

審議結果報告書

令和3年6月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ルタテラ静注
[一般名] ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu)
[申請者名] 富士フイルム富山化学株式会社
[申請年月日] 令和2年8月31日

[審議結果]

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

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

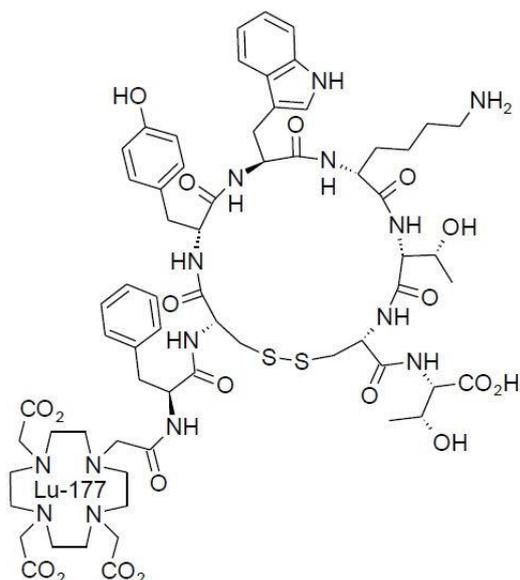
令和3年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ルタテラ静注
[一 般 名] ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu)
[申 請 者] 富士フイルム富山化学株式会社
[申 請 年 月 日] 令和2年8月31日
[剤 形 ・ 含 量] 1バイアル (25 mL) 中にルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 7.4 GBq (検定日時において) を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $\text{C}_{65}\text{H}_{87}\text{N}_{14}\text{O}_{19}\text{S}_2^{177}\text{Lu}$

分子量: 1609.6

化学名:

(日 本 名) ルテチウム(^{177}Lu)-*N*-[(4,7,10-トリカルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデシ-1-イル)アセチル]-*D*-フェニルアラニル-*L*-システニル-*L*-チロシル-*D*-トリプトファニル-*L*-リシル-*L*-スレオニル-*L*-システニル-*L*-スレオニン-サイクリック(2-7)ジスルフィド

(英 名) Lutetium(¹⁷⁷Lu)-N-[(4,7,10-tricarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl)acetyl]-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophanyl-L-lysyl-L-threoninyl-L-cysteinyl-L-threonine-cyclic(2-7)disulfide

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、腎機能障害、骨髄抑制、骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病及びホルモン分泌異常（クリーゼ）について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍

[用法及び用量]

通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド (¹⁷⁷Lu) として 1 回 7.4 GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

令和3年3月30日

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

申請品目

[販売名]	ルタテラ静注
[一般名]	ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu)
[申請者]	富士フイルム富山化学株式会社
[申請年月日]	令和2年8月31日
[剤形・含量]	1バイアル(25 mL)中にルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 7.4 GBq (検定日時において) を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	ソマトスタチン受容体陽性の膵、消化管及び肺神経内分泌腫瘍
[申請時の用法・用量]	通常、成人には本品1回7.4 GBqを8週ごとに計4回点滴静脈内投与する。投与は、通常30分かけて行う。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	13
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	19
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	47
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	47

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、フランス Advanced Accelerator Applications 社により創製されたソマトスタチン誘導体 (DOTATATE) とルテチウムの放射性同位体 (^{177}Lu) との錯体を有効成分とする放射性医薬品である。本薬は、腫瘍細胞に発現する SSTR2 等に結合し、 ^{177}Lu から放出される β 線により腫瘍細胞を傷害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、オランダ Erasmus Medical Center により、医師主導治験として、SSTR 陽性進行固形癌患者を対象とした第 I / II 相試験 (Erasmus MC 試験) が 2000 年 1 月から実施された。その後、Advanced Accelerator Applications 社により、オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者を対象とした第 III 相試験 (NETTER-1 試験) が 2012 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、NETTER-1 試験を主要な試験成績として、2016 年 4 月に承認申請が行われ、米国では 2018 年 1 月に「LUTATHERA is indicated for the treatment of somatostatin receptor-positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs), including foregut, midgut, and hindgut neuroendocrine tumors in adults.」、EU では 2017 年 9 月に「Lutathera is indicated for the treatment of unresectable or metastatic, progressive, well differentiated (G1 and G2), somatostatin receptor positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs) in adults.」を効能・効果として承認された。

なお、2021 年 2 月時点において、本薬は NET に関する効能・効果にて、8 の国又は地域で承認されている。

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

今般、NETTER-1 試験及び 12 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本薬に含まれる ^{177}Lu の物理的半減期は約 6.6 日と短いこと等から、製造工程中で原薬として単離されることなく製剤化される。原薬としての管理及び保管は行われないことから、原薬の規格及び試験方法並びに安定性に係る試験成績は提出されていない。一方で、原薬の中間体である DOTATATE トリフルオロ酢酸塩については、規格及び試験方法が設定され、また、安定性に係る試験成績が提出されている。

2.1.1 特性

原薬は、黄色澄明の液体であり、溶液の性状、原薬の壊変系列、物理的半減期及び壊変形式について検討されている。

原薬の化学構造は、非放射性本薬を用いた、MS、紫外可視吸収スペクトル、元素分析及び NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR) により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、DOTATATE トリフルオロ酢酸塩及び出発物質である塩化ルテチウム(¹⁷⁷Lu)溶液から合成される。また、原薬の重要工程は、[]工程、[]工程及び[]工程とされ、いずれの工程においても工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

なお、DOTATATE トリフルオロ酢酸塩は、[]として、[]により MF 登録番号 [] で MF に登録されており、その製造方法は別添のとおりである。

2.1.3 DOTATATE トリフルオロ酢酸塩の管理

DOTATATE トリフルオロ酢酸塩の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、MS/MS、MS、[] (GC)、[] (GC)、[] (GC))、純度試験 ([] (LC)、[] (LC)、[] (GC))、水分、エンドトキシン、微生物限度、[] (LC 又は GC) 及び定量法 (LC) が設定されている。

2.1.4 DOTATATE トリフルオロ酢酸塩の安定性

DOTATATE トリフルオロ酢酸塩で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、DOTATATE トリフルオロ酢酸塩は光に不安定であった。

表 1 DOTATATE トリフルオロ酢酸塩の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケールロット： 3 ロット	[]℃±[]℃	[] ゴム栓 + ガラスバイアル+アルミ ニウムキャップ	[] カ月

以上より、DOTATATE トリフルオロ酢酸塩のリテスト期間は、[] ゴム栓及びアルミニウムキャップで施栓してガラスバイアルに入れて [] ~ []℃ で [] するとき、[] カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、検定日時において 1 バイアル (25 mL) 中に原薬を 7.4 GBq 含有する注射剤である。製剤には、反応緩衝剤 (凍結乾燥品)、希釈用緩衝液、生理食塩液 (FFTC) 及び注射用水 (EP 又は USP) が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[]、[]・[]・[]及び包装・表示からなる工程により製造される。

重要工程は [] 工程及び []・[]・[] 工程とされ、いずれの重要工程においても工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ガンマ線測定法及び LC)、pH、純度試験 (放

射化学的異物 (LC))、定量法 (放射能 (ガンマ線測定法))、エンドトキシン、不溶性異物及び無菌が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。なお、製剤の光安定性については検討されていない。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度*1	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケールロット：12 ロット	25°C±2°C	—	ゴム栓+ガラスバイアル+アルミニウムキャップ+鉛容器	72 時間
加速試験	実生産スケールロット：3 ロット	32°C±2°C*2		48 時間	

*1：製剤の容器及び施栓系は密封容器であるとされ、湿度による影響を受けないと考えられたことから、湿度は管理されなかった。*2：40°Cにおける予備的な検討の結果、製剤が劣化したことを考慮し、選択された。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充填し、ゴム栓及びアルミニウムキャップで施栓して、これを鉛容器に入れて遮光して 25°C以下で保存するとき、製造後 72 時間と設定された。なお、検定日時は、製造後約 51 時間 20 分である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、DOTATATE トリフルオロ酢酸塩及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤としてゲンチジン酸が含まれる。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ゲンチジン酸に関して、提出された資料に基づき、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、ゲンチジン酸について、提出された資料に基づき、今回の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 SSTR に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト SSTR1 若しくは SSTR5 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1 細胞株、又はヒト SSTR2、SSTR3 若しくは SSTR4 を発現させたチャイニーズハムスター肺線維芽細胞由来 CCL39 細胞株を用いて、ヒト SSTR1~5 に対する DOTATATE、DOTAOC¹⁾ 及び DOTALAN²⁾ の結合親和性が、¹²⁵I

¹⁾ DOTATATE 中のソマトスタチン誘導体部位をオクトレオチドで置換した化合物。

²⁾ DOTATATE 中のソマトスタチン誘導体部位をランレオチドで置換した化合物。

標識したソマトスタチン誘導体 (^{125}I -[Leu⁸, D-Trp²², Tyr²⁵]-somatostatin-28) を用いたオートラジオグラフィ法により検討された。その結果、ヒト SSTR1~5 に対する DOTATATE、DOTAOC 及び DOTALAN の IC₅₀ 値³⁾ は、表 3 のとおりであった。

表 3 ヒト SSTR1~5 に対する DOTATATE、DOTAOC 及び DOTALAN の阻害作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)					
	n	DOTATATE	n	DOTAOC	n	DOTALAN
SSTR1	3	>10,000	3	>10,000	7	>10,000
SSTR2	3	1.5±0.4	4	14±3	6	26±3.4
SSTR3	3	>1,000	4	27±9	6	771±229
SSTR4	3	453±176	4	>1,000	4	>10,000
SSTR5	3	547±160	3	103±39	6	73±12

平均値±標準誤差

3.1.2 細胞内への本薬の取込み (CTD 4.2.1.1.1.2)

SSTR2 を発現するラット膵癌由来 AR42J 細胞株を用いて、細胞内への本薬の取込み量が、 γ 線量を指標に検討された。その結果、本薬 0.5 nmol/L 添加後 4 時間時点において取り込まれた割合⁴⁾ (%) は、31±1.0% (平均値±標準偏差、n=3) であった。

3.1.3 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.1.3)

SSTR2 を発現するラット膵癌由来 CA20948 細胞株を用いて、本薬 0.37、0.93、1.85、3.7、9.25 及び 18.5 MBq の増殖抑制作用が、コロニー形成法により検討された。その結果、本薬投与により、濃度依存的な増殖抑制作用が認められた。

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.2.1)

CA20948 細胞株を皮下移植したラット (6 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 14 日目を試験開始日 (第 0 日) として、本薬 37、92.5 又は 185 MBq が単回静脈内投与され、生存期間が測定された。その結果、①対照 (無処置) 群、②本薬 37 MBq 群、③本薬 92.5 MBq 群及び④本薬 185 MBq 群の生存期間 (平均値±標準偏差) は、それぞれ①43±4、②74±21、③308±241 及び④367±235 日であった。

CA20948 細胞株を皮下移植したラット (6 又は 8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 14 日目を試験開始日 (第 0 日) として、本薬 92.5 又は 185 MBq が 30 日間間隔で 3 回反復静脈内投与され、生存期間が測定された。その結果、①対照 (無処置) 群、②本薬 92.5 MBq 群及び③本薬 185 MBq 群の生存期間 (平均値±標準偏差) は、それぞれ①21±6、②384±216 及び③417±49 日であった。

³⁾ ^{125}I -[Leu⁸, D-Trp²², Tyr²⁵]-somatostatin-28 の集積を 50%阻害する濃度。

⁴⁾ 本薬の添加直後に検出される γ 線量に対する、本薬の添加 4 時間時点において 1 回洗浄した後に検出される γ 線量の割合。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1)

ラット (8 例/群) に非放射性本薬 1,250、5,000 又は 20,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が単回静脈内投与され、Irwin 変法により、投与 4 時間後までの神経行動学的機能等に対する非放射性本薬の影響が検討された。その結果、非放射性本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.3)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する非放射性本薬 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の影響が検討された。その結果、非放射性本薬 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ による hERG カリウム電流の阻害率 (平均値 \pm 標準誤差、 $n=6$) は、 $19\pm 2\%$ であった。

3.2.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.2)

イヌ (6 例) に非放射性本薬 80、250 及び 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が 3 日間以上の間隔で順次単回急速静脈内投与、並びに非放射性本薬 40 及び 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が 3 日間以上の間隔で順次単回持続静脈内投与され、血圧、心拍数、心電図 (PR、PQ、QT 及び QRS 間隔) 等に対する非放射性本薬の影響が検討された。その結果、非放射性本薬 80、250 及び 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の急速静脈内投与後 6 時間、非放射性本薬 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の持続静脈内投与後 4 時間並びに非放射性本薬 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の持続静脈内投与後 6 時間までに、平均動脈血圧、収縮期動脈血圧及び拡張期動脈血圧の上昇並びに徐脈が認められた。

申請者は、以下の理由等から、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- イヌを用いた 43 日間反復投与毒性試験において、上記に関連する所見は認められなかったこと (5.2 参照)。
- 上記の所見に関連する有害事象として①徐脈、②高血圧及び③血圧上昇が考えられるが、本薬の臨床試験 (NETTER-1 試験) において、①は認められず、②の Grade 3 以上の事象は、本薬群で 2/112 例 (1.8%) 及び対照群で 2/111 例 (1.8%)、③の Grade 3 以上の事象は対照群でのみ 1/111 例 (0.9%) に認められ、いずれの有害事象についても、対照群と比較して本薬群で発現率が高い傾向は認められなかったこと。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.4)

ラット (8 例/群) を用いた非放射性本薬 1,250、5,000 及び 20,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の呼吸数、呼気時間、吸気時間、呼気最大流量、吸気最大流量、一回換気量、分時換気量及び気道抵抗への影響が検討された。その結果、非放射性本薬 5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与により吸気最大流量の増加及び吸気時間の減少が認められた。また、非放射性本薬 20,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与により①呼吸数、呼気最大流量、吸気最大流量、及び分時換気量の増加、並びに②呼気時間及び吸気時間の減少が認められた。

申請者は、上記の所見について、ラットにおける非放射性本薬 1,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後の非放射性本薬の平均 C_{max} (1,580.8 ng/mL) は、臨床での推奨用量 (1 回 7.4 GBq を Q8W で最大 4 回静脈内投与) における

本薬の C_{max} (30.7 ng/mL)⁵⁾ の約 51 倍であったことから、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び SSTR 陽性の NET に対する有効性について、以下のように説明している。

SSTR には 5 つのサブタイプが存在し、特に SSTR2 はヒトの NET 細胞において正常組織と比較して発現量が高いことが報告されている (Prog Brain Res 2010; 182: 255-80、J Histochem Cytochem 2019; 67: 735-43 等)。

本薬は、ソマトスタチン誘導体である DOTATATE と、¹⁷⁷Lu (ルテチウムの放射性同位体) の錯体である。DOTATATE は、主に SSTR2 との結合を介して (3.1.1 参照) 腫瘍細胞に集積し、¹⁷⁷Lu から放出される β 線により、近傍の腫瘍の増殖を抑制すると考えられる (J Nucl Med 2019; 60: 937-43 等)。

上記の作用機序に加えて、下記の点等を考慮すると、SSTR 陽性の NET に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

