2.7.6.6 海外第 III 相臨床試験サブスタディでの尿代謝物評価の概要

試験名：Urine Metabolites substudy / A multicenter, stratified, open, randomized, comparator-controlled, parallel-group phase III study comparing treatment with ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate to Octreotide LAR in patients with inoperable, progressive, somatostatin receptor positive, midgut carcinoid tumours.

(尿代謝物サブスタディ：手術不能，進行性，ソマトスタチン受容体陽性の中腸カルチノイド患者において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 治療及び徐放性オクトレオチド酢酸塩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)
(NETTER-1 サブスタディ尿代謝物)

(添付資料 5.3.3.2.6)

2.7.6.6.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	海外第 III 相臨床試験 (NETTER-1 試験) の一部として，手術不能，進行性，ソマトスタチン受容体陽性の中腸カルチノイド患者を対象に，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate (以下，F-1515) を投与した際の尿を採取し，尿中代謝物を検討する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，単群
治験方法	· NETTER-1 試験のサブスタディに組入れられた被験者を対象に，総合アミノ酸輸液併用下，1 回あたり 7.4 GBq の F-1515 を 8 (± 1) 週ごとに最大 4 回投与するレジメンのいずれかの投与時に尿検体を採取し，中央検査施設で，高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて分析した。 · 総合アミノ酸輸液併用下，7.4 GBq (標準投与量) の F-1515 を単回静脈内投与する前後で以下の区間の蓄尿を行い，尿検体を採取した。なお，被曝線量解析，尿中排泄率評価といった一連のサブスタディと同じ F-1515 投与時の蓄尿から検体を採取した。 (蓄尿区間) Time Point 1：投与前 24 時間～F-1515 投与直前 Time Point 2：F-1515 投与開始後 0～1 時間 Time Point 3：F-1515 投与開始後 1～4 時間 Time Point 4：F-1515 投与開始後 4～16 時間 Time Point 5：F-1515 投与開始後 16～48 時間 · 採取した尿検体は，2～8°C で温度管理した状態で中央検査施設へ輸送した。 · 尿検体の HPLC 分析は，逆相 C-18 カラム，UV 及び放射能検出器付きの装置を使用し，事前にバリデーションを実施した試験方法で行った。なお，試料測定前には，システム適合性試験を実施した。

項目	内容
投与期間	1 回あたり 7.4 GBq の F-1515 を 8 (± 1) 週ごとに最大 4 回投与した。 尿代謝物評価のための蓄尿は，いずれかの F-1515 投与時に実施した。
診断及び主要な組入れ基準	サブスタディの組入れ基準は，NETTER-1 試験の組入れ基準と同一である（2.7.6.8 参照）。
被験者数	サブスタディの被験者数 計画時の被験者数：20 名 組入れられた被験者数：30 名 中央検査施設に尿検体が提出された被験者数：25 名
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法	被験薬：F-1515 対照薬：なし 投与方法：総合アミノ酸輸液 (欧州では Vamin 18，米国では Aminosyn II 10%) 併用下，F-1515 を 30 分かけて点滴静脈内投与した。総合アミノ酸輸液は，F-1515 の投与 30 分前から 4 時間かけて点滴静脈内投与した。
評価基準及び統計方法	· HPLC ラジオクロマトグラムで検出限界以上の面積値がある成分をピークとして取り扱った。 · HPLC ラジオクロマトグラムで定量限界以上の面積値がある成分には，面積%を記載した。 · 各成分の相対保持時間を計算し，未変化体以外の成分は，相対保持時間から，マトリックス効果によるものか代謝物かを分類した。
治験期間	サブスタディの最初の被験者における F-1515 の投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 サブスタディの最終の被験者における F-1515 の投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
実施医療機関	[redacted], Belgium. [redacted], Germany [redacted], Germany [redacted], Italy [redacted], UK [redacted], USA [redacted], USA

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 対象被験者

(1) 検体の内訳

NETTER-1 試験のサブスタディへ組入れられた被験者 30 名のうち 25 名を対象に，尿中代謝物を評価した。なお，被験者 DE01-014 では，1 回目の F-1515 投与時の検体の測定結果で有効成分である ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の代謝物の割合がやや高かったため，3 回

目の F-1515 投与時の検体も分析した。

また，被験者背景については，NETTER-1 サブスタディ被曝線量に記載する（2.7.6.4 参照）。

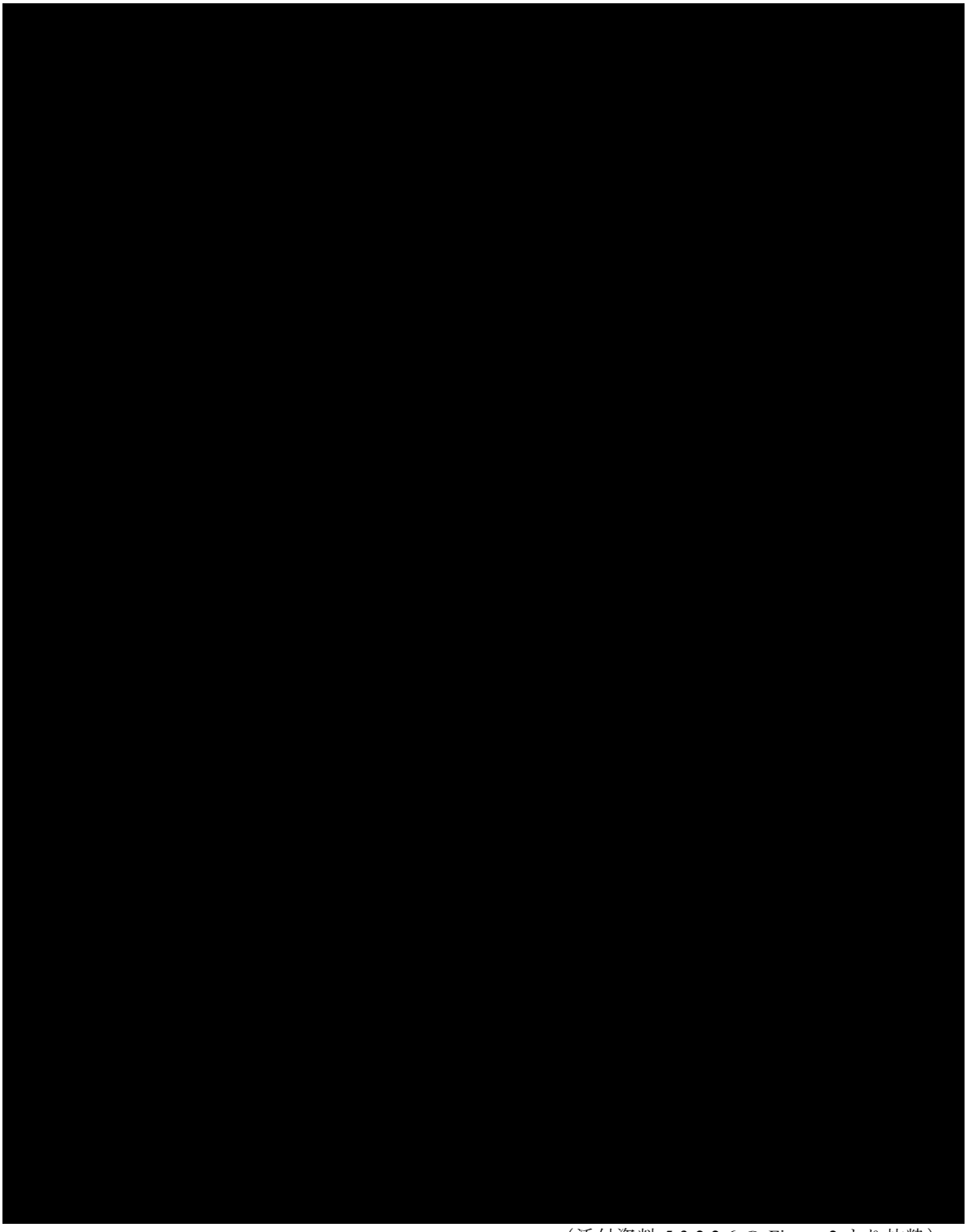
2.7.6.6.2.2 尿検体の分析結果

(1) 尿中放射能の検出

一連の尿検体を分析した，代表的な HPLC ラジオクロマトグラムを図 2.7.6.6-1 に示した。

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，投与後早期に未変化体のまま尿中へ排泄され，後期のタイムポイントでは微量成分も検出された。

図 2.7.6.6-1 HPLC ラジオクロマトグラムの重ね書き
(被験者 IT06-005，手前から奥の順に Time Point 1, 2, 3, 4, 5 の検体)



（添付資料 5.3.2.2.6 の Figure 2 より抜粋）

(2) ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の未変化体の割合

全被験者の尿検体中の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の未変化体の割合を表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-2 全被験者の尿検体中の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の未変化体の割合

Patient ID	Time Point / Radiochemical Purity (%)			
	2	3	4	5
[redacted]				
Average	99.0	99.2	100.0	100.0
SD	1.6	2.0	0.0	0.0

N/D : Non Detectable

（添付資料 5.3.2.2.6 の Table 2 より抜粋，改変）

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の未変化体の割合は，ほぼ 100%であり，90%を下回ることはなかった。この結果は，*in vitro* で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が安定であった結果と一致していた。

(3) 尿中放射能濃度

尿検体中のメインピークである ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の放射能濃度を表 2.7.6.6-3 に示した。

表 2.7.6.6-3 各区間の尿中 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate ピークの放射能濃度値

	Timepoint / Activity concentration (MBq/mL)			
Patient ID	2	3	4	5
[redacted]				
Average	5.6	2.4	0.8	0.2
SD	3.7	1.2	0.5	0.1

*Notes: activity concentration calculated by linear regression using the calibration curve provided in the validation report.

（添付資料 5.3.2.2.6 の Table 5 より抜粋，改変）

これらの値から検体中の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の化合物としての濃度の推算が可能であった。投与時の比放射能を約 111000 GBq/mmol とした場合，測定が行われた投与後 1 週間の時点では，物理的半減期 (^{177}Lu：6.7 日) から，比放射能は 55500 GBq/mmol となる。この値から，未変化体及び代謝物の濃度を見積もると，放射能濃度が 10 MBq/mL では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の未変化体濃度は 1 μg/mL 以下となる。代謝物の可能性があるピークの放射能濃度は，0.1 MBq/mL 程度であったことから，代謝物の可能性があるピークの濃度は，未変化体で 10 ng/mL 以下に相当するレベルとなる。このレベルはほぼ検出限界であり，さらなる解析は現実的ではなく，また，薬理学的な影響を及ぼすレベルではないと推測された。

(4) HPLC 分析の微量成分

尿検体の HPLC 分析を行った際に，メインピークである ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate (Compound 1) の左右に微量成分が検出された。これら 2 成分 (Compound 2 及び Compound 3) は，試験法バリデーションの際に，マトリックス効果として確認しており，

相対保持時間 (RRT) はそれぞれ，0.71 < RRT < 0.85，0.92 < RRT < 0.99 の範囲に検出されることを確認した。ただし，RRT の範囲内であっても，2%以上の成分は代謝物の可能性があるため，代謝物と分類した。HPLC 分析で検出された微量成分の要約を表 2.7.6.6-4 に示した。表中には，各微量成分がマトリックス効果によるものか代謝物かを記載した。なお，これら微量成分のさらなる解析は実施していない。

表 2.7.6.6-4 尿検体の HPLC 分析で確認された微量成分

Patient ID	Sample time-point	Comp ID	Peak area (%)	Peak RT (min)	Peak width	Conc. (MBq/mL)	Relative RT	Peak type	Notes
DE04-002	2	2	[redacted]						Inside RRT window but amount > 2%
BE01-002	2	3							
	3	3							
DE01-010	2	2							Inside RRT window but amount > 2%
	5	5							CMPD 1 not detectable. RRT not calculated
UK06-006	2	2							
US05-013	2	2							Inside RRT window but amount > 2%
	3	2							
DE01-014	2	2							
IT06-006	2	2							
	3	2							
US05-015	2	2							Inside RRT window but amount > 2%
	3	2							Inside RRT window but amount > 2%
IT06-007	2	2							Inside RRT window but amount > 2%

Peak Relative Retention Time, with reference to F-1515 peak RT;
Peak assignation to Matrix Effect ("Matrix") or to presence of Potential Metabolite ("Metab") , depending on RRT value and Area %
Notes on missing data:
-when Activity Concentration was not reported, it was not calculated as the peak area was greater than LoD but lower than LoQ

（添付資料 5.3.2.2.6 の Table 6 より抜粋，改変）

2.7.6.6.2.3 まとめ

- 尿検体の HPLC 分析結果から，F-1515 の *in vivo* での高い安定性が示された。
- 点滴静注された ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，主に未変化体のまま尿中に排泄されることが示された。

2.7.6.7 海外第 III 相臨床試験サブスタディでの心臓安全性評価の概要

試験名：Cardiac safety study: sub-study of the multicenter, stratified, open, randomized, comparator-controlled, parallel-group, phase III study comparing treatment with ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate to Octreotide LAR in patients with inoperable, progressive, somatostatin receptor positive, midgut carcinoid tumours.

（心臓安全性サブスタディ：手術不能，進行性，ソマトスタチン受容体陽性の中腸カルチノイド患者において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 治療及び徐放性オクトレオチド酢酸塩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）（NETTER-1 サブスタディ心臓安全性）

（添付資料 5.3.3.2.7）

本試験は海外第 III 相臨床試験のサブスタディであり，24 時間ホルター心電図検査を行い心臓への安全性を検討した。

2.7.6.7.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	海外第 III 相臨床試験（NETTER-1 試験）の一部として，手術不能，進行性，ソマトスタチン受容体陽性の中腸カルチノイド患者において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate（以下，F-1515）の QT 間隔への影響を評価する。また，その他の心電図パラメータも評価する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，単群
治験方法	NETTER-1 試験に登録され，サブスタディへの参加に同意した被験者を対象に，1 回あたり 7.4 GBq の F-1515 を 8（± 1）週ごとに最大 4 回投与した。 4 回の F-1515 投与のうち，任意の投与 1 回において，24 時間ホルター心電図計を使用し，F-1515 投与前をベースラインとし，F-1515 投与中，投与終了時，及び投与後の 7 時点（20 分，40 分，1 時間，2 時間，4 時間，8 時間，24 時間）をモニタリングした。各時点の心電図データは TQT plus 法を用いて最大 10 個の波形を抽出し，得られたパラメータの信頼性をランク付けした後，最終的に心臓専門医が判定した。QTc は，Fridericia の式で補正したものを QTcF，Bazett の式で補正したものを CTcB と定義した。
投与期間	1 回あたり総合アミノ酸輸液併用下で 7.4 GBq の F-1515 を 8（± 1）週ごとに最大 4 回投与した。ただし，心臓安全性の評価は，いずれかの F-1515 投与時に実施した。
診断及び主要な組入れ基準	サブスタディの組入れ基準は，NETTER-1 試験の組入れ基準と同一である（2.7.6.8 参照）。

項目	内容
被験者数	計画時：20 名 解析時 : 18 名（ベースラインの心電図データが得られなかった 2 名は除外した。）
被験薬の用量及び投与方法	被験薬：F-1515 7.4 GBq の F-1515 を 8（± 1）週ごとに最大 4 回（計 29.6 GBq）投与した。投与間隔は，急性毒性の回復を待つため，16 週まで延長可能とした。各 F-1515 投与は，総合アミノ酸輸液（欧州では Vamin 18，米国では Aminosyn II 10%）併用下で 30 分かけて静脈内に点滴投与した。総合アミノ酸輸液は F-1515 投与 30 分前から 4 時間かけて静脈内に点滴投与した。徐放性オクトレオチド酢酸塩（30 mg）を，F-1515 の投与翌日及び最終コース以降は 4 週（± 3 日）ごとに投与した。徐放性オクトレオチド酢酸塩の投与は，PFS イベントが発生するまで継続した。
評価基準	(1) 心電図の主要評価項目 QTcF のベースラインからの変動（ΔQTcF） (2) 心電図の副次評価項目 ・ 心拍数，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB 及び RR 間隔のベースラインからの変動 ・ 下記に定義した外れ値のカテゴリカル解析 各測定時点　QTcF > 450 msec，> 480 msec，> 500 msec ベースラインからの変動　QTcF > 30 msec，> 60 msec ・ 下記のカテゴリカル解析 心拍数のベースラインからの変動> 25%減少かつ心拍数 < 50 bpm, 心拍数のベースラインからの変動> 25%増加かつ心拍数 > 100 bpm, PR 間隔のベースラインからの変動> 25%増加かつ PR 間隔 > 200 msec, QRS 幅のベースラインからの変動> 25%増加かつ QRS 幅 > 120 msec ・ T 波の波形変化及び U 波出現の頻度 ・ F-1515 放射能濃度と ΔQTcF の相関
統計方法	連続データは，記述統計量として要約した。主要評価は，QTcF のベースラインからの変動を従属変数, 時間をファクター, ベースラインの QTcF を共変量とした線形混合効果モデルに基づいて解析した。QTcF，PR 間隔，QRS 幅，心拍数はそれぞれカテゴリカルデータ解析を実施した。放射能濃度と ΔQTcF の相関も線形混合効果モデルを用いて解析した。
治験期間	サブスタディの最初の被験者における F-1515 の投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 サブスタディの最終の被験者における F-1515 の投与日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

項目	内容
実施医療機関	・ [redacted], Belgium. ・ [redacted], Germany ・ [redacted], Germany ・ [redacted], Italy ・ [redacted], UK ・ [redacted], USA ・ [redacted], USA

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 対象被験者

(1) 被験者の内訳

ベースラインのデータがある 18 名の被験者を解析対象とした。安静時の心拍数は比較的高く，75.0 ± 12.4（平均値 ± SD）bpm であり，それ以外の項目は正常範囲内であった。

ベースライン時の特性を表 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-2 ベースライン時の記述統計量

Parameter	Statistics	Value
HR (bpm)	n	18
	Mean	75.0
	SD	12.4
	SE	2.9
	90% CI	(69.9; 80.1)
	Median	73.5
	Min	53
	Max	98
QTcF (msec)	n	18
	Mean	413.7
	SD	14.6
	SE	3.4
	90% CI	(407.7; 419.7)
	Median	411.0
	Min	392
	Max	441
PR (msec)	n	18
	Mean	150.4
	SD	27.7
	SE	6.5
	90% CI	(139.0; 161.8)
	Median	144.5
	Min	118
	Max	215
QRS (msec)	n	18
	Mean	106.0
	SD	5.5
	SE	1.3
	90% CI	(103.8; 108.2)
	Median	106.0
	Min	99
	Max	121
QT (msec)	n	18
	Mean	386.7
	SD	24.9
	SE	5.9
	90% CI	(376.5; 396.9)
	Median	387.5
	Min	334
	Max	437
QTcB (msec)	n	18
	Mean	428.5
	SD	19.6
	SE	4.6
	90% CI	(420.5; 436.5)
	Median	427.0
	Min	390
	Max	463
RR (msec)	n	18
	Mean	824.0
	SD	143.1
	SE	33.7
	90% CI	(765.3; 882.7)
	Median	817.0
	Min	610
	Max	1141

（添付資料 5.3.3.2.7 の Table 14.3-1.1 より抜粋，改変）

2.7.6.7.2.2 心臓安全性の評価

(1) QTcF のベースラインからの変動（心再分極への影響）：主要評価項目

F-1515 投与中及び投与終了時におけるベースラインからの QTcF 変化量（ΔQTcF）はわずかに負の値（-4.0 msec 及び-3.8 msec）となった（表 2.7.6.7-3 及び図 2.7.6.7-1）。投与終了後 2 時間までは，ΔQTcF の平均値は小さく，2.8 msec 以下であった。一方で投与終了 4 時間以降の ΔQTcF は大きい値であり，4, 8 及び 24 時間後の ΔQTcF は 4.2 msec から 11.1 msec であった。F-1515 の投与が終了し，総合アミノ酸輸液を単独で投与している時の ΔQTcF は，F-1515 投与終了後間もない 40 分時点では-0.6 msec，総合アミノ酸輸液投与終了付近（F-1515 投与終了後 4 時間）では 4.2 msec であった。

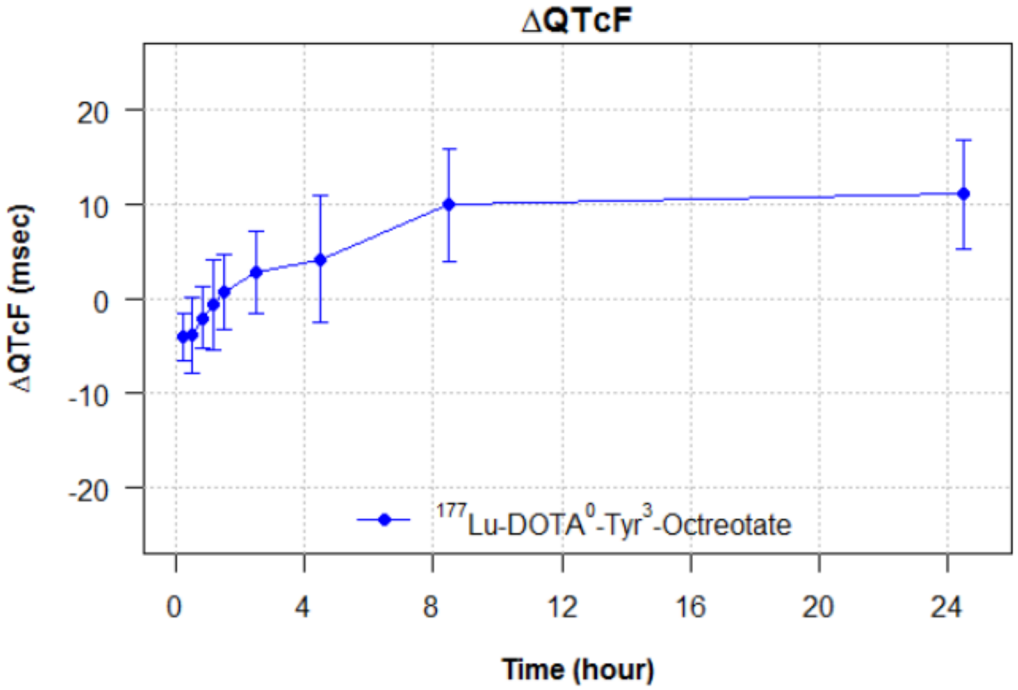
QTcF が 450 msec を超えたのは被験者 1 名で 4 時点あり（表 2.7.6.7-4），ΔQTcF が 30 msec を超えたのは被験者 3 名で計 4 時点あった（表 2.7.6.7-5）。QTcF が 480 msec を超える被験者及び ΔQTcF が 60 msec を超える被験者はいなかった。T 波の二相性波形が 2 名，T 波平坦化が 1 名，及び U 波出現が 1 名で観察された。

表 2.7.6.7-3 各時点におけるベースラインからの QTcF 変化量

Parameter (unit)	Time	Statistics	Value
ΔQTcF (msec)	Middle of Infusion	n	18
		LSMean	-4.0
		SE	1.5
		90% CI	(-6.6; -1.4)
	End of Infusion	n	18
		LSMean	-3.8
		SE	2.3
		90% CI	(-7.9; 0.2)
	20min Postdose	n	15
		LSMean	-2.0
		SE	1.9
		90% CI	(-5.3; 1.3)
	40min Postdose	n	16
		LSMean	-0.6
		SE	2.8
		90% CI	(-5.5; 4.2)
	1Hr Postdose	n	17
		LSMean	0.8
		SE	2.3
		90% CI	(-3.2; 4.8)
	2Hr Postdose	n	18
		LSMean	2.8
		SE	2.5
		90% CI	(-1.5; 7.2)
	4Hr Postdose	n	17
		LSMean	4.2
		SE	3.8
		90% CI	(-2.5; 11.0)
	8Hr Postdose	n	17
		LSMean	10.0
		SE	3.4
		90% CI	(4.0; 15.9)
	24Hr Postdose	n	16
		LSMean	11.1
		SE	3.2
		90% CI	(5.3; 16.8)

（添付資料 5.3.3.2.7 の Table 14.3-1.3 より抜粋，改変）

図 2.7.6.7-1 QTcF の各時点のベースラインからの変動



LS mean and 90% CI from the liner mixed effects model are shown.
（添付資料 5.3.3.2.7 の Figure 14.3-2.3 より抜粋，改変）

表 2.7.6.7-4 QTcF 絶対値の外れ値のカテゴリカル解析

	Category	Value
Subject	Total	18
	> 450 msec	1（5.6%）
	> 480 msec	0
	> 500 msec	0
Timepoint	Total	170
	> 450 msec	4（2.4%）
	> 480 msec	0
	> 500 msec	0

（添付資料 5.3.3.2.7 の Table 14.3-1.6 より抜粋，改変）

表 2.7.6.7-5 ベースラインからの QTcF 変化量の外れ値のカテゴリカル解析

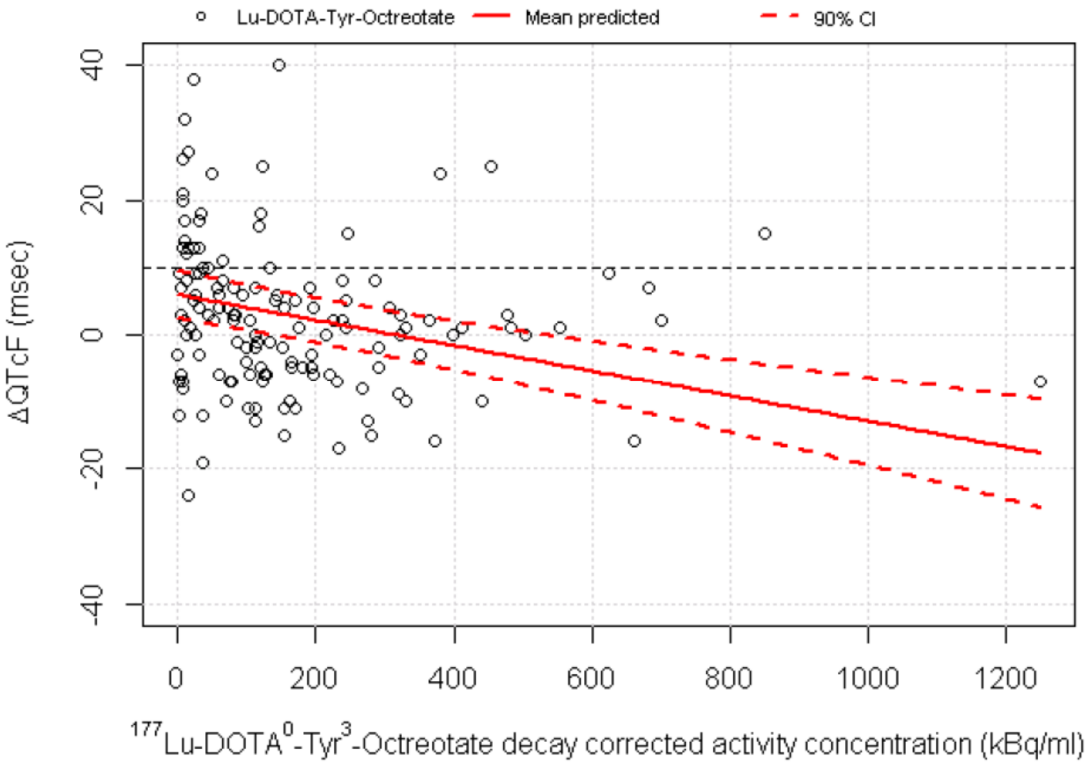
	Category	Value
Subject	Total	18
	> 30 msec	3（16.7%）
	> 60 msec	0
Timepoint	Total	170
	> 30 msec	4（2.4%）
	> 60 msec	0

（添付資料 5.3.3.2.7 の Table 14.3-1.7 より抜粋，改変）

(2) 放射能濃度と ΔQTcF の相関：副次評価項目

個別に観察された，F-1515 の減衰補正した放射能濃度と ΔQTcF の関連を図 2.7.6.7-2 に示した。

図 2.7.6.7-2 F-1515 の減衰補正した放射能濃度と ΔQTcF の関連



（添付資料 5.3.3.2.7 の Figure 14.3-2.9 より抜粋，改変）

表 2.7.6.7-6 に示した解析結果のうち，Model 1 の結果が最も適合したため，それ以降の解析に用いた。

表 2.7.6.7-6 ΔQTcF 延長に対する F-1515 の曝露-反応解析

Model	AIC	Parameter	Estimate (90% CI)	P-Value	Between-Subject Variation
1	1025	Intercept (msec)	5.877 (2.201; 9.554)	0.0120	7.750
		Slope (msec per kBq/ml)	-0.019 (-0.026; -0.012)	0.0000	
		Residual Variability (msec)	8.260		
2	1030	Intercept (msec)			9.370
		Slope (msec per kBq/ml)	-0.016 (-0.023; -0.010)	0.0001	
		Residual Variability (msec)	8.290		
3	1071	Slope (msec per kBq/ml)	-0.002 (-0.012; 0.008)	0.7003	0.010
		Residual Variability (msec)	10.790		

（添付資料 5.3.3.2.7 の Table 14.3-1.10 より抜粋，改変）

曝露に対する反応の相関について，推測された母集団の傾きは-0.019 msec per kBq/ml (90% CI: -0.026～-0.012)であり，切片が 5.9 msec であった。相関の傾きは統計学的に有意であり，QTcF と F-1515 濃度はわずかに負の相関を示した。

