

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書
オクトレオチド酢酸塩
カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：オクトレオチド酢酸塩	
	販売名：サンドスタチンLAR 筋注用 10 mg、同 20 mg、同 30 mg	
	会社名：ノバルティス ファーマ株式会社	
要望者名	厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 「わが国における多発性内分泌腫瘍症の診療実態把握とエビデンスに基づく診療指針の作成」研究班	
要望内容	効能・効果	<u>(1) カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍</u> (2) グルカゴノーマ（グルカゴン産生腫瘍） (3) インスリノーマ（インスリン産生腫瘍） 注）公知申請に該当すると考える部分は二重下線
	用法・用量	消化管ホルモン産生腫瘍に対する日本での承認内容 通常、成人にはオクトレオチドとして 20 mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により 10 mg、20 mg 又は 30 mg を 4 週毎に投与する。ただし、初回投与後 2 週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	開発要請は、(1)「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」に対して行われている。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性 以下の理由により、「ア. 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当する。 現時点でカルチノイド腫瘍に対する最も確実な治療法は外科的腫瘍摘出である。限局性カ

ルチノイド腫瘍の場合でも5年生存率は78%にすぎないが、遠隔転移をきたして切除不能となった例においては、5年生存率は40%未満と非常に不良となる¹⁾。

(2) 医療上の有用性

以下の理由により、「ウ. 欧米において標準的療法に位置づけられている」に該当する。

2009年に公表された、医師主導の第Ⅲ相試験（PROMID試験、J Clin Oncol 2009; 27: 4656-63²⁾）においてオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤であるサンドスタチンLAR（以下、本剤）の無増悪期間（TTP）延長効果が報告されてからは、米国のNCCNガイドラインの改訂がなされ、転移性カルチノイドに対して本剤の使用が推奨されている³⁾。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
<p>効能・効果</p>	<p>Sandostatin LAR[®] Depot（オクトレオチド酢酸塩懸濁注射用粉末製剤）は、Sandostatin[®]（オクトレオチド酢酸塩）注射液による初回治療が奏効し、忍容性が認められた患者において適応される。</p> <p>先端巨大症 手術及び/又は放射線治療の効果が不十分、もしくは外科的切除及び/又は放射線療法が選択肢とならない患者の長期維持療法。GH 及び IGF-1 濃度を正常範囲まで低下させることが目標である。</p> <p>カルチノイド腫瘍 転移性カルチノイド腫瘍に伴う重度の下痢及び潮紅症状の長期治療。</p> <p>VIP 産生腫瘍 VIP 産生腫瘍に伴う多量の水様性下痢の長期治療。 カルチノイド症候群及びVIP産生腫瘍の患者において、腫瘍の大きさ、増殖速度及び転移形成に対する Sandostatin[®]注射液及び Sandostatin LAR[®] Depot の効果は明らかにされていない。</p>
<p>用法・用量</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・Sandostatin LAR[®] Depot（オクトレオチド酢酸塩懸濁注射用粉末製剤）はトレーニングを受けた医療従事者によって投与されなければならない。包装に含まれている調製法の指示に正しく従うことが重要である。Sandostatin LAR[®] Depot は分散された直後に投与しなければならない。 ・懸濁せずに直接希釈液を注射してはならない。

- Sandostatin LAR[®] Depot は 4 週毎に殿部筋肉内に投与する。4 週間を超える間隔で本剤の投与は推奨されない。
- 刺激性を避けるため、投与部位を規則的に変える必要がある。三角筋への投与は投与部位にかなりの不快感を伴うため、この部位への投与は避けること。
- Sandostatin LAR[®] Depot は絶対に、静脈内及び皮下に投与してはならない。

以下の投与法が推奨される。

先端巨大症

現在オクトレオチド酢酸塩の投与を受けていない患者

現在オクトレオチド酢酸塩の投与を受けていない患者は、Sandostatin[®] (オクトレオチド酢酸塩) 注射液による投与から開始し、初期用量 50 µg を 1 日 3 回皮下投与する。ほとんどの患者では最大効果に対して 100~200µg の 1 日 3 回投与が必要であるが、500µg の 1 日 3 回投与まで必要となる患者もいる。オクトレオチドに対する忍容性を判定するためには、Sandostatin[®]注射液を 2 週間以上皮下投与する必要がある。GH 及び IGF-1 濃度から判断し本剤の「奏効例」であると考えられ、忍容性が認められた患者は、以下の「現在 Sandostatin[®]注射液の投与を受けている患者」に記載する投与法に従って、Sandostatin LAR[®] Depot に切り替えることができる。

現在 Sandostatin[®] (オクトレオチド酢酸塩) 注射液の投与を受けている患者

現在 Sandostatin[®]注射液の投与を受けている患者は、直接 Sandostatin LAR[®] Depot に切り替えて、20mg の用量を 4 週毎に 3 ヶ月間殿部筋肉内に投与することができる。

3 ヶ月間投与した後、以下の方法に基づいて用量を調節してもよい。

- $GH \leq 2.5 \text{ ng/mL}$ 、IGF-1 正常化、臨床症状がコントロールされている場合：引き続き 20mg の Sandostatin LAR[®] Depot を 4 週毎に投与する。
- $GH > 2.5 \text{ ng/mL}$ 、IGF-1 上昇及び/又は臨床症状がコントロールされていない場合：Sandostatin LAR[®] Depot を 30mg に増量し、4 週毎に投与する。
- $GH \leq 1 \text{ ng/mL}$ 、IGF-1 正常化、臨床症状がコントロールされている場合：SandostatinLAR[®] Depot を 10mg に減量し、4 週毎に投与する。
- 30mg の用量でも GH、IGF-1 及び臨床症状を適切にコントロールされない患者には、40mg に増量して 4 週毎に投与するが、40mg を超える用量は推奨されない。

下垂体に対する放射線治療を受けた患者では、疾患の活動性を評価するために、毎年約 8 週間 Sandostatin LAR[®] Depot の投与を中止する必要がある。GH と IGF-1 の上昇や症状が再度認められた場合、Sandostatin LAR[®] Depot による治療を開始しても良い。

カルチノイド腫瘍及び VIP 産生腫瘍

現在オクトレオチド酢酸塩の投与を受けていない患者

現在オクトレオチド酢酸塩の投与を受けていない患者は、Sandostatin[®] 注射液の皮下投与による治療から開始する必要がある。カルチノイド腫瘍の治療開始後、最初 2 週間の推奨 1 日用量は、2~4 分割投与で 100~600 μ g/日である（平均 1 日用量は 300 μ g/日である）。患者によっては、最高 1,500 μ g/日の用量を必要とすることがある。VIP 産生腫瘍における推奨 1 日用量は 2~4 分割投与で 200~300 μ g/日である（150~750 μ g の範囲）。症状をコントロールするため患者に合わせて用量を調節するが、通常は 450 μ g/日を超える用量が必要となることはない。Sandostatin[®]注射液は少なくとも 2 週間継続投与する必要がある。その後、オクトレオチド酢酸塩に対する「奏効例」と考えられ、本剤に忍容性が認められれば、下記の「現在 Sandostatin[®]注射液の投与を受けている患者」に記載する投与法に従って Sandostatin LAR[®] Depot に切り替えることができる。

現在 Sandostatin[®]（オクトレオチド酢酸塩）注射液の投与を受けている患者

現在 Sandostatin[®]注射液の投与を受けている患者は、Sandostatin LAR[®] Depot に切り替えて、20mg の用量を 4 週毎に 2 ヶ月間殿部筋肉内に投与することができる。カルチノイド腫瘍患者及び VIP 産生腫瘍患者では、Sandostatin LAR[®] Depot の初回投与後に、血清中オクトレオチド濃度が治療有効濃度に達する必要があるため、本剤に切り替える以前と同用量の Sandostatin[®]注射液を少なくとも 2 週間皮下投与する必要がある。この期間に皮下投与を継続しないと、症状の悪化をきたすことがある（このような投与が 3~4 週間必要となることもある）。

2 ヶ月後、以下のとおり用量を調節しても良い。

- ・症状の十分なコントロールが得られた場合、10mg の用量への減量を考慮すること。症状が再発した場合には、20mg に増量して 4 週毎に投与する。患者の多くは 10mg を 4 週毎に投与することにより、良好な状態を維持することができる。
- ・症状が適切にコントロールされていない場合、30mg に増量して 4 週毎に投与する。