- SSTR2 陽性のラット膵癌由来 CA20948 細胞株を皮下移植したラットにおいて、本薬により腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.3.2 参照)。
- SSTR2 陽性のヒト小腸原発の NET 由来 GOT1 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6~11 例/群) に本薬 30、60 又は 120 MBq が静脈内投与された結果、いずれの投与群においても腫瘍増殖抑制作用が認められた旨が報告されていること (Br J Cancer 2005; 93: 1144-51)。
- SSTR 陽性のヒト肺原発の NET 由来 NCI-H727 細胞株及びヒト膵臓原発の NET 由来 BON 細胞株に対して、本薬による増殖抑制作用が認められた旨が報告されていること (Int J Oncol 2019; 55: 1287-95)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット及びイヌにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 9.25 MBq を単回静脈内投与し、血液中放射能濃度等が検討された。血液中放射能濃度は二相性の消失推移を示し、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 14.43 及び 630 分であった。

⁵⁾ 日本人患者に本薬 1 回 7.4 GBq を Q8W で反復投与した際の第 1 サイクルにおける C_{max} (17.4 ng/mL) (6.2.1.1 参照) 並びにヒトにおける血液量及び血漿量 (Ann ICRP 2002; 32: 5-265) に基づき算出された。

4.1.2 反復投与

雌雄イヌに非放射性本薬 80、500 又は 3,200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 2 週間間隔で 4 回反復静脈内投与し、血漿中非放射性本薬濃度が検討された (表 4)。非放射性本薬の PK パラメータに明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、非放射性本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は概ね用量に比例して増加した。

表 4 非放射性本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、43 日間反復静脈内投与)

測定日 (日)	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	n	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$)	
			雄	雌	雄	雌
1	80	4	0.109 \pm 0.0060	0.0997 \pm 0.0068	8.03 \pm 0.549	6.35 \pm 0.270
	500	4	0.590 \pm 0.0769	0.681 \pm 0.0654	32.1 \pm 2.09	41.0 \pm 3.07
	3,200	4	4.25 \pm 0.169	4.34 \pm 0.417	254 \pm 19.7	240 \pm 14.7
43	80	4	0.154 \pm 0.0105	0.142 \pm 0.0076	6.43 \pm 0.648	7.82 \pm 0.608
	500	4	0.799 \pm 0.106	0.649 \pm 0.0955	41.7 \pm 4.04	35.3 \pm 4.24
	3,200	4	4.31 \pm 0.313	4.64 \pm 0.396	235 \pm 7.28	229 \pm 10.4

平均値 \pm 標準誤差

4.2 分布

4.2.1 組織分布

CA20948 細胞株を皮下移植した雄性ラットに本薬 9.25 MBq を単回静脈内投与し、組織中放射能濃度が検討された。その結果、腎臓を除く組織中放射能濃度は投与 1 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。投与 1 時間後における放射能濃度が特に高値を示した組織は、脾臓、腫瘍、腎臓、胃、小腸及び骨であった (投与放射能に対する組織 1 g あたりの放射能の割合は、それぞれ 8.55、3.08、1.55、1.10、0.688 及び 0.334%ID/g、以下、同様)。腎臓中放射能濃度は投与 24 時間後に最高値を示した (1.73%ID/g)。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、イヌ及びヒトの血漿と DOTATATE を含む非放射性本薬 (1 及び 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)⁶⁾ を 37°C で 5 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおける非放射性本薬の血漿タンパク非結合形分率は、検討された濃度範囲でそれぞれ 37.6~68.3、56.5~62.3 及び 56.9~72.3% であった。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、本薬と同様にソマトスタチン誘導体であるオクトレオチド酢酸塩がヒトの胎盤を通過し、胎児へ移行したこと (Clin Endocrinol 2001; 55: 411-5) 等を考慮すると、本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ及びヒトの肝細胞又は腎ホモジネートと非放射性本薬 (1 及び 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$) を 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトの肝細胞においても代謝物は検出されなかった。一方、いずれの動物種及びヒトの腎ホモジネートにおいて、複数のペプチドの分解産物が検出され、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

⁶⁾ 非放射性本薬及び DOTATATE をそれぞれ 66.77 及び 31.86% 含む溶液を用いて検討された。

4.4 排泄

4.4.1 尿及び糞中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に腎排泄されると考える旨を説明している。

- CA20948 細胞株を皮下移植した雄性ラットに本薬 9.25 MBq を単回静脈内投与した際の投与 72 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 70.2 及び 12.2%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、⁶⁸Ga を結合させた DOTATATE を用いた検討においてヒトの乳汁中に放射能が検出されたこと (Clin Nucl Med 2016; 41: 654-5) 等を考慮すると、本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと非放射性本薬 (0.001~10 µmol/L) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の各基質⁷⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する非放射性本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討された各 CYP 分子種の基質の代謝に対して、非放射性本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと非放射性本薬 (0.001~10 µmol/L) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質⁷⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する非放射性本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、検討された各 CYP 分子種の基質の代謝に対して、非放射性本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト初代培養肝細胞を非放射性本薬 (7~700 nmol/L) 存在下で 4 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、検討された各 CYP 分子種の mRNA 発現量及び酵素活性に対して、非放射性本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

⁷⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びクロルゾキサゾン、CYP3A の基質としてテストステロン、ニフェジピン及びミダゾラムが用いられた。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、以下の検討結果等から、本薬による P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp を介した非放射性本薬 (0.1~10 µmol/L) の輸送が検討された。その結果、非放射性本薬の efflux ratio は検討された濃度範囲において 2 未満であった。
- Caco-2 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP の基質⁸⁾ の輸送に対する非放射性本薬 (0.01~10 µmol/L⁹⁾ の阻害作用が検討された。その結果、P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対して、非放射性本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁰⁾ の輸送に対する非放射性本薬 (0.03~10 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、各トランスポーターの基質の輸送に対して、非放射性本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、非放射性本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験成績が提出された。また、本薬の放射性毒性については、公表論文に基づき考察が行われた。なお、対照群には、特に記載のない限り、生理食塩液と酢酸緩衝液の混合液が投与された。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた非放射性本薬の単回毒性試験が実施された (表 5)。

表 5 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (µg/kg)	主な所見	概略の致死量 (µg/kg)	添付資料 CTD
雌ラット (Sprague Dawley)	静脈内	1,000、5,000、20,455 ^{a)}	なし	>20,455	4.2.3.1.1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	第 1 相 : 0、400 ~ 3,200 漸増 第 2 相 : 6,400、10,000	すべての非放射性本薬投与群 : 軟便又は液状便、消化管の赤色又は暗赤色変化	>10,000	4.2.3.1.2

a) 25,000 µg/kg が投与される予定であったものの、被験物質から調整可能な最大濃度から 20,455 µg/kg が投与された

⁸⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、ジゴキシシン (10 µmol/L) 及びエストロン-3-硫酸塩 (10 µmol/L) が用いられた。

⁹⁾ P-gp の基質の輸送に対する検討においては、非放射性本薬 1 及び 10 µmol/L が用いられた。

¹⁰⁾ OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として ³H 標識したエストラジオール-17β-D-グルクロニド (0.02 µmol/L)、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT2 の基質としてそれぞれ ³H 標識したパラアミノ馬尿酸 (20 µmol/L)、³H 標識したエストロン-3-硫酸塩 (14.5 µmol/L)、¹⁴C 標識したテトラエチルアンモニウム (18 µmol/L) 及び ¹⁴C 標識したメトホルミン (100 µmol/L) が用いられた。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた非放射性本薬の反復投与毒性試験が実施された（表 6）。ソマトスタチン誘導体の薬理作用に起因すると考えられる所見として体重の低値等の所見に加えて、膵腺房細胞のアポトーシスが認められた。なお、ラット 42 日間反復投与毒性試験での無影響量における非放射性本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC）は、雄で 2,149.2 ng/mL 及び 59,575.7 ng・min/mL、雌で 1,863.6 ng/mL 及び 47,260.2 ng・min/mL であり、本薬の臨床曝露量¹¹⁾と比較してそれぞれ雄で 266 及び 22.1 倍、雌で 231 及び 17.5 倍であった。イヌ 43 日間反復投与毒性試験での無毒性量における非放射性本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC）は、雄で 153.8 ng/mL 及び 6,428.1 ng・min/mL、雌で 142.0 ng/mL 及び 7,817.2 ng・min/mL であり、本薬の臨床曝露量と比較してそれぞれ雄で 19 及び 2.4 倍、雌で 18 及び 2.9 倍であった。

表 6 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (µg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (µg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	42 日間 (Q2W) + 休薬 3 カ月間	0, 1,250, 5,000, 20,000	≥1,250 : 体重の低値 (雄) ≥5,000 : 膵腺房細胞のアポトーシス 回復性 : あり	1,250 (無影響量)	4.2.3.2.1
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	43 日間 (Q2W) + 休薬 3 カ月間	0, 80, 500, 3,200	死亡 : 80 (雌 1/4 例 ^{a)}) ≥500 : 膵腺房細胞のアポトーシス 3,200 : 唾液分泌過多、液状便、異常発声 回復性 : あり	80	4.2.3.2.2

a) 非放射性本薬に起因しない死亡と判断された

5.3 遺伝毒性試験

非放射性本薬の *in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験が実施された（表 7）。その結果、いずれも陰性であった。

表 7 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537	S9-	0 ^{a)} 、56.4、113、226、451、902	陰性	4.2.3.3.1
		大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9+	0 ^{a)} 、56.4、113、226、451、902		
<i>in vitro</i>	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンフォーマ細胞株 L5178 TK ^{+/-}	S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、12.3、24.7、49.4、98.8、198、395	陰性	4.2.3.3.2
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、12.3、24.7、49.4、98.8、198、395	陰性	
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、162、202、253、316、395	陰性	
			S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、24.7、49.4、98.8、198、395	陰性	

a) 酢酸緩衝液

¹¹⁾ ヒトに本薬を 7.4 GBq 投与したときの C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 8.08 ng/mL 及び 44.89 ng・h/mL であった (Erasmus MC 試験)。

5.4 がん原性試験

本薬は放射性医薬品であり、がん原性リスクを有することは明らかであることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は、放射線感受性の高い生殖器系細胞や発達中の胚に作用する可能性があり、受胎能や胚発生に対するリスクを有することは明らかであることから、生殖発生毒性試験は実施されていない。また、申請者は、妊娠中の女性又は妊娠の可能性のある女性には本薬の投与を禁忌と設定する予定である旨を説明している。

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性については、反復投与試験における投与部位の検索から考察が行われており、明確な局所刺激性は有しないと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 急性放射性毒性試験

本薬をラットに単回投与し、投与後 35 日までの放射性毒性の評価が実施された（表 8）。白血球数への影響が確認されたものの、回復性が認められたことから、MTD は 4,536.2 MBq/kg 以上（体表面積換算で臨床投与量の約 6 倍）と判断された。

表 8 急性放射性毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (MBq/kg)	主な所見	MTD (MBq/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (Lewis)	静脈内	単回	0~4536.2	白血球数の低値 回復性：あり	≥4536.2	4.2.3.7.1.1

5.7.2 遅発性放射性毒性試験

本薬を担癌ラットに投与し、投与後 200 日までの放射性毒性の評価が実施された（表 9）。投与量に依存した腎毒性が認められ、D-リシンを併用投与することで、腎毒性が軽減することが確認された。

表 9 遅発性放射性毒性試験

試験系	投与経路	投与スケジュール及び用量 (MBq/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (Lewis)	静脈内	278 MBq 単回、555 MBq 単回、278 MBq×2 (QW)、185 MBq×3 (1 日、1 週間又は 1 カ月間隔)、0.4 mg/g の D-リシン併用下 185 MBq×3 (QW)	投与量に依存した腎毒性（血清クレアチニン高値、タンパク尿等）、0.4 mg/g の D-リシンの併用投与による腎毒性の軽減	4.2.3.7.1.2

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 本薬の放射性毒性の評価の適切性について

機構は、本薬の放射性毒性に関して、ラットを用いた検討結果に係る公表論文のみに基づき評価されていることを踏まえ、放射性毒性に係る評価の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

げっ歯類と比較して必要となる被験物質量が多くなる非げっ歯類を用いた試験及び GLP 施設での試験について、試験実施施設における放射線量の上限等を考慮すると、実施は困難であると判断し、公表論文に基づき評価を行った。臨床試験において算出された臓器・組織における吸収線量(6.2.1.1 等参照)及び耐容線量から予測される毒性プロファイルと上記の公表論文で報告されたラットにおける毒性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、ラットを用いた公表論文に基づき本薬の放射性毒性について一定の評価を行うことは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 定量法

ヒト血液及び尿中における放射能濃度の定量はガンマカウンターにより行われた。定量下限値は血液及び尿中で同一であり、11 試験及び 12 試験ではそれぞれ 96.1 及び 203.6 Bq/mL であった¹²⁾。

6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK 等は、本薬単独投与時及びリシン/アルギニン含有輸液との併用投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

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

SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者 6 例 (PK 及び被曝線量の解析対象は 6 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、リシン/アルギニン含有輸液¹³⁾ 1,000 mL 併用下で、本薬 7.4 GBq (250 µg) を Q8W で最大 4 回静脈内投与することとされ、血液中放射能濃度、各組織における吸収線量¹⁴⁾ 等が検討された。

血液中放射能濃度に基づき算出された初回投与後における本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 本薬の PK パラメータ

n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h) *	V _z (L)	CL (L/h)
6	17.4±4.20	51.3±8.11	58.4±4.55	391±65	4.64±0.70

平均値±標準偏差、* : 消失相における t_{1/2}

¹²⁾ NETTER-1 試験における放射能の検出限界は試験実施施設により異なり、3.8~20 Bq であった。Erasmus MC 試験における定量下限値に関する情報は得られていない。

¹³⁾ 注射用水 1,000 mL 中に L-リシン塩酸塩 25 g 及び L-アルギニン塩酸塩 25 g のみを含有する輸液。

¹⁴⁾ 各組織における放射能分布率から MIRD 法を用いて各組織における吸収線量が算出された。

初回投与 48 時間後までの放射能の尿中排泄率（平均値±標準偏差）は、73.8±6.52%ID であった。また、初回投与後の尿中における未変化体及び放射性代謝物の割合は表 11 のとおりであった。

表 11 尿中における未変化体及び放射性代謝物の割合

採尿時間（時間）	未変化体（%）	放射性代謝物（%）
0～1	100±0	0
1～4	99.3±1.7	0.7±1.7
4～6	99.1±1.5	0.9±1.5
6～24	87.3±9.3	12.7±9.3
24～48	0	100±0

平均値±標準偏差

初回投与後の腎臓、脾臓、膀胱壁、肝臓及び赤色骨髄において比較的高い吸収線量を示し、29.6 GBq（7.4 GBq を 4 回投与した際の累積投与放射能）あたりの吸収線量（平均値±標準偏差）は、それぞれ 16.8±3.80、16.5±8.08、13.7±3.74、7.31±5.33 及び 0.722±0.0876 Gy であった¹⁵⁾。申請者は、各組織の吸収線量が、各組織において放射線照射による毒性が発現するとされる閾値（Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1405-12 等）を下回ったこと等を考慮すると、臨床使用時において、本薬投与に伴う各組織への放射線照射が安全性上問題となる可能性は低い旨を説明している。

6.2.1.2 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2.1 : 12 試験コホート 1 < 20 年 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >）

SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者 3 例（PK 解析対象は 3 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、リシン/アルギニン含有輸液¹³⁾ 1,000 mL 併用下で、本薬 7.4 GBq（250 µg）を Q8W で最大 4 回静脈内投与することとされ、血液中放射能濃度等が検討された。

血液中放射能濃度に基づき算出された初回投与後における本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 本薬の PK パラメータ

n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h) *	V _Z (L)	CL (L/h)
3	13.0±4.01	44.4±9.80	48.4±1.30	384±95	5.49±1.32

