

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

放射性医薬品／神経内分泌腫瘍診断薬  
インジウムペンテトレオチド(<sup>111</sup>In)注射液 調製用

# オクトレオスキャン<sup>®</sup> 静注用セット

**Octreoscan<sup>®</sup> Injection**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	バイアル A：1 バイアル中，塩化インジウム（ <sup>111</sup> In）放射能として 122MBq/1.1mL 含有（検定日時） バイアル B：1 バイアル中，ペンテトレオチド 10µg 含有
一般名	和名：インジウムペンテトレオチド（ <sup>111</sup> In） 洋名：Indium（ <sup>111</sup> In）Pentetreotide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015年9月28日 薬価基準収載年月日：2015年11月26日 販売開始年月日：2016年1月27日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：PDRファーマ株式会社 輸入先：Curium Netherlands B.V.（オランダ）
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	PDRファーマ株式会社 製品情報センター 電話番号 0120-383-624 〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビルディング ホームページ： <a href="https://www.pdradiopharma.com">https://www.pdradiopharma.com</a>

本 IF は 2022 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	8. トランスポーターに関する情報.....	27	
1. 開発の経緯 .....	1	9. 透析等による除去率.....	27	
2. 製品の治療学的特性 .....	1	10. 特定の背景を有する患者.....	28	
3. 製品の製剤学的特性 .....	1	11. その他 .....	28	
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	1	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>29</b>	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..	2	1. 警告内容とその理由.....	29	
6. RMPの概要 .....	2	2. 禁忌内容とその理由.....	29	
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29	
1. 販売名 .....	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29	
2. 一般名 .....	3	5. 重要な基本的注意とその理由.....	29	
3. 構造式又は示性式 .....	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意..	29	
4. 分子式及び分子量 .....	3	7. 相互作用 .....	30	
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4	8. 副作用 .....	31	
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	32	
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	10. 過量投与 .....	33	
1. 物理化学的性質 .....	5	11. 適用上の注意 .....	33	
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	6	12. その他の注意 .....	33	
3. 有効成分の確認試験法，定量法 .....	6	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>34</b>	
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	1. 薬理試験 .....	34	
1. 剤形 .....	7	2. 毒性試験 .....	34	
2. 製剤の組成 .....	7	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>36</b>	
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8	1. 規制区分 .....	36	
4. 力価 .....	8	2. 有効期間 .....	36	
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8	3. 包装状態での貯法.....	36	
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8	4. 取扱い上の注意 .....	36	
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	8	5. 患者向け資材 .....	36	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..	9	6. 同一成分・同効薬.....	36	
9. 溶出性 .....	9	7. 国際誕生年月日 .....	36	
10. 容器・包装 .....	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基	準収載年月日，販売開始年月日.....	36
11. 別途提供される資材類 .....	9	9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追	加等の年月日及びその内容.....	37
12. その他 .....	9	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びそ	の内容 .....	37
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>	11. 再審査期間 .....	37	
1. 効能又は効果 .....	10	12. 投薬期間制限に関する情報.....	37	
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	10	13. 各種コード .....	37	
3. 用法及び用量 .....	10	14. 保険給付上の注意.....	37	
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	10	<b>X I . 文献</b> .....	<b>38</b>	
5. 臨床成績 .....	11	1. 引用文献 .....	38	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>21</b>	2. その他の参考文献.....	38	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21	<b>X II . 参考資料</b> .....	<b>39</b>	
2. 薬理作用 .....	21	1. 主な外国での発売状況.....	39	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>24</b>	2. 海外における臨床支援情報.....	41	
1. 血中濃度の推移 .....	24	<b>X III . 備考</b> .....	<b>43</b>	
2. 薬物速度論的パラメータ .....	24	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	あたっての参考情報.....	43
3. 母集団（ポピュレーション）解析 .....	25	2. その他の関連資料.....	43	
4. 吸収 .....	25			
5. 分布 .....	25			
6. 代謝 .....	26			
7. 排泄 .....	27			

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ソマトスタチンは、視床下部、膵臓、消化管等に広く分布するペプチドホルモンであり、ソマトスタチン受容体 (SSTR) を介して神経伝達物質として作用するほか、下垂体前葉における成長ホルモンや膵臓におけるインスリン、グルカゴン等のホルモン分泌を抑制する作用をもっている。Sandoz Pharma AG (現 Novartis Pharma AG) 及びオランダ Erasmus 大学のグループはソマトスタチンアナログであるペンテトレオチドを放射性インジウム 111 (<sup>111</sup>In) で標識したインジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) が SSTR を有する腫瘍のうち、特に神経内分泌腫瘍 (NET) の画像診断薬として有望であることを示した。海外での臨床開発は、本邦での臨床開発に先駆け、Mallinckrodt Medical Inc. (現 Curium Netherlands B.V.) により実施され、1993年に欧米で承認申請を行い、1994年2月にチェコで最初の承認を取得した。2015年9月現在、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 注射液は米国や英国を含む世界30箇国以上で承認され、Octreoscan®の商品名でNETの診断薬として販売されている。

PDRファーマ株式会社はCurium Netherlands社とライセンス契約を締結し、「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」を効能又は効果として、2015年9月に「オクトレオスキャン®静注用セット」の承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本品は、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) を用いたシンチグラムによって NET に多く発現する SSTR の存在を確認することができ、NET の診断に有用である (21 頁参照)。
- (2) NET (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) を対象に行われた国内第Ⅲ相試験における有効率 (他の画像診断との比較で、本検査で少なくとも1つの真陽性部位が検出された) は76.2%であった。また、国内追加第Ⅲ相試験において、NET が疑われる患者では本検査により87.5%に治療方針の決定への有益な情報が得られた。NET の診断及び治療方針の決定において、本品が臨床上有用な放射性医薬品であることが示されている (13~17 頁参照) <sup>1), 2), 3)</sup>。
- (3) 本品を投与した国内臨床試験において、副作用は安全性評価対象症例 (国内第Ⅲ相試験+国内追加第Ⅲ相試験) 63 例中、7 例 (11.1%) 8 件に認められた。主な副作用は、潮紅2件 (3.2%)、ほてり2件 (3.2%) であった。

また、海外で行われた臨床試験における安全性評価対象症例365例中、副作用は1例 (0.3%) に潮紅、頭痛、各1件が認められた (32 頁参照)。

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 本品は、ソマトスタチンアナログであるペンテトレオチドを放射性インジウム 111 (<sup>111</sup>In) で標識した放射性医薬品である。

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022年3月時点)

## I. 概要に関する項目

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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。

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 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
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
副作用自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査（全例調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査（全例調査）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
添付文書による情報提供等
追加のリスク最小化活動
該当なし

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

オクトレオスキャン®静注用セット

#### (2) 洋名

Octreoscan® Injection

#### (3) 名称の由来

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドにキレート剤を結合させた化合物（ペンテトレオチド）を、放射性同位元素で標識することにより、NET を鮮明にイメージングできる用時調製用注射液であることから、「オクトレオスキャン®静注用セット」と命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

- ・インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ )
- ・塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 溶液（ペンテトレオチド用）〔放射性医薬品基準〕
- ・ペンテトレオチド〔JAN〕

#### (2) 洋名（命名法）

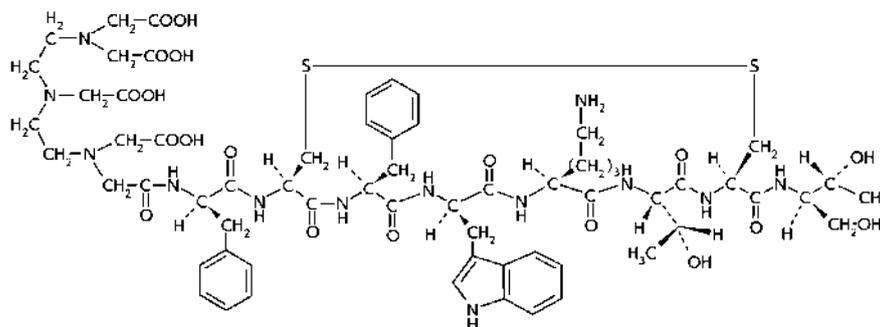
- ・Indium ( $^{111}\text{In}$ ) Pentetreotide
- ・Indium ( $^{111}\text{In}$ ) Chloride
- ・Pentetreotide〔JAN〕, Pentetreotide〔INN〕

#### (3) ステム（stem）

ペプチド：-tide

### 3. 構造式又は示性式

- ・塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ )  $^{111}\text{InCl}_3$
- ・ペンテトレオチド



### 4. 分子式及び分子量

- ・塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 分子式： $^{111}\text{InCl}_3$   
分子量：217.26
- ・ペンテトレオチド 分子式： $\text{C}_{63}\text{H}_{87}\text{N}_{13}\text{O}_{19}\text{S}_2$   
分子量：1394.60

## II. 名称に関する項目

---

### 5. 化学名（命名法）又は本質

- ・ 塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ )            Indium ( $^{111}\text{In}$ ) Chloride
- ・ ペンテトレオチド  
(-)-N-[2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]ethyl]-N-(carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide, cyclic(3-8)-disulfide [JAN]

### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

$^{111}\text{In}$ -pentetreotide, インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ), MP-1727 (治験記号)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

- ・塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) : 無色澄明の液
- ・ペンテトレオチド : 白色～微黄白色若しくは灰白色の粉末

##### (2) 溶解性

- ・塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) : 該当しない
- ・ペンテトレオチド : 水に1%以上溶ける

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

- ・塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) : 該当資料なし
- ・ペンテトレオチド :  $\text{pK}_1=4.3$ ,  $\text{pK}_2=6.7$

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

$^{111}\text{In}$  の核物理学的特性

- 1) 物理的半減期      2.8047 日
- 2) 主な  $\gamma$  線エネルギー      171keV (90.7%), 245keV (94.1%)
- 3) 減衰表

経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)	経過時間 (時間)	残存放射能 (%)
-50	167.3	-18	120.4	2	98.0
-48	163.9	-16	117.9	3	97.0
-46	160.6	-14	115.5	4	96.0
-44	157.3	-12	113.2	5	95.0
-42	154.1	-10	110.8	6	94.0
-40	151.0	-9	109.7	7	93.0
-38	147.9	-8	108.6	8	92.1
-36	144.9	-7	107.5	9	91.1
-34	141.9	-6	106.4	10	90.2
-32	139.0	-5	105.3	12	88.4
-30	136.2	-4	104.2	14	86.6
-28	133.4	-3	103.1	16	84.8
-26	130.7	-2	102.1	18	83.1
-24	128.0	-1	101.0	20	81.4
-22	125.4	0	100.0	22	79.7
-20	122.9	1	99.0	24	78.1

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

- ・塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) : 該当資料なし
- ・ペンテトレオチド : 実生産スケールで製造した3ロットについて長期保存試験, 加速試験, 苛酷試験を以下の試験条件及び試験項目について実施した。

(長期保存試験, 加速試験) 試験項目: 性状, 水分, 純度試験 (類縁物質), 定量法

(苛酷試験) 試験項目: 性状, 溶液の外観, 水分, 純度試験 (類縁物質), 定量法

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	-25~-15°C	ガラスバイアル+アルミニウム袋	60 箇月	規格の範囲内であった	
	2~8°C		60 箇月	規格の範囲内であった	
加速試験	23~27°C, 55~65%RH		6 箇月	規格の範囲内であった	
	38~42°C, 70~80%RH*		6 箇月	6 箇月目で含量が規格外となった	
苛酷試験	温度	60°C	ガラスバイアル	12 日	類縁物質の増加が見られた
	光	600 万 lx·hr	シャーレ	43.8 時間	類縁物質の増加及び含量の減少が顕著に見られた

\* 38~42°C, 70~80%RH の条件は1ロットのみ実施

#### 3. 有効成分の確認試験法, 定量法

##### 確認試験法

- ・塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) : 放射性医薬品基準 一般試験法 ガンマ線測定法の Ge 半導体検出器による測定法により試験を行うとき, 0.171 及び 0.245MeV にピークを認める。
- ・ペンテトレオチド : 薄層クロマトグラフィー, 赤外吸収スペクトル

##### 定量法

- ・塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) : 放射性医薬品基準 一般試験法 物理学的試験法 ガンマ線測定法の放射能の定量により放射能を測定する。
- ・ペンテトレオチド : 液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

