2025年7月改訂（第8版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

放射性医薬品／ペプチド受容体放射性核種療法剤

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）

ルタテラ®静注

LUTATHERA®Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル（25mL）中、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu） （放射能として）7.4GBq（検定日時）
一般名	和名：ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）注射液 洋名：Lutetium（^{177}Lu）oxodotreotide（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年6月23日 薬価基準収載年月日：2021年8月12日 販売開始年月日：2021年9月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.pro.novartis.com/jp-ja/

本IFは2025年7月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987443409016

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下､IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda. go. jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。

日病薬では､2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。
製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。
なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目…… 1
Ⅰ-1　開発の経緯…… 1
Ⅰ-2　製品の治療学的特性…… 2
Ⅰ-3　製品の製剤学的特性…… 2
Ⅰ-4　適正使用に関して周知すべき特性…… 3
Ⅰ-5　承認条件及び流通・使用上の制限事項…… 3
(1) 承認条件…… 3
(2) 流通・使用上の制限事項…… 3
Ⅰ-6　RMP の概要 …… 3

Ⅱ．名称に関する項目…… 4
Ⅱ-1　販売名…… 4
(1) 和名…… 4
(2) 洋名…… 4
(3) 名称の由来…… 4
Ⅱ-2　一般名…… 4
(1) 和名（命名法）…… 4
(2) 洋名（命名法）…… 4
(3) ステム…… 4
Ⅱ-3　構造式又は示性式…… 4
Ⅱ-4　分子式及び分子量…… 4
Ⅱ-5　化学名（命名法）又は本質…… 4
Ⅱ-6　慣用名、別名、略号、記号番号…… 4

Ⅲ．有効成分に関する項目…… 5
Ⅲ-1　物理化学的性質…… 5
(1) 外観・性状…… 5
(2) 溶解性…… 5
(3) 吸湿性…… 5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 5
(5) 酸塩基解離定数…… 5
(6) 分配係数…… 5
(7) その他の主な示性値…… 5
Ⅲ-2　有効成分の各種条件下における安定性…… 5
Ⅲ-3　有効成分の確認試験法、定量法…… 5

Ⅳ．製剤に関する項目…… 6
Ⅳ-1　剤形…… 6
(1) 剤形の区別…… 6
(2) 製剤の外観及び性状…… 6
(3) 識別コード…… 6
(4) 製剤の物性…… 6
(5) その他…… 6
Ⅳ-2　製剤の組成…… 6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤…… 6
(2) 電解質等の濃度…… 6
(3) 熱量…… 6
Ⅳ-3　添付溶解液の組成及び容量…… 6
Ⅳ-4　力価…… 6
Ⅳ-5　混入する可能性のある夾雑物…… 6
Ⅳ-6　製剤の各種条件下における安定性…… 6
Ⅳ-7　調製法及び溶解後の安定性…… 7
Ⅳ-8　他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 7
Ⅳ-9　溶出性…… 7
Ⅳ-10　容器・包装 …… 7
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…… 7
(2) 包装…… 7
(3) 予備容量…… 7
(4) 容器の材質…… 7
Ⅳ-11　別途提供される資材類…… 7
Ⅳ-12　その他…… 7

Ⅴ．治療に関する項目…… 8
Ⅴ-1　効能又は効果…… 8
Ⅴ-2　効能又は効果に関連する注意…… 9
Ⅴ-3　用法及び用量…… 9
(1) 用法及び用量の解説…… 9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…… 9
Ⅴ-4　用法及び用量に関連する注意……10
Ⅴ-5　臨床成績……11
(1) 臨床データパッケージ……11
(2) 臨床薬理試験……12
(3) 用量反応探索試験……13
(4) 検証的試験……15
1) 有効性検証試験 ……15
2) 安全性試験 ……41
(5) 患者・病態別試験……41
(6) 治療的使用……41
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 ……41
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 ……41
(7) その他……41

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……42
Ⅵ-1　薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……42
Ⅵ-2　薬理作用……42
(1) 作用部位・作用機序……42
(2) 薬効を裏付ける試験成績……43
(3) 作用発現時間・持続時間……45

Ⅶ．薬物動態に関する項目……46
Ⅶ-1　血中濃度の推移……46
(1) 治療上有効な血中濃度……46
(2) 臨床試験で確認された血中濃度……46
(3) 中毒域……47
(4) 食事・併用薬の影響……47
Ⅶ-2　薬物速度論的パラメータ……47
(1) 解析方法……47
(2) 吸収速度定数……47
(3) 消失速度定数……48
(4) クリアランス……48
(5) 分布容積……48
(6) その他……48
Ⅶ-3　母集団（ポピュレーション）解析……48
(1) 解析方法……48
(2) パラメータ変動要因……48
Ⅶ-4　吸収……49
Ⅶ-5　分布……49
(1) 血液－脳関門通過性……49
(2) 血液－胎盤関門通過性……49
(3) 乳汁への移行性……49
(4) 髄液への移行性……49
(5) その他の組織への移行性……49
(6) 血漿蛋白結合率……50

Ⅶ-6　代謝……50
(1) 代謝部位及び代謝経路……50
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率……50
(3) 初回通過効果の有無及びその割合……50
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率…50
Ⅶ-7　排泄……51
Ⅶ-8　トランスポーターに関する情報……51
Ⅶ-9　透析等による除去率……51
Ⅶ-10 特定の背景を有する患者　……51
Ⅶ-11 その他……51

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目……52
Ⅷ-1　警告内容とその理由……52
Ⅷ-2　禁忌内容とその理由……52
Ⅷ-3　効能又は効果に関連する注意とその理由……52
Ⅷ-4　用法及び用量に関連する注意とその理由……52
Ⅷ-5　重要な基本的注意とその理由……52
Ⅷ-6　特定の背景を有する患者に関する注意……53
(1) 合併症・既往歴等のある患者……53
(2) 腎機能障害患者……53
(3) 肝機能障害患者……53
(4) 生殖能を有する者……53
(5) 妊婦……54
(6) 授乳婦……54
(7) 小児等……54
(8) 高齢者……54
Ⅷ-7　相互作用……54
(1) 併用禁忌とその理由……54
(2) 併用注意とその理由……54
Ⅷ-8　副作用……55
(1) 重大な副作用と初期症状……55
(2) その他の副作用……55
Ⅷ-9　臨床検査結果に及ぼす影響……56
Ⅷ-10 過量投与　……56
Ⅷ-11 適用上の注意……56
Ⅷ-12 その他の注意　……56
(1) 臨床使用に基づく情報……56
(2) 非臨床試験に基づく情報……56

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目……57
Ⅸ-1　薬理試験……57
(1) 薬効薬理試験……57
(2) 安全性薬理試験……57
(3) その他の薬理試験……57
Ⅸ-2　毒性試験……57
(1) 単回投与毒性試験……57
(2) 反復投与毒性試験……58
(3) 遺伝毒性試験……58
(4) がん原性試験……58
(5) 生殖発生毒性試験……58
(6) 局所刺激性試験……58
(7) その他の特殊毒性……59

Ⅹ. 管理的事項に関する項目……60
Ⅹ-1　規制区分……60
Ⅹ-2　有効期間……60
Ⅹ-3　包装状態での貯法……60
Ⅹ-4　取扱い上の注意……60
Ⅹ-5　患者向け資材……60
Ⅹ-6　同一成分・同効薬……60
Ⅹ-7　国際誕生年月日……60
Ⅹ-8　製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……60
Ⅹ-9　効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……60
Ⅹ-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……60
Ⅹ-11 再審査期間……60
Ⅹ-12 投薬期間制限に関する情報　……60
Ⅹ-13 各種コード　……60
Ⅹ-14 保険給付上の注意　……60

ⅩⅠ. 文献……61
ⅩⅠ-1　引用文献　……61
ⅩⅠ-2　その他の参考文献　……62

ⅩⅡ. 参考資料……63
ⅩⅡ-1　主な外国での発売状況　……63
ⅩⅡ-2　海外における臨床支援情報　……65

ⅩⅢ. 備考……69
ⅩⅢ-1　調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報　……69
(1) 粉砕　……69
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性　……69
ⅩⅢ-2　その他の関連資料　……69

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
^{111}In	Indium-111	インジウム 111
^{125}I/^{131}I	Iodine-125/131	ヨウ素 125/131
^{175}Lu/^{177}Lu	Lutetium-175/177	ルテチウム 175/177
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	L-Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AST	L-Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the curve	曲線下面積
AUC_{last}	AUC from time 0 to last measurable concentration sampling time	0 時間から最終定量可能時点までの AUC
AUC_{inf}	AUC from time 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん抵抗性蛋白質
BED	Biological effective dose	生物学的実効線量
BMI	Body mass index	体格指数
CBR	Clinical benefit rate	クリニカルベネフィット率
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	Maximum blood concentration	最高血液（血漿）中濃度
CPM	Count per minute	1 分間に計測される放射線の数
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影法
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DLP	Data lock point	データロックポイント
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DoR	Duration of responce	奏効期間
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid	1,4,7,10- テトラアザシクロドデカン -1,4,7,10- 四酢酸
DTPA	Diethylene triamine pentaacetic acid	ジエチレントリアミン五酢酸
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E_{max}	Maximum energy	最大エネルギー
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究・治療機構
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GEP	Gastroenteropancreatic	胃腸膵
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HR	Hazard Ratio	ハザード比
IC_{50}	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50% 阻害濃度

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
MDS	Myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MIRD	Medical Internal Radiation Dose (method)	—（放射性薬剤投与による放射線吸収線量を推定する方法）
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
NA	Not applicable	該当しない／データなし 等
NaCl	Sodium chloride	塩化ナトリウム
NE	Not evaluable	評価不能
NEC	Neuroendocrine carcinoma	神経内分泌癌（低分化型）
NEN	Neuroendocrine neoplasm	神経内分泌腫瘍
NET	Neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	No observed effect level	無作用量
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PD	Progressive disease	進行
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PR	Partial response	部分奏効
PRRT	Peptide receptor radionuclide therapy	ペプチド受容体放射性核種療法
QLQ	Quality of life questionnaire	生活の質に関する質問票
QOL	Quality of life	生活の質
RECIST (guideline)	Response evaluation criteria in solid tumours (guideline)	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QTc according to Fridericia's formula	Fridericia 法で算出した QTc
RI	Radioisotope	放射性同位体
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Stable disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
SpO_2	Saturation of percutaneous oxygen	経皮的動脈血酸素飽和度
SSTR	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
Tmax	Time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間
TBMT	Total Bone Marrow Toxicity	骨髄毒性の合計
TK	Thymidine kinase	チミジンキナーゼ
TTP	Time to progression	無増悪期間
VIP	Vasoactive intestinal polypeptide	血管作動性腸管ポリペプチド
V_z	Volume of distribution during the terminal phase	終末相の分布容積
Y	Yttrium	イットリウム

Ⅰ．概要に関する項目

Ⅰ-1．開発の経緯

神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine neoplasm：NEN）は、神経内分泌細胞に由来する腫瘍の総称であり、膵臓、消化管、肺で 8 割以上を占め[i)]、高分化型の神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor：NET）と低分化型の神経内分泌癌（Neuroendocrine carcinoma：NEC）に分類される。高分化型の膵及び消化管の NET ではソマトスタチン受容体（Somatostatin receptor：SSTR）の発現頻度が 80% 以上[ii)]、肺の高分化型カルチノイドでは 75% 以上[iii)] と報告されている。

SSTR は 7 回膜貫通型 G 蛋白質共役型レセプターの一種で、神経伝達や内分泌の制御、細胞増殖の阻害などに関与しており、NET 治療薬の有効な標的の一つである。SSTR には 5 つのサブタイプ（1 ～ 5 型）が存在し、高分化型の NET では SSTR2 型の発現率が高いと報告されている[ii)]。

ルタテラ静注（以下､本剤）は､Advanced Accelerator Applications 社（以下、ADACAP 社）で開発されたソマトスタチンアナログ Tyr^3-Octreotate にキレート剤の DOTA（1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid）を付加させ、放射性ルテチウム 177（^{177}Lu）で標識した ^{177}Lu-DOTATATE であり、ペプチド受容体放射性核種療法（Peptide receptor radionuclide therapy：PRRT）に使用する放射性医薬品である。^{177}Lu は半減期が 6.647 日のベータ線放出核種であり、ベータ線が腫瘍細胞に照射され DNA 損傷を引き起こすことで細胞増殖抑制作用を発揮する。

一方、^{177}Lu の放出するベータ線の最大エネルギー（E_{max}）は 498keV であり、組織中での飛程は最大で約 2.2mm（平均 0.67mm）であるため、周辺の正常組織への傷害が抑えられ、腫瘍への効率的な放射線照射が可能である。

海外では、オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸 NET 患者を対象に実施した海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）、オランダの Erasmus Medical Center による、膵、消化管及び肺 NET を含む SSTR 陽性の固形腫瘍患者を対象とした医師主導の海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Erasmus MC 試験）において有効性及び安全性が示され、これらの結果に基づき、ADACAP 社は 2017 年 9 月に欧州経済領域 31 ヵ国において SSTR 陽性の胃腸膵 NET を効能・効果として承認を取得し、その後、2018 年 1 月に米国で承認を受けた。

日本では、SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺 NET 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（P-1515-11 試験）、及び SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺 NET 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）にて有効性及び安全性が確認され、2021 年 6 月に「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」を効能又は効果として承認を取得した。なお、本剤投与時には、腎臓への被曝低減を目的として、L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみを含有するアミノ酸輸液であるライザケア輸液を併用する必要があり、ライザケア輸液も同時に、「ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）による腎被曝の低減」を効能又は効果として承認を取得した。

Ⅰ-2. 製品の治療学的特性

1. ルタテラ静注は、ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍（NET）の治療における国内初となるペプチド受容体放射性核種療法（PRRT）で使用する製剤である。
   ・放射性ルテチウム 177（^{177}Lu）で標識されたソマトスタチンアナログを投与後、主に SSTR2 に結合し、腫瘍細胞内に取り込まれ、^{177}Lu から放出されるベータ線が DNA 損傷を惹起し、細胞増殖抑制作用を発揮する。
   （「Ⅵ-2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

2. ルタテラ静注は、1 回 7.4GBq を 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。
   ・ルタテラ静注投与時にはアミノ酸輸液であるライザケア輸液を併用する。
   （「Ⅴ-3. 用法及び用量」の項参照）

3. オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸 NET 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験*において、主要評価項目の PFS（中央値）は、ルタテラ静注群では未到達、対照群では 8.5 ヵ月［95% 信頼区間（CI）:5.8, 9.1］であり、ルタテラ静注群で有意な延長を示した［ハザード比 0.177（95%CI:0.108, 0.289）、$p < 0.0001$;log-rank 検定］（検証的解析結果）。（「Ⅴ-5.（4）検証的試験」の項参照）
   ＊：本臨床成績には、国内で承認された併用製剤（ライザケア輸液）とは異なるリシン / アルギニン含有輸液で治療され、また、対照群には国内承認用量よりも高用量の徐放性オクトレオチドが使用された症例が含まれる。

4. 重大な副作用として、骨髄抑制、腎機能障害、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病があらわれることがある。主な副作用（5%以上）は、悪心（60.6%）、嘔吐（42.5%）、食欲減退、下痢、腹部膨満、腹痛、頭痛、浮動性めまい、味覚障害、注射部位反応（過敏反応、硬結、腫瘤、疼痛、腫脹）、脱毛症、疲労であった。
   （「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状、（2）その他の副作用」の項参照）
   詳細については、電子添文の副作用の項及び各臨床成績の安全性の結果を参照すること。

5. ルタテラ静注は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
   （「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」の項参照）

6. 消化管以外を原発とする NET 患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。
   （「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」、「Ⅴ-5.（4）検証的試験」の項参照）

Ⅰ-3. 製品の製剤学的特性

1. 被曝軽減のため、バイアルは鉛容器に梱包されている。
   （「Ⅳ-10.（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照）

2. ルタテラ静注は 30 分かけて点滴静注する。投与開始 30 分前よりライザケア輸液 1000mL を併用する。（「Ⅴ-3. 用法及び用量」の項参照）

Ⅰ-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材：ルタテラによる治療を受ける患者さんとご家族の方へ（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

Ⅰ-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（理由）
・RMP に関しては「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照
・使用成績調査（全例調査）に関しては「V-5.（6）2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

「使用の制限あり」
本剤は放射性医薬品であることから、以下の制限事項を考慮すること。
・本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知（患者退出等を含む）等を遵守し、適正に使用すること。

Ⅰ-6. RMP の概要

RMP の概要（2024 年 4 月）

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・腎機能障害 ・骨髄抑制 ・骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病	ホルモン分泌異常（クリーゼ）	該当なし
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

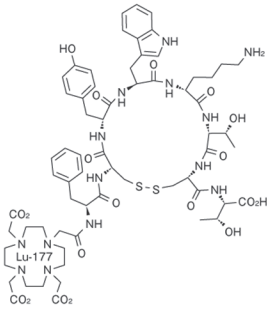
2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査（全例調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

Ⅱ-1. 販売名	
（1）和名	ルタテラ静注
（2）洋名	LUTATHERA Injection
（3）名称の由来	Lutetium からの LUT 及び Therapy からの THERA を組み合わせ命名
Ⅱ-2. 一般名	
（1）和名（命名法）	ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）
（2）洋名（命名法）	Lutetium（^{177}Lu）oxodotreotide（INN）
（3）ステム	ペプチド：-tide
Ⅱ-3. 構造式又は示性式	
Ⅱ-4. 分子式及び分子量	分子式：$C_{65}H_{87}N_{14}O_{19}S_2$ ^{177}Lu 分子量：1609.6
Ⅱ-5. 化学名（命名法）又は本質	hydrogen[N-{[4,7,10-tris(carboxylato-κO-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl-$\kappa^4N^1,N^4,N^7,N^{10}$]acetyl-κO}-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-L-cysteinyl-L-threoninatocyclic(2→7)-disulfide(4-)](^{177}Lu)lutetate(1-)（命名法：INN）
Ⅱ-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験薬識別記号：F-1515 有効成分の別名：^{177}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate、^{177}Lu-DOTATATE

Ⅲ．有効成分に関する項目

Ⅲ-1．物理化学的性質

（1）外観・性状

黄色の澄明な水溶液

本剤の原薬である ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は濃縮した水溶液として製造する。放射性物質としての特性（崩壊）のため、原薬は単離せずに原料から製剤まで一貫して製造するため、本剤原薬の物理化学的特性の知見はない。そのため、「Ⅲ-1. 物理化学的性質（1）、（3）～（6）」については、^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の原薬溶液の物理化学的特性について記載する。
なお、「Ⅲ-1. 物理化学的性質（2）溶解性」については、原薬前駆体である DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate［トリフルオロ酢酸（TFA）塩］について記載する。

（2）溶解性

DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate［トリフルオロ酢酸（TFA）塩］は少なくとも 250mL の水に 1g が可溶である。

（3）吸湿性

該当資料なし

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

（5）酸塩基解離定数

該当資料なし

（6）分配係数

該当資料なし

（7）その他の主な示性値

物理的半減期：6.647 日
崩壊形式：β^{-}
主なβ線エネルギー：0.498MeV（78.6%）、0.385MeV（9.1%）、0.176MeV（12.2%）
主なγ線エネルギー：0.208MeV（11.0%）、0.113MeV（6.4%）
減衰表：

経過時間（時間）	残存放射能（%）
0	100
8	96.6
16	93.3
24	90.1

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）は治療に有用なβ線を放出するとともに、イメージングに有用な 0.113MeV（6.4%）及び 0.208MeV（11.0%）のγ線も放出する。

Ⅲ-2．有効成分の各種条件下における安定性

該当しない（原薬は製造工程において単離されない）

Ⅲ-3．有効成分の確認試験法、定量法

該当しない（原薬は製造工程において単離されない）

Ⅳ. 製剤に関する項目

Ⅳ-1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ルタテラ静注
外観	バイアル・無色～淡黄色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：4.5 ～ 6.0
浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

Ⅳ-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ルタテラ静注	
	1 バイアル中	25mL
有効成分	ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）（検定日時）	7.4GBq
添加剤	ゲンチジン酸	16mg
	アスコルビン酸（EP）	70mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	1.3mg
	酢酸	12mg
	酢酸ナトリウム	17mg
	水酸化ナトリウム	16mg
	生理食塩液	19mL

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

Ⅳ-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

Ⅳ-4. 力価

該当しない

Ⅳ-5. 混入する可能性のある夾雑物

放射性原料である塩化ルテチウム（^{177}Lu）に由来する不純物として、非放射性の不純物及び異核種がある。

・非放射性の不純物：金属イオン及び混入した金属イオンと DOTATATE の錯体。金属イオン量は塩化ルテチウム（^{177}Lu）製造者によって管理される。
・異核種：^{177}Lu は ^{176}Yb 又は ^{176}Lu より生成される。
^{176}Yb が原料の場合は、^{175}Yb(物理的半減期:4.2 日)が生成し、混入する可能性がある。
^{176}Lu が原料の場合は、^{176m}Lu（物理的半減期：3.6 時間）及び ^{177m}Lu（物理的半減期：160.4 日）が生成し、混入する可能性がある。^{176m}Lu は通常の品質管理では検出されない。^{177m}Lu が混入する場合は 0.05%未満である。

Ⅳ-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25 ± 2℃	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ、鉛容器(二次包装)	72 時間	72 時間まで規格内であった
加速試験	32 ± 2℃		48 時間	48 時間まで規格内であった

試験項目：性状、不溶性異物、確認試験（有効成分、^{177}Lu）、pH、純度試験（放射化学的異物）、エンドトキシン試験、無菌試験、定量法（放射能）

Ⅳ-7. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない
Ⅳ-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	該当しない
Ⅳ-9. 溶出性	該当しない
Ⅳ-10. 容器・包装	
（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	被曝軽減のため、バイアルは鉛容器に梱包されている。
（2）包装	25mL［1バイアル］
（3）予備容量	該当しない
（4）容器の材質	

	名称
容器	透明のガラスバイアル（30mL容量）
施栓系	ゴム栓
シール	アルミキャップ

Ⅳ-11. 別途提供される資材類	バイアル防護蓋 注意：本品専用の防護蓋である。 問い合わせ先：医薬情報担当者
Ⅳ-12. その他	該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

Ⅴ-1．効能又は効果

4．効能又は効果
ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍

（解説）
オクトレオチド投与中に増悪したソマトスタチン受容体（SSTR）陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸神経内分泌腫瘍（NET）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験[1,2]）（有効性主要評価のデータカットオフ時点）において、無増悪生存期間（主要評価項目）について本剤群は高用量徐放性オクトレオチド群（対照群）との間に有意差が認められた（ハザード比 0.177（95%CI：0.108, 0.289）、log-rank 検定：$p < 0.0001$）。（「Ⅴ-5.（4）検証的試験」の項参照）医師主導の海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Erasmus MC 試験[3]）では、SSTR 陽性の膵、消化管及び肺 NET 患者を含む固形腫瘍患者（ベースラインの腫瘍評価の記録がある全被験者）において有効性が認められた［主要評価項目である客観的奏効率（ORR）；42.7%（95%CI：38.7, 46.9）］。（「Ⅴ-5.（4）検証的試験」の項参照）
また、NETTER-1 試験の対象（中腸 NET 患者）に一致させた海外試験併合解析[4]（NETTER-1 試験 111 例、同サブスタディ 11 例、Erasmus MC 試験 153 例）の ORR は、NETTER-1 試験、Erasmus MC 試験及び併合解析（それぞれ 12.3%、21.6%、17.5%）と同様の結果が示された。さらに両試験のサブスタディ[5-8]において薬物動態及び被曝線量の類似性が確認された。
SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺 NET 患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）[9,10]において、中腸 NET 患者 5 例における客観的奏効達成例は 3 例、本剤初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は 5 例中 5 例であり、被験者数が少ないものの、NETTER-1 試験の結果と明確な差はないと判断した。さらに SSTR 陽性の膵、消化管又は肺 NET 患者 15 例での ORR は 46.7%（90%CI：24.4, 70.0）であり、SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺 NET 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（P-1515-11 試験）[11,12]において、膵又は消化管 NET 患者 6 例[a]における客観的奏効達成例は 4 例であり、Erasmus MC 試験の結果と明確な差はないと判断した。
2 つの海外臨床試験と 2 つの国内臨床試験を用いて検討した薬物動態及び被曝線量についても、「中腸 NET 患者」と「膵、消化管及び肺 NET 患者」、外国人と日本人の間に差は認められなかった。
さらに、Erasmus MC 試験において、原発不明 NET 患者等でも奏効が確認されており、膵、消化管及び肺以外を原発とする NET 患者でも膵、消化管及び肺 NET 患者と同様の有効性が得られると考えた。以上を踏まえ、本剤の効能又は効果を「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」とした。
a）肺 NET 患者は登録例なし

