ライザケア輸液

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，富士フイルム富山化学株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

富士フイルム富山化学株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 開発の経緯 3
1.5.2.1 品質に関する試験 3
1.5.2.2 非臨床試験 3
1.5.2.2.1 薬理試験 3
1.5.2.2.2 薬物動態試験 4
1.5.2.2.3 毒性試験 4
1.5.2.3 臨床試験 5
1.5.2.3.1 薬物動態及び被曝線量の評価 5
1.5.2.3.1.1 アミノ酸輸液との併用 5
1.5.2.3.1.2 薬物動態 6
1.5.2.3.1.3 被曝線量 6
1.5.2.3.2 有効性及び安全性の評価 6
1.5.2.3.2.1 NETTER-1 試験 6
1.5.2.3.2.2 Erasmus MC 試験 7
1.5.2.3.2.3 P-1515-12 試験 8
1.5.2.3.2.4 P-1515-11 試験 8
1.5.3 開発経緯図 10
1.5.4 参考文献 12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

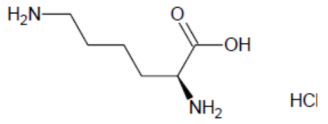
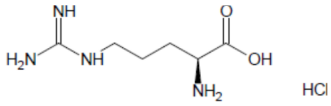
1.5.1 起原又は発見の経緯

ライザケア輸液は，1000 mL 中に，有効成分である L-リシン塩酸塩（以下，Lys）及び L-アルギニン塩酸塩（以下，Arg）のみをそれぞれ 25 g 配合したアミノ酸輸液である（図 1.5-1）。ライザケア輸液は，ルタテラ静注（有効成分：^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate（国際一般名：lutetium（^{177}Lu）oxodotreotide））によるペプチド受容体放射性核種療法（Peptide receptor radionuclide therapy：PRRT）時の腎臓の被曝低減を目的として，ルタテラ静注と併用して点滴静注される。神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor：NET）に対する PRRT は，ソマトスタチン受容体（Somatostatine receptor：SSTR）に結合するペプチド（ソマトスタチンアナログ）を，細胞殺傷性を有する放射性同位体（Radioisotope：RI）で標識した，RI 標識ソマトスタチンアナログを用いる治療法である。

ルタテラ静注を含む RI 標識ソマトスタチンアナログは，腎臓の糸球体でろ過された後，一部が近位尿細管で再吸収され，尿細管細胞内に保持される性質を有することから，腎臓の被曝が増大し，腎障害が発生する懸念がある。このため，RI 標識ソマトスタチンアナログによる PRRT 時には，腎臓の被曝低減を目的としたアミノ酸輸液の併用投与が必須とされており，アミノ酸輸液併用の臨床的ベネフィットは遅くとも 1993 年には報告されている[1)]。欧州を中心とした臨床現場では，PRRT 時の腎保護を目的として主にリシン及びアルギニンを含む様々な組成のアミノ酸輸液が使用されてきた。ライザケア輸液と同様の 2.5% Lys 及び 2.5% Arg のみを含有する輸液（以下，2.5% Lys-Arg 輸液）の高い腎保護効果は，PRRT 時に併用するアミノ酸輸液の最適化を目的とした臨床研究にて報告されており[2, 3)]，2.5% Lys-Arg 輸液は，他組成のアミノ酸輸液投与時に認められる高カリウム血症及び嘔吐の発現率が低いことも報告されている[2)]。これらの臨床経験に基づき，PRRT に関する海外学会等のガイドラインでは，PRRT 時の腎保護のためのリシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液の併用投与は必須とされている[4, 5, 6)]。しかしながら，海外の臨床現場では，必要に応じて院内調製しており，無菌操作を伴う輸液の用時調製は大きな負担となっている。院内調製ができない施設では市販の総合アミノ酸輸液を適応外で使用しているが，リシン及びアルギニンのみを含む輸液と比べ，悪心及び嘔吐の発現率の高さが問題となっている。このような背景から，Advanced Accelerator Applications 社（以下，AAA 社）はルタテラ静注の臨床開発と並行して，ライザケア輸液の承認取得を目指した。

