

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

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法	4
2.7.1.1	背景及び概観	4
2.7.1.2	分析方法の概要	5
2.7.1.2.1	生物薬剤学試験に用いた分析法	5

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ATG 剤	Lanreotide Autogel-formulation	ランレオチドオートゲル剤
IR 剤	Lanreotide Immediate release formulation	ランレオチド速放性製剤
NET	Neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
PR 剤	Lanreotide Prolonged Release-formulation	ランレオチド徐放性製剤
PRRT	Peptide receptor radionucleotide therapy	放射性核種標識ペプチド療法
RIA	Radioimmunoassay	放射免疫測定法
RIPA	Radioimmunoprecipitation assay	放射免疫沈降法
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

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

神経内分泌腫瘍 (NET) は、神経内分泌細胞に発現した進行の遅い腫瘍である。NET の多くは、消化管や膵臓、肺、気管支など全身のさまざまな臓器に発生する¹⁾。NET は、機能性アミンや機能性ペプチドを分泌するという特性があり、これらの分泌能の有無により、「機能性」又は「非機能性」に分類される。その他、NET は原発部位、分化の程度、増殖指数、診断時の転移の有無、及び腫瘍サイズ等、複数の予後因子の影響を受ける。

通常、腫瘍の機能性・非機能性を問わず、類似の治療が NET に対して実施されている。転移がない場合は、手術が唯一の根治療法である²⁾。しかし、患者の約半数は診断時に腫瘍の遠隔転移が認められる³⁾。転移病巣が存在する場合、原発腫瘍及び転移病巣の外科的切除術が試みられるが、これらの治療は緩和的療法であり、大半の患者ではさらに内科療法又は介入療法が必要である。

ソマトスタチン (SST) は、複数のホルモン分泌への阻害作用を有するペプチドホルモンである。血中に存在する内因性の SST は 1~3 分で不活性化されるため、治療に用いるには制限がある。内因性の SST とその誘導体は、5 種のソマトスタチン受容体 (sstr) 1~5 への結合を介して阻害作用を発現する⁴⁾。これらの受容体は、中枢神経系、消化管及び免疫細胞に分布している。膵・消化管 NET の 80% 超の患者では、sstr2 とsstr5 が高密度に発現している⁵⁾。

ソマトスタチンアナログ (SSTa) は、ソマトスタチンの生体内での安定性を高める目的で開発された。sstr を介した直接的な腫瘍増殖阻害作用として、チロシンホスファターゼの活性化や細胞カスケードの活性化による、アポトーシスの誘導、血管新生抑制がある⁶⁾。また、機能性腫瘍においては、ホルモンの分泌及びその結果として起こる臨床的症候群を抑制する。広範に転移した腫瘍又は増殖能の高い腫瘍の場合、肝局所療法、放射性核種標識ペプチド療法 (PRRT)、化学療法 (ザノサー等)、又は分子標的薬による治療法 (スニチニブ、エベロリムス等) による治療が考慮される。

ランレオチド (ランレオチド酢酸塩) は、内因性 SST に似た生理活性を有する SSTa の合成環状オクタペプチドである。ランレオチドは SST と同様に増殖阻害経路を刺激し、アポトーシスを誘導し、血管形成を阻害するとの報告がある⁶⁾。ランレオチドは内因性 SST よりも半減期が長く、ヒトのsstr2 やsstr5 との親和性が高く⁷⁾、またヒトのsstr1、sstr3、sstr4 との親和性は低い⁸⁾。ランレオチドの剤型は、速放性製剤 (IR 剤)、徐放性製剤 (PR 剤) 及びオートゲル剤 (ATG 剤) があるが、ATG 剤は、酢酸ランレオチドの過飽和水溶液で、臀部の上部外側の深部皮下に 4 週ごとに注射投与する。2001 年にフランスで最初に発売され、現在、先端巨大症及び NET に対する諸症状の改善の適応で世界の 60 を超える国及び地域において承認されており、本邦では 2012 年に先端巨大症に対する諸症状の改善の適応を取得した [5.3.5.3-1 ISS]。また、2014 年 12 月に米国で膵・消化管 NET の治療薬として承認されており、2015 年 2 月以降、EU の各国で膵・消化管 NET 治療薬として順次承認されている。

本邦では ATG 剤の NET 患者に対する海外試験成績を踏まえ、ATG 剤の開発を行った。

2.7.1.2 分析方法の概要

血清中ランレオチド濃度は放射免疫測定法 (Radioimmunoassay: RIA) で測定した。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。血清中ランレオチド濃度測定法には、ウサギ抗ランレオチドポリクローナル血清 (AS582) を用いた。本抗血清は先端巨大症の承認申請で示した抗血清と同じであり、ランレオチドに対して特異性が高く、血清中抗ランレオチド抗体測定でのポジティブコントロールにも用いた。血清中ランレオチド濃度の分析法バリデーションの結果を 2.7.1.2.1 (1) に、血清中抗ランレオチド抗体の分析法バリデーション結果を 2.7.1.2.1 (2) に示す。

2.7.1.2.1 生物薬剤学試験に用いた分析法

- (1) 血清中ランレオチド濃度測定法バリデーション試験 (試験番号: █/PKS/015 [5.3.1.4-1]、E █815 [5.3.1.4-2]、█ E00/147 [5.3.1.4-3]、█/E00/123 [5.3.1.4-4]、S █/061-IP [5.3.1.4-5])

海外で実施された臨床試験において、血清中ランレオチド濃度は以下の手順で RIA により測定した。血清試料を反応緩衝液、抗血清及びビトレーサー (^{125}I -ランレオチド標識体) と混和、インキュベーションし、有機溶媒を添加後、遠心分離した沈殿中の放射能をガンマカウンタで測定した。測定法は █ (█, Spain) にて構築 (█/PKS/015) し、海外第 II 相 A-92-52030-166 試験 (以下、海外 166 試験) 及び海外第 II/III 相 E-47-52030-718 (以下、海外 718 試験) にて用いた。その後、本測定法を █ 社 (█, France) に移管 (E █815、█/E00/147) し、海外第 III 相ピボタル試験 2-55-52030-726 試験 (以下、海外 726 試験) 及び海外第 III 相 2-55-52030-730 試験 (以下、海外 730 試験) に用いた。定量下限はいずれの測定施設においても 0.078 ng/mL であった。また、血清中ランレオチドの保存安定性を確認した (█/PKS/015、█/E00/123)。

本邦で実施した ITM-014N-001 試験 (以下、国内 001 試験) において、血清中ランレオチド濃度は海外と同様に RIA により測定した。先端巨大症の申請において既に █ (█, Spain) にて日本人血清を用いてバリデートされていた測定法 (█/PKS/097) に基づき、█ 社 (█, Spain) にて測定法の再バリデーション試験 (S █/061-IP) を実施した。定量下限は 0.08 ng/mL であった。血清中ランレオチド濃度測定法の概要を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 ランレオチド濃度測定法のバリデーション試験成績一覧

項目	外国人ヒト血清中濃度 バリデーション		日本人ヒト血清中濃度 バリデーション
	試験番号	/PKS/015	F 815、/E00/147
実施施設			
測定対象物	ランレオチド		
測定方法	Radioimmunoassay: RIA		
標識物	¹²⁵ I-ランレオチド標識体		
マトリックス	血清 (外国人)		血清 (日本人)
定量範囲	0.078 – 1.25 ng/mL		0.08 – 1.2 ng/mL
定量下限	0.078 ng/mL		0.08 ng/mL
真度	102.4 – 106.9%	90.4 – 97.3%	94.7 – 103.3%
精度			
日内再現性	5.5 – 13.6%CV	2.7 – 5.8%CV	3.5 – 12.5%CV
日間再現性	6.2 – 13.3%CV	3.5 – 6.5%CV	5.5 – 14.5%CV
臨床試験	海外 166 試験、海外 718 試験	海外 726 試験、海外 730 試験	国内 001 試験

- (2) 血清中抗ランレオチド抗体測定法バリデーション試験 (試験番号: /INM/157 [5.3.1.4-6]、TR-001148 [5.3.1.4-7] /E00/026 [5.3.1.4-8] /INM/143 [5.3.1.4-9] /E00/025 [5.3.1.4-10])

ランレオチドに対する抗体の評価は、放射免疫沈降法 (RIPA) の原理に基づき、スクリーニング試験及び確認試験の 2 段階でランレオチド抗体陽性を判断した。

スクリーニング試験では、血清試料と ¹²⁵I-ランレオチド標識体を混合し、抗体と ¹²⁵I-ランレオチド標識体とを結合させた。この複合体をプロパノールで沈降させ、沈降物の放射能を測定し、沈降物放射能のトータル放射能に対する比 (%B or %prec) を算出した。スクリーニング陽性の判定は、薬物未投与の患者もしくは健康人の個別別血清から算出した %B の上側 95%信頼限界 (screening cutpoint) を基準とした。確認試験では、スクリーニング陽性と判定された試料について、ランレオチドに対する特異的な結合性を確認した。スクリーニング試験の RIPA 系に過剰な非標識のランレオチドを添加し、¹²⁵I-ランレオチド標識体との結合を競合的に低下させ、放射能の阻害率 (%Inh) を算出した。ランレオチド特異抗体陽性の判定は、健康人の個別別血清から算出した %Inh の 99%信頼限界 (confirmatory cutpoint) を基準とした。

RIPA 測定法は (, Spain) にて最初にバリデーション試験 (/INM/157) を実施し、海外 166 試験及び海外 726 試験での一部の試料は、本測定法により測定した。その後 施設閉鎖のため、本測定法を (, Spain) に移管 (TR-001148) し、海外 726 試験の残試料を測定した。この測定は と同じ機器、同じ技術者にて行った。加えて、本測定法は (, France) にも移管 (/E00/026) した。 と 社とのクロスバリデーションを実施 (/INM/143) し、両施設間での測定結果に大きな違いがないことを確認した。海外 730 試験での試料は本測定法にて 社で測定した。

国内 001 試験について、ランレオチドに対する抗体の評価は海外 730 試験と同様に 社にて、日本人血清を用いて測定法バリデーション試験 (/E00/025) を行い、実試料測定を実施した。

抗ランレオチド抗体測定法の概略を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 臨床試験における抗ランレオチド抗体測定法

臨床試験	方法、陽性クライテリア	バリデーション試験番号 (分析手順)
海外 718 試験	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング試験: screening cutpoint = 30%prec 確認試験: ランレオチドによる置換曲線から判断 	(SOP ANA/98227) *
海外 166 試験	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング試験: screening cutpoint = 7.0%prec** 確認試験: confirmatory cutpoint = 30%Inh 	■/INM/157
海外 726 試験	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング試験: screening cutpoint = 7.285%prec*** 確認試験: confirmatory cutpoint = 30%Inh 	■/INM/157
	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング試験: screening cutpoint = 7.5%prec 確認試験: confirmatory cutpoint = 9.4%Inh 	TR-001148
海外 730 試験	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング試験: screening cutpoint = 6.07%prec 確認試験: confirmatory cutpoint = 9.85%Inh 	■/E00/026, ■/INM/143
国内 001 試験	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング試験: screening cutpoint = 5.29%prec 確認試験: confirmatory cutpoint = 11.82%Inh 	■/E00/025

%prec: 沈降物放射能のトータル放射能に対する率、%Inh: 放射能の阻害率

* 海外 718 試験での抗体測定では、測定法バリデーション試験が未実施であった。それまでの検討結果を踏まえて規定した方法 (SOP ANA/98227 [5.3.1.4-11]) にて測定した。

** 薬剤未投与患者の個別別血清から算出 (■/PKS/189 [5.3.1.4-12])

*** 薬剤未投与患者の個別別血清から算出 (■/PKS/141 [5.3.1.4-13])

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

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.2	臨床薬理試験	6
2.7.2.1	背景及び概観	6
2.7.2.1.1	ランレオチドの薬物動態の概観	6
2.7.2.1.1.1	健康成人における薬物動態	8
2.7.2.1.1.2	先端巨大症患者における薬物動態	10
2.7.2.1.1.3	吸収	10
2.7.2.1.1.4	分布	11
2.7.2.1.1.5	代謝及び薬物相互作用	11
2.7.2.1.1.6	排泄	12
2.7.2.1.1.7	特殊な集団を対象にしたときの影響	12
2.7.2.1.1.8	免疫原性	13
2.7.2.1.2	臨床薬理の概観	13
2.7.2.1.2.1	心電図 QT/QTc 間隔への影響の可能性についての評価	16
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	16
2.7.2.2.1	ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第 II 相臨床試験（国内 001 試験）	18
2.7.2.2.1.1	血清中ランレオチド濃度の測定	18
2.7.2.2.1.2	サブグループ薬物動態解析	19
2.7.2.2.2	ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第 II 相臨床試験（継続投与試験）（国内 002 試験）	19
2.7.2.2.3	ATG 剤 120 mg を 28 日ごとに深部皮下に投与した際の、非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の無増悪生存期間に対する作用を検討する無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験（海外 726 試験）	20
2.7.2.2.3.1	ランレオチド薬物動態解析	20
2.7.2.2.3.2	薬力学データ	24
2.7.2.2.3.3	母集団薬物動態 / 薬力学解析	24
2.7.2.2.3.4	海外 726 試験の結論	28
2.7.2.2.4	外科手術及び化学療法が適応でない進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から 4 週ごとに ATG 剤 120 mg を深部皮下投与した際の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、非盲検、単一群、第 II 相試験（海外 166 試験）	28
2.7.2.2.4.1	血清中ランレオチド濃度の測定	28
2.7.2.2.4.2	海外 166 試験の結論	29
2.7.2.2.5	ATG 剤のカルチノイド症候群への治療における有効性及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験（海外 730 試験）	29

2.7.2.2.5.1	血清中ランレオチド濃度の測定	30
2.7.2.2.6	カルチノイド腫瘍に伴う症状改善のための ATG 剤 (60 mg、90 mg、又は 120 mg) 4 週ごとに 6 ヶ月間皮下投与した際の有効性及び安全性を検討する非盲検、多施設共同、用量調節、第 II/III 相試験 (海外 718 試験)	30
2.7.2.2.6.1	血清中ランレオチド濃度の測定	31
2.7.2.2.6.2	海外 718 試験の結論	31
2.7.2.2.7	高分化型神経内分泌腫瘍患者での ATG 剤 120 mg 及び PR 剤 60 mg の 2 剤の臨床的及び生物学的非劣性を検討するための非盲検、多施設共同、無作為化、第 III 相試験 (海外 130 試験)	31
2.7.2.2.7.1	血清中ランレオチド濃度の測定	31
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	32
2.7.2.3.1	血清中ランレオチド濃度	32
2.7.2.3.2	海外併合母集団 PK 解析	34
2.7.2.3.2.1	目的及び方法	34
2.7.2.3.2.2	結果	34
2.7.2.3.2.3	NET 集団における PK パラメータ	36
2.7.2.3.3	PK パラメータに対する被験者特性の影響	37
2.7.2.3.3.1	年齢	37
2.7.2.3.3.2	人種	39
2.7.2.3.3.3	体重	40
2.7.2.3.3.4	性別	40
2.7.2.3.3.5	腎機能障害	41
2.7.2.3.3.6	肝機能障害	46
2.7.2.3.3.7	無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者との比較	47
2.7.2.3.4	薬物動態に関する総合的な要約及び結論	48
2.7.2.4	特別な試験	49
2.7.2.4.1	免疫原性	49
2.7.2.4.1.1	個々の治験における抗体の測定	49
2.7.2.4.1.2	全試験を通しての比較	54
2.7.2.4.1.3	免疫原性の結論	57
2.7.2.5	結論	57
2.7.2.6	付録	58

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ALT	Alanine amino transferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate amino transferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
AUC ₀₋₂₈	Area under the serum concentration versus time curve from time zero to 28 days	0 時間から 28 日までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _τ	Area under the serum concentration over a doing interval	投与間隔の AUC
BMI	Body Mass Index	体格指数：次式により算出 $\text{BMI} = \frac{\text{体重 (lbs)}}{[\text{身長 (inches)}]^2} \times 704.5 \quad \text{kg/m}^2$ 又は $\text{BMI} = \frac{\text{体重 (kg)}}{[\text{身長 (m)}]^2} \quad \text{kg/m}^2$
C _{avg}	Average serum concentration	平均血清中濃度
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
CgA	Chromogranin A	クロモグラニン A
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）
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DB 期	Double blind phase	二重盲検期
ED ₅₀	Effective dose 50	50%有効量
eGFR	estimated Glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過速度
F	Female	女性
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GH	Growth hormone	成長ホルモン
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IOL 期	Initial open label phase	初期非盲検期
IR 剤	Lanreotide Immediate release formulation	ランレオチド速放性製剤
K _A	First order rate constant of absorption	1 次吸収速度定数
LTOLE 期	Long term open label extension phase	長期投与非盲検延長期
MRT	Mean residence time	平均滞留時間

略号	略さない表現	定義又は説明
NSB	Nonspecific binding	非特異的結合
M	Male	男性
NET	Neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態学
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
RC _{max}	Accumulation index of C _{max}	最高血清中濃度の累積係数
RC _{min}	Accumulation index of C _{min}	トラフ濃度の累積係数
RIA	Radioimmuno assay	放射免疫測定法
RIPA	Radioimmunoprecipitation assay	放射免疫沈降法
SD	Standard deviation	標準偏差
SLD	Sum of largest diameters	長径和
SMQ	Standardised MeDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SST	Somatostatin	ソマトスタチン
SSTa	Somatostatin analogue	ソマトスタチンアナログ
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
V _{ss}	Distribution volume at steady state	定常状態の分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ランレオチドの薬物動態の概観

健康成人及び先端巨大症被験者におけるランレオチド速放性製剤（IR 剤）（皮下投与又は静脈内投与）及びランレオチドオートゲル剤（ATG 剤）の薬物動態（PK）は、効能・効果「先端巨大症」の承認申請時に提出済みである。本項では、神経内分泌腫瘍（NET）の効能追加を目的として実施された試験のデータを提示する。本申請に関係し、提出済みの資料には、本邦で実施した ATG 剤を用いて健康成人を対象とした国内 ITM-014/001 試験、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 試験及び国内 ITM-014-003 試験のデータを含めた。国内 ITM-014/001 試験では、健康成人 18 名に ATG 剤の 30 mg 及び 60 mg を単回皮下投与して PK 及び忍容性を検討した。また、国内 ITM-014-002 試験及び国内 ITM-014-003 試験では、先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者 32 名に ATG 剤の 60 mg、90 mg 又は 120 mg を皮下投与して PK、有効性及び安全性を検討した。各試験のデザインの概観を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1 本申請に関係し、既提出資料に含まれる薬物動態試験のデザインの概観

試験番号	試験デザイン	投与	被験者	主要目的
健康成人を対象にした PK 試験				
国内 ITM-014/001	単一施設非盲検群間漸増試験	ATG 剤 30 mg、60 mg を皮下投与	健康成人男性 18 名 (ATG 剤)	2 用量の ATG 剤の PK プロファイル及び忍容性を評価する
海外 A ■-52030-149 (海外 149 試験)	単一施設非盲検無作為化並行群間試験	IR 剤 7 µg/kg 静脈内投与後、ATG 剤 60 mg、90 mg 又は 120 mg を臀部の上部外側に深部皮下投与	健康成人 50 名 (IR 剤) 38 名 (ATG 剤)	3 用量の ATG 剤の絶対バイオアベイラビリティ、用量比例性及び PK プロファイルの評価する
海外 E ■-52030-038 (海外 038 試験)	単一施設無作為化二重盲検並行群間試験 (追加的な薬物相互作用試験)	IR 剤 1 mg/kg 静脈内投与後、ATG 剤 60 mg (0.205、0.246、0.287 mg/mg)、90 mg (0.246 mg/mg)、120 mg (0.246 mg/mg) を筋肉内投与または 60 mg (0.205、0.246 mg/mg) を皮下投与	健康成人 42 名 (IR 剤及び ATG 剤) (各投与群 6 名)	ATG 剤の異なる投与経路及びペプチド濃度で PK プロファイルの評価する；絶対バイオアベイラビリティ及び忍容性を調べる；ビタミン K 及びシクロスポリンとの相互作用を調べる
先端巨大症患者を対象にした PK 試験				
国内 ITM-014-002	多施設共同非盲検無作為化並行群間用量反応試験	ATG 剤 60 mg、90 mg 又は 120 mg を皮下投与	先端巨大症被験者及び下垂体性巨人症被験者 32 名 (ATG 剤)	先端巨大症被験者及び下垂体性巨人症被験者における ATG 剤の PK プロファイル、有効性及び安全性を評価する
国内 ITM-014-003	多施設共同非盲検用量調節試験	ATG 剤 60 mg、90 mg 又は 120 mg を皮下投与	先端巨大症被験者及び下垂体性巨人症被験者 32 名 (ATG 剤)	先端巨大症被験者及び下垂体性巨人症被験者における ATG 剤の PK プロファイル、有効性及び安全性を評価する
海外 E ■-52030-076 (海外 076 試験)	4 ヶ月無作為化並行群間二重盲検試験	ATG 剤 60 mg、90 mg 又は 120 mg を固定用量で 4 週ごとに臀部上部四半城の深部皮下に 4 回投与	先端巨大症被験者 18 名 (ATG 剤)	先端巨大症被験者における ATG 剤の PK プロファイル、有効性及び安全性を評価する
外因性要因及び内因性要因に関する PK 試験				
海外 E ■-52030-012 (海外 012 試験)	並行群間比較試験	IR 剤 7 µg/kg を 20 分かけて静脈内投与	健康若年被験者 13 名及び健康高齢被験者 12 名	若年被験者及び高齢被験者における IR 剤の PK プロファイルと比較する
海外 E ■-52030-013 (海外 013 試験)	非盲検並行群間単回投与比較試験	IR 剤 7 µg/kg を 20 分かけて静脈内投与	健康成人 12 名、肝機能障害被験者 17 名	肝機能障害被験者における IR 剤の PK プロファイルの評価する
海外 E ■-52030-011 (海外 011 試験)	非盲検並行群間単回投与比較試験	IR 剤 7 µg/kg の急速静脈内投与	健康成人 12 名、腎機能障害被験者 13 名	腎機能障害被験者における IR 剤の PK プロファイル及び忍容性を評価する
海外 E ■-52030-701 (海外 701 試験)	非盲検単回投与比較試験	IR 剤 7 µg/kg を 20 分かけて静脈内投与	健康成人 12 名、肝機能障害被験者 12 名	肝機能障害被験者における IR 剤の PK プロファイル及び安全性を評価する
関連ヒト生体材料試験				
海外 ■/PKS/001 (海外 P001 試験)	<i>in vitro</i> 試験	¹⁴ C-ランレオチド 12 ng/mL、24 ng/mL 及び 60 ng/mL の添加	NA	限外ろ過法によりランレオチドの血清たん白結合率を評価する

NA = 該当なし

出典：[1.13.1-3 既申請資料 5.3.3.1-1 国内 ITM-014/001、5.3.5.1-1 国内 ITM-014-002、5.3.5.2-1 国内 ITM-014-003、5.3.1.1-1 海外 149 試験、5.3.1.2-1 海外 038 試験、5.3.3.2-1 海外 076 試験、5.3.3.3-4 海外 012 試験、5.3.3.3-3 海外 013 試験、5.3.3.3-1 海外 011 試験、5.3.3.3-2 海外 701 試験、4.2.2.3-3 海外 P001 試験]

2.7.2.1.1.1 健康成人における薬物動態

本邦で実施し、既提出資料に含めた国内 ITM-014/001 試験では、健康成人を対象として ATG 剤の 30 又は 60 mg を単回皮下投与したときの安全性及び PK を検討した。皮下投与後の血清中ランレオチド濃度は、最高血清中濃度 (C_{max}) に達した後に、緩徐に体内から消失した。各投与群における PK パラメータについて、 C_{max} は 30 及び 60 mg 投与群でそれぞれ 5.64 ng/mL 及び 4.75 ng/mL であった。無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) は 30 及び 60 mg 投与群でそれぞれ 1037 ng·h/mL 及び 1745 ng·h/mL であり、60 mg 投与群で値が高かった。

海外で実施し、既提出資料に含めた海外 A-52030-149 試験（以下、海外 149 試験）では、健康成人に ATG 剤を 60、90 又は 120 mg の用量で投与したときの PK を評価した。ATG 剤は、長期放出プロファイルを有し、投与当日の最初の一過的放出によって最高血清中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値 0.29~0.50 日（7~12 時間）で C_{max} に到達した（図 2.7.2-1）。その後持続的な放出が続く、23~30 日の終末相半減期 ($t_{1/2}$) で消失した。IR 剤の静脈内投与後の $t_{1/2}$ が約 2 時間であるのに対し、ATG 剤の $t_{1/2}$ は長かった（図 2.7.2-1）。ATG 剤は、投与部位で、デポ（液溜）を形成した後、緩徐に再溶解しながら全身循環することで徐放性を示す。放出及び吸収プロセスは消失プロセスに比べてかなり緩徐であるため、吸収プロセスが律速段階となる（flip flop 現象）。

各被験者の C_{max} に大きな変動が認められた。 t_{max} にも変動が認められ、 t_{max} の範囲は 2~48 時間であった。しかし、血清中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) における被験者間変動は 24~28% であった。曝露量は用量に比例し、AUC [平均値±標準偏差 (SD)] は、 $1880 \pm 458 \sim 3620 \pm 922$ ng·h/mL の範囲であった。男性被験者では女性被験者に比べて、 C_{max} 及び 0 時間から 28 日までの AUC (AUC_{0-28}) が統計学的に有意に高かった（二元配置分散分析、 $P = 0.0396$ ）。しかし、0 時間から無限大時間までの AUC (AUC_{inf}) に差は認められなかった。これらの差は用量当たり男性 6~7 名、女性 6 名の限られた被験者数で認めたものであり、臨床的に意味のある差ではないと考えた。

IR 剤 7 µg/kg の静脈内投与及び ATG 剤 60、90 又は 120 mg の皮下投与を受けた健康成人を対象に母集団 PK 解析を実施した¹⁾。全身血清クリアランス、中央コンパートメント分布容積、2つの末梢コンパートメント分布容積、ラグタイム及びバイオアベイラビリティをパラメータとする 3 コンパートメントモデルを構築した。吸収率は、時間と共に指数関数的に減少するようにモデル化した。全身血清クリアランス、定常状態の分布容積及びバイオアベイラビリティはそれぞれ 554 L/日、15.1 L 及び 63% であった。共変量解析において、ATG 剤の PK プロファイルに対する年齢、体重、性別及び用量の影響はいずれも認められなかった。被験者間変動の推定値は 40% 未満であった。

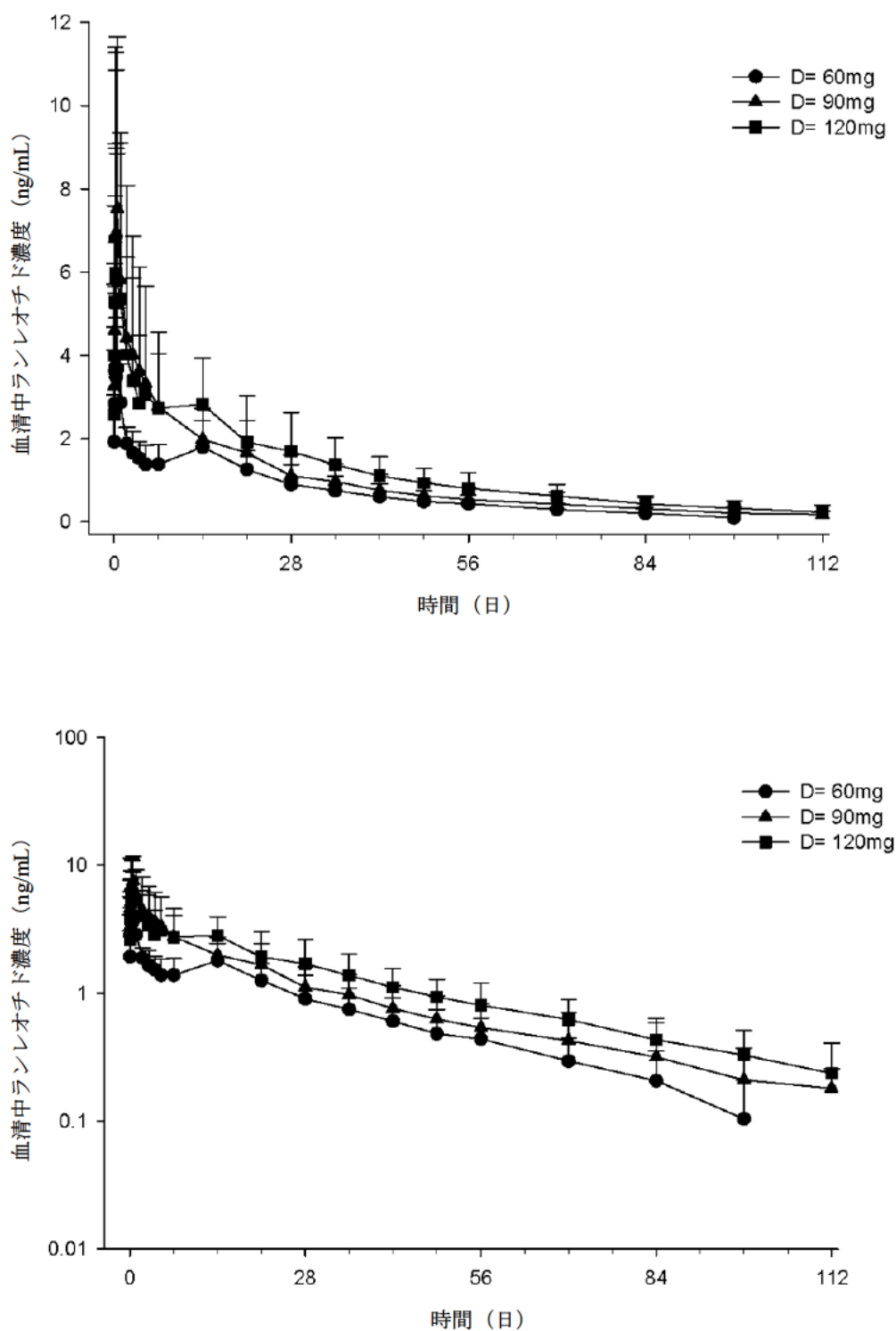


図 2.7.2-1 健康成人に ATG 剤 60 mg、90 mg 及び 120 mg を深部皮下投与したときの血清中ランレオチド濃度 [平均+標準偏差 (SD)] (線形グラフ [上] 及び片対数グラフ [下])

D=用量

ATG 剤 60 mg は各時点 N=10~13、ATG 剤 90 mg は各時点 N=10~13、ATG 剤 120 mg は各時点 N=12

出典：[1.13.1-3 既申請資料 5.3.1.1-1 海外 149 試験]

2.7.2.1.1.2 先端巨大症患者における薬物動態

本邦において先端巨大症患者を対象に実施し、既に提出資料に含めた試験は、ATG 剤 60、90 又は 120 mg を単回及び反復皮下投与した際の有効性、安全性及び PK 並びに用量反応性を検討した国内 ITM-014-002 試験、また、同用量において長期皮下投与した際の有効性、安全性及び PK を検討した国内 ITM-014-003 試験がある [1.13.1-3]。

国内 ITM-014-002 試験で ATG 剤の 60、90 又は 120 mg を反復投与したとき、投与前濃度（トラフ濃度）の推移から 4 回の反復投与でほぼ定常状態に到達したと考えられた。反復投与 4 回目の 4 週後のトラフ濃度 ($C_{\min,5}$) は ATG 剤 60、90 及び 120 mg でそれぞれ 1.85 ng/mL、3.25 ng/mL、及び 4.37 ng/mL であった。また、各用量（60、90 及び 120 mg）群での反復投与後の C_{\min} の累積係数 (RC_{\min}) は 1.85~3.16、投与間隔の AUC の累積係数 ($R_{AUC\tau}$) は 1.71~2.49 であった。単回投与したとき $C_{\max,1}$ 、 $AUC_{\tau,1}$ は用量に比例して増加し、反復投与 4 回目の $C_{\max,5}$ 、 $C_{\min,5}$ 、平均血清中濃度 (C_{avg}) 及び $AUC_{\tau,5}$ も用量に比例して増加した。

国内 ITM-014-003 試験では、ATG 剤 90 mg を単回投与後の平均血清中薬物濃度は、投与後 4 時間において最高値に達した後、緩徐に減少した。90 mg 単回投与後の PK パラメータの平均値は、 $C_{\max,0}$ が 4.30 ng/mL、投与開始後 4 週までの $AUC_{\tau,0}$ が 60.6 ng・日/mL、 $C_{\min,0}$ が 1.29 ng/mL であった。 $t_{\max,0}$ は中央値が 6.90 時間であった。平均滞留時間 ($MRT_{\tau,0}$) は 9.61 日であった。用量 1 投与期（初回投与から投与開始 16 週後の治験薬投与前まで）において継続して 90 mg を反復投与されたすべての被験者のトラフ濃度は、4 回の投与でほぼ定常状態に到達したと考えられた。トラフ濃度の累積係数 RC_{\min} の平均値は 2.71 であった。用量 2 投与期（投与開始 16 週後の治験薬投与後から投与開始 32 週後の治験薬投与前まで）及び用量 3 投与期（投与開始 32 週後の治験薬投与後から投与開始 52 週後まで）の各トラフ濃度推移から 120 mg を 4 回投与した後、定常状態に達すると考えた。

先端巨大症患者を対象に、ATG 剤の PK を評価した反復投与試験である海外 E-52030-076 試験（以下、海外 076 試験）では、血清中ランレオチド濃度が 4 週間隔で 4 回の投与時に定常状態に達した。定常状態における平均トラフ濃度 ($C_{\min,ss}$) 値は、60 mg 用量の 1.82 ng/mL から 120 mg 用量の 3.76 ng/mL の範囲であった。60~120 mg の用量の範囲で、PK パラメータは用量に比例して増加した。評価した用量の ATG 剤の PK は、健康成人の推移と類似していた¹⁾。

2.7.2.1.1.3 吸収

健康成人を対象に IR 剤を静脈内投与した場合、速やかに吸収されて血液中を循環し、MRT は短く、1~2 時間であった（海外 149 試験）。

ATG 剤の放出プロファイルでは、投与当日に一過性の放出がみられるが、この一過性の放出による吸収量は総吸収量の 8%未満である。これに続いて 112 日以上にわたる持続放出期があり、この間の ATG 剤からのランレオチド放出は 1 次吸収過程に従う。ATG 剤の MRT は長く、35.5~42.5 日であった。デコンボリューション解析の結果、ATG 剤 60、90 及び 120 mg 用量の累積吸収率の平均値 ± 標準偏差 (SD) はそれぞれ $69.1 \pm 22.3\%$ 、 $62.9 \pm 18.1\%$ 及び $66.7 \pm 22.0\%$ であり、投与量による違いはなかった (図 2.7.2-2)。

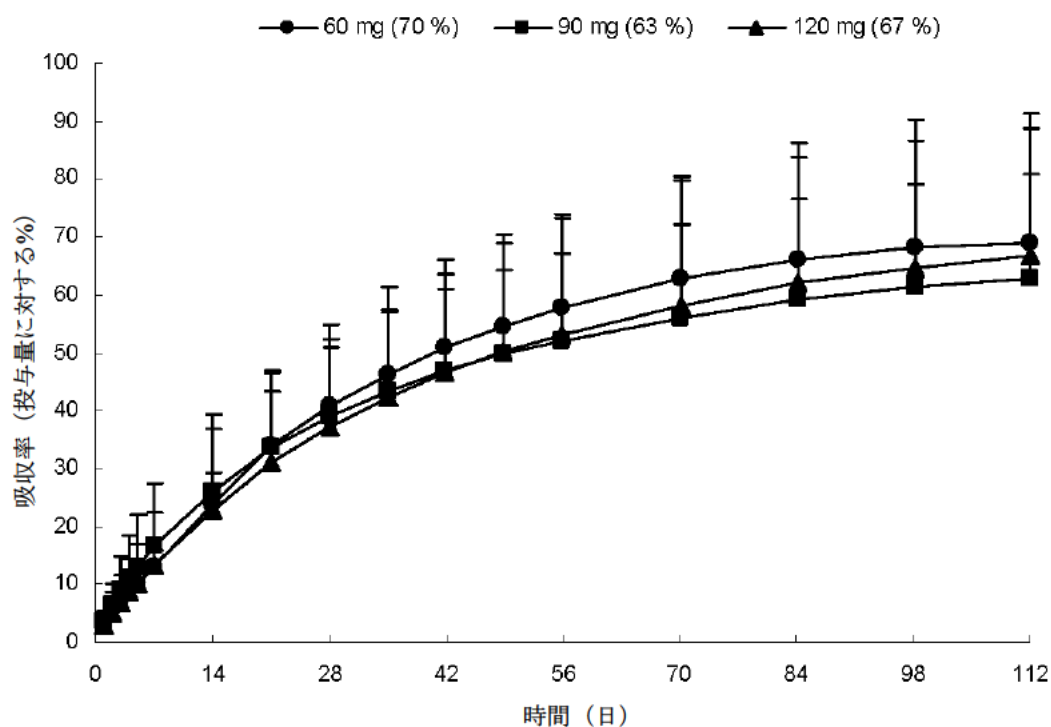


図 2.7.2-2 健康成人にATG剤 60 mg、90 mg又は 120 mgの深部皮下投与したときの吸収プロフィール [平均+標準偏差 (SD)]

(海外A-52030-149 試験：レトロスペクティブ解析)

ATG 剤 60 mg は N=12、ATG 剤 90 mg は N=12、ATG 剤 120 mg は N=12

出典：[1.13.1-3 既申請資料 5.3.1.1-1 海外 149 試験]

健康成人における深部皮下単回投与後の ATG 剤の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は、60、90 及び 120 mg の用量でそれぞれ 73.4%、69.0%及び 78.4%であった。

2.7.2.1.1.4 分布

静脈内投与後の IR 剤の血管外分布は限定的で、定常状態の分布容積 (V_{ss}) は 146~194 mL/kg であった [海外 E-52030-010 試験 (以下、海外 010 試験)、海外 E-52030-012 試験 (以下、海外 012 試験) 及び海外 E-52030-013 試験 (以下、海外 013 試験)]。

ランレオチドの血清たん白結合率は平均 80.7%で、検討した濃度範囲 (12~60 ng/mL) で飽和は認められなかった (海外/PKS/001 試験)。

2.7.2.1.1.5 代謝及び薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた肝代謝に関する試験は実施していない。

第 I 相試験 [海外 E-52030-038 試験 (以下、海外 038 試験)] では、ランレオチドがシクロスポリン及び他の脂溶性物質のモデルとしてビタミン K と薬物相互作用を起こす可能性を検討した。ビタミン K の曝露量はランレオチド併用投与の影響を受けなかった一方、シクロスポリンの吸収

量は 19%減少した。また別の小規模臨床試験²⁾では、ランレオチド及びオクトレオチドの両方とコデインとの間接的な薬物相互作用の可能性が報告された。この治験で、カルチノイド症候群被験者 6 名において、チトクローム P450 (CYP) 3A によって代謝されるコデインの *N*-脱メチル化及び CYP2D6 によって代謝されるコデインの *O*-脱メチル化に、ランレオチド並びにオクトレオチドが及ぼす影響を検討した。脳下垂体由来の成長ホルモン (GH) 分泌の阻害による CYP 活性の間接的な変化によって、CYP3A 及び CYP2D6 によるコデインの代謝活性が低下した。これらのソマトスタチンアナログ (SSTa) 投与時には、*N*-脱メチル化及び *O*-脱メチル化によるコデインの全身血清クリアランスがそれぞれ 44%及び 35%減少した (全被験者平均)。コデインと SSTa との直接的な代謝相互作用は考えにくいいため、カルチノイド症候群被験者において SSTa 投与後に認められたチトクローム P450 (CYP3A 及び CYP2D6) 活性の低下は GH 分泌の抑制によるものだと推察している。この報告は、GH 分泌がヒト肝チトクローム P450 活性を間接的に一部変化させている可能性があるとした報告とも一致する^{3),4)}。このため、主に CYP3A 及び CYP2D6 によって代謝される治療域の狭い他の薬剤 (キニジン、テルフェナジンなど) は注意して使用する必要がある。

オクトレオチドは同時投与されたプロモクリプチンのバイオアベイラビリティを高めるが、これはオクトレオチドがチトクローム P450 活性を間接的に一部変化させている可能性があるとして報告された⁵⁾。したがって、ランレオチドもプロモクリプチンのバイオアベイラビリティを高める可能性がある。

上記以外に薬物相互作用は特定されていない。ATG 剤の PK に食事が及ぼす影響を検討する試験は実施していないが、経口剤ではないため食事の影響は受けないと考える。更に、飲酒や喫煙など、他の外因性要因がランレオチドの PK に及ぼす影響を検討する試験も実施していない。

2.7.2.1.1.6 排泄

ランレオチドの排泄に関しては、[1.13.1-3 既申請資料 2.7.2.3.2.5 項]に記載済みであり、非臨床試験からランレオチドの主要排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが示されており、ヒトにおいても同様であると考えられている。

2.7.2.1.1.7 特殊な集団を対象にしたときの影響

IR 剤を用い、腎疾患、肝疾患及び年齢がランレオチドの PK に及ぼす影響を検討する試験を実施した。

重度慢性腎機能障害がある被験者に、IR 剤 7 µg/kg の単回静脈内投与後のランレオチドの全身血清クリアランスは約 2 分の 1 に低下し、 $t_{1/2}$ 及び AUC の値は約 2 倍になった [海外 E-52030-011 試験 (以下、海外 011 試験)]。

肝機能障害がランレオチドの曝露量に及ぼす影響を検討するために 2 つ試験を実施した。海外 013 試験では、Child-Pugh 分類で Grade B 又は C の肝機能障害がある被験者 12 名と健康成人 11 名との薬物動態解析対象被験者での比較において、ランレオチドの全身血清クリアランス及び曝露量に対する肝機能障害の影響は認められなかった。Child-Pugh 分類で Grade B 又は C の肝機能障害があるアジア人被験者 12 名を対象 (薬物動態解析対象は 8 名) に実施した試験 [海外

E-52030-701 試験（以下、海外 701 試験）] では、ランレオチドの全身血清クリアランスは健康被験者と比べて約 30%の低下が認められた。そこで、これら 2 試験を併合して、被験者全員について Child-Pugh スコアを再度算出し、軽度肝機能障害の影響と中等度～重度肝機能障害の影響をそれぞれ再評価した⁶⁾。Child-Pugh 分類で Grade B 又は C である中等度～重度肝機能障害のある被験者では、7 µg/kg 静脈内投与後のランレオチドの全身血清クリアランスが 19%低下した。その結果、AUC 及び MRT が健康成人に比べて増加した。しかし Child-Pugh 分類で Grade A である軽度肝機能障害の被験者における全身血清クリアランス及び AUC に影響は認められなかった。

肝機能と血清クレアチニン濃度が正常な健康高齢被験者におけるランレオチド IR 剤 7 µg/kg 静脈内投与後の $t_{1/2}$ 及び MRT は、健康若年被験者に比べてそれぞれ 85%及び 35%延長した。しかし、これらの 2 群間でランレオチド曝露量 (AUC_{inf}) 及び全身血清クリアランスの値に統計学的に有意差はなかった。したがって、高齢者における長い終末相 $t_{1/2}$ は排泄過程の変化によるものではなく、高齢被験者の V_{ss} 値が若年被験者よりも高かったことによるものと考えた（高齢被験者 0.200 L/kg、若年被験者 0.146 L/kg）。この高齢被験者におけるやや高い V_{ss} 値は、基礎血清アルブミン濃度が若年被験者に比べて低値であったことで説明できると考えられる（海外 E-52030-012 試験）。

2.7.2.1.1.8 免疫原性

ATG 剤投与開始後のいずれかの時点で抗ランレオチド抗体（以下、抗体）を持つ被験者の割合は、過去の治験の結果では少なく、ランレオチド投与回数による明確な違いは認めなかった。先端巨大症患者を対象とした長期治験のデータでは、少数例で抗体の陽性例が報告されたが、有効性及び安全性への影響は認めなかった。

2.7.2.1.2 臨床薬理の概観

本項の目的は、NET の効能追加の申請のための PK 及び薬力学 (PD) データを提供することである。

ヒト PK 及び PD を評価した試験及びヒト検体を使用した *in vitro* 試験は、既提出資料に記述されている [1.13.1-3]。本申請のために新たに実施した臨床薬理試験はない。

NET 患者を対象に PK を評価したのは国内 ITM-014N-001 試験（以下、国内 001 試験）であった。国内 001 試験を完了した患者を対象とした国内長期継続投与試験 ITM-014N-002 試験（以下、国内 002 試験）では、抗薬物抗体（抗体）データのみ評価中である。また、海外では第 III 相の海外 2-55-52030-726 試験（5.3.5.1-1 項、海外 726 試験、有効性に関するピボタル試験）、第 II 相の海外 A-92-52030-166 試験（5.3.5.2-3 項、海外 166 試験）、第 III 相の海外 2-55-52030-730 試験（5.3.5.1-3 項、海外 730 試験）、第 II/III 相の海外 E-47-52030-718 試験（5.3.5.2-5 項、海外 718 試験）及び第 III 相の海外 A-93-52030-130 試験（5.3.5.1-2 項、海外 130 試験）の 5 試験で PK を評価した。更に、海外 726 試験、海外 166 試験、海外 730 試験、及び海外 718 試験の 4 試験で得られたデータから母集団 PK モデルを構築した。

その母集団 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の内因性変動要因が PK に与える影響を検討した。

本項で使用した各試験の要約を表 [2.7.2-2](#) に示す。

表 2.7.2-2 NET被験者におけるPK解析に使用した国内外試験の一覧

試験番号／ 報告書番号	試験期間又は 報告日	国	デザイン	用量	投与を受けた 被験者数 ^{a)}	平均年齢 (範囲) (歳)	性別 (M/F)	対象
国内で実施した試験 (評価資料)								
国内 001 試験	2013 年 月 日 ～2015 年 月 日	日本	第II相非盲検単一群 多施設共同試験	ATG 剤 120 mg	32	60.8 (35～78)	21/11	NET
海外で実施した試験 (評価資料)								
海外 726 試験	2006 年 6 月 日～ 2013 年 4 月 日	オーストリア、ベル ギー、チェコ、デン マーク、フランス、ド イツ、インド、イタリ ア、ポーランド、スロ バキア、スペイン、ス ウェーデン、英国、及 び米国	第 III 相無作為化二 重盲検層別化比較 プラセボ対照並行 群間多施設共同試験	ATG 剤 120 mg	101	63.3 (30～83)	53/48	無症候性膵・ 消化管 NET、 ガストリノー マ
海外 166 試験	2006 年 5 月 日 ～2009 年 11 月 日	スペイン	第II相非盲検非対照 非比較多施設共同 試験	ATG 剤 120 mg	30	63.0 ^{b)} (40～78)	15/15	進行性 NET
海外で実施した試験 (参考資料)								
海外 730 試験	2009 年 5 月 日～ 2013 年 5 月 日	米国、ブラジル、ウク ライナ、クロアチア、 チェコ、インド、ラト ビア、ポーランド、ロ シア、セルビア、南ア フリカ、及びトルコ	第 III/IV 相多施設共 同二重盲検プラセ ボ対照比較無作為 化試験	ATG 剤 120 mg	ATG 剤：59、 プラセボ：56 (DB 期) 101 (IOL 期)	58.6 (27～85)	48/67	カルチノイド 症候群を伴う NET
海外 718 試験	20 年 月 日 ～20 年 月 日	ベルギー、フランス、 ドイツ、イスラエル、 イタリア、オランダ、 スウェーデン、及び英 国	第 II/III 相非盲検多 施設共同用量漸増 試験	ATG 剤 60、90、 又は 120 mg	71	59.9 (28～80)	37/34	カルチノイド 症候群を伴う NET
海外 130 試験	20 年 月 日～ 20 年 月 日	イタリア	第 III 相非盲検無作 為化多施設共同試 験	ATG 剤 120 mg	30	57.5 (30～82)	24/6	高分化型 NET

IOL = 初期非盲検 ; DB = 二重盲検

a) ATG 剤の投与を受けた被験者数

b) 中央値

出典：[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]、[5.3.5.2-3 海外 166 試験]、[5.3.5.1-3 海外 730 試験]、[5.3.5.2-5 海外 718 試験]、[5.3.5.1-2 海外 130 試験]

2.7.2.1.2.1 心電図 QT/QTc 間隔への影響の可能性についての評価

NET 患者 32 名で実施した国内 001 試験において、心電図パラメータ（心拍数、QTcB、QTcF、QT、RR）のベースライン時（登録時）から最終評価時までの変化について評価した。QTcB において、初回投与日に「450 msec 以下」のカテゴリーであった 1 名が、投与開始 48 週間後に「450 msec 超 480 msec 以下」に延長したが、QTcF では各カテゴリーの範囲を超えた延長は認められなかった。最終評価時におけるベースラインからの変化量については、QTcB 及び QTcF でそれぞれ -7.32 msec 及び -3.65 msec であった。治験薬投与開始 4 週後に「60 msec 超」であった被験者を QTcB で 1 例（3.1%）認めたが、その QTcB の絶対値は 450 msec 以下であった。ランレオチド投与が臨床 QT/QTc 間隔に影響を及ぼす結果は認めなかった。

その他、先端巨大症患者等で評価した内容については [1.13.1-3] に記載した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

各試験における採血時期及び投与薬剤の用量の要約を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3 各試験における血清中ランレオチド濃度の評価時点一覧

試験番号	国内 001 試験	海外 726 試験	海外 166 試験	海外 730 試験	海外 718 試験	海外 130 試験
検体採取時期	投与前： ベースライン、Week 4、 8、12、16、20、24、36、 48 投与後： Week 0～4 及び Week 20 ～24 に 2 検体 (被験者あたり 13 検 体、但し、Week 0 と Week 20 では、0h、2h 及び 4h の 3 ポイントで 採血を実施)	投与前： ベースライン、Week 4、 12、24、36、48、72、 96 投与後： Week 0～4 及び Week 20 ～24 に 2 検体 (被験者あたり 12 検 体)	ベースライン、 Week 8、20、32、44、 56、68、80、92 (被験者あたり 9 検体)	投与前： Week 16、20、48 投与後： Week 16 の投与 4 時間 後 (被験者あたり 4 検体)	ベースライン、Month 1、2、3、4、5、6 (被験者あたり 7 検体)	ベースライン、Week 3、 6、9、12、15、18 (被験者あたり 7 検体)
用量	ATG 剤 120 mg 4 週 ごと	ATG 剤 120 mg 4 週 ごと	ATG 剤 120 mg 4 週 ごと	ATG 剤 120 mg 4 週 ごと	ATG 剤 60 mg、90 mg 又は 120 mg 4 週ごと	ATG 剤:120 mg 6 週ご と PR 剤: 60 mg 3 週ごと

出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験]、[5.3.5.1-1 海外 726 試験]、[5.3.5.2-3 海外 166 試験]、[5.3.5.1-3 海外 730 試験]、[5.3.5.2-5 海外 718 試験]、[5.3.5.1-2 海外 130 試験]

2.7.2.2.1 ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第 II 相臨床試験（国内 001 試験）

国内 001 試験は、非盲検、単一群、多施設共同、第 II 相試験である。この治験の主要目的は、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有効性、安全性及び PK を評価することであった。また、抗体の出現についても評価した。

2.7.2.2.1.1 血清中ランレオチド濃度の測定

2.7.2.2.1.1.1 方法

国内 001 試験における採血時期及び投与薬剤の用量の要約を表 2.7.2-3 に示す。

血清中ランレオチド濃度は、初回投与前、投与開始 4、8、12、16、20、24、36、及び 48 週後（本剤投与前）の値を測定し、反復投与におけるトラフ濃度の評価を行った。また、初回投与及び投与開始 20 週後に投与前、投与後 2 及び 4 時間の血清中ランレオチド濃度を測定し、 C_{\max} 付近と考えられる濃度を評価した。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。

2.7.2.2.1.1.2 ランレオチド濃度についての結果

治験実施計画書適合解析対象集団（PPS）の 28 例について、血清中ランレオチド濃度は、初回投与後 3.94 時間（中央値）で C_{\max} { 20.18 ± 18.17 ng/mL [以下、平均値 \pm 標準偏差 (SD)]} に達し、その後、緩徐に減少した。投与開始 4 週後のトラフ濃度（ $C_{\min,4W}$ ）は 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 であった。投与開始 20 週後の t_{\max} （ $t_{\max,20W}$ ）の中央値は 3.83 時間であった。

各時点でのトラフ濃度は、それぞれ $C_{\min,4W}$: 3.07 ± 1.37 ng/mL、 $C_{\min,8W}$: 4.37 ± 2.08 ng/mL、 $C_{\min,12W}$: 5.32 ± 3.31 ng/mL、 $C_{\min,16W}$: 5.33 ± 2.10 ng/mL、 $C_{\min,20W}$: 5.62 ± 2.72 ng/mL、 $C_{\min,24W}$: 6.06 ± 3.26 ng/mL、 $C_{\min,36W}$: 5.32 ± 1.97 ng/mL、及び $C_{\min,48W}$: 5.63 ± 2.11 ng/mL であった。血清中ランレオチド濃度は、投与開始後 12 週（4 回目の投与前）でほぼ定常状態に達したと考えた（図 2.7.2-3）。

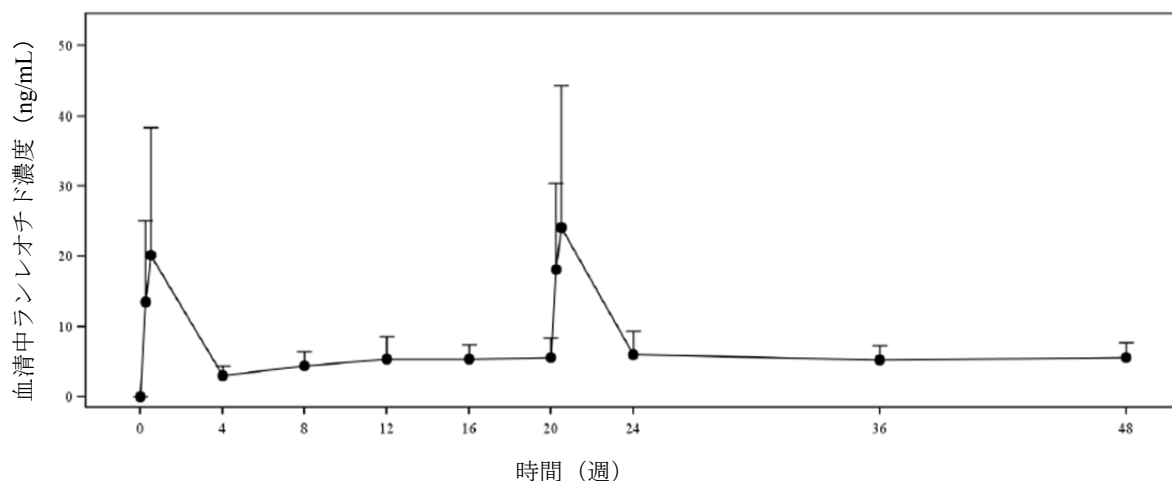


図 2.7.2-3 NET 患者に ATG 剤 120 mg を深部皮下投与したときの血清中ランレオチド濃度（平均値+標準偏差）（PPS）

投与開始 12 週後は N=27、投与開始 16 週後及び 20 週後の投与前は N=25、投与開始 20 週後の投与後及び 24 週後は N=24、投与開始 36 週後は N=18、投与開始 48 週後は N=14

出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験]

2.7.2.2.1.1.3 国内 001 試験の結論

血清中ランレオチド濃度は、投与開始後 12 週（4 回目の投与前）でほぼ定常状態に達したと考えた。

2.7.2.2.1.2 サブグループ薬物動態解析

国内 001 試験では、海外 726 試験と同一対象集団かつ FAS（22 名、以下 726FAS）を用いたサブグループ解析を行った。

本解析対象集団において、血清中ランレオチドは初回投与後 3.95 時間（中央値）で C_{max} の 21.02 ng/mL（平均値）に達した後、緩徐に減少した。

投与開始 20 週後では、投与後 3.90 時間（中央値）で C_{max} の 25.80 ng/mL（平均値）に達した。血清中ランレオチド濃度は、投与開始後 12 週（4 回目の投与前）でほぼ定常状態に達したと考えられ、そのトラフ濃度は 5.14 ± 3.12 ng/mL であった。

