ソマチュリン皮下注 120 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.5　臨床に関する概括評価

帝人ファーマ株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　神経内分泌腫瘍 7
2.5.1.2　診断と治療方針 8
2.5.1.3　神経内分泌腫瘍に対する薬物治療の課題 10
2.5.1.4　申請医薬品の薬理学的分類 11
2.5.1.5　臨床開発計画 12
2.5.1.6　規制当局による助言 16
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.2.1　血清中ランレオチド濃度測定法 19
2.5.2.2　血清中抗ランレオチド抗体測定法 19
2.5.3　臨床薬理学に関する概括評価 20
2.5.3.1　神経内分泌腫瘍被験者における ATG 剤の薬物動態 20
2.5.3.2　ランレオチドの曝露量と薬力学的作用の関係（海外 726 試験） 25
2.5.3.3　免疫原性プロファイル 26
2.5.3.4　日本人と外国人の薬物動態の比較 27
2.5.3.5　先端巨大症患者の薬物動態との比較 27
2.5.3.6　薬物相互作用 28
2.5.4　有効性の概括評価 29
2.5.4.1　国内第 II 相試験（国内 001 試験） 30
2.5.4.2　国内継続投与試験（国内 002 試験） 36
2.5.4.3　ピボタル試験（海外 726 試験） 38
2.5.4.4　評価資料とした海外第 II 相試験（海外 166 試験） 54
2.5.4.5　国内 001 試験、海外 726 試験及び海外 166 試験の比較 56
2.5.4.6　海外のその他の試験（参考資料） 58
2.5.4.7　有効性評価のまとめ 60
2.5.5　安全性の概括評価 63
2.5.5.1　安全性解析対象集団及び曝露患者数 63
2.5.5.2　有害事象の概要 71
2.5.5.3　臨床検査パラメータ 89
2.5.5.4　心電図、バイタルサイン及び身体測定 90
2.5.5.5　特別な患者集団における安全性 90
2.5.5.6　長期投与 94
2.5.5.7　製造販売後安全性情報 96
2.5.5.8　その他安全性上の論点 97
2.5.5.9　安全性の結論 98

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 100
2.5.6.1　治療の背景 100
2.5.6.2　ベネフィット 101
2.5.6.3　リスク 104
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 105
2.5.7　参考文献 107

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
AESI	Adverse event of special interest	注目すべき有害事象
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ARISg	Adverse Reaction Information System global	副作用情報・安全性グローバルデータベース
ATG 剤	Lanreotide Autogel-formulation	ランレオチドオートゲル剤
AUC	Area under the serum concentration versus time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数 次式により算出。 $\mathrm{BMI} = \frac{\text{体重 (lbs)}}{[\text{身長 (inches)}]^2} \times 704.5$　kg/m^2　又は $\mathrm{BMI} = \frac{\text{体重 (kg)}}{[\text{身長 (m)}]^2}$　kg/m^2
C_{avg}	Average serum concentration	平均血清中濃度
CgA	Chromogranin A	クロモグラニン A
CI	Confidence interval	信頼区間
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total serum clearance	みかけの全身血清クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C_{min}	Minimum serum concentration	最低血清中濃度（トラフ濃度）
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
DCR	Disease control rate	病勢制御率
DB	Double blind	二重盲検
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
eGFR	Estimate Glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過速度

略号一覧表（続き）

略号	略さない表現	定義又は説明
HbA1c	Haemoglobin A1c (glycated haemoglobin)	ヘモグロビン A1c（糖化ヘモグロビン）
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid	5-ヒドロキシインドール酢酸
HLT	high level term	高位用語
HPF	High power fields	高倍率視野
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IR 剤	Lanreotide Immediate release formulation	ランレオチド速放性製剤
ISS	Integrated Summary of Safety Information	統合概括安全性情報
ITT	Intent-to-treat	包括解析対象集団
K_A	First order constant of absorption	1 次吸収速度定数
Ki67	A tumour proliferation index	腫瘍細胞増殖指数
LVA	Last value assessed	最終測定値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imagery	磁気共鳴画像法
NET	Neuroendocrine tumour	神経内分泌腫瘍
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患の増悪
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態学
PMS	Postmarketing surveillance	市販後調査
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合解析対象集団
PR 剤	Lanreotide Prolonged Release-formulation	ランレオチド徐放性製剤
PSUR	Periodic Safety Update Report	安全性定期報告
PT	Preferred term	基本語

略号一覧表（続き）

略号	略さない表現	定義又は説明
QLQ-C30	Quality of life questionnaire for subjects with cancer	癌患者の生活の質に関する質問票
QOL	Quality of life	生活の質
RAP	Reporting and Analysis Plan	報告及び解析計画
RC_{min}	Accumulation index of Cmin	トラフ濃度の累積係数
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定法
RIPA	Radioimmunoprecipitation assay	放射免疫沈降法
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results database	監視疫学遠隔成績データベース
SMQ	Standard MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SST	Somatostatin	ソマトスタチン
SSTa	Somatostatin analogue	ソマトスタチンアナログ
sstr	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
$t_{1/2KA}$	Absorption half life	吸収半減期
TTP	Time to progression	無増悪期間
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　神経内分泌腫瘍

神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine Tumor、以下、NET）は、全身に分布する神経内分泌細胞から発生し、緩徐に増殖する不均質な一群の新生物である。NET の特徴として、機能性アミン及びペプチドの分泌能が挙げられる。これらの物質が臨床症候群を惹起するか否か（例えば、セロトニンを産生及び分泌する細胞由来の消化管 NET はカルチノイド症候群の原因となる）によって、NET は「機能性」又は「非機能性」と説明されてきた。これらの腫瘍は異なる用語で説明されているが、腫瘍タイプは病理組織学的に識別不能であり、細胞、生物学的及び形態学的レベルでは、いずれも神経内分泌特性を決定づける典型的な分泌顆粒を示す [1)]。更に、いわゆる「非機能性」腫瘍の 70%以上がペプチド類（膵ポリペプチド、ガストリン、ニューロン特異的エノラーゼなど）を分泌することから、「機能性」腫瘍との相違は、分泌物が特定可能な臨床症候群を惹起しないことのみである [2)]。したがって、臨床症候群の有無により、これらの腫瘍を症候性 NET（臨床症候群を伴う）及び無症候性 NET（臨床症候群を伴わない）と説明することもでき、本 CTD では、その分泌物が臨床症候群を惹起する腫瘍は「症候性」腫瘍、分泌物が臨床症候群を惹起しない腫瘍は「無症候性」腫瘍と称する。

NET の自然経過は、ほとんどが緩徐かつ痛みを伴わずに増殖し、原発部位、分化度、増殖指数、遠隔転移の有無、及び腫瘍サイズ等の予後因子の影響を受ける。米国の疫学調査結果データベース（Surveillance, Epidemiology and End Results database：SEER）では、限局性の NET 患者の 5 年生存率は 82%、生存期間（中央値）は 223 ヵ月であった一方、遠隔転移のある進行性の NET 患者の 5 年生存率は 35%、生存期間（中央値）は 33 ヵ月と予後は悪かった。また、分化度にも大きく左右され、高分化型腫瘍（グレード 1）及び中分化型腫瘍（グレード 2）の患者の生存期間（中央値）は、それぞれ 124 ヵ月及び 64 ヵ月であった [3)]。

通常、腫瘍が機能性又は非機能性であるかにかかわらず、治療法は類似している。転移がない場合は腫瘍の外科的切除が唯一の根治療法である [1)]。しかし、患者のおよそ半数で診断時に腫瘍の転移が認められ、高分化型腫瘍（グレード 1）の患者の 21%、中分化型腫瘍（グレード 2）の患者の 30%に遠隔転移が認められる [3)]。転移病巣が存在する場合、原発腫瘍の外科的切除及び転移病巣の減量も施行可能であるが、多くの場合これらの手技は緩和的療法に過ぎず、多くの患者はその他の薬物療法等を必要とする。

胎生発生学に基づく分類では、NET は foregut（前腸）、midgut（中腸）、hindgut（後腸）に分類される。先の米国国立癌研究所の解析では、2004 年の年齢調整新規発症率は 5.25 人／10 万人で全悪性腫瘍患者の 1%を占めていた。米国では過去 30 年間にわたり、発症率は約 5 倍に増加している。また、消化管の NET の新規発症率は 2.53 人／10 万人で、部位別頻度では、前腸は 41%、中腸は 26%、後腸は 19%、原発部位不明あるいはその他が 13%であった。膵 NET の新規発症率は 0.32 人/10 万人であった。NET 患者全体における診断時の年齢（中央値）は 63 歳であった [3)]。

国内では 2005 年と 2010 年に膵・消化管 NET の全国実態調査が実施された。2010 年調査では、消化管 NET の受療患者数は 8,088 人で、部位別の内訳は前腸が 2,107 人（26%）、中腸が 290 人（4%）、

後腸が 5,690 人（70%）であった。2005 年調査時と比較すると約 1.8 倍増加していた。新規発症率は 3.51 人／10 万人だった。消化管 NET 患者のうち、カルチノイド症候を伴う患者の割合は 3.2%だった。米国の疫学情報と比較すると、中腸の割合は米国より低く、後腸の割合は米国より高かった。膵 NET の受療患者数は 3,379 人で、2005 年調査時と比較すると約 1.2 倍増加していた。3,379 人のうち機能性患者は 1,105 人、非機能性患者は 2,274 人で非機能性患者の方が多かった。新規発症率は 1.27 人／10 万人だった [4)]。また、国内では、肺・気管支・胸腺 NET の疫学調査は実施されておらず、受療者数、新規発症率等の詳細は不明である。

2.5.1.2　診断と治療方針

2.5.1.2.1　診断

NET が疑われる場合には、神経内分泌細胞マーカーを用いた免疫組織化学的な病理診断を実施する。これに加えて、欧米では診断用放射性医薬品が NET の標準的な画像診断薬として広く利用されている。本邦ではオクトレオスキャン®静注用セット（以下、オクトレオスキャン）が 2015 年 9 月に承認され、2016 年 1 月に発売が開始された。近年、オクトレオスキャンと異なるペプチドや放射性標識薬剤を用いた画像診断検査である ^{68}Ga-DOTATOC 及び ^{68}Ga-DOTATATE は、オクトレオスキャンと比較してソマトスタチン受容体（Somatostatin receptor、以下、sstr）2 及び sstr5 とより強い親和性を有することが報告されている [5)、6)]。画像診断技術の進歩及びエビデンスの集積に伴い、海外のガイドラインにおいてもオクトレオスキャンの位置付けが変化している。欧州神経内分泌腫瘍学会議（European Neuroendocrine Tumors Society、以下、ENETS）の 2004 年のガイドラインでは NET 患者の診断方法の一つとして、オクトレオスキャンが推奨されていたが [7)]、2016 年の ENETS ガイドラインでは ^{68}Ga-DOTATOC による PET/CT の推奨度が高まっている [8),9)、10)]。また、腫瘍サイズが小さく、画像検査で偽陰性だと思われる sstr 陰性患者に対しては、ソマトスタチンアナログ（以下、SSTa）による治療も選択肢になり得ると記載されている。

NET の WHO 分類は 2010 年に改訂され、悪性度に加えて ENETS が提唱した腫瘍細胞の増殖能（Ki67 指数及び核分裂指数）により大きく 3 つのグレードに分類された。高分化型腫瘍は NET G1（グレード 1）と NET G2（グレード 2）に、低分化型腫瘍は NEC（Neuroendocrine carcinoma）とされている。また、American Joint Committee on Cancer（以下、AJCC）と Unio Internationalis Contra Cancrum（以下、UICC）では原発部位ごとに臓器別の TNM 分類（悪性腫瘍の進行度分類）を行うことが推奨されている。この TNM 分類は ENETS からも提唱されているが、AJCC/UICC の分類と差異があり、診断に際してどの TNM 分類を用いたか明記することが求められている。主に米国では AJCC/UICC の分類が、欧州では ENETS の分類が定着しているが、現在更に多くの症例データをもとにして TNM 分類の改良が進行中である [11)]。

2.5.1.2.2　治療方針

2.5.1.2.2.1　膵・消化管神経内分泌腫瘍の治療方針

NET に対して治癒を期待できる治療法は外科的切除のみである。切除不能例では、腫瘍増殖を抑制し生命予後を改善させることと、臨床症状の改善の両方を目的とした治療が必要とされている[12)]。

国内の「膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第 1 版改訂版（2015 年 4 月）」では、膵 NET（G1/G2）に対する抗腫瘍薬として、分子標的薬であるエベロリムス又はスニチニブが推奨されている。また、ストレプトゾシンを用いた化学療法も選択肢の一つとされている。消化管 NET（G1/G2）に対してはオクトレオチドが推奨されている。消化管 NET に対する全身化学療法は奏効率が低く、有意な無増悪生存期間（Progression Free Survival、以下、PFS）や全生存期間（Overall Survival、以下、OS）に対する効果を示した比較試験はないが、腫瘍縮小が得られる症例報告もあることから、他の治療選択肢がない場合はストレプトゾシンを用いた化学療法も選択肢の一つとされている[12)]。

欧州の 2016 年の ENETS ガイドラインでは切除不能な無症候性膵 NET の薬物治療の第一選択薬はランレオチドが、無症候性及びカルチノイド症候群を伴う症候性中腸 NET に対する薬物治療の第一選択薬はオクトレオチド又はランレオチドが推奨されている[13)]。米国総合癌センターネットワーク（The National Comprehensive Cancer Network、以下、NCCN）の 2015 年の NET ガイドラインにおいて、膵 NET に対する薬物治療として、オクトレオチド又はランレオチドが推奨され、増悪時はエベロリムス、スニチニブ等に切り替え又は併用が推奨されている。消化管 NET に対してはオクトレオチド又はランレオチドが推奨され、増悪時は肝動脈塞栓療法等の追加が推奨されている[14)]。

2.5.1.2.2.2　肺・気管支・胸腺カルチノイドの治療方針

国内には肺・気管支・胸腺カルチノイドに関する治療ガイドライン等は存在しないが、海外の主要なガイドライン等では以下のように記載されている。

ENETS のガイドラインでは、カルチノイド症候群を呈する肺カルチノイド（定型カルチノイド及び異型カルチノイド）に対する症状緩和を目的とした薬物治療の第一選択薬は SSTa とされている。また、ソマトスタチン受容体シンチグラフィー陽性の肺カルチノイドに対する抗腫瘍薬の第一選択薬も、安全性が高いことを考慮し SSTa とされている[15)]。また、NCCN の NET ガイドラインにおいて、肺 NET 及び胸腺 NET（カルチノイド症候を伴う NET）は消化管 NET と共に薬物治療の第一選択薬はオクトレオチド又はランレオチドとされている[14)]。

2.5.1.3　神経内分泌腫瘍に対する薬物治療の課題

2016 年 7 月現在、本邦において NET の効能・効果で製造販売承認を取得している薬剤を表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1　本邦でNETに対して使用可能な薬剤

一般名	オクトレオチド酢酸塩	オクトレオチド酢酸塩	エベロリムス	スニチニブ	ストレプトゾシン
商品名	サンドスタチン®皮下注用	サンドスタチン®LAR®筋注用	アフィニトール®錠	スーテント®カプセル	ザノサー®点滴静注用
薬剤分類	SSTa 製剤	SSTa 製剤	抗悪性腫瘍剤（mTOR 阻害剤）	抗悪性腫瘍剤（キナーゼ阻害剤）	抗悪性腫瘍剤（アルキル化剤）
効能・効果	下記疾患に伴う諸症状の改善 消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）	下記疾患に伴う諸症状の改善 消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）、 消化管神経内分泌腫瘍	膵神経内分泌腫瘍	膵神経内分泌腫瘍	膵・消化管神経内分泌腫瘍

本邦では近年、NET に対する治療薬として複数の異なる作用機序の薬剤が承認されているが、現在の薬物治療には以下のような課題がある。

膵 NET では、分子標的薬であるエベロリムス及びスニチニブ、並びにアルキル化剤であるストレプトゾシンが使用可能である。しかし、エベロリムスで間質性肺疾患や感染症等、スニチニブで骨髄抑制や感染症等、ストレプトゾシンで腎障害や骨髄抑制等が添付文書で重大な副作用として注意喚起されている。

消化管 NET では本剤と同じ SSTa であるオクトレオチド及びアルキル化剤であるストレプトゾシンが使用可能である。しかし、ストレプトゾシンは前述のとおり重大な副作用が懸念されている。また、オクトレオチドのプラセボ対照第 III 相試験（PROMID 試験）の対象被験者のほとんどは WHO 基準のグレード 1 の中腸 NET 患者に限定されており、加えて、肝臓の容積に占める腫瘍の割合に関する部分集団解析の結果で有効性が確認されたのは、腫瘍の割合が 10%以下の集団のみであった[16)]。また、日本人 NET 患者を対象とした治験は実施されていない。更に、オクトレオチドは用時調製の製剤であるため投与時に煩雑な調製作業が必要であることや、注射製剤であるために針刺し事故の危険が伴うことなどが課題となっている。

肺・気管支カルチノイドに対しては現在使用可能な薬剤がなく、薬物治療の選択肢がない。

このような状況を踏まえ、NET の治療戦略上、原発部位や分化度を限定しない幅広い NET に使用可能で、また安全に使用できる薬剤が本邦の医療現場から期待されている。

2.5.1.4　　申請医薬品の薬理学的分類

ソマトスタチン（以下、SST）は、脳の視床下部、膵臓のランゲルハンス島、消化管の内分泌細胞などから分泌される 14 個のアミノ酸から成るホルモンである。視床下部から分泌されるソマトスタチンは下垂体前葉からの成長ホルモン（Growth Hormone、以下、GH）の分泌を抑制し、膵臓から分泌されるソマトスタチンはグルカゴンやインスリン分泌を抑制する。消化管においては、ソマトスタチンはガストリン、セクレチン、VIP（血管作動性腸管ペプチド）、モチリン及びコレシストキニン等の分泌を抑制し、胃液分泌、膵液分泌、消化管運動、胆嚢収縮に関与する。こうした作用には特定の受容体が介在しており、脳、肺、胃、空腸、腎臓、肝臓、膵臓、心臓、副腎、胎盤、下垂体、小腸、骨格筋などでも受容体の存在が確認されている[17)]。ソマトスタチンが結合する受容体には 5 種類のサブタイプ（sstr1、sstr2、sstr3、sstr4 及び sstr5）が知られており、ソマトスタチンは、そのうち主に sstr2 及び sstr5 との結合を介して、GH の分泌を抑制することが知られている[18)]。

近年、SSTa は、上記ホルモン分泌抑制による症状改善効果以外に、NET における細胞増殖そのものを抑制して抗腫瘍効果を示すことが報告されている[19)]。臨床研究では、中腸原発の転移を伴う NET に対するオクトレオチド LAR 製剤の有効性が証明され（PROMID 研究）[16)]、基礎研究では、diethylnitrosamine（DEN）誘発肝化学発癌ラットに対するランレオチドの抗腫瘍効果などが報告されている[20)]。

SSTa の抗腫瘍効果には、直接及び間接作用の両方存在することが知られている[21)]。直接作用としては、SSTa が腫瘍細胞の sstr に結合することにより、細胞増殖が抑制される、若しくはアポトーシスが誘導されることが報告されている[22)]。また、間接作用としては、SSTa による GH、IGF-I などの循環成長因子の分泌抑制を介して細胞増殖が抑制されることが報告されている[23)]。NET の細胞には複数の sstr サブタイプが発現していることが多く、特に sstr2 の発現頻度が高い[24)]。

以上より、ランレオチドは、直接的には腫瘍の増殖能を低下させ、間接的には GH などの循環成長因子の分泌を抑制することによって、NET の増殖抑制効果を発揮すると期待される。

2.5.1.5　臨床開発計画

イプセン社は、本剤で「NET（特にカルチノイド）の諸症状改善；The treatment of symptoms associated with neuroendocrine (particularly carcinoid) tumours.」の効能・効果を 2001 年に欧州で取得し、2016 年 6 月現在、世界 64 ヵ国で承認されている。その後、イプセン社は 2006 年からスペインで進行性 NET 患者を対象とした非盲検の第 II 相試験（A-92-52030-166 試験、以下、海外 166 試験）を実施した。本治験では無症候性／症候性の様々な原発部位の 30 名の進行性高分化型 NET 患者に対して、本剤［28 日に 1 回投与の徐放性製剤（Autogel 剤、以下、ATG 剤）］120 mg を 4 週ごとに 92 週間投与し、腫瘍増殖抑制効果を評価した。また、同時期の 2006 年から 204 名の高分化型又は中分化型の無症候性膵・消化管 NET 患者を対象として、第 III 相無作為化プラセボ対照試験（2-55-52030-726 試験、以下、海外 726 試験）を実施した。本治験は、NET が他の悪性腫瘍と比較して比較的進行が緩やかであるという特性を考慮して、主要評価項目は PFS、治験薬投与期間は 96 週間と設定し、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに投与した。また、長期投与時の安全性評価を主要な目的として、継続投与試験（2-55-52030-729 試験、以下、海外 729 試験）を計画し、海外 726 試験で実薬群に割り付けられた被験者の継続投与に加え、プラセボ群に割り付けられ疾患の増悪（Progressive disease 、以下、PD）を示した被験者が本剤を投与されるようにした。既承認の効能・効果「先端巨大症」の承認用量は ATG 剤 60 mg から 120 mg の範囲であるが、高用量のランレオチドの投与により抗腫瘍効果が期待されたという報告があったことから [25)]、海外 726 試験では過去の臨床試験で安全性が確認されている最高用量である 120 mg を用量として設定した。また、NET は癌の一種で致死性が高い疾患であり、腫瘍増殖抑制効果を最大限に発揮する必要があることから、試験中は用量調節（減量）をしないデザインとした。

海外 726 試験の結果、ATG 剤 120 mg 群 がプラセボ群に対して統計学的に有意に PFS を延長することが検証された。本結果により 2014 年 12 月に米国で、2015 年 2 月以降に欧州各国で膵・消化管 NET の効能・効果を取得し、2016 年 6 月現在、世界 46 ヵ国で承認されている（表 2.5-2）。

表 2.5-2　米国及び欧州で取得したNETの増殖抑制効果に関する効能・効果

米国	欧州*
SOMATULINE DEPOT Injection 120 mg is indicated for the treatment of patients with unresectable, well-or moderately differentiated, locally advanced or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) to improve progression-free survival	Somatuline Autogel 120 mg is indicated for the treatment of grade 1 and a subset of grade 2 (Ki67 index up to 10%) gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) of midgut, pancreatic or unknown origin where hindgut sites of origin have been excluded, in adult patients with unresectable locally advanced or metastatic disease

* 2015 年 2 月以降にイギリス、フランス、ドイツ、スペイン、他 EU 加盟 25 ヵ国で当該効能・効果を取得している（2016 年 6 月現在）。

国内で NET への適応拡大を検討するに当たり、NET が希少疾患であり患者数が限られ、国内では大規模な第 III 相試験の実施は困難であることから、国内では小規模な第 II 相試験（ITM-014N-001 試験、以下、国内 001 試験）を実施し、当時イプセン社が実施中だった第 III 相試験（海外 726 試験）を国内のピボタルな申請資料として活用することとした。国内 001 試験は、

海外 726 試験と同一の患者集団として 22 名組み入れることに加えて、海外の効能・効果よりも広い「神経内分泌腫瘍」の承認取得を目標とし、海外 726 試験では対象外となる患者（原発部位が膵・消化管以外の NET 患者、腫瘍増殖指数（以下、Ki67 指数）が 10%以上の NET 患者、及び症候性 NET 患者）もエントリー可能なデザインとした。国内 001 試験の用量は海外試験と同様の 120 mg とし、主要評価項目は、本治験が非盲検、単一群の試験であることも考慮し、本剤の特性を踏まえ腫瘍の安定化が評価できる指標としてクリニカルベネフィット率（Clinical Benefit Rate、以下、CBR）とした。更に、海外 726 試験の結果と比較検討できるよう、PFS、OS、QOL 等を副次評価項目として設定した。なお、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品医療機器総合機構（以下、機構）の対面助言を受け、[redacted]について相談した［2.5.1.6 項］。

国内 001 試験の投与を完了した被験者を対象に、長期投与時の安全性及び有効性情報を収集することを目的として継続投与第 II 相試験（ITM-014N-002 試験、以下、国内 002 試験）を計画し、国内での NET の効能効果の追加承認取得又は開発中止まで継続する予定で現在も実施中である。

国内 001 試験及び国内 002 試験のカットオフ（2015 年 12 月[redacted] 日）データを用いた解析の結果、日本人 NET 患者に対する本剤の有効性が示されたことから［2.7.3 項　臨床的有効性］、海外試験を活用した表 2.5-3 の臨床データパッケージで申請することとした。臨床データパッケージは医薬品申請前相談の結果を踏まえ［2.5.1.6.2 項］、評価資料 4 試験及び参考資料 9 試験で構成した。海外第 III 相試験（海外 726 試験）をピボタルな試験と位置付け、これに加えて本邦で実施した国内 001 試験及び国内 002 試験、並びに原発部位及び症候性／無症候性を問わない NET 患者を対象に実施した海外第 II 相試験（海外 166 試験）を本申請における評価資料とした。また、その他に海外 726 試験の延長試験である海外第 III 相試験（海外 729 試験）を参考資料とした。更に、本剤の NET に伴う症状改善効果を評価した試験として、NET 患者を対象とした海外第 III 相試験（A-93-52030-130 試験、以下、海外 130 試験）、症候性 NET 患者を対象とした海外第 II/III 相試験（E-47-52030-718 試験、以下、海外 718 試験）、及び症候性 NET 患者を対象とした海外第 III/IV 相試験（2-55-52030-730 試験、以下、海外 730 試験）を参考資料として本剤の有効性を評価した。これら試験に海外第 IV 相試験（A-99-52030-216 試験、以下、海外 216 試験）を加えて安全性を評価した。また、本剤と剤型が異なる、7～14 日ごとに 1 回投与の徐放性製剤（Prolonged Release 剤、以下、PR 剤）を用いた海外第 III 相試験 3 試験（E-54-52030-071 試験、E-99-52030-401 試験、及び E-54-52030-021 試験）、及び海外第 II 相試験 1 試験（E-54-52030-025 試験）を参考資料として臨床データパッケージに含めた。

表 2.5-3　臨床データパッケージ

試験番号 a)	実施地域	相	使用薬剤 b)	対象	症例数 c)	用法・用量	試験デザイン	主な評価項目
ITM-014N-001 試験（評価）	国内	II	ATG 剤	NET	32	120 mg 4 週ごと 1 回 反復 12 回 （48 週）	非対照、非盲検	有効性、安全性、PK
ITM-014N-002 試験（評価） カットオフ解析	国内	II	ATG 剤	NET	17	120 mg 4 週ごと 1 回 （承認取得まで継続投与）	非対照、非盲検	安全性、有効性
2-55-52030-726 試験（評価）	海外	III	ATG 剤 プラセボ	無症候性膵・消化管 NET、ガストリノーマ	204	120 mg 又はプラセボ 4 週ごと 1 回 反復 24 回 （96 週）	プラセボ対照、二重盲検、無作為化	有効性、安全性、PK
A-92-52030-166 試験（評価）	海外	II	ATG 剤	進行性 NET	30	120 mg 4 週ごと 1 回 反復 23 回 （92 週）	非対照、非盲検	有効性、安全性、PK
2-55-52030-729 試験（参考）	海外	III	ATG 剤	無症候性膵・消化管 NET、ガストリノーマ	89	120 mg 4 週ごと 1 回 726 試験からの継続長期投与 （通算最長約 8 年）	非対照、非盲検	安全性、有効性
A-93-52030-130 試験（参考）	海外	III	ATG 剤 PR 剤	高分化型 NET	60	ATG 剤： 120 mg 6 週ごと 1 回 反復 3 回 PR 剤： 60 mg 3 週ごと 1 回 反復 6 回	実薬対照、非盲検、無作為化	有効性、安全性、PK
2-55-52030-730 試験（参考）	海外	III/IV	ATG 剤 プラセボ	カルチノイド症候を伴う NET	103	120 mg 又はプラセボ 4 週ごと 1 回 反復 4 回（16 週） ＋4 週ごと 1 回 反復（最長 2 年まで）	プラセボ対照（16 週）＋非盲検（最長 2 年まで）	有効性、安全性、PK
E-47-52030-718 試験（参考）	海外	II/III	ATG 剤	カルチノイド症候を伴う NET	71	60、90、120 mg 4 週ごと 1 回 反復 6 回	非対照、非盲検、並行群間	有効性 安全性、PK
E-54-52030-071 試験（参考）	海外	III	PR 剤	カルチノイド症候を伴う NET	33	30 mg 10 日ごと 1 回 1 ヵ月 オクトレオチド 200 μg/回 1 日 2～3 回 1 ヵ月	非盲検、クロスオーバー	有効性 安全性
E-54-52030-021 試験（参考）	海外	III	PR 剤	カルチノイド症候を伴う NET	41	30 mg 14 日ごと 1 回 12 ヵ月	非対照、非盲検	有効性 安全性

a）評価資料を「評価」、参考資料を「参考」と記載
b）ATG 剤：Autogel 剤（本剤）、PR 剤：Prolonged Release 剤、7～14 日ごとに 1 回投与の徐放性製剤、IR 剤：Immediate release 剤、速放性製剤
c）治験薬を投与された症例数

表 2.5-3　臨床データパッケージ（続き）

試験番号 a)	実施地域	相	使用薬剤 b)	対象	症例数 c)	用法・用量	試験デザイン	主な評価項目
E-54-52030-025 試験（参考）	海外	II	PR 剤	カルチノイド症候を伴う NET	38	30 mg 14 日ごと 1 回 12 ヵ月	非対照、非盲検	有効性 安全性
E-99-52030-401 試験（参考）	海外	III	IR 剤 PR 剤	カルチノイド症候を伴う NET、VIP オーマ、ガストリノーマ	55	最初の 4 日間 IR 剤 1 日 3 回、 その後 PR 剤 30 mg 14 日ごと 1 回 6 ヵ月	非対照、非盲検	有効性 安全性
A-99-52030-216 試験（参考）	海外	IV	ATG 剤	NET	26	90 mg 又は 120 mg 4 週ごと 1 回、 自己／医療従事者による投与	非盲検、無作為化、クロスオーバー	有効性 安全性

a）評価資料を「評価」、参考資料を「参考」と記載
b）ATG 剤：Autogel 剤（本剤）、PR 剤：Prolonged Release 剤、7～14 日ごとに 1 回投与の徐放性製剤、IR 剤：Immediate release 剤、速放性製剤
c）治験薬を投与された症例数

2.5.1.6　規制当局による助言

2.5.1.6.1　医薬品[redacted]相談

国内で治験を開始するに当たり、医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日；受付番号[redacted]）で[redacted]について相談し、機構から以下助言を得た。

＜相談事項1：[redacted]について＞

[redacted]

＜相談事項2：[redacted]について＞

- 相談事項 2-1 [redacted]

  [redacted]

- 相談事項 2-2 [redacted]

  [redacted]

- 相談事項 2-3

- 相談事項 2-4

以上の機構からの助言に対し、申請者は以下のように対応した。

＜相談事項 1＞

、海外 726 試験を国内の申請においてもピボタル試験と位置付けることとした。海外 726 試験の結果、ATG 剤 120 mg を 96 週間投与することで、プラセボ群に対して統計学的に有意に PFS を延長することが確認された。原発部位及び分化度に関しては、部分集団解析により一貫した ATG 剤 120 mg の有効性が示唆された。なお、原発部位が後腸の集団は被験者数が少なかったため、精度ある結果は得られなかった。

。以上から、海外 166 試験を評価資料とした。一方、

海外 130 試験は参考資料とした。

＜相談事項 2＞

- 相談事項 2-1

- 相談事項 2-2 [redacted]
- 相談事項 2-3 [redacted]
- 相談事項 2-4 [redacted]

2.5.1.6.2　医薬品[redacted]相談

[redacted]について医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日；受付番号[redacted]）を実施した。機構の意見は以下のとおりであった。

[redacted]

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

血清中ランレオチド濃度は放射免疫測定法（Radioimmunoassay：RIA）にて測定した。血清中抗ランレオチド抗体は放射免疫沈降法（Radioimmunoprecipitation assay：RIPA）にて分析した。

2.5.2.1　血清中ランレオチド濃度測定法

ヒト血清中ランレオチド濃度の測定は、バリデートされた放射免疫測定法（RIA 法）を用いて実施した［2.7.1.2.1 項］。測定原理は、血清試料中に存在するランレオチドと ^{125}I -ランレオチド標識体（トレーサー）との抗ランレオチド抗体への競合結合に基づいている。血清試料をトレーサー及び抗ランレオチド抗体と混和してインキュベーションし、次いで有機溶媒の添加により生成した沈殿中の放射能量をガンマカウンタで測定した。沈殿中の放射能量は、試料中に存在するランレオチドの量に反比例することから定量が可能である。国内外での各臨床検体に対応して、測定法バリデーションを実施した。定量下限は、海外での臨床試験では 0.078 ng/mL、国内では 0.08 ng/mL であった。

2.5.2.2　血清中抗ランレオチド抗体測定法

ヒト血清中抗ランレオチド抗体の測定は、バリデートされた放射免疫沈降法（RIPA 法）を用いて実施した［2.7.1.2.1 項］。^{125}I -ランレオチド標識体をトレーサーとして用い、有機溶媒の添加により沈殿した ^{125}I -ランレオチド標識体と抗ランレオチド抗体の免疫複合体の放射能量を測定した。ランレオチド抗体陽性の判断は、スクリーニング試験及び確認試験の 2 段階で行った。確認試験にて陽性と判定した試料について抗体価を測定した。国内外での各臨床試検体に対応して、測定法バリデーションを実施し、測定系が妥当であることを確認した。

2.5.3　臨床薬理学に関する概括評価

健康成人及び先端巨大症被験者における IR 剤（Immediate release formulation、速放性製剤）及び ATG 剤の薬物動態（以下、PK）については、既製造販売承認申請資料（効能・効果：先端巨大症、下垂体性巨人症、本 CTD［1.13.1-3］）に記載しており、［2.7.2 項　臨床薬理試験］に要約している。IR 剤は、皮下又は静脈内注射、ATG 剤は深部皮下注射により投与された。

本申請において、前回申請時から新たな薬力学試験及び薬物動態学試験は実施していない。神経内分泌腫瘍（以下、NET）患者における臨床薬理学的な評価は、以下の国内外の第 II 相又は第 III 相臨床試験のデータを用いて検討した。国内では、NET 患者を対象に、ATG 剤 120 mg を深部皮下投与し、日本人の有効性、安全性及び PK を検討する国内 001 試験を実施した。国内 001 試験では、血清中ランレオチド濃度及び抗ランレオチド抗体（以下、抗体）を測定し、ランレオチドの PK に影響を及ぼす内因性変動要因を検討した。国内 001 試験の継続投与試験である国内 ITM-014N-002 試験（以下、国内 002 試験）では、治験実施計画書で抗体測定を計画し、規定どおり採血したが、本申請のためのカットオフ時点で測定は未実施であった。

海外で実施した 4 つの第 II 相又は第 III 相試験［海外第 III 相ピボタル試験 2-55-52030-726 試験（以下、海外 726 試験）、海外第 II 相 A-92-52030-166 試験（以下、海外 166 試験）、海外第 III 相 2-55-52030-730 試験（以下、海外 730 試験）及び海外第 II/III 相 E-47-52030-718（以下、海外 718 試験）］では、NET 患者における血清中ランレオチド濃度及び抗体を測定した。個々の治験で得られたデータに加え、これら 4 つの海外治験で収集した PK データを用いて、海外併合母集団 PK 解析を行った。この海外併合母集団 PK 解析を利用して、年齢、性別、人種、体重並びに腎機能及び肝機能マーカーなど、ランレオチド PK における内因性変動要因を検討した。

海外 726 試験のデータを用いて、ATG 剤 120 mg を投与したときの血中曝露量と、有効性の指標［バイオマーカーに関する評価項目（血漿中クロモグラニン A、以下、CgA）及び腫瘍径］及び安全性［有害事象、重篤な有害事象（SAE）、死亡など］との関連性を評価した。加えて、海外 A-93-52030-130 試験（以下、海外 130 試験）でも、血清中ランレオチド濃度測定を行った。更に、全試験を通じて免疫原性特性を評価した。

臨床薬理を評価した国内試験：

評価資料：国内 001 試験

臨床薬理を評価した海外試験：

評価資料：海外 726 試験、海外 166 試験

参考資料：海外 730 試験、海外 718 試験、海外 130 試験

2.5.3.1　神経内分泌腫瘍被験者におけるATG剤の薬物動態

2.5.3.1.1　神経内分泌腫瘍被験者における薬物動態パラメータ（国内試験）

国内 001 試験では NET 被験者を対象に、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 48 週間反復深部皮下投与した際の PK を評価した。

