2.7 臨床概要

目次

用語及び略号一覧 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 7
2.7.1.1 背景及び概観 7
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.4 付録 9
2.7.1.5 参考文献 9

用語及び略号一覧

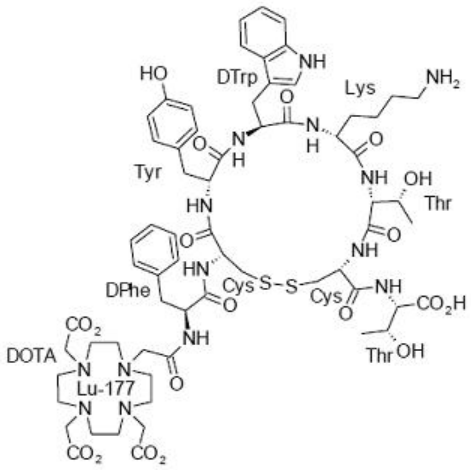
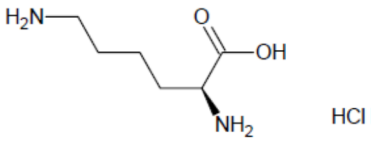
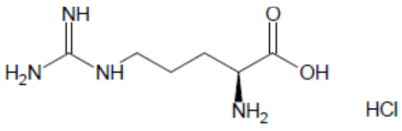
【略号一覧】

略号	英語	日本語
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse events of special interest	注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	L-Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
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
AUCt0-tinf	—	無限大時間までの曲線下面積
BED	Biological effective dose	生物学的実効線量
BMI	Body mass index	体格指数
BSA	Body surface area	体表面積
CBR	Clinical benefit rate	クリニカルベネフィット率
CgA	Chromogranin A	クロモグラニン A
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CLR	Serum creatinine clearance	血清クレアチニンクリアランス
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血液（血漿）中濃度
CR	Complete response	完全奏功
CRF	Case report form	症例報告書
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DLP	Data lock point	データロックポイント
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
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
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GHS	Global Health Status	全般的健康
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
IA	Injected activity	実投与量
IRC	Independent Reading Center	中央判定
ISS	Integrated Summaries of Safety	—
KPS	Karnofsky performance score	—
LDH	Lactic acid (lactate) dehydrogenase	乳酸脱水素酵素

略号	英語	日本語
Lym	Lymphocyte	リンパ球数
Lys	Lysine	リシン
MDS	Myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴撮像法
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的たん白質
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
NET	Neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
Neu	Neutrophil	好中球
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	米国糖化ヘモグロビン標準化プログラム
NR	Not reached	未到達
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
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
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
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PLT	Platelet	血小板数
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏功
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
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
ΔQTcF	—	QTcF の変化量
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
ROI	Region of Interest	関心領域
SAF	Safety Set	安全性の解析対象集団
SAS	Statistical Analysis Software	統計解析ソフトウェア
SAR	Serious Adverse Reaction	重篤な副作用
SD	Stable disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
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
TBMT	Total Bone Marrow Toxicity	—
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下での有害事象
TTP	Time to progression	無増悪期間

略号	英語	日本語
V_z	Volume of distribution during the terminal phase	終末相の分布容積
WBC	White blood cell	白血球
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
^{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

【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）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

2.7.1.1.1.1 ルタテラ静注

ルタテラ静注は，検定日時において，1 バイアル 25 mL 中に有効成分である ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を ^{177}Lu の放射能として 7.4 GBq 含む水性の注射剤であり，ソマトスタチン受容体（以下，SSTR）陽性の神経内分泌腫瘍に対するペプチド受容体放射性核種療法（以下，PRRT）で使用される。ルタテラ静注の成分及び分量を表 2.7.1.1-1 に示した。

表 2.7.1.1-1 ルタテラ静注の成分及び分量

成分（配合目的）	分量
^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate（有効成分：放射能）	7.4 GBq
ゲンチジン酸（安定剤）	16 mg
アスコルビン酸（安定剤）	70 mg
ジエチレントリアミン五酢酸（安定剤）	1.3 mg
酢酸（pH 調節剤）	12 mg
酢酸ナトリウム（pH 調節剤）	17 mg
水酸化ナトリウム（pH 調節剤）	16 mg
生理食塩液（溶剤）	19 mL
注射用水（溶剤）	適量

ルタテラ静注は，Advanced Accelerator Applications 社（以下，AAA 社）によって用時調製が不要な RI（放射性同位体）標識済みの注射剤として開発された「Lutathera」と同一の製剤である。「Lutathera」は，海外第 I/II 相臨床試験（以下，Erasmus MC 試験）及び海外第 III 相臨床試験（以下，NETTER-1 試験）結果に基づき，SSTR 陽性の胃腸膵神経内分泌腫瘍の適応で，欧米等の 30 ヶ国以上で販売されている。

医師主導で行われた Erasmus MC 試験は，院内で RI 標識を要する製剤を用いて実施した。NETTER-1 試験では，院内での RI 標識が不要な（RI 標識済み）製剤である「Lutathera」と同一の製剤を用いた。「Lutathera」と院内 RI 標識製剤は，[redacted]の量がわずかに異なるものの，有効成分を同じ放射能含有しており，その化学的及び放射化学的安定性は同等であることが確認されている。国内第 I 相臨床試験（以下，P-1515-11 試験）及び国内第 I/II 相臨床試験（以下，P-1515-12 試験）は，RI 標識済み製剤である「Lutathera」と同一の製剤を用いて実施した。各臨床試験に用いた製剤の一覧を表 2.7.1.1-2 に示した。

表 2.7.1.1-2 各臨床試験に用いた製剤の一覧

治験期間	試験名	製剤
2000.1～2012.12	Erasmus MC 試験	院内 RI 標識製剤
2012[redacted]～20[redacted]	NETTER-1 試験	RI 標識済み製剤
20[redacted]～20[redacted]	P-1515-11 試験	RI 標識済み製剤
20[redacted]～20[redacted]	P-1515-12 試験	RI 標識済み製剤

2.7.1.1.1.2 ライザケア輸液

ライザケア輸液は，ルタテラ静注を用いる PRRT において，腎臓の被曝低減を目的に併用投与されるアミノ酸輸液で，一回の投与量である 1000 mL 中に，有効成分である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみをそれぞれ 25 g 含む点滴静注用の注射剤である。

欧州を中心とした臨床現場では，PRRT 時に腎臓の被曝低減を目的として，主に L-リシン塩酸塩や L-アルギニン塩酸塩を含む様々な組成のアミノ酸輸液が使用されてきた。その結果，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，2.5%の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを含む輸液が最適なリスクベネフィットを有することが確認された。

単施設，医師主導で実施された Erasmus MC 試験では，1000 mL の[redacted]中に 25 g の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを含む輸液（2.5% Lys-Arg 輸液）を用時調製し，使用した。多施設共同で実施された NETTER-1 試験では，[redacted]市販の総合アミノ酸輸液（Aminosyn II 10%又は Vamin 18）を用いた。市販の総合アミノ酸輸液は，1 回の投与量（2000 mL）に，有効成分である L-リシン及び L-アルギニンを十分量（Aminosyn II 10%：Lys 21.0 g，Arg 20.4 g，Vamin 18：Lys 18.0 g，Arg 22.6 g）含有し，同等の腎臓の被曝低減効果が得られることが確認されている【2.7.2.2.5 参照】。

欧米では，PRRT 時に 2.5%の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを含む輸液の併用が最適とガイドラインで示されている[1, 2]にも関わらず，市販製剤がないため，医療現場で用時調製するか，市販の総合アミノ酸輸液を適応外で使用しているという状況であった。以上の状況を踏まえ，AAA 社は，Erasmus MC 試験で用いた製剤から，溶剤を注射用水へ変更し，一回の投与量である 1000 mL 中に，有効成分である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみをそれぞれ 25 g 含む「LysaKare」を開発し，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，2019 年 7 月に欧州で承認を取得した。

P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験は，2.5%の L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを含む輸液の承認取得を目指し，AAA 社より提供された「LysaKare」と同一の製剤を用いて治験を実施した。各臨床試験で用いられた製剤の一覧を表 2.7.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1-3 各臨床試験に用いた輸液とその組成の一覧

試験名	使用輸液	一回の投与量に含まれる L-リシン及び L-アルギニン量*（g）	用量（mL）
Erasmus MC 試験	2.5% Lys-Arg 輸液	Lys：20.0，Arg：20.7	1000
NETTER-1 試験	Aminosyn II 10% 又は Vamin 18	Aminosyn II 10%** Lys：21.0，Arg：20.4 Vamin 18** Lys：18.0，Arg：22.6	2000
P-1515-11 試験 P-1515-12 試験	ライザケア輸液 （申請品目）	Lys：20.0，Arg：20.7	1000

*輸液ごとにアミノ酸の塩形が異なるため，本表では，アミノ酸フリー体での含有量を記載した
**有効成分（L-リシン及び L-アルギニン）以外のアミノ酸も含む

2.7.1.1.2　生物薬剤学試験

ルタテラ静注及びライザケア輸液はいずれも静脈内投与製剤であるため，バイオアベイラビリティは検討していない。

2.7.1.1.3　分析法の概観

2.7.1.1.3.1　ルタテラ静注

海外臨床試験（Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験）及び国内臨床試験（P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験）における，試料中に含まれる ^{177}Lu の放射能測定方法を以下に示す。

(1) 血液及び尿中の放射能濃度

国内外のいずれの試験においても，各時点で採取した血液又は蓄尿した尿の放射能は，ガンマカウンターにより測定した。

(2) 尿中代謝物の検討

NETTER-1 試験及び P-1515-11 試験において，蓄尿した尿試料中の代謝物を放射線検出器付きの HPLC で分析した。

2.7.1.1.3.2　ライザケア輸液

ライザケア輸液単体の分析は実施していない。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

ルタテラ静注及びライザケア輸液のいずれも，生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

ルタテラ静注及びライザケア輸液のいずれも，生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.4　付録

該当なし。

2.7.1.5　参考文献

1. 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.
2. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with ^{111}In-pentetreotide. Neuroendocrinology. 2009;90(2):184-9.

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 3
2.7.2.1.1.1 血清中安定性 3
2.7.2.1.1.2 血漿中たん白結合 3
2.7.2.1.1.3 薬物代謝 4
2.7.2.1.1.4 CYP 阻害能及び誘導能 4
2.7.2.1.1.5 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 4
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1.2.1 海外臨床試験 8
2.7.2.1.2.2 国内臨床試験 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 Erasmus MC 試験のサブスタディ 9
2.7.2.2.1.1 アミノ酸輸液の併用効果 10
2.7.2.2.1.2 用量の選択 11
2.7.2.2.1.3 被曝線量 11
2.7.2.2.1.4 薬物動態 20
2.7.2.2.2 NETTER-1 試験のサブスタディ 22
2.7.2.2.2.1 被曝線量 23
2.7.2.2.2.2 薬物動態 32
2.7.2.2.3 国内第 I 相臨床試験 35
2.7.2.2.3.1 薬物動態 35
2.7.2.2.3.2 被曝線量 38
2.7.2.2.3.3 線量当量率 40
2.7.2.2.4 国内第 I/II 相臨床試験 40
2.7.2.2.4.1 薬物動態 41
2.7.2.2.4.2 被曝線量 44
2.7.2.2.5 PRRT 時に併用するアミノ酸輸液の組成等を検討した海外臨床研究 46
2.7.2.2.5.1 輸液の容量及びアミノ酸組成の検討 46
2.7.2.2.5.2 アミノ酸輸液の投与時間による影響の検討 47
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 49
2.7.2.3.1 *In vitro* 試験での薬物相互作用 49
2.7.2.3.2 被曝線量 49
2.7.2.3.3 薬物動態 50
2.7.2.3.4 被曝線量と毒性との相関 51
2.7.2.3.5 内因性要因の影響 52
2.7.2.3.5.1 腎臓の吸収線量及び BED と内因性要因の相関 52
2.7.2.3.5.2 骨髄の吸収線量と内因性要因の相関 55
2.7.2.3.5.3 民族差の影響 59
2.7.2.3.6 外因性要因の影響 59

2.7.2.4 特別な試験 59
2.7.2.5 付録 60
2.7.2.6 参考文献 62

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ルタテラ静注（F-1515）によるペプチド受容体放射性核種療法（Peptide receptor radionuclide therapy：PRRT）は，腎臓の被曝低減のためライザケア輸液（F-1520 輸液）を併用下で実施する。国内外のすべての臨床試験にて，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の薬物動態及び被曝線量の臨床薬理に関する検討は，L-リシン及び L-アルギニンを含むアミノ酸輸液の併用下で評価した。なお，アミノ酸輸液のみの臨床薬理試験は実施していないが，過去の臨床経験よりアミノ酸の組成等について研究が報告されており（2.7.2.2.5 参照），それらの知見を踏まえて臨床試験が開始された。

以下に，F-1520 輸液併用下での F-1515 の臨床薬理の概括を示す。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ルタテラ静注に係わるヒト生体試料を用いた試験を表 2.7.2.1-1 に示す。ライザケア輸液に係わるヒト生体試料を用いた試験は実施していない。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験一覧

試験の種類	生体試料	被験物質*	添付資料番号/資料区分
血清中安定性試験	血清	DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	4.2.2.7.2/参考
血漿中たん白結合	血漿	DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	4.2.2.3.7/参考
薬物代謝試験	単離肝細胞	DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	4.2.2.4.1/参考
薬物代謝試験	腎ホモジネート	DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	4.2.2.4.4/参考
CYP 阻害能評価	肝ミクロソーム	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	4.2.2.4.2/参考
CYP 誘導能評価	培養肝細胞	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	4.2.2.4.3/参考
P-糖たん白質を介した薬物相互作用	Caco-2 細胞	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	4.2.2.6.1/参考
トランスポーター阻害評価	Caco-2 細胞	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	4.2.2.6.2/参考

*^{177}Lu による放射線の影響を避けるため，非放射性の同位体 ^{175}Lu にて標識した被験物質又は Lu で標識していない被験物質を用いた。

2.7.2.1.1.1 血清中安定性

ヒト血清に，非標識の DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を添加し未変化体の割合を測定した。37°C で 5～40 分間インキュベーションした試料では，未変化体の割合は 90.7～94.3%であった。インキュベーション 1 時間後で，未変化体の割合は 84.3%となり，以降 96 時間後まで未変化体の割合はほとんど変化しなかった【2.6.4.8.1 参照】。

2.7.2.1.1.2 血漿中たん白結合

ヒト血漿に 1 μg/mL 及び 5 μg/mL となるように DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を添加し、平衡透析法を用いて非結合分画の割合を測定した。非標識の DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のヒト血漿中における非結合型の割合はいずれの濃度でも約 52%であったが，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は 1 μg/mL で 56.9 ± 14.8%，5 μg/mL で 72.3 ± 24.2%と濃度依存的に非結合画分の割合が上昇した【2.6.4.4.5 参照】。

2.7.2.1.1.3　薬物代謝

ヒト肝臓から単離した肝細胞を用いて，1 及び 10 μmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate（DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を含む）の代謝物を分析した。1 μmol/L の試料では，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate と DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate はいずれも安定であった。10 μmol/L の試料においても，水酸化等の代表的な代謝反応から予測した代謝物は検出されず，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 及び DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate はヒトの肝細胞で代謝されないことが示された【2.6.4.5.1 参照】。

ヒトの腎ホモジネートを用いて ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の代謝物を分析した。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate と DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate はいずれも直ちに代謝され，DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を含む ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のクリアランス値は 0.340 mL/min/g であった。また，代謝物を分析し，7 種類の化合物を同定した【2.6.4.5.2 参照】。

2.7.2.1.1.4　CYP 阻害能及び誘導能

(1) 酵素阻害

ヒトプール肝ミクロソームを用いて，CYP アイソフォーム（CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4）に対する ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の CYP 阻害活性を評価した。CYP アイソフォームのうち，CYP1A2，2B6，2C8，2C19，2D6，2E1 及び 3A4 は 0～10 μmol/L での ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の曝露により阻害されなかった。一方，CYP2C9 は ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の最大薬物濃度（10 μmol/L）で阻害された。しかしながら，この阻害作用は弱く，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の予定臨床投与量で想定される最高血漿中濃度（70 nmol/L）よりもはるかに高い濃度で起こったため，生物学的な影響は無いと考えられた【2.6.4.5.3 参照】。

(2) 酵素誘導

単離した培養ヒト肝細胞を用いて，7 nmol/L，70 nmol/L，700 nmol/L における ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のヒト CYP 誘導能を評価した。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の曝露による CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 活性の上昇はほとんど認められなかった。したがって，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の予定臨床投与量で想定される最高血漿中濃度（70 nmol/L）で，CYP 誘導が起こらないことが示唆された【2.6.4.5.4 参照】。

2.7.2.1.1.5　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

(1) P-糖たん白質

Caco-2 細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験にて，P-糖たん白質の基質又は阻害剤の存在下で ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の膜輸送の変化を評価した。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は P-糖たん白質の基質又は阻害剤として機能しなかった【2.6.4.7.1 参照】。

(2) トランスポーター

Caco-2 細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験にて，各トランスポーターの基質を添加し，膜輸送の変化を評価した。BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 及び OAT3 を介した基質の輸送阻害は観測されなかった。OCT2 及び OCT1 は，いずれも 10 μmol/L の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate により，わずかに阻害された。この濃度は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の予定臨床用量で想定される最高血漿中濃度（70 nmol/L）よ

りはるかに高いことから，臨床において ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与による OCT2 及び OCT1 阻害の影響は無いと考えられた【2.6.4.7.2 参照】。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

アミノ酸輸液併用下での ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の臨床薬理は，国内で実施したソマトスタチン受容体陽性の膵，消化管又は肺 NET 患者を対象とした 2 つの臨床試験（国内第 I 相臨床試験及び国内第 I/II 相臨床試験）を評価資料とし，薬物動態（尿中代謝物を含む）及び被曝線量を評価した。

国内臨床試験に先行して，海外ではソマトスタチン受容体（Somatostatin receptor：SSTR）陽性腫瘍患者を対象とした海外第 I/II 相臨床試験（以下，Erasmus MC 試験）のサブスタディとして薬物動態及び被曝線量を，SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（以下，NETTER-1 試験）のサブスタディとして薬物動態，尿中代謝物及び被曝線量を評価しており，これらを参考資料とした。なお，Erasmus MC 試験は医師主導臨床試験であり，[redacted] 検証された。

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

なお，以降，ルタテラ静注については，NETTER-1 試験及び国内 2 試験では「F-1515」と表記し，Erasmus MC 試験では，基本的に同一の処方であるが[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，溶剤が異なるが同等量のリシン及びアルギニンを含む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，ライザケア輸液と同等量のリシン及びアルギニンを含む市販の総合アミノ酸輸液が使用された。

[redacted]

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧

試験名 [実施計画書番号]	実施国 実施期間	デザイン	目的	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 I/II 相臨床試験 （Erasmus MC 試験） [MEC127.545/1993/84]	オランダ 2000.1～ 2012.12	単施設 単群 非盲検	安全性 有効性	SSTR 陽性腫瘍患者 1214 名	・^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate* 7.4 GBq ・2.5% Lys-Arg 輸液†1000 mL ・最大 4 回，点滴静脈内投与	5.3.5.2.2 参考資料
【サブスタディ】 海外第 I/II 相臨床試験 アミノ酸輸液併用効果			アミノ酸輸液併用効果	6 名 （2.5% Lys-Arg 輸液の併用なし：6 名，2.5% Lys-Arg 輸液の併用あり：5 名）	・^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 1.85 GBq ・2.5% Lys-Arg 輸液 1000 mL ・単回点滴静脈内投与	5.3.3.2.2 参考資料
【サブスタディ】 海外第 I/II 相臨床試験 用量選択			用量選択	600 名 （1.85 GBq：6 名，3.7 GBq：7 名，5.55 GBq：19 名，7.4 GBq：568 名）	・^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 1.85，3.7，5.55，7.4 GBq ・2.5% Lys-Arg 輸液 1000 mL ・単回点滴静脈内投与	
【サブスタディ】 海外第 I/II 相臨床試験 被曝線量			被曝線量	615 名	・^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 1.85，3.7，7.4 GBq ・2.5% Lys-Arg 輸液 1000 mL ・最大 4 回，点滴静脈内投与	
【サブスタディ】 海外第 I/II 相臨床試験 臨床薬理			薬物動態	31 名 （血漿クリアランス及び尿中排泄 1.85 GBq：5 名，3.7GBq：7 名，7.4 GBq：19 名，放射性代謝物 1.85 GBq：1 名）	・^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 1.85，3.7，7.4 GBq ・2.5% Lys-Arg 輸液 1000 mL ・単回点滴静脈内投与	5.3.3.2.3 参考資料
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，安全性のデータカットオフ日： 2016.6.30）	多施設共同 層別 実薬対照 非盲検 無作為化 並行群間比較	有効性 安全性	進行性 SSTR 陽性中腸カルチノイド患者 112 名	・F-1515 7.4 GBq ・総合アミノ酸輸液（Vamin 18 又は Aminosin II 10%） 2000 mL ・8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与	5.3.5.1.1 評価資料
【サブスタディ】 海外第 III 相臨床試験 被曝線量		多施設共同 単群 非盲検	被曝線量	20 名（有効性評価とは別の被験者）	同上	5.3.3.2.4 参考資料
【サブスタディ】 海外第 III 相臨床試験 臨床薬理			薬物動態	20 名（有効性評価とは別の被験者）	同上	5.3.3.2.5 参考資料
【サブスタディ】 海外第 III 相臨床試験 尿中代謝物			尿中代謝物	25 名（有効性評価とは別の被験者）	同上	5.3.3.2.6 参考資料

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧（続き）

試験名 [実施計画書番号]	実施国 実施期間	デザイン	目的	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]	日本 20[redacted]～ 20[redacted]	単施設 単群 非盲検	安全性 忍容性 薬物動態（尿中代謝物を含む） 被曝線量	SSTR 陽性の進行性膵，消化管又は肺 NET 患者 6 名	·F-1515 及び F-1520 輸液 ·7.4 GBq 及び 1000 mL ·8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与	5.3.3.2.1 評価資料
国内第 I/II 相臨床試験 [P-1515-12]	日本 20[redacted]～ （実施中，データロックポイント： 20[redacted]）	多施設共同 単群 非盲検	安全性 有効性	SSTR 陽性の進行性膵，消化管（中腸カルチノイドを含む）又は肺 NET 患者 15 名	·F-1515 及び F-1520 輸液 ·7.4 GBq 及び 1000 mL ·8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与	5.3.5.2.1 評価資料
【コホート 1】 薬物動態及び被曝線量評価		単施設 単群 非盲検	薬物動態 被曝線量	SSTR 陽性の進行性中腸カルチノイド患者 3 名	同上	

*^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate と F-1515 は同じ有効成分及び放射能を含むが，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は院内 RI 標識製剤であるのに対し，F-1515 は RI 標識済み製剤である。

†2.5% Lys-Arg 輸液は F-1520 輸液と同じ有効成分であるが，添加物（溶剤）のみが異なる（2.5%Lys-Arg 輸液：[redacted]，F-1520 輸液：注射用水）。

2.7.2.1.2.1 海外臨床試験

(1) Erasmus MC 試験

1) アミノ酸輸液併用による ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の腎被曝低減効果

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与時に，リシン 2.5%及びアルギニン 2.5%を含むアミノ酸輸液（2.5% Lys-Arg 輸液）を併用することで腎臓の被曝が低減されることを確認するために，Erasmus MC 試験の初期段階において，2.5% Lys-Arg 輸液の併用の有無による ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の体内分布及び腎臓の放射能分布率への影響を検討した（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）。

2) 用量選択

Erasmus MC 試験の初期段階において，放射線被曝の観点から重要臓器である骨髄及び腎臓の吸収線量を評価し，放射線閾値の観点から 2.5% Lys-Arg 輸液併用下での ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の安全な累積投与放射能を推定した。次いで，用量漸増単回投与試験で急性毒性発現の観点から最大の単回投与放射能を検討し，骨髄及び腎臓の放射線閾値を超えない累積投与放射能を検討した（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）。

3) 薬物動態及び被曝線量評価

Erasmus MC 試験のサブスタディとして，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の薬物動態及び被曝線量を評価した。また，被曝線量及び累積投与放射能について，血液学的毒性や腎毒性との相関を評価した（Erasmus MC サブスタディ被曝線量，Erasmus MC サブスタディ薬物動態）。

(2) NETTER-1 サブスタディでの薬物動態及び被曝線量評価

NETTER-1 試験に登録された中腸カルチノイド患者を対象に，リシン及びアルギニンを含む総合アミノ酸輸液併用下で F-1515 の薬物動態，尿中代謝物及び被曝線量を評価した。また，被曝線量について，血液学的毒性及び腎毒性との相関を評価した（NETTER-1 サブスタディ PK，NETTER-1 サブスタディ尿代謝物，NETTER-1 サブスタディ被曝線量）。

2.7.2.1.2.2 国内臨床試験

(1) 国内第 I 相臨床試験

日本人のソマトスタチン受容体陽性の膵，消化管又は肺 NET 患者を対象に，F-1520 輸液併用下で F-1515 の薬物動態（尿中薬物代謝物を含む）及び被曝線量を評価した。

(2) 国内第 I/II 相臨床試験

日本人のソマトスタチン受容体陽性の中腸カルチノイド患者を対象に，F-1520 輸液併用下で F-1515 の薬物動態及び被曝線量を評価した（国内第 I/II 相臨床試験コホート 1）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 Erasmus MC 試験のサブスタディ

Erasmus MC 試験のサブスタディの概要を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1 Erasmus MC 試験サブスタディの概要

アミノ酸輸液の併用効果	目的	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の体内分布及び腎臓の放射能分布率について，2.5% Lys-Arg 輸液の併用の有無による変化を評価する。
	対象及び被験者数	SSTR 陽性腫瘍患者：6 名 （2.5% Lys-Arg 輸液の併用なし：6 名，2.5% Lys-Arg 輸液の併用あり：5 名）
	投与量・投与方法	1.85 GBq 単回点滴静脈内投与
用量選択	目的	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 1.85 GBq，3.7 GBq，5.55 GBq，7.4 GBq を単回投与したときの安全性を用量漸増法にて評価し，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の安全な単回投与量を決定する。
	対象及び被験者数	SSTR 陽性腫瘍患者：600 名 1.85 GBq：6 名，3.7 GBq：7 名，5.55 GBq：19 名，7.4 GBq：568 名
	投与量・投与方法	1.85 GBq，3.7 GBq，5.55 GBq，7.4 GBq 単回点滴静脈内投与（2.5% Lys-Arg 輸液併用）
被曝線量及び投与放射能に関する相関解析	目的	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 29.6 GBq を投与したと仮定した場合の骨髄及び腎臓の推定吸収線量を評価し，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の安全な累積用量を推定する。さらに，骨髄・腎臓の吸収線量及び ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の総投与放射能と毒性との相関を評価する。また，腎臓の生物学的実効線量と毒性との相関を評価する。
	対象及び被験者数	SSTR 陽性腫瘍患者：615 名 （Group-1）1.85 GBq：6 名，（Group-2）3.7 GBq：7 名 （Group-3）7.4 GBq：19 名，（Group-4）7.4 GBq：615 名
	投与量・投与方法	1.85，3.7 及び 7.4 GBq 単回点滴静脈内投与*（2.5% Lys-Arg 輸液併用） *骨髄・腎臓の吸収線量及び腎臓の生物学的実効線量は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の単回投与後に推定した。毒性との相関の検討では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による 4 回の治療期間中，及び最終投与後の追跡調査期間中に評価した毒性を用いた。 Group-1：腫瘍量が少ない被験者を対象に，1.85 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した。初回投与後 6～9 週間後に，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で 1.85 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した。各投与時に体内分布，被曝線量及び尿中排泄を評価した。その後，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を最大で累積投与量 27.8 GBq まで投与した。 Group-2：腫瘍量が多い被験者を対象に，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で 3.7 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した。投与時に，体内分布，被曝線量及び尿中排泄を評価した。その後，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を最大で累積投与量 29.6 GBq まで投与した。 Group-3：腫瘍量が多い被験者を対象に，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で 7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した。投与時に，血液及び尿を採取し，体内分布，被曝線量及び尿中排泄を評価した。なお，一部の被験者からは，骨髄穿刺液を採取した。その後，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を最大で累積投与量 29.6 GBq まで投与した。 Group-4：Group-1～3 を含む登録された全被験者を Group-4 とした。個々の被験者の腎臓の吸収線量を確認するため，すべての被験者でプラナー撮像を実施した。

表 2.7.2.2-1 Erasmus MC 試験サブスタディの概要（続き）

薬物動態	目的	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の血漿クリアランス，尿中排泄及び放射性代謝物を評価する。
	対象及び被験者数	SSTR 陽性腫瘍患者：31 名 （血漿クリアランス及び尿中排泄 3.7GBq：7 名，7.4 GBq：19 名， 放射性代謝物 1.85 GBq：1 名）
	投与量・投与方法	1.85 GBq，3.7 GBq，7.4 GBq 単回点滴静脈内投与（2.5% Lys-Arg 輸液併用）

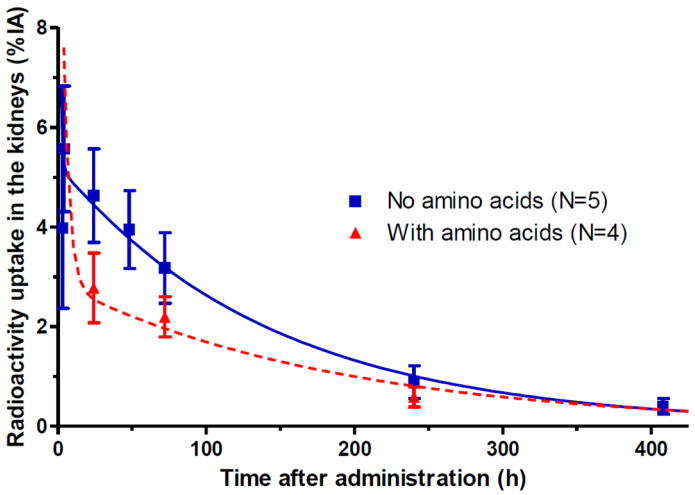
2.7.2.2.1.1 アミノ酸輸液の併用効果

（添付資料 5.3.3.2.2）

Erasmus MC 試験の初期段階にて，2.5% Lys-Arg 輸液の併用の有無による，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の体内分布及び腎臓の放射能分布率の変動を検討した。

腫瘍量の少ないオランダ人被験者 6 名を対象に，まず，2.5% Lys-Arg 輸液を併用せずに 1.85 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した。6 名のうち 1 名は，疾患の増悪により早期に死亡し，データを取得できなかったため，解析から除外した。初回投与の 6～9 週後に，残る 5 名に対し，2.5% Lys-Arg 輸液の併用下で 1.85 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した。5 名のうち 1 名は，放射能分布率を算出するためのプラナー撮像を実施していないため，解析から除外した。腎臓の放射能分布率の推移を図 2.7.2.2-1 に示す。

図 2.7.2.2-1 腎臓における放射能の集積と消失（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）



（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 3 から抜粋，改変）

コンパートメントモデル解析にて腎臓の放射能分布率の推移を検討した結果，2.5% Lys-Arg 輸液の併用により，推移の変化が確認された。放射能の初期相，中間相，終末相の半減期（平均値 ± SD）は，2.5% Lys-Arg 輸液を併用しない場合で 49 ± 1 分，7.5 ± 0.2 時間，146 ± 0.4 時間であったが，2.5% Lys-Arg 輸液の併用下で 26 ± 2 分，2.7 ± 0.1 時間，131 ± 1 時間に短縮した。以上より，2.5% Lys-Arg 輸液の併用により腎臓での ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の滞留時間が 26%短縮し，MIRD 法を用いて算出した腎臓の推定吸収線量は，2.5%Lys-Arg 輸液の併用下で平均 47%（範囲 34～59%）減少した。

2.7.2.2.1.2　用量の選択

（添付資料 5.3.3.2.2）

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の単回投与の用量選択のため，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。

^{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，血清クレアチニン濃度を，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 回目以降の治療を実施した。

すべての用量群で，DLT の発現は認められず，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の単回の投与量として 7.4 GBq の投与が可能であることが示唆された。

2.7.2.2.1.3　被曝線量

（添付資料 5.3.3.2.2）

(1) 臓器・組織の吸収線量と毒性の相関

血液学的毒性及び腎毒性の発現は，骨髄及び腎臓への放射線照射が原因の 1 つと考えられる。そのため，骨髄及び腎臓の吸収線量・累積投与放射能と，毒性との相関を検討した。骨髄及び腎臓の吸収線量は，MIRD 法に基づき算出した。なお，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与は，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で実施した。

1) 骨髄の吸収線量と毒性の相関

骨髄の吸収線量の評価では，骨梁の循環血中の放射能（β 線）及び全身に分布する放射能（γ 線）を考慮した。骨髄穿刺液は Group-3 の 14 名の被験者から得られ，その放射能濃度を同時刻の血液の放射能濃度と比較した。

骨髄の平均放射能濃度は 2.2 ± 0.9 kBq/mL（範囲 0.85～4.47 kBq/mL）であり，同時刻の血液では 2.4 ± 1.3 kBq/mL（範囲 1.08～6.45 kBq/mL）であった。血液に対する骨髄の比率の平均は 0.95 ± 0.20 となったため，血液中の放射能濃度は，骨髄中の放射能濃度とほぼ近似できることが判明した。

全身分布と血漿中の放射能クリアランスに基づく骨髄の吸収線量の算出には，Group-1 の 4 名，Group-2 の 7 名のうち 6 名，Group-3 の 19 名のうち 17 名のデータを用いた。その結果，Group-1 の被験者での骨髄の投与放射能あたりの平均吸収線量は，0.04 ± 0.02 mGy/MBq（範囲 0.014～0.054 mGy/MBq）と推定された。同様に，Group-2 では，0.076 ± 0.042 mGy/MBq と推定された。Group-3 では，平均吸収線量が 0.033 ± 0.024 mGy/MBq と推定されたが，被験者間変動が大きかった。骨髄穿刺液が得られた Group-3 の 14 名の吸収線量の中央値は，0.025 mGy/MBq（範囲 0.011～0.128 mGy/MBq）となり，29.6 GBq（7.4 GBq×4 回）の累積放射能が投与された場合の骨髄の吸収線量の中央値は，0.74 Gy（範囲 0.3～3.8 Gy）と推定された。

各グループデータを統合した場合に，Kolmogorov-Smirnov 検定で正規分布になることが示されたため，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 1.85～7.4 GBq 投与した Group-1～3 のデータ（計 29 名）を統合して骨髄の平均吸収線量を算出した。投与放射能あたりの平均吸収線量は，0.042 ± 0.033 mGy/MBq であった。したがって，7.4 GBq を 4 回（29.6 GBq）投与した場合，骨髄の平均吸収線量は 1.2 ± 1.0 Gy になることが示唆された。この結果から，骨髄毒性が発現するとされる 2 Gy[1)]を閾値とした場合，29.6 GBq まで投与可能であることが示唆された。

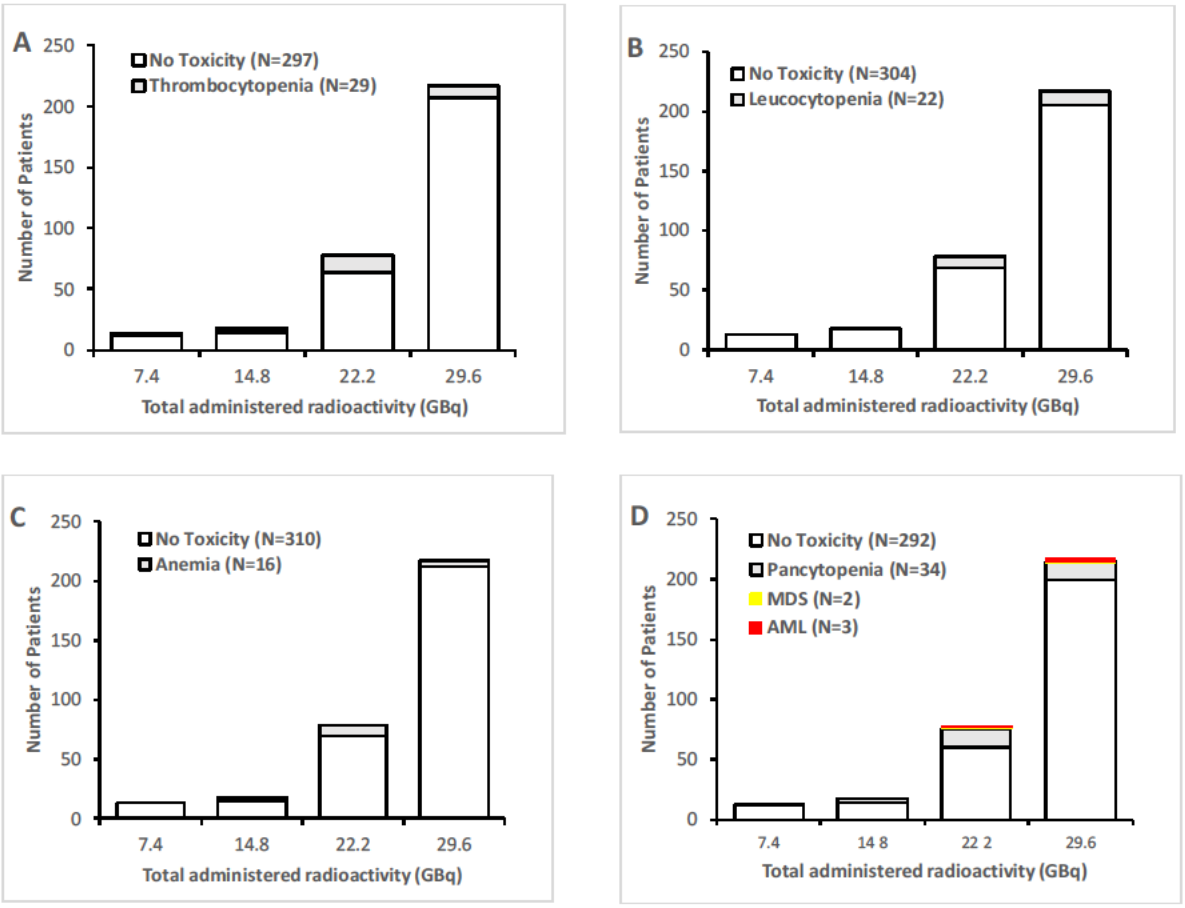
615 名の被験者すべてを対象に血液学的毒性の指標として，血小板数，リンパ球数，白血球数及びヘモグロビンを検査項目とし，CTCAE v3.0 に従って重症度を判定した。この他に血液学的（又は骨髄）毒性として，Total Bone Marrow Toxicity（以下，TBMT）を評価した。TBMT は，Grade 3 又は 4 の血小板，ヘモグロビン又は白血球の毒性，骨髄異形成症候群（MDS）又は急性骨髄性白血病（AML）の発現の合計とした。

骨髄の吸収線量と骨髄毒性の相関関係は，骨髄穿刺液のデータがある Group-3 の 14 名の被験者のサブグループと，長期の追跡調査が行われたオランダ人のオンプロトコルの被験者 326 名のサブグループで評価した。

骨髄穿刺液のデータがある Group-3 の 14 名では，血小板数と骨髄の吸収線量を評価したところ，相関関係は無かった。

オランダ人被験者 326 名を対象とした，累積投与放射能ごとの血小板減少症（A），白血球減少症（B），貧血（C），MDS，AML 及び汎血球減少症（D）の血液毒性（Grade 3 及び 4 の合計数）の発現被験者数を図 2.7.2.2-2 に示す。各項目の血液毒性の発現と累積投与放射能との間に相関関係は無かった。

図 2.7.2.2-2 累積投与放射能ごとの血液毒性（Grade 3 及び 4 の合計数）の発現被験者数
(Erasmus MC サブスタディ被曝線量)



Number of patients clustered according to total administered radioactivity with indicated incidence of: (A) thrombocytopenia; (B) leukocytopenia; (C) anaemia; (D) MDS and acute leukaemia, and pancytopenia. 'No toxicity' refers to no evidence for toxicity per the specific blood test.

