2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

目次

略号の一覧 2
専門用語の一覧 4
2.6.1 緒言 5

図

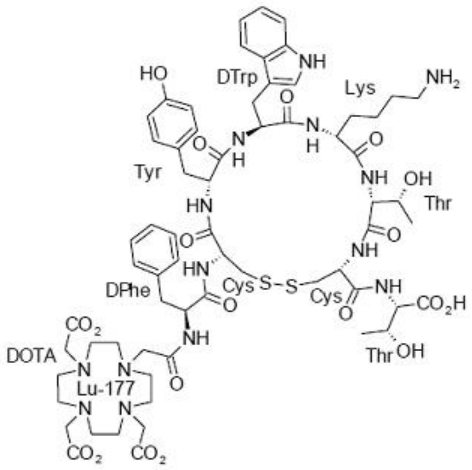
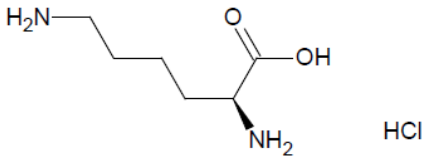
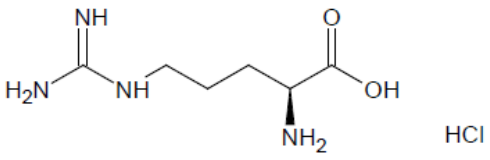
図 2.6.1-1.ライザケア輸液有効成分の構造式 5

略号の一覧

【略号一覧】

略号	英語	日本語
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸
DTPA	Diethylene triamine pentaacetic acid	ジエチレントリアミン五酢酸
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
HE	Hematoxylin-Eosin	ヘマトキシリン-エオジン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LD_{50}	Lethal dose 50%	半数致死量
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
Phe	Phenylalanine	フェニルアラニン
PRRT	Peptide receptor radionuclide therapy	ペプチド受容体放射性核種療法
RI	Radioisotope	放射性同位体
RT-PCR	Reverse transcription - polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SPECT	Single photon emission computed tomography	単光子放出コンピュータ断層撮影
SSTR	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
Tyr	Tyrosine	チロシン
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン)
^{111}In	Indium-111	インジウム 111
^{177}Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177

【ルタテラ静注及びライザケア輸液の略号】

略号	構造式	化学名
＜製剤＞ ルタテラ静注 F-1515 Lutathera	—	—
＜有効成分＞ ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate lutetium（^{177}Lu）oxodotreotide（INN） ルテチウム（^{177}Lu）ドータオクトレオテート		Lutetium(^{177}Lu)-N-[(4,7,10-tricarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl)acetyl]-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophanyl-L-lysyl-L-threoninyl-L-cysteinyl-L-threonine-cyclic(2-7)disulfide
＜製剤＞ ライザケア輸液 F-1520 輸液 LysaKare	—	—
＜有効成分＞ L-リシン塩酸塩（JAN） L-Lysine Hydrochloride（INN）		(2S)-2,6-Diaminohexanoic acid monohydrochloride
＜有効成分＞ L-アルギニン塩酸塩（JAN） L-Arginine Hydrochloride（INN）		(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride

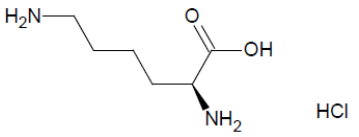
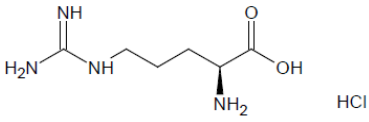
専門用語の一覧

用語	説明
吸収線量	放射線を受けた物質が単位質量あたりに吸収するエネルギーの量。 単位は Gy（グレイ）。
Bq	放射能の単位（ベクレル）。 1 秒間に 1 個の原子核が崩壊して放射線を放つ放射能が 1 Bq。
Gy	吸収線量の単位（グレイ）。 放射線によって物質 1 キログラムあたり 1 ジュールのエネルギーが吸収された時の吸収線量が 1 Gy。
%ID/g	投与された全放射能のうち，単位質量あたりの臓器・組織に分布した放射能の割合。

