

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オクトレオスキャン静注用セット
[一 般 名] ペンテトレオチド
塩化インジウム (111In) 溶液 (ペンテトレオチド用)
[申 請 者 名] 富士フイルムRIファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体のうち、ペンテトレオチドは劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 8 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

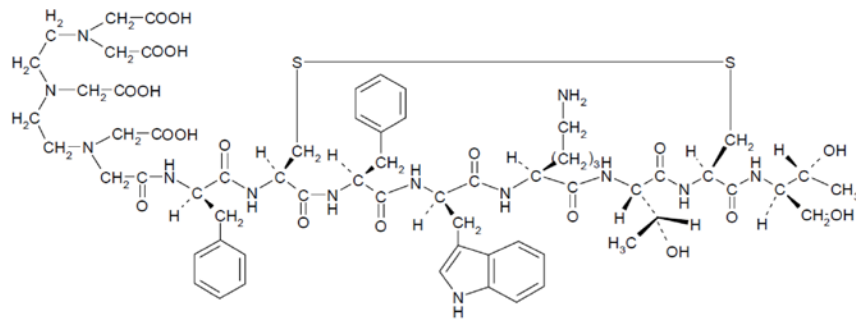
記

[販 売 名] オクトレオスキャン静注用セット
[一 般 名] ペンテトレオチド
塩化インジウム (^{111}In) 溶液 (ペンテトレオチド用)
[申 請 者 名] 富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 3 月 27 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル (1.1 mL) 中、塩化インジウム (^{111}In) 122 MBq (検定日時において) を含有する溶液 (バイアル A) と 1 バイアル中、ペンテトレオチド 10 μg を含有する凍結乾燥製剤 (バイアル B) を用時混合して用いる注射剤

[化学構造]

ペンテトレオチド

構造式：



分子式： $\text{C}_{63}\text{H}_{87}\text{N}_{13}\text{O}_{19}\text{S}_2$

分子量：1394.60

化学名：

(日本名)

N-[3,6,9,9-テトラキス(カルボキシメチル)-3,6,9-トリアザノナノイル]-D-フェニルアラニル-L-ヘミシスチル-L-フェニルアラニル-D-トリプトフィル-L-リシル-L-スレオニル-L-ヘミシスチル-L-スレオニル サイクリック(2-7)ジスルフィド

(英名)

N-[3,6,9,9-Tetrakis(carboxymethyl)-3,6,9-triazanonanoyl]-D-phenylalanyl-L-hemicystyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-L-hemicystyl-L-threoninol cyclic (2-7)disulfide

塩化インジウム (^{111}In)

分子式： $^{111}\text{InCl}_3$

分子量： 221.18

化学名：

(日本名) 塩化インジウム (^{111}In)

(英名) Indium (^{111}In) Chloride

[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[特記事項] 放射性医薬品基準 (案)

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 8 月 18 日

[販 売 名] オクトレオスキャン静注用セット
[一 般 名] ペンテトレオチド
塩化インジウム (^{111}In) 溶液 (ペンテトレオチド用)
[申 請 者 名] 富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 3 月 27 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィに関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ
[用法・用量] 1. インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の調製
バイアル A の全量をバイアル B に加えて振り混ぜた後、常温で 30 分間放置する。
2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ
通常、成人には本品 111 MBq を静脈内投与し、4 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48 時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。
必要に応じて、断層像を追加する。
[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 24 日

I. 申請品目

- [販 売 名] オクトレオスキャン静注用セット
- [一 般 名] ペンテトレオチド
塩化インジウム (^{111}In) 液
- [申 請 者 名] 富士フイルム RI ファーマ株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 27 年 3 月 27 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル (1.1 mL) 中、塩化インジウム (^{111}In) 122 MBq (検定日時において) を含有する溶液 (バイアル A) と 1 バイアル中、ペンテトレオチド 10 μg を含有する凍結乾燥製剤 (バイアル B) を用時混合して用いる注射剤
- [申 請 時 効 能 ・ 効 果] ソマトスタチン受容体シンチグラフィによる神経内分泌腫瘍の診断
- [申 請 時 用 法 ・ 用 量] (1) インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の調製
バイアル A の全量をバイアル B に加えて振り混ぜた後、室温で 30 分間放置する。
(2) ソマトスタチン受容体シンチグラフィ
通常、成人には本品 111~222 MBq を静脈より投与し、4 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。
また、必要に応じて断層像を追加する。
なお、投与量は、年齢、体重及び検査方法により適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液は、スイス Sandoz Pharma AG (現 Novartis Pharma AG) によって合成されたソマトスタチンアナログであるペンテトレオチドに、半減期が 67.3 時間でガンマカメラによる撮像に適した ^{111}In をキレート結合させた放射性診断薬である。インジウムペンテトレオチド (^{111}In) は、神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor、以下、「NET」)¹に過剰発現しているソマトスタチン受容体 (以下、「SSTR」) に選択的に結合するため、ガンマカメラにより NET 病巣を描出できる。Sandoz Pharma AG よりペンテトレオチドを用いた放射性診断薬に関する開発・販売権を取得した米国 Mallinckrodt Medical Inc. (現 Mallinckrodt Pharmaceuticals) は、塩化インジウム (^{111}In) 及びペンテトレオチドを用時混和することで速やかに調製でき、かつ安定的に高い標識率が得られるインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液調製用のセット製剤である本剤を開発した。

NET は、神経内分泌細胞に由来する腫瘍の総称であり、膵臓、消化管、肺、気管支、胸腺等の全身の

¹ 本剤は、平成 6 年 7 月 1 日に「シンチグラフィによる消化管ホルモン産生腫瘍の診断」を予定効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されているが、消化管ホルモン産生腫瘍は、膵臓や胃・十二指腸及び種々の神経内分泌細胞由来の腫瘍を指し、病理診断の進歩及び WHO の病理分類の変遷により、現在は世界的に神経内分泌腫瘍と呼称されている。

様々な場所に発生する。NET 治療の第一選択の根治的治療法は外科的切除であることから、手術の適応を判断するために、正確な局在診断及び病期診断が重要である。NET の局在診断には主に CT、MRI が用いられ、検索部位に応じて体外式超音波検査、超音波内視鏡、消化管内視鏡、消化管造影、気管支鏡、選択的動脈内刺激薬注入法等が組み合わせられるが、これら既存の局在診断法だけでは、原発巣の検出や、転移、再発の確認には必ずしも十分とはいえなかった。本剤を用いた SSSTR シンチグラフィの実施により、既存の画像診断法では得られない腫瘍の SSSTR の発現に関する画像情報を与えることから、本剤による核医学検査は、より精度の高い NET の診断に繋がること、及び NET が疑われるものの既存の画像診断法で腫瘍病巣が確認されない患者における適切な診断及び治療法の選択に繋がることが期待される。

本剤は 1994 年にシンチグラフィによる NET の診断薬として米国、チェコ等にて承認されて以来、2015 年 3 月現在、欧米を含む世界 30 カ国以上で承認されている。

国内での臨床開発は、マリクロット メディカル株式会社（現マリクロットジャパン株式会社）によりなされ、国内第Ⅲ相試験までの成績を以て 年 に本剤の承認申請がなされたが、審査の過程で医薬品医療機器審査センター（当時）より追加データの必要性を指摘された。2000 年 11 月から 2002 年 1 月にかけて消化管ホルモン産生腫瘍の疑いのある患者を対象とした新たな第Ⅲ相試験が実施されたが、

、当該申請は取り下げられた。その後、日本内分泌学会、日本核医学会及び日本医学放射線学会より本剤の開発要望が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出され、厚生労働省からコヴィディエン ジャパン株式会社（現マリクロットジャパン株式会社）に開発要請がなされた（平成 22 年 5 月 21 日付け医政研発 0521 第 1 号及び薬食審査発 0521 第 1 号）。マリクロットジャパン株式会社は 20 年 月に申請者とライセンス契約を締結し、今般、国内外の臨床試験成績に基づき、本剤の製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 塩化インジウム (^{111}In)

原薬塩化インジウム (^{111}In) は塩化インジウム (^{111}In) 原液として製造され、インジウム (^{111}In) の半減期が約 67 時間であり、直ちに製剤の製造に用いられることから、塩化インジウム (^{111}In) 原液として管理される。

①特性

塩化インジウム (^{111}In) 原液は、塩化インジウム (^{111}In) を塩酸に溶解した無色澄明の液であり、検定日時における放射能は 370 MBq/mL である。

②製造方法

塩化インジウム (^{111}In) 原液は 2 を出発物質として、 工程、 工程及び 工程により製造する。重要工程として 工程が設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定された。

²

③原薬の管理

塩化インジウム (^{111}In) 原液の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（ガンマ線測定法）、pH、純度試験〔放射性核種不純物（ガンマ線測定法）、金属不純物（誘導結合プラズマ発光分光分析法）〕、不溶性異物（目視）及び定量法（ガンマ線測定法）が設定された。

④原薬の安定性

インジウム (^{111}In) の半減期が約 67 時間であることから、塩化インジウム (^{111}In) 原液の安定性試験は実施していない。

2) ペンテトレオチド

ペンテトレオチドは [REDACTED] により原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている原薬（MF 番号： [REDACTED]）を用いる。

①特性

ペンテトレオチドは白色～微黄白色若しくは灰白色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数について検討された。

ペンテトレオチドの化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル（UV-VIS）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル（MS）及びアミノ酸分析により確認された。

②製造方法

別添のとおりである。

③原薬の管理

ペンテトレオチドの規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（薄層クロマトグラフィー（以下、「TLC」）、IR）、pH、純度試験〔溶状、類縁物質（HPLC）、 [REDACTED]（HPLC）、 [REDACTED]（HPLC）、 [REDACTED]（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、重金属（誘導結合プラズマ発光分光分析法）〕、水分、エンドトキシン、微生物限度、定量法（HPLC）が設定された。

④原薬の安定性

ペンテトレオチドの主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、ペンテトレオチドは光に不安定であった。

表 1：ペンテトレオチドの安定性試験

試験名	基準ロット	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	-25~-15°C、遮光	褐色ガラスバイアル +アルミニウム袋	60 ヶ月
		2~8°C、遮光		
加速試験	実生産スケール 3 ロット	23~27°C、55~65%RH、遮光		6 ヶ月
	実生産スケール 1 ロット	38~42°C、70~80%RH、遮光		

以上より、ペントトレオチドのリテスト期間は、褐色ガラスバイアルに入れ、遮光して-25~-15°Cで保管するとき、60 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

オクトレオスキャン静注用セット（以下、「本剤」）は、塩化インジウム (^{111}In) 製剤（バイアル A）とペントトレオチド製剤（バイアル B）からなる製剤である。

1) 塩化インジウム (^{111}In) 製剤

①製剤及び処方並びに製剤設計

塩化インジウム (^{111}In) 液は、検定日時において、1 バイアル (1.1 mL) あたり塩化インジウム (^{111}In) を 122 MBq 含む無色澄明の注射剤である。塩化インジウム (^{111}In) 液には、塩化第二鉄、塩酸、注射用水が添加剤として含まれる。

②製造方法

塩化インジウム (^{111}In) 製剤は、 工程、 工程及び 工程により製造する。なお、 及び 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定された。

③製剤の管理

塩化インジウム (^{111}In) 製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（ガンマ線測定法、TLC）、pH、純度試験〔放射化学的異物（TLC）、異核種（ガンマ線測定法）〕、エンドトキシン、不溶性異物（目視）、無菌、定量法（ガンマ線測定法）が設定された。

④製剤の安定性

塩化インジウム (^{111}In) 製剤の主な安定性試験は表2のとおりである。なお、塩化インジウム (^{111}In) 製剤の加速試験及び光安定性試験は実施されていない。

表2：塩化インジウム (^{111}In) 製剤の安定性試験

試験名	基準バッチ	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3ロット	25°C、60%RH 遮光	ガラスバイアル	検定日時後 14 日

以上より、塩化インジウム (^{111}In) 製剤は、ガラスバイアルにいれ遮光して室温保存するとき、検定日時から 14 日間安定であった。

2) ペントトレオチド製剤

①製剤及び処方並びに製剤設計

ペントトレオチド製剤は、1 バイアル中にペントトレオチドを 10 µg 含有する白色の凍結乾燥製剤である。注射用ペントトレオチドには、ゲンチジン酸、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物及びイノシトールが添加剤として含まれる。

②製造方法

ペンテトレオチド製剤は、 工程、 工程、 工程及び 工程により製造される。なお、 工程、 工程、 工程及び 工程を重要工程とし、工程管理項目及び工程管理値が設定された。