AAA 社は，2.5% Lys-Arg 輸液の欧州での 10 年以上に及ぶ臨床使用及び公表データに基づき，lutetium（^{177}Lu）oxodotreotide を用いた PRRT による腎被曝の低減の適応で，2019 年 7 月に EEA の 31 ヶ国で「LysaKare」の製品名で承認を取得している。国内では，富士フイルム富山化学株式会社（旧，富士フイルム RI ファーマ株式会社）が AAA 社とルタテラ静注及びライザケア輸液の導入に関する契約を締結し，SSTR 陽性の進行性膵・消化管（中腸カルチノイドを含む）又は肺 NET 患者を対象とした 2 つの臨床試験（国内第 I 相臨床試験（以下，P-1515-11 試験）及び国内第 I/II 相臨床試験（以下，P-1515-12 試験））を実施している。

図 1.5-1. ライザケア輸液の有効成分の構造式

一般名	構造式又は示性式
L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride	
L-アルギニン塩酸塩 L-Arginine Hydrochloride	

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩は[redacted]の原薬等登録原簿を利用することとした。

医師主導で実施された海外第 I/II 相臨床試験（以下，Erasmus MC 試験）では，1000 mL の[redacted]中に 25 g の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを含む輸液（2.5% Lys-Arg 輸液）を用時調製し，使用した。多施設共同で実施された海外第 III 相臨床試験（以下，NETTER-1 試験）では，用時調製が医療現場の大きな負担となること，無菌性を含め品質の担保が困難であることから，市販の総合アミノ酸輸液（Aminosyn II 10%又は Vamin 18）を用いた。欧米では，PRRT 時に 2.5%の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを含む輸液の併用が最適とガイドラインで示されているにも関わらず，市販製剤がないため，医療現場で用時調製するか，市販の総合アミノ酸輸液を適応外で使用しているという状況であった。以上の状況を踏まえ，AAA 社は，1000 mL の注射用水に 25 g の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを溶解させた「LysaKare」を開発した。P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験は，ライザケア輸液（「LysaKare」と同一の製剤）を用いて治験を実施した。

製剤の規格及び試験方法は「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審第 568 号），安定性試験は ICH Q1A 及び ICH Q1B に従った。製剤の有効期間は，AAA 社が実施した長期保存試験及び加速試験のデータに基づき，「2 年」と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理試験

ライザケア輸液の有効成分である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩は天然に存在する生体分子であり，一般に安全と認められる（Generally Recognized As Safe，GRAS）添加剤と判断されている。そのため，薬効薬理に関する情報は文献を基に評価した。なお，文献では，ルタテラ静注の有効成分である ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate だけでなく，種々の RI 標識ソマトスタチンアナログにおける，リシン及びアルギニンによる腎保護作用に関する文献も含まれているが，これらのペプチドは，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate と同じ SSTR をターゲットとして腫瘍に集積し，また，同様に腎臓へ取り込まれるため，本剤の有効性及び安全性をサポートできると考えられる。

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は小さなペプチド分子であるため，低分子量のタンパク質やペプチド，電解質などが不足することを避けるため再吸収されるのと同様に，糸球体ろ過されたのち，一部が尿細管で再吸収される。RI 標識されたペプチドの腎再吸収は，腎臓の吸収線量を上昇させ，腎毒性のリスクを高める可能性がある。

リシン及びアルギニンの同時投与で，RI 標識ソマトスタチンアナログの腫瘍への取り込みに影響を与えることなく，効果的に腎臓の吸収線量を低減することができることが示唆された。メガリン／キュビリンを介した輸送は，ペプチドの非特異的な腎再吸収という重要な役割を担い，L-リシン及び L-アルギニンによる効果の主要な標的と考えられている。また，ラットにおいて，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与の際，リシンを同時投与することで，腎臓の被曝が減少し，遅発性腎障害の低減が示された。

