2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

目次

略号一覧表 2
専門用語の一覧 5
2.6.1 緒言 6
2.6.1.1 参考文献 6

図

図 2.6.1-1. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の構造式 6

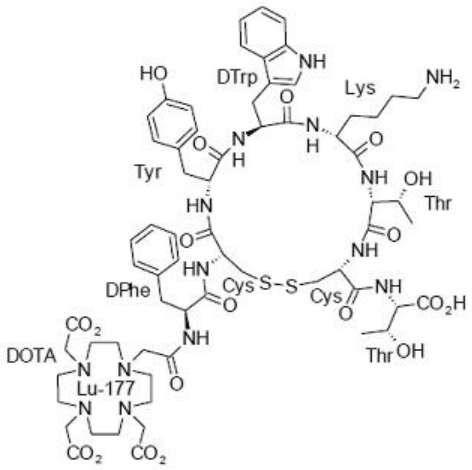
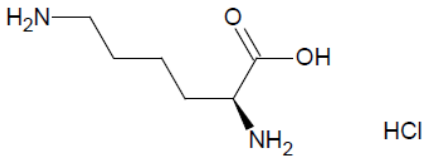
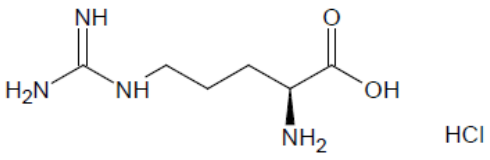
略号一覧表

【略号一覧】

略号	英語	日本語
Asn	Asparagine	アスパラギン
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
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん抵抗性たん白質
Cl	Chlorine	塩素
C_{max}	Maximum blood (plasma) concentration	最高血液（血漿）中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
Cys	Cysteine	システイン
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
DTPA	Diethylene triamine pentaacetic acid	ジエチレントリアミン五酢酸
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV-RAD	High-performance liquid chromatography with ultra violet/ visible and radiometric detection	紫外/可視-放射能検出高速液体クロマトグラフィー
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
Lys	Lysine	リシン
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	No observed effect level	無作用量
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター

略号	英語	日本語
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PET	Positron emission tomography	陽電子放出断層撮影法
Phe	Phenylalanine	フェニルアラニン
RI	Radioisotope	放射性同位体
RP-HPLC	Reverse-phase high-performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SSTR	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
TETA	1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane-1,4,8,11-tetraacetic acid	1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン-1,4,8,11-四酢酸
Thr	Threonine	トレオニン
TK	Thymidine kinase	チミジンキナーゼ
T_{max}	Maximum drug concentration time	最高血中濃度到達時間
Trp	Tryptophane	トリプトファン
Tyr	Tyrosine	チロシン
UPLC-MS/MS	Ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry-mass spectrometry	超高速液体クロマトグラフィー質量分析
UV	Ultraviolet	紫外線
Y	Yttrium	イットリウム
^{63}Cu	Copper-63	銅 63
^{64}Cu	Copper-64	銅 64
^{111}In	Indium-111	インジウム 111
^{125}I	Iodine-125	ヨウ素 125
^{175}Lu	Lutetium-175	ルテチウム 175
^{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

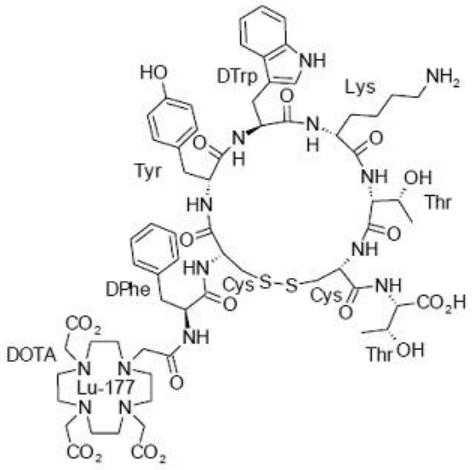
専門用語の一覧

用語	説明
Ci	放射能の単位（キュリー） 1 Ci = 3.7×10^{10} Bq
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
%ID	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。
%ID/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。

2.6.1 緒言

ルタテラ静注の有効成分は，ソマトスタチンアナログである Tyr^3-Octreotate にキレート剤の DOTA を付加させ，^{177}Lu で標識した，^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate (INN : lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide)である。

図 2.6.1-1. ^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate の構造式



・ 薬理的特性

ヒトソマトスタチン受容体 (SSTR) は様々な組織で発現し[1]，特に神経内分泌腫瘍で過剰発現していることから，診断及び治療の有効な標的の一つとされている[2]。^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate は， SSTR の中でも特に 2 型に高い親和性を有している【2.6.2.1.1 参照】。^{177}Lu は半減期が 6.647 日の β 線放出核種である。^{177}Lu の放出する β 線の組織中での最大飛程は約 2.2 mm (平均約 0.67 mm) であり，周辺の正常組織への障害が抑えられ，腫瘍への効率的な放射線照射が可能となる。また，^{177}Lu は少量の γ 線を放出するため，イメージングによる画像化も可能である。

・ 申請予定の効能及び効果

ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍

・ 申請予定の用法及び用量

通常，成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{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。

2.6.1.1 参考文献

1) Patel YC. Somatostatin and its receptor family. Front Neuroendocrinol. 1999;20(3):157-98.
2) Reubi JC, Macke HR, Krenning EP. Candidates for Peptide Receptor Radiotherapy Today and in the Future. J Nucl Med. 2005;46 Suppl 1:67S-75S.