③製剤の管理

ペンテトレオチド製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（HPLC）、pH、エンドトキシン試験（エンドトキシン試験法）、製剤均一性（含量均一性試験）、不溶性異物（目視）、不溶性微粒子（不溶性微粒子試験法）、無菌（無菌試験法）、定量法（HPLC）が設定された。

④製剤の安定性

ペンテトレオチド製剤の主な安定性試験は表3のとおりである。なお、ペンテトレオチド製剤の光安定性試験は実施されていない。

表3：ペンテトレオチド製剤の安定性試験

試験名	基準バッチ	保存条件	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	2～8℃、遮光	無色透明	24 ヶ月
加速試験		25℃、遮光	ガラスバイアル	6 ヶ月

以上より、ペンテトレオチド製剤は、ガラスバイアルにいれ遮光して2～8℃で保存するとき、24 ヶ月間安定であった。

3) 本剤の有効期間

本剤は塩化インジウム (^{111}In) 製剤とペンテトレオチド製剤からなるため、本剤の有効期間は、塩化インジウム (^{111}In) 製剤とペンテトレオチド製剤を遮光して2～8℃で保存するとき、塩化インジウム (^{111}In) 製剤の検定日時から24時間（ただし、ペンテトレオチド製剤の製造から24 ヶ月以内）とされた。

<審査の概略>

(1) 安定性試験について

機構は、ペンテトレオチド製剤及び塩化インジウム (^{111}In) 製剤の安定性試験の実施時期が古いことから、安定性試験に用いた製剤（以下、「安定性試験製剤」）や原薬が市販予定製剤と同等な品質であり、安定性試験の基準ロットとして適切であるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ペンテトレオチド製剤及び塩化インジウム (^{111}In) 製剤の安定性試験製剤は製造時期が古く、製造方法の詳細が不明であることから、市販予定製剤と製造方法の異同を比較して説明することは困難である。しかしながら、安定性試験製剤と同時期に製造された製剤に用いられている原薬と市販予定製剤の製造に用いられている原薬では、精製方法や合成時の反応条件の最適化が行われるといった変更がなされているものの、出発原料や合成経路の違いはなく、規格及び試験結果もほぼ同等である。製剤についても、安定性試験製剤と市販予定製剤の規格は同一であり、試験結果もほぼ同等であった。さらに、市販予定製剤を用いて ロット実施している安定性

試験の結果、すべての試験項目の規格に適合し、安定であることが示されている。以上より、安定性試験製剤は基準ロットとして適切である。

機構は、市販予定製剤と安定性試験製剤に用いた原薬の製造方法の比較が困難であるのであれば、提出された安定性試験に用いた製剤を基準ロットとすることが適切であるとは判断できないこと、及び市販予定製剤と同等の製剤を用いて別途実施された安定性試験成績は「安定性試験ガイドラインの改訂について」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号）（以下、「安定性試験ガイドライン」）に基づいて実施されておらず、市販予定製剤の安定性を十分に検討できているとは判断できないことを踏まえ、市販予定製剤を用いて新たな安定性試験を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。前述のとおり、安定性試験製剤と市販予定製剤の安定性は同等であると考えている。また、■■■■ロット実施している市販予定製剤の安定性試験は、安定性試験ガイドラインに基づいて実施されておらず、当該試験結果のみで安定性を十分に検討できてはいないが、市販予定製剤と安定性試験製剤の安定性が類似していることを支持する重要なデータの一つであると考えている。それらを踏まえると、本剤の承認時点までに新たな安定性試験データの結果が得られていなくても、本剤の品質・安定性に大きな問題はなく、医療現場で使用することは可能と考える。なお、承認後にペンテトレオチド製剤及び塩化インジウム (^{111}In) 製剤それぞれ 1 ロットの安定性試験ガイドラインに基づいた安定性試験を実施することとし、安定性試験計画を提出する。

機構は、以下のように考える。安定性試験ガイドラインを踏まえると申請時に提出された安定性試験に用いた製剤を基準ロットとすることが適切とは判断できないが、当該安定性試験の成績に加え、新たに提出された、■■■■ロット実施している安定性試験の成績等を踏まえると、本剤の保存条件及び有効期間を遮光下、2~8℃、24 時間と設定すれば、医療現場で使用することは可能と考える。ただし、新たに提示された安定性試験計画に基づき、承認後により適切な安定性試験を実施し、設定された保存条件及び有効期間において本剤が安定であることを確認する必要がある。

(2) 本剤の調製方法について

機構は、医療機関における本剤の具体的な調製方法及び投与までの手順の詳細を説明した上で、当該調製方法の下であれば、本剤が、十分な品質を有していることが恒常的に担保されているといえるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。医療機関においては、市販のディスポーザブルシリンジを用いて塩化インジウム (^{111}In) 製剤の全量をペンテトレオチド製剤に加えて振り混ぜた後、室温で 30 分間静置することにより、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液を調製する。調製後、医療機関で試験等は実施せず、室温で保管して、6 時間以内に投与する。なお、調製後は放射能を遮蔽できる鉛等の容器で保管されるため、暗所での保管となる。また、製造所において、医療機関と同様の手順で調製された本剤の品質を確認することで、本剤の品質は恒常的に担保できるものとする。

機構は、本剤の調製方法の条件をどのように検討し、どのような調製条件であれば本剤の品質が担保できるのか、データを示して詳細に説明した上で、医療機関において調製後に品質を確認する試験を実施する必要はないと考える根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の調製方法は、「バイアル A の全量をバイアル B に加えて振り混ぜた後、室温で 30 分放置する」とされており、海外承認取得以来変更がなされていない。また、製造所では、全ロットについて同様に調製した後に品質試験を行い、規格にすべて適合することを確

認することとしている。さらに、過去の国内臨床試験では、医療機関にてインジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液を上記の方法で調製した結果、いずれも含量規格 (90%以上) に適合し、安定した高い標識率が得られている。以上に加えて、調製方法は簡便であることを踏まえると、医療機関で試験等を実施する必要はないと考える。

機構は、本剤の調製方法が塩化インジウム (^{111}In) 製剤及びペンテトレオチド製剤を混合して静置する 1 工程のみであること、及び実際に国内臨床試験において、規格に適合する塩化インジウム (^{111}In) 製剤及びペンテトレオチド製剤を用いて医療機関で調製し、品質試験を行った結果、十分な標識率が得られていたことから、医療機関で本剤を調製後に試験を実施しなくても、申請者が説明する調製条件を満たせば本剤の品質は担保できると考える。なお、本剤の品質が担保されている調製条件については十分に医療現場に情報提供する必要があると考える。

(3) 新添加剤について

製剤には、投与経路として静脈内投与での使用例のない新添加剤であるゲンチジン酸及び規格が日本薬局方 (以下、「日局」) と異なる塩酸が使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

ゲンチジン酸の規格及び試験方法並びに安定性について、機構は、提出された資料より問題はないと判断した。

塩酸の規格及び試験方法については、「日局」の塩酸と含量の差異はあるものの、その他の規格及び試験方法は日局に準じて設定されていることから、名称を塩酸 IP とし、別紙規格品として管理することとした。

機構は、提出された資料より、塩酸 IP の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、ゲンチジン酸及び塩酸 IP の今回の使用量及び使用方法における安全性について、提出された資料から特段の問題はないものと判断した。

以上、機構は、本剤におけるこれらの添加剤の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) SSTR への結合性評価 (添付資料 4.2.1.1.1、参考資料)

ラット大脳皮質より作製した大脳皮質膜標品を約 2×10^5 cpm のインジウムペンテトレオチド (^{111}In) (以下、「本薬」) と、ソマトスタチン 14、オクトレオチド、インジウムペンテトレオチド (^{115}In)、

ペンテトレオチド、[Orn⁵]-オクトレオチド³又は[Lys (ol)⁸]-オクトレオチド⁴ (0.01~1000 nmol/L) のいずれかを含む溶液で処理し、本薬のソマトスタチン受容体 (以下、「SSTR」) への結合能を評価した。ソマトスタチン 14、オクトレオチド、インジウムペンテトレオチド (¹¹⁵In) 及びペンテトレオチドは本薬の脳皮質膜標品への結合を阻害し、50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀」) はそれぞれ 0.1~1、0.1~1、1~10 及び 1~10 nmol/L であった。また、過剰量のオクトレオチド (100 nmol/L) は本薬の脳皮質膜標品への結合を 90%以上阻害した。[Orn⁵]-オクトレオチド及び[Lys (ol)⁸]-オクトレオチドの IC₅₀はいずれも 10 nmol/L 以上であった。

2) SSTR を有する腫瘍移植ラットにおける集積機序及び腫瘍描出能 (添付資料 4.2.1.1.2、参考資料)

雄性 Lewis 系ラットの左右後肢に、SSTR を発現するラット膀胱癌由来の CA20948 細胞を移植した腫瘍移植ラット及び対照ラットに本薬 (18.5 MBq、ペンテトレオチドとして 0.5~1.0 µg) を静脈内投与し、ガンマカメラによる投与直後から 30 分後までの動的画像撮像 (1 分間隔) 及び投与 30 分後及び 24 時間後の静止画像撮像を行った (腫瘍移植ラット: n=9、対照ラット: n=4)。腫瘍移植ラットのうち 5 匹には、本薬投与 30 分前にオクトレオチド 1 mg を皮下投与した。本薬投与 24 時間後に、使用したすべてのラットの各組織を採取し、放射能を測定した。また、雄性 Lewis 系ラットに本薬 (74 MBq、ペンテトレオチドとして 1.0 µg) を静脈内投与し、投与 2 及び 24 時間後に採取した腎臓を用いて、本薬の腎臓内の分布をオートラジオグラフィにより評価した (n=2)。

ガンマカメラによる動的画像において、対照ラットでは、投与放射能の約 50%が本薬投与後 30 分以内に腎臓及び膀胱中へ分布したが、腫瘍移植ラットでは、オクトレオチド前処置の有無に関わらず、対照ラットに比べて本薬の腎臓及び膀胱中への分布が有意に少なかった。オクトレオチド前処置なしの腫瘍移植ラットでは、腫瘍領域の放射能の経時的な上昇が本薬投与直後から観察され、投与後 30 分以内にピークに達した。一方で、オクトレオチド前処置ありの腫瘍移植ラットでは、腫瘍領域の放射能の経時的な上昇は認められず、当該放射能はオクトレオチド前処置なし群と比較して有意に低かった。

本薬投与 24 時間後における腫瘍中の放射能濃度は、オクトレオチド前処置あり群と比較して前処置なし群で有意に高かった (オクトレオチド前処置あり群 0.025%dose/g、前処置なし群 0.09%dose/g)。対照ラット及び腫瘍移植ラットともに、副腎 (対照群 2.0%dose/g、オクトレオチド前処置あり群 0.19%dose/g、前処置なし群 2.2%dose/g、以下同順) 及び腎臓 (2.2%dose/g、2.4%dose/g、2.5%dose/g) への放射能の集積が認められた。副腎の放射能濃度はオクトレオチド前処置なし群と比較して、前処置あり群で有意に低かった一方で、腎臓の放射能濃度にはオクトレオチド前処置の影響は認められなかった。本薬の腎臓内の分布について、投与 2 及び 24 時間後の時点では、近位尿管に放射能が認められた一方で、糸球体に放射能は認められなかった。

本薬投与 24 時間後のガンマカメラ画像の解析より得られた腫瘍への放射能分布率は、オクトレオチド前処置なし群及び前処置あり群でそれぞれ 0.8 及び 0.25%dose であり、採取した腫瘍を用いた測定により得られた腫瘍への放射能分布率は、オクトレオチド前処置なし群及び前処置あり群でそれぞれ 0.9 及び 0.25%dose であった。

³ オクトレオチドの N-末端から 5 個目のアミノ酸 L-Lysine を L-Ornithine に置換した化合物

⁴ オクトレオチドの N-末端から 8 個目のアミノアルコール誘導体である L-Threoninol (Thr(ol)) を 6-Hydroxyl-L-norleucine (Lys(ol)) に置換した化合物

(2) 副次的薬理試験

1) 成長ホルモン分泌抑制作用（添付資料 4.2.1.1.1、参考資料）

雌性ラット下垂体前葉細胞を、ペンテトレオチド、インジウムペンテトレオチド (^{115}In) 及びオクトレオチド (0~100 nmol/L) を添加した培地中で4時間インキュベートした後、培地中の成長ホルモン濃度を測定した。ペンテトレオチド及びオクトレオチドはともに、濃度依存的に成長ホルモンの分泌を抑制したが、ペンテトレオチドによる抑制は、オクトレオチドによる抑制の約 1/10 であった。インジウムペンテトレオチド (^{115}In) は成長ホルモンの分泌をペンテトレオチドと同程度抑制した。