剤形：注射剤

本品はバイアルA及びバイアルBの2バイアルにて構成される。

#### (2) 製剤の外観及び性状

バイアルA：放射性医薬品基準塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 溶液（ペンテトレオチド用）

無色澄明の液

バイアルB：注射用ペンテトレオチド

白色の粉末又は塊

調製後注射液：インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) 注射液

無色澄明の液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

バイアルA：放射性医薬品基準塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 溶液（ペンテトレオチド用）

pH：1.5～1.9

バイアルB：注射用ペンテトレオチド

pH：0.02mol/L 塩酸 1.0mL を加えて溶かすとき 3.8～4.3

調製後注射液：インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) 注射液

pH：3.0～5.0

浸透圧比：約 0.6（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

バイアルA：放射性医薬品基準塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 溶液（ペンテトレオチド用）

容量		1.1mL	
塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ )		122MBq（検定日時）	
添加剤	塩化第二鉄	安定剤	4～8 $\mu\text{g}$
	塩酸	pH 調節剤	適量

バイアルB：注射用ペンテトレオチド

ペンテトレオチド		10 $\mu\text{g}$	
添加剤	ゲンチジン酸	安定剤	2mg
	クエン酸ナトリウム水和物	緩衝剤	5.6mg
	クエン酸水和物	緩衝剤	0.40mg
	イノシトール	賦形剤	10mg

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### (3) 熱量

該当しない

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 4. 力価

該当しない

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

バイアルA：放射性医薬品基準塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 溶液（ペンテトレオチド用）

実生産スケールで製造された塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 溶液 3 ロットについて、安定性試験を以下の試験条件及び試験項目について実施した結果、本品は検定日 13 日後までいずれの試験項目においても変化を認めず安定であった。放射エネルギーの観点から、本品の有効期間を検定日時より 1 日とした。

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、定量法、無菌試験、エンドトキシン試験、標識率

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C, 遮光	ガラスバイアル	検定日時後 13 日	規格の範囲内であった

バイアルB：注射用ペンテトレオチド

3 ロットについて長期保存試験、加速試験を以下の試験条件及び試験項目について実施した結果、24 箇月間は安定であることが示唆された。

試験項目：性状、確認試験、pH、溶状、乾燥減量、目視異物、純度試験、定量法、無菌試験、標識率

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8°C, 遮光	ガラスバイアル	24 箇月	規格の範囲内であった
加速試験	25°C, 遮光		24 箇月	規格の範囲内であった

\*純度試験（放射化学的純度）及び標識率は、本項目の「7. 調製法及び溶解後の安定性」に詳細を示す。

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

「V. 治療に関する項目」の「3. 用法及び用量」及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「11. 適用上の注意」参照

###### 調製時の注意事項

- ・本製品は、塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) 溶液を含むバイアルA とペンテトレオチドを含むバイアルB の2つのバイアルで構成されている。
- ・ゴム手袋等を着用し、放射性同位元素 (RI) の汚染に備えるとともに無菌性に配慮すること。
- ・バイアルのゴム栓表面は、あらかじめアルコール綿等で消毒すること。アルコール液が表面に残っていると、標識に影響を与える場合があるので乾燥した後、操作を始めること。
- ・被曝を低減するために、シリンジシールドを使用すること。
- ・バイアルA 以外の塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) を使用しないこと。

###### 調製後の注意事項

- ・投与する前に、内容液に異物や着色などの異変がないか確認する。万一、異変が見られた場合は使用を中止すること。
- ・調製後の注射液は 25°C 以下で保存し、6 時間以内に投与すること。

#### IV. 製剤に関する項目

調製後注射液 インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 注射液

試験項目		規格	結果
標識率	調製後 30 分	98%以上	適合
	調製後 6 時間		適合
放射化学的純度	調製後 30 分	96%以上	適合
	調製後 6 時間	95%以上	適合

保存条件：2～8℃，遮光及び 25℃，遮光

保存形態：ガラスバイアル

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 9. 溶出性

該当しない

#### 10. 容器・包装

##### (1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

被曝軽減のため，バイアル A は鉛容器に梱包されている。

##### (2) 包装

1セット [バイアル A×1、バイアル B×1]

##### (3) 予備容量

該当しない

##### (4) 容器の材質

ガラスバイアル

#### 11. 別途提供される資材類

遮蔽容器（バイアル B（注射用ペンテトレオチド用））

注意：本品専用の遮蔽容器である。

問い合わせ先：弊社医薬情報担当者

#### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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 に比べて少ないため、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。[17. 1. 1, 17. 1. 2 参照]

<解説>

本剤は、ソマトスタチンアナログであるペンテトレオチドを放射性インジウム（<sup>111</sup>In）で標識した放射性薬剤であり、腫瘍に過剰発現している SSTR2 型に主に結合することで、ガンマカメラにより NET 病変を描出する。そのため、NET であっても SSTR を発現していない場合には検出できないことがある。また、NET の中でもインスリノーマについては SSTR の発現が他の NET に比べ少ないことが知られており、臨床試験においても、インスリノーマについては本剤により検出できない場合が認められた（13, 14 頁参照）。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈インジウムペンテトレオチド（<sup>111</sup>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 111MBq を静脈内投与し、4 時間後及び 24 時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48 時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。

必要に応じて、断層像を追加する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法：国内第Ⅲ相臨床試験における撮像時間の評価において 4 時間後及び 24 時間後の撮像が最適であることが示された。さらに本品承認前の個人輸入施設における主な撮像時間は 4～6 時間および 24 時間後であったこと、48 時間後の撮像は腹部集積が認められる場合に有効とされていることから、撮像時間は「投与 4 時間後及び 24 時間後、必要に応じて 48 時間後」とした。

用量：国内臨床試験（第Ⅲ相及び追加第Ⅲ相）における 74～111MBq における感度と海外臨床試験における 111～222MBq における感度が同等であったことに加え、国内第Ⅲ相臨床試験における投与量の評価において 111MBq が適量であることが示されたことから、用量は「111MBq」とした。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験名 [実施計画書番号]	実施国・対象	臨床薬理	有効性	安全性	試験デザイン
内分泌試験/ 第 I 相臨床試験 [1727-1-4]	日本 健康成人 7 例	○		○	単盲検, クロスオーバー
薬物体内動態試験/ 第 I 相臨床試験 [MP1727-02]	日本 健康成人 4 例	○		○	オープン
海外 91-139 臨床薬理試験 [91-139] 海外第 III 相臨床試験	スイス 神経内分泌腫瘍 8 例	○			オープン
第 III 相臨床試験 [MP-1727-03]	日本 消化管ホルモン 産生腫瘍 23 例		○	○	多施設共同, オープン
追加第 III 相臨床試験 [MP-1727-04]	日本 消化管ホルモン 産生腫瘍 40 例		◎	◎	多施設共同, オープン
海外第 III 相臨床試験*	海外 神経内分泌腫瘍 365 例		○	○	オープン, 被験者内比較

\*9 つの単施設試験の統合結果

◎ : 評価資料    ○ : 参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 国内内分泌試験 / 第 I 相臨床試験 (実施計画書番号 : 1727-1-4)<sup>4)</sup>

デザイン	単施設, 単盲検, クロスオーバー		
目的	健康成人における非標識ペンテトレオチドの安全性及び内分泌機能に対する影響を検討する.		
対象	健康成人男性 7 例		
試験方法	ペンテトレオチド (5µg, 10µg, 20µg) 又はプラセボ (生理食塩液) を 3 ステップからなるクロスオーバーにて静脈内投与. 治験薬は, ステップ毎に単純盲検法で投与した.		
	被験者 No.	投与量	
		1st ステップ	2nd ステップ
		3rd ステップ	
	1	5 µg	10 µg
	2	5 µg	10 µg
	3*	5 µg	—
	4	5 µg	プラセボ
	5	プラセボ	20 µg
	6	プラセボ	20 µg
	7	5 µg	20 µg
	* 1st ステップ終了 (5 µg 投与) 後、本人からの申し入れにより被験薬とは関係ない理由で 2nd ステップ以降の試験参加を中止したため、解析から除外した.		
評価項目	成長ホルモン, インスリン, グルカゴン, ガストリン, 血糖, TSH, ACTH, コルチゾールの変動		

V. 治療に関する項目

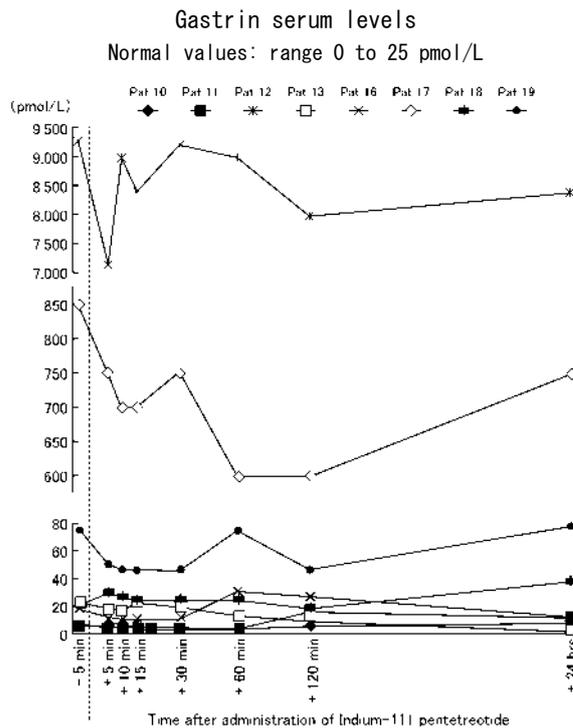
<p>結果 (内分泌機能への影響)</p>	<p>内分泌検査 8 項目のうち、血糖において、5<math>\mu</math>g 投与群の投与前から投与後 24 時間の変動幅が、プラセボ投与群と比較して有意な低値を示した。しかし、この変動の幅はわずかであり、用量依存性は認められなかった。その他の 7 項目では、いずれの被験薬投与群及び測定時点においてもプラセボ投与群と比較して有意な変動は認められなかった。</p> <p>ペンテトレオチドは、内分泌検査 8 項目に対して少なくとも投与後 24 時間までは影響を及ぼさないものと考えられた。</p> <div style="text-align: center;"> <p><b>血糖の推移</b></p> <p>(平均値<math>\pm</math>SD)</p> </div>
<p>結果 (安全性)</p>	<p>副作用は 1 例も認められなかった。心拍数、血圧、体温、呼吸数のバイタルサインにも異常は認められず、一般臨床検査においても治験薬投与によると考えられる異常変動は、いずれの項目においても認められなかった。</p>

2) 海外 91-139 臨床薬理試験 (海外第 III 相臨床試験)<sup>1)</sup>

<p>デザイン</p>	<p>単施設、オープン</p>
<p>目的</p>	<p>診断用量のペンテトレオチドが血清中ホルモン値に与える影響を検討する。</p>
<p>対象</p>	<p>神経内分泌腫瘍患者 8 例 (海外第 III 相臨床試験に参加した 20 例のうちの 8 例)</p>
<p>試験方法</p>	<p>インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) をペンテトレオチド 10<math>\mu</math>g として静脈内単回投与</p>
<p>評価項目</p>	<p>ガストリン、膵ポリペプチド、ニューロテンシン、血管作動性腸管ペプチド、ガストリン放出ペプチド、ソマトスタチン、サブスタンス P、成長ホルモン放出因子、ニューロキニン A、ペプチドチロシンチロシン、クロモグラニン B 関連ペプチド、グルカゴンの変動</p>
<p>結果 (内分泌機能への影響)</p>	<p>治験薬投与後に、一部の被験者でホルモン値の低下が見られた。明らかな低下を示したのはガストリンであり、8 例中 3 例で低下が見られた。この低下は、食事の影響も否定できないが、治験薬投与後速やかに認められたことから、治験薬の投与が関連していると考えられた。この他、膵ポリペプチド、ニューロテンシン、ニューロキニン A 及びクロモグラニン B 関連ペプチドでは、偶発的と思われる低下が見られた。これ以外のホルモンでは、変動は見られなかったか、あっても不明瞭であった。治験薬投与前のホルモン値が生理的範囲内であった被験者では、投与後のホルモン値の変動は生理的範囲内に留まり、臨床的に問題と思われる低下は見られなかった。治験薬投与前のホルモン値が異常高値であった被験者では、投与後の</p>