平均値±標準偏差、*：消失相における t_{1/2}

6.2.2 海外臨床試験

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

SSTR 陽性の進行固形癌患者 31 例（PK 解析対象は 31 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、リシン/アルギニン含有輸液¹⁶⁾ 1,000 mL 併用下で、本薬（施設内調製¹⁷⁾）1.85、3.7 又は 7.4 GBq（それぞれ 100、200 及び 170 µg）を単回静脈内投与することとされ、血液中放射能濃度等が検討された。

血液中放射能濃度に基づき算出された本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

¹⁵⁾ 脾臓が摘出されていない患者 4 例における結果。

¹⁶⁾ 生理食塩液 1,000 mL 中にリシン塩酸塩 25 g 及びアルギニン塩酸塩 25 g のみを含有する輸液。

¹⁷⁾ 治験実施施設において DOTATATE トリフルオロ酢酸塩の ¹⁷⁷Lu 標識及び薬液調製が行われた製剤。

表 13 本薬の PK パラメータ

投与量 (μg)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h) *1	V _z (L)	CL (L/h)
100	5	12.3±2.37	32.0±6.87	—	—	—
170	17	8.08±3.36	44.9±14.3	78.8±50.1*2	385±152*2	3.79±1.51*2
200	7	8.76±2.59	69.9±40.0	72.3±7.68*3	367±185*3	3.65±1.96*3

平均値±標準偏差、*1：消失相における t_{1/2}、*2：n=9、*3：n=5、—：算出せず

100、170 及び 200 μg 群における、投与 24 時間後までの放射能の尿中排泄率（平均値±標準偏差）は、それぞれ 59±7、66±17 及び 71±12%ID であった。

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

SSTR 陽性の進行固形癌患者 615 例 (被曝線量解析対象は 615 例) を対象に、本薬 (施設内調製¹⁷⁾) の被曝線量を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各組織における吸収線量¹⁴⁾ 等が検討された。

- リシン/アルギニン含有輸液の併用投与が腎臓等の被曝線量に及ぼす影響に関する検討：
本薬 (施設内調製) 1.85 GBq を単回静脈内投与した 6~9 週間後に、リシン/アルギニン含有輸液¹⁶⁾ 1,000 mL 併用下で本薬 (施設内調製) 1.85 GBq を単回静脈内投与することとされた。
- リシン/アルギニン含有輸液併用投与時の腎臓及び骨髄の被曝線量に関する検討：
リシン/アルギニン含有輸液¹⁶⁾ 1,000 mL 併用下で、本薬 (施設内調製) 1.85、3.7 又は 7.4 GBq を単回静脈内投与することとされた。

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

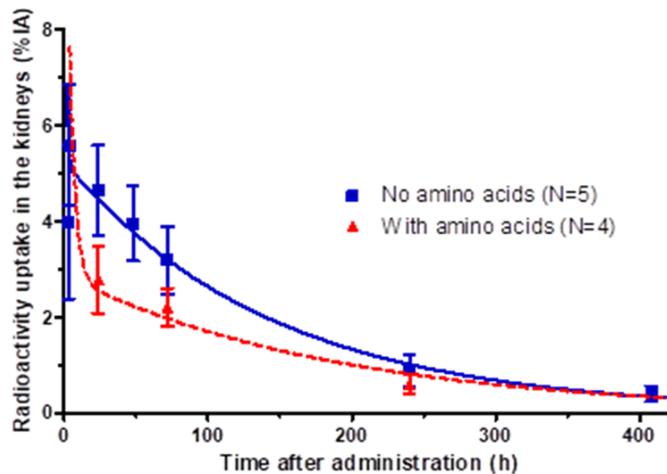


図 1 リシン/アルギニン含有輸液併用及び非併用下における本薬 1.85 GBq 単回静脈内投与後の腎臓中放射能濃度推移

また、本薬 (施設内調製) 1.85、3.7 及び 7.4 GBq 投与群の各データを統合し、腎臓 (414 例) 及び骨髄 (29 例) における吸収線量を算出した結果、29.6 GBq (7.4 GBq を 4 回投与した際の累積投与放射能) あたりの吸収線量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 21.2±7.0 及び 1.2±1.0 Gy であり、放射線照射に

よる①腎臓及び②骨髄において毒性が発現するとされる閾値である①23 Gy 及び②2 Gy (Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 217-27、Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1405-12) をそれぞれ下回った。

6.2.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.3.2.4 : NETTER-1 試験 (被曝線量評価) <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者 30 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、本薬の被曝線量を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、リシン/アルギニン含有輸液¹⁸⁾ 2,000 mL 併用下で、本薬 7.4 GBq を Q8W で単回静脈内投与することとされ、各組織における吸収線量¹⁴⁾ 等が検討された。

腎臓、脾臓、膀胱壁、肝臓、赤色骨髄及び腫瘍において比較的高い吸収線量を示し、29.6 GBq (7.4 GBq を 4 回投与した際の累積投与放射能) あたりの吸収線量 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 19.4±8.7、25.1±23.8、12.8±5.3、8.9±6.7、1.0±0.8 及び 240±321 Gy であった。

6.2.3 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、以下の点等を考慮すると、肝機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

- ヒトの肝細胞を用いた *in vitro* 試験の結果 (4.3.1 参照) 等を考慮すると、本薬は肝臓による代謝を受けないと考えること。
- 海外第Ⅲ相試験 (NETTER-1 試験) (109 例) の結果、肝機能が正常の患者 (89 例) 並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害¹⁹⁾ を有する患者 (それぞれ 15、4 及び 1 例) における①Grade 3 以上の有害事象、②死亡に至った有害事象、③重篤な有害事象、④投与中止に至った有害事象及び⑤休薬又は減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ①59.6、53.3、25.0 及び 100%、②3.4、20.0、25.0 及び 0%、③29.2、53.3、25.0 及び 0%、④9.0、26.7、25.0 及び 100%、並びに⑤6.7、13.3、25.0 及び 100%であり、肝機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第Ⅲ相試験 (NETTER-1 試験) において、心電図測定時点の血液中放射能濃度が測定可能であった 18 例を対象に、減衰補正した放射能濃度と Δ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。

その結果、血液中放射能濃度と Δ QTcF との間に明確な関連は認められず、また、本薬 7.4 GBq を単回静脈内投与した際の、放射能の C_{max} における Δ QTcF の 90%CI の上限値は 2.08 ms と推定された。以上より、申請者は、申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

¹⁸⁾ 使用可能な市販のアミノ酸輸液製剤 (2,000 mL 以下) のうち、リシン及びアルギニンの①含有量の合計が 36 g 以上、かつ②それぞれの含有量が 24 g を上限として最も多いものを用いることとされ、2,000 mL 未満のものを用いる場合には滅菌水を用いて約 2,000 mL となるよう希釈することとされた。

¹⁹⁾ CTCAE (ver.4.0) の「血中ビリルビン増加」及び「低アルブミン血症」の Grade 分類に基づき、いずれか高い方が Grade 1 の場合には軽度、Grade 2 の場合には中等度、Grade 3 以上の場合には重度と定義された。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）から得られたデータに基づき、SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者における本薬の累積投与放射能と奏効率及び PFS との関連が検討された。その結果、累積投与放射能の増加に伴い奏効率が上昇する傾向が示された。また、累積投与放射能が 22.2 GBq 未満の集団と比較して、22.2 GBq 以上の集団において PFS が延長する傾向が示された。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Erasmus MC 試験（被曝線量評価））から得られたデータに基づき、本薬の累積投与放射能等と血液毒性（MDS、AML、並びに Grade 3 及び 4 の血小板減少症、白血球減少症、貧血、汎血球減少症等）及び腎毒性（CrCL の年間変化率）²⁰⁾ との関連が検討された。その結果、累積投与放射能等と上記の有害事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6 PK 及び吸収線量の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬投与後の放射能の PK 及び各組織における吸収線量に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国内第Ⅰ相試験（11 試験）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（12 試験）及び海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Erasmus MC 試験（PK 評価））において、本薬 7.4 GBq を単回投与した際の放射能の PK パラメータについて、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかったこと（表 14）。
- 国内第Ⅰ相試験（11 試験）（6.2.1.1 参照）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Erasmus MC 試験（被曝線量評価））（6.2.2.2 参照）及び海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験（被曝線量評価））（6.2.2.3 参照）において、29.6 GBq（7.4 GBq を 4 回投与した際の累積投与放射能）あたりの各組織における吸収線量に明確な差異は認められなかったこと。

表 14 放射能の PK パラメータ

	n	C _{max} (%dose/g)	AUC _{last} (%dose·h/g)
11 試験	6	0.00639±0.00107	0.0191±0.0029
12 試験	3	0.00483±0.00141	0.0166±0.0039
Erasmus MC 試験	17	0.00464±0.00213	0.0252±0.0077

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

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

6.R.1 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、①軽度及び中等度、並びに②重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）（109 例）の結果、腎機能が正常の患者（96 例）及び軽度の腎

²⁰⁾ 1 年間において、CrCL がベースラインから 20%を超えて減少した場合に毒性ありと定義された。

機能障害²¹⁾を有する患者（13例）における（i）Grade 3以上の有害事象、（ii）死亡に至った有害事象、（iii）重篤な有害事象、（iv）投与中止に至った有害事象及び（v）休薬又は減量に至った有害事象の発現率は、それぞれ（i）57.3及び53.8%、（ii）6.3及び7.7%、（iii）31.3及び38.5%、（iv）10.4及び30.8%、並びに（v）9.4及び7.7%であり、当該患者の間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかった。また、中等度の腎機能障害を有する患者において、本薬と有効成分が同一の薬剤を投与した際に腎機能障害の増悪は認められなかった旨が報告されている（Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013; 40: 1853-60）。以上より、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する注意喚起は不要と考える。

- ② 本薬の消失は主に腎排泄が寄与すること（6.2.1.1等参照）、及び重度の腎機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は限られていることを考慮すると、当該患者に対する本薬の投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起することが適切であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は主に腎排泄により消失する薬剤であり（6.2.1.1等参照）、軽度及び中等度も含めて腎機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は限られていることを考慮すると、腎機能障害を有する患者に対して本薬を投与する際には重症度にかかわらず注意が必要であることから、当該内容を添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、腎機能障害を有する患者における本薬のPKに関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2 抗ルテチウムオキシドトレオチド抗体が本薬のPKに及ぼす影響について

本申請で提出された臨床試験において、抗ルテチウムオキシドトレオチド抗体の発現状況等に関する検討は行われていない。しかしながら、申請者は、SSAを経鼻投与又は皮下投与された患者ではADAの発現が認められた一方、筋肉内投与された患者では認められなかった旨が報告されており（Eur J Endocrinol 2000; 143: 353-61）、静脈内投与される本薬は曝露時間が短いこと等から、本薬の申請用法・用量において抗ルテチウムオキシドトレオチド抗体が発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

既存のSSA製剤においてADAの発現が認められていること（「平成29年5月11日付け審査報告書ソマチュリン皮下注120mg」等参照）を踏まえると、本薬投与により抗ルテチウムオキシドトレオチド抗体が発現する可能性及び当該抗体が本薬のPKに及ぼす影響について、臨床試験等における検討を実施せずに結論付けることは困難である。したがって、抗ルテチウムオキシドトレオチド抗体の発現状況及び当該抗体が本薬のPKに及ぼす影響については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

²¹⁾ CTCAE (ver.4.0) の「クレアチニン増加」のGrade分類に基づき、Grade 1は軽度、Grade 2は中等度及びGrade 3以上は重度と定義された。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 15 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国内第 I / II 相試験 1 試験、及び海外第 III 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 15 に示す海外第 I / II 相試験 3 試験、及び海外第 III 相試験 4 試験の計 7 試験が提出された。

表 15 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	11 試験	I	SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者	6	本薬 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*4 1,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与*5	安全性 忍容性 PK
		12 試験	I / II	SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者	15	本薬 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*4 1,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与*7	有効性 安全性 PK
	海外	NETTER-1 試験	III	オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者	229 ①116 ②113	①本薬 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*6 2,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与*10 ②オクトレオチド徐放剤 60 mg を Q4W で最大 72 週間筋肉内投与	有効性 安全性
参考	海外	Erasmus MC 試験	I / II	SSTR 陽性の進行固形癌患者	1,214*2	本薬 (施設内調製*8) 1.85、3.7、5.55 又は 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*9 1,000 mL を Q6W～Q13W で最大 4 回静脈内投与	有効性 安全性
		Erasmus MC 試験 (被曝線量評価)*1	I / II	SSTR 陽性の進行固形癌患者	615*2	本薬 (施設内調製*8) 1.85、3.7、5.55 又は 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*9 1,000 mL を Q6W～Q13W で最大 4 回静脈内投与	安全性 忍容性
		Erasmus MC 試験 (PK 評価)*1	I / II	SSTR 陽性の進行固形癌患者	31*2	本薬 (施設内調製*8) 1.8、3.7 又は 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*9 1,000 mL を単回静脈内投与	PK
		NETTER-1 試験 (被曝線量評価)*1	III	オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者	20*3	本薬 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*6 2,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与	安全性
		NETTER-1 試験 (PK 評価)*1	III	オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者	20*3	本薬 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*6 2,000 mL を単回静脈内投与	PK
		NETTER-1 試験 (尿中代謝物評価)*1	III	オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者	25*3	本薬 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*6 2,000 mL を単回静脈内投与	PK
		NETTER-1 試験 (心臓安全性評価)*1	III	オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者	18*3	本薬 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液*6 2,000 mL を単回静脈内投与	安全性

*1 : NETTER-1 試験又は Erasmus MC 試験のサブスタディとして実施された、*2 : 重複あり、*3 : 重複あり、*4 : 注射用水 1,000 mL 中に L-リシン塩酸塩 25 g 及び L-アルギニン塩酸塩 25 g のみを含有する輸液、*5 : オクトレオチド徐放剤 30 mg を本薬投与の翌日に筋肉内投与、*6 : 使用可能な市販のアミノ酸輸液製剤 (2,000 mL 以下) のうち、リシン及びアルギニンの①含有量の合計が 36 g 以上、かつ②それぞれの含有量が 24 g を上限として最も多いものを用いることとされ、2,000 mL 未満のものを用いる場合には滅菌水を用いて約 2,000 mL となるよう希釈することとされた、*7 : 中腸 NET 患者はオクトレオチド徐放剤 30 mg を本薬投与の翌日及び本薬投与終了後は Q4W で初回投与から最大 60 週間筋肉内投与、*8 : 治験実施施設において DOTATATE トリフルオロ酢酸塩の ¹⁷⁷Lu 標識及び薬液調製が行われた製剤、*9 : 生理食塩液 1,000 mL 中にリシン塩酸塩 25 g 及びアルギニン塩酸塩 25 g のみを含有する輸液、*10 : カルチノイド症候群等の症状コントロールを目的として、オクトレオチド徐放剤 30 mg を本薬投与の翌日及び本薬投与終了後は Q4W で無作為化から最大 72 週間筋肉内投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

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

SSTR 陽性²²⁾ の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者 (目標症例数 : 6 例) を対象に、リシン/アルギニン含有輸液併用下での本薬の安全性、忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液²³⁾ 1,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与することとされ²⁴⁾、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 6 例全例に本薬及びリシン/アルギニン含有輸液が投与され安全性の解析対象とされた。

本薬及びリシン/アルギニン含有輸液の投与開始後 56 日目までが DLT 評価期間とされ、DLT の発現は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

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

SSTR 陽性²²⁾ の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者²⁵⁾ (目標症例数²⁶⁾ は、コホート 1 : 3 例、コホート 2 : 2 例、コホート 3 : 10 例)²⁷⁾ を対象に、リシン/アルギニン含有輸液併用下での本薬の有効性、安全性等を検討することを目的²⁸⁾ とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液²³⁾ 1,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与することとされ²⁹⁾、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 15 例全例に本薬及びリシン/アルギニン含有輸液が投与され有効性及び安全性の解析対象とされた。

