

## 審議結果報告書

令和3年6月1日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ライザケア輸液  
[一般名] L-リシン塩酸塩/L-アルギニン塩酸塩  
[申請者名] 富士フイルム富山化学株式会社  
[申請年月日] 令和2年8月31日

### [審議結果]

令和3年5月28日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は6年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和3年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] ライザケア輸液  
[一般名] L-リシン塩酸塩/L-アルギニン塩酸塩  
[申請者] 富士フィルム富山化学株式会社  
[申請年月日] 令和2年8月31日  
[剤形・含量] 1袋(1,000 mL)中にL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩をそれぞれ25g含有する輸液剤  
[申請区分] 医療用医薬品(2)新医療用配合剤  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) による腎被曝の低減に係る一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

### [効能又は効果]

ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) による腎被曝の低減

### [用法及び用量]

通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 投与開始30分前より1回1,000 mLを4時間かけて点滴静注する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和3年3月30日

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

## 申請品目

[販売名]	ライザケア輸液
[一般名]	L-リシン塩酸塩/L-アルギニン塩酸塩
[申請者]	富士フィルム富山化学株式会社
[申請年月日]	令和2年8月31日
[剤形・含量]	1袋(1,000 mL)中にL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩をそれぞれ25g含有する輸液剤
[申請時の効能・効果]	ルタテラ静注を用いたペプチド受容体放射性核種療法による腎被曝の低減
[申請時の用法・用量]	通常、成人には本品1回1,000 mLを4時間かけて点滴静脈内投与する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	18
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	18

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本輸液は、フランス Advanced Accelerator Applications 社により開発された L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩を有効成分とする輸液製剤である。本輸液に含まれる塩基性アミノ酸は、腎臓に発現するメガリン/キュビリン輸送体等に  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE と競合的に結合し、当該輸送体等を介した  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の再吸収を阻害することにより、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE による腎被曝を低減すると考えられている。

### 1.2 開発の経緯等

L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩を有効成分とする輸液製剤は、海外において、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 等の放射性同位元素を結合させたソマトスタチンアナログによる腎障害を軽減することを目的として用いられてきた。

EU では、本輸液と同様の組成を有する輸液製剤に係る公表論文等に基づき、2018 年 6 月に承認申請が行われ、2019 年 7 月に「LysaKare is indicated for reduction of renal radiation exposure during peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) with lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotreotide in adults.」を効能・効果として承認された。

なお、2021 年 2 月時点において、本輸液は  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与に伴う腎被曝の低減に関する効能・効果にて、3 の国又は地域で承認されている。

本邦における本輸液の臨床開発は、申請者により実施された、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の有効性及び安全性を検討することを目的とした以下の臨床試験を通じて行われた。

- 20 年 月 から実施された、SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者を対象とした国内第 I 相試験（11 試験）。
- 20 年 月 から実施された、11 試験と同様の患者を対象とした国内第 I / II 相試験（12 試験）。

今般、12 試験を主要な試験成績として、本輸液の申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩は日局収載品である。当該原薬は、それぞれ MF（登録番号 及び ）に登録されており、既承認製剤の製造に使用されている原薬と同一である。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 袋（1,000 mL）あたり、L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25 g 含有する輸液剤である。製剤には、注射用水が添加剤として含まれる。

#### 2.2.2 製造方法

製剤は、 、 、 、 及び包装からなる工程により製造される。

重要工程は、上記工程のうち包装工程以外の工程とされ、すべての重要工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー及びLC）、pH、浸透圧、純度試験（類縁物質（LC））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（LC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表1のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、採取容量について規格の逸脱が認められた。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケールロット： 3ロット	25±2℃	40±5%RH	ポリ塩化ビニル製輸液バッグ/注入口（ チューブ ディスク及び 膜から構成）＋ラミネートフィルム	24カ月
加速試験		40±2℃	25%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ポリ塩化ビニル製輸液バッグ/注入口（  
チューブ、  
ディスク及び  
膜から構成）及びラミネートフィルムに包装し、室温保存するとき、24カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 腎被曝に対するD-リシンの作用（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.5）

ラット（4例以上/群）を用いて、<sup>111</sup>In標識したソマトスタチンアナログ（インジウムペンテトレオチド（<sup>111</sup>In）、<sup>111</sup>In-DTPA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide 又は <sup>111</sup>In-DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide）3 MBq が D-リシン 0.4 mg/g との併用で単回静脈内投与され、<sup>111</sup>In標識したソマトスタチンアナログの各種組織への集積に対する D-リシンの阻害作用が検討された。その結果は表2のとおりであった。

表2 各種組織へのソマトスタチンアナログの集積に対するD-リシンの阻害作用

	ソマトスタチンアナログの集積率*1 (%)		
	インジウムペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In)	<sup>111</sup> In-DTPA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -octreotide	<sup>111</sup> In-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -octreotide
血液	109.3±6.6	89.0±6.2	100.3±11.3
腎臓	45.5±2.4*2	47.8±0.9*2	37.3±1.6*2
膵臓	110.9±9.9	99.8±2.3	102.6±11.4
副腎	107.3±8.2	102.9±2.6	115.6±9.4

平均値±標準誤差、n≥4、\*1:ソマトスタチンアナログの集積率={ (D-リシンの併用投与時の各組織における放射線量) / (D-リシンの非併用投与時の各組織における放射線量) } ×100、\*2:対照 (D-リシンの非併用投与) 群に対して p<0.01 (Student's t 検定)