	<p>20mg の用量で良好な状態の患者は、用量を 10mg に減量しても良い。症状が再発した場合、20mg に増量して 4 週毎に投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 30mg を超える高用量については、推奨されない。 <p>カルチノイド腫瘍患者及び VIP 産生腫瘍患者では、症状が全体的に良好にコントロールされていても、周期的に症状悪化を経験することが多い（Sandostatin[®]注射液又は Sandostatin LAR[®] Depot の剤形に関係ない）。症状が悪化した期間は、SandostatinLAR[®] Depot に切り替える前の用量で、Sandostatin[®]注射液を数日間皮下投与してもよい。再び症状がコントロールされれば、Sandostatin[®]注射液の皮下投与を中止することができる。</p> <p>特定の患者：腎機能障害 透析を必要とする腎機能障害を有する患者では、開始用量を 10mg とし、4 週毎に投与する。他の腎機能障害を有する患者では、腎機能障害を有さない患者と同様の開始用量でかまわない。（開始用量を 20mg とし、4 週毎に投与する）</p> <p>特定の患者：肝障害-肝硬変を有する患者 肝硬変を有する患者では、開始用量を 10mg とし、4 週毎に投与すること。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>(1) 「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」、(2) 「グルカゴノーマ」及び (3) 「インスリノーマ」のいずれの効能・効果も承認されていない。</p> <p style="text-align: right;">(2011 年 1 月 11 日現在)</p>
備考	<p>(1) について、2010 年 9 月に FDA と申請前相談が実施され、臨床試験の総括報告書等の提出が求められた結果を踏まえ、承認申請の準備中であるが、承認申請時期については、未定である。</p> <p>(2) 及び (3) については、サンドスタチン皮下注用製剤承認審査の過程で、有効性を結論付けるには症例数が少ないと判断され、承認されなかった。</p>
2) 英国	
効能・効果	<p>先端巨大症患者の治療：</p> <p>先端巨大症患者のうち、症状のコントロール及び成長ホルモン、IGF-1 の減少のため Sandostatin 皮下投与により適切にコントロールされている先端巨大症患者のうち、手術又は放射線療法が適応とならない、あるいは奏効しない患者の治療、又は放射線療法の最大効果が得られる</p>

	<p>までの暫定期間中の患者の治療</p> <p>消化管ホルモン産生腫瘍：</p> <p><u>Sandostatin 皮下投与により適切に症状がコントロールされている患者に対する下記の消化管ホルモン産生腫瘍に伴う諸症状の改善</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍 ・VIP 産生腫瘍 ・グルカゴン産生腫瘍 <p>Sandostatin には抗腫瘍作用はなく、腫瘍そのものを治療するものではない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>Sandostatin LAR は、深部の殿部筋肉内のみ投与できる。殿部筋肉内への繰り返し投与にあたっては、左右交互に投与すべきである。</p> <p>先端巨大症</p> <p>Sandostatin 皮下投与を過去に受けていない患者には、Sandostatin LAR の投与を開始する前に有害事象を観察しながら、Sandostatin 皮下投与（50-100μg）が推奨される。</p> <p>Sandostatin 皮下投与による初期治療を受けた患者及び Sandostatin 皮下投与により症状が適切にコントロールされた患者は、Sandostatin LAR20mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、殿部筋肉内に注射することから開始する。Sandostatin LAR の投与は、Sandostatin の最終皮下投与の翌日から開始することができる。その後の用量は、血清中成長ホルモン（GH）濃度、インスリン様成長因子 I（IGF-1）/ソマトメジン C 濃度、及び臨床症状に基づき調整する。</p> <p>臨床症状及び生化学的パラメータ（GH、IGF-1）が十分にコントロールされていない（GH 濃度が依然として 2.5μg/L{5mU/L}を超える）場合には、用量を 4 週毎 30mg へ増量することができる。</p> <p>20mg を 3 ヶ月間投与の後に、GH 濃度が恒常的に 1μg/L（2mU/L）未満で、血清中 IGF-1 濃度が正常化し、先端巨大症の可逆的な徴候及び症状のほとんどが消失した場合には、用量を 4 週毎 10mg へ減量することができる。しかしながら、このような患者では血清中 GH 及び IGF-1 濃度、臨床徴候及び症状を特に注意し観察する必要がある。</p> <p>Sandostatin LAR を継続して投与している患者では、12 ヶ月毎に GH 及び IGF の検査をすること。臨床症状及び生化学的パラメータのコントロールが不十分な患者では、6 ヶ月毎の検査が必要である。</p> <p>腫瘍切除の術後 5-6 週後における内分泌検査を正確に行うためには、</p>

	<p>Sandostatin LAR の最終投与は術前の少なくとも 3-4 週とすること。</p> <p><u>消化管ホルモン産生腫瘍</u></p> <p><u>Sandostatin 皮下投与により症状が適切にコントロールされた後、Sandostatin LAR 20mg を 4 週毎に筋肉内投与することから開始する。</u></p> <p><u>Sandostatin LAR の初回投与後 2 週間は、これまでの有効であった用量で Sandostatin 皮下投与を継続する必要がある。3 ヶ月投与後、本剤に対する反応を評価するべきである。</u></p> <p><u>3 ヶ月間の投与後、症状が部分的にしかコントロールされていない場合には、Sandostatin LAR を 30mg に増量し 4 週毎に投与する。</u></p> <p><u>3 ヶ月間の投与後、症状及び生物学的マーカーが良好にコントロールされている場合は、Sandostatin LAR を 10mg に減量し 4 週毎に投与する。</u></p> <p><u>Sandostatin LAR の投与期間中に消化管ホルモン産生腫瘍に伴う症状が悪化した場合は、本剤投与前に用いた用量で Sandostatin の皮下投与の追加が推奨される。</u></p> <p>腎機能障害を伴う患者への使用</p> <p>腎機能障害は、Sandostatin の皮下投与と同様にオクトレオチドの総曝露量 (AUC; 曲線下面積) に影響を及ぼさない。したがって、Sandostatin LAR の用量調節は必要ない。</p> <p>肝機能障害を伴う患者への使用</p> <p>Sandostatin を皮下及び静脈内投与した試験において、肝硬変患者で排泄能が低下する可能性が示されている。脂肪肝患者ではこのような変化は認められない。肝機能障害を伴う患者の中には、用量調節が必要な患者もいる。</p> <p>高齢者への使用</p> <p>Sandostatin を皮下投与した試験において、65 歳以上の患者で用量を調節する必要はなかったことから、65 歳以上では Sandostatin LAR でも用量調節は必要ない。</p> <p>小児への使用</p> <p>小児への Sandostatin LAR 使用経験は非常に少ない。</p> <p>(要望内容に係る部分は下線)</p>
承認年月 (または英)	(1)「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」

<p>国における開発の有無)</p>	<p>承認されていない。 (2) 「グルカゴノーマ」 1998年7月承認 (3) 「インスリノーマ」 承認されていない。 (2011年1月11日現在)</p>
<p>備考</p>	<p>(1) について、2010年12月7日に PROMID 試験の公表文献²⁾ を要約した資料を基に承認申請が行われ、現在、審査中である。 (3) については、サンドスタチン皮下注用製剤の承認審査の過程において、有効性及び安全性の観点から承認されなかった。</p>
<p>3) 独国</p>	
<p>効能・効果</p>	<p>1. <u>下記の消化管ホルモン産生腫瘍の症状改善</u> - 紅潮や重度の下痢といったカルチノイド症候群の特徴を示す転移性カルチノイド腫瘍 - 重度の水様性下痢を伴う VIP 産生腫瘍 - <u>壊死融解性遊走性紅斑による炎症性皮膚浸潤を伴うグルカゴン産生腫瘍</u></p> <p>2. 外科的処置や放射線療法及びドーパミン作動薬投与抵抗性の先端巨大症患者における症状改善、血漿中成長ホルモン (GH) 及びインスリン様成長因子-I 濃度の低下 サンドスタチン LAR 徐放性製剤 (毎月投与) による治療は、先端巨大症患者のうち、外科的処置の適応とならない、あるいは希望しない患者の治療、又は放射線療法の最大効果が得られるまでの観察期間中の患者の治療 注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>サンドスタチン LAR 徐放性製剤 (毎月投与) は、深部の殿部筋肉内投与のみとし、絶対に静脈投与してはならない。繰り返し投与にあたっては左右の殿部筋肉に交互に注射すること。 先端巨大症 オクトレオチド皮下投与の治療を受けている患者は、サンドスタチン LAR 徐放性製剤 (毎月投与) の治療に移行することができる。サンドスタチン LAR 徐放性製剤 (毎月投与) は 20mg の 4 週間隔で投与を開始し、3 ヶ月間以上投与するのが望ましい。用量調節は必要に応じて、血漿中成長ホルモン濃度、インスリン様成長因子-I の濃度及び臨床症状を勘案し実施する。 3 ヶ月が経過した時点で臨床症状や臨床検査値が十分にコントロール</p>