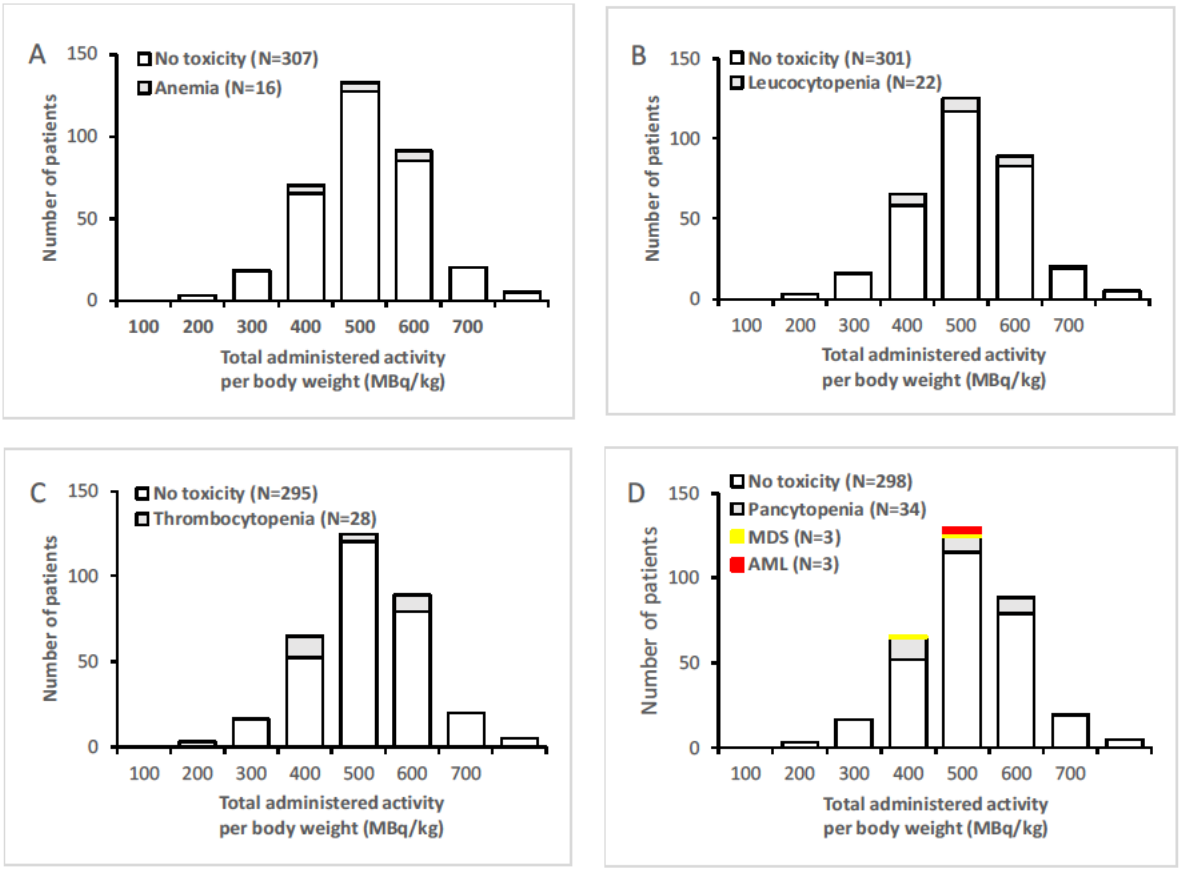
（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 7 から抜粋，改変）

血液学的毒性と体重あたりの累積投与放射能との相関関係は，オランダ人のオンプロトコル被験者 326 名から体重データの無かった 3 名を除いた，323 名で評価した。323 名の被験者の体重あたりの平均投与放射能は，364 ± 100 MBq/kg（範囲 66～658 MBq/kg）であった。

体重あたりの累積投与放射能 100 MBq/kg ごとに，Grade 3 の血小板減少症（A），白血球減少症（B），貧血（C），MDS，AML 及び汎血球減少症（D）を発現した被験者数を図 2.7.2.2-3 に示した。

これらの血液毒性と体重あたりの累積投与放射能との間に相関関係は無かった。

図 2.7.2.2-3 体重あたりの累積投与放射能ごとの血液毒性の発現被験者数
（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）

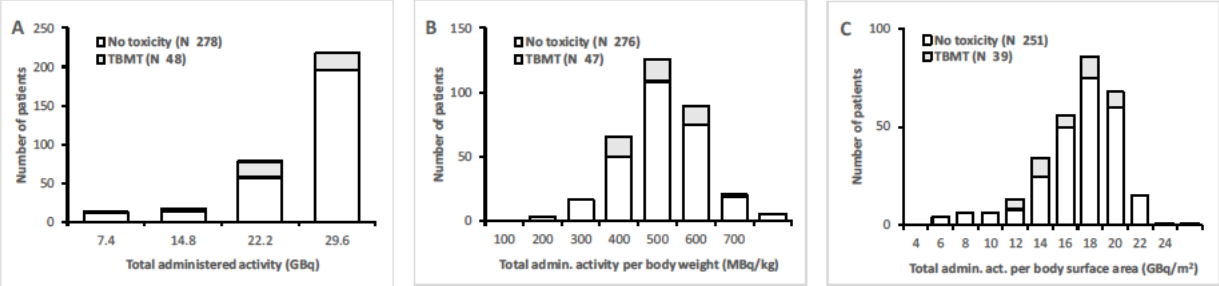


Graphs present number of patients clustered according to total administered radioactivity per kg body weight for; (A) thrombocytopenia; (B) leukocytopenia; (C) anaemia; and (D) pancytopenia, and MDS and acute leukaemia. 'No toxicity' refers to no evidence for toxicity per the specific blood test.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 8 から抜粋，改変）

累積投与放射能，体重あたりの投与放射能，及び体表面積あたりの投与放射能に対する TBMT の発現被験者数を図 2.7.2.2-4 に示した。体重あたり又は体表面積あたりの TBMT は，累積投与放射能が 22.2 GBq 及び 29.6 GBq のグループで増加した。累積投与放射能では，22.2 GBq の投与放射能グループの方が 29.6 GBq グループより TBMT の発現者数の割合が高かった（それぞれ，20/79 名（25%）及び 22/216 名（10%））が，体重あたり又は体表面積あたりの投与放射能と TBMT の発現被験者数との間に相関関係は無かった。

図 2.7.2.2-4 累積投与放射能，体重あたりの投与放射能，体表面積あたりの投与放射能に対する TBMT の発現被験者数（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）



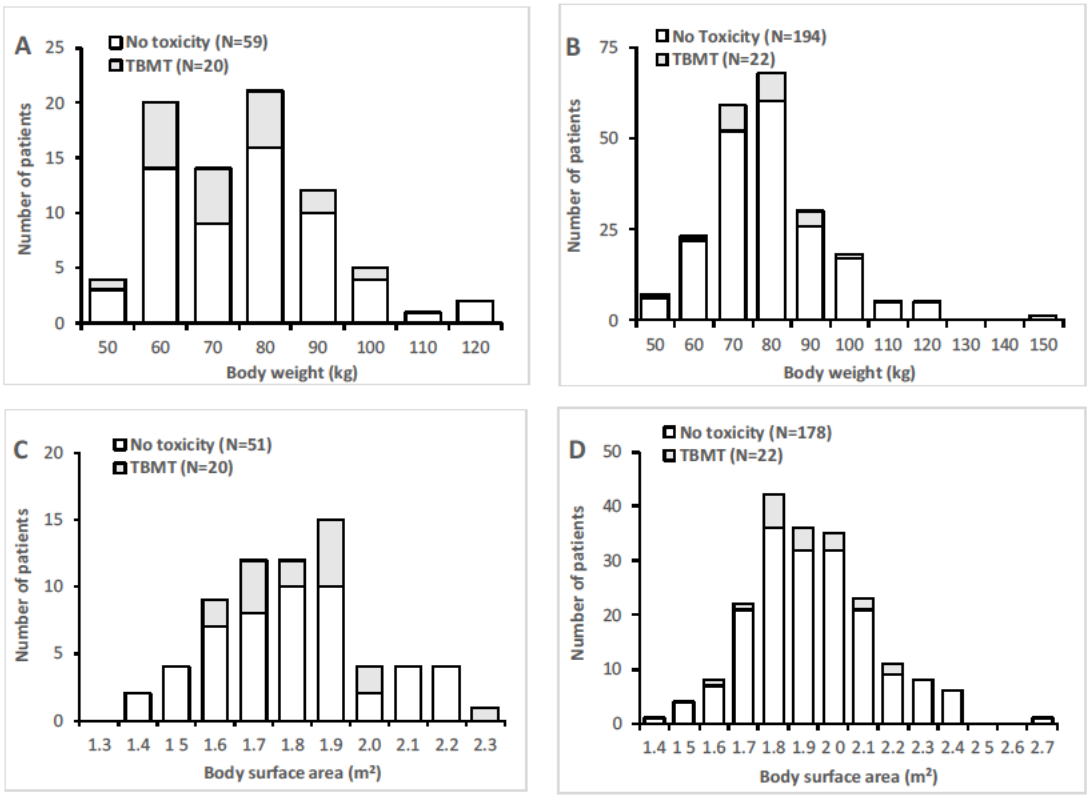
Toxicities include any bone marrow parameter (Hb, leukocytes and platelets) with grade-3 and -4 toxicities plus MDS plus AML, relative to (A) administered amount of radioactivity, (B) administered amount of radioactivity per unit body weight or (C) administered amount of radioactivity per unit body surface area.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 9 から抜粋，改変）

累積投与放射能が 22.2 GBq と 29.6 GBq のグループごとに，TBMT の発現被験者数と体重及び体表面積との関係を図 2.7.2.2-5 に示した。

TBMT の発生と体重及び体表面積との間に相関関係は無かった。

図 2.7.2.2-5 体重，体表面積ごとの TBMT の発現被験者数の分布
（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）



Data plotted for patients treated with (panels A, C) 22.2 GBq with columns of showing the number of patients grouped relative to (panel A) body weight (n=79), and (panel C) relative to body surface area (n=71).
Data plotted for patients treated with (panels B, D) 29.6 GBq with columns showing number of patients grouped relative to (panel B) body weight (n=216), and (panel D) relative to body surface area (n=200).

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 10 から抜粋，改変）

2) 腎臓の吸収線量と毒性の相関

腎臓の吸収線量は，登録された 615 名の被験者のうち，定量可能な腎臓への集積データがある 414 名にて評価した。

被験者の被曝線量は，プラナー像の ROI 解析によって評価した。腎臓の容積に関する情報は CT 撮像が実施されておらず得られなかったため，標準的な男性又は女性の腎臓の大きさ[2)] を用いて ROI 解析を実施した。治療後の投与放射能あたりの腎臓の平均吸収線量は，0.72 ± 0.24 Gy/GBq であり，実投与放射能から求めた累積投与放射能での平均吸収線量は 18.8 ± 5.2 Gy（範囲 2～33 Gy）であった。したがって，すべての被験者が 7.4 GBq を 4 回の投与を受けた場合では，腎臓の平均吸収線量は 21.2 ± 7.0 Gy となることが示唆された。この結果は，放射線外照射をした場合に腎毒性が発現するとされる閾値の 23 Gy[3)]を下回った。また，治療後の実投与放射能から求めた累積投与放射能での腎臓の平均生物学的実効線量（以下，BED）は 19.9 ± 5.8 Gy（範囲 2～36 Gy）であり，すべての被験者が 7.4 GBq を 4 回の投与を受けた場合の腎臓の平均 BED は 22.5 ± 7.8 Gy であった。

次いで，長期腎毒性を血清クレアチニンクリアランス（以下，CLR）のベースラインからの年間変化率で評価した[4, 5)]。1 年以上の CLR の追跡調査を行った 191 名の被験者のうち，腎臓の線量測定結果があった 154 名を対象に，腎臓の吸収線量と長期腎毒性との相関を検討した。治療後及び追跡調査後の CLR データを，単一指数曲線に当てはめ，CLR の 1 年あたりの年間変化率を求めた。CLR の年間変化率 20%を超える減少を腎毒性の徴候と定義した[4, 6, 7)]。この方法にて，短期データから長期腎障害を予測した。

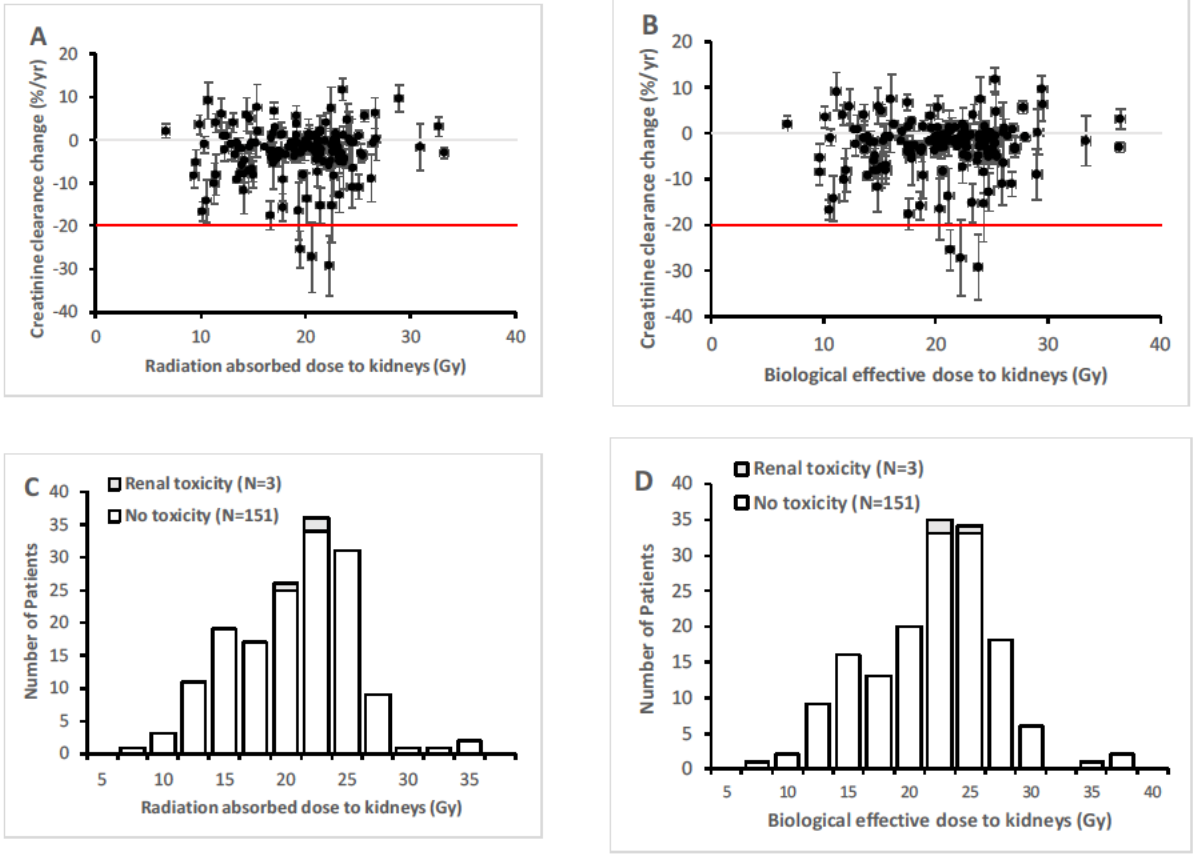
被験者の大半は，治療完了後も CLR に変化が無かった又はわずかな増加を認めたのみであった。CLR の変化は病状の影響を受ける体重の変化とも相関するため，認められた CLR の増加は，試験中によく観察された治療奏効による被験者の体重増加と関連したものである。

年間変化率 20%を超える CLR の低下がみられたのは，154 名（CLR の追跡調査期間が 1 年を超えたオンプロトコルのオランダ人被験者）中わずか 3 名であった。最終観察時に CLR が低かった被験者の大多数はベースライン時も値が低かったため，CRL の低下を PRRT の影響と関連づけることは困難であった。観察された CLR と実投与放射能あるいは腎臓の被曝線量との間に関連性は無いと考えられた。

図 2.7.2.2-6 に示したように，CLR の低下と腎臓の被曝線量又は BED との間に相関関係は認められなかった。毒性発現の閾値線量を評価するために，被験者の被曝線量を 2.5 Gy 単位で分類し，二項ロジスティック回帰分析を実施した（図 2.7.2.2-6 の C 及び D）。その結果，吸収線量として 30 Gy まで，BED として 40 Gy までの範囲では，腎毒性が発現する閾値線量に関する十分な証拠は確認できなかった。

図 2.7.2.2-6 腎臓の線量データを有し，且つ長期追跡調査が実施された
オンプロトコル被験者 154 名におけるクレアチニンクリアランスの年間変化率
（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）

(I) (II)



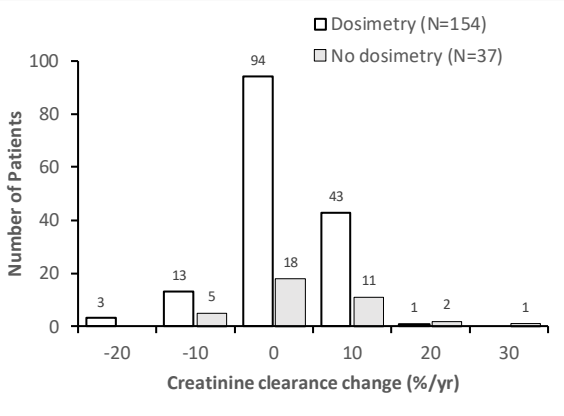
CLR change per year plotted in panels A and B as a function of the (I) actual kidney radiation dose; and (II) the actual biologically effective dose (BED) to the kidneys. The error bars indicate the standard errors in the correlation fit for the individual patient CLR data and the red lines show the -20%/year CLR threshold levels for kidney toxicity. Panels C and D shows the corresponding data in panels A and B as histograms. The number of patients with a CLR loss of >20% per year are marked red.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 15 から抜粋，改変）

累積投与放射能と長期腎毒性との相関関係を検討するため，長期の追跡調査が行われた 191 名のオランダ人のサブグループデータを評価した。このうち，154 名の被験者には腎臓の線量測定データがあったが，37 名では腎臓の線量データが無かった。腎臓の線量測定データのある 154 名の被験者では，腎臓の吸収線量が 23 Gy を超えないように，治療中に累積投与量が調整されていた。一方，腎臓の線量測定データが無い 37 名のうち 31 名では，累積 29.6 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が投与されていた。残る 6 名は腎臓の吸収線量とは無関係の理由で，累積投与放射能が 29.6 GBq より少なかった。

腎臓の線量測定の有無ごとに，被験者の CLR の年間変化率を図 2.7.2.2-7 に示した。この結果から，腎臓の線量測定の有無によって CLR の年間変化率に差が無いことが確認された。

図 2.7.2.2-7 長期追跡調査が実施されたオランダ人被験者 191 名におけるクレアチニンクリアランスの年間変化率の分布ヒストグラム（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）



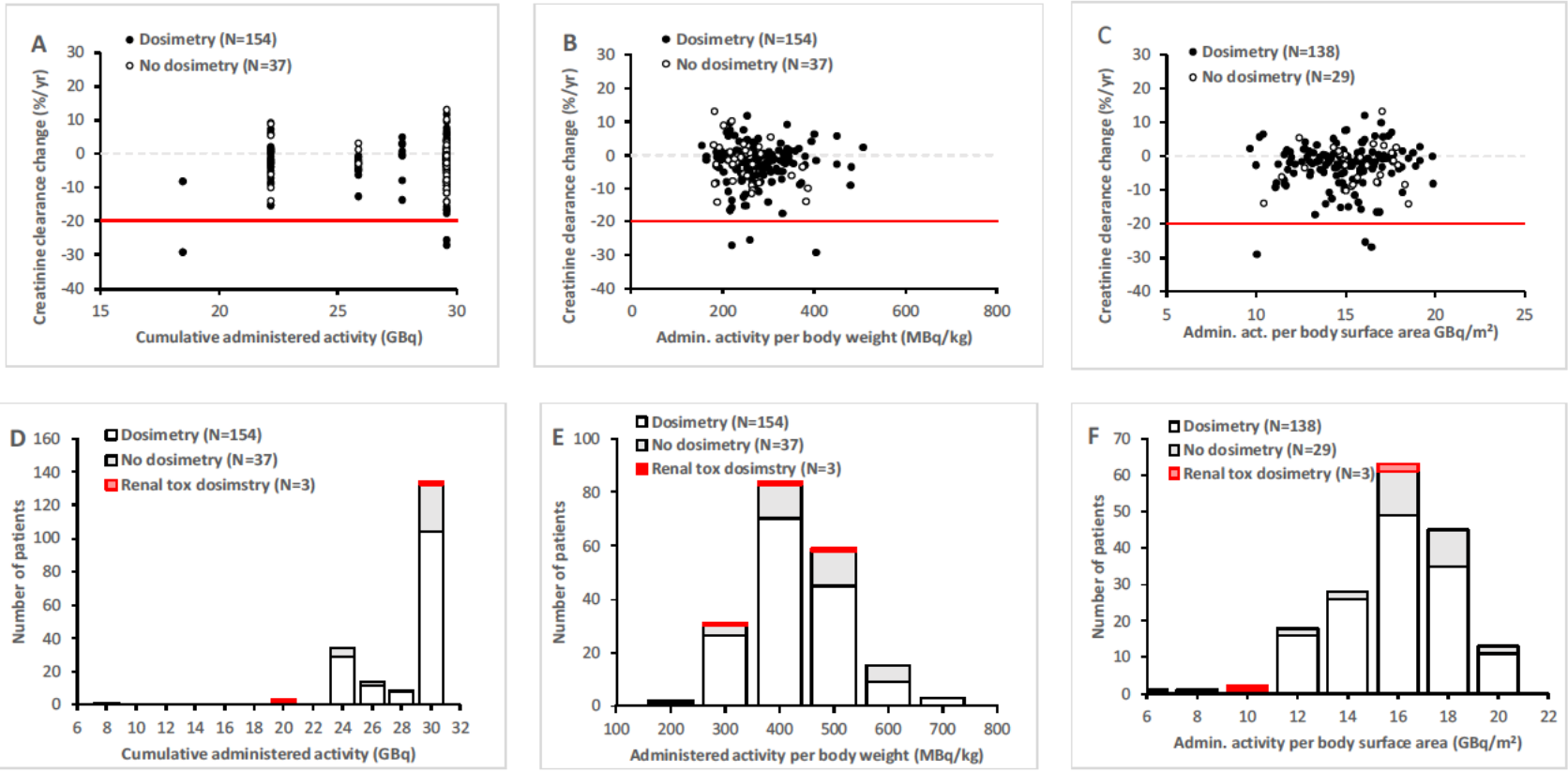
Bars correspond to number of patients with a specific annual change in creatinine clearance for patients; (white bar) with dosimetry (n=154) or (gray bar) without dosimetry (n=37). The actual number of patients per cluster is indicated by the number above the respective bars.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 16 から抜粋，改変）

図 2.7.2.2-8A 及び D に，オランダ人被験者 191 名（線量データの有無を問わない）における累積投与放射能に対する CLR の年間変化率を示した。このデータからは，CLR の年間変化率は投与放射能と線形関係に無いことが示された。また，図 2.7.2.2-8 B 及び E に示したように，CLR の年間変化率は，体重あたりの投与放射能とも線形関係に無かった。オランダ人被験者 191 名（腎臓の線量データの有無を問わない）のうち 167 名について，CLR の年間変化率と体表面積あたりの投与放射線量の関係も評価した。両グループを比較した結果，毒性閾値を示唆する傾向は認められなかった（図 2.7.2.2-8 C）。

図 2.7.2.2-8 D 及び E のヒストグラムでは，腎臓の線量データの有無で，CLR の年間変化率を比較した。線量データがあった被験者 154 名では，腎臓の吸収線量が 23 Gy を超えるおそれが無いよう累積投与放射能を調整していた。線量データに基づいて累積投与放射能が調整された被験者と，線量データが無い状態で最大の累積投与放射能 29.6 GBq が投与された被験者との間で，CLR の結果に有意差は認められなかった。

図 2.7.2.2-8 長期追跡調査が実施されたオランダ人被験者 191 名におけるクレアチニンクリアランスの年間変化率
（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）



CLR data plotted as function of; (A) cumulative administered radioactivity; (B) cumulative administered radioactivity per body weight; and (C) cumulative administered radioactivity per body surface area. The analysis included 191 on-protocol Dutch patients with long-term follow-up, comparing (●) 154 patients with dosimetry and (○) 37 patients without dosimetry. The red line at -20% indicates the CLR %decrease/year threshold level for kidney toxicity. Lower histogram panels show the same patient data according to; (D), administered radioactivity clustered in 2 GBq increments; (E), administered radioactivity per unit body weight clustered in 100 MBq/kg increments; and (F) administered radioactivity per unit body surface area clustered in 2 GBq/m^2 increments, respectively; patients with dosimetry (white bars) and without (n=37) without dosimetry (gray bars). The number of patients with a CLR loss of >20% per year are indicted on bar segments marked red. Reduced number of patients in “administered radioactivity per unit body surface area” (n=138 with dosimetry, and n=29 without dosimetry) due to missing body surface area data.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 17 から抜粋，改変）

3) その他の臓器

肝臓，脾臓をはじめとする他臓器の吸収線量についても評価した。

プラナー像より得られる肝臓の吸収線量は，本試験の対象被験者には広範な肝転移が存在し，適切に評価できない。肝臓全体を関心領域とすると，肝臓の吸収線量を過大に評価することになる。そのため，肝臓の吸収線量は，腫瘍量が少ない Group-1 の被験者で評価した。線量データが存在した Group-1 の被験者 4 名において，2.5% Lys-Arg 輸液併用下での肝臓の平均吸収線量は 0.17 ± 0.07 mGy/MBq であった。

Group-2 では，見かけ上は正常な肝組織のみに関心領域を設定し，肝臓の吸収線量を評価した。7 名中 6 名において，肝臓の吸収線量の中央値は 0.08 mGy/MBq（範囲 0.025～0.15 mGy/MBq）であった。

Group-3（n=19）では，腹部の集積量を測定した。集積が臓器重量に比例して分布していると仮定できる場合，一般的な男性（肝臓：1.9 kg，脾臓：180 g，腎臓 300 g）における推定吸収線量を算出できる。投与放射能あたりの平均吸収線量は 1.0 ± 0.79 mGy/MBq であり，腫瘍の肝転移から生じる高線量を反映していた。腫瘍量は，隣接する正常肝組織の吸収線量の過大評価につながると考えられた。

長期肝毒性は，追跡調査期間が 1 年超であったオランダ人被験者 191 名で評価した。肝機能は ALT，AST，LDH 及びアルブミンでモニターし，CTCAE v3.0 に従って重症度を判定した。さらに，アルカリフォスファターゼ（ALP）及び γ-GTP を評価した。191 名のうち，異常値を示した被験者数は極めて少なく，投与放射能又は体重との関係は十分に検討できなかった。

脾臓の吸収線量は，Group-1 の被験者で評価した。線量データが存在した 4 名において，脾臓の平均吸収線量は 1.42 ± 0.25 mGy/MBq であった。

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による治療後の内分泌機能検査の結果から，本治療は甲状腺，下垂体，副腎，膵臓の短期及び長期の内分泌機能の観点から安全であることが示された。男性の生殖機能については，治療後に血清インヒビン B 値の一過性の減少が認められたため，一時的な不妊につながる可能性が示唆されたが，治療の 2 年後には，ほぼ治療前のレベルまで回復した。

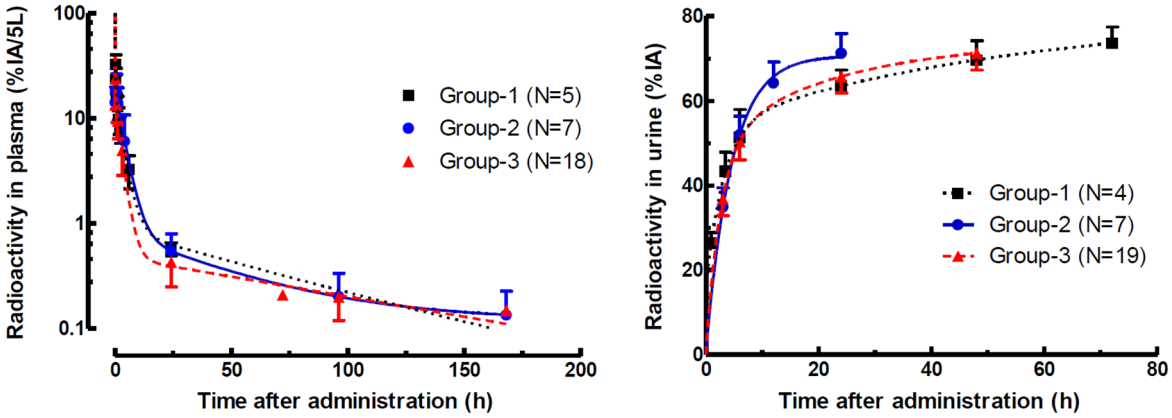
2.7.2.2.1.4 薬物動態

（添付資料 5.3.3.2.2，添付資料 5.3.3.2.3）

(1) 血漿クリアランス及び尿中排泄

腫瘍量が多い被験者を対象に，2.5% Lys-Arg 輸液の併用下，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 1.85 GBq 投与した場合（Group-1），3.7 GBq 投与した場合（Group-2）及び 7.4 GBq を投与した場合（Group-3）の血漿中及び尿中の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の経時的な推移を図 2.7.2.2-9 に示した。

図 2.7.2.2-9 血漿中及び尿中の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のプロファイル
（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）



Data, plotted as the mean percentage of infused radioactivity (%IA) in (A) plasma (assuming a total plasma volume of 5L), and (B) 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).

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 5 から抜粋，改変）

血漿中の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与放射能に対する割合（%IA）は，コンパートメントモデル解析から 3 相性の消失となり，初期相では投与放射能の 91%が半減期 24 分で，中間相では投与放射能の 7.7%が半減期 4.6 時間で，終末相（γ 相）では投与放射能の 0.29%が半減期 168 時間で消失した。放射能の大半（約 65%）は最初の 12 又は 24 時間までに尿中に排泄され，血中濃度で認められた速やかな減少と一致した。

(2) 尿中放射性代謝物

Group-1 の被験者 1 名の投与 1 時間後の尿検体を HPLC で分析した。尿中排泄された放射能の 91%は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が未変化体のままで存在することが明らかとなった。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のピークの前後に少数の代謝物が観測されたが，その量はわずか (< 1%) であった。

(3) 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。

AUC は，Group-2 が 76.83 ng·h/mL（範囲 35.31～153.44 ng·h/mL），Group-3 が 48.88 ng·h/mL（範囲 26.75～68.88 ng·h/mL）で，程度が中から大のばらつきが Group 間で認められた。しかし，投与化学量で標準化した AUC/Dose は，Group-2 が 0.38 ± 0.26 ng/mL/μg，Group-3 が 0.31 ± 0.13 ng/mL/μg であり，同程度であった。

$AUC_{t0\text{-}tlast}$/Dose は，Group-1 及び Group-2 がそれぞれ 0.32 ± 0.06 ng/mL/μg 及び 0.35 ± 0.2 ng/mL/μg と同程度であったが，Group-3 が 0.26 ± 0.08 ng/mL/μg でわずかに低かった。

血中からの消失は，投与後約 24 時間までは比較的速やかであったが，終末相は緩やかで，投与後 4 日から 7 日でも定量可能であった。終末相における $t_{1/2}$ は，Group-2 が平均 72.28 時間（範囲 61.89～79.67 時間），Group-3 が平均 78.83 時間（範囲 48.81～210.0 時間）と推定された。

本試験で評価した投与量においては，分布容積（V_z）は大きく（Group-2：367 L [範囲 150～590 L]，Group-3：385 L [範囲 196～643 L]），^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は体液及び組織中に広く分布することが示唆された。また，クリアランス（CL）は小さく（Group-2：3.65 L/h [範囲 1.30～5.66 L/h]，Group-3：3.79 L/h [範囲 1.89～5.98 L/h]），体重 70 kg の健康成人男性では肝血流量（90 L/h）の約 4%相当であることが示唆された。他のパラメータと同様に，被験者間のばらつきの程度が中から大で，V_z 及び CL の変動係数は共に Group-2 では約 50%，Group-3 では約 40%であった。

表 2.7.2.2-2 血液薬物動態パラメータ（Erasmus MC サブスタディ薬物動態）

パラメータ	Group-1	Group-2	Group-3
C_{max} (ng/mL)	12.30 ± 2.37 (n=5)	8.76 ± 2.59 (n=7)	8.08 ± 3.36 (n=17)
C_{max}/Dose in μg (ng/mL/μg)	0.12 ± 0.02 (n=5)	0.04 ± 0.01 (n=7)	0.05 ± 0.02 (n=17)
$AUC_{t0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	31.95 ±6.87 (n=5)	69.94 ± 40.04 (n=7)	44.89 ± 14.26 (n=17)
$AUC_{t0\text{-}tlast}$ in μg (ng/mL/μg)	0.32 ± 0.06 (n=5)	0.35 ± 0.2 (n=7)	0.26 ± 0.08 (n=17)
AUC (ng·h/mL)	n.e.	76.83 ± 52.75 (n=5)	48.88 ± 17.46 (n=9)
AUC/Dose in μg (ng/mL/μg)	n.e.	0.38 ± 0.26 (n=5)	0.31 ± 0.13 (n=9)
V_z (L)	n.e.	367 ± 185 (n=5)	385 ± 152 (n=9)
CL (L/h)	n.e.	3.65 ± 1.96 (n=5)	3.79 ± 1.51 (n=9)
Terminal $t_{1/2}$ (h)	n.e.	72.28 ± 7.68 (n=5)	78.83 ± 50.13 (n=9)

平均±標準偏差
n.e. (not evaluated)：評価なし（終末相のデータ不足患者）
（添付資料 5.3.3.2.3 の Table 2，Table 3 から抜粋，改変）

2.7.2.2.2 NETTER-1 試験のサブスタディ

NETTER-1 試験のサブスタディの概要を表 2.7.2.2-3 に示す。

表 2.7.2.2-3 NETTER-1 試験のサブスタディの概要

被曝線量及び投与放射能に関する相関解析	目的	総合アミノ酸輸液併用下での F-1515 による，骨髄・腎臓の吸収線量及び腎臓の生物学的実効線量と毒性との相関を評価する。
	対象及び被験者数	手術不能，進行性，SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者 20 名
	投与量・投与方法	総合アミノ酸輸液（欧州では Vamin 18，米国では Aminosyn II 10%）2000 mL 併用下で，1 回あたり 7.4 GBq の F-1515 を 8 週ごとに最大 4 回投与した。ただし，採血，蓄尿及び全身プラナー撮像は，初回の F-1515 投与時に実施した（初回が不可であった場合，2 回目又は 3 回目に実施）。
	採血ポイント	F-1515 投与直前，投与途中，投与終了直前，投与終了後 20 分，40 分，1，2，4，8，16，24，40，48，60，72 時間（いずれかのポイントを採血できなかった場合，投与後 168 時間を追加）
	蓄尿区間	F-1515 投与前 24 時間～投与直前，F-1515 投与開始後 0～1 時間，F-1515 投与開始後 1～4 時間，F-1515 投与開始後 4～16 時間，F-1515 投与開始後 16～48 時間
	撮像ポイント	F-1515 投与後 1，4，24，48，72 時間（いずれかのポイントを撮像できなかった場合，投与後 168 時間を追加）

表 2.7.2.2-3 NETTER-1 試験のサブスタディの概要（続き）

薬物動態	目的	総合アミノ酸輸液の併用下での F-1515 の血中クリアランス及び尿中排泄を評価する。
	対象及び被験者数	手術不能，進行性，SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者 20 名
	投与量・投与方法	総合アミノ酸輸液（欧州では Vamin 18，米国では Aminosyn II 10%）2000 mL 併用下で，1 回あたり 7.4 GBq の F-1515 を 8 (± 1) 週ごとに最大 4 回投与した。ただし，評価は，いずれかの F-1515 投与時に実施した。
	採血ポイント	F-1515 投与直前，投与途中，投与終了直前，投与終了後 20 分，40 分，1，2，4，8，16，24，40，48，60，72 時間（いずれかのポイントを採血できなかった場合，投与後 168 時間を追加）
	蓄尿区間	F-1515 投与前 24 時間～投与直前，F-1515 投与開始後 0～1 時間，F-1515 投与開始後 1～4 時間，F-1515 投与開始後 4～16 時間，F-1515 投与開始後 16～48 時間
尿中代謝物	目的	F-1515 の尿中代謝物を評価する。
	対象及び被験者数	手術不能，進行性，SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者 25 名
	投与量・投与方法	総合アミノ酸輸液（欧州では Vamin 18，米国では Aminosyn II 10%）2000 mL 併用下で，1 回あたり 7.4 GBq の F-1515 を 8 (± 1) 週ごとに最大 4 回投与した。ただし，評価は，いずれかの F-1515 投与時に実施した。
	蓄尿区間	F-1515 投与前 24 時間～投与直前，F-1515 投与開始後 0～1 時間，F-1515 投与開始後 1～4 時間，F-1515 投与開始後 4～16 時間，F-1515 投与開始後 16～48 時間

2.7.2.2.2.1 被曝線量

（添付資料 5.3.3.2.4）

(1) 吸収線量

1) 主要臓器及び組織の吸収線量

F-1515（7.4 GBq）の単回投与時の単位投与放射能あたりの腎臓及び骨髄における吸収線量の平均値（± SD）はそれぞれ，0.65 ± 0.29 Gy/GBq 及び 0.03 ± 0.029 Gy/GBq であった。また，得られた吸収線量から，29.6 GBq（7.4 GBq/回 × 4 回）投与されたと仮定し算出した，腎臓，肝臓，骨髄，脾臓，膀胱及び全身の累積吸収線量を表 2.7.2.2-4 に示した。吸収線量（平均値 ± SD）は脾臓で 25.1 ± 23.8 Gy，腎臓で 19.4 ± 8.7 Gy，膀胱で 12.8 ± 5.3 Gy，肝臓で 8.9 ± 6.7 Gy，全身 1.6 ± 0.8 Gy 及び骨髄で 1.0 ± 0.8 Gy であった。

表 2.7.2.2-4 腎臓，赤色骨髄，肝臓，脾臓及び全身の累積吸収線量
（NETTER-1 サブスタディ被曝線量）

Absorbed dose in normal organs for 29.6 GBq (Gy)						
	Kindey	Liver	Spleen	Red marrow	Urinary bladder wall	Total body
Mean	19.4	8.9	25.1	1.0	12.8	1.6
SD	8.7	6.7	23.8	0.8	5.3	0.8
Median	19.3	6.7	17.6	0.7	12.4	1.6
Min	4.8	1.6	5.4	0.3	4.5	0.4
Max	34.6	23.7	106.9	4.1	22.6	3.1

（添付資料 5.3.3.2.4 の Table 9 から抜粋，改変）

2) 腎臓の BED

F-1515 の実投与量（Injected activity，IA）及び F-1515 の単回投与時の BED から，29.6 GBq（7.4 GBq/回 × 4 回）投与されたと仮定し算出した累積 BED，及び実投与量から算

出した累積 BED を表 2.7.2.2-5 に示した。

F-1515 が 29.6 GBq（7.4 GBq/回 ×4 回）投与されたと仮定した場合の累積 BED（平均値± SD）は 21.8 ± 10.8 Gy であり，実投与量から算出した累積 BED は 18.5 ± 10.4 Gy であった。

表 2.7.2.2-5 実投与量（IA），F-1515 が 29.6 GBq（7.4 GBq/回×4 回）投与されたと仮定し算出した累積 BED，及び実投与量から算出した累積 BED の一覧
（NETTER-1 サブスタディ被曝線量）

	IA（GBq）	BED 4 admin（Gy）	BED actual（Gy）
Mean	26.2	21.8	18.5
SD	6.6	10.8	10.4
Median	29.2	21.0	18.6
Min	6.5	4.8	4.9
Max	31.8	41.9	39.5

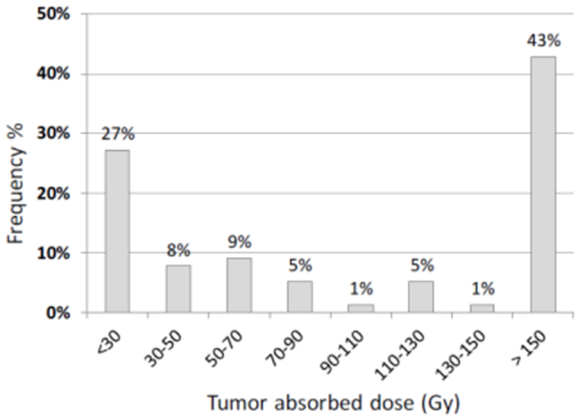
（添付資料 5.3.3.2.4 の Table 11 から抜粋，改変）

3) 腫瘍の吸収線量

有効性評価のため標的病変として選定された腫瘍の吸収線量を評価した。

腫瘍の吸収線量の分布を図 2.7.2.2-10 に示した。ばらつきは大きいものの，腫瘍の吸収線量から，腫瘍への F-1515 の高い集積が示された。

図 2.7.2.2-10 実投与量における腫瘍の吸収線量の分布（NETTER-1 サブスタディ被曝線量）



（添付資料 5.3.3.2.4 の Table 13 から抜粋，改変）

(2) 毒性との相関

1) 骨髄毒性

骨髄の累積吸収線量と，ヘモグロビン（Hb），白血球数（WBC），血小板数（PLT），好中球数（Neu）及びリンパ球数（Lym）に関する急性（投与期間中）並びに遅発性（追跡調査期間中）の血液学的毒性との相関を検討した。図 2.7.2.2-11 に，骨髄の累積吸収線量に対する各血液学的毒性の Grade の分布を示した。

血液学的毒性のほとんどは軽度（Grade 1 又は Grade 2）であったが，数名の被験者に Grade 3 又は Grade 4 の血液学的毒性が認められた。Grade 3 は 2 名に認められた一過性の白血球数減少のみであった。Grade 4 は，4 名に認められたリンパ球減少症のみであり，これら 4 名の被験者は，1 名はベースラインの時点で Grade 2 のリンパ球減少症を，2 名

は骨転移を，1 名はベースラインの時点で Grade 3 のリンパ球減少症及び骨転移を有していた。

骨髄の累積吸収線量と血液学的毒性の Grade との相関において，下記の 3 項目で統計学的に有意な相関が認められた。

- 急性の血小板数減少（p = 0.049）：
  骨髄の平均累積吸収線量は，Grade 0 で 0.6 Gy，Grade 1 で 1.2 Gy であった。
- 遅発性のヘモグロビン減少（p = 0.023）：
  骨髄の平均累積吸収線量は，Grade 0 で 0.7 Gy，Grade 1 以上で 1.2 Gy であった。
- 遅発性のリンパ球数減少（p = 0.009）：
  骨髄の平均累積吸収線量は，Grade 0 で 0.8 Gy，Grade 2 以上で 1.3 Gy であった。

その他に観察された毒性は非常に軽度であり，F-1515 の投与によってもたらされた骨髄の吸収線量は低かったことから，吸収線量よりも個々の被験者の感受性の方が影響は大きいと考えられた。