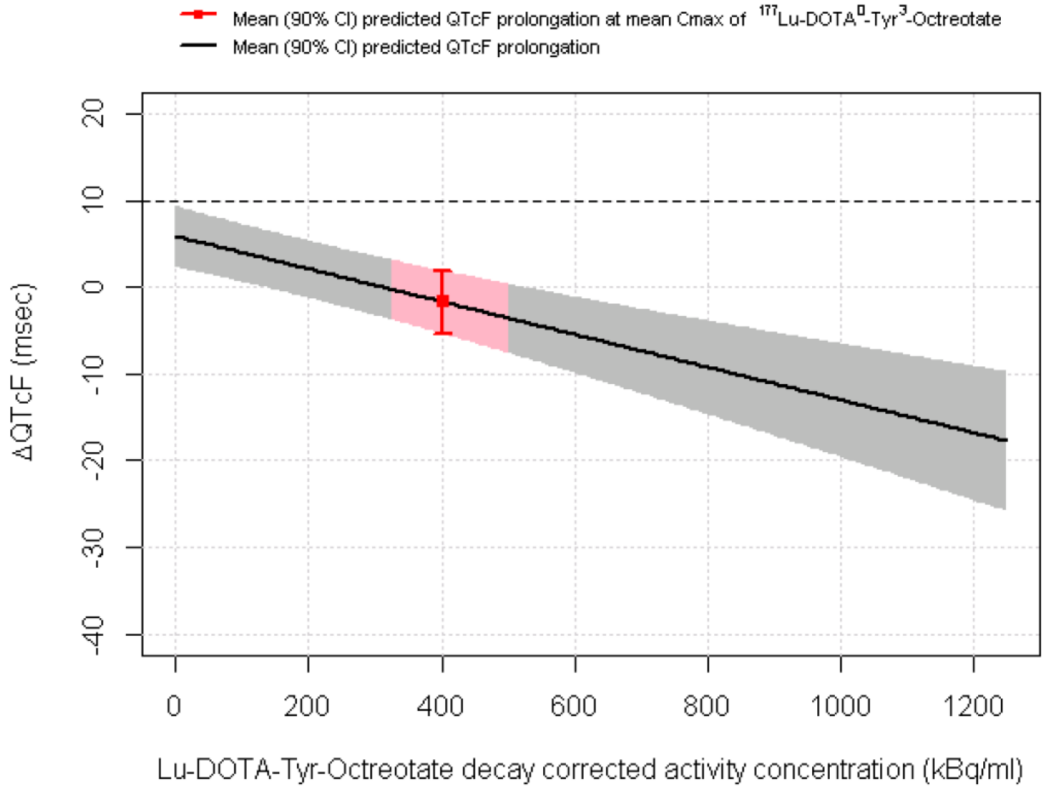
減衰補正した F-1515 の放射能濃度がピークの時点の ΔQTcF の予測値を表 2.7.6.7-7，図 2.7.6.7-3 に示した。

表 2.7.6.7-7 減衰補正した F-1515 放射能濃度がピークの時点での ΔQTcF 間隔の予測値

Treatment	Geometric Mean (90% CI) of C_{max} (kBq/ml)	Predicted ΔQTcF (msec)	90% CI of QTcF
F-1515	401.59 (320.05; 503.91)	-1.71	(-5.51; 2.08)

（添付資料 5.3.3.2.7 の Table 14.3-1.11 より抜粋，改変）

図 2.7.6.7-3 減衰補正した F-1515 放射能濃度がピークの時点での ΔQTcF 間隔の予測値



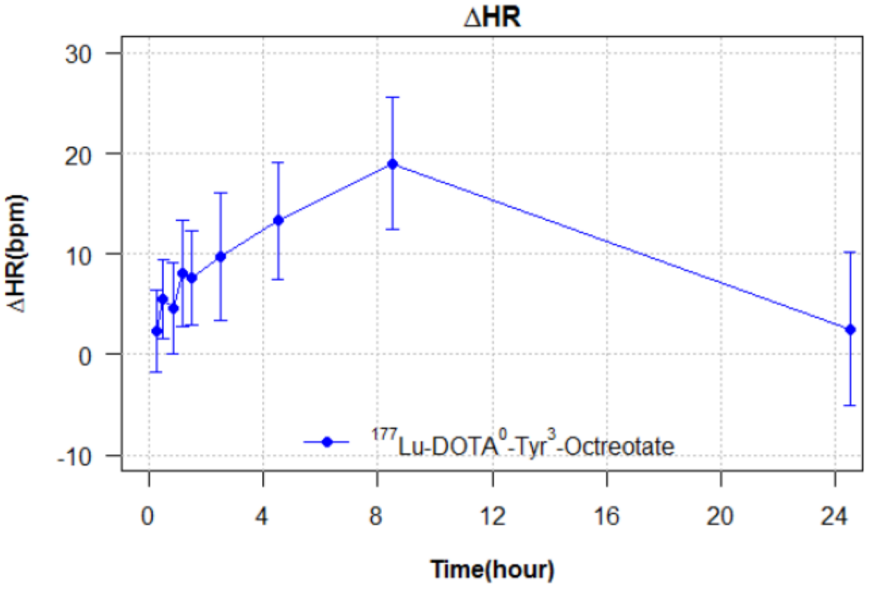
The solid black line with gray shaded area denotes the model-predicted mean (90% CI) QTcF. The pink shaded area denotes the predicted mean (90% CI) QTcF at the geometric mean (90% CI) Cmax of F-1515.

（添付資料 5.3.3.2.7 の Figure 14.3-2.9.5 より抜粋，改変）

(3) 心拍数への影響：副次評価項目

ベースラインからの心拍数の変化量（ΔHR）は，投与中から投与直後までは比較的小さく，投与直後から 1 時間後までの変化量の平均値は 8 bpm 以下だった（図 2.7.6.7-4）。その後，心拍数の変化量の平均値は大きくなり，8 時間後に 19.0 bpm まで上昇した。

図 2.7.6.7-4 ΔHR の各時点におけるベースラインからの変動

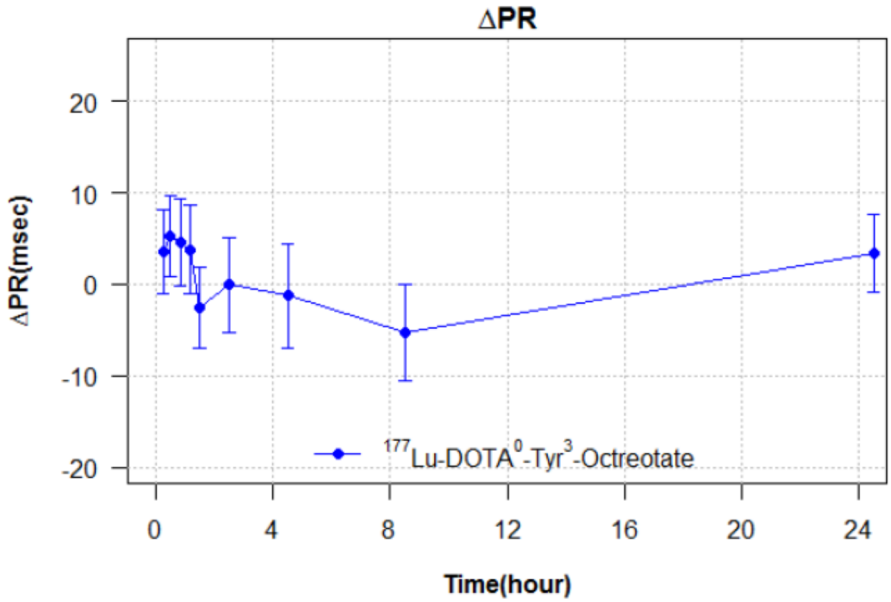


（添付資料 5.3.3.2.7 の Figure 14.3-2.5A.より抜粋，改変）

(4) PR 間隔及び QRS 幅：副次評価項目

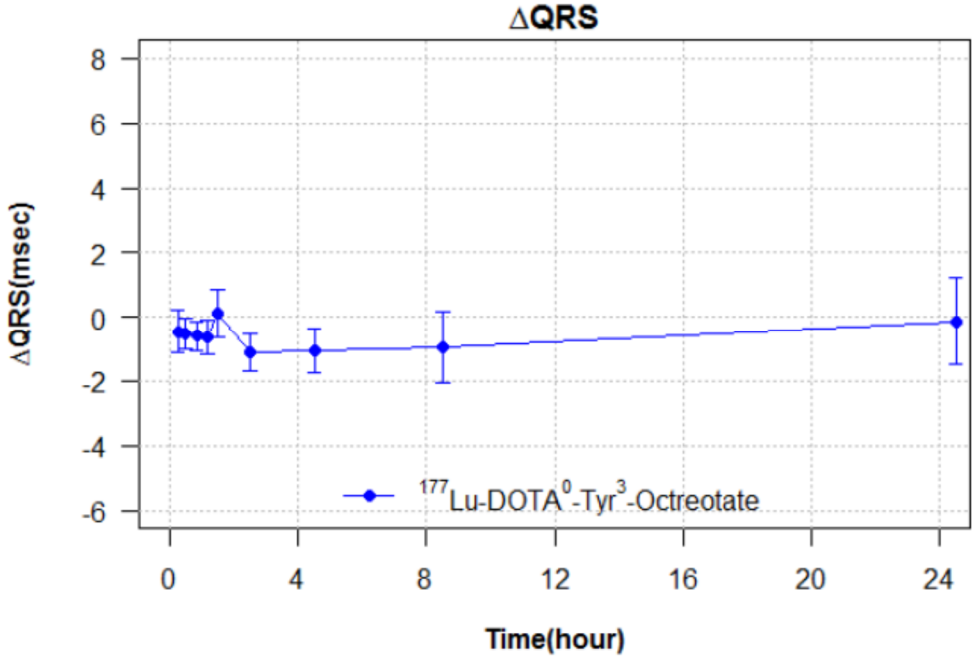
PR 間隔及び QRS 幅の変動は，治験薬投与との明確な関連はなく全般的に小さかった（図 2.7.6.7-5 及び図 2.7.6.7-6）。ベースラインの PR 間隔からの最大変化量（ΔPR）は，投与終了時に観察した 5.2 msec であった。また，全タイムポイントの ΔQRS は± 1.1 msec の範囲内であった。18 名中 5 名（27.8%）の被験者で，また 166 回中 9 回（5.4%）のタイムポイントで心拍数が 100 超かつ ΔHR が 25%超となったが，それ以外の外れ値は PR 間隔，QRS 幅においても認められなかった。

図 2.7.6.7-5 ΔPR の各時点におけるベースラインからの変動



（添付資料 5.3.3.2.7 の Figure 14.3-2.5B.より抜粋，改変）

図 2.7.6.7-6 ΔQRS の各時点におけるベースラインからの変動



（添付資料 5.3.3.2.7 の Figure 14.3-2.5C.より抜粋，改変）

2.7.6.7.2.3 まとめ

このサブスタディで得られた心電図データより，本試験の用量において，F-1515 が心電図パラメータに及ぼす臨床的な影響は認められなかった。QTc の曝露-反応解析では，F-1515 の放射能濃度と QTc 間隔に関して，統計学的に有意なわずかに負の相関が認められた（傾き-0.019 msec; 90% CI: -0.026～-0.012）。ΔQTcF に対する影響の予測値は，放射能がピークの時点で-1.71 msec であり（90% CI: -5.51～2.08），これは投与後の 7 時点で認められた小さな変化と一致していた。

2.7.6.8 海外第 III 相臨床試験の概要

試験名：A multicenter, stratified, open, randomized, comparator-controlled, parallel-group phase III study comparing treatment with ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate to Octreotide LAR in patients with inoperable, progressive, somatostatin receptor positive, midgut carcinoid tumours.

（手術不能，進行性，ソマトスタチン受容体陽性の中腸カルチノイド患者において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 治療及び徐放性オクトレオチド酢酸塩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）（NETTER-1 試験）

（添付資料 5.3.5.1.1）

本試験はソマトスタチン受容体（以下，SSTR）陽性患者に対する ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の有効性を検討するために，欧州 27 施設，米国 14 施設で実施された第 III 相臨床試験であり，申請時点現在継続中である。

本文書内に記載した有効性解析のためのデータカットオフは 2015 年 7 月 24 日（主要評価のイベントに必要な例数に到達した日）とし，[redacted]安全性及びその他の解析のデータカットオフは，[redacted] 2016 年 6 月 30 日とした（申請年月：米国 2016 年 3 月，欧州 2016 年 4 月）。

2.7.6.8.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	主要目的： · 手術不能，進行性（RECIST 規準 Ver. 1.1 にて判定）の SSTR 陽性高分化型中腸カルチノイド患者において，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate（以下，F-1515）+ 最善の対症療法（徐放性オクトレオチド酢酸塩（30 mg））及び高用量（60 mg）徐放性オクトレオチド酢酸塩（以下，対照薬）治療後の無増悪生存期間（PFS）を比較する。 副次目的： · 客観的奏効率（ORR）を二群間で比較する。 · 全生存期間（OS）を二群間で比較する。 · 無増悪期間（TTP）を二群間で比較する。 · F-1515 の安全性及び忍容性を評価する。 · EORTC QLQ-30 及び QLQ-G.I.NET21 調査票を用いて健康関連 QOL を評価する。 探索目的： · 奏効期間（DoR）を二群間で比較する。 · 臨床的有効性成績（PFS, OS 及び TTP）と，血清 CgA 値及び尿中 5-HIAA との相関性を探索的に検討する。

項目	内容
目的の続き	· 臨床的有効性成績（PFS，OS 及び TTP）と，インジウムペンテトレオチド（^{111}In）の腫瘍集積スコアとの相関性を探索的に検討する。 · 臨床的有効性成績（PFS，OS 及び TTP）及び血清 ALP の相関性を探索的に検討する。
治験デザイン	多施設共同，層別，非盲検，無作為化，実薬対照，並行群間比較試験
治験方法	· 手術不能，進行性， SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者を対象として，F-1515 の有効性を対照薬である徐放性オクトレオチド酢酸塩と比較するとともに，安全性を評価した。 · 有効性の主要評価項目は，中央判定による PFS とし，腫瘍縮小効果の判定は，RECIST 規準 ver.1.1 に従った。腫瘍縮小効果判定は，無作為化以降，12（± 1）週ごとに増悪又は死亡を認めるまで実施した。増悪と判定された被験者は，長期フォローアップに移行した。また，増悪を認めなかった場合は，無作為化後 76 週が経過した後，長期フォローアップに移行した。 · 安全性は，有害事象及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），身体所見，バイタルサイン，心電図，Karnofsky performance score（KPS）のモニタリングにより評価した。 · 長期フォローアップ期間は，158 件の OS イベント（死亡）が発生した日，又は最後の無作為化が実施されてから 5 年経過した日のいずれか早い日までとし，6 ヶ月ごとに安全性，後治療，生存情報を評価した。
投与期間	F-1515 群： 1 回あたり 7.4 GBq を 8（± 1）週ごとに最大 4 回投与した。 徐放性オクトレオチド酢酸塩（30 mg）を，F-1515 の投与翌日及び最終コース以降は 4 週（± 3 日）ごとに投与した。徐放性オクトレオチド酢酸塩の投与は，PFS イベント（中央判定による増悪又は死亡）が発生するまで継続とし，PFS の解析終了後に治療/評価期間を固定し，最大 72 週間まで投与した。 対照群： 徐放性オクトレオチド酢酸塩（60 mg）を 4 週（± 3 日）ごとに投与した。徐放性オクトレオチド酢酸塩の投与は，PFS イベント（中央判定による増悪又は死亡）が発生するまで継続とし，PFS の解析終了後に治療/評価期間を固定し，最大 72 週間まで投与した。

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	(1) 選択基準 1) 転移性又は局所進行性で，登録時点で手術（根治切除）不能の，組織学的に中腸カルチノイドと診断された患者（中央判定）。 2) Ki67 指数 ≤20%（中央判定）。 3) 無作為化の少なくとも 12 週前から 3～4 週ごとに徐放性オクトレオチド酢酸塩 20 mg 又は 30 mg の固定用量が投与されている患者。 4) 年齢が 18 歳以上の患者。 5) 徐放性オクトレオチド酢酸塩による治療を固定用量（20～30 mg/3～4 週）にて継続中に，中央判定において RECIST 規準 Ver.1.1 での腫瘍の増悪が確認された患者。増悪の評価には 2 回の CT（又は MRI）撮像を必要とし，いずれの画像も固定用量の徐放性オクトレオチド酢酸塩による治療を継続中に撮像すること。 6) 無作為化前 24 週以内のインジウムペンテトレオチド（^{111}In）画像により，CT/MRI 画像で確認された全標的病変で SSTR の存在が確認されている患者（中央判定）。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）画像は，固定用量の徐放性オクトレオチド酢酸塩による治療中に撮像すること。 7) 各標的病変へのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）の集積が，プラナー像で正常肝集積以上の患者（中央判定）。 8) Karnofsky Performance Score（KPS）が 60 以上である患者。 9) 測定可能病変が少なくとも 1 つ存在する患者。 (2) 除外基準 1) 血清クレアチニンが 150 μmol/L（1.7 mg/dL）より高値，又は Cockcroft 式に基づくクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満で，最終的にクレアチニンクリアランス実測値（又は血漿クリアランスを用いた実測 GFR）が 50 mL/min 未満であることを確認する。 2) ヘモグロビン濃度が 5.0 mmol/L（8.0 g/dL）未満，白血球数が 2×10^9/L（2000/mm^3）未満，又は血小板数が 75×10^9/L（75×10^3/mm^3）未満の患者。 3) 総ビリルビンが 3 × 基準値上限より高い患者。 4) 血清アルブミンが 3.0 g/dL 未満で，プロトロンビン時間が基準値範囲外の患者。 5) 妊娠中又は授乳中の患者。 6) 妊娠可能（外科的に不妊ではなく，最後の月経が 2 年以内）な女性患者，あるいは外科的に不妊でない又は妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者で，有効な非ホルモン系の避妊（子宮内避妊具，物理的な避妊と殺精子剤を組み合わせた方法）を行っていない患者。 7) 無作為化前 12 週以内に，30 mg を超える徐放性オクトレオチド酢酸塩投与を 3～4 週ごとに受けている患者。 8) 無作為化前に PRRT を受けたことがある患者。

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準の続き	9) 無作為化前 12 週以内に，何らかの手術，放射線塞栓療法，化学塞栓療法，化学療法あるいはラジオ波焼灼療法を受けた患者。 10) 無作為化前 4 週以内に，インターフェロン，エベロリムス（mTOR 阻害剤）又はその他の全身治療を受けた患者。 11) 本試験への登録前に脳転移がある患者。ただし，登録の少なくとも 24 週前までに治療により安定化している場合は除外対象としない。脳転移の病歴がある患者については，登録前に頭部 CT 撮像を行い，病状の安定を確認する。 12) コントロール不良のうっ血性心不全（NYHA 心機能分類 II，III，IV）を患っている患者。 13) コントロール不良の糖尿病（空腹時血糖値が 2 × 基準値上限より高い）を患っている患者。 14) 短時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており，治験薬投与前後 24 時間の休薬ができない患者，又は長時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており，治験薬投与前 6 週間の休薬ができない患者。ただし，長時間作用型ソマトスタチンアナログ治療を継続中に撮像したインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィのプラナー画像上で，標的病変への集積が正常肝集積と同等以上の場合は休薬する必要はない。 15) 治療してもコントロール不良な重大な医学的，精神的又は外科的症状があり，それが治験完遂の妨げになるおそれがある患者。 16) 骨髄の 25%以上に及ぶ外照射治療を受けたことがある患者。 17) 突発性の尿失禁が起こりうる患者。 18) 非黒色腫皮膚がん及び子宮頸部上皮内を除く既知の悪性腫瘍がある患者。ただし，完治しており，5 年以上再発が認められない場合は除外対象としない。 19) 試験開始前に，試験参加同意書に署名していない患者。 20) アレルギー反応又は腎不全により造影 CT が受けられない患者。ただし，MRI で撮像できる場合には除外対象としない。 21) 30 日以内に治療的な臨床試験に参加しているか，治験薬の投与を受けている患者。
被験者数	計画時の無作為化する被験者数：230 名 スクリーニングした被験者数：360 名 無作為化した被験者数：231 名 最大の解析対象集団（FAS）*：229 名 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）*：175 名 安全性解析対象集団（SAF）：223 名 * 主要評価解析のためのデータカットオフ日時点（2015 年 7 月 24 日）。

項目	内容
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法	F-1515 群：^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 7.4 GBq の F-1515 を 8（± 1）週ごとに最大 4 回（計 29.6 GBq）投与した。投与間隔は，急性毒性の回復を待つため，16 週まで延長可能とした。各 F-1515 投与は，総合アミノ酸輸液（欧州では Vamin 18，米国では Aminosyn II 10%）併用下で 30 分かけて静脈内に点滴投与し，総合アミノ酸輸液は F-1515 の投与開始前 30 分から 4 時間かけて静脈内に点滴投与した。 F-1515 群に振り分けられた患者に対しては，徐放性オクトレオチド酢酸塩（30 mg）を，F-1515 の投与翌日及び最終コース以降は 4 週（± 3 日）ごとに投与した。徐放性オクトレオチド酢酸塩の投与は，PFS イベントが発生するまで継続した。 対照群：徐放性オクトレオチド酢酸塩（Octreotide LAR） 対照薬 60 mg を 4 週（± 3 日）ごとに投与（筋肉内注射）した。投与は，PFS イベントが発生するまで継続した。 いずれの群においても，本試験で定義する用量調整毒性が発生した場合，次コースの治験薬投与を減量，投与を延期又は中止した。 各群で定める用量調整毒性を以下に示した。なお，有害事象の Grade 判定は CTCAE ver. 4.03 に従った。 F-1515 群 F-1515 との因果関係が「関連あり」又は「おそらく関連あり」と判定された下記の有害事象 ・ Grade 2 以上の血小板数減少 ・ Grade 3 又は 4 の血液毒性（ただし，リンパ球減少症を除く） ・ ベースラインからの変動率が 40%を超えるクレアチニンクリアランス減少を伴う 40%を超える血清クレアチニン値の上昇 ・ Grade 3 又は 4 のその他の有害事象 F-1515 との因果関係はないが，F-1515 の標準量（7.4 GBq）投与が安全性上問題と考えられる腎，肝，又は血液毒性 リンパ球減少症及び肝血清酵素（ALT，AST 及び ALP）の増加は，治験責任医師により，F-1515 の投与が臨床症状の悪化を招くおそれがあると判断された場合のみ，用量調整毒性とみなした。 対照群 ・ 対照薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判定された Grade 3 又は 4 の有害事象，特に重度の腹部症状や低血糖，高血糖 ・ 対照薬との因果関係は「おそらく関連なし」であり，その他の要因や合併症によるものであるが，対照薬の投与が安全性上問題となることが予見される有害事象

項目	内容
評価基準	(1) 有効性の主要評価項目 本試験の主要評価項目は，PFS とした。PFS は，無作為化された日から，中央判定（Independent Reading Center : IRC）で増悪が確認された日又は死因を問わない死亡日までの期間とした。 (2) 有効性の副次評価項目 副次評価項目は，以下の項目とした。 · 客観的奏効率（ORR） · 全生存期間（OS） · 無増悪期間（TTP） · 奏効期間（DoR） · 生活の質（QOL） ORR は，部分奏功（PR）と完全奏功（CR）の合計の割合から算出した。OS は，被験者が無作為化された日から，何らかの原因で死亡するまでに実施された最後の観察日までの期間とした。TTP は，被験者が無作為化された日から，中央判定で増悪が認められるまでの期間とした。DoR は，初めて PR 又は CR が判定された日から，増悪が認められるまでの期間とした。QOL は，EORTC QLQ-C30 及び QLQ G.I.NET21 調査票を用いて，合計で 24 の健康関連スコアが評価された。 (3) 安全性 安全性は，有害事象，特に注目すべき有害事象（AESI : F-1515 群に登録された被験者に発現した血液毒性，二次性血液悪性腫瘍，腎毒性及び心血管イベント），臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），身体所見，バイタルサイン，心電図，KPS に基づいて評価した。
統計方法	下記の因子に基づき，層別無作為化を実施した。 1. インジウムペンテトレオチド（^{111}In）腫瘍集積スコア最高値（Grade 2, 3 及び 4） 2. 無作為化直前の固定用量での徐放性オクトレオチド酢酸塩の治療期間（≤ 6 ヶ月及び> 6 ヶ月） PFS の解析は，PFS 中央値で F-1515 群 30 ヶ月 vs. 対照群 14 ヶ月の差を検出力 90%で検出可能である 74 件の PFS イベント（中央判定による増悪又は死亡）が発生した後に実施した。計画時に設定した「無作為化する被験者数 230 名」は，OS の解析も可能な被験者数とした。最終的な OS の解析は，158 例目の死亡発生時又は最後の無作為化が行われた日から 5 年が経過した後に実施することとした。OS の中間解析は，O'Brien-Fleming 法で調整した有意水準を α = 0.0085%で実施した。副次評価項目の ORR と OS は, familywise type I error を調整するために階層法を用いた。階層法は，OS の解析を実施する前に, p = 0.05 で ORR が満たされている条件とした。

項目	内容
統計方法の続き	有効性解析のデータカットオフ日は 2015 年 7 月 24 日（主要評価項目のイベント数が目標に達した日），その他のすべての解析（安全性等）のデータカットオフ日は 2016 年 6 月 30 日とした。また，[redacted]，2016 年 6 月 30 日カットオフのデータを使用した OS の補足解析を実施した。
治験期間	最初の被験者の無作為化を行った日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日 最終の被験者の無作為化を行った日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 有効性解析のためのデータカットオフ日：2015 年 7 月 24 日 その他全ての解析のためのデータカットオフ日：2016 年 6 月 30 日 治験の期間は，全被験者のうち 158 名が死亡するか，最後の被験者が無作為化されてから 5 年が経過するまでとした（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]進行中）。
実施医療機関	本試験は，欧州：27 施設，米国：14 施設の計 41 施設で実施された（欧州の治験参加国はベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，ポルトガル，スペイン，イギリス）。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 対象被験者

(1) 被験者の内訳

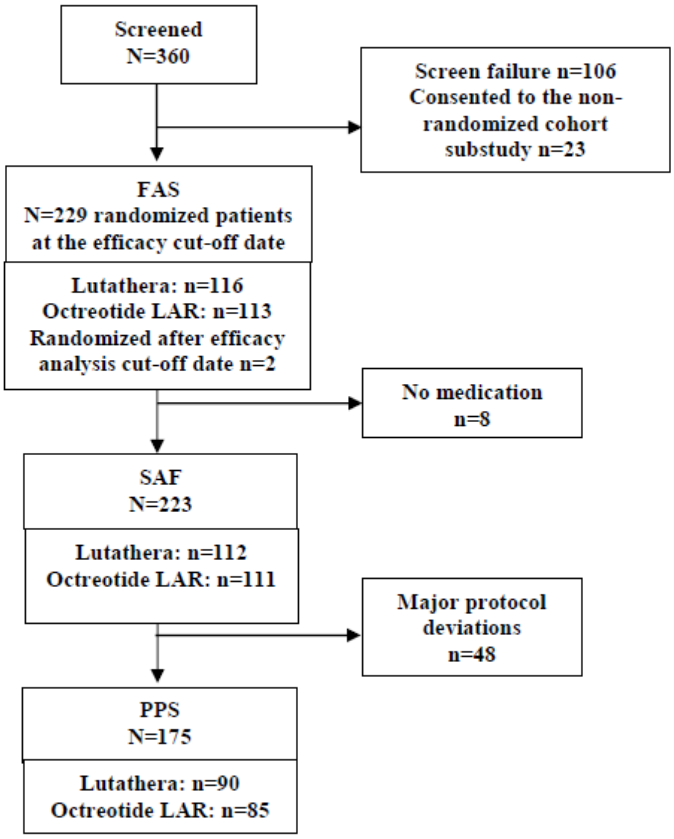
被験者の内訳を図 2.7.6.8-1 に示した。

データカットオフ日（2016 年 6 月 30 日）の時点で，欧米 41 施設で 360 名がスクリーニングされた。スクリーニング不適合であった 106 名及び無作為化なしでサブスタディ*への参加に同意した 23 名は FAS 解析から除外し，有効性主要評価のデータカットオフ日（2015 年 7 月 24 日）までに無作為化された 229 名（F-1515 群：116 名，対照群：113 名）を FAS 解析対象とした。有効性主要評価のデータカットオフ日以降に無作為化された被験者 2 名のデータは安全性解析のみに含めた。

SAF は 2016 年 6 月 30 日のデータカットオフ日までに無作為化され，治験薬が投与された被験者とした。無作為化された全被験者（231 名）のうち，治験薬が投与されなかった 8 名（F-1515 群（Lutathera）: 5 名，対照群 : 3 名）を除外した 223 名を SAF 解析対象とした。重大なプロトコル逸脱を認めた 48 名をさらに除外した 175 名（F-1515 群 : 90 名，対照群 : 85 名）を PPS 解析対象とした。

*選定された被験者において実施された，被曝線量，薬物動態，心臓安全性を評価するための試験（2.7.6.4，2.7.6.5，2.7.6.6 及び 2.7.6.7 参照）

図 2.7.6.8-1 被験者の内訳



（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 10-1 より抜粋，改変）

(2) 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

FAS 全体で，年齢中央値は 64.0 歳，BMI 平均値（SD）は 25.8（5.7）kg/m^2，49.3%が女性，50.7%が男性で，多くは白人であった（82.1%）。ベースラインにおける特性は，解析母集団間及び治療群間で均衡が取れていた。群別の人口統計学的特性を表 2.7.6.8-2 に示した。

FAS 解析対象 229 名のうち，既往症があった被験者は 154 名（67.2%）で，器官別大分類（SOC）で最も多かったのは「外科および内科処置」であった（F-1515 群：45 名，38.8%，対照群：39 名，34.5%）。基本語（PT）で最も多かったのは，F-1515 群では「胆嚢切除」及び「虫垂切除」（各 9 名，7.8%），対照群では「胆嚢切除」及び「子宮摘出」（各 10 名，8.8%）であった。合併症があった被験者は 217 名（94.8%）であり，SOC で多かったのは「血管障害」であった（F-1515 群：68 名，58.6%，対照群：77 名，68.1%）。両群とも，PT で最も多かったのは「高血圧」であった（F-1515 群：64 名，55.2%，対照群：66 名，58.4%）。

