(%)</u> = 手術で確認された病巣のSRS陽性割合			
結果	【患者単位の感度】			
	診断法	肝外腫瘍又は肝転移 (n = 80)	肝外腫瘍 (n = 80)	肝転移 (n = 24)
	SRS	70% (56/80)	58% (46/80)	92% (22/24)
	従来の画像診断法(CI)			
	US	19% ^{*3}	9% ^{*3}	46% ^{*2}
	CT	38% ^{*3}	31% ^{*3}	42% ^{*3}
	MRI	45% ^{*3}	30% ^{*3}	71%
	血管造影	40% ^{*3}	28% ^{*3}	62% ^{*1}
	全CI	59%	48%	83%
	SRS + 全CI	75% (60/80)	68%	96% (23/24)
	SRSのみが陽性	13名 (16%)	16名 (20%)	3名 (12%)
	CIのみが陽性	4名 (5%)	8名 (10%)	1名 (4%)
	^{*1} p = 0.016, ^{*2} p = 0.001, ^{*3} p < 0.001; CI vs. SRS			

結果（続き）	【SRSと従来の画像診断法の比較（病巣単位）】				
			従来の画像診断法		
			陽性	陰性	合計
	SRS	陽性	15	9	24
		陰性	0	5	5
		合計	15	14	29
	【病巣単位の感度】				
	診断法		病巣数	病巣単位の感度	
	SRS		15名 ^{*1} 29病巣	83% (24/29) ^{*2}	
	全CI：US+CT+MRI+血管造影			52% (15/29)	
^{*1} 試験開腹を実施した患者					
^{*2} p = 0.004; CI vs. SRS					
安全性評価	(記載なし)				
結論	SRSは、ZES患者の原発巣及び肝転移巣に対して最も感度が高い検査法である。その感度、簡便さ及び費用対効果の観点から、ZES患者で最初に行う画像診断とすべきである。				

(4) Krenning EP et al. Somatostatin receptor: scintigraphy and radionuclide therapy. Digestion 1996;57 Suppl 1:57-61.

実施国	ヨーロッパ（オランダ他）			
実施施設数	15（University Hospital Rotterdam他）			
実施時期	1991年8月～1993年5月			
目的	胃腸膵NET患者における ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）の有効性を評価する。			
デザイン	前向き			
対象疾患	胃腸膵NET 350名 （カルチノイド184名、ガストリノーマ67名、非機能性膵NET 60名、インスリノーマ24名、VIPオーマ8名、グルカゴノーマ5名、ソマトスタチノーマ2名）			
患者背景	主な選択基準	組織学的又は生化学的に胃腸膵NETと診断されている。		
	性別	—		
	年齢	—		
用法用量	投与量	—		
	撮像時期	—		
	SPECTの有無	有（一部患者のみ）		
	SSA休薬	—		
読影方法	—			
確定診断の定義	従来の画像診断法（US、CT、MRI、血管造影等）、及び／又は生検、手術			
経過観察期間	1994年4月まで			
感度・特異度の定義	患者単位の感度(%) = SRS陽性患者割合			
結果	【患者単位の感度】			
	疾患名	患者数	SRS	従来の画像診断法
	カルチノイド	184	87% (160/184)	91% (168/184)
	ガストリノーマ	67	73% (49/67)	75% (50/67)
	非機能性膵NET	60	82% (49/60)	97% (58/60)
	インスリノーマ	24	46% (11/24)	71% (17/24)
	VIPオーマ	8	88% (7/8)	100% (8/8)
	グルカゴノーマ	5	100% (5/5)	100% (5/5)
	ソマトスタチノーマ	2	0% (0/2)	100% (2/2)
	合計	350	80% (281/350)	88% (308/350)
	【SRSの患者管理に対する影響】			
	手術方針の決定やオクトレオチド治療への影響あり：235名中94名(40%) （手術実施決定21名、手術中止8名、オクトレオチド治療開始47名、オクトレオチド投与量変更18名）			
安全性評価	（記載なし）			
結論	SRSは転移巣を含むNETの画像診断に有用である。従来の画像診断法では描出されない腫瘍を検出できる可能性があるため、併用することで治療方針に影響を与えることもあり得る。			

(5) Cadiot G et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE). Gut 1997;41(1):107-14.

実施国		フランス															
実施施設数		1（Bichat Hospital）															
実施時期		1991年9月～1996年3月															
目的		¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）がZESの患者管理に与える影響を評価する。															
デザイン		後向き															
対象疾患		ZES 85名（うち、MEN1合併18名）															
患者背景	主な選択基準	● SRSを実施したZESの連続症例。 ● ZESの診断：病歴、及び生化学的基準又は解剖学的所見により、ZESと診断されている。 ● MEN1の診断：MEN1に関連したZES以外の内分泌障害があるか、ZES又はMEN1に関連した他の内分泌障害がある親族がいる。 ● 以前に手術を行った患者は、セクレチン試験が依然として陽性である。															
	主な除外基準	● SRS実施前の従来の画像診断法（胸部X線、上部消化管内視鏡、腹部US、腹部CT）で腹部外転移が確認されている。															
	性別	男性62名、女性23名															
	年齢	散发性ZES（肝転移なし）：平均49.4 ± 12.0歳 MEN 1合併ZES（肝転移なし）：平均43.7 ± 11.0歳 肝転移ZES：平均42.1 ± 10.8歳															
用法用量	投与量	平均135 MBq															
	撮像時期	プラナー：投与後4時間、24時間、30～48時間															
	SPECTの有無	有（1993年12月以降）															
	SSA休薬	－															
読影方法		読影者2名の意見が一致するまで協議した。															
確定診断の定義		経過観察での組織学的診断又は放射線画像診断															
経過観察期間		中央値3箇月（0.25～45箇月）															
感度・特異度の定義		患者単位の感度(%) = SRS陽性患者割合 陽性：膵十二指腸及び肝臓に少なくとも1つの病的集積がある															
結果		【患者単位の感度】 <table><tr><th>転移の有無</th><th>患者数</th><th>SRS</th></tr><tr><td>散发性ZES／肝転移なし*1</td><td>49</td><td>67% (33/49)</td></tr><tr><td>MEN1合併ZES／肝転移なし*1</td><td>18</td><td>67% (12/18)</td></tr><tr><td>肝転移ZES*2</td><td>18</td><td>94% (17/18)</td></tr><tr><td>合計</td><td>85</td><td>73% (62/85)</td></tr></table> *1 SRS実施前の従来の画像診断法で肝転移が認められなかった *2 SRS実施前の従来の画像診断法で肝転移が認められたが、骨シンチグラフィ及び胸部X線で腹部外転移は認められなかった	転移の有無	患者数	SRS	散发性ZES／肝転移なし*1	49	67% (33/49)	MEN1合併ZES／肝転移なし*1	18	67% (12/18)	肝転移ZES*2	18	94% (17/18)	合計	85	73% (62/85)
転移の有無	患者数	SRS															
散发性ZES／肝転移なし*1	49	67% (33/49)															
MEN1合併ZES／肝転移なし*1	18	67% (12/18)															
肝転移ZES*2	18	94% (17/18)															
合計	85	73% (62/85)															

結果（続き）	【患者管理への影響】		
	転移の有無	患者数	SRSが治療方針に影響を与えた患者割合
	散発性ZES／肝転移なし	49	41% (20 ^{*1} /49)
	MEN1合併ZES／肝転移なし	18	22% (4 ^{*2} /18)
	肝転移ZES	18	17% (3 ^{*3} /18)
	合計	85	32% (27/85)
	^{*1} 従来の画像診断法で腫瘍がなかった領域に病的集積が認められた（14名）、従来の画像診断法で不確かだった部位に病的集積が認められた（2名）、膵十二指腸領域に従来の画像診断法でよりも多くの病的集積が認められた（4名）。		
	^{*2} 病的集積が肝臓及び縦隔（1名）、縦隔（1名）、肺（2名）に認められた。		
	^{*3} 骨転移を示唆する所見が認められた（2名）、腫瘍縮小手術中止に繋がる新たな肝転移が検出された（1名）。		
	【病巣単位の感度】		
安全性評価	集積部位	部位数	SRS
	膵十二指腸	10	90% (9/10)
	肝臓	5	60% (3/5)
	骨	2	100% (2/2)
	胸	5	100% (5/5)
	副腎	1	0% (0/1)
	合計	20名*23部位	83% (19/23)
	[*] SRSが治療方針に影響を与えた患者27名のうち、SRSの所見が追跡調査時の組織学的又は放射線画像診断で検証できた患者		
結論	SRSは、特に手術を計画している散発性ZES患者の管理に影響を与え得る異常所見を示した。		

(6) Kisker O et al. The value of somatostatin-receptor scintigraphy in newly diagnosed endocrine gastroenteropancreatic tumors. J Am Coll Surg 1997;184(5):487-92.

実施国	ドイツ		
実施施設数	1（University Hospital, Philipps-University Marburg）		
実施時期	1991年1月～1996年3月		
目的	胃腸膵NETの初回治療前の局在診断能を ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）が改善するかを検討する。		
デザイン	前向き		
対象疾患	胃腸膵NET 55名 （カルチノイド22名、ガストリノーマ17名、インスリノーマ6名、非機能性10名）		
患者背景	主な選択基準	● 胃腸膵NETと新規に診断された。 ● 胃腸膵NETの手術や薬物治療を受けていない。	
	性別	男性28名、女性27名	
	年齢	カルチノイド：中央値58歳（33～37歳） ガストリノーマ：中央値54歳（42～72歳） 非機能性NET：中央値48歳（27～61歳） インスリノーマ：中央値51歳（45～55歳）	
用法用量	投与量	122～244 MBq（ペンテトレオチドとして10～20 μg）	
	撮像時期	プラナー：投与後4時間、21～24時間	
	SPECTの有無	有	
	SSA休薬	－	
読影方法	－		
確定診断の定義	外科的診査、又は細針生検及び細胞診		
経過観察期間	－		
感度・特異度の定義	<u>患者単位の感度(%)</u> = SRS陽性患者割合 （SRS陽性患者：SRS陽性部位が、外科的診査、又は細針生検及び細胞診で腫瘍であると確認された患者）		

結果	【患者単位の感度】					
	疾患名	患者数	SRS	US	CT	SRS + US + CT
	原発巣					
	カルチノイド	22	32% (7/22)	36% (8/22)	50% (11/22)	50% (11/22)
	ガストリノーマ	17	53% (9/17)	41% (7/17)	41% (7/17)	59% (10/17)
	インスリノーマ	6	0% (0/6)	67% (4/6)	67% (4/6)	—
	非機能性	10	40% (4/10)	70% (7/10)	80% (8/10)	—
	合計	55	36% (20/55)			
	転移巣					
	カルチノイド	19	89% (17/19)	95% (18/19)	95% (18/19)	100% (19/19)
	ガストリノーマ	9	100% (9/9)	67% (6/9)	67% (6/9)	100% (9/9)
	インスリノーマ	0	—	—	—	—
	非機能性	7	86% (6/7)	86% (6/7)	86% (6/7)	—
	合計	35	91% (32/35)			
	—：未記載					
安全性評価	(記載なし)					
結論	SRSは、ガストリノーマ及びカルチノイドの転移巣の検出においてCT及びUSより優れていた。一方、SRSはインスリノーマの診断には適さなかった。また、非機能性腫瘍の診断においても、SRSの優位性を見出せなかった。					

(7) Lebtahi R et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. J Nucl Med 1997;38(6):853-8.

