2.5　臨床概括評価

目次

略号の一覧 5
専門用語の一覧 10
2.5 臨床に関する概括評価 11
2.5.1 製品開発の根拠 11
2.5.1.1 対象疾患の概要 11
2.5.1.2 対象疾患に対する現在の治療方法と問題点 12
2.5.1.3 申請医薬品の薬理学的分類 14
2.5.1.3.1 ルタテラ静注 14
2.5.1.3.2 ライザケア輸液 15
2.5.1.4 申請医薬品の開発を支持する科学的背景 16
2.5.1.4.1 国外におけるルタテラ静注の開発計画 16
2.5.1.4.2 国外におけるライザケア輸液の開発計画 18
2.5.1.4.3 国内におけるルタテラ静注及びライザケア輸液の開発計画 21
2.5.1.4.4 臨床試験パッケージ 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 27
2.5.2.1 臨床試験に使用した製剤の概要 27
2.5.2.1.1 ルタテラ静注 27
2.5.2.1.2 ライザケア輸液 27
2.5.2.2 生物薬剤学試験 27
2.5.2.2.1 ルタテラ静注 27
2.5.2.2.2 ライザケア輸液 27
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.3.1 アミノ酸輸液の併用効果 28
2.5.3.1.1 2.5% Lys-Arg 輸液の併用による腎被曝の低減 28
2.5.3.2 薬物動態 28
2.5.3.2.1 吸収 28
2.5.3.2.2 分布 28
2.5.3.2.3 代謝及び排泄 31
2.5.3.2.4 薬物動態のまとめ 33
2.5.3.3 被曝線量 33
2.5.3.3.1 臓器・組織の吸収線量 33
2.5.3.3.2 Erasmus MC 試験での単回投与量の評価 34
2.5.3.3.3 Erasmus MC 試験における腎臓及び骨髄の被曝線量評価 34
2.5.3.3.4 NETTER-1 試験サブスタディでの被曝線量評価 35
2.5.3.3.5 国内臨床試験での被曝線量評価 35
2.5.3.3.6 被曝線量評価のまとめ 36
2.5.3.4 内因性要因 36
2.5.3.4.1 海外臨床試験結果をもとにした内因性要因との相関評価 36
2.5.3.4.2 民族差の影響 37
2.5.3.5 外因性要因 37

2.5.4 有効性の概括評価 38
2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験 38
2.5.4.1.1 臨床試験デザインの概要 39
2.5.4.1.1.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験 39
2.5.4.1.1.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験 40
2.5.4.1.1.3 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験 40
2.5.4.1.1.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験 41
2.5.4.1.1.5 海外試験併合解析 41
2.5.4.1.2 有効性の評価項目 41
2.5.4.2 臨床試験の結果 43
2.5.4.2.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験 43
2.5.4.2.1.1 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS） 43
2.5.4.2.1.2 副次評価項目 44
2.5.4.2.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験 47
2.5.4.2.2.1 主要評価項目：客観的奏効率（ORR） 47
2.5.4.2.2.2 副次評価項目 48
2.5.4.2.3 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験 49
2.5.4.2.3.1 主要評価項目（ORR：confirmation なし） 49
2.5.4.2.3.2 副次評価項目 50
2.5.4.2.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験 52
2.5.4.3 全試験を通しての結果の比較 53
2.5.4.3.1 進行性中腸カルチノイドに関する海外試験併合解析 53
2.5.4.3.1.1 主要評価項目 53
2.5.4.3.1.2 副次評価項目 54
2.5.4.3.1.3 海外試験併合解析のまとめ 55
2.5.4.3.2 国内試験と海外試験の有効性の比較 55
2.5.4.3.2.1 中腸カルチノイド患者での有効性の比較 55
2.5.4.3.2.2 膵，消化管及び肺 NET 患者での有効性の比較 56
2.5.4.3.3 部分集団における結果の比較 57
2.5.4.4 申請する効能及び効果 58
2.5.4.4.1 ルタテラ静注 58
2.5.4.4.2 ライザケア輸液 59
2.5.4.5 推奨する用量及び用法 60
2.5.5 安全性の概括評価 62
2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害作用 62
2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法 62
2.5.5.3 安全性評価に用いた臨床試験 62
2.5.5.4 安全性の評価方法 63
2.5.5.4.1 安全性の評価項目，有害事象の定義等 63
2.5.5.4.2 有害事象の読み替え 67
2.5.5.4.3 安全性解析対象 67
2.5.5.4.4 併合解析 67

2.5.5.5 曝露状況及び被験者集団の特徴 67
2.5.5.6 比較的よく見られる有害事象 69
2.5.5.6.1 海外臨床試験 69
2.5.5.6.2 国内臨床試験 71
2.5.5.7 死亡，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 75
2.5.5.7.1 死亡 75
2.5.5.7.1.1 海外臨床試験 75
2.5.5.7.1.2 国内臨床試験 75
2.5.5.7.2 その他の重篤な有害事象 76
2.5.5.7.2.1 海外臨床試験 76
2.5.5.7.2.2 国内臨床試験 78
2.5.5.7.3 その他の重要な有害事象 79
2.5.5.7.3.1 海外臨床試験 79
2.5.5.7.3.2 国内臨床試験 79
2.5.5.8 臨床検査値の評価 80
2.5.5.8.1 海外臨床試験 80
2.5.5.8.2 国内臨床試験 80
2.5.5.9 バイタルサインの評価 81
2.5.5.9.1 海外臨床試験 81
2.5.5.9.2 国内臨床試験 81
2.5.5.10 心電図の評価 81
2.5.5.10.1 海外臨床試験 81
2.5.5.10.2 国内臨床試験 81
2.5.5.11 特別な患者集団及び状況下における安全性 82
2.5.5.11.1 内因性要因 82
2.5.5.11.1.1 人種 82
2.5.5.11.1.2 年齢 82
2.5.5.11.1.3 性別 82
2.5.5.11.1.4 腫瘍量 83
2.5.5.11.1.5 BMI 83
2.5.5.11.1.6 インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア 83
2.5.5.11.2 外因性要因 84
2.5.5.11.2.1 前治療：化学療法 84
2.5.5.11.2.2 前治療：外照射療法 84
2.5.5.11.2.3 前治療：手術 85
2.5.5.11.2.4 F-1515 投与量 85
2.5.5.11.3 有害事象の予防，軽減及び管理方法 85
2.5.5.11.3.1 有害事象の予防及び軽減方法 85
2.5.5.11.3.2 有害事象の管理方法 86
2.5.5.11.3.3 長期の安全管理 87
2.5.5.11.4 薬物相互作用 87
2.5.5.11.5 妊婦及び授乳時の使用 88

2.5.5.11.6 妊孕性 88
2.5.5.11.7 過量投与 88
2.5.5.11.8 薬物乱用 88
2.5.5.11.9 離脱症状及び反跳現象 88
2.5.5.11.10 ..... 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 89
2.5.5.12 海外の市販後の安全性報告 89
2.5.5.13 安全性評価のまとめ 89
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 91
2.5.6.1 治療の背景 91
2.5.6.1.1 疾患又は症状 91
2.5.6.1.2 現行の治療 91
2.5.6.2 ベネフィット 91
2.5.6.2.1 生命予後の改善 91
2.5.6.2.2 作用機序の違いによる治療効果 92
2.5.6.2.3 少ない治療回数による利便性の向上 92
2.5.6.2.4 ライザケア輸液併用による腎被曝の低減 92
2.5.6.3 リスク 92
2.5.6.3.1 血液毒性 92
2.5.6.3.2 造血・リンパ系組織の二次性悪性腫瘍 93
2.5.6.3.3 腎毒性 93
2.5.6.3.4 生殖毒性 93
2.5.6.3.5 相互作用による治療効果の減弱 93
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 94
2.5.7 参考文献 95

略号の一覧

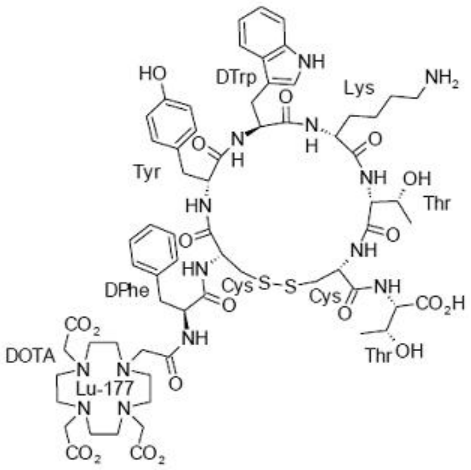
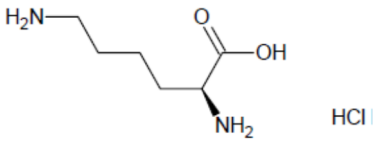
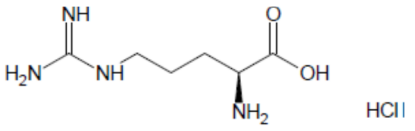
略号	英語	日本語
AESI	Adverse events of special interest	注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	L-Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Arg	Arginine	アルギニン
AST	L-Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the curve	曲線下面積
BED	Biological effective dose	生物学的実効線量
BMI	Body mass index	体格指数
CBR	Clinical benefit rate	クリニカルベネフィット率
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血液（血漿）中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CRF	Case report form	症例報告書
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
Cys	Cysteine	システイン
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DoR	Duration of responce	奏効期間
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸
EANM	European Association of Nuclear Medicine	—
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum energy	最大エネルギー
ENETS	European Neuroendocrine Tumour Society	—
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension	—
ESMO	European Society for Medical Oncology	—
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GEP	Gastroenteropancreatic	胃腸膵
GOT	Glutamic oxaloacetic acid transaminase	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic acid transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	グルタミルトランスペプチダーゼ
IAEA	International Atomic Energy Agency	国際原子力機関
INN	International nonproprietary name	国際一般名称
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	日本医薬品一般的名称
KPS	Karnofsky Performance Status	—

（Page 1 of 3）

略号	英語	日本語
Lys	Lysine	リシン
MDS	Myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的たん白質
NANETS	North American Neuroendocrine Tumor Society	—
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がんセンターネットワーク
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NDA	New drug application	新薬申請
NE	Not evaluable	評価不能
NEC	Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌
NEN	Neuroendocrine neoplasm	神経内分泌腫瘍
NET	Neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
NR	Not reached	未到達
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
Phe	Phenylalanine	フェニルアラニン
PR	Partial response	部分奏効
PRRT	Peptide receptor radionuclide therapy	ペプチド受容体放射性核種療法
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
QLQ	Quality of life questionnaire	生活の質に関する質問票
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST (guideline)	Response evaluation criteria in solid tumors (guideline)	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RI	Radioisotope	放射性同位体
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety Set	安全性の解析対象集団
SAR	Serious adverse reaction	重篤な副作用
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results	—
SD	Stable disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	—
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPECT	Single photon emission computed tomography	単光子放出コンピュータ断層撮影
SpO_2	—	動脈血酸素飽和度
SSTR	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
SWOG	South West Oncology Group	米国南西部がん臨床試験グループ
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下での有害事象
Thr	Threonine	トレオニン
Trp	Tryptophane	トリプトファン
TTP	Time to progression	無増悪期間
Tyr	Tyrosine	チロシン
V_z	Volume of distribution during the terminal phase	終末相の分布容積

略号	英語	日本語
WHO	World Health Organization	世界保健機関
^{90}Y	Yttrium-90	イットリウム 90
^{111}In	Indium-111	インジウム 111
^{131}I	Iodine-131	ヨウ素 131
^{177}Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177

【ルタテラ静注及びライザケア輸液の略号】

略号	構造式	化学名
＜製剤＞ ルタテラ静注 F-1515 Lutathera	—	—
＜有効成分＞ ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate lutetium（^{177}Lu）oxodotreotide（INN） ルテチウム（^{177}Lu）ドータオクトレオテート		Lutetium(^{177}Lu)-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
＜製剤＞ ライザケア輸液 F-1520 輸液 LysaKare	—	—
＜有効成分＞ L-リシン塩酸塩（JAN） L-Lysine Hydrochloride（INN）		(2S)-2,6-Diaminohexanoic acid monohydrochloride
＜有効成分＞ L-アルギニン塩酸塩（JAN） L-Arginine Hydrochloride（INN）		(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride

【試験名の略号】

略号	試験の別（試験番号）	試験課題名
P-1515-11 試験	国内第 I 相臨床試験（P-1515-11）	ソマトスタチン受容体陽性の進行性膵，消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした F-1520 併用下での F-1515 の第 I 相臨床試験
P-1515-12 試験	国内第 I/II 相臨床試験（P-1515-12）	ソマトスタチン受容体陽性の進行性中腸カルチノイド及びその他の神経内分泌腫瘍患者を対象とした F-1520 併用下での F-1515 の第 I/II 相臨床試験
Erasmus MC 試験	海外第 I/II 相臨床試験（MEC127.545/1993/84）	A Phase I/II single arm study to evaluate the efficacy of ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate in patients with somatostatin receptor positive tumors.（ソマトスタチン受容体陽性腫瘍患者に対する ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の有効性を検討する単群第 I/II 相臨床試験）
NETTER-1 試験	海外第 III 相臨床試験（AAA-III-01）	A multicenter, stratified, open, randomized, comparator-controlled, parallel-group phase III study comparing treatment with ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate to Octreotide LAR in patients with inoperable, progressive, somatostatin receptor positive, midgut carcinoid tumours.（切除不能，進行性，ソマトスタチン受容体陽性の中腸カルチノイド患者において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 治療及び徐放性オクトレオチド酢酸塩治療を比較する多施設共同，層別，非盲検，無作為化，実薬対照，並行群間比較第 III 相臨床試験）

専門用語の一覧

用語	説明
プラナー画像	放射性薬剤から放出されるγ線を平面的に計測し，放射能分布を平面的に表示した画像。
吸収線量	放射線を受けた物質が単位質量あたりに吸収するエネルギーの量。 単位は Gy（グレイ）。
実効半減期	生体中又は特定の臓器・組織に存在する放射性物質の量は物理学的過程と生物学的過程により減少する。この 2 つの過程により，放射性物質の量がはじめの 1/2 に減少するまでの時間。それぞれの半減期の間には，以下の関係が成り立つ。 $1/Te_{1/2}$（実効半減期）= $1/Tp_{1/2}$（物理学的半減期*）+ $1/Tb_{1/2}$（生物学的半減期**） * 放射性同位元素の放射能が，物理学的過程（放射性壊変）によって，はじめの 1/2 に減少するまでの時間で，核種ごとに固有の値を示す。 ** 生体中又は特定の臓器・組織に存在する物質の量が，代謝・排泄等の生物学的過程によって，はじめの 1/2 に減少するまでの時間。
生物学的実効線量（BED）	MIRD 法で算出した吸収線量に加え，組織の修復能，実効半減期（生物学的な影響）を考慮した線量。
MIRD 法	Medical Internal Radiation Dose method の略。 米国核医学会の内部被曝委員会（Medical Internal Radiation Dose Committee）より提唱された放射性薬剤投与による放射線吸収線量を推定する方法。
Bq	放射能の単位（ベクレル）。 1 秒間に 1 個の原子核が崩壊して放射線を放つ放射能が 1 Bq。
Gy	吸収線量の単位（グレイ）。 放射線によって物質 1 キログラムあたり 1 ジュールのエネルギーが吸収された時の吸収線量が 1 Gy。
%IA	Percentage of injected activity の略。 投与された全放射能のうち，臓器・組織に分布した放射能の割合。 %dose と同義。
%dose	Percentage of injected dose の略。 投与された全放射能のうち，臓器・組織に分布した放射能の割合。 %IA と同義。
%dose/g	投与された全放射能のうち，単位質量あたりの臓器・組織に分布した放射能の割合。

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 対象疾患の概要

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，膵臓が 8 割以上を占める。また，発生学的に，前腸 NEN（胃，十二指腸，膵臓，肺，胸腺），中腸 NEN（空腸，回腸，虫垂，上行結腸）及び後腸 NEN（横行結腸，下行結腸，S 状結腸，直腸）と分類する場合がある [2]。NEN は患者数が少ない希少がんと言われており，1 年間の新規発症患者数は，人口 10 万人あたり膵 NEN で 1.27 人，消化管 NEN で 3.51 人と報告されている [3]。高分化型の肺 NEN である肺カルチノイドの年間新規発症患者数は，過去の報告から推測すると人口 10 万人あたり約 1.50 人である [4, 5]。

NEN は，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。世界保健機関（WHO）の定義によると，NEN の悪性度及び細胞の分化型は Ki67 指数及び核分裂像を用いて判定され，組織病理学的な分類がなされる。膵，消化管の場合，高分化型で低～中悪性度の NET（NET G1，NET G2，NET G3）と低分化型で高悪性度の NEC に大別される [6]（表 2.5.1-1）。肺の場合，NEN は 1 つの腫瘍型として定義され，さらに，高分化型で低～中悪性度の定型及び異型カルチノイド（NET G1/G2 に相当），低分化型で高悪性度の小細胞癌及び大細胞神経内分泌癌（NEC に相当）に分類されている [7]（表 2.5.1-2）。肺においては WHO 分類上の定義ではないものの，本申請資料では，便宜上，カルチノイドを NET と表記する。高分化型の膵及び消化管の NET ではソマトスタチン受容体（Somatostatine receptor：SSTR）が発現している頻度が高く（80%以上で SSTR が発現 [8]），低分化型の NEC では概ね発現頻度が低い。また，肺においても，膵及び消化管と同様に，高分化型のカルチノイドでは SSTR が発現している頻度が高く（75%以上で SSTR が発現 [9]），低分化型の神経内分泌癌では概ね発現頻度が低い。

種々のアミン類及びペプチドホルモンの過剰分泌による臨床症状の有無で，NET は機能性腫瘍と非機能性腫瘍に分類される。機能性腫瘍の臨床症状は，腫瘍から過剰に分泌されるホルモンやアミン類の種類により様々である。一方，非機能性腫瘍はホルモン関連症状を呈することはないが，腫瘍の増大に伴い腹部膨満感，腹痛，イレウス症状等の非特異的な症状がみられる。近年，NET 研究の進歩に伴い NET も考慮した診断が行われるようになった結果，非機能性 NET と診断される割合が増加してきている [3]。しかし，非機能性 NET はホルモン等の過剰分泌に伴う臨床症状がないため，機能性 NET に比べ診断が遅れることも多く，結果として遠隔転移及び死亡率が増加する [10]。遠隔転移の中では，肝転移の頻度が最も高く [11]，肝転移の中には，手術から数ヶ月後又は数年後に発生する異時性の転移も一定割合で認められている [12]。このような遠隔転移を伴う NET 患者の予後は悪く，米国での報告によると [13]，診断時に腫瘍がどの程度進行しているかで層別化した高分化型 NET 患者の生存期間中央値は，限局，局所進行及び遠隔転移型でそれぞれ 30 年以上，10.2 年及び 12 ヶ月と報告されており，NET 患者の予後は診断時の進行度によって大きな影響

を受ける。また，たとえ早期に発見されたとしても，遠隔転移をきたした場合，後述するような薬物療法が選択されるが，予後は芳しくない。

表 2.5.1-1 膵，消化管 NEN の WHO 分類（2019）及び病理学的特徴

分化	分類	Ki67 指数 (%)	核分裂像数 (/10HPF)	特徴
高分化	NET G1	< 3	< 2	高分化型，低～中悪性度 SSTR の発現頻度は高い
	NET G2	3～20	2～20	
	NET G3	> 20	> 20	
低分化	NEC 小細胞型，大細胞型	> 20	> 20	低分化型，高悪性度 SSTR の発現頻度は概ね低い

表 2.5.1-2 肺 NEN の WHO 分類（2015）及び病理学的特徴

		核分裂像数 (/10HPF)	特徴
カルチノイド	定型カルチノイド	< 2	高分化型，低～中悪性度 SSTR の発現頻度は高い
	異型カルチノイド	2～10	
神経内分泌癌	小細胞癌， 大細胞神経内分泌癌	≥ 11	低分化型，高悪性度 SSTR の発現頻度は概ね低い

2.5.1.2 対象疾患に対する現在の治療方法と問題点

「膵･消化管神経内分泌腫瘍（NEN）診療ガイドライン 第 2 版」[14]では，膵，消化管 NET の治療の第一選択となるのは外科処置による根治的切除である。切除可能な遠隔転移を有する膵，消化管 NET も，原発巣及び遠隔転移巣の手術適応となる。局所進行性又は転移性病変が確認された根治的切除不能症例では，各種モダリティを駆使した集学的治療が推奨され，抗腫瘍薬による薬物療法を中心に，肝転移巣に対する局所療法として肝動脈化学塞栓術や腫瘍焼灼術，骨転移には症状緩和を目的とした放射線外部照射が行われる。薬物療法として内分泌症状の緩和治療には膵，消化管 NET ともにソマトスタチンアナログ（オクトレオチド酢酸塩）の他，症状に応じた対症療法薬が用いられる。腫瘍増大が認められる場合は抗腫瘍効果を目指した全身薬物治療の適応となり，膵 NET ではソマトスタチンアナログ（ランレオチド酢酸塩），分子標的治療薬（エベロリムス及びスニチニブリンゴ酸塩）が推奨されるが，他に治療の選択肢がない場合には細胞傷害性抗がん剤（ストレプトゾシン）も選択肢の一つとなっている。また，消化管 NET では，ソマトスタチンアナログ（オクトレオチド酢酸塩及びランレオチド酢酸塩），分子標的治療薬（エベロリムス）が推奨され，これらが適応とならない場合には，細胞傷害性抗がん剤（ストレプトゾシン）も選択肢の一つとなっている。

肺 NET の治療法について「肺癌診療ガイドライン 2019 年度版」[15]では，高分化型 NET である肺カルチノイドの場合，切除可能な腫瘍では非小細胞肺癌に準じた外科治療を行うことが推奨されており，一般的に予後は良好である。一方で，手術の適応とならない場合には薬物療法や放射線療法などがあるが，確立された治療法は少ない。日本で承認されている治療薬は，分子標的治療薬であるエベロリムスのみである。

(1) オクトレオチド酢酸塩

消化管 NET に対して適応を有する，徐放性ソマトスタチンアナログである。

中腸由来の切除不能又は転移性高分化型 NET 患者に対する二重盲検無作為化比較第 III 相試験（PROMID 試験）が海外で実施され，徐放性オクトレオチド群（42 名）及びプラセボ群（43 名）の無増悪期間（Time to progression：TTP）中央値はそれぞれ 14.3 ヶ月及び 6.0 ヶ月であった（p = 0.000072）[16]。

重大な副作用として，アナフィラキシーや徐脈が挙げられる [17]。

(2) ランレオチド酢酸塩

膵・消化管 NET に対して適応を有する，徐放性ソマトスタチンアナログである。

切除不能又は遠隔転移を有する無症候性の膵・消化管 NET 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較第 III 相試験が海外で実施され，ランレオチド群（101 名）及びプラセボ群（103 名）の無増悪生存期間（Progression free survival：PFS）中央値はそれぞれ未到達及び 18.0 ヶ月であった（p < 0.001）[18]。また，切除不能又は遠隔転移を有する NET 患者（32 名）を対象とした国内第 II 相非盲検試験では，完全奏効（Complete response：CR）及び部分奏効（Partial response：PR）は認められなかったが，継続試験に参加した 17 名のうち 1 名に PR が認められた [19]。

重大な副作用として，徐脈が挙げられる [20]。

(3) エベロリムス

NET に対して適応を有する，分子標的治療薬（mTOR 阻害薬）である。

原発部位として膵臓，小腸，肺，大腸を含む切除不能又は転移性の機能性 NET 患者を対象とした二重盲検無作為化比較第 III 相試験（RADIANT-2 試験）が海外で実施され，オクトレオチド酢酸塩併用エベロリムス群（216 名）及びオクトレオチド併用プラセボ群（213 名）の PFS 中央値はそれぞれ 16.4 ヶ月及び 11.3 ヶ月であった（p = 0.026）[21]。

切除不能又は転移性の膵 NET を対象とした日本人 40 名を含む国際共同の二重盲検無作為化比較第 III 相試験（RADIANT-3 試験）が実施され，エベロリムス群（207 名）及びプラセボ群（207 名）の PFS 中央値はそれぞれ 11.0 ヶ月及び 4.6 ヶ月であった（p < 0.001）[22]。日本人 40 名の結果を抽出すると，エベロリムス群（23 名）及びプラセボ群（17 名）の PFS 中央値はそれぞれ 19.5 ヶ月及び 2.8 ヶ月であった（p < 0.001）[23]。

切除不能又は遠隔転移を有する非機能性の高分化型肺又は消化管 NET 患者を対象とした国際共同の二重盲検無作為化比較第 III 相試験（RADIANT-4 試験）が実施され，エベロリムス群（205 名）及びプラセボ群（97 名）の PFS 中央値はそれぞれ 11.0 ヶ月及び 3.9 ヶ月であった（p < 0.00001）[24]。RADIANT-4 試験には原発不明・その他の NET 患者も組み入れられ，原発部位間でエベロリムスの有効性に明確な差異はなかった [24]。

高頻度且つ重大な副作用として，間質性肺炎や重篤な感染症，高血糖，貧血，血小板減少，口内炎が挙げられる [25]。

(4) スニチニブリンゴ酸塩

膵 NET に対して適応を有する，分子標的治療薬（チロシンキナーゼ阻害薬）である。

根治切除不能の進行再発・転移性高分化型膵 NET 患者に対する二重盲検無作為化比較第 III 相試験が海外で実施され，スニチニブ群（86 名）及びプラセボ群（85 名）の PFS 中央

値はそれぞれ 11.4 ヶ月及び 5.5 ヶ月であった（$p < 0.001$）[26]。

高頻度且つ重大な副作用として，骨髄抑制や高血圧，出血，甲状腺機能障害，肝機能障害が挙げられる[27]。手足症候群も高頻度に発生し，QOL の低下を招く。

(5) ストレプトゾシン

膵・消化管 NET に対して適応を有する，細胞傷害性抗がん剤（DNA アルキル化剤）である。

切除不能又は転移性の高分化型膵・消化管 NET 患者（22 名）を対象とした国内第 I/II 相試験で，客観的奏効率（Overall response rate：ORR）及びクリニカルベネフィット率（Clinical benefit rate：CBR）はそれぞれ 9.5%及び 100%であった。日本人を対象としたレトロスペクティブ研究では，PFS 中央値は 11.8 ヶ月と報告されている[28]。

重大な副作用として，腎障害や骨髄抑制，耐糖能異常，肝障害が挙げられる[29]。

上記に示すように，本邦で承認されている切除不能の進行 NET 患者に対する治療薬はこれら 5 剤であるが，NET の種類によってはさらに選択肢が限定される。薬効が不十分であった場合や薬剤の副作用により治療が中止された場合，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。したがって，切除不能又は進行 NET 治療に対する現在の選択肢は，医療ニーズを十分に満足させている状態ではない。

一方，海外では切除不能の進行 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）も選択肢の一つとして推奨されている（2.5.1.3.1 参照）。しかしながら，日本では PRRT に用いる放射性同位体（Radioisotope：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，PRRT を望む患者は自費で海外へ渡航している一方，病状や経済的な理由から PRRT を断念している患者も少なくなく，PRRT の国内導入が望まれている。

2.5.1.3 申請医薬品の薬理学的分類

2.5.1.3.1 ルタテラ静注

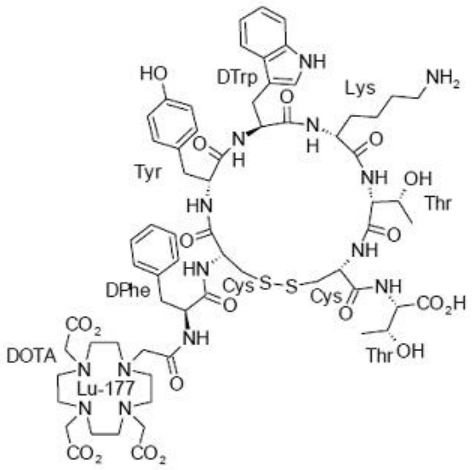
NET に対する PRRT は，SSTR に結合するペプチド（ソマトスタチンアナログ）を，細胞殺傷性を有する RI で標識した，RI 標識ソマトスタチンアナログを用いる治療法である。PRRT に用いられる RI 標識ソマトスタチンアナログとしては，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate，^{90}Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide 等がある。投与された RI 標識ソマトスタチンアナログは腫瘍細胞内に取り込まれ，RI から放出される放射線によって腫瘍細胞を破壊する。海外では，PRRT は 2000 年頃より臨床使用が報告されており，原発部位を問わず SSTR 陽性の切除不能又は進行例に対する有効な治療選択肢として，海外学会等の NET の診療ガイドライン（European Neuroendocrine Tumor Society：ENETS[30]，European Society for Medical Oncology：ESMO[31]，National Comprehensive Cancer Network：NCCN[32]）も推奨している。

ルタテラ静注はソマトスタチンアナログを ^{177}Lu で標識した，PRRT に使用する放射性薬剤であり，有効成分は ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate（国際一般名：lutetium（^{177}Lu）oxodotreotide）である（図 2.5.1-1）。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の RI 標識前駆体の DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate はソマトスタチン様ペプチドの Tyr^{3}-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。ルタテラ静注は水性の注射剤であり，検定日時において，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。

SSTR は，ソマトスタチン標的細胞由来の腫瘍組織にも強く発現しており，特に 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 [8]。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate はサブタイプ 2 型との親和性が高く，特異的に結合し，腫瘍細胞内に取り込まれる。ルタテラ静注による抗腫瘍効果は，ソマトスタチンアナログによる薬理作用ではなく，^{177}Lu の放出する β 線が腫瘍に照射されることによってもたらされる。^{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_{max} = 498 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。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は SSTR へ特異的に結合し [33]，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確認されている [34]。

図 2.5.1-1 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の構造式



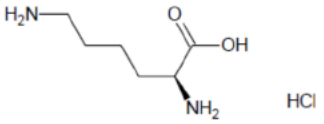
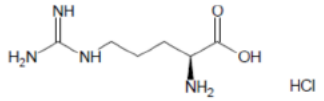
2.5.1.3.2　ライザケア輸液

ルタテラ静注等，RI 標識ソマトスタチンアナログの基本構造はペプチドであり，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。ペプチドの再吸収機序及び局在についての研究により，この再吸収の大部分は，腎皮質の近位尿細管細胞上のメガリン及びキュビリンによるものであることが報告されている [35, 36]。メガリン及びキュビリンは，受容体調節エンドサイトーシスを介した低分子量タンパク及びペプチドの再吸収において重要な役割を果たしている。ソマトスタチンアナログは，リシン残基を持つ正電荷ペプチドである。一方で，メガリンの結合ドメインの少なくとも一つが負電荷を有しており，このドメインが再吸収に関与すると考えられている。以上のような機序で，RI 標識ソマトスタチンアナログが近位尿細管で再吸収・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。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には，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が有効である [37, 38]。正荷電アミノ酸は，正電荷ペプチドである RI 標識ソマトスタチンアナログと競合することで，近位尿細管での再吸収を阻害し，その排泄を促進する。この結果，腎臓の被曝が低減されることで，腎障害のリスクを抑え

ることが可能となる。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与したラットで顕著な腎機能低下が認められたが，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate と L-リシンを同時投与したラットでは，腎機能低下は軽度であったことが確認されている [39]。

ライザケア輸液は，ルタテラ静注による PRRT 時の腎臓の被曝低減を目的として，ルタテラ静注と併用して点滴静注されるアミノ酸輸液であり，その有効成分は L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩である（表 2.5.1-3）。ライザケア輸液は，水性の注射剤であり，1 袋（1000 mL）中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを各 25 g 含む。

表 2.5.1-3 ライザケア輸液の有効成分の構造式

一般名	構造式又は示性式
L-リシン塩酸塩 L-Lysine Hydrochloride	
L-アルギニン塩酸塩 L-Arginine Hydrochloride	

2.5.1.4 申請医薬品の開発を支持する科学的背景

2.5.1.4.1 国外におけるルタテラ静注の開発計画

SSTR を標的とした PRRT は欧米では 2000 年頃より臨床使用が報告されており，NET 患者を対象とした ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による PRRT に関する臨床研究も多数報告されている [40-43]。NET の海外診療ガイドライン（ENETS[30]，ESMO[31]，NCCN[32]）では，PRRT を SSTR 陽性の切除不能又は進行例に対する有効な治療選択肢の一つとして推奨している。