図 2.7.2.2-11 骨髄の累積吸収線量に対する各血液学的毒性の Grade の分布
（NETTER-1 サブスタディ被曝線量）

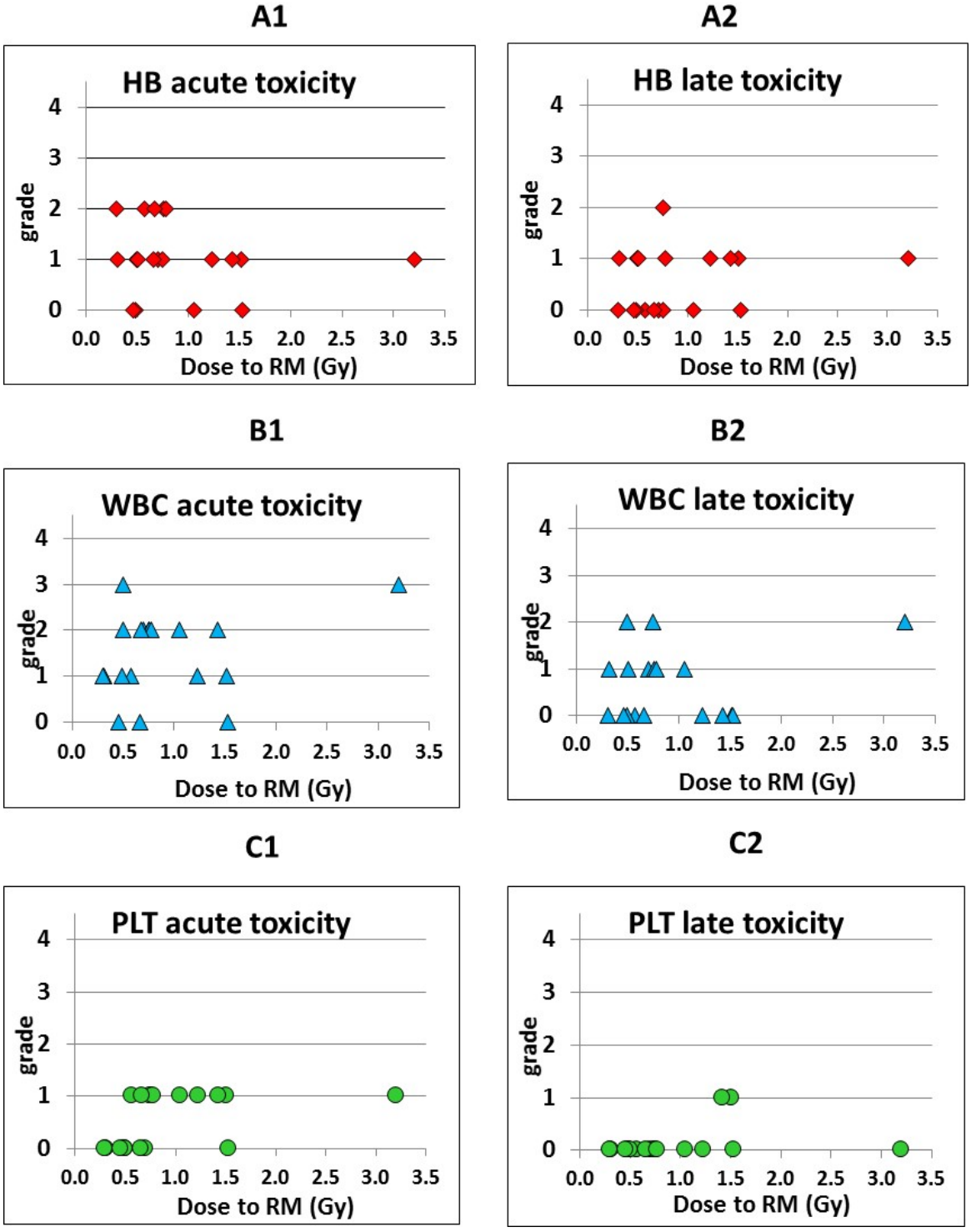
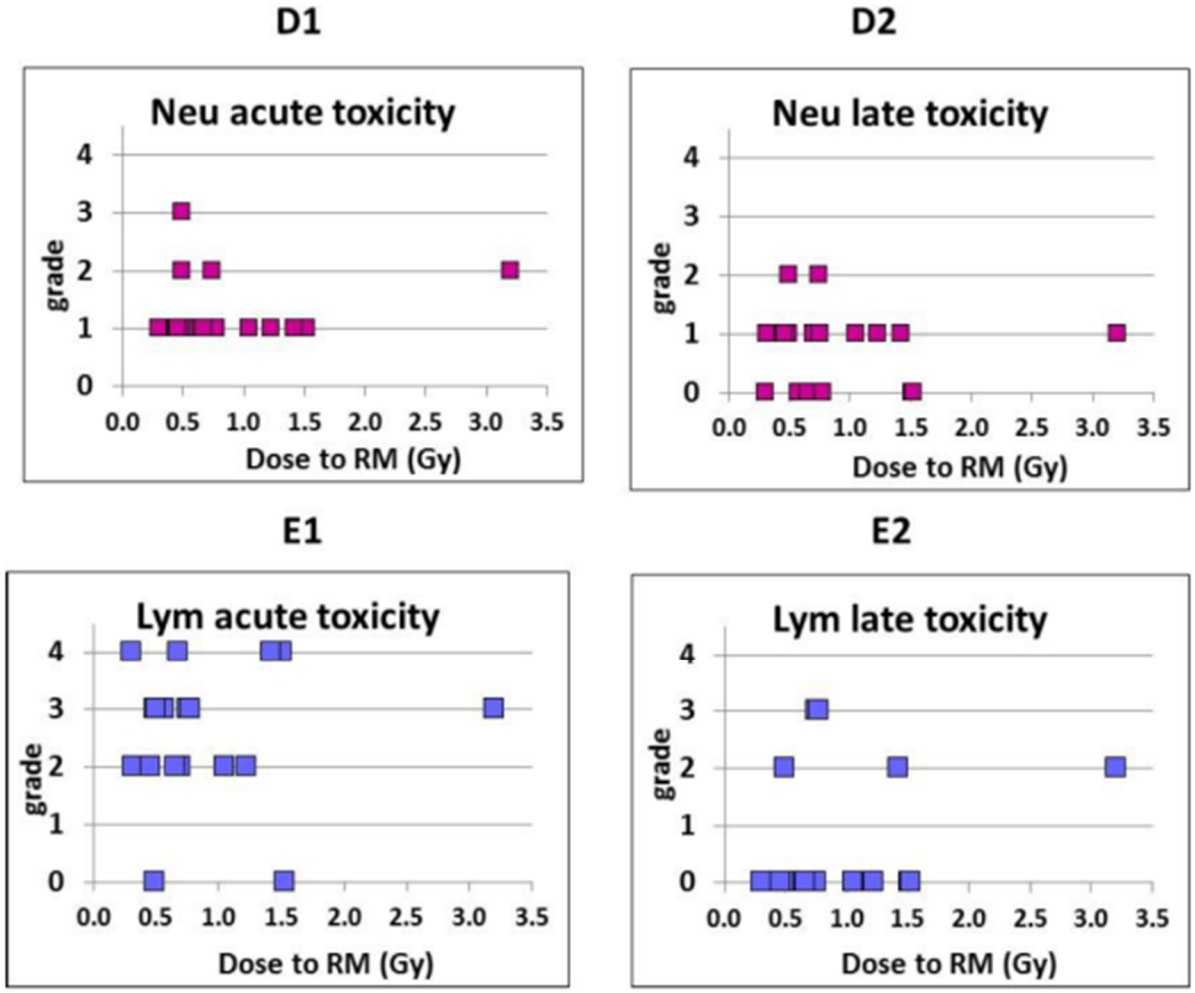


図 2.7.2.2-11 骨髄の累積吸収線量に対する各血液学的毒性の Grade の分布
（NETTER-1 サブスタディ被曝線量）（続き）



Late hematological toxicity observed as acute (the maximum during administrations; panels 1) and late (at the follow-up, after the last administration; panels 2) for hemoglobin (Hb, panel A1 acute, panel A2 late), white blood cells (WBC, panel B1 acute, panel B2 late), platelets (PLT, panel C1 acute, panel C2 late), neutrophils (Neu, panel D1 acute, panel D2 late), and lymphocytes (Lym, panel E1 acute, panel E2 late).
（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 14 から抜粋，改変）

被験者ごとの評価では，骨髄の推定吸収線量はいずれも，Erasmus MC 試験に基づいて設定し，NETTER-1 試験でも事前に設定した骨髄の吸収線量の閾値である 3.7 Gy を下回っていた。注目すべきは，骨髄の累積吸収線量が 3.2 Gy と最も高かった被験者 UK06-006 である。当該被験者は，多発骨転移があり，播種性病変と一致して骨へ顕著な集積があったために，他の被験者に比べて骨髄の推定吸収線量が高くなった。当該被験者の場合，4 回投与すると骨髄の推定吸収線量が 4.1 Gy となり，骨髄の閾値である 3.7 Gy をわずかに超える可能性があったこと，また既に Grade 3 の白血球の毒性があり，治験実施計画書に従って減量投与していたことから，3 回目の投与後に治療が中止された。ただし，この閾値は ^{131}I で報告されているように，単回投与に対するものであり，全体の治療に対するものではない[8-10]。当該被験者は，3 回目の投与後に一過性の Grade 3 の白血球減少症を発現したに過ぎず，9 ヶ月後には改善していたことから，4 回目の投与は可能で，

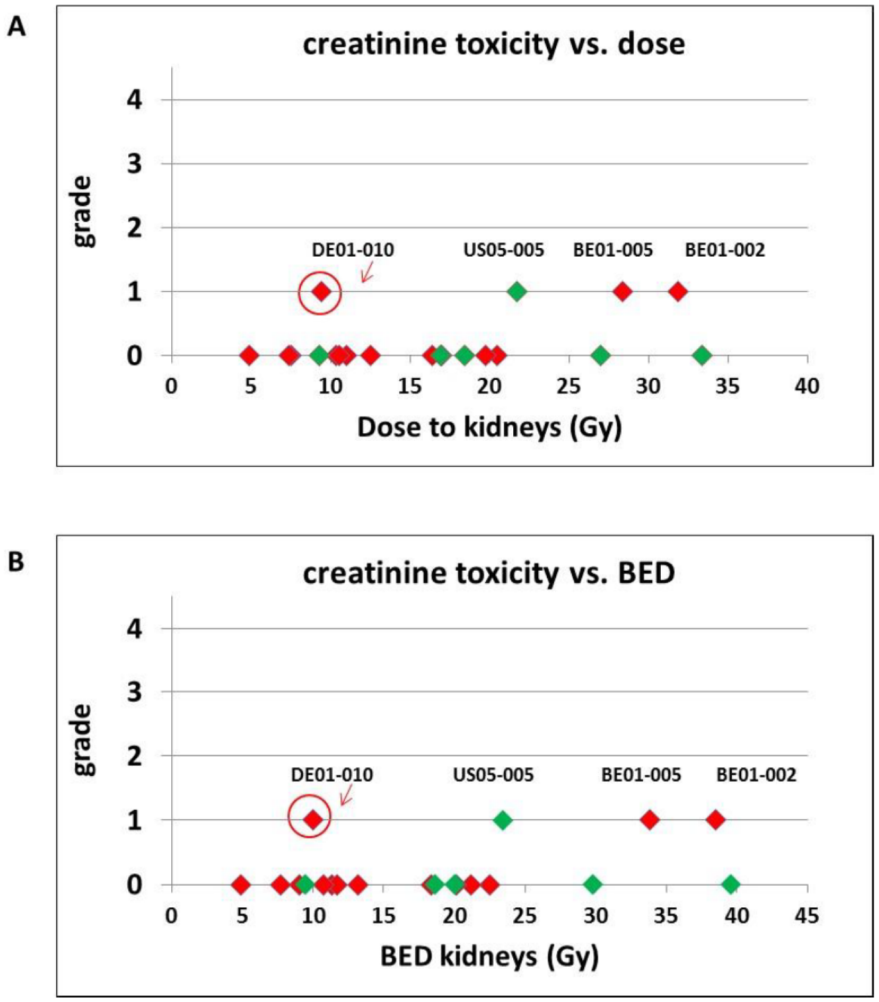
被験者の広範な骨転移に対して有益であったと考えられる（広範な骨転移を有する患者は，PRRT を受ける患者の典型例ではない）。さらに，単回投与時の吸収線量から 4 回投与時の吸収線量を推定する場合，治療で除去され得る腫瘍を考慮していないことから，累積吸収線量は過大評価される可能性もある。

2) 腎毒性

腎毒性は，CTCAE に従って血清クレアチニン値を評価した。図 2.7.2.2-12 に，腎臓の累積吸収線量（A）及び累積 BED（B）に対する血清クレアチニン増加の Grade の分布を示した。サブスタディの被験者では重症度はいずれも Grade 1 以下であり，2 名はベースラインで既に血清クレアチニンが高値であった。腎機能をより反映する指標として，クレアチニンクリアランスが挙げられる[4, 6, 11]。サブスタディ被験者のクレアチニンクリアランスから，腎機能は治療後も大多数の患者で安定したままであり，低下している患者でも障害をもたらす限度[12]以下に低下しないことが示唆された。患者間でクレアチニンクリアランスがばらつくことはよくあり，特に正常なクリアランスと血清クレアチニンが維持されている場合は，毒性徴候を直接表さない。

矢印で示した被験者 DE01-010 では，非常に低い腎臓の累積吸収線量（9 Gy）及び累積 BED（10 Gy）にもかかわらず，最終の治験薬投与後 3 ヶ月で Grade 1 の血清クレアチニン増加が認められた。Cockroft-Gault 法に従って計算されたクレアチニンクリアランスは 124 mL/min と正常範囲内であった。

図 2.7.2.2-12 腎臓の累積吸収線量（A）及び累積 BED（B）に対する血清クレアチニン増加の Grade の分布（NETTER-1 サブスタディ被曝線量）



Red and green symbols are patients with or without notable baseline characteristics, respectively.
（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 15 から抜粋，改変）

図 2.7.2.2-13 に，腎臓の累積吸収線量（A）及び累積 BED（B）に対するクレアチニンクリアランスのベースラインからの変化率（%）の分布を示した（正の変動率は減少を，負の変動率は増加を示す）。

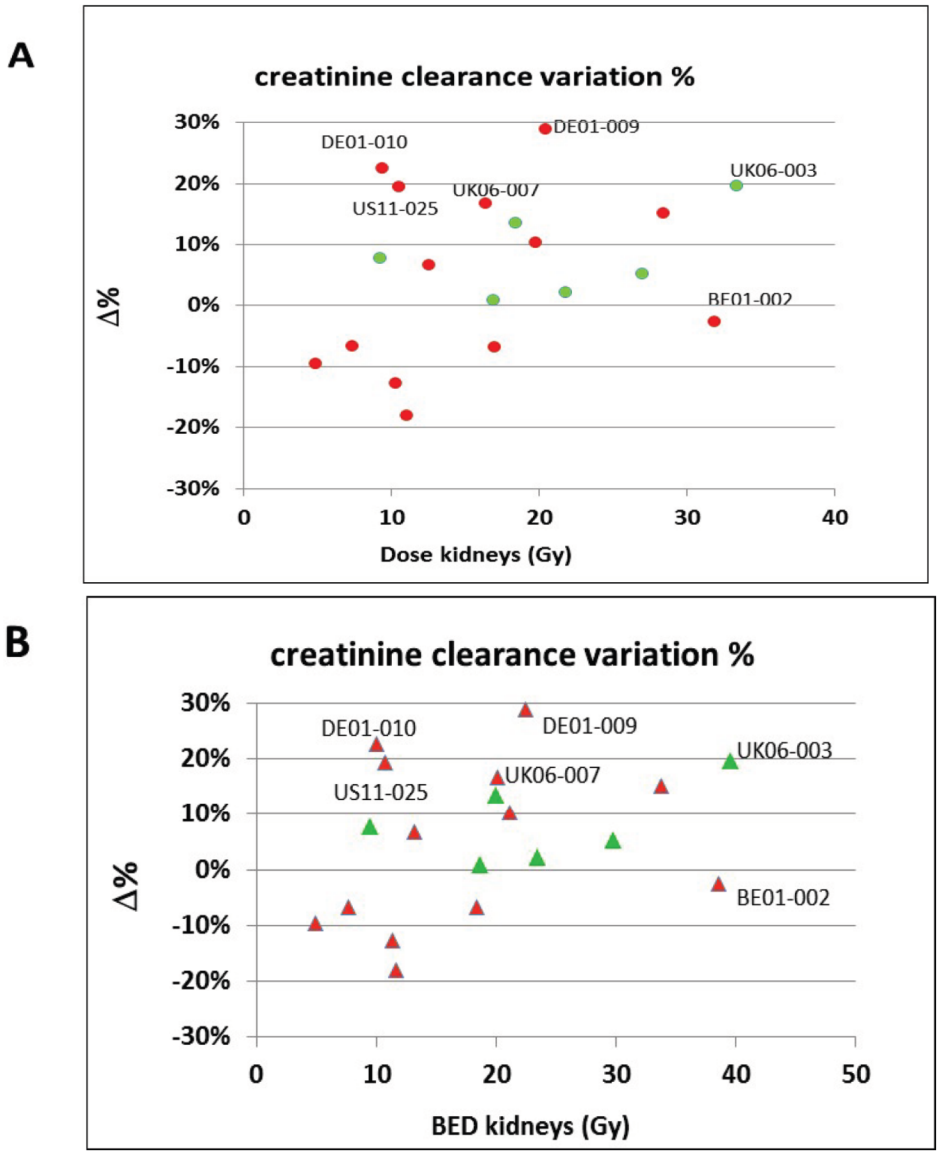
年間変化率 20%以上のクレアチニンクリアランスの減少は，腎機能障害の発現と関連すると報告されている [4]。NETTER-1 試験の被曝線量サブスタディではクレアチニンクリアランスの減少率が 20%以上となった被験者が 3 名認められた。

- DE01-010：クレアチニンクリアランスの減少率は 23%であったが，値は正常範囲内であった。
- DE01-009：腎臓の累積吸収線量及び累積 BED はそれぞれ 21 Gy 及び 22 Gy であり，血清クレアチニンでは変動を認めなかったが，クレアチニンクリアランスは経時的に減少し，治療開始から 25 ヶ月後の減少率は 29%であった。これは年間変化率では約 15%の減少に相当した。

・ UK06-023：腎臓の累積吸収線量及び累積 BED はそれぞれ約 33 Gy 及び 40 Gy であり，血清クレアチニンでは変動を認めなかったが，クレアチニンクリアランスは経時的に減少し，24 ヶ月のフォローアップ期間に 20%の減少が認められた。これは年間変化率では約 12%の減少に相当した。

一方，腎臓の累積吸収線量及び累積 BED がそれぞれ 16 Gy 及び 20 Gy であり，血清クレアチニンの変動が認められなかった被験者 UK06-007 は，高血圧及び年齢 70 歳以上という，被曝線量に相関した腎機能障害をもたらす可能性のある背景があるにもかかわらず，クレアチニンクリアランスは，治験薬の最終投与から 14 ヶ月のフォローアップまでで 17%の減少であり，腎機能障害の発現を誘発する減少率は示さなかった。また，被験者 BE01-002 は，比較的高い腎臓の累積吸収線量及び累積 BED を示したが，クリアランス低下率は軽度であった。

図 2.7.2.2-13 腎臓の累積吸収線量（A）及び累積 BED（B）に対するクレアチニンクリアランスのベースラインからの変化率（%）の分布（NETTER-1 サブスタディ被曝線量）



Red and green symbols are patients with or without notable baseline characteristic, respectively.
（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 16 から抜粋，改変）

観察された腎毒性の Grade は低かったが，血清クレアチニン値及びクレアチニンクリアランスの吸収線量との相関の可能性を検討した。Grade 1 の毒性はあったものの，血清クレアチニンの真の増加を認めなかった 3 名では，相関関係は明らかではなかった。F-1515 の投与によってもたらされる腎臓の吸収線量及び BED は比較的低かったことから，線量よりも個々の被験者の感受性の方が影響は大きいと考えられた。

2.7.2.2.2.2　薬物動態

（添付資料 5.3.3.2.4，添付資料 5.3.3.2.5，添付資料 5.3.3.2.6）

(1)　血液クリアランス及び尿中排泄

20 名の被験者から得られた血液データのうち，被験者 UK06-003 から得られた血中放射能濃度は，イメージングの結果を考慮すると全体的に異常に低値であり，信頼できる結果ではないと判断し，すべての時点のデータを PK 解析の対象外とした。また，被験者 UK06-006 では，投与中間時点の結果のみ異常に高値であり，外れ値と判断し，投与中間時点の測定値を PK 解析に含めなかった。

F-1515 を 7.4 GBq 単回投与した際の血液放射能クリアランスを図 2.7.2.2-14 に示し（赤色（MEDIAN）はそれぞれの測定時点の中央値を示す），各パラメータを表 2.7.2.2-6 に示した。

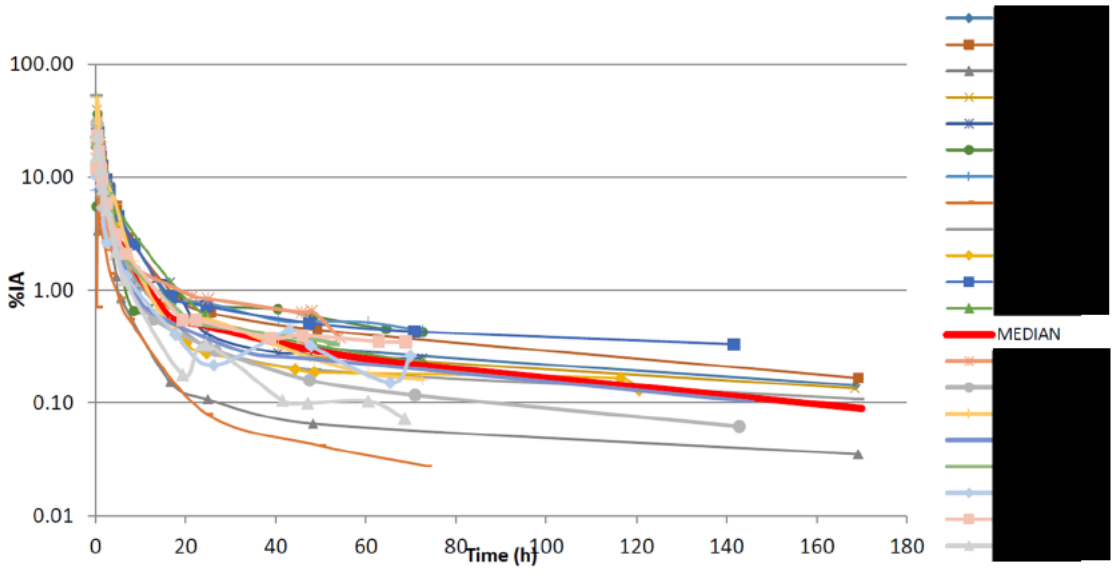
F-1515 を 30 分間かけて静脈内投与した際，投与中間時又は投与終了時に C_{max} となった。被験者 UK06-003 を除いた 19 名の被験者全体の C_{max} の平均値± SD は，10.05 ± 5.05 ng/mL であった。19 名の被験者の C_{max} では，最小値と最大値に約 6 倍の差があった（3.08～23.58 ng/mL）。

AUC の最小値及び最大値でも同様の差があり（17.49～80.47 ng·h/mL），本サブスタディの被験者集団では，F-1515 の静脈内投与後の曝露にばらつきがあることが示唆された。

F-1515 は，およそ 16～23 時間までに比較的急速に血中から消失し，終末相での半減期の平均値± SD は 71.2 ± 28.1 時間であった。

V_z は平均値 ± SD が 460 ± 246 L と大きく，F-1515 が体液及び組織に広範囲に分布していることが示唆された。CL は平均値± SD が 4.52 ± 1.40 L/h と小さく，これは 70 kg の健康成人男性の肝血流の約 5%に相当した。これらのパラメータの被験者間の変動は中程度から大きく，変動係数（CV）では CL で約 31%，V_z で約 54%であった。F-1515 の分布と排泄における被験者間変動の要因は，人口統計学的内容（例：年齢，性別，人種）及び個々の特性（例：体重，体型）及び／又は合併症及び薬物療法が考えられた。

図 2.7.2.2-14 F-1515 を 7.4 GBq 単回投与した際の血液クリアランス
（NETTER-1 サブスタディ被曝線量）



（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 1 から抜粋，改変）

表 2.7.2.2-6 F-1515 を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

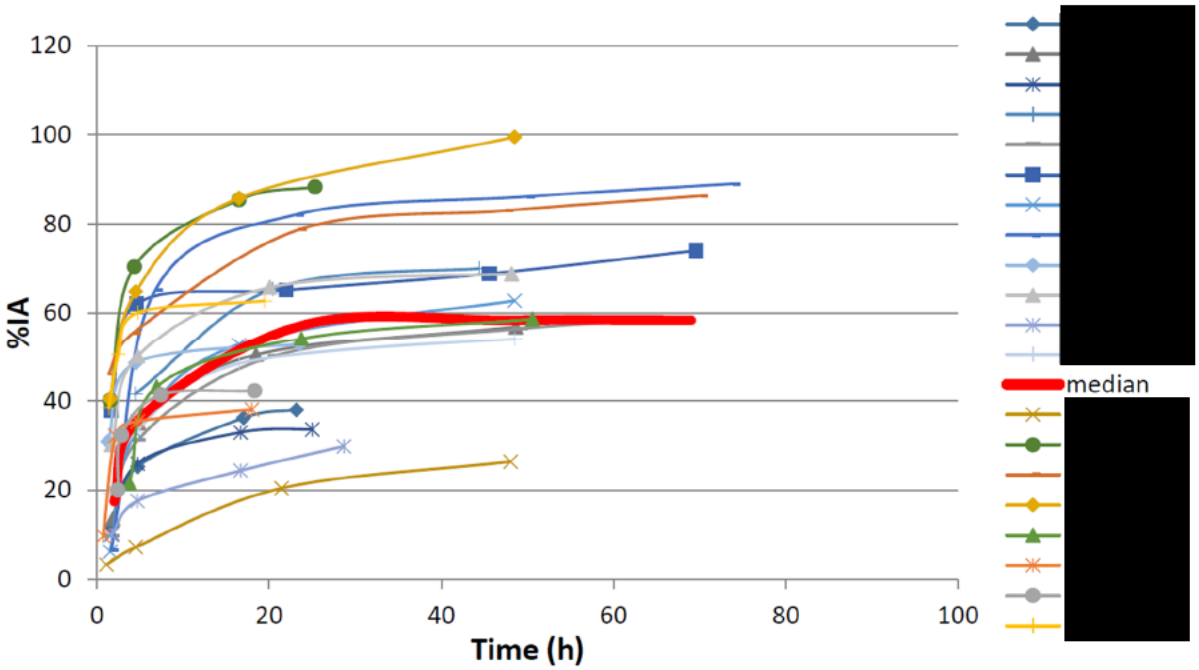
Parameter	Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	10.05 (5.05)
$AUC_{t0\text{-}tlast}$ (ng h/mL)	33.91 (13.56)
AUC (ng.h/mL)	41.32 (14.71)
V_z (L)	460 (246)
CL (L/h)	4.52 (1.40)
Terminal $t_{1/2}$ (h)	71.21 (28.12)

C_{max} = The value of the maximum blood concentration;
$AUC_{t0\text{-}tlast}$ = Area under the serum concentration vs. time curve from time 0 up to the last measurable data point;
AUC = Area under the curve extrapolated to infinity.
V_z, distribution volume during the terminal phase.
CL, clearance.
$t_{1/2}$, half-life.
Each value is the mean (with standard deviation, SD) of 19 patients.
（添付資料 5.3.3.2 Appendix II から抜粋，改変）

全被験者の累積尿中放射能排泄率を図 2.7.2.2-15 に示した。被験者 UK06-003 は，イメージングの結果と比較して異常に低い尿中放射能であったため，血液と同様に解析対象から除外し被験者 19 名の尿中放射能排泄率を解析した。累積尿中放射能回収率の平均値を表 2.7.2.2-7 に示した。実際の蓄尿区間に基づき，F-1515 投与後を 4 区間（0～2 又は 2.5 時間まで，2 又は 2.5 時間～4 又は 5 時間まで，4 又は 5 時間～16 又は 23 時間まで，16 又は 23 時間～24 又は 48 時間まで）とした際の尿中放射能排泄率の平均値± SD は，それぞれ 24 ± 15%，21 ± 12%，15 ± 10%，5 ± 3%であった。投与放射能の大部分（約 58%）は投与後 16 又は 23 時間までに排泄され，16 又は 23 時間～24 又は 48 時間までの排泄率は少量 (約 5%) であった。投与放射能の大部分が最初の 16 又は 23 時間後までに排泄されることは，F-1515 の血中放射能濃度推移の同区間の比較的早い消失と合致していた。

F-1515 の投与終了後 0 時間～24 又は 48 時間までの累積尿中放射能排泄率は，データが得られた被験者 15 名の尿中排泄率の平均値± SD で，65 ± 26%であった。

図 2.7.2.2-15 尿中排泄された累積放射能（NETTER-1 サブスタディ被曝線量）



（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 2 から抜粋，改変）

表 2.7.2.2-7 累積尿中放射能回収率の平均値（NETTER-1 サブスタディ PK）

Approximate intervals (h)	Cumulative activity decay corrected in urine [a]
0 - 2.0/2.5	24 ± 15 (n = 18)
0 - 4/5	44 ± 19 (n = 19)
0 - 16/23	58 ± 24 (n = 19)
0 - 24/48	65 ± 26 (n = 15)

[a] Data are from the Dosimetry, Pharmacokinetics and ECG Sub-study dataset.
Note: the circulating radioactivity and radioactivity in urine represent primarily parent ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate, according to *in vitro* and *in vivo* studies in man and animals.
Each value is the mean with standard deviation.
The mean intravenous dose of F-1515 was 170.01 µg (7.25 GBq) .

（添付資料 5.3.3.2.5 の Table 4 から抜粋，改変）

(2) 体内分布

プラナー画像の ROI 解析に基づき，F-1515 の体内分布を評価したところ，ほとんどの被験者において，腫瘍で高い集積を認め，腎臓，脾臓を含む正常臓器では低い集積が認められた。

(3) 尿中放射性代謝物

投与後 48 時間後までの尿検体を HPLC で分析した結果，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の未変化体の割合はほぼ 100%であった。しかし，代謝物分析をした被験者 25 名のうち，F-1515 投与後 16～48 時間の区間で未変化体を検出できたのは 3 名であり，残りの 22 名はいかなる成分も検出できなかった。

2.7.2.2.3 国内第 I 相臨床試験

（添付資料 5.3.3.2.1）

国内第 I 相臨床試験（P-1515-11 試験）の概要を表 2.7.2.2-8 に示す。

表 2.7.2.2-8 国内第 I 相臨床試験（P-1515-11 試験）の概要

目的	SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の膵，消化管又は肺 NET 患者を対象に，F-1520 輸液及び徐放性オクトレオチド酢酸塩製剤併用下で F-1515 を 7.4 GBq 単回投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び被曝線量を評価する。
対象及び被験者数	SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の膵，消化管又は肺 NET 患者 6 名
投与量・投与方法	F-1520 輸液併用下，1 回あたり 7.4 GBq の F-1515 を 8 週ごとに最大 4 回静脈内投与した。F-1520 輸液は F-1515 投与の約 30 分前から約 4 時間かけて投与した。薬物動態及び被曝線量の評価は F-1515 及び F-1520 輸液の初回投与時に行った。

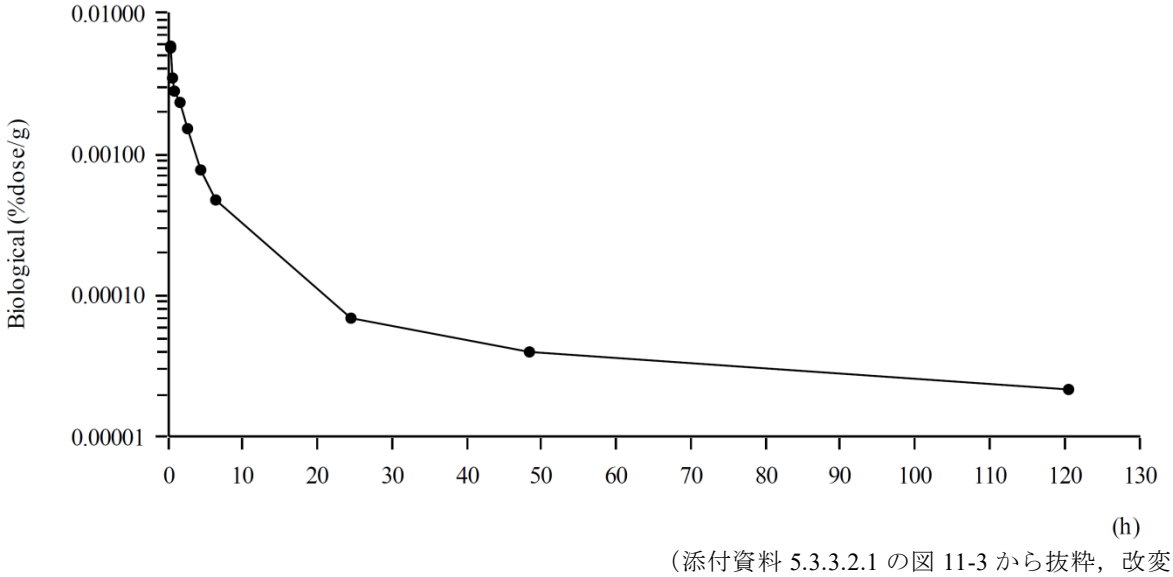
2.7.2.2.3.1 薬物動態

(1) 血中放射能濃度

F-1515 を 7.4 GBq 単回投与したときの平均血中放射能濃度の推移図（生物学的放射能濃度）を図 2.7.2.2-16 に示した。

F-1515 の生物学的放射能濃度及び実効放射能濃度の平均値は，いずれも F-1515 の投与終了直前の採血ポイントをピークとし，その後，分布相（α 相）と消失相（β 相）からなる二相性の消失が認められた。

図 2.7.2.2-16 F-1515 の平均血中放射能濃度の推移図（生物学的放射能濃度，n = 6）
（P-1515-11 試験）



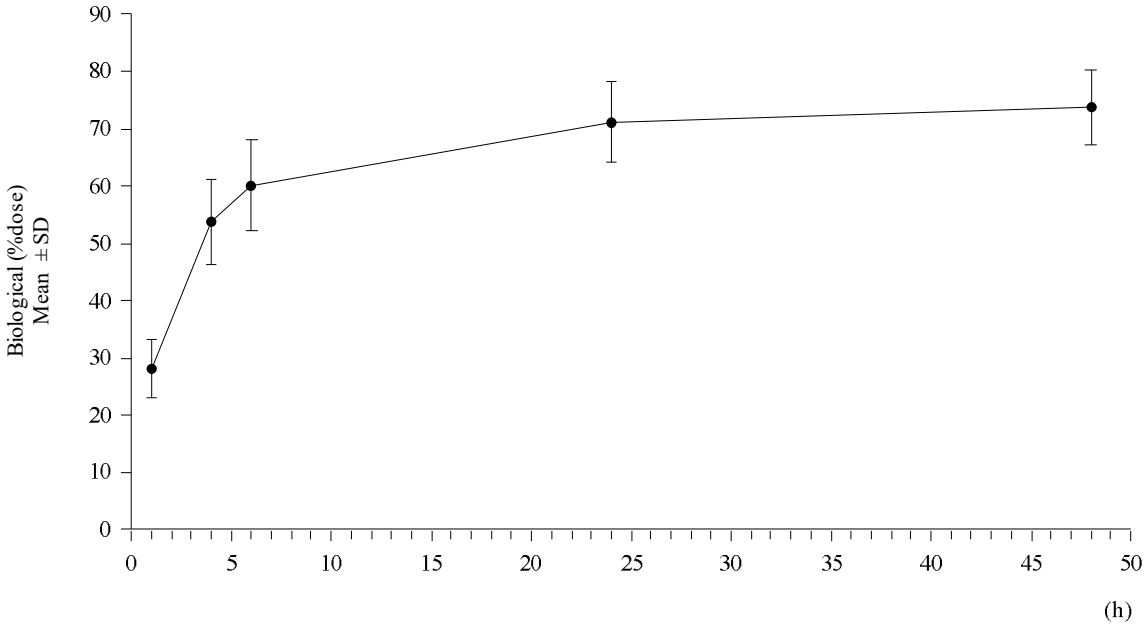
（添付資料 5.3.3.2.1 の図 11-3 から抜粋，改変）

(2) 尿中放射能排泄率

F-1515 を 7.4 GBq 単回投与したときの平均累積尿中放射能排泄率の推移図（生物学的放射能排泄率）を図 2.7.2.2-17 に，治験薬投与後から無限大時間までの各蓄尿区間での累積尿中放射能排泄率（%dose）の記述統計量を表 2.7.2.2-9 に示した。累積尿中放射能排泄率

（平均値 ± SD）は，投与後 4 時間までで 53.7 ± 7.39%dose，投与後 48 時間までで 73.8 ± 6.52%dose，無限大時間までで 80.0 ± 7.22%dose であった。F-1515 は投与後速やかに尿中へ排泄され，最終的に投与された放射能の大部分が尿中に排泄された。

図 2.7.2.2-17 F-1515 の累積尿中放射能排泄率の推移図（生物学的放射能，n = 6）
（P-1515-11 試験）



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 11-4 から抜粋，改変）

表 2.7.2.2-9 F-1515 の無限大時間までの各蓄尿区間での累積尿中放射能排泄率

Population: PK evaluation

Parameter		n	Mean	SD	Median	Min	Max
Cumulative urinary excretion of radioactivity (%dose)							
Biological	0 - 1 hr	6	28.1	4.97	30.3	20.1	32.1
	0 - 4 hr	6	53.7	7.39	53.9	42.6	61.7
	0 - 6 hr	6	60.1	7.90	59.9	49.0	69.8
	0 - 24 hr	6	71.2	6.99	69.5	62.5	81.4
	0 - 48 hr	6	73.8	6.52	72.0	65.8	83.6
	0 - infinity	6	80.0	7.22	78.7	71.9	90.9

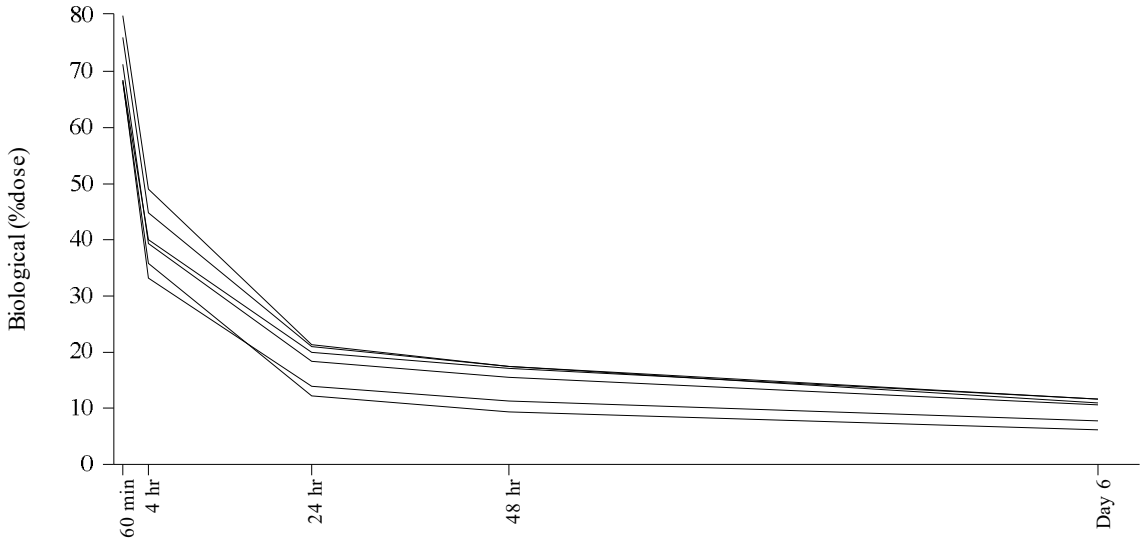
（添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-9 から抜粋，改変）

(3) 体内分布

全身の F-1515 の生物学的放射能分布率の被験者別推移図を図 2.7.2.2-18 に示した。F-1515 の全身の生物学的放射能分布率の平均から，体内の残存放射能の推移を検討した結果，投与後 24 時間までに急速な減少が認められた。F-1515 の肝臓，脾臓及び腎臓の生物学的放射能分布率の平均から，各臓器の残存放射能の推移を検討した結果，放射能分布率は肝臓が最も高く，以降，腎臓，脾臓の順となった。全身での推移とは異なり，肝臓，脾臓及び腎臓では時間経過による変動は小さかったが，肝臓及び腎臓では投与後から経時的

に減少する傾向が，脾臓では投与後 24 時間に最も高い集積を示す傾向が認められた。また，肝臓と脾臓では被験者間のばらつきが認められた（【5.3.3.2.1 の図 11-6 参照】，【5.3.3.2.1 の図 11-7 参照】，【5.3.3.2.1 の図 11-8 参照】）。

図 2.7.2.2-18 F-1515 の放射能分布率の被験者別推移図（生物学的放射能）（全身，n = 6）
（P-1515-11 試験）



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 11-5 から抜粋，改変）

(4) 薬物動態パラメータ

全血中放射能濃度より算出した F-1515 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示した。F-1515 の生物学的パラメータにおける血中の β 相半減期（$t_{1/2,\ beta}$）の値（平均値 ± SD）及び無限大時間までの AUC（$AUC_{t0\text{-}tinf}$）（平均値 ± SD）は，それぞれ 58.4 ± 4.55 時間及び 0.0209 ± 0.00325%dose･h/g であった。

F-1515 の生物学的パラメータにおける終末相の分布容積（V_z）（平均値 ± SD）は 410 ± 68.6 kg であり，CL は 4.88 ± 0.738 kg/h であった。

F-1515 の実効パラメータにおける血中の β 相半減期（$t_{1/2,\ beta}$）の値（平均値 ± SD）及び無限大時間までの AUC（$AUC_{t0\text{-}tinf}$）（平均値 ± SD）は，それぞれ 42.7 ± 2.44 時間及び 0.0189 ± 0.00280%dose･h/g であった。

表 2.7.2.2-10 F-1515 の血中薬物動態パラメータ（P-1515-11 試験）

Population: PK evaluation

Parameter	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Biological						
$t_{1/2,alpha}$ (h)	6	2.40	0.309	2.38	2.06	2.77
$t_{1/2,beta}$ (h)	6	58.4	4.55	58.2	53.2	64.1
$AUC_{t0\text{-}tlast}$ (%dose・h/g)	6	0.0191	0.00286	0.0192	0.0155	0.0234
$AUC_{t0\text{-}tinf}$ (%dose・h/g)	6	0.0209	0.00325	0.0209	0.0175	0.0260
t_{max} (h)	6	0.34	0.09	0.31	0.25	0.47
C_{max} (%dose/g)	6	0.00639	0.00107	0.00587	0.00557	0.00795
Vz (kg)	6	410	68.6	398	329	529
CL (kg/h)	6	4.88	0.738	4.78	3.84	5.72
Effective						
$t_{1/2,alpha}$ (h)	6	2.37	0.300	2.34	2.03	2.72
$t_{1/2,beta}$ (h)	6	42.7	2.44	42.6	39.9	45.7
$AUC_{t0\text{-}tlast}$ (%dose・h/g)	6	0.0181	0.00266	0.0183	0.0146	0.0219
$AUC_{t0\text{-}tinf}$ (%dose・h/g)	6	0.0189	0.00280	0.0190	0.0154	0.0231

（添付資料 5.3.3.2.1 表 11-10 から抜粋，改変）

(5) 尿中放射性代謝物

尿中の有効成分 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の未変化体及び放射性代謝物の割合を表 2.7.2.2-11 に示した。尿中における未変化体の割合（平均値 ± SD）は，投与後 6～24 時間では 87.3 ± 9.3%であったが，投与後 24～48 時間では 0.0 ± 0.0%であった。

表 2.7.2.2-11 尿中の未変化体及び放射性代謝物の割合（P-1515-11 試験）

Population: PK evaluation

Parameter	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Intact form (%)						
0-1 hr	6	100	0.0	100	100	100
1-4 hr	6	99.3	1.7	100	95.9	100
4-6 hr	6	99.1	1.5	100	96.6	100
6-24 hr	6	87.3	9.3	86.2	74.2	100
24-48 hr	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Metabolites (%)						
0-1 hr	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1-4 hr	6	0.7	1.7	0.0	0.0	4.1
4-6 hr	6	0.9	1.5	0.0	0.0	3.4
6-24 hr	6	12.7	9.3	13.9	0.0	25.8
24-48 hr	6	100	0.0	100	100	100

（添付資料 5.3.3.2.1 表 11-11 から抜粋，改変）

2.7.2.2.3.2 被曝線量

F-1515 の主要臓器・組織における 1 MBq あたりの吸収線量（平均値 ± SD）は，脾臓非

摘出群（4 名）では，腎臓（0.568 ± 0.128 mGy/MBq），脾臓（0.559 ± 0.273 mGy/MBq），膀胱壁（0.463 ± 0.126 mGy/MBq）及び肝臓（0.247 ± 0.180 mGy/MBq）の順に高かった。

脾臓非摘出群の 29.6 GBq（4 回の累積投与量）あたりの吸収線量及び実効線量を，表 2.7.2.2-12 に示した。F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合の骨髄及び腎臓の吸収線量（平均値 ± SD）は，0.722 ± 0.0876 Gy 及び 16.8 ± 3.80 Gy であった。

F-1515 の 1 MBq あたりの実効線量（平均値 ± SD）は，0.0658 ± 0.00524 mSv/MBq であり，F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合，1.95 ± 0.155 mSv であった。また，F-1515 の腎臓の生物学的実効線量（平均値 ± SD）は，F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合，17.0 ± 3.89 Gy であった（表 2.7.2.2-13）。

