

ルタテラ静注

に関する資料

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

富士フイルム富山化学株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯	2
1.5.2 開発の経緯	3
1.5.2.1 品質に関する試験	3
1.5.2.2 非臨床試験	3
1.5.2.2.1 薬理試験	3
1.5.2.2.1.1 効力を裏付ける試験	3
1.5.2.2.1.2 安全性薬理試験	4
1.5.2.2.2 薬物動態試験	4
1.5.2.2.3 毒性試験	5
1.5.2.3 臨床試験	6
1.5.2.3.1 薬物動態及び被曝線量の評価	6
1.5.2.3.1.1 アミノ酸輸液との併用	6
1.5.2.3.1.2 薬物動態	6
1.5.2.3.1.3 被曝線量	7
1.5.2.3.2 有効性及び安全性の評価	7
1.5.2.3.2.1 NETTER-1 試験	7
1.5.2.3.2.2 Erasmus MC 試験	8
1.5.2.3.2.3 P-1515-12 試験	8
1.5.2.3.2.4 P-1515-11 試験	9
1.5.3 開発経緯図	11
1.5.4 参考文献	13

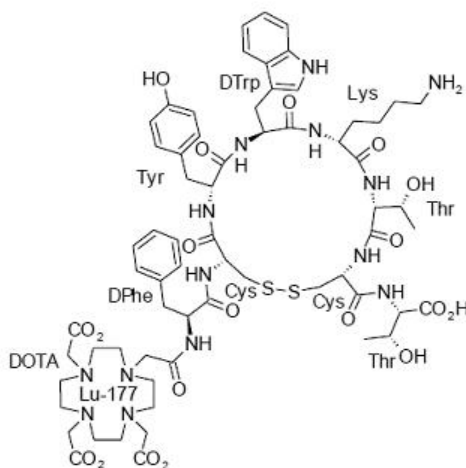
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ソマトスタチン受容体 (Somatostatine receptor : SSTR) は、7 回膜貫通型 G タンパク質共役型レセプターの一つで、神経伝達や内分泌の制御、細胞増殖の阻害などに関与している。SSTR はソマトスタチン標的細胞由来の腫瘍組織に強く発現しており、特に高分化型の神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor : NET) で強く発現していることから、NET 治療薬の有効な標的の一つとされている。SSTR には 5 つのサブタイプ (1 型～5 型) が存在するが、高分化型の NET では SSTR のサブタイプ 2 型の発現率が高い¹⁾。

ルタテラ静注は、腫瘍細胞表面に発現している SSTR サブタイプ 2 型への結合性を有するソマトスタチンアナログを、放射性ルテチウム-177 (^{177}Lu) で標識した ^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³-Octreotate (国際一般名 : lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide) を有効成分とする放射性薬剤であり²⁾、ペプチド受容体放射性核種療法 (Peptide receptor radionuclide therapy : PRRT) に使用する。 ^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³-Octreotate の構造式を図 1.5-1 に示した。

図 1.5-1 ^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³-Octreotate の構造式



NET に対する PRRT は、SSTR に結合するペプチド (ソマトスタチンアナログ) を、細胞殺傷性を有する放射性同位体 (Radioisotope : RI) で標識した、RI 標識ソマトスタチンアナログを用いる治療法である。PRRT に用いる薬剤の検討は、インジウムペンテトレオチド (^{111}In) の大量投与から開始されたが、その治療効果は限定的であった。その後、SSTR 結合性向上を目的としたソマトスタチンアナログの改良や標識に用いる放射性金属及びキレート構造の変更が検討され、中でも ^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³-Octreotate は、SSTR 陽性腫瘍を移植したモデル動物で、高い腫瘍集積性及び抗腫瘍効果を示すことが報告された³⁾。 ^{177}Lu -DOTA⁰-Tyr³-Octreotate の RI 標識前駆体である DOTA⁰-Tyr³-Octreotate は、ソマトスタチンアナログである Tyr³-Octreotate にキレート剤の 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) を付加させた化合物である。 ^{177}Lu は、半減期が 6.647 日の β 線放出核種であり、 β 線が腫瘍細胞に照射され、DNA 損傷を引き起こすことによって抗腫瘍効果を発揮する。 ^{177}Lu の放出する β 線の最大エネルギーは中程度であり ($E_{\text{max}} = 498 \text{ keV}$)、組織中での飛程は最大約 2.2 mm (平均 0.67 mm) である。飛程が比較的短いため、周辺の正常組織への傷害が抑えられ、腫瘍への効率的な放射