1.5.2.2.2　薬物動態試験

ライザケア輸液の有効成分である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩は天然に存在する生体分子であり，GRAS 添加剤と判断されている。そのため，薬物動態についての非臨床関連の情報は広く知られている知見を要約することとした。L-リシン，L-アルギニンは静脈内投与後，通常の薬物動態過程，生化学過程を経る。細胞に取り込まれ，タンパク質合成に利用される。また，L-リシン，L-アルギニンは分子量が小さいため，糸球体でろ過され，その後，尿細管及びヘンレループ（細い上行脚）を通過する際，アミノ酸トランスポーターを介して再吸収される。遊離した L-リシン，L-アルギニンの正電荷は，メガリンなどの尿細管のタンパク質の負電荷を中和することができる。

1.5.2.2.3　毒性試験

ライザケア輸液の有効成分である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩は天然に存在する生体分子であり，Generally Recognized As Safe，GRAS 添加剤と判断されている。そのため，本項も文献に記載された動物における毒性を要約するが，リシン及びアルギニンの毒性の可能性に関する文献は限られている。大部分の文献は 1950，1960 年代のものであり，承認申請を目的とした試験デザインではなく，Good Laboratory Practice（GLP）適合についての情報はない。また，動物で観察された毒性兆候は，リシン及びアルギニンを短時間（急速注入又は急速持続注入）で高用量非経口投与したことにより生じた代謝過負荷による血中アンモニアの増加及び高カリウム血症であった。臨床では，1000 mL を 4 時間かけて同時に注入するため，代謝過負荷となる血中濃度には到達せず，これらの毒性兆候は生じないと考えられる。

非臨床の文献から得られた知見である血清中カリウム濃度の上昇や蛋白質の腎再吸収阻害は，臨床研究結果と一致している。血清中カリウム濃度の上昇は，本剤より高い用量のリシンを投与した患者でのみ見られ，カリウムイオンにかわり L-リシンが細胞内貯蔵されたためと考えられる。一方，腎再吸収阻害は，ペプチドや蛋白質の尿細管再吸収メカニズムにおける正電荷アミノ酸の局所的な作用に起因している。ルタテラ静注による PRRT での腎保護における L-リシン及び L-アルギニンの有効性は後者によるものである。

L-リシン及び L-アルギニンは，天然に存在する生体分子であり，血液や組織に存在する。L-リシンは必須アミノ酸であり，1 日に 40～80 mg/kg/day（60 kg のヒトで 2.4～10.8 g/日）を経口摂取している。L-アルギニンは，充分と考えられる量を体内で合成することができるため，非必須アミノ酸と考えられている。両アミノ酸は一般に安全と認められる添加剤

と判断されており，非経口栄養法の輸液として広く使われている。

ライザケア輸液は，ルタテラ静注と同様に，8 週ごとに最大 4 回投与する。1000 mL を 4 時間以上かけて同時に注入する。長い投与間隔とアミノ酸の速い動態から，次の投与までに L-リシン及び L-アルギニンが蓄積している可能性はない。また，ライザケア輸液の投与レジメンは，長期間毎日投与する非経口栄養剤のアミノ酸よりもはるかに短い。

L-リシン及び L-アルギニンが一般に安全と認められる添加剤と判断されていること，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による治療での腎保護を目的としたアミノ酸の幅広い臨床使用，動物モデル及び患者での PRRT における腎保護でのリシン及びアルギニンの有効性及び安全性のデータから，本剤の推奨用量用法に関して安全性の懸念はなく，静脈内投与での追加の毒性試験は必要ないと判断した。