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による PRRT の代表的な臨床研究は，オランダの Erasmus Medical Center による臨床研究であり，2000 年 1 月から 2006 年 8 月までに登録された SSTR 陽性の NET（主に胃腸膵 NET（Gastroenteropancreatic-NET：GEP-NET））患者 504 名を対象に，7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 6～13 週ごとに 4 回投与し，12 ヶ月以上に渡り経過観察を行ったものである。結論として，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による PRRT は忍容性が高く，切除不能又は転移性の SSTR 陽性の GEP-NET 患者に安全且つ長期的な治療効果をもたらすと報告された [41]。

[redacted] による [redacted]，20[redacted] 年に [redacted] 社が [redacted] [redacted] を計画し，その後 Advanced Accelerator Applications 社（以下，AAA 社）が ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の欧米での臨床開発を進めることとなった（[redacted] 社は 20[redacted] 年に AAA 社と合併した）。当時，臨床研究で用いられていた ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は医療機関等で用時 DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を ^{177}Lu で標識する必要があったため，AAA 社は用時調製が不要な ^{177}Lu 既標識注射剤としてルタテラ静注（海外での名称は Lutathera）を開発した。

AAA 社は，20[redacted] 年[redacted] 月に実施された，EMA 及び FDA との [redacted] ミーティングでの指摘を踏まえて，[redacted] による [redacted] として，SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者を対象とした第 III 相臨床試験

（以下，NETTER-1 試験）を実施した。最も適切な試験集団として中腸カルチノイドを対象疾患に選択した理由は，中腸カルチノイドは，(1) [redacted] であり [13]，(2) [redacted] と考えられ，(3) [redacted] ためである。また，GEP-NET は希少疾病であるため，[redacted] を向上させることで，試験の外的及び内的妥当性を高められると判断した。

AAA 社は，NETTER-1 試験及び 2000 年 1 月から 2012 年 12 月まで実施した Erasmus Medical Center による医師主導第 I/II 相臨床試験（以下，Erasmus MC 試験）の結果に基づき，SSTR 陽性の GEP-NET の適応で，2017 年 9 月に欧州経済領域（European Economic Area：EEA）の 31 ヶ国及び 2018 年 1 月に米国で「Lutathera」の製品名でルタテラ静注の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）。

海外第 III 相臨床試験（NETTER-1 試験）

NETTER-1 試験は，欧米にて，徐放性オクトレオチド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実施された。ルタテラ静注群（以下，F-1515 群）（116 名）及び高用量の徐放性オクトレオチド群（以下，対照群）（113 名）の有効性解析の結果，PFS 中央値は，F-1515 群が未到達に対し，対照群が 8.5 ヶ月であった。ORR は，F-1515 群が 14.7%，対照群が 4.0%であり，二群間に統計学的な有意差を認めた。OS の中央値は， F-1515 群は未到達であったのに対し，対照群は 27.4 ヶ月であり，F-1515 群は対照群に比べ，全死亡の発生リスクは低い傾向にあった（2.5.4.2.1 参照）。

海外第 I/II 相臨床試験（Erasmus MC 試験）

Erasmus MC 試験は，オランダの Erasmus Medical Center にて，切除不能又は転移性の SSTR 陽性の種々の腫瘍患者（1214 名）を対象に実施された。GEP-NET 患者 578 名での解析の結果，ORR は 42.7%，PFS 及び OS 中央値はそれぞれ 26.7 ヶ月及び 60.1 ヶ月であった。

本試験は医師主導試験であったが故，[redacted] であった。解析に使用したデータベースは，[redacted] のデータを検証し，作成した。解析は，[redacted] 20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までに登録された [redacted] 名の [redacted] のデータで実施し（[redacted]：20[redacted] 年 [redacted] 月），[redacted] のデータ（[redacted] のデータも含む）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までに登録された [redacted] 名の [redacted] のデータで実施した。[redacted] 解析には被曝線量及び薬物動態の評価が含まれた。

本試験へは試験実施国のオランダ国内外から被験者が登録されたが，[redacted] となっていたため [redacted]

[redacted]，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施された，FDA との [redacted] meeting の結果，[redacted]，安全性解析は全てのオランダ人（811名），有効性解析はオランダ人の GEP-NET患者（559 名）を対象にすることとした。

2.5.1.4.2 国外におけるライザケア輸液の開発計画

RI 標識ソマトスタチンアナログによる PRRT 時は，前述のとおり，腎臓の被曝軽減のためにリシン，アルギニンを含むアミノ酸輸液の併用投与が必須であり，アミノ酸輸液併用の臨床的ベネフィットは遅くとも 1993 年には報告されている [44]。アミノ酸輸液による腎保護をせずに PRRT を受けた患者ではその 28%から 60%に腎毒性が認められたとの報告がある [45, 46]。一方，アミノ酸輸液の併用投与が標準手順となった 1990 年代後半から 2000 年代初頭以降は PRRT 後の腎毒性の発現頻度は 1%から 23%であり，この頻度の差はアミノ酸輸液の併用の有無が大きく関係していると考えられる [45, 46]。

欧州を中心とした臨床現場では，PRRT 時の腎保護を目的として主にリシン及びアルギニンを含む様々な組成のアミノ酸輸液が使用されてきた。F-1520 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文献報告は Erasmus Medical Center からの 2001 年にまで遡る [47]。この 2.5%リシン及び 2.5%アルギニンを含む輸液は，種々のアミノ酸を含む輸液やリシンのみを含む輸液に比べて最適なリスクベネフィットを有することが確認されており [38]，“Rotterdam Protocol”として多くの医療機関で採用されている。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，PRRT 時の腎保護のための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必須とされている [48-50]。海外のガイドラインは以下のとおりである。

ENETS（European Neuroendocrine Tumor Society）ガイドライン [48]

PRRT を行う場合，腎臓への放射線被曝を低減させるために，リシン及びアルギニンを含むアミノ酸溶液の投与は必須である。生理食塩液 1 L 中に 2.5%リシン及び 2.5%アルギニンを含む溶液を，放射性医薬品の投与前 30 分から 4 時間かけて投与しなければならない。代わりに他の市販されているアミノ酸溶液を使用することも可能である。その一つが Aminosteril N-Hepa 8%（Fresenius AG，Bad Homburg，Germany）で，1500 mL 中に 11 g のリシン及び 16 g のアルギニンを含んでいる。これに，10%の硫酸マグネシウム 30 mL 及び乳酸リンゲル液 500 mL を加え（総溶液として，700 mOsm/L で 2030 mL），500 mL/h の速度で投与する。もう一つが Baxter Synthamin で 1 L 中にリシン 5.8 g 及びアルギニン 11.5 g が含まれている。この溶液も 500 mL/h で投与する。

IAEA（International Atomic Energy Agency），EANM（European Association of Nuclear Medicine）及び SNMMI（Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging）の合同ガイドライン [49]

リシン及び/又はアルギニンは，患者に水分を補給するために，生理食塩液で大容量に適切に希釈すべきである。ただし，患者が心不全の状態（例えば，カルチノイド心臓弁膜症）である場合を除く。容量が過剰の場合，急激な状態悪化につながる可能性があり，避けるべきである。特に高浸透圧溶液は，重篤な代謝性アシドーシス及び不整脈につながる可能性のある危険な電解質不均衡を誘導するので避けるべきである。生理食塩液 1000 mL 中にアミノ酸 25 g を溶解すべきである。

アミノ酸溶液を投与する前に，悪心及び嘔吐に対する適切な処置として，制吐剤（例え

ばグラニセトロンのような 5-HT_3 アンタゴニスト）や副腎皮質ステロイド（例えばデキサメタゾン）を投与する。制吐剤は，必要に応じて繰り返し投与する。アミノ酸の投与は，放射性ペプチドの投与の 30～60 分前に始め，4 時間以上続けるべきである。

NANETS（North American Neuroendocrine Tumor Society）及び SNMMI（Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging）の合同ガイドライン [50)]

近位尿細管での ^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の再吸収及び腎臓の放射線被曝の低減のため，^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の投与前後及び投与中に適切な濃度のリシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液を投与する必要がある。

適切なリシン及びアルギニン濃度のアミノ酸輸液がいくつか市販されているが，リシン及びアルギニン以外のアミノ酸も多く含むため，輸液の浸透圧が高く，投与中の重大な悪心及び嘔吐につながる。推奨される高濃度アミノ酸輸液の点滴速度は 320 mL/h であるが，100 mL/h 程度の遅い速度で開始し，徐々に速度を上げる（例えば 15～20 分ごとに 20～50 mL/h）ことで，悪心，嘔吐がある程度軽減される。リシン 25 g 及びアルギニン 25 g のみを注射用生理食塩液 1 L に溶解したアミノ酸輸液も使用されるが，現在適応外である。このアミノ酸輸液は催吐性が大幅に低いため，一般により速い速度で点滴可能である。忍容性が向上するため，このリシン，アルギニン輸液の使用が好ましいが，規制上の問題等から，使用できない医療機関が多い。リシン，アルギニン輸液を使用する場合は，RI 標識ソマトスタチンアナログの投与 30 分前に開始し，250 mL/h の速度で 4 時間点滴する。市販のアミノ酸輸液を 250 mL/h 以上で点滴する場合，悪心及び嘔吐がよくみられるため，5-HT_3 拮抗薬（グラニセトロン，オンダンセトロン，パロノセトロンなど），NK_1 受容体拮抗薬（フォサプレピタントなど），及び H_2 受容体拮抗薬（ファモチジンなど）の静脈内前投与が推奨される。アミノ酸輸液の点滴速度を 320 mL/h に上げる場合，D_2 受容体拮抗薬（プロクロルペラジン）に加え，5-HT_3 拮抗薬の追加投与が必要となることもある。^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の投与後にデキサメタゾンなどのステロイドの投与も可能である。

Erasmus MC 試験では，院内製剤の 2.5%リシン及び 2.5%アルギニンを含む輸液（リシン塩酸塩 25 g（リシンとして 20 g），アルギニン塩酸塩 25 g（アルギニンとして 20.7 g）/[redacted] 1000 mL；以下，2.5% Lys-Arg 輸液）が使用された。Erasmus MC 試験の一部被験者での検討では，^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate に 2.5% Lys-Arg 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（推定吸収線量が平均 47%減少）【2.7.2.2.1.1 を参照】。

NETTER-1 試験では，2.5% Lys-Arg 輸液と同等量のリシン及びアルギニンを含む市販の経静脈栄養用総合アミノ酸輸液（欧州では Vamin 18［リシン 18 g，アルギニン 22.6 g/2000 mL］，米国では Aminosyn II 10%［リシン 21.0 g，アルギニン 20.4 g/2000 mL］）が使用された。前述の通り，PRRT 時の腎保護には 2.5% Lys-Arg 輸液が最適であることは明らかであったが，[redacted]市販の総合アミノ酸輸液が選択された。しかしながら，NETTER-1 試験で，悪心及び嘔吐がそれぞれ 64.3%及び 52.7%の被験者で確認され，その大部分（約 75%）は総合アミノ酸輸液に由来すると治験責任医師等により判定された。悪心・嘔吐の発現は，2.5% Lys-Arg 輸液を

使用した Erasmus MC 試験に比べ高い頻度であった。Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験における，悪心及び嘔吐の発現率を表 2.5.1-4 に示す。

表 2.5.1-4 Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験における悪心及び嘔吐の発現率

		Erasmus MC 試験[*1]（N = 1214）		NETTER-1 試験（N = 112）		
		被験者数	%	被験者数	%	件数
全有害事象	悪心	109～263[*2]	14.0～22.5[*2]	72	64.3	161
	嘔吐	32～112[*2]	4.1～9.6[*2]	59	52.7	127
重篤な有害事象	悪心	39	3.2	0	0.0	0
	嘔吐	46	3.8	2	1.8	2
治験薬（F-1515）との因果関係が疑われる重篤な有害事象	悪心	13	1.1	0	0.0	0
	嘔吐	10	0.8	1	0.9	1

*1 Erasmus MC 試験における有害事象の発現件数は報告されていない
*2 2.5% Lys-Arg 輸液併用下での ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による 4 回の各治療時の患者数はそれぞれ 1170 名，1083 名，980 名，777 名である。各治療後の悪心及び嘔吐の発現頻度はそれぞれ，悪心：22.5%（263/1170 名），17.6%（191/1083 名），17.1%（168/980 名），14.0%（109/777 名），嘔吐：9.6%（112/1170 名），5.3%（57/1083 名），4.0%（39/980 名），4.1%（32/777 名）であった。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-8, Table 14.3.1.7.1, Table 14.3.1.7.2 及び添付資料 5.3.5.2.2 の Table 12-1, Table 12-6，Table 14.3.1.3.1 から抜粋，改変）

悪心及び嘔吐の発現は，輸液の液量も大きく関係すると考えられている。NETTER-1 試験で使用した市販の総合アミノ酸輸液の投与液量は 2000 mL であるのに対し，Erasmus MC 試験で使用した 2.5% Lys-Arg 輸液の液量は 1000 mL である。これを腎保護効果に適した 4 時間で投与するための流速は，総合アミノ酸輸液は 500 mL/h，2.5% Lys-Arg 輸液は 250 mL/h となる。輸液の急速な大量投与は，代謝性アシドーシスを引き起こし，悪心・嘔吐につながる可能性がある [50]。PRRT 時にはアミノ酸輸液が例外なく併用投与されるにもかかわらず，腎保護に最適なアミノ酸輸液製剤は市販されておらず，医療現場ではリシン，アルギニンを生理食塩液に用時溶解するか，悪心・嘔吐のリスク増大を懸念しながらも NETTER-1 試験のように市販の総合アミノ酸輸液を適応外で使用している。このような背景から，AAA 社はルタテラ静注の臨床開発と並行して，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であるライザケア輸液（海外での名称は LysaKare）の承認取得を目指した。ライザケア輸液は，Erasmus MC 試験で使用された 2.5% Lys-Arg 輸液の溶剤を [redacted] から注射用水に変更したものである。注射用水へ変更したことで，ライザケア輸液の浸透圧は生理的な値（約 290 mOsm/kg）に近くなった（ライザケア輸液：410～470 mOsm/kg，2.5% Lys-Arg 輸液：約 [redacted] mOsm/kg）。ライザケア輸液は不要な成分（リシン及びアルギニン以外のアミノ酸，塩化ナトリウム）を含まず，投与液量が市販の総合アミノ酸輸液より少なくて済み（F-1520 輸液：1000 mL，Vamin 18 及び Aminosyn II 10%：2000 mL），前述のとおり生理的浸透圧により近いことから，患者の忍容性の向上（悪心，嘔吐の改善）に寄与すると考えられる。

AAA 社は，2.5% Lys-Arg 輸液の欧州での 10 年以上に及ぶ臨床使用及び公表データに基づき，lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide を用いた PRRT による腎被曝の低減の適応で，2019 年 7 月に EEA の 31 ヶ国で「LysaKare」の製品名で F-1520 輸液の承認を取得している。

2.5.1.4.3　国内におけるルタテラ静注及びライザケア輸液の開発計画

国内ではPRRT用の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，PRRTを希望する患者は自費で海外に渡航して治療を受けている状況である。海外での治療は身体的・精神的負担に加え，渡航や治療の費用を含む経済的負担も非常に大きい。また，海外での治療の前には，日本の病院で正確に病状を把握し，紹介先の海外の医師との綿密な情報交換が必須であり，いずれの病院でもPRRTの紹介ができるわけではない。したがって，置かれている環境によっては，患者自身は治療を望んでいるにもかかわらずPRRTを断念せざるを得ない状況となっている[51]。

膵臓がん患者団体は2015年5月，厚生労働省に対して「膵臓がん治療薬のドラッグラグ解消に関する要望書」を提出し，PRRTを望む患者の窮状を訴えている。PRRTは多大なる負担を承知の上でも希望する患者がいる治療法であり，日本での実施が強く望まれている。

このような状況から，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：以下，申請者）は，良好な海外臨床成績及び国内のNET治療の現状を鑑み，AAA社とF-1515及びF-1520輸液の導入に関する契約を2015年に締結し，国内での開発を計画した。

国内臨床開発を進めるに当たり，申請者は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と[redacted]相談（受付番号[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し，[redacted]について相談した。臨床に係る相談内容，機構の見解・助言及び申請者の対応を表 2.5.1-5 に示す。

表 2.5.1-5 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）における相談内容，機構の見解・助言及び申請者の対応

相談内容	機構の見解・助言	申請者の対応
（1）[redacted]について	[redacted]として実施する必要がある。また，[redacted]を説明することには限界がある。	[redacted]ことから[redacted]することとした。
（2[redacted]について	[redacted]を設定する必要がある。 また，[redacted]を予め設定すること。	[redacted]を設定し[redacted]することとした。また[redacted]しないこととした。

表 2.5.1-5 [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）における相談内容，機構の見解・助言及び申請者の対応（続き）

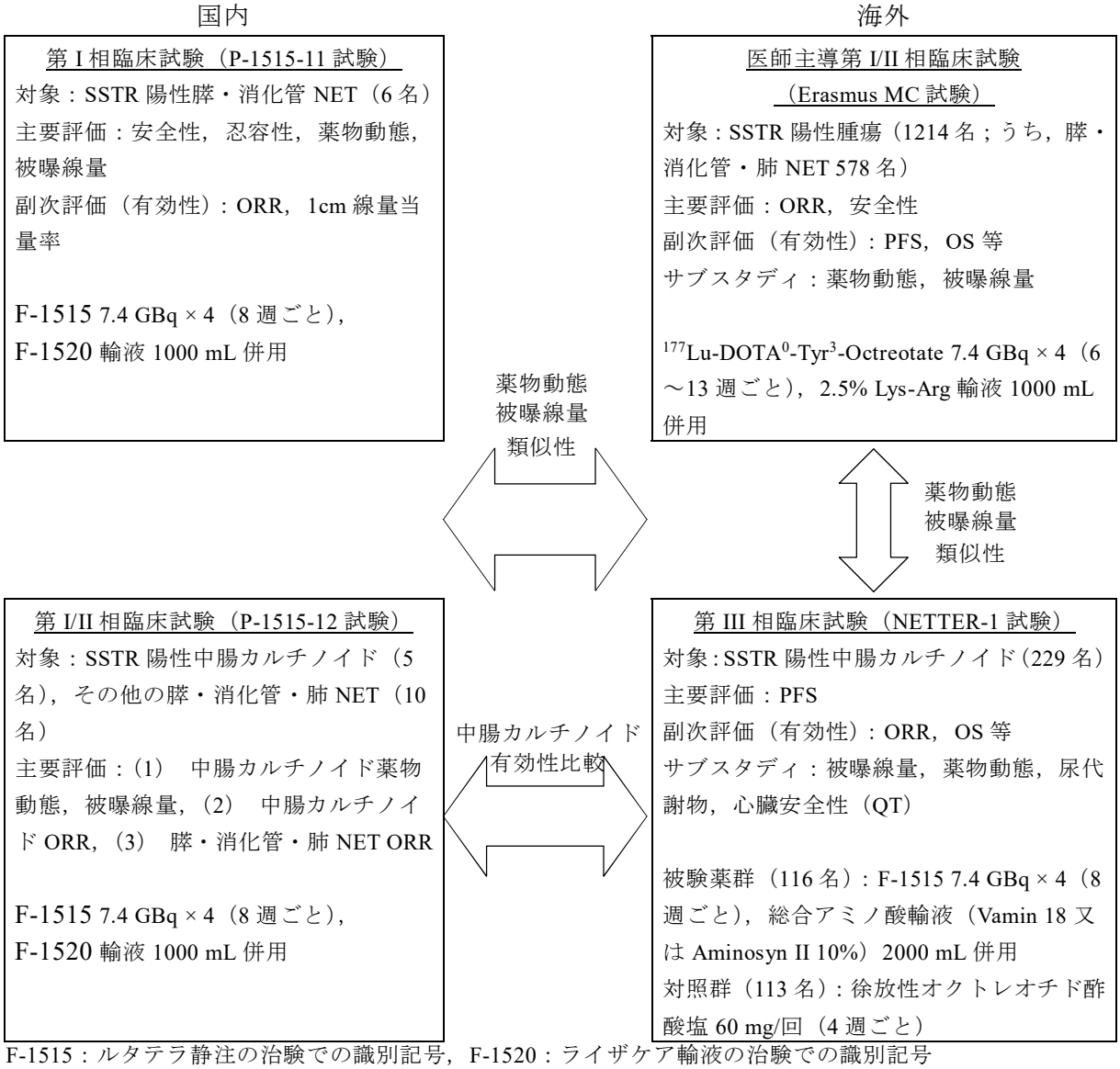
相談内容	機構の見解・助言	申請者の対応
（3）[redacted]：[redacted]とすることの妥当性	[redacted]を設定する必要がある。	[redacted]。しかし，[redacted]によると，20[redacted]年～20[redacted]年[redacted]月時点の[redacted]と考えられた[redacted]と設定した。
（4）[redacted]について	相談事項（1）～（3）に対する機構の意見を踏まえ，[redacted]を行える可能性はあると考える。	機構の意見を了承した。
（5）[redacted]ついて	[redacted]を行える可能性があると考える。	機構の意見を了承した。

F-1515：ルタテラ静注の治験での識別記号，F-1520：ライザケア輸液の治験での識別記号

申請者は，本相談での機構の見解・助言を踏まえて，国内第 I 相臨床試験（以下，P-1515-11 試験）を実施することとし，[redacted]，[redacted]又は[redacted]患者における[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]を評価し，[redacted]を確認することとした。また，続く国内第 I/II 相臨床試験（以下，P-1515-12 試験）は，[redacted]，[redacted]又は[redacted]患者における[redacted]及び[redacted]を評価するとともに[redacted]患者の[redacted]を設定し，[redacted]患者における[redacted]を評価することとした。P-1515-12 試験の[redacted]患者では[redacted]及び[redacted]も評価し，[redacted]を確認することとした。[redacted]患者を対象とした[redacted]及び[redacted]についても，[redacted]及び[redacted]を確認した。

臨床開発計画の概要を図 2.5.1-2 に示す。

図 2.5.1-2 臨床開発計画の概要



F-1515：ルタテラ静注の治験での識別記号，F-1520：ライザケア輸液の治験での識別記号
ORR: 客観的奏効率，PFS: 無増悪生存期間，OS: 全生存期間

また，本申請に当たり，申請者は機構と[redacted]相談（受付番号[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）を書面にて実施し，P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験のデータに基づき，[redacted]相談した。これに対し，機構より，[redacted]を行うことは可能と考えるとの助言を得た。

2.5.1.4.4 臨床試験パッケージ

ルタテラ静注及びライザケア輸液の臨床データパッケージは，国内で実施した P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験に加え，海外で実施された NETTER-1 試験を評価資料とし，医師主導試験である Erasmus MC 試験及びそのサブスタディ並びに NETTER-1 試験のサブスタディを参考資料とした。なお，前述したように，NETTER-1 試験では F-1520 輸液と異なる

総合アミノ酸輸液が F-1515 と併用されたが, F-1520 輸液の有効成分であるリシン塩酸塩及びアルギニン塩酸塩の含量は同程度であることから，同等の腎臓被曝低減効果が得られるため，アミノ酸輸液の併用が必須である F-1515 による PRRT の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験であると考え, F-1515 及び F-1520 輸液の両申請品目において評価資料とした。本承認申請に用いた臨床データパッケージを構成する臨床試験を表 2.5.1-6 に示す。

表 2.5.1-6 承認申請に用いた臨床試験

試験名 ［実施計画書番号］	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 被験者数	被験薬 投与量 投与方法	添付資料番号 資料区分
国内第 I 相臨床試験 /P-1515-11 試験 ［P-1515-11］	日本 20[redacted]～ 20[redacted]	安全性 忍容性 薬物動態 被曝線量 有効性	単施設 単群 非盲検	SSTR 陽性進行性膵，消化管又は肺 NET 患者：6 名	F-1515 及び F-1520 輸液 7.4 GBq/回及び 1000 mL/回 いずれも 8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与	5.3.3.2.1 【ルタテラ静注】 評価資料 【ライザケア輸液】 評価資料
国内第 I/II 相臨床試験 /P-1515-12 試験 ［P-1515-12］	日本 20[redacted]～ （実施中，データロックポイント：20[redacted]）	安全性 有効性 薬物動態 被曝線量	多施設共同 単群 非盲検	SSTR 陽性進行性膵，消化管（中腸カルチノイド患者を含む）又は肺 NET 患者：15 名（うち，中腸カルチノイド患者 5 名）	F-1515 及び F-1520 輸液 7.4 GBq/回及び 1000 mL/回 いずれも 8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与	5.3.5.2.1 【ルタテラ静注】 評価資料 【ライザケア輸液】 評価資料
海外第 I/II 相臨床試験 /Erasmus MC 試験 ［MEC127.545/1993/84］	オランダ 2000.1～ 2012.12	安全性 有効性	単施設 単群 非盲検	SSTR 陽性腫瘍患者：1214 名（オランダ人：811 名，非オランダ人：403 名）	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 7.4 GBq/回 6～13 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与 各投与時点で腎臓保護のために 2.5% Lys-Arg 輸液を併用	5.3.5.2.2 【ルタテラ静注】 参考資料 【ライザケア輸液】 参考資料
【サブスタディ】 海外第 I/II 相臨床試験 （被曝線量評価）		被曝線量		SSTR 陽性腫瘍患者：600 名	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 1.85, 3.7, 5.55 又は 7.4 GBq 6～13 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与 2.5% Lys-Arg 輸液併用*	5.3.3.2.2 【ルタテラ静注】 参考資料 【ライザケア輸液】 参考資料
【サブスタディ】 海外第 I/II 相臨床試験 （薬物動態評価）		薬物動態		SSTR 陽性腫瘍患者：29 名	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 1.85 , 3.7 又は 7.4 GBq 単回点滴静脈内投与 2.5% Lys-Arg 輸液を併用	5.3.3.2.3 【ルタテラ静注】 参考資料 【ライザケア輸液】 参考資料

F-1515：ルタテラ静注の治験での識別記号，F-1520：ライザケア輸液の治験での識別記号
* 2.5% Lys-Arg 輸液併用の有無による腎臓の被曝線量の評価の際には 4 名で 2.5% Lys-Arg 輸液が併用されていない。

表 2.5.1-6 承認申請に用いた臨床試験（続き）

試験名 ［実施計画書番号］	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 被験者数	被験薬 投与量 投与方法	添付資料番号 資料区分
海外第 III 相臨床試験 /NETTER-1 試験 ［AAA-III-01］	欧州，米国 2012.9～ （実施中，データカットオフ日：有効性主要評価：2015.7.24 及び安全性：2016.6.30））	有効性 安全性	多施設共同 層別 実薬対照 非盲検 無作為化	SSTR 陽性進行性中腸カルチノイド患者：229 名（F-1515 群：116 名，対照群：113 名）	【F-1515 群】 F-1515 7.4 GBq/回 8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与 各投与時点で腎臓保護のために総合アミノ酸輸液を併用 【対照群】 徐放性オクトレオチド酢酸塩 60 mg/回 4 週ごと，筋肉内注射	5.3.5.1.1 【ルタテラ静注】 評価資料 【ライザケア輸液】 評価資料
【サブスタディ】 海外第 III 相臨床試験 （被曝線量評価）	欧州，米国 20[redacted]～ 20[redacted]	被曝線量	多施設共同 単群 非盲検	SSTR 陽性進行性中腸カルチノイド患者：20 名 ※尿代謝物 25 名，心臓安全性 18 名	F-1515 7.4 GBq/回 8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与 各投与時点で腎臓保護のために総合アミノ酸輸液を併用	5.3.3.2.4 【ルタテラ静注】 参考資料 【ライザケア輸液】 参考資料
【サブスタディ】 海外第 III 相臨床試験 （薬物動態評価）		薬物動態				5.3.3.2.5 【ルタテラ静注】 参考資料 【ライザケア輸液】 参考資料
【サブスタディ】 海外第 III 相臨床試験 （尿代謝物評価）		尿代謝物				5.3.3.2.6 【ルタテラ静注】 参考資料 【ライザケア輸液】 参考資料
【サブスタディ】 海外第 III 相臨床試験 （心臓安全性評価）		心臓安全性（QT）				5.3.3.2.7 【ルタテラ静注】 参考資料 【ライザケア輸液】 参考資料

F-1515：ルタテラ静注の治験での識別記号，F-1520：ライザケア輸液の治験での識別記号

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 臨床試験に使用した製剤の概要

2.5.2.1.1 ルタテラ静注

ルタテラ静注は，細胞殺傷性を有する RI で標識したソマトスタチンアナログ（^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate）を有効成分として含む放射性薬剤であり，PRRT で使用される。ルタテラ静注は，AAA 社が海外で承認を取得している「Lutathera」と同一の製剤であり，検定日時において，1 バイアル 25 mL 中に ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を放射能として 7.4 GBq 含む水性の注射剤である。

臨床試験で使用した製剤の一覧を【2.7.1.1.1.1 の表 2.7.1.1-2】に示した。Erasmus MC 試験では，院内で RI 標識した製剤を用いた。院内で RI 標識した製剤は，「Lutathera」と [redacted] の量がわずかに異なるものの，基本的に同一の処方である。NETTER-1 試験，P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験では，RI 標識済みのルタテラ静注を使用した。

2.5.2.1.2 ライザケア輸液

ライザケア輸液は，ルタテラ静注を用いた PRRT において腎被曝低減を目的に併用投与されるアミノ酸輸液で，その有効成分は L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩である。1 回の投与量である 1000 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 含み，注射用水を用いて製剤化した点滴静注用の注射剤（輸液製剤）である。L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを 25 g ずつ含む輸液は，PRRT 時の腎保護を目的とした輸液の最適化を検討する臨床研究において，種々のアミノ酸を含む輸液や L-リシン塩酸塩のみを含む輸液と比較して，最適なリスクベネフィットを有することが確認されている。ライザケア輸液は AAA 社が欧州で承認を取得している「LysaKare」と同一の製剤である。

臨床試験で使用した製剤の一覧を【2.7.1.1.1.2 の表 2.7.1.1-3】に示した。単施設の Erasmus MC 試験では，1000 mL の [redacted] を用いて 25 g の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを用時溶解させた輸液（2.5% Lys-Arg 輸液）を用いた。NETTER-1 試験では，多施設共同治験の実施にあたり，用時調製した輸液の品質の担保が困難であったため，L-リシン及び L-アルギニンを含む市販の総合アミノ酸輸液（米国では Aminosyn II 10%，欧州では Vamin 18）を用いた。P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験ではライザケア輸液を用いた。

2.5.2.2 生物薬剤学試験

2.5.2.2.1 ルタテラ静注

ルタテラ静注は静脈内に投与されるため，バイオアベイラビリティは検討していない。

2.5.2.2.2 ライザケア輸液

ライザケア輸液は静脈内に投与されるため，バイオアベイラビリティは検討していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

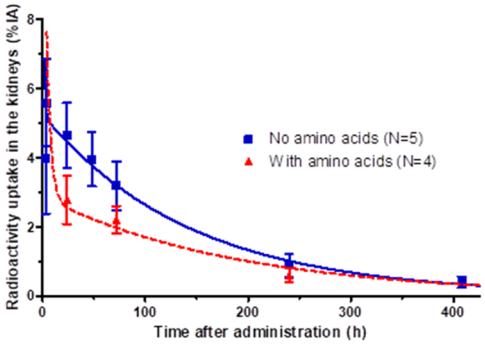
ルタテラ静注による PRRT は，ライザケア輸液を併用下で実施する。ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注の臨床薬理に関する概括を示す。なお，以降の 2.5 項では，ルタテラ静注については，国内 2 試験及び NETTER-1 試験（海外第 III 相臨床試験）では「F-1515」と表記し，Erasmus MC 試験（海外第 I/II 相臨床試験）では，基本的に同じ処方であるが[redacted]の量がわずかに異なる院内で RI 標識した製剤を用いたため，有効成分である「^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate」で表記する。ライザケア輸液については，国内 2 試験では「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。

2.5.3.1 アミノ酸輸液の併用効果

2.5.3.1.1 2.5% Lys-Arg 輸液の併用による腎被曝の低減

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}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-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。2.5% Lys-Arg 輸液の併用の有無による腎臓の集積放射能の推移を図 2.5.3-1 に示した。2.5% Lys-Arg 輸液の併用投与により，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の腎臓での滞留時間が 26%短縮し，腎臓の吸収線量が平均 47%（範囲：34%～59%）減少したことから，被曝の低減に有用であることが確認された。以降の臨床試験では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与時には必ずアミノ酸輸液を併用した。

図 2.5.3-1 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の腎臓の集積放射能の推移



（2.7.2.2.1.1 の図 2.7.2.2-1 から抜粋，改変）

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 吸収

ルタテラ静注及びライザケア輸液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。

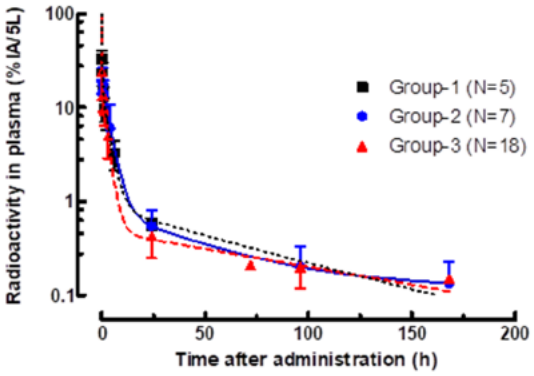
2.5.3.2.2 分布

海外臨床試験の血液放射能濃度の推移図を図 2.5.3-2 及び図 2.5.3-3 に示す。外国人の SSTR 陽性腫瘍患者を対象とした Erasmus MC 試験サブスタディにおいて，

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は 2.5% Lys-Arg 輸液併用下で 1.85～7.4 GBq を静脈内に投与した後，投与量に関わらず血液循環から急速に消失した。外国人の中腸カルチノイド患者を対象とした NETTER-1 試験おいても，放射能は血液循環から急速に消失した。

国内臨床試験の血中放射能濃度の推移図を図 2.5.3-4 及び図 2.5.3-5 に示す。P-1515-11 試験（国内第 I 相臨床試験）に組み入れられた日本人の膵及び消化管 NET 患者において，F-1515 は投与後に血液循環から急速に消失した。日本人の中腸カルチノイド患者を対象とした，P-1515-12 試験（国内第 I/II 相臨床試験）においても，同様に放射能は血液循環から急速に消失した。

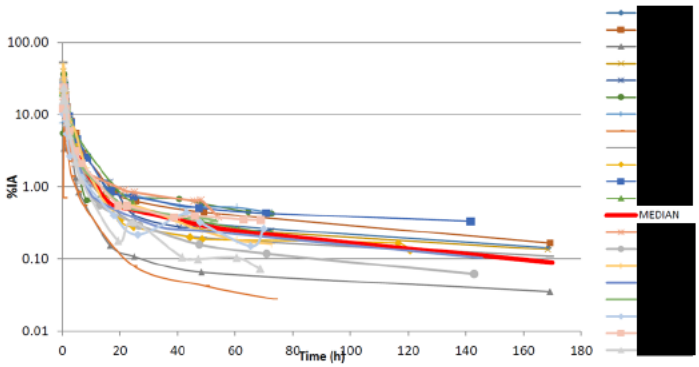
図 2.5.3-2 Erasmus MC 試験にて 2.5% Lys-Arg 輸液併用下で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 1.85～7.4 GBq 単回投与した際の血中放射能の推移



Data, plotted as the mean percentage of infused radioactivity (%IA) in plasma (assuming a total plasma volume of 5L) acquired after administration of; 1.85 GBq, Group-1 (N=4); 3.7 GBq, Group-2 (N=7); and 7.4 GBq, Group-3 (N=18).

