目次

表 2.7.6-1 臨床試験一覧 2
2.7.6.1 国内第 I 相臨床試験の概要 4
2.7.6.2 海外第 I/II 相臨床試験サブスタディでの被曝線量評価の概要 35
2.7.6.3 海外第 I/II 相臨床試験サブスタディでの薬物動態評価の概要 66
2.7.6.4 海外第 III 相臨床試験サブスタディでの被曝線量評価の概要 71
2.7.6.5 海外第 III 相臨床試験サブスタディでの薬物動態評価の概要 90
2.7.6.6 海外第 III 相臨床試験サブスタディでの尿代謝物評価の概要 98
2.7.6.7 海外第 III 相臨床試験サブスタディでの心臓安全性評価の概要 105
2.7.6.8 海外第 III 相臨床試験の概要 115
2.7.6.9 国内第 I/II 相臨床試験の概要 142
2.7.6.10 海外第 I/II 相臨床試験の概要 172

表 2.7.6-1 臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[*1] 用法・用量, 投与期間	被験者数又は患者数(名)	対象	試験の進行状況報告書の種類
薬物動態 被曝線量 安全性 有効性	P-1515-11	5.3.3.2.1	薬物動態，被曝線量, 安全性及び有効性の評価	単施設 単群 非盲検	·F-1515：7.4 GBq /回 ·F-1520 輸液：1000 mL /回 ·8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与[*2]	6	SSTR 陽性進行性膵，消化管又は肺 NET 患者	完了 完全な報告書
サブスタディ 被曝線量	MEC127.545/1993/84	5.3.3.2.2	アミノ酸輸液併用効果の評価，用量選択及び被曝線量の評価	医師主導 単施設 単群 非盲検	·^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate：1.85，3.7，5.55 又は 7.4 GBq /回 ·2.5% Lys-Arg 輸液：1000 mL /回 ·6-13 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与[*3]	615	SSTR 陽性腫瘍患者	完了 完全な報告書
サブスタディ 薬物動態	MEC127.545/1993/84	5.3.3.2.3	薬物動態の評価	医師主導 単施設 単群 非盲検	·^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate：1.85，3.7 又は 7.4 GBq ·2.5% Lys-Arg 輸液：1000 mL ·単回点滴静脈内投与	31	SSTR 陽性腫瘍患者	完了 完全な報告書
サブスタディ 被曝線量	AAA-III-01	5.3.3.2.4	被曝線量の評価	多施設共同 単群 非盲検	·F-1515：7.4 GBq /回 ·総合アミノ酸輸液[*4]：2000 mL /回 ·8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与[*5]	20	SSTR 陽性進行性中腸カルチノイド患者	完了 完全な報告書
サブスタディ 薬物動態	AAA-III-01	5.3.3.2.5	薬物動態の評価	多施設共同 単群 非盲検	·F-1515：7.4 GBq ·総合アミノ酸輸液[*4]：2000 mL ·単回点滴静脈内投与	20	SSTR 陽性進行性中腸カルチノイド患者	完了 完全な報告書
サブスタディ 尿代謝物	AAA-III-01	5.3.3.2.6	尿中代謝物の評価	多施設共同 単群 非盲検	·F-1515：7.4 GBq ·総合アミノ酸輸液[*4]：2000 mL ·単回点滴静脈内投与	25	SSTR 陽性進行性中腸カルチノイド患者	完了 完全な報告書
サブスタディ 心臓安全性	AAA-III-01	5.3.3.2.7	心臓安全性の評価	多施設共同 単群 非盲検	·F-1515：7.4 GBq ·総合アミノ酸輸液[*4]：2000 mL ·単回点滴静脈内投与	18	SSTR 陽性進行性中腸カルチノイド患者	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1 臨床試験一覧（続き）

試験の種類	試験番号	試験報告書の添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬[*1] 用法・用量，投与期間	被験者数(名)	対象	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性	AAA-III-01	5.3.5.1.1	有効性及び安全性の評価	多施設共同 層別 実薬対照 非盲検 無作為化 並行群間比較	F-1515 群 ·F-1515：7.4 GBq /回 ·総合アミノ酸輸液[*4]：2000 mL /回 ·8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与[*6] 対照群 ·徐放性オクトレオチド酢酸塩：60 mg /回 ·4 週ごと，筋肉内投与	360 FAS：229（F-1515 群：116，対照群：113） SAF：223（F-1515 群：112，対照群：111）	SSTR 陽性進行性中腸カルチノイド患者	進行中 中間報告書
有効性 薬物動態 被曝線 安全性	P-1515-12	5.3.5.2.1	有効性，薬物動態，被曝線量及び安全性の評価	多施設共同[*7] 単群 非盲検	·F-1515：7.4 GBq /回 ·F-1520 輸液：1000 mL /回 ·8 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与[*8]	15（薬物動態・被曝線量：3）	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	進行中 中間報告書
安全性 有効性	MEC127.545/1993/84	5.3.5.2.2	安全性及び有効性の評価	医師主導 単施設 単群 非盲検	·^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate：7.4 GBq /回 ·2.5% Lys-Arg 輸液：1000 mL /回 ·6-13 週ごとに最大 4 回，点滴静脈内投与	1214 FAS：578（オランダ人の膵，消化管，肺 NET 患者：360） SAF：1214（オランダ人：811）	SSTR 陽性腫瘍患者	完了 完全な報告書

試験番号 P-1515-11：国内第 I 相臨床試験（P-1515-11 試験），試験番号 MEC127.545/1993/84：海外第 I/II 相臨床試験（Erasmus MC 試験），
試験番号 AAA-III-01：海外第 III 相臨床試験（NETTER-1 試験），試験番号 P-1515-12：国内第 I/II 相臨床試験（P-1515-12 試験）
SSTR：ソマトスタチン受容体，NET：神経内分泌腫瘍

[*1] ルタテラ静注については，国内 2 試験及び NETTER-1 試験（海外第 III 相臨床試験）では「F-1515」と表記し，Erasmus MC 試験（海外第 I/II 相臨床試験）では，基本的に同じ処方であるが[redacted]の量がわずかに異なる院内で RI 標識した製剤を用いたため，有効成分である「^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate」で表記した。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，有効成分の含量は同じであるが溶剤の異なる院内調製輸液を用いたため「2.5% Lys-Arg 輸液」と表記した。
[*2] 徐放性オクトレオチド酢酸塩（30 mg）をルタテラ静注の各投与翌日に投与した。
[*3] 目的に応じ，単回又は複数回の点滴静脈内投与時に評価した場合が含まれ，アミノ酸輸液併用効果の評価では，2.5% Lys-Arg 輸液を併用しない場合が含まれた。
[*4] 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。
[*5] 目的に応じ，単回静脈内投与時に評価した場合が含まれた。
[*6] 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。
[*7] 薬物動態及び被曝線量評価は単施設で実施した。
[*8] 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 日ごとにルタテラ静注初回投与後 60 週まで投与した。

2.7.6.1 国内第 I 相臨床試験の概要

試験名：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（P-1515-11 試験）

（添付資料 5.3.3.2.1）

2.7.6.1.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	主要目的： ソマトスタチン受容体（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酢酸塩製剤（以下，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。
治験デザイン	単施設，単群，非盲検試験
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 によるペプチド受容体放射性核種療法（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。

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。 ・ 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。
投与期間	24 週（8 週ごとに最大 4 回投与）
診断及び組入れ基準	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 (1) 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。 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。

項目	内容
診断及び組入れ基準の続き	(2) 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。

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 [被験者数の設定根拠] 治験薬の忍容性を評価することが可能と考えられる被験者数として，目標被験者数を 6 名と設定した。
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/回，点滴静脈内投与
	被験薬：F-1520 用量及び投与方法：1000 mL/回，点滴静脈内投与
評価基準	(1) 薬物動態 血中放射能濃度，尿中放射能排泄率，体内分布（放射能分布率），薬物動態パラメータ，尿中放射性代謝物 (2) 被曝線量 主要臓器・組織の吸収線量，実効線量及び実効線量当量，腎臓の生物学的実効線量 (3) 線量当量率 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 (4) 有効性 ・ 中央判定による ORR（最良総合効果（confirmation なし）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合） ・ 施設判定による ORR（最良総合効果（confirmation なし）が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合）

項目	内容
評価基準の続き	(5) 忍容性 DLT 観察期間中（第 1 コース Day 1～Day 56）に発現した DLT に基づき，治験薬の忍容性を評価した。忍容性の評価に際しては，用量調整毒性が回復しなかったために第 1 コースの F-1515 投与後 16 週以内に第 2 コースの F-1515 投与が行えず，以降の治験薬投与が中止された（治験治療が中止された）被験者についても，DLT が発現した被験者として取り扱うこととした。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，治験薬の忍容性があると判断し，DLT が発現した被験者が 2 名以上の場合，治験薬の忍容性がないと判断することとした。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。 【DLT の定義】 治験責任医師又は治験分担医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象のうち，以下に挙げる事象を DLT と定義した。Grade 判定は「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」に準じた。 ・ 発熱（> 38.3°C）を伴う Grade 4 以上の好中球数減少 ・ 輸血を要する貧血 ・ Grade 3 以上の血小板数減少のうち，輸血を要するもの ・ Grade 4 の血小板数減少のうち，支持療法を行っても 7 日以上持続するもの ・ Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加のうち，ベースラインからの変動率が> 40%のクレアチニンクリアランス減少を伴うもの ・ Grade 3 又は 4 の非血液毒性のうち，以下の基準のいずれかに該当するもの ① ベースラインから 2 段階以上の Grade 上昇を伴う Grade 3 又は 4 の血清肝酵素（ALT（GOT），AST（GPT），ALP，γ-GTP）の異常 ② ①に該当しない Grade 3 又は 4 の非血液毒性のうち，支持療法を行っても 14 日以上持続するもの なお，第 1 コースの治験薬投与後の DLT 観察期間中（第 1 コース Day 1～Day 56）は，DLT の発現を回避することを目的とした顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤の使用は禁止した。 (6) 安全性 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，SpO_2，12 誘導心電図，体重，ECOG Performance Status

項目	内容
統計方法	(1) 薬物動態 薬物動態パラメータについて，記述統計量を算出した。F-1515 の未変化体及び放射性代謝物の割合について，記述統計量を算出した。全身，臓器・組織及び血中の放射能分布率について，記述統計量を算出した。 (2) 被曝線量 主要臓器・組織の吸収線量，実効線量及び実効線量当量，腎臓の生物学的実効線量について，記述統計量を算出した。 (3) 線量当量率 被験者の体表面から 1 m の距離における 1 cm 線量当量率について，測定時点ごとに記述統計量を算出した。 (4) 有効性 中央判定及び施設判定の最良総合効果（confirmation なし）について，CR 又は PR の被験者の割合とその 90%信頼区間を算出した。 (5) 忍容性 発現した DLT の種類，重症度及び発現率について集計した。 (6) 安全性 治験治療下での有害事象（TEAE）について，その種類，重症度及び発現率を集計した。臨床検査は，血液学的及び血液生化学的検査項目については記述統計量を算出し，尿検査項目についてはシフトテーブルを作成した。バイタルサイン，SpO_2，心電図パラメータ及び体重について，記述統計量を算出した。
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
実施医療機関	横浜市立大学附属病院

2.7.6.1.2 試験成績

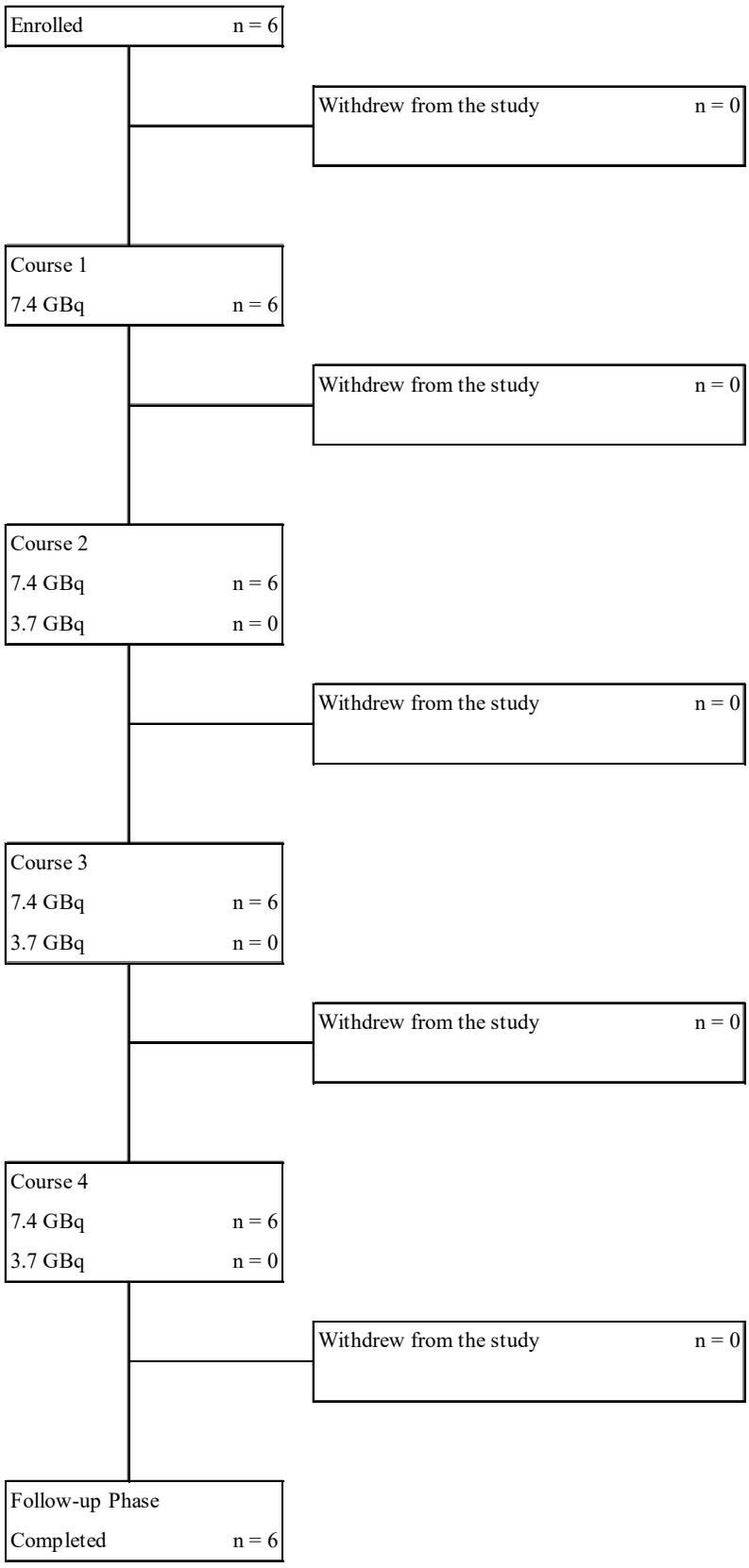
2.7.6.1.2.1 対象被験者

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

本治験に登録された 6 名の被験者は，いずれも治験が中止されることなく，追跡調査まで完了した。また，いずれの被験者も第 4 コースまでの治療を完了し，F-1515 の投与量を減量することなく各コースで 7.4 GBq の投与を受けた。

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳



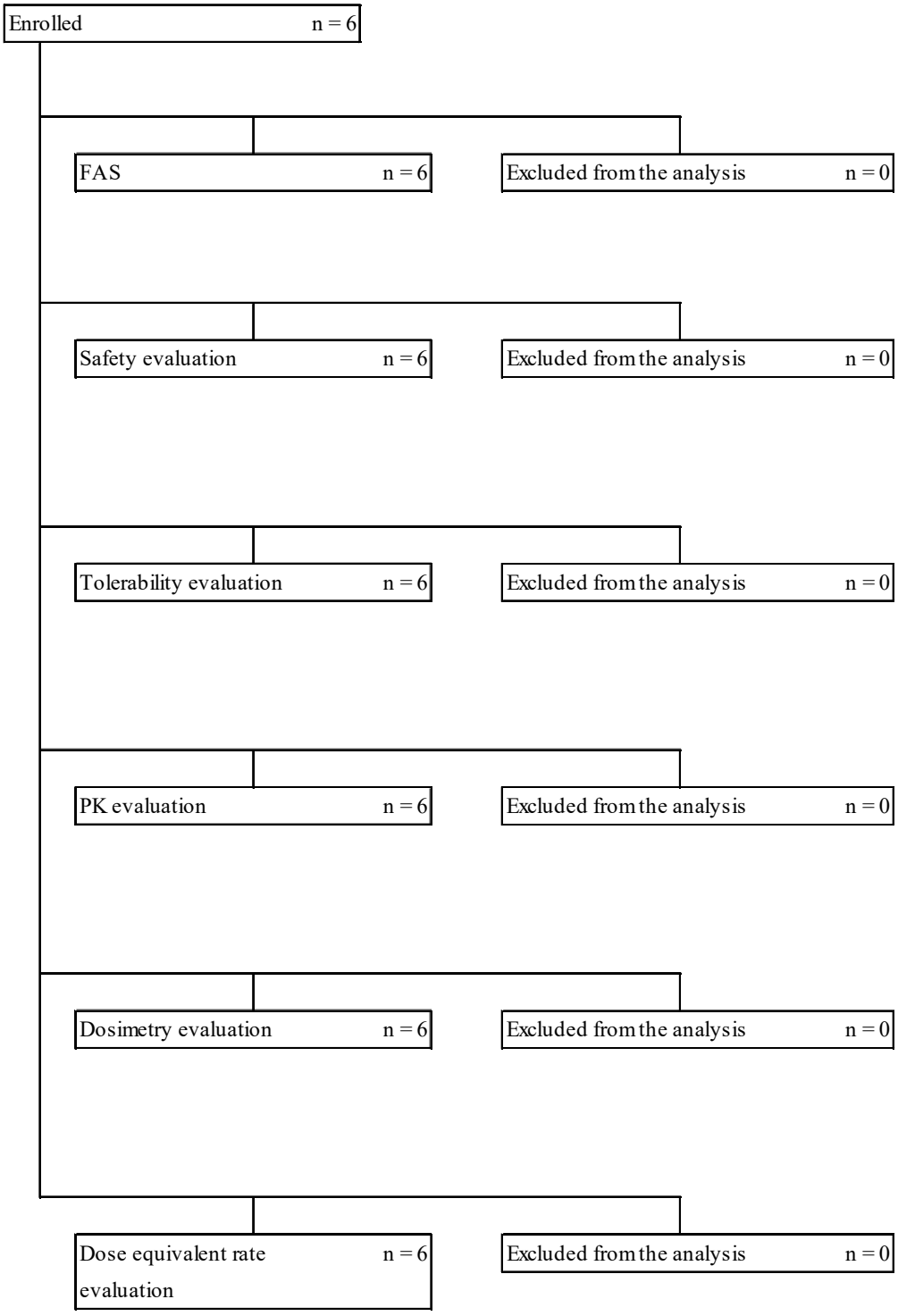
（添付資料 5.3.3.2.1 の図 10-1 より抜粋，改変）

(2) 解析対象の内訳

解析対象の内訳を図 2.7.6.1-2 に示した。

登録された被験者 6 名すべてを薬物動態解析，被曝線量解析，線量当量率解析，有効性解析，忍容性解析及び安全性解析の対象とした。

図 2.7.6.1-2 解析対象の内訳



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 11-1 より抜粋，改変）

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-2 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。

対象疾患の特性を表 2.7.6.1-3 に示した。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。WHO 分類に関し，膵 NET では NET G1 が 1 名，NET G2 が 2 名であり，消化管 NET では 3 名ともに NET G2 であった。Ki67 指数の最大値は 14.0%であった。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラムにおける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。

表 2.7.6.1-2 被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性

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 の表 11-2 より抜粋，改変）

表 2.7.6.1-3 対象疾患の特性

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 (%)

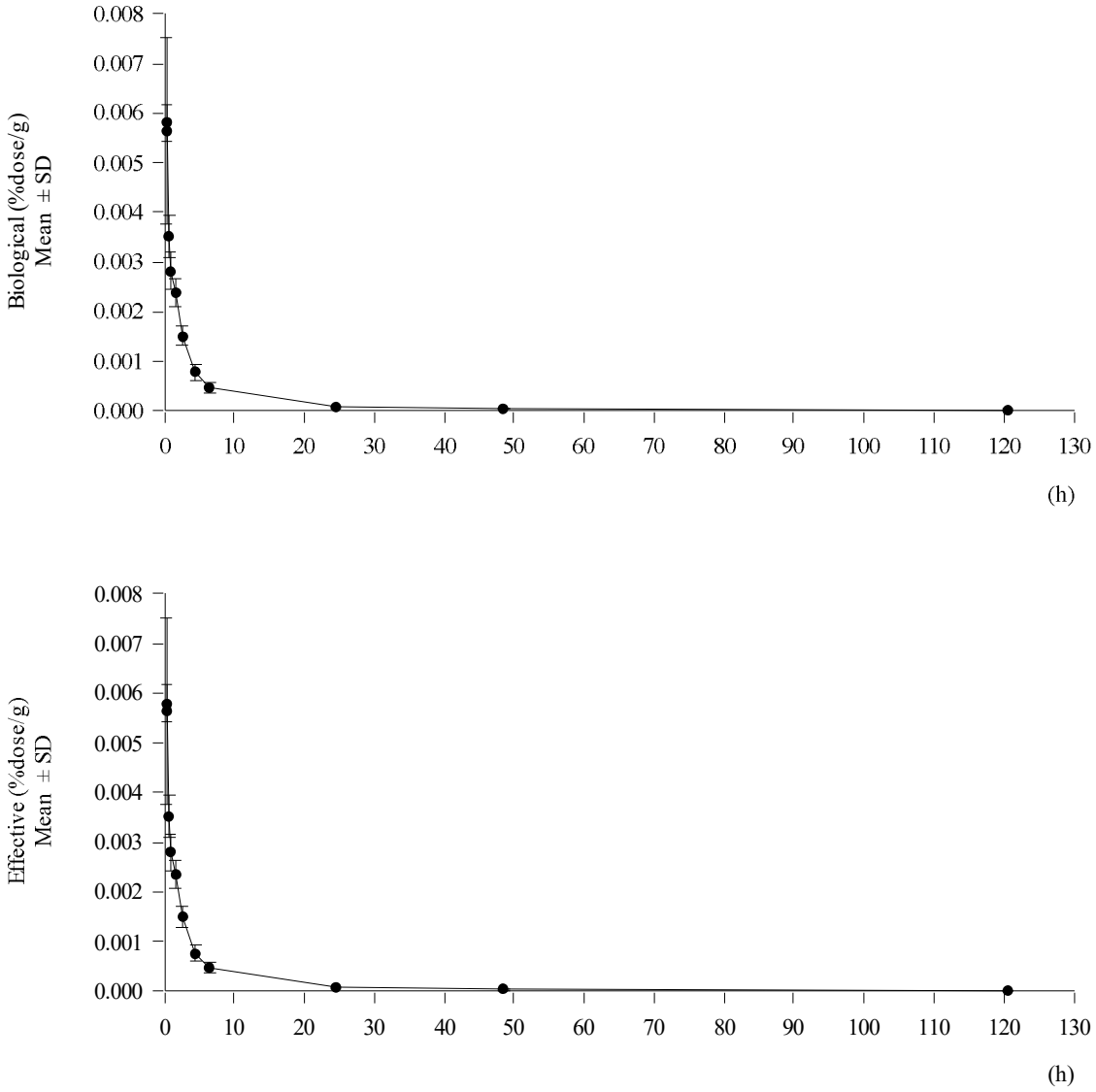
（添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-3 より抜粋，改変）

2.7.6.1.2.2 薬物動態の評価

(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及び実効放射能濃度）を図 2.7.6.1-3 に示した。採血ポイントは，F-1515 投与開始後 15 分（± 5 分），投与終了直前（投与開始後約 25 分），投与終了後 20 分（± 5 分），40 分（± 5 分），1 時間（± 10 分），2 時間（± 15 分），4 時間（± 0.5 時間），6 時間（± 1 時間），24 時間（± 4 時間），48 時間（± 4 時間），Day 6（± 1）であった。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 2.7.6.1-3 F-1515 の平均血中放射能濃度の推移図（生物学的放射能及び実効放射能）

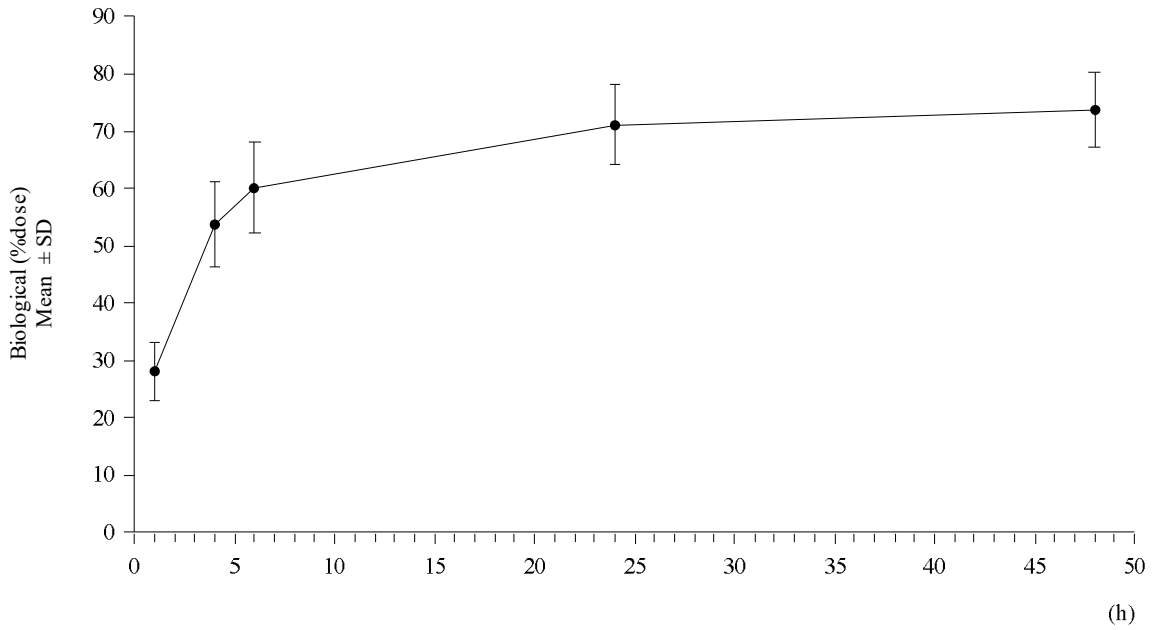


（添付資料 5.3.3.2.1 の図 11-2 より抜粋，改変）

(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 2.7.6.1-4 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 2.7.6.1-4 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 2.7.6.1-4 F-1515 の累積尿中放射能排泄率の推移図



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 11-4 より抜粋，改変）

表 2.7.6.1-4 F-1515 の無限大時間までの各畜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 より抜粋，改変）

