2.2　緒言

2.2 緒言

神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine neoplasm：NEN）は，神経内分泌細胞に由来する腫瘍の総称である。神経内分泌細胞は内分泌臓器のみならず全身に分布するため，NEN は膵臓，消化管，肺，気管支，胸腺，副腎，下垂体，甲状腺等の全身の様々な場所に発生する。米国の Surveillance, Epidemiology,and End Results（SEER）データベースによると，発生部位は消化管（胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，虫垂，結腸，直腸）が約 50%，肺が 27%，膵臓が 6.4%，肝臓が 0.8%，胸腺が 0.4%であり [1]，消化管，肺，膵臓で 8 割以上を占める。NEN は患者数が少ない希少がんと言われている。また，高分化型の神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor：NET）と低分化型の神経内分泌癌（Neuroendocrine carcinoma：NEC）に大きく分類され，これらを総称して NEN と表記される。

本邦で承認されている切除不能の進行性 NET に対する治療薬は現在 5 剤であるが，NET の原発部位によってはさらに選択肢が限定される。そのため，薬剤の副作用により治療が中止された場合や薬効が不十分であった場合，次の治療手段が残されておらず，治療中でさえ，後がないという不安が患者に付きまとう。海外では前述の 5 剤による治療の他に，切除不能の進行性 NET の治療法として，ペプチド受容体放射性核種療法（Peptide receptor radionuclide therapy：PRRT）が推奨されている。NET の多くはソマトスタチン受容体（Somatostatin receptor：SSTR）が高発現しており，SSTR は NET 治療薬の有効な標的の一つとされている。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，ソマトスタチンアナログを用いる治療法である。投与された RI 標識ソマトスタチンアナログは，腫瘍細胞内に取り込まれ，RI から放出される放射線によって腫瘍細胞に傷害を与える。日本では PRRT に用いる RI 標識ソマトスタチンアナログ製剤は承認されていないため，国内導入が強く望まれている。

ルタテラ静注はソマトスタチンアナログ（$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate）を放射性ルテチウム 177（^{177}Lu）で標識した，PRRT に使用する放射性薬剤である。有効成分は ^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate（国際一般名：lutetium（^{177}Lu）oxodotreotide）であり，1 バイアル（25 mL）中に，^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate を ^{177}Lu の放射能として 7.4 GBq 含む。Advanced Accelerator Applications 社（以下，AAA 社）は，ルタテラ静注（海外での製品名：Lutathera，治験薬識別記号：F-1515）を開発し，徐放性オクトレオチド酢酸塩による治療で増悪が確認された切除不能，進行性，SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者を対象とした，多施設共同の無作為化比較試験として，海外第 III 相臨床試験（以下，NETTER-1 試験）を実施した。NETTER-1 試験の無増悪生存期間（PFS）において，徐放性オクトレオチド酢酸塩治療群（以下，対照群）と比較して F-1515 群で延長が認められた。また，全生存期間（OS）においても，PFS 同様に対照群と比較して F-1515 群で延長が認められたため，生命予後の延長が期待できると考えた。また，Erasmus Medical Center による，膵，消化管及び肺 NET を含む SSTR 陽性腫瘍患者を対象とした，医師主導の海外第 I/II 相臨床試験（以下，Erasmus MC 試験）においても，比較試験ではないものの，ルタテラ静注の高い有効性が示された。AAA 社は，NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験の結果に基づき，SSTR 陽性の胃腸膵 NET の適応で，欧米 30 ヶ国以上でルタテラ静注の承認を取得している（2020 年 6 月末時点）。

ライザケア輸液は，1 袋（1000 mL）中に，有効成分として L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩を各 25 g 含む水性の注射剤である。ルタテラ静注等，RI 標識ソマトスタチンアナログは，その基本構造がペプチドであり，腎臓の糸球体で濾過された後，一部が近位

尿細管で再吸収され，尿細管細胞内に保持されることから，腎臓の被曝が増大し，腎障害が発現する懸念がある。正電荷アミノ酸のリシン，アルギニンを含むアミノ酸輸液の併用投与は，RI 標識ソマトスタチンアナログの尿細管再吸収を阻害し，尿中排泄を促進させる。Erasmus MC 試験にて，ルタテラ静注に 2.5%リシン塩酸塩及び 2.5%アルギニン塩酸塩を含む輸液を併用投与することで，腎臓の被曝が減少することが確認された。AAA 社は 2.5%リシン塩酸塩及び 2.5%アルギニン塩酸塩を含むライザケア輸液（海外での製品名：LysaKare）を開発し，lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide を使用した PRRT による腎被曝の低減の適応で，欧州の 31 ヶ国で承認を取得している（2020 年 6 月末時点）。

切除不能の進行性 NET に対する新規治療薬が求められている本邦の現状と，良好な臨床試験成績を鑑みて，富士フイルム富山化学株式会社は AAA 社とルタテラ静注及びライザケア輸液の導入に関する契約を締結し，本邦での開発を計画した。国内では，膵，消化管及び肺 NET を対象とした第 I 相臨床試験（以下，P-1515-11 試験）と中腸カルチノイド患者を含む，膵，消化管及び肺 NET を対象とした第 I/II 相臨床試験（以下，P-1515-12 試験）を実施した。国内 2 試験と海外 2 試験での薬物動態及び被曝線量の結果には明確な差が認められず，腫瘍タイプ別の差及び民族差はないと考えられた。海外で実施された NETTER-1 試験において，主要評価項目である PFS の中央値は，F-1515 群では未到達，対照群が 8.5 ヶ月（95%CI：5.8～9.1 ヶ月）であり，ハザード比は 0.177（95%CI：0.108～0.289）で，統計学的に有意な延長が示されている（$p < 0.0001$）。中腸カルチノイド患者を対象とした P-1515-12 試験での客観的奏効率（ORR）は 60.0%（90%CI：18.9～92.4）であり，被験者数は 5 名と少ないものの，NETTER-1 試験で得られた ORR の 14.7%（95%CI：7.8～21.6）と比較し，明確な差異はないと判断した。また，進行性中腸カルチノイド患者を対象とした NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験の併合解析では，NETTER-1 試験と Erasmus MC 試験の有効性に明確な差異がみられなかった。さらに，P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験での膵，消化管及び肺 NET 患者の ORR と Erasmus MC 試験の ORR を比較した場合，同等の結果が得られた。以上より，NETTER-1 試験での PFS 及び OS 等の結果を日本人での中腸カルチノイド患者に適用することが可能と考えた。また，NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験に差がなく，さらに Erasmus MC 試験と国内 2 試験でも差がなかったことから，SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者に限らず，膵，消化管及び肺 NET 患者に対しても 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，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。よって，ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注を用いた PRRT により，日本人の進行性 NET 患者の生命予後の延長が期待できると考えた。

安全性に関しても，ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注を使用した際の安全性プロファイルは，国内外で明確な差異はなく，良好であるといえる。

上記を踏まえ，以下の内容で，製造販売承認申請をすることとした（表 2.2-1 及び表 2.2-2）。

表 2.2-1 ルタテラ静注の申請する効能・効果及び用法・用量

	ルタテラ静注
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。

表 2.2-2 ライザケア輸液の申請する効能・効果及び用法・用量

	ライザケア輸液
効能・効果	ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）による腎被曝の低減
用法・用量	通常，成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）投与開始 30 分前より 1 回 1000 mL を 4 時間かけて点滴静注する。

参考文献

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008;26(18):3063-72.