ラットを用いて、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) 3 MBq が D-リシン 0.4 mg/g との併用で単回静脈内投与され、腎臓へのインジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) の集積に対する D-リシンの阻害作用が、オートラジオグラフィ法により検討された。その結果、D-リシン非併用投与時と比較した投与 24 時間後の腎臓の皮質及び髄質外縁へのインジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) の集積率<sup>1)</sup> (平均値、n=25) は、それぞれ 40 及び 31% であり、D-リシンの併用投与により、統計学的に有意なインジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) の集積率の低下が認められた (p<0.001、Student's t 検定)。

ラット膵癌由来 AR42J 細胞株を皮下移植したラット (3 又は 8 例/群) を用いて、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 185 MBq が D-リシン 0.4 mg/g との併用において QW で 3 回静脈内投与され、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE が腎機能に及ぼす影響に対する D-リシンの作用が、血清中のクレアチニン量、尿中のタンパク量等を指標に検討された。その結果、D-リシンの併用投与により、非併用投与時と比較して血清中のクレアチニン量及び尿中のタンパク量の減少が認められた。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本輸液の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 3.R.1 本輸液の作用機序及び有効性について

申請者は、本輸液の作用機序及び有効性 (腎被曝の低減) について、以下のように説明している。

<sup>177</sup>Lu-DOTATATE を含む放射性同位元素を結合させたペプチドによる腎被曝は、腎臓の近位尿細管における再吸収により生じると考えられており、当該再吸収過程には、主に腎臓の近位尿細管に発現するメガリン/キュビリン輸送体 (Pediatr Nephrol 2002; 17: 993-9、Kidney Int 2016; 89: 58-67) 等の受容体が関与することが報告されている (J Nucl Med 2010; 51: 1049-58、Eur Nucl Med Mol Imaging 2005; 10: 1136-43 等)。また、メガリン/キュビリン輸送体と基質の結合には、基質分子内の塩基性アミノ酸が関与することが報告されている (J Clin Invest 1995; 96: 1404-13)。

上記の点に加え、下記の点等も考慮すると、腎臓に発現するメガリン/キュビリン輸送体等を介した <sup>177</sup>Lu-DOTATATE の再吸収を本輸液に含まれる塩基性アミノ酸が競合的に阻害することで、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE による腎被曝を低減することが期待できると考える。

- ラットにおいて、インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) と D-リシンとの併用投与群で腎臓へのインジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) の集積に対する阻害作用が認められたこと (3.1.1 参照)。

<sup>1)</sup> インジウムペンテトレオチド (<sup>111</sup>In) の集積率 (%) = { (D-リシンの併用投与時の各種組織における放射線量) / (D-リシンの非併用投与時における各種組織における放射線量) } ×100

- AR42J 細胞株を皮下移植したラットへの  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与において、D-リシンとの併用投与群で非併用投与群と比較して血清中のクレアチニン量及び尿中のタンパク量の減少が認められたこと (3.1.1 参照)。
- ラットを用いた検討において、インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) の腎臓への集積が、L-リシン又は L-アルギニンのいずれを投与した場合でも抑制された旨が報告されていること (J Nucl Med 1996; 37: 1388-92)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本輸液を用いた  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与に伴う腎被曝の低減に係る検討は実施されていないものの、申請者の説明については一定の理解は可能と考える。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、本輸液の有効成分である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩の非臨床薬物動態に関する知見は公知であるとされ、「非臨床薬物動態試験に関する資料」として新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、本輸液の有効成分である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩の毒性に関する知見は公知であるとされ、「毒性試験に関する資料」として新たな試験成績は提出されていない。本輸液の単回投与毒性 (5.1 参照)、慢性毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性及び局所刺激性について、公表論文等に基づく検討が行われ、申請者は、本輸液の臨床使用に際し、安全性上の問題が認められる可能性は低いと考える旨を説明している。

##### 5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いた試験に関する公表論文が提示された (表 3)。なお、申請者は、マウスにおける MTD 及びラットにおける LD<sub>50</sub> 値は本輸液の臨床投与量に近いものの、認められた毒性所見はいずれも被験物質を急速かつ大量に投与したことに起因するものであり、本輸液の臨床使用に際し、安全性上の問題が認められる可能性は低いと考える旨を説明している。

表3 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	被験物質と用量	主な所見	概略の致死量等	添付資料CTD
雌 マウス (BALB/c)	腹腔内	L-リシン塩酸塩 0~3,000 µg/g/回 3時間間隔で4回投与 <sup>a)</sup>	2,500 µg/g/回を超える用量で、嗜眠、胸水の貯留	MTD : 2,500 µg/g/回、4回投与	4.3.6
雄 ラット (Sprague Dawley)	腹腔内	L-リシン塩酸塩又はL-アルギニン塩酸塩 10~100 mmol/kg	呼吸困難、低体温、衰弱	L-リシン塩酸塩 : LD <sub>50</sub> = 22 mmol/kg (4 g/kg) L-アルギニン塩酸塩 : LD <sub>50</sub> = 18 mmol/kg (3.8 g/kg)	4.3.8
雌 イヌ (雑種)	静脈内	L-リシン塩酸塩 (20、40 若しくは 80 µmol/kg/min) 又はL-アルギニン塩酸塩 (40 µmol/kg/min) を1時間投与	L-リシン塩酸塩 : ≥20 : 血清カリウム濃度の上昇 ≥40 : カリウムクリアランスの上昇	—	4.3.10
雌 イヌ (雑種)	静脈内	L-リシン塩酸塩 : 10 mg/kg/min、180分投与	重炭酸塩の尿中排泄、尿の浸透圧減少、血漿中ナトリウム濃度減少	—	4.3.14

a) 抗体フラグメントの腎再吸収量の評価を目的として、<sup>99m</sup>Tc で標識した癌胎児性抗原に対するモノクローナル抗体のフラグメントも同時に投与された