22) インジウムベンテトロチド (¹¹¹In) を用いたシンチグラフィにおいて、CT 又は MRI により確認されたすべての標的病変に、正常肝実質以上の集積が認められることとされた。

23) 注射用水 1,000 mL 中に L-リシン塩酸塩 25 g 及び L-アルギニン塩酸塩 25 g のみを含有する輸液。

24) オクトレオチド徐放剤 30 mg を本薬投与の翌日に筋肉内投与することとされた。

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

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

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

28) コホート 1 では本薬の PK、被曝線量等を検討することも目的とされた。

29) 中腸 NET 患者はオクトレオチド徐放剤 30 mg を本薬投与の翌日及び本薬投与終了後は Q4W で初回投与から最大 60 週間筋肉内投与することとされた。

本試験の主要評価項目は、全体集団及び中腸 NET 集団における RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率³⁰⁾とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率³⁰⁾ (20■■年■月■日データカットオフ)の結果は、表 16 のとおりであった。なお、副次評価項目の一つとされた全体集団及び中腸 NET 集団における確定奏効率 [90%CI] (%) は、それぞれ 40.0 [19.1, 64.0] (6/15 例) 及び 60.0 [18.9, 92.4] (3/5 例) であった。

表 16 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver1.1、中央判定、20■■年■月■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	全体集団 15 例	中腸 NET 集団 5 例
CR	1 (6.7)	1 (20.0)
PR	6 (40.0)	2 (40.0)
SD	6 (40.0)	2 (40.0)
nonCR/nonPD	1*2 (6.7)	0
PD	1 (6.7)	0
NE	0	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [90%CI*1] (%))	7 (46.7 [24.4, 70.0])	3 (60.0 [18.9, 92.4])

*1: Clopper-Pearson 法、*2: 治験実施施設において標的病変ありと判断され組み入れられたものの、中央判定による有効性評価では標的病変なしと判断された

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外臨床試験

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

オクトレオチド投与中に増悪した³¹⁾ SSTR 陽性²²⁾ の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者³²⁾ (目標症例数: 230 例) を対象に、本薬とリシン/アルギニン含有輸液との併用投与と高用量オクトレオチドの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為比較試験が、海外 41 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 7.4 GBq 及びリシン/アルギニン含有輸液³³⁾ 2,000 mL を Q8W で最大 4 回静脈内投与³⁴⁾、対照群ではオクトレオチド徐放剤 60 mg を Q4W で最大 72 週間筋肉内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 229 例 (本薬群 116 例、対照群 113 例) が FAS とされ有効性の解析対象とされた。FAS のうち、治験薬が投与されなかった 8 例 (本薬群 5 例、対照群 3 例) を除いた上で、

³⁰⁾ 12 試験の計画にあたって参考とした NETTER-1 試験における奏効率が、確定奏効 (RECIST ver.1.1 に準じて、最初に奏効が確認された時点から 4 週以降の画像検査においても奏効が確認されることと定義された) を考慮せず、少なくとも 1 回の画像検査で奏効が確認された患者を奏効例として算出されたことから、12 試験でも同一の設定とされた。

³¹⁾ オクトレオチド徐放剤 20 又は 30 mg を Q3W～Q4W で投与中に疾患進行が認められた患者が対象とされた。

³²⁾ 原発部位が中腸かつ Ki-67 index ≤ 20% の患者が対象とされた。

³³⁾ 使用可能な市販のアミノ酸輸液製剤 (2,000 mL 以下) のうち、リシン及びアルギニンの①含有量の合計が 36 g 以上、かつ②それぞれの含有量が 24 g を上限として最も多いものを用いることとされ、2,000 mL 未満のものを用いる場合には滅菌水を用いて約 2,000 mL となるよう希釈することとされた。

³⁴⁾ カルチノイド症候群等の症状コントロールを目的として、オクトレオチド徐放剤 30 mg を本薬投与の翌日及び本薬投与終了後は Q4W で無作為化から最大 72 週間筋肉内投与することとされた。

有効性評価に係るデータカットオフ日以降に登録され治験薬が投与された2例（本薬群1例、対照群1例）を加えた223例（本薬群112例、対照群111例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目はRECIST ver.1.1に基づく中央判定によるPFSとされ、当初の計画では[]とされた。しかしながら、[]ことを考慮すると、[]と考えられたことから、[]とされた（治験実施計画書改訂第3版（20[]年[]月[]日付け））。さらに、上記の[]の変更に伴い、[]主要解析は74件のPFSイベントが発生した時点で実施することとされた。また、階層的な手順で検定を行うこととされた副次評価項目のOSに対する検出力を確保することを目的として、目標症例数が[]例から230例に変更された（治験実施計画書改訂第4版（20[]年[]月[]日付け））。

有効性について、PFSの主要解析（2015年7月24日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は表17及び図2のとおりであり、対照群に対する本薬群の優越性が検証された。

表17 PFSの主要解析結果（FAS、中央判定、2015年7月24日データカットオフ）

	本薬群	対照群
例数	116	113
イベント数 (%)	21 (18.1)	70 (61.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	8.5 [5.8, 9.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.177 [0.108, 0.289]	
p値 (両側) *2	<0.0001	

- : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 非層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.05

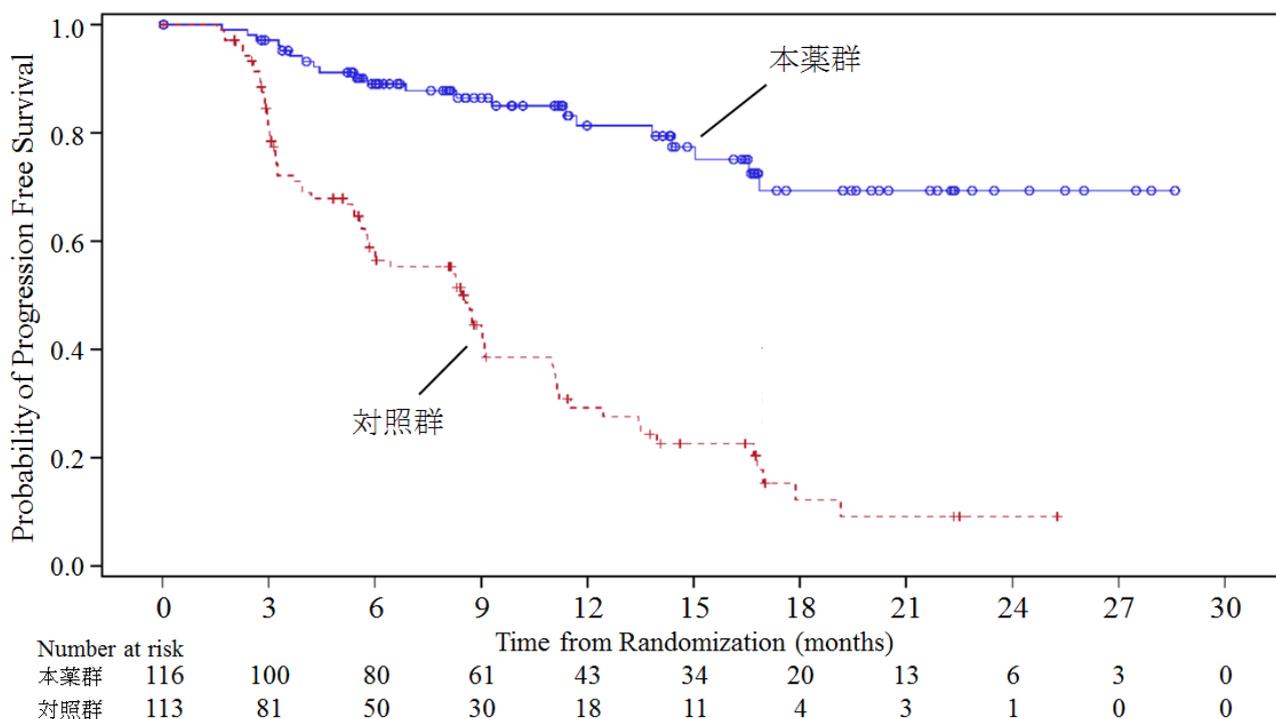


図2 PFSの主要解析結果（FAS、2015年7月24日データカットオフ）

安全性について、治験薬（本薬又はオクトレオチド徐放剤）投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は、本薬群7/112例（6.3%）、対照群9/111例（8.1%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群2

例、対照群 6 例) を除く患者の死因は、本薬群で全身健康状態低下 2 例、心停止/急性呼吸不全/ショック、医療機器挿入合併症/急性腎不全/敗血症及び食道腺癌各 1 例、対照群で全身性浮腫、全身健康状態低下及び急性腎不全各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

SSTR 陽性の進行固形癌患者等を対象とした以下の臨床薬理試験 5 試験が提出された (6.2 参照)。NETTER-1 試験 (被曝線量評価、PK 評価、尿中代謝物評価及び心臓安全性評価) において、治験薬投与期間中又は投与終了後 4 週間までの死亡は 3 例 (3/30 例) に認められ、疾患進行による死亡 1 例を除く患者の死因は、下痢、急性腎不全及び肺塞栓症各 1 例 (重複あり) であり、うち、急性腎不全の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、Erasmus MC 試験 (被曝線量評価及び PK 評価) の患者は、Erasmus MC 試験 (7.2.2.1 参照) の患者に含まれることから本項での記載は省略する。

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

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

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

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

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

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

7.2.2 海外臨床試験

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

SSTR 陽性³⁵⁾ の進行固形癌患者 (目標症例数は設定されなかった) を対象に、本薬 (施設内調製¹⁷⁾) とリシン/アルギニン含有輸液³⁶⁾ との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 1 施設で実施された。

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

³⁵⁾ インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) を用いたシンチグラフィにより、腫瘍病変の SSTR 発現が確認されることとされた。

³⁶⁾ 生理食塩液 1,000 mL 中にリシン塩酸塩 25 g 及びアルギニン塩酸塩 25 g のみを含有する輸液。

本試験に登録され本薬が投与された 1,214 例³⁷⁾ が安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象集団のうち、ベースラインの画像評価が実施された 578 例³⁸⁾ が有効性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく治験責任医師判定による奏効率とされた。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率（2012 年 12 月データカットオフ³⁹⁾）の結果は、表 18 のとおりであった。

**表 18 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver1.1、治験責任医師判定、2012 年 12 月データカットオフ)**

最良総合効果	例数 (%)
	578 例
CR	20 (3.5)
PR	227 (39.3)
SD	299 (51.7)
PD	24 (4.2)
NE	8 (1.4)
奏効 (CR+PR)	247
(奏効率 [95%CI] (%))	(42.7 [38.7, 46.9])

安全性について、本薬（施設内調製）投与期間中又は投与終了後 29 日以内の死亡は 22 例（1.8%）に認められ⁴⁰⁾、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管、膵又は肺 NET 患者を対象とした国内第 I / II 相試験（12 試験）を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、NETTER-1 試験の対照群として高用量オクトレオチドを設定した理由について、以下のよう

³⁷⁾ 内訳は、消化管 NET 471 例（前腸 NET 27 例、中腸 NET 410 例、後腸 NET 34 例）、膵 NET 331 例、肺 NET 53 例、原発不明 NET 187 例、パラガングリオーマ 38 例、甲状腺癌 40 例、その他の腫瘍 56 例及び不明 38 例であった。

³⁸⁾ 内訳は、消化管 NET 243 例（前腸 NET 12 例、中腸 NET 218 例、後腸 NET 13 例）、膵 NET 169 例、肺 NET 21 例、原発不明 NET 88 例、パラガングリオーマ 18 例、甲状腺癌 20 例、その他の腫瘍 19 例（卵巣 NET 1 例、腎臓 NET 1 例を含む）であった。

³⁹⁾ 2012 年 12 月に行われた最後の追跡調査をもってデータカットオフされた。なお、当該調査の日付情報は収集されなかった。

⁴⁰⁾ 死因の情報は収集されなかった。

NETTER-1 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.1.2011) 等において、オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者に対し、腫瘍増殖の抑制を目的として推奨される治療は示されておらず、当該患者におけるカルチノイド症候群等に対する症状コントロールを目的としてオクトレオチドを増量して投与することが推奨されていたこと等を考慮し、NETTER-1 試験の対照群として高用量オクトレオチドを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、NETTER-1 試験における主要評価項目として中央判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者において PFS が延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考え、NET は予後が比較的長い疾患であること等から、NETTER-1 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

また、申請者は、NETTER-1 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

NETTER-1 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)。NETTER-1 試験では、PFS において統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目とされた奏効率、OS の順で階層的に仮説検定を実施することとされた。OS について、有効性評価を目的とした 1 回の中間解析が計画され、中間解析は PFS の解析時点、最終解析は OS に関する 158 件のイベントが観察された時点又は最後の患者が無作為化されてから 5 年が経過した時点のいずれか早い時点で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

奏効率 [95%CI] (%)³⁰⁾ の結果は、本薬群及び対照群でそれぞれ 14.7 [7.8, 21.6] (15/102 例) 及び 4.0 [0.2, 7.8] (4/100 例) であり⁴¹⁾、対照群と比較して本薬群で統計学的に有意に高かったことから (Fisher's 正確検定、p 値 : 0.0141、有意水準 (両側) 0.05)、OS についても検定することとされた。OS の中間解析 (2015 年 7 月 24 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 19 及び図 3 のとおりであった。

表19 OSの中間解析結果 (FAS、2015年7月24日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	116	113
イベント数 (%)	17 (14.7)	31 (27.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	27.4 [20.1, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.459 [0.254, 0.830]	
p 値 (両側) *2	0.0083	

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 非層別 log-rank 検定、有意水準 (両側) 0.000085

41) FAS のうち、中央判定による判定結果が得られている患者が解析対象とされた。

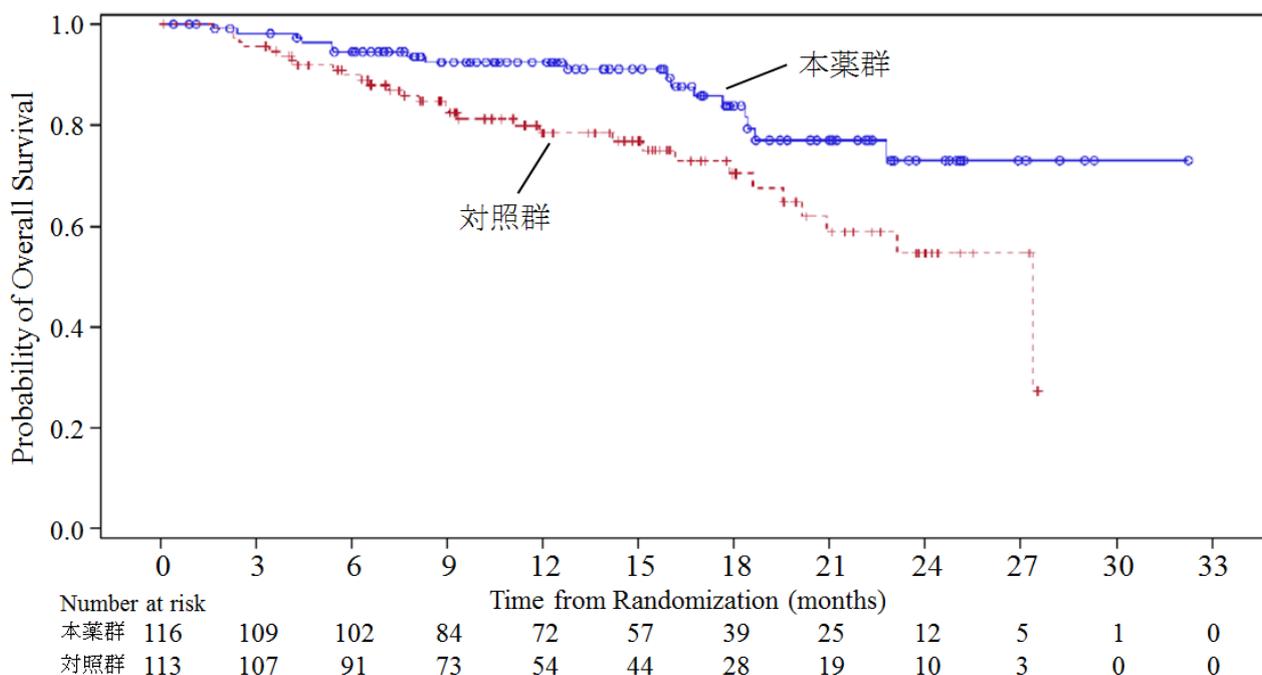


図3 OSの中間解析結果 (FAS、2015年7月24日データカットオフ)