表 2.7.2.2-12 脾臓非摘出群の 29.6 GBq（4 回の累積投与量）あたりの吸収線量及び実効線量（P-1515-11 試験）

Population: Dosimetry evaluation

Target Organ	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Absorbed dose (Gy/29.6 GBq)						
Brain	4	5.66E-01	6.27E-02	5.79E-01	4.80E-01	6.28E-01
Thyroid	4	5.75E-01	6.29E-02	5.85E-01	4.91E-01	6.39E-01
Thymus	4	5.86E-01	5.91E-02	5.96E-01	5.06E-01	6.45E-01
Lungs	4	6.13E-01	5.08E-02	6.17E-01	5.51E-01	6.66E-01
Breasts	4	5.68E-01	5.68E-02	5.77E-01	4.91E-01	6.25E-01
Heart Wall	4	6.26E-01	5.08E-02	6.28E-01	5.68E-01	6.81E-01
Liver	4	7.31E+00	5.33E+00	6.39E+00	2.00E+00	1.44E+01
Gallbladder Wall	4	7.42E-01	6.72E-02	7.71E-01	6.42E-01	7.84E-01
Pancreas	4	7.19E-01	6.52E-02	7.13E-01	6.54E-01	7.93E-01
Spleen	4	1.65E+01	8.08E+00	1.59E+01	7.31E+00	2.70E+01
Stomach Wall	4	6.44E-01	6.69E-02	6.50E-01	5.59E-01	7.16E-01
Small Intestine	4	6.33E-01	5.85E-02	6.41E-01	5.56E-01	6.93E-01
Upper Large Intestine Wall	4	6.39E-01	5.39E-02	6.45E-01	5.71E-01	6.96E-01
Lower Large Intestine Wall	4	6.30E-01	6.45E-02	6.47E-01	5.39E-01	6.90E-01
Adrenals	4	7.07E-01	5.15E-02	7.04E-01	6.63E-01	7.58E-01
Kidneys	4	1.68E+01	3.80E+00	1.70E+01	1.20E+01	2 12E+01
Urinary Bladder Wall	4	1.37E+01	3.74E+00	1.19E+01	1.17E+01	1.93E+01
Testes	3	5.89E-01	7.68E-02	6.13E-01	5.03E-01	6.51E-01
Ovaries	4	6.34E-01	6.33E-02	6.50E-01	5.45E-01	6.93E-01
Uterus	4	6.75E-01	6.33E-02	6.94E-01	5.83E-01	7.28E-01
Skin	4	5.62E-01	5.91E-02	5.73E-01	4.82E-01	6.22E-01
Muscle	4	5.97E-01	5.91E-02	6.07E-01	5.18E-01	6.57E-01
Red Marrow	4	7.22E-01	8.76E-02	7.25E-01	6.25E-01	8.14E-01
Osteogenic Cells	4	1.96E+00	2.13E-01	2.04E+00	1.65E+00	2.12E+00
Total Body	4	9.14E-01	8.98E-02	9.52E-01	7.81E-01	9.71E-01
Effective Dose Equivalent (Sv/29.6 GBq)	4	3.79E+00	4.40E-01	3.83E+00	3.23E+00	4.26E+00
Effective Dose (Sv/29.6 GBq)	4	1.95E+00	1.55E-01	1.95E+00	1.76E+00	2.13E+00

（添付資料 5.3.3.2.1 Table 14.2-71 から抜粋，改変）

表 2.7.2.2-13 脾臓非摘出群（n=4）の腎臓の生物学的実効線量（BED）（P-1515-11 試験）

Population: Dosimetry evaluation

	n	Mean	SD	Median	Min	Max
BED (mGy/MBq)	4	5.74E-01	1.31E-01	5.80E-01	4.11E-01	7.27E-01
BED for 7.4 GBq (Gy/7.4 GBq)	4	4.25E+00	9.73E-01	4.29E+00	3.04E+00	5.38E+00
BED for 29.6 GBq (Gy/29.6 GBq)	4	1.70E+01	3.89E+00	1.72E+01	1.22E+01	2.15E+01

（添付資料 5.3.3.2.1 表 11-14 から抜粋，改変）

2.7.2.2.3.3 線量当量率

F-1515 を 7.4 GBq 投与したときの，被験者の体表面から 1 m の距離における 1 cm 線量当量率の記述統計量を表 2.7.2.2-14 に示した。

1 cm 線量当量率（平均値± SD）は，投与後 2 時間が最も高く 27.58 ± 3.84 μSv/h となり，その後経時的に減少し，Day 2（投与終了後 24 時間）で 6.53 ± 1.12 μSv/h（最大値 8.40 μSv/h），Day 7 で 2.11 ± 1.11 μSv/h（最大値 4.00 μSv/h）となった。

表 2.7.2.2-14 1 m の距離における 1 cm 線量当量率（P-1515-11 試験）

Population: Dose equivalent rate

Parameter		n	Mean	SD	Median	Min	Max
One centimeter dose equivalent rate at 1 meter distance from the patient's body surface (μSv/h)							
Day 1	Before	6	0.07	0.16	0.00	0.00	0.40
	2 hr	6	27.58	3.84	27.74	23.20	33.20
	4 hr	6	21.13	7.49	18.20	16.00	36.00
	6 hr	6	16.07	2.00	15.80	13.64	18.80
Day 2		6	6.53	1.12	6.20	5.20	8.40
Day 3		6	4.94	1 53	5.42	2.00	6.40
Day 7		6	2.11	1.11	2.00	0.60	4.00

Before: Before F-1520 administration

（添付資料 5.3.3.2.1 表 11-6 から抜粋，改変）

2.7.2.2.4 国内第 I/II 相臨床試験

（添付資料 5.3.5.2.1）

国内第 I/II 相臨床試験（P-1515-12 試験）の臨床薬理評価の概要を表 2.7.2.2-15 に示す。

表 2.7.2.2-15 国内第 I/II 相臨床試験（P-1515-12 試験）の臨床薬理評価の概要

目的	中腸カルチノイド患者を対象に，F-1520 輸液及び徐放性オクトレオチド酢酸塩製剤併用下で F-1515 を 7.4 GBq 単回投与したときの薬物動態及び被曝線量を評価する（コホート 1）。
対象及び被験者数	SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の中腸カルチノイド患者 3 名
投与量・投与方法	F-1520 輸液併用下，1 回あたり 7.4 GBq の F-1515 を 8 週ごとに最大 4 回静脈内投与した。F-1520 輸液は F-1515 投与の約 30 分前から約 4 時間かけて投与した。薬物動態及び被曝線量の評価は F-1515 及び F-1520 輸液の初回投与時に行った。

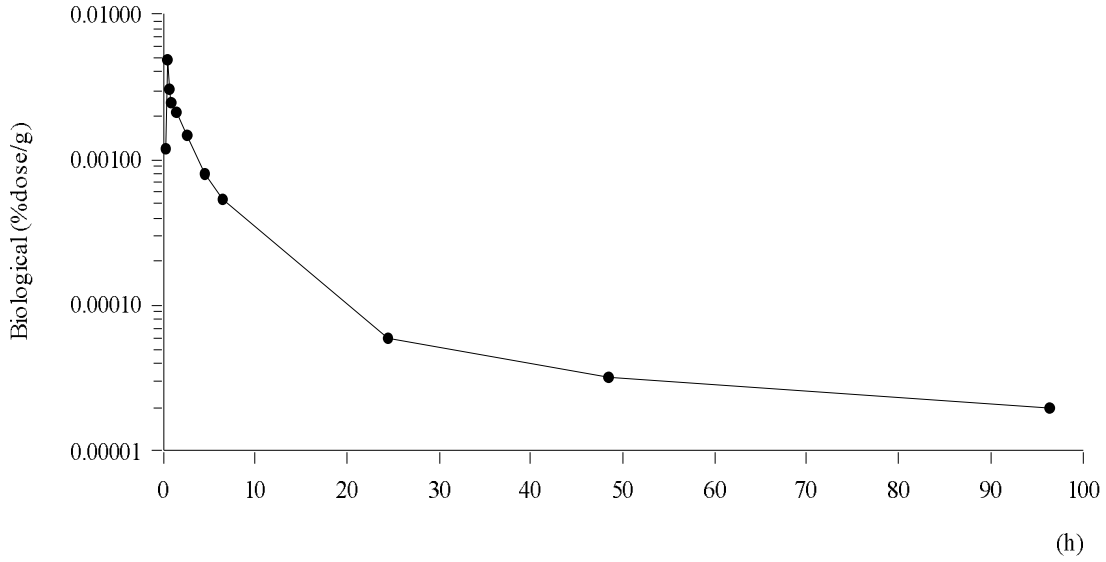
2.7.2.2.4.1 薬物動態

(1) 血中放射能濃度

F-1515 の平均血中放射能濃度の推移図（生物学的放射能濃度）を図 2.7.2.2-19 に示した。

F-1515 の生物学的放射能濃度及び実効放射能濃度の平均値は，いずれも F-1515 の投与終了直前の採血ポイントをピークとし，その後，分布相（α 相）と消失相（β 相）からなる二相性の消失が認められた。

図 2.7.2.2-19 F-1515 の平均血中放射能濃度の推移図（生物学的放射能濃度）（P-1515-12 試験）

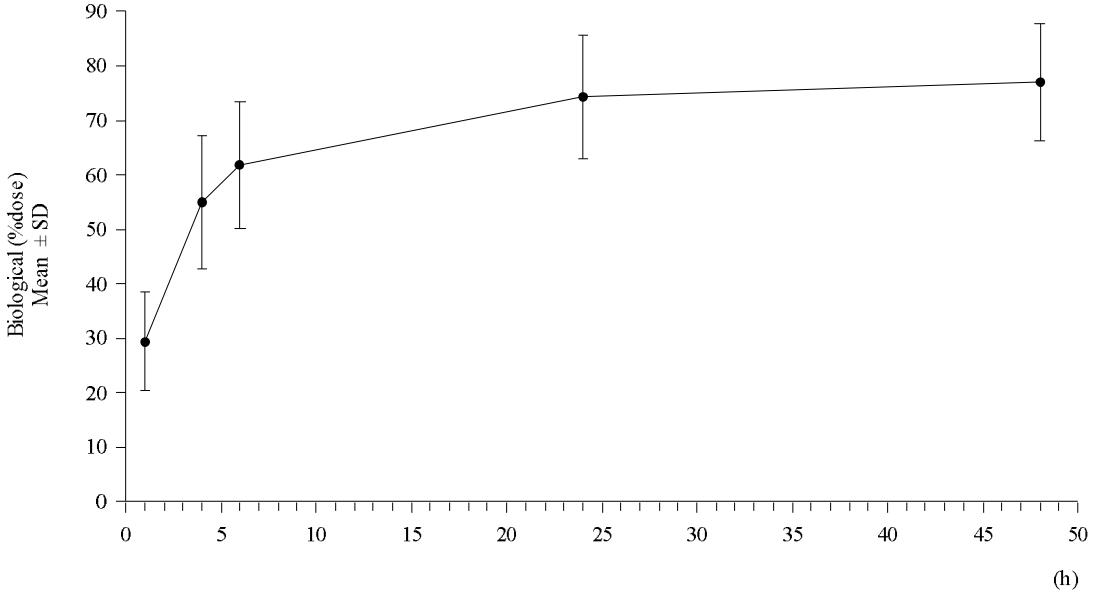


（添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-3 から抜粋，改変）

(2) 尿中放射能排泄率

F-1515 の平均累積尿中放射能排泄率の推移図（生物学的放射能排泄率）を図 2.7.2.2-20 に，治験薬投与後から無限大時間までの各蓄尿区間での累積尿中放射能排泄率（%dose）の記述統計量を表 2.7.2.2-16 に示した。累積尿中放射能排泄率（平均値 ± SD）は，投与後 4 時間までで 54.9 ± 12.2%dose，投与後 48 時間までで 76.9 ± 10.7%dose，無限大時間までで 85.7 ± 12.0%dose であった。F-1515 は投与後速やかに尿中へ排泄され，最終的に投与された放射能の大部分が尿中に排泄された。

図 2.7.2.2-20 F-1515 の累積尿中放射能排泄率の推移図（生物学的放射能）（P-1515-12 試験）



（添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-4 から抜粋，改変）

表 2.7.2.2-16 F-1515 の無限大時間までの各蓄尿区間での累積尿中放射能排泄率
（P-1515-12 試験）

Population: PK evaluation

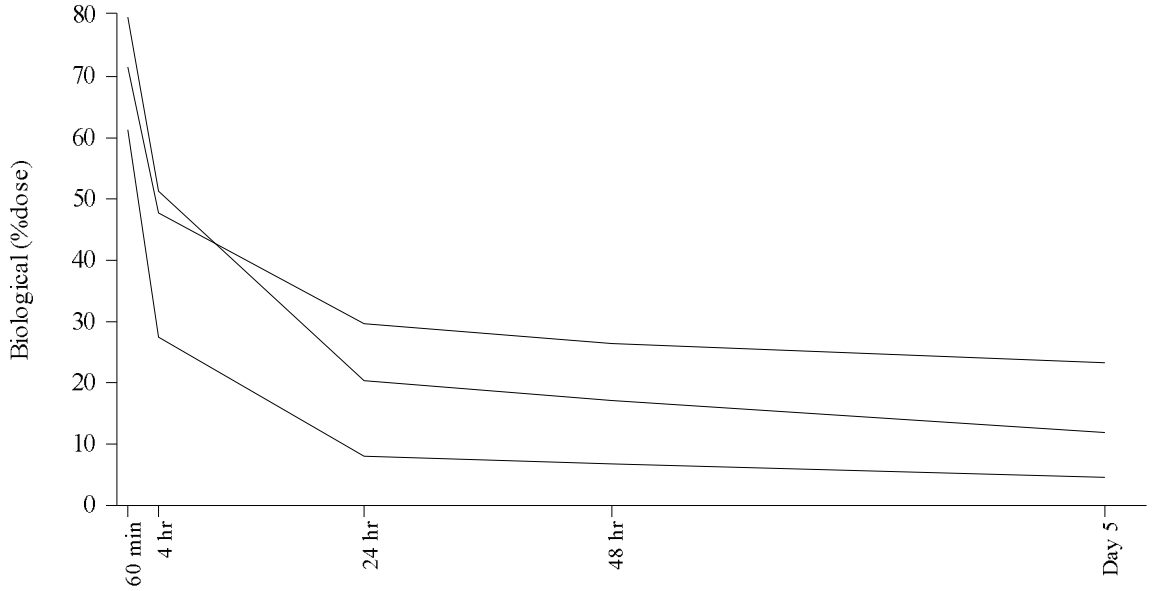
Parameter		n	Mean	SD	Median	Min	Max
Cumulative urinary excretion of radioactivity (%dose)							
Biological	0 - 1 hr	3	29.3	9.13	28.7	20.6	38.8
	0 - 4 hr	3	54.9	12.2	48.2	47.5	69.0
	0 - 6 hr	3	61.8	11.6	56.8	53.5	75.1
	0 - 24 hr	3	74.4	11.3	74.6	63.0	85.7
	0 - 48 hr	3	76.9	10.7	78.0	65.7	87.1
	0 - infinity	3	85.7	12.0	91.3	71.9	93.8

（5.3.5.2.1 の表 11-9 から抜粋，改変）

(3) 体内分布

全身の F-1515 の生物学的放射能分布率の被験者別推移図を図 2.7.2.2-21 に示した。F-1515 の全身の生物学的放射能分布率の平均から，体内の残存放射能の推移を検討した結果，投与後 24 時間までに急速な減少が認められた。肝臓，脾臓及び腎臓の生物学的放射能分布率の平均から，各臓器の残存放射能の推移を検討した結果，放射能分布率は肝臓が最も高く，以降，腎臓，脾臓の順となった。全身での推移とは異なり，肝臓，脾臓及び腎臓では時間経過による変動は小さかったが，いずれの臓器でも投与後から経時的に減少する傾向が認められた。また，肝臓では被験者間のばらつきが認められた（【5.3.5.2.1 の図 11-6 参照】，【5.3.5.2.1 の図 11-7 参照】，【5.3.5.2.1 の図 11-8 参照】）。

図 2.7.2.2-21 F-1515 の放射能分布率の被験者別推移図（生物学的放射能）（全身，n = 3）
（P-1515-12 試験）



（添付資料 5.3.5.2.1 の図 11-5 から抜粋，改変）

(4) 薬物動態パラメータ

全血中放射能濃度より算出した F-1515 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-17 に示した。F-1515 の生物学的パラメータにおける血中の β 相半減期（$t_{1/2,\ beta}$）の値（平均値 ± SD）及び無限大時間までの AUC（$AUC_{t0\text{-}tinf}$）（平均値 ± SD）は，それぞれ 48.4 ± 1.30 時間及び 0.0180 ± 0.00404%dose･h/g であった。

F-1515 の生物学的パラメータにおける終末相の分布容積（V_z）（平均値 ± SD）は 403 ± 99.3 kg であり，CL は 5.77 ± 1.39 kg/h であった。

F-1515 の実効パラメータにおける血中の β 相半減期（$t_{1/2,\ beta}$）の値（平均値 ± SD）及び無限大時間までの AUC（$AUC_{t0\text{-}tinf}$）（平均値 ± SD）は，それぞれ 37.1 ± 0.751 時間及び 0.0166 ± 0.00384%dose･h/g であった。

表 2.7.2.2-17 F-1515 の血中薬物動態パラメータ（P-1515-12 試験）

Population: PK evaluation

Parameter	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Biological						
$t_{1/2,alpha}$ (h)	3	2.09	0.392	1.88	1.84	2.54
$t_{1/2,beta}$ (h)	3	48.4	1.30	48.4	47.1	49.7
$AUC_{t0\text{-}tlast}$ (%dose・h/g)	3	0.0166	0.00391	0.0177	0.0123	0.0199
$AUC_{t0\text{-}tinf}$ (%dose・h/g)	3	0.0180	0.00404	0.0185	0.0137	0.0217
t_{max} (h)	3	0.44	0.02	0.43	0.43	0.47
C_{max} (%dose/g)	3	0.00483	0.00141	0.00446	0.00364	0.00638
V_z (kg)	3	403	99.3	387	313	510
Cl (kg/h)	3	5.77	1.39	5.40	4.60	7.30
Effective						
$t_{1/2,alpha}$ (h)	3	2.06	0.382	1.86	1.82	2.50
$t_{1/2,beta}$ (h)	3	37.1	0.751	37.1	36.4	37.9
$AUC_{t0\text{-}tlast}$ (%dose・h/g)	3	0.0159	0.00379	0.0172	0.0116	0.0189
$AUC_{t0\text{-}tinf}$ (%dose・h/g)	3	0.0166	0.00384	0.0176	0.0124	0.0198

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-10 から抜粋，改変）

2.7.2.2.4.2 被曝線量

F-1515 の主要臓器・組織における 1 MBq あたりの吸収線量（平均値 ± SD）は，腎臓（0.698 ± 0.179 mGy/MBq），肝臓（0.572 ± 0.725 mGy/MBq），膀胱壁（0.519 ± 0.141 mGy/MBq）及び脾臓（0.495 ± 0.220 mGy/MBq）の順に高かった。

F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合の骨髄及び腎臓の吸収線量（平均値 ± SD）は，0.631 ± 0.103 Gy 及び 20.7 ± 5.29 Gy であった（表 2.7.2.2-18）。また，F-1515 の腎臓の生物学的実効線量（平均値 ± SD）は，F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合，20.9 ± 5.35 Gy であった（表 2.7.2.2-19）。

表 2.7.2.2-18 29.4 GBq（4 回の累積投与量）あたりの吸収線量及び実効線量（P-1515-12 試験）

Population: Dosimetry evaluation

Target Organ	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Absorbed dose (Gy/29.6 GBq)						
Brain	3	4.52E-01	9.53E-02	4.29E-01	3.70E-01	5.56E-01
Thyroid	3	4.63E-01	1.02E-01	4.47E-01	3.70E-01	5.71E-01
Thymus	3	4.83E-01	1.01E-01	4.91E-01	3.79E-01	5.80E-01
Lungs	3	5.41E-01	1.33E-01	6.10E-01	3.88E-01	6.25E-01
Breasts	3	4.72E-01	9.84E-02	4.85E-01	3.67E-01	5.62E-01
Heart Wall	3	5.57E-01	1.43E-01	6.22E-01	3.94E-01	6.57E-01
Liver	3	1.69E+01	2.15E+01	7.81E+00	1.50E+00	4.14E+01
Gallbladder Wall	3	8.11E-01	4.15E-01	7.52E-01	4.29E-01	1.25E+00
Pancreas	3	6.82E-01	2.16E-01	7.34E-01	4.44E-01	8.67E-01
Spleen	3	1.47E+01	6.50E+00	1.47E+01	8.14E+00	2.11E+01
Stomach Wall	3	5.58E-01	1.28E-01	6.16E-01	4.11E-01	6.48E-01
Small Intestine	3	5.44E-01	1.13E-01	5.80E-01	4.17E-01	6.33E-01
Upper Large Intestine Wall	3	5.63E-01	1.26E-01	6.36E-01	4.17E-01	6.36E-01
Lower Large Intestine Wall	3	5.20E-01	9.73E-02	4.94E-01	4.38E-01	6.28E-01
Adrenals	3	6.91E-01	2.32E-01	7.16E-01	4.47E-01	9.09E-01
Kidneys	3	2.07E+01	5.29E+00	2.00E+01	1.57E+01	2.63E+01
Urinary Bladder Wall	3	1.54E+01	4.16E+00	1.47E+01	1.15E+01	1.98E+01
Testes	2	5.19E-01	-	-	4.53E-01	5.86E-01
Ovaries	3	5.28E-01	9.68E-02	5.15E-01	4.38E-01	6.30E-01
Uterus	3	5.73E-01	9.53E-02	5.51E-01	4.91E-01	6.78E-01
Skin	3	4.60E-01	9.48E-02	4.56E-01	3.67E-01	5.56E-01
Muscle	3	4.99E-01	1.02E-01	5.15E-01	3.91E-01	5.92E-01
Red Marrow	3	6.31E-01	1.03E-01	6.01E-01	5.48E-01	7.46E-01
Osteogenic Cells	3	1.62E+00	2.64E-01	1.55E+00	1.41E+00	1.92E+00
Total Body	3	1.08E+00	6.09E-01	9.44E-01	5.48E-01	1.74E+00
Effective Dose Equivalent (Sv/29.6 GBq)	3	4.52E+00	1.53E+00	4.35E+00	3.08E+00	6.13E+00
Effective Dose (Sv/29.6 GBq)	3	2.38E+00	9.02E-01	2.24E+00	1.56E+00	3.34E+00

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 14.2-6 から抜粋，改変）

表 2.7.2.2-19 腎臓の生物学的実効線量（BED）（P-1515-12 試験）

Population: Dosimetry evaluation

	n	Mean	SD	Median	Min	Max
BED (mGy/MBq)	3	7.07E-01	1.81E-01	6.86E-01	5.38E-01	8.98E-01
BED for 7.4 GBq (Gy/7.4 GBq)	3	5.24E+00	1.34E+00	5.08E+00	3.98E+00	6.65E+00
BED for 29.6 GBq (Gy/29.6 GBq)	3	2.09E+01	5.35E+00	2.03E+01	1.59E+01	2.66E+01

（添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-12 から抜粋，改変）

2.7.2.2.5 PRRT 時に併用するアミノ酸輸液の組成等を検討した海外臨床研究

PRRT を行う際には,海外学会等の PRRT に関するガイドラインに記載されているとおり,腎臓の被曝低減のためリシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液の併用投与が必須とされている。臨床現場において，2.5%リシン及び 2.5%アルギニンを含むアミノ酸輸液はリスクベネフィットが最適であるとされ，汎用されている。以下にアミノ酸の組成及び用量を検討した海外臨床研究を示す。

2.7.2.2.5.1 輸液の容量及びアミノ酸組成の検討

Rolleman らは，PRRT 時に併用するアミノ酸輸液を最適化する臨床試験を実施した [13]。腎臓への放射能集積を低減する効果が高く，副作用の発現割合が低いほど，PRRT に適するアミノ酸輸液とされた。

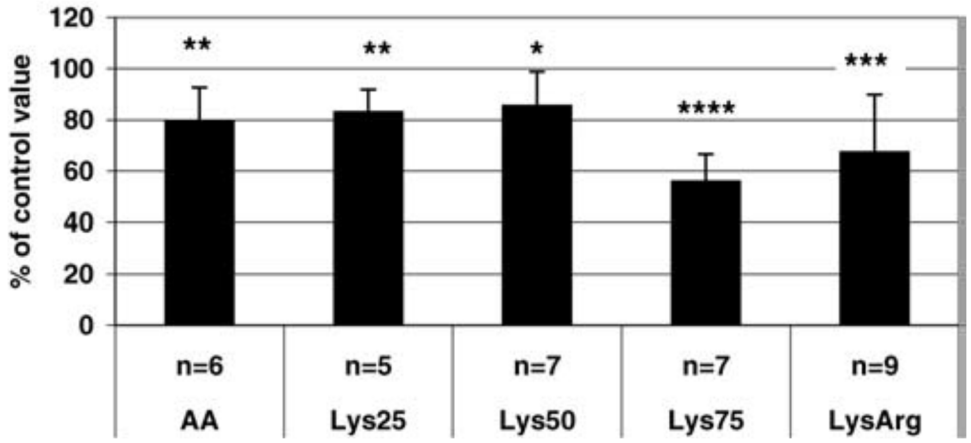
本試験は，NET 患者 26 名を対象とし，PRRT には F-1515 と同様にソマトスタチンアナログを放射性同位元素で標識した ^{111}In-DTPA^{0}-Octreotide が使用された。^{111}In-DTPA^{0}-Octreotide は，投与後の腎臓の吸収線量が 30 Gy 以上となった場合でも腎毒性を誘発しないことが報告されており [14]，アミノ酸輸液に起因する有害事象の特定に適すると考えられた。本試験では，^{111}In-DTPA^{0}-Octreotide 220 MBq（診断用量）又は 7～10 GBq（PRRT 用量）が投与された。輸液は ^{111}In-DTPA^{0}-Octreotide 投与前 30 分に投与が開始され，4 時間かけて投与された。

まず，輸液の容量を変えた場合の影響が検討された。アミノ酸を含まない 2.5%グルコース ＋ 0.45% NaCl 溶液 500 mL，1000 mL 又は 2000 mL の併用の有無による腎臓の放射能集積の差異が評価された。その結果，^{111}In-DTPA^{0}-Octreotide の腎臓への集積は，2.5%グルコース ＋ 0.45% NaCl 溶液の容量，及び併用の有無による影響を受けなかった。

続いて，アミノ酸輸液の組成を変えた場合の影響が検討された。5 種類のアミノ酸輸液（I.市販の総合アミノ酸輸液 2000 mL（Aminosteril N-Hepa 8%：リシン 10.32 g，アルギニン 16.08 g を含む），II. 5%リシン輸液 500 mL（リシン 25 g），III. 5%リシン輸液 1000 mL（リシン 50 g），IV. 5%リシン輸液 1500 mL（リシン 75 g），V. 2.5%リシン ＋2.5%アルギニン輸液 1000 mL（リシン 25 g，アルギニン 25 g））のそれぞれで，併用の有無による腎臓の放射能集積の変動が評価された。さらに，組成の異なるアミノ酸輸液ごとに，腎臓の放射能集積の減少率と安全性プロファイルが比較された。その結果，アミノ酸輸液の併用による腎臓の放射能集積の減少率は，5%リシン輸液 1500 mL で最も高く（平均 44%（SD＝11%）），次いで 2.5%リシン ＋ 2.5%アルギニン輸液で高かった（平均 33%（SD ＝ 23%））（図 2.7.2.2-22）。しかしながら，5%リシン輸液 1500 mL を投与された被験者では血清カリウム濃度（平均値± SD）が 4.4 ± 0.5 mmol/L から 5.9 ± 0.8 mmol/L に上昇し，50%（3/6 名）で重度の高カリウム血症（最大濃度 6.3，6.7 及び 6.8 mmol/L）が発現した。一方，2.5%リシン ＋ 2.5%アルギニン輸液を投与された被験者では，血清カリウム濃度（平均値± SD）が 4.2 ± 0.5 mmol/L から 5.1 ± 0.6 mmol/L に上昇したものの，6.0 mmol/L 以上となった被験者は 11 名中わずか 1 名（最大濃度 6.0 mmol/L）であった。さらに，市販の総合アミノ酸輸液を投与された被験者の 50%（4/8 名）で嘔吐が発現したが，2.5%リシン ＋2.5%アルギニン輸液を投与された被験者ではわずか 9%（1/11 名）であった。これは，アミノ酸輸液を併用しなかった対照群の嘔吐の発現割合（6%，延べ 3/52 名）と同程度であった。以上の結果を受けて，PRRT 施行時に併用するアミノ酸輸液の組成としては，腎臓の被曝低減効果及び安全性の観点から 2.5%リシン ＋ 2.5%アルギニン輸液 1000 mL が適していると考えら

れた。

図 2.7.2.2-22 組成の異なるアミノ酸輸液ごとの腎臓の放射能集積



Data are expressed as % of non-infused control value (mean with SD).
*P<0.04, **P<0.02, ***P<0.01, ****P<0.001

2.7.2.2.5.2 アミノ酸輸液の投与時間による影響の検討

Jamar らは，F-1515 と同様にソマトスタチンアナログを放射性同位元素で標識した ^{86}Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide の薬物動態及び被曝線量に対するアミノ酸輸液の影響を PET スキャンにより評価した臨床試験で，アミノ酸輸液の投与時間の影響を検討した[15]。

本試験では，SSTR 陽性の NET 患者 24 名を対象に，1 回あたり 122 MBq（コホート 1）又は 370 MBq（コホート 2～4）の ^{86}Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide が投与された。本試験はクロスオーバー試験であり，^{86}Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide と併用するアミノ酸輸液の種類及び併用時の投与時間が異なる 5 種類のレジメンが，表 2.7.2.2-20 に示すコホートで施行された。なお，腎保護効果は，^{86}Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide の腎集積（%ID）及び単位放射能あたりの腎臓の推定吸収線量を指標とし，被験者内比較により評価された。PET スキャンは，^{86}Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide 投与後 4 時間，24 時間及び 48 時間の時点で実施され，腎臓の吸収線量は，MIRD 法に基づき推定された。

表 2.7.2.2-20 アミノ酸輸液の腎保護効果の比較検討コホート

コホート	比較対象のレジメン	
1	I. アミノ酸輸液の併用なし	II. 市販の総合アミノ酸輸液（Proteinsteril Hepa 8%） 1800 mL（リシン + アルギニン 26.4 g）の 4 時間投与
2	II. 市販の総合アミノ酸輸液（Proteinsteril Hepa 8%） 1800 mL（リシン + アルギニン 26.4 g）の 4 時間投与	IV. リシン輸液 1800 mL（リシン 50g）の 4 時間投与
3	II. 市販の総合アミノ酸輸液（Proteinsteril Hepa 8%） 1800 mL（リシン + アルギニン 26.4 g）の 4 時間投与	III. 市販の総合アミノ酸輸液（Proteinsteril Hepa 8%） 3600 mL（リシン + アルギニン 52.8 g）の 10 時間投与
4	II. 市販の総合アミノ酸輸液（Proteinsteril Hepa 8%） 1800 mL（リシン + アルギニン 26.4 g）の 4 時間投与	V. 2.5%リシン + 2.5%アルギニン輸液 1800 mL（リシン 25 g，アルギニン 25 g）の 4 時間投与

アミノ酸輸液の投与は，^{86}Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide 投与の 30 分前から開始した。

市販の総合アミノ酸輸液の 4 時間投与と比較して，同輸液の 10 時間投与では，^{86}Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide の腎集積が顕著に減少した（コホート 3，$p < 0.001$）。また，市販の総合アミノ酸輸液の 4 時間投与と比較して，2.5%リシン + 2.5%アルギニン輸液の 4 時間投与では，腎集積が顕著に減少した（コホート 4，$p < 0.05$）。

市販の総合アミノ酸輸液の 4 時間投与と比較して，同輸液の 10 時間投与では，^{86}Y-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotide の単位放射能あたりの腎臓の平均推定吸収線量が 18%減少した（コホート 3, 2.1 mGy/MBq（SD = 0.4 mGy/MBq）及び 1.7 mGy/MBq（SD = 0.2 mGy/MBq），$p < 0.05$）。また，市販の総合アミノ酸輸液の 4 時間投与と比較して，2.5%リシン + 2.5%アルギニン輸液の 4 時間投与では腎臓の単位放射能あたりの平均推定吸収線量が 13%減少した（コホート 4, 1.8 mGy/MBq（SD = 0.7 mGy/MBq）及び 1.6 mGy/MBq（SD = 0.8 mGy/MBq），$p < 0.05$）。

本試験の結果, 市販の総合アミノ酸輸液の投与時間を 4 時間から 10 時間に延長することで，腎保護効果が増加した。また，市販の総合アミノ酸輸液の 4 時間投与と比較して，2.5%リシン + 2.5%アルギニン輸液の 4 時間投与は，高い腎保護効果を示した。2.5%リシン + 2.5%アルギニン輸液の 4 時間投与により，市販の総合アミノ酸輸液の 10 時間投与に匹敵する腎保護効果が期待できると考えられた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 *In vitro* 試験での薬物相互作用

In vitro 代謝試験では，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate がヒト肝細胞によって代謝されないことが示された。ヒト CYP に対する顕著な阻害能及び誘導能は認められず，P-糖たん白質の基質又は阻害剤としても機能せず，ヒトトランスポーター（OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3，OCT1 及び BCRP）阻害能も認められなかった。

一般的に血漿中たん白結合能が低い薬剤（非結合画分の割合が 3%を超える薬剤）では，臨床的に重要な薬物相互作用が起こるリスクが低いとされている。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のヒト血漿中での非結合画分の割合は約 50%であり，臨床的に重要な薬物間相互作用を引き起こす可能性が低いことが示唆された。

2.7.2.3.2 被曝線量

国内外の各試験より得られた主要臓器の吸収線量を表 2.7.2.3-1 に示した。Erasmus MC 試験では，転移の好発部位である肝臓の吸収線量が高かった。肝臓を除いたその他の臓器においては，吸収線量に明確な差は認められなかった。

表 2.7.2.3-1 各試験で得られた 1 MBq あたりの吸収線量（平均 ± SD mGy/MBq）

	Erasmus MC 試験*	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

（添付資料 5.3.3.2.4 の Table 16.1.3，添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-12，添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-11 から抜粋，改変）

表 2.7.2.3-2 及び表 2.7.2.3-3 に，国内外の各試験より得られた腎臓及び骨髄の吸収線量を示した。

Erasmus MC 試験より得られた腎臓の吸収線量は平均 0.72 ± 0.24 mGy/MBq であった。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 29.6 GBq を投与したと仮定した場合，腎臓の吸収線量は 21.2 ± 7.0 Gy，腎臓の平均 BED は 22.5 ± 7.8 Gy であった。骨髄の吸収線量は平均 0.042 ± 0.033 mGy/MBq であった。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 29.6 GBq を投与したと仮定した場合，骨髄の吸収線量は 1.2 ± 1.0 Gy であった。

NETTER-1 試験では，腎臓の平均被曝線量は 0.65 ± 0.29 Gy/GBq，骨髄は 0.03 ± 0.029 Gy/GBq であった。7.4 GBq を 4 回投与し，総放射能として 29.6 GBq 投与した場合の各臓器の平均吸収線量は，腎臓で 19.4 ± 8.7 Gy，骨髄で 1.0 ± 0.8 Gy と推定された。29.6 GBq 投与をした場合の腎臓の平均 BED は 21.8 ± 10.8 Gy であった。NETTER-1 試験で得られた腎臓及び骨髄の平均吸収線量，並びに腎臓の平均 BED は，Erasmus MC 試験で得られた値に明確な差は認められなかった。また，NETTER-1 試験で得られた被曝線量は腎毒性発現の閾値となる吸収線量の 30 Gy 及び BED の 40 Gy，骨髄毒性発現の閾値となる吸収線量の 3.7 Gy を下回っていた。

P-1515-11 試験では，29.6 GBq 投与した場合の腎臓の吸収線量は 16.8 ± 3.80 Gy，骨髄は

0.722 ± 0.0876 Gy であった。また，29.6 GBq 投与した場合の腎臓の平均 BED は 17.0 ± 3.89 Gy であった。また，P-1515-12 試験では，29.6 GBq 投与した場合の腎臓の吸収線量は 20.7 ± 5.29 Gy，骨髄は 0.631 ± 0.103 Gy であった。また，29.6 GBq 投与した場合の腎臓の平均 BED は 20.9 ± 5.35 Gy であった。これらの結果は，Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験と類似していた。

表 2.7.2.3-2 各臨床試験における腎臓の吸収線量一覧

	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	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（n = 4）

表 2.7.2.3-3 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（n = 4）

2.7.2.3.3 薬物動態

国内外の各試験から得られた薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-4 に示した。

種々の SSTR 陽性腫瘍患者を対象とした Erasmus MC 試験の薬物動態サブスタディにて，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は血液循環から急速に消失し，投与放射能の 91%の血漿消失半減期は 24 分，7.7%の血漿消失半減期は 4.6 時間であった。本試験における投与量（1.85～7.4 GBq）においては，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の静脈内投与後の V_z は約 380 L（Group-2：367 L，Group-3：385 L）と大きかったことから，体液及び組織中に広く分布することが示唆された。CL は約 3.7 L/h（Group-2：3.65 L/h，Group-3：3.79 L/h）と小さく，体重 70 kg の健康成人男性では肝血流量（90 L/h）の約 4%相当であることが示唆された。また，F-1515 は腎臓を介して排泄され，放射能の大半の約 65%は最初の 12 又は 24 時間までに排泄されたことから，血中の消失の初期相で腎臓から排泄されることが示された。被験者 1 名から採取された，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与 1 時間後の尿検体の HPLC 分析の結果，91%が未変化体で排泄されることが確認された。

中腸カルチノイド患者を対象とした NETTER-1 試験の薬物動態評価サブスタディにおいて，F-1515 は，血液循環から急速に消失した。F-1515 の単回静脈内投与にて，4.52 L/h の低い CL（70 kg の健康男性で約 90 L/h とされる肝血流の約 5%）であること，460 L という大きな V_z で体液及び組織に広範囲に分布することが示唆された。また，投与後 16 又は 23 時間以内に投与放射能の約 60%が尿中から回収された。さらに，投与から 24 又は 48 時間

以内で 65%が尿中から回収されたことから，大部分が腎排泄されることが示された。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。しかし，代謝物分析をした 25 名のうち，未変化体を検出できたのはわずか 3 名であり，残りの 22 名はいかなる成分も検出不能であった。

上記より，Erasmus MC 試験のサブスタディでの薬物動態評価と NETTER-1 試験の薬物動態評価サブスタディの結果は類似していた。

また，膵，消化管又は肺 NET 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験において，F-1515 は血液循環から急速に消失した。V_z は 391 L であり，CL は 4.64 L/h であった。投与後 48 時間までで 73.8%dose が尿中に排泄された。尿中代謝物分析の結果，投与後 6～24 時間後までに尿中排泄された放射能の 87.3%は未変化体であり，24～48 時間では未変化体は 0.0%であった。

中腸カルチノイド患者を対象とした国内第 I/II 相臨床試験（コホート 1）においても，F-1515 は血液循環から急速に消失した。薬物動態解析では，V_z は 384 L，CL は 5.49 L/h であった。

これらの国内試験の結果は，種々の SSTR 陽性腫瘍患者を対象とした Erasmus MC 試験及び中腸カルチノイド患者を対象とした NETTER-1 試験と類似していた。

表 2.7.2.3-4 海外及び国内臨床試験の薬物動態パラメータ

試験 [対象疾患]	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。
（添付資料 5.3.3.2.3 の Table 2,3，添付資料 5.3.3.2.5 の Table 2,3，添付資料 5.3.5.3.1 の Table PK3 から抜粋，改変）

2.7.2.3.4 被曝線量と毒性との相関

Erasmus MC 試験のサブスタディにて，被験者 14 名で測定した骨髄の被曝線量から，骨髄の被曝線量と，放射線感受性が最も高い血液学的毒性である血小板数の低下との間に相関関係は観察されなかった。また，長期追跡調査をしたオランダ人被験者 326 名のデータから，骨髄毒性と累積投与放射能の間には関連性が無かった。さらに，体重又は体表面積あたりの投与放射能と骨髄毒性との間にも相関関係は認められなかった。

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 投与したときの腎臓の被曝線量とクレアチニンクリアランスの低下率で評価した長期腎毒性との間に，線形関係及び毒性閾値の両観点から相関関係は認められなか

った。同様に，長期の放射線誘発腎毒性と，単位体重又は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。上記知見とオランダ人のオンプロトコル被験者326 名での評価の結果，血清クレアチニン値に基づくと，Grade 4 の腎不全は認められずGrade 3 の腎不全も 1 名のみであったことを考慮すると，アミノ酸輸液併用下では，腎臓はF-1515 治療の制限臓器に該当しないと考えられた。内分泌機能検査の結果，F-1515 治療は甲状腺，下垂体，副腎，膵臓の短期及び長期の内分泌機能の観点から安全であることが示された。男性の生殖腺機能については，精子形成に影響を与え，一時的な不妊につながり得る血清インヒビン B 値の一過性の減少が認められた。治療の 2 年後には，平均値はほぼベースラインまで回復した。

NETTER-1 試験の被曝線量評価サブスタディにおいて，骨髄への推定吸収線量は Erasmus MC 試験の結果に基づいて設定した閾値の 3.7 Gy を下回っており，非常に軽度な毒性が認められたのみであった。また，腎臓の吸収線量も Erasmus MC 試験の結果に基づいて設定した閾値の 30 Gy を下回っており，すべての被験者で，F-1515 に起因する明確な腎毒性の発現はみられなかった。したがって，骨髄及び腎臓の吸収線量と毒性の発現との間に関係性は無いと考えられた。

国内においては，毒性と被曝線量及び投与量との関係は検討していないが，薬物動態及び被曝線量が海外と国内で類似しており，被曝線量は骨髄及び腎毒性を発現する閾値を下回っていた。また，国内臨床試験で重度の骨髄毒性及び腎毒性は認められなかった。そのため，日本人においても被曝線量と骨髄及び腎臓の毒性との相関は無いと推測される。

2.7.2.3.5 内因性要因の影響

PRRT の有効性及び安全性は，標的組織が受ける放射線被曝に左右される点が一般的な抗がん剤治療と異なる。そのため，薬剤の分布と消失半減期に加え，放射能と組織曝露時間も考慮する必要がある。したがって，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 試験及び NETTER-1 試験で得られた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。内因性要因の吸収線量は，主に本治療の重要臓器である腎臓及び骨髄について評価した。

2.7.2.3.5.1 腎臓の吸収線量及び BED と内因性要因の相関

Erasmus MC 試験（n = 414）の腎臓の吸収線量及び BED を用いて，内因性要因について相関関係を検討した結果を表 2.7.2.3-5 及び表 2.7.2.3-6 に示す。腎臓の吸収線量及び BED では，男性のみ，平均インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア，腫瘍組織量及び総ビリルビンについて統計学的に有意な負の相関が認められた。しかしながら，統計学的に有意であるとはいえ，相関係数は-0.16～-0.22 であり相関の程度は弱く，臨床的観点から関連性は低いことが示唆された。

表 2.7.2.3-5 腎臓の吸収線量と内因性因子との相関（Erasmus MC 試験）

	Correlation coefficient (p-value)		
Intrinsic factor	Female	Male	Overall
Age	-0.02 (0.7869)	0.026 (0.6888)	-0.004 (0.9431)
Body weight	0.004 (0.9549)	0.033 (0.6273)	-0.047 (0.359)
BMI	-0.063 (0.4356)	0.017 (0.8087)	-0.035 (0.5077)
Indium pentetreotide (^{111}In) Uptake Score	0.013 (0.8643)	-0.172 (0.0082)	-0.099 (0.0443)
Tumor burden	0.018 (0.8091)	-0.216 (0.0008)	-0.124 (0.0117)
Body surface area (BSA)	0.012 (0.882)	0.061 (0.3765)	-0.039 (0.4575)
Creatinine clearance	0.068 (0.3875)	0.007 (0.9155)	0.002 (0.9689)
Creatinine clearance corrected for BSA	0.042 (0.6024)	-0.006 (0.9346)	0.016 (0.7585)
total bilirubin	0.042 (0.5811)	-0.165 (0.012)	-0.105 (0.0338)
AST/ASAT	-0.027 (0.7252)	-0.117 (0.0745)	-0.096 (0.0507)

For categorical intrinsic factors, the p-value is based on Spearman's correlation coefficient.
For continuous intrinsic factors, the p-value is based on Pearson’s correlation coefficient.