できていない場合（成長ホルモン濃度が 2.5 μ g/L を超える場合）、オクトレオチド 30mg（サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与） 30 mg に相当）に増量し、4 週間隔で投与することができる。

サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与） 20mg を 3 ヶ月投与後、成長ホルモン濃度が 1 μ g/L 未満で一定に推移し、インスリン様成長因子-I 濃度が正常値まで回復し、かつ主な先端巨大症の可逆性のある臨床症状がコントロールされている場合、オクトレオチド 10mg（サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与） 10mg に相当）を 4 週間隔で投与することができる。このように低用量で治療する患者に対しては、特に成長ホルモン濃度、インスリン様成長因子-I 濃度及び臨床症状を慎重に観察することを推奨する。

サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の一定の用量によりコントロールされている患者でも、血漿中成長ホルモン濃度及びインスリン様成長因子-I 濃度を 6 ヶ月毎に測定する必要がある。

手術もしくは放射線療法が不適応、又はこれらの治療で十分な効果が得られなかった患者、あるいは放射線療法開始から効果が現われるまでの時間を要する患者では、オクトレオチドの有効性及び安全性を確認するため、サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の治療を上記のとおり開始する前にサンドスタチン皮下注用製剤の短期間の治療から開始することを推奨する。

消化管ホルモン産生腫瘍

オクトレオチド皮下投与の治療を受けている患者は、サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の治療に移行することができる。サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）は 20mg の 4 週間間隔で投与を開始するのが望ましい。サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の投与開始後最初の 2 週間は、これまで有効であった用量でオクトレオチド皮下注用製剤の投与を継続すること。

オクトレオチドの投与を過去に受けていない患者に対しては、オクトレオチドの有効性及び安全性を確認するため、サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与）の治療を上記のとおり開始する前に、オクトレオチド 0.1mg で 1 日 3 回の皮下投与を短期間（約 2 週）の治療から開始することを推奨する。

サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投与） 20mg を 3 ヶ月投与後、臨床症状及び生化学マーカーが良好にコントロールされている患者においては、そのまま治療を継続することが可能である。必要に応じて、オクトレオチド 10mg（サンドスタチン LAR 徐放性製剤（毎月投

	<p>与) 10mg に相当) に減量し、4 週間隔で投与してもよい。</p> <p><u>サンドスタチン LAR 徐放性製剤 (毎月投与) 20mg を 3 ヶ月投与後、臨床症状及び生化学マーカーのコントロールが不十分な患者においては、オクトレオチド 30mg (サンドスタチン LAR 徐放性製剤 (毎月投与) 30mg に相当) に増量し、4 週間隔で投与することができる。</u></p> <p><u>サンドスタチン LAR 徐放性製剤 (毎月投与) 投与にも関わらず臨床症状がコントロールされていない場合は、オクトレオチド皮下注用製剤を追加投与することを推奨する。その場合の用量は、サンドスタチン LAR 徐放性製剤 (毎月投与) の投与開始前に用いた用量とする。</u></p> <p><u>特に、オクトレオチド皮下注用製剤の追加投与は、オクトレオチドが有効血中濃度に達するまでの間、サンドスタチン LAR 徐放性製剤 (毎月投与) の投与開始から最初の 2 ヶ月目まで必要となると考えられる。</u></p> <p>肝及び腎機能障害 腎機能障害や肝機能障害を有する患者に対して、用量調節は必要ない。</p> <p>高齢者 高齢者に対して、用量調節は必要ない。</p> <p>小児 小児への Sandostatin LAR 使用経験は非常に少ない。</p> <p>投与方法及び投与期間 サンドスタチン LAR 徐放性製剤 (毎月投与) は医師の指導下で維持療法として投与する必要がある。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	<p>(1) 「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」 承認されていない。</p> <p>(2) 「グルカゴノーマ」 1999 年 12 月承認</p> <p>(3) 「インスリノーマ」 承認されていない。</p> <p style="text-align: right;">(2011 年 1 月 11 日現在)</p>
備考	<p>(1) について、2010 年 6 月 14 日に PROMID 試験の公表文献²⁾ を要約した資料を基に承認申請が行われたが、審査の過程で、臨床試験の総括報告書の提出を求められ、承認申請が一旦取り下げられている。</p>

	<p>(3) については、サンドスタチン皮下注用製剤の承認審査の過程において、1) 治験における対象患者の症例数が少ないため十分な有効性が確認できなかったこと、2) インスリノームを有する患者では低血糖を悪化させる恐れがあること、を理由として承認されなかった。</p>
4) 仏国	
<p>効能・効果</p>	<p>先端巨大症の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> －サンドスタチン皮下投与により適切に治療されている患者 －手術、放射線療法又はドーパミン作動薬投与の適応とならない、あるいはこれらが奏効しない患者、又は放射線療法の効果が得られるまでの観察期間中の患者 <p><u>サンドスタチン皮下注用製剤投与により適切にコントロールされている下記の消化管ホルモン産生腫瘍に伴う臨床症状の治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> －カルチノイド腫瘍 －VIP 産生腫瘍 －<u>グルカゴン産生腫瘍</u> <p>サンドスタチン皮下注用製剤投与により適切にコントロールされている患者の原発性甲状腺腫の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> －外科的処置、放射線療法又は療法の治療施行後であるものの、分泌異常を示す場合 －外科的処置又は放射線療法が適応とならない患者 －放射線療法の途中であり、効果が確認されていない患者 <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
<p>用法・用量</p>	<p>サンドスタチン L.P徐放性製剤は深部の殿部筋肉内投与のみとする。繰り返し投与にあたっては左右の殿部筋肉に交互に注射すること。</p> <p>先端巨大症</p> <p>サンドスタチン L.P徐放性製剤 20mg の投与は、サンドスタチン皮下注用製剤投与を中止した翌日から開始し、4 週間隔で3 ヶ月間投与する。オクトレオチドの全身的な耐容性及び治療効果を確認するため、サンドスタチン皮下注用製剤の短期間治療より開始することを推奨する。</p> <p>その後の用量調節は、血清中成長ホルモン (GH) 濃度、ソマトメジン-C (IGF-1) 濃度及び臨床状態を勘案して実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> －3 ヶ月が経過した時点で臨床症状、ホルモン濃度 (上記参照) が十分にコントロールできていない場合 (特に GH 濃度が 2.5µg/L を超

	<p>える場合)、サンドスタチン L.P.徐放性製剤の用量を 30mg に増量することができる。</p> <p>—GH 濃度が 1μg/L 未満で推移し、IGF-1 濃度が正常値まで回復し、かつ主な先端巨大症の臨床症状がコントロールされている場合、サンドスタチン L.P.徐放性製剤の用量を 10mg に減量することができる。いずれの場合であっても GH 濃度及び IGF-1 濃度を慎重に観察する必要がある。</p> <p>手術、放射線療法、ドーパミン作動薬で十分な効果が得られなかった患者、これらの治療が実施できない、あるいは放射線療法開始から効果が現われるまでの時間を要する患者では、オクトレオチドの全身的な耐受性及び治療効果を確認するため、サンドスタチン皮下注用製剤の短期間治療より開始することを推奨する。</p> <p><u>消化管ホルモン産生腫瘍</u></p> <p><u>サンドスタチン皮下注用製剤の投与により臨床症候が十分にコントロールされている患者に対しては、サンドスタチン L.P.徐放性製剤 20 mg を 4 週間隔で開始することを推奨する。サンドスタチン L.P.徐放性製剤の投与開始後最初の 2 週間は、これまで有効であった用量でサンドスタチン皮下注用製剤の投与を継続すること。</u></p> <p><u>サンドスタチン皮下注用製剤の投与を受けたことのない患者に対しては、上述のとおり、オクトレオチドの治療効果及び全身的な耐受性を評価するためサンドスタチン 100μg で 1 日 3 回の皮下投与を短期間（約 2 週間）実施してから、本剤投与を開始すること。</u></p> <p><u>投与 3 ヶ月後の時点で臨床症状及び生化学マーカーが完全に正常化した患者において、サンドスタチン L.P.徐放性製剤の用量を 10 mg に減量し、4 週間隔で投与することができる。</u></p> <p><u>また、投与 3 ヶ月後の時点で臨床症状のコントロールが不十分な患者に対して、サンドスタチン L.P.徐放性製剤の用量を 30mg に増量し、4 週間隔で投与することができる。</u></p> <p><u>サンドスタチン L.P.徐放性製剤投与にも係わらず消化管ホルモン産生腫瘍に伴う症状の増悪が認められた場合、サンドスタチン L.P.徐放性製剤の投与開始前に用いた用量でサンドスタチン皮下注用製剤を追加投与することを推奨する。消化管ホルモン産生腫瘍に伴う症状の増悪は基本的に、オクトレオチド濃度が有効治療域に達していない最初の 2 ヶ月目までに発現すると考えられる。</u></p> <p>原発性甲状腺腺腫</p>
--	--