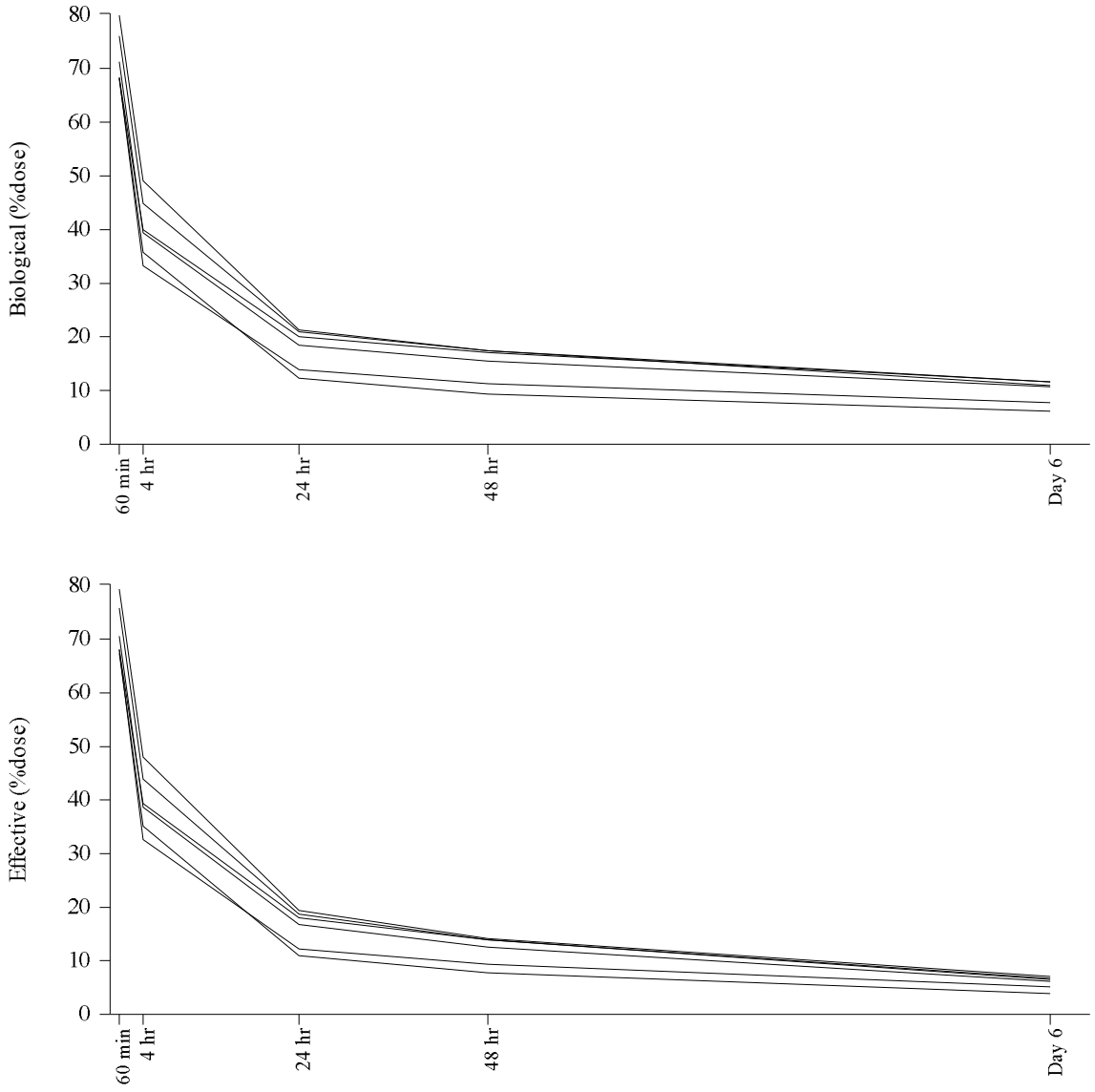
(3) 体内分布

全身，肝臓，脾臓及び腎臓での F-1515 の生物学的放射能分布率及び実効放射能分布率の被験者別推移図を図 2.7.6.1-5，図 2.7.6.1-6，図 2.7.6.1-7 及び図 2.7.6.1-8 に示した。

なお，2 名の被験者では本治験への登録以前に脾臓が摘出されていたため，脾臓が摘出されていない 4 名の被験者を脾臓の放射能分布率算出の対象とした。

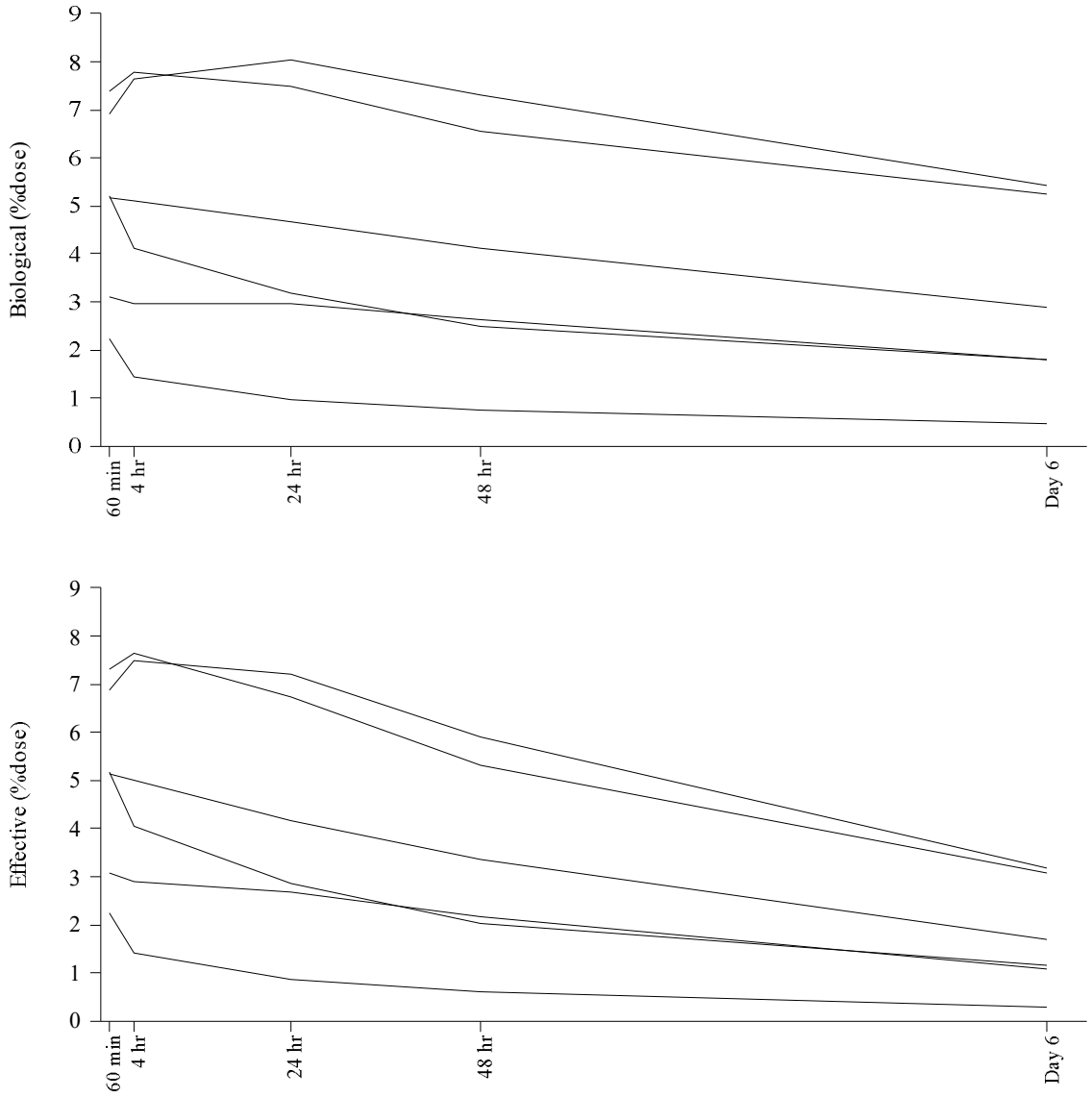
F-1515 の全身の生物学的放射能分布率の平均から，体内の残存放射能の推移を検討した結果，投与後 24 時間までに急速な減少が認められた。F-1515 の肝臓，脾臓及び腎臓の生物学的放射能分布率の平均から，各臓器の残存放射能の推移を検討した結果，放射能分布率は肝臓が最も高く，以降，腎臓，脾臓の順となった。全身での推移とは異なり，肝臓，脾臓及び腎臓では時間経過による変動は小さかったが，肝臓及び腎臓では投与後から経時的に減少する傾向が，脾臓では投与後 24 時間に最も高い集積を示す傾向が認められた。また，肝臓と脾臓では被験者間のばらつきが認められた。

図 2.7.6.1-5 F-1515 の放射能分布率の被験者別推移図
（生物学的放射能及び実効放射能）（全身，n = 6）



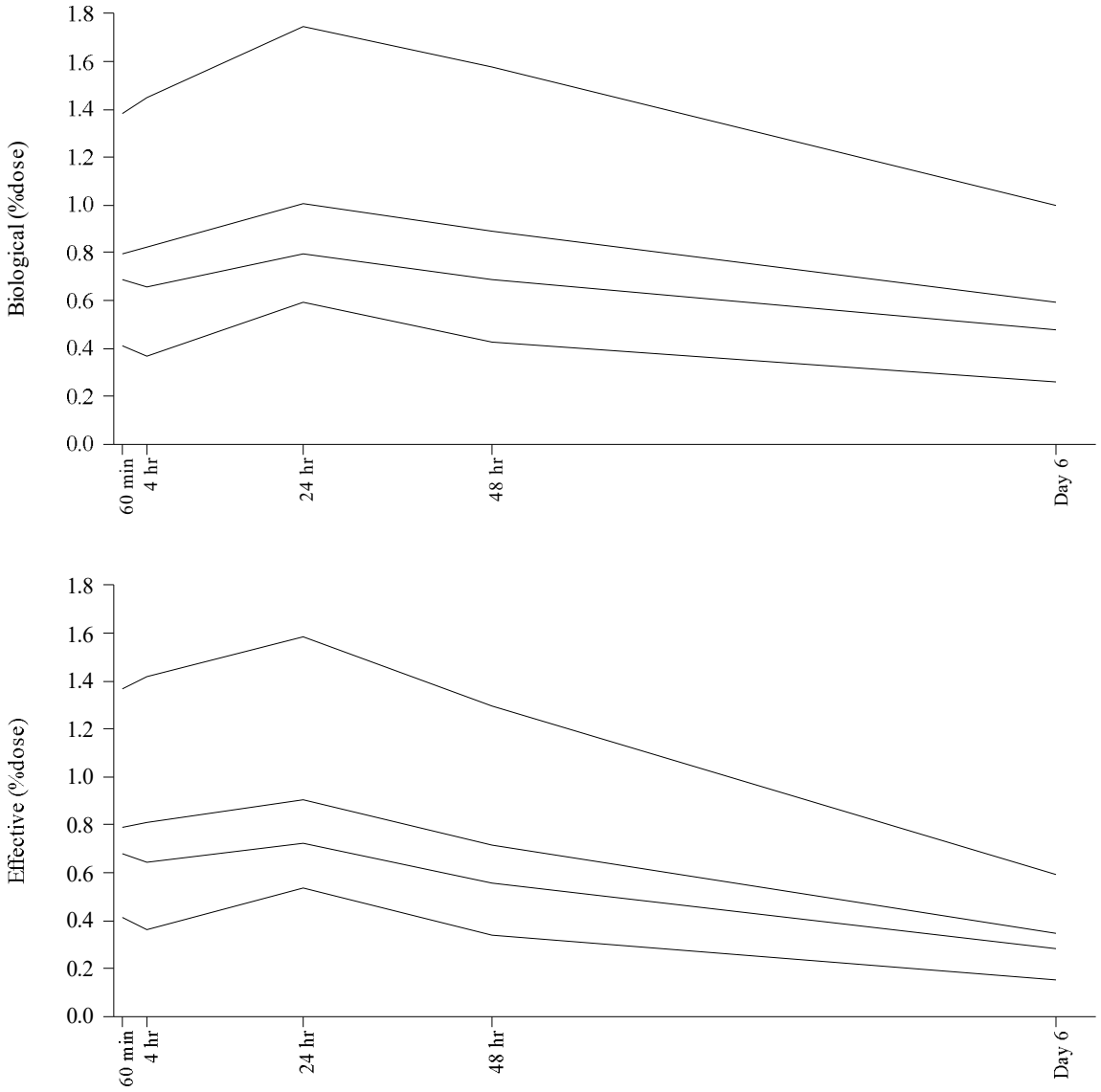
（添付資料 5.3.3.2.1 の図 11-5 より抜粋，改変）

図 2.7.6.1-6 F-1515 の放射能分布率の被験者別推移図
（生物学的放射能及び実効放射能）（肝臓，n = 6）



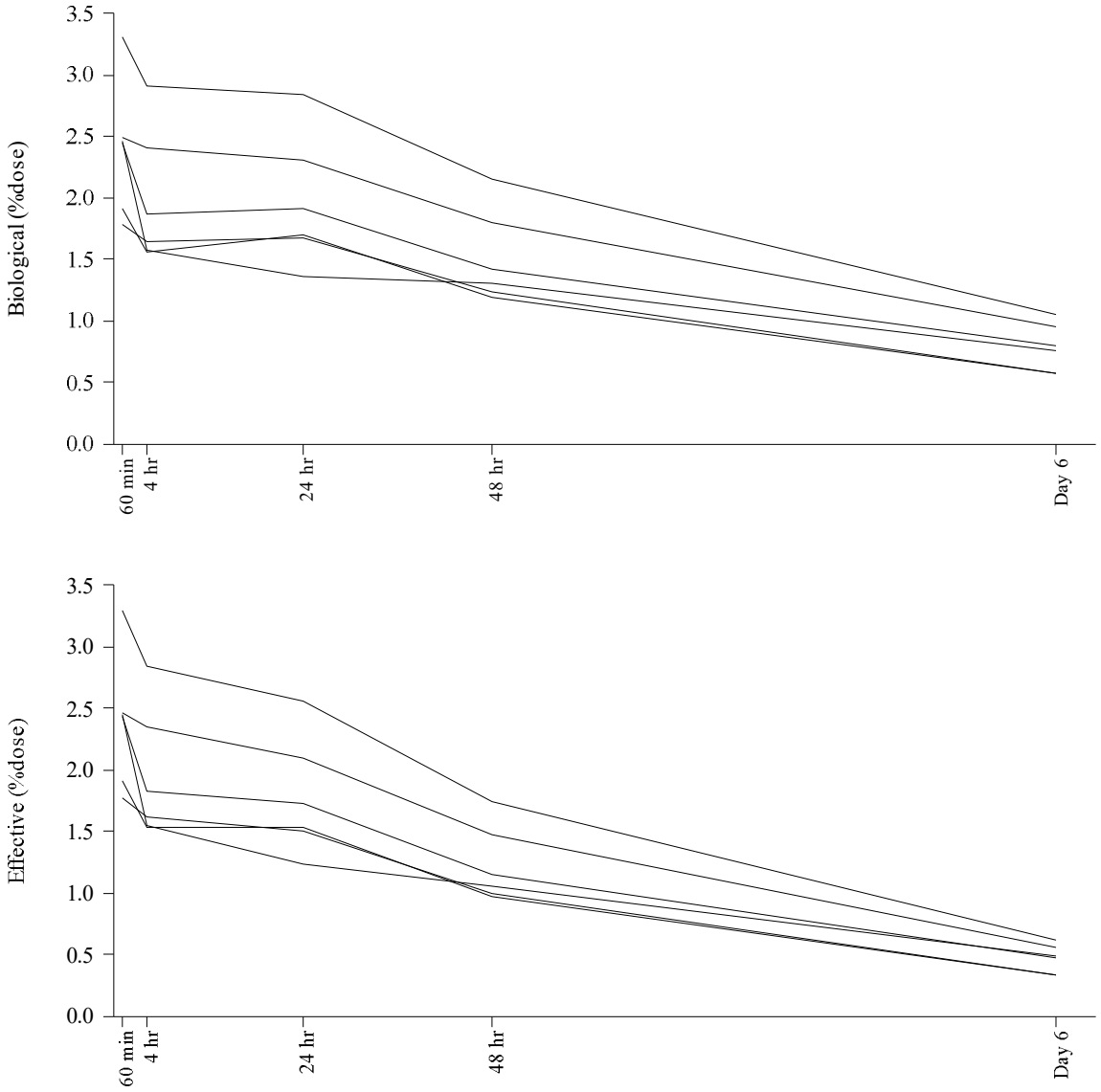
（添付資料 5.3.3.2.1 の図 11-6 より抜粋，改変）

図 2.7.6.1-7 F-1515 の放射能分布率の被験者別推移図
（生物学的放射能及び実効放射能）（脾臓，n = 4）



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 11-7 より抜粋，改変）

図 2.7.6.1-8 F-1515 の放射能分布率の被験者別推移図
（生物学的放射能及び実効放射能）（腎臓，n = 6）



（添付資料 5.3.3.2.1 の図 11-8 より抜粋，改変）

(4) F-1515 の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 2.7.6.1-5 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，全身クリアランス（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 2.7.6.1-5 F-1515 の血中薬物動態パラメータ

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 の表 11-10 より抜粋，改変）

(5) 尿中放射性代謝物

尿中の有効成分ルテチウムドータオクトレオテート（^{177}Lu）の未変化体及び放射性代謝物の割合を表 2.7.6.1-6 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 2.7.6.1-6 尿中の未変化体及び放射性代謝物の割合

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 の表 11-11 より抜粋，改変）

2.7.6.1.2.3 被曝線量の評価

脾臓非摘出群の 1 MBq あたりの吸収線量及び実効線量を表 2.7.6.1-7 に，脾臓摘出群の吸収線量及び実効線量を表 2.7.6.1-8 に示した。また，脾臓非摘出群及び脾臓摘出群の腎臓の生物学的実効線量（BED）を，それぞれ表 2.7.6.1-9 及び表 2.7.6.1-10 に示した。

F-1515 の主要臓器･組織における 1 MBq あたりの吸収線量（脾臓非摘出群：平均値 ± SD，脾臓摘出群：平均値）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（0.463 ± 0.126 mGy/MBq）及び肝臓（0.247 ± 0.180 mGy/MBq）の順に高かった。脾臓摘出群（2 名）では，膀胱（0.596 mGy/MBq），腎臓（0.446 mGy/MBq）及び肝臓（0.426 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（脾臓非摘出群：平均値 ± SD，脾臓摘出群：平均値）は，脾臓非摘出群では，それぞれ 0.722 ± 0.0876 Gy 及び 16.8 ± 3.80 Gy であり，脾臓摘出群では，それぞれ 0.753 Gy 及び 13.2 Gy であった。

F-1515 の 1 MBq あたりの実効線量（脾臓非摘出群：平均値 ± SD，脾臓摘出群：平均値）は，脾臓非摘出群及び脾臓摘出群で，それぞれ 0.0658 ± 0.00524 mSv/MBq 及び 0.0728 mSv/MBq であり，F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合，それぞれ 1.95 ± 0.155 mSv 及び 2.15 mSv であった。

F-1515 の腎臓の生物学的実効線量（脾臓非摘出群：平均値 ± SD，脾臓摘出群：平均値）は，F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合，脾臓非摘出群では 17.0 ± 3.89 Gy であり，脾臓摘出群では 13.3 Gy であった。

表 2.7.6.1-7 脾臓非摘出群（n = 4）の 1 MBq あたりの吸収線量及び実効線量

Population: Dosimetry evaluation

Target Organ	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Absorbed dose (mGy/MBq)						
Brain	4	1.91E-02	2.12E-03	1.96E-02	1.62E-02	2.12E-02
Thyroid	4	1.94E-02	2.12E-03	1.98E-02	1.66E-02	2.16E-02
Thymus	4	1.98E-02	1.99E-03	2.02E-02	1.71E-02	2.18E-02
Lungs	4	2.07E-02	1.71E-03	2.09E-02	1.86E-02	2.25E-02
Breasts	4	1.92E-02	1.92E-03	1.95E-02	1.66E-02	2.11E-02
Heart Wall	4	2.12E-02	1.72E-03	2.12E-02	1.92E-02	2.30E-02
Liver	4	2.47E-01	1.80E-01	2.16E-01	6.76E-02	4.88E-01
Gallbladder Wall	4	2.51E-02	2.27E-03	2.61E-02	2.17E-02	2.65E-02
Pancreas	4	2.43E-02	2.20E-03	2.41E-02	2.21E-02	2.68E-02
Spleen	4	5.59E-01	2.73E-01	5.38E-01	2.47E-01	9.13E-01
Stomach Wall	4	2.18E-02	2.26E-03	2.20E-02	1.89E-02	2.42E-02
Small Intestine	4	2.14E-02	1.98E-03	2.17E-02	1.88E-02	2.34E-02
Upper Large Intestine Wall	4	2.16E-02	1.82E-03	2.18E-02	1.93E-02	2.35E-02
Lower Large Intestine Wall	4	2.13E-02	2.18E-03	2.19E-02	1.82E-02	2.33E-02
Adrenals	4	2.39E-02	1.74E-03	2.38E-02	2.24E-02	2.56E-02
Kidneys	4	5.68E-01	1.28E-01	5.74E-01	4.07E-01	7.16E-01
Urinary Bladder Wall	4	4.63E-01	1.26E-01	4.03E-01	3.94E-01	6.52E-01
Testes	3	1.99E-02	2.59E-03	2.07E-02	1.70E-02	2.20E-02
Ovaries	4	2.14E-02	2.14E-03	2.20E-02	1.84E-02	2.34E-02
Uterus	4	2.28E-02	2.14E-03	2.35E-02	1.97E-02	2.46E-02
Skin	4	1.90E-02	1.99E-03	1.94E-02	1.63E-02	2.10E-02
Muscle	4	2.02E-02	2.00E-03	2.05E-02	1.75E-02	2.22E-02
Red Marrow	4	2.44E-02	2.96E-03	2.45E-02	2.11E-02	2.75E-02
Osteogenic Cells	4	6.63E-02	7.18E-03	6.90E-02	5.57E-02	7.16E-02
Total Body	4	3.09E-02	3.03E-03	3.22E-02	2.64E-02	3.28E-02
Effective Dose Equivalent (mSv/MBq)	4	1.28E-01	1.49E-02	1.30E-01	1.09E-01	1.44E-01
Effective Dose (mSv/MBq)	4	6.58E-02	5.24E-03	6.59E-02	5.96E-02	7.20E-02

（添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-12 より抜粋，改変）

表 2.7.6.1-8 脾臓摘出群（n = 2）の 1 MBq あたりの吸収線量及び実効線量

Population: Dosimetry evaluation

Target Organ	n	Mean	SD	Median	Min	Max
Absorbed dose (mGy/MBq)						
Brain	2	1.98E-02	-	-	1.87E-02	2.08E-02
Thyroid	2	1.99E-02	-	-	1.88E-02	2.09E-02
Thymus	2	2.06E-02	-	-	1.93E-02	2.19E-02
Lungs	2	2.21E-02	-	-	2.01E-02	2.40E-02
Breasts	2	2.01E-02	-	-	1.87E-02	2.14E-02
Heart Wall	2	2.25E-02	-	-	2.04E-02	2.46E-02
Liver	2	4.26E-01	-	-	2.04E-01	6.47E-01
Gallbladder Wall	2	2.79E-02	-	-	2.32E-02	3.25E-02
Pancreas	2	2.45E-02	-	-	2.18E-02	2.72E-02
Spleen	2	2.21E-02	-	-	2.07E-02	2.35E-02
Stomach Wall	2	2.22E-02	-	-	2.04E-02	2.39E-02
Small Intestine	2	2.22E-02	-	-	2.07E-02	2.37E-02
Upper Large Intestine Wall	2	2.29E-02	-	-	2.10E-02	2.47E-02
Lower Large Intestine Wall	2	2.23E-02	-	-	2.12E-02	2.33E-02
Adrenals	2	2.51E-02	-	-	2.23E-02	2.79E-02
Kidneys	2	4.46E-01	-	-	4.42E-01	4.49E-01
Urinary Bladder Wall	2	5.96E-01	-	-	5.84E-01	6.08E-01
Testes	0	-	-	-	-	-
Ovaries	2	2.24E-02	-	-	2.12E-02	2.36E-02
Uterus	2	2.40E-02	-	-	2.29E-02	2.51E-02
Skin	2	1.97E-02	-	-	1.85E-02	2.08E-02
Muscle	2	2.10E-02	-	-	1.96E-02	2.23E-02
Red Marrow	2	2.55E-02	-	-	2.41E-02	2.68E-02
Osteogenic Cells	2	7.30E-02	-	-	6.90E-02	7.70E-02
Total Body	2	3.44E-02	-	-	2.76E-02	4.11E-02
Effective Dose Equivalent (mSv/MBq)	2	1.08E-01	-	-	9.45E-02	1.22E-01
Effective Dose (mSv/MBq)	2	7.28E-02	-	-	6.11E-02	8.44E-02

（添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-13 より抜粋，改変）

表 2.7.6.1-9 脾臓非摘出群（n = 4）の腎臓の生物学的実効線量（BED）

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 の表 11-14 より抜粋，改変）

表 2.7.6.1-10 脾臓摘出群（n = 2）の腎臓の生物学的実効線量（BED）

Population: Dosimetry evaluation

	n	Mean	SD	Median	Min	Max
BED (mGy/MBq)	2	4.49E-01	-	-	4.46E-01	4.53E-01
BED for 7.4 GBq (Gy/7.4 GBq)	2	3.33E+00	-	-	3.30E+00	3.35E+00
BED for 29.6 GBq (Gy/29.6 GBq)	2	1.33E+01	-	-	1.32E+01	1.34E+01

（添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-15 より抜粋，改変）

2.7.6.1.2.4 線量当量率の評価

1 cm 線量当量率の記述統計量を表 2.7.6.1-11 に示した。F-1515 を投与された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（平均値 ± SD）は，投与後 2 時間で最も高く 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（± 4 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 2.7.6.1-11 1 m の距離における 1 cm 線量当量率

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 の表 11-16 より抜粋，改変）

2.7.6.1.2.5 有効性の評価

(1) 中央判定による客観的奏効率（ORR）

中央判定による最良総合効果及び ORR を表 2.7.6.1-12 に示した。6 名中，PR が 4 名（66.7%），安定（SD）が 1 名（16.7%），進行（PD）が 1 名（16.7%）であり，ORR は 66.7%（90%信頼区間（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 名ともに縮小していた（添付資料 5.3.3.2.1 図 14.2-2 参照）。

表 2.7.6.1-12 中央判定による最良総合効果及び ORR

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 cinfidence interval

(%)

（添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-17 より抜粋，改変）

(2) 施設判定による客観的奏効率（ORR）

施設判定による最良総合効果及び ORR を表 2.7.6.1-13 に示した。中央判定と同様に，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。標的病変の径和も，新病変が出現したため PD と判定された 1 名を含め，6 名ともに縮小していた（添付資料 5.3.3.2.1 図 14.2-3 参照）。

表 2.7.6.1-13 施設判定による最良総合効果及び ORR

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)
	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)
	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 cinfidence interval

(%)

（添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-18 より抜粋，改変）

2.7.6.1.2.6　忍容性の評価

6 名の被験者に 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 単回投与した後，DLT 観察期間中（第 1 コース Day 1～Day 56（+7 日））に発現した DLT に基づき，治験薬の忍容性を評価した。