(3) 安全性薬理試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり、新たな試験は実施されていない。

<審査の概略>

申請者は、本薬の安全性薬理試験を実施しなかった理由について、以下のように説明した。

非臨床においては、本薬の類薬であるオクトレオチドの一般薬理作用が検討されている（妹尾直樹ら、*薬理と治療* 15: 3191-220, 1987）。オクトレオチドの構造部位は SSTR に特異的に結合することが示されており（添付資料 4.2.1.1.1）、オクトレオチドの誘導体である本薬の主な薬理活性もオクトレオチドの構造部分により発揮されると考えられるため、オクトレオチドの一般薬理試験成績から本薬の安全性薬理を評価することは可能と判断した。マウスにオクトレオチド (10~1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内投与し、中枢神経系に及ぼす影響を評価した結果、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量まで明らかな影響は認められず、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群において警戒性の減少、反応性の低下、触覚反応の低下等の中枢抑制、呼吸数の減少、チアノーゼ、腹臥姿勢、及び自発運動量の減少が一過性に認められた。また、麻酔下のイヌにオクトレオチド (0.1~1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内投与し、呼吸器系及び心血管系に及ぼす影響を評価した結果、0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群では明らかな影響は認められず、1 及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群で一過性かつ軽度の呼吸数の減少、血流量の減少、心拍数減少及び血圧低下が認められ、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群で一過性かつ軽度の呼吸数の減少、血流量の増加、心拍数減少及び血圧低下が認められた。心電図では RR 間隔の延長以外の所見は認められなかった。当該報告において、所見が認められたオクトレオチドの最小用量は麻酔イヌにおける 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であるが、これは本薬の予定臨床用量（ペンテトレオチドとして 20 $\mu\text{g}/\text{ヒト}$) の3倍に相当する。

臨床においては、消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象とした本薬の国内第Ⅲ相臨床試験 (n=23) 及び国内追加第Ⅲ相臨床試験 (n=40) では、被験薬との因果関係が否定できない有害事象として頭痛、潮紅及びほてりがそれぞれ 5%以下の患者で認められたが、いずれも軽度であった。NET 患者を対象とした本薬の海外第Ⅲ相臨床試験 (n=365) では、被験薬との因果関係が否定できない有害事象として頭痛及び潮紅が1例に認められたのみであった。また、心電図の評価を行った国内第Ⅰ相試験（内分泌試験）において、心電図に臨床上問題となる影響は認められず、バイタルサインに関しても国内外のいずれの試験においても臨床上問題となる影響は認められなかった。海外の製造販売後の安全性報告では、これまでに推定 ■ 万人の患者に本薬が投与され、放射線内照射療法を目的とした高放射能投与症例を除き、中枢系及び心血管系の重篤な副作用として感覚運動障害 1 例、低灌流、頻脈及び錯感

覚 1 例、強直性間代性運動 1 例の 3 例 5 件が報告されており、このうち感覚運動障害、低灌流、頻脈及び錯感覚の 4 件が本薬との関連が疑われる事象として報告されているが、いずれも発現率は低い。オクトレオチドの一般薬理試験成績から、本薬が中枢神経系及び心血管系に重篤な影響を及ぼす可能性は低いと考えられることも踏まえ、海外製造販売後の安全性報告で認められた重篤な副作用に関して、安全性薬理試験を追加で実施する必要はないと判断した。

以上より、ヒトに臨床用量の本薬を単回静脈内投与したとき、中枢系、心血管系及び呼吸系に重篤な影響を及ぼす可能性は低いことから、新たに安全性薬理試験を実施する必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。本薬を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、本薬が SSTR へ選択的に結合すること、本薬が SSTR を発現する腫瘍に集積することでガンマカメラにより腫瘍が描出されること、及びガンマカメラ画像の解析により採取した腫瘍を用いた放射能測定と同程度の腫瘍中放射能分布率が得られることが示されていることから、SSTR を発現する NET の画像診断に本薬が寄与することの根拠は示されている。また、オクトレオチドの一般薬理試験の成績から本薬の薬理作用が安全性に及ぼす影響を十分に推定することはできないが、本薬の臨床試験成績及び海外製造販売後の安全性報告における安全性に関する情報も踏まえると、新たに本薬の安全性薬理試験を実施する必要まではないものと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラットの血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の放射能濃度はガンマカウンターを用いて測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは、平均値又は平均値±標準偏差で記す。

(1) 吸収

1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.1.1、評価資料)

雌雄ラットに本薬 3.7 MBq/kg (ペンテトレオチドとして 330 ng/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後に血漿中放射能濃度は最高となり、血漿中放射能濃度は、 1.105 ± 0.010 及び 1.115 ± 0.069 ng eq/g (雄及び雌、以下同順) であった (雌雄ともに $n=3$)。投与後 0~2 時間における血漿中消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 0.407 ± 0.008 及び 0.498 ± 0.020 時間であり、雌雄ともに投与 24~48 時間の間に定量下限未満まで減少した。投与開始から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」) は 0.890 ± 0.026 及び 1.120 ± 0.031 ng eq·hr/g であった。

(2) 分布

1) 組織内分布 (添付資料 4.2.2.1.1、評価資料)

雌雄ラットに本薬 3.7 MBq/kg (ペンテトレオチドとして 330 ng/kg) を単回静脈内投与し、投与 0.25、1、3 及び 24 時間後の放射能分布を測定した ($n=3$ /時点)。多くの組織で投与 0.25~1 時間後に放射能濃度は最高となり、投与放射能に対する血液及び組織中の放射能の割合は、腎臓 (7.43 ± 1.41 及び $5.39 \pm 0.40\%$ (雄及び雌、以下同順))、血液 (5.36 ± 0.32 及び $5.64 \pm 0.28\%$)、肝臓 (2.35 ± 0.08 及び $2.32 \pm 0.04\%$)、脾臓 (1.39 ± 0.02 及び $2.01 \pm 0.13\%$)、小腸 (0.76 ± 0.03 及び $1.08 \pm 0.36\%$) の順に高かった。投与 24 時間後の投与放射能に対する組織中の放射能の割合は、腎臓 (2.76 ± 0.02 及び $2.86 \pm 0.27\%$) 以外の組織で 1.0% 未満であった。

2) たん白結合及び血球移行率 (添付資料 4.2.2.1.1、評価資料)

ラット及びイヌの血漿に本薬 1~300 ng/mL (ペンテトレオチドとしての最終濃度、以下同様) を添加したとき、本薬の血漿たん白結合率はそれぞれ 20.90~23.60% 及び 20.95~25.38% であった。

雄ラットに本薬 3.7 MBq/kg (ペンテトレオチドとして 330 ng/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 0.083、0.25、1、2 及び 3 時間後における血漿たん白結合率は、投与 0.083~1 時間後で 21.30~26.65%、投与 2 時間後で 45.07%、投与 3 時間後で 74.75% であった (n=3/時点)。

雌雄ラットに本薬 3.7 MBq/kg (ペンテトレオチドとして 330 ng/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、24、48、72 及び 96 時間後の血球移行性は、投与 0.083~1 時間後で 0.71~2.62 及び 0.00~2.33% (雄及び雌、以下同順)、投与 2 時間後で 3.46 及び 3.24%、投与 4 時間後で 13.97 及び 4.87%、投与 6 時間後で 10.81 及び 13.08% であり、投与 24 時間以降は測定限界未満であった (n=3/時点)。

(3) 代謝

1) *In vivo* 代謝 (添付資料 4.2.2.1.2、評価資料)

雌雄ラットに本薬 3.7 MBq/kg (ペンテトレオチドとして 330 ng/kg) を単回静脈内投与し、投与 0.083、0.25、1、2 及び 3 時間後の血漿、肝臓、腎臓及び膵臓における代謝物、並びに投与 24 時間後までの胆汁 (雄のみ)、尿及び糞中の代謝物を検討した (血漿、肝臓、腎臓及び膵臓は n=3/時点、尿及び糞は n=3、胆汁は n=6)。

血漿中放射能に対する未変化体の割合は雌雄で大きな違いはなく、投与 0.083 時間後で 96.80 及び 95.92% (雄及び雌、以下同順)、0.25 時間後で 97.67 及び 97.68%、1 時間後で 93.83 及び 91.15%、2 時間後で 90.71 及び 81.93%、3 時間後で 50.92 及び 56.47% であった。血漿中放射能に対する遊離インジウムの割合は経時的に増加し、投与 3 時間後で 17.41 及び 16.87% であった。なお、投与 3 時間後には代謝物 3 (構造未同定) が 14.33 及び 2.82% 検出された。

肝臓中の放射能に対する未変化体の割合は、投与 0.083~3 時間後で 19.46~42.16% であり、明らかな経時的変化は認められなかった。肝臓中放射能に対する遊離インジウムの割合は経時的に増加し、投与 3 時間後で 57.44 及び 63.58% (雄及び雌、以下同順) であった。代謝物 3 及び代謝物 4 (構造未同定) は、投与 0.083~0.25 時間後に肝臓中放射能に対する割合が最大となり、それぞれ 55.05 及び 49.98%、並びに 10.01 及び 12.67% 検出され、その後経時的に減少した。

腎臓中の放射能に対する未変化体の割合は、投与 0.083~0.25 時間後に最大 (11.38 及び 11.70% (雄及び雌、以下同順)) となり、その後経時的に減少した。腎臓中放射能に対する遊離インジウムの割合は、経時的に増加し、投与後 3 時間で 83.89 及び 82.77% であった。代謝物 4 は、投与 0.083~0.25 時間後に最大 (78.03 及び 76.23%) となり、その後経時的に減少した。代謝物 3 は、投与 0.083~3 時間後で 3.96~16.56 及び 4.62~9.57% の範囲で検出された。

膵臓中の放射能に対する未変化体の割合は、投与 0.083~3 時間後で 49.80~71.62 及び 40.56~59.82% (雄及び雌、以下同順) であり、明らかな経時的変化は観察されなかった。遊離インジウムの膵臓中放射能に対する割合は、経時的に増加し、投与後 3 時間で 31.77 及び 49.48% であった。代謝物 4 は、投与 0.083 時間後に最大 (45.45 及び 42.89%) となり、その後経時的に減少した。代謝物 3 は、投与 0.083~3 時間後で 1.08~3.64 及び 1.11~6.90% の範囲で検出された。

投与 24 時間後までの尿中には、未変化体、遊離インジウム及び代謝物 4 が検出され、それぞれ投与放射能の 82.27 及び 53.52% dose (雄及び雌、以下同順)、2.35 及び 1.81% dose 並びに 1.67 及び 2.09% dose

であった。投与 24 時間後までの糞中に未変化体、遊離インジウム及び代謝物 4 が検出され、それぞれ投与放射能の 7.46 及び 26.23%dose、1.27 及び 1.87%dose、並びに 0.60 及び 1.49%dose であった。投与 24 時間後までの胆汁中（雄のみ）には、本薬の未変化体、遊離インジウム及び代謝物 4 が検出され、それぞれ投与放射能の 0.42、0.98 及び 0.25%dose であった。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄（添付資料 4.2.2.1.1、評価資料）

雌雄ラットに本薬 3.7 MBq/kg（ペントトレオチドとして 330 ng/kg）を単回静脈内投与したとき、投与 120 時間後までに、尿中に投与放射能の 86.94 及び 84.57%dose（雄及び雌、以下同順）、糞中に投与放射能の 11.10 及び 10.11%dose が排泄された（n=3）。

2) 胆汁中排泄（添付資料 4.2.2.1.1、評価資料）

胆管カニューレーションを施した雄性ラットに本薬 3.7 MBq/kg（ペントトレオチドとして 330 ng/kg）を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までに、胆汁中に投与放射能の 2.03%dose が排泄された（n=3）。

<審査の概略>

薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬と他の薬剤との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性について、本薬を申請用法・用量で投与したときの薬物動態プロファイルを踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ペントトレオチドの代謝に関与する酵素、ペントトレオチドを基質とするトランスポーター、並びにペントトレオチドが代謝酵素及びトランスポーターに及ぼす影響については明らかではない。しかし、ヒトにおいて本薬が代謝される量がわずかであると推測されることを踏まえると（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 第 I 相臨床試験」の項参照）、他の薬剤の投与による代謝酵素の誘導又は阻害作用が本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考える。また、ペントトレオチドは、インジウムとキレートを形成するジエチレントリアミン五酢酸（以下、「DTPA」）部分、及び SSTR と強い親和性を有するオクトレオチド部分からなり、構造的にはオクトレオチドの N-末端に DTPA が結合した構造である。ペントトレオチドの構造を考慮すると、代謝に関与する酵素、基質とするトランスポーター、並びに代謝酵素及びトランスポーターに及ぼす影響についてはオクトレオチドと同様である可能性が高いと考える。オクトレオチドの添付文書では、代謝酵素及びトランスポーターに関する相互作用が注意喚起されていないこと、及びオクトレオチドの臨床用量は本薬の臨床用量の 5 倍以上であることを踏まえると、本薬においても代謝酵素及びトランスポーターに関する相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬については代謝酵素及びトランスポーターの影響を受ける可能性、並びに代謝酵素及びトランスポーターに影響を及ぼす可能性について検討されておらず、オクトレオチドの相互作用に関する注意喚起の状況から本薬の薬物相互作用が発現するリスクを説明することは、構造が異なることから困難と考える。しかしながら、本薬の消失に対する代謝の寄与が小さいと考えられること、本薬の安全域は十分広いと考えられることを踏まえると（「(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）、本薬が薬物動態学的な相互作用を受けることにより安全性上のリスクが生じる