（添付資料 5.3.3.2.2）

表 2.7.2.3-6 腎臓の BED と内因性因子との相関（Erasmus MC 試験）

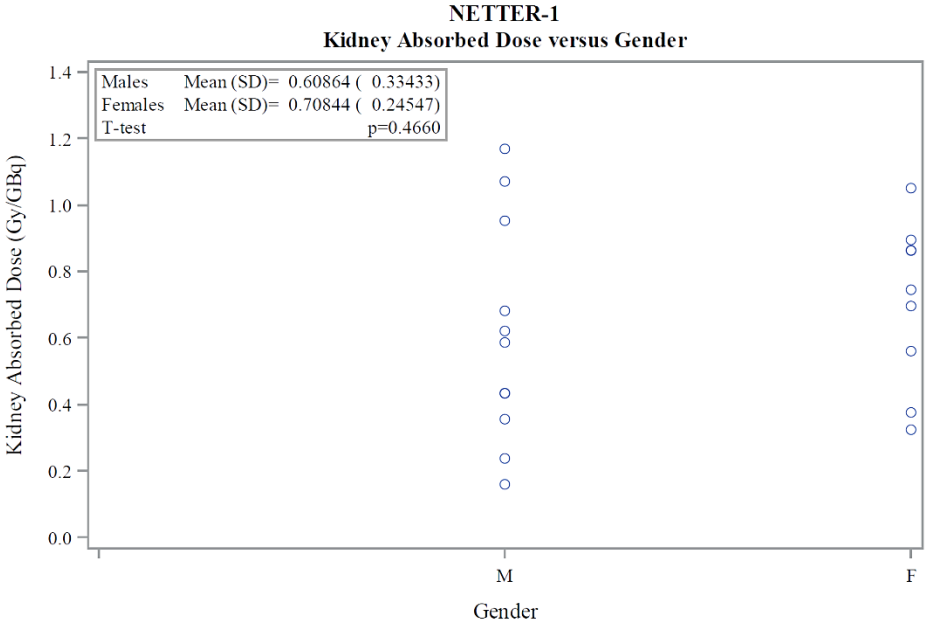
	Correlation coefficient (p-value)		
Intrinsic factor	Female	Male	Overall
Age	-0.019 (0.7959)	0.027 (0.6762)	-0.002 (0.9704)
Body weight	0 (0.9982)	0.038 (0.5697)	-0.041 (0.4155)
BMI	-0.065 (0.421)	0.019 (0.78)	-0.032 (0.5361)
Indium pentetreotide (^{111}In) Uptake Score	-0.007 (0.9213)	-0.18 (0.0057)	-0.109 (0.0269)
Tumor burden	0.015 (0.8427)	-0.222 (0.0006)	-0.13 (0.008)
Body surface area (BSA)	0.008 (0.918)	0.067 (0.3309)	-0.032 (0.5348)
Creatinine clearance	0.074 (0.3439)	0.014 (0.8394)	0.009 (0.8554)
Creatinine clearance corrected for BSA	0.049 (0.5437)	-0.001 (0.9941)	0.021 (0.6836)
total bilirubin	0.033 (0.6637)	-0.168 (0.0105)	-0.111 (0.0254)
AST/ASAT	-0.033 (0.658)	-0.12 (0.0658)	-0.101 (0.0402)

For categorical intrinsic factors, the p-value is based on Spearman's correlation coefficient.
For continuous intrinsic factors, the p-value is based on Pearson’s correlation coefficient.

（添付資料 5.3.3.2.2）

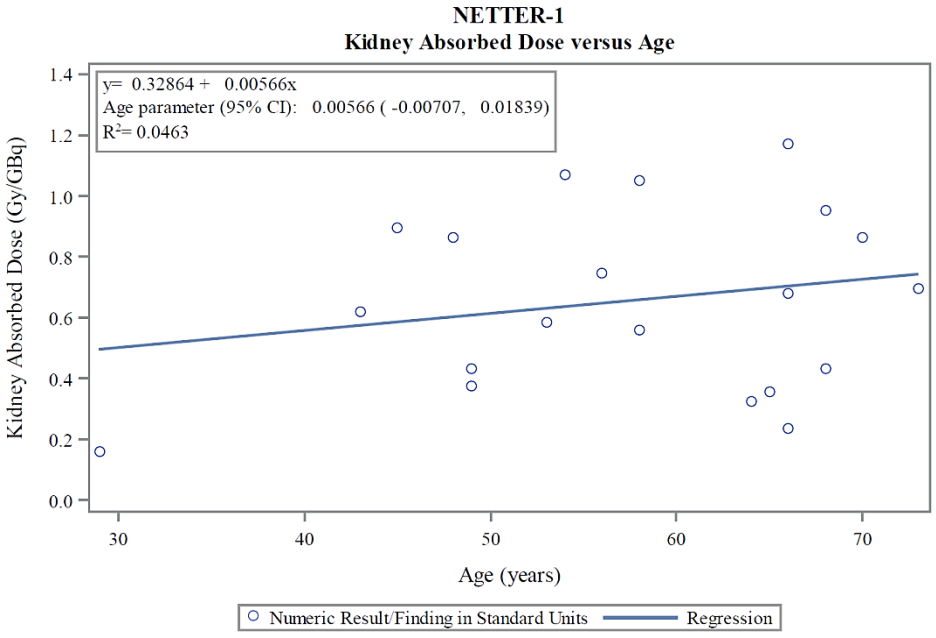
NETTER-1 試験のサブスタディで得られた腎臓の吸収線量（n＝20）について，性別，年齢及び体重との相関解析を実施した（図 2.7.2.3-1～図 2.7.2.3-3）。全体的に，臨床的に意味のある傾向は観察されなかった。見掛け上，加齢（図 2.7.2.3-2）及び体重減少（図 2.7.2.3-3）に伴い，腎臓の吸収線量のわずかな増加傾向が認められたが，Grade 1 のクレアチニン毒性を示した被験者 4 名の年齢及び体重は，高体重の DE01-010 を除いて平均的であったため，臨床上又は安全性上の関連は無いと考えられた。なお，本試験で観察された最も高い腎毒性の重症度は Grade 1 であった。

図 2.7.2.3-1 腎臓の吸収線量と性別の関係



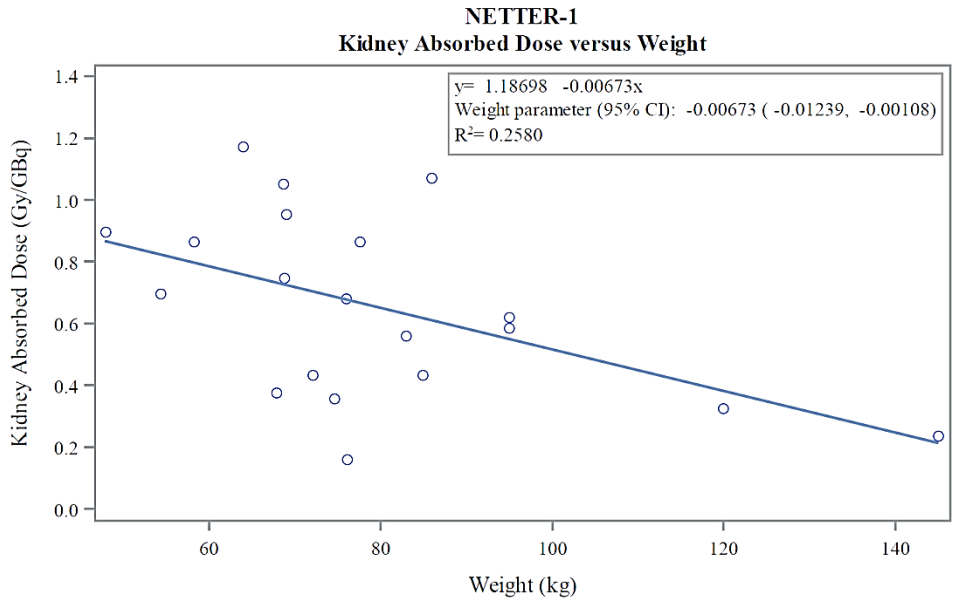
（添付資料 5.3.3.2.4）

図 2.7.2.3-2 腎臓の吸収線量と年齢の関係



（添付資料 5.3.3.2.4）

図 2.7.2.3-3 腎臓の吸収線量と体重の関係



（添付資料 5.3.3.2.4）

NETTER-1 試験のサブスタディで得られた本結果は，遅発性の放射線誘発腎毒性と投与放射能，体重あたりの投与放射能又は体表面積あたりの投与放射能との間に相関性は認められなかったという Erasmus MC 試験のサブスタディの結果と一致していた。

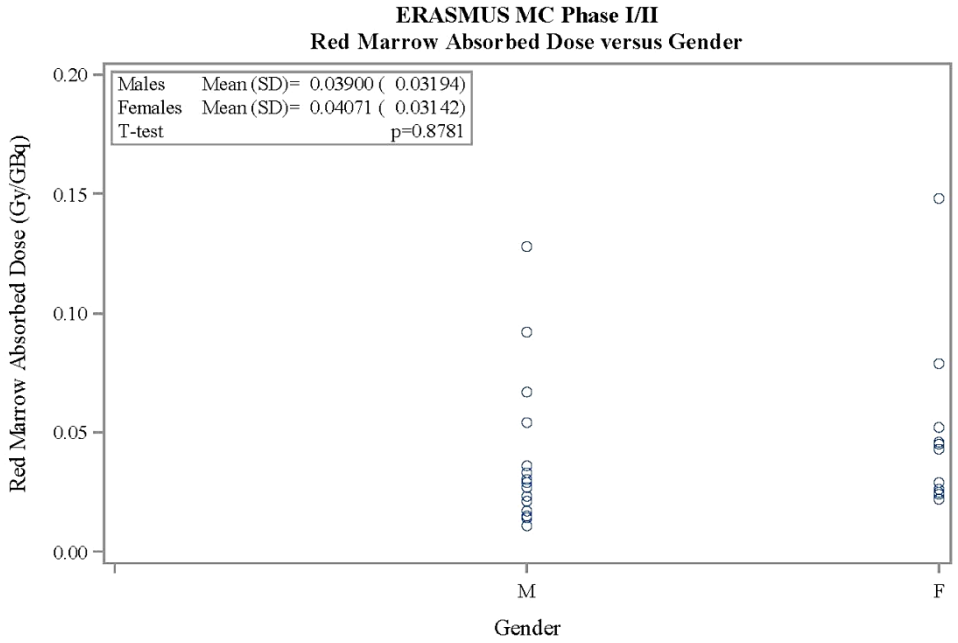
結論として，検討した内因性要因について腎臓の吸収線量と毒性の間には相関関係が認められなかった。これは，F-1515 が SSTR を高発現している腫瘍組織を標的に分布するため，及び代謝を受けにくく尿中へ急速に排泄されるためと考えられる。性別，年齢，体重等の内因性因子が腎臓の吸収線量に重大な影響を及ぼさないことから，これらの因子により F-1515 の用量を調整せずに，1 用量とすることは妥当であると考えられた。

国内第 I 相臨床試験及び国内第 I/II 相臨床試験においては，同様の検討は実施していないが，海外臨床試験と同様の被曝線量と薬物動態であったことを考慮すると，臨床的に意義のある相関は無いと考えられる。

2.7.2.3.5.2 骨髄の吸収線量と内因性要因の相関

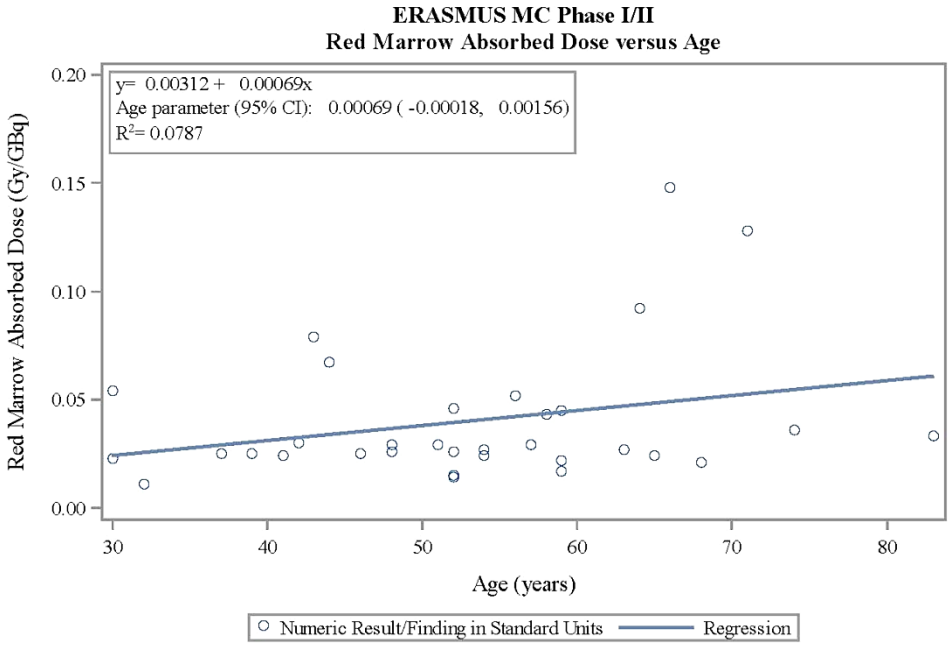
内因性要因（性別，年齢，体重）が，骨髄の吸収線量へ影響を及ぼす可能性があるかを Erasmus MC 試験のサブスタディ（n = 29）及び NETTER-1 試験のサブスタディ（n = 20）の骨髄線量データを用いて評価した。性別，年齢及び体重に対して骨髄の吸収線量をプロットした（図 2.7.2.3-4～図 2.7.2.3-9）。見掛け上，骨髄の吸収線量の加齢に伴うわずかな増加傾向（図 2.7.2.3-6）と体重減少に伴うわずかな増加傾向（図 2.7.2.3-9）がみられた。しかしながら，重症度が最も高い急性又は亜急性の血液学的毒性が発現した被験者の年齢又は体重分布を考慮すると，臨床上又は安全性上の関連は無いと考えられた。

図 2.7.2.3-4 骨髄の吸収線量と性別の関係（Erasmus MC 試験）



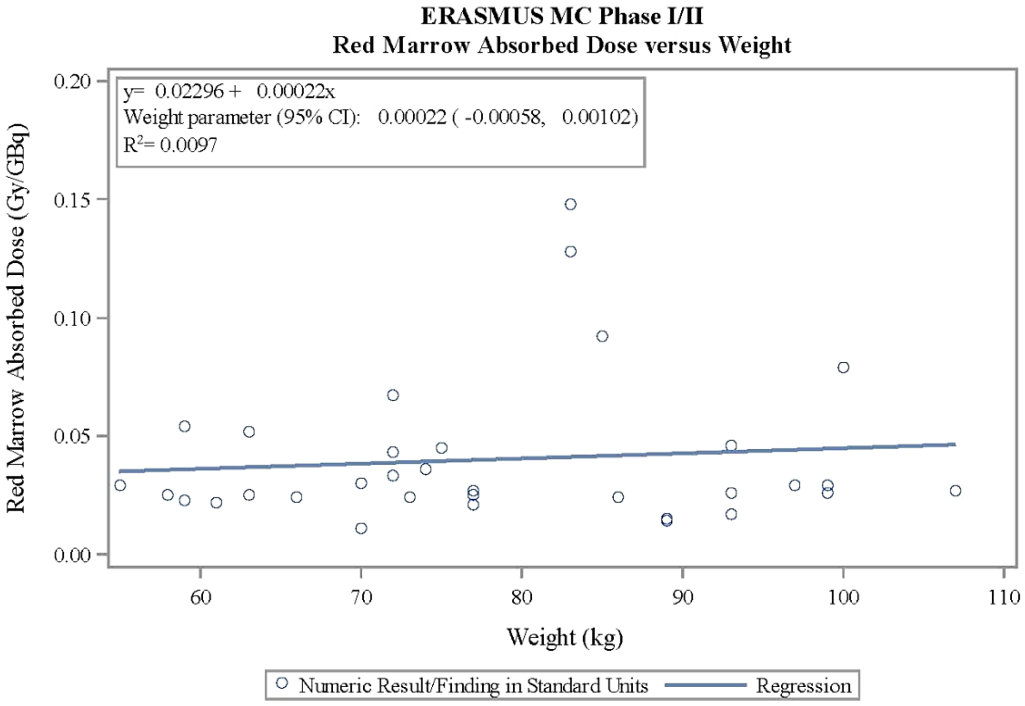
（添付資料 5.3.3.2.2）

図 2.7.2.3-5 骨髄の吸収線量と年齢の関係（Erasmus MC 試験）



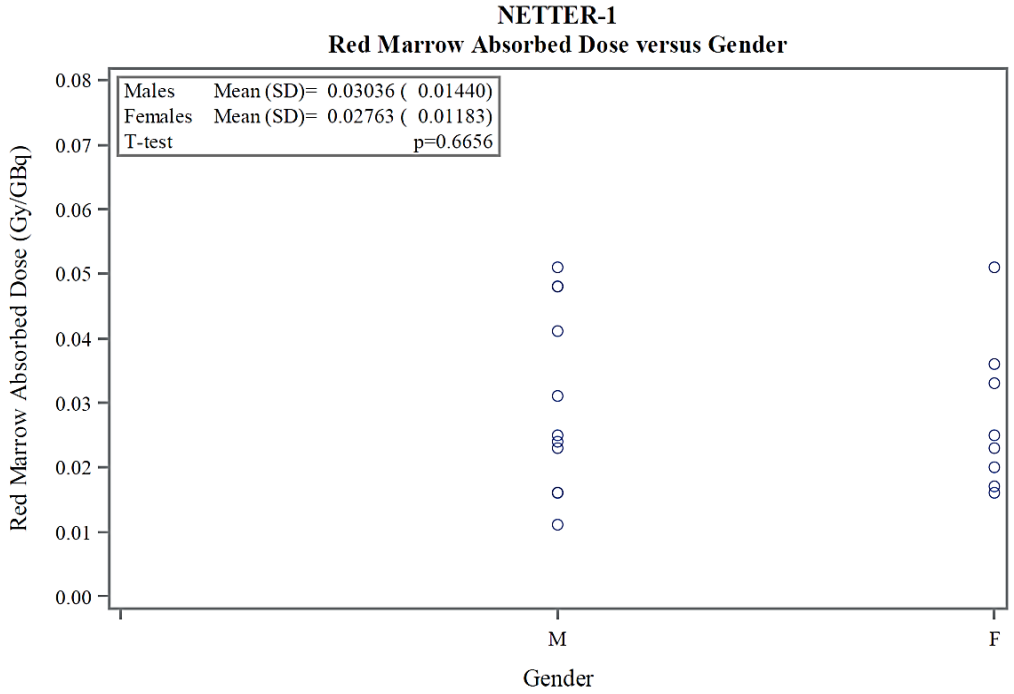
（添付資料 5.3.3.2.2）

図 2.7.2.3-6 骨髄の吸収線量と体重の関係（Erasmus MC 試験）



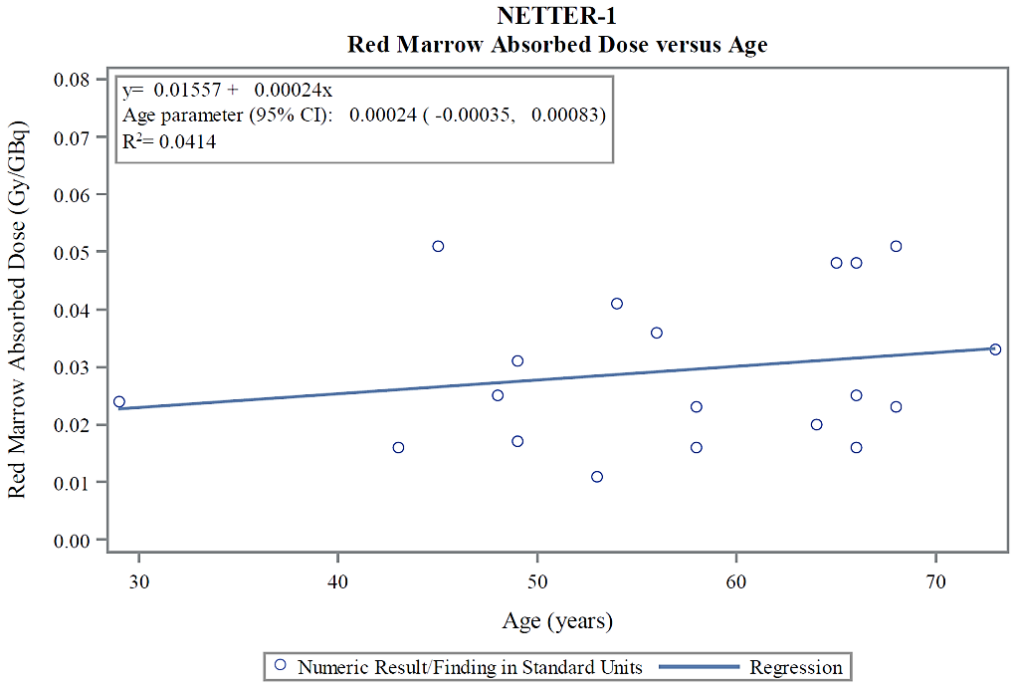
（添付資料 5.3.3.2.2）

図 2.7.2.3-7 骨髄の吸収線量と性別の関係（NETTER-1 試験）



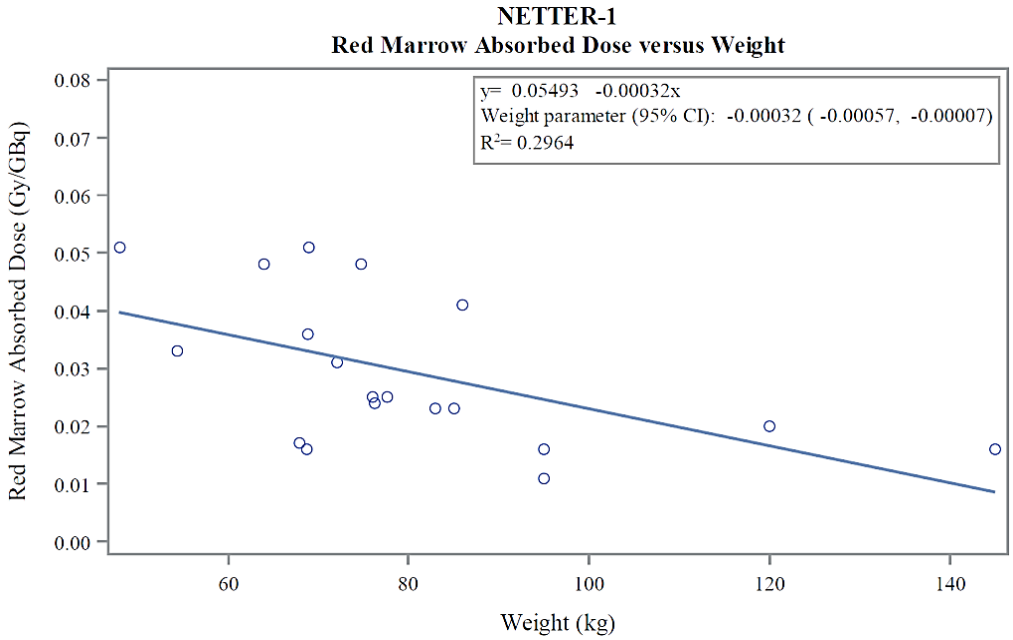
（添付資料 5.3.3.2.4）

図 2.7.2.3-8 骨髄の吸収線量と年齢の関係（NETTER-1 試験）



（添付資料 5.3.3.2.4）

図 2.7.2.3-9 骨髄の吸収線量と体重の関係（NETTER-1 試験）



（添付資料 5.3.3.2.4）

本結果は，血小板数の減少（放射線感受性が最も高い血液学的毒性）と骨髄の吸収線量との間に相関性は認められなかった Erasmus MC 試験のサブスタディの結果とも一致していた。また，骨髄毒性と投与放射能，単位体重あたりの投与放射能又は単位体表面積あた

りの投与放射能との間に相関性は無いという Erasmus MC 試験のサブスタディの結果とも一致していた。

結論として，検討した内因性要因について骨髄の吸収線量と毒性の間には相関関係が認められなかった。これは，F-1515 が SSTR を高発現している腫瘍組織を標的に分布するため，及び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，性別，年齢，体重等の内因性因子が骨髄の吸収線量に重大な影響を及ぼさないことから，これらの因子により F-1515 の用量を調整せずに，1 用量とすることは妥当であると考えられた。

P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験においては，同様の検討は実施していないが，海外臨床試験と同様の被曝線量と薬物動態であったことを考慮すると，臨床的に意義のある相関は無いと考えられる。

2.7.2.3.5.3　民族差の影響

Erasums MC 試験のサブスタディ及び NETTER-1 試験のサブスタディの結果より，血中放射能濃度の推移，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類似していた。さらに，P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験より日本人の膵, 消化管 NET 患者及び中腸カルチノイド患者の薬物動態も，外国人の結果に明確な差は認められなかった（表 2.7.2.3-4）。

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について、Erasmus MC 試験で対象とした種々の SSTR 陽性腫瘍患者と NETTER-1 試験で対象とした中腸カルチノイド患者で、明確な差を認めなかった。さらに日本人の膵，消化管（中腸カルチノイドを含む）及び肺 NET 患者の吸収線量とも類似していた（表 2.7.2.3-1）。

以上のことから、薬物動態及び被曝線量に民族差はないことが示唆された。

2.7.2.3.6　外因性要因の影響

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ため，臨床的に意味のある薬剤間相互作用を引き起こす可能性は極めて低い。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，薬物相互作用試験は実施していない。

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があることから[16-18]，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 発現が抑制される可能性がある。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

(1) 図表

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約

表 2.7.2.5-1 薬物動態試験の要約

試験名 [試験番号] (添付資料番号) 国	試験の目的	試験 デザイン	F-1515*投与量/ アミノ酸輸液†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				
Erasums MC 試験 [MEC127.545/1993/84] (5.3.5.2.2) オランダ	アミノ酸輸液の 併用効果 用量選択 薬物動態 被曝線量	単施設 単群 非盲検	1.85 GBq/1000 mL/5 名	12.30 ± 2.37	31.95 ± 6.87	n.e. ‡	n.e. ‡	n.e. ‡
			3.7 GBq/1000 mL/7 名	8.76 ± 2.59	69.94 ± 40.04	72.28 ± 7.68 (5 名)‡	367 ± 185 (5 名)‡	3.65 ± 1.96 (5 名)‡
			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 [AAA-III-01] (5.3.5.2.3) 欧州，米国	薬物動態 被曝線量 尿中代謝物	多施設共同 層別 実薬対照 非盲検 無作為化 並行群間比較	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 [P-1515-11] (5.3.3.2.1) 日本	薬物動態 被曝線量 忍容性	単施設 非対照 非盲検	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 [P-1515-12] (5.3.5.2.1) 日本	薬物動態 被曝線量	単群§ 非対照 非盲検	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

*Erasums MC 試験は ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を使用
†Erasums MC 試験は 2.5% Lys-Arg 輸液，NETTER-1 試験は総合アミノ酸輸液，P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験は F-1520 輸液を使用
‡終末相の評価のためのデータが不足
§コホート 1 のみを示した

（添付資料 5.3.3.2.3 の Table 2,3，添付資料 5.3.3.2.5 の Table 2,3，添付資料 5.3.5.3.1 の Table PK3 から抜粋，改変）

2.7.2.6 参考文献

1. 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.
2. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. J Nucl Med. 2005;46(6):1023-7.
3. 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.
4. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with ^{90}Y-DOTA^{0},Tyr^{3}-octreotide and ^{177}Lu-DOTA^{0,} Tyr^{3}-octreotate. J Nucl Med. 2005;46 Suppl 1:83S-91S.
5. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with ^{90}Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. J Nucl Med. 2005;46 Suppl 1:99S-106S.
6. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(12):2125-35.
7. Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG, Breitz HB, Cremonesi M, Meredith RF, et al. MIRD pamphlet No. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response--implications for radionuclide therapy. J Nucl Med. 2008;49(11):1884-99.
8. Bianchi L, Baroli A, Lomuscio G, Pedrazzini L, Pepe A, Pozzi L, et al. Dosimetry in the therapy of metastatic differentiated thyroid cancer administering high ^{131}I activity: the experience of Busto Arsizio Hospital (Italy). Q J Nucl Med Mol Imaging. 2012;56(6):515-21.
9. Lassmann M, Reiners C, Luster M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. Endocr Relat Cancer. 2010;17(3):R161-72.
10. Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, Orunesu E, Negri A, Azzeroni R, et al. Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2009;53(5):546-61.
11. 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.
12. Sokoll LJ, Russell RM, Sadowski JA, Morrow FD. Establishment of creatinine clearance reference values for older women. Clin Chem. 1994;40(12):2276-81.
13. 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.
14. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. Semin Nucl Med. 2002;32(2):110-22.

15. 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.
16. Schonbrunn A. Glucocorticoids down-regulate somatostatin receptors on pituitary cells in culture. Endocrinology. 1982;110(4):1147-54.
17. 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.
18. 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.

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 有効性を評価した試験の概観 3
2.7.3.1.2 臨床試験のデザイン 4
2.7.3.1.2.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験 4
2.7.3.1.2.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験 9
2.7.3.1.2.3 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験 13
2.7.3.1.2.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験 17
2.7.3.1.2.5 海外試験併合解析 20
2.7.3.1.3 有効性の評価項目 21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.3.2.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験 23
2.7.3.2.1.1 有効性の評価 23
2.7.3.2.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験 32
2.7.3.2.2.1 有効性の評価 32
2.7.3.2.3 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験 36
2.7.3.2.3.1 有効性の評価 36
2.7.3.2.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験 42
2.7.3.2.4.1 有効性の評価 42
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 43
2.7.3.3.1 試験対象集団 43
2.7.3.3.1.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験 44
2.7.3.3.1.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験 46
2.7.3.3.1.3 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験 48
2.7.3.3.1.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験 51
2.7.3.3.1.5 海外試験併合解析 54
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 56
2.7.3.3.2.1 海外試験併合解析の有効性の結果 57
2.7.3.3.2.2 国内試験と海外試験の有効性の比較 62
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 63
2.7.3.3.3.1 年齢 63
2.7.3.3.3.2 性別 64
2.7.3.3.3.3 腫瘍量 65
2.7.3.3.3.4 腫瘍の治療歴 66
2.7.3.3.3.5 BMI 68
2.7.3.3.3.6 インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア 69
2.7.3.3.3.7 全部分集団のまとめ 70
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 71
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 72
2.7.3.6 付録 72

2.7.3.7 参考文献 73

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価した試験の概観

ルタテラ静注は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-octreotate を有効成分とする放射性薬剤であり，ソマトスタチン受容体（Somatostatine receptor：SSTR）陽性の神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor：NET）の治療を目的としたペプチド受容体放射性核種療法（Peptide receptor radionuclide therapy：PRRT）に使用する。ライザケア輸液は，有効成分として L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 2.5%配合したアミノ酸輸液であり，PRRT 時の腎保護を目的に，ルタテラ静注と併用投与される。

PRRT としてのルタテラ静注及びライザケア輸液の有効性は，Advanced Accelerator Applications 社（以下，AAA 社）が実施した海外第 III 相臨床試験（以下，NETTER-1 試験），オランダの Erasmus Medical Center にて医師主導治験として実施された海外第 I/II 相臨床試験（以下，Erasmus MC 試験），申請者である富士フイルム富山化学株式会社が実施した国内第 I/II 相臨床試験（以下，P-1515-12 試験）及び国内第 I 相臨床試験（以下，P-1515-11 試験）にて評価した。ただし，Erasmus MC 試験は参考資料とした。また[redacted]NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験の併合解析結果（海外試験併合解析）も参考資料として使用した。表 2.7.3.1-1 に有効性を評価した臨床試験の一覧を示した。

なお，ルタテラ静注については，NETTER-1 試験及び国内 2 試験では「F-1515」と表記し，Erasmus MC 試験では，基本的に同一の処方であるが[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」で表記した。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，溶剤は異なるが同等量のリシン及びアルギニンを含む院内調製輸液を用いたため「2.5% Lys-Arg 輸液」と表記した。NETTER-1 試験ではライザケア輸液ではなく市販の総合アミノ酸輸液が使用されていた。

表 2.7.3.1-1 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 /海外第 III 相臨床 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 [2] 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 /海外第 I/II 相臨床試験 ［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 /国内第 I/II 相臨床試験 ［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 [3]	5.3.5.2.1 評価資料
P-1515-11 試験 /国内第 I 相臨床試験 ［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 [4]	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] 総合アミノ酸輸液は，Vamin 18（2000 mL 中にリシン 18 g，アルギニン 22.6 g を含む）又は Aminosyn II 10%（2000 mL 中にリシン 21.0 g，アルギニン 20.4 g を含む）を用いた。
[3] 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 の各投与翌日並びに最終コース 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。
[4] 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。

2.7.3.1.2 臨床試験のデザイン

2.7.3.1.2.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

（添付資料 5.3.5.1.1）

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（以降，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 試験のデザインの概要を表 2.7.3.1-2 に示した。

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。

[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]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。

表 2.7.3.1-2 NETTER-1 試験のデザインの概要

項目	内容
治験課題名	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.（手術不能，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）
目的	主要目的： ・ 手術不能，進行性（RECIST 規準 Ver. 1.1 にて判定），SSTR 陽性，高分化型中腸カルチノイド患者において， F-1515 + 最善の対症療法（徐放性オクトレオチド（30 mg））及び高用量（60 mg）徐放性オクトレオチド（以下，対照薬）治療後の無増悪生存期間（PFS）を比較する。 副次目的： ・ 客観的奏効率（ORR）を二群間で比較する。 ・ 全生存期間（OS）を二群間で比較する。 ・ 無増悪期間（TTP）を二群間で比較する。 ・ F-1515 の安全性及び忍容性を評価する。 ・ EORTC QLQ-30 及び QLQ-G.I.NET21 調査票を用いて健康関連 QOL を評価する。 探索目的： ・ 奏効期間（DoR）を二群間で比較する。 ・ 臨床的有効性成績（PFS，OS 及び TTP）と，血清 CgA 値及び尿中 5-HIAA との相関性を探索的に検討する。 ・ 臨床的有効性成績（PFS，OS 及び TTP）と，インジウムペンテトレオチド（^{111}In）の腫瘍集積スコアとの相関性を探索的に検討する。 ・ 臨床的有効性成績（PFS，OS 及び TTP）及び血清 ALP の相関性を探索的に検討する。
治験デザイン	多施設共同，層別，非盲検，無作為化，実薬対照，並行群間比較試験
対象	手術不能，進行性，SSTR 陽性，高分化型中腸カルチノイド患者

表 2.7.3.1-2 NETTER-1 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
治験方法	・ 手術不能，進行性，SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者を対象として，F-1515 の有効性を対照薬である徐放性オクトレオチドと比較するとともに，安全性を評価した。 ・ 有効性の主要評価項目は，中央判定による PFS とし，腫瘍縮小効果の判定は，RECIST 規準 ver.1.1 に従った。腫瘍縮小効果判定は，無作為化以降，12（± 1）週ごとに増悪又は死亡を認めるまで実施した。増悪と判定された被験者は，長期フォローアップに移行した。また，増悪を認めなかった場合は，無作為化後 76 週が経過した後，長期フォローアップに移行した。 ・ 安全性は，有害事象及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査），身体所見，バイタルサイン，心電図，Karnofsky performance score（KPS）のモニタリングにより評価した。 ・ 長期フォローアップ期間は，158 件の OS イベント（死亡）が発生した日，又は最後の無作為化が実施されてから 5 年経過した日のいずれか早い日までとし，6 ヶ月ごとに安全性，後治療，生存情報を評価した。
診断及び主要な組入れ基準	選択基準 1) 転移性又は局所進行性で，登録時点で手術（根治切除）不能の，組織学的に中腸カルチノイドと診断された患者（中央判定）。 2) Ki67 指数 ≤20%（中央判定）。 3) 無作為化の少なくとも 12 週前から 3～4 週ごとに徐放性オクトレオチド 20 mg 又は 30 mg の固定用量が投与されている患者。 4) 年齢が 18 歳以上の患者。 5) 徐放性オクトレオチドによる治療を固定用量（20～30 mg/3～4 週）にて継続中に，中央判定において RECIST 規準 Ver.1.1 での腫瘍の増悪が確認された患者。増悪の評価には 2 回の CT（又は MRI）撮像を必要とし，いずれの画像も固定用量の徐放性オクトレオチドによる治療を継続中に撮像すること。 6) 無作為化前 24 週以内のインジウムペンテトレオチド（^{111}In）画像により，CT/MRI 画像で確認された全標的病変で SSTR の存在が確認されている患者（中央判定）。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）画像は，固定用量の徐放性オクトレオチドによる治療中に撮像すること。 7) 各標的病変へのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）の集積が，プラナー像で正常肝集積以上の患者（中央判定）。 8) Karnofsky Performance Score（KPS）≥ 60。 9) 測定可能病変が少なくとも 1 つ存在する患者。 除外基準 1) 血清クレアチニンが 150 µmol/L（1.7 mg/dL）より高値，又は Cockcroft 式に基づくクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満で，最終的にクレアチニンクリアランス実測値（又は血漿クリアランスを用いた実測 GFR）が 50 mL/min 未満であることを確認する。 2) ヘモグロビン濃度が 5.0 mmol/L（8.0 g/dL）未満，白血球数が 2 × 10^9/L（2000/mm^3）未満，又は血小板数が 75 × 10^9/L（75 × 10^3/mm^3）未満の患者。 3) 総ビリルビンが 3 × 基準値上限より高い患者。 4) 血清アルブミンが 3.0 g/dL 未満で，プロトロンビン時間が基準値範囲外の患者。 5) 妊娠中又は授乳中の患者。

表 2.7.3.1-2 NETTER-1 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準の続き	6) 妊娠可能（外科的に不妊ではなく，最後の月経が 2 年以内）な女性患者，あるいは外科的に不妊でない又は妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者で，有効な非ホルモン系の避妊（子宮内避妊具，物理的な避妊と殺精子剤を組み合わせた方法）を行っていない患者。 7) 無作為化前 12 週以内に，30 mg を超える徐放性オクトレオチド投与を 3～4 週ごとに受けている患者。 8) 無作為化前に PRRT を受けたことがある患者。 9) 無作為化前 12 週以内に，何らかの手術，放射線塞栓療法，化学塞栓療法，化学療法あるいはラジオ波焼灼療法を受けた患者。 10) 無作為化前 4 週以内に，インターフェロン，エベロリムス（mTOR 阻害剤）又はその他の全身治療を受けた患者。 11) 本治験への登録前に脳転移がある患者。ただし，登録の少なくとも 24 週前までに治療により安定化している場合は除外対象としない。脳転移の病歴がある患者については，登録前に頭部 CT 撮像を行い，病状の安定を確認する。 12) コントロール不良のうっ血性心不全（NYHA 心機能分類 II，III，IV）を患っている患者。 13) コントロール不良の糖尿病（空腹時血糖値が 2 × 基準値上限より高い）を患っている患者。 14) 短時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており，治験薬投与前後 24 時間の休薬ができない患者，又は長時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており，治験薬投与前 6 週間の休薬ができない患者。ただし，長時間作用型ソマトスタチンアナログ治療を継続中に撮像したインジウムペンテトレオチド(^{111}In)シンチグラフィのプラナー画像上で，標的病変への集積が正常肝集積と同等以上の場合は休薬する必要はない。 15) 治療してもコントロール不良な重大な医学的，精神的又は外科的症状があり，それが治験完遂の妨げになるおそれがある患者。 16) 骨髄の 25%以上に及ぶ外照射治療を受けたことがある患者。 17) 突発性の尿失禁が起こりうる患者。 18) 非黒色腫皮膚がん及び子宮頸部上皮内を除く既知の悪性腫瘍がある患者。ただし，完治しており，5 年以上再発が認められない場合は除外対象としない。 19) 試験開始前に，試験参加同意書に署名していない患者。 20) アレルギー反応又は腎不全により造影 CT が受けられない患者。ただし，MRI で撮像できる場合には除外対象としない。 21) 30 日以内に治療的な臨床試験に参加しているか，治験薬の投与を受けている患者。
被験者数	計画時の無作為化する被験者数：230 名 スクリーニングした被験者数：360 名 無作為化した被験者数：231 名 最大の解析対象集団（FAS）*：229 名 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）*：175 名 安全性解析対象集団（SAF）：223 名 * 主要評価解析のためのカットオフ日時点（2015 年 7 月 24 日）。

表 2.7.3.1-2 NETTER-1 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法	F-1515 群：^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate（Lutathera） 7.4 GBq の F-1515 を 8（± 1）週ごとに最大 4 回（計 29.6 GBq）投与した。投与間隔は，急性毒性の回復を待つため，16 週まで延長可能とした。各 F-1515 投与は，アミノ酸輸液（欧州では Vamin 18，米国では Aminosyn II 10%）併用下で 30 分かけて点滴し，アミノ酸輸液は F-1515 の投与前 30 分から 4 時間かけて投与した。 F-1515 群に振り分けられた患者に対しては，徐放性オクトレオチド（30 mg）を，F-1515 の投与翌日及び最終コース以降は 4 週（± 3 日）ごとに投与した。徐放性オクトレオチドの投与は，PFS イベントが発生するまで継続した。 対照群：徐放性オクトレオチド（Octreotide LAR） 徐放性オクトレオチド（60 mg）を 4 週（± 3 日）ごとに投与（筋肉内注射）した。投与は，PFS イベントが発生するまで継続した。 いずれの群においても，本治験で定義する用量調整毒性が発生した場合，次コースの治験薬投与を減量，投与を延期又は中止した。 各群で定める用量調整毒性を以下に示した。なお，有害事象の Grade 判定は CTCAE ver. 4.03 に従った。 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 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た場合のみ，用量調整毒性とみなした。 対照群 ・ 対照薬との因果関係が「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「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

表 2.7.3.1-2 NETTER-1 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
有効性の評価基準	1) 有効性の主要評価項目 本治験の主要評価項目は，PFS とした。PFS は，無作為化された日から，中央判定で増悪が確認された日又は死因を問わない死亡日までの期間とした。 2) 有効性の副次評価項目 副次評価項目は，以下の項目とした。 ・ 客観的奏効率（ORR） ・ 全生存期間（OS） ・ 無増悪期間（TTP） ・ 奏効期間（DoR） ・ 生活の質（QOL） ORR は，部分奏効（PR）と完全奏効（CR）の合計の割合から算出した。OS は，被験者が無作為化された日から，何らかの原因で死亡するまでに実施された最後の観察日までの期間とした。TTP は，被験者が無作為化された日から，中央判定で増悪が認められるまでの期間とした。DoR は，初めて PR 又は CR が判定された日から，増悪が認められるまでの期間とした。QOL は，EORTC QLQ-C30 及び QLQ G.I.NET21 調査票を用いて，合計で 24 の健康関連スコアが評価された。
治験期間	最初の被験者の無作為化を行った日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最終の被験者の無作為化を行った日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 有効性解析のためのデータカットオフ日：2015 年 7 月 24 日 その他全ての解析のためのデータカットオフ日：2016 年 6 月 30 日 治験の期間は，全被験者のうち 158 名が死亡するか，最終被験者の無作為化から 5 年が経過するまでとした（20[redacted]年[redacted]月[redacted]進行中）。

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

（添付資料 5.3.5.2.2）

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。Erasmus MC 試験のデザインの概要を表 2.7.3.1-3 に示した。

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]成した。

解析は，[redacted]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，[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] ことで FDA と合意した。[redacted] 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。