実施国		フランス			
実施施設数		1（Bichat Hospital）			
実施時期		1992年11月～1995年9月			
目的		胃腸膵NETの局在診断における ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）の臨床的有用性を、従来の画像診断との比較で評価する。			
デザイン		前向き			
対象疾患		胃腸膵NET 160名 （ZES 78名、カルチノイド38名、その他の胃腸膵NET 44名）			
患者背景	主な選択基準	- 胃腸膵NETと診断された連続症例。 - ZESは、組織学的及び生化学的に、又は生化学的に診断されている。 - ZES以外の胃腸膵NETは、組織学的に診断されている。			
	性別	男性88名、女性72名			
	年齢	平均52 ± 3歳			
用法用量	投与量	135 MBq			
	撮像時期	プラナー：投与後4時間、24時間、30～48時間			
	SPECTの有無	有（64名のみ）			
	SSA休薬	一部有（オクトレオチド治療を受けていた12名のうち、9名は投与の3日前から休薬し、3名は休薬しなかった。）			
読影方法		独立した読影者2名によるブラインド読影。不一致の場合にはコンセンサス読影。			
確定診断の定義		従来の画像診断法、手術			
経過観察期間		SRS後平均18 ± 2箇月（4～36箇月）			
感度・特異度の定義		患者単位の感度(%) = SRS陽性患者割合			
結果		【患者単位の感度】			
		疾患名	患者数	SRS	従来の画像診断法 ^{*1}
		胃腸膵NET	160	78% (125/160)	71% (114/160) ^{*2}
		^{*1} 従来の画像診断法：胸部X線、腹部造影CT、腹部US、MRI、腹部血管造影、EUS等			
		^{*2} 従来の画像診断法が陽性であった114名のうち、15% (17/114)がSRS陰性であった。 従来の画像診断法が陰性であった46名のうち、61% (28/46)がSRS陽性であった。			

結果（続き）	【患者単位の感度（疾患及び病巣の種類別）】			
	疾患名	患者数	SRS	
		(n = 160)	原発巣	転移巣
	ZES	78	77%	92%
	カルチノイド	38	75%	81%
	その他の胃腸膵NET	44	64%	93%
	【SRSによる新たな病巣の検出の有無】			
	従来の画像診断法による転移巣の有無（SRS実施前）	患者数	SRSで新たに検出された病巣数	
	転移なし	90	原発巣20名26病巣 転移巣25名29病巣 （うち、肝外転移18名22病巣）	
	肝転移のみ	59	36名45病巣	
	肝外転移あり	11	7名11病巣	
	合計	160	80名111病巣*	
* 30名の37病巣は、経過観察中の画像検査及び/又は手術で真陽性であることが確認された。SRSで追加の転移巣が検出された17名については、追跡調査は実施しなかった。残りの患者の追跡データは現時点では得られていない。				
【手術方針への影響】				
- 外科手術の方針変更あり：40名（25%） - 変更理由：予想外の肝転移発見7名、対側葉の肝転移発見で手術中止2名、肝外転移発見31名				
【検査手法の評価】				
- 投与後4時間像と24時間像の比較では、肝転移の描出に関しては、4時間像のみが陽性であったのは160名中2名のみであったのに対して、24時間像のみが陽性であったのは4名6病巣であった。 - 原発巣の検出感度は、腫瘍の大きさに依存した。手術で摘出された28原発病巣のうち、10 mm以下の腫瘍の検出感度は38%（6/16）、10 mm以上の腫瘍は92%（11/12）であった。				
安全性評価	副作用は認められなかった。			
結論	SRSは、胃腸膵NETの局在診断及び病期診断には高感度で正確な方法である。SRSは、肝外転移のある患者から根治目的の手術を施行するのに適した患者を選択することで、臨床的及び生化学的に胃腸膵NETと診断された患者には、第一選択の画像診断法となり得る。したがって、SRSは、胃腸膵NETの患者には術前管理として必要な検査法である。			

(8) Alexander HR et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 1998;228(2):228-38.

実施国		アメリカ																																																
実施施設数		1 (National Institutes of Health)																																																
実施時期		1994年6月～																																																
目的		ZES患者におけるガストリノーマの術前局在診断能について、 ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ (SRS) 及び従来の画像診断法 (US、CT、MRI、血管造影) を比較する。また、SRSの無病生存率との関連性を検討する。																																																
デザイン		前向き																																																
対象疾患		ZES (ガストリノーマ) 35名 (延べ37手術) (うち、MEN1合併4名)																																																
患者背景	主な選択基準	● 血清ガストリン測定、基礎・最大胃酸分泌量測定により、ZESと診断された連続症例。 ● SRS後に外科手術が予定されている。																																																
	性別	男性21名、女性14名																																																
	年齢	平均51歳 ± 1歳 (35～71歳)																																																
用法用量	投与量	222 MBq																																																
	撮像時期	プラナー、SPECT：投与後4時間、24時間																																																
	SPECTの有無	有																																																
	SSA休薬	－																																																
読影方法		SRS以外の画像所見は1名の放射線科医がすべて評価した。 (SRSの読影方法に関する記載はなし。)																																																
確定診断の定義		外科的診査																																																
経過観察期間		術後1.5箇月～3.2年、平均2年																																																
感度・特異度の定義		<u>患者単位の感度(%)</u> = SRS陽性患者割合 <u>病巣単位の感度(%)</u> = SRS実施後の外科的診査で確認された病巣のSRS陽性割合																																																
結果		【患者単位の感度】 <table><tr><th rowspan="3">診断法</th><th colspan="4">ガストリノーマの局在部位</th></tr><tr><th>十二指腸</th><th>膵＋その他原</th><th>リンパ節</th><th>合計</th></tr><tr><th>(n = 19)</th><th>発巣 (n = 10)</th><th>(n = 24)</th><th>(n = 37^{*1})</th></tr><tr><td colspan="5">従来の画像診断法</td></tr><tr><td>US</td><td>0% (0/19)</td><td>20% (2/10)^{*3}</td><td>21% (5/24)^{*5}</td><td>16% (6/37)^{*6}</td></tr><tr><td>CT</td><td>5% (1/19)</td><td>50% (5/10)</td><td>50% (12/24)^{*2}</td><td>51% (18/37)^{*3}</td></tr><tr><td>MRI</td><td>10% (2/19)</td><td>60% (6/10)</td><td>50% (12/24)^{*2}</td><td>57% (21/37)^{*3}</td></tr><tr><td>血管造影</td><td>15% (3/19)</td><td>60% (6/10)</td><td>50% (12/24)^{*4}</td><td>57% (21/37)^{*3}</td></tr><tr><td>全画像診断</td><td>15% (3/19)</td><td>80% (8/10)</td><td>62% (15/24)</td><td>73% (27/37)</td></tr><tr><td>SRS</td><td>32% (6/19)</td><td>90% (9/10)</td><td>83% (20/24)</td><td>78% (29/37)</td></tr></table> ^{*1} 35名延べ37手術 ^{*2} p < 0.05, ^{*3} p < 0.02, ^{*4} p < 0.01, ^{*5} p < 0.001, ^{*6} p < 0.0001; 各画像診断法vs. SRS	診断法	ガストリノーマの局在部位				十二指腸	膵＋その他原	リンパ節	合計	(n = 19)	発巣 (n = 10)	(n = 24)	(n = 37 ^{*1})	従来の画像診断法					US	0% (0/19)	20% (2/10) ^{*3}	21% (5/24) ^{*5}	16% (6/37) ^{*6}	CT	5% (1/19)	50% (5/10)	50% (12/24) ^{*2}	51% (18/37) ^{*3}	MRI	10% (2/19)	60% (6/10)	50% (12/24) ^{*2}	57% (21/37) ^{*3}	血管造影	15% (3/19)	60% (6/10)	50% (12/24) ^{*4}	57% (21/37) ^{*3}	全画像診断	15% (3/19)	80% (8/10)	62% (15/24)	73% (27/37)	SRS	32% (6/19)	90% (9/10)	83% (20/24)	78% (29/37)
診断法	ガストリノーマの局在部位																																																	
	十二指腸	膵＋その他原		リンパ節	合計																																													
	(n = 19)	発巣 (n = 10)	(n = 24)	(n = 37 ^{*1})																																														
従来の画像診断法																																																		
US	0% (0/19)	20% (2/10) ^{*3}	21% (5/24) ^{*5}	16% (6/37) ^{*6}																																														
CT	5% (1/19)	50% (5/10)	50% (12/24) ^{*2}	51% (18/37) ^{*3}																																														
MRI	10% (2/19)	60% (6/10)	50% (12/24) ^{*2}	57% (21/37) ^{*3}																																														
血管造影	15% (3/19)	60% (6/10)	50% (12/24) ^{*4}	57% (21/37) ^{*3}																																														
全画像診断	15% (3/19)	80% (8/10)	62% (15/24)	73% (27/37)																																														
SRS	32% (6/19)	90% (9/10)	83% (20/24)	78% (29/37)																																														

結果（続き）	【病巣単位の感度】				
		ガストリノーマの局在部位			
	診断法	十二指腸 (n = 20)	膵＋その他原 発巣 (n = 11)	リンパ節 (n = 39)	合計 (n = 70 ^{*1})
	従来の画像診断法				
	US	0% (0/20) ^{*2}	18% (2/11) ^{*2}	13% (5/39) ^{*5}	10% (7/70) ^{*5}
	CT	5% (1/20)	54% (6/11)	33% (13/39) ^{*5}	29% (20/70) ^{*5}
	MRI	10% (2/20)	54% (6/11)	36% (14/39) ^{*4}	31% (22/70) ^{*5}
	血管造影	15% (3/20)	54% (6/11)	31% (12/39) ^{*5}	30% (21/70) ^{*5}
	全画像診断	15% (3/20)	72% (8/11)	49% (19/39) ^{*3}	43% (30/70) ^{*4}
	SRS	30% (6/20)	90% (10/11)	80% (31/39)	67% (47/70)
	^{*1} 33名延べ35手術（手術では2つの病巣が確認されたが、SRSでは1つの陽性部位として描出され、どちらがSRS陽性なのか判別できなかったため、この2名は除外した。）				
	^{*2} p < 0.05, ^{*3} p < 0.01, ^{*4} p < 0.001, ^{*5} p < 0.0001; 各画像診断法vs. SRS				
	【無病生存率】				
		ガストリノーマ切除後の無病生存率			
評価時期	全患者 (n = 37)	術前SRS実施患者 (n = 27)			
術後2週間以内	60%	59% (16/27)			
最終観察時（術後平均2 ± 0.1年）	43%	40% (11/27)			
無病の定義：術後の内分泌検査が正常、且つSRSを含む画像検査が陰性である					
安全性評価	(記載なし)				
結論	SRSは、従来の画像診断法（US、CT、MRI及び選択的血管造影）をすべて実施するのと同等の感度を有していることから、ZES患者の手術前の画像診断として、これら従来の画像診断法に置き換えることが可能である。SRSは、無病生存率の改善に寄与しなかった。				

(9) Chiti A et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. Eur J Nucl Med 1998;25(10):1396-403.