	<p>サンドスタチン L.P.徐放性製剤による治療は、3 ヶ月間 4 週間隔で 20mg を投与する。オクトレオチドの全身的な耐容性及び治療効果を確認するため、サンドスタチン皮下注用製剤の短期間治療より開始することを推奨する。</p> <p>甲状腺刺激ホルモン、甲状腺ホルモンの反応に従って用量を調節する。</p> <p>腎機能不全又は肝機能障害を伴う患者への投与：現在までに得られている薬物動態データから、サンドスタチン L.P.徐放性製剤の用量調節は必要ない。</p> <p>高齢者への投与：用量調節は必要ない。</p> <p>小児への投与：小児におけるデータがないため、小児に対するサンドスタチン L.P.徐放性製剤の投与を推奨することはできない。</p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
承認年月（または仏国における開発の有無）	<p>(1) 「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」承認申請中である。</p> <p>(2) 「グルカゴノーマ」 1998年6月承認</p> <p>(3) 「インスリノーマ」承認されていない。</p> <p style="text-align: right;">(2011年1月11日現在)</p>
備考	<p>(1) について、2010年6月11日に PROMID 試験の公表文献²⁾を要約した資料を基に承認申請が行われ、現在、審査中である。</p> <p>(3) については、サンドスタチン皮下注用製剤の承認審査の過程において、有効性及び安全性の観点から承認されなかった。</p>

(2) 欧米4カ国の公的医療保険制度の適用状況について

1) 米国	
公的医療保険制度における記載内容	<p>(1) 「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」〔The NCCN Drugs & Biologics Compendium™、Neuroendocrine Tumors-Carcinoid Tumors 2010〕^{参1)}</p> <p>【一般名】 Octreotide acetate (オクトレオチド酢酸塩)</p> <p>【製剤名】 Sandostatin LAR Depot</p> <p>【剤型】 注射剤 (筋注)</p> <p>【効能・効果】</p>

	<p>・ NCCN disease indication : Neuroendocrine tumors-Carcinoid tumors (神経内分泌腫瘍-カルチノイド腫瘍)</p> <p>・ NCCN recommended Use : Management of distant metastases (下記の転移性カルチノイド腫瘍における治療)</p> <p>— for asymptomatic unresectable metastases (無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍)</p> <p>【用法・用量】 記載なし</p> <p>(3) 「インスリノーマ」 〔The NCCN Drugs & Biologics Compendium™、 Neuroendocrine Tumors-Carcinoid Tumors 2010〕^{参1)}</p> <p>【一般名】 Octreotide acetate (オクトレオチド酢酸塩)</p> <p>【製剤名】 Sandostatin LAR Depot</p> <p>【剤型】 注射剤 (筋注)</p> <p>【効能・効果】</p> <p>・ NCCN disease indication : Neuroendocrine tumors-Islet cell tumors (神経内分泌腫瘍-膵島細胞腫瘍)</p> <p>・ NCCN recommended Use : Preoperative management for insulinoma to stabilize glucose levels (インスリノーマの術前管理における血糖レベルの調整)</p> <p>・ NCCN disease indication : Neuroendocrine tumors-Multiple endocrine neoplasia type 1 (神経内分泌腫瘍-多発性内分泌腺腫 type 1)</p> <p>・ NCCN recommended Use : Preoperative management to stabilize glucose levels in patients with insulinoma only if octreoscan positive (インスリノーマの術前管理における血糖レベルの調整 オクトレオスキャン陽性例に限る)</p> <p>【用法・用量】 記載なし</p> <p>〔DRUGDEX (Thomson MICROMEDEX)〕^{参2)}</p> <p>【一般名】 Octreotide acetate (オクトレオチド酢酸塩)</p> <p>【製剤名】 記載なし</p> <p>【剤型】 記載なし</p> <p>【効能・効果】 Insulinoma (インスリノーマ)</p>
--	--

	【用法・用量】 Optimal dosing and timing not yet defined（至適用量と投与タイミングは明確でない。）
備考	開発要請は、(1)「カルチノイド腫瘍のうち、無症候性かつ切除不能な転移性腫瘍」に対して行われている。
2) 英国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
3) 独国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	
4) 仏国	
公的医療保険制度における記載内容	なし
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。なお、WHO 分類の変遷があるため、カルチノイド腫瘍又は神経内分泌腫瘍として抽出された文献に基づいて記載を行う。

【海外における報告】

1) Placebo-controlled, double-blind, prospective randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. J Clin Oncol 2009; 27: 4656-63²⁾

本試験（PROMID 試験）は、医師主導の臨床試験であり、薬剤による治療歴がない局所的切除不能又は転移性の高分化型神経内分泌腫瘍患者のうち、中腸原発（原発巣は不明であるが中腸と考えられる患者も含む）例を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験である。

本剤 30mg 及びプラセボが、4 週間毎に筋肉内投与された。

本試験には、85 例（本剤群 42 例、プラセボ群 43 例）が登録され、カルチノイド症候群と

診断された患者の内訳は、本剤群 17/42 例 (40.5%)、プラセボ群 16/43 例 (37.2%) であった。

有効性について、主要評価項目の Time to progression (TTP) に関して中央値が、本剤群で 14.3 ヶ月、プラセボ群で 6.0 ヶ月、ハザード比は 0.34 (95%信頼区間 (CI) [0.20, 0.59]) であり、有意差が認められた ($p=0.00072$ 、Mantel-Cox log-rank 検定) (conservative ITT 集団 : ITT 集団のうち腫瘍の評価に関するプロトコルからの重大な逸脱があった症例等を無作為化時点で打ち切り例とした集団)。なお、カルチノイド症候群患者及び無症候性腫瘍患者のサブグループ解析では、本剤群及びプラセボ群における TTP の中央値は各々、カルチノイド症候群患者で 14.3 ヶ月及び 5.5 ヶ月 (ハザード比=0.23)、無症候性腫瘍患者で 28.8 ヶ月、5.9 ヶ月 (ハザード比=0.25) であった (Per protocol analysis)。一方、副次評価項目である全生存期間 (OS) に関して中央値は、本剤群で 77.4 ヶ月以上 (Not reached) であったものの、プラセボ群で 73.7 ヶ月であった (ITT 集団)。また、腫瘍縮小効果に関しては、本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても 1 例部分奏効例が認められたものの、完全奏効例は認められず、安定が各々 28/42 例及び 16/43 例であった。