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 2
2.6.2.1 まとめ 2
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 2
2.6.2.1.2 安全性薬理試験 2
2.6.2.1.2.1 中枢神経系に対する作用 2
2.6.2.1.2.2 心血管系に対する作用 2
2.6.2.1.2.3 呼吸系に対する作用 2
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.2.1 *In vitro* 試験 3
2.6.2.2.1.1 ヒトソマトスタチン受容体に対する結合特性 3
2.6.2.2.1.2 ラット由来腫瘍細胞を用いた細胞内取り込み試験 3
2.6.2.2.1.3 ラット由来腫瘍細胞に対する *in vitro* 抗腫瘍活性 4
2.6.2.2.2 *In vivo* 試験 4
2.6.2.2.2.1 単回投与薬効試験 4
2.6.2.2.2.2 複数回投与薬効試験 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 5
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.4.1 中枢神経系に対する作用 6
2.6.2.4.2 心血管系に対する作用 6
2.6.2.4.2.1 イヌの血圧，心拍数及び心電図に及ぼす影響 6
2.6.2.4.2.2 hERG 電流に及ぼす影響 7
2.6.2.4.3 呼吸系に対する作用 8
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 8
2.6.2.6 考察及び結論 8
2.6.2.7 図表 9
2.6.2.8 参考文献 9

表

表 2.6.2.2-1. ヒト SSTR1～5 型に対するソマトスタチンアナログの結合活性 3
表 2.6.2.4-1. 安全性薬理試験 6

図

図 2.6.2.2-1. 担癌モデルラットを用いた ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の単回投与 (上段) 及び複数回投与 (下段) における各群の生存率 5

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，SSTR2 型に対して非常に高い結合活性を示した。また，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，SSTR2 型陽性のラット膵臓腺房細胞癌由来細胞へ取り込まれ，更に SSTR 陽性のラット膵癌由来細胞に対して，*in vitro* で強い抗腫瘍活性を示した。SSTR 陽性のラット膵癌由来細胞を移植したラットを用いた ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の *in vivo* 薬効試験では，投与量に依存した抗腫瘍効果が認められ，腫瘍消失が確認された。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を複数回投与した場合，単回投与した場合よりも腫瘍が消失したラットの割合が高く，複数回投与の有用性が示唆された。

2.6.2.1.2 安全性薬理試験

2.6.2.1.2.1 中枢神経系に対する作用

ラットに ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 1250，5000，20000 μg/kg のいずれを投与した場合も，体温変化及び中枢神経系への影響は認められなかった。よって，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の NOEL は 20000 μg/kg (実投与量 19928 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 771 倍に相当[a,1]) 以上と考えられた。

2.6.2.1.2.2 心血管系に対する作用

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の hERG テール電流に対する影響を hERG 導入細胞を用いて評価した結果，hERG テール電流に対する影響は認められなかった。この結果は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与による心筋活動電位の延長や QT 間隔の延長の可能性が低いことを示唆している。また，イヌ (ビーグル) を用いて ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を単回静脈内投与し，血圧，心拍数，体温及び心電図 (PR 間隔，PQ 間隔，QT 間隔及び QRS 間隔) を評価した結果，急速投与 (80, 250 及び 800 μg/kg) 及び持続投与 (40 及び 80 μg/kg, 2.5 mL/kg を 1.2 mL/min) のいずれの場合も，血圧上昇に伴う反射性徐脈が観察された。しかしながら，40～800 μg/kg (体表面積換算で予定臨床投与量の約 5～107 倍に相当[a,1]) を投与した場合，心臓刺激伝導時間や体温への影響はなく，不整脈を誘発しないことが示された。

2.6.2.1.2.3 呼吸系に対する作用

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

---

[a] 体重60 kgのヒトに^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 7.4 GBq (DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotateとして0.25 mg) 全量を投与したときの用量を予定臨床投与量 (DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotateとして4.2 μg/kg) とした。FDAのガイダンスに基づき，以下の式により算出したヒト相当投与量を，予定臨床投与量 (4.2 μg/kg) で除すことで，倍率を算出した。

ヒト相当投与量 (μg/kg) = 動物への投与量 (μg/kg) ／体表面積換算係数*

* 体表面積換算係数　ラット：6.2，イヌ：1.8

かった。よって，本試験での ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の NOEL は 1250 μg/kg (実投与量 1154 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 45 倍に相当 [a,1)]) と考えられた。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro* 試験