可能性は低いと推定される。また、本薬は微かな量が単回投与される薬剤であること、及び血中から速やかに消失することを踏まえると、他の薬剤との併用により他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いものとする。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、ペンテトレオチドを用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1～3、評価資料)

単回投与毒性試験として、マウスにペンテトレオチド 300 µg/kg、ラットに 500 及び 1000 µg/kg、イヌに 250 及び 500 µg/kg を単回静脈内投与する試験が実施された。概略の致死量は、マウスで 300 µg/kg 超、ラットで 1000 µg/kg 超、イヌで 500 µg/kg 超と判断された。投与後の所見として、マウスで呼吸促進が認められたが、ラット及びイヌではペンテトレオチドの投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2.1、評価資料)

反復投与毒性試験として、ラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された。雌雄 SD ラットにペンテトレオチド 0 (水酸化ナトリウム添加生理食塩液)、25 及び 50 µg/kg/日を 2 週間投与した (雌雄各 n=10)。25 µg/kg 以上の群の雌雄でカルシウムの上昇、尿量の増加、尿たん白の低下、雄で塩素の上昇、尿 pH の上昇、尿比重の低下、雌で赤血球数の増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下、50 µg/kg 以上の群の雄で血漿総たん白及びグロブリンの低下、乳酸脱水素酵素の上昇、カリウムの上昇、雌でヘマトクリット値の上昇、血小板数の増加、トロンボテスト活性の上昇、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の低下、尿素窒素の低下、肝臓及び脾臓相対重量の増加が認められたが、これらの所見の測定値の多くが対照群又は施設背景値の範囲内であるか、又は軽度の変化であり、剖検及び病理組織学的検査において関連する所見が認められなかったことから、ペンテトレオチドの投与と関連のある所見又は毒性学的意義のある所見とは判断しなかった。以上より、申請者は無毒性量を 50 µg/kg/日と判断した。無毒性量におけるペンテトレオチドの $AUC_{0-\infty}$ は、臨床最大用量 (20 µg/日) において推定される $AUC_{0-\infty}$ の 291 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1、4.2.3.3.2、評価資料)

遺伝毒性試験として、マウスリンフォーマ TK 試験、マウス骨髄を用いる小核試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。

(4) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されず、ラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験によりペンテトレオチドの局所刺激性が評価された。ペンテトレオチドに起因すると考えられる変化は認められなかったことから、ペンテトレオチドに局所刺激性は認められないと申請者は判断した。

<審査の概略>

機構は、本薬の反復投与毒性試験として、ラットを用いた2週間反復投与毒性試験の成績のみが提出されたことから、げっ歯類及び非げっ歯類の4週間反復投与毒性試験を実施しなかった理由及びその妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は単回投与により使用され、その投与は医療機関の放射線管理区域内において、医療従事者の管理の下に実施されるものであるため、頻回ないし大量曝露の危険性は極めて低い。以上を踏まえ、マウス、ラット及びイヌに最大臨床用量のそれぞれ900、3000及び1500倍のペンテトレオチドを単回静脈内投与し、死亡及び剖検所見に異常がないことを確認した。また、最大臨床用量の150倍に相当するペンテトレオチドを、臨床投与期間に比べて十分に長い2週間にわたりラットに反復静脈内投与し、毒性学的に意義のある所見が認められないことを確認した。加えて、本薬は国内外で実施された臨床試験において良好な忍容性が確認されており、さらに、海外では既にこれまでに推定■万人に本薬が投与され、十分な安全性が確認されている。以上より、本薬の臨床使用において予期せぬ重篤な毒性が現れる懸念は小さく、一般毒性に関してこれ以上の検討を行う必要はないと判断した。

機構は、以下のように考える。診断用放射性医薬品の毒性を評価する上で、「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成24年6月11日付け薬食審査発0611第1号）では、4週間反復投与毒性試験が必要とされており、基本的にはげっ歯類及び非げっ歯類の4週間反復投与毒性試験を実施する必要がある。しかしながら、本薬については、単回及び反復投与毒性試験での所見、国内外の臨床試験成績及び海外での臨床使用における安全性を踏まえると、ヒトに臨床最大用量（20 µg/日）を単回投与したときに、現時点で予期されない重篤な副作用が発現する可能性は低く、新たな毒性試験を実施する意義は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

血液中、血漿中及び尿中放射能は、ガンマカウンターを用いて測定された。血液又は血漿中の放射能量は、投与放射能量で除することにより血漿又は血液1 mLあたりの放射能(%dose/mL)として算出された。尿中の放射能量は、蓄尿時間毎に尿量を測定し、投与放射能量に対する尿中排泄量(%dose)として算出された。尿中代謝物は、シリカゲル薄層クロマトグラフィー法により定量された。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で記す。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

たん白結合（添付資料4.2.2.1.1、評価資料）

ヒト血漿又はヒト血清アルブミン（50 mg/mL）にインジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）（以下、「本薬」）1~300 ng/mL（ペンテトレオチドとしての最終濃度）を添加したとき、たん白結合率は本薬の用量に関わらずそれぞれ23.19~26.40及び16.46~19.31%であった。

(2) 健康被験者における薬物動態及び薬力学

単回投与試験

第 I 相臨床試験 (MP-1727-02 試験、添付資料 5.3.3.1.2、参考資料)

健康成人男性 4 例に、本薬 111 MBq を単回静脈内投与したときの薬物動態が検討された。血漿中放射能濃度の分布半減期 ($t_{1/2\alpha}$)、消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) 及び分布容積 ($V_{d\beta}$) はそれぞれ 9.2 ± 8.0 分、 2.2 ± 0.4 時間及び 0.25 ± 0.05 L/kg であった。投与 6 及び 24 時間後における投与放射能に対する尿中累積排泄率はそれぞれ 59.1 ± 6.5 及び $73.0\pm 8.3\%$ dose であった。尿中の総放射能に対する未変化体の割合は、投与 6 時間後までは 90%以上であったが、8~24 時間後は $60.7\pm 10.6\%$ であった。なお、血漿中の代謝物については、放射能濃度が低かったため検討できなかった。腎クリアランスは 92 ± 24 mL/min、全身クリアランスは 82 ± 12 mL/min であった。

本薬投与後の全身の放射能分布は、投与 30 分後の放射能を 100%dose としたとき、投与 4 及び 24 時間後で 47.1 ± 3.5 及び $18.5\pm 2.4\%$ dose であった。投与 30 分後の全身プラナー像では、心血液プール像、並びに腎臓、肝臓及び脾臓への集積が認められ、その後、心血液プール像は、腎臓、肝臓及び脾臓と比べて速やかに消失した。投与 24 及び 48 時間には結腸への集積が認められた。

(3) 患者における薬物動態及び薬力学

海外第 III 相臨床試験 (91-139 試験、添付資料 5.3.4.2.1、参考資料)

神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor、以下、「NET」) 患者 8 例に、本薬 111 MBq (ペンテトレオチドとして $10\ \mu\text{g}$) を単回静脈内投与したときの、ガストリン、膵ポリペプチド、ニューロテンシン、血管作動性腸管ペプチド、ガストリン放出ペプチド、ソマトスタチン、サブスタンス P、成長ホルモン放出因子、ニューロキニン A、ペプチドチロシン、クロモグラニン B 関連ペプチド及びグルカゴンの血清中濃度への影響が検討された。ガストリン (3/8 例)、膵ポリペプチド (1/8 例)、ニューロテンシン (1/8 例)、ニューロキニン A (1/5 例) 及びクロモグラニン B 関連ペプチド (1/5 例) については、本薬投与後に低下が認められた。その他については明らかな変動は認められなかった。

<審査の概略>

腎機能障害患者に対する本薬の投与について

機構は、本薬の主要排泄経路は腎排泄であることを踏まえ、腎機能障害患者に対する本薬の投与について注意喚起する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は腎排泄型の放射性医薬品であり、腎機能障害患者では腎機能正常者と比較して被曝線量が高くなる可能性があることを踏まえ、オクトレオスキャン静注用セット (以下、「本剤」) の海外の添付文書では腎排泄型の放射性医薬品に対する一般的な注意事項として、腎機能障害患者に対する投与について注意喚起されている。国内外臨床試験の成績及び海外製造販売後の安全性情報では、腎機能障害に起因すると考えられる副作用は報告されていない。また、核医学検査の被曝線量として、本薬の被曝線量は特に問題のない量と考えている。以上を踏まえ、腎機能障害患者に対する本薬の投与について注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬を腎機能障害患者に投与したときの薬物動態に関する検討を実施しておらず、腎機能障害により本薬の曝露量がどの程度増加するかは不明である。そのため、腎機能障害により本薬の曝露量 (被曝線量) が増加する可能性があることを考慮した上で本薬を使用する

必要があると考えられることから、腎機能障害を有する患者は、「慎重投与」の項で注意喚起する必要がある。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

本申請にあたり、評価資料として国内臨床試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として国内臨床試験 3 試験、海外臨床試験 15 試験の成績等が提出された。主な臨床試験成績は以下のとおりである。

(1) 第 I 相臨床試験

1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1.2:試験番号 MP-1727-02<1993 年 6 月～1993 年 8 月>、参考資料)

日本人健康成人男性を対象に、本剤の安全性及び薬物体内動態を検討することを目的とした試験(目標症例数：4 例)が国内 1 施設で実施された。

ペンテトレオチド(非標識) 10 µg と塩化インジウム (^{111}In) 111 MBq/mL (検定日時において) を用時調製して単回静脈内投与し、投与後 30 分、1、2、4、6、24 及び 48 時間に全身像、投与後 4、24 及び 48 時間に胸部及び腹部像、投与後 4 及び 24 時間に SPECT 像を撮像した。

4 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。本剤の実投与量(平均値±標準偏差、以下同様)は、 113 ± 7.2 MBq (ペンテトレオチドとして 12.3 ± 1.0 µg) であった。標識率は $95.5\pm 1.3\%$ で、90% 以下が投与された症例はなかった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の発現割合は 50.0% (2/4 例) であり、発現した事象は白血球数減少及び血中リン増加各 1 例であった。臨床検査値のうち血中カリウム値、白血球数、血清リン値で、本剤投与後に異常変動ありと判定されたが、いずれも本剤との因果関係はないとされた。

2) 国内第 I 相試験 (内分泌試験) (5.3.3.1.1:試験番号 1727-1-4<1993 年 4 月～1993 年 7 月>、参考資料)

日本人健康成人男性を対象に、ペンテトレオチドの安全性及び内分泌機能への影響を検討することを目的とした試験(目標症例数：6 例)が国内 1 施設で実施された。

ペンテトレオチド(非標識体) 5 µg、10 µg 及び 20 µg 又はプラセボ(生理食塩水)を単回静脈内投与し、内分泌機能への影響が評価された。ペンテトレオチドの用量はステップ毎に順次増加し、各被験者にはいずれかのステップでプラセボを投与することとした。各ステップの間隔は 1 週間以上とされた。

7 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象の発現割合は 0.0% (0/7 例) であった。ペンテトレオチド 5～20 µg の投与は、成長ホルモン、インスリン、グルカゴン、ガストリン、甲状腺刺激ホルモン、ACTH、コルチゾールの血清中濃度に影響を及ぼさなかった。血糖について、5 µg 投与群では投与前から投与 24 時間後の変化量がプラセボ投与群と比較して低値を示したが、用量依存性は認められなかった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相臨床試験

1) 国内追加第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.2: 試験番号 MP-1727-04<2000年11月～2002年1月>、評価資料)