## 5.2 反復投与毒性試験

申請者は、本輸液の有効成分が生体を構成するアミノ酸であること等を考慮すると、慢性毒性が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

## 5.3 遺伝毒性試験

申請者は、本輸液の有効成分について、公表論文等において遺伝毒性に関する報告はなく、遺伝毒性に係る懸念は低いと考える旨を説明している。

## 5.4 がん原性試験

申請者は、本輸液の有効成分について、公表論文等においてがん原性に関する報告はなく、がん原性に係る懸念は低いと考える旨を説明している。

## 5.5 生殖発生毒性試験

申請者は、本輸液の有効成分について、公表論文等において生殖発生毒性に関する報告はなく、生殖発生毒性に係る懸念は低いと考える旨を説明している。

## 5.6 局所刺激性試験

申請者は、本輸液の有効成分について、公表論文等において局所刺激性に関する報告はなく、局所刺激性に係る懸念は低いと考える旨を説明している。



## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本輸液の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、本輸液の有効成分である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩の生物薬剤学に関する知見は公知であるとされ、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として新たな試験成績は提出されていない。

### 6.1 臨床薬理試験

癌患者における  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 単独投与時及び  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE とリシン/アルギニン含有輸液との併用投与時の被曝線量が検討された。

#### 6.1.1 海外臨床試験

##### 6.1.1.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : Erasmus MC 試験 (被曝線量評価) <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

SSTR 陽性の進行固形癌患者 6 例 (被曝線量解析対象は 6 例) を対象に、リシン/アルギニン含有輸液の併用投与が腎臓等の被曝線量に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (施設内調製<sup>2)</sup>) 1.85 GBq を単回静脈内投与した 6~9 週間後に、リシン/アルギニン含有輸液<sup>3)</sup> 1,000 mL 併用下で  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (施設内調製) 1.85 GBq を単回静脈内投与することとされ、腎臓等における放射能濃度が検討された。

腎臓における経時的な放射能濃度推移は図 1 のとおりであった。また、リシン/アルギニン含有輸液併用投与時の腎臓の吸収線量<sup>4)</sup> は、非併用投与時と比較して 34~59% 減少した。

以上より、申請者は、リシン/アルギニン含有輸液を併用投与することにより腎臓における被曝線量が減少することが示されたと説明している。

<sup>2)</sup> 治験実施施設において  $^{177}\text{Lu}$  との錯体形成反応が行われた製剤。

<sup>3)</sup> 生理食塩液 1,000 mL 中にリシン塩酸塩 25 g 及びアルギニン塩酸塩 25 g のみを含有する輸液。

<sup>4)</sup> 組織における放射能分布率から MIRD 法を用いて吸収線量が算出された。

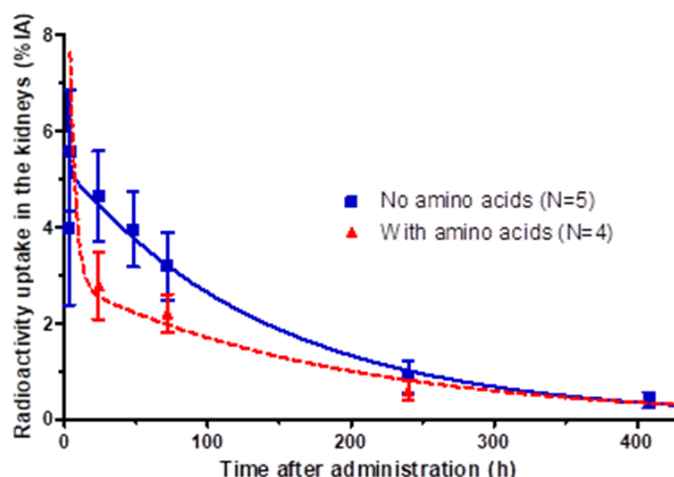


図1 リシン/アルギニン含有輸液併用及び非併用下における<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 1.85 GBq 単回静脈内投与後の腎臓中放射能濃度推移

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本輸液の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表4に示す国内第I相試験1試験、国内第I/II相試験1試験、及び海外第III相試験1試験の計3試験が提出された。また、参考資料として、表4に示す海外第I/II相試験3試験、及び海外第III相試験4試験の計7試験が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	11 試験	I	SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者	6	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE 7.4 GBq 及び本輸液 1,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与*4	安全性 忍容性 PK
		12 試験	I / II	SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者	15	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE 7.4 GBq 及び本輸液 1,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与*6	有効性 安全性 PK
	海外	NETTER-1 試験	III	オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者	229 ①116 ②113	① <sup>177</sup> Lu-DOTATATE 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*5 2,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与*9 ②オクトレオチド徐放剤 60 mg を Q4W で最大 72 週間筋肉内投与	有効性 安全性
参考	海外	Erasmus MC 試験	I / II	SSTR 陽性の進行固形癌患者	1,214*2	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE (施設内調製*7) 1.85、3.7、5.55 又は 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*8 1,000 mL を Q6W~Q13W で最大 4 回静脈内投与	有効性 安全性
		Erasmus MC 試験 (被曝線量評価)*1	I / II	SSTR 陽性の進行固形癌患者	615*2	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE (施設内調製*7) 1.85、3.7、5.55 又は 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*8 1,000 mL を Q6W~Q13W で最大 4 回静脈内投与	安全性 忍容性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
		Erasmus MC 試験 (PK 評価) *1	I / II	SSTR 陽性の進行固形癌患者	31*2	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE (施設内調製*7) 1.8、3.7 又は 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*8 1,000 mL を単回静脈内投与	PK
		NETTER-1 試験 (被曝線量評価) *1	III	オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者	20*3	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*5 2,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与	安全性
		NETTER-1 試験 (PK 評価) *1	III	オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者	20*3	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*5 2,000 mL を単回静脈内投与	PK
		NETTER-1 試験 (尿中代謝物評価) *1	III	オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者	25*3	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*5 2,000 mL を単回静脈内投与	PK
		NETTER-1 試験 (心臓安全性評価) *1	III	オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者	18*3	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*5 2,000 mL を単回静脈内投与	安全性