2.6.2.2.1.1 ヒトソマトスタチン受容体に対する結合特性

(添付資料 4.2.1.1.1.1 参照)

各ソマトスタチンアナログの SSTR1～5 型に対する結合活性を評価した。ヒト SSTR1～5 型を発現する各細胞のペレットを用いて凍結切片を作製し，RI 標識したソマトスタチンアナログ (^{125}I-Somatostatin-28) と各被験物質を添加し，オートラジオグラフィを実施した。各被験物質の SSTR に対する結合活性は，画像から数値化した ^{125}I-Somatostatin-28 の集積を 50%阻害する濃度 (IC_{50}) とした。

ヒト SSTR 1～5 型に対するソマトスタチンアナログの結合活性を表 2.6.2.2-1 に示した。Octreotate 誘導体及び Octreotide 誘導体は，共に SSTR2 型に高い親和性を示したが，Octreotate 誘導体の結合活性は，Octreotide 誘導体と比較して高かった。また，Octreotate 及び Octreotide を金属 (In 及び Y) で標識しても，結合活性に大きな影響はなかった。

以上より，F-1515 の有効成分の一部である DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，5 種類存在するヒト SSTR サブタイプ (1～5 型) のうち，SSTR2 型に対する親和性が最も高かった。

表 2.6.2.2-1. ヒト SSTR1～5 型に対するソマトスタチンアナログの結合活性

ソマトスタチンアナログ	IC_{50} (nmol/L)				
	SSTR1 型	SSTR2 型	SSTR3 型	SSTR4 型	SSTR5 型
Somatostatin-28	5.2 ± 0.3 [a]	2.7 ± 0.3 [a]	7.7 ± 0.9 [b]	5.6 ± 0.4 [a]	4.0 ± 0.3 [a]
Octreotide	> 10000 [c]	2.0 ± 0.7 [c]	187 ± 55 [d]	> 1000 [e]	22 ± 6 [c]
DTPA^{0}-Octreotide	> 10000 [f]	12 ± 2 [c]	376 ± 84 [c]	> 1000 [c]	299 ± 50 [f]
In-DTPA^{0}-Octreotide	> 10000 [c]	22 ± 3.6 [c]	182 ± 13 [c]	> 1000 [c]	237 ± 52 [c]
DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide	> 10000 [g]	14 ± 2.6 [f]	880 ± 324 [e]	> 1000 [f]	393 ± 84 [f]
Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide	> 10000 [e]	11 ± 1.7 [f]	389 ± 135 [c]	> 10000 [c]	114 ± 29 [c]
DTPA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	> 10000 [e]	3.9 ± 1 [e]	> 10000 [e]	> 1000 [e]	> 1000 [e]
In-DTPA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	> 10000 [d]	1.3 ± 0.2 [d]	> 10000 [d]	433 ± 16 [d]	> 1000 [d]
DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	> 10000 [d]	1.5 ± 0.4 [d]	> 1000 [d]	453 ± 176 [d]	547 ± 160 [d]
Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	> 10000 [d]	1.6 ± 0.4 [d]	> 1000 [d]	523 ± 239 [d]	187 ± 50 [d]

Somatostatin-28：陽性対照
数値は平均 ± 標準誤差, [a] n = 19, [b] n = 15, [c] n = 5, [d] n = 3, [e] n = 4, [f] n = 6, [g] n = 7
(添付資料 4.2.1.1.1.1 の Table 3.より抜粋，改変)

2.6.2.2.1.2 ラット由来腫瘍細胞を用いた細胞内取り込み試験

(添付資料 4.2.1.1.1.2 参照)

SSTR2 型陽性のラット膵臓腺房細胞癌由来細胞株 (AR42J) を用いた *in vitro* 試験にて，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の細胞内への取り込みを評価した。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は添加後 4 時間で添加量の 30.7%が細胞内へ取り込まれ，そのうち 77.9%が添加後 16 時間でも保持されており，陽性対照である ^{111}In-DTPA-Tyr^{3}-Octreotate と同程度であった。

2.6.2.2.1.3 ラット由来腫瘍細胞に対する *in vitro* 抗腫瘍活性

【添付資料 4.2.1.1.1.3 参照】

SSTR 陽性のラット膵癌由来細胞株 (CA20948) を用いて，*in vitro* におけるソマトスタチンアナログの抗腫瘍活性を細胞の生存率で評価した。非標識の $DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate は，細胞の生存に影響を与えなかったが，^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate は，強い抗腫瘍活性を示した。更に，^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate は，^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotide よりも抗腫瘍活性が高く，18.5 MBq 添加した時，腫瘍細胞を 100%死滅させた。

2.6.2.2.2 *In vivo* 試験

2.6.2.2.2.1 単回投与薬効試験

(添付資料 4.2.1.1.2.1 参照)