注）徐放性オクトレオチド酢酸塩の承認されている「消化管神経内分泌腫瘍」における用法及び用量は「通常、成人にはオクトレオチドとして 30mg を 4 週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。」である。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、ソマトスタチン受容体陽性の判定方法、前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

（解説）
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）及び海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）で設定された組み入れ基準（登録基準）や実施方法に従った上で、本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の適応患者の選択にあたっては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知して実施する必要がある。（「V-5.（4）検証的試験」の項参照）また、NETTER-1 試験では、消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍患者は対象外であったこと及び消化管以外を原発とする神経内分泌腫瘍患者に対する本剤の検証的な試験の成績は得られていないことから、当該患者に対しては本剤以外の治療の実施についても慎重に検討する必要がある。

V-3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）として 1 回 7.4GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（解説）
PRRT 時には本剤とリシン / アルギニン含有輸液（1000mL 中に L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩のみをそれぞれ 25g を含有する輸液；ライザケア輸液）は必ず併用する必要がある。投与方法は、本剤の投与前 30 分からリシン / アルギニン含有輸液の投与を開始する。リシン / アルギニン含有輸液は、1 回 1000mL を 4 時間かけて点滴静注する。本剤は 30 分間かけて点滴静注する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

1 回の投与量に関して、Erasmus MC 試験サブスタディ（被曝線量評価）[7] で検討した本剤の忍容性評価では、投与した最大用量である 7.4GBq まで用量制限毒性（DLT）の発現は認められず、海外臨床試験における単回投与量として 7.4GBq が設定された。（「V-5.（3）用量反応探索試験」の項参照）
また、国内第Ⅰ相試験（P-1515-11 試験 [11]）でも、本剤 7.4GBq 単回投与で DLT の発現は認められず、「忍容性あり」と評価された。（「V-5.（4）検証的試験」の項参照）
骨髄及び腎臓で重篤な障害の発生が危惧される吸収線量の閾値をそれぞれ 2Gy 及び 23Gy とした Erasmus MC 試験サブスタディ（被曝線量評価）において、本剤 7.4GBq 単回投与の被曝線量から累積投与放射能（4 回投与）29.6GBq あたりの骨髄及び腎臓の吸収線量を算出すると、平均値はいずれも閾値を下回り、許容範囲内と判断した（それぞれ 1.2 ± 1.0Gy 及び 21.2 ± 7.0Gy）。しかしながら、一部の被験者では閾値を超えていたことから、さらに長期追跡調査等のデータをもとに、本剤を 29.6GBq 投与したときの骨髄及び腎臓の吸収線量並びに腎臓の生物学的実効線量（BED）と毒性の相関を評価した結果、骨髄の吸収線量は 3.7Gy まで血液学的毒性が認められず、腎臓の吸収線量及び BED は、それぞれ 30Gy 及び 40Gy まで長期腎毒性は認められなかった。（「V-5.（3）用量反応探索試験」の項参照）
NETTER-1 試験サブスタディ [8] における被曝線量の評価において本剤を 4 回（29.6GBq）投与した場合に、Erasmus MC 試験で確認された毒性発現の閾値を超える値を示す被験者は認められなかった。さらに、2 つの国内臨床試験 [9,11] における本剤 7.4GBq 単回投与時の被曝線量から 4 回投与した際の被曝線量を算出した結果、骨髄及び腎臓の平均吸収線量並びに腎臓の BED は NETTER-1 試験の結果と類似しており、毒性発現の閾値を超える値を示す被験者は認められなかった。

以上のように、本剤の単回投与における忍容性及び被曝線量の結果から、日本人においてもリシン / アルギニン含有輸液併用下で本剤を 1 回 7.4GBq の用量で計 4 回（29.6GBq）投与することは、安全性及び被曝線量の観点から許容可能と判断した。
2 つの国内臨床試験で実施した本剤の用法及び用量は、海外臨床試験とほぼ同様であり、リシン / アルギニン含有輸液併用下において本剤 7.4GBq を 8 週間間隔で最大 4 回投与し、国内外の臨床試験結果から、日本人の「SSTR 陽性の NET 患者」においても、有用性が示唆された。（「V-1. 効能又は効果」の項参照）
なお、リシン / アルギニン含有輸液は、PRRT に関する海外のガイドラインで推奨されている用法・用量（1000mL を本剤投与前 30 分から 4 時間かけて投与）と同様であった。
以上から、リシン / アルギニン含有輸液併用下における本剤の用法及び用量を「通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）として 1 回 7.4GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与による腎被曝の低減のため、1000mL 中にアミノ酸として L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25g のみを含有する輸液製剤を本剤投与 30 分前から投与すること。

7.2 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。［8.1、8.2、11.1.1、11.1.2 参照］

副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安

副作用	程度[注)]	処置
血小板数減少	Grade2 以上の場合	・3.7GBq に減量する。 ・減量後に再発が認められない場合、7.4GBq に再増量することができる。 ・前回投与から 16 週以内に回復しない場合又は減量後に再発した場合、投与中止する。
腎機能障害	・クレアチニンクリアランス(Ccr)が 40mL/min 未満の場合 ・Ccr がベースラインから 40% 以上低下し、かつ血清クレアチニン値がベースラインから 40% 以上上昇した場合	
上記以外の副作用	Grade3 以上の場合	

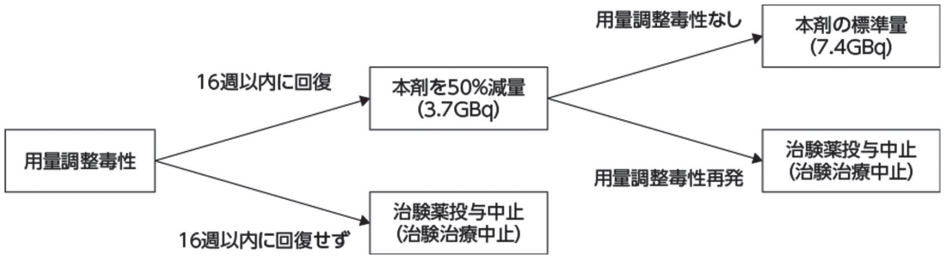
注）Grade は NCI-CTCAE ver.4.0 に準じる。

（解説）

7.1 本剤は、腎臓の糸球体で濾過された後、一部が近位尿細管で再吸収・保持されるため、腎臓の被曝が増大し、腎障害が発現する懸念がある。リシン及びアルギニンは、本剤の近位尿細管における再吸収を競合阻害し、尿中への排泄を促進して腎臓の被曝を低減する。
海外第 I / II 相試験（Erasmus MC 試験）サブスタディ（被曝線量評価）[7)] において、リシン / アルギニン含有輸液（リシン塩酸塩 25g 及びアルギニン塩酸塩 25g のみを塩化ナトリウムを含む溶液 1000mL に溶解したアミノ酸輸液）を併用投与した際、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）の腎臓での平均滞留時間が、併用しない場合の 26%（範囲:3% ～ 42%）短縮し、腎臓における推定吸収線量（MIRD 法）は平均 47%（範囲：34% ～ 59%）減少することが示された。（「V-5.（2）臨床薬理試験」の項参照）

7.2 副作用があらわれた場合は、重症度等に応じた対応が必要である。
本剤の休薬・減量・投与中止の目安については、海外第 III 相試験（NETTER-1[1)]）及び国内第 I / II 相試験（P-1515-12[9)]）における休薬・減量・投与中止基準に準じて設定した。（「V-5.（4）検証的試験」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8.（1）重大な副作用と初期症状、（2）その他の副作用」の項参照）

国内臨床試験における用量調整毒性が発現した場合の対応方法



V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国内 第Ⅰ相	P-1515-11	SSTR 陽性、切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺 NET 患者：6 例	単施設 非対照 非盲検	安全性、忍容性、薬物動態、被曝線量、有効性	本剤／リシン / アルギニン含有輸液、7.4GBq/ 回／ 1000mL/ 回、いずれも 8 週間間隔で最大 4 回投与	◎
国内 第Ⅰ/Ⅱ相	P-1515-12	SSTR 陽性、切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺 NET 患者：15 例（中腸 NET 患者 5 例）	多施設共同 非対照 非盲検	安全性、有効性、薬物動態、被曝線量	本剤／リシン / アルギニン含有輸液、7.4GBq/ 回／ 1000mL/ 回、いずれも 8 週間間隔で最大 4 回投与	◎
海外 第Ⅰ/Ⅱ相	Erasmus MC	SSTR 陽性、固形腫瘍患者 : 1214 例（オランダ人 : 811 例、非オランダ人 : 403 例）	単施設 非対照 非盲検 （医師主導試験）	安全性、有効性	ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）7.4GBq/ 回を 6 ～ 13 週間間隔で最大 4 回投与、各投与時点でリシン / アルギニン含有輸液 [a)] を併用	○
サブスタディ		SSTR 陽性、固形腫瘍患者 : 615 例		被曝線量	ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）1.85、3.7、5.55 又は 7.4GBq/ 回を 6 ～ 13 週間間隔で最大 4 回投与、リシン / アルギニン含有輸液 [a,b)] を併用	
		SSTR 陽性、固形腫瘍患者 : 31 例		薬物動態	ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）1.85、3.7 又は 7.4GBq/ 回を単回投与、リシン / アルギニン含有輸液 [a)] を併用	○
海外 第Ⅲ相	NETTER-1	SSTR 陽性、切除不能又は遠隔転移を有する中腸 NET 患者：229 例 ・本剤群：116 例 ・対照群：113 例	多施設共同 層別 実薬対照 非盲検 無作為化	有効性、安全性	・本剤群：本剤 7.4GBq/ 回を 8 週間間隔で最大 4 回投与、各投与時点でリシン / アルギニン含有輸液 [c)] を併用 [d)] ・対照群：徐放性オクトレオチド酢酸塩 60mg/ 回を 4 週間間隔で筋肉内注射	◎
サブスタディ （目的別に 4 試験）		SSTR 陽性、切除不能又は遠隔転移を有する中腸 NET 患者 : 20 例（尿代謝物 : 25 例、心臓安全性 : 18 例）	多施設共同 非対照 非盲検	被曝線量、薬物動態、尿代謝物、心臓安全性	本剤 7.4GBq/ 回を 8 週間間隔で最大 4 回投与、各投与時点でリシン / アルギニン含有輸液 [c)] を併用	○

◎：評価資料、○：参考資料

a) Erasmus MC 試験及びサブスタディで併用したリシン / アルギニン含有輸液［リシン塩酸塩 25g 及びアルギニン塩酸塩 25g のみを塩化ナトリウムを含む溶液 1000mL に溶解したアミノ酸輸液］は、ライザケア輸液と有効成分含量は同一である。

b) リシン / アルギニン含有輸液併用の有無による腎臓の被曝線量評価における被験者は、併用下 4 例、非併用下 5 例であった。

c) NETTER-1 試験及びサブスタディでは市販のリシン / アルギニン含有総合アミノ酸輸液［欧州 : リシン 18g、アルギニン 22.6g/2000mL 含有製剤、米国 : リシン 21.0g、アルギニン 20.4g/2000mL 含有製剤］が使用された。
これらはライザケア輸液と同等量のリシン及びアルギニンを含有する。

d) 徐放性オクトレオチド酢酸塩 30mg/ 回を本剤の投与翌日及び最終投与翌日以降は 4 週間間隔で筋肉内注射した。

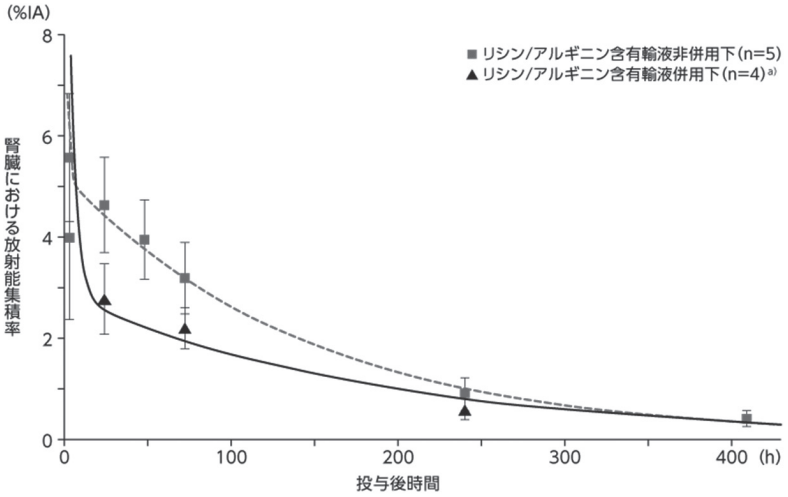
（2）臨床薬理試験

1）忍容性試験

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Erasmus MC 試験）サブスタディ（被曝線量評価、外国人のデータ）[7)]
・リシン / アルギニン含有輸液併用による腎被曝の低減

腫瘍量が少ない SSTR 陽性の固形腫瘍患者 6 例 [a)] について、同一被験者にリシン / アルギニン含有輸液（リシン塩酸塩 25g 及びアルギニン塩酸塩 25g のみを塩化ナトリウムを含む溶液 1000mL に溶解したアミノ酸輸液）非併用下でルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）1.85GBq を単回点滴静脈内投与し、その 6 ～ 9 週間後にリシン / アルギニン含有輸液併用下でルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）1.85GBq を単回点滴静脈内投与した。リシン / アルギニン含有輸液非併用下での腎臓へのルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）の分布は、α相で投与放射能の 45% が半減期 49 分で、β相では投与放射能の 8% が半減期 7.5 時間で、γ相では 3.5% が半減期 146 時間で消失した。一方、リシン / アルギニン含有輸液併用下では、α相で投与放射能の 31% が半減期 26 分で、β相では投与放射能の 13% が半減期 2.7 時間で、γ相では 2.9% が半減期 131 時間で消失した。以上より、リシン / アルギニン含有輸液併用によって、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。腎臓での平均滞留時間は 26%（範囲：3%～ 42%）短縮された。
また、腎臓の吸収線量に対するリシン / アルギニン含有輸液の併用が及ぼす影響を検討した結果、リシン / アルギニン含有輸液の併用により、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）の腎臓の推定吸収線量（MIRD 法）は平均 47%（範囲：34% ～ 59%）減少し、被曝の低減に有用であることが確認された。

リシン / アルギニン含有輸液非併用・併用による腎臓における放射能の集積と消失



ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）の血漿、腎臓、及び尿中クリアランス

	リシン / アルギニン含有輸液	%IA $_{\alpha}$	T $_{\alpha}$（min）	%IA $_{\beta}$	T $_{\beta}$（h）	%IA $_{\gamma}$	T $_{\gamma}$（h）
血漿	非併用下（n=5）	75 ± 2	4.2 ± 0.1	19.1 ± 0.5	0.88 ± 0.02	5.03 ± 0.06	7.95 ± 0.03
	併用下　（n=4）	78 ± 4	5.8 ± 0.3	16.0 ± 0.4	2.72 ± 0.04	0.80 ± 0.01	55.1 ± 0.3
腎臓	非併用下（n=5）	45 ± 1	49 ± 1	8.0 ± 0.2	7.5 ± 0.2	3.53 ± 0.01	146 ± 0.4
	併用下　（n=4）	31 ± 1	26 ± 2	13 ± 1	2.7 ± 0.1	2.87 ± 0.02	131 ± 1
尿	非併用下（n=4）	30.5 ± 0.2	50.0 ± 0.4	62.4 ± 0.2	7.5 ± 0.1	9.2 ± 0.1	150 ± 8
	併用下　（n=3）	45.4 ± 0.3	89.0 ± 2.0	52.6 ± 0.3	51.2 ± 0.6	NA	NA

平均値±標準偏差、NA：該当しない
%IA：初期相（α）、中間相（β）、終末相（γ）において血漿又は腎臓から消失した、あるいは尿中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合
T：初期相（α）、中間相（β）、終末相（γ）における消失半減期
a）6 例のうち 1 例は初回のルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）投与後に、原病の進行により死亡したため、解析から除外した。また、画像データが利用できなかったため、リシン / アルギニン含有輸液併用下の対象は 4 例となった。

・吸収線量への影響

「V-5.（3）用量反応探索試験」の項参照

注）本剤の用法及び用量に関連する注意（抜粋）は「本剤投与による腎被曝の低減のため、1000mL 中にアミノ酸として L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25g のみを含有する輸液製剤（ライザケア輸液）を本剤投与 30 分前から投与すること。」である。

2）QT/QTc 評価

海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）サブスタディ（心臓安全性評価、外国人のデータ）[13)]

中腸 NET 患者 18 例を対象に、24 時間ホルター心電図を用いて本剤 7.4GBq 投与時の QT/QTc 間隔への影響を検討したところ、QTcF のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は本剤投与中－4.0msec、投与終了時－3.8msec、投与終了後 2 時間 2.8msec、4 時間 4.2msec、8 時間 10.0msec、24 時間 11.1msec であり、QTcF ＞ 480msec 及び QTcF 変化量＞ 60msec を示した被験者はいなかった。曝露 - 反応解析では、本剤の血中放射能濃度と QTc 間隔に関して有意な負の相関（傾き－0.019msec（90%CI：－0.026, －0.012）、p ＝ 0.0000）[a)] が認められ、QTcF 変化量の予測値は、血中放射能濃度のピーク時点で－1.71msec（90%CI：－5.51, 2.08）であった。以上から、QT/QTc に及ぼす本剤の臨床的影響は認められなかった。

a）QTcF のベースラインからの変動を従属変数、時間を因子として組入れ、ベースラインの QTcF を共変量とした線形混合効果モデルにより算出した。

（3）用量反応探索試験

本試験は参考資料として提出した試験であり、一部承認外の成績が含まれるが、承認審査の過程で評価された成績のため掲載している。

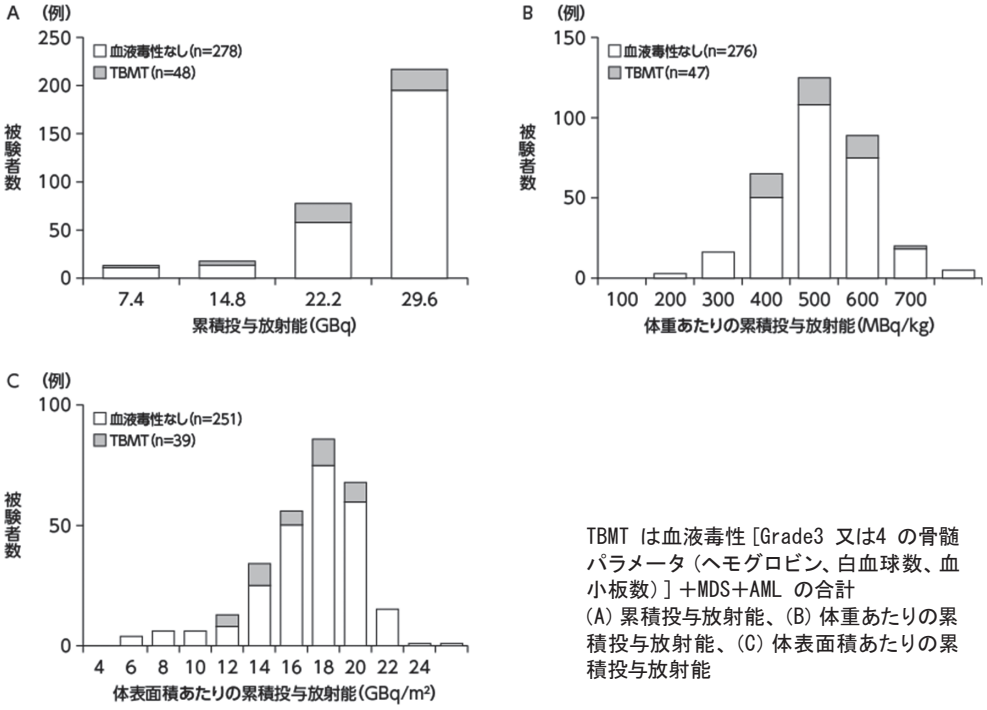
ソマトスタチン受容体陽性の固形腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験サブスタディでの被曝線量評価

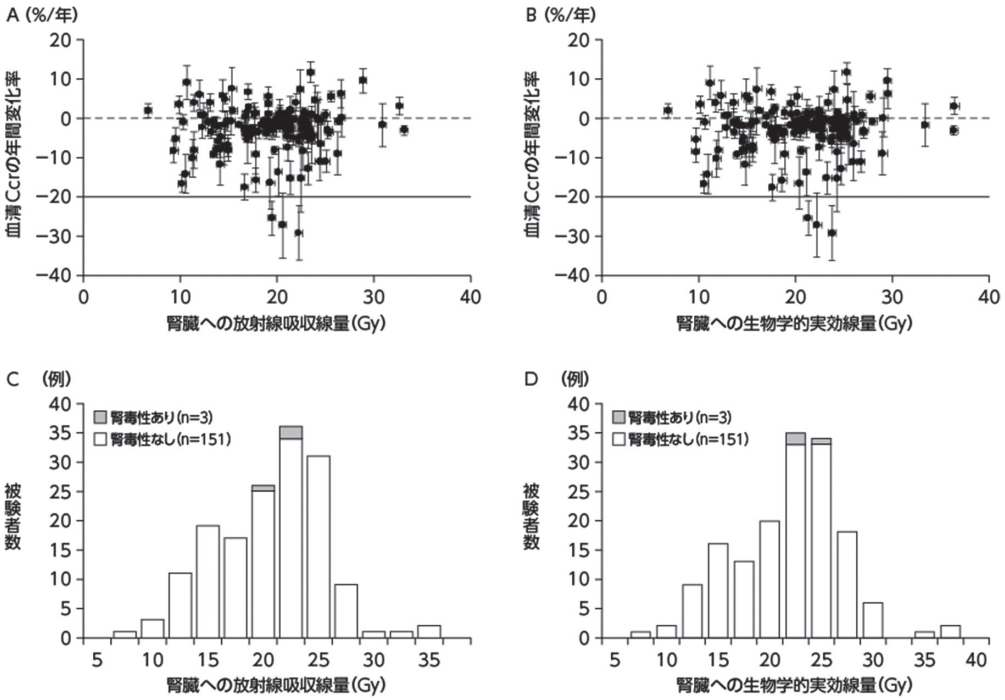
[Erasmus MC 試験サブスタディ（被曝線量評価、外国人のデータ）][7)]

目的：SSTR 陽性の固形腫瘍患者を対象として、リシン / アルギニン含有輸液[a)] 併用下でルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）による PRRT を実施した時の体内分布、線量測定、毒性データを後ろ向きに解析する。

a）リシン塩酸塩 25g 及びアルギニン塩酸塩 25g のみを塩化ナトリウムを含む溶液 1000mL に溶解したアミノ酸輸液

試験デザイン	単施設、非盲検、非対照、医師主導試験
実施国	オランダ
対象	SSTR 陽性の固形腫瘍患者 615 例
主な登録基準	・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実質以上である ・ヘモグロビン≧ 5.5mmol/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≦ 150μmol/L、クレアチニンクリアランス≧ 40mL/min ・Karnofsky performance score ≧ 50 ・妊娠していない
試験方法	(1) 体内分布及び被曝線量の評価 被験者を 4 つのグループに分け、グループ 1 の初回投与を除き、リシン / アルギニン含有輸液（1000mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与）の投与開始 30 分後にルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）を点滴静脈内投与し、以後、6 ～ 13 週間間隔で最大 4 回投与した。 ・グループ 1（6 例）：初回はリシン / アルギニン含有輸液を併用せずにルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）1.85GBq を 10 分かけて投与し、その後、リシン / アルギニン含有輸液併用下で最大で累積投与量 27.8GBq まで投与した。 ・グループ 2（7 例）：ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）3.7GBq を 20 分かけて投与し、その後、最大で累積投与量 29.6GBq まで投与した。 ・グループ 3（19 例）：ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）7.4GBq を 30 分かけて投与し、その後、最大で累積投与量 29.6GBq まで投与した。 ・グループ 4（合計 615 例）：グループ 1 ～ 3 を含む登録された全被験者をグループ 4 として個々の被験者の腎臓の吸収線量を確認した。 (2) 用量漸増試験 ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）の用量を 4 段階に分け、初回投与量としてレベル 1：1.85GBq（グループ 1 と同一被験者、初回のみ単剤投与）、レベル 2：3.7GBq、レベル 3：5.55GBq、レベル 4：7.4GBq をリシン / アルギニン含有輸液（1000mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与）の投与開始 30 分後に投与した。各用量レベルの被験者には、次のレベルの最初の 5 例で増量された用量の忍容性が確認された場合に、増量した用量のルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）を投与することとし、最大で累積投与放射能 29.6GBq まで投与した。
評価項目	急性毒性、体内分布、被曝線量、安全性