安全性について、本試験期間中に死亡に至った有害事象はなく、その他重篤な有害事象は本剤群で 11 例及びプラセボ群で 10 例に認められた。本剤群では、投与中止に至った有害事象が 5 例に認められた。内訳は、(頻脈性) 絶対性不整脈、貧血/白血球数減少/血小板数減少、胆嚢結石、腹水/下痢、及びクレアチニン値の上昇各 1 例であり、胆嚢結石については、本剤との因果関係が疑われた (注 : 当該有害事象に関する情報は本論文には記載されていないが、医師による症例報告書の記載に基づくものとして、企業より報告された。)。プラセボ群では有害事象による中止例は認められなかった。いずれの投与群でも有害事象により治験薬投与量の減量に至った症例は認められなかった。高頻度に認められた高度の有害事象は、胃腸障害 (本剤群 6 例、プラセボ群 8 例、以下同順)、造血器系障害 (5 例、1 例)、全身障害 (疲労及び発熱 ; 8 例、2 例) であった。治験薬との因果関係を問わない WHO 基準の Grade 2~4 の有害事象は本剤群で比較的多く認められ、下痢や鼓脹が認められた。また、本剤群において、5 例に 6 件の胆石が認められた。また、Grade 3 以上の有害事象は以下のとおりであった (注 : 当該有害事象に関する情報は本論文には記載されていないが、医師による症例報告書の記載に基づくものとして、企業より報告された。)。本剤群で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は鼓腸、発熱、心不全、腹痛及び疼痛であり、その他の事象は 1 例ずつの発現であった (サルモネラ感染症、下痢、肝転移 (原発癌の進行)、軽症イレウス、呼吸不全、高血圧、徐脈、食欲不振、心房細動、睡眠障害、造影剤アレルギー、胆嚢炎、胆嚢結石、腸閉塞、身体的機能の低下、乳管過形成、脳卒中、腹水、便秘、両側卵巣の境界悪性腫瘍)。これらの有害事象のうち、鼓腸 2 例、胆嚢炎、胆嚢結石、発熱及び疼痛各 1 例については、本剤との因果関係が疑われた。プラセボ群で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は下痢及び腹痛であり、その他の事象は 1 例ずつの発現であった (ホットフラッシュ、悪心、右上四半分の腹痛、右心機能不全、肝転移癌の進行、脚部浮腫、虚弱感、呼吸困難の増悪、骨転移の疑い、腫瘍の進行 (原発癌と転移癌)、絶対性不整脈イベントの頻発、線維腫症、胆汁うっ滞、鉄欠乏性貧血、疲労感、疼痛)。

なお、本試験についてのデータ収集及び解析は study group が独自に実施し、企業は関与していないものの、企業はこの試験のデータベース、症例報告書にアクセス可能である。

また、神経内分泌腫瘍患者を対象に本薬を単独投与した際の抗腫瘍効果を検討した第Ⅱ相試験として、12 報の文献報告がなされている⁴⁻¹⁵⁾。これらの試験では、本剤若しくは皮下注用 (SC) 製剤のいずれか、又は両製剤が用いられており、わずかながら部分奏効例が認められており、また病勢安定例 (stable disease) が多く認められている。

【国内における報告】

2000 年以降の報告について検索した結果、国内において、カルチノイド腫瘍に対するオクトレオチドの臨床試験の報告はなく、1 例ずつの症例報告が 12 件あった¹⁶⁻²⁸⁾。12 例の内訳について、消化管由来は 7 例 (腸由来が 6 例 (直腸及び回腸各 2 例、十二指腸及び小腸後腹膜各 1 例)、胃由来が 1 例) であり、肝原発が 3 例、胆嚢原発及び膵原発が各 1 例であった。消化管カルチノイド腫瘍の 7 例について、症候性及び無症候性が各 3 例、不明が 1 例であり、その他の 5 例は膵原発の 1 例を除き症候性であった。オクトレオチドは本邦の既承認範囲の用法・用量で用いられ、用いられた製剤は、SC 製剤若しくは本剤、又は両方の製剤であった。オクトレオチドの腫瘍縮小効果について、記載がない報告もあったが、症候性、非症候性にかかわらず、複数の報告で腫瘍増殖抑制効果又はわずかな腫瘍縮小効果が認められていた。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。なお、WHO 分類の変遷があるため、カルチノイド腫瘍又は神経内分泌腫瘍に関する内容を含む文献について記載を行う。

1) Gastrointestinal neuroendocrine tumors. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 7):vii72-80²⁹⁾

消化管神経内分泌腫瘍の診断と治療に関する総論である。神経内分泌腫瘍の内科的治療の項において、オクトレオチドの症状コントロール効果に関する記載につづき、抗増殖効果について、以下のように記載されている。

オクトレオチドは sst2 受容体に作用することにより直接的及び間接的な抗増殖効果を有する可能性があることが記載されている。また、多くの臨床試験で、5 年までの腫瘍の安定化 (stable disease) が報告されていること、及び PROMID 試験の概要と結果が記載されている。PROMID 試験において、神経内分泌腫瘍に対するオクトレオチド治療に対して機能性/非機能性、クロモグラニン A レベル、Karnofsky Performance status 及び年齢が寄与しないことを示した、と記載されている。さらに、PROMID 試験の結果に基づき、NCCN ガイドラインにおいて、再発又は切除不能な転移性の無症候性神経内分泌腫瘍患者のための治療選択肢としてオクトレオチド LAR が追加されたことも記載されている。

安全性については、最も一般的な副作用は、腹部不快感や膨満感であり、通常、軽度でオクトレオチド投与開始の 1 週目の間に自然回復すること、臨床症状を呈するのはわずかな患

者のみであるものの、胆石の発現が認められること、並びに注射部位疼痛が報告されていることが記載されている。

2) **Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. South Med J 2009; 102: 1032-40**³⁰⁾

膵臓由来以外の神経内分泌腫瘍に焦点を当てた総論である。その治療選択肢については、ソマトスタチンアナログ、インターフェロン α 、放射線療法、化学療法及び外科的手術があり、内科的／外科的アプローチの選択は原発部位と転移巣の有無を考慮すべきと記載されている。一方、カルチノイド腫瘍に対する治療としては、切除後の再発や転移性で切除不能な病変に対して内科的治療が選択肢の一つとして記載されている。ソマトスタチンアナログによる治療によって、腫瘍縮小（0～9%）が認められ、腫瘍の進行抑制に貢献する可能性があることが記載されている。また、有害事象の発現は非常に少ないことから、症状と Quality of Life の改善に有効な唯一の薬物療法であると記載されている。

3) **Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008; 9: 61-72**³¹⁾

神経内分泌腫瘍の疫学、非臨床試験データ、病理・臨床診断、治療に関する総論である。内科的治療の項において、ソマトスタチンアナログについて言及されている。

現在、最も効果的なソマトスタチンアナログ製剤は、長時間作用型オクトレオチド（10 mg、20 mg 及び 30 mg）及び Lanreotide であり、約 75% の患者の症状コントロール及び血清腫瘍マーカー低下に関する効果が示されていること、長期投与における耐容性が良好であることが記載されている。腫瘍増殖に対する効果については、腫瘍縮小効果は限定的（5%未満の患者）であるものの、腫瘍の安定化（stable disease）は約 50% の患者に認められると記載されている。

4) **Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007; 21: 145-62**³²⁾

ソマトスタチンアナログやインターフェロン α のような biotherapy の症状コントロールと抗腫瘍治療についてのレビューである。「Antiproliferative therapy」項に、ソマトスタチンアナログにより、進行性の神経内分泌腫瘍に対する腫瘍安定化（stable disease）が 37～45% で認められていることが記載されている。

5) **Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology 2005; 128: 1717-51**³³⁾

消化管カルチノイド腫瘍の病態と管理の進展に関する総論である。ソマトスタチンアナログはカルチノイド腫瘍の切除後の再発や転移性で切除不能な病変を有する患者の症状管理に有効であると記載されている。また、オクトレオチド及び Lanreotide の多数の公表論文において抗腫瘍効果に関してレビューされており、総じて腫瘍縮小率は低かったものの（0～9%）、近年の複数の臨床試験より、ソマトスタチンアナログは腫瘍縮小というより腫瘍を安定化させると記載されている。また、ソマトスタチンアナログ治療の忍容性は高く、顕著な症状改善効果を示していること、胆石・胆泥、脂肪便、洞性徐脈、心伝導異常、不整脈、内分泌異常などの有害事象が起こることがあり、モニタリングを要することが記載されている。

6) Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004; 15: 966-73³⁴⁾

ソマトスタチンアナログにおける神経内分泌腫瘍のマネジメントのコンセンサスレポートである。ソマトスタチンアナログ治療の開始時期の項において、症候性神経内分泌腫瘍の症状コントロールに使用すること、並びに無症候性神経内分泌腫瘍は議論が必要であるものの、転移のある進行性の無症候性神経内分泌腫瘍に対しても使用を開始すべきと記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition Vol.2; 2008: p.1722-35³⁵⁾

カルチノイド腫瘍の治療の「Biotherapy」項に以下の内容が記載されている。

オクトレオチドや Lanreotide の様なソマトスタチンアナログは、症状のコントロールや5-尿中ヒドロキシインドール酢酸及び様々なペプチド産生の抑制に加え、抗腫瘍効果についても検討されている。様々な臨床試験で転移性カルチノイド腫瘍患者において、30～70%の患者で腫瘍の安定化が認められており、生存期間の延長も示されている臨床試験もあったと記載されている。ただし、ソマトスタチンアナログ治療による腫瘍安定化により生存期間が延長することを立証するプロスペクティブ試験はないことも併せて記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology/ Neuroendocrine Tumors V.2.2010³⁾