さらに、申請者は、日本人患者を対象とした12試験における有効性の評価結果について、以下のよう
に説明している。

主要評価項目の一つとされた中腸NET集団におけるRECIST ver.1.1に基づく中央判定による奏効率³⁰
[90%CI] (%)は60.0 [18.9,92.4]であり(7.1.1.2参照)、NETTER-1試験の本薬群における奏効率と
比較して明確に劣るものではなかったこと等から、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると
考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

オクトレオチド投与中に増悪したSSTR陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管NET患者に対
する治療は延命を期待して実施されるものであることから、NETTER-1試験の主要評価項目としてはOS
を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者においてPFSが延長することには一
定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、NETTER-1試験におけるOS
の結果も確認した上で、主要評価項目とされたPFSの結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可
能と判断した。

その結果、NETTER-1試験及び12試験において下記の成績が得られたことに加えて、オクトレオチド
投与中に増悪したSSTR陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管NET患者の診断及び治療体系に
明確な国内外差は認められていないこと等も考慮すると、日本人患者を含め、オクトレオチド投与中に
増悪したSSTR陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管NET患者に対する本薬の有効性は示され
たと判断した。

- NETTER-1試験において、主要評価項目とされたPFSについて、対照群に対する本薬群の優越性が
検証され、かつ臨床的意義のある効果の大きさが認められたこと。
- NETTER-1試験において、副次評価項目とされたOSについて、対照群と比較して本薬群で短縮す
る傾向は認められなかったこと。

- 12 試験の中腸 NET 集団において一定の奏効が認められたこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者に対して本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、腎機能障害、骨髄抑制、MDS・AML 及びホルモン分泌異常（クリーゼ）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、NETTER-1 試験、11 試験及び 12 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

NETTER-1 試験、11 試験及び 12 試験における安全性の概要は、表 20 のとおりであった。

表 20 安全性の概要（NETTER-1 試験、11 試験及び 12 試験）

	例数 (%)			
	NETTER-1 試験		12 試験	11 試験
	本薬群 112 例	対照群 111 例	15 例	6 例
全有害事象	110 (98.2)	103 (92.8)	15 (100)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	64 (57.1)	41 (36.9)	9 (60.0)	2 (33.3)
死亡に至った有害事象	7 (6.3)	9 (8.1)	0	0
重篤な有害事象	35 (31.3)	27 (24.3)	2 (13.3)	0
投与中止に至った有害事象	14 (12.5)	16 (14.4)	0	0
休薬に至った有害事象	3 (2.7)	4 (3.6)	1 (6.7)	0
減量に至った有害事象	10 (8.9)	4 (3.6)	1 (6.7)	0

NETTER-1 試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、悪心（本薬群：72 例（64.3%）、対照群：13 例（11.7%）、以下、同順）、嘔吐（59 例（52.7%）、11 例（9.9%））、疲労（42 例（37.5%）、29 例（26.1%））、腹痛（29 例（25.9%）、21 例（18.9%））、下痢（29 例（25.9%）、20 例（18.0%））、食欲減退（23 例（20.5%）、12 例（10.8%））、リンパ球減少症（20 例（17.9%）、0 例）、浮動性めまい（19 例（17.0%）、9 例（8.1%））、頭痛（19 例（17.0%）、6 例（5.4%））、末梢性浮腫（18 例（16.1%）、10 例（9.0%））、貧血（18 例（16.1%）、9 例（8.1%））、潮紅（16 例（14.3%）、10 例（9.0%））、血小板減少症（16 例（14.3%）、0 例）、不安（13 例（11.6%）、6 例（5.4%））、血小板数減少（13 例（11.6%）、2 例（1.8%））、脱毛症（13 例（11.6%）、2 例（1.8%））、四肢痛（12 例（10.7%）、6 例（5.4%））、リンパ球数減少（12 例（10.7%）、2 例（1.8%））、発熱（9 例（8.0%）、3 例（2.7%））、味覚異常（9 例（8.0%）、2 例（1.8%））、白血球数減少（7 例（6.3%）、1 例（0.9%））であった。同様に、発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症（13 例（11.6%）、0 例）、嘔吐（8 例（7.1%）、1 例（0.9%））、リンパ球数減少（6 例（5.4%）、1 例（0.9%））、悪心（5 例（4.5%）、2 例（1.8%））、血小板減少症（3 例（2.7%）、0 例）、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、急性腎不全（3 例（2.7%）、0 例）、発現率が 2%以上高かった

投与中止に至った有害事象は、急性腎不全（3例（2.7%）、0例）、発現率が2%以上高かった減量に至った有害事象は、血小板減少症（4例（3.6%）、0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

12試験において、2例以上に認められた全Gradeの有害事象は、悪心11例（73.3%）、リンパ球数減少10例（66.7%）、食欲減退7例（46.7%）、下痢6例（40.0%）、倦怠感及び味覚障害各4例（26.7%）、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛及び脱毛症各3例（20.0%）、貧血、白血球減少症、軟便、胸部不快感、上咽頭炎、アシドーシス及び咳嗽各2例（13.3%）であった。2例以上に認められたGrade3以上の有害事象は、リンパ球数減少6例（40.0%）であった。2例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

11試験において、2例以上に認められた全Gradeの有害事象は、下痢5例（83.3%）、倦怠感及び食欲減退各4例（66.7%）、リンパ球減少症、腹部膨満、悪心及び脱毛症各3例（50.0%）、血小板減少症、白血球減少症、便秘、上咽頭炎及びGGT増加各2例（33.3%）であった。2例以上に認められたGrade3以上の有害事象は、リンパ球減少症2例（33.3%）であった。2例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、NETTER-1試験の本薬群並びに12試験及び11試験の併合データを基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者（NETTER-1試験の本薬群：112例）と比較して日本人患者（12試験及び11試験の併合解析：21例）で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、下痢（日本人患者11例（52.4%）、外国人患者29例（25.9%）、以下、同順）、食欲減退（11例（52.4%）、23例（20.5%））、リンパ球数減少（10例（47.6%）、12例（10.7%））、倦怠感（8例（38.1%）、0例）、脱毛症（6例（28.6%）、13例（11.6%））、味覚障害（5例（23.8%）、0例）、発熱（4例（19.0%）、9例（8.0%））、白血球減少症（4例（19.0%）、5例（4.5%））、鼻咽頭炎（4例（19.0%）、5例（4.5%）⁴²⁾）、胸部不快感（3例（14.3%）、2例（1.8%））であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、リンパ球数減少（6例（28.6%）、6例（5.4%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NETTER-1試験において、対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象が認められたものの、大部分はGrade2以下であり、本薬の休薬・減量等により対処可能であったこと等を考慮すると、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。また、12試験及び11試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、現時点において本薬の安全性に明確な国内外差は認められておらず、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

⁴²⁾ NETTER-1試験で用いられたMedDRA ver.18.0のPT「鼻咽頭炎」に対応する事象として、12試験及び11試験の併合解析ではMedDRA ver.23.0のPT「上咽頭炎」に該当する事象が集計された。

- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象等の発現率が高い傾向は認められていないこと。
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は Grade 2 以下であったこと。

機構は、以下の項では、NETTER-1 試験、12 試験及び 11 試験における安全性の結果を基に、NETTER-1 試験において対照群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象、NETTER-1 試験と比較して 12 試験及び 11 試験で発現率が高かった有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA HLGT の「腎障害（腎症を除く）」、「腎症」及び「腎尿路系検査及び尿検査」に該当する事象を集計した。

NETTER-1 試験における腎機能障害の発現状況は表 21 のとおりであった。なお、12 試験において腎機能障害は認められなかった。

表 21 腎機能障害の発現状況（NETTER-1 試験）

PT MedDRA ver.18.0	例数 (%)			
	本薬群 112 例		対照群 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害	22 (19.6)	4 (3.6)	10 (9.0)	2 (1.8)
血中クレアチニン増加	7 (6.3)	0	6 (5.4)	0
急性腎不全	5 (4.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)
血中尿素増加	4 (3.6)	0	2 (1.8)	0
腎不全	3 (2.7)	1 (0.9)	0	0
糸球体濾過率減少	2 (1.8)	0	1 (0.9)	0
尿中タンパク陽性	2 (1.8)	0	0	0
急性腎前性腎不全	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
腎機能障害	1 (0.9)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
糸球体濾過率増加	1 (0.9)	0	0	0
尿タンパク	1 (0.9)	0	0	0
尿中白血球陽性	1 (0.9)	0	0	0
高窒素血症	1 (0.9)	0	0	0
腎障害	1 (0.9)	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	1 (0.9)	0

NETTER-1 試験において、死亡に至った腎機能障害は本薬群で 1/112 例（0.9%：急性腎不全 1 例）、対照群で 1/111 例（0.9%：急性腎不全 1 例）に認められ、うち、本薬群の 1 例（急性腎不全 1 例）は、本薬との因果関係が否定された。重篤な腎機能障害は本薬群で 5/112 例（4.5%：急性腎不全 4 例、急性腎前性腎不全 1 例）、対照群で 2/111 例（1.8%：腎機能障害及び急性腎不全各 1 例）に認められ、うち、本薬群の 3 例（急性腎不全 3 例）は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腎機能障害は本薬群で 5/112 例（4.5%：急性腎不全 3 例、血中クレアチニン増加及び腎機能障害各 1 例）、対照群で 2/111 例（1.8%：腎機能障害及び急性腎不全各 1 例）に認められた。休薬に至った腎機能障害及び減量に至った腎機能障害は本薬群では認められず、対照群でそれぞれ 1/111 例（0.9%：血中クレアチニン増加 1 例）に認められた。

NETTER-1 試験の本薬群における腎機能障害の初回発現時期の中央値（範囲）（日）は、113（9～554）であった。

また、機構は、本薬投与による腎機能障害のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬等の放射性同位元素を結合させたソマトスタチンアナログが投与された患者において、高血圧、腎毒性のある化学療法歴、及び肝動脈化学塞栓療法歴と腎障害の発現との関連が示唆された旨の報告はあるものの（Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42: 5-19）、本薬におけるリスク因子が明確に示された報告はないことから、本薬投与による腎機能障害のリスク因子は不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が認められていること、本薬が腎臓の近位尿細管で再吸収されることにより腎被曝が生じると考えられていること等を考慮すると、本薬の投与に際して腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、本薬の投与に際しては定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制として、MedDRA SOC の「血液及びリンパ系障害」及び MedDRA HLGT の「血液学的検査（血液型検査を含む）」に該当する事象を集計した。

NETTER-1 試験及び 12 試験における骨髄抑制の発現状況は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で 2%以上に認められた骨髄抑制の発現状況（NETTER-1 試験及び 12 試験）

PT*	例数 (%)					
	NETTER-1 試験				12 試験	
	本薬群 112 例		対照群 111 例		15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	53 (47.3)	24 (21.4)	15 (13.5)	2 (1.8)	13 (86.7)	8 (53.3)
リンパ球減少症	20 (17.9)	13 (11.6)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
貧血	18 (16.1)	0	9 (8.1)	0	2 (13.3)	0
血小板減少症	16 (14.3)	3 (2.7)	0	0	0	0
血小板数減少	13 (11.6)	0	2 (1.8)	0	1 (6.7)	0
リンパ球数減少	12 (10.7)	6 (5.4)	2 (1.8)	1 (0.9)	10 (66.7)	6 (40.0)
白血球数減少	7 (6.3)	0	1 (0.9)	0	1 (6.7)	1 (6.7)
好中球減少症	6 (5.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
白血球減少症	5 (4.5)	1 (0.9)	0	0	2 (13.3)	0
汎血球減少症	4 (3.6)	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	3 (2.7)	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	3 (2.7)	0	0	0

* : NETTER-1 試験では MedDRA ver.18.0、12 試験では MedDRA ver.23.0

NETTER-1 試験において、重篤な骨髄抑制は本薬群で 4/112 例（3.6%：リンパ球減少症 2 例、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症及び好中球減少症各 1 例）、対照群で 1/111 例（0.9%：貧血 1 例）に認められ、うち、本薬群の 3 例（リンパ球減少症、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症及び好中球減

少症各 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った骨髄抑制は本薬群で 5/112 例 (4.5% : 血小板減少症 2 例、貧血、汎血球減少症、リンパ球減少症及びリンパ球数減少各 1 例 (重複あり)) に認められ、対照群では認められなかった。減量に至った骨髄抑制は、本薬群で 6/112 例 (5.4% : 血小板減少症 4 例、汎血球減少症及び好中球減少症各 1 例) に認められ、対照群では認められなかった。死亡に至った骨髄抑制及び休薬に至った骨髄抑制は認められなかった。

12 試験において、休薬に至った骨髄抑制は、1/15 例 (6.7% : 血小板数減少 1 例) に認められた。減量に至った骨髄抑制は、1/15 例 (6.7% : 血小板数減少 1 例) に認められた。死亡に至った骨髄抑制、重篤な骨髄抑制、投与中止に至った骨髄抑制は認められなかった。

NETTER-1 試験の本薬群及び 12 試験における骨髄抑制の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 44 (1~452) 及び 36 (13~139) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬投与による骨髄抑制が Grade 3 以上を含めて一定の発現率で認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、本薬の投与に際しては定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍として、MedDRA HLGT の「白血病」及び MedDRA SMQ の「悪性または詳細不明の腫瘍」に該当する事象を集計した。

NETTER-1 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 23 のとおりであった。なお、12 試験において二次性悪性腫瘍は認められなかった。

表 23 二次性悪性腫瘍の発現状況 (NETTER-1 試験)

PT MedDRA ver.18.0	例数 (%)			
	本薬群 112 例		対照群 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	7 (6.3)	4 (3.6)	2 (1.8)	0
単系統の異形成を伴う不応性血球減少症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
乳腺粘液癌	1 (0.9)	0	0	0
食道腺癌	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
多血球系異形成を伴う不応性血球減少症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
新生物	1 (0.9)	0	0	0
腎盂の悪性新生物	0	0	1 (0.9)	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.9)	0
表皮内悪性黒色腫	1 (0.9)	0	0	0

NETTER-1 試験において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は本薬群で 1/112 例 (0.9% : 食道腺癌) に認められ、対照群では認められなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は本薬群で 4/112 例 (3.6% : 単系統の異形成を伴う不応性血球減少症、食道腺癌、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫各 1 例)、対照群で 1/111 例 (0.9% : 基底細胞癌 1 例) に認められ、うち、本薬群の

単系統の異形成を伴う不応性血球減少症及び多血球系異形成を伴う不応性血球減少症各1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った二次性悪性腫瘍、休薬に至った二次性悪性腫瘍及び減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