FAS 全体で，中腸カルチノイドと初めて診断されてからスクリーニングが実施されるまでの期間（中央値）は 50.9 ヶ月，診断後に初めて増悪が確認されてからの期間は 22.1 ヶ月で，転移が初めて診断されてからの期間は 41.5 ヶ月であった。FAS 解析対象において，中腸カルチノイドと初めて診断されてからスクリーニングが実施されるまでの期間は F-1515 群の方が若干短かったが（F-1515 群：45.7 ヶ月，対照群：57.8 ヶ月），統計学的に有意な差ではなかった。FAS 解析対象のほとんどの被験者で，原発巣は回腸であった（73.4%）。ほぼ全ての被験者（99.1%）で転移（肝臓（83.8%）又はリンパ節転移（62.4%））を認めた。

FAS 解析対象の全被験者が，登録時点で手術不能の中腸カルチノイドの診断があり，原疾患に対する最後の治療介入からの平均期間（SD）は，3.8（3.42）年（F-1515 群：3.3（3.25）年，対照群：4.3（3.54）年）であった。FAS 解析対象のほとんど（81.7%）が癌手術（切除：80.3%，焼灼術：7.4%，化学塞栓術：10.9%）の経験があった。切除部位で多かったのは原発巣（72.9%）及び腸（69.0%）であった。二群間で癌手術歴の差は認めなかった。

FAS 解析対象のうち，併用薬を使用していた被験者は 226 名（98.7%）であった。F-1515 群で使用頻度が最も高かった併用薬は，ATC 分類のレベル 2 で，「制吐薬と制嘔吐薬」（102 名，87.9%）であったが，対照群では 23 名（20.4%）にとどまり，F-1515 治療における予防的使用であったと考えられた。加えて，「機能的胃腸疾患用薬」，「精神抑制薬」，「代用血液と灌流液」及び「全身用副腎皮質ステロイド」の全身使用が対照群に比べ F-1515 群において，特に多くの被験者で使用された併用薬であった。対照群において，使用頻度が最も高かった併用薬は，「鎮痛薬」（66 名，58.4%）であった。加えて，「便秘薬」が F-1515 群（9.5%）に比べ対照群（20.4%）において特に多くの被験者で使用された併用薬であった。

徐放性オクトレオチド酢酸塩による治療歴及び癌の治療歴は，二群間及び解析母集団間で同等であった。

FAS 解析対象の全被験者が，組織学的に中腸カルチノイドと診断され，Ki67 指数が 20%未満であり，ベースラインにおける疾患の増悪及びインジウムペンテトレオチド（^{111}In）腫瘍集積スコアが中央判定で確認された。

FAS 解析対象の過半数の被験者（F-1515 群：60.3%，対照群：59.3%）は，中央判定による標的病変のインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアの最高値が Grade 4（非常に高い集積が認められる（腎臓や脾臓集積より高い））であり，集積スコアは二群間で均等に分布していた。腫瘍の広がりについても二群間で均等に分布しており，FAS 解析対象のほとんどの被験者（86.0%）において，中央判定による腫瘍量の判定は限局であった。PPS

解析対象についても，中央判定による同様の腫瘍集積スコア及び腫瘍の広がりは，二群間で同様であった。

表 2.7.6.8-2 各解析対象集団における被験者の人口統計学的特性の要約

		Treatment					
		F-1515			Octreotide LAR		
Population		FAS	SAF	PPS	FAS	SAF	PPS
Age [years]	Median	64.0	63.5	63.0	65.0	65.0	65.0
	Mean (SD)	63.4 (9.4)	63.3 (9.3)	62.8 (9.77)	64.1 (9.7)	64.1 (9.9)	64.6 (9.3)
	N (Nmiss)	116 (0)	112 (0)	90 (0)	113 (0)	111 (0)	85 (0)
Height [cm]	Mean (SD)	169.7 (10.0)	169.7 (10.0)	169.9 (9.7)	169.2 (8.9)	169.1 (8.7)	169.4 (8.3)
	N (Nmiss)	103 (13)	100 (12)	82 (8)	106 (7)	104 (7)	79 (6)
Weight [kg]	Mean (SD)	73.2 (15.5)	73.3 (15.6)	74.2 (15.2)	75.1 (21.4)	75.3 (21.5)	75.8 (19.5)
	N (Nmiss)	116 (0)	112 (0)	90 (0)	113 (0)	111 (0)	85 (0)
BMI [kg/m²]	Mean (SD)	25.6 (4.8)	25.7 (4.8)	25.9 (4.4)	26.0 (6.5)	26.1 (6.5)	26.2 (5.9)
	N (Nmiss)	103 (13)	100 (12)	82 (8)	106 (7)	104 (7)	79 (6)
Gender, N (%)	Female	53 (45.7)	53 (47.3)	40 (44.4)	60 (53.1)	59 (53.2)	44 (51.8)
	Male	63 (54.3)	59 (52.7)	50 (55.6)	53 (46.9)	52 (46.8)	41 (48.2)
Race, N (%)	Caucasian /White	92 (79.3)	88 (78.6)	71 (78.9)	96 (85)	94 (84.7)	73 (85.9)
	Black or African American	5 (4.3)	5 (4.5)	4 (4.4)	5 (4.4)	5 (4.5)	4 (4.7)
	Asian	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hispanic	6 (5.2)	6 (5.4)	5 (5.6)	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (1.2)
	NA	12 (10.3)	12 (10.7)	9 (10.0)	9 (8.0)	8 (7.2)	6 (7.1)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.2)
Country, N (%)	Belgium	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
	France	12 (100.0)	12 (100.0)	9 (75.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	6 (66.7)
	Germany	10 (100.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	4 (57.1)
	Italy	5 (100.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	6 (66.7)
	Portugal	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Spain	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
	UK	13 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	7 (63.6)
	US	66 (98.5)	64 (95.5)	48 (71.6)	69 (98.6)	68 (97.1)	55 (78.6)

N: number of patients, Nmiss: number of missing values, SD: standard deviation, BMI: Body-Mass-Index; Body height, body weight and BMI were measured at the baseline visit. NA: not applicable, due to respective local requirements or legal restrictions, the ethnic origin of some patients could not be documented. Country (%): Percentages are based on the number of randomized patients within each country

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-2 より抜粋，改変）

FAS 解析対象の大多数（194 名，84.7%）が診断時の病期は IV であり，F-1515 群では 105 名（90.5%），対照群では 89 名（78.8%）であった。PPS 解析対象も同様であった。

FAS 解析対象の約半数（46.7%）で，登録時の KPS が 90 であり，平均スコア（SD）は 89.1（9.39）であった。KPS は二群間で差が認められなかった。

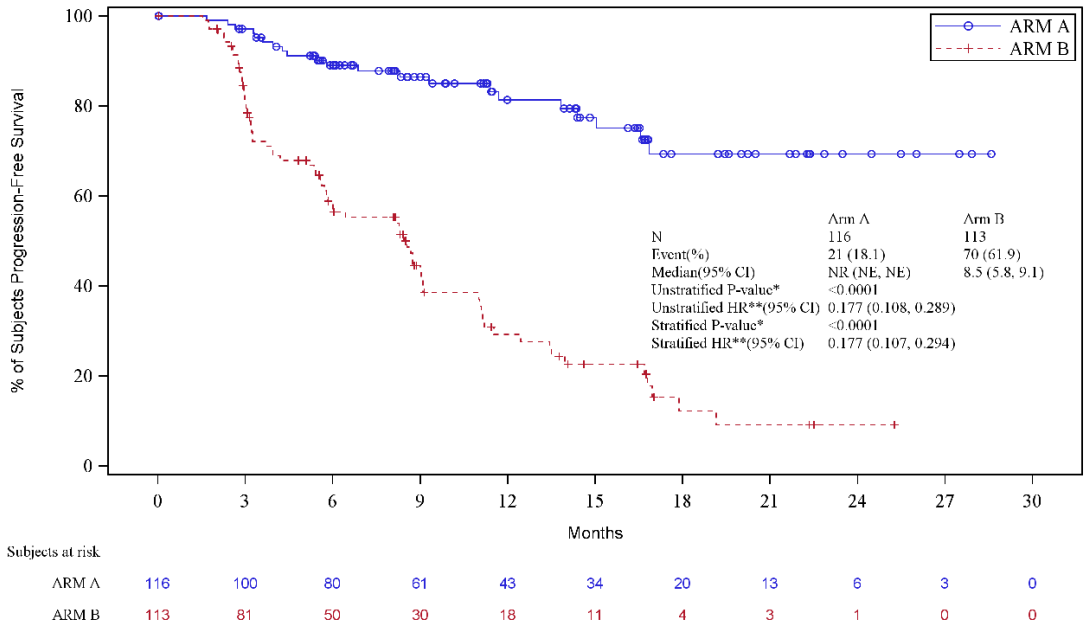
FAS 解析対象の全被験者において，原発巣，肝転移巣又は軟部転移巣の中央組織学的診断による中腸カルチノイドの診断，及び免疫組織化学的染色による血清 CgA 値，シナプトフィジン及び Ki67 指数の中央評価を必須とした。ベースラインにおける Ki67 指数は，いずれの被験者も 20%未満であった。大多数の被験者において，シナプトフィジン陽性又は CgA 陽性が 50%以上の腫瘍細胞に認められた（それぞれ 95.6%，93.0%）。神経内分泌腫瘍マーカーの特性は二群間で同等であったが，5-HIAA 及び ALP 濃度が F-1515 群においてわずかに高かった。

2.7.6.8.2.2　有効性の評価

(1) 主要評価

有効性の主要評価項目は，RECIST 規準 ver.1.1 に基づく客観的な腫瘍縮小効果で判定する PFS とした。有効性解析のカットオフ日時点（2015 年 7 月 24 日）で，中央判定で確認された増悪又は死亡イベント数は F-1515 群が 21 件，対照群が 70 件であった。本試験では F-1515 群が対照群に比べ，疾患の増悪又は死亡のリスクを 82%低減したことで，F-1515 による治療が統計学的に有意であり，かつ，臨床的にも有意義であることが立証され，主要評価項目を満たした。FAS における PFS 中央値は，F-1515 群で未到達，対照群で 8.5 ヶ月（95%信頼区間（CI）：5.8～9.1）であり，Kaplan-Meier 法では統計学的に有意に異なった。ハザード比は 0.18（95%CI：0.11～0.29）で， F-1515 群（ARM A）は対照群（ARM B）に比べ，PFS イベント発生のリスクが有意に低いことが示された（図 2.7.6.8-2 及び表 2.7.6.8-3 参照）。

図 2.7.6.8-2 PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 11-1 より抜粋，改変）

表 2.7.6.8-3 FAS 及び PPS における PFS

		Treatment	
		F-1515	Octreotide LAR
FAS (N=229)	Total n	116	113
	Patients with events	21 (18.1)	70 (61.9)
	Censored patients	95 (81.9)	43 (38.1)
	Median (95%-CI)	not reached	8.5 (5.8 ; 9.1)
	p-value of Log-rank test	<0.0001	
	Hazard ratio* (95%-CI)	0.177 (0.108 ; 0.289)	
PPS (N=175)	Total n	90	85
	Patients with events	15 (16.7)	48 (56.5)
	Censored patients	75 (83.3)	37 (43.5)
	Median (95%-CI)	not reached	9.0 (6.4 ; 11.1)
	p-value of Log-rank test	<0.0001	
	Hazard ratio* (95%-CI)	0.167 (0.093 ; 0.301)	

*Based on unstratified data; N: number of patients, n: number of patients per treatment group, CI: confidence interval.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-18 より抜粋，改変）

cox 比例ハザードモデルの結果，FAS 及び PPS ともに，F-1515 治療が PFS に対し有意な影響を及ぼすことが示された。本モデルで評価したパラメータのうち，治療が PFS に最も大きな影響を及ぼした。その他にも BMI，インジウムペンテトレオチド（^{111}In）腫瘍集積スコア及び登録時 KPS が統計学的に有意に影響していることを確認したが，影響は非常に小さく，それらのパラメータで調整後の治療による影響を評価したハザード比においても，統計学的に有意な値を示した（0.155, 95%CI：0.094～0.256）。

(2) 副次評価

副次評価項目は ORR，OS，TTP，DoR 及び QOL であった。

1) ORR

FAS における中央判定結果の欠落がない被験者（202 名）では，有効性解析のカットオフ日時点（2015 年 7 月 24 日）の ORR は F-1515 群が 14.7%（15 名），対照群が 4.0%（4 名）であり，二群間で統計学的に有意な差（p = 0.0141）を示した（表 2.7.6.8-4 参照）。中央判定結果の欠落がある被験者を含む全被験者（229 名）を対象とした場合も，ORR は二群間に統計学的な有意差を認めた（F-1515 群：12.9%，対照群：3.5%，p = 0.0148）。

表 2.7.6.8-4 IRC による腫瘍縮小効果判定結果に欠落のない被験者を対象とした ORR（FAS 及び PPS）

		Treatment	
		F-1515	Octreotide LAR
FAS (N=202)	Total n	102	100
	ORR (%) [95%CI]	15 (14.7) [7.8, 21.6]	4 (4.0) [0.2, 7.8]
	Fisher's exact test, p-value	0.0141	
PPS (N=164)	Total n	85	79
	ORR (%) [95%CI]	13 (15.3) [7.6, 22.9]	3 (3.8) [0.0, 8.0]
	Fisher's exact test, p-value	0.0167	

N: number of patients, n: number of patients per treatment group. Patients without post-baseline scans were excluded from the analysis.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-32 より抜粋，改変）

追加の副次評価項目として評価された，12 週から 72 週までの各時点における中央読影による総合効果判定を表 2.7.6.8-5 に示した。安定（SD）及び PR を合わせた被験者数の割合は F-1515 群の方が 12 週から 72 週までの全 Visit で高く，一方，PD の割合は対照群の方が高かった。標的病変の径和の縮小率（標準偏差）は，ベースラインから 12 週までで，F-1515 群では 3.3（10.07）%，対照群では 1.8（17.28）%であった。F-1515 群の標的病変の径和は，ベースラインから治療期間終了まで全 visit で縮小が認められた。

表 2.7.6.8-5 FAS における各腫瘍縮小効果判定の評価の割合

Visit	Treatment	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	Missing n (%)	All n (%)
Week 12	F-1515	0 (0.0)	1 (1.0)	93 (94.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	98 (100.0)
	Octreotide LAR	0 (0.0)	1 (1.0)	87 (88.8)	7 (7.1)	0 (0.0)	98 (100.0)
	All	0 (0.0)	2 (1.0)	180 (91.8)	8 (4.1)	0 (0.0)	196 (100.0)
Week 24	F-1515	0 (0.0)	4 (4.6)	83 (95.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	87 (100.0)
	Octreotide LAR	0 (0.0)	1 (1.6)	57 (89.1)	6 (9.4)	0 (0.0)	64 (100.0)
	All	0 (0.0)	5 (3.3)	140 (92.7)	6 (4.0)	0 (0.0)	151 (100.0)
Week 36	F-1515	0 (0.0)	7 (10.4)	59 (88.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	67 (100.0)
	Octreotide LAR	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (86.7)	6 (13.3)	0 (0.0)	45 (100.0)
	All	0 (0.0)	7 (6.3)	98 (87.5)	6 (5.4)	0 (0.0)	112 (100.0)
Week 48	F-1515	0 (0.0)	10 (20.0)	39 (78.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	50 (100.0)
	Octreotide LAR	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (75.0)	6 (25.0)	0 (0.0)	24 (100.0)
	All	0 (0.0)	10 (13.5)	57 (77.0)	7 (9.5)	0 (0.0)	74 (100.0)
Week 60	F-1515	0 (0.0)	8 (21.1)	29 (76.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	38 (100.0)
	Octreotide LAR	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (82.4)	3 (17.6)	0 (0.0)	17 (100.0)
	All	0 (0.0)	8 (14.5)	43 (78.2)	4 (7.3)	0 (0.0)	55 (100.0)
Week 72	F-1515	2 (7.4)	4 (14.8)	21(77.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (100.0)
	Octreotide LAR	0 (0.0)	1 (10.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
	All	2 (5.4)	5 (13.5)	27 (73.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	37 (100.0)

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-45 より抜粋，改変）

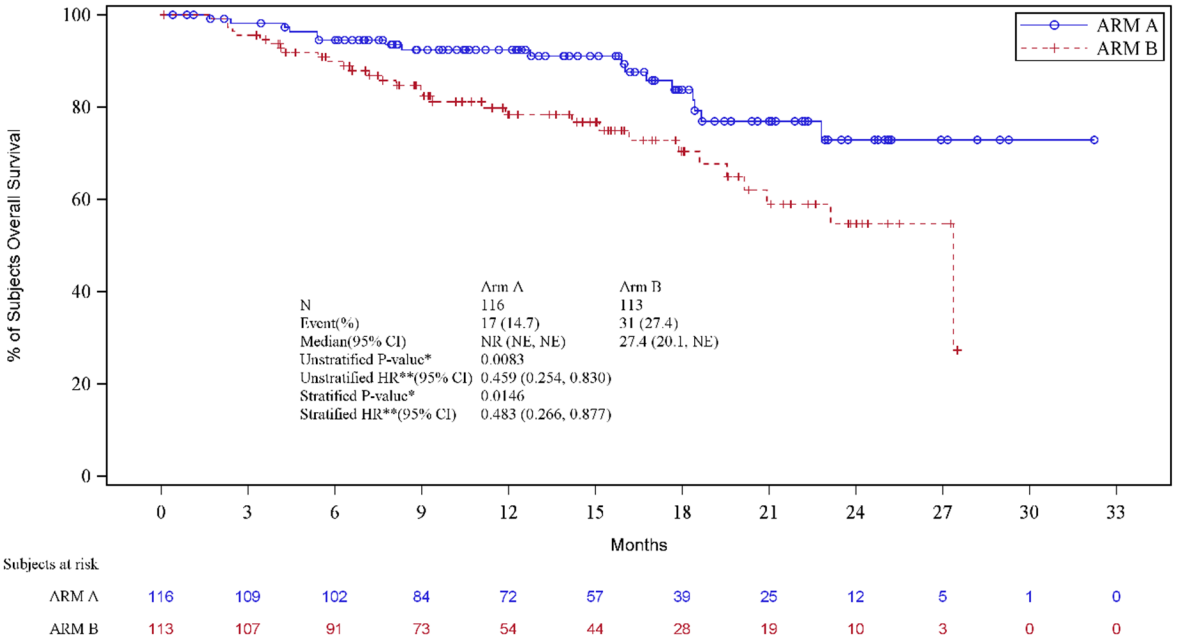
2) OS

有効性解析のカットオフ日時点（2015 年 7 月 24 日）における OS の中間解析では，死亡者数は F-1515 群が 17 名，対照群が 31 名であった。解析時点の OS の中央値は，F-1515

群は未到達であったのに対し，対照群は 27.4 ヶ月であった。

OS のハザード比は 0.459，95%CI は 0.254～0.830 であり，F-1515 群（ARM A）は対照群（ARM B）に比べ，OS イベントの発生リスクは低い傾向にあることが示唆された（図 2.7.6.8-3 及び表 2.7.6.8-6 参照）。中間解析時点の暫定の p 値は 0.0083 であったが，保守的に設定した O' Brien-Fleming 型（α = 0.000085）の α 閾値は未到達であった。

図 2.7.6.8-3 OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS，データカットオフ日：2015 年 7 月 24 日）



（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 11-4 より抜粋，改変）

表 2.7.6.8-6 FAS 及び PPS における OS（データカットオフ日：2015 年 7 月 24 日）

		Treatment	
		F-1515	Octreotide LAR
FAS (N=229)	Total n	116	113
	Patients with events	17 (14.7)	31 (27.4)
	Censored patients	99 (85.3)	82 (72.6)
	Median (95%-CI)	not reached	27.4 (20.1, NE)
	p-value of Log-rank test*	0.0083	
	Hazard ratio (95%-CI)*	0.459 (0.254; 0.830)	
PPS (N=175)	Total n	90	85
	Patients with events	10 (11.1)	21 (24.7)
	Censored patients	80 (88.9)	64 (75.3)
	Median (95%-CI)	not reached	not reached (20.1, NE)
	p-value of Log-rank test*	0.0106	
	Hazard ratio (95%-CI)*	0.388 (0.182; 0.824)	

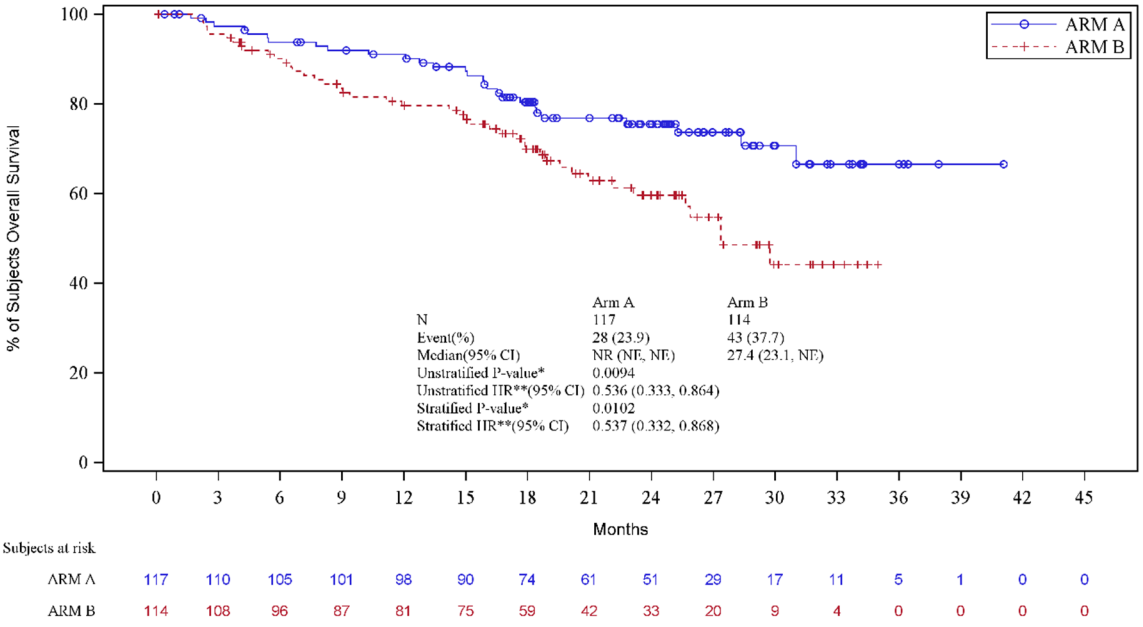
* Based on unstratified data; N: number of patients, n: number of patients per treatment group, CI: confidence interval.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-34 より抜粋，改変）

2016 年 6 月 30 日のデータカットオフ日における最新の OS 解析では，死亡者数が F-1515 群で 28 名，対照群で 43 名であった。FAS における OS の中央値は F-1515 群が未到達，対照群が 27.4 ヶ月であった。OS のハザード比は 0.536（95%CI：0.333～0.864）

と，F-1515 群（ARM A）が対照群（ARM B）と比較して OS イベントの発生リスクを低減する傾向にあることが確認された（図 2.7.6.8-4 及び表 2.7.6.8-7 参照）。

図 2.7.6.8-4 OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS，データカットオフ日：2016 年 6 月 30 日）



（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 11-5 より抜粋，改変）

表 2.7.6.8-7 FAS における OS（データカットオフ日：2016 年 6 月 30 日）

		Treatment	
		F-1515	Octreotide LAR
All Randomized (N=231)	Total n	117	114
	Patients with events	28 (23.9)	43 (37.7)
	Censored patients	89 (76.1)	71 (62.3)
	Median (95%-CI)	not reached	27.4 (23.1, NE)
	p-value of Log-rank test*	0.0094	
	Hazard ratio (95%-CI)*	0.536 (0.333; 0.864)	

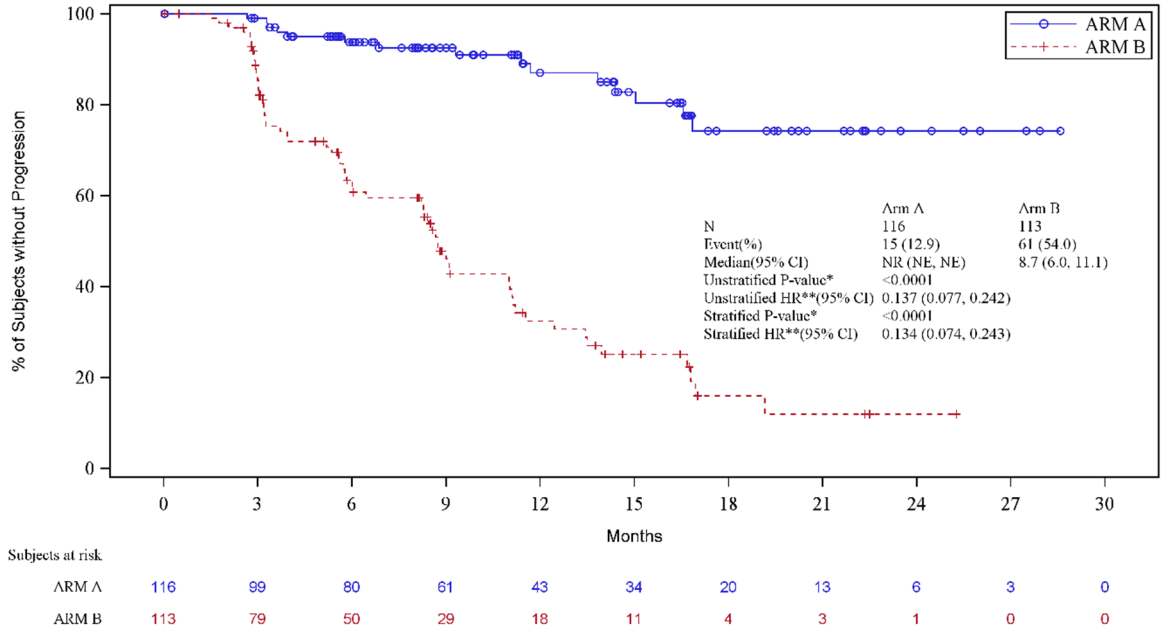
* Based on unstratified data; N: number of patients, n: number of patients per treatment group, CI: confidence interval.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-35 より抜粋，改変）

3) TTP

TTP は，対照群に比べ F-1515 群が有意に長く（p< 0.0001），TTP 中央値は F-1515 群が未到達，対照群が 8.7 ヶ月であった（95%CI：6.0～11.1 ヶ月）。有効性解析のカットオフ日時点（2015 年 7 月 24 日）での中央判定による増悪被験者数は，F-1515 群が 15 名，対照群が 61 名であった。ハザード比は 0.137（95%CI: 0.077～0.242）であり，F-1515 群（ARM A）は対照群（ARM B）に比べ，TTP イベントの発生リスクが有意に低いことが示唆された（図 2.7.6.8-5 参照）。TTP についても，FAS における cox 比例ハザードモデルの結果，治療が有意な影響を及ぼすことが確認された。

図 2.7.6.8-5 TTP の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 11-6 より抜粋，改変）

4) DoR

FAS を対象とした DoR の中央値は F-1515 群で未到達，対照群で 1.9 ヶ月であり，PPS を対象とした場合においても同様の結果が得られた（表 2.7.6.8-8 参照）。

表 2.7.6.8-8 FAS 及び PPS における DoR

		Treatment	
		F-1515	Octreotide LAR
FAS (N=229)	n (%)	15 (12.9)	4 (3.5)
	Q1 - Q3	5.8, NR	1.9, NE
	Median (95%-CI)	NR (2.8-NE)	1.9 (1.9-NE)
PPS (N=175)	n (%)	13 (14.4)	3 (3.5)
	Q1 - Q3	NR, NR	1.9, NR
	Median (95%-CI)	NR (2.8, NE)	NR (1.9, NE)

N: number of patients, n: number of patients per treatment group, NE: not evaluable, NR: not reached, SD: standard deviation, CI: confidence interval, Q1, Q3: first and third quartile.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-41 より抜粋，改変）

5) QOL

EORTC QLQ-30 及び QLQ G.I.NET21 調査票により，健康関連 QOL を評価した。ベースラインからの変動を見ると，F-1515 群では global health status の若干の改善が 84 週まで見られたが，対照群では見られなかった。しかしながら，有意な p 値を示したのは 60 週のみであった。QOL 評価の結果から，全般的に対照薬治療に比べ F-1515 による治療は被験者の QOL に負の影響を及ぼさないことが示された（表 2.7.6.8-9 参照）。

表 2.7.6.8-9 FAS における QOL 調査結果の要約

Visit	Treatment	Nx	n (%)	Mean* (SD)	Median	p-value**
Week 12	F-1515	106	70 (66)	0.357 (18.68)	0.00	0.2477
	Octreotide LAR	100	68 (68)	-2.941 (18.43)	0.00	
Week 24	F-1515	94	57 (61)	1.462 (18.10)	0.00	0.3765
	Octreotide LAR	68	51 (75)	-4.248 (26.32)	0.00	
Week 36	F-1515	83	53 (64)	2.201 (19.21)	0.00	0.2232
	Octreotide LAR	54	38 (70)	-3.070 (21.61)	0.00	
Week 48	F-1515	74	44 (60)	3.598 (18.80)	0.00	0.0642
	Octreotide LAR	39	25 (64)	-2.667 (17.47)	0.00	
Week 60	F-1515	67	39 (58)	5.769 (16.13)	8.33	0.0240
	Octreotide LAR	29	21 (72)	-2.381 (17.51)	0.00	
Week 72	F-1515	58	33 (57)	5.556 (21.42)	0.00	0.4092
	Octreotide LAR	19	11 (58)	1.515 (10.42)	0.00	
Week 84	F-1515	25	10 (40)	18.333 (19.56)	12.50	0.3233
	Octreotide LAR	4	2 (50)	4.167 (5.89)	4.17	
Week 96	F-1515	19	8 (42)	14.583 (23.88)	16.67	0.4292
	Octreotide LAR	3	2 (67)	0.00 (23.57)	0.00	
Week 108	F-1515	12	3 (25)	-11.11 (34.69)	0.00	NA
Week 120	F-1515	4	2 (50)	-16.67 (0.00)	-16.67	NA