実施国	イタリア		
実施施設数	1（National Institute Cancer of Milan）		
実施時期	－		
目的	胃腸膵NET患者で、原発巣及び転移巣の局在診断における ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）の臨床的有用性を評価する。		
デザイン	－		
対象疾患	胃腸膵NET 131名 （カルチノイド87名、ガストリノーマ11名、インスリノーマ3名、ソマトスタチノーマ2名、グルカゴノーマ2名、非機能性26名）		
患者背景	主な選択基準	胃腸膵NETと病理学的に、又は機器検査及び経過観察で診断されている。	
	性別	男性70名、女性61名	
	年齢	中央値54歳（16～83歳）	
用法用量	投与量	150～220 MBq	
	撮像時期	プラナー投与後24時間、48時間（必要に応じて72時間） SPECT：投与後24時間、48時間	
	SPECTの有無	有	
	SSA休薬	有（オクトレオチド治療を受けていた18名のうち、2名を除き、長時間作用型製剤の患者は投与前少なくとも14日間、非長時間作用型製剤の患者は投与前少なくとも3日間休薬した。）	
読影方法	SRSは2名の核医学医によるオープン読影。 SRS以外の画像は、診療録に記載されていた紹介医の所見を採用した。ただし、疑問のある所見は、全画像を合わせて評価した。		
確定診断の定義	組織学的診断、画像診断、手術等		
経過観察期間	－		
感度・特異度の定義	<u>患者単位の感度(%)</u> = TP / (TP + FN) x 100 <u>患者単位の特異度(%)</u> = TN / (TN + FP) x 100 <u>正診率(%)</u> = (TP + TN) / (TP + TN + FN +FP) x 100 <u>PPV(%)</u> = TP / (TP + FP) x 100 <u>NPV(%)</u> = TN / (TN + FN) x 100		

結果	【患者単位の感度・特異度】					
	病巣の場所	評価	画像診断法 (n = 131)			
			SRS	CT	US	その他*
	原発巣	感度	62% (34/55)	43% (21/49)	36% (16/44)	45% (13/29)
	肝転移	感度	90% (66/73)	78% (53/68)	88% (52/59)	71% (20/28)
		特異度	97% (56/58)	93% (38/43)	95% (41/43)	100% (14/14)
		正診率	93% (122/129)	83% (91/109)	91% (93/102)	81% (34/42)
		PPV	97% (66/68)	95% (53/56)	96% (52/54)	100% (20/20)
		NPV	89% (56/63)	72% (38/53)	85% (41/48)	64% (14/22)
	肝以外の軟部組織転移	感度	90% (38/42)	66% (23/35)	47% (15/32)	61% (11/18)
		特異度	98% (87/89)	98% (39/40)	100% (20/20)	97% (29/30)
		正診率	95% (125/131)	83% (62/75)	67% (35/52)	83% (40/48)
		PPV	95% (38/40)	96% (23/24)	100% (15/15)	92% (11/12)
		NPV	96% (87/91)	76% (39/51)	54% (20/37)	81% (29/36)
	* その他：単純X線、MRI、EUS、選択的血管造影、骨シンチグラフィ					
	【患者単位の感度・特異度（疾患別）】					
	病巣の場所	評価項目	SRS			
			カルチノイド (n = 87)	非機能性 (n = 26)		
	原発巣	感度	54% (19/35)	79% (11/14)		
	肝転移	感度	92% (45/49)	89% (16/18)		
		特異度	95% (36/38)	100% (8/8)		
	肝以外の軟部組織転移	感度	85% (23/27)	89% (8/9)		
		特異度	93% (56/60)	100% (17/17)		
	【治療方針への影響】					
	● SRSで新たな病変が検出され、後に確定診断がなされた：37名(28%)					
● SRS後に治療計画が変更された（手術中止、ソマトスタチンアナログ治療開始）：28名(21%)						
安全性評価	(記載なし)					
結論	SRSは、特定の胃腸膵NET患者では必須の画像診断法である。					

(10) Gibril F et al. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. J Nucl Med 1999;40(4):539-53.

実施国		アメリカ
実施施設数		1 (National Institutes of Health)
実施時期		1994年6月～1997年10月
目的		ZES患者で ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ (SRS) の特異度を評価し、偽陽性所見が患者管理に与える影響を検討する。
デザイン		前向き
対象疾患		ZES 146名 (延べ480検査) (うち、MEN1合併30名)
患者背景	主な選択基準	血清ガストリン測定、基礎・最大胃酸分泌量測定により、ZESと診断された連続症例。
	性別	男性83名、女性63名
	年齢	平均53 ± 1歳 (18～79歳)
用法用量	投与量	222 MBq
	撮像時期	プランナー、SPECT：投与後4時間、24時間
	SPECTの有無	有
	SSA休薬	－
読影方法		従来の画像診断法の画像は1名の放射線科医が読影した。
確定診断の定義		組織学的診断、従来の画像診断 (CT、MRI、US)、SRS、経過観察、手術
経過観察期間		－
感度・特異度の定義		<u>患者単位の感度(%)</u> = 活動性ZES患者 (Clinical Category 1, 3, 4, 5の延べ364名) のうち、TPであった患者の割合 <u>患者単位の特異度(%)</u> = 腫瘍切除で治癒した患者 (Clinical Category 2の延べ116名) のうち、FPでなかった患者の割合 【TPの定義】 ● SRSの腹部内外異常集積が、後に組織学的にガストリノーマ又はNETと確定された場合。 ● MEN1患者で、SRSの腹部内外異常集積が、後に組織学的にNETと確定された場合。 ● SRS実施当時、患者は治癒しておらず、SRSの腹部内異常集積が従来の画像診断法で確認された場合。 ● SRS実施当時、患者は治癒しておらず、SRSで膵十二指腸に明らかな異常集積が認められた場合。 ● SRSで認められた遠隔転移又は骨転移が、後に組織学的診断等の方法で転移性ガストリノーマ又はNETと確認された場合。 【FPの定義】 ● SRSの腹部外異常集積が、後の従来の画像診断 (CT、MRI、US) 又はSRSで、ZES又NET以外と診断された場合。 ● SRSの腹部内異常集積が、生検又は吸引細胞診でZES又はNET以外と診断された場合。

感度・特異度の定義（続き）	● SRSの腹部内外異常集積が、経過観察の後、ZES及びNET以外と診断された場合。 ● SRSで腹部内外異常集積が、生化学的診断や画像診断で少なくとも6箇月間に渡って疾患が否定された患者で認められた場合。 ● SRSの腹部内異常集積が、後の手術又は組織学的診断でZES又はNETとの関連性が否定された場合。																																																																																																												
結果	【患者単位の感度・特異度】 <table><tr><th rowspan="2">評価項目</th><th colspan="5">Clinical Category*</th><th rowspan="2">合計</th></tr><tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th></tr><tr><td>延べ患者数（SRS検査数）</td><td>72</td><td>116</td><td>151</td><td>44</td><td>97</td><td>480</td></tr><tr><td>SRSで異常集積部位≥1の患者数</td><td>65</td><td>19</td><td>84</td><td>31</td><td>97</td><td>296</td></tr><tr><td>TPがあった患者数</td><td>62</td><td>4</td><td>70</td><td>29</td><td>97</td><td>262</td></tr><tr><td>TP、FP共にあった患者数</td><td>6</td><td>1</td><td>6</td><td>5</td><td>7</td><td>25</td></tr><tr><td>FPがあった患者数</td><td>9</td><td>16</td><td>22</td><td>5</td><td>7</td><td>59</td></tr><tr><td>感度</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>71% (258/364)</td></tr><tr><td>特異度</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>86% (100/116)</td></tr><tr><td>PPV</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>85%</td></tr><tr><td>NPV</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>52%</td></tr></table> *SRS実施時の臨床所見、生化学的所見及び腫瘍の局在診断に基づく分類。 Clinical Category 1：術前患者 Clinical Category 2：治癒的切除後で腫瘍がない患者 Clinical Category 3：外科的診査は行ったが、腫瘍を摘出しなかった患者 Clinical Category 4：手術リスク等の理由で、外科的診査を行わなかった患者 Clinical Category 5：組織学的に確認された肝転移がある患者 【偽陽性所見の治療方針への影響】 <table><tr><th rowspan="2">評価項目</th><th colspan="5">Clinical Category*</th><th rowspan="2">合計</th></tr><tr><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th></tr><tr><td>延べ患者数</td><td>72</td><td>116</td><td>151</td><td>44</td><td>97</td><td>480</td></tr><tr><td>FPがあった患者数</td><td>9</td><td>16</td><td>22</td><td>5</td><td>7</td><td>59</td></tr><tr><td>治療方針の変更*</td><td>1 (11%)</td><td>3 (19%)</td><td>4 (18%)</td><td>0 (0%)</td><td>5 (71%)</td><td>13 (22%)</td></tr></table> * 以下のいずれかに該当する場合： ● SRSで腹部内異常集積が認められ、手術又は治療の必要性が示唆されたが、後に画像診断又は経過観察でその必要性が否定された。 ● SRSで認められた腹部内異常集積が、後に手術及び組織学的診断で腫瘍が否定された。 ● 生化学的診断及びSRS以外の画像診断で疾患が否定された患者で、SRSのみが腫瘍を示唆する診断法であった。 ● SRSで腹部外異常集積が認められ、遠隔転移が示唆されたが、後に画像診断及び細胞診でそれが否定された。 ● MEN1患者で、SRSで腹部外異常集積が認められ、胸腺又は肺カルチノイドが示唆されたが、経過観察や他の画像診断でそれが否定された。	評価項目	Clinical Category*					合計	1	2	3	4	5	延べ患者数（SRS検査数）	72	116	151	44	97	480	SRSで異常集積部位≥1の患者数	65	19	84	31	97	296	TPがあった患者数	62	4	70	29	97	262	TP、FP共にあった患者数	6	1	6	5	7	25	FPがあった患者数	9	16	22	5	7	59	感度	-	-	-	-	-	71% (258/364)	特異度	-	-	-	-	-	86% (100/116)	PPV	-	-	-	-	-	85%	NPV	-	-	-	-	-	52%	評価項目	Clinical Category*					合計	1	2	3	4	5	延べ患者数	72	116	151	44	97	480	FPがあった患者数	9	16	22	5	7	59	治療方針の変更*	1 (11%)	3 (19%)	4 (18%)	0 (0%)	5 (71%)	13 (22%)
評価項目	Clinical Category*					合計																																																																																																							
	1	2	3	4	5																																																																																																								
延べ患者数（SRS検査数）	72	116	151	44	97	480																																																																																																							
SRSで異常集積部位≥1の患者数	65	19	84	31	97	296																																																																																																							
TPがあった患者数	62	4	70	29	97	262																																																																																																							
TP、FP共にあった患者数	6	1	6	5	7	25																																																																																																							
FPがあった患者数	9	16	22	5	7	59																																																																																																							
感度	-	-	-	-	-	71% (258/364)																																																																																																							
特異度	-	-	-	-	-	86% (100/116)																																																																																																							
PPV	-	-	-	-	-	85%																																																																																																							
NPV	-	-	-	-	-	52%																																																																																																							
評価項目	Clinical Category*					合計																																																																																																							
	1	2	3	4	5																																																																																																								
延べ患者数	72	116	151	44	97	480																																																																																																							
FPがあった患者数	9	16	22	5	7	59																																																																																																							
治療方針の変更*	1 (11%)	3 (19%)	4 (18%)	0 (0%)	5 (71%)	13 (22%)																																																																																																							
安全性評価	(記載なし)																																																																																																												
結論	ZES患者におけるSRSの偽陽性率は12%（59/480）であり、その約3分の1が腹部外、約3分の2が腹部内であった。治療方針に影響を及ぼした偽陽性は、全SRSのわずか2.7%（13/480）であった。																																																																																																												