1.5.2.3 臨床試験

臨床試験は，海外では，2000 年 1 月から SSTR 陽性腫瘍患者を対象とした医師主導の Erasmus MC 試験が実施され，その後，AAA 社により，2012 年 9 月から SSTR 陽性の進行性中腸カルチノイド患者を対象とした NETTER-1 試験が実施された。国内では，申請者が，20[redacted] 年[redacted] 月から，SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の膵，消化管又は肺 NET 患者を対象とした P-1515-11 試験を，20[redacted] 年[redacted] 月から，NETTER-1 試験の対象疾患である中腸カルチノイド患者を対象に含めた P-1515-12 試験を実施した。本申請では，NETTER-1 試験と国内 2 試験を評価資料とし，Erasmus MC 試験及び海外試験のサブスタディを参考資料とした。

ルタテラ静注による PRRT は，必ずライザケア輸液を併用下で実施する。このため，臨床試験に関してはライザケア輸液併用下でのルタテラ静注の結果として示す。なお，ルタテラ静注については，国内 2 試験及び NETTER-1 試験では「F-1515」と表記し，Erasmus MC 試験では，基本的に同じ処方であるが[redacted]の量がわずかに異なる院内で RI 標識した製剤を用いたため，有効成分である「^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate」で表記する。ライザケア輸液については，国内 2 試験では「F-1520 輸液」と表記し，Erasmus MC 試験では，有効成分の含量は同じであるが溶剤の異なる院内調製輸液を用いたため「2.5% Lys-Arg 輸液」と表記する。NETTER-1 試験では市販の総合アミノ酸輸液が使用されている。

1.5.2.3.1 薬物動態及び被曝線量の評価

薬物動態及び被曝線量は，海外では， NETTER-1 試験のサブスタディにて SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者を対象として，Erasmus MC 試験のサブスタディにて SSTR 陽性腫瘍患者を対象として評価した。国内では，P-1515-11 試験にて SSTR 陽性の膵及び消化管 NET 患者を対象として，P-1515-12 試験にて SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者を対象として評価した。

1.5.2.3.1.1 アミノ酸輸液との併用

Erasmus MC 試験の初期に，腫瘍量の少ない被験者 5 名について，同一の被験者に 2.5% Lys-Arg 輸液を併用下及び非併用下で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 1.85 GBq 投与し，腎臓の吸収線量へアミノ酸輸液の併用が及ぼす影響を検討した。その結果，2.5% Lys-Arg 輸液の併用投与により，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の腎臓での滞留時間が 26%短縮し，腎臓の吸収線量が 47%（範囲：34%～59%）減少したことから，腎臓に対する被曝の低減に有用であることが確認された。

1.5.2.3.1.2 薬物動態

(1) 吸収

ライザケア輸液は静脈内投与されるため，バイオアベイラビリティは 100%である。

(2) 分布

国内と海外のいずれの被験者においても，F-1515 は投与後速やかに血液循環から消失した。また，薬物動態パラメータも，Erasmus MC 試験で対象とした種々の SSTR 陽性腫瘍患者と NETTER-1 試験で対象とした中腸カルチノイド患者で明確な差異は認められず，国内の膵・消化管及び肺 NET 患者及び中腸カルチノイド患者を対象とした値に明確な差は認められなかった。以上より，NET の種類及び人種に関わらず，F-1520 輸液併用下での F-1515 の分布に明確な差はないと判断した。

(3) 代謝及び排泄

F-1515 は主に腎排泄され，投与 24 時間後までに投与量の 60～70%が未変化体として排泄された。SSTR 陽性腫瘍患者及び中腸カルチノイド患者の排泄率には明確な差異は認められず，外国人及び日本人においても明確な差異は認められなかった。

尿代謝物分析において，F-1515 投与後 24～48 時間までに，NETTER-1 試験では未変化体が検出された一方，日本人では未変化体は検出されなかった。しかしながら，NETTER-1 試験では多くの被験者でいずれの成分も検出できていないことから，正確な分析が困難であったと考えられる。24～48 時間以降の代謝物分析においてみられた差は，人種差ではなく代謝物分析の限界によるものと判断した。