V. 治療に関する項目

ホルモン値の低下幅はより大きかったが、低下していた期間は限定的であり、治験薬投与後24時間には投与前の値に回復した。



(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 国内第Ⅲ相臨床試験（実施計画書番号：MP-1727-03）<sup>1), 2)</sup>

デザイン	多施設共同オープン
目的	消化管ホルモン産生腫瘍患者を対象として、インジウムペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In) の腫瘍の局在診断における投与量及び撮像方法について検討し、有効性、安全性及び有用性を評価する。
対象	CT, MRI 等の既存の画像診断法で腫瘍の局在部位が確認されている消化管ホルモン産生腫瘍患者（カルチノイド、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、VIP オーマ及びソマトスタチノーマ） 23例
試験方法	インジウムペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In) 74MBq*又は 111MBq (ペンテトレオチドとして最大 10µg) を単回静脈内投与 (*最初の4例)  ・プラナー撮像：治験薬投与後4, 24及び48時間に全身像（前面及び後面像）を撮像した。本検査前の画像診断で腫瘍が確認された部位及び全身像での陽性部位についてはスポット像（少なくとも前面ないし後面像）を撮像した。 ・SPECT撮像：全身像で陽性部位が認められた場合及び診断確定のためにSPECT像が必要と判断された場合には、治験薬投与後4～48時間の適当な時期にSPECT像を少なくとも1回撮像した。
評価項目	有効性（①症例毎の診断能、②部位毎の診断能及び③治療方針に及ぼす影響）及び安全性  （判定基準）症例毎及び部位毎の診断能は、インジウムペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In) によるシンチグラフィ（以下、本検査）及び本検査前の画像診断の結果を比較して評価した。 ①症例毎の診断能では、

V. 治療に関する項目

	<p>有効：本検査で少なくとも1つの真陽性の部位が検出された場合          無効：本検査の結果が偽陰性、偽陽性の部位のみの場合          判定不能：本検査の結果が偽陰性、偽陽性と未確認陽性の部位のみの場合とした。</p> <p>②部位毎の診断能では、病巣部位毎に本検査の結果を真陽性、偽陽性、偽陰性、真陰性又は未確認陽性に分類し、本検査と他の画像診断との一致性を判定した。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td colspan="2" rowspan="2"></td> <td colspan="2">本検査前の画像診断</td> </tr> <tr> <td>陽性</td> <td>陰性</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本検査</td> <td>陽性</td> <td>真陽性</td> <td>未確認陽性又は偽陽性*1 又は真陽性*2</td> </tr> <tr> <td>陰性</td> <td>偽陰性</td> <td>真陰性</td> </tr> </table> <p>*1 追跡調査により病巣が確実に否定された場合          *2 追跡調査により病巣が確認できた場合</p> <p>③治療方針に及ぼす影響では、本検査を実施した結果として治療方法の変更又は追加を行った場合は、変更内容を記録した。</p>			本検査前の画像診断		陽性	陰性	本検査	陽性	真陽性	未確認陽性又は偽陽性*1 又は真陽性*2	陰性	偽陰性	真陰性																																																				
				本検査前の画像診断																																																														
		陽性	陰性																																																															
本検査	陽性	真陽性	未確認陽性又は偽陽性*1 又は真陽性*2																																																															
	陰性	偽陰性	真陰性																																																															
結果 (有効性)	<p>①症例毎の診断能の評価では、カルチノイドでは10例中8例(80.0%)、ガストリノーマでは6例中6例(100%)、インスリノーマでは5例中2例(40.0%)で「有効」と判定され、全体の有効率は76.2%(16/21例)であった。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>被験者数</th> <th>有効</th> <th>無効</th> <th>判定不能</th> <th>有効率(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルチノイド</td> <td>10</td> <td>8*</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>8/10 (80.0)</td> </tr> <tr> <td>ガストリノーマ</td> <td>6</td> <td>6*</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6/6 (100)</td> </tr> <tr> <td>インスリノーマ</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>2/5 (40.0)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>21</td> <td>16</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>16/21 (76.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*真陰性と判定されたカルチノイド及びガストリノーマの各1例は「有効」に含めた。</p> <p>②部位毎の診断能の評価では、本検査及び本検査前の画像診断との一致率(真陽性及び真陰性の比率)は、カルチノイドでは83.3%(25/30部位)、ガストリノーマでは100%(11/11部位)、インスリノーマでは55.6%(5/9部位)で、全体では82.0%(41/50部位)であった。本検査前の画像診断では検出されず、本検査で初めて陽性となった部位が10箇所(カルチノイド、ガストリノーマ及びインスリノーマ各1例)に認められ、追跡調査により3部位(2例)が真陽性と判定された。残りの7部位(1例)は追跡調査による確認ができなかったため、未確認陽性と判定された。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>真陽性</th> <th>偽陽性</th> <th>偽陰性</th> <th>真陰性</th> <th>一致率(%)</th> <th>未確認陽性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルチノイド</td> <td>24</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>25/30 (83.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ガストリノーマ</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>11/11 (100)</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>インスリノーマ</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>5/9 (55.6)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>39</td> <td>1</td> <td>8</td> <td>2</td> <td>41/50 (82.0)</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table> <p>③治療方針への影響の結果は、病巣が検出された14例中6例で治療方法の変更・追加が行われた。変更・追加の内訳は、手術の実施、手術の実施考慮が各1例、肝動注療法の実施考慮が1例、オクトレオチド酢酸塩の投与開始が2例及びオクトレオチド酢酸塩の使用考慮が1例であった。</p>	疾患名	被験者数	有効	無効	判定不能	有効率(%)	カルチノイド	10	8*	2	0	8/10 (80.0)	ガストリノーマ	6	6*	0	0	6/6 (100)	インスリノーマ	5	2	3	0	2/5 (40.0)	合計	21	16	5	0	16/21 (76.2)	疾患名	真陽性	偽陽性	偽陰性	真陰性	一致率(%)	未確認陽性	カルチノイド	24	0	5	1	25/30 (83.3)	0	ガストリノーマ	10	0	0	1	11/11 (100)	7	インスリノーマ	5	1	3	0	5/9 (55.6)	0	合計	39	1	8	2	41/50 (82.0)	7
疾患名	被験者数	有効	無効	判定不能	有効率(%)																																																													
カルチノイド	10	8*	2	0	8/10 (80.0)																																																													
ガストリノーマ	6	6*	0	0	6/6 (100)																																																													
インスリノーマ	5	2	3	0	2/5 (40.0)																																																													
合計	21	16	5	0	16/21 (76.2)																																																													
疾患名	真陽性	偽陽性	偽陰性	真陰性	一致率(%)	未確認陽性																																																												
カルチノイド	24	0	5	1	25/30 (83.3)	0																																																												
ガストリノーマ	10	0	0	1	11/11 (100)	7																																																												
インスリノーマ	5	1	3	0	5/9 (55.6)	0																																																												
合計	39	1	8	2	41/50 (82.0)	7																																																												
結果 (安全性)	<p>副作用は安全性評価対象23例中4例(17.4%)に認められ、内訳は熱感4.3%(1/23例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加4.3%(1/23例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加4.3%(1/23例)、頭痛4.3%(1/23例)及びほてり4.3%(1/23例)であり、いずれも重症度は軽度であった。重篤な副作用は認められなかった。</p>																																																																	

V. 治療に関する項目

b) 国内追加第Ⅲ相臨床試験（実施計画書番号：MP-1727-04）<sup>1),3)</sup>

デザイン	多施設共同オープン													
目的	消化管ホルモン産生腫瘍の疑いのある患者を対象として、インジウムペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In) の消化管ホルモン産生腫瘍診断における、有効性、安全性及び有用性（ソマトスタチン受容体の有無と局在診断）を評価する。													
対象	A群：内分泌活性があり、直近1箇月以内のCT及び他の画像診断法のいずれかで腫瘍病巣の存在が確認され、消化管ホルモン産生腫瘍が疑われる患者 B群：内分泌活性があり、消化管ホルモン産生腫瘍の存在が疑われるが、直近1箇月以内のCT及び他の画像診断法で腫瘍病巣の存在・局在が確認できないか、確定できない患者 40例													
試験方法	インジウムペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In) 111MBq（ペンテトレオチドとして最大10 µg）を単回静脈内投与  ・プラナー撮像：治験薬投与後4及び24時間に全身像（前面及び後面像）を撮像した。投与後48時間の撮像はできる限り実施した。本検査前の画像診断で腫瘍を確認した部位及び全身像での陽性部位についてはスポット像（少なくとも前面ないし後面像）を撮像した。 ・SPECT撮像：全身像で陽性部位が認められた場合及び診断確定のためにSPECT像が必要と判断された場合には、治験薬投与後4～48時間の適当な時期にSPECT像を少なくとも1回撮像した。													
評価項目	有効性（本検査及び本検査前の画像診断の結果の比較による①症例毎及び②部位毎の診断能、③オクトレオチド負荷試験で対象となるホルモン値の変動からソマトスタチン受容体の有無を判定し、本検査の結果と比較、④本検査で確認された病巣について免疫組織化学的染色による組織診断を実施し、本検査の結果と比較、⑤治療方針決定への有益な情報提供の有無）及び安全性。  (判定基準) ①症例毎の診断能では、 陽性：本検査で少なくとも1つの真陽性の部位が検出された場合 陰性：本検査で真陽性の部位が全くなかった場合 判定不能：本検査前の画像診断で病変が認められず、本検査でも集積が認められなかった場合とした。 ②部位毎の診断能では、病巣部位毎に本検査の異常集積部位と本検査前の画像診断の一致性を判定した後、本検査の結果を真陽性、偽陽性、偽陰性又は真陰性に分類した。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td colspan="2" rowspan="2"></td> <td colspan="2">本検査前の画像診断</td> </tr> <tr> <td>陽性</td> <td>陰性</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本検査</td> <td>陽性</td> <td>真陽性</td> <td>偽陽性又は真陽性*</td> </tr> <tr> <td>陰性</td> <td>偽陰性</td> <td>真陰性</td> </tr> </table> <p>*追跡画像調査で病巣が確認できた場合</p> ③本検査の結果をオクトレオチド負荷試験と比較し、本検査で陽性部位がありオクトレオチド負荷試験が陽性であった、又は本検査で陽性部位がなく負荷試験が陰性であった場合を有効とした。 ④本検査の結果を免疫組織化学的染色による組織診断と比較し、少なくとも1つの真陽性（本検査及び組織診断の結果が共に陽性）があった、又は真陰性（本検査及び組織診断の結果が共に陰性）のみであった場合を有効とした。 ⑤本検査の結果が治療方針の決定に有益な情報を提供した場合を有と判定した。			本検査前の画像診断		陽性	陰性	本検査	陽性	真陽性	偽陽性又は真陽性*	陰性	偽陰性	真陰性
				本検査前の画像診断										
		陽性	陰性											
本検査	陽性	真陽性	偽陽性又は真陽性*											
	陰性	偽陰性	真陰性											