表 2.7.3.1-3 Erasmus MC 試験のデザインの概要

項目	内容
治験課題名	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）
目的	主要目的： ・ RECIST 規準 ver.1.1 に基づき，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の治療によるソマトスタチン受容体（以下, SSTR）陽性腫瘍患者の客観的奏効率（ORR）を評価する。 ・ 重篤な有害事象の発現頻度及び臨床検査値の観察に基づき，SSTR 陽性腫瘍患者に対する ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の安全性を評価する。 副次目的： ・ 患者自記式の EORTC QLQ-C30 調査票及び EORTC-QLQ-GI.NET21*調査票を用いて，SSTR 陽性腫瘍患者の生活の質（QOL）に対する ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の治療効果を評価する。 ・ ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の治療による SSTR 陽性腫瘍患者の無増悪生存期間（PFS），無増悪期間（TTP）及び全生存期間（OS）を評価する。 * 20[redacted]年以降。
治験デザイン	単施設，非盲検，単群での医師主導第 I/II 相臨床試験
対象	SSTR 陽性腫瘍患者
治験方法	・ SSTR 陽性腫瘍患者を対象として，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を用いたペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）を実施し，有効性及び安全性を評価した。 ・ 標準治療として，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。また，腎保護のため各投与時にアミノ酸輸液（[redacted] 1000 mL 中に 2.5%のリシン塩酸塩及び 2.5%のアルギニン塩酸塩含有）（以下，2.5% Lys-Arg 輸液）を併用投与した。 ・ 本治験の初期段階で，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の薬物動態，用量の選択，吸収線量及び投与放射能に関する相関解析のための臨床薬理評価を実施した（本評価については「添付資料 5.3.3.2.2」を参照）。 ・ 有効性の主要評価項目は ORR とし，腫瘍縮小効果の判定は RECIST 規準 ver.1.1 に従った。腫瘍縮小効果判定の時点は，ベースライン，最終投与の 6 週後，3～4 ヶ月後，6～8 ヶ月後，9～12 ヶ月後及び 12～16 ヶ月後，以降は疾患の増悪，死亡又は追跡不能となるまで 6 ヶ月ごとに実施した。 ・ 安全性は，有害事象，重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）及び身体検査所見により評価した。初回投与では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与日及び ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後 4 週の時点で安全性を評価した。以降の投与では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与日の 2 週前及び 4 週後に安全性を評価した。最終投与後のフォローアップ期間は，疾患の増悪，死亡又は追跡不能となるまでとした。

表 2.7.3.1-3 Erasmus MC 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
治験方法の続き	・ フォローアップ期間中の生存情報調査を，最終治療の 6 週後，3～4 ヶ月後，6～8 ヶ月後，9～12 ヶ月後及び 12～16 ヶ月後に実施し，以降は疾患の増悪，死亡又は追跡不能となるまで 6 ヶ月ごとに実施した。
診断及び主要な組入れ基準	選択基準 1) 胃腸膵 NET（肺カルチノイドを含む）の診断が組織学的に確定している患者。 2) ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による初回治療前 6 ヶ月以内に実施されたインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィにより，既知腫瘍病変の SSTR の発現が確認されている患者。 3) 12 週を上回る生存が期待できる患者。 4) 血清クレアチニンが 150 µmol/L 以下であり，Cockcroft の式に基づく推算又は実測によるクレアチニンクリアランスが 40 mL/min 以上の患者。 5) ヘモグロビン濃度が 5.5 mmol/L 以上，白血球数が 2×10^{9}/L 以上，かつ血小板数が 75×10^{9}/L 以上の患者。 6) 総ビリルビンが 3 × 基準値上限以下である患者。 7) 血清アルブミンが 30 g/L を上回る患者。 8) Karnofsky performance score が 50 以上である患者。 9) 治験参加に本人の文書同意が得られる患者。 除外基準 1) 根治切除の対象となる患者。 2) 治験治療開始前の 3 ヶ月以内に，外科的切除，放射線療法，化学療法又はその他の臨床試験による治療を受けた患者。 3) 脳転移が認められる患者。ただし，治療により 6 ヶ月以上安定な状態にある場合は除外としない。 4) コントロール不良のうっ血性心疾患の患者。 5) 短時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与前後 12 時間の休薬ができない患者，又は長時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与前 6 週間の休薬ができない患者。ただし，ソマトスタチンアナログ治療継続中に撮像したインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィのプラナー画像上で，標的病変への集積が正常肝集積と同等以上の場合は休薬する必要はない。 6) 治療してもコントロール不良な重大な医学的，精神的又は外科的症状があり，それが治験完遂の妨げになるおそれがある患者。 7) 妊娠している患者。
被験者数	計画時： 計画時には目標被験者数は設定されなかった。 解析時： 安全性解析対象集団（SAF）：1214 名（オランダ人 811 名） 最大の解析対象集団（FAS）：578 名（オランダ人 GEP-NET 360 名） 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：541 名（オランダ人 GEP-NET 342 名）

表 2.7.3.1-3 Erasmus MC 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法	^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の最大累積用量は 29.6 GBq とした。標準的治療レジメンとして，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。各投与では，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を約 30 分かけて静脈内点滴投与し，2.5% Lys-Arg 輸液は ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与前 30 分から投与開始し約 4 時間かけて投与した。また，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与前 30 分に，制吐剤として 8 mg のオンダンセトロンを投与した。
有効性の評価基準	(1) 主要評価項目 有効性の主要評価項目は RECIST 規準 ver.1.1 に従った ORR とした。ベースラインからの変動を最終治療後 6 週，3～4，6～8，9～12 及び 12～16 ヶ月に評価し，以降は疾患が増悪するまで 6 ヶ月ごとに評価した。また，本評価の一部として，奏効期間（初回奏効から増悪又は有効な最終腫瘍評価まで）も評価した。本解析の一部として奏効期間（DoR）も評価した。 (2) 副次評価項目 1) QOL QOL の評価は，EORTC QLQ-C30（Version 3）質問票を用いて実施した。本質問票は，5 つの機能スケール，3 つの症状スケール，1 つの全般的健康（GHS/QOL）スケール及び 6 つの単一項目から構成されている。オランダ人の被験者はベースライン，治療中及びフォローアップ時に回答し，それ以外の国の被験者はベースライン及び治療中に回答した。 20[redacted] 年 [redacted] 月以降に登録された被験者では，EORTC-QLQ-GI.NET21（Version February 20, 2006）質問票も EORTC QLQ-C30（Version 3）質問査票と併せて使用した。本質問票は，神経内分泌腫瘍に特化した，症状，治療の副作用，セルフイメージ，疾患に関連した心配事，社会生活機能及びコミュニケーションとセクシャリティを評価する 21 項目から構成されている。 2) PFS，TTP 及び OS PFS は初回治療から客観的増悪又は死亡（理由は問わず）までの期間とした。TTP は初回治療日から増悪が記録された日までとした。TTP では死亡は打ち切りとして扱った。OS は初回の治療日から死亡日まで，もしくは追跡不能となった被験者の最終観察日までの期間から算出した。 全体での解析に加え，下記に示す腫瘍サブグループでも解析を行った。 - 前腸 NET（Foregut NET）（肺 NET 及び膵 NET は除く） - 中腸 NET（Midgut NET） - 後腸 NET（Hindgut NET） - 膵 NET（Pancreatic NET） - 肺 NET（Bronchial NET） - 原発不明 NET（Unknown NET） - 傍神経節腫（Paraganglioma） - 甲状腺癌（Thyroid carcinoma） - その他の腫瘍（Other）（上記以外の NET 及び NET 以外の腫瘍） また，被験者を下記に示す 4 つの腫瘍カテゴリーにあてはめ解析を行った。 - 進行性の中腸 NET（Progressive Midgut）（NETTER-1 試験の対象相当） - GEP-NET（前腸 NET，中腸 NET，後腸 NET，膵 NET 及び肺 NET） - 非機能性膵 NET（Non-functioning pNET） - 機能性膵 NET（Functioning pNET）（VIP オーマ，グルカゴノーマ，ガストリノーマ，ソマトスタチノーマ及びインスリノーマ）

表 2.7.3.1-3 Erasmus MC 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
治験期間	156 ヶ月間 最初の被験者の同意取得年月：2000 年 1 月 [redacted]統計解析前の最後の追跡調査年月：2012 年 12 月

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

（添付資料 5.3.5.2.1）

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）の神経内分泌腫瘍患者を対象に，薬物動態，被曝線量，有効性及び安全性を評価する，非盲検，単群，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。P-1515-12 試験のデザインの概要を表 2.7.3.1-4 に示した。

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，表 2.7.3.1-4 に示した[redacted]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。

表 2.7.3.1-4 P-1515-12 試験のデザインの概要

項目	内容
治験課題名	ソマトスタチン受容体陽性の進行性中腸カルチノイド患者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
目的	主要目的： ・ 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。 ・ 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。 ・ 全神経内分泌腫瘍（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。

表 2.7.3.1-4 P-1515-12 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
目的の続き	副次目的： 中腸カルチノイド患者（コホート 1＋2）を対象に， ・ クリニカルベネフィット率（CBR）を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。 ・ 無増悪生存期間（PFS）を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。 ・ EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票により被験者の QOL を評価する。 全 NET 患者（コホート 1＋2＋3）を対象に， ・ CBR を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。 ・ PFS を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。 ・ EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票により被験者の QOL を評価する。 ・ F-1520 輸液併用下での F-1515 の安全性を評価する。
治験デザイン	多施設共同（コホート 1 のみ単施設），単群，非盲検試験
対象	SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の膵，消化管（中腸カルチノイドを含む）又は肺 NET 患者
治験方法	・ SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の中腸カルチノイド患者を対象に，F-1520 輸液併用下で F-1515 の薬物動態及び被曝線量を評価した。また，SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の中腸カルチノイド患者及び中腸カルチノイドを含む膵，消化管又は肺 NET 患者を対象に，F-1520 輸液併用下で F-1515 による PRRT を実施した時の有効性及び安全性を評価した。 ・ 本治験では，被験者を以下の 3 つのコホートに分け，評価を行った。 コホート 1： 中腸カルチノイド（薬物動態及び被曝線量の評価を伴う） コホート 2： 中腸カルチノイド（薬物動態及び被曝線量の評価を伴わない） コホート 3： 膵 NET，中腸カルチノイドを除く消化管 NET，又は肺 NET（薬物動態及び被曝線量の評価を伴わない） ・ 薬物動態及び被曝線量の評価は，コホート 1 の中腸カルチノイド患者を対象に，F-1515 及び F-1520 輸液の初回投与時に行った。有効性の評価は，コホート 1 及びコホート 2 から構成される中腸カルチノイド患者，並びにコホート 1，コホート 2 及びコホート 3 から構成される全 NET 患者を対象に行った。安全性の評価は，全 NET 患者を対象に行った。なお，コホート 2 及びコホート 3 の被験者登録は，コホート 1 に登録された全被験者における薬物動態及び被曝線量評価のためのデータ収集が終了した後に開始した。 ・ F-1515 は，F-1520 輸液 1000 mL 併用下で，7.4 GBq を 8 週ごとに最大 4 回点滴静脈内投与した。また，コホート 1 及びコホート 2 の中腸カルチノイド患者には，徐放性オクトレオチド 30 mg を F-1515 の各投与翌日，及び最終の F-1515 投与翌日以降は 28 日ごとに F-1515 初回投与後 60 週まで，殿部筋肉内投与した。 ・ 有効性の主要評価項目は，中腸カルチノイド患者（コホート 1＋2）を対象とした中央判定による ORR，及び全 NET 患者（コホート 1＋2＋3）を対象とした中央判定による ORR とした。腫瘍縮小効果判定は，RECIST 規準 version 1.1 に従い，実施した。腫瘍縮小効果判定の頻度は，F-1515 初回投与日（第 1 コース Day 1）から 12 週ごととし，F-1515 初回投与後 60 週までとした。 ・ 有効性の副次評価項目は，中腸カルチノイド患者（コホート 1＋2）及び全 NET 患者（コホート 1＋2＋3）のそれぞれを対象とした，施設判定による ORR，中央判定及び施設判定による CBR 及び PFS，並びに EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票による被験者の QOL 評価とした。QOL 調査の頻度は，F-1515 初回投与日（第 1 コース Day 1）から 12 週ごととし，F-1515 初回投与後 60 週までとした。

表 2.7.3.1-4 P-1515-12 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
治験方法の続き	・ 安全性は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，動脈血酸素飽和度（SpO_2），12 誘導心電図，体重及び ECOG Performance Status により評価した。安全性評価のための追跡調査期間は，治験薬最終投与後 24 週（最終コース Day 169）までとした。
診断及び主要な組入れ基準	選択基準 1) 病理組織学的に，以下と診断されている患者。 ・ コホート 1，コホート 2：中腸カルチノイド（空腸，回腸，虫垂又は右側結腸原発の NET） ・ コホート 3：膵 NET，消化管 NET（中腸カルチノイドを除く）又は肺 NET 2) Ki67 指数≤ 20%の患者。 3) 転移性又は局所進行性で，根治切除不能な患者。 4) 標準的な治療法で効果がなかった，又は他に適切な治療法がない患者。 5) 登録前 12 ヶ月以内に腫瘍の増悪が認められている患者。 6) RECIST 規準に則った測定可能病変を 1 つ以上有する患者。 7) 登録前 4 ヶ月以内に実施されたインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィにより，登録前 28 日以内の CT（又は MRI）画像で確認された全標的病変で SSTR の存在が確認されている患者。 8) 全標的病変へのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）の集積が全身プラナー画像（24 時間後像）で正常肝集積以上の患者。 9) 以下の基準を満たし，十分な臓器機能を有する患者。 ・ ヘモグロビン：≥ 8.0 g/dL ・ 白血球数：≥ 2000/μL ・ 血小板数：≥ 7.5×10^4/μL ・ 血清クレアチニン：≤ 1.7 mg/dL ・ クレアチニンクリアランス：Cockcroft-Gault 式による推算値が≥ 50 mL/min（又は，実測値が≥ 50 mL/min） ・ 総ビリルビン：≤ 3 × 基準値上限 ・ 血清アルブミン：> 3.0 g/dL（≤ 3.0 g/dL であっても，プロトロンビン時間が基準値内の場合は適合とする） 10) ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者。 11) 6 ヶ月以上の生存が期待できる患者。 12) 同意日の年齢が 20 歳以上の日本人患者。 13) 治験参加に本人の文書同意が得られる患者。 除外基準 1) 低分化型 NET，神経内分泌癌，小細胞癌，大細胞神経内分泌癌と診断されている患者。 2) 登録前 8 週以内に，エベロリムス，スニチニブリンゴ酸塩，ストレプトゾシン又はその他の抗悪性腫瘍剤による全身薬物療法を受けている患者（ソマトスタチンアナログを除く）。 3) 登録前 12 週以内に，手術療法，ラジオ波焼灼療法，（化学）塞栓療法，放射線塞栓療法を受けている患者。 4) PRRT を一度でも受けている患者。 5) 骨髄の 25%以上に及ぶ外照射治療を受けている患者。 6) 《中腸カルチノイド患者（コホート 1，コホート 2）のみ》徐放性オクトレオチド（30 mg/回）の投与が困難と思われる患者。

表 2.7.3.1-4 P-1515-12 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準の続き	7) ソマトスタチンアナログ製剤による治療を現在受けている場合，以下の期間，休薬が困難と思われる患者。 ・ 短時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤：F-1515 の各投与前 24 時間 ・ 長時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤（徐放性オクトレオチド，ランレオチド酢酸塩等）：F-1515 の各投与前 6 週間（休薬の間，短時間作用型製剤に切り替えてもよい）。 8) 既知の脳転移がある患者。 9) 妊娠中又は授乳中の患者。 10) 妊娠する可能性がある女性患者又は妊娠する可能性がある女性パートナーがいる男性患者で，F-1515 最終投与後 6 ヶ月まで避妊することに合意できない患者。 11) コントロール不良の心疾患（NYHA 心機能分類 II 度以上）を有する患者。 12) コントロール不良の糖尿病（HbA1c 7.4%（NGSP 国際標準値）以上）を有する患者。 13) 治療してもコントロール不良な重大な医学的，精神的又は外科的症状があり，それが治験完遂の妨げになるおそれがある患者。 14) 非黒色腫皮膚がん及び子宮頸部上皮内を除く既知の悪性腫瘍がある患者。 15) 造影剤アレルギー，腎機能障害等により，造影 CT が受けられない患者。ただし，単純 CT 又は単純 MRI で適格性を確認できる場合は除外対象としない。 16) 突発性の尿失禁が起こり得る患者。 17) 同意日の前 3 ヶ月以内に，他の治験に参加している患者。 18) その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として適切ではないと判断した患者。
被験者数	計画時 目標被験者数： ・コホート 1　中腸カルチノイド　3 名 ・コホート 2　中腸カルチノイド　2 名 ・コホート 3　膵 NET，消化管 NET（中腸カルチノイドを除く）又は肺 NET　10 名 解析時（データロックポイント日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日） 投与被験者数：15 名 完了被験者数：6 名 薬物動態解析対象被験者数（コホート 1 のみ）：3 名 被曝線量解析対象被験者数（コホート 1 のみ）：3 名 有効性解析対象被験者数：15 名 安全性解析対象被験者数：15 名
被験薬の用量及び投与方法	被験薬：F-1515 用量及び投与方法：7.4 GBq を 8（± 1）週ごとに最大 4 回（29.6 GBq）投与した。各投与では 30 分かけて点滴静脈内投与した。
	被験薬：F-1520 輸液 用量及び投与方法：F-1515 の各投与の 30 分前から投与し，1000 mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与した。

表 2.7.3.1-4 P-1515-12 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
有効性の評価基準	有効性 主要評価項目： ＜コホート 1＋2＞ 中腸カルチノイド患者を対象とした中央判定による ORR（confirmation なし） ＜コホート 1＋2＋3＞ 全 NET 患者を対象とした中央判定による ORR（confirmation なし） 副次評価項目： ＜コホート 1＋2＞＜コホート 1＋2＋3＞ ・ 中央判定による ORR（confirmation あり） ・ 施設判定による ORR（confirmation なし，confirmation あり） ・ 中央判定による CBR（confirmation あり） ・ 施設判定による CBR（confirmation あり） ・ 中央判定による PFS ・ 施設判定による PFS ・ EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票による被験者の QOL 評価
治験期間	最初の被験者の同意取得日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 データロックポイント：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 （20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]進行中）

2.7.3.1.2.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験

（添付資料 5.3.3.2.1）

P-1515-11 試験は，SSTR 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に，安全性，忍容性，薬物動態，被曝線量及び有効性を評価する，非盲検，単群，単施設の第 I 相臨床試験として実施した。P-1515-11 試験のデザインの概要を表 2.7.3.1-5 に示した。

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。

表 2.7.3.1-5 P-1515-11 試験のデザインの概要

項目	内容
治験課題名	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
目的	主要目的： SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の膵，消化管又は肺神経内分泌腫瘍（NET）患者を対象に，F-1520 輸液及び徐放性オクトレオチド併用下で F-1515 を 7.4 GBq 単回投与した時の安全性，忍容性，薬物動態及び被曝線量を評価する。 副次目的： ・ F-1520 輸液併用下で F-1515 を最大 29.6 GBq（7.4 GBq を 4 回）投与した時の安全性を評価する。 ・ 客観的奏効率（ORR）を RECIST 規準 version 1.1 により評価する。 ・ F-1520 輸液併用下で F-1515 を 7.4 GBq 単回投与した時の 1 cm 線量当量率を評価する。

表 2.7.3.1-5 P-1515-11 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
治験デザイン	単施設，単群，非盲検試験
対象	SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の膵，消化管又は肺 NET 患者
治験方法	・ SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の膵，消化管又は肺 NET 患者を対象に，F-1520 輸液及び徐放性オクトレオチド併用下で F-1515 による PRRT を実施し，その安全性，忍容性，薬物動態，被曝線量，1 cm 線量当量率及び有効性を評価した。 ・ F-1515 は，F-1520 輸液 1000 mL 併用下で，7.4 GBq を 8 週ごとに最大 4 回点滴静脈内投与した。また，F-1515 の各投与翌日に，徐放性オクトレオチド 30 mg を殿部筋肉内投与した。 ・ 第 1 コースの治験薬投与後，用量制限毒性（DLT）が発現することなく DLT 観察期間（第 1 コース Day 56 まで）が終了し，且つ適格基準を満たす被験者に対して，第 2 コース以降の治療を開始した。 ・ 薬物動態評価のための採血及び採尿，被曝線量評価のための F-1515 核医学検査，及び線量当量率測定は，第 1 コース Day 1～Day 7 に実施した。 ・ 忍容性は，被験者 6 名のうち，DLT が発現した被験者が 0 又は 1 名の場合に，治験薬の忍容性があると判断した。治験責任医師又は治験分担医師が判定した DLT の妥当性については，医学専門家に確認した。 ・ 安全性は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，動脈血酸素飽和度（SpO_2），12 誘導心電図，体重及び ECOG Performance Status により，評価した。 ・ 腫瘍縮小効果の判定は，RECIST 規準 version 1.1 に従い，実施した。腫瘍縮小効果判定の頻度は，F-1515 初回投与日（第 1 コース Day 1）から 12 週ごととし，治験薬最終投与後 24 週（最終コース Day 169）までとした。 ・ 追跡調査期間は，治験薬最終投与後 24 週（最終コース Day 169）までとした。
診断及び組入れ基準	選択基準 1) 病理組織学的に，膵，消化管又は肺 NET と診断されている患者。 2) Ki67 指数≤ 20%の患者。 3) 転移性又は局所進行性で，根治切除不能な患者。 4) 標準的な治療法で効果がなかった，又は他に適切な治療法がない患者。 5) 登録前 12 ヶ月以内に腫瘍の増悪が認められている患者。 6) RECIST 規準に則った測定可能病変を 1 つ以上有する患者。 7) 登録前 4 ヶ月以内に実施されたインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィにより，登録前 28 日以内の CT（又は MRI）画像で確認された全標的病変で SSTR の存在が確認されている患者。 8) 全標的病変へのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）の集積が全身プラナー画像（24 時間後像）で正常肝集積以上の患者。 9) 以下の基準を満たし，十分な臓器機能を有する患者。 ・ ヘモグロビン：≥ 8.0 g/dL ・ 白血球数：≥ 2000/μL ・ 血小板数：≥ 7.5×10^4/μL ・ 血清クレアチニン：≤ 1.7 mg/dL ・ クレアチニンクリアランス：Cockcroft-Gault 式による推算値が≥ 50 mL/min（又は，実測値が≥ 50 mL/min） ・ 総ビリルビン：≤ 3 × 基準値上限 ・ 血清アルブミン：> 3.0 g/dL（≤ 3.0 g/dL であっても，プロトロンビン時間が基準値内の場合は適合とする） 10) ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者。 11) 6 ヶ月以上の生存が期待できる患者。

表 2.7.3.1-5 P-1515-11 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
診断及び組入れ基準の続き	12) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の日本人患者。 13) 治験参加に本人の文書同意が得られる患者。 除外基準 1) 低分化型 NET，神経内分泌癌，小細胞癌，大細胞神経内分泌癌と診断されている患者。 2) 登録前 8 週以内に，エベロリムス，スニチニブリンゴ酸塩，ストレプトゾシン又はその他の抗悪性腫瘍剤による全身薬物療法を受けている患者（ソマトスタチンアナログを除く）。 3) 登録前 12 週以内に，何らかの手術，ラジオ波焼灼療法，（化学）塞栓療法，放射線塞栓療法を受けている患者。 4) PRRT を一度でも受けている患者。 5) 骨髄の 25%以上に及ぶ外照射治療を受けている患者。 6) 徐放性オクトレオチド（30 mg/回）の投与が困難と思われる患者。 7) ソマトスタチンアナログ製剤による治療を現在受けている場合，以下の期間，休薬が困難と思われる患者。 ・ 短時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤 : F-1515 の各投与前 24 時間 ・ 長時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤（徐放性オクトレオチド等）: F-1515 の各投与前 6 週間（休薬の間，短時間作用型製剤に切り替えてもよい）。 8) 既知の脳転移がある患者。 9) 妊娠中又は授乳中の患者。 10) 妊娠する可能性がある女性患者又は妊娠する可能性がある女性パートナーがいる男性患者で，F-1515 最終投与後 6 ヶ月まで避妊することに合意できない患者。 11) コントロール不良の心疾患（NYHA 心機能分類 II 度以上）を有する患者。 12) コントロール不良の糖尿病（HbA1c 7.4%（NGSP 国際標準値）以上）を有する患者。 13) 治療してもコントロール不良な重大な医学的，精神的又は外科的症状があり，それが治験完遂の妨げになるおそれがある患者。 14) 非黒色腫皮膚がん及び子宮頸部上皮内を除く既知の悪性腫瘍がある患者。 15) 造影剤アレルギー，腎機能障害等により，造影 CT が受けられない患者。ただし，単純 CT 又は単純 MRI で適格性を確認できる場合は除外対象としない。 16) 突発性の尿失禁が起こり得る患者。 17) 同意日の前 3 ヶ月以内に，他の治験に参加している患者。 18) その他，治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として適切ではないと判断した患者。

表 2.7.3.1-5 P-1515-11 試験のデザインの概要（続き）

項目	内容
被験者数	計画時 目標被験者数：6 名 解析時 投与被験者数：　6 名 完了被験者数：　6 名 安全性解析対象被験者数：　6 名 忍容性解析対象被験者数：　6 名 薬物動態解析対象被験者数：6 名 被曝線量解析対象被験者数：6 名 線量当量率解析被験者数：　6 名 有効性解析対象被験者数：　6 名
被験薬の用量及び投与方法	被験薬：F-1515 用量及び投与方法：7.4 GBq を 8（± 1）週ごとに最大 4 回（29.6 GBq）投与した。各投与では 30 分かけて点滴静脈内投与した。
	被験薬：F-1520 用量及び投与方法：F-1515 の各投与の 30 分前から投与し，1000 mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与した。
有効性の評価基準	有効性 ・　中央判定による ORR（confirmation なし） ・　施設判定による ORR（confirmation なし）
治験期間	[redacted] ヶ月間 最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の検査・観察終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.3.1.2.5　海外試験併合解析

（添付資料 5.3.5.3.2）

[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 DoR とし，副次評価項目は PFS，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。

海外試験併合解析でのデータの取扱いは，以下の通りとした。

ORR：　RECIST 規準（version 1.1）に基づき判定された部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）の被験者の割合とした。

DoR：　最初に奏効の基準（CR 又は PR）を満たしてから，進行（PD）と判定されるま

での期間とした。奏効後に増悪が認められなかった場合，評価可能な最終の腫瘍縮小効果判定日を打ち切り日とした。初回の判定が PD であった場合，本解析から除外した。

PFS： NETTER-1 試験では無作為化から，Erasmus MC 試験では初回の治験薬投与から PD と判定されるまで又は死亡（理由は問わない）までの期間とした。カットオフ時点でイベント（PD 又は死亡）が認められなかった場合，評価可能な最終の腫瘍縮小効果判定日を打ち切り日とした。

TTP： NETTER-1 試験では無作為化から，Erasmus MC 試験では初回の治験薬投与から PD と判定されるまでの期間とした。PD と判定されなかったが死亡した場合，評価可能な最終の腫瘍縮小効果判定日又は死亡日を打ち切り日とした

OS： NETTER-1 試験では無作為化から，Erasmus MC 試験では初回の治験薬投与から死亡（理由は問わない）までの期間とした。カットオフ時点で死亡していなかった場合，最終来院日を打ち切り日とした。治療終了後に他の抗腫瘍薬治療を受けた場合は打ち切りとしなかったが，Erasmus MC 試験で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-octreotate の再投与（5 回以上の投与）を受けた場合，累積放射能が 29.6 GBq を超えた時点の投与日を打ち切り日とした。

2.7.3.1.3 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扱いをそれぞれ表 2.7.3.1-6 及び表 2.7.3.1-7 に示した。

表 2.7.3.1-6 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 2.7.3.1-7 各試験での有効性の評価項目の取扱い

	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	各試験での取扱いと同様	治験薬初回投与後 52 週の無増悪生存割合	-
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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

（添付資料 5.3.5.1.1）

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。

2.7.3.2.1.1 有効性の評価

有効性解析カットオフ日時点で，FAS 全体の被験者では，無増悪のまま試験を継続した期間の中央値は 8.2 ヶ月であった。当該期間は，対照群と比較して，F-1515 群が長かった（F-1515 群：10.5 ヶ月及び対照群：6.7 ヶ月）（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1 無増悪のまま試験を継続した期間の中央値（FAS）（NETTER-1 試験）

		Treatment		
		F-1515	Octreotide LAR	All
FAS	N (Nmiss)	116 (0)	113 (0)	229 (0)
	Mean (SD) [months]	11.8 (7.45)	7.6 (5.5)	9.8 (6.87)
	Median [months]	10.5	6.7	8.2

N: Number of patients per group, Nmiss: number of missing patients, SD: standard deviation.
（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-17 より抜粋，改変）

(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 2.7.3.2-2 参照）。PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-1 に示した。

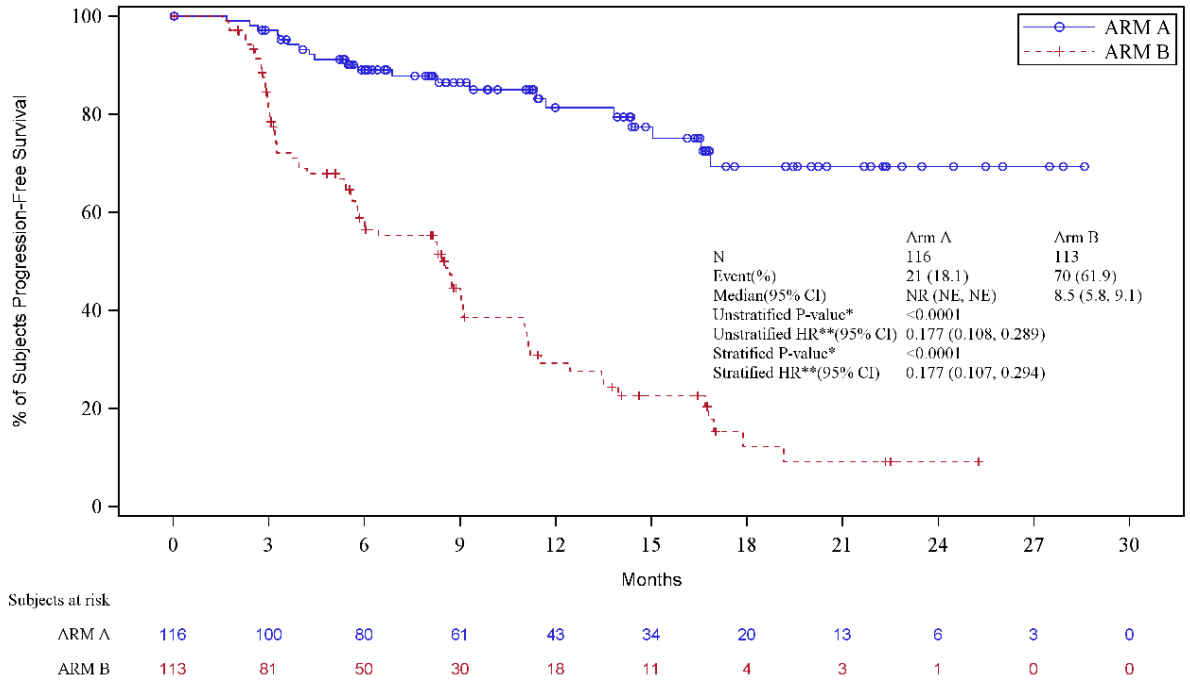
表 2.7.3.2-2 FAS における PFS の解析の要約（NETTER-1 試験）

		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.

（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-18 より抜粋，改変）

図 2.7.3.2-1 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.

（添付資料 5.3.5.1.1 Figure 11-1 より抜粋）

F-1515 群では，81.9%の被験者が打ち切りとなった（新規の抗がん剤治療の開始：2.6%，死亡又は 2 回以上の来院がなかった後の増悪：2.6%，毒性又は追加の撮像を伴わないその他の理由による治療中止：5.2%，ベースライン以降の腫瘍評価がない：7.8%，増悪が記録されていない：63.8%）。一方，対照群では 38.1%の被験者で打ち切りとなった（死亡又は 2 回以上の来院がなかった後の増悪：1.8%，毒性又は追加の撮像を伴わないその他の理由による治療中止：2.7%，新規の抗がん剤治療の開始：5.3%，ベースライン以降の腫瘍評価がない：6.2%，増悪が記録されていない：22.1%）（表 2.7.3.2-3 参照）。

表 2.7.3.2-3 イベントが認められた被験者及び打ち切りとなった被験者の内訳
（NETTER-1 試験）

	Treatment	
	F-1515	Octreotide LAR
Total n	116	113
Patients with events	21 (18.1%)	70 (61.9%)
Documented Progression per RECIST V1.1	15 (12.9%)	61 (54.0%)
Death without Documented Progression	6 (5.2%)	9 (8.0%)
Censored patients	95 (81.9%)	43 (38.1%)
No Baseline Tumor Assessments	0	0
No Documented Progression	74 (63.8%)	25 (22.1%)
No Post-Baseline Tumor Assessments	9 (7.8%)	7 (6.2%)
Start of New Anti-Cancer Therapy	3 (2.6%)	6 (5.3%)
Death or Progression after Two or More Missed Visits[#]	3 (2.6%)	2 (1.8%)
Treatment Discontinuation for Toxicity or Other Reason with No Additional Scans	6 (5.2%)	3 (2.7%)

[#] More than one missed assessment visit is defined as an assessment visit not occurring within 2.5 times the length between two per-protocol assessment visits (i.e. 210 days following the previous visit). N: number of patients, n: number of patients per treatment group, CI: confidence interval.

（添付資料 5.3.5.1.1 Table 14.2.1.1.1 より抜粋，改変）

PFS に対する早期に打ち切りとなる規定（例えば，2 回以上の連続した腫瘍評価の欠落による打ち切り，新規の抗がん剤治療の開始による打ち切り）の影響を評価するために，複数の感度分析を実施した。表 2.7.3.2-4 に，PFS での感度分析の一覧を示した。すべてのイベントを含む感度分析（すなわち，打ち切りとなる規定をいずれも適用せず，早期打ち切りとなった後のイベントもすべて含めた感度分析：Sens4）では，F-1515 群の有効性は，主要解析と比較し明確な差異は認められなかった（ハザード比：0.207，95%CI：0.133～0.322）。同様に，計画された来院の間にイベントが発生した場合，イベント発現時点を実際の時点ではなく計画上の撮像時点に読み替える感度分析（Sens1）でも，F-1515 群の有効性は高いままであった（ハザード比：0.179，95%CI：0.109～0.293）（添付資料 5.3.5.1.1 の 11.4.1.1.1 参照）。

表 2.7.3.2-4 PFS の感度分析の一覧（FAS）（NETTER-1 試験）

		F-1515						Octreotide LAR						Hazard Ratio			
		N	Events		Time [months]			N	Events		Time [months]				95%CI		p-value[a]
			n	%	Median	95%CI			n	%	Median	95%CI					
Main	FAS	116	21	18.1	NR	NE	NE	113	70	61.9	8.5	5.8	9.1	0.177	0.108	0.289	<0.0001
Sens1	FAS	116	21	18.1	NR	NE	NE	113	70	61.9	8.4	8.2	11.0	0.179	0.109	0.293	<0.0001
Sens2	FAS	116	21	18.1	NR	NE	NE	113	73	64.6	8.4	5.8	9.0	0.173	0.106	0.282	<0.0001
Sens3	FAS	116	24	20.7	NR	18.7	NE	113	71	62.8	8.5	5.8	9.1	0.193	0.120	0.309	<0.0001
Sens4	FAS	116	27	23.3	NR	18.4	NE	113	78	69.0	8.5	6.0	9.1	0.207	0.133	0.322	<0.0001
Sens5a	FAS	116	21	18.1	NR	NE	NE	113	70	61.9	9.1	6.5	11.0	0.175	0.107	0.288	<0.0001
Sens5b	FAS	116	21	18.1	NR	NE	NE	113	70	61.9	8.3	5.6	8.8	0.190	0.116	0.311	<0.0001
Sens6	FAS	116	31	26.7	26.0	18.4	NE	113	61	54.0	8.4	6.0	11.1	0.263	0.167	0.412	<0.0001

[a] Based on unstratified analysis

N: Number of patients per group, n: number of events, CI: confidence intervals, PFS: progression free survival, FAS: Full analysis Set; NR: not reached; NE: not evaluable.

Sens1: PFS sensitivity analysis 1, assigning the event time to the next scheduled imaging time rather than the actual time if between planned visits.

Sens2: PFS sensitivity analysis 2, ignoring early censoring because of new anti-cancer treatments started before progressive disease or death.

Sens3: PFS sensitivity analysis 3, ignoring early censoring because of more than 2 missing consecutive visits.

Sens4: PFS sensitivity analysis 4, ignoring both early censoring because of more than 2 missing consecutive visits and early censoring because of new anti-cancer treatments started before progressive disease or death.

Sens5a: PFS sensitivity analysis 5a, Calculating PFS times from date of baseline scan (instead of randomization)

Sens5b: PFS sensitivity analysis 5b, Calculating PFS times from date of first investigational drug administration (instead of randomization)

Sens6: PFS sensitivity analysis 6, Local assessment

（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-21 より抜粋，改変）

(2) 副次評価項目

1) 客観的奏効率（ORR）

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 2.7.3.2-5 参照）。

表 2.7.3.2-5 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.

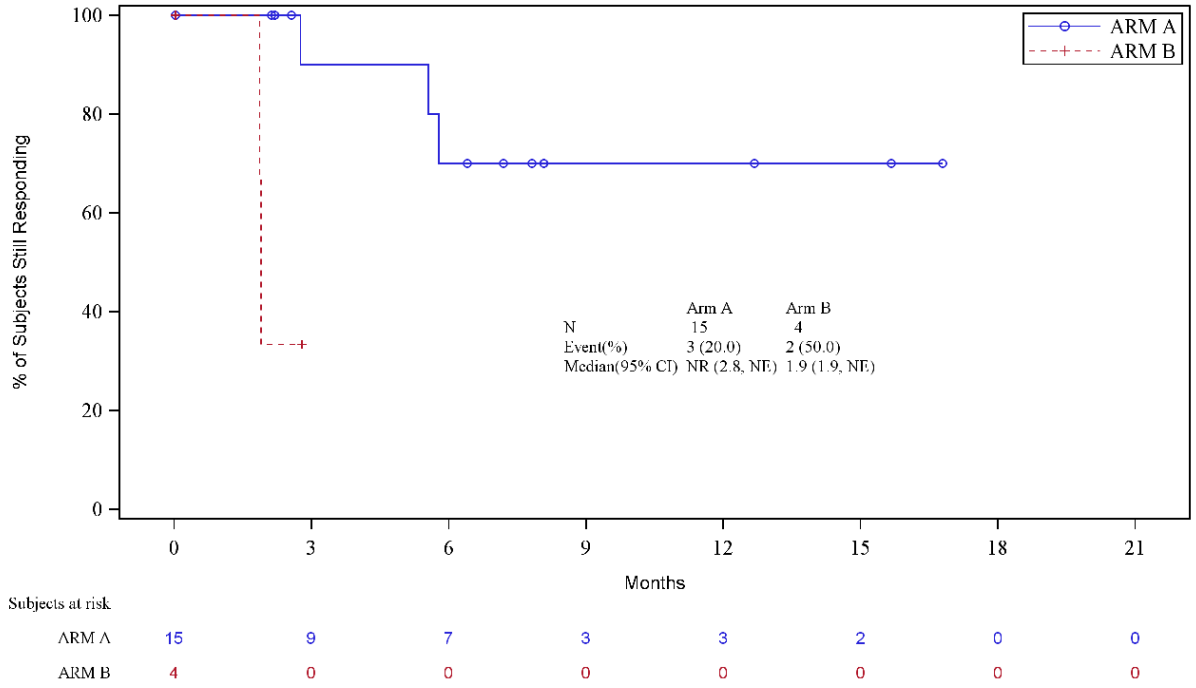
（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-32 より抜粋，改変）

最良総合効果の内訳は，F-1515 群及び対照群で，CR はそれぞれ 1 名（0.9%）及び 0 名（0%），PR はそれぞれ 14 名（12.1%）及び 4 名（3.5%），SD はそれぞれ 80 名（69.0%）及び 71 名（62.8%），PD はそれぞれ 7 名（6.0%）及び 25 名（22.1%）であった（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-31 参照）。

2) 奏効期間（DoR）

図 2.7.3.2-2 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。一方で，対照群（ARM B）では DoR は短期間（1.9 ヶ月）であった。

図 2.7.3.2-2 DoR の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（NETTER-1 試験）



（添付資料 5.3.5.1.1 Figure 14.2.4.1.1 より抜粋）

3) 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 2.7.3.2-6 及び図 2.7.3.2-3 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）。

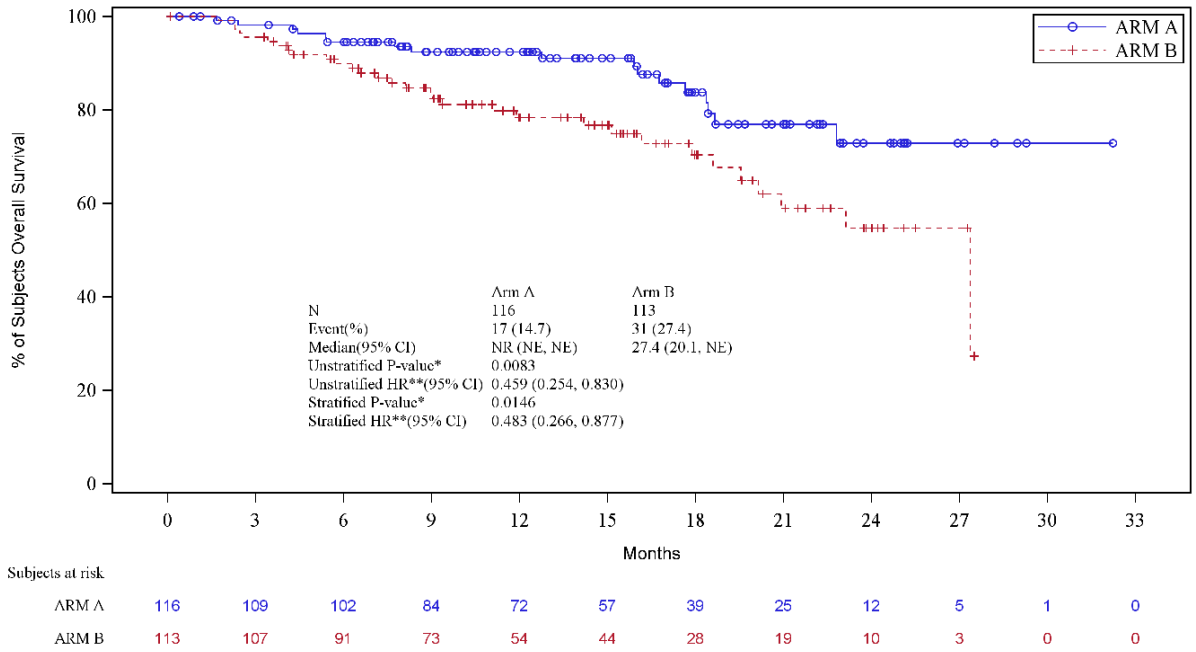
表 2.7.3.2-6 FAS における OS（データカットオフ日：2015 年 7 月 24 日）（NETTER-1 試験）

		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.