N: Number of patients on study at the corresponding visit, n: number of patients who completed questionnaire items/questions that are needed for scoring the Global Health status as per EORTC scoring manual, SD: standard deviation, NA: not applicable. *: mean change from baseline, **: p-value based on Wilcoxon's rank sum test for the comparison of changes from baseline between treatment groups.
For Global health status: The higher the score, the better the quality of life; negative changes from baseline indicate a QOL impairment, positive changes a QOL improvement.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-51 より抜粋，改変）

6) 相関解析

予後評価のため，OS，PFS 及び TTP について，血清 CgA 値，尿中 5-HIAA，KPS，インジウムペンテトレオチド（^{111}In）の腫瘍集積スコア及び ALP との相関解析を実施した（表 2.7.6.8-10 参照）。F-1515 群では，OS，PFS 及び TTP において，すべての項目で有意な相関は観察されなかった。一方，対照群では，OS，PFS 及び TTP と血清 CgA 値，KPS 及び血清 ALP 間で有意な負の相関を示したが，相関係数は極めて低く，本結果は大きな意味を持たないことが示唆された。相関解析において，臨床的に意味のある二群間の差は見出せなかった。

表 2.7.6.8-10 OS 及び PFS，TTP における相関解析の要約（FAS）

	Parameter	F-1515 Correlation coefficient (p-value*)	Octreotide LAR Correlation coefficient (p-value*)
Correlation with baseline serum CgA			
FAS (N=229)	OS	-0.138 (0.2255)	-0.240 (0.0281)
	PFS	-0.119 (0.2959)	-0.223 (0.0419)
	TTP	-0.121 (0.2898)	-0.275 (0.0115)
Correlation with baseline urine 5-HIAA			
FAS (N=229)	OS	-0.083 (0.4631)	-0.052 (0.6439)
	PFS	-0.205 (0.0680)	-0.144 (0.1955)
	TTP	-0.206 (0.0673)	-0.157 (0.1602)
Correlation with baseline Karnofsky Performance Status			
FAS (N=229)	OS	0.069 (0.4661)	0.311 (0.0009)
	PFS	0.134 (0.1519)	0.381 (<0.0001)
	TTP	0.140 (0.1370)	0.412 (<0.0001)
Correlation with baseline OctreoScan® tumour uptake score (data source: IRC central lab database)			
FAS (N=229)	OS	-0.017 (0.8586)	0.003 (0.9786)
	PFS	0.078 (0.4023)	0.078 (0.4104)
	TTP	0.072 (0.4440)	0.049 (0.6058)
Correlation with baseline serum levels of Alkaline Phosphatase (ALP)			
FAS (N=229)	OS	-0.102 (0.2850)	-0.259 (0.0059)
	PFS	-0.172 (0.0696)	-0.253 (0.0071)
	TTP	-0.183 (0.0529)	-0.293 (0.0017)

N: number of patients, *p-value based on Pearson correlation coefficient. All highlighted numbers indicate a significantly correlation in the F-1515 arm.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-44 より抜粋，改変）

2.7.6.8.2.3 安全性の評価

(1) 曝露量

SAF の F-1515 群（111 名）における ^{177}Lu の累積投与放射能を表 2.7.6.8-11 に示した。累積投与量は，79.3%（88 名）の被験者が 22.2 GBq を超えていた。3.6%（4 名）の被験者では累積投与量が 0～7.4 GBq であったが，本解析を実施した有効性解析のデータカットオフ日時点（2015 年 7 月 24 日）では試験は継続中であった。24.3%の被験者は 4 回目の投与を受ける前に治療を中止していた（内訳は，5.4%が 1 回，10.8%が 2 回，8.1%が 3 回の投与）。

表 2.7.6.8-11 SAF の F-1515 群における累積投与放射能

		F-1515 N (%)
Drug exposure (all patients)*	> 22.2 GBq (> 600 mCi)	88 (79.3)
	14.8 GBq～22.2 GBq (400 mCi～600 mCi)	9 (8.1)
	7.4 GBq～14.8 GBq (200 mCi～400 mCi)	10 (9.0)
	0 GBq～7.4 GBq (0 mCi～200 mCi)	4 (3.6)
	All	111 (100.0)

* Information about the administered activity was not completely recorded at the time of the cut-off date.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-1 より抜粋，改変）

(2) 有害事象の簡潔な要約

F-1515 による治療は，比較的安全で忍容性が高かった。SAE の発現率，臨床検査値の異常及びその他の身体所見から，安全性に係る項目のベースラインからの悪化や忍容性の問題は示唆されなかった。

SAF の F-1515 群では，用量調整に至った治験治療下で発生した有害事象（TEAE）が 10 名（8.9%）に 12 件，治療中止に至った TEAE が 14 名（12.5%）に 26 件，治療延期に至った TEAE が 3 名（2.7%）に 4 件発現した。対照群では，治療中止に至った TEAE が 16 名（14.4%）に 26 件発現した。

F-1515 群において，PT 別で 5%以上に認められた副作用について，Grade3～5 の事象を発現した被験者数は，F-1515 群で 34 名（30.4%），対照群で 5 名（4.5%）であった。副作用の SOC 別の発生頻度は，F-1515 で予測されていた「血液およびリンパ系障害」を除いて，二群間で明らかな違いは観察されなかった。

SAF 解析対象において 798 件の副作用が発現し，その内訳は F-1515 群で 701 件，対照群で 97 件であった。F-1515 群で最も高頻度に認められた副作用は「悪心」（F-1515 群で 136 件，対照群で 5 件）及び「嘔吐」（F-1515 群で 110 件，対照群で 0 件）であり，その約 74%が，総合アミノ酸輸液に関連すると判定された。

(3) 重篤な有害事象

SAF で 1 件以上の SAE が認められた被験者数は 67 名（30.0%）であり，F-1515 群で 37 名（33.0%），対照群で 30 名（27.0%）であった。

F-1515 群では，治験治療との因果関係が関連ありと判定された SAE については長期の追跡期間中も集計した。試験全体で，治験治療下での SAE（TESAE）を少なくとも 1 件発現した被験者数は 62 名（27.8%）であり，F-1515 群で 35 名（31.3%），対照群で 27 名（24.3%）であった。二群間に，統計学的に有意な差は観察されなかった（$p > 0.05$）。

SOC 別で発現頻度が高かった（> 2%）TESAE を表 2.7.6.8-12 に示した。

表 2.7.6.8-12 治験治療下で発生した重篤な有害事象（SAF）

SOC	SAF N (%)	F-1515 N (%)	Octreotide LAR N (%)
Gastrointestinal disorders	23 (10.3)	9 (8.0)	14 (12.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	13 (5.8)	6 (5.4)	7 (6.3)
General disorders and administration site conditions	8 (3.6)	6 (5.4)	7 (6.3)
Renal and urinary disorders	7 (3.1)	5 (4.5)	2 (1.8)
Cardiac disorders	7 (3.1)	5 (4.5)	2 (1.8)
Infections and infestations	6 (2.7)	6 (5.4)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (2.2)	4 (3.6)	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	5 (2.2)	3 (2.7)	2 (1.8)
Blood and lymphatic system disorders	5 (2.2)	4 (3.6)	1 (0.9)
Hepatobiliary disorders	5 (2.2)	4 (3.6)	1 (0.9)

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.7.1 より抜粋，改変）

F-1515 群において，4 件の未知で重篤な副作用の疑い（腸閉塞，腹水，胃不全麻痺，極度の衰弱）と 2 件の「骨髄異形成症候群（MDS）」が発生した。更に，安全性解析のデータカットオフ日（2016 年 6 月 30 日）以降に追加で 1 名の「MDS」が報告された。

(4) 死亡

致死的な有害事象は，SAF 解析対象の 17 名（7.6%）に報告され，F-1515 群で 8 名（7.1%），対照群で 9 名（8.1%）であった。両群ともに治療との関連性がありと判断された致死的な AE はなかった。

F-1515 群において死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.8-13 に示した。

表 2.7.6.8-13 F-1515 群において SAE を発現した症例一覧（SAF）

Subject ID/Age/Sex	PT	Toxicity Grade*	Duration of AE (days)	If study treatment is possible cause, specify	Outcome
BE01-002/ 5[redacted]/M	Abdominal pain	3	12		RECOVERED/RESOLVED
	Vomiting	3	12		RECOVERED/RESOLVED
BE01-005/ 6[redacted]/M	Cholangitis	2	3		RECOVERED/RESOLVED
	Hepatic encephalopathy	3	7	Amino-acids	RECOVERED/RESOLVED
	Lymphopenia	4	316		RECOVERED/RESOLVED
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	3	43		RECOVERED/RESOLVED
BE01-006/ 7[redacted]/M	Intervertebral disc protrusion	3	150		RECOVERED/RESOLVED
DE01-009/ 6[redacted]/M	Abdominal pain	3	25		RECOVERED/RESOLVED
DE01-010/ 6[redacted]/F	Abdominal pain	2	4		RECOVERED/RESOLVED
	Hypokalaemia	2	5		RECOVERED/RESOLVED
DE01-013/ 6[redacted]/F	Atrioventricular block second degree	3	30		RECOVERED/RESOLVED
	Procedural complication	3	6		RECOVERED/RESOLVED
	Device related infection	2	21		RECOVERED/RESOLVED
DE04-002/ 6[redacted]/M	Cholestasis	3	17		RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	Inferior vena cava syndrome	3	17		RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
DE05-003/ 5[redacted]/M	Limb traumatic amputation	4	1		RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
DE05-006/ 7[redacted]/F	Diffuse large B-cell lymphoma	4	-		NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
ES01-008/ 7[redacted]/M	Diarrhoea	3	137		RECOVERED/RESOLVED
	Gastrointestinal infection	3	12		RECOVERED/RESOLVED
	General physical health deterioration	5	-		FATAL
FR02-002/ 5[redacted]/M	Pyrexia	1	2		RECOVERED/RESOLVED
FR04-003/ 6[redacted]/M	Lymphopenia	3	-	F-1515	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
FR06-004/ 7[redacted]/M	Silent myocardial infarction	3	22		RECOVERED/RESOLVED
	Coronary artery bypass	3	19		RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.8-13 F-1515 群において SAE を発現した症例一覧（SAF）（続き）

Subject ID/Age/Sex	PT	Toxicity Grade*	Duration of AE (days)	If study treatment is possible cause, specify	Outcome
FR06-007/ 8[redacted]/M	Pain in extremity	2	4		RECOVERED/RESOLVED
	Malignant neoplasm progression	5	-		FATAL
	Femur fracture	3	15		RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	Fluid retention	3	-		NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
IT01-001/ 5[redacted]/M	Acute myocardial infarction	3	49		RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
IT05-004/ 7[redacted]/M	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	3	-	F-1515	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Respiratory tract infection	3	4	F-1515	RECOVERED/RESOLVED
PT02-001/ 6[redacted]/M	Vomiting	1	1	Amino-acids	RECOVERED/RESOLVED
	Syncope	3	1	Amino-acids	RECOVERED/RESOLVED
UK01-002/ 6[redacted]/F	Acute prerenal failure	3	47		RECOVERED/RESOLVED
	Clostridium difficile infection	3	-		RECOVERED/RESOLVED
	Intestinal obstruction	3	-	F-1515	RECOVERED/RESOLVED
UK01-007/ 6[redacted]/M	Fall	3	2		RECOVERED/RESOLVED
	Intestinal stent insertion	2	6		RECOVERED/RESOLVED
	Tumour invasion	2			UNKNOWN
	Complication of device insertion	5	45		FATAL
	Sepsis	5	45		FATAL
	Acute kidney injury	5	45		FATAL
UK01-008/ 6[redacted]/F	Device occlusion	3	27		RECOVERED/RESOLVED
	Acute kidney injury	3	27	F-1515	RECOVERED/RESOLVED
UK05-001/ 7[redacted]/M	General physical health deterioration	5	32		FATAL

表 2.7.6.8-13 F-1515 群において SAE を発現した症例一覧（SAF）（続き）

Subject ID/Age/Sex	PT	Toxicity Grade*	Duration of AE (days)	If study treatment is possible cause, specify	Outcome
UK07-001/ 4[redacted]/F	Gastritis	3	-		RECOVERING/RESOLVING
	Cholecystitis	3	4		RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
US01-008/ 7[redacted]/M	Acute kidney injury	1	581	F-1515	RECOVERED/RESOLVED
	Oesophageal adenocarcinoma	5	177		FATAL
US02-001/ 6[redacted]/M	Malignant neoplasm progression	5	76		FATAL
US07-002/ 7[redacted]/M	Neutropenia	4	8	F-1515	RECOVERED/RESOLVED
	Delirium	3	2		RECOVERED/RESOLVED
US08-015/ 6[redacted]/F	Refractory cytopenia with unilineage dysplasia	4	-	F-1515	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
US10-001/ 5[redacted]/F	Ascites	3	324	F-1515	RECOVERED/RESOLVED
US10-003/ 7[redacted]/F	Acute kidney injury	2	170	F-1515	RECOVERED/RESOLVED
US13-006/ 4[redacted]/F	Anxiety	3	2		RECOVERED/RESOLVED
US13-023/ 6[redacted]/F	Hepatocellular injury	3	20		RECOVERED/RESOLVED
US13-040/ 6[redacted]/M	Dehydration	3	3	Amino-acids	RECOVERED/RESOLVED
	Dehydration	3	5	Amino-acids	RECOVERED/RESOLVED
	Malignant neoplasm progression	5	1		FATAL
US13-044/ 5[redacted]/M	Angina pectoris	2	3		RECOVERED/RESOLVED
US14-001/ 6[redacted]/M	Sepsis	3	5		RECOVERED/RESOLVED
	Blood bilirubin increased	3	5		RECOVERED/RESOLVED
	Atrial flutter	3	3		RECOVERED/RESOLVED
	Malignant neoplasm progression	2	3		RECOVERED/RESOLVED
	Cholangitis acute	3	11		RECOVERED/RESOLVED
	Hepatic encephalopathy	3	11		RECOVERED/RESOLVED
	Acute respiratory failure	3	11		RECOVERED/RESOLVED
	Atrial flutter	3	2		RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.6.8-13 F-1515 群において SAE を発現した症例一覧（SAF）（続き）

Subject ID/Age/Sex	PT	Toxicity Grade*	Duration of AE (days)	If study treatment is possible cause, specify	Outcome
	Cholangitis acute	3	2		RECOVERED/RESOLVED
	Sepsis	3	2		RECOVERED/RESOLVED
	Femur fracture	3	5		RECOVERED/RESOLVED
US14-002/ 7[redacted]/F	Diverticulitis	3	3		RECOVERED/RESOLVED
	Injection site hypersensitivity	2	58	Sandostatin LAR	RECOVERED/RESOLVED
US14-013/ 6[redacted]/M	Haematochezia	3	-		NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Cardiac arrest	5	2		FATAL
	Acute respiratory failure	5	2		FATAL
	Shock	5	2		FATAL
US14-020/ 6[redacted]/F	Abdominal pain upper	3	4		RECOVERED/RESOLVED
	Nausea	3	4		RECOVERED/RESOLVED
US14-023/ 6[redacted]/F	Sepsis	3	11		RECOVERED/RESOLVED
	Urinary tract infection	3	11		RECOVERED/RESOLVED
	Small intestinal obstruction	3	23		RECOVERED/RESOLVED
	Cough	3	23		RECOVERED/RESOLVED
	Pulmonary embolism	3	-		NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

*1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Threatening/disabling, 5=Death

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.7.4 より抜粋，改変）

(5) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（Adverse event of special interest: AESI）は，治験実施計画書に従い F-1515 群でのみ収集した。収集対象は，血液毒性，二次性血液悪性腫瘍，腎毒性及び心血管イベントとした。SAF において，F-1515 群で AESI を 1 件以上認めた被験者は 35 名（31.3%）であった。そのうち 27 名（24.1%）が F-1515 に起因すると判定された。重症度は多くのケースで重度であり（10 名，37.0%）であり，4 名（14.8%）は Grade 4 の AESI であった。

最も多く報告された AESI は血液学的パラメータに関連するもので（26 名，23.2%），その内訳は以下の通りであった。

・リンパ球減少症 11 名（9.8%）
・血小板減少症 9 名（8.0%）
・汎血球減少症 3 名（2.7%）
・好中球減少症 1 名（0.9%）
・白血球減少症 1 名（0.9%）
・単系統の異形成を伴う不応性血球減少症 1 名（0.9%）

AESI が過少報告されている可能性を排除するため，両群について追加の事後解析を実施し，AE，SAE 及び臨床検査データから AESI を抽出した。AESI の発生率は，対照群と比較してほとんどの場合 F-1515 群において高かった（表 2.7.6.8-14 参照）。SOC 別で最も発現頻度が高かった治験治療下の AESI は「血液毒性」で，56 名（50.0%）に発現した。そのうち 50 名（44.6%）が Grade 3～4 の「白血球減少症」，10 名（8.9%）が Grade 2～4 の「血小板減少症」，4 名（3.6%）が「多系統の血液毒性」を発現した。腎毒性に関して，発現頻度が最も高かったのは，F-1515 群では「放射線誘発性腎障害」で 38 名（33.9%），多くのケースで末梢性浮腫（23 名，20.5%）を発症した。以降，「腎障害」が 20 名（17.9%）で，「急性放射線毒性」が 12 名（10.7%）であった。高頻度に確認された心血管イベントは，「高血圧」が 14 名（12.5%），「不整脈」が 13 名（11.6%）で，多くのケースで動悸（6 名，5.4%）を発症した。以降，「低血圧」が 6 名（5.4%）で，「冠動脈疾患およびアテローム性動脈硬化症」が 5 名（4.5%）であった。

表 2.7.6.8-14 事後解析での試験治療下における治験治療下での AESI（SAF）

Category	F-1515 n = 112 n (%)	Octreotide LAR n = 111 n (%)
Hematotoxicity	**56 (50.0%)**	**7 (6.3%)**
Leukopaenia	50 (44.6%)	4 (3.6%)
Thrombocytopenia	10 (8.9%)	2 (1.8%)
Haematotoxicity multilineage	4 (3.6%)	0 (0.0%)
Anaemia	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Secondary haematological malignancies	**3 (2.7%)**	**3 (2.7%)**
Leukocytosis	0 (0.0%)	3 (2.7%)
Diffuse large B-cell lymphoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
White blood cell count increased	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nephrotoxicity*	**51 (45.5%)**	**31 (27.9%)**
Radiation-induced nephropathy	38 (33.9%)	21 (18.9%)
Renal disorder	20 (17.9%)	9 (8.1%)
Acute radiation toxicity	12 (10.7%)	4 (3.6%)
Cardiovascular events	**37 (33.0%)**	**29 (26.1%)**
Hypertension	14 (12.5%)	14 (12.6%)
Arrhythmia	13 (11.6%)	9 (8.1%)
Hypotension	6 (5.4%)	2 (1.8%)
Coronary artery disease and atherosclerosis	5 (4.5%)	2 (1.8%)
Heart valve disease	2 (1.8%)	2 (1.8%)
Cardiac conduction disturbances	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Changes on electrocardiogram or echocardiography	0 (0.0%)	2 (1.8%)
Congestive heart failure	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Cardiomyopathy	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Other	1 (0.9%)	0 (0.0%)

AESI: adverse events of special interest; N: number of patients in treatment group; n: number of patients;
* Radiation-induced nephropathy most frequently observed as oedema peripheral, haematuria, proteinuria (23, 8 and 3 patients respectively); renal dosorder most frequently observed as blood creatinine increased, acute kidney injury and blood urea increased (7, 5 and 4 patients respectively); acute radiation toxicity most frequently observed as urinary incontinence (4 patients)
Data cutoff date: 30 June 2016

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-13 より抜粋，改変）

(6) 臨床検査

血液生化学検査は，全般的に非常に多くの基準値外れはあったものの，治験治療と関連し，臨床検査値の明らかな悪化傾向を示す変動は認められなかった。肝毒性関連パラメータの Grade 3～5 に該当する増加はなかった。投与後 12 週でのみ，クレアチニンクリアランスのベースラインからの変動において，両群間で統計学的に有意な差（p = 0.0003）が認められた（F-1515 群：+ 1.875 mL/分，対照群：- 3.652 mL/分）。

F-1515 群では, Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症及び γ-GTP 増加を, それぞれ 49 名（43.8%）及び 22 名（19.6%）に認めた。また，Grade 3 又は 4 の高尿酸血症を 7 名（6.3%），ALP 増加を 6 名（5.4%），AST 増加を 5 名（4.5%），高血糖を 4 名（3.6%），低カリウム血症を 4 名（3.6%），ALT 増加を 4 名（3.6%）に認めた。

対照群では，リンパ球減少症（5 名，5%），高尿酸血症（7 名，6.3%），γ-GTP 増加（19 名，17.1%）及び ALP 増加（10 名，9%）が顕著に認められた。

F-1515 の薬理作用から予想される通り，顕著な変化が見られたのは血液学的パラメータのみであった。臨床検査の Grade 3 又は 4 の毒性に関しては，リンパ球減少症を除き，二群間に明らかな差を認めなかった。

(7) バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）は，ベースラインから最終検査までの来院時期及び治療群，性別ごとに，要約統計量によって解析した。全てのバイタルサインのうち，ベースラインから最終検査日までの各来院時期において，平均値が明らかな変動を示した項目はなかった。

2) 心電図

心電図に関しては，心拍数，RR 間隔及び QT 間隔について F-1515 群と対照群の間に有意な差を認めたが，治療期間中に記録された数値のほとんどが基準範囲内にあり，臨床的に意義のある変化があると判定された被験者は約 2%のみであった。

心拍数に関して，F-1515 群では 20 拍/分以上の増加を 26 名で認め，そのうち 8 名は 30 拍/分以上の増加を認めた。最大は 49 拍/分の増加であったが，これらの増加は正常の範囲内であった。一方，対照群では心拍数の低下を認めた。

RR 間隔及び QT 間隔に関して，F-1515 群では短縮が認められたが，この短縮は心拍数の増加と同時に発生したことから，心拍数が増加したことで RR 間隔及び QT 間隔が短くなったと考えられた。

3) KPS

KPS の登録時点での平均スコア（SD）は，F-1515 群で 89.3（9.3），対照群で 88.8（9.5）であった。KPS は F-1515 治療による悪影響を受けず，治験期間を通して 70 台後半以上の値を示した。

2.7.6.8.2.4　まとめ

進行性，転移性の中腸 NET を対象とした無作為化試験において，F-1515 は対照薬に比べ，PFS（ハザード比：0.18，95%CI：0.11～0.29，$p < 0.0001$），ORR（$p = 0.0141$）及び TTP（ハザード比：0.137，95%CI：0.077～0.242，$p < 0.0001$）で優れていた。

OS の中間解析（2015 年 7 月 24 日）で，F-1515 治療による OS の延長（死亡数 F-1515 群：17 名 vs. 対照群 31 名）が示唆された（nominal $p = 0.0043$）。2016 年 6 月 30 日のデータカットオフ日における OS 解析の結果，死亡数は F-1515 群で 28 名，対照群で 43 名，OS のハザード比は 0.536（95%CI：0.333～0.864）となり，F-1515 が対照薬と比較して OS イベントの発現リスクを低減させる傾向にあることが確認された。

F-1515 は相対的に優れた安全性プロファイルを示し，SAE の発現率，臨床検査値の異常及びその他の身体所見から，安全性変数のベースラインからの悪化や忍容性の問題は示唆されなかった。致死的な有害事象は F-1515 群の 8 名（7.1%）に報告されたが，いずれも F-1515 との因果関係はなしと判定された。

ソマトスタチンアナログ治療下でも進行する中腸カルチノイド患者に対する治療選択肢が限られる中，F-1515 治療は対照群と比較して，疾患の増悪を抑制し，増悪に至るまでの期間を延長した。全生存期間についても延長する傾向が認められた。また，容認可能な安全性プロファイルを示した。

2.7.6.9 国内第 I/II 相臨床試験の概要

試験名：ソマトスタチン受容体陽性の進行性中腸カルチノイド患者及びその他の神経内分泌腫瘍患者を対象とした F-1520 併用下での F-1515 の第 I/II 相臨床試験（P-1515-12 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1）

本治験では[redacted] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）をデータロックポイント（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。

2.7.6.9.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概略表

項目	内容
目的	主要目的： ・ 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。 ・ 全神経内分泌腫瘍（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。 副次目的： ・ 中腸カルチノイド患者（コホート 1＋2）を対象に， ✓ クリニカルベネフィット率（CBR）を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。 ✓ 無増悪生存期間（PFS）を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。 ✓ EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票により被験者の QOL を評価する。 ・ 全 NET 患者（コホート 1＋2＋3）を対象に， ✓ CBR を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。 ✓ PFS を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。 ✓ EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票により被験者の QOL を評価する。 ✓ F-1520 輸液併用下での F-1515 の安全性を評価する。
治験デザイン	多施設共同（コホート 1 のみ単施設），単群，非盲検試験

項目	内容
治験方法	・ ソマトスタチン受容体（SSTR）陽性の根治切除不能な進行性の中腸カルチノイド患者を対象に，F-1520 輸液併用下で F-1515 の薬物動態及び被曝線量を評価した。また，SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の中腸カルチノイド患者及び中腸カルチノイドを含む膵，消化管又は肺 NET 患者を対象に，F-1520 輸液併用下で F-1515 によるペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）を実施した時の有効性及び安全性を評価した。 ・ 本治験では，被験者を以下の 3 つのコホートに分け，評価を行った。 ✓ コホート 1： 中腸カルチノイド（薬物動態及び被曝線量の評価を伴う） ✓ コホート 2： 中腸カルチノイド（薬物動態及び被曝線量の評価を伴わない） ✓ コホート 3： 膵 NET，中腸カルチノイドを除く消化管 NET，又は肺 NET（薬物動態及び被曝線量の評価を伴わない） ・ 薬物動態及び被曝線量の評価は，コホート 1 の中腸カルチノイド患者を対象に，F-1515 及び F-1520 輸液の初回投与時に行った。有効性の評価は，コホート 1 及びコホート 2 から構成される中腸カルチノイド患者，並びにコホート 1，コホート 2 及びコホート 3 から構成される全 NET 患者を対象に行った。安全性の評価は，全 NET 患者を対象に行った。なお，コホート 2 及びコホート 3 の被験者登録は，コホート 1 に登録された全被験者における薬物動態及び被曝線量評価のためのデータ収集が終了した後に開始した。 ・ 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。また，コホート 1 及びコホート 2 の中腸カルチノイド患者には，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」）30 mg を F-1515 の各投与翌日，及び最終の F-1515 投与翌日以降は 28 日ごとに F-1515 初回投与後 60 週まで，殿部筋肉内投与した。 ・ 有効性の主要評価項目は，中腸カルチノイド患者（コホート 1＋2）を対象とした中央判定による ORR，及び全 NET 患者（コホート 1＋2＋3）を対象とした中央判定による ORR とした。腫瘍縮小効果判定は，RECIST 規準 version 1.1 に従い，実施した。腫瘍縮小効果判定の頻度は，F-1515 初回投与日（第 1 コース Day 1）から 12 週ごととし，F-1515 初回投与後 60 週までとした。 ・ 有効性の副次評価項目は，中腸カルチノイド患者（コホート 1＋2）及び全 NET 患者（コホート 1＋2＋3）のそれぞれを対象とした，施設判定による ORR，中央判定及び施設判定による CBR 及び PFS，並びに EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票による被験者の QOL 評価とした。QOL 調査の頻度は，F-1515 初回投与日（第 1 コース Day 1）から 12 週ごととし，F-1515 初回投与後 60 週までとした。

項目	内容
治験方法の続き	・ 安全性は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，動脈血酸素飽和度（SpO_2），12 誘導心電図，体重及び ECOG Performance Status により評価した。安全性評価のための追跡調査期間は，治験薬最終投与後 24 週（最終コース Day 169）までとした。
投与期間	24 週（8 週ごとに最大 4 回投与）
診断及び主要な組入れ基準	(1)選択基準 1) 病理組織学的に，以下と診断されている患者。 ・ コホート 1，コホート 2：中腸カルチノイド（空腸，回腸，虫垂又は右側結腸原発の NET） ・ コホート 3：膵，消化管（中腸カルチノイドを除く）又は肺 NET 2) Ki67 指数≤ 20%の患者。 3) 転移性又は局所進行性で，根治切除不能な患者。 4) 標準的な治療法で効果がなかった，又は他に適切な治療法がない患者。 5) 登録前 12 ヶ月以内に腫瘍の増悪が認められている患者。 6) RECIST 規準に則った測定可能病変を 1 つ以上有する患者。 7) 登録前 4 ヶ月以内に実施されたインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィにより，登録前 28 日以内の CT（又は MRI）画像で確認された全標的病変で SSTR の存在が確認されている患者。 8) 全標的病変へのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）の集積が全身プラナー画像（24 時間後像）で正常肝集積以上の患者。 9) 以下の基準を満たし，十分な臓器機能を有する患者。 ・ ヘモグロビン：≥ 8.0 g/dL ・ 白血球数：≥ 2000/μL ・ 血小板数：≥ 7.5×10^4/μL ・ 血清クレアチニン：≤ 1.7 mg/dL ・ クレアチニンクリアランス：Cockcroft-Gault 式による推算値が≥ 50 mL/min（又は，実測値が≥ 50 mL/min） ・ 総ビリルビン：≤ 3 × 基準値上限 ・ 血清アルブミン：> 3.0 g/dL（≤ 3.0 g/dL であっても，プロトロンビン時間が基準値内の場合は適合とする） 10) ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者。 11) 6 ヶ月以上の生存が期待できる患者。 12) 同意日の年齢が 20 歳以上の日本人患者。 13) 治験参加に本人の文書同意が得られる患者。