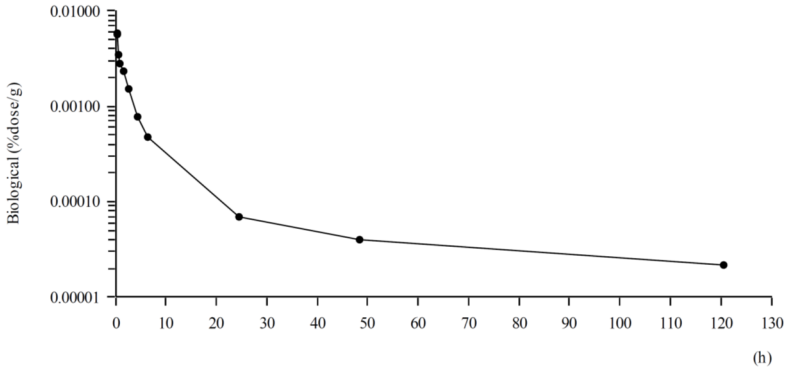
（2.7.2.2.1.4 の図 2.7.2.2-9 から抜粋，改変）

図 2.5.3-3 NETTER-1 試験にて F-1515 を 7.4G Bq 単回投与した際の血中放射能の推移



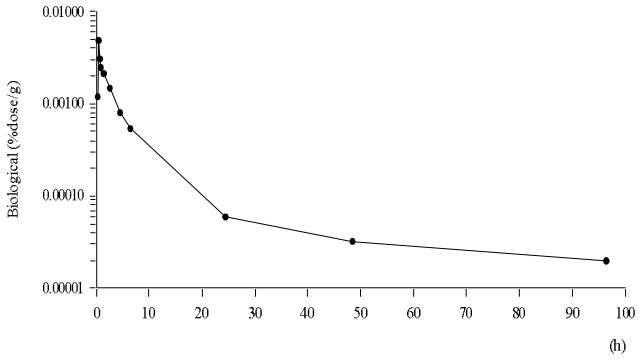
（2.7.2.2.2.2 の図 2.7.2.2-14 から抜粋，改変）

図 2.5.3-4 P-1515-11 試験にて F-1515 を 7.4 GBq 単回投与した際の
平均血中放射能濃度の推移（生物学的放射能，n = 6）



（2.7.2.2.3.1 の図 2.7.2.2-16 から抜粋，改変）

図 2.5.3-5 P-1515-12 試験にて F-1515 を 7.4 GBq 単回投与した際の
平均血中放射能濃度の推移（生物学的放射能，n = 3）



（2.7.2.2.4.1 の図 2.7.2.2-19 から抜粋，改変）

海外及び国内臨床試験における，単位を統一した F-1515 の薬物動態パラメータの要約を表 2.5.3-1 に示した。海外試験で種々の SSTR 陽性腫瘍患者を対象とした Erasmus MC 試験の値と中腸カルチノイド患者を対象とした NETTER-1 試験の値に明確な差異は認められなかった。また，国内外の差については海外試験ではばらつきが大きかったことを踏まえると，海外試験と国内試験の差は許容される変動の範囲内であると考えられた。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。

表 2.5.3-1 国内外の臨床試験の薬物動態パラメータの要約

試験 [対象患者]	F-1515 投与量* F-1520 投与量† 被験者数	F-1515 の薬物動態パラメータの要約統計量				
		C_{max} (ng/mL)	$AUC_{t0\text{-}tlast}$ (ng·hr/mL)	終末相 $t_{1/2}$ (hr)	V_Z (L)	CL (L/hr)
		平均±標準偏差				
Erasmus MC 試験‡ [SSTR 陽性腫瘍]	7.4 GBq 1000 mL 17 名	8.08 ± 3.36	44.89 ± 14.26	78.83 ± 50.13 (9 名)	385 ± 152 (9 名)	3.79 ± 1.51 (9 名)
NETTER-1 試験 [中腸カルチノイド]	7.4 GBq 2000 mL 19 名	10.05 ± 5.05	33.91 ± 13.56	71.21 ± 28.12	460 ± 246	4.52 ± 1.40
P-1515-11 試験 [膵, 消化管及び肺 NET]	7.4 GBq 1000 mL 6 名	17.40 ± 4.20	51.33 ± 8.11	58.37 ± 4.55	391 ± 65	4.64 ± 0.70
P-1515-12 試験 [中腸カルチノイド]	7.4 GBq 1000 mL 3 名	12.97 ± 4.01	44.41 ± 9.80	48.40 ± 1.30	384 ± 95	5.49 ± 1.32

* Erasmus MC 試験では ^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate を使用した。
† Erasmus MC 試験では 2.5% Lys-Arg 輸液，NETTER-1 試験では市販されている総合アミノ酸輸液（Vamin 18, Aminosyn II 10%）を使用した。
‡ 7.4 GBq 投与した Group 3 の結果を示す。

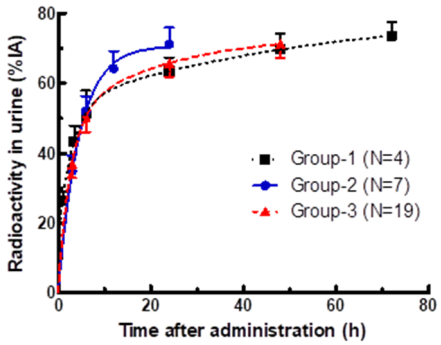
（2.7.2.3.3 の表 2.7.2.3-4 から抜粋，改変）

2.5.3.2.3 代謝及び排泄

非臨床試験では，^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate は肝臓で代謝されずに，大部分が尿中に未変化体として排泄された（【2.6.4.5.1 参照】，【2.6.4.6 参照】）。

Erasmus MC 試験サブスタディにおける，^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の尿中排泄された放射能の推移を図 2.5.3-6 に示した。^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate は主に腎排泄され，投与後 24 時間以内に尿中へ投与放射能の 60～70%が排泄された。さらに，^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate を 1.85 GBq 投与した被験者 1 名の投与 1 時間後までの尿を分析した結果，尿中排泄された放射能の 91%は，^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の未変化体であり，ほぼ代謝されないことが示唆された。

図 2.5.3-6 尿中排泄された放射能の推移（Erasmus MC 試験）



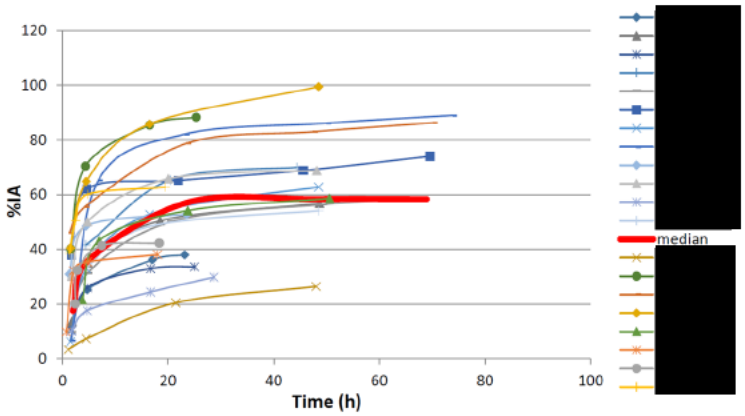
Data, plotted as the mean percentage of infused radioactivity (%IA) in urine, acquired after administration of; 1.85 GBq, Group-1 (N=4); 3.7 GBq, Group-2 (N=7); and 7.4 GBq, Group-3 (N=18).

（2.7.2.2.1.4 の図 2.7.2.2-9 から抜粋，改変）

NETTER-1 試験のサブスタディにおける，F-1515 の尿中放射能排泄率の推移を図 2.5.3-7 に示した。投与から 16 又は 23 時間後までに約 58%が尿中に排泄され，それ以降 48 時間までの尿中排泄は 5%未満であった。48 時間後までの尿を分析した結果，ほぼ

100%が未変化体であった。ただし，代謝物解析をした 25 名のうち，16 時間から 48 時間の分析で検体を検出できたのはわずか 3 名であり，残りの 22 名は検出不能であった。

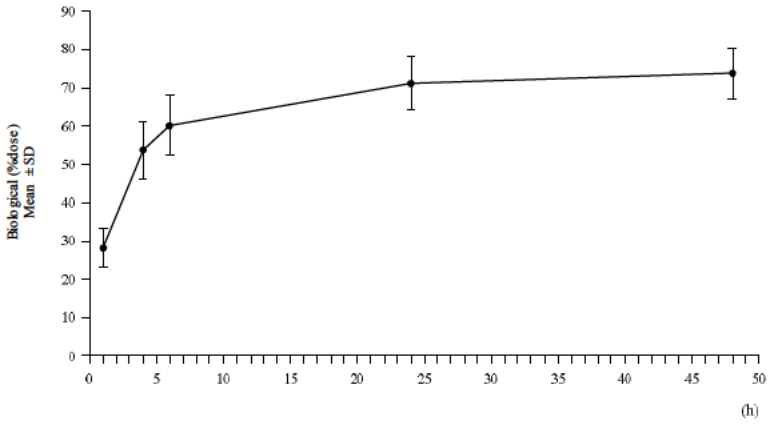
図 2.5.3-7 尿中排泄された累積放射能（NETTER-1 試験）



（2.7.2.2.2.2 の図 2.7.2.2-15 から抜粋，改変）

P-1515-11 試験における，F-1515 の累積尿中排泄率の推移を図 2.5.3-8 に示した。F-1515 は，投与後 24 時間までに投与量の平均 71.2%dose が尿中に排泄された。48 時間までの累積排泄率は平均 73.8%dose であり，24 時間以降の排泄はわずかであることが示された。投与後 6～24 時間までに尿中排泄された放射能の 87.3%は未変化体であったが，24～48 時間では未変化体が 0.0%であった。

図 2.5.3-8 F-1515 の累積尿中放射能排泄率の推移図（P-1515-11 試験）

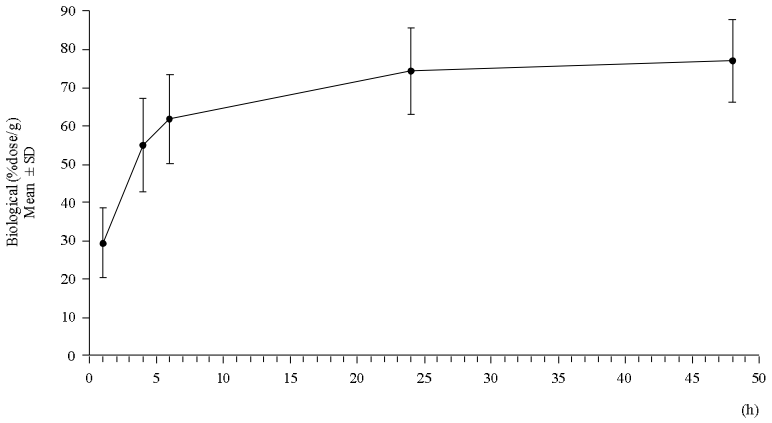


N=6，平均値±SD

（2.7.2.2.3.1 の図 2.7.2.2-17 から抜粋，改変）

P-1515-12 試験における，F-1515 の累積尿中排泄率の推移を図 2.5.3-9 に示した。中腸カルチノイド患者における累積尿中排泄率は，投与後 24 時間後までには 74.4%dose，48 時間後までには 76.9%dose であった。

図 2.5.3-9 F-1515 の累積尿中放射能排泄率の推移図（P-1515-12 試験）



n = 3，平均値±SD

（2.7.2.2.4.1 の図 2.7.2.2-20 から抜粋，改変）

以上より，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ることが明らかになった。SSTR 陽性腫瘍患者と中腸カルチノイド患者の間の排泄率に明確な差異は認められず，外国人と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 時間以降 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が検出されなかった。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。

2.5.3.2.4　薬物動態のまとめ

海外及び国内の臨床試験結果より，血液放射能濃度の推移，薬物動態パラメータ及び尿中排泄のプロファイルは，外国人の SSTR 陽性腫瘍患者及び中腸カルチノイド患者で明確な差異は認められなかった。さらに，日本人の膵及び消化管 NET 患者並びに中腸カルチノイド患者の薬物動態も，外国人の結果と比較し明確な差異は認められなかった。

2.5.3.3　被曝線量

2.5.3.3.1　臓器・組織の吸収線量

Erasmus MC 試験のサブスタディにて，単回投与量を 1.85～7.4 GBq の範囲で漸増し，忍容性を確認した。単回での忍容性が確認された被験者には累積で最大 29.6 GBq まで ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を追加投与し，被曝線量を測定した。主要な排泄経路である腎臓と，放射線感受性の高い骨髄を重要臓器とし，これら臓器と肝臓，脾臓をはじめとするその他の臓器の吸収線量を評価した。同様に，中腸カルチノイド患者を対象とした NETTER-1 試験サブスタディ，膵・消化管及び肺 NET 患者を対象とした P-1515-11 試験及び中腸カルチノイド患者を対象とした P-1515-12 試験についても，F-1515 を単回投与量として 7.4 GBq を投与し，被曝線量を測定した。各試験で得られた主要臓器の単位放射能あたりの吸収線量を表 2.5.3-2 に示した。

Erasmus MC 試験では，転移の好発部位である肝臓の被曝線量が高かった。海外で実施した Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験に組み入れられた SSTR 陽性腫瘍患者及び中腸カルチノイド患者と，国内で実施した P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験に組み入れられた膵及び消化管 NET 患者及び中腸カルチノイド患者における，腎臓と骨髄をはじめとす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。

表 2.5.3-2 各試験で得られた 1 MBq あたりの主要臓器の吸収線量（平均 ± SD mGy/MBq）

	Erasmus MC 試験* (n = 414, 17, 19)	NETTER-1 試験 (n = 20)	P-1515-11 試験** (n = 4)	P-1515-12 試験 (n = 3)
腎臓	0.72 ± 0.24	0.65 ± 0.29	0.568 ± 0.128	0.698 ± 0.179
骨髄	0.033 ± 0.024	0.03 ± 0.029	0.0244 ± 0.00296	0.0213 ± 0.00347
肝臓	1.0 ± 0.79	0.58 ± 0.688	0.247 ± 0.180	0.572 ± 0.725
脾臓	－	0.85 ± 0.804	0.559 ± 0.273	0.495 ± 0.220
膀胱壁	－	0.44 ± 0.176	0.463 ± 0.126	0.519 ± 0.141
全身	－	0.05 ± 0.027	0.0309 ± 0.00303	0.0364 ± 0.0206

* 腎臓 n = 414，骨髄 n = 17，肝臓 n = 19
** 脾臓非摘出群

（2.7.2.3.2 の表 2.7.2.3-1 から抜粋，改変）

2.5.3.3.2 Erasmus MC 試験での単回投与量の評価

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の単回投与の用量選択のため，Erasmus MC 試験の初期段階に用量漸増法にて，放射線被曝の観点から重要な 2 臓器（腎臓及び骨髄）及び肝臓における急性毒性を評価した。その結果から，SSTR 陽性腫瘍の患者における，2.5% Lys-Arg 輸液の併用下での，単回投与時の安全な ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の最大用量を推定した。

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の用量は 1.85 GBq（n = 6）から開始し，単回投与後の用量制限毒性（以下，DLT）の発現状況に基づいて，3.7 GBq（n = 7），5.55 GBq（n = 19），7.4 GBq（n = 568）へと段階的に増量した。腎機能評価として血清クレアチニンを，骨髄機能の評価として血小板数，白血球数及びヘモグロビンを，肝機能の評価としてアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を検査項目とした。DLT は，WHO toxicity criteria に準拠し，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate との関連性が疑われる Grade 4 の血液学的毒性（リンパ球減少症を除く），Grade 3 以上の腎毒性又は Grade 3 以上のその他の毒性と定義し，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後 6～10 週まで観察した。なお，観察期間中，重篤な有害事象及び DLT が発現しなかった被験者には，2 回目以降の治療を可能とした。

全ての用量群で DLT の発現は認められず，単回の投与量として 7.4 GBq は投与可能であると考えられた。

2.5.3.3.3 Erasmus MC 試験における腎臓及び骨髄の被曝線量評価

PRRT では，放射線から腎臓及び骨髄を防護することが特に重要であるため，Erasmus MC 試験の初期に，SSTR 陽性腫瘍患者に対する ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の安全な累積投与放射能を，腎臓及び骨髄の吸収線量に基づき推定した。骨髄及び腎臓の吸収線量は，2.5% Lys-Arg 輸液の併用下で 1.85，3.7 又は 7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

を単回投与した結果から推定した。放射線外照射や放射性ヨウ素 131（^{131}I）を用いた内照射療法等で多くの検討がなされ，腎臓及び骨髄で重篤な障害が発現する吸収線量は，それぞれ 23 Gy 及び 2 Gy と報告されている[52, 53]。そのため，これらの吸収線量を閾値とし，累積投与における腎臓及び骨髄の吸収線量を検討した。

腎臓の吸収線量データが得られた 414 名の被験者について，29.6 GBq（7.4 GBq の 4 回投与）あたりの吸収線量（平均± SD）は，21.2 ± 7.0 Gy であった。平均値は放射線外照射等での腎臓の耐容線量から設定した閾値 23 Gy を下回り，許容範囲内であると判断した。しかしながら，一部被験者では閾値を超えていたため，腎臓の被曝と長期腎毒性の相関を評価する目的で，長期間追跡調査が実施されたオランダ人被験者 154 名における腎臓の線量データから，最大 29.6 GBq 投与した時の腎臓の吸収線量及び生物学的実効線量（BED）と，クレアチニンクリアランスの年変化率を指標とした長期腎毒性との相関関係を評価した。その結果，クレアチニンクリアランスの年間変化率と，腎臓の吸収線量及び BED の間に相関関係は認められなかった。さらに，腎毒性発現の閾値となる吸収線量を求めたところ，腎毒性の吸収線量は 30 Gy まで，BED は 40 Gy であった。

骨髄の吸収線量データが得られた 29 名（14 名は骨髄穿刺液にて，15 名は血液にて評価）の被験者について，29.6 GBq（7.4 GBq の 4 回投与）あたりの骨髄の吸収線量（平均 ± SD）は，1.2 ± 1.0 Gy であった。平均値は放射線外照射での骨髄の耐容線量から設定した閾値の 2 Gy を下回り，許容範囲内であると判断した。さらに，骨髄穿刺液のデータがある被験者 14 名で測定した骨髄の吸収線量から，骨髄の吸収線量と，放射線感受性が最も高い血液学的毒性である急性及び長期の血小板数低下との間に相関関係は認められなかった。本検討の骨髄の推定吸収線量の中央値は 0.74 Gy で範囲は 0.3～3.8 Gy であり，骨髄の吸収線量の閾値は 3.7 Gy とされた。同様に，血小板数，リンパ球数，白血球数及びヘモグロビンについて，長期の骨髄毒性と，単位体重及び単位体表面積あたりの投与放射能との間に相関関係は認められなかったことから，体格に関係なく 29.6 GBq を投与可能であると考えられた（2.7.2.2.1.3 参照）。

2.5.3.3.4　NETTER-1 試験サブスタディでの被曝線量評価

NETTER-1 試験のサブスタディにおいても，重要臓器である腎臓及び骨髄の被曝線量と毒性の発現の関連性を評価した。

F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合の腎臓の推定吸収線量は平均 19.4 Gy, 腎臓の BED は平均 21.8 Gy であり，Erasmus MC 試験の結果をもとに設定した閾値である，吸収線量の 30 Gy，BED の 40 Gy を下回っていた。閾値を下回る線量の場合，腎毒性の発現は線量の増加に基づくものではなく，被験者個々の感受性によるものが大きいと考えられた。

骨髄については，F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合の推定吸収線量は 1.0 Gy であり，Erasmus MC 試験の結果に基づいて設定した閾値の 3.7 Gy を下回り，サブスタディの被験者では非常に軽度な骨髄毒性が認められた症例がほとんどであり，被験者個々の感受性の方が毒性への影響は大きいと考えられた（2.7.2.2.2.1 参照）。

2.5.3.3.5　国内臨床試験での被曝線量評価

膵，消化管及び肺 NET 患者を対象とした P-1515-11 試験から得られた，腎臓及び骨髄の 29.6 GBq あたりの推定吸収線量（平均 ± SD）は，それぞれ 16.8 ± 3.8 Gy 及び 0.7 ± 0.09 Gy であった。中腸カルチノイド患者を対象に被曝線量を評価した P-1515-12 試験から得

られた，腎臓及び骨髄の 29.6 GBq あたりの推定吸収線量（平均 ± SD）は，それぞれ 20.7 ± 5.29 Gy 及び 0.6 ± 0.10 Gy であった。国内試験で得られた被曝線量は共に Erasmus MC 試験の結果に基づいて設定した閾値（腎臓 30 Gy，骨髄 3.7 Gy）を全ての被験者で下回っていた。国内において，毒性と腎臓及び骨髄の吸収線量及び投与量との関係の解析は実施していないが，薬物動態及び吸収線量が海外と国内で明確な差異は認められなかったため，毒性の発現と吸収線量との間に関連性はないと考えられ，F-1520 輸液併用下で安全に F-1515 治療が実施可能であると推察される（2.7.2.2.3.2 及び 2.7.2.2.4.2 参照）。

2.5.3.3.6　被曝線量評価のまとめ

国内外の臨床試験より得られた被曝線量を表 2.5.3-3 及び表 2.5.3-4 に示した。

各臓器の吸収線量について，海外及び国内の臨床試験から得られた値に明確な差異は認められず，膵及び消化管 NET 患者と中腸カルチノイド患者の間でも明確な差異は認められなかった。また，外国人と日本人での吸収線量にも明確な差異は認められなかった。

重要臓器である腎臓及び骨髄の被曝線量について，海外と国内の値に明確な差異は認められず，どちらも閾値を下回っており，F-1520 併用下で F-1515 治療を行う上で安全性の問題はないと考えた。

表 2.5.3-3 各臨床試験における腎臓の吸収線量及び BED 一覧

	単位放射能あたりの吸収線量（mGy/MBq） Mean ± SD	29.6 GBq（4 回投与）あたりの吸収線量（Gy） Mean ± SD	29.6 GBq（4 回投与）あたりの BED（Gy） Mean ± SD
Erasmus MC 試験（n = 414）	0.72 ± 0.24	21.2 ± 7.0	19.9 ± 5.8
NETTER-1 試験（n = 20）	0.65 ± 0.29	19.4 ± 8.7	21.8 ± 10.8
P-1515-11 試験（n = 4）*	0.57 ± 0.13	16.8 ± 3.80	17.0 ± 3.89
P-1515-12 試験（n = 3）	0.70 ± 0.18	20.7 ± 5.29	20.9 ± 5.35

* 脾臓非摘出群

（2.7.2.3.2 の表 2.7.2.3-2 から抜粋，改変）

表 2.5.3-4 各臨床試験における骨髄の吸収線量一覧

	単位放射能あたりの吸収線量（mGy/MBq） Mean ± SD	29.6 GBq（4 回投与）あたりの吸収線量（Gy） Mean ± SD
Erasmus MC 試験（n = 29）	0.042 ± 0.033	1.2 ± 1.0
NETTER-1 試験（n = 20）	0.03 ± 0.029	1.0 ± 0.8
P-1515-11 試験（n = 4）*	0.02 ± 0.003	0.7 ± 0.09
P-1515-12 試験（n = 3）	0.02 ± 0.003	0.6 ± 0.10

* 脾臓非摘出群

（2.7.2.3.2 の表 2.7.2.3-3 から抜粋，改変）

2.5.3.4　内因性要因

2.5.3.4.1　海外臨床試験結果をもとにした内因性要因との相関評価

F-1520 輸液併用下の F-1515 による PRRT の有効性及び安全性は，化合物の性質だけではなく，標的組織が受ける放射線被曝にも左右される点が一般的な抗がん剤治療と異なる。本治療においては，薬剤の分布と消失半減期に加え，放射能と効果的な組織曝露時間も考慮する必要がある。そのため，内因性因子の影響は，古典的な薬物動態パラメータではなく，被曝線量評価で得た臓器の吸収線量について評価した。Erasmus MC 試験で

は年齢，体重，体表面積，インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア，腫瘍量及び腎機能との相関を，NETTER-1 試験では性別，年齢，体重との相関を評価した（2.7.2.3.5.1 及び 2.7.2.3.5.2 参照）。

性別，年齢，体重及び体表面積

性別について，NETTER-1 試験の腎臓及び骨髄の吸収線量との相関を解析した結果，臨床的に意義のある相関関係は認められなかった。年齢，体重及び体表面積について，Erasmus MC 試験の腎臓の吸収線量及び BED との相関を解析した結果，臨床的に意義のある相関関係は認められなかった。年齢及び体重は，NETTER-1 試験の腎臓及び骨髄の吸収線量とも，臨床的に意義のある相関は認められなかった。

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア及び腫瘍量

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア及び腫瘍量について，Erasmus MC 試験の腎臓の吸収線量及び BED との相関を解析した結果，男性のみ統計学的に有意な負の相関が認められたが，相関の程度は弱く（相関係数は吸収線量で-0.172，BED で-0.18），臨床的観点から関連性は低いことが示唆された。

腎機能

クレアチニンクリアランス及び体表面積で補正したクレアチニンクリアランスについて，Erasmus MC 試験の腎臓の吸収線量及び BED との相関を解析した結果，臨床的に意義のある相関は認められなかった。

以上の Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験で得られた重要臓器（腎臓及び骨髄）の被曝線量データについて，内因性要因との相関解析を実施した結果，相関関係はほとんど認められなかった。これは，F-1515 がソマトスタチン受容体を高発現している腫瘍組織を標的に分布し，代謝を受けにくく尿中へ急速に排泄されるためと考えられる。P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験で得られた腎臓の吸収線量と内因性要因の影響は検討していないが，海外試験の値と明確な差異が認められなかったことを考慮すると，日本人でも同様に臨床的に意義のある相関は無いと考えられる。

2.5.3.4.2　民族差の影響

国内外の臨床試験の結果より，F-1520 輸液併用下において，F-1515 は血中から速やかに消失し，薬物動態パラメータ及び投与後 48 時間で大部分が尿中に排泄されるプロファイルは国内外で明確な差異はないと判断した。また，重要臓器である腎臓及び骨髄をはじめとする各臓器の吸収線量は外国人と日本人で明確な差異はないと判断した（表 2.5.3-3 及び表 2.5.3-4）。よって，F-1520 輸液併用下における，F-1515 の薬物動態に民族差は無いと考えられる。

2.5.3.5　外因性要因

非臨床及び臨床での検討から，F-1515 は肝臓でほとんど代謝されず，また，*in vitro* での CYP 阻害能及び誘導能の評価の結果，F-1515 は肝酵素の阻害剤又は誘導剤として作用しないことが確認された。そのため，他の薬剤との相互作用に影響を及ぼす可能性は

無いと考えられる。

しかしながら，コルチコステロイドにより，SSTR のサブタイプ 2 型の発現が抑制されるという非臨床の報告[54-56]があることから，F-1515 投与にあたり留意すべき事項を考察した。コルチコステロイドを短期間使用する場合は，SSTR のサブタイプ 2 型の発現が抑制されるまでに時間がかかることから，F-1515 と同時に投与しても問題はないと推測された。一方で，コルチコステロイドを慢性的に高用量投与する場合は，SSTR のサブタイプ 2 型発現が抑制される可能性がある。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

PRRT としての F-1515 及び F-1520 輸液の有効性は，NETTER-1 試験（海外第 III 相臨床試験），Erasmus MC 試験（海外第 I/II 相臨床試験），P-1515-12 試験（国内第 I/II 相臨床試験）及び P-1515-11 試験（国内第 I 相臨床試験）にて評価し，そのうち P-1515-11 試験, P-1515-12 試験及び NETTER-1 試験を評価資料, Erasmus MC 試験を参考資料とした。また[redacted]，Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験の併合解析結果（以下，海外試験併合解析）を使用した。表 2.5.4-1 に有効性を評価した臨床試験の一覧を示した。

表 2.5.4-1 ルタテラ静注及びライザケア輸液の有効性を評価した臨床試験一覧

試験名 ［実施計画書番号］	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 被験者数	被験薬 投与量 投与方法	添付資料番号 資料区分
NETTER-1 試験 ［AAA-III-01］	欧州，米国 2012.9～ （実施中，有効性のデータカットオフ日：2015.7.24，安全性のデータカットオフ日：2016.6.30）	有効性 安全性	多施設共同 層別 実薬対照 非盲検 無作為化 並行群間比較	SSTR 陽性進行性中腸カルチノイド患者 FAS：229 名 （F-1515 群：116 名，対照群：113 名）	【F-1515 群】 ・F-1515 ・7.4 GBq/回 ・8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与 [1] ・各投与時点で腎臓保護のために総合アミノ酸輸液を併用 【対照群】 ・徐放性オクトレオチド酢酸塩 ・60 mg/回 ・4 週ごと，筋肉内注射	5.3.5.1.1 評価資料
Erasmus MC 試験 ［MEC127.545/1993/84］	オランダ 2000.1～ 2012.12	安全性 有効性	医師主導 単施設 単群 非盲検	SSTR 陽性腫瘍患者 1214 名（FAS のオランダ人 GEP-NET 患者：360 名）	・^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate ・7.4 GBq/回 ・6～13 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与 ・各投与時点で腎臓保護のために 2.5% Lys-Arg 輸液を併用	5.3.5.2.2 参考資料
P-1515-12 試験 ［P-1515-12］	日本 20[redacted]～ （実施中，データロックポイント日：20[redacted]）	安全性 有効性 薬物動態 被曝線量	多施設共同 単群 非盲検	SSTR 陽性進行性膵，消化管（中腸カルチノイド患者を含む）又は肺 NET 患者 15 名	・F-1515 及び F-1520 輸液 ・7.4 GBq/回及び 1000 mL/回 ・いずれも 8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与 [2]	5.3.5.2.1 評価資料
P-1515-11 試験 ［P-1515-11］	日本 20[redacted]～ 20[redacted]	安全性 忍容性 薬物動態 被曝線量 有効性	単施設 単群 非盲検	SSTR 陽性の根治切除不能な進行性膵，消化管又は肺 NET 患者 6 名	・F-1515 及び F-1520 輸液 ・7.4 GBq/回及び 1000 mL/回 ・いずれも 8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与 [3]	5.3.3.2.1 評価資料