V. 治療に関する項目

結 果 (有効性)	①症例毎の診断能の評価では、A群では、陽性が16例中15例(93.8%)であり、判定不能は1例(6.3%)であった。一方B群では、陽性が19例中5例(26.3%)、陰性が3例(15.8%)、判定不能が11例(57.9%)であり、A群に比べて判定不能例が多かった。A、B両群を合わせると、陽性が35例中20例(57.1%)、陰性が3例(8.6%)、判定不能が12例(34.3%)であった。					
	登録群	疾患名	被験者数	陽性	陰性	判定不能
A群	ガストリノーマ	8	7	0	1	7/8 (87.5)
	インスリノーマ	4	4	0	0	4/4 (100.0)
	カルチノイド	2	2	0	0	2/2 (100.0)
	その他*	2	2	0	0	2/2 (100.0)
	計	16	15	0	1	15/16 (93.8)
B群	ガストリノーマ	7	3	1	3	3/7 (42.9)
	インスリノーマ	7	0	1	6	0/7 (0.0)
	カルチノイド	4	2	1	1	2/4 (50.0)
	その他*	1	0	0	1	0/1 (0.0)
	計	19	5	3	11	5/19 (26.3)
合 計		35	20	3	12	20/35 (57.1)
*グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマ						
②部位毎の評価では、A群における真陽性は、ガストリノーマで7部位中7部位(100%)、その他(グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマ)で2部位中2部位(100%)と割合が高く、最も低いカルチノイドで6部位中4部位(66.7%)であった。A群全体で真陽性は24部位中20部位(83.3%)であった。B群における真陽性は、ガストリノーマで5部位中3部位(60%)、カルチノイドで6部位中2部位(33.3%)、全体で12部位中5部位(41.7%)であった。A、B両群を合わせた真陽性は36部位中25部位(69.4%)であった。						
登録群	疾患名	真陽性	偽陽性	偽陰性	真陰性	真陽性+真陰性の比率(%)
A群	ガストリノーマ	7	0	0	0	7/7 (100.0)
	インスリノーマ	7	1	1	0	7/9 (77.8)
	カルチノイド	4	2	0	0	4/6 (66.7)
	その他*	2	0	0	0	2/2 (100.0)
	計	20	3	1	0	20/24 (83.3)
B群	ガストリノーマ	3	2	0	0	3/5 (60.0)
	インスリノーマ	0	0	1	0	0/1 (0.0)
	カルチノイド	2	3	1	0	2/6 (33.3)
	その他*	0	0	0	0	0/0 (-)
	計	5	5	2	0	5/12 (41.7)
合 計		25	8	3	0	25/36 (69.4)
*グルカゴノーマ及びソマトスタチノーマ						
③オクトレオチド負荷試験との比較では、有効率はA群で75.0%(12/16例)及びB群で57.9%(11/19例)であり、全体では65.7%(23/35例)であった。判定不能の6例は、いずれも負荷前のホルモン値が正常で負荷試験の結果が判定不能とされたため、本評価においても判定不能とされたものである。						
登録群	疾患名	有効	無効	判定不能	有効率(%)	
A群	ガストリノーマ	7	1	0	7/8 (87.5)	
	インスリノーマ	1	0	3	1/4 (25.0)	
	カルチノイド	2	0	0	2/2 (100.0)	

V. 治療に関する項目

	その他	2	0	0	2/2 (100.0)
	計	12	1	3	12/16 (75.0)
B 群	ガストリノーマ	4	3	0	4/7 (57.1)
	インスリノーマ	3	1	3	3/7 (42.9)
	カルチノイド	3	1	0	3/4 (75.0)
	その他	1	0	0	1/1 (100.0)
	計	11	5	3	11/19 (57.9)
合 計		23	6	6	23/35 (65.7)

④免疫組織化学的染色による組織診断との比較では、有効率はA群で55.6% (5/9例)、B群で50.0% (2/4例)であり、全体では53.8% (7/13例)であった。無効と判定されたA群4例のうち3例は、免疫染色では染まらなかったものの、病理組織学的には内分泌腫瘍であった。

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

⑤治療方針決定への有益な情報の有無については、A群で14/16例 (87.5%)と多くの症例で有益な情報が得られた。B群で有益な情報が得られたのは3/19例 (15.8%)であった。A、B両群全体では17/35例 (48.6%)で有益な情報が得られた。治療方針決定への有益な情報の内訳はA群では治療方針についてが14例中13例と多く、オクトレオチド酢酸塩処方についてが4例であった。B群では治療方針について、オクトレオチド酢酸塩処方について及びその他がいずれも3例であった (重複例あり)。

結 果 (安全性) 副作用は40例中3例 (7.5%)に認められ、内訳は潮紅5.0% (2/40例)及びほてり2.5% (1/40例)であった。いずれも重症度は軽度であり、重篤な副作用は認められなかった。

c) 海外第Ⅲ相臨床試験<sup>1)</sup>

デザイン	オープン、被験者内比較 (欧州で同一プロトコールにて実施された9つの単施設試験の統合結果)
目 的	胃腸膵 (gastro-entero-pancreatic) の神経内分泌腫瘍 (NET) が証明された又は臨床的に強く疑われる患者を対象として、インジウムペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In) を用いたシンチグラフィ (以下、本検査) による腫瘍の検出及び局在診断における安全性及び有効性を検討する。
対 象	NET が証明された又は臨床的に強く疑われる患者 365例
試験方法	プラナー撮像単独の場合 : インジウムペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In) 111 MBq SPECT 撮像予定の場合 : インジウムペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In) 222 MBq (ペンテトレオチドとして最大 20 µg) <sup>2)</sup>  治験薬投与後4及び24時間にプラナー像 (前面及び後面像、必要に応じて側面像) を撮像した。投与後4時間の画像には、少なくとも最も重要な関心領域を含めた。投与後24時間の画

V. 治療に関する項目

	<p>像には、頭頸部から大腿中部領域までの全身を含めた。投与後 24 時間の画像に基づき、投与後 48 時間の撮像の必要性を決定した。SPECT 像の撮像は、医師の裁量により追加した。</p> <p>注) 国内での承認 用法・用量は、111MBq である (10 頁参照)。</p>																																																																																					
評価項目	<p>有効性 (本検査及び本検査前の従来の局在診断法の結果の比較による①症例毎及び②部位毎の診断能並びに③治療方針に及ぼす影響) 及び安全性</p> <p>(判定基準)</p> <p>①症例毎の診断能では、</p> <p>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</p> <p>無効: 従来の局在診断法で腫瘍は検出されたが、本検査ではこれが検出されなかった場合。(従来の局在診断法で腫瘍は検出されなかったが、本検査が陽性であった患者は、本検査後にその局在の確認を得る又は否定するためのデータが得られていない限り、有効性の評価から除外した。)</p> <p>②部位毎の診断能では、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、偽陽性、真陰性又は未確認陽性に分類した。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td colspan="2" rowspan="2"></td> <td colspan="2">本検査前の従来の局在診断法</td> </tr> <tr> <td>陽性</td> <td>陰性</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">本検査</td> <td>陽性</td> <td>真陽性</td> <td>未確認陽性, 真陽性*1 又は偽陽性*2</td> </tr> <tr> <td>陰性</td> <td>偽陰性</td> <td>真陰性</td> </tr> </table> <p>*1 本検査で新たに検出された病変が生検で確認が得られた場合</p> <p>*2 本検査で新たに検出された病変が生検で否定された場合</p> <p>③治療方針に及ぼす影響では、質問表を配布し、本検査により新たに得られた知見 (新規腫瘍の検出, NET であることの確認, ソマトスタチン受容体の有無) 及び治療方針の変更 (手術の実施又は中止, オクトレオチド療法の開始又は用量変更) について情報を収集した。</p>			本検査前の従来の局在診断法		陽性	陰性	本検査	陽性	真陽性	未確認陽性, 真陽性*1 又は偽陽性*2	陰性	偽陰性	真陰性																																																																								
				本検査前の従来の局在診断法																																																																																		
		陽性	陰性																																																																																			
本検査	陽性	真陽性	未確認陽性, 真陽性*1 又は偽陽性*2																																																																																			
	陰性	偽陰性	真陰性																																																																																			
結果 (有効性)	<p>①症例毎の診断能の評価では、診断能の評価対象 309 例中 267 例 (86.4%) が「有効」と判定された。評価された疾患 15 種類中 11 種類で 85%以上の有効率が得られた。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>被験者数</th> <th>有効</th> <th>無効</th> <th>有効率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルチノイド</td> <td>132</td> <td>117</td> <td>15</td> <td>117/132 (88.6)</td> </tr> <tr> <td>ガストリノーマ</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>0</td> <td>25/25 (100)</td> </tr> <tr> <td>インスリノーマ</td> <td>12</td> <td>5</td> <td>7</td> <td>5/12 (41.7)</td> </tr> <tr> <td>グルカゴノーマ</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>6/6 (100)</td> </tr> <tr> <td>VIP オーマ</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>4/4 (100)</td> </tr> <tr> <td>モチリノーマ</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1/1 (100)</td> </tr> <tr> <td>髄膜腫</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1/1 (100)</td> </tr> <tr> <td>甲状腺髄様癌</td> <td>18</td> <td>12</td> <td>6</td> <td>12/18 (66.7)</td> </tr> <tr> <td>神経芽腫</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0/1 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>傍神経節腫</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>3/3 (100)</td> </tr> <tr> <td>褐色細胞腫</td> <td>7</td> <td>6</td> <td>1</td> <td>6/7 (85.7)</td> </tr> <tr> <td>下垂体腺腫</td> <td>34</td> <td>24</td> <td>10</td> <td>24/34 (70.6)</td> </tr> <tr> <td>肺小細胞癌</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2/2 (100)</td> </tr> <tr> <td>未分類の NET*1</td> <td>49</td> <td>43</td> <td>6</td> <td>43/49 (87.8)</td> </tr> <tr> <td>未確認の NET*2</td> <td>20</td> <td>19</td> <td>1</td> <td>19/20 (95.0)</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>309*3</td> <td>267*4</td> <td>42*5</td> <td>267/309 (86.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 未分類の NET: 49 例のうち、48 例は病理学的に 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。残り 1 例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。</p>	疾患名	被験者数	有効	無効	有効率 (%)	カルチノイド	132	117	15	117/132 (88.6)	ガストリノーマ	25	25	0	25/25 (100)	インスリノーマ	12	5	7	5/12 (41.7)	グルカゴノーマ	6	6	0	6/6 (100)	VIP オーマ	4	4	0	4/4 (100)	モチリノーマ	1	1	0	1/1 (100)	髄膜腫	1	1	0	1/1 (100)	甲状腺髄様癌	18	12	6	12/18 (66.7)	神経芽腫	1	0	1	0/1 (0.0)	傍神経節腫	3	3	0	3/3 (100)	褐色細胞腫	7	6	1	6/7 (85.7)	下垂体腺腫	34	24	10	24/34 (70.6)	肺小細胞癌	2	2	0	2/2 (100)	未分類の NET*1	49	43	6	43/49 (87.8)	未確認の NET*2	20	19	1	19/20 (95.0)	合計	309*3	267*4	42*5	267/309 (86.4)
疾患名	被験者数	有効	無効	有効率 (%)																																																																																		
カルチノイド	132	117	15	117/132 (88.6)																																																																																		
ガストリノーマ	25	25	0	25/25 (100)																																																																																		
インスリノーマ	12	5	7	5/12 (41.7)																																																																																		
グルカゴノーマ	6	6	0	6/6 (100)																																																																																		
VIP オーマ	4	4	0	4/4 (100)																																																																																		
モチリノーマ	1	1	0	1/1 (100)																																																																																		
髄膜腫	1	1	0	1/1 (100)																																																																																		
甲状腺髄様癌	18	12	6	12/18 (66.7)																																																																																		
神経芽腫	1	0	1	0/1 (0.0)																																																																																		
傍神経節腫	3	3	0	3/3 (100)																																																																																		
褐色細胞腫	7	6	1	6/7 (85.7)																																																																																		
下垂体腺腫	34	24	10	24/34 (70.6)																																																																																		
肺小細胞癌	2	2	0	2/2 (100)																																																																																		
未分類の NET*1	49	43	6	43/49 (87.8)																																																																																		
未確認の NET*2	20	19	1	19/20 (95.0)																																																																																		
合計	309*3	267*4	42*5	267/309 (86.4)																																																																																		