(11) Raderer M et al. Value of peptide receptor scintigraphy using ^{123}I -vasoactive intestinal peptide and ^{111}In -DTPA-D-Phe1-octreotide in 194 carcinoid patients: Vienna University Experience, 1993 to 1998. J Clin Oncol 2000;18(6):1331-6.

実施国	オーストリア	
実施施設数	1 (University of Vienna)	
実施時期	1993年1月～1998年12月	
目的	カルチノイド患者で、 ^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィ (SRS) 及び ^{123}I -Vasoactive Intestinal Peptide (^{123}I -VIP) シンチグラフィの原発巣及び転移巣の局在診断能を比較する。	
デザイン	－	
対象疾患	カルチノイド194名 (原発部位：肺／気管支20名、小腸57名、虫垂74名、結腸6名、直腸26名、卵巣1名、不明10名)	
患者背景	主な選択基準	カルチノイド腫瘍が組織学的に確認された、又は臨床所見及び生化学検査 (尿中5-HIAA増加) により疑われた連続症例。
	性別	－
	年齢	中央値63歳 (43～79歳)
用法用量	投与量	120～150 MBq (ペンテトレオチドとして10 µg)
	撮像時期	プラナー：投与後30分、3～6時間、18～24時間、72時間 SPECT：投与後18～24時間、48時間
	SPECTの有無	有
	SSA休薬	－
読影方法	独立した核医学医2名による従来の画像診断法を盲検化したブラインド読影。不一致の場合はコンセンサス読影。	
確定診断の定義	CT (ただし、US、EUS、内視鏡の結果も考慮する)。CTとSRSの所見が解離していた病変は、手術／組織学的診断及び経過観察時のCT。	
経過観察期間	－	
感度・特異度の定義	感度(%) = $\text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}) \times 100$ TP：SRSの陽性部位が他の画像所見又は手術所見と一致している FN：SRSが陰性であったCT陽性部位 (経過観察時増大) 又は組織学的に確定診断された手術病変 FP：SRSの陽性部位が経過観察時の画像所見又は手術で確認できない	
結果	【患者単位の感度】	
	病巣の場所	患者数 SRS
	原発巣又は局所再発病巣	104 91% (95/104)
	転移巣	116 95% (110/116)
	【病巣単位の感度】	
	病巣の場所	病巣数 SRS
	転移巣	116名374病巣 88% (325/374)

結果（続き）	【病巣単位の感度（SRSと ¹²³ I-VIPの比較）】				
	病巣の場所	病巣数*	SRS	¹²³ I-VIP	従来の画像診断法
	原発巣	45	93% (42/45)	84% (38/45)	49% (22/45)
	転移巣 肝臓	146	92% (134/146)	85% (124/146)	90% (131/146)
	肺	19	100% (19/19)	5% (1/19)	73% (14/19)
	リンパ節	42	89% (37/42)	52% (22/42)	79% (33/42)
	骨	26	88% (23/26)	34% (9/26)	77% (20/26)
	* 両検査を実施した133名の病巣数				
	【画像評価】				
	診断精度が最も高かったのは、投与後24時間のSPECT像であった。投与後48時間のSPECT像は診断精度の向上に繋がらなかった。				
安全性評価	(記載なし)				
結論	SRS及び ¹²³ I-VIPシンチグラフィは共に従来の画像診断法よりカルチノイドに対して感度は高いが、SRSと ¹²³ I-VIPシンチグラフィの比較ではSRSがより優れている。				

(12) Zimmer T et al. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. Digestion 2000;62 Suppl 1:45-50.

実施国		ドイツ						
実施施設数		1（Benjamin Franklin Hospital）						
実施時期		1990年～1997年						
目的		上部消化管（前腸）NET患者で、EUS、 ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）、CT、MRI及びUSの局在診断能及び病期診断能を比較する。						
デザイン		前向き						
対象疾患		上部消化管（前腸）NET 40名 （インスリノーマ13名（うち、悪性2名、MEN1合併1名）、ガストリノーマ11名、非機能性16名）						
患者背景	主な選択基準	- 前腸（主に、膵、胃、十二指腸原発）NETと診断されている。 - 血清カルシウム及び副甲状腺ホルモンの測定値から、副甲状腺機能亢進症のスクリーニングを受けている。 - 血清プロラクチンの測定値から、下垂体腫瘍のスクリーニングを受けている。 - 術前である。						
	性別	男性17名、女性23名						
	年齢	平均49歳（8～82歳）						
用法用量	投与量	100～200 MBq						
	撮像時期	プランナー：投与後4時間、24時間、必要に応じて48時間 SPECT：投与後24時間						
	SPECTの有無	有						
	SSA休薬	－						
読影方法		経験豊かな最大2名による評価。						
確定診断の定義		組織学的診断						
経過観察期間		－						
感度・特異度の定義		病巣単位の感度(%) = 組織学的に確定診断された病巣のSRS陽性割合						
結果		【病巣単位の感度】						
		疾患名	患者数 病巣数	SRS	EUS	US	CT	MRI
		インスリノーマ	13名	12%	94%	12%	29%	13%
			17病巣	(2/17)	(16/17)	(2/17)	(5/17)	(2/16)
		ガストリノーマ	11名	87%	80%	27%	27%	27%
			15病巣	(13/15)	(12/15)	(4/15)	(4/15)	(4/15)
		非機能性NET	16名	48%	86%	29%	38%	25%
21病巣	(10/21)		(18/21)	(6/21)	(8/21)	(5/20)		
安全性評価		(記載なし)						

結論	インスリノーマではEUSの感度が最も高かったことから、空腹時検査でインスリノーマが疑われた患者の診断にはEUS及びUSを第一選択とすべきである。ガストリノーマの原発巣及び転移巣の検出には、EUSは膵臓外の腫瘍の検出率が低いため、SRS、及びCT又はMRIを第一選択とすべきである。非機能性腫瘍の局所浸潤及び局所リンパ節転移の検出にはEUSが最適である。
----	--

(13) Briganti V et al. Octreoscan SPET evaluation in the diagnosis of pancreas neuroendocrine tumors. Cancer Biother Radiopharm 2001;16(6):515-24.

実施国	イタリア	
実施施設数	1 (Careggi Hospital Florence)	
実施時期	1996年～1999年	
目的	膵NETが疑われる患者で、 ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ (SRS) の読影 (定性的) 評価及び半定量解析評価を比較する。	
デザイン	—	
対象疾患	膵NET疑い38名 (最終診断: ガストリノーマ10名、インスリノーマ6名、カルチノイド1名、膵島細胞腫1名、グルカゴノーマ1名、非NET 19名)	
患者背景	主な選択基準	生化学的検査 (ガストリン、インスリン、グルカゴン) 及び画像診断 (CT及びUS) により膵NETが疑われた連続症例。
	性別	男性18名、女性20名
	年齢	平均52歳 (22～77歳)
用法用量	投与量	111～220 MBq
	撮像時期	プランナー、SPECT: 投与後4時間、24時間
	SPECTの有無	有
	SSA休薬	有 (オクトレオチド治療を受けていた6名は、投与2日前から休薬した。)
読影方法	—	
確定診断の定義	病理診断 (25名)、又は他の画像診断、臨床所見及びソマトスタチンアナログ治療効果を含む経過観察 (13名)	
経過観察期間	最大58箇月	
感度・特異度の定義	患者単位の感度(%) = $TP / (TP + FN) \times 100$ 患者単位の特異度(%) = $TN / (TN + FP) \times 100$ 正診率(%) = $(TP + TN) / (TP + TN + FN + FP) \times 100$ PPV(%) = $TP / (TP + FP) \times 100$ NPV(%) = $TN / (TN + FN) \times 100$	
結果	【患者単位の感度・特異度】	
	評価項目	SRS
	感度	94% (18/19)
	特異度	84% (16/19)
	正診率	89% (34/38)
	PPV	85% (18/21)
	NPV	94% (16/17)

結果（続き）	【患者単位の感度（疾患別）】				
	疾患名		患者数	SRS	従来の画像診断法
	ガストリノーマ		10	100% (10/10)	20% (2/10)
	インスリノーマ		6	83% (5/6)	17% (1/6)
	グルカゴノーマ		1	100% (1/1)	0% (0/1)
	カルチノイド		1	100% (1/1)	100% (1/1)
	膵島細胞腫		1	100% (1/1)	0% (0/1)
	合計		19	94% (18/19)	21% (4/19)
	【SRSと従来の画像診断法の比較（患者単位）】				
			従来の画像診断法		
		陽性	陰性	合計	
SRS	陽性	4	14	94% (18/19)	
	陰性	1	0	6% (1/19)	
	合計	26% (5/19)	74% (14/19)	19 (100%)	
【治療方針への影響】					
● SRS後に治療方針が変更：38名中20名（52%） （手術の適否判断14名、オクトレオチド治療開始5名、オクトレオチド増量2名、オクトレオチド治療中止3名；重複あり）。					
安全性評価	（記載なし）				
結論	SRSは感度及び特異度が高く、膵NETの診断法として有用である。				

(14) Lebtahi R et al. Detection of neuroendocrine tumors: ^{99m}Tc -P829 scintigraphy compared with ^{111}In -pentetreotide scintigraphy. J Nucl Med 2002;43(7):889-95.