国内 726FAS のサブグループにおける結果は、PPS の結果と大きな違いは認めなかった。

2.7.2.2.2 ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第 II 相臨床試験（継続投与試験）（国内 002 試験）

国内 002 試験は、非盲検、単一群、多施設共同、第 II 相試験である。この治験の主要目的は、国内 001 試験を完了した NET 被験者において、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに反復深部皮下投与する継続投与を行い、安全性、有効性を評価することであった。また、抗体産生も評価した。

今回のデータカットオフ時点で抗体の測定は未実施であった。

2.7.2.2.3 ATG 剤 120 mg を 28 日ごとに深部皮下に投与した際の、非機能性膵・消化管神経内 分泌腫瘍患者の無増悪生存期間に対する作用を検討する無作為化、二重盲検、層別 化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験（海外 726 試験）

海外 726 試験は、無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験である。

この治験の主要目的は、高分化又は中分化型の無症候性膵・消化管 NET 患者に ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 96 週間投与した際の無増悪生存期間に及ぼす影響を、プラセボ群と比較し、評価することであった。被験者 204 名を ATG 剤 120 mg 投与群（101 名）又はプラセボ投与群（103 名）に無作為に割り付けた。

この治験では、バイオマーカー [クロモグラニン A、(以下 CgA) など]、安全性プロファイル、抗体の産生、及び PK プロファイルも評価した。

2.7.2.2.3.1 ランレオチド薬物動態解析

2.7.2.2.3.1.1 血清ランレオチド濃度の測定

2.7.2.2.3.1.1.1 方法

海外 726 試験における採血時期及び投与薬剤の用量の要約を表 2.7.2-3 に示した。

2.7.2.2.3.1.1.2 ランレオチド濃度についての結果

血清中ランレオチドのトラフ濃度は、反復投与 6 回目（Week 24 の 7 回目の投与直前）の測定時点までに定常状態 [平均（変動係数 CV%）：6.06 ng/mL（44%）] に達した。定常状態濃度到達後、血清中ランレオチドの平均濃度（CV%）は 96 週間の投与期間にわたり Week 32 の 6.16 ng/mL（39%）から Week 72 の 6.85 ng/mL（44%）の範囲に維持された。ATG 剤 120 mg 投与を受けた個々の被験者における濃度の経時変化を図 2.7.2-4 に示す。

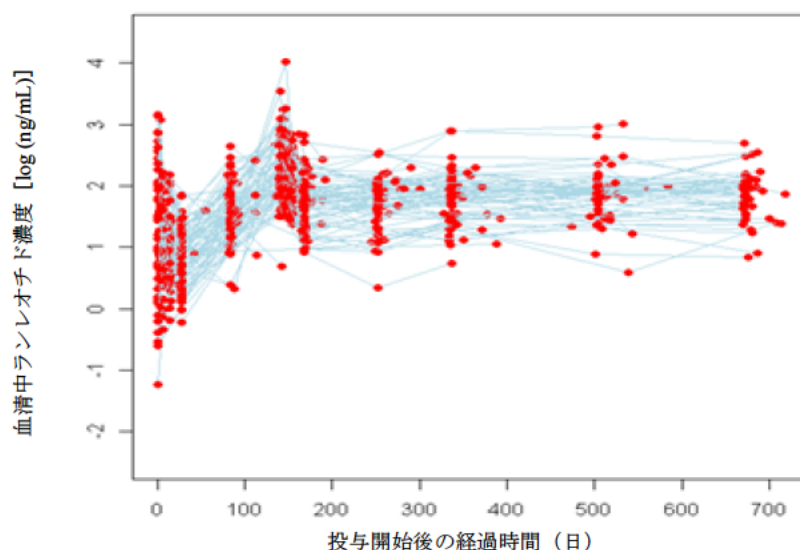


図 2.7.2-4 ATG剤 120 mg 4 週ごとの深部皮下投与後の個々の被験者における血清中濃度の経時変化

出典：[5.3.4.2-1 報告書番号 TR-001803]

2.7.2.2.3.1.2 母集団薬物動態解析

2.7.2.2.3.1.2.1 目的及び方法

海外 726 試験における母集団 PK 解析の結果を [5.3.4.2-1 報告書番号 TR-001803] に示す。

この母集団 PK 解析の主要目的は、無症候性 NET 被験者に対する ATG 剤 120 mg の皮下投与で得られた血清中濃度の経時変化に基づいて、ATG 剤の母集団 PK モデルを構築し、また母集団 PK パラメータ及び被験者間 PK 変動を推定し、被験者特性が主要 PK パラメータに及ぼす影響を評価することであった。

副次目的は、最終モデルから個々の PK パラメータ [みかけの全身血清クリアランス (CL/F)、みかけの分布容積 (V/F)、1 次吸収速度定数 (K_A)、 $t_{1/2}$ 、 C_{max} 、 C_{min} 、 C_{avg} 及び AUC_{0-28}] を推定することであった。

2.7.2.2.3.1.2.2 結果

被験者 96 名のデータ (合計 793 ポイントの測定値) を解析に利用した。

本解析では、1 次及び 0 次の吸収が同時に生じる混合過程を含む 1 コンパートメントモデルを使用した。このモデルでは、CL/F、V/F、 K_A 、0 次吸収過程持続時間 (D2)、1 次及び 0 次吸収過程に従う吸収画分 (F1 及び F2)、並びに 1 次及び 0 次吸収プロセスに付随するラグタイム (LAG1 及び LAG2) をパラメータとして使用した。この母集団 PK モデルの構造を図 2.7.2-5 に示す。パラメータ推定値を表 2.7.2-4 に示す。

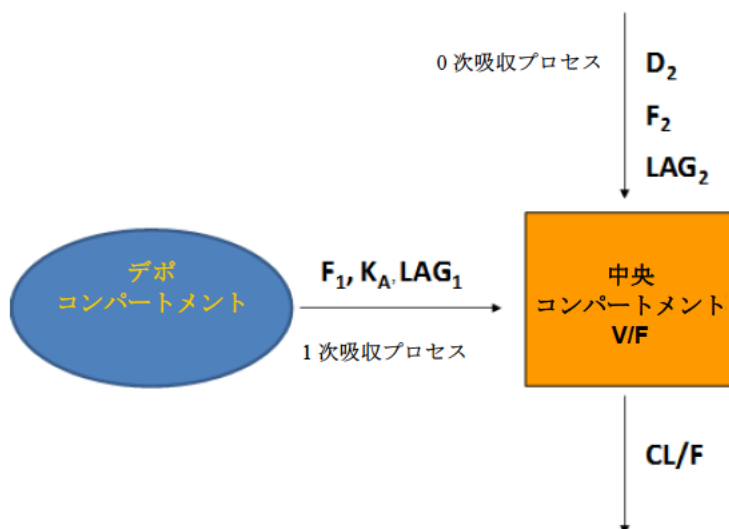


図 2.7.2-5 基本薬物動態モデルの図

F_1 及び F_2 = それぞれ 1 次及び 0 次吸収過程に従う吸収画分； K_A = 1 次吸収速度定数； D_2 = 0 次吸収過程の持続時間； LAG_1 及び LAG_2 = それぞれ 1 次及び 0 次吸収過程のラグタイム； CL/F = みかけの全身血清クリアランス； F = 絶対バイオアベイラビリティ（不明であり、1 とした）。

出典：[5.3.4.2-1 報告書番号 TR-001803]

表 2.7.2-4 最終的に選択した母集団 PK モデル：無症候性 NET 被験者における ATG 剤の母集団 PK パラメータ

パラメータ名 (単位)	推定値 (%CV)	被験者間変動% (%CV)
みかけの全身血清クリアランス CL/F (L/日)		
CL/F = $\theta_{CL} \times [1 + \theta_{WGT} \times (WGT - 76)]$		
全身血清クリアランス θ_{CL}	508 (2.53)	18.6 (25)
CL/F に対する体重の効果 θ_{WGT}	0.0122 (10.5)	
みかけの分布容積 V/F (L)	16.3 (9.14)	117 (28)
1 次吸収速度定数 K_A (日 ⁻¹)		
$K_A = \theta_{KA} \times (1 + \theta_{SEX})$		
母集団平均値 θ_{KA} (男性被験者)	0.0181 (7.6)	48.3 (17)
K_A に対する性別の効果 θ_{SEX}	-0.29 (23.8)	
1 次吸収過程に従う吸収画分 F1 (%)	98.9 (0.18)	2.25 (25)
0 次吸収過程に従う吸収画分 F2 (%) ^{a)}	1.1	
0 次吸収過程の持続時間 D2 (日)	2.87 (0.03)	
1 次吸収過程のラグタイム LAG1 (日)	0.0534 (16.1)	
0 次吸収過程のラグタイム LAG2 (日)	0.083 (0.0096)	
残差 (additive residual error) log (ng/mL)	0.265 (3.8)	

CL/F = みかけの全身血清クリアランス；CV = 変動係数；V/F = みかけの分布容積； K_A = 1 次吸収速度定数；NET = 神経内分泌腫瘍；WGT = 体重； θ_{SEX} = K_A に対する性の効果

a) 導出パラメータ F2 = 1 - F1

出典：[5.3.4.2-1 報告書番号 TR-001803 表 S1]

CL/F、 K_A 及び F1 の被験者間変動を推定したところ、50%未満であった。V/F の被験者間変動 (117%) は大きく、スパースな検体採取スケジュールによるものと考えた。

F1 の推定値から、投与量の 98.9%が一次吸収過程に従って吸収された。1 次及び 0 次吸収過程のラグタイムはそれぞれ約 60 分及び 90 分と推定された。被験者集団における PK パラメータは、体重 76 kg の男性被験者で CL/F が 508 L/日、V/F が 16.3 L、 K_A が 0.0181 日⁻¹と推定された。このモデルは無症候性 NET 被験者における ATG 剤 120 mg の血清中ランレオチド濃度 - 時間データを十分に説明し、妥当性が示された。

海外 726 試験の母集団 PK 解析において、CL/F に対する体重及び K_A に対する性別の影響が有意であった。体重が重いほどみかけの全身血清クリアランスが高く、男性被験者では女性被験者に比べて吸収速度が速い傾向があった。NET 集団におけるランレオチドの PK プロファイルに対する共変量の影響については、2.7.2.3.2 項で述べる併合母集団 PK 解析に基づいて更に検討する。

2.7.2.2.3.2 薬力学データ

NET は、CgA、ニューロン特異的エノラーゼ (NSE) 及びシナプトフィジン等の特徴的な神経たん白を発現、貯蔵及び分泌する。これらのたん白質はマーカーとして利用することができ、無症候性 NET でも上昇することが知られている⁷⁾。

CgA の上昇は腫瘍の進行に関係し、膵 NET 被験者及び消化管カルチノイド症候群被験者では、進行期の指標として利用できる⁸⁾。転移性の膵・消化管 NET 患者では、CgA の上昇は再発⁹⁾や短い生存期間¹⁰⁾と関連している。症候性又は無症候性の膵 NET を有する被験者の 60%以上で CgA が上昇したとの報告もある^{11),12),13)}。

CgA は、最も広く利用されている NET の腫瘍マーカーであるため、母集団 PK 解析の評価に含めた。

2.7.2.2.3.3 母集団薬物動態 / 薬力学解析

2.7.2.2.3.3.1 目的

海外 726 試験における母集団 PK/PD 解析の目的は、CgA 濃度及び腫瘍径 [標的病変の長径和 (Sum of Largest Diameters: SLD)] とランレオチド濃度との薬物動態 / 薬力学 (PK/PD) 関連性を探索することであった。

2.7.2.2.3.3.2 CgA 及び腫瘍径についてのモデル構築方法

まず、プラセボ群のデータを用いて、実薬投与がない場合の CgA 値及び腫瘍径についての経時変化を求めた。基本モデル (CgA 及び腫瘍径の両方に適用可能) $Y(t) = E_0 \times e^{\beta t}$ を適用し解析を実施した。ここで E_0 はベースライン時の CgA 濃度又は腫瘍径、 β は (実薬投与がない状況における) 反応 (CgA 又は腫瘍径) の時間経過に伴う指数関数的増大を決定するパラメータである。

次に、この CgA 及び腫瘍径基本モデルにおいて、共変量 (年齢、病変数、病変部位及び 2 つのベースライン測定間での SLD の変化量) の影響を検討した。なお、本試験ではスクリーニング時に CT または MRI を 2 回測定し、疾患の増悪の有無を確認している。共変量をモデルに含めた後、ランレオチドの投与データを入力し、ランレオチド薬剤効果を説明するパラメータ δ を推定して表 2.7.2-5 (CgA) 及び表 2.7.2-6 (腫瘍径) に示す最終モデルを得た。この最終モデルを適用することで、投与がない場合 (プラセボ群) 及び投与がある場合 (実薬群) の患者における CgA 濃度及び腫瘍径の母集団平均値の推移を推定できると考えた。

2.7.2.2.3.3.3 CgA PK/PD モデルについての結果

母集団 PK/PD 解析の被験者 200 名から得た 1269 検体の CgA 測定値を用い、CgA PK/PD モデルを構築した。ベースラインの CgA (CgA_0) は約 195 ng/mL と推定され、被験者間変動は約 127% と大きかった。ATG 剤 120 mg 投与がない場合、時間経過に伴う CgA の指数関数的上昇を決定する傾き (β) は 0.000924 日^{-1} であった。CgA の被験者間変動は大きかったが、 CgA_0 と病変数、年齢及び 2 つのベースライン測定間での SLD の変化量に相関が認められた。

病変数が最も多い被験者で CgA₀ が最も高かった。CgA₀ は病変数が 1~5 の被験者でそれぞれ 96.7 ng/mL~228 ng/mL であった。

年齢も CgA₀ と相関関係が認められ、高齢の被験者で CgA₀ が最も高かった。このモデルは、63 歳以降、1 年間経過するごとにベースライン CgA₀ が 5% 上昇することも明らかにした。

更に、2 つのベースライン測定値間で標的病変の SLD の差が最も大きい高齢被験者では、実薬投与がない場合、CgA が最も速く上昇した。

次に、このモデルに薬剤効果パラメータを組み入れた。δ で表されるこの薬剤効果パラメータは統計的に有意であることが判明し、ランレオチド投与の効果が明らかになった。ただし、各 PK パラメータ (AUC、C_{min} 又は C_{avg}) が薬剤効果パラメータに及ぼす影響を調べたところ、関連性は認められず、現在利用可能なデータでは CgA に関する薬剤効果と、ランレオチドの曝露量との関連性は確認できなかった。

2.7.2.2.3.3.4 腫瘍径 PK/PD モデルについての結果

母集団 PK/PD 解析の被験者 194 名から得た 1057 ポイントの腫瘍径測定値を用い、腫瘍径 PK/PD モデルを構築した。ベースライン腫瘍径 (Tumor Size: TS₀) は約 96.7 mm と推定され、被験者間変動は約 45% であった。ATG 剤 120 mg 投与がない場合、時間経過に伴う腫瘍径の指数関数的増大を決定する傾き (β) は 0.000270 日⁻¹ であった。

TS₀ と、病変数及び 2 つのベースライン測定間での SLD の変化量との間に相関が認められた。病変数が多い被験者ほど、SLD が大きかった。病変数が最も多い被験者で TS₀ が最も高かった。TS₀ は、病変数 1~5 の被験者でそれぞれ 25.6 mm~120 mm であった。病変数が最も多く、2 つのベースライン測定間での SLD の変化量が最も大きい被験者では、実薬投与が無い場合、腫瘍径の増加が最も速かった。

CgA モデルと同様に、腫瘍径モデルに薬剤効果パラメータ (δ) を導入したところ、統計的に有意であり、ランレオチド投与の効果が明らかになった。ただし、各種 PK パラメータ (AUC、C_{min} 又は C_{avg}) が薬剤効果パラメータに及ぼす影響を確認したところ、検討した PK パラメータと δ とに関連性は認められず、現在利用可能なデータでは腫瘍径に関する薬剤効果と、ランレオチドの曝露量との関連性は確認できなかった。

2.7.2.2.3.3.5 結果のまとめ

上述した母集団解析モデルにより、プラセボ又はランレオチドの投与を受けた被験者の CgA プロファイル及び腫瘍径プロファイルを予測することが可能であった。図 2.7.2-6 に示したこれらのプロファイルは、CgA 及び腫瘍径の経時変化を示すグラフの傾きがランレオチド投与により変化したことを示す。CgA の低下は、腫瘍径の変化よりも顕著であった。ランレオチドを投与しない場合、このモデルでは 1 年で CgA が 70 ng/mL 上昇し、腫瘍径が 10.1 mm 増えると予測された。

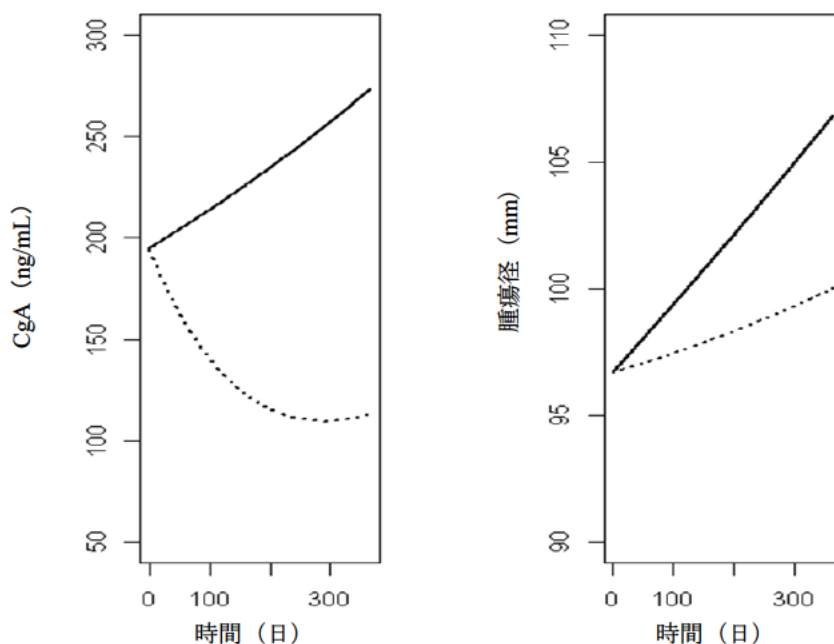


図 2.7.2-6 モデルが予測したCgA（左）及び腫瘍径（右）の典型的なプロファイル

実線及び破線は、それぞれプラセボ投与群及び実薬投与群を示す。

出典：[5.3.4.2-1 報告書番号 TR-001803]

モデルの予測によると、ATG 剤 120 mg 4 週ごとの 1 年間投与後の CgA はベースラインと比較して 42% 低下する (195 ng/mL から 113 ng/mL)。ATG 剤 120 mg の 1 年間の投与が終了した時点で、ランレオチド投与を受けた被験者とプラセボ投与を受けた被験者における CgA の差は 59% (それぞれ 113 ng/mL 及び 273 ng/mL) と推測された。

腫瘍径の場合、モデルの予測によると、ATG 剤 120 mg 4 週ごとの 1 年間投与後の腫瘍径はベースラインに比べて約 3% 増加する (96.7 mm から 100 mm)。ATG 剤 120 mg の 1 年間の投与が終了した時点で、ATG 剤群とプラセボ群における腫瘍径の差は 6.4% (それぞれ 100 mm 及び 107 mm) と推測された。ATG 剤群の一部の被験者で腫瘍径が増加したが、多くの被験者では腫瘍径が減少した。これは、NET 被験者の治療における ATG 剤 120 mg の有益な効果と考えた。現在得られているデータでは CgA 及び腫瘍径に関する薬剤効果の程度とランレオチド曝露量との関連性は確認できなかった。

CgA 及び腫瘍径についてのランレオチドの母集団 PK/PD パラメータをそれぞれ表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-6 に示す。

表 2.7.2-5 無症候性NET被験者におけるATG剤のCgA効果についての母集団パラメータ

パラメータ名 (単位)	推定値 (%CV)	被験者間変動% (%CV)
クロモグラニン A、CgA($\mu\text{g/L}$) $\text{CgA}_{(t)} = \text{CgA}_0^* \times [e^{\beta^* t} + e^{\delta t} - 1]$		
$\text{CgA}_0^* = \text{CgA}_0 \times [1 + \theta_{\Delta\text{SLD}} \times (\Delta\text{SLD} - 1.67)] \times [1 + \theta_{\text{NLES}} \times (\text{NLES} - 4)] \times e^{\theta_{\text{AGE}}} \times (\text{BAGE} - 63)$ $\beta^* = \beta \times e^{\theta_{\beta, \Delta\text{SLD}} \times (\Delta\text{SLD} - 1.67)} \times [1 + \theta_{\text{AGE}} \times (\text{AGE} - 63)]$		
CgA_0 = ベースラインクロモグラニン A ($\mu\text{g/L}$)	195 (8.5)	126.9 (10.3)
$\theta_{\Delta\text{SLD}}$ = CgA_0 に対するベースライン間の腫瘍径の変化の効果	0.0318 (21.5)	
θ_{NLES} = CgA_0 に対する病変数の効果	0.168 (19.8)	
θ_{AGE} = CgA_0 に対する年齢の効果	0.0479 (18.1)	
β = 投与がない場合の CgA 値の上昇	0.000924 (6.7)	70.6 (16.5)
$\theta_{\beta, \Delta\text{SLD}}$ = β に対するベースライン間の腫瘍径の変化の効果	0.0323 (15.4)	
$\theta_{\text{AGE}} = \beta$ に対する年齢の効果	0.0236 (15.3)	
薬剤効果 δ	0.00470 (11.0)	70.1 (29.5)
残差 (additive residual error) $\log(\mu\text{g/L})$	0.280 (2.6)	

NLES = ベースラインにおける総病変数; ΔSLD = 2つのベースライン測定値間の腫瘍径の変化と定義される2つのベースライン評価間の SLD (長径和) の変化; AGE = 年齢; BAGE = ベースラインの年齢

出典: [5.3.4.2-1 報告書番号 TR-001803 表 22]

表 2.7.2-6 無症候性NET被験者におけるATG剤の腫瘍径効果についての母集団パラメータ

パラメータ名 (単位)	推定値 (2.5 th ~97.5 th CI)	被験者間変動% (2.5 th ~97.5 th CI)
腫瘍径、TS (mm) : $\text{TS}_{(t)} = \text{TS}_0^* \times [e^{\beta^* t} + e^{\delta t} - 1]$ $\text{TS}_0^* = \text{TS}_0 \text{ (mm)} \times [1 + \theta_{\Delta\text{SLD}} \times (\Delta\text{SLD} - 1.67)] \times [1 + \theta_{\text{NLES}} \times (\text{NLES} - 4)] \times (1 + \theta_{\text{TLOC3}})$ $\beta^* = \beta \text{ (d}^{-1}\text{)} \times [1 + \theta_{\beta, \Delta\text{SLD}} \times (\Delta\text{SLD} - 1.67)] \times [1 + \theta_{\beta, \text{NLES}} \times (\text{NLES} - 4)]$		
TS_0 = ベースライン腫瘍径 (mm)	96.7 (89.4–104)	44.8 (44.1–48.4)
$\theta_{\Delta\text{SLD}}$ = TS_0 に対するベースライン間の腫瘍径の変化の効果	0.0185 (1.17–2.93 $\times 10^{-2}$)	
θ_{NLES} = TS_0 に対する標的病変数の効果	0.244 (0.228–0.262)	
θ_{TLOC3} = TS_0 に対する標的病変部位の効果	0.606 (0.189–1.23)	
β = 投与がない場合の腫瘍径の増加	0.000270 (2.21–3.30 $\times 10^{-4}$)	74.5 (60.8–96.8)
$\theta_{\beta, \Delta\text{SLD}}$ = β に対するベースライン間の腫瘍径の変化の効果	0.0351 (2.21–4.12 $\times 10^{-2}$)	
$\theta_{\beta, \text{NLES}}$ = β に対する病変数の効果	0.148 (4.22–2.27 $\times 10^{-1}$)	
薬剤効果パラメータ、 δ	0.0002 (9 $\times 10^{-5}$ –3.1 $\times 10^{-4}$)	96.4 (60.0–133)
CT スキャン法の場合の残差 (mm)	6.16 (4.77–7.48)	
MRI 法の場合の残差 (mm)	2.92 (–1.14 – 5.15)	

NLES = ベースラインにおける総病変数; ΔSLD = 2つのベースライン測定値間の腫瘍径の変化と定義される2つのベースライン評価間の SLD (長径和) の変化; TLOC = 標的病変部位 (TLOC が肝臓である被験者に対応する典型的な値)

出典: [5.3.4.2-1 報告書番号 TR-001803 表 30]

2.7.2.2.3.4 海外 726 試験の結論

海外 726 試験の結果より、反復投与 6 回目（7 回目の投与直前）の測定時点で定常状態濃度に達したと考えられ、定常状態における平均トラフ濃度範囲は 6.16～6.85 ng/mL であった。

母集団 PK モデルを構築し、そのモデルは実際の無症候性 NET 被験者における ATG 剤 120 mg 皮下投与後の濃度の経時変化を十分に説明できた。

CgA 値及び腫瘍径とランレオチド濃度との関連性を検討したが、現在得られているデータでは CgA 及び腫瘍径に関する薬剤効果の程度とランレオチド曝露量との関連性は確認できなかった。

2.7.2.2.4 外科手術及び化学療法が適応でない進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から 4 週ごとに ATG 剤 120 mg を深部皮下投与した際の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、非盲検、単一群、第 II 相試験（海外 166 試験）

海外 166 試験は、腫瘍増殖抑制における ATG 剤の有効性及び安全性を評価するための非盲検、非対照、単一群、多施設共同、第 II 相試験である。被験者 30 名に ATG 剤 120 mg の深部皮下投与を 4 週ごとに最大 23 回実施した。

この試験の主要目的は、進行性 NET の患者を対象に、ATG 剤の腫瘍増殖抑制に対する効果を評価することであった。また、CgA を含む腫瘍バイオマーカーも評価した。

2.7.2.2.4.1 血清中ランレオチド濃度の測定

2.7.2.2.4.1.1 方法

海外 166 試験における採血時期及び投与薬剤の用量の要約を表 2.7.2-3 に示した。

ランレオチド投与前のスクリーニング来院時の検体からランレオチドが検出されたため、被験者 30 名中 1 名のデータを記述統計量の算出から除外した。

ランレオチド濃度についての結果

投与期間（92 週間）中の血清中ランレオチド濃度は 5 回目の ATG 剤投与（Week 20）以降安定しており、定常状態における平均トラフ血清中濃度の範囲 [平均値 ± 標準偏差 (SD)] は 5.23 ± 1.98 ng/mL～ 6.06 ± 2.90 ng/mL であった。トラフ血清中ランレオチド濃度の推移を図 2.7.2-7 に示した。

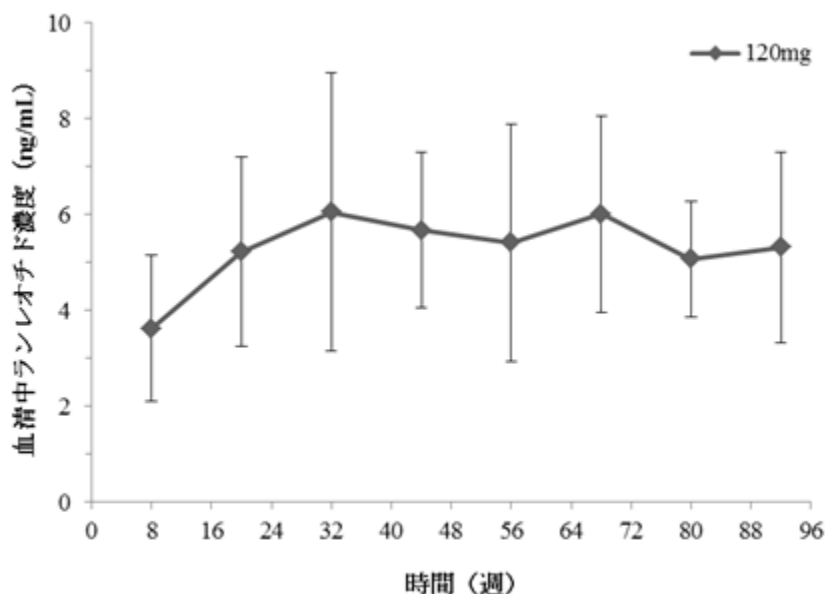


図 2.7.2-7 トラフ血清中ランレオチド濃度の推移 (平均値±標準偏差)

投与開始 8 週後は N=24、投与開始 20 週後は N=21、投与開始 32 週後は N=18、投与開始 44 週後は N=14、投与開始 56 週後は N=11、投与開始 68 週後は N=9、投与開始 80 週後は N=5、投与開始 92 週後は N=3
 出典：[5.3.1.4-12 報告書番号 ■/PKS/189]

2.7.2.2.4.2 海外 166 試験の結論

反復投与 5 回目 (6 回目の投与直前) に定常状態濃度に達したと考えられ、平均トラフ濃度範囲は 5.23~6.06 ng/mL であり、92 週間にわたって一定の濃度を維持していた。

2.7.2.2.5 ATG 剤のカルチノイド症候群への治療における有効性及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験 (海外 730 試験)

海外 730 試験は、カルチノイド症候群患者を対象に、16 週間の二重盲検、無作為化、多施設共同、プラセボ対照期、及び 32 週間の非盲検期で ATG 剤 120 mg を評価する計 48 週間の第 III/IV 相試験である。

本試験では、スクリーニング期間及びその後 3 期 [16 週間の二重盲検、無作為化、プラセボ対照期 (DB 期)、32 週間の初期非盲検期 (IOL 期) 及び長期投与非盲検延長期 (LTOLE 期)] を設けた。

この試験の主要目的は、カルチノイド症候群の症状 (下痢事象又は潮紅事象) のコントロールにおける ATG 剤の有効性をプラセボと比較評価することであった。症状コントロールを目的としたオクトレオチド皮下注 (レスキュー薬) の使用回数を評価した。また、腫瘍活性の生化学的マーカーに対する ATG 剤 120 mg の影響を確認し、カルチノイド症候群被験者における ATG 剤の PK データを評価した。

被験者 115 名を DB 期の ATG 剤 120 mg (59 名) 又はプラセボ (56 名) へ無作為に割り付け、4 週ごとに深部皮下投与した。101 名/115 名 (88%) が IOL 期に参加し、ATG 剤 120 mg の 4 週ごと

の投与を受けた。治験総括報告書用のデータカットオフ日（2013年5月6日）時点で被験者47名/115名（41%）がIOL期を完了し、18名/115名（16%）が治験を中止し、36名/115名（31%）がIOL期の投与を継続中であった。治験総括報告書用のデータカットオフ日（2013年5月6日）時点で治験実施計画書に定める基準を満たした被験者31名/115名（27%）が、IOL期終了後にLTOLE期に参加し、LTOLE期で5名/115名（4%）が治験を中止し、26名/115名（23%）が治験を継続中であった。

2.7.2.2.5.1 血清中ランレオチド濃度の測定

2.7.2.2.5.1.1 方法

海外730試験における採血時期及び投与薬剤の用量の要約を表2.7.2-3に示した。

海外730試験のIOL期はカットオフ日時点で継続中であったため、血清中ランレオチド濃度の中間解析を実施した。中間報告には、カットオフ日前に採取された検体のデータにより解析した[海外730試験、16.2.5、報告書番号CP085287]。これらの検体は、DB期における最後の被験者の最終来院までに採取されたもので、治験の予定検体総数の約90%を占めた。

2.7.2.2.5.1.2 ランレオチド濃度についての結果

本治験のDB期16週間とIOL期32週間にATG剤120mgの投与を受けた被験者におけるWeek16、20及び48（それぞれ5、6及び13回目の投与直前）の平均トラフ濃度は6.6～8.6ng/mLであった。Week16（5回目の投与）の投与4時間後の平均濃度は15.3ng/mLであった。

本治験のDB期16週間にプラセボ投与を受け、IOL期32週間にATG剤120mg投与を受けた被験者におけるWeek48（9回目の投与前）の平均トラフ濃度は6.4ng/mLであった。Week16（初回投与後）の投与4時間後の平均濃度は8.4ng/mLであった。

2.7.2.2.5.1.3 海外730試験の結論

中間データによると、ランレオチドは反復投与4回目（5回目の投与直前）に定常状態濃度に達したと考えられ、定常状態における平均トラフ濃度は6.4～8.6ng/mLであった。

2.7.2.2.6 カルチノイド腫瘍に伴う症状改善のためのATG剤（60mg、90mg、又は120mg）4週ごとに6ヵ月間皮下投与した際の有効性及び安全性を検討する非盲検、多施設共同、用量調節、第II/III相試験（海外718試験）

海外718試験は、非盲検、多施設共同、用量調節、第II/III相試験であった。

本治験の主要目的は、カルチノイド症候群患者を対象にATG剤60、90、又は120mgを6ヵ月間投与した際の臨床症状（下痢事象又は潮紅事象）の緩和を評価することであった。また、腫瘍バイオマーカーとしてCgAに対するATG剤の有効性も評価した。71名の被験者に4週ごとにATG剤を深部皮下に最大6回投与した。

2.7.2.2.6.1 血清中ランレオチド濃度の測定

2.7.2.2.6.1.1 方法

海外 718 試験における採血時期及び投与薬剤の用量の要約を表 2.7.2-3 に示す。

ATG 剤の投与を受けた 71 名のうち定量可能な PK データが得られなかった 6 名を PK 評価集団から除外した。

2.7.2.2.6.1.2 ランレオチド濃度についての結果

ランレオチドの平均投与量は 97.1 mg であった。用量調節デザインであったため、十分な期間にわたり一定の用量の投与を受けた被験者は少なかった。そのため、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、事後解析でトラフ血清中ランレオチド濃度を評価した。この期間の終了時におけるトラフ血清中ランレオチド濃度は、60、90、及び 120 mg 群でそれぞれ平均±標準偏差、 2.34 ± 0.57 ng/mL、 3.30 ± 1.16 ng/mL 及び 4.10 ± 1.67 ng/mL であった。本治験は用量調節デザインであったため、定常状態到達時間を評価することは困難であった。

2.7.2.2.6.2 海外 718 試験の結論

同じ用量の投与を連続 3 回以上受けた時の平均トラフ濃度は 60、90、及び 120 mg 群でそれぞれ 2.34 ng/mL、3.30 ng/mL 及び 4.10 ng/mL であった。

2.7.2.2.7 高分化型神経内分泌腫瘍患者での ATG 剤 120 mg 及び PR 剤 60 mg の 2 剤の臨床的及び生物学的非劣性を検討するための非盲検、多施設共同、無作為化、第 III 相試験 (海外 130 試験)

海外 130 試験は、非盲検、多施設共同、無作為化、第 III 相試験であった。

この治験の主要目的は、高分化型 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評価することであった。また、臨床症状緩和及び腫瘍マーカーに対する ATG 剤の効果も評価した。

2.7.2.2.7.1 血清中ランレオチド濃度の測定

2.7.2.2.7.1.1 方法

海外 130 試験における採血時期及び投与薬剤の用量の要約を表 2.7.2-3 に示した。

2.7.2.2.7.1.2 ランレオチド濃度についての結果

血清中ランレオチド濃度は定量下限未満～11.298 ng/mL であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

NET 患者における ATG 剤の PK の特性を明らかにし、PK プロファイルに影響を及ぼしうる被験者特性を特定するため、海外 4 試験（海外 726、海外 730、海外 166 及び海外 718 試験）を併合解析した。これにより、3 用量（60 mg、90 mg 及び 120 mg）を通して比較検討が可能なデータが得られた。また、被験者特性を広い範囲で検討することができ、NET 患者全体における母集団 PK モデルの構築が可能になった。また、国内 001 試験結果を用いて国内と海外の PK を比較した。

2.7.2.3.1 血清中ランレオチド濃度

NET 被験者を対象として実施した海外試験では、ATG 剤 120 mg の反復投与 4 回目又は 5 回目（5 回目又は 6 回目投与前）に血清中ランレオチド濃度は定常状態に達した。これは健康成人及び先端巨大症被験者における先行試験結果と一致する。海外 726 試験では定常状態到達が反復投与 6 回目（7 回目の投与前）であったが、これは採血ポイントが 4 週ごとではなく、ベースライン、4 週（2 回目投与前）、12 週（4 回目投与前）、24 週（7 回目投与前）と、採血ポイントの間隔が広がったためと考えられる。

国内 001 試験では、平均血清中ランレオチド濃度は、4 回目投与前に定常状態に達したと考えた。

ATG 剤 120mg を投与した際の日本人 NET 患者と外国人 NET 患者との PK を比較するために、国内 001 試験と海外 726 試験の血清中ランレオチドのトラフ濃度を比較した推移を [図 2.7.2-8](#) に示した。

国内 001 試験の定常状態における血清中ランレオチドのトラフ濃度 [以下、平均値 ± 標準偏差 (SD)] は 5.3 ± 3.3 ng/mL であり、海外 726 試験では、 6.1 ± 2.7 ng/mL (CV は 44%) であった。また、共通の評価時点である Week 24、反復投与 6 回目（7 回目投与前）の血清中ランレオチドのトラフ濃度は、国内 001 試験で 6.1 ± 3.3 ng/mL、海外 726 試験で 6.1 ± 2.7 ng/mL (CV は 44%) であった。両試験における血清中ランレオチド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 患者において日本人と外国人の PK は類似していると考えた。

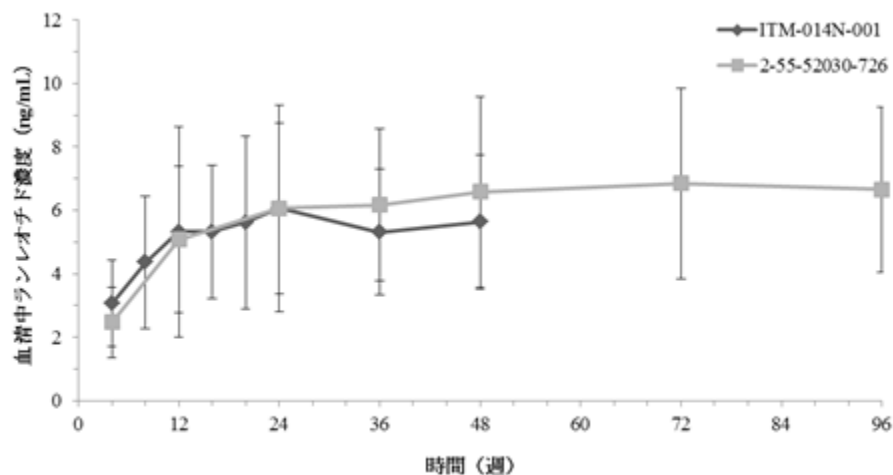


図 2.7.2-8 国内 001 試験と海外 726 試験の血清中ランレオチドのトラフ濃度推移の比較
(平均値±標準偏差)

国内 001 試験は各時点 N=14~28、海外 726 試験は各時点 N=28~160
出典：[国内 001 試験及び海外 726 試験データに基づき追加作成した]

また、国内 001 試験と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 (ATG 剤 120 mg) における血清中ランレオチドのトラフ濃度の推移を図 2.7.2-9 に示した。

国内 001 試験において、ATG 剤 120 mg を反復投与した際のランレオチド濃度は、反復投与 16 週後 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血清中ランレオチド濃度は、定常状態と考えられる反復投与 16 週後で 4.3 ± 1.2 ng/mL (10 名) 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、日本人において NET、先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者における PK は類似していると考えた。

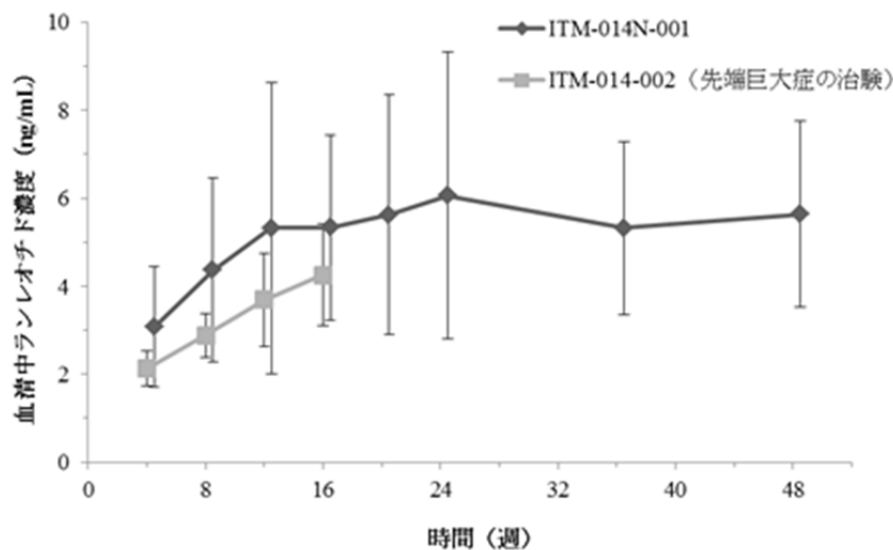


図 2.7.2-9 国内 001 試験と国内 ITM-014-002 試験 (ATG 剤 120 mg) の血清中ランレオチドのトラフ濃度推移の比較 (平均値±標準偏差)

国内 001 試験は各時点 N=14~28、国内 ITM-014-002 試験は各時点 N=10~11
 出典：[国内 001 試験及び国内 ITM-014-002 試験データに基づき追加作成した]

2.7.2.3.2 海外併合母集団 PK 解析

2.7.2.3.2.1 目的及び方法

この母集団 PK 解析の主要目的は、無症候性及び症候性 NET 被験者に対して ATG 剤を深部皮下投与した海外 4 試験で得られた血清中ランレオチド濃度値に基づいて母集団 PK モデルを構築し、また被験者間変動及び母集団 PK パラメータを推定し、被験者特性が主要 PK パラメータに及ぼす影響を評価することであった。副次目的は、個々の PK パラメータ (投与間隔を通じた CL/F、V/F、 K_A 、 C_{max} 、 C_{min} 、 C_{avg} 及び AUC) を推定することであった。

2.7.2.3.2.2 結果

海外併合母集団 PK データセットは、被験者 290 名の合計 1541 ポイントの測定値からなる。ATG 剤 120 mg 投与時の濃度の経時変化を図 2.7.2-10 に示す。

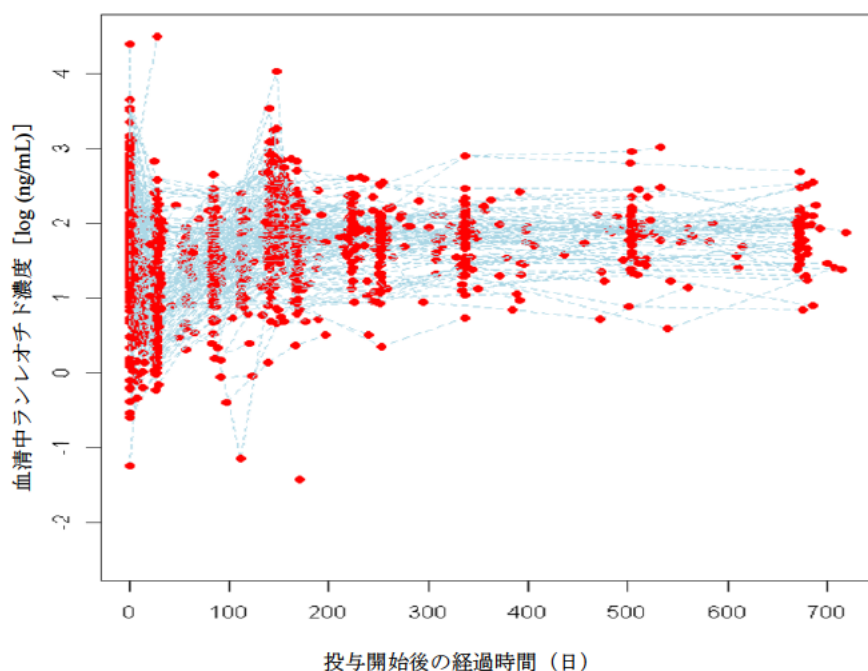


図 2.7.2-10 海外 726、海外 730、海外 718 及び海外 166 試験における ATG 剤 120 mg 投与時の濃度の経時変化

出典：[5.3.3.5 報告書番号 TR-001807]

海外 726 試験の PK モデルとして構築し、2.7.2.3.1.2 項で述べた構造モデルを出発点として併合解析の基本モデルを構築した。

この母集団 PK モデルのパラメータ推定値は、体重 74 kg の典型的な被験者で CL/F が 513 L/日、V/F が 18.3 L、 K_A が 0.0159 日^{-1} であった。

CL/F、 K_A 及び F1 の被験者間変動を推定したところ、1.05%～61%であった。分布容積の被験者間変動が依然として大きいのは、海外 726 試験に海外 730、海外 718 及び海外 166 試験を追加しても、検体採取スケジュールが改善しなかったためと考えた。

人口統計学的特性（性別、年齢、体重）、疾患状態（原発部位）、生理学的機能〔クレアチニンクリアランス (CL_{CR})、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルブミン及びビリルビン〕が CL/F、 K_A 及び F1 の被験者間変動に及ぼす影響を確認した [2.7.2.3.3 項]。その結果、検討した共変量はいずれもこれらの PK パラメータに影響しなかった。

モデルのパラメータ推定値 [表 2.7.2-7] は、海外 726 試験で得られたパラメータ推定値 [表 2.7.2-4] に類似していた。更にモデルの予測性能を評価したところ、そのモデルは実際の NET 被験者における ATG 剤皮下投与後の濃度の経時変化を示した。

表 2.7.2-7 ランレオチドの併合母集団PKモデルNET被験者の母集団パラメータ

パラメータ名 (単位)	推定値 (2.5 th ~97.5 th CI)	被験者間変動% (2.5 th ~97.5 th CI)
みかけの全身血清クリアランス CL/F (L/日) $CL/F = \theta_{CL} \times (WGT/74.00)^{\theta_{WGT}}$		
全身血清クリアランス θ_{CL}	513 (491 - 537)	27 (21 - 32)
CL/F に対する体重の効果 θ_{WGT}	0.00977 (6.95×10 ⁻³ - 12.2×10 ⁻³)	
みかけの分布容積 V/F (L)	18.3 (10.2 - 41.5)	150 (107-197)
1 次吸収速度定数 K_A (日 ⁻¹)	0.0159 (0.0144 - 0.0182)	61 (49 - 70)
1 次吸収過程に従う吸収画分 F1 (%) $F1 = \theta_{F1} \times (1 + \theta_{SEX})$		
典型的な値 θ_{F1}	0.994 (0.977 - 0.996)	1.05 (0.6-1.3)
F1 に対する性の効果 θ_{SEX}	-0.024 (-0.0058~-0.058) (男性) 0 (女性; fix)	
0 次吸収過程に従う吸収画分 F2 (%) ^{a)}	0.006 (NE)	
0 次吸収過程の持続時間 D2 (日)	2.96 (2.05 - 3.03)	
残差 (additive residual error) log (ng/mL)	0.275 (0.25 - 0.3)	

CL/F = みかけの全身血清クリアランス ; V/F = みかけの分布容積 ; K_A = 1 次吸収速度定数 ; WGT = 体重 ;
 θ_{SEX} = F1 に対する性の効果 ; CI = 信頼区間 ; NE = not estimated

a) 導出パラメータ F2 = 1 - F1

出典 : [5.3.3.5 報告書番号 TR-001807 表 10]

2.7.2.3.2.3 NET 集団における PK パラメータ

併合母集団 PK モデルから、個々の PK パラメータ (事後経験ベイズ推定量) を得た。個々の PK パラメータ推定値の記述統計量を表 2.7.2-8 に示す。

表 2.7.2-8 ランレオチド併合母集団PKモデルパラメータ (事後経験ベイズ推定量) の要約統計量

	CL/F (L/日) ^{a)}	V/F (L)	K_A (日 ⁻¹)	$t_{1/2}K_A$ (日)
ATG 剤 120 mg (N = 298)				
平均値 (SD)	519 (129)	26.3 (30.2)	0.0174 (0.00900)	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	0.00750 - 0.0358	19.3 - 93.0

CL/F = みかけの全身血清クリアランス ; V/F = みかけの分布容積 ; N = 被験者数 ; K_A = 1 次吸収速度定数 ;
 $t_{1/2}K_A$ = 吸収半減期

a) 濃度値が 1 つ以上あり、PK モデル構築に組み入れた被験者は 290 名のみであった。しかし被験者全体 (N = 298 名) について PK パラメータのシミュレーションを実施した。

出典 : [5.3.3.5 報告書番号 TR-001807 表 10]

またこのモデルを使い、単回投与後及び定常状態の ATG 剤 120 mg 曝露パラメータのシミュレーションを実施した。単回投与後及び定常状態時についての要約統計量をそれぞれ表 2.7.2-9 及び表 2.7.2-10 に示す。

表 2.7.2-9 算出された単回投与後のATG剤 120 mg曝露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 (0.930)	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

AUC₀₋₂₈ = 投与間隔 (4 週間) を通じた曲線下面積; C_{max} = 最高濃度; C_{min} = 投与間隔終了時の濃度;

C_{avg} = 投与間隔 (4 週間) を通じた平均濃度

出典: [5.3.3.5 報告書番号 TR-001807 表 11]

表 2.7.2-10 算出された定常状態におけるATG剤 120 mg曝露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

AUC₀₋₂₈ = 投与間隔 (4 週間) を通じた曲線下面積; C_{max} = 最高濃度; C_{min} = 投与間隔終了時の濃度;

C_{avg} = 投与間隔 (4 週間) を通じた平均濃度

出典: [5.3.3.5 報告書番号 TR-001807 表 13]

2.7.2.3.3 PKパラメータに対する被験者特性の影響

2.7.2.3.3.1 年齢

国内 001 試験において、PPS の 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。平均トラフ濃度の推移を図 2.7.2-11 に示す。

65 歳以下及び 65 歳を超える被験者の C_{min,4w} [平均値±標準偏差 (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 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。

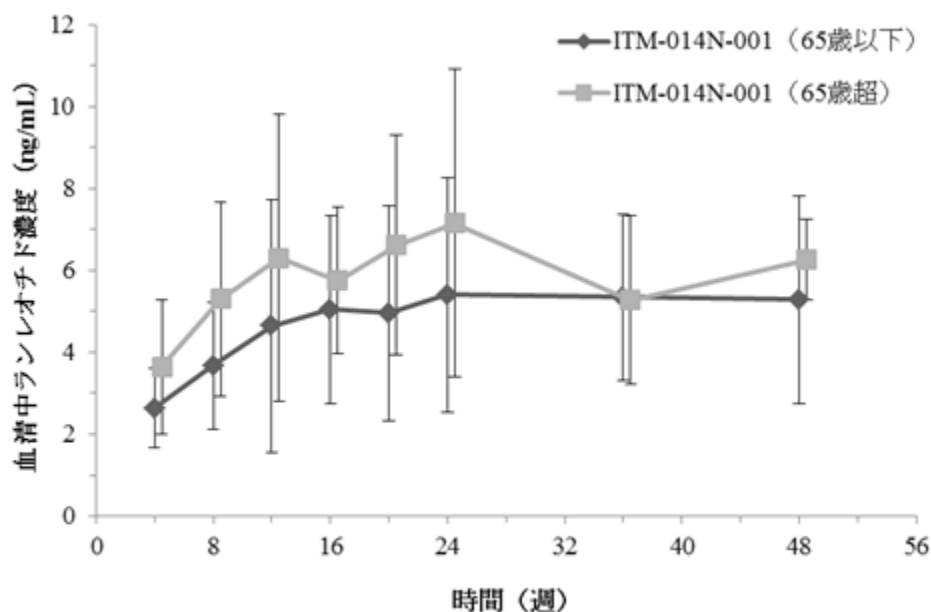


図 2.7.2-11 年齢カテゴリー別の血清中トラフ濃度推移 (平均値±標準偏差)

出典：[国内 001 試験データに基づき追加作成した]

海外併合解析の 298 名の被験者を「18～49 歳」「50～64 歳」「65～74 歳」「75 歳以上」年齢範囲に分類し、各年齢カテゴリーの PK パラメータを図 2.7.2-12 に示す。評価した集団で、被験者の 41%が 65 歳超であった。データの利用が可能な年齢範囲 (27～85 歳) を通じて、年齢はいずれのランレオチド PK パラメータにも影響しなかった。したがって、年齢に基づく用量調節の実施は必要ないと考える。

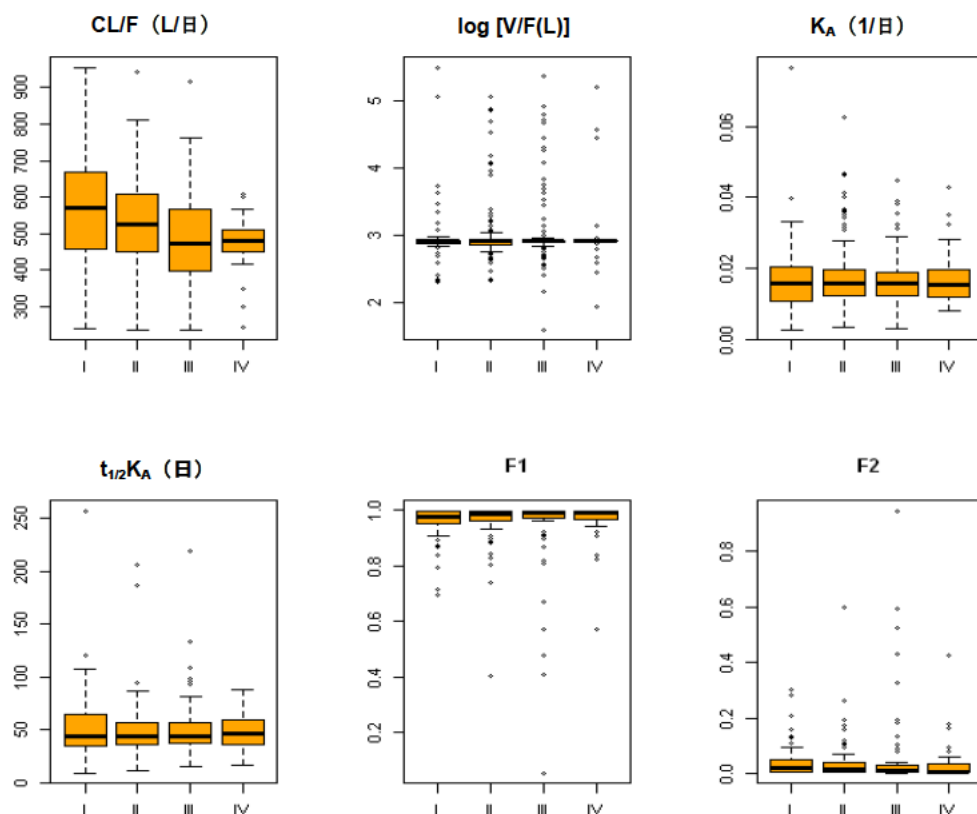


図 2.7.2-12 年齢カテゴリー別のランレオチドPKパラメータの箱ひげ図

I 18～49 歳 (N=48 名) ; II 50～64 歳 (N=128 名) ; III 65～74 歳 (N=92 名) ; IV 75 歳以上 (N=30 名)

CL/F = みかけの全身血清クリアランス ; V/F = みかけの分布容積 ; F1 = 1 次吸収過程に従う吸収画分 ; F2 = 0 次吸収過程に従う吸収画分 (1 - F1) ; K_A = 1 次吸収速度定数 ; t_{1/2}K_A = 吸収半減期

出典 : [5.3.3.5 報告書番号 TR-001807]

2.7.2.3.3.2 人種

被験者の 93% が白人であったため、併合母集団 PK 解析で人種の共変量を検討することができず、人種差について明らかな結論に至らなかった。

しかし、PK 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、白人被験者から得られた血清中 PK プロファイルを使って算出された 90% 予測区間にあった (図 2.7.2-13)。したがって、ランレオチドの PK に対して人種による臨床的に意味のある影響はないものとする。この結果は、先端巨大症患者を対象とした既提出資料での結果と一致する。