V. 治療に関する項目

	<p>*2 未確認の NET : 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。内訳は、ガストリノーマの疑い 11 例、カルチノイドの疑い 7 例、インスリノーマの疑い 6 例、褐色細胞腫の疑い 1 例で、2 例は血清コルチゾール濃度が上昇しており、起源が下垂体以外の NET であることが示唆された。</p> <p>*3 被験者数の合計は 315 例となるが、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。</p> <p>*4 被験者数の合計は 268 例となるが、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。</p> <p>*5 被験者数の合計は 47 例となるが、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。</p> <p>②部位毎の診断能の評価では、全体では、508 部位中 401 部位 (78.9%) で、従来の局在診断法との一致 (真陽性又は真陰性) が認められた。本検査により、従来の局在診断法では検出されなかった 110 の局在部位が新たに検出された。この 110 部位のうち、37 部位 (33.6%) は追跡調査で確認が得られ真陽性、3 部位 (2.7%) は否定され偽陽性と判定された。残りの 70 部位 (63.6%) は追跡調査による確認が行われず、未確認陽性と判定された。</p> <table border="1" data-bbox="427 763 1430 1637"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>真陽性</th> <th>偽陽性</th> <th>偽陰性</th> <th>真陰性</th> <th>一致率 (%)</th> <th>未確認陽性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルチノイド</td> <td>185</td> <td>0</td> <td>47</td> <td>5</td> <td>190/237 (80.2)</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>ガストリノーマ</td> <td>38</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>40/42 (95.2)</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>インスリノーマ</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>4/13 (30.8)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>インスリノーマと下垂体腺腫</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1/3 (33.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>グルカゴノーマ</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>8/11 (72.7)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>VIP オーマ</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>6/7 (85.7)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>モチリノーマ</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>4/4 (100)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>甲状腺髄様癌</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>12/22 (54.5)</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>甲状腺髄様癌と褐色細胞腫</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2/5 (40.0)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>髄膜腫と下垂体腺腫</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1/2 (50.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>神経芽腫</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0/1 (0.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>傍神経節腫</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>6/7 (85.7)</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>褐色細胞腫</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>9/9 (100)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>下垂体腺腫</td> <td>18</td> <td>0</td> <td>6</td> <td>6</td> <td>24/30 (80.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>肺小細胞癌</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2/2 (100)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>未分類の NET</td> <td>68</td> <td>0</td> <td>16</td> <td>3</td> <td>71/87 (81.6)</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>未分類の NET と下垂体腺腫</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>2/6 (33.3)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>未確認の NET</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>18</td> <td>19/20 (95.0)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>363</td> <td>3</td> <td>104</td> <td>38</td> <td>401/508 (78.9)</td> <td>70</td> </tr> </tbody> </table> <p>③治療方針に及ぼす影響の評価では、本検査で新たに得られた知見及びそれにより変更された治療方針に関する質問票への回答が得られた 206 例中 64 例において、本検査の結果に基づいて 66 件の治療方針が変更された。変更内容として、13 例で手術が施行又は計画され、3 例で手術が中止された。また、35 例でオクトレオチド療法が開始され、15 例で用量が変更された。</p>	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
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																																																																																																																																							
結果 (安全性)	安全性評価対象症例 365 例中、副作用は 1 例 (0.3%) に潮紅、頭痛、各 1 件が認められた。重篤な副作用は認められなかった。																																																																																																																																												

2) 安全性試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

	調査予定症例数	実施期間
市販直後調査	—	販売開始日から6箇月間
使用成績調査	1,000例（全例調査）	販売開始日から2年6箇月

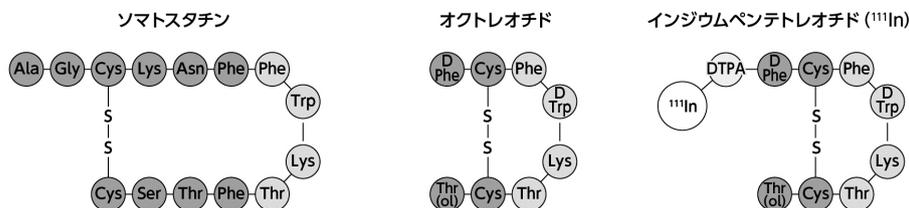
### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ソマトスタチン及びそのアナログ（オクトレオチド，ランレオチド等）



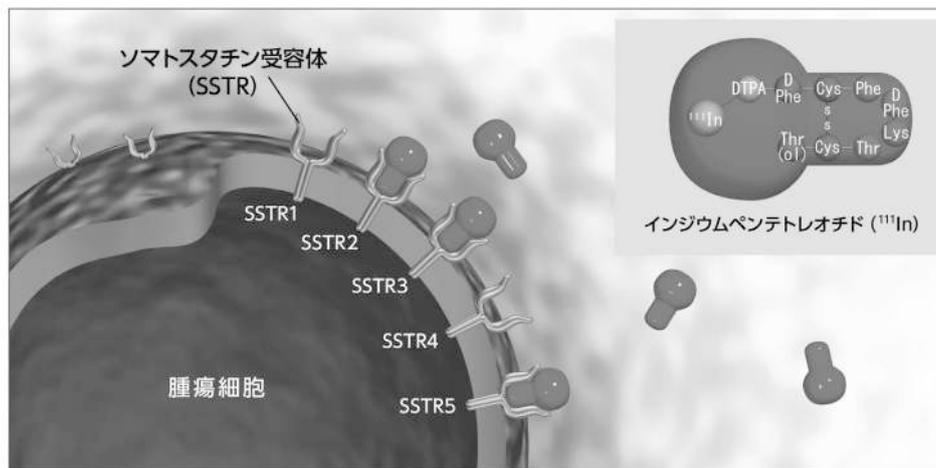
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1), 5), 6)</sup>

作用部位：ソマトスタチン受容体（SSTR）

作用機序：インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) は，静脈内投与後，SSTR を発現している神経内分泌腫瘍などに特異的に集積し，他組織から速やかに排出されることにより，ガンマカメラ撮像により腫瘍を描出させることが可能と考えられている。



SSTR には 5 つのサブタイプ（SSTR1～SSTR5）が存在することが報告されており，オクトレオチド，ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド (<sup>115</sup>In) のサブタイプに対する IC<sub>50</sub> 値が明らかになっている。

SSTR のサブタイプ（SSTR1～SSTR5）をそれぞれ発現している細胞株を用いた検討の結果，インジウムペンテトレオチド (<sup>115</sup>In) 及びペンテトレオチドは，SSTR1 及び SSTR4 に対する結合性は認められず，SSTR2 に対しては最も高い結合性を示しており，SSTR サブタイプの結合選択性はオクトレオチドに類似していた。

#### ヒト SSTR サブタイプ（SSTR1～5）に対するソマトスタチンアナログの IC<sub>50</sub> 値 (*in vitro*)

ソマトスタチンアナログ	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
インジウムペンテトレオチド ( <sup>115</sup> In)	>10,000 <sup>a</sup>	22 ± 3.6 <sup>a</sup>	182 ± 13 <sup>a</sup>	>1,000 <sup>a</sup>	237 ± 52 <sup>a</sup>
ペンテトレオチド	>10,000 <sup>b</sup>	12 ± 2 <sup>a</sup>	376 ± 84 <sup>a</sup>	>1,000 <sup>a</sup>	299 ± 50 <sup>b</sup>
オクトレオチド	>10,000 <sup>a</sup>	2.0 ± 0.7 <sup>a</sup>	187 ± 55 <sup>c</sup>	>1,000 <sup>d</sup>	22 ± 6 <sup>a</sup>

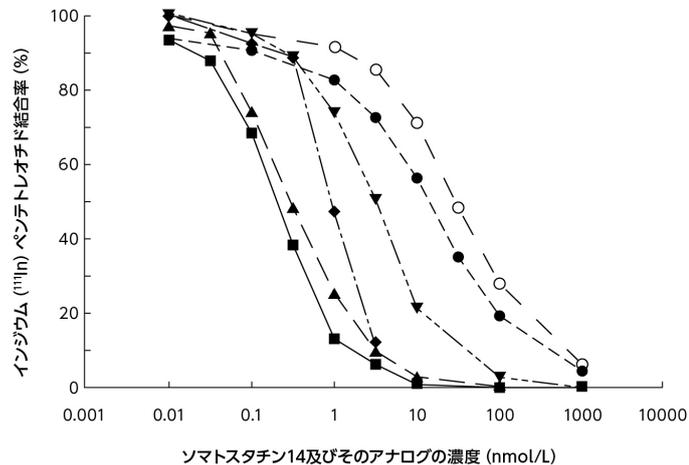
各値は、平均値±標準誤差（nmol/L）で示した。a：n=5、b：n=6、c：n=3、d：n=4の結果を示した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) SSTR への結合性評価 (*in vitro*)<sup>1),7)</sup>

インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) の SSTR への結合は、過剰のオクトレオチドで 90%以上が阻害された。また、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) とソマトスタチン 14 及び 5 種類のソマトスタチンアナログによる競合阻害実験の結果、ソマトスタチン 14 及びオクトレオチドは高い結合阻害活性 (IC<sub>50</sub> 値は 0.1~1 nmol/L) を示し、インジウムペンテトレオチド (<sup>115</sup>In) 及びペンテトレオチドも比較的高い結合阻害活性 (IC<sub>50</sub> 値は 1~10 nmol/L) を示した。以上のことから、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) は、オクトレオチドの構造部位で SSTR に特異的に結合し、この結合能は比較的高いと考えられた。



■: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 (<sup>111</sup>In)  
▼:ペンテトレオチド ●:[Orn<sup>5</sup>]-オクトレオチド ○:[Lys(ol)<sup>8</sup>]-オクトレオチド

各値は、n=3の平均値を示した。最大標準誤差<5%。

#### SSTR への結合阻害活性 (*in vitro*)

方法：インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) の SSTR への結合特異性は、ラット大脳皮質膜標品の SSTR を用いて、過剰なオクトレオチド存在下における結合阻害率により評価した。また、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) と SSTR の結合に対する、ソマトスタチン 14 及び 5 種類のソマトスタチンアナログ (オクトレオチド、インジウムペンテトレオチド (<sup>115</sup>In)、ペンテトレオチド、[Orn<sup>5</sup>]-オクトレオチド及び[Lys(ol)<sup>8</sup>]-オクトレオチド) の阻害活性を比較した。

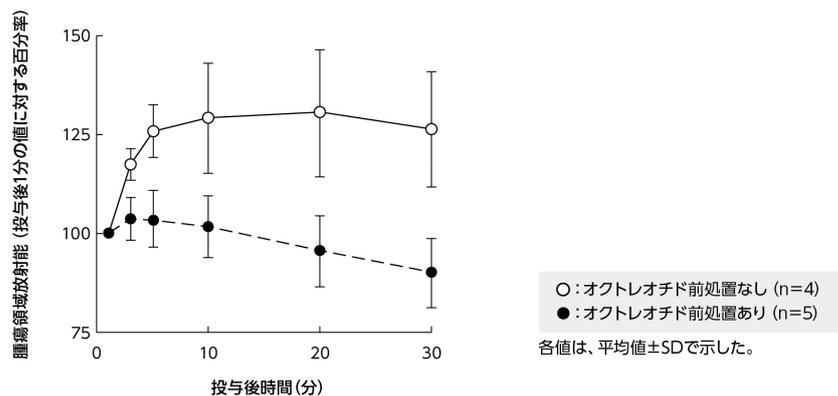
#### 2) 集積機序及び腫瘍描出能 (ラット)<sup>1),8)</sup>

##### a) 集積機序

オクトレオチド前処置なしの腫瘍移植ラットにおいて、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 投与による腫瘍領域の放射能の経時的な上昇は投与直後から観察され、腫瘍領域の放射能は 30 分以内にピークに達した。一方、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) の投与 30 分前にオクトレオチドを前処置 (1 mg/匹、皮下投与) すると、腫瘍領域の放射能の経時的な上昇は認められず、腫瘍領域の放射能は無処置群と比較して有意に低下した。以上より、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) は SSTR 発現腫瘍を移植したラットにおいて、投与直後から速やかに SSTR と特異的に結合し、腫瘍へ集積することが示された。また、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 投与後 24 時間に解剖採取した腫瘍の放射能濃度 (%dose/g) は、オクトレオチド前処置群の放射能濃度 (0.025%dose/g) と比較して、オクトレオチド無処置群 (0.09%dose/g) で有意に高く、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) は、投与後 24 時間においても SSTR を介して腫瘍へ集積していると考えられた。

副腎及び腎臓は腫瘍よりも高い放射能濃度が認められた。副腎の放射能濃度はオクトレオチド前処置により有意に低下し、SSTR を介した集積であると考えられた。しかし、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ず、SSTR 以外の関与が考えられた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