なお、反復投与における投与前濃度（トラフ濃度）の評価は ATG 剤初回投与前、ATG 剤反復投与開始 4、8、12、16、20、24、36、及び 48 週後の値を用いた。最高血清中ランレオチド濃度（C_{max}）

は初回投与及び投与開始20週後における投与後2及び4時間の血清中ランレオチド濃度により評価した。トラフ濃度の累積係数 RC_{min} は、投与開始20週後のトラフ濃度で評価した。

初回投与後の血清中ランレオチド濃度は投与後3.94時間（中央値）で最高血中濃度（C_{max}）、20.18 ±18.17 ng/mL［平均値 ± 標準偏差（SD）、以下同様］に達した後、緩徐に減少し、投与開始4週後の投与前（$C_{min,4W}$）に3.07 ± 1.37 ng/mLとなった。

投与開始20週後の C_{max} は24.17 ± 20.22 ng/mL、投与開始24週後のトラフ濃度（$C_{min,24W}$）は6.06 ± 3.26 ng/mLであり、最高血清中濃度到達時間（$t_{max,20W}$）の中央値は3.83時間であった。

投与開始4、8、12、16、20、24、36、及び48週後のトラフ濃度の平均値は3.07 ± 1.37～6.06 ± 3.26 ng/mLであり、3回の投与でほぼ定常状態に達したと考えた。投与開始20週後のトラフ濃度の累積係数 RC_{min} は2.1 ± 1.6であった［2.7.2.2.1.1.2 項］。

2.5.3.1.2　神経内分泌腫瘍被験者における薬物動態パラメータ（海外試験）

海外で実施したNET被験者を対象とした4試験（海外726試験、海外166試験、海外730試験及び海外718試験）のPKを評価した。ATG剤120 mgの反復投与4回目又は5回目（5回目又は6回目の投与前）で、ランレオチドの血清中濃度が定常状態に到達した。なお、海外718試験は用量調節デザインであったため、定常状態到達時間は評価できなかった。定常状態におけるトラフ濃度は、海外726試験、海外166試験及び海外730試験では5.3～8.6 ng/mLだった。海外718試験では、同じ用量の投与を連続3回以上受けた期間がある被験者のデータを使い、事後解析でトラフ濃度を評価したところ、4.10 ng/mLであった。4つの海外試験（海外726試験、海外166試験、海外730試験及び海外718試験）を対象に、非線形混合効果モデルを用いて海外併合母集団PK解析を実施した。海外併合母集団解析におけるPKは、0次吸収過程及び1次吸収過程を伴う1コンパートメントモデルを採用した。海外併合母集団PK解析の曝露量PKパラメータの要約を表 2.5-4 に示す。また、このモデルを用いて算出したATG剤120 mg単回投与後及び定常状態における曝露量パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.5-5 及び表 2.5-6 に示す。

ATG剤120 mgを単回投与したとき、ランレオチドの C_{max} の平均値± SD は 7.49 ± 7.58 ng/mLであった。定常状態では、C_{max} の平均値は13.9 ± 7.44 ng/mL、平均血清中トラフ濃度は6.56 ± 1.99 ng/mLであった。みかけの終末相消失半減期は49.8 ± 28.0日間であった［2.7.2.3.2 項］。

表 2.5-4　ランレオチドの海外併合母集団PK解析で推定された個体別パラメータの要約統計量

		CL/F（L/日）	V/F（L）	K_A（日$^{-1}$）	$t_{1/2}$ K_A（日）
ATG剤120 mg（298例*）					
	平均値（SD）	519 (129)	26.3 (30.2)	0.0174 (0.009)	49.8 (28.0)
	幾何平均値	503	20.7	0.0156	44.4
	中央値	504	18.3	0.0157	44.3
	5及び95パーセンタイル	327～743	13.1～85.9	0.0075～0.0358	19.3～93.0

*：　一つ以上の測定濃度値がある被験者数は290名
CL/F ＝ みかけの全身血清クリアランス；K_A ＝1次 吸収速度定数；SD ＝ 標準偏差；$t_{1/2}K_A$＝ 吸収半減期；V/F ＝ みかけの分布容積
出典：［5.3.3.5　報告書番号 TR-001807］

表 2.5-5　ATG剤 120 mgを単回投与したときの曝露量パラメータの要約統計量

	AUC_{0-28}（ng*日/mL）	C_{max}（ng/mL）	C_{min}（ng/mL）	C_{avg}（ng/mL）
平均値（SD）	88.6 (40.1)	7.49 (7.58)	2.40 (0.93)	3.44 (1.57)
幾何平均値	80.1	5.73	2.20	3.11
中央値	83.8	5.39	2.38	3.24
5 及び 95 パーセンタイル	38.5～162	2.17～20.6	1.14～4.05	1.48～6.33

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤；AUC_{0-28} ＝ 投与間隔（4 週間）を通じた曲線下面積；C_{avg} ＝ 投与間隔（4 週間）を通じた平均濃度；C_{max} ＝ 最高血清中濃度；C_{min} ＝ 投与間隔終了時の濃度；SD ＝ 標準偏差
出典：［5.3.3.5　報告書番号 TR-001807］

表 2.5-6　ATG剤 120 mgを投与したときの定常状態における曝露量パラメータの要約統計量

	AUC_{0-28}（ng*日/mL）	C_{max}（ng/mL）	C_{min}（ng/mL）	C_{avg}（ng/mL）
平均値（SD）	239 (64.8)	13.9 (7.44)	6.56 (1.99)	8.64 (2.36)
幾何平均値	232	12.8	6.23	8.35
中央値	231	11.9	6.49	8.41
5 及び 95 パーセンタイル	158～358	7.69～25.5	3.53～9.99	5.49～12.9

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤；AUC_{0-28} ＝ 投与間隔（4 週間）を通じた曲線下面積；C_{avg} ＝ 投与間隔（4 週間）を通じた平均濃度；C_{max} ＝ 最高血清中濃度；C_{min} ＝ 投与間隔終了時の濃度；SD ＝ 標準偏差
出典：［5.3.3.5　報告書番号 TR-001807］

2.5.3.1.3　人口統計学的特性が薬物動態プロファイルに与える影響

国内 001 試験のデータを用いて、PK プロファイルに及ぼす被験者特性（年齢、腎機能障害及び肝機能障害）の影響を部分集団解析により評価した。

また、海外 4 試験（海外 726 試験、海外 166 試験、海外 730 試験及び海外 718 試験）のデータを用いて母集団 PK モデルを構築し、PK プロファイルに及ぼす被験者特性の影響を評価した。

2.5.3.1.3.1　年齢

国内 001 試験の PPS 28 名について、年齢を 2 区分に層別し（65 歳以下又は 65 歳超）、PK への影響を検討した。投与開始 4 週後の投与前のトラフ濃度（$C_{min,4W}$）について、65 歳以下及び 65 歳を超える被験者の $C_{min,4W}$（平均値± SD）は、それぞれ 2.64 ± 0.96 ng/mL（16 名）及び 3.64 ± 1.64 ng/mL（12 名）であった。65 歳を超える被験者の $C_{min,4W}$ は、65 歳以下の被験者に比較して 1.38 倍であった。また、定常状態に達していると考えられる投与開始 20 週後のトラフ濃度（$C_{min,20W}$）は、それぞれ 4.96 ± 2.63 ng/mL（15 名）及び 6.62 ± 2.67 ng/mL（10 名）であった。65 歳を超える被験者の $C_{min,20W}$ は、65 歳以下の被験者に比較して 1.33 倍であった。トラフ濃度の累積係数（RC_{min}）は、それぞれ 2.0 ± 1.0（15 名）及び 2.4 ± 2.2（10 名）であった［2.7.2.3.3.1 項］。

海外併合母集団 PK 解析の対象被験者 298 名の年齢の範囲は 27～85 歳であり、41%が 65 歳超であった。海外併合母集団 PK 解析では、いずれの PK パラメータについても年齢の影響は認められなかった［2.7.2.3.3.1 項］。

これらの結果より、年齢に基づく本剤の用量調節は不要であると考える。

2.5.3.1.3.2　　性別

海外併合母集団 PK 解析の対象とした集団の被験者の 52%は女性であった。海外併合母集団 PK 解析では、性別がランレオチドの F1（1 次吸収過程に従う吸収画分）に影響を及ぼす可能性が示されたが、バイオアベイラビリティ及び 1 次吸収速度定数（K_A）は、男女で同程度であった［2.7.2.3.3.4 項］。体重のパーセンタイルごと（25 パーセンタイル、中央値及び 75 パーセンタイル）に血清中ランレオチド濃度推移の経時変化のシミュレーションを実施したところ、男性及び女性の PK プロファイルは重なり、上記解析で認められた F1 の性差は、PK プロファイルに対する影響として現れないことが示された。したがって、性別に基づく本剤の用量調節は不要であると考える。

2.5.3.1.3.3　　体重

海外併合母集団 PK 解析において、みかけの全身血清クリアランスに対する体重の影響が認められた［2.7.2.3.3.3 項］。体重が重い被験者ほど、ATG 剤のみかけの全身血清クリアランスが高かった。74 kg（集団における体重の中央値）の被験者と比較して、体重 51 kg の被験者（体重の 5 パーセンタイル）及び 105 kg の被験者（体重の 95 パーセンタイル）のみかけの全身血清クリアランスにおける全体的な変化は、それぞれ 23%低下及び 30%増加であった。しかし、体重のパーセンタイルごと（25 パーセンタイル、中央値及び 75 パーセンタイル）に血清中ランレオチド濃度推移をシミュレーションしたところ、体重が軽い被験者と体重の重い被験者の間で重なりが認められた。したがって、体重に基づく本剤の用量調節は不要であると考える。

2.5.3.1.3.4　　人種

海外併合母集団 PK 解析の対象とした被験者の 93%は白人であったため、共変量としての人種の影響は検討できなかった［2.7.2.3.3.2 項］。

しかし、白人被験者の PK の経時的変化の 90%予測区間に、アジア人及び黒人（アフリカ系米国人）の被験者で得られた濃度値を重ね合わせたところ、アジア人及び黒人被験者における血清中ランレオチド濃度の大部分は、白人被験者から算出された 90%予測区間内にあった。したがって、人種はランレオチドの PK に対して意味のある影響はないと考える。

2.5.3.1.3.5　　無症候性神経内分泌腫瘍被験者と症候性神経内分泌腫瘍被験者との比較

海外併合母集団 PK 解析では、106 名（37%）が無症候性 NET 被験者、184 名（63%）が症候性 NET 被験者であった。無症候性か症候性かを共変量として併合母集団 PK モデルに組込み、PK パラメータに対する効果を検討したところ、統計学的な有意差は認められなかった。また、このモデルを用いて算出した ATG 剤 120 mg 単回投与後及び定常状態の C_{max} 及び AUC は、無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者の間で同程度であった。したがって、ATG 剤 120 mg の PK は、無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者で類似していた［2.7.2.3.3.7 項］。

2.5.3.1.3.6　　腎機能障害

国内 001 試験の PPS 28 名について、腎機能正常、軽度及び中等度腎機能障害に層別し、PK への影響を検討した。各層別は、ベースライン時の eGFR がそれぞれ 90 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満及び 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満により分類した。30 mL/min/1.73 m^2 未満の重度腎機能障害及び腎不全の被験者は組み入れられなかった。投与開始 4 週後のトラフ濃度（$C_{min,4W}$）について、腎機能正常、軽度及び中等度腎機能障害被験者の $C_{min,4W}$（平均値± SD）は、それぞれ 2.63 ± 1.10 ng/mL（7 名）、3.04 ± 1.40 ng/mL（14 名）、及び 3.57 ± 1.55 ng/mL（7 名）であった。軽度及び中等度腎機能障害被験者の $C_{min,4W}$ は、腎機能正常被験者と比較して、それぞれ 1.16 倍及び 1.36 倍であった。また、定常状態に達していると考えられる投与開始 20 週後のトラフ濃度 $C_{min,20W}$（平均値 ± SD）は、腎機能正常、軽度及び中等度腎機能障害被験者でそれぞれ 4.32 ± 1.26 ng/mL（6 名）、5.71 ± 3.11 ng/mL（12 名）、及び 6.61 ± 2.77 ng/mL（7 名）であった。軽度及び中等度腎機能低下被験者の $C_{min,20W}$ は、腎機能正常被験者に比較して、それぞれ 1.32 倍及び 1.53 倍であった。腎機能正常、軽度及び中等度腎機能障害被験者のトラフ濃度の累積係数 RC_{min} はそれぞれ 1.90 ± 0.46（N=6）、2.39 ± 2.22（12 名）、及び 1.90 ± 0.61（7 名）であり、腎機能異常の程度による違いは認めなかった。

次に、国内 001 試験の腎機能低下患者を、治験開始前に MedDRA SMQ の「Acute Renal Failure（急性腎不全）」、又は「Chronic kidney disease（慢性腎臓病）」、若しくは MedDRA HLT で「Diabetic complications renal（糖尿病性腎合併症）」、「Renal disorders congenital（先天性腎障害）」、又は「Renal neoplasms malignant（悪性腎新生物）」に該当する合併症を有する被験者で層別し、薬物動態への影響を検討した。PPS の 28 名のうち腎機能障害を合併した被験者が 4 名特定された。内訳は低アルブミン血症及び慢性腎不全の合併が 1 名、副甲状腺機能亢進症の合併が 1 名、高カリウム血症及び腎機能障害の合併が 1 名、腎機能障害の合併が 1 名であった。投与開始 20 週後のトラフ濃度（$C_{min,20W}$）は腎機能障害合併患者（4 名）で 4.24 ± 3.81 ng/mL、非合併患者（22 名）で 5.91 ± 2.44 ng/mL であり、腎機能障害合併患者は非合併患者と比較して大きな違いはなかった[2.7.2.3.3.5 項]。

海外の NET 被験者に ATG 剤を投与した臨床試験について併合母集団解析を実施した。腎機能が正常の被験者（130 名）並びに軽度（106 名）、中等度（59 名）、重度（1 名）腎機能障害に分類した。CL_{CR} が 90 mL/min 以上を腎機能正常、CL_{CR} = 60～89 mL/min、30～59 mL/min 及び 30 mL/min 未満をそれぞれ軽度、中等度及び重度の腎機能障害と定義した。母集団解析の共変量検討で、クレアチニンクリアランス（以下、CL_{CR}）は、みかけの全身血清クリアランスに対する共変量として選択されなかった。したがって、CL_{CR} はランレオチドの PK パラメータに明らかな影響を及ぼさないと考えた。ただし、重度の腎機能障害に該当するのは 1 名のみであり、重度腎機能障害のある被験者集団における用量調節の必要性を、本解析に基づいて判断することはできなかった[2.7.2.3.3.5 項]。

なお、既承認効能である先端巨大症の添付文書において、海外試験（E-92-52030-011 試験、以下、海外 011 試験）の結果から、重度の慢性腎不全患者（12 名）にランレオチド酢酸塩 7 μg/kg を単回静脈内投与したとき、健康成人（12 名）に対し AUC_{inf} は 1.8 倍に上昇し、全身血清クリアラ

ンスは 43%低かったことを情報提供している。これより先端巨大症では、中等度から重度腎機能障害患者で 60 mg を開始用量とすることを推奨している（通常の開始用量は 90 mg）。

NET 患者における推奨用法・用量は［2.5.4.7.1 項］に示した。

2.5.3.1.3.7　肝機能障害

国内 001 試験の肝機能障害患者を、治験開始前に MedDRA SMQ の「Hepatic disorder（肝障害）」に該当する合併症を有する被験者とし、薬物動態への影響を検討した。PPS の 28 名のうち肝機能障害を合併した被験者が 3 名特定された。内訳は腹水、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝性脳症、低アルブミン血症及び血中アルカリホスファターゼ増加の合併が 1 名、肝機能異常の合併が 1 名、脂肪肝の合併が 1 名であった。肝機能障害合併患者の投与開始 20 週後のトラフ濃度（$C_{min,20W}$）は 5.63 ± 6.09 ng/mL（3 名）、非合併患者の $C_{min,20W}$ は 5.66 ± 2.17 ng/mL（23 名）であり、肝機能障害合併患者は非合併患者と比較して大きな違いはなかった［2.7.2.3.3.6 項］。

海外併合母集団 PK 解析では、ランレオチドの投与を受けた NET 被験者の Child-Pugh スコアが得られなかったため、肝機能の状態によって分類した PK の検討はできなかった。しかし、母集団解析で検討した共変量について、アルブミン、総ビリルビン、アラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼなどの肝機能共変量は ATG 剤の PK プロファイルに影響を及ぼさないことが示されたことから、NET 患者においては肝機能障害の薬物動態に対する影響は小さいと考えられる［2.7.2.3.3.6 項］。

海外 E-92-52030-013 試験において、肝機能障害患者と健康成人の PK の比較を行った。肝機能障害患者（Child-Pugh 分類が B 及び C の患者 12 名）にランレオチド酢酸塩 7 μg/kg を 20 分間定速単回静脈内投与したとき、ランレオチドの全身血清クリアランスは健康成人に対して統計的に有意な差はなかった。

なお、既承認効能である先端巨大症の添付文書において、海外試験（E-38-52030-701 試験）の結果から、アジア人の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類が B 及び C の患者 8 名）にランレオチド酢酸塩 7 μg/kg を 20 分間定速単回静脈内投与したとき、健康成人（12 名）に対し C_{max} は有意な差はみられなかったが、AUC_{inf} は 1.4 倍に上昇し、全身血清クリアランスは 31%低かったことを情報提供している。肝機能障害患者では慢性腎不全患者（海外 011 試験）よりも全身血清クリアランスの低下の程度は小さいと推測できるが、先端巨大症では、中等度から重度の肝機能障害患者で 60 mg を開始用量とすることを推奨している（通常の開始用量は 90 mg）。

NET 患者における推奨用法・用量は［2.5.4.7.1 項］に示した。

2.5.3.2　ランレオチドの曝露量と薬力学的作用の関係（海外 726 試験）

海外 726 試験で得られたデータの母集団薬物動態／薬力学（PK/PD）解析（非線形混合効果モデル）において、薬力学パラメータ（血漿中 CgA 又は腫瘍径）と血清中ランレオチド濃度の関係を検討した。プラセボ群のデータを用いてプラセボモデルを構築し、ベースラインに影響を及ぼしうる共変量を検討した。薬剤効果が確認できた場合は、その作用とランレオチドの PK パラメータとの関連付けを試み、潜在的に関連のある共変量を検討した。

2.5.3.2.1　血清中ランレオチド濃度と腫瘍マーカーの関係（海外 726 試験）

海外 726 試験で得られたデータを用いた母集団 PK/PD 解析（非線形混合効果モデル）において、腫瘍バイオマーカーと血清中ランレオチド濃度の関係を検討した。PK/PD 解析では、合計 200 名の被験者から得られた合計 1269 検体の CgA 測定値を用いた。測定値は、治験薬投与開始後 96 週間にわたって得られた。これらの測定値を用いて CgA PK/PD モデルを構築した。このモデルには薬剤効果を組み入れることができ、ランレオチドの効果が明らかとなった。しかし、現時点で得られているデータを用いて、各 PK パラメータ（AUC、C_{min} 又は C_{avg}）と血漿中 CgA に対する薬剤効果との関係性を表すことはできなかった［2.7.2.2.3.3.3 項］。

2.5.3.2.2　血清中ランレオチド濃度と腫瘍径における変化の関係（海外 726 試験）

海外 726 試験で被験者 194 名から得られた 1057 ポイントの腫瘍径測定値を用いて、腫瘍径の PK/PD を解析した。治験開始から 96 週間までの測定値が得られた。腫瘍サイズの増大が認められた被験者の多くはプラセボ群であり、一方、腫瘍サイズの縮小がみられた被験者は ATG 剤 120 mg の方が多かった。これらの結果を用いて腫瘍径 PK/PD モデルを構築した。このモデルには CgA と同様に薬剤効果を組み入れることができた。しかし、現時点で得られているデータを用いて、各 PK パラメータ（AUC、C_{min} 又は C_{avg}）と腫瘍径に対する薬剤効果との関係性を表すことはできなかった［2.7.2.2.3.3.4 項］。

2.5.3.3　免疫原性プロファイル

国内 001 試験で、初回投与時（ベースライン時）において、抗体の発現が認められた被験者はいなかった。32 名中 2 名（6.3%）の被験者で抗体陽性を認め、1 名は投与開始 16 週後及び 36 週後で抗体陽性を認め、ほかの 1 名では、投与開始 8 週後以降すべての検査時点で抗体陽性を認めた。いずれの被験者も抗体陽性の検査時点以後を含む治験期間中に、過敏症を含めた抗体に起因する副作用の発現は認めなかった［2.7.2.4.1.1.2 項］。

海外 726 試験、海外 166 試験、海外 730 試験及び海外 718 試験では、ATG 剤を投与された NET 被験者における抗体の発現率は以下のとおりであった。抗体は、96 週間の海外 726 試験では 101 名中 11 名（11%）、48 週間の海外 730 試験では 107 名中 1 名（0.93%）、92 週間の海外 166 試験では 30 名中 2 名（6.7%）、24 週間の海外 718 試験では 71 名中 4 名（5.6%）に認められた。しかし、抗体が認められた被験者は比較的少数であり、抗体発現と投与期間及び用量との間で明確な関連性は確認できなかった［2.7.2.4.1.1.4 項～2.7.2.4.1.1.7 項］。

海外 726 試験の抗体陽性被験者の PK プロファイルが抗体陰性被験者の PK プロファイルと重なったことから［2.7.2.4.1.2.2 項］、被験者全体の集団と比較して、抗体陽性被験者の PK プロファイルに変化はなかったことが示唆された。

海外 726 試験では、抗体陽性被験者 11 名中 9 名（81.8%）に疾患の増悪は認められず、ランレオチドに対する抗体の存在と、有効性の減弱との間に相関性はなかった［2.7.2.4.1.2.3 項］。海外 726 試験、海外 166 試験、及び海外 730 試験で、抗体陽性と判定された後に SAE を発現した被験

者は、1 名のみであった。抗体陽性被験者では、治験薬と関連ありと判断された非重篤の有害事象が 4 件発現したが、これらの事象はすべて、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。各治験責任医師により、抗体陽性に関連した症状の報告はなかった［2.7.2.4.1.2.4 項］。

結論として、抗体の存在は、ランレオチドの PK プロファイルを変化させることなく、また、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えた。

2.5.3.4　日本人と外国人の薬物動態の比較

国内 001 試験と海外 726 試験における ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに深部皮下投与した際のトラフ濃度を比較した（図 2.5-1）。国内 001 試験において、トラフ濃度は 3 回の投与（4 回目の投与直前）で定常状態（5.3 ± 3.3 ng/mL）となり、海外 726 試験においては、トラフ濃度は 6 回の投与（7 回目の投与直前）で定常状態（6.1 ± 2.7 ng/mL）となった。両試験のトラフ濃度の標準偏差の範囲は、互いの平均値を含んでおり、NET 被験者において日本人と外国人の PK は類似していると考えられた［2.7.2.3.1 項］。

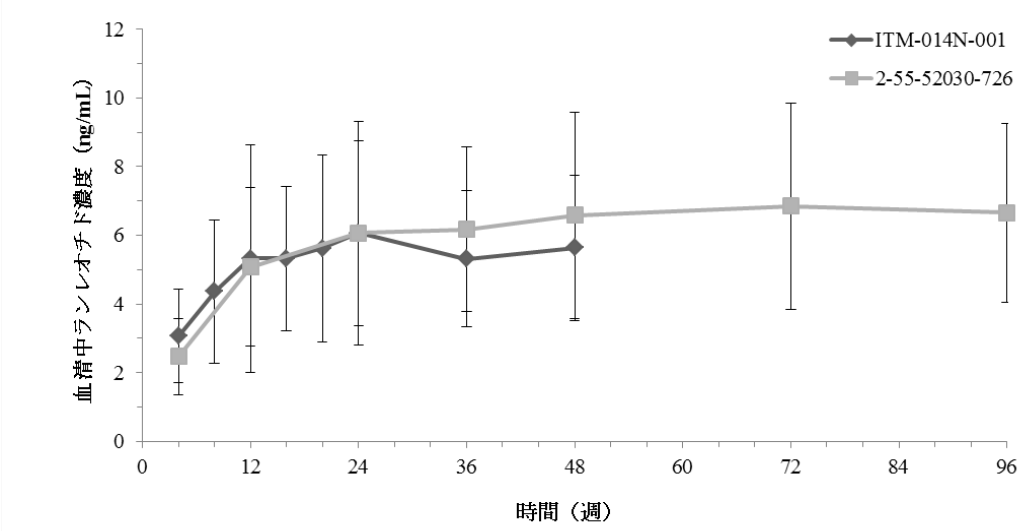


図 2.5-1　国内 001 試験と海外 726 試験のトラフ濃度推移の比較（平均値±標準偏差）

出典：［5.3.5.2-1　国内 001 試験］、［5.3.5.1-1　海外 726 試験］

2.5.3.5　先端巨大症患者の薬物動態との比較

国内 001 試験と日本人先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした国内 ITM-014-002 試験（既申請資料参照）において、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに深部皮下投与した際のトラフ濃度を比較した。

国内 001 試験において、ATG 剤 120 mg を反復投与した際のトラフ濃度は、反復投与 16 週後で 5.3 ± 2.1 ng/mL であった。国内 ITM-014-002 試験において、ATG 剤 120 mg を反復投与した際のトラフ濃度は、反復投与 16 週後で 4.3 ± 1.2 ng/mL であった。両試験の定常状態におけるトラフ濃度

の標準偏差の範囲は、互いの平均値を含んでおり、日本人の NET 患者と先端巨大症患者の PK は類似していると考えた［2.7.2.3.1 項］。

2.5.3.6　　薬物相互作用

ランレオチドの薬物相互作用については、既申請資料に記載している。本申請において、新たに薬物相互作用を検討する治験は実施していない。

2.5.4　有効性の概括評価

主要な有効性データは、海外で実施したピボタル試験である第 III 相試験、2-55-52030-726 試験（以下、海外 726 試験）で得られた。海外 726 試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であった。海外 726 試験の主要目的は、高分化型又は中分化型の非機能性 NET（以下、無症候性 NET）と診断された被験者を対象に、ATG 剤 120 mg を 4 週間ごとに 96 週間投与したときの無増悪生存期間（PFS）に対する効果をプラセボと比較検討することであった。

参考資料とした 2-55-52030-729 試験（以下、海外 729 試験）は、海外 726 試験の継続投与試験で、非無作為化、多施設共同、非盲検試験である。海外 726 試験の割付群にかかわらず 96 週間後に病勢が安定している被験者［RECIST ver. 1.0 基準で完全奏効（Complete Response、以下、CR）、部分奏効（Partial Response、以下、PR）又は安定（Stable Disease、以下、SD）と判定された被験者］、又は海外 726 試験で疾患の増悪（Progressive Disease、以下、PD）が認められ、開鍵によってプラセボ群であったことが確認された被験者を本治験の対象とした。すべての被験者は、4 週間ごとに 1 回、ATG 剤 120 mg の深部皮下投与を受けた。一部の治験実施施設がこの海外 729 試験に参加しなかったため、本治験の対象となる海外 726 試験の被験者のすべてを登録することはできなかった。海外 729 試験の主要目的は、ATG 剤 120 mg の長期投与時の安全性の評価であり、有効性は副次目的として評価した。

国内では、NET 患者を対象とした評価資料である第 II 相試験、国内 001 試験を実施した。国内 001 試験は海外 726 試験との比較検討ができるよう、海外 726 試験と同一の対象集団が含まれる試験デザインとした。また、ATG 剤の長期投与時の安全性及び有効性のデータを収集する目的で、国内 001 試験で規定の治験薬投与を完了した被験者を対象に、国内 001 試験からの継続投与試験である第 II 相試験、ITM-014N-002 試験（以下、国内 002 試験）を実施中である。

海外で症候性及び無症候性の進行性 NET 患者を対象として、評価資料である第 II 相試験、A-92-52030-166 試験（以下、海外 166 試験）を実施し、症候性及び無症候性 NET に対する ATG 剤 120 mg の腫瘍増殖抑制効果及び症状改善効果を評価した。

更に、海外で実施した高分化型 NET 患者を対象に ATG 剤と PR 剤の非劣性を検討した第 III 相試験、A-93-52030-130 試験（以下、海外 130 試験）、カルチノイド症候を伴う NET 患者を対象に ATG 剤の有効性を検討したプラセボ対照第 III/IV 相試験、2-55-52030-730 試験（以下、海外 730 試験）、及びカルチノイド症候を伴う NET 患者を対象に ATG 剤の用量について検討した第 II/III 相試験、E-47-52030-718 試験（以下、海外 718 試験）を参考資料として、ATG 剤の症状改善効果について検討した。

評価資料である国内 001 試験、国内 002 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験のデザイン及び実施に関するすべての内容を各試験の治験総括報告書［5.3.5.2-1　国内 001 試験］、［5.3.5.2-2　国内 002 試験］、［5.3.5.1-1　海外 726 試験］、及び［5.3.5.2-3　海外 166 試験］に示し、［2.7.3 項　臨床的有効性の概要］に要約する。

参考資料である海外 729 試験、海外 130 試験、海外 730 試験及び海外 718 試験についてもデザイン及び実施に関するすべての内容を各試験の治験総括報告書［5.3.5.2-4　海外 729 試験］、

［5.3.5.1-2　海外 130 試験］、［5.3.5.1-3　海外 730 試験］及び［5.3.5.2-5　海外 718 試験］に示し、［2.7.3　臨床的有効性の概要］に要約する。

2.5.4.1　国内第II相試験（国内 001 試験）

国内 001 試験は NET 患者を対象とした多施設共同、単一群、非盲検、第 II 相試験である。投与期間は 48 週間で、ATG 剤 120 mg を 4 週間ごとに 1 回、計 12 回臀部に深部皮下投与した。

2.5.4.1.1　国内 001 試験の患者集団及び試験デザイン

国内 001 試験は、海外 726 試験との比較を考慮して、海外 726 試験と同一の対象集団が組み入れられる選択基準及び除外基準を設定した。投与期間は 48 週間とし、ATG 剤 120 mg を 4 週間ごとに 1 回、計 12 回臀部に深部皮下投与した。

海外 726 試験を承認申請のためのピボタル試験として使用するため、以下の例数設計を行った。海外 726 試験と同一対象集団に関して、本剤の海外臨床試験の結果を参考にクリニカルベネフィット率（CBR）の期待値を 70%とした。また、他剤のプラセボ対照試験のプラセボ群の結果及び医学専門家の意見も踏まえて閾値 CBR を 40%とした。帰無仮説に対して第 1 種の過誤を片側 2.5%として統計的検定を行った場合、検出力が 80%以上となる最小の症例数は 22 名であった。以上より、海外 726 試験と同一対象集団でかつ有効性評価に関する最大の解析対象集団として、22 名が必要であった。上記 22 名以外に、1）腫瘍原発部位が特定でき、膵臓、中腸、後腸以外の患者、2）NET に伴う内分泌症状のある患者も対象とし、全体として 30 名を目標被験者数とした。

2.5.4.1.2　国内 001 試験の解析方法

有効性評価の主たる解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS のうち海外 726 試験と同一の対象集団からなる被験者集団（726FAS）についても解析を実施した。なお、治験実施計画書適合集団（PPS）は FAS と同一の集団となったため、PPS を対象とした解析は実施しなかった。

（1）国内 001 試験の主要解析

投与開始 24 週後における CBR について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%信頼区間（CI）を算出した。

（2）国内 001 試験の副次解析

1）PFS について、カプラン・マイヤープロットを作成し、中央値とその 95%CI を算出した。

2）投与開始 24、48 週後に生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合について、カプラン・マイヤー推定量及びその 95%CI を算出した。

3）全生存期間（OS）について、カプラン・マイヤープロットを作成し、中央値とその 95%CI を算出した。

4）無増悪期間（Time To Progression、以下、TTP）について、カプラン・マイヤープロットを作成し、中央値とその 95%CI を算出した。
5）投与開始 48 週後における CBR について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI を算出した。
6）投与開始 24、48 週後における客観的奏効率（Objective Response Rate、以下、ORR）について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI を算出した。
7）病勢制御率（Disease Control Rate、以下、DCR）について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI を算出した。
8）検査時点ごとに標的病変の腫瘍径和の変化率の記述統計量を算出し、Waterfall Plot を作成した。
9）検査時点ごとに血清 CgA 濃度の変化量の記述統計量を算出した。
10）検査時点ごとに欧州がん研究・治療機構の癌患者の生活の質に関する質問票（EORTC QLQ-C30）を用いた生活の質（QOL）評価の変化量の記述統計量を算出した。

（3）国内 001 試験の探索解析
1）投与時点ごとに下痢及び潮紅の 1 日当たりの平均回数及び平均重症度（NET に伴う内分泌症状を有する被験者のみ）の記述統計量を算出した。
2）検査時点ごとに血中及び尿中のホルモン濃度［ガストリン、血管作動性腸管ペプチド（VIP）、グルカゴン、インスリン、尿中 5-ヒドロキシインドール酢酸（5-Hydroxyindole acetic acid、以下、5-HIAA）］の記述統計量を算出した。

（4）部分集団解析
投与開始 24 週後における CBR 及び PFS について、人口統計学的及び他の基準値の特性［年齢、性別、ベースラインでの腫瘍の進行の有無（治験担当医師判断及び RECIST 基準）、NET に対する前治療の有無、腫瘍原発部位、腫瘍のグレード、ソマトスタチン受容体の有無、及び肝臓に占める腫瘍の容積の割合］により層別した部分集団解析（FAS）を実施した。

2.5.4.1.3　国内 001 試験の有効性の結果

FAS を対象とし、腫瘍判定を RECIST（ver. 1.1）に基づいて解析した結果を以下に示す。

（1）国内 001 試験の主要評価項目
最良総合効果における CR、PR が確定、又は SD が投与開始 24 週時点まで継続していた症例の FAS に占める割合である投与開始 24 週後の CBR は 64.3%（18/28 名、95%CI：44.1%～81.4%）であった。

（2）国内 001 試験の副次評価項目

1）PFS のカプラン・マイヤー法での中央値は、36.29 週（95%CI：24.14 週～49.14 週）であった。

2）投与開始 24 週後に生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合は 71.4%（95%CI：50.9%～84.6%）であり、投与開始 48 週後に生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合は 39.3%（95%CI：21.7%～56.5%）であった。

3）生存調査期間中全体で 4 名の死亡であったため、OS の中央値は算出できなかった。

4）治験薬初回投与日から、最初に PD を確認又は、治験責任医師若しくは治験分担医師が臨床的に原疾患の進行を確認するまでの期間（TTP）はカプラン・マイヤー法で 36.29 週（95%CI：24.14 週～49.14 週）であった。4 名の死亡は生存調査期間中であったため、TTP は PFS と同じ結果であった。

5）最良総合効果が SD であった症例は 22/28 名（78.6%）、PD と判定された被験者は 6/28 名（21.4%）であり、投与開始 48 週後における CBR は 35.7%（10/28 名、95%CI：18.6%～55.9%）であった。

6）投与開始 24、48 週後での最良総合効果における CR 又は PR と確定した症例はなかったため、ORR は 0%であった。本登録前検査時をベースラインとした標的病変の腫瘍径和の変化率が治験期間中に 30%以上減少した被験者を 2 名認め、うち 1 名は投与開始 48 週後に 30%以上減少した。

7）中央判定による最良総合効果で CR、PR 又は SD が確定した被験者数の解析対象集団に占める割合である DCR は、投与開始 48 週後で 78.6%（22/28 名、95%CI：59.0%～91.7%）であった。

8）標的病変の腫瘍径和の変化率の平均値（標準偏差）は、最終評価時点で 8.6%（28.3%）であり、最小値は 58.5%の減少、最大値は 74.6%の増加であった。各被験者の最終評価時点で、標的病変の腫瘍径和にベースラインからの増大がみられなかった被験者の割合は 39.3%（11/28 名）であった。

9）FAS の 28 名中、初回投与日に血清クロモグラニン A 濃度が 100 ng/mL を超えていた被験者は 28 名中 17 名（60.7%）であった。初回投与日に血清クロモグラニン A 濃度が 100 ng/mL を超えていた被験者 17 名のうち、初回投与日をベースラインとして 50%以上減少した被験者の割合は、最終検査時点で 64.7%（11/17 名）であり、最終検査時点までに 1 度でも初回投与日をベースラインとして 50%以上減少した被験者の割合は、88.2%（15/17 名）であった。

10）EORTC QLQ-C30 を用いた QOL の評価では、項目ごとの変換スコアのベースラインからの変化量には顕著な変化はみられなかった。

（3）国内 001 試験の探索的評価項目

下痢及び潮紅の 1 日当たりの平均回数及び平均重症度については、NET に伴う内分泌症状のある被験者が組み入れられなかったため、検討できなかった。

初回投与日に血中ガストリン濃度、血中グルカゴン濃度及び血中インスリン濃度が基準

値上限を超えていた被験者の割合は、ベースラインと比較して最終検査時点で減少する傾向を認めた。初回投与日の血中 VIP 濃度が基準値上限を超えていた被験者は 1/28 名（3.6%）であった［2.7.3.2.1.2.2 項］。