（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-28 より抜粋，改変）

図 2.7.3.2-3 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.

（添付資料 5.3.5.1.1 Figure 11-4 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 2.7.3.2-7 及び図 2.7.3.2-4 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。

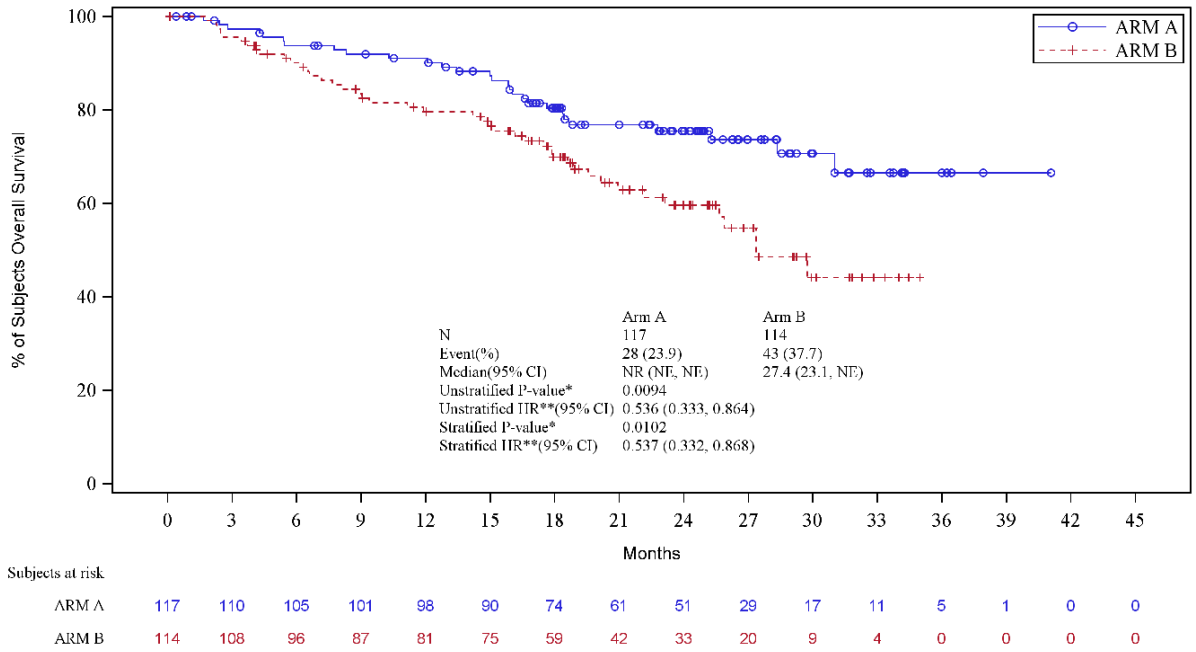
表 2.7.3.2-7 FAS における OS（データカットオフ日：2016 年 6 月 30 日）（NETTER-1 試験）

		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.

（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-35 より抜粋，改変）

図 2.7.3.2-4 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）



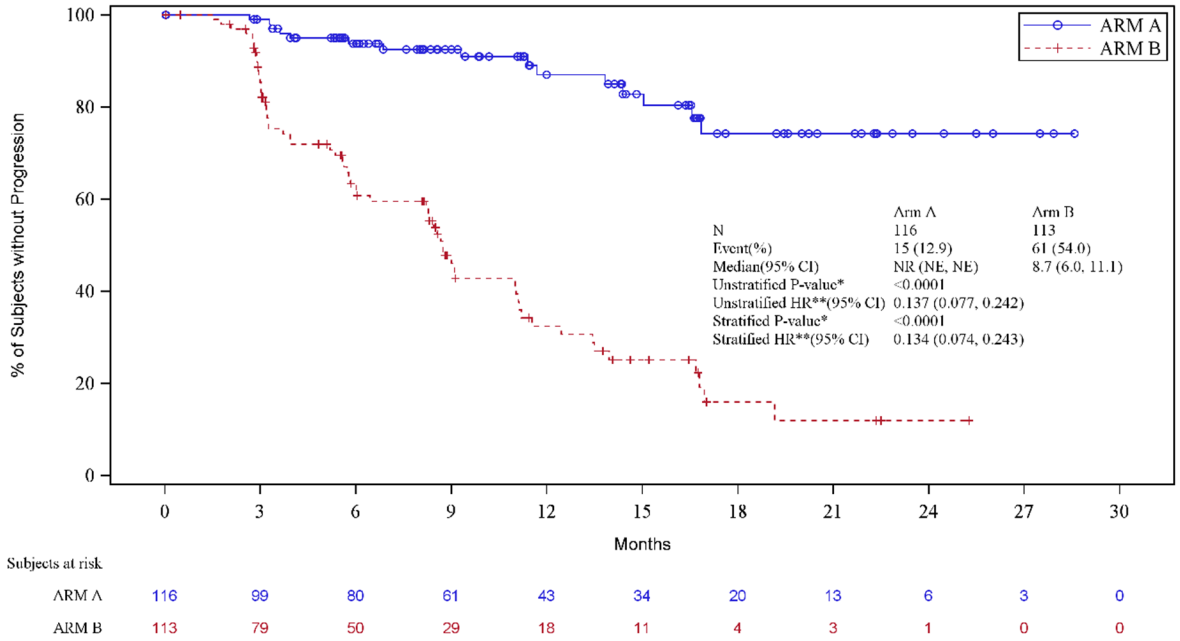
* P-values were obtained from the Log-Rank test.
** HR=Hazard ratio, obtained from the Cox-regression model.

（添付資料 5.3.5.1.1 Figure 11-5 より抜粋）

4) 無増悪期間（TTP）

TTP は，対照群に比べ F-1515 群が有意に長く（$p < 0.0001$），TTP 中央値は F-1515 群が未到達，対照群が 8.7 ヶ月（95%CI：6.0～11.1 ヶ月）であった。有効性解析カットオフ日時点での中央判定による増悪被験者数は，F-1515 群が 15 名，対照群が 61 名であった。ハザード比は 0.137（95%CI：0.077～0.242）であり，F-1515 群（ARM A）は対照群（ARM B）に比べ，TTP イベントの発生リスクが有意に低いことが示唆された（図 2.7.3.2-5 参照）。

図 2.7.3.2-5 TTP 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.

（添付資料 5.3.5.1.1 Figure 11-6 より抜粋）

5) 生活の質（QOL）

EORTC QLQ-30 及び QLQ G.I.NET21 調査票により，健康関連 QOL を評価した。ベースラインからの変動を見ると，F-1515 群では「global health status」において改善の傾向が 84 週まで認められ，60 週では対照群との比較で統計学的に有意となった。対照群では改善は認められなかった（表 2.7.3.2-8 参照）。

表 2.7.3.2-8 QOL 調査結果（global health status）の要約（FAS）（NETTER-1 試験）

Visit	Treatment	Nx	n (%)	Mean* (SD)	Median	p-value**
Week 12	F-1515	106	70 (66)	0.357 (18.68)	0.00	0.2477
	Octreotide LAR	100	68 (68)	-2.941 (18.43)	0.00	
Week 24	F-1515	94	57 (61)	1.462 (18.10)	0.00	0.3765
	Octreotide LAR	68	51 (75)	-4.248 (26.32)	0.00	
Week 36	F-1515	83	53 (64)	2.201 (19.21)	0.00	0.2232
	Octreotide LAR	54	38 (70)	-3.070 (21.61)	0.00	
Week 48	F-1515	74	44 (60)	3.598 (18.80)	0.00	0.0642
	Octreotide LAR	39	25 (64)	-2.667 (17.47)	0.00	
Week 60	F-1515	67	39 (58)	5.769 (16.13)	8.33	0.0240
	Octreotide LAR	29	21 (72)	-2.381 (17.51)	0.00	
Week 72	F-1515	58	33 (57)	5.556 (21.42)	0.00	0.4092
	Octreotide LAR	19	11 (58)	1.515 (10.42)	0.00	
Week 84	F-1515	25	10 (40)	18.333 (19.56)	12.50	0.3233
	Octreotide LAR	4	2 (50)	4.167 (5.89)	4.17	
Week 96	F-1515	19	8 (42)	14.583 (23.88)	16.67	0.4292
	Octreotide LAR	3	2 (67)	0.00 (23.57)	0.00	
Week 108	F-1515	12	3 (25)	-11.11 (34.69)	0.00	NA
Week 120	F-1515	4	2 (50)	-16.67 (0.00)	-16.67	NA

N: Number of patients on study at the corresponding visit, n: number of patients who completed questionnaire items / questions that are needed for scoring the Global Health status as per EORTC scoring manual,
SD: standard deviation, NA: not applicable. *: mean change from baseline, **: p-value based on Wilcoxon's rank sum test for the comparison of changes from baseline between treatment groups.
For Global health status: The higher the score, the better the quality of life; negative changes from baseline indicate a QOL impairment, positive changes a QOL improvement.

（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-51 より抜粋，改変）

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

（添付資料 5.3.5.2.2）

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（2.7.3.1.2.2 項参照）。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）。FAS 360 名の内訳は，肺 NET が 19 名，膵 NET が 133 名，肺 NET 及び膵 NET を除く前腸 NET（以下，前腸 NET）が 12 名，中腸 NET が 183 名及び後腸 NET が 13 名であった。

2.7.3.2.2.1 有効性の評価

(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 2.7.3.2-9 に示した。

FAS（N = 360）である肺 NET を含む 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%，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。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 DoR は，全 GEP-NET（N = 184，奏効者：N = 83）で 22.9 ヶ月であり，腫瘍タイプ別では，膵 NET が 23.7 ヶ月，中腸 NET が 17.7 ヶ月であった（添付資料 5.3.5.2.2 Table 14.2.3.8.4 参照）。

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 名の除外が，主要評価項目である ORR へ及ぼす影響を検討するため，FAS から除外した 199 名の患者を無奏効者として感度分析を行った。感度分析における ORR の結果を，表 2.7.3.2-10 に示した。その結果，ORR は全 GEP-NET で 29%であった。腫瘍タイプ別の ORR では，肺 NET が 18%，膵 NET が 41%，前腸 NET が 39%，中腸 NET が 22%及び後腸 NET が 23%であった。感度分析の ORR は，FAS の ORR と比較して，GEP-NET における腫瘍タイプ全体の平均で相対的に約 29%減少した。

表 2.7.3.2-9 FAS における ORR 及び DoR（N = 360）（Erasmus MC 試験）

Tumor type	N	CR		PR		SD		PD		ORR*				DoR**		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	95%CI		Median	95%CI	
GEP-NET	360	11	3.1%	151	41.9%	183	50.8%	12	3.3%	162	45.0%	39.8%	50.3%	22.9	17.0	25.3
Bronchial	19	0	0.0%	7	36.8%	11	57.9%	1	5.3%	7	36.8%	16.3%	61.6%	27.1	1.7	ND
Pancreatic	133	7	5.3%	74	55.6%	47	35.3%	4	3.0%	81	60.9%	52.1%	69.2%	23.2	16.7	32.6
Foregut$	12	1	8.3%	6	50.0%	4	33.3%	1	8.3%	7	58.3%	27.7%	84.8%	NR		
Midgut	183	3	1.6%	58	31.7%	115	62.8%	5	2.7%	61	33.3%	26.6%	40.7%	17.7	15.3	24.1
Hindgut	13	0	0.0%	6	46.2%	6	46.2%	1	7.7%	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
CR = Complete Response; PR = Partial Response; SD = Stable Disease; PD = Progression; DoR = Duration of Response; ND = Not dertermined
（添付資料 5.3.5.2.2 Table 14.2.1.1.4，Table 14.2.1.1.5，Table 14.2.3.8.2 及び Table 14.2.3.8.4 より抜粋，改変）

表 2.7.3.2-10 感度分析における ORR（N = 559）（Erasmus MC 試験）

Tumor type	N	CR		PR		SD		PD		ORR*			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	95%CI	
GEP-NET	559	11	2.0%	151	27.0%	183	32.7%	12	2.1%	162	29.0%	25.2%	32.9%
Bronchial	39	0	0.0%	7	17.9%	11	28.2%	1	2.6%	7	17.9%	7.5%	33.5%
Pancreatic	198	7	3.5%	74	37.4%	47	23.7%	4	2.0%	81	40.9%	34.0%	48.1%
Foregut$	18	1	5.6%	6	33.3%	4	22.2%	1	5.6%	7	38.9%	17.3%	64.3%
Midgut	278	3	1.1%	58	20.9%	115	41.4%	5	1.8%	61	21.9%	17.2%	27.3%
Hindgut	26	0	0.0%	6	23.1%	6	23.1%	1	3.8%	6	23.1%	9.0%	43.6%

*ORR = Objective response rate (CR + PR); All patients with no post baseline tumor assessment are counted as non-responders
$ Foregut, other than bronchial and pancreatic which are reported as separate categories
CR = Complete Response; PR = Partial Response; SD = Stable Disease; PD = Progression; DoR = Duration of Response; ND = Not dertermined
（添付資料 5.3.5.2.2 Table 14.2.1.3.4 及び Table 14.2.1.3.5 より抜粋，改変）

(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 2.7.3.2-11 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 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（添付資料 5.3.5.2.2 Table 14.2.3.1.4 参照）。

表 2.7.3.2-11 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
（添付資料 5.3.5.2.2 Table 14.2.3.1.2，Table 14.2.3.1.4，Table 14.2.3.5.2 及び Table 14.2.3.5.4 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 2.7.3.2-11 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 66.9 ヶ月及び中腸 NET で 47.5 ヶ月であった（添付資料 5.3.5.2.2 Table 14.2.3.5.4 参照）。

3) 機能性膵 NET と非機能性膵 NET の有効性の比較

Erasmus MC 試験では，NETTER-1 試験と同様に，NET の機能性に関する選択基準又は除外基準は設定されなかった。そこで，CRF/データベースから，機能性膵 NET（VIP オーマ，グルカゴノーマ，ガストリノーマ，ソマトスタチノーマ及びインスリノーマ等の膵 NET）の症状を有する被験者を選別した。膵 NET の 2 つのサブタイプ（機能性及び非機能性）から得られた有効性の結果を表 2.7.3.2-12 に示した。機能性膵 NET の被験者数が非常に少ないことに由来する，ORR の過大評価及び OS 中央値の未到達等の差異は，これら 2 つのサブタイプ間では認められなかった。

ORR は，機能性膵 NET 及び非機能性膵 NET の両者で 55%を超えていた。また，DoR と PFS の中央値は機能性膵 NET と非機能性膵 NET で明確な差異は認められなかった（機能性及び非機能性に対し，DoR ではそれぞれ 23.7 ヶ月及び 23.2 ヶ月，PFS ではそれぞれ 32.7 ヶ月及び 30.3 ヶ月）。F-1515 による治療は，機能性，非機能性にかかわらず非常に高い有効性を示すことが示唆された。

表 2.7.3.2-12 FAS における膵 NET の機能性別の有効性一覧（Erasmus MC 試験）

Efficacy variable	Non-Functioning pNETs (N = 113)	Functioning pNETs (N = 20)
CR	6 (5.3%)	1 (5.0%)
PR	60 (53.1%)	14 (70.0%)
SD	42 (37.2%)	5 (25.0%)
PD	4 (3.5%)	0 (0.0%)
ORR: CR+PR (95%CI)	66 (58.4%) (48.8% - 67.6%)	15 (75.0%) (50.9% - 91.3%)
Median DoR, months (95%CI)*	23.2 (16.9 - 34.0)	23.7 (12.2 - ND)
Median PFS, months (95%CI)*	30.3 (24.3 - 36.3)	32.7 (23.7 - ND)
Median OS, months (95%CI)*	66.4 (57.9 - 80.9)	57.2 (41.1 - ND)

* Kaplan Meier estimates
ND: not determined
（添付資料 5.3.5.2.2 Table 14.2.1.1.5，Table 14.2.3.1.4，Table 14.2.3.5.4 及び Table 14.2.3.8.4 より抜粋，改変）

2.7.3.2.3 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験

（添付資料 5.3.5.2.1）

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。

2.7.3.2.3.1 有効性の評価

本項では中央判定に基づく結果を示した。

(1) 主要評価項目

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 2.7.3.2-13 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 2.7.3.2-13 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
Include responses after radiologic disease progression	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
Exclude responses after radiologic disease progression	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

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 表 11-13 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 2.7.3.2-14 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 2.7.3.2-14 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
Include responses after radiologic disease progression	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
Exclude responses after radiologic disease progression	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

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 表 11-14 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（添付資料 5.3.5.2.1 付録 16.2.4.1 及び付録 16.2.6.6 参照）。

(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 2.7.3.2-15 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 2.7.3.2-15 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
Include responses after radiologic disease progression	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
Exclude responses after radiologic disease progression	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

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 表 11-15 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 2.7.3.2-16 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 2.7.3.2-16 全 NET 患者を対象とした最良総合効果，ORR 及び CBR（confirmation あり）（N = 15）（P-1515-12 試験）

Population: FAS (Cohort 1+2+3)

	Parameter	The number of subjects n = 15
Include responses after radiologic disease progression	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
Exclude responses after radiologic disease progression	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

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 表 11-16 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（添付資料 5.3.5.2.1 付録 16.2.4.1 及び付録 16.2.6.6 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 2.7.3.2-17 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 2.7.3.2-17 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

（添付資料 5.3.5.2.1 表 11-21 より抜粋，改変）

全 NET 患者

全 NET 患者を対象とした PFS を表 2.7.3.2-18 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 2.7.3.2-18 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

（添付資料 5.3.5.2.1 表 11-22 より抜粋，改変）

3) EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D 質問票による被験者の QOL 評価

中腸カルチノイド患者

中腸カルチノイド患者における EORTC QLQ-C30 スコアでは，Global health status（平均値 ± SD）は，ベースライン時が 81.7 ± 23.9 であり，治験期間を通じて変動は小さく，改善又は悪化を示す傾向は認められなかった。また，EQ-5D スコアではいずれもベースライン時からの大きな変化はみられなかった。

全 NET 患者

全 NET 患者における EORTC QLQ-C30 スコアでは，Global health status（平均値 ± SD）は，ベースライン時が 86.7 ± 15.0 であり，治験期間を通じて変動は小さく，改善又は悪化を示す傾向は認められなかった。また，EQ-5D スコアではいずれもベースライン時からの大きな変化はみられなかった。

2.7.3.2.4　P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験

（添付資料 5.3.3.2.1）

本治験に登録された 6 名の被験者（膵 NET 及び消化管 NET ぞれぞれ 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。

2.7.3.2.4.1　有効性の評価

本試験は，安全性，忍容性，薬物動態及び被曝線量を主要目的とした第 I 相臨床試験ではあるが，有効性として客観的奏効率（ORR）を副次目的に設定し評価した。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 2.7.3.2-19 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（添付資料 5.3.3.2.1 図 14.2-2 参照）。

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（添付資料 5.3.3.2.1 付録 16.2.4.1 及び付録 16.2.6.9 参照）。

表 2.7.3.2-19 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
Include responses after radiologic disease progression or initiation of non-study anti-tumor therapies	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
Exclude responses after radiologic disease progression or initiation of non-study anti-tumor therapies	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

(%)

（添付資料 5.3.3.2.1 表 11-17 より抜粋）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

NETTER-1 試験と国内 2 試験では，対象となる腫瘍タイプを規定する項目を除き，概ね同じ選択基準及び除外基準が規定されていた。当該 3 試験では，選択基準にて「転移性又は局所進行性で，根治切除不能な患者」が規定されており，Erasmus MC 試験では，除外基準にて「根治切除の対象となる患者」が除外されるよう規定されていた（2.7.3.1.2 参照）。

人口統計学特性では， P-1515-12 試験は他の 3 試験と比較し，登録された女性の割合が高く，平均年齢が低かった。国内 2 試験の被験者の BMI 平均値は海外 2 試験より低かった。

対象疾患の特性では，最初に NET と診断されてから登録（又はスクリーニングが実施）されるまでの期間，及び転移が初めて診断されてから登録（又はスクリーニングが実施）されるまでの期間に関し，4 試験間で明確な差異は認められなかった。また，ベースライン時点で転移を有する被験者の割合は，NETTER-1 試験では 99.1%であり，国内 2 試験ではいずれも 100%であった（Erasmus MC 試験では当該項目は算出されていない）。更に，対象疾患の手術歴も国内外の試験で明確な差は認められなかった。

ベースライン時のインジウムペンテトレオチド（^{111}In）腫瘍集積スコアに関しても，いずれの試験も集積スコアが「3」（高い集積が認められる（正常肝集積より高い））又は「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））と判定された割合が 90%程度であり，明確な差異はないと判断した（海外 2 試験では，国内 2 試験と異なり「Grade」で表記しているが，スコアの基準は同じ）。

人口統計学特性及び対象疾患の特性に関し，海外試験と国内試験を比較し，有効性の結果に影響すると考えられる明確な差異は認められなかった。

以下に，本剤の有効性評価に用いた NETTER-1 試験，Erasmus MC 試験，P-1515-12 試験及び P-1515-11 試験の被験者の人口統計学的特性及び対象疾患の特性を示す。また，海外試験併合解析の被験者についても人口統計学的特性及び対象疾患の特性を示す。

2.7.3.3.1.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

（添付資料 5.3.5.1.1）

FAS は 2015 年 7 月 24 日の有効性主要評価のカットオフ時点までに無作為化された 229 名の被験者で構成され，F-1515 群に 116 名及び対照群に 113 名が割り付けられた。群別の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-1 に示した。また，FAS の人口統計学的特性を「添付資料 5.3.5.1.1 Table 14.1.2.1.1」に示した。

FAS 全体で，年齢中央値は 64.0 歳，BMI 平均値（SD）は 25.8（5.7）kg/m^2，49.3%が女性，50.7%が男性で，多くは白人であった（82.1%）。ベースラインにおける特性は，解析母集団間及び治療群間で均衡が取れていた。

表 2.7.3.3-1 各解析対象集団における被験者の人口統計学的特性の要約（NETTER-1 試験）

		Treatment					
		F-1515			Octreotide LAR		
Population		FAS	SAF	PPS	FAS	SAF	PPS
Age [years]	Median	64.0	63.5	63.0	65.0	65.0	65.0
	Mean (SD)	63.4 (9.4)	63.3 (9.3)	62.8 (9.77)	64.1 (9.7)	64.1 (9.9)	64.6 (9.3)
	N (Nmiss)	116 (0)	112 (0)	90 (0)	113 (0)	111 (0)	85 (0)
Height [cm]	Mean (SD)	169.7 (10.0)	169.7 (10.0)	169.9 (9.7)	169.2 (8.9)	169.1 (8.7)	169.4 (8.3)
	N (Nmiss)	103 (13)	100 (12)	82 (8)	106 (7)	104 (7)	79 (6)
Weight [kg]	Mean (SD)	73.2 (15.5)	73.3 (15.6)	74.2 (15.2)	75.1 (21.4)	75.3 (21.5)	75.8 (19.5)
	N (Nmiss)	116 (0)	112 (0)	90 (0)	113 (0)	111 (0)	85 (0)
BMI [kg/m²]	Mean (SD)	25.6 (4.8)	25.7 (4.8)	25.9 (4.4)	26.0 (6.5)	26.1 (6.5)	26.2 (5.9)
	N (Nmiss)	103 (13)	100 (12)	82 (8)	106 (7)	104 (7)	79 (6)
Gender, N (%)	Female	53 (45.7)	53 (47.3)	40 (44.4)	60 (53.1)	59 (53.2)	44 (51.8)
	Male	63 (54.3)	59 (52.7)	50 (55.6)	53 (46.9)	52 (46.8)	41 (48.2)
Race, N (%)	Caucasian /White	92 (79.3)	88 (78.6)	71 (78.9)	96 (85)	94 (84.7)	73 (85.9)
	Black or African American	5 (4.3)	5 (4.5)	4 (4.4)	5 (4.4)	5 (4.5)	4 (4.7)
	Asian	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Hispanic	6 (5.2)	6 (5.4)	5 (5.6)	2 (1.8)	3 (2.7)	1 (1.2)
	NA	12 (10.3)	12 (10.7)	9 (10.0)	9 (8.0)	8 (7.2)	6 (7.1)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.2)
Country N (%)	Belgium	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (50.0)
	France	12 (100.0)	12 (100.0)	9 (75.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	6 (66.7)
	Germany	10 (100.0)	9 (90.0)	8 (80.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	4 (57.1)
	Italy	5 (100.0)	4 (80.0)	4 (80.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	6 (66.7)
	Portugal	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Spain	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
	UK	13 (100.0)	13 (100.0)	12 (92.0)	11 (100.0)	11 (100.0)	7 (63.6)
	US	66 (98.5)	64 (95.5)	48 (71.6)	69 (98.6)	68 (97.1)	55 (78.6)

N: number of patients, Nmiss: number of missing values, SD: standard deviation, BMI: Body-Mass-Index;
Body height, body weight and BMI were measured at the baseline visit. NA: not applicable, due to respective local requirements or legal restrictions, the ethnic origin of some patients could not be documented.
Country (%): Percentages are based on the number of randomized patients within each country.

（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-2 より抜粋，改変）

FAS 全体で，中腸カルチノイドと初めて診断されてからスクリーニングが実施されるまでの期間（中央値）は 50.9 ヶ月，診断後に初めて増悪が確認されてからの期間は 22.1 ヶ月で，転移が初めて診断されてからの期間は 41.5 ヶ月であった（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-5 参照）。

FAS 解析対象のほぼ全ての被験者（99.1%）で転移（肝臓（83.8%）又はリンパ節転移（62.4%））を認めた（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-6 参照）。FAS 解析対象のほとんど（81.7%）

が癌手術（切除：80.3%，焼灼術：7.4%，化学塞栓術：10.9%）の経験があった（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-7 参照）。

FAS 解析対象の過半数の被験者（F-1515 群：60.3%，対照群：59.3%）は，中央判定による標的病変のインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアの最高値が Grade 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））であり，集積スコアは二群間で均等に分布していた。（表 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-2 FAS 解析対象被験者のベースラインでのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）腫瘍集積スコア及び腫瘍量の判定（中央判定）（NETTER-1 試験）

		Treatment	
Variable	Score	F-1515 N (%)	Octreotide LAR N (%)
Tumor uptake score (highest score)	Grade 2	11 (9.5)	12 (10.6)
	Grade 3	35 (30.2)	34 (30.1)
	Grade 4	70 (60.3)	67 (59.3)
Tumor uptake score (mean score)	Grade 2	20 (17.2)	26 (23.0)
	Grade 3	56 (48.3)	56 (49.6)
	Grade 4	40 (34.5)	31 (27.4)
Overall tumor burden	Limited	99 (85.3)	98 (86.7)
	Moderate	13 (11.2)	13 (11.5)
	Extensive	4 (3.4)	2 (1.8)

N: number of patients.

（添付資料 5.3.5.1.1 Table 11-12 より抜粋，改変）

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

（添付資料 5.3.5.2.2）

FAS は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与を少なくとも 1 回受けたオランダ人 GEP-NET 患者 559 名（SAF）から，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いなかった 199 名を除外した 360 名の被験者で構成された。本試験の人口統計学的特性及び対象疾患の特性を表 2.7.3.3-3 に示した。また，FAS 解析対象の人口統計学的特性及び対象疾患の特性を「添付資料 5.3.5.2.2 Table 14.1.2.8」に示した。

FAS 解析対象 360 名の平均年齢は 58.9 歳（SD = 10.8）で，BMI 平均値は 24.9（SD = 4.1）であった。男女の比率は，男性 50.8%及び女性 49.2%であった。

FAS 解析対象における標的病変のインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアは，Grade 1 が 0.6%，Grade 2 が 5.6%，Grade 3 が 62.8%及び Grade 4 が 31.1%であった。

FAS 解析対象において，NET と診断されてから登録されるまでの平均期間は 39.66 ヶ月（中央値：14.57 ヶ月，N = 348），転移の診断から登録までの平均期間は 24.67 ヶ月（中央値：11.01 ヶ月，N = 301）であった。

FAS 解析対象 360 名において，登録前に化学療法及び放射線療法を受けていた被験者の割合は，それぞれ 6.7%及び 7.2%であり，ほぼ半数（47.5%）の被験者が登録前に手術を受けていた。

表 2.7.3.3-3 人口統計学的特性及び対象疾患の要約（Erasmus MS 試験）

Characteristic	Statistic	Dutch GEP-NET	FAS Dutch GEP-NET
No. of subjects	N	559	360
Age (Years)	N	559	360
	Mean	60.0	58.9
	SD	11.0	10.8
	Min	23	30
	Median	60.0	60.0
	Max	88	85
Height (cm)	N	497	337
	Mean	172.5	172.8
	SD	10.0	9.7
	Min	103	144
	Median	172.0	172.0
	Max	203	203
Weight (kg)	N	521	346
	Mean	74.7	74.9
	SD	15.3	15.0
	Min	42	46
	Median	73.0	74.0
	Max	150	142
Body Mass Index (kg/m^2)	N	485	332
	Mean	25.0	24.9
	SD	5.4	4.1
	Min	15	15
	Median	24.5	24.6
	Max	97.1	45.2
Gender	Male	289 (51.7%)	183 (50.8%)
	Female	269 (48.3%)	177 (49.2%)
Octreoscan Uptake Score	0	12 (2.1%)	0 (0.0%)
	1	9 (1.6%)	2 (0.6%)
	2	50 (8.9%)	20 (5.6%)
	3	334 (59.7%)	226 (62.8%)
	4	154 (27.5%)	112 (31.1%)
Karnofsky Performance Score	40	1 (0.2%)	0 (0.0%)
	50	7 (1.3%)	2 (0.6%)
	60	9 (1.6%)	6 (1.7%)
	70	48 (8.6%)	19 (5.3%)
	80	123 (22%)	75 (20.8%)
	90	204 (36.5%)	137 (38.1%)
	100	150 (26.8%)	120 (33.3%)
Tumor Burden	Limited	93 (16.6%)	51 (14.2%)
	Moderate	353 (63.1%)	253 (70.3%)
	Extensive	101 (18.1%)	56 (15.6%)
Progression at baseline (radiologic or clinical)	Non-progressive	112 (20.0%)	64 (17.8%)
	Progressive	296 (53.0%)	184 (51.1%)
	Unknown	149 (26.7%)	111 (30.8%)

（添付資料 5.3.5.2.2 Table 14.1.2.8 及び Table 14.1.2.10 より抜粋，改変）

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

（添付資料 5.3.5.2.1）

有効性解析対象 15 名の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-4 に，対象疾患の特性を表 2.7.3.3-5 に示した。

被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 52.7 ± 14.0 歳であり，65 歳以上の患者は 15 名中 5 名（33.3%）であった。性別は男性 6 名，女性 9 名であり，BMI は 21.6 ± 3.0 kg/m^2 であった。また，ECOG Performance Status は 15 名とも「0」であり，13 名の被験者に合併症が認められた。

人口統計学的及びその他の基準値に関し，中腸カルチノイド患者（コホート 1 + 2）と全 NET 患者（コホート 1 + 2 + 3）の間に，明確な差は認められなかった。

対象疾患は，中腸カルチノイドが 5 名，膵 NET が 8 名，肺 NET が 2 名であり，中腸カルチノイド以外の消化管 NET は登録されなかった。15 名すべてに腫瘍の転移が認められ，特に，肝臓への転移は 14 名に認められた。最初に NET と診断されてから本治験に登録されるまでの期間の中央値は 1108 日であり，最初に転移が確認されてから本治験に登録されるまでの期間の中央値は 891 日であった。本治験に登録されるまでに受けた治療法は，手術が 10 名，化学療法が 11 名，免疫療法が 2 名，放射線療法が 1 名，徐放性オクトレオチド又は肝動脈化学塞栓療法等のその他の治療が 15 名であった。標的病変でのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアは，22 病変で「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）），10 病変で「3」（高い集積が認められる（正常肝集積より高い））及び 1 病変で「2」（中程度の集積が認められる（正常肝集積と同程度である））と判定された（添付資料 5.3.5.2.1 Table 14.1-3 参照）。

表 2.7.3.3-4 被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性（P-1515-12 試験）

Population: FAS

Characteristics	Number of subjects	Cohort 1 n = 3	Cohort 2 n = 2	Cohort 3 n = 10	Cohort 1+2 n = 5	Cohort 1+2+3 n = 15
Age (Years)	< 65	2 (66.7)	2 (100)	6 (60.0)	4 (80.0)	10 (66.7)
	>= 65	1 (33.3)	0	4 (40.0)	1 (20.0)	5 (33.3)
	Mean (SD)	52.0 (15.9)	44.0 (-)	54.7 (14.8)	48.8 (13.0)	52.7 (14.0)
	Median	46.0	-	55.0	46.0	48.0
	Min, max	40, 70	37, 51	24, 73	37, 70	24, 73
Sex	Male	2 (66.7)	0	4 (40.0)	2 (40.0)	6 (40.0)
	Female	1 (33.3)	2 (100)	6 (60.0)	3 (60.0)	9 (60.0)
Height (cm)	Mean (SD)	168.3 (6.2)	163.3 (-)	162.3 (10.5)	166.3 (5.6)	163.6 (9.1)
	Median	170.8	-	157.8	166.3	160.2
	Min, max	161.2, 172.8	160.2, 166.3	153.4, 185.0	160.2, 172.8	153.4, 185.0
Weight (kg)	Mean (SD)	62.7 (11.9)	55.1 (-)	57.3 (11.2)	59.6 (9.4)	58.1 (10.4)
	Median	63.4	-	57.0	55.2	55.2
	Min, max	50.4, 74.2	54.9, 55.2	42.7, 73.6	50.4, 74.2	42.7, 74.2
BMI (kg/m^2)	< 18.5	0	0	2 (20.0)	0	2 (13.3)
	>= 18.5 to < 25	2 (66.7)	2 (100)	6 (60.0)	4 (80.0)	10 (66.7)
	>= 25	1 (33.3)	0	2 (20.0)	1 (20.0)	3 (20.0)
	Mean (SD)	22.0 (3.1)	20.7 (-)	21.7 (3.3)	21.5 (2.4)	21.6 (3.0)
	Median	21.2	-	21.5	21.2	21.4
	Min, max	19.4, 25.4	20.0, 21.4	17.1, 27.9	19.4, 25.4	17.1, 27.9
ECOG Performance Status	0	3 (100)	2 (100)	10 (100)	5 (100)	15 (100)
	1	0	0	0	0	0
Medical history	No	1 (33.3)	2 (100)	7 (70.0)	3 (60.0)	10 (66.7)
	Yes	2 (66.7)	0	3 (30.0)	2 (40.0)	5 (33.3)
Complications	No	0	1 (50.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (13.3)
	Yes	3 (100)	1 (50.0)	9 (90.0)	4 (80.0)	13 (86.7)
Allergy	No	2 (66.7)	1 (50.0)	4 (40.0)	3 (60.0)	7 (46.7)
	Yes	1 (33.3)	1 (50.0)	6 (60.0)	2 (40.0)	8 (53.3)
Smoking	No	3 (100)	2 (100)	10 (100)	5 (100)	15 (100)
	Yes	0	0	0	0	0
Drinking	No	1 (33.3)	1 (50.0)	5 (50.0)	2 (40.0)	7 (46.7)
	Yes	2 (66.7)	1 (50.0)	5 (50.0)	3 (60.0)	8 (53.3)

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 表 11-2 より抜粋）

表 2.7.3.3-5 対象疾患の特性（P-1515-12 試験）

Population: FAS

Characteristics	Number of subjects	Cohort 1 n = 3	Cohort 2 n = 2	Cohort 3 n = 10	Cohort 1+2 n = 5	Cohort 1+2+3 n = 15
Type of NET	Midgut carcinoid	3 (100)	2 (100)	0	5 (100)	5 (33 3)
	Pancreatic NET	0	0	8 (80 0)	0	8 (53 3)
	Gastrointestinal NET (excluding midgut)	0	0	0	0	0
	Pulmonary NET	0	0	2 (20 0)	0	2 (13 3)
Primary lesion*	Pancreas	0	0	8 (80 0)	0	8 (53 3)
	Esophagus	0	0	0	0	0
	Stomach	0	0	0	0	0
	Duodenum	0	0	0	0	0
	Jejunum, Ileum	2 (66 7)	2 (100)	0	4 (80 0)	4 (26 7)
	Vermiform appendix	1 (33 3)	0	0	1 (20 0)	1 (6 7)
	Right colon	0	0	0	0	0
	Left colon	0	0	0	0	0
	Rectum	0	0	0	0	0
	Lung, Bronchus	0	0	2 (20 0)	0	2 (13 3)
	Other	0	0	0	0	0
Time from first NET diagnosis to enroll (day)	Median	1108	-	1485	668	1108
	Min, max	438, 1212	219, 668	354, 4974	219, 1212	219, 4974
	Missing	0	0	0	0	0
Metastasis*	No	0	0	0	0	0
	Yes	3 (100)	2 (100)	10 (100)	5 (100)	15 (100)
	Lymph node	2 (66 7)	2 (100)	4 (40 0)	4 (80 0)	8 (53 3)
	Liver	3 (100)	2 (100)	9 (90 0)	5 (100)	14 (93 3)
	Bone	0	0	4 (40 0)	0	4 (26 7)
	Pancreatic head	0	0	0	0	0
	Pancreatic body	0	0	0	0	0
	Pancreatic tail	0	0	0	0	0
	Esophagus	0	0	0	0	0
	Stomach	0	0	0	0	0
	Duodenum	0	0	0	0	0
	Jejunum, Ileum	0	0	0	0	0
	Vermiform appendix	0	0	0	0	0
	Colon	0	0	0	0	0
	Rectum	1 (33 3)	0	0	1 (20 0)	1 (6 7)
	Other gastrointestinal tract	0	0	0	0	0
	Lung, Bronchus	0	0	2 (20 0)	0	2 (13 3)
	Thymus	0	0	0	0	0
	Brain	0	0	0	0	0
	Skin	0	0	0	0	0
	Other	0	0	2 (20 0)	0	2 (13 3)
Time from first metastasis diagnosis to enroll (day)	Median	1108	-	1141	674	891
	Min, max	438, 1212	219, 674	354, 4999	219, 1212	219, 4999
	Missing	0	0	1	0	1
Prior therapy*	No	0	0	0	0	0
	Yes	3 (100)	2 (100)	10 (100)	5 (100)	15 (100)
	Operation	3 (100)	0	7 (70 0)	3 (60 0)	10 (66 7)
	Chemotherapy	3 (100)	2 (100)	6 (60 0)	5 (100)	11 (73 3)
	Immunotherapy	0	0	2 (20 0)	0	2 (13 3)
	Radiotherapy	0	0	1 (10 0)	0	1 (6 7)
	Other	3 (100)	2 (100)	10 (100)	5 (100)	15 (100)

* Multiple answers allowed

(%)

（添付資料 5.3.5.2.1 表 11-3 より抜粋）

2.7.3.3.1.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験

（添付資料 5.3.3.2.1）

有効性解析対象 6 名の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-6 に，対象疾患の特性を表 2.7.3.3-7 に示した。

被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 61.5 ± 7.4 歳であり，65 歳以上の患者は 6 名中 2 名（33.3%）であった。性別は男性 3 名，女性 3 名であり，BMI は 22.7 ± 3.5 kg/m^2 であった。また，ECOG Performance Status は 6 名とも「0」であり，すべての被験者に合併症が認められた。

対象疾患は，膵 NET が 3 名，消化管 NET が 3 名であり，肺 NET は登録されなかった。消化管 NET では直腸原発が 2 名，胃原発が 1 名であった。6 名すべてに腫瘍の転移が認められ，特に，肝への転移は 6 名ともに認められた。最初に NET と診断されてから本治験に登録されるまでの期間の中央値は 1343 日であり，最初に転移が確認されてから本治験に登録されるまでの期間の中央値は 1175 日であった。本治験に登録されるまでに受けた治療法は，手術が 5 名，化学療法が 2 名，徐放性オクトレオチド又は肝動脈化学塞栓療法等のその他の治療が 6 名であった。標的病変でのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアは，7 病変で「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）），5 病変で「3」（高い集積が認められる（正常肝集積より高い））及び 2 病変で「2」（中程度の集積が認められる（正常肝集積と同程度である））と判定された（添付資料 5.3.3.2.1 Table 14.1-1 参照）。

表 2.7.3.3-6 被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性（P-1515-11 試験）

Population: FAS

Characteristics	The number of subjects	n = 6
Age (Years)	< 65	4 (66.7)
	>= 65	2 (33.3)
	Mean (SD)	61.5 (7.4)
	Median	62.0
	Min, max	50, 70
Sex	Male	3 (50.0)
	Female	3 (50.0)
Height (cm)	Mean (SD)	161.0 (4.1)
	Median	160.9
	Min, max	155.3, 166.5
Weight (kg)	Mean (SD)	59.1 (11.4)
	Median	59.5
	Min, max	44.2, 71.5
BMI (kg/m^2)	< 18.5	1 (16.7)
	>= 18.5 to < 25	3 (50.0)
	>= 25	2 (33.3)
	Mean (SD)	22.7 (3.5)
	Median	22.3
	Min, max	18.3, 27.2
ECOG Performance Status	0	6 (100)
	1	0
Medical history	No	3 (50.0)
	Yes	3 (50.0)
Complications	No	0
	Yes	6 (100)
Allergy	No	2 (33.3)
	Yes	4 (66.7)
Smoking	No	6 (100)
	Yes	0
Drinking	No	3 (50.0)
	Yes	3 (50.0)

(%)

（添付資料 5.3.3.2.1 表 11-2 より抜粋）

表 2.7.3.3-7 対象疾患の特性（P-1515-11 試験）

Population: FAS

Characteristics	The number of subjects	n = 6
Type of NET	Pancreatic NET	3 (50.0)
	Gastrointestinal NET	3 (50.0)
	Pulmonary NET	0
Primary lesion*	Pancreas	3 (50.0)
	Esophagus	0
	Stomach	1 (16.7)
	Duodenum	0
	Jejunum, Ileum	0
	Vermiform appendix	0
	Ascending colon	0
	Transverse, Descending, Sigmoid colon	0
	Rectum	2 (33.3)
	Lung, Bronchus	0
	Other	0
Time from first NET diagnosis to enroll (day)	Median	1343
	Min, max	117, 4718
	Missing	0
Metastasis*	No	0
	Yes	6 (100)
	Lymph node	1 (16.7)
	Liver	6 (100)
	Bone	1 (16.7)
	Pancreatic head	0
	Pancreatic body	1 (16.7)
	Pancreatic tail	1 (16.7)
	Esophagus	0
	Stomach	0
	Duodenum	0
	Jejunum, Ileum	0
	Vermiform appendix	0
	Colon	0
	Rectum	0
	Other gastrointestinal tract	0
	Lung, Bronchus	0
	Thymus	0
	Brain	0
	Skin	0
	Other	1 (16.7)
Time from first metastasis diagnosis to enroll (day)	Median	1175
	Min, max	177, 3257
	Missing	0
Prior therapy*	No	0
	Yes	6 (100)
	Surgery	5 (83.3)
	Chemotherapy	2 (33.3)
	Immunotherapy	0
	Radiotherapy	0
	Other	6 (100)