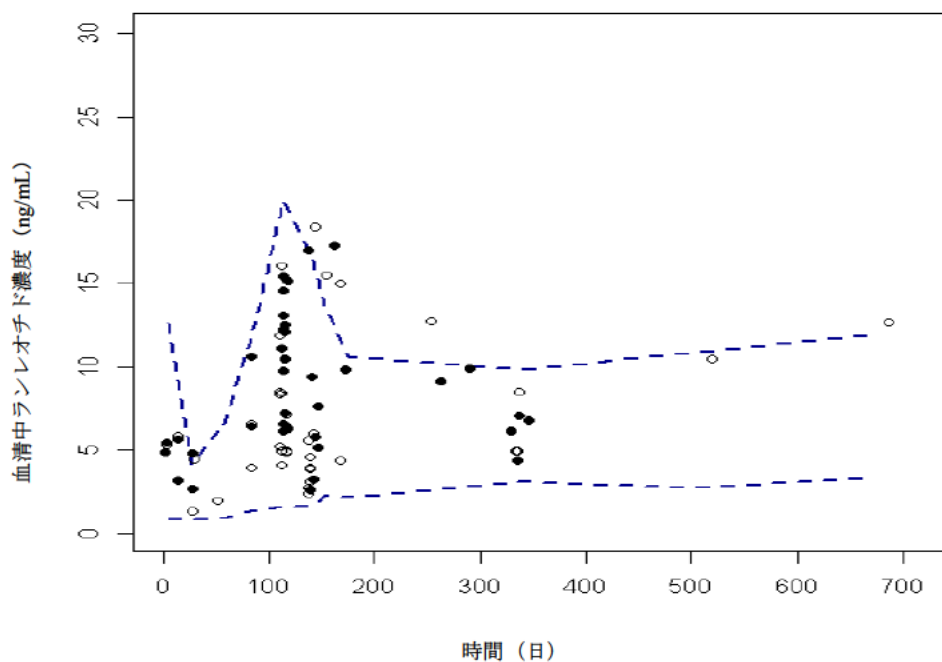


図 2.7.2-13 アジア人及び黒人被験者における血清中ランレオチド濃度測定値をそれ以外の被験者における血清中ランレオチド濃度予測値の5及び95パーセンタイル値に重ね合わせた図

アジア人被験者（黒丸、N=10名）及び黒人被験者（白丸、N=10名）。破線は、残りの被験者集団におけるランレオチド濃度予測値の5及び95パーセンタイル値を示す。

2つの外れ値（アジア人被験者1名の1測定値及び黒人被験者1名の1測定値）をグラフから除外した。

出典：[5.3.3.5 報告書番号 TR-001807]

2.7.2.3.3.3 体重

海外 726 試験の母集団 PK 解析及び海外併合母集団 PK 解析のいずれにおいても、CL/F に対する体重の影響が明らかになった。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。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）を 74 kg の被験者と比較したみかけの全身血清クリアランスの変動は、それぞれ 23%低下及び 30%増加であった。しかしながら、体重が軽い被験者と重い被験者とは血清中ランレオチド濃度 - 時間曲線に大きな違いは認めなかった（図 2.7.2-14）。したがって、体重に基づく ATG 剤の用量調節は必要ないとする。

2.7.2.3.3.4 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。併合母集団 PK 解析において、性別が F1（1 次吸収過程に従う吸収画分）に影響する可能性が明らかになった。しかしバイオアベイラビリティ及び K_A に性差は認められなかった。

図 2.7.2-14 に示すように、男性及び女性に対して体重のパーセンタイル（25 パーセンタイル、中央値及び 75 パーセンタイル）ごとに血清中ランレオチド濃度 - 時間曲線のシミュレーションを

実施した。男性及び女性における PK プロファイルに大きな違いは認めなかったことから、モデル構築時に認めた性差はランレオチドの PK プロファイルに大きな影響を与えないと推察した。

したがって、性別に基づく ATG 剤の用量調節は必要ないと考える。

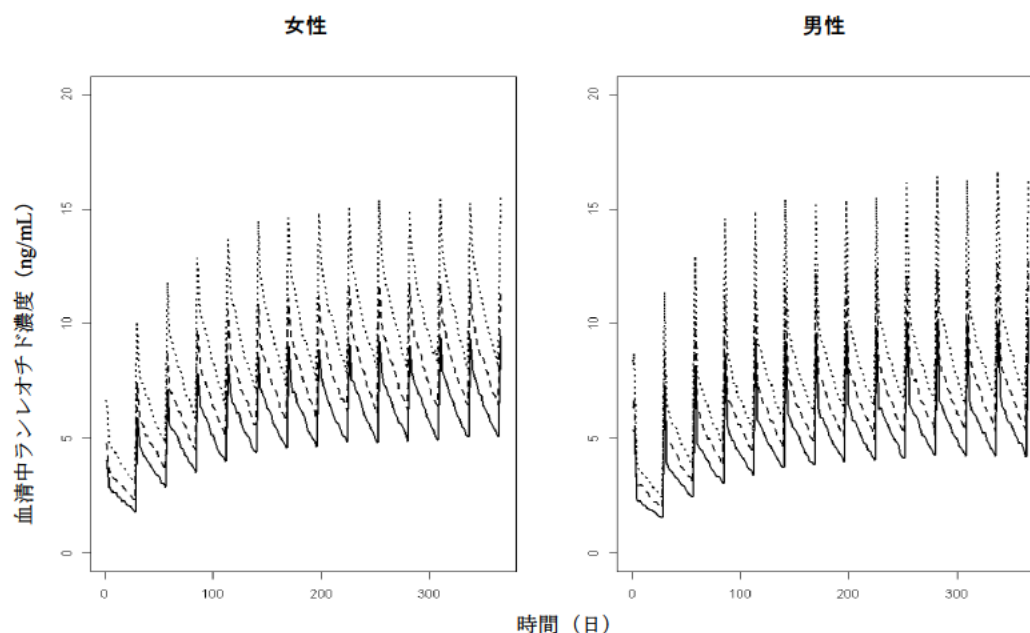


図 2.7.2-14 ATG120 mg の4週ごと投与後のシミュレーションした

血清中ランレオチド濃度の経時変化

それぞれの性における体重四分位数ごとに被験者 1000 名のシミュレーションで得られた典型的な中央値プロファイル: 点線 = 体重の 25 パーセントイル: 女性 57 kg、男性 67 kg; 破線 = 体重の中央値: 女性 71 kg、男性 82 kg; 実線 = 体重の 75 パーセントイル: 女性 89 kg、男性 100 kg
出典: [5.3.3.5 報告書番号 TR-001807]

2.7.2.3.3.5 腎機能障害

国内 001 試験の PPS28 名を、eGFR により腎機能正常、軽度腎機能障害、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、eGFR がそれぞれ 90 mL/min/1.73 m² 以上、60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満、及び 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満により分類した。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。

評価時点ごとの腎機能障害別の血清中トラフ濃度を図 2.7.2-15 に示す。腎機能が正常、軽度及び中等度の腎機能障害がある被験者の C_{min,4w} [平均値 ± 標準偏差 (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。軽度及び中等度の腎機能障害がある被験者の C_{min,4w} は、腎機能が正常である被験者と比較して、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 週後のトラフ値 [C_{min,20w}、平均値 ± 標準偏差 (SD)] は、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障害被験者の 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 1.9 ± 0.5 (6名)、 2.4 ± 2.2 (12名)、及び 1.9 ± 0.6 (7名) であり、腎機能障害の程度による違いは認めなかった。

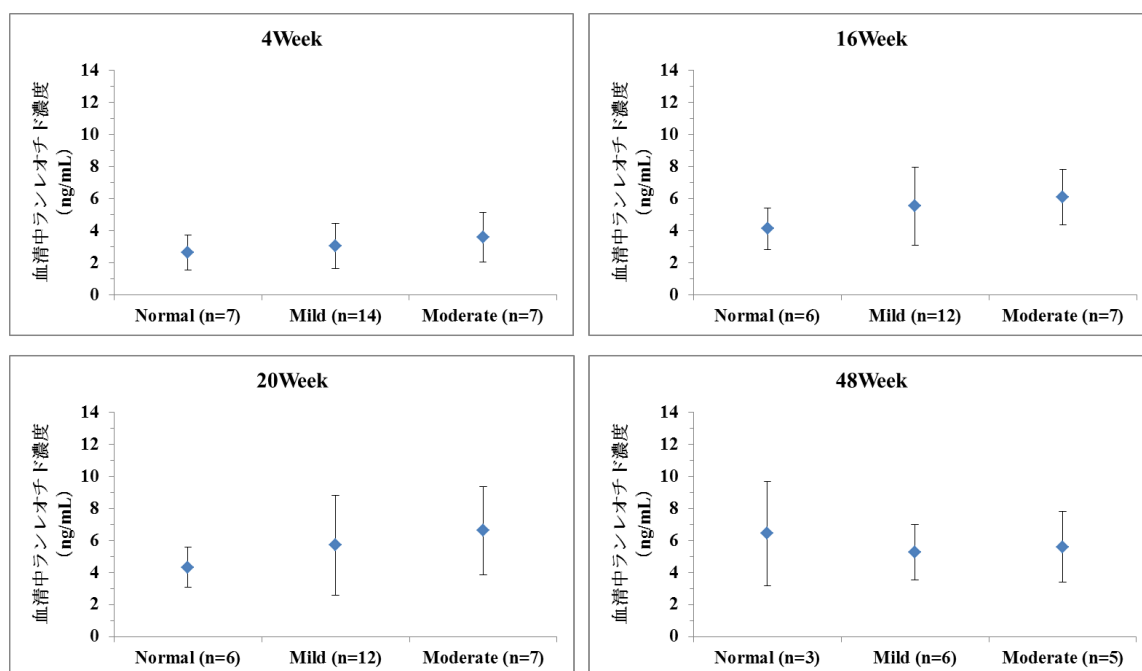


図 2.7.2-15 国内 001 試験における腎機能の影響 (平均値±標準偏差)

出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験]

次に、国内 001 試験の腎機能低下患者を MedDRA 標準検索式 (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。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。腎機能障害合併患者の投与開始 20 週後のトラフ値 ($C_{min,20w}$) は 4.24 ± 3.81 ng/mL (4 名)、非合併患者の $C_{min,20w}$ は 5.91 ± 2.44 ng/mL (22 名) 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 (表 2.7.2-11)。

表 2.7.2-11 腎機能障害合併の有無で層別した薬物動態パラメータ：国内 001 試験

腎機能障害の有無	有り							
PKパラメータ (ng/mL)	C _{min-4W}	C _{min-8W}	C _{min-12W}	C _{min-16W}	C _{min-20W}	C _{min-24W}	C _{min-36W}	C _{min-48W}
N	4	4	4	4	4	4	4	3
平均値	4.19	5.49	4.06	4.01	4.24	4.61	4.24	4.26
標準偏差	2.63	4.26	2.24	1.96	3.81	1.82	2.87	2.96
中央値	4.27	4.25	4.08	3.35	3.25	3.89	3.12	3.24
最大値	6.63	11.34	6.26	6.85	9.64	7.30	8.48	7.60
最小値	1.58	2.13	1.82	2.49	0.83	3.36	2.23	1.95

腎機能障害の有無	無し							
PKパラメータ (ng/mL)	C _{min-4W}	C _{min-8W}	C _{min-12W}	C _{min-16W}	C _{min-20W}	C _{min-24W}	C _{min-36W}	C _{min-48W}
N	24	24	24	22	22	21	15	12
平均値	2.88	4.18	5.49	5.53	5.91	6.20	5.26	5.52
標準偏差	1.02	1.57	3.39	2.04	2.44	3.42	2.13	2.41
中央値	3.12	4.09	4.33	4.82	5.15	5.33	4.83	5.81
最大値	5.21	6.83	16.13	11.70	12.49	14.00	8.84	9.77
最小値	1.06	1.23	2.35	3.11	2.69	1.97	0.16	0.20

N=被験者数

出典：[国内 001 試験データに基づき追加解析により算出した]

海外では、腎機能が正常の被験者（130名）、軽度（106名）、中等度（59名）及び重度（1名）の腎機能障害のある NET 被験者に本剤を投与した試験で、併合母集団 PK 解析を実施した。クレアチンクリアランス（以下、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、中等度及び重度腎機能障害と定義した。

この解析で、CL_{CR}のみかけの全身血清クリアランスに対する効果を調べたが、統計的に有意ではなかった。したがって、検討した範囲の CL_{CR}（25.9~150 mL/min）はランレオチドのみかけの全身血清クリアランスに影響を及ぼさないことが示された。併合母集団 PK 解析が実施されたすべての区分において CL_{CR}がみかけの全身血清クリアランスに影響しないことは、表 2.7.2-12 の軽度及び中等度腎機能障害患者における個別別の推定値で得られた要約統計量からも明らかである。

併合母集団 PK 解析に含めることができた重度腎機能障害（CL_{CR} = 24.4 mL/min）を有する被験者は海外 730 試験の 1 名（被験者 2240003）だけであった。したがって、重度腎機能障害のある患者での用量調節の必要性を、この解析に基づいて判断することはできなかった。この被験者の定常状態における CL/F、AUC₀₋₂₈ 及び C_{max} は、それぞれ 234 L/日、492 ng・日/mL 及び 22.8 ng/mL であった。

表 2.7.2-12 腎機能障害カテゴリーごとの定常状態におけるPKパラメータ推定値の要約統計量

パラメータ ^{a)}		正常腎機能 (90 mL/min 以上) N = 130	軽度腎機能障害 (60~89 mL/min) N = 106	中等度腎機能障害 (30~59 mL/min) N = 59
CL/F (L/日)	平均 (SD)	571 (138)	497 (101)	447 (106)
	中央値	561	487	469
	5 及び 95 パーセンタイル	380 - 806	338 - 681	292 - 631
V/F (L)	平均 (SD)	28.1 (34.2)	26.1 (26.0)	22.0 (27.8)
	中央値	18.3	18.3	18.3
	5 及び 95 パーセンタイル	13.1 - 111	13.3 - 81.3	11.5 - 21.8
t _{1/2} K _A (日)	平均 (SD)	49.8 (28.2)	49.5 (24.9)	50.0 (33.4)
	中央値	43.6	45.6	43.7
	5 及び 95 パーセンタイル	19.7 - 93.7	19.4 - 92.6	19.4 - 80.95
C _{max} (ng/mL)	平均 (SD)	12.2 (4.33)	14.4 (7.89)	16.7 (10.3)
	中央値	11.2	12.4	13.1
	5 及び 95 パーセンタイル	7.45 - 20.9	8.82 - 25.3	9.06 - 39.4
C _{min} (ng/mL)	平均 (SD)	5.97 (1.74)	6.74 (1.88)	7.48 (2.07)
	中央値	6.00	6.94	7.05
	5 及び 95 パーセンタイル	3.55 - 8.48	3.23 - 9.79	4.66 - 11.2
C _{avg} (ng/mL)	平均 (SD)	7.84 (2.08)	8.83 (1.93)	9.99 (2.67)
	中央値	7.52	8.73	9.01
	5 及び 95 パーセンタイル	5.15 - 10.9	6.10 - 12.6	6.58 - 14.6
AUC ₀₋₂₈ (ng・日/mL)	平均 (SD)	216 (56.8)	245 (51.8)	277 (75.3)
	中央値	208	240	249
	5 及び 95 パーセンタイル	143 - 309	171 - 345	180 - 401

AUC₀₋₂₈ = 投与間隔 (4 週間) を通じた曲線下面積 ; C_{max} = 最高血清中濃度 ; C_{min} = 投与間隔終了時の濃度 ;
C_{avg} = 投与間隔 (4 週間) を通じた平均濃度 ; CL/F = みかけの全身血清クリアランス ; N = 被験者数 ;
t_{1/2}K_A = 吸収半減期 ; V/F = みかけの分布容積

a) 3 名の PK パラメータをこの表から除外した : 2 名にはベースラインのクレアチニン値がなく、もう 1 名は重度腎機能障害であった。

注 : 重度腎機能障害 (CL_{CR} = 24.4 mL/min) を有する被験者は 1 名 (被験者 2240003、海外 730 試験) だけであった。この被験者の定常状態における CL/F、AUC₀₋₂₈ 及び C_{max} は、それぞれ 234 L/日、492 ng・日/mL 及び 22.8 ng/mL であった。

出典 : [5.3.3.5 報告書番号 TR-001807 表 A.11.1~A.11.3 及び表 A.11.7~A.11.9]

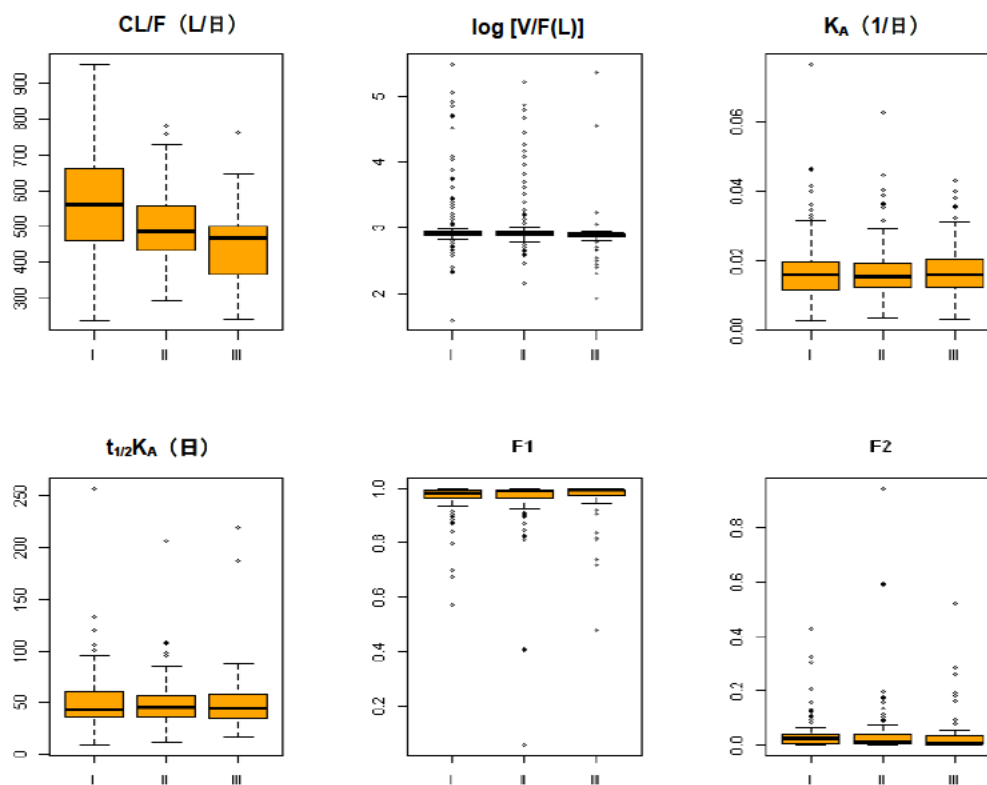


図 2.7.2-16 腎機能カテゴリーごとのPKパラメータの箱ひげ図

I: 正常腎機能; II: 軽度腎機能障害; III: 中等度腎機能障害

CL/F = みかけの全身血清クリアランス; V/F = みかけの分布容積; F1 = 1次吸収過程に従う吸収画分; F2 = 0次吸収過程に従う吸収画分 (1 - F1); K_A = 1次吸収速度定数; $t_{1/2KA}$ = 吸収半減期

出典: [5.3.3.5 報告書番号 TR-001807]

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 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 $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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た。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)。

ランレオチドが承認されている大部分の国では、軽度又は中等度腎機能障害を有する先端巨大症患者に用量調節は推奨されていない。一方で日本を含む一部の国では、 60 mg で先端巨大症に対する有効性が明らかになっているため、中等度から重度腎機能障害のある患者において ATG 剤最低用量 (60 mg) での投与開始を推奨している (通常の開始用量は 90 mg)。しかし、NET 患者を対象にした国内 001 試験、国内 002 試験及び海外 726 試験では、用量 120 mg のみで有効性が示され、また、軽度又は中等度腎機能障害は ATG 剤の曝露量及び安全性に影響を認めず [2.7.4.5.1.2.5 項]、ATG 剤 120 mg の投与で大きな安全性上の問題はみられておらず、致死性の高い癌の一種である NET 患者を対象とした場合、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、開始用量の減量は必要ないと考えた。

2.7.2.3.3.6 肝機能障害

国内 001 試験では、治験開始前に SMQ の「Hepatic disorder (肝障害)」に該当する合併症を有する被験者を肝機能障害患者とし、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。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 $C_{\min,20W}$ 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、大きな違いはなかった (表 2.7.2-13)。

表 2.7.2-13 肝機能障害合併の有無で層別した薬物動態パラメータ：国内 001 試験

肝機能障害の有無	有り							
	$C_{\min,4W}$	$C_{\min,8W}$	$C_{\min,12W}$	$C_{\min,16W}$	$C_{\min,20W}$	$C_{\min,24W}$	$C_{\min,36W}$	$C_{\min,48W}$
PKパラメータ (ng/mL)								
N	3	3	3	3	3	3	1	-
平均値	3.74	7.06	6.69	6.28	5.63	7.10	-	-
標準偏差	2.52	4.17	3.74	4.81	6.09	5.73	-	-
中央値	2.59	6.83	6.26	4.66	3.57	4.15	-	-
最大値	6.63	11.34	10.62	11.70	12.49	13.70	-	-
最小値	2.00	3.02	3.17	2.49	0.83	3.46	-	-

肝機能障害の有無	無し							
	$C_{\min,4W}$	$C_{\min,8W}$	$C_{\min,12W}$	$C_{\min,16W}$	$C_{\min,20W}$	$C_{\min,24W}$	$C_{\min,36W}$	$C_{\min,48W}$
PKパラメータ (ng/mL)								
N	25	25	25	23	23	22	18	15
平均値	2.99	4.05	5.11	5.17	5.66	5.79	5.20	5.27
標準偏差	1.23	1.55	3.24	1.61	2.17	2.95	2.21	2.47
中央値	3.15	4.06	4.27	4.81	4.96	5.26	4.80	5.40
最大値	6.26	6.56	16.13	7.84	9.64	14.00	8.84	9.77
最小値	1.06	1.23	1.82	2.95	2.65	1.97	0.16	0.20

N=被験者数

「-」: 該当なし

出典: [国内 001 試験データに基づき追加解析により算出した]

海外併合母集団 PK 解析では、いずれの試験でも 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、併合母集団 PK 解析で検討したアルブミン、総ビリルビン、ALT 及び AST などの肝機能共変量はランレオチドの 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 PK に対する影響は小さいと考えた (表 2.7.2-14)。

表 2.7.2-14 海外試験における母集団解析のPKパラメータ推定値の要約統計量

	CL/F (L/日) ^{a)}	V/F (L)	K _A (日 ⁻¹)	t _{1/2} K _A (日)
ATG 剤 120 mg (N = 298)				
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	0.00750 - 0.0358	19.3 - 93.0

CL/F = みかけの全身血清クリアランス；V/F = みかけの分布容積；K_A = 1 次吸収速度定数；t_{1/2}K_A = 吸収半減期

a) 濃度値が 1 つ以上あり、PK モデル構築に組み入れた被験者は 290 名であった。PK パラメータのシミュレーションは被験者全体 (N = 298) について実施した。

出典：[5.3.3.5 報告書番号 TR-001807]

また、海外 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 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。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 (通常開始用量は 90 mg)。

一方、NET 患者では、肝機能障害の有無による ATG 剤の曝露量及び安全性に影響を認めず [2.7.4.5.1.2.4 項]、また ATG 剤 120 mg の投与で大きな安全性上の問題はみられておらず、致死性の高い癌の一種である NET 患者を対象とした場合、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、肝機能障害のある NET 患者を対象とした場合において、開始用量の減量は必要ないと考えた。

2.7.2.3.3.7 無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者との比較

海外併合母集団 PK 解析には、症候性及び無症候性 NET 被験者が含まれている。PK モデル構築に組み入れた被験者 290 名のうち、106 名 (37%) が無症候性、184 名 (63%) が症候性であった。

被験者が無症候性か症候性かを 2 値の共変量として併合母集団 PK モデルに組み込み、みかけの全身血清クリアランス (CL/F)、みかけの分布容積 (V/F)、1 次吸収過程に従う吸収画分 (F1) 及び 1 次吸収速度定数 (K_A) に対する効果を検討した。その結果、いずれのパラメータでも統計学的に有意差は認められなかった。図 2.7.2-17 に示したように、探索的な箱ひげ図の中でも、みかけの全身血清クリアランスに無症候性群と症候性群とで差がないことが示された。

また、無症候性群（111名）及び症候性群（187名）における上記以外のパラメータについて、初回投与時の C_{max} [平均値 ± 標準偏差 (SD)] は 6.34 ± 5.00 ng/mL 及び 8.18 ± 8.71 ng/mL、AUC は 84.16 ± 37.89 ng・日/mL 及び 91.31 ± 41.19 ng・日/mL、定常状態における C_{max} は 12.86 ± 4.95 ng/mL 及び 14.59 ± 8.53 ng/mL、AUC は 236.62 ± 61.22 ng・日/mL 及び 241.08 ± 66.99 ng・日/mL であった。無症候性 NET 被験者と症候性 NET 被験者との間でランレオチド PK プロファイルは類似していた。

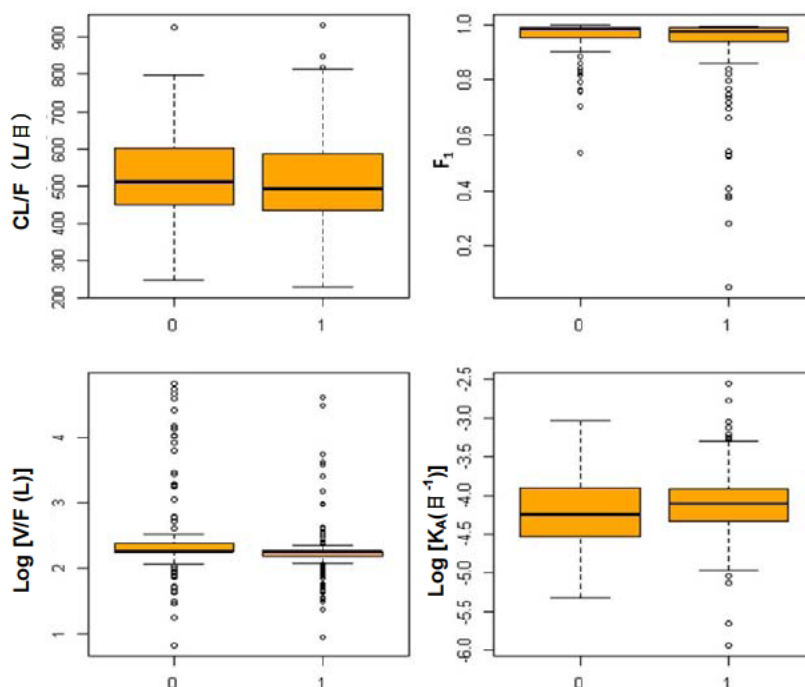


図 2.7.2-17 症候性被験者と無症候性被験者を比較したPKパラメータの箱ひげ図

0=無症候性被験者；1=症候性被験者

CL/F= みかけの全身血清クリアランス；V/F = みかけの分布容積；F₁ = 1次吸収過程に従う吸収画分；K_A = 1次吸収速度定数

出典：[5.3.3.5 報告書番号 TR-001807]

2.7.2.3.4 薬物動態に関する総合的な要約及び結論

本邦で実施した1試験（国内001試験）のPKと、海外で実施した4試験（海外726、海外166、海外730及び海外718試験）の海外併合母集団PKデータセットに基づいて構築したPKモデルを用いて、ATG剤による深部皮下投与後のNET集団全体におけるPKを検討した。

国内001試験では、血清中ランレオチド濃度は、4回目の投与前でほぼ定常状態に達し、そのトラフ濃度は 5.32 ± 3.31 ng/mL であった。海外726、海外166及び海外730試験でATG剤120mgの投与を受けたNET被験者は5回目又は6回目投与前に定常状態に達し、そのトラフ濃度は、5.3～8.6 ng/mL であった。国内001試験と海外726試験の共通の評価時点である7回目投与前の血清中ランレオチドのトラフ濃度は、国内001試験で 6.1 ± 3.3 ng/mL、海外726試験で 6.1 ± 2.7 ng/mL であった。

年齢による影響について、国内 001 試験では、65 歳以下及び 65 歳を超える被験者の $C_{\min, 20W}$ は、それぞれ 4.96 ± 2.63 ng/mL 及び 6.62 ± 2.67 ng/mL 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 倍であり、年齢が PK に与える影響は小さいと考えた。海外併合母集団 PK 解析では、被験者の 41% が 65 歳超であった。データの利用が可能な年齢範囲 (27~85 歳) を通じて、年齢はいずれのランレオチド PK パラメータにも影響しなかった。

腎機能による影響について、国内 001 試験において、腎機能が正常である被験者、軽度及び中等度腎機能障害のある被験者の $C_{\min, 20W}$ はそれぞれ 4.32 ± 1.26 ng/mL、 5.71 ± 3.11 ng/mL、及び 6.61 ± 2.77 ng/mL であった。軽度及び中等度腎機能障害のある被験者の $C_{\min, 20W}$ は、腎機能が正常である被験者と比較して、それぞれ 1.32 倍及び 1.53 倍であった。中等度までの腎機能障害が PK に与える影響は小さいと考えた。海外併合母集団 PK 解析においても CL_{CR} (25.9~150 mL/min) はパラメータに影響を及ぼさなかった。

肝機能による障害については、国内 001 試験において、SMQ で肝障害に該当する合併症を有する被験者とし、PK への影響を検討した。肝機能障害合併患者の $C_{\min, 20W}$ は 5.63 ± 6.09 ng/mL、非合併患者の $C_{\min, 20W}$ は 5.66 ± 2.17 ng/mL) 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。海外併合母集団 PK 解析においても、肝機能共変量はランレオチドの 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 PK に対する影響は小さいと考えた。

これらの結果より、高齢被験者、腎機能障害被験者及び肝機能障害被験者などの部分集団における ATG 剤の用量調節は、必要ないと考えた。更に性別、体重は ATG 剤の PK プロファイルに有意な影響を及ぼさなかった。人種別の集団でも大きな差は認めなかった。以上より、NET 患者を対象とした場合、開始用量の調節は必要ないと考えた。

症候性 NET 被験者と無症候性 NET 被験者との間にランレオチドの PK プロファイルに大きな差は認められなかった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

2.7.2.4.1.1 個々の治験における抗体の測定

2.7.2.4.1.1.1 方法

合成オクタペプチドであるランレオチドは、内因性のソマトスタチン (SST) と構造が異なるため、抗体産生の潜在的リスクを有する。抗体の産生により治療効果の低下、内因性たん白質との交叉反応、PK プロファイルの変化、薬物濃度の定量性を妨げる等の可能性が考えられる。2.7.1.2 項で述べたように、抗体検出法には、ポリクローナルウサギ抗ランレオチド抗血清を陽性対照とする放射免疫沈降法 (RIPA) を用いた。抗体検出には段階的アプローチを使用した。すべての検体についてスクリーニング試験を実施し、陽性になった検体を対象に確認試験を実施した。最終的にスクリーニング試験と確認試験で陽性になった検体について、抗体レベルを評価する抗体価測定を実施した。国内 001 試験、海外 726 試験、海外 166 試験、及び海外 730 試験でこの手法を

用いた。国内 002 試験も同じ手法でバリデーション中である。海外 718 試験では検体のスクリーニング後、置換曲線を利用して確認試験を実施した。

各治験の抗体測定法の概略を表 2.7.2-15 に示す。

表 2.7.2-15 抗体測定法の特長

	国内 001 試験	海外 726 試験	海外 166 試験	海外 730 試験	海外 718 試験
検体採取時期	ベースライン、Week 4、8、12、16、20、24、36、48（又は治験中止時）	ベースライン、Week 24、48、72、96（又は治験中止時）	ベースライン、Week 8、20、32、44、56、68、80、92	Week 16、20、48	ベースライン、Month 1、2、3、4、5、6
ATG 剤投与 被験者数	32	101	30	59（DB 期）、 101（IOL 期）	71
スクリーニング 試験カットポイント	5.29%	██████████ : 7.3%の 沈降 ██████████ : 7.5%の 沈降	7.0%の沈降	6.07%の沈降	30%の沈降
確認試験カット ポイント	11.82%	██████████ : 30%の 阻害 ██████████ : 9.4%の 阻害	30%の阻害	9.85%の阻害	NA (置換曲線に基づく)
分析実施施設	██████████ (██████████、フラン ス)	██████████ (██████████、スペイ ン) ██████████ (██████████、スペ イン)	██████████ (██████████、スペイ ン)	██████████ (██████████、フラン ス)	██████████ (██████████、スペイ ン)

IOL = 初期非盲検 ; DB = 二重盲検

出典 : [5.3.5.2-1 国内 001 試験]、[5.3.5.1-1 海外 726 試験]、[5.3.5.2-3 海外 166 試験]、[5.3.5.1-3 海外 730 試験]、[5.3.5.2-5 海外 718 試験]

2.7.2.4.1.1.2 国内 001 試験

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。2名（6.3%）の被験者で抗体陽性を認め、1名（登録番号：02-001）は、投与開始16週後及び36週後で抗体陽性を認め、1名（登録番号：05-006）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（表 2.7.2-16）。投与開始16週後で抗体陽性を認めた1名は、ATG 剤投与開始132日後に有害事象グレード2の「副鼻腔炎の悪化」を認めた。治験担当医師は当該事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。

いずれの被験者も抗体の発現による有効性への影響（腫瘍縮小又は腫瘍安定化効果の減弱）は認めなかった。また、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。

表 2.7.2-16 抗体が陽性を示した被験者における抗体の経時推移

登録番号	評価時点	抗体検査結果	抗体価
02-001	治験薬初回投与日	Negative	-
	治験薬開始4週後	Negative	-
	治験薬開始8週後	Negative	-
	治験薬開始12週後	Negative	-
	治験薬開始16週後	Positive	1/1
	治験薬開始20週後	Negative	-
	治験薬開始24週後	Negative	-
	治験薬開始36週後	Positive	1/2
05-006	治験薬初回投与日	Negative	-
	治験薬開始4週後	Negative	-
	治験薬開始8週後	Positive	1/4
	治験薬開始12週後	Positive	1/32
	治験薬開始16週後	Positive	1/32
	治験薬開始20週後	Positive	1/64
	治験薬開始24週後	Positive	1/64
	治験薬開始36週後	Positive	1/256
	治験薬開始48週後	Positive	1/512

2.7.2.4.1.1.3 国内 002 試験

データカットオフ時点で測定は実施しておらず、測定施設の変更に伴い現在測定法を構築中である。

2.7.2.4.1.1.4 海外 726 試験

抗体測定用に採取した検体で、抗体の有無を調べた。加えて、血清中ランレオチド濃度測定用に採取し、測定時に非特異的結合（%NSB）が30%を超えた検体でも、抗体の有無を調べた。

各評価時点における抗体産生の有無を表 2.7.2-17 に要約する。

表 2.7.2-17 海外 726 試験：抗体陽性被験者の数及びパーセンテージ

評価時点	評価対象被験者数	抗体陰性被験者		抗体陽性被験者	
		被験者数	%	被験者数	%
Week 1	98	98	100.0	0	0
Week 24	82	79	96.3	3	3.7
Week 48	67	60	89.6	7	10.4
Week 72	57	51	89.5	6	10.5
Week 96	84	76	90.5	8	9.5

出典：[5.3.5.1 海外 726 試験 16.2.5 報告書番号 S12/182-IP/TR-001216]

ベースライン時（Week 1）に陽性だった検体はなく、ATG 剤 120 mg 投与を受けた被験者 101 名中 89 名では治験期間中に抗体は認めなかった。抗体を認めた被験者 11 名（11%）のうち、2 名の抗体陽性は一過的であった（表 2.7.2-18）。他の 9 名（9%）では持続的な抗体陽性を認め、2 名で抗体価が各人の最終評価時点（それぞれ Week 48 及び Week 96）で最も高かった（抗体価 1/32～1/64）。それ以外 7 名の被験者では最終評価時点における抗体価は低かった（抗体価 1/1～1/8）。

表 2.7.2-18 抗体陽性被験者の検体における個々の抗体価測定結果

Week	治験実施施設番号 被験者番号											
	40001 00004	40001 00010	40001 00011	250001 00007	276001 00001	276001 00005	276006 00004	616005 00004	826003 00004	840003 00007	840005 00008	
1	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	x	NEG	
24	NEG	NEG	1/4	NEG	-	NEG	1/8	NEG	NEG	NEG	NEG	
48	-	NEG	1/32	-	-	1/1	x	1/8	1/1	x	NEG	
72	x	1/1	x	1/1	NEG	NEG	1/2	1/16	1/2	x	1/1	
96	-	1/1	x	1/1	NEG	1/1	1/2	1/64	1/2	1/1	NEG	

NEG = 抗体陰性

‘x’ = 検体なし

‘-’ = 抗体陽性であったが、抗体価測定を実施せず

数値は、その抗体陽性検体における抗体価を示す

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 16.2.5 報告書番号 S12/182-IP/TR-001216]

2.7.2.4.1.1.5 海外 166 試験

Week 8 時点で検査した被験者 30 名すべてにおいて抗体陰性であった。治験期間中、2 名から採取した 3 検体で抗体が陽性と確認された。

- 被験者 03402-000019 は Week 20 で抗体が陽性であったが、治験中止前の Week 32 には陰性となり、一過性であった。
- 被験者 03402-000015 は、治験中止前の連続する 2 回の来院（Week 56 及び Week 68）で抗体が陽性であった。

結論として、海外 166 試験で ATG 剤投与を受け、抗体検査を受けた被験者 30 名中 2 名（6.7%）で抗体の陽性が認められた。

2.7.2.4.1.1.6 海外 730 試験

各評価時点における抗体産生の有無を表 2.7.2-19 に要約する。

表 2.7.2-19 海外 730 試験：抗体陽性被験者の数及びパーセンテージ

評価時点	評価対象被験者数	抗体陰性被験者		抗体陽性被験者	
		被験者数	%	被験者数	%
Week 16 (投与前)	95	93 ^{a)}	97.89	1	1.05
Week 16 (投与4時間後)	95	94 ^{a), b)}	98.95	1	1.05
Week 20	86	83	96.51	1	1.16
Week 48	30	29	96.67	1	3.33
中止時来院	20	19	95.00	0 ^{a)}	0.00

a) 1 検体で測定 of 採用基準を満たさず不採用

b) 1 検体で検体量不足により測定できなかった

出典：[5.3.5.1-3 海外 730 試験 16.2.5 報告書番号 CP085287]

スクリーニング試験で 341 検体が陰性となり、6 検体で確認試験を実施した。このうち 4 検体が陽性で、いずれも同じ被験者 (0229-0004) の検体であった。この被験者は Week 16 (5 回目の投与前) から Week 48 までランレオチドに対して持続的に抗体陽性を示した。この被験者は DB 期及び IOL 期を完了し、継続して LTOLE 期に入った。被験者は本治験登録前に SSTa 投与を受けていなかった。この被験者から重篤な有害事象は報告されなかった。

結論として、730 試験の IOL 期に ATG 剤投与を受けて中間解析に組み入れられた被験者 107 名のうち、抗体陽性が判明したのは 1 名で、投与を受けた被験者の 0.93% であった。

2.7.2.4.1.1.7 海外 718 試験

この治験では、被験者 6 名で %NSB が 30% を超え、このうちの 4 名で、置換薬物反応曲線を用いた抗体分析により、ランレオチド特異的な抗体の存在が確認された。ED₅₀ (抗体の反応性が 50% となるランレオチド濃度) は 275~1970 pg/mL であった。

結論として、海外 718 試験で ATG 剤投与を受けた被験者 71 名中 4 名 (5.6%) で抗体の陽性が認められた。

2.7.2.4.1.2 全試験を通しての比較

2.7.2.4.1.2.1 抗体発現率及び投与期間との関連性

国内 001 試験において、抗体の有無を調べた結果、32 名中 2 名 (6.3%) の被験者に抗体が発現した。抗体発現は投与 8 週後から 48 週後で認められた。

海外 726 試験、海外 166 試験、海外 730 試験、海外 718 試験において抗体の有無を調べた結果、ATG 剤投与を受けた NET 被験者での発現率は低かった。発現率は海外 730 試験において投与 48 週間後で 0.93%、海外 166 試験及び海外 726 試験において、それぞれ投与 92 週間及び 96 週間後の 8%~11% の範囲であった。

2.7.2.4.1.2.2 抗体の存在がPKプロファイルに及ぼす影響

抗体陽性被験者のPKプロファイル（海外726試験の11名及び併合解析母集団の18名）は、抗体陰性被験者のPKプロファイルと重なった（図2.7.2-18）。これは、抗体陽性被験者のPKプロファイルは、被験者集団全体と比べて差がなかったことを示唆する。

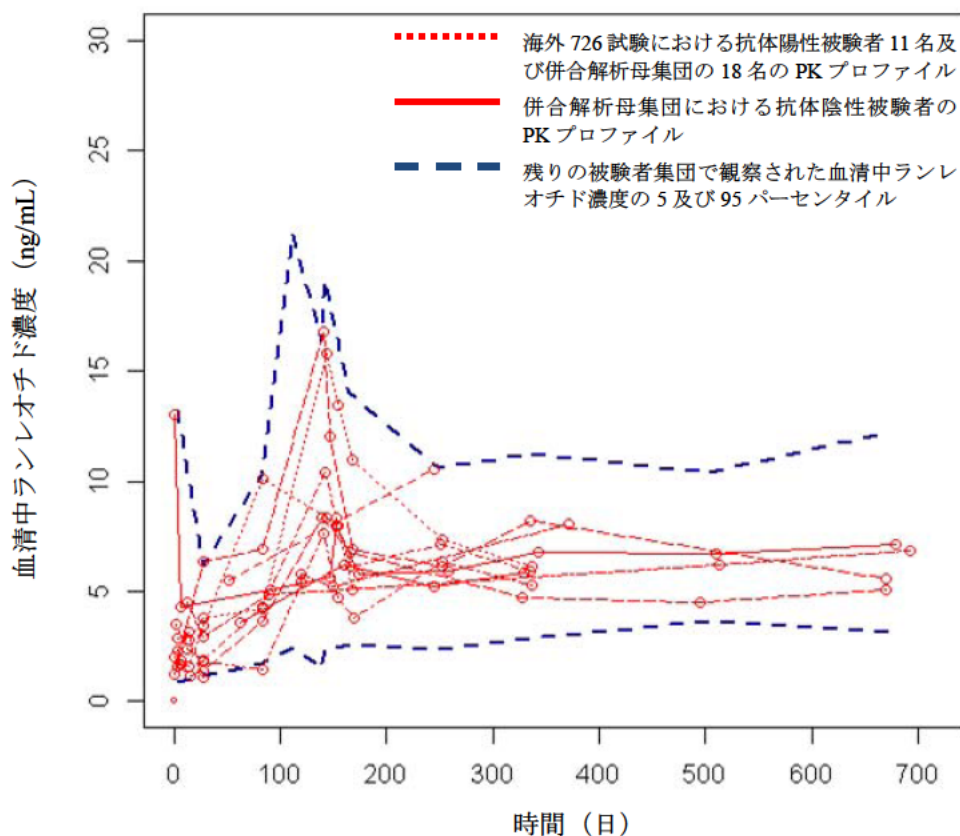


図 2.7.2-18 抗体陽性被験者におけるPKプロファイルと抗体陰性被験者のPKプロファイルの5及び95パーセンタイル値を重ね合わせた図

出典：[5.3.3.5 報告書番号 TR-001807]

2.7.2.4.1.2.3 抗体産生と有効性との関係

国内001試験において、抗体の発現によるランレオチドの腫瘍縮小又は腫瘍安定化効果の減弱は認めなかった。

海外726試験において、抗体陽性と効果の減弱（腫瘍縮小、腫瘍安定化又は症状の緩和）との相関は認めなかった。抗体陽性被験者11名中9名に疾患進行や死亡はなかった。1名（被験者番号040001-00004）が中央判定で病勢進行と評価され、1名（被験者番号040001-00011）が死亡した。

2.7.2.4.1.2.4 抗体産生と安全性との関係

国内 001 試験では、ATG 剤投与開始 16 週後で抗体陽性を認めた 1 名で、投与開始 132 日後に有害事象グレード 2 の「副鼻腔炎の悪化」が発現した。治験担当医師は当該事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。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。

海外併合解析の 4 つの試験（海外 726、海外 730、海外 718 及び海外 166 試験）で抗体陽性となった被験者 18 名中 2 名には、それぞれの治験参加期間中において有害事象は発現しなかった。また、別の 2 名では、抗体陽転前から有害事象が認められていたが、抗体陽転後の有害事象発現はなかった。海外 718 試験の抗体陽性被験者 4 名については、検査陽性日のデータが得られず、有害事象プロファイルを確認することができなかった（表 2.7.2-20）。

表 2.7.2-20 抗体陽性被験者における有害事象

	被験者数
有害事象が発現しなかった被験者	2
抗体陽転前に有害事象が発現した被験者	2
抗体陽転後に有害事象が発現した被験者	10

当該被験者番号：

海外 726 試験：040001-00011、250001-00007、276001-00001、276001-00005、276006-00004、616005-00004、826003-00004、840003-00007、840005-00008

海外 166 試験：03402-000015、03402-000019

海外 730 試験：0229-0004

出典：[5.3.5.3-1 ISS AE-A.1]

海外 726 試験、海外 166 試験及び海外 730 試験において抗体陽転後に有害事象／重篤な有害事象が発現した被験者について以下に簡潔に記述する。

- 重篤な有害事象（1 名 3 件）：海外 726 試験で 1 名に 3 件の重篤な有害事象〔肝不全、敗血症及び高血糖〕が発現し、いずれも治験責任医師はランレオチドとの関連なしと判断した。肝不全は腫瘍進行によるものと推測され、敗血症はクレブシエラ感染によるものと報告された。高血糖は、この被験者の原疾患と関連している可能性があるとして報告された。
- 有害事象（10 名 8 件）：抗体陽転後に発現した他のいずれの有害事象も、治験責任医師によって非重篤と判定された。これらの事象のうち、4 件〔腹痛 2 件、胆石症及び体重減少〕がランレオチドと因果関係があり、24 件が因果関係なしと判定された。因果関係なしとされた事象の基本語（PT）を表 2.7.2-21 に示す。

表 2.7.2-21 抗体陽性被験者におけるランレオチドとの因果関係なしの有害事象

基本語	事象数 (N = 24)
糖尿病	1
2 型糖尿病	1
悪心	1
疲労	2
便秘	1
上腹部痛	1
低血糖症	1
高血糖	1
金属アレルギー	1
食欲減退	1
高脂血症	1
背部痛	2
末梢性浮腫	1
悲嘆反応	1
下気道感染	1
口内乾燥	1
半月板損傷	1
腹部硬直	1
咳嗽	1
限局性感染	1
関節痛	1
嚥下障害	1

N=被験者数

有害事象名：MedDRA ver.16.0

出典：[5.3.5.3-1 ISS AE-A.1]

2.7.2.4.1.3 免疫原性の結論

ATG 剤の投与を受けた NET 被験者の抗体発現率は低かった (国内で 6.3%、海外で 8.0~11.0%)。

国内 001 試験では、被験者 2 名で抗体陽性を認めた。1 名で ATG 剤投与開始 132 日後に有害事象グレード 2 の「副鼻腔炎の悪化」を認めたが、治験責任医師は、当該事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。また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られなかった。

海外併合解析の結果では、被験者 1 名で、抗体陽転後に複数 (3 件) の重篤な有害事象が発現したが、治験責任医師は、当該事象と治験薬との因果関係はないと判定し、すべての事象について治験薬以外の原因によるものと判断した。非重篤事象のうち治験薬と関連性があるとされた事象は 4 件で、それらの事象はその他の適応症における本剤の既知の安全性プロファイルに合致した。各治験責任医師から抗体陽性に関連した症状の報告はなかった。

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、その有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.5 結論

本邦で実施した試験 (国内 001 試験) では PK プロファイルを明らかにした。また、海外で実施した 4 つの試験 (海外 726、海外 166、海外 730 及び海外 718 試験) の海外併合母集団 PK デー

タセットに基づいて構築した PK モデルで、深部皮下投与後の NET 集団全体における ATG 剤の PK を示した。

高齢被験者、腎機能障害被験者及び肝機能障害被験者などの部分集団における ATG 剤の用量調節は、必要はないものと考えられた。更に性別及び体重は ATG 剤の PK プロファイルに有意な影響を及ぼさないことが判明した。また、国内 001 試験と海外 726 試験との比較では、人種による違いはないと推測された。

症候性 NET 被験者と無症候性 NET 被験者との間で PK プロファイルは類似していた。

CgA 及び腫瘍径についてのモデルを構築し、そのモデルに薬剤効果パラメータを組み入れることができたが、その薬剤効果とランレオチドの曝露量との関連性は確認できなかった。

ATG 剤を投与した NET 被験者での抗体発現率（国内で 6.3%、海外で 8.0~11.0%）は低かった。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、その有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.6 付録

該当なし

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

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.3	臨床的有効性	7
2.7.3.1	背景及び概観	7
2.7.3.1.1	治験デザインの概要	8
2.7.3.1.1.1	国内試験デザインの概要	8
2.7.3.1.1.2	海外試験デザインの概要	8
2.7.3.1.2	治験期間	9
2.7.3.1.2.1	国内試験の治験期間	9
2.7.3.1.2.2	海外試験の治験期間	9
2.7.3.1.3	有効性評価項目	9
2.7.3.1.3.1	国内試験の評価項目	9
2.7.3.1.3.2	海外試験の評価項目	10
2.7.3.1.3.3	評価資料とした試験の有効性解析対象被験者数及び評価項目	11
2.7.3.1.4	治験薬の用法用量及び剤型	12
2.7.3.1.4.1	国内試験における治験薬の用法用量及び剤型	12
2.7.3.1.4.2	海外試験における治験薬の用法用量及び剤型	12
2.7.3.1.5	対象患者の組入れ基準	13
2.7.3.1.5.1	国内試験の主な組入れ基準	13
2.7.3.1.5.2	海外試験の主な組入れ基準	13
2.7.3.1.6	統計解析方法	15
2.7.3.1.6.1	国内試験の統計解析方法	15
2.7.3.1.6.2	海外試験の統計解析方法	15
2.7.3.2	個々の試験結果の要約	16
2.7.3.2.1	本邦で実施した第 II 相試験（国内 001 試験）（添付資料：5.3.5.2-1）	16
2.7.3.2.1.1	国内 001 試験の試験デザイン	16
2.7.3.2.1.2	国内 001 試験の結果	16
2.7.3.2.2	国内で実施した第 II 相試験（国内 002 試験）（添付資料：5.3.5.2-2）	21
2.7.3.2.2.1	国内 002 試験のデザイン	21
2.7.3.2.2.2	国内 002 試験の結果	21
2.7.3.2.3	海外で実施したプラセボ対照第 III 相試験（海外 726 試験）（添付資料： 5.3.5.1-1）	25
2.7.3.2.3.1	海外 726 試験の試験デザイン	25
2.7.3.2.3.2	海外 726 試験の結果	25
2.7.3.2.4	海外で実施した第 II 相試験（海外 166 試験）（添付資料：5.3.5.2-3）	35
2.7.3.2.4.1	海外 166 試験の試験デザイン	35
2.7.3.2.4.2	海外 166 試験の結果	35
2.7.3.2.5	海外で実施した継続投与試験（海外 729 試験）（添付資料：5.3.5.2-4）	40

2.7.3.2.5.1	海外 729 試験の試験デザイン	40
2.7.3.2.5.2	海外 729 試験の結果	40
2.7.3.2.6	海外で実施した非劣性試験 (海外 130 試験) (添付資料 : 5.3.5.1-2)	43
2.7.3.2.6.1	海外 130 試験の試験デザイン	43
2.7.3.2.6.2	海外 130 試験の結果	43
2.7.3.2.7	海外で実施した用量漸増試験 (海外 718 試験) (添付資料 : 5.3.5.2-5)	45
2.7.3.2.7.1	海外 718 試験の試験デザイン	45
2.7.3.2.7.2	海外 718 試験の結果	45
2.7.3.2.8	海外で実施したプラセボ対照試験 (海外 730 試験) (添付資料 : 5.3.5.1-3)	47
2.7.3.2.8.1	海外 730 試験の試験デザイン	47
2.7.3.2.8.2	海外 730 試験の結果	47
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	49
2.7.3.3.1	各試験の人口統計学的及び他の基準値の特性	49
2.7.3.3.1.1	国内 001 試験	49
2.7.3.3.1.2	国内 002 試験	51
2.7.3.3.1.3	海外 726 試験	51
2.7.3.3.1.4	海外 166 試験	53
2.7.3.3.1.5	海外 729 試験	55
2.7.3.3.1.6	海外 130 試験	56
2.7.3.3.1.7	海外 718 試験	57
2.7.3.3.1.8	海外 730 試験	58
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	59
2.7.3.3.2.1	抗腫瘍効果に関する有効性の比較	59
2.7.3.3.2.2	症状改善効果に関する有効性	89
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	93
2.7.3.3.3.1	被験者背景による層別解析 / 部分集団解析	93
2.7.3.3.3.2	部分集団における結果の要約	97
2.7.3.3.3.3	その他の情報源 (文献情報)	102
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	104
2.7.3.4.1	添付文書案	104
2.7.3.4.2	効能効果の設定根拠	104
2.7.3.4.2.1	腫瘍原発部位	105
2.7.3.4.2.2	分化度	109
2.7.3.4.2.3	症候性 / 無症候性	109
2.7.3.4.2.4	オクトレオスキャンによる診断の有無	110
2.7.3.4.2.5	多発性内分泌腫瘍症 I 型 (MEN-1)	111
2.7.3.4.2.6	効能効果のまとめ	111

2.7.3.4.3	用法・用量の設定根拠.....	112
2.7.3.4.3.1	有効性.....	112
2.7.3.4.3.2	安全性.....	113
2.7.3.4.3.3	日本人と外国人の薬物動態の比較.....	114
2.7.3.4.3.4	先端巨大症・下垂体性巨人症と NET 患者の薬物動態の比較.....	114
2.7.3.4.3.5	特定の集団を対象にしたときの影響.....	115
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性.....	120
2.7.3.6	付録.....	121

略号一覧表

略語	略さない表現	定義又は説明
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG 剤	Autogel-formulation	ランレオチドオートゲル剤
BMI	Body mass index	体格指数 (次式により算出) $\text{BMI} = \frac{\text{体重 (lbs)}}{[\text{身長 (inches)}]^2} \times 704.5 \quad \text{kg/m}^2 \quad \text{又は}$ $\text{BMI} = \frac{\text{体重 (kg)}}{[\text{身長 (m)}]^2} \quad \text{kg/m}^2$
CBR	Clinical Benefit Rate	クリニカルベネフィット率
CgA	Chromogranin A	クロモグラニン A
CI	Confidential Informant	信頼区間
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CR	Complete Response	完全奏効
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
DB	Double blind	二重盲検
DCR	Disease Control Rate	病勢制御率
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
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
5-HIAA	5-Hydroxyindole Acetic Acid	5-ヒドロキシインドール酢酸
IOL 期	Initial open label phase	初期非盲検期
ITMO	Italian Trail Medical Oncology	
ITT	Intent to treat	包括解析対象集団
Ki67	Proliferation Index (nuclear antigen associated with cell proliferation)	腫瘍増殖指数
LA:LA	Lanreotide Autogel 120 mg in Study 726 followed by lanreotide Autogel 120 mg in Study 729	海外 726 試験における ATG 剤 120 mg 投与に続く海外 729 試験における ATG 剤 120 mg 投与
LAR	Long Acting Repeatable	長時間作用型製剤

略号一覧表（続き）

略語	略さない表現	定義又は説明
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測の最直前のデータによる補完
LTOLE 期	Long term open label extention phase	長期非盲検延長期
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEN1	Multiple endocrine neoplasia Type 1	多発性内分泌腫瘍症 1 型
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
NC	Not calculable	算出不能
NET	Neuroendocrine tumor	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
PB:LA	Placebo in Study 726 followed by lanreotide Autogel 120 mg in Study 729	海外 726 試験におけるプラセボ投与に続く海外 729 試験における ATG 剤 120 mg 投与
PD	Progressive Disease	疾患の増悪
PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
PH	Proportional Hazards	比例ハザード
PP	Pancreatic Polypeptide	膵ポリペプチド
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PPI	Proton Pump Inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PR 剤	Prolonged Release-formulation	ランレオチド徐放性製剤
PR	Partial Response	部分奏効
PRRT	Peptide receptor radionuclide therapies	放射性核種標識ペプチド療法
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SD	Stable Disease	安定
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
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
TTP	Time to Progression	無増悪期間
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限
WHO	World Health Organisation	世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本邦で実施した治験では、神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumour、NET）患者を対象としたランレオチドオートゲル剤（ATG 剤）の単一群第 II 相臨床試験（ITM-014N-001、以下、国内 001 試験）及び国内 001 試験の継続投与試験（ITM-014N-002、以下、国内 002 試験）を評価資料とした。国内 002 試験は実施中であり、本申請ではデータカットオフ時点（2015 年 12 月 日）までの結果を用いた。