1.5.2.3.1.3 被曝線量

単位放射能当たりの吸収線量に関し，SSTR 陽性腫瘍患者を対象とした Erasmus MC 試験及び中腸カルチノイド患者を対象とした NETTER-1 試験で，腎臓と骨髄の吸収線量に明確な差異は認められなかった。また，NETTER-1 試験と国内 2 試験における各臓器の吸収線量にも明確な差異は認められなかった。以上のことから，各臓器の吸収線量は，NET の種類及び民族差による明確な差異はないと判断した。また，主要な排泄経路である腎臓，及び放射線感受性の高い骨髄を重要臓器とし，29.6 GBq 投与（7.4 GBq の 4 回投与）した場合の腎臓及び骨髄の推定吸収線量を評価した結果，NETTER-1 試験及び国内 2 試験のいずれも，Erasmus MC 試験で確認された毒性発現の閾値（腎臓の閾値：30 Gy，骨髄の閾値：3.7 Gy）を下回っていた。

1.5.2.3.2 有効性及び安全性の評価

1.5.2.3.2.1 NETTER-1 試験

NETTER-1 試験は，SSTR 陽性の進行性中腸カルチノイド患者を対象に，F-1515 治療及び徐放性オクトレオチド酢酸塩製剤（以下，徐放性オクトレオチド）治療を比較する多施設共同，層別，非盲検，無作為化，実薬対照，並行群間比較第 III 相臨床試験として実施した。主要目的は，最善の対症療法（徐放性オクトレオチド 30 mg）を併用した F-1515 治療群（以下，F-1515 群）及び高用量徐放性オクトレオチド（60 mg）治療群（以下，対照群）の PFS を比較することであった。

F-1515 群では，総合アミノ酸輸液（Vamin 18 又は Aminosyn II 10%）併用下で F-1515 7.4 GBq を 8（± 1）週ごとに最大 4 回投与し，F-1515 の各投与翌日に徐放性オクトレオチド

30 mg を投与した。F-1515 治療終了後は，徐放性オクトレオチド 30 mg を 4 週ごとに投与した。対照群では，徐放性オクトレオチド 60 mg を 4 週ごとに投与した。

PFS 中央値は，F-1515 群（116 名）が未到達，対照群（113 名）が 8.5 ヶ月であり，F-1515 群においてPFSの有意な延長を認めた（ハザード比 0.177（95%CI：0.108～0.289），p < 0.0001）。客観的奏効率（Objective response rate : ORR）は，F-1515 群が 14.7%（95%CI : 7.8～21.6），対照群が 4.0%（95%CI：0.2～7.8）であり，二群間に統計学的な有意差を認めた（p = 0.0141）。中間解析時点（データカットオフ日：2015 年 7 月 24 日）における全生存期間（Overall survival : OS）中央値は，F-1515 群が未到達で，対照群が 27.4 ヶ月であった。中間解析結果ではあるものの，ハザード比は 0.459（95%CI : 0.254～ 0.830）であり，F-1515 群は対照群に比べて OS イベントの発現リスクが低い傾向にあることが示唆された。

治験治療下での有害事象（Treatment emergent adverse event : TEAE）の発現頻度は，F-1515 群が 98.2%（110/112 名），対照群が 92.8%（103/111 名）であった。また，重篤な TEAE の発現頻度は，F-1515 群が 31.3%（35/112 名），対照群が 24.3%（27/111 名）であり，二群間に統計学的な有意差を認めなかった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は F-1515 群が 11.6%（13/112 名），対照群が 2.7%（3/111 名）であった。さらに，治験治療下において F-1515 群で 7 名（6.3%），対照群で 9 名（8.1%）が死亡したが，すべて被験薬との因果関係は関連なしと判定された。

1.5.2.3.2.2 Erasmus MC 試験

Erasmus MC 試験は，SSTR 陽性腫瘍患者を対象に，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 治療の有効性及び安全性を評価する単施設，非盲検，非対照の医師主導試験として実施された。有効性の主要評価項目は，ORR であった。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で 7.4 GBq を 6～13 週ごとに最大 4 回投与した。