実施国		フランス
実施施設数		3（Hôpital Bichat, Centre Eugène Marquis, Hôpital Universitaire Neuro-Cardiologique）
実施時期		－
目的		^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）及び新規ソマトスタチンアナログである $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P829シンチグラフィによるNETの局在診断能を比較する。
デザイン		前向き
対象疾患		NET 43名 （ZES 11名、カルチノイド16名、グルカゴノーマ2名、インスリノーマ1名、非機能性10名、成長ホルモン産生下垂体腺腫2名、クッシング症候群／ACTH産生腫瘍1名）
患者背景	主な選択基準	生化学的又は組織学的にNETと診断されている。
	性別	男性32名、女性11名
	年齢	平均 56 ± 8 歳（24～78歳）
用法用量	投与量	平均 148 ± 17 MBq（ペンテトレオチドとして10 μg ）
	撮像時期	プラナー：投与後1時間*、4時間、24時間、30～48時間 SPECT：投与後24時間 * $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P829シンチグラフィとの比較目的（12名のみ）
	SPECTの有無	有（一部患者のみ）
	SSA休薬	－
読影方法		独立した医師2名による臨床情報を盲検化したブラインド読影。不一致の場合はコンセンサス読影。頭頸部、胸部、上腹部、肝臓、下腹部、骨の6領域に分けて、異常集積の有無を評価した。なお、同一領域内に10個以上の異常集積が認められた場合は10個として評価した。
確定診断の定義		画像診断（CT、MRI、動脈造影又はEUS）、又は手術及び組織学的診断
経過観察期間		－
感度・特異度の定義		患者単位の感度(%) = SRS陽性患者割合

結果	【患者単位の感度】			
	疾患名	患者数	SRS	^{99m} Tc-P829
	胃腸膵NET	40	93% (37/40)	—
	成長ホルモン産生下垂体腺腫	2	100% (2/2)	—
	クッシング症候群／ACTH産生腫瘍	1	0% (0/1)	—
	合計	43	91% (39/43)	65% (28/43)
	【検出病変数】			
	部位	SRS	^{99m} Tc-P829	
	頭頸部	6	5	
	肺及び縦隔	10	11	
	肝臓	129	34	
	腹腔：上腹部	41	23	
	下腹部	7	2	
	骨	10	2	
合計	203	77		
安全性評価	副作用は認められなかった。			
結論	NETの検出率はSRSが ^{99m} Tc-P829シンチグラフィより高かった。SRSは特に肝転移の検出率が高かった。			

(15) Cimitan M 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.

実施国	イタリア	
実施施設数	1（National Cancer Institute（CRO-IRCCS））	
実施時期	－	
目的	NET患者の病期診断、治療効果判定、経過観察における ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）及び血漿CgA測定の有用性を比較する。	
デザイン	前向き	
対象疾患	NET 63名 ● 高分化型神経内分泌腫瘍（WDNET／カルチノイド）21名（胃腸膵NET18名、肺NET3名） ● 高分化型神経内分泌癌（WDNEC／悪性カルチノイド）22名（胃腸膵原発17名、肺原発2名、原発不明3名） ● 低分化型神経内分泌癌（PDNEC／小細胞癌）20名（肺外小細胞癌14名、メルケル細胞癌6名）	
患者背景	主な選択基準	組織学的にNETと診断された連続症例。
	性別	男性32名、女性31歳
	年齢	18～76歳
用法用量	投与量	200～220 MBq
	撮像時期	プランナー、SPECT：投与後4～6時間、24時間
	SPECTの有無	有
	SSA休薬	－
読影方法	過去に実施された他の検査所見を盲検化したブラインド読影。早期像と後期像共に異常集積が見られた場合のみを陽性と判断した。	
確定診断の定義	手術所見（39名）及び／又は他の画像診断（スパイラルCT、MRI、US、内視鏡等）（24名）	
経過観察期間	－	
感度・特異度の定義	患者単位の感度(%) = TP / (TP + FN) x 100 患者単位の特異度(%) = TN / (TN + FP) x 100 正診率(%) = (TP + TN) / (TP + TN + FN +FP) x 100	

結果	【患者単位の感度・特異度】							
	組織学的分類	患者数	SRS			血漿CgA測定*		
			感度	特異度	正診率	感度	特異度	正診率
	WDNET	21	100% (12/12)	89% (8/9)	95% (20/21)	58% (7/12)	100% (9/9)	76% (16/21)
	WDNEC	22	84% (16/19)	100% (3/3)	86% (19/22)	68% (13/19)	67% (2/3)	68% (15/22)
	PDNEC	20	50% (8/16)	100% (4/4)	60% (12/20)	37% (6/16)	100% (4/4)	50% (10/20)
	WDNET +	43	90% (28/31)	92% (11/12)	91% (39/43)	65% (20/31)	92% (11/12)	72% (31/43)
	WDNEC							
	全NET	63	77% (36/47)	94% (15/16)	81% (51/63)	55% (26/47)	94% (15/16)	65% (41/63)
	* 血漿CgAは> 34 U/Lを陽性と判定							
	【SRSと血漿CgA測定の比較】							
	組織学的分類	患者数	検査結果					
			SRS (+) CgA (+)	SRS (+) CgA (-)	SRS (-) CgA (+)	SRS (-) CgA (-)		
	WDNET	21	7	6	0	8		
WDNEC	22	12	4	2	4			
PDNEC	20	5	3	1	11			
全NET	63	24	13	3	23			
安全性評価	(記載なし)							
結論	SRSと血漿CgA測定の特異度は同等であったものの、感度はSRSがより高かった。SRSの感度は、腫瘍の病理組織型分類によって異なるものの、NET患者の管理には有用な検査であると考えられた。							

(16) Panzuto F et al. Staging of digestive endocrine tumours using helical computed tomography and somatostatin receptor scintigraphy. Ann Oncol 2003;14(4):586-91.

実施国	イタリア		
実施施設数	1（University “La Sapienza”）		
実施時期	－		
目的	胃腸膵NET患者の診断及び手術適応判断におけるヘリカルCTの有用性を ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）と比較する。		
デザイン	前向き		
対象疾患	胃腸膵NET 60名 （ガストリノーマ7名、ガストリノーマ＋MEN1合併3名、カルチノイド11名、ソマトスタチノーマ1名、グルカゴノーマ1名、非機能性37名）		
患者背景	主な選択基準	● 胃腸膵NETと診断された連続症例。 ● 開腹手術が予定されている。	
	性別	男性27名、女性33名	
	年齢	中央値48歳（18～73歳）	
用法用量	投与量	－	
	撮像時期	プラナー：投与後24時間、48時間 SPECT：投与後24時間	
	SPECTの有無	有	
	SSA休薬	－	
読影方法	独立した読影者2名によるブラインド読影。		
確定診断の定義	組織学的診断及び免疫組織化学的診断		
経過観察期間	－		
感度・特異度の定義	患者単位の感度(%) = TP / (TP + FN) x 100 患者単位の特異度(%) = TN / (TN + FP) x 100		

結果	【患者単位の感度・特異度】				
	病巣の場所	評価	SRS	ヘリカルCT	SRS + ヘリカルCT
	全原発巣 ^{*1}	感度	77% (36/47)	94% (44/47) ^{*2}	95% (45/47) ^{*3}
		特異度	92% (11/12)	100% (12/12)	—
	膵原発巣	感度	78% (25/32)	100% (32/32) ^{*2}	100% (32/32)
		特異度	—	—	—
	消化管原発巣	感度	73% (11/15)	80% (12/15)	87% (13/15)
		特異度	—	—	—
	リンパ節転移	感度	48% (14/29)	69% (20/29)	76% (22/29) ^{*4}
		特異度	100%	100%	100%
	肝転移	感度	67% (24/36)	94% (34/36)	94% (34/36) ^{*5}
		特異度	91%	95%	86%
	^{*1} 原発部位不明1名、摘出済12名。 ^{*2} ヘリカルCT vs. SRS, p = 0.07 ^{*3} SRS + ヘリカルCT vs. SRS, p = 0.04 ^{*4} SRS + ヘリカルCT vs. SRS, p = 0.09 ^{*5} SRS + ヘリカルCT vs. SRS, p = 0.02				
	【患者単位の感度（機能性別）】				
	病巣の場所	腫瘍の機能性	患者数	SRS	ヘリカルCT
	全原発巣	機能性NET	17	82% (14/17)	94% (16/17)
		非機能性NET	30	73% (22/30)	93% (28/30)
安全性評価	(記載なし)				
結論	原発巣及び転移巣の検出能の観点からは、ヘリカルCTがより正確な術前病期診断法である。しかし、全身を撮像し、ソマトスタチン受容体を評価できるSRSも必要である。胃腸膵NET患者の術前評価には、SRSとヘリカルCTの両方を実施すべきである。				

(17) Dimitroulopoulos D et al. Scintigraphic detection of carcinoid tumors with a cost effectiveness analysis. World J Gastroenterol 2004;10(24):3628-33.