カルチノイド腫瘍の項において、再発又は切除不能病変のマネジメントとして以下のように記載されている。

- ・ 無症候性で切除不能の場合；3-6 ヶ月毎の観察、オクトレオチド治療又は臨床試験への参加
- ・ 臨床的腫瘍増大 (clinically significant tumor burden)、著しい進行が認められた場合又は局所コントロール目的の場合；オクトレオチド治療
- ・ 症候性カルチノイドの場合；オクトレオチド治療

オクトレオチドの用法用量

オクトレオチド 150-250 μ g を1日3回皮下注射、又はオクトレオチド LAR 20-30mg を4週毎筋肉注射。必要に応じて、症状コントロールのために、用量及び投与回数を増やすことが可能。急を要する症状からの救済や症状を飛躍的に改善させるため、短時間作用型オクトレオチドをオクトレオチド LAR と併用することも可能。

また、PROMID 試験が引用されている。

2) Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v223-27³⁶⁾

広範囲に及ぶ腫瘍の治療の項に以下が記載されている。

ソマトスタチンアナログやインターフェロン α のような生物学的療法は、ホルモン産生や分泌に関連するカルチノイド症候群、VIP産生腫瘍及びグルカゴノーマ症候群に伴う症状コントロールに有効であることが示されている。非機能性腫瘍に対する生物学的療法については議論が続けられていたが、最近の試験にて、機能性腫瘍及び非機能性腫瘍の両方に対するソマトスタチンアナログの増殖抑制効果が示された (PROMID試験)。ソマトスタチンアナログ又はインターフェロン α のいずれかに抵抗性の患者においては、両剤の併用が有効であった。

3) ENETS guidelines/Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 2008; 87: 47-62³⁷⁾

増殖抑制治療における生物学的療法の項に以下が記載されている。

ソマトスタチンアナログ、インターフェロン、又はこれら両剤の抗腫瘍効果について、最近のデータによると奏効率は10%未満と低いものの、40%までの腫瘍安定化が報告されており、これらの薬剤は、受容体サブタイプsst2を発現している (すなわち、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ陽性の) 腫瘍増殖の遅い高分化型神経内分泌腫瘍患者に対して有用な可能性がある。胃原発のカルチノイド腫瘍に関しては、動物及びヒトにおいてソマトスタチンアナログが増殖抑制効果を有することが示されているものの、肝転移例に関してはデータが得られていない。転移性の低分化型腫瘍については、その原発部位に関わらず、ソマトスタチンアナログ療法又はインターフェロン療法は推奨されない。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

本邦では、臨床試験は実施されていない。

「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載のとおり、カルチノイド腫瘍に対する本邦における臨床使用実態について、臨床試験の報告はないものの、12例の症例報告¹⁶⁻²⁸⁾があった。

また、オクトレオチド (SC製剤及び本剤) の国内での製造販売後調査における使用経験は、以下のとおりであった。

SC製剤及び本剤それぞれについて消化管ホルモン産生腫瘍に対して実施された製造販売

後調査において、カルチノイド腫瘍に対する使用例は、SC 製剤で 21 例、本剤で 14 例であった（下表）。

サンドスタチン製剤の国内での製造販売後調査

製剤	対象疾患	調査期間	調査症例数 ^{*1}
SC	消化管ホルモン産生腫瘍	1989/7/10～1999/3/30	計 175 例 そのうちカルチノイド腫瘍 21 例 －消化管由来カルチノイド腫瘍 10 例（7 例/3 例） －消化腺由来カルチノイド腫瘍 ^{*2} 3 例（2 例/1 例） －その他 ^{*3} 8 例（8 例/0 例）
本剤	消化管ホルモン産生腫瘍	2004/6/25～2009/6/30	計 33 例 そのうちカルチノイド腫瘍 14 例 －消化管由来カルチノイド腫瘍 6 例（3 例/3 例） －消化腺由来カルチノイド腫瘍 ^{*2} 3 例（2 例/1 例） －その他 ^{*3} 5 例（5 例/0 例）

*1：括弧内の記載は、（症候性/非症候性）の順、*2：肝又は膵原発、*3：呼吸器、胸腺又は不明

SC 製剤の消化管ホルモン産生腫瘍に対する推奨する使用方法：
通常、成人にはオクトレオチドとして 1 日量 100 又は 150µg より投与をはじめ、効果が不十分な場合は 1 日量 300µg まで漸増し、2～3 回に分けて皮下投与する。

本剤の消化管ホルモン産生腫瘍に対する推奨する使用方法：
通常、成人にはオクトレオチドとして 20mg を 4 週毎に 3 ヶ月間、殿部筋肉内に注射する。その後は症状により 10mg、20mg 又は 30mg を 4 週毎に投与する。ただし、初回投与後 2 週間は薬物濃度が十分な濃度に達しないことから、本剤投与前に投与していた同一用量のオクトレオチド酢酸塩注射液を併用する。

製造販売後調査では、臨床症状や臨床検査の推移を考慮して有効性を判定することとしていたため腫瘍縮小効果は確認していなかったが、調査票中に腫瘍縮小に関連する記載があった症例もいたため、各症例における腫瘍縮小効果の概略について以下に示す。

SC 製剤については以下のとおりである。

- ・ 症候性消化管カルチノイド腫瘍 7 例のうち、腫瘍縮小あり及びなしが各 2 例、並びに未記載が 3 例であった。非症候性消化管カルチノイド腫瘍 3 例のうち、腫瘍縮小あり、腫瘍増殖抑制あり及び未記載が各 1 例であった。
- ・ 症候性消化腺カルチノイド腫瘍 2 例、及び非症候性消化腺カルチノイド腫瘍 1 例は、いずれも未記載であった。
- ・ その他のカルチノイド腫瘍について、腫瘍縮小ありが 1 例、腫瘍縮小なしが 3 例及び未記載が 4 例であった。

また本剤については以下のとおりである。

- ・ 症候性消化管カルチノイド腫瘍 3 例のうち、腫瘍増殖抑制ありが 2 例（うち 1 例は化学療法剤と併用しているため本剤の治療効果か否かは判別できない）、腫瘍縮小なしが 1 例であった。非症候性消化管カルチノイド腫瘍 3 例については、いずれも未記載であった。
- ・ 症候性消化腺カルチノイド腫瘍 2 例についていずれも未記載であり、非症候性消化腺カルチノイド腫瘍の 1 例では腫瘍縮小なしであった。
- ・ その他のカルチノイド腫瘍について、腫瘍増殖抑制ありが 1 例及び未記載が 4 例であった。

また、本製造販売後調査における安全性情報について、以下に示す。

SC 製剤では、カルチノイド腫瘍 21 例のうち 8 例に有害事象が認められた。内訳は、肝障害、下痢、注射部位疼痛／血便、注射部位疼痛、嘔気／全身倦怠感、白色便、肝機能障害、及び尿酸値増加各 1 例であった。このうち、肝障害の 1 例は投与中止に至り、オクトレオチドとの因果関係ありと判断されている。なお、有害事象により死亡に至った症例は認められなかった。

本剤では、カルチノイド腫瘍 14 例のうち 11 例に有害事象が認められた。内訳は、悪性新生物進行 3 例、悪性胸水、潮紅／注射部位疼痛／胆石症、間質性肺疾患、胆管結石／坐骨神経痛／注射部位反応／白血球減少症／汎血球減少症、貧血／出血／倦怠感／食欲不振／腹部膨満／末梢性浮腫／便秘／背部痛／上腹部痛／頻脈／AST 増加／血中ビリルビン増加／悪性新生物進行、誤嚥／外傷性仮死／急性呼吸不全、白血球数減少、及び肝不全／悪性新生物進行各 1 例であった。このうち、悪性新生物進行 4 例、間質性肺疾患、誤嚥／外傷性仮死／急性呼吸不全、及び肝不全／悪性新生物進行各 1 例の計 7 例は、投与中止及び死亡に至ったが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本項以前の項では、神経内分泌腫瘍又はカルチノイド腫瘍として報告されたものを、報告された内容のとおり記載してきた。しかし、当該疾患名は WHO 分類の変遷により、重複があるため、以下では、神経内分泌腫瘍にはカルチノイド腫瘍も含まれるものとして記載する。