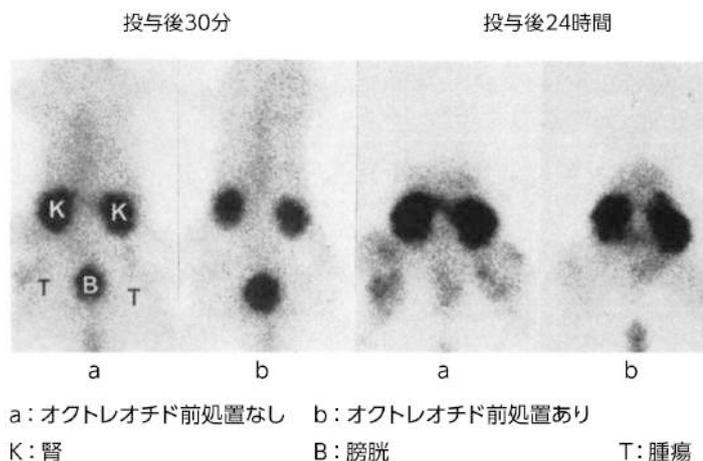


### 腫瘍移植ラットにおける腫瘍領域放射能の経時変化

方法：SSTR 発現腫瘍を移植したラット（雄性 Lewis 系ラット，9 匹）を用いて，インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) が SSTR を介して腫瘍に集積することを検討した．インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) 18.5MBq を静脈内投与し，投与直後から 1 分間隔で 30 分までガンマカメラにより動的画像収集を行った．また，ガンマカメラ画像による腫瘍描出能の評価を行った．

#### b) 腫瘍描出能

静脈内投与後 30 分及び 24 時間のガンマカメラ画像を視覚的に比較すると，24 時間の方が腫瘍の描出能に優れていた．これは，インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) が，投与後 30 分以内に腫瘍の SSTR に結合することにより集積し，受容体に結合しなかったインジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) は主に腎尿路系から速やかに排泄され，腫瘍とバックグラウンドのコントラストが高くなったためと考えられた．



### SSTR を有する腫瘍移植ラットのガンマカメラ画像

方法：腫瘍移植ラットに，インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) を静脈内投与後 30 分及び 24 時間にガンマカメラで撮像した．

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

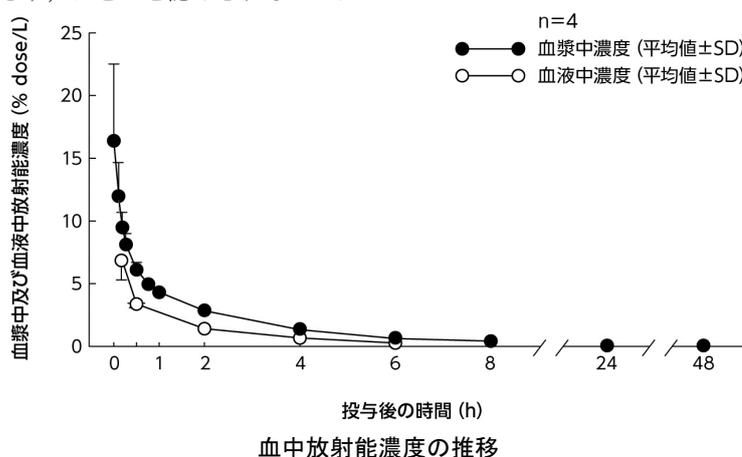
### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>1), 9)</sup>

国内の健康成人男性 4 例にインジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 111MBq を静脈内に単回投与した時、血漿中放射能濃度は二相性の消失を示し、分布半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ ) 及び消失半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は、それぞれ  $9.2 \pm 8.0$  分及び  $2.2 \pm 0.4$  時間だった。分布容積 ( $V_{d\beta}$ ) は  $0.25 \pm 0.05$  L/kg であり、細胞外液量にほぼ一致した。血球中への移行は時間の経過にかかわらず、ほとんど認められなかった。



#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響<sup>1)</sup>

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

### 2. 薬物速度論的パラメータ<sup>1)</sup>

#### (1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

#### (2) 吸収速度定数

分布半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ ) は、 $9.2 \pm 8.0$  分であった。

#### (3) 消失速度定数

消失半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は、 $2.2 \pm 0.4$  時間であった。

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

分布容積 ( $V_{d\beta}$ ) は、 $0.25 \pm 0.05$  L/kg であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

## 4. 吸収

該当しない

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

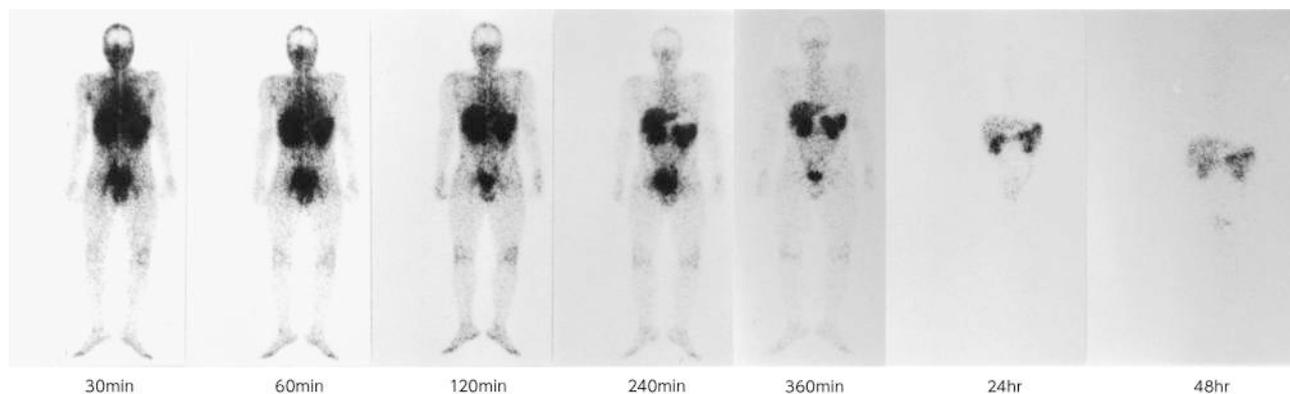
### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

#### 1) 体内分布（健康成人）<sup>1), 9)</sup>

インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) 111MBq 投与後 30 分の全身プラナー像では、心血液プール像が見られ、同時に腎臓、肝臓及び脾臓への集積が認められた。その後、心血液プール像は速やかに消失したが、腎臓、肝臓及び脾臓への集積は時間経過とともに明瞭となった。投与後 6 時間までは結腸は描出されなかったが、24 及び 48 時間像では結腸への排泄像が明らかとなった。



各撮影時点の全身プラナー像

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 吸収線量 (健康成人) <sup>1)</sup>

インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) のその他の組織への移行性 (吸収線量) は、臓器別では膀胱が最も高く、以下、腎臓、脾臓、大腸下部及び肝臓の順であった (MIRD 法により算出)。

#### 被曝線量

臓器	吸収線量		
	インジウム ペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In) (mGy/111MBq)	塩化インジウム ( <sup>111</sup> In) 注* <sup>1</sup> (mGy/111MBq)	ゼヴァリンインジウム ( <sup>111</sup> In) 静注用セット* <sup>2</sup> (mGy/130MBq)
副腎	3.57	—	29.9
脳	2.04	—	13.0
胸部	1.89	—	14.3
胆嚢	5.31	—	35.1
大腸下部	8.82	—	44.2
小腸	4.71	—	37.7
胃	4.26	—	24.7
大腸上部	5.76	—	44.2
心臓	3.36	—	40.3
腎臓	33.0	159.9	44.2
肝臓	7.47	180.6	65.0
肺	3.00	15.0	39.0
筋肉	3.09	—	18.2
卵巣	5.19	15.3	33.8
膵臓	6.33	27.0	29.9
骨髄	3.39	108.6	31.2
骨	4.35	16.5	35.1
皮膚	1.83	—	10.4
脾臓	32.1	169.8	45.5
精巣	3.27	105.0	39.0
胸腺	2.58	—	20.8
甲状腺	2.46	—	15.6
膀胱	38.1	33.0	24.7
子宮	6.75	—	28.6
全身	—	18.0	20.8
実効線量 当量	9.78 (mSv/111MBq)	—	—

\*1 塩化インジウム (<sup>111</sup>In) 注 添付文書

\*2 ゼヴァリンインジウム (<sup>111</sup>In) 静注用セット 添付文書

### (6) 血漿蛋白結合率

インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) の血漿中蛋白結合率を限外ろ過法により測定した。インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) (ペンテトレオチドとして 1~300ng/mL) を添加した時のヒト血漿への蛋白結合率は 23.19~26.40% であり、ラット (20.90~23.60%) 及びイヌ (20.95~25.38%) との間で明らかな差は認められなかった。ヒト血清アルブミンへの蛋白結合率はヒト血漿より低く (16.46~19.31%)、ヒト α1-酸性糖蛋白質には結合しなかった。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種, 寄与率

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

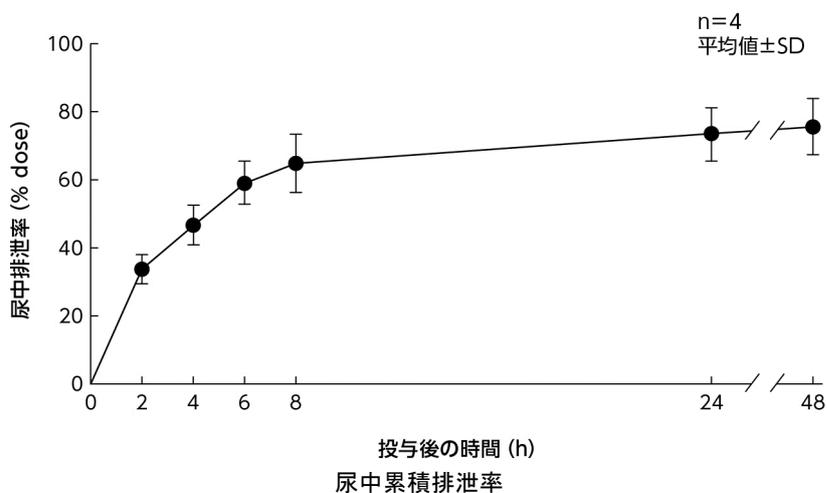
### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄<sup>1),9)</sup>

主要排泄経路は腎排泄である。

国内の健康成人男性 4 例にインジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 111MBq を静脈内に単回投与した時、投与後 6 時間及び 24 時間までの放射能としての尿中累積排泄率は、それぞれ  $59.1 \pm 6.5\%$ dose 及び  $73.0 \pm 8.3\%$ dose であり、急速な尿中への排泄が確認された。腎クリアランス ( $92 \pm 24\text{mL}/\text{min}$ ) は全身クリアランス ( $82 \pm 12\text{mL}/\text{min}$ ) とほぼ等しく、腎からの排泄が主要排泄経路であることが示された。



血漿中の代謝物は、放射能濃度が非常に低かったため検討できなかった。

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

#### 尿中代謝物（未変化体の割合）

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

(n=4, 平均値±SD)

## 8. トランスポーターに関する情報

該当しない

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 10. 特定の背景を有する患者

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照.