消化管ホルモン産生腫瘍(カルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、VIPオーマ、ソマトスタチノーマ等)を有する、またはその疑いのある日本人患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び有用性(ソマトスタチン受容体の有無と局在診断)を検討する目的で、評価者盲検非対照試験が国内15施設で実施された(目標症例数:35例、うち、直近1ヵ月以内におけるCT及び他の画像診断(単純X線撮影、超音波検査(以下、「US」)、MRI、血管造影、核医学検査等)で腫瘍病巣の存在が確認された患者15例(A群)、消化管ホルモン産生腫瘍の存在が疑われるが直近1ヵ月以内におけるCT及び他の画像診断で腫瘍病巣の存在・局在が確認あるいは確定できない患者20例(B群))。

本剤(111MBq)を単回静脈内投与し、4及び24時間後に全身像を撮像し、陽性部位についてはスポット像及びSPECT像を撮像した。画像の評価は、担当医及び効果安全性評価委員会(以下、「委員会」)がそれぞれ実施し、委員会の評価を主たる解析に用いた。委員会では、盲検下で無作為化した画像を読影し、6名の委員が合議により判定した。症例毎の診断能については、本剤を用いた画像で少なくとも1つの真陽性が認められた症例が「陽性」、真陽性部位が全くなかった症例が「陰性」、本検査前の画像診断で病変が認められず、本検査画像でも集積が認められなかった場合が「判定不能」と判定された。部位毎の診断能については、本検査前の画像診断との一致性及び陽性・陰性が判定された。部位毎の陽性、陰性の判定基準は、表4のとおりとされた。

表4: 部位毎の陽性、陰性の判定基準

	基準
真陽性	本検査前の画像診断で病巣の存在が確認された部位に本剤が集積した場合、又は、本検査前の画像診断で病巣の存在が確認されていなかった部位に本検査で本剤の集積が認められ、かつCTあるいは他の画像診断(単純X線撮影、US、MRI、血管造影、核医学検査等)による画像追跡調査で当該部位に病巣の存在が確認できた場合
偽陽性	本検査前の画像診断で病巣の存在が確認されていなかった部位に本検査で本剤の集積が認められ、かつCT、あるいは他の画像診断(単純X線撮影、US、MRI、血管造影、核医学検査等)による画像追跡調査で当該部位に病巣の存在が確認できなかった場合
偽陰性	本検査前の画像診断で病巣の存在が確認された部位に本検査で集積が認められなかった場合
真陰性	本検査前の画像診断で病巣が確認されなかった部位に本検査で集積が認められなかった場合(判定不能として取扱う)

臨床追跡調査として、すべての有効性評価症例でオクトレオチド負荷試験、一部の被験者では組織診断(免疫組織化学的染色)を行った。ソマトスタチン受容体の存在診断を目的とする被験者では、オクトレオチド負荷試験が実施され、オクトレオチド酢酸塩 100 µg (インスリノーマの場合のみ 50 µg)の単回投与前、投与後4及び8時間の血中又は尿中の消化管ホルモン濃度が測定された。オクトレオチド酢酸塩投与前後のホルモン値の変動から「陽性」、「陰性」又は「判定不能」に分類し、「陽性」の場合を、ソマトスタチン受容体を発現した消化管ホルモン産生腫瘍ありとした。本検査で陽性部位があり負荷試験が陽性、又は本検査で陽性部位がなく負荷試験が陰性だった場合が「有効」、本検査で陽性部位があり負荷試験が陰性、又は本検査で陽性部位がなく負荷試験が陽性であった場合が「無効」と判定された。検出された病巣の存在・局在診断を目的とする被験者では、画像診断で確認された病巣の病理標本を作成し、組織診断を実施した。本検査及び組織診断の結果が共に陽性の部位が「真陽性」、共に陰性の部位が「真陰性」、本検査が陽性で組織診断が陰性の部位が「偽陽性」及

びその逆が「偽陰性」とされ、少なくとも1つの真陽性があった、又は真陰性のみであった場合が「有効」、真陽性が1つもなかった場合が「無効」（ただし、真陰性のみの場合を除く）と判定された。

主な選択基準は、20～75歳で、CTを含む少なくとも2つの画像診断法が実施されていること、カルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、VIP オーマ、ソマトスタチノーマ等の血中あるいは尿中の消化管ホルモン値が異常値を示していることとされた。

本剤が投与された40例のうち、治験実施計画書に適合しなかった5例（組入基準違反、投与後の臨床検査日が14日後であった等）を除く35例が有効性及び安全性評価対象集団とされた。

実投与量（平均値±標準偏差）は115.6±15.10 MBq（範囲：83.9 MBq～154.4 MBq）、標識率（平均値±標準偏差）は97.8±2.23%（範囲：90.4%～99.6%）であった。

有効性評価項目は、症例毎の診断能（陽性・陰性判定）、部位毎の診断能、臨床追跡調査等とされた。症例毎の診断能について、「陽性」の割合はA群93.8%（15/16例）及びB群26.3%（5/19例）（以下同順）、「陰性」の割合は0.0%（0/16例）及び15.8%（3/19例）、「判定不能」の割合は6.3%（1/16例⁵）及び57.9%（11/19例）であった。臨床追跡調査のうちオクトレオチド負荷試験は有効性解析対象集団全例で実施され、委員会評価「有効」の割合は75%（12/16例）及び57.9%（11/19例）、「無効」の割合は6.3%（1/16例）及び26.3%（5/19例）、「判定不能」の割合は18.8%（3/16例）及び15.8%（3/19例）であった。「無効」と判定された6例は、本検査で集積が認められなかったにも関わらず、負荷試験で陽性を示した。「判定不能」の6例は、いずれも治験登録時のホルモン値は高値であったものの負荷前のホルモン値が正常であったため、負荷試験の結果が「判定不能」とされた。組織診断実施症例において、委員会評価「有効」の割合は55.6%（5/9名）及び50.0%（2/4名）、「無効」の割合は44.4%（4/9例）及び0.0%（0/4例）、「判定不能」の割合は0.0%（0/9例）及び50.0%（2/4例）であった。部位毎の診断能の結果は表5のとおりであった。

表5：部位毎の診断能（有効性解析対象集団）

	疾患名	真陽性	偽陽性	偽陰性	真陰性	真陽性及び真陰性の割合
A群	ガストリノーマ	7	0	0	0	7/7 (100%)
	インスリノーマ	7	1	1	0	7/9 (77.8%)
	カルチノイド	4	2	0	0	4/6 (66.7%)
	その他	2	0	0	0	2/2 (100%)
	計	20	3	1	0	20/24 (83.3%)
B群	ガストリノーマ	3	2	0	0	3/5 (60.0%)
	インスリノーマ	0	0	1	0	0/1 (0.0%)
	カルチノイド	2	3	1	0	2/6 (33.3%)
	その他	0	2	0	0	0/0
	計	5	5	2	0	5/12 (41.7%)
合計		25	8	3	0	25/36 (69.4%)

安全性について、本剤又はオクトレオチド酢酸塩投与後の有害事象の発現割合は28.6%（10/35例）であった。発現した有害事象の内訳は、悪心及び潮紅が各2例、嘔吐、頭痛、上腹部痛、ほてり、消化不良及び末梢冷感各1例であった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

⁵ 当該症例は、担当医が読影した投与前CTで病巣が確認されたためにA群に登録されたが、委員会による投与前CTの読影では担当医が確認した病巣を指摘できなかったため「判定不能」との判定になった。

2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: 試験番号 MP-1727-03<1994年12月~1995年3月>、参考資料)

消化管ホルモン産生腫瘍(カルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、VIPオーマ、ソマトスタチノーマ)を有する日本人患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び有用性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内20施設で実施された(目標症例数:20~30例)。

最初の4例には安全性の確認のため本剤(74MBq)を単回静脈内投与し、残りの症例には本剤(111MBq)を単回静脈内投与した。本剤投与4、24及び48時間後に全身像を撮像し、本剤投与前の画像診断で腫瘍が確認された部位及び本剤の陽性部位についてはスポット像を撮像した。全身像で陽性部位が認められた場合及び診断確定のために必要と判断された場合には、本剤投与後4~48時間の適当な時期に、対応する部位を含む領域のSPECT像を少なくとも1回撮像した。画像の評価は、非盲検下で治験担当医師が実施した。4名の核医学専門医から構成される読影委員会において、非盲検下での合議による評価も実施され、読影委員会による評価が治験担当医師と一致しなかった場合は、読影委員会後に治験担当医師に再評価を依頼し、治験担当医師は必要に応じて評価を変更した。症例毎の診断能については、少なくとも1つの真陽性の部位が認められた症例が「有効」、偽陰性、偽陽性の部位のみの症例が「無効」、偽陰性、偽陽性と未確認陽性(本検査前の画像診断が陰性、本検査が陽性で、追跡調査が未実施あるいは追跡調査により病巣が否定できなかった場合)の部位のみの場合が「判定不能」と判定された。部位毎の診断能については、原則として陽性・陰性の判定及び本検査前の画像診断との一致性により、5段階(真陽性、偽陽性、偽陰性、真陰性、未確認陽性)で判定された。ただし、本検査のみが陽性であった部位が認められた被験者では臨床追跡調査(画像診断、手術)を実施し、当該部位については、追跡調査の結果がstandard of truth(以下、「SOT」とされた)。

主な選択基準は、20~65歳で、CT、MRI、血管造影等の画像診断法により消化管ホルモン産生腫瘍の局在部位が確認されていることとされた。腫瘍の局在部位の診断は、治験開始前2週間以内に実施することとし、CTを必ず実施することとされた。

本剤が投与された23例全例が安全性評価対象集団とされた。そのうち、確定診断の得られていないカルチノイド、原発部位不明のガストリノーマ各1例を除く21例が有効性評価対象集団とされた。

実投与量(平均値±標準偏差)は74MBq群で 82.3 ± 13.4 MBq(範囲:67.6MBq~99.9MBq)、111MBq群で 120.1 ± 14.2 MBq(範囲:91.4MBq~156.1MBq)であった。標識率(平均値±標準偏差)は74MBq群で $96.7 \pm 1.2\%$ (範囲:95.6%~98.1%)、111MBq群で $97.0 \pm 2.0\%$ (範囲:90.4%~99.0%)であった。

有効性評価項目は、症例毎の診断能、部位毎の診断能等とされた。症例毎の診断能について、全体の有効率は76.2%(16/21例)であった。カルチノイドでは80.0%(8/10例)、ガストリノーマでは100%(6/6例)、インスリノーマでは40.0%(2/5例)で「有効」と判定された。部位毎の診断能について、真陽性又は真陰性であった割合(SOTとの一致率)は82.0%(41/50部位)であった。

安全性について、有害事象の発現割合は13.0%(3/23例)であった。内訳は、ほてり、熱感及び頭痛各1例であった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.3.1: 91-132、91-133、91-134、91-136、91-137、91-148、91-149、91-150、91-151試験<1999年11月~1999年12月>、参考資料)

胃腸膵のNETが証明された又は臨床的に強く疑われる患者を対象に、本剤を用いたシンチグラフィによる腫瘍の検出、並びに有効性及び安全性を検討する目的で、欧州15施設において、同時期に同一の治験実施計画書に従った単施設非盲検非対照試験が実施された。各試験結果については予め併合

して評価することが計画された。なお、上記 14 試験のうち、米国での承認申請時に 9 試験がピボタル試験と判断され、併合された（実施症例数：365 例）。

プラナー撮像のみの場合は本剤 1 セット（111 MBq）を、SPECT 撮像予定の場合は本剤 2 セット（222 MBq）を単回静脈内投与し、4 及び 24、並びに必要に応じて 48 時間後にプラナー像を撮像し、医師の裁量により SPECT 像も撮像した。投与前に標識率を測定し、97%未満の場合は投与しないこととされた。本剤による腫瘍の局在診断を CT、US、MRI、血管造影、選択的静脈サンプリング、生検及び／又は手術等の従来の局在診断法の結果と比較した。画像の評価は、本検査前に実施された従来の局在診断結果を盲検化した状態で、各治験実施施設の核医学医 1 名が行った。症例毎の診断能については、本検査前の従来の局在診断法の結果と比較し、「有効：本検査及び従来の局在診断法で少なくとも 1 つの共通部位に腫瘍が検出された場合、又は両者でいかなる部位にも腫瘍が検出されなかった場合」、「無効：従来の局在診断法で腫瘍が検出されたが、本検査ではこれが検出されなかった場合」に分類された。なお、従来の局在診断法で腫瘍は検出されなかったが、本検査が陽性であった患者については、本検査後にその局在の確証を得る又は否定するためのデータが得られていない限り、有効性の評価から除外された。部位毎の診断能については、病巣部位毎に本検査の結果を本検査前の従来の局在診断法の結果と比較し、「真陽性：従来の局在診断法と本検査の双方で病変が検出された場合。又は、本検査で新たに検出された病変が生検で確証が得られた場合」、「偽陽性：本検査で新たに検出された病変が生検で否定された場合」、「偽陰性：従来の局在診断法で病変が検出されたが、本検査では検出されなかった場合」、「真陰性：従来の局在診断法と本検査の双方で NET の証拠がなかった場合」、「未確認陽性：本検査で新たに検出された病変の生検による追跡情報が得られていない場合」に分類された。