SSTR 陽性の CA20948 を移植した雄性ラット (Lewis) に ^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate を静脈内に単回投与し，その薬効を評価した。細胞移植後 14 日 (平均腫瘍体積は 1.5 cm^3 以下) に，ラット 1 匹あたり 37 MBq (1.0 mCi), 92.5 MBq (2.5 mCi) 又は 185 MBq (5.0 mCi) (148～740 MBq/kg) の ^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate を単回投与した (各群 n = 6)。各群における投与後の生存率を図 2.6.2.2-1 上段に示した。投与後 1～3 週で，^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate を投与した全ラットの腫瘍体積が減少した。37 MBq 投与群のすべてのラットでは，投与後約 30 日で腫瘍が再増殖した。一方，92.5 MBq 投与群及び 185 MBq 投与群では，投与後 14 日で，すべてのラットの腫瘍が治療開始時の 5%以下まで退縮し，腫瘍が消失した個体もあった。92.5 MBq 投与群及び 185 MBq 投与群の半数で，腫瘍消失状態が 5 ヶ月以上継続し，特に 185 MBq 投与群では，半数で投与後 8 ヶ月の時点でも腫瘍消失状態が継続した。最終的に，92.5 MBq 投与群及び 185 MBq 投与群の約 33%は，ラットの寿命 (実施施設では約 2 年) まで腫瘍消失状態のまま生存した。

受容体をブロッキングするために 1.0 mg/kg の非標識 $DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate と 92.5 MBq の ^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate を混合して単回投与した群 (n = 3) では，未治療群と同様に腫瘍が増殖したため，治療効果に受容体が関連していることが示された。

2.6.2.2.2.2 複数回投与薬効試験

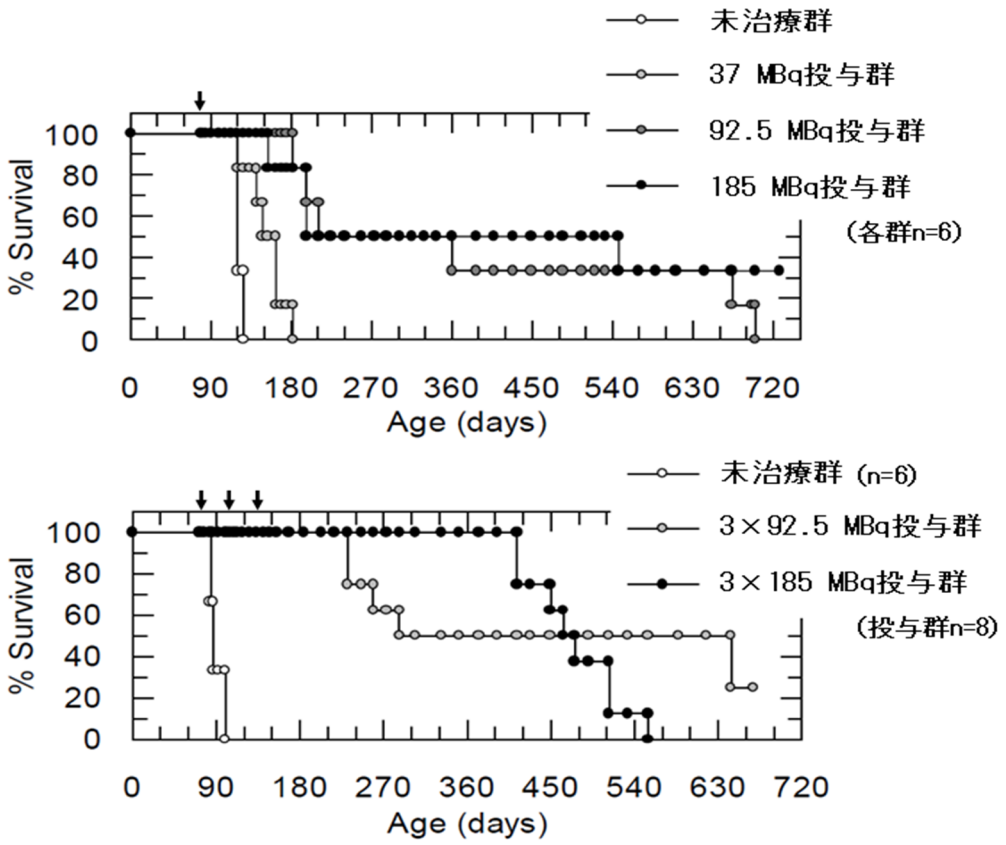
(添付資料 4.2.1.1.2.1 参照)