2.6.1 緒言

ライザケア輸液は, 注射用水 1000 mL 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 含有する溶液である。

図 2.6.1-1.ライザケア輸液有効成分の構造式

一般名	構造式
L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride	
L-アルギニン塩酸塩 L-Arginine Hydrochloride	

・ 薬理的特性

L-リシン及び L-アルギニンは正電荷を持つアミノ酸である。正電荷アミノ酸は，正電荷ペプチドである RI 標識したソマトスタチンアナログと競合することで, 近位尿細管での再吸収を阻害し，その排泄を促進する。この結果，腎臓の被曝が低減されることで，腎障害のリスクを抑えることが可能となる。

・ 申請予定の効能及び効果

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）による腎被曝の低減

・ 申請予定の用法及び用量

通常, 成人にはルテチウムオキソドトレオチド(^{177}Lu)投与開始 30 分前より 1 回 1000 mL を 4 時間かけて点滴静注する。

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 2
2.6.2.1 まとめ 2
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.2.1 腎臓におけるソマトスタチンアナログの取り込み 3
2.6.2.2.2 リシンによるソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用 5
2.6.2.2.2.1 De Jong 1998 5
2.6.2.2.2.2 Melis 2005 5
2.6.2.2.2.3 Verwijnen 2005 6
2.6.2.2.2.4 Rolleman 2007 6
2.6.2.2.3 アルギニンによるソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用 6
2.6.2.2.4 リシン及びアルギニン混液のソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用 7
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.4 安全性薬理試験 7
2.6.2.4.1 中枢神経系及び呼吸系に対する作用 7
2.6.2.4.2 心血管系に対する作用 7
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 7
2.6.2.6 考察及び結論 8
2.6.2.7 図表 8
2.6.2.8 参考文献 8

表

表 2.6.2.2-1. 野生型及びメガリン欠損マウスにおける RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への集積 4
表 2.6.2.2-2. ラットにおける D-リシン及び RI 標識ソマトスタチンアナログ同時投与時の放射能組織分布 5

図

図 2.6.2.2-1. RI 標識ソマトスタチンアナログを投与したラットの腎臓におけるオートラジオグラフィー 3
図 2.6.2.2-2. ラットの腎臓における抗メガリン抗体を用いた免疫組織染色及び ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後のミクロラジオオートグラフィー 4
図 2.6.2.2-3. 腎臓における ^{111}In-DTPA-octotreotide 及び D-リシン同時投与による放射能集積 6

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

ライザケア輸液 (以下，本剤) は，ルタテラ静注による PRRT での腎臓の放射線被曝を低減するために使用する。本剤の有効成分である 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，薬物動態，安全性についての非臨床関連の情報は論文を要約することとする。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，RI で標識したソマトスタチンアナログ (以下，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。ただし，いずれの文献も GLP 適用についての記述はない。

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は小さなペプチド分子であり，低分子量の蛋白質やペプチド，電解質などが不足することを避けるために再吸収されるように，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。

リシンやアルギニンといった正電荷を持つ塩基性アミノ酸は，尿細管での再吸収において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate と競合するため，これらを併用することで ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の再吸収を妨げることが可能となる。実際，PRRT における腎保護のためのアミノ酸の静脈内投与は，海外での臨床使用実績があり，IAEA (International Atomic Energy Agency)，EANM (European Association of Nuclear Medicine) 及び SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) の合同ガイドライン[1)], ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) ガイドライン[2)]，NANETS（North American Neuroendocrine Tumor Society）及び SNMMI（Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging）の合同ガイドライン[3)]といった PRRT に関する海外学会等のガイドラインにおいて腎保護のためのリシン及びアルギニンを含む輸液の併用が推奨されている。L-リシンや L-アルギニンといった正電荷をもつアミノ酸輸液の投与は，ルタセラ静注による PRRT における腎臓の被曝低減に不可欠である。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

ルタテラ静注の PRRT における腎保護には，リシン及びアルギニンの陽イオン (D 体，L 体共に正電荷) が関与している。これらは，尿細管におけるペプチドの再吸収を妨げる作用があり，放射性ペプチドによる腎臓の吸収線量及び放射線による腎毒性誘発の可能性を低減する。