\*1 : NETTER-1 試験又は Erasmus MC 試験のサブスタディとして実施された、\*2 : 重複あり、\*3 : 重複あり、\*4 : オクトレオチド徐放剤 30 mg を <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与の翌日に筋肉内投与、\*5 : 使用可能な市販のアミノ酸輸液製剤 (2,000 mL 以下) のうち、リシン及びアルギニンの①含有量の合計が 36 g 以上、かつ②それぞれの含有量が 24 g を上限として最も多いものを用いることとされ、2,000 mL 未満のものを用いる場合には滅菌水を用いて約 2,000 mL となるよう希釈することとされた、\*6 : 中腸 NET 患者はオクトレオチド徐放剤 30 mg を <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与の翌日及び <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与終了後は Q4W で初回投与から最大 60 週間筋肉内投与、\*7 : 治験実施施設において DOTATATE トリフルオロ酢酸塩の <sup>177</sup>Lu 標識及び薬液調製が行われた製剤、\*8 : 生理食塩液 1,000 mL 中にリシン塩酸塩 25 g 及びアルギニン塩酸塩 25 g のみを含む輸液、\*9 : カルチノイド症候群等の症状コントロールを目的として、オクトレオチド徐放剤 30 mg を <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与の翌日及び <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与終了後は Q4W で無作為化から最大 72 週間筋肉内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、本報告書では、本輸液の有効性、安全性等に関する内容を中心に記載した。

本輸液が用いられた各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 11 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

SSTR 陽性<sup>5)</sup>の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者 (目標症例数 : 6 例) を対象に、本輸液併用下での <sup>177</sup>Lu-DOTATATE の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 7.4 GBq 及び本輸液 1,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与することとされ<sup>6)</sup>、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 6 例全例に <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 及び本輸液が投与され安全性の解析対象とされた。

<sup>5)</sup> 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において、CT 又は MRI により確認されたすべての標的病変に、正常肝実質以上の集積が認められることとされた。

<sup>6)</sup> オクトレオチド徐放剤 30 mg を <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与の翌日に筋肉内投与することとされた。

<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 及び本輸液の投与開始後 56 日目までが DLT 評価期間とされ、DLT の発現は認められなかった。

安全性について、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

#### 7.1.1.2 国内第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 12 試験 < 20 年 月 日 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

SSTR 陽性<sup>5)</sup>の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者<sup>7)</sup> (目標症例数<sup>8)</sup>は、コホート 1 : 3 例、コホート 2 : 2 例、コホート 3 : 10 例)<sup>9)</sup>を対象に、本輸液併用下での<sup>177</sup>Lu-DOTATATE の有効性、安全性等を検討することを目的<sup>10)</sup>とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 7.4 GBq 及び本輸液 1,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与することとされ<sup>11)</sup>、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 15 例全例に<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 及び本輸液が投与され有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

### 7.1.2 海外臨床試験

#### 7.1.2.1 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : NETTER-1 試験 < 2012 年 9 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 2015 年 7 月 24 日 (有効性)、2016 年 6 月 30 日 (有効性以外)] >)

オクトレオチド投与中に増悪した<sup>12)</sup>SSTR 陽性<sup>5)</sup>の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者<sup>13)</sup> (目標症例数 : 230 例)を対象に、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE とリシン/アルギニン含有輸液との併用投与と高用量オクトレオチドの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為比較試験が、海外 41 施設で実施された。

用法・用量は、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 群では<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液<sup>14)</sup> 2,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与<sup>15)</sup>、対照群ではオクトレオチド徐放剤 60 mg を Q4W で最大 72 週間筋肉内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 229 例 (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 群 116 例、対照群 113 例)が FAS とされ有効性の解析対象とされた。FAS のうち、治験薬が投与されなかった 8 例 (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 群 5 例、対照群 3 例)を除いた上で、有効性評価に係るデータカットオフ日以降に登録され治験薬が投与された

7) 標準的治療の施行後に増悪した又は標準的治療の適応がない、かつ Ki-67 index ≤ 20% の患者が対象とされた。また、低分化型 NET、神経内分泌癌、小細胞癌及び大細胞神経内分泌癌と診断されている患者は除外された。

8) 実施可能性を考慮して全体集団 15 例、中腸 NET 患者 5 例と設定された。なお、全体集団において、期待奏効率を 18%、NETTER-1 試験の対照群での奏効率 (4.0%) を参考に閾値奏効率を 3% と設定した場合に、正確な二項検定における検出力は、有意水準 (片側) が 10% 及び 5% の場合にそれぞれ 78.1% 及び 52.3% と算出された。

9) コホート 1 及び 2 は中腸 NET 患者、コホート 3 は消化管 (中腸 NET を除く)、膵及び肺 NET 患者が対象とされた。

10) コホート 1 では<sup>177</sup>Lu-DOTATATE の PK、被曝線量等を検討することも目的とされた。

11) 中腸 NET 患者はオクトレオチド徐放剤 30 mg を<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与の翌日及び<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与終了後は Q4W で初回投与から最大 60 週間筋肉内投与することとされた。