[1] 徐放性オクトレオチド酢酸塩（30 mg）を，F-1515 の投与翌日及び最終コース以降は 4 週ごとに投与した。
[2] 中腸カルチノイド患者のみ，徐放性オクトレオチド酢酸塩（30 mg）を F-1515 の各投与翌日及び最終コース Day 29 以降は 28 日ごとに F-1515 初回投与後 60 週まで投与した。
[3] 徐放性オクトレオチド酢酸塩（30 mg）を F-1515 の各投与翌日に投与した。

2.5.4.1.1 臨床試験デザインの概要

2.5.4.1.1.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

NETTER-1 試験は，AAA 社により，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（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された。

NETTER-1 試験に登録された被験者は，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 の治療群（以下，「F-1515 群」）及び高用量徐放性オクトレオチド（60 mg）の治療群（以下，「対照群」）に無作為に割り付けられた。

F-1515 群では，F-1520 輸液の有効成分を十分量含む市販の総合アミノ酸輸液（Vamin 18 又は Aminosyn II 10%）併用下で 7.4 GBq の F-1515 を 8 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。

本治験では[redacted]有効性解析のデータカットオフは，有効性主要評価項目のデータカットオフ（PFS において，74 件の PFS イベント（中央判定による増悪又は死亡）に到達した日：2015 年 7 月 24 日）とし，安全性及びその他の解析のデータカットオフは，[redacted] 2016 年 6 月 30 日とした（申請年月：米国 2016 年 3 月，欧州 2016 年 4 月）。また，[redacted]全生存期間（OS）では，2016 年 6 月 30 日をデータカットオフとした追加解析を行った。本治験の終了は，全被験者のうち 158 名が死亡した時点か，最終被験者の無作為化（20[redacted]年[redacted]月）から 5 年が経過した時点とした。

2.5.4.1.1.2　Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験

Erasmus MC 試験は，SSTR 陽性腫瘍患者を対象に，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の有効性及び安全性を評価する単施設，非盲検，単群の医師主導試験として実施された。

標準の治療レジメンとして，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で 7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 6～13 週ごとに最大 4 回投与した。

解析に使用したデータベースは，[redacted]作成した。

解析は，[redacted] 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月までに登録された[redacted]名の[redacted]のデータで実施し（[redacted]：20[redacted]年[redacted]月），[redacted]のデータ（[redacted]のデータも含む）[redacted] 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月までに登録された[redacted]名の[redacted]のデータで実施した。[redacted]解析には被曝線量及び薬物動態の評価が含まれた。

また，試験実施国であるオランダ国内外から被験者が登録されたが，[redacted]となったため[redacted]が発生した。その結果，AAA 社が実施した FDA との[redacted]ミーティングでは，[redacted]オランダ人の肺 NET を含む胃腸膵 NET（GEP-NET）を有効性解析対象とすることで FDA と合意した。本申請の有効性評価においても同様に，Erasmus MC 試験はオランダ人の肺 NET を含む胃腸膵 NET（GEP-NET）を有効性解析対象とした。

2.5.4.1.1.3　P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験

P-1515-12 試験は，SSTR 陽性の進行性中腸カルチノイド患者及びその他（膵，消化管及び肺）の NET 患者を対象に，薬物動態，被曝線量，有効性及び安全性を評価する，単群，非盲検，多施設共同（薬物動態及び被曝線量は単施設）の第 I/II 相臨床試験として実施した。

F-1520 輸液 1000 mL 併用下で 7.4 GBq の F-1515 を 8 週ごとに最大 4 回投与した。中腸カルチノイド患者には，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，

治療終了後は 28 日ごとに F-1515 初回投与後 60 週まで投与した。

本治験では，[redacted]としており，[redacted]が完了した日をデータロックポイントと定め解析を実施した（データロックポイント：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。なお，最終被験者の最終観察完了は 20[redacted] 年[redacted] 月に予定されている。

＜主要目的＞

1. 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。
2. 中腸カルチノイド患者（コホート 1＋2）を対象に，F-1520 輸液併用下で F-1515 を投与した時の客観的奏効率（ORR）を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。
3. NET 患者（コホート 1＋2＋3）を対象に，F-1520 輸液併用下で F-1515 を投与した時の ORR を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。

2.5.4.1.1.4　P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験

P-1515-11 試験は，SSTR 陽性の進行性膵，消化管又は肺 NET 患者を対象に，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，単群，非盲検，単施設の第 I 相臨床試験として実施した。

F-1520 輸液 1000 mL 併用下で 7.4 GBq の F-1515 を 8 週ごとに最大 4 回投与した。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。

2.5.4.1.1.5　海外試験併合解析

[redacted]進行性中腸カルチノイド患者を対象とした，NETTER-1 試験と Erasmus MC 試験による併合解析（以下，海外試験併合解析）が実施された。海外試験併合解析では，NETTER-1 試験において F-1515 群に無作為に割り付けられ，有効性解析のデータカットオフ日までに F-1515 の投与を受けた被験者（N = 111）及びサブスタディに登録するため無作為化されずに F-1515 の投与を受けた被験者（N = 11），並びに Erasmus MC 試験におけるオランダ人の進行性中腸カルチノイド被験者（N = 153）を解析対象とした。併合解析における有効性の主要評価項目は ORR 及び奏効期間（DoR）とし，副次評価項目は無増悪生存期間（PFS），無増悪期間（TTP）及び OS とした。Erasmus MC 試験では，153 名のうち 55 名がベースラインでの腫瘍径の測定値が記録されていなかったため，ORR の評価では奏効していない被験者（以下，無奏効者）とみなした。また，NETTER-1 試験での対照群（N = 110）も併合解析の解析対象とし，併合解析での F-1515 群との比較として提示した。

2.5.4.1.2　有効性の評価項目

各試験の有効性の評価項目及び各試験での有効性の評価項目の取り扱いをそれぞれ表 2.5.4-2 及び表 2.5.4-3 に示した。

表 2.5.4-2 各試験の有効性の評価項目

	NETTER-1 試験	Erasmus MC 試験	海外試験 併合解析	P-1515-12 試験	P-1515-11 試験
主要評価項目	PFS	ORR	ORR, DoR	ORR*	-
副次評価項目	ORR OS TTP DoR QOL	PFS OS TTP QOL	PFS OS TTP	ORR* CBR PFS QOL	ORR

* 主要評価項目：confirmation なし，副次評価項目：confirmation あり

表 2.5.4-3 各試験での有効性の評価項目の取り扱い

	NETTER-1 試験	Erasmus MC 試験	海外試験 併合解析	P-1515-12 試験	P-1515-11 試験
ORR	PR 又は CR の被験者の割合				
confirmation	なし	なし	なし	主要評価：なし 副次評価：あり	なし
CBR	-	-	-	PR，CR 又は安定（SD）の被験者の割合	-
PFS	無作為化から PD と判定されるまで又は死亡（理由は問わない）までの期間	治験薬初回投与から PD と判定されるまで又は死亡（理由は問わない）までの期間	各試験での取り扱いと同様	登録日から PD と判定されるまで又は死亡（理由は問わない）までの期間	-
OS	無作為化から死亡（理由は問わない）までの期間	治験薬初回投与から死亡（理由は問わない）までの期間	各試験での取り扱いと同様	-	-
TTP	無作為化から PD と判定されるまでの期間	治験薬初回投与から PD と判定されるまでの期間	各試験での取り扱いと同様	-	-
DoR	最初に CR 又は PR と判定されてから，PD と判定されるまでの期間			-	-
QOL*	・EORTC QLQ-C30 ・EORTC QLQ G.I.NET21	・EORTC QLQ-C30 ・EORTC QLQ G.I.NET21	-	・EORTC QLQ-C30 ・EQ-5D	-

* 各試験で使用した QOL の質問票を記載した。

NETTER-1 試験及び国内 2 試験では，腫瘍縮小効果は，中央判定及び施設判定にて RECIST 規準（ver.1.1）に基づき実施した（本項では中央判定の結果のみ示した）。Erasmus MC 試験では，NETTER-1 試験と規準を統一するため，実施医療機関にて SWOG 規準で判定されたデータを，SAS プログラムを使用し RECIST 規準（ver.1.1）に準じた判定へと変換した。また，腫瘍縮小効果の判定は，NETTER-1 試験では，無作為化から 12 週間隔で実施し，有効性解析のデータカットオフ日まで実施した。国内 2 試験では，初回の治験薬投与から 12 週間隔で実施し，P-1515-12 試験では 60 週まで，P-1515-11 試験では 48 週まで実施した。Erasmus MC 試験では，治験薬の最終投与から 6 週，3～4，6～8，9～12 及び 12～16 ヶ月に実施し，以降は疾患が増悪するまで 6 ヶ月ごとに実施した。

P-1515-12 試験では，主要評価項目の ORR を，NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験

と比較するために「confirmation なし」とした。しかしながら，非無作為化試験の場合には「confirmation あり」とすることが一般的であるため，副次評価項目として「confirmation あり」の評価を行った。

2.5.4.2 臨床試験の結果

2.5.4.2.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

安全性及びその他の解析のデータカットオフ日（2016 年 6 月 30 日）（以下，安全性解析カットオフ日）時点で，欧米 41 施設で 360 名がスクリーニングされた。有効性解析のデータカットオフ日（2015 年 7 月 24 日）（以下，有効性解析カットオフ日）までに無作為化された 229 名（F-1515 群：116 名，対照群：113 名）を FAS 解析対象とした。スクリーニング不適合であった 106 名及び無作為化されずにサブスタディへの参加に同意した 23 名は FAS 解析から除外した。なお，本項では中央判定に基づく結果を示した。

2.5.4.2.1.1 主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）

有効性の主要評価項目は，RECIST 規準 ver.1.1 に基づく客観的な腫瘍縮小効果で判定する PFS とした。有効性解析カットオフ日時点で，中央判定で確認された増悪又は死亡イベント数は F-1515 群が 21 件，対照群が 70 件であった。FAS における PFS 中央値は，F-1515 群では未到達，対照群では 8.5 ヶ月（95%信頼区間（CI）：5.8～9.1 ヶ月）であり，ハザード比 0.177（95%CI：0.108～0.289）で，統計学的に有意であった（p < 0.0001）。これは，F-1515 による治療（ARM A）が，対照群（ARM B）である徐放性オクトレオチドによる治療に比べ，PFS イベント発生のリスクを 82%低減することを示した（表 2.5.4-4 参照）。PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-1 に示した。

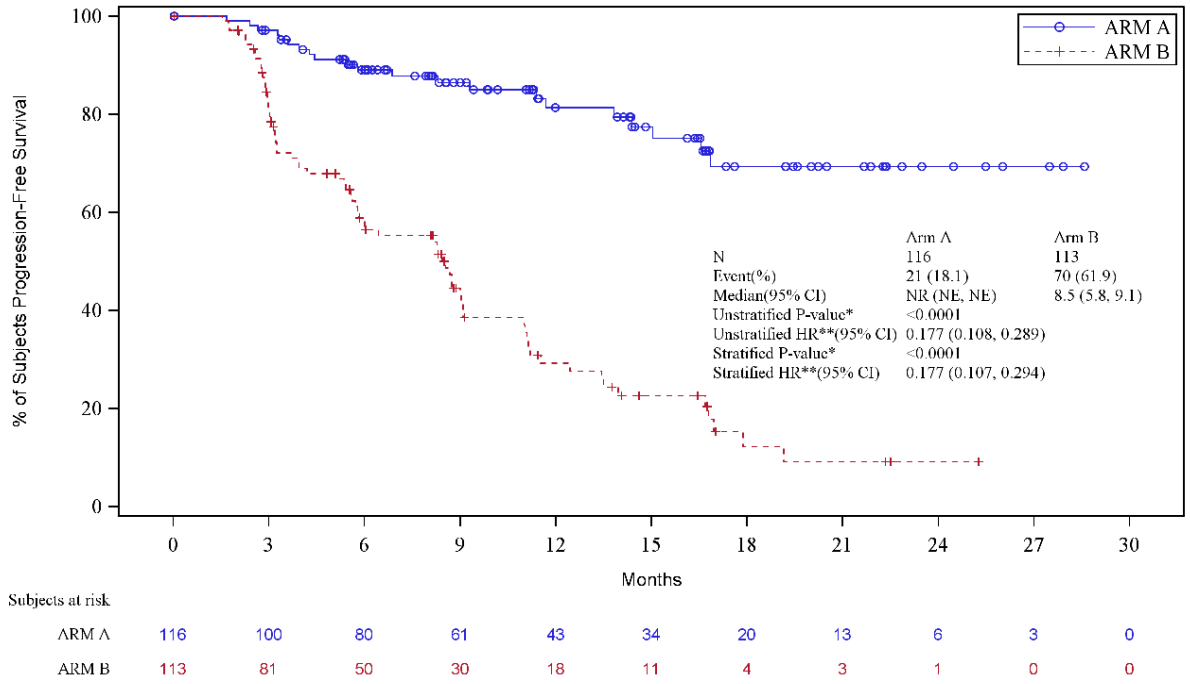
表 2.5.4-4 FAS における PFS の解析の要約（NETTER-1 試験）

		Treatment	
		F-1515	Octreotide LAR
FAS (N=229)	Total n	116	113
	Patients with events (%)	21 (18.1)	70 (61.9)
	Censored patients (%)	95 (81.9)	43 (38.1)
	Median (95%-CI)	not reached	8.5 (5.8 ; 9.1)
	p-value of Log-rank test	<0.0001	
	Hazard ratio* (95%-CI)	0.177 (0.108 ; 0.289)	

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

（2.7.3.2.1.1 の表 2.7.3.2-2 より抜粋，改変）

図 2.5.4-1 PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（NETTER-1 試験）



* P-values were obtained from the Log-Rank test.
** HR=Hazard ratio, obtained from the Cox-regression model.

（2.7.3.2.1.1 の図 2.7.3.2-1 より抜粋）

2.5.4.2.1.2 副次評価項目

(1) 客観的奏効率（ORR）及び奏効期間（DoR）

FAS における中央判定結果の欠落がない被験者（202 名）では，有効性解析カットオフ日時点の中央判定結果に基づく ORR は F-1515 群が 14.7%（15 名），対照群が 4.0%（4 名）であり，二群間で統計学的に有意な差（p = 0.0141）を示した（表 2.5.4-5 参照）。

表 2.5.4-5 中央判定による ORR（FAS）（NETTER-1 試験）

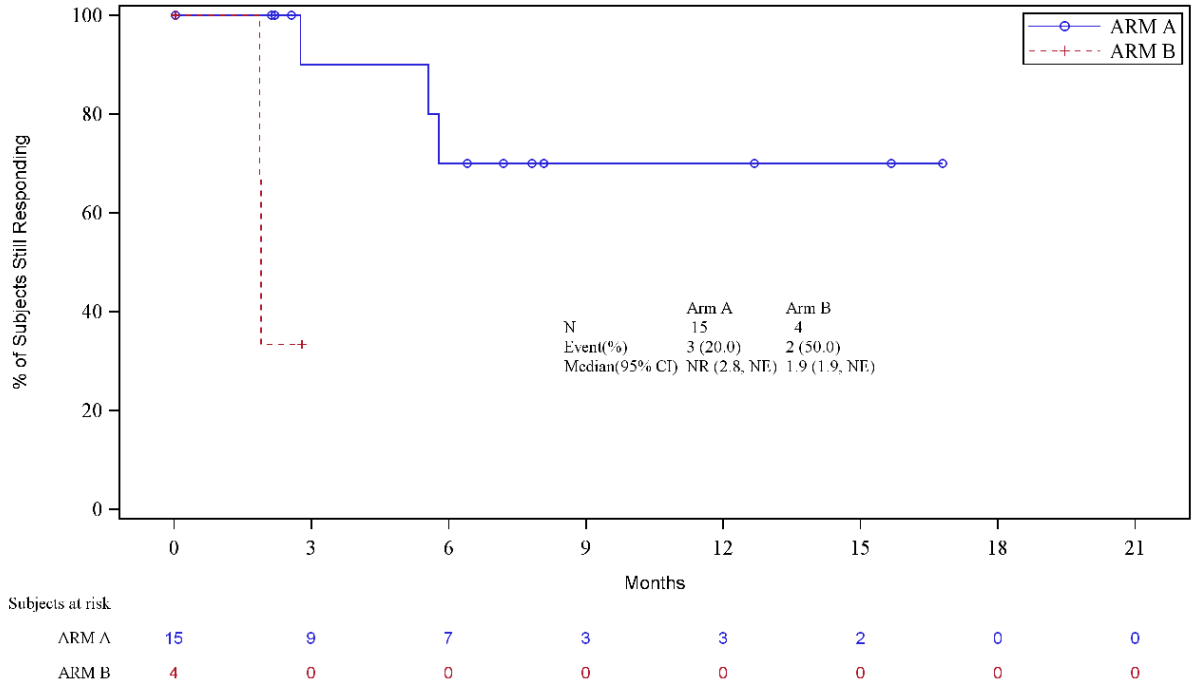
		Treatment	
		F-1515	Octreotide LAR
FAS (N=202)	Total n	102	100
	ORR (%) [95%CI]	15 (14.7) [7.8, 21.6]	4 (4.0) [0.2, 7.8]
	Fisher’s exact test, p-value	0.0141	

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

（2.7.3.2.1.1 の表 2.7.3.2-5 より抜粋，改変）

図 2.5.4-2 に DoR の Kaplan-Meier 曲線を示した。F-1515 群（ARM A）で奏効した被験者のほとんどが，有効性解析カットオフ日時点では増悪していなかった。一方，対照群（ARM B）では DoR は短期間（1.9 ヶ月）であった。

図 2.5.4-2 DoR の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（NETTER-1 試験）



（2.7.3.2.1.1 の図 2.7.3.2-5 より抜粋）

(2) 全生存期間（OS）

有効性解析カットオフ日で解析した結果を表 2.5.4-6 及び図 2.5.4-3 に示した。

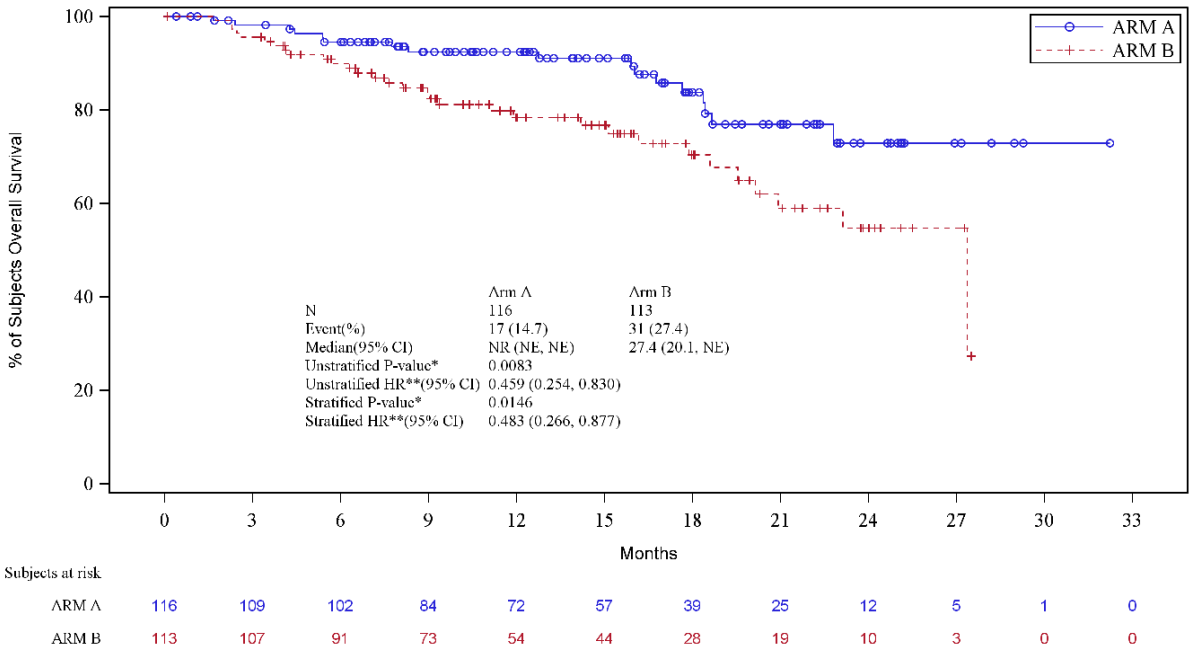
有効性解析カットオフ日時点における OS の中間解析では，死亡者数は F-1515 群が 17 名，対照群が 31 名であった。OS のハザード比は 0.459（95%CI : 0.254～0.830）であり，F-1515 群（ARM A）は対照群（ARM B）に比べ，全死亡の発生リスクは低い傾向にあることが示唆された。中間解析時点の暫定の p 値は 0.0083 であったが，保守的に設定した O'Brien-Fleming 型の α 閾値は未到達であった（α = 0.000085）。

表 2.5.4-6 FAS における OS（データカットオフ日 : 2015 年 7 月 24 日）（NETTER-1 試験）

		Treatment	
		F-1515	Octreotide LAR
FAS (N: 229)	Total n	116	113
	Patients with events (%)	17 (14.7)	31 (27.4)
	Censored patients (%)	99 (85.3)	82 (72.6)
	Median (95%-CI)	not reached	27.4 (20.1, NE)
	p-value of Log-rank test	0.0083	
	Hazard ratio (95%-CI)	0.459 (0.254 ; 0.830)	

N: number of patients, n: number of patients per treatment group, CI: confidence interval, NE: not evaluable.
（2.7.3.2.1.1 の表 2.7.3.2-6 より抜粋，改変）

図 2.5.4-3 OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS，データカットオフ日：2015 年 7 月 24 日）（NETTER-1 試験）



* P-values were obtained from the Log-Rank test.
** HR=Hazard ratio, obtained from the Cox-regression model.

（2.7.3.2.1.1 の図 2.7.3.2-2 より抜粋）

[redacted] 2016 年 6 月 30 日をデータカットオフとして追加解析した結果を表 2.5.4-7 及び図 2.5.4-4 に示した。当該カットオフ日における OS の追加解析では，死亡者数が F-1515 群で 28 名，対照群で 43 名であった。FAS における OS の中央値は F-1515 群が未到達，対照群が 27.4 ヶ月であった。OS のハザード比は 0.536（95%CI：0.333～0.864）と，F-1515 群（ARM A）が対照群（ARM B）と比較して全死亡の発生リスクを低減する傾向にあることが確認された。

OS の最終的な解析は，158 名が死亡するか，最終被験者の無作為化（20[redacted] 年[redacted]月）から 5 年が経過したときに実施する計画である。

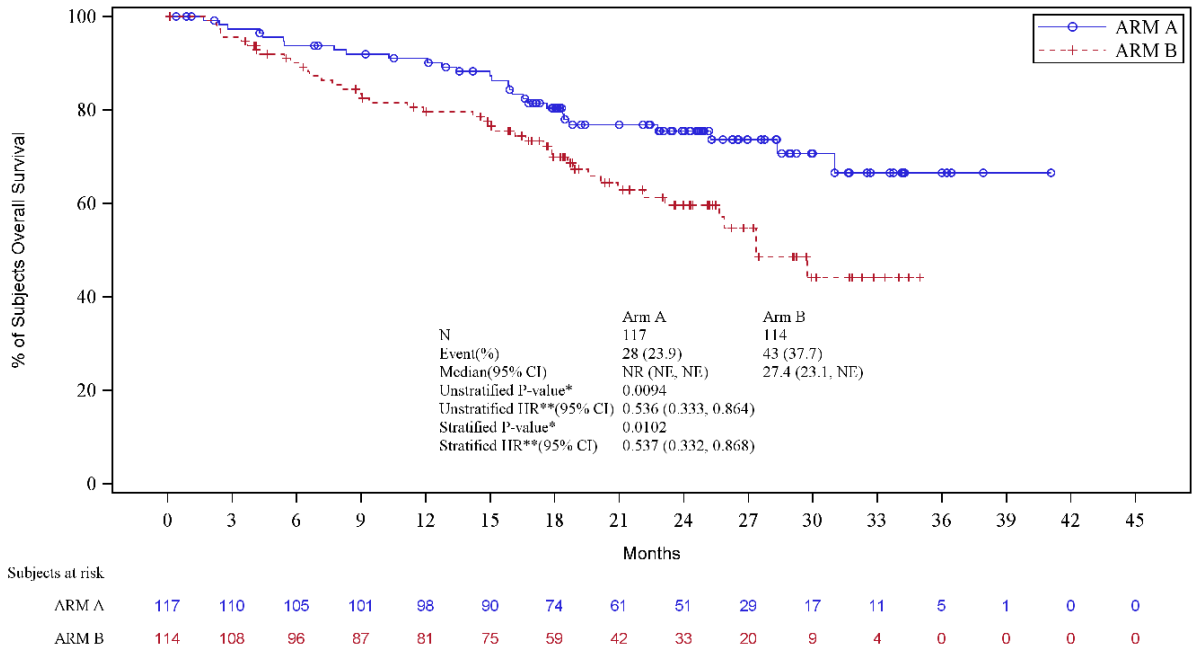
表 2.5.4-7 FAS における OS（データカットオフ日：2016 年 6 月 30 日）（NETTER-1 試験）

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

* Based on unstratified analysis; N: number of patients, n: number of patients per treatment group, CI: confidence interval, NE: not evaluable.

（2.7.3.2.1.1 の表 2.7.3.2-7 より抜粋，改変）

図 2.5.4-4 OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS，データカットオフ日：2016 年 6 月 30 日）
（NETTER-1 試験）



* P-values were obtained from the Log-Rank test.
** HR=Hazard ratio, obtained from the Cox-regression model.

（2.7.3.2.1.1 の図 2.7.3.2-3 より抜粋）

2.5.4.2.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験

本試験では，オランダ人の肺 NET を含む GEP-NET 被験者集団を有効性解析対象とした。オランダ人の全 GEP-NET 被験者 559 名には，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が少なくとも 1 回投与された。これら 559 名から，ベースラインでの腫瘍の評価が CRF/データベースに記録されていなかった 199 名を除外した（FAS：N = 360）。

2.5.4.2.2.1 主要評価項目：客観的奏効率（ORR）

有効性の主要評価項目は RECIST 規準 ver.1.1 に従った ORR とし，本評価の一部として，奏効期間（DoR）も評価した。FAS における ORR 及び DoR の結果を表 2.5.4-8 に示した。

FAS（N = 360）である GEP-NET の ORR は 45.0%であった。腫瘍タイプ別の ORR では，肺 NET が 36.8%，膵 NET が 60.9%，肺 NET 及び膵 NET を除く前腸 NET（以下，前腸 NET）が 58.3 %，中腸 NET が 33.3%及び後腸 NET が 46.2%であった。

Kaplan-Meier 法に基づいた，FAS である GEP-NET の DoR の中央値は 22.9 ヶ月であった。腫瘍タイプ別では，肺 NET が 27.1 ヶ月，膵 NET が 23.2 ヶ月，前腸 NET が未到達，中腸 NET が 17.7 ヶ月及び後腸 NET が 17.8 ヶ月であった。

表 2.5.4-8 FAS における ORR 及び DoR（N = 360）（Erasmus MC 試験）

		ORR*				DoR**		
Tumor type	N	n	%	95%CI		Median	95%CI	
GEP-NET	360	162	45.0	39.8%	50.3%	22.9	17.0	25.3
Bronchial	19	7	36.8	16.3%	61.6%	27.1	1.7	ND
Pancreatic	133	81	60.9	52.1%	69.2%	23.2	16.7	32.6
Foregut$	12	7	58.3	27.7%	84.8%	NR		
Midgut	183	61	33.3	26.6%	40.7%	17.7	15.3	24.1
Hindgut	13	6	46.2	19.2%	74.9%	17.8	6.2	ND

*ORR = Objective response rate (CR + PR); All patients with no post baseline tumor assessment are counted as non-responders
**DoR based on Kaplan-Meier analysis
$ Foregut, other than bronchial and pancreatic which are reported as separate categories
DoR = Duration of Response; ND = Not dertermined; NR = Not reached

（2.7.3.2.2.1 の表 2.7.3.2-9 より抜粋，改変）

2.5.4.2.2.2 副次評価項目

(1) 無増悪生存期間（PFS）

RECIST 規準に従って治験責任医師が評価した PFS の中央値は，FAS（全 GEP-NET，N = 360）で 28.5 ヶ月（95%CI：24.8～31.4 ヶ月）であった。腫瘍タイプ別では，肺 NET が 18.4 ヶ月，膵 NET が 30.3 ヶ月，前腸 NET 患者が 43.9 ヶ月，中腸 NET 患者が 28.5 ヶ月及び後腸 NET 患者が 29.4 ヶ月であった（表 2.5.4-9 参照）。

登録時点で進行性と診断されていた被験者（登録前 12 ヶ月以内での画像所見又は臨床所見による診断）における PFS の中央値は，全 GEP-NET（N = 184）で 26.9 ヶ月，膵 NET（N = 62）で 30.9 ヶ月及び中腸 NET（N = 98）で 26.5 ヶ月であった（2.7.3.2.2.1 (2) 1) 参照）。

表 2.5.4-9 FAS における PFS 及び OS（N = 360）（Erasmus MC 試験）

	N	PFS events		PFS			OS events		OS		
Tumor type		n	%	Median	95%CI		n	%	Median	95%CI	
GEP-NET	360	235	65.3	28.5	24.8	31.4	189	52.5	61.2	54.8	67.4
Bronchial	19	14	73.7	18.4	10.4	25.5	12	63.2	50.6	31.3	85.4
Pancreatic	133	83	62.4	30.3	24.3	36.3	57	42.9	66.4	57.2	80.9
Foregut$	12	5	41.7	43.9	10.9		3	25.0		21.3	
Midgut	183	123	67.2	28.5	23.9	33.3	117	63.9	54.9	47.5	63.2
Hindgut	13	10	76.9	29.4	18.9	35.0	0	0.0			

$ Foregut, other than bronchial and pancreatic which are reported as separate categories
PFS = Progression Free Survival; OS = Overall Survival

（2.7.3.2.2.1 の表 2.7.3.2-11 より抜粋，改変）

(2) 全生存期間（OS）

OS の中央値は，FAS（全 GEP-NET，N = 360）では 61.2 ヶ月（95%CI：54.8～67.4 ヶ月）であった。腫瘍タイプ別では，肺 NET が 50.6 ヶ月，膵 NET が 66.4 ヶ月，中腸 NET が 54.9 ヶ月であり，前腸 NET 及び後腸 NET は未到達であった（表 2.5.4-9 参照）。

登録時点で進行性と診断されていた被験者における OS の中央値は，全 GEP-NET（N = 184）で 57.2 ヶ月，膵 NET で 66.9 ヶ月及び中腸 NET で 47.5 ヶ月であった（2.7.3.2.2.1 (2) 2) 参照）。

2.5.4.2.3　P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験

データロックポイント（DLP）である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で被験者の登録は完了しており，登録された被験者 15 名を FAS 解析対象とした。治験薬の投与は，4 回が 13 名（投与完了），3 回が 1 名（投与継続中）及び 2 回が 1 名（第 2 コース投与後に治験中止）であった。被験者の内訳は中腸カルチノイド 5 名，膵 NET 8 名及び肺 NET 2 名であった。

中腸カルチノイド患者 5 名では，規定された初回の治験薬投与から 12 週間隔で 60 週までの腫瘍縮小効果判定をすべて終了した。全 NET 患者 15 名では，腫瘍縮小効果判定を 60 週まですべて終了した被験者が 6 名，48 週まで終了した被験者が 2 名，36 週まで終了した被験者が 4 名，24 週まで終了した被験者が 2 名，及び中止時に 1 回腫瘍縮小効果判定が実施された被験者が 1 名であった。なお，本項では中央判定に基づく結果を示した。

2.5.4.2.3.1　主要評価項目（ORR：confirmation なし）

(1)　中腸カルチノイド患者を対象とした客観的奏効率（ORR）（confirmation なし）

中腸カルチノイド患者を対象とした最良総合効果及び ORR（confirmation なし）を表 2.5.4-10 に示した。中腸カルチノイド患者 5 名中，最良総合効果において CR が 1 名，PR が 2 名及び SD が 2 名認められ，ORR は 60.0%（90%CI：18.9～92.4）であった。