海外で実施した試験のうち、ATG 剤とプラセボを比較した第 III 相ピボタル試験（2-55-52030-726、以下、海外 726 試験）及び ATG 剤の単一群第 II 相試験 A-92-52030-166（以下、海外 166 試験）の 2 試験を評価資料とし、海外 726 試験の継続投与試験 2-55-52030-729（以下、海外 729 試験）、ATG 剤とランレオチド徐放性製剤（PR 剤）を比較した第 III 相試験 A-93-52030-130（以下、海外 130 試験）、ATG 剤の用量調節第 II/III 相試験 E-47-52030-718（以下、海外 718 試験）、及び ATG 剤とプラセボを比較した第 III/IV 相試験 2-55-52030-730（以下、海外 730 試験）を参考資料とした。

各試験の要約を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1 試験の要約

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 726 FAS 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 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 ヶ月間	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

2.7.3.1.1 治験デザインの概要

2.7.3.1.1.1 国内試験デザインの概要

国内 001 試験は ATG 剤 120 mg の有効性、安全性、及び薬物動態を検討することを目的に、非盲検、多施設共同、単一群試験として実施した。手術の適応のない又は手術を希望しない NET 患者を対象とし ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、48 週間投与した。

国内 002 試験では、国内 001 試験に参加し規定した治験薬の投与を完了した患者を対象とし、ATG 剤 120 mg の継続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実施した。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を投与期間とし、データカットオフ時点までに国内 001 試験の治験薬初回投与開始日から起算して最長で 100 週間投与した。

2.7.3.1.1.2 海外試験デザインの概要

海外 726 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無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験として実施した。無症候性膵・消化管 NET 又はガストリノーマで測定可能な腫瘍のある患者を対象とした。ATG 剤 120 mg 又はプラセボを 4 週ごとに 1 回、最長 96 週間投与した。

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、単一群試験として実施した。手術及び化学療法のいずれも適応のない進行性 NET 患者を対象とした。ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、最大 23 回深部皮下投与した。

海外 729 試験は ATG 剤 120 mg の長期投与での有効性及び安全性を検討することを目的に、海外 726 試験に参加した被験者を対象に非盲検、単一群試験として実施した。海外 726 試験に参加し、治験終了時に病勢が安定していると判定された被験者、又は海外 726 試験中に疾患の増悪 (PD) と判定され、かつ盲検が解除されプラセボに割り付けられていた被験者を対象とした。ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、海外 726 試験で 2 年間、海外 729 試験で最長 5.8 年間 (プラセボ群から移行した被験者は最長 6.2 年間) 投与した。

海外 130 試験は ATG 剤 120 mg と PR 剤 60 mg の非劣性を検討することを目的に、非盲検、多施設共同、無作為化試験として実施した。PD が確認され、6 ヶ月以上の余命が見込まれる、低悪性度の高分化型 NET 患者を対象とした。ATG 剤 120 mg を 6 週ごとに 1 回、計 3 回、又は PR 剤 60 mg を 3 週ごとに 1 回、計 6 回投与した。

海外 718 試験は、ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 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、用量調節試験として実施した。カルチノイド症候を伴う NET 患者を対象とした。治験薬は初回及び 2 回目 (治験薬投与開始 4 週後) は ATG 剤 90 mg を全例に投与し、その後は被験者の ATG 剤への反応性を評価し、事前に定めた用量調節基準を基に ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg を臀部の深部皮下に 4 週ごとに 1 回、6 ヶ月間投与した。

海外 730 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、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験として実施した。コンピュータ断層撮影法 (CT) 検査又は磁気共鳴映像法 (MRI) 検査で PD がないと確認された、カルチノイド症候群歴を有する患者を対

象にした。ATG 剤 120 mg 又はプラセボを二重盲検期（DB 期）では 4 週ごとに 1 回、16 週間投与し、以降の 32 週間の初期非盲検期（IOL 期）及び最長 2 年の非盲検長期投与期（LTOLE 期）では、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回投与した。

2.7.3.1.2 治験期間

2.7.3.1.2.1 国内試験の治験期間

国内 001 試験では ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、48 週間投与した。

国内 002 試験では ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、データカットオフ時点までに国内 001 試験の治験薬初回投与日から起算して最長 100 週間投与した。

2.7.3.1.2.2 海外試験の治験期間

海外 726 試験では、ATG 剤 120 mg 又はプラセボを 4 週ごとに 1 回、最長 96 週間投与した。

海外 166 試験では、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、最大 23 回深部皮下投与した。

海外 729 試験では、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、海外 726 試験で 2 年間、海外 729 試験で最長 5.8 年間（プラセボ群から移行した被験者は最長 6.2 年間）投与した。

海外 130 試験では、ATG 剤 120 mg を 6 週ごとに 1 回、計 3 回、又は PR 剤 60 mg を 3 週ごとに 1 回、計 6 回投与した。

海外 718 試験では、初回及び 2 回目は ATG 剤 90 mg を全例に投与し、その後は被験者の ATG 剤への反応性を評価し、事前に定めた用量調節基準を基に、ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg を臀部の深部皮下に 4 週ごとに 1 回、6 ヶ月間投与した。

海外 730 試験では、16 週間の DB 期では ATG 剤 120 mg 又はプラセボを 4 週ごとに 1 回投与し、その後の 32 週間の IOL 期及び最長 2 年の LTOLE 期では、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回投与した。

2.7.3.1.3 有効性評価項目

2.7.3.1.3.1 国内試験の評価項目

国内 001 試験では、ソマトスタチンアナログの薬理作用や海外で実施された臨床試験の結果から、ATG 剤の抗腫瘍効果は腫瘍安定化が主な効果であると考え、継続した安定（SD）と確定された被験者を評価できる指標を設定することが必要であると考えた。単一群試験であることも考慮し、抗腫瘍効果を確認できる指標として投与開始 24 週後のクリニカルベネフィット率（CBR）を主要評価項目とした。CBR は、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 SD が評価時点まで継続している被験者の解析対象集団に占める割合と定義した。

副次評価項目は、1) 無増悪生存期間（PFS）、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、3) 全生存期間（OS）、4) 無増悪期間（TTP）、5) 投与開始 48 週後における CBR、6) 投与開始 24、48 週後における客観的奏効率（ORR、最良総合効果で CR 又は PR と確定した被験者の解析対象集団に占める割合）、7) 病勢制御率（DCR、最良総合

効果で CR、PR、又は SD と確定した被験者の解析対象集団に占める割合)、8) 標的病変の腫瘍径和の変化率、9) クロモグラニン A (CgA) 濃度、及び 10) 欧州がん研究・治療機構 癌患者の生活の質に関する質問票 [EORTC QLQ-C30 (ver. 3.0)] を用いた生活の質 (QOL) の評価とした。また、探索的評価項目は、1) NET に伴う下痢及び潮紅の 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) 及び 2) 血中又は尿中のホルモン濃度 [ガストリン、VIP、グルカゴン、インスリン、及び 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA)] とした。

抗腫瘍効果は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (RECIST) ver. 1.1¹⁾及び ver. 1.0²⁾に基づき中央判定により評価した。

国内 002 試験では、国内 001 試験からの継続投与時の有効性を評価する項目として、PFS、OS、ORR、標的病変の腫瘍径和の変化率、CgA 濃度、及び EORTC QLQ-C30 (ver. 3.0) を用いた QOL を評価した。

2.7.3.1.3.2 海外試験の評価項目

ピボタル試験である海外 726 試験の主要評価項目は PFS とし、副次評価項目は、1) 投与開始 48、96 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、2) PD と判定された被験者における TTP、3) OS、4) EORTC QLQ-C30 及び QLQ-G.I.NET21 を用いた QOL、並びに 5) CgA 及び他の腫瘍マーカー (膵ポリペプチド、ガストリン、VIP、グルカゴン、インスリン、及び尿中 5-HIAA) の評価とした。

海外 166 試験の主要評価項目は PFS とし、副次評価項目は、1) PFS の予後因子、2) 腫瘍病変の PR 又は CR、3) 標的病変の腫瘍径和、4) 生物学的マーカー (CgA、尿中 5-HIAA、及びその他の腫瘍マーカー)、5) 症状抑制、及び 6) EORTC QLQ-C30 を用いた QOL の評価とした。

海外 729 試験の主要評価項目は PFS とし、副次評価項目は、海外 726 試験でプラセボ投与中に PD に至った被験者における次の PD 又は死亡までの期間とした。

海外 130 試験では腫瘍抑制効果として ITMO (Italian Trail Medical Oncology) 基準に基づき症候性反応、生化学的反応 [腫瘍マーカー (CgA、尿中 5-HIAA、及びその他の腫瘍マーカー) の減少又は安定]、及び ORR を奏効 (CR、PR、又は SD) 又は無効 (PD 又は PD による中断若しくは死亡) に分類し、ATG 剤と PR 剤の非劣性を評価した。

海外 718 試験では標的症状の 1 日当たりの平均発現回数 (下痢の発現回数、又は中等度若しくは重度の潮紅の発現回数) がベースラインから 50%以上減少した被験者を反応例として、反応例の割合を評価した。

海外 730 試験では、レスキュー薬のオクトレオチド皮下注の投与回数を主要評価項目として、ATG 剤とプラセボの比較を行った。副次評価項目として、下痢及び潮紅の 1 日当たりの発現頻度を評価した。

2.7.3.1.3.3 評価資料とした試験の有効性解析対象被験者数及び評価項目

評価資料とした国内 001 試験、国内 002 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の有効性解析対象被験者数及び評価項目を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2 評価資料とした試験の有効性解析対象被験者数及び評価項目

試験区分	試験名 報告書番号	有効性解析対象 被験者数	評価項目	実施国	資料区分
第 II 相試験 (非盲検試験)	国内 001 試験 5.3.5.2-1	FAS 28 名 [海外 726 試験と同一の対象集団かつ FAS の被験者 (726FAS) は 22 名] PPS 28 名	【主要評価項目】 投与開始 24 週後における CBR 【副次評価項目】 PFS 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 OS TTP 投与開始 48 週後における CBR 投与開始後 24、48 週における ORR DCR 標的病変の腫瘍径和の変化率 CgA 濃度 EORTC QLQ-C30 (ver. 3.0) を用いた QOL 評価	日本	評価資料
第 II 相試験 (非盲検試験)	国内 002 試験 5.3.5.2-2	FAS 28 名 PPS 28 名	【評価項目】 PFS OS ORR 標的病変の腫瘍径和の変化率 CgA 濃度 EORTC QLQ-C30 (ver. 3.0) を用いた QOL 評価	日本	評価資料
第 III 相試験 (プラセボ対照試験)	国内 726 試験 5.3.5.1-1	ITT204 名 PPS197 名	【主要評価項目】 PFS 【副次評価項目】 投与開始 48、96 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 PD と判定された被験者における TTP OS EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-GI.NET21 を用いた QOL 評価 腫瘍マーカー (CgA、膵ポリペプチド、ガストリン、VIP、グルカゴン、インスリン、尿中 5-HIAA)	海外	評価資料
第 II 相試験 (非盲検試験)	国内 166 試験 5.3.5.2-3	ITT30 名	【主要評価項目】 PFS 【副次評価項目】 PFS の予後因子 腫瘍病変の CR 又は PR 標的病変の腫瘍径和 生物学的マーカー (CgA、尿中 5-HIAA、及びその他の腫瘍マーカー) 症状抑制 EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価	海外	評価資料

2.7.3.1.4 治験薬の用法用量及び剤型

2.7.3.1.4.1 国内試験における治験薬の用法用量及び剤型

国内試験における治験薬は国内 001 試験及び国内 002 試験共に ATG 剤 120 mg であり、4 週ごとに 1 回深部皮下投与した。

2.7.3.1.4.2 海外試験における治験薬の用法用量及び剤型

海外試験における治験薬の用法用量と剤型を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3 海外試験の治験薬の用法用量及び剤型並びに対照薬の用法用量

試験番号	治験薬 用法・用量	治験薬 剤型	対照薬 用法・用量
評価資料			
海外 726 試験	ATG 剤 120 mg 4 週ごとに 1 回深部皮下投与	ATG 剤	プラセボ 4 週ごとに 1 回深部皮下投与
海外 166 試験	ATG 剤 120 mg 4 週ごとに 1 回深部皮下投与	ATG 剤	—
参考資料			
海外 729 試験	ATG 剤 120 mg 4 週ごとに 1 回深部皮下投与	ATG 剤	—
海外 130 試験	ATG 剤 120 mg 6 週ごとに 1 回深部皮下投与	ATG 剤	PR 剤 60 mg 3 週ごとに 1 回筋肉内投与
海外 718 試験 (用量調節試験)	ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg 4 週ごとに 1 回深部皮下投与	ATG 剤	—
海外 730 試験	ATG 剤 120 mg 4 週ごとに 1 回深部 皮下投与	ATG 剤	プラセボ 4 週ごとに 1 回深部皮下投与

なお、海外 718 試験では、治験薬投与開始日及び Month 1（投与開始 4 週後）では全例に ATG 剤 90 mg を投与し、その後は被験者の前回投与への反応性を評価し、無反応例では次用量に増量、反応例では次用量に減量した。用量が ATG 剤 120 mg に達した被験者ではその後は ATG 剤 120 mg を治験完了まで維持した。最高用量は ATG 剤 120 mg、最低用量は ATG 剤 60 mg とした。

海外 730 試験では、16 週間の DB 期では ATG 剤 120 mg 又はプラセボを 4 週ごとに 1 回投与した。以降の 32 週間の IOL 期及び最長 2 年の LTOLE 期では、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回投与した。

2.7.3.1.5 対象患者の組入れ基準

2.7.3.1.5.1 国内試験の主な組入れ基準

国内 001 試験では、承認申請のためのピボタル試験である海外 726 試験と同一の対象集団を含む集団を対象とするために、以下を主な組入れ基準とした。

- (1) 組織学的評価によりグレード1 又はグレード2 の NET と確認された患者
- (2) 腫瘍が転移若しくは局所で浸潤し、手術（再手術を含む）が不適応な患者、又は手術を希望しない患者
- (3) RECIST (ver. 1.1) に基づき、測定可能と定義される病変を有する患者
- (4) WHO パフォーマンスステータスが 0 から 2 の患者

国内 001 試験の継続投与試験である国内 002 試験では以下を主な組入れ基準とした。

- (1) 登録時までに国内 001 試験で規定した治験薬の投与を完了した患者。
- (2) ATG 剤の継続投与を希望する患者。
- (3) 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患者。

2.7.3.1.5.2 海外試験の主な組入れ基準

海外試験の主な組入れ基準を表 2.7.3-4 に示す。なお、組入れ基準に用いた RECIST は ver.1.0 であった。

表 2.7.3-4 海外試験の主な組入れ基準

試験番号	主な組入れ基準
海外 726 試験	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の患者 中央判定機関で評価し、組織学的基準により NET と確認された患者 転移性疾患及び/又は局所浸潤腫瘍があり手術不能な患者、又は手術を拒否した患者（文書化されている） 中央判定の評価で RECIST (ver.1.0) に基づく測定可能な腫瘍がある患者 NET に伴う内分泌症状がない患者 腫瘍原発部位が不明である、又は膵臓、中腸、後腸に腫瘍原発部位が確認されている非機能性膵・消化管 NET 若しくはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) で適切にコントロールされた（治験登録前 4 ヶ月にわたって安定している）ガストリノーマ患者 中央判定機関で高分化型又は中分化型 NET と評価された患者 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 以下である患者 スクリーニング期間中又は治験登録前 6 ヶ月以内に実施したオクトレオスキャンで、標的病変のある臓器の Krenning スケールスコアがグレード 2 以上である患者 WHO パフォーマンスステータスが 2 以下である患者 患者に癌の既往歴がある場合又は治験担当医師判断で臨床的 PD のエビデンスがあった場合に、スクリーニング来院前 6 ヶ月以内に生検を受けた患者
海外 166 試験	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の男女 病理組織学的に高分化型 NET 又はカルチノーマ (WHO 分類に基づく) と診断された患者 RECIST (ver. 1.0) に基づき測定可能な病変を有する患者 登録前 6 ヶ月以内に PD が確認された患者 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータスが 2 以下の患者 オクトレオスキャン陽性の患者
海外 729 試験	<ul style="list-style-type: none"> 海外 726 試験に組入れられ、治験薬の投与を受け、投与開始 96 週後時点で盲検が解除されておらず、安定 (SD) と判定された被験者、又は 1 回以上治験薬が投与され、治験中に PD と判定され、かつ盲検が解除されプラセボ群に割り付けられていた被験者 WHO パフォーマンスステータスが 2 以下であった被験者
海外 130 試験	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上で、低悪性度の高分化型 NET 患者、散発型 (WHO 国際組織学的分類) 新たに NET と診断された患者又は既にオクトレオチドの投与を受けた者で、速放性製剤の場合は 3 週間、徐放性製剤の場合は 6 週間のウォッシュアウト後である者 PD が確認された者 ECOG パフォーマンスステータスが 0 から 2 の者 6 ヶ月以上の余命が見込まれる者 中枢神経系への転移のない者
海外 718 試験	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上で、カルチノイド症候を有する NET 患者 [血管作動性腸管ペプチド分泌腫瘍 (VIP オーマ) を除く] でオクトレオスキャンが登録前 6 ヶ月以内に実施されている被験者 投与開始前 1 週間に 24 時間で 3 回以上の排便及び/又は 24 時間で中等度又は重度の潮紅のあることが確認されている被験者 ソマトスタチンアナログの治療歴のない被験者又は症状の再発が見込まれる十分な期間ソマトスタチンアナログの治療を中止している被験者 WHO パフォーマンスステータスが 2 以下の被験者
海外 730 試験	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上で、組織病理学的な確定診断又は肝転移 (文書化された生検の結果) を伴う腫瘍原発部位不明の NET を有し、ソマトスタチンアナログによる治療経験がない、又は通常用量のオクトレオチド LAR® (LAR) (4 週間に 1 回 30 mg 以下) 又は 1 日用量 600 µg 以下のオクトレオチド皮下注への反応を示す (治験責任医師の評価による) かのいずれかであるカルチノイド症候群 (潮紅又は下痢) 歴を有する者 2 回の連続する CT 検査又は MRI 検査 (3 ヶ月以上 6 ヶ月以内の間隔で実施) により PD がないと確認された者

2.7.3.1.6 統計解析方法

2.7.3.1.6.1 国内試験の統計解析方法

国内 001 試験の有効性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。主要評価項目及び副次評価項目の一部では感度分析の観点から治験実施計画書適合集団 (PPS) を対象とした解析を計画したが、FAS と PPS の集団が同一であったため PPS を対象とした解析は行わなかった。主要解析では投与開始 24 週間における CBR の点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%信頼区間 (CI) を算出した。副次解析では PFS、OS、TTP の Kaplan-Meier 曲線を作成し、中央値とその 95%CI を算出した。投与開始 48 週後の CBR、投与開始 24、48 週後の ORR、及び DCR の点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI を算出した。標的病変の腫瘍径和の変化率は検査時点ごとに記述統計量を算出し、Waterfall Plot を作成した。CgA 濃度及び EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価は検査時点ごとに変化量の記述統計量を算出した。

国内 002 試験では、国内 001 試験と同様に FAS を解析対象集団とし、いずれの評価項目も評価の起点は国内 001 試験のベースラインとした。

2.7.3.1.6.2 海外試験の統計解析方法

海外試験では、ITT 集団で解析を行った。統計学的な検定は海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 130 試験、及び海外 730 試験で実施し、海外 730 試験ではプラセボ対照期間のみ行った。検定は、両側 5%の有意水準で行った。

海外 726 試験では主要評価項目は、無作為割り付けから中央での評価による PD 又は死亡までの期間として算定される PFS とした。ITT 集団に基づく PFS の主要解析は、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及び NET に対する前治療の有無) で層別ログランク検定を実施した。ベースラインでの腫瘍の進行ありの被験者数が少なかったため、ベースラインでの腫瘍の進行ありかつ NET に対する前治療ありの層と、ベースラインでの腫瘍の進行ありかつ NET に対する前治療なしの層を統合した。主要パラメータの補足的解析は PPS を対象に行い、非層別ログランク検定、及び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及び NET に対する前治療の有無) を共変量とするコックス比例ハザード (Cox PH) モデルを用いた。

海外 166 試験では Kaplan-Meier 法を用いて PFS の中央値及び 95%CI を算出した。

海外 729 試験では PFS について Kaplan-Meier 法にてログランク検定を実施した。

海外 130 試験では Dunnett and Gent 検定 (2x2 分割表による非劣性検討) により、生化学的奏効及び客観的奏効の PR 剤 60 mg に対する ATG 剤 120 mg の統計学的非劣性を検討し、PFS 及び OS ではログランク検定を、臨床症状の解析では Mann-Whitney 検定を実施した。

海外 730 試験ではオクトレオチド皮下注をレスキュー薬として用いた日数の割合を、共変量を用いた ANCOVA モデルを用いて検定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

ATG 剤の有効性に関して実施した試験の一覧は、表 2.7.3-1 に示す。

2.7.3.2.1 本邦で実施した第II相試験（国内 001 試験）（添付資料：5.3.5.2-1）

2.7.3.2.1.1 国内 001 試験の試験デザイン

国内 001 試験は、NET 患者に対する多施設共同、単一群、非盲検、第 II 相試験である。NET 患者に ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、48 週間反復深部皮下投与した時の有効性、安全性、及び薬物動態を評価することを目的とした。

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 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意見を踏まえて CBR の閾値を 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。この 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て、全体として 30 名を目標被験者数とした。

2.7.3.2.1.2 国内 001 試験の結果

2.7.3.2.1.2.1 国内 001 試験の被験者

国内 001 試験では、本邦の実施医療機関 10 施設で 32 名の被験者を登録した。17/32 名 (53.1%) の被験者が治験を完了し、15/32 名 (46.9%) が治験を中止した。15 名の中止理由はすべて中止基準 (2) 「原疾患の悪化又は治験薬の効果が認められず、治験責任医師又は治験分担医師が治験継続は困難と判断した」であった。登録された被験者はいずれも治験担当医師により選択基準 (4) 「RECIST (ver. 1.1) に基づき、測定可能と定義される病変を有する患者」に合致すると判断し本登録されたが、32 名中 4 名は独立した中央判定機関が「測定可能と定義される標的病変を有しない」と判定したため、FAS 及び PPS では不採用とし、FAS 及び PPS は共に 28 名であった。FAS と PPS の集団が同一であったため PPS を対象とした解析は行わなかった。726FAS は 22 名であった。本項では、FAS の結果を示す。

(1) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

FAS の被験者は 28 名であり、平均年齢 (標準偏差) は 61.7 歳 (11.3 歳) であった (範囲: 35 歳~78 歳)。男性が 19/28 名 (67.9%) であり、体重の平均値 (標準偏差) は、57.8 kg (9.5 kg)、WHO パフォーマンスステータスは、0 が 19/28 名 (67.9%)、1 が 8/28 名 (28.6%)、2 が 1/28 名 (3.6%) であった。

ベースラインでの腫瘍の進行ありの被験者は 11/28 名 (39.3%) であった。また、NET に対する前治療があった被験者は 22/28 名 (78.6%) であった。

(2) 腫瘍特性

腫瘍原発部位は膵臓が 12/28 名 (42.9%)、直腸が 8/28 名 (28.6%)、不明が 5/28 名 (17.9%) であり、十二指腸、空腸、及び肺がそれぞれ 1/28 名 (3.6%) であった。2010 年の WHO 分類による腫瘍のグレード分類では、グレード 1 が 9/28 名 (32.1%)、グレード 2 が 19/28 名 (67.9%) であった。Ki67 の平均値は 5.41% であった。機能性 NET のガストリノーマと診断された被験者は 4/28 名 (14.3%) であったが、いずれの被験者にも本登録前検査時点で NET に伴う内分泌症状は認めなかった。また、多発性内分泌腫瘍症 1 型 (Multiple endocrine neoplasia Type 1; MEN1) を合併していると診断された被験者は 3/28 名 (10.7%) であった。

2.7.3.2.1.2.2 国内 001 試験の有効性結果

本項には、FAS における結果を示す。

(1) 主要評価項目：投与開始 24 週後におけるクリニカルベネフィット率 (CBR)

最良総合効果における CR、PR が確定、又は SD が投与開始 24 週後まで継続していた被験者の解析対象集団に占める割合である投与開始 24 週後における CBR は 64.3% (18/28 名、95%CI : 44.1%~81.4%) であり、95%CI の下限は国内 001 試験の目標症例数設計時に設定した閾値 40% を上回った。海外 726 試験と同一の対象集団でかつ FAS (726FAS) の結果は、2.7.3.3.2.1.5 項に示す。

(2) 副次評価項目

1) 無増悪生存期間 (PFS)

治験薬投与開始から、最初に PD を確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間である PFS の中央値 (カプラン・マイヤー法による推定) は 36.29 週 (95%CI : 24.14 週~49.14 週) であった。

PFS では、FAS を対象にイベントの定義を変えた 2 つの感度分析を行った。

感度分析 1 では、中央判定による PD に加え、治験担当医師が臨床的に原疾患の進行 (臨床的 PD) を確認し治験を中止した場合、並びに NET に対する二次治療が PD、臨床的 PD、又は死亡の前に開始された場合をイベントに含めた。感度分析 2 では、更に理由に因らないすべての中止をイベントに含めた。感度分析 1 及び感度分析 2 のいずれも、イベント数及びイベント発現日は変わらず、PFS の中央値は 36.29 週 (95%CI : 24.14 週~49.14 週) で、いずれも同一であった。

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

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カプラン・マイヤー法での推定値は、投与開始 24 週後で 71.4% (95%CI : 50.9%~84.6%) 及び投与開始 48 週後で 39.3% (95%CI : 21.7%~56.5%) であった。

3) 全生存期間 (OS)

死亡例が4名と少なく、OSの中央値(カプラン・マイヤー法による推定)は算出できなかった。

4) 無増悪期間 (TTP)

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PDを確認するまでの期間であるTTPのカプラン・マイヤー法での中央値(カプラン・マイヤー法による推定)は36.29週(95%CI:24.14週~49.14週)であり、PFSと同一であった。

5) 投与開始48週後におけるクリニカルベネフィット率 (CBR)

投与開始48週後におけるCBRの点推定値及びF分布に基づく正確な95%CIは35.7%(10/28名、95%CI:18.6%~55.9%)であった。

6) 客観的奏効率 (ORR)

国内001試験の観察期間中にCR又はPRの確定は認めず、ORRの点推定値及びF分布に基づく正確な95%CIは、24週後及び48週後でいずれも0%(95%CI:0.0%~12.3%)であった。

7) 病勢抑制率 (DCR)

48週後でのDCRの点推定値及びF分布に基づく正確な95%CIは、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

各被験者の最終検査時点では、標的病変の腫瘍径和の変化率の平均値(標準偏差)は8.6%(28.3%)の増大であり、最小値は58.5%の縮小、最大値は74.6%の増大であった[変化量(標準偏差):6.5mm(19.4mm)、最小値-35.3mm、最大値55.2mm]。最終検査時点で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増加を認めていない被験者の割合は39.3%(11/28名)であった。被験者ごとに最良の変化率を示した時点では、平均値は2.8%の減少であり、最小値は58.5%の縮小、最大値は53.4%の増加であった。

9) CgA濃度

CgA濃度は本邦に基準値がないため、国内試験と同じ[]社の測定キットを用いた海外726試験における基準値上限98.1ng/mLを参考とし、ベースラインで100ng/mLを超えていた被験者で検討した。

初回投与日にCgA濃度が100ng/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CgA濃度が100ng/mLを超えていた被験者17名のうち、各被験者の最終検査時点で、初回投与日をベースラインとしてベースラインから50%以上の

減少を示した被験者の割合は 64.7% (11/17 名) であった。初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた被験者 17 名のうち、各被験者の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%以上の減少を示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 評価の変化

各変換スコアのうち初回投与日と比較した変化率が比較的高かった項目は Nausea and vomiting (悪心・嘔吐)、Dyspnoea (呼吸困難)、及び Appetite loss (食欲減退) であったが、QOL 評価では、全体として大きな変化を認めなかった。

(3) 探索的評価項目

1) NET に伴う下痢及び潮紅の 1 日当たりの平均回数並びに平均重症度

機能性 NET であるガストリノーマと診断された 4 名を含め、本登録前検査時点で NET に伴う内分泌症状を有する被験者がいなかったため、当該評価項目の評価できなかった。

2) 血中又は尿中のホルモン濃度(ガストリン、VIP、グルカゴン、インスリン、及び 5-HIAA)

初回投与日にガストリン濃度が基準値上限を超えていた被験者は 13/28 名 (46.4%) であり、いずれの被験者も治験期間中に PPI の併用があった。初回投与日にガストリン濃度が基準値上限を超えていた被験者のうち、初回投与日をベースラインとしてガストリン濃度が減少を示した被験者の割合は、各被験者の最終検査時点で 53.8% (7/13 名) であった。

初回投与日のグルカゴン濃度及びインスリン濃度が基準値上限を超えていた被験者は、それぞれ 15/28 名 (53.6%) 及び 5/28 名 (17.9%) であった。グルカゴン濃度は維持又は減少を示した被験者がほとんどで、最終検査時点で増大傾向を示したのは 2 名であった。

初回投与日のインスリン濃度が基準値上限を超えていた 5 名は、いずれも治験薬投与開始 12 週後には基準値上限以下にインスリン濃度が抑制された。このうち、インスリン濃度及びグルカゴン濃度の両方が高値 (それぞれ 313 pg/mL 及び 1630 pg/mL) を示した被験者では、インスリン濃度は治験薬投与開始 12 週後以降、最終検査時点まで基準値上限以下に抑制され、グルカゴン濃度は不変であった。なお、血糖値に大きな変動は認めなかった。

初回投与日の 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。

2.7.3.2.1.2.3 国内 001 試験の有効性の結論

FAS では、投与開始 24 週後の CBR は 64.3% (18/28 名 ; 95%CI : 44.1%~81.4%) であり、95%CI の下限は国内 001 試験の目標症例数設計時に設定した閾値 40%を上回り、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。 Kaplan-Meier 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少なく OS の中央値は算出できなかった。国内 001 試験の観察期間中は CR 又は PR の確定を認めず、投与開始 24 週後及び 48 週後における 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で 30%以上の減少を示した被験者は 2 名であった。また、各被験者の最終検査時点で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増加を認めていない被験者の割合は 39.3% (11/28 名) であった。CgA 濃度では、初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた 17 名で、初回投与日から 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。QOL 評価では、全体として大きな変化を認めなかった。臨床症状の改善については、国内 001 試験では NET に伴う内分泌症状を有する被験者は組入れられず評価できなかった。内分泌症状に関連するホルモンでは、初回投与日にガストリン濃度が基準値上限を超えていた 7/13 名 (53.8%) で各被験者の最終検査時点で減少を認めた。初回投与日のインスリン濃度が基準値上限を超えていた 5 名はいずれも治験薬投与開始 12 週後には基準値上限以下にインスリン濃度が抑制された。このうち、インスリン濃度及びグルカゴン濃度の両方で高値を示した 1 名では、インスリン濃度は治験薬投与開始 12 週後以降、最終検査時点まで基準値上限以下に抑制され、グルカゴン濃度は不変であった。

以上から、ATG 剤に腫瘍安定化効果を認め、日本人 NET 患者に対する ATG 剤の有効性が示された。

2.7.3.2.2 国内で実施した第II相試験（国内 002 試験）（添付資料：5.3.5.2-2）

2.7.3.2.2.1 国内 002 試験のデザイン

国内 002 試験は、NET 患者に対する多施設共同、単一群、非盲検、第 II 相試験である。国内 001 試験で規定した治験薬の投与を完了した患者に ATG 剤 120 mg を継続投与した時の安全性及び有効性情報を収集することを目的とした。

治験薬の投与開始日から ATG 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）4 週ごとに 1 回、臀部の深部皮下に投与を行う。国内 001 試験に参加した患者のうち、国内 002 試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するため、目標症例数は設定しなかった。

2.7.3.2.2.2 国内 002 試験の結果

2.7.3.2.2.2.1 国内 002 試験の被験者

国内 002 試験では、本邦の実施医療機関 7 施設で 17 名の被験者を登録した。データカットオフ時点で中止例は 4/17 名（23.5%）であった。1 名の中止理由は国内 002 試験の中止基準（1）「被験者から治験中止の申し出や同意の撤回があった場合」であり、その他の 3 名の中止理由は中止基準（2）「原疾患の悪化又は治験薬の効果が認められず、治験責任医師又は治験分担医師が治験継続は困難と判断した」であった。

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被験者の集団を有効性評価に関する FAS と定義した。このため国内 002 試験の FAS は国内 001 試験の FAS と同一の 28 名であり、PPS も 28 名であった。

(1) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

国内 002 試験の FAS は国内 001 試験の FAS と同一であったため、国内 002 試験の人口統計学及び他の基準値の特性（FAS）は国内 001 試験（FAS）と同一であった。

(2) 腫瘍特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性と同様に、国内 002 試験の被験者の腫瘍特性（FAS）も、国内 001 試験（FAS）と同一であった。

2.7.3.2.2.2.2 国内 002 試験の有効性の結果

有効性は FAS 28 名を主要な解析対象集団とし、国内 001 試験及び国内 002 試験で得られたデータカットオフ時点までの結果に基づき評価した。

本 CTD では国内 001 試験の治験薬初回投与日から起算した週数を記載した。

データカットオフ時点で投与継続中の 11 例（FAS）では、1 例で治験薬投与開始 84 週間後まで、10 例で治験薬投与開始 60 週間後まで、データカットオフ時点までに治験を中止した 17 例では中止時までの中央判定結果が得られた。

(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 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。 Kaplan-Meier 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 試験ではデータカットオフ時点までに新たな死亡は報告されず、OS は算出できなかった。

(3) 客観的奏効率 (ORR)

国内 001 試験の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で 30% 以上の減少を示した被験者を 2 名認めた。このうち 1 名は国内 002 試験での投与開始 12 週後 (国内 001 試験の投与開始時から起算して 60 週後) に最良総合効果における PR の確定を認め、ORR は 3.6% (1/28 名、95%CI : 0.1%～18.3%) であった。

国内 001 試験の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で 30% 以上の減少を示した被験者 2 名の詳細を以下に示す。

登録番号 05-002 (71 歳、男性) :

本被験者は Ki67 が 5.0%、2010 年の WHO 分類によるグレード分類でグレード 2 の非機能性膵 NET と診断され、国内 001 試験の本登録時点で診断からの経過時間は 0.3 年であった。NET に対する前治療は薬剤又は療法のいずれも受けておらず、ベースラインでの腫瘍の進行は「なし」であった。また、NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無は「あり」で、肝臓の容積に占める腫瘍の割合は 10%超 25%以下と評価された。

治験薬投与開始後、国内 001 試験の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は 12 週後で 19.0%、24 週後で 18.6%、36 週後で 28.1%、48 週後で 33.1%、及び 60 週後で 31.7%の減少を示し、治験薬投与開始 48 週後及び 60 週後に 30%以上の標的病変の腫瘍径和の減少を示したことから最良総合効果で PR が確定した。

表 2.7.3-5 標的病変、非標的病変、及び新病変の個別推移 (国内試験、登録番号 05-002)

(単位 : mm)		本登録前検査	12W	24W	36W	48W	60W
05-002	標的病変 (変化率)	106.8	86.5 (-19.0%)	86.9 (-18.6%)	76.8 (-28.1%)	71.5 (-33.1%)	73 (-31.7%)
	非標的病変	2 病変	不変	不変	不変	不変	不変
	新病変	-	なし	なし	なし	なし	なし
	総合効果 (中央判定)	-	SD	SD	SD	PR	PR

RECIST ver1.1

登録番号 07-002 (51歳、女性) :

本被験者は Ki67 が 7.8%、2010 年の WHO 分類によるグレード分類でグレード 2 の非機能性膵 NET と診断され、国内 001 試験の本登録時点で診断からの経過時間は 20.4 年であった。NET に対する前治療として薬剤治療は受けておらず、療法は膵頭十二指腸切除術を国内 001 試験参加の約 3 年前に受けていた。ベースラインでの腫瘍の進行は「あり」であった。また、NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無は「不明」で、肝臓の容積に占める腫瘍の割合は 0%超 10%以下と評価された。

治験薬投与開始後、国内 001 試験の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は 12 週後で 29.7%、24 週後で 45.3%、36 週後で 28.9%、48 週後で 58.5%、及び 60 週で 54.1%の減少を示し、24 週後、48 週後、及び 60 週後に 30%以上の減少を示した。36 週後に 24 週後の腫瘍径和と比較して 30.2%の増加を示したため、36 週後の総合効果は PD と判定された (最良総合効果は SD)。

表 2.7.3-6 標的病変、非標的病変、及び新病変の個別推移 (国内試験、登録番号 07-002)

(単位 : mm)		本登録前 検査	12W	24W	36W	48W	60W
07-002	標的病変 (変化率)	36.4	25.6 (-29.7%)	19.9 (-45.3%)	25.9 (-28.9%)	15.1 (-58.5%)	16.7 (-54.1%)
	非標的病変	なし	-	-	-	-	-
	新病変	-	なし	なし	なし	なし	なし
	総合効果 (中央判定)	-	SD	PR	PD	PR	PR

RECIST ver1.1

(4) 標的病変の腫瘍径和の変化率

標的病変の腫瘍径和の変化率の平均値 (標準偏差) は、各被験者の最終検査時点で 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、各被験者の最終検査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) CgA 濃度

国内 001 試験の初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた 17 名で、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各被験者の最終検査時点で 64.7% (11/17 名) であった。

(6) EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価

国内 001 試験の初回投与日と比較し国内 002 試験の各被験者の最終観察時点の変化率が大きかった各変換スコアのうち、国内 002 試験で新たに認めた項目は Pain (疼痛) 及び Insomnia (不眠症) であった。QOL 評価では、全体として大きな変化を認めなかった。

2.7.3.2.2.3 国内 002 試験の結論

カプラン・マイヤー法で推定した PFS の中央値は国内 001 試験で既に 36.29 週と算出されており変化はなかったが、95%CI の上限は 49.14 週から 53.14 週となった。新たな死亡は報告されず、OS の中央値は算出できなかった。国内 001 試験の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で 30%以上の減少を示した被験者は 2 名であり、このうち 1 名に治験薬投与開始 60 週後で最良総合効果における PR の確定を認め、治験薬投与開始 60 週後の ORR は 3.6% (1/28 名) であった。各被験者の最終検査時点で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増加を認めていない被験者の割合は 32.1% (9/28 名) であった。NET の腫瘍マーカーである CgA 濃度では、国内 001 試験の初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた 17 名で、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。QOL 評価では、国内 001 試験の初回投与日と比較し最終観察時点の変化率が大きかった各変換スコアのうち、国内 002 試験で新たに認めた項目は Pain(疼痛)及び Insomnia (不眠症) であったが、全体として大きな変化を認めなかった。

全体として本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、引き続き NET 患者に対する ATG 剤の有効性が示された。

2.7.3.2.3 海外で実施したプラセボ対照第III相試験（海外 726 試験）（添付資料：5.3.5.1-1）

2.7.3.2.3.1 海外 726 試験の試験デザイン

海外 726 試験は、無症候性膵・消化管 NET 又はガストリノーマで測定可能な腫瘍のある患者を対象に、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回深部皮下投与した際の、ATG 剤 120 mg の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験である。被験者の膵・消化管 NET の Ki67 は 10%未満で、被験者に NET に伴う内分泌症状はなかった（ガストリノーマと診断された被験者は 4 名いたが、PPI で十分コントロールされていたため症状はなかった）。ベースラインでの腫瘍の進行及び NET に対する前治療の有無で被験者を層別化し、ATG 剤 120 mg 又はプラセボに無作為に割り付け、4 週ごとに 1 回、最長 96 週間（最大 24 回）深部皮下に投与した。

症例数は、海外 726 試験のデザイン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算出し、1 群当たり被験者 100 名（合計 200 名）とした。

- 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%

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）。

2.7.3.2.3.2 海外 726 試験の結果

2.7.3.2.3.2.1 海外 726 試験の被験者

海外 726 試験では、被験者 264 名のスクリーニングを実施し、14 ヶ国 48 施設で 204 名を組入れ（ITT 集団）、ATG 剤 120 mg 投与（101 名）又はプラセボ投与（103 名）に無作為に割り付けた。

(1) 治験の完了及び中止

無作為割り付けされた被験者のうち、海外 726 試験で定めたすべての評価を終えた、若しくは PD（中央判定）又は死亡で治験を中止した被験者を治験完了例とした [5.3.5.1-1 海外 726 試験 10.1 項]。被験者の 83.8%（171/204 名）が治験を完了し、ATG 剤群及びプラセボ群での治験完了被験者数はそれぞれ 84.2%（85/101 名）及び 83.5%（86/103 名）であった。ATG 剤群では、イベント（PD 又は死亡）なしに治験を完了した被験者の割合はプラセボ群の 2 倍以上であり [それぞれ 52.5%（53/101 名）及び 25.2%（26/103 名）]、ATG 剤群でイベントを発現した被験者の割合はプラセボ群の約半分であった [それぞれ 31.7%（32/101 名）及び 58.3%（60/103 名）] [5.3.5.1-1 海外 726 試験 10.1 項]。

ATG 剤群の 18/101 名 (17.8%) 及びプラセボ群の 21/103 名 (20.4%) が治験を中止した。両群での中止理由は、治験担当医師の評価による PD、有害事象、同意撤回、治験実施計画書違反等であった。治験担当医師の評価による PD で治験を中止した被験者数は両群で同程度であった。有害事象のために治験を中止した被験者の割合は ATG 剤群で 3.0% (3/101 名)、プラセボ群で 2.9% (3/103 名) であり、両群で同程度であった [5.3.5.1-1 海外 726 試験 10.1 項 Figure 2]。

(2) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

ITT 集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性に群間で偏りはなかった [5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.2.1 項 Table 8]。ITT 集団の 107/204 名 (52.5%) が男性で、被験者のほとんどが白人であった (94.6%、193/204 名)。年齢の平均値 (標準偏差) は 62.7 歳 (10.5 歳) であった (範囲: 30 歳~92 歳)。体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は 26.99 kg/m² (5.41 kg/m²)、体重は 76.7 kg (17.8 kg) であった。

BMI、体重、WHO パフォーマンスステータス、及びオクトレオスキャンに基づく Krenning スケールスコアには群間で差はなかった [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 8]。

診断からの経過時間の平均値 (標準偏差) は 33.46 カ月 (43.65 カ月) であった。ベースラインでの腫瘍の進行及び NET に対する前治療がない被験者は 165/204 名 (80.9%) であった。ベースラインでの腫瘍の進行がなく NET に対する前治療を受けていた被験者は 30/204 名 (14.7%)、ベースラインでの腫瘍の進行があったが NET に対する前治療がない被験者は 7/204 名 (3.4%)、ベースラインでの腫瘍の進行及び NET に対する前治療があった被験者は 2/204 名 (1.0%、ATG 剤群のみ) であった [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 10]。

(3) 腫瘍特性

中分化型の NET の被験者は 1/204 名 (0.5%) で、その他の被験者は高分化型の NET であった。腫瘍原発部位が膵臓 (44.6%、91/204 名) 又は中腸 (35.8%、73/204 名) の被験者が多く、また腫瘍のグレードは、グレード 1 がグレード 2 より多かった (グレード 1: 69.1%、141/204 名; グレード 2: 29.9%、61/204 名; 腫瘍グレード欠測: 1.0%、2/204 名) [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 9]。

肝臓の容積に占める腫瘍の割合が 0%以上 10%以下の被験者は 107/204 名 (52.5%)、10%超 25%以下の被験者は 30/204 名 (14.7%)、25%超の被験者は 67/204 名 (32.8%) であった。ATG 剤 120 mg 投与を受けた被験者のうち、肝臓の容積に占める腫瘍の割合が 10%超であった被験者は 52/101 名 (51.5%) であった [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 9]。

ベースラインの CgA 濃度が基準値上限の 2 倍を超えていた被験者の割合 (43.6%、89/204 名) は、基準値上限以下、又は基準時上限超 2 倍以下であった被験者よりも多かった。ベースラインの CgA 濃度が基準値上限の 2 倍を超えた被験者 89 名では 41 名が ATG 剤 120 mg の投与を受け、48 名がプラセボの投与を受けた [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 9]。

2.7.3.2.3.2.2 海外 726 試験の有効性の結果

(1) 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

主要解析は無作為化割り付け時点を起点に、RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定によるPD及び試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NETに対する前治療の有無を層別因子とした層別ログランク検定を用いた。主要解析の結果、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 2.7.3-7 及び図 2.7.3-1]）、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、プラセボ群では72.0週（95%CI：48.6週～96.0週）であったが、ATG剤群では試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120mgを96週間投与した結果、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）。各被験者の最終検査時点におけるPD又は死亡を認めた被験者の割合（カプラン・マイヤー法による推定）は、プラセボ群では78%であったが、ATG剤群では38%であった。

表 2.7.3-7 無増悪生存期間（PFS）（海外 726 試験、ITT集団）

評価項目	ATG 剤 N = 101	プラセボ N = 103
イベント数、n (%)	32 (31.7%)	60 (58.3%)
PFS 中央値 (95% CI) (週)	96 週超	72.0 (48.6, 96.0)
P	0.0002 ^{a)}	
ハザード比 (95% CI)	0.47 (0.30, 0.73)	
P	0.0007 ^{b)}	

N=投与群の被験者数、n=評価のある被験者数

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、16]

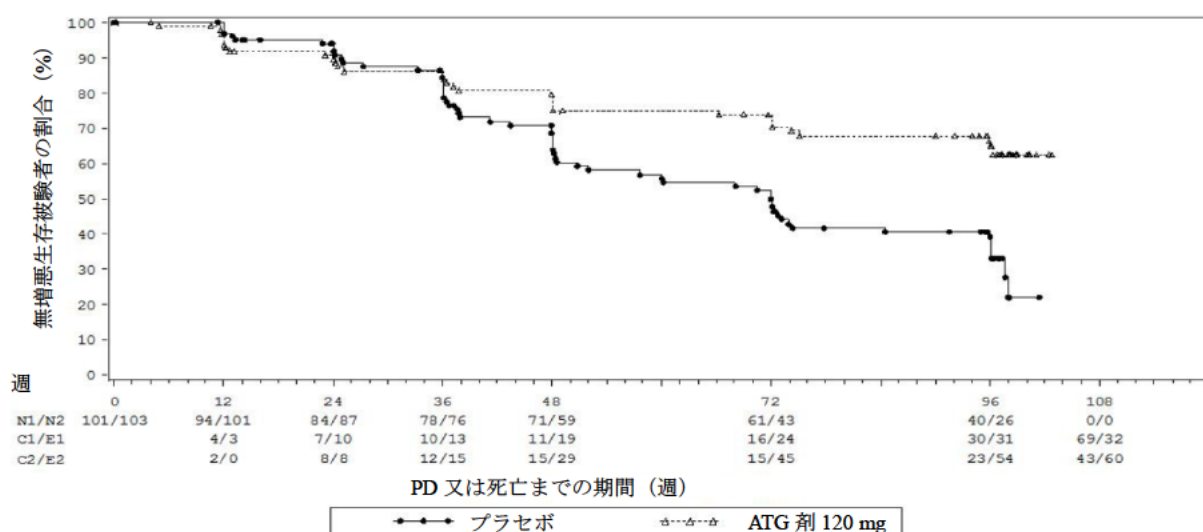


図 2.7.3-1 無増悪生存期間 (カプラン・マイヤー曲線) (海外 726 試験、ITT 集団)

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 剤群の観察打ち切り累積数/イベント累積数、C2/E2 = プラセボ群の観察打ち切り累積数/イベント累積数

注：無増悪生存期間の解析では、治験中に報告された中央判定の PD 及び死亡をイベントと定義した。

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.4.1.2 項 Figure 4]

1) 感度分析

5 つの感度分析のすべてで主要解析と同様の結果が得られた。そのため、主要解析結果の頑健性が示された [表 2.7.3-8]。

表 2.7.3-8 無増悪生存期間 (PFS)：感度分析 (海外 726 試験、ITT 集団)

感度分析	PFS 中央値 (95%CI) (週)		P	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担当医師が PD と判断したことによる治験の中止も追加	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の中止も追加	96 週超	52.0 (48.0, 72.1)	0.0007	0.57 (0.39, 0.82)
3：評価時点を規定来院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 ヶ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)

N = 被験者数

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]

- 感度分析 1 では、PFS の主要解析におけるイベント [RECIST (ver. 1.0) を用いて中央判定で評価された PD 及び死亡] に加えて、中央判定で SD とされたにもかかわらず、治験担当医師の判断に基づき PD とされたことによる治験の中止をイベン

トとみなした。中央判定でSDとされたにもかかわらず、治験担当医師によってPDと判断されたために治験を中止した被験者数は、ATG 剤群で6名、プラセボ群で9名であった。そのため、感度分析1はATG 剤群で38件(37.6%)、プラセボ群で69件(67.0%)の事象をイベントとして解析対象とした。感度分析1の結果は主要解析の結果と同様であった。

- 感度分析2では、PFSの主要解析におけるイベント[RECIST(ver. 1.0)を用いて中央判定で評価されたPD及び死亡]に加えて、理由にかかわらずすべての治験の中止をイベントとみなした。この解析は125件の事象をイベントとして解析対象とし、その内訳は、ATG 剤群が48件(47.5%)、プラセボ群が77件(74.8%)であった。感度分析2の結果は主要解析の結果と同様であった。
- 感度分析3では、CgA濃度の上昇により、試験2年目のCT/MRI検査がより早期に実施されることで潜在的なバイアスが生じるか否かを評価した。2年間の試験中、12週ごとにCgA濃度のモニタリングを行った。一方、腫瘍のCT/MRI検査は、試験の最初の48週間は12週ごとに行っていたが、次の48週間(2年目)には24週ごとのスケジュールで実施した。この解析では、試験計画における規定来院日に打ち切り日及び進行日をマッピングすることにより、追跡スケジュールの潜在的バイアスを補正した。CT/MRI検査はすべて正確に時間どおりに実施されたと考えられ、予定外のCT/MRI検査はすべて次の評価時点に変更された。感度分析3の結果は、主要解析の結果と同様であった。腫瘍評価スケジュールにおける体系的な差(予定された評価、予定外の評価のいずれであるか)によってATG 剤が優越となるバイアスが生じた可能性は極めて低いと考えた。
- 感度分析4では、試験2年目に放射線画像による評価回数を減らしたことによりバイアスが生じたか否かを検討した。既に述べたとおり、腫瘍のCT/MRI検査は、試験1年目は12週(3ヵ月)ごと、試験2年目は24週(6ヵ月)ごとに行っていた。2年目のATG 剤群のCT/MRI検査を6ヵ月スケジュールから3ヵ月スケジュールにマッピングし(ワーストケース分析)、これにより、2年目にイベントのあったATG 剤群の被験者のPFSを短縮した。感度分析4の結果は主要解析結果と同様であった。試験2年目に6ヵ月ごとの検査スケジュールとしたことによって主要評価項目の結論にバイアスが生じた可能性は極めて低いと考えた。
- 感度分析5は、無作為化時ではなく、治験薬投与開始時を起点としてPFSを算出した。被験者30名で、無作為化から投与開始までの間に遅延があったために実施した。感度分析5の結果は、主要解析の結果と同様であった。ATG 剤群とプラセボ群で遅延の回数と分布が同程度であったことから、無作為化から投与開始までの間の遅延によってPFSの主要解析に何らかのバイアスが生じた可能性は極めて低いと考えた。

2) 標的病変の腫瘍径和の変化

204名中198名の被験者でベースライン後の最良時点における標的病変の腫瘍径和の

変化率 (%) を評価した [表 2.7.3-9]。

表 2.7.3-9 各被験者の最良時点における標的病変の腫瘍径和の変化率(海外 726 試験、ITT集団)

	ATG 剤 120 mg (n = 97)		プラセボ (n = 101)	
	n	%	n	%
減少	49	50.5	18	17.8
変化なし又はほとんどなし	18	18.6	20	19.8
増加	30	30.9	63	62.4

n=データがある被験者数

注：1%未満の変化を変化ほとんどなしと定義した。ベースライン後の標的病変の腫瘍径和における最大減少率又は最小増加率を最良時点における変化率と定義した。

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.4.1.10 項 Table 32]

(2) 副次評価項目

1) 投与開始 48、96 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

投与開始 48 週後及び 96 週後で、統計学的に有意な治療効果が示された [(投与群、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 $P < 0.0001$; 表 2.7.3-10]。投与開始 48 週後の時点で、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、プラセボ群の被験者と比較して 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: 2.11 (95% CI: 1.19~3.76)]。また、投与開始 96 週後までの期間では、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、プラセボ群の被験者と比較して 3 倍を上回った (ロジスティック回帰分析による調整オッズ比: 3.27、95%CI: 1.81~5.92 [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 33])。

ATG 剤群では試験終了時までには PFS の中央値が未到達であったことに加え、 Kaplan-Meier 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、試験期間中に有効性の減弱はなかったことが示唆された。

2) 無増悪期間 (TTP)

ATG 剤群では中央評価による PD までの期間が中央値に達せず (96 週間超)、プラセボ群被験者における中央値 72.1 週 (95%CI: 48.6 週~96.1 週) と比較したログランク検定での P 値は 0.0001 で、統計学的に有意であった [5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.4.1.11 項 Table 34]。治験中の死亡は 4 名 (各群 2 名ずつ) のみであったため、この評価項目は PFS と類似した結果であった。

3) CgA 濃度の変化

ベースライン時に CgA 濃度が基準値上限を超えていた被験者で、治験薬投与開始後に 50%以上減少した被験者の割合は、全体としてプラセボ群よりも ATG 剤群の方が多かった。各被験者の最終検査時点の CgA 濃度が 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 [5.3.5.1-1

海外 726 試験 Table 39]。CgA 濃度が 50%以上減少する割合は、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、CgA 濃度が 50%以上減少するオッズは、プラセボ群よりも ATG 剤群の方が 15 倍高かった（オッズ比：15.2、95%CI：4.29～53.9、ロジスティック回帰分析：P<0.0001）[5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 39]。

ガストリノーマの被験者は、PPI でコントロールが良好であれば、試験への参加が可能であった。事後解析で、ベースラインの CgA 濃度が高値であった被験者の部分集団を対象として、ガストリノーマの被験者を除外して再解析した。この集団でも、ATG 剤 120 mg 投与例ではプラセボと比較して有意な CgA 濃度の減少を認め、2 つの解析の結果は同様であった。

4) その他の腫瘍マーカー値の変化

ベースラインで基準値上限を超えていた腫瘍マーカー（腓ポリペプチド、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最終検査時点で、ATG 剤群では、プラセボ群と比較して尿中 5-HIAA 及び腓ポリペプチドの有意な減少を認めた。ガストリンでは、投与群間に統計学的な有意差はなかった。ガストリンの増加を認め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 [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 40]。

表 2.7.3-10 副次評価項目（海外 726 試験、ITT 集団）

	ATG 剤 (N = 101)		プラセボ (N = 103)		P	オッズ比 (95% CI)	
生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合							
	生存/ PD なし (n)	(%)	生存/ PD なし (n)	(%)			
投与開始 48 週後	67	66.3	50	48.5	0.0110 ^{a)} < 0.0001 ^{a)}	2.11 (1.19, 3.76) 3.27 (1.81, 5.92)	
投与開始 96 週後	53	52.5	26	25.2			
TTP							
TTP 中央値 (週)	未達、NC		72.1(95% CI : 48.6, 96.1)		0.0001 ^{b)}		
OS							
OS 中央値 (週)	未達、NC		292.4(95% CI : 258.9, NC)		0.8791 ^{b)}	^{c)}	
QOL におけるベースラインからの変化							
	LSMean 変化	標準誤差	LSMean 変化	標準誤差			
GHS スコア [†]	-5.18	3.73	-4.87	3.70	0.9088 ^{d)} 0.3077 ^{d)}		
TRS スコア ^{††}	-8.43	8.37	-2.75	7.44			
CgA におけるベースラインからの変化							
	n	%	n	%			
50%以上低下	27	42.2	3	4.7%	< 0.0001 ^{e)}	15.2 (4.29, 53.87)	
その他の腫瘍マーカーにおけるベースラインからの変化							
	n	平均 変化量	標準偏差	n	平均 変化量	標準偏差	
尿中 5-HIAA(μmol/d)	43	-74.0	136.2	36	148.1	237.1	< 0.0001 ^{f)}
尿中 5-HIAA (中腸)	19	-56.8	70.2	20	198.1	233.2	0.0001 ^{f)}
ガストリン(ng/L)	33	-91.1	152.2	35	-21.1	287.3	0.212 ^{f)}
PP(pmol/L)	26	-107.6	49.5	32	-10.2	59.6	< 0.0001 ^{f)}