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

本剤が投与された 365 例全例が安全性評価対象集団とされた。そのうち、NET ではないと判定された 40 例及び従来の局在診断法で腫瘍が検出されず、本検査で新たに病変が検出されたものの、当該病変の追跡情報が得られなかった 16 例を除く 309 例が診断能の評価対象とされた。なお、本剤の投与を複数回受けていた被験者 9 例について、2 回目以降の投与のデータは有効性及び安全性の全評価より除外した。9 試験の内訳（投与症例数）は、91-132 試験（ドイツ）39 例、91-133 試験（ベルギー）38 例、91-134 試験（ドイツ）80 例、91-136 試験（ドイツ）72 例、91-137 試験（フランス）23 例、91-148 試験（英国）30 例、91-149 試験（ドイツ）12 例、91-150 試験（イスラエル）30 例、91-151 試験（スウェーデン）41 例であった。

実投与量（平均値±標準偏差）は 173.4±53.2 MBq（40.0 MBq～296.0 MBq）であった。投与量の記録があった 364 例中 250 例で 2 セットが使用されていた。標識率（平均値±標準偏差）は 97.0±4.0%（56.0～100.0%）であった。標識率の記録があった 362 例中 89 例（24.6%）で標識率は 97%未満であった。

本試験はカルチノイドを含む胃腸膵 NET を対象に計画されたものであったが、胃腸膵以外の NET も組み入れられ、評価に際しては全ての NET を対象とした。

有効性評価項目は、症例毎の診断能、部位毎の診断能等とされた。症例毎の診断能について、「有効」の割合は 86.4% (267/309 例)、「無効」の割合は 13.6% (42/309 例)であった。疾患別の症例毎診断能は表 6、部位毎診断能は表 7 のとおりであった。

表 6：疾患別症例毎の診断能

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

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

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

c：6 例が 2 種類の腫瘍を有するため、実合計被験者数は 309 例となる。

d：2 種類の腫瘍を有する 1 例が両腫瘍の診断に有効と判定されたため、実合計被験者数は 267 例となる。

e：2 種類の腫瘍を有する 5 例が両腫瘍の診断に無効と判定されたため、実合計被験者数は 42 例となる。

表 7：疾患別部位毎の診断能

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

安全性について、有害事象の発現割合は 2.7% (10/365 例) であり、そのうち 2 例以上に認められた有害事象は、悪心及び頭痛各 3 例、冷汗及び潮紅各 2 例であった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本邦における NET の既存の診断体系と治療方針の決定方法を説明した上で、国際的なガイドラインや教科書の記載、実態調査での検査目的等も踏まえて、本剤がどのように位置付けられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。NET には、機能性 NET と非機能性 NET があり、腫瘍から過剰に分泌されるホルモンやアミン類によって特異的な臨床症状を示す機能性 NET は、その臨床症状をきっかけに発見される。一方、腫瘍からホルモンが産生されていても臨床的に不活性である等の理由で特異的なホルモン症状を呈さない非機能性 NET は、健康診断等における画像診断で偶発的に発見されることが多いため、診察時には既に転移を伴っている可能性が高い。NET の診断では、種々の診断法を組み合わせる腫瘍病巣の局在を確認するとともに、ホルモン測定、病理診断を行う。治療法は、主に手術療法及び薬物療法であり、病理分類、ホルモン症状の有無、腫瘍の進展度、転移・再発の有無等により選択される。術前検査で肝転移や遠隔転移が否定された場合には、第一選択の根治的治療法である外科的切除が推奨される。一方、切除不能あるいは転移がある進行例では、ソマトスタチンアナログや、分子標的薬等の薬物療法が考慮される。

現在、本邦における NET の局在診断には主に CT 及び MRI が用いられており、検索部位に応じて体外式超音波検査、超音波内視鏡、消化管内視鏡、消化管造影、気管支鏡等が併用される。機能性 NET

が疑われ、詳細な局在診断が必要な場合には、選択的動脈内刺激薬注入法（SASI テスト）も実施される。また、転移のリスクが高い場合や多発性腫瘍が疑われる場合には、転移検索が行われ、CT、MRI、超音波検査に加え、 ^{18}F -FDG を用いた PET も推奨されているが、 ^{18}F -FDG を用いた PET は未分化で増殖能力の著しい神経内分泌癌（以下、「NEC」）の検索には有用であっても、NET のように発育が遅い腫瘍の同定には向いていないとされており（膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診療ガイドライン 第 1.1 版、2015 年 4 月）、国際的なガイドラインでも ^{18}F -FDG を用いた PET が推奨されている腫瘍は低分化型の NET 又は NEC の診断である。NET の多くは高分化型であり、高分化型 NET ではソマトスタチン受容体（以下、「SSTR」）の発現率が高いことから、NET における第一選択の核医学検査は本剤による SSTR シンチグラフィ（以下、「本検査」）であり、 ^{18}F -FDG を用いた PET は本剤でも腫瘍が検出されなかった場合に実施されることになるものと考えられる。本検査は、国際的なガイドラインや教科書において、CT や MRI と並び、NET の局在診断及び病期診断の第一選択の画像診断法として位置付けられており、CT、MRI に加えて実施することが推奨されている。本検査は全身撮像が可能であること、CT や MRI 等の既存の画像診断法で確認されなかった新規病変を検出し得ることから、転移検索のため、あるいは既存の画像診断法で腫瘍を検出できなかった患者での局在診断のために、既存の診断法に追加して実施されるものと考えられる。また、腫瘍の SSTR の発現状況を評価できることから、ソマトスタチンアナログ治療の適応患者の選定にも利用可能と考える。

なお、国内において 2011 年 1 月から 2014 年 7 月までの期間に、本剤 2 セット以上の輸入実績があった 3 施設を対象に実施した個人輸入使用実態調査においても、ソマトスタチン受容体の発現確認（16 例）、転移検索（9 例）、局在診断（7 例）を目的として本検査が実施されていた（実投与量は、平均 197.2 MBq（範囲：84～262 MBq））。

機構は、以下のように考える。NET では SSTR の発現頻度が高いこと、及び医療現場においてはソマトスタチンアナログ治療の適用の可否は、SSTR の発現の有無により決定されると想定されることを踏まえると、SSTR に特異的に結合する本剤を用いた検査は、NET の転移検索や既存の診断法で腫瘍病巣が検出できなかった患者に対する局在診断の補助や、SSTR 発現の確認を目的として、NET の既存の診断法に追加して実施する検査と位置付けられ、手術療法及びソマトスタチンアナログ治療の適否の判断に有用である。国際的なガイドラインにおいて、本検査は NET に対する診断法の 1 つとして推奨されており、海外においては標準的診断法として長期間の使用実績があることを踏まえると、本検査の臨床的意義は既に確立しているものと考えられる。本剤の日本人における有効性が確認され、当該有効性を考慮した本剤の安全性は許容可能である（「(2) 有効性について」、「(4) 安全性について」の項参照）ことも踏まえると、本剤を医療現場に提供する意義はある。

(2) 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。NET 治療の第一選択は外科的切除であり、遠隔転移を有する場合でも外科的切除が検討されるが、外科的切除で制御不可能な遠隔転移がある進行例では全身薬物療法の適応となるため、治療方針の決定においては転移が 1 ヲ所でもわかることが重要である。本検査は全身撮像が可能であるため、CT や MRI 等の既存の画像診断法の撮像領域外にある転移の評価が可能である上、既存の画像診断法が見逃した腫瘍も検出し得る。また、本剤の腫瘍への集積は SSTR の発現を示唆するため、治療薬の選択にも有用な情報を与える。

国内外の臨床試験の結果、既存の画像診断法で病巣が確認されていた患者における感度（本検査で少なくとも1つの真陽性が確認された患者の割合）は、国内第Ⅲ相試験では73.7%（14/19例）、国内追加第Ⅲ相試験では100%（15/15例）、海外第Ⅲ相試験では87.0%（147/169例）であった。また、既存の画像診断法で病巣が確認されていなかった患者における感度は、国内追加第Ⅲ相試験では66.7%（4/6例）、海外第Ⅲ相試験では100%（4/4例）であった。国内での個人輸入使用実態調査では、本検査により新たな病変が検出された患者の割合は39.4%（13/33例）であり、治療方針の変更・決定や診断につながる情報が78.8%（26/33例）で得られていた。以上の国内外の臨床試験及び個人輸入使用実態調査の結果から、本剤は十分な診断能を有することが示されたと考える。

本剤は、腫瘍病巣に過剰発現しているSSTRに結合することでNET病変を検出することを特徴としており、国内追加第Ⅲ相試験では、SSTRの存在をオクトレオチド負荷試験により判定し、本検査の診断能と比較した。その結果、79.3%（23/29例；評価が判定不能であった6例を除く）の患者で本剤による検査結果と負荷試験の結果が一致（シンチグラフィで陽性部位があり負荷試験も陽性、又はシンチグラフィで陽性部位がなく負荷試験も陰性）した。オクトレオチド負荷試験結果は陽性であったものの本検査で集積が認められなかった6例が無効と判定されたが、これらの症例ではホルモン産生腫瘍が本検査の検出限界以下であったことが原因と考える。治験登録時のインスリンは高値であったが負荷試験時の負荷前インスリン値が正常であったため負荷試験結果が得られなかった6例（全症例がインスリノーマ、A群3例、B群3例）については判定不能とされた。以上のように、オクトレオチド負荷試験をSOTとした場合に無効及び判定不能と判定された症例はあったものの、有効と判定された症例が全体では65.7%（23/35例）、A群では75.0%（12/16例）あったことから、本剤は、全身の腫瘍毎にSSTRの発現状況を評価できる画像診断薬として、十分な有効性を有すると考える。

臨床試験等の公表論文（Volante M et al., *Mod Pathol* 20: 1172-82, 2007; Asnacios A et al., *J Clin Oncol* 26: 963-70, 2008; Sciafani F et al., *Tumori* 97: 620-8, 2011）では、本検査の診断能とSSTRの免疫組織化学的診断の一致性が評価されており、SSTRの5つのサブタイプのうち、インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）の親和性が最も高い2型との一致率（正診率）が最も高く、いずれの論文でも70%以上であった（表8）。免疫組織化学的診断が陰性、本検査が陽性の場合、免疫組織化学的診断のために採取された組織が必ずしもSSTRを発現している部位ではなかった可能性が考えられる。また、免疫組織化学的診断が陽性、本検査が陰性の場合、SSTRを発現している腫瘍の大きさやSSTRの発現密度が本検査の検出限界以下であった可能性が考えられる。このような各検査法の限界を考慮すると、公表論文における免疫組織化学的診断との一致率は、一定程度の不一致症例が認められていたとしても、SSTRを発現している腫瘍に集積するという本剤の有効性を十分に支持する結果であると考えられる。

表8：臨床試験等の公表論文における診断能（免疫組織化学的診断との比較）

公表論文	対象疾患	例数	用量（MBq）	正診率（一致率）
Volante M et al. 2007	NET	107	135	SSTR 2型: 77% (82/107例) SSTR 2 and/or 3型: 80% (86/107例) SSTR 2 and/or 5型: 77% (82/107例) SSTR 2, 3 and/or 5型: 77% (82/107例)
Asnacios A et al. 2008	高分化型NET	98	185	SSTR 1型: 49% (39/80例) SSTR 2型: 79% (64/81例) SSTR 3型: 54% (43/80例) SSTR 4型: 37% (22/60例) SSTR 5型: 58% (47/81例)
Sclafani F et al. 2011	胃腸膵NET	30	185	SSTR 2型: 73% (22/30例) SSTR 5型: 57% (16/28例) SSTR 2 and/or 5型: 73% (22/30例)

国内外の臨床試験、国内の個人輸入使用実態調査及び公表論文では、本剤により手術やソマトスタチンアナログ治療の適否判断等、治療方針に影響する情報が得られた症例が多数報告されている。本剤は、既存の画像診断法に追加することで精度の高い局在診断、転移評価が可能であり、さらに腫瘍のSSTRの発現状況を把握できるため、適切な治療法の決定に寄与すると考える。