（4）国内 001 試験の部分集団解析

1）投与開始 24 週後における CBR

投与開始 24 週後における CBR について、人口統計学的及び他の基準値の特性により層別した部分集団解析（FAS）を表 2.5-7 に示す。

RECIST 基準でベースラインでの腫瘍の進行がない被験者の CBR は 76.5%（13/17 名）、腫瘍の進行がある被験者の CBR は 45.5%（5/11 名）であり、腫瘍の進行がない被験者の CBR の方が高かった。

NET に対する前治療（薬剤）を受けていなかった被験者では、受けていた被験者の CBR より高かった［それぞれ、100%（6/6 名）及び 54.5%（12/22 名）］。

腫瘍原発部位別の部分集団解析の結果、膵臓は 10/12 名（83.3%）、前腸（肺）は 0%（0/1 名）、中腸は 100%（2/2 名）、後腸は 25.0%（2/8 名）、原発不明は 80.0%（4/5 名）であった。

NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無が「あり」、「なし」、及び「不明」の被験者の CBR はそれぞれ 100%（4/4 名）、50%（1/2 名）、及び 59.1%（13/22 名）であった。なお、ソマトスタチン受容体の有無の確認は、6 名いずれも免疫組織染色によるものであった。

そのほか、年齢、性別、腫瘍のグレード、肝臓の容積に占める腫瘍の割合等では、大きな差異を認めなかった。

表 2.5-7　人口統計学及び他の基準値の特性により層別したクリニカルベネフィット率（CBR）の部分集団解析（国内 001 試験、FAS、N=28）

部分集団	部分集団カテゴリー	CBR	
		n (%)	95%CI [e]
年齢（歳）[a]	65 歳以下 n=16	11 (68.8)	41.3, 89.0
	65 歳超 n=12	7 (58.3)	27.7, 84.8
性別	男性 n=19	12 (63.2)	38.4, 83.7
	女性 n=9	6 (66.7)	29.9, 92.5
ベースラインでの腫瘍の進行の有無（RECIST 基準）[b]	あり n=11	5 (45.5)	16.7, 76.6
	なし n=17	13 (76.5)	50.1, 93.2
NET に対する前治療の有無	あり n=22	12 (54.5)	32.2, 75.6
	なし n=6	6 (100.0)	54.1, 100.0
ベースラインでの腫瘍の進行の有無（RECIST 基準）[b]，NET に対する前治療の有無	あり，あり n=11	5 (45.5)	16.7, 76.6
	あり，なし n=0	0	NC, NC
	なし，あり n=11	7 (63.6)	30.8, 89.1
	なし，なし n=6	6 (100.0)	54.1, 100.0
腫瘍原発部位の分類 [c]	膵臓 n=12	10 (83.3)	51.6, 97.9
	前腸 n=1	0	0.0, 97.5
	中腸 n=2	2 (100.0)	15.8, 100.0
	後腸 n=8	2 (25.0)	3.2, 65.1
	その他／不明 n=5	4 (80.0)	28.4, 99.5
腫瘍のグレード [d]	グレード 1 n=9	5 (55.6)	21.2, 86.3
	グレード 2 n=19	13 (68.4)	43.4, 87.4
	グレード 3 n=0	0	NC, NC
ソマトスタチン受容体の有無	あり n=4	4 (100.0)	39.8, 100.0
	なし n=2	1 (50.0)	1.3, 98.7
	不明 n=22	13 (59.1)	36.4, 79.3
肝臓の容積に占める腫瘍の割合	0% n=1	1 (100.0)	2.5, 100.0
	0%超 10%以下 n=17	11 (64.7)	38.3, 85.8
	10%超 25%以下 n=6	4 (66.7)	22.3, 95.7
	25%超 50%以下 n=3	1 (33.3)	0.8, 90.6
	50%超 n=1	1 (100.0)	2.5, 100.0

CI＝信頼区間、FAS＝Full analysis set、n＝データのある被験者数、NC＝算出不能、NET＝神経内分泌腫瘍、RECIST＝固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
腫瘍の評価は RECIST（ver. 1.1）に基づく中央判定機関による評価。
CBR＝最良総合効果における完全奏効（CR）、部分奏効（PR）が確定、又は症状安定（SD）が評価時点まで継続している症例の解析対象集団に占める割合
a）同意取得日の年齢
b）治験担当医師が測定した標的病変の腫瘍径和が本登録前検査時の 4 週間以上前と比べて 20%以上増大している場合は「あり」、20%未満の場合は「なし」
c）分類詳細は統計解析計画書参照
d）腫瘍原発部位が肺、気管支、又は胸腺の場合は WHO 2004 分類に、その他の場合は WHO 2010 分類に従った。
e）exact method of binomial distribution.
出典：[5.3.5.2-1　国内 001 試験、表 11.4-18]

2）無増悪生存期間（PFS）の部分集団解析

PFS について、人口統計学的及び他の基準値の特性により層別した部分集団解析（FAS）を表 2.5-8 に示す。

各部分集団カテゴリーのうち、女性、ベースラインでの腫瘍の進行の有無が「なし」の被験者、NET に対する前治療（薬剤又は治療法）を受けていなかった被験者、腫瘍のグレードが 1 の被験者、及び NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無が「あり」の被験者では、イベント（腫瘍の増大又は死亡）の発現が少なく本治験の観察期

間中では PFS の中央値は算出できなかった。

表 2.5-8　人口統計学及び他の基準値の特性により層別した無増悪生存期間（PFS）の部分集団解析（国内 001 試験、FAS、N=28）

部分集団	部分集団カテゴリー	PFS	
		週	95%CI[e]
年齢（歳）[a]	65 歳以下 n=16	36.29	12.29, 49.14
	65 歳超 n=12	36.64	12.14, NC
性別	男性 n=19	36.14	12.29, 49.14
	女性 n=9	NC	12.00, NC
ベースラインでの腫瘍の進行の有無（RECIST 基準）[b]	あり n=11	25.14	12.00, 37.14
	なし n=17	NC	24.14, NC
NET に対する前治療の有無	あり n=22	36.22	12.29, 49.14
	なし n=6	NC	33.00, NC
ベースラインでの腫瘍の進行の有無（RECIST 基準）[b], NET に対する前治療の有無	あり, あり n=11	25.14	12.00, 37.14
	あり, なし n=0	NC	NC, NC
	なし, あり n=11	36.29	12.29, NC
	なし, なし n=6	NC	33.00, NC
腫瘍原発部位の分類 [c]	膵臓 n=12	36.79	24.14, NC
	前腸 n=1	12.00	NC, NC
	中腸 n=2	NC	NC, NC
	後腸 n=8	22.65	12.14, 49.14
	その他／不明 n=5	36.14	12.00, NC
腫瘍のグレード [d]	グレード 1 n=9	NC	12.00, NC
	グレード 2 n=19	36.29	21.29, 49.14
	グレード 3 n=0	NC	NC, NC
ソマトスタチン受容体の有無	あり n=4	NC	33.00, NC
	なし n=2	24.57	12.00, 37.14
	不明 n=22	36.22	21.29, 49.14
肝臓の容積に占める腫瘍の割合	0% n=1	NC	NC, NC
	0%超 10%以下 n=17	36.29	12.29, 49.14
	10%超 25%以下 n=6	35.79	12.00, NC
	25%超 50%以下 n=3	25.14	24.14, 37.14
	50%超 n=1	NC	NC, NC

CI＝信頼区間、FAS＝Full analysys set、n＝データのある被験者数、NC＝算出不能、NET＝神経内分泌腫瘍、PFS＝無増悪生存期間、RECIST＝固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
腫瘍の評価は RECIST（ver. 1.1）に基づく中央判定機関による評価。
a）同意取得日の年齢
b）標的病変の腫瘍径和が本登録前検査時の 4 週間以上前と比べて 20%以上増大している場合は「あり」、20%未満の場合は「なし」
c）分類詳細は統計解析計画書参照
d）腫瘍原発部位が肺、気管支、又は胸腺の場合は WHO 2004 分類に、その他の場合は WHO 2010 分類に従った。
e）exact method of binomial distribution.
出典：［5.3.5.2-1　国内 001 試験、表 11.4-19］

2.5.4.1.4　国内 001 試験の有効性のまとめ

NET 患者に ATG 剤 120 mg を 4 週間ごとに 48 週間反復深部皮下投与したときの有効性を評価した。

FAS では、CBR は 64.3%（18/28 名、95%CI：44.1%～81.4%）であった。カプラン・マイヤー法で推定した PFS の中央値は 36.29 週（95%CI：24.14 週～49.14 週）であった。報告された死亡例が 4 名だったため OS の中央値は算出できなかった。本治験の観察期間中は CR 又は PR の確定は

認めず、投与開始 24 週後、48 週後における客観的奏効率（ORR）はいずれも 0%であったが、本登録前検査時をベースラインとした標的病変の腫瘍径和の変化率が治験期間中に 30%以上減少した被験者を 2 名認め、うち 1 名は投与開始 48 週後に 30%以上減少した。また、最終観察時点で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増大しなかった被験者の割合は 39.3%（11/28 名）であった。NET の腫瘍マーカーである血清クロモグラニン A 濃度では、初回投与日に血清クロモグラニン A 濃度が 100 ng/mL を超えていた 17 名で、初回投与日をベースラインとして 50%以上減少した被験者の割合は最終検査時点で 64.7%（11/17 名）であった。

臨床症状の改善については、本治験では NET に伴う内分泌症状を有する被験者は組み入れられず、評価できなかった。初回投与日に血中ガストリン濃度、血中グルカゴン濃度及び血中インスリン濃度が基準値上限を超えていた被験者は、ベースラインと比較して最終検査時点で減少する傾向を認めた。

2.5.4.2　国内継続投与試験（国内 002 試験）

2.5.4.2.1　国内 002 試験の患者集団及び試験デザイン

国内 002 試験は、国内 001 試験からの継続投与時の安全性及び有効性を評価することを目的としており、国内 001 試験と同じデザインが適切であると考え、多施設共同、単一群、非盲検試験とした。登録時までに国内 001 試験で規定の治験薬の投与を完了し、ATG 剤の継続投与を希望する被験者で、治験責任医師又は治験分担医師が ATG 剤の投与継続を医学的に問題ないと判断した被験者に、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、臀部の深部皮下に反復投与した。国内 001 試験に参加した被験者のうち、本治験の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象としたため、目標症例数は設定しなかった。投与期間は、治験薬の投与開始日から本剤の NET の効能追加に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得まで（又は治験を中止するまで）とした。なお、本申請のためのデータカットオフ時点（2015 年 12 月 [redacted] 日）での投与期間は、国内 001 試験の治験薬初回投与日から起算して最長で 100 週（中央値：87.3 週）であった。

2.5.4.2.2　国内 002 試験の解析方法

国内 001 試験で治験薬の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する症例の集団を有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS）とし、下記の解析を実施した。

（1）無増悪生存期間（PFS）について、カプラン・マイヤー曲線を作成し、中央値とその 95%信頼区間を算出した。
（2）全生存期間（OS）について、カプラン・マイヤー曲線を作成し、中央値とその 95%信頼区間を算出した。
（3）客観的奏効率（ORR）について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。
（4）標的病変の腫瘍径和の変化率について、検査時点ごとに記述統計量を算出し、Waterfall Plot を作成した。

（5）血清クロモグラニン A 濃度について、検査時点ごとに変化量の記述統計量を算出した。
（6）EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価について、検査時点ごとに変化量の記述統計量を算出した。

2.5.4.2.3　国内 002 試験の有効性の結果

国内 001 試験に組み入れられた 32 名中 17 名（53.1%）が国内 002 試験に移行した。FAS を対象とし、腫瘍判定を RECIST（ver. 1.1）に基づいて解析した結果を以下に示す。

（1）無増悪生存期間（PFS）

国内 001 試験の治験薬初回投与日を起点に、RECIST（ver. 1.1）に基づく中央判定による総合効果で PD（PD 確定）と判定された放射線学的評価日又は死亡日のいずれか早い時点をイベント発現日とした、カプラン・マイヤー法で推定した PFS の中央値は、36.29 週（95%CI：24.14 週～53.14 週）であった。

（2）全生存期間（OS）

国内 002 試験の FAS（28 名）における投与開始 48 週後（国内 001 試験開始時から起算して 96 週後）のイベント数（死亡）は 4 名と少なかったため、OS の中央値は算出できなかった。なお、この 4 名はいずれも国内 001 試験の生存調査で認めた死亡であり、本治験ではデータカットオフ時点で死亡を認めなかった。

（3）客観的奏効率（ORR）

投与開始 12 週後（国内 001 試験開始時から起算して 60 週後）に 1 名で PR 確定を認め、ORR は 3.6%（1/28 名、95%CI：0.1%～18.3%）であった。

（4）標的病変の腫瘍径和の変化率

国内 001 試験開始時から起算した標的病変の腫瘍径和の変化率の平均値（標準偏差）は、最終評価時点で 11.8%（28.6%）の増加であり、最小値は 54.1%の減少、最大値は 74.6%の増加であった。また、各被験者の最終評価時点で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増大を認めていない被験者の割合は 32.1%（9/28 名）であった。

（5）血清クロモグラニン A 濃度

国内 001 試験の初回投与日に血清クロモグラニン A 濃度が 100 ng/mL を超えていた被験者 17 名のうち、国内 001 試験の初回投与日をベースラインとして 50%以上の減少を示した被験者の割合は、最終検査時点で 64.7%（11/17 名）であった。

（6）EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価

EORTC QLQ-C30 を用いた QOL の評価では、全体として大きな変化を認めなかった。

2.5.4.2.4　国内 002 試験の有効性のまとめ

データカットオフ時点で継続中の 11 名のうち 1 名が国内 001 試験開始時から起算して治験薬投与開始 84 週後まで、10 名が治験薬投与開始 60 週後までの中央判定結果が得られ、全体として ATG 剤の継続投与による腫瘍安定化効果の持続及び 1 名で腫瘍の縮小（PR 確定）を認めた。その他の評価項目でも国内 001 試験で得られた結果から大きな違いを認めず、国内 001 試験に引き続き NET 患者に対する ATG 剤の有効性が示された。

2.5.4.3　ピボタル試験（海外 726 試験）

海外 726 試験のデザインは、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同であり、PFS に関して ATG 剤 120 mg のプラセボに対する優越性を検証した。

2.5.4.3.1　海外 726 試験の試験デザインに関する考察

海外 726 試験の選択基準及び除外基準の詳細な内容は、治験総括報告書に示す［5.3.5.1-1　海外 726 試験］。

海外 726 試験の対象被験者：

- 腫瘍原発部位が膵臓、中腸、後腸又は不明で、組織診により高分化型又は中分化型の無症候性の NET が確認された 18 歳以上の成人。治験登録前のいずれの時点においてもソマトスタチンアナログ（SSTa）による治療歴がない者（SSTa の投与が 15 日間未満であり、投与から治験登録までに 6 ヵ月超経過している場合を除く）。
- 腫瘍が転移若しくは局所で浸潤し、手術（再手術を含む）が不適応な被験者、又は外科手術を拒否した者。
- ホルモン関連症状がない者。
- スクリーニング期又は治験登録（Visit 1）前 6 ヵ月以内に実施された標的病変臓器のオクトレオスキャンの Krenning スケールに基づく評価で、グレード 2 以上の者。
- WHO パフォーマンスステータスが 2 以下で、過去に癌を経験した又は臨床的 PD 所見がある場合には、スクリーニング来院前 6 ヵ月以内に生検を受けた者。
- 増殖指数（Ki67）<10%の腫瘍がある患者、又は検体で Ki67 抗原が確実に定量化できなかった患者の場合は（中央判定の評価で）、核分裂像数が 2/10HPF 以下である者。

スクリーニングでは、ベースラインで腫瘍の進行が認められるか否かを判定した。スクリーニング来院後 12～24 週の間に、コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を 2 回実施した。腫瘍の進行の判定は、RECIST（ver. 1.0）基準に従い、中央判定に基づくこととした。

有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため、ベースラインでの腫瘍の進行の有無及び NET に対する前治療の有無を層別化因子として無作為化を行った。

本治験は被験者がプラセボを投与される可能性があるので、急激な進行性腫瘍のある被験者及び SSTa の投与が必要な内分泌症状を呈する被験者が 2 年間にわたってプラセボ投与を継続するこ

とは、非倫理的であると考えられたため、本治験に組み入れなかった。Ki67 は、NET 被験者の評価において信頼性のあるマーカーであることが示されている [26)、27)]。

オクトレオスキャンは本治験計画当時に NET の診断方法の一つとしてガイドラインで推奨されていたことから、Krenning スケールがグレード 2 以上の被験者を組み入れた [7)]。その後、画像診断技術の進歩及びエビデンスの集積に伴い、オクトレオスキャンの位置付けは低下しており、2016 年の ENETS ガイドラインでは ^{68}Ga-DOTATOC による PET/CT の推奨度が高まっている [8)、9)、10)]。ソマトスタチンの抗腫瘍効果には、直接作用として腫瘍細胞の sstr に結合することによる細胞増殖又はアポトーシスの誘導 [22)] の他、間接作用として成長ホルモン、IGF-1 等の循環成長因子の分泌抑制を介した細胞増殖の抑制がある [23)]。また、オクトレオスキャンの診断能と sstr の免疫組織学的診断の一致性を NET 患者で評価した公表論文において、各サブタイプのうち最も高い sstr2 型の一致率は 73%から 79%であり、2 割超の不一致症例が報告されている [28)、29)、30)]。したがって、免疫組織学的に sstr が陽性の患者であっても、オクトレオスキャンで必ずしも陽性と診断されない場合があり、本剤の投与可否はオクトレオスキャンによる診断結果のみで判断することは適切ではないと考える。

海外 726 試験をデザインした当時､本治験の対象疾患である無症候性膵･消化管 NET に対して、腫瘍進行を抑制することが示された医薬品はなかったため、対照群としてプラセボを設定した。

2.5.4.3.2　海外 726 試験の有効性評価項目

2.5.4.3.2.1　主要評価項目

海外 726 試験の主要評価項目は PFS とし、無作為化した日から、96 週以内の PD［RECIST（ver. 1.0）で評価］又は死亡までの期間とした。PFS の解析では、ベースライン時の層別化因子（ベースラインでの腫瘍の進行の有無、NET に対する前治療歴の有無）で層別したカプラン・マイヤー推定に基づく層別ログランク検定を実施した。

PD の判定は、中央判定で評価され決定した。

PFS の改善が直接的に治療上の利益を反映する場合には、PFS は承認の根拠として許容されうる [31)、32)]。これは、疾患の進行後に長期の生存が期待され、OS データが後治療による交絡を受ける可能性があり、比較的緩徐に進行する悪性腫瘍である場合にあてはまる。ガイダンスで推奨されているとおり、PFS の解析は、盲検下での放射線医学的な判定及び RECIST（ver. 1.0）基準に基づき判断された。

米国立がん研究所の NET の臨床試験計画会議のコンセンサスレポートでは、緩徐進行性の腫瘍を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では、生存期間は適切な評価項目ではないとされている。緩徐進行性の腫瘍では、疾患の進行を遅らせることが臨床的に重要であり、客観的腫瘍縮小効果が確認できない治療においても PFS が実施可能かつ適切な主要評価項目として推奨されている [33)]。

[redacted]、OS のデータから臨床ベネフィットの評価に有用である情報が得られる場合もあることから、OS を副次評価項目として追加した。

2.5.4.3.2.2　海外 726 試験のその他の評価項目

海外 726 試験で評価した副次評価項目について以下に要約する。

（1）多重ロジスティック回帰分析を用いて、投与開始 48 週目及び 96 週目に生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合を投与群間で比較した。

（2）最後の被験者が治験を完了した時点で、無作為化からあらゆる原因による死亡までの期間と定義された OS を評価した。解析時に死亡が確認されていない被験者は打ち切りとした。

（3）QOL はバリデートされた尺度を用いて評価した。欧州がん研究・治療機構の癌患者の生活の質に関する質問票（EORTC QLQ-C30）及び EORTC QLQ-G.I.NET21 質問票（消化管関連の NET 被験者での使用を意図した質問票）の両者について、投与群、各ベースライン値の変換値及びベースラインでの層別化因子を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、ベースラインと 12、24、36、48、60、72、84、96 週目及び最終値（LV）との間のサブスコア変換値における変化を分析した。

（4）腫瘍評価では、該当する腫瘍バイオマーカーの変化も測定した。

2.5.4.3.3　用量選択の根拠

本適応の開発では、ATG 剤の用量として、4 週間ごとに 1 回、120 mg の投与を選択した。この用量選択の根拠として、SSTa 濃度依存的な細胞増殖阻害が認められ、ホルモン作用による症状の抑制に必要な用量を上回る高用量で最適な増殖抑制効果が得られるとの報告がある[25)、34)、35)]。

臨床的に投与可能な最高用量である 120 mg は安全性プロファイルが許容可能であったことから、被験者の安全性を損ねることなく最大の有効性を得るため、海外 726 試験の用量は 120 mg とした。

2.5.4.3.4　海外 726 試験の統計学的考察

2.5.4.3.4.1　海外 726 試験の症例数

海外 726 試験のデザイン設計に当たり諮問した委員会（第三者の専門家で構成）により提示された以下の仮定に基づいて、症例数を算出した。

- プラセボ群における PD 又は死亡の予想発生率は 80%
- PFS の 20%の改善を臨床的に重要であると考えた場合、実薬投与群における PD 又は死亡の予想発生率は 60%
- ハザード比は 0.57 で経時的に一定
- 有意水準 0.05、両側検定、検出力 90%

これらの仮定に基づき症例数を算出すると、1 群当たり被験者 100 名（合計 200 名）となった。

プラセボ群で予想される 4 年時点での生存率 73.5%、ハザード比= 0.57、ハザード比を検出するために必要な死亡数に基づくと、OS の解析の検出力は 44%に過ぎなかった。検定の多重性を防ぐ

ために、主要有効性評価項目で有意な結果が得られた場合に、OS の検証的な検定を行う計画とした（すなわち、階層的な検定方法）。

2.5.4.3.4.2　海外 726 試験の主要評価項目の解析

すべての統計検定（両側）は Statistical Analysis System（SAS）®（Version 9.3）を用いて行い、有意水準を 5%に設定した。

PFS の主要解析は、すべての無作為化例（Intent-to-treat、以下、ITT）を対象とし、ベースラインの層別化因子（ベースラインでの腫瘍の進行の有無、NET に対する前治療の有無）により層別化した、層別ログランク検定を用いて推定した。

ベースラインでの層別化因子を共変量とする Cox 比例ハザード（Cox PH）モデルに基づき、主要有効性評価項目の補足的解析を実施した。

あらかじめ選択されたベースラインでの共変量が主要有効性評価項目に及ぼす潜在的な影響を検討するため、更なる探索的解析を実施した。これらの共変量は、腫瘍原発部位、地域（西欧、東欧、インド、及び米国）、性別、年齢、BMI、民族、診断からの期間、肝臓の腫瘍量、ベースラインの Ki67、腫瘍のグレード、ベースラインでの血漿中 CgA 濃度、化学療法歴、原発腫瘍に対する外科手術歴などであった。

5 つの感度分析において、主要評価項目の解析の頑健性を検討した。感度分析の目的は、PFS の評価に影響を及ぼした可能性のある、あらゆる潜在的なバイアスを説明することであった。

5 つの感度分析について、主要有効性評価項目の解析（層別ログランク検定によるカプラン・マイヤー曲線、カプラン・マイヤー要約表及び Cox PH モデルなど）を実施した。

共変量の調整、脱落例及び欠測値の取扱い、並びに多重検定に関するその他の統計上の問題については、治験総括報告書で考察している［5.3.5.1-1　海外 726 試験、11.4.2 項］。

2.5.4.3.5　海外 726 試験の有効性解析の結果

2.5.4.3.5.1　海外 726 試験の被験者集団

2.5.4.3.5.1.1　海外 726 試験のベースラインの人口統計学的特性

合計 204 名が本治験に組み入れられた。内訳は、米国で 30 名（ATG 剤 120 mg 群 16 名、プラセボ群 14 名）、EU で 167 名（ATG 剤 120 mg 群 83 名、プラセボ群 84 名）、アジアで 7 名（インド：ATG 剤 120 mg 群 2 名、プラセボ群 5 名）であった。

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性に ATG 剤群とプラセボ群の群間で偏りはなかった。ITT 集団の 107/204 名（52.5%）が男性で、被験者の 193/204 名（94.6%）が白人であった。年齢の平均値（最小-最大）は 62.7 歳（30 - 92 歳）、体重の平均値（標準偏差）は 76.7 kg（17.8 kg）、BMI の平均値（標準偏差）は 26.99 kg/m^2（5.41 kg/m^2）であった（表 2.5-9）。

被験者の 168/204 名（82.4%）は WHO パフォーマンスステータスが 0（通常の活動）であり、WHO パフォーマンスステータスが 3 以上の被験者はいなかった。すべての被験者はオクトレオスキャンで陽性であり、Krenning スケールスコアの平均値（標準偏差）は 3.2（0.7）であった。人

口統計学的特性、WHO パフォーマンスステータス及び Krenning スケールのスコアは、ATG 剤群とプラセボ群の間で類似していた（表 2.5-9）。

表 2.5-9　ベースラインの人口統計学的特性（海外 726 試験、ITT集団）

項目	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)	計 (N=204)
年齢（歳）			
n	101	103	204
平均 (標準偏差)	63.3 (9.8)	62.2 (11.1)	62.7 (10.5)
範囲	30~83	31~92	30~92
性別、n (%)			
男性	53 (52.5)	54 (52.4)	107 (52.5)
女性	48 (47.5)	49 (47.6)	97 (47.5)
人種、n (%)			
アジア人	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (2.0)
白人	97 (96.0)	96 (93.2)	193 (94.6)
その他	0	0	0
体重 (kg) [a)]			
n	101	102	203
欠測	0	1	1
平均 (標準偏差)	77.6 (16.4)	75.8 (19.1)	76.7 (17.8)
範囲	46~128	40~133	40~133
BMI (kg/m^2) [b)]			
n	96	99	195
欠測	5	4	9
平均 (標準偏差)	27.32 (4.89)	26.67 (5.88)	26.99 (5.41)
範囲	19.1~41.0	16.0~46.0	16.0~46.0
WHO パフォーマンスステータス、n (%)			
0 (normal activity)	84 (83.2)	84 (81.6)	168 (82.4)
1 (restricted activity)	17 (16.8)	17 (16.5)	34 (16.7)
2 (in bed <50% of the time)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
3 (in bed >50% of the time)	0	0	0
4 (bedridden)	0	0	0
オクトレオスキャン Krenning スケール、n (%)			
グレード 0	0	0	0
グレード 1	0	0	0
グレード 2	15 (14.9)	15 (14.6)	30 (14.7)
グレード 3	53 (52.5)	51 (49.5)	104 (51.0)
グレード 4	33 (32.7)	37 (35.9)	70 (34.3)
ベースラインでの腫瘍の進行［RECIST（ver 1.0）に基づく中央判定］、n (%)			
あり	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
なし	97 (96.0)	98 (95.1)	195 (95.6)
NET に対する前治療、n (%)			
あり	16 (15.8)	16 (15.5)	32 (15.7)
なし	85 (84.2)	87 (84.5)	172 (84.3)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、ITT＝Intent-to-treat、N=各群の被験者数、n=データのある被験者数
a) ベースラインでの体重（Week 1）。ベースラインが欠測の場合、スクリーニング時の値を用いた。
b) BMI（kg/m^2）=体重（kg）/ [身長（m）]^2.
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験、Table 8、Table 10］

ベースラインの疾患特性は、ATG 剤群とプラセボ群の間で同様であった（表 2.5-10）。

すべての NET 被験者で Ki67 は 10%未満であった。肝臓の容積に占める腫瘍の割合は、ATG 剤群の 62/101 名（61.3%）で 25%以下、39/101 名（38.7%）で 25%超であった。肝臓の容積に占める腫瘍の割合が 25%を超えていた被験者の割合は、プラセボ群［28/103 名（27.2%）］と比較して、ATG 剤群の方が多かった。

プロトンポンプ阻害剤（PPI）でコントロールが良好であった 4 名のガストリノーマを除き、ホルモン関連症状は認められなかった。

1973～2004 年の米国の疫学調査結果データベース（Surveillance, Epidemiology and End Results database：SEER）に含まれる NET 患者 35,618 名の疫学的特性が、Yao らにより報告されている [3)]。上記患者の 52%は女性、48%は男性であった。人種は、大多数は白人（81%）であり、残りはアフリカ系アメリカ人（12%）、アジア／太平洋諸島系（5%）、アメリカンインディアン／アラスカ人（1%）又は不明（1%）であった。診断時の年齢の中央値は 63 歳（平均 62 歳、標準偏差 15 歳）であり、NET の腫瘍原発部位は、前腸（肺、気管支、胸腺）（41%）、中腸（26%）、後腸（19%）又は不明（13%）であった。

海外 726 試験で ATG 剤を投与された被験者の人口統計学的特性は、Yao らが報告した米国の NET 患者の疫学的特性と一致していた。また、NET 患者の約 60～70%で血漿中 CgA の高値が認められるが [36)]、これは海外 726 試験でベースラインの血漿中 CgA が基準値上限を上回っていた被験者の割合 64.7%（132/204 名）と一致している。グレード 1 の腫瘍の被験者の割合は Lawrence らの報告 [37)] と一致していた。

表 2.5-10　ベースラインの疾患特性（海外 726 試験、ITT集団）

特性	ATG 剤 120 mg (N = 101)	プラセボ (N = 103)
診断からの期間（月）		
平均（標準偏差）	32.56 (46.06)	34.35 (41.35)
中央値（範囲）	13.8 (2.0~269.3)	16.47 (3.2~216.6)
NET の原発部位 [a]、n (%)		
膵臓	42 (41.6)	49 (47.6)
中腸	33 (32.7)	40 (38.8)
後腸	11 (10.9)	3 (2.9)
その他／不明	15 (14.9)	11 (10.7)
腫瘍の分化度、n (%)		
高度分化	100 (99.0)	103 (100.0)
中等度分化	1 (1.0)	0
低分化	0	0
腫瘍のグレード [b]、n (%)		
G1	69 (68.3)	72 (69.9)
G2	32 (31.7)	29 (28.2)
欠測	0	2 (1.9)
肝臓の容積に占める腫瘍の割合、n (%)		
0%	16 (15.8)	18 (17.5)
>0%～≦10%	33 (32.7)	40 (38.8)
>10%～≦25%	13 (12.9)	17 (16.5)
>25%～≦50%	23 (22.8)	12 (11.7)
>50%	16 (15.8)	16 (15.5)
ベースラインの血漿中クロモグラニン A 濃度、n (%)		
正常範囲上限以下	33 (32.7)	34 (33.0)
正常範囲上限の 1～2 倍	25 (24.8)	18 (17.5)
正常範囲上限の 2 倍超	41 (40.6)	48 (46.6)
欠測	2 (2.0)	3 (2.9)
Ki67、n (%)		
≦2%	52 (51.5)	51 (49.5)
>2%～≦5%	24 (23.8)	19 (18.4)
>5%～＜10%	7 (6.9)	10 (9.7)
≧10%	0	0
不明 [c]	18 (17.8) [d]	23 (22.3) [e]
NET に対する前治療、n (%)		
SSTa	0	0
内科的治療歴	16 (15.8)	16 (15.5)
化学療法	14 (13.9)	15 (14.6)
外科手術	40 (39.6)	39 (37.9)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、ITT＝Intent-to-treat、Ki67＝腫瘍細胞増殖指数、N＝各群の被験者数、n=データのある被験者数、NET＝神経内分泌腫瘍、G1＝グレード 1、G2＝グレード 2、SSTa＝ソマトスタチンアナログ

a）原発腫瘍の種類としての盲腸は、臨床データベースにおける腫瘍原発部位では「その他」と報告されていても、中腸に再分類した。

b）G1＝核分裂像数が 10 高倍率視野（HPF）当たり 2 以下及び/又は Ki67 が 2%以下、G2＝10 HPF 当たりの核分裂像数が 2～20 及び／又は Ki67 が 2%超～20%

c）Ki67 は 10%未満であるが、その Ki67 は信頼性をもって定量化できなかった（これらの被験者は核分裂像数が 2/10 HPF 未満であることから組み入れた）。

d）18 検体中 7 検体が 2/10 HPF 未満、18 検体中 1 検体が 2～20/10 HPF であった。

e）23 検体中 21 検体が 2/10 HPF 未満、2 検体が評価不能であった。

出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験、Table 9、Table 10］

2.5.4.3.6　ATG剤 120 mgのPFSに対する効果

2.5.4.3.6.1　海外 726 試験の主要有効性評価項目

主要解析は無作為化割付時点を起点に、RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定による PD 及び治験期間中に報告されたあらゆる死亡のいずれか早い時点をイベント発現日とし、ベースラインでの腫瘍の進行の有無及び治験登録時の NET に対する前治療を層別化因子とした層別ログランク検定を用いた。主要有効性解析の結果により、PFS は統計学的に有意に ATG 剤群が長く（層別ログランク検定 P= 0.0002；表 2.5-11 及び図 2.5-2）、また、プラセボ群のイベント数は ATG 剤群の 2 倍近いことが示された。

PFS の中央値は、プラセボ群は 72 週（95% CI：48.6 週～96.0 週）であったが、ATG 剤 120 mg 群は治験終了時にも到達しなかったことから、96 週超とされた。

ATG 剤 120 mg を 96 週間投与すると、プラセボと比較して PD 又は死亡のリスクが 53%低下した（Cox PH モデル、ハザード比＝0.47、95% CI：0.30～0.73）。治験中に実施された最終スキャンの時点における PD 又は死亡が認められた被験者の割合（カプラン・マイヤー法による推定）は、プラセボ群は 78%であったが、ATG 剤 120 mg 群は 38%であった［2.7.3.2.3.2.2 項］。

表 2.5-11　主要有効性評価項目の解析（海外 726 試験、ITT集団）

有効性評価項目	ATG 剤 N = 101	プラセボ N = 103
進行イベント数、n (%)	32 (31.7%)	60 (58.3%)
PFS 中央値（95% CI）（週）	96 週間超	72.0 (48.6~96.0)
P 値	0.0002 [a)]	
ハザード比（95% CI）	0.47 (0.30~0.73)	
P 値	0.0007 [b)]	

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、CI＝信頼区間、ITT＝Intent-to-treat、N＝各群の被験者数、n＝データのある被験者数、PFS＝無増悪生存期間、PH＝比例ハザード
a）層別ログランク検定
b）Cox PH モデル
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験、Table 13、Table 16、Table 20、Figure 3］

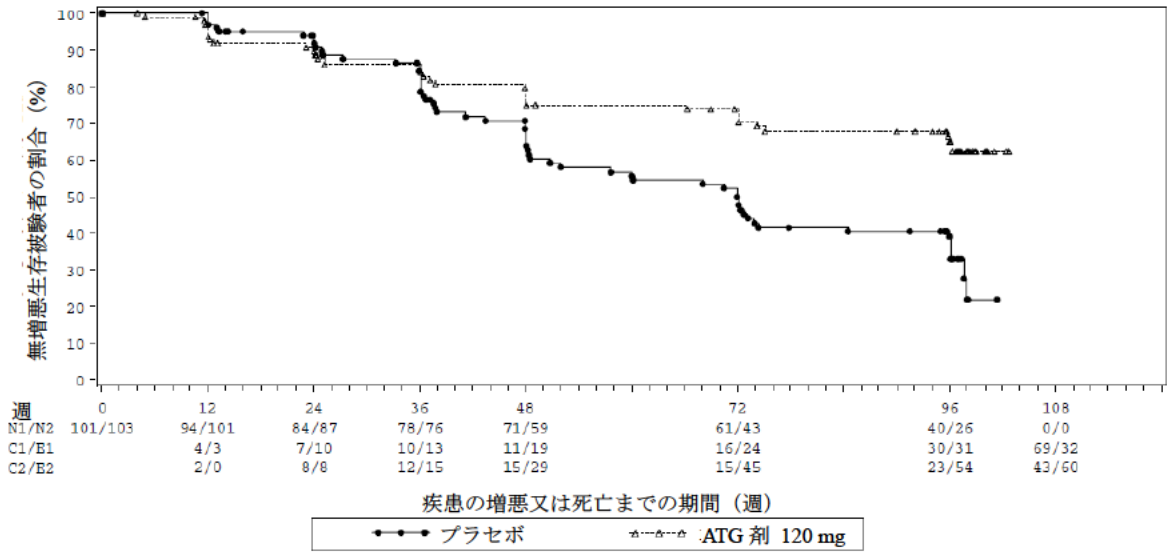


図 2.5-2　無増悪生存期間（カプラン・マイヤー曲線） - （海外 726 試験、ITT集団）

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、ITT＝Intent-to-treat、N1/N2＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数/プラセボ群のリスク集団の被験者数、C1/E1＝ATG 剤群の観察打切り累積数/イベント累積数、C2/E2＝プラセボ群の観察打切り累積数/イベント累積数