12) オクトレオチド徐放剤 20 又は 30 mg を Q3W ~ Q4W で投与中に疾患進行が認められた患者が対象とされた。

13) 原発部位が中腸かつ Ki-67 index ≤ 20% の患者が対象とされた。

14) 使用可能な市販のアミノ酸輸液製剤 (2,000 mL 以下) のうち、リシン及びアルギニンの①含有量の合計が 36 g 以上、かつ②それぞれの含有量が 24 g を上限として最も多いものを用いることとされ、2,000 mL 未満のものを用いる場合には滅菌水を用いて約 2,000 mL となるよう希釈することとされた。

15) カルチノイド症候群等の症状コントロールを目的として、オクトレオチド徐放剤 30 mg を<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与の翌日及び<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与終了後は Q4W で無作為化から最大 72 週間筋肉内投与することとされた。

2例 (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 群 1例、対照群 1例) を加えた 223例 (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 群 112例、対照群 111例) が安全性の解析対象とされた。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

SSTR 陽性の進行固形癌患者等を対象とした以下の臨床薬理試験 5 試験が提出された (6.2 参照)。

7.2.1.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : Erasmus MC 試験 (被曝線量評価) <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

7.2.1.2 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2.3 : Erasmus MC 試験 (PK 評価) <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

7.2.1.3 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.3.2.4 : NETTER-1 試験 (被曝線量評価) <20 年 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月] >)

7.2.1.4 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.3.2.5 : NETTER-1 試験 (PK 評価) <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

7.2.1.5 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.3.2.6 : NETTER-1 試験 (尿中代謝物評価) <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

7.2.1.6 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.3.2.7 : NETTER-1 試験 (心臓安全性評価) <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

### 7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : Erasmus MC 試験 <2000 年 1 月 ~ 2012 年 12 月 >)

SSTR 陽性<sup>16)</sup> の進行固形癌患者 (目標症例数は設定されなかった) を対象に、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE (施設内調製<sup>2)</sup>) とリシン/アルギニン含有輸液<sup>17)</sup> との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE (施設内調製) 1.85、3.7、5.55 又は 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液 1,000 mL を Q6W~Q13W で最大 4 回静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され <sup>177</sup>Lu-DOTATATE が投与された 1,214 例<sup>18)</sup> が安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象集団のうち、ベースラインの画像評価が実施された 578 例<sup>19)</sup> が有効性の解析対象とされた。

<sup>16)</sup> 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により、腫瘍病変の SSTR 発現が確認されることとされた。

<sup>17)</sup> 生理食塩液 1,000 mL 中にリシン塩酸塩 25 g 及びアルギニン塩酸塩 25 g のみを含有する輸液。

<sup>18)</sup> 内訳は、消化管 NET 471 例 (前腸 NET 27 例、中腸 NET 410 例、後腸 NET 34 例)、膵 NET 331 例、肺 NET 53 例、原発不明 NET 187 例、パラガングリオーマ 38 例、甲状腺癌 40 例、その他の腫瘍 56 例及び不明 38 例であった。

<sup>19)</sup> 内訳は、消化管 NET 243 例 (前腸 NET 12 例、中腸 NET 218 例、後腸 NET 13 例)、膵 NET 169 例、肺 NET 21 例、原発不明 NET 88 例、パラガングリオーマ 18 例、甲状腺癌 20 例、その他の腫瘍 19 例 (卵巣 NET 1 例、腎臓 NET 1 例を含む) であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書、並びに  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の米国及び EU の添付文書における、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与による腎被曝の低減を目的とした本輸液投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (2020 v.2) :  
 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE による治療の一環として、腎保護を目的としたアミノ酸輸液の投与は必須である。アミノ酸輸液として、1,000 mL 中にリシン 25 g 及びアルギニン 25 g を含有する輸液又は総合アミノ酸輸液が使用可能である。リシン及びアルギニンのみを含む輸液は総合アミノ酸輸液と比較して催嘔吐性が低い。
- ENETS ガイドライン (2009 年版) :  
 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 等による PRRT を行う場合、腎吸収線量の低減を目的としてリシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液の投与は必須であり、1,000 mL 中にリシン 25 g 及びアルギニン 25 g を含有する輸液等が投与される。
- IAEA、EANM 及び SNMMI の合同ガイドライン (2013 年版) :  
 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 等の PRRT を行う場合、腎吸収線量の低減を目的として、リシン及びアルギニンのいずれか又は両方を含有する輸液が投与される。1,000 mL 中にリシン及びアルギニン 25 g を含む輸液が適切である。
- NANETS 及び SNMMI の合同ガイドライン (2019 年版) :  
 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 等による PRRT を行う場合、腎吸収線量の低減を目的として、リシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液を投与する必要がある。1,500~2,200 mL 中に L-リシン塩酸塩 18~24 g 及び L-アルギニン塩酸塩 18~24 g を含有する輸液、又は 1,000 mL 中に L-リシン塩酸塩 25 g 及び L-アルギニン塩酸塩 25 g を含有する輸液とする。リシン及びアルギニン以外のアミノ酸を含む輸液を用いる場合には、重篤な悪心及び嘔吐が出現する可能性があり、リシン及びアルギニンのみを含有する輸液の使用が好ましい。

< $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の米国及び EU の添付文書 (2021 年 2 月時点) >

- 米国添付文書 :  
 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の尿細管からの再吸収及び腎吸収線量を低減するために  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与前からアミノ酸輸液を投与する。アミノ酸輸液は L-リシン塩酸塩 18~25 g 及び L-アルギニン塩酸塩 18~25 g を含有する 1,000~2,000 mL の輸液とする。
- EU 添付文書 :  
腎保護を目的として  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与前からアミノ酸輸液を投与する必要がある。アミノ酸輸液はリシン 25 g 及びアルギニン 25 g を含有する 1,000 mL の輸液が標準的であり、リシン 18~24 g 及びアルギニン 18~24 g を含有する 1,500~2,200 mL の輸液も使用可能である。