線照射が可能となる。なお、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ による PRRT では、その排泄経路から被曝が懸念される腎臓の被曝低減のため、リシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液の併用が必須となっている^{4, 5, 6}。

ルタテラ静注は、化学的及び放射化学的に安定な RI 既標識注射剤として Advanced Accelerator Applications 社（以下、AAA 社）によって開発された。AAA 社は、SSTR 陽性中腸カルチノイド患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（以下、NETTER-1 試験）及び SSTR 陽性腫瘍を対象とした医師主導の海外第 I/II 相臨床試験（以下、Erasmus MC 試験）の成績を基に、SSTR 陽性の胃腸膵 NET の適応で、2017 年 9 月に欧州経済領域（European Economic Area : EEA）の 31 ヶ国、2018 年 1 月に米国で、「Lutathera」の製品名で承認を取得しており、欧米での承認以降、カナダ、イスラエル等、欧米以外の国でも承認を取得している（2020 年 6 月末時点）。国内では、申請者である富士フイルム富山化学株式会社（旧、富士フイルム RI ファーマ株式会社）が AAA 社とルタテラ静注及びそれと併用するアミノ酸輸液であるライザケア輸液の導入に関する契約を締結し、SSTR 陽性の進行性膵・消化管（中腸カルチノイドを含む）又は肺 NET 患者を対象とした 2 つの臨床試験（国内第 I 相臨床試験（以下、P-1515-11 試験）及び国内第 I/II 相臨床試験（以下、P-1515-12 試験））を実施している。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬である $\text{DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ は、[REDACTED] の原薬等登録原簿を利用することとした。

医師主導で行われた Erasmus MC 試験は、院内で RI 標識を要する製剤を用いて実施した。AAA 社は、Erasmus MC 試験で使用された製剤を基に、用時調製が不要な RI 標識済みの注射剤として「Lutathera」を開発した。NETTER-1 試験では、院内での RI 標識が不要な（RI 標識済み）製剤である「Lutathera」を用いた。「Lutathera」と院内標識製剤は、[REDACTED] の量がわずかに異なるものの、同じ放射能の有効成分を含有しており、その化学的及び放射化学的安定性は同等であることが確認されている。P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験は、RI 標識済み製剤であるルタテラ静注（「Lutathera」と同一の製剤）を用いて実施した。

製剤の規格及び試験方法は「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日 医薬審第 568 号）、安定性試験は ICH Q1A の推奨に従った。製剤の有効期間は、AAA 社が実施した長期保存試験（ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、72 時間）及び加速試験（ $32 \pm 2^\circ\text{C}$ 、48 時間）のデータに基づき、「製造日時から 72 時間」と設定した。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理試験

1.5.2.2.1.1 効力を裏付ける試験

$\text{DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ は、SSTR サブタイプ 2 型に対して非常に高い結合活性を示した。また、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ は、SSTR サブタイプ 2 型陽性のラット膵臓腺房細胞癌由来細胞へ内在化し、SSTR 陽性のラット膵癌由来細胞に対して、*in vitro* で強い抗腫瘍活性を示した。さらに、SSTR 陽性のラット膵癌由来細胞を移植したラットを用いた $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の *in vivo* 薬効試験では、投与量に依存した抗腫瘍効果が認められ、腫瘍の消失が確認された。 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ を複数回投与した場合、単回

投与した場合よりも腫瘍が消失したラットの割合が高く、複数回投与の有用性が示唆された。

1.5.2.2.1.2 安全性薬理試験

(1) 中枢神経系に対する作用

ラットに非放射性の $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ を投与した場合に、体温変化及び中枢神経系への影響は認められなかった。

(2) 心血管系に対する作用

非放射性の $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の hERG テール電流に対する影響を、hERG 導入細胞を用いて評価した結果、hERG テール電流に対する影響は認められなかった。この結果は、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の投与による心筋活動電位の延長や QT 間隔の延長の可能性が低いことを示唆している。また、イヌ（ビーグル）を用いて $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ を単回静脈内投与し、血圧、心拍数、体温及び心電図（PR 間隔、PQ 間隔、QT 間隔及び QRS 間隔）を評価した結果、 $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の急速投与及び持続投与のいずれの場合も、血圧上昇に伴う反射性徐脈が観察された。しかしながら、 $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ 40～800 $\mu\text{g/kg}$ （予定臨床投与量の約 5～107 倍に相当）を投与した場合、心臓刺激伝導時間や体温への影響はなく、不整脈を誘発しないことが示され、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ による心臓伝達系組織に対する影響がないことが示唆された。