ルタテラ静注の PRRT におけるリシンとアルギニンによる腎保護作用は臨床データからも示されているが【2.7.2 参照】，文献から得られる補足的な非臨床の知見を示す。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，その他の RI 標識ソマトスタチンアナログの PRRT における，リシン及びアルギニンの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 と同じメカニズムで腎臓に取り込まれるため，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。

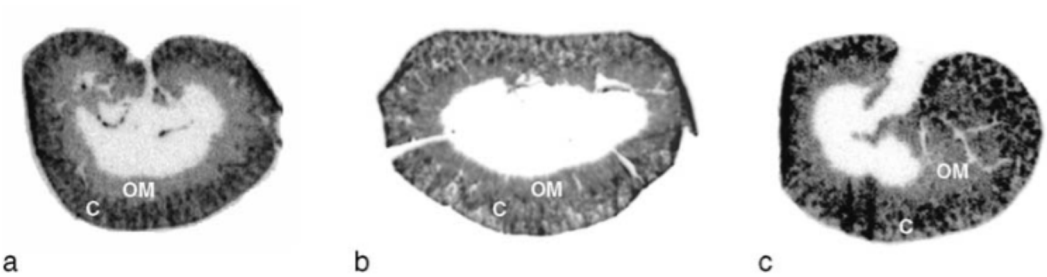
2.6.2.2.1 腎臓におけるソマトスタチンアナログの取り込み

(添付資料 4.2.1.1.1 参照)(添付資料 4.2.1.1.2 参照)

PRRT で投与されるペプチドは，特異的及び非特異的の両方で腎臓へ取り込まれている可能性がある。ソマトスタチンアナログの場合，SSTR だけでなく，メガリン／キュビリン複合体による非特異的な腎臓への取り込みが報告されている。

図 2.6.2.2-1 に示すように RI 標識ソマトスタチンアナログを投与したラット (Lewis) の腎臓におけるオートラジオグラフィーでは，RI 標識ソマトスタチンアナログは皮質に多く集積し，その集積は不均一であった。一方，髄質外縁への集積は比較的少なく，集積は均一であった。また，腎盂や髄質内縁には RI 標識ソマトスタチンアナログの集積は認められなかった。さらに，これらのラット腎臓での RI 標識ソマトスタチンアナログの集積パターンは，図 2.6.2.2-2 に示す抗メガリン抗体を用いた免疫組織染色で示されたメガリンの発現パターンと一致した。

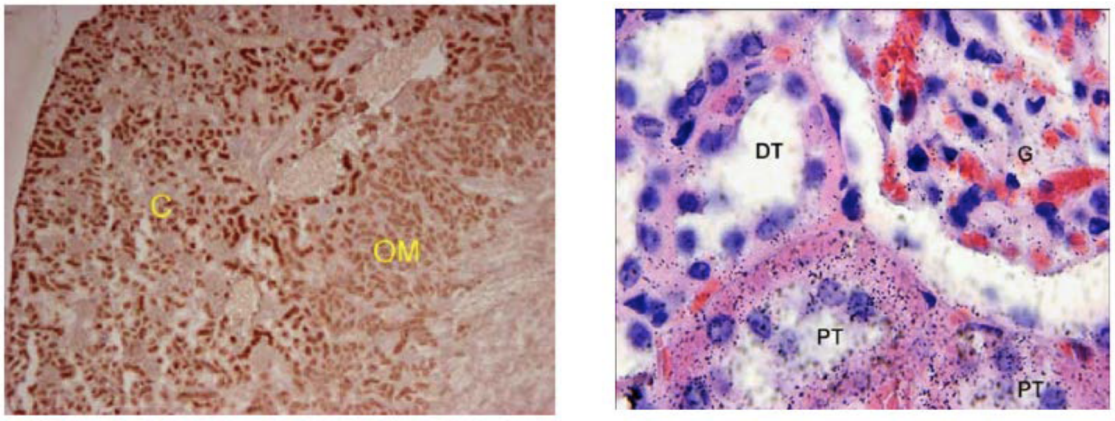
図 2.6.2.2-1. RI 標識ソマトスタチンアナログを投与したラットの腎臓におけるオートラジオグラフィー



a : インジウムペンテトレオチド (^{111}In)　b : ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate　c : ^{111}In-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate
C : 皮質　OM: 髄質外縁