忍容性の評価は以下の手順で実施した。

1. 第 1 コースでの被験者 6 名のすべての調査・観察終了後，治験依頼者は収集した第 1 コースでのデータから安全性評価の結果について一覧を作成した。
2. 医学専門家に，当該一覧を提供の上，治験責任医師又は治験分担医師が判定した DLT の妥当性について確認した。
3. 治験依頼者は，治験責任医師又は治験分担医師の判定及びそれに対する医学専門家の見解に基づき，治験薬の忍容性を評価した。

その結果，いずれの被験者にも DLT 観察期間中に DLT の発現は認められず，「忍容性あり」と評価した。

2.7.6.1.2.7　安全性の評価

(1)　曝露量

F-1515 が投与された被験者数を表 2.7.6.1-14 に，F-1515 の投与量を表 2.7.6.1-15 に示した。

F-1515 は，いずれの被験者にも 1 回あたり 7.4 GBq，4 回の累積で 29.6 GBq が投与された。F-1515 の 1 回あたりの実投与量（平均値 ± SD）は 7.361 ± 0.160 GBq であり，いずれも 7.4 GBq の ± 10%以内に収まっていた。最も高い実投与量は 7.729 GBq であった。

F-1520 は，いずれの被験者にも F-1515 に併用して 1 回あたり 1000 mL が投与され，実投与量はいずれも 1000 mL であった。

表 2.7.6.1-14 F-1515 が投与された被験者数

Population: FAS

Study treatment phase	Dosage (GBq)	The number of subject n = 6
Course 1	7.4	6 (100)
	Incomplete[*1]	0
	Total	6
Course 2	7.4	6 (100)
	3.7	0
	Incomplete	0
	Total	6
Course 3	7.4	6 (100)
	3.7	0
	Incomplete	0
	Total	6
Course 4	7.4	6 (100)
	3.7	0
	Incomplete	0
	Total	6
All	29.6	6 (100)
	>= 22.2 to < 29.6	0
	>= 14.8 to < 22.2	0
	>= 7.4 to < 14.8	0
	Incomplete	0
	Total	6

(% for the number of total in an each course)

*1 Incomplete injection of F-1515 with the expected dose

（添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-5 より抜粋，改変）

表 2.7.6.1-15 F-1515 の投与量

Population: FAS

	Study treatment phase		The number of subjects n = 6
Dosage (GBq)	Course 1	Mean (SD)	7.395 (0.227)
		Median	7.355
		Min, max	7.093, 7.729
		Missing	0
	Course 2	Mean (SD)	7.422 (0.064)
		Median	7.417
		Min, max	7.355, 7.529
		Missing	0
	Course 3	Mean (SD)	7.282 (0.056)
		Median	7.303
		Min, max	7.205, 7.332
		Missing	0
	Course 4	Mean (SD)	7.346 (0.213)
		Median	7.408
		Min, max	7.005, 7.548
		Missing	0
	All	Mean (SD)	7.361 (0.160)
		Median	7.353
		Min, max	7.005, 7.729
		Missing	0

（添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-6 より抜粋，改変）

(2) 有害事象

有害事象の一覧を表 2.7.6.1-16 に示した。

有害事象は 6 名すべてに認められた。3 名以上に認められた有害事象は，下痢が 5 名（83.3%），倦怠感及び食欲減退がそれぞれ 4 名（66.7%），リンパ球減少症，腹部膨満，悪心及び脱毛症がそれぞれ 3 名（50.0%）であった。これらのうち，倦怠感，食欲減退，リンパ球減少症，悪心及び脱毛症は，発現したすべての被験者で治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。リンパ球減少症及び脱毛症では，関連ある治験薬として F-1515 と判定された被験者数が多かった（それぞれ 3 名（50.0%））。

重症度が Grade 3 と判定された有害事象はリンパ球減少症の 2 名（33.3%）のみであった。また，2 名以上が Grade 2 と判定された有害事象は，白血球減少症，血小板減少症，下痢及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の各 2 名（33.3%）であった。Grade 4 及び 5 と判定された有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1-16 有害事象一覧

Population: Safety

	The number of subjects n = 6			
	Causality	Related to the study drug[*2]		
System organ class (SOC)[*1]	not considered	F-1515	F-1520	Unknown
Preferred term (PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
All treatment emergent adverse events (TEAEs)	6 (100.0)	5 (83.3)	0	6 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0
Leukopenia	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
Lymphopenia	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0
Thrombocytopenia	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	6 (100.0)	3 (50.0)	0	3 (50.0)
Abdominal distension	3 (50.0)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Abdominal pain	1 (16.7)	0	0	0
Constipation	2 (33.3)	0	0	0
Diarrhoea	5 (83.3)	0	0	2 (33.3)
Nausea	3 (50.0)	2 (33.3)	0	3 (50.0)
Toothache	1 (16.7)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	5 (83.3)	2 (33.3)	0	3 (50.0)
Chest discomfort	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Chest pain	1 (16.7)	0	0	0
Malaise	4 (66.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)
Pyrexia	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Immune system disorders	1 (16.7)	0	0	0
Seasonal allergy	1 (16.7)	0	0	0
Infections and infestations	3 (50.0)	0	0	1 (16.7)
Gingivitis	1 (16.7)	0	0	0
Nasopharyngitis	2 (33.3)	0	0	0
Oral herpes	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (16.7)	0	0	0
Contusion	1 (16.7)	0	0	0

表 2.7.6.1-16 有害事象一覧（続き）

Population: Safety

System organ class (SOC)[*1] / Preferred term (PT)	The number of subjects n = 6			
	Causality	Related to the study drug[*2]		
	not considered	F-1515	F-1520	Unknown
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
All treatment emergent adverse events (TEAEs)	6 (100.0)	5 (83.3)	0	6 (100.0)
Investigations	4 (66.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Blood cholesterol increased	1 (16.7)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Blood creatinine increased	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)
Haemoglobin decreased	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	5 (83.3)	1 (16.7)	0	4 (66.7)
Hyperuricaemia	1 (16.7)	0	0	0
Hypocalcaemia	1 (16.7)	0	0	0
Decreased appetite	4 (66.7)	1 (16.7)	0	4 (66.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (16.7)	0	0	0
Musculoskeletal pain	1 (16.7)	0	0	0
Nervous system disorders	4 (66.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
Dizziness	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Dysgeusia	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Headache	1 (16.7)	0	0	0
Taste disorder	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (66.7)	3 (50.0)	0	1 (16.7)
Alopecia	3 (50.0)	3 (50.0)	0	1 (16.7)
Dyshidrotic eczema	1 (16.7)	0	0	0
Rash	1 (16.7)	0	0	0

*1 Adverse event term: MedDRA ver.22.0

*2 A reasonable causal relationship between an AE and the study drug was suggested based on the following evidences.
- Temporal relationship
- Positive dechallenge
- Positive rechallenge
- Corroboration of the accuracy of the case history
- Lack of alternative explanation
- Investigator's causality assessment

（添付資料 5.3.3.2.1 の表 12-2 より抜粋，改変）

(3) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また，治験の中止を伴う有害事象又は DLT や用量調整毒性に該当するような重要な有害事象は認められなかった。

(4) 臨床検査値

臨床検査値では，血液学的検査項目の赤血球数，白血球数，好中球数及びヘマトクリットで第 1 コースの治験薬投与後に経時的に減少し，追跡調査期間で回復する傾向が認められた。また，リンパ球及び血小板数は，第 1 コースの治験薬投与後に減少し，以降，常にベースラインより低値を示した。血液生化学検査，尿定性及び尿沈査では，いずれの項目も治験薬投与後に高値あるいは低値にシフトする傾向は認められなかった。

(5) バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン，SpO_2，体重，ECOG Performance Status 及び 12 誘導心電図では，安全性上問題となるような変動は認められなかった。

2.7.6.1.2.8 まとめ

F-1515 の薬物動態解析により，血中放射能濃度の平均値は， 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。投与された放射能の大部分が尿中に排泄されていたことから，主な排出経路が尿中排泄であることが示された。体内分布は，投与後 24 時間までに急速な減少が認められ，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。薬物動態パラメータでは，生物学的及び実効パラメータにおける血中の β 相半減期の値は，それぞれ 58.4 ± 4.55 及び 42.7 ± 2.44 時間であった。このため，F-1515 は投与後約 290 時間には体内からほぼ消失し，放射能は投与後約 210 時間には体内からほぼ消失すると考えられた。尿中放射性代謝物では，尿中における未変化体の割合は，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。このため，F-1515 は投与後 24 時間まではほとんど代謝を受けないが，24 時間以降から代謝を受け 48 時間ですべて代謝されると考えられた。

被曝線量解析に関し，吸収線量は，脾臓非摘出群は腎臓，脾臓，膀胱及び肝臓の順に高く，脾臓摘出群は，膀胱，腎臓及び肝臓の順に高かった。F-1515 は主に尿中排泄されるため，腎臓の吸収線量が高くなったものと考えられた。PRRT を含む内照射療法では骨髄への被曝も問題となるため，F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合の骨髄及び腎臓の吸収線量を確認した結果，回復不能な骨髄毒性及び腎毒性の目安となる吸収線量（骨髄：2 Gy，腎臓：23 Gy）と比較し，いずれもこれらの値を十分に下回っていた。F-1520 輸液は F-1515 による腎臓被曝の低減を目的に使用しており，F-1520 輸液併用下で F-1515 を 29.6 GBq 投与した場合の被曝線量は，臨床使用上，問題のないレベルであると考えられた。

線量当量解析では，1 cm 線量当量率は，投与終了後 24 時間（± 4 時間）で 6.53 ± 1.12 μSv/h（最大値 8.40 μSv/h）となった。日本核医学会より発出されている「Lu-177-DOTA-TATE の適正使用に関する報告書と適正使用マニュアル（第 2 版）」では，本剤投与患者の放射線

治療病室等からの退出に係る基準として，「本剤投与 24 時間を超えた場合」及び「退出時に放射線測定器を用いて患者の体表面から 1 m の距離における 1 cm 線量当量率を測定し，1 cm 線量当量率が 10 μSv/h を超えない場合」と規定されており，本治験の結果では，治験薬投与終了後 24 時間でいずれの被験者も 10 μSv/h を下回っていた。

有効性では，中央判定及び施設判定によるいずれの評価も，ORR は 66.7%（90% CI : 27.1～93.7）であった。

忍容性は，DLT の観察期間中に DLT の発現がなかったことから，「忍容性あり」と評価した。

安全性では，死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。3 名以上（50%）に認められ，かつ治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象は，倦怠感，食欲減退，リンパ球減少症，悪心及び脱毛症であった。また，重症度が Grade 3 と判定された有害事象はリンパ球減少症の 2 名（33.3%）のみであり，Grade 4 及び Grade 5 と判定された有害事象は認められなかった。バイタルサイン，SpO_2，体重，ECOG Performance Status 及び 12 誘導心電図では，安全性上問題となるような変動は認められなかった。

以上より，F-1520 輸液併用下での F-1515 を用いた PRRT は，SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の膵及び消化管神経内分泌腫瘍患者において，血液学的毒性に注意しながら実施することで安全に使用することが可能であり，高い有効性を有することが示唆された。

2.7.6.2 海外第 I/II 相臨床試験サブスタディでの被曝線量評価の概要

試験名：Evaluation of Biodistribution and Dosimetry Data from the Erasmus Medical Center ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate Phase I/II Clinical Trial: A Safety Evaluation

(Erasmus Medical Center 第 I/II 相臨床試験 (Erasmus MC 試験) で得られた体内分布及び被曝線量データの評価，並びに安全性の評価) (Erasmus MC サブスタディ被曝線量)

(添付資料 5.3.3.2.2)

2.7.6.2.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	2.5% L-リシン塩酸塩及び 2.5% L-アルギニン塩酸塩を含む輸液（リシン 25 g，アルギニン 25 g/[redacted] 1000 mL；以下，2.5% Lys-Arg 輸液）併用下，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate (本試験で用いた製剤は F-1515 とわずかに異なるため，有効成分名で表記する) が投与されたソマトスタチン受容体陽性腫瘍被験者の体内分布，線量測定，毒性データを後ろ向きに解析する。なお，これらのデータは，Erasmus Medical Center (以下，Erasmus MC) での医師主導第 I/II 相臨床試験で前向きに収集されたものである。各パートの目的を以下に示す。 (1) 体内分布及び被曝線量の初期評価 ・ 腫瘍量が少ない被験者を対象に，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を単回投与し，体内分布と排泄プロファイルを検討する。次に，同一被験者で，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を単回投与し，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の体内分布 (特に，腎臓への取り込み) に対する 2.5% Lys-Arg 輸液の併用効果を検討する。 ・ 腫瘍量が多い被験者を対象に，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を単回投与し，体内分布と排泄プロファイルを検討する。 ・ 2.5% Lys-Arg 輸液併用下での ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の単回投与時の安全性と吸収線量を評価する。また，累積投与放射能による吸収線量が，放射線毒性の閾値 (腎臓：23 Gy，骨髄：2 Gy) を下回るかを評価する。 (2) 用量漸増試験 ・ 単回投与量の漸増及び累積投与による急性毒性を評価する。 ・ ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の最大単回投与量及び累積投与量による用量制限毒性 (DLT) の発現を評価する。 (3) 線量測定試験 ・ ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の累積放射能 29.6 GBq による骨髄の吸収線量が，ヨード (^{131}I) 治療で確立された急性及び長期の血液毒性が起こり得る閾値 (2 Gy) を下回ることを確認する。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>目的の続き</td><td>・ 骨髄の吸収線量，体重あたりの累積投与放射能及び体表面積あたりの累積投与放射能のそれぞれと骨髄毒性の相関を評価する。
・ 29.6 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の累積投与放射能による腎臓の吸収線量が，放射線外照射療法で確立された遅発性の腎毒性が起こり得る閾値 (23 Gy) を下回ることを確認する。
・ 腎臓の被曝線量，体重あたりの累積投与放射能及び体表面積あたりの累積投与放射能それぞれと長期の腎毒性との相関を評価する。
・ 肝臓と脾臓の線量測定を実施し，これらの臓器の毒性所見を評価する。
・ 特定の被験者集団の甲状腺，生殖腺，下垂体，副腎，膵臓に特異的な毒性を観察する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>単施設，非盲検，単群，医師主導試験</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>(1) 体内分布及び被曝線量の初期評価
・ 以下の 4 つのグループに分けてそれぞれ評価した。
<table>
<tr><th></th><th>N[1]</th><th>IA[2] GBq</th><th>AA[3]</th><th>Study Objectives</th><th>Samples</th></tr>
<tr><td>Group-1 LTB[4]</td><td>6</td><td>1x1.85</td><td>- / +</td><td>biodistribution, excretion, PK analysis, and bone marrow, kidney, liver and spleen dosimetry</td><td>blood, urine</td></tr>
<tr><td>Group-2 HTB[5]</td><td>7</td><td>1x3.7</td><td>+</td><td>biodistribution, excretion, PK analysis, and bone marrow, kidney, liver and spleen dosimetry</td><td>blood, urine</td></tr>
<tr><td>Group-3 HTB</td><td>19</td><td>1x7.4</td><td>+</td><td>biodistribution, excretion, PK analysis, and bone marrow, abdominal region (kidney, liver and spleen) dosimetry</td><td>blood, urine, bone marrow aspirate</td></tr>
<tr><td>Group-4[6]</td><td>615</td><td>Variable[7]</td><td>+</td><td>population averaged kidney dosimetry analysis</td><td>-</td></tr>
</table>
[1]N, number of patients included in each group; [2]IA, administered radioactivity at the first treatment; [3]AA, without or with 2.5%Lys-Arg co-infusion; [4]LTB, low tumor burden; [5]HTB, high tumor burden; [6]Group-4 patients also include patients in Group-1, Group-2, and Group-3; [7]Planar imaging data acquired after the first administration were used to perform dosimetry calculations to determine if patients could receive the 4th administration without exceeding the kidney toxicity threshold.
（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 8 より抜粋，改変）

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，血液，尿を採取し，体内分布及び尿中排泄を評価した。また，肝臓，腎臓，脾臓及びその他の臓器の線量測定を実施した。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。</td></tr>
</table>

項目	内容
治験方法の続き	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，血液，尿を採取し，体内分布及び尿中排泄を評価した。また，骨髄，腎臓，肝臓及び脾臓の線量測定を実施した。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，体内分布及び尿中排泄を評価した。また，骨髄，腎臓，肝臓及び脾臓の線量測定を実施した。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。 (2) 用量漸増試験 ・ 用量を“Dose-level-1”から“Dose-level-4”の 4 段階に分けて，評価した。 （添付資料 5.3.3.2.2 の Table 12 より抜粋，改変） ・ “Dose-level-1”は，“Group-1”と同一の被験者であり，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の初回投与放射能を 1.85 GBq とした。初回投与時には 2.5% Lys-Arg 輸液を併用せず，2 回目の投与以降は，2.5% Lys-Arg 輸液を併用した。 ・ “Dose-level-2”，“Dose-level-3”，“Dose-level-4”では，初回投与量としてそれぞれ 3.7 GBq, 5.55 GBq, 7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 2.5% Lys-Arg 輸液併用下で投与した。 ・ 各“Dose-level”の被験者には，次の“Dose-level”の最初の 5 人で増量された用量の忍容性が確認された場合に，増量した用量の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与することとし，最大で累積投与放射能 29.6 GBq までの ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した。 ・ ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与時は，24 時間入院することとし，退院後のフォローアップ来院では，有害事象，身体所見，臨床検査を評価した。治療終了後，追跡期間へと移行し，増悪又は死亡まで追跡調査を継続した。

	被験者数	初回投与放射能 (GBq)	2.5% Lys-Arg 併用
Dose-level-1	6/5	1.85	- / +
Dose-level-2	7	3.70	+
Dose-level-3	19	5.55	+
Dose-level-4	568	7.40	+

項目	内容
治験方法の続き	· 初回投与後，被験者に重篤な有害事象 (SAE) がなく，投与後 6～10 週間の観察期間中に DLT の発現がない場合に，2 回目の治療を行った。SAE 又は DLT は，Grade 4 の血液毒性，Grade 3 の腎毒性，少なくとも治験薬との関連があるその他の Grade 3 の毒性とした。なお，リンパ球減少症は，DLT としなかった。 (3) 被曝線量試験 · 線量測定は，重要臓器 (骨髄と腎臓) 及び肝臓と脾臓を対象に実施した。 · 線量測定データを，事前に設定した毒性所見に対して評価した。特に，骨髄及び腎臓については，それぞれの吸収線量と骨髄毒性及び腎毒性との相関を評価した。 · 一部の被験者グループで甲状腺，生殖腺，下垂体，副腎及び膵臓の臓器特異的毒性を検査した。
投与期間	6～13 週ごとに最大 4 回投与
診断及び主要な組入れ基準	対象：ソマトスタチン受容体陽性腫瘍患者 組入れ基準は海外第 I/II 相臨床試験 (Erasmus MC 試験) に従った。主要な組入れ基準は以下のとおりであった。 · 組織学的に診断されており，手術不能である · インジウムペンテトレオチド (^{111}In) シンチグラフィで腫瘍への集積が正常肝集積以上である · ヘモグロビン ≥ 5.5 mmol/L；白血球数 ≥ 2×10^9/L； 血小板数 ≥ 75×10^9/L；血清クレアチニン ≤ 150 μmol/L · Karnofsky Performance Status ≥ 50 · 妊娠していない
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：Erasmus MC 試験で 20[redacted] 年 [redacted] 月までに登録された 615 名
被験薬の用量及び投与方法	(1) ^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate Group-1：1.85 GBq の ^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate を 10 分かけて点滴静脈内投与した。 Group-2：3.7 GBq の ^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate を 20 分かけて点滴静脈内投与した。 Group-3：7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate を 30 分かけて点滴静脈内投与した。 Group-4：^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate を 1.85，3.7，5.55，7.4 GBq のいずれかの投与量で点滴静脈内投与した。投与時間は，Group-1～3 のそれぞれの時間と同様とした。 用量漸増試験：^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate を 1.85，3.7，5.55，7.4 GBq のいずれかの投与量で点滴静脈内投与した。投与時間は，Group-1～3 のそれぞれの時間と同様とした。

項目	内容
被験薬の用量及び投与方法の続き	(2) 2.5% Lys-Arg 輸液 Group-1 以外では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与時に 2.5% Lys-Arg 輸液を併用した。Group-1 では，2 回目以降の投与時に，2.5% Lys-Arg 輸液を併用した。なお，2.5% Lys-Arg 輸液は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与 30 分前から開始し，4 時間かけて点滴静脈内投与した。
評価方法	(1) 血液及び尿の採取 血液及び尿を以下のポイントで採取した。尿については，蓄尿量も計測した。血液，尿中の放射能は，ガンマカウンターで測定し，減衰補正後，投与放射能に対する割合 (%IA) を計算した。 (採血ポイント) Group-1：0，10，20，40，60，90 分，2，6，24 時間 Group-2：0，10，30，60 分，4，24，96，168 時間 Group-3：0，30，60，180 分，24，72，96，168 時間 (蓄尿区間) Group-1：投与後 0～3 時間，3～6 時間，最大 72 時間まで 1 日ごと Group-2：投与後 0～3 時間，3～6 時間，最大 24 時間まで 1 日ごと Group-3：投与後 0～3 時間，3～6 時間，最大 48 時間まで 1 日ごと (2) イメージング及び関心領域 (ROI) 解析 上腹部，胸部，及び頭頸部のプラナー画像は，決められた時期に 2 検出器型カメラで撮像した。Group-1 の初回投与では，投与後 4 時間，1，3，10，17 日に撮像した。2.5% Lys-Arg 輸液併用下での 2 回目の投与後及び他のグループでは，撮像時期を投与後 1，3 (又は 4) ，7 (又は 10) 日とした。収集時間は最大で 1 画像あたり 15 分とした。 腎臓，肝臓，脾臓及び腹部全体に対して，手動で輪郭を描き，ROI を選択し，各臓器に分布した放射能の投与放射能に対する割合 (%IA) を計算した。 (3) 線量測定 線量測定値は 2 つの方法を使用して計算した。1 つ目の方法は，ガンマカメラ画像の ROI データ，血液及び尿の放射能データから MIRDOSE / OLINDA ソフトウェアパッケージ (version 3.0/version 1.0) を使用した。2 つ目の方法は，3 時点のガンマカメラ画像の ROI データに基づいて，腎臓の吸収線量を MIRD 法で計算した。 また，腎臓については，吸収線量に加えて，組織の修復能や放射性物質の実効半減期といった生物学的な影響を加味した，生物学的実効線量 (BED) を算出した。 (4) 代謝物 Group-1 の被験者 (1 名) で，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後の尿検体を，放射能検出器付きの逆相 HPLC で測定した。

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>評価方法の続き</td><td>(5) 安全性
安全性は，有害事象，身体所見，臨床検査を実施した。臨床検査では，各対象臓器の毒性評価として，以下をベースラインと最初の治療の 4 週間後，及びその後の各 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与の 2 週間前と 4 週間後に検査した。
<table>
<tr><th>Monitored organ</th><th>Tests</th></tr>
<tr><td>Kidney</td><td>Urea, Creatinine, urinalysis</td></tr>
<tr><td>Bone Marrow</td><td>Hemoglobin, Platelets, White Blood Cells</td></tr>
<tr><td>Liver</td><td>ASAT[1], ALAT[2], LDH[3], Albumin, Bilirubin, ALP[4] and Gamma-GTP[5]</td></tr>
<tr><td>Spleen</td><td>No laboratory assessments, but volume change on CT[6]</td></tr>
<tr><td>Thyroid</td><td>FT4[7], T3[8], rT3[9]</td></tr>
<tr><td>Gonads</td><td>Inhibin B, Total Testerone, Estradiol (E2), SHBG[10]</td></tr>
<tr><td>Anterior pituitary; Adrenals</td><td>LH[11], FSH[12], TSH[13] and LDST[14]</td></tr>
<tr><td>Pancreas</td><td>Glycosylated Hemoglobin (H_BA_{1C})[15]</td></tr>
</table>
[1]ASAT (AST), Asparatate transaminase; [2]ALAT (ALT), Alanine amino-transferase; [3]LDH, Lactate Dehydrogenase; [4]ALP, Alkaline phosphatase; [5]Gamma-GTP, Gamma glutamyl transpeptidase; [6]Research work in progress at the Erasmus MC, [7]FT4, Free thyroxine; [8]T3, Triiodothyronine; [9]rT3, Reverse triiodothyronine; [10]SHBG, Sex hormone binding globulin; [11]LH, Luteinizing hormone; [12]FSH, Follicle stimulating hormone; [13]TSH, Thyroid stimulating hormone; [14]LDST, Low-dose short synacthen; [15]H_BA_{1C}, Glycosylated hemoglobin.
（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 16 より抜粋，改変）

(6) クレアチニンクリアランス
クレアチニンクリアランスの算出には，Cockcroft-Gault 式を使用した。
(7) 体表面積
体表面積の算出には，DuBois 式を使用した。</td></tr>
<tr><td>統計解析</td><td>· Kolmogorov-Smirnov に従って正規分布テストを行った。正規分布が判明した場合，平均値は標準偏差 (± SD) で示した。そうでない場合は，中央値と最小から最大までの範囲を示した。
· 分布間の線形相関は，カイ 2 乗検定，t 検定，分散分析 (ANOVA) によって評価した。
· 用量効果関係は，ロジスティック回帰分析によって評価した。</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>最初の被験者の登録年月：20[redacted] 年 [redacted] 月
最後の被験者の登録年月：20[redacted] 年 [redacted] 月
最後の被験者の追跡年月：20[redacted] 年 [redacted] 月</td></tr>
<tr><td>実施医療機関</td><td>Erasmus Medical Center (オランダ)</td></tr>
</table>

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 対象被験者

(1) 被験者の内訳

Erasmus MC 試験では，20[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月までに 615 名が登録され，被曝線量を後ろ向きに解析するにあたり，615 名を以下の 3 つの観点で分類した。

1) 選択除外基準の遵守

選択基準をすべて満たし，且つ除外基準のいずれにも抵触しない被験者を“オンプロトコル”，それ以外の被験者を“オフプロトコル”と分類した。

2) 追跡調査期間の長さ

オランダ人の被験者とオランダ人以外の被験者では，利用可能な 1 年以上のデータの割合が異なるため (オランダ人：60%，オランダ人以外：約 10%) ，オランダ人とオランダ人以外で分類した。(表中では，オランダ人を“Dutch”，オランダ人以外を“International”と表記した。)

3) 腎臓の線量測定データの有無

Erasums MC 試験ではすべての被験者でプラナー撮像を実施したが，腹部領域の腫瘍への集積が腎臓の集積と重なったために腎臓の線量算出ができなかった被験者や，治療レジメンを変更した被験者が含まれたため，腎臓の線量測定データの有無で被験者を分類した。 (腎臓の線量データが利用できない被験者を“Dosimetry-no”と表記した。)

3 つの観点で分類した被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2 Erasmus MC 試験に登録された被験者の内訳

Patients	Category / Number of patients					
No. Category	1	2	3	4	5	6
1 All patients	615					
2 On-protocol		554				
3 Dutch patients			326			
4 >1y FU				191		
5 Dosimetry-yes					154	
6 Dosimetry-no						37
4 ≤1y FU				135		
5 Dosimetry-yes					79	
6 Dosimetry-no						56
3 International			228			
4 >1y FU				44		
5 Dosimetry-yes					34	
6 Dosimetry-no						10
4 ≤1y FU				184		
5 Dosimetry-yes					127	
6 Dosimetry-no						57
2 Off-protocol		61				
3 Dutch patients			43			
4 >1y FU				7		
5 Dosimetry-yes					6	
6 Dosimetry-no						1
4 ≤1y FU				36		
5 Dosimetry-yes					14	
6 Dosimetry-no						22
3 International			18			
4 >1y FU				1		
5 Dosimetry-yes					0	
6 Dosimetry-no						1
4 ≤1y FU				17		
5 Dosimetry-yes					0	
6 Dosimetry-no						17
Total patients	615					
Dutch patients			369			
International patients			246			
Total patients dosimetry-yes					414	
Total patients dosimetry-no						201

Patients categories based on: 1) compliance with the inclusion and exclusion criteria (“On-protocol” or “Off-protocol”); 2) residency (“Dutch” or “International”); 3) length of toxicity follow-up period (>1 year or ≤1 year); and 4) availability of kidney dosimetry data (quantifiable radioactivity kidney uptake (“Dosimetry-yes”) versus non-quantifiable uptake (“Dosimetry-no”)).