注：この PFS の解析では、RECIST（ver. 1.0）の基準に基づく中央判定での PD 及び治験期間中に報告されたすべての死亡をイベントとした。

出典：[5.3.5.1-1　海外 726 試験、Figure 4]

2.5.4.3.6.2　　海外 726 試験の感度分析

5 つの感度分析のすべてで主要有効性解析と同様の結果が得られた[2.7.3.2.3.2.2 項]。そのため、主要有効性解析結果の頑健性が示された。潜在的なバイアスに対してあらかじめ計画された調整を考慮しても、PFS の改善における ATG 剤 120 mg の効果は、プラセボと比較して統計的に有意であった（表 2.5-12）。

表 2.5-12　PFS：主要評価項目の感度分析結果の概要（海外 726 試験、ITT集団）

感度分析	PFS 中央値 (95% CI)（週）		P 値	ハザード比 (95% CI)
	ATG 剤 N = 101	プラセボ N = 103		
1：主要解析のイベントに治験責任医師が PD と判断したことによる治験中止も追加	96 週超	60.1 (48.1~73.1)	0.0001	0.50 (0.33~0.74)
2：主要解析のイベントにあらゆる治験中止も追加	96 週超	52.0 (48.0~72.1)	0.0007	0.56 (0.39~0.82)
3：評価時点を予定放射線像測定日にマッピングした解析	96 週超	72.1 (48.1~96.1)	0.0001	0.47 (0.30~0.73)
4：ランレオチドに対して 2 年目で 3 ヵ月のスケジュールにマッピングされた判定	96 週超	72.1 (48.1~96.1)	0.0002	0.48 (0.31~0.74)
5：投与開始時を起点に算出した PFS	96 週超	72.0 (48.4~96.0)	0.0002	0.47 (0.30~0.73)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、CI＝信頼区間、ITT＝Intent-to-treat、N＝各群の被験者数、PD＝疾患の増悪、PFS＝無増悪生存期間

注：ATG 剤とプラセボを比較する層別ログランク検定（ベースラインでの腫瘍の進行の有無及び NET に対する前治療により層別化）の P 値を示している。

出典：[5.3.5.1-1　海外 726 試験、Table 27]

2.5.4.3.6.3　　海外 726 試験の探索的解析

（1）層別解析

ITT 集団における Cox PH モデルによる PFS の層別解析の結果から、ATG 剤 120 mg が一貫して優れた治療効果を有することが示された（図 2.5-3）。

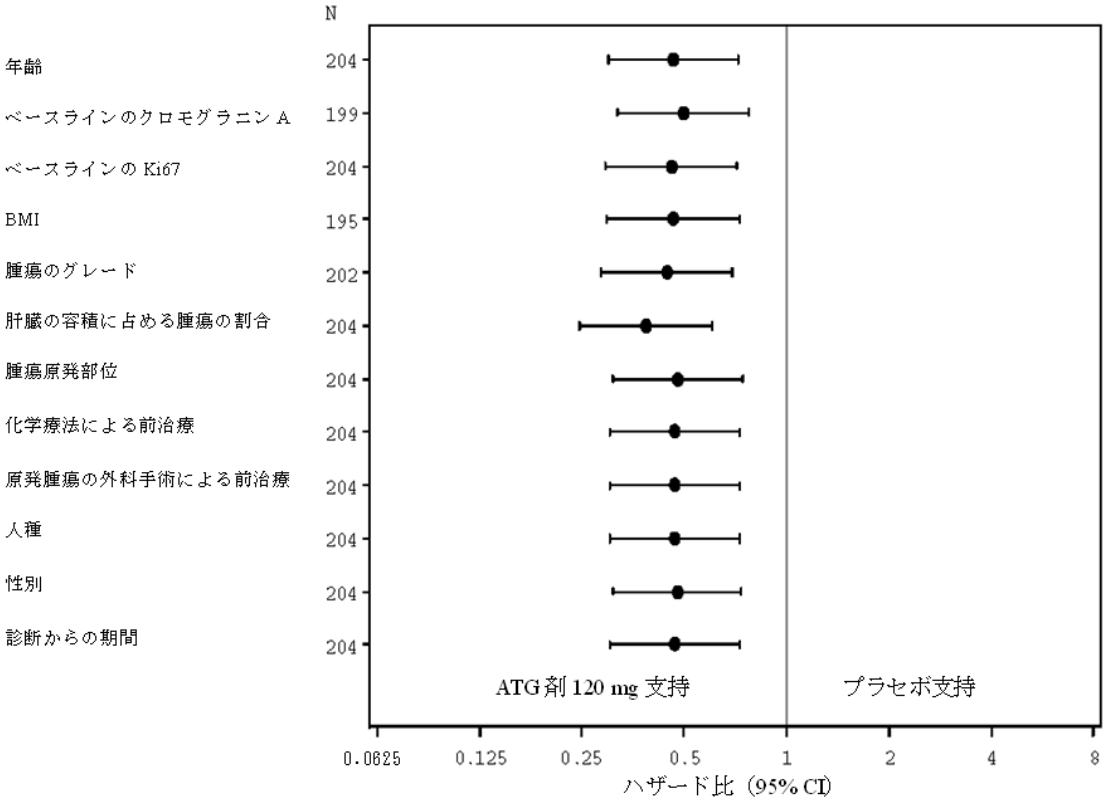


図 2.5-3　無増悪生存期間（PFS）のCox PH共変量解析：ベースライン特性ごとの一貫した投与効果（海外 726 試験、ITT集団）

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、BMI＝体格指数、CI＝信頼区間、ITT＝Intent-to-treat、N＝被験者数 、Ki67＝腫瘍細胞増殖指数、PH＝比例ハザード

注：ハザード比はすべて ATG 剤 120 mg のプラセボに対する相対的ハザードである。共変量は治療、ベースラインでの腫瘍の進行の有無、NET に対する前治療の有無、並びに各人口統計学的特性又は疾患特性の各項目（縦軸に表示）の個々の項を含め、ハザード比は別個の Cox PH モデルから算出した。

出典：[5.3.5.1-1　海外 726 試験、11.4.1.8 項]

更に、多変量 Cox PH モデルを用いて潜在的な予後因子を検討した。ベースラインでの腫瘍の進行の有無、NET に対する前治療の有無に加え、潜在的予後因子と考えた肝臓の容積に占める腫瘍の割合、腫瘍原発部位及び BMI の共変量で調整しても、96 週間の ATG 剤 120 mg の投与により、プラセボと比較して、PD 又は死亡のリスクに臨床的に意味のある低下が認められることが示された（ハザード比= 0.40、95% CI：0.25～0.63）[2.7.3.2.3.2.2 項]。

（2）部分集団解析

人口統計学的部分集団（年齢、BMI、人種、地域、性別及び診断からの期間）ごとの部分集団解析において、ATG 剤 120 mg は、一貫して臨床的に有意な効果が示された（図 2.5-4）。ただし、症例数の少ない部分集団では信頼区間が広く、これらの部分集団での結果は精度が十分ではない。なお、多くの治験実施施設において症例数が少なかったため、施設ごとでの解析は実施できなかった。したがって、地域（東欧及びインド、西欧、米国外、並びに米国）に基づいて治験実施施設を併合した。

ベースラインでの腫瘍の進行の有無、NET に対する前治療の有無、肝臓の容積に占める腫瘍の割合、腫瘍原発部位の種類、BMI のいずれの部分集団解析においても、ATG 剤 120 mg 群はプラセボ群と比較して PFS を統計的に有意に延長した。

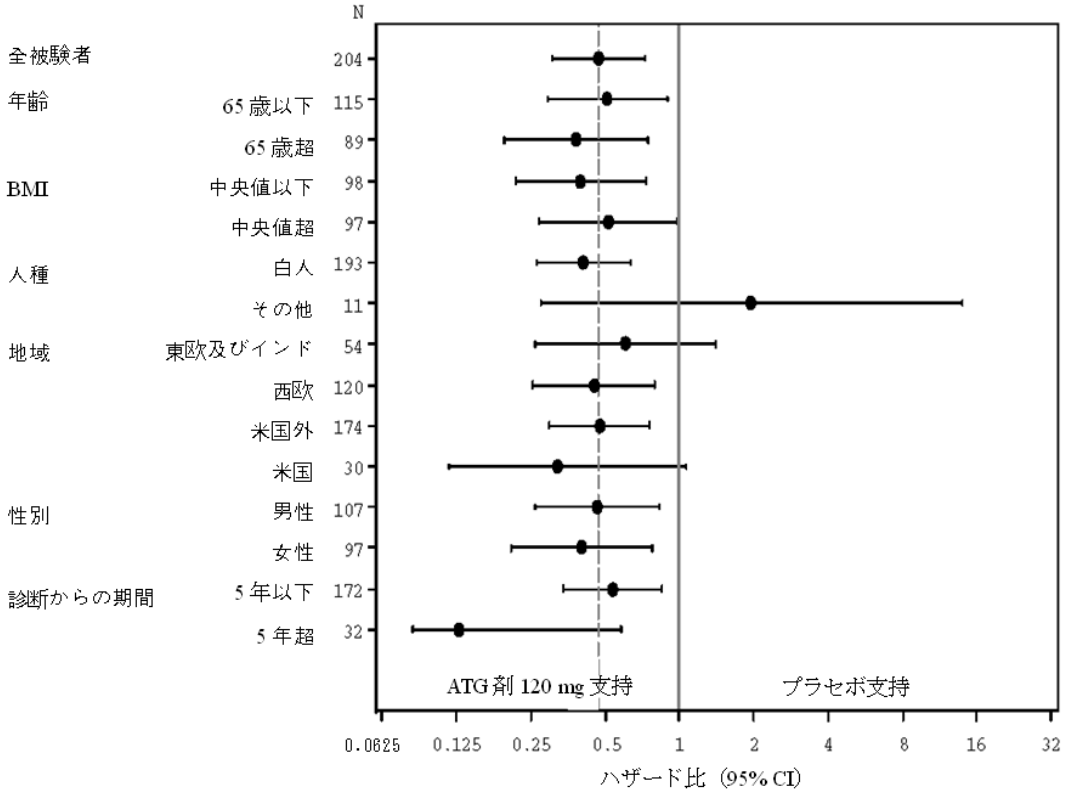


図 2.5-4　無増悪生存期間（PFS）の部分集団解析：人口統計学的部分集団全体を通じての一貫した治療効果（海外 726 試験、ITT集団）

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、BMI＝体格指数、CI＝信頼区間、ITT＝Intent-to-treat、N＝被験者数、PH＝比例ハザード

注：ハザード比はすべて ATG 剤 120 mg のプラセボに対する相対的ハザードである。「全被験者」の結果は、投与、ベースラインでの腫瘍の進行の有無及び NET に対する前治療の項を含む Cox PH モデルで算出したものである。また、部分集団の結果は、投与の 1 項だけを含む Cox PH モデルで算出したものである。

出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験、11.4.1.9 項］

疾患特性（ベースラインの血漿中 CgA 濃度、Ki67、腫瘍のグレード、肝臓の容積に占める腫瘍の割合、腫瘍原発部位、化学療法歴及び外科手術歴）ごとの部分集団解析において

も、ATG 剤 120 mg の一貫した臨床的に有意な効果が示された（図 2.5-5）。症例数の少ない部分集団では信頼区間が広く、これらの部分集団での結果は精度が十分ではない。なお、原発部位が後腸の被験者 14 名の内訳は ATG 剤群が 11 名であった一方、プラセボ群は 3 名と非常に少なかった。原発部位ごとのカプラン・マイヤー曲線は、ATG 剤群で膵と後腸ではカプラン・マイヤー曲線の推移が類似していた。一方、プラセボ群では、後腸のカプラン・マイヤー曲線が他の部位のプラセボ群より高く推移しており［2.7.6.1.4.2 項］、これが後腸のハザード比が大きくなった要因と考えた。

PFS に対する有益な効果は、症例数が十分である場合、あらゆる腫瘍の種類及び部位において認められた。上記の結果から、試験対象とした集団における ATG 剤 120 mg の一貫した有効性を確認した。

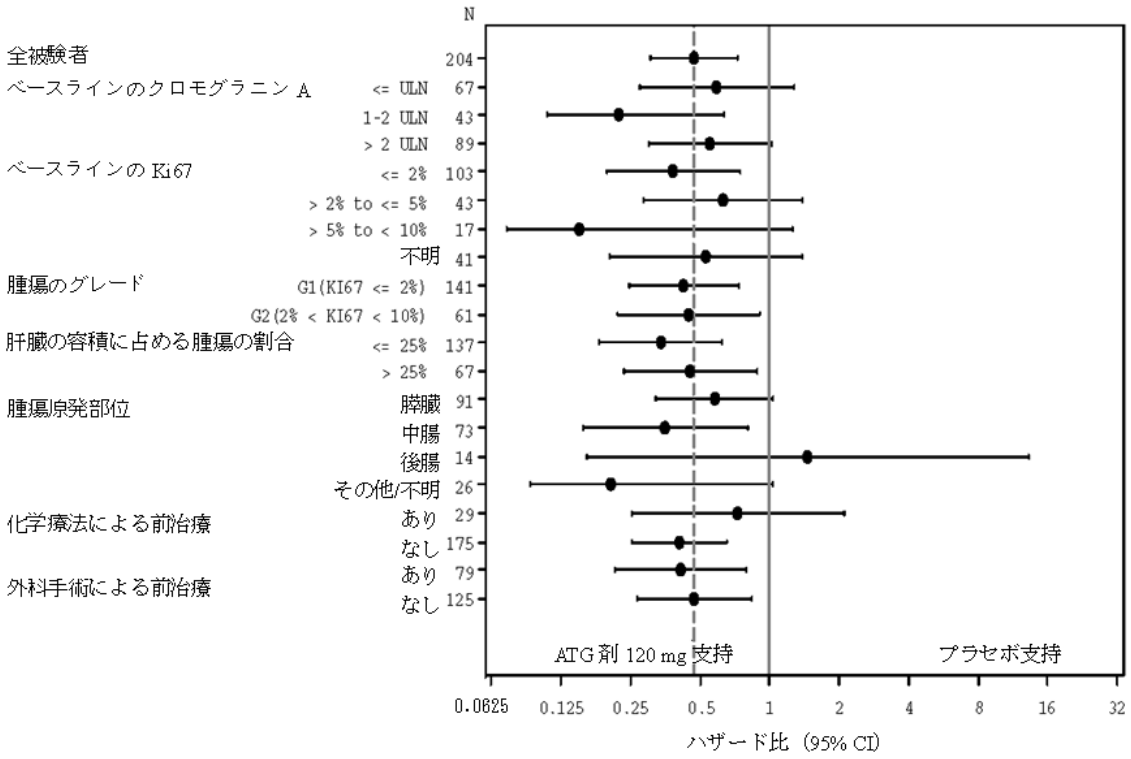


図 2.5-5　ベースライン疾患特性別の無増悪生存期間（PFS）のCox比例ハザード部分集団解析（海外 726 試験、ITT集団）

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、CI＝信頼区間、ITT＝Intent-to-treat、N＝被験者数、Ki67＝腫瘍細胞増殖指数、PH＝比例ハザード、ULN＝基準値上限

注：ハザード比はすべて ATG 剤 120 mg のプラセボに対する相対的ハザードである。「全被験者」の結果は、投与、ベースラインでの腫瘍の進行の有無及び NET に対する前治療の有無の項を含む Cox PH モデルで算出したものである。部分集団の結果は、投与の項だけを含む Cox PH モデルで算出したものである。

出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験、11.4.1.9 項］

2.5.4.3.7　海外 726 試験の副次有効性解析

2.5.4.3.7.1　投与開始 48 週目及び 96 週目で生存しており、かつPD（中央判定でCT/MRI画像を評価したPD）が確認されていない被験者の割合

投与開始 48 週目及び 96 週目で、統計的に有意な治療効果が示された［(治療、ベースラインでの腫瘍の進行の有無及び NET に対する前治療の有無を共変量とした）ロジスティック回帰分析、それぞれ P＝0.0110 及び P<0.0001］。投与開始 48 週目の時点で、ATG 剤群の生存しておりかつ PD が確認されていない被験者の割合のオッズは、プラセボ群と比較して 2 倍であった［ロジスティック回帰分析による調整オッズ比（以下、OR）：2.11（95% CI：1.19～3.76)］。また、投与開始 96 週目までの期間では、ATG 剤群の生存しておりかつ PD が確認されていない被験者の割合のオッズは、プラセボ群と比較して 3 倍を上回った（ロジスティック回帰分析による調整 OR：3.27、95%CI：1.81～5.92)。

ATG 剤群では治験終了時までに PFS の中央値が未到達であったことと一致して、カプラン・マイヤー曲線の分離の程度は 96 週の時点でも増大していると思われたことから、治験の継続期間中に有効性の減弱はなかったことが示唆された。

2.5.4.3.7.2　海外 726 試験の全生存期間（OS）

[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月に OS を副次有効性評価項目に追加した。この時点で、既に治験開始後 5 年以上が経過していたため、一部の被験者は治験を終え、追跡することができなかった。また、連絡した一部の被験者は OS に関する治験後の追跡に同意しなかった。

死亡例は、プラセボ群の 17 名に対して、ATG 剤群では 19 名であった。二重盲検試験中の死亡は 4 名のみ（各投与群で 2 名）であり、いずれの死亡も治験薬との因果関係はないと判定された。残りの 32 名は、治験終了後の追跡期間中に死亡していた。

二重盲検試験後も生存データを収集したが、死亡例数が少なく、また、治験完了後又は非盲検の延長期間中の他療法へのクロスオーバーといった交絡要因があった。死亡例数が少ないことは、本疾患の性質（緩徐な進行性であること）と一致している。これらの問題点があるため、OS のハザード比の信頼区間は広く［ハザード比＝1.05（95% CI：0.55～2.03)］、OS の解析結果からは意味のある情報は得られなかった［2.7.6.1.4.11 項］。

2.5.4.3.7.3　海外 726 試験の生活の質（QOL）

ATG 剤 120 mg の投与は、プラセボと比較して、被験者の QOL に対して有害な作用を示さなかった。ATG 剤群とプラセボ群の間で、ベースラインから最終来院までの EORTC QLQ-C30 質問票及び EORTC QLQ-G.I.NET2.1 質問票のスコアの変換値に大きな差はなかった［2.7.6.1.4.11 項］。

2.5.4.3.7.4　海外 726 試験の腫瘍マーカーの変化

（1）クロモグラニン A

ITT 集団に対して計画した解析を実施した。ベースライン時の数値が基準値上限を超え

た被験者の部分集団において、血漿中 CgA が 50%以上減少した被験者は、プラセボ群よりも ATG 剤群の方が多かった。ベースライン後、最終来院時に得られた値では、血漿中 CgA が 50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群の 3/64 名（4.7%）に対して、ATG 剤群では 27/65 名（42.2%）であった。血漿中 CgA が 50%以上減少した割合は、ベースライン後の各評価時点で、ATG 剤群の方が有意に高かった。ベースライン後、最後に得られた値では、血漿中 CgA が 50%以上減少するオッズ比は、プラセボ群よりも ATG 剤群の方が 15 倍高かった（OR：15.2、95% CI：4.29～53.9、ロジスティック回帰、P< 0.0001）［2.7.6.1.4.11 項］。

（2）その他の腫瘍マーカー

ベースラインで基準値上限を超えていた腫瘍マーカー（膵ポリペプチド、ガストリン、及び尿中 5-HIAA）を評価した。ベースラインの各評価時点及びベースライン後に得られた最後の値で、ATG 剤群はプラセボ群と比較して 5-HIAA 及び膵ポリペプチドが有意に減少した。ガストリンについては、投与群間に統計学的な有意差はなかった。ガストリンの増加が認められた被験者の部分集団は小さく、併用薬として PPI を使用していたため、差がなかったものと考えた［2.7.6.1.4.11 項］。

（3）腫瘍マーカーと PFS との関連

分泌性腫瘍を有しベースラインの血漿中 CgA が高い被験者（63.2%、129/204 名）及びベースラインで何らかのペプチドで基準範囲上限超又は腫瘍マーカーで基準値上限超がみられた被験者の事後 Cox PH モデルでは、ATG 剤 120 mg の PFS 延長効果は、ベースライン値が正常であった被験者での観察結果と一致していた（図 2.5-6）［2.7.6.1.4.11 項］。

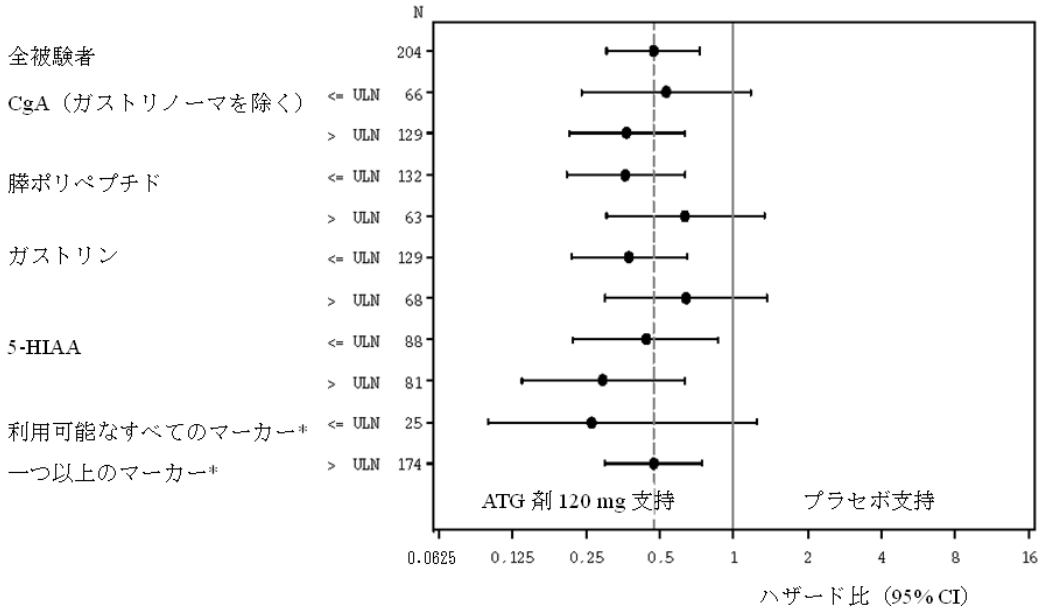


図 2.5-6　無増悪生存期間（PFS）及びベースラインでの腫瘍マーカー上昇との関連性（海外 726 試験、ITT集団）

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、CgA＝クロモグラニン A、CI＝信頼区間、ITT＝Intent-to-treat、N＝被験者数、5-HIAA＝5-ヒドロキシインドール酢酸、PH＝比例ハザード、VIP＝血管作動性腸管ペプチド
* これらの部分集団はすべての腫瘍マーカーを考慮している（すなわち、VIP、グルカゴン及びインスリンも含む）。
注：ハザード比はすべて ATG 剤 120 mg のプラセボに対する相対的ハザードである。ベースライン時の腫瘍マーカーに基づくこれらの部分集団解析は事後に実施した。「全被験者」の結果は、投与、ベースラインでの腫瘍の進行の有無及び NET に対する前治療の有無の項を含む Cox PH モデルで算出したものである。部分集団の結果は、投与の項だけを含む Cox PH モデルで算出したものである。
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験、11.4.1.11 項］

2.5.4.3.8　患者の人口統計学的特性が有効性に及ぼす影響

探索的解析の結果［2.5.4.3.6.3 項］のとおり、年齢、性別、地域、並びにベースラインの被験者特性及び疾患特性などの人口統計学的部分集団全体を通じて、主要有効性解析の結果は一貫性があった。

2.5.4.3.9　長期有効性、耐性の発生及び離脱作用

ATG 剤 120 mg 群では海外 726 試験終了時までに PFS の中央値が未到達であり、カプラン・マイヤー曲線の分離の程度は 96 週の時点でも増大していると思われたことから（図 2.5-2）、2 年間の治験期間中に有効性の減弱はなかったことが示唆された。海外 729 試験で得られた最終解析データから、ATG 剤 120 mg の有効性の持続を示す更なるエビデンスが得られた。

海外 729 試験では、24 の治験実施施設で海外 726 試験から組み入れられた被験者 89 名を対象に、ATG 剤 120 mg の長期的な安全性及び有効性を裏付けるデータが評価された。89 名の内訳は、海外 726 試験で ATG 剤を投与され、その後海外 729 試験でも ATG 剤を投与された 42 名（LA:LA）と、海外 726 試験でプラセボを投与され、海外 729 試験では ATG 剤を投与された 47 名（PB:LA）であった。LA:LA 被験者の PFS 中央値は 154.14 週（95% CI：123.57 週～237.43 週）であり、プ

ラセボ群の PFS 中央値 72.00 週（95% CI : 48.43 週～84.57 週）と比較して、PFS が 82.14 週改善していた。カプラン・マイヤー分析の結果を図 2.5-7 に示す。

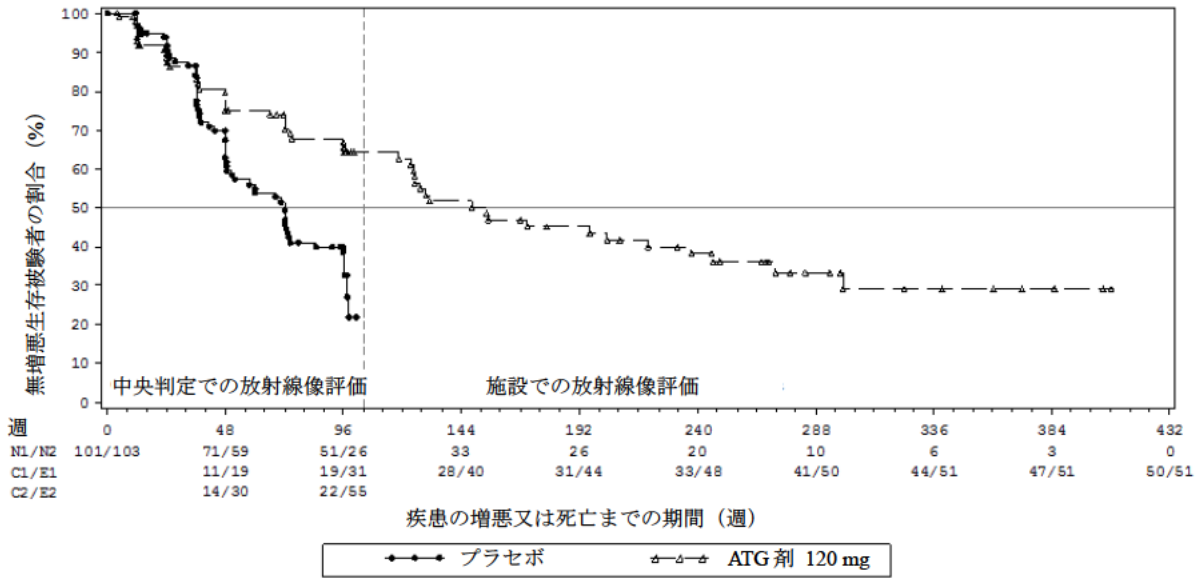


図 2.5-7　海外 726 試験の治療群別での海外 726 試験及び海外 729 試験のPFS（ITT集団）

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、ITT＝Intent-to-treat、RECIST＝固形がんの治療効果判定のためのガイドライン、N1/N2＝ATG 剤 120 mg 群のリスク集団の被験者数/プラセボ群のリスク集団の被験者数、C1/E1＝ATG 剤 120 mg 群の観察打切り累積数/イベント累積数、C2/E2＝プラセボ群の観察打切り累積数/イベント累積数

注：この PFS 解析では、RECIST（ver. 1.0）基準に基づく PD（海外 726 試験の中央判定又は海外 729 試験の施設判定のいずれか）及び死亡をイベントとみなしている。縦線より前の腫瘍評価は海外 726 試験での中央判定であり、縦線より後の腫瘍評価は海外 729 試験での施設判定である。非盲検下での ATG 剤への切替え後のプラセボ群における腫瘍評価は除外した。

出典：[5.3.5.2-4　海外 729 試験、Figure 3]

海外 729 試験では、CT/MRI スキャンでの中央判定は実施しなかったが、治験責任医師が施設で検討し、判定した。一部の被験者（約 30%）は、延長試験である海外 729 試験における ATG 剤 120 mg の投与の継続又は開始に適格であったと思われるが、治験実施施設が海外 729 試験に参加しなかったため、治験を継続しなかった。しかし、96 週の時点で SD であった ATG 剤群の被験者の 75.5%（40/53 名）が引き続き海外 729 試験に参加したことから、ATG 剤群の PFS 中央値の推定値（154.14 週）は、PFS の持続的延長を示唆すると考えられた。上記データは、ATG 剤群の PFS 中央値がプラセボ群と比較して約 1.6 年改善されたことを間接的に示す情報である。

海外 726 試験及び海外 729 試験のいずれにおいても、ATG 剤 120 mg 投与後の効果の減弱は認められなかった。

2.5.4.4　評価資料とした海外第II相試験（海外 166 試験）

2.5.4.4.1　海外 166 試験の患者集団及び試験デザイン

海外 166 試験は ATG 剤 120 mg の有効性及び安全性を検討することを目的に、非盲検、多施設共同、非対照試験として実施した。18 歳以上の手術及び化学療法のいずれも適応のない進行性 NET 患者を対象として、ATG 剤 120 mg を 4 週間ごとに最大 23 回深部皮下投与した。NET が希少疾患であることから、十分な被験者数を得るために多施設共同デザインを採用した。臨床現場で使用されているランレオチドの最高用量として、ATG 剤 120 mg を 4 週間ごとに皮下投与した。画像検査（CT 及び／又は MRI の第三者評価）による腫瘍の大きさ及び増大の評価は、盲検下で 12 週間ごとに実施した。症例数は実施可能性を考慮し 30 例とした。

2.5.4.4.2　解析方法

カプラン・マイヤー法を用いて PFS を算出し、中央値及び 95%CI を表示した。PFS は、RECIST（ver. 1.0）基準による PD 又は死亡までの期間に基づき評価した。PFS 及び腫瘍増殖抑制の予測因子は、Cox 回帰モデルによる多変量解析を用い、変数減少法により有意水準 0.2 でモデル変数を絞ることにより特定した。多変量解析に組み入れる潜在的予後因子を特定するため、単変量解析を最初に実施した。各被験者における血漿中 CgA のベースライン以降の異常値から正常値への変化について McNemar 検定により検討した。更に、正規性の前提が著しく破られていなければ（P<0.01）両側 Student t 検定により、又はパラメトリック法である Wilcoxon の符号付き順位検定により、血漿中 CgA 濃度の変化率、尿中 5-HIAA 濃度の変化率、及び QLQ-C30 質問票のスコアの検定を実施した。

2.5.4.4.3　有効性

ITT 集団を対象とし、腫瘍判定を RECIST（ver. 1.0）に基づいて解析を行った。ITT 集団全体での PFS の中央値は 55.86 週（95%CI：32.00 週～71.43 週）であった。症候性 NET の被験者 11 名の PFS の中央値は 80.00 週（95%CI：32.00 週～83.00 週）、無症候性 NET の被験者 19 名での PFS の中央値は 44.00 週（95%CI：20.00 週～69.00 週）であった。

Cox PH モデルを用いた多変量解析により PFS の予測因子として示されたのは Ki67 の順位のみであり（ハザード比=1.170、P= 0.0178、95% CI：1.03～1.33）、Ki67 の順位が低いほど PFS が長くなると予測された［2.7.3.2.4.2.2 項］。

標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化量の平均値±標準偏差（すべての来院日を集計）は-0.35 ± 1.58 cm、中央値は-0.40 cm（範囲：-4.5 cm～3.5 cm、95% CI：-0.98 cm～0.27 cm）であった［2.7.3.2.4.2.2 項］。

投与後の評価を受けた 27 名のうち、中央放射線評価が判定した投与期間中の最良の効果は、PD が 2/27 名（7%）、SD が 24/27 名（89%）、PR が 1/27 名（4%）であった。一方、治験責任医師による全体的な奏効評価では、最良総合効果は PD が 2/27 名（7%）、SD が 25/27 名（93%）であった［2.7.3.2.4.2.2 項］。

血漿中 CgA 濃度が正常化及び／又はベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は、Week 8 で 19/27 名（70.4%）（95%CI：53.1%～87.6%、McNemar 検定：P=0.0002）であった。治験期間を通して、血漿中 CgA 濃度が正常化及び／又はベースラインから 30%以上減少した被験者の割合はほぼ同様であった（53.3%～66.7%）［2.7.3.2.4.2.2 項］。

Week 56 以降で QLQ-C30 が評価されたのは 10 名未満であったが、機能尺度、症状尺度、及び単独項目のスコアに大きな変化はなく統計学的な有意差は認められなかった［2.7.3.2.4.2.2 項］。

症候性 NET の被験者 11 名はベースライン時又は投与期間中にホルモン産生による症状が認められ、このうち、2 名ではベースライン時に症状が認められなかったが、投与期間中に新たな症状（下痢）が認められた。9 名にはベースライン時に NET に関連する症状が認められ、このうち、4 名の症状は治療により完全に抑制された。その他の 1 名では Visit 3 で下痢の件数が減少し、それ以降は完全に症状が抑制された［2.7.3.2.4.2.2 項］。

海外 166 試験で腫瘍原発部位が気管支の被験者は 4 名であり、PFS の中央値は 57.00 週であった。4 名中 1 名は治験を完了し、3 名は PD と判定され治験を中止した［2.7.3.3.3.2.1 項］。

2.5.4.4.4　海外 166 試験の有効性のまとめ

海外 166 試験は進行性 NET 患者を対象とした試験であり、対象集団には症候性及び無症候性の進行性 NET 被験者が含まれた。症候性 NET の被験者 11 名での PFS の中央値は 80.00 週（95%CI：32.00 週～83.00 週）であり、症候性 NET に対する ATG 剤の有効性が示唆された。

腫瘍マーカーである血漿中 CgA が正常化及び／又はベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は、Week 8 に 70.4%に達し、Week 68 まで血漿中 CgA の有意な低下がみられた。

2.5.4.5　国内 001 試験、海外 726 試験及び海外 166 試験の比較

2.5.4.5.1　被験者背景

国内 001 試験の海外 726 試験と同一対象集団である 726FAS（22 名）の結果と、海外 726 試験の結果を比較した。国内 001 試験では、海外 726 試験と同一の対象集団の被験者を組み入れられる選択基準及び除外基準を設定した。しかし、組み入れられた被験者の背景は腫瘍の WHO グレードの構成比（グレード 1／グレード 2）、ベースラインでの腫瘍の進行の有無の割合、前治療の有無の割合、及び初回診断から組み入れまでの期間（罹病期間）に違いがみられた（表 2.5-13）。

表 2.5-13　国内 001 試験、海外 726 試験及び海外 166 試験の被験者背景

	国内 001 試験 726FAS (N=22)	海外 726 試験 ITT 集団 (N=204)	海外 166 試験 ITT 集団 (N=30)
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	61.8 (12.2)	62.7 (10.5)	62.4 (10.3)
範囲	35~78	30~92	40~78
性別、n (%)			
男性	14 (63.6)	107 (52.5)	15 (50.0)
女性	8 (36.4)	97 (47.5)	15 (50.0)
人種、n (%)			
アジア人	22(100.0)	7 (3.4)	0
黒人／アフリカ系アメリカ人	0	4 (2.0)	0
白人	0	193 (94.6)	30 (100.0)
その他	0	0	0
WHO パフォーマンスステータス、n (%)			
0 (normal activity)	15 (68.2)	168 (82.4)	-
1 (restricted activity)	6 (27.3)	34 (16.7)	-
2 (in bed <50% of the time)	1 (4.5)	2 (1.0)	-
3 (in bed >50% of the time)	0	0	-
4 (bedridden)	0	0	-
WHO 腫瘍グレード、n (%)			
グレード 1	5 (22.7)	141 (69.1)	-
グレード 2	17 (77.3)	61 (29.9)	-
欠測	-	2 (1.0)	-
ベースラインでの腫瘍の進行［RECIST（国内 001 試験 ver. 1.0、海外 726 試験 ver, 1.0）基準］、n (%)			
あり	8 (36.4)	9 (4.4)	30 (100.0)
なし	14 (63.6)	195 (95.6)	0
NET に対する前治療、n (%)			
あり	16 (72.7)	32 (15.7)	26 (86.7)
なし	6 (27.3)	172 (84.3)	4 (13.3)
初回診断からの期間	(年)	(月)	(年)
平均　（標準偏差）	5.43 (5.38)	33.46 (43.65)	5.99 (5.46)
範囲	0.1~20.4	2.0~269.3	0.2~22.2

RECIST＝固形がんの治療効果判定のためのガイドライン、N＝被験者数、n=データのある被験者数
出典：［5.3.5.2-1　国内 001 試験、Table 14.2.1.4］；［5.3.5.1-1　海外 726 試験、Table 8、Table 9、Table 10］；［5.3.5.2-3 海外 166 試験、Table 14.1.7、Table 14.1.9］

