1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

富士フイルム富山化学工業株式会社

目次

1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠 2
1.8.2.1 効能・効果及びその設定理由 2
1.8.2.1.1 効能・効果 2
1.8.2.1.2 設定理由 2
1.8.2.1.2.1 ルタテラ静注 2
1.8.2.1.2.2 ライザケア輸液 3
1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠 4
1.8.2.2.1 用法・用量 4
1.8.2.2.2 設定理由 4
1.8.2.2.2.1 単回投与での忍容性 4
1.8.2.2.2.2 被曝線量 4
1.8.2.2.2.3 有効性 5

1.8.2 効能・効果，用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.2.1.1 効能・効果

ルタテラ静注の効能・効果（案）を以下に示す。

ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍

ライザケア輸液の効能・効果（案）を以下に示す。

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）による腎被曝の低減

1.8.2.1.2 設定理由

1.8.2.1.2.1 ルタテラ静注

海外で無作為化比較第 III 相臨床試験として実施した NETTER-1 試験において，ソマトスタチン受容体（SSTR）陽性の進行性中腸カルチノイド患者を対象に，ルタテラ静注による治療（以下，ルタテラ群）及び徐放性オクトレオチドによる治療（以下，対照群）を比較した結果，無増悪生存期間（PFS）の中央値は，ルタテラ群では未到達，対照群では 8.5 ヶ月（95%CI：5.8～9.1），ハザード比は 0.18（95%CI：0.11～0.29）であり，統計学的に有意に異なった（Log-rank 検定：$p < 0.0001$）。また，副次評価項目である全生存期間（OS）でも対照群と比較しルタテラ群は高い有効性を示した（2.5.4.2.1.1 参照）。これらの結果より，ルタテラ静注は，徐放性オクトレオチドと比較し，死亡又は腫瘍の増悪のイベントを減少させる有効性を示したことから，SSTR 陽性の進行性中腸カルチノイド患者に対する生命予後の改善が期待できると考えた。また，海外で実施された医師主導第 I/II 相臨床試験（以下，Erasmus MC 試験）では，SSTR 陽性の膵，消化管及び肺神経内分泌腫瘍（NET）患者において，高い有効性を示した（主要評価項目である客観的奏効率（ORR）は 45.0%（95%CI：39.8～50.3））（2.5.4.2.2.1 参照）。さらに，進行性中腸カルチノイド患者を対象とした NETTER-1 試験との併合解析（海外試験併合解析）の結果，NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験の ORR，奏効期間（DoR），OS 及び PFS で明確な差異は認められなかった（2.5.4.3.1 参照）。

上記海外 2 試験のサブスタディで得られた薬物動態及び被曝線量の結果に明確な差は認められなかったため（2.5.3.2 及び 2.5.3.3 参照），薬物動態及び被曝線量は，「中腸カルチノイド患者」と「膵，消化管及び肺 NET 患者」とで差はないと考えた。

以上のことから，NETTER-1 試験の中腸カルチノイド患者で確認された生命予後の改善は，Erasmus MC 試験の膵，消化管及び肺 NET 患者に対しても，同様に期待できると考えた。

国内第 I/II 相臨床試験（以下，P-1515-12 試験）における日本人の SSTR 陽性の進行性中腸カルチノイド患者 5 名での ORR は 60.0%（90%CI：18.9～92.4）であり，ルタテラ静注初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は 100%（90%CI：100～100）であった。NETTER-1 試験の ORR は 14.7%（95%CI：7.8～21.6）であり，ルタテラ静注初回投与後 52 週に相当すると考えられる無作為化後 13 ヶ月時点の無増悪生存割合は 81.4%（95%CI：70.9～88.4）であった。このため，P-1515-12 試験の結果は，被験者数が 5 名と少ないものの，NETTER-1

試験の結果と明確な差異はないと判断した（2.5.4.3.2.1 参照）。

P-1515-12 試験における日本人の SSTR 陽性膵，消化管及び肺 NET 患者 15 名での ORR は 46.7%（90%CI：24.4～70.0）であり，国内第 I 相臨床試験（以下，P-1515-11 試験）における日本人の SSTR 陽性膵及び消化管 NET 患者 6 名での ORR は 66.7%（90%CI:27.1～93.7）であった。これらの結果は，被験者数は少ないものの，Erasmus MC 試験の膵，消化管及び肺 NET 患者の ORR である 45.0%（95%CI：39.8～50.3）と比較し明確な差はないと判断した。また，腫瘍タイプ別に評価した場合も，国内 2 試験の結果は，Erasmus MC 試験の ORR の結果と明確な差異はないと判断した（2.5.4.3.2.2 参照）。