結果	有効性	**用量漸増試験による急性毒性の評価** 用量漸増試験における急性毒性評価として、腎機能は血清クレアチニン濃度、骨髄機能は血小板数、白血球数及びヘモグロビン、肝機能はAST、ALT、ALP及びγ-GTPを検査項目とした。 最大投与量の7.4GBq用量制限毒性（DLT）の発現はみられなかった。 **血液毒性で評価した長期骨髄毒性** 長期追跡した被験者（326例）に発現したGrade3又は4の血液毒性は、血小板減少症29例、白血球減少症22例、貧血16例、汎血球減少症34例、骨髄異形成症候群（MDS）2例、急性骨髄性白血病（AML）3例であり、各血液毒性の発現と累積投与放射能（7.4GBq群、14.8GBq群、22.2GBq群、29.6GBq群）との間に相関関係はみられなかった[a)]。同様に各血液毒性の発現と体重（データ数323例）又は体表面積（290例）あたりの累積投与放射能との間にも相関関係はみられなかった[a)]。 さらに、これらGrade 3又は4の血液毒性、MDS又はAMLを発現した48例を骨髄毒性の合計（TBMT）と定義すると、TBMTの発現割合は累積投与放射能22.2GBq群25%（20/79例）が29.6GBq群10%（22/216例）より高かった（図）。しかし、体重又は体表面積あたりの累積投与放射能とTBMTの発現割合に相関関係はみられなかった[a)]。 血液毒性の時間的な回復について、最終治療後24ヵ月まで評価したが、累積投与放射能22.2GBq群と29.6GBq群では、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なかった。 **累積投与放射能とTBMTの発現被験者数との関連性**  TBMTは血液毒性［Grade3又は4の骨髄パラメータ（ヘモグロビン、白血球数、血小板数）］＋MDS＋AMLの合計 (A) 累積投与放射能、(B) 体重あたりの累積投与放射能、(C) 体表面積あたりの累積投与放射能 **骨髄に対する吸収線量の閾値** 骨髄の吸収線量データのある29例の29.6GBq（7.4GBq × 4コース）あたりの骨髄の吸収線量（平均値±標準偏差）は1.2 ± 1.0Gyであり、骨髄に対して重篤な障害の発生が危惧される吸収線量の閾値とされる2Gy[14)]を下回った。このうち骨髄穿刺液データのある14例の骨髄吸収線量と急性及び長期の血小板数低下（放射線感受性が最も高い）との間に相関関係は認められなかった[a)]。 本検討の骨髄の推定吸収線量の中央値は0.74Gyで、その範囲は0.3 ～ 3.8Gyであったことから、骨髄の吸収線量の閾値は3.7Gyと判断された。 **腎臓の吸収線量と毒性** 腎臓の線量測定を行い長期追跡した154例を対象に、腎毒性の指標を血清CCrの年間変化率として腎臓の吸収線量及びBEDとの関連性を検討したところ、CCrの年間変化率が20%以上低下した被験者は3例のみであり、腎臓の吸収線量及びBEDとの相関は認められなかった[a)]。 また、放射線量2.5Gyごとに CCrの年間変化率をプロットして腎毒性発現の閾値を求めたところ、30Gyまでの放射線量範囲に腎毒性の閾値は認められず、同様にBEDでは40Gyまでに閾値は認められなかった（二項ロジスティック回帰分析）。

結果	有効性	腎臓の線量測定と血清 Ccr の年間変化率との関連性  上段：Ccr の年間変化率のプロット：（A）腎臓の吸収線量、（B）腎臓の BED。エラーバーは、各被験者の Ccr データに関連する標準誤差、実線は腎毒性の Ccr 閾値（年間変化率：－20%）を示す。 下段：（C）及び（D）は、それぞれ（A）及び（B）のデータをヒストグラムで示した。「腎毒性あり」は、血清 Ccr の年間低下率＞ 20%（上段の実線の下側）とした。 a）ロジスティック回帰分析
	安全性	「V-5.（4）検証的試験」の項参照

注）本剤は、1 バイアル 25mL 中に、有効成分として、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）（検定日時）7.4GBq、添加剤として、ゲンチジン酸 16mg、アスコルビン酸（EP）70mg、ジエチレントリアミン五酢酸 1.3mg、酢酸 12mg、酢酸ナトリウム 17mg、水酸化ナトリウム 16mg、生理食塩液 19mL を含有する。本剤の承認されている効能又は効果は「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」、用法及び用量は「通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）として 1 回 7.4GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注）リシン / アルギニン含有輸液（販売名：ライザケア輸液）の承認されている効能又は効果は「ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）による腎被曝の低減」、用法及び用量は「通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）投与開始 30 分前より 1 回 1000mL を 4 時間かけて点滴静注する。」である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

本試験は一部承認外の成績が含まれるが、国内承認申請資料として提出し、評価されているため掲載している。

1）ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸神経内分泌腫瘍患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験、外国人のデータ）[1)]

目的：オクトレオチド投与中に増悪した SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸 NET 患者を対象に、本剤と徐放性オクトレオチド酢酸塩（以下、徐放性オクトレオチド）の併用投与について、高用量徐放性オクトレオチドを対照として、有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同（欧州 27 施設、米国 14 施設）、層別、非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験
実施国	欧州、米国

対象	オクトレオチド投与中に増悪したSSTR陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸NET患者229例［FAS：229例、SAF：223例］
登録基準	・転移性又は局所進行性で、登録時点で手術（根治切除）不能の、組織学的に中腸NETと診断された患者（中央判定） ・Ki-67 index ≦ 20%（中央判定） ・無作為化の少なくとも12週前から3～4週間間隔で徐放性オクトレオチド20mg又は30mgの固定用量が投与されている患者 ・年齢が18歳以上の患者 ・徐放性オクトレオチドによる治療を固定用量（20～30mg/3～4週）にて継続中に、中央判定においてRECIST規準Ver.1.1での腫瘍の増悪が確認（2回のCT/MRI画像で確認）された患者 ・無作為化前24週以内のインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィにより、CT/MRI画像で確認された全標的病変でSSTRの存在が確認されている患者（中央判定） ・各標的病変へのインジウムペンテトレオチド（^{111}In）の集積が、プラナー像で正常肝実質以上の患者（中央判定） ・Karnofsky performance scoreが60以上である患者 ・測定可能病変が少なくとも1つ存在する患者
主な除外基準	・血清クレアチニンが150μmol/L（1.7mg/dL）より高値、又はクレアチニンクリアランスが50mL/min未満の患者 ・ヘモグロビンが5.0mmol/L（8.0g/dL）未満、白血球数が2×10^9/L（2000/mm^3）未満、又は血小板数が75×10^9/L（75×10^3/mm^3）未満の患者 ・総ビリルビンが3×基準値上限より高い患者 ・血清アルブミンが3.0g/dL未満で、プロトロンビン時間が基準値範囲外の患者 ・妊娠中又は授乳中の患者 ・妊娠可能（外科的に不妊ではなく、最後の月経が2年以内）な女性患者、あるいは外科的に不妊でない又は妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者で、有効な非ホルモン系の避妊（子宮内避妊具、物理的な避妊と殺精子剤を組み合わせた方法）を行っていない患者 ・無作為化前12週以内に、30mgを超える徐放性オクトレオチド投与を3～4週間間隔で受けている患者 ・無作為化前にPRRTを受けたことがある患者 ・無作為化前12週以内に、何らかの手術、放射線塞栓療法、化学塞栓療法、化学療法あるいはラジオ波焼灼療法を受けた患者 ・無作為化前4週以内に、インターフェロン、エベロリムス（mTOR阻害剤）又はその他の全身治療を受けた患者 ・本試験への登録前に脳転移がある患者。ただし、登録の少なくとも24週前までに治療により安定化している場合は除外対象としない。脳転移の病歴がある患者については、登録前に頭部CT撮像を行い、病状の安定を確認する。 ・コントロール不良のうっ血性心不全（NYHA心機能分類Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ）を患っている患者 ・コントロール不良の糖尿病（空腹時血糖値が2×基準値上限より高い）を患っている患者 ・短時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており、治験薬投与前後24時間の休薬ができない患者、又は長時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており、治験薬投与前6週間の休薬ができない患者。ただし、長時間作用型ソマトスタチンアナログ治療を継続中に撮像したインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィのプラナー画像上で、標的病変への集積が正常肝実質と同等以上の場合は休薬する必要はない。 ・骨髄の25%以上に及ぶ外照射治療を受けたことがある患者 ・突発性の尿失禁が起こりうる患者 ・非黒色腫皮膚がん及び子宮頸部上皮内を除く既知の悪性腫瘍がある患者。ただし、完治しており、5年以上再発が認められない場合は除外対象としない。
試験方法	・本剤と徐放性オクトレオチド30mgの併用投与（以下、本剤群）又は高用量徐放性オクトレオチド投与（以下、対照群）に無作為に1：1に割り付けた。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）腫瘍集積スコア[a)]最高値（Grade2、3、4）及び無作為化直前の固定用量における徐放性オクトレオチドの治療期間（≦6ヵ月、＞6ヵ月）を層別割付因子とした。なお、徐放性オクトレオチドはいずれも72週間まで［もしくはPFSイベント（中央判定による増悪又は死亡）発生まで］投与した。 〈本剤群〉FAS：116例、SAF：112例 リシン/アルギニン含有輸液[b),#1]（2000mLを4時間かけて点滴静脈内投与）[※1]の投与開始30分後に本剤7.4GBqを30分かけて点滴静脈内投与した。本剤7.4GBqは8（±1）週間間隔[※2]で最大4回投与し、各投与翌日及び最終投与翌日以降は4週間（±3日間）間隔で徐放性オクトレオチド30mgを筋肉内投与した[※3,#2]。 〈対照群〉FAS：113例、SAF：111例 徐放性オクトレオチド60mgを4週間（±3日間）間隔で筋肉内投与した[#3]。 ・治療期間中に増悪と判定された場合、又は増悪が認められなかった場合は無作為化後76週に、長期追跡調査へ移行した。 ・長期追跡調査として、158件のOSイベント（死亡）が発生した日、又は最後の無作為化が実施されてから5年経過した日のいずれか早い日までとし、6ヵ月毎に安全性、後治療、生存情報を評価した。

試験方法	a）インジウムペンテトレオチド（^{111}In）腫瘍集積スコア（Krenning's scale）[15]

Grade	集積の程度
0	集積なし
1	正常肝より低い集積
2	正常肝と同等の集積
3	正常肝より高い集積
4	正常な脾臓又は腎臓より高い集積

b）市販の総合アミノ酸輸液製剤（2000mL 以下）のうち、L-リシン及び L-アルギニンの含有量の合計が 36g 以上、かつそれぞれの含有量が 24g を上限として最も多いものを用いることとされ、欧州ではリシン 18g、アルギニン 22.6g/2000mL 含有製剤、米国ではリシン 21.0g、アルギニン 20.4g/2000mL 含有製剤が使用された。これらは、ライザケア輸液と同等量のリシン及びアルギニンを含有する。

#1：国内での本剤の承認された用法及び用量に関連する注意では、「1000mL 中にアミノ酸として L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25g のみを含有する輸液製剤（ライザケア輸液）を本剤投与 30 分前から投与すること。」である。

#2：オクトレオチド製剤の併用投与は、長時間作用型徐放性オクトレオチド製剤は本剤投与の 6 週間前から投与日まで、短時間作用型オクトレオチド製剤は本剤投与の 24 時間前から 4 時間後まで避けることとした。

#3：国内での徐放性オクトレオチド酢酸塩の「消化管神経内分泌腫瘍」に対する承認された用法及び用量は、「オクトレオチドとして 30mg を 4 週毎に筋肉内投与」である。

※ 1：リシン / アルギニン含有輸液の投与開始前に制吐剤を静脈内投与（ボーラス）した。

※ 2：急性毒性回復のために、投与間隔は 16 週まで延長可とした。

※ 3：オクトレオチド製剤の併用投与は、長時間作用型徐放性オクトレオチド製剤は本剤投与の 6 週間前から投与日まで、短時間作用型オクトレオチド製剤は本剤投与の 24 時間前から 4 時間後まで避けることとした。

評価項目

〈有効性〉

・主要評価項目：PFS

腫瘍縮小効果は、RECIST 規準 Ver. 1.1 に基づいて判定した。

・副次評価項目：ORR、OS、TTP、DoR、QOL 評価 [c]

c）QOL は、EORTC QLQ-C30 調査票を用いて評価した。

〈安全性〉

有害事象、臨床検査 等

解析計画

・有効性は FAS、安全性は治験薬が投与された被験者を SAF として解析した。

・有効性、安全性は各データカットオフ時点のものを解析した。

・PFS の解析は、74 件の PFS イベント発生後に実施する計画とした。

・最終的な OS の解析は、158 例目の死亡発生時又は最後の無作為化の日から 5 年が経過した後に実施することとした。OS の中間解析は、O'Brien-Fleming 法で調整した有意水準を $\alpha = 0.000085$ で実施した。

・ORR と OS は、familywise type I error を調整するために階層法を用い、OS の解析を実施する前に、$p = 0.05$ で ORR が満たされている条件とした。

結果

患者背景（FAS）

患者特性		本剤群（n = 116）	対照群（n = 113）
年齢（歳）		63.4 ± 9.4	64.1 ± 9.7
性別	男性	63（54.3）	53（46.9）
	女性	53（45.7）	60（53.1）
BMI（kg/m^2）		25.6 ± 4.8	26.0 ± 6.5
人種	白人	92（79.3）	96（85）
	黒人（アフリカ系アメリカ人を含む）	5（4.3）	5（4.4）
	アジア人	1（0.9）	0
	ヒスパニック	6（5.2）	2（1.8）
	不明 [a]	12（10.3）	9（8.0）
	その他	0	1（0.9）
病期	Ⅲ B	4（3.4）	9（8.0）
	Ⅳ	105（90.5）	89（78.8）
	評価なし	7（6.0）	13（11.5）
原発巣	空腸	6（5.2）	9（8.0）
	回腸	86（74.1）	82（72.6）
	虫垂	1（0.9）	2（1.8）
	右側結腸	3（2.6）	1（0.9）
	その他	20（17.2）	19（16.8）
初回の中腸 NET 診断から スクリーニングまでの期間（月）		45.7（5, 284）	57.8（7, 267）

結果

患者背景（FAS）

患者特性		本剤群（n ＝ 116）	対照群（n ＝ 113）
初回の転移診断から スクリーニングまでの期間 b)（月）		42.6（2, 284）	38.3（1, 267）
転移	あり	116（100.0）	111（98.2）
	肝臓	98（84.5）	94（83.2）
	リンパ節	77（66.4）	66（58.4）
	骨	12（10.3）	12（10.6）
	肺	11（9.5）	5（4.4）
	その他	40（34.5）	36（31.9）
がん手術歴	あり	93（80.2）	94（83.2）
	切除	90（77.6）	94（83.2）
	焼灼術	6（5.2）	11（9.7）
	化学塞栓術	14（12.1）	11（9.7）
腫瘍集積スコア（最高値）c) Grade2/Grade3/Grade4		11（9.5）/ 35（30.2） / 70（60.3）	12（10.6）/ 34（30.1） / 67（59.3）
腫瘍集積スコア（平均値）c) Grade2/Grade3/Grade4		20（17.2）/ 56（48.3） / 40（34.5）	26（23.0）/ 56（49.6） / 31（27.4）
全腫瘍量 c) Limited/Moderate/Extensive		99（85.3）/ 13（11.2） / 4（3.4）	98（86.7）/ 13（11.5） / 2（1.8）

年齢及び BMI は平均値±標準偏差、初回の中腸 NET 診断／転移診断からスクリーニングまでの期間は中央値（最小値、最大値）、その他は例数（%）で示した。
a）各地域の要件や法的制限により人種の記載ができなかった被験者
b）初回の転移診断からの期間を算出した症例は本剤群が 115 例、対照群が 111 例であった。
c）インジウムペンテトレオチド（^{111}In）による中央判定

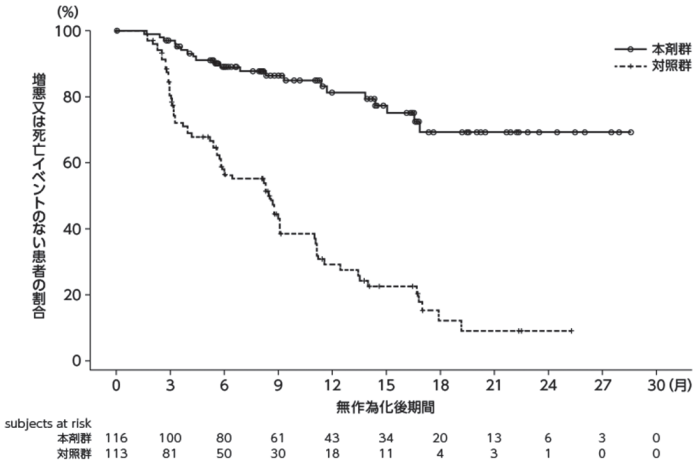
有効性（PFS：2015年7月データカットオフ、その他の有効性：2016年6月データカットオフ）

主要評価項目

PFS（検証的解析結果）［データカットオフ時点］

増悪（中央判定）又は死亡のイベントが発現した症例は、本剤群 116 例中 21 例（18.1%）及び対照群 113 例中 70 例（61.9%）であった。PFS 中央値は、本剤群では未到達、対照群では 8.5 ヵ月（95%CI：5.8, 9.1）であり、本剤群で有意な延長が認められ、増悪又は死亡イベントの発生リスクを 82% 低減した［ハザード比 0.177（95%CI：0.108, 0.289）、p ＜ 0.0001；log-rank 検定］。

PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



	本剤群	対照群
症例数	116	113
イベント発現例数（%）	21（18.1）	70（61.9）
打ち切り例数（%）	95（81.9）	43（38.1）
PFS 中央値（月）［95%CI］	未到達	8.5［5.8, 9.1］
log-rank 検定 p 値	＜ 0.0001	
未調整 HR［95%CI］	0.177［0.108, 0.289］	

PFS は、無作為化から中央判定による増悪又は死因を問わない死亡までの期間とした。

結果	有効性 (PFS：2015年7月データカットオフ、その他の有効性：2016年6月データカットオフ)	

副次評価項目

i）ORR［データカットオフ時点］

FAS における中央判定結果の欠落がない被験者 202 例の最良総合効果は、CR 及び PR が、本剤群でそれぞれ 1 例及び 14 例、対照群でそれぞれ 0 例及び 4 例であり、ORR は本剤群 14.7%（15/102 例）及び対照群 4.0%（4/100 例）であり、両群間に有意差が認められた（p = 0.0141：Fisher 正確検定）。なお、中央判定結果の欠落がある被験者を含む全被験者（229 例）における ORR も有意差が認められた（本剤群：12.9%、対照群：3.5%、p = 0.0148：Fisher 正確検定）。

ORR 及び最良総合効果（FAS）

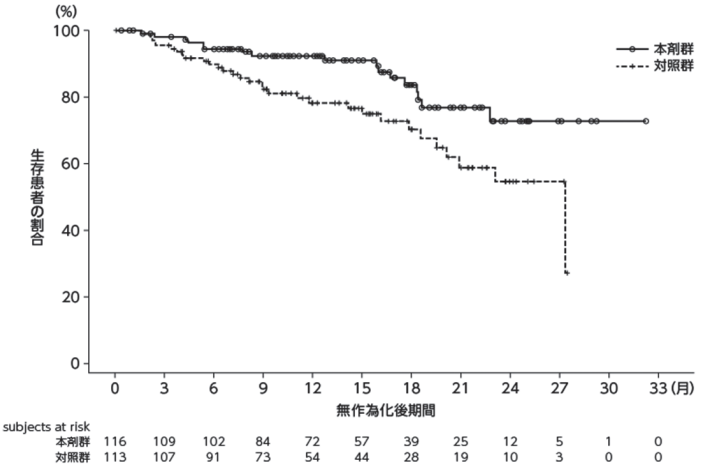
		本剤群（n = 102）	対照群（n = 100）
ORR(CR + PR)、n(%)［95%CI］[a]		15（14.7%）［7.8, 21.6］	4（4.0%）［0.2, 7.8］
		p = 0.0141（Fisher 正確検定）	
		本剤群（n = 116）	対照群（n = 113）
最良総合効果、n（%）	CR	1（0.9）	0
	PR	14（12.1）	4（3.5）
	SD	80（69.0）	71（62.8）
	PD	7（6.0）	25（22.1）

a）ORR は、中央判定結果の欠落がない被験者（データカットオフ時点でベースライン後の画像データがない被験者を除外した 202 例）における CR + PR の患者の割合とした。

ⅱ）OS［データカットオフ時点］

OS 中間解析のハザード比は 0.459（95%CI：0.254, 0.830）であった［中間解析時点の暫定 p = 0.0083：log-rank 検定で、O'Brien-Fleming 法で調整した有意水準（α = 0.000085）に未到達］。

OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



	本剤群	対照群
症例数	116	113
イベント発現例数（%）	17（14.7）	31（27.4）
打ち切り例数（%）	99（85.3）	82（72.6）
OS 中央値（月）［95%CI］	未到達	27.4［20.1, NE］
log-rank 検定 p 値	0.0083	
未調整 HR［95%CI］	0.459［0.254, 0.830］	

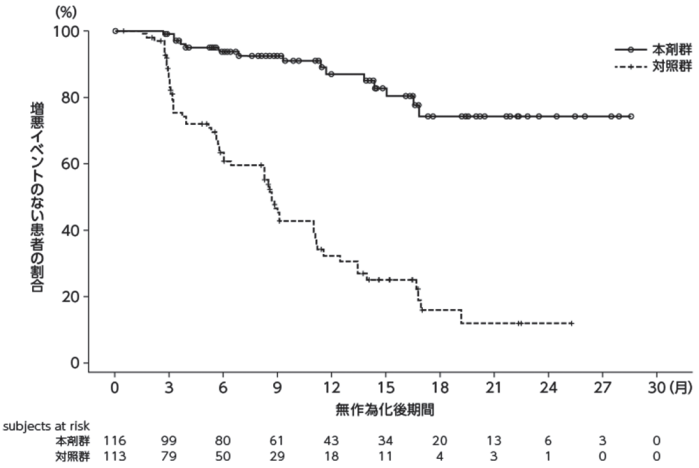
OS は、無作為化から死因を問わない死亡までの期間とした。

結果

有効性
(PFS：2015年7月データカットオフ、その他の有効性：2016年6月データカットオフ)

iii）TTP［データカットオフ時点］
増悪イベント（中央判定）が発現した症例は、本剤群 116 例中 15 例（12.9%）及び対照群 113 例中 61 例（54.0%）であった。TTP 中央値は、本剤群では未到達、対照群では 8.7 ヵ月（95%CI：6.0, 11.1）であり、本剤群で有意な延長が認められ、増悪イベントの発生リスクを 86%低減した［ハザード比 0.137（95%CI：0.077, 0.242）、p ＜ 0.0001；log-rank 検定）］。

TTP の Kaplan-Meier 曲線（FAS）

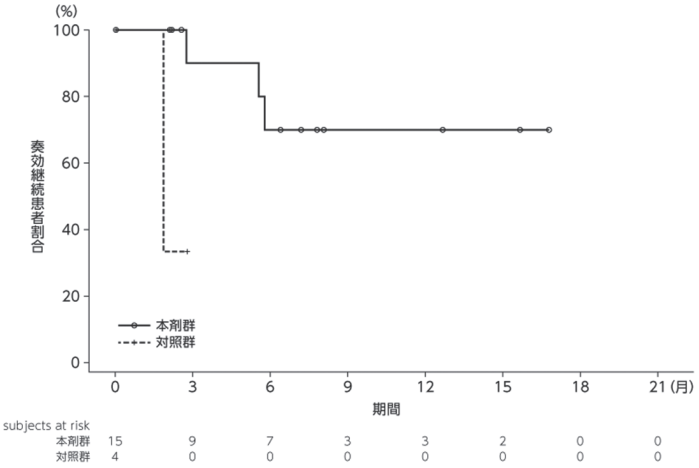


	本剤群	対照群
症例数	116	113
イベント発現例数（%）	15（12.9）	61（54.0）
打ち切り例数（%）	101（87.1）	52（46.0）
TTP 中央値（月）［95%CI］	未到達	8.7［6.0, 11.1］
log-rank 検定 p 値	＜ 0.0001	
未調整 HR［95%CI］	0.137［0.077, 0.242］	