表 2.5.4-10 中腸カルチノイド患者を対象とした最良総合効果及び ORR（confirmation なし）（N = 5）（P-1515-12 試験）

Population: FAS (Cohort 1+2)

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

[*1] Clopper-Pearson's exact confidence interval　(%)

（2.7.3.2.3.1 の表 2.7.3.2-13 より抜粋，改変）

(2) 全 NET 患者を対象とした客観的奏効率（ORR）（confirmation なし）

全 NET 患者を対象とした最良総合効果及び ORR（confirmation なし）を表 2.5.4-11 に示した。全 NET 患者 15 名中，DLP 時点の最良総合効果において CR が 1 名，PR が 6 名，SD が 6 名，Non-CR/non-PD が 1 名及び PD が 1 名認められ，ORR は 46.7%（90%CI：24.4～70.0）であった。

表 2.5.4-11 全 NET 患者を対象とした最良総合効果及び ORR（confirmation なし）（N = 15）（P-1515-12 試験）

Population: FAS (Cohort 1+2+3)

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

[*1] Clopper-Pearson's exact confidence interval (%)

（2.7.3.2.3.1 の表 2.7.3.2-14 より抜粋，改変）

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（2.7.3.2.3.1 (1) 2) 参照）。

2.5.4.2.3.2 副次評価項目

(1) 客観的奏効率（ORR）及びクリニカルベネフィット率（CBR）（confirmation あり）

中腸カルチノイド患者

中腸カルチノイド患者を対象とした最良総合効果，ORR 及び CBR（confirmation あり）を表 2.5.4-12 に示した。中腸カルチノイド患者 5 名中，最良総合効果において CR が 1 名，PR が 2 名及び SD が 2 名認められ，ORR は 60.0%（90%CI : 18.9～92.4），CBR は 100%（90%CI : 54.9～100）であった。

表 2.5.4-12 中腸カルチノイド患者を対象とした最良総合効果，ORR 及び CBR（confirmation あり）（N = 5）（P-1515-12 試験）

Population: FAS (Cohort 1+2)

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

[*1] Clopper-Pearson's exact confidence interval (%)

（2.7.3.2.3.1 の表 2.7.3.2-15 より抜粋，改変）

全 NET 患者

全 NET 患者を対象とした最良総合効果，ORR 及び CBR（confirmation あり）を表 2.5.4-13 に示した。全 NET 患者 15 名中，DLP 時点の最良総合効果において CR が 1 名，PR が 5 名，SD が 7 名，Non-CR/non-PD が 1 名及び PD が 1 名認められ，ORR は 40.0%（90%CI：19.1～64.0），CBR は 93.3%（90%CI：72.1～99.7）であった。

表 2.5.4-13 全 NET 患者を対象とした最良総合効果及び ORR（confirmation あり）（N = 15）（P-1515-12 試験）

Population: FAS (Cohort 1+2+3)

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

[*1] Clopper-Pearson's exact confidence interval (%)

（2.7.3.2.3.1 の表 2.7.3.2-16 より抜粋，改変）

腫瘍タイプ別では，膵 NET 8 名中 2 名（25.0%），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（2.7.3.2.3.1 (2) 1) 参照）。

(2) 無増悪生存期間（PFS）

中腸カルチノイド患者

中腸カルチノイド患者を対象とした PFS を表 2.5.4-14 に示した。中腸カルチノイド患者 5 名において，中央判定で確認された増悪又は死亡のイベント数は 0 件であり，F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は 100%（90%CI：100～100）であった。

表 2.5.4-14 中腸カルチノイド患者を対象とした PFS（P-1515-12 試験）

Population: FAS (Cohort 1+2)

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

-：算出する統計量なし

（2.7.3.2.3.1 の表 2.7.3.2-17 より抜粋，改変）

全 NET 患者

全 NET 患者を対象とした PFS を表 2.5.4-15 に示した。全 NET 患者 15 名において，DLP 時点での中央判定で確認された増悪又は死亡のイベント数は 1 件であり，F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は 93.3%（90%CI：69.9～98.7）であった。

表 2.5.4-15 全 NET 患者を対象とした PFS（P-1515-12 試験）

Population: FAS (Cohort 1+2+3)

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

-：算出する統計量なし

（2.7.3.2.3.1 の表 2.7.3.2-18 より抜粋，改変）

2.5.4.2.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験

本治験に登録された 6 名の被験者（膵 NET 及び消化管 NET それぞれ 3 名）は，いずれも治験が中止されることなく，追跡調査及び初回の治験薬投与から 12 週間隔で 48 週までの腫瘍縮小効果判定を完了した。登録された被験者 6 名すべてを有効性解析の対象とした。なお，本項では中央判定に基づく結果を示した。

(1) 客観的奏効率（ORR）

最良総合効果及び ORR（confirmation なし）を表 2.5.4-16 に示した。6 名中，PR が 4 名（66.7%），SD が 1 名（16.7%），PD が 1 名（16.7%）であり，ORR は 66.7%（90%CI：27.1～93.7）であった。標的病変の径和は，新病変が出現したため PD と判定された 1 名を含め，6 名すべてで縮小していた。

腫瘍タイプ別では，膵 NET 3 名中 2 名（66.7%）に，消化管 NET 3 名中 2 名（66.7%）に PR が認められた（2.7.3.2.4.1 (1) 参照）。

表 2.5.4-16 最良総合効果及び ORR（N = 6）（P-1515-11 試験）

Population: FAS

Parameter	The number of subjects n = 6
CR	0
PR	4 (66.7)
SD	1 (16.7)
Non-CR/non-PD	0
PD	1 (16.7)
NE	0
ORR (CR+PR)	4 (66.7)
Two-sided 90% confidence interval[*1]	27.1, 93.7

[*1] Clopper-Pearson's exact confidence interval

(%)

（2.7.3.2.4.1 の表 2.7.3.2-19 より抜粋）

2.5.4.3 全試験を通しての結果の比較

進行性の中腸カルチノイド患者を対象にNETTER-1試験とErasmus MC試験を併合した海外試験併合解析の有効性の結果を示した。また，海外試験と国内試験の有効性の結果を比較するため，海外試験と国内試験での中腸カルチノイド患者での有効性の結果，及び海外試験と国内試験における膵，消化管及び肺NET患者での有効性の結果について示した。

2.5.4.3.1 進行性中腸カルチノイドに関する海外試験併合解析

海外試験併合解析では，NETTER-1試験の対象に合わせて進行性の中腸カルチノイド患者を解析対象とした。NETTER-1試験において，F-1515群に無作為に割り付けられ，有効性解析カットオフ日の2015年7月24日までにF-1515の投与を受けた被験者（N = 111）及び無作為化されずにF-1515の投与を受けた被験者（N = 11）の計122名，並びにErasmus MC試験におけるオランダ人の進行性中腸カルチノイド被験者（N = 153）が解析対象に含まれた。また，NETTER-1試験での対照群（N = 110）も併合解析の解析対象とし，併合解析でのF-1515群との比較として提示した。

2.5.4.3.1.1 主要評価項目

(1) 客観的奏効率（ORR）

進行性中腸カルチノイド患者を対象とした海外試験併合解析でのF-1515群及び対照群の最良総合効果並びにORRを表 2.5.4-17に示した。最良総合効果は，NETTER-1試験の対照群と比較してF-1515群が有意に高かった（$p < 0.0001$）。ORRもまた，対照群と比較してF-1515群が有意に高かった（F-1515群及び対照群でそれぞれ17.5%及び3.6%，$p = 0.0001$）。

表 2.5.4-17 F-1515群及び対照群の最良総合効果並びにORR
（海外試験併合解析：進行性中腸カルチノイド）

Characteristic	Parameter	F-1515 (N = 275)*	Octreotide LAR (N = 110)*
Best Overall Response	PD	12 (4.4%)	25 (22.7%)
	SD	146 (53.1%)	71 (64.5%)
	PR	45 (16.4%)	4 (3.6%)
	CR	3 (1.1%)	0
	NE	58 (21.1%)	0
	No post-baseline scan	11 (4.0%)	10 (9.1%)
	p-value	< 0.0001	
Best Overall Response	Non Responder	227 (82.5%)	106 (96.4%)
	ORR（CR/PR）	48 (17.5%)	4 (3.6%)
	95%CI for CR/PR	(13.2% - 22.5%)	(1.0% - 9.0%)
	p-value	0.0001	

* N = Number of subjects on Lutathera for the subgroup in the population.
CR: complete response; NE: non evaluable; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.
（2.7.3.3.2.1の表 2.7.3.3-9より抜粋，改変）

進行性中腸カルチノイド患者を対象とした海外試験併合解析での Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験の最良総合効果並びに ORR を表 2.5.4-18 に示した。最良総合効果は，Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験で統計学的な有意差が認められた（p < 0.0001）。両試験間の差は，NETTER-1 試験がまだ進行中で追跡調査期間が短いこと，及び Erasmus MC 試験では 35.9%の被験者がベースラインでの腫瘍評価が CRF/データベースに記録されておらず無奏効者とみなされたことに起因すると考えられた。ORR は，Erasmus MC 試験では 21.6%（95%CI：15.3%～28.9%）であり，NETTER-1 試験では 12.3%（95%CI：7.0%～19.5%）であった（p = 0.0547）。

表 2.5.4-18 Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験の最良総合効果並びに ORR
（海外試験併合解析：進行性中腸カルチノイド）

Characteristic	Parameter	Erasmus MC study N = 153*	NETTER-1 study N = 122*
Best Overall Response	PD	4 (2.6%)	8 (6.6%)
	SD	60 (39.2%)	86 (70.5%)
	PR	31 (20.3%)	14 (11.5%)
	CR	2 (1.3%)	1 (0.8%)
	NE	56 (36.6%)	2 (1.6%)
	No post-baseline scan	0	11 (9.0%)
	p-value	< 0.0001	
Best Overall Response	Non Responder	120 (78.4%)	107 (87.7%)
	ORR（CR/PR）	33 (21.6%)	15 (12.3%)
	95%CI for CR/PR	(15.3% - 28.9%)	(7.0% - 19.5%)
	p-value	0.0547	

* N = Number of subjects on Lutathera for the subgroup in the population.
CR: complete response; NE: non evaluable; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.
（2.7.3.3.2.1 の表 2.7.3.3-10 より抜粋，改変）

(2) 奏効期間（DoR）

F-1515 群の DoR の範囲は 0.03～39.6 ヶ月で，中央値は 17.7 ヶ月であった。NETTER-1 試験の対照群の DoR の範囲は 0.03～2.8 ヶ月で，中央値は 1.9 ヶ月であった。

Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験での DoR の中央値は，Erasmus MC 試験では 17.7 ヶ月であり，NETTER-1 試験では未到達であった（2.7.3.3.2.1 (1) 2) 参照）。

2.5.4.3.1.2 副次評価項目

(1) 全生存期間（OS）

NETTER-1 試験の対照群と比較して F-1515 群の OS が長かった（p = 0.0049）。F-1515 群は対照群と比較して，第一四分位数（21.4 ヶ月及び 15.1 ヶ月），中央値（44.4 ヶ月及び 27.4 ヶ月），及び第三四分位数（83.2 ヶ月及び未到達）のいずれにおいても長かった。ハザード比は 0.535（95%CI：0.344～0.833）であった。

Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験での OS は，両試験間で統計学的な差は認められなかった（p = 0.3441）。特に，Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験で，第一四分位数は同様であった（21.3 ヶ月及び 22.8 ヶ月）。Erasmus MC 試験の OS の中央値と第三四分位数は，それぞれ 40.6 ヶ月と 79.3 ヶ月であった。NETTER-1 試験では，追跡期間が短いため，中央値及び第三四分位数は未到達であった（2.7.3.3.2.1 (2) 1) 参照）。

(2) 無増悪生存期間（PFS）

NETTER-1 試験の対照群と比較して F-1515 群の PFS が有意に長かった（$p < 0.0001$）。F-1515 群は対照群と比較して，第一四分位数（16.0 ヶ月及び 3.2 ヶ月），中央値（26.9 ヶ月及び 8.5 ヶ月），及び第三四分位数（42.6 ヶ月及び 13.5 ヶ月）のいずれにおいても長かった。ハザード比は 0.168（95%CI：0.117～0.243）であった。

Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験での PFS は，両試験間で統計学的な差は認められなかった（$p = 0.7829$）。特に，Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験で，第一四分位数は同様であった（17.4 ヶ月及び 15.0 ヶ月）。Erasmus MC 試験の PFS の中央値及び第三四分位数は，それぞれ 26.5 ヶ月及び 40.1 ヶ月であった。NETTER-1 試験では，追跡期間が短いため，PFS の中央値及び第三四分位数は未到達であった（2.7.3.3.2.1 (2) 2) 参照）。

2.5.4.3.1.3 海外試験併合解析のまとめ

NETTER-1 試験の対象が進行性の中腸カルチノイド患者であるため，Erasmus MC 試験の解析対象集団をオランダ人の進行性の中腸カルチノイド患者として 2 試験を併合解析した。その結果，海外試験併合解析の解析対象集団での主要評価項目及び副次評価項目の有効性解析のすべてにおいて，F-1515 は徐放性オクトレオチドよりも優れていた。また，試験ごとに解析した結果，ORR は Erasmus MC 試験が高かった（Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験でそれぞれ 21.6%及び 12.3%）。この差は，NETTER-1 試験が有効性解析カットオフ日時点で進行中であり，追跡期間が 12 年であった Erasmus MC 試験と比較してかなり短いことに起因すると考えた。一方，イベントまでの期間の解析（DoR，OS 及び PFS）では，両試験間に統計学的な有意差を認めなかった。

2.5.4.3.2 国内試験と海外試験の有効性の比較

2.5.4.3.2.1 中腸カルチノイド患者での有効性の比較

国内外の試験における中腸カルチノイド患者での有効性の結果を表 2.5.4-19 に示した。

進行性中腸カルチノイドを対象とした NETTER-1 試験では，主要評価項目である PFS 中央値において，F-1515 群は対照群と比較し統計学的に有意な延長を認めた（表 2.5.4-4 及び図 2.5.4-1）。副次評価項目である ORR でも対照群と比較し高い有効性を示した。また，NETTER-1 試験と Erasmus MC 試験の進行性中腸カルチノイド患者を対象とした海外試験併合解析でも NETTER-1 試験と同様の有効性を示した。

P-1515-12 試験での進行性中腸カルチノイド患者 5 名の ORR は 60.0%（90%CI：18.9～92.4）であった。この結果は，被験者数が 5 名と少ないものの，NETTER-1 試験の ORR（14.7%（95%CI：7.8～21.6））と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を対象とした海外試験併合解析では，F-1515 群の ORR は 17.5%（95%CI：13.2～22.5）であり，この結果と比較した場合でも，P-1515-12 試験の結果と海外併合解析の結果に明確な差異は認められなかった。P-1515-12 試験の追跡期間が海外 2 試験よりも短期間（P-1515-12 試験では腫瘍縮小効果の評価は初回の治験薬投与から 60 週まで）であり過小評価されている可能性があることを踏まえると，P-1515-12 試験の ORR は非常に良好な結果といえる。また，P-1515-12 試験の進行性中腸カルチノイド患者 5 名での F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は 100%（90%CI：100～100）であった（表 2.5.4-14）。NETTER-1 試験での，F-1515 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)であり(添付資料 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.1.1 参照)，P-1515-12 試験の被験者数は少ないことも踏まえ，両試験の結果に明確な差異はないと判断した。

以上の結果から，PFS 及び OS においても，日本人の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。このため，F-1520 輸液併用下で F-1515 を用いた PRRT は，日本人の中腸カルチノイド患者においても，生命予後の改善を期待できる高い有効性が得られると考えた。

表 2.5.4-19 中腸カルチノイド患者での有効性の結果一覧

	試験名		
	NETTER-1 試験	海外試験併合解析	P-1515-12 試験
有効性の評価項目	F-1515 群：N = 116 対照群：N = 113	F-1515 群：N = 275 対照群：N = 110	N = 5
ORR*	F-1515 群：14.7% 対照群：4.0%	F-1515 群：17.5% 対照群：3.6%	60.0%
PFS（中央値）	F-1515 群：未到達 対照群：8.5 ヶ月 ハザード比：0.177	F-1515 群：26.9 ヶ月 対照群：8.5 ヶ月 ハザード比：0.168	100.0%**
OS（中央値）	F-1515 群：未到達 対照群：27.4 ヶ月 ハザード比：0.459	F-1515 群：44.4 ヶ月 対照群：27.4 ヶ月 ハザード比：0.535	－

* P-1515-12 試験の ORR は，NETTER-1 試験及び海外併合解析の ORR が「confirmation なし」であるため，同様に「confirmation なし」の結果を示した。
** F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合

2.5.4.3.2.2 膵，消化管及び肺 NET 患者での有効性の比較

国内外の試験における膵，消化管及び肺 NET 患者での有効性の結果を表 2.5.4-20 に示した。

Erasmus MC 試験では，主要評価項目である ORR で 45.0%（95%CI：39.8～50.3）と高い有効性を示しており，腫瘍タイプ別でも高い有効性を示した（表 2.5.4-8 参照）。また，比較試験ではないものの，副次評価項目である PFS 及び OS でも高い有効性を示した（表 2.5.4-9 参照）。

P-1515-12 試験での ORR は 46.7%（90%CI：24.4～70.0）であり，P-1515-11 試験の 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 ORR である 45.0%（95%CI：39.8～50.3）と比較して，明確な差異はないと判断した。

P-1515-12 試験では，被験者 15 名の内訳は，膵 NET が 8 名，消化管 NET（中腸カルチノイドを含む）が 5 名及び肺 NET が 2 名であった。膵 NET の 8 名中 3 名，消化管 NET の 5 名中 3 名及び肺 NET の 2 名中 1 名に PR 又は CR を認め，ORR はそれぞれ 37.5%，40.0%及び 50.0%であった。また，P-1515-11 試験では，被験者 6 名の内訳は膵 NET 3 名及び消化管 NET 3 名であり，いずれも 3 名中 2 名に PR を認め，ORR はそれぞれ 66.7%であった（表 2.5.4-20）。これらの結果は，被験者数は少ないものの，Erasmus MC 試験の結果（膵 NET，前腸 NET，中腸 NET，後腸 NET 及び肺 NET で ORR はそれぞれ 60.9%，58.3%，33.3%，46.2%及び 36.8%）と比較し明確な差異はないと判断した。

海外試験併合解析では，解析対象を進行性中腸カルチノイド患者に統一した場合の，NETTER-1 試験と Erasmus MC 試験の結果を比較しており，ORR，DoR，OS 及び PFS で

明確な差異は認められなかった。このため，Erasmus MC 試験の膵，消化管及び肺 NET 患者においても，NETTER-1 試験と同様の有効性があると考えた。

以上の結果を踏まえると，Erasmus MC 試験と国内 2 試験で ORR に明確な差異が認められないことから，PFS 及び OS においても，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ること，海外試験併合解析から解析対象を進行性の中腸カルチノイド患者に統一した際の両試験間での結果に明確な差異は認められず，Erasmus MC 試験の膵，消化管及び肺 NET 患者においても，NETTER-1 試験と同様の有効性があると考えることから，F-1520 輸液併用下で F-1515 を用いた PRRT は，日本人の膵，消化管及び肺 NET 患者においても，生命予後の改善を期待できる高い有効性が得られると考えた。

表 2.5.4-20 膵，消化管及び肺 NET 患者での有効性の結果一覧

試験名	腫瘍タイプ	n	有効性の評価項目 ORR	PFS（中央値）	OS（中央値）
NETTER-1 試験	中腸カルチノイド	116*	14.7%	未到達	未到達
Erasmus MC 試験	全体	360	45.0%	28.5 ヶ月	61.2 ヶ月
	膵 NET	133	60.9%	30.30 ヶ月	66.4 ヶ月
	消化管 NET				
	前腸 NET	12	58.3%	43.9 ヶ月	未到達
	中腸 NET	183	33.3%	28.5 ヶ月	54.9 ヶ月
	後腸 NET	13	46.2%	29.4 ヶ月	未到達
	肺 NET	19	36.8%	18.4 ヶ月	50.6 ヶ月
P-1515-12 試験**	全体	15	46.7%	93.3%***	－
	膵 NET	8	37.5%	－	－
	消化管 NET	5	60.0%	－	－
	肺 NET	2	50.0%	－	－
P-1515-11 試験	全体	6	66.7%	－	－
	膵 NET	3	66.7%	－	－
	消化管 NET	3	66.7%	－	－

* ORR では 102 名。
** P-1515-12 試験の ORR は，NETTER-1 試験，Erasmus MC 試験及び P-1515-11 試験の ORR が「confirmation なし」であるため，同様に「confirmation なし」の結果を示した。
***F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合。

2.5.4.3.3 部分集団における結果の比較

中腸カルチノイドを対象とした海外試験併合解析にて，部分集団（年齢，性別，腫瘍量，腫瘍の治療歴，BMI 及びインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア）における結果の比較を行った。

海外試験併合解析の解析対象集団を性別，BMI 又はインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアに基づいて分類した場合，統計学的に有意差を認める有効性の項目は認められなかった。年齢で分類した場合，「50 歳超～60 歳以下」の被験者は，他の年齢群に比べて OS が長いことが示された。腫瘍の治療歴で解析した場合，手術歴のある（ただし，化学療法歴又は放射線療法歴はない）被験者は，手術歴のない被験者よりも長い OS を示した。腫瘍の治療歴（化学療法歴，放射線療法歴又は手術歴）の有無は，最良総合効果及び DoR に影響しなかった。部分集団別の Kaplan-Meier 法により算出された DoR は，ベースラインの BMI が 21 以下の群と，インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア「4」（非常に高い集積が認められる（腎臓や脾臓集積より高い））の群でより長いこと

が示された。しかしながら，より長い DoR が認められたこの 2 群では奏効者数が少なく，特に BMI が 21 以下の群で 6 名と少なかった。

これらの部分集団解析の結果から，有効性の評価項目の一部が，年齢，腫瘍量及び手術歴によって影響を受ける可能性があるが，すべての有効性の評価項目に影響を与える部分集団は存在しないことが示された。したがって，F-1520 輸液併用下での F-1515 による治療の効果は，解析した部分集団の項目のいずれにも左右されないことが示唆された。国内 2 試験では部分集団における結果の比較を行っていないものの，F-1520 輸液併用下での F-1515 の薬物動態及び被曝線量に関して国内外で大きな差は認められていないこと，並びに前述の有効性においても国内外で大きな差は認められないことから，F-1520 輸液併用下での F-1515 による治療の効果が，解析した部分集団の項目のいずれにも左右されないとの結果を日本人にも適用可能であると判断した。

2.5.4.4 申請する効能及び効果

ルタテラ静注は，SSTR 陽性の NET の治療を目的とした PRRT に使用し，ライザケア輸液は，PRRT 時の腎保護を目的に，ルタテラ静注と併用して使用する。ルタテラ静注及びライザケア輸液の申請する効能・効果を表 2.5.4-21 に示した。

表 2.5.4-21 申請する効能・効果

	効能及び効果
ルタテラ静注	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	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

2.5.4.4.1 ルタテラ静注

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，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治療を比較した結果，PFS 中央値は，F-1515 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高い有効性を示した。これらの結果より，F-1515 治療は，徐放性オクトレオチド治療と比較し，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，生命予後の改善が期待できると考えた。

P-1515-12 試験における日本人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，F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は 100%（90%CI：100～100）であった。NETTER-1 試験の ORR は 14.7%（95%CI：7.8～21.6）であり，F-1515 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。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。薬物動態及び被曝線量では，NETTER-1 試験及び P-1515-12 試験の結果から，国内外の中腸カルチノイド患者で血中放射能濃度の推移，薬物動態パラメータ，尿中排泄のプロファイル及び各臓器の吸収線量に明確な差異は認められなかった（2.5.3.2 及び 2.5.3.3 参照）。このため，薬物動態及び被曝線量は国内外の中腸カルチノイド患者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 試験と同様の高い有効性が得られると考えた。

NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験の結果から，血中放射能濃度の推移，薬物動態パラメータ，尿中排泄のプロファイル及び各臓器の吸収線量は，外国人の中腸カルチノイド患者と SSTR 陽性腫瘍患者に明確な差異は認められなかった（2.5.3.2 及び 2.5.3.3 参照）。さらに，進行性中腸カルチノイド患者を対象とした海外試験併合解析の結果，両試験間での ORR，DoR，OS 及び PFS で明確な差異を認めなかったことから，SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者に限らず，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た。

P-1515-12 試験における日本人の進行性膵，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，P-1515-11 試験における日本人の進行性膵及び消化管 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 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，P-1515-12 試験では，膵 NET の 8 名中 3 名，消化管 NET の 5 名中 3 名，及び肺 NET の 2 名中 1 名に PR 又は CR を認め，ORR はそれぞれ 37.5%，60.0%及び 50.0%であった。また，P-1515-11 試験では，膵 NET 及び消化管 NET で，いずれも 3 名中 2 名に PR 又は CR を認め，ORR はそれぞれ 66.7%であった。これらの試験の結果は，被験者数は少ないものの，Erasmus MC 試験の ORR の結果（膵 NET，前腸 NET，中腸 NET，後腸 NET 及び肺 NET でそれぞれ 60.9%，58.3%，33.3%，46.2%及び 36.8%）と明確な差異はないと判断した。さらに，国内外 4 試験の結果から，血液放射能濃度の推移，薬物動態パラメータ，尿中排泄のプロファイル及び各臓器の被曝線量に明確な差異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」及び「膵，消化管及び肺 NET 患者」のいずれも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，中腸カルチノイド患者に限らず，日本人の膵，消化管及び肺 NET 患者においても NETTER-1 試験の結果と同様な生命予後の改善を期待できると考えた。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，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。

2.5.4.4.2　ライザケア輸液

Erasmus MC 試験のサブスタディにて，2.5% Lys-Arg 輸液（F-1520 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からの放射能の滞留時間が短縮され，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）。

Erasmus MC 試験のサブスタディにて，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する閾値が認められないことを確認した。NETTER-1 試験では，腎臓の平均吸収線量及び BED の平均値は，それぞれ 19.4 ± 8.7 Gy 及び 21.8 ± 10.8 Gy であり Erasmus MC 試験で確認した閾値を超える値を示す被験者は認められなかった。国内 2 試験でも，F-1520 輸液併用下で F-1515 を 29.6 GBq（7.4 GBq × 4 回）投与

した場合，腎臓の吸収線量及び BED ともに海外試験の結果と類似の値であり，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 参照）。

RI を用いた内用療法では，一般的に投与放射能が多いほど細胞への傷害作用が強くなり，高い治療効果が期待できる。ルタテラ静注による PRRT では，ルタテラ静注が腎排泄型であり，かつ腎臓での再吸収を受けるため腎臓への高い被曝が懸念されており，投与放射能は腎臓の被曝により制限される。アミノ酸輸液の併用により腎臓への被曝が低減するため，ルタテラ静注の投与放射能を 29.6 GBq（7.4 GBq × 4 回）まで投与することが可能であり，その結果，前項に示したような NETTER-1 試験，Erasmus MC 試験及び国内 2 試験での高い有効性が得られている。

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。

2.5.4.5 推奨する用量及び用法

推奨する用量・用法を表 2.5.4-22 に示した。ルタテラ静注とライザケア輸液は PRRT 時に必ず併用する。

表 2.5.4-22 推奨する用法・用量

	用法及び用量
ルタテラ静注	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	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。

ルタテラ静注は，国内 2 試験及び NETTER-1 試験では推奨する用法・用量で実施した。Erasmus MC 試験では，投与量は同じであったが投与間隔が 6～13 週と設定されていた。ライザケア輸液は，国内 2 試験及び Erasmus MC 試験では推奨する用法・用量で実施した。NETTER-1 試験では，市販の総合アミノ酸輸液を使用したため投与液量が異なったものの，リシン及びアルギニンの用量は同程度であり，投与時間は同様であった。これらアミノ酸輸液の用法・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・用量と同様であった（2.5.1.4.2 参照）。

＜単回投与での忍容性＞

Erasmus MC 試験のサブスタディにて，用量漸増による忍容性評価を実施した。2.5% Lys-Arg 輸液併用下で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の用量は 1.85 GBq（N = 6）から開始し，単回投与後の骨髄，腎臓及び肝臓に関する DLT の発現状況に基づいて，3.7 GBq（N = 7），5.55 GBq（N = 19），7.4 GBq（N = 568）へと段階的に増量した。その結果，全ての用量群で 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）。NETTER-1 試験も本用量に基づき実施されている。

国内でも，P-1515-11 試験にて，F-1520 輸液併用下での F-1515 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。

＜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 G 及び 23 Gy の吸収線量[52, 53]を閾値とし，2.5% Lys-Arg 輸液併用下での ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 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ところ，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被曝線量は，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，累積投与放射能を 29.6 GBq（7.4 GBq × 4 回）として，引き続き，当該累積放射能を投与した場合における，骨髄の吸収線量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する閾値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する閾値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 F-1515 を 29.6 GBq（7.4 GBq × 4 回）を投与した場合，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，F-1520 輸液併用下での F-1515 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，骨髄の平均吸収線量，腎臓の平均吸収線量及び腎臓の BED は NETTER-1 試験の結果と類似しており，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。

＜有効性＞

2.5.4.4.1 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。

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，推奨する用法及び用量で，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，PRRT としてルタテラ静注とライザケア輸液を併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。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害作用

ルタテラ静注はソマトスタチンアナログを ^{177}Lu で標識した放射性薬剤である。臓器・組織の中で，細胞分裂が盛んである造血器は放射線感受性が高いため，放射線被曝による骨髄毒性が懸念される。また，ルタテラ静注の主要排泄経路は尿排泄であることから，放射線被曝による腎毒性も懸念される。

ライザケア輸液は 2.5%リシン塩酸塩及び 2.5%アルギニン塩酸塩のみを含む輸液である。ルタテラ静注による放射線毒性から腎臓を保護するために，ライザケア輸液併用下でルタテラ静注を投与するが，ライザケア輸液の投与により，代謝性アシドーシスに起因する悪心及び嘔吐が懸念される。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

特定の有害事象をモニターするための特別な方法は設定していない。

ライザケア輸液併用下でルタテラ静注を投与する際は投与前後で，日常的に行われている臨床検査，バイタルサイン及び身体症状のモニターにより，臨床症状，徴候を注意深く管理することが必要である。

2.5.5.3 安全性評価に用いた臨床試験

PRRT としてルタテラ静注とライザケア輸液を併用した際の安全性は，NETTER-1 試験（海外第 III 相臨床試験），Erasmus MC 試験（海外第 I/II 相臨床試験），P-1515-11 試験（国内第 I 相臨床試験）及び P-1515-12 試験（国内第 I/II 相臨床試験）にて評価し，そのうち P-1515-11 試験，P-1515-12 試験及び NETTER-1 試験を評価資料，Erasmus MC 試験を参考資料とした。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]で，P-1515-12 試験は追跡調査のみ実施中，NETTER-1 試験は長期追跡調査のみ実施中であるため，P-1515-12 試験は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データロックポイント），NETTER-1 試験は 2016 年 6 月 30 日（データカットオフ日）までに得られた安全性データを用いた。加えて，国内の 2 つの臨床試験を併合した結果（以下，国内試験併合解析）を評価した。また，[redacted]Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験の併合解析結果（以下，海外試験併合解析）を評価した。なお，この併合解析の結果には，別途実施された NETTER-1 試験のサブスタディの結果が加えられている。

ルタテラ静注は既に，AAA 社により欧州，米国などの 30 ヶ国以上で承認され，「Lutathera」の製品名で市販されている。Compassionate Use 制度や Expanded Access Program を含むルタテラ静注の市販後の安全性情報を「最新の市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（以下，PSUR）」により評価した。また，ライザケア輸液も AAA 社により欧州の 30 ヶ国以上で承認を取得している（[redacted]）。Compassionate Use 制度や Early Access Program におけるライザケア輸液の安全性情報を PSUR により評価した。