SSTR 陽性の CA20948 を移植した雄性ラット (Lewis) に ^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate を複数回投与し，その薬効を評価した。細胞移植後 14 日以降，ラット 1 匹につき 1 回あたり 92.5 MBq (2.5 mCi) 又は 185 MBq (5.0 mCi) の ^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate を 30 日間隔で 3 回投与した (各投与群 n = 8, 未治療群 n = 6)。結果を図 2.6.2.2-1 下段に示した。3 × 92.5 MBq 投与群及び 3 × 185 MBq 投与群共に腫瘍が退縮した。更に，複数回投与後に腫瘍が消失するラットの割合が，単回投与後と比較して増加したことから，複数回投与の有用性が確認された。3 × 92.5 MBq 投与群の半数で，細胞移植後 8 ヶ月の時点でも腫瘍消失状態が継続した。3 × 185 MBq 投与群では，初回の投与で半数のラットの腫瘍が完全消失状態となった。更に，3 回投与後は，すべてのラットで腫瘍が消失し，細胞移植後 12 ヶ月まで腫瘍消失状態が継続した。

3 × 185 MBq 投与群の生存期間は，3 × 92.5 MBq 投与群と比較して短かった。3 × 185 MBq 投与群では，最終投与後約 9 ヶ月で体重減少が観察され，その後 4 ヶ月以内 (初回投与の 10～14 ヶ月後) にすべての個体が死亡した。一方，3 × 92.5 MBq では顕著な体重減少は認

められなかった。3 × 185 MBq 投与群で腫瘍の再増殖は認められなかったが，剖検により腎毒性の主徴候である腎表面の褪色化と繊維性小結節が観察された。

図 2.6.2.2-1. 担癌モデルラットを用いた ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の単回投与 (上段) 及び複数回投与 (下段) における各群の生存率



(添付資料 4.2.1.1.2.1 の Figure 7.より抜粋，改変)

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の生理学的作用により生じる中枢神経系，心血管系，呼吸系への潜在的な影響を評価するため，安全性薬理試験を実施した。放射線による影響を排除するため，^{177}LuCl$_3$ の代わりに非放射性同位体である ^{175}LuCl$_3$ を用いて臨床用の薬剤と同じ方法で製造した ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を使用することとした。臨床用薬剤には放射線安定性を高めるため，添加剤としてゲンチジン酸及びアスコルビン酸が含まれているが，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は非放射性のため添加していない。安全性薬理試験に用いた投与液に含まれる総 DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate，及び DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の含量はバリデートされた RP-HPLC 法により確認した。実施した安全性薬理試験を表 2.6.2.4-1 に示した。すべての試験は GLP 適用下で実施した。

表 2.6.2.4-1. 安全性薬理試験

試験の種類	投与経路	動物種	動物数/性別	添加濃度又は投与量 (μg/kg)
中枢神経系に対する作用	急速静脈内	Wistar ラット	8M	0 1250 5000 20000
心血管系に対する作用 : イヌの血圧，心拍数及び心電図に及ぼす影響	急速静脈内，持続静脈内	ビーグル犬	3M + 3F	40 80 250 800
心血管系に対する作用 : hERG 電流に及ぼす影響	*in vitro*	HEK293 細胞 (hERG 発現)	NA	10^{-4} mol/L
呼吸系に対する作用	急速静脈内	Wistar ラット	8M	0 1250 5000 20000

NA : 該当なし

2.6.2.4.1 中枢神経系に対する作用

(添付資料 4.2.1.3.1 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の中枢神経系への影響を，ラット (Wistar) を用いて評価した。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与量は，1250，5000，20000 μg/kg の 3 用量を設定した。更に，陰性対照として溶媒 (酢酸ナトリウム緩衝液 + 生理食塩液) 投与群，陽性対照としてクロニジン 0.3 mg/kg 投与群を設定した。なお，いずれの投与も，単回急速静脈内投与にて行った。神経行動学的な影響の評価には，標準化された評価方法である Irwin の変法を用いた。神経行動学的な影響の評価と体温測定は，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与前及び投与後 5，30 分，1，2，4 時間の 6 時点で実施した。本試験の条件下では，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のいずれの投与量でも，ラットの体温変化及び中枢神経系への影響は認められなかった。したがって，本試験での ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の NOEL は 20000 μg/kg 以上と考えられた。なお，陽性対照群では，典型的な鎮静，自律神経症状，筋弛緩，体温低下が観察されたため，本試験の方法及び条件は妥当と考えられた。

2.6.2.4.2 心血管系に対する作用

2.6.2.4.2.1 イヌの血圧，心拍数及び心電図に及ぼす影響

(添付資料 4.2.1.3.2 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の曝露による心血管系への影響を，イヌ (ビーグル) を用いて評価した。覚醒下で ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を単回静脈内投与後，血圧，心拍数，体温及び心電図 (PR 間隔，PQ 間隔，QT 間隔，及び QRS 間隔) を測定して評価した。本試験は 2 つの試験で構成され，試験 1 では，テレメトリー法を用いる項目 (血圧，心拍数，体温，及び心電図) のみを測定し，試験 2 では，同じ動物に再度 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与し，テレメトリー法を用いない項目 (血中薬剤濃度測定及び一般状態の観察) を行った。テレメトリー法を用いない測定を同時に行った場合，テレメトリー法を用いる測定に影響を及ぼす懸念があるため，2 種の試験を分けて実施した。