TTP は、無作為化から中央判定で増悪が認められるまでの期間とした。

iv）DoR［データカットオフ時点］
CR 又は PR と判定された本剤群 15 例及び対照群 4 例における DoR 中央値は、それぞれ未到達及び 1.9 ヵ月であった。

DoR の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



	本剤群（n ＝ 116）	対照群（n ＝ 113）
CR ＋ PR の被験者数	15（12.9%）	4（3.5%）
イベント発現例数（%）	3（20.0）	2
DoR 中央値（月）［95%CI］	未到達［2.8, NE］	1.9［1.9, NE］
Q1, Q3（月）	5.8、未到達	1.9, NE

DoR は、初めて CR 又は PR が判定された日から、増悪が認められるまでの期間とした。
DoR 及び Q1, Q3 は Kaplan-Meier 法で推定した。
Q1, Q3：第 1 及び第 3 四分位数

結果

有効性（PFS：2015年7月データカットオフ、その他の有効性：2016年6月データカットオフ）

ｖ）＜参考情報＞QOL 評価［データカットオフ時点］

EORTC QLQ-C30 調査票を用いた健康関連 QOL 評価における本剤群の全般的健康スコアは、以下のように推移した。

全般的健康スコアのベースラインからの変化量の要約（FAS）

来院日	投与群	N	n（%）	平均値[a)]（SD）	中央値	p 値[b)]
12 週目	本剤群	106	70（66）	0.357（18.68）	0.00	0.2477
	対照群	100	68（68）	−2.941（18.43）	0.00	
24 週目	本剤群	94	57（61）	1.462（18.10）	0.00	0.3765
	対照群	68	51（75）	−4.248（26.32）	0.00	
36 週目	本剤群	83	53（64）	2.201（19.21）	0.00	0.2232
	対照群	54	38（70）	−3.070（21.61）	0.00	
48 週目	本剤群	74	44（60）	3.598（18.80）	0.00	0.0642
	対照群	39	25（64）	−2.667（17.47）	0.00	
60 週目	本剤群	67	39（58）	5.769（16.13）	8.33	0.0240
	対照群	29	21（72）	−2.381（17.51）	0.00	
72 週目	本剤群	58	33（57）	5.556（21.42）	0.00	0.4092
	対照群	19	11（58）	1.515（10.42）	0.00	
84 週目	本剤群	25	10（40）	18.333（19.56）	12.50	0.3233
	対照群	4	2（50）	4.167（5.89）	4.17	
96 週目	本剤群	19	8（42）	14.583（23.88）	16.67	0.4292
	対照群	3	2（67）	0.00（23.57）	0.00	
108 週目	本剤群	12	3（25）	−11.11（34.69）	0.00	NA
120 週目	本剤群	4	2（50）	−16.67（0.00）	−16.67	NA

N：来院した症例数

n：症例数は、EORTC スコアリング マニュアルに基づき、質問票の「全般的健康」に関する項目／質問に回答した被験者数を示す。

a）ベースラインからの平均変化量［ベースライン時のスコア：本剤群 65.3（n = 80）、対照群 66.4（n = 84）］

b）Wilcoxon の順位和検定（vs 対照群）

EORTC QLQ-C30（European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire-core 30）：欧州がん研究・治療機構の生活の質に関する質問票。1 つの全般的健康（GHS/QOL）、5 つの機能スケール（身体、役割、認知、情緒、社会）、9 つの症状スケール（疲労、悪心・嘔吐、疼痛、呼吸困難、不眠、食欲不振、便秘、下痢、経済）の 15 領域、30 項目からなる自記式の健康関連 QOL の質問票である。全般的健康は、スコアが高いほど QOL は良好であり、ベースラインからの変化量がマイナスの場合は QOL の障害、プラスの場合は QOL の改善を意味する。

安全性（2016年6月データカットオフ）

副作用の発現率は、本剤群 91.1%（102/112 例）及び対照群 40.5%（45/111 例）であった。

・主な副作用

本剤群の主な副作用（5% 以上）は、悪心 58.9%（66/112 例）、嘔吐 45.6%（51/112 例）、疲労 24.1%（27/112 例）、血小板減少症 13.5%（15/112 例）、リンパ球減少症及び食欲減退各 13.4%（15/112 例）、貧血 12.5%（14/112 例）、血小板数減少 11.6%（13/112 例）、腹部膨満、リンパ球数減少及び脱毛症各 8.9%（10/112 例）、下痢 7.2%（8/112 例）、白血球数減少及び浮動性めまい各 6.3%（7/112 例）、好中球減少症及び味覚異常各 5.4%（6/112 例）であった。

対照群の主な副作用は、腹部膨満、疲労及び高血糖が各 4.5%（5/111 例）であった。

・重症度が Grade 3 以上と判定された副作用

重症度が Grade 3 以上と判定された副作用は、本剤群で 34 例（30.4%）及び対照群で 5 例（4.5%）に認められた。本剤群で発現率 5% 以上の副作用のうち、Grade3 以上は、リンパ球減少症 9 例（8.0%）、悪心、嘔吐、リンパ球数減少各 4 例（3.6%）、血小板減少症 3 例（2.7%）、下痢、好中球減少症各 1 例（0.9%）であり、これらの副作用は対照群では認められなかった。

・重篤な副作用

本剤群で 13 例（11.6%）に認められ、そのうち本剤に関連すると判定された重篤な副作用は 9 例（8.0%）で、急性腎不全 3 例（2.7%）、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症、気道感染、リンパ球減少症、腸閉塞、好中球減少症、単系統の異形成を伴う不応性血球減少症、腹水が各 1 例（0.9%）、リシン / アルギニン含有輸液に関連すると判定された重篤な副作用は 3 例（2.7%）で、肝性脳症、嘔吐、失神、脱水が各 1 例（0.9%）、徐放性オクトレオチドに関連すると判定された重篤な副作用は注射部位過敏反応 1 例（0.9%）であった。

対照群の重篤な副作用は 3 例（2.7%）に認められ、胃排出不全、急性胆嚢炎、カルチノイドクリーゼが各 1 例（0.9%）であった。

・治験中止に至った副作用

本剤群で 8 例（7.1%）に認められ、汎血球減少症、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症、血小板減少症、悪心、腹水、注射部位過敏反応、血中クレアチニン増加、食欲減退並びに睡眠障害が各 1 例（0.9%）であった。ただし、悪心はリシン / アルギニン含有輸液投与後に発現したことからリシン / アルギニン含有輸液に関連すると判定され、注射部位過敏反応は投与開始後 572 日目に発現したことから徐放性オクトレオチドと関連すると判定された。

対照群に認められた治験中止に至った副作用は、悪心及び疲労が発現した 1 例（0.9%）であった。

結果	安全性（2016年6月データカットオフ）	

・投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象は 14 例（12.5%）に認められ、急性腎不全 3 例（2.7%）、血小板減少症 2 例（1.8%）、貧血、リンパ球減少症、汎血球減少症、腎機能障害、血中クレアチニン増加、血中カリウム減少、リンパ球数減少、急性呼吸不全、咳嗽、呼吸困難、腹水、悪心、悪寒、医療機器挿入合併症、食欲減退、高血糖、心停止、敗血症、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症、睡眠障害及びショックが各 1 例（0.9%）であった。

対照群の投与中止に至った有害事象は、16 例（14.4%）に認められ、悪性新生物進行 5 例（4.5%）、嘔吐、疲労が各 2 例（1.8%）、悪心、腹痛、胃腸管閉塞、小腸閉塞、無力症、全身健康状態低下、全身性浮腫、血中アルブミン減少、急性腎不全、蛋白尿、腎機能障害、冠動脈攣縮、筋力低下、血栓性脳梗塞、寝汗が各 1 例（0.9%）であった。

・死亡例

本試験において、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡例は本剤群で 7 例（6.3%）及び対照群で 9 例（8.1%）であり、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

副作用一覧（重症度別：すべての副作用、本剤群≧ 5%）（SAF）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤群（n ＝ 112）		対照群（n ＝ 111）	
	全 Grade	Grade3-5	全 Grade	Grade3-5
	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
すべての副作用	102（91.1）	34（30.4）	45（40.5）	5（4.5）
本剤群における副作用発現率≧ 5%				
胃腸障害				
悪心	66（58.9）	4（3.6）	4（3.6）	0
嘔吐	51（45.6）	4（3.6）	0	0
下痢	8（7.2）	1（0.9）	4（3.6）	0
腹部膨満	10（8.9）	0	5（4.5）	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	27（24.1）	0	5（4.5）	0
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	15（13.5）	3（2.7）	0	0
リンパ球減少症	15（13.4）	9（8.0）	0	0
貧血	14（12.5）	0	0	0
血小板数減少	13（11.6）	0	0	0
リンパ球数減少	10（8.9）	4（3.6）	0	0
白血球数減少	7（6.3）	0	1（0.9）	0
好中球減少症	6（5.4）	1（0.9）	1（0.9）	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	15（13.4）	0	2（1.8）	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	10（8.9）	0	1（0.9）	0
神経系障害				
浮動性めまい	7（6.3）	0	1（0.9）	0
味覚異常	6（5.4）	0	0	0

MedDRA/J ver.18.0

注）リシン / アルギニン含有輸液（販売名：ライザケア輸液）の承認されている効能又は効果は「ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）による腎被曝の低減」、用法及び用量は「通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）投与開始 30 分前より 1 回 1000mL を 4 時間かけて点滴静注する。」である。

注）徐放性オクトレオチド酢酸塩の承認されている「消化管神経内分泌腫瘍」における用法及び用量は「通常、成人にはオクトレオチドとして 30mg を 4 週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。」である。

注）本剤は、1バイアル25mL中に、有効成分として、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）（検定日時）7.4GBq、添加剤として、ゲンチジン酸16mg、アスコルビン酸（EP）70mg、ジエチレントリアミン五酢酸1.3mg、酢酸12mg、酢酸ナトリウム17mg、水酸化ナトリウム16mg、生理食塩液19mLを含有する。本剤の承認されている効能又は効果は「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」、用法及び用量は「通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）として1回7.4GBqを30分かけて8週間間隔で最大4回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

2）ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（P-1515-11試験[11)]）

目的：SSTR陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺NET患者を対象に、リシン/アルギニン含有輸液[a)]併用下で本剤によるPRRTを実施し、7.4GBq単回投与した時の忍容性、安全性、薬物動態及び被曝線量を評価し、また、最大4回投与した時の安全性及び有効性を評価する。

a）注射用水1000mLに中にL-リシン塩酸塩25g及びL-アルギニン塩酸塩25gのみを含有する輸液（ライザケア輸液）

試験デザイン	単施設、非盲検、非対照試験
実施国	日本
対象	SSTR陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺NET患者6例
主な登録基準	・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 ・Ki-67 index ≦ 20%の患者 ・転移性又は局所進行性で、根治切除不能な患者 ・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 ・登録前12ヵ月以内に腫瘍の増悪が認められている患者 ・RECIST規準に則った測定可能病変を1つ以上有する患者 ・登録前4ヵ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 ・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）で正常肝実質以上の患者 ・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：≧ 8.0g/dL、白血球数：≧ 2000/μL、血小板数：≧ 7.5 × 10^4/μL、血清クレアチニン：≦ 1.7mg/dL、クレアチニンクリアランス：Cockcroft-Gault式による推算値が≧ 50mL/min（又は、実測値が≧ 50mL/min）、総ビリルビン：≦ 3 ×基準値上限、血清アルブミン：＞ 3.0g/dL（≦ 3.0g/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） ・ECOG Performance Statusが0又は1の患者
主な除外基準	・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 ・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） ・登録前12週以内に、手術療法、ラジオ波焼灼療法、（化学）塞栓療法、放射線塞栓療法を受けている患者 ・PRRTを一度でも受けている患者 ・骨髄の25%以上に及ぶ外照射治療を受けている患者 ・徐放性オクトレオチド（30mg/回）の投与が困難と思われる患者 ・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：本剤の各投与前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）：本剤の各投与前6週間（休薬の間、短時間作用型製剤に切り替えてもよい） ・既知の脳転移がある患者 ・妊娠中又は授乳中の患者 ・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、本剤最終投与後6ヵ月まで避妊することに合意できない患者 ・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 ・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 ・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 ・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。 ・突発性の尿失禁が起こり得る患者

試験方法	・リシン/アルギニン含有輸液（1000mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与）※1 の投与開始 30 分後に本剤 7.4GBq を約 30 分かけて点滴静脈内投与し、これを 1 コースとして、8（± 1）週間間隔※2 で最大 4 コースの投与を行った。 ・本剤の各投与翌日に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）30mg を殿部筋肉内投与した※3。 ・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 Day56 まで）を終了し、かつ適格基準を満たした場合に第 2 コース以降の治療を開始した。 ・追跡調査期間は、治験薬最終投与後 24 週（最終コース Day169）までとした。 ※1：リシン / アルギニン含有輸液の投与開始前に制吐剤を静脈内投与（ボーラス）した。 ※2：用量調整毒性等の回復のために、第 1 ～ 3 コースは最大 16 週まで延長可とした。 ※3：オクトレオチド製剤又はランレオチド製剤の併用投与は、長時間作用型徐放性オクトレオチド製剤又はランレオチド製剤は本剤投与の 6 週間前から投与日まで、短時間作用型オクトレオチド製剤は本剤投与の 24 時間前から 4 時間後まで避けることとした。
評価項目	〈忍容性〉DLT 〈安全性〉有害事象、臨床検査 等 〈線量当量率〉被験者の体表面から 1m の距離における 1cm 線量当量率 〈有効性〉中央判定による ORR（confirmation なし）等 腫瘍縮小効果は、RECIST 規準 Ver. 1.1 に基づいて判定した。 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。 ・発熱（＞ 38.3℃）を伴う Grade4 以上の好中球数減少 ・輸血を要する貧血 ・Grade3 以上の血小板数減少のうち、輸血を要するもの ・Grade4 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 ・Grade3 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 ・Grade3 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 Grade3 又は 4 の血清肝酵素［ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、γ-GTP］の異常 ②①に該当しない Grade3 又は 4 の非血液毒性のうち、支持療法を行っても 14 日以上持続するもの また、DLT 観察期間中（第 1 コース Day1 ～ Day56）に DLT は発現しなかったものの、用量調整毒性が回復しなかったために第 1 コースの本剤投与後 16 週以内に第 2 コースの本剤投与が行えず、以降の治験薬投与が中止された（治験治療が中止された）被験者は、DLT が発現したものとみなすこととした。 用量調整毒性の定義： ・本剤との因果関係が「関係あり」と判断される以下の有害事象 -Grade2 以上の血小板数減少 -Grade3 又は 4 の血液毒性（ただし、リンパ球減少症を除く） - 推算クレアチニンクリアランス：＜ 40mL/min - ベースラインからの変動率が＞ 40% のクレアチニンクリアランス減少を伴う＞ 40% の血清クレアチニン増加 -Grade3 又は 4 のその他の有害事象 ・本剤との因果関係はないが、本剤の標準量（7.4GBq）の投与が被験者にとって安全上のリスクとなり得ると治験責任医師又は治験分担医師により判断される腎、肝又は血液毒性。 なお、リンパ球減少症及び血清肝酵素［ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、γ-GTP］の増加は、本剤の投与が臨床症状の悪化を招くおそれがあると治験責任医師又は治験分担医師により判断されない限り、用量調整毒性とはみなさないこととした。
解析計画	・DLT は、種類、重症度及び発現率について集計した。 ・被験者の体表面から 1m の距離における 1cm 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。 ・有効性は FAS、安全性は治験薬が投与された被験者を SAF として解析した。 ・中央判定の最良総合効果（confirmation なし）について、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の被験者の割合とその 90% 信頼区間を算出した。

注）徐放性オクトレオチド酢酸塩の承認されている効能又は効果は「消化管神経内分泌腫瘍」である。

結果

患者背景（FAS）

患者特性		膵、消化管又は肺 NET（n = 6）
年齢（歳）		61.5 ± 7.4
＜ 65 歳		4
≧ 65 歳		2
性別	男性	3
	女性	3
BMI（kg/m^2）		22.7 ± 3.5
ECOG Performance Status − 0		6
NET タイプ	膵 NET	3
	消化管 NET	3
	肺 NET	0
初回の NET 診断から登録までの期間（日）		1343 (117, 4718)
初回の転移診断から登録までの期間（日）		1175 (177, 3257)
転移 a)	あり	6
	リンパ節	1
	肝臓	6
	骨	1
	膵体部	1
	膵尾部	1
	その他	1
前治療 a)	あり	6
	手術	5
	化学療法	2
	免疫療法	0
	放射線療法	0
	その他	6

年齢（カテゴリー別を除く）及び BMI は平均値±標準偏差、初回の NET 診断／転移診断から登録までの期間は中央値（最小値 , 最大値）、その他は例数で示した。
a）複数回答

忍容性

DLT
リシン / アルギニン含有輸液併用下で本剤を単回投与した時、いずれの被験者も DLT 観察期間中に DLT の発現は認められず、「忍容性あり」と評価された。

安全性

・副作用
本剤を最大 4 回投与した時、治験薬が関連すると判定された副作用（本剤及び不明を含む）は 6 例中 6 例に認められた。本剤によると判定された副作用は 5 例であり、主な副作用（2 例以上）は、リンパ球減少症及び脱毛症各 3 例、白血球減少症、血小板減少症、悪心及び倦怠感各 2 例であった。

副作用一覧 a)（SAF）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	安全性解析対象例数：6 例 関連する可能性のある薬剤：n		
	本剤	リシン / アルギニン含有輸液	不明 b)
すべての副作用	5	0	6
血液およびリンパ系障害	3	0	0
白血球減少症	2	0	0
リンパ球減少症	3	0	0
血小板減少症	2	0	0
胃腸障害	3	0	3
腹部膨満	1	0	1
下痢	0	0	2
悪心	2	0	3
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0	3
胸部不快感	0	0	1
倦怠感	2	0	2
発熱	0	0	1
感染症および寄生虫症	0	0	1
口腔ヘルペス	0	0	1

結果

安全性

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	安全性解析対象例数：6 例 関連する可能性のある薬剤：n		
	本剤	リシン / アルギニン含有輸液	不明 b)
臨床検査	**1**	**0**	**2**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1
血中クレアチニン増加	1	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1
ヘモグロビン減少	1	0	0
代謝および栄養障害	**1**	**0**	**4**
食欲減退	1	0	4
神経系障害	**1**	**0**	**2**
浮動性めまい	0	0	1
味覚不全	0	0	1
味覚障害	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	**3**	**0**	**1**
脱毛症	3	0	1

MedDRA/J ver.23.0
a）副作用は、有害事象の発生と治験薬との因果関係について、以下の根拠に基づいて判定した。
・時間的関連性がある　・治験薬投与中止による消失　・治験薬投与再開による再発
・正確な既往歴の裏づけから説明可能　・他に説明できる原因がない
・その他、治験責任医師又は治験分担医師による判断
b）関連すると思われる治験薬（本剤、リシン / アルギニン含有輸液）が判断できない場合、「不明」と判定した。

・有害事象
重症度が Grade3 以上と判定された有害事象は Grade3 のリンパ球減少症 2 例（本剤との因果関係あり）であり、Grade4 及び 5 の有害事象は認められなかった。
本試験において、死亡、重篤及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。
また、DLT 及び用量調整毒性に該当する有害事象も認められなかった。

有害事象一覧（重症度別）（SAF）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	安全性解析対象例数：6 例					
	Grade1 n	Grade2 n	Grade3 n	Grade4 n	Grade5 n	≧ Grade3 n
すべての有害事象	0	4	2	0	0	2
血液およびリンパ系障害	**0**	**1**	**2**	**0**	**0**	**2**
白血球減少症	0	2	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	1	2	0	0	2
血小板減少症	0	2	0	0	0	0
胃腸障害	**4**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**
腹部膨満	3	0	0	0	0	0
腹痛	1	0	0	0	0	0
便秘	2	0	0	0	0	0
下痢	3	2	0	0	0	0
悪心	3	0	0	0	0	0
歯痛	1	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
胸部不快感	1	0	0	0	0	0
胸痛	1	0	0	0	0	0
倦怠感	4	0	0	0	0	0
発熱	1	0	0	0	0	0
免疫系障害	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
季節性アレルギー	1	0	0	0	0	0

結果

安全性

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	安全性解析対象例数：6 例					
	Grade1 n	Grade2 n	Grade3 n	Grade4 n	Grade5 n	≧ Grade3 n
感染症および寄生虫症	2	1	0	0	0	0
歯肉痛	1	0	0	0	0	0
上咽頭炎	2	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	0	0	0	0	0
挫傷	1	0	0	0	0	0
臨床検査	0	4	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	1	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	1	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3	2	0	0	0	0
高尿酸血症	1	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	1	0	0	0	0
食欲減退	3	1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1	0	0	0	0	0
神経系障害	3	1	0	0	0	0
浮動性めまい	1	0	0	0	0	0
味覚不全	0	1	0	0	0	0
頭痛	1	0	0	0	0	0
味覚障害	1	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3	1	0	0	0	0
脱毛症	3	0	0	0	0	0
異汗性湿疹	0	1	0	0	0	0
発疹	1	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver.23.0

線量当量率

被験者の体表面から 1m の距離における 1cm 線量当量率

リシン / アルギニン含有輸液併用下で本剤を単回投与した時、被験者の体表面から 1m の距離における 1cm 線量当量率（平均値±標準偏差）は、投与後 2 時間で 27.58 ± 3.84μSv/h となり、その後 Day 2［投与終了後 24 時間（± 4 時間）］で 6.53 ± 1.12μSv/h（最大値 8.40μSv/h）、Day 7 で 2.11 ± 1.11 μ Sv/h（最大値 4.00μSv/h）となった。

1m の距離における 1cm 線量当量率

7.4GBq（単回投与）あたりの 1cm 線量当量率（μSv/h）		n	平均値±標準偏差	中央値（最小値、最大値）
Day1	投与前 a)	6	0.07 ± 0.16	0.00（0.00、0.40）
	投与後 2 時間	6	27.58 ± 3.84	27.74（23.20、33.20）
	投与後 4 時間	6	21.13 ± 7.49	18.20（16.00、36.00）
	投与後 6 時間	6	16.07 ± 2.00	15.80（13.64、18.80）
Day2		6	6.53 ± 1.12	6.20（5.20、8.40）
Day3		6	4.94 ± 1.53	5.42（2.00、6.40）
Day7		6	2.11 ± 1.11	2.00（0.60、4.00）

a）リシン / アルギニン含有輸液投与前

<table>
<tr>
<td>結
果</td>
<td>有効性</td>
<td>

有効性評価項目：中央判定による ORR（confirmation なし）
膵又は消化管 NET 患者 6 例の中央判定による最良総合効果は、PR が 4 例、SD が 1 例及び PD が 1 例であり、客観的奏効達成例は 4 例であった。

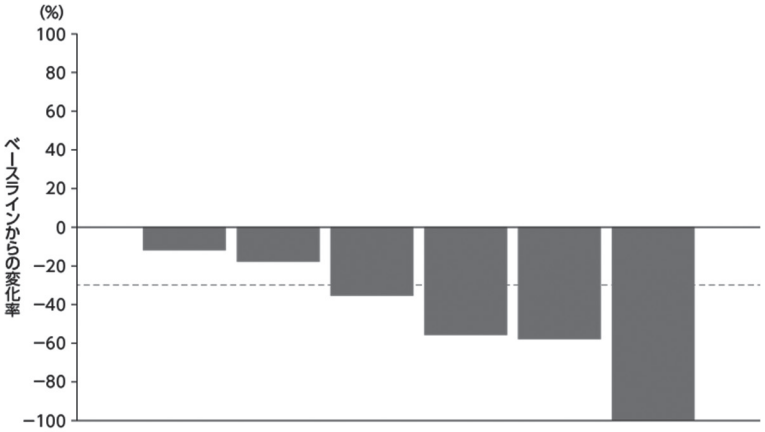
中央判定による最良総合効果及び ORR（confirmation なし）（FAS）