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 5 より抜粋，改変）

(2) 被験者集団の累積投与放射能

オランダ人及びオランダ人以外のオンプロトコル被験者の累積投与放射能の内訳を，それぞれ表 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示した。

表 2.7.6.2-3 オランダ人のオンプロトコル被験者の累積投与放射能

	Patient category / Number of patients				Cumulative adm. Act. (GBq) / Number of patients			
Patient category	1	2	3	4	7.4	14.8	22.2	29.6
1 Dutch patients	326				13	18	79	216
2 Follow-up > 1y		191			1		36	154
3 Dosimetry-yes			154				31	123
4 Dosimetry-no				37	1		5	31
2 Follow-up ≤ 1y		135			12	18	43	62
3 Dosimetry-yes			79			2	32	45
4 Dosimetry-no				56	12	16	11	17

*Patient categories according to: >1 year follow-up (with or without dosimetry data analysis), and with ≤1 year follow-up (with or without dosimetry data analysis). Listed for each patient category are the number of patients, and the cumulative administered radioactivity of ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 6 より抜粋，改変）

表 2.7.6.2-4 オランダ人以外のオンプロトコル被験者の累積投与放射能

	Patient category / Number of patients				Cumulative adm. Act. (GBq) / Number of patients			
Patient category	1	2	3	4	7.4	14.8	22.2	29.6
1 International patients	228				9	18	47	154
2 Follow-up > 1y		44					5	39
3 Dosimetry-yes			34				4	30
4 Dosimetry-no				10			1	9
2 Follow-up ≤ 1y		184			9	18	41	116
3 Dosimetry-yes			126			4	34	88
4 Dosimetry-no				57	9	14	8	26

*Patient categories according to; >1 year follow-up (with or without dosimetry data analysis), and ≤1 year follow-up (with or without dosimetry data analysis). Listed for each patient category are the number of patients, and the total cumulative administered radioactivity of ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 7 より抜粋，改変）

(3) 体内分布及び線量測定の初期評価 (Group-1) の被験者特性

Group-1 の被験者特性を表 2.7.6.2-5 に示した。

6 名の被験者のうち 5 名は，最初の投与の 6～9 週間後に，2.5% Lys-Arg 輸液併用下で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の 2 回目の投与を受けた。6 番目の被験者 (PIN：X) は，初回の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後に，原病の進行により死亡したため，2.5% Lys-Arg 輸液併用でのデータが得られなかった。また，2 番目の被験者 (PIN：96) では，画像データが利用できなかった。

表 2.7.6.2-5 Group-1 の被験者特性

PIN[1]	BIO[2] (1.85 GBq)	PROT[3]	Residence	IA[4] (GBq)	AA[5]	IA[6] Cumulative (GBq)	FU[7] (months)
53	[redacted]			1.85	- / +	[redacted]	
96				1.85	- / +		
570				1.85	- / +		
596				1.85	- / +		
602				1.85	- / +		
X[8]				1.85	-		

*Biodistribution evaluations were performed after administration of 1.85 GBq ^{177}Lu-DOTA -Tyr -Octreotate in the absence or presence of 2.5% Lys-Arg co-infusion.
[1]PIN, patient identification number; [2]BIO, biodistribution study after the first administration of 1.85 GBq; [3]PROT, On- or off protocol; [4]IA, infused activity at the first administration; [5]AA, 2.5% Lys-Arg co-infusion; [6]IA Cumulative, infused radioactivity, which includes all subsequent treatments received by the patient; [7]FU, months follow-up after last treatment.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 9 より抜粋，改変）

(4) 体内分布及び線量測定の初期評価 (Group-2 及び 3) の被験者特性

Group-2 の被験者特性を表 2.7.6.2-6 に，Group-3 の被験者特性を表 2.7.6.2-7 に示した。

Group-2 では，被験者 7 名中 6 名のデータが利用可能であった。Group-2 では，累積で最大 29.6 GBq までの ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した。

Group-3 では，被験者 19 名中 3 名は，オフプロトコル被験者であった。また，血漿中クリアランスのデータは，17 名分が利用可能であった。一方，尿については，19 名全員のデータが利用可能であった。

表 2.7.6.2-6 Group-2 の被験者特性

PIN[1]	BIO[2] (3.7 GBq)	PROT[3]	Residence	IA[4] (GBq)	AA[5]	IA[6] Cumulative (GBq)	FU[7] (months)
15	[redacted]			3.7	+	[redacted]	
23				3.7	+		
32				3.7	+		
152				3.7	+		
289				3.7	+		
290				3.7	+		
567				3.7	+		

*Biodistribution evaluations were performed after administration of 3.7 GBq ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate in the presence of 2.5% Lys-Arg.
[1]PIN, patient identification number; [2]BIO, biodistribution study after the first administration of 3.7 GBq; [3]PROT, on- or off protocol; [4]IA, activity administered at the first treatment; [5]AA, 2.5% Lys-Arg co-infusion; [6]IA Cumulative, radioactivity, which includes all subsequent treatments received by the patient; [7]FU, months follow-up after last treatment.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 10 より抜粋，改変）

表 2.7.6.2-7 Group-3 の被験者特性

PIN[1]	BIO/BM[2] (7.4 GBq)	PROT[3]	Residence	IA[4] First Treatment (GBq)	AA[5]	IA[6] Cumulative Activity (GBq)	FU[7] (months)
31	[redacted]			7.4	+	[redacted]	
43				7.4	+		
54				7.4	+		
91				7.4	+		
130				7.4	+		
177				7.4	+		
210				7.4	+		
231				7.4	+		
272				7.4	+		
281				7.4	+		
321				7.4	+		
352				7.4	+		
380				7.4	+		
420				7.4	+		
468				7.4	+		
511				7.4	+		
523				7.4	+		
575				7.4	+		
614				7.4	+		

*Biodistribution, excretion, and kidney, bone marrow and spleen dosimetry evaluations were performed after administration of 7.4 GBq ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate in the presence of 2.5% Lys-Arg.
[1]PIN, Patient identification number; [2]BIO, Biodistribution study after the first administration of 7.4 GBq and BM, bone marrow aspirate drawn after this administration; [3]PROT, On- or off protocol; [4]IA, Infused activity at first administration of 7.4 GBq; [5]AA, 2.5% Lys-Arg co-infusion; [6]IA, Cumulative infused radioactivity, which includes all treatments received by the patient; [7]FU, Follow-up; [8]Patient had low Indium pentetreotide (^{111}In) tumor uptake, therefore, therapy was stopped after one administration.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 11 より抜粋，改変）

2.7.6.2.2.2　体内分布及び被曝線量の初期評価

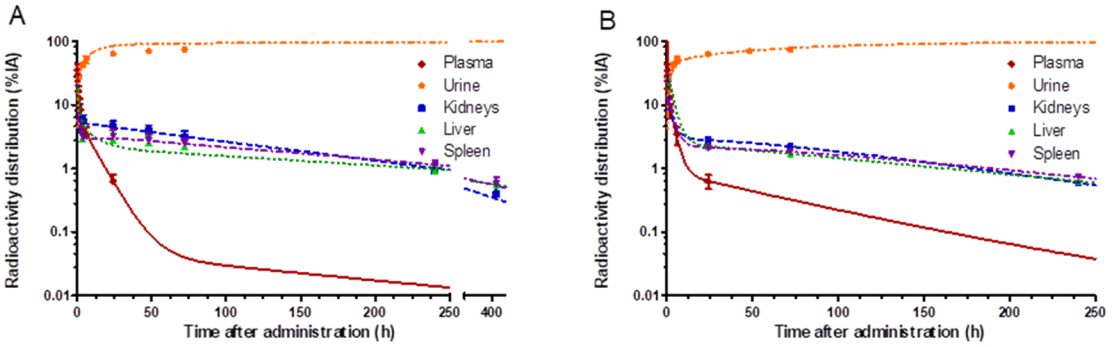
(1) 腫瘍量が少ない被験者を対象とした体内分布及び 2.5% Lys-Arg 輸液の併用効果 (Group-1)

1) 血漿中の分布及び 2.5% Lys-Arg 輸液の併用効果

2.5% Lys-Arg 輸液の併用の有無における，血漿中の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与放射能に対する割合 (%IA) の時間変化を，図 2.7.6.2-1 に示した。また，表 2.7.6.2-8 に示すように，2.5% Lys-Arg 輸液の併用がない場合，初期相 (α 相) では，投与放射能の 75%が消失し，半減期 (T_α) は 4.2 分であった。その後，中間相 (β 相) で投与放射能の 19%が半減期 (T_β) 0.9 時間で，終末相 (γ 相) で投与放射能の 5%が半減期 (T_γ) 8 時間で消失した。一方，2.5% Lys-Arg 輸液併用下では，α 相で投与放射能の 78%が消失し，半減期 (T_α) は 5.8 分であった。その後，β 相で投与放射能の 16%が半減期 (T_β) 2.7 時間で，γ 相で投与放射能の 0.8%が半減期 (T_γ) 55 時間で消失した。

以上より，2.5% Lys-Arg 輸液の併用によって，中間相と終末相で半減期が長くなったが，投与放射能の大部分が消失する初期相のクリアランスには影響はなかった。

図 2.7.6.2-1 Group-1 の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の血漿，尿，腎臓，肝臓，及び脾臓でのプロファイル
(A：2.5% Lys-Arg 輸液併用なし (N = 5) 及び B：2.5% Lys-Arg 輸液併用あり (N = 4))



（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 2 より抜粋，改変）

表 2.7.6.2-8 Group-1 での ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の血漿，腎臓，及び尿中クリアランス

Plasma [1]	**N**[2]	**%IA$_\alpha$**[3]	**T$_\alpha$**[4] **(min)**	**%IA$_\beta$**[5]	**T$_\beta$**[6] **(h)**	**%IA$_\gamma$**[7]	**T$_\gamma$**[8] **(h)**
Group-1 – AA[9]	5	75±2	4.2±0.1	19.1±0.5	0.88±0.02	5.03±0.06	7.95±0.03
Group-1 + AA	4	78±4	5.8±0.3	16.0±0.4	2.72±0.04	0.80±0.01	55.1±0.3
Kidney [1]	**N**[2]	**%IA$_\alpha$**[3]	**T$_\alpha$**[4] **(min)**	**%IA$_\beta$**[5]	**T$_\beta$**[6] **(h)**	**%IA$_\gamma$**[7]	**T$_\gamma$**[8] **(h)**
Group-1 – AA	5	45±1	49±1	8.0±0.2	7.5±0.2	3.53±0.01	146±0.4
Group-1 + AA	4	31±1	26±2	13±1	2.7±0.1	2.87±0.02	131±1
Urine [1]	**N**[2]	**%IA$_\alpha$**[3]	**T$_\alpha$**[4] **(min)**	**%IA$_\beta$**[5]	**T$_\beta$**[6] **(h)**	**%IA$_\gamma$**[7]	**T$_\gamma$**[8] **(h)**
Group-1 – AA	4	30.5±0.2	50.0±0.4	62.4±0.2	7.5±0.1	9.2±0.1	150±8
Group-1 + AA	3	45.4±0.3	89.0±2.0	52.6±0.3	51.2±0.6	NA[10]	NA

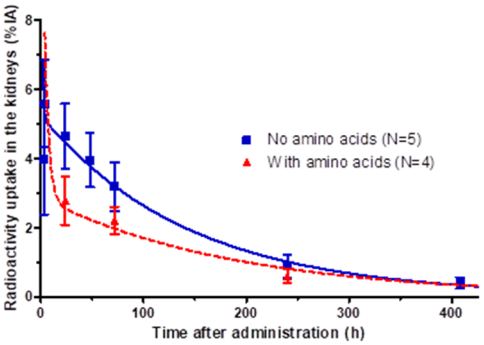
Percentage of infused radioactivity of ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate cleared from plasma, kidney and urine, and related half-lives in Group-1 patients with low tumor burden, who were treated with 1.85 GBq; without and with 2.5% Lys-Arg co-infusion.
[1]Data are presented as mean±standard deviation; [2]N, Number of patients; [3,5,7] %IA$_\alpha$, %IA$_\beta$, IA$_\gamma$, Percentage infused radioactivity cleared from plasma or kidney, or excreted in urine in the α-, β- or γ-phase of the curve; [4,6,8] T$_\alpha$, T$_\beta$, T$_\gamma$, Half-lives for the α-, β- or γ-phase of the curve; [9] AA, 2.5% Lys-Arg co-infusion; [10]NA, Not applicable.
（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 17 より抜粋，改変）

2) 腎臓における分布及び 2.5% Lys-Arg 輸液の併用効果

2.5% Lys-Arg 輸液の併用の有無における，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後の腎臓に集積した放射能の時間推移を図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に示した。また，表 2.7.6.2-8 に示したように，2.5% Lys-Arg 輸液の併用がない場合は，α 相で投与放射能の 45%が半減期 (T_α) 49 分で，β 相では投与放射能の 8%が半減期 (T_β) 7.5 時間で，γ 相では 3.5%が半減期 (T_γ) 146 時間で消失した。一方，2.5% Lys-Arg 輸液を併用した場合は，α 相で投与放射能の 31%が半減期 (T_α) 26 分で，β 相では投与放射能の 13%が半減期 (T_β) 2.7 時間で，γ 相では 2.9%が半減期 (T_γ) 131 時間で消失した。

以上より，2.5% Lys-Arg 輸液の併用によって，腎臓に集積する放射能が減少し，腎臓からの消失も早くなった。2.5% Lys-Arg 輸液の併用により，腎臓での滞留時間は平均で 26% (範囲：3～42%) 短縮された。

図 2.7.6.2-2 Group-1 での腎臓における放射能の集積と消失



（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 3 より抜粋，改変）

3) 尿中排泄及び 2.5% Lys-Arg 輸液の併用効果

2.5% Lys-Arg 輸液の併用の有無における，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後の尿中への放射能の排泄の時間推移を図 2.7.6.2-1 に示した。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は主に腎排泄され，投与後 48 時間以内に尿中へ投与放射能の 70～80%が排泄された。また，表 2.7.6.2-8 に示したように，2.5% Lys-Arg 輸液の併用がない場合は，α 相で投与放射能の 31%が半減期 (T_{α}) 50 分で，β 相では投与放射能の 62%が半減期 (T_{β}) 7.5 時間で，γ 相では 9%が半減期 (T_{γ}) 150 時間で消失した。一方，2.5% Lys-Arg 輸液を併用した場合は，α 相で投与放射能の 45%が半減期 (T_{α}) 89 分で，β 相では投与放射能の 53%が半減期 (T_{β}) 51 時間で消失した。

以上より，2.5% Lys-Arg 輸液の併用によって，腎臓の放射能滞留時間の短縮と合致して，尿中排泄が早くなった。

4) 2.5% Lys-Arg 輸液の併用による腎臓の吸収線量の効果

2.5% Lys-Arg 輸液の併用によって，腎臓の吸収線量は，平均 47% (範囲 : 34%～59%) が減少した。

5) 代謝物の分析 (Group-1)

Group-1 の被験者の投与 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した (図 2.7.6.2-3) 。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のピークの前後に少数の不純物が観測されたが，その量はわずか (< 1%) であった。

図 2.7.6.2-3 Group-1 の被験者 1 名の尿検体 (投与 1 時間後) の HPLC クロマトグラム



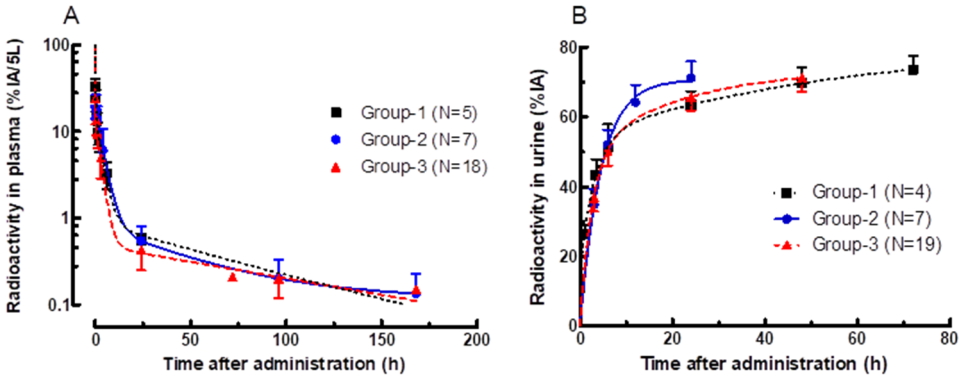
（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 4 より抜粋，改変）

(2) 腫瘍量が多い被験者を対象とした体内分布 (Group-2 及び 3)

1) Group-2，3 の血漿，腹部，全身のクリアランスと尿中排泄

腫瘍量が多い被験者を対象に, 2.5% Lys-Arg 輸液を併用下, ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 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 のプロファイルを図 2.7.6.2-4 に示した。また，Group-2 及び 3 における，血漿クリアランス及び尿中排泄を表 2.7.6.2-9 に示した。

図 2.7.6.2-4 (A) 血漿及び (B) 尿中の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate のプロファイル



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 より抜粋，改変）

表 2.7.6.2-9 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の血漿，全身，腹部のクリアランス，及び尿中排泄

Plasma[1]	N[2]	%IA$_\alpha$[3]	T$_\alpha$[4] (min)	%IA$_\beta$[5]	T$_\beta$[6] (h)	%IA$_\gamma$[7]	T$_\gamma$[8] (h)
Group-2 and Group-3	25	91± 2	24±7	7.7±0.7	4.6±0.5	0.29±0.03	168±100
Total body (abdomen excluded)[1]	N[2]	%IA$_\alpha$[3]	T$_\alpha$[4] (h)	%IA$_\beta$[5]	T$_\beta$[6] (h)	%IA$_\gamma$[7]	T$_\gamma$[8] (h)
Group-3	14	-20±8	1.9±0.8	24±10	38±21	1.8±1.6	134-∞
Abdominal region (including liver, kidneys, spleen and tumor)[1]	N[2]	%IA$_\alpha$[3]	T$_\alpha$[4] (h)	%IA$_\beta$[5]	T$_\beta$[6] (h)	%IA$_\gamma$[7]	T$_\gamma$[8] (h)
Group-3	14	53±11	1.9±0.7	30±12	150±34	NS[9]	NS
Urine[1]	N[2]	%IA$_\alpha$[3]	T$_\alpha$[4] (min)	%IA$_\beta$[5]	T$_\beta$[6] (h)	%IA$_\gamma$[7]	T$_\gamma$[8] (h)
Group-2 and Group-3	26	NS	NS	69.0±1.3	3.0±0.2	NS	NS

*Percentage of infused activity (%IA) of ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate cleared from plasma, total body (excluding the abdomen) clearance, abdominal region or excreted in urine in Group-2 and Group-3 patients with high tumor burden, who were treated with 3.7 GBq and 7.4 GBq, respectively, with 2.5% Lys-Arg co-infusion.
[1]Data are presented as mean ± standard deviation; [2]N, Number of patients; [3,5,7]%IA$_\alpha$, %IA$_\beta$, %IA$_\gamma$, Percentage infused radioactivity cleared from plasma, total body (excluding the abdomen), abdominal region or excreted in urine in the α-, β- or γ-phase of the curve; [4,6,8]T$_\alpha$, T$_\beta$, T$_\gamma$, Half-lives for the α-, β- or γ-phase of the curve; [9]NS, Not significant.

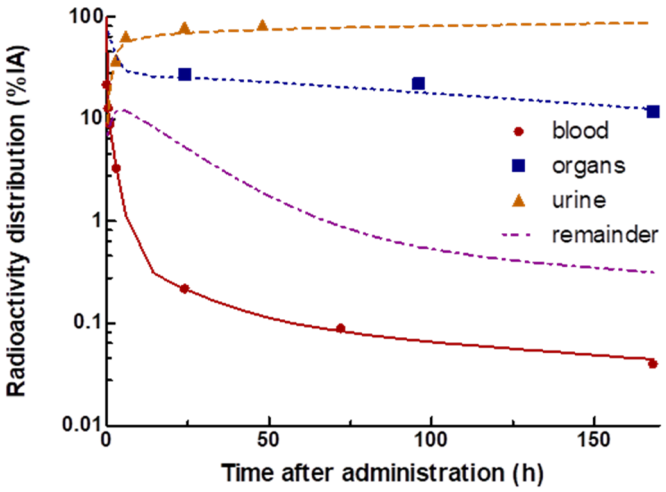
（添付資料 5.3.3.2.2 の Table 18 より抜粋，改変）

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後の血漿中の ^{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 (α 相) では投与放射能の 91%が半減期 (T_{α}) 24 分で，中間相 (β 相) では投与放射能の 7.7%が半減期 (T_{β}) 4.6 時間で，終末相 (γ 相) では投与放射能の 0.3%が半減期 (T_{γ}) 168 時間で消失した。

全身及び腹部の体内分布には，プラナー画像及び ROI 解析データを用いた。腫瘍量が多い被験者が対象であったため，腹部の腫瘍に集積する放射能が重なり，臓器の輪郭が不明瞭になった。したがって，肝臓，腎臓，脾臓及び腫瘍への集積を合計して腹部全体の集積とし，腹部領域以外の放射能を全身の放射能とした。PK モデルを正確に定義することはできなくなったが，コンパートメントモデル解析は個々のデータに適度に適合した。

Group-3 を対象とした ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後の全身の放射能 (腹部領域の放射能を差し引いた放射能) 及び腹部領域の放射能 (ROI は肝臓，腎臓，脾臓及び腫瘍) の推移を図 2.7.6.2-5 に，各相のクリアランスを表 2.7.6.2-9 に示した。

図 2.7.6.2-5 Group-3 における放射能分布の推移



（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 6 より抜粋，改変）

全身の分布では，α 相で 20%の投与放射能が取り込まれ，半減期 (T_{α}) は 1.9 時間であった。β 相では投与放射能 24%が半減期 (T_{β}) 38 時間で，γ 相では投与放射能 1.8%が半減期 (T_{γ}) 134 時間で消失した。一方，腹部の分布では，α 相では 53%の投与放射能が半減期 (T_{α}) 1.9 時間で，β 相では投与放射能 30%が半減期 (T_{β}) 150 時間で消失した。

腫瘍又は臓器に取り込まれなかった ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，24 時間以内に 67%が尿中に急速に排泄されることが示された。

2.7.6.2.2.3 用量漸増試験

用量漸増試験における急性毒性評価は，2 つの重要臓器 (腎臓と骨髄) と肝臓を対象とした。腎機能の評価では，血清クレアチニン濃度を，骨髄機能の評価では，血小板数，白血球数及びヘモグロビンを，肝機能の評価では，アスパラギン酸トランスアミナーゼ

(ASAT)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)，アルカリフォスファターゼ (ALP) 及び γ-GTP を検査項目とした。

(1) 急性腎毒性

Dose-level-1～3 で，急性腎毒性は認められなかった。

(2) 急性血液毒性

Dose-level-1 (1.85 GBq) では，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与 6 週間後，被験者 1 名に Grade 2 の血小板減少症が認められた。

Dose-level-2 (3.7 GBq) では，急性血液毒性は認められなかった。

Dose-level-3 (5.55 GBq) では，被験者 1 名に Grade 2 の貧血が認められた。

血小板数及び白血球数に関しては，5.55 GBq の投与放射能でのみ，統計学的に有意な低値を認めた (対応のある t 検定; $p < 0.01$)。

(3) 急性肝毒性

Dose-level-1 (1.85 GBq) では，急性肝毒性は認められなかった。

Dose-level-2 (3.7 GBq) では，被験者 1 名にすべての肝機能パラメータの悪化が認められた。他の被験者では，6～8 週間の時点ですべての肝機能パラメータの値は，ベースライン値と比較して同等又はそれよりも低下していた。

Dose-level-3 (5.55 GBq) では，1 名に ALP で Grade 3 の毒性が認められた。投与後 6 週間の ASAT 及び ALAT の上昇が 1 名に認められた。また，別の 1 名では，ベースラインで異常値だった ALAT が投与後 6 週でも上昇した (Grade 2)。

いずれの用量でも，ベースライン時と投与後 6～8 週間の肝臓のパラメータに，統計学的に有意な差は見られなかった (対応のある t 検定，$p < 0.01$)。

2.7.6.2.2.4 線量測定試験

線量測定試験は，重要臓器 (骨髄と腎臓) 及び肝臓，脾臓に対して実施した。

(1) 骨髄吸収線量と毒性の相関

1) 骨髄の吸収線量測定

骨髄の吸収線量には，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 14 名の Group-3 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，血液中の放射能は，骨髄中の放射能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く，特に全身の残りの部分

の線量の影響が大きかった。骨髄穿刺液が得られた Group-3 の 14 名の中央値は，0.025 mGy/MBq (範囲：0.011～0.128 mGy/MBq)となった。したがって，29.6 GBq 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，Group-1～3 のデータ (計 29 名) を統合して平均骨髄線量を算出した。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 回投与すると，トータルで 1.2 ± 1.0 Gy の骨髄吸収線量になると計算された。

骨髄の個々の吸収線量の推定は Group-1～3 の被験者でのみ実施したが，Group-1～3 の被験者から得られた投与放射能あたりの平均吸収線量を用いて，他のすべての被験者についても累積投与放射能を掛けることにより，骨髄の吸収線量を間接的に推定できると考えられた。したがって，骨髄の吸収線量と骨髄毒性との相関を評価するにあたっては，累積投与放射能を指標とした。また，一部の化学療法薬の用量設定に採用される被験者の体重又は体表面積も指標とした。

2) 骨髄吸収線量と血液学的パラメータ変化の相関

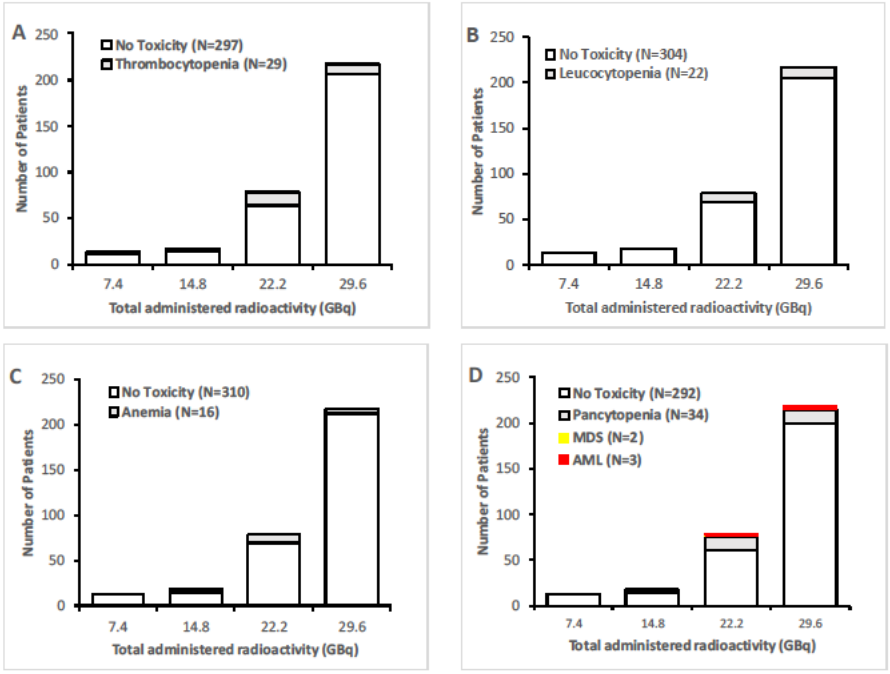
615 名の被験者すべてを対象に，血液毒性として血小板数，リンパ球数，白血球数及びヘモグロビンを検査項目とし，CTCAE 有害事象の共通用語基準 v3.0 に従って重症度を判定した。

骨髄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，長期のフォローアップがなされたオランダ人被験者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との関係を評価したところ，相関関係はなかった。

オランダ人被験者 326 名では，血液毒性を評価し，累積投与放射能ごとの血液毒性 (Grade 3 及び 4 の合計数) の発現被験者数を図 2.7.6.2-6 に示した。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なかった。

図 2.7.6.2-6 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



Number of patients clustered according to total administered radioactivity with indicated incidence of; (A) thrombocytopenia; (B) leukocytopenia; (C) anaemia; (D) MDS and acute leukemia, and pancytopenia. 'No toxicity' refers to no evidence for toxicity (grade-3 or -4) per the specific blood test.