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準の続き	(2)除外基準 1) 低分化型 NET，神経内分泌癌，小細胞癌，大細胞神経内分泌癌と診断されている患者。 2) 登録前 8 週以内に，エベロリムス，スニチニブリンゴ酸塩，ストレプトゾシン又はその他の抗悪性腫瘍剤による全身薬物療法を受けている患者（ソマトスタチンアナログを除く）。 3) 登録前 12 週以内に，手術療法，ラジオ波焼灼療法，（化学）塞栓療法，放射線塞栓療法を受けている患者。 4) PRRT を一度でも受けている患者。 5) 骨髄の 25%以上に及ぶ外照射治療を受けている患者。 6) 《中腸カルチノイド患者（コホート 1，コホート 2）のみ》徐放性オクトレオチド（30 mg/回）の投与が困難と思われる患者。 7) ソマトスタチンアナログ製剤による治療を現在受けている場合，以下の期間，休薬が困難と思われる患者。 ・ 短時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤：F-1515 の各投与前 24 時間 ・ 長時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤（徐放性オクトレオチド，ランレオチド酢酸塩等）：F-1515 の各投与前 6 週間（休薬の間，短時間作用型製剤に切り替えてもよい）。 8) 既知の脳転移がある患者。 9) 妊娠中又は授乳中の患者。 10) 妊娠する可能性がある女性患者又は妊娠する可能性がある女性パートナーがいる男性患者で，F-1515 最終投与後 6 ヶ月まで避妊することに合意できない。 11) コントロール不良の心疾患（NYHA 心機能分類 II 度以上）を有する患者。 12) コントロール不良の糖尿病（HbA1c 7.4%（NGSP 国際標準値）以上）を有する患者。 13) 治療してもコントロール不良な重大な医学的，精神的又は外科的症状があり，それが治験完遂の妨げになるおそれがある患者。 14) 非黒色腫皮膚がん及び子宮頸部上皮内を除く既知の悪性腫瘍がある患者。 15) 造影剤アレルギー，腎機能障害等により，造影 CT が受けられない患者。ただし，単純 CT 又は単純 MRI で適格性を確認できる場合は除外対象としない。 16) 突発性の尿失禁が起こり得る患者。 17) 同意日の前 3 ヶ月以内に，他の治験に参加している患者。 18) その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として適切ではないと判断した患者。

項目	内容
被験者数	計画時 目標被験者数： ・コホート 1　中腸カルチノイド 3 名 ・コホート 2　中腸カルチノイド 2 名 ・コホート 3　膵，消化管（中腸カルチノイドを除く）又は肺 NET 10 名 解析時（DLP：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点） ・投与被験者数：15 名（コホート 1：3 名，コホート 2：2 名，コホート 3：10 名） ・完了被験者数：6 名（コホート 1：3 名，コホート 2：2 名，コホート 3：1 名） ・薬物動態解析対象被験者数：3 名（コホート 1：3 名） ・被曝線量解析対象被験者数：3 名（コホート 1：3 名） ・有効性解析対象被験者数：15 名（コホート 1：3 名，コホート 2：2 名，コホート 3：10 名） ・安全性解析対象被験者数：15 名（コホート 1：3 名 コホート 2：2 名，コホート 3：10 名）
被験薬の用量及び投与方法	被験薬： F-1515 用量及び投与方法： 7.4 GBq /回，約 30 分かけて点滴静脈内投与 本治験で定義する用量調整毒性が発現した場合，次コースの F-1515 を減量，投与を延期又は中止する。 【F-1515 の用量調整毒性】 ・ F-1515 との因果関係が「関係あり」と判断される以下の有害事象 ✓ Grade 2 以上の血小板数減少 ✓ Grade 3 又は 4 の血液毒性（ただし，リンパ球減少症を除く） ✓ 推算クレアチニンクリアランス：< 40 mL/min ✓ ベースラインからの変動率が> 40%のクレアチニンクリアランス減少を伴う> 40%の血清クレアチニン増加 ✓ Grade 3 又は 4 のその他の有害事象 ・ F-1515 との因果関係はないが，F-1515 の標準量（7.4 GBq）の投与が被験者にとって安全上のリスクとなり得ると治験責任医師又は治験分担医師により判断される腎，肝又は血液毒性 なお，リンパ球減少症及び血清肝酵素（ALT（GOT），AST（GPT），ALP，γ-GTP）の増加は，F-1515 の投与が臨床症状の悪化を招くおそれがあると治験責任医師又は治験分担医師により判断されない限り，用量調整毒性とはみなさない。

項目	内容
被験薬の用量及び投与方法の続き	治験薬投与後に用量調整毒性が発現した場合，原則 2 週ごとに再検査あるいは再診し，次コースの F-1515 投与方法は，以下に従って決定する。 ・ 前回の F-1515 投与後 16 週以内に症状が回復した場合 ✓ 治験治療の継続が被験者にとって安全上問題がないあるいはリスク/ベネフィットバランス上好ましいと判断される場合は，次回の F-1515 投与は，標準量の 50%（3.7 GBq（± 10%））に減量して行う。 ✓ F-1515 を減量する場合も，併用する F-1520 輸液の用法・用量は変更しない。 ✓ 減量投与後に同じ用量調整毒性が再発した場合，以降の治験薬投与を中止する。 ✓ 減量投与後，用量調整毒性が再発せず，被験者にとって安全上問題がないあるいはリスク/ベネフィットバランス上好ましいと判断される場合は，次回の F-1515 投与は標準量（7.4 GBq）に戻す。 ・ 前回の F-1515 投与後 16 週以内に症状が回復しなかった場合 ✓ 以降の F-1515 投与を中止する。
	被験薬： F-1520 用量及び投与方法： 1000 mL /回，F-1515 の各投与の開始 30 分前から約 4 時間かけて点滴静脈内投与
評価基準	(1) 薬物動態 ＜コホート 1＞ 血中放射能濃度，尿中放射能排泄率，体内分布（放射能分布率），薬物動態パラメータ (2) 被曝線量 ＜コホート 1＞ 主要臓器・組織の吸収線量，実効線量及び実効線量当量，腎臓の生物学的実効線量 (3) 有効性 主要評価項目： ＜コホート 1 + 2＞ 中腸カルチノイド患者を対象とした中央判定による ORR（confirmation なし） ＜コホート 1 + 2 + 3＞ 全 NET 患者を対象とした中央判定による ORR（confirmation なし）

項目	内容
評価基準の続き	副次評価項目： ＜コホート 1＋2＞＜コホート 1＋2＋3＞ ・ 中央判定による ORR（confirmation あり） ・ 施設判定による ORR（confirmation なし，confirmation あり） ・ 中央判定による CBR（confirmation あり） ・ 施設判定による CBR（confirmation あり） ・ 中央判定による PFS ・ 施設判定による PFS ・ EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票による被験者の QOL 評価 (4) 安全性 ＜コホート 1＋2＋3＞ 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，SpO_2，12 誘導心電図，体重，ECOG Performance Status
統計方法	(1) 薬物動態 薬物動態パラメータについて，記述統計量を算出した。全身及び臓器・組織の放射能分布率について，記述統計量を算出した。 (2) 被曝線量 主要臓器・組織の吸収線量，実効線量及び実効線量当量，腎臓の生物学的実効線量について，記述統計量を算出した。 (3) 有効性 ・ ORR：中央判定及び施設判定の最良総合効果（confirmation なし，confirmation あり）について，CR 又は PR の被験者の割合とその両側 90%信頼区間を算出した。 ・ CBR：中央判定及び施設判定の最良総合効果（confirmation あり）について，CR，PR，SD 又は Non-CR/non-PD（中央判定のみ）の被験者の割合とその両側 90%信頼区間を算出した。 ・ PFS：中央判定及び施設判定の PFS について，Kaplan-Meier 曲線を作成し，F-1515 初回投与後 52 週の無増悪生存割合とその両側 90%信頼区間を算出した。 ・ QOL 評価：各尺度又はインデックススコアの評価時点ごと及び各評価時点におけるベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。 (4) 安全性 治験治療下での有害事象（TEAE）について，その種類，重症度及び発現率を集計した。臨床検査は，血液学的検査及び血液生化学的検査については記述統計量を算出し，尿検査については頻度集計を実施した。バイタルサイン，SpO_2，心電図パラメータ及び体重について，記述統計量を算出した。
治験期間	最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の検査・観察終了日：実施中（DLP：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

項目	内容
実施医療機関	東京医科歯科大学医学部附属病院（コホート 1，2，3）， 横浜市立大学附属病院（コホート 2，3）（計 2 施設）

2.7.6.9.2　試験成績

2.7.6.9.2.1　対象被験者

(1) 被験者の内訳

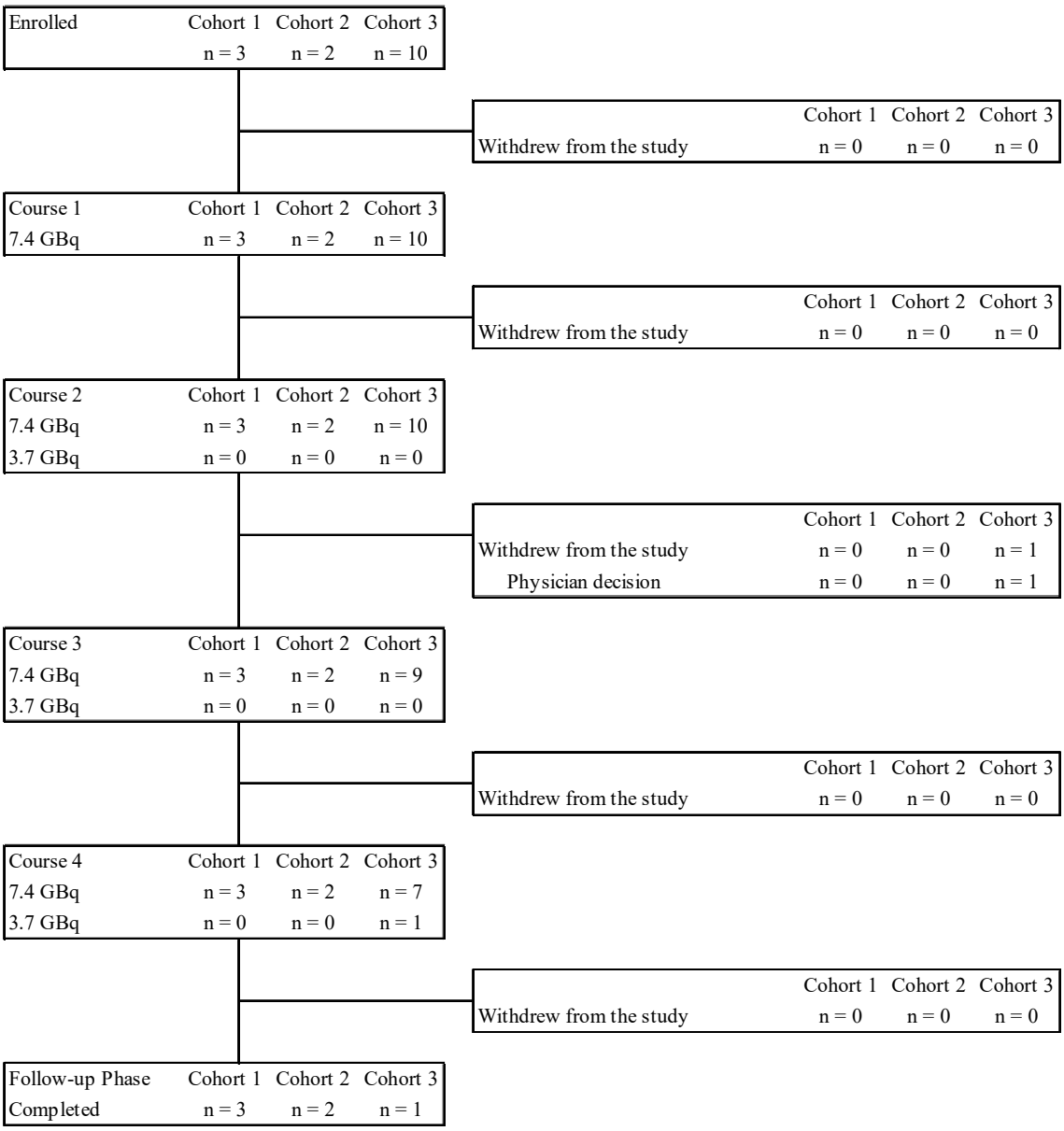
治験に登録された被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示した。

登録された 15 名の被験者の内訳は，コホート 1 が 3 名，コホート 2 が 2 名，コホート 3 が 10 名であった。DLP 時点で 13 名（コホート 1：3 名，コホート 2：2 名，コホート 3：8 名）の被験者は第 4 コースまでの投与，1 名（コホート 3）は第 3 コースまでの投与が完了した。1 名（コホート 3）は第 2 コースの投与後，原疾患の悪化により，治験分担医師が治験の継続は不可と判断したため，治験中止となった。

15 名中 14 名は，F-1515 の投与量が 7.4 GBq であった。1 名（コホート 3）で第 3 コース投与後に用量調整毒性が発現し，第 4 コースの F-1515 の投与量が半量の 3.7 GBq となった。

DLP 時点で，15 名中 6 名（コホート 1：3 名，コホート 2：2 名，コホート 3：1 名）の治験が完了し，コホート 3 の 8 名が治験継続中であった。

図 2.7.6.9-1 被験者の内訳



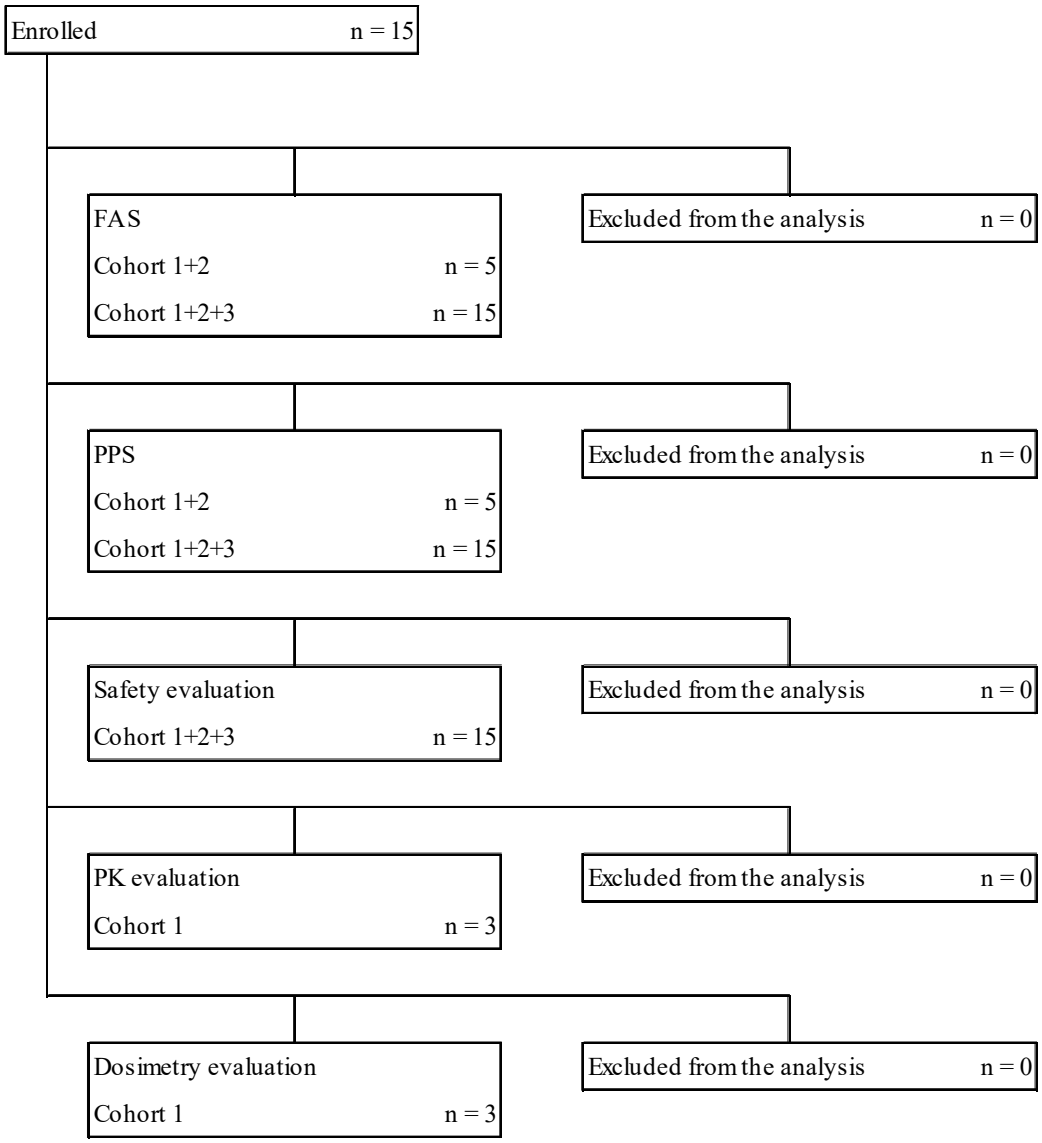
（添付資料 5.3.5.2.1 の図 10-1 より抜粋，改変）

(2) 解析対象の内訳

解析対象の内訳を図 2.7.6.9-2 に示した。

登録されたコホート 1 の中腸カルチノイド患者 3 名すべてを薬物動態解析及び被曝線量解析の対象とし，中腸カルチノイド患者 5 名を含む，膵，消化管又は肺 NET 患者 15 名すべてを有効性解析及び安全性解析の対象とした。なお，治験依頼者の監査により，逸脱の分類を「除外基準の抵触」と変更した被験者も，薬物動態解析対象集団，被曝線量解析対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団に採用することとした（添付資料 5.3.5.2.1 の 10.2 参照）。

図 2.7.6.9-2 解析対象の内訳



（添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-1 より抜粋，改変）

(3) 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

被験者の人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.6.9-2 に示した。

被験者の年齢（平均値 ± SD，以下同様）は，薬物動態及び被曝線量評価を伴う中腸カルチノイド患者群（コホート 1）が 52.0 ± 15.9 歳で，65 歳以上の患者は，3 名中 1 名（33.3%）であった。中腸カルチノイド患者群（コホート 1 + 2）が 48.8 ± 13.0 歳であり，65 歳以上の患者は，5 名中 1 名（20.0%）であった。全 NET 患者群（コホート 1 + 2 + 3）が 52.7 ± 14.0 歳であり，65 歳以上の患者は 15 名中 5 名（33.3%）であった。性別は，薬物動態及び被曝線量評価を伴う中腸カルチノイド患者群が男性 2 名，女性 1 名，中腸カルチノイド患者群が男性 2 名，女性 3 名であり，全 NET 患者群が男性 6 名，女性 9 名であった。BMI は，薬物動態及び被曝線量評価を伴う中腸カルチノイド患者群が 22.0 ± 3.1 kg/m^2，中腸カルチノイド患者群が 21.5 ± 2.4 kg/m^2 であり，全 NET 患者群が 21.6 ± 3.0 kg/m^2 であった。ECOG Performance Status は 15 名とも「0」であり，合併症は，中腸カルチノイド群で 4 名（80.0%），全 NET 患者群で 13 名（86.7%）に認められた。人口統計学的及びその他の基準値に関し，薬物動態及び被曝線量評価を伴う中腸カルチノイド患者群，中腸カルチノイド患者群及び全 NET 患者群の間に，明確な差は認められなかった。

対象疾患の特性を表 2.7.6.9-3 に示した。対象疾患は，中腸カルチノイドが 5 名，膵 NET が 8 名，肺 NET が 2 名であり，中腸カルチノイド以外の消化管 NET は登録されなかった。15 名すべてに腫瘍の転移が認められ，肝臓への転移は 14 名に認められた。全 NET 患者群では，最初に NET と診断されてから本治験に登録されるまでの期間の中央値は 1108 日であり，最初に転移が確認されてから本治験に登録されるまでの期間の中央値は 891 日であった。本治験に登録されるまでに受けた治療法は，手術が 10 名，化学療法が 11 名，免疫療法が 2 名，放射線療法が 1 名，徐放性オクトレオチド又は肝動脈化学塞栓療法等のその他の治療が 15 名であった。WHO 分類に関し，中腸カルチノイドでは NET G1 が 2 名，NET G2 が 3 名であり，膵 NET では NET G1 が 1 名，NET G2 が 7 名であった。肺 NET では定型カルチノイドと異型カルチノイドがそれぞれ 1 名であった。

Ki67 指数の最大値は，中腸カルチノイド患者群及び全 NET 患者群のいずれも 17.0%であり，中腸カルチノイド患者群及び全 NET 患者群での Ki67 指数に明確な差は認められなかった（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-4 参照）。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラムにおける標的病変でのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアは，中腸カルチノイド患者群で 5 病変が「4」（非常に高い集積が認められる（腎臓や脾臓集積より高い））及び 6 病変が「3」（高い集積が認められる（正常肝集積より高い））であり，全 NET 患者群では 22 病変で「4」，10 病変で「3」及び 1 病変で「2」（中程度の集積が認められる（正常肝集積と同程度である））と判定された（添付資料 5.3.5.2.1 の表 14.1-2 参照）。

表 2.7.6.9-2 被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性

Population: FAS

Characteristics	Number of subjects	Cohort 1 n = 3	Cohort 2 n = 2	Cohort 3 n = 10	Cohort 1+2 n = 5	Cohort 1+2+3 n = 15
Age (Years)	< 65	2 (66.7)	2 (100)	6 (60.0)	4 (80.0)	10 (66.7)
	>= 65	1 (33.3)	0	4 (40.0)	1 (20.0)	5 (33.3)
	Mean (SD)	52.0 (15.9)	44.0 (-)	54.7 (14.8)	48.8 (13.0)	52.7 (14.0)
	Median	46.0	-	55.0	46.0	48.0
	Min, max	40, 70	37, 51	24, 73	37, 70	24, 73
Sex	Male	2 (66.7)	0	4 (40.0)	2 (40.0)	6 (40.0)
	Female	1 (33.3)	2 (100)	6 (60.0)	3 (60.0)	9 (60.0)
Height (cm)	Mean (SD)	168.3 (6.2)	163.3 (-)	162.3 (10.5)	166.3 (5.6)	163.6 (9.1)
	Median	170.8	-	157.8	166.3	160.2
	Min, max	161.2, 172.8	160.2, 166.3	153.4, 185.0	160.2, 172.8	153.4, 185.0
Weight (kg)	Mean (SD)	62.7 (11.9)	55.1 (-)	57.3 (11.2)	59.6 (9.4)	58.1 (10.4)
	Median	63.4	-	57.0	55.2	55.2
	Min, max	50.4, 74.2	54.9, 55.2	42.7, 73.6	50.4, 74.2	42.7, 74 2
BMI (kg/m^2)	< 18.5	0	0	2 (20.0)	0	2 (13.3)
	>= 18.5 to < 25	2 (66.7)	2 (100)	6 (60.0)	4 (80.0)	10 (66.7)
	>= 25	1 (33.3)	0	2 (20.0)	1 (20.0)	3 (20.0)
	Mean (SD)	22.0 (3.1)	20.7 (-)	21.7 (3.3)	21.5 (2.4)	21.6 (3.0)
	Median	21.2	-	21.5	21.2	21.4
	Min, max	19.4, 25.4	20.0, 21.4	17.1, 27.9	19.4, 25.4	17.1, 27 9
ECOG Performance Status	0	3 (100)	2 (100)	10 (100)	5 (100)	15 (100)
	1	0	0	0	0	0
Medical history	No	1 (33.3)	2 (100)	7 (70.0)	3 (60.0)	10 (66.7)
	Yes	2 (66.7)	0	3 (30.0)	2 (40.0)	5 (33.3)
Complications	No	0	1 (50.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (13.3)
	Yes	3 (100)	1 (50.0)	9 (90.0)	4 (80.0)	13 (86.7)
Allergy	No	2 (66.7)	1 (50.0)	4 (40.0)	3 (60.0)	7 (46.7)
	Yes	1 (33.3)	1 (50.0)	6 (60.0)	2 (40.0)	8 (53.3)
Smoking	No	3 (100)	2 (100)	10 (100)	5 (100)	15 (100)
	Yes	0	0	0	0	0
Drinking	No	1 (33.3)	1 (50.0)	5 (50.0)	2 (40.0)	7 (46.7)
	Yes	2 (66.7)	1 (50.0)	5 (50.0)	3 (60.0)	8 (53.3)

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-2 より抜粋，改変）

表 2.7.6.9-3 対象疾患の特性

Population: FAS

Characteristics	Number of subjects	Cohort 1 n = 3	Cohort 2 n = 2	Cohort 3 n = 10	Cohort 1+2 n = 5	Cohort 1+2+3 n = 15
Type of NET	Midgut carcinoid	3 (100)	2 (100)	0	5 (100)	5 (33 3)
	Pancreatic NET	0	0	8 (80 0)	0	8 (53 3)
	Gastrointestinal NET (excluding midgut)	0	0	0	0	0
	Pulmonary NET	0	0	2 (20 0)	0	2 (13 3)
Primary lesion*	Pancreas	0	0	8 (80 0)	0	8 (53 3)
	Esophagus	0	0	0	0	0
	Stomach	0	0	0	0	0
	Duodenum	0	0	0	0	0
	Jejunum, Ileum	2 (66 7)	2 (100)	0	4 (80 0)	4 (26 7)
	Vermiform appendix	1 (33 3)	0	0	1 (20 0)	1 (6 7)
	Right colon	0	0	0	0	0
	Left colon	0	0	0	0	0
	Rectum	0	0	0	0	0
	Lung, Bronchus	0	0	2 (20 0)	0	2 (13 3)
	Other	0	0	0	0	0
Time from first NET diagnosis to enroll (day)	Median	1108	-	1485	668	1108
	Min, max	438, 1212	219, 668	354, 4974	219, 1212	219, 4974
	Missing	0	0	0	0	0
Metastasis*	No	0	0	0	0	0
	Yes	3 (100)	2 (100)	10 (100)	5 (100)	15 (100)
	Lymph node	2 (66 7)	2 (100)	4 (40 0)	4 (80 0)	8 (53 3)
	Liver	3 (100)	2 (100)	9 (90 0)	5 (100)	14 (93 3)
	Bone	0	0	4 (40 0)	0	4 (26 7)
	Pancreatic head	0	0	0	0	0
	Pancreatic body	0	0	0	0	0
	Pancreatic tail	0	0	0	0	0
	Esophagus	0	0	0	0	0
	Stomach	0	0	0	0	0
	Duodenum	0	0	0	0	0
	Jejunum, Ileum	0	0	0	0	0
	Vermiform appendix	0	0	0	0	0
	Colon	0	0	0	0	0
	Rectum	1 (33 3)	0	0	1 (20 0)	1 (6 7)
	Other gastrointestinal tract	0	0	0	0	0
	Lung, Bronchus	0	0	2 (20 0)	0	2 (13 3)
	Thymus	0	0	0	0	0
	Brain	0	0	0	0	0
	Skin	0	0	0	0	0
	Other	0	0	2 (20 0)	0	2 (13 3)
Time from first metastasis diagnosis to enroll (day)	Median	1108	-	1141	674	891
	Min, max	438, 1212	219, 674	354, 4999	219, 1212	219, 4999
	Missing	0	0	1	0	1
Prior therapy*	No	0	0	0	0	0
	Yes	3 (100)	2 (100)	10 (100)	5 (100)	15 (100)
	Operation	3 (100)	0	7 (70 0)	3 (60 0)	10 (66 7)
	Chemotherapy	3 (100)	2 (100)	6 (60 0)	5 (100)	11 (73 3)
	Immunotherapy	0	0	2 (20 0)	0	2 (13 3)
	Radiotherapy	0	0	1 (10 0)	0	1 (6 7)
	Other	3 (100)	2 (100)	10 (100)	5 (100)	15 (100)