(添付資料 4.2.1.1.1 の Fig.2.より抜粋，改変)

図 2.6.2.2-2.ラットの腎臓における抗メガリン抗体を用いた免疫組織染色及び ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後のミクロラジオオートグラフィー



左 ：抗メガリン抗体による免疫組織染色
右 ：^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後 24 時間のミクロラジオオートグラフィー及び HE 染色
C：皮質　OM：髄質外縁　G：糸球体　PT：近位尿細管　DT：遠位尿細管
(添付資料 4.2.1.1.1 の Fig.4.及び Fig.7.より抜粋，改変)

メガリンを介したエンドサイトーシスを阻害するマレイン酸二ナトリウムを用いたラットにおける ^{111}In-DTPA-Octreotide の腎臓への集積実験では，マレイン酸二ナトリウムの同時投与により RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への取り込みを 85%抑制した。また，腎障害をきたすことが知られているシスプラチンを前投与した実験では，腎臓への取り込みを対照群の 70%まで抑え，主に髄質外縁への集積を阻害し，皮質への集積は阻害しなかった。

また，Vegt らは，野生型及びメガリン欠損マウスにおける RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への集積を，SPECT を用いて評価した。結果を表 2.6.2.2-1 に示した。メガリン欠損マウスにおける RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への集積は，投与後 3 時間及び 24 時間でそれぞれ野生型マウスの 26～49%，28～64%まで減少していることを示した。

表 2.6.2.2-1. 野生型及びメガリン欠損マウスにおける RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への集積

ペプチド	性別	野生型マウス (%ID/g ± 標準偏差)		メガリン欠損マウス (%ID/g ± 標準偏差)		比率 メガリン欠損/野生型	
		3h	24h	3h	24h	3h	24h
インジウムペンテトレオチド (^{111}In)	雌	17 ± 2.4	2.2 ± 0.25	8.5 ± 2.6	1.4 ± 0.47	0.49	0.64
	雄	22 ± 5.6	NM	5.7 ± 2.0	NM	0.26	-
^{111}In-DTPA^{0}-D-Phe^{1},Tyr^{3}-Octreotate	雌	16 ± 4.6	5.3 ± 0.97	7.6 ± 2.4	2.5 ± 0.71	0.46	0.47
	雄	16 ± 2.8	1.6 ± 0.37	5.9 ± 1.9	0.44 ± 0.20	0.36	0.28

NM：測定なし　-：データなし
(添付資料 4.2.1.1.2 の Table 2 より抜粋，改変)

Balster らは，9 名のドナーの腎臓における SSTR の発現を RT-PCR で評価した[4)]。SSTR1 型，SSTR2 型は 9 名のドナー全員で発現を確認した。SSTR4 型，SSTR5 型の発現が認められたドナーは少数であり，SSTR3 型の発現が認められたドナーはいなかった。発現部位を，

免疫組織染色で確認したところ，遠位尿細管，集合管，及びヘンレループ (太い上行脚) に SSTR1 型，SSTR2 型の強い発現が確認され，糸球体では SSTR2 型のみが発現していた。また，Bhandari らは，SSTR1～5 型が近位尿細管でも発現していることを報告している[5)]。これらの文献では，RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓における保持の一部は，腎臓に発現しているソマトスタチン特異的な受容体によるものであることを示唆しているが，腎臓の吸収線量に大きく寄与するのは，メガリン／キュビリン複合体による非特異的な腎臓への取り込みと考えられる。

2.6.2.2.2 リシンによるソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用

2.6.2.2.2.1 De Jong 1998

(添付資料 4.2.1.1.3 参照)