試験 1 では，まず，イヌに ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 80，250，800 μg/kg 又は陰性対照

(酢酸ナトリウム緩衝液 + 生理食塩液) を，それぞれ 2.5 mL/kg で急速静脈内投与した。最低 3 日間のウォッシュアウト期間を設け，クロスオーバーデザインに従い実施した。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 80，250，800 μg/kg の投与で，投与後 0.08～6 時間の間に，平均動脈血圧，収縮期動脈血圧及び拡張期動脈血圧が上昇したが，明確な用量依存性は認められなかった。また，この血圧上昇に伴う反射性徐脈が，投与後 0.5～6 時間の間で観察された。体温及び心臓刺激伝導時間への影響 (probabilistic 解析による QTc 延長及び QT 間隔のシフト，並びに PR，PQ，QRS 及び QT 間隔延長) は，いずれの投与量でも認められなかった。また，いずれの投与量でも，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与に起因する不整脈は認められなかった。続いて，陰性対照 (酢酸ナトリウム緩衝液 + 生理食塩液) 及び ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 40 又は 80 μg/kg を持続静脈内投与 (2.5 mL/kg を 1.2 mL/min) する追加のテレメトリー試験を実施した。最低 3 日間のウォッシュアウト期間を設け，クロスオーバーデザインに従い実施した。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 80 μg/kg の投与では投与後 6 時間まで，40 μg/kg 投与群では投与後 4 時間まで，陰性対照群と比較して，平均動脈血圧，収縮期動脈血圧及び拡張期動脈血圧が上昇し，これに伴う反射性徐脈が認められた。最初のテレメトリー試験と同様に，体温及び心臓刺激伝導時間への影響は，いずれの投与量でも認められなかった。また，いずれの投与量でも，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与に起因する不整脈は認められなかった。

試験 2 は，イヌに ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 80 μg/kg を急速静脈内投与し，血液採取及び臨床症状の観察を実施した。投与後 3～4 時間の間に雄 3 匹中 2 匹で下痢が観察されたのみであり，その他の臨床症状は認められなかった。また，イヌの血漿中の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 濃度から，イヌが ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に曝露されていることが確認されており，その濃度は，イヌの 43 日間反復投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.2 参照) と同程度であった。

結果，覚醒下にあるイヌに ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を静脈内投与した場合，急速投与 (80, 250 及び 800 μg/kg) 又は持続投与 (40 及び 80 μg/kg) のどちらの場合も，血圧上昇に伴う反射性徐脈が発生した。一方，体温，心電図では，異常は観察されず，いずれの投与量でも ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に起因する不整脈は認められなかった。

2.6.2.4.2.2 hERG 電流に及ぼす影響

(添付資料 4.2.1.3.3 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の曝露が，hERG テール電流に及ぼす影響を，hERG-1 cDNA を導入したヒト胎児腎由来細胞株 (HEK293) を用いたパッチクランプ法で評価した。

本試験での ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の濃度は 0.1 mmol/L で実施した。また，陰性対照として溶媒 (酢酸ナトリウム緩衝液 + 生理食塩液), 陽性対照として E-4031 (100 nmol/L) を用いた。陽性対照群では，hERG テール電流が約 91%阻害されたため，本試験の方法及び条件は妥当と考えられた。陰性対照群で，hERG テール電流が 12%阻害されたが，これは通常の減衰の範囲であり，溶媒による影響ではないものと考えられた。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与群では，hERG テール電流が 19%阻害され，陰性対照群の結果と比較してわずかに高かったが，生物学的な影響はないと考えられた。また，本試験で用いた濃度は，臨床で想定される最高血漿中濃度 (70 nmol/L) よりはるかに高いため，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与による心筋活動電位の延長や QT 間隔の延長の可能性は低いことが示唆された。