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>n = 6</td></tr>
<tr><td colspan="2">ORR（CR+PR）、n</td><td>4/6</td></tr>
<tr><td rowspan="6">最良総合効果、n</td><td>CR</td><td>0</td></tr>
<tr><td>PR</td><td>4</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Non-CR/non-PD</td><td>0</td></tr>
<tr><td>PD</td><td>1</td></tr>
<tr><td>NE</td><td>0</td></tr>
</table>

ORR は CR ＋ PR の患者の割合とした。

中央判定での標的病変の径和は、新病変が出現したため PD と判定された 1 例を含め、6 例ともに縮小し、標的病変の径和（最小値）のベースラインからの縮小率は下図の通りであった。

中央判定での標的病変の径和の縮小率を示した Waterfall plot



〈参考〉標的病変の効果判定規準
CR：すべての標的病変の消失。リンパ節病変はすべて、短径で 10mm 未満に縮小している。PR：ベースライン径和と比べ、標的病変の径和が 30% 以上減少。SD：経過中の最小の径和と比べ、PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大がない。PD：経過中の最小の径和（ベースライン径和が経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする）と比べ、標的病変の径和が 20% 以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5mm 以上増加。1 つ以上の新病変の出現も PD となる。

</td>
</tr>
</table>

3）ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺神経内分泌腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験[9)]）

目的：SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺 NET 患者を対象に、リシン / アルギニン含有輸液[a)] 併用下で本剤による PRRT を実施し、7.4GBq 単回投与した時の薬物動態及び被曝線量を評価し、また、最大 4 回投与した時の有効性及び安全性を評価する。

a）注射用水 1000mL 中に L-リシン塩酸塩 25g 及び L-アルギニン塩酸塩 25g のみを含有する輸液（ライザケア輸液）

試験デザイン	多施設共同（コホート 1 は単施設、コホート 2 及び 3 は 2 施設）、非盲検、非対照試験
実施国	日本
対象	SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺 NET 患者 15 例

主な登録基準	・病理組織学的に、以下と診断されている患者 - コホート 1、コホート 2：中腸 NET（空腸、回腸、虫垂又は右側結腸原発の NET） - コホート 3：膵、消化管（中腸 NET を除く）又は肺 NET ・Ki-67 index ≦ 20% の患者 ・転移性又は局所進行性で、根治切除不能な患者 ・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 ・登録前 12 ヵ月以内に腫瘍の増悪が認められている患者 ・RECIST 規準に則った測定可能病変を 1 つ以上有する患者 ・登録前 4 ヵ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 ・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）で正常肝実質以上の患者 ・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：≧ 8.0g/dL、白血球数：≧ 2000/μL、血小板数：≧ 7.5 × 10^4/μL、血清クレアチニン：≦ 1.7mg/dL、クレアチニンクリアランス：Cockcroft-Gault 式による推算値が≧ 50mL/min（又は、実測値が≧ 50mL/min）、総ビリルビン：≦ 3 ×基準値上限、血清アルブミン：＞ 3.0g/dL（≦ 3.0g/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） ・ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者
主な除外基準	・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 ・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） ・登録前 12 週以内に、手術療法、ラジオ波焼灼療法、（化学）塞栓療法、放射線塞栓療法を受けている患者 ・PRRT を一度でも受けている患者 ・骨髄の 25% 以上に及ぶ外照射治療を受けている患者 ・《中腸 NET 患者（コホート 1、コホート 2）のみ》徐放性オクトレオチド（30mg/ 回）の投与が困難と思われる患者 ・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：本剤の各投与前 24 時間 - 長時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤（徐放性オクトレオチド、ランレオチド酢酸塩等）：本剤の各投与前 6 週間（休薬の間、短時間作用型製剤に切り替えてもよい） ・既知の脳転移がある患者 ・妊娠中又は授乳中の患者 ・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、本剤最終投与後 6 ヵ月まで避妊することに合意できない。 ・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 ・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 ・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 ・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。 ・突発性の尿失禁が起こり得る患者
試験方法	被験者を 3 つのコホートに分けて組み入れ、以下のように実施した。 ・コホート 1 及び 2 に中腸 NET、コホート 3 に膵 NET、消化管 NET（中腸 NET を除く）、又は肺 NET を組み入れ、リシン / アルギニン含有輸液（1000mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与）※1 の投与開始 30 分後に本剤 7.4GBq を約 30 分かけて点滴静脈内投与し、これを 1 コースとして、8（± 1）週間間隔※2 で最大 4 コースの投与を行った。 ・中腸 NET 患者には、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）30mg を本剤の各投与翌日、及び最終投与翌日以降は 28（± 7）日間間隔で、本剤初回投与後 60 週まで殿部筋肉内投与した※3。 ・コホート 1 では、初回投与時に薬物動態及び被曝線量の評価を実施し、これらのデータ収集終了後にコホート 2 及び 3 の被験者を組み入れた。 ・有効性評価は初回投与後 60 週までとし、安全性評価のための追跡調査期間は、治験薬最終投与後 24 週（最終コース Day169）までとした。 ※ 1：リシン / アルギニン含有輸液の投与開始前に制吐剤を静脈内投与（ボーラス）した。 ※ 2：用量調整毒性（p.24 参照）等の回復のために、第 1 ～ 3 コースは最大 16 週まで延長可とした。 ※ 3：オクトレオチド製剤又はランレオチド製剤の併用投与は、長時間作用型徐放性オクトレオチド製剤又はランレオチド製剤は本剤投与の 6 週間前から投与日まで、短時間作用型オクトレオチド製剤は本剤投与の 24 時間前から 4 時間後まで避けることとした。

評価項目	〈有効性〉コホート 1 ＋ 2（中腸 NET 患者）とコホート 1 ＋ 2 ＋ 3［膵、消化管（中腸 NET を含む）又は肺 NET 患者］の 2 つの集団で評価した。 主要評価項目：中央判定による ORR（confirmation なし） 腫瘍縮小効果は、RECIST 規準 Ver. 1.1 に基づいて判定した。 副次評価項目：中央判定による ORR（confirmation あり）、中央判定による CBR（confirmation あり）、中央判定による PFS 等 〈安全性〉有害事象、臨床検査 等
解析計画	・有効性は FAS、安全性は治験薬が投与された被験者を SAF として解析した。 ・試験期間にデータロックポイント（DLP）を定めて、DLP 時点のものを解析した。 ・ORR 及び CBR は被験者割合とその両側 90% 信頼区間（CI）、PFS は Kaplan-Meier 曲線を作成し、初回投与後 52 週での無増悪生存割合とその両側 90%CI を算出した。

結果　患者背景（FAS）

患者特性		中腸 NET		膵／肺 NET	全体
		コホート 1 （n ＝ 3）	コホート 1 ＋ 2 （n ＝ 5）	コホート 3 （n ＝ 10）	コホート 1 ＋ 2 ＋ 3 （n ＝ 15）
年齢（歳）		52.0 ± 15.9	48.8 ± 13.0	54.7 ± 14.8	52.7 ± 14.0
＜ 65 歳		2	4	6	10
≧ 65 歳		1	1	4	5
性別	男性	2	2	4	6
	女性	1	3	6	9
BMI（kg/m^2）		22.0 ± 3.1	21.5 ± 2.4	21.7 ± 3.3	21.6 ± 3.0
ECOG Performance Status － 0		3	5	10	15
NET タイプ [a)]	中腸 NET	3	5	0	5
	膵 NET	0	0	8	8
	肺 NET	0	0	2	2
初回の NET 診断から登録までの期間（日）		1108 (438, 1212)	668 (219, 1212)	1485 (354, 4974)	1108 (219, 4974)
初回の転移診断から登録までの期間（日）		1108 (438, 1212)	674 (219, 1212)	1141 (354, 4999)[c)]	891 (219, 4999)[c)]
転移 [b)]	あり	3	5	10	15
	リンパ節	2	4	4	8
	肝臓	3	5	9	14
	骨	0	0	4	4
	直腸	1	1	0	1
	肺、気管支	0	0	2	2
	その他	0	0	2	2
前治療 [b)]	あり	3	5	10	15
	手術	3	3	7	10
	化学療法	3	5	6	11
	免疫療法	0	0	2	2
	放射線療法	0	0	1	1
	その他	3	5	10	15
EORTC QLQ-C30 スコア 全般的健康スコア		－	81.7 ± 23.9	－	86.7 ± 15.0

年齢（カテゴリー別を除く）、BMI 及び EORTC QLQ-C30 スコア（ベースライン値）は平均値±標準偏差、初回の NET 診断／転移診断から登録までの期間は中央値（最小値 , 最大値）、その他は例数で示した。
a）中腸 NET 以外の消化管 NET 患者の組み入れはなかった。
b）複数回答
c）1 例欠落のため、コホート 3 が n ＝ 9、コホート 1 ＋ 2 ＋ 3 が n ＝ 14

結果	有効性	<u>主要評価項目</u> **中央判定による ORR（confirmation なし）[DLP 時点]** 中腸 NET 患者 5 例の最良総合効果（confirmation なし）は、CR が 1 例、PR が 2 例であり、客観的奏効達成例は 3 例であった。また、全 NET 患者 [a)] 15 例の最良総合効果(confirmation なし)は、CR が 1 例（6.7%）、PR が 6 例（40.0%）であり、ORR は 46.7%（90%CI:24.4, 70.0）であった。

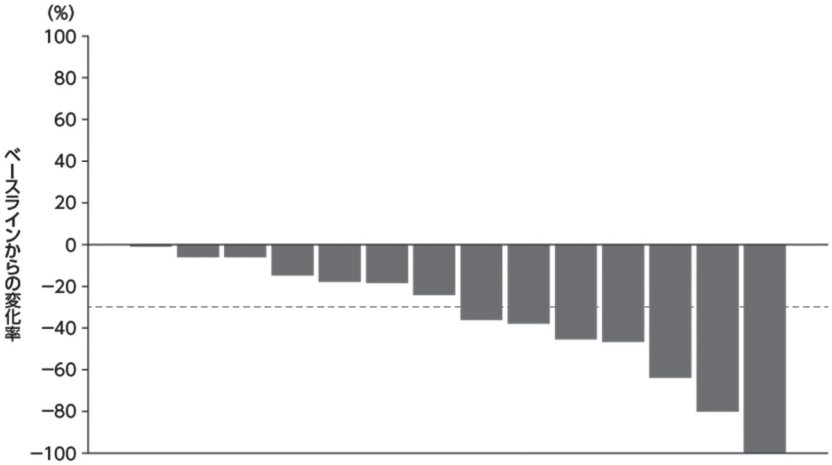
中央判定による最良総合効果及び ORR（confirmation なし）（FAS）

		全 NET 患者 [a)] （n ＝ 15）	中腸 NET 患者 （n ＝ 5）
ORR（CR ＋ PR）, n（%）［90%CI］		7 / 15（46.7）［24.4, 70.0］	3 / 5
最良総合効果 , n（%）	CR	1（6.7）	1
	PR	6（40.0）	2
	SD	6（40.0）	2
	Non-CR/non-PD	1（6.7）	0
	PD	1（6.7）	0
	NE	0	0

a）膵、消化管（中腸 NET5 例を含む）又は肺 NET 患者
ORR は CR ＋ PR の患者の割合とし、90% 信頼区間（CI）は、Clopper-Pearson 正確信頼区間（両側）で示す。

中央判定での標的病変の径和は、中腸 NET 患者 5 例中 4 例で縮小していた。全 NET 患者 [a)] では Non-CR /non-PD の 1 例を除く 14 例中 13 例で縮小し、標的病変の径和（最小値）のベースラインからの縮小率は下図の通りであった（非標的病変の増悪にて PD と判定された 1 例を含む）。

中央判定での標的病変の径和の縮小率を示した Waterfall plot（全 NET 患者 [a)]）[DLP 時点]



a）膵、消化管（中腸 NET5 例を含む）又は肺 NET 患者
標的病変の径和がベースライン径和と比べ 30% 以上減少が認められる場合、PR と判定する
［標的病変の効果判定規準については、国内第 I 相試験（p.28）参照］

結果

有効性

副次評価項目

i）中央判定による ORR（confirmation あり）／
中央判定による CBR（confirmation あり）［DLP 時点］

中腸 NET 患者 5 例の最良総合効果(confirmation あり)は、CR が 1 例、PR が 2 例、SD が 2 例であり、客観的奏効達成例は 3 例、クリニカルベネフィット達成例は 5 例であった。また、全 NET 患者[a)] 15 例の最良総合効果（confirmation あり）は、CR が 1 例（6.7%）、PR が 5 例（33.3%）、SD が 7 例（46.7%）、Non-CR/non-PD が 1 例（6.7%）であり、ORR は 40.0%、CBR は 93.3% であった。

中央判定による最良総合効果、ORR 及び CBR（confirmation あり）（FAS）

		全 NET 患者[a)]（n = 15）	中腸 NET 患者（n = 5）
ORR（CR + PR), n（%）［90%CI］		6 / 15（40.0）［19.1, 64.0］	3 / 5
CBR（CR + PR + SD + Non-CR/non-PD), n（%）［90% CI］		14 / 15（93.3）［72.1, 99.7］	5 / 5
最良総合効果 , n（%）	CR	1（6.7）	1
	PR	5（33.3）	2
	SD	7（46.7）	2
	Non-CR/non-PD	1（6.7）	0
	PD	1（6.7）	0
	NE	0	0

a）膵、消化管（中腸 NET5 例を含む）又は肺 NET 患者
ORR は CR + PR の患者の割合、CBR は CR + PR + SD + Non-CR/non-PD の患者の割合とし、90% 信頼区間（CI）は、Clopper-Pearson 正確信頼区間（両側）で示す。

ⅱ）中央判定による PFS［DLP 時点］

中央判定による増悪又は死亡のイベントが発現した症例は、中腸 NET 患者 5 例で 0 例及び全 NET 患者[a)] 15 例で 1 例であり、本剤初回投与後 52 週までの無増悪生存割合は、それぞれ 5/5 例及び 93.3% であった。

中央判定による PFS（FAS）

	全 NET 患者[a)]（n = 15）	中腸 NET 患者（n = 5）
イベント発現例数	1	0
打ち切り例数	14	5
PFS 中央値（週）［90%CI］	−	−
初回投与後 52 週時点の無増悪生存割合 , (%) 又は n	93.3［90%CI : 69.9, 98.7］	5 / 5

a）膵、消化管（中腸 NET5 例を含む）又は肺 NET 患者

安全性［DLP 時点］

治験薬に関連すると判定された副作用（本剤、リシン / アルギニン含有輸液及び不明を含む）は 15 例中 15 例に認められた。

・主な副作用（2 例以上）
悪心 11 例（73.3%）、リンパ球数減少 10 例（66.7%）、食欲減退 7 例（46.7%）、倦怠感及び味覚障害各 4 例（26.7%）、嘔吐及び脱毛症各 3 例（20.0%）、下痢、腹痛、頭痛、白血球減少症及びアシドーシス各 2 例（13.3%）であった。本剤に関連すると判定された副作用は 8 例（53.3%）に認められ、内訳は、リンパ球数減少 6 例（40.0%）、悪心 3 例（20.0%）、食欲減退及び白血球減少症各 2 例（13.3%）であった。

・重症度が Grade3 以上に判定された有害事象
重症度が Grade3 以上に判定された有害事象は 9 例（60.0%）であり、そのうち Grade3 が 8 例（53.3%）、Grade4 が 1 例（6.7%）に認められ、Grade3 では 7 例（46.7%）、Grade4 では 1 例（6.7%）が治験薬との因果関係ありと判定された。Grade3 の有害事象はリンパ球数減少 5 例（33.3%）、リンパ球減少症、小腸閉塞、嘔吐、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球数減少各 1 例（6.7%）であり、Grade4 の有害事象はリンパ球数減少 1 例（6.7%）であった。

・重篤な有害事象
インフルエンザ（Grade2）及び小腸閉塞（Grade3）が各 1 例（6.7%）認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

・治験の中止に至った有害事象
治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

・投与量減量に至った有害事象
用量調整毒性（p.24 参照）に該当する有害事象として、血小板数減少（Grade2）が 1 例（6.7%）認められた。
第 3 コースの治療で事象が認められ、第 4 コースの投与を延期のうえ、本剤を減量（半量）して行った。

・死亡例
本試験において死亡例は認められなかった。

結果	安全性［DLP 時点］	副作用一覧[a)]（SAF）				
		器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	安全性解析対象例数：15 例			
			全体 n（%）	関連する可能性のある薬剤：n（%）		
				本剤	リシン / アルギニン含有輸液	不明[b)]
		すべての副作用	15（100）	8（53.3）	4（26.7）	13（86.7）
		血液およびリンパ系障害	4（26.7）	3（20.0）	0	1（6.7）
		貧血	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		白血球減少症	2（13.3）	2（13.3）	0	0
		リンパ球減少症	1（6.7）	1（6.7）	0	0
		眼障害	2（13.3）	1（6.7）	0	1（6.7）
		結膜出血	1（6.7）	1（6.7）	0	0
		眼脂	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		胃腸障害	11（73.3）	3（20.0）	2（13.3）	8（53.3）
		腹痛	2（13.3）	0	0	2（13.3）
		便秘	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		下痢	2（13.3）	0	0	2（13.3）
		おくび	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		悪心	11（73.3）	3（20.0）	2（13.3）	7（46.7）
		嘔吐	3（20.0）	1（6.7）	0	2（13.3）
		軟便	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		一般・全身障害および投与部位の状態	6（40.0）	2（13.3）	1（6.7）	4（26.7）
		胸部不快感	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		倦怠感	4（26.7）	1（6.7）	0	4（26.7）
		発熱	1（6.7）	1（6.7）	0	0
		口渇	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		注入部位血管外漏出	1（6.7）	0	1（6.7）	0
		臨床検査	11（73.3）	7（46.7）	0	5（33.3）
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（6.7）	1（6.7）	0	0
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（6.7）	1（6.7）	0	0
		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（6.7）	1（6.7）	0	0
		リンパ球数減少	10（66.7）	6（40.0）	0	4（26.7）
		血小板数減少	1（6.7）	1（6.7）	0	0
		白血球数減少	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		血中アルカリホスファターゼ増加	1（6.7）	1（6.7）	0	0
		代謝および栄養障害	9（60.0）	2（13.3）	0	8（53.3）
		アシドーシス	2（13.3）	0	0	2（13.3）
		低血糖	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		食欲減退	7（46.7）	2（13.3）	0	6（40.0）
		筋骨格系および結合組織障害	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		四肢痛	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		神経系障害	5（33.3）	1（6.7）	0	4（26.7）
		頭痛	2（13.3）	0	0	2（13.3）
		嗅覚錯誤	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		味覚障害	4（26.7）	1（6.7）	0	3（20.0）
		精神障害	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		不眠症	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		腎および尿路障害	1（6.7）	0	1（6.7）	1（6.7）
		頻尿	1（6.7）	0	1（6.7）	1（6.7）
		呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		咳嗽	1（6.7）	0	0	1（6.7）

結果

安全性
[DLP 時点]

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	安全性解析対象例数：15 例			
	全体 n（%）	関連する可能性のある薬剤：n（%）		
		本剤	リシン / アルギニン含有輸液	不明 b)
皮膚および皮下組織障害	4（26.7）	1（6.7）	1（6.7）	3（20.0）
脱毛症	3（20.0）	1（6.7）	0	2（13.3）
紅斑	1（6.7）	0	1（6.7）	0
蕁麻疹	1（6.7）	0	0	1（6.7）

MedDRA/J ver.23.0

a）副作用は、有害事象の発生と治験薬との因果関係について、以下の根拠に基づいて判定した。
・時間的関連性がある　・治験薬投与中止による消失　・治験薬投与再開による再発
・正確な既往歴の裏づけから説明可能　・他に説明できる原因がない
・その他、治験責任医師又は治験分担医師による判断

b）関連すると思われる治験薬（本剤、リシン / アルギニン含有輸液）が判断できない場合、「不明」と判定した。

有害事象一覧（重症度別）（SAF）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	安全性解析対象例数：15 例					
	Grade1 n（%）	Grade2 n（%）	Grade3 n（%）	Grade4 n（%）	Grade5 n（%）	≧ Grade3 n（%）
すべての有害事象	1（6.7）	5（33.3）	8（53.3）	1（6.7）	0	9（60.0）
血液およびリンパ系障害	2（13.3）	2（13.3）	1（6.7）	0	0	1（6.7）
貧血	1（6.7）	1（6.7）	0	0	0	0
白血球減少症	1（6.7）	1（6.7）	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	1（6.7）	0	0	1（6.7）
内分泌障害	1（6.7）	0	0	0	0	0
カルチノイド症候群	1（6.7）	0	0	0	0	0
眼障害	2（13.3）	0	0	0	0	0
結膜出血	1（6.7）	0	0	0	0	0
眼脂	1（6.7）	0	0	0	0	0
胃腸障害	10（66.7）	2（13.3）	1（6.7）	0	0	1（6.7）
腹痛	3（20.0）	0	0	0	0	0
便秘	1（6.7）	0	0	0	0	0
下痢	4（26.7）	2（13.3）	0	0	0	0
おくび	1（6.7）	0	0	0	0	0
白色便	1（6.7）	0	0	0	0	0
悪心	11（73.3）	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	1（6.7）	0	0	1（6.7）
嘔吐	2（13.3）	0	1（6.7）	0	0	1（6.7）
痔出血	1（6.7）	0	0	0	0	0
軟便	2（13.3）	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8（53.3）	0	0	0	0	0
胸部不快感	2（13.3）	0	0	0	0	0
悪寒	1（6.7）	0	0	0	0	0
倦怠感	4（26.7）	0	0	0	0	0
発熱	3（20.0）	0	0	0	0	0
口渇	1（6.7）	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	1（6.7）	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1（6.7）	0	0	0	0	0
胆管炎	1（6.7）	0	0	0	0	0
免疫系障害	1（6.7）	0	0	0	0	0
造影剤アレルギー	1（6.7）	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3（20.0）	2（13.3）	0	0	0	0
膀胱炎	1（6.7）	0	0	0	0	0
麦粒腫	1（6.7）	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	1（6.7）	0	0	0	0
上咽頭炎	2（13.3）	0	0	0	0	0
咽頭炎	1（6.7）	0	0	0	0	0
上気道炎	0 0	1（6.7）	0	0	0	0

結果	安全性［DLP時点］	器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	安全性解析対象例数：15例					
			Grade1 n（%）	Grade2 n（%）	Grade3 n（%）	Grade4 n（%）	Grade5 n（%）	≧ Grade3 n（%）
		傷害、中毒および処置合併症	1（6.7）	0	0	0	0	0
		瘢痕ヘルニア	1（6.7）	0	0	0	0	0
		臨床検査	0	3（20.0）	7（46.7）	1（6.7）	0	8（53.3）
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（6.7）	0	0	0	0	0
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1（6.7）	0	0	0	0
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		血圧上昇	1（6.7）	0	0	0	0	0
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（6.7）	0	0	0	0	0
		リンパ球数減少	0	4（26.7）	5（33.3）	1（6.7）	0	6（40.0）
		血小板数減少	0	1（6.7）	0	0	0	0
		白血球数減少	0	0	1（6.7）	0	0	1（6.7）
		血中アルカリホスファターゼ増加	1（6.7）	0	0	0	0	0
		代謝および栄養障害	9（60.0）	0	0	0	0	0
		アシドーシス	2（13.3）	0	0	0	0	0
		低アルブミン血症	1（6.7）	0	0	0	0	0
		低血糖	1（6.7）	0	0	0	0	0
		食欲減退	7（46.7）	0	0	0	0	0
		筋骨格系および結合組織障害	2（13.3）	0	0	0	0	0
		背部痛	1（6.7）	0	0	0	0	0
		鼡径部痛	1（6.7）	0	0	0	0	0
		四肢痛	1（6.7）	0	0	0	0	0
		良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（6.7）	0	0	0	0	0
		癌疼痛	1（6.7）	0	0	0	0	0
		神経系障害	6（40.0）	0	0	0	0	0
		頭痛	3（20.0）	0	0	0	0	0
		嗅覚錯誤	1（6.7）	0	0	0	0	0
		味覚障害	4（26.7）	0	0	0	0	0
		精神障害	1（6.7）	0	0	0	0	0
		不眠症	1（6.7）	0	0	0	0	0
		腎および尿路障害	1（6.7）	0	0	0	0	0
		頻尿	1（6.7）	0	0	0	0	0
		呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（13.3）	1（6.7）	0	0	0	0
		咳嗽	1（6.7）	1（6.7）	0	0	0	0
		口腔咽頭痛	1（6.7）	0	0	0	0	0
		皮膚および皮下組織障害	4（26.7）	1（6.7）	0	0	0	0
		脱毛症	3（20.0）	0	0	0	0	0
		紅斑	1（6.7）	0	0	0	0	0
		発疹	1（6.7）	0	0	0	0	0
		蕁麻疹	0	1（6.7）	0	0	0	0
		皮脂欠乏症	1（6.7）	0	0	0	0	0
		血管障害	0	1（6.7）	0	0	0	0
		高血圧	0	1（6.7）	0	0	0	0