De Jong らは，雄のラット (Lewis 及び Wister) における D-リシンの併用が，RI 標識ソマトスタチンアナログの組織分布に与える影響を評価した。D-リシンは 400 mg/kg，RI 標識ソマトスタチンアナログは ^{111}In-DTPA^{0}-octotreotide，^{111}In-DTPA^{0}-Tyr^{3}-octotreotide，及び ^{111}In-DOTA^{0}-Tyr^{3}-octreotide を用い，1～8 MBq 投与した。結果を表 2.6.2.2-2 に示す。D-リシンの同時投与により，RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への取り込みは対照群の 37.3～47.8%であった。

表 2.6.2.2-2. ラットにおける D-リシン及び RI 標識ソマトスタチンアナログ同時投与時の放射能組織分布

組織	対照群に対する放射能 (%)		
	^{111}In-DTPA^{0}-octotreotide	^{111}In-DTPA^{0}-Tyr^{3}-octotreotide	^{111}In-DOTA^{0}-Tyr^{3}-octreotide
血液	109.3 ± 6.6	89.0 ± 6.2	100.3 ± 11.3
腎臓	45.5 ± 2.4*	47.8 ± 0.9*	37.3 ± 1.6*
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

* $p < 0.01$

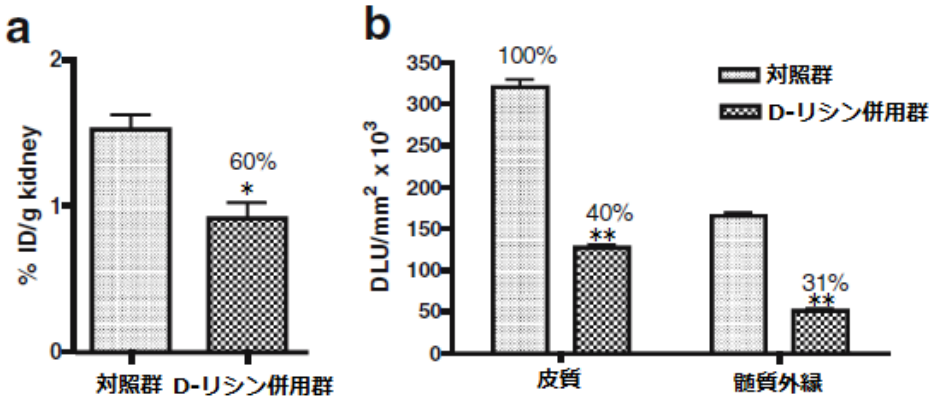
(添付資料 4.2.1.1.3 の TABLE III より抜粋，改変)

2.6.2.2.2.2 Melis 2005

(添付資料 4.2.1.1.1 参照)

Melis らは，雄のラット (Lewis) をもちいて RI 標識ソマトスタチンアナログと D-リシン併用の影響を評価した。D-リシン 400 mg/kg を同時投与した場合には，腎臓における ^{111}In-DTPA-octotreotide の取り込みが対照群に対して 60%まで減少した。投与後 24 時間のラットの腎臓におけるラジオオートグラフィーでは，皮質への集積が対照群の 40%，髄質外縁への集積が 31%まで減少したことを示した。

図 2.6.2.2-3. 腎臓における ^{111}In-DTPA-octotreotide 及び D-リシン同時投与による放射能集積



a : 400 mg/mL D-リシンを併用した時の腎臓における放射能濃度 * : $p < 0.05$
b : 皮質及び髄質外縁における放射能 ** : $p < 0.001$
(添付資料 4.2.1.1.1 の Fig. 8.より抜粋，改変)

2.6.2.2.2.3 Verwijnen 2005

(添付資料 4.2.1.1.4 参照)

Verwijnen らは雄のラット (Lewis) を用いて，D-リシンの投与経路 (静脈内投与 (400 mg/kg) 及び経口投与 (400，800mg/kg)) が ^{111}In-DTPA-octotreotide の腎集積低減効果へ与える影響を評価した。^{111}In-DTPA-octotreotide の腎集積は，D-リシンの静脈内投与と経口投与のどちらにおいても約 30～40%阻害された。このため，RI 標識ソマトスタチンアナログの腎集積低減効果に D-リシンの投与経路の違いは影響しないことが示唆された。

2.6.2.2.2.4 Rolleman 2007

(添付資料 4.2.1.1.5 参照)