(添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 7 より抜粋，改変)

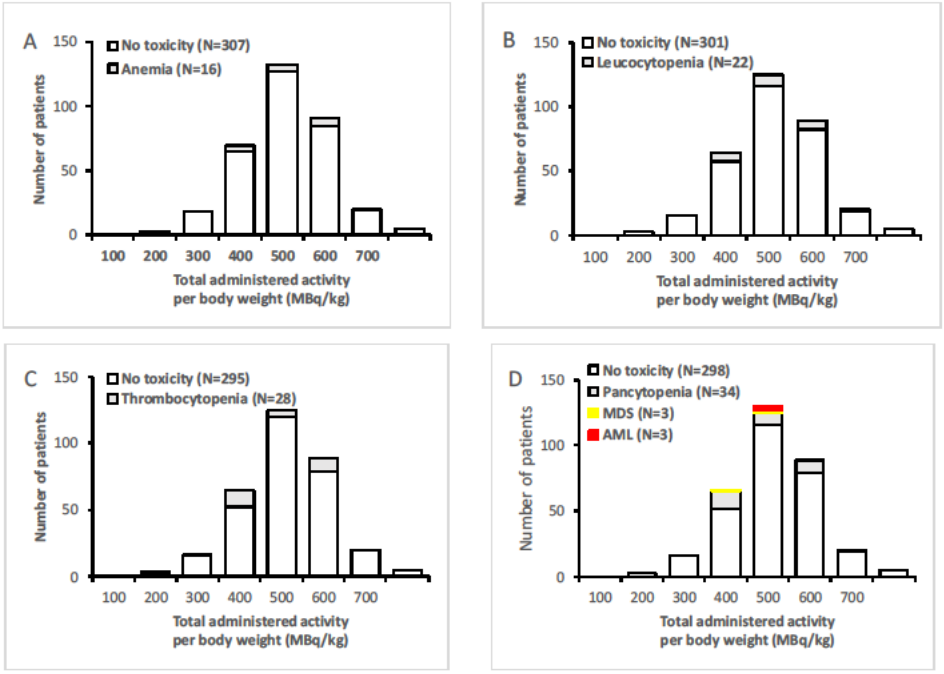
3) 体重あたり及び体表面積あたりの累積投与放射能と血液学的パラメータ変化の相関

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を，オランダ人オンプロトコル被験者 326 名で評価した。体重データのなかった 3 名を除き，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として 100 MBq/kg ごとに，Grade 3 の血小板減少症，白血球減少症，貧血，骨髄異形成症候群 (MDS) 及び急性骨髄性白血病 (AML) と汎血球減少症を発現した被験者数を図 2.7.6.2-7 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認められなかった。

図 2.7.6.2-7 体重あたりの総投与放射能ごとの血液毒性の発現被験者数



Graphs present number of patients clustered according to total administered radioactivity per kg body weight; (A) thrombocytopenia; (B) leukocytopenia; (C) anaemia; and (D) pancytopenia, and MDS and AML (acute myeloid leukemia). 'No toxicity' refers to no occurrence of grade 3 or 4 toxicity per the specific blood test.

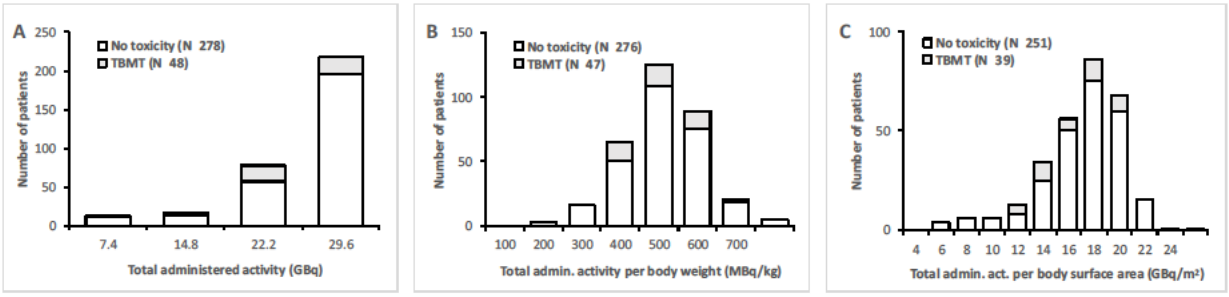
（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 8 より抜粋，改変）

次に，326 名のオランダ人被験者のうち，身長データのある 290 名を対象に，体表面積あたりの累積投与放射能と血液学的毒性との相関を評価した。体表面積あたりの平均投与放射能は 14.1 ± 3.3 GBq/m^2 (範囲：3.3～22.3 GBq/m^2) となり，血液毒性の発現率との間に相関関係はなかった。

また，骨髄毒性として，Grade 3 又は 4 の血液学的パラメータ（ヘモグロビン，白血球数及び血小板数）又は，MDS 又は AML の発現数を骨髄毒性の合計（TBMT）として定義し，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 の発現被験者数を評価し，図 2.7.6.2-8 に示した。

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%）と 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なかった。

図 2.7.6.2-8 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



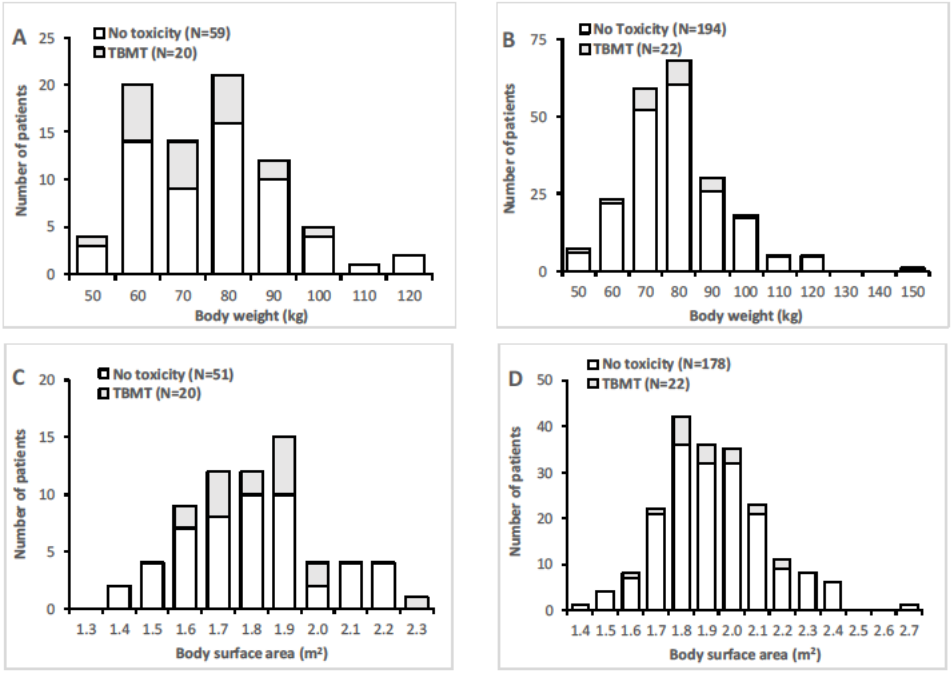
Toxicities include any bone marrow parameter (Hb, leukocytes and platelets) with grade-3 and -4 toxicities plus MDS plus AML, relative to (A) administered amount of radioactivity, (B) administered amount of radioactivity per unit body weight or (C) administered amount of radioactivity per unit body surface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

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 9 より抜粋，改変）

累積放射能 22.2 GBq と 29.6 GBq 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 2.7.6.2-9 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なかった。

図 2.7.6.2-9 体重，体表面積ごとの TBMT の発現被験者数の分布



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 より抜粋，改変）

4) 血液毒性の回復

血液学的毒性の時間的な回復について，最終治療後 24 か月まで評価した。22.2 GBq の累積投与放射能を受けた 79 名のオランダ人被験者と 29.6 GBq の累積投与放射能を受けた 216 名のオランダ人被験者で，ヘモグロビン，血小板数及び白血球数の回復に大き

な違いはなかった。血小板数及び白血球数については，回復を認めたが，治療後 2 年の時点ではベースラインまでは回復していなかった。

(2) 腎臓の被曝線量と毒性の相関

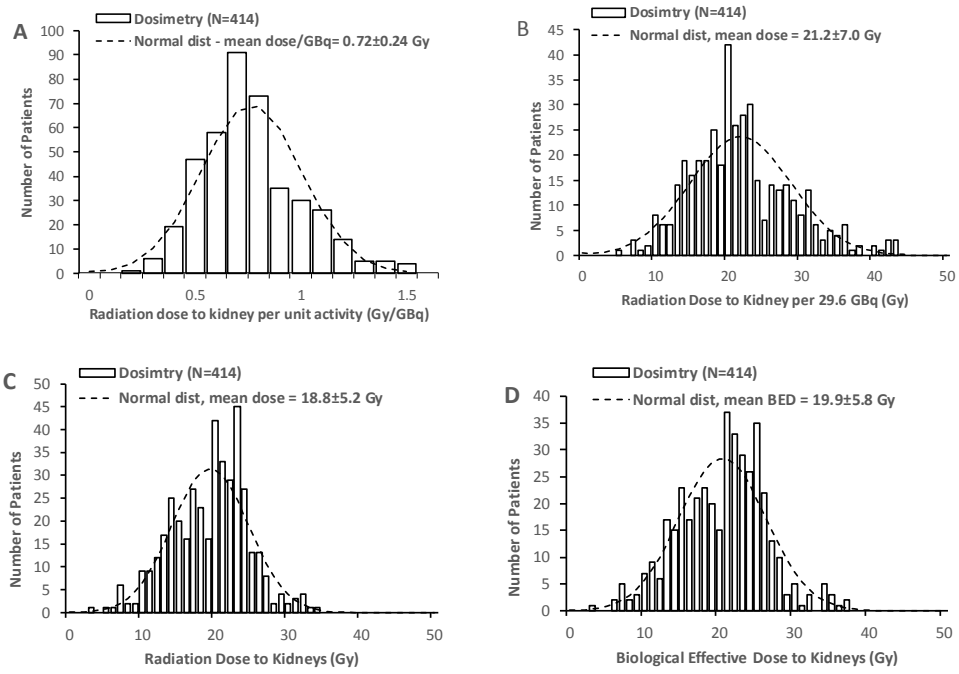
1) 腎臓の被曝線量

腎毒性の尺度をクレアチニンクリアランスの変化とし，腎臓の被曝線量との相関を検討した。

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 名について算出した。吸収線量は，プラナー画像の ROI 解析データから得た。解析では，男性又は女性の標準的な腎臓の大きさを腎臓の容積として使用した。また，さまざまな放射線に関する情報源 (^{90}Y による PRRT 及び放射線外照射) から公開されている放射線量及び毒性データと比較するために，生物学的実効線量 (BED) を算出した。

被験者 414 名の腎臓の吸収線量の分布を図 2.7.6.2-10 に示した。

図 2.7.6.2-10 被験者 414 名の腎臓の吸収線量の分布



Data plotted relative to: (A) dose per unit activity clustered in 0.1 Gy/GBq increment; (B) cumulative radioactivity of full treatment (29.6 GBq) clustered in 1 Gy increments; (C) patients' actual radiation kidney self-dose clustered in 1 Gy increments; and (D) actual BED to the kidneys clustered in 1 Gy increments. For comparison normal distribution curves based on the mean and standard deviation of the specific dose values are overlaid each histogram.

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 12 より抜粋，改変）

累積投与放射能による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 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 と計算された。

また，414 名の被験者の腎臓への放射能の実効半減期 (T_{eff}) は 61 ± 12 時間 (範囲：27～135 時間) であったことから，腎臓の平均 BED は 19.9 ± 5.8Gy (範囲：2～36Gy) であった。414 名の被験者全員が 29.6 GBq の累積放射能で治療を受けたとした場合, 平均 BED は 22.5 ± 7.8 Gy と計算された。

2) 腎臓の吸収線量とクレアチニンクリアランス変化率の相関

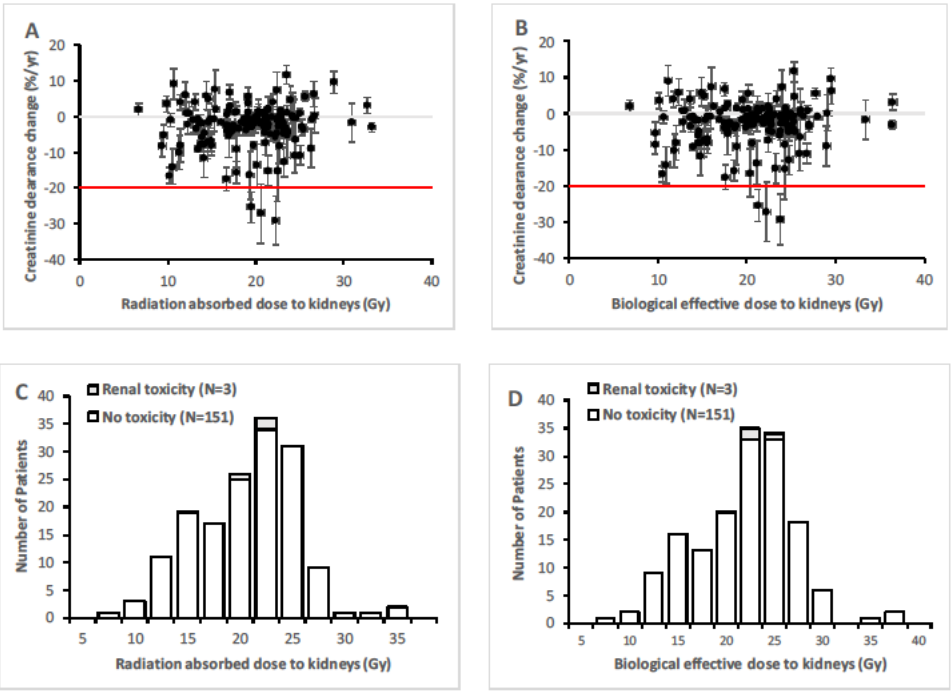
長期腎毒性を評価するために, 血清クレアチニンクリアランス (CLR) のベースラインからの 1 年あたりの年間変化率を指標とした。1 年以上の CLR の追跡調査を行った 191 名の被験者のうち，腎臓の線量測定結果があった 154 名を対象に，腎臓の吸収線量と長期腎毒性との相関を検討した。なお，単一指数曲線を用いて，CLR の年間変化率を求めた。

被験者の大半は, ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による治療完了後, CLR に変化がないか, CLR にわずかな増加があるのみだった。特に，CLR の変化は，被験者の病状による体重変化と相関していたため，観察された CLR の増加は，一般的に治療に奏効があった被験者の体重増加と相関していた。CLR の低下が年間 20%以上であった被験者は，154 名中 3 名のみであった。最後のフォローアップで CLR が低い被験者の大部分はベースラインでも低い値だったため，ベースラインの値で，PRRT の影響によるその後の値の低下を関連付けることは困難であった。また，観察された CLR に対して，実投与放射能又は腎臓の吸収線量との間に関係性は認められなかった。

長期フォローアップがなされた 154 名を対象に, 腎臓の吸収線量及び CLR の年変化率を図 2.7.6.2-11 に示した。

CLR の年間変化率の低下は，腎臓の吸収線量及び BED と相関は認められなかった。また，腎毒性発現の閾値となる吸収線量を求めるため，2.5 Gy 刻みで CLR の年間変化率をプロットし，二項ロジスティック回帰分析によって解析した結果，30 Gy までの放射線量範囲に腎毒性の閾値は認められなかった。同様に，BED でも確認したが，40 Gy までの BED に，閾値は認められなかった。

図 2.7.6.2-11 腎臓の線量測定及び長期フォローアップがなされた 154 名の CLR の年変化率



CLR change per year plotted in panels A and B as a function of the (A) actual kidney radiation dose; and (B) 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.

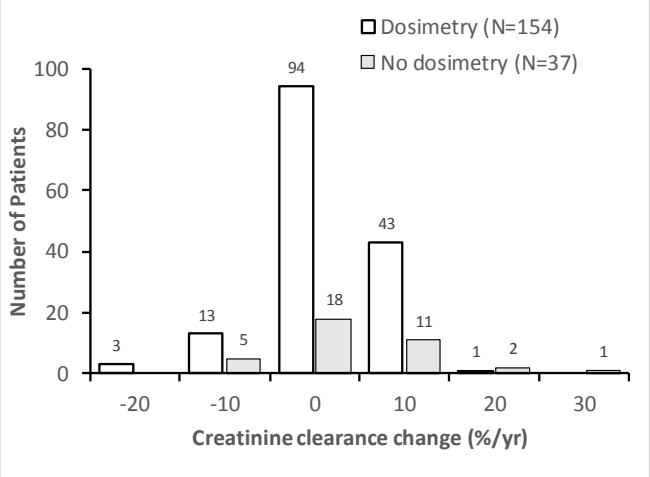
（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 15 より抜粋，改変）

3) 体重あたり及び体表面積あたりの累積投与放射能とクレアチニンクリアランス減少率の相関

累積投与放射能と長期腎臓毒性との間に相関関係があるかを確認するため，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なかった。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ない 37 名のうち 31 名では，腎臓の線量測定なしで累積 29.6 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が投与されていた。残る 6 名では腎臓の吸収線量とは無関係の理由で総投与放射能が 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 の年変化率を図 2.7.6.2-12 に示した。この結果から，腎臓の線量測定の有無によって相対的な分布に差がないことが確認された。

図 2.7.6.2-12 腎臓の線量測定の有無と CLR の年変化率



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 より抜粋，改変）

CLR の年間変化率と累積投与放射能について，191 名のオランダ人被験者のデータを図 2.7.6.2-13 に示した。

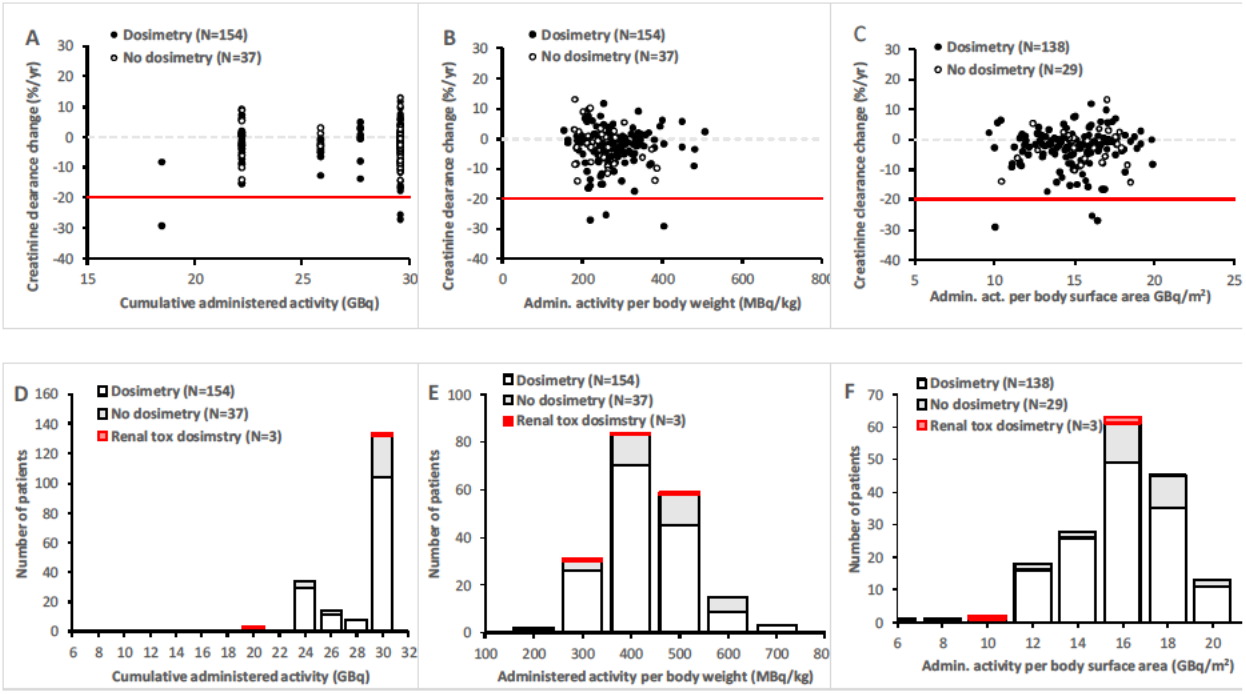
累積投与放射能を CLR の年間変化率に対してプロット (A) した結果，設定した腎毒性の限度 (年間で 20%を超える CLR 減少) を超えることになる累積投与放射能の閾値はなかった。

次に，体重あたりの投与放射能に対して CLR の年間変化率をプロット (B) した。その結果，体重あたりの投与放射能と毒性の限度に相関はなかった。線量測定から累積投与放射能が調整された被験者グループと，線量測定なしで累積 29.6 GBq が投与された被験者グループのいずれにおいても，CLR の結果に有意な差はなかった。

191 名のオランダ人被験者のうち，身長データが得られた 167 名の体表面積あたりの放射能と CLR の年変化率をプロット (C) した。その結果，体表面積あたりの投与放射能と設定した腎毒性の限度とに相関はなかった。また，線量測定から累積投与放射能を調整された被験者グループと，線量測定なしで累積 29.6 GBq が投与された被験者グループのいずれにおいても，CLR の結果に有意な差はなかった。

また，191 名のオランダ人被験者のうち累積投与放射能として 29.6 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が投与された 136 名において，体重及び体表面積に対する腎毒性の分布を図 2.7.6.2-14 に示した。その結果，体重の軽い (< 55 kg) 被験者や体表面積が小さい (< 1.55 m^2) 被験者で腎毒性が発現しやすくなる傾向は認められなかった。

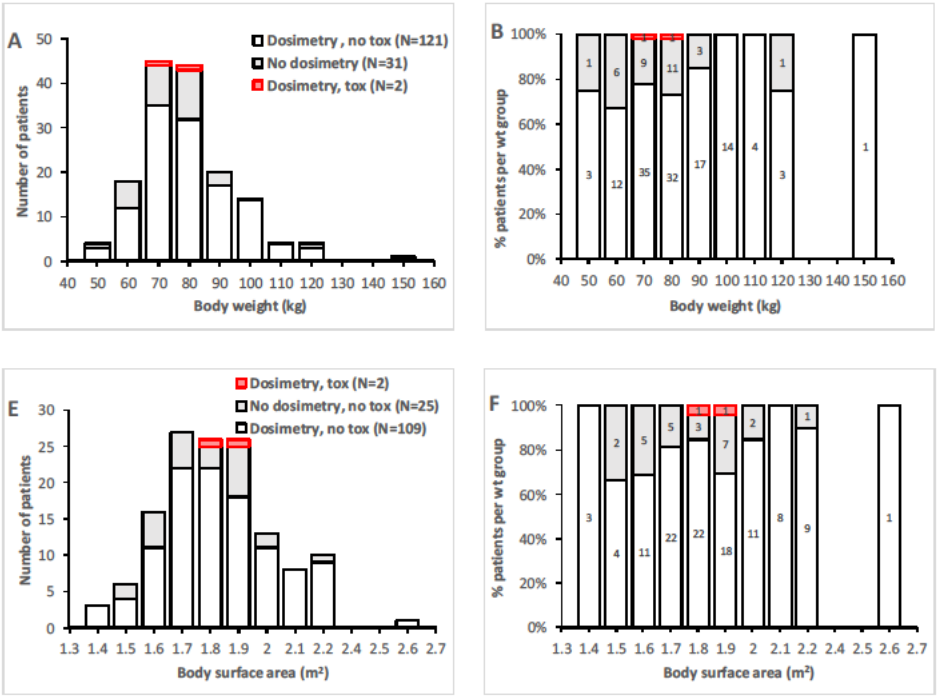
図 2.7.6.2-13 (A) 累積投与放射能，(B) 体重あたりの累積投与放射能，及び (C) 体表面積あたりの累積投与放射能の年 CLR の変化率及び (D) 投与放射能，(E) 体重あたりの投与放射能，(F) 体表面積あたりの投与放射能に対する被験者分布



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 より抜粋，改変）

図 2.7.6.2-14 累積 29.6 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が投与されたオランダ人被験者における，体重及び体表面積に対する腎毒性の分布



Data obtained from 191 patients (154 with dosimetry (111 treated with 29.6 cumulative dose, and 37 patients without dosimetry (25 treated with 29.6 GBq cumulative dose) and plotted relative to; (A, B) body weight; or (E, F) body surface area. Data are plotted according to; (A, E) actual number of patients or (B, F) as a relative proportion of patients in each increment. Column bars and numbers correspond to; (clear bars) patients with dosimetry data; (gray bars) patients without dosimetry data. Patients with greater than -20% decrease in creatinine clearance indicated in histogram segments with; (red bars) for patients with dosimetry data (no toxicity of this type occurred in the “no dosimetry” patient group).