MedDRA/J ver.23.0

〈参考〉
本試験は参考資料として提出した試験であり、一部承認外の成績が含まれるが、承認審査の過程で評価された成績のため掲載している。

ソマトスタチン受容体陽性の固形腫瘍患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Erasmus MC試験、外国人のデータ）[3)]
目的:SSTR陽性の固形腫瘍患者を対象として、リシン/アルギニン含有輸液[a)]併用下でルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）によるPRRTを実施した時の有効性及び安全性を検討する。
a）リシン塩酸塩25g及びアルギニン塩酸塩25gのみを塩化ナトリウムを含む溶液1000mLに溶解したアミノ酸輸液

試験デザイン	単施設、非盲検、非対照、医師主導試験
実施国	オランダ
対象	SSTR陽性の固形腫瘍患者1214例
登録基準	・胃腸膵NET（肺カルチノイドを含む）の診断が組織学的に確定している患者 ・ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）による初回治療前6ヵ月以内に実施されたインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィにより、既知腫瘍病変のSSTRの発現が確認されている患者 ・12週を上回る生存が期待できる患者 ・血清クレアチニンが150μmol/L以下であり、Cockcroftの式に基づく推算又は実測によるクレアチニンクリアランスが40mL/min以上の患者 ・ヘモグロビンが5.5mmol/L以上、白血球数が2×10^9/L以上、かつ血小板数が75×10^9/L以上の患者 ・総ビリルビンが3×基準値上限以下である患者 ・血清アルブミンが30g/Lを上回る患者 ・Karnofsky performance scoreが50以上である患者 ・治験参加に本人の文書同意が得られる患者
除外基準	・根治切除の対象となる患者 ・治験治療開始前の3ヵ月以内に、外科的切除、放射線療法、化学療法又はその他の臨床試験による治療を受けた患者 ・脳転移が認められる患者。ただし、治療により6ヵ月以上安定な状態にある場合は除外としない。 ・コントロール不良のうっ血性心疾患の患者 ・短時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており、ルテチウムオキソドトレオチド(^{177}Lu)投与前後12時間の休薬ができない患者、又は長時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）投与前6週間の休薬ができない患者。ただし、ソマトスタチンアナログ治療継続中に撮像したインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィのプラナー画像上で、標的病変への集積が正常肝実質と同等以上の場合は休薬する必要はない。 ・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 ・妊娠している患者
試験方法	・リシン/アルギニン含有輸液（1000mLを4時間かけて点滴静脈内投与）の投与開始30分後にルテチウムオキソドトレオチド(^{177}Lu)7.4GBqを約30分かけて点滴静脈内投与し、これを1コースとして、6～13週間間隔で最大4コース投与した。なお、リシン/アルギニン含有輸液の投与開始前に制吐剤を静脈内投与した。 ・追跡調査期間中の腫瘍縮小効果及び生存情報の評価を最終投与の6週後、3～4ヵ月後、6～8ヵ月後、9～12ヵ月後及び12～16ヵ月後に実施し、以降は疾患の増悪、死亡又は追跡不能となるまで6ヵ月毎に実施した。安全性の追跡調査期間は、疾患の増悪、死亡又は追跡不能となるまでとした。
評価項目	〈有効性〉 ・主要評価項目：ORR 腫瘍縮小効果は、RECIST規準Ver. 1.1に基づいて判定した。 ・副次評価項目：PFS、OS、機能性膵NETと非機能性膵NETの有効性の比較 等 〈安全性〉 有害事象（悪心、嘔吐、疼痛、脱毛、下痢、潮紅、口内炎、手足症候群、倦怠感の9事象を特定の有害事象と定義し、症状の有無を収集）、重篤な有害事象、臨床検査及び身体所見

解析計画	・解析対象は、本試験に参加した被験者のうち以下の通りとした。 ①有効性：ベースラインの腫瘍評価結果が症例報告 / データベースに記録されていた全被験者を FAS とした。 ②安全性:ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）を少なくとも 1 回投与された被験者を SAF（n ＝ 1214）とし、そのうち全オランダ人（n ＝ 811）についても解析した。 ・全体での解析に加え、下記に示す腫瘍サブグループでも解析を行った。 前腸 NET（肺 NET 及び膵 NET は除く）、中腸 NET、後腸 NET、膵 NET、肺 NET、原発不明 NET、パラガングリオーマ、甲状腺癌、その他の腫瘍 また、被験者を非機能性膵 NET、機能性膵 NET［血管作動性腸管ペプチド（VIP）オーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、ソマトスタチノーマ及びインスリノーマ］にあてはめ解析を行った。 ・最良総合効果及び ORR について 95% 信頼区間を計算した。PFS 及び OS の中央値は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。PFS 及び OS で腫瘍の分類ごとに Kaplan-Meier 曲線を記載した。

結果 — 患者背景

患者特性		FAS（n ＝ 578）	SAF（n ＝ 1214）
年齢（歳）		58.4 ± 11.8	58.4 ± 11.8
性別	男性	296（51.2）	658（54.2）
	女性	282（48.8）	556（45.8）
BMI（kg/m^2）		24.8 ± 4.2［n ＝ 525］	24.6 ± 4.8［n ＝ 1019］
初回の NET 診断から登録までの期間（月）		17.18（0.5, 419.1）［n ＝ 519］	21.65（0.5, 419.1）［n ＝ 910］
初回の転移診断から登録までの期間（月）		12.29（0.0, 314.8）［n ＝ 441］	16.33（0.0, 314.8）［n ＝ 743］
治療歴	手術	278（48.1）	595（49.0）
	化学療法	60（10.4）	236（19.4）
	放射線療法	53（9.2）	155（12.8）
腫瘍集積スコア [a)]	Grade 0	—	55（4.5）
	Grade 1	6（1.0）	26（2.1）
	Grade 2	50（8.7）	118（9.7）
	Grade 3	351（60.7）	709（58.4）
	Grade 4	171（29.6）	306（25.2）
全腫瘍量	Limited	92（15.9）	192（15.8）
	Moderate	394（68.2）	757（62.4）
	Extensive	92（15.9）	211（17.4）
	Missing	—	54（4.4）
ベースライン時の疾患進行	進行なし	99（17.1）	208（17.1）
	進行	312（54.0）	699（57.6）
	不明	165（28.5）	261（21.5）
	Missing	2（0.3）	46（3.8）

年齢、BMI は平均値±標準偏差、初回の NET 診断／転移診断から登録までの期間は中央値（最小値 , 最大値）、その他は例数 (%) で示した。［　］内は例数が異なる場合に、該当する例数を記載した。

a）インジウムペンテトレオチド（^{111}In）腫瘍集積スコア（Krenning's scale）[15)]

Grade	集積の程度
0	集積なし
1	正常肝より低い集積
2	正常肝と同等の集積
3	正常肝より高い集積
4	正常な脾臓又は腎臓より高い集積

結果 — 有効性

<u>主要評価項目</u>

ORR

FAS 全体における ORR は 42.7%（247/578 例）であった。腫瘍タイプ別の ORR は、膵 NET63.9%（108/169 例）、前腸 NET58.3%（7/12 例）、中腸 NET32.1%（70/218 例）、後腸 NET46.2%（6/13 例）、肺 NET33.3%(7/21 例)、原発不明 NET42.0%（37/88 例）、パラガングリオーマ 16.7%（3/18 例）、甲状腺癌 15.0%（3/20 例）、その他の腫瘍 31.6%（6/19 例）であった。

結果	有効性	

ORR［全体、腫瘍タイプ別（サブグループ解析）］（FAS）

	全体 （n = 578）	膵 NET （n = 169）	消化管 NET		
			前腸 NET （n = 12）	中腸 NET （n = 218）	後腸 NET （n = 13）
ORR（CR + PR）， n（%）［95%CI］	247（42.7） ［38.7, 46.9］	108（63.9） ［56.2, 71.1］	7（58.3） ［27.7, 84.8］	70（32.1） ［26.0, 38.7］	6（46.2） ［19.2, 74.9］
	肺 NET （n = 21）	原発不明 NET （n = 88）	パラガングリ オーマ （n = 18）	甲状腺癌 （n = 20）	その他の腫瘍 （n = 19）
ORR（CR + PR）， n（%）［95%CI］	7（33.3） ［14.6, 57.0］	37（42.0） ［31.6, 53.0］	3（16.7） ［3.6, 41.4］	3（15.0） ［3.2, 37.9］	6（31.6） ［12.6, 56.6］

ORR は CR + PR の患者の割合とした。

副次評価項目

i）PFS

FAS 全体における PFS イベントは 350 件認められた。PFS 中央値は全体で 26.7 ヵ月であり、腫瘍タイプ別では、膵 NET30.3 ヵ月、前腸 NET43.9 ヵ月、中腸 NET27.4 ヵ月、後腸 NET29.4 ヵ月、肺 NET18.4 ヵ月、原発不明 NET29.1 ヵ月、パラガングリオーマ 50.8 ヵ月、甲状腺癌 9.7 ヵ月、その他の腫瘍 13.2 ヵ月であった。

PFS［全体、腫瘍タイプ別（サブグループ解析）］（FAS）

	全体 （n = 578）	膵 NET （n = 169）	消化管 NET		
			前腸 NET （n = 12）	中腸 NET （n = 218）	後腸 NET （n = 13）
PFS イベント n（%）	350（60.6）	96（56.8）	5（41.7）	135（61.9）	10（76.9）
PFS 中央値(月)［95%CI］	26.7 ［24.2, 29.9］	30.3 ［24.3, 35.7］	43.9 ［10.9, —］	27.4 ［23.4, 32.4］	29.4 ［18.9, 35.0］
	肺 NET （n = 21）	原発不明 NET （n = 88）	パラガングリ オーマ （n = 18）	甲状腺癌 （n = 20）	その他の腫瘍 （n = 19）
PFS イベント n（%）	15（71.4）	55（62.5）	6（33.3）	13（65.0）	15（78.9）
PFS 中央値(月)［95%CI］	18.4 ［10.4, 25.5］	29.1 ［23.3, 36.5］	50.8 ［15.4, —］	9.7 ［8.0, 32.0］	13.2 ［8.8, 24.2］

PFS は、初回治療から客観的増悪又は死因を問わない死亡までの期間とし、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

ii）OS

FAS 全体における OS イベントは 273 件認められた。OS 中央値は全体で 60.1 ヵ月であり、腫瘍タイプ別では、膵 NET66.4 ヵ月、中腸 NET55.6 ヵ月、肺 NET50.6 ヵ月、原発不明 NET53.2 ヵ月、甲状腺癌 43.1 ヵ月、その他の腫瘍 29.0 ヵ月であった。なお、前腸 NET、後腸 NET 及びパラガングリオーマでは OS 中央値は未到達であった。

OS［全体、腫瘍タイプ別（サブグループ解析）］（FAS）

	全体 （n = 578）	膵 NET （n = 169）	消化管 NET		
			前腸 NET （n = 12）	中腸 NET （n = 218）	後腸 NET （n = 13）
OS イベント n（%）	273（47.2）	65（38.5）	3（25.0）	122（56.0）	0
OS 中央値(月)［95%CI］	60.1 ［54.4, 66.1］	66.4 ［57.9, 102.1］	未到達 ［21.3, —］	55.6 ［49.3, 65.0］	未到達
	肺 NET （n = 21）	原発不明 NET （n = 88）	パラガングリ オーマ （n = 18）	甲状腺癌 （n = 20）	その他の腫瘍 （n = 19）
OS イベント n（%）	12（57.1）	44（50.0）	0	11（55.0）	16（84.2）
OS 中央値(月)［95%CI］	50.6 ［31.3, 85.4］	53.2 ［40.2, 68.9］	未到達	43.1 ［29.0, 98.6］	29.0 ［17.8, 57.4］

OS は、初回の治療日から死亡日まで、もしくは追跡不能となった被験者の最終観察日までの期間から、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

<table>
<tr>
<td rowspan="2">結
果</td>
<td>有効性</td>
<td>
ⅲ）機能性膵 NET と非機能性膵 NET の有効性の比較
膵 NET の被験者（オランダ人のみ）を機能性と非機能性の 2 つのサブタイプに分類して比較した ORR は、それぞれ 75.0% 及び 58.4% であり、PFS 中央値はそれぞれ 32.7 ヵ月及び 30.3 ヵ月であった。

機能性膵 NET と非機能性膵 NET の有効性の比較（サブグループ解析）（オランダ人）
<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>機能性膵 NET
（n ＝ 20）</td><td>非機能性膵 NET
（n ＝ 113）</td></tr>
<tr><td colspan="2">ORR（CR+PR）[a)], n（%）［95%CI］</td><td>15（75.0）［50.9, 91.3］</td><td>66（58.4）［48.8, 67.6］</td></tr>
<tr><td rowspan="4">最良総合効果，
n（%）</td><td>CR</td><td>1（5.0）</td><td>6（5.3）</td></tr>
<tr><td>PR</td><td>14（70.0）</td><td>60（53.1）</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>5（25.0）</td><td>42（37.2）</td></tr>
<tr><td>PD</td><td>0</td><td>4（3.5）</td></tr>
<tr><td colspan="2">PFS 中央値（月）［95%CI］[b)]</td><td>32.7［23.7, ND］</td><td>30.3［24.3, 36.3］</td></tr>
<tr><td colspan="2">OS 中央値（月）［95%CI］[b)]</td><td>57.2［41.1, ND］</td><td>66.4［57.9, 80.9］</td></tr>
</table>
症例報告書 / データベースから血管作動性腸管ペプチド（VIP）オーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、ソマトスタチノーマ及びインスリノーマ等の膵 NET の症状を有する被験者を機能性膵 NET として分類した。
a）ORR は CR ＋ PR の患者の割合とした。
b）Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
※ FDA と協議の上でオランダ人のみを有効解析対象とされた。海外では上記のデータで承認されており、本邦の承認審査においてもオランダ人のみのデータで評価されている。
</td>
</tr>
<tr>
<td>安全性</td>
<td>
ⅰ）SAF、n ＝ 1214
・重篤な有害事象
重篤な有害事象は、治験治療下で 1214 例中 626 例（51.6%）に認められた。発現頻度が 1% 以上の重篤な有害事象は、汎血球減少症[a)] 97 例（8.0%）、下痢 57 例（4.7%）、死亡 55 例（4.5%）、腹痛 54 例（4.4%）、貧血 49 例（4.0%）、嘔吐 46 例（3.8%）、発熱 40 例（3.3%）、悪心 39 例（3.2%）、血小板減少症 37 例（3.0%）、脱水 31 例（2.6%）、倦怠感 30 例（2.5%）、呼吸困難 28 例（2.3%）、便秘 26 例（2.1%）、肺炎 25 例（2.1%）、痛み、胆嚢摘出術各 20 例（1.6%）、腹水、腹腔ドレナージ各 19 例（1.6%）、骨髄異形成症候群 17 例（1.4%）、輸血 15 例（1.2%）、腸閉塞、低血圧各 14 例（1.2%）、高カルシウム血症、体重減少、ステント留置、上腹部痛各 13 例（1.1%）、イレウス、心不全、腎不全、中枢神経系への転移各 12 例（1.0%）であった。本試験は、治験の中止を伴う有害事象は評価されなかった。
a）汎血球減少症は、血小板数、赤血球数及び白血球数が同時に減少した場合に分類し、ヘモグロビン、白血球数及び血小板数のうち、1 つでも Grade3 又は 4 と判定された場合、治験治療下での重篤な有害事象 / 副作用と判定した。
・死亡例
本試験において、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 22 例（1.8%）であったが、いずれも治験治療との因果関係なしと判定された。
※解析計画は SAF 全体の解析であり、有害事象の発現例数及び発現率を記載すべきであるが、本試験においては該当データがない。ただし、海外では、SAF の重篤な有害事象、死亡例のデータで承認されており、本邦の承認審査においても上記のデータで評価されている。

ⅱ）特定の有害事象（9 事象）の症状の有無（オランダ人、n ＝ 811）
オランダ人の被験者（n ＝ 811）において特定の有害事象として定義した 9 事象（悪心、嘔吐、疼痛、脱毛、下痢、潮紅、口内炎、手足症候群、倦怠感）のうち、第 1 コース終了後に発現頻度が最も高かった事象は脱毛であった。脱毛の発現頻度は、ベースラインでは 410 例中 37 例（9.0%）、第 1 コース終了後には 805 例中 298 例（37.0%）、第 2 コース終了後には 745 例中 278 例（37.3%）、第 3 コース終了後には 683 例中 250 例（36.6%）、第 4 コース終了後には 548 例中 128 例（23.4%）に認められた。その後の追跡調査では、最終投与終了後 3 ヵ月では 211 例中 20 例（9.5%）となり、60 ヵ月後では 0% であった。
悪心及び嘔吐については、第 1 コース終了後が最も高頻度であり、それぞれ 805 例中 176 例（21.9%）と 25 例（3.1%）に認められた。第 4 コース終了後では 548 例中 73 例（13.3%）と 17 例（3.1%）であり、追跡調査では最終投与終了後 3 ヵ月では 211 例中 18 例（8.5%）と 0 例（0%）、60 ヵ月後には両事象とも 0% になった。
観察期間中に最も頻度が高かった事象は疼痛であった。疼痛の発現頻度は、ベースラインでは 410 例中 175 例（42.7%）であり、第 1 コース終了後には 805 例中 185 例（23.0%）、第 4 コース終了後には 548 例中 56 例（10.2%）であった。その後の追跡調査では、最終投与終了後 36 ヵ月では 46 例中 20 例（43.5%）、60 ヵ月後では 10 例中 3 例（30%）、66 ヵ月後では 6 例中 2 例（33.3%）に認められた。
</td>
</tr>
</table>

結果	安全性	特定の有害事象（9 事象）の症状の有無（オランダ人）

		発現の有無	治療期間				
			ベースライン	第 1 コース	第 2 コース	第 3 コース	第 4 コース
安全性解析対象例数			410	805	745	683	548
			n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
下痢	投与後いずれかの時点	なし	314（76.6）	316（39.3）	310（41.6）	266（38.9）	154（28.1）
		あり	96（23.4）	78（9.7）	59（7.9）	55（8.1）	36（6.6）
	投与後 24 時間以内	なし	2（0.5）	381（47.3）	359（48.2）	328（48.0）	275（50.2）
		あり	0	54（6.7）	39（5.2）	31（4.5）	30（5.5）
脱毛	投与後いずれかの時点	なし	368（89.8）	435（54.0）	412（55.3）	366（53.6）	290（52.9）
		あり	37（9.0）	298（37.0）	278（37.3）	250（36.6）	128（23.4）
手足症候群	投与後いずれかの時点	なし	368（89.8）	358（44.5）	345（46.3）	308（45.1）	186（33.9）
		あり	6（1.5）	5（0.6）	1（0.1）	2（0.3）	0
潮紅	投与後いずれかの時点	なし	262（63.9）	255（31.7）	263（35.3）	232（34.0）	122（22.3）
		あり	147（35.9）	137（17.0）	106（14.2）	93（13.6）	66（12.0）
倦怠感	投与後いずれかの時点	なし	157（38.3）	223（27.7）	220（29.5）	220（32.2）	123（22.4）
		あり	250（61.0）	166（20.6）	146（19.6）	101（14.8）	67（12.2）
	投与後 24 時間以内	なし	2（0.5）	329（40.9）	297（39.9）	259（37.9）	218（39.8）
		あり	0	106（13.2）	101（13.6）	98（14.3）	86（15.7）
悪心	投与後いずれかの時点	なし	354（86.3）	585（72.7）	580（77.9）	525（76.9）	356（65.0）
		あり	51（12.4）	176（21.9）	131（17.6）	119（17.4）	73（13.3）
	投与後 24 時間以内	なし	2（0.5）	360（44.7）	323（43.4）	256（37.5）	222（40.5）
		あり	0	75（9.3）	74（9.9）	103（15.1）	83（15.1）
疼痛	投与後いずれかの時点	なし	232（56.6）	576（71.6）	580（77.9）	524（76.7）	345（63.0）
		あり	175（42.7）	185（23.0）	130（17.4）	120（17.6）	83（15.1）
	投与後 24 時間以内	なし	2（0.5）	330（41.0）	315（42.3）	295（43.2）	249（45.4）
		あり	0	105（13.0）	83（11.1）	64（9.4）	56（10.2）
口内炎	投与後いずれかの時点	なし	371（90.5）	361（44.8）	345（46.3）	310（45.4）	186（33.9）
		あり	3（0.7）	1（0.1）	1（0.1）	0	0
嘔吐	投与後いずれかの時点	なし	397（96.8）	693（86.1）	674（90.5）	621（90.9）	408（74.5）
		あり	9（2.2）	70（8.7）	37（5.0）	23（3.4）	22（4.0）
	投与後 24 時間以内	なし	2（0.5）	410（50.9）	384（51.5）	340（49.8）	288（52.6）
		あり	0	25（3.1）	14（1.9）	19（2.8）	17（3.1）

	発現の有無	追跡調査期間（最終投与後）							
		3 ヵ月	6 ヵ月	12 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月	48 ヵ月	60 ヵ月	66 ヵ月
安全性解析対象例数		211	182	145	88	46	23	10	6
		n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
下痢	なし	185（87.7）	163（89.6）	128（88.3）	72（81.8）	37（80.4）	20（87.0）	10（100.0）	5（83.3）
	あり	25（11.8）	18（9.9）	16（11.0）	15（17.0）	9（19.6）	3（13.0）	0	1（16.7）
脱毛	なし	191（90.5）	174（95.6）	139（95.9）	80（90.9）	41（89.1）	22（95.7）	10（100.0）	6（100.0）
	あり	20（9.5）	8（4.4）	5（3.4）	7（8.0）	4（8.7）	1（4.3）	0	0
手足症候群	なし	209（99.1）	176（96.7）	143（98.6）	84（95.5）	45（97.8）	22（95.7）	10（100.0）	6（100.0）
	あり	0	1（0.5）	0	1（1.1）	1（2.2）	1（4.3）	0	0
潮紅	なし	141（66.8）	122（67.0）	102（70.3）	55（62.5）	35（76.1）	17（73.9）	8（80.0）	5（83.3）
	あり	69（32.7）	60（33.0）	42（29.0）	32（36.4）	11（23.9）	6（26.1）	2（20.0）	1（16.7）
倦怠感	なし	146（69.2）	135（74.2）	91（62.8）	62（70.5）	33（71.7）	15（65.2）	8（80.0）	4（66.7）
	あり	63（29.9）	46（25.3）	54（37.2）	26（29.5）	13（28.3）	8（34.8）	2（20.0）	2（33.3）
悪心	なし	191（90.5）	176（96.7）	138（95.2）	82（93.2）	43（93.5）	20（87.0）	10（100.0）	6（100.0）
	あり	18（8.5）	6（3.3）	7（4.8）	5（5.7）	3（6.5）	3（13.0）	0	0
疼痛	なし	142（67.3）	115（63.2）	88（60.7）	51（58.0）	26（56.5）	16（69.6）	7（70.0）	4（66.7）
	あり	67（31.8）	66（36.3）	56（38.6）	36（40.9）	20（43.5）	7（30.4）	3（30.0）	2（33.3）
口内炎	なし	209（99.1）	177（97.3）	143（98.6）	85（96.6）	46（100.0）	22（95.7）	10（100.0）	6（100.0）
	あり	0	1（0.5）	1（0.7）	0	0	1（4.3）	0	0
嘔吐	なし	210（99.5）	180（98.9）	145（100.0）	87（98.9）	44（95.7）	22（95.7）	10（100.0）	6（100.0）
	あり	0	2（1.1）	0	0	2（4.3）	1（4.3）	0	0