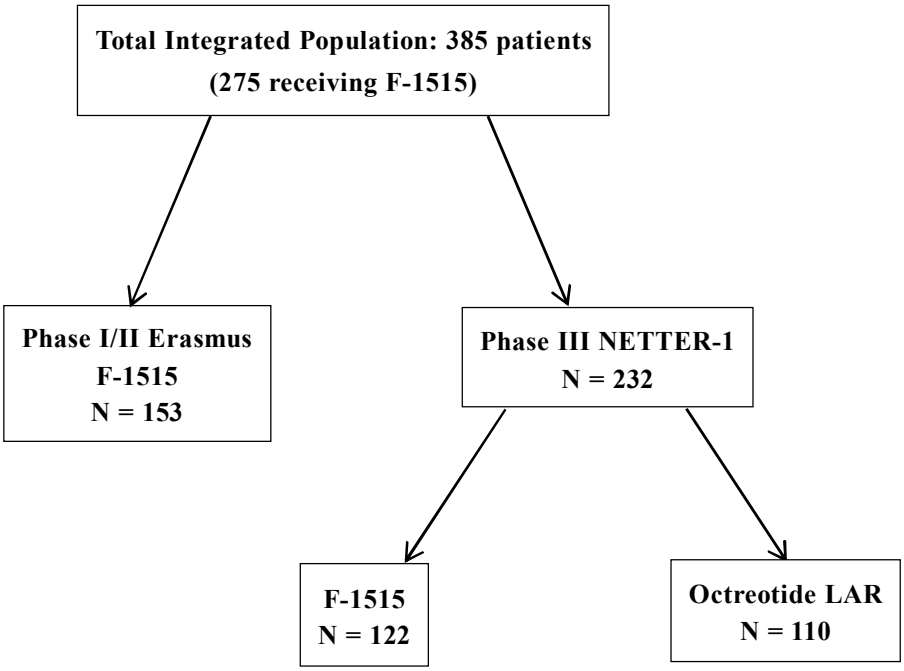
* Multiple answers allowed (%)

（添付資料 5.3.3.2.1 表 11-3 より抜粋）

2.7.3.3.1.5 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，有効性主要評価のデータカットオフ日である 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）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。海外試験併合解析での解析対象被験者の内訳を図 2.7.3.3-1 に示した。

図 2.7.3.3-1 解析対象被験者の内訳（海外試験併合解析）



各治療群における有効性解析対象被験者の人口統計学的特性及び対象疾患の特性を表 2.7.3.3-8 に示した。海外試験併合解析における全解析対象集団 385 名の人口統計学的特性及び対象疾患の特性には以下の項目が含まれた。

人口統計学的特性：

- 年齢
- BMI
- 性別
- 民族性

対象疾患の特性：

- 標的病変のインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア（Grade 2, 3 及び 4）：すべての標的病変で判定されたスコアでの最高スコア
- Karnofsky performance score
- 腫瘍量（限局，中等度，広範囲）

- 腫瘍の治療歴（化学療法，放射線療法（外照射），手術）

人口統計学的特性に関し，F-1515 群（N = 275）及び対照群（N = 110）では，平均年齢と平均 BMI 値は類似していた（F-1515 群及び対照群で，年齢はそれぞれ 62.9 歳及び 64.2 歳，平均 BMI 値はそれぞれ 25.0 kg/m^2 及び 26.1 kg/m^2）。また，両群の男女比も類似していた（F-1515 群では男性 50.2%，女性 49.8%，対照群では男性 46.4%，女性 53.6%）。

対象疾患の特性に関し，標的病変のインジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアの平均及び Karnofsky performance score の平均は，両群間で類似していた。腫瘍量は，F-1515 群では，被験者の 44%が中程度であり，42.5%が限局であったが，対照群では概ね限局（88.2%）であった。化学療法歴は，F-1515 群の 6.5%に対して対照群では 12.7%であった。放射線療法歴は，F-1515 群では 3.6%であり，対照群では 5.5%であった。手術歴は，F-1515 群では 66.5%であり，対照群では 83.6%であった。

表 2.7.3.3-8 各治療群における有効性解析対象被験者の人口統計学的特性及び対象疾患の特性（海外試験併合解析）

		Treatment Group	
Characteristic	Parameter	F-1515 (N = 275)	Octreotide LAR (N = 110)
Age (Years)	n	275	110
	Mean (SD)	62.9 (9.90)	64.2 (9.79)
	Median	63.0	65.0
	(95%CI)	(61.7, 64.1)	(62.4, 66.1)
	(Min, Max)	(28, 88)	(34, 87)
BMI (kg/m^2)	n	240	103
	Mean (SD)	25.013 (4.3984)	26.128 (6.5592)
	Median	24.643	25.565
	(95%CI)	(24.454, 25.573)	(24.846, 27.409)
	(Min, Max)	(16.41, 42.52)	(15.82, 53.65)
Gender n (%)	Male	138 (50.2)	51 (46.4)
	Female	137 (49.81)	59 (53.6)
Race n (%)	White	168 (61.1)	94 (85.5)
	Black/African American	5 (1.8)	5 (4.5)
	Asian	2 (0.7)	0 (0)
	Hispanic	6 (2.2)	2 (1.8)
	Other	1 (0.4)	1 (0.9)
	NA*	12 (4.4)	8 (7.3)
	Not Reported	81 (29.5)	0 (0)
Indium pentetreotide (^{111}In) Uptake** n (%)	Class 1	0 (0)	0 (0)
	Class 2	33 (12.0)	25 (22.7)
	Class 3	162 (58.9)	55 (50.0)
	Class 4	80 (29.1)	30 (27.3)
Karnofsky Score n (%)	40	1 (0.4)	0 (0)
	50	3 (1.1)	0 (0)
	60	6 (2.2)	2 (1.8)
	70	19 (6.9)	7 (6.4)
	80	66 (24.0)	23 (20.9)
	90	113 (41.1)	47 (42.7)
	100	60 (21.8)	30 (27.3)
	Not Reported	7 (2.5)	1 (0.9)
Previous Chemotherapy n (%)	No	257 (93.5)	96 (87.3)
	Yes	18 (6.5)	14 (12.7)
Previous Radiotherapy n (%)	No	265 (96.4)	104 (94.5)
	Yes	10 (3.6)	6 (5.5)
Previous Surgery n (%)	No	91 (33.1)	18 (16.4)
	Yes	183 (66.5)	92 (83.6)
	Not Reported	1 (0.4)	0 (0)
Tumor Burden n (%)	Limited	117 (42.5)	97 (88.2)
	Moderate	121 (44.0)	11 (10.0)
	Extensive	37 (13.5)	2 (1.8)

* NA for race was entered when data collection was not allowed according to local privacy law requirements.
** The Tumour Uptake score is determined by comparing the uptake of Indium pentetreotide (^{111}In) (24 hour planar scintigrams) in the selected tumour to the uptake observed in the liver; Class 1 < Liver, Class 2 = Liver, Class 3 > Liver, Class 4 Very intense (>>Kidneys, spleen)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 1.1 から抜粋，改変）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

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。

2.7.3.3.2.1 海外試験併合解析の有効性の結果

（添付資料 5.3.5.3.2）

(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 2.7.3.3-9 に示した。

最良総合効果は，対照群と比較して F-1515 群が有意に高かった（p < 0.0001）。特に，F-1515 群では，進行（PD）と判定された被験者の割合は低く（F-1515 群及び対照群でそれぞれ 4.4%及び 22.7%），部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）と判定された被験者の割合が高かった（F-1515 群及び対照群において，PR はそれぞれ 16.4%及び 3.6%，CR はそれぞれ 1.1%及び 0%）。安定（SD）と判定された被験者の割合は，対照群と比較して F-1515 群が低かった（F-1515 群及び対照群でそれぞれ 53.1%及び 64.5%）。

ORR（CR/PR）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 2.7.3.3-9 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 each treatment in the population.
CR: complete response; NE: non evaluable; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.
（添付資料 5.3.5.3.2 Table 7.1 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 2.7.3.3-10 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）。SD の割合は，Erasmus MC 試験と比較して，NETTER-1 試験が高かった（Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験でそれぞれ 39.2%及び 70.5%）。PR の割合は，NETTER-1 試験と比較して，Erasmus MC 試験が高かった（Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験でそれぞれ 20.3%及び 11.5%）。PD 及び CR の割合は両試験共に低かった（Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験で，PD はそれぞれ 2.6%及び 6.6%，CR はそれぞれ 1.3%及び 0.8%）。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 2.7.3.3-10 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.
（添付資料 5.3.5.3.2 Table 7.2 より抜粋，改変）

2) 奏効期間（DoR）

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 DoR を表 2.7.3.3-11 に示した。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（添付資料 5.3.5.3.2 Table 8.2 及び Figure 8.2 参照）。

表 2.7.3.3-11 F-1515 群及び対照群の DoR（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)
Duration of Response (months)	n	48	4
	Mean (SD)	12 (10.5)	1.7 (1.2)
	Median*	17.7	1.9
	(95%CI)*	(15.3 - 24.1)	(1.9 - NE)
	(Min, Max)	(0.03, 39.6)	(0.03, 2.8)

* Kaplan-Meier estimates
NE: not evaluable

（添付資料 5.3.5.3.2 Table 8.1 より抜粋，改変）

(2) 副次評価項目

1) 全生存期間（OS）

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 OS を表 2.7.3.3-12 に，F-1515 群及び対照群の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した。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 試験と NETTER-1 試験では，第一四分位数で同様であった（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（添付資料 5.3.5.3.2 Table 9.2 及び Figure 9.2 参照）。

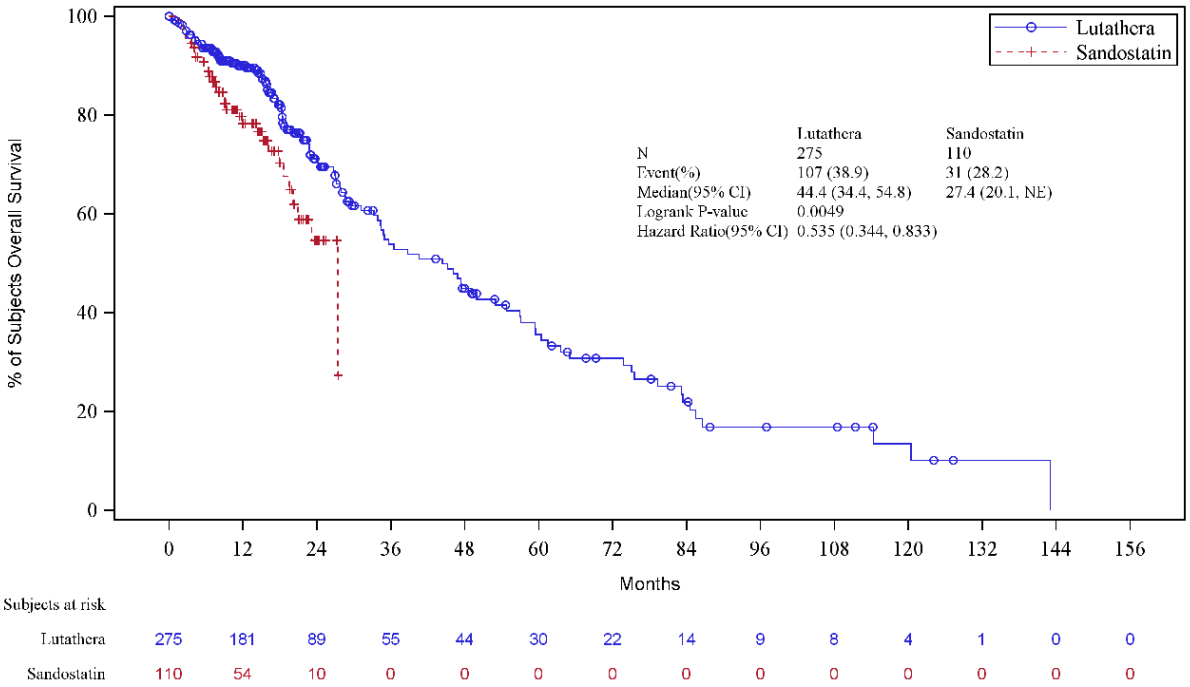
表 2.7.3.3-12 F-1515 群及び対照群の OS（海外試験併合解析：進行性中腸カルチノイド）

Characteristic	Percentile	Parameter	F-1515 (N = 275)	Octreotide LAR (N = 110)
Overall Survival (months)	25th Percentile	Estimate	21.4	15.1
		(95%CI)	(18.3 - 26.9)	(9.0 - 20.1)
	Median	Estimate	44.4	27.4
		(95%CI)	(34.4 - 54.8)	(20.1 - NE)
	75th Percentile	Estimate	83.2	NR
		(95%CI)	(61.5 - 114.4)	(27.4 - NE)
	Log-Rank Test	p-value	0.0049	
	Hazard Ratio	HR (95%CI)	0.535 (0.344 - 0.833)	

NE: non-estimable; NR: not reached
Data cutoff date for study AAA-III-01: 24Jul2015

（添付資料 5.3.5.3.2 Table 9.1 より抜粋，改変）

図 2.7.3.3-2 F-1515 群及び対照群の OS の Kaplan-Meier 曲線
（海外試験併合解析：進行性中腸カルチノイド）



Data cutoff date for study AAA-III-01: 24Jul2015

（添付資料 5.3.5.3.2 Figure 9.1 より抜粋，改変）

2) 無増悪生存期間（PFS）

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 PFS を表 2.7.3.3-13 に，F-1515 群及び対照群の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-3 に示した。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（添付資料 5.3.5.3.2 Table 10.2 及び Figure 10.2 参照）。

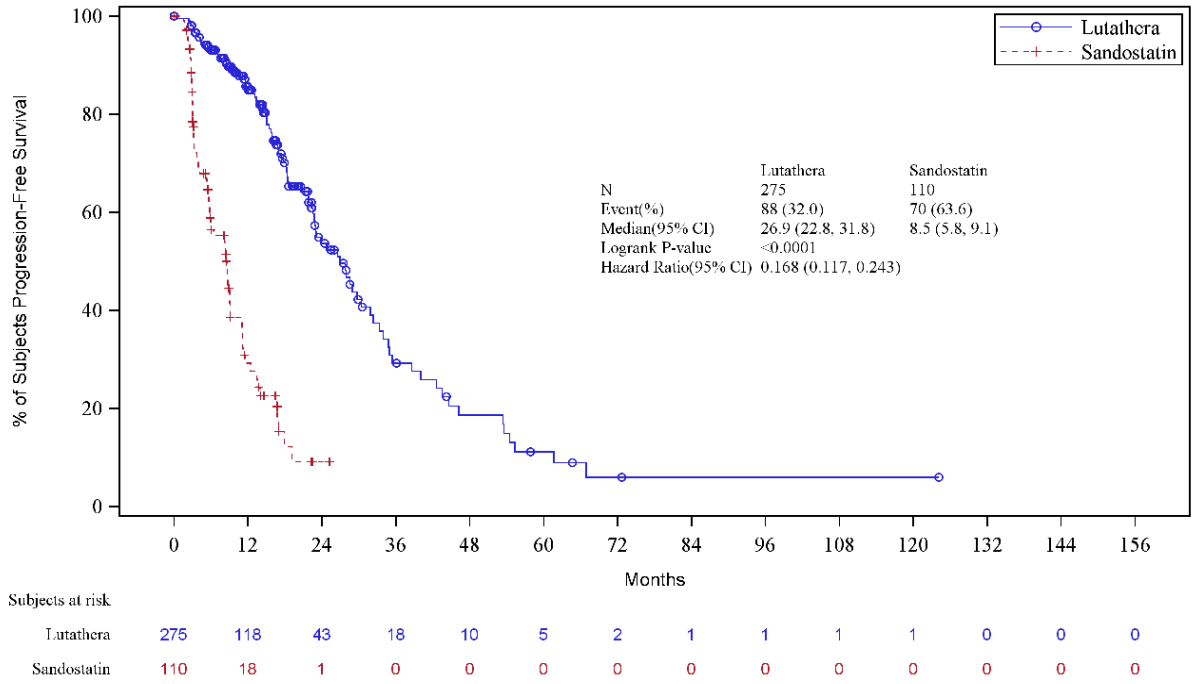
表 2.7.3.3-13 F-1515 群及び対照群の PFS（海外試験併合解析：進行性中腸カルチノイド）

Characteristic	Percentile	Parameter	F-1515 (N = 275)	Octreotide LAR (N = 110)
Progression Free Survival (months)	25th Percentile	Estimate	16.0	3.2
		(95%CI)	(14.4 - 18.4)	(3.0 - 5.4)
	Median	Estimate	26.9	8.5
		(95%CI)	(22.8 - 31.8)	(5.8 - 9.1)
	75th Percentile	Estimate	42.6	13.5
		(95%CI)	(34.0 - 53.6)	(11.1 - 17.9)
	Log-Rank Test	p-value	< 0.0001	
	Hazard Ratio	HR (95%CI)	0.168 (0.117 - 0.243)	

Data cutoff date for study AAA-III-01: 24Jul2015

（添付資料 5.3.5.3.2 Table 10.1 より抜粋，改変）

図 2.7.3.3-3 F-1515 群及び対照群の PFS の Kaplan-Meier 曲線
（海外試験併合解析：進行性中腸カルチノイド）



Data cutoff date for study AAA-III-01: 24Jul2015

（添付資料 5.3.5.3.2 Figure 10.1 より抜粋，改変）

(3) 海外試験併合解析のまとめ

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解析対象集団において，F-1515 群の ORR は，対照群と比較して高かった（F-1515 群及び対照群でそれぞれ 17.5%及び 3.6%）。Kaplan-Meier 法に基づき算出した DoR の中央値も，対照群と比較して F-1515 群が長かった（F-1515 群及び対照群でそれぞれ 17.7 ヶ月及び 1.9 ヶ月）。

また，F-1515 群の患者は OS の中央値が有意に長かった（F-1515 群及び対照群でそれぞれ 44.4 ヶ月及び 27.4 ヶ月，$p = 0.0049$）。更に，PFS の中央値も，F-1515 群が有意に長く（F-1515 群及び対照群でそれぞれ 26.9 ヶ月及び 8.5 ヶ月，$p < 0.0001$），ハザード比は 0.168 であった。この結果は F-1515 群の生存期間延長を支持するものであった。以上より，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。

F-1515 が投与された被験者を試験ごとに解析した場合，安定（SD）と判定された被験者の割合は NETTER-1 試験が高く（Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験でそれぞれ 39.2%及び 70.5%），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。

2.7.3.3.2.2 国内試験と海外試験の有効性の比較

(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について比較した。なお，本項での P-1515-12 試験の ORR は，NETTER-1 試験及び海外併合試験での ORR が「confimation なし」であるため，同様に「confirmation なし」の結果を示した。

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 2.7.3.2-2 及び図 2.7.3.2-1）。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（表 2.7.3.2-5）。また，NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験の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も NETTER-1 試験と同様の有効性を示した。更に，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（2.7.3.3.2.1 参照）。

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（表 2.7.3.2-13）。この結果は，被験者数が少ないものの， NETTER-1 試験の ORR（14.7%（95%CI：7.8～21.6））（表 2.7.3.2-5）と明確な差異はないと判断した。また，海外試験併合解析では，F-1515 群の ORR は 17.5%（95%CI：13.2～22.5）（表 2.7.3.3-9）であり，この結果と P-1515-12 試験の結果を比較した場合でも，明確な差異は認められなかった。

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 2.7.3.2-17）。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。

(2) 膵，消化管及び肺 NET 患者での有効性の比較

国内外の膵，消化管及び肺 NET 患者の有効性を比較した。なお，本項での 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。

Erasmus MC 試験では，オランダ人の肺 NET を含む GEP-NET 患者 360 名を FAS 解析対象とし，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 2.7.3.2-9）。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 2.7.3.2-11）。

P-1515-12 試験での膵，消化管及び肺 NET 患者（全 NET 患者）15 名の ORR は 46.7%（90%CI：24.4～70.0）であり，P-1515-11 試験での膵及び消化管 NET 患者 6 名の 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%，60.0%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 2.7.3.3-14）。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 及び後腸 NET 並びに肺 NET でそれぞれ 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。

表 2.7.3.3-14 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%	30.3 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

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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は，海外試験併合解析の解析対象集団にて行った。

2.7.3.3.3.1 年齢

ISE 集団の患者を，以下の 4 つの年齢群に分類した。

Group 1：50 歳以下（25 名）
Group 2：50 歳超～60 歳以下（78 名）
Group 3：60 歳超～70 歳以下（107 名）

Group 4：70 歳超（65 名）

(1) 最良総合効果及び客観的奏効率（ORR）

最良総合効果では，年齢群間で統計学的な有意差が認められた（p = 0.0032）。各年齢群の被験者の 50.8%から 60.0%が SD であった。PR は，Group 1 の 20.0%，Group 2 の 20.5%，Group 3 の 17.8%，Group 4 の 7.7%に認められた。PD は，Group 2 の 7.7%，Group 3 の 1.9%，Group 4 の 6.2%に認められた。CR は，Group 1（4.0%）及び Group 2（2.6%）でのみ認められた。

ORR では，年齢群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.0587）。ORR は，Group 1 で 24.0%，Group 2 で 23.1%，Group 3 で 17.8%，及び Group 4 で 7.7%であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 7.3】参照）。

(2) 奏効期間（DoR）

Kaplan-Meier 法から算出した DoR の中央値は，Group 1 では 11.4 ヶ月，Group 2 では 21.1 ヶ月，Group 3 では 16.7 ヶ月であり，Group 4 では未到達であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 8.3】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 8.3】参照）。

(3) 全生存期間（OS）

OS では，年齢群間で統計学的な有意差が認められた（p = 0.0013）。OS の中央値は，Group 1（46.2 ヶ月），Group 3（34.9 ヶ月）及び Group 4（26.9 ヶ月）と比較して，Group 2（73.8 ヶ月）で長かった。（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 9.3】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 9.3】参照）。

(4) 無増悪生存期間（PFS）

PFS では，年齢群間で統計学的な有意差は認められなかったが（p = 0.1868），高齢群でわずかに減少しているようであった。PFS の中央値は，Group 1～Group 4 でそれぞれ，21.8 ヶ月，27.8 ヶ月，28.0 ヶ月及び 22.8 ヶ月であり，Group 1 及び Group 4 で短かった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 10.3】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 10.3】参照）。

2.7.3.3.3.2 性別

(1) 最良総合効果及び客観的奏効率（ORR）

最良総合効果では，男女間（男性 138 名，女性 137 名）で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.1959）。SD は，男性の 59.4%及び女性の 46.7%に認められた。PR は，男性の 13.8%及び女性の 19.0%に認められた。PD は男性の 3.6%及び女性の 5.1%に認められた。女性の 2.2%に CR が認められ，男性では認められなかった。

ORR では，男性と女性の間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.1146）。ORR は，男性で 13.8%及び女性で 21.2%であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 7.4】参照）。

(2) 奏効期間（DoR）

Kaplan-Meier 法から算出した DoR の中央値は，男性で 17.0 ヶ月，女性で 20.1 ヶ月であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 8.4】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 8.4】参照）。

(3) 全生存期間（OS）

OS では，男女間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.6595）。OS の第一四分位数（男性及び女性でそれぞれ 23.3 ヶ月及び 18.8 ヶ月），中央値（同 45.2 ヶ月及び 40.6 ヶ月），及び第三四分位数（同 61.5 ヶ月及び 84.5 ヶ月）で，男性と女性は同様の結果を示した（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 9.4】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 9.4】参照）。

(4) 無増悪生存期間（PFS）

PFS では，男女間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.7304）。男性と女性では，PFS の第一四分位数（男性及び女性でそれぞれ 16.9 ヶ月及び 15.4 ヶ月），中央値（同 27.8 ヶ月及び 26.9 ヶ月），及び第三四分位数（同 42.6 ヶ月及び 40.1 ヶ月）で同様の結果を示した（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 10.4】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 10.4】参照）。

2.7.3.3.3.3 腫瘍量

腫瘍量は，限局（117 名），中程度（121 名），又は広範囲（37 名）の 3 つの区分で分類した。

(1) 最良総合効果及び客観的奏効率（ORR）

最良総合効果では，腫瘍量群間で統計学的な有意差が認められた（p < 0.0001）。SD は，中等度及び広範囲群ではそれぞれ 44.6%及び 43.2%に認められたが，限局群では 65.0%に認められた。PR は，中等度及び広範囲群ではそれぞれ 20.7%及び 18.9%に認められたが，限局群では 11.1%に認められた。PD は，限局群では 6.0%及び中程度群では 4.1%に認められた。CR は，限局群では 0.9%及び中等度群では 1.7%に認められた。

ORR では，腫瘍量群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.1051）。ORR は，限局群で 12.0%（95%CI：6.7%～19.3%），中程度群で 22.3%（95%CI：15.2%～30.8%），及び広範囲群で 18.9%（95%CI：8.0%～35.2%）であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 7.5】参照）。

(2) 奏効期間（DoR）

奏効者は，限局群（n = 14）及び中等度群（n = 27）では，広範囲群（n = 7）よりも多かった。Kaplan-Meier の推定に基づくと，DoR の中央値は中程度群で 17.7 ヶ月，広範囲群で 31.7 ヶ月であり，限局群では未到達であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 8.5】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 8.5】参照）。

(3) 全生存期間（OS）

OS では，腫瘍量群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.0798）。OS の第一四分位数は，限局群，中程度群及び広範囲群でそれぞれ 22.8，24.1 及び 15.0 ヶ月であった。統計的な有意差は認めなかったが，中程度群の OS の中央値は，広範囲群よりも長かった（中程度及び広範囲でそれぞれ 47.5 ヶ月及び 29.7 ヶ月）。同様に，第三四分位数では，広範囲群の 60.4 ヶ月と比較して，中等度群では 83.4 ヶ月であった。中央値及び第三四分位数の結果は，限局群では未到達であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 9.5】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 9.5】参照）。

(4) 無増悪生存期間（PFS）

PFS では，腫瘍量群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.8385）。PFS の第一四分位数は腫瘍量群間で同様の期間を示し，限局群，中程度群及び広範囲群でそれぞれ 14.4，18.2 及び 15.9 ヶ月であった。PFS の中央値は，限局群，中程度群及び広範囲群でそれぞれ 27.8，26.9 及び 22.8 ヶ月であった。PFS の第三四分位数では，中程度群及び広範囲群でそれぞれ 42.6 ヶ月及び 55.4 ヶ月であり，限局群では未到達であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 10.5】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 10.5】参照）。

2.7.3.3.3.4 腫瘍の治療歴

(1) 最良総合効果及び客観的奏効率（ORR）

1) 化学療法歴

最良総合効果では，化学療法歴の有無（化学療法歴有り 18 名，無し 257 名）にかかわらず被験者間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.6023）。被験者数は，化学療法歴のある群よりも化学療法歴のない群が多かった。SD は，化学療法歴のない群では 52.9%，化学療法歴のある群では 55.6%であった。PD は，化学療法歴のある群では 5.6%及び化学療法歴のない群では 4.3%であった。PR は，化学療法歴のある群（16.7%）と化学療法歴のない群（16.3%）で類似していた。CR は，化学療法歴のある群では認められず，化学療法歴のない群では 1.2%であった。

ORR もまた，化学療法歴の 2 群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 1.0000）。ORR（CR 又は PR）は化学療法歴のある群で 16.7%及び化学療法歴のない群で 17.5%であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 7.6】参照）。

2) 放射線療法歴

最良総合効果では，放射線療法歴の有無（放射線療法歴有り 10 名，無し 265 名）にかかわらず被験者間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.9160）。被験者数は，放射線療法歴のある群よりも放射線療法歴のない群が多かった。SD は，放射線療法歴のない群では 53.2%及び放射線療法歴のある群では 50.0%であった。PR は，放射線療法歴のない群では 16.2%及び放射線療法歴のある群では 20.0%であった。CR 及び PD は，放射線療法歴のない群でそれぞれ 1.1%及び 4.5%に認められた。放射線療法歴のある群では，CR 又は PD が認められなかった。

ORR もまた，放射線療法歴の 2 群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.6879）。ORR（CR 又は PR）は，放射線療法歴のある群で 20.0%及び放射線療法歴のない群で 17.4%であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 7.7】参照）。

3) 手術歴

最良総合効果では，手術歴の有無（手術歴有り 183 名，無し 91 名）にかかわらず，被験者間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.5118）。被験者数は，手術歴のない群よりも手術歴のある群が多かった。SD は，手術歴のない群で 49.5%及び手術歴のある群で 55.2%であった。PR は，手術歴のない群で 19.8%及び手術歴のある群で 14.8%であった。PD は，手術歴のある群で 6.0%及び手術歴のない群で 1.1%であった。CR は，手術歴のある群で 1.1%及び手術歴のない群で 1.1%であった。

ORR もまた，手術歴の群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.4344）。ORR（CR 又は PR）は，手術歴のある群で 15.8%及び手術歴のない群で 20.9%であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 7.8】参照）。

(2) 奏効期間（DoR）

1) 化学療法歴

化学療法歴のない群では，化学療法歴のある群よりも多くの奏効者がいた（化学療法歴のない群及び化学療法歴のある群でそれぞれ 45 名及び 3 名）。Kaplan-Meier 法から算出した DoR の中央値は，化学療法歴のある群で 23.0 ヶ月及び化学療法歴のない群で 17.7 ヶ月であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 8.6】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 8.6】参照）。

2) 放射線療法歴

放射線療法歴のない群では，放射線療法歴のある群よりも多くの奏効者がいた（放射線療法歴のない群及び放射線療法歴のある群でそれぞれ 46 名及び 2 名）。Kaplan-Meier 法から算出した DoR の中央値は，放射線療法歴のある群では未到達であり，放射線療法歴のない群では 17.7 ヶ月であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 8.7】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 8.7】参照）。

3) 手術歴

手術歴のある群では，手術歴のない群よりも奏効者が多かった（手術歴のある群及び手術歴のない群でそれぞれ 29 名及び 19 名）。Kaplan-Meier 法から算出した DoR の中央値は，手術歴のある群で 17.0 ヶ月及び手術歴のない群で 23.0 ヶ月であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 8.8】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 8.8】参照）。

(3) 全生存期間（OS）

1) 化学療法歴

OS では，化学療法歴の有無にかかわらず，被験者間で統計学的な有意差は認められなかった（$p = 0.2304$）。被験者数は，化学療法歴のある群よりも化学療法歴のない群が多かった。OS の中央値は，化学療法歴のある群（27.2 ヶ月）に対して，化学療法歴のない群（46.2 ヶ月）で長かった。（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 9.6】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 9.6】参照）。

2) 放射線療法歴

OS では，放射線療法歴の有無にかかわらず，被験者間で統計学的な有意差は認められなかった（$p = 0.5866$）。被験者数は放射線療法歴のある群よりも放射線療法歴のない群が多かった。統計学的な有意差はないが，OS の中央値は，放射線療法歴のある群と比較して，放射線療法歴のない群が長かった（放射線療法歴のない群及び放射線療法歴のある群でそれぞれ 45.2 ヶ月及び 29.7 ヶ月）。（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 9.7】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 9.7】参照）。

3) 手術歴

OS では，手術歴のある群で統計学的に有意に高かった（$p < 0.0001$）。被験者数は手術歴のない群よりも手術歴のある群が多かった。手術歴のない群と比較して，手術歴のある群では，OS の第一四分位数，中央値，及び第三四分位数でいずれも長かった（手術歴のある群及び手術歴のない群で，第一四分位数はそれぞれ 24.1 ヶ月及び 18.3 ヶ月，中央値はそれぞれ 47.4 ヶ月及び 35.6 ヶ月，第三四分位数はそれぞれ 114.4 ヶ月及び 73.8 ヶ月）（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 9.8】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 9.8】参照）。

(4) 無増悪生存期間（PFS）

1) 化学療法歴

PFS では，化学療法歴の有無にかかわらず，被験者間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.1311）。被験者数は，化学療法歴のある群よりも化学療法歴のない群が多かった。しかしながら，PFS の第一四分位数及び中央値は，化学療法歴のない群及び化学療法歴のある群でそれぞれ同様であった（化学療法歴のない群及び化学療法歴のある群で，第一四分位数はそれぞれ 16.0 ヶ月及び 15.0 ヶ月，中央値はそれぞれ 27.8 ヶ月及び 20.6 ヶ月）。PFS の第三四分位数では，化学療法歴のある群（22.8 ヶ月）に対して化学療法歴のない群（43.5 ヶ月）が長かった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 10.6】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 10.6】参照）。

2) 放射線療法歴

PFS では，放射線治療歴の有無にかかわらず，被験者間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.8044）。被験者数は放射線療法歴のある群よりも放射線療法歴のない群が多かった。しかしながら，PFS の第一四分位数及び中央値は，放射線療法歴のない群及び放射線療法歴のある群で同様であった（放射線療法歴のない群及び放射線療法歴のある群で，第一四分位数はそれぞれ 16.0 ヶ月及び 15.0 ヶ月，中央値はそれぞれ 26.9 ヶ月及び 22.4 ヶ月）。PFS の第三四分位数では，放射線療法歴のある群（29.7 ヶ月）と比較して，放射線療法歴のない群（42.6 ヶ月）が長かったが，統計学的な有意差は認めなかった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 10.7】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 10.7】参照）。

3) 手術歴

PFS では，手術歴の有無にかかわらず，被験者間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.2884）。被験者数は手術歴のない群よりも手術歴のある群が多かった。PFS の第一四分位数，中央値，及び第三四分位数は，手術歴のない群及び手術歴のある群で同様であった（手術歴のある群及び手術歴のない群で，第一四分位数はそれぞれ 16.0 ヶ月及び 15.7 ヶ月，中央値はそれぞれ 27.8 ヶ月及び 22.5 ヶ月，第三四分位数はそれぞれ 53.4 ヶ月及び 38.6 ヶ月）（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 10.8】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 10.8】参照）。

2.7.3.3.3.5 BMI

BMI は以下の 4 群に分類した。

Group 1：21 以下（35 名）
Group 2：21 超～27 以下（141 名）
Group 3：27 を超える（64 名）
Group 4：不明（35 名）

(1) 最良総合効果及び客観的奏効率（ORR）

最良総合効果では，BMI の群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.1075）。各 BMI 群の 42.9%から 62.5%が SD であった。PD は，Group 1 及び Group 3 でそれぞれ 1 名（それぞれ 2.9%及び 1.6%），及び Group 2 で 8 名（5.7%）認められた。PR は，Group 1 で 17.1%，Group 2 で 18.4%及び Group 3 で 15.6%であった。

ORR も BMI の群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.4977）。ORR は，Group 1 で 17.1%，Group 2 で 19.9%，Group 3 で 17.2%であった。（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 7.9】

参照）。

(2) 奏効期間（DoR）

奏効者数は，他の Group よりも Group 2 で多かった（Group 1：6 名，Group 2：28 名，Group 3：11 名，Group 4：3 名）。Kaplan-Meier 法から算出した DoR の中央値は，Group 1 で 30.5 ヶ月，Group 2 で 16.7 ヶ月，Group 3 で 24.1 ヶ月であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 8.9】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 8.9】参照）。

(3) 全生存期間（OS）

OS では，BMI の群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.1060）。OS の第一四分位数は，Group 1～3 でそれぞれ 12.5，22.8 及び 36.5 ヶ月であった。統計的な有意差は認めないが，OS の中央値は，Group 3 が Group 1 及び Group 2 よりも長かった（Group 1，Group 2 及び Group 3 でそれぞれ 35.6, 34.8 及び 59.4 ヶ月）。OS の第三四分位数では，Group 1 が 84.5 ヶ月，Group 2 が 63.5 ヶ月であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 9.9】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 9.9】参照）。

(4) 無増悪生存期間（PFS）

PFS では，BMI の群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.0841）。PFS の第一四分位数は，Group 1～3 でそれぞれ 18.3, 15.0 及び 21.7 ヶ月であった。PFS の中央値は，Group 1～3 でそれぞれ 43.5，22.8 及び 28.5 ヶ月であった。PFS の第三四分位数では，Group 1 と Group 3 で類似しており（Group 1 及び Group 3 でそれぞれ 55.4 ヶ月及び 53.6 ヶ月），Group 2 が 33.3 ヶ月であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 10.9】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 10.9】参照）。

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

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアは以下の 3 群に分類した。

Class 2：集積スコア「2」（中程度の集積が認められる（正常肝集積と同程度である））（33 名）

Class 3：集積スコア「3」（高い集積が認められる（正常肝集積より高い））（162 名）

Class 4：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））（80 名）

(1) 最良総合効果及び客観的奏効率（ORR）

最良総合効果では，インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアの群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.6547）。各群の被験者の 49～61%が SD であった。PD は，Class 2 で 2 名（6.1%），Class 3 で 7 名（4.3%），Class 4 での 3 名（3.8%）であった。Class 2 の 6.1%，Class 3 の 17.9%，Class 4 の 17.5%に PR が認められた。

ORR もまた，集積スコアの群間で統計学的な有意差はなかった（p = 0.1816）。ORR は，Class 2 で 6.1%，Class 3 で 19.1%，及び Class 4 で 18.8%であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 7.10】参照）。

(2) 奏効期間（DoR）

奏効者数は，Class 2～4 でそれぞれ 2，31 及び 15 名であった。Kaplan-Meier 法から算出した DoR の中央値は，Class 2 で 11.4 ヶ月，Class 3 で 16.4 ヶ月，Class 4 で 29.3 ヶ月であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 8.10】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 8.10】参照）。

(3) 全生存期間（OS）

OS では，インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアの群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.4156）。OS の第一四分位数は，Class 2～4 でそれぞれ 18.4，21.3 及び 23.3 ヶ月であった。統計学的な有意差は認めないが，Class 2 の OS の中央値は，Class 3 及び Class 4 よりも長かった（Class 2，Class 3 及び Class 4 でそれぞれ 59.5 ヶ月，35.6 ヶ月及び 47.4 ヶ月）。OS の第三四分位数は，Class 4 で 83.4 ヶ月，Class 3 で 79.3 ヶ月，Class 2 で 65.0 ヶ月であった（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 9.10】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 9.10】参照）。

(4) 無増悪生存期間（PFS）

PFS では，インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコアの群間で統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.1126）。PFS の第一四分位数は，Class 2～4 でそれぞれ 18.4，15.7 及び 16.9 ヶ月と類似していた。PFS の中央値は，Class 2～4 でそれぞれ 24.8，23.1 及び 35.4 ヶ月であった。PFS の第三四分位数では，Class 2 と Class 4 で類似しており（それぞれ 42.6 ヶ月及び 55.4 ヶ月），Class 3 では，統計的な有意差は認めないが，わずかに短かった（34.0 ヶ月）（【添付資料 5.3.5.3.2 Table 10.10】及び【添付資料 5.3.5.3.2 Figure 10.10】参照）。

2.7.3.3.3.7 全部分集団のまとめ

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）集積スコアが集積スコア「4」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 が得られたこの 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，本項で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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

申請予定の用法・用量を表 2.7.3.4-1 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 2.7.3.4-1 申請予定の用法・用量

	用法・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。

本有効性評価の概要で評価対象とした 4 試験での用法・用量の一覧を 表 2.7.3.4-2 に示した。ルタテラ静注は，NETTER-1 試験及び国内 2 試験では申請予定の用法・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，Erasmus MC 試験及び国内 2 試験では申請予定の用法・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[1, 2, 3]。

表 2.7.3.4-2 国内外 4 試験での用法・用量の一覧

	用法・用量	
	F-1515 又は ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	F-1520 輸液, 総合アミノ酸輸液又は 2.5% Lys-Arg 輸液
NETTER-1 試験	7.4 GBq の F-1515 を 8（± 1）週ごとに 4 回点滴静脈内投与する。F-1515 は 30 分かけて投与する。	各投与時点で，総合アミノ酸輸液（Vamin 18 又は Aminosyn Ⅱ 10%）約 2000 mL を F-1515 の 30 分前から約 4 時間かけて点滴静脈内投与する。
Erasmus MC 試験	7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 6～13 週ごとに 4 回点滴静脈内投与する。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は 30 分かけて投与する。	各投与時点で，2.5% Lys-Arg 輸液 1000 mL を ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の 30 分前から約 4 時間かけて点滴静脈内投与する。
P-1515-12 試験	1 回あたり F-1515 7.4 GBq（± 10%）を約 30 分かけて点滴静脈内投与し，8（± 1）週ごとに最大 4 回行う。	F-1515 の各投与開始前 30 分から F-1520 輸液 1000 mL を約 4 時間かけて点滴静脈内投与する。
P-1515-11 試験	1 回あたり F-1515 7.4 GBq（± 10%）を約 30 分かけて点滴静脈内投与し，8（± 1）週ごとに最大 4 回行う。	F-1515 の各投与開始前 30 分から F-1520 輸液 1000 mL を約 4 時間かけて点滴静脈内投与する。

NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験で得られた有効性の結果は，前述の用法・用量に基づいている。海外と同じ用法・用量で実施した国内 2 試験で得られた有効性の結果は，海外試験と比較し，明確な差異は認められなかった（表 2.7.3.4-3）。

以上より，国内においても表 2.7.3.4-1 に示した申請予定の用法・用量を設定した。

表 2.7.3.4-3 有効性の結果一覧

	試験名（対象）			
	NETTER-1 試験 (中腸 C*)	Erasmus MC 試験 (全 NET**)	P-1515-12 試験 (中腸 C*/全 NET**)	P-1515-11 試験 (膵及び消化管 NET)
有効性の評価項目	F-1515 群：N = 116*** 対照群：N = 113	N = 360	中腸 C：N = 5 全 NET：N = 15	N = 6
ORR	F-1515 群：14.7% 対照群：4.0%	45.0%	中腸 C：60.0% 全 NET：46.7%	66.7%
DoR	F-1515 群：未到達 対照群：1.9 ヶ月	22.9 ヶ月	—	—
PFS	F-1515 群：未到達 対照群：8.5 ヶ月 ハザード比：0.177	28.5 ヶ月	(F-1515 初回投与後 52 週までの無増悪生存割合) 中腸 C：100% 全 NET：93.3%	—
OS	F-1515 群：未到達 対照群：27.4 ヶ月 ハザード比：0.459	61.2 ヶ月	—	—

* 中腸 C：中腸カルチノイド
** 全 NET：膵，消化管及び肺 NET
***ORR での被験者数のみ，F-1515 群 102 名及び対照群 100 名

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験では，F-1520 輸液併用下での F-1515 の総放射能として最大 29.6 GBq（7.4 GBq/回× 4 回）が静脈内投与された。これらの試験では，有効性の評価項目として DoR，PFS 及び OS を評価しており，表 2.7.3.4-3 に示した通り，PRRT の治療効果が長期にわたり持続していることが確認された。それぞれの試験の追跡期間の中央値は，NETTER-1 試験では無作為化後約 11 ヶ月（平均：12 ヶ月）であり，Erasmus MC 試験のオランダ人集団では治療開始後約 29 ヶ月（平均：35 ヶ月）であった（2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2 参照）。なお，NETTER-1 試験は現在進行中であり，158 人の死亡が記録されるか，最終被験者の無作為化の日付から 5 年が経過した時点のいずれか早い方で治験実施計画書に従って終了し，OS を解析する計画となっている。また，P-1515-12 試験では，海外 2 試験と同様の用法・用量にて F-1515 が投与され，有効性の評価項目として PFS を評価した。表 2.7.3.2-17 及び表 2.7.3.2-18 に示したとおり，F-1515 投与後 52 週時点での無増悪生存割合は，中腸カルチノイド患者で 100%，全 NET 患者で 93.3%と，日本人の NET 患者においても，投与終了後も長期に渡って効果が持続していることを確認した。

F-1520 輸液併用下での F-1515 の耐薬性は検討していない。

2.7.3.6 付録

付録なし。

2.7.3.7 参考文献

1. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudla B, de Herder WW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. Neuroendocrinology. 2009;90(2):220-6.
2. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Horsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(5):800-16.
3. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, et al. NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with (177)Lu-DOTATATE. J Nucl Med. 2019;60(7):937-43.