2.5.5.4 安全性の評価方法

2.5.5.4.1 安全性の評価項目，有害事象の定義等

各臨床試験の安全性の評価方法を表 2.5.5-1 に示す。

有害事象及び重篤な有害事象の定義は国内外で共通していた。安全性の評価項目は，国内試験で共通しており，NETTER-1 試験でも類似していた。

Erasmus MC 試験では，有害事象の収集方法として，試験開始時には悪心，嘔吐，疼痛及び脱毛，20[redacted] 年[redacted] 月以降はこれらに下痢，潮紅，口内炎，手足症候群並びに倦怠感を加えた 9 事象を特定の有害事象と定義し，症状の有無のみを収集したが，MedDRA コード化されなかった。また，重篤な有害事象は[redacted]を検証した。血液学的及び生化学的データから判定した NCI CTCAE（Ver.4.03）で Grade 3 及び 4 の血液毒性は重篤な有害事象として取り扱った。すべての重篤な有害事象の試験治療との因果関係は治験責任医師が判定した。[redacted]

P-1515-11 試験では日本人における忍容性評価のため，用量制限毒性（DLT）を定義した。また，国内の 2 つの臨床試験及び NETTER-1 試験では用量調整毒性が定義され，その定義は国内外で類似していた。

P-1515-11 試験，P-1515-12 試験及び NETTER-1 試験では，治験治療下での有害事象（Treatment emergent adverse event：以下，TEAE）を収集，評価したため，本 2.5.5 項では TEAE を有害事象として記載する。

表 2.5.5-1 安全性の評価方法

	NETTER-1 試験	Erasmus MC 試験	P-1515-11 試験	P-1515-12 試験
安全性の評価項目	・有害事象 ・臨床検査 ・身体所見 ・バイタルサイン ・心電図 ・Karnofsky Performance Score（KPS）	・特定の有害事象（9 事象） ・重篤な有害事象（レトロスペクティブに収集） ・臨床検査 ・身体所見 ・体重 ・Karnofsky Performance Score（KPS）	・有害事象 ・臨床検査 ・バイタルサイン ・SpO_2 ・12 誘導心電図 ・体重 ・ECOG Performance Status	・有害事象 ・臨床検査 ・バイタルサイン ・SpO_2 ・12 誘導心電図 ・体重 ・ECOG Performance Status
有害事象の定義	有害事象とは，治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい，当該治験薬との因果関係の有無は問わない。			
	治験薬投与開始以降に発現した有害事象（治験薬投与開始前から存在した症状や徴候が治験薬投与開始後に悪化した場合を含む）は，治験治療下での有害事象（TEAE）と定義した。	-	治験薬投与開始以降に発現した有害事象（治験薬投与開始前から存在した症状や徴候が治験薬投与開始後に悪化した場合を含む）は，治験治療下での有害事象（TEAE）と定義した。	
注目すべき有害事象（AESI）の定義	有害事象及び臨床検査値のうち，血液毒性，二次性血液悪性腫瘍，腎毒性及び心血管イベントに関連する事象を AESI と定義した。	レトロスペクティブに，有害事象及び臨床検査値のうち，血液毒性，二次性血液悪性腫瘍，腎毒性及び心血管イベントに関連する事象を AESI と定義した。	-	-
重篤な有害事象の定義	・死に至るもの ・生命を脅かすもの ・治療のための入院，又は入院期間の延長が必要となるもの ・永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの ・先天異常／先天性欠損をきたすもの ・その他の医学的に重要な事象			
重症度の区分	NCI CTCAE（Ver.4.03）に従って判定した（Grade 1/ Grade 2/ Grade 3/ Grade 4/ Grade 5）	（レトロスペクティブに臨床検査値異常のみ）NCI CTCAE（Ver.4.03）に従って判定した（Grade 1/ Grade 2/ Grade 3/ Grade 4/ Grade 5）	有害事象の重症度は「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」に準じて判定した（Grade 1/ Grade 2/ Grade 3/ Grade 4/ Grade 5）	
因果関係の区分	関連あり おそらく関連あり おそらく関連なし 関連なし	おそらく関連あり 関連の可能性あり おそらく関連なし 関連なし	関連あり：有害事象の発生と治験薬との因果関係について，以下の根拠に基づいた合理的な可能性が存在する。 「関連あり」の場合，関連すると思われる治験薬（F-1515；F-1520 輸液；不明／判断できない）を判定する。 【因果関係の合理的な可能性の根拠】 ・時間的関連性がある ・治験薬投与中止による消失 ・治験薬投与再開による再発 ・正確な既往歴の裏づけから説明可能 ・他に説明できる原因がない ・その他，治験責任医師又は治験分担医師による判断	

表 2.5.5-1 安全性の評価方法（続き）

	NETTER-1 試験	Erasmus MC 試験	P-1515-11 試験	P-1515-12 試験
因果関係の区分（続き）			関連なし：有害事象の発生と治験薬との因果関係に合理的な可能性が存在しない。	
治験薬と関連のある有害事象の定義	有害事象のうち，治験治療との因果関係が「関連あり」，「おそらく関連あり」と判定されたもの	重篤な有害事象のうち，試験治療との因果関係が「おそらく関連あり」，「関連の可能性あり」と判定されたものを重篤な副作用（SAR）に分類	有害事象のうち，治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたもの	
用量制限毒性（DLT）の定義	-	-	治験責任医師又は治験分担医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象のうち，以下に挙げる事象を DLT と定義した。 ・発熱（> 38.3 C）を伴う Grade 4 以上の好中球数減少 ・輸血を要する貧血 ・Grade 3 以上の血小板数減少のうち，輸血を要するもの ・Grade 4 の血小板数減少のうち，支持療法を行っても 7 日以上持続するもの ・Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加のうち，ベースラインからの変動率が> 40%のクレアチニンクリアランス減少を伴うもの ・Grade 3 又は 4 の非血液毒性のうち，以下の基準のいずれかに該当するもの a) ベースラインから 2 段階以上の Grade 上昇を伴う Grade 3 又は 4 の血清肝酵素（ALT（GOT），AST（GPT），ALP，γ-GTP）の異常 b) a) に該当しない Grade 3 又は 4 の非血液毒性のうち，支持療法を行っても 14 日以上持続するもの また，DLT 観察期間中（第 1 コース Day 1～Day 56）に DLT は発現しなかったものの，用量調整毒性が回復しなかったために第 1 コースの F-1515 投与後 16 週以内に第 2 コースの F-1515 投与が行えず，以降の治験薬投与が中止された（治験治療が中止された）被験者は，DLT が発現したものとみなすこととした。	-

表 2.5.5-1 安全性の評価方法（続き）

	NETTER-1 試験	Erasmus MC 試験	P-1515-11 試験	P-1515-12 試験
用量調整毒性の定義	【F-1515 群】 ・F-1515 との因果関係が「関連あり」又は「おそらく関連あり」と判定された下記の有害事象 - Grade 2 以上の血小板数減少 - Grade 3 又は 4 の血液毒性（ただし，リンパ球減少症を除く） - ベースラインからの変動率が 40%を超えるクレアチニンクリアランス減少を伴う 40%を超える血清クレアチニン値の上昇 - Grade 3 又は 4 のその他の有害事象 ・F-1515 との因果関係はないが，F-1515 の標準量（7.4 GBq）投与が安全性上問題と考えられる腎，肝，又は血液毒性 なお，リンパ球減少症及び肝血清酵素（ALT，AST 及び ALP）の増加は，治験責任医師により，F-1515 の投与が臨床症状の悪化を招くおそれがあると判断されない限り用量調整毒性とはみなさない。 【対照群】 ・対照薬との因果関係が「関連あり」又は「おそらく関連あり」と判定された Grade 3 又は 4 の有害事象，特に重度の腹部症状や低血糖，高血糖 ・対照薬との因果関係は「関連なし」又は「おそらく関連なし」であり，その他の要因や合併症によるものであるが，対照薬の投与が安全性上問題となることが予見される有害事象	-	·F-1515 との因果関係が「関係あり」と判断される以下の有害事象 - Grade 2 以上の血小板数減少 - Grade 3 又は 4 の血液毒性（ただし，リンパ球減少症を除く） - 推算クレアチニンクリアランス：< 40 mL/min - ベースラインからの変動率が> 40%のクレアチニンクリアランス減少を伴う＞40%の血清クレアチニン増加 - Grade 3 又は 4 のその他の有害事象 ·F-1515 との因果関係はないが，F-1515 の標準量（7.4 GBq）の投与が被験者にとって安全上のリスクとなり得ると治験責任医師又は治験分担医師により判断される腎，肝又は血液毒性 なお，リンパ球減少症及び血清肝酵素（ALT（GOT），AST（GPT），ALP，γ-GTP）の増加は，F-1515 の投与が臨床症状の悪化を招くおそれがあると治験責任医師又は治験分担医師により判断されない限り，用量調整毒性とはみなさない。	

2.5.5.4.2 有害事象の読み替え

NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験は MedDRA（ver.18.0），P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験は MedDRA（ver.23.0）に従い読み替えた。

2.5.5.4.3 安全性解析対象

NETTER-1 試験の安全性解析対象は，試験に登録され，被験薬が一度でも投与された被験者とした。ただし，F-1515 群に割り付けられた被験者 112 名のうち 1 名は治験実施計画書で規定された併用薬の徐放性オクトレオチド酢酸塩のみが投与され，F-1515 は一度も投与されなかった（その後，当該被験者は対照群へ再割り付けされた）。しかしながら，この 1 名も F-1515 群として安全性解析対象に含めた。

Erasmus MC 試験では，試験実施国であるオランダ国内外から 1214 名の被験者が登録されたが，[redacted]となったた[redacted]が発生した。その結果，AAA 社が実施した FDA との[redacted]ミーティングでは，[redacted]被験薬を一度でも投与されたオランダ人の被験者（811 名）を安全性解析対象とすることで，FDA と合意した。本申請の安全性評価においても同様に，Erasmus MC 試験はオランダ人のみの被験者集団を安全性解析対象とした。

国内の 2 つの臨床試験は，試験に登録され，治験薬が一度でも投与された被験者を安全性解析対象とした。

2.5.5.4.4 併合解析

Erasmus MC 試験の被験者のうち ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が一度でも投与されたオランダ人 811 名及び NETTER-1 試験で F-1515 群に無作為に割り付けられた被験者 112 名（F-1515 未投与の被験者 1 名を含む）を併合して解析を行った（海外試験併合解析）。また，併合解析において，NETTER-1 試験の F-1515 群の被験者数には，無作為化されずにサブスタディ（被曝線量評価，薬物動態評価，尿代謝物評価，心臓安全性評価）に登録され F-1515 が投与された 22 名も加えた。なお，F-1515 が投与された海外試験併合解析集団に，NETTER-1 試験の対照群である徐放性オクトレオチド酢酸塩が一度でも投与された被験者 111 名を加えて評価した。本併合解析を用いて内因性要因及び外因性要因の評価を行った。

F-1520 輸液併用下で F-1515 が一度でも投与された日本人被験者の安全性プロファイルを明らかにするため，P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験の被験者のうち，治験薬が一度でも投与された被験者（P-1515-11 試験 6 名及び P-1515-12 試験 15 名）を併合して解析を行った（国内試験併合解析）。

2.5.5.5 曝露状況及び被験者集団の特徴

各臨床試験及び併合解析における被験者の F-1515 の曝露量を表 2.5.5-2 に示した。

NETTER-1 試験では，F-1515 群における SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者 112 名のうち 111 名に，総合アミノ酸輸液及び徐放性オクトレオチド酢酸塩併用下で 7.4 GBq の F-1515 を 8 週ごとに最大 4 回静脈内投与した。F-1515 の累積投与放射能（実投与量）は，26.1%の被験者で 29.6 GBq 以上，79.3%の被験者で 22.2 GBq（29.6 GBq の 75%）以上であった。総合アミノ酸輸液は Vamin 18 又は Aminosyn II 10%を 1 回あたり 2000 mL 投与した。一方，

対照群では，SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者 111 名に，60 mg の徐放性オクトレオチド酢酸塩を 4 週ごとに筋肉内注射した。1 週あたりの徐放性オクトレオチド酢酸塩の投与量（平均値）は約 14.8 mg，累計投与数（中央値）は 8 回であった。

Erasmus MC 試験では，膵，消化管及び肺 NET を含む SSTR 陽性腫瘍患者（オランダ人）811 名に，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で 7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 6～13 週ごとに最大 4 回静脈内投与した。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の累積投与放射能（実投与量）は，65.1%の被験者で 29.6 GBq 以上，81.4%の被験者で 22.2 GBq（29.6 GBq の 75%）以上であった。2.5% Lys-Arg 輸液は 1 回あたり 1000 mL 投与した。

海外試験併合解析集団（945 名）における F-1515 の累積投与放射能（実投与量）は，59.5%の被験者で 29.6 GBq 以上，80.7%の被験者で 22.2 GBq（29.6 GBq の 75%）以上であった。累積投与放射能が 14.8 GBq 以上 22.2 GBq 未満，又は 14.8 GBq 未満の被験者の割合は，いずれも 10%に満たなかった。

P-1515-11 試験では，SSTR 陽性の膵又は消化管 NET 患者 6 名に，F-1520 輸液及び徐放性オクトレオチド酢酸塩併用下で 7.4 GBq の F-1515 を 8 週ごとに計 4 回点滴静脈内投与した。F-1515 の累積投与放射能（理論値）は，すべての被験者で 29.6 GBq であった。また，F-1520 輸液はすべての被験者で F-1515 と併用し，投与量は 1 回あたり 1000 mL であった。

P-1515-12 試験では，SSTR 陽性の膵，消化管（中腸カルチノイドを含む）又は肺 NET 患者 15 名に，F-1520 輸液併用下で 7.4 GBq の F-1515 を 8 週ごとに最大 4 回点滴静脈内投与した。なお，中腸カルチノイド患者は徐放性オクトレオチド酢酸塩も併用した。F-1515 の累積投与放射能（理論値）は，73.3%（11 名）の被験者で 29.6 GBq，93.3%（14 名）の被験者で 22.2 GBq（29.6 GBq の 75%）以上であった。また，F-1520 輸液はすべての被験者で F-1515 と併用し，投与量は 1 回あたり 1000 mL であった。

国内試験併合解析集団（21 名）における F-1515 の累積投与放射能（実投与量）は，47.6%（10 名）の被験者で 29.6 GBq 以上，90.5%（19 名）の被験者で 22.2 GBq（29.6 GBq の 75%）以上であった。

表 2.5.5-2 F-1515 の曝露量（累積投与放射能）

	海外 [1]			国内		
	NETTER-1 試験	Erasmus MC 試験	併合 [2]	P-1515-11 試験 [3]	P-1515-12 試験 [3]	併合 [4]
≥ 29.6 GBq	29（26.1%）	528（65.1%）	562（59.5%）	6（100%）	11（73.3%）	10（47.6%）
≥ 22.2 - < 29.6 GBq	59（53.2%）	132（16.3%）	200（21.2%）	0	3（20.0%）	9（42.9%）
≥ 14.8 - < 22.2 GBq	9（8.1%）	77（9.5%）	90（9.5%）	0	1（6.7%）	1（4.8%）
< 14.8 GBq	14（12.6%）	74（9.1%）	92（9.7%）	0	0	1（4.8%）
被験者数　合計	111[5]（100%）	811（100%）	945（100%）	6（100%）	15（100%）	21（100%）

[1] 1 回あたりの実投与量から累積投与放射能を算出した。
[2] NETTER-1 試験のサブスタディ（被曝線量評価，薬物動態評価，尿代謝物評価，心臓安全性評価）に登録され，F-1515 が投与された 22 名も加えた。
[3] 1 バイアル 7.4 GBq を全量投与した場合は投与量 7.4 GBq/回として累積投与放射能を算出した（理論値）。
[4] 国内試験併合解析では，海外試験と同様に 1 回あたりの実投与量から累積投与放射能を算出した。
[5] F-1515 未投与の被験者 1 名を除く。
（表 2.7.4.1-3, 表 2.7.4.1-4, 添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-5, 添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.3.1.3, 添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-5 及び添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.4 から抜粋，改変）

安全性を評価した被験者集団の人口統計学的特性を表 2.5.5-3 に示した。

P-1515-12 試験では，女性の割合が他の試験より高く，平均年齢が低かった。海外試験併

合解析集団と比較し，国内試験併合解析集団で平均年齢が低く，わずかに平均 BMI が低かった。

表 2.5.5-3 被験者集団の人口統計学的特性

	海外			国内		
	NETTER-1 試験*	Erasmus MC 試験	併合	P-1515-11 試験	P-1515-12 試験	併合
対象疾患	中腸カルチノイド	膵，消化管及び肺 NET**	膵，消化管及び肺 NET	膵及び消化管 NET	膵，消化管及び肺 NET	膵，消化管及び肺 NET
N	112	811	945	6	15	21
性別（男/女）	59/53	418/393	490/455	3/3	6/9	9/12
平均年齢（歳）	63.3 ± 9.3	59.6 ± 11.7	60.1 ± 11.5	61.5 ± 7.4	52.7 ± 14.0	55.2 ± 13.0
平均 BMI（kg/m^2）	25.7 ± 4.8	24.8 ± 5.1	25.0 ± 5.1	22.7 ± 3.5	21.6 ± 3.0	21.9 ± 3.1

* F-1515 投与群のみ表示
** 膵，消化管及び肺 NET を含む SSTR 陽性腫瘍患者
（表 2.7.4.1-6，表 2.7.4.1-7，添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-2，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-2，添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-2 及び添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.2.1 から抜粋，改変）

2.5.5.6 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.6.1 海外臨床試験

NETTER-1 試験では，F-1515 群の 98.2%（110/112 名）に有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象は，悪心 64.3%（72/112 名），次いで嘔吐 52.7%（59/112 名），疲労 37.5%（42/112 名），下痢及び腹痛がそれぞれ 25.9%（29/112 名），食欲減退 20.5%（23/112 名）であった。有害事象が発現した被験者の多く（76.8%）は，最大重症度が Grade 2 又は 3 であった。また，治験薬と関連のある有害事象は，F-1515 群の 91.1%（102/112 名）に認められ，発現率 5%以上の治験薬と関連のある有害事象は，悪心，嘔吐，下痢，腹部膨満，疲労，血小板減少症，リンパ球減少症，貧血，血小板数減少，リンパ球数減少，白血球数減少，好中球減少症，食欲減退，脱毛症，浮動性めまい及び味覚異常であった。悪心及び嘔吐の大部分（81.3%）と下痢の 13%，食欲減退の 20%，疲労の 8%は総合アミノ酸輸液によるものと判断された。

一方，対照群の 92.8%（103/111 名）に有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象は疲労 26.1%（29/111 名），次いで腹痛 18.9%（21/111 名），下痢 18.0%（20/111 名），腹部膨満 12.6%（14/111 名），悪心 11.7%（13/111 名），食欲減退 10.8%（12/111 名）であった。治験薬と関連のある有害事象は，対照群の 40.5%（45/111 名）に認められた。

有害事象の最大重症度を比較すると，両群間で Grade 4 又は 5 の発現率は同様であったが，Grade 3 の発現率は F-1515 群が高かった（表 2.5.5-4）。

治験薬と関連のある有害事象（F-1515 群で発現率 5%以上）を比較すると，全 Grade 及び Grade 3 から 5 のいずれにおいても，対照群と比較して F-1515 群の割合が高かった。F-1515 の作用機序から予想されるように，F-1515 群で治験薬と関連のある有害事象として Grade 3～5 の血小板減少症及びリンパ球減少症がそれぞれ 2.7%及び 8.0%で発生した（表 2.5.5-5）。

表 2.5.5-4 治験治療下の有害事象の内訳（NETTER-1 試験：SAF）

	Treatment Group		
	F-1515 (N = 112)	Octreotide LAR (N = 111)	All (N = 223)
Treatment emergent adverse event	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
General information			
Number of patients with at least one TEAE	110 (98.2)	103 (92.8)	213 (95.5)
Number of events	1608	811	2419
Maximal severity (based on number of patients)[1]			
Grade 1 (Mild)	11 (9.8)	28 (25.2)	39 (17.5)
Grade 2 (Moderate)	35 (31.3)	34 (30.6)	69 (30.9)
Grade 3 (Severe)	51 (45.5)	28 (25.2)	79 (35.4)
Grade 4 (Threatening/ disabling)	6 (5.4)	4 (3.6)	10 (4.5)
Grade 5 (Death)	7 (6.3)	9 (8.1)	16 (7.2)

[1] Subjects are counted only once at the maximum severity. TEAE are defined as AEs that started or worsened on or after the date of the first dose of study medication.

（2.7.4.2.1.(1) の Table 2.7.4.2-2 より抜粋，改変）

表 2.5.5-5 F-1515 群で治験薬と関連のある有害事象の発現被験者数
（NETTER-1 試験：SAF，F-1515 群で発現率 5%以上）

		Treatment Group							
		F-1515 (N = 112)				Octreotide LAR (N = 111)			
		All grades		Grade 3 to 5		All grades		Grade 3 to 5	
SOC	PT	n_{pat}	%	n_{pat}	%	n_{pat}	%	n_{pat}	%
All SOCs	All PTs	102	91.1	34	30.4	45	40.5	5	4.5
Gastrointestinal disorders	Nausea	66	58.9	4	3.6	4	3.6	0	0.0
	Vomiting	51	45.5	4	3.6	0	0.0	0	0.0
	Diarrhoea	8	7.1	1	0.9	4	3.6	0	0.0
	Abdominal distension	10	8.9	0	0.0	5	4.5	0	0.0
General disorders and administration site conditions	Fatigue	27	24.1	0	0	5	4.5	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	15	13.4	3	2.7	0	0.0	0	0.0
	Lymphopenia	15	13.4	9	8.0	0	0.0	0	0.0
	Anaemia	14	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Platelet count decreased	13	11.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Lymphocyte count decreased	10	8.9	4	3.6	0	0.0	0	0.0
	White blood cell count decreased	7	6.3	0	0.0	1	0.9	0	0.0
	Neutropenia	6	5.4	1	0.9	1	0.9	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	15	13.4	0	0.0	2	1.8	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	10	8.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
Nervous system disorders	Dizziness	7	6.3	0	0.0	1	0.9	0	0.0
	Dysgeusia	6	5.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: number of patients in treatment group; n_{pat}: number of patients

（2.7.4.2.1.1(1) の Table 2.7.4.2-7 より抜粋，改変）

Erasmus MC 試験では，特定の有害事象として定義した 9 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）について，ベースラインから最終治療後 66 ヶ月までの発現の有無を評価した。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，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（2.7.4.2.1.1 (2) 参照）。

2.5.5.6.2 国内臨床試験

P-1515-11 試験では，被験者 6 名すべてに有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象は，下痢が 83.3%（5/6 名），次いで倦怠感及び食欲減退がそれぞれ 66.7%（4/6 名），リンパ球減少症，腹部膨満，悪心及び脱毛症がそれぞれ 50.0%（3/6 名）であった。有害事象の最大重症度は Grade 3 が 33.3%（2 名）であり，Grade 4 及び 5 は認められなかった。また，治験薬と関連のある有害事象は，被験者 6 名すべてに認められ，2 名以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は，倦怠感，食欲減退，リンパ球減少症，悪心，脱毛症，白血球減少症，血小板減少症，腹部膨満及び下痢であった。関連すると思われる治験薬を「F-1515」，「F-1520 輸液」又は「不明／判断できない」の別で判定しており，リンパ球減少症，白血球減少症及び血小板減少症では，すべての被験者で関連ある治験薬は F-1515 と判定され，脱毛症では，関連ある治験薬として F-1515 と判定された被験者が多かった。治験薬と関連のある有害事象で，関連ある治験薬が F-1520 輸液と判定されたものはなかった（2.7.4.2.1.1 (3) 参照）。

P-1515-12 試験では，被験者 15 名すべてに有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象は，悪心が 73.3%（11/15 名），次いでリンパ球数減少が 66.7%（10/15 名），食欲減退が 46.7%（7/15 名），下痢が 40.0%（6/15 名），倦怠感及び味覚障害がそれぞれ 26.7%（4/15 名），腹痛，嘔吐，発熱，頭痛及び脱毛症がそれぞれ 20.0%（3/15 名）であった。有害事象の最大重症度は Grade 3 が 53.3%（8 名），Grade 4 が 6.7%（1 名）であり，Grade 5 は認められなかった。また，治験薬と関連のある有害事象は，被験者 15 名すべてに認められ，2 名以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は，悪心，リンパ球数減少，食欲減退，倦怠感，味覚障害，嘔吐，脱毛症，白血球減少症，腹痛，下痢，アシドーシス及び頭痛であった。白血球減少症では，すべての被験者で関連ある治験薬は F-1515 と判定された。リンパ球数減少では，関連ある治験薬として F-1515 と判定された被験者が多く，その他は関連ある治験薬は不明／判断できないと判定された被験者が多かった。また，悪心では，11 名中 2 名で関連ある治験薬として F-1520 輸液が判定された（2.7.4.2.1.1 (4) 参照）。

国内試験併合解析集団では，有害事象は 21 名すべてに認められた。最も多く認められた有害事象は悪心 66.7%（14/21 名），次いで下痢及び食欲減退がそれぞれ 52.4%（11/21 名），リンパ球数減少 47.6%（10/21 名），倦怠感 38.1%（8/21 名），脱毛症 28.6%（6/21 名）及び味覚異常 23.8%（5/21 名）であった。有害事象が発現した被験者の多く（90.5%）は，最大重症度が Grade 2 又は 3 であった。また，治験薬と関連のある有害事象も 21 名すべてに認められ，2 名以上に認められた治験薬と関連のある有害事象は，悪心，食欲減退，リンパ球数減少，倦怠感，脱毛症，味覚障害，白血球減少症，リンパ球減少症，下痢，嘔吐，血小板減少症，腹部膨満，腹痛，胸部不快感，発熱，ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加，アシドーシス及び頭痛であった。白血球減少症，リンパ球減少症，血小板減少症では，すべての被験者で関連ある治験薬は F-1515 と判定され，リンパ球数減少及び脱毛症では，関連ある治験薬として F-1515 と判定された被験者数が多かった。悪心では 23.8%（5 名）で F-1515 が，9.5%（2 名）で F-1520 輸液が関連ある治験薬として判定されたが，それ以外は不明／判定できないと判定された。下痢及び食欲減退では，ほとんどが不明／判定できないと判定された。

治験薬と関連のある有害事象の最大重症度は Grade 3 が 42.9%（9 名），Grade 4 が 4.8%（1 名），Grade 5 は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象のうち，関連ある治験薬が F-1515 と判定されたものは 61.9%（13 名）で，最大重症度は Grade 4 が 4.8%（1 名），Grade 3 が 23.8%（5 名）であった。関連ある治験薬が F-1520 輸液と判定されたものは 19.0%（4 名）で，最大重症度は Grade 1 のみであった（表 2.5.5-6 及び表 2.5.5-7）。

表 2.5.5-6 治験治療下の有害事象の要約（国内試験併合解析：SAF）

		The number of subjects n = 21				
		Causality not considered	Related to the study drug[1]	Suspected study drug		
				F-1515	F-1520	Unknown
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
All treatment emergent adverse events		21 (100)	21 (100)	13 (61.9)	4 (19.0)	19 (90.5)
Death		0	0	0	0	0
Serious TEAEs other than death		2 (9.5)	0	0	0	0
Discontinuation		0	0	0	0	0
Severity*[2]	Grade 1	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (9.5)	4 (19.0)	8 (38.1)
	Grade 2	9 (42.9)	9 (42.9)	5 (23.8)	0	7 (33.3)
	Grade 3	10 (47.6)	9 (42.9)	5 (23.8)	0	4 (19.0)
	Grade 4	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0

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

[2] If a patient experienced more than one event, the analysis was done on the basis of most severe event.

（2.7.4.2.1(4) の表 2.7.4.2-5 より抜粋，改変）

表 2.5.5-7 有害事象の発現被験者数（国内試験併合解析：SAF）

	The number of subjects n = 21				
	Causality not considered	Related to the study drug[2]	Suspected study drug		
System organ class (SOC)[1]			F-1515	F-1520	Unknown
Preferred term (PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
All treatment emergent adverse events (TEAEs)	21 (100)	21 (100)	13 (61.9)	4 (19.0)	19 (90.5)
Blood and lymphatic system disorders	8 (38.1)	7 (33.3)	6 (28.6)	0	1 (4.8)
Anaemia	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Leukopenia	4 (19.0)	4 (19.0)	4 (19.0)	0	0
Lymphopenia	4 (19.0)	4 (19.0)	4 (19.0)	0	0
Thrombocytopenia	2 (9.5)	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0
Endocrine disorders	1 (4.8)	0	0	0	0
Carcinoid syndrome	1 (4.8)	0	0	0	0
Eye disorders	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Conjunctival haemorrhage	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Eye discharge	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)

表 2.5.5-7 有害事象の発現被験者数（国内試験併合解析：SAF）（続き）

System organ class (SOC)[1] / Preferred term (PT)	The number of subjects n = 21				
	Causality not considered n (%)	Related to the study drug[2] n (%)	Suspected study drug		
			F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
Gastrointestinal disorders	19 (90.5)	15 (71.4)	6 (28.6)	2 (9.5)	11 (52.4)
Abdominal distension	3 (14.3)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Abdominal pain	4 (19.0)	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)
Constipation	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Diarrhoea	11 (52.4)	4 (19.0)	0	0	4 (19.0)
Eructation	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Faeces pale	1 (4.8)	0	0	0	0
Nausea	14 (66.7)	14 (66.7)	5 (23.8)	2 (9.5)	10 (47.6)
Small intestinal obstruction	1 (4.8)	0	0	0	0
Toothache	1 (4.8)	0	0	0	0
Vomiting	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (4.8)	0	2 (9.5)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (4.8)	0	0	0	0
Faeces soft	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
General disorders and administration site conditions	13 (61.9)	11 (52.4)	4 (19.0)	1 (4.8)	7 (33.3)
Chest discomfort	3 (14.3)	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)
Chest pain	1 (4.8)	0	0	0	0
Chills	1 (4.8)	0	0	0	0
Malaise	8 (38.1)	8 (38.1)	3 (14.3)	0	6 (28.6)
Pyrexia	4 (19.0)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Thirst	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Infusion site extravasation	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
Hepatobiliary disorders	1 (4.8)	0	0	0	0
Cholangitis	1 (4.8)	0	0	0	0
Immune system disorders	2 (9.5)	0	0	0	0
Seasonal allergy	1 (4.8)	0	0	0	0
Contrast media allergy	1 (4.8)	0	0	0	0
Infections and infestations	8 (38.1)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Cystitis	1 (4.8)	0	0	0	0
Gingivitis	1 (4.8)	0	0	0	0
Hordeolum	1 (4.8)	0	0	0	0
Influenza	1 (4.8)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	4 (19.0)	0	0	0	0
Pharyngitis	1 (4.8)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	1 (4.8)	0	0	0	0
Oral herpes	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (9.5)	0	0	0	0
Incisional hernia	1 (4.8)	0	0	0	0
Contusion	1 (4.8)	0	0	0	0

表 2.5.5-7 有害事象の発現被験者数（国内試験併合解析：SAF）（続き）

System organ class (SOC)[1] / Preferred term (PT)	The number of subjects n = 21				
	Causality not considered n (%)	Related to the study drug[2] n (%)	Suspected study drug		
			F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
Investigations	15 (71.4)	14 (66.7)	8 (38.1)	0	7 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Aspartate aminotransferase increased	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Blood cholesterol increased	1 (4.8)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Blood creatinine increased	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Blood pressure increased	1 (4.8)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (14.3)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Haemoglobin decreased	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Lymphocyte count decreased	10 (47.6)	10 (47.6)	6 (28.6)	0	4 (19.0)
Platelet count decreased	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
White blood cell count decreased	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	14 (66.7)	13 (61.9)	3 (14.3)	0	12 (57.1)
Acidosis	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)
Hyperuricaemia	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypocalcaemia	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypoglycaemia	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Decreased appetite	11 (52.4)	11 (52.4)	3 (14.3)	0	10 (47.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Back pain	1 (4.8)	0	0	0	0
Groin pain	1 (4.8)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	1 (4.8)	0	0	0	0
Pain in extremity	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (4.8)	0	0	0	0
Cancer pain	1 (4.8)	0	0	0	0
Nervous system disorders	10 (47.6)	8 (38.1)	2 (9.5)	0	6 (28.6)
Dizziness	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Dysgeusia	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Headache	4 (19.0)	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)
Parosmia	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Taste disorder	5 (23.8)	5 (23.8)	2 (9.5)	0	3 (14.3)
Psychiatric disorders	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Insomnia	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Renal and urinary disorders	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
Pollakiuria	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Cough	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Oropharyngeal pain	1 (4.8)	0	0	0	0