* Multiple answers allowed

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-3 より抜粋，改変）

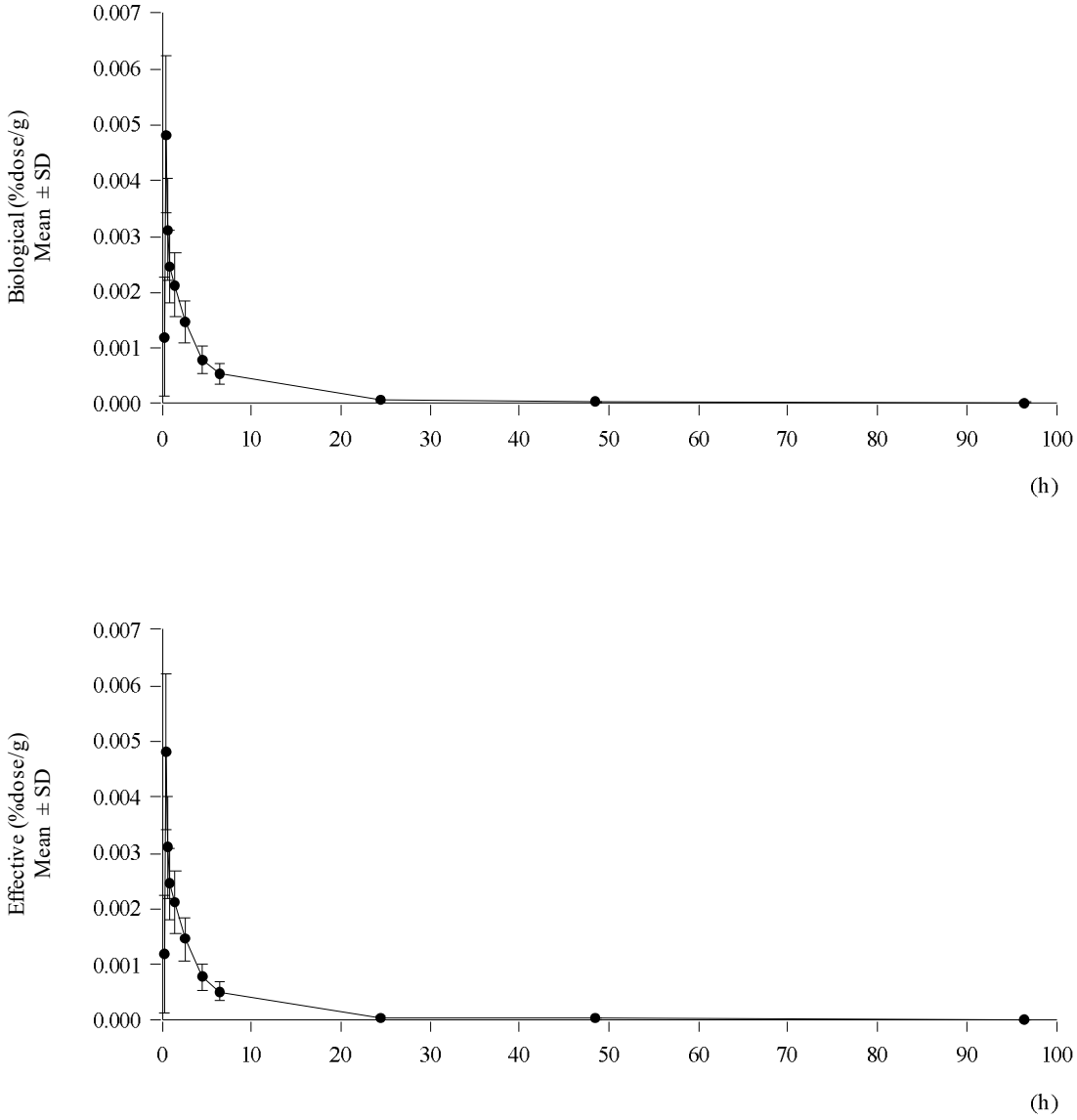
2.7.6.9.2.2　中腸カルチノイド患者を対象とした薬物動態の評価

(1) 血中放射能濃度

血液試料の放射能測定結果より，F-1515 の血中の生物学的放射能濃度及び実効放射能濃度を算出した。F-1515 の平均血中放射能濃度の推移図（生物学的放射能濃度及び実効放射能濃度）を図 2.7.6.9-3 に示した。

生物学的放射能濃度及び実効放射能濃度の平均値は，いずれも F-1515 の投与終了直前（投与開始後約 25 分）の採血ポイントをピークとし，その後，分布相（α 相）と消失相（β 相）からなる二相性の消失が認められた。

図 2.7.6.9-3 F-1515 の平均血中放射能濃度推移図（生物学的放射能及び実効放射能）



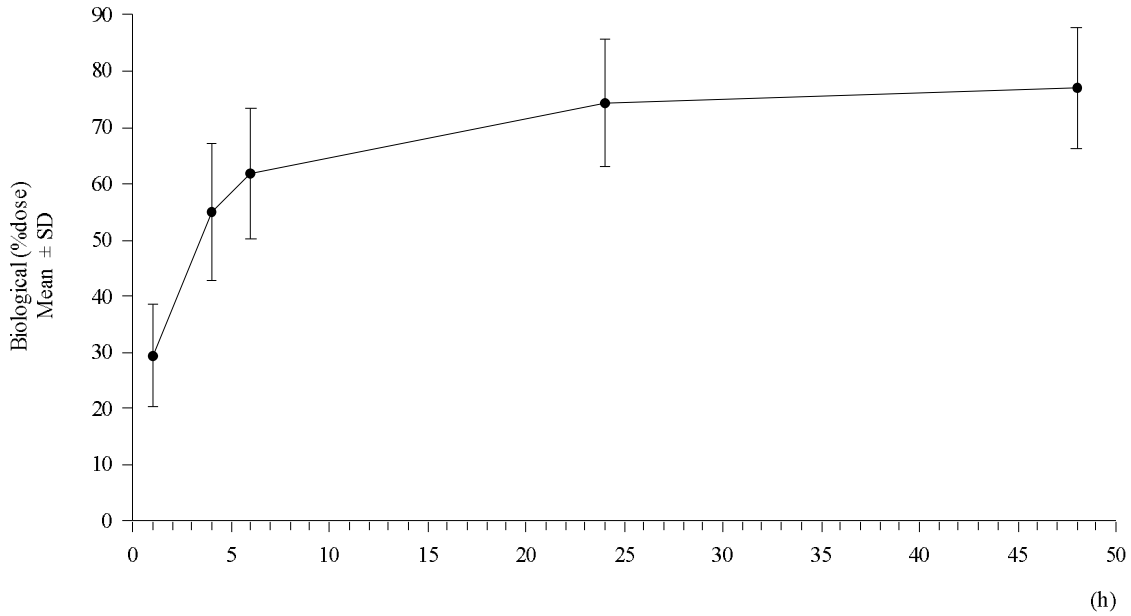
（添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-2 より抜粋，改変）

(2) 尿中放射能排泄率

F-1515 の平均累積尿中放射能排泄率の推移図（生物学的放射能排泄率）を図 2.7.6.9-4 に示した。

累積尿中放射能排泄率（平均値 ± SD）は，投与後 4 時間までで 54.9 ± 12.2%dose，投与後 48 時間までで 76.9 ± 10.7%dose，無限大時間までで 85.7 ± 12.0%dose であった（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-9 参照）。F-1520 輸液併用下において，F-1515 は投与後速やかに尿中へ排泄され，最終的に投与された放射能の大部分が尿中に排泄された。

図 2.7.6.9-4 平均累積尿中放射能排泄率の推移図



（添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-4 より抜粋，改変）

(3) 体内分布（放射能分布率）

全身の生物学的放射能分布率の平均から，体内の残存放射能の推移を検討した結果，投与後 24 時間までに急速な減少が認められ，投与後 4 時間での生物学的放射能分布率及び実効放射能分布率はそれぞれ 42.1 ± 12.8%dose（平均値 ± SD）及び 41.3 ± 12.6%dose であり，投与後 24 時間では 19.3 ± 10.8%dose 及び 17.4 ± 9.70%dose，投与後 4 日では 13.2 ± 9.41%dose 及び 8.69 ± 6.22%dose であった。

肝臓，脾臓及び腎臓の生物学的放射能分布率の平均から，各臓器の残存放射能の推移を検討した結果，放射能分布率は肝臓が最も高く，以降，腎臓，脾臓の順となった。全身での推移とは異なり，肝臓，脾臓及び腎臓では時間経過による変動は小さかったが，いずれの臓器でも投与後から経時的に減少する傾向が認められた。また，肝臓では被験者間のばらつきが認められた。

(4) 薬物動態パラメータ

生物学的パラメータにおいて，血中の β 相半減期（$t_{1/2,\ beta}$）の値（平均値 ± SD，以下同様）は，48.4 ± 1.30 時間であった。また，無限大時間までの AUC（$AUC_{t0\text{-}tinf}$）は，0.0180 ±

0.00404%dose･h/g であった。終末相の分布容積（V_z）は 403 ± 99.3 kg であり，全身クリアランス（Cl）は 5.77 ± 1.39 kg/h であった。

実効パラメータにおける血中の β 相半減期（$t_{1/2, beta}$）の値は，37.1 ± 0.751 時間であった。また，無限大時間までの AUC（$AUC_{t0\text{-}tinf}$）は，0.0166 ± 0.00384%dose･h/g であった（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-10 参照）。

2.7.6.9.2.3　中腸カルチノイド患者を対象とした被曝線量の評価

F-1520 輸液併用下での F-1515 の各臓器･組織の放射能分布率，血中放射能分布率及び尿中放射能排泄率より，MIRD 法を用いて，主要臓器・組織の吸収線量，実効線量及び腎臓の生物学的実効線量を算出した。1 MBq あたりの吸収線量及び実効線量を表 2.7.6.9-4 に示した。また，腎臓の生物学的実効線量（BED）を表 2.7.6.9-5 に示した。

F-1515 の主要臓器・組織における吸収線量（平均値 ± SD，以下同様）は，腎臓（0.698 ± 0.179 mGy/MBq），肝臓（0.572 ± 0.725 mGy/MBq），膀胱壁（0.519 ± 0.141 mGy/MBq）及び脾臓（0.495 ± 0.220 mGy/MBq）の順に高かった。

F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合の腎臓の吸収線量は，20.7 ± 5.29 Gy であった。また，放射線の影響を受けやすい骨髄では，29.6 GBq 投与した場合の吸収線量が 0.631 ± 0.103 Gy であった。

F-1515 の 1 MBq あたりの実効線量は，0.0804 ± 0.0305 mSv/MBq であり，F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合，2.38 ± 0.902 Sv であった。

腎臓の生物学的実効線量は，F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合，20.9 ± 5.35 Gy であった。

表 2.7.6.9-4 1 MBq あたりの吸収線量及び実効線量

Population: Dosimetry evaluation

Target Organ	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Absorbed dose (mGy/MBq)						
Brain	3	1.53E-02	3.22E-03	1.45E-02	1.25E-02	1.88E-02
Thyroid	3	1.56E-02	3.43E-03	1.51E-02	1.25E-02	1.93E-02
Thymus	3	1.63E-02	3.41E-03	1.66E-02	1.28E-02	1.96E-02
Lungs	3	1.83E-02	4.48E-03	2.06E-02	1.31E-02	2.11E-02
Breasts	3	1.59E-02	3.32E-03	1.64E-02	1.24E-02	1.90E-02
Heart Wall	3	1.88E-02	4.83E-03	2.10E-02	1.33E-02	2.22E-02
Liver	3	5.72E-01	7.25E-01	2.64E-01	5.06E-02	1.40E+00
Gallbladder Wall	3	2.74E-02	1.40E-02	2.54E-02	1.45E-02	4.23E-02
Pancreas	3	2.30E-02	7.31E-03	2.48E-02	1.50E-02	2.93E-02
Spleen	3	4.95E-01	2.20E-01	4.97E-01	2.75E-01	7.14E-01
Stomach Wall	3	1.89E-02	4.34E-03	2.08E-02	1.39E-02	2.19E-02
Small Intestine	3	1.84E-02	3.80E-03	1.96E-02	1.41E-02	2.14E-02
Upper Large Intestine Wall	3	1.90E-02	4.27E-03	2.15E-02	1.41E-02	2.15E-02
Lower Large Intestine Wall	3	1.76E-02	3.29E-03	1.67E-02	1.48E-02	2.12E-02
Adrenals	3	2.33E-02	7.84E-03	2.42E-02	1.51E-02	3.07E-02
Kidneys	3	6.98E-01	1.79E-01	6.76E-01	5.32E-01	8.87E-01
Urinary Bladder Wall	3	5.19E-01	1.41E-01	4.98E-01	3.90E-01	6.69E-01
Testes	2	1.76E-02	-	-	1.53E-02	1.98E-02
Ovaries	3	1.78E-02	3.27E-03	1.74E-02	1.48E-02	2.13E-02
Uterus	3	1.94E-02	3.22E-03	1.86E-02	1.66E-02	2.29E-02
Skin	3	1.55E-02	3.20E-03	1.54E-02	1.24E-02	1.88E-02
Muscle	3	1.69E-02	3.43E-03	1.74E-02	1.32E-02	2.00E-02
Red Marrow	3	2.13E-02	3.47E-03	2.03E-02	1.85E-02	2.52E-02
Osteogenic Cells	3	5.49E-02	8.90E-03	5.22E-02	4.76E-02	6.48E-02
Total Body	3	3.64E-02	2.06E-02	3.19E-02	1.85E-02	5.89E-02
Effective Dose Equivalent (mSv/MBq)	3	1.53E-01	5.17E-02	1.47E-01	1.04E-01	2.07E-01
Effective Dose (mSv/MBq)	3	8.04E-02	3.05E-02	7.57E-02	5.26E-02	1.13E-01

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-11 より抜粋，改変）

表 2.7.6.9-5 腎臓の生物学的実効線量（BED）

Population: Dosimetry evaluation

	n	Mean	SD	Median	Min	Max
BED (mGy/MBq)	3	7.07E-01	1.81E-01	6.86E-01	5.38E-01	8.98E-01
BED for 7.4 GBq (Gy/7.4 GBq)	3	5.24E+00	1.34E+00	5.08E+00	3.98E+00	6.65E+00
BED for 29.6 GBq (Gy/29.6 GBq)	3	2.09E+01	5.35E+00	2.03E+01	1.59E+01	2.66E+01

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-12 より抜粋，改変）

2.7.6.9.2.4 有効性の評価

(1) 主要評価項目

1) 中腸カルチノイド患者を対象とした中央判定による ORR（confirmation なし）

中腸カルチノイド患者を対象とした中央判定による最良総合効果及び ORR（confirmation なし）を表 2.7.6.9-6 に示した。

中腸カルチノイド患者 5 名の最良総合効果は，CR が 1 名（20.0%），PR が 2 名（40.0%），SD が 2 名（40.0%），PD が 0 名であり，ORR は 60.0% （90%信頼区間（CI）：18.9～92.4）であった。標的病変の径和は，5 名中 4 名で縮小していた（添付資料 5.3.5.2.1 の付録 16.2.6.6 参照）。

表 2.7.6.9-6 中腸カルチノイド患者を対象とした中央判定による最良総合効果及び ORR（confirmation なし）

Population: FAS (Cohort 1+2)

	Parameter	The number of subjects n = 5
Include responses after radiologic disease progression	CR	1 (20.0)
	PR	2 (40.0)
	SD	2 (40.0)
	Non-CR/non-PD	0
	PD	0
	NE	0
	ORR (CR+PR)	3 (60.0)
	Two-sided 90% confidence interval*1	18.9, 92.4
Exclude responses after radiologic disease progression	CR	1 (20.0)
	PR	2 (40.0)
	SD	2 (40.0)
	Non-CR/non-PD	0
	PD	0
	NE	0
	ORR (CR+PR)	3 (60.0)
	Two-sided 90% confidence interval*1	18.9, 92.4

*1 Clopper-Pearson's exact confidence interval

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-13 より抜粋，改変）

2) 全 NET 患者を対象とした中央判定による ORR（confirmation なし）

全 NET 患者を対象とした中央判定による最良総合効果及び ORR（confirmation なし）を表 2.7.6.9-7 に示した。

DLP 時点における全 NET 患者 15 名の最良総合効果は，CR が 1 名（6.7%），PR が 6 名（40.0%），SD が 6 名（40.0%），Non-CR/non-PD が 1 名（6.7%），PD が 1 名（6.7%）であり，ORR は 46.7% （90%CI：24.4～70.0）であった。腫瘍タイプ別での最良総合効果は，膵 NET 患者 8 名中，PR が 3 名，SD が 3 名，Non-CR/non-PD が 1 名，PD が 1 名，

消化管 NET 患者 5 名中，CR が 1 名，PR が 2 名，SD が 2 名，肺 NET 患者 2 名中，PR が 1 名，SD が 1 名であった。標的病変の径和は，非標的病変が増悪し PD と判定された 1 名を含め，Non-CR/non-PD と判定された 1 名を除く 14 名中 13 名で縮小していた（添付資料 5.3.5.2.1 の付録 16.2.4.1 及び付録 16.2.6.6 参照）。

表 2.7.6.9-7 全 NET 患者を対象とした中央判定による最良総合効果及び ORR（confirmation なし）

Population: FAS (Cohort 1+2+3)

	Parameter	The number of subjects n = 15
Include responses after radiologic disease progression	CR	1 (6.7)
	PR	6 (40.0)
	SD	6 (40.0)
	Non-CR/non-PD	1 (6.7)
	PD	1 (6.7)
	NE	0
	ORR (CR+PR)	7 (46.7)
	Two-sided 90% confidence interval*1	24.4, 70.0
Exclude responses after radiologic disease progression	CR	1 (6.7)
	PR	6 (40.0)
	SD	6 (40.0)
	Non-CR/non-PD	1 (6.7)
	PD	1 (6.7)
	NE	0
	ORR (CR+PR)	7 (46.7)
	Two-sided 90% confidence interval*1	24.4, 70.0

*1 Clopper-Pearson's exact confidence interval

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-14 より抜粋，改変）

(2) 副次評価項目

1) 中央判定による ORR 及び CBR（confirmation あり）

中腸カルチノイド患者を対象とした中央判定による ORR 及び CBR（confirmation あり）を表 2.7.6.9-8 に，全 NET 患者を対象とした中央判定による ORR 及び CBR（confirmation あり）を表 2.7.6.9-9 に示した。

中腸カルチノイド患者 5 名の最良総合効果は，CR が 1 名（20.0%），PR が 2 名（40.0%），SD が 2 名（40.0%），PD が 0 名であり，ORR は 60.0%（90%CI：18.9～92.4），CBR は 100.0%（90%CI：54.9～100）であった。

DLP 時点における全 NET 患者 15 名の最良総合効果は，CR が 1 名（6.7%），PR が 5 名（33.3%），SD が 7 名（46.7%），Non-CR/non-PD が 1 名（6.7%），PD が 1 名（6.7%）であり，ORR は 40.0%（90%CI：19.1～64.0），CBR は 93.3%（90%CI：72.1～99.7）であった。腫瘍タイプ別での最良総合効果は，膵 NET 患者 8 名中，PR が 2 名，SD が 4 名，

Non-CR/non-PD が 1 名，PD が 1 名，消化管 NET 患者 5 名中，CR が 1 名，PR が 2 名，SD が 2 名，肺 NET 患者 2 名中，PR が 1 名，SD が 1 名であった（添付資料 5.3.5.2.1 の付録 16.2.4.1 及び付録 16.2.6.6 参照）。

表 2.7.6.9-8 中腸カルチノイド患者を対象とした中央判定による ORR 及び CBR（confirmation あり）

Population: FAS (Cohort 1+2)

	Parameter	The number of subjects n = 5
Include responses after radiologic disease progression	CR	1 (20.0)
	PR	2 (40.0)
	SD	2 (40.0)
	Non-CR/non-PD	0
	PD	0
	NE	0
	ORR (CR+PR)	3 (60.0)
	Two-sided 90% confidence interval*1	18.9, 92.4
	CBR (CR+PR+SD+Non-CR/non-PD)	5 (100.0)
	Two-sided 90% confidence interval*1	54.9, 100.0
Exclude responses after radiologic disease progression	CR	1 (20.0)
	PR	2 (40.0)
	SD	2 (40.0)
	Non-CR/non-PD	0
	PD	0
	NE	0
	ORR (CR+PR)	3 (60.0)
	Two-sided 90% confidence interval*1	18.9, 92.4
	CBR (CR+PR+SD+Non-CR/non-PD)	5 (100.0)
	Two-sided 90% confidence interval*1	54.9, 100.0

*1 Clopper-Pearson's exact confidence interval

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-15 より抜粋，改変）

表 2.7.6.9-9 全 NET 患者を対象とした中央判定による ORR 及び CBR（confirmation あり）

Population: FAS (Cohort 1+2+3)

	Parameter	The number of subjects n = 15
Include responses after radiologic disease progression	CR	1 (6.7)
	PR	5 (33.3)
	SD	7 (46.7)
	Non-CR/non-PD	1 (6.7)
	PD	1 (6.7)
	NE	0
	ORR (CR+PR)	6 (40.0)
	Two-sided 90% confidence interval*1	19.1, 64.0
	CBR (CR+PR+SD+Non-CR/non-PD)	14 (93.3)
	Two-sided 90% confidence interval*1	72.1, 99.7
Exclude responses after radiologic disease progression	CR	1 (6.7)
	PR	5 (33.3)
	SD	7 (46.7)
	Non-CR/non-PD	1 (6.7)
	PD	1 (6.7)
	NE	0
	ORR (CR+PR)	6 (40.0)
	Two-sided 90% confidence interval*1	19.1, 64.0
	CBR (CR+PR+SD+Non-CR/non-PD)	14 (93.3)
	Two-sided 90% confidence interval*1	72.1, 99.7

*1 Clopper-Pearson's exact confidence interval

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-16 より抜粋，改変）

2) 施設判定による ORR 及び CBR

施設判定による中腸カルチノイド患者 5 名中，confirmation ありでの最良総合効果は，PR が 1 名（20.0%），SD が 4 名（80.0%）であり，ORR は 20.0%（90%CI：1.0～65.7），CBR は 100.0%（90%CI：54.9～100）であった。また，confirmation なしでの最良総合効果は，CR が 1 名（20.0%），SD が 4 名（80.0%）であり，ORR は 20.0%（90%CI：1.0～65.7）であった。

全 NET 患者 15 名中，DLP 時点における confirmation ありでの最良総合効果は，PR が 6 名（40.0%），SD が 8 名（53.3%），PD が 1 名（6.7%）であり，ORR は 40.0%（90%CI：19.1～64.0），CBR は 93.3%（90%CI：72.1～99.7）であった。また，confirmation なしでの最良総合効果は，CR が 1 名（6.7%），PR が 6 名（40.0%），SD が 7 名（46.7%），PD が 1 名（6.7%）であり，ORR は 46.7%（90%CI：24.4～70.0）であった（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-17，表 11-18，表 11-19 及び表 11-20 参照）。腫瘍タイプ別での最良総合効果は confirmation ありと confirmation なしで同様であり，膵 NET 患者 8 名中，PR が 4 名，SD

が 3 名，PD が 1 名，消化管 NET 患者 5 名中，PR が 1 名，SD が 4 名，肺 NET 患者 2 名中，PR が 1 名，SD が 1 名であった。標的病変の径和は，非標的病変が増悪し PD と判定された 1 名を含め，15 名中 13 名で縮小していた（添付資料 5.3.5.2.1 の付録 16.2.4.1 及び付録 16.2.6.6 参照）。

3) 中央判定による PFS

中腸カルチノイド患者を対象とした中央判定による PFS を表 2.7.6.9-10 に示し，全 NET 患者を対象とした中央判定による PFS を表 2.7.6.9-11 に示した。

中腸カルチノイド患者での中央判定で確認された増悪又は死亡イベント数は 0 件であり，F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は 100%（90%CI：100～100）であった。また，DLP 時点での全 NET 患者での中央判定で確認された増悪又は死亡イベント数は 1 件であり，F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は 93.3%（90%CI：69.9～98.7）であった。

表 2.7.6.9-10 中腸カルチノイド患者を対象とした中央判定による PFS

Population: FAS (Cohort 1+2)

Parameter	The number of subjects n = 5
Subjects with events	0
Censored subjects	5
Median PFS [Week] (90% CI)	- (-, -)
Cumulative PFS proportion at 52 weeks (90% CI)	100 (100, 100)

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-21 より抜粋，改変）

表 2.7.6.9-11 全 NET 患者を対象とした中央判定による PFS

Population: FAS (Cohort 1+2+3)

Parameter	The number of subjects n = 15
Subjects with events	1
Censored subjects	14
Median PFS [Week] (90% CI)	- (-, -)
Cumulative PFS proportion at 52 weeks (90% CI)	93.3 (69.9, 98.7)

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-22 より抜粋，改変）

4) 施設判定による PFS

中腸カルチノイド患者での施設判定で確認された増悪又は死亡イベント数は 0 件であり，F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は 100%（90%CI：100～100）であった。また，DLP 時点での全 NET 患者での施設判定で確認された増悪又は死亡イベント数は 2 件であり，F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は 84.8%（90%CI：58.6～

95.1）であった（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-23 及び表 11-24 参照）。

5) EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票による被験者の QOL 評価
EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票による QOL 調査は，中腸カルチノイド患者群及び全 NET 患者群ともに，ベースライン時からの大きな変動はみられなかった。

2.7.6.9.2.5 安全性の評価

(1) 曝露量

F-1515 が投与された被験者数を表 2.7.6.9-12 に，F-1515 の投与量を表 2.7.6.9-13 に示した。

F-1515 が一度でも投与された 15 名のうち，13 名は最大である 4 回の治験薬投与を受けた。1 名は DLP 時点で治験薬の投与が継続中で 3 回までの投与が完了し，1 名は第 2 コース投与後に治験が中止されたため，2 回の投与となった。F-1515 の投与量は，1 回あたり 7.4 GBq が投与され，最大 4 回で累積 29.6 GBq の投与であった。ただし，1 名は第 3 コース投与後に用量調整毒性が認められたため，第 4 コースは治験実施計画書に従い半量の 3.7 GBq が投与された。また，もう 1 名は第 2 コースの投与量が 6.242 GBq と規定の 7.4 GBq（± 10%）に満たなかった。累積投与量において，29.6 GBq 投与された被験者が 11 名，22.2 GBq 以上 29.6 GBq 未満の被験者が 3 名，14.8 GBq 以上 22.2 GBq 未満の被験者が 1 名となった。

F-1520 輸液は，いずれの被験者にも F-1515 に併用して 1 回あたり 1000 mL が投与され，実投与量はいずれも 1000 mL であった。

表 2.7.6.9-12 F-1515 が投与された被験者数

Population: FAS

Study treatment phase	Dosage (GBq)	Cohort 1 n = 3	Cohort 2 n = 2	Cohort 3 n = 10
Course 1	7.4	3 (100)	2 (100)	10 (100)
	Incomplete[*1]	0	0	0
	Total	3	2	10
Course 2	7.4	3 (100)	2 (100)	9 (90.0)
	3.7	0	0	0
	Incomplete	0	0	1 (10.0)
	Total	3	2	10
Course 3	7.4	3 (100)	2 (100)	9 (90.0)
	3.7	0	0	0
	Incomplete	0	0	0
	Total	3	2	9
Course 4	7.4	3 (100)	2 (100)	7 (70.0)
	3.7	0	0	1 (10.0)
	Incomplete	0	0	0
	Total	3	2	8
All	29.6	3 (100)	2 (100)	6 (60.0)
	>= 22.2 to < 29.6	0	0	3 (30.0)
	>= 14.8 to < 22.2	0	0	1 (10.0)
	>= 7.4 to < 14.8	0	0	0
	Total	3	2	10

*1 Incomplete injection of F-1515 with the expected dose (% for the number of total in an each course)

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-5 より抜粋，改変）

表 2.7.6.9-13 F-1515 の投与量

Population: FAS

	Study treatment phase	Number of subjects	Cohort1 n = 3	Cohort 2 n = 2	Cohort 3 n = 10
Dosage (GBq)	Course 1	Mean (SD)	7.158 (0.154)	7.396 (-)	7.447 (0.074)
		Median	7.180	-	7.443
		Min, max	6.994, 7.300	7.341, 7.451	7.339, 7.567
		Missing	0	0	0
	Course 2	Mean (SD)	7.419 (0.057)	7.497 (-)	7.318 (0.416)
		Median	7.409	-	7.415
		Min, max	7.367, 7.480	7.490, 7.504	6.242, 7.681
		Missing	0	0	0
	Course 3	Mean (SD)	7.297 (0.339)	7.491 (-)	7.456 (0.108)
		Median	7.408	-	7.466
		Min, max	6.917, 7.567	7.462, 7.519	7.290, 7.613
		Missing	0	0	0
	Course 4	Mean (SD)	7.555 (0.021)	7.579 (-)	7.023 (1.271)
		Median	7.549	-	7.456
		Min, max	7.538, 7.578	7.576, 7.581	3.884, 7.580
		Missing	0	0	0
	All	Mean (SD)	7.357 (0.222)	7.491 (0.077)	7.322 (0.625)
		Median	7.409	7.497	7.455
		Min, max	6.917, 7.578	7.341, 7.581	3.884, 7.681
		Missing	0	0	0

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-6 より抜粋，改変）

(2) 有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.6.9-14 に示した。

有害事象は 15 名すべてに認められた。発現率が 10%以上であった有害事象は，悪心が 11 名（73.3%），リンパ球数減少が 10 名（66.7%），食欲減退が 7 名（46.7%），下痢が 6 名（40.0%），倦怠感及び味覚障害がそれぞれ 4 名（26.7%），腹痛，嘔吐，発熱，頭痛及び脱毛症がそれぞれ 3 名（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がそれぞれ 2 名（13.3%）であった。そのうち，2 名以上で治験薬との因果関係「関連あり」と判定された有害事象は，悪心（11 名中 11 名），リンパ球数減少（10 名中 10 名），食欲減退（7 名中 7 名），下痢（6 名中 2 名），倦怠感及び味覚障害（いずれも 4 名中 4 名），嘔吐及び脱毛症（いずれも 3 名中 3 名），腹痛及び頭痛（いずれも 3 名中 2 名），白血球減少症及びアシドーシス（いずれも 2 名中 2 名）であった。このうち，関連ある治験薬として F-1515 が挙げられた主な事象は，悪心（11 名中 3 名），リンパ球数減少（10 名中 6 名），食欲減退（7 名中 2 名）及び白血球減少症（2 名中 2 名）であった。また，関連ある治験薬として F-1520 輸液が挙げられた主な事象は，悪心（11 名中 2 名）であった。また，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。Grade 3 と判定された有害事象は，リンパ球数減少が 5 名（33.3%），リンパ球減少症，小腸閉塞，嘔吐，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球数減少がそれぞれ 1 名（6.7%）であり，Grade 4 と判定された有