海外では、「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項で示した、薬剤による治療歴がない局所的切除不能又は転移性の中腸原発（原発巣は不明であるが中腸と考えられる患者も含む）の高分化型神経内分泌腫瘍患者を対象として実施されたプラセボ対照の第Ⅲ相試験である PROMID 試験が実施され、主要評価項目の TTP に関して、中央値が本剤群で 14.3 ヶ月であったのに対して、プラセボ群では 6.0 ヶ月であり、有意差が認められた（ハザード比=0.34、 $p=0.00072$ ）。また、症候性及び無症候性いずれの患者でも、サブグループ解析の結果、本剤群のプラセボ群に対する TTP の延長が認められている。

一方、国内において、オクトレオチドの抗腫瘍効果に関して検討した臨床試験は企業により実施されておらず、また報告されていないものの、症例報告及び製造販売後調査の情報から、神経内分泌腫瘍患者に対して、オクトレオチドによる腫瘍増殖抑制効果又は腫瘍縮小効果が複数の症例で報告されている。

以上のとおり、神経内分泌腫瘍は稀少な疾患であり臨床試験成績は得られていないものの、日本人神経内分泌腫瘍患者におけるオクトレオチドの腫瘍増殖抑制作用に関する報告はある。しかし、神経内分泌腫瘍のうち、PROMID 試験で有効性が確認された、局所切除不能又は転移性の中腸原発症例に対する情報以外は非常に限られており、医療上の必要性の高い未

承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）は、オクトレオチドの有効性は、PROMID 試験の対象患者、及び用法・用量にて期待できると考える。

なお、今般、オクトレオチドの LAR 製剤のみが要望されている。PROMID 試験では LAR 製剤のみが用いられており、要望どおり当該製剤での有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

以下では、「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項と同様に、神経内分泌腫瘍にはカルチノイド腫瘍も含まれるものとして記載する。

<外国人及び日本人の安全性の総合評価>

日本人神経内分泌腫瘍患者に対してオクトレオチドを投与した際の情報は限られている状況であり、国内外での安全性情報について厳密な比較を行うことはできない。当該状況を踏まえ、国内外での安全性について、以下の検討を行った。

局所切除不能又は転移性の中腸原発の神経内分泌腫瘍患者を対象とした PROMID 試験において、高頻度に認められた重度の有害事象は、胃腸障害、造血器系障害及び全身障害であり、当該有害事象は、企業中核データシート（CCDS）に既に記載済みの内容である。

また、国内における製造販売後調査から得られた消化管神経内分泌腫瘍患者における安全性情報からは、PROMID 試験で認められた有害事象の発現状況と大きく異なる内容は認められていないと考える。

以上のとおり、国内外ともに疾患特有の事象の発現は認められていない。また、要望内容に係る用法・用量は既承認の範囲内であり、日本人での安全性に関する一定の情報は蓄積されていることから日本人神経内分泌腫瘍患者に対するオクトレオチドの投与については忍容可能と考える。

<要望適応の予定される用法・用量の安全性の総合評価>

現在承認されている「先端巨大症・下垂体性巨人症」及び「消化管ホルモン産生腫瘍」の効能・効果については、通常適正な本剤投与対象患者を設定するために、まず SC 製剤を用いて有効性及び安全性を確認し、その後に本剤の投与を開始することとなっている。すなわち、両適応ともに SC 製剤で臨床症状等を指標とした有効性が確認された後、本剤への切替えが行われる。

要望適応に対する予定される用法・用量の設定は、PROMID 試験で用いられた用法・用量とす

ることが適当と考えており、SC 製剤の投与による有効性及び安全性の確認をせず、本剤投与が最初から行われる（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。そのため、徐放性能を有する本剤を最初から投与した際の安全性について、PROMID 試験及び製造販売後調査の安全性情報を基に以下の確認を行った。

PROMID 試験（本剤群：42 例、プラセボ群：43 例、以下同順）では有害事象による投与中止例は、本剤群でのみ 5 例に認められた。本試験において高頻度に認められた重度の有害事象は、胃腸障害（6 例、8 例）、造血器系障害（5 例、1 例）、全身障害（疲労及び発熱：8 例、2 例）であった。本試験で報告された有害事象について、既に CCDS に記載済みであることから、これまでに報告されている事象と比べて特徴的な事象は認められていないと考える。

一方、国内において、実施された 2 つの本剤の製造販売後調査の安全性解析対象患者 200 例（消化管ホルモン産生腫瘍 33 例、先端巨大症・下垂体性巨人症 167 例、以下同順）のうち本剤を最初から投与した患者は、7 例（2 例、5 例）であり、これらの患者のうち先端巨大症・下垂体性巨人症患者の 2 例に本剤による副作用（1 例は、本剤投与開始約 1 年半後に糖尿病の悪化が認められたが、本剤の投与を中断することなく軽快した。他の 1 例は、本剤の投与開始日に下痢及び低血糖症（いずれも軽微・非重篤）が認められた後、2 回目の投与を行うことなく、患者転院のため本剤の投与は中止され、転帰は不明であった。）が確認されている。国内で、SC 製剤で投与開始されず、本剤を最初から投与した際の安全性情報については、患者数が非常に少なく参考情報に留まると考えるが、糖尿病の悪化は本剤の中断なく軽快しており、またその他の事象については全て既知の副作用である。したがって、検討会議は現時点で得られている情報では、新たに懸念される副作用は認められていないと考える。

以上より、当該疾患の治療に精通した医師の管理下で、適切な副作用の管理、及び本剤の減量・投与中止等の適切な対応がとられるのであれば、日本人神経内分泌腫瘍患者における本剤の投与は、管理可能と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

以下では、「7 (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項と同様に、神経内分泌腫瘍にはカルチノイド腫瘍も含まれるものとして記載する。

複数の総説、教科書及びガイドラインにも記載があるとおり、本剤は神経内分泌腫瘍に対して症状コントロールを主目的として使用されてきたものの、従来より、小規模な試験成績等に基づき、腫瘍増殖抑制効果も期待され使用されてきた。当該状況下、近年発表された PROMID 試験により、中腸原発の高分化型神経内分泌腫瘍に対する本剤の有効性が示され、NCCN ガイドラインでは、PROMID 試験の結果に基づき、無症候性、再発又は切除不能なカルチノイド腫瘍（注：NCCN ガイドライン上で、カルチノイド腫瘍として表記されているため、表記通りとした。）に対して、本剤は標準的治療薬として位置づけられている。また、ESMO

ガイドラインでは消化器神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours）に対する有効性が期待される旨が記載されている。

また、安全性については、要望内容は既承認の用法・用量範囲内であり、本邦の製造販売後調査から既に日本人での安全性情報が蓄積していることから、日本人の当該疾患に対する本剤の投与については忍容可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、種々のガイドラインや教科書における記載状況、及び本剤の有効性が示された PROMID 試験の対象が「切除不能又は転移性の中腸原発の神経内分泌腫瘍」であることを踏まえ、「切除不能又は転移性の消化管神経内分泌腫瘍」に対しての本剤の有用性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】

消化管神経内分泌腫瘍

【設定の妥当性について】

本剤は、PROMID 試験の成績から、症候性及び無症候性を問わず、中腸原発（原発巣は不明であるが中腸と考えられる患者も含む）の切除不能又は転移性の高分化型神経内分泌腫瘍患者に対して有効性が認められており、本剤の切除不能又は転移性の消化管神経内分泌腫瘍に対する有用性は医学薬学上公知であると考え（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）。

神経内分泌腫瘍の疾患分類については、WHO^{38, 39)}、AJCC⁴⁰⁾、ENETS³⁷⁾等複数の疾患分類が存在し、各臓器を横断する統一的な分類や定義が確立されていない状況である。近年では、一貫性のある臨床管理と臨床試験データの再現性を考慮し、WHO 分類に基づいた治療戦略が立案されるようになってきている。したがって、効能・効果は、コンセンサスが得られつつある WHO 分類に従い、「消化管神経内分泌腫瘍」と設定することが妥当と考えた。また、PROMID 試験では、切除不能又は転移例が対象であったが、本疾患の治療体系は確立されておらず、術後補助療法という概念もないため、当該内容を効能・効果の中に設定する必要はないと判断した。ただし、PROMID 試験では、高分化型（Rindi らの分類（J Mol Med 1998; 76: 413-20）⁴¹⁾による定義。なお、2010年のWHO分類では、高分化型はneuroendocrine tumour G1及びG2の表記とされている。）の腫瘍が対象とされているため、ガイドライン、論文等を参