実施国		ギリシャ																																														
実施施設数		1（”Agios Savvas” Cancer Hospital）																																														
実施時期		1997年4月～2003年10月																																														
目的		カルチノイド患者において、 ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）の診断能を従来の画像診断法（胸部X線、上腹部US、胸部CT、上腹部CT、下腹部CT）と比較する。また、SRSの費用対効果を評価する。																																														
デザイン		前向き																																														
対象疾患		腹部カルチノイド31名（確定24名、疑い7名） （原発部位：胃3名、十二指腸1名、小腸5名、虫垂8名、盲腸6名、直腸3名、膵臓4名、結腸1名）																																														
患者背景	主な選択基準	組織学的又は細胞学的に診断された腹部カルチノイドがある、又はカルチノイド症候群の既往があり、尿中5-HIAA高値による症状を呈していることからカルチノイドが強く疑われる。																																														
	性別	男性18名、女性13名																																														
	年齢	27～73歳																																														
用法用量	投与量	111 MBq																																														
	撮像時期	投与後24時間、必要に応じて48時間																																														
	SPECTの有無	－																																														
	SSA休薬	一部有（オクトレオチド治療を受けていた7名のうち、4名は投与の36時間前から休薬した。3日間の休薬が臨床的に困難であった3名は休薬しなかった。）																																														
読影方法		－																																														
確定診断の定義		組織学的又は細胞学的診断、手術、EUS、従来の画像診断法（胸部X線、上腹部US、胸部CT、上腹部CT、下腹部CT）等																																														
経過観察期間		－																																														
感度・特異度の定義		患者単位の感度(%) = SRS陽性患者割合																																														
結果		<table><tr><th colspan="8">【患者単位の感度】</th></tr><tr><th rowspan="2">患者の診断</th><th rowspan="2">患者数</th><th colspan="3">SRS</th><th colspan="3">従来の画像診断法</th></tr><tr><th>全病巣</th><th>原発巣</th><th>転移巣</th><th>全病巣</th><th>原発巣</th><th>転移巣</th></tr><tr><td>確定</td><td>24</td><td>66.7% (16/24)</td><td>71.4% (10/14)</td><td>73.3% (11/15)</td><td>62.5% (15/24)</td><td>28.6% (4/14)</td><td>93.3% (14/15)</td></tr><tr><td>疑い</td><td>7</td><td>85.7% (6/7)</td><td>71.4% (5/7)</td><td>100% (4/4)</td><td>57.1% (4/7)</td><td>57.1% (4/7)</td><td>50.0% (2/4)</td></tr><tr><td>合計</td><td>31</td><td>71.0% (22/31)</td><td>71.4% (15/21)</td><td>78.9% (15/19)</td><td>61.3% (19/31)</td><td>38.1% (8/21)</td><td>84.2% (16/19)</td></tr></table> 確定：組織学的又は細胞学的診断（うち10名は原発巣摘出済み） 疑い：臨床及び生化学的診断	【患者単位の感度】								患者の診断	患者数	SRS			従来の画像診断法			全病巣	原発巣	転移巣	全病巣	原発巣	転移巣	確定	24	66.7% (16/24)	71.4% (10/14)	73.3% (11/15)	62.5% (15/24)	28.6% (4/14)	93.3% (14/15)	疑い	7	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)	100% (4/4)	57.1% (4/7)	57.1% (4/7)	50.0% (2/4)	合計	31	71.0% (22/31)	71.4% (15/21)	78.9% (15/19)	61.3% (19/31)	38.1% (8/21)	84.2% (16/19)
【患者単位の感度】																																																
患者の診断	患者数	SRS			従来の画像診断法																																											
		全病巣	原発巣	転移巣	全病巣	原発巣	転移巣																																									
確定	24	66.7% (16/24)	71.4% (10/14)	73.3% (11/15)	62.5% (15/24)	28.6% (4/14)	93.3% (14/15)																																									
疑い	7	85.7% (6/7)	71.4% (5/7)	100% (4/4)	57.1% (4/7)	57.1% (4/7)	50.0% (2/4)																																									
合計	31	71.0% (22/31)	71.4% (15/21)	78.9% (15/19)	61.3% (19/31)	38.1% (8/21)	84.2% (16/19)																																									

結果（続き）	【画像診断費用】			
	画像診断の組み合わせ			
	評価項目	胸部X線 + 上腹部CT + SRS	胸部CT + 上腹部CT + SRS	胸部X線 + 上腹部US + SRS
	患者単位の感度	88.75%	88.75%	82%
	検査費用（ユーロ）	1294.93	1362.75	1183.93
安全性評価	副作用は認められなかった。			
結論	SRSは、胃腸膵カルチノイドの感度の高い確定診断法であるが、肝転移の検出感度に関してはUS及びCTより劣る。費用対効果の観点からは、胸部X線、上腹部CT及びSRSの組み合わせが最適であった。			

(18) Dromain C et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. J Clin Oncol 2005;23(1):70-8.

実施国		フランス
実施施設数		1 (Institut Gustave Roussy)
実施時期		2000年9月～2002年10月
目的		高分化型胃腸膵NET患者で、 ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ (SRS)、CT及びMRIによる肝転移の局在診断能を比較する。
デザイン		前向き
対象疾患		登録：胃腸膵NET 64名 (原発部位：小腸21名、膵臓15名、肺11名、結腸及び直腸3名、不明5名、虫垂3名、胸腺2名、十二指腸2名、喉頭1名、食道1名) 解析対象：胃腸膵NET肝転移40名
患者背景	主な選択基準	組織学的に高分化型胃腸膵NETと診断された連続症例(肝転移の有無は問わない)
	性別	男性32名、女性32名
	年齢	平均57歳 (15～90歳)
用法用量	投与量	170～220 MBq
	撮像時期	プラナー：投与後4時間、24時間、必要に応じて48時間 SPECT：投与後24時間
	SPECTの有無	有
	SSA休薬	無 (オクトレオチド治療患者：12名)
読影方法		CT、MRI、SRSのそれぞれについて、独立した放射線医2名又は核医学医2名によるブラインド読影。ただし、疾患名 (NET) と検査目的 (肝転移診断) のみ開示された。病巣の数は2回目の読影 (コンセンサス読影) で決定した。
確定診断の定義		患者単位：生検 (n = 32) 又は手術 (n = 8) 病巣単位：SRS、CT及びMRI
経過観察期間		－
感度・特異度の定義		<u>患者単位の感度(%)</u> = SRS陽性患者数 / 肝転移患者数 x 100 SRS陽性：読影者2名共が肝病変陽性と判定し、少なくとも1つの病変が生検で高分化型NETの肝転移と確定診断された場合。 肝転移患者：SRS、CT、MRIのいずれかで肝陽性病変が検出され、生検又は手術で確定された患者。 <u>病巣単位の感度(%)</u> = SRS陽性病巣数 / 肝転移病巣数 x 100 肝転移病巣数:各患者で感度が最も高かった画像で検出された肝転移病巣数の合計。一患者で15個以上の病変が検出された場合は、16個として計算した。

結果	【患者単位の感度】				
	疾患名	患者数*	SRS	CT	MRI
	胃腸膵NET肝転移	40	82.5% (33/40)	97.5% (39/40)	97.5% (39/40)
	* 64名中24名は、いずれの画像診断法でも肝転移は認められなかった。				
	【病巣単位の感度】				
	疾患名	病巣数	SRS	CT	MRI
	胃腸膵NET肝転移	414	49.3%* ¹ * ² (204/414)	78.5%* ³ (325/414)	95.2% (394/414)
	* ¹ SRS vs. CT, p < 0.0001 * ² SRS vs. MRI, p < 0.0001 * ³ MRI vs. CT, p = 0.02 (Wilcoxon's signed rank test)				
	【ソマトスタチンアナログ治療の診断能への影響】				
	評価項目	ソマトスタチンアナログ治療患者 (n = 12)			
	SRS	CT	MRI		
患者単位の感度	75% (9/12)*	75% (9/12)	75% (9/12)		
検出した肝転移病巣数	55	94	94		
	*SRSが陰性であった患者3名は、CT及びMRIも陰性であった。				
	【画像評価】				
	● SRSで検出された肝転移病巣204個のうち、プラナー像は190個、SPECT像は203個検出した。 ● SPECT像は、肝転移病巣13個をプラナー像で検出できなかった10名で、より多くの病巣を検出した。 ● SRSは、64名中32名（51％）の肝外腫瘍を検出した。				
安全性評価	(記載なし)				
結論	NETの肝転移の検出には、MRIがCT及びSRSより優れていた。SRSの感度が低かったのは、検出力に関連した転移巣の大きさの影響によるものと考えられた。				

(19) Quigley AM et al. Intertumoural variability in functional imaging within patients suffering from neuroendocrine tumours. An observational, cross-sectional study. Neuroendocrinology 2005;82(3-4):215-20.

実施国		イギリス				
実施施設数		1 (Royal Free Hospital)				
実施時期		2000年9月～2004年9月				
目的		NETにおける ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ (SRS) 及び ¹²³ I-MIBGシンチグラフィの診断能を評価し、比較する。				
デザイン		後向き				
対象疾患		NET 149名 (カルチノイド115名、膵NET 21名、ガストリノーマ4名、ソマトスタチノーマ1名、原発不明等NET 8名)				
患者背景	主な選択基準	● SRS及び¹²³I-MIBGシンチグラフィを行ったNETの連続症例。 ● 組織学的又は生化学的にカルチノイド又はNETと診断されている。 ● 組織学的診断又は画像診断で腫瘍が少なくとも1つ確認されている。				
	性別	男性76名、女性73名				
	年齢	カルチノイド：平均61歳 (30～87歳) カルチノイド以外：平均60歳 (23～83歳)				
用法用量	投与量	220 MBq				
	撮像時期	プランナー、SPECT：投与後24時間				
	SPECTの有無	有				
	SSA休薬	無				
読影方法		経験豊富で、両画像診断に精通した1名の核医学医が読影し、集積パターンを以下の6つに分類した。 ● SRS陰性、¹²³I-MIBG陽性 [SRS(+), MIBG(-)] ● SRS陽性、¹²³I-MIBG陰性 [SRS(-), MIBG(+)] ● SRS、¹²³I-MIBG共に陽性で、陽性部位の分布も一致 [SRS=MIBG] ● SRS、¹²³I-MIBG共に陽性で、陽性部位数はSRSが多い [SRS>MIBG] ● SRS、¹²³I-MIBG共に陽性で、陽性部位数は¹²³I-MIBGが多い [SRS<MIBG] ● SRS、¹²³I-MIBG共に陽性であるが、陽性部位が一致しない [SRS≠MIBG]				
確定診断の定義		生検材料の病理学的診断又は生化学的診断。原発巣は画像診断所見又は手術記録。				
経過観察期間		—				
感度・特異度の定義		患者単位の感度(%) = SRS陽性患者割合				
結果		【患者単位の感度】				
		疾患名	患者数	SRS	¹²³ I-MIBG	SRS + ¹²³ I-MIBG
		カルチノイド	115	79% (91/115)	68% (78/115)	83% (96/115)
		その他NET	34	79% (27/34)	47% (16/34)	79% (27/34)
		合計	149	79% (118/149)	63% (94/149)	83% (123/149)

結果（続き）	【SRSと ¹²³ I-MIBGの比較】								
	疾患名	患者数	SRS(-)	SRS(+)	SRS(-)	SRS(+), MIBG(+)			
			MIBG(-)	MIBG(-)	MIBG(+)	SRS=MIBG	SRS<MIBG	SRS>MIBG	SRS≠MIBG
	カルチノイド	115	19	18	5	16	18	25	14
	その他	34	7	11	0	5	2	5	4
	合計	149	26	29	5	21	20	30	18
安全性評価	(記載なし)								
結論	NETの画像診断には、SRSが ¹²³ I-MIBGシンチグラフィより陽性率が高かった。しかし、異なる腫瘍が描出されるため、同一患者内に表現型が異なる腫瘍が存在することが示唆された。								

(20) Perri M et al. Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. Q J Nucl Med Mol Imaging 2008;52(4):323-33.