NETTER-1試験の本薬群における二次性悪性腫瘍の初回発現時期の中央値（範囲）（日）は408（77～592）であった。

また、上記を含む臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な二次性悪性腫瘍（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表24のとおりであった。

表24 重篤な二次性悪性腫瘍（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧
（NETTER-1試験、Erasmus MC試験、及び海外製造販売後）

試験名	性別	年齢	癌腫	化学療法歴	放射線療法歴	PT (MedDRA ver.23.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
NETTER-1	男	71	消化管 NET	なし	なし	多血球系異形成を伴う不応性血球減少症	3	246	不明	中止	未回復
	女	71	消化管 NET	なし	なし	単系統の異形成を伴う不応性血球減少症	4	448	不明	非該当	未回復
Erasmus MC	女	61	膵 NET	なし	なし	AML	不明	3790	不明	非該当	不明
	女	61	消化管 NET	なし	あり	AML	5	不明	不明	非該当	死亡
	男	61	消化管 NET	なし	なし	MDS	不明	464	不明	非該当	不明
	男	61	消化管 NET	あり	あり	慢性骨髄性単球性白血病	不明	不明	不明	非該当	未回復
	男	71	膵 NET	なし	なし	慢性骨髄性単球性白血病	5	不明	不明	非該当	死亡
	女	61	膵 NET	あり	あり	急性白血病	不明	不明	不明	非該当	不明
	女	41	膵 NET	なし	なし	MDS	不明	1031	不明	非該当	不明
	男	51	膵 NET	なし	なし	MDS/AML	5	1019	62	非該当	死亡
	女	51	消化管 NET	なし	なし	MDS	5	1023	13	非該当	死亡
	女	71	消化管 NET	なし	なし	MDS	不明	不明	不明	非該当	不明
	男	61	消化管 NET	なし	なし	MDS/急性白血病	5	964	50	非該当	死亡
	男	71	膵 NET	なし	なし	MDS	不明	不明	不明	非該当	不明
	男	61	消化管 NET	なし	なし	MDS	不明	不明	不明	非該当	不明
	女	61	膵 NET	なし	なし	MDS	不明	891	不明	非該当	不明
	男	71	パラガンクリオーマ	なし	なし	MDS	不明	1353	不明	非該当	不明
	女	81	消化管 NET	なし	なし	MDS	不明	852	不明	中止	不明
	女	61	原発不明 NET	なし	あり	MDS	不明	700	9	非該当	死亡
	男	61	NET	なし	なし	MDS	不明	750	不明	非該当	不明
	製造販売後	男	41	多発性内分泌腫瘍症 1 型	あり	なし	MDS	不明	832	不明	非該当
男		71	NET	なし	なし	MDS	不明	1449	不明	中止	増悪
女		81	NET	なし	なし	MDS	不明	380	不明	非該当	未回復
女		51	膵 NET	あり	なし	形質細胞性骨髄腫	不明	1334	不明	非該当	後遺症あり
	男	81	NET	なし	なし	T細胞リンパ腫	不明	534	不明	不明	死亡

また、機構は、本薬投与による二次性悪性腫瘍のリスク因子について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

本薬等の放射性同位元素を結合させたソマトスタチンアナログが投与された患者において、化学療法歴、腫瘍の骨髄浸潤等と二次性悪性腫瘍の発現との関連が示唆された旨の報告があること（Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42: 5-19）、本薬投与による血液系の二次性悪性腫瘍の発現には、本薬による骨髄の放射線被曝が関連していると考えられること等から、上記因子が本薬投与による二次性悪性腫瘍のリスク因子である可能性はある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な MDS、AML 等が複数例認められていること、本薬投与後の比較的早期に発現した患者も認められていることに加え、本薬は放射性医薬品であること等を考慮すると、本薬の投与に際して MDS、AML 等の発現に注意が必要である。したがって、本薬の投与に際しては定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 腫瘍崩壊症候群（ホルモン分泌異常（クリーゼ）を含む）

申請者は、本薬投与による腫瘍崩壊症候群（ホルモン分泌異常（クリーゼ）を含む）について、以下のように説明している。

腫瘍崩壊症候群として、MedDRA SMQ の「腫瘍崩壊症候群」、MedDRA PT の「異所性ホルモン分泌」、「カルチノイドクリーゼ」、「カルチノイド症候群」、「褐色細胞腫」、「潮紅」、「下痢」、「嘔吐」、「多汗症」、「脱水」、「低血圧」、「高血圧」、「低カリウム血症」及び「心筋虚血」並びに MedDRA LLT の「ヴァーナ・モリソン症候群」に該当する事象を集計した。

NETTER-1 試験及び 12 試験における腫瘍崩壊症候群の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で 2%以上に認められた腫瘍崩壊症候群の発現状況（NETTER-1 試験及び 12 試験）

PT*	例数 (%)					
	NETTER-1 試験				12 試験	
	本薬群 112 例		対照群 111 例		15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腫瘍崩壊症候群	87 (77.7)	20 (17.9)	56 (50.5)	11 (9.9)	10 (66.7)	1 (6.7)
嘔吐	59 (52.7)	8 (7.1)	11 (9.9)	1 (0.9)	3 (20.0)	1 (6.7)
下痢	29 (25.9)	3 (2.7)	20 (18.0)	1 (0.9)	6 (40.0)	0
潮紅	16 (14.3)	1 (0.9)	10 (9.0)	0	0	0
高血圧	13 (11.6)	2 (1.8)	8 (7.2)	2 (1.8)	1 (6.7)	0
低カリウム血症	9 (8.0)	2 (1.8)	9 (8.1)	1 (0.9)	0	0
血中クレアチニン増加	7 (6.3)	0	6 (5.4)	0	0	0
脱水	5 (4.5)	2 (1.8)	3 (2.7)	2 (1.8)	0	0
急性腎不全	5 (4.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
低血圧	5 (4.5)	0	2 (1.8)	0	0	0
高カリウム血症	4 (3.6)	0	5 (4.5)	0	0	0
高尿酸血症	4 (3.6)	0	3 (2.7)	1 (0.9)	0	0
血中尿素増加	4 (3.6)	0	2 (1.8)	0	0	0
腎不全	3 (2.7)	1 (0.9)	0	0	0	0
低カルシウム血症	3 (2.7)	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	2 (1.8)	0	3 (2.7)	0	0	0
アシドーシス	0	0	0	0	2 (13.3)	0
カルチノイド症候群	0	0	0	0	1 (6.7)	0

*：NETTER-1 試験では MedDRA ver.18.0、12 試験では MedDRA ver.23.0

NETTER-1 試験において、死亡に至った腫瘍崩壊症候群は本薬群で 1/112 例 (0.9%:急性腎不全 1 例)、対照群で 2/111 例 (1.8%:嘔吐及び急性腎不全各 1 例) に認められ、うち、本薬群の急性腎不全 1 例は、本薬との因果関係が否定された。重篤な腫瘍崩壊症候群は本薬群で 8/112 例 (7.1%:急性腎不全 4 例、嘔吐 2 例、脱水及び低カリウム血症各 1 例)、対照群で 7/111 例 (6.3%:嘔吐 2 例、下痢、脱水、高尿酸血症、カルチノイドクリーゼ、腎機能障害及び急性腎不全各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の 3 例 (急性腎不全 3 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腫瘍崩壊症候群は本薬群で 5/112 例 (4.5%:急性腎不全 3 例、血中クレアチニン増加及び腎機能障害各 1 例)、対照群で 4/111 例 (3.6%:嘔吐 2 例、腎機能障害及び急性腎不全各 1 例) に認められた。休薬に至った腫瘍崩壊症候群は本薬群で 1/112 例 (0.9%:下痢及び嘔吐各 1 例 (重複あり))、対照群で 1/111 例 (0.9%:血中クレアチニン増加 1 例) に認められた。減量に至った腫瘍崩壊症候群は本薬群で 1/112 例 (0.9%:下痢及び嘔吐各 1 例 (重複あり))、対照群で 1/111 例 (0.9%:血中クレアチニン増加 1 例) に認められた。

12 試験において、死亡に至った腫瘍崩壊症候群、重篤な腫瘍崩壊症候群、投与中止に至った腫瘍崩壊症候群、休薬に至った腫瘍崩壊症候群及び減量に至った腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

NETTER-1 試験の本薬群及び 12 試験における腫瘍崩壊症候群の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 1 (1~554) 及び 7.5 (1~159) であった。

また、Erasmus MC 試験及び 11 試験において、本薬投与により重篤な腫瘍崩壊症候群 (本薬との因果関係あり) を発現した患者は、Erasmus MC 試験の 30 例 (嘔吐 9 例、下痢 7 例、脱水 6 例、腫瘍崩壊症候群 3 例、腎不全 3 例、低血圧、潮紅及びカルチノイドクリーゼ各 2 例、低カリウム血症、腎機能障害、血中クレアチニン増加、代謝性アシドーシス及び低カルシウム血症各 1 例 (重複あり)) であった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な腫瘍崩壊症候群 (本薬との因果関係あり) を発現した患者⁴³⁾ の詳細は表 26 のとおりであった。

表 26 重篤な腫瘍崩壊症候群 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧 (海外製造販売後)

性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver.23.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
不明	不明	不明	カルチノイドクリーゼ	不明	不明	不明	不明	不明
男	51	NET	カルチノイドクリーゼ	不明	1	不明	非該当	未回復
女	51	小腸 NET	腫瘍崩壊症候群	不明	不明	不明	中止	不明
			急性腎障害	不明	不明	不明	不明	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腫瘍崩壊症候群が認められているものの、腫瘍崩壊症候群の診断等に関する情報は十分でなかった。ただし、発現例数は限られているものの、本薬との因果関係が否定できないホルモン分泌異常 (クリーゼ) が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して当該事象の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験等におけるホルモン分泌異常 (クリーゼ) の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も当該事象の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

⁴³⁾ 腫瘍崩壊症候群として集計された事象のうち、MedDRA PT の「腫瘍崩壊症候群」、「異所性ホルモン分泌」、「カルチノイドクリーゼ」、「カルチノイド症候群」等に該当する事象の発現が認められた患者。

7.R.3.6 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝障害」に該当する事象を集計した。

NETTER-1 試験及び 12 試験における肝機能障害の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で 1%以上に認められた肝機能障害の発現状況 (NETTER-1 試験及び 12 試験)

PT*	例数 (%)					
	NETTER-1 試験				12 試験	
	本薬群 112 例		対照群 111 例		15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	28 (25.0)	8 (7.1)	26 (23.4)	5 (4.5)	2 (13.3)	0
GGT 増加	7 (6.3)	2 (1.8)	9 (8.1)	2 (1.8)	1 (6.7)	0
血中 ALP 増加	7 (6.3)	0	8 (7.2)	1 (0.9)	1 (6.7)	0
血中ビリルビン増加	7 (6.3)	0	2 (1.8)	0	0	0
ALT 増加	5 (4.5)	1 (0.9)	7 (6.3)	0	1 (6.7)	0
腹水	4 (3.6)	2 (1.8)	5 (4.5)	1 (0.9)	0	0
AST 増加	4 (3.6)	1 (0.9)	8 (7.2)	0	1 (6.7)	0
胆汁うっ滞	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.9)	0	2 (1.8)	0	1 (6.7)	0
高ビリルビン血症	0	0	2 (1.8)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0

* : NETTER-1 試験では MedDRA ver.18.0、12 試験では MedDRA ver.23.0

NETTER-1 試験において、重篤な肝機能障害は本薬群で 4/112 例 (3.6% : 腹水、胆汁うっ滞、肝性脳症及び肝細胞損傷各 1 例)、対照群で 1/111 例 (0.9% : 腹水 1 例) に認められ、うち、本薬群の 1 例 (腹水 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は本薬群で 1/112 例 (0.9% : 腹水 1 例) に認められ、対照群では認められなかった。休薬に至った肝機能障害は、本薬群で 1/112 例 (0.9% : 肝細胞損傷 1 例) に認められ、対照群では認められなかった。減量に至った肝機能障害は、本薬群で 2/112 例 (1.8% : 肝細胞損傷、血中 ALP 増加及び AST 増加各 1 例 (重複あり)) に認められ、対照群では認められなかった。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

12 試験において、死亡に至った肝機能障害、重篤な肝機能障害、投与中止に至った肝機能障害、休薬に至った肝機能障害及び減量に至った肝機能障害は認められなかった。

NETTER-1 試験の本薬群及び 12 試験における肝機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 57 (1~356) 及び 35.5 (15~56) であった。

また、Erasmus MC 試験及び 11 試験において、本薬投与により重篤な肝機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者は、Erasmus MC 試験の 7 例 (高ビリルビン血症 2 例、腹水、低アルブミン血症、血性腹水、肝毒性、胆汁うっ滞、肝臓うっ血及び肝不全各 1 例 (重複あり)) であった。また、海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な肝機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 28 のとおりであった。

表 28 重篤な肝機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧 (海外製造販売後)

性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver. 23.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
男	81	NET	肝細胞損傷	不明	10	不明	中止	不明
			ALT 増加	不明	13	不明	中止	不明
			AST 増加	不明	13	不明	中止	不明
不明	不明	NET	肝不全	不明	不明	不明	非該当	死亡

性別	年齢	癌腫	PT (MedDRA ver. 23.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
男	6	NET	急性肝不全	不明	不明	不明	非該当	死亡
男	不明	NET	腹水	不明	48	不明	不明	後遺症あり
女	6	膵 NET	食道静脈瘤出血	不明	239	不明	不変	未回復
			肝不全	不明	239	不明	不変	未回復
男	5	NET	肝不全	不明	135	不明	中止	軽快
男	6	膵 NET	胆汁うっ滞性肝損傷	不明	119	不明	不明	未回復
女	5	膵 NET	混合型肝損傷	不明	3	不明	不明	軽快
男	4	膵 NET	肝臓痛	不明	不明	不明	非該当	回復
女	不明	不明	腹水	不明	不明	不明	不明	不明
女	5	不明	肝不全	不明	不明	不明	非該当	死亡
男	不明	不明	肝機能異常	不明	不明	不明	中止	未回復
女	5	NET	肝性脳症	不明	1	不明	不変	回復
女	90歳代	不明	腹水	不明	28	不明	非該当	未回復
			高アンモニア血症	不明	35	不明	不明	未回復
男	4	不明	高アンモニア血症	不明	1	不明	非該当	回復
不明	不明	NET	肝毒性	3	不明	不明	不明	不明

なお、本薬のすべての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められているものの、ほとんどは肝転移を有する患者であり原疾患による影響も否定できないこと等を考慮すると、肝機能障害について現時点において特別な注意喚起は必要ないと考えられる。したがって、臨床試験等における肝機能障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA SMQ の「消化管の非特異的炎症及び機能障害」に該当する事象を集計した。なお、当該集計に含まれない重篤な消化管障害として、NETTER-1 試験の本薬群で腸閉塞 1 例、12 試験で小腸閉塞 1 例が認められたものの、いずれも原疾患による影響も考えられる事象であった。

NETTER-1 試験及び 12 試験における消化管障害の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で 3%以上に認められた消化管障害の発現状況 (NETTER-1 試験及び 12 試験)

PT*	例数 (%)					
	NETTER-1 試験				12 試験	
	本薬群 112 例		対照群 111 例		15 例	
全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	
消化管障害	96 (85.7)	17 (15.2)	61 (55.0)	10 (9.0)	13 (86.7)	1 (6.7)
悪心	72 (64.3)	5 (4.5)	13 (11.7)	2 (1.8)	11 (73.3)	0
嘔吐	59 (52.7)	8 (7.1)	11 (9.9)	1 (0.9)	3 (20.0)	1 (6.7)