2）安全性試験	該当資料なし
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	該当しない
2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	**ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍患者を対象とした一般使用成績調査（全例調査）：実施中** 承認条件に基づく全例調査としてルタテラ静注の使用実態下における安全性等に関する情報を収集する。 （「Ⅰ-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照）
(7) その他	該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

Ⅵ-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

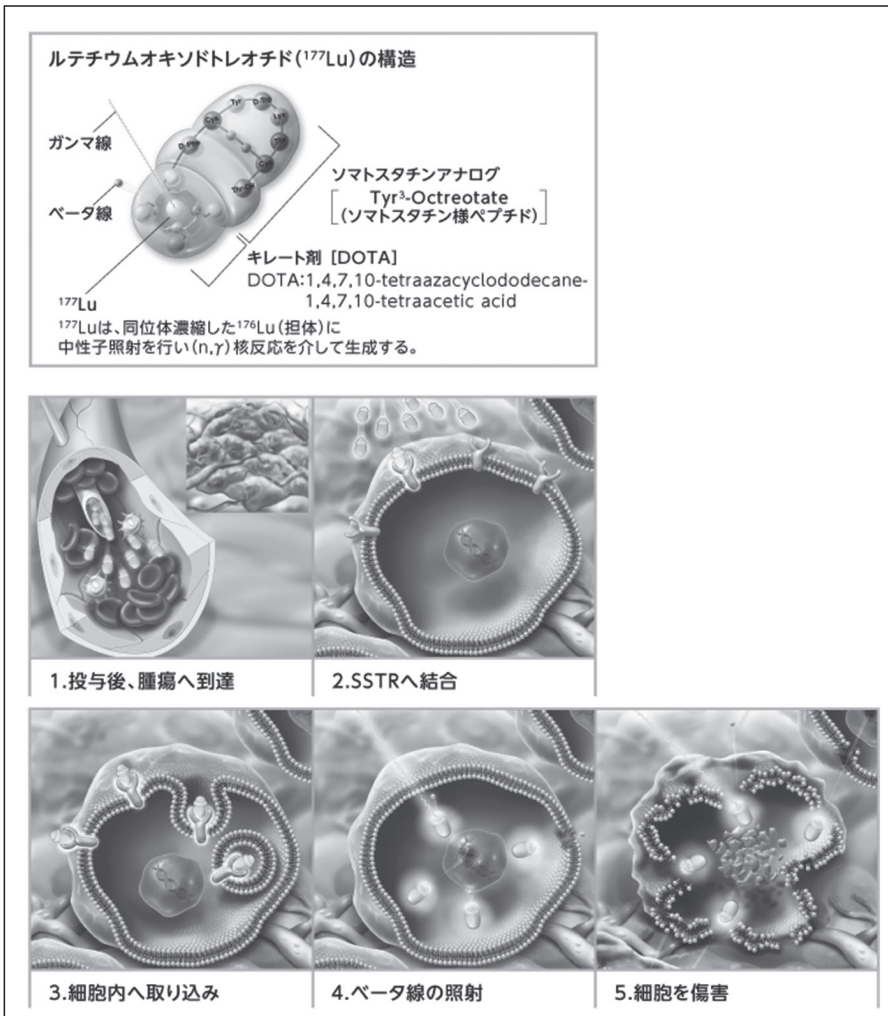
ソマトスタチンアナログ製剤
一般名：オクトレオチド酢酸塩、ランレオチド酢酸塩
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

Ⅵ-2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）はソマトスタチンアナログである Try^{3}-Octreotate にキレート剤 DOTA を介して、放射性ルテチウム 177（^{177}Lu）で標識した放射性医薬品であり、投与後、ソマトスタチン受容体サブタイプ（SSTR1 ～ 5 型）のうち主に SSTR2 型と結合し、腫瘍細胞内に取り込まれ、^{177}Lu から放出されるベータ線が DNA 損傷を惹起し、細胞増殖抑制作用を発揮する[16-18]。
^{177}Lu の放出するベータ線の最大エネルギー E_{max} は 498keV、組織中での飛程は最大約 2.2mm（平均 0.67mm）であるため、周辺の正常組織への傷害が抑えられ、腫瘍に対し効率的な放射線照射が可能である[16-18]。

作用機序



1. ルタテラ静注は静脈内投与後、標的となる腫瘍へ到達する。
2. 腫瘍に発現しているソマトスタチン受容体（SSTR）にTry^{3}-Octreotateが結合する。
3. SSTRを介してルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）が腫瘍細胞内へ取り込まれる。
4. ^{177}Luは細胞内からベータ線を照射する。
5. ベータ線は腫瘍細胞のDNA損傷を惹起し、細胞増殖抑制作用を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験

①ヒトソマトスタチン受容体（SSTR）に対する結合特性[16)]

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）の原薬であるオキソドトレオチドのヒトSSTRサブタイプ（1～5型）に対するIC_{50}（平均値）は、SSTR1型：＞10000nmol/L、SSTR3型:＞1000nmol/L、SSTR4型:453nmol/L、SSTR5型:547nmol/Lであったのに対し、SSTR2型は1.5nmol/Lであった。

ヒトSSTR1～5型に対するソマトスタチンアナログの結合活性

ソマトスタチンアナログ	n	IC_{50}（nmol/L）				
		SSTR1型	SSTR2型	SSTR3型	SSTR4型	SSTR5型
ソマトスタチン-28	19	5.2 ± 0.3	2.7 ± 0.3	7.7 ± 0.9[a)]	5.6 ± 0.4	4.0 ± 0.3
オクトレオチド	5	＞10000	2.0 ± 0.7	187 ± 55[b)]	＞1000[c)]	22 ± 6
ペンテトレオチド	5	＞10000[d)]	12 ± 2	376 ± 84	＞1000	299 ± 50[d)]
インジウムペンテトレオチド（In）	5	＞10000	22 ± 3.6	182 ± 13	＞1000	237 ± 52
エドトレオチド	6	＞10000[e)]	14 ± 2.6	880 ± 324[c)]	＞1000	393 ± 84
Y-エドトレオチド	5	＞10000[c)]	11 ± 1.7[d)]	389 ± 135	＞10000	114 ± 29
$DTPA^0$-Tyr^3-Octreotate	4	＞10000	3.9 ± 1	＞10000	＞1000	＞1000
In-$DTPA^0$-Tyr^3-Octreotate	3	＞10000	1.3 ± 0.2	＞10000	433 ± 16	＞1000
オキソドトレオチド	3	＞10000	1.5 ± 0.4	＞1000	453 ± 176	547 ± 160
Y-オキソドトレオチド	3	＞10000	1.6 ± 0.4	＞1000	523 ± 239	187 ± 50

a）n＝15、b）n＝3、c）n＝4、d）n＝6、e）n＝7
平均値±標準誤差

〔試験方法〕

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

②SSTR陽性ラット由来腫瘍細胞を用いた細胞内取り込み試験[17)]

SSTR2型陽性ラット膵臓腺房細胞癌由来細胞株（AR42J）に対するルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）の細胞内取り込みを評価した。添加4時間後に添加量の30.7%が細胞内へ取り込まれ、そのうち77.9%が添加16時間後に保持されており、陽性対照の^{111}In-$DTPA^0$-Tyr^3-Octreotateと同程度であった。

ラット由来腫瘍細胞株における各化合物の細胞内取り込み及び滞留作用

ペプチド化合物	4時間時点の取り込み率[a)]	16時間時点の細胞内活性率[b)]	4時間時点の取り込み量に対する16時間時点の滞留率[c)]
^{111}In-$DTPA^0$-Tyr^3-Octreotate	27.7%	21.1%	71.3%
ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）	30.7%	27.2%	77.9%

a）（ウェルに添加した反応液の放射能－4時間後に取り除いた反応液の放射能－4時間後にウェルを洗浄したPBSの放射能）÷ウェルに添加した反応液の放射能×100
b）16時間後のウェルの放射能÷ウェルに添加した反応液の放射能×100
c）16時間後のウェルの放射能÷（16時間後のウェルの放射能＋16時間後に取り除いた培地の放射能＋16時間後にウェルを洗浄したPBSの放射能）×100

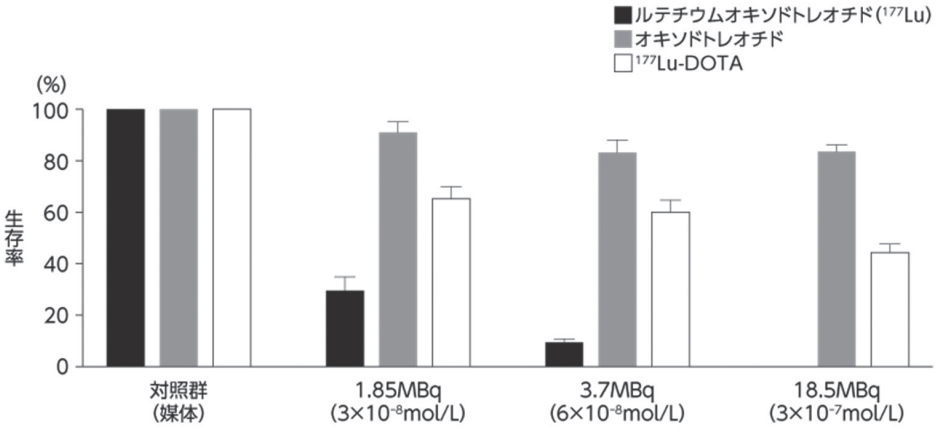
〔試験方法〕

SSTR2型陽性ラット膵臓腺房細胞癌由来細胞株（AR42J）を培養したウェルに放射性核種で標識した約0.5nmol/L（0.1～0.25μCi）のペプチドを添加した反応液1mLを加えて37℃で4時間インキュベートし、反応液を取り除いた後、ウェルをPBS 2mLで洗浄した。さらに、新たに培地を加えてインキュベートし、試験開始から16時間後に再度洗浄した（各n＝3）。

③ SSTR 陽性ラット由来腫瘍細胞に対する *in vitro* 抗腫瘍活性[18)]

SSTR 陽性ラット膵癌由来細胞株（CA20948）を用いた抗腫瘍活性の検討において、腫瘍細胞の生存率は、^{177}Lu 標識 DOTA（^{177}Lu-DOTA）を 1.85MBq、3.7MBq 及び 18.5MBq を投与した時、それぞれ 65%、60% 及び 45%、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）ではそれぞれ 30%、9% 及び 0%であり、18.5MBq 添加時には腫瘍細胞を 100%死滅させた。また、非標識のオキソドトレオチドでは 5 ～ 10% の生存率の抑制が認められた。

ラット膵癌由来細胞株に対するオキソドトレオチド関連化合物の抗腫瘍効果



n ＝ 3 × 2 回
平均値±標準誤差
（　）内の濃度はオキソドトレオチドの投与量

〔試験方法〕

SSTR 陽性ラット膵癌由来細胞株（CA20948）にオキソドトレオチド関連化合物である非標識のオキソドトレオチド、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）、^{177}Lu 標識 DOTA（^{177}Lu-DOTA）をそれぞれ 3×10^{-8}mol/L（1.85MBq）、6×10^{-8}mol/L（3.7MBq）、3×10^{-7}mol/L（18.5MBq）添加して 37℃で 1 時間インキュベートし、コロニー形成検定法を用いて細胞の生存率を評価した（n ＝ 3×2 回）。対照群として被験薬未添加の媒体をインキュベートし、被験薬を添加した各群との比を算出した。

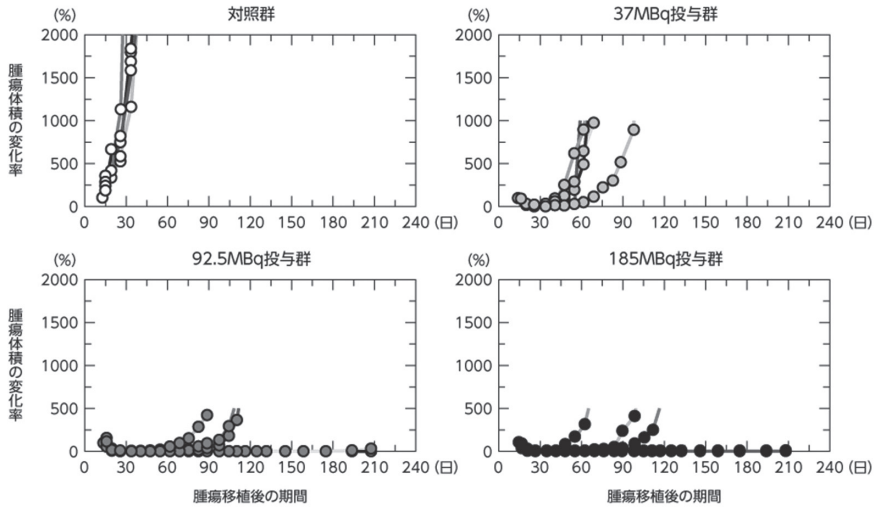
2）*in vivo* 試験

SSTR 陽性ラット膵癌由来細胞株（CA20948）移植ラットに対する細胞増殖抑制作用[19)]

①単回投与

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）単回投与後 1 ～ 3 週で全ラットの腫瘍体積が減少した。37MBq 投与群のすべてのラットでは、投与後約 30 日で腫瘍が再増殖した。一方、92.5MBq 投与群及び 185MBq 投与群では、投与後 14 日で全例の腫瘍が投与前の 5% 以下まで退縮し、腫瘍が消失した個体もあった。92.5MBq 投与群の 3/6 例は 5 ヵ月以上、185MBq 投与群の 3/6 例は 8 ヵ月時点でも腫瘍消失状態が継続した。最終的に、両群の約 33% は、ラットの寿命（実施施設では約 2 年）まで腫瘍消失状態のまま生存した。

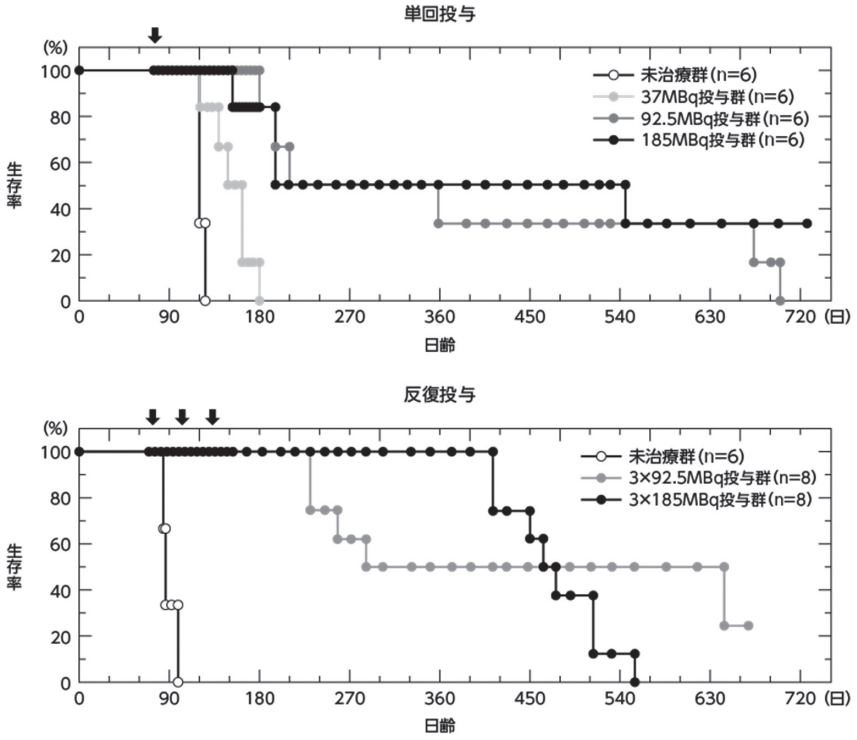
ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）単回投与時の腫瘍体積の推移



②反復投与

反復投与において、92.5MBq×3 回投与群の 4/8 例は細胞移植後 8 ヵ月時点で腫瘍消失が継続しており、185MBq×3 回投与群では、初回投与で 4/8 例が腫瘍完全消失状態となり、さらに 3 回投与後は全例で腫瘍が消失し、細胞移植後 12 ヵ月まで腫瘍消失が継続した。一方、185MBq×3 回投与群では初回投与の 10 ～ 14 ヵ月後に全例が死亡した［剖検所見として腎毒性（腎表面の褪色化と線維性小結節）が観察された］。

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）単回投与及び反復投与における生存率



〔試験方法〕

SSTR2 型陽性ラット膵癌由来細胞株（CA20948）を移植した雄性ラットに、移植後 14 日（平均腫瘍体積≦ 1.5cm^3）にルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）を単回投与［37MBq、92.5MBq 又は 185MBq、各群 n ＝ 6］、又は反復投与（92.5 又は 185MBq を 30 日間隔で 3 回投与、各群 n ＝ 8）した。また、それぞれ未治療の対照群を設定した（n ＝ 6）。

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

Ⅶ-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

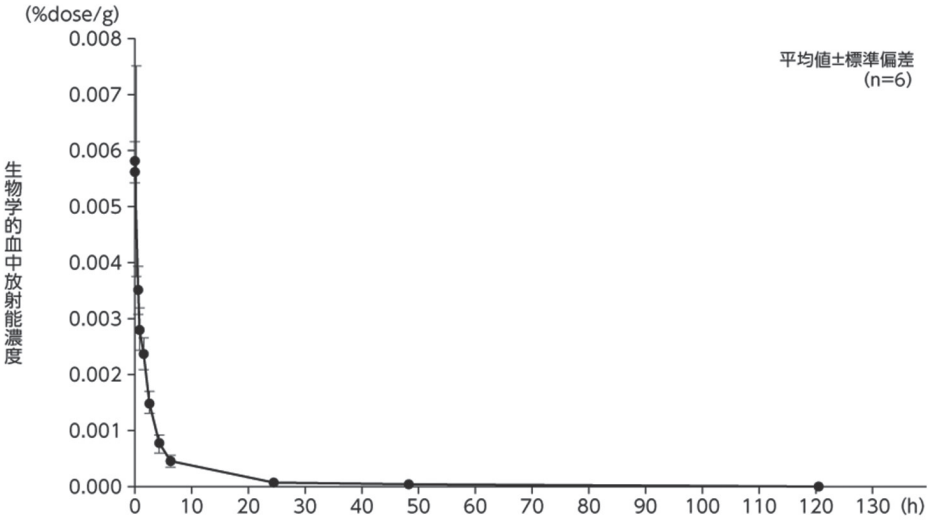
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 膵、消化管又は肺[a] NET 患者に対する単回投与（国内第Ⅰ相試験）[11]

ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺 NET 患者（成人）6 例に、リシン / アルギニン含有輸液[b] 併用下で本剤 7.4GBq を単回投与した時の平均血中放射能濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。平均血中放射能濃度は、本剤の投与終了直前をピークとして、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。

本剤 7.4GBq 単回投与時の平均血中放射能濃度の推移（膵、消化管又は肺 NET 患者）



放射能濃度の血中薬物動態パラメータ

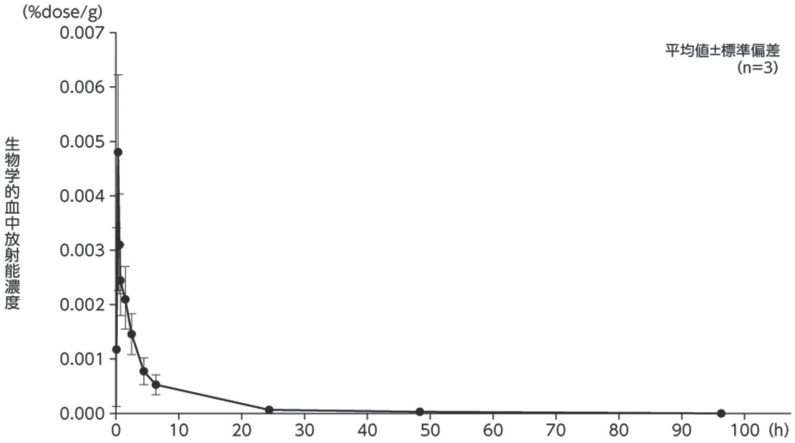
放射能濃度	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC_{last} (%dose･h/g)	AUC_{inf} (%dose･h/g)	Tmax (h)	Cmax (%dose/g)	V_z (kg)	CL (kg/h)
生物学的	2.40 (0.309)	58.4 (4.55)	0.0191 (0.0029)	0.0209 (0.0033)	0.34 (0.09)	0.00639 (0.00107)	410 (68.6)	4.88 (0.738)
実効	2.37 (0.300)	42.7 (2.44)	0.0181 (0.0027)	0.0189 (0.0028)	—	—	—	—

n = 6、平均値（標準偏差）
a）肺 NET 患者は登録例なし
b）注射用水 1000mL 中に L-リシン塩酸塩 25g 及び L-アルギニン塩酸塩 25g のみを含有する輸液（ライザケア輸液）

2）中腸 NET 患者に対する単回投与（国内第Ⅰ/Ⅱ相試験[9)]）

ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸NET患者（成人）3 例に、リシン / アルギニン含有輸液[a)] 併用下で本剤 7.4GBq を単回投与した時の平均血中放射能濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下の通りであった。平均血中放射能濃度は、本剤の投与終了直前をピークとして、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。

本剤 7.4GBq 単回投与時の平均血中放射能濃度の推移（中腸 NET 患者）



放射能濃度の血中薬物動態パラメータ

放射能濃度	$t_{1/2\,\alpha}$ (h)	$t_{1/2\,\beta}$ (h)	AUC_{last} (%dose･h/g)	AUC_{inf} (%dose･h/g)	Tmax (h)	Cmax (%dose/g)	V_z (kg)	CL (kg/h)
生物学的	2.09 (0.392)	48.4 (1.30)	0.0166 (0.0039)	0.0180 (0.0040)	0.44 (0.02)	0.00483 (0.00141)	403 (99.3)	5.77 (1.39)
実効	2.06 (0.382)	37.1 (0.751)	0.0159 (0.0038)	0.0166 (0.0038)	—	—	—	—

n ＝ 3、平均値（標準偏差）

a）注射用水 1000mL 中に L-リシン塩酸塩 25g 及び L-アルギニン塩酸塩 25g のみを含有する輸液（ライザケア輸液）

（3）中毒域

該当資料なし

＜参考＞

外国人のデータ

ソマトスタチン受容体陽性固形腫瘍患者を対象とした被曝線量評価試験［Erasmus MC 試験サブスタディ（被曝線量評価）］[7)] において、骨髄の吸収線量の閾値は 3.7Gy と判断された。また、腎毒性発現の閾値は、吸収線量で 30Gy、生物学的実効線量で 40Gy であった。（「Ⅴ-5.（3）用量反応探索試験」の項参照）

（4）食事・併用薬の影響

該当資料なし

Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

ノンコンパートメントモデル

（2）吸収速度定数

該当資料なし

注）本剤は、1 バイアル 25mL 中に、有効成分として、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）（検定日時）7.4GBq、添加剤として、ゲンチジン酸 16mg、アスコルビン酸（EP）70mg、ジエチレントリアミン五酢酸 1.3mg、酢酸 12mg、酢酸ナトリウム 17mg、水酸化ナトリウム 16mg、生理食塩液 19mL を含有する。本剤の承認されている効能又は効果は「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」、用法及び用量は「通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）として 1 回 7.4GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注）リシン / アルギニン含有輸液（販売名：ライザケア輸液）の承認されている効能又は効果は「ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）による腎被曝の低減」、用法及び用量は「通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）投与開始 30 分前より 1 回 1000mL を 4 時間かけて点滴静注する。」である。

(3) 消失速度定数

＜参考＞[9,11]
日本人患者（成人）にリシン / アルギニン含有輸液[a] 併用下で本剤 7.4GBq を投与したときの終末相の消失半減期 $t_{1/2}$（平均値±標準偏差）は、膵、消化管 NET 又は肺[b] NET 患者 6 例（各 3 例）で 58.37±4.55hr、中腸 NET 患者 3 例で 48.40±1.30hr であった。

(4) クリアランス

日本人患者（成人）にリシン / アルギニン含有輸液[a] 併用下で本剤 7.4GBq を投与したときの全身クリアランス（平均値±標準偏差）は、膵、消化管 NET 又は肺[b]NET 患者 6 例(各 3 例)で 4.64±0.70L/hr、中腸 NET 患者 3 例で 5.49±1.32L/hr であった[9,11]。