申請者は、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与による腎被曝の低減を目的とした本輸液の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE を含む放射性同位元素を結合させたペプチドによる腎被曝は、腎臓の近位尿細管における再吸収により生じると考えられており、当該再吸収過程には、主に腎臓の近位尿細管に発現する

メガリン/キュビリン輸送体 (Pediatr Nephrol 2002; 17: 993-9、Kidney Int 2016; 89: 58-67) 等の受容体に関与することが報告されている (J Nucl Med 2010; 51: 1049-58、Eur Nucl Med Mol Imaging 2005; 10: 1136-43 等)。また、メガリン/キュビリン輸送体と基質の結合には、基質分子内の塩基性アミノ酸が関与することが報告されていること (J Clin Invest 1995; 96: 1404-13) 等を踏まえると、腎臓に発現するメガリン/キュビリン輸送体等を介した  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の再吸収を本輸液中の塩基性アミノ酸が競合的に阻害することで、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE による腎被曝が低減されると考えられる。

海外において、L-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩を含有する輸液は、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 等の放射性同位元素を結合させたソマトスタチンアナログを用いた治療において、腎被曝を低減することを目的として用いられてきており (Br J Cancer 1993; 67: 1437-9 等)、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の臨床試験においても当該輸液の併用投与が必須とされた (7.1.1.1、7.1.1.2、7.1.2.1、7.2.2.1 参照)。

以上より、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の投与に際しては、L-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩を含有する輸液を併用投与する必要があると考える。

なお、本輸液の組成については、下記の理由等から、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE による腎被曝の低減を目的としたL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩を含有する輸液として最適であると考えられた、1,000 mL 当たりL-リシン塩酸塩 25 g 及びL-アルギニン塩酸塩 25 g とされた。本邦において、当該組成のアミノ酸輸液は承認されていない。

- アミノ酸を含まない輸液は、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE と同様に放射性同位元素を結合させたソマトスタチンアナログ ( $^{111}\text{In}$ -DTPA<sup>0</sup>-Octreotide) による腎被曝を低減しなかった旨が報告されていたこと (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 9-15)。
- 組成の異なるアミノ酸輸液を併用した場合の、 $^{111}\text{In}$ -DTPA<sup>0</sup>-Octreotide による腎被曝の低減効果及び有害事象の発現状況について、下記の結果が報告されていたこと (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 9-15)。
  - 腎被曝の低減効果は、①1,500 mL 中にL-リシン塩酸塩 75 g を含有する輸液で最も大きく、次に②1,000 mL 中にL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25 g 含有する輸液で大きかった。
  - 上記②の輸液と比較して上記①の輸液では高カリウム血症の発現率が高かった。また、2,000 mL 中にリシン塩酸塩 25 g、アルギニン塩酸塩 16.08 g 等を含有する市販の総合アミノ酸輸液と比較して上記②の輸液では嘔吐の発現率が低かった。

また、申請者は、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与による腎被曝の低減に係る本輸液の有効性について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与による腎被曝の低減に係る本輸液の有効性は期待できると考える。

- Erasmus MC 試験 (被曝線量評価) において、本輸液と同様に 1,000 mL 中にL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25 g 含有する輸液を併用することにより、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与による腎臓の吸収線量が 34~59%減少したこと (6.1.1.1 参照)。
- L-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩を含有する輸液の併用投与下で実施された NETTER-1 試験、Erasmus MC 試験、12 試験及び 11 試験において、SSTR 陽性の NET に対する  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の臨床的有用性が確認されたこと (「令和3年5月17日付け審査報告書 ルタテラ静注」参照)。なお、NETTER-1 試験、Erasmus MC 試験及び 12 試験において  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE を累積で 29.6 GBq

投与した際の腎臓の吸収線量（平均値±標準偏差）（Gy）は、それぞれ 19.4±8.7、21.2±7.0 及び 20.7±5.29 であり、各試験で用いられたアミノ酸輸液<sup>20)</sup>の腎被曝の低減効果に明確な差異は認められなかった。

- 本輸液について、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与による腎被曝の低減効果と腎障害の発現率等との関連を検討した臨床試験成績は得られていないものの、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE と同様に SSTR を標的とする放射性薬物（<sup>90</sup>Y が結合したオクトレオチド）が投与された 358 例のうち、アミノ酸輸液が併用投与されなかった 42 例における腎毒性の発現率は 59.5%であった一方で、アミノ酸輸液が併用投与された 316 例における腎毒性の発現率は 41.8%であった旨が報告されていること（Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42: 5-19）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本輸液の有効性を評価することを目的とした臨床試験成績は提出されていないものの、臨床的位置付けを踏まえた本輸液の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与による腎被曝の低減を目的とした本輸液の投与について、一定の有効性は示されたと判断した。

## 7.R.2 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本輸液の使用にあたって、有害事象の観察や管理、本輸液の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本輸液は <sup>177</sup>Lu-DOTATATE を投与される患者において忍容可能であると判断した。

### 7.R.2.1 本輸液の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は 11 試験及び 12 試験において認められた安全性情報を基に、本輸液の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

11 試験及び 12 試験における安全性の概要は、表 5 のとおりであった。

	例数（％）	
	12 試験	11 試験
	15 例	6 例
全有害事象	15 (100)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	9 (60.0)	2 (33.3)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	2 (13.3)	0
投与中止に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	1 (6.7)	0
減量に至った有害事象	1 (6.7)	0