PT*	例数 (%)					
	NETTER-1 試験				12 試験	
	本薬群 112 例		対照群 111 例		15 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腹痛	29 (25.9)	3 (2.7)	21 (18.9)	3 (2.7)	3 (20.0)	0
下痢	29 (25.9)	3 (2.7)	20 (18.0)	1 (0.9)	6 (40.0)	0
腹部膨満	18 (16.1)	0	14 (12.6)	0	0	0
便秘	11 (9.8)	0	6 (5.4)	0	1 (6.7)	0
消化不良	7 (6.3)	0	7 (6.3)	0	0	0
放屁	6 (5.4)	0	6 (5.4)	0	0	0
上腹部痛	6 (5.4)	0	2 (1.8)	0	0	0
胃炎	5 (4.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
胸痛	5 (4.5)	0	2 (1.8)	0	0	0
下腹部痛	0	0	4 (3.6)	2 (1.8)	0	0
軟便	0	0	0	0	2 (13.3)	0
おくび	0	0	0	0	1 (6.7)	0

* : NETTER-1 試験では MedDRA ver.18.0、12 試験では MedDRA ver.23.0

NETTER-1 試験において、死亡に至った消化管障害は本薬群では認められず、対照群で 1/111 例 (0.9% : 嘔吐 1 例) に認められた。重篤な消化管障害は本薬群で 6/112 例 (5.4% : 腹痛 3 例、嘔吐 2 例、胃炎及び憩室炎各 1 例 (重複あり))、対照群で 7/111 例 (6.3% : 下腹部痛及び嘔吐各 2 例、食道炎、下痢、胃排出不全、腹痛及び悪心各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の 6 例はいずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った消化管障害は本薬群で 1/112 例 (0.9% : 悪心 1 例)、対照群では 3/111 例 (2.7% : 嘔吐 2 例、腹痛及び悪心各 1 例 (重複あり)) に認められた。休薬に至った消化管障害は、本薬群で 2/112 例 (1.8% : 下痢、腹痛及び嘔吐各 1 例 (重複あり))、対照群で 3/111 例 (2.7% : 胃排出不全、腹痛及び下腹部痛各 1 例) に認められた。減量に至った消化管障害は、本薬群で 2/112 例 (1.8% : 下痢、腹痛及び嘔吐各 1 例 (重複あり))、対照群で 3/111 例 (2.7% : 胃排出不全、腹痛及び下腹部痛各 1 例) に認められた。

12 試験において、死亡に至った消化管障害、重篤な消化管障害、投与中止に至った消化管障害、休薬に至った消化管障害及び減量に至った消化管障害は認められなかった。

NETTER-1 試験の本薬群及び 12 試験における消化管障害の初回発現時期の中央値 (範囲) (日) は、それぞれ 1 (1~293) 及び 3 (1~113) であった。

また、Erasmus MC 試験及び 11 試験において、本薬投与により重篤な消化管障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者は、Erasmus MC 試験の 26 例 (悪心 13 例、腹痛及び嘔吐各 10 例、下痢 7 例、便秘 4 例、上腹部痛、大腸炎、胸痛及び下腹部痛各 1 例 (重複あり)) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、消化管障害が一定の発現率で認められたものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害の発現例数は限られていること、大部分は対症療法で対処可能な事象であったこと等から、消化管障害について現時点において特別な注意喚起は必要ないと考える。したがって、臨床試験における消化管障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本申請後に申請者より修正する旨が説明され、本薬の効能・効果は、「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」と設定された。また、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨が設定された。

- ソマトスタチン受容体イメージングを行い、SSTR の存在を確認した患者を対象として本薬を投与すること。神経内分泌腫瘍 (NET) であっても、SSTR を発現していない場合がある。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」と設定することは可能と判断した。なお、手術等の局所治療の適応となる患者を対象とした本薬の臨床試験成績は得られておらず、現時点において、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。しかしながら、本薬は、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であること等を考慮すると、NETTER-1 試験等の対象患者が切除不能又は遠隔転移を有する患者であった旨を添付文書の臨床成績の項に記載することを前提として、効能・効果において、切除不能又は遠隔転移を有する旨を設定する必要はないと判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、SSTR 陽性の判定方法、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、消化管以外を原発とする NET 患者への投与については、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、切除不能又は遠隔転移を有する NET に係る本薬の記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2020) :
 - SSA 投与後に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸 NET に対して本薬は強く推奨される。
 - SSA 投与後に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸以外の消化管 NET、膵 NET、肺・胸腺 NET、原発不明 NET に対して本薬は治療選択肢の一つである。
- ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2020; 31: 844-60) :
 - SSA 投与後に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸 NET に対して本薬は強く推奨される。
 - エベロリムス、スニチニブ等による標準的治療施行後に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵 NET に対して本薬は治療選択肢の一つである。
- ENETS ガイドライン (Ann Oncol 2015; 26: 1604-20) :
 - SSA 投与後に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する肺 NET に対して本薬は治療選択肢の一つである。
- 国内診療ガイドライン (2019 年版) :
 - SSA 投与後に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸 NET に対して本薬の有効性が報告されている。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

NETTER-1 試験の結果、オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢になると考える。

また、NETTER-1 試験の対象とされなかった①消化管以外を原発とする NET 患者、②SSA による治療歴のない消化管 NET 患者、③Ki-67 index >20%の消化管 NET 患者、及び④インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) を用いたシンチグラフィ以外の方法により SSTR 発現が確認された消化管 NET 患者に対する本薬の投与については、それぞれ下記のとおり考える。

① 消化管以外を原発とする NET 患者：

本薬は、欧米において消化管以外を原発とする NET を含む効能・効果で承認されており、下記の点等も考慮すると、本邦においても消化管以外を原発とする患者も含めて SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者に対し、本薬を治療選択肢として提供することの臨床的意義はあると考える。

- Erasmus MC 試験、並びに 12 試験及び 11 試験の併合データにおける NET 患者の主な原発部位別の奏効率の結果及び安全性の概要はそれぞれ表 30 及び 31 並びに表 32 及び 33 のとおりであり、消化管以外を原発とする患者においても本薬の臨床的有用性は期待できると考えること。なお、Erasmus MC 試験の消化管 NET 患者における原発部位別（前腸、中腸及び後腸）の奏効率 [95%CI]（%）は、それぞれ 58.3 [27.7, 84.8]（7/12 例）、32.1 [26.0, 38.7]（70/218 例）及び 46.2 [19.2, 74.9]（6/13 例）であった。

表 30 最良総合効果及び奏効率
(Erasmus MC 試験、RECIST ver.1.1、治験責任医師判定、2012 年 12 月データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	消化管 NET 集団 243 例	膵 NET 集団 169 例	肺 NET 集団 21 例	原発不明 NET 集団 88 例
CR	5 (2.1)	14 (8.3)	0	1 (1.1)
PR	78 (32.1)	94 (55.6)	7 (33.3)	36 (40.9)
SD	149 (61.3)	54 (32.0)	12 (57.1)	47 (53.4)
PD	7 (2.9)	5 (3.0)	2 (9.5)	4 (4.5)
NE	4 (1.6)	2 (1.2)	0	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	83 (34.2 [28.2, 40.5])	108 (63.9 [56.2, 71.1])	7 (33.3 [14.6, 57.0])	37 (42.0 [31.6, 53.0])

* : Clopper-Pearson 法

表 31 安全性の概要 (Erasmus MC 試験*)

	例数 (%)			
	消化管 NET 集団 471 例	膵 NET 集団 331 例	肺 NET 集団 53 例	原発不明 NET 集団 187 例
重篤な有害事象	252 (53.5)	165 (49.8)	26 (49.1)	104 (55.6)
因果関係のある重篤な有害事象	72 (15.3)	56 (16.9)	9 (17.0)	39 (20.9)

* : 全有害事象等の情報は収集されなかった

表 32 最良総合効果及び奏効率
(12 試験及び 11 試験の併合データ、RECIST ver.1.1、中央判定、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	消化管 NET 集団 8 例	膵 NET 集団 11 例	肺 NET 集団 2 例
CR	1 (12.5)	0	0
PR	4 (50.0)	5 (45.5)	1 (50.0)
SD	2 (25.0)	4 (36.4)	1 (50.0)
nonCR/nonPD	0	1*2 (9.1)	0
PD	1 (12.5)	1 (9.1)	0
NE	0	0	0
奏効 (CR+PR)	5	5	1
(奏効率 [95%CI*1] (%))	(62.5 [24.5, 91.5])	(45.5 [16.7, 76.6])	(50.0 [1.3, 98.7])

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 治験実施施設において標的病変ありと判断され組み入れられたものの、中央判定による有効性評価では標的病変なしと判断された

表 33 安全性の概要 (12 試験及び 11 試験の併合データ)

	例数 (%)		
	消化管 NET 集団 8 例	膵 NET 集団 11 例	肺 NET 集団 2 例
全有害事象	8 (100)	11 (100)	2 (100)
Grade 3 以上の有害事象	4 (50.0)	5 (45.5)	2 (100)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	2 (18.2)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
休薬に至った有害事象	0	0	1 (50.0)
減量に至った有害事象	0	0	1 (50.0)

- 膵 NET 又は肺 NET を含む患者集団における既承認の抗悪性腫瘍剤(エベロリムス及びスニチニブ)の奏効率は 2~9.3%⁴⁴⁾であった旨が報告されていること。
- 消化管・膵・肺 NET は、NET 全体の 84%を占める旨が報告されていること (J Clin Oncol 2008; 26: 3063-72)。
- 消化管・膵臓・肺以外を原発とする NET に対する標準的な治療は確立しておらず、そのうちの大部分 (NET 全体の 14%) を占めるとされる原発不明 NET (J Clin Oncol 2008; 26: 3063-72) に対しては、海外診療ガイドライン (NCCN ガイドライン (v.2.2020) 等) において消化管又は肺 NET に準じた治療が推奨されており、本邦においても同様の治療が行われていること。

② SSA による治療歴のない消化管 NET 患者 :

以下の点等を考慮すると、オクトレオチドを含む SSA による治療歴のない患者に対しても本薬の投与は許容されると考える。

- Erasmus MC 試験において、オクトレオチドによる治療歴のある消化管 NET 患者及び治療歴のない消化管 NET 患者における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 30.3 [23.4, 37.9] (50/165 例) 及び

⁴⁴⁾ 切除不能又は遠隔転移を有する膵 NET 患者を対象に、スニチニブとプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験における、スニチニブ群での RECIST ver.1.0 に基づく治験責任医師判定による奏効率は 9.3%であった (N Engl J Med 2011; 364: 501-13)。切除不能又は遠隔転移を有する膵 NET 患者を対象に、エベロリムスとプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験における、エベロリムス群での RECIST ver.1.0 に基づく治験責任医師判定による奏効率は 5%であった (N Engl J Med 2011; 364: 514-23)。切除不能又は遠隔転移を有する消化管又は肺 NET 患者を対象に、エベロリムスとプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験における、エベロリムス群での RECIST ver.1.0 に基づく中央判定による奏効率は 2%であった (Lancet 2016; 387: 968-77)。

42.3 [31.2, 54.0] (33/78 例) であり、当該治療歴の有無別で本薬の有効性に明確な差異は認められなかったこと。

- Erasmus MC 試験において、オクトレオチドによる治療歴のある NET 患者及び治療歴のない NET 患者における重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 53.3% (319/599 例) 及び 52.2% (298/571 例) であり、当該治療歴の有無別で本薬の安全性に明確な差異は認められなかったこと。
- 診療ガイドライン (ESMO ガイドライン等) において、急速な病勢進行が認められる NET に対しては SSA 以外の治療が推奨されている等、NET の治療に際しては患者の状態等を考慮した治療選択が行われていること。

③ Ki-67 index >20% の消化管 NET 患者：

消化管を原発とする広義の神経内分泌腫瘍 (NEN) は、分化度の高い神経内分泌腫瘍 (NET) と分化度の低い神経内分泌癌 (NEC) に大別される。NETTER-1 試験の計画当時の WHO 分類 (2010 年版) では Ki-67 index 等に基づき NET 及び NEC (それぞれ Ki-67 index \leq 20% 及び $>$ 20%) に分類されていたこと、分化度の高い NET では SSTR が高発現している旨が報告されていたこと (Ann Oncol 2004; 15: 966-73) 等を踏まえ、分化度の高い NET (Ki-67 index \leq 20%) 患者が NETTER-1 試験の対象とされた。しかしながら、最新の WHO 分類 (2019 年版) では、病理組織像に基づく分化度によって NET 及び NEC に分類されていること、国内外の診療ガイドラインにおいて分化度の高い NET に対しては Ki-67 index にかかわらず SSA、エベロリムス、スニチニブ、本薬等による治療が推奨されていることに加えて下記の点を考慮すると、NET 患者であれば Ki-67 index >20% の患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

- Erasmus MC 試験において、原発部位にかかわらず本薬が投与され最良総合効果が確認された Ki-67 index >20% の患者 12 例中 3 例に奏効 (いずれも PR) が認められたこと。

④ インジウムペンテトレオチド (^{111}In) を用いたシンチグラフィ以外の方法により SSTR 発現が確認された NET 患者：

インジウムペンテトレオチド (^{111}In) を用いたシンチグラフィと腫瘍組織検体を用いた IHC との間での SSTR 陽性の一致率は 70~80% と報告されている (Mod Pathol 2007; 20: 1172-82 等) こと、穿刺により採取した腫瘍組織検体を用いる IHC の結果は腫瘍全体の SSTR の発現状況を反映していない可能性があること等を考慮すると、腫瘍組織検体を用いた IHC により SSTR 陽性が確認された NET 患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」と設定した。

- ソマトスタチン受容体イメージングを行い、SSTR の存在を確認した患者を対象として本薬を投与すること。神経内分泌腫瘍 (NET) であっても、SSTR を発現していない場合がある。

なお、SSTR 陽性の患者を含む NET 患者における既承認の抗悪性腫瘍剤であるエベロリムス、スニチニブ及びストレプトゾシンとの使い分けについては、本薬と上記の薬剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの薬剤を優先すべきかは不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の投与が推奨される患者は NETTER-1 試験等の対象とされた患者であると考えことから、当該試験の対象とされた患者の原発部位、SSTR 陽性の判定方法、前治療歴等について、添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。また、消化管以外を原発とする NET 患者に対する本薬の検証的な試験の成績は得られていないこと等を考慮すると、当該患者に対しては本薬以外の治療の実施について慎重に検討する必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。加えて、効能・効果に関連する注意の項に設定されていた、本薬の投与対象が SSTR 陽性の患者である旨については、効能・効果において明示されていることから設定は不要と判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」と設定することは可能と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、SSTR 陽性の判定方法、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、消化管以外を原発とする NET 患者への投与については、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には本品 1 回 7.4 GBq を 8 週ごとに計 4 回点滴静脈内投与する。投与は、通常 30 分かけて行う。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項について、本申請後に申請者より修正する旨が説明され、以下のとおり設定された。

- 投与開始 30 分前よりライザケア輸液 1,000 mL を約 4 時間かけて点滴静脈内投与すること。
- ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) による悪心・嘔吐の緩和・予防のため、ライザケア輸液投与開始前より、適当な制吐剤を投与すること。
- 投与間隔は、副作用等の回復のために最大 16 週まで延長可能とする。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) として 1 回 7.4 GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 1,000 mL 中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25 g 含有する輸液を併用投与すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

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

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量において NETTER-1 試験等が実施され、SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと等から、NETTER-1