Rolleman らは ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate と D-リシンの同時投与による腎毒性の低減を評価した。ラット膵臓腺房細胞癌由来細胞株 AR42J を移植した担癌モデルラット (Lewis) に ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 185 MBq × 3 回 (1 週間間隔) 投与し，150 日までの血清クレアチニンと蛋白尿，腎臓の組織切片から遅発性腎毒性を評価した。投与時に D-リシンを 0.4 mg/g 同時投与した群では，同時投与しなかった群と比較し，血清クレアチニンと蛋白尿が顕著に低下した。また，腎臓の組織切片から，腎臓のダメージをスコア化した結果，D-リシンを同時投与した群ではダメージスコアのわずかな改善がみられた。この結果から，D-リシンの同時投与が腎機能のダメージを低減させると考えられた。

2.6.2.2.3 アルギニンによるソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用

アルギニンによるソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用は報告されていないが，Behr らは，L-アルギニンによる RI 標識した抗体断片 (Fab') の腎再吸収阻害を評価した[6)]。雌のマウス (BALB/c) に RI 標識した抗体断片と L-リシン又は L-アルギニンを投与したところ，アミノ酸の用量依存的に腎再吸収を阻害した。しかし，L-アルギニンの阻害効果は L-リシンの効果に比べ低かった。

2.6.2.2.4　リシン及びアルギニン混液のソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用

リシン及びアルギニン同時投与の非臨床データはないが，腎臓の被曝低減効果及び安全性は臨床データで示されている【2.7.2 参照】。

2.6.2.3　副次的薬理試験

L-リシン及び L-アルギニンは天然アミノ酸であり，蛋白質合成又はクエン酸回路にて尿素に変換される。そのため，顕著な副次的薬理作用を示すとは考えられず，高用量の投与の際，考えられる影響は代謝への過負荷である。

2.6.2.4　安全性薬理試験

L-リシン及び L-アルギニンの安全性薬理試験は実施していない。文献で得られる知見を報告する。

2.6.2.4.1　中枢神経系及び呼吸系に対する作用

非臨床及び臨床の文献で，L-リシン及び L-アルギニンが中枢神経系及び呼吸系に与える影響は報告されていない。

2.6.2.4.2　心血管系に対する作用

Boldt らはマウス及びヒト由来の組織を用いて，L-リシン及び L-アルギニンの心血管系に与える影響を評価した[7]。1，3，10 mmol/L の L-リシンは，濃度依存的な陽性変時作用を示したが，*in vitro* の条件下であり，本剤の臨床での暴露量より高い濃度であった。

摘出したマウス心臓を用いた実験では L-リシンの用量依存的な陽性変時作用及び左心室内圧力の上昇がみられた。

ヒト右心房から単離した試料を用いた検討では，10 mmol/L L-リシンでコントロールに対して 2 倍高い陽性変時作用がみられた。マウス左心房でも同様の結果となった。5 mmol/L L-アルギニン存在下又は非存在下で同様の実験を行ったところ，L-アルギニン非存在下 (L-リシンのみ) の場合と比較し，L-アルギニン存在下で顕著な影響の変化はみられなかった。

マウス心室から摘出した心筋細胞に，L-リシン処理の前後に 0.25 Hz，50 mV の刺激を与えたところ，L-リシンの濃度依存的に心筋細胞の収縮がみられた。しかし，10 mmol/L L-リシンで L 型 Ca^{2+}チャネルを介した流入増大はみられなかった。

筆者は L-リシン (5 mmol/L) はヒト 5-HT4 受容体過剰発現マウスの心房において，5-HT の陽性変時作用に拮抗すると報告した。

これらの実験で使用した L-リシン及び L-アルギニン濃度は臨床での暴露量に対し，高濃度であり，観察された作用は一過性のものであったため，実験でみられた変時作用は臨床では生じないと考えられる。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

薬理学的薬物相互作用は報告されていない。

2.6.2.6 考察及び結論

L-リシン及びL-アルギニンは，正電荷をもつ天然アミノ酸であり，1970年代以降，ペプチドや蛋白質の腎臓への取り込み量を抑制する目的で，その使用が研究されてきた。本剤は，L-リシン及びL-アルギニンのRI標識ソマトスタチンアナログの腎再吸収を抑える効果を利用して，ルタテラ静注によるPRRTにおける腎保護の目的で使用される。多くの海外臨床研究において，L-リシン及びL-アルギニンを含む輸液の有効性及び安全性が確認されている。