実施国	イタリア
実施施設数	1 (University Hospital of Pisa)
実施時期	2005年4月～2006年6月
目的	NET又はその疑い患者で、 ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ (SRS) のSPECT及びSPECT/CTの局在診断能を比較する。
デザイン	前向き
対象疾患	NET 43名 (カルチノイド8名、膵NET 7名、傍神経節腫4名、甲状腺髄様癌1名、転移性カルチノイド13名、転移性膵NET 7名、転移性傍神経節腫3名) 非NET 38名 (最終的にNETが否定された患者)
患者背景	主な選択基準
	性別
	年齢
用法用量	投与量
	撮像時期
	SPECTの有無
	SSA休薬
読影方法	放射線科医1名と核医学医1名によるコンセンサス読影。患者背景は非盲検下、最終診断名及び他の画像所見の結果は盲検下で読影した。プラナー及びSPECTを評価した後に、CT及びSPECT/CTを評価した。バックグラウンド及び／又は生理学的集積よりも高集積な部位を異常集積部位とし、次の5段階で評価した: 1. 明らかにNETではない、2. 恐らくNETではない、3. 不明瞭である、4. 恐らくNETである、5. 明らかにNETである。
確定診断の定義	SPECT及びSPECT/CTで検出された各異常集積部位について、手術、病理組織学的検査、臨床所見及び画像検査の全経過観察データに基づき、患者の最終診断及び正確な局在を判断した。これらのデータがない病変は、病巣単位の解析より除外した。診断基準は以下の通り。 ● 病理組織学的所見 ● 経過観察期間中、継続して臨床所見及び画像所見が陰性であった。 ● SRSで検出された明らかな陽性病変が、その後治療していないにも関わらず次のSRSで陰性となり、且つ、経過観察期間中、継続して臨床所見及び画像所見が陰性であった。 ● SRSで常に陽性病変が認められ、経過観察期間中、臨床所見及び画像所見が陽性であった。 ● SPECT/CT時に臨床所見及び画像所見が陽性で、ソマトスタチンアナログ治療又は放射線治療が有効であった。
経過観察期間	少なくとも6箇月間 (平均9.2箇月、6～18箇月)

感度・特異度の定義	$\text{感度(\%)} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN}) \times 100$ $\text{特異度(\%)} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP}) \times 100$ $\text{正診率(\%)} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FN} + \text{FP}) \times 100$ $\text{PPV(\%)} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FP}) \times 100$ $\text{NPV(\%)} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FN}) \times 100$																																						
結果	【患者単位の感度・特異度 (n = 81)】 <table><tr><th rowspan="2">評価項目</th><th colspan="2">SPECT</th><th colspan="2">SPECT/CT</th></tr><tr><th>不明瞭病巣(+)</th><th>不明瞭病巣(-)</th><th>不明瞭病巣(+)</th><th>不明瞭病巣(-)</th></tr><tr><td>感度</td><td>95.3% (41/43)</td><td>86.0% (37/43)</td><td>95.3% (41/43)</td><td>93.0% (40/43)</td></tr><tr><td>特異度</td><td>71.0% (27/38)</td><td>86.8% (33/38)</td><td>92.1% (35/38)</td><td>94.7% (36/38)</td></tr><tr><td>正診率</td><td>84.0% (68/81)</td><td>86.4% (70/81)</td><td>93.8% (76/81)</td><td>93.8% (76/81)</td></tr><tr><td>PPV</td><td>78.8% (41/52)</td><td>88.1% (37/42)</td><td>93.2% (41/44)</td><td>95.2% (40/42)</td></tr><tr><td>NPV</td><td>93.1% (27/29)</td><td>84.6% (33/39)</td><td>94.6% (35/37)</td><td>92.3% (36/39)</td></tr></table> 不明瞭病巣(+): SRSでの不明瞭病巣を陽性(+)として解析した場合 不明瞭病巣(-): SRSでの不明瞭病巣を陰性(-)として解析した場合 【病巣単位の評価】 ● SPECT/CTで検出された総異常集積部位数 : 63名169部位 (TP = 138, FP = 31) ● SPECT読影で、正しくNETと判定された異常集積部位の割合 : 81.1% (138/169) ● SPECT/CT読影で、正しくNETと判定された異常集積部位の割合 : 96.4% (163/169)					評価項目	SPECT		SPECT/CT		不明瞭病巣(+)	不明瞭病巣(-)	不明瞭病巣(+)	不明瞭病巣(-)	感度	95.3% (41/43)	86.0% (37/43)	95.3% (41/43)	93.0% (40/43)	特異度	71.0% (27/38)	86.8% (33/38)	92.1% (35/38)	94.7% (36/38)	正診率	84.0% (68/81)	86.4% (70/81)	93.8% (76/81)	93.8% (76/81)	PPV	78.8% (41/52)	88.1% (37/42)	93.2% (41/44)	95.2% (40/42)	NPV	93.1% (27/29)	84.6% (33/39)	94.6% (35/37)	92.3% (36/39)
評価項目	SPECT		SPECT/CT																																				
	不明瞭病巣(+)	不明瞭病巣(-)	不明瞭病巣(+)	不明瞭病巣(-)																																			
感度	95.3% (41/43)	86.0% (37/43)	95.3% (41/43)	93.0% (40/43)																																			
特異度	71.0% (27/38)	86.8% (33/38)	92.1% (35/38)	94.7% (36/38)																																			
正診率	84.0% (68/81)	86.4% (70/81)	93.8% (76/81)	93.8% (76/81)																																			
PPV	78.8% (41/52)	88.1% (37/42)	93.2% (41/44)	95.2% (40/42)																																			
NPV	93.1% (27/29)	84.6% (33/39)	94.6% (35/37)	92.3% (36/39)																																			
安全性評価	(記載なし)																																						
結論	SRSのSPECT/CTは、SPECT単独に比べ、神経内分腫瘍の特に腹部病変の局在診断に優れている。																																						

(21) Stokkel MP et al. Somatostatin receptor scintigraphy and chromogranin A assay in staging and follow-up of patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. Nucl Med Commun 2011;32(8):731-7.

実施国		オランダ																						
実施施設数		1（The Netherlands Cancer Institute, Antoni van Leeuwenhoek Hospital）																						
実施時期		－																						
目的		高分化型NET患者の病期診断及び経過観察における ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）及び血漿CgA測定の有用性を評価する。																						
デザイン		後向き																						
対象疾患		NET 88名 （原発部位：小腸37名、結腸直腸15名、膵臓6名、虫垂6名、肺3名、喉頭3名、不明18名）																						
患者背景	主な選択基準	● 組織学的に高分化型カルチノイドと診断されている。 ● SRSの3箇月以内にCgA測定を実施している。																						
	主な除外基準	● 重度の合併症（二次性腫瘍、炎症性腸疾患等）がある。 ● SRSの実施前1箇月以内に手術を受けている。																						
	性別	男性41名、女性47名																						
	年齢	平均60歳（21～80歳）																						
用法用量	投与量	200～220 MBq																						
	撮像時期	プランナー、SPECT：投与後24時間																						
	SPECTの有無	有																						
	SSA休薬	－																						
読影方法		バックグラウンドよりも高く、生理学的集積を否定できる集積を陽性、それ以外を陰性と判定した。																						
確定診断の定義		臨床情報、CT、MRI等の画像所見、及び経過観察																						
経過観察期間		－																						
感度・特異度の定義		患者単位の感度(%) = TP / (TP + FN) x 100 患者単位の特異度(%) = TN / (TN + FP) x 100 PPV(%) = TP / (TP + FP) x 100 NPV(%) = TN / (TN + FN) x 100 （血漿CgAは120 μg/L以上を陽性と判断した）																						
結果		【患者単位の感度・特異度】 <table><tr><th>評価項目</th><th>SRS</th><th>血漿CgA測定</th><th>SRS + 血漿CgA測定</th></tr><tr><td>感度</td><td>78% (57/73)</td><td>62% (45/73)</td><td>90% (66/73)</td></tr><tr><td>特異度*</td><td>93% (14/15)</td><td>100% (15/15)</td><td>93% (14/15)</td></tr><tr><td>PPV</td><td>98% (57/58)</td><td>100% (45/45)</td><td>99% (66/67)</td></tr><tr><td>NPV</td><td>47% (14/30)</td><td>35% (15/43)</td><td>67% (14/21)</td></tr></table>			評価項目	SRS	血漿CgA測定	SRS + 血漿CgA測定	感度	78% (57/73)	62% (45/73)	90% (66/73)	特異度*	93% (14/15)	100% (15/15)	93% (14/15)	PPV	98% (57/58)	100% (45/45)	99% (66/67)	NPV	47% (14/30)	35% (15/43)	67% (14/21)
評価項目	SRS	血漿CgA測定	SRS + 血漿CgA測定																					
感度	78% (57/73)	62% (45/73)	90% (66/73)																					
特異度*	93% (14/15)	100% (15/15)	93% (14/15)																					
PPV	98% (57/58)	100% (45/45)	99% (66/67)																					
NPV	47% (14/30)	35% (15/43)	67% (14/21)																					
		* 15名は腫瘍摘出後																						

結果（続き）	【患者単位の評価：SRS及び血漿CgA測定と比較】					
	カルチノイド 原発部位	患者数	診断結果			
			SRS(+) CgA(+)	SRS(-) CgA(-)	SRS(+) CgA(-)	SRS(-) CgA(+)
	小腸	37	13 (15%)	6 (7%)	14 (16%)	4 (5%)
	結腸直腸	15	6 (7%)	3 (3%)	4 (5%)	2 (2%)
	膵臓	6	3 (3%)	2 (2%)	1 (1%)	0 (0%)
	虫垂	6	0 (0%)	6 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
	肺	3	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
	喉頭	3	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
	不明	18	12 (14%)	2 (2%)	2 (2%)	2 (2%)
合計		88	36 (41%)	21 (24%)	22 (25%)	9 (10%)
安全性評価	(記載なし)					
結論	SRSは、カルチノイドの病期診断及び再評価において、血漿CgA測定に比べて感度は高かったものの、特異度は低かった。初回の病期診断には、SRS及びCgA測定の両方が必要である。					

(22) Volante M 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.