### 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

過去に本剤の成分に対し、過敏症を発現したことのある患者においては、本剤を再度投与することにより同様あるいはより重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられる。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の「2. 効能又は効果に関連する注意」参照。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。

<解説>

放射性医薬品の一般的な注意事項として記載した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

##### 9.2 腎機能障害患者

本剤は主に尿中に排泄されるため、被曝線量が増加する可能性がある。[16.5 参照]

<解説>

本剤は腎排泄型の放射性医薬品であり、腎機能障害により本剤の被曝線量が増加する可能性があることを考慮して本剤を使用する必要があると考えられることから、注意事項として記載した。

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

<解説>

放射性医薬品の一般的な注意事項として記載した（現在までのところ、十分な臨床試験成績が得られていない）。

<参考>

「XII. 参考資料」の「2. 海外における臨床支援情報（1）」参照。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

<解説>

放射性医薬品の一般的な注意事項として記載した（現在までのところ、十分な臨床試験成績が得られていない）。

<参考>

「XII. 参考資料」の「2. 海外における臨床支援情報（1）」参照。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児へ投与する際の一般的な注意事項として記載した（現在までのところ、十分な臨床試験成績が得られていない）。

<参考>

日本核医学会 小児核医学検査適正施行検討委員会：小児核医学検査適正施行のコンセンサスガイドライン 2020 第1部：小児核医学検査の適正投与量。

<http://jsnm.org/archives/4675/>（2022年3月閲覧）

仏国、独国においては欧州核医学会 小児作業班の勧告に従うことができる（「XII. 参考資料」の「1. 主な外国での発売状況」及び「2. 海外における臨床支援情報（2）」参照）。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

高齢者へ投与する際の一般的な注意事項として記載した（現在までのところ、十分な臨床試験成績が得られていない）。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩 ランレオチド酢酸塩等	本剤の腫瘍への集積が抑制され、診断能に影響を及ぼす可能性が考えられるため、オクトレオチド酢酸塩等の休薬を検討することが望ましい。なお、休薬することにより離脱症状が発現する可能性があるため、休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤を考慮して決めること。休薬する場合は、患者の症状の変化に十分注意すること。	本剤のソマトスタチン受容体（SSTR）との結合を阻害する可能性がある。

#### <解説>

オクトレオチド酢酸塩等のソマトスタチンアナログは、ソマトスタチン受容体での競合により本剤の腫瘍への集積を抑制し、診断能に影響を及ぼす可能性があるため、本剤の投与前にオクトレオチド酢酸塩等による治療が行われている患者においては、オクトレオチド酢酸塩等の休薬を検討することが望ましいとされている。しかし休薬に伴い、特にインスリノーマやカルチノイド症候群では、低血糖等の離脱症状が引き起こされるリスクが指摘されている。また、オクトレオチド酢酸塩等の治療薬については、現在短時間作用型及び長期間作用型があり、使用製剤によっては、オクトレオチド酢酸塩等の休薬の必要性がなくなることも考えられる。さらに、海外のガイドラインの中には、本剤の診断能の観点から、休薬は必ずしも必要ではないと記載されているものもある。そのため、オクトレオチド酢酸塩等の休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤により判断することとした。なお、休薬期間については、下記の海外ガイドラインを参考にすること。

（参考：海外のガイドラインの推奨休薬期間）

海外のガイドライン	休薬期間（推奨）	
	長時間型	短時間型
①	5-6週間	1日
②	4-6週間	1日
③	3-4週間	1日

① ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors:

Somatostatin Receptor Imaging with <sup>111</sup>In-Pentetreotide

② The SNM Practice Guideline for Somatostatin Receptor Scintigraphy 2.0

③ EANM Guidelines <sup>111</sup>In-Pentetreotide Scintigraphy: Procedure Guidelines for Tumor Imaging

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

#### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	0.1~5%
精神・神経系	頭痛
血管障害	潮紅、ほてり
その他	熱感、ALT増加、AST増加

#### <解説>

その他の副作用の項は、国内第Ⅲ相試験および国内追加第Ⅲ相試験における、副作用発現状況に基づき記載した。症例数が限定されるため、海外データを併記した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### 国内臨床試験成績

安全性解析対象集団

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

\*1 有害事象用語：MedDRA/J ver. 17.1

#### 海外臨床試験成績

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

\*1 有害事象用語：MedDRA/J ver. 17.1

### 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度（承認時）

#### 1) 健康成人

国内内分泌試験（被験薬：ペンテトレオチド）では、健康成人 7 例のいずれにおいても副作用は認められなかった（11, 12 頁参照）。

国内薬物体内動態試験（被験薬：インジウムペンテトレオチド（<sup>111</sup>In））では、健康成人 4 例のいずれにおいても副作用は認められなかった。

#### 2) 国内消化管ホルモン産生腫瘍患者

国内第Ⅲ相臨床試験では、23 例中 4 例（17.4%）に 5 件の副作用が認められた（13, 14 頁参照）。

国内追加第Ⅲ相臨床試験では、40 例中 3 例（7.5%）に 3 件の副作用が認められた（15～17 頁参照）。

#### 3) 海外神経内分泌腫瘍患者

海外第Ⅲ相臨床試験では、365 例中 1 例（0.3%）に 2 件の副作用が認められた（17～19 頁参照）。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

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

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 調製にあたっては、バイアル A 以外の塩化インジウム ( $^{111}\text{In}$ ) を使用しないこと。
- 14.1.2 本品の調製は無菌的に行い、また適当な鉛容器で遮蔽して行うこと。
- 14.1.3 本品の調製の際、バイアル内に空気を入れないこと、またバイアル内を陽圧にしないこと。
- 14.1.4 調製後の注射液は 25℃以下で保存し、6 時間以内に投与すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

膀胱部の被曝を軽減させるため、投与後できるだけ患者に水分を摂取させ、排尿させることが望ましい。

<解説>

- 14.1.1 本剤は、バイアル A の全量をバイアル B に加えることで調製するセット製剤であり、バイアル A 以外の塩化インジウムを用いて標識しないこと。
- 14.1.4 調製後の注射液は、25℃以下で保存した場合、6 時間は安定であることが確認されている。
- 14.2 本剤は、主要排泄経路が腎排泄であり、投与後は速やかに尿中へ排泄されることから、腎排泄型の他の放射性医薬品と同様に、膀胱部への被曝を最小限にとどめるための注意事項として記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

## (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

## (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考：ラット，イヌ><sup>10)</sup>

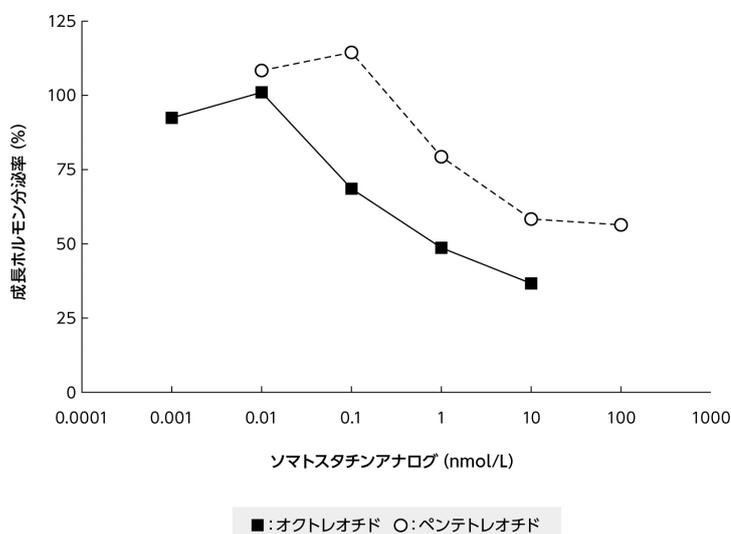
インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 注射液について，安全性薬理試験ガイドラインに示される試験は実施していないが，公表文献等から安全性薬理について検討した。

心血管系に対する作用

妹尾らはラット摘出心房にオクトレオチド  $10^{-7}$ ~ $10^{-5}$ g/mL を適用したところ，収縮力及び収縮数にほとんど作用を示さなかったと報告している。この報告において，ペンテトレオチドの類薬であるオクトレオチドが所見を示した最小用量は麻酔イヌにおける  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  であるが，麻酔イヌでは  $10$  及び  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  でも一過性かつ軽度の所見のみが見られている。オクトレオチドが所見を示した最小用量である  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  はペンテトレオチドの申請用量（ペンテトレオチドとして  $10\mu\text{g}/\text{ヒト}$ ）の  $6$  倍，一過性かつ軽度の所見のみを示した最大用量である  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  は  $600$  倍に相当する。

(3) その他の薬理試験<sup>1), 7)</sup>

成長ホルモン分泌抑制作用に関する *in vitro* 試験において，ペンテトレオチド及びインジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) には，ラット下垂体前葉細胞からの成長ホルモン分泌抑制作用が認められたが，その効力はオクトレオチドの約  $1/10$  であった。以上より，インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 注射液の成長ホルモン分泌抑制作用は，オクトレオチドよりも弱いと考えられた。



ソマトスタチンアナログの成長ホルモン分泌抑制作用

## 2. 毒性試験

インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 注射液において，未標識のペンテトレオチドに対するインジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) の存在比は  $1\%$  未満とわずかであり，主を占めるのは未標識のペンテトレオチドである。そのため，インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 注射液の毒性を評価するにあたり，ペンテトレオチド又はペンテトレオチド溶液を用いて単回投与毒性試験，反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。

なお，投与経路はすべての試験において，インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 注射液の予定臨床投与経路と同じ静脈内投与とした。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (1) 単回投与毒性試験<sup>1)</sup>

雌雄マウスにおけるペンテトレオチドの単回静脈内投与毒性試験（投与量：ペンテトレオチドとして 0 及び 300µg/kg）で、死亡例はなかった。概略の致死量は、ペンテトレオチドとして 300µg/kg を超える量と考えられた。

雌雄ラットにおけるペンテトレオチドの単回静脈内投与毒性試験（投与量：0, 500 及び 1,000µg/kg）で、死亡例はなかった。概略の致死量は 1,000µg/kg を超える量と考えられた。また、一般状態及び剖検所見にも、異常は見られなかった。

雌雄イヌにおけるペンテトレオチドの単回静脈内投与毒性試験（投与量：0, 250 及び 500µg/kg）で、死亡例はなかった。概略の致死量は 500µg/kg を超える量と考えられた。また、一般状態、摂餌量推移、体重推移、剖検所見及び器官質量にも、異常は見られなかった。

### (2) 反復投与毒性試験<sup>1)</sup>

雌雄ラットにおけるペンテトレオチド溶液の 2 週間反復静脈内投与毒性試験（投与量：ペンテトレオチドとして 0, 25 及び 50µg/kg/日）で、被験物質に起因すると考えられる死亡例はなかった。50µg/kg/日の雌で軽度の血小板数増加及び血中尿素窒素 (BUN) のわずかな低下が見られ、また 50µg/kg/日の雄で乳酸脱水素酵素 (LDH) の上昇が見られたが、いずれも毒性学的な意義のないものと考えられた。病理組織学的検査において、対照群及び 50µg/kg/日の雌雄で、投与部位に軽度の血管周囲炎が見られた。また、対照群の雌及び 50µg/kg/日の雄で、投与部位に軽度の血管周囲出血が見られた。これらはいずれも、投与操作に起因するものと考えられた。上記以外の病理組織学的検査には、対照群及びすべての投与群で、毒性学的に意義のある変化はなかった。

以上より、無毒性量はペンテトレオチドとして 50µg/kg/日と考えられた。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>1)</sup>

遺伝毒性試験として、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いる遺伝子突然変異試験（適用濃度：代謝活性化系非存在下で 10~100µg/mL, 代謝活性化系存在下で 5~100µg/mL）及び雌雄マウスを用いる小核試験（投与量：0 及び 50mg/kg）を実施した。その結果、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：オクトレオスキャン®静注用セット 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：塩化インジウム（<sup>111</sup>In） 放射性医薬品

ペンテトレオチド 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：検定日時から 24 時間

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

放射線を安全に遮蔽できる貯蔵設備（貯蔵箱）に保存すること。

放射性医薬品につき管理区域内でのみ使用すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：オクトレオスキャン検査を受ける方へ（PDRファーマ株式会社ホームページ  
<https://www.pdradiopharma.com/hcw/medSupport/imagedb/>参照）

### 6. 同一成分・同効薬

#### (1) 同一成分

該当しない

#### (2) 同効薬

該当しない

### 7. 国際誕生年月日

1994年2月16日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2015年9月28日

承認番号：22700AMX01025000

薬価基準収載年月日：2015年11月26日

販売開始年月日：2016年1月27日

X. 管理的事項に関する項目

---

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年(2015年9月28日~2023年9月27日)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算処理 システム用コード
オクトレオスキャン® 静注用セット	124232402	4300452G1026	4300452G1026	622423201

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 申請資料
- 2) 山本和高 ほか. 核医学. 1995; 32: 1269-1280. (PMID:8558797)
- 3) 佐賀恒夫 ほか. 核医学. 2003; 40: 185-203. (PMID:12884785)
- 4) 田中孝司 ほか. 臨床医薬. 1995; 11: 521-538.
- 5) Reisine T et al. Endocr Rev. 1995; 16: 427-442. (PMID:8521788)
- 6) Reubi JC et al. Eur J Nucl Med. 2000; 27: 273-282. (PMID:10774879)
- 7) Bakker WH et al. Life Sciences. 1991; 49: 1583-1591. (PMID:1658515)
- 8) Bakker WH et al. Life Sciences. 1991; 49: 1593-1601. (PMID:1658516)
- 9) 井上登美夫 ほか. 核医学. 1995; 32: 511-521. (PMID:7596072)
- 10) 妹尾直樹 ほか. 薬理と治療. 1987; 15: 3191-3220.