<sup>20)</sup> Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験の実施時点において、本輸液と同一組成の輸液製剤は当該試験の実施国において未承認であったことから、単施設で実施された Erasmus MC 試験では、1,000 mL 中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25 g 含有する輸液を治験実施施設内で調製することとされた（7.2.2.1 参照）。一方、多施設で実施された NETTER-1 試験では、治験実施施設内で調製する場合には施設間での品質の一貫性を確保することが困難であることを考慮し、市販の総合アミノ酸輸液のうち一定量のリシン及びアルギニンを含有する製剤を用いることとされた（7.1.2.1 参照）。



12 試験において、2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、悪心 11 例（73.3%）、リンパ球数減少 10 例（66.7%）、食欲減退 7 例（46.7%）、下痢 6 例（40.0%）、倦怠感及び味覚異常各 4 例（26.7%）、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛及び脱毛症各 3 例（20.0%）、貧血、白血球減少症、軟便、胸部不快感、上咽頭炎、アシドーシス及び咳嗽各 2 例（13.3%）であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球数減少 6 例（40.0%）であった。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。なお、12 試験において認められた有害事象のうち、本輸液との因果関係があると判断された事象は、悪心 2 例（13.3%）、注射部位血管外漏出、頻尿及び紅斑各 1 例であり、いずれも Grade 1 であった。

11 試験において、2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、下痢 5 例（83.3%）、倦怠感及び食欲減退各 4 例（66.7%）、リンパ球減少症、腹部膨満感、悪心及び脱毛症各 3 例（50.0%）、血小板減少症、白血球減少症、便秘、上咽頭炎及び GGT 増加各 2 例（33.3%）であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症 2 例（33.3%）であった。なお、11 試験において認められた有害事象のうち、本輸液との因果関係があると判断された事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

12 試験及び 11 試験における患者数は限られていること、本輸液は  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE との併用で投与されたこと等を考慮すると、当該試験の結果に基づいて本輸液の安全性を評価することには限界がある。しかしながら、本輸液との因果関係があると判断された事象はいずれも Grade 1 であったこと等を踏まえると、本輸液の使用にあたって、有害事象の観察や管理、本輸液の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本輸液は  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE を投与される患者において忍容可能と判断した。

### 7.R.3 効能・効果について

本輸液の申請効能・効果は、「ルタテラ静注を用いたペプチド受容体放射性核種療法による腎被曝の低減」と設定され、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨が設定されていた。

- 本輸液は、ルタテラ静注を用いたペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）用のアミノ酸輸液として組成を固定しているため、ルタテラ静注を用いた PRRT 以外の目的で使用しないこと。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本輸液の効能・効果を「ルテチウムオキシドトレオチド（ $^{177}\text{Lu}$ ）による腎被曝の低減」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する注意の項における注意喚起は不要と判断した。

#### 7.R.3.1 本輸液の効能・効果について

申請者は、本輸液の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の投与に際しては、本輸液を併用投与することが必須と考える（7.R.1 参照）。また、本輸液は  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与による腎被曝の低減以外の臨床的有用性は示されていないことから、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE との併用投与以外で使用することは推奨されない。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本輸液の効能・効果を「ルタテラ静注を用いたペプチド受容体放射性核種療法による腎被曝の低減」と設定した。

- 本輸液は、ルタテラ静注を用いたペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）用のアミノ酸輸液として組成を固定しているため、ルタテラ静注を用いた PRRT 以外の目的で使用しないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本輸液が  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与による腎被曝の低減を目的として用いられることは、効能・効果において明示されていることから、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE との併用投与以外で使用しない旨の注意喚起については不要と判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項は設定せず、本輸液の効能・効果を「ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) による腎被曝の低減」と記載整備して設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.4 用法・用量について

本輸液の申請用法・用量は、「通常、成人には本品 1 回 1,000 mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与する。」と設定され、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨が設定されていた。

- 本輸液は、ルタテラ静注投与開始 30 分前より投与を開始する。

機構は、「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本輸液の用法・用量を「通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 投与開始 30 分前より 1 回 1,000 mL を 4 時間かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する注意の項における注意喚起は不要と判断した。

##### 7.R.4.1 本輸液の用法・用量について

申請者は、本輸液の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の点等を基に設定した用法・用量で 12 試験等が実施され、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与による腎被曝の低減に係る本輸液の臨床的有用性が示されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）等から、当該試験の設定に基づき、用法・用量に関連する注意の項において、ルタテラ静注投与開始 30 分前より本輸液の投与を開始する旨を注意喚起した上で、本輸液の用法・用量を「通常、成人には本品 1 回 1,000 mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与する。」と設定した。