本パートで示した非臨床データの文献は，ルタテラ静注によるPRRTでのL-リシン及びL-アルギニンの同時投与で，腎臓の吸収線量を低減することができることを示唆している。ペプチドの非特異的な腎再吸収において，L-リシン及びL-アルギニンによる作用の主要な標的はメガリン／キュビリンを介した輸送と考えられている。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。

これらのことから，ルタテラ静注によるPRRTにおいて，本剤を併用することで，腎臓の放射線被曝を抑えることができると考えられる。

2.6.2.7 図表

図表は文中に示した。

2.6.2.8 参考文献

1) 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.
2) 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.
3) 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.
4) Balster DA, O'Dorisio MS, Summers MA, Turman MA. Segmental expression of somatostatin receptor subtypes sst_1 and sst_2 in tubules and glomeruli of human kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2001;280(3):F457-65.
5) Bhandari S, Watson N, Long E, Sharpe S, Zhong W, Xu SZ, et al. Expression of somatostatin and somatostatin receptor subtypes 1-5 in human normal and diseased kidney. J Histochem Cytochem. 2008;56(8):733-43.
6) Behr TM, Sharkey RM, Juweid ME, Blumenthal RD, Dunn RM, Griffiths GL, et al. Reduction of the renal uptake of radiolabeled monoclonal antibody fragments by cationic amino acids and their derivatives. Cancer Res. 1995;55(17):3825-34.
7) Boldt A, Gergs U, Frenker J, Simm A, Silber RE, Klockner U, et al. Inotropic effects of L-lysine in the mammalian heart. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2009;380(4):293-301.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験 ： 一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 6
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 6

[redacted]

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験 : 一覧表

被験物質：RI 標識ソマトスタチンアナログ，D-リシン, マレイン酸二ナトリウム及びシスプラチン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD Section
効力を裏付ける試験					
腎臓におけるソマトスタチンアナログの取り込み	ラット (Lewis)	静脈内及び腹腔内	-	Melis et al. 2005	4.2.1.1.1
	マウス (メガリン欠損: megalin$^{lox/lox}$ apoE^{Cre}, 野生型: megalin $^{lox/lox}$ 又は C57B1/6)	静脈内		Vegt et al. 2011	4.2.1.1.2
リシンによるソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用	CA20948 移植ラット (Lewis) 及びラット (Wister)	静脈内	-	De Jong et al. 1998	4.2.1.1.3
	ラット (Lewis)	静脈内及び腹腔内	-	Melis et al. 2005	4.2.1.1.1
	ラット (Lewis)	静脈内及び経口	-	Verwijinen et al. 2005	4.2.1.1.4
	AR42J 移植ラット (Lewis)	静脈内	-	Rolleman et al. 2007	4.2.1.1.5
副次的薬理試験					
実施していない。	-	-	-	-	-
安全性薬理試験					
実施していない。	-	-	-	-	-
薬力学的薬物相互作用試験					
実施していない。	-	-	-	-	-

[redacted]

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：RI 標識ソマトスタチンアナログ，D-リシン，マレイン酸二ナトリウム及びシスプラチン