オランダ人の膵，消化管及び肺 NET 患者 360 名における ORR は 45.0%（95%CI : 39.8～50.3）であり，腫瘍タイプ別の ORR では，肺 NET が 36.8%（95%CI : 16.3～61.6），膵 NET が 60.9%（95%CI：52.1～69.2），肺 NET 及び膵 NET を除く前腸 NET が 58.3%（95%CI : 27.7～84.8），中腸 NET が 33.3%（95%CI : 26.6～40.7）及び後腸 NET が 46.2%（95%CI : 19.2～74.9）であった。PFS 及び OS の中央値は，それぞれ 28.5 ヶ月（95%CI : 24.8～31.4）及び 61.2 ヶ月（95%CI : 54.8～67.4）であった。

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が投与されたオランダ人被験者 811 名において，調査した特定の有害事象（悪心，嘔吐，疼痛，脱毛，下痢，潮紅，口内炎，手足症候群，倦怠感）のうち，治療期間中の発現頻度がベースラインと比較して増加した事象は悪心，嘔吐及び脱毛であったが，最終治療後のフォローアップ期間中に，いずれもベースラインの発現頻度を下回った。重篤な TEAE の発現頻度は 62.6%（508/811 名）であり，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate との因果関係が疑われる重篤な TEAE の発現頻度は 20.1%（163/811 名）であった。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の最終投与後 30 日以内に 16 名が死亡したが，全て ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate との因果関係は関連なしと判定された。

1.5.2.3.2.3 P-1515-12 試験

P-1515-12 試験は, SSTR 陽性の進行性の中腸カルチノイド患者を対象とした F-1520 輸液及び徐放性オクトレオチド併用下での F-1515 の薬物動態及び被曝線量，及び SSTR 陽性の進行性の中腸カルチノイド患者並びに中腸カルチノイドを含む膵, 消化管又は肺 NET 患者を対象とした有効性及び安全性を評価する非盲検，非対照，多施設共同（コホート 1 のみ単施設）の第 I/II 相臨床試験として実施した。本治験の主要目的は，以下の 3 つである。

- 中腸カルチノイド患者(コホート 1)を対象に, F-1520 輸液併用下で F-1515 を 7.4 GBq 単回投与した時の薬物動態及び被曝線量を評価する。
- 中腸カルチノイド患者（コホート 1 + 2）を対象に，F-1520 輸液併用下で F-1515 を投与した時の客観的奏効率（ORR）を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。
- 全 NET 患者（コホート 1 + 2 + 3）を対象に，F-1520 輸液併用下で F-1515 を投与した時の ORR を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。

[redacted]した日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）をデータロックポイント（以下，DLP）と定め，治験実施計画書で規定したすべての解析を実施し，評価を行った。

F-1515 は，F-1520 輸液 1000 mL 併用下で，7.4 GBq を 8 週ごとに最大 4 回点滴静脈内投与した。DLP 時点で目標症例数である 15 名の登録が完了しており，治験薬の投与は，4 回が 13 名（投与完了），3 回が 1 名（継続中）及び 2 回が 1 名（治験中止）であった。被験者の内訳は中腸カルチノイド 5 名，膵 NET 8 名及び肺 NET 2 名であった。

有効性の主要評価項目である中央判定での ORR（confirmation なし）は，中腸カルチノイド患者 5 名及び全 NET 患者 15 名で，それぞれ 60.0%（90%CI : 18.9～92.4）及び 46.7%（90% CI : 24.4～70.0）であった。また，腫瘍タイプ別では，膵 NET 8 名中 3 名（37.5%），中腸カルチノイドを含む消化管 NET 5 名中 3 名（60.0%），及び肺 NET 2 名中 1 名（50.0%）に CR 又は PR が認められた。