表 2.5.5-7 有害事象の発現被験者数（国内試験併合解析：SAF）（続き）

System organ class (SOC)[1] / Preferred term (PT)	The number of subjects n = 21				
	Causality not considered n (%)	Related to the study drug[2] n (%)	Suspected study drug		
			F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (42.9)	7 (33.3)	4 (19.0)	1 (4.8)	4 (19.0)
Alopecia	6 (28.6)	6 (28.6)	4 (19.0)	0	3 (14.3)
Dyshidrotic eczema	1 (4.8)	0	0	0	0
Erythema	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
Rash	2 (9.5)	0	0	0	0
Urticaria	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Asteatosis	1 (4.8)	0	0	0	0
Vascular disorders	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypertension	1 (4.8)	0	0	0	0

[1] Adverse event term: MedDRA ver.23.0
[2] A reasonable causal relationship between an AE and the study drug was suggested based on the following evidences.
- Temporal relationship
- Positive dechallenge
- Positive rechallenge
- Corroboration of the accuracy of the case history
- Lack of alternative explanation
- Investigator's causality assessment

（2.7.4.2.1.1 の表 2.7.4.2-14 より抜粋，改変）

NETTER-1 試験と国内臨床試験の結果で，有害事象の発現割合及び最大重症度に明確な差異は認められなかった。また，発現割合の高い有害事象は，国内臨床試験でリンパ球数減少の発現割合が NETTER-1 試験より高かった以外は，NETTER-1 試験と国内臨床試験に明確な差異は認められなかった。また，治験薬と関連のある有害事象に関しても国内外で類似していた。以上より，アミノ酸輸液併用下で F-1515 を用いた PRRT でよく見られる有害事象のプロファイルは，国内外で明確な差異はないと判断した。

2.5.5.7 死亡，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.7.1 死亡

2.5.5.7.1.1 海外臨床試験

NETTER-1 試験において F-1515 群に割り付けられた 1 名が非治験治療下で疾患の悪化により死亡した。その他，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。すべて治験薬との因果関係は関連なしと判定された（2.7.4.2.1.2 (1) 参照）。

Erasmus MC 試験において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者（オランダ人）は 16 名であり，すべて ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate との因果関係は関連なしと判定された（2.7.4.2.1.2 (2) 参照）。

2.5.5.7.1.2 国内臨床試験

国内の 2 つの臨床試験において，死亡例は認められなかった。

P-1515-12 試験では，データロックポイント以降，20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted]までに 1 名が死亡したが，疾患の悪化によるものとして，被験薬との因果関係は関連なしと判定された（2.7.4.2.1.2 (4) 参照）。

2.5.5.7.2　その他の重篤な有害事象

2.5.5.7.2.1　海外臨床試験

NETTER-1 試験では，F-1515 群の 31.3%（35/112 名）に治験治療下の重篤な有害事象，11.6%（13/112 名）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた。

F-1515 群で最も多く認められた治験治療下の重篤な有害事象は，急性腎不全 3.6%（4/112 名），次いで腹痛 2.7%（3/112 名），リンパ球減少症，大腿骨骨折，嘔吐，全身健康状態低下及び悪性新生物進行がそれぞれ 1.8%（2/112 名）であった（表 2.5.5-8）。F-1515 群で最も多く認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象のうち，F-1515 に関連すると報告されたのは「リンパ球減少症（Grade 3）」，「好中球減少症（Grade 4）」，「単系統の異形成を伴う不応性血球減少症（Grade 4）」，「腹水（Grade 3）」，「腸閉塞（Grade 3）」，「嘔吐（Grade 1）」，「注射部位過敏反応（Grade 2）」，「肝性脳症（Grade 3）」，「気道感染（Grade 3）」，「脱水（Grade 3）」，「急性腎不全（Grade1，2，3）」，「多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（Grade 3）」及び「失神（Grade 3）」であった。総合アミノ酸輸液に関連すると報告されたのは「肝性脳症」，「嘔吐」，「脱水（2 件）」及び「失神」であった。

一方，対照群の 24.3%（27/111 名）に治験治療下の重篤な有害事象，2.7%（3/111 名）に対照薬と関連のある重篤な有害事象が認められた（2.7.4.2.1.3 (1) 参照）。

表 2.5.5-8 治験治療下の重篤な有害事象の発現被験者数
（NETTER-1 試験：SAF，対照群と比較し F-1515 群で多く発現した事象）

		Treatment Group			
		F-1515 (N = 112)		Octreotide LAR (N = 111)	
SOC	PT	n_{pat}	%	n_{pat}	%
All SOCs	All PTs	35	31.3	27	24.3
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia	2	1.8	0	0.0
	Neutropenia	1	0.9	0	0.0
	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	1	0.9	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	Femur fracture	2	1.8	0	0.0
	Limb traumatic amputation	1	0.9	0	0.0
	Procedural complication	1	0.9	0	0.0
Cardiac disorders	Acute myocardial infarction	1	0.9	0	0.0
	Angina pectoris	1	0.9	0	0.0
	Atrioventricular block second degree	1	0.9	0	0.0
	Cardiac arrest	1	0.9	0	0.0
	Silent myocardial infarction	1	0.9	0	0.0
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	3	2.7	1	0.9
	Vomiting	2	1.8	2	1.8
	Ascites	1	0.9	1	0.9
	Small intestinal obstruction	1	0.9	2	1.8
	Gastritis	1	0.9	0	0.0
	Haematochezia	1	0.9	0	0.0
	Intestinal obstruction	1	0.9	0	0.0
General disorders and administration site conditions	Complication of device insertion	1	0.9	0	0.0
	Device occlusion	1	0.9	0	0.0
	Injection site hypersensitivity	1	0.9	0	0.0
	Pyrexia	1	0.9	0	0.0
	General physical health deterioration	2	1.8	1	0.9
	Pyrexia	1	0.9	0	0.0

表 2.5.5-8 治験治療下の重篤な有害事象の発現被験者数
（NETTER-1 試験：SAF，対照群と比較し F-1515 群で多く発現した事象）（続き）

		Treatment Group			
		F-1515 (N = 112)		Octreotide LAR (N = 111)	
SOC	PT	n_{pat}	%	n_{pat}	%
Hepatobiliary disorders	Cholecystitis	1	0.9	0	0.0
	Cholestasis	1	0.9	0	0.0
	Hepatocellular injury	1	0.9	0	0.0
	Hepatic encephalopathy	1	0.9	0	0.0
Infections and infestations	Clostridium difficile infection	1	0.9	0	0.0
	Device related infection	1	0.9	0	0.0
	Diverticulitis	1	0.9	0	0.0
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	1	0.9	0	0.0
	Respiratory tract infection	1	0.9	0	0.0
	Sepsis	1	0.9	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	Fluid retention	1	0.9	0	0.0
	Hypokalaemia	1	0.9	0	0.0
	Dehydration	1	0.9	1	0.9
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Malignant neoplasm progression	2	1.8	5	4.5
	Diffuse large B-cell lymphoma	1	0.9	0	0.0
	Oesophageal adenocarcinoma	1	0.9	0	0.0
	Tumour invasion	1	0.9	0	0.0
	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	1	0.9	0	0.0
Psychiatric disorders	Anxiety	1	0.9	0	0.0
	Delirium	1	0.9	0	0.0
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	4	3.6	1	0.9
	Acute prerenal failure	1	0.9	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute respiratory failure	1	0.9	0	0.0
	Cough	1	0.9	0	0.0
Surgical and medical procedures	Coronary artery bypass	1	0.9	0	0.0
Vascular disorders	Inferior vena cava syndrome	1	0.9	0	0.0
	Pulmonary embolism	1	0.9	0	0.0
	Shock	1	0.9	0	0.0
	Syncope	1	0.9	0	0.0

N: number of patients in treatment group; n_{pat}: patient count; At each level of summarization, a subject is counted only once; Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as AEs that started or worsened on or after the date of the first dose of study medication.

（2.7.4.2.1.3(1) の Table 2.7.4.2-17 より抜粋，改変）

Erasmus MC 試験では，62.6%（508/811 名）に治験治療下の重篤な有害事象，20.1%（163/811 名）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた。最も多く認められた治験治療下の重篤な有害事象は，汎血球減少症 10.5%（85/811 名），次いで下痢 6.4%（52/811 名），腹痛 5.8%（47/811 名），貧血 5.3%（43/811 名），死亡 5.1%（41/811 名）であった。また，骨髄異形成症候群（以下，MDS）が 2.0%（16/811 名）で認められた（表 2.5.5-9）。MDS の 16 名は F-1515 による初回治療から 2～4 年後に MDS と診断された。PRRT で重要な臓器となる腎臓に関して，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate との因果関係が関連ありと判定された重篤な腎障害が 3 名に認められた（2.7.4.2.1.3 (2) 参照）。

Erasmus MC 試験の重篤な有害事象はレトロスペクティブに収集されたものであり，保守的な基準が用いられたこと（例：Grade 3 及び 4 の血液毒性は自動的に重篤な有害事象とみなす），Erasmus MC 試験は NETTER-1 試験に比べて追跡調査期間が長いこと（Erasmus MC 試験：約 12 年，NETTER-1 試験：約 3 年）より，重篤な有害事象の発現率が高くなった可能性がある。

表 2.5.5-9 治験治療下の重篤な有害事象の発現被験者数
（Erasmus MC 試験：SAF，オランダ人，発現率 1%以上）

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

（2.7.4.2.1.3(2) の Table 2.7.4.2-20 より抜粋，改変）

2.5.5.7.2.2 国内臨床試験

P-1515-11 試験では，治験治療下の重篤な有害事象は認められなかった。

P-1515-12 試験では，治験治療下の重篤な有害事象として小腸閉塞（Grade 3）とインフルエンザ（Grade 2）がそれぞれ 1 名（6.7%）に認められた。両事象とも治験薬との因果関係は否定されており，入院期間の延長により重篤な有害事象として取り扱われた（2.7.4.2.1.3 (5) 参照）。

2.5.5.7.3　その他の重要な有害事象

2.5.5.7.3.1　海外臨床試験

NETTER-1 試験では，治験治療下において F-1515 群の 12.5%（14/112 名）で治験の中止を伴う有害事象が認められた。そのうち，治験の中止を伴う治験薬と関連のある有害事象は 7.1%（8/112 名）に認められた。F-1515 群で認められた治験の中止を伴う治験薬と関連のある有害事象は，汎血球減少症 1.8%（2/112 名），血小板減少症，悪心，腹水，注射部位過敏症，血中クレアチニン増加，食欲減退，多血球系異形成を伴う不応性血球減少症及び睡眠障害がそれぞれ 0.9%（1/112 名）であった。

また，用量調整毒性に該当する有害事象として，8.9%（10/112 名）で F-1515 の減量を伴う有害事象，2.7%（3/112 名）で F-1515 の投与延期を伴う有害事象，12.5%（14/112 名）で F-1515 の投与中止を伴う有害事象が認められた。多く認められた F-1515 の減量を伴う有害事象は血小板減少症 3.6%（4/112 名），F-1515 の投与延期を伴う有害事象は腹痛，下痢，嘔吐及び肝細胞障害がそれぞれ 0.9%（1/112 名），F-1515 の投与中止を伴う有害事象は急性腎不全 2.7%（3/112 名）及び血小板減少症 1.8%（2/112 名）であった。

AAA 社がレトロスペクティブに特定した注目すべき有害事象（以下，AESI）として，F-1515 群で最も頻度が高かった血液毒性は，Grade 3～4 の白血球減少症 44.6%（50/112 名），次いで Grade 2～4 の血小板減少症 8.9%（10/112 名），多系統の血液毒性 3.6%（4/112 名）であった。Grade 3 及び 4 の貧血は認められなかった。F-1515 群における二次性血液悪性腫瘍は，「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」，「多血球系異形成を伴う不応性血球減少症」及び「単系統の異形成を伴う不応性血球減少症」がそれぞれ 0.9%（1/112 名）に認められた。F-1515 群で最も頻度が高かった腎毒性は，放射線誘発性腎障害 33.9%（38/112 名），次いで腎障害 17.9%（20/112 名），急性放射線毒性 10.7%（12/112 名）であった。F-1515 群で最も頻度が高かった心血管系イベントは，高血圧 12.5%（14/112 名），次いで不整脈 11.6%（13/112 名），低血圧 5.4%（6/112 名），冠動脈疾患及びアテローム性動脈硬化症 4.5%（5/112 名）であった。その他，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で F-1515 群の 3 名で MDS が認められた（2.7.4.2.1.4 (1) 参照）。

Erasmus MC 試験において，治験の中止を伴う有害事象は評価されず，用量調整毒性に該当する有害事象は定義されなかった。

AAA 社がレトロスペクティブに特定した AESI のうち，二次性血液悪性腫瘍で最も多く認められた有害事象は MDS 2.0%（16/811 名），次いで急性骨髄性白血病 0.4%（3/811 名），急性白血病，慢性骨髄単球性白血病，慢性骨髄性白血病がそれぞれ 0.1%（1/811 名）であった。その他，心血管系イベント及び腎毒性で発現率 1%以上の AESI は，心不全 1.5%（12/811 名），低血圧 1.2%（10/811 名），腎機能障害 1.2%（10/811 名），心筋梗塞 1.1%（9/811 名），腎不全 1.0%（8/811 名）であった。すべての AESI のうち治験治療下の AESI は，血小板減少症 15.9%（129/811 名），心障害 7.6%（62/811 名），腎及び尿路障害 6.0%（49/811 名），白血球減少症 4.9%（40/811 名），貧血 4.1%（33/811 名）及び二次性血液悪性腫瘍 2.5%（20/811 名）であった（2.7.4.2.1.4 (2) 参照）。

2.5.5.7.3.2　国内臨床試験

P-1515-11 試験において，F-1520 輸液併用下で F-1515 を 7.4 GBq 単回投与した際の忍容性を評価した結果，DLT に該当する有害事象は認められなかった。また，全治験期間を通して，治験治療下で治験の中止を伴う有害事象及び用量調整毒性に該当する有害事象は認

められなかった（2.7.4.2.1.4 (3) 参照）。

P-1515-12 試験では，治験治療下において治験の中止を伴う有害事象は認められなかった。用量調整毒性に該当する有害事象として，Grade 2 の血小板数減少が 1 名（6.7%）に認められ，本事象により，F-1515 が減量され，投与が延期された。また，関連ある治験薬として F-1515 が判定された（2.7.4.2.1.4 (4) 参照）。

2.5.5.8 臨床検査値の評価

2.5.5.8.1 海外臨床試験

NETTER-1 試験では，F-1515 群において，無作為化後に Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症が 43.8%（49/112 名），γ-GTP 増加が 19.6%（22/112 名）で認められた。その他，Grade 3 又は 4 の高尿酸血症が 6.3%（7/112 名），ALP 増加が 5.4%（6/112 名），AST 増加が 4.5%（5/112 名），高血糖，低カリウム血症及び ALT 増加がそれぞれ 3.6%（4/112 名）に認められた。

対照群では，無作為化後に Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症が 4.5%（5/111 名），高尿酸血症が 6.3%（7/111 名），γ-GTP 増加が 17.1%（19/111 名）及び血中 ALP 増加が 9.0%（10/111 名）に認められた。

両群を比較した結果，F-1515 の作用機序から予想されるとおり，血液学的パラメータに関連する Grade 3 及び 4 のリンパ球減少症，白血球減少症，好中球減少症及び血小板減少症で差が認められた。PRRT では，感染防御に直接関与しないサブタイプである B 細胞のみが影響を受けることが示されているため [57]，PRRT 後に観察されるリンパ球毒性は大きな問題ではないと考えられた。PRRT 後の日和見感染のエビデンスは報告されておらず，NETTER-1 試験では，対照群と比較し F-1515 群でリンパ球減少症に伴って感染症が増加したということはなかった（2.7.4.3.1 参照）。

Erasmus MC 試験では，血液学的検査において発現率 1%以上の Grade 3 又は 4 の事象は，ベースライン後に Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症が 48.6%（367/755 名），血小板減少症が 6.5%（49/758 名），白血球減少症が 5.3%（40/758 名），貧血が 4.2%（32/758 名）及び好中球減少症が 3.6%（27/755 名）に認められた。最終の 66 ヶ月時の追跡調査では，発現率 1%以上の Grade 3 及び 4 の事象はリンパ球減少症のみで，4.7%（2/43 名）であった。血液学的検査の結果から，治験治療後のヘモグロビン，血小板数，好中球数，リンパ球数及び白血球数の値が低くなる傾向が認められた。また，血液生化学検査では全般的に，試験期間を通して，臨床検査値の明らかな悪化傾向は認められなかった。ベースライン後における発現率 1%以上の Grade 3 及び 4 の事象は，γ-GTP 増加が 29.8%（225/755 名），ALP 増加が 7.0%（53/755 名），AST 増加が 3.7%（28/755 名），ALT 増加が 3.3%（25/755 名），高尿酸血症が 2.0%（15/755 名），血中ビリルビン増加が 1.7%（13/755 名）及び低ナトリウム血症が 1.6%（12/755 名）に認められた（2.7.4.3.2 参照）。

2.5.5.8.2 国内臨床試験

P-1515-11 試験では，血液学的検査において Grade 3 以上の事象は，ベースライン後にリンパ球数減少が認められた。血液生化学検査において Grade 3 以上の事象は，ベースライン後に AST 増加，γ-GTP 増加，高尿酸血症，低カルシウム血症が認められた（2.7.4.3.3 参照）。

P-1515-12 試験では，血液学的検査において Grade 3 以上の事象は，ベースライン後に白血球数減少，好中球数減少及びリンパ球数減少が認められた。血液生化学検査において

Grade 3 以上の事象は，ベースライン後に高尿酸血症，クレアチニンキナーゼ増加が認められた（2.7.4.3.4 参照）。

国内試験併合解析集団では，血液学的検査において Grade 3 以上の事象は，ベースライン後に白血球数減少，好中球数減少及びリンパ球数減少が認められた。血液生化学検査において Grade 3 以上の事象は，ベースライン後に AST 増加，γ-GTP 増加，高尿酸血症，クレアチニンキナーゼ増加，低カルシウム血症が認められた。

血液学的検査の結果から，赤血球数，白血球数，好中球，好酸球，及びヘマトクリットが治験薬投与後に経時的に減少する傾向が認められた。リンパ球及び血小板数は，治験薬投与後に減少し，次の投与までの 8 週間でわずかに回復するが，次の治験薬投与でさらに減少することを繰り返しながら減少していく傾向が認められた。血液生化学検査，尿定性及び尿沈渣では，いずれの項目も治験薬投与後に増加又は減少にシフトする傾向は認められなかった（2.7.4.3.5 参照）。

臨床検査値変動のプロファイルは，国内外で明確な差異はないと判断した。

2.5.5.9 バイタルサインの評価

2.5.5.9.1 海外臨床試験

NETTER-1 試験において，バイタルサイン（血圧，脈拍数）は，F-1515 群及び対照群とも，いずれの項目も各測定時期で顕著な変化は認められなかった。

Erasmus MC 試験において，バイタルサインは収集されなかった。

2.5.5.9.2 国内臨床試験

P-1515-11 試験，P-1515-12 試験及び国内試験併合解析集団において，バイタルサイン（血圧，脈拍数及び体温）は，いずれの項目も各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった。SpO_2 は，いずれの測定時期もベースライン（スクリーニング時）の値と同様の値を示した。

2.5.5.10 心電図の評価

2.5.5.10.1 海外臨床試験

NETTER-1 試験では，心電図（心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔）は，各 visit において，臨床的に意味のある異常変動が F-1515 群の被験者の 0%～3.4%，対照群の被験者の 0%～2.5%で認められたものの，大部分の被験者で臨床的な意味を持たない変動であった（2.7.4.4.1 参照）。

NETTER-1 試験サブスタディでは，総合アミノ酸輸液併用下での 7.4 GBq の F-1515 投与による QT/QTc 間隔への影響を評価したところ，F-1515 投与中及び投与終了時におけるベースラインからの ΔQTcF の平均値はわずかに負の値となった（-4.0 msec 及び-3.8 msec）。しかしながら，すべての測定時点で，臨床的に意味のある変化（> 20 msec）は認められなかったことから，F-1515 の 7.4 GBq 投与時における QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた（2.7.4.4.2 参照）。

Erasmus MC 試験において，心電図のデータは収集されなかった。

2.5.5.10.2 国内臨床試験

P-1515-11 試験，P-1515-12 試験及び国内試験併合解析集団では，12 誘導心電図（心拍数，

RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔）は，いずれの項目も各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった。

2.5.5.11 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.11.1 内因性要因

2.5.5.11.1.1 人種

国内外の臨床試験において，治験治療下の有害事象の発現割合及び最大重症度に明確な差異は認められなかった。また，発現割合の高い有害事象は，国内 2 試験でリンパ球数減少の発現率が NETTER-1 試験より高かった以外は，NETTER-1 試験と国内 2 試験で明確な差異は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象に関しても国内外で明確な差異は認められなかった。さらに，臨床検査値，バイタルサインについても，国内の 2 つの臨床試験と海外第 III 相臨床試験で明確な差異は認められず，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上の結果から，安全性プロファイルは，日本人集団及び外国人集団において，概して良好であり，両集団間で明確な差異はないと判断した。

したがって，以下に示した外国人における内因性要因の検討結果は，日本人でも類似するものと考えられた（2.7.4.5.1.1 参照）。

2.5.5.11.1.2 年齢

海外試験併合解析の結果から，治験治療下の重篤な有害事象はすべての年齢層で同様の割合（50 歳以下：62.0%（116/187 名），50 歳超～60 歳以下：57.8%（156/270 名），60 歳超～70 歳以下：56.2%（168/299 名），70 歳超：60.3%（114/189 名））であった。

「血液およびリンパ系障害」は他の年齢層と比較して，50 歳以下及び 70 歳超で発生頻度が高かった（50 歳以下：21.9%（41/187 名），50 歳超～60 歳以下：12.6%（34/270 名），60 歳超～70 歳以下：13.7%（41/299 名），70 歳超：21.2%（40/189 名））。「心臓障害」は他の年齢層と比較して，70 歳超で発生頻度が高かった（50 歳以下：4.3%（8/187 名），50 歳超～60 歳以下：5.2%（14/270 名），60 歳超～70 歳以下：4.3%（13/299 名），70 歳超：7.9%（15/189 名））。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」は他の年齢層と比較して，60 歳超～70 歳以下で発生頻度が低かった（50 歳以下：10.7%（20/187 名），50 歳超～60 歳以下：8.1%（22/270 名），60 歳超～70 歳以下：7.7%（23/299 名），70 歳超：9.5%（18/189 名））。「腎および尿路障害」はすべての年齢層で同様の発生頻度であった（50 歳以下：2.7%（5/187 名），50 歳超～60 歳以下：4.8%（13/270 名），60 歳超～70 歳以下：4.7%（14/299 名），70 歳超：5.3%（10/189 名））。

年齢について，安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた（2.7.4.5.1.2 参照）。

2.5.5.11.1.3 性別

海外試験併合解析の結果から，治験治療下の重篤な有害事象は男性（57.8%（283/490 名））及び女性（59.6%（271/455 名））で同様の割合であった。また，「血液およびリンパ系障害」を除いて，調査されたすべての SOC で，治験治療下の重篤な有害事象の発生頻度は同様であった。

「血液およびリンパ系障害」は男性と比較して女性でわずかに発生頻度が高かった（男性：13.3%（65/490 名），女性：20.0%（91/455 名））。

性別について,安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた(2.7.4.5.1.3 参照)。

2.5.5.11.1.4　腫瘍量

海外試験併合解析の結果から，治験治療下の重篤な有害事象の割合は，腫瘍量が限局で45.5%（120/264 名），中程度で 66.3%（343/517 名），広範囲で 59.5%（88/148 名）であった。腫瘍量が不明な被験者では，18.8%（3/16 名）であった。

「血液およびリンパ系障害」は他の腫瘍量と比較して，限局で発生頻度が低かった（限局：11.4%（30/264 名），中程度：19.9%（103/517 名），広範囲：15.5%（23/148 名））。「心臓障害」は他の腫瘍量と比較して，限局で発生頻度が低かった（限局：4.5%（12/264 名），中程度：5.6%（29/517 名），広範囲：6.1%（9/148 名））。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)」は他の腫瘍量と比較して，中程度で発生頻度が高かった（限局：8.3%（22/264 名），中程度：10.4%（54/517 名），広範囲：4.7%（7/148 名））。「腎および尿路障害」は他の腫瘍量と比較して，広範囲で発生頻度が高かった（限局：4.2%（11/264 名），中程度：4.3%（22/517 名），広範囲：6.1%（9/148 名））。

腫瘍量について，安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた（2.7.4.5.1.4 参照)。

2.5.5.11.1.5　BMI

海外試験併合解析の結果から，治験治療下の重篤な有害事象は，すべての BMI グループで同様の割合（BMI が 21 以下 : 71.5%（93/130 名），BMI が 21 超～27 以下 : 58.1%（284/489 名），BMI が 27 を超える：57.6%（118/205 名））であった。BMI が不明な被験者は，48.8%（59/121 名）であった。

「血液およびリンパ系障害」は他の BMI グループと比較して，BMI が 21 以下グループで発生頻度が高かった（BMI が 21 以下 : 28.5%（37/130 名），BMI が 21 超～27 以下 : 14.7%（72/489 名），BMI が 27 を超える：12.7%（26/205 名），不明：17.4%（21/121 名））。「心臓障害」はすべての BMI グループで同様の発生頻度であった（BMI が 21 以下 : 6.2%（8/130 名），BMI が 21 超～27 以下 : 4.9%（24/489 名），BMI が 27 を超える：5.9%（12/205 名），不明：5.0%（6/121 名））。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)」は他の BMI グループと比較して，BMI が 27 を超えるグループで発生頻度が高かった（BMI が 21 以下：6.2%（8/130 名），BMI が 21 超～27 以下：8.8%（43/489 名），BMI が 27 を超える：13.2%（27/205 名），不明：4.1%（5/121 名））。「腎および尿路障害」はすべての BMI グループで同様の発生頻度であった（BMI が 21 以下 : 4.6%（6/130 名），BMI が 21 ～27 : 4.1%（20/489 名），BMI が 27 を超える : 4.9%（10/205 名），不明 : 5.0%（6/121 名））。

BMI について，安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた（2.7.4.5.1.5 参照)。

2.5.5.11.1.6　インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア

海外試験併合解析の結果から，治験治療下の重篤な有害事象は，すべてのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアで同様の割合（クラス 1 : 50.0%（11/22 名），クラス 2 : 53.7%（66/123 名），クラス 3 : 62.4%（328/526 名），クラス 4 : 56.8%（146/257 名））であった（クラス 1 が最も集積が低く，クラス 4 が最も集積が高い)。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアが不明な被験者は，17.6%（3/17 名）であった。

「血液およびリンパ系障害」は他のクラスと比較して，クラス 2 で発生頻度が低かった（クラス 1：18.2%（4/22 名），クラス 2：12.2%（15/123 名），クラス 3：17.9%（94/526 名），クラス 4：16.7%（43/257 名））。「心臓障害」はすべてのクラスで同様の発生頻度であった（クラス 1：4.5%（1/22 名），クラス 2：4.9%（6/123 名），クラス 3：4.9%（26/526 名），クラス 4：6.6%（17/257 名））。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」は他のクラスと比較して，クラス 1 で発生頻度が低かった（クラス 1：4.5%（1/22 名），クラス 2：8.1%（10/123 名），クラス 3：8.4%（44/526 名），クラス 4：10.9%（28/257 名））。「腎および尿路障害」はすべての BMI グループで同様の発生頻度であった（クラス 1：0%（0/22 名），クラス 2：4.1%（5/123 名），クラス 3：4.9%（26/526 名），クラス 4：4.3%（11/257 名））。

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアについて，安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた（2.7.4.5.1.6 参照）。

2.5.5.11.2　外因性要因

2.5.5.11.2.1　前治療：化学療法

海外試験併合解析の結果から，治験治療下の重篤な有害事象は化学療法あり（61.1%（55/90 名））及び化学療法なし（58.6%（499/851 名））で同様の割合であった。

「血液およびリンパ系障害」は化学療法ありと比較して，化学療法なしで発生頻度が高かった（化学療法あり：12.2%（11/90 名），化学療法なし：17.0%（145/851 名））。「心臓障害」は化学療法あり／なしとも同様の発生頻度であった（化学療法あり：4.4%（4/90 名），化学療法なし：5.4%（46/851 名））。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」は化学療法あり／なしとも同様の発生頻度であった（化学療法あり：7.8%（7/90 名），化学療法なし：8.9%（76/851 名））。「腎および尿路障害」は化学療法あり／なしとも同様の発生頻度であった（化学療法あり：3.3%（3/90 名），化学療法なし：4.6%（39/851 名））。

化学療法歴の有無により，安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた（2.7.4.5.2.1 参照）。

2.5.5.11.2.2　前治療：外照射療法

海外試験併合解析の結果から，治験治療下の重篤な有害事象は外照射療法あり（60.0%（57/95 名））及び外照射療法なし（58.8%（497/845 名））で同様の割合であった。

「血液およびリンパ系障害」は外照射療法なしと比較して，外照射療法ありで発生頻度が高かった（外照射療法あり：20.0%（19/95 名），外照射療法なし：16.2%（137/845 名））。「心臓障害」は外照射療法なしと比較して，外照射療法ありで発生頻度が高かった（外照射療法あり：7.4%（7/95 名），外照射療法なし：5.1%（43/845 名））。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」は外照射療法ありと比較して，外照射療法なしで発生頻度が高かった（外照射療法あり：5.3%（5/95 名），外照射療法なし：9.2%（78/845 名））。「腎および尿路障害」は外照射療法なしと比較して，外照射療法ありで発生頻度が高かった（外照射療法あり：7.4%（7/95 名），外照射療法なし：4.1%（35/845 名））。

外照射療法歴の有無により，安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた（2.7.4.5.2.2 参照）。

2.5.5.11.2.3　前治療：手術

海外試験併合解析の結果から，治験治療下の重篤な有害事象は手術あり（54.2%（258/476 名））及び手術なし（63.5%（294/463 名））でほぼ同様の割合であった。

「血液およびリンパ系障害」は手術ありと比較して，手術なしで発生頻度が高かった（手術あり：15.5%（74/476 名），手術なし：17.7%（82/463 名））。「心臓障害」は手術あり／なしとも同様の発生頻度であった（手術あり：4.6%（22/476 名），手術なし：5.8%（27/463 名））。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」は手術ありと比較して，手術なしで発生頻度が高かった（手術あり：6.9%（33/476 名），手術なし：10.8%（50/463 名））。「腎および尿路障害」は手術あり／なしとも同様の発生頻度であった（手術あり：4.0%（19/476 名），手術なし：4.8%（22/463 名））。

手術歴の有無により，安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた（2.7.4.5.2.3 参照）。

2.5.5.11.2.4　F-1515 投与量

海外試験併合解析の結果から，治験治療下の重篤な有害事象は，すべての F-1515 の累積投与放射能別グループで同様の割合であった（29.6 GBq 以上：60.7%（341/562 名），22.2 GBq～29.6 GBq 未満：54.0%（108/200 名），14.8 GBq～22.2 GBq 未満：57.8%（52/90 名），14.8 GBq 未満：57.6%（53/92 名））。

「血液およびリンパ系障害」は他のグループと比較して，14.8 GBq～22.2 GBq 未満グループで発生頻度が高かった（29.6 GBq 以上：14.4%（81/562 名），22.2 GBq～29.6 GBq 未満：19.0%（38/200 名），14.8 GBq～22.2 GBq 未満：27.8%（25/90 名），14.8 GBq 未満：13.0%（12/92 名））。「心臓障害」は他のグループと比較して，22.2 GBq～29.6 GBq 未満グループ及び 14.8 GBq 未満グループで発生頻度が高かった（29.6 GBq 以上：4.1%（23/562 名），22.2 GBq～29.6 GBq 未満：8.0%（16/200 名），14.8 GBq～22.2 GBq 未満：4.4%（4/90 名），14.8 GBq 未満：7.6%（7/92 名））。「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」は他のグループと比較して，29.6 GBq 以上グループで発生頻度が高かった（29.6 GBq 以上：9.4%（53/562 名），22.2 GBq～29.6 GBq 未満：8.5%（17/200 名），14.8 GBq～22.2 GBq 未満：7.8%（7/90 名），14.8 GBq 未満：6.5%（6/92 名））。「腎および尿路障害」は他のグループと比較して，14.8 GBq 未満グループで発生頻度が高かった（29.6 GBq 以上：3.9%（22/562 名），22.2 GBq～29.6 GBq 未満：5.0%（10/200 名），14.8 GBq～22.2 GBq 未満：4.4%（4/90 名），14.8 GBq 未満：6.5%（6/92 名））。

F-1515 の累積投与放射能により，安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた（2.7.4.5.2.4 参照）。