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 18 より抜粋，改変）

(3) 他の臓器の吸収線量と毒性の相関

1) 肝臓

プラナー画像に基づく肝臓の吸収線量を算出した。肝臓全体を ROI とすると，被験者個々の肝転移の存在が影響し，肝臓の吸収線量が過大評価されることから，腫瘍量の少ない Group-1 の被験者で肝臓の吸収線量を算出した。6 名の Group-1 のうち，線量測定データが利用できた 4 名で算出された 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。次に，Group-2 を対象に，見かけ上で正常な部分の肝臓の ROI から肝臓の吸収線量を算出した。Group-2 の 6 名から算出された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 では，腹部の放射能集積は臓器量に比例して分布すると仮定し，健康な男性の値 (肝臓：1.9 kg，脾臓：180 g 及び腎臓 300 g) を用いて，推定吸収線量を算出した。肝臓の投与放射能あたりの推定吸収線量の平均値は，1.0 ± 0.79 mGy/MBq となり，肝転移に由来する高い線量を反映した値となった。

1 年以上の追跡調査が行われたオランダ人被験者 191 名を対象に，長期肝毒性を評価した。ALAT，ASAT，LDH，アルブミン， ALP と γ-GTP を検査項目としてモニターし，CTCAE v3.0 に従って評価した。

191 名のフォローアップ被験者のうち，被験者 1 名で最終投与から 1.5 年後に Grade 3 の毒性が発現したが，2 年後に回復した。当該被験者には Grade 3 の ALAT 毒性も認めら ALAT 毒性が認められた。別の被験者 2 名で，基準値上限 (450 U/L) の 1.5 倍を超える LDH が認められたが，いずれもベースラインですでに LDH は高かった。異常値を示す被験者数が少なすぎたため, 投与放射能又は体重との関係を判断するには至らなかった。

2) 脾臓 (ソマトスタチン受容体発現臓器)

ソマトスタチン受容体が発現する臓器 (脾臓，甲状腺，生殖腺，下垂体，副腎，膵臓) には，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が集積するため，脾臓の吸収線量を評価した。

Group-1 の被験者のうち，4 名の線量測定データから，脾臓の吸収線量を算出した。その結果，単位放射能あたりの平均吸収線量は 1.42 ± 0.25 mGy/MBq であった。

3) 甲状腺 (ソマトスタチン受容体発現臓器)

甲状腺への放射能集積はバックグラウンドと差がなく，定量化できなかったため，Group-1～3 の被験者で取得された全身分布データを用いて，甲状腺の吸収線量を推定した。Group-1 (N = 4) において，甲状腺の投与放射能あたりの平均吸収線量は 0.02 ± 0.01 mGy/MBq であった。Group-2 (N = 6) では，甲状腺の投与放射能あたりの平均吸収線量は 0.08 ± 0.04 mGy/MBq であった。Group-3 (N = 19) では，甲状腺の投与放射能あたりの吸収線量の中央値は 0.03 mGy/MBq (範囲 : 0.005～0.16 mGy/MBq) であった。したがって，累積で 29.6 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が投与された場合，吸収線量の中央値は 0.56 Gy (範囲 : 0.15～4.6 Gy) となると推定された。

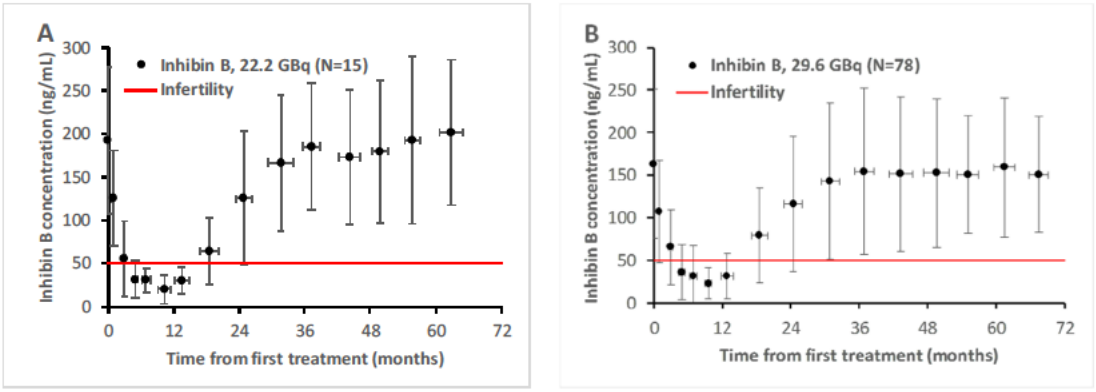
甲状腺ホルモンは，66 名を対象に評価した。そのうち 10 名は，甲状腺に対する前治療の影響が大きかったため除外した。対象集団において，FT4 の平均値は，17.7 ± 0.4 から 15.6 ± 0.6 pmol/L へと減少が認められた。TSH 及び T3 に大きな変化はなかった。rT3 の平均値は，治療前に基準値上限よりも高かったが，累積で 14.8 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が投与された後，18%が有意に低下した。その後、治療後 24 か月でゆっくりと回復した。また，rT3 に対する T3 の比率 (T3/rT3) は、累積 14.8 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与後に有意に上昇したが, その後ベースラインと大差ないレベルまで回復した。

4) 生殖腺 - 男性 (ソマトスタチン受容体発現臓器)

精巣への放射能集積はバックグラウンドと差がなく，定量化できなかったため，Group-2 と Group-3 では，全身と膀胱の分布に基づいて，精巣の吸収線量を推定した。Group-1 では, 精巣の投与放射能あたりの吸収線量は 0.02 及び 0.009 mGy/MBq であった。Group-2 (N = 3) での，精巣の投与放射能あたりの平均吸収線量は 0.06 ± 0.04 mGy/MBq であった。Group-3 (N = 9) では，中央値が 0.013 mGy/MBq (範囲 : 0.005～0.15 mGy/MBq) であった。したがって，累積で 29.6 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が投与された場合，吸収線量の中央値は 0.65 Gy (範囲 : 0.15～4.5 Gy) と推定された。

Group-4 の男性被験者 (N = 84) を対象に，治療後の血清インヒビン B 濃度の変動と回復を評価した。7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 3 回投与又は 7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 4 回投与された男性被験者ごとに血清インヒビン B 濃度の推移を図 2.7.6.2-15 に示した。

図 2.7.6.2-15 血清インヒビン B 濃度の推移



Inhibin B serum concentration at times after start of treatment in (upper panel) 7 male patients treated with a cumulative administered activity of 22.2 (3 x 7.4) GBq and in (lower panel) 78 male patients treated with 29.6 (4 x 7.4 GBq) of ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate. The dashed red line indicates the 50 ng/L inhibin B serum concentration threshold limit for infertility.

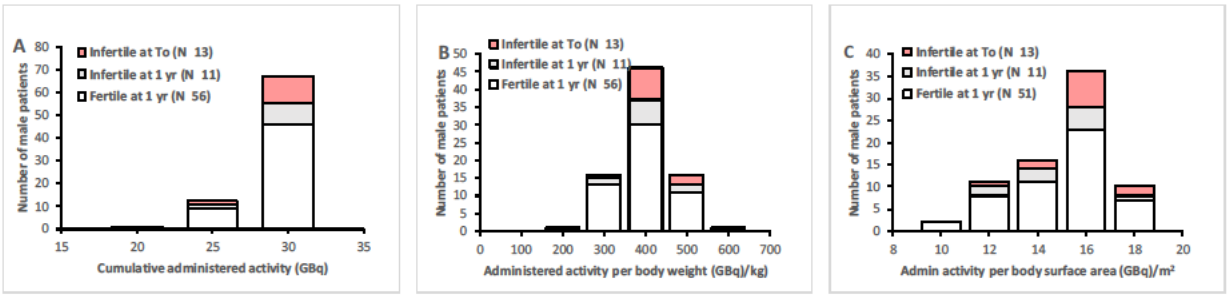
（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 19 より抜粋，改変）

ベースラインでの血清インヒビン B 濃度の平均は 147 ± 79 ng/L であった。このうち 7 名の被験者では，血清インヒビン B 濃度が 50 ng/L 未満で，精子形成機能レベルが低く不妊とみなされる状態であった。

22.2 GBq と 29.6 GBq の両グループともに，血清インヒビン B 濃度は，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の最終の治療から 3 か月後の時点が最低であった。その後，Group-4 の血清インヒビン B 濃度の平均値は，最終治療から 1 年後に 79 ± 60 ng/L (N = 75)，1.5 年後に 115 ± 79 ng/L (N = 69) まで回復した。不妊とされる 50 ng/L 未満の被験者数は，最終の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与から 1 年後では 31 名，1.5 年後に 19 名であった。

また，投与放射能と不妊の発生数の間に相関は見られず，体重又は体表面積あたりの投与放射能と不妊の発生数にも相関は見られなかった（図 2.7.6.2-16）。

図 2.7.6.2-16 累積投与放射能(A)，体重あたりの投与放射能(B)，体表面積あたりの投与放射能と不妊の発生数(C)



Distribution plots of the incidence of infertility in 84 Group-4 patients relative to; (A) cumulative administered radioactivity (clustered in 5 GBq increments); (B) administered radioactivity per body weight (clustered in 100 MBq/kg increments); and (C) administered radioactivity per body surface area (clustered in 2 GBq/m^2 increments).

（添付資料 5.3.3.2.2 の Figure 20 より抜粋，改変）

5) 生殖腺 - 女性 (ソマトスタチン受容体発現臓器)

卵巣への放射能集積はバックグラウンドと差がなく，定量化できなかったため，全身及び膀胱の分布に基づいて，Group-1～3 の卵巣の吸収線量を推定した。

Group-1 (N = 2) では, 卵巣の投与放射能あたりの吸収線量は 0.039 及び 0.011 mGy/MBq であった。Group-2 (N = 3) ，Group-3 (N = 10) では，卵巣の投与放射能あたりの吸収線量の平均値はそれぞれ，0.10 ± 0.05 mGy/MBq，0.02 ± 0.01 mGy/MBq であった。29.6 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の治療を行った場合，平均吸収線量は 1.1 ± 1.1 Gy (範囲：0.3～4.5 Gy) と推定された。

6) 下垂体 (ソマトスタチン受容体発現臓器)

下垂体については, ^{68}Ga-DOTA-Octreotide の投与後 2 時間の投与放射能が 0.0007%であったことから，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate でも同程度の放射能が保持されるとすると，下垂体の放射能あたりの吸収線量は 1.35 Gy/GBq と見積もられた。しかし，半減期 7 日で仮定する方が現実的であり，その場合の吸収線量は 0.69 Gy/GBq と推定された。

7) 副腎 (ソマトスタチン受容体発現臓器)

副腎の放射能集積は，腎臓の集積と区別して定量することができなかったため，全身と腎臓の分布から，副腎の吸収線量を Group-1 と Group-2 で推定した。副腎の投与放射能あたりの平均放射線量は，Group-1 (N = 4) では 0.02 ± 0.01 mGy/MBq であり，Group-2 (N = 6) では 0.08 ± 0.05 mGy/MBq であった。また，Group-3 (N = 19) では，0.05 ± 0.03 mGy/MBq であった。29.6 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の治療を行った場合，平均吸収線量は 1.5 ± 1.1 Gy (範囲：0.4～5.1 Gy) と推定された。

8) 膵臓 (ソマトスタチン受容体発現臓器)

膵臓の吸収線量を直接推定することはできなかった。

2.7.6.2.2.5 まとめ

線量測定及び体内分布データに基づいた 2.5% Lys-Arg 輸液併用下での ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による PRRT の安全性に関する結論として，以下が示された。

1. 治療に 2.5% Lys-Arg 輸液が併用される場合, 腎臓はクリティカルな臓器とはならない。オランダ人 326 名の被験者では，CTCAE の Grade 3 の腎毒性が 1 名の被験者で観察され (おそらく関連あり) ，Grade 4 の腎臓毒性は観察されなかった。
2. 重要な臓器は骨髄であるが，29.6 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の治療方法は，骨髄毒性と投与放射能 (累積投与放射能，体重又は体表面積あたりの投与放射能いずれにおいても) に相関関係はなかった。また，骨髄の吸収線量と血小板数の減少に相関関係はなかった。
3. 男性は，治療後約 2 年間，一時的な不妊となる可能性が示された。
4. 観察された全体的に低い毒性を考慮すると，29.6 GBq を固定投与量とし，7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 8 週ごとに 4 回投与する治療は安全と考えられた。

5. 治療方法を遵守し，各治療間で骨髄機能パラメータを臨床的に管理できる場合，個人の線量測定を実施せずに，7.4 GBq の ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の 4 回の治療を行うことは可能である。この試験で評価した投与放射能の範囲では，線量測定を実施しても，長期毒性を示唆するような予後の予測にはつながらなかった。

2.7.6.3 海外第 I/II 相臨床試験サブスタディでの薬物動態評価の概要

試験名 : PK evaluation on blood and urine data from Erasmus Medical Center Phase I/II Clinical Trial (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 tumours)

（Erasmus Medical Center 第 I/II 相臨床試験（Erasmus MC 試験）で得られた血液及び尿データの薬物動態試験）（Erasmus MC サブスタディ PK）

（添付資料 5.3.3.2.3）

2.7.6.3.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	海外第 I/II 相臨床試験サブスタディでの被曝線量試験（Erasmus MC サブスタディ被曝線量）で得られた血液及び尿の放射能データを用いて ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate（本試験で用いた製剤は F-1515 とわずかに異なるため，有効成分名で表記する）の薬物動態を評価する。
治験デザイン	単施設，非盲検，単群，医師主導試験
治験方法	Erasmus MC サブスタディ被曝線量で得られた血液及び尿の放射能データを用いて，2.5% L-リシン塩酸塩及び 2.5% L-アルギニン塩酸塩を含む輸液（リシン 25 g, アルギニン 25 g/[redacted] 1000 mL ; 以下, 2.5% Lys-Arg 輸液）併用下で ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の薬物動態を評価した。なお，本試験ではもともと薬物動態解析を計画していなかったために血液検体の採取時期は薬物動態パラメータの算出を意図して設定されておらず，一部の被験者では終末相を適切に評価するには検体採取期間が十分ではなかった。薬物動態評価のための血液及び尿データは限定的ではあったが，海外第 III 相臨床試験（NETTER-1 試験）の薬物動態解析と比較するために当該解析を実施した。 *In vitro* 及び *in vivo* での代謝物評価から ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は生体内変化が非常に少ないことが明らかであったため，体内の放射能は主に未変化体であると推定し，血中の放射能から化学量に換算し，ノンコンパートメントモデル解析にて薬物動態パラメータを算出した。また，尿中排泄量は，投与放射能に対する割合として評価した。
投与期間	6～13 週ごとに最大 4 回投与。ただし，血中薬物動態及び尿中排泄の評価は，いずれかの ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与時に実施した。

項目	内容
診断及び主要な組入れ基準	対象：ソマトスタチン受容体陽性腫瘍患者 組入れ基準は海外第 I/II 相臨床試験（Erasmus MC 試験）に従った。主要な組入れ基準は以下のとおりであった。 · 組織学的に診断されており，手術不能である · インジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィで腫瘍への集積が正常肝集積以上である · ヘモグロビン ≥ 5.5 mmol/L；白血球数 ≥ 2×10^9/L； 血小板数 ≥ 75×10^9/L；血清クレアチニン ≤ 150 μmol/L · Karnofsky Performance Status ≥ 50 · 妊娠していない
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： Group 1：5 名 Group 2：7 名 Group 3：19 名 （血液薬物動態パラメータ評価の解析対象は血液カウントデータがあった 17 名のみ）
被験薬の用量及び投与方法	Group-1：^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate 1.85 GBq（化学量* 100 ± 7 μg），単回，点滴静脈内投与 Group-2：^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate 3.7 GBq（化学量* 200 ± 0 μg），単回，点滴静脈内投与 Group-3：^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate 7.4 GBq（化学量* 170 ± 23 μg），単回，点滴静脈内投与 ^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate は 2.5% Lys-Arg 輸液併用下で投与した。 *平均±標準偏差

項目	内容
評価基準	(1) 血液薬物動態パラメータ 最高血中濃度（C_{max}），投与時から最終測定時間までの血中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{t0\text{-}tlast}$），無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積（AUC），終末相の分布容積（V_z），全身クリアランス（CL），終末相の消失半減期（$t_{1/2}$） ・ 終末相の評価のためのデータが不足していた被験者については，C_{max}，t_{max} 及び $AUC_{t0\text{-}tlast}$ のみを算出した。 ・ 投与量が Group 間で異なったため，Group 間比較のために，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の化学量（μg）で標準化した C_{max}/Dose，$AUC_{t0\text{-}tlast}$/Dose，AUC/Dose も算出した。 ＜血液検体の採取時期＞ Group 1： 投与直前，投与後 20，30，40（又は 50），70，100，130 分，4～5，24～27 時間 Group 2： 投与直前，投与後 20，30，50，80 分，3～4，24，96，168 時間 Group 3： 投与直前，投与後 30，60，90 分，3，24，72 又は 96，168 時間 (2) 尿中排泄率 ＜尿検体の採取時期＞ Group 1：投与後 48 又は 68 時間まで Group 2：投与後 24 時間まで Group 3：投与後 48 時間まで
統計方法	各薬物動態解析項目について，記述統計量を算出した。
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 （Erasmus MC サブスタディ被曝線量の治験期間。当該薬物動態解析の対象となった Group 1，Group 2 及び Group 3 の被験者は，試験初期に登録された。）
実施医療機関	Erasmus Medical Center（オランダ）

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 対象被験者

本解析は，Erasmus MC サブスタディ被曝線量の被験者の一部（Group-1，2，3）を対象とした。被験者背景については，Erasmus MC サブスタディ被曝線量の項に記載する（2.7.6.2 を参照）。

2.7.6.3.2.2 薬物動態の評価

(1) 血液薬物動態パラメータ

血液薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 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，V_z は大きく（Group-2 : 367 L [範囲 150～590 L], Group-3：385 L [範囲 196～643 L]），CL は小さかった（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]）。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 2.7.6.3-2 血液薬物動態パラメータ

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)
$AUC_{t0\text{-}tlast}$/Dose 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)
終末相 $t_{1/2}$ (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）

（添付資料 5.3.3.2.3.の Tables 2 及び Table 3 より抜粋，改変）

(2) 尿中排泄率

累積尿中放射能排泄率を表 2.7.6.3-3 に示した。

放射能の大半（約 65%）は最初の 12 又は 24 時間までに排泄され，血中濃度で認められた速やかな減少と一致した。その次の区間（Group-2 の 12～24 時間，Group-1 及び 3 の 24～48 時間）における排泄量は投与放射能の約 5～7%と少なかった。累積尿中放射能排泄率（平均±標準偏差）は，Group-2 が 24 時間で 71 ± 12%，Group-3 が 48 時間で 71 ± 16%であった。

表 2.7.6.3-3 累積尿中放射能排泄率

Group-1		Group-2		Group-3	
時間	累積尿中放射能* (%)	時間	累積尿中放射能* (%)	時間	累積尿中放射能* (%)
3	32 ± 17	3	34 ± 12	3	38 ± 18
6	44 ± 17	6	51 ± 11	6	51 ± 20
24	59 ± 7	12	64 ± 13	24	66 ± 17
48	65 ± 8	24	71 ± 12	48	71 ± 16

平均±標準偏差
*減衰補正値

（添付資料 5.3.3.2.3 の Table 4 より抜粋，改変）

2.7.6.3.2.3　まとめ

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。また，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。

^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は主に腎臓から排泄され，最初の 12 時間又は 24 時間までに投与量の約 65%が尿中に回収されたことから，血中消失の初期相に排泄されることが示された。24 時間又は 48 時間までには，投与量の 65～70%が腎臓から排泄された。

本試験の薬物動態解析の結果，血液データは限定的ではあったが，PK パラメータとして得られた，曝露，クリアランス，分布容積及び半減期，並びにそれらのばらつき程度は，腎保護のために併用したアミノ酸輸液（本試験：2.5% Lys-Arg 輸液，NETTER-1 試験：種々のアミノ酸を含む市販の総合アミノ酸輸液）が異なったにも関わらず，NETTER-1 サブスタディ PK（2.7.6.5 参照）の結果と同様であった。

2.7.6.4 海外第 III 相臨床試験サブスタディでの被曝線量評価の概要

試験名：Dosimetry substudy / 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.（被曝線量サブスタディ / 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）（NETTER-1 サブスタディ被曝線量）

（添付資料 5.3.3.2.4）

2.7.6.4.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	海外第 III 相臨床試験（NETTER-1 試験）の一部として，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を対象に ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate（以下，F-1515）の全身及び臓器・組織の被曝線量を評価する。また，海外第 I/II 相臨床試験（以下，Erasmus MC 試験）で得られた結果と比較する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，単群
治験方法	NETTER-1 試験のサブスタディに組入れられた被験者を対象に，組織の放射能分布に基づき，推定吸収線量を評価した。また，組織の吸収線量と血液及び腎毒性との相関についても評価した。更に，被曝線量算出のため，薬物動態（血液及び尿）及び画像による体内分布も評価した。 薬物動態評価の採血ポイント及び蓄尿区間並びに体内分布評価のためのプラナー撮像ポイントの時期は以下の通り。 （採血ポイント） 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） 投与前 24 時間～投与直前，投与開始後 0～1 時間，投与開始後 1～4 時間，投与開始後 4～16 時間，投与開始後 16～48 時間

項目	内容
治験方法の続き	（撮像ポイント） 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） NETTER-1 サブスタディ被曝線量の被験者には，1）NETTER-1 試験に組入れられ，ランダム化の結果，F-1515 群に割付けられた被験者と，2）ランダム化を行わずにサブスタディに組入れられ F-1515 を投与された被験者が含まれた。
投与期間	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，被曝線量評価のための採血，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 回目に実施した）。
診断及び主要な組入れ基準	サブスタディの組入れ基準は，NETTER-1 試験の組入れ基準と同一である（2.7.6.8 参照）。
被験者数	サブスタディの被験者数 計画時の被験者数：20 名 組入れられた被験者数：30 名 被曝線量評価実施被験者数：20 名
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法	被験薬：F-1515 対照薬：なし 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%）併用下，7.4 GBq の F-1515 を 30 分かけて点滴静脈内投与した。総合アミノ酸輸液は，F-1515 の投与 30 分前から 4 時間かけて点滴静脈内投与した。F-1515 の投与と並行して，徐放性オクトレオチド酢酸塩（30 mg）による対症療法を 4 週（± 3 日）ごとに実施した。
評価基準及び統計解析	(1) 薬物動態（血液及び尿） 血液及び尿サンプルの放射能はガンマカウンターで測定したカウントから算出し，身長と体重に基づく血液量及び個々の被験者の尿サンプルの総量で調整した。 (2) 体内分布（画像解析） F-1515 投与後に全身プラナー撮像を実施し，全身，肝臓，脾臓，腎臓，膀胱及び腫瘍に関心領域（ROI）を設定した。

項目	内容
評価基準及び統計解析の続き	(3) 被曝線量 吸収線量は，ROI を設定した全身及び各臓器の放射能分布データを使用して計算した。吸収線量の計算には OLINDA/EXM ソフトウェアを使用した。骨髄の吸収線量は血中放射能濃度から算出した。 ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) の重要臓器である腎臓の生物学的実効線量 (BED) を，下記の式を使用して算出した。 $BED = D + \beta/\alpha \; T_{rep} / (T_{rep} + T_{eff}) \times D^2$ D ：腎臓の吸収線量（mGy/MBq） α ：固有の放射線感受性（腎臓全体 0.045 Gy^{-1}，腎皮質 0.06 Gy^{-1}） β ：特定の組織や効果に対する潜在的予備能力（α/β : 腎臓 2.5 Gy） T_{rep} ：修復半減期（hr）(腎臓 2 hr) T_{eff} ：腎臓の実効半減期（hr） (4) 被曝線量と血液学的毒性及び腎毒性との相関 安全性のデータは，F-1515 の各投与の 2 週間前から 4 週間後まで，それ以降の治療期間中は 12 週ごとに収集した。フォローアップ期間中は 6 ヶ月ごとに収集した。
治験期間	サブスタディの最初の被験者における F-1515 の投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 サブスタディの最終の被験者における F-1515 の投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
実施医療機関	[redacted], Belgium. [redacted], Germany [redacted], Germany [redacted], Italy [redacted], UK [redacted], USA [redacted], USA

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 対象被験者

(1) 被験者の内訳

NETTER-1 サブスタディ被曝線量では，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日までに F-1515 が投与された[redacted] 施設 20 名（欧州は[redacted] 施設 14 名，米国は[redacted] 施設 6 名）が評価対象となった。ほぼすべての被験者は約 7.4 GBq/回の F-1515 の点滴静注を受け，大多数（20 名中 15 名）は計 4 回の投与を受けた。3 名が 3 回の投与後に臨床上の理由から中止となった。また，1 名が 2 回の投与後に，1 名が 1 回の投与後に同意撤回のため中止となった。表 2.7.6.4-2 に被験者の特性（被曝線量評価の対象となった F-1515 の投与日及び投与コース，性別，体重，身長，体表面積，F-1515 の実投与量，投与回数，フォローアップ期間（月）及び追加情報）を示した。

表 2.7.6.4-2 被験者の特性

Patient	Date[1] Admin-No.	Gender	Weight (kg)	Height (cm)	BSA (m^2)	IA_{tot} (GBq)	No. Admin	FU[2] (months)	Additional Patient Characteristics
[redacted]05-005	[redacted] Admin-3	f	6[redacted]	16[redacted]	1.8	29.2	4	32	Liver metastases; G1 Neutropenia (baseline).
[redacted]01-006	[redacted] Admin-1	f	8[redacted]	16[redacted]	1.9	30.3	4	31	Arterial hypertension; Coronary artery disease; Hypothyroidism; Liver metastases; G1 Leucopenia and Neutopenia (baseline).
[redacted]04-002[3]	[redacted] Admin-1	m	6[redacted]	18[redacted]	1.8	6.5	1	n.e.	Ureter stenosis; Elevated liver enzymes; Liver metastases; G2 Leucopenia; G1 Thrombocytopenia; G1 Anemia and Neutropenia (baseline).
[redacted]06-003	[redacted] Admin-3	f	6[redacted]	15[redacted]	1.7	31.8	4	19	NHL treated with cyclofosfamide / doxorubicine, vincristine and prednisolone (Nov2000-Jan2001); Marginal zone lymphoma; G1 Iron deficiency anemia; Liver metastases; G1 Leucopenia and Neutopenia (baseline).
[redacted]01-009	[redacted] Admin-1	m	7[redacted]	17[redacted]	2.0	30.1	4	18	History of bone metastases; Liver metastases; G1 Iron deficiency anemia; G1 Neutropenia (baseline); Renal cysts.
[redacted]01-002	[redacted] Admin-3	m	8[redacted]	16[redacted]	1.9	29.8	4	23	Type II diabetes mellitus; G1 serum creatinine: G1 Anemia and Neutropenia (baseline).
[redacted]01-005	[redacted] Admin-3	m	7[redacted]	17[redacted]	1.8	29.8	4	25	Controlled heart failure; History of bone metastases; Liver metastases; Radiotherapy on metastases site; Previous mTOR therapy (Everolimus [redacted]20[redacted]-[redacted].20[redacted]); G1 Creatinine increase; G1 Anemia and Neutropenia (baseline)

表 2.7.6.4-2 被験者の特性（続き）

Patient	Date[1] Admin-No.	Gender	Weight (kg)	Height (cm)	BSA (m^2)	IA_{tot} (GBq)	No. Admin	FU[2] (months)	Additional Patient Characteristics
[redacted]01-010	[redacted] Admin-2	f	12[redacted]	16[redacted]	2.3	29.1	4	3	Type II Diabetes Mellitus; Arterial Hypertension; CVA(stroke); Bone metastases; UTI; Hyperlipidemia; G1 Iron deficiency anemia; G1 Neutropenia (baseline); Obesity.
[redacted]01-007	[redacted] Admin-1	f	5[redacted]	16[redacted]	1.5	30.1	4	18	Hypothyroidism; Liver metastases; Vitamine B12 deficiency; G1 Neutropenia (baseline).
[redacted]06-006[4]	[redacted] Admin-2	f	5[redacted]	16[redacted]	1.6	22.9	3	13	+70 years old; Bone and Liver metastases; Hypothyroidism; G1Anemia and Leucopenia (baseline).
[redacted]05-013	[redacted] Admin-1	m	7[redacted]	17[redacted]	1.9	30.3	4	12	Congenital right kidney agenesis, Tricuspid & Pulmonary valve replacement surgery;Diarrhea; Liver metastases; G1 Anemia and Neutropenia e(baseline).
[redacted]06-005	[redacted] Admin-1	m	8[redacted]	19[redacted]	2.1	29.0	4	8	Bilateral kidney cyst; Acute MI/Ischemic cardiopathy; Diarrhea; Aortic aneurism; Liver metastases; G1 Anemia and Neutropenia (baseline).
[redacted]06-007[4]	[redacted] Admin-3	f	5[redacted]	15[redacted]	1.5	23.5	3	14	Arterial hypertension; +70 years old; History of Bone metastases; Liver metastasis; G2 Lymphocytopenia; G1 Anemia (baseline).
[redacted]01-014	[redacted] Admin-3	m	9[redacted]	17[redacted]	2.18	29.7	4	18	G1 neutropenia (baseline); Liver metastasis.
[redacted]06-006	[redacted] Admin-2	m	9[redacted]	17[redacted]	2.19	28.9	4	11	Liver metastases; G1 Neutropenia (baseline).
[redacted]11-024[5]	[redacted] Admin-1	f	7[redacted]	16[redacted]	1.91	11.9	2	4	Bone metastases; Ascites; G1 Hypoalbuminemia,; Bilateral hydronephrosis; G1 Leucopenia and Neutropenia (baseline); G3 Lymphocytopenia (baseline).
[redacted]05-015[4]	[redacted] Admin-2	m	7[redacted]	17[redacted]	1.9	21.5	3	0	History of liver metastases; Iron deficiency, G1 Platelet decrease; G2 Lymphocytopenia (baseline); Previoustargeted therapy (Axitinib: [redacted]20[redacted]-[redacted]20[redacted]).
[redacted]11-026	[redacted] Admin-2	f	6[redacted]	16[redacted]	1.77	29.3	4	12	History of kidney stones with lithotripsy; History of bone metastases; Liver metastases; Radiotherapy on metastasis site; Iron deficiency anemia; G1 Leucopenia and Neutropenia (baseline).