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。本剤は、海外で既に承認されており、長年使用され続けていること、海外学会のガイドラインの記載内容、公表論文による海外における使用状況、及び本邦での個人輸入による使用実態も踏まえると、本剤の有用性は、既に広く認識されているものとする。本剤は、NETの転移検索、既存の診断法で腫瘍病巣が検出できなかった患者に対する局在診断の補助、及びSSTR発現の確認の目的において、既存の検査結果に、治療方針の決定に必要な程度に追加情報を提供するものである。本剤による、既存の診断法により検出できなかったNETの検出能や、SSTRの発現状況との一致性は、厳密には評価されていないものの、国内外の試験において、本剤は、既存の画像診断により存在が明らかであった、または追跡調査により存在が確認された腫瘍について、一定程度の感度で検出できることが示されたことに加え、本剤の診断結果と国内追加第Ⅲ相試験におけるオクトレオチド負荷試験との比較、あるいは公表論文におけるSSTRの免疫組織化学的診断との比較においても比較的高い一致性が既に確認されていること、及び国内第Ⅲ相追加試験で本剤により新たに腫瘍が検出された患者が確認できていることを踏まえると、臨床的に本剤に求められる程度の有効性は日本人においても得られるものと判断することが妥当と判断した。

(3) 用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験、国内追加第Ⅲ相試験においては、111～222 MBqが投与された海外第Ⅲ相試験実施時よりも撮像機器の性能が高まったとして、111 MBqを投与する規定とされていた一方、申請用法・用量では111～222 MBqの投与とされていることに関して、本邦において111 MBqよりも多い本剤の投与が必要となる患者集団、及び当該集団における本剤の有効性及び安全性について説明した上で、申請用法・用量を「通常、成人には本品111～222 MBqを静脈より投与」とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験及び国内追加第Ⅲ相試験では本剤は111 MBqまでしか投与されていないが、111～222 MBqが投与された海外第Ⅲ相試験と同等の感度（国内第Ⅲ相試

験73.7%、国内追加第Ⅲ相試験90.9%、海外第Ⅲ相試験87.3%) が得られたことから、本剤111 MBqの投与でもNETを診断することは可能であると考えられる。しかしながら、核医学検査は一般的に高用量の方が標的部位とバックグラウンドとのコントラストが良好になり、画質は良くなると考えられることから、既存の画像診断法では腫瘍を確認できなかった患者や、転移病巣の検索が必要な患者では、微小病変を見逃さないためにも高用量を投与し、高画質で読影しやすい画像を得ることが診断及び治療方針の決定のために重要と考える。また、SPECT撮像を行う場合には、一般的にプラナー撮像より高用量の使用が望ましいとされている。本剤は、腹部領域の腫瘍と結腸への生理的集積との鑑別が困難となる場合があるため、腹部領域の腫瘍が疑われる患者ではSPECT撮像により詳細な解剖学的位置情報を得ることが適切と考える。このような腫瘍の詳細検査が必要な患者や、体格が大きい患者では、高用量の投与が望ましいと考える。海外第Ⅲ相試験では、プラナー撮像単独の場合は111 MBq、SPECT撮像を予定している場合には222 MBqを投与する実施計画となっていた。一方、国内臨床試験では、プラナー撮像及びSPECT撮像共に111 MBqで行ったが、国内第Ⅲ相試験での投与量評価では17例中2例で、111 MBqは少なすぎる（SPECT撮像には倍量投与が必要である）と評価された。このうち1例の本検査結果は偽陰性であったことから、高用量を投与していたならば、腫瘍を検出できた可能性も否定できない。欧米におけるSPECT撮像のための承認用量は110~222 MBqであり、海外学会（ENETS、SNMMI、EANM、ACR、SPR⁶）の画像診断ガイドラインに記載されている推奨投与量は約200 MBqである。また、海外の臨床現場におけるSPECT撮像時の投与量は、公表論文（Krenning EP et al., *Digestion* 57 Suppl 1: 57-61, 1996; Lebtahi R et al., *J Nucl Med* 38: 853-8, 1997; Raderer M et al., *J Clin Oncol* 18: 1331-6, 2000; Quigley AM et al., *Neuroendocrinology* 82: 215-20, 2005等）で報告されているように多くは200 MBq前後である。国内の個人輸入使用実態調査では、調査対象患者33例中18例で本検査は局在診断、原発巣検索及び転移検索が目的で実施され、18例中16例で111 MBqよりも多い投与量の本剤が投与されていた。加えて16例中5例で新たな病巣が検出され、9例で治療方針の変更・決定や診断につながる情報が得られたとの評価であった。調査対象のすべての患者でSPECT撮像を行っており、33例中31例で111 MBqよりも多く（中央値219 MBq）投与されていたことから、本邦においても海外学会の画像診断ガイドラインの推奨及び海外での臨床使用実態と同等の用量にて本検査を行えることが望ましいと考える。国内臨床試験では本剤111 MBqまでの投与量しか検討されていないが、平均で173.4 MBqが投与された海外第Ⅲ相試験では、因果関係が否定できない有害事象は365例中1例（0.3%）に一過性の頭痛及び潮紅が認められたのみであり、臨床検査値及びバイタルサインの評価について、臨床的に問題と思われる変化は認められなかった。個人輸入使用実態調査では、本剤は平均で197.2 MBq（中央値219 MBq）が投与され、33例中1例（3.0%）でグレード1の悪心及び嘔吐が副作用として報告された。これらの結果から、111 MBqよりも多い本剤を投与したとしても、安全性について特に問題はないと考える。以上のように、国内外臨床試験及び個人輸入使用実態調査の結果、欧米の承認用量、海外学会のガイドライン、公表論文、並びに海外での20年間に渡る市販後安全性情報も考慮すると、本剤の用量を111~222 MBqとすることは妥当であり、111~222 MBqの範囲内では日本人において本剤の安全性が臨床上問題となる可能性は極めて低いと考える。

機構は、撮像時間として投与後4及び24時間の時点のみを設定していることについて、海外の承認用法では必要に応じて投与後48時間も認められていること、ガイドラインにおいても投与後48時間との記載もあること、国内臨床試験では投与後48時間が最適な撮像時期とされた患者も認められた

⁶ ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society, SNMMI: Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, EANM: European Association of Nuclear Medicine, ACR: American College of Radiology, SPR: Society for Pediatric Radiology

こと等を踏まえ、本邦においても必要に応じて投与後 48 時間にも撮像可能とする用法・用量とする必要はないのか再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。撮像時間として投与後 4 及び 24 時間に加えて 48 時間を設定することにより、患者に 3 日連続の撮像を強いることになるため、国内外での主な撮像時間と考えられる投与後 4 時間及び 24 時間の 2 時点のみを用法・用量として設定した。しかしながら、海外の承認用法では必要に応じて投与後 48 時間も含まれており、ガイドラインや総説には生理的集積と腫瘍の鑑別には時に投与後 48 時間の撮像を追加する意義があるとの記載があることを踏まえ、必要に応じて 48 時間後の撮像も可能とする用法・用量に変更する。

機構は、以下のように考える。1994～1995 年に実施された国内第Ⅲ相試験及び 2000～2002 年に実施された国内追加第Ⅲ相試験では、デザイン時に、海外臨床試験実施時（1994～1995 年）に比較して撮像機器の性能が高まったとして 111 MBq の用量が設定され、その結果として有効性が認められている。現時点では更に撮像機器の性能が高まっていると想定されることも踏まえると、現在の医療実態下で、222 MBq が必要とされる状況であるとは判断し難い。また、申請者は、核医学検査は一般的に高用量の方が標的部位とバックグラウンドとのコントラストが良好になることから、既存の画像診断法では腫瘍を確認できなかった患者や転移病巣の検索が必要な患者では、微小病変を見逃さないためにも高用量を投与することが重要である旨説明しているが、実際に 222 MBq を投与することで 111 MBq では検出できない微細病変を検出することが可能であるとのエビデンスは得られていない。以上を踏まえると、本邦における本剤の投与量は、111 MBq とすることが適切と考える。

撮像時間については、ガイドラインにおいて、24 時間像では腸内容物による腹部での集積が認められる場合は 48 時間像の撮像を考慮することとされており、国内臨床試験においても 48 時間での撮像が最適と評価された被験者も認められたことから、投与後 4 及び 24 時間に加えて 48 時間を設定したことは妥当と考える。以上を踏まえ、本剤の用法・用量は以下のとおりとすることが適切と考える。

【用法・用量】

「1. インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の調製

バイアル A の全量をバイアル B に加えて振り混ぜた後、室温で 30 分間放置する。

2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

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

必要に応じて、断層像を追加する。」

用法・用量については、専門協議の議論も踏まえ最終的に判断したい。

(4) 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。日本人の健康成人を対象とした内分泌試験及び薬物体内動態試験では、因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。国内第Ⅲ相試験では、因果関係が否定できない有害事象は消化管ホルモン産生腫瘍患者 23 例中 4 例（17.4%）に 5 件（熱感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増

加、頭痛及びほてり各 1 件（4.3%））認められた。国内追加第Ⅲ相試験では、因果関係が否定できない有害事象は消化管ホルモン産生腫瘍患者 40 例中 3 例（7.5%）に 3 件（潮紅 2 件（5.0%）及びほてり 1 件（2.5%））認められた。国内第Ⅲ相試験及び国内追加第Ⅲ相試験を併合した結果では、有害事象（因果関係を問わない）は 63 例中 26 例（41.3%）に 53 件認められた。発現率 5%以上の有害事象は、尿中蛋白陽性 6.3%（4/63 例）のみであった。海外第Ⅲ相試験では、因果関係が否定できない有害事象は NET 患者 365 例中 1 例（0.3%）に 2 件（頭痛及び潮紅）認められた。死亡、重篤な有害事象、あるいは治験の中止に至った有害事象は、国内外のいずれの臨床試験でも認められなかった。臨床検査値及びバイタルサインについて、臨床的に問題と思われる変化は、国内外のいずれの臨床試験でも認められなかった。国内の個人輸入使用実態調査で報告された副作用は、33 例中 1 例（3.0%）でのグレード 1 の悪心及び嘔吐のみであった。海外での製造販売後の投与患者数は推定のべ 万例であり、2014 年 11 月 30 日時点での重篤副作用症例は 7 例（放射線内照射療法を目的とした高放射能投与 38 例及び情報不十分 1 例を除く）であった。そのうち、本剤との因果関係が疑われた 3 例で認められた事象は、感覚運動障害、低灌注、頻脈、錯感覚、上腹部痛、紅斑、多汗症及び悪心であった。以上、国内外の臨床試験の結果、国内の個人輸入使用実態調査及び海外の製造販売後の安全性報告から、本剤は安全性の高い薬剤であると考ええる。

機構は、海外の添付文書では、インスリンが投与されている糖尿病患者やインスリノーマ患者における低血糖が注意喚起されていることを踏まえ、これらの患者へ本剤を投与した場合の安全性について説明した上で、添付文書で注意喚起する必要はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。非標識のペンテトレオチド 5~20 µg を国内健康成人に投与し、インスリン、グルカゴン及び血糖を含む内分泌機能への影響を検討した内分泌試験（第 I 相臨床試験）、本剤（ペンテトレオチドとして 10 µg）を海外 NET 患者（被験者 8 例中、インスリノーマ 2 例を含む）に投与し、グルカゴンを含む内分泌機能への影響を検討した臨床薬理試験の結果より、本剤の最大申請用量 222 MBq（ペンテトレオチドとして 20 µg）までの単回投与では、臨床的に問題となるようなホルモン分泌抑制作用を引き起こす可能性は低いと考える。また、国内外の第Ⅲ相試験で低血糖は報告されておらず、海外の製造販売後の安全性データでもそのような報告はほとんどなかった（20 年間、約 万件の使用で非重篤な低血糖が 2 件報告されているのみ）。以上より、インスリンが投与されている糖尿病患者やインスリノーマ患者における低血糖について、本剤の添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、本剤の安全性について、以下のように考える。国内外の臨床試験においては重篤な有害事象は認められず、安全性上問題となる事象は認められなかったこと、及び内分泌機能への影響を検討した第 I 相試験の結果から、本剤が内分泌機能に及ぼす影響は小さいと判断できることに加え、国内の個人輸入使用実態調査及び海外での製造販売後の安全性報告において、特段安全性上の懸念は示されていないことを踏まえると、現時点では本剤の臨床使用に大きな安全性上の問題はないものと判断する。インスリンが投与されている糖尿病患者やインスリノーマ患者における低血糖に関する注意喚起の記載を不要とした申請者の判断は、内分泌試験の結果から安全性について問題はないとする申請者の説明を踏まえると概ね妥当と考えるが、添付文書の記載の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(5) 効能・効果について