2.6.2.4.3 呼吸系に対する作用

(添付資料 4.2.1.3.4 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の単回静脈内投与による呼吸系パラメータ (呼吸数，呼気及び吸気時間，呼気及び吸気最大流量，一回換気量，分時換気量，気道抵抗) への影響を，ラット (Wistar) を用いた全身プレチスモグラフィ法にて評価した。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与量は，1250，5000，20000 μg/kg の 3 用量を設定した。陰性対照として溶媒 (酢酸ナトリウム緩衝液 + 生理食塩液)，陽性対照として塩化カルバミルコリン 0.3 mg/kg を用いた。なお，すべての投与は，覚醒下にあるラットに対して実施した。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与前及び投与後 1，5，10，15，30，60，90，120，180 及び 240 分の計 11 時点で，呼吸周期の解析によって算出される呼吸系パラメータを記録した。陽性対照群では典型的な気管支収縮作用が誘発されたため，本試験の方法及び条件は妥当と考えられた。20000 μg/kg 投与群では，投与後 30～60 分まで，評価したパラメータのほとんど (呼吸数，呼気及び吸気時間，呼気及び吸気最大流量，分時換気量) で，呼吸刺激作用がみられた。同様に，5000 μg/kg 投与群でも，吸気最大流量及び吸気時間に，わずかな影響が認められた。1250 μg/kg 投与群では，陰性対照群と比較して顕著な変化は認められなかった。以上より，本試験での ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の NOEL は 1250 μg/kg (実投与量 1154 μg/kg) と考えられた。実投与量 1154 μg/kg は，体表面積換算で予定臨床投与量の約 45 倍に相当する。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

薬理学的薬物相互作用に関する試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

In vitro 及び *in vivo* の効力を裏付ける試験において，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は SSTR2 型陽性神経内分泌腫瘍に対し，生存期間の有意な延長をもたらすことを示した。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，*in vitro* において神経内分泌腫瘍で過剰発現している SSTR2 型に高い親和性を示した。更に，担癌モデルラットを用いた抗腫瘍効果の評価では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は移植した腫瘍を消失又は退縮させ，33%のラットでは再発することはなかった。

安全性薬理試験は ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を用いて実施した。中枢神経系に対する作用では，試験したすべての用量において体温変化及び中枢神経系への影響は認められなかった。したがって，本試験における ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の NOEL は設定した最大用量である 20000 μg/kg (実投与量 19928 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 771 倍) 以上と考えられた。hERG テール電流に及ぼす影響では，0.1 mmol/L の濃度で hERG テール電流に対する影響は認められなかった。また，イヌ (ビーグル) を用いて ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を単回静脈内投与し，血圧，心拍数，体温及び心電図 (PR 間隔，PQ 間隔，QT 間隔及び QRS 間隔) を評価した結果，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の急速投与 (80，250 及び 800 μg/kg) 及び持続投与 (40 及び 80 μg/kg) (体表面積換算で予定臨床投与量の約 5～107 倍に相当) のいずれの場合も，血圧上昇に伴う反射性徐脈が観察された。これは ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による軽微な薬理作用であると考えられるが，心臓刺激伝導時間や体温への影響はなく，臨床において不整脈を誘発する可能性は低いと考えられた。呼吸系に対する作用では，20000 μg/kg を投与したラットで，いくつかの呼吸系

パラメータ (呼吸数，呼気及び吸気時間，呼気及び吸気最大流量，分時換気量) に，呼吸刺激作用が認められ，また，5000 μg/kg 投与群でも，吸気最大流量及び吸気時間に，わずかな影響が認められた。1250 μg/kg 投与群では顕著な変化は観察されなかったため，本試験での ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の NOEL は 1250 μg/kg (実投与量 1154 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 45 倍に相当) と考えられた。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に含めた。

2.6.2.8 参考文献

1) Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July, 2005.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2
2.6.3.1 薬理試験 ： 一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 6
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 7

2.6.3 薬理試験概要表
2.6.3.1 薬理試験 : 一覧表

被験物質：$DOTA^{0}$-Tyr^{3}-Octreotate,
$^{175/177}Lu$-$DOTA^{0}$-Tyr^{3}-Octreotate

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD の Section
効力を裏付ける試験					
In vitro 試験					
ヒトソマトスタチン受容体に対する結合特性	SSTR1～5 安定発現株	*In vitro*	-	Reubi et al., 2000	4.2.1.1.1.1
ラット由来腫瘍細胞を用いた細胞内取り込み試験	SSTR2 型陽性ラット膵臓腺房細胞癌由来細胞株 AR42J	*In vitro*	[redacted] USA	20000420	4.2.1.1.1.2
ラット由来腫瘍細胞に対する *in vitro* 抗腫瘍活性	SSTR 陽性ラット膵癌由来細胞株 CA20948	*In vitro*	-	Capello et al., 2003	4.2.1.1.1.3
In vivo 試験					
単回投与薬効試験	Lewis ラット	静脈内	[redacted] USA	20000701	4.2.1.1.2.1
複数回投与薬効試験	Lewis ラット	静脈内	[redacted] USA	20000701	4.2.1.1.2.1
副次的薬理試験					
実施なし					
安全性薬理試験					
中枢神経系に対する作用	Wistar ラット	急速静脈内	[redacted], France	20100186[redacted]	4.2.1.3.1
心血管系に対する作用					
イヌの血圧，心拍数及び心電図に及ぼす影響	ビーグル犬	急速静脈内，持続静脈内	[redacted], France	20100183[redacted]	4.2.1.3.2
hERG 電流に及ぼす影響	HEK293 細胞 (hERG 発現)	*In vitro*	[redacted], France	20100184[redacted]	4.2.1.3.3
呼吸系に対する作用	Wistar ラット	急速静脈内	[redacted], France	20100185[redacted]	4.2.1.3.4
薬力学的薬物相互作用試験					
実施なし					