表 2.7.6.4-2 被験者の特性（続き）

Patient	Date[1] Admin-No.	Gender	Weight (kg)	Height (cm)	BSA (m^2)	IA_{tot} (GBq)	No. Admin	FU[2] (months)	Additional Patient Characteristics
[redacted]06-007	[redacted] Admin-1	m	14[redacted]	17[redacted]	2.75	28.0	4	10	Hypertension; Obesity; Liver metastases; G1 Neutropenia (baseline).
[redacted]11-025	[redacted] Admin-2	m	7[redacted]	17[redacted]	1.93	22.0	4	11	Liver and bone metastases; 1st degree AV block; Synus bradycardia; Hyperlipidemia; G1 Anemia, Thrombocytopenia and Neutropenia (baseline).

[1]Date of Dosimetry
[2]Follow-up from date of last therapy administration
[3]Patient withdrew consent from NETTER-1 study 1 month after the 1st therapy administration
[4]The patient completed 3 administrations of therapy and ended the treatment
[5]Patient chose to withdraw from study prior to 3rd therapy administration
n.e.: not evaluated or evaluable

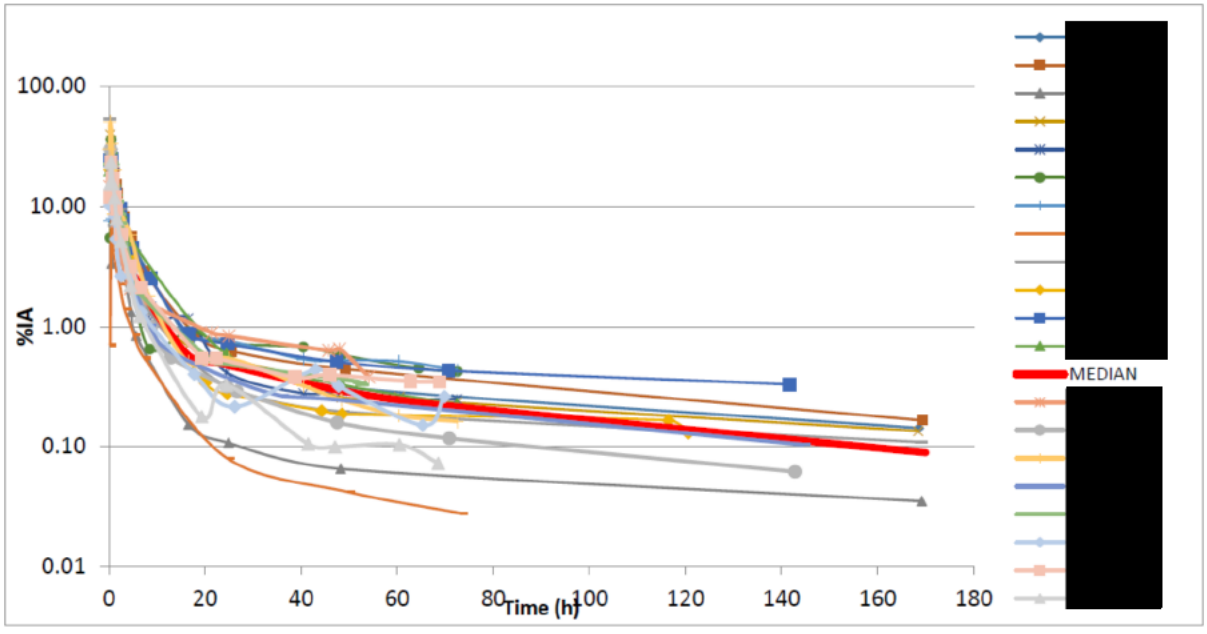
（添付資料 5.3.3.2.4 の Table 1 より抜粋，改変）

2.7.6.4.2.2 薬物動態（血液及び尿）

(1) 血液

全被験者の血液放射能クリアランスを図 2.7.6.4-1 に示した（赤色の曲線はそれぞれの測定時点の中央値を示す）。算出された薬物動態パラメータについては，NETTER-1 サブスタディ PK の項に記載する（2.7.6.5 参照）。

図 2.7.6.4-1 F-1515 の 7.4 GBq 単回投与時の血液放射能クリアランス

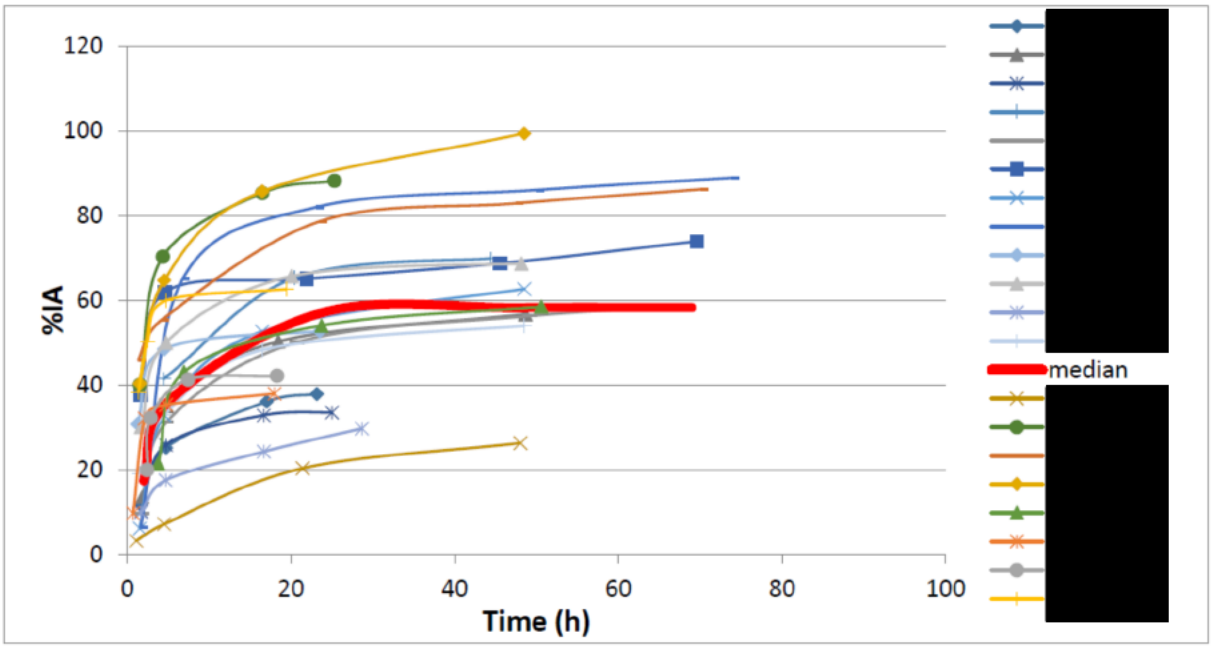


（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 1 より抜粋，改変）

(2) 尿

全被験者の累積尿中放射能排泄率を図 2.7.6.4-2 に示した（赤色の曲線はそれぞれの測定時点の中央値を示す）。各蓄尿期間の尿中放射能排泄率及び累積尿中放射能排泄率については，NETTER-1 サブスタディ PK の項に記載する（2.7.6.5 参照）。

図 2.7.6.4-2 累積尿中放射能排泄率



（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 2 より抜粋，改変）

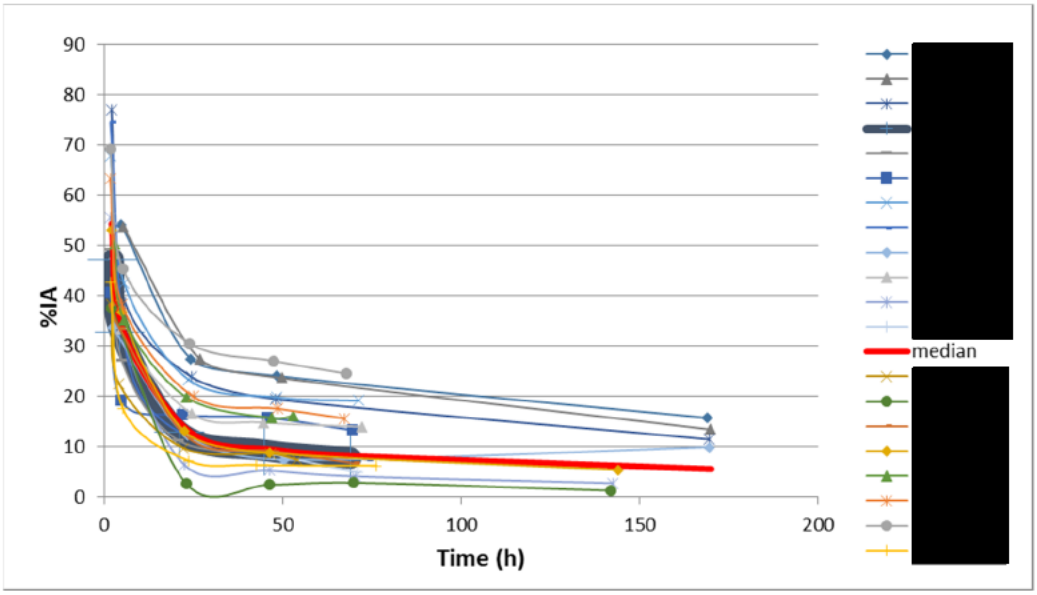
2.7.6.4.2.3 体内分布（画像解析）

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。ほとんどの被験者は腫瘍で高い集積を認め，脾臓及び腎臓でも同等の集積を認めた。肝臓での集積は，腫瘍及び他の臓器より低かった。

(1) 正常臓器の時間-放射能曲線

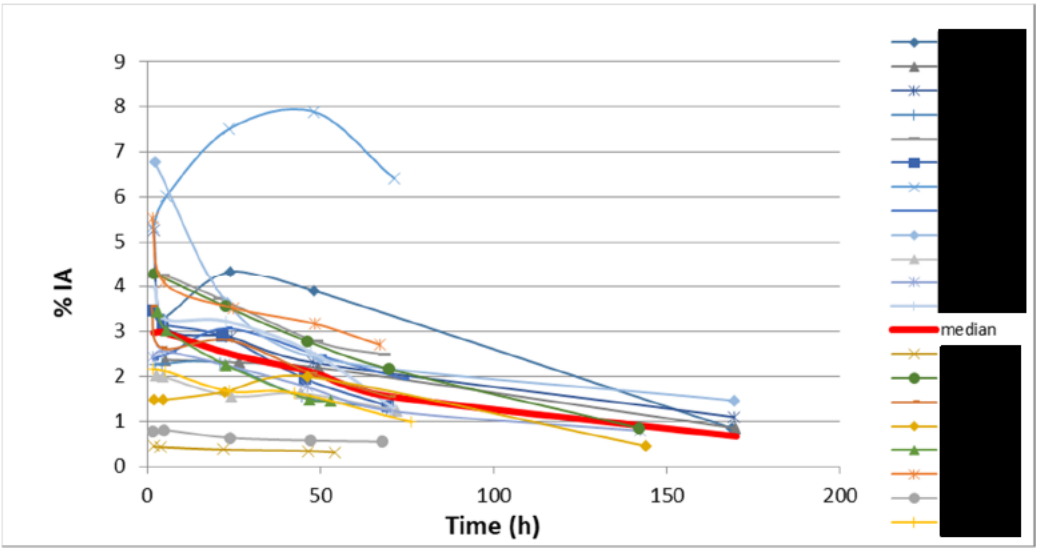
特定の臓器に集積せず，非特異的に全身に分布する放射能として，全身の放射能から ROI を設定した臓器及び腫瘍の放射能を差し引いた放射能（以下，残渣）を用いた。残渣，腎臓，肝臓及び脾臓の時間-放射能曲線をそれぞれ図 2.7.6.4-3，図 2.7.6.4-4，図 2.7.6.4-5 及び図 2.7.6.4-6 に示した（赤色の曲線はそれぞれの測定時点の中央値を示す）。残渣，腎臓，肝臓及び脾臓では 2 相性の消失を示した。

図 2.7.6.4-3 残渣の時間-放射能曲線



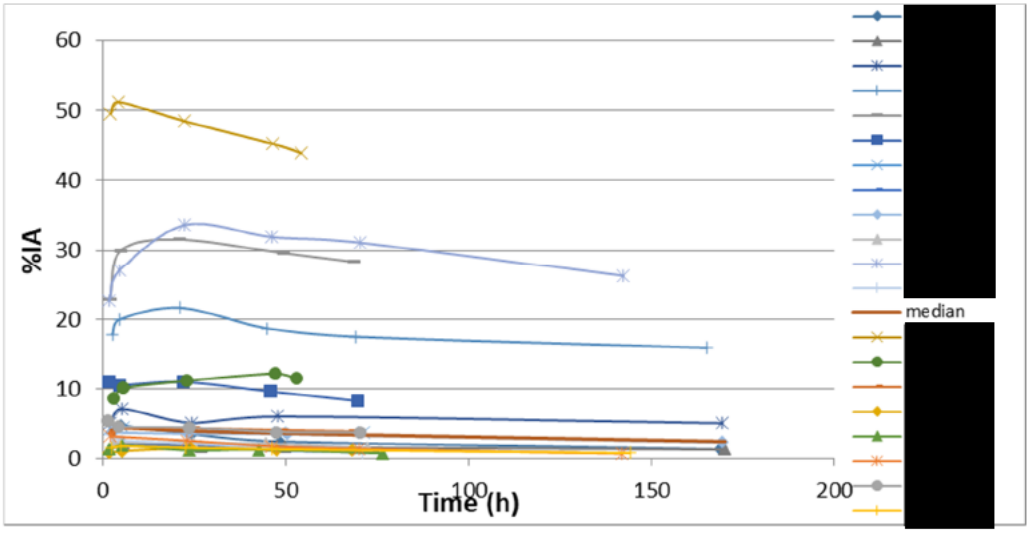
（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 4 より抜粋，改変）

図 2.7.6.4-4 腎臓の時間-放射能曲線



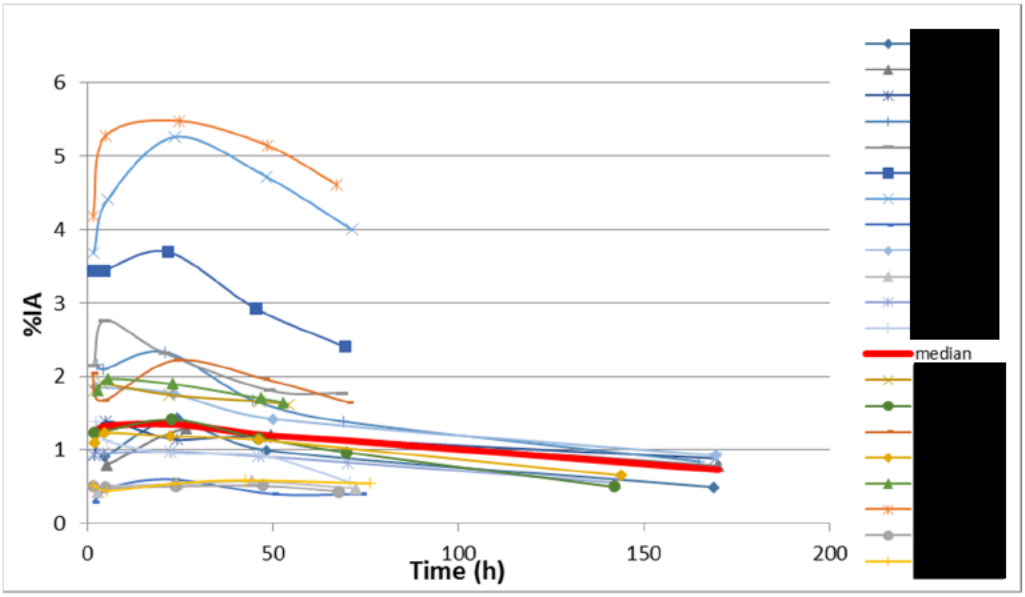
（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 5 より抜粋，改変）

図 2.7.6.4-5 肝臓の時間-放射能曲線



（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 6 より抜粋，改変）

図 2.7.6.4-6 脾臓の時間-放射能曲線

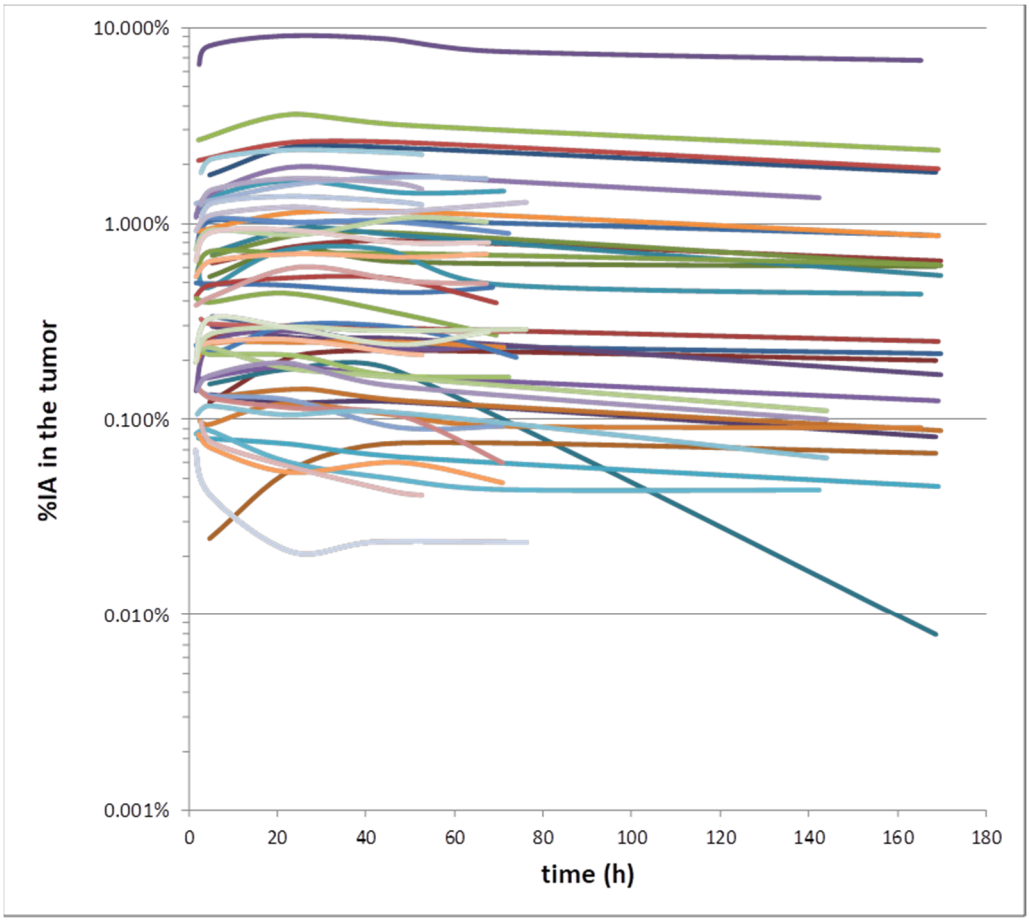


（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 7 より抜粋，改変）

(2) 腫瘍の時間-放射能曲線

医師が標的病変に設定した腫瘍における時間-放射能曲線を図 2.7.6.4-7 に示した。腫瘍への集積は，腫瘍量等の特性に由来すると考えられるばらつきが認められた。また，腫瘍では 2 相性の消失を示し，その消失は緩やかであった（投与後約 40 時間から急速な減少を示し，投与後 160 時間で集積放射能が投与放射能の 0.01%未満となった 1 つの腫瘍を除く）。

図 2.7.6.4-7 腫瘍の時間-放射能曲線



（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 8 より抜粋，改変）

2.7.6.4.2.4 被曝線量

(1) 主要臓器及び組織の吸収線量

F-1515 の単回投与時の吸収線量から，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 2.7.6.4-3 に示した。

累積吸収線量（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。1 名の被験者（UK06-006）では，複数の骨転移への集積により骨髄の累積吸収線量が 4.1 Gy と高値となることが想定された。この値は海外第 I/II 相臨床試験である Erasmus MC 試験で骨髄の吸収線量の閾値とされた 3.7 Gy をわずかに上回った。しかしながら，当該被験者は，3 回の投与後に治験が中止されており，実投与量は 22.9 GBq で（表 2.7.6.4-2 参照），実投与量から算出した骨髄の累積吸収線量は 3.2 Gy であった。

表 2.7.6.4-3 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主要臓器及び組織の吸収線量の一覧

Absorbed dose in normal organs for 29.6 GBq (Gy)						
	Kidneys	Liver	Spleen	Red marrow	Urinary bladder well	Total body
[redacted]						
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

n.e.: not evaluable

（添付資料 5.3.3.2.4 の Table 9 より抜粋，改変）

(2) 腎臓の BED

F-1515 の実投与量（Injected activity，IA），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 2.7.6.4-4 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 2.7.6.4-4 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

Patient code	IA (GBq)	BED 4 admin	BED actual
[redacted]			
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 より抜粋，改変）

(3) 腫瘍の吸収線量

標的病変として選定された腫瘍の吸収線量を評価した。なお，下記の理由により 20 名中 3 名の被験者では，腫瘍の吸収線量が評価できなかった。

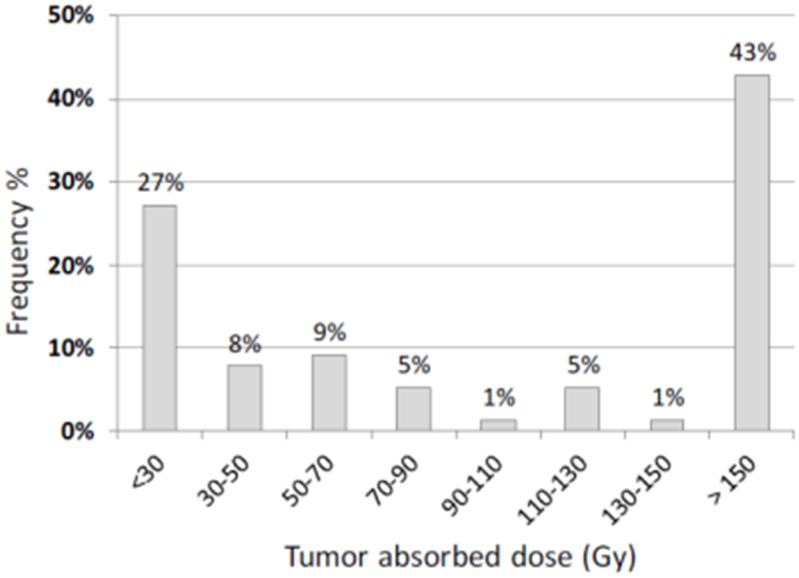
US05-013： 腫瘍が肝全体に浸潤しており，標的病変の判別ができなかった。

DE01-014： 3 回目の投与時に評価したが，その時点で標的病変への F-1515 の集積が認められなかった。

IT06-006： 標的病変がガンマカメラの解像度より小さく，特定できなかった。

実際の投与量における腫瘍の吸収線量の分布を図 2.7.6.4-8 に示した。ばらつきは大きいものの，腫瘍の高い吸収線量が示された。本試験の被験者が NETTER-1 試験の対象集団の一部であることを考慮すると，NETTER-1 試験において高い有効性が得られる可能性が示唆された。

図 2.7.6.4-8 実際の投与量における腫瘍の吸収線量の分布



（添付資料 5.3.3.2.4 の Figure 13 より抜粋，改変）

2.7.6.4.2.5 吸収線量との相関

(1) 血液学的毒性

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（フォローアップ期間中）の血液学的毒性との相関を検討した。図 2.7.6.4-9 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 4 の血液学的毒性は，4 名に認められたリンパ球減少症のみであった。これら 4 名の被験者は，ベースラインの時点で，1 名は Grade 2 のリンパ球減少症を，2 名は骨転移を，1 名は 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。