害事象は，リンパ球数減少の 1 名（6.7%）であった。

表 2.7.6.9-14 有害事象一覧

Population: Safety

System organ class (SOC)[*1] / Preferred term (PT)	The number of subjects n = 15				
	Causality not considered	Related to the study drug[*2]	Suspected study drug		
			F-1515	F-1520	Unknown
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
All treatment emergent adverse events (TEAEs)	15 (100)	15 (100)	8 (53 3)	4 (26 7)	13 (86 7)
Blood and lymphatic system disorders	5 (33 3)	4 (26 7)	3 (20 0)	0	1 (6 7)
Anaemia	2 (13 3)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Leukopenia	2 (13 3)	2 (13 3)	2 (13 3)	0	0
Lymphopenia	1 (6 7)	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0
Endocrine disorders	1 (6 7)	0	0	0	0
Carcinoid syndrome	1 (6 7)	0	0	0	0
Eye disorders	2 (13 3)	2 (13 3)	1 (6 7)	0	1 (6 7)
Conjunctival haemorrhage	1 (6 7)	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0
Eye discharge	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Gastrointestinal disorders	13 (86 7)	11 (73 3)	3 (20 0)	2 (13 3)	8 (53 3)
Abdominal pain	3 (20 0)	2 (13 3)	0	0	2 (13 3)
Constipation	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Diarrhoea	6 (40 0)	2 (13 3)	0	0	2 (13 3)
Eructation	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Faeces pale	1 (6 7)	0	0	0	0
Nausea	11 (73 3)	11 (73 3)	3 (20 0)	2 (13 3)	7 (46 7)
Small intestinal obstruction	1 (6 7)	0	0	0	0
Vomiting	3 (20 0)	3 (20 0)	1 (6 7)	0	2 (13 3)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (6 7)	0	0	0	0
Faeces soft	2 (13 3)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
General disorders and administration site conditions	8 (53 3)	6 (40 0)	2 (13 3)	1 (6 7)	4 (26 7)
Chest discomfort	2 (13 3)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Chills	1 (6 7)	0	0	0	0
Malaise	4 (26 7)	4 (26 7)	1 (6 7)	0	4 (26 7)
Pyrexia	3 (20 0)	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0
Thirst	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Infusion site extravasation	1 (6 7)	1 (6 7)	0	1 (6 7)	0
Hepatobiliary disorders	1 (6 7)	0	0	0	0
Cholangitis	1 (6 7)	0	0	0	0
Immune system disorders	1 (6 7)	0	0	0	0
Contrast media allergy	1 (6 7)	0	0	0	0

表 2.7.6.9-14 有害事象一覧（続き）

Population: Safety

System organ class (SOC)[*1] / Preferred term (PT)	The number of subjects n = 15				
	Causality not considered	Related to the study drug[*2]	Suspected study drug		
			F-1515	F-1520	Unknown
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infections and infestations	5 (33 3)	0	0	0	0
Cystitis	1 (6 7)	0	0	0	0
Hordeolum	1 (6 7)	0	0	0	0
Influenza	1 (6 7)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	2 (13 3)	0	0	0	0
Pharyngitis	1 (6 7)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	1 (6 7)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (6 7)	0	0	0	0
Incisional hernia	1 (6 7)	0	0	0	0
Investigations	11 (73 3)	11 (73 3)	7 (46 7)	0	5 (33 3)
Alanine aminotransferase increased	1 (6 7)	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (6 7)	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (6 7)	0	0	0	0
Blood pressure increased	1 (6 7)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (6 7)	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0
Lymphocyte count decreased	10 (66 7)	10 (66 7)	6 (40 0)	0	4 (26 7)
Platelet count decreased	1 (6 7)	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0
White blood cell count decreased	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (6 7)	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	9 (60 0)	9 (60 0)	2 (13 3)	0	8 (53 3)
Acidosis	2 (13 3)	2 (13 3)	0	0	2 (13 3)
Hypoalbuminaemia	1 (6 7)	0	0	0	0
Hypoglycaemia	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Decreased appetite	7 (46 7)	7 (46 7)	2 (13 3)	0	6 (40 0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (13 3)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Back pain	1 (6 7)	0	0	0	0
Groin pain	1 (6 7)	0	0	0	0
Pain in extremity	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (6 7)	0	0	0	0
Cancer pain	1 (6 7)	0	0	0	0

表 2.7.6.9-14 有害事象一覧（続き）

Population: Safety

System organ class (SOC)[*1] / Preferred term (PT)	The number of subjects n = 15				
	Causality not considered	Related to the study drug[*2]	Suspected study drug		
			F-1515	F-1520	Unknown
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nervous system disorders	6 (40 0)	5 (33 3)	1 (6 7)	0	4 (26 7)
Headache	3 (20 0)	2 (13 3)	0	0	2 (13 3)
Parosmia	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Taste disorder	4 (26 7)	4 (26 7)	1 (6 7)	0	3 (20 0)
Psychiatric disorders	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Insomnia	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Renal and urinary disorders	1 (6 7)	1 (6 7)	0	1 (6 7)	1 (6 7)
Pollakiuria	1 (6 7)	1 (6 7)	0	1 (6 7)	1 (6 7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (20 0)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Cough	2 (13 3)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Oropharyngeal pain	1 (6 7)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (33 3)	4 (26 7)	1 (6 7)	1 (6 7)	3 (20 0)
Alopecia	3 (20 0)	3 (20 0)	1 (6 7)	0	2 (13 3)
Erythema	1 (6 7)	1 (6 7)	0	1 (6 7)	0
Rash	1 (6 7)	0	0	0	0
Urticaria	1 (6 7)	1 (6 7)	0	0	1 (6 7)
Asteatosis	1 (6 7)	0	0	0	0
Vascular disorders	1 (6 7)	0	0	0	0
Hypertension	1 (6 7)	0	0	0	0

*1 Adverse event term: MedDRA ver 23 0

*2 A reasonable causal relationship between an AE and the study drug was suggested based on the following evidences
- Temporal relationship
- Positive dechallenge
- Positive rechallenge
- Corroboration of the accuracy of the case history
- Lack of alternative explanation
- Investigator's causality assessment

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 12-2 より抜粋，改変）

(3) 死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

被験者の死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象として，Grade 2 と判定されたインフルエンザ及び Grade 3 と判定された小腸閉塞がそれぞれ 1 名で認められたが，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された【添付資料 5.3.5.2.1 の 12.3.2 参照】。

また，用量調整毒性に該当する有害事象として，Grade 2 と判定された血小板数減少が認められた。本事象は，関連ある治験薬として F-1515 が判定された。なお，治験の中止を伴う有害事象は発生しなかった。

(4) 臨床検査値

血液学的検査では，赤血球数，白血球数，好中球及びヘマトクリットは第 1 コースの治験薬投与後から経時的に減少した。リンパ球数及び血小板数は治験薬投与後に減少し，次の投与までの 8 週間でわずかに回復するが，次の治験薬投与でさらに減少することを繰り返しながら経時的に減少し，追跡調査期間で回復する傾向が認められた。血液生化学的検査及び尿定性では，いずれの項目も治験薬投与後に増加又は減少にシフトする傾向は認められなかった。尿沈査では赤血球数及び白血球数が各コースの治験薬投与後に散発的に高値を示したが，他の項目では増加又は減少にシフトする傾向は認められなかった。

(5) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン，SpO_2，体重，ECOG Performance Status 及び 12 誘導心電図では，安全性上問題となるような変動は認められなかった。

2.7.6.9.2.6　まとめ

中腸カルチノイド患者を対象とした薬物動態解析のうち，血中放射能濃度の評価では，生物学的放射能濃度及び実効放射能濃度は，分布相（α 相）と消失相（β 相）からなる二相性の消失を示した。血中放射能濃度より得られた薬物動態パラメータでは，生物学的パラメータにおける β 相半減期（$t_{1/2,\ beta}$）の値（平均値 ± SD，以降同様）及び無限大時間までの AUC（$AUC_{t0\text{-}tinf}$）は，それぞれ 48.4 ± 1.30 時間及び 0.0180 ± 0.00404%dose･h/g であり，分布容積（V_z）は 403 ± 99.3 kg，全身クリアランス（Cl）は 5.77 ± 1.39 kg/h であった。尿中放射能排泄率の評価では，F-1515 は投与後速やかに尿中へ排泄され，最終的に投与された放射能の大部分が尿中に排泄された。また，被曝線量解析では，F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合の骨髄及び腎臓の吸収線量を算出したところ，それぞれ 0.631 ± 0.103 Gy 及び 20.7 ± 5.29 Gy であり，腎臓の生物学的実効線量は，20.9 ± 5.35 Gy であった。いずれも国内第 I 相臨床試験と同様の結果が得られたことから（2.7.6.1 参照），中腸カルチノイド患者と膵及び消化管 NET 患者での薬物動態及び被曝線量には，差異がないと考えられた。

有効性評価では，主要評価項目である，中央判定による中腸カルチノイド患者の ORR（confirmation なし）は 60.0%（90%CI : 18.9～92.4）で，全 NET 患者の ORR（confirmation なし）は 46.7%（90%CI : 24.4～70.0）であり，原発巣の違いに関わらず，高い有効性が得られた。また，この結果は，国内第 I 相臨床試験での膵及び消化管 NET 患者で得られた ORR（confirmation なし）（66.7%（90%CI : 27.1～93.7））と比較しても同様であったことから，日本人の NET 患者における高い有効性を示していると考えた。

安全性評価では，被験者の死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象として，インフルエンザ及び小腸閉塞がそれぞれ 1 名で認められたが，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。用量調整毒性に該当する有害事象として，Grade 2 と判定された血小板数減少が認められ，関連ある治験薬として F-1515 が判定された。また，有害事象は 15 名すべてに認められた。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。Grade 3 と判定された有害事象は，リンパ球数減少が 5 名（33.3%），リンパ球減少症，小腸閉塞，嘔吐，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球数減少がそれぞれ 1 名（6.7%）であり，Grade 4 と判定された有害事象は，リンパ球数減少の 1 名（6.7%）であった。

F-1520 輸液併用下での F-1515 を用いた PRRT は，SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の

膵，消化管及び肺 NET 患者において，血液学的毒性に注意しながら実施することで安全に使用することが可能であり，膵，消化管又は肺のいずれの NET に対しても高い有効性を有することが示唆された。

2.7.6.10 海外第 I/II 臨床試験の概要

試験名：A Phase I/II single arm study to evaluate the efficacy of ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate in patients with somatostatin receptor positive tumors.

（ソマトスタチン受容体陽性腫瘍患者に対する ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の有効性を検討する単群第 I/II 相臨床試験）（Erasmus MC 試験）

（添付資料 5.3.5.2.2）

本試験は，ソマトスタチン受容体（以下，SSTR）陽性腫瘍患者に対する ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の有効性及び安全性を検討するために，オランダの Erasmus Medical Center にて実施された医師主導第 I/II 相臨床試験である。

解析に使用したデータベースは，[redacted]作成した。

解析は，[redacted]で実施した。[redacted]解析には被曝線量及び薬物動態の評価が含まれた。

2.7.6.10.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	主要目的： ・ RECIST 規準 ver.1.1 に基づき，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の治療による SSTR 陽性腫瘍患者の客観的奏効率（ORR）を評価する。 ・ 重篤な有害事象の発現頻度及び臨床検査値の観察に基づき，SSTR 陽性腫瘍患者に対する ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate（本試験で用いた製剤は F-1515 とわずかに異なるため，有効成分名で表記する）の安全性を評価する。 副次目的： ・ 患者自記式のEORTC QLQ-C30調査票及びEORTC-QLQ-GI.NET21調査票*を用いて，SSTR陽性腫瘍患者の生活の質（QOL）に対する ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotateの治療効果を評価する。 ・ ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の治療による SSTR 陽性腫瘍患者の無増悪生存期間（PFS），無増悪期間（TTP）及び全生存期間（OS）を評価する。 * 20[redacted] 年以降。
治験デザイン	単施設，非盲検，単群，医師主導試験

項目	内容
治験方法	・ SSTR 陽性腫瘍患者を対象として，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を用いたペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）を実施し，有効性及び安全性を評価した。 ・ 標準治療として，7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 6～13 週ごとに最大 4 回投与した。また，腎保護のため各投与時に 2.5% L-リシン塩酸塩及び 2.5% L-アルギニン塩酸塩を含む輸液（リシン 25 g，アルギニン 25 g/[redacted] 1000 mL；以下，2.5% Lys-Arg 輸液）を併用投与した。 ・ 本試験の初期段階で，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の薬物動態，用量の選択，吸収線量及び投与放射能量に関する相関解析のための臨床薬理評価を実施した（2.7.6.2 及び 2.7.6.3 参照）。 ・ 有効性の主要評価項目は ORR とし，腫瘍縮小効果の判定は RECIST 規準 ver.1.1 に従った。腫瘍縮小効果判定の時点は，ベースライン，最終投与の 6 週後，3～4 ヶ月後，6～8 ヶ月後，9～12 ヶ月後及び 12～16 ヶ月後，以降は疾患の増悪，死亡又は追跡不能となるまで 6 ヶ月ごとに実施した。 ・ 安全性は，有害事象，重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）及び身体所見により評価した。初回投与では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与日及び ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後 4 週の時点で安全性を評価した。以降の投与では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与日の 2 週前及び 4 週後に安全性を評価した。最終投与後のフォローアップ期間は，疾患の増悪，死亡又は追跡不能となるまでとした。 ・ フォローアップ期間中の生存情報調査を，最終治療の 6 週後，3～4 ヶ月後，6～8 ヶ月後，9～12 ヶ月後及び 12～16 ヶ月後に実施し，以降は疾患の増悪，死亡又は追跡不能となるまで 6 ヶ月ごとに実施した。
投与期間	6～13 週ごとに最大 4 回投与

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	対象：SSTR 陽性腫瘍患者 (1) 選択基準 1) 胃腸膵 NET（肺カルチノイドを含む）の診断が組織学的に確定している患者。 2) ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による初回治療前 6 ヶ月以内に実施されたインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィにより，既知腫瘍病変の SSTR の発現が確認されている患者。 3) 12 週を上回る生存が期待できる患者。 4) 血清クレアチニンが 150 μmol/L 以下であり，Cockcroft の式に基づく推算又は実測によるクレアチニンクリアランスが 40 mL/min 以上の患者。 5) ヘモグロビン濃度が 5.5 mmol/L 以上，白血球数が 2×10^{9}/L 以上，かつ血小板数が 75×10^{9}/L 以上の患者。 6) 総ビリルビンが 3 × 基準値上限以下である患者。 7) 血清アルブミンが 30 g/L を上回る患者。 8) Karnofsky performance score が 50 以上である患者。 9) 治験参加に本人の文書同意が得られる患者。 (2) 除外基準 1) 根治切除の対象となる患者。 2) 治験治療開始前の 3 ヶ月以内に，外科的切除，放射線療法，化学療法又はその他の臨床試験による治療を受けた患者。 3) 脳転移が認められる患者。ただし，治療により 6 ヶ月以上安定な状態にある場合は除外としない。 4) コントロール不良のうっ血性心疾患の患者。 5) 短時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与前後 12 時間の休薬ができない患者，又は長時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与前 6 週間の休薬ができない患者。ただし，ソマトスタチンアナログ治療継続中に撮像したインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィのプラナー画像上で，標的病変への集積が正常肝集積と同等以上の場合は休薬する必要はない。 6) 治療してもコントロール不良な重大な医学的，精神的又は外科的症状があり，それが治験完遂の妨げになるおそれがある患者。 7) 妊娠している患者。
被験者数	計画時：計画時には目標被験者数は設定されなかった。 解析時：解析は[redacted] 1214 名が登録され解析された。

項目	内容
被験者数の続き	安全性解析対象集団（SAF）：1214 名 最大の解析対象集団（FAS）：578 名 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：541 名
被験薬の用量及び投与方法	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の最大累積用量は 29.6 GBq とした。標準的治療レジメンとして，7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 6～13 週ごとに最大 4 回投与した。各投与では，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を約 30 分かけて静脈内に点滴投与し，2.5% Lys-Arg 輸液は ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与開始 30 分前から約 4 時間かけて点滴静脈内投与した。また，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与前 30 分に，制吐剤として 8 mg のオンダンセトロンを投与した。
評価基準	(1) 有効性の主要評価項目 有効性の主要評価項目は RECIST 規準 ver.1.1 に従った ORR とした。ベースラインからの変動を最終治療後 6 週，3～4，6～8，9～12 及び 12～16 ヶ月に評価し，以降は疾患が増悪するまで 6 ヶ月ごとに評価した。また，本評価の一部として，奏効期間（初回奏効から増悪又は有効な最終腫瘍評価まで）も評価した。 (2) 有効性の副次評価項目 1) QOL QOL の評価は，EORTC QLQ-C30（Version 3）調査票を用いて実施した。本調査票は，5 つの機能スケール，3 つの症状スケール，1 つの全般的健康（GHS/QOL）スケール及び 6 つの単一項目から構成されている。オランダ人の被験者はベースライン，治療中及びフォローアップ時に回答し，それ以外の国の被験者はベースライン及び治療中に回答した。 20[redacted] 年 [redacted] 月以降に登録された被験者では，EORTC-QLQ-GI.NET21（Version February 20, 2006）調査票も EORTC QLQ-C30（Version 3）調査票と併せて使用した。本調査票は，神経内分泌腫瘍に特化した，症状，治療の副作用，セルフイメージ，疾患に関連した心配事，社会生活機能及びコミュニケーションとセクシャリティを評価する 21 項目から構成されている。 2) PFS，TTP 及び OS PFS は初回治療から客観的増悪又は死亡（理由は問わず）までの期間とした。TTP は初回治療日から増悪が記録された日までとした。TTP では死亡は打ち切りとして扱った。OS は初回の治療日から死亡日まで，もしくは追跡不能となった被験者の最終観察日までの期間から算出した。

項目	内容
評価基準の続き	全体での解析に加え，下記に示す腫瘍サブグループでも解析を行った。 - 前腸 NET（Foregut NET）（肺 NET 及び膵 NET は除く） - 中腸 NET（Midgut NET） - 後腸 NET（Hindgut NET） - 膵 NET（Pancreatic NET） - 肺 NET（Bronchial NET） - 原発不明 NET（Unknown NET） - 傍神経節腫（Paraganglioma） - 甲状腺癌（Thyroid carcinoma） - その他の腫瘍（Other）（上記以外の NET 及び NET 以外の腫瘍） また，被験者を下記に示す 4 つの腫瘍カテゴリーにあてはめ解析を行った。 - 進行性の中腸 NET（Progressive Midgut）（NETTER-1 試験の対象相当） - GEP-NET（前腸 NET，中腸 NET，後腸 NET，膵 NET 及び肺 NET） - 非機能性膵 NET（Non-functioning pNET） - 機能性膵 NET（Functioning pNET）（VIP オーマ，グルカゴノーマ，ガストリノーマ，ソマトスタチノーマ及びインスリノーマ） 追跡不能となったオランダ人以外の被験者によって生じる潜在的な負のバイアスを評価するため，有効性及び安全性データをオランダ人とオランダ人以外の被験者で比較した。 (3) 安全性 安全性は，有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE），臨床検査（血液学，血液生化学及び尿）並びに身体所見で評価した。 有害事象は，悪心，嘔吐，疼痛及び脱毛，20[redacted]年[redacted]月以降は下痢，潮紅，口内炎，手足症候群並びに倦怠感を加えた 9 事象を特定の有害事象と定義し，症状の有無のみ収集した。 SAE は，[redacted]を実施した。[redacted] 615 名の被験者におけるカットオフ日以降に発現した SAE も収集した。また，血液学的及び生化学的データから判定した NCI CTCAE で Grade 3 及び 4 の血液毒性は SAE として取り扱った。全 SAE の治験治療との因果関係は治験責任医師が判定した。治験治療との因果関係が「おそらく関連あり（possibly）」又は「関連の可能性あり（probably）」と判定された SAE は重篤な副作用（SAR）に分類した。 AE 及び臨床検査値のうち，血液毒性，二次性血液悪性腫瘍，腎障害及び心血管イベントに関連する事象を注目すべき有害事象（AESI）と定義した。

項目	内容
統計方法	全被験者を対象とした感度分析での ORR の解析に関し，ベースライン後の有効な画像評価がない患者は，非レスポンダーとみなした。個々の統計解析のため，以下の 3 つの解析対象集団を定義した。 ● 安全性解析対象集団（SAF） 本試験に登録され，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を少なくとも 1 回投与された被験者を SAF とした。本集団はすべての安全性パラメータに用いた。 ● 最大の解析対象集団（FAS） ベースラインの腫瘍評価結果が CRF/データベースに記録されていた全登録被験者を FAS とした。 ● 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） 以下の主要な基準に適合した FAS の被験者を PPS とした。 - 血清クレアチニン ≤ 150 μmol/L 又は血清クレアチニンクリアランス ≥ 40 mL/min（Cockcroft の式に従い算出） - 選択基準 5，6，7 及び 8 - 増悪，死亡又は打ち切りまでに，計画された投与量の少なくとも 75%が投与されている - 有効性の評価に影響する重要なプロトコル逸脱がない 必要に応じ，記述統計量（平均値，標準偏差，中央値と範囲，頻度及び割合）によってデータを評価した。 最良総合効果及び ORR について 95%信頼区間を計算した。TTP，PFS，及び OS の中央値は，Kaplan-Meier 法を用いて推定した。全 TTP，PFS 及び OS で，腫瘍の分類ごとに Kaplan-Meier 曲線を記載した。
治験期間	156 ヶ月間 最初の被験者の同意取得日：2000 年 1 月 [redacted]統計解析前の最後の追跡調査日：2012 年 12 月
実施医療機関	Erasmus Medical Center (オランダ)

2.7.6.10.2　試験成績

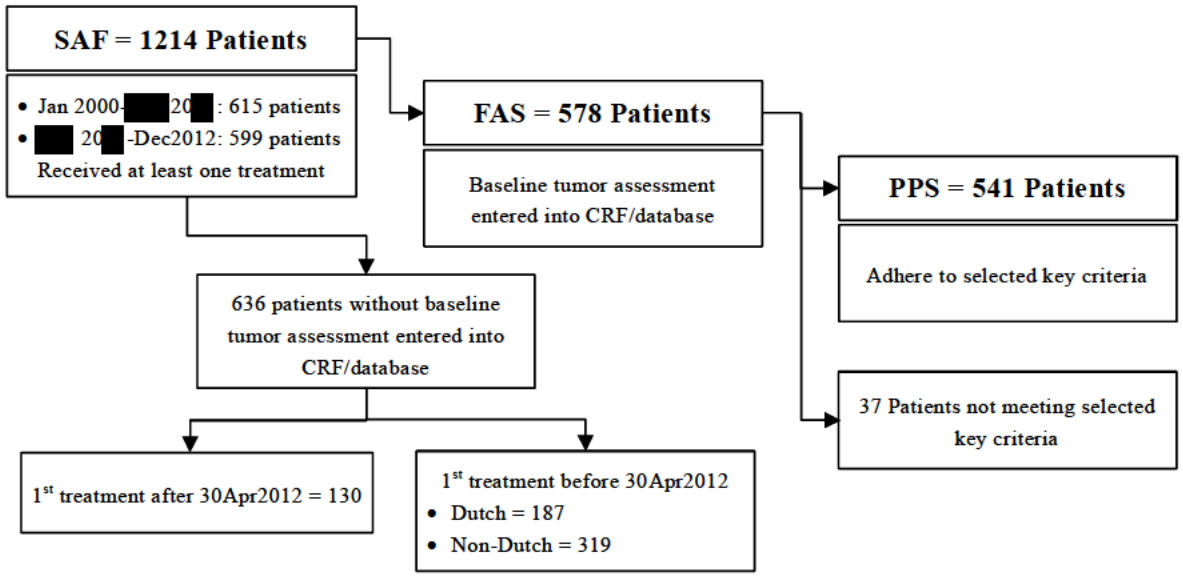
2.7.6.10.2.1　対象被験者

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示した。

本試験に登録され少なくとも 1 回の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与を受けた全 1214 名を SAF とした。1214 名から，ベースラインの腫瘍評価の結果が CRF/データベースに記録されていない被験者 636 名を除外した 578 名を FAS とした。578 名から，主要な基準に合致しなかった 37 名を除外した 541 名を PPS とした。

図 2.7.6.10-1 被験者の内訳



（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 10-1 より抜粋，改変）

(2) 人口統計学的及び他のベースライン時の特性

SAF の平均年齢は 58.4 歳であり，年齢の範囲は 16～90 歳であった（FAS とほぼ同様）。大部分の被験者はオランダ人（811 名）であり，それ以外（403 名）はヨーロッパ各国もしくはヨーロッパ以外の国の人々であった（以下，オランダ人以外）。1214 名のうち，過去に化学療法及び放射線療法を受けたことのある被験者は，それぞれ 19.4%及び 12.8%であり，ほぼ半数の被験者（49.0%）が手術を受けていた。表 2.7.6.10-2 に SAF における被験者の人口統計学的特性の要約（年齢，身長，体重，体格指数（BMI）及び性別）を示した。

初回診断から登録までの平均期間は 41.3 ヶ月（中央値：21.6 ヶ月）であり，転移診断から登録までの平均期間は 28.2 ヶ月（中央値：16.3 ヶ月）であった。フォローアップの平均期間は，FAS でのオランダ人以外で 24.6 ヶ月（中央値：21.2 ヶ月），オランダ人で 34.8 ヶ月（中央値：26.7 ヶ月）であった。

全被験者の腫瘍量は，192 名（15.8%）が「限局」であり，757 名（62.4%）が「中程度」及び 211 名（17.4%）が「広範囲」であった。SAF でのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィの集積は，Grade 1（正常肝集積より弱い）が 2.1%，Grade 2（正常肝集積と同程度）が 9.7%，Grade 3（正常肝集積より高い）が 58.4%及び Grade 4（腎臓や脾臓集積より高い）が 25.2%であった。更に，SAF の 57.6%が登録時に進行性と診断されていた。

SAF において，前腸 NET が 27 名，中腸 NET が 410 名，後腸 NET が 34 名，膵 NET が 331 名，肺 NET が 53 名，原発不明 NET が 187 名，傍神経節腫が 38 名，甲状腺癌が 40 名，その他の腫瘍が 56 名及び腫瘍タイプ不明が 38 名であった。

表 2.7.6.10-2 被験者の人口統計学的特性の要約（SAF）

Characteristic	Statistic	Non-Dutch	Dutch	Total
No. of subjects	N	403	811	1214
Age (Years)	N	403	811	1214
	Mean	55.8	59.6	58.4
	SD	11.5	11.7	11.8
	Min	16	18	16
	Median	57.0	60.0	59.0
	Max	85	90	90
Height (cm)	N	326	716	1042
	Mean	171.3	172.7	172.3
	SD	9.5	9.99	9.9
	Min	149	103	103
	Median	172.0	172.0	172.0
	Max	200	203	203
Weight (kg)	N	349	747	1106
	Mean	71.5	74.2	73.3
	SD	15.1	15.1	15.2
	Min	36	41	36
	Median	71.0	73.0	73.0
	Max	114	150	150
Body Mass Index (kg/m^2)	N	317	702	1019
	Mean	24.2	24.8	24.6
	SD	4.0	5.1	4.8
	Min	14.8	15.0	14.8
	Median	24.0	24.3	24.2
	Max	36.8	97.1	97.1
Gender	Male	240 (59.6%)	418 (51.5%)	658 (54.2%)
	Female	163 (40.4%)	393 (48.5%)	556 (45.8%)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 11-3 より抜粋，改変）

2.7.6.10.2.2 有効性の評価

(1) 主要評価

FAS（578 名）において，試験の開始から終了までに記録された RECIST の最良総合効果は，完全奏効（CR）が 3.5%，部分奏効（PR）が 39.3%及び安定（SD）が 51.7%であった。同集団において，進行（PD）は 4.2%に認められ，1.4%は評価不能（NE）であった。全体の ORR は 42.7%（95%信頼区間（CI）：38.7～46.9%）であり，奏効期間の中央値は 12.2 ヶ月であった。腫瘍サブグループ及び腫瘍カテゴリー別の客観的奏効率を表 2.7.6.10-3 及び表 2.7.6.10-4 に示した。

表 2.7.6.10-3 腫瘍サブグループ別の ORR（FAS）

	Patients	NE		ORR*		95% CI	
Tumor Type	N	N	%	N	%	Lower	Upper
Foregut NET	12	0	0	7	58.3	27.7	84.8
Midgut NET	218	4	1.8	70	32.1	26.0	38.7
Hindgut NET	13	0	0	6	46.2	19.2	74.9
Pancreatic NET	169	2	1.2	108	63.9	56.2	71.1
Bronchial NET	21	0	0	7	33.3	14.6	57.0
Unknown NET	88	0	0	37	42.0	31.6	53.0
Paraganglioma	18	0	0	3	16.7	3.6	41.4
Thyroid carcinoma	20	1	5.0	3	15.0	3.2	37.9
Other	19	1	5.3	6	31.6	12.6	56.6

* Objective Response Rate: ORR (Complete Response + Partial Response)
CR: Complete Response; PR: Partial Response; NE: Non-Evaluable
（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 11-6 より抜粋，改変）

表 2.7.6.10-4 腫瘍カテゴリー別の ORR（FAS）

	Patients	NE*		ORR**		95% CI	
Tumor Type	N	NE	%	N	%	Lower	Upper
Progressive Midgut	118	1	0.8	39	33.1	24.7	42.3
GEP-NET	433	6	1.4	198	45.7	41.0	50.6
Non-functioning pNET	137	2	1.5	82	59.9	51.1	68.1
Functioning pNET	32	0	0.0	26	81.3	63.6	92.8

* NE: Non-Evaluable
** Objective Response Rate: ORR (Partial Response + Complete Response)
（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 11-8 より抜粋，改変）

オランダ人以外の被験者は，オランダ人の被験者と比較して早期に追跡不能となったため，オランダ人以外の被験者が ORR にもたらす負のバイアスを，オランダ人とオランダ人以外の ORR を比較することで評価した。その結果，オランダ人及びオランダ人以外の ORR は，それぞれ 42.3%及び 45.2%と類似していた（表 2.7.6.10-5）。