(3) 呼吸器系に対する作用

$^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ 20000 $\mu\text{g/kg}$ を投与したラットで、いくつかの呼吸器系パラメータ（呼吸数、呼気及び吸気時間、呼気及び吸気最大流量、分時換気量）に、呼吸刺激作用が認められた。また、5000 $\mu\text{g/kg}$ 投与群でも、吸気最大流量及び吸気時間に、わずかな影響が認められた。1250 $\mu\text{g/kg}$ 投与群では陰性対照群と比較して顕著な変化は観察されなかった。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の体内分布試験は、正常ラット及び非げっ歯類の腫瘍移植モデル動物を用いて実施した。正常ラットにおける血液中の放射能の消失は二相性であった。また、腫瘍移植モデル動物を用いた体内分布試験において、腫瘍及び SSTR を高発現する組織である膵臓に相対的に高い集積が認められ、腎臓においても高い集積が認められた。

非放射性の $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の血漿蛋白結合について、ヒト血漿での非結合画分の割合は濃度依存的に上昇した。ラット血漿及びイヌ血漿においても同様の傾向が見られた。

ラット、イヌ及びヒト単離肝細胞を用いた $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ 及び $\text{DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の *in vitro* 薬物代謝試験にて、両被験物質はいずれの肝細胞でも代謝されなかった。

ラット、イヌ及びヒトの腎ホモジネートを用いた $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ 及び $\text{DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の *in vitro* 薬物代謝試験では、両被験物質は直ちに代謝された。

$^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ は、ヒトで想定される血漿中濃度の範囲においてヒト CYP に対する阻害及び誘導作用は示さなかった。

腫瘍移植モデルラットを用いた $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の体内分布試験の結果、投与

後 24 時間の時点の尿中排泄率は約 67%であり、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ は主に腎臓を介して排泄されることが示された。また、 $^{111}\text{In-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ を投与した体内分布の結果、投与後 1 及び 4 時間の尿中に排泄された放射能の大部分は未変化体であった。

Caco-2 細胞株を用いた P-糖蛋白質との薬物間相互作用の検討では、 $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ は P-糖蛋白質の基質ではなく、阻害作用も示さなかったことから、本トランスポーターを介した薬物間相互作用はないと推察された。

$^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ が、各種ヒトトランスポーターの阻害剤となる可能性を *in vitro* で評価した。その結果、臨床において $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ 投与による各種ヒトトランスポーターへの阻害の影響はないと考えられた。

RI 標識していない $\text{DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ を用いた *in vitro* ヒト血清中安定性試験にて、 37°C 、1 時間のインキュベーションで未変化体の割合は 84.3%となり、96 時間までにわずかに減少したが、変化は小さかった。また、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ を添加したラット血漿を最長 96 時間までインキュベーションし、RI 検出器付き HPLC を用いて分析した結果、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ はラット血漿中で少なくとも 96 時間は安定であると考えられた。

1.5.2.2.3 毒性試験

放射性毒性試験は GLP 適用外で、一般毒性試験は GLP 適用下で実施した。

(1) 放射性毒性試験

ラットにおける急性及び遅発性放射性毒性を $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ を用いて評価した。

急性放射性毒性試験にて、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の最大耐量 (MTD) は 4536.2 MBq/kg 以上であると推定された。

遅発性放射性毒性試験にて、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ を 555 MBq までの用量でラットに投与した結果、投与後 101～200 日の時点で用量依存的な腎毒性が発現した。 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ の分割投与 (555 MBq の単回投与の代わりに 278 MBq を 1 週間の休薬期間を設けて 2 回投与) 及び 0.4 mg/g リシンの同時投与によって腎毒性が低減された。