評価対象となる薬理作用	動物種/系統	投与方法	添加濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
腎臓におけるソマトスタチンアナログの取り込み	ラット (Lewis)	RI 標識ソマトスタチンアナログ: 静脈内 D-リシン及びマレイン酸二ナトリウム：静脈内 シスプラチン：腹腔内	^{111}In-DTPA-Octreotide, ^{111}In-DOTA-Octreotate 及び ^{177}Lu-DOTA-Octreotate: ≥ 3MBq/0.5 µg D-リシン及びマレイン酸二ナトリウム: 400 mg/kg シスプラチン：5 mg/kg	2M～25M/2F	オートラジオグラフィーでは，RI 標識ソマトスタチンアナログは皮質に多く集積し，その集積は不均一であった。一方，髄質外縁への集積は比較的少なく，集積は均一であった。この集積パターンは，メガリンの発現パターンと一致した。 マレイン酸二ナトリウムを投与したラットでは ^{111}In-DTPA-Octreotide の腎臓への集積は，投与していないものの 85%抑えた。 シスプラチンを前投与したラットでは，腎臓への取り込みを対照群の 70%まで抑えた。	非適	Melis et al. 2005
	マウス (メガリン欠損: megalin$^{lox/lox}$ apoE^{Cre}，野生型: megalin $^{lox/lox}$ 又は C57B1/6)	静脈内	[^{111}In-DTPA-D-Phe^{1}]-octreotide 及び [^{111}In-DTPA^{0}-D-Phe^{1}, Tyr^{3}]-octreotate: 80 MBq/nmol	4～6M/4～6F	メガリン欠損マウスにおける RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への集積は，投与後 3 時間及び 24 時間でそれぞれ野生型マウスの 26～49%，28～64%まで減少していることを示した。	非適	Vegt et al. 2011

[redacted]

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：RI 標識ソマトスタチンアナログ，D-リシン，マレイン酸二ナトリウム及びシスプラチン

評価対象となる薬理作用	動物種/系統	投与方法	添加濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
リシンによるソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用	CA20948移植ラット (Lewis)及びラット (Wister)	RI 標識ソマトスタチンアナログ ：静脈内, ソマトスタチンアナログ: 皮下, D-リシン ：静脈内	RI 標識ソマトスタチンアナログ ：0.5 µg (1～8 MBq), ソマトスタチンアナログ ：0.5 mg (RI 標識ソマトスタチンアナログの投与前 30 分) , D-リシン ：400 mg/kg	NL	D-リシンの同時投与により，RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への取り込みは対照群の 37.3～47.8%であった。	非適	De Jong et al. 1998
	ラット (Lewis)	RI 標識ソマトスタチンアナログ: 静脈内, D-リシン及びマレイン酸二ナトリウム ：静脈内, シスプラチン ：腹腔内	^{111}In-DTPA-Octreotide, ^{111}In-DOTA-Octreotate 及び ^{177}Lu-DOTA-Octreotate: ≥ 3MBq/0.5 µg D-リシン及びマレイン酸二ナトリウム: 400 mg/kg シスプラチン ：5 mg/kg	2M～25M/2F	D-リシンの投与で，腎臓における ^{111}In-DTPA-octotreotide の取り込みが対照群に対して 60%まで減少した。投与後 24 時間のラットの腎臓におけるラジオオートグラフィーでは，皮質への集積が対照群の 40%，髄質外縁への集積が 31%まで減少した。	非適	Melis et al. 2005
	ラット (Lewis)	D-リシン ：静脈内及び経口 ^{111}In-DTPA-octotreotide : 静脈内	D-リシン ：静脈内 ; 400 mg/kg, 経口 ; 400，800 mg/kg ^{111}In-DTPA-octotreotide : 3 MBq/0.5 µg	7～13M	^{111}In-DTPA-octotreotide の腎集積は，D-リシンの静脈内投与と経口投与のどちらにおいても約 30~40%阻害された。	非適	Verwijinen et al. 2005

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：RI 標識ソマトスタチンアナログ，
D-リシン，マレイン酸二ナトリウム及びシスプラチン

評価対象となる薬理作用	動物種/系統	投与方法	添加濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
リシンによるソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用	AR42J 移植 ラット (Lewis)	静脈内	D-リシン ：0.4 mg/kg ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate : 185 MBq × 3 回 1 日，1 週間，1 ヶ月間隔	3～20M	D-リシンを 0.4 mg/g 同時投与した群では，同時投与しなかった群と比較し，血清クレアチニンと蛋白尿が顕著に低下した。また，腎臓の組織切片から，腎臓のダメージをスコア化した結果，D-リシンを同時投与した群ではダメージスコアのわずかな改善がみられた。	非適	Rolleman et al. 2007

NL：情報なし

2.6.3.3 副次的薬理試験

実施していない。

2.6.3.4 安全性薬理試験

実施していない。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

実施していない。