図 2.7.6.4-9 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

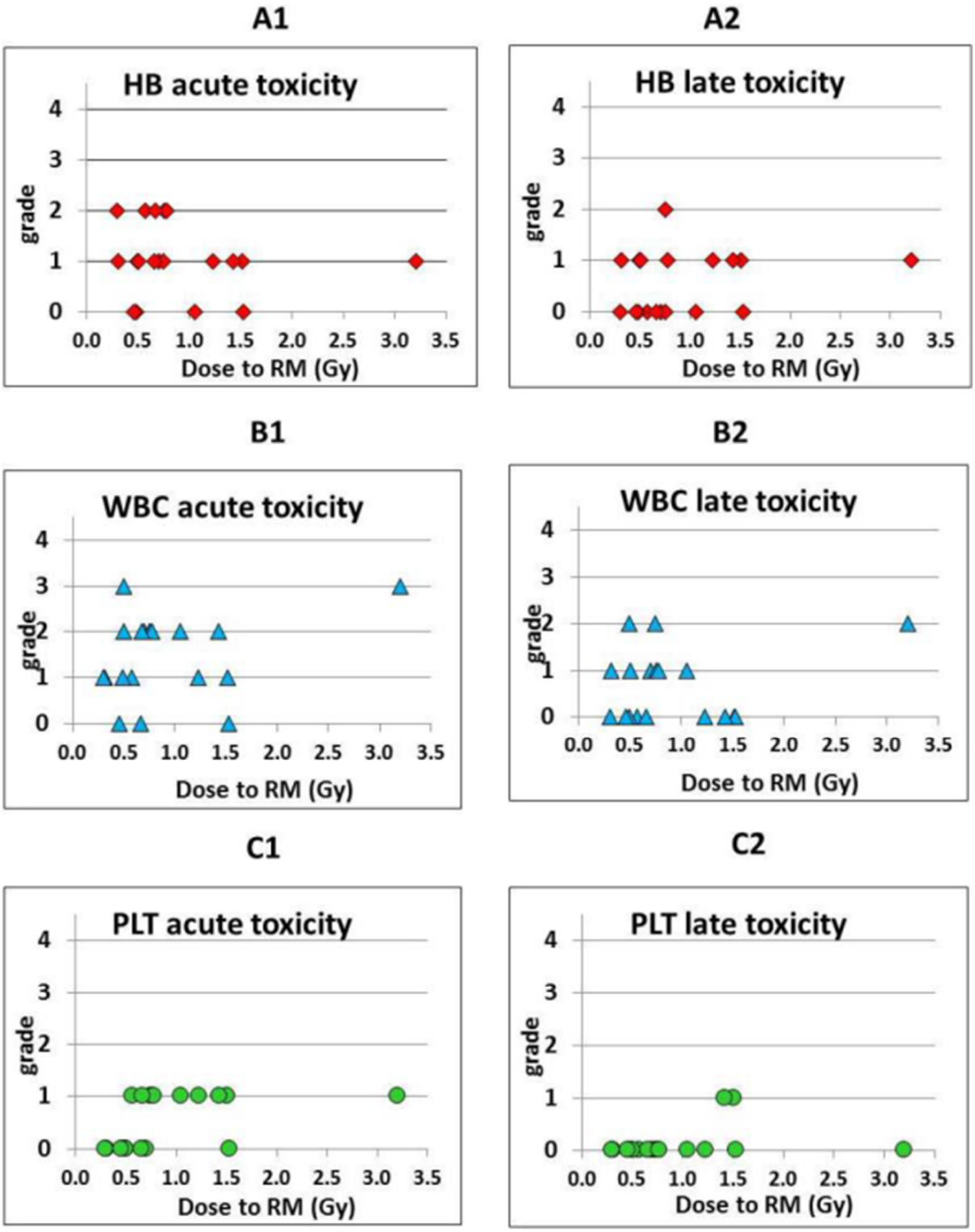
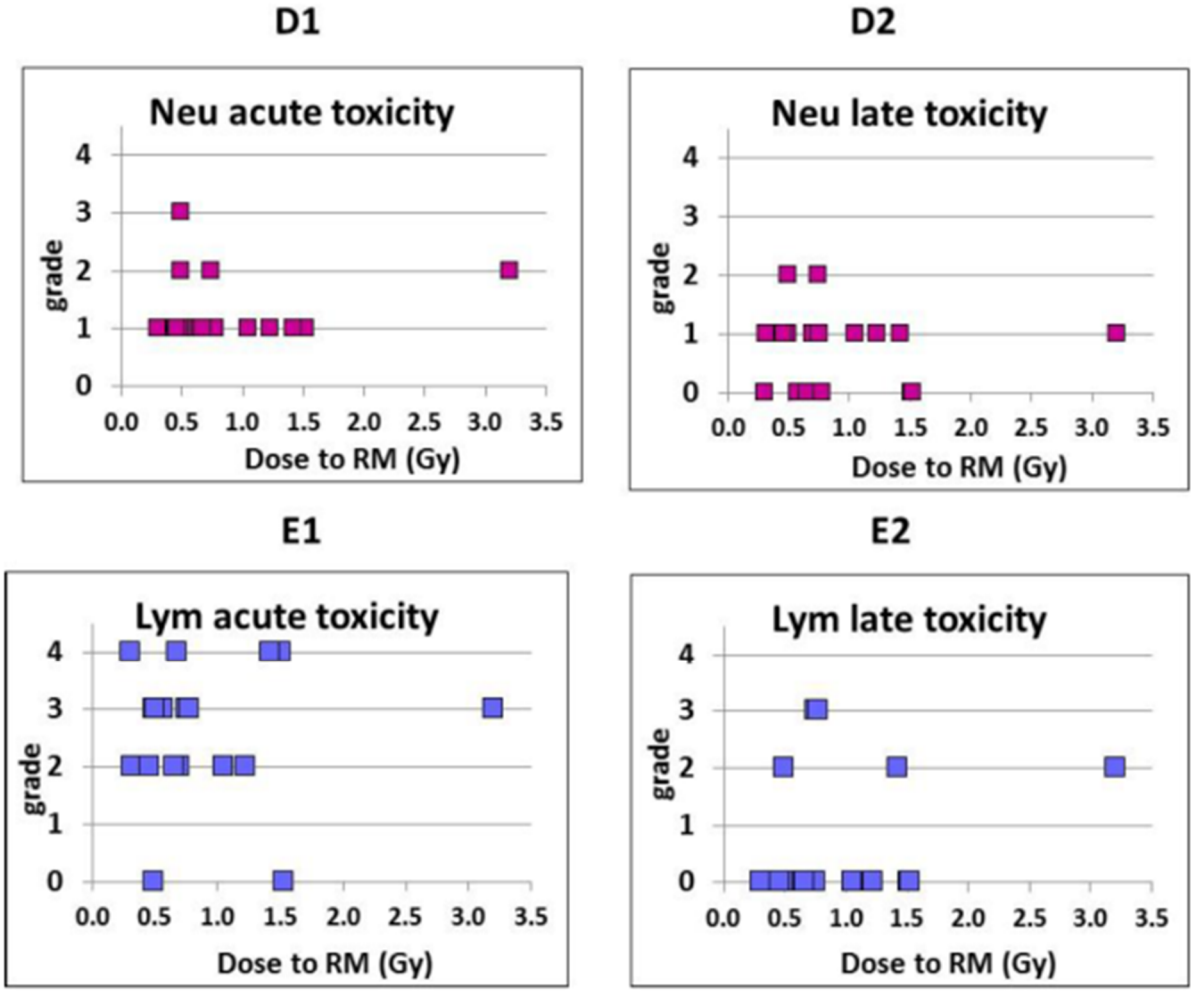


図 2.7.6.4-9 骨髄の累積吸収線量に対する各血液学的毒性の Grade の分布（続き）



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 より抜粋，改変）

(2) 腎毒性

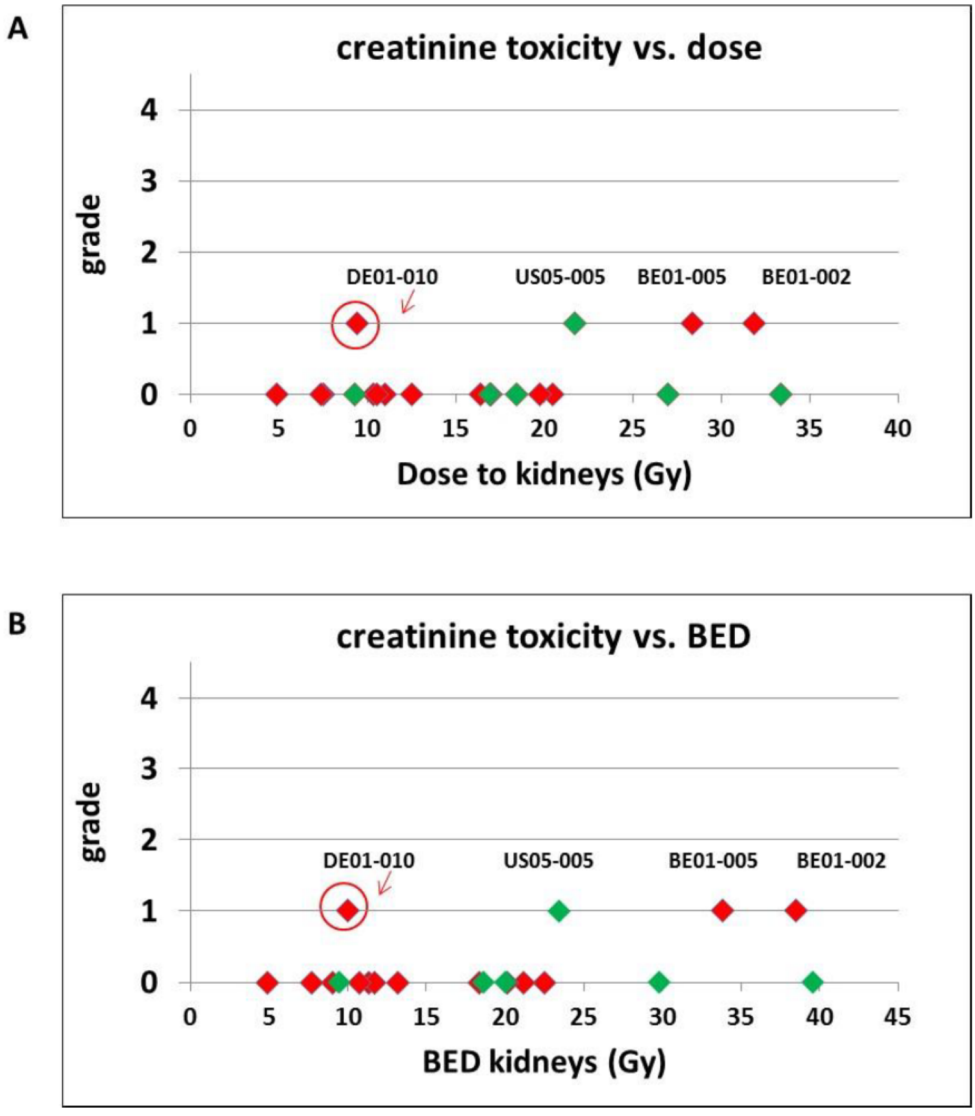
図 2.7.6.4-10 に，腎臓の累積吸収線量（A）及び累積 BED（B）に対する血清クレアチニン増加の Grade の分布を示した。矢印で示した被験者 DE01-010 では，非常に低い腎臓の累積吸収線量（9 Gy）及び累積 BED（10 Gy）にも係らず，最終の F-1515 投与後 3 ヶ月で Grade 1 のクレアチニン増加が認められた。Cockroft-Gault 法に従って計算されたクレアチニンクリアランスは 124 mL/min と正常範囲内であった。それ以外にも，以下に示す 3 名の被験者で Grade 1 のクレアチニンの増加が認められた。

・US05-005：腎臓の累積吸収線量及び累積 BED はそれぞれ 22 Gy 及び 23 Gy であり，初回の F-1515 投与後 33 ヶ月のフォローアップ期間にクレアチニンが 13%増加した。本被験者はベースライン時点でクレアチニンが基準値の上限に近い値（1.1 mg/dL）を示していた。

・BE01-002：腎臓の累積吸収線量及び累積 BED はそれぞれ 32 Gy 及び 39 Gy であり，クレアチニンは治療中に最大 1.63 mg/dL を示し，その後 20 ヶ月のフォローアップで治療前の値に回復した。本被験者はベースラインの時点でクレアチニンが 1.24 mg/dL と Grade 1 の値を示していた。なお，クレアチニンクリアランスの値は安定していた。

・BE01-005：腎臓の累積収線量及び累積 BED はそれぞれ 28 Gy 及び 34 Gy であり，18 ヶ月のフォローアップ時点でクレアチニンは Grade 0 と Grade 1 の境界付近の値であった。本被験者はベースラインの時点でクレアチニンが Grade 1 の値を示していた。なお，クレアチニンクリアランスの値は安定していた。

図 2.7.6.4-10 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



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

図 2.7.6.4-11 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。NETTER-1 被曝線量試験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。

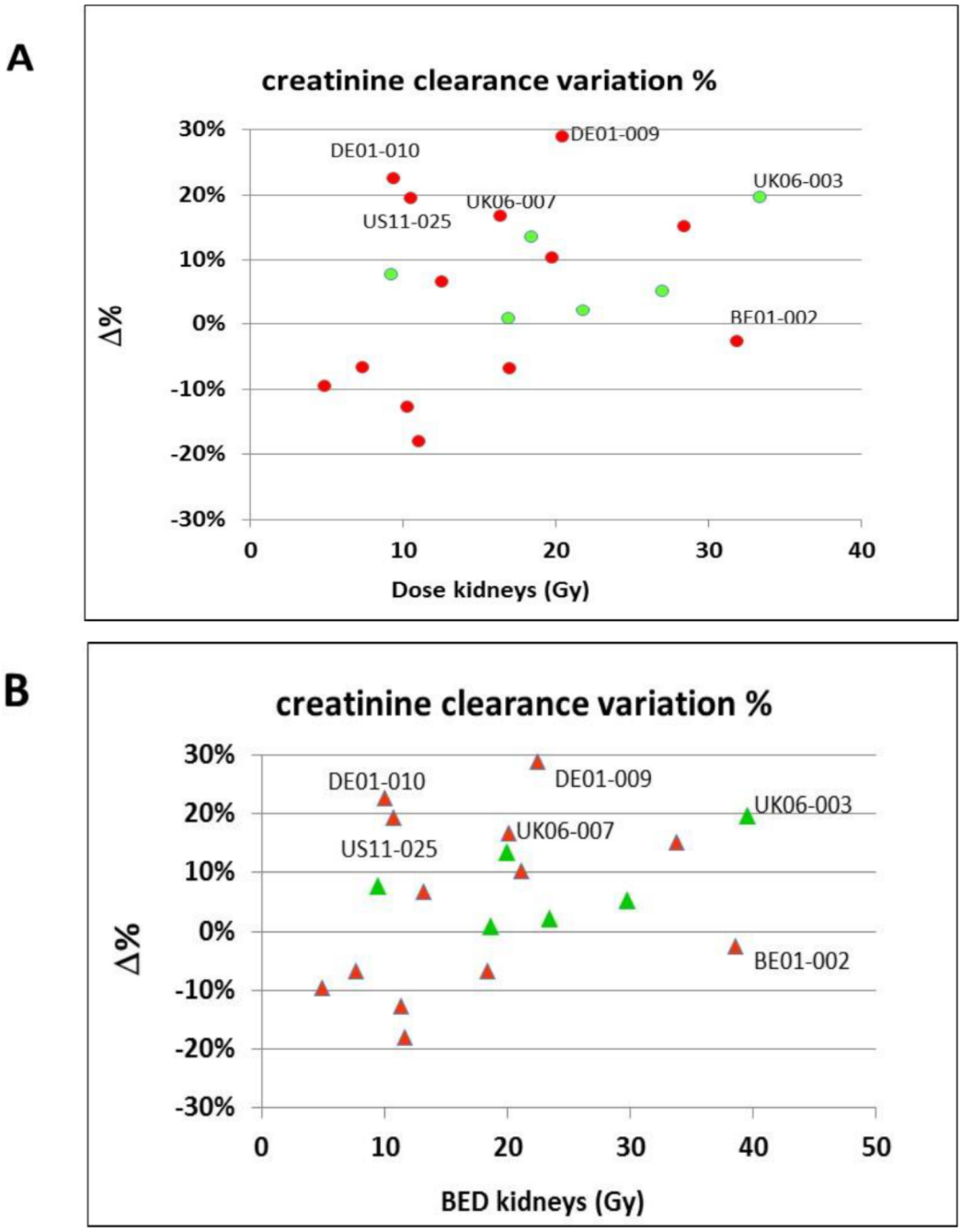
・DE01-010：クレアチニンクリアランスの減少率は 23%であったが，値は正常範囲内であった。

・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，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%あった。これは年間変化率では約 15%の減少に相当した。

・UK06-003：腎臓の累積吸収線量及び累積 BED はそれぞれ 33 Gy 及び 40 Gy であり，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合計 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。

また，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，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を有するにも係らず，クレアチニンクリアランスは，F-1515 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。更に，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，クリアランス減少率は軽度であった。

図 2.7.6.4-11 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



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 より抜粋，改変）

2.7.6.4.2.6 まとめ

NETTER-1 試験のサブスタディである被曝線量試験で評価された被験者 20 名の，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。29.6 GBq（7.4 GBq/回 × 4 回）投与されたと仮

定した場合の累積線量の平均値（± SD）は，腎臓及び骨髄でそれぞれ，19.4 ± 8.7 Gy 及び 1.0 ± 0.8 Gy であった。この際の中央値（範囲）は，腎臓及び骨髄でそれぞれ，19（5～35）Gy 及び 0.7（0.3～4.1）Gy であった。

骨髄の吸収線量に対して急性の血小板数減少，遅発性のヘモグロビン減少及び遅発性のリンパ球数減少の発現との間にそれぞれ統計学的な相関が認められたものの（$p = 0.049$, 0.023, 0.009），F-1515 の血液学的毒性は，ほとんどの被験者で軽度であった。

全ての被験者で，F-1515 に起因する明確な腎毒性の発現がなかったため，腎臓の吸収線量・BED と腎毒性の発現との間に関係性はないと考えられた。

NETTER-1 試験サブスタディの 20 名から得られた，重要臓器（腎臓及び骨髄）の吸収線量の平均値（± SD）は，Erasmus MC 試験のサブスタディで実施した被曝線量の結果（腎臓及び骨髄でそれぞれ，0.72 ± 0.24 Gy/GBq 及び 0.042 ± 0.033 Gy/GBq）と類似していた。

2.7.6.5 海外第 III 相臨床試験サブスタディでの薬物動態評価の概要

試験名：Pharmacokinetic substudy / 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.

(薬物動態サブスタディ / 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) (NETTER-1 サブスタディ PK)

(添付資料 5.3.3.2.5)

2.7.6.5.1 試験目的及び方法

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略

項目	内容
目的	海外第 III 相臨床試験 (NETTER-1 試験) の一部として，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，総合アミノ酸輸液併用下，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate (以下，F-1515) を 7.4 GBq 静脈内投与した際の血中薬物動態と尿中排泄を評価する。
治験デザイン	多施設共同，非盲検，単群
治験方法	· NETTER-1 試験のサブスタディに組入れられた被験者を対象に，総合アミノ酸輸液併用下，1 回あたり 7.4 GBq の F-1515 を 8 (± 1) 週ごとに最大 4 回投与するレジメンのいずれかの投与時に，血液検体，尿検体を採取し，F-1515 の血中薬物動態と尿中排泄を評価した。なお，同じ血液検体及び尿検体を用いて，被曝線量評価を実施した。 · 総合アミノ酸輸液併用下，7.4 GBq (標準投与量) の F-1515 を単回静脈内投与する前後の以下のポイントで採血し，各施設で放射能濃度を測定した。さらに，比放射能から血中薬物濃度を算出し，ノンコンパートメント解析から，薬物動態パラメータを算出した。 (採血ポイント) 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で採血できなかった場合，投与後 168 時間を追加))

項目	内容
治験方法の続き	· 総合アミノ酸輸液併用下，7.4 GBq の F-1515 を単回静脈内投与し，以下の 5 区間で蓄尿を行い，各施設で蓄尿検体の計量及び放射能濃度を測定した。得られた値から，尿中排泄率を算出した。 (蓄尿区間) 投与前 24 時間～投与直前 投与開始後 0～1 時間 投与開始後 1～4 時間 投与開始後 4～16 時間 投与開始後 16～48 時間
投与期間	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，血中薬物動態及び尿中排泄の評価は，いずれかの F-1515 投与時に実施した。
診断及び主要な組入れ基準	サブスタディの組入れ基準は，NETTER-1 試験の組入れ基準と同一である（2.7.6.8 参照）。
被験者数	サブスタディの被験者数 計画時の被験者数：20 名 組入れられた被験者数：30 名 薬物動態及び尿中排泄評価実施被験者数：20 名
被験薬及び対照薬の用量及び投与方法	被験薬：F-1515 対照薬：なし 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%) 併用下，F-1515 を 30 分かけて点滴静脈内投与した。総合アミノ酸輸液は，F-1515 の投与 30 分前から 4 時間かけて点滴静脈内投与した。
評価基準	· 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，(168 時間)) の F-1515 の血中放射能濃度及び薬物濃度，並びに薬物動態パラメータ · 各区間 (投与前 24 時間～投与直前，投与開始後 0～1 時間，投与開始後 1～4 時間, 投与開始後 4～16 時間, 投与開始後 16～48 時間) の F-1515 の尿中排泄率及び累積尿中排泄率

項目	内容
統計方法	· 血液及び尿検体は，自動ガンマカウンターを用いて総放射能を定量した。*In vitro* 及び *in vivo* での代謝物評価から，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は生体内変化が非常に少ないことが明らかであったことから，体内循環する放射能はすべて未変化体であると仮定した。そのため，血液及び尿の放射能は，血液又は尿中の単位体積あたりの ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の未変化体の放射能として取り扱った。 · 非線形最小二乗回帰分析を行い，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の血中濃度対時間プロットを作成した。また，全被験者の薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により推定した。 · 尿中 ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 量と投与量から尿中排泄率を算出した。 · 測定結果及び薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて記載した。
治験期間	サブスタディの最初の被験者における F-1515 の投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 サブスタディの最終の被験者における F-1515 の投与日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
実施医療機関	[redacted], Belgium. [redacted], Germany [redacted], Germany [redacted], Italy [redacted], UK [redacted], USA [redacted], USA

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 対象被験者

(1) 被験者の内訳

NETTER-1 試験のサブスタディへ組入れられた被験者 30 名のうち，20 名を対象に，薬物動態及び尿中排泄を評価した。被験者内訳の詳細及び特性は，NETTER- 1 サブスタディ被曝線量に記載する（2.7.6.4 参照）。

(2) F-1515 の投与状況

サブスタディの評価を実施した被験者 20 名の F-1515 の投与量を表 2.7.6.5-2 に示した。F-1515 の投与放射能 (平均値± SD) は，7.25 ± 0.87 GBq であった。また，ペプチド量としての投与量 (平均値± SD) は，170.01 ± 28.60 µg であった。

表 2.7.6.5-2 各被験者の投与量

Patient code	F-1515 ペプチド量 (μg)	F-1515 放射能 (GBq)
[redacted]		
Mean (SD)	170.01 (28.60)	7.25 (0.87)

The administration volume was calculated on the basis of the specific radioactivity of the formulation and on the physical decay of the radiopharmaceutical (half-life = 6.71 d).

（添付資料 5.3.3.2.5 の Table 1 より抜粋，改変）

(3) 薬物動態解析対象集団の構成

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。

被験者 UK06-003 の尿中排泄のデータも，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た。

2.7.6.5.2.2 薬物動態の評価

(1) 血中薬物動態

被験者 20 名に F-1515 を単回投与した際の血中放射能濃度について，各被験者の C_{max}，$AUC_{t0\text{-}tlast}$，AUC を表 2.7.6.5-3 に示した。なお，被験者 20 名の血中放射能濃度の推移は，NETTER-1 サブスタディ被曝線量に記載する（2.7.6.4 参照）。

表 2.7.6.5-3 各被験者の C_{max}, $AUC_{t0\text{-}tlast}$, AUC

Patient code	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{t0\text{-}tlast}$ (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)
[redacted]			
Mean (SD)	10.05 (5.05)	33.91 (13.56)	41.32 (14.71)

[a] Excluded from the curve fitting because the concentration decay corrected activity was quite low as compared to imaging, and considered unreliable by the investigators.
The circulating radioactivity represents primarily parent ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate, according to *in vitro* and *in vivo* studies in man and animals.
The mean intravenous dose of F-1515 was 170.01 µg (7.25 GBq) .
（添付資料 5.3.3.2.5 の Appendix II より抜粋，改変）

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} (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。

本試験から得られた終末相の分布容積 (V_z) ，全身クリアランス (Systemic CL) ，終末相の半減期 (Terminal $t_{1/2}$) を表 2.7.6.5-4 に示した。

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。

大きな V_z (平均値± SD : 460 ± 246 L) と低い Systemic CL (平均値± SD : 4.52 ± 1.40 L/h) が特徴的であった。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 Systemic 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。

表 2.7.6.5-4 終末相の分布容積，全身クリアランス，終末相の半減期

Patient code	V_z (L)	Systemic CL (L/h)	Terminal $t_{1/2}$ (h)
[redacted]			
Mean (SD)	460 (246)	4.52 (1.40)	71.21 (28.12)

[a] Excluded from the curve fitting because the concentration decay corrected activity was quite low as compared to imaging, and considered unreliable by the investigators.
The circulating radioactivity represents primarily parent ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate, according to *in vitro* and *in vivo* studies in man and animals.
The mean intravenous dose of F-1515 was 170.01 µg (7.25 GBq) .

（添付資料 5.3.3.2.5 の Appendix II より抜粋，改変）

(2) 尿中排泄

被験者 20 名における，各区間の尿中へ排泄された放射能の回収率を表 2.7.6.5-5 に，累積尿中放射能回収率を表 2.7.6.5-6 に示した。なお，各被験者の放射能の尿中排泄の推移は，NETTER- 1 サブスタディ被曝線量に記載する（2.7.6.4 参照）。

被験者 UK06-003 を除いた被験者 19 名の尿中放射能排泄率を解析した。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 (平均値± SD) は，それぞれ 24 ± 15%，21 ± 12%，15 ± 10%及び 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 時間までに尿中に排泄され，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 時間後までに尿中に排泄されることは，F-1515 の血中放射能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 時間から 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 人の尿中排泄率 (平均値± SD) で，65 ± 26%であった。

表 2.7.6.5-5 各区間の尿中放射能排泄率

Patient code	Activity decay corrected eliminated in urine at approximate intervals (%) [a]			
	0～2.0/2.5 h	2.0/2.5～4/5 h	4/5～16/23 h	16/23～24/48 h
[redacted]				
Mean	24	21	15	5
(SD)	(15)	(12)	(10)	(3)
No.	18	19	19	15

[a] Results are from the NETTER-1 Dosimetry, Pharmacokinetics and ECG Sub-study dataset.
The circulating radioactivity and the 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.
[b] No urine were collected during this period interval.
[c] The cumulative activity eliminated in the urine was quite low as compared to imaging, and therefore considered unreliable by the investigators.
[d] Sampling interval was 0 to 0.5 and 0.5 to 4.5 h.
The mean intravenous dose of F-1515 was 170.01 µg (7.25 GBq) .

（添付資料 5.3.3.2.5 の Appendix II より抜粋，改変）

表 2.7.6.5-6 累積尿中放射能回収率の平均値

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

[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, SD) of 19 patients.
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 より抜粋，改変）

2.7.6.5.2.3 まとめ

・ 手術不能，進行性のソマトスタチン受容体陽性中腸カルチノイド患者に，総合アミノ酸輸液併用下で単回点滴静脈内投与された F-1515 は，4.52 L/h の低い全身クリアランス

（70 kg の健康男性で約 90 L/h とされる肝血流の約 5%）で，460 L という大きな分布容積で体液及び組織に広範囲に分布することが示唆された。

・ 総合アミノ酸液併用下で，F-1515 は，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。また，投与から 24 又は 48 時間以内で約 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。