考に適切な対象に投与されるように情報提供の必要があると考える。

加えて、現行の添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意では、SC 製剤により有効性及び安全性が確認された患者に対して本剤を投与すること、との記載がなされている。しかし、今回の要望適応に対しては、本剤を最初から投与可能とすることは可能であると判断でき（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」及び「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）、今回の適応に対して当該注意喚起を付す必要はないと考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】

通常、成人にはオクトレオチドとして 30mg を 4 週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。

【設定の妥当性について】

PROMID 試験において、本剤 30mg を 4 週間毎に投与した結果、有効性及び安全性が示されている。また、この用法・用量は既承認の範囲内であり、日本人での安全性に関する一定の情報も蓄積されている（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

したがって、消化管神経内分泌腫瘍に対する用法・用量として、PROMID 試験で用いられた用法・用量を設定することは妥当と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

消化管神経内分泌腫瘍は稀少な疾患であるため、得られている情報は限られている。しかし、海外で実施された PROMID 試験の情報等から本剤は消化管神経内分泌腫瘍に対して有効であることが示唆される。また、本剤は、本邦では 2004 年 4 月 23 日に承認されて以来、消化管ホルモン産生腫瘍（VIP 産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）、及び先端巨大症・下垂体性巨人症患者に対して、最大 40mg までの使用実績があり、本邦において 30mg 投与時の安全性情報は蓄積されていると判断される。

稀少な疾患であり、臨床試験の実施は困難であることが予想され、海外臨床試験結果、及

び国内での使用実績より、現時点において臨床試験の実施や調査の追加の必要はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、市販後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) [Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, et al. (2006)] In brief. *Curr Probl Surg*; 43(6):383-88
- 2) [Rinke A, Muller H-H, Shade-Brittinger C, et al. (2009)] Placebo-controlled, double-blind, prospective randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol*; 27(28): 4656-63
- 3) [NCCN (2010)] Clinical Practice Guideline in Oncology / Neuroendocrine Tumors V.2.
- 4) [Butturini G, Bettini R, Missiaglia E, et al. (2006)] Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer*; 13(4):1213-21.
- 5) [Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, et al. (2006)] Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated enteropancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol*; 17(3):461-6.
- 6) [Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al. (2005)] Octreotide versus octreotide plus interferon alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 3(8):761-71.
- 7) [Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, et al. (2002)] Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer*; 94:331-43.
- 8) [Aparico T, Ducreux M, Baudin E, et al. (2001)] Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*; 37(8):1014-9.
- 9) [Tomassetti P, Migliori M, Corinaldesi R, et al. (2000)] Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther*; 14(5):557-60.
- 10) [Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. (2000)] Octreotide acetate long-acting release in patients with

- metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide. *Ann Oncol*; 11(9):1127-30.
- 11) [di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al. (1996)] Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer*; 77(2):402-8.
 - 12) [Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. (1996)] Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut*; 38(3):430-8.
 - 13) [Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, et al. (1993)] Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer*; 72(1):244-8.
 - 14) [Anthony L, Johnson D, Hande K, et al. (1993)] Somatostatin analogue phase I trials in neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol*; 32(2):217-23.
 - 15) [Vinik AI and Moattari AR (1989)] Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome. *Dig Dis Sci*; 34(3):14S-27S.
 - 16) [高田良司, 竹田晃, 藤永哲司, 他 (2010)] 胸椎転移による神経症状を契機に発見された直腸カルチノイドの1例. *日本消化器病学会雑誌*; 107(S):289
 - 17) [仲村将泉, 田村次朗, 高木亮, 他 (2009)] オクトレオチドが有効であった直腸カルチノイド肝転移の1例. *沖縄医学会雑誌*; 48(1):41
 - 18) [久多良徳彦, 千葉俊美, 富田一光, 他 (2009)] オクトレオチド療法を施行した十二指腸カルチノイド腫瘍, 多発性肝転移の1例. *岩手医学雑誌*; 60(6):407
 - 19) [Susumu S, Matsuo S, Azuma T, et al. (2006)] Primary hepatic carcinoid tumor presenting carcinoid syndrome and carcinoid heart disease. *Acta Med Nagasaki*; 51(4):125-8
 - 20) [Tohyama T, Matsui K, Kitagawa K (2005)] Primary hepatic carcinoid tumor with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease: A case report of a patient on long-term follow-up. *Internal Medicine*; 44(9):958-62
 - 21) [陣内祐二, 小森山弘幸, 堀越邦康, 他 (2005)] 多発性肝転移をともなった回腸カルチノイドの1例. *日本消化器病学会雑誌*; 102(S):775
 - 22) [鈴木美穂, 波多野雅子, 八木慎次, 他 (2005)] 上部消化管出血精査中に多発性内分泌腺腫症1型(MEN1), カルチノイド症候群と診断し得た1例. *日本内分泌学会雑誌*; 81(S): 108-12
 - 23) [鈴木美穂, 波多野雅子, 八木慎次, 他 (2004)] オクトレオチド(SS)投与により血糖コントロールが改善したカルチノイド症候群を伴う多発性内分泌腺腫症1型(MEN1)の1例. *日本内科学会 関東地方会*; (-):25
 - 24) [吉田研, 阿部実, 長谷川聡, 他 (2005)] 緩徐な発育を示した多発性肝腫瘍の1例. *日本農村医学会雑誌*; 53(5):831
 - 25) [古川潤二, 鈴木慶一, 橋本健夫, 他 (2004)] サンドスタチンが有効であった回腸悪性カルチノイド腫瘍の一例. *日本消化器外科学会雑誌*; 37(7):1320
 - 26) [上野誠, 政木隆博, 天野 歩, 他 (2004)] 多発肝転移を伴った膵カルチノイドの一例. *神奈川医学会雑誌*; 31(1):49
 - 27) [藤井雅邦, 池田弘, 金吉俊彦, 他 (2002)] 広範な肝転移を来した胆嚢原発内分泌細胞癌

- の1例. *Liver Cancer*; 8(2):105-14
- 28) [西山正章, 荻原健, 大越恵一郎, 他 (2001)] 多発性肝転移をともなった回腸 atypical carcinoid の1例. *日本消化器病学会雑誌*; 98(1):31-6
- 29) [Oberge KE (2010)] *Gastrointestinal neuroendocrine tumors. Ann Oncol*; 21 Suppl 7):vii72-80
- 30) [Ghevariya V, Malieckal A, Ghevariya N, et al. (2009)] *Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. South Med J*;102(10):1032-40
- 31) [Modlin IM, Oberge K, Chung DC, et al. (2008)] *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol*; 9:61-72
- 32) [Plockinger U and Wiedenmann B (2007)] *Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 21(1):145-62
- 33) [Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. (2005)] *Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology*; 128:1717-51
- 34) [Oberge K, Kvols L, Caplin M, et al. (2004)] *Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol*; 15:966-73
- 35) [DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al. (2008)] *3 Practice of oncology 44 Cancer of the endocrine system 6 Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 8th edition Vol.2; New York: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1722-35*
- 36) [Oberge K, Akerstrom G, Rindi G, et al. (2010)] *Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol*; 21 Suppl 5:v223-7
- 37) [Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. (2008)] *ENETS guidelines / Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology*; 87:47-62
- 38) [Kloppel G, Perren A, Heitz PU (2004)] *The WHO classification. Ann NY Acad Sci*; 1014:13-27
- 39) [Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. (eds) (2010)] *Chapter 1 Diagnostic terms revisited, Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System; Lyon: International Agency for Research on Cancer, p. 13-4.*
- 40) [American Joint Committee on Cancer (2010)] *Neuroendocrine tumors. AJCC cancer staging manual seventh edition; New York: Springer: p. 181-9*
- 41) [Rindi G, Capella C, Solcia E (1998)] *Cell biology, clinicoapathological profile, and classification of gastroenteropancreatic endocrine tumors. J Mol Med*; 76: 413-20
- 参 1) *The NCCN Drugs & Biologics Compendium™, Neuroendocrine Tumors-Carcinoid Tumors 2010*
- 参 2) *DRUGDEX (Thomson MICROMEDEX)*

- 参 3) 米国添付文書, 2010 年 1 月
- 参 4) 英国添付文書, 2010 年 4 月
- 参 5) 独国添付文書, 2010 年 10 月
- 参 6) 独国添付文書 (英訳)
- 参 7) 仏国添付文書, 2010 年 7 月
- 参 8) 仏国添付文書 (英訳)