2.5.4.5.2　　クリニカルベネフィット率（CBR）

国内 001 試験の主要評価項目は、最良総合効果における CR、PR が確定、又は SD が評価時点まで継続している症例の解析対象集団に占める割合と定義した CBR である。主要評価は RECIST（ver.1.1）基準で解析し、海外 726 試験との比較のため RECIST（ver.1.0）基準でも解析した。国内外の結果の比較においては RECIST （ver.1.0）基準に基づく結果を示す。投与開始 24 週後の CBR は、FAS（28 名）では 64.3%（18/28 名、95%CI：44.1%～81.4%）であり、海外 726 試験と同一対象集団かつ FAS である 726FAS（22 名）では 68.2%（15/22 名、95%CI：45.1%～86.1%）であった。また、副次評価項目として評価した投与開始 48 週後の CBR は、FAS で 42.9%（12/28 名、95%CI：24.5%～62.8%）であり、726FAS では 45.5%（10/22 名、95%CI：24.4%～67.8%）であった。

海外 726 試験及び海外 166 試験では、CBR の評価は計画していなかったため、RECIST（ver. 1.0）基準に基づく最良総合効果のデータを用いて事後解析を実施した。

海外 726 試験の投与開始 24 週後の CBR は、ATG 剤群で 81.6%（80/98 名、95%CI：72.5%～88.7%）、プラセボ群で 83.3%（85/102 名、95%CI：74.7%～90.0%）であり、両群間で類似していた。投与開始 48 週後の CBR は、ATG 剤群で 68.4%（67/98 名、95%CI：58.2%～77.4%）、プラセボ群で 49.0%（50/102 名、95%CI：39.0%～59.1%）であり、プラセボ群に比べ ATG 剤群で良好な結果が得られた。最終評価時点である投与開始 96 週後では、ATG 剤群で 53.1%（52/98 名、95%CI：42.7%～63.2%）でありプラセボ群の 24.5%（25/102 名、95%CI：16.5%～34.0%）に比べ高かった。

海外 166 試験の投与開始 32 週後の CBR は 59.3%（16/27 名、95%CI：38.8%～77.6%）、投与開始 56 週後の CBR は 40.7%（11/27 名、95%CI：22.4%～61.2%）であった。［2.7.3.3.2.1.4 項］

全集団の CBR の比較では海外 726 試験の方が良好な結果を示す傾向であったが、部分集団解析の結果、ベースラインでの腫瘍の進行なしの集団、NET に対する前治療なしの集団では国内 001 試験及び海外 726 試験の結果は類似の傾向を示した。国内 001 試験ではベースラインでの腫瘍の進行ありの被験者の割合、及び NET に対する前治療ありの被験者の割合が海外 726 試験よりも高く、海外 726 試験で多くを占める被験者集団に絞り込むことで類似性を認めた。したがって、国内外における CBR の差は海外 726 試験で予後因子と想定されていたベースラインでの腫瘍の進行の有無、及び NET に対する前治療の有無の被験者の割合の違いによるものであると考えた［2.7.3.3.2.1.5 項］。

2.5.4.5.3　　無増悪生存期間（PFS）

国内 001 試験では、FAS の PFS の中央値は 36.79 週（95%CI：24.00 週～49.14 週）、726FAS では 43.14 週（95%CI：24.00 週～49.14 週）であった［いずれも RECIST（ver.1.0）基準］。海外 726 試験では、主要評価項目である PFS の中央値は ATG 剤群では 96 週を上回ったが、プラセボ群では 72.0 週（95%CI：48.6 週～96.0 週）であり、両群間には統計学的に有意な差が認められた（層別ログランク検定：P=0.0002）。海外 166 試験の PFS の中央値は 55.86 週（95%CI：32.00 週～71.43 週）であった。［2.7.3.3.2.1.4 項］

国内 001 試験の 726FAS では PFS が 43.14 週である一方、海外 726 試験の ATG 剤群では PFS が 96 週を超えており、48 週以上の差を認めた。この差について、患者背景の点から考察すると、予後因子（ベースラインでの腫瘍の進行の有無、NET に対する前治療の有無、及び腫瘍グレード 2 の被験者の割合）の分布が試験間で異なることが PFS の差に影響しているものと考えられた。

CBR 及び PFS にみられた国内 001 試験と海外 726 試験の結果の違いは、前述のように組み入れられた被験者の背景（WHO グレード、ベースラインでの腫瘍の進行ありの被験者の割合、NET に対する前治療ありの被験者の割合、及び罹病期間）に違いがみられ、国内 001 試験で病態の重い被験者が多く組み入れられていたことによるものと考えられる。国内 001 試験の PFS の部分集団解析の結果、病態が比較的軽い被験者（WHO グレード 1 の被験者、ベースラインでの腫瘍の進行なしの被験者、NET に対する前治療のなかった被験者）において、PFS が延長する傾向がみられた［2.7.3.3.2.1.5 項］。

2.5.4.5.4　客観的奏効率（ORR）

国内 001 試験では、ORR は 0%（0/28 名）であり、国内 002 試験で投与開始 12 週後（国内 001 試験開始時を起点とすると 60 週後）に PR が確定した被験者が 1 名おり、ORR は 3.6%（1/28 名）であった［RECIST（ver. 1.1）基準による判定］。

海外 726 試験及び海外 166 試験では、ORR の評価は計画していなかったため、RECIST（ver. 1.0）基準に基づく最良総合効果のデータを用いて事後解析を実施した。海外 726 試験では、ORR は ATG 剤群で 2.0%（2/98 名）、プラセボ群で 0%（0/102 名）であり、海外 166 試験では 0%（0/27 名）であった。

2.5.4.5.5　標的病変の腫瘍径和の変化率

国内 001 試験では、腫瘍径和がベースラインより増大を認めていない被験者の割合は、最良評価時点で 13/22 名（59.1%）であった。

海外 726 試験では、腫瘍径和がベースラインより増大を認めていない被験者の割合は、最良評価時点で ATG 剤群 49/97 名（50.5%）、プラセボ群 18/101 名（17.8%）と、ATG 剤群がプラセボ群に比べて高かった。海外 166 試験では、腫瘍径和がベースラインより増大を認めていない被験者の割合は、最良評価時点で 19 名/27 名（70.4%）であった。

国内外で標的病変がベースラインより増大を認めていない被験者の割合は類似していた［2.7.3.3.2.1.4 項］。

2.5.4.6　海外のその他の試験（参考資料）

2.5.4.6.1　海外のその他の試験のデザイン

有効性を評価する海外のその他の臨床試験のデザインを以下に示す。

（1）海外 729 試験

海外 726 試験の延長試験として、海外 726 試験の二重盲検期間中に ATG 剤 120 mg に割

り付けられ PD が認められなかった被験者及びプラセボ群に割り付けられ PD と判定された被験者を対象に、ATG 剤 120 mg の長期投与時の有効性及び安全性を検討した。本治験は、非盲検下で海外 726 試験と同様に ATG 剤 120 mg を 4 週間ごとに 1 回、深部皮下に最長約 5.8 年間の投与を行った。

(2) その他の試験（海外 130 試験、海外 730 試験及び海外 718 試験）

海外 130 試験は NET 患者を対象に、ATG 剤 120 mg 及び PR 剤 60 mg の臨床的及び生物学的非劣性を検討する非盲検、多施設共同、無作為化試験であった。被験者には非盲検下に ATG 剤 120 mg は 6 週間ごとに 1 回、深部皮下に計 3 回、PR 剤 60 mg は 3 週間ごとに計 6 回投与した。

海外 718 試験はカルチノイド症候群の治療における ATG 剤の有効性及び安全性を評価する非盲検、多施設共同、用量調節試験であった。カルチノイド症候を伴う NET 被験者に非盲検下で 4 週間ごとに 24 週間 ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg を投与した。用量は第 2 回投与までは 90 mg を投与し、以降は腫瘍の反応性を評価し、用量を調節した。主要評価項目は下痢又は潮紅（標的症状）の 1 日平均発現回数がベースラインから 50%以上減少した被験者と定義した。

海外 730 試験はカルチノイド症候群の治療における ATG 剤 120 mg の有効性及び安全性を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。16 週間の二重盲検期は 4 週間ごとに 1 回、ATG 剤 120 mg 又はプラセボを投与し、以降の非盲検期では 4 週間ごとに 1 回、ATG 剤 120 mg を深部皮下に投与した。

2.5.4.6.2　海外のその他の試験の解析方法

海外臨床試験においては、ITT 集団の主要解析を行い、PPS 集団についての解析も実施した。主要評価項目については要約統計量を算出した。

2.5.4.6.3　海外のその他の試験の結果

(1) 海外 729 試験

海外 729 試験では、主要評価項目は長期投与での安全性であり、有効性は副次目的として評価した。海外 726 試験で 96 週間超であった PFS が、海外 729 試験では 154.14 週まで延長した［2.7.3.2.5.2 項］。

(2) その他の試験

海外 130 試験では客観的奏効率及び生物学的客観的奏効率の差（ATG 剤 120 mg 群－PR 剤 60 mg 群）の評価（非劣性マージン：信頼限界下限-0.20）において、ATG 剤と PR 剤の非劣性が確認された（Dunnett and Gent 検定、P< 0.032）。PFS には両群間で統計学的に有意な差は認められなかった。治験期間中に症状の発現がみられた被験者は ITT 集団で 11/58 名であった。1 日当たりの平均発現回数（標準偏差）は、ベースラインで下痢が 1.76 回（1.52

回)、潮紅が 0.87 回（1.32 回）であったものが最終評価時では下痢 0.37 回（0.76 回)、潮紅 0.67 回（0.91 回）に減少し、症状改善がみられた［2.7.3.2.6.2 項］。ATG 剤が投与された被験者で腫瘍原発部位が肺の被験者は 3 名、気管支は 1 名であった。ITMO（Italian Trail Medical Oncology）基準の判定では腫瘍原発部位が肺の被験者 3 名中 2 名は最終来院（投与開始 18 週後）まで SD であり、残りの 1 名は PD と判定された。気管支が腫瘍原発部位であった 1 名の被験者は、PD と判定された。PR 剤群で肺が腫瘍原発部位であった被験者は、治験中、全例が SD であった。

海外 718 試験ではカルチノイド症候を伴う NET 被験者の標的症状（潮紅又は下痢）の発現率を評価した。標的症状の 1 日当たりの平均発現回数が 50%以上減少した反応例は 6 ヵ月後で 71 名中 27 名（38%、95%CI：28%～50%）であり、ATG 剤による症状改善効果が確認された。また、被験者の治療に対する反応性を評価しながら用量を調節した結果、反応例の割合は 120 mg 以下が 71 名中 22 名（38%)、90 mg 以下で 71 名中 15 名（21%）及び 60 mg で 71 名中 11 名（15%）であった［2.7.3.2.7.2 項］。海外 718 試験では、肺が腫瘍原発部位の被験者が 1 名登録された。被験者は 6 ヵ月投与を継続し、ベースラインには高頻度で発現していた潮紅は治験終了時には発生回数が 70%程度減少した。

海外 730 試験では主要評価項目である 16 週間の二重盲検期中にオクトレオチド皮下注がレスキュー薬として用いられた日数の割合の比較では、最小二乗平均値の差は ITT 集団で -14.76%（95%CI：-26.78%～-2.75%、P= 0.0165）であり、プラセボと比較して統計学的に有意であった。副次評価項目である二重盲検期中の下痢の 1 日平均頻度は、ANCOVA モデルを用いた解析における ATG 剤群とプラセボ群間の最小二乗平均値の差は-0.21（95% CI：-0.58～0.15）であり、統計学的な有意差は認めなかった（P= 0.2544)。計画した閉検定手順に基づき、その後の検定は行わなかったが、二重盲検期中の潮紅の頻度は ATG 剤群と比較してプラセボ群の方が高かった［2.7.3.2.8.2 項］。

2.5.4.7　有効性評価のまとめ

ピボタル試験である海外 726 試験で、PFS についてプラセボに対する ATG 剤の優越性が検証できた。国内 001 試験においても日本人患者での NET に対する ATG 剤の効果が示された。

国内 001 試験、海外 726 試験及び海外 166 試験の結果について、有効性評価項目ごとに比較を行った。

国内 001 試験の主要評価項目である CBR について、国内 001 試験と海外 726 試験を比較すると差がみられた。しかし、ベースラインでの腫瘍の進行の有無、NET に対する前治療の有無で層別解析した場合、いずれも「なし」の部分集団で国内外の結果に類似性を認めた。したがって、予後が悪くなる因子と考えられる「ベースラインでの腫瘍の進行あり」、「NET に対する前治療あり」の被験者の割合が、国内 001 試験の方が海外 726 試験よりも高かったことが、全体の集団での CBR の差に繋がったものと推測した。

海外 726 試験の主要評価項目である PFS を比較した場合も、国内 001 試験と海外 726 試験間で PFS 中央値に差を認めた。国内 001 試験の部分集団解析において、「腫瘍のグレード（グレード 1、

グレード 2)」、「ベースラインでの腫瘍の進行の有無」、及び「NET に対する前治療の有無」でいずれも部分集団間で差を認め、PFS 中央値が短い結果を示す被験者の割合が、国内 001 試験では海外 726 試験よりも高かった。このことが PFS 中央値の国内外の差に繋がったものと推測した。ベースラインでの腫瘍の進行なし、NET に対する前治療なしの部分集団のカプラン・マイヤー曲線は国内外の結果に類似性を認めた。

国内 001 試験と海外 726 試験間で腫瘍径和の変化率、CgA 濃度の変化率及び QOL 評価の結果は類似していた。

国内 001 試験と海外 166 試験との間では、CBR を始め多くの有効性評価項目の結果が類似していた。海外 166 試験はベースラインでの腫瘍の進行がある被験者を組み入れており、国内 001 試験と被験者背景が比較的類似していたことに起因していると考えた。

以上より、CBR 及び PFS の全体の集団における解析結果で、国内 001 試験と海外 726 試験の結果に違いがみられたが、それらの相違は被験者背景の相違によるものと考えられた。層別解析により被験者背景を揃えると結果は類似しており、患者背景を考慮すれば国内外の有効性に大きな差は認められなかった。

NET が緩徐進行性の疾患であること、治験終了後の他療法へのクロスオーバーによる治療法の変更といった理由から、海外 726 試験の OS を評価する検出力は低かった。したがって、本治験では OS に対して結果を考察することは困難であった。緩徐に進行する NET を対象とした第 III 相試験の主要評価項目としては、OS は採用可能な評価項目ではなく、疾患の進行を遅らせることが臨床的に適切であり、主要評価項目として PFS が推奨されている [33)]。

海外 726 試験でみられた PFS の延長は、症例数が十分であったすべての部分集団において、一貫して認められた。ベースラインでバイオマーカー値の上昇が認められた被験者集団での PFS に対する効果は、バイオマーカー値が正常であった被験者での効果と一致しており、主要評価項目の解析と同じ方向性であった。これにより、NET の分泌能の有無にかかわらず、SSTa であるランレオチドに対する反応は同様であることを支持している [1)、2)、38)]。ATG 剤群とプラセボ群の間で、被験者の QOL に大きな差はなかった。このことは、無症候性の NET 患者における疾患の自然経過と一致していた。

海外 729 試験で ATG 剤 120 mg を長期投与したときの PFS 中央値は、154.14 週であった。海外 726 試験のプラセボ群の PFS 中央値は 72.00 週であり、ATG 剤群の効果は持続していると考える。

海外で実施した進行性 NET の被験者を対象とした海外 166 試験の結果で、症候性 NET 被験者の PFS は、症候性及び無症候性 NET 被験者全体の結果と類似していたことから、症候性 NET 患者においても ATG 剤投与による腫瘍の増殖抑制効果が示唆された。また、ホルモン分泌に伴う症状については、評価対象であった被験者は 19 名であり、投与期間中に 11 名で NET に関連した症状が発現した。この 11 名のうちベースラインで症状が確認された 9 名中 5 名で症状の改善がみられた。

また、カルチノイド症候を伴う NET 患者を対象とした海外 718 試験では、NET の主要な症候性の症状である潮紅及び下痢の発現率を有意に低下させ、同様に高分化型 NET 患者を対象にした海外 130 試験でも症状改善効果が確認された。また、海外 730 試験では、オクトレオチド皮下注が

レスキュー薬として用いられた日数の割合はプラセボと比較して ATG 剤が統計学的に有意に低かった。以上より、ATG 剤が NET の症状改善に有用であることが示された。

ピボタル試験である海外 726 試験の結果は、ATG 剤の NET の被験者における腫瘍の増殖抑制効果を明確に示しており、切除不能の局所進行性 NET 又は遠隔転移のある膵・消化管 NET の治療における ATG 剤 120 mg の使用を支持するものである。

腫瘍原発部位が肺又は気管支であった被験者は国内 001 試験、海外 166 試験、海外 130 試験、及び海外 718 試験でそれぞれ 1 名、4 名、4 名、及び 1 名が解析対象に含まれた。国内 001 試験の 1 名は投与開始 12 週後に PD（中央判定）となった。なお、治験担当医師は当該時点で PD とは判断せず、国内 001 試験を完了し、国内 002 試験の投与開始 24 週後に PD と判断し治験を中止した。海外 166 試験では 4 名中 1 名が SD と判定され試験を完了した。海外 130 試験では 4 名中 2 名が PD、2 名は SD と判定された。海外 718 試験の 1 名の被験者は 6 ヵ月間投与を継続し、ベースラインで高頻度で発現していた軽度～重度の潮紅が治験終了時には発生回数を 70%程度減少した。また海外 726 試験においては、腫瘍原発部位不明の被験者が計 26 名（ATG 剤群 15 名、プラセボ群 11 名）組み入れられた。腫瘍原発部位不明の部分集団における PFS の部分集団解析では、PFS の中央値は ATG 剤群では算出不能、プラセボ群で 60 週（95%CI：25.1 週～算出不能）であり、プラセボ群に比べ ATG 剤群で統計学的に有意に長かった（ログランク検定、P=0.034）。原発部位が不明の NET への有効性が示され、また臨床データは少ないが、原発部位が肺又は気管支の NET に対しても有効性が期待されるデータが得られたことから、ATG 剤は原発部位が膵・消化管以外の NET に対しても、腫瘍の増殖抑制及び症状改善が期待される［2.7.3.4.2.1 項］。

2.5.4.7.1　推奨用量・用法

無症候性 NET の被験者における ATG 剤 120 mg の PFS 延長に対する有効性は海外 726 試験で示され、海外 166 試験及び国内 001 試験においても有効性が示されていることから、申請する推奨用量・用法は、ATG 剤 120 mg の 4 週間ごとに 1 回の投与とした。また、長期投与においても効果の減弱は認められなかったことから、ATG 剤の投与は、腫瘍コントロールに必要な期間にわたって継続することが望ましいと考える。

海外 726 試験の人口統計学的パラメータの影響に関する探索的な有効性の解析で、PFS に対する ATG 剤 120 mg の一貫した効果が示された。このことは、2.5.3 項に示すように、海外併合母集団 PK 解析及び国内 001 試験の PK 解析の結果によって裏付けられている。また、2.5.5 項に示すように、NET 被験者において ATG 剤 120 mg の安全性に大きな問題はないことが国内 001 試験及び国内 002 試験、並びに海外併合安全性解析の結果から確認されている。また、腎機能障害（軽度から中等度）及び肝機能障害の合併有無による層別解析の結果、これらの患者においても ATG 剤 120 mg 投与時の安全性に大きな問題はなかった。以上より、高齢者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者のような特別な患者集団に対しても本剤の用量調節は不要である。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性解析対象集団及び曝露患者数

安全性は、無症候性又は症候性の NET の被験者に対して、ATG 剤を 4 週間ごとに 1 回、深部皮下投与した 8 つの臨床試験（国内 2 試験、海外 6 試験）で得られたデータで評価した。

主要な安全性データは、評価資料である国内で実施した第 II 相試験 2 試験（国内 001 試験及び国内 002 試験）並びに海外で実施した二重盲検、プラセボ対照試験である第 III 相試験（海外 726 試験）及び第 II 相試験（海外 166 試験）で得られたデータとした。補足的安全性データは、海外で実施した第 II/III 相試験（海外 718 試験）並びに第 III 相試験 2 試験（海外 729 試験、海外 730 試験）及び第 IV 相試験（海外 216 試験）の計 4 試験で得られたデータとした。上記 8 試験の主なデザイン内容を表 2.5-14 に要約する。

なお、国内 002 試験については、2014 年 8 月から 2015 年 12 月 [redacted] 日のカットオフまでのデータを安全性の評価に用いた。

表 2.5-14　安全性解析対象集団に含まれる試験の要約

試験番号 （省略番号） 申請文書中の CSR 添付箇所	試験デザイン	ATG 剤 用量（投与期間）	対照薬	ATG 剤 投与被験者数
国内試験				
ITM-014N-001 （国内 001 試験） ［5.3.5.2-1］	非盲検、第 II 相試験	120 mg/4 週（48 週） 完了	なし	32 名 無症候性 NET 患者
ITM-014N-002 （国内 002 試験） ［5.3.5.2-2］	非盲検、第 II 相試験 （国内 001 試験の継続投与試験）	120 mg/4 週（承認まで） 進行中	なし	17 名 無症候性 NET 患者
海外試験				
カテゴリー1				
2-55-52030-726 （海外 726 試験） ［5.3.5.1-1］	無作為化、二重盲検、比較、 プラセボ対照、並行群間、 多施設共同、第 III 相試験	120 mg/4 週 （96 週） 完了	プラセボ	101 名 無症候性 NET 患者
カテゴリー2				
A-92-52030-166 （海外 166 試験） ［5.3.5.2-3］	非盲検、単群、多施設共同、 第 II 相試験	120 mg/4 週 （92 週） 完了	なし	30 名 無症候性 NET 患者：11 名 症候性 NET 患者：19 名
2-55-52030-729 （海外 729 試験） ［5.3.5.2-4］	非盲検、第 III 相試験 （海外 726 試験の非盲検延長試験）	120 mg/4 週 （最長 5.8 年） 完了	なし	89 名 [b)] 無症候性 NET 患者
2-55-52030-730 （海外 730 試験） ［5.3.5.1-3］	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、第 III/IV 相試験	120 mg/4 週 [二重盲検期（DB 期） =16 週] [初期非盲検期（IOL 期） =32 週] [長期非盲検延長期 （LTOLE 期）] ＝2 年 [a)] 完了	プラセボ （DB 期のみ）	103 名 [c)] 症候性 NET 患者
E-47-52030-718 （海外 718 試験） ［5.3.5.2-5］	非盲検、多施設共同、用量調節、 第 II/III 相試験	60、90、120 mg/4 週 （6 ヵ月） 完了	なし	71 名 症候性 NET 患者
A-99-52050-216 （海外 216 試験） ［5.3.5.2-9］	国際共同、非盲検、無作為化、 クロスオーバー、第 IV 相試験	90 又は 120 mg/4 週 （7 又は 8 ヵ月） 完了	なし	26 名 症候性 NET 患者

a）LTOLE 期は､32 週の IOL 期で最後の被験者が治験を完了した時点から 2 年間経過した時点までと計画された。
b）海外 726 試験に続き海外 729 試験で ATG 剤を投与した被験者 42 名、海外 726 試験でプラセボを投与した後、海外 729 試験で ATG 剤を投与した被験者 47 名。
c）最後の被験者が IOL 期を完了した時点から 2 年間とした。DB 期で ATG 剤の投与を受けた被験者 58 名、DB 期にプラセボ投与を受け、IOL 期へ移行した被験者 45 名。
出典：［5.3.5.2-1 項　国内 001 試験］、［5.3.5.2-2 項　国内 002 試験］、［5.3.5.3 項　ISS　Table 4］

日本人 NET 患者における安全性は、国内 001 試験及び国内 002 試験（データカットオフ時点）の結果を統合して評価した。

海外試験の安全性解析では、海外 6 試験（海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験）の各試験の対象集団を併合して、海外併合安全性解析対象集団とした。海外併合安全性解析対象集団の症例数は合計 378 名であった。併合の方法に関する詳細は統合概括安全性情報（ISS）に示す［5.3.5.3-1　ISS Section 1.3］。

海外の市販後調査（PMS）データに関しては、申請する添付文書に記載予定の用量（ソマチュリン皮下注 120 mg）が使用された症例を安全性解析の対象とした。安全性データは、重篤な有害事象又は有害事象が認められた被験者を基にして、医療従事者、患者などあらゆる情報源からの自発報告、文献報告、登録簿からの報告及び他社が治験依頼者である治験からの報告が含まれる。

2.5.5.1.1　安全性の評価

安全性は、有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象、バイタルサイン、身体測定、臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、心電図、胆嚢超音波検査（胆石及び胆泥の有無を記録）、症状の評価並びに抗ランレオチド抗体について評価した。その他、ランレオチドの作用機序及び既知の安全性プロファイル等に基づき、注目すべき有害事象（AESI）を定義した。評価した AESI は、消化管に対する影響、胆石症、糖代謝調節に対する影響、甲状腺機能に対する影響、徐脈性不整脈及び徐脈、注射部位反応、頭痛又は浮動性めまい、アレルギー反応、肝機能障害並びに膵炎であった。

海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 718 試験、及び海外 216 試験、並びに国内 001 試験及び国内 002 試験に参加したすべての NET 被験者の有害事象を収集し、症例報告書に記録した。海外 730 試験、海外 718 試験、及び海外 216 試験の被験者のうち症候性 NET の一部被験者は、以下のいずれかの方法により、下痢、潮紅［2.7.4.1.1 項］及び投与部位の忍容性に関する特定の安全性情報を収集した［5.3.5.3-1　ISS Section　1.4.4］。

- 海外 730 試験の二重盲検期及び初期非盲検期：日誌を用い、下痢及び潮紅を有効性評価項目として収集
- 海外 718 試験：下痢、潮紅について、有害事象として記録する前に、日誌で被験者に対し特定の質問をすることにより収集
- 海外 216 試験：下痢、潮紅及び投与部位の忍容性については、有害事象として記録する前に、日誌で被験者に対し特定の質問をすることにより収集

したがって、下痢及び潮紅は、海外併合安全性解析対象集団（N＝378 名）では評価せず、海外 730 試験の長期非盲検延長期に治験を継続しなかった 46 名を除外した集団（N＝332 名）で評価した［5.3.5.3-1　ISS Section 2.4.2.2］。

海外の妊娠データは、あらかじめ設定した規定を用いて、副作用情報・安全性グローバルデータベース（ARISg）で特定し、妊娠の区分及び曝露の時期を評価した。

安全性データの用語については、有害事象及び既往歴に関する用語は国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 18.1 を用いて集計した。

海外の安全性データの用語の定義（治療下で発現した有害事象、重症度、治験薬投与との関連等）は ISS に記載した［5.3.5.3-1　ISS Section 1.4.1］。

2.5.5.1.2　　安全性解析対象集団

国内で実施した非盲検試験である国内 001 試験では 32 名に、国内 002 試験では国内 001 試験に参加した 32 名中 17 名に ATG 剤 120 mg を継続投与した。安全性は、国内 001 試験と国内 002 試験のデータを統合した。

海外併合安全性解析対象の全被験者集団は合計 378 名であった。

上記 378 名の内訳は、二重盲検プラセボ対照試験である海外 726 試験及び海外 730 試験（二重盲検期）で ATG 剤 120 mg が投与された 159 名、並びに非盲検試験である海外 729 試験、海外 718 試験、海外 216 試験、海外 166 試験及び海外 730 試験（非盲検期）に ATG 剤が投与された 219 名であった［2.7.4.1.1 項］。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析対象集団の 32 名全例が無症候性 NET 被験者であった。海外併合安全性解析対象集団の全被験者集団では無症候性 NET 被験者は 159 名（無症候性 NET 被験者集団）、症候性 NET 被験者は 219 名（症候性 NET 被験者集団）であった［2.7.4.1.1 項］。

2.5.5.1.3　　安全性解析対象集団のベースライン特性

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析対象集団の被験者の平均年齢（標準偏差）は 60.8 歳（11.5 歳）であり、男性は 21/32 名（65.6%）であった。29/32 名（90.6%）の被験者が 41 歳以上であり、13/32 名（40.6%）が 65 歳超であった。診断からの期間の平均値（標準偏差）は、6.09 年（5.95 年）であった（表 2.5-15）。

海外併合安全性解析対象集団の全被験者集団の被験者の平均年齢（標準偏差）は 60.7 歳（10.83 歳）であり、男女の割合は均等であった。326/378 名（86.2%）の被験者は白人であった。また、被験者の 320/378 名（84.7%）は 50 歳以上であり、156/378 名（41.3%）は 65 歳以上であった。SSTa による治療歴のある被験者の割合のみ、無症候性 NET 被験者集団［3/159 名（1.9%）］及び症候性 NET 被験者集団［167/219 名（76.3%）］の間で差を認め、症候性 NET 被験者集団で SSTa による治療歴のある被験者の割合が高かった。診断からの期間の平均（標準偏差）は、海外併合安全性解析対象集団の無症候性 NET 被験者集団及び症候性 NET 被験者集団ではそれぞれ、3.1 年（3.94 年）及び 4.1 年（4.38 年）であった（表 2.5-16）。

海外 726 試験で ATG 剤 120 mg を投与された ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインの患者特性は、海外併合安全性解析対象集団の被験者と類似していた［2.5.4.3.5.1.1 項］。海外 726 試験では診断からの平均期間（標準偏差）は、33.46 ヵ月（43.65 ヵ月）であった（表 2.5-13）。

海外 166 試験で ATG 剤 120 mg を投与された被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 62.4 歳（10.3 歳）であった。すべての被験者は白人で、男女とも同数であり、海外併合安全性解析対象集団の被験者と類似していた。海外 166 試験では診断からの期間の平均値（標準偏差）は、5.99 年（5.46 年）であった（表 2.5-13）。

表 2.5-15　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（国内 001 試験及び国内 002 試験安全性解析対象集団）

特性	全被験者 N = 32
年齢（歳）	
平均（標準偏差）	60.8 (11.5)
中央値（範囲）	62.5 (35~78)
18～40 歳、n (%)	3 (9.4)
41～65 歳、n (%)	16 (50.0)
> 65 歳、n (%)	13 (40.6)
性別、n (%)	
男性	21 (65.6)
女性	11 (34.4)
人種、n (%)	
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0
アジア系	32 (100)
白人	0
診断からの期間（年）	
平均（標準偏差）	6.09 (5.95)
中央値（範囲）	4.39 (0.1~23.3)
SSTa 治療歴、n (%)	
未治療	24 (75.0)
既治療	8 (25.0)

N＝被験者数、n=データのある被験者数、SSTa＝ソマトスタチンアナログ
出典：［5.3.5.2-1　国内 001 試験、Table 14.2.1.3、Table 14.2.3.1.1］

表 2.5-16　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（海外併合安全性解析対象集団）

特性	海外全被験者 N = 378	無症候性 NET 被験者集団 N = 159	症候性 NET 被験者集団 N = 219
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	60.7 (10.83)	62.0 (9.94)	59.7 (11.35)
中央値（範囲）	62.0 (27.0~85.0)	63.0 (30.0~83.0)	61.0 (27.0~85.0)
18～29 歳、n (%)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)
30～49 歳、n (%)	56 (14.8)	15 (9.4)	41 (18.7)
50～64 歳、n (%)	164 (43.4)	74 (46.5)	90 (41.1)
65～74 歳、n (%)	121 (32.0)	55 (34.6)	66 (30.1)
75 歳以上、n (%)	35 (9.3)	15 (9.4)	20 (9.1)
性別、n (%)			
男性	188 (49.7)	83 (52.2)	105 (47.9)
女性	190 (50.3)	76 (47.8)	114 (52.1)
人種、n (%)			
n	352	159	193
黒人又はアフリカ系アメリカ人	10 (2.8)	2 (1.3)	8 (4.1)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0	0
アジア系	14 (4.0)	5 (3.1)	9 (4.7)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民	0	0	0
白人	327 (92.9)	152 (95.6)	175 (90.7)
その他	0	0	0
複数	1 (0.3)	0	1 (0.5)
データなし	26	0	26
地域、n (%)			
米国	57 (15.1)	21 (13.2)	36 (16.4)
米国外	321 (84.9)	138 (86.8)	183 (83.6)
BMI (kg/m²)			
平均（標準偏差）	26.95 (5.224)	27.05 (5.406)	26.82 (4.990)
中央値（範囲）	26.35 (14.00~46.02)	26.22 (14.00~46.02)	26.61 (16.31~45.20)
データなし、n	118	10	108
＜18.5、n (%)	4 (1.5)	2 (1.3)	2 (1.8)
18.5～<25、n (%)	96 (36.9)	56 (37.6)	40 (36.0)
25～<30 、n (%)	101 (38.8)	53 (35.6)	48 (43.2)
≧30、n (%)	59 (22.7)	38 (25.5)	21 (18.9)
診断からの期間（年）			
平均（標準偏差）	3.7 (4.21)	3.1 (3.94)	4.1 (4.38)
中央値（範囲）	2.0 (0.1~22.7)	1.4 (0.2~22.4)	2.5 (0.1~22.7)
SSTa 治療歴、n (%)			
未治療	208 (55.0)	156 (98.1)	52 (23.7)
既治療	170 (45.0)	3 (1.9)	167 (76.3)
ランレオチド使用歴			
あり、n (%)	37 (9.8)	1 (0.6)	36 (16.4)
最後のランレオチド使用からの期間（週）			
平均（標準偏差）	13.0 (22.07)	77.9 (NA)	6.5 (5.12)
中央値（範囲）	6.1 (2.6~77.9)	77.9 (77.9~77.9)	6.0 (2.6~20.3)

BMI＝体格指数、N＝被験者数、n＝データのある被験者、NET＝神経内分泌腫瘍、SSTa＝ソマトスタチンアナログ、NA=該当なし
併合した試験：海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 718 試験、及び海外 216 試験
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table 11、12、13、14、BL-A2.1-1、BL-A2.2-1、及び BL-A2.3-1、］

2.5.5.1.4　　治験薬が投与された症例数、期間及び用量

国内 001 試験及び国内 002 試験安全性解析対象集団の被験者の平均投与期間（標準偏差）は 52.3 週（31.5 週）、平均曝露期間（標準偏差）は 56.3 週（31.5 週）であった。ATG 剤の平均投与回数（標準偏差）は 13.9 回（7.8 回）であった（表 2.5-17）。

表 2.5-17　治験薬が投与された症例数、期間及び用量（国内 001 試験及び国内 002 試験安全性解析対象集団）

	国内 001 試験及び国内 002 試験 安全性解析対象集団 a) N = 32
治験薬投与の合計期間（週）	
平均（標準偏差）	52.3 (31.5)
中央値（範囲）	48.7 (8~96)
ATG 剤 120 mg の曝露期間（週）	
平均（標準偏差）	56.3 (31.5)
中央値（範囲）	52.7 (12~100)
投与回数	
平均（標準偏差）	13.9 (7.8)
中央値（範囲）	13.0 (3~25)
治験中止、n (%)	19 (59.4)
疾患の増悪、n (%)	18 (56.3)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、N＝被験者数、n＝データのある被験者
a) 国内 001 試験の投与開始から国内 002 試験のデータカットオフ（2015 年 12 月 [redacted] 日）までのデータ
出典：追加解析

海外併合安全性解析対象集団の治験薬投与期間等を表 2.5-18 に示す。海外併合安全性解析対象集団の症候性 NET 被験者集団における ATG 剤の平均投与期間は、無症候性 NET 被験者集団よりも短かったが（それぞれ 60.44 週及び 117.25 週）、これは症候性 NET の被験者を対象とした治験の方が治験期間が短かったことが主な原因である。海外併合安全性解析対象集団で投与期間が 6 ヵ月を超えた被験者の割合は無症候性 NET 被験者集団で 81.1%（129/159 名）、症候性 NET 被験者集団が 59.8%（131/219 名）であり、無症候性 NET 被験者集団で 6 ヵ月を超えた被験者の割合が高かった。海外併合安全性解析対象集団において、休薬した被験者は無症候性 NET の被験者が 5/159 名（3.1%）、症候性 NET の被験者で 5/193 名（2.6%）であった。

無症候性 NET 被験者を対象とした治験の試験期間が長かったため、無症候性 NET 被験者集団では、ATG 剤の平均投与回数が多く（29.0 回）、平均累積投与量が多かった（3482.3 mg）。一方、症候性 NET 患者を対象とした海外の治験の試験期間は短かったことから、症候性 NET 被験者での ATG 剤の平均投与回数は少なく（14.9 回）、その結果平均累積投与量が少なかった（1727.3 mg）。

海外 726 試験での ATG 剤群における平均試験期間（標準偏差）は 71.0 週（32.98 週）であり、海外併合安全性解析対象集団の無症候性 NET 被験者集団における平均投与期間 72.9 週（33.96 週）と同程度であった［2.7.4.1.2 項］。二重盲検期での ATG 剤群の 101 名における平均投与回数は 17.6 回、ATG 剤 120 mg の平均累積投与量は 2107.7 mg であった［5.3.5.3-1］。