海外 2 試験, P-1515-11 試験の膵及び消化管 NET 患者及び P-1515-12 試験の中腸カルチノイド患者から得られた薬物動態及び被曝線量の結果に明確な差は認められなかったため（2.5.3.2 及び 2.5.3.3 参照），薬物動態及び被曝線量は，「中腸カルチノイド患者」と「膵，消化管及び肺 NET 患者」とで差はなく，外国人と日本人とで民族差はないと考えた。

以上のことから，NETTER-1 試験の結果を日本人中腸カルチノイド患者に適用することが可能であり，PFS 及び OS においても，日本人中腸カルチノイド患者で NETTER-1 試験と同様の有効性が得られると考えた。また，日本人の膵，消化管及び肺 NET 患者で Erasmus MC 試験と同様の有効性が得られると考えた。さらに，前述の通り，Erasmus MC 試験の膵，消化管及び肺 NET 患者に対しても，NETTER-1 試験の結果と同様な生命予後の改善が期待できると考えることから，日本人の膵，消化管及び肺 NET 患者においても，NETTER-1 試験の結果を適用することが可能と考えた。加えて，Erasmus MC 試験において，原発不明 NET 患者等でも奏効が確認されており（2.7.6.10.2.2 参照），膵，消化管及び肺以外を原発とする NET 患者でも膵，消化管及び肺 NET 患者と同様の有効性が得られると考えた。

上記を踏まえ，ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注を用いたペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）は，日本人の SSTR 陽性の膵，消化管及び肺 NET 患者において，海外試験の結果と同様な生命予後の改善を期待できる高い有効性を示すと考えること，膵，消化管及び肺以外を原発とする NET 患者でも有効性が期待できると考えることから，ルタテラ静注の効能・効果を「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」とすることは妥当であると判断した。

1.8.2.1.2.2　ライザケア輸液

欧州を中心とした臨床現場では，古くから PRRT 時の腎被曝の低減を目的としてアミノ酸輸液が使用されており，ライザケア輸液と同様の 2.5%リシン及び 2.5%アルギニンを含む輸液の高い腎保護効果は，種々の臨床研究で報告されている。これらの臨床経験に基づき，PRRT に関する海外学会等のガイドラインでは，リシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液の併用投与は PRRT 時の腎被曝の低減のために必須とされている[1, 2, 3]（2.5.1.4.2 参照）。

Erasmus MC 試験のサブスタディにて，2.5% Lys-Arg 輸液（ライザケア輸液と有効成分及びその含量は同一だが溶剤が異なる）の併用の有無によるルタテラ静注投与時の腎臓の放射能分布及び吸収線量が評価され，アミノ酸輸液の併用により腎臓における放射能の滞留時間が短縮され，ルタテラ静注投与時の腎臓の吸収線量が 47%（範囲：34～59%）低減されることが示された（2.5.3.1.1 参照）。

国内 2 試験では，ライザケア輸液併用下でルタテラ静注投与した際の，腎臓の吸収線量

及び生物学的実効線量（BED）を評価し，長期腎毒性の発現する恐れのある閾値を超えないことが確認された（2.5.3.3 参照）。

以上のことから,ライザケア輸液の効能･効果を「ルテチウムオキソドトレオチド(^{177}Lu)による腎被曝の低減」とすることは妥当であると判断した。

1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量

ルタテラ静注の用法・用量（案）を以下に示す。

> 通常，成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{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。

ライザケア輸液の用法・用量（案）を以下に示す。

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

ルタテラ静注とライザケア輸液は PRRT 時に必ず併用する。

1.8.2.2.2 設定理由

1.8.2.2.2.1 単回投与での忍容性

Erasmus MC 試験のサブスタディにて,用量漸増による 2.5% Lys-Arg 輸液併用下でのルタテラ静注の忍容性評価を実施した。その結果，本試験で投与した最大用量である 7.4 GBq まで用量制限毒性（DLT）の発現は認められず，単回の投与量として 7.4 GBq が海外試験にて設定された（2.5.3.3.2 参照）。