実施国	イタリア
実施施設数	3 (University of Turin; University of Naples; University of Varese)
実施時期	1998～2006年
目的	NETのソマトスタチン受容体 (SSTR) サブタイプの発現プロファイルを免疫組織化学的診断で評価し、 ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ (SRS) の結果と比較する。
デザイン	後向き
対象疾患	NET 107名 (高分化型NET (良性カルチノイド) 又は高分化型NEC (悪性/異型カルチノイド) 70名、低分化型NEC 18名、甲状腺髄様癌9名、その他NET 10名)
患者背景	主な選択基準
	性別
	年齢
用法用量	投与量
	撮像時期
	SPECTの有無
	SSA休薬
読影方法	SRSの集積は以下の4段階で評価し、2～4に分類された場合を陽性と判定した。 1. 集積が正常肝臓より低い、2. 集積が正常肝臓と同等である、3. 集積が正常肝臓より高い、4. 集積が正常脾臓又は腎臓より高い
確定診断の定義	ソマトスタチン受容体 (SSTR 2A、3、5) の免疫組織化学的診断 SSTR 2A: 細胞質性の染色の有無に係らず、細胞膜性の免疫反応が認められる場合を陽性と判定した。 SSTR 3、5: 細胞質の染色性のみを観察し、10%以上の陽性腫瘍細胞数が認められる場合を陽性と判定した。 [本論文では、SRSをレファレンスに、免疫組織化学的診断の感度、特異度を評価している。]
経過観察期間	—
正診率の定義	$\text{正診率(\%)} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FN} + \text{FP}) \times 100$ TP: SRS、免疫組織化学的診断が共に陽性 TN: SRS、免疫組織化学的診断が共に陰性

結果	【免疫組織化学的診断（SSTR 2A）とSRSの比較】								
	病 理 組 織 学 的 診 断	腫瘍部位	患者数	一 致			不 一 致		
				患者数 (%)	IHC(+) SRS(+)	IHC(-) SRS(-)	患者数 (%)	IHC(+) SRS(-)	IHC(-) SRS(+)
	高分化型	肺	17	13 (76)	11	2	4 (24)	1	3
	NET/NEC	膵臓	28	24 (86)	23	1	4 (14)	2	2
		消化管	18	16 (89)	15	1	2 (11)	2	-
		原発不明	7	2 (29)	1	1	5 (71)	-	5
	低分化型	肺	13	12 (92)	5	7	1 (8)	1	-
	NEC	消化管	1	1	-	1	-	-	-
		原発不明	4	4 (100)	2	2	-	-	-
	その他	甲状腺髄様癌	9	6 (67)	1	5	3 (33)	-	3
	NET	メルケル細胞腫	3	2	2	-	1	-	1
		褐色細胞腫	2	1	1	-	1	-	1
		胸腺カルチノイド ^a	1	-	-	-	1	-	1
		腺がん	3	1	-	1	2	-	2
		下垂体腫瘍	1	-	-	-	1	-	1
	IHC：免疫組織化学的診断				IHC(+) = SSTR 2A(+), IHC(-) = SSTR 2A(-)				
	【患者単位の診断能】								
	SSTRサブタイプ								
		2A	2A and/or 3	2A and/or 5	2A, 3 or 5				
正診率	77%	80%	77%	77%					
【病理組織学的診断で確定診断された患者におけるSRSの患者単位の感度】									
病理組織学的診断	腫瘍部位	患者数	感度 [*]						
高分化型NET/NEC	肺	17	82% (14/17)						
	膵臓	28	89% (25/28)						
	消化管	18	83% (15/18)						
	原発不明	7	86% (6/7)						
	合計	70	86% (60/70)						
低分化型NEC	肺	13	38% (5/13)						
	消化管	1	0% (0/1)						
	原発不明	4	50% (2/4)						
	合計	18	39% (7/18)						
その他NET	甲状腺髄様癌	9	44% (4/9)						
	メルケル細胞腫	3	100% (3/3)						
	褐色細胞腫	2	100% (2/2)						
	胸腺カルチノイド	1	100% (1/1)						
	腺がん	3	67% (2/3)						
	下垂体腫瘍	1	100% (1/1)						
	合計	19	68% (13/19)						
合計		107	75% (80/107)						
[*] 感度(%) = SRS陽性患者割合									
安全性評価	(記載なし)								
結論	免疫組織化学的診断は、信頼性が高く、有用なNETのSSTRの評価方法である。今回提案されたスコア化システムは、臨床的相関があり、NET患者の臨床管理において、SRSの補助診断法として有用である。								

(23) Asnacios A et al. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. J Clin Oncol 2008;26(6):963-70.

実施国	フランス	
実施施設数	1（Claudius Regaud Institute）	
実施時期	1994～2002年	
目的	高分化型NETにおいて、 ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィ（SRS）、免疫組織化学的診断によるソマトスタチン受容体発現及び予後の関連性を評価する。	
デザイン	後向き	
対象疾患	高分化型NET 98名 （SRS陰性群48名、SRS陽性群50名）	
患者背景	主な選択基準	● 高分化型NETと確定診断されている。 ● SRS陰性群：SRSが陰性の連続症例。 ● SRS陽性群：SRS陰性群と同時期に当院で診察を受けている；SRS陰性群と性別、年齢、原発巣の部位、腫瘍の分化度が一致している；SRSが陽性である。
	性別	SRS陰性群：男性27名、女性21名 SRS陽性群：男性22名、女性28名
	年齢	SRS陰性群：平均57 ± 13歳 SRS陽性群：平均56 ± 15歳
用法用量	投与量	185 MBq
	撮像時期	プラナー：投与後4時間、24時間 SPECT：投与後24時間
	SPECTの有無	有
	SSA休薬	－
読影方法	SRSの読影は、経験豊富な核医学医2名が、臨床背景及び免疫染色診断の結果の盲検下、SRS前に実施した従来の画像診断結果の非盲検下で行った。集積が正常肝臓と同等あるいは高い場合をSRS陽性、従来の画像診断で検出された転移巣又は原発巣がSRSで検出されなかった場合をSRS陰性と判定した。	
確定診断の定義	ソマトスタチン受容体（SSTR 1～5）の免疫組織化学的診断 細胞膜及び細胞質の染色強度に基づき、陰性、陽性を判定した。	
経過観察期間	－	
正診率の定義	<u>正診率(%)</u> = (TP + TN) / (TP + TN + FN +FP) x 100 TP：SRS、免疫組織化学的診断が共に陽性 TN：SRS、免疫組織化学的診断が共に陰性	

結果	【免疫組織化学的診断とSRSの比較】						
	SSTRサブタイプ	免疫染色	陽性腫瘍細胞数中央値	SRS結果		P値	κ 係数
				陰性患者数	陽性患者数		
	SSTR 2	陽性	70%	12 ^{*1}	36	< 0.001	0.6
		陰性	—	28	5 ^{*2}		
	SSTR 5	陽性	85%	20	27	0.148	0.2
		陰性		20	14		
	SSTR 1	陽性	5%	1	1	0.494	0.15
		陰性	—	38	40		
	SSTR 3	陽性	75%	9	12	0.446	0.1
		陰性	—	31	28		
	SSTR 4	陽性	45%	13	10	0.066	0.45
		陰性	—	12	25		
	^{*1} SSTR 2陽性、SRS陰性患者12名におけるSSTR 2陽性細胞数割合は平均38% (中央値40%)						
	^{*2} SSTR 2陰性、SRS陽性患者5名のうち、3名はSSTR 5陽性、2名はSSTR4陽性						
	【患者単位の診断能】						
	SSTRサブタイプ						
	SSTR 2	SSTR 5	SSTR 1	SSTR 3	SSTR 4		
正診率	79% (64/81)	58% (47/81)	49% (39/80)	54% (43/80)	37% (22/60)		
【生存期間評価】							
● SRS陽性群：生存期間中央値未達（60箇月時点）、5年生存率55%							
● SRS陰性群：生存期間中央値22箇月、5年生存率30%							
安全性評価	(記載なし)						
結論	高分化型NETでは、SRS陽性は予後の評価に有用である。また、SSTR 2の発現はSRS及び予後と相関した。						

(24) Sclafani F et al. Detection of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 by somatostatin receptor scintigraphy and immunohistochemistry: clinical implications in the diagnostic and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Tumori 2011;97(5):620-8.

実施国	イタリア	
実施施設数	1 (Humanitas Cancer Center)	
実施時期	1997～2007年	
目的	胃腸膵NETのソマトスタチン受容体発現の評価における免疫組織化学的診断の感度及び特異度をソマトスタチン受容体シンチグラフィ (^{111}In -ペンテトレオチド又は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotide) との比較で評価する。	
デザイン	後向き	
対象疾患	胃腸膵NET 44名 (^{111}In -ペンテトレオチドシンチグラフィ30名、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-octreotideシンチグラフィ14名)	
患者背景	主な選択基準	● 病理組織学的に胃腸膵NETと診断されている。 ● 免疫組織学的診断に適した腫瘍検体が得られている。 ● 病期診断時のSRSの結果がある。
	性別	男性25名、女性19名
	年齢	中央値59.5歳 (17～78歳)
用法用量	投与量	185 MBq
	撮像時期	プラナー、SPECT：投与後4時間、24時間
	SPECTの有無	有
	SSA休薬	－
読影方法	SRSの読影は、経験豊富な核医学医1名が、臨床背景及び免疫染色診断の結果の盲検下、SRS前に実施した従来の画像診断結果の非盲検下で行った。集積が正常肝臓と同等あるいは高い場合をSRS陽性、従来の画像診断で検出された転移巣又は原発巣がSRSで検出されなかった場合をSRS陰性と判定した。	
確定診断の定義	ソマトスタチン受容体 (SSTR 2、5) の免疫組織化学的診断 染色部位 (細胞膜又は細胞質) 及び染色強度に係らず、免疫反応細胞を全体の5%以上で認める場合を陽性と判定した。 [本論文では、SRSをゴールドスタンダードとし、免疫組織化学的診断の感度、特異度を評価している。]	
経過観察期間	－	
正診率の定義	$\text{正診率(\%)} = (\text{TP} + \text{TN}) / (\text{TP} + \text{TN} + \text{FN} + \text{FP}) \times 100$ TP：SRS、免疫組織化学的診断が共に陽性 TN：SRS、免疫組織化学的診断が共に陰性	

結果	【免疫組織化学的診断と ¹¹¹ In-ペンテトレオチドシンチグラフィの比較】								
	SRS	患者数	SSTR 2		SSTR 5		SSTR 2 and/or 5		
			陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	
	陽性	18	16	2	9	8	17	1	
	陰性	12	6	6	4	7	24	6	
	【患者単位の診断能】								
	SSTRサブタイプ								
	SSTR 2		SSTR 5		SSTR 2又は5				
	正診率	73% (22/30)		57% (16/28)		73% (22/30)			
	安全性評価	(記載なし)							
結論	SRS陰性腫瘍の50%が免疫組織化学的診断ではSSTR 2の発現が確認されたとしても、SRSは胃腸脾NETの診断及び治療管理の第一選択の方法である。SRS陰性腫瘍におけるSSTRの免疫組織化学的診断陽性の臨床的意義を理解するためには、病理及び臨床データが更に必要である。								