ANCOVA = 共分散分析、LS Mean = ベースラインからの平均変化量、N = 各群の被験者数、

n = 部分集団の被験者数、NC = 算出不能、TRS = 投与関連症状

† QLQ-C30 における Global Health Status スコア。

†† QLQ-G.I.NET21 における Treatment Related Symptoms スコア。

注：一部の QOL パラメータスコアだけを含めた。ベースライン時点で基準値上限を超えていた被験者に限って腫瘍マーカーにおけるベースラインからの変化を評価した。

a) ロジスティック回帰モデルで得た χ^2 検定の P 値。

b) 非層別ログランク検定で得た P 値。

c) Cox PH モデルに由来するハザード比 = 1.05 (95%CI : 0.55~2.03)

d) ANCOVA モデルで得た P 値。ベースラインから各被験者の最終観察時点までの QOL における変化。

e) ロジスティック回帰モデルで得た P 値。ベースラインから各被験者の最終検査時点までの CgA における変化。ガストリノーマの被験者を解析から除外した。

f) ベースライン時点で基準値上限を超えていた被験者の腫瘍マーカーにおける最終検査時点までの変化量を比較する 2 標本 t 検定で得た P 値。

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.4.1.11 項]

5) 腫瘍マーカーと無増悪生存期間との関連性

ベースラインで CgA、その他のペプチド又は腫瘍マーカーが基準値上限を超えていた被験者の事後 Cox PH モデル解析では、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結果と一致していた [図 2.7.3-2]。

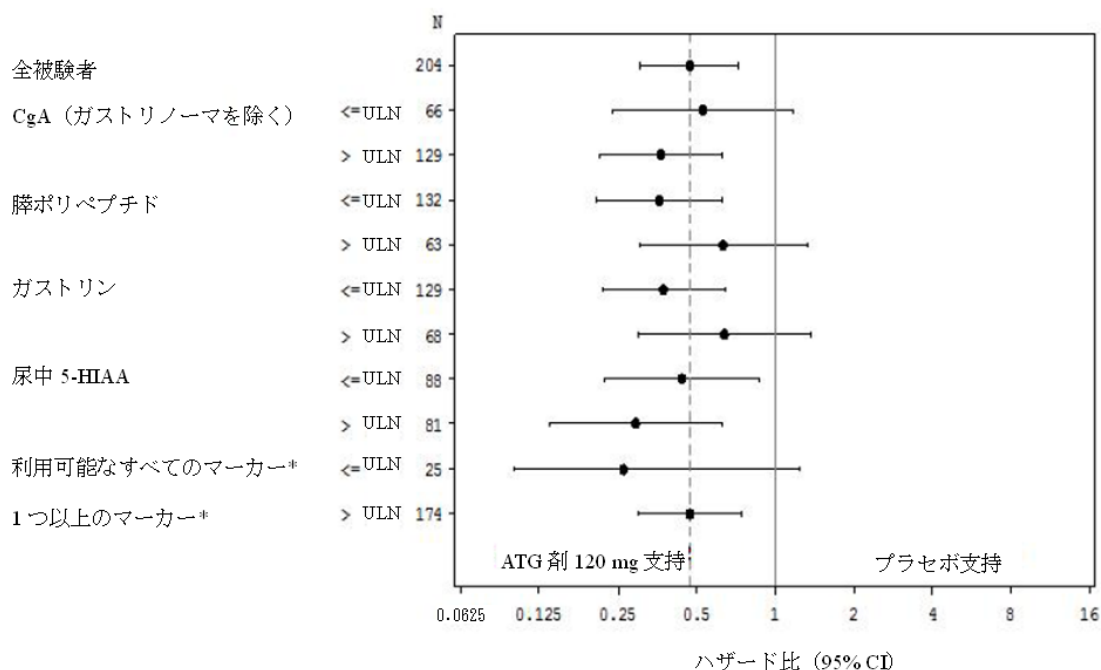


図 2.7.3-2 無増悪生存期間及びベースラインでの腫瘍マーカー高値との関連性
(海外 726 試験、ITT 集団)

*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、投与群、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。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]

6) 全生存期間 (OS)

米国規制当局からの要請を受けた 2011 年 2 月に OS を副次評価項目に追加した。この時点ですでに治験開始後 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、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。ATG 剤群 83 名、プラセボ群 78 名の OS データが得られた。

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。投与期間中の死亡は 4 名 (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た [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 35]。

治験終了後も生存データを収集したが、死亡例が少なく、治験完了後又はプラセボ群から海外 729 試験における ATG 剤群へのクロスオーバーといった交絡要因があった。これらの要因から 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 [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 36]。

7) 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 に対して悪影響を与えなかった。ATG 剤群とプラセボ群の間で、ベースラインから各被験者の最終観察時点までの EORTC QLQ-C30 質問票及び EORTC QLQ-G.I.NET21 質問票のスコアの変換値に大きな差はなかった [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 37、38]。

2.7.3.2.3.2.3 海外 726 試験の有効性の結論

ATG 剤群の PFS の中央値が 96 週間超、プラセボ群の PFS の中央値は 72.0 週 (95%CI : 48.6 週 ~96.0 週) であり、両群間で統計学的に有意な差を認め (層別ログランク検定、 $P=0.0002$)、ATG 剤 120 mg 96 週間投与後の有効性が明らかになった。各被験者の最終検査時点のカプラン・マイヤー推定量では、PD 又は死亡を認めた被験者の割合はプラセボ群は 78%、ATG 剤群では 38% であった。ATG 剤 120 mg 96 週間投与は、PD 又は死亡のリスクを 53%減らした (ハザード比=0.47、95%CI : 0.30~0.73)。5 種類の感度分析の結果は、海外 726 試験結果の頑健性を示唆し、一貫して ATG 剤 120 mg 投与の有効性を示唆しており、この主要解析の結果を支持した。

標的病変の腫瘍径和が減少する割合も ATG 剤群の方がプラセボ群より高かった。

ATG 剤 120 mg 投与はプラセボに比べて CgA 濃度を統計学的に有意に低下させ、ATG 剤 120 mg による CgA 濃度の 50%以上の低下のオッズはプラセボの 15 倍を超えた (オッズ比=15.2、95%CI : 4.29~53.87、 $P<0.0001$)。ベースラインで CgA、尿中 5-HIAA、及び腓ポリペプチドを含む生物学的マーカーが基準値上限を超えていた被験者における ATG 剤 120 mg の PFS 延長効果は、生物学的マーカーが基準値以内であった被験者における効果と類似していた。つまり、機能性及び非機能性のどちらの腓・消化管 NET を有する被験者でも、ATG 剤 120 mg 投与の PFS に対する有効性は同様であった。

OS では2投与群間に統計学的に有意な差を認めなかった (ハザード比=1.05、95%CI:0.55~2.03)。

ATG 剤 120 mg は 96 週間の投与中及び投与後の被験者の QOL に対し、プラセボと比べて有害な影響はなかった。

2.7.3.2.4 海外で実施した第II相試験（海外 166 試験）（添付資料：5.3.5.2-3）

2.7.3.2.4.1 海外 166 試験の試験デザイン

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、単一群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 週ごとに 1 回、最大 23 回深部皮下投与した。

4 週ごとに来院日を設定し、計 23 回の投与終了、又は PD を認めるまで、各来院日に投与を行った。最終評価は最終投与の 4 週後に実施した。

主要評価項目である PFS は、RECIST (ver. 1.0) に基づく第三者による画像検査の評価（胸部及び／又は腹部 CT/MRI、及び胸部 X 線又は腹部超音波）を 12 週ごとに盲検下で実施し、PD 判定までの期間を評価した。PD を認めた場合は治験を中止した。

症例数は実施可能性を考慮し、30 例とした。

2.7.3.2.4.2 海外 166 試験の結果

2.7.3.2.4.2.1 海外 166 試験の被験者

海外 166 試験では、スペインの治験実施医療機関 17 施設で 30 名の被験者を登録した。3/30 名（10%）の被験者が試験を完了し、27/30 名（90%）が治験を中止した。中止理由の内訳は PD（21/27 名、77.8%）、安全性の理由 [有害事象：2/27 名（7.4%）、死亡：1/27 名（3.7%）；PD が原因と疑われる腸閉塞]、治験実施計画書からの重大な逸脱（2/27 名、7.4%）、及び被験者の申し出（1/27 名、3.7%）であった。

(1) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

被験者の年齢の平均値は 62.4 歳（範囲：40 歳～78 歳）であった。被験者はすべて白人で、男性及び女性の被験者数は同数であった。

(2) 腫瘍原発部位の特性

腫瘍原発部位は前腸が 14/30 名（46.7%）と最も多く、そのうち 8/30 名（26.7%）は膵臓、4/30 名（13.3%）は気管支であった。12/30 名（40.0%）は中腸であり、そのうち 6/30 名（20.0%）は回腸であった。4/30 名（13.3%）は NET の腫瘍原発部位が不明であった。NET の診断からの経過期間（NET の疑いが組織学的診断により確定してからの期間）の平均値±標準偏差は 5.99±5.46 年であった。選択基準のとおり、すべての被験者でベースラインでの腫瘍の進行を認めた [5.3.5.2-3 海外 166 試験 11.2.2.3 項]。疾患の状態は、19/30 名（63.3%）の被験者で機能性 NET を認め、機能性 NET の被験者 19 名のうち 18 名がカルチノイド症候に関連するホルモン分泌性の NET であった。Ki67 の中央値は 1.99%（範囲：0.0%～20.0%）、平均値±標準偏差は 4.04±4.96% であった。Ki67 は 9/30 名（30.0%）で欠測した。ECOG パフォーマンスステータスを用いた QOL の評価では、19/30 名（63.3%）がスコア 0、9/30 名（30.0%）がスコア 1、2/30 名（6.7%）がスコア 2 であった。

(3) NET に対する前治療歴

26/30 名 (86.7%) の被験者が NET に対する前治療を受けており、その多くは外科手術であった (23/30 名、76.7%)。その他の治療は、化学療法 10/30 名 (33.3%)、インターフェロン投与 7/30 名 (23.3%)、ソマトスタチンアナログ投与 6/30 名 (20.0%)、放射線療法 1/30 名 (3.3%) であった。

2.7.3.2.4.2.2 海外 166 試験の有効性の結果

(1) 主要評価項目

ITT 集団を対象とし、腫瘍判定に RECIST (ver. 1.0) を用いた解析結果を以下に示す。

PFS の中央値は 55.86 週 (12.9 ヶ月) (95%CI : 32.00 週～71.43 週) であった。機能性 NET の被験者 19 名の PFS の中央値は 68.00 週 (15.7 ヶ月) (95%CI : 34.29 週～83.00 週)、非機能性 NET の被験者 11 名での PFS の中央値は 21.00 週 (4.9 ヶ月) (95%CI : 8.86 週～71.43 週) であった。また、実際に治験期間中に症状が認められた症候性 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。

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。

ITT 集団で投与開始 92 週までに PD を認めた被験者の割合及び生存率を表 2.7.3-11 に示す。22/30 名 (73.3%) でイベント (PD 又は死亡) を認めた。そのうち 21/30 名 (70%) は PD、1/30 名 (3.3%) は PD 以外の原因による死亡であった。20 名は中央放射線評価で PD が確認され、1 名は新規病変の発現による PD のため治験担当医師の判断で治験を中止した。

打ち切り例は 8 名であり、そのうち 3 名は評価終了時まで PD を認めず、3 名はその他の理由で中止となり、2 名は有害事象のため治験を中止した。

表 2.7.3-11 疾患の増悪 (PD) 及び生存 (海外 166 試験、ITT 集団)

	計 (N=30) n (%)
イベントを認めた被験者	22 (73.3)
PD	21 (70.0)
PD 以外の理由による死亡	1 (3.3)
打ち切りになった被験者	8 (26.7)
カットオフ前に PD を認めなかった被験者	3 (10.0)
有害事象による中止	2 (6.7)
その他の理由	3 (10.0)

N=全被験者数、n=評価のある被験者数

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.2.1.3.1、Listings 16.2.1.2、16.2.6.1.4]

(2) 副次評価項目

1) PFS の予後因子

Cox PH モデルを用いた多変量解析により PFS の予後因子として示されたのは Ki67 であり (ハザード比=1.170、P=0.0178、95%CI : 1.03～1.33)、Ki67 が低いほど長い PFS

が予測された [5.3.5.2-3 海外 166 試験 Table 14.2.2.3]。

2) 腫瘍病変の部分奏効 (PR) 又は完全奏効 (CR)

治験中に治験担当医師により CR 確定又は PR 確定と判定された被験者はいなかったが、来院時に 1 回のみ PR と判定された被験者を 1 名認めた。当該被験者は投与開始 56 週後に腫瘍径和の 30%以上減少を認め、次回かつ最終評価時 (投与開始 68 週後) では SD であった。

3) 標的病変の腫瘍径和

ベースライン時の標的病変の腫瘍径和は、平均値±標準偏差が 11.46±10.05 cm、中央値が 7.55 cm (範囲: 1.2~41.8 cm)、95%CI は 7.71~15.21 cm であった。

標的病変の腫瘍径和の平均値は投与開始 80 週後で一旦、わずかに増加したが、治験終了まで減少が維持された。

標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最大減少量又は最小増加量の平均値±標準偏差は-0.35±1.58 cm、中央値は-0.40 cm (範囲: -4.5~3.5 cm、95%CI: -0.98~0.27 cm) であった [5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.2.6.2]。この改善は Waterfall Plot により視覚的に把握した [5.3.5.2-3 海外 166 試験 Figure 7]。

治験薬投与開始から PD/再発までのすべての観察期間を通して各被験者に認めた最良の効果を検討した。標的病変腫瘍径和の最良の変化率が増加であった被験者は 8 名で、そのうち 2 名では PD であった。8 名のうち 7 名は非機能性 NET (腫瘍原発部位は前腸が 6 名、不明が 1 名)、1 名は機能性 NET (腫瘍原発部位は中腸) であった。

最良の効果 SD であった被験者は 18 名、PR であった被験者は 1 名であった (PR は未確定)。19 名の被験者のうち、16 名は機能性 NET (腫瘍原発部位は前腸が 6 名、中腸が 9 名、不明が 1 名)、3 名は非機能性 NET (腫瘍原発部位は前腸、中腸、不明が各 1 名) であった。PR を認めた 1 名は、非機能性 NET のうち腫瘍原発部位が前腸の被験者であった。

4) 生物学的マーカー

ガストリン濃度が評価された被験者は 2 名、C ペプチド濃度及びインスリン濃度が評価された被験者は各 1 名のみであったため、その他の CgA 濃度及び尿中 5-HIAA 濃度の評価結果を以下に示す。

ITT 集団の対象被験者 30 名におけるベースラインの CgA 濃度 (基準値: 19.4~98.1 µg/L) の平均値±標準偏差は 3519.90±12014.14 µg/L、中央値は 332.50 µg/L (範囲: 44.1~66056.0 µg/L) であった [5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.2.3.1.1、Table 14.2.3.1.2、Table 14.2.3.1.3、Figure 14.2.3.1.3]。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投与開始 8 週後で 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、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%)。

機能性 NET の被験者 19 名における登録時の尿中 5-HIAA 濃度 (基準値 : 52.3 $\mu\text{mol/d}$ 未満) の平均値 \pm 標準偏差は $292.0 \pm 462.5 \mu\text{mol/d}$ であり、投与開始 8 週後に $198.8 \pm 369.7 \mu\text{mol/d}$ まで減少した (ベースラインからの平均変化率 : -30.1%)。ベースラインからの平均変化率はその後、治験終了まで -62.9% から -9.6% の範囲で変動した [5.3.5.2-3 海外 166 試験 11.4.1.2 項] [5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.2.3.2.1、Table 14.2.3.2.2]。

5) 症状抑制

機能性 NET の被験者 19 名のうち、計 11 名は症候性であり、ベースライン時又は治験薬投与期間中にホルモン産生による症状を認めた。11 名のうち、2 名ではベースライン時に症状を認めなかったが、治験薬投与期間中に新たな症状 (下痢) を認めた。9 名はベースライン時に NET に関連する症状を認めた。この 9 名のうち、4 名の症状は治験薬投与により完全に抑制された。その他の 1 名では投与開始 8 週後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。他の 3 名では治験薬投与期間中に新たな症状を認め、残りの 1 名では投与後の症状の評価が実施されなかった [5.3.5.2-3 海外 166 試験 11.4.1.2 項、解析帳票 Table 14.2.4]。

以上より、投与期間中に NET に関連する症状を認めたのは計 6 名で、いずれも治験薬投与後 9 ヶ月以内の発現であり、重症度が重度のものはなかった。この 6 名の症状はすべて下痢であり、そのうち 1 名では「無力症」、別の 1 名では「潮紅」及び「頻脈を伴う窒息」を認めた。投与期間中、上記以外の症状は認めなかった。

6) 生活の質 (QOL : EORTC QLQ-C30)

EORTC QLQ-C30 の機能尺度、症状尺度、及び単独項目のスコアにより、被験者の QOL を評価した。

全体的な QOL、役割機能及び感情機能はベースライン時に比べて投与開始 56 週後でスコアが改善したが、統計学的な有意差は認めなかった [5.3.5.2-3 海外 166 試験 Figure 8]。社会機能及び認知機能は変化しなかった。身体機能は治験薬投与開始 20 週後に悪化し、その後わずかに改善した。悪心及び嘔吐、下痢、及び疼痛はベースライン時に比べて投与開始 56 週後でスコアが改善したが、統計学的な有意差は認めなかった。一方、便秘、睡眠障害、食欲不振、疲労、及び経済的困難は不変又は変動を認めた。呼吸困難は上記の期間でわずかに悪化した。投与開始 56 週後以降で 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なかった [5.3.5.2-3 海外 166 試験 11.4.1.2 項、解析帳票 Table 14.2.5.1~Table 14.2.5.15]。

2.7.3.2.4.2.3 海外 166 試験有効性の結論

ITT 集団全体における PFS の中央値は 55.86 週 (95%CI : 32.00 週～71.43 週) であった。1 年を経過した時点で 11/30 名 (37%) が無増悪であり、治験薬の 23 回投与後は 3/30 名 (10%) が安定であった。

PFS の中央値は、機能性 NET の被験者 19 名で 68.00 週 (95%CI : 34.29 週～83.00 週)、非機能性 NET の被験者 11 名で 21.00 週 (95%CI : 8.86 週～71.43 週) であった。また、症候性 NET の被験者 11 名では 80.00 週 (95%CI : 32.00 週～83.00 週)、無症候性 NET の被験者 19 名は 44.00 週 (95%CI : 20.00 週～69.00 週) であった。多変量解析では、Ki67 のみが PFS の予後因子として示され、Ki67 の値が低いほど長い PFS が予測された。

投与後の評価を受けた 1/27 名の被験者で、投与開始 56 週後に標的病変の腫瘍径和が 30%以上の減少を示した (PR は未確定)。

治験薬投与開始後、生化学的反応を認めた (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) 被験者の割合は投与開始 8 週後で 70.4%であり、試験終了までほぼ同様の推移 (53.3%～66.7%) を示した。機能性 NET の被験者の尿中 5-HIAA 濃度のベースラインからの変化率は、投与期間を通して平均値が-62.9%から-9.6%の範囲で変動した。

ベースライン時に 9 名の被験者で NET に関連する症状を認め、そのうち 4 名の症状は完全に抑制された。重度の症状は認めず、ほとんどの症状は下痢であった。

EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価では統計学的に有意な変化は認めなかったが、3 種類の機能尺度 (全体、役割機能、感情機能) 及び 3 種類の症状尺度又は単独項目 (悪心及び嘔吐、下痢、疼痛) でスコアの改善を認めた。

2.7.3.2.5 海外で実施した継続投与試験（海外 729 試験）（添付資料：5.3.5.2-4）

2.7.3.2.5.1 海外 729 試験の試験デザイン

海外 729 試験は、非無作為化、非盲検の海外 726 試験の継続投与試験である。海外 726 試験で実薬かプラセボのどちらの治験薬を受けたかを問わず、投与開始 96 週後に病勢が安定していた被験者、又は PD と判定され開鍵によってプラセボ投与を受けていたことが確認された被験者を対象とした。すべての被験者が 4 週ごとに ATG 剤 120 mg の深部皮下投与を受けた。

主要目的は ATG 剤 120 mg の長期投与時の安全性評価であり、副次目的は ATG 剤 120 mg の長期有効性評価である。

有効性評価項目である PFS は、海外 726 試験における無作為割り付けから、海外 726 試験又は海外 729 試験における RECIST (ver. 1.0) に基づく実施医療機関の判定による PD 又は死亡のどちらか早い方の発現までの期間と定義した。また、海外 726 試験のプラセボ群における最初の PD から海外 729 試験における次の PD 又は死亡までの期間を解析し、有効性を評価した。また、中間解析後に追加した解析として、海外 726 試験の ATG 剤群及びプラセボ群のそれぞれの OS について、カプラン・マイヤー法にてログランク検定を実施した。腫瘍に対する中央判定機関による評価は海外 729 試験の治験薬初回投与日、最終検査時点、及び PD を認めた時点について事後に実施し、その他のすべての規定来院時には実施医療機関で評価した。

2.7.3.2.5.2 海外 729 試験の結果

2.7.3.2.5.2.1 海外 729 試験の被験者

海外 726 試験では 48 施設で被験者 204 名が参加し、24 施設の 89 名が海外 729 試験に参加した。一部の実施医療機関がこの継続投与試験に参加しなかったため、海外 726 試験に参加していた被験者全員を登録することができなかった。海外 726 試験で ATG 剤 120 mg 投与を受けた被験者 101 名中 42 名及び海外 726 試験でプラセボ投与を受けた被験者 103 名中 47 名が海外 729 試験に参加した。海外 729 試験の被験者 89 名全員が治験薬の投与を 1 回以上受け、これらの被験者を対象に解析を実施した（安全性解析対象集団）[5.3.5.2-4 海外 729 試験 10.1 項]。

治験薬の曝露期間中央値は、海外 726 試験で ATG 剤を投与され、海外 729 試験で ATG 剤の投与を継続した被験者群 (LA:LA 群) で 236.08 週間、海外 726 試験でプラセボを投与され、海外 729 試験で ATG 剤の投与を開始した被験者群 (PB:LA 群) で 94.43 週間であった。ATG 剤 120 mg 総曝露期間は 4 週間（すなわち投与 1 回）から約 7.9 年の範囲であった。ATG 剤 120 mg 又はプラセボの投与回数の中央値は、LA:LA 群で 57.5 回 (ATG 剤 120 mg 投与回数の中央値 57.5 回)、PB:LA 群で 41 回 (ATG 剤 120 mg 投与回数の中央値 21 回) であった [5.3.5.2-4 海外 729 試験 解析帳票 Table 14.1.4]。

(1) 治験の完了及び中止

最終解析時点で 64/89 名 (71.9%) が治験を中止した。LA:LA 群の中止例は PB:LA 群に比べて少なかった [それぞれ 26/42 名 (61.9%) 及び 38/47 名 (80.9%)]。LA:LA 群の PD

又は死亡による中止例は PB:LA 群に比べて少なかった [それぞれ 19/42 名 (45.2%) 及び 17/47 名 (63.8%)]. 有害事象による中止はどちらの投与群でも少なかった (各群 1 名ずつ) [5.3.5.2-4 海外 729 試験 Figure 2]. LA:LA 群と PB:LA 群で中止理由の傾向に違いはなかった [5.3.5.2-4 海外 729 試験 10.1 項].

(2) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

被験者の多くが 40 歳超で、年齢の平均値 (標準偏差) は 62.9 歳 (10.6 歳) であった (範囲: 32 歳~84 歳)。85/89 名 (95.5%) が白人で、BMI の平均値 (標準偏差) は 26.99 kg/m² (5.81 kg/m²)、体重の平均値 (標準偏差) は 75.9 kg (18.8 kg) であった。男女はほぼ同数で、49.4% (44/89 名) が男性、50.6% (45/89 名) が女性であった [5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 3].

WHO パフォーマンスステータスが 0 (まったく問題なく活動できる) の被験者が 70/89 名 (78.7%) であり、被験者の 79/89 名 (88.8%) でオクトレオスキャンに基づく Krenning スケールスコアがグレード 3 又はグレード 4 であった [5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 3].

診断からの経過時間の平均値 (標準偏差) は 39.10 ヶ月 (52.08 ヶ月) であった (中央値 17.59 ヶ月)。ベースラインでの腫瘍の進行がなく、かつ NET に対する前治療がなかった被験者は 78.7% (70/89 名) であった [5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 5].

(3) 腫瘍特性

PPI でコントロールされているガストリノーマは 3/89 名 (3.4%) であった。

いずれの腫瘍も高分化型であり、グレード 1 の被験者が 62/89 名 (69.7%)、グレード 2 の被験者が 27/89 名 (30.3%) であった。

肝臓の容積に占める腫瘍の割合が 0%以上~10%以下の被験者は 59/89 名 (66.3%)、10%超~25%以下は 9/89 名 (10.1%)、25%超は 21/89 名 (23.6%) であった [5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 4].

2.7.3.2.5.2.2 海外 729 試験の有効性の結果

ATG 剤 120 mg の長期投与により、膵・消化管 NET 患者における PFS を延長した。LA:LA 群の被験者では、海外 726 試験の投与開始時からの PFS の中央値が 154.14 週 (95%CI: 123.57 週~237.43 週)、約 39 ヶ月に達した [5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 7、Figure 3].

病勢が安定で海外 726 試験を完了しながら海外 729 試験に参加しなかった被験者による潜在的選択バイアスを検討した PFS の事後感度分析の結果は、主解析の結果を支持するものであった [5.3.5.2-4 海外 729 試験 11.4.1.1 項].

海外 726 試験では放射線学的検査の結果を中央判定で評価したのに対し、海外 729 試験では実施医療機関で評価した。また海外 726 試験のすべての被験者が海外 729 試験に参加した訳ではないが、海外 729 試験で継続投与を受けた被験者の PFS の中央値は、海外 726 試験で ATG 剤 120 mg 投与を受けた被験者の PFS 成績を支持するものであった [2.7.3.2.3.2.2 項].

(1) 次の PD 又は死亡までの期間

海外 726 試験でプラセボ投与中に PD に至った被験者が海外 729 試験で PD (次の PD) 又は死亡に至るまでの期間の中央値は 76.14 週 (95%CI : 40.29 週~106.86 週) であった。海外 726 試験でプラセボ投与後に PD の中央判定の評価を受けた 32 名中、23 名 (71.9%) で海外 729 試験中に再び PD となった。死亡した被験者は 3 名 (9.4%) であった [5.3.5.2-4 海外 729 試験 解析帳票 Table14.2.9]。

(2) 全生存期間 (OS)

死亡例は ATG 剤群 で 21 名、プラセボ群で 20 名であり両群の OS はいずれも中央値に至らず、統計学的な有意差を認めなかった (ログランク検定、 $P=0.8811$) [5.3.5.2-4 海外 729 試験 解析帳票 Table14.2.10]。

2.7.3.2.5.2.3 海外 729 試験の有効性の結論

海外 729 試験の主要目的は ATG 剤 120 mg の長期安全性評価であるが、ATG 剤 120 mg 投与を受けた被験者 (LA:LA 投与群) における長期有効性を評価した解析の結果は、PFS の持続的延長を示唆した。海外 726 試験で ATG 剤 120 mg 投与を受けた被験者における PFS 中央値は 154.14 週 (95%CI : 123.57 週~237.43 週) であった。

海外 726 試験のプラセボ投与中に PD と判定され、海外 729 試験で ATG 剤 120 mg 投与に切り替えた被験者 32 名中 20 名に次の PD を認め、3 名が死亡した。海外 729 試験中の次の PD 又は死亡までの期間の中央値は 76.14 週 (95%CI : 40.29 週~106.86 週) であった。海外 729 試験の OS は ATG 剤群及びプラセボ群のいずれも中央値に至らず、統計学的な有意差を認めなかった。

2.7.3.2.6 海外で実施した非劣性試験（海外 130 試験）（添付資料：5.3.5.1-2）

2.7.3.2.6.1 海外 130 試験の試験デザイン

海外 130 試験はイタリアで実施した非盲検、無作為化、多施設共同試験であり、高分化型 NET と診断された 60 名（各群 30 名）を目標症例数として、ATG 剤 120 mg 及び PR 剤 60 mg の非劣性を検討するために実施した。スクリーニング後、必要な場合はウォッシュアウトを実施し、治験参加の適格性が確認された被験者を、ATG 剤 120 mg を 6 週ごとに 1 回、計 3 回深部皮下投与する群、又は PR 剤 60 mg を 3 週ごとに 1 回、計 6 回筋肉内投与する群に無作為に割り付けた。

主要目的は、ITMO 基準に基づく症候性反応（NET に関連する症状の抑制）、生化学的反応〔無症候性の被験者での腫瘍マーカー（CgA、5-HIAA、及びその他のマーカー）の減少又は安定〕、及び腫瘍サイズ〔無症候性の被験者又は腫瘍マーカーが評価不能な被験者での客観的奏効〕に対する ATG 剤 120 mg 及び PR 剤 60 mg の非劣性の検討であり、副次的目的として、被験者の EORTC QLQ-C30 質問票での QOL の評価、TTP、OS 及び有害事象を検討した。

2.7.3.2.6.2 海外 130 試験の結果

2.7.3.2.6.2.1 海外 130 試験の被験者

計 60 名の被験者のうち 30 名が ATG 剤群に、30 名が PR 剤群に無作為割り付けされた。14/60 名（23.3%）が治験を中止し、46/60 名（76.7%）が治験を完了した。中止例のうち 9 名（ATG 剤群 7 名、PR 剤群 2 名）が PD により治験を中止した。ATG 剤群の他の 2 名は投薬不順守及び同意撤回により脱落した。PR 剤群の残りの 3 名はそれぞれ死亡、追跡不能、及び生化学的 PD のために、治験を中止した。

被験者の人種及び年齢は両群間で類似していた。被験者の年齢の範囲は 27 歳から 82 歳で、年齢の平均値（標準偏差）は 57.9 歳（13.9 歳）であった。腫瘍原発部位は消化管が 23/60 名（38%）、膵臓 15/60 名（25.0%）、肺 8/60 名（13.3%）、不明 11/60 名（18.3%）及びその他 3/60 名（5.0%）であった。腫瘍の転移は PR 剤群の 27/30 名（90.0%）の被験者に、ATG 剤群の 30/30 名（100.0%）の被験者に認め、主な転移部位は肝臓であった〔（PR 剤群で 21/30 名（70%）、ATG 剤群で 24/30 名（80%）〕 [5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 6]。

2.7.3.2.6.2.2 海外 130 試験の有効性の結果

(1) 主要評価項目

ATG 剤群及び PR 剤群の両群で同様の腫瘍抑制効果を認めた。生化学的反応〔腫瘍マーカー（血清中 CgA 濃度、5-HIAA、その他の腫瘍マーカー）の減少又は安定〕では PR 剤 60 mg に対する ATG 剤 120 mg の非劣性が確認された。

生化学的反応を奏効（CR、PR、又は SD）又は無効（PD 又は PD による中断若しくは死亡）に分類して Dunnett and Gent 法にて解析した結果、ITT 集団では、PR 剤群に対する ATG 剤群の非劣性を認め、両群の差の信頼区間の下限は非劣性マージンの-0.20 より大きかった。

ITMO 基準に基づく客観的奏効率は PR 剤群及び ATG 剤群の両群で類似していた。デー

タを奏効 (CR、PR、又は SD) 又は無効 (PD、PD による中断、又は死亡) に分類して Dunnett and Gent 法にて解析した結果、ITT 集団では PR 剤 60 mg に対する ATG 剤 120 mg の非劣性を認め、両群の差の信頼区間の下限は-0.20 より大きかった。

尿中 5-HIAA 濃度は得られた検体が少なかったために評価できなかった。CgA 濃度では、両群間に統計学的に有意な差を認めなかった。

(2) 副次評価項目

EORTC QLQ-C30 を用いた QOL の評価では、分散分析 (ANOVA) で両群間に統計学的に有意な差は認めなかった。PFS の解析では ITT 集団及び PPS でログランク検定での P 値はともに 0.05 を上回り、両群間に統計学的に有意な差は認めなかった。

2.7.3.2.6.2.3 海外 130 試験の有効性の結論

PR 剤 60 mg 及び ATG 剤 120 mg では同様の腫瘍抑制効果を認め、生化学的及び客観的奏効では非劣性が確認された。

主要評価では、生化学的反応 [腫瘍マーカー (CgA、尿中 5-HIAA、その他の腫瘍マーカー) の減少又は安定] において両剤とも有効であった。ITT 集団での解析では、PR 剤 60 mg に対する ATG 剤 120 mg の非劣性が確認された ($P < 0.032$)。CgA 濃度には両群間で統計学的に有意な差は認めなかった。

PR 剤 60 mg 又は ATG 剤 120 mg を投与された被験者の病変部位での ITMO 基準に基づく奏効率は類似しており、ITT 集団での Dunnett and Gent 検定では、PR 剤 60 mg に対する ATG 剤 120 mg の非劣性が確認された。

治験中には症候性反応では、PD は認めなかった。

副次的解析の結果では QOL の総合スコア並びに機能スケール、症状スケール及び総合スケールのそれぞれのサブスケールに両群間に違いは認めなかった。更に PFS の解析でも両群で統計学的に有意な差は認めなかった。

2.7.3.2.7 海外で実施した用量漸増試験（海外 718 試験）（添付資料：5.3.5.2-5）

2.7.3.2.7.1 海外 718 試験の試験デザイン

海外 718 試験は、カルチノイド症候の改善のため ATG 剤（60 mg、90 mg、又は 120 mg）を 4 週ごとに 1 回、6 ヶ月間皮下投与した際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、第 II/III 相試験である。18 歳以上のカルチノイド症候を伴う NET（血管作動性腸管ペプチド分泌腫瘍 [VIP オーマ] を除く）60 名を目標症例数として実施した。初回投与時及び投与開始 4 週後では全例に ATG 剤 90 mg を投与し、その後は被験者の前回投与への反応性を評価し、無反応例では次回投与時に増量、反応例では次回投与時に減量した。用量が 120 mg に達した被験者ではその後は 120 mg を治験完了まで維持した。最高用量は 120 mg、最低用量は 60 mg とした。

2.7.3.2.7.2 海外 718 試験の結果

2.7.3.2.7.2.1 海外 718 試験の被験者

被験者は 8 ヶ国の実施医療機関 20 施設から組み入れた。計 75 名がスクリーニングを受け 71 名が治験薬を投与された。治験薬を投与されなかった 4 名中 3 名はスクリーニング終了時に症状の発現が不十分であるため脱落し、1 名は被験者の都合で同意を撤回した。

16 名（22.5%）が治験終了前に治験を中止した。中止の主な理由は効果不十分が 5 名（7.0%）、死亡を含めた有害事象が 5 名（7.0%）であった。

男性が 37/71 名（52.1%）、女性が 34/71 名（47.9%）であった。

NET と診断されてからの期間の中央値は 29.0 ヶ月（範囲：0 ヶ月～166 ヶ月）であった。7/71 名（9.9%）のオクトレオスキャンの結果は陰性であった。19/71 名（26.8%）の被験者ではオクトレオスキャンは治験登録後に実施された。主な腫瘍原発部位は中腸であった（47/71 名、66.2%）。

2.7.3.2.7.2.2 海外 718 試験の有効性の結果

(1) 主要評価項目

標的症状の 1 日当たりの平均発現回数（下痢の発現回数、又は中等度若しくは重度の潮紅の発現回数）がベースラインから 50%以上減少した被験者を反応例とした。

ITT 集団では Month6（投与開始 6 ヶ月後）における反応例は [Last Observation Carried Forward (LOCF) 法により欠測値を補完した場合] 71 名中 27 名（38.0%）であった [5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 8]。PPS での反応例は 35 名中 14 名（40.0%）で ITT 集団の結果に類似しており、解析対象集団間の結果に一貫性を認めた。

(2) 副次評価項目

LOCF 法で投与開始 6 ヶ月後に反応例であった被験者 27 名中、20 名（74.0%）は治験薬投与開始 4 週投与後からの反応例であった。治験薬への反応を認めた被験者の大半で投与開始後 2 ヶ月以内に反応を認め、これらの被験者は試験期間を通して反応を認めた。

軽度の潮紅の発現を集計に含めた場合の投与開始 6 ヶ月後における反応例の割合（33.8%、

24/71名)は、軽度の潮紅を除いた場合(38.0%、27/71名)に比べて低下しなかったため、ATG剤は軽度潮紅の症状軽減でも中等度及び重度の潮紅の症状軽減に劣らないことが示唆された[5.3.5.2-5 海外718試験 Table 5.6C]。下痢では、1日当たりの症状発現回数は、投与開始4週間後から減少を認め、この減少は投与開始6ヵ月後まで継続した。1日当たりの症状発現回数の平均値±標準偏差は、ベースラインの 5.0 ± 2.7 回から投与開始6ヵ月後で 3.9 ± 2.2 回に減少し、1日当たりの発現回数の差は-1.1回であった[5.3.5.2-5 海外718試験 Table 5.6M3]。

投与開始6ヵ月後までに尿中5-HIAA濃度の中央値は24.3%減少した(LOCF法)。ベースラインで尿中5-HIAA濃度が10mg/24時間超であった被験者での変化量は被験者全体に比べ大きかった。投与開始6ヵ月後までにCgA濃度の変化量の中央値は37.5%の減少であった(LOCF法)。ベースラインで尿中5-HIAA濃度が100ng/ml超であった被験者での中央値の減少は被験者全体と類似していた[5.3.5.2-5 海外718試験 Table 5.7A、Table 5.7B、及びListing5.7]。

EORTC QLQ-C30質問票によるQOLでは下痢の項目で改善を認めた。各項目のスコアのベースラインからの変化量の中央値は0.0であった。

2.7.3.2.7.2.3 海外718試験の有効性の結論

投与開始6ヵ月後における反応例はITT集団の27/71名(38.0%)及びPPSの14/35名(40.0%)で認めた。標的症状が下痢であった40名の被験者では投与開始6ヵ月後(LOCF)での反応例は7/40名(17.5%)であり、標的症状が潮紅であった31名の被験者では投与開始6ヵ月後(LOCF)での反応例は20/31名(64.5%)であった。

下痢が標的症状の場合、1日当たりの症状発現回数の平均値±標準偏差は、ベースラインの 5.0 ± 2.7 から投与開始6ヵ月後で 3.9 ± 2.2 に減少し、1日当たりの症状発現回数の差は1.1回であった。治療への反応性はベースラインの症状の程度に関連せず、ベースラインでオクトレオスキタン陽性であった被験者で陰性であった被験者に比べ治療に反応しやすかった。投与開始6ヵ月後(LOCF)で反応例であった20/27名(74.0%)はATG剤90mgの2回目の投与後(投与開始4週間後)に治療への反応を示した。腫瘍マーカーの変化量の中央値は、尿中5-HIAA濃度ではベースラインから24.3%の減少、CgA濃度ではベースラインから37.5%の減少であった。

EORTC QLQ-C30質問票によるQOLでは下痢の項目で改善を認めた他には、明らかな変化は認めなかった。

2.7.3.2.8 海外で実施したプラセボ対照試験（海外 730 試験）（添付資料：5.3.5.1-3）

2.7.3.2.8.1 海外 730 試験の試験デザイン

海外 730 試験はカルチノイド症候の治療における ATG 剤の有効性及び安全性を調査する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であり、病理組織学的に確定診断（生検報告書により確認されている）されたカルチノイド症候を伴う NET を有する 18 歳以上の被験者 100 名を目標症例数とした。

海外 730 試験は、無作為化前 4 ヶ月以内に始まったスクリーニング期間及びその後の 3 期 [16 週間の DB 期、32 週間の IOL 期、及び最長 2 年間の LTOLE 期] で構成した。IOL 期及び LTOLE 期には全被験者に ATG 剤 120 mg を投与した。

2.7.3.2.8.2 海外 730 試験の結果

2.7.3.2.8.2.1 海外 730 試験の被験者

無作為化された被験者 115 名のうち、79 名が DB 期を完了し、引き続き IOL 期に参加した被験者はプラセボ群で 33/56 名 (58.9%)、ATG 剤群 45/59 名 (76.3%) であった。早期に IOL 期に移行した被験者は ATG 剤群 11/59 名 (18.6%)、プラセボ群 12/56 名 (21.4%) であり、全体では 101/115 名 (87.8%) が ATG 剤による IOL 期に移行した。

IOL 期に移行した 101 名のうち 80 名が IOL 期を完了した。IOL 期を完了した被験者は、DB 期に ATG 剤を投与した被験者 43/59 名 (72.9%)、DB 期にプラセボを投与した被験者 37/56 名 (66.1%) であり、DB 期に ATG 剤を投与した被験者の割合が高かった。

最終的に LTOLE 期に移行した 57 名のうち 25 名が LTOLE 期を完了した。LTOLE 期を完了した被験者は、DB 期に ATG 剤を投与した被験者 17/59 名 (28.8%)、DB 期にプラセボを投与した被験者 8/56 名 (14.3%) であり、DB 期に ATG 剤を投与した被験者の割合が高かった [5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 5]。

全体では、被験者の 67/115 名 (58.3%) は女性で、白人は 88/115 名 (76.5%) であった。被験者の平均年齢（範囲）は 58.6 歳（27 歳～85 歳）であった。83/115 名 (72.2%) の被験者で、治験薬投与開始 1 年以上前から症状があり、74/115 名 (64.3%) の被験者が治験薬投与開始の 1 年以上前にカルチノイド症候を伴う NET と診断されていた。

2.7.3.2.8.2.2 海外 730 試験の有効性の結果

DB 期にオクトレオチド皮下注をレスキュー薬として投与された日数の共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いた解析における最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して、ATG 剤群で統計学的に有意に低かった ($P=0.0165$)。最小二乗平均の差の絶対値は 14.76% であった。最小二乗平均の差は 1 ヶ月当たり約 4 日 $[(14.76/100) * 30 = 4.43 \text{ 日}]$ であり、治療群間に想定した差 30% (1 ヶ月当たり約 9 日に相当) は達成されなかった。

DB 期の下痢の 1 日平均頻度に関する ATG 剤とプラセボ群間の ANCOVA モデルを用いた解析における最小二乗平均値の差では統計学的に有意な差は認めなかった ($P=0.2544$)。

計画した閉検定手順に基づき、階層における最初の比較(DB期の下痢の1日当たりの平均頻度)に対するP値は統計学的に有意ではなかったため(P=0.2544)、有意な統計学的結論は、階層におけるその後の比較に関して得られなかった。

潮紅の1日当たりの平均頻度は、各治療群で予測より低かった。DB期の潮紅の頻度は、プラセボ群でより高かった[プラセボ群における事象の平均(標準偏差):1.75回(2.26回)に対し、ATG剤群における事象の平均(標準偏差):0.92回(1.45回)、LS法における差=-0.42回(95%CI:-0.79回~-0.06回)]。

2.7.3.2.8.2.3 海外730試験の有効性の結論

主要評価項目である16週間のDB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最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して、ATG剤群が統計学的に有意に低かった。

オクトレオチド皮下注をレスキュー薬として投与された日数の、ATG剤群とプラセボ群の最小二乗平均の差は1ヵ月当たり約4日であり、治療集団間で想定される30%の差(1ヵ月当たり約9日)は達成されなかった。

副次解析では閉検定手順における最初の比較(1日当たり下痢の平均頻度)が統計学的に有意ではなかった(P=0.2544)ため、閉検定手順による検定は中止した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の有効性は、プラセボを対照とした検証試験である海外 726 試験における PFS の延長に基づいて評価し、海外 726 試験の事前に規定した部分集団及び PFS の層別解析から得られた補助的な結果に基づいて評価した。本邦で実施した単一群での第 II 相試験である国内 001 試験における PFS でも同様の評価を行った。NET の腫瘍進展抑制効果では、国内 001 試験及び国内 002 試験、並びに海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、及び海外 130 試験、NET に伴う症状の改善効果では海外 166 試験、海外 130 試験、海外 730 試験、及び海外 718 試験での結果の比較と解析を実施した。

2.7.3.3.1 各試験の人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.3.3.1.1 国内 001 試験

表 2.7.3-12 に人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) を示す。

年齢の平均値 (最小～最大) は 61.7 歳 (35 歳～78 歳) で、男性 19/28 名 (67.9%)、女性 9/28 名 (32.1%) であり、体重の平均値 (標準偏差) は 57.8 kg (9.5 kg) であった。

疾患の背景は、11/28 名 (39.3%) がベースラインでの腫瘍の進行があり、22/28 名 (78.6%) が NET に対する前治療を行っていた。腫瘍原発部位は膵臓が 12/28 名 (42.9%)、十二指腸が 1/28 名 (3.6%)、空腸が 1/28 名 (3.6%)、直腸が 8/28 名 (28.6%)、肺が 1/28 名 (3.6%)、不明が 5/28 名 (17.9%) であった。腫瘍のグレードはグレード 1 が 9/28 名 (32.1%)、グレード 2 が 19/28 名 (67.9%) であった。

表 2.7.3-12 人口統計学的及び他の基準値の特性（国内 001 試験、FAS及び 726FAS）

項目 (N=28)	FAS n (%)	726FAS n (%)
年齢 (歳)	61.7 (35~78) ^{a)}	61.8 (35~78) ^{a)}
性別		
男性	19 (67.9)	14 (63.6)
女性	9 (32.1)	8 (36.4)
体重 (kg)	57.83 (9.52) ^{b)}	57.10 (9.51) ^{b)}
診断からの経過時間 (年)	6.33 (0.1~23.3) ^{a)}	5.43 (0.1~20.4) ^{a)}
ベースラインでの腫瘍の進行の有無		
あり	11 (39.3)	8 (36.4)
なし	17 (60.7)	14 (63.6)
NET に対する前治療の有無		
あり	22 (78.6)	16 (72.7)
なし	6 (21.4)	6 (27.3)
腫瘍原発部位		
膵臓	12 (42.9)	10 (45.5)
小腸 (十二指腸)	1 (3.6)	1 (4.5)
小腸 (空腸)	1 (3.6)	1 (4.5)
直腸	8 (28.6)	7 (31.8)
肺	1 (3.6)	0
不明	5 (17.9)	3 (13.6)
腫瘍原発部位 (海外 726 試験の分類基準)		
膵臓	12 (42.9)	10 (45.5)
前腸	1 (3.6)	0
中腸	2 (7.1)	2 (9.1)
後腸	8 (28.6)	7 (31.8)
その他/不明	5 (17.9)	3 (13.6)
腫瘍のグレード		
グレード 1	9 (32.1)	5 (22.7)
グレード 2	19 (67.9)	17 (77.3)
グレード 3	0	0
Ki67	5.41 (4.17) ^{b)}	4.77 (2.49) ^{b)}
≤2%	8 (28.6)	5 (22.7)
>2% to ≤5%	8 (28.6)	8 (36.4)
>5% to <10%	9 (32.1)	8 (36.4)
≥10% to ≤20%	2 (7.1)	0
>20%	0	0
不明	1 (3.6) ^{c)}	1 (4.5) ^{c)}
ソマトスタチン受容体の有無		
あり	4 (14.3)	4 (18.2)
なし	2 (7.1)	1 (4.5)
不明	22 (78.6)	17 (77.3)
機能性 NET		
インスリノーマ	0	0
ガストリノーマ	4 (14.3) ^{d)}	0
グルカゴノーマ	0	0
VIP オーマ	0	0
ソマトスタチノーマ	0	0
カルチノイド症候を伴う NET	0	0
その他	0	0
肝臓の容積に占める腫瘍の割合		
0%	1 (3.6)	0
>0% to ≤10%	17 (60.7)	12 (54.5)
>10% to ≤25%	6 (21.4)	6 (27.3)
>25% to ≤50%	3 (10.7)	3 (13.6)
>50%	1 (3.6)	1 (4.5)

N=投与群の被験者数、n=評価のある被験者数

a) 平均値 (最小値~最大値)

b) 平均値 (標準偏差)

c) 10%未満だが正確な指数が不明

d) ガストリノーマ 4 名のうち 1 名は PPI による前治療期間が 1 ヶ月の被験者、3 名は MEN 合併 (被験者の重複なし)

出典: [5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.2.1.1、Table 14.2.1.4]

2.7.3.3.1.2 国内 002 試験

国内 002 試験の FAS は国内 001 試験の FAS (28 名) と同一集団であり、その特性は [2.7.3.3.1.1](#) に示す。

2.7.3.3.1.3 海外 726 試験

[表 2.7.3-13](#) に人口統計学的及び他の基準値の特性 (ITT 集団) を示す。

ITT 集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性に 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 歳～92 歳)、体重の平均値 (標準偏差) は 76.7 kg (17.8 kg)、体格指数 (BMI) の平均値 (標準偏差) は 27.0 kg/m² (5.4 kg/m²) であった。

表 2.7.3-13 人口統計学的及び他の基準値の特性（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
身長 (cm)			
n	96	99	195
欠測	5	4	9
平均 (標準偏差)	168.4 (9.2)	168.4 (10.4)	168.4 (9.8)
範囲	148~193	144~194	144~194
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
Krenning スケールスコア, 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)
腫瘍原発部位, n (%)			
膵臓	42 (41.6)	49 (47.6)	91 (44.6)
中腸	33 (32.7)	40 (38.8)	73 (35.8)
後腸	11 (10.9)	3 (2.9)	14 (6.9)
その他/不明	15 (14.9)	11 (10.7)	26 (12.7)
腫瘍のグレード, n (%)			
グレード 1	69 (68.3)	72 (69.9)	141 (69.1)
グレード 2	32 (31.7)	29 (28.2)	61 (29.9)
欠測	0	2 (1.9)	2 (1.0)
ベースラインでの疾患進行 [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)

a) ベースラインでの体重。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/m²) = 体重 (kg) / [身長 (m)]²

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 9、解析帳票 Table 14.1.5.1、Table 14.1.6.1]

2.7.3.3.1.4 海外 166 試験

表 2.7.3-14 に人口統計学的及び他の基準値の特性 (ITT 集団) を示す。

年齢の平均値 (最小～最大) は 62.4 歳 (40 歳～78 歳) であった。すべての被験者は白人で、男性及び女性の被験者数は同数であった。BMI の平均値 (標準偏差) は 25.51 kg/m² (5.64 kg/m²) であった。

表 2.7.3-14 人口統計学的及び他の基準値の特性 (海外 166 試験、ITT 集団)

項目			Total (N=30)
年齢 (歳)		N	30
		欠測	0
		平均値	62.4
		標準偏差	10.3
		中央値	63.0
		最小値～最大値	40～78
性別	男性	N (%)	15 (50.0)
	女性	N (%)	15 (50.0)
身長 (cm)		N	20
		欠測	10
		平均値	165.0
		標準偏差	7.2
		中央値	167.0
		最小値～最大値	150～178
人種	白人	N (%)	30 (100.0)
体重 (kg)		N	24
		欠測	6
		平均値	68.83
		標準偏差	14.21
		中央値	69.00
		最小値～最大値	39.5～93.0
BMI (kg/m ²)		N	20
		欠測	10
		平均値	25.51
		標準偏差	5.64
		中央値	24.42
		最小値～最大値	14.0～38.2

N=ITT の被験者数、n=評価のある被験者数

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.1.7]

表 2.7.3-15 に腫瘍原発部位 (ITT 集団) を示す。

部位は前腸が最も多く 14/30 名 (46.7%) であり、そのうち 8 名は膵臓であった。12/30 名 (40.0%) は中腸であり、そのうち半数は回腸であった。4/30 名 (13.3%) は NET の腫瘍原発部位が不明であった。

表 2.7.3-15 腫瘍原発部位（海外 166 試験、ITT 集団）

腫瘍原発部位	計 (N=30)
原発不明	4 (13.3%)
前腸	14 (46.7%)
膵臓	8 (26.7%)
気管支	4 (13.3%)
胃	1 (3.3%)
十二指腸	1 (3.3%)
中腸	12 (40.0%)
回腸	6 (20.0%)
空腸	2 (6.7%)
盲腸	2 (6.7%)
空調+回腸	1 (3.3%)
右結腸	1 (3.3%)

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 Table 3]

表 2.7.3-16 に腫瘍の特性（ITT 集団）を示す。

19/30 名（63.3%）で機能性 NET を認め、そのうち 18/19 名（94.7%）がカルチノイド症候に関わるホルモン分泌性 NET であった。Ki67 の中央値（最小値～最大値）は 1.99%（0.0～20.0%）、平均値（標準偏差）は 4.04%（4.96%）であった。

表 2.7.3-16 腫瘍の特性（海外 166 試験、ITT 集団）

項目		計 (N=30)
機能性及びその種類	機能性	19 (63.3%)
	カルチノイド症候に関わるホルモン分泌性 NET	18 (94.7%)
	ガストリノーマ	1 (5.3%)
	非機能性	11 (36.7%)
Ki67	N	21
	欠測	9
	平均値（標準偏差）	4.04 (4.96)
	中央値（最小値～最大値）	1.990 (0.00～20.0)
ECOG パフォーマンスステータス	Normal Life with no Limitation	19 (63.3%)
	Limitation in Activities	9 (30.0%)
	Unable to Perform Any Work Activity	2 (6.7%)

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 Table 4]

表 2.7.3-17 に NET に対する前治療（ITT 集団）を示す。

NET に対する前治療があった被験者は 26/30 名（86.7%）であった。

表 2.7.3-17 NET に対する前治療（海外 166 試験、ITT 集団）

NET に対する前治療	計 (N=30)
手術	23 (76.7%)
化学療法	10 (33.3%)
インターフェロン	7 (23.3%)
ソマトスタチンアナログ	6 (20.0%)
放射線療法	1 (3.3%)

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 Table 5]

2.7.3.3.1.5 海外 729 試験

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-18 に示す。

年齢の平均（標準偏差）は 62.9 歳（10.6 歳）（範囲：32 歳～84 歳）であり、大半の被験者は 40 歳を超えていた。性別の割合は両群で類似していた（男性 49.4%、女性 50.6%）。大半の被験者は白人（95.5%）であった。大半の被験者（78.7%）の WHO パフォーマンスステータスは 0（正常）であった。Krenning スケールスコアの平均値（標準偏差）は全体で 3.2（0.6）であり、グレード 2 は 10/89 名（11.2%）、グレード 3 は 50/89 名（56.2%）、グレード 4 は 29/89 名（32.6%）であった。

表 2.7.3-18 人口統計学的及び他の基準値の特性（海外 729 試験、ITT集団）

	LA:LA (N=42)	PB:LA (N=47)	計(N=89)
年齢 (歳)			
n	42	47	89
平均値 (標準偏差)	64.8 (10.8)	61.3 (10.2)	62.9 (10.6)
範囲	32~84	33~79	32~84
性別, n (%)			
男性	19 (45.2)	25 (53.2)	44 (49.4)
女性	23 (54.8)	22 (46.8)	45 (50.6)
人種, n (%)			
アジア人	0	3 (6.4)	3 (3.4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (2.4)	0	1 (1.1)
白人	41 (97.6)	44 (93.6)	85 (95.5)
身長 (cm)			
n	39	44	83
平均 (標準偏差)	165.7 (8.9)	168.1 (10.7)	166.9 (9.9)
範囲	148~195	144~193	144~195
体重 (kg)			
n	42	47	89
平均 (標準偏差)	75.3 (16.2)	76.6 (21.1)	75.9 (18.8)
範囲	46~122	36~142	36~142
BMI (kg/m ²) ^{a)}			
n	39	44	83
平均 (標準偏差)	27.05 (4.94)	26.93 (6.55)	26.99 (5.81)
範囲	18.3~38.6	14.4~49.1	14.4~49.1
WHO パフォーマンスステータス, n (%)			
0 (normal activity)	36 (85.7)	34 (72.3)	70 (78.7)
1 (restricted activity)	6 (14.3)	12 (25.5)	18 (20.2)
2 (in bed ≤50% of the time)	0	1 (2.1)	1 (1.1)
Krenning スケールスコア, n (%)			
グレード 2	6 (14.3)	4 (8.5)	10 (11.2)
グレード 3	21 (50.0)	29 (61.7)	50 (56.2)
グレード 4	15 (35.7)	14 (29.8)	29 (32.6)