海外 166 試験では、進行性 NET 被験者に対する投与用量は ATG 剤 120 mg であり、平均投与期間（標準偏差）は 325.4 日（227.7 日）であった［2.7.4.1.2 項］。

表 2.5-18　治験薬が投与された症例数、期間及び用量（海外併合安全性解析対象集団）

	全被験者 ATG 剤の全用量 N = 378	無症候性 NET 被験者集団 N = 159	症候性 NET 被験者集団 N = 219
治験薬投与の合計期間（週）			
平均（標準偏差）	84.34 (84.460)	117.25(102.145)	60.44 (58.401)
中央値（範囲）	45.86 (4.1~404.1)	96.00 (4.1~404.1)	32.29 (4.1~282.3)
クラスごとの投与期間			
6 ヵ月未満、n (%)	118 (31.2)	44 (27.7)	88 (40.2)
6 ヵ月～1 年、n (%)	95 (25.1)	29 (18.2)	66 (30.1)
1 年超、n (%)	165 (43.7)	100(62.9)	65 (29.7)
ATG 剤 120 mg の曝露期間（週）			
平均（標準偏差）	89.64 (87.837)	117.25 (102.145)	65.25 (63.906)
中央値（範囲）	52.14 (4.1~404.1)	96.00 (4.1~404.1)	36.43 (4.1~282.3)
n	339	159	180
6 ヵ月未満、n (%)	98 (28.9)	44(27.7)	68 (37.8)
6 ヵ月～1 年、n (%)	76 (22.4)	29 (18.9)	47 (26.1)
1 年超、n (%)	165 (48.7)	100(62.9)	65 (36.1)
投与回数			
平均（標準偏差）	20.8 (20.96)	29.0 (25.39)	14.9 (14.43)
中央値（範囲）	11.5 (1~101)	22.0 (1~101)	8.0(1~70)
1～4、n (%)	50 (13.2)	22 (13.8)	28 (12.8)
5～8、n (%)	114 (30.2)	21 (13.2)	93 (42.5)
9～12、n (%)	43 (11.4)	10 (6.3)	33 (15.1)
13～16、n (%)	16 (4.2)	11 (6.9)	5 (2.3)
＞16、n (%)	155(41.0)	95 (59.7)	60 (27.4)
累積投与量 (mg)			
平均（標準偏差）	2465.5 (2539.83)	3482.3 (3046.62)	1727.3 (1768.31)
中央値（範囲）	1380.0 (90~12120)	2640.0 (120~12120)	960.0(90~8400)
休薬した被験者			
n	352	159	193
休薬あり、n (%)	10 (2.8)	5 (3.1)	5 (2.6)
治験中止例			
治験中止例、n (%)	207 (54.84)	117 (73.6)	90(441.1)
治験中止理由、n (%)			
原疾患の悪化	103 (27.2)	77 (48.46)	26 (11.9)
同意撤回	28 (7.4)	11 (6.9)	17(7.8
治験責任医師の判断	21 (5.6)	10 (6.3)	11 (5.0)
有害事象	27 (7.1)	8 (5.0)	19(8.7)
死亡	3 (0.8)	0 (0)	3 (1.4)
有効性の欠如	5 (1.3)	0	5 (2.3)
治験実施計画書からの逸脱	8 (2.1)	6 (3.8)	2 (0.9)
その他	6 (1.6)	3 (1.9)	3 (1.4)
治験依頼者の判断	6 (1.6)	2 (1.3)	4 (1.8)
追跡不能	0	0	0

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、N＝被験者数、n＝データのある被験者数、NET＝神経内分泌腫瘍
注：併合した試験：海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験。海外 216 試験の治験薬投与中断については算出していない。
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table 7、8、9、及び 10、Tables DPA2.1、EX-A2.1-1、 EX-A2.2-1、 EX-A1.3-1、 EX-A1.1-1 及び EX-A2.3-1］

海外併合安全性解析対象のうち 39/378 名（10.32%）の被験者（海外 216 試験又は海外 718 試験）の最大用量は 90 mg で、それ以外のすべての被験者の最高用量は 120 mg であった［5.3.5.3-1　ISS Section 1.2.1.4］。

2.5.5.2　有害事象の概要

2.5.5.2.1　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.2.1.1　全被験者

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験解析結果

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析対象集団（32 名）は、全例が無症候性 NET の被験者であった。有害事象の概要を表 2.5-19 に示す。

表 2.5-19　国内 001 試験及び国内 002 試験における有害事象の概要

		ATG 剤 120 mg (N=32) n (%)
有害事象		31 (96.9)
CTCAE グレード	グレード 1 グレード 2 グレード 3 グレード 4 グレード 5	5 (15.6) 13 (40.6) 11 (34.4) 2 (6.3) 0
重篤な有害事象		6(18.8)
治験中止に至った有害事象		1 (3.1)
死亡に至った有害事象		0
死亡 [a)]		5 [b)] (15.6)

CTCAE＝有害事象共通用語規準、N=治験薬投与例数、n=事象発現例数
同一の被験者で複数の有害事象が報告された場合は、グレード 5>グレード 4>グレード 3>グレード 2>グレード 1 の順で、最も重症度の高い事象を集計した。
CTCAE グレードは National Cancer Institute 有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver. 4.0 を基準とした。
a）有害事象でない事象による死亡、有害事象による死亡、疾患進行及びその他の理由による死亡を含む治験期間中のすべての死亡例
b）全例生存調査実施期間中の死亡例であるため、有害事象にはカウントされていない。
出典：追加解析

ATG 剤群 96.9%（31/32 名）で 286 件の有害事象を認めた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）が 84.4%（27/32 名）で 145 件認めた。有害事象の SOC で、発現例数で最も多かったのは「胃腸障害」62.5%（20/32 名）65 件であった。続いて発現率が高かったのは、「一般・全身障害および投与部位の状態」50.0%（16/32 名）83 件、「感染症および寄生虫症」50.0%（16/32 名）30 件、「臨床検査」34.4%（11/32 名）38 件、「代謝および栄養障害」34.4%（11/32 名）17 件、「筋骨格系および結合組織障害」21.9%（7/32 名）7 件であった［2.7.4.2.1.1.2 項］。

（2）海外 726 試験

海外 726 試験では、ATG 剤群 88.1%（89/101 名）で 858 件、プラセボ群 90.3%（93/103 名）で 815 件の有害事象が認められた。このうち副作用は、ATG 剤群の 49.5%（50/101 名）で 235 件、プラセボ群の 28.2%（29/103 名）で 97 件認められた。海外 726 試験で ATG 剤群とプラセボ群の間で発現率に 10%を超える差が認められた有害事象の SOC は、「神経系障害」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「肝胆道系障害」であった［ATG 剤群 31.7%（32/101 名）、プラセボ群 18.4%（19/103 名）］。これは主に、「頭痛」［それぞれ 15.8%（16/101 名）、10.7%（11/103 名）］及び「浮動性めまい」［それぞれ 8.9%（9/101 名）、1.9%（2/103 名）］の ATG 剤群とプラセボ群の有害事象発現率の差によるものである［2.7.4.2.1.1.3 項、2.7.4.2.1.1.6 項］。

海外 726 試験で 5%以上の被験者に認められ、ATG 剤群で発現率が高かった有害事象の多くは、軽度～中等度であった［2.7.4.2.1.1.4 項］。ATG 剤群で 5%以上の被験者に認められた有害事象は、そのほとんどがプラセボ群よりも発現率が高かった。ATG 剤群で発現した主な有害事象は SOC が「胃腸障害」の事象であり、「下痢」34.7%（35/101 名）、「腹痛」23.8%（24/101 名）、「嘔吐」18.8%（19/101 名）及び「悪心」13.9%（14/101 名）であった。「便秘」及び「鼓腸」も 5%以上の被験者で発現した［2.7.4.2.1.1.3 項］。

（3）海外 166 試験

海外 166 試験は単群試験のため、すべての被験者が ATG 剤の投与を受けた。全被験者のうち 83.3%（25/30 名）で 169 件の有害事象が認められた。このうち副作用は、63.3%（19/30 名）で 69 件発現した。SOC「胃腸障害」の有害事象の発現例数（発現率）が最も多く、63.3%（19/30 名）であり、そのうち「下痢」が 43.3%（13/30 名）で認められた。次いで発現率が高かった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」40.0%（12/30 名）、「感染症および寄生虫症」26.7%（8/30 名）、「筋骨格系および結合組織障害」23.3%（7/30 名）、及び「代謝および栄養障害」20.0%（6 /30 名）であった［2.7.4.2.1.1.3 項、2.7.4.2.1.1.6 項］。

（4）海外併合安全性解析対象集団

海外併合安全性解析対象集団では被験者の 87.3%（330/378 名）で有害事象が認められた。このうちほぼ半数の被験者 48.1%（182/378 名）で副作用が発現した。発現率が最も高かった有害事象の SOC は、「胃腸障害」であり、被験者の 55.8%（211/378 名）で 703 件の有害事象が認められた。次いで発現率が高かったのは、「一般・全身障害および投与部位の状態」42.1%（159/378 名）、「感染症および寄生虫症」36.2%（137/378 名）、「筋骨格系および結合組織障害」32.5%（123/378 名）、「代謝および栄養障害」28.8%（109/378 名）、及び神経系障害」27.5%（104/378 名）であった。「胃腸障害」で 10%以上の被験者に発現した有害事象の PT は、「腹痛」23.0%（87/378 名）、「嘔吐」14.6%（55/378 名）、「悪心」13.0%（49/378 名）、「上腹部痛」11.9%（45/378 名）及び「便秘」10.1%（38/378 名）であった。消化器系事象以外で高頻度に発現した有害事象の PT は、13.5%（51/378 名）に発現した「頭痛」、「疲労」12.2%（46/378 名）、「無力症」10.8%（41/378 名）、「胆石症」10.8%（45/378 名）、

及び「背部痛」10.6%（40/378 名）であった［2.7.4.2.1.1.3 項、2.7.4.2.1.1.6 項］。

海外 730 試験では、二重盲検期及び初期非盲検期の「下痢」及び「潮紅」を安全性の項目としなかったため、海外併合安全性解析対象集団としては、海外 730 試験の長期非盲検延長期に治験を継続しなかった 46 名を除外した集団（332 名）で評価した。海外併合安全性解析対象集団の全被験者集団で「下痢」は 27.7%（92/332 名）、「潮紅」は 6.6%（22/332 名）に認められた［5.3.5.3-1　ISS Table 29 及び Table 30］。

海外併合安全性解析対象集団では、無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者の間に、有害事象、副作用、重度の有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用、治験中止に至った有害事象又は重篤な有害事象、並びに死亡に至った重篤な有害事象の発現率に違いはなかった（表 2.5-20）。

海外併合安全性解析対象集団の無症候性 NET 被験者集団では、症候性 NET 被験者集団よりも、「胃腸障害」［それぞれ 67.9%（108/159 名）、52.5%（115/219 名）］、「感染症および寄生虫症」［それぞれ 45.3%（72/159 名）、29.7%（65/219 名）］、「代謝および栄養障害」［それぞれ 38.4%（61/159 名）、21.9%（48/219 名）］、「血管障害」［それぞれ 24.5%（39/159 名）、8.2%（18/219 名）］及び「肝胆道系障害」［それぞれ 23.3%（37/159 名）、10.5%（23/219 名）］の SOC における事象が 10% 以上高頻度に発現した（表 2.5-21）。これら両群の間で発現率に 10%程度の差が認められた有害事象の PT は、「胆石症」［それぞれ、17.6%（28/159 名）、5.9%（13/219 名）］及び「嘔吐」［それぞれ、20.1%（32/159 名）、10.5%（23/219 名）］であった。これは無症候性 NET 被験者を対象とした治験の試験期間が長く、無症候性 NET 被験者の方が曝露期間が長かったことにより、比較的よくみられる有害事象の発現機会が多くなったためと考えられた（表 2.5-18）。両群の有害事象プロファイルは、海外併合安全性解析対象集団の全被験者集団と類似していた。

海外併合安全性解析対象集団の ATG 剤群で 5%を超える被験者で認められ、プラセボ群よりも発現率が高かった有害事象は、すべて海外 726 試験でも認められたものであった。

海外併合安全性解析対象集団及び海外 726 試験共に、ATG 剤を投与された NET 被験者の有害事象プロファイルは、本剤の既知の安全性プロファイルと類似していた。海外 726 試験で認められた有害事象は、海外併合安全性解析対象集団の全被験者にみられた有害事象と類似していた。また、国内 001 試験及び国内 002 試験解析結果で認められた有害事象も海外 726 試験及び海外併合安全性解析対象集団で認められた有害事象と類似していた（表 2.5-21）。

表 2.5-20　ATG剤投与例に発現した有害事象の要約（海外併合安全性解析対象集団）

	有害事象の発現率 (%)		
	全被験者 全投与量 a) N = 378	無症候性 NET 被験者集団 b) N = 159	症候性 NET 被験者集団 c) N = 219
有害事象	330 (87.3)	140 (88.1)	191 (87.2)
副作用	182 (48.1)	83 (52.2)	108 (49.3)
重度の有害事象	117 (31.0)	49 (30.8)	68 (31.1)
重篤な有害事象	111 (29.4)	48 (30.2)	63 (28.8)
重篤な副作用	18 (4.8)	7 (3.1)	11 (5.0)
治験中止に至った有害事象	23 (6.1)	6 (3.8)	17 (7.8)
治験中止に至った重篤な有害事象	15 (4.0)	6 (3.8)	9 (4.1)
死亡に至った重篤な有害事象	18 (4.8)	6 (3.8)	12 (5.5)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、N＝治験薬投与例数、NET＝神経内分泌腫瘍

a）海外 726、海外 729、海外 730、海外 216、海外 718 及び海外 166 試験。下痢及び潮紅を除く。

b）海外 726、海外 729 及び海外 166 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。

c）海外 730、海外 216、海外 718 及び海外 166 試験（症候性膵消化管 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table 23、Table 27、Table AE-A2.1-1］

表 2.5-21　ATG剤投与例において器官別大分類、高位語又は基本語で 5%を超える被験者に発現した有害事象（海外併合安全性解析対象集団の全被験者、全期間）

器官別大分類 [a)] 高位語 基本語	全期間 ATG 剤の全用量		
	海外全被験者 [b)] N = 378 n (%)	無症候性 NET 被験者 [c)] N = 159 n (%)	症候性 NET 被験者 [d)] N = 219 n (%)
全有害事象	330(87.3)	140 (88.1)	191 (87.2)
胃腸障害	211 (55.8)	108 (67.9)	115 (52.5)
下痢（感染性下痢は除く）	NA[e)]	57 (35.8)	NA [e)]
下痢	NA[e)]	57 (35.8)	NA [e)]
消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	119 (31.5)	54 (34.0)	65 (29.7)
腹痛	87 (23.0)	38 (23.9)	49 (22.4)
上腹部痛	45 (11.9)	23 (14.5)	22 (10.0)
悪心および嘔吐症状	80 (21.2)	41 (25.8)	39 (17.8)
嘔吐	55 (14.6)	32 (20.1)	23 (10.5)
悪心	49 (13.0)	23 (14.5)	26 (11.9)
放屁、鼓腸および腹部膨満	42 (11.1)	24 (15.1)	18 (8.2)
放屁	26 (6.9)	15 (9.4)	11(5.0)
腹部膨満	18 (4.8)	11 (6.9)	7 (3.2)
消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC	40(10.6)	22 (13.8)	18(8.2)
便秘	38 (10.1)	21 (13.2)	17 (7.8)
消化管徴候および症状 NEC	18 (4.8)	14 (8.8)	4 (1.8)
腹部不快感	13 (3.4)	9 (5.7)	4 (1.89)
感染症および寄生虫症	137(36.2)	72 (45.3)	65 (29.7)
上気道感染	47 (12.4)	27 (17.0)	20 (9.1)
鼻咽頭炎	27 (7.1)	16(10.1)	11 (5.0)
尿路感染	30 (7.9)	18 (11.3)	12 (5.5)
尿路感染	24 (6.3)	15 (9.4)	9 (4.1)
下気道および肺感染	29 (7.7)	20 (12.6)	9 (4.1)
気管支炎	18 (7.7)	14 (8.8)	4 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	159 (42.1)	59 (37.1)	100 (45.7)
無力症	85 (22.5)	35(22.0)	50 (22.8)
疲労	46 (12.2)	18 (11.3)	28 (12.8)
無力症	41 (10.8)	16 (10.1)	25 (11.4)
注射部位反応	47 (12.4)	26 (16.4)	21 (9.6)
注射部位疼痛	23 (6.1)	13 (8.2)	10 (4.6)
全身徴候および症状 NEC	27 (7.1)	5 (3.1)	22 (10.0)
疼痛および不快感 NEC	19 (5.0)	7 (4.4)	12 (5.5)
浮腫 NEC	19 (5.0)	11 (6.9)	8 (3.7)
末梢性浮腫	18 (4.8)	10 (6.3)	8 (3.7)
筋骨格系および結合組織障害	123 (32.5)	57 (35.8)	66 (30.1)
筋骨格系および結合組織疼痛および不快感	80 (21.2)	40 (25.2)	40 (18.3)
背部痛	40 (10.6)	24 (15.1)	16 (7.3)
筋骨格痛	23 (6.1)	11 (6.9)	12 (5.5)
関節関連徴候および症状	41 (10.8)	21 (13.2)	20 (9.1)
関節痛	35 (9.3)	18 (11.3)	17 (7.8)
筋関連徴候および症状 NEC	20 (5.3)	8 (5.0)	12 (5.5)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、N＝治験薬投与例数、n＝事象発現例数、NA＝該当なし、NET＝神経内分泌腫瘍、NEC＝他に分類されない

a）事象名：MedDRA Version18.1

b）海外 726、海外 729、海外 730、海外 216、海外 718 及び海外 166 試験

c）海外 726、海外 729 及び海外 166 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。

d）海外 730、海外 216、海外 718 及び海外 166 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。

e）［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.11 及び AE-A2x.11］で、下痢と潮紅を海外の全被験者と海外の症候性 NET 被験者集団について別に解析した。

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table 31、Table 34、 Tables AE-A1.2-1、AE-A.2-1、 AE-A1.2-8、 AE-A2.2-1、及び AE-A2.2-10.］

表 2.5-21　ATG 剤投与例において器官別大分類、高位語又は基本語で 5%を超える被験者に発現した有害事象（海外併合安全性解析対象集団の全被験者、全期間）（続き）

器官別大分類 [a)] 高位語 基本語	全期間 ATG 剤の全用量		
	海外全被験者 [b)] N = 378 n (%)	無症候性 NET 被験者 [c)] N = 159 n (%)	症候性 NET 被験者 [d)] N = 219 n (%)
代謝および栄養障害	109 (28.8)	61 (38.4)	48 (21.9)
食欲障害	37 (9.8)	18 (11.3)	19 (8.7)
食欲減退	37 (9.8)	18 (11.3)	19 (8.7)
糖尿病（サブタイプも含む）	19 (5.0)	16 (10.1)	3 (1.4)
糖尿病	16 (4.2)	14 (8.8)	2 (0.9)
高血糖 NEC	27 (7.1)	13 (8.2)	14 (6.4)
高血糖	23 (6.1)	11 (6.9)	12 (5.5)
神経系障害	104 (27.5)	46 (28.9)	58 (26.5)
頭痛 NEC	51 (13.5)	23 (14.5)	28 (12.8)
頭痛	51 (13.5)	23 (14.5)	28 (12.8)
神経学的徴候および症状 NEC	35 (9.3)	15 (9.4)	20 (9.1)
浮動性めまい	33 (8.7)	15 (9.4)	18 (8.2)
意識障害 NEC	16 (4.2)	9 (5.7)	7 (3.2)
血管障害	50 (13.2)	39 (24.5)	18 (8.2)
血管性高血圧障害 NEC	35 (9.3)	22 (13.8)	13 (5.9)
高血圧	35 (9.3)	22 (13.8)	13 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	66 (17.5)	35 (22.0)	31 (14.2)
皮膚および表皮の状態 NEC	12 (3.2)	9 (5.7)	3 (1.4)
発疹および皮疹 NEC	14 (3.7)	10 (6.3)	4 (1.8)
臨床検査	78 (20.6)	39 (24.5)	39 (17.8)
身体的診察法および器官系の状態	30 (7.9)	17 (10.7)	13(5.9)
体重減少	25 (6.6)	13 (8.2)	12 (5.5)
肝胆道系障害	60 (15.9)	37 (23.3)	23 (10.5)
胆嚢炎および胆石症	41 (10.8)	28 (17.6)	13 (5.9)
胆石症	41 (10.8)	28 (17.6)	13 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72 (19.0)	30 (18.9)	42 (19.2)
咳嗽および関連症状	23 (6.1)	11 (6.9)	12 (5.5)
咳嗽	21 (5.6)	10 (6.3)	11 (5.0)
呼吸異常	24 (6.3)	10 (6.3)	14(6.4)
呼吸困難	23 (6.1)	9 (5.7)	14(6.4)
傷害、中毒および処置合併症	36 (9.5)	20 (12.6)	16 (7.3)
部位不明の損傷 NEC	13 (3.4)	10 (6.3)	3 (1.4)
精神障害	42 (11.1)	20 (12.6)	22 (10.0)
眼障害	29 (7.7)	14 (8.8)	15 (6.8)
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）	33 (8.7)	17 (10.7)	16 (7.3)
血液およびリンパ系障害	34 (9.0)	18 (11.3)	16 (7.3)
貧血 NEC	27 (7.1)	13 (8.2)	14 (6.4)
貧血	25 (6.6)	12 (7.5)	13 (5.9)
腎および尿路障害	38 (10.1)	18 (11.3)	20 (9.1)
心臓障害	29 (7.7)	14 (8.8)	15 (6.8)
生殖系および乳房障害	21 (5.6)	10 (6.3)	11 (5.0)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、N＝治験薬投与例数、n＝事象発現例数、NA＝該当なし、NET＝神経内分泌腫瘍、NEC＝他に分類されない

a）事象名：MedDRA Version 18.1

b）海外 726、海外 166、海外 729、海外 730、海外 718 及び海外 216 試験

c）海外 726、海外 729 及び海外 166 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。

d）海外 730、海外 216、海外 718 及び海外 166 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table 31、Table 34、 Tables AE-A1.2-1、 AE-A.2-1、 AE-A1.2-8、AE-A2.2-1、及び AE-A2.2-10.］

2.5.5.2.1.2　　治験薬投与と関連のある有害事象（副作用）

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験解析結果

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析で最も高頻度で認めたのは SOC「胃腸障害」［46.9%（15/32 名）、39 件］であった。10%以上の被験者で認めた SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」［40.6%（13/32 名）、76 件］、「代謝および栄養障害」［21.9%（7/32 名）、8 件］及び「臨床検査」［12.5%（4/32 名）、10 件］であった。PT で 10%以上の被験者で認めた副作用は、例数の多い順に「注射部位硬結」［28.1%（9/32 名）、61 件］、「白色便」［18.8%（6/32 名）、15 件］、「鼓腸」［12.5%（4/32 名）、5 件］、及び「糖尿病」［12.5%（4/32 名）、4 件］であった。10%以上の被験者で認めた副作用はいずれも本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であった。（表 2.5-22）。

表 2.5-22　副作用の器官別大分類及び基本語による集計（国内 001 試験及び国内 002 試験安全性解析対象集団、N=32）

器官別大分類 [a)] 基本語	ATG 剤 120 mg (N=32) n (%)［発現件数］
副作用	27 (84.4) [145]
胃腸障害	15 (46.9) [39]
白色便	6 (18.8) [15]
鼓腸	4 (12.5) [5]
腹部膨満	3 (9.4) [3]
腹痛	2 (6.3) [2]
便秘	2 (6.3) [2]
下痢	2 (6.3) [2]
悪心	2 (6.3) [4]
上腹部痛	1 (3.1) [1]
齲歯	1 (3.1) [1]
消化不良	1 (3.1) [1]
歯肉出血	1 (3.1) [1]
膵炎	1 (3.1) [1]
口内炎	1 (3.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (40.6) [76]
注射部位硬結	9 (28.1) [61]
注射部位そう痒感	3 (9.4) [7]
倦怠感	3 (9.4) [4]
注射部位疼痛	2 (6.3) [2]
発熱	2 (6.3) [2]
代謝および栄養障害	7 (21.9) [8]
糖尿病	4 (12.5) [4]
高血糖	2 (6.3) [2]
コントロール不良の糖尿病	1 (3.1) [1]
耐糖能障害	1 (3.1) [1]
臨床検査	4 (12.5) [10]
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (9.4) [4]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (9.4) [4]
血中ブドウ糖増加	1 (3.1) [1]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.1) [1]
肝胆道系障害	3 (9.4) [3]
胆管結石	1 (3.1) [1]
胆石症	1 (3.1) [1]
脂肪肝	1 (3.1) [1]
心臓障害	2 (6.3) [2]
心房細動	1 (3.1) [1]
上室性期外収	1 (3.1) [1]
感染症および寄生虫症	2 (6.3) [3]
気管支肺炎	1 (3.1) [1]
帯状疱疹	1 (3.1) [1]
咽頭炎	1 (3.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (6.3) [2]
発疹	1 (3.1) [1]
蕁麻疹	1 (3.1) [1]
神経系障害	1 (3.1) [1]
浮動性めまい	1 (3.1) [1]
血管障害	1 (3.1) [1]
高血圧	1 (3.1) [1]

N=治験薬投与例数、n＝事象発現例数
器官別大分類（SOC）内で複数の事象（基本語）が発現した被験者は、当該 SOC に対して 1 回のみ集計した。
a）事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.2-1　国内 001 試験、表 12.2-2］

（2）海外 726 試験

海外 726 試験では、ATG 剤群の 49.5%（50/101 名）、プラセボ群の 28.2%2（9/103 名）に副作用が認められた。副作用は主に「胃腸障害」で、ATG 剤群の 36.6%（37/101 名）、プラセボ群の 19.4%（20/103 名）に認められた。両群共に、発現率が最も高かった副作用は「下痢」であった（表 2.5-23）。ATG 剤群で 5%を超える被験者で認められた副作用は、いずれもプラセボ群と比較して ATG 剤群で高頻度に発現した。

また、国内 001 試験及び国内 002 試験で認められた副作用と類似していた。

表 2.5-23　海外 726 試験：ATG剤 120 mg投与例の 5%超に発現した器官別大分類又は基本語ごとの副作用

器官別大分類 a) 基本語	ATG 剤 120 mg (N = 101)	プラセボ (N = 103)
	n (%)	n (%)
副作用	50 (49.5)	29 (28.2)
胃腸障害	37 (36.6)	20 (19.4)
下痢	26 (25.7)	9 (8.7)
腹痛	14 (13.9)	2 (1.9)
鼓腸	8 (7.9)	5 (4.9)
嘔吐	7 (6.9)	0
悪心	7 (6.9)	2 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (17.8)	7 (6.8)
注射部位疼痛	7 (6.9)	3 (2.9)
肝胆道系障害	11 (10.9)	4 (3.9)
胆石症	10 (9.9)	3 (2.9)
神経系障害	11 (10.9)	3 (2.9)
代謝および栄養障害	10 (9.9)	0
臨床検査	7 (6.9)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (5.9)	4 (3.9)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、N＝治験薬投与例数、n＝事象発現例数
器官別大分類（SOC）内で複数の事象（基本語）が発現した被験者は、当該 SOC に対して 1 回のみ集計した。
a）事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験、Table 14.3.1.4.1］

（3）海外併合安全性解析対象集団

海外併合安全性解析対象集団の全被験者集団では、48.1%（182/378 名）に副作用が認められた。副作用の多くは、軽度～中等度であり、死亡に至ったものはなかった［5.3.5.3-1 ISS Section 2.4.9.2］。「胃腸障害」は、無症候性 NET 被験者集団において、症候性 NET 被験者集団よりも発現率が高かった［それぞれ 36.5%（58/159 名）、24.2%（53/219 名）］。この違いは、症候性 NET 被験者の集計からは「下痢」を除外したためと考えられる。「下痢」を除く「胃腸障害」の有害事象の発現率は、無症候性及び症候性 NET 被験者で類似していた。「胃腸障害」以外の事象は無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者の間に、臨床的に重要な違いはなかった。無症候性又は症候性 NET 被験者の副作用プロファイルは、海外併合安全性解析対象集団の全被験者集団における副作用プロファイルと同様であった（表 2.5-24）。

海外 726 試験の ATG 剤群で 5%を超える被験者で認められた副作用（表 2.5-23）以外に、

海外併合安全性解析対象集団で、5%を超える被験者で認められ、プラセボ群よりも高頻度に認められた副作用はなかった。結論として、5%を超える被験者で認められた副作用から考えられる ATG 剤の安全性プロファイルは、海外 726 試験と海外併合安全性解析で同様であり、NET 被験者の安全性プロファイルを反映していた。また、海外併合安全性解析集団の 5%を超える発現率の副作用のプロファイルは、本剤の既知の安全性プロファイルと類似していた。

表 2.5-24　全期間の投与群で器官別大分類、高位語又は基本語で 5%を超える被験者に発現した副作用（海外併合安全性解析対象集団）

器官別大分類 [a)] 高位語 基本語	全期間 ATG 剤の全用量		
	全被験者 [b)] N = 378	無症候性 NET 被験者 [c)] N = 159	症候性 NET 被験者 [d)] N = 219
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	182 (48.1)	83 (52.2)	108 (49.3)
胃腸障害	94 (24.9)	58 (36.5)	53 (24.2)
下痢（感染性下痢は除く）	NA[e)]	42 (26.4)	NA[e)]
下痢	NA[e)]	42 (26.4)	NA[e)]
消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）	42 (11.1)	18(11.3)	24 (11.0)
腹痛	36 (9.5)	15 (9.4)	21 (9.6)
悪心および嘔吐症状	30 (7.9)	14 (8.8)	16 (7.3)
嘔吐	14 (3.7)	9 (5.7)	5 (2.3)
悪心	21 (5.6)	7 (4.4)	14 (6.4)
放屁、鼓腸および腹部膨満	25 (6.6)	12 (7.5)	13 (5.9)
放屁	17 (4.5)	9 (5.7)	8 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	82 (21.7)	32 (20.1)	50 (22.8)
注射部位反応	45 (11.9)	26 (16.4)	19 (8.7)
注射部位疼痛	23 (6.1)	13 (8.2)	10 (4.6)
無力症	30 (7.9)	9 (5.7)	21 (9.6)
疲労	19 (5.0)	5 (3.1)	14 (6.4)
肝胆道系障害	33(8.7)	22 (13.8)	11 (5.0)
胆嚢炎および胆石症	32 (8.5)	21 (13.2)	11 (5.0)
胆石症	32 (8.5)	21 (13.2)	11 (5.0)
神経系障害	31 (8.2)	13 (8.2)	18 (8.2)
代謝および栄養障害	30 (70)	14 (8.8)	16 (7.3)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、N＝治験薬投与例数、n＝事象発現例数、NA＝データなし、NET＝神経内分泌腫瘍

a）事象名：MedDRA Version 18.1

b）海外 726、海外 729、海外 730、海外 216、海外 718 及び海外 166 試験。

c）海外 726、海外 729 及び海外 166 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。

d）海外 730、海外 216、海外 718 及び海外 166 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。

e）［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.11、AE-Ax.13、AE-A2x.11 及び AE-A2x.13］で、下痢と潮紅を海外併合安全性解析対象集団の全被験者集団と症候性 NET 被験者集団について別に解析した。

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table 61、Table 63 、Tables AE-A.2-7 、AE-A1.2-7 、及び AE-A2.2-7］

2.5.5.2.2　注目すべき有害事象

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析、並びに海外併合安全性解析では、ランレオチドの特性、作用機序、既知の安全性プロファイルに基づき、MedDRA の SOC 及び PT から選択した有害事象を用いて、器官別又は症候別の有害事象を解析し、注目すべき有害事象（AESI）の特性を検討した。評価した AESI は、消化管への影響、胆石症、糖代謝調節への影響、甲状腺機能への影響、徐脈性不整脈及び徐脈、注射部位反応、頭痛又は浮動性めまい、アレルギー反応、肝機能障害並びに膵炎であった。治験依頼者が臨床的に重要と判断した MedDRA 標準検索式（SMQ）及び/又は SOC 及び/又は高位語（HLT）及び/又は PT を用いて、国内 001 試験及び国内 002 試験、並びに海外 6 試験の併合データベース内で、関連のある事象を特定した。海外 6 試験の AESI の解析の詳細は、ISS に記載した［5.3.5.3-1　ISS Section 2.5.3.2］。

また、ICH ガイドライン ICH-E14（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価）に対応し、本剤が心電図 QT/QTc 間隔に及ぼす影響について評価した。

2.5.5.2.2.1　消化管への影響

胃腸障害は、ATG 剤又はその他の SSTa の投与後に最も高頻度に報告される副作用であることが知られていたため、AESI として検討した。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、56.3%（18/32 名）で胃腸障害が報告された。高頻度で報告された PT は、「白色便」［18.8%（6/32 名）］、「鼓腸」、「腹痛」、「下痢」、「便秘」、及び「悪心」［それぞれ 12.5%（4/32 名）］であった。これらはいずれも本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であった。胃腸障害の重篤な副作用、及び消化管への影響による死亡例又は治験中止例は認められなかった。

海外 730 試験の二重盲検期及び初期非盲検期では、下痢は有効性評価項目としてのみ記録されたため、ISS では海外 730 試験の二重盲検期及び初期非盲検期のこれらの事象は解析に含めず、長期非盲検延長期のデータのみを解析に含めて評価した。

海外併合安全性解析では、「下痢」を除き、55.8%（211/378 名）に 568 件の消化管関連有害事象が認められた。事象発現前の ATG 剤の平均投与期間（標準偏差）及び平均累積投与量（標準偏差）は、それぞれ 20.7 週（37.86 週）及び 682.5 mg（1111.99 mg）であった。消化管関連有害事象の発現率が高かったのは、投与開始後 6 ヵ月間以内であった。

重篤と判定された事象は 16 件であり、そのうち 5 件［0.8%（3/378 名）］は、治験薬との因果関係ありと判定された。これら 5 件の内訳は、重度の腹痛と中等度の悪心及び嘔吐（すべて回復）、中等度の腹痛（未回復）、並びに重度の腹痛（回復）であった。胃腸に対する影響により死亡した被験者又は治験を中止した被験者はいなかった。

胃腸に対する影響は、症候性 NET 被験者集団 45.7%（100/219 名）よりも、無症候性 NET 被験者集団 64.8%（103/159 名）で多く発現した。「悪心」及び「嘔吐」はカルチノイド症候群によくみられる症状であり、カルチノイド症候群の被験者で認められたこれらの「胃腸障害」の有害事

象は、治験開始前より発現していた事象であり、有害事象として正確に検出することは困難であった［2.7.4.2.1.5.1 項］。

NET の被験者で認められた消化管への影響は、ランレオチドの既知の薬理作用と一致していた。これらの事象は高頻度で報告されているが、被験者における忍容性は良好であったと考えられ、治験中止には至らなかった。

2.5.5.2.2.2　　胆石症

既知の薬理作用と一致して、ランレオチド及びその他の SSTa は胆嚢の運動性を低下させ、胆石を形成する可能性がある。したがって、胆石症を AESI として検討した。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、9.4%（3/32 名）で胆石症の発現が報告された。国内 001 試験で 3.1%（1/32 名）の被験者で報告された「胆管結石」は、重篤な副作用と判断された。本事象は治験薬投与後に発生しており、胆石症はランレオチドの薬理作用メカニズムとして考えられる副作用であること、及び治験薬と事象発生との時間的関連性も考慮し、本治験薬との因果関係は否定できないと判断された。治験薬に対する措置は行われず、本事象は回復した。

海外併合安全性解析対象集団では、13.0%（49/378 名）の被験者に 71 件の胆石症が発現した。事象発現前の ATG 剤の平均曝露期間（標準偏差）及び平均累積投与量（標準偏差）は、それぞれ 65.1 週（75.55 週）及び 1964.1 mg（2259.30 mg）であった。これらの事象の平均持続期間（標準偏差）は 435.5 日（498.47 日）であった。69.4%（34/49 名）の被験者は治験終了時までに回復しなかった。一方、「胆石症」のために治験を中止した被験者はなかった。「胆石症」の発現症例の割合は、ATG 剤の投与期間が長くなるにつれて増加した。合計 10 件の事象が重篤と判定され、そのうち 4 件（0.8%、3 名）は副作用と判定された。

胆石症の発現率は、症候性 NET 被験者集団 7.8%（17/219 名）と無症候性 NET 被験者集団 20.1%（32/159 名）であり、無症候性 NET 被験者の方が高かったが、これは無症候性 NET 被験者で ATG 剤の曝露期間が長かったことによるものと考えられた［2.7.4.2.1.5.2 項］。