### 2. その他の参考文献

- 1) 放射性医薬品基準. 厚生労働省告示 447 号 (平成 27 年 11 月 25 日)
- 2) (社)日本アイソトープ協会編集. アイソトープ手帳, 丸善 東京, 2011.

## X II. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

本品は、米国、英国、仏国、独国を含む世界 30 箇国以上で承認され、神経内分泌腫瘍の診断薬として販売されている（販売名 Octreoscan®）。剤型・含量・規格は同一であり、塩化インジウム（<sup>111</sup>In）及びペンテトレオチドを用時混和する注射液調製用のセット製剤である。（2015 年 3 月時点）

国名	米国
会社名	Curium US LLC.
承認年月日	1994 年 6 月 2 日
効能・効果	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断
用法・用量	<p><u>投与量</u>            プラナー撮像の推奨投与量は 111MBq である。SPECT 撮像の推奨投与量は 222MBq である。</p> <p><u>小児への投与</u>            小児患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p><u>撮像時期</u>            （記載なし）</p>

国名	英国
会社名	Curium Pharma UK Ltd,
承認年月日	1995 年 4 月 5 日
効能・効果	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する胃腸膵神経内分泌腫瘍及びカルチノイドの診断
用法・用量	<p><u>成人投与量</u>            SPECT 撮像の用量は使用する撮像装置によって異なる。一般的に、静脈内への単回投与量として 110～220MBq で十分である。血管周囲への放射能漏出を防止するために、投与の際は注意が必要である。</p> <p>高齢患者に対する特別な用量設定は不要である。</p> <p><u>小児投与量</u>            小児患者への投与判断は、ソマトスタチン受容体シンチグラフィを熟知している核医学専門医が放射線被曝がより低い他の放射性医薬品（特に PET）も考慮した上で、行うべきである。小児患者への投与は、他に選択できる放射性医薬品がない場合、又は他の放射性医薬品では十分な診断が得られない場合に限る。</p> <p><u>撮像時期</u>            撮像は投与後 4 時間及び 24 時間、又は 24 時間及び 48 時間に行う。4 時間後の画像は、24 時間後に描出された腹部放射能との比較及び評価に有用と思われる。24 時間後に描出された腹部の放射能が腫瘍への集積であるか腸管内容物への集積であるかを確実に判断できない場合には、48 時間後に再度シンチグラフィを実施する。撮像は 2 回行い、うち少なくとも 1 回は SPECT（又は SPECT/CT）を含めることが重要である。スポット像は、腸管内放射能が低下するように 48 時間後、72 時間後及び／又は 96 時間後に繰り返し実施すると良い。</p>

国名	仏国
会社名	CURIUM-CIS bio international
承認年月日	1995 年 3 月 16 日

X II. 参考資料

効能・効果	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する胃腸膵神経内分泌腫瘍及びカルチノイドの診断																														
用法・用量	<p><u>成人投与量</u></p> <p>プラナーシンチグラフィの用量は 110MBq であり、静脈内に単回投与する。注射部位の過敏反応を避けるために、静脈内に厳密に投与する必要がある。SPECT 撮像の用量は使用する撮像装置によって異なる。一般的に、静脈内への単回投与量として 110～220MBq で十分である。</p> <p>高齢患者に対する特別な用量設定は不要である。</p> <p><u>小児投与量</u></p> <p>小児に対する使用経験は限られているが、検査の実施が妥当である場合、小児に対する投与放射エネルギーは体重又は体表面積に基づいて成人に対する投与放射エネルギーから算出する。現場では、欧州核医学会の小児作業班の勧告に従うことができる。</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr><td>3kg = 0.10</td><td>22kg = 0.50</td><td>42kg = 0.78</td></tr> <tr><td>4kg = 0.14</td><td>24kg = 0.53</td><td>44kg = 0.80</td></tr> <tr><td>6kg = 0.19</td><td>26kg = 0.56</td><td>46kg = 0.82</td></tr> <tr><td>8kg = 0.23</td><td>28kg = 0.58</td><td>48kg = 0.85</td></tr> <tr><td>10kg = 0.27</td><td>30kg = 0.62</td><td>50kg = 0.88</td></tr> <tr><td>12kg = 0.32</td><td>32kg = 0.65</td><td>52-54kg = 0.90</td></tr> <tr><td>14kg = 0.36</td><td>34kg = 0.68</td><td>56-58kg = 0.92</td></tr> <tr><td>16kg = 0.40</td><td>36kg = 0.71</td><td>60-62kg = 0.96</td></tr> <tr><td>18kg = 0.44</td><td>38kg = 0.73</td><td>64-66kg = 0.98</td></tr> <tr><td>20kg = 0.46</td><td>40kg = 0.76</td><td>68kg = 0.99</td></tr> </table> <p><u>撮像時期</u></p> <p>撮像は投与後約 24 時間実施する。24 時間後の時点で、腫瘍への集積であるか腸管内容物への集積であるかを区別できない場合には、48 時間後に再度シンチグラフィを実施すべきである。症例によっては、4 時間後のシンチグラフィでも妥当な結果が得られることがある。</p>	3kg = 0.10	22kg = 0.50	42kg = 0.78	4kg = 0.14	24kg = 0.53	44kg = 0.80	6kg = 0.19	26kg = 0.56	46kg = 0.82	8kg = 0.23	28kg = 0.58	48kg = 0.85	10kg = 0.27	30kg = 0.62	50kg = 0.88	12kg = 0.32	32kg = 0.65	52-54kg = 0.90	14kg = 0.36	34kg = 0.68	56-58kg = 0.92	16kg = 0.40	36kg = 0.71	60-62kg = 0.96	18kg = 0.44	38kg = 0.73	64-66kg = 0.98	20kg = 0.46	40kg = 0.76	68kg = 0.99
3kg = 0.10	22kg = 0.50	42kg = 0.78																													
4kg = 0.14	24kg = 0.53	44kg = 0.80																													
6kg = 0.19	26kg = 0.56	46kg = 0.82																													
8kg = 0.23	28kg = 0.58	48kg = 0.85																													
10kg = 0.27	30kg = 0.62	50kg = 0.88																													
12kg = 0.32	32kg = 0.65	52-54kg = 0.90																													
14kg = 0.36	34kg = 0.68	56-58kg = 0.92																													
16kg = 0.40	36kg = 0.71	60-62kg = 0.96																													
18kg = 0.44	38kg = 0.73	64-66kg = 0.98																													
20kg = 0.46	40kg = 0.76	68kg = 0.99																													

国名	独国																					
会社名	Curium Germany GmbH																					
承認年月日	1995 年 3 月 31 日																					
効能・効果	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する胃腸膵神経内分泌腫瘍及びカルチノイドの診断																					
用法・用量	<p><u>成人投与量</u></p> <p>プラナーシンチグラフィの用量は 110MBq であり、静脈内に単回投与する。血管周囲への放射能漏出を防止するために、投与の際は注意が必要である。SPECT 撮像の用量は使用する撮像装置によって異なる。一般的に、静脈内への単回投与量として 110～220MBq で十分である。</p> <p>高齢者に対する特別な用量設定は不要である。</p> <p><u>小児投与量</u></p> <p>小児に対する使用経験は限られている。小児に対する投与放射エネルギーは下表（欧州核医学会、小児作業班）に従い、成人に対する放射エネルギーに準じて算出すべきである。</p> <table style="margin-left: 40px;"> <tr><td>3kg = 0.10</td><td>22kg = 0.50</td><td>42kg = 0.78</td></tr> <tr><td>4kg = 0.14</td><td>24kg = 0.53</td><td>44kg = 0.80</td></tr> <tr><td>6kg = 0.19</td><td>26kg = 0.56</td><td>46kg = 0.82</td></tr> <tr><td>8kg = 0.23</td><td>28kg = 0.58</td><td>48kg = 0.85</td></tr> <tr><td>10kg = 0.27</td><td>30kg = 0.62</td><td>50kg = 0.88</td></tr> <tr><td>12kg = 0.32</td><td>32kg = 0.65</td><td>52-54kg = 0.90</td></tr> <tr><td>14kg = 0.36</td><td>34kg = 0.68</td><td>56-58kg = 0.92</td></tr> </table>	3kg = 0.10	22kg = 0.50	42kg = 0.78	4kg = 0.14	24kg = 0.53	44kg = 0.80	6kg = 0.19	26kg = 0.56	46kg = 0.82	8kg = 0.23	28kg = 0.58	48kg = 0.85	10kg = 0.27	30kg = 0.62	50kg = 0.88	12kg = 0.32	32kg = 0.65	52-54kg = 0.90	14kg = 0.36	34kg = 0.68	56-58kg = 0.92
3kg = 0.10	22kg = 0.50	42kg = 0.78																				
4kg = 0.14	24kg = 0.53	44kg = 0.80																				
6kg = 0.19	26kg = 0.56	46kg = 0.82																				
8kg = 0.23	28kg = 0.58	48kg = 0.85																				
10kg = 0.27	30kg = 0.62	50kg = 0.88																				
12kg = 0.32	32kg = 0.65	52-54kg = 0.90																				
14kg = 0.36	34kg = 0.68	56-58kg = 0.92																				

## X II. 参考資料

16kg = 0.40	36kg = 0.71	60-62kg = 0.96
18kg = 0.44	38kg = 0.73	64-66kg = 0.98
20kg = 0.46	40kg = 0.76	68kg = 0.99
<b>撮像時期</b>		
撮像は投与後約 24 時間に実施する。24 時間後の時点で、腫瘍への集積であるか腸管内容物への集積であるかを確実に区別できない腹部の放射能が検出される場合には、48 時間後に再度シンチグラフィを実施すべきである。症例によっては、4 時間後のシンチグラフィでも妥当な結果が得られることがある。		

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する海外情報

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

#### 9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

#### 米国 : **Pregnancy Category C**

Animal reproduction studies have not been conducted with indium In-111 pentetreotide. It is not known whether indium In-111 pentetreotide can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Therefore, indium In-111 pentetreotide should not be administered to a pregnant woman unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

#### **Nursing Mothers**

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when indium In-111 pentetreotide is administered to a nursing woman.

Rev : 12/2019

#### 英国 : **Women of childbearing potential**

When an administration of radiopharmaceuticals to a woman of childbearing potential is intended, it is important to determine whether or not she is pregnant. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. If in doubt about her potential pregnancy (if the woman has missed a period, if the period is very irregular, etc.), alternative techniques not using ionising radiation (if there are any) should be offered to the patient.

#### **Pregnancy**

There is no experience with the use of Octreoscan in pregnant women.

Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation dose to the foetus. The administration of the maximal diagnostic activity of 220 MBq to the patient results in an absorbed dose to the uterus of 8.6 mGy. In this dose range lethal effects and the induction of malformations, growth retardations and functional disorders are not to be expected; however the risk for the induction of cancer and hereditary defects may be increased. Only essential investigations should therefore be carried out during pregnancy, when the likely benefit exceeds the risk incurred by the mother and foetus.

#### **Breast-feeding**

Before administering radiopharmaceuticals to a mother who is breast-feeding consideration should be given to the possibility of delaying the administration of radionuclide until the mother has ceased breastfeeding and to what is the most appropriate choice of radiopharmaceuticals, bearing in mind the secretion of activity in breast milk. If the administration is considered necessary, it is not necessary to discontinue breast-feeding. However, close contact with infants should be restricted during the first 36 hours after administration.

DATE OF REVISION OF THE TEXT : 13/02/2020

## X II. 参考資料

---

### (2) 小児等への投与に関する海外情報

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 米国 : **Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Rev : 12/2019

英国 : Because of the potential hazard of the ionizing radiation <sup>111</sup>In pentetreotide should not be used in children under 18 years of age, unless the value of the expected clinical information is considered to outweigh the possible damage from radiation.

DATE OF REVISION OF THE TEXT : 13/02/2020

## XⅢ. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし



製造販売元

**PDRファーマ株式会社**

東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビルディング

52203000Q

OCT-5-003