N=各群の被験者数、n=被験者数

割合は N を基に算出した。

a) BMI (kg/m²): 体重(kg)/身長(m)²

注: 人口統計学的特性及びベースラインのデータは海外 729 試験開始時に収集した。

Krenning スケールスコアは海外 726 試験で収集したデータを用いた。

出典: [5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 3、解析帳票 Table 14.1.5、Table 14.1.6]

2.7.3.3.1.6 海外 130 試験

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-19 に示す。

被験者の人種及び年齢は両群間で類似していた。被験者の年齢の範囲は 27 歳から 82 歳で、年齢の平均値（標準偏差）は 57.9 歳（13.9 歳）であった。ATG 剤群で男性が多かった。

表 2.7.3-19 人口統計学的及び他の基準値の特性（海外 130 試験、安全性解析対象集団）

	ATG 剤 N=30	PR 剤 N=30	計 N=60
	n (%)	n (%)	n (%)
性別			
男性	24 (80.0)	16 (53.3)	40 (66.7)
女性	6 (20.0)	14 (46.7)	20 (33.3)
人種			
白人	29 (96.7)	30 (100)	59 (98.3)
黒人	1 (3.3)	0 (0)	1 (1.7)
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	57.5 (13.1)	58.4 (14.9)	57.9 (13.9)
（最小値～最大値）	(30～82)	(27～79)	(27～82)

N=被験者数、n=データのある被験者数

出典：[5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 5]

2.7.3.3.1.7 海外 718 試験

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-20 に示す。

男性が 37/71 名 (52.1%)、女性が 34/71 名 (47.9%) であった。NET と診断されてからの期間の中央値は 29.0 ヶ月 (範囲: 0 ヶ月~166 ヶ月) であった。7/70 名 (10.0%) のオクトレオスキャンの結果は陰性であった (これはオクトレオスキャンの陽性率が標準で 85% であることと一致している)。19/71 名 (26.8%) の被験者では、オクトレオスキャンは治験登録後に実施された。主な腫瘍原発部位は中腸であった (47/71 名、66.2%)。

表 2.7.3-20 人口統計学的及び他の基準値の特性 (海外 718 試験、ITT 集団)

年齢 (歳)	N	71
	平均	59.9
	標準偏差	11.8
	範囲	28~80
性別 n (%)	男性	37 (52.1)
	女性	34 (47.9)
人種 n (%)	白人	70 (98.6)
	黒人	1 (1.4)
初回の診断から投与開始までの期間 (月)	N	71
	平均 (標準偏差)	40.7 (37.4)
	中央値	29.0
	範囲	0~166
前回のオクトレオスキャンから投与開始までの期間 (月)	N	71
	平均 (標準偏差)	2.0 (6.6)
	中央値	0.0
	範囲	-5~49
オクトレオスキャンの結果 n (%)	陽性	63 (90)
	陰性	7 (10)
	不明	1
腫瘍原発部位 n (%)	中腸	47 (66)
	前腸	4 (6)
	後腸	1 (1)
	その他	19 (27)

N=ITT の被験者数、n=評価のある被験者数

出典: [5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 3 及び Table 5]

2.7.3.3.1.8 海外 730 試験

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-21 に示す。

全体では、女性が 67/115 名 (58.3%)、白人が 88/115 名 (76.5%) であった。被験者の平均年齢 (範囲) は 58.6 歳 (27 歳～85 歳) であった。83/115 名 (72.2%) の被験者には、治験開始前 1 年以上前から症状があり、74/115 名 (64.3%) の被験者が治療開始の 1 年以上前にカルチノイド症候を伴う NET と診断されていた。

表 2.7.3-21 人口統計学的及び他の基準値の特性 (海外 730 試験、ITT 集団)

	ATG 剤 (N=59)	プラセボ (N=56)	計 (N=115)
年齢 (歳) ^{a)}			
N	59	56	115
平均 (標準偏差)	57.9 (10.6)	59.3 (11.6)	58.6 (11.1)
最小値～最大値	38～77	27～85	27～85
性別, n (%)			
男性	27 (45.8)	21 (37.5)	48 (41.7)
女性	32 (54.2)	35 (62.5)	67 (58.3)
人種/民族, n(%) ^{b)}			
アジア人	6 (10.2)	3 (5.4)	9 (7.8)
黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (3.4)	3 (5.4)	5 (4.3)
白人	44 (74.6)	44 (78.6)	88 (76.5)
Multi race	7 (11.9)	6 (10.7)	13 (11.3)
BMI, kg/m ² ^{c)}			
N	57	55	112
平均 (標準偏差)	26.75 (5.16)	26.93 (4.71)	26.84 (4.92)
最小値～最大値	16.3～45.2	18.6～40.4	16.3～45.2
最初の症状発現から投与開始までの期間, n (%) ^{d)}			
<1 年	14 (23.7)	18 (32.1)	32 (27.8)
≥1 年	45 (76.3)	38 (67.9)	83 (72.2)
初回の診断から投与開始までの期間, n (%) ^{e)}			
<1 年	19 (32.2)	22 (39.3)	41 (35.7)
≥1 年	40 (67.8)	34 (60.7)	74 (64.3)

N=各群の被験者数、n=評価のある被験者数

注：投与群は DB 期に割り付けられた治療群とした。IOL 期及び LTOLE 期にはすべての被験者が ATG 剤を投与された。

a) 年齢は初回来院日と生年月日を 365.25 で除して算出した。

b) その他の人種 (multi race) / 民族の選択欄にチェックがある被験者は、その他の人種 (multi race) に含めた。

c) BMI は次式で算出した: (体重 kg) / (身長 m)²。

d) 最初の症状の発現から投与開始までの時間: カルチノイド症候又は潮紅若しくは下痢が最初に発現した日から治験薬の投与開始までの期間を算出した。

e) 初回の診断から治験薬投与開始までの時間はカルチノイド症候を伴う NET の診断日を基に算出した。

出典: [5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 7] 及び [5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.1.3.1.1]

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

国内 001 試験及び国内 002 試験と、海外 726 試験及び海外 166 試験で共通の評価項目について、結果の比較を以下に示す。

2.7.3.3.2.1 抗腫瘍効果に関する有効性の比較

2.7.3.3.2.1.1 有効性評価項目の測定方法の違い及び比較方法

(1) 画像診断方法

国内 001 試験では、抗腫瘍効果の評価は CT 検査又は MRI 検査の結果を独立した第三者機関である中央判定機関で RECIST (ver. 1.0 及び 1.1) に基づき判定した。主要評価は RECIST (ver. 1.1) に準拠したが、726 FAS (海外 726 試験と同一の対象集団かつ FAS) を対象とした解析では、海外 726 試験との比較のために RECIST (ver. 1.0) に準拠した判定も併せて実施した。各被験者の画像は、各施設で標準化された手順に基づき、治験期間中は同一の方法 (CT 検査又は MRI 検査) で測定された。CT 検査又は MRI 検査は、本登録前検査、投与開始 12、24、36、及び 48 週後 (又は中止時) に実施した。

国内 002 試験でも国内 001 試験と同一の方法で画像を測定し、RECIST (ver. 1.0 及び 1.1) に基づき中央判定機関で判定した。実施時期は、国内 001 試験の投与開始日を起点として 60、72、84、及び 96 週後で、以降も 12 週ごとに継続的に実施した。

海外 726 試験では、抗腫瘍効果の評価は RECIST (ver. 1.0) に基づき、CT 検査の結果を主要な評価対象とし、CT 検査が実施できない実施医療機関でのみ MRI 検査の結果を評価に用いた。放射線画像診断の評価には、被験者ごとに治験期間中同一の方法で測定した結果を用い、独立した中央判定機関が判定を行った。CT 検査は、スクリーニング時、投与開始 12、24、36、48、72、及び 96 週後 (又は中止時) に実施した。

海外 166 試験では、抗腫瘍効果の評価は RECIST (ver. 1.0) に基づき、CT 検査又は MRI 検査の結果を独立した中央判定機関で行った。各被験者の画像は、各施設で標準化された手順に基づき、治験期間中は同一の方法 (CT 検査又は MRI 検査) で測定された。CT 検査又は MRI 検査は、スクリーニング時、投与開始 8、20、32、44、56、68、80、及び 92 週後 (又は中止時) に実施した。

(2) 腫瘍マーカーの測定

国内 001 試験では、治験依頼者が委託した集中測定施設 ()、キット : () 社製) で CgA 濃度を初回投与日、投与開始 12、24、36、及び 48 週後 (又は中止時) に測定した。ガストリン濃度、VIP 濃度、グルカゴン濃度、インスリン濃度、尿中 5-HIAA 濃度 (随時尿) も同じスケジュールで測定した。

国内 002 試験でも国内 001 試験と同一の集中測定施設で CgA 濃度を測定した。実施時期は、国内 001 試験の投与開始 72 週後及び 96 週後で、以降も 24 週ごとに継続的に実施した。

海外 726 試験では、腫瘍マーカーとして CgA (集中測定施設 : () 社、キット : () 社製)、腓ポリペプチド、ガストリン、VIP、グルカゴン、インスリン、及び尿中 5-HIAA

の濃度をベースライン、投与開始 48 週後及び 96 週後（又は中止時）の来院時に測定し、CgA 及びベースライン時に基準値上限を超えていた腫瘍マーカーでは投与開始 12、24、36、60、72、及び 84 週後の各来院日にも測定した。

海外 166 試験では、腫瘍マーカーとして CgA 濃度（集中測定施設：██████ 社）を測定した。その他の関連するホルモンは、以下の腫瘍のタイプに応じて測定した。測定時期は、スクリーニング時、投与開始 8、20、32、44、56、68、80、及び 92 週後（又は中止時）であった。

- 1) カルチノイド症候を伴う NET：尿中 5-HIAA 濃度（24 時間蓄尿）
- 2) グルカゴノーマ：グルカゴン濃度
- 3) インスリノーマ：インスリン濃度、プロインスリン濃度、C ペプチド濃度
- 4) ガストリノーマ：ガストリン濃度

2.7.3.3.2.1.2 治験デザインの比較

国内 001 試験、国内 002 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の各試験の治験実施計画書の概要を表 2.7.3-22 に示す。

国内 001 試験では、対象疾患である NET に対して腫瘍進行を抑制することが示された医薬品がなく、また本邦における NET 患者が極めて少なく実薬投与のデータをできるだけ集めることが必要と考えたことから ATG 剤を投与する群のみの単一群とした。海外 726 試験では、試験開始当時、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がなかったことから対照群としてプラセボを設定した。

表 2.7.3-22 国内 001 試験、国内 002 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の治験実施計画書概要の比較

	国内 001 試験	国内 002 試験	海外 726 試験	海外 166 試験
試験デザイン	多施設共同、単一群、非盲検	多施設共同、単一群、非盲検	無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同	多施設共同、単一群、非盲検
対象	NET 患者 部分集団は以下のとおり 1.海外 726 試験と同一の対象集団 <ul style="list-style-type: none"> • Ki67 が 10%未満、又は Ki67 抗原が定量できない場合は核分裂像数が 2/10 HPF 以下の患者 • 膵・消化管 NET を有し原発が不明な患者、原発が膵臓、中腸、後腸の患者、又はガストリノーマ(治験薬投与開始前 4 ヶ月にわたり、PPI で良好にコントロールされている)の患者 • NET に伴う内分泌症状が無い患者 • MEN ではない患者 2.上記以外の患者集団 1) 原発が特定でき、膵臓、中腸、後腸以外の患者、2) NET に伴う内分泌症状がある患者など	国内 001 試験に参加した患者のうち、国内 002 試験の選択基準を満たしかつ除外基準に抵触しない NET 患者	無症候性膵・消化管 NET 患者	進行性 NET 患者
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 同意取得時に年齢 20 歳以上の患者 2. 組織学的評価によりグレード 1 又はグレード 2 の NET と確認された患者 3. 腫瘍が転移若しくは局所で浸潤し、手術(再手術を含む)が不適応な患者、又は手術を希望しない患者 4. RECIST (ver. 1.1) に基づき、測定可能と定義される病変を有する患者 5. WHO パフォーマンスステータスが 0 から 2 の患者 6. 本登録前検査より 4 週以上前*に、病変を含む CT 又は MRI 検査が実施され、その画像が入手可能な患者 <p>*本登録前検査日の指定期間前の同一曜日以前と定義した</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 登録時までに国内 001 試験で規定した治験薬の投与を完了した患者 2. ATG 剤の継続投与を希望する患者 3. 治験責任医師又は治験分担医師が ITM-014 の投与継続を医学的に問題ないと判断した患者 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 文書で同意を取得した患者 2. 18 歳以上の患者 3. 中央判定機関で評価し、組織学的基準により NET と確認された患者 4. 転移性疾患及び/又は局所浸潤腫瘍があり手術不能な患者、又は手術を拒否した患者(文書化されている) 5. 中央判定の評価で RECIST (ver. 1.0) に基づく測定可能な腫瘍がある患者 6. NET に伴う内分泌症状がない患者 7. 腫瘍原発部位が不明である、又は膵臓、中腸、後腸に腫瘍原発部位が確認されている非機能性膵・消化管 NET 又は PPI で適切にコントロールされた(治験登録前 4 ヶ月にわたって安定している)ガストリノーマ患者 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 文書で同意を取得した患者 2. 18 歳以上の男女 3. 病理組織学的に高分化型 NET 又は高分化型カルチノーマ(WHO 分類に基づく)と診断された患者 4. RECIST (ver. 1.0) に基づき測定可能な病変を有する患者 5. 登録前 6 ヶ月以内に PD が確認された患者 6. ECOG パフォーマンスステータスが 2 以下の患者 7. オクトロスキャン陽性の患者

出典：[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]

表 2.7.3-22 国内 001 試験、国内 002 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の治験実施計画書概要の比較（続き）

	国内 001 試験	国内 002 試験	海外 726 試験	海外 166 試験
選択基準			8. 中央判定機関で高分化型又は中分化型NETと評価された患者 9. Ki67<10%の腫瘍がある患者又は 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 以下である患者 10. スクリーニング期間中又は治験登録前 6 ヶ月以内に実施したオクトレオスキャンで標的病変のある臓器の Krenning スケールスコアがグレード 2 以上である患者 11. WHO パフォーマンスステータスが 2 以下である患者 12. 患者に癌の既往歴がある場合又は治験担当医師判断で臨床的 PD のエビデンスがあった場合に、スクリーニング来院前 6 ヶ月以内に生検を受けた患者	
除外基準	1. 低分化型の神経内分泌癌、高悪性度の神経内分泌癌、杯細胞カルチノイドの患者 2. 本登録前検査前8週以内**にオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤、ランレオチド酢酸塩徐放性製剤を投与された患者 3. 本登録前検査前1週以内**にオクトレオチド酢酸塩注射液を投与された患者 4. 本登録前検査前4週以内**に哺乳類ラパマイシン標的蛋白質阻害剤（mTOR 阻害剤）、マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤（MTK 阻害剤）を投与された患者 5. 本登録前検査前に放射性核種標識ペプチド治療（PRRT）を受けた患者 6. 本登録前検査前 4 週以内**に放射線療法を受けた患者 7. 本登録前検査前 8 週以内**に化学療法、ラジオ波焼灼療法又は凍結融解壊死療法を受けた患者 8. 本登録前検査前 24 週以内**にインターフェロンの投与、動脈塞栓療法（TAE）又は動脈塞栓化学療法（TACE）を受けた患者	1. 登録時までに国内 001 試験を中止した患者 2. NET 以外の悪性腫瘍を合併している患者 3. NET 以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし、以下を除く： 1) 皮膚基底細胞癌、子宮又は子宮頸部の上皮内癌 2) 適切な治療を受け、国内 001 試験の本登録以降、完全奏功状態 4. ソマトスタチンアナログに対する過敏症、又はその既往を有する患者 5. 治験実施計画書にて併用が禁止された薬剤又は治療法を観察時（又は中止時）までに使用しなければならない患者	1. 治験参加前に SSTa の投与を受けたことのある患者。ただし、術前に 15 日未満の投与を受けた患者及び治験参加前 6 ヶ月前に投与を受けた患者は除く 2. 治験参加前に放射性核種治療を受けた患者 3. 治験参加前 6 ヶ月以内にインターフェロン、化学塞栓術、化学療法による治療を受けた患者 4. 癌の病歴のある患者。ただし、皮膚の基底細胞がん及び/又は頸部/子宮の上皮内癌で治療し、5 年超、再発を認めない患者は除く 5. 類似の化学構造の類薬に対して過敏症のある患者 6. 治験参加前 30 日以内に未承認薬の投与を受けた患者 7. 試験中に海外 726 試験の併用禁止薬の投与が必要になる可能性のある患者 8. 妊娠若しくは授乳中の患者、又は妊娠していることが疑われる患者。妊娠可能な女性患者は治験参加時に妊娠検査が陰性であることの確認が必要である。経口避妊薬及び避妊具の併用又は、避妊薬の注射を実施すること。妊娠の可能性のない女性とは閉経後 1 年以上、不妊手術を受けた女性又は、	1. 手術で原発巣が摘出可能な患者 2. 診断から 6 ヶ月以内に PD となった患者 3. 消化管閉塞を伴うカルチノイド腫瘍の患者 4. 余命が 12 週間未満の患者 5. 登録前 6 ヶ月以内に SSTa を投与された患者 6. 登録前 4 週間以内に放射線療法、化学療法又はインターフェロンによる治療を実施した患者、若しくは治験期間中に当該療法を実施予定の患者 7. 登録前 3 ヶ月以内に放射核種療法又は肝動脈塞栓術を受けた患者、若しくは治験期間中に当該療法を実施予定の患者 8. 授乳中又は妊娠中、若しくは不十分な避妊のため妊娠のリスクがある患者

出典：[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]

表 2.7.3-22 国内 001 試験、国内 002 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の治験実施計画書概要の比較（続き）

	国内 001 試験	国内 002 試験	海外 726 試験	海外 166 試験
除外基準	<p>9. 本登録前検査前 12 週以内**に NET に関連する手術を受けた患者</p> <p>10. 本登録前検査前 8 週以内**に他の治験薬又は未承認医薬品を投与された患者</p> <p>11. NET 以外の悪性腫瘍を合併している患者</p> <p>12. NET 以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし、以下を除く：</p> <p>1) 皮膚基底細胞癌、子宮又は子宮頸部の上皮内癌</p> <p>2) 適切な治療を受け、5 年以上の完全奏功状態</p> <p>13. ソマトスタチンアナログに対する過敏症、又はその既往を有する患者</p> <p>14. 症候性の胆石症を有する患者</p> <p>15. 本登録前検査で AST 又は ALT $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ (NET による肝機能異常がみられる場合は、$\geq 5 \times \text{ULN}$) の患者</p> <p>16. 本登録前検査で血清クレアチニンが 2 mg/dL 以上の患者</p> <p>17. 第 II 度以上の房室ブロックや治療を要する不整脈、又はその他の高度な心疾患を有する患者</p> <p>18. 治験実施計画書にて併用が禁止された薬剤又は治療法を、同意取得日から投与開始 48 週後の観察時（又は中止時）までの間に使用しなければならない患者</p> <p>19. アルコール依存症若しくは薬物乱用が認められる、又はその既往を有する患者</p> <p>20. 妊娠若しくは授乳中の患者、又は妊娠していることが疑われる患者</p> <p>21. 妊娠可能な女性のうち、同意取得日から投与開始 48 週後の観察時（又は中止時）までの間、適切な避妊に合意が得られない患者</p> <p>22. その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者</p> <p>**本登録前検査日の指定期間前の同一曜日以降と定義した</p>	<p>6. アルコール依存症若しくは薬物乱用が認められる、又はその既往を有する患者</p> <p>7. 妊娠若しくは授乳中の患者、又は妊娠していることが疑われる患者</p> <p>8. 妊娠可能な女性のうち、同意取得時から最終観察時（又は中止時）までの適切な避妊に合意が得られない患者</p> <p>9. その他、治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した患者</p>	<p>子宮摘出を 3 ヶ月以上前に受けた女性とする</p> <p>9. 本治験の性質、範囲、及び見込まれる結果について理解することが困難な精神状態にある患者、及び/又は試験に協力的でないと判断される患者</p> <p>10. ベースライン時に他の疾患、又は臨床検査値の異常所見があり、本治験の目的達成に必要なデータの取得又は患者の安全性の観点から、治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者</p> <p>11. 本治験に参加したことのある患者</p> <p>12. 治験参加前 3 ヶ月以内に対象疾患に対する手術を受けた患者</p> <p>13. MEN である患者</p>	<p>9. 治験実施上問題となる身体的障害又は精神的疾患を有する患者</p>

ULN = 基準値上限

出典：[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]

表 2.7.3-22 国内 001 試験、国内 002 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の治験実施計画書概要の比較（続き）

	国内 001 試験	国内 002 試験	海外 726 試験	海外 166 試験
被験者数	FAS 28 名、PPS 28 名、安全性解析対象集団 32 名、726FAS 22 名	FAS 28 名、PPS 28 名、安全性解析対象集団 17 名	ITT 204 名（ATG 群 101 名、プラセボ群 103 名）	ITT 30 名
用法・用量	ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、48 週間、臀部に深部皮下投与	ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、臀部に深部皮下投与	ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、96 週間、臀部に深部皮下投与	ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、92 週間、臀部に深部皮下投与
有効性評価項目	主要評価項目： • 投与開始 24 週後における CBR 副次評価項目： • PFS • 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 • OS • TTP • 投与開始 48 週後における CBR • 投与開始 24、48 週後における ORR • DCR • 標的病変の腫瘍径和の変化率 • CgA 濃度 • EORTC QLQ-C30 (ver. 3.0) を用いた QOL 評価 • 血中又は尿中ホルモン（ガストリン、グルカゴン、インスリン、VIP、5-HIAA）	• PFS • OS • ORR • 標的病変の腫瘍径和の変化率 • CgA 濃度 • EORTC QLQ-C30 (ver. 3.0) を用いた QOL 評価	主要評価項目： • PFS 副次評価項目： • 投与開始 48 週、96 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 • TTP • OS • EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-G.I.NET21 質問票を用いた QOL 評価 • 腫瘍マーカー：CgA • 他の腫瘍マーカー：腓ポリペプチド、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-HIAA	主要評価項目： • PFS 副次評価項目： • PFS の予後因子 • ORR • CgA 濃度が正常化した被験者の割合 • 腫瘍マーカー（ガストリン、グルカゴン、インスリン、尿中 5-HIAA）が正常化した被験者の割合 • CgA 及び他の腫瘍マーカーの濃度のベースラインからの変化 • 症状改善：症状の頻度及び重症度のベースラインからの変化 • EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価

出典：[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]

2.7.3.3.2.1.3 被験者背景及び他の基準値の特性の比較

国内 001 試験では FAS と 726FAS で被験者背景及び他の基準値の特性に大きな差はなかった。国内 002 試験の FAS は国内 001 試験の FAS と同一であり、両試験の被験者背景及び他の基準値の特性は同一であった。国内 001 試験 (FAS)、海外 726 試験、及び海外 166 試験の被験者背景及び他の基準値の特性は、それぞれ表 2.7.3-12、表 2.7.3-13、及び表 2.7.3-14～表 2.7.3-16 に示す。

各試験の被験者の年齢は試験間で類似していた。国内 001 試験 (FAS) では男性が 19/28 名 (67.9%) で、海外 726 試験では男性は 107/204 名 (52.5%)、海外 166 試験では 15/30 名 (50.0%) であった。WHO パフォーマンスステータスでは、国内 001 試験ではスコアが 0 の被験者が 19/28 名 (67.9%)、1 の被験者が 8/28 名 (28.6%) であったのに対し、海外 726 試験では 0 が 168/204 名 (82.4%)、1 が 34/204 名 (16.7%) であり、国内 001 試験の被験者で WHO パフォーマンスステータス 1 の被験者の割合が高かった。海外 166 試験では、ECOG パフォーマンスステータスで 0 が 19/30 名 (63.3%)、1 が 9/30 名 (30.0%)、2 が 2/30 名 (6.7%) であった。

NET に対する前治療があった被験者は国内 001 試験では 22/28 名 (78.6%)、海外 726 試験では 32/204 名 (15.7%)、海外 166 試験では 26/30 名 (86.7%) であり、国内 001 試験及び海外 166 試験の被験者で NET に対する前治療を受けていた被験者の割合が高かった。

腫瘍原発部位は国内 001 試験では膵臓が 12/28 名 (42.9%)、中腸が 2/28 名 (7.1%)、後腸が 8/28 名 (28.6%)、海外 726 試験では膵臓が 91/204 名 (44.6%)、中腸が 73/204 名 (35.8%)、後腸が 14/204 名 (6.9%)、海外 166 試験では膵臓が 8/30 名 (26.7%)、中腸が 12/30 (40.0%)、後腸が 0 名であり、海外 726 試験及び海外 166 試験では腫瘍原発部位が中腸である被験者の占める割合が高く、国内 001 試験では腫瘍原発部位が後腸の被験者の占める割合が高かった。

WHO 分類に基づく腫瘍グレードは、国内 001 試験ではグレード 1 が 9/28 名 (32.1%)、グレード 2 が 19/28 名 (67.9%) であったのに対し、海外 726 試験ではグレード 1 が 141/204 名 (69.1%)、グレード 2 が 61/204 名 (29.9%) と、国内 001 試験でグレード 2 の被験者の占める割合が高かった。Ki67 は、国内 001 試験では 2%以下及び 2%超～5%以下の被験者がいずれも 8/28 名 (28.6%)、5%超～10%未満の被験者が 9/28 名 (32.1%)、海外 726 試験では 2%以下の被験者が 103/204 名 (50.5%)、2%超～5%以下の被験者が 43/204 名 (21.1%)、5%超～10%未満の被験者が 17/204 名 (8.3%) であり、海外 726 試験で Ki67 が 2%以下の被験者の占める割合が高かった。

ベースラインでの腫瘍の進行ありと判定された被験者は、国内 001 試験では 11/28 名 (39.3%)、海外 726 試験では 9/204 名 (4.4%) であり、ベースラインでの腫瘍の進行ありと判定された被験者の割合は国内 001 試験で高かった。海外 166 試験では選択基準の規定より、すべての被験者でベースラインでの腫瘍の進行を認めた。なお、ベースラインでの腫瘍の進行ありとは、国内 001 試験ではベースライン前の 4 週間以上の間隔が空いた 2 回の腫瘍画像を各治験実施医療機関の治験担当医師が標的病変の腫瘍径和を計測し、RECIST (ver. 1.1) に従って PD に該当した場合、海外 726 試験ではベースライン前の 3 ヶ月～6 ヶ月の間隔での 2 回の腫瘍画像を中央判定機関が RECIST (ver. 1.0) に従って PD と判定した場合、海外 166 試験では登録前 6 ヶ月以内の腫瘍画像を治験担当医師が RECIST (ver. 1.0) に従って PD と判定した場合、とした。

2.7.3.3.2.1.4 有効性評価結果の比較

(1) 各評価項目の比較

国内 001 試験の腫瘍の評価は、海外試験と同じ RECIST (ver. 1.0) による評価結果で比較した。

1) クリニカルベネフィット率 (CBR)

国内 001 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の CBR を表 2.7.3-23 に示す。

国内 001 試験の主要評価項目は、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被験者の解析対象集団に占める割合と定義した CBR である。投与開始 24 週後における CBR は、FAS (28 名) では 64.3% (95%CI: 44.1%~81.4%) であり、海外 726 試験と同一対象集団である 726FAS (22 名) では 68.2% (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% (95%CI: 24.5%~62.8%) であり、726FAS では 45.5% (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、海外 726 試験及び海外 166 試験の各時点での 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 週後での CBR は、ATG 剤群で 81.6% (95%CI: 72.5%~88.7%)、プラセボ群で 83.3% (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% (95%CI: 58.2%~77.4%)、プラセボ群で 49.0% (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。最終検査時点である投与開始 96 週後では、ATG 剤群で 53.1%であり、プラセボ群 (24.5%) 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% (95%CI: 38.8%~77.6%)、投与開始 56 週後の CBR は 40.7% (95%CI: 22.4%~61.2%) であった。

投与開始 24 週後の CBR は、国内 001 試験の結果は海外 726 試験の ATG 剤群及びプラセボ群よりも低かった。また、投与開始 48 週後では国内 001 試験の CBR は、海外 726 試験の ATG 剤群よりも低く、プラセボ群と同程度であった。この差を被験者背景の点から考察すると、以下のとおり予後因子の分布が試験間で異なることが CBR の差に影響しているものと考えた。

- ベースラインでの腫瘍の進行ありの被験者割合が、国内 001 試験の 726FAS では 8/22 名 (36.4%) であるのに対して、海外 726 試験では 4/101 名 (4.0%) であった
- NET に対する前治療ありの被験者の割合が、国内 001 試験では 16/22 名 (72.7%) であるのに対して、海外 726 試験では 16/101 名 (15.8%) であった

国内 001 試験及び海外 166 試験の CBR は類似していた。

表 2.7.3-23 クリニカルベネフィット率 (CBR) (国内 001 試験、海外 726 試験、海外 166 試験)

来院	Response Category	国内 001 試験		海外 726 試験		海外 166 試験
		ATG 剤 (FAS)	ATG 剤 (726FAS)	ATG 剤	プラセボ	ATG 剤
投与開始 24 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	18/28 (64.3) (44.1, 81.4)	15/22 (68.2) (45.1, 86.1)	80/98 (81.6) (72.5, 88.7)	85/102 (83.3) (74.7, 90.0)	16/27 (59.3) ^{b)} (38.8, 77.6)
投与開始 48 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	12/28 (42.9) (24.5, 62.8)	10/22 (45.5) (24.4, 67.8)	67/98 (68.4) (58.2, 77.4)	50/102 (49.0) (39.0, 59.1)	11/27 (40.7) ^{c)} (22.4, 61.2)
投与開始 96 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	- -	- -	52/98 (53.1) (42.7, 63.2)	25/102 (24.5) (16.5, 34.0)	3/27 (11.1) ^{d)} (2.4, 29.2)

N=各群の被験者数、n=評価のある被験者数

表では比較のために、腫瘍の評価は RECIST (ver. 1.0) 基準による結果を示す。

a) F 分布に基づく正確な 95%CI

b) 投与開始 32 週後

c) 投与開始 56 週後

d) 投与開始 92 週後

出典：追加解析により算出

2) 無増悪生存期間 (PFS)

i) 全体の集団での比較

国内 001 試験では副次評価項目で PFS を評価した。FAS の PFS の中央値は 36.79 週 (95%CI : 24.14 週~49.14 週) [図 2.7.3-3]、726FAS では 43.14 週 (95%CI : 24.00 週~49.14 週) であった [図 2.7.3-4]。

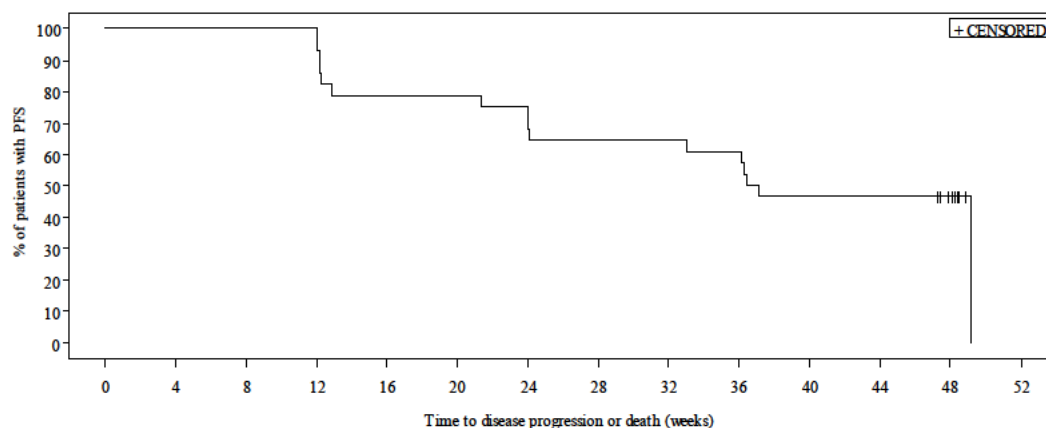


図 2.7.3-3 無増悪生存期間 (カプラン・マイヤー曲線) (国内 001 試験、FAS)

RECIST v1.0

出典：追加解析により算出

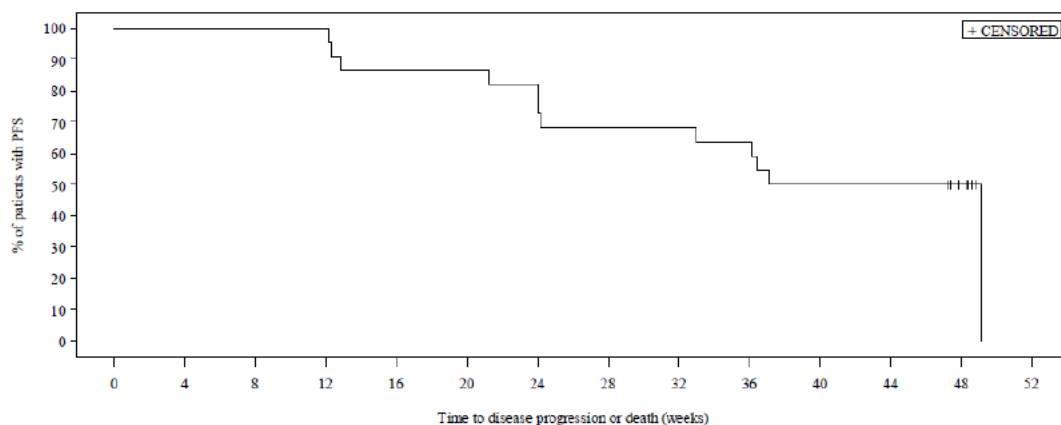


図 2.7.3-4 無増悪生存期間（カプラン・マイヤー曲線）（国内 001 試験、726FAS）
RECIST (ver. 1.0)
出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Figure 14.1.1.3]

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 [図 2.7.3-5]、両群間には統計学的に有意な差を認めた (層別ログランク検定、 $P=0.0002$)。

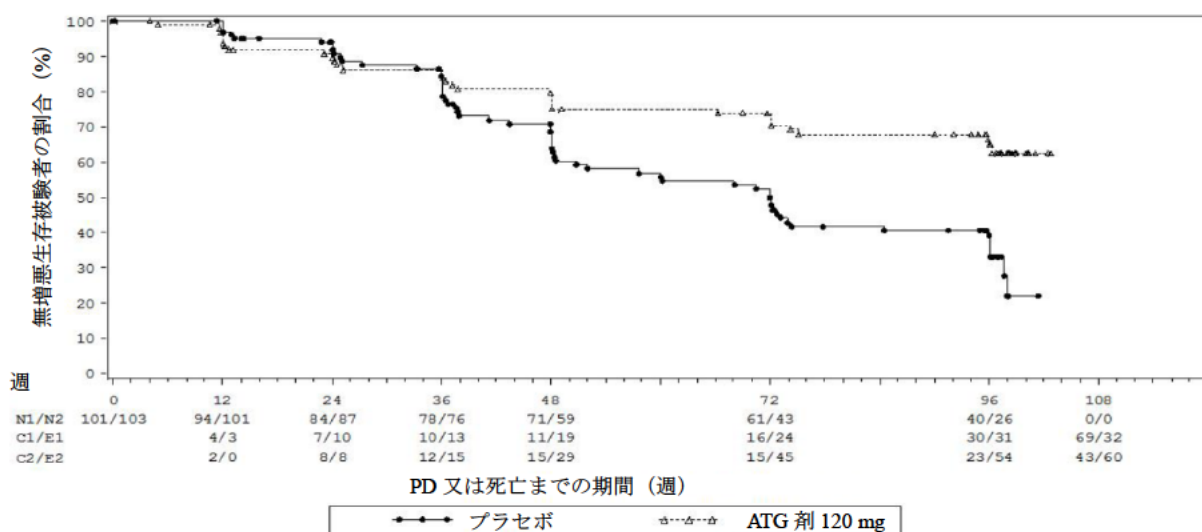


図 2.7.3-5 無増悪生存期間（カプラン・マイヤー曲線）（海外 726 試験、ITT 集団）

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 剤群の観察打ち切り累積数/イベント累積数、C2/E2 = プラセボ群の観察打ち切り累積数/イベント累積数

注：無増悪生存期間の解析では、治験中に報告された中央判定の PD 及び死亡をイベントと定義した。

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.4.1.2 項 Figure 4]

海外 166 試験では、ITT 集団全体を対象とした PFS の中央値は 55.86 週 (95%CI: 32.00 週~71.43 週) であった [図 2.7.3-6]。

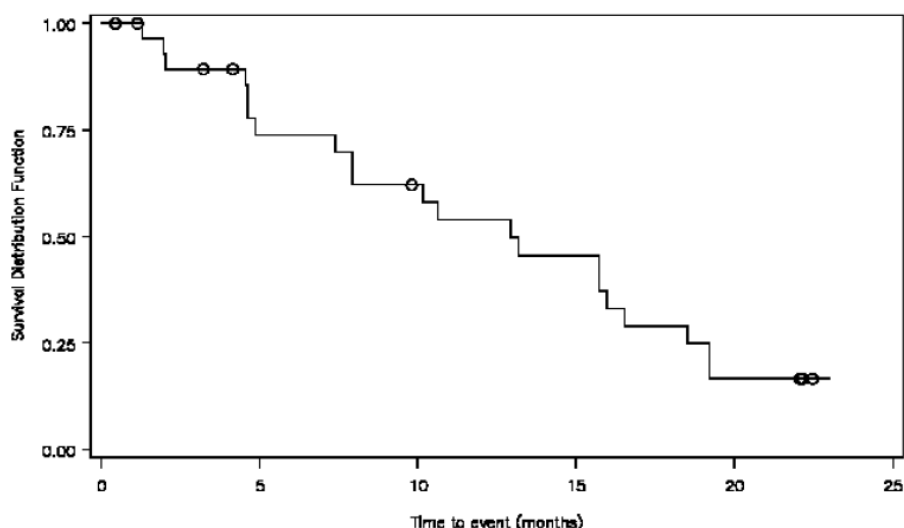


図 2.7.3-6 無増悪生存期間（カプラン・マイヤー曲線）（海外 166 試験、ITT集団）

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 Figure 2]

ii) 国内 001 試験の 726FAS と海外 726 試験の ATG 剤群との PFS の比較

国内 001 試験の 726FAS（22 名）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、PFS は 48 週以上の差を認めた。

この差を被験者背景の点から考察すると、以下の予後因子の分布が治験間で異なることが PFS の差に影響しているものと考えた。

- ベースラインでの腫瘍の進行ありの被験者の割合が、国内 001 試験では 8/22 名（36.4%）であるのに対して、海外 726 試験では 4/101 名（4.0%）であること。
- NET に対する前治療ありの被験者の割合が、国内 001 試験では 16/22 名（72.7%）であるのに対して、海外 726 試験では 16/101 名（15.8%）であること。
- 腫瘍グレード 2 の被験者の割合が、国内 001 試験では 17/22 名（77.3%）であるのに対して、海外 726 試験では 32/101 名（31.7%）であること。

iii) 国内 001 試験の FAS と海外 166 試験との PFS の比較

国内 001 試験の FAS（28 名）では PFS が 36.79 週（95%CI：24.00 週～49.14 週）、海外 166 試験では 55.86 週（95%CI：32.00 週～71.43 週）であった。

3) 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

国内 001 試験では、726FAS（22 名）で投与開始 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のカプラン・マイヤー法での推定値は、50.0%（95%CI：28.2%～68.4%）であった [5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.4.2.1.5.2]。

海外 726 試験では、ITT 集団で投与開始 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、ATG 剤群は 67/101 名（66.3%）、プラセボ群は 50/103 名（48.5%）であり、ATG 剤群の割合はプラセボ群に比べて高かった（ $P=0.0110$ 、ロジスティック回帰モデル） [5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.4.1.11 項]。

海外 166 試験では、ITT 集団で投与開始 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のカプラン・マイヤー法での推定値は、53.8%であった[5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table14.2.1.2.1]。

4) 全生存期間 (OS)

国内 001 試験では、FAS で報告された死亡は 4 件と少なかったため、OS のカプラン・マイヤー法での中央値は算出できなかった。国内 002 試験では新たな死亡は報告されず、国内 001 試験同様に OS の中央値は算出できなかった。

海外 726 試験では、投与開始 96 週後の OS はイベント数が少なく、ATG 剤群では算出できなかったが、プラセボ群と類似していた(ハザード比=1.05、95%CI:0.55~2.03)。

海外 166 試験では、評価項目として OS は設定されなかった。

5) 無増悪期間 (TTP)

国内 001 試験では、726FAS (22 名) で TTP の中央値は 43.14 週 (95%CI : 24.00 週~49.14 週) であった [5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.4.2.3.2]。

海外 726 試験では、TTP は ATG 剤群ではイベント数が少ないために算出不能であり、プラセボ群では 72.1 週 (95%CI : 48.6 週~96.1 週) であり、群間に統計学的に有意な違いを認めた (ログランク検定、P=0.0001)。

海外 166 試験では、評価項目として TTP は設定されなかった。

6) 客観的奏効率 (ORR)

国内 001 試験では、ORR は 0% (0/28 名) であった。国内 002 試験で投与開始 12 週後 (国内 001 試験の投与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) 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) 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) であった。

海外 166 試験では、ORR は 0% (0/27 名) であった。

7) 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、各被験者の最良時点で 59.1% (13/22 名) であり、国内 002 試験では各被験者の最終検査時点で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増加を認めていない被験者の割合は 32.1% (9/28 名) 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、各被験者の最良時点で ATG 剤群 67/97 名 (69.1%)、プラセボ群 38/101 名 (37.6%) 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、各被験者の最良時点でATG剤群19/27名(70.4%)であった。

国内001試験(726FAS)、海外726試験、及び海外166試験の最良の変化率のWater fall plotを図2.7.3-7から図2.7.3-9に示す。

国内外で標的病変の腫瘍径和の最終検査時点の変化率、最良の変化率のWater fall plotは類似していた。

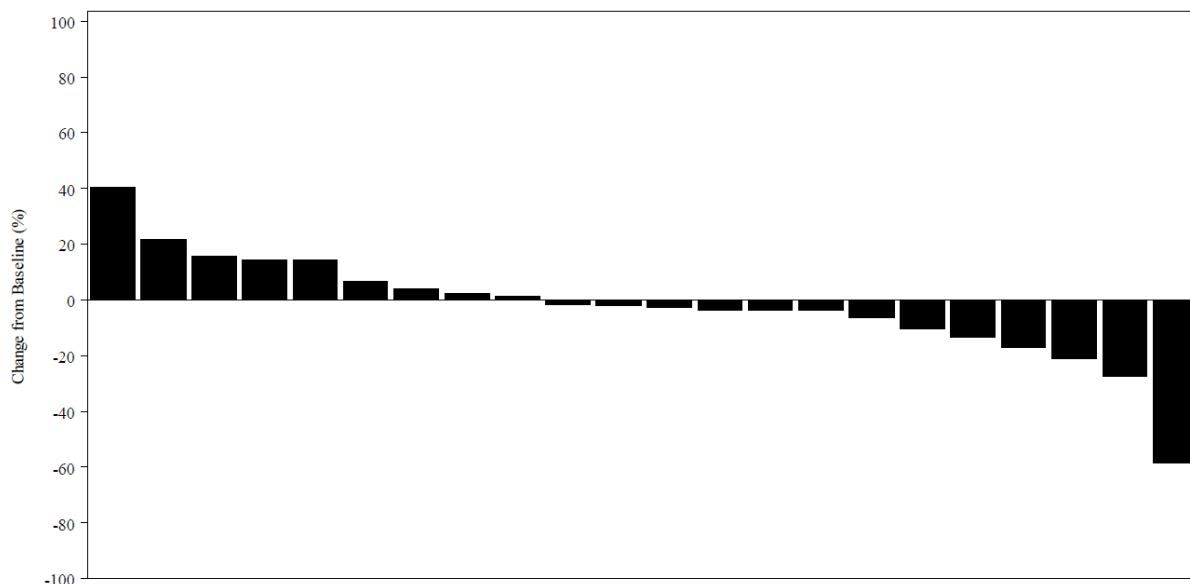


図 2.7.3-7 標的腫瘍病変のサイズ（腫瘍径和）のベースラインからの最良の変化率（%）
（国内001試験、726FAS）

出典：[5.3.5.2-1 国内001試験 解析帳票 Table 14.2.2.2]

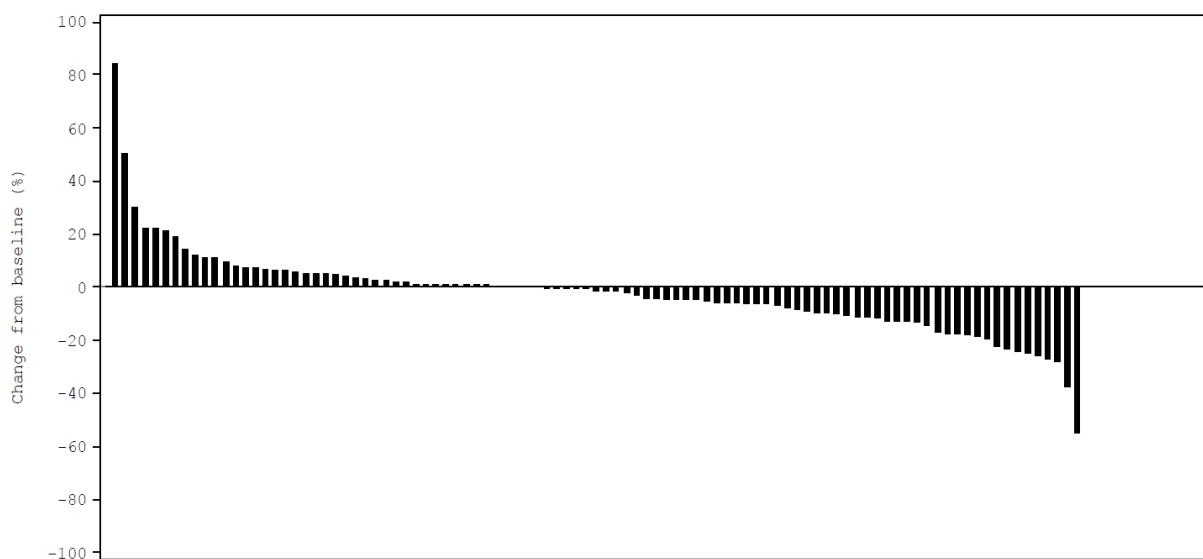


図 2.7.3-8 標的腫瘍病変のサイズ（腫瘍径和）のベースラインからの最良の変化率（%）
（海外726試験、ITT集団ATG剤群）

出典：[5.3.5.1-1 海外726試験 Figure 18]

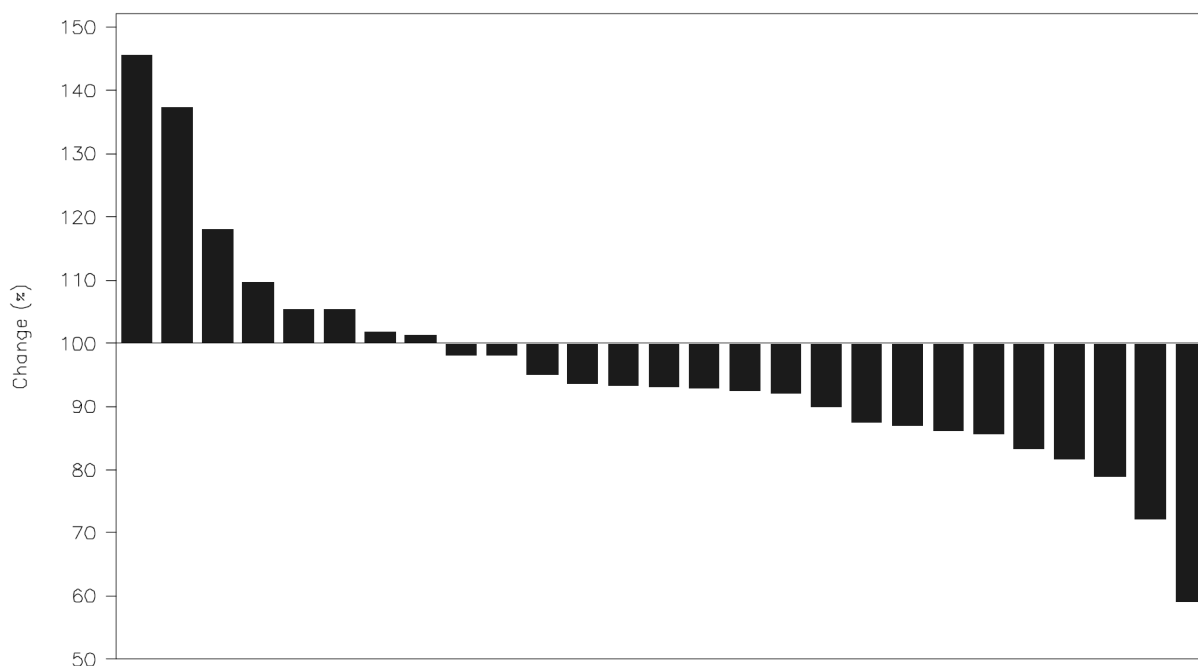


図 2.7.3-9 標的腫瘍病変のサイズ（腫瘍径和）のベースラインからの最良の変化率（%）
（海外 166 試験、ITT集団）

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 Figure 7]

8) CgA 濃度

本邦では CgA 濃度の基準値がないため、国内 001 試験及び国内 002 試験では同じ測定キット（XXXXXXXXXX社製）を用いた海外 2-55-52030-726 試験における基準値上限 98.1 ng/mL を参考とし、初回投与日に 100 ng/mL を超えていた被験者で集計した。国内 001 試験では、初回投与日に CgA 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%以上の減少を示した被験者の割合は、各被験者の最終検査時点で 64.7%（11/17 名）であり、国内 002 試験では、データカットオフまでの各被験者の最終検査時点で 64.7%（11/17 名）であった。

海外 726 試験では、CgA 濃度がプラセボに比べて統計学的に有意に減少し、各被験者の最終検査時点の CgA 濃度がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合は、ATG 剤群で 42.2%、プラセボ群で 4.7%であり、50%以上低下する確率は、ATG 剤群がプラセボ群の 15 倍高かった（オッズ比=15.2、95%CI：4.29～53.9；ロジスティック回帰 P<0.0001）。

海外 166 試験では、CgA 濃度が投与開始 32 週後に 12/19 名（63.2%）の被験者でベースラインから 30%以上減少した。

いずれの試験でも 40%～50%の被験者で少なくとも 30%以上の CgA 濃度の減少を認めており、CgA 濃度の減少の結果は類似していると考えた。

9) EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価

国内 001 試験の EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 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全体として大きな変化は認めなかった。

海外 726 試験の EORTC QLQ-C30 による QOL 評価結果では、全般的健康の変換スコア、ベースラインから各被験者の最終観察時点までの機能又は症状スコアのいずれでも ATG 剤群とプラセボ群間に違いは認めず、QOL に対する ATG 剤の悪影響は認めなかった。

海外 166 試験の EORTC QLQ-C30 による QOL 評価結果では、統計学的に有意な変化は認めなかったが、3 種類の機能尺度（全体、役割機能、感情機能）、3 種類の症状尺度、又は単独項目（悪心及び嘔吐、下痢、疼痛）でスコアの改善を認めた。

いずれの試験でも本剤投与による QOL の悪化は認めなかった。

2.7.3.3.2.1.5 部分集団比較

国内 001 試験及び海外 726 試験で、部分集団ごとの結果の比較を行った。

(1) CBR

国内 001 試験及び海外 726 試験の CBR について、腫瘍原発部位、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、及び腫瘍のグレード別の部分集団で評価した。両試験の結果を以下に項目別に示す。

1) 腫瘍原発部位別での比較

各試験の腫瘍原発部位別の CBR の結果を表 2.7.3-24 に示す。

腫瘍原発部位別の CBR は、膵臓原発の場合、国内 001 試験 (726FAS) の投与開始 24 週後では 80.0% (8/10 名)、48 週後では 60.0% (6/10 名) であった。海外 726 試験の ATG 剤群で投与開始 24 週後では 73.2% (30/41 名)、48 週後では 56.1% (23/41 名) であり、国内外で類似していた。

中腸原発の被験者は国内 001 試験で 2 名と少なかったため、比較は難しいと考えた。

後腸原発の場合、国内 001 試験 (726FAS) の投与開始 24 週後では 28.6% (2/7 名)、48 週後では 14.3% (1/7 名) であった。海外 726 試験の ATG 剤群で投与開始 24 週後では 72.7% (8/11 名)、48 週後では 63.6% (7/11 名) であり、海外 726 試験の方が良好な結果であった。

表 2.7.3-24 クリニカルベネフィット率 (CBR) の部分集団解析：腫瘍原発部位別
(国内 001 試験、海外 726 試験)

腫瘍 原発部位	来院	Response Category	国内 001 試験		海外 726 試験	
			ATG 剤 (FAS)	ATG 剤 (726FAS)	ATG 剤	プラセボ
膵臓	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	10/12 (83.3) (51.6, 97.9)	8/10 (80.0) (44.4, 97.5)	30/41 (73.2) (57.1, 85.8)	37/48 (77.1) (62.7, 88.0)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	7/12 (58.3) (27.7, 84.8)	6/10 (60.0) (26.2, 87.8)	23/41 (56.1) (39.7, 71.5)	18/48 (37.5) (24.0, 52.6)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	- -	- -	16/41 (39.0) (24.2, 55.5)	9/48 (18.8) (8.9, 32.6)
中腸	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	2/2 (100.0) (15.8, 100.0)	2/2 (100.0) (15.8, 100.0)	30/33 (90.9) (75.7, 98.1)	37/40 (92.5) (79.6, 98.4)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	2/2 (100.0) (15.8, 100.0)	2/2 (100.0) (15.8, 100.0)	26/33 (78.8) (61.1, 91.0)	26/40 (65.0) (48.3, 79.4)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	- -	- -	22/33 (66.7) (48.2, 82.0)	12/40 (30.0) (16.6, 46.5)
後腸	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	2/8 (25.0) (3.2, 65.1)	2/7 (28.6) (3.7, 71.0)	8/11 (72.7) (39.0, 94.0)	2/3 (66.7) (9.4, 99.2)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	1/8 (12.5) (0.3, 52.7)	1/7 (14.3) (0.4, 57.9)	7/11 (63.6) (30.8, 89.1)	1/3 (33.3) (0.8, 90.6)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	- -	- -	5/11 (45.5) (16.7, 76.6)	0/3 (0.0) (0.0, 70.8)
不明/ その他	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	4/5 (80.0) (28.4, 99.5)	3/3 (100.0) (29.2, 100.0)	12/13 (92.3) (64.0, 99.8)	9/11 (81.8) (48.2, 97.7)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	2/5 (40.0) (5.3, 85.3)	1/3 (33.3) (0.8, 90.6)	11/13 (84.6) (54.6, 98.1)	5/11 (45.5) (16.7, 76.6)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	- -	- -	9/13 (69.2) (38.6, 90.9)	4/11 (36.4) (10.9, 69.2)

N=各群の被験者数、n=評価のある被験者数

表では比較のために、腫瘍の評価は RECIST (ver. 1.0) 基準による結果を示す。

a) F 分布に基づく正確な 95%CI

出典：追加解析により算出

国内 001 試験の後腸原発の人口統計学的及び他の基準値の特性 (726FAS) を表 2.7.3-25 に示す。ベースラインでの腫瘍の進行ありの被験者の割合は 4/7 名 (57.1%) で、726FAS の全体 [8/22 名 (36.4%)] よりも高く、また、NET に対する前治療ありの被験者の割合も同様に 6/7 名 (85.7%) と 726FAS の全体 [16/22 名 (72.7%)] よりも高かった。比較的予後が悪いと予想される因子を持つ被験者の割合が高かったことが、後腸原発の部分集団の CBR が低くなった要因と考えた。

一方、海外 726 試験の後腸原発及び膵臓原発の CBR は、類似の傾向であった。

表 2.7.3-25 人口統計学的及び他の基準値の特性 (国内 001 試験、726FAS後腸原発)

	ATG 剤 120 mg N=7
年齢 (歳)	
平均値 (標準偏差)	63.0 (10.0)
範囲 (最小値~最大値)	50~78
性別, n (%)	
男性	4 (57.1)
女性	3 (42.9)
WHO パフォーマンスステータス, n (%)	
0 (normal activity)	4 (57.1)
1 (restricted activity)	3 (42.9)
2 (in bed <50% of the time)	0
3 (in bed >50% of the time)	0
4 (bedridden)	0
ベースラインでの腫瘍の進行の有無, n (%)	
あり	4 (57.1)
なし	3 (42.9)
WHO グレード, n (%)	
グレード 1	2 (28.6)
グレード 2	5 (71.4)
NET に対する前治療, n (%)	
あり	6 (85.7)
なし	1 (14.3)