[redacted]

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate,
^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate

評価対象となる薬理作用	動物種/系統	投与方法	添加濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
結合特性	ヒト SSTR1～5 安定発現株	*In vitro*	NA	-	SSTR2 型に対する IC_{50} $DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate : 1.5 nmol/L $DTPA^0$-Tyr^3-Octreotate : 3.9 nmol/L $DOTA^0$-Tyr^3-Octreotide : 14 nmol/L	非適	Reubi et al., 2000
細胞内取り込み	SSTR2 陽性ラット由来腫瘍細胞株 AR42J	*In vitro*	0.5 nmol/L	-	^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate は AR42J 細胞に添加後 4 時間で添加量の 30.7%が細胞内へ取り込まれた。そのうち 77.9%が添加後 16 時間でも保持されていた。	非適	20000420
In vitro 抗腫瘍活性	ラット膵癌由来細胞株 CA20948	*In vitro*	1.85 MBq (3×10^{-8} mol/L) 3.7 MBq (6×10^{-8} mol/L) 18.5 MBq (3×10^{-7} mol/L)	-	^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate は，^{177}Lu-$DOTA^0$-Tyr^3-Octreotide よりも抗腫瘍活性が高く，18.5MBq では腫瘍細胞を 100%死滅させた。非標識の $DOTA^0$-Tyr^3-Octreotate は，細胞の生存に影響を与えなかった。	非適	Capello et al., 2003

NA : 該当なし

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

評価対象となる薬理作用	動物種/系統	投与方法	添加濃度又は投与量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
単回投与薬効	CA20948 担癌ラット (Lewis)	静脈内	37，92.5，185 MBq/匹	6M	投与後 1～3 週で，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した全ラットの腫瘍体積が減少した。92.5 及び 185 MBq 投与群ではラットの腫瘍が治療開始時の 5%以下まで退縮し，腫瘍が消失した個体もあった。37 MBq 投与群のすべてのラットは投与後約 30 日で腫瘍が再増殖した。92.5 MBq の半数で 5 ヶ月以上，185 MBq 投与群の半数で 8 ヶ月以上腫瘍消失状態が継続した。92.5 及び 185 MBq 投与群の約 33%は，ラットの寿命 (実施施設では約 2 年) まで腫瘍消失状態のまま生存した。	非適	20000701
複数回投与薬効	CA20948 担癌ラット (Lewis)	静脈内	92.5，185 MBq 30 日間隔で 3 回投与	8M	3 × 92.5 MBq 投与群及び 3 × 185 MBq 投与群共に腫瘍が退縮した。3 × 92.5 MBq 投与群の半数で，細胞移植後 8 ヶ月の時点でも腫瘍消失状態が継続した。3 × 185 MBq 投与群では，初回の投与で半数のラットの腫瘍が完全消失状態となった。更に，3 回投与後は，すべてのラットで腫瘍が消失し，細胞移植後 12 ヶ月まで腫瘍消失状態が継続した。 3 × 185 MBq 投与群では，最終投与後約 9 ヶ月で体重減少が観察され，その後 4 ヶ月以内 (初回投与の 10～14 ヶ月後) にすべての個体が死亡した。剖検により腎表面の褪色化と繊維性小結節が観察された。 3 × 92.5 MBq では顕著な体重減少は認められなかった。	非適	20000701

2.6.3.3 副次的薬理試験

実施していない。

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	添加濃度又は投与量 (μg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
中枢神経系	ラット (Wistar)	静脈内	0 1250 5000 20000	8M	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の NOEL は 20000 μg/kg 以上 (実投与量 19928 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 771 倍に相当*) であると考えられた。	適	20100186[redacted]
心血管系	イヌ (ビーグル)	急速静脈内 持続静脈内	急速静脈内 : 0，80，250，800 持続静脈内: 0，40，80	3M + 3F	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の急速静脈内投与及び持続静脈内投与(体表面積換算で予定臨床投与量の約 5～107 倍に相当*) により，すべての用量で血圧上昇に伴う反射性徐脈を観察した。	適	20100183[redacted]
	HEK-293 細胞	*In vitro*	10^{-4} mol/L	NA	hERG テール電流を 19%阻害したが陰性対照 (12%) と比較し，わずかであった。臨床で想定される血漿中濃度 (70 nmol/L) よりはるかに高い濃度であったため，影響はないと考えられる。	適	20100184[redacted]
呼吸系	ラット (Wistar)	静脈内	0 1250 5000 20000	8M	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の NOEL は 1250 μg/kg (実投与量 1154 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 45 倍*) であると考えられた。	適	20100185[redacted]

* 算出方法 (2.6.2.1 参照)
NA : 該当なし

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

実施していない。