安全性では, 死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象が 2 名に認められたが, 治験薬との因果関係は否定された。他の重要な有害事象として，用量調整毒性に該当する有害事象が 1 名に認められた。被験者全 15 名に有害事象が認められた。重症度が Grade 3 以上の有害事象は 9 名（60.0%）に認められ，そのうち Grade 3 が 8 名（53.3%），Grade 4 が 1 名（6.7%）に認められた。

1.5.2.3.2.4 P-1515-11 試験

P-1515-11 試験は，SSTR 陽性の進行性の膵，消化管又は肺 NET 患者を対象とした F-1520 輸液及び徐放性オクトレオチド併用下での F-1515 の安全性, 忍容性, 薬物動態, 被曝線量, 1 cm 線量当量率及び有効性を評価する非盲検, 非対照, 単施設の第 I 相臨床試験（P-1515-11 試験）として実施した。主要目的は, F-1520 輸液及び徐放性オクトレオチド併用下で F-1515 を 7.4 GBq 単回点滴静脈内投与した時の安全性，忍容性，薬物動態及び被曝線量を評価することであった。また, 主な副次目的は, F-1515 を最大 4 回投与した時の安全性と, RECIST 規準 version 1.1 により ORR を評価することであった。

F-1515 は，F-1520 輸液 1000 mL 併用下で，7.4 GBq を 8 週ごとに計 4 回点滴静脈内投与した。治験薬の投与を受けた 6 名（膵 NET 3 名，消化管 NET 3 名）全例をすべての解析対

象とした。

安全性では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。F-1520 輸液及び徐放性オクトレオチド併用下で F-1515 を 7.4 GBq 単回投与した時の用量制限毒性（Dose limiting toxicity : DLT）観察期間中での DLT の発現は，いずれの被験者にも認められず，「忍容性あり」と評価した。F-1520 輸液併用下で F-1515 を 29.6 GBq（7.4 GBq を 4 回）投与した時に，全被験者に有害事象が認められた。重症度が Grade 3 と判定された有害事象が 2 名（33.3%）にのみ認められ，Grade 4 及び 5 と判定された有害事象は認められなかった。

有効性では，6 名中，PR が 4 名（66.7%），SD が 1 名（16.7%），PD が 1 名（16.7%）であり，ORR は 66.7%（90%CI：27.1～93.7）であった。

1.5.3 開発経緯図

試験項目			[redacted]
品質	物理化学的性質並びに規格及び試験方法		
	安定性	原薬	
		製剤	
薬理	効力		
	安全性薬理		
薬物動態	吸収･分布		
	代謝・排泄		
毒性	単回		
	反復		
	遺伝		
臨床試験	海外・第I/II相		
	海外・第III相		
	国内・第I相		
	国内・第I/II相		
備考			

[redacted]

試験項目			[redacted]
品質	物理化学的性質並びに規格及び試験方法		
	安定性	原薬	
		製剤	
薬理	効力		
	安全性薬理		
薬物動態	吸収・分布		
	代謝・排泄		
毒性	単回		
	反復		
	遺伝		
臨床試験	海外・第I/II相		
	海外・第III相		
	国内・第I相		
	国内・第I/II相		
備考			
国内開発担当者			

AAA: Advanced Accelerator Applications , FRI: 富士フイルム富山化学株式会社（旧：富士フイルム RI ファーマ株式会社）

1.5.4 参考文献

1. Hammond PJ, Wade AF, Gwilliam ME, Peters AM, Myers MJ, Gilbey SG, et al. Amino acid infusion blocks renal tubular uptake of an indium-labelled somatostatin analogue. Br J Cancer. 1993;67(6):1437-9.
2. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(1):9-15.
3. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, et al. ^{86}Y-DOTA^{0}-D-Phe^{1}-Tyr^{3}-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(4):510-8.
4. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudla B, de Herder WW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. Neuroendocrinology. 2009;90(2):220-6.
5. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Horsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(5):800-16.
6. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ^{177}Lu-DOTATATE. J Nucl Med. 2019;60(7):937-43.