2.5.5.11.3　有害事象の予防，軽減及び管理方法

2.5.5.11.3.1　有害事象の予防及び軽減方法

ルタテラ静注のクリアランスの機序のため腎臓に放射能が保持され，腎臓の放射線被曝の増大による腎障害が懸念される（2.5.1.4.2 参照）。しかしながら，アミノ酸輸液を併用投与することにより，腫瘍への放射能の取り込みを変化させずに腎臓の放射能集積を低減できる。そのため，腎臓保護の観点から，ルタテラ静注による治療時はライザケア輸液の併用投与は必須である。ライザケア輸液は，ルタテラ静注の投与 30 分前から開始し 4 時間かけて投与する。ライザケア輸液に関連する悪心及び嘔吐を予防するために，ライザケア輸

液の投与開始前に制吐剤を投与する。

2.5.5.11.3.2　有害事象の管理方法

ルタテラ静注の放射線毒性の対象となり得る重要臓器は骨髄と腎臓である。また，治療を受ける患者は肝転移を有する場合が多く，肝臓の放射線被曝が増大する。そのためルタテラ静注の各投与前及び治療中に，骨髄機能，腎機能及び肝機能に関する下記の臨床検査を実施し，必要に応じて治療方法（投与量，投与間隔，投与回数）に反映させる（2.5.5.11.3.2 (1) 参照）。

・ ルタテラ静注投与前に必要な最低限の臨床検査
　骨髄機能：ヘモグロビン，白血球数，血小板数
　腎機能　：血清クレアチニン
　肝機能　：ALT，AST，アルブミン，ビリルビン

ルタテラ静注の最終投与後は，遅発性の副作用（2.5.5.11.3.3 参照）を検出できるよう定期的に臨床検査を実施することが推奨される。

(1) 用量調整毒性

国内の臨床試験では，ルタテラ静注投与後に下記の用量調整毒性が発現した場合，次コースのルタテラ静注を減量，投与を延期又は中止することとした（図 2.5.5-1 及び表 2.5.5-10）。NETTER-1 試験でも，同様の用量調整毒性が設定された。

図 2.5.5-1 用量調整毒性が発現した場合の対応

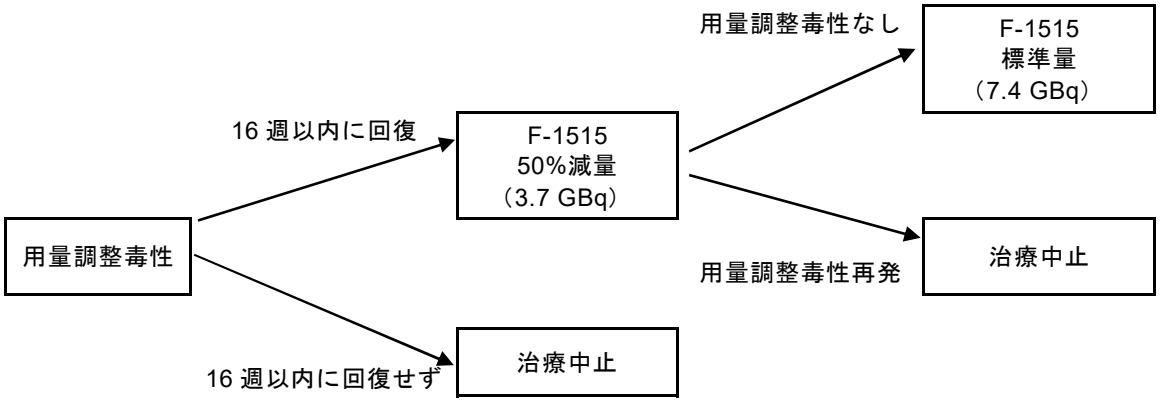


表 2.5.5-10 用量調整毒性

用量調整毒性	対応
・ルタテラ静注との因果関係が「関係あり」と判断される以下の有害事象 1) Grade 2 以上の血小板数減少 2) Grade 3 又は 4 の血液毒性（ただし，リンパ球減少症を除く） 3) 推算クレアチニンクリアランス：< 40 mL/min 4) ベースラインからの変動率が> 40%のクレアチニンクリアランス減少を伴う> 40%の血清クレアチニン増加 5) Grade 3 又は 4 のその他の有害事象 ・ルタテラ静注との因果関係はないが，ルタテラ静注の標準量（7.4 GBq）の投与が被験者にとって安全上のリスクとなり得ると治験責任医師又は治験分担医師により判断される腎，肝又は血液毒性 なお，リンパ球減少症及び血清肝酵素（ALT（GOT），AST（GPT），ALP，γ-GTP）の増加は，ルタテラ静注の投与が臨床症状の悪化を招くおそれがあると治験責任医師又は治験分担医師により判断されない限り，用量調整毒性とはみなさない。	1. ルタテラ静注投与を延期する 2. 2 週間ごとに再検査し，次コースのルタテラ静注投与方法は，以下に従って決定する。 a) 前回のルタテラ静注投与後 16 週以内に症状が回復しなかった場合，以降のルタテラ静注投与を中止する b) 前回のルタテラ静注投与後 16 週以内に症状が回復した場合，次回のルタテラ静注投与は，標準量の 50%（3.7 GBq（± 10%））に減量して行う。その際，併用するライザケア輸液の用法・用量は変更しない。 3. 減量投与後，用量調整毒性が発現しなければ，次回のルタテラ静注投与は標準量（7.4 GBq）に戻す。減量投与後に同じ用量調整毒性が再発した場合，以降のルタテラ静注投与を中止する。

2.5.5.11.3.3 長期の安全管理

MDS について，NETTER-1 試験では 2012 年 9 月の試験開始以来，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で，F-1515 群の 3 名が治療終了後 1 年以内に MDS と診断された（添付資料 5.3.5.1.1 の 12.3.2 参照）。Erasmus MC 試験では，約 12 年の長期フォローアップが実施され，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate との因果関係が疑われる MDS がオランダ人被験者の 2.0%（16/811 名）で認められ，初回治療の 2～4 年後に診断された（2.5.5.7.2.1 を参照）。

重篤な腎障害について，Erasmus MC 試験では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate との因果関係が疑われる重篤な腎障害がオランダ人被験者の 0.4%（3/811 名）で認められた（2.5.5.7.2.1 を参照）。

国内の 2 つの臨床試験では，20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted]で，MDS 及び重篤な腎障害は認められていない。

2.5.5.11.4 薬物相互作用

非臨床試験でのヒト CYP 酵素の阻害能又は誘導能評価，P-糖たん白質を介した薬物相互作用及びトランスポーター阻害の評価の結果から，ルタテラ静注は他の薬物と重要な薬物相互作用を引き起こす可能性が低いことが示唆された。

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチド酢酸塩及びランレオチド酢酸塩は，SSTR での競合により，ルタテラ静注の腫瘍への集積を抑制する可能性がある。国内の臨床試験では，長時間作用型ソマトスタチンアナログによる治療をルタテラ静注投与の 6 週間前から投与日まで，短時間作用型ソマトスタチンアナログによる治療をルタテラ静注投与の 24 時間前から投与日まで，それぞれ禁止した。

また，コルチコステロイドにより，SSTR のサブタイプ 2 型の発現が抑制されるという非臨床の報告[54-56]がある。コルチコステロイドの投与後，SSTR のサブタイプ 2 型の発現

抑制までに時間がかかることから，F-1515 と同時に短期間使用する場合は問題ないと推測されるが，慢性的に高用量投与する場合は，SSTR のサブタイプ 2 型の発現が抑制される可能性がある。

ライザケア輸液の薬物相互作用は検討していないが，懸念される既知の薬物相互作用はない。

2.5.5.11.5　妊婦及び授乳時の使用

ルタテラ静注及びライザケア輸液の生殖毒性試験は実施していない。また，ルタテラ静注及びライザケア輸液の乳汁移行は不明である。

国内の 2 つの臨床試験及び NETTER-1 試験では，妊娠中又は授乳中の患者を，Erasmus MC 試験では妊娠中の患者を除外した。そのため，ルタテラ静注及びライザケア輸液の妊娠中又は授乳中の患者に対する安全性は不明であるが，放射性被曝を考慮すると PRRT としてルタテラ静注及びライザケア輸液は妊婦及び授乳中への患者に投与すべきではない。もし，授乳中にルタテラ静注及びライザケア輸液による治療の必要がある場合，子供を離乳させる必要がある。

2.5.5.11.6　妊孕性

ルタテラ静注及びライザケア輸液の生殖毒性試験は実施していない。

Erasmus MC 試験サブスタディの結果，男性の生殖機能については，治療後に血清インヒビン B 値の一過性の低下が認められたため，一時的な不妊につながる可能性が示唆された【2.7.2.2.1.3 3)を参照】。ルタテラ静注の投与により生殖機能に影響を及ぼす可能性があるため，ルタテラ静注及びライザケア輸液の投与中及び投与終了後の一定期間は適切な避妊を行う必要がある。

2.5.5.11.7　過量投与

ルタテラ静注の 1 回あたりの投与量は，7.4 GBq である。ルタテラ静注は，1 バイアル（25 mL 中）に，検定日時において 7.4 GBq のルテチウム（^{177}Lu）が含まれている。ルタテラ静注は，医療機関において放射線管理区域内で厳格に保管管理され，かつ医療機関にて専門の医師のもとで投与されるため，過量投与の危険性はないと考えられる。

ライザケア輸液の最大申請用量は，1000 mL/袋である。ライザケア輸液はルタテラ静注との併用で，医療機関にて専門の医師のもとで投与されるため，過量投与の危険性はないと考えられる。

2.5.5.11.8　薬物乱用

臨床試験ではルタテラ静注及びライザケア輸液の薬物乱用及び薬物依存性を検討していない。しかしながら，ルタテラ静注は放射性薬剤であることから，医療機関においては放射線管理区域内で厳格に保管管理され，かつ医療機関にて専門の医師のもとで投与されるため，乱用の危険性はない。また，ライザケア輸液においてもルタテラ静注との併用で，医療機関にて専門の医師のもとで投与されるため，乱用の危険性はない。

2.5.5.11.9　離脱症状及び反跳現象

臨床試験ではルタテラ静注及びライザケア輸液の離脱症状及び反跳現象を検討していな

い。なお，ルタテラ静注及びライザケア輸液は，薬理学的に離脱症状は懸念されない。

2.5.5.11.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ルタテラ静注及びライザケア輸液の自動車運転及び機械操作への影響は検討していない。

2.5.5.12 海外の市販後の安全性報告

ルタテラ静注は，AAA 社により，SSTR 陽性の胃腸膵 NET の適応で欧州，米国などの 30 ヶ国以上で承認を取得している。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに，全世界で約[redacted] 名の患者に約[redacted] 回投与されている。また，20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに Compassionate Use 制度，Expanded Access Program 及び Named Patient Use Program により，[redacted]，[redacted]及び[redacted]等[redacted] ヶ国で，約[redacted] 名の患者に投与されている。Compassionate Use 制度や Expanded Access Program を含むルタテラ静注の市販後の安全性情報として，国際誕生日（2017 年 9 月 26 日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告された市販後の副作用を【添付資料 5.3.6.1 PSUR#5 Appendix 4】に示した。

ルタテラ静注の Compassionate Use 制度，Expanded Access Program，Named Patient Use Program 及び市販後に報告された副作用は 736 件であり，比較的よくみられる副作用は血小板減少症（45 件），嘔吐（39 件），悪心（37 件），適応外使用（27 件），貧血（17 件），白血球減少症（17 件），疲労（16 件），死亡（15 件），リンパ球減少症（15 件）であった。また，重篤な副作用は 347 件であり，比較的よくみられる重篤な副作用は血小板減少症（28 件），死亡（15 件），白血球減少症（13 件），好中球減少症（12 件），疾患進行（11 件），貧血（11 件）であった。

ライザケア輸液は，AAA 社により，ルタテラ静注を用いた PRRT による腎被曝の低減のための医薬品として欧州の 30 ヶ国以上で承認を取得しているが，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに，Compassionate Use 制度や Early Access Program により，[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]で，約[redacted] 名の患者に投与されている。Compassionate Use 制度や Early Access Program におけるライザケア輸液の安全性情報として，国際誕生日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告された副作用を【添付資料 5.3.6.2 Appendix 4】に示した。

ライザケア輸液の Compassionate Use 制度及び Early Access Program で報告された副作用は 28 件であり，比較的よくみられる副作用は悪心（10 件），嘔吐（5 件）であった。また，重篤な副作用は 3 件であり，高カリウム血症，錯乱状態及び骨痛がそれぞれ 1 件であった。

ルタテラ静注及びライザケア輸液で海外の市販後の安全性（Compassionate Use 制度や Expanded Access Program，Early Access Program を含む）として報告された副作用は，国内外の臨床試験でみられた安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性の懸念は認められていない。

2.5.5.13 安全性評価のまとめ

ルタテラ静注の放射線毒性から腎臓を保護するために，ルタテラ静注とライザケア輸液は必ず併用投与される。ライザケア輸液併用下でルタテラ静注を投与する際の安全性は以下のとおりであった。

- NETTER-1 試験と国内臨床試験で，有害事象の発現割合及び最大重症度に明確な差異は認められなかった。また，NETTER-1 試験と比較して国内臨床試験でリンパ球数減少の発現割合が高かった以外は，発現割合の高い有害事象は NETTER-1 試験と国内臨床試験で明確な差異は認められなかった。さらに，治験薬と関連のある有害事象に関しても国内外で明確な差異は認められず，アミノ酸輸液併用下で F-1515 を用いた PRRT でよく見られる有害事象のプロファイルは，国内外で明確な差異はないと判断した。
- 国内外のすべての試験で，F-1515 と関連のある死亡例は認められなかった。
- 治験治療下の重篤な有害事象は，NETTER-1 試験の F-1515 群で 31.3%（35/112 名），Erasmus MC 試験で 62.6%（508/811 名）に認められた。同様に，国内 2 試験において，治験治療下の SAE は，P-1515-11 試験では認められず，P-1515-12 試験で 13.3%（2/15 名）に認められた。
- NETTER-1 試験の結果では，治験治療下において F-1515 群の治験の中止を伴う有害事象として汎血球減少症 1.8%（2/112 名）が認められた。また，用量調整毒性に該当する有害事象では，F-1515 の減量を伴う有害事象として血小板減少症 3.6%（4/112 名），F-1515 の投与延期を伴う有害事象として腹痛，下痢，嘔吐及び肝細胞障害がそれぞれ 0.9%（1/112 名），F-1515 の投与中止を伴う有害事象として急性腎不全 2.7%（3/112 名）及び血小板減少症 1.8%（2/112 名）が認められた。国内 2 試験の結果では，治験治療下において治験の中止を伴う有害事象は認められなかった。P-1515-12 試験で用量調整毒性に該当する有害事象として，F-1515 の減量及び F-1515 の投与延期を伴う血小板数減少 6.7%（1/15 名）が認められた。
- 臨床検査値において，F-1515 の作用機序から予想されるように，血液学的パラメータに関連する変化が認められた。NETTER-1 試験の F-1515 群では対照群と比較して，Grade 3 及び 4 のリンパ球減少症，白血球減少症，好中球減少症及び血小板減少症の発現率が有意に高かったが，その他は有意差がなかった。国内臨床試験では，血液学的検査において Grade 3 以上の事象は，白血球数減少，好中球数減少及びリンパ球数減少が認められた。
- バイタルサインにおいて，臨床的に問題と思われる変化は，国内外のいずれの臨床試験でも認められなかった。
- 心電図の評価において，NETTER-1 試験では，臨床的に意味のある異常変動がわずかに認められたが，国内臨床試験ではベースラインからの大きな変動は認められなかった。また，NETTER-1 試験のサブスタディにて QT/QTc 間隔への影響を評価したところ，すべての測定時点で，臨床的に意味のある変化（> 20 msec）は認められなかったことから，F-1515 の 7.4 GBq 投与時における QTc 間隔延長のリスクは低いと考えられた。
- ルタテラ静注及びライザケア輸液で海外の市販後の安全性（Compassionate Use 制度や Expanded Access Program，Early Access Program を含む）として報告された副作用は，国内外の臨床試験でみられた安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上より，PRRT としてルタテラ静注とライザケア輸液を併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，概して良好であるといえる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

NET は内分泌臓器のみならず全身に分布し，主に膵臓，消化管及び肺・気管支に発生する[1)]。生命予後は，診断時の進行度によって大きく異なり，遠隔転移を伴う NET 患者の予後は芳しくない。遠隔転移の中でも，特に肝転移の頻度が最も高く[11)]，肝転移の中には手術から数ヶ月後又は数年後に発生する異時性の転移も一定割合で認められている[12)]。

NET は種々のアミン類及びペプチドホルモンの過剰分泌による臨床症状の有無で機能性腫瘍と非機能性腫瘍に分類される。非機能性 NET はホルモン等の過剰分泌に伴う臨床症状がないため，機能性 NET に比べ診断が遅れることが多く，結果として遠隔転移及び死亡率が増加する[10)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

NET の治療の第一選択となるのは外科処置による根治的切除である。局所進行性又は転移性病変が確認された，根治的切除不能な症例では，抗腫瘍薬による薬物療法を中心に，各種モダリティを駆使した集学的治療が推奨され，肝転移巣に対しては局所療法として肝動脈化学塞栓術や腫瘍焼灼術，骨転移には症状緩和を目的とした放射線外部照射も行われる[14)]。

本邦で承認されている NET の治療薬は現在 5 剤（オクトレオチド酢酸塩，ランレオチド酢酸塩，エベロリムス，スニチニブリンゴ酸塩及びストレプトゾシン）であるが，NET の種類によってはさらに選択肢が限定される。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。したがって，切除不能又は進行 NET 治療に対する現在の選択肢は，医療ニーズを十分に満足させている状態ではないという問題点がある。一方で，海外のガイドラインでは，ルタテラ静注又はそれに類する製剤を用いた PRRT が SSTR 陽性の進行性 NET の治療法の一つとして推奨されている。しかし，日本ではこれらの製剤が承認されていないため，早期の国内導入が強く望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

日本人の SSTR 陽性の NET 患者にとって，ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注を用いた PRRT は，以下のベネフィットが期待できる。

2.5.6.2.1 生命予後の改善

海外で実施された NETTER-1 試験での PFS の中央値は，高用量徐放性オクトレオチド（60 mg）の治療群（以下，「対照群」）が 8.5 ヶ月に対し，F-1515 群では未到達であり，OS の中央値も対照群が 27.4 ヶ月に対し，F-1515 群が未到達であったことから，徐放性オクトレオチドによる治療と比較して，F-1515 による治療では PFS 及び OS の改善が認められた。Erasmus MC 試験も単群の試験ではあるものの，NETTER-1 試験と同様に長期の PFS 及び OS を示した。国内の P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験は，OS の評価は実施していないものの，ORR は海外の 2 試験と明確な差を認めなかった。この点から日本人でも海外での結果と同様に，PFS 及び OS の延長が示唆され，日本人の NET の患者でも生命予後の改善が

期待できる。

2.5.6.2.2　作用機序の違いによる治療効果

ルタテラ静注は既存薬5剤と作用機序が全く異なり，RI標識されたソマトスタチンアナログが腫瘍細胞内に取り込まれ，RIからの放射線により腫瘍細胞を破壊することで抗腫瘍効果を発揮する。NETTER-1試験では，前治療としてエベロリムスを使用していた14名のうち，F-1515によるPRRT後，1名がCR，3名がPRとなっている（添付資料5.3.5.1.1のListing 16.2.4.5.2及びListing 16.2.6.3参照）。また，P-1515-11試験及びP-1515-12試験では，治験前に実施した治療で奏効しなかった患者でも，高い抗腫瘍効果を示した（添付資料5.3.3.2.1の付録16.2.4.1，付録16.2.6.9及び添付資料5.3.5.2.1の付録16.2.4.1，付録16.2.6.6参照）。この点から，前治療後に増悪した患者でも，作用機序が異なることによる新たな治療の選択肢が増える。

2.5.6.2.3　少ない治療回数による利便性の向上

ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注によるPRRTは，投与回数が4回である。また，投与間隔は8週であることから，投与開始から終了までの期間は，約半年となる。抗がん剤では，基本的にレジメンに従い治療を行い，治療効果を維持するために，有害事象で投与継続が困難にならない限り継続的に使用する。NETの既存薬も同様に継続的な使用が必要となるため，PRRTによる治療が4回の投与で高い抗腫瘍効果が維持されることは，患者の負担が軽減され，治療を受ける上での利便性が向上する。

2.5.6.2.4　ライザケア輸液併用による腎被曝の低減

RI標識ソマトスタチンアナログであるルタテラ静注（^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate）の基本構造はペプチドであるため，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ることで，尿細管細胞内に保持される性質を有する。そのため，腎臓の被曝が増大し，腎障害が発現する懸念がある。Erasmus MC試験で，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotateによる PRRT時に，ライザケア輸液と有効成分及びその含量が同じアミノ酸輸液を併用することで，腎臓の推定吸収線量が47%減少することが確認された。この点より，ルタテラ静注投与時にライザケア輸液を併用することで，腎障害の発現が低減することが期待できる。

2.5.6.3　リスク

日本人のSSTR陽性のNET患者にとって，ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注を用いたPRRTによる治療から生じるリスクは，以下の通りである。

2.5.6.3.1　血液毒性

ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注投与後，骨髄に対する急性毒性として，血液毒性が挙げられる。骨髄の細胞は放射線に対する感受性が高く，傷害された場合は造血機能が低下し，複数の系統の血球が減少する。特にリンパ球数は放射線によって直接傷害され，長期にわたるリンパ球数の減少は，生体の免疫機能に重大な影響をもたらすと危惧される。NETTER-1試験及びErasmus MC試験では，ルタテラ静注との因果関係が疑われる重篤な血液毒性の発現率は低く，国内のP-1515-11試験及びP-1515-12試験では重篤な血液毒性は認められなかった。また，リンパ球数の減少は認められたものの，フォローアップ期間で

の改善が認められたこと，さらに放射線の被曝による影響を受けるのは，感染防御に直接関与しないサブタイプである B 細胞のみであることから[57]，ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注投与後のリンパ球数の減少は大きな懸念とはならない。血液毒性は認められるものの，感染症増加に寄与する懸念とはならない。

2.5.6.3.2　造血・リンパ系組織の二次性悪性腫瘍

放射線内照射療法である PRRT 後，骨髄に対する晩期障害として，造血・リンパ系組織の悪性腫瘍が挙げられる。NET 患者の自然経過での MDS 及び白血病の発現リスクは不明であり，被曝や化学療法歴の有無による発現リスクの変動も明らかではない。NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験では，一定の割合で二次性悪性腫瘍が認められ，これらの発現頻度は，他の化学療法及び放射性ヨウ素(^{131}I)を用いた内用療法で報告されている発現頻度[58]の範囲内であった。国内の P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験では，現時点で二次性悪性腫瘍は認められていない。

2.5.6.3.3　腎毒性

ライザケア輸液併用により，ルタテラ静注による腎被曝は低減されるものの，依然として腎被曝による腎障害が発生するリスクが残る。NETTER-1 試験で腎毒性に関連する F-1515 との因果関係が疑われる Grade 3 又は 4 の有害事象は Grade 3 の急性腎障害（0.9%）のみであり，F-1515 と因果関係が疑われる重篤な有害事象の発現率は 2.7%と低い。また，P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験では，腎毒性に関連する重篤な有害事象は認められていない。長期の腎毒性に関して，Erasmus MC 試験で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate との因果関係が疑われる重篤な腎障害の発現率は 0.4%であった。また，血清クレアチニンクリアランスによる評価では，年間変化率 20%を越える血清クレアチニンクリアランス低下がみられた被験者はごくわずかであった。

2.5.6.3.4　生殖毒性

Erasmus MC 試験で，治療後に男性被験者の血清インヒビン B 値の低下が認められたため，男性の生殖機能への影響が示唆された。血清インヒビン B 値は，治療の 2 年後にほぼ治療前のレベルまで回復するが，一時的な不妊につながるリスクがある。

2.5.6.3.5　相互作用による治療効果の減弱

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチド酢酸塩及びランレオチド酢酸塩は，ソマトスタチン受容体での競合により，ルタテラ静注の腫瘍への集積を抑制する可能性がある。併用によりルタテラ静注の治療効果が減弱するリスクとなるため，ルタテラ静注投与前にはソマトスタチンアナログを休薬すべきである。また，コルチコステロイドにより，SSTR のサブタイプ 2 型の発現が抑制されるという非臨床の報告[54-56]がある。コルチコステロイドの投与後，SSTR のサブタイプ 2 型の発現抑制までに時間がかかることから，F-1515 と同時に短期間使用する場合は問題ないと推測されるが，慢性的に高用量投与する場合は，SSTR のサブタイプ 2 型の発現が抑制される可能性がある。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内の 2 試験及び海外の 2 試験から，ライザケア輸液併用下でのルタテラ静注による PRRT は，日本人の NET 患者において，生命予後の改善を期待させる高い有効性を示した。放射性薬剤であるルタテラ静注は，既承認の 5 剤と異なる作用機序であることから，既存の治療で奏効しなかった患者に対しても，治療効果が期待できる。投与回数の少なさ及び治療期間の短さによる利便性の高さから，患者の負担軽減に寄与する。また，ライザケア輸液についても，ルタテラ静注の腎臓の被曝を低減することで，腎障害の発現の低減に寄与する。

リスクとして，骨髄，腎臓及び生殖機能に対する PRRT による放射線被曝の影響が懸念されるが，いずれも臨床検査値，バイタルサイン及び身体症状のモニタリングにより，十分にコントロール可能であると考える。また，ソマトスタチンアナログとの相互作用が懸念されるが，長時間作用型ソマトスタチンアナログの投与時期の調整又は短時間作用型ソマトスタチンアナログへの一時的な切り替えによってコントロール可能であると考える。

以上より，SSTR 陽性の NET 患者に対し，ライザケア輸液を併用としたルタテラ静注による PRRT のベネフィットはリスクを上回り，新規で有用な NET の治療を提供することができると考える。

2.5.7 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.
2. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Neuroendocrinology. 2004;80(6):394-424.
3. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. J Gastroenterol. 2015;50(1):58-64.
4. Oberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii120-3.
5. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん罹患モニタリング集計（MCFJ））．地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975 年～2015 年）. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html.
6. Exarchou K, Howes N, Pritchard DM. Systematic review: management of localised low-grade upper gastrointestinal neuroendocrine tumours. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(12):1247-67.
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-60.
8. 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.
9. Tsuta K, Wistuba, II, Moran CA. Differential expression of somatostatin receptors 1-5 in neuroendocrine carcinoma of the lung. Pathol Res Pract. 2012;208(8):470-4.
10. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Diaz-Perez JA, Martinez Del Prado MP, Alonso Orduna V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). Ann Oncol. 2010;21(9):1794-803.
11. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. Int J Cancer. 2016;139(12):2679-86.
12. 木村 理. 術前・術後のサーベイランスプログラム. 臨床雑誌外科. 2003;65(12):1520-5.
13. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 2017;3(10):1335-42.
14. 日本神経内分泌腫瘍研究会（JNETS），膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン作成委員会, 診療ガイドライン第 2 班作成委員会. 膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN) 診療ガイドライン 2019 年【第 2 版】. Available from: http://jnets.umin.jp/guideline html.
15. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2019 年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. Available from: https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3.
16. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled,

double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009;27(28):4656-63.

17. ノバルティスファーマ(株). サンドスタチン LAR 筋注用キット 10mg/サンドスタチン LAR 筋注用キット 20mg/サンドスタチン LAR 筋注用キット 30mg.
18. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014;371(3):224-33.
19. Ito T, Honma Y, Hijioka S, Kudo A, Fukutomi A, Nozaki A, et al. Phase II study of lanreotide autogel in Japanese patients with unresectable or metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors. Investigational new drugs. 2017;35(4):499-508.
20. 帝人ファーマ(株). ソマチュリン皮下注 60mg/ソマチュリン皮下注 90mg/ソマチュリン皮下注 120mg 添付文書.
21. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2011;378(9808):2005-12.
22. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364(6):514-23.
23. Ito T, Okusaka T, Ikeda M, Igarashi H, Morizane C, Nakachi K, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumours: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the RADIANT-3 trial. Jpn J Clin Oncol. 2012;42(10):903-11.
24. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2016;387(10022):968-77.
25. ノバルティスファーマ(株). アフィニトール錠 2.5mg/アフィニトール錠 5mg 添付文書.
26. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364(6):501-13.
27. ファイザー(株). スーテントカプセル 12.5mg 添付文書.
28. Aoki T, Kokudo N, Komoto I, Takaori K, Kimura W, Sano K, et al. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan. J Gastroenterol. 2015;50(7):769-75.
29. ノーベルファーマ(株). ザノサー点滴静注用 1g 添付文書.
30. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology. 2016;103(2):172-85.
31. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii124-30.
32. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors v.1 2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
33. 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.

34. 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-DOTA^{0},Tyr^{3}]octreotate in a rat liver micrometastases model. Int J Cancer. 2003;104(3):376-9.
35. Melis M, Krenning EP, Bernard BF, Barone R, Visser TJ, de Jong M. Localisation and mechanism of renal retention of radiolabelled somatostatin analogues. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(10):1136-43.
36. Vegt E, Melis M, Eek A, de Visser M, Brom M, Oyen WJ, et al. Renal uptake of different radiolabelled peptides is mediated by megalin: SPECT and biodistribution studies in megalin-deficient mice. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(4):623-32.
37. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, et al. ^{86}Y-DOTA^{0}-D-Phe^{1}-Tyr^{3}-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(4):510-8.
38. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PP, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(1):9-15.
39. Melis M, de Swart J, de Visser M, Berndsen SC, Koelewijn S, Valkema R, et al. Dynamic and static small-animal SPECT in rats for monitoring renal function after ^{177}Lu-labeled Tyr^{3}-octreotate radionuclide therapy. J Nucl Med. 2010;51(12):1962-8.
40. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [^{177}Lu-DOTA(0),Tyr^{3}]octreotate. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(3):417-22.
41. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3}]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. J Clin Oncol. 2008;26(13):2124-30.
42. Ezziddin S, Reichmann K, Yong-Hing C, Damm M, Risse J, Ahmadzadehfar H, et al. Early prediction of tumour response to PRRT. The sequential change of tumour-absorbed doses during treatment with ^{177}Lu-octreotate. Nuklearmedizin. 2013;52(5):170-7.
43. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, Severi S, Monti M, Scarpi E, et al. ^{177}Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(10):1845-51.
44. Hammond PJ, Wade AF, Gwilliam ME, Peters AM, Myers MJ, Gilbey SG, et al. Amino acid infusion blocks renal tubular uptake of an indium-labelled somatostatin analogue. Br J Cancer. 1993;67(6):1437-9.
45. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. Eur J Nucl Med. 1999;26(11):1439-47.
46. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(1):5-19.
47. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, et al. [^{177}Lu-DOTA^{0}Tyr^{3}]octreotate: comparison with [^{111}In-DTPA^{0}]octreotide in patients. Eur J Nucl Med.

2001;28(9):1319-25.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 福島 和, 高野 祥, 長谷川 功, 野上 宗, 日向 信, 樋口 隆. 平成 28 年度　ワーキンググループ報告 国内未承認 RI 内用療法に関する海外動向ならびに国内導入に向けた臨床サイドから見たニーズ・問題点に関する調査研究. 核医学. 2019;56(1):77-9.
52. Emami B, Purdy JA, Manolis J, Barest G, Cheng E, Coia L, et al. Three-dimensional treatment planning for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21(1):217-27.
53. Lassmann M, Hanscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(7):1405-12.
54. Schonbrunn A. Glucocorticoids down-regulate somatostatin receptors on pituitary cells in culture. Endocrinology. 1982;110(4):1147-54.
55. van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, Sprij-Mooij D, Feelders RA, Schmid HA, et al. Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2005;289(2):E278-87.
56. de Bruin C, Feelders RA, Waaijers AM, van Koetsveld PM, Sprij-Mooij DM, Lamberts SW, et al. Differential regulation of human dopamine D2 and somatostatin receptor subtype expression by glucocorticoids in vitro. Journal of molecular endocrinology. 2009;42(1):47-56.
57. Sierra ML, Agazzi A, Bodei L, Pacifici M, Aricò D, De Cicco C, et al. Lymphocytic toxicity in patients after peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) with ^{177}Lu-DOTATATE and ^{90}Y-DOTATOC. Cancer Biother Radiopharm. 2009;24(6):659-65.
58. Hall P, Boice JD, Jr., Berg G, Bjelkengren G, Ericsson UB, Hallquist A, et al. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. Lancet. 1992;340(8810):1-4.