N=部分集団の被験者数、n=評価のある被験者数

出典：追加解析により算出

2) ベースラインでの腫瘍の進行の有無別での比較

各試験のベースラインでの腫瘍の進行の有無別の CBR の結果を表 2.7.3-26 に示す。

ベースラインでの腫瘍の進行ありの被験者数が海外 726 試験の ATG 剤群では 4 名と少なかったため、ベースラインでの腫瘍の進行ありの集団での比較は難しいと考えた。ベースラインでの腫瘍の進行なしの場合、国内 001 試験 (726FAS) の投与開始 24 週後では 71.4% (10/14 名)、48 週後では 64.3% (9/14 名) であり、海外 726 試験の ATG 剤群 [それぞれ 85.1% (80/94 名)、71.3% (67/94 名)] と類似していた。

表 2.7.3-26 クリニカルベネフィット率 (CBR) の部分集団解析：ベースラインでの腫瘍の進行の有無別 (国内 001 試験、海外 726 試験)

	来院	Response Category	国内 001 試験		海外 726 試験	
			ATG 剤 (FAS)	ATG 剤 (726FAS)	ATG 剤	プラセボ
ベースラインでの腫瘍の進行						
あり	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	5/11 (45.5) (16.7, 76.6)	5/8 (62.5) (24.5, 91.5)	0/4 (0.0) (0.0, 60.2)	2/5 (40.0) (5.3, 85.3)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	1/11 (9.1) (0.2, 41.3)	1/8 (12.5) (0.3, 52.7)	0/4 (0.0) (0.0, 60.2)	2/5 (40.0) (5.3, 85.3)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	- -	- -	0/4 (0.0) (0.0, 60.2)	2/5 (40.0) (5.3, 85.3)
なし	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	13/17 (76.5) (50.1, 93.2)	10/14 (71.4) (41.9, 91.6)	80/94 (85.1) (76.3, 91.6)	83/97 (85.6) (77.0, 91.9)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	11/17 (64.7) (38.3, 85.8)	9/14 (64.3) (35.1, 87.2)	67/94 (71.3) (61.0, 80.1)	48/97 (49.5) (39.2, 59.8)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	- -	- -	52/94 (55.3) (44.7, 65.6)	23/97 (23.7) (15.7, 33.4)

N=各群の被験者数、n=評価のある被験者数

表では比較のために、腫瘍の評価は RECIST (ver. 1.0) 基準による結果を示す。

a) F 分布に基づく正確な 95%CI

出典：追加解析により算出

3) NET に対する前治療の有無別での比較

各治験の NET に対する前治療の有無別の CBR の結果を表 2.7.3-27 に示す。

NET に対する前治療ありの場合、国内 001 試験 (726FAS) の投与開始 24 週後では 56.3% (9/16 名)、48 週後では 31.3% (5/16 名) であり、海外 726 試験の ATG 剤群で投与開始 24 週後では 60.0% (9/15 名)、48 週後では 53.3% (8/15 名) であった。投与開始 24 週後では国内外の結果は類似していたが、48 週後では海外 726 試験の方が良好な結果であった。NET に対する前治療なしの場合、国内 001 試験 (726FAS) の投与開始 24 週後では 100.0% (6/6 名)、48 週後では 83.3% (5/6 名) であり、海外 726 試験の ATG 剤群で投与開始 24 週後では 85.5% (71/83 名)、48 週後では 71.1% (59/83 名) であり、両試験ともに CBR は高い値を示した。

表 2.7.3-27 クリニカルベネフィット率 (CBR) の部分集団解析 : NET に対する前治療の有無別 (国内 001 試験、海外 726 試験)

	来院	Response Category	国内 001 試験		海外 726 試験	
			ATG 剤 (FAS)	ATG 剤 (726FAS)	ATG 剤	プラセボ
NET に対する前治療						
あり	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	12/22 (54.5) (32.2, 75.6)	9/16 (56.3) (29.9, 80.2)	9/15 (60.0) (32.3, 83.7)	11/15 (73.3) (44.9, 92.2)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	7/22 (31.8) (13.9, 54.9)	5/16 (31.3) (11.0, 58.7)	8/15 (53.3) (26.6, 78.7)	6/15 (40.0) (16.3, 67.7)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	- -	- -	7/15 (46.7) (21.3, 73.4)	4/15 (26.7) (7.8, 55.1)
なし	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	6/6 (100) (54.1, 100.0)	6/6 (100.0) (54.1, 100.0)	71/83 (85.5) (76.1, 92.3)	74/87 (85.1) (75.8, 91.8)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	5/6 (83.3) (35.9, 99.6)	5/6 (83.3) (35.9, 99.6)	59/83 (71.1) (60.1, 80.5)	44/87 (50.6) (39.6, 61.5)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%) 95% CI ^{a)}	- -	- -	45/83 (54.2) (42.9, 65.2)	21/87 (24.1) (15.6, 34.5)

N=各群の被験者数、n=評価のある被験者数

表では比較のために、腫瘍の評価は RECIST (ver. 1.0) 基準による結果を示す。

a) F 分布に基づく正確な 95%CI

出典：追加解析により算出

4) 腫瘍のグレード別での比較

各治験の腫瘍のグレード別の CBR の結果を表 2.7.3-28 に示す。

WHO2010 分類に基づく腫瘍のグレード別では、グレード 1 の場合、国内 001 試験 (726FAS) の投与開始 24 週後では 60.0% (3/5 名)、48 週後では 60.0% (3/5 名) であり、海外 726 試験の ATG 剤群ではそれぞれ 80.6% (54/67 名)、70.1% (47/67 名) であった。また、グレード 2 の場合、国内 001 試験の投与開始 24 週後では 70.6% (12/17 名)、48 週後では 41.2% (7/17 名) であり、海外 726 試験の ATG 剤群で投与開始 24 週後では 83.9% (26/31 名)、48 週後では 64.5% (20/31 名) と、投与開始 48 週後では海外 726 試験の方が高かった。

表 2.7.3-28 クリニカルベネフィット率 (CBR) の部分集団解析：腫瘍のグレード別
(国内 001 試験、海外 726 試験)

	来院	Response Category	国内 001 試験		海外 726 試験	
			ATG 剤 (FAS)	ATG 剤 (726FAS)	ATG 剤	プラセボ
腫瘍のグレード (WHO2010 分類)						
グレード 1	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%)	5/9 (55.6)	3/5 (60.0)	54/67 (80.6)	60/72 (83.3)
		95% CI ^{a)}	(21.2, 86.3)	(14.7, 94.7)	(69.1, 89.2)	(72.7, 91.1)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%)	5/9 (55.6)	3/5 (60.0)	47/67 (70.1)	37/72 (51.4)
		95% CI ^{a)}	(21.2, 86.3)	(14.7, 94.7)	(57.7, 80.7)	(39.3, 63.3)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%)	-	-	37/67 (55.2)	19/72 (26.4)
		95% CI ^{a)}	-	-	(42.6, 67.4)	(16.7, 38.1)
グレード 2	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%)	13/19 (68.4)	12/17 (70.6)	26/31 (83.9)	23/28 (82.1)
		95% CI ^{a)}	(43.4, 87.4)	(44.0, 89.7)	(66.3, 94.5)	(63.1, 93.9)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%)	7/19 (36.8)	7/17 (41.2)	20/31 (64.5)	11/28 (39.3)
		95% CI ^{a)}	(16.3, 61.6)	(18.4, 67.1)	(45.4, 80.8)	(21.5, 59.4)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%)	-	-	15/31 (48.4)	5/28 (17.9)
		95% CI ^{a)}	-	-	(30.2, 66.9)	(6.1, 36.9)
グレード 3	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%)	0	0	0	0
		95% CI ^{a)}	(NC, NC)	(NC, NC)	(NC, NC)	(NC, NC)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%)	0	0	0	0
		95% CI ^{a)}	(NC, NC)	(NC, NC)	(NC, NC)	(NC, NC)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%)	-	-	0	0
		95% CI ^{a)}	-	-	(NC, NC)	(NC, NC)
欠測	投与開始 24 週後	CBR, n/N (%)	0	0	0	2/2 (100.0)
		95% CI ^{a)}	(NC, NC)	(NC, NC)	(NC, NC)	(15.8, 100.0)
	投与開始 48 週後	CBR, n/N (%)	0	0	0	2/2 (100.0)
		95% CI ^{a)}	(NC, NC)	(NC, NC)	(NC, NC)	(15.8, 100.0)
	投与開始 96 週後	CBR, n/N (%)	-	-	0	1/2 (50.0)
		95% CI ^{a)}	-	-	(NC, NC)	(1.3, 98.7)

N=各群の被験者数、n=評価のある被験者数、NC=算出不能

表では比較のために、腫瘍の評価は RECIST (ver. 1.0) 基準による結果を示す。

a) F 分布に基づく正確な 95%CI

出典：追加解析により算出

(2) 無増悪生存期間 (PFS)

国内 001 試験及び海外 726 試験の PFS について、腫瘍原発部位、腫瘍のグレード、ベースラインでの腫瘍の進行の有無、及び NET に対する前治療有無別の部分集団で評価した。両試験の結果を以下に項目別に示す。

1) 腫瘍原発部位別での比較

国内 001 試験 (726FAS) の腫瘍原発部位別の PFS の結果を表 2.7.3-29 に示す。腫瘍原発部位が膵臓、中腸では 48 週間の治験期間中にはイベント数が中央値に達せず、算出不能であった。後腸では 21.29 週、原発不明では、36.14 週であり、後腸では CBR の結果からも推測されたように全体と比較して PFS は短かった。この原因も CBR の部分集団の項で考察したように、被験者背景によるものと考えられる。

表 2.7.3-29 無増悪生存期間 (PFS) の部分集団解析: 腫瘍原発部位別 (国内 001 試験、726FAS)

サブグループ	治療群	N	PFS の中央値 (週) (95%CI)
腫瘍原発部位			
膵臓	ATG 剤	10	NC (24.00, NC)
中腸	ATG 剤	2	NC (NC, NC)
後腸	ATG 剤	7	21.29 (12.14, 49.14)
不明	ATG 剤	3	36.14 (33.00, NC)

N=各群の被験者数、NC=算出不能

出典: [5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.4.2.1.4.2]

海外 726 試験の腫瘍原発部位別の PFS の結果を表 2.7.3-30 に示す。腫瘍原発部位が膵臓、中腸、後腸、及び不明/その他の集団では、ATG 剤群ではいずれも 96 週間の治験期間中にイベント数が中央値に達せず、算出不能であった。腫瘍原発部位が中腸及び不明/その他の集団では ATG 剤によって統計学的に有意に PFS が延長した (ログランク検定: それぞれ $P=0.0091$ 、 $P=0.0341$)。類似の結果は腫瘍原発部位が膵臓の集団でも認めたが、統計学的に有意な違いは認めなかった (ログランク検定: $P=0.0637$)。腫瘍原発部位が後腸の集団は 14 名 (ATG 剤群: 11 名、プラセボ群: 3 名) と少なかったため、結果の解釈が困難であった。

表 2.7.3-30 無増悪生存期間（PFS）の部分集団解析：腫瘍原発部位別（海外 726 試験）

サブグループ	治療群	N	PFS の中央値（週） （95% CI）	ログランク検定 P ^{a)}	ハザード比 （95% CI）	Cox PH P ^{b)}
腫瘍原発部位						
膵臓	ATG 剤	42	NC	0.0637	0.58 (0.32, 1.04)	0.0672
	プラセボ	49	48.6 (37.7, 73.1)			
中腸	ATG 剤	33	NC	0.0091	0.35 (0.16, 0.80)	0.0127
	プラセボ	40	84.6 (68.1, NC)			
後腸	ATG 剤	11	NC	0.7114	1.46 (0.16, 13.24)	0.7338
	プラセボ	3	97.7 (48.1, 97.7)			
不明/その他	ATG 剤	15	NC	0.0341	0.20 (0.04, 1.03)	0.0545
	プラセボ	11	60.0 (25.1, NC)			

Cox PH=コックス比例ハザード、N=各群の被験者数、NC=算出不能

a) 無層別のログランク検定でのプラセボと ATG 剤の比較における P 値

b) 治療項のみを含めた事後 Cox PH モデルでの P 値

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table18]

2) ベースラインでの腫瘍の進行の有無別での比較

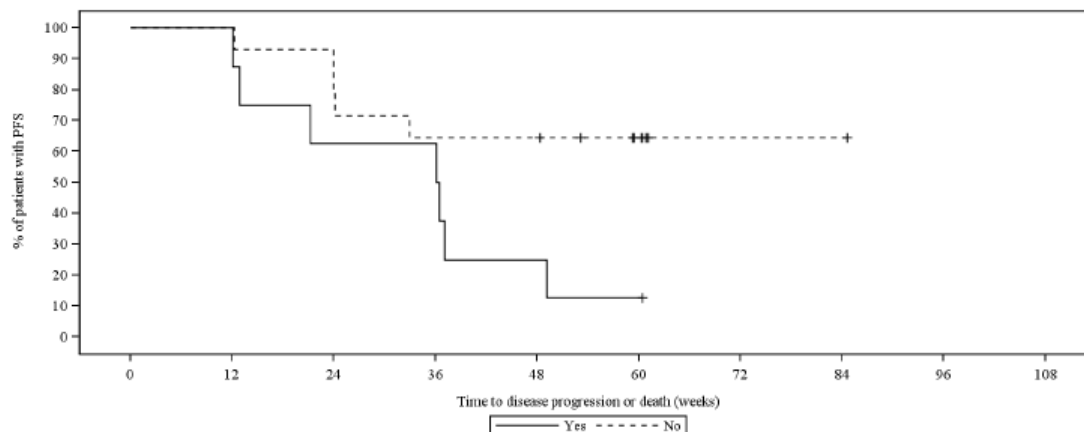
国内 001 試験（726FAS）のベースラインでの腫瘍の進行の有無別の PFS の結果を表 2.7.3-31 に、国内 002 試験のデータカットオフ時点までの結果を統合した Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-10 に示す。ベースラインでの腫瘍の進行ありの集団では 36.29 週であった。一方、ベースラインでの腫瘍の進行なしの集団では試験期間中にイベント数が中央値に達せず算出不能となり、ベースラインでの腫瘍の進行ありの集団よりも PFS は長かった。

表 2.7.3-31 無増悪生存期間（PFS）の部分集団解析：ベースラインでの腫瘍の進行の有無別（国内 001 試験、726FAS）

サブグループ	治療群	N	PFS の中央値（週）（95% CI）
ベースラインでの腫瘍の進行			
あり	ATG 剤	8	36.29 (12.14, 49.14)
なし	ATG 剤	14	NC (24.00, NC)

N=各群の被験者数

出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.4.2.1.4.2]



Week	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Yes	8	8	5	5	2	1	0	0	0
No	14	14	11	9	9	5	1	1	0

Table for number of at risk. +: Censored. The tumour assessment is based on RECIST 1.0 criteria.

図 2.7.3-10 無増悪生存期間（カプラン・マイヤー曲線）：ベースラインでの腫瘍の進行の有無別（国内 001 試験及び国内 002 試験、726FAS）

出典：追加解析により算出 [RECIST (ver. 1.0)]

海外 726 試験のベースラインでの腫瘍の進行の有無別の PFS の結果を表 2.7.3-32 に、カプラン・マイヤー曲線を図 2.7.3-11 に示す。ベースラインでの腫瘍の進行なしの集団（合計 195 名）では、ATG 剤群は 96 週間の治験期間中にはイベント数が中央値に達せず算出不能となり、プラセボと比較して PFS が統計学的に有意に延長した（ログランク検定： $P < 0.0001$ ）。ベースラインでの腫瘍の進行ありの被験者は少なく（ATG 剤群：4 名、プラセボ群：5 名）、統計学的に有意な違いは認めなかった。

表 2.7.3-32 無増悪生存期間（PFS）の部分集団解析：ベースラインでの腫瘍の進行の有無別（海外 726 試験）

サブグループ	治療群	N	PFS の中央値（週） (95% CI)	ログランク検定 P^a	ハザード比 (95% CI)	Cox PH P^b
ベースラインでの腫瘍の進行						
あり	ATG 剤	4	12.4 (11.9, 12.7)	0.2225	2.69 (0.43, 16.71)	0.2889
	プラセボ	5	24.9 (12.1, NC)			
なし	ATG 剤	97	NC	<0.0001	0.40 (0.26, 0.63)	<0.0001
	プラセボ	98	72.1 (50.7, 96.0)			

ACox PH=ロックス比例ハザード、N=各群の被験者数、NC=算出不能

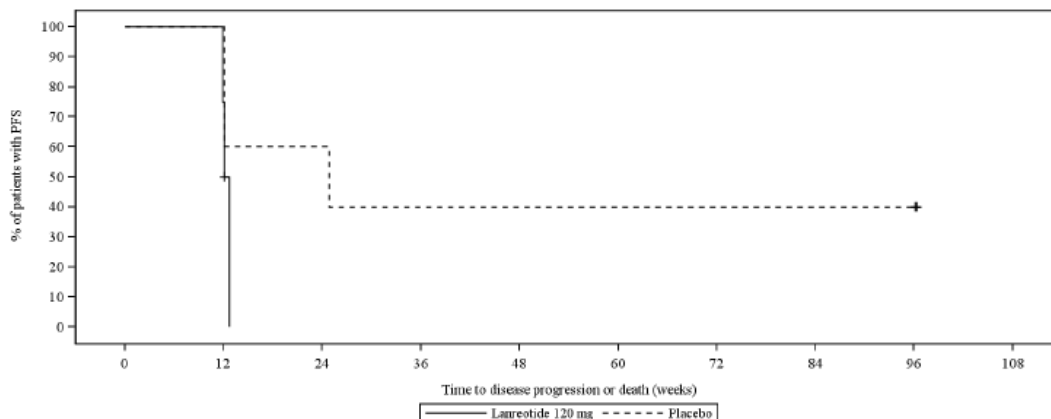
a) 無層別のログランク検定でのプラセボと ATG 剤の比較における P 値

b) 治療項のみを含めた事後 Cox PH モデルでの P 値

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table17]

2.7.3 臨床的有効性

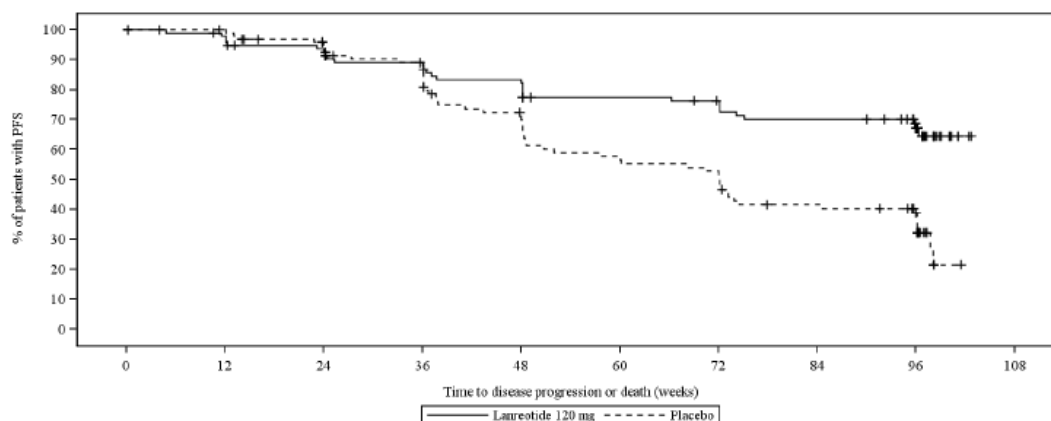
Progression at baseline: Yes



Week	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Laureotide 120 mg	4	3	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	5	5	3	2	2	2	2	2	2

Table for number of at risk. +: Censored. The tumour assessment is based on RECIST 1.0 criteria.

Progression at baseline: No



Week	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Laureotide 120 mg	97	91	84	78	71	64	61	56	40
Placebo	98	96	84	74	57	46	41	32	24

Table for number of at risk. +: Censored. The tumour assessment is based on RECIST 1.0 criteria.

図 2.7.3-11 無増悪生存期間（カプラン・マイヤー曲線）：ベースラインでの腫瘍の進行の有無別（海外 726 試験、ITT 集団）

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Fig 1.3]

3) NET に対する前治療の有無別での比較

国内 001 試験（726FAS）の NET に対する前治療の有無別の PFS の結果を表 2.7.3-33 に、国内 002 試験のデータカットオフ時点までの結果を統合したカプラン・マイヤー

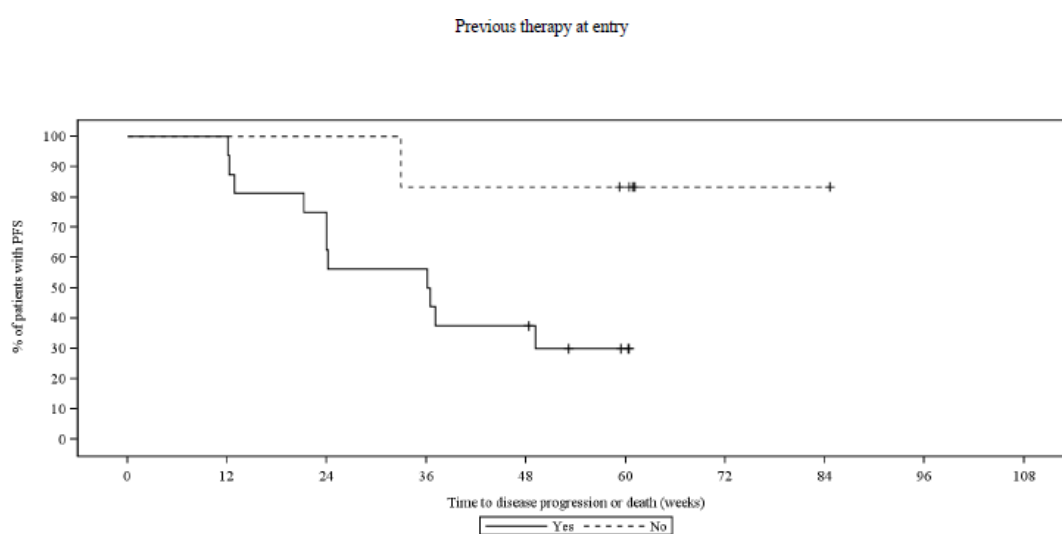
曲線を図 2.7.3-12 に示す。NET に対する前治療ありの集団では 36.29 週であった。一方、NET に対する前治療なしの集団では治験期間中にイベント数が中央値に達せず算出不能となり、NET に対する前治療ありの集団よりも PFS は長かった。

表 2.7.3-33 無増悪生存期間（PFS）の部分集団解析：NETに対する前治療の有無別
（国内 001 試験、726FAS）

サブグループ	治療群	N	PFS の中央値（週）（95% CI）
NET に対する前治療			
あり	ATG 剤	16	36.29 (21.29, 49.14)
なし	ATG 剤	6	NC (33.00, NC)

N=各群の被験者数、NC=算出不能

出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.4.2.1.4.2]



Week	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Yes	16	16	10	9	6	2	0	0	0
No	6	6	6	5	5	4	1	1	0

Table for number of at risk. +. Censored. The tumour assessment is based on RECIST 1.0 criteria.

図 2.7.3-12 無増悪生存期間（カプラン・マイヤー曲線）：NETに対する前治療の有無別
（国内 001 試験及び国内 002 試験、726FAS）

出典：追加解析により算出 [RECIST (ver. 1.0)]

海外 726 試験の NET に対する前治療の有無別の PFS の結果を表 2.7.3-34 に、 Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-13 に示す。NET に対する前治療ありの集団（合計 32 名）では、ATG 剤群の PFS の中央値は 95.9 週、プラセボ群では 57.6 週であり、ATG 剤群で延長する傾向であったが、統計学的な有意差は認めなかった（ログランク検定：P=0.6808）。

NET に対する前治療なしの集団（合計 172 名）では、ATG 剤群は 96 週間の治験期間中にはイベント数が中央値に達せず算出不能となり、ATG 剤によって PFS が統計学的に有意に延長した（ログランク検定：P<0.0001）。

表 2.7.3-34 無増悪生存期間（PFS）の部分集団解析：NETに対する前治療の有無別
（海外 726 試験）

サブグループ	治療群	N	PFS の中央値(週) (95% CI)	ログランク検定 P ^{a)}	ハザード比 (95% CI)	Cox PH P ^{b)}
NET に対する前治療						
あり	ATG 剤	16	95.9 (24.0, NC)	0.6808	0.81 (0.29, 2.24)	0.6820
	プラセボ	16	57.6 (13.3, NC)			
なし	ATG 剤	85	NC	<0.0001	0.39 (0.24, 0.63)	0.0001
	プラセボ	87	72.1 (48.6, 96.1)			

Cox PH=コックス比例ハザード、N=各群の被験者数、NC=算出不能

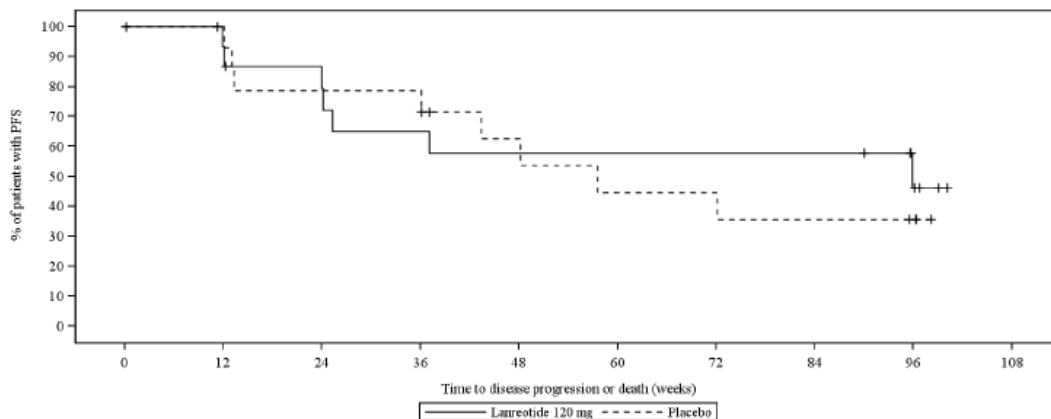
a) 無層別のログランク検定でのプラセボと ATG 剤の比較における P 値

b) 治療項のみを含めた事後 Cox PH モデルでの P 値

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 17]

2.7.3 臨床的有効性

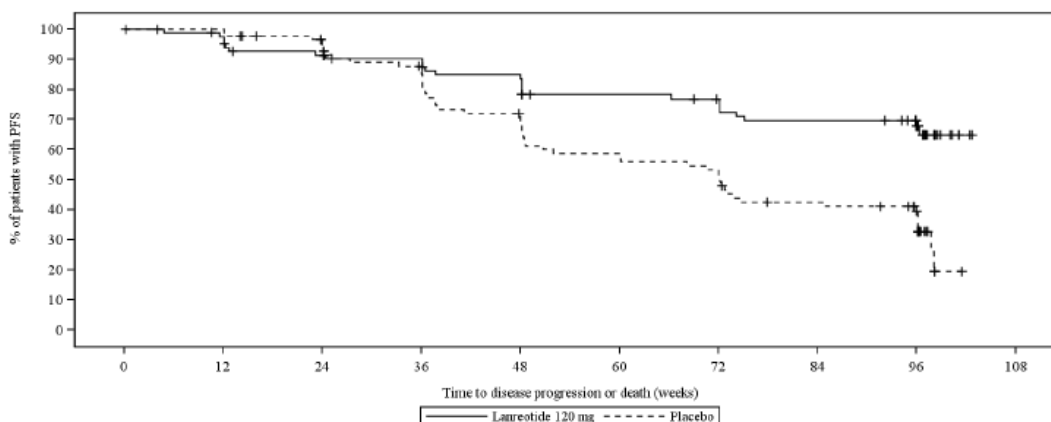
Previous therapy at entry: Yes



Week	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Lanreotide 120 mg	16	14	11	9	8	8	8	8	4
Placebo	16	14	11	11	7	5	5	4	3

Table for number of at risk. +: Censored. The tumour assessment is based on RECIST 1.0 criteria.

Previous therapy at entry: No



Week	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Lanreotide 120 mg	85	80	73	69	63	56	53	48	36
Placebo	87	87	76	65	52	43	38	30	23

Table for number of at risk. +: Censored. The tumour assessment is based on RECIST 1.0 criteria.

図 2.7.3-13 無増悪生存期間（カプラン・マイヤー曲線）：NETに対する前治療の有無別（海外 726 試験、ITT集団）

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 Fig 6]

4) 腫瘍のグレード別での比較

国内 001 試験 (726FAS) の腫瘍グレード別の PFS の結果を表 2.7.3-35 に示す。グレード1では48週間の治験期間中にはイベント数が中央値に達せず、算出不能であった。一方、グレード2では37.14週であり、グレード1と比較してPFSは短かった。

表 2.7.3-35 無増悪生存期間 (PFS) の部分集団解析: 腫瘍グレード別 (国内 001 試験、726FAS)

サブグループ	治療群	N	PFS の中央値 (週) (95%CI)
腫瘍のグレード			
グレード1	ATG 剤	5	NC (24.00, NC)
グレード2	ATG 剤	17	37.14 (21.29, 49.14)

N=各群の被験者数、NC=算出不能

出典: [5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.4.2.1.4.2]

海外 726 試験の腫瘍グレード別の PFS の結果を表 2.7.3-36 に示す。グレード1及び2のいずれの群でも ATG 剤群は96週間の治験期間中にはイベント数が中央値に達せず、算出不能となった。海外 726 試験ではいずれのグレードでもプラセボと比較して統計学的に有意に PFS を延長した。

表 2.7.3-36 無増悪生存期間 (PFS) の部分集団解析: 腫瘍グレード別 (海外 726 試験)

サブグループ	治療群	N	PFS の中央値 (週) (95% CI)	ログランク検定 P ^{a)}	ハザード比 (95% CI)	Cox PH P ^{b)}
腫瘍のグレード						
グレード1	ATG 剤	69	NC	0.0016	0.43 (0.25,0.74)	0.0022
	プラセボ	72	73.1 (50.7, 96.1)			
グレード2	ATG 剤	32	NC	0.0235	0.45 (0.22,0.91)	0.0270
	プラセボ	29	48.6 (36.1, 72.1)			

Cox PH=コックス比例ハザード、N=各群の被験者数、NC=算出不能

a) 無層別のログランク検定でのプラセボと ATG 剤の比較における P 値

b) 治療項のみを含めた事後 Cox PH モデルでの P 値

出典: [5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.9.1]

2.7.3.3.2.1.6 抗腫瘍効果に関する有効性の比較の結論

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。

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。

海外 726 試験の主要評価項目である PFS を全体の集団で比較した場合も、国内 001 試験と海外 726 試験間で PFS 中央値の差を認めた。国内 001 試験の部分集団解析で腫瘍のグレード（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集団間に差を認め、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、多くの有効性評価項目の結果で類似していた。

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 試験の結果に違いを認めたが、それらの相違は被験者背景の相違によるものと考えた。部分集団解析により被験者背景を揃えると結果は類似しており、有効性について、被験者背景を考慮すれば国内外で大きな差は認めなかった。

2.7.3.3.2.2 症状改善効果に関する有効性

本項では、海外 166 試験、海外 130 試験、海外 718 試験、及び海外 730 試験について、症状改善効果に関する結果を示す。

2.7.3.3.2.2.1 海外 166 試験

機能性 NET の被験者 19 名のうち、計 11 名は症候性であり、ベースライン時又は治験薬投与期間中にホルモン産生症状を認めた。11 名のうち、2 名ではベースライン時に症状を認めなかったが、治験薬投与期間中に新たな症状（下痢）を認めた。9 名はベースライン時に NET に関連する症状を認めた。この 9 名のうち、4 名の症状は治験薬投与により完全に抑制された。その他の 1 名は、投与開始 8 週後に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。ベースラインで症状を認めた 9 名のうち、3 名では投与期間中に新たな症状を認め、残りの 1 名では投与後の症状の評価が実施されなかった。

投与期間中に NET に関連する症状を認めたのは計 6 名で、いずれも投与後 9 ヶ月以内の発現であり、重症度が重度のものは認めなかった。6 名の症状はすべて下痢であり、そのうち 1 名では無力症、別の 1 名では潮紅及び頻脈を伴う窒息も認めた。投与期間中、上記以外の症状は認めなかった。

2.7.3.3.2.2 海外 130 試験

PPS で症状を認めたのは 50 名中 10 名 (20.0%)、ITT 集団では 58 名中 11 名 (19.0%) であった。症候性反応に関する ITMO 基準では、両群ともに評価期間中に PD と判定された被験者はなかった [表 2.7.3-37]。

ATG 剤群及び PR 剤群の両群で同じ腫瘍抑制効果を認めた。生化学的反応 [腫瘍マーカー (CgA、尿中 5-HIAA、その他の腫瘍マーカー) の減少又は安定] では PR 剤 60 mg に対する ATG 剤 120 mg の非劣性が確認された [表 2.7.3-38 及び表 2.7.3-39]。

表 2.7.3-37 症候性反応 (各被験者の最終検査時点) (海外 130 試験、ITT 集団)

	PPS		ITT 集団	
	PR 剤	ATG 剤	PR 剤	ATG 剤
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CR	0	2 (25)	0	3 (33.3)
PR	1 (50)	3 (37.5)	1 (50)	3 (33.3)
SD	1 (50)	3 (37.5)	1 (50)	3 (33.3)
PD	0	0	0	0
合計	2 (100)	8 (100)	2 (100)	9 (100)

n=評価のある被験者数

出典: [5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 8]

表 2.7.3-38 生化学的反応 (各被験者の最終検査時点) (海外 130 試験、ITT 集団)

	PPS		ITT 集団	
	PR 剤	ATG 剤	PR 剤	ATG 剤
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CR	0	2 (8.0)	1 (3.6)	3 (11.1)
PR	3 (12.5)	7 (28.0)	4 (14.3)	8 (29.6)
SD	11 (45.8)	5 (20.0)	11 (39.3)	5 (18.5)
PD	10 (41.7)	11 (44.0)	12 (42.9)	11 (40.7)
合計	24 (100)	25 (100)	28 (100)	27 (100)

n=評価のある被験者数

出典: [5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 9]

表 2.7.3-39 生化学的奏効の割合 (海外 130 試験、ITT 集団)

	PPS		ITT 集計*	
	PR 剤	ATG 剤	PR 剤	ATG 剤
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
奏効	14 (58.3)	14 (56.0)	16 (55.2)	16 (59.3)
非奏効	10 (41.7)	11 (44.0)	13 (44.8)	11 (40.7)
計	24 (100)	25 (100)	29 (100)	27 (100)
95%信頼区間の下限 (ATG 剤 - PR 剤) P ^{a)}	-0.2559 0.1003		-0.1765 0.0316	

奏効=CR、PR、又はSD

*非奏効にはベースライン来院 3 週後に死亡した 1 名を含めた

a) Dunnett and Gent 検定

出典: [5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 10]

2.7.3.3.2.2.3 海外 718 試験

反応例は標的症状の 1 日当たりの平均発現回数（下痢の発現回数、又は中等度若しくは重度の潮紅の発現回数）がベースラインから 50%以上減少した被験者である。

ITT 集団では投与開始 6 ヶ月後における標的症状に対する反応例は (LOCF 法により欠測値を補完した場合)、71 名中 27 名 (38.0%) であった [表 2.7.3-40]。

LOCF 法による評価で投与開始 6 ヶ月後に標的症状の反応例であった被験者 27 名のうち 20 名 (74.0%) の被験者で、投与開始 4 週後以降から、標的症状の 1 日当たりの平均発現回数にベースラインから 50%以上減少を認めた [表 2.7.3-41]。

表 2.7.3-40 投与開始 6 ヶ月後での標的症状の反応例（海外 718 試験、ITT 集団及び PPS）

時点	集団	反応例の割合	反応例の割合 (%)	反応例の割合の 95% CI (%)
投与開始 6 ヶ月後 (LOCF)	ITT	27/71	38.0	(28,50)
	PPS	14/35	40.0	(26,56)
投与開始 6 ヶ月後	ITT	23/53	43.0	(31,57)
	PPS	12/25	48.0	(30,67)

LOCF=Last observation carried forward

出典：[5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 8]

表 2.7.3-41 投与開始 6 ヶ月後までの標的症状の反応例（海外 718 試験、ITT 集団）

来院	反応例の割合	反応例の割合 (%)	反応例の割合の 95% CI (%)
投与開始 4 週後	15/70	21.4	(13,32)
投与開始 8 週後	22/67	32.8	(23,45)
投与開始 12 週後	23/66	34.8	(24,47)
投与開始 16 週後	26/61	42.6	(31,55)
投与開始 20 週後	25/55	44.5	(33,58)
投与開始 6 ヶ月後	23/53	43.4	(31,57)
投与開始 6 ヶ月後(LOCF)	27/71	38.0	(28,50)

LOCF=Last observation carried forward

出典：[5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 9]

軽度の潮紅の発現を集計に含めた場合の投与開始 6 ヶ月後での標的症状反応例の割合 (33.8%) が、軽度を除いた場合 (38.0%、27/71 名) に比べて著しく低下することがなかったことから、ATG 剤は軽度潮紅の症状軽減率でも中等度及び重度の潮紅の症状軽減率に劣ることがないことが示唆された。

各評価時点で下痢及び潮紅の発現回数の変化量は臨床的にも統計学的にも有意であった。

潮紅の重症度の平均値は試験中減少を認めた。投与開始 6 ヶ月後までに重症度の平均値は 32.7% 減少した (LOCF 法)。

下痢を標的症状とした場合の下痢の発現回数は投与開始 4 週後で減少し、この減少量は投与開始 6 ヶ月後でも継続していた ([LOCF 値] ベースライン：5.03、投与開始 6 ヶ月後：3.85)。中央値のベースラインからの変化量の平均値は試験中におよそ 1 回減少し、この減少は投与開始 4 週後から認めた [5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 12]。

2.7.3.3.2.2.4 海外 730 試験

オクトレオチド皮下注が DB 期中にレスキュー薬として投与された日数の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して、ATG 剤群で統計学的に有意に低かった (P= 0.0165)。最小二乗平均の差の絶対値は 14.8%であった。最小二乗平均の差は 1 ヶ月当たり約 4 日 [(14.76/100) *30 = 4.43 日] であり、治療群間に想定した割合 30% (1 ヶ月当たり約 9 日に相当) は達成されなかった。

表 2.7.3-42 DB期で皮下オクトレオチドが投与された日の割合 (海外 730 試験、ITT集団)

	N	LS Mean (標準誤差)	95% CI	LS mean の差 (ATG 剤-プラセボ)	LS mean の差の 95%CI (ATG 剤-プラセボ)	P
ATG 剤	59	33.72 (4.39)	(25.02, 42.42)	-14.76	(-26.78 -2.75)	0.0165
プラセボ	56	48.49 (4.50)	(39.57, 57.40)			

LS Mean = 最小二乗平均、N = 各群の被験者数

早期に繰り延べがあった被験者では解析ではデータの補完は実施しなかった。

出典：[5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 16]

表 2.7.3-43 下痢及び潮紅の 1 日当たりの発現頻度 (海外 730 試験、ITT集団)

	ATG 剤 (N=59)	プラセボ (N=56)
DB 期の下痢の 1 日当たりの平均頻度		
中央値	0.87	0.67
平均値 (標準偏差)	1.56 (1.83)	1.35 (1.45)
95%CI	(1.08, 2.04)	(0.96, 1.74)
最小値～最大値	0.0～7.6	0.0～6.8
DB 期の潮紅の 1 日当たりの平均頻度		
中央値	0.29	0.80
平均値 (標準偏差)	0.92 (1.45)	1.75 (2.26)
95%CI	(0.54, 1.30)	(1.15, 2.36)
最小値～最大値	0.0～5.9	0.0～9.7

N = 各群の被験者数

出典：[5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 21、解析帳票 Table 14.2.2.1.2.1、Table 14.2.2.2.2.1、Table 14.2.2.3.1、Table 14.2.2.4.1]

DB 期の下痢の 1 日当たりの平均頻度に関する ATG 剤群のプラセボ群に対する最小二乗平均法における差は統計学的に有意ではなかった (P=0.2544)。計画した閉検定手順に基づき、階層における最初の比較 (DB 期の下痢の 1 日当たりの平均頻度) に対する P 値は統計学的に有意ではなかったため、階層におけるその後の比較は実施しておらず、統計学的に有意な結論は得られなかった。

潮紅の 1 日当たりの平均頻度は、各治療群で予測より低かった。DB 期の潮紅の頻度は、プラセボ群でより高かった [プラセボ群における事象 1.75 (2.26) に対し、ATG 剤群における事象の平均 (標準偏差) = 0.92 回 (1.45 回) ; 最小二乗平均法における差 = -0.42 (95%CI : -0.79 ~ -0.06)]。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 被験者背景による層別解析／部分集団解析

2.7.3.3.3.1.1 国内 001 試験

国内 001 試験の FAS の被験者背景 [年齢別 (65 歳以下、65 歳超)、性別、糸球体濾過率 (eGFR) 別、ソマトスタチン受容体の有無別] で PFS の部分集団解析を行った。ソマトスタチン受容体の有無別では不明が 28 名中 22 名であったため、ソマトスタチン受容体の有無での比較はできなかった。ソマトスタチン受容体「あり」の被験者 (4 名) では、PFS の中央値は算出不能 (95%CI : 33.00 週～算出不能) であり、結果は良好であった。

年齢別では PFS の中央値は 65 歳以下 (16 名) では 36.29 週 (95%CI : 12.29 週～49.14 週)、65 歳超 (12 名) で 36.64 週 (95%CI : 12.14 週～算出不能) であり、年齢の影響は認めなかった。性別では男性 (19 名) で 36.14 週 (95%CI : 12.29 週～49.14 週)、女性 (9 名) では算出不能であった。被験者数が不均衡であるため男女間での比較はできなかった。

eGFR では 90 mL/min/1.73m² 以上 (7 名)、90 mL/min/1.73m² 未満～60 mL/min/1.73m² 以上 (14 名)、60 mL/min/1.73m² 未満～30 mL/min/1.73m² 以上 (7 名) の 3 つの部分集団の PFS の中央値はそれぞれ 36.14 週 (95%CI : 12.00 週～算出不能)、29.72 週 (95%CI : 12.14 週～36.43 週)、算出不能 (95%CI : 25.14 週～算出不能) であり、糸球体濾過率による違いは推定できなかった。

2.7.3.3.3.1.2 海外 726 試験

(1) 海外 726 試験の他の基準値の特性の解析

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 2.7.3-14]。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。この解析により、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を認めた (ハザード比= 0.40、95%CI : 0.25~0.63) [5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.4.1.8 項]。

更に、腫瘍原発部位、肝臓の容積に占める腫瘍の割合及び腫瘍グレードを含む事後多変量 Cox PH モデルは、ATG 剤 120 mg 投与に伴って PD 又は死亡のリスクが一貫した減少を示すことを明らかにした (ハザード比= 0.32、95%CI : 0.20~0.51 [5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.4.1.9 項、Table 30])。これらの結果は、ITT 集団における PFS の結果を支持するものであった。

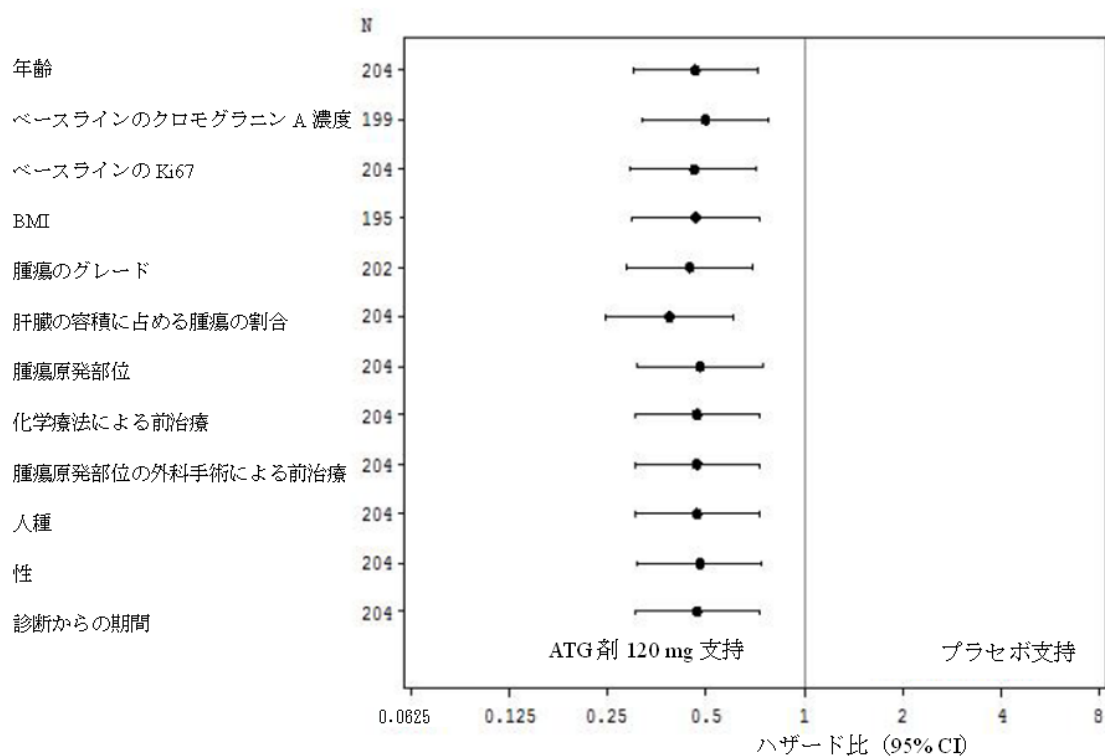


図 2.7.3-14 無増悪生存期間 (Cox比例ハザードによる解析) : 他の基準値の特性別 (海外 726 試験、ITT集団)

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。

(2) 海外 726 試験の人口統計学的因子

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）ごとの解析で ATG 剤 120 mg は一貫した有効性を認めた [図 2.7.3-15] が、被験者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。

多くの治験実施医療機関で被験者数が少なかったため、施設ごと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医療機関を併合した。

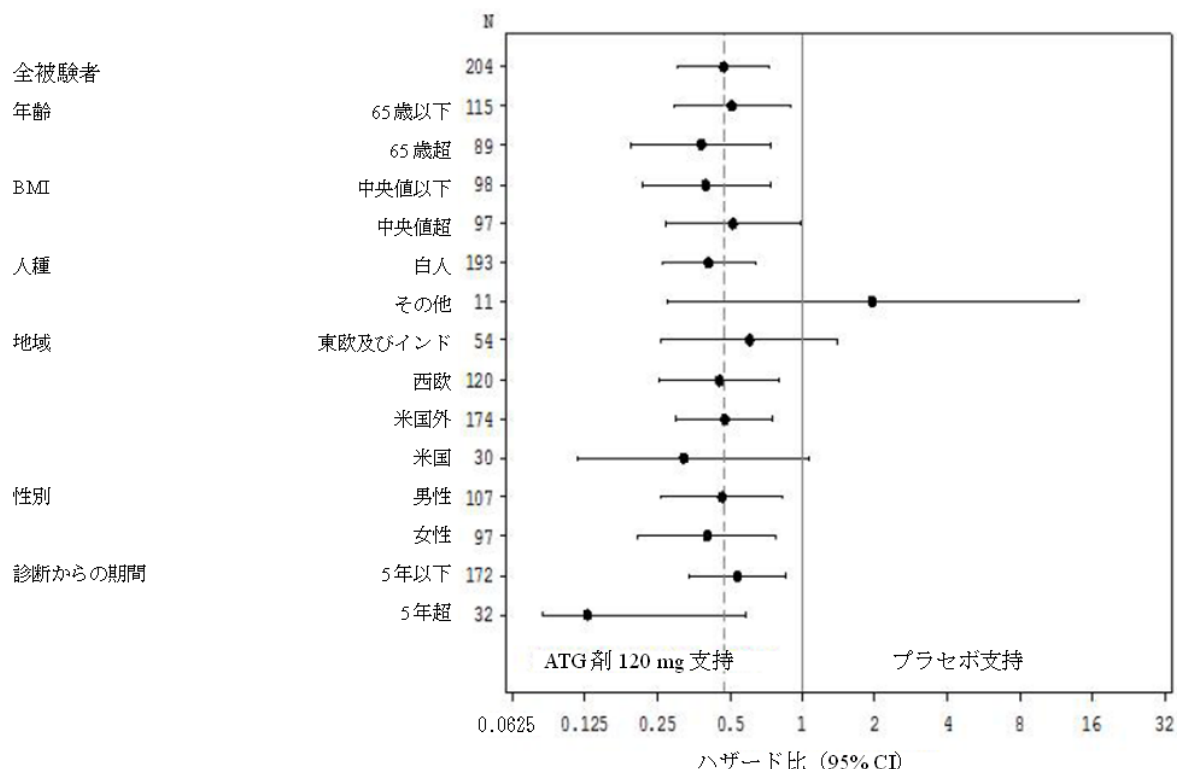


図 2.7.3-15 無増悪生存期間の部分集団解析：人口統計学的部分集団
(海外 726 試験、ITT 集団)

N=各群の被験者数

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、治験前の PD の有無、及び治験登録時の 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。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。

(3) 海外 726 試験の疾患特性

疾患特性 [ベースラインの 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 (図 2.7.3-16)] ごとの解析で、ATG 剤 120 mg は一貫した有効性を認めたが、被験者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 Kaplan-Meier 曲線は、ATG 剤群で腓

と後腸では Kaplan-Meier 曲線の推移が類似していた。一方、プラセボ群では、後腸の Kaplan-Meier 曲線が他の部位のプラセボ群より高く推移しており [5.3.5.1-1 海外 726 試験、11.4.1.6 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。

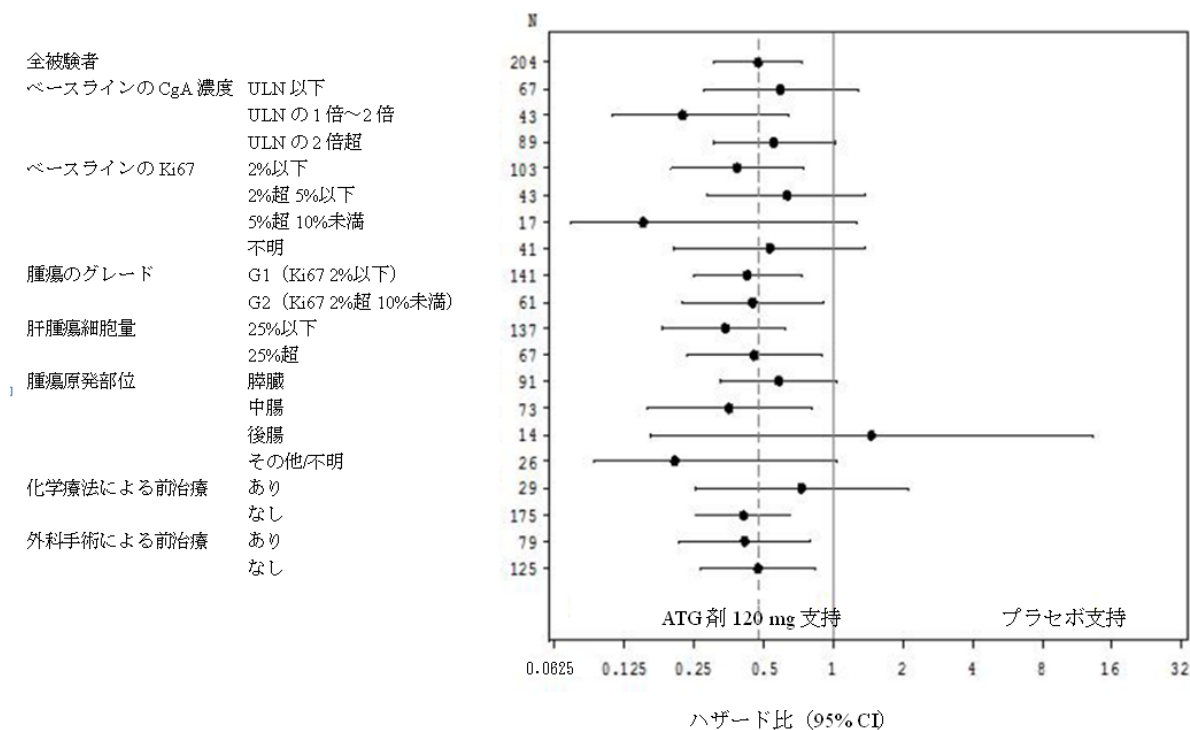


図 2.7.3-16 無増悪生存期間 (Cox比例ハザードによる解析) : ベースライン疾患特性別 (海外 726 試験、ITT 集団)

G=グレード、N=各群の被験者数、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なハザードである。「全被験者」の結果は、投与、ベースラインでの腫瘍の進行及び NET に対する前治療の項を含む Cox PH モデルで得られたものである。部分集団の結果は、投与の項だけを含む Cox PH モデルで得られたものである。

2.7.3.3.3.2 部分集団における結果の要約

ATG 剤 120 mg の部分集団における PD リスク低減効果は、一般に全体集団(海外 726 試験の ITT 集団)での効果と整合した。

2.7.3.3.3.2.1 腫瘍原発部位による部分集団解析

(1) 膵臓 [国内 001 試験 (FAS、726FAS)、海外 726 試験、海外 166 試験]

国内 001 試験の FAS では 12 名の被験者が膵 NET であり、48 週後の PFS の中央値は 36.79 週 (95%CI: 24.14 週～算出不能) であった。726FAS では 10 名の被験者が膵 NET であり、48 週後の PFS の中央値は算出不能 (95%CI: 24.00 週～算出不能) であった。

海外 726 試験では腫瘍原発部位ごとの部分集団解析で、膵 NET の被験者では ATG 剤群にプラセボに比べ PFS の延長が認められたが、統計学的に有意な差は認めなかった (ログランク検定: P=0.0637) [表 2.7.3-44] [5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.4.1.6 項]。

表 2.7.3-44 無増悪生存期間 (PFS) の部分集団解析: 膵NET (海外 726 試験)

サブグループ	治療	N	PFS の中央値 (週) (95% CI)	Logrank p-value ^{a)}	ハザード比 (95% CI)	Cox 比例ハザード P ^{b)}
腫瘍原発部位						
膵臓	ATG 剤	42	NC	0.0637	0.58 (0.32, 1.04)	0.0672
	プラセボ	49	48.6 (37.7, 73.1)			

N=被験者数

a) 非無成層のログランク検定でのプラセボと ATG 剤の比較における P 値

b) 治療項のみを含めた事後 Cox PH モデルでの P 値

出典: [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 18]

海外 166 試験では腫瘍原発部位が前腸である被験者は 14/30 名 (46.7%) であり、このうち 8/30 名 (26.7%) が腫瘍原発部位が膵臓であった。腫瘍原発部位が膵臓である被験者の PFS の中央値は 32.50 週 (95%CI: 19.71 週～算出不能) であった。

(2) 消化管 (中腸・後腸) [国内 001 試験 (全体 FAS)、海外 726 試験、海外 166 試験]

国内 001 試験の FAS 28 名で消化管 (中腸・後腸) が腫瘍原発部位であった被験者は中腸 2 名、後腸 8 名の計 10 名であった。腫瘍原発部位が中腸及び後腸の被験者での PFS の中央値はそれぞれ、算出不能及び 22.65 週 (95%CI: 12.14 週～49.14 週) であった。中腸の 2 名では試験期間中にイベント (PD 又は死亡) は認めなかった。

海外 726 試験では腫瘍原発部位の種類に関する部分集団解析で腫瘍原発部位が中腸の被験者で、プラセボ群に比べ ATG 剤群で統計学的に有意な PFS の延長を認めた (ログランク検定: P=0.0091)。一方、腫瘍原発部位が後腸の被験者では ATG 剤群でプラセボ群に比べ PFS の延長を認めたが、統計学的に有意な違いは認めなかった (ログランク検定: P=0.7114)

[表 2.7.3-45] [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table18]。

表 2.7.3-45 無増悪生存期間（PFS）部分集団解析：中腸及び後腸（海外 726 試験）

サブグループ	治療	N	PFS の中央値（週） （95% CI）	Logrank P ^{a)}	ハザード比 （95% CI）	Cox 比例ハザード P ^{b)}
腫瘍原発部位						
中腸	ATG 剤	33	NC	0.0091	0.35 (0.16, 0.80)	0.0127
	プラセボ	40	84.6 (68.1, NC)			
後腸	ATG 剤	11	NC	0.7114	1.46 (0.16, 13.24)	0.7338
	プラセボ	3	97.7 (48.1, 97.7)			