試験等の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。また、NETTER-1 試験等において、本薬の投与開始前よりリシン/アルギニン含有輸液が投与されたこと、悪心・嘔吐の緩和・予防のためにリシン/アルギニン含有輸液の投与開始前より適当な制吐剤が投与されたこと、及び本薬の投与間隔は副作用等の回復のために最大 16 週まで延長可能とされたことを踏まえ、当該内容を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することとした。

- Erasmus MC 試験（被曝線量）において、リシン/アルギニン含有輸液との併用で、本薬（施設内調製）1.85、3.7、5.55 又は 7.4 GBq が投与された結果、DLT は認められなかったこと。
- Erasmus MC 試験（被曝線量）において、リシン/アルギニン含有輸液との併用で、本薬（施設内調製）7.4 GBq が 4 回投与され、腎臓及び骨髄の吸収線量が測定された患者（それぞれ 414 例及び 29 例）における腎臓及び骨髄の吸収線量（平均値±標準偏差）（Gy）はそれぞれ 21.2 ± 7.0 及び 1.2 ± 1.0 であり、吸収線量の平均値は最小耐用線量（ $TD_{5/5}$ ）（腎臓：23 Gy、骨髄：2 Gy）⁴⁵⁾ を下回ったこと。なお、腎臓及び骨髄の最大耐用線量（ $TD_{50/5}$ ）⁴⁵⁾ は、それぞれ 28 Gy 及び 4.5 Gy とされている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量に関連する注意の項に設定されていた①ライザケア輸液の用法・用量及び②制吐剤の予防投与については、それぞれ①当該輸液の添付文書に記載すべき内容であること及び②本薬はがん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることから、用法・用量に関連する注意の項に特記して注意喚起すべき事項ではないと判断した。また、副作用発現時に本薬の投与を延期することが可能な期間については、副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止の目安に含めて注意喚起することが適切であると判断した。加えて、NETTER-1 試験等では、本薬の有効性に及ぼす影響を考慮し、SSA を併用投与する際の当該薬剤の休薬期間⁴⁶⁾ が設定されていた。当該情報は、症状コントロールを目的として SSA を併用投与する際に重要であることから、添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で併用注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはルテチウムオキソドトロチド (^{177}Lu) として 1 回 7.4 GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 1,000 mL 中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25 g 含有する輸液を併用投与すること。
- 副作用発現時の本薬の減量・休薬・投与中止の目安について。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

⁴⁵⁾ 放射線外照射の成績に基づく基準であり、 $TD_{5/5}$ は 5 年間で 5% に副作用が生じる線量、 $TD_{50/5}$ は 5 年間で 50% に副作用が生じる線量と定義されている（放射線治療計画ガイドライン（2016 年版）、Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 109-22）。

⁴⁶⁾ 長時間作用型のオクトレオチド徐放性製剤等については本薬投与の 6 週間前から投与日まで、短時間作用型のオクトレオチドについては本薬投与の 24 時間前から 4 時間後まで投与しないこととされた。

NETTER-1試験及び12試験を含む臨床試験では、本薬の休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該基準を基に下記の変更等を加えた本薬の休薬・減量・中止基準の目安及び副作用に対する処置を用法・用量に関連する注意の項に設定した。

- NETTER-1試験及び12試験において、血液毒性及び腎障害以外のGrade 3以上の副作用が発現した場合には本薬の減量等を行うこととされていたものの、特定の副作用に対する基準ではなかったこと等から設定しないこととした。
- NETTER-1試験及び12試験において、臨床的に重大なリンパ球減少症又は肝酵素（AST、ALT、ALP等）の上昇が発現した場合には本薬の減量等を行うこととされていたものの、治験責任医師の判断により減量等を行わないことも許容されていたこと等から設定しないこととした。
- 血液毒性に対する一般的な処置であるG-CSF製剤の投与及び輸血について、必要に応じて実施する旨を記載することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、NETTER-1試験及び12試験では、当該試験で設定された休薬・減量・中止基準に従った上で本薬の臨床的有用性が示されたことから、臨床試験における基準に基づく休薬・減量・中止基準の目安を用法・用量に関連する注意の項に記載することが適切であると判断した。

以上より、当該2試験の基準を下記のように整備した上で設定することが適切と判断した。なお、血液毒性に対する支持療法については一般的な内容であることから、特記して注意喚起すべき事項ではないと判断した。

- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
血小板数減少	Grade 2 以上の場合	<ul style="list-style-type: none"> 3.7 GBq に減量する。 減量後に再発が認められない場合、7.4 GBq に再増量することができる。 前回投与から 16 週以内に回復しない場合又は減量後に再発した場合、投与中止する。
腎機能障害	<ul style="list-style-type: none"> クレアチンクリアランス（Ccr）が 40 mL/min 未満の場合 Ccr がベースラインから 40%以上低下し、かつ血清クレアチニン値がベースラインから 40%以上上昇した場合 	
上記以外の副作用	Grade 3 以上の場合	

注) Grade は NCI-CTCAE ver 4.0 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬の体内動態、作用機序、臨床試験における発現状況等を考慮して、腎機能障害、骨髄抑制及び肝機能障害を設定した。

調査予定症例数については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の NETTER-1 試験における発現状況を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の NETTER-1 試験、12 試験及び 11 試験における発現時期を考慮し、本薬の初回投与日から最終投与日の 16 週後までと設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬が投与された際の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、腎機能障害、骨髄抑制、MDS・AML 及びホルモン分泌異常（クリーゼ）を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定することが適切と考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国内第 I 相試験（11 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬（本薬又はリシン/アルギニン含有輸液）との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。3 例以上に認められた有害事象は、下痢 5 例（83.3%）、倦怠感及び食欲減退各 4 例（66.7%）、リンパ球減少症、腹部膨満、悪心及び脱毛症各 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国内第 I / II 相試験（12 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬（本薬又はリシン/アルギニン含有輸液）との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。3 例以上に認められた有害事象は、悪心 11 例（73.3%）、リンパ球数減少 10 例（66.7%）、食欲減退 7 例（46.7%）、下痢 6 例（40.0%）、倦怠感及び味覚障害各 4 例（26.7%）、腹痛、嘔吐、発熱、頭痛及び脱毛症各 3 例（20.0%）であった。

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3 海外第 I / II 相試験（Erasmus MC 試験）

重篤な有害事象は 626/1,214 例（51.6%）に認められた。発現率が 3%以上の重篤な有害事象は、汎血球減少症 97 例（8.0%）、下痢 57 例（4.7%）、死亡 55 例（4.5%）、腹痛 54 例（4.4%）、貧血 49 例（4.0%）、嘔吐 46 例（3.8%）、発熱 40 例（3.3%）、悪心 39 例（3.2%）、血小板減少症 37 例（3.0%）であり、うち、汎血球減少症 93 例、貧血 33 例、血小板減少症 27 例、悪心 14 例、腹痛及び嘔吐各 10 例、下痢 7 例、発熱 4 例、死亡 3 例は、本薬（施設内調製）との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 III 相試験（NETTER-1 試験）

有害事象は、本薬群で 110/112 例（98.2%）、対照群で 103/111 例（92.8%）に認められ、治験薬（本薬又はオクトレオチド徐放剤）との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 102/112 例（91.1%）、

対照群で 45/111 例 (40.5%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬群 112 例		対照群 111 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	110 (98.2)	64 (57.1)	103 (92.8)	41 (36.9)
血液及びリンパ系障害				
リンパ球減少症	20 (17.9)	13 (11.6)	0	0
貧血	18 (16.1)	0	9 (8.1)	0
胃腸障害				
悪心	72 (64.3)	5 (4.5)	13 (11.7)	2 (1.8)
嘔吐	59 (52.7)	8 (7.1)	11 (9.9)	1 (0.9)
腹痛	29 (25.9)	3 (2.7)	21 (18.9)	3 (2.7)
下痢	29 (25.9)	3 (2.7)	20 (18.0)	1 (0.9)
腹部膨満	18 (16.1)	0	14 (12.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	42 (37.5)	1 (0.9)	29 (26.1)	2 (1.8)
末梢性浮腫	18 (16.1)	0	10 (9.0)	1 (0.9)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	23 (20.5)	0	12 (10.8)	3 (2.7)
神経系障害				
浮動性めまい	19 (17.0)	0	9 (8.1)	0
頭痛	19 (17.0)	0	6 (5.4)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 35/112 例 (31.3%)、対照群で 27/111 例 (24.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で急性腎不全 4 例 (3.6%)、腹痛 3 例 (2.7%)、リンパ球減少症、嘔吐、大腿骨骨折、全身健康状態低下及び悪性新生物進行各 2 例 (1.8%)、対照群で悪性新生物進行 5 例、小腸閉塞、下腹部痛及び嘔吐各 2 例 (1.8%) であり、うち、本薬群の急性腎不全 3 例、リンパ球減少症及び嘔吐各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 14/112 例 (12.5%)、対照群で 16/111 例 (14.4%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で急性腎不全 3 例 (2.7%)、血小板減少症 2 例 (1.8%)、対照群で悪性新生物進行 5 例 (4.5%)、嘔吐及び疲労各 2 例 (1.8%) であり、うち、本薬群の血小板減少症及び急性腎不全各 2 例、対照群の疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験 (NETTER-1 試験 (被曝線量評価、PK 評価、尿中代謝物評価及び心臓安全性評価))

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 27/30 例 (90.0%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、悪心 15 例 (50.0%)、嘔吐 12 例 (40.0%)、下痢及び疲労各 10 例 (33.3%)、リンパ球減少症及び頭痛各 9 例 (30.0%) であった。

重篤な有害事象は 14/30 例 (46.7%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、リンパ球減少症及び腹痛各 4 例 (13.3%) であり、うち、リンパ球減少症 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 8/30 例 (26.7%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、腫瘍合併症及び深部静脈血栓症各 2 例 (6.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SSTR 陽性の NET に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、腫瘍細胞に発現する SSTR2 等に結合し、¹⁷⁷Lu から放出される β 線により腫瘍細胞を傷害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、SSTR 陽性の NET に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和3年5月17日

申請品目

[販売名] ルタテラ静注
[一般名] ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu)
[申請者] 富士フイルム富山化学株式会社
[申請年月日] 令和2年8月31日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (NETTER-1 試験) において、主要評価項目とされた PFS について、対照群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する消化管 NET 患者に対して、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、腎機能障害、骨髄抑制、MDS・AML 及びホルモン分泌異常(クリーゼ)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、NETTER-1 試験の対象とされた患者の原発部位、SSTR 陽性の判定方法、前治療歴等について、添付文書

の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、SSTR 陽性の判定方法、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、消化管以外を原発とする NET 患者への投与については、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはルテチウムオキソドトロオチド (^{177}Lu) として 1 回 7.4 GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 1,000 mL 中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25 g 含有する輸液を併用投与すること。
- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
血小板数減少	Grade 2 以上の場合	<ul style="list-style-type: none"> 3.7 GBq に減量する。 減量後に再発が認められない場合、7.4 GBq に再増量することができる。 前回投与から 16 週以内に回復しない場合又は減量後に再発した場合、投与中止する。
腎機能障害	<ul style="list-style-type: none"> クレアチンクリアランス (Ccr) が 40 mL/min 未満の場合 Ccr がベースラインから 40%以上低下し、かつ血清クレアチニン値がベースラインから 40%以上上昇した場合 	
上記以外の副作用	Grade 3 以上の場合	

注) Grade は NCI-CTCAE ver 4.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 300 例、観察期間を本薬の初回投与日から最終投与日の 16 週後までと設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、腎機能障害、骨髄抑制、MDS・AML 及びホルモン分泌異常（クリーゼ）を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、腎機能障害、骨髄抑制、MDS・AML 及びホルモン分泌異常（クリーゼ）を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 300 例及び初回投与日から最終投与日の 40 週後までと設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 35 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 36 及び 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">• 腎機能障害• 骨髄抑制• MDS・AML	<ul style="list-style-type: none">• ホルモン分泌異常（クリーゼ）	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査（全例調査） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

表 37 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	初回投与日から最終投与日の 40 週間後まで
調査予定症例数	300 例
主な調査項目	安全性検討事項：腎機能障害、骨髄抑制、MDS・AML 及びホルモン分泌異常（クリーゼ） 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、原発部位、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤等

1.6 その他

1.6.1 MF について

原薬の製造に用いられる DOTATATE トリフルオロ酢酸塩（審査報告（1）2.1.2 参照）は、MF 登録者の申出に基づき、販売名が [REDACTED] MF 登録番号 [REDACTED] から [REDACTED]（MF 登録番号 [REDACTED]）に変更された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍

[用法・用量]

通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) として 1 回 7.4 GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適

正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する注意]

臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、ソマトスタチン受容体陽性の判定方法、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。

[用法・用量に関連する注意]

1. 1,000 mL 中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25 g 含有する輸液を併用投与すること。
2. 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安

副作用	程度 ^{注)}	処置
血小板数減少	Grade 2 以上の場合	• 3.7 GBq に減量する。 • 減量後に再発が認められない場合、7.4 GBq に再増量することができる。 • 前回投与から 16 週以内に回復しない場合又は減量後に再発した場合、投与中止する。
腎機能障害	• クレアチンクリアランス (Ccr) が 40 mL/min 未満の場合 • Ccr がベースラインから 40%以上低下し、かつ血清クレアチニン値がベースラインから 40%以上上昇した場合	
上記以外の副作用	Grade 3 以上の場合	

注) Grade は NCI-CTCAE ver 4.0 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CI	confidence interval	信頼区間
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOTATATE	<i>N</i> -[(4,7,10-tricarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl)acetyl]- <i>D</i> -phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl- <i>D</i> -tryptophanyl-L-lysyl-L-threoninyl-L-cysteinyl-L-threonine-cyclic(2-7)disulfide	<i>N</i> -[(4,7,10-トリカルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデシ-1-イル)アセチル]- <i>D</i> -フェニルアラニル- <i>L</i> -システイニル- <i>L</i> -チロシル- <i>D</i> -トリプトファニル- <i>L</i> -リシル- <i>L</i> -トレオニル- <i>L</i> -システイニル- <i>L</i> -トレオニン-サイクリック(2-7)ジスルフィド
ENETS ガイドライン	Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids	
EP	european pharmacopoeia	欧州薬局方
ESMO ガイドライン	Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
G-CSF 製剤		顆粒球コロニー刺激因子製剤
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLGT	High level group term	高位グループ語
%ID		投与放射能に対する割合
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	master file	原薬等登録原簿
MIRD 法	Medical Internal Radiation Dose method	
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MS/MS	tandem mass spectrum	タンデム質量スペクトル

MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors	
NE	not evaluable	評価不能
NET	neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍 (NEN のうち高分化な腫瘍)
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
nonCR/nonPD		非 CR/非 PD
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
Δ QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	quaque a week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
Q8W	quaque 8 weeks	8 週間間隔
Q13W	quaque 13 weeks	13 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
SD	stable disease	安定
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SSA	somatostatin analog	ソマトスタチンアナログ (オクトレオチド、ランレオチド等)
SSTR	somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
USP	united states pharmacopeia	米国薬局方
オクトレオチド		オクトレオチド酢酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン 2019 年 日本神経内分泌腫瘍研究会編
Erasmus MC 試験		MEC127.545/1993/84 試験
NETTER-1 試験		AAA-III-01 試験
11 試験		P-1515-11 試験

12 試験		P-1515-12 試験
申請		製造販売承認申請
スニチニブ		スニチニブリンゴ酸塩
非放射性本薬		本薬中のルテチウム 177 を安定同位体であるルテチウム 175 で置換した化合物
本薬		ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷ Lu)
ランレオチド		ランレオチド酢酸塩
リシン/アルギニン含有輸液		リシン塩酸塩及びアルギニン塩酸塩を含有する輸液