(2) 一般毒性試験

非放射性の $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ を用いた単回投与毒性試験はラット及びイヌのいずれでも高い忍容性を示した。雌性ラットで実施した単回投与毒性試験では最高用量の 20455 $\mu\text{g/kg}$ (予定臨床投与量の約 792 倍に相当) まで、いかなる毒性徴候も生じなかった。イヌ単回静脈内投与毒性試験にて、用量漸増法による $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ 400, 800, 1600, 3200 $\mu\text{g/kg}$ の静脈内投与及び、6400 又は 10000 $\mu\text{g/kg}$ の単回投与により、死亡は認められなかった。また、全ての用量で、投与後に液状便を認め、400～3200 $\mu\text{g/kg}$ の用量で消化管の赤色変化、6400 及び 10000 $\mu\text{g/kg}$ の用量で消化管の暗赤色変化を認めたが、その他に明らかに $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ に起因する毒性は認めなかった。本試験に基づき、イヌ反復静脈内投与毒性試験の投与量を、80, 500 及び 3200 $\mu\text{g/kg}$ とした。

ラット反復静脈内投与毒性試験では、無影響量 (NOEL) は 1250 $\mu\text{g/kg}$ (予定臨床投与量の約 48 倍に相当) であると考えられた。

イヌ反復静脈内投与毒性試験では、無毒性量 (NOAEL) は 3200 $\mu\text{g/kg}$ (予定臨床投与量

の約 416 倍に相当) であると考えられた。

これらの結果から、予定臨床投与量に対し、 $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ は十分に広い安全域を有しているといえる。

遺伝毒性試験では、 $^{175}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$ は、S9 代謝活性化の有無に関わらず、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 試験のいずれも陰性であった。

1.5.2.3 臨床試験

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

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

1.5.2.3.1 薬物動態及び被曝線量の評価

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

1.5.2.3.1.1 アミノ酸輸液との併用

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

1.5.2.3.1.2 薬物動態

(1) 吸収

ルタテラ静注は静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティは 100%である。

(2) 分布

国内及び海外のいずれの被験者においても、F-1515 は投与後速やかに血液循環から消失した。また、薬物動態パラメータも、Erasmus MC 試験で対象とした種々の SSTR 陽性腫瘍患者と NETTER-1 試験で対象とした中腸カルチノイド患者で明確な差異は認められず、国内の膵・消化管及び肺 NET 患者と中腸カルチノイド患者で明確な差は認められなかった。さらに、国内 2 試験と海外 2 試験で明確な差は認められなかった。以上より、NET の種類及び人種に関わらず、F-1520 輸液併用下での F-1515 の分布に明確な差はないと判断した。

(3) 代謝及び排泄

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

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

1.5.2.3.1.3 被曝線量

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

1.5.2.3.2 有効性及び安全性の評価

1.5.2.3.2.1 NETTER-1 試験

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

F-1515 群では、総合アミノ酸輸液（Vamin 18 又は Aminosyn II 10%）併用下で F-1515 7.4 GBq を 8（± 1）週ごとに最大 4 回投与し、F-1515 の各投与翌日に徐放性オクトレオチド 30 mg を投与した。F-1515 治療終了後は、徐放性オクトレオチド 30 mg を 4 週ごとに投与した。対照群では、徐放性オクトレオチド 60 mg を 4 週ごとに投与した。

PFS 中央値は、F-1515 群（116 名）が未到達、対照群（113 名）が 8.5 ヶ月であり、F-1515 群において PFS の有意な延長を認めた（ハザード比 0.177 (95%CI:0.108～0.289), $p < 0.0001$ ）。

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

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

1.5.2.3.2.2 Erasmus MC 試験

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

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

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

1.5.2.3.2.3 P-1515-12 試験

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

- 中腸カルチノイド患者 (コホート 1) を対象に、F-1520 輸液併用下で F-1515 を 7.4 GBq 単回投与した時の薬物動態及び被曝線量を評価する。

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

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

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

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

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

9

あり、ORR は 66.7% (90%CI : 27.1~93.7) であった。



1.5.3 開発経緯図

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



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

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

1.5.4 参考文献

1. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol.* 2004;15(6):966-73.
2. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(3):273-82.
3. Breeman WA, Mearadji A, Capello A, Bernard BF, van Eijck CH, Krenning EP, et al. Anti-tumor effect and increased survival after treatment with [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate in a rat liver micrometastases model. *Int J Cancer.* 2003;104(3):376-9.
4. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudla B, de Herder WW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):220-6.
5. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Horsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):800-16.
6. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ^{177}Lu -DOTATATE. *J Nucl Med.* 2019;60(7):937-43.