表 2.7.6.10-5 オランダ人及びオランダ人以外の ORR（FAS）

	Dutch			Non-Dutch		
	Pts	ORR*		Pts	ORR*	
Tumor Type	Total (N)	Repsonse (N)	%	Total (N)	Repsonse (N)	%
All tumors**	494	209	42.3	84	38	45.2
Foregut NET	12	7	58.3	0	-	-
Midgut NET	183	61	33.3	35	9	25.7
Hindgut NET	13	6	46.2	0	-	-
Pancreatic NET	133	81	60.9	36	27	75.0
Bronchial NET	19	7	36.8	2	0	0
Unknown NET	81	35	43.2	7	2	28.6
Paraganglioma	16	3	18.8	2	0	0
Thyroid Carcinoma	20	3	15.0	0	-	-
Other	17	6	35.3	2	-	-

* Objective Response Rate: ORR (Partial Response + Complete Response)
** There were 5 (1.0%) Dutch patients with non-evaluable (NE) tumors and 3 (3.6%) non-Dutch patients with non-evaluable tumors

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 11-7 より抜粋，改変）

ベースラインの腫瘍評価が CRF/データベースに記録されていない被験者を含めた奏効率を評価するため，SAF における感度分析を実施した。最も保守的に推定するために，ベースラインの腫瘍評価の記録がない被験者は非レスポンダーとみなした。当該条件での ORR は，FAS の 42.7%（95%CI：38.7～46.9%）に対し，20.3%（95%CI：18.1～22.7%）であった。ORR が約半分に低下する傾向は，すべての腫瘍サブグループ別での感度分析でも認められた。このワーストケースのシナリオでさえ，依然として十分な臨床上の有用性があると考えられた。

登録前 12 ヶ月以内に進行性と診断された中腸カルチノイドの被験者で同様に感度分析を行った結果，FAS において 33.1%（95%CI：24.7～42.3%）であった ORR は，ベースラインの腫瘍評価の記録がない被験者を非レスポンダーとみなした場合に 16.7%（95%CI：12.1～22.1%）に低下した。

主要評価解析において，ベースラインの腫瘍評価の記録がない被験者を FAS には含めなかったが，データベースに早期の増悪や死亡を示す医師のコメントが記録されていた被験者が含まれていた。このため，有効性の結果にこれらの被験者を加えた際の影響を評価するため，さらなる感度分析を実施した。

本感度分析において，ORR は 35.1%（95%CI：31.6～38.7%）であり，主要評価解析での有効性の結果が過大評価されている可能性が示された。しかしながら，この条件でも，臨床上の有用性は高いと考えられた。

(2) 副次評価

1) QOL

全登録被験者の QOL 評価では QLQ-C30 調査票が使用され，20[redacted] 年[redacted]月以降に登録された被験者では QLQ-C30 調査票及び QLQ-GI.NET21 調査票の 2 つが使用された。FAS（578 名）での QLQ-C30 調査票における全般的健康（global health status）が改善した被験者は 38.4%であり，悪化した被験者は 17.3%であった。また，QLQ-GI.NET21 調査票で最も改善したのは情報及びコミュニケーションに関する項目（88.2%）で，最も悪化した

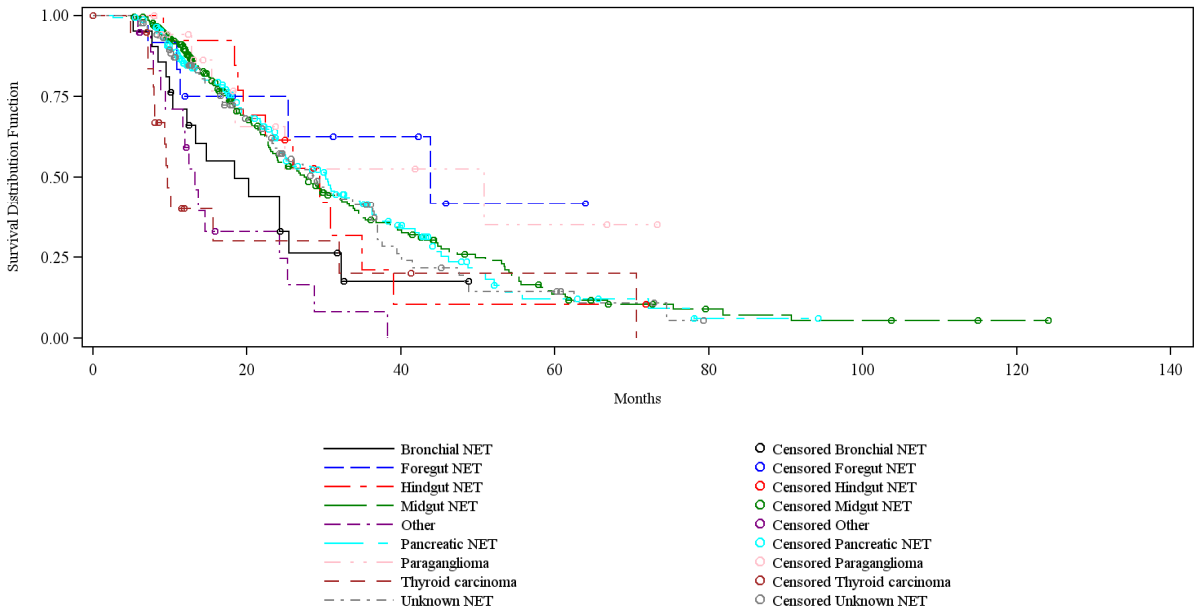
のは治療に関する項目（25.3%）であった。

2) PFS

FAS 全体における PFS の中央値は 26.7 ヶ月（95%CI：24.2～29.9 ヶ月）であった。腫瘍サブグループ別では，膵 NET での PFS の中央値は 30.3 ヶ月（95%CI：24.3～35.7 ヶ月）であり，後腸 NET 及び原発不明 NET の中央値（それぞれ 29.4 ヶ月及び 29.1 ヶ月）も類似の値を示した（図 2.7.6.10-2）。PFS の中央値は甲状腺癌で最も短く 9.7 ヶ月（95%CI：8.0～32.0 ヶ月）であった。非機能性膵 NET の PFS の中央値は 30.6 ヶ月（95%CI：24.3～36.3 ヶ月）であり膵 NET 全体の PFS の中央値と類似していた。機能性膵 NET での PFS の中央値は 25.0 ヶ月（95%CI：21.9～43.9 ヶ月）であった。中腸 NET での PFS の中央値は 27.4 ヶ月（95%CI：23.4～32.4 ヶ月）であった（表 2.7.6.10-6）。

FAS における GEP-NET での PFS の中央値は 28.0 ヶ月（95%CI：24.3～30.9 ヶ月），ベースライン時に進行性と診断された GEP-NET では 26.5 ヶ月（95%CI：23.1～30.4 ヶ月）であり，著しい差は認められなかった。

図 2.7.6.10-2 腫瘍サブグループ別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



Foregut: Foregut except pancreatic and bronchial NETs, Unknown NET: NET of unknown origin,
Other: Includes other NETs and non-NETs

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 11-6 より抜粋，改変）

表 2.7.6.10-6 腫瘍サブグループ別の PFS（FAS）

	No. of Patients			Median Progression Free Survival - 95% CI		
	Total	Events	%	Months	Lower	Upper
Overall	578	350	60.6	26.7	24.2	29.9
Pancreatic NET	169	96	56.8	30.3	24.3	35.7
Hindgut NET	13	10	76.9	29.4	18.9	35.0
Unknown NET	88	55	62.5	29.1	23.3	36.5
Midgut NET	218	135	61.9	27.4	23.4	32.4
Paraganglioma	18	6	33.3	50.8	15.4	.
Bronchial NET	21	15	71.4	18.4	10.4	25.5
Other	19	15	78.9	13.2	8.8	24.2
Thyroid carcinoma	20	13	65.0	9.7	8.0	32.0
Foregut NET	12	5	41.7	43.9	10.9	.

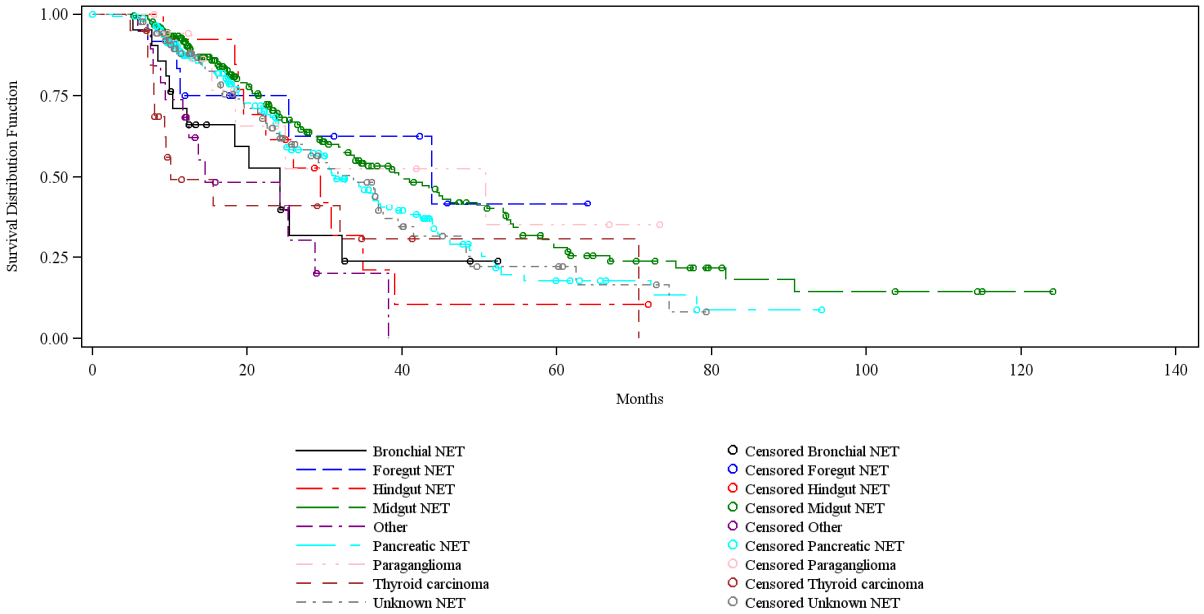
（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 11-18 より抜粋，改変）

3) TTP

FAS 全体における TTP の中央値は 32.4 ヶ月（95%CI : 29.9～36.5 ヶ月）であった。PFS の中央値と比較した場合，PFS の打ち切りが少なかったため（TTP と異なり，PFS では死亡を打ち切りとして取り扱わなかった），TTP の中央値が PFS の中央値をわずかに上回った（図 2.7.6.10-3）。腫瘍サブグループ別では傍神経節腫の TTP の中央値が最も高かった（50.8 ヶ月（95%CI : 15.4 ヶ月～ND））が，本サブグループの被験者数は 18 名のみであった。最も低い TTP の推定中央値は甲状腺癌（10.2 ヶ月（95%CI : 8.0～70.6 ヶ月））及びその他の腫瘍（14.6 ヶ月（95%CI : 9.5～28.8 ヶ月））であった。膵 NET での TTP の中央値は 31.4 ヶ月（95%CI : 25.5～37.2 ヶ月）であり，ベースライン時に進行性であった膵 NET では 30.9 ヶ月（95%CI : 24.1～42.4 ヶ月）であった。機能性及び非機能性膵 NET での TTP の中央値は，それぞれ 25.0 ヶ月（95%CI : 22.3 ヶ月～ND）及び 34.5 ヶ月（95%CI : 28.2～39.3 ヶ月）であった。中腸 NET での TTP の中央値は 40.1 ヶ月（95%CI : 32.4～49.7 ヶ月）であった（表 2.7.6.10-7）。

FAS における GEP-NET での TTP の中央値は 34.5 ヶ月（95%CI : 30.4～39.3 ヶ月），ベースライン時に進行性と診断された GEP-NET では 31.0 ヶ月（95%CI : 26.9～38.6 ヶ月）であり，著しい差は認められなかった。

図 2.7.6.10-3 腫瘍サブグループ別の TTP の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



Foregut: Foregut except pancreatic and bronchial NETs, Unknown NET: NET of unknown origin,
Other: Includes other NETs and non-NETs

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 11-7 より抜粋，改変）

表 2.7.6.10-7 腫瘍サブグループ別の TTP（FAS）

	No. of Patients			Median Time to Disease Progression - 95% CI		
	Total	Events	%	Months	Lower	Upper
Overall	578	296	51.2	32.4	29.9	36.5
Midgut NET	218	103	47.3	40.1	32.4	49.7
Unknown NET	88	47	53.4	33.8	24.1	37.6
Pancreatic NET	169	87	51.5	31.4	25.5	37.2
Hindgut NET	13	10	76.9	29.4	18.9	35.0
Paraganglioma	18	6	33.3	50.8	15.4	.
Bronchial NET	21	13	61.9	24.2	10.4	32.3
Foregut NET	12	5	41.7	43.9	10.9	.
Other	19	13	68.4	14.6	9.5	28.8
Thyroid carcinoma	20	12	60.0	10.2	8.0	70.6

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 11-19 より抜粋，改変）

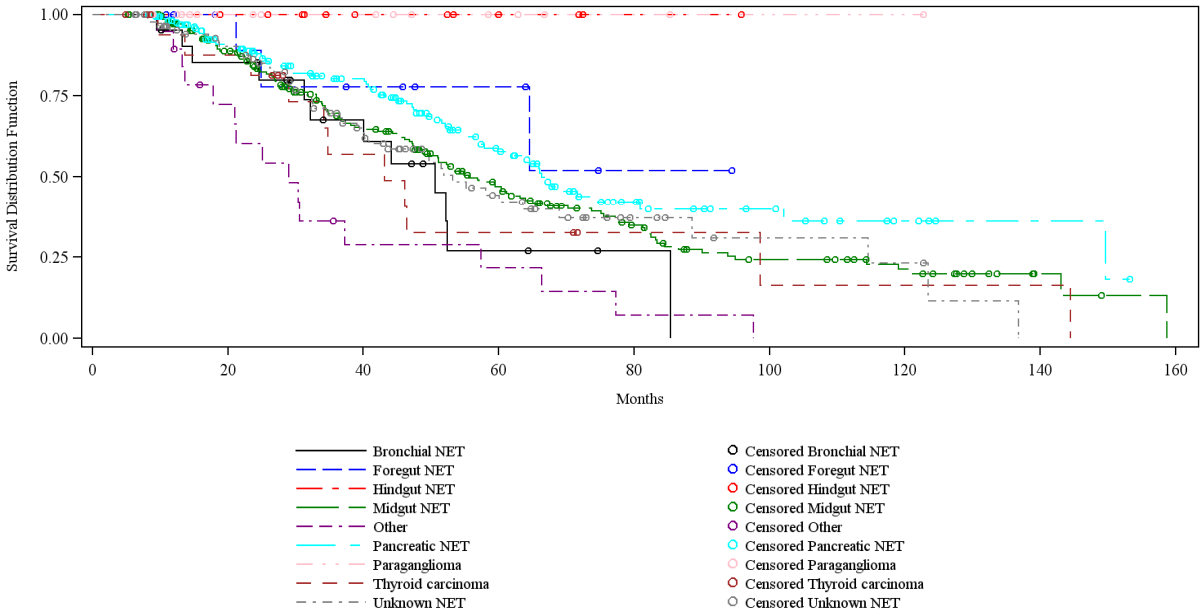
4) OS

FAS 全体における OS の中央値は 60.1 ヶ月（95%CI：54.4～66.1 ヶ月）であった（図 2.7.6.10-4）。最も長い OS の推定中央値は膵 NET での 66.4 ヶ月（95%CI：57.9～102.1 ヶ月）であった。被験者数の少ないサブグループでは，OS の推定値は不正確であり，95%CI の幅が大きかった。最も短い OS の中央値はその他の腫瘍の 29.0 ヶ月（95%CI：17.8～57.4 ヶ月）であった。前腸 NET，後腸 NET 及び傍神経節腫では OS の中央値は未到達であった。また，機能性膵 NET でも OS の中央値は未到達であった。FAS における進行性中腸カルチノイド（NETTER-1 試験の対象相当）での PFS，TTP 及び OS の中央値は，それぞれ 26.5 ヶ月（95%CI：21.8～30.4 ヶ月），35.4 ヶ月（95%CI：28.9～46.3 ヶ月）及び 49.1 ヶ月（95%CI：36.5～60.4 ヶ月）であった（表 2.7.6.10-8）。

FAS における GEP-NET での OS の中央値は 61.7 ヶ月（95%CI：55.6～69.4 ヶ月），ベ

ースライン時に進行性と診断された GEP-NET では 59.5 ヶ月（95%CI：52.6～71.6 ヶ月）であり，類似の結果であった。

図 2.7.6.10-4 腫瘍サブグループ別の OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



Foregut: Foregut except pancreatic and bronchial NETs, Unknown NET: NET of unknown origin,
Other: Includes other NETs and non-NETs

（添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 11-8 より抜粋，改変）

表 2.7.6.10-8 腫瘍サブグループ別の OS（FAS）

	No. of Patients			Median Overall Survival - 95% CI		
	Total	Events	%	Months	Lower	Upper
Overall	578	273	47.2	60.1	54.4	66.1
Pancreatic NET	169	65	38.5	66.4	57.9	102.1
Unknown NET	88	44	50.0	53.2	40.2	68.9
Midgut NET	218	122	56.0	55.6	49.3	65.0
Bronchial NET	21	12	57.1	50.6	31.3	85.4
Thyroid carcinoma	20	11	55.0	43.1	29.0	98.6
Other	19	16	84.2	29.0	17.8	57.4
Foregut NET	12	3	25.0	.	21.3	.
Hindgut NET	13	0	0.0	.	.	.
Paraganglioma	18	0	0.0	.	.	.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 11-20 より抜粋，改変）

2.7.6.10.2.3　安全性の評価

(1) 曝露量

FAS 及び SAF における累積投与量を表 2.7.6.10-9 に示した。FAS では 76.8%の被験者が累積で 29.6 GBq の投与を受け，98%に近い被験者が 22.2 GBq 以上の投与を受けていた。SAF では 62.4%の被験者が累積で 29.6 GBq の投与を受け，80%以上の被験者が 22.2 GBq 以上の投与を受けていた。

表 2.7.6.10-9 FAS 及び SAF における累積投与量

	FAS		SAF	
GBq	N	%	N	%
Dose range	578		1214	
29.6	444	76.8	757	62.4
≥ 22.2 - < 29.6	119	20.6	225	18.5
≥ 14.8 - < 22.2	11	1.9	125	10.3
< 14.8	4	0.7	107	8.8

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 11-4 より抜粋，改変）

(2) 有害事象

悪心，嘔吐，疼痛及び脱毛，20[redacted]年[redacted]月以降は下痢，潮紅，口内炎，手足症候群並びに倦怠感を加えた 9 事象を特定の有害事象と定義し，症状の有無のみ収集した。

全被験者（SAF）において，脱毛，悪心及び嘔吐がベースラインと比較して ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後に増加したが，いずれもフォローアップ期間中にベースラインを下回るまで減少した。最も多く認められた事象は脱毛であった。下痢，潮紅，倦怠感及び疼痛は，治療期間中での発現率がフォローアップ期間中より少なかったため，治療により症状が抑えられていたと考えられた。また，手足症候群及び口内炎の発現率は低く（1.1%以下），変動はほとんど認められなかった。

(3) 重篤な有害事象

SAF における全登録被験者（1214 名）のうち，626 名（51.6%）に治験治療下での SAE が認められた。発現頻度が 1%以上の SAE の一覧を表 2.7.6.10-10 に示した（SAE を発現した症例一覧については添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.7.2 を参照）。

発現割合が最も高かった治験治療下での SAE は汎血球減少症（97 名，8.0%）であり，以降，下痢（57 名，4.7%），死亡（55 名，4.5%），腹痛（54 名，4.4%），貧血（49 名，4.0%），嘔吐（46 名，3.8%），発熱（40 名，3.3%），悪心（39 名，3.2%），血小板減少症（37 名，3.0%）であった。

発現割合が高かった器官別大分類（SOC）は，外科及び内科処置（18.3%）及び胃腸障害（17.9%）であった。発現頻度が 5%を超えるその他の SOC は，血液及びリンパ系障害（14.2%），一般・全身障害及び投与部位の状態（14.1%），感染症及び寄生虫症（7.7%），代謝及び栄養障害（7.4%），良性，悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）（6.9%），神経系障害（5.7%），肝胆道系障害（5.6%）及び呼吸器，胸郭及び縦隔障害（5.0%）であった。

表 2.7.6.10-10 発現頻度が 1%以上の SAE の一覧（SAF）

System Organ Class		No. Subjects (%)	SAE with frequency ≥ 1%
1	Surgical and medical procedures	222 (18.3)	Abdominal cavity drainage (1.6%); Cholecystectomy (1.6%); Stent placement (1.1%); Transfusion (1.2%)
2	Gastrointestinal disorders	217 (17.9)	Diarrhea (4.7%); Abdominal pain (4.4%); Vomiting (3.8%); Nausea (3.2%); Constipation (2.1%); Ascites (1.6%); Intestinal obstruction (1.2%); Upper abdominal pain (1.1%); Ileus (1.0%)
3	General disorders and administration site	171 (14.1)	Death (4.5%); Pyrexia (3.3%); Malaise (2.5%); Pain (1.6%);
4	Blood and lymphatic system disorders	172 (14.2)	Pancytopenia (8.0%); Anaemia (4.0%); Thrombocytopenia (3.0%)
5	Infections and infestation	94 (7.7)	Pneumonia (2.1%)
6	Metabolism and nutrition disorders	90 (7.4)	Dehydration (2.6%); Hypercalcaemia (1.1%)
7	Neoplasms benign, malignant and unspecified incl. infected neoplasms	84 (6.9)	Metastases to Central Nervous System (1.0%); Myelodysplastic syndrome (1.3%)
8	Respiratory thoracic and mediastinal disorders	61 (5.0)	Dyspnoea (2.2%)
9	Investigations	57 (4.7)	Weight decrease (1.1%)
10	Vascular disorders	51 (4.2)	Hypotension (1.2%)
11	Cardiac disorders	49 (4.0)	Cardiac failure (1.0%)
12	Renal and urinary disorders	44 (3.6)	Renal failure (1.0%)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 12-3 より抜粋，改変）

オランダ人での発現頻度が 1%以上の SAE の一覧を表 2.7.6.10-11 に示した。オランダ人の SAE の発現率は, SAF 全体と比較してわずかに高い傾向が認められた。これらのことは，オランダ人以外の被験者が，オランダ人の被験者と比較して早期に追跡不能となったことに起因しており，オランダ人の集団において，より正確な評価が可能と考えられた。

表 2.7.6.10-11 オランダ人での発現頻度が 1%以上の SAE の一覧（SAF）

SOC	PT	All (N = 1214) n_{pat}	All (N = 1214) %	Dutch (N = 811) n_{pat}	Dutch (N = 811) %
All SOCs	All PTs	626	51.6%	508	62.6%
Blood and lymphatic system disorders	Pancytopenia	97	8.0%	85	10.5%
	Anaemia	49	4.0%	43	5.3%
	Thrombocytopenia	37	3.0%	27	3.3%
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	57	4.7%	52	6.4%
	Abdominal pain	54	4.4%	47	5.8%
	Vomiting	46	3.8%	33	4.1%
	Constipation	26	2.1%	24	3.0%
	Nausea	39	3.2%	29	3.6%
	Ascites	19	1.6%	17	2.1%
	Abdominal upper pain	13	1.3%	11	1.4%
	Ileus	12	1.0%	12	1.5%
	Intestinal obstruction	14	1.2%	8	1.0%
	Melaena	8	0.7%	8	1.0%
General disorders and administration site	Death	55	4.5%	41	5.1%
	Pyrexia	40	3.3%	35	4.3%
	Malaise	30	2.5%	27	3.3%
	Pain	20	1.6%	19	2.3%
Metabolism and nutrition disorders	Dehydration	31	2.6%	28	3.5%
	Hypercalcaemia	13	1.1%	13	1.6%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	28	2.3%	25	3.1%
Infections and infestations	Pneumonia	25	2.1%	24	3.0%
	Urinary tract infection	10	0.8%	10	1.2%
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	Metastases to central nervous system	12	1.0%	8	1.0%
	Myelodysplastic syndrome	17[1]	1.4%	16[1]	2.0%
Surgical and medical procedures	Cholecystectomy	20	1.6%	18	2.2%
	Abdominal cavity drainage	19	1.6%	17	2.1%
	Transfusion	15	1.2%	14	1.7%
	Stent placement	13	1.1%	10	1.2%
	High frequency ablation	11	0.9%	9	1.1%
Vascular disorders	Hypotension	14	1.2%	10	1.2%
Cardiac disorders	Cardiac failure	12	1.0%	12	1.5%
	Myocardial infarction	10	0.8%	9	1.1%
Investigations	Weight decreased	13	1.1%	12	1.5%
Renal and urinary disorders	Renal failure	12	1.0%	8	1.0%
	Renal impairment	10	0.8%	10	1.2%
Hepatobiliary disorders	Cholelithiasis	11	0.9%	10	1.2%
	Jaundice	10	0.8%	9	1.1%
Injury, poisoning and procedural complications	Fall	11	0.9%	10	1.2%

MedDRA V18.0; Safety Set
SOC: System Organ Class; PT: Preferred term; npat: patient count
[1] For patient 364, related MDS was suspected but not confirmed and not recorded in the database at the time of the analysis. However, this patient is counted in the 17 cases reported above (but not in the database).
（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 12-6 より抜粋，改変）

SAE 及び臨床検査値のうち，血液毒性，二次性血液悪性腫瘍，腎障害及び心血管イベントに関連する事象を注目すべき有害事象（AESI）と定義した。AESI は 339 名（27.9%）に

認められた。骨髄異形成症候群は 1214 名中 17 名（1.4%）に認められ（オランダ人では 811 名中 16 名（2%)），これらのうち 16 名は SAR と判定された。腎障害では 44 名のうち SAR と判定されたのは 4 名のみであった。

(4) 重篤な副作用

重篤な副作用が発現した被験者は 191 名（15.7%）であった。本試験の重篤な副作用のうち，発現頻度が最も高い事象は，汎血球減少症（96 名）であり，以降，貧血（33 名），血小板減少症（27 名）及び骨髄異形成症候群（16 名）であった。

(5) 死亡

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 22 名であったが，すべて ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate との因果関係が関連なしと判定された。最終的に SAF の 1214 名中 446 名（36.7%）が死亡した。

(6) 臨床検査

血液生化学検査について，治験治療と関連し，かつ明らかな悪化傾向を示す臨床検査値の変動はなかった。血液学的検査においても同様に明らかな悪化傾向を示す臨床検査値の変動はなかった。しかしながら，血液学的検査では，各治療後にヘモグロビン量，血小板数，白血球数，好中球数，リンパ球数が低下する傾向が認められた。統計学的な解析は行っていないが，生化学及び血液学のいずれも，異なる腫瘍サブグループ間で特別な差異がないことが示唆された。同様に重症度ごとの発現頻度に関しても，異なる腫瘍サブグループ間で特別な差異がないことが示唆された。治験中の最高値又は最低値が Grade 3 又は 4 に該当した血液生化学検査のうち，発現頻度が 1%を超えた項目は，低ナトリウム血症（Grade 3，1.4%），尿酸（Grade 4，1.6%），ビリルビン（Grade 3，1.4%），アルカリホスファターゼ（Grade 3，5.9%），γGTP（Grade 3，23.7%及び Grade 4，5.1%），AST（Grade 3，2.8%）及び ALT（Grade 3，2.7%）であった。治験中の最高値又は最低値が Grade 3 又は 4 に該当した血液学的検査のうち，発現頻度が 1%を超えた事象は，ヘモグロビン減少（Grade 3，3.1%），血小板数減少（Grade 3，4.3%及び Grade 4，1.8%），白血球数減少（Grade 3，4.7%），好中球数減少（Grade 3，3.2%）及びリンパ球数減少（Grade 3，39.5%，Grade 4，3.3%）であった。

2.7.6.10.2.4　まとめ

2000 年から 2012 年までに収集された試験データについて[redacted]解析を実施した結果，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による治療（以下，本治療）は抗腫瘍効果を有することが高いエビデンスをもって示された。本治療を受けた GEP-NET 被験者では，現状での最善な標準治療を受けた GEP-NET 患者で報告されている結果と比べ，PFS，TTP 及び OS において大幅な改善が認められた。このことは，進行性の GEP-NET（PFS の中央値は，本試験で 26.5 ヶ月，RADIANT-2 試験でのエベロリムスで 16.4 ヶ月），進行性の膵 NET（PFS の中央値は，本試験で 30.6 ヶ月，RADIANT-3 試験でのエベロリムスで 11.0 ヶ月，海外第 III 相臨床試験でのスニチニブで 11.4 ヶ月），転移性の中腸 NET（TTP の中央値は，本試験で 35.4 ヶ月，PROMID 試験の徐放性オクトレオチドで 14.3 ヶ月）及び肺，中腸，前腸，後腸及び非機能性膵 NET を含む幅広い進行性 NET（PFS の中央値は，本試験で 26.5 ヶ月，

RADIANT-4 試験でのエベロリムスで 11.0 ヶ月）等の腫瘍分類別の評価で確認された。

SAE の発現率，臨床検査値の異常及びその他の身体所見を評価した結果，安全性に関する問題はないため，忍容性は高いと考えられた。最も頻度の高い有害事象は，血液学的毒性に関連する事象であった。

本治療は抗腫瘍効果を有するだけでなく，患者の自己評価による QOL を改善すると考えられた。多数の被験者が症状コントロールのためにソマトスタチンアナログを使用していたにも関わらず，本治療後に著しい改善が認められた。

本治療は，忍容性が高く有効であることが確認された。