- 3,600 mL 中に L-リシン塩酸塩 20.64 g、L-アルギニン塩酸塩 32.16 g 等を含有する市販の総合アミノ酸輸液の 10 時間投与と、1,800 mL 中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25 g を含有する輸液の 4 時間投与で、腎被曝の低減効果は同程度であった旨が報告されていたこと（Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 510-8）。
- Erasmus MC 試験において、L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩を含有する輸液 1,000 mL が、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE（施設内調製）の投与開始 30 分前より 4 時間かけて投与されていたこと。
- 海外のガイドライン（NCCN ガイドライン、ENETS ガイドライン等）において、L-リシン及び L-アルギニンを含有する輸液 1,000 mL を、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE の投与開始 30 分前より 4 時間かけて投与することが推奨されていたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本輸液を  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 投与開始 30 分前より開始することは、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE による腎被曝を低減する上で重要であると考えことから、用法・用量において明確にすることが適切であると判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項は設定せず、本輸液の用法・用量を「通常、成人にはルテチウムオキシドトロオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 投与開始 30 分前より 1 回 1,000 mL を 4 時間かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本申請において特定された安全性の検討課題はなく、現時点では SSTR 陽性の NET 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- 本輸液は、海外での製造販売後等（2020 年 7 月 24 日時点）において 4,500 例以上に投与されており、本申請で提出された臨床試験における L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩を含有する輸液の安全性プロファイルと比較して、特段の安全性上の懸念は認められていないこと。
- NETTER-1 試験の  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 群において、本輸液と同程度の量の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩に加えて、それ以外のアミノ酸も含有する市販のアミノ酸輸液製剤が投与されたものの、当該輸液製剤が投与されなかった対照群との間で電解質異常等の発現率に明確な差異は認められなかったこと（「令和 3 年 5 月 17 日付け審査報告書 ルタテラ静注」参照）。
- 本邦において、L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩を本輸液と同等以上に含有する注射剤は承認されていないものの、L-アルギニン塩酸塩を本輸液と同等以上に含有する注射剤、及び一定量の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩を含有する注射剤は承認されており、いずれの注射剤についても、使用経験において特段の安全性上の懸念は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国内第 I 相試験（11 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬（ $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 又は本輸液）との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。3 例以上に認められた有害事象は、下痢 5 例（83.3%）、倦怠感及び食欲減退各 4 例（66.7%）、リンパ球減少症、腹部膨満、悪心及び脱毛症各 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.3.2 国内第 I / II 相試験（12 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬（ $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 又は本輸液）との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。3 例以上に認められた有害事象は、悪心 11 例（73.3%）、リンパ球数減少 10 例（66.7%）、食欲減退 7 例（46.7%）、下痢 6 例（40.0%）、倦怠感及び味覚障害各 4 例（26.7%）、腹痛、嘔吐、発熱、頭痛及び脱毛症各 3 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は 2/15 例（13.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、小腸閉塞及びインフルエンザ各 1 例（6.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目について、ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) による腎被曝の低減に係る一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) による腎被曝の低減を目的とする薬剤として、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和3年5月17日

### 申請品目

[販売名] ライザケア輸液  
[一般名] L-リシン塩酸塩/L-アルギニン塩酸塩  
[申請者] 富士フイルム富山化学株式会社  
[申請年月日] 令和2年8月31日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.1 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、本輸液の作用機序、並びに海外における腎被曝の低減を目的としたL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩を含有する輸液の使用実績に加え、本開発において得られた以下の結果等を考慮すると、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与による腎被曝の低減を目的とした本輸液の投与について、一定の有効性は示されたと判断した。

- Erasmus MC 試験（被曝線量評価）において、本輸液と同様に1,000 mL中にL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩をそれぞれ25 g含有する輸液を併用することにより、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 投与による腎臓の吸収線量が34～59%減少したこと。
- L-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩を含有する輸液の併用投与下で実施されたNETTER-1 試験、Erasmus MC 試験、12 試験及び11 試験において、SSTR 陽性のNET に対する<sup>177</sup>Lu-DOTATATE の臨床的有用性が確認されたこと（「令和3年5月17日付け審査報告書 ルタテラ静注」参照）。なお、NETTER-1 試験、Erasmus MC 試験及び12 試験において<sup>177</sup>Lu-DOTATATE を累積で29.6 GBq 投与した際の腎臓の吸収線量（平均値±標準偏差）（Gy）は、それぞれ19.4±8.7、21.2±7.0 及び20.7±5.29 であり、各試験で用いられたアミノ酸輸液の腎被曝の低減効果に明確な差異は認められなかった。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 安全性について」の項における検討の結果、本輸液の使用にあたって、有害事象の観察や管理、本輸液の中止等の適切な対応がなされるのであれば、本輸液は<sup>177</sup>Lu-DOTATATEを投与される患者において忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 効能・効果について」の項における検討の結果、本輸液の効能・効果を「ルテチウムオキシドトレオチド(<sup>177</sup>Lu)による腎被曝の低減」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 用法・用量について」の項における検討の結果、本輸液の用法・用量を「通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド(<sup>177</sup>Lu)投与開始30分前より1回1,000 mLを4時間かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、SSTR陽性のNET患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本輸液の医薬品リスク管理計画(案)について、表7に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 6 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 7 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は6年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

### [効能・効果]

ルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) による腎被曝の低減

### [用法・用量]

通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) 投与開始 30 分前より 1 回 1,000 mL を 4 時間かけて点滴静注する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### [禁忌]

アミノ酸代謝異常のある患者 [投与されたアミノ酸が代謝されず、症状が悪化する可能性がある。]

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EANM	European Association of Nuclear Medicine	
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society	
ENETS ガイドライン	ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IAEA	International Atomic Energy Agency	
IAEA、EANM 及び SNMMI の合同ガイドライン	The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours.	
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LD <sub>50</sub>	50% lethal dose	半数致死量
<sup>177</sup> Lu-DOTATATE		ルテチウムオキシドトレオチド ( <sup>177</sup> Lu)
MF	master file	原薬等登録原簿
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NANETS	North American Neuroendocrine Tumor Society	
NANETS 及び SNMMI の合同ガイドライン	NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with <sup>177</sup> Lu-DOTATATE	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors	
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PRRT	peptide receptor radionuclide therapy	ペプチド受容体放射性核種療法
QW	quaque a week	1 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
Q8W	quaque 8 weeks	8 週間間隔
Q13W	quaque 13 weeks	13 週間間隔
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging of the USA	
SSTR	somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
オクトレオチド		オクトレオチド酢酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Erasmus MC 試験		MEC127.545/1993/84 試験
NETTER-1 試験		AAA-III-01 試験
11 試験		P-1515-11 試験
12 試験		P-1515-12 試験
申請		製造販売承認申請
日局		日本薬局方



本輸液		1,000 mL 中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25 g 含有する輸液
リシン/アルギニン含有輸液		リシン塩酸塩及びアルギニン塩酸塩を含有する輸液