NET 被験者における胆石症事象の報告は、ランレオチドの既知の薬理作用と一致しており、ATG 剤への曝露期間と共に増加した。

2.5.5.2.2.3　　糖代謝調節への影響

ソマトスタチン（SST）やほかの SSTa と同様、インスリン及びグルカゴンの分泌抑制は、ランレオチドの既知の薬理作用である。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、37.5%（12/32 名）で糖代謝調節に関連する事象が報告された。いずれも非重篤であった。「耐糖能障害」の 1/32 名（3.1%）が治験薬を一時的に休薬し、投与を許容範囲内で延期する措置を必要とした。糖代謝調節に関連する事象による死亡例又は治験中止例は認められなかった［2.7.4.2.1.5.3 項］。

国内 001 試験で血糖が基準値を超え高値であった被験者は初回投与日で 34.4%（11/32 名）、12 週後に 62.5%（20/32 名）、48 週後に 31.3%（10/32 名）であり、尿糖が基準値を超え高値であった被験者はベースラインで 6.3%（2/32 名）、24 週後に 12.5%（4/32 名）、48 週後に 3.1%（1/32 名）

であった。空腹時血糖の平均値（SD）は、初回投与日に［111.9 mg/dL（28.8 mg/dL）］、最終観察時に［131.7 mg/dL（43.9 mg/dL）］と上昇を示したが、HbA1c では初回投与日に［6.54%（1.15%）］、最終観察時に［6.74%（0.93%）］と上昇の程度は小さかった。国内 002 試験では、空腹時血糖は国内 001 試験の初回投与日に［107.1 mg/dL（28.2 mg/dL）］、国内 002 試験の最終観察時点に［133.9 mg/dL（32.6 mg/dL）］と上昇を示したが、HbA1c では初回投与日に［6.62%（1.29%）］、最終検査時点に［7.11%（1.70%）］と上昇の程度は小さかった［2.7.4.3 項］。

海外併合安全性解析対象集団の 22.5%（85/378 名）で糖代謝調節に関連する事象が報告された。最初の糖代謝調節に関連する有害事象発現前の ATG 剤の平均曝露期間（標準偏差）及び平均累積投与量（標準偏差）は、それぞれ 39.2 週（44.69 週）及び 1226.1 mg（1292.01 mg）であった。これらの有害事象の平均持続期間（標準偏差）は 440.6 日（527.80 日）であった。発現した糖代謝調節に関連する主な有害事象は、「体重減少」［6.6%（25/378 名）］、「高血糖」［23/378 名（6.1%）］及び「糖尿病」［4.2%（16/378 名）］であった。また、「低血糖」は 2.6%（10/378 名）で発現した。ATG 剤群のうち、糖代謝調節の障害により治験を中止した被験者はなかった。「糖代謝調節の障害」の 34.1%（30/85 名）は回復、61.2%（52/85 名）は未回復、3.5%（3/85 名）は転帰不明であった。無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者の間で臨床的に意味のある違いは認められなかった［2.7.4.2.1.5.3 項］。

海外併合安全性解析対象集団で海外 726 試験又は海外 730 試験の二重盲検期に参加した被験者のうち ATG 剤群では、血糖値の増加、「尿糖」が発現、又は HbA1c 値が異常値まで上昇した被験者の割合は 34%にまで達し、その割合はプラセボ群に比べ高かった。ベースラインの血糖値が正常値だった ATG 剤群の 34%（62/182 名）及びプラセボ群の 8%（8/104 名）の被験者では、最終観察時点で基準値上限よりも高値になった。一方、空腹時血糖がベースラインで高値であった ATG 剤群の 21%（19/92 名）及びプラセボ群の 12%（6/49 名）の被験者では、最終測定値（Last value assessed、以下、LVA）が正常値になった。また、HbA1c 値がベースラインで正常値で、最終観察時点で高値になった被験者は、ATG 剤群で 34%（33/97 名）、プラセボ群で 6%（4/67 名）であった［2.7.4.3 項］。

NET 被験者で認められた糖代謝調節における変化は、ランレオチドの既知の薬理作用と一致している。

2.5.5.2.2.4　甲状腺機能への影響

SST は、脳下垂体の sstr1、sstr 2、sstr 3、及び sstr 5 と結合することで甲状腺刺激ホルモンの分泌を抑制することが知られていることから、甲状腺機能への影響について検討した。

国内 001 試験及び国内 002 試験では甲状腺機能に関連する有害事象の発現はなかった。

海外併合安全性解析対象集団で、甲状腺機能に対する影響に関連する有害事象を発現した被験者は 1.6%（6/378 名）であった。すべての事象は重度ではなく、治験薬との因果関係なしと判定された。甲状腺機能への影響により治験を中止した被験者はなかった。事象件数が少ないため、ランレオチドの甲状腺機能への影響に関する安全上の問題点は特定されなかった［2.7.4.2.1.5.4 項］。

2.5.5.2.2.5　徐脈性不整脈及び徐脈

ほかの適応における本剤の既知の安全性プロファイルによると、基礎心疾患のある患者では、ATG 剤の投与により、徐脈の閾値には必ずしも至らないものの心拍数が低下する可能性がある。

国内 001 試験及び国内 002 試験では、徐脈に関した有害事象は発現しなかった。

海外併合安全性解析対象集団で、5 名に 6 件の徐脈性不整脈及び徐脈（「徐脈」、「洞性不整脈」、「伝導障害」、及び「心電図 QT 延長」）が発現した。このうち 1 名の徐脈は重度かつ重篤であり、因果関係はありと判定された［2.7.4.2.1.5.5 項］。

2.5.5.2.2.6　注射部位反応

注射部位反応は注射剤で多発する事象であり、他の適応症の安全性プロファイルでも高頻度で報告される事象とされている。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、34.4%（11/32 名）の被験者で注射部位反応が報告された。最も高頻度で報告された有害事象は「注射部位硬結」[28.1%（9/32 名）] であった。

海外併合安全性解析対象集団では、注射部位反応は 12.4%（46/378 名）に発現した。最も高頻度で発現した副作用は「注射部位疼痛」6.1%（23/378 名）であった。また、その他の注射部位反応は、被験者の 5%未満で発現した。これらの事象の平均持続期間（標準偏差）は 292.6 日（619.83 日）であり、83.3%（40/48 名）の被験者で回復が認められた。無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者の間に臨床的に重要な違いは認められなかった。

国内海外共に重度又は重篤な事象はなく、また死亡例や注射部位反応のために治験を中止した被験者もなかった［2.7.4.2.1.5.6 項］。

2.5.5.2.2.7　頭痛又は浮動性めまい

「頭痛」及び「浮動性めまい」は、海外試験で高頻度に発現した事象であったため、AESI として評価した。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、「頭痛」及び「浮動性めまい」がそれぞれ 3.1%（1/32 名）の被験者で報告された。「頭痛」又は「浮動性めまい」による死亡例又は治験中止例は認められなかった。

海外併合安全性解析対象集団では、19.6%（74378 名）の被験者で頭痛又は浮動性めまいを認めた。最初の事象発現前の ATG 剤の平均曝露期間（標準偏差）及び平均累積投与量（標準偏差）は、それぞれ 29.6 週（52.55 週）及び 944.6 mg（1545.62 mg）であった。これらの事象の平均持続期間（標準偏差）は 170.4 日（350.87 日）であった。治験終了時には、78.4%（58/74 名）の被験者が回復又は軽快した。無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者の間に臨床的に重要な差は認められなかった。

1 件の「浮動性めまい」が、重篤かつ治験薬と因果関係ありと判定された。この事象は ATG 剤 120 mg を 5 回投与した後に発現し、19 日間持続した。本事象は治験終了時に持続中であった。

国内試験及び海外試験共に、頭痛又は浮動性めまい事象による死亡例及び治験中止例はなかった［2.7.4.2.1.5.7 項］。

NET 被験者における「頭痛」及び「浮動性めまい」の報告は、本剤の既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性上の懸念は確認されなかった。

2.5.5.2.2.8　　アレルギー反応

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、6.3%（2/32 名）の被験者でアレルギー反応が報告された。国内 001 試験で抗ランレオチド抗体陽性を認めた 6.3%（2/32 名）の被験者で、抗体陽性の検査時点以降の治験期間中に、過敏症を含む抗体に起因する副作用の発現は認められなかった。

海外併合安全性解析対象集団では、アレルギー反応は 4.2%（16/378 名）で発現した。このうち 3 件（2 名）が重篤と判断されたが治験薬との因果関係は否定された。アレルギー反応により治験を中止した被験者はなかった［2.7.4.2.1.5.8 項］。

アレルギー事象の報告が少数であったため、十分な検討ができなかったが、ARISg、文献及び非臨床情報にてアレルギー反応の広範なレビューを実施した［5.3.5.3-1　ISS アレルギー反応のレビュー］。ランレオチドはヒトでの治験及び動物試験で免疫毒性又は免疫脱顆粒の促進作用を示していないが、安全性データベース（臨床試験や市販後の情報源）から抽出した症例を評価したところ、アレルギー反応とランレオチドの投与の関連性は否定できなかった。

2.5.5.2.2.9　　肝機能障害

肝機能障害への影響のメカニズムは明確ではなく、臨床データからの裏付けが不十分であることから、AESI として評価した。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、31.3%（10/32 名）の被験者で肝機能障害を認めた。高頻度で報告された PT は、「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」、及び「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」［それぞれ 15.6%（5/32 名）］であった。1 件の「肝性脳症」［3.1%（1/32 名）］が重篤な有害事象として認められた。この「肝性脳症」の 1 名は、既往歴として約 16 ヵ月前に同一事象を発現しており、肝性脳症発現の背景となり得る肝機能異常に関連する合併症（「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」）を有していた。治験責任医師は、原疾患の進行及びこれまでの治療に起因した肝機能障害による肝性脳症であるため治験薬との因果関係を否定できると判断した。この重篤な有害事象の叙述は、［5.3.5.2-1　国内 001 試験］に示す。肝機能障害に関連する事象による死亡例又は治験中止例は認められなかった［2.7.4.2.1.5.9 項］。

海外併合安全性解析対象集団では、肝機能障害に関連した事象は 10.1%（38/378 名）で発現した。最初の事象発現前の ATG 剤の平均曝露期間（標準偏差）及び平均累積投与量（標準偏差）は、それぞれ 39.3 週（46.86 週）及び 1227.6 mg（1347.31 mg）であった。これらの事象の平均継続期間（標準偏差）は 191.0 日（207.18 日）であった。転帰は、34.2%（13/38 名）が回復、57.9%（22/38 名）が未回復、2.6%（1/38 名）は転帰不明であった。肝機能障害による死亡例又は治験を中止した被験者はいなかった［2.7.4.2.1.5.9 項］。

肝機能障害に関連した有害事象は少数であったため、無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者との意味のある比較はできなかった。

2.5.5.2.2.10　膵炎

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、3.1%（1/32 名）の被験者で膵炎が報告された。本事象は非重篤の副作用と判定され、治験薬を一時的に休薬し投与を許容範囲内で延期する措置を必要とした。膵炎による死亡例又は治験中止例は認められなかった。

海外併合安全性解析対象集団では、治験中に ATG 剤を投与された被験者に膵炎事象は報告されなかった［2.7.4.2.1.5.10 項］。

2.5.5.2.2.11　心電図QT/QTc間隔への影響の可能性の評価

心電図 QT/QTc 間隔への影響の評価は、ICH-E14 に対応し、ATG 剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響について検討するために実施した。

国内 001 試験における心電図 QT/QTc 間隔への影響の可能性を評価した。初回投与日に QTcB「450 msec 以下」であった被験者のうち 3.1%（1/32 名）が、投与開始 48 週後に「450 msec 超 480 msec 以下」となった。QTcF では各カテゴリーの範囲を超えた延長は認めなかった。初回投与日をベースラインとし、最終観察時点での変化量が「30 msec 超 60 msec 以下」であった被験者は、QTcF 及び QTcB で 6.3%（2/32 名）であった。一方、各被験者の最終観察時点での QTcF、及び QTcB の変化量の平均はそれぞれ-3.65 msec 及び-7.32 msec であった。初回投与日と比較して、全体として臨床上問題となる QT/QTc の延長傾向は認めなかった［2.7.4.2.1.5.11 項］。

2.5.5.2.3　死亡、重篤な有害事象、有害事象による治験中止及びほかの重要な有害事象

2.5.5.2.3.1　死亡

国内 001 試験では、投与開始 48 週後の最終観察日又は中止日までの期間に死亡例はなかった。全生存期間評価のための生存調査（全被験者の中で最も遅い治験薬投与開始 48 週後の最終日又は中止日から 4 週間以内に実施）で認めた死亡例は 5 名であった。国内 002 試験では、データカットオフ日（2015 年 12 月 [redacted] 日）時点で死亡例は報告されていない。

海外併合安全性解析対象集団では、ATG 剤投与例 18 名とプラセボ投与例 4 名（二重盲検期）が死亡した［2.7.4.2.1.2 項］。

ATG 剤の投与との関連ありと判断された死亡はなかった。死亡前の ATG 剤の累積投与量は、3 名が 480 mg 以下、4 名が 480 超～960 mg、1 名が 1440 超～1920 mg、9 名が 1920 mg 超であった。これらの症例の簡潔な叙述を ISS［5.3.5.3-1　ISS Section 2.5］に示し、詳細な叙述を個々の治験総括報告書に示した。

死亡した ATG 剤投与例のうち 6 名が無症候性、12 名が症候性であった。

ATG 剤投与との因果関係を踏まえると、これらのデータは、NET 患者における ATG 剤の使用について安全性上の懸念を示すものではない。

2.5.5.2.3.2　　重篤な有害事象

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、重篤な有害事象が 18.8%（6/32 名）に発現した。このうち、「発熱」及び「胆管結石」の各 1/32 名（3.1%）が重篤な副作用と判断された。重篤な副作用による中止例はなかった［2.7.4.2.1.3 項］。重篤な有害事象の叙述は［2.7.6.14 項］に示した。

海外併合安全性解析対象集団では、29.4%（111/378 名）に重篤な有害事象が発現した。また 4.8%（18/378 名）に、重篤な副作用が 32 件認められた［2.7.4.2.1.3 項］。その多くは中等度～重度で、378 名中 2 名（0.5%）が重篤な副作用により治験中止に至った。重篤な副作用に関する簡潔な叙述を ISS に示した［5.3.5.3-1　ISS Section 2.5.2］。ATG 剤で認められた有害事象プロファイルと同様に、重篤な有害事象は SOC で「胃腸障害」が最も高頻度に発現し、その内訳は、「腸閉塞」1.9%（7/378 名）、「腹痛」2.4%（9/378 名）、「嘔吐」1.3%（5/378 名）、並びに「イレウス」、「上腹部痛」、「及び「小腸閉塞」が各 1.1%（4/378 名）であった。無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者の間に、重篤な有害事象の発現率の臨床的に意味のある差はみられなかった［2.7.4.2.1.3 項］。

発現率や ATG 剤投与との因果関係を踏まえると、これらのデータは、ATG 剤の投与を受けた NET 患者について安全性上の懸念を示すものではない。

2.5.5.2.3.3　　その他の重要な有害事象

国内 001 試験及び国内 002 試験における「その他の重要な有害事象」の定義を、何らかの措置（治験薬の投与中止、減量、休薬又は重要な併用療法の追加）を必要としたすべての事象とした。

海外併合安全性解析対象の臨床試験における「その他の重要な有害事象」の定義を、治験薬の投与中止を必要とした有害事象とした。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析対象集団で、治験薬の投与中止を必要とした有害事象が 1 件（「血中ビリルビン増加」）認められた。当該事象発現時に肝転移巣を含む腫瘍の増悪を認めており、治験責任医師により、原疾患の悪化によるものであるため治験薬との因果関係を否定できると判断された。原疾患の悪化による事象は通常は有害事象としないが、重篤な事象は有害事象として収集する治験実施計画書の規定に従い有害事象として取り扱った。

また、治験薬を一時的に休薬し投与を許容範囲内で延期する措置を必要とした有害事象は、国内 001 試験では 2 名 2 件（「膵炎」、「糖尿病」）、国内 002 試験では 1 名 1 件（重篤な有害事象として報告された「肝膿瘍」）認められたが、いずれも合併症の悪化によるものであり、本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であった。

国内 001 試験の安全性解析対象集団で、治験薬 1 回の休薬を必要とした有害事象は認められなかった。国内 002 試験の安全性解析対象集団では、治験薬 1 回の休薬を必要とした有害事象が 3 名 3 件（「ほてり」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、及び重篤な有害事象として報告された「胆管炎」）認められた。

その他、減量又は重要な併用療法の追加を必要とした有害事象及び副作用は認めなかった。

海外併合安全性解析対象集団の全被験者集団のうち ATG 剤投与群で、治験中止に至った有害事象は、合計 23/378 名（6.1%）に 27 件認められた。これらの被験者のうち 6 名で発現した事象は副作用と判定された。有害事象により治験中止に至った 23 名のうち、12 名では ATG 剤の投与期間が 6 ヵ月以下であった［2.7.4.2.1.4 項］。

治験中止に至った事象について、NET 患者における安全性上の懸念を示すような特定の傾向は認められなかった。

海外併合安全性解析では、その他の重要な有害事象は特定されなかった。

2.5.5.2.4　事象発現前のATG剤の累積投与量との関連

海外併合安全性解析対象集団で有害事象を発現した被験者の割合は、累積投与量が最も少ないカテゴリー（480 mg 以下）及び最も多いカテゴリー（1920 mg 超）で高かった［2.7.4.2.1.1.5 項］。このパターンは、投与期間の長期化に伴う有害事象の発現率上昇に関する解析で認められたパターンと事実上同じである［2.5.5.2.5 項］。

「胆石症」は、累積投与量の増加に伴って発現率が上昇した（480 mg 以下：1.1%、1920 mg 超：11.6%）。これはランレオチドの既知の薬理作用と一致している。この傾向は、無症候性 NET 被験者集団と症候性 NET 被験者集団の両者で認められた。また、累積投与量の増加に伴い、「高血糖」の発現が増加する傾向がみられたが（480 mg 以下：1.1%、1920 mg 超：9.0%）、事象の発現件数が少ないため確定的な解釈をすることは不可能であった［2.7.4.2.1.1.5 項］。

NET 被験者における累積投与量の増加に伴って、有害事象の発現に予期しないパターンは認められなかった。また、無症候性 NET 被験者集団と症候性 NET 被験者集団の間に差はなかった。

2.5.5.2.5　投与期間との関係

海外併合安全性解析対象集団で、投与期間が 6 ヵ月以下の被験者と 12 ヵ月超の被験者の間に、有害事象、副作用、重度の有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用、治験中止に至った有害事象又は重篤な有害事象、並びに死亡に至った重篤な有害事象の全般的な発現率同様であった［5.3.5.3-1　ISS Section 2.4.2.2、Table 28］。更に、投与期間の長期化に伴うこれらの事象の頻度は、無症候性 NET 被験者集団と症候性 NET 被験者集団の間で同程度であった。

投与期間が 6～12 ヵ月の被験者では、各有害事象カテゴリーにおいて事象を報告した被験者数が減少した。

2.5.5.2.6　ソマトスタチンアナログ未治療被験者と既治療被験者の比較

海外併合安全性解析対象集団で、SSTa による治療歴のない被験者では、SSTa による治療歴のある被験者と比較して、下痢を報告した被験者の割合が高かった（全有害事象：それぞれ 34.3%、17.2%、副作用：それぞれ 26.0%、7.8%）［5.3.5.3-1　ISS Section 2.4.6］。

2.5.5.3　臨床検査パラメータ

2.5.5.3.1　血液学的検査

国内 001 試験において赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン値、白血球数、リンパ球数、単球数及び好中球数における変化を評価した。いずれの項目でも、平均変化量は小さかった。

海外併合安全性解析で赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン値、白血球数、リンパ球数、単球数及び好中球数における変化を評価した。ほとんどの項目で、平均変化量は小さかった。なお、ATG 剤投与例とプラセボ投与例の間に顕著な差はなかった。ベースライン値から LVA までの変化のシフト解析では、血球数は治験期間を通じて概して安定していた。被験者の多くでベースライン値及び LVA は正常であり、いずれの項目についても、ベースライン値から LVA までの変化に意味のある傾向は認められなかった［2.7.4.3 項］。

2.5.5.3.2　血液生化学的検査

国内 001 試験では空腹時血糖は初回投与日に 111.9 mg/dL（標準偏差 : 28.8 mg/dL）、最終観察時点に 131.7 mg/dL（標準偏差 : 43.9 mg/dL）と、上昇を示したが、HbA1c では初回投与日に 6.54%（標準偏差 : 1.15%）、最終観察時点に 6.74%（標準偏差 : 0.93%）と上昇の程度は小さかった。その他、投与開始後に認められた各パラメータの平均値の変動はいずれも軽微であり、臨床上問題となるものはなかった。治験薬の投与中止を必要とした臨床検査に関連する有害事象として、「血中ビリルビン上昇」が 3.1%（1/32 名）で 1 件認められた。この事象は原疾患の悪化によるものであるため、治験薬との因果関係は否定された。国内 002 試験では、空腹時血糖は国内 001 試験の初回投与日 107.1 mg/dL（標準偏差 : 28.2 mg/dL）、国内 002 試験の最終観察時点に 133.9 mg/dL（標準偏差 : 32.6 mg/dL）と上昇を示したが、HbA1c では初回投与日に 6.62%（標準偏差 : 1.29%）、最終観察時点に 7.11%（標準偏差 : 1.70%）と上昇の程度は小さかった。

海外併合安全性解析では、ベースライン時及び LVA について、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アミラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、カルシウム、コレステロール、直接ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、血糖、HbA1c、LDH、リン酸、カリウム、たん白質、ナトリウム、トリアシルグリセロール・リパーゼ、トリグリセリド及び尿素値の多くは正常で、治験期間を通じて安定していた。血糖値の変化のみ 10%を超える被験者で認められた［17.6%（62/352 名）］。いずれの判定でも正常値から低値へ推移した被験者はほとんどいなかった［2.7.4.3 項］。

2.5.5.3.3　尿検査

国内 001 試験では各項目の平均変化量は小さかった。国内 002 試験でも同様であった。

海外併合安全性解析では、ほとんどの項目で平均変化量は小さく、ATG 剤投与例とプラセボ投与例の間で顕著な差はなかった。海外併合安全性解析対象集団の尿検査のデータでは、臨床的に意味のあるベースライン値から LVA への変化は認められなかった。ATG 剤投与例では、プラセボ投与例と比較して、尿糖及び尿たん白が増加していた［2.7.4.3 項］。

ランレオチドの既知の薬理作用に基づき、糖代謝調節パラメータにおける変化は、予め想定された結果であった。

2.5.5.3.4　　胆嚢超音波検査

国内 001 試験では「胆石症」及び「胆管結石」が各 1/32 名（3.1%）で認められ、いずれも治験薬と因果関係ありと判定された。国内 002 試験では「胆管結石」が 1/17 名（5.9%）で認められ、副作用と判定された［2.7.4.4 項］。

海外併合安全性解析対象集団では、海外 216 試験を除いて胆嚢超音波検査を複数回実施した。プラセボ又は ATG 剤を投与された被験者のうち、ベースライン時で 88.0%（190/216 名）、LVA 時で 75.2%（106/141 名）に胆石は認められず、ベースライン時で 96.3%（207/215 名）、LVA 時で 84.4%（119/141 名）に胆泥は認められなかった。無症候性及び症候性 NET 被験者集団共に、ベースライン時と比較して LVA 時には胆石や胆泥が検出された被験者が多かった。欠測が多いため、全体での曝露量ごとの胆石の発現率及び胆泥の有無を評価することはできなかった［2.7.4.3 項］。

しかし、曝露量の増加に伴って胆石症の報告頻度が上昇することが過去に明らかにされており、ランレオチドの投与が胆嚢に及ぼす影響が予想される。

2.5.5.4　　心電図、バイタルサイン及び身体測定

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析対象集団の血圧、脈拍数、体重及び標準 12 誘導心電図について、臨床上問題となる影響は認めなかった。

海外併合安全性解析では、被験者の心拍数及び血圧に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった［2.7.4.4 項］。

2.5.5.5　　特別な患者集団における安全性

2.5.5.5.1　　腎機能障害

国内 001 試験の被験者を治験開始前の eGFR を用いた腎機能障害で分類した結果、軽度が 15 名、中等度が 7 名であった。この部分集団で安全性を評価した結果、腎機能障害の有無による有害事象の発現率の違いはみられなかった。

また、国内 001 試験では事後解析で、海外と同様にベースラインで腎機能障害被験者を特定した。腎機能低下患者を MedDRA SMQ の「Acute Renal Failure（急性腎不全）」、又は「Chronic kidney disease（慢性腎臓病）」、若しくは MedDRA HLT で「Diabetic complications renal（糖尿病性腎合併症）」、「Renal disorders congenital（先天性腎障害）」、又は「Renal neoplasms malignant（悪性腎新生物）」を有する被験者としたときの有害事象の発現率を確認した。国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、腎機能障害を合併した被験者は 4 名であった。腎機能障害の合併例が 4 名と少なく、比較は困難であるが、合併例でグレードの高い有害事象や重篤な有害事象の発現が多くなる傾向はなかった。ベースライン時の腎機能障害の有無により、有害事象の発現率に意味のある差は認めなかった［2.7.4.5.1.1.4 項］。

海外併合安全性解析では、ベースラインで腎機能障害を合併している被験者は、国内試験と同様の基準で特定した。腎機能障害を合併した被験者が合計 21 名特定された。ベースライン時の腎機能障害の有無により、有害事象の発現率に意味のある差はなかった（表 2.5-25）。

表 2.5-25　ベースラインにおける腎機能障害の有無別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）（海外併合安全性解析対象集団）

	全被験者 全期間 ATG 剤の 全用量		無症候性 NET 被験者集団 a) ATG 剤 120 mg		症候性 NET 被験者集団 b) ATG 剤 120 mg	
被験者の腎機能障害の有無	あり N = 42 n (%)	なし N = 336 n (%)	あり N = 18 n (%)	なし N = 141 n (%)	あり N =24 n (%)	なし N = 195 n (%)
有害事象	37 (88.1)	293 (87.2)	16 (88.9)	124 (87.9)	21 (87.5)	170 (87.2)
副作用	24 (57.1)	158 (47.0)	12 (66.7)	71 (50.4)	13 (54.2)	95 (48.7)
重度の有害事象	17 (40.5)	100 (29.8)	8 (44.4)	41 (29.1)	9 (37.5)	59 (30.3)
重篤な有害事象	15 (35.7)	96 (28.6)	6 (33.3)	42 (29.8)	9 (37.5)	54 (27.7)
重篤な副作用	1 (2.4)	17 (5.1)	0 (0.0)	7 (5.0)	1 (4.2)	10 (5.1)
治験中止に至った有害事象	2 (4.8)	21 (6.3)	0 (0.0)	6 (4.3)	2 (8.3)	15 (7.7)
治験中止に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	15 (4.5)	0 (0.0)	6 (4.3)	0 (0.0)	9 (4.6)
死亡に至った重篤な有害事象	2 (4.8)	16 (4.8)	0 (0.0)	6 (4.3)	2 (8.3)	10 (5.1)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、N＝治験薬投与例数、n＝事象発現例数、NET＝神経内分泌腫瘍
a）海外 726、海外 729 及び海外 166 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。
b）海外 730、海外 216、海外 718 及び海外 166 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table 53、 Table 55、及び Table SUB-AE-A2.1-13］

海外併合安全性解析対象集団における全被験者集団、並びに無症候性 NET 被験者集団と症候性 NET 被験者集団において、腎機能障害のある被験者の有害事象プロファイルは、腎機能障害のない被験者での有害事象プロファイルと同様であった。重篤な有害事象は、ベースライン時に腎機能障害のあった 3/21 名（14.3%）の被験者と、ベースライン時の腎機能が正常であった 86/357 名（24.1%）の被験者に発現した。ベースラインで腎機能障害が認められた被験者では、中止又は死亡に至る有害事象の発現はなかった［2.7.4.5.1.2.5 項］。個々の有害事象の発現率を腎機能障害の有無により比較することは、群の例数が異なるため困難であった。

ベースライン時での腎機能障害は、NET 被験者における ATG 剤の有害事象プロファイルに対して影響を及ぼさないと考えられた。また、グローバル安全性データベースに登録されたランレオチドの投与後に発現した腎機能障害及び急性腎不全に関する全報告について、治験依頼者が行った総合的なレビューでは、ランレオチドと腎機能低下の間に因果関係は確認されなかった。詳細な内容は［5.3.5.3-1　ISS 腎機能障害のレビュー］に示す。

2.5.5.5.2　肝機能障害

肝機能障害患者は、治験開始前に MedDRA SMQ の「Hepatic disorder（肝障害）」を有する被験者とした。国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、肝機能障害を合併した被験者は 3 名であった。肝機能障害の合併例が 3 名と少なく、比較は困難であるが、合併例で重篤な有害事

象を発現したのは 1 名であった。ベースライン時の肝機能障害の有無により、有害事象の発現率に意味のある差は認めなかった［2.7.4.5.1.1.3 項］。

海外併合安全性解析では、ベースライン時に肝機能障害を有する被験者を国内試験と同様の基準で特定した。合計 65 名（17.2%）の被験者が、ベースライン時に肝機能障害を認めた。ベースライン時に肝機能障害を合併している被験者と海外の全被験者集団の間に、有害事象の発現率に差はなかった（表 2.5-26）。

表 2.5-26　ベースラインにおける肝機能障害の有無別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）（海外併合安全性解析対象集団）

	海外全被験者 全期間 ATG 剤の全用量		無症候性 NET 被験者 a) ATG 剤 120 mg		症候性 NET 被験者 b) ATG 剤 120 mg	
被験者の肝機能障害の有無	あり N = 65 n (%)	なし N = 313 n (%)	あり N = 25 n (%)	なし N = 134 n (%)	あり N = 40 n (%)	なし N = 179 n (%)
有害事象	57 (87.7)	273 (87.2)	20 (80.0)	120 (89.6)	37 (92.5)	154 (86.0)
副作用	32 (49.2)	150 (47.9)	13 (52.0)	70 (52.2)	20 (50.5)	88 (49.2)
重度の有害事象	22 (33.8)	95 (30.4)	10 (40.0)	39 (29.1)	12 (30.0)	56 (31.3)
重篤な有害事象	19 (29.2)	92 (29.4)	9 (36.0)	39 (29.1)	10 (25.0)	53 (29.6)
重篤な副作用	3 (4.6)	15 (4.8)	0 (0.0)	7 (5.2)	3 (7.5)	8 (4.5)
治験中止に至った有害事象	4 (6.2)	19 (6.1)	1 (4.0)	5 (3.7)	3 (7.5)	14 (7.8)
治験中止に至った重篤な有害事象	2 (3.1)	13 (4.2)	1 (4.0)	5 (3.7)	1 (2.5)	8 (4.5)
死亡に至った重篤な有害事象	4 (6.2)	14 (4.5)	2 (8.0)	4 (3.0)	2 (5.0)	10 (5.6)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、N＝治験薬投与例数、n＝事象発現例数、NET＝神経内分泌腫瘍
a）海外 726、海外 729 及び海外 166 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。
b）海外 730、海外 216、海外 718 及び海外 166 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table 53、Table 55、及び Table SUB-AE-A2.1-14］

海外併合安全性解析対象集団における肝機能障害のある被験者の有害事象プロファイルは、肝機能障害のない被験者の有害事象プロファイルと同様であった。ベースラインで肝機能障害が認められた被験者と認められなかった被験者で、最も高頻度に発現した有害事象の SOC は「胃腸障害」であり［それぞれ 53.8%（35/65 名）及び 50.8%（159/313 名）］、その多くは「腹痛」であった［それぞれ 33.8%（22/65 名）及び 25.9%（81/313 名）］。肝機能障害の有無にかかわらず、有害事象、重篤な有害事象又は治験中止に至った有害事象の割合について、無症候性 NET 被験者集団と症候性 NET 被験者集団の間に違いはなかった［2.7.4.5.1.2.4 項］。

ベースラインでの肝機能障害は、NET 被験者における ATG 剤の有害事象プロファイルに対して影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.5.3　部分集団解析

2.5.5.5.3.1　年齢の影響

国内 001 試験では、65 歳超では 13/13 名（100%）の被験者に 136 件の有害事象が、41～65 歳では 15/16 名（93.8%）の被験者に 58 件の有害事象が発現した。40 歳以下の被験者は 3 名であり、

3/3 名（100%）に 28 件の有害事象が発現したが、ほかの年齢層に比べ例数が少ないため 40 歳超の被験者との比較は困難であった［2.7.4.5.1.1.1 項］。

海外併合安全性解析対象集団の年齢別の有害事象の概要を表 2.5-27 に示す。しかし、49 歳以下及び 75 歳以上の被験者層の例数が少ないこと及び年齢層ごとの曝露データがないことからこの傾向の裏づけは困難であった。海外の無症候性及び症候性 NET 被験者集団における結果は、海外併合安全性解析対象集団の全被験者集団で認められた結果と類似していた。

表 2.5-27　年齢別の有害事象の概要（海外併合安全性解析対象集団）

	全期間 ATG 剤の全用量				
	年齢（歳）				
	18～29 歳 N=2	30～49 歳 N=56	50～64 歳 N=164	65～74 歳 N=121	75 歳以上 N=35
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	1 (50.0)	48 (85.7)	145 (88.4)	105 (86.8)	31 (88.6)
副作用	0 (0.0)	26 (46.4)	84 (51.2)	53 (43.8)	19 (54.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	13 (23.2)	47 (28.7)	42 (34.7)	15 (42.9)
重篤な有害事象	0 (0.0)	12 (21.4)	48 (29.3)	38 (31.4)	13 (37.1)
重篤な副作用	0 (0.0)	2 (3.6)	13 (7.9)	5 (4.1)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (3.6)	11 (6.7)	2 (1.7)	3 (8.6)

ATG 剤＝ランレオチドオートゲル剤、N＝治験薬投与例数、n＝事象発現例数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table 46］

2.5.5.5.3.2　性別の影響

国内 001 試験及び国内 002 試験では、性別の影響を検討していない。

海外併合安全性解析対象集団における全被験者集団、無症候性 NET 被験者集団又は症候性 NET 被験者集団のいずれにおいても、性別は ATG 剤投与例の有害事象報告頻度に対して意味のある影響を及ぼさなかった［2.7.4.5.1.2.2 項］。

2.5.5.5.3.3　人種の影響

国内 001 試験の被験者（32 名）は、すべて日本人であった。海外併合安全性解析対象集団で、被験者の多くは白人［326/378 名（86.2%）］であり、人種の影響に関して意味のある分析はできなかった［2.7.4.5.1. 3 項］。

2.5.5.5.3.4　地域の影響

海外併合安全性解析対象集団と国内 001 試験の被験者数の不均衡により直接的な比較は困難であるが、海外併合安全性解析対象集団の有害事象の発現率は 314/378 名（83.1%）、国内 001 試験では 31/32 名（96.9%）であり、発現率には違いはみられなかった。また、最も多くみられた有害事象の SOC は海外併合安全性解析対象集団及び国内 001 試験で共に「胃腸障害」［国内 001 試験：

20/32 名（62.85%）、海外併合安全性解析対象集団：194/378 名（51.3%）］であり、有害事象の発現傾向は類似していた。

2.5.5.5.3.5　　ベースラインの合併症ごとの解析

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、ベースライン時の合併症（糖尿病、肝機能障害、腎機能障害）の有無により、有害事象の発現率に意味のある差は認めなかった［2.7.4.5.1.1.2 項～2.7.4.5.1.1.4 項］。

海外併合安全性解析では、ベースライン時の合併症（糖尿病、肝機能障害、腎機能障害、高血圧を除く心血管疾患、高血圧、甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症）の有無により、有害事象の発現率に意味のある差はなかった。有害事象の発現に合併症が影響しない傾向は、無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者の両集団で類似していた［2.7.4.5.1.2.3 項～2.7.4.5.1.2.9 項］。

2.5.5.5.3.6　　ランレオチドのPKと安全性

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析対象集団 32 名を、定常状態に達していると考えられる投与開始 12 週以降（12 週、16 週、20 週、24 週、36 週、及び 48 週）のトラフ濃度（C_{min}）の被験者別の平均値について、全体の上位 25%と下位 75%の集団で層別した。被験者別の平均 C_{min} の記述統計量（平均値±標準偏差）は上位 25%の集団が 8.84 ± 1.89 ng/mL（8 名）、下位 75%の集団が 4.46 ± 1.24 ng/mL（24 名）であった。血中濃度が高い集団で重症度のグレードの高い有害事象や重篤な有害事象の発現が多くなる傾向はなかった。また、SOC や PT においても、血中濃度が高い集団で特定の有害事象の発現率が高くなることはなく、血中濃度（C_{min}）の差による安全性への影響は認めなかった［2.7.4.5.1.1.5 項］。