国内でも，P-1515-11 試験にて，ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注の 7.4 GBq 単回投与における日本人での忍容性を評価した結果，いずれの被験者にも DLT 観察期間中に DLT の発現は認められず（2.5.5.7.3.2 参照),「忍容性あり」と評価された。

1.8.2.2.2.2 被曝線量

Erasmus MC 試験のサブスタディにて,重要臓器である骨髄及び腎臓で重篤な障害が発生する恐れがあるとされている 2 Gy 及び 23 Gy の吸収線量を閾値とし，2.5% Lys-Arg 輸液併用下でのルタテラ静注単回投与における被曝線量から累積投与放射能を検討した。その結果，7.4 GBq を 4 回投与した場合の累積投与放射能である 29.6 GBq あたりの骨髄及び腎臓の吸収線量は，いずれも閾値を下回り，許容範囲内であると判断した（2.5.3.3.3 参照)。この結果と上述の用量漸増試験の結果から，2.5% Lys-Arg 輸液併用下でのルタテラ静注の累積投与放射能として 29.6 GBq（7.4 GBq × 4 回）を投与した場合における，骨髄及び腎臓の吸収線量並びに腎臓の BED を評価した。その結果，骨髄の吸収線量では 3.7 Gy までは血液学的毒性の発現は認められなかった。腎臓の吸収線量及び BED では，それぞれ 30 Gy 及び 40 Gy までは長期腎毒性の発現は認められなかった（2.5.3.3.3 参照)。

NETTER-1 試験でのサブスタディにて被曝線量を評価した。その結果，総合アミノ酸輸液併用下でルタテラ静注を 29.6 GBq（7.4 GBq × 4 回）投与した場合，Erasmus MC 試験で

確認した毒性発現の閾値を超える値を示す被験者は認められなかった（2.5.3.3.4 参照）。

国内 2 試験にて，ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注の 7.4 GBq 単回投与における被曝線量の評価を実施し，4 回繰り返し投与した際の被曝線量を算出した。その結果，骨髄及び腎臓の平均吸収線量並びに腎臓の BED は NETTER-1 試験の結果と類似しており，毒性発現の閾値を超える値を示す被験者は認められなかった（2.5.3.3.5 参照）。

単回投与での忍容性及び被曝線量の結果から，日本人においても，ライザケア輸液併用下でルタテラ静注を 1 回 7.4 GBq の用量で計 4 回（29.6 GBq）投与することは，安全性及び被曝線量の観点から許容可能と判断した。

1.8.2.2.2.3　有効性

国内 2 試験では，申請する用法・用量と同様，ライザケア輸液 1000 mL 併用下でルタテラ静注 7.4 GBq を 8 週ごとに最大 4 回投与した。海外 2 試験においても，ほぼ同様の用法・用量で実施した。なお，ライザケア輸液の用法・用量は，PRRT に関する海外のガイドラインで推奨されている用法・用量（1000 mL をルタテラ静注投与前 30 分から 4 時間かけて投与[1-3]）と同様であった（NETTER-1 試験では市販の総合アミノ酸輸液を使用）。

上記の用法・用量で実施した国内外の臨床試験の有効性の結果から，1.8.2.1.2.1 で示した通り，日本人の SSTR 陽性の膵，消化管及び肺 NET 患者においても，ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注を用いた PRRT は，生命予後を改善し，膵，消化管及び肺以外を原発とする NET 患者でも有効性が期待できると考えた。

前述の通り，ライザケア輸液 1000 mL 併用下でのルタテラ静注の 7.4 GBq 単回投与での忍容性及び計 29.6 GBq（7.4 GBq × 4 回）投与での被曝線量に問題はなく，有効性として，申請する用法・用量で，日本人の SSTR 陽性の NET 患者において生命予後の改善が期待できると考えた。また，安全性のプロファイルは国内外で明確な差異は認められず，概して安全性は良好であると考えた（2.5.5 参照）。

以上のことから，ルタテラ静注及びライザケア輸液の用法・用量を，それぞれ「通常，成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{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。」及び「通常，成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）投与開始 30 分前より 1 回 1000 mL を 4 時間かけて点滴静注する。」とし，両剤を併用することは妥当であると判断した。

1. 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.
2. 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.

3. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ^{177}Lu-DOTATATE. J Nucl Med. 2019;60(7):937-43.