申請者は、効能・効果について、以下のように説明した。国内臨床試験では内分泌活性のある消化管ホルモン産生腫瘍患者（機能性 NET）を主に対象としたが、本剤が結合する SSTR は機能性 NET と同様に非機能性 NET でも発現しており、本剤の結合親和性が最も強い SSTR 2 型の発現率に機能性及び非機能性 NET での差はなく、臨床試験等の公表論文で報告されている本検査の感度は、機能性及び非機能性 NET で同様であった。さらに、海外第Ⅲ相試験では、内分泌活性の有無を問わず種々の NET を対象に有効性を評価し、本検査が NET の検出及び局在診断のための有効な画像診断法であることが示された。以上より、消化管ホルモン産生腫瘍（カルチノイド及び機能性 NET）を対象とした国内第Ⅲ相試験及び国内追加第Ⅲ相試験と同等の有効性は、機能性、非機能性に関わらず、国内の NET 患者で得られることが推察できる。以上より、国内外の臨床試験の結果等も踏まえ、本剤の申請効能・効果は、「ソマトスタチン受容体シンチグラフィによる神経内分泌腫瘍の診断」とした。

機構は、国内臨床試験の有効性評価症例は多くがカルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマであったことを踏まえ、その他の NET（グルカゴノーマ、VIP オーマ、ソマトスタチノーマ等）においても同様の本剤の有効性が期待できるのか説明するよう求めた。また、インスリノーマでは本剤の有効性が低いこと、NET であっても SSTR を発現していない場合は検出できないことを、効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。カルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマ以外の NET は患者数が非常に少ないこともあり、疾患別に有効性を示した臨床試験等の公表論文はほとんどない。しかしながら、海外第Ⅲ相試験では、グルカゴノーマ、VIP オーマ及びモチリノーマにおける本検査の感度はいずれも 100% と高いものであった（表 9）。

表 9：疾患別の患者単位の感度

疾患名	国内第Ⅲ相試験	国内追加第Ⅲ相試験	海外第Ⅲ相試験
カルチノイド	77.8% (7/9 例)	80.0% (4/5 例)	88.2% (112/127 例)
ガストリノーマ	100% (5/5 例)	100% (10/10 例)	100.0% (23/23 例)
インスリノーマ	40.0% (2/5 例)	80.0% (4/5 例)	41.7% (5/12 例)
グルカゴノーマ	—	100% (2/2 例)	100% (6/6 例)
VIP オーマ	—	—	100% (4/4 例)
モチリノーマ	—	—	100% (1/1 例)
合計	73.7% (14/19 例)	90.9% (20/22 例)	87.3% (151/173 例)

本剤が結合する SSTR 2 型は、カルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマ以外の NET でも同様に高発現している（Oberge K et al., *Ann Oncol* 15: 966-73, 2004）。また、ガイドライン、教科書、総説等に示されている本検査の臨床的有用性は、カルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマに限定されず、その他の NET にも該当する。以上より、カルチノイド、インスリノーマ及びガストリノーマ以外の NET においても、本剤の有効性が同様に期待できると考える。

インスリノーマに関しては添付文書において下記のとおり注意喚起する。

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

「神経内分泌腫瘍（NET）のうち、インスリノーマについてはソマトスタチン受容体（SSTR）の発現が他の NET に比べて低いため、本剤によるソマトスタチン受容体シンチグラフィの検出感度は、他の NET に比べてやや劣る（【臨床成績の項】参照）。また、NET であっても SSTR を発現してい

ない場合は検出できない。」

機構は、以下のように考える。国内臨床試験では機能性 NET が対象とされていたが、本剤の原理は放射能標識されたリガンドが SSTR に結合することで腫瘍を検出するものであり、腫瘍の内分泌活性の有無は本剤の有効性に影響を及ぼさないと推定できること、海外臨床試験成績や公表文献等から内分泌活性の有無を問わず本剤の有効性が示唆されていることを踏まえると、非機能性 NET 診断時での本剤の有効性も期待できるものと考え。また、国内第Ⅲ相試験及び国内追加第Ⅲ相試験は「消化管ホルモン産生腫瘍」のうち内分泌活性のある患者のみが対象とされており、また、国内外の臨床試験においては、NET のうち、グルカゴノーマ、VIP オーマ、ソマトスタチノーマ等の希少な腫瘍は十分には評価されていないものの、これらの腫瘍でも SSTR 2 型が高発現している (Oberge K et al., *Ann Oncol* 15: 966-73, 2004) との報告を踏まえると、本剤の集積は期待できるものと考えられ、NET 全般を本剤の投与対象とすることが適切と考える。さらに、本剤の主たる投与目的は NET 患者での腫瘍病巣の局在診断や SSTR の発現の有無の確認であることを踏まえ、効能・効果は以下のとおりとすることが適切と考える。

【効能・効果】

「神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ」

なお、効能又は効果に関連する使用上の注意及び臨床成績の項において、SSTR を発現していない NET 及びインスリノーマでは本剤の有効性が劣ることについて注意喚起及び情報提供とした申請者の方針は適切と考える。効能・効果、及び効能又は効果に関連する使用上の注意の適切性については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。使用実態下における安全性及び有効性を把握するため、調査予定症例数1000例、登録期間2年間の中央登録方式による全例調査を実施する。国内第Ⅲ相試験及び国内追加第Ⅲ相試験の併合、並びに海外第Ⅲ相試験における因果関係が否定できない有害事象の発現率の最小値は、0.3% (頭痛、潮紅) であった。そこで、海外第Ⅲ相試験の結果に基づき、0.3%の有害事象を95%の確率で少なくとも1例検出するために必要な症例数として、本調査予定症例数を1000例と設定した。また、感度を80%、期待閾値を70%としたとき、両側97.5%信頼区間の下限が約90%の確率で期待閾値以上になるための、真に対象疾患である患者の必要症例数は250例であった。一方、特異度を90%、期待閾値を80%としたとき、両側97.5%信頼区間の下限が約90%の確率で期待閾値以上になるための、真に対象疾患でない患者の必要症例数は175例であった。本調査における対象疾患の有病率が25~82.5%であった場合には、本調査予定症例数である1000例において上記の条件で感度及び特異度を検討するための必要症例数を満たすこととなる。また、製造販売後調査においては、患者背景、本剤の投与状況、有害事象の有無、病理検査結果、本剤による診断結果等を情報収集する。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画については、概ね妥当と考えるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、「旧機構」）が書面による調査を実施した。その結果、資料（5.3.5.2.2）においては、以下に示す改善すべき事項が認められたものの、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

〈改善すべき事項〉

- ・ 治験薬容器の記載事項の不備
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（被験者の適格性確認方法の不遵守等）

今般、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき、CTD 第3部（品質に関する文書）の一部として新たに提出された承認申請書に添付すべき資料に対して医薬品医療機器総合機構が書面による調査を実施した。その結果、新たに提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.2）に対して、先の申請時に旧機構が調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 除外基準（過去に本剤の投与により、画像診断を受けた患者、重篤なアレルギーを有する患者）に抵触する被験者の組入れ
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（被験者の適格性確認方法の不遵守、治験薬投与後の臨床検査日実施時期の不遵守）
- ・ 原資料と症例報告書との不整合（合併症及び既往歴の不整合） 等

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、本剤の有効性は示唆され、本剤で得られるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能であり、NETの転移検索や、腫瘍の存在が疑われるが既存の診断法で腫瘍病巣が検出できなかった患者における局在診断の補助、SSTR発現の確認のために、既存の診断法と併用して実施するSSTRシンチグラフィに用いる薬剤として、本剤の臨床的意義はあると考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名]	オクトレオスキャン静注用セット
[一 般 名]	ペンテトレオチド 塩化インジウム (^{111}In) 溶液 (ペンテトレオチド用) ⁷
[申 請 者 名]	富士フイルム RI ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 3 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 臨床的位置付けについて

オクトレオスキャン静注用セット（以下、「本剤」）を用いた検査は、神経内分泌腫瘍（以下、「NET」）の既存の診断法に追加して実施する検査として、手術療法やソマトスタチンアナログ治療の適否の判断等に有用であり、国際的なガイドラインにおいて NET に対する診断法の 1 つとして推奨されていることを踏まえると、本剤を用いた検査の臨床的意義は既に確立しており、本剤を医療現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

本剤の国内外の使用実態等を踏まえると本剤の有用性は既に広く認識されていること、国内外の臨床試験において、本剤は既存の画像診断等により存在が確認された腫瘍を一定程度の感度で検出できることが示され、また、本剤の診断結果は、国内追加第Ⅲ相試験におけるオクトレオチド負荷試験の結果あるいは公表論文における SSTR の免疫組織化学的診断の結果と比較的高い一致性が確認されていること、及び国内追加第Ⅲ相試験の結果等から本剤により新たに腫瘍が検出された患者が確認できていることを踏まえると、臨床的に本剤に求められる程度の有効性は日本人において確認されていると評価することが妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 用量について

国内臨床試験では、海外第Ⅲ相試験実施時に比較して撮像機器の性能が高まったとして 111 MBq の用量が設定され、その結果、有効性が認められており、更に現時点では更に撮像機器の性能が高まっていると想定されることも踏まえると、現在の医療実態下では 222 MBq が必要とされる状況は想定できず、本邦における本剤の投与量としては 111 MBq とすることが適切とした機構の判断は、専門委員より支持

⁷ 申請後、放射性医薬品基準への収載に伴う対応により変更した。

された。また、撮像時間について、24 時間後像では腸内容物による腹部での集積が認められる場合もあることから、投与後 4 及び 24 時間に加えて 48 時間を設定したことは妥当との機構の判断も専門委員より支持された。以上の議論を踏まえ、本剤の用法・用量を以下のとおりとすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[用法・用量]

1. インジウムペンテトレオチド (^{111}In) 注射液の調製

バイアル A の全量をバイアル B に加えて振り混ぜた後、常温で 30 分間放置する。

2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

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

必要に応じて、断層像を追加する。

4. 安全性について

国内外の臨床試験や国内の個人輸入使用実態調査、海外での製造販売後の安全性報告から、特段の安全性上の懸念は認められておらず、重篤な有害事象や安全性上問題となる事象は認められなかったことから、本剤の臨床使用に大きな安全性上の問題はないとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、海外添付文書において注意喚起されている、インスリンが投与されている糖尿病患者やインスリンノーマ患者における低血糖については、専門委員より、本邦において実施された内分泌機能に対する影響を検討した試験の結果等から、本剤の使用により上記の患者で特にリスクが増加することはないとの意見が出され、添付文書において注意喚起を行うことまでは不要との機構の判断は支持された。

5. 効能・効果について

国内外の臨床試験成績等から、本剤の有効性は機能性、非機能性を問わず NET 全般を投与対象とすることが適切であり、本剤の効能・効果は、以下のとおりとすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[効能・効果]

神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ

また、神経内分泌腫瘍 (NET) であってもソマトスタチン受容体 (以下、「SSTR」) を発現していない場合は検出できないこと、及びインスリンノーマでは SSTR の発現が他の NET に比較して少ないことについて注意喚起することが適切とした機構の判断も、専門委員より支持された。機構は、以下の注意喚起を記載するよう申請者に求めたところ、適切に対応された。

[効能又は効果に関連する使用上の注意]

神経内分泌腫瘍 (NET) であってもソマトスタチン受容体 (SSTR) を発現していない場合は検出できないことに留意すること。また、インスリノーマについては SSTR の発現が他の NET に比べて低いため、本剤により検出できない場合があることに留意すること (【臨床成績の項】参照)。

6. 医薬品リスク管理計画 (案) について

審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は専門委員より支持され、申請者より適切な製造販売後調査の計画 (案) (表 10) が提出された。

表 10 使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	使用実態下での有害事象の発現状況並びに患者背景による安全性及び有効性への影響を検討する。
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィを必要とする患者
観察期間	3 日間
予定症例数	1000 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 ・本剤の投与状況 ・病理検査 ・本剤による診断結果 ・有害事象

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 11 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表 11 及び 12 を踏まえた医薬品リスク管理計画 (案) が提出された。

表 11 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	該当なし	非機能性神経内分泌腫瘍患者における安全性
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 12 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
10	2	含量規格	医療機関での調製時における標識率の規格
20	11	24 時間後に全身を	24 時間後、並びに可能な限り 48 時間後に全身を
23	1	上記 14 試験	上記 15 試験
33	3	機能性 NET が対象とされていた	主に機能性 NET が対象とされていた
33	8	内分泌活性のある患者のみが対象とされ	主に内分泌活性のある患者が対象とされ

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体のうち、ペントレオチドは劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果] 神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ
- [用法・用量]
- インジウムペントレオチド (^{111}In) 注射液の調製
バイアル A の全量をバイアル B に加えて振り混ぜた後、常温で 30 分間放置する。
 - ソマトスタチン受容体シンチグラフィ
通常、成人には本品 111 MBq を静脈内投与し、4 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48 時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。
必要に応じて、断層像を追加する。
- [承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。