薬剤に関連した特に注目すべき有害事象（重篤又は非重篤）とランレオチドの PK パラメータとの関連性を検討した。総合概括安全性情報（ISS）で分析を行うため、特に注目すべき有害事象について 10 のカテゴリーを特定した［5.3.5.3-1　ISS Section 1.4.5］。

海外併合母集団 PK 解析では、4 つの有害事象カテゴリー（下痢を含む消化管への影響、下痢以外の消化管への影響、注射部位反応及び膵炎）において、解析を行うために十分なデータが得られた。これらの事象については、ランレオチドの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}28}$、C_{min}、C_{max}、C_{avg}）をパーセンタイルごと（20、40、60 及び 80 パーセンタイル）に分け、有害事象の発現確率に対してプロットした。その結果、検討した 4 つの有害事象カテゴリーのいずれにおいても発現率に特別な傾向が認められなかったことから、この解析では、ランレオチドの PK パラメータと上記有害事象の発現との間に関連性は認められなかった。

2.5.5.6　　長期投与

国内 001 試験では投与期間は 48 週間であり、投与開始 84 日後（12 週後）までの期間で有害事象の発現率は高かったが、その後 48 週間までは発現率は減少し、長期投与による有害事象の発現率の増加はみられなかった。

国内 002 試験の 17 名の被験者でも同様の傾向がみられ、国内 001 試験での治験薬投与開始後 337 日（48 週）以降でも有害事象の発現率の増加はみられなかった。

海外併合安全性解析対象集団では、165 名が 12 ヵ月を超えて ATG 剤を投与された［5.3.5.3-1　ISS Table 28］。有害事象が発現した被験者の割合は、投与期間が 12 ヵ月を超えた被験者 152/165 名（92.1%）と 6 ヵ月以下の被験者 104/118 名（88.1%）で同程度であった。また、副作用、重度の有害事象、重篤な有害事象及び重篤な副作用が発現した被験者の割合も同程度であった。治験中止に至った有害事象が発現した被験者は、投与期間が 6 ヵ月以下の被験者 12/118 名（10.2%）よりも 12 ヵ月超の被験者 9/165 名（5.5%）の方が少なかった。投与期間が 12 ヵ月を超えた被験者と 6 ヵ月以下の被験者で、治験中止に至った重篤な有害事象はそれぞれ 6/165 名（3.6%）及び 7/118 名（5.9%）であった。死亡に至った重度の有害事象は、それぞれ 10/165 名（6.1%）及び 7/118 名（5.9%）であった。

海外併合安全性解析対象集団で、胆石症を発現した被験者の割合は、ATG 剤の曝露期間の長期化に伴って増加した［6 ヵ月以下 : 5/119 名（4.2%）、12 ヵ月超 : 34/165 名（20.6%）］［5.3.5.3-1　ISS Section 2.5.3.2］。このことは、ランレオチドを含む SSTa の既知の薬理作用と一致していた。

海外 729 試験では、海外 726 試験と海外 729 試験の両治験で ATG 剤を投与された被験者（LA:LA 群）は 41 名であった［5.3.5.2-4　海外 729 試験］。両治験を通じて、LA:LA 群における ATG 剤の平均投与期間（標準偏差）は、170.04 週（50.80 週）であった（範囲 : 99.9～293.3 週）［5.3.5.2-4 海外 729 試験、Table 8］。

両治験を通じて、LA:LA 群の被験者の 39/41 名（95.1%）に有害事象が発現した［5.3.5.2-4　海外 729 試験、Table 9］。重度の有害事象は 16/41 名（39.0%）、重篤な有害事象は 15/41 名（36.6%）であった。発現した主な重篤な有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」であり、7/41 名（17.1%）に認められた［5.3.5.2-4　海外 729 試験、Table 16］。死亡は認められず、2/41 名（4.9%）の被験者が有害事象（1 名に「イレウス」が発現し、1 名に「腫瘍出血」及び「腫瘍壊死」が発現）のために治験を中止した［5.3.5.2-4　海外 729 試験、Table 19］。

海外 729 試験の LA:LA 群で発現した有害事象は、主に「胃腸障害」（80.5%）、「代謝および栄養障害」（58.5%）、「感染症および寄生虫症」（51.2%）及び「神経系障害」（51.2%）の各 SOC で発現した［5.3.5.2-4　海外 729 試験、12.2.3.1 項］。発現した主な有害事象は「下痢」（36.6%）、「腹痛」（31.7%）、「便秘」（22.0%）、「胆石症」（22.0%）及び「嘔吐」（19.5%）であった。

よって、海外 729 試験で ATG 剤 120 mg を長期投与したときの有害事象プロファイルは、より短期間の治験で認められたものと同様であった。NET 被験者に ATG 剤を長期投与したときの安全上の懸念は示されなかった。

2.5.5.7　　製造販売後安全性情報

国内については、日本の安全性データベースである安全性情報管理システムから、2013 年 1 月 17 日から 2016 年 5 月 20 日までに入手した、ATG 剤を投与した先端巨大症患者で認められた市販後の有害事象（自発報告）を抽出して集計した。市販後に 14 名 21 件の重篤な副作用を、医薬品医療機器総合機構に報告した。重篤な副作用の報告頻度が最も高かった SOC は「胃腸障害」5 名 7 件で、うち 7 件すべてが回復した。これらの SOC で比較的よくみられた副作用（PT）は、「下痢」2 名 2 件、「腹部膨満」、「腹部不快感」、「胃拡張」、「麻痺性イレウス」、「腸壁気腫症」がそれぞれ 1 名 1 件であった［2.7.4.6.2 項］。

1 ヵ月間に PR 剤の注射 2 回又は 1 ヵ月間に ATG 剤の注射 1 回の投与と推定した場合の、ランレオチドの国際誕生日（1994 年 5 月 16 日）以降の市場における患者の推定累積曝露量を、治験依頼者の販売記録から算出した。直近の定期的安全性最新報告（PSUR）（2016 年 5 月 31 日）のデータ固定点までの売上高は、世界規模では、累計 4,552,743 ユニット（4,104,538 投与月間に相当）が販売され、そのうち約 80%が ATG 剤であった［2.7.4.6.1 項］。

NET 患者を対象に ATG 剤 120 mg を投与後にイプセン社が受理した市販後調査の報告はいずれも、PMS データ解析に含めた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点での、市販後データベース内の安全性データの詳細な解析は、［5.3.5.3-1　ISS Section 2.7］に示す。

NET の適応で ATG 剤 120 mg を投与された患者で、市販後総計 1,449 名の有害事象の報告が、グローバル安全性データベースで特定された。報告頻度が最も高い有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（384 名、26.5%）及び「胃腸障害」（324 名、22.4%）であった。これらの SOC で最も高頻度で発現した事象（PT）は、「下痢」（91 名、6.3%）であった。

海外の市販後に重篤な有害事象は 391 名（27.0%）報告されている。このうち、136 名は副作用と判定された。報告頻度が最も高い重篤な有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（109 名、7.5%）及び「胃腸障害」（53 名、3.7%）であった［2.7.4.6.2 項］。市販後の死亡に至った重篤な有害事象は、95 件報告されている。最も高頻度の死因は「疾患の増悪」であった（24 名）［2.7.4.6.3 項］。

これらの市販後報告のプロファイルは、臨床試験で認められた副作用、並びにほかの適応における既知の安全性プロファイルと類似している。したがって、市販後の安全性情報は、ATG 剤のベネフィット・リスクプロファイルに影響を及ぼすものではない。

2.5.5.8　その他安全性上の論点

2.5.5.8.1　過量投与

ATG 剤の過量投与が及ぼす影響について、先端巨大症の申請以後新たなデータは確認されていない。ATG 剤は習熟した医療従事者によって医療環境下で投与されることから、偶発的過量投与が生じる可能性は小さい。

国内 001 試験及び国内 002 試験では過量投与は報告されなかった。

海外併合安全性解析対象の臨床試験では、割り付けられた投与量（60 mg）よりも高用量（120 mg）の ATG 剤を投与された被験者が 1 名いたが、その投与量は治験実施計画書で許容された最高用量である ATG 剤 120 mg を超えていなかった。

また、健康成人を対象とし ATG 剤投与間隔延長を目的とした海外 2-55-52030-724 試験（以下、海外 724 試験）では、通常用量の倍にあたる 240 mg までの用量を 4 週間隔で投与した。海外 724 試験では ATG 剤 240 mg の単回投与後に、重篤な有害事象として「胆石症」1 名及び「肝疝痛」1 名が認められた。両事象は回復と報告された。

2.5.5.8.2　薬物相互作用

ランレオチドとの薬物相互作用の可能性に関して、先端巨大症の申請以後新たなデータは確認されていない。

2.5.5.8.3　濫用の可能性、自動車運転及び集中力に対する影響

自動車の運転又は機械操作に対するランレオチドの影響又は精神機能の障害を評価するための特定の治験は実施していない。

自動車の運転や機械操作に対する影響は確立されておらず、特段の注意喚起は行わない。

2.5.5.8.4　妊婦、産婦及び授乳婦

国内 001 試験及び国内 002 試験においては妊娠は報告されていない。

海外併合安全性解析対象集団では、1 件の妊娠が報告され、人工妊娠中絶が行われた［5.3.5.3-1 ISS Section 6.2］。この妊娠例は、被験者が人工妊娠中絶のために入院したことにより重篤な有害事象として報告されたために、安全性データベースでは、有害事象として特定された。入院後の中絶が待機的外科手技と判断されたため、データベース内では妊娠として特定されなかった。

市販後の 4 名の妊娠症例に関する詳細を［5.3.5.3-1　ISS Table 95］に示す。投与量及び適応に関する情報は示されていないが、合併症は報告されていない。これらの各症例では、ATG 剤投与開始以降に妊娠が認められた。

2.5.5.9　安全性の結論

NET 患者への ATG 剤の投与は忍容性が良好であり、観察された有害事象プロファイルは、ATG 剤の既知の薬理作用及びほかの適応症で確立された安全性プロファイルと類似していた。臨床での長期投与又は市販後の経験でも、新たな安全性シグナルは特定されていない。

NET が無症候性であるか症候性であるかにかかわらず、有害事象は消化器系で最も高頻度に報告され、内容は「下痢」、「腹痛」、「悪心」、「便秘」、「鼓腸」及び「嘔吐」などであった。胆嚢の運動性に対する SSTa の既知の作用と一致して、「胆石症」が多く発現した。同様に、血糖異常（「低血糖症」、「高血糖」、「糖尿病」など）が報告され、インスリン及びグルカゴンの分泌に対するランレオチドの薬理作用と一致していた。

国内 001 試験及び国内 002 試験でみられた ATG 剤の安全性プロファイルは、海外 726 試験及び海外併合安全性解析対象集団の ATG 剤の安全性プロファイルと類似していた。また、海外 726 試験の安全性プロファイルは、海外併合安全性解析対象集団の安全性プロファイルと類似していた。

無症候性 NET 被験者集団と症候性 NET 被験者集団の間で ATG 剤 120 mg の有害事象プロファイルは類似しており、両腫瘍タイプには臨床的、及び病理学的に差がないという報告と一致している[1)]。

有害事象の発現率について、NET の病態に関連する合併症として知られている糖尿病、循環器疾患（高血圧を除く）、高血圧、甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症の有無について評価した。ベースライン時の NET の病態に関連する合併症の有無により、有害事象の発現率に意味のある違いはなかった。

腎機能障害、肝機能障害のある被験者及び高齢者などの特別な集団でも ATG 剤の安全性に重要な違いはみられなかった。また、腎機能障害のある被験者、肝機能障害のある被験者及び高齢者などの特別な集団でも、NET 患者における ATG 剤の薬物動態に臨床的に重要な差はなかった。したがって、腎機能障害、肝機能障害、あるいは高齢者による本剤の用量調節は不要と考えられた。海外併合安全性解析対象集団における部分集団解析では、年齢、性別、民族、BMI 又は地域が有害事象の発現率に及ぼす影響は認められなかった。人口統計学的因子も ATG 剤の安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられるため、被験者の人口統計学的特性に基づく本剤の用量調節も不要である。特別な集団の有害事象プロファイル、バイタルサイン及び臨床検査値に、ATG 剤の投与と関連のある変化は認められなかった。

海外併合安全性解析対象集団の血液学的検査、血液生化学的検査又は尿検査のデータでは、臨床的に意味のあるベースライン値から LVA への変化は認められなかった。ATG 剤群では、プラセボ群と比較して、尿糖及びたん白尿の発現が認められた。ランレオチドの既知の薬理作用から、糖代謝調節パラメータにおける変化が予想される。心拍数又は血圧の測定値に臨床上重要な変化は報告されていない。

胆嚢の運動性に対するランレオチドの影響は、SSTa に想定される薬理作用と一致している。胆石症の発現は、ATG 剤の投与期間と関連している可能性がある。ATG 剤が胆嚢の運動性に及ぼす影響のため、患者の定期的なモニタリングを実施することが望ましい。

NET 患者における ATG 剤 120 mg の有害事象プロファイルは、先端巨大症患者における有害事象プロファイルと類似していた。国内 001 試験及び国内 002 試験の有害事象プロファイルは、海外試験のプロファイルと比較して「注射部位硬結」の発現率は高かったものの、全体的に類似しており、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

NET は、全身に分布する神経内分泌細胞から発生し、緩徐に増殖する不均質な一群の新生物で、膵臓、消化管、肺、気管支等さまざまな臓器に発生する。膵・消化管 NET は、本邦では年間人口 10 万人に 1～3 人の新規患者が発症する比較的まれな腫瘍である。NET の特徴として、機能性アミン及びペプチドの分泌能が挙げられ、これらの物質が臨床症候群を惹起することがある。例えば、セロトニンを生成及び分泌する細胞由来の消化管 NET は、カルチノイド症候群の原因となる。NET の自然経過は、ほとんどが緩徐かつ痛みを伴わずに増殖し、原発部位、分化度、増殖指数、遠隔転移の有無、及び腫瘍サイズ等の予後因子の影響を受ける。NET の生存期間等の疫学は 2.5.1.1 項に記載した。

2.5.6.1.2　現行の治療

NET に対して治癒を期待できる治療法は、外科的切除のみである。切除不能例では、腫瘍増殖を抑制し生命予後を改善させることと、臨床症状の改善の両方を目的とした治療が必要とされている [12)]。通常、腫瘍が機能性又は非機能性であるかにかかわらず、治療法は類似している。患者のおよそ半数で診断時に腫瘍の転移が認められ、高分化型腫瘍（グレード 1）の患者の 21%、中分化型腫瘍（グレード 2）の患者の 30%に遠隔転移が認められる [3)]。転移病巣が存在する場合にも、原発腫瘍の外科的切除及び転移病巣の外科的切除も施行可能であるが、多くの場合これらの手技は緩和的療法に過ぎず、多くの患者はその他の薬物療法や介入療法を必要とする（2.5.1.1 項）。本邦の NET に対する治療薬として複数の異なる作用機序の薬剤が承認されており、表 2.5-28 のとおり本邦の「膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン」では原発部位別に異なる薬剤が推奨されている [12)]。しかし、膵 NET では分子標的薬及びアルキル化剤の重大な副作用が懸念され、また消化管 NET ではアルキル化剤の重大な副作用が懸念されている。本剤と同じ SSTa であるオクトレオチドは消化管 NET でのみ使用可能である。また、肺・気管支カルチノイドに対しては、現在本邦では使用可能な薬剤がない。このような状況において、NET に対して幅広い適応に使用可能で、かつより安全な治療薬が医療現場では期待されている（2.5.1.3 項）。

表 2.5-28　本邦のガイドラインで推奨されている薬剤

対象	ガイドラインの記載
膵 NET（G1/G2）	エベロリムス又はスニチニブが推奨される。ストレプトゾシンを用いた化学療法も選択肢の一つである。
消化管 NET（G1/G2）	オクトレオチドが推奨される。ほかの治療選択肢がない場合には、ストレプトゾシンを用いた化学療法も選択肢の一つである。
膵・消化管以外の NET	ガイドラインなし（承認医薬品なし）

2.5.6.2　　ベネフィット

本剤の NET 患者に対する主要なベネフィットは疾患進行の抑制及び臨床症状改善である。疾患進行の抑制は主に PFS 及び CBR を指標として評価し、症状改善は NET（カルチノイド症候群）の主要な症状である潮紅及び下痢の発現率で評価した。評価に用いた各試験のデザイン、用量等は表 2.5-29 のとおりである。

表 2.5-29　有効性の評価に用いた臨床試験一覧

試験区分	試験名 報告書番号	試験デザイン	用量	投与回数 投与期間	有効性解析対象 被験者数
評価資料					
第 II 相試験	国内 001 試験 5.3.5.2-1	多施設共同、非盲検、単一群	ATG 剤 120 mg	4 週ごとに 1 回 48 週間	FAS 28 名、 726FAS 22 名、 PPS 28 名
第 II 相試験（継続投与試験）	国内 002 試験（データカットオフ） 5.3.5.2-2	多施設共同、非盲検、単一群	ATG 剤 120 mg	4 週ごとに 1 回 本剤の NET の効能効果に関する製造販売承認事項一部変更承認の取得まで	FAS 28 名、 PPS 28 名
第 III 相試験	海外 726 試験 5.3.5.1-1	多施設共同、無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間	ATG 剤 120 mg	4 週ごとに 1 回 96 週間	ITT 204 名、 PPS 197 名
第 II 相試験	海外 166 試験 5.3.5.2-3	多施設共同、非盲検、単一群	ATG 剤 120 mg	4 週ごとに 1 回 最大 23 回	ITT 30 名
参考資料					
第 III 相試験（継続投与試験）	海外 729 試験 5.3.5.2-4	多施設共同、非盲検、単一群	ATG 剤 120 mg	4 週ごとに 1 回 最長約 5.8 年(プラセボ群は 6.2 年)	ITT 204 名、 PPS 197 名
第 III 相試験（生物学的非劣性試験）	海外 130 試験 5.3.5.1-2	多施設共同、無作為化、非盲検	ATG 剤 120 mg PR 剤 60 mg	ATG 剤： 6 週ごとに 1 回 計 3 回 PR 剤： 3 週ごとに 1 回 計 6 回	ITT 58 名、 PPS 50 名
第 II/III 相試験	海外 718 試験 5.3.5.2-5	多施設共同、非盲検、用量調節	ATG 剤 60、90 又は 120 mg	4 週ごとに 1 回 6 ヵ月間	ITT 71 名、 PPS 35 名
第 III/IV 相試験	海外 730 試験 5.3.5.1-3	多施設共同、無作為化、二重盲検（IV 相は非盲検）、プラセボ対照	ATG 剤 120 mg	4 週ごとに 1 回 二重盲検期 16 週間 以降最長 2 年まで	ITT 115 名、 PPS 100 名

FAS：最大の解析対象集団（Full Analysis Set）、726FAS：726 試験と同一の被験者背景を有する最大の解析対象集団、PPS：治験実施計画書に適合した部分集団（Per Protocol Set）、ITT：包括解析対象集団（Intent to treat）、ATG 剤：オートゲル剤、PR 剤：徐放性製剤

2.5.6.2.1　疾患進行の抑制

NET は疾患進行から死亡までの期間が長い疾患であるため、NET 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の主要評価項目には PFS が推奨されている[33]。また、PFS と OS の関係性も報告されており[39]、NET 患者で PFS を延長することは、臨床的に意義があると考えられる。

海外 726 試験では、高分化型又は中分化型の無症候性膵・消化管 NET 患者に対して 96 週間の投与後、ATG 剤 120 mg 投与群の PFS は 96 週を上回ったが、プラセボ投与群の PFS 中央値は 72 週であった（HR：0.47、95% CI：0.30%～0.73% ; P=0.0002）。したがって、ATG 剤 120 mg の PFS に対する統計的かつ臨床的に有意な効果が示された。海外 726 試験でみられた PFS の延長は、検討した部分集団（腫瘍のグレード、原発部位）において、症例数が十分ある場合に一貫して認められた。膵 NET においてプラセボに対して PFS を延長することが示唆された本結果は、膵 NET に対する SSTa の抗腫瘍効果を示した新たな知見である。ベースラインでバイオマーカー値が基準値上限を超えていた被験者集団での PFS に対する効果は、バイオマーカー値が基準値範囲内であった被験者での効果と一致しており、主要評価項目の結果と傾向は一致していた。これにより、膵・消化管 NET のペプチド分泌能の有無、すなわち機能性か非機能性かにかかわらず、ATG 剤投与に対する反応は同等であるという事実が裏付けられている[1)、2)、38)]。更に、海外 726 試験でグレード 2 の患者集団及び肝臓の容積に占める腫瘍の割合が 10%以上の患者集団でプラセボに対して PFS を統計学的に有意に延長することが示された。これらの PFS 延長の効果は、ほかの SSTa では確認されていない膵・消化管 NET 患者に対する新たなエビデンスである。

進行性 NET の被験者を対象とした海外 166 試験の結果、症候性 NET 患者（11 名）の PFS は 80.00 週（95%CI：32.00 週～83.00 週）、無症候性 NET 患者（19 名）の PFS は 44.00 週（95%CI：20.00 週～69.00 週）であり、ATG 剤の症候性 NET に対する抗腫瘍効果が示唆された。

また、本邦で実施した日本人 NET 患者を対象とした第 II 相試験（国内 001 試験）の結果、CBR は 64.3%（18/28 名; 95%CI：44.1%～81.4%）であり、期待値 70%に近い被験者で 24 週以上の腫瘍安定化効果を認めた。国内 001 試験の継続投与試験である国内 002 試験では、投与開始 12 週後（国内 001 試験開始時から起算して 60 週後）に PR 確定例を 1 例認め、ORR は 3.6%（1/28 名、95%CI：0.1%～18.3%）であった。したがって、本剤は日本人 NET 患者に対しても有効であることが示された。

原発部位が膵・消化管以外の NET に対する結果として、海外 726 試験で原発部位不明の NET において、ATG 剤はプラセボに対して PFS を統計学的に有意に延長した。原発部位が肺又は気管支の被験者は、国内 001 試験、海外 166 試験及び海外 130 試験でそれぞれ 1 名、4 名及び 4 名（ATG 剤群）が解析対象に含まれた。国内 001 試験の肺原発の 1 名は、投与開始 12 週後の CT 画像にて新病変が認められ PD（中央判定）であったが、担当医師は原疾患の進行は認めないと判断し、試験完了まで 48 週間治験薬投与を継続した。海外 166 試験の気管支原発の 4 名のうち 1 名が SD と判定され試験を完了した。海外 130 試験では 4 名中 2 名が SD と判定された。これらのことから、本剤は原発部位が膵・消化管以外の NET に対しても疾患進行を抑制することが期待された。

2.5.6.2.2　　症状改善

カルチノイド症候を伴う NET 患者を対象とした海外 718 試験で、ATG 剤はカルチノイド症候群の主要な症状である潮紅及び下痢の発現率を有意に低下させた。同様に高分化型 NET 患者を対象にした海外 130 試験でも症状改善効果が確認され、ATG 剤が NET の症状改善に有用であることが示唆された。また、海外 730 試験では、オクトレオチド皮下注がレスキュー薬として用いられた日数の割合はプラセボと比較して ATG 剤が統計学的に有意に低かった。海外 166 試験では、原発部位が気管支の 2 名は、ベースライン時はカルチノイド症状を認めたが、治験薬投与中は症状を認めずコントロールされていた。海外 718 試験で原発部位が肺の 1 名は 6 ヵ月間投与を継続し、ベースラインで高頻度に発現していた軽度～重度の潮紅の発生回数が、治験終了時には 70%程度減少した。このことから、本剤は NET の臨床症状を改善することが示された。

2.5.6.2.3　　ベネフィットに関する不確実性

海外第 III 相試験（海外 726 試験）では死亡例数が少なく、OS の中央値が算出できなかった。国内では 32 名を対象とした第 II 相臨床試験のみ実施し、検証試験は実施していない。

2.5.6.2.4　　その他のベネフィット

本剤は注射針付きプレフィルドシリンジ製剤であることから、医療現場で主薬の溶解、注射筒への充てん及び注射針の取り付けといった煩雑な調製が不要である。同じ SSTa である用時調整が必要なオクトレオチドと比較して医療現場での利便性の向上が期待される。また、本剤の注射用量は 0.44 mL であり、オクトレオチドと比較して少なく、患者の心理的、身体的負担を軽減できる薬剤と考えられる。更に本剤は、シリンジに針刺し防止機能を装着して医療従事者に対する安全性の向上を図っている。投与終了時にシリンジのプランジャーを押し切ることにより安全装置が作動し、針先が安全装置内に収納されるため、投与後に針先にキャップを再び装着する必要がなく、廃棄の際にも針先が露出していない。そのため、医療現場での針刺し事故を回避することができる。

2.5.6.3　リスク

膵・消化管 NET 患者における ATG 剤 120 mg の有害事象プロファイルは、既承認の効能・効果である先端巨大症患者における有害事象プロファイルと類似していた。国内 001 試験の結果、海外の試験結果と比較して「注射部位硬結」の発現率は高かったものの、安全性プロファイルは海外と類似しており、新たな安全性の懸念は確認されなかった。また、国内及び海外の臨床試験において抗ランレオチド抗体が認められた被験者の割合は 0.93%～11%と少なく、抗体産生に伴う安全性への影響は認められなかった。

重篤な有害事象の発現は、薬剤投与における総合的な重要なリスクとして考えられる。海外第 III 相プラセボ対照試験（海外 726 試験）の結果、重篤な有害事象の発現率は ATG 剤群が 24.8%（25/101 例）、プラセボ群が 31.1%（32/103 例）であり、両群間に差は認められなかった。プラセボ群に比べ ATG 剤で「嘔吐」が多く認められたが、先端巨大症の治験でも認められていたプロファイルと一致していた。

以上のように、国内及び海外の臨床試験で認められた ATG 剤の安全性プロファイルは良好であり、重大な副作用の懸念がある既存の NET 治療薬であるエベロリムス、スニチニブ及びストレプトゾシンと比較して、ATG 剤の安全性は高いと考える。

本剤の重要な特定されたリスクとそのリスクを管理するための方策について以下に記載する。

既知の SSTa の薬理作用と同様、消化器系の有害事象として、「下痢」、「腹痛」、「悪心」、「嘔吐」及び「便秘」などが高い割合で発現したが、被験者における忍容性は良好であったと考えられ、特別な対策は不要と考える。

NET 被験者でみられた糖代謝調節に対する本剤の影響は、既知の SSTa の薬理作用と一致するものであった。本剤はインスリンとグルカゴン等のバランスを変化させ、「低血糖」又は「高血糖」を誘発することがある。本剤の投与開始時及び投与中は、血糖値のモニタリング等を行い、患者を十分に観察するべきである。

NET 被験者では、甲状腺機能に変化はみられなかったが、既承認の効能・効果である先端巨大症で本剤の投与中に「甲状腺機能の低下」がまれに認められている（1%未満）。甲状腺関連の所見が認められた場合には甲状腺機能検査を行うべきである。

胆嚢の運動性に対する本剤の影響は、SSTa に想定される薬理作用と一致している。NET 患者を対象とした臨床試験においても、胆石の形成又は胆石症の悪化（急性胆嚢炎、膵炎）が報告されているので、本剤の投与前及び投与中は、定期的（6～12 ヵ月ごと）に超音波又は X 線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましい。

本剤の投与後に「徐脈」を発現した被験者数は少ないが（海外併合解析：378 例中 2 例、国内試験：32 例中 0 例）、既承認の効能・効果である先端巨大症での本剤使用時のデータに基づき、心疾患を有する患者に本剤の投与を開始する際、また投与中は、患者の状態を十分に観察するべきである。徐脈が認められた場合、徐脈を誘導する薬剤（例えば、β遮断薬）を併用すると、ランレオチドに起因する心拍数のわずかな低下に対して相加作用をもたらす可能性があるため、これら併用薬の用量調整を要する場合もある。

ほかの注射剤と同様、注射部位反応（主に疼痛）が多く報告された。

アレルギー反応を発現した被験者は少なく、海外で実施した臨床試験で「循環虚脱」、「眼瞼浮腫」及び「顔面浮腫」が各 1 例（0.3%）、国内の臨床試験で「発疹」2 例（6.3%）、「紅斑」1 例（3.1%）等が認められた。場合によっては重篤な転帰に至るリスクであり、注意喚起が必要と考える。

NET の有害事象プロファイルは既承認の効能・効果である先端巨大症の有害事象プロファイルと類似していた。したがって、上記のリスクに対しては、先端巨大症と同様に添付文書に留意事項を記載し、注意喚起する予定である。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

高分化型及び中分化型の膵・消化管 NET 患者に対する効果は、海外で実施した第 III 相臨床試験（海外 726 試験）で ATG 剤 120 mg の投与開始後 96 週以内の疾患進行又は死亡のリスクが 53%低下したことにより検証された。また、海外の他の臨床試験結果も踏まえると、本剤は原発部位が膵及び消化管以外の NET（原発不明、肺・気管支カルチノイド）に対しても有効性が期待された。また WHO2010 分類における G1/G2 及び症候性／無症候性にかかわらず有効であり、更にカルチノイド症候（下痢、潮紅）の改善も示唆された。本邦で実施した第 II 相臨床試験（国内 001 試験及び国内 002 試験）の結果から、日本人 NET 患者に対しても本剤の有効性が示された。

海外第 III 相試験の結果、重篤な有害事象の発現率は ATG 剤群とプラセボ群の間で差はなかった。国内試験の安全性プロファイルは海外併合安全性解析のプロファイルと類似していた。国内試験及び海外併合安全性解析における NET 患者の安全性プロファイルは、既承認効能である先端巨大症でのプロファイルと類似しており、NET 患者において新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、ATG 剤群で認められた有害事象の種類、程度は、既存の NET 治療薬である分子標的薬やアルキル化剤と比較して許容されるものと考えた。本剤の重要な特定されたリスクについては添付文書で情報提供及び注意喚起し、リスクの発生を最小限にとどめる予定である。

海外第 III 相試験の ATG 剤群とプラセボ群のアウトカム比較によるベネフィット・リスク評価を表 2.5-30 に示す。

表 2.5-30　ATG剤 120 mgのEffect Table（海外第III相 726 試験）

アウトカム				単位	ATG 剤 120 mg	プラセボ群	不確実性
FE	主要評価項目	無増悪生存期間（PFS）	中央値 (95%CI)	週	>96	72.0 (48.6~96.0)	休薬、減量した際のベネフィットに関する情報は十分得られていない。また、データソースは海外検証試験である。日本人におけるベネフィットは探索的試験のデータがあり、海外と国内で明確な人種間差があるとは考えていない。
			ハザード比 (95%CI)	-	1	0.47 (0.30~0.73)	
	副次評価項目	投与開始 48 週目で生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合	割合	%	66.3%, 67/101	48.5%, 50/103	
			オッズ比 (95%CI)	-	1	2.11 (1.19~3.76)	
		投与開始 96 週目で生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合	割合	%	52.5%, 53/101	25.2%, 26/103	
			オッズ比 (95%CI)	-	1	3.27 (1.81~5.92)	
		全生存期間（OS）	中央値 (95%CI)	%	NC	292.43 (258.9~NC)	死亡例数が少なく、試験完了後又は非盲検の延長期間中の他療法へのクロスオーバーといった交絡要因があるため、OS に関するエビデンスは十分蓄積されていない。
			ハザード比 (95%CI)	-	1	1.05 (0.55~2.03)	
UFE	重篤な有害事象		割合	%	24.8%, 25/101	31.1%, 32/103	96 週間投与の結果であり、それ以降のプラセボ群と比較した長期投与のデータは収集されていない。
	有害事象	治験中止に至った有害事象	割合	%	3.0%, 3/101	2.9%, 3/103	
		死亡に至った有害事象	割合	%	2.0%, 2/101	1.9%, 2/103	

ATG 剤：ランレオチドオートゲル剤、FE：Favorable Effects（好ましい効果）、UFE：Unfavorable Effects（好ましくない効果）、CI：信頼区間、PD：疾患の増悪、NC：算出不能

以上から本剤の NET 治療薬としてのベネフィット・リスクは良好であり、新たな NET 治療薬として医療現場から求められる特性を有していると考える。

2.5.7　参考文献

1）Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, Lawrence B, Schimmack S, Kidd M. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. Langenbecks Arch Surg 2011;396(8):1145-56. [5.4-1]

2）Modlin IM, Öberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008 Jan;9(1):61-72. [5.4-2]

3）Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid"; epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumours in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008;26(18):3063-72. [5.4-3]

4）Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. J Gastroenterol. 2015 Jan;50(1):58-64. [5.4-4]

5）Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, et al. Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. Eur. Radiol. 2016 Mar;26(3):900-9. [5.4-5]

6）Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME,Bomanji J. The role of ^{68}Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In-DTPA-octreotide scintigraphy. J Nucl Med 2010;51:875-82. [5.4-6]

7）Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. Neuroendocrinology. 2004;80:394-424. [5.4-7]

8）Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2016;103:153-71. [5.4-8]

9）Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS Consensus guidelines update for neuroendocrine Neoplasms of Jejunum and ileum. Neuroendocrinology. 2016;103:125-38. [5.4-9]

10）Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2016;103:139-43. [5.4-10]

11）今村 正之監修, 田中 雅夫, 平田 公一編, ほか. 膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診断・治療実践マニュアル:総合医学社;2011:78-86 [5.4-11]

12）日本神経内分泌腫瘍研究会（JNETS）膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン 第 1 版.金原出版;2015:95-118 [5.4-12]

13）Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. Neuroendocrinology. 2016;103:172-85. [5.4-13]

14）NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Neuroendocrine tumors Version 1. 2015, 2014 Nov [5.4-14]

15）Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1604-20. [5.4-15]

16）Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. J Clin Oncol 2009;27:4656-63. [5.4-16]

17）Lamberts SWJ, Van der Lely A-J, De Herder WW, and Hofland LJ. Octreotide. N Engl J Med. 1996;334:246-54. [5.4-17]

18）Ren SG, Taylor J, Dong J, Yu R, Culler MD, and Melmed S. Functional association of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in inhibiting human growth hormone secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(9):4239-45. [5.4-18]

19）Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:169-88. [5.4-19]

20）Borbath I, Leclercq IA, Sempoux C, Abarca-Quinones J, Desaeger C, Horsmans Y. Efficacy of lanreotide in preventing the occurrence of chemically induced hepatocellular carcinoma in rats. Chem Biol Interact 2010;183:238-48. [5.4-20]

21）Hasskarl J, Kaufmann M, Schmid HA. Somatostatin receptors in non-neuroendocrine malignancies: the potential role of somatostatin analogs in solid tumors. Future Oncol 2011;7:895-913. [5.4-21]

22）Florio T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. Front Biosci 2008;13:822-40. [5.4-22]

23）Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol 2010;16:2963-70 [5.4-23]

24）Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004 Jun;15(6):966-73. [5.4-24]

25）Eriksson B, Renstrup J, Imam H, Öberg K. High dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumours: clinical and biological effects. Ann Oncol 1997;8:1041-4. [5.4-25]

26）Nadler A, Cukier M, Rowsell C, Kamali S, Feinberg Y, Singh S, et al. Ki-67 is a reliable pathological grading marker for neuroendocrine tumours. Virchows Arch. 2013;462(5):501-5. [5.4-26]

27）Lewis MA and Yao JC. Molecular pathology and genetics of gastrointestinal neuroendocrine tumours. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(1):22-7. [5.4-27]

28）Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, La Rosa S, Rapa I, Ferrero A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. Mod Pathol. 2007;20(11):1172-82. [5.4-28]

29）Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, 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. [5.4-29]

30）Sclafani F, Carnaghi C, Di Tommaso L, Rodari M, Destro A, Rimassa L, 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 [5.4-30]

31）Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007. http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071590.pdf. (last accessed on 1st July 2016). [5.4-31]

32）Oncology Working Party. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London, UK: European Medical Agency; EMA/CHMP/205/95/Rev.4, 2012. [5.4-32]

33）Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: Consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting. J Clin Oncol 2011;29:934-43. [5.4-33]

34）Lyons J. and Woltering E. Use of plasma octreotide levels to guide Sandostatin LAR Dosing.Colorectal & GI Cancer. US Oncological Disease 2006; 48-50. [5.4-34]

35）Woltering EA, Mamikunian PM, Zietz S, Krutzik SR, Go VL, Vinik AI, et. al. Effect of Octreotide LAR Dose and Weight on Octreotide Blood Levels in Patients with Neuroendocrine Tumours. Pancreas 2005;31:392-400. [5.4-35]

36）Sharma J, Duque M, Saif MW. Emerging therapies and latest development in the treatment of unresectable pancreatic neuroendocrine tumours: an update for clinicians. Therap Adv Gastroenterol, 2013;6(6):474-90. [5.4-36]

37）Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011 Mar;40(1):1-18. [5.4-37]

38）Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumour patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. Endocr Relat Cancer. 2005 Dec;12(4):1083-92.　[5.4-38]

39）Monica T-M, Nichole VB, Lauren KB, Jennifer AC, David CC, Xihong L, et al. Association of progression-free survival with overall survival (OS) in patients (pts) with neuroendocrine tumor (NET) treated with somatostatin analogs. ASCO 2015　[5.4-39]