N=被験者数、NC=算出不能

a) 非無成層のログランク検定でのプラセボと ATG 剤の比較における P 値

b) 治療項のみを含めた事後 Cox PH モデルでの P 値

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 18]

海外 166 試験で腫瘍原発部位が中腸である 12 名の被験者での PFS の中央値は 69.00 週 [95%CI: 8.57 週～83.00 週] であり、集団全体では 55.86 週 (95% CI: 32.00 週～71.43 週) であった。[5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.2.1.8.1]。

(3) 膵臓・消化管以外（肺・気管支・胸腺・原発不明／その他）

海外 726 試験では、腫瘍原発部位が不明／その他であった被験者は 26 名であった。腫瘍原発部位が不明／その他の被験者では ATG 剤群でプラセボ群に比べ PFS の延長を認め、統計学的に有意な違いを認めた（ログランク検定：P=0.0341）。

表 2.7.3-46 無増悪生存期間（PFS）部分集団解析：不明／その他（海外 726 試験）

サブグループ	治療	N	PFS の中央値（週） （95% CI）	Logrank P ^{a)}	ハザード比 （95% CI）	Cox 比例ハザード P ^{b)}
腫瘍原発部位						
不明／その他	ATG 剤	15	NC	-	-	-
	プラセボ	11	60.0 (25.1, NC)	0.0341	0.20 (0.04, 1.03)	0.0545

N=被験者数、NC=算出不能

a) 非無成層のログランク検定でのプラセボと ATG 剤の比較における P 値

b) 治療項のみを含めた事後 Cox PH モデルでの P 値

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 18]

海外 166 試験では気管支原発の NET 患者が 4 名登録された。各被験者の標的病変の腫瘍径和の推移を表 2.7.3-47 に示す。

表 2.7.3-47 標的病変の腫瘍径和の個別推移（海外 166 試験、気管支原発 4 名）

	Screening	8W	20W	32W	44W	56W	68W	80W	92W
03402300001 (変化率)	32.4	31.5 (-2.8%)	31.1 (-4.0%)	27.9 (-13.8%)	29.2 (-9.8%)	-	32.2 (-1.2%)	-	-
03402400018 (変化率)	7.7	11.2 (45.4%)	-	-	-	-	-	-	-
03402600010 (変化率)	9.1	8.7 (-4.4%)	7.8 (-14.2%)	8.1 (-11.0%)	8.2 (-9.8%)	8.3 (-8.8%)	8.1 (-11.0%)	8.5 (-6.6%)	8.8 (-3.2%)
03402700007 (変化率)	7.2	7.0 (-2.8%)	6.9 (-4.2%)	7.2 (0.0%)	5.2 (-27.8%)	--	-	-	-

W=週、単位：cm

RECIST ver.1.0

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 listing 16.2.6.1.2]

以上より、いずれの腫瘍原発部位でも ATG 剤の有効性が確認された。

2.7.3.3.2.2 グレード（Ki67 等）による部分集団解析

(1) 国内 001 試験

国内 001 試験の PFS のグレードによる部分集団解析の結果は 2.7.3.3.2.1.5 項に示す。

(2) 海外 726 試験

海外 726 試験では腫瘍のグレードに応じた部分集団解析では、腫瘍のグレード項のハザード比はグレード 1 で 0.43 及びグレード 2 で 0.45 であり ATG 剤治療により两部分集団の増悪又は死亡リスクが減少することが示唆された [表 2.7.3-48] [5.3.5.1-1 海外 726 試験 11.4.1.8 項]。

表 2.7.3-48 無増悪生存期間（PFS）部分集団解析：グレード別（海外 726 試験）

サブグループ	治療群	N	PFS の中央値（週） (95% CI)	ログランク 検定 P ^{a)}	ハザード比 (95% CI)	Cox PH P ^{b)}
腫瘍のグレード						
グレード 1	ATG 剤	69	NC	0.0016	0.43 (0.25, 0.74)	0.0022
	プラセボ	72	73.1 (50.7, 96.1)			
グレード 2	ATG 剤	32	NC	0.0235	0.45 (0.22, 0.91)	0.0270
	プラセボ	29	48.6 (36.1, 72.1)			

Cox PH=コックス比例ハザード、N=各群の被験者数、NC=算出不能

a) 無層別のログランク検定でのプラセボと ATG 剤の比較における P 値

b) 治療項のみを含めた事後 Cox PH モデルでの P 値

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.9.1]

(1) 及び (2) より、グレード 1、グレード 2 いずれのグレードでも ATG 剤の有効性が確認された。

2.7.3.3.2.3 機能性／非機能性及び症候性／無症候性

NET には、腫瘍から分泌されるホルモンや生体アミンによって特異的なホルモン産生症状を呈する症候性 NET と、特異的なホルモン産生症状を呈さない無症候性 NET がある。症候性 NET には、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、VIP オーマなどがあり、症候性の消化管 NET にはカルチノイド症候を伴う NET が含まれる³⁾。

国内 001 試験の被験者はすべて、無症候性 NET であった。国内 001 試験でベースライン時に何らかのペプチド値が高かった（又は腫瘍マーカーが基準値上限超の）被験者で解析を行った。ガストリンがベースライン時に基準値上限を超えていた被験者は 13 名、基準値上限以下であった被験者は 15 名であり、PFS の中央値は、それぞれ 37.14 週（95%CI：21.29 週～49.14 週）及び 36.14 週（95%CI：12.14 週～算出不能）であった。VIP がベースライン時に基準値上限を超えていた被験者は 1 名、基準値上限以下であった被験者は 27 名であり、PFS の中央値は、それぞれ 24.00 週（95%CI：算出不能）及び 36.29 週（95%CI：24.14 週～49.14 週）であった。グルカゴンがベースライン時に基準値上限を超えていた被験者は 15 名、基準値上限以下であった被験者は 13 名であり、PFS の中央値は、それぞれ 33.00 週（95%CI：12.14 週～算出不能）及び 37.14 週（95%CI：25.14 週～49.14 週）であった。インスリンがベースライン時に基準値上限を超えていた被験者は 5 名、基準値上限以下であった被験者は 23 名であり、PFS の中央値は、それぞれ 49.14 週（95%CI：24.00 週～49.14 週）及び 36.29 週（95%CI：21.29 週～算出不能）であった。すべての腫瘍マーカーがベースラインで基準値上限以下であった被験者は 3 名であり、この 3 名での PFS の中央値は、12.14 週（95%CI：12.00 週～算出不能）であり、いずれかの腫瘍マーカーが基準値上限を超えていた被験者は 25 名であり、この 25 名での PFS の中央値は、36.29 週（95%CI：25.14 週～49.14 週）であった。ベースライン時の腫瘍マーカーの値の違いによる PFS の明らかな違いを認めなかった。

海外 726 試験では無症候性膵・消化管 NET 患者を対象に、プラセボと比較して PFS を指標に ATG 剤 120 mg の有効性を検討した。PFS の解析では、2 群間に統計学的に有意な差を認めた（ATG 剤群の PFS が 96 週超、層別ログランク検定 $P=0.0002$ [表 2.7.3-7]）。本邦で実施した国内 001 試験でも、同一対象集団（726FAS）における PFS の中央値（カプラン・マイヤー法による推定）は 43.14 週（95%CI：24.00 週～49.14 週）であった。ベースライン時の CgA 濃度が基準値を超えていた被験者（63.2%、129/204 名）に加えて、いずれかのペプチド（又は腫瘍マーカーが ULN 超）の値が基準値を超えていた被験者（85.3%、174/204 名）の事後 Cox PH モデル解析でも、PFS 延長に対する ATG 剤の効果は正常値の被験者での結果と類似しており、プラセボに比べ PFS の統計学的に有意な延長を認めた [表 2.7.3-49] [5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 41]。

海外で実施した海外 166 試験では、PFS の中央値は ITT 集団全体（30 名）で 55.86 週（95%CI：32.00 週～71.43 週）であった。無症候性 NET の被験者 19 名における PFS の中央値は 44.00 週（95%CI：20.00 週～69.00 週）、症候性 NET の被験者 11 名における PFS の中央値は 80.00 週（95%CI：32.00 週～83.00 週）であり、無症候性 NET の被験者の方が短かったが、ITT 集団全体とは統計学的に有意な違いは認めなかった。

以上より、機能性／非機能性及び症候性／無症候性いずれの被験者群でも ATG 剤の有効性が確認された。

表 2.7.3-49 海外 726 試験の部分集団解析：機能性／非機能性（海外 726 試験）

サブグループ	治療	N	Events n (%)	PFS の中央値(週) (95% CI)	Logrank P	ハザード比 (95% CI)
CgA（ガストリノーマを除く）						
基準値上限以下	ATG 剤	32	10 (31.3)	NC	0.1100	0.53 (0.24, 1.17)
	プラセボ	34	16 (47.1)	97.7 (48.1,NC)		
基準値上限超	ATG 剤	65	20 (30.8)	NC	0.0002	0.37 (0.21, 0.63)
	プラセボ	64	41 (64.1)	52.0 (48.0,72.7)		
尿中 5-HIAA						
基準値上限以下	ATG 剤	40	12 (30.0)	NC	0.0154	0.44 (0.22,0.87)
	プラセボ	48	27 (56.3)	60.0 (37.7,96.1)		
基準値上限超	ATG 剤	44	10 (22.7)	NC	0.0010	0.29 (0.14,0.63)
	プラセボ	37	20 (54.1)	84.6 (48.6,97.7)		
臓ポリペプチド						
基準値上限以下	ATG 剤	67	19 (28.4)	NC	0.0002	0.36 (0.21,0.63)
	プラセボ	65	38 (58.5)	70.4 (48.1,96.1)		
基準値上限超	ATG 剤	29	11 (37.9)	NC	0.224	0.63 (0.30,1.33)
	プラセボ	34	20 (58.8)	72.1 (37.7,96.1)		
ガストリン						
基準値上限以下	ATG 剤	64	20 (31.3)	NC	0.0002	0.38 (0.22,0.64)
	プラセボ	65	41 (63.1)	57.6 (48.1,84.6)		
基準値上限超	ATG 剤	33	11 (33.3)	NC	0.235	0.64 (0.30,1.36)
	プラセボ	35	17 (48.6)	73.9 (48.3,NC)		
利用可能な全てのマーカー						
基準値上限以下	ATG 剤	10	2 (20.0)	NC	0.066	0.26 (0.06,1.24)
	プラセボ	15	8 (53.3)	72.3 (36.7,NC)		
一つ以上のマーカー						
基準値上限超	ATG 剤	89	30 (33.7)	NC	0.010	0.47 (0.30,0.75)
	プラセボ	85	50 (58.8)	68.1 (48.3,84.6)		

N=各群の被験者数、n=評価のある被験者数、NC=算出不能

機能性=ベースラインでホルモン値が基準値上限を超えている場合、非機能性=ベースラインでホルモン値が基準値上限以下である場合

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 41]

2.7.3.3.3.3 その他の情報源（文献情報）

2.7.3.3.3.3.1 臨床に関する報告

肺 NET 患者に対するソマトスタチンアナログ（本剤又はオクトレオチド）の有効性を示す文献情報を以下に示す。

- (1) 海外の単一施設で、肺 NET 患者に本剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、24 ヶ月以上投与したときの有効性を RECIST (ver. 1.1) にて後ろ向きに解析（解析対象：5 名）したところ、部分奏効（PR）が 2/5 名（40%）、安定（SD）が 2/5 名（40%）であった⁴⁾。
- (2) オクトレオチド LAR 30 mg を 4 週間隔で投与している NET 患者のうち、病状が進行している患者に対して投与間隔を 21 日に短縮して投与したところ、肺-胸腺 NET 患者 4 名で完全奏効（CR）が 2/4 名（50%）、PR が 2/4 名（50%）であった⁵⁾。
- (3) NET 患者 35 名（うち肺 NET 5 名）にソマトスタチンアナログを投与したところ、部分奏効（PR）が 1/35 名（2.9%）、安定（SD）が 20/35 名（57.1%）（肺 NET 患者のみの結果は不明）であった⁶⁾。
- (4) オクトレオチド LAR を投与されている遠隔転移病変を有する症候性 NET 患者 245 名（うち呼吸器 NET 20 名）を対象にした後ろ向き解析から、診断から 6 ヶ月以内にオクトレオチド LAR 投与を開始することが生存期間の延長に寄与するとの報告がある⁷⁾。
- (5) 肺 NET 患者 48 名にソマトスタチンアナログ（オクトレオチド LAR/ランレオチド）を投与したときの有効性を後ろ向きに解析したところ、外科的治療後に再発を認めた肺 NET 患者 17 名では安定（SD）が 12/17 名（70%）であり、転移を認めた患者 11 名では安定（SD）が 6/11 名（54%）であった⁸⁾。
- (6) 手術不可能な肺 NET 患者にランレオチドを投与し、2 年にわたり病勢を制御した報告もある⁹⁾。
- (7) オクトレオチドを投与されている、外科的治療で完全切除が不可能な肺カルチノイド患者 15 名を後ろ向きに解析したところ、PFS の中央値が 15 ヶ月で、14 名で病勢が制御されていた。なお、15 名のうち 10 名はオクトレオスキャン陽性であり、そのうち 1 名が部分奏効（PR）、6 名が安定（SD）であった¹⁰⁾。
- (8) 非定型肺カルチノイドで切除後に肝転移し、その後もカルチノイド症候を呈する 7 名にオクトレオチド 1500 µg を連日投与したところ、7/7 名（100%）でカルチノイド症候が緩和し、尿中 5-HIAA レベルも正常化した。また、完全奏効（CR）が 1/5 名（20%）、部分奏効（PR）が 2/5 名（40%）であった¹¹⁾。
- (9) 外科的治療で完全切除が不可能な胸腺カルチノイド患者 1 名に対して、オクトレオチド 50 µg 1 日 2 回皮下投与を 8 ヶ月、その後オクトレオチド LAR 20 mg 月 1 回筋肉内投与を 12 ヶ月継続投与したところ、腫瘍の縮小率は 78%と著大な縮小効果を認め、投与 17 ヶ月後当時で腫瘍の再増大を認めていない症例報告¹²⁾や、腫瘍切除後に再発した胸腺カルチノイド患者 1 名で胸水の増量を認めた症例に対してオクトレオチド LAR を投与したところ、胸水が減少し、病勢のコントロールが良好であった報告もある¹³⁾。
- (10) 肺カルチノイドにおけるソマトスタチン受容体 (SSTR) サブタイプの発現については、SSTR2

及び SSTR1 が高発現し、この他 SSTR3 及び SSTR5 も発現している¹⁴⁾。

2.7.3.3.3.2 非臨床試験に関する報告

ヒト肺小細胞癌 SCLC NCI-H69 細胞株由来の異種移植片の膜標品を用いて、 $[^{125}\text{I}]$ Tyr11-Somatostatin-14 の結合に対するランレオチド（酢酸塩）及びソマトスタチンの競合的結合阻害作用を検討した結果、ランレオチド（酢酸塩）及びソマトスタチンの IC_{50} 値（平均値）は、それぞれ 2.1 及び 4.2 nmol/L であった¹⁵⁾。

ヒト肺小細胞癌 SCLC NCI-H69 細胞株由来の異種移植片を皮下移植した雌性ヌードマウスに、ランレオチド（酢酸塩）（500 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）又は溶媒を 40 日間反復皮下投与した結果、投与 40 日目の腫瘍サイズ（平均値 \pm 標準誤差）は、それぞれ 1.60 ± 0.8 、 5.75 ± 1.4 mm であり、対照群と比較してランレオチド（酢酸塩）群で統計学的に有意な抗腫瘍効果を認めた¹⁶⁾。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 添付文書案

効能効果（案）：

神経内分泌腫瘍

用法・用量（案）：

通常、成人には ATG 剤として 120 mg を 4 週ごとに深部皮下に注射する。

2.7.3.4.2 効能効果の設定根拠

2016 年 6 月現在、本剤は膵・消化管 NET の適応で米国、欧州を含む 46 カ国で承認されている。本剤の欧米での効能・効果を表 2.7.3-50 に示す。

表 2.7.3-50 本剤の欧米での NET の増殖抑制効果に関する効能・効果

	米国	欧州*
原文	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
和訳	切除不能な局所浸潤性又は転移性の高分化型又は中分化型膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）患者の無増悪生存期間の延長を目的とした治療	切除不能、局所浸潤又は転移性の中腸及び膵臓を原発とする、又は原発不明（後腸部原発を除く）のグレード 1 及びグレード 2 の一部（Ki67 が 10%未満）の胃腸膵管系膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）の成人患者の治療

* 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 カ国で当該効能・効果を取得している（2016 年 6 月現在）。

欧米では膵・消化管 NET に対して承認を取得している。欧州では、海外 726 試験で後腸原発の被験者数が少なかったことから後腸原発の腫瘍が対象から除かれた。また、Ki67 が 10%以上の被験者は海外 726 試験の対象外であったことから、Ki67 が 10%未満の患者に限定された。なお、欧州では、「The treatment of symptoms associated with neuroendocrine (particularly carcinoid) tumours. [神経内分泌腫瘍（カルチノイド腫瘍）の諸症状の改善]」の効能・効果について 64 カ国（仏／独／英を含む）で承認されている。

評価資料の試験成績概要の項で述べたように、国内 001 試験及び国内 002 試験の結果、日本人 NET 患者への本剤の有効性が示された。海外 726 試験の結果から、対象となった膵・消化管・原発不明 NET 患者への本剤の有効性を認めた。また、海外 166 試験の結果、症候性 NET 患者に対する効果が期待された。外因性及び内因性民族的要因の国内外差は大きいものではなく、国内 001 試験、国内 002 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の結果を踏まえ、国内外で有効性に大きな差異はないと考えることから、欧米で取得された効能・効果における有効性は本邦でも主張できると考えた。

それに加え、腫瘍原発部位や分化度などに因らない有効性が本剤に期待できると考えたため、本剤の効能・効果（案）は「神経内分泌腫瘍」とした。以下にその根拠を示す。

評価資料とした国内 001 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の対象患者を、腫瘍の原発部位、分化度、症候性／無症候性、及びオクトレオスキャンによる診断の有無の観点で表 2.7.3-51 に示す。

表 2.7.3-51 国内 001 試験、海外 726 試験、及び海外 166 試験の対象患者

		国内 001 試験 (FAS) (N = 28)	海外 726 試験 (ITT) (N = 204)	海外 166 試験 (ITT) (N = 30)	
腫瘍原発 部位 (名)	膵臓	12	91	8	
	前腸	1	—	2	
	中腸	2	73	12	
	後腸	8	14	—	
	肺・気管支	1	—	4	
	その他／不明	4	26	4	
分化度 (名)	グレード 1	9	141	—	
	グレード 2	19	61	—	
	不明／欠測	—	2	—	
	Ki67 (%)	2 以下	8	103	19
		2 超 10 未満	17	60	
10 以上 20 以下		2	—		
	不明／欠測	—	41	9	
症候性 (名)	症候性	—	—	11	
	無症候性	28	204	19	
ソマトスタチン受容体の有無		6名で免疫染色結果あり	オクトレオスキャンを全例で実施 (Krenning スケールスコアがグレード 2 以上のみ組入れ)	オクトレオスキャンを全例で実施 (陽性のみ組入れ)	
MEN-1 (名)		3	—	—	

— : 該当被験者なし、\ : 未評価

2.7.3.4.2.1 腫瘍原発部位

海外 726 試験では、主に無症候性膵・消化管 NET 患者に対し本剤を投与した。その結果、ATG 剤群では PFS の中央値に到達せず、プラセボ群の PFS 中央値は 72 週であり、ATG 剤群で統計学的に有意に PFS を延長し (ハザード比=0.47、95% CI : 0.30~0.73 ; P= 0.0002)、本剤の膵・消化管原発の NET に対する有効性が確認された。

腫瘍原発部位が膵・消化管以外である肺・気管支原発の患者及び原発不明の患者に対する本剤の有効性の評価結果を以下に示す。

2.7.3.4.2.1.1 肺・気管支原発

ATG 剤が投与された腫瘍原発部位が肺・気管支の被験者のうち有効性の解析対象は、評価資料とした国内 001 試験及び海外 166 試験並びに参考資料とした海外 130 試験及び海外 718 試験で合計 10 名であった。その結果を (1) から (4) に示す。被験者の有効性データを個別に評価した結果、本剤投与による腫瘍安定又は縮小効果を認め、また、カルチノイド症候を有する被験者では

症状改善効果を認めた。臨床試験から得られているデータは限られるものの、本剤は肺・気管支原発の患者に対して有効性が期待できると考えた。

(1) 国内 001 試験及び国内 002 試験

国内 001 試験では気管支、肺原発の NET 患者が各 1 名ずつ登録されたが、気管支原発の患者は中央判定によりベースライン時に標的病変を認めず、FAS 不採用となった。肺原発の患者は、投与開始 12 週後の CT 画像にて骨の新病変を認め PD (中央判定) となった。なお、治験担当医師は当該時点に PD とは判断しておらず、国内 002 試験の投与開始 24 週後 (国内 001 試験の初回投与日から起算して 72 週後) に新病変の発現と判断し、治験を中止した。表 2.7.3-52 に中央判定の標的病変の腫瘍径和、非標的病変、及び新病変の有無の推移を示す。

表 2.7.3-52 標的病変、非標的病変、及び新病変の個別推移 (国内試験、肺原発)

(単位: mm)		本登録 前検査	12W	24W	36W	48W	60W
06-001	標的病変 (変化率)	65.8	55.8 (-15.2%)	57.1 (-13.2%)	63.6 (-3.3%)	58.3 (-11.4%)	66.8 (1.5%)
	非標的病変	2 病変	不変	不変	不変	不変	不変
	新病変	—	有 (1 病変)	有 (1 病変)	有 (2 病変)	有 (2 病変)	有 (2 病変)
	総合効果 (中央判定)	—	PD	PD	PD	PD	PD

W = 週

RECIST ver.1.1

(2) 海外 166 試験

海外 166 試験では気管支原発の NET 患者が 4 名登録された。PFS は、症例番号 03402300001 は 68.00 週で PD、03402400018 は 8.86 週で PD、03402600010 は 97.14 週で打切り、03402700007 は 46.00 週で PD であり、PFS の中央値は 57.00 週であった。

症例番号 03402300001 及び 03402700007 ではベースライン時にカルチノイド症候 (03402300001: 顔面紅潮、03402700007: 体重減少) 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。

(3) 海外 130 試験

海外 130 試験では、ATG 剤群に肺原発 3 名及び気管支原発 1 名、PR 剤群には肺原発が 4 名それぞれ割り付けられた。

ATG 剤群のうち、肺原発の 2 名は最終来院時 (投与開始 18 週後) まで腫瘍サイズは SD が継続していた一方、肺原発 1 名及び気管支原発 1 名は、治験中に PD (25%以上の増大) と判定された。判定方法は RECIST 基準ではなく、ITMO 基準での判定であった。

PR 剤群の肺原発 4 名はいずれも最終来院時まで腫瘍サイズは SD が継続していた。いずれの被験者も無症候性であった。

(4) 海外 718 試験

海外 718 試験は、カルチノイド症候を伴う NET 患者に対し ATG 剤 60、90、又は 120 mg を用量調節しながら 6 ヶ月間投与した第 II/III 相試験であった。肺原発の被験者が 1 名登録され、6 ヶ月投与を継続した。ベースラインには 1 日当たり 9.0 回発現していた軽度から重度の紅潮事象は治験終了時には 2.6 回に減少し、発生回数が 70%程度減少した。

2.7.3.4.2.1.2 腫瘍原発部位不明

(1) 海外 726 試験

海外 726 試験の腫瘍原発部位別の部分集団解析で、腫瘍原発部位不明の被験者は ATG 剤群 15 名、プラセボ群 11 名であった。その PFS の中央値は、ATG 剤群で中央値に到達せず、プラセボ群で 60.0 週であり、ATG 剤群はプラセボ群に比べて PFS を統計学的に有意に延長した (ハザード比=0.20、95%CI : 0.04~1.03 ; ログランク検定 : P=0.0341)。

したがって、腫瘍原発部位不明の NET 患者でも本剤の有効性が示唆された。

(2) 国内 001 試験及び国内 002 試験

患者背景で層別した部分集団解析で、腫瘍原発部位不明 5 名の投与開始 24 週後の CBR (FAS) は 80% (4/5 名)、PFS の中央値は 36.14 週 (95%CI : 12.0 週~算出不能) であった。

5 名中 3 名 (登録番号 04-001、05-001、及び 06-002) は国内 001 試験中に PD (中央判定) を認め、PFS はそれぞれ 12.00 週、33.00 週、及び 36.14 週であった。

残る 2 名 (登録番号 07-001 及び 08-001) は国内 001 試験中に PD を認めず、継続投与試験である国内 002 試験へ参加し ATG 剤の投与を継続している。

各被験者の中央判定の標的病変の腫瘍径和、非標的病変の有無、新病変の有無の推移を表 2.7.3-53 に示す。

表 2.7.3-53 標的病変、非標的病変、及び新病変の個別推移 (国内試験、原発不明)

(単位 : mm)		本登録前 検査	12W	24W
04-001	標的病変 (変化率)	76.2	81.5 (7.0%)	88.3 (15.9%)
	非標的病変	4 病変	明らかな 増悪	明らかな 増悪
	新病変	-	有 (1 病変)	有 (1 病変)
	総合効果 (中央判定)	-	PD	PD

(単位 : mm)		本登録前 検査	12W	24W	規定外
05-001	標的病変 (変化率)	123.0	118.4 (-3.7%)	135.6 (10.2%)	145.9 (18.6%)
	非標的病変	2 病変	不変	不変	明らかな 増悪
	新病変	-	なし	なし	なし
	総合効果 (中央判定)	-	SD	SD	PD

W=週

RECIST ver.1.1

表 2.7.3-53 標的病変、非標的病変、及び新病変の個別推移（国内試験、原発不明）（続き）

(単位：mm)		本登録前 検査	12W	24W	36W		
06-002	標的病変 (変化率)	54.8	59.8 (9.1%)	64.9 (18.4%)	72.9 (33.0%)		
	非標的病変	1 病変	不変	不変	明らかな 増悪		
	新病変	-	なし	なし	なし		
	総合効果(中央判定)	-	SD	SD	PD		

(単位：mm)		本登録 前検査	12W	24W	36W	48W	60W
07-001	標的病変 (変化率)	33.5	31.3 (-6.6%)	29.6 (-11.6%)	26.7 (-20.3%)	28.3 (-15.5%)	26.5 (-20.9%)
	非標的病変	2 病変	不変	不変	不変	不変	不変
	新病変	-	なし	なし	なし	なし	なし
	総合効果(中央判定)	-	SD	SD	SD	SD	SD

(単位：mm)		本登録 前検査	12W	24W	36W	48W	60W
08-001	標的病変 (変化率)	148.6	139.5 (-6.1%)	146.2 (-1.6%)	152.4 (2.6%)	151.9 (2.2%)	157.1 (5.7%)
	非標的病変	3 病変	不変	不変	不変	不変	不変
	新病変	-	なし	なし	なし	なし	なし
	総合効果(中央判定)	-	SD	SD	SD	SD	SD

W=週

RECIST ver.1.1

(3) 海外 166 試験

海外 166 試験では腫瘍原発部位不明の NET 患者が 4 名登録されたが、登録番号 03401700023 の被験者は選択基準 7（オクトレオスキャン陽性の患者）に合致しないことが判明したため、PPS 不採用となった。

残る 3 名（症例番号 03402000019、03402100013 及び 03402200027）の PFS はそれぞれ 34.29 週で PD、20.00 週で PD、及び 34.29 週で PD であった。

各被験者の中央判定の標的病変の腫瘍径和の推移を表 2.7.3-54 に示す。

表 2.7.3-54 標的病変の腫瘍径和の個別推移（海外 166 試験、原発不明）

(単位：cm)	Screening	8W	20W	32W
03402000019 (変化率)	5.0	5.9 (18.0%)	5.9 (18.0%)	7 (40.0%)
03402100013 (変化率)	5.3	5.2 (-1.9%)	5.5 (3.8%)	-
03402200027 (変化率)	9.4	8.8 (-6.4%)	10.1 (7.4%)	10.7 (13.8%)

W=週

RECIST ver.1.0

以上より、膵・消化管原発に加え、肺・気管支原発及び原発不明の NET でも有効性が期待できると考えた。

2.7.3.4.2.2 分化度

腫瘍のグレードでの部分集団解析では、海外 726 試験ではグレード 1 及びグレード 2 (Ki67 は 10%未満) でそれぞれハザード比が 0.43 (95%CI : 0.25~0.74) 及び 0.45 (95%CI : 0.22~0.91) であり、本剤の投与により两部分集団の増悪又は死亡リスクが減少することが示唆された。また、いずれのグレードでもプラセボに比べ統計学的に有意に PFS が延長した (ログランク検定 : それぞれ P=0.0016、P=0.0235)。

国内 001 試験では、グレード 1 及びグレード 2 の投与開始 24 週後の CBR は、それぞれ 55.6% (5/9 名、95%CI : 21.2%~86.3%) 及び 68.4% (13/19 名、95%CI : 43.4%~87.4%)、PFS の中央値はそれぞれ算出不能 (95%CI : 12.00 週~算出不能) 及び 36.29 週 (95%CI : 21.29 週~49.14 週) であった。24 週後の CBR はグレード 2、PFS はグレード 1 の方が良い結果であった。

以上より、グレード 1、グレード 2 のいずれのグレードでもランレオチドの有効性を認めた。

海外 726 試験の対象外であった Ki67 が 10%以上の患者の結果を (1) 及び (2) に示す。国内 001 試験の 1 名のみ結果しかなく、当該患者に対する本剤の有効性は考察できなかった。

(1) 国内 001 試験

国内 001 試験では Ki67 が 10%以上の NET 患者が 1 名 (登録番号 06-003、Ki67 : 13%) 登録された。当該被験者の PFS は 12.14 週であった。

中央判定の標的病変の腫瘍径和、非標的病変、新病変の有無の推移を表 2.7.3-55 に示す。

表 2.7.3-55 標的病変、非標的病変、及び新病変の個別推移 (国内 001 試験、Ki67≥10%)

(単位 : mm)		本登録前 検査	12W
06-003	標的病変 (変化率)	65.7	74.8 (13.9%)
	非標的病変	2 病変	明らかな増悪
	新病変	-	有 (2 病変)
	総合効果 (中央判定)	-	PD

W = 週

RECIST ver.1.1

(2) 海外 166 試験

海外 166 試験では Ki67 が 10%以上の NET 患者が 2 名登録され、うち 1 名 (03402000020、Ki67 : 20%) は、選択基準 3 (WHO 分類に従い高分化型内分泌腫瘍と病理学的に診断された患者) に合致しないことが判明したため、PPS 不採用となった。

2.7.3.4.2.3 症候性／無症候性

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。NET は生物活性物質の分泌能を有することから、これらの物質が臨床症候群を惹起するか否かによって、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¹⁷⁾。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、及び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¹⁸⁾。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、本資料では、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」腫瘍と称している。

海外 726 試験及び国内 001 試験に組入れられた被験者はすべて無症候性の患者であった。

海外 166 試験では、症候性 NET の被験者 11 名における 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 名における PFS の中央値は 44.00 週（95%CI：20.00 週～69.00 週）であった。したがって、症候性 NET の患者群でも本剤の有効性が確認された。

なお、海外 726 試験では、ベースライン時のいずれかのペプチド（又は腫瘍マーカーが基準値上限超）の値が高かった被験者の事後 Cox PH モデル解析を行ったところ、プラセボに比べ PFS の統計学的に有意な延長を認め、正常値の被験者での結果と類似していた [2.7.3.3.3.2.3 項]。

また、国内 001 試験では、症候性 NET の患者は組入れられなかったが、内分泌症状に関連するホルモンの多くはベースラインで基準値上限を超えていた各被験者の最終検査時点で減少を示した。初回投与日にガストリン濃度が基準値上限を超えていた 13 名中 7 名（53.8%）で各被験者の最終検査時点で減少を認めた。初回投与日のインスリン濃度が基準値上限を超えていた 5 名はいずれも治験薬投与開始 12 週間後には基準値上限以下にインスリン濃度が抑制された。

2.7.3.4.2.4 オクトレオスキャンによる診断の有無

海外 726 試験及び海外 166 試験では、試験開始当時、NET 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ため、海外 726 試験ではオクトレオスキャンで Krenning スケールスコアがグレード 2 以上と判定された患者が組入れられ、海外 166 試験でもオクトレオスキャンで陽性となった患者が組入れられた。

国内 001 試験では、治験開始当時はオクトレオスキャンが本邦では未承認であったことから、選択基準として設定しなかった。免疫染色が既に実施済み又は実施可能であった一部の被験者のみソマトスタチン受容体の有無を確認した。NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無が「あり」の被験者は 4 名（14.3%）、「なし」の被験者は 2 名（7.1%）であったが、残りの 22 名（78.6%）では有無は不明であったため、ソマトスタチン受容体の有無が試験結果に与えた影響を十分に考察できない。なお、ソマトスタチン受容体が「あり」、「なし」、及び「不明」の被験者の投与開始 24 週後の CBR はそれぞれ 100%（4/4 名）、50.0%（1/2 名）、及び 59.1%（13/22 名）であり、PFS の中央値はそれぞれ算出不能（95%CI：33.00 週～算出不能）、24.57 週（95%CI：12.00 週～37.14 週）、及び 36.22 週（95%CI：21.29 週～49.14 週）であった。

なお、NET 患者全体で 8 割以上がソマトスタチン受容体 2 型を発現していることが報告されており¹⁹⁾、国内 001 試験ではソマトスタチン受容体が「不明」の被験者が多かったが、オクトレオスキャンを実施した場合の陽性率はこの報告と同程度であると想定している。

2.7.3.4.2.5 多発性内分泌腫瘍症I型 (MEN-1)

国内 001 試験では MEN-1 を背景に持つ NET 患者が 3 名登録された。

3 名中 1 名 (登録番号 10-003) で PD (中央判定) を認め、PFS は 36.29 週であった。残り 2 名 (登録番号 07-001 及び 10-004) は国内 001 試験で中央判定、治験担当医師共に PD を認めず、継続投与試験である国内 002 試験へ参加し ATG 剤の投与を継続している。

以下に各被験者の中央判定の標的病変の腫瘍径和、非標的病変、新病変の有無の推移を示す。いずれの被験者でも本剤投与による腫瘍安定又は縮小効果の傾向を認めた。

なお、海外試験では MEN-1 の被験者はいなかった。

表 2.7.3-56 標的病変、非標的病変、及び新病変の個別推移 (国内試験、MEN-1)

(単位: mm)		本登録前 検査	12W	24W	36W	48W	60W
07-001	標的病変 (変化率)	33.5	31.3 (-6.6%)	29.6 (-11.6%)	26.7 (-20.3%)	28.3 (-15.5%)	26.5 (-20.9%)
	非標的病変	2 病変	不変	不変	不変	不変	不変
	新病変	-	なし	なし	なし	なし	なし
	総合効果 (中央判定)	-	SD	SD	SD	SD	SD

(単位: mm)		本登録前 検査	12W	24W	36W
10-003	標的病変 (変化率)	65.7	59.4 (-9.6%)	50.3 (-23.4%)	52.0 (-20.9%)
	非標的病変	なし	-	-	-
	新病変	-	なし	なし	有 (2 病変)
	総合効果 (中央判定)	-	SD	SD	PD

(単位: mm)		本登録前 検査	12W	24W	36W	48W	60W
10-004	標的病変 (変化率)	34.1	34.6 (1.5%)	35.1 (2.9%)	34.9 (2.3%)	33.1 (-2.9%)	37.2 (9.1%)
	非標的病変	1 病変	不変	不変	不変	不変	不変
	新病変	-	なし	なし	なし	なし	なし
	総合効果 (中央判定)	-	SD	SD	SD	SD	SD

W=週

RECIST ver.1.1

2.7.3.4.2.6 効能効果のまとめ

以上より、腫瘍原発部位、分化度、症候性/無症候性等に因らず NET 患者に対する本剤の有効性が期待されたため、効能・効果 (案) を「神経内分泌腫瘍」と設定した。

2.7.3.4.3 用法・用量の設定根拠

本剤の用法・用量（案）は、国内試験（国内 001 試験及び国内 002 試験）並びに海外試験（海外 726 試験及び海外 166 試験）結果から、「通常、成人にはランレオチドとして 120 mg を 4 週ごとに、深部皮下に注射する。」と設定した。以下にその設定根拠を示す。

2.7.3.4.3.1 有効性

2.7.3.4.3.1.1 国内 001 試験

国内 001 試験では、NET 患者に ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、48 週間深部皮下投与した時の有効性を評価した。有効性の主要評価項目とした投与開始 24 週後の CBR は FAS で 64.3% (18/28 名；95%CI：44.1%～81.4%) であった。また、各被験者の最終検査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 39.3% (11/28 名) であった。臨床症状の改善では NET に伴う内分泌症状を有する被験者は組入れられなかったが内分泌症状に関連するホルモンがベースラインで高値を示した被験者の多くは最終検査時点で値が減少した。腫瘍原発部位を限定しないグレード 2 までの NET 患者に対し、ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与の腫瘍安定化効果及び内分泌症状に関連するホルモンの分泌抑制を示唆する結果が得られた。

2.7.3.4.3.1.2 国内 002 試験

国内 002 試験は国内 001 試験を完了した被験者を対象にした継続投与試験で、国内 001 試験から引き続き、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに深部皮下投与している。国内 001 試験の 48 週後に総合効果が PR と評価された被験者（登録番号 05-002）は、国内 002 試験の 12 週後（国内 001 試験の投与開始時から起算して 60 週後）に標的病変の腫瘍径和の変化率が -31.7% と、再び総合効果で PR となる減少を示したため、最良総合効果が 60 週で PR 確定となった。その後も本被験者は 72 週後に 33.2% の減少、84 週後に 35.2% の減少を示し、PR が継続している。FAS* の投与開始 12 週後（国内 001 試験の投与開始から 60 週後）の ORR は 3.6% (1/28 名、95%CI：0.1%～18.3%) であった。このことから、ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与は日本人 NET 患者に対しても有効であることが示された。

* 国内 002 試験の FAS は、国内 001 試験で治験薬の投与が一度でもあり、国内 001 試験投与後の有効性評価が存在する被験者の集団である。

2.7.3.4.3.1.3 海外 726 試験

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、ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 96 週間深部皮下投与した。その結果、ATG 剤群では PFS の中央値に到達せず、プラセボ群の PFS 中央値は 72 週であり（ハザード比=0.47、95% CI：0.30%～0.73%；P=0.0002）、ATG 剤 120 mg の膵・消化管 NET に対する統計学的に有意な効果が示された。

2.7.3.4.3.1.4 海外 166 試験

海外 166 試験では、症候性及び無症候性の進行性 NET 患者を対象に ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに最大 23 回深部皮下投与した。解析集団全体 (30 名) における PFS の中央値は 55.86 週であった (95%CI: 32.00 週~71.43 週)。投与開始 56 週後時点で 11/30 名 (37%) の被験者が PD を認めず、92 週後時点で 3/30 名 (10%) の被験者が PD を認めなかった。以上より、NET に対する ATG 剤 120 mg の有効性が示唆された。

2.7.3.4.3.2 安全性

2.7.3.4.3.2.1 国内 001 試験

国内 001 では、有害事象を 32 名中 31 名 (96.9%) で認め、件数は 222 件であった。最も多く発現した有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」20 名 (62.5%) 58 件であった。10%以上の被験者で認めた有害事象は、例数の多い順に「注射部位硬結」、「鼻咽頭炎」、「白色便」、「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」、「悪心」、「腹痛」、「鼓腸」、「発熱」、「下痢」、及び「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」であった。また、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」、「白色便」、及び「鼓腸」であり、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。

グレード 3 以上に該当した有害事象は 10 名 (31.3%) に発現した。5%以上の被験者で認めた事象は「血中ブドウ糖増加」、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「食欲減退」、及び「高血圧」であり、副作用ではいずれも 5%未満であった。

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。その他の重篤な有害事象は 4 名 (12.5%) で認めた。内訳は、「発熱」、「十二指腸狭窄」、「胆管結石」、「血中ビリルビン増加」、「食欲減退」、及び「肝性脳症」であり、そのうち「発熱」1 件、「十二指腸狭窄」1 件、「血中ビリルビン増加」1 件、「肝性脳症」1 件は同一被験者で認めた。重篤な副作用は 2 名 (6.3%) で認め、それぞれ「発熱」1 名及び「胆管結石」1 名であった。

治験薬の投与中止を必要とした有害事象は 1 件 («血中ビリルビン増加»)、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 2 名 («肺炎」、「糖尿病») であった。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は認めなかった。

臨床検査、バイタルサイン、及び安静時標準 12 誘導心電図検査では、臨床上問題となる変化は認めなかった。

以上より、本剤の NET での安全性プロファイルは、既承認の適応症である先端巨大症と同様であり、疾患特異的な未知の有害事象は認めず、NET 患者での ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与の安全性に大きな問題はなかった。また、日本人集団の安全性に海外試験と同様の傾向を認めた。

2.7.3.4.3.2.2 海外 726 試験

有害事象が発現した被験者の割合は、ATG 剤群とプラセボ群で類似しており、それぞれ 88.1% (89/101 名) 及び 90.3% (93/103 名) であった。副作用が発現した被験者の割合は、プラセボ群

に比べて ATG 剤群で高かった [ATG 剤群 : 49.5% (50/101 名)、プラセボ群 : 28.2% (29/103 名)]。最も多く発現した有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」であった。最も多く発現した有害事象は「下痢」であった [ATG 剤群 : 34.7% (35/101 名)、プラセボ群 : 35.0% (36/103 名)]。

報告された事象の大半は軽度から中等度で、重篤ではなかった。ATG 剤群で重度の有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べて低かった。同様に、ATG 剤群での重篤な有害事象もプラセボ群に比べて少なかった。治療開始から 1 週間以内に観察された有害事象は軽度かつ一過性で、本剤の既知の安全性プロファイルに関連したものであった。治験中止に至った有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、ATG 剤群とプラセボ群で類似していた。

副作用のために試験から脱落した被験者は 1 名のみであった。重篤な副作用のうち、死亡に至った事象はなかった。

治験中に ATG 剤群の 2 名が死亡したが、いずれも治験担当医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.3.4.3.2.3 海外 166 試験

有害事象は 30 名中 25 名 (83.3%) に認められた。2 名の被験者が治験中に死亡した。1 名は原疾患の進行のため治験を中止した後、安全性追跡調査中に死亡し、別の 1 名は投与期間中に疾患の進行が原因と疑われる「腸閉塞」のため死亡した。重篤な有害事象は 4 名に認められた。「足関節部骨折」及び「皮膚潰瘍」が 1 名、「虫垂炎」が 1 名、「腸閉塞」が 1 名、「腸閉塞」及び投与中止に至った「急性腎不全」が 1 名であった。治験薬投与に関連すると判断された重篤な有害事象は「急性腎不全」の 1 件のみであった。1 名の被験者が非重篤の有害事象（カルチノイド症候）のため治験を中止した。多く発現した有害事象は「下痢」(43.3%)、「無力症」(26.7%)、「鼻咽頭炎」(13.3%) であった。臨床検査値及びバイタルサインでは、臨床的に重要な変化は認めなかった。

2.7.3.4.3.3 日本人と外国人の薬物動態の比較

日本人と外国人の NET 患者との薬物動態を比較するために、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血清中ランレオチド濃度を比較した。

国内 001 試験で定常状態でのトラフ濃度（平均値±標準偏差）は 5.3 ± 3.3 ng/mL であり、海外 726 試験では 6.1 ± 2.7 ng/mL（変動係数：44%）であった。日本人と外国人の NET 患者の薬物動態は類似していると考えた [2.7.2 項 図 2.7.2-8]。

2.7.3.4.3.4 先端巨大症・下垂体性巨人症と NET 患者の薬物動態の比較

先端巨大症患者（ITM-014-002 試験）に、ATG 剤 120 mg を反復皮下投与した際の血清中ランレオチド濃度（平均値±標準偏差）は、定常状態と考えられる反復投与 16 週後で 4.3 ± 1.2 ng/mL であった。NET 患者（国内 001 試験）に ATG 剤 120 mg を反復投与した際の血清中ランレオチド濃度は、反復投与 16 週後で 5.3 ± 2.1 ng/mL であった。両試験でのトラフ濃度の平均値は類似しており、薬物動態は類似していると考えた [2.7.2 項 図 2.7.2-9]。

2.7.3.4.3.5 特定の集団を対象にしたときの影響

2.7.3.4.3.5.1 腎機能障害患者

(1) 薬物動態

国内 001 試験の PPS28 名を腎機能正常、軽度腎機能障害、及び中等度腎機能障害に層別し、薬物動態への影響を検討した。各層別は、eGFR がそれぞれ 90 mL/min/1.73m² 以上、60 mL/min/1.73m² 以上 90 mL/min/1.73m² 未満、及び 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満により分類した。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。

腎機能が正常、軽度及び中等度の腎機能障害がある被験者の C_{min,4w} [平均値 ± 標準偏差 (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。軽度及び中等度の腎機能障害がある被験者の C_{min,4w} は、腎機能が正常である被験者と比較して、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 週後のトラフ値 [C_{min,20w}、平均値 ± 標準偏差 (SD)] は、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障害被験者の 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。

次に、国内 001 試験の腎機能低下患者を MedDRA 標準検索式 (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。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。腎機能障害合併患者の投与開始 20 週後のトラフ値 (C_{min,20w}) は 4.24 ± 3.81 ng/mL (4 名)、非合併患者の C_{min,20w} は 5.91 ± 2.44 ng/mL (22 名) 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。

海外では、腎機能が正常の被験者 (130 名)、軽度 (106 名)、中等度 (59 名) 及び重度 (1 名) の腎機能障害のある NET 被験者に本剤を投与した試験で、併合母集団 PK 解析を実施した。クレアチニークリアランス (以下、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、中等度及び重度腎機能障害と定義した。この解析で、CL_{CR} のみかけの全身血清クリアランスに対する効果を調べたが、統計的に有意ではなかった。したがって、検討した範囲の CL_{CR} (25.9~150 mL/min) はランレオチドの PK パラメータに影響を及ぼさないことが示された。

したがって、NET 患者で軽度から中等度の腎機能障害の薬物動態に対する影響は小さいと考える。

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た。これより先端巨大症では、中等度から重度の腎機能障害患者で 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）。

(2) 安全性

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頻度の違いは認めなかった。

また、腎機能低下患者を MedDRA 標準検索式 (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 (高位用語) /HLGT (高位グループ用語) で「Diabetic complications renal (糖尿病性腎合併症)」、「Renal disorders (excl. nephropathies) [腎障害 (腎症を除く)]」、「Nephropathies (腎症)」、「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頻度を確認した。国内 001 試験では、腎機能障害を合併した被験者が 4 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、有害事象の発現頻度に意味のある差は認めなかった [2.7.4.5.1.1.4 項 腎機能障害]。海外併合安全性解析では、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、有害事象の発現頻度に意味のある差はなかった(表 2.7.3-57)。

表 2.7.3-57 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

被験者の腎機能障害の有無	あり N = 21 n (%)	なし N = 357 n (%)
有害事象	15 (71.4)	299 (83.8)
副作用	12 (57.1)	154 (43.1)
重度の有害事象	5 (23.8)	93 (26.1)
重篤な有害事象	3 (14.3)	86 (24.1)
重篤な副作用	1 (4.8)	10 (2.8)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	15 (4.2)
治験中止に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	10 (2.8)
死亡に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	8 (2.2)

N = 特定の群で投与を受けた被験者数；n = 事象を発現した被験者数

出典：[5.3.5.3 ISS Table 52]

重篤な有害事象の発現割合は、腎機能障害を合併した被験者では 3/21 名 (14.3%)、ベースライン時の腎機能が正常であった被験者では 86/357 名 (24.1%) であり、両集団で違いは認めなかった。腎機能障害を合併した被験者では、治験の中止又は死亡に至る有害事象の発現はなかった。

したがって、腎機能障害の合併は、NET における本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た。

以上より、NETの腎機能障害患者でもATG剤120 mgの投与に安全性上大きな懸念事項が認めなかったことから、疾患の重篤性を鑑み、開始用量の減量は必要ないと考えた。

2.7.3.4.3.5.2 肝機能障害患者

(1) 薬物動態

国内001試験では、治験開始前にSMQの「Hepatic disorder (肝障害)」に該当する合併症を有する被験者を肝機能障害患者とし、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。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 $C_{\min,20W}$ 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、大きな違いはなかった。

海外併合母集団PK解析では、いずれの試験でも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薬物動態の検討はできなかった。しかし、併合母集団PK解析で検討したアルブミン、ビリルビン、ALT及びASTなどの肝機能共変量はランレオチドの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た。

また、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薬物動態を比較した。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 μ g/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学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(海外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 μ g/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} は有意な差は認めなかったが、 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。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(通常を開始用量は90 mg)。

(2) 安全性

肝機能障害患者は、治験開始前にMedDRA SMQの「Hepatic disorder」を有する被験者とした。国内001試験では、肝機能障害を合併した被験者が3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、有害事象の発現頻度に意味のある差は認めなかった。海外併合安全性解析では、肝機能障害を合併した被験者が合計65名(17.2%)特定された。肝機能障害を合併した被験者と海外の全被験者集団の間で、報告された有害事象の割合に差はなかった(表2.7.3-58)。

表 2.7.3-58 ベースラインにおける肝機能障害の有無別の治療下で発現した有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析対象集団

被験者の肝機能障害の有無	あり N = 65 n (%)	なし N = 313 n (%)
有害事象	54 (83.1)	260 (83.1)
副作用	29 (44.6)	137 (43.8)
重度の有害事象	17 (26.2)	81 (25.9)
重篤な有害事象	15 (23.1)	74 (23.6)
重篤な副作用	2 (3.1)	9 (2.9)
治験中止に至った有害事象	2 (3.1)	13 (4.2)
治験中止に至った重篤な有害事象	1 (1.5)	9 (2.9)
死亡に至った重篤な有害事象	2 (3.1)	6 (1.9)

N = 特定の群で投与を受けた被験者数；n = 事象を発現した被験者数

出典：[5.3.5.3 ISS Table 55]

肝機能障害を合併した被験者と合併していない被験者共に、最も高頻度に報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」であり [それぞれ 35/65 名 (53.8%) 及び 159/313 名 (50.8%)]、その多くは「腹痛」であった [それぞれ 16/65 名 (33.8%) 及び 81/313 名 (25.9%)]。よって肝機能障害の合併は、NET における本剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼさないと考えた。

以上より、肝機能障害がある NET 患者でも ATG 剤 120 mg の投与に安全性上大きな懸念事項を認めなかったことから、疾患の重篤性を鑑み、開始用量の減量は必要ないと考えた。

2.7.3.4.3.5.3 海外での承認用法・用量

2.7.3.4.2 項で詳述したが、本剤は膵・消化管 NET の適応で、米国及び欧州を含む 46 カ国で承認されている (2016年6月現在)。参考として、米国及び英国での本剤の承認用法・用量を表 2.7.3-59 に示す。用法・用量はいずれも 4 週ごとに 120 mg であり、特殊な患者集団 (腎機能障害患者及び肝機能障害患者) に対する用量調節は推奨していない。

表 2.7.3-59 欧米での膵・消化管NETにおける承認用法・用量

国名	米国	英国
原文	The recommended dose of SOMATULINE DEPOT is 120 mg administered every 4 weeks by deep subcutaneous injection. There is no recommended dose adjustment for mild or moderate renal impairment. There is insufficient information to recommend a dose for patients with severe renal impairment or with hepatic impairment of any severity	The recommended dose is one injection of Somatuline Autogel 120 mg administered every 28 days. The treatment with Somatuline Autogel should be continued for as long as needed for tumour control.
和訳	SOMATULINE DEPOT の推奨用量は4週ごとに 120 mg の深部皮下投与とする。軽度又は中等度の腎障害に対して推奨される用量調節法はない。重度の腎障害又は重症度に関わらず肝障害のある患者に対して用量を推奨するための十分な情報が得られていない。	推奨用量は、28 日ごとに Somatuline Autogel 120 mg を投与する。腫瘍管理に本剤の投与が必要な限り投与を継続する。

2.7.3.4.3.5.4 用法・用量設定のまとめ

海外 726 試験の結果、膵・消化管 NET 患者に対し、ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの投与により腫瘍安定化効果が示された。海外 166 試験の結果、NET 患者に対する ATG 剤 120 mg の有効性が示唆された。国内 001 試験及び国内 002 試験の結果、日本人の NET 患者に対する ATG 剤 120 mg の有効性が示された。海外試験及び国内試験の結果、安全性に大きな問題は認めず、日本人に特異的に認める有害事象はなかった。また、本剤の薬物動態は日本人と外国人で類似していると考えた。前述したように内因性・外因性民族的要因に国内外で大きな差異がないことから、海外試験結果を利用可能であると考えた。

以上より、本邦における用法・用量 (案) を「成人にはランレオチドとして 120 mg を 4 週ごとに、深部皮下に注射する。」と設定した。

なお、腫瘍増殖抑制効果を最大限に発揮するため、用量を本剤の最大量である 120 mg に設定したが、副作用が発現した場合は、症状に応じて休薬若しくは薬物による対症療法により投与継続を検討する。本剤を減量した際の実効性は確認されていないことから、減量することで期待される有効性が得られない可能性があるため、副作用の発現により本剤の投与継続が難しい場合は、他剤への切り替えを考慮する必要がある。また、先端巨大症患者では、曝露量の増大が懸念されるため、中等度から重度の腎機能障害、中等度から重度の肝機能障害を有する患者では開始用量を減量することとしたが、NET は癌の一種であり先端巨大症よりも直接的な致死性が高い一方で、本剤は他の抗がん剤と比較しても曝露の上昇に伴い問題となる有害事象を発現する確率は低く、NET 患者におけるベネフィット・リスクを鑑み、開始用量を減量する必要はないと考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本項では、国内 001 試験、国内 002 試験、海外 726 試験、海外 166 試験、及び海外 729 試験について、長期投与での結果を示す。

国内 001 試験の治験薬の投与は Day 1 から 44 週までの 12 回であり投与期間は 48 週間であった。国内 001 試験の継続投与試験である国内 002 試験では、国内 001 試験で既定の投与を完了した被験者を対象に、データカットオフ時点までに国内 001 試験の初回投与開始日を起点として最長 100 週間、治験薬が曝露された。国内 002 試験では、データカットオフ時点で 13 名が治験薬の投与を継続していた。

国内 001 試験では 48 週間の投与後における FAS (28 名) での PFS の中央値は、36.29 週 (95%CI: 24.14 週~49.14 週)、CBR は 24 週後では 64.3% (95%CI: 44.1%~81.4%)、48 週後では 35.7% (95%CI: 18.6%~55.9%) であった。国内 002 試験で PFS の中央値の 95%CI 上限は 49.14 週から 53.14 週となった。

海外 726 試験における ATG 剤を 120 mg 4 週ごとに投与した際の有効性は、プラセボに比べて PFS 中央値を延長することに基づき検証された (2.7.3.2.3.2 項)。 Kaplan-Meier 曲線は明確に分離しており (図 2.7.3-1)、投与開始 96 週後時点で有効性の低下は認めなかった。 ATG 剤 120 mg の効果の持続性は、海外 729 試験のデータによって更に支持された。この治験の LA:LA 投与群の被験者における PFS 中央値は 154.14 週 (95%CI: 123.57 週~237.43 週) であった。96 週以降のプラセボとの比較データではないが、プラセボより PFS の中央値が長いことから、効果が持続していると考えられる。海外 729 試験の最終解析時点で被験者の 39.0% (16/41 名) はイベント (PD 又は死亡) なく ATG 剤 120 mg 投与を約 2 年から 7.9 年受けており、治験を継続中であった [5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 6]。

海外 726 試験及び海外 729 試験のいずれでも、ATG 剤 120 mg 投与に対する耐性及び投与中止に伴う離脱症状の発現の兆候はなかった [5.3.5.2-4 海外 729 試験 12.2 項]。

海外 166 試験では、ITT 集団全体における PFS の中央値は 55.86 週 (95%CI: 32.00 週~71.43 週) であった。1 年を経過した時点で 11/30 名 (37%) が無増悪であり、投与開始 92 週後で 3/30 名 (10%) が安定であった [5.3.5.2-3 海外 166 試験]。

2.7.3.6 付録

該当なし