(5) 分布容積

日本人患者（成人）にリシン / アルギニン含有輸液[a] 併用下で本剤 7.4GBq を投与したときの終末相の分布容積 Vz（平均値±標準偏差）は、膵、消化管 NET 又は肺[b] NET 患者 6 例（各 3 例）で 391±65L、中腸 NET 患者 3 例で 384±95L であった[9,11]。

a）注射用水 1000mL 中に L- リシン塩酸塩 25g 及び L- アルギニン塩酸塩 25g のみを含有する輸液（ライザケア輸液）
b）国内第 I 相試験において、肺神経内分泌腫瘍（NET）患者は登録例なし

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ-3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし
＜参考＞
外国人のデータ[7,8]
Erasmus MC 試験サブスタディ（被曝線量評価）[7] 及び NETTER-1 試験サブスタディ（被曝線量評価）[8] において、本剤の被曝線量評価により得られた臓器（骨髄及び腎臓）の吸収線量は、性別、年齢、体重、体表面積及び腎機能と臨床的に意義のある相関は認められなかった[a]。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）集積スコア及び腫瘍量については、男性のみ腎臓の吸収線量において統計学的に有意な負の相関が認められたが、相関の程度は弱く（相関係数－0.172）、臨床的観点から関連性は低いことが示唆された。
リシン / アルギニン含有輸液併用下で本剤を投与した場合、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）はソマトスタチン受容体を高発現している腫瘍組織を標的に分布し、代謝を受けにくく、尿中へ急速に排泄されるため、内因性要因による影響を受けにくいことが示唆された。
a）臓器の吸収線量と各因子の相関は、因子がカテゴリー変数の場合にはスピアマンの相関係数、連続変数の場合にはピアソンの相関係数を用いて解析した。

注）本剤は、1 バイアル 25mL 中に、有効成分として、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）（検定日時）7.4GBq、添加剤として、ゲンチジン酸 16mg、アスコルビン酸（EP）70mg、ジエチレントリアミン五酢酸 1.3mg、酢酸 12mg、酢酸ナトリウム 17mg、水酸化ナトリウム 16mg、生理食塩液 19mL を含有する。本剤の承認されている効能又は効果は「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」、用法及び用量は「通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）として 1 回 7.4GBq を 30 分かけて 8 週間間隔で最大 4 回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

注）リシン / アルギニン含有輸液（販売名：ライザケア輸液）の承認されている効能又は効果は「ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）による腎被曝の低減」、用法及び用量は「通常、成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）投与開始 30 分前より 1 回 1000mL を 4 時間かけて点滴静注する。」である。

Ⅶ-4. 吸収

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）は、点滴静脈内投与する薬剤である。（「Ⅶ-1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

Ⅶ-5. 分布

（1）血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞[11)]

ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺[a)] NET 患者（成人、脾臓非摘出）4 例の本剤 29.6GBq（4 コースの累積投与量）及び 7.4GBq（1 コース）あたりの脳の吸収線量（平均値）は 0.566Gy/29.6GBq 及び 0.14Gy/7.4GBq であった。（「Ⅶ-5.（5）その他の組織への移行性」の項参照）

a）肺 NET 患者は登録例なし

（2）血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

（4）髄液への移行性

該当資料なし

＜参考＞[11)]

ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺[a)] NET 患者（成人、脾臓非摘出）4 例の本剤 29.6GBq（4 コースの累積投与量）及び 7.4GBq（1 コース）あたりの赤色骨髄の吸収線量（平均値）は 0.722Gy/29.6GBq 及び 0.18Gy/7.4GBq であった。（「Ⅶ-5.（5）その他の組織への移行性」の項参照）

a）肺 NET 患者は登録例なし

（5）その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞[11)]

ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺[a)] NET 患者（成人、脾臓非摘出）4 例に本剤 7.4GBq を単回投与した時の吸収線量及び実効線量は以下の通りであり、腎臓 4.20Gy、脾臓 4.13Gy、膀胱壁 3.42Gy、肝臓 1.83Gy であった。

a）肺 NET 患者は登録例なし

本剤 7.4GBq 単回投与時の各組織における吸収線量及び実効線量（膵、消化管又は肺 NET 患者（脾臓非摘出）

臓器	吸収線量（Gy）/7.4GBq	臓器	吸収線量（Gy）/7.4GBq
脳	0.14	下部大腸壁	0.16
甲状腺	0.14	副腎	0.18
胸腺	0.15	腎臓	4.20
肺	0.15	膀胱壁	3.42
乳房	0.14	睾丸	0.15
心臓壁	0.16	卵巣	0.16
肝臓	1.83	子宮	0.17
胆嚢壁	0.19	皮膚	0.14
膵臓	0.18	筋肉	0.15
脾臓	4.13	赤色骨髄	0.18
胃壁	0.16	骨形成原細胞	0.49
小腸	0.16	全身	0.23
上部大腸壁	0.16		
実効線量：0.49Sv/7.4GBq			

n ＝ 4、平均値

(6) 血漿蛋白結合率	*in vitro* のデータ [20] ヒト血漿において、平衡透析法を用いたルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）［本剤の有効成分であるルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）の ^{177}Lu を非放射性同位体 ^{175}Lu で標識した化合物］の非結合分画の割合（平均値±標準偏差）は、総ペプチド量 1μg/mL で 56.9±14.8%、5μg/mL で 72.3 ± 24.2% と濃度依存的に非結合画分の割合が上昇した。
Ⅶ-6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	*in vitro* のデータ [21] ヒト単離肝細胞を用いた薬物代謝試験では、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）は肝細胞で代謝されないことが示された。また、ヒト腎ホモジネートとルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）をインキュベートすると直ちに代謝され、代謝プロファイリングは代表的な代謝反応（水酸化、酸化、加水分解、抱合）から予測される 7 種類の代謝物が検出された。
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	*in vitro* のデータ [21] ヒトプール肝ミクロソームを用いたシトクロム P-450（CYP）阻害試験において、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）（0 ～ 10μmol/L）は CYP1A2、2B6、2C8、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 を阻害せず、CYP2C9 を最大薬物濃度（10μmol/L）で 33% 阻害した。また、単離した培養ヒト肝細胞を用いたヒト CYP 誘導能試験において、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）（7、70 及び 700nmol/L）の曝露により、コントロール（濃度 0）に対し、CYP1A2 活性は 0.619 ～ 1.24 倍、CYP2B6 活性は 0.975 ～ 1.35 倍、CYP3A4 活性は 0.893 ～ 1.67 倍を示した。 以上から、本剤の臨床投与量で想定される最高血漿中濃度（70nmol/L）では、臨床使用において CYP に対し影響はなく、CYP 誘導は起こらないことが示唆された。
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし

Ⅶ-7. 排泄

1）排泄部位及び経路

本剤は主に腎排泄される。

2）排泄率

膵、消化管又は肺[a] NET 患者における尿中排泄率（国内第Ⅰ相試験）[11]

ソマトスタチン受容体陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺 NET 患者（成人）6 例に、リシン / アルギニン含有輸液併用下で本剤 7.4GBq を単回投与した時の累積尿中放射能排泄率（平均値）は、投与後 48 時間までで 73.8%dose、無限大時間までで 80.0% dose であり、本剤は投与後速やかに尿中へ排泄され、24 時間以降の排泄はわずかであることが示された。投与後 6 ～ 24 時間までに尿中排泄された放射能の 87.3% は未変化体であったが、投与後 24 ～ 48 時間では未変化体は 0.0% であった。

a）肺 NET 患者は登録例なし

本剤 7.4GBq 単回投与時の尿中放射能排泄率（膵、消化管又は肺 NET 患者）

蓄尿区間	累積尿中放射能排泄率（%dose）	蓄尿区間	尿中放射能排泄率（%dose）	未変化体の割合（%）	代謝物の割合（%）
0 ～ 1 時間	28.1 ± 4.97	0 ～ 1 時間	28.1 ± 4.97	100 ± 0.0	0.0 ± 0.0
0 ～ 4 時間	53.7 ± 7.39	1 ～ 4 時間	25.7 ± 3.36	99.3 ± 1.7	0.7 ± 1.7
0 ～ 6 時間	60.1 ± 7.90	4 ～ 6 時間	6.35 ± 0.988	99.1 ± 1.5	0.9 ± 1.5
0 ～ 24 時間	71.2 ± 6.99	6 ～ 24 時間	11.1 ± 1.74	87.3 ± 9.3	12.7 ± 9.3
0 ～ 48 時間	73.8 ± 6.52	24 ～ 48 時間	2.63 ± 0.572	0.0 ± 0.0	100 ± 0.0
0 ～無限大時間	80.0 ± 7.22				

n ＝ 6、平均値±標準偏差

Ⅶ-8. トランスポーターに関する情報

① P- 糖蛋白質を介した薬物相互作用（*in vitro*）[22]

Caco-2 細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験において、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）の膜輸送は、ベラパミル及びシクロスポリン A（P- 糖蛋白質阻害剤）の存在下及び非存在下で変化が認められず、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）の膜輸送には P- 糖蛋白質を介さないことが示された。また、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）（1 及び 10μmol/L）において、ジゴキシン（P- 糖蛋白質の基質）の膜輸送の Net Flux Ratio は、コントロール（Lu-DOTATATE 濃度 0μmol/L）: 4.03 に対し、1μmol/L : 2.70、10μmol/L : 5.81 であったことから、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）は P- 糖蛋白質を介した膜輸送を阻害しないことが示唆された。

以上から、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）は、P- 糖蛋白質の基質又は阻害剤として機能しないことが示された。

②ヒトトランスポーターを介した薬物相互作用（*in vitro*）[22]

Caco-2 細胞単層膜及び HEK293 細胞を用いた *in vitro* 試験において、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）（0.01（BCRP のみ投与）、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10μmol/L）は、各種トランスポーター（BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3）を介した基質の輸送を阻害しなかった。また、OCT2 及び OCT1 は、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）10μmol/L でそれぞれ 12.6%、8.8% 阻害されたが、本剤の臨床投与量で想定される最高血漿中濃度（70nmol/L）よりはるかに高いことから、臨床においてルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）投与による OCT2 及び OCT1 阻害の影響はないと考えられた。

Ⅶ-9. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

Ⅶ-11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Ⅷ-1. 警告内容とその理由

1. 警告
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び放射線治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

（解説）
本剤を用いたPRRTの実施においては、関連学会のガイドライン等に従い、本剤が適切な施設及び医師の下で、適切な患者へ投与される必要がある。「ルテチウムオキソドトレオチド（Lu-177）注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル　第1版」安全管理編において、本治療を実施する場合の実施施設の基準が示されている[iv)]。また、本剤は、患者又はその家族から、本剤の有効性及び危険性について十分理解が得られた後に投与する必要がある。
本剤の有効性及び安全性は、臨床試験で設定した基準に該当する患者で確認されていることから、適応する患者選択にあたっては、電子添文の「臨床成績」の項を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適切に選択すること。

Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5、15.1参照］

（解説）
2.1 本剤の成分で過敏症を起こした患者では、本剤の再投与により再び過敏症を起こす危険性がある。本剤の成分は、「Ⅳ. 製剤に関する項目」の項参照。
2.2 本剤は放射性医薬品であり、本剤の投与による胎児への被曝を避けるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。なお、本剤の生殖発生毒性試験は実施していない。妊婦に関する注意は、「Ⅷ-6.（5）妊婦」の項参照。

Ⅷ-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.1参照］
8.2 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.2参照］
8.3 骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与後は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3参照］

（解説）
8.1 本剤による骨髄に対する急性毒性として、血液毒性が発現する可能性がある。骨髄の細胞は放射線に対する感受性が高く、傷害された場合は造血機能が低下し、複数の系統の血球が減少する。本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.2 本剤は主に腎排泄され、腎臓の近位尿細管で再吸収されることにより腎被曝が生じると考えられていること、NETTER-1 試験において、本剤と関連のある重篤な腎機能障害として、急性腎不全 2.7%（3/112 例）が認められていることから、本剤の投与に際して腎機能障害の発現に注意が必要である。本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.3 PRRT 後、骨髄に対する晩期障害として、造血・リンパ系組織の悪性腫瘍が挙げられるため設定した。本剤投与中及び投与後は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「Ⅷ-8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

（2）腎機能障害患者

> 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
> 9.2 腎機能障害患者
> 本剤は主に腎臓から排泄される。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.5 参照］

（解説）

本剤は主に腎排泄されるため、腎機能障害のある患者へ投与した場合には腎臓の被曝が増大し、腎障害が悪化するリスクが懸念される。

欧州経済領域における本剤の添付文書（SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS）では、重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス＜ 30mL/min）は禁忌となっており、軽度から中等度の腎機能障害のある患者は本剤の治療中には、より頻回にモニターする必要があるとしている。また、米国では「警告および使用上の注意」として腎機能障害が含まれており、重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス＜ 30mL/min）には使用経験がなく、軽度又は中等度の腎機能障害のある患者には、より頻回に腎機能を評価するように記載されている。（「XⅡ-1. 主な外国での発売状況」の項参照）

国内外の臨床試験では重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス＜ 50mL/min）は除外されており、使用経験がない。（「Ⅴ-5.（4）検証的試験」の項参照）

（3）肝機能障害患者

設定されていない

（4）生殖能を有する者

> 9.4 生殖能を有する者
> 9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、放射線に起因する生殖細胞への影響等があらわれる可能性があることを考慮すること。［15.1 参照］
> 9.4.2 妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［15.1 参照］

（解説）

本剤は放射性医薬品であることから、生殖発生毒性試験は実施していない。本剤による放射線被曝を考慮すると、放射線に起因する生殖細胞への影響等があらわれる可能性がある。また、胎児への被曝を防ぐため、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間（6ヵ月）[iv] は、適切な避妊を行うよう指導すること。

(5) 妊婦

9.5　妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。放射線による胎児の発育や遺伝子への影響が懸念される。［2.2、15.1 参照］

（解説）
本剤は放射性医薬品であることから、生殖発生毒性試験は実施していない。本剤による放射線被爆を考慮すると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤は投与すべきではなく「禁忌」としている。禁忌に関しては「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」、海外における妊婦に関する情報については「XⅡ-2. 海外における臨床支援情報」の項参照。

(6) 授乳婦

9.6　授乳婦
投与中又は投与終了後一定期間は、授乳を避けさせること。［15.1 参照］

（解説）
本剤の乳汁移行の可能性が否定できないため、放射線被曝を考慮すると、授乳中又は投与終了後一定期間（3ヵ月）[iv]、患者に本剤を投与すべきではなく、治療上の有益性から本治療を行う場合には授乳を避けさせること。

(7) 小児等

9.7　小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
国内外臨床試験において小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

Ⅷ-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用
10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩、 ランレオチド酢酸塩等 ［17.1.1、17.1.2 参照］	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、併用する場合は、臨床試験におけるこれらの薬剤の休薬期間について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、投与すること。	これらの薬剤がソマトスタチン受容体で競合することにより、本剤の腫瘍への集積が低下する可能性がある。

（解説）
本剤、オクトレオチド酢酸塩、ランレオチド酢酸塩はソマトスタチンアナログであるため、ソマトスタチン受容体での競合により、本剤の腫瘍への集積が低下する可能性がある。ソマトスタチンアナログ製剤の休薬期間については「17. 臨床成績」の項に記載した臨床試験における規定を参照した上で投与することとした。国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）ではオクトレオチド製剤又はランレオチド製剤を併用する場合、海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）ではオクトレオチド製剤を併用する場合、それぞれ長時間作用型徐放性オクトレオチド製剤又はランレオチド製剤は本剤投与の 6 週間前から投与日まで、短時間作用型オクトレオチド製剤は本剤投与の 24 時間前から 4 時間後まで避けることとされた。（「V-5.（4）検証的試験」の項参照）

Ⅷ-8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

リンパ球減少（28.3%）、血小板減少（22.8%）、貧血（11.8%）等があらわれることがある。［7.2、8.1 参照］

11.1.2 腎機能障害

急性腎不全（4.7%）、血中クレアチニン増加（3.1%）等があらわれることがある。［7.2、8.2 参照］

11.1.3 **骨髄異形成症候群**（1.6%）、**急性骨髄性白血病**（頻度不明）［8.3 参照］

（解説）

11.1.1 海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）を統合した結果、リンパ球減少（28.3%）、血小板減少（22.8%）、貧血（11.8%）等の骨髄抑制が認められた。本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。副作用が発現した場合には、「副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安」を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.2 海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）を統合した結果、急性腎不全（4.7%）、血中クレアチニン増加（3.1%）等の腎機能障害が認められた。本剤投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。副作用が発現した場合には、「副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安」を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。本剤投与による腎被曝の低減のため、1000mL 中にアミノ酸として L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩をそれぞれ 25g のみを含有する輸液（ライザケア輸液）を本剤投与 30 分前から投与すること。（「Ⅴ-4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.3 海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）を統合した結果、骨髄異形成症候群（1.6%）が認められた。急性骨髄性白血病は上記試験で認められなかったため、「頻度不明」と記載した。本剤投与中及び投与後は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。副作用が発現した場合には、「副作用発現時の休薬・減量・投与中止の目安」を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5% 以上	5% 未満	頻度不明
過敏症	－	過敏症、蕁麻疹、紅斑、発疹	－
循環器	－	心房細動、動悸、心電図 QT 延長、低血圧、失神、潮紅、血管拡張、ほてり、高血圧、高血圧クリーゼ	－
腎臓	－	血中尿素増加、血尿、頻尿、蛋白尿、尿失禁、白血球尿	－
肝臓	－	肝性脳症、ALP 増加、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、γ－GTP 増加、トランスアミナーゼ上昇	－
代謝・内分泌	食欲減退	糖尿病、甲状腺機能低下症、グリコヘモグロビン増加、高血糖、低血糖、アシドーシス、低マグネシウム血症、低リン酸血症、脱水、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、血中カリウム減少	ホルモン分泌異常

	5% 以上	5% 未満	頻度不明
消化器	悪心（60.6%）、嘔吐（42.5%）、下痢、腹部膨満、腹痛	胃炎、便秘、腸閉塞、腹部不快感、消化不良、おくび、鼓腸、消化器痛、軟便、口内炎、腹水、膵酵素減少	－
精神・神経系	頭痛、浮動性めまい、味覚障害	嗅覚錯誤、蟻走感、嗜眠、錯感覚、失神、不安、幻覚、睡眠障害	－
呼吸器	－	胸水、咳嗽、呼吸困難、喀痰増加、口腔咽頭痛	－
筋骨格系	－	骨痛、関節痛、筋痙縮、筋肉痛、背部痛、側腹部痛、筋骨格痛、頚部痛、四肢痛、筋骨格系胸痛	－
投与部位	注射部位反応（過敏反応、硬結、腫瘤、疼痛、腫脹）	注入部位血管外漏出	－
その他	脱毛症、疲労	回転性めまい、眼の障害、眼脂、結膜出血、結膜炎、気道感染、発熱、無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、インフルエンザ様疾患、倦怠感、末梢性浮腫、口渇、体重減少、皮膚乾燥	－

（解説）
海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）を統合した結果、認められた副作用及び発現頻度に基づき設定した。ホルモン分泌異常は上記試験では認められなかったが、本剤から放出されるベータ線により、腫瘍細胞から過度のホルモンや生理活性物質が遊離し、様々な症状が発現することが考えられるため、「頻度不明」として記載した。
各臨床試験の安全性については、「Ⅴ-5.（4）検証的試験」の項参照。

Ⅷ-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ-10. 過量投与

設定されていない

Ⅷ-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1　薬剤投与時の注意
以下の方法等により投与すること。
バイアルの内容液を生理食塩液により投与ラインへ押し出し、希釈しながら投与する。本剤 3.7GBq を投与する場合には、バイアル内容液を抜き取り、液量を 12.5mL に事前に調整する。

（解説）
本剤の適切な量を確実に投与する方法として、海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）等における投与方法を参考として記載した。

Ⅷ-12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15. その他の注意
15.1　臨床使用に基づく情報
放射線曝露により、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。［2.2、9.4.1、9.4.2、9.5、9.6 参照］

（解説）
本剤は放射性医薬品であるため、放射線曝露により、遺伝子変異が引き起こされ、二次発癌や遺伝子異常のリスクが増加する可能性がある。

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

in vitro、ラット、イヌ

安全性薬理試験は、放射線による影響を排除するため、^{177}Lu の代わりに非放射性同位体である ^{175}Lu を用いて臨床用薬剤と同じ方法で製造したルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）を使用し実施した。

安全性薬理試験のうち、イヌに対するルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）の投与（80、250 及び 800μg/kg）及び持続投与（40 及び 80μg/kg）により、血圧上昇に伴う反射性徐脈が発生したが、体温、心電図の異常は観察されず、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）に起因する不整脈は認められなかった。

試験項目		動物種／系統 動物数／群	投与方法 投与量（μg/kg）/ 濃度	特記すべき所見
中枢神経系		ラット／ Wistar 系 雄 8 例	静脈内 0、1250、5000、20000	体温変化及び中枢神経系への影響は認められず、ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）の NOEL は 20000μg/kg（実投与量からの換算では約 771 倍に相当 a)）以上と判断された。
呼吸系		ラット／ Wistar 系 雄 8 例	静脈内 0、1250、5000、20000	20000μg/kg で呼吸刺激作用が認められ、5000μg/kg で吸気最大流量及び吸気時間に影響が認められた。ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）の NOEL は 1250μg/kg（実投与量からの換算では約 45 倍に相当 a)）と判断された。
心血管系	hERG	HEK293 細胞 （hERG 発現）	0、0.1mmol/L	ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）投与により、hERG テール電流は 19% 阻害され、陰性対照では 12% が阻害されたが、hERG テール電流に対する影響は認められなかった。
	テレメトリー試験	イヌ／ビーグル 雌雄 各 3 例	・静脈内： 0、80、250、800 ・持続静脈内： 0、40、80	ルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）の静脈内投与及び持続静脈内投与（臨床投与量の約 5 ～ 107 倍に相当 a)）により、すべての用量で血圧上昇に伴う反射性徐脈が観察されたが、心臓刺激伝導時間（QT 間隔等）や体温への影響はなく、不整脈は誘発しないことが示された。

a）ヒト相当投与量（μg/kg）＝動物への投与量（μg/kg）÷体表面積換算係数#
体表面積換算係数：ラット；6.2、イヌ；1.8

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ-2. 毒性試験

毒性試験は、放射線による影響を排除するため、^{177}Lu の代わりに非放射性同位体である ^{175}Lu を用いて臨床用薬剤と同じ方法で製造したルテチウムオキソドトレオチド（^{175}Lu）を使用した。本剤は、放射性同位体を利用した抗がん剤であるため、*in vivo* 遺伝毒性試験の小核試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施していない。また、放射性毒性については、文献に基づく知見を示した。

(1) 単回投与毒性試験

ラット、イヌ

動物種 動物数 / 群	投与経路	投与量（μg/kg）	観察された最大の非致死量（μg/kg）	概略の致死量（μg/kg）
ラット 雌 各 3 例	静脈内	1000、5000、25000a)	20455	＞ 20455
イヌ 雌雄 各 1 ～ 2 例	静脈内	0（n ＝各 2） 400、800、1600、3200（3 日間隔の漸増投与デザイン、各群 n ＝各 1） 6400、10000（各群 n ＝各 1）	10000	＞ 10000

a）25000μg/kg で実施する予定であったが、調製可能な最大濃度が 20455μg/kg であったため、実際の用量は 20455μg/kg

(2) 反復投与毒性試験 ｜ ラット、イヌ

動物種 動物数 / 群	投与経路 投与期間 / 回復期間	投与量 （μg/kg）	NOEL / NOAEL （μg/kg）	主な所見（μg/kg）
ラット 雌雄 各 10 例 a)	静脈内（2 週間隔で 1 回投与） 42 日間（計 4 回） /3 ヵ月 a)	0、1250、5000、20000	NOEL : 1250 （約 48 倍 b)）	下記の所見を除いて、死亡及び目立った毒性徴候は認められなかった。 ・≧ 1250:摂餌量の低下を伴う体重増加の減少（雄） ・≧ 5000:軽度及び中等度の膵腺房細胞のアポトーシス（雌雄）
イヌ 雌雄 各 4 例 c)	静脈内（2 週間隔で 1 回投与） 43 日間（計 4 回） /3 ヵ月 c)	0、80、500、3200	NOAEL : 80 （実投与量からの換算では約 12 倍に相当 b)）	・80 : 雌 1 例が Day5 に死亡（肺疾患に起因）。膵腺房細胞のアポトーシス（対照群と同程度） ・500 ≧膵腺房細胞のアポトーシス（用量依存性） ・3200 : 顕著な唾液分泌過多、液状便、異常発声、投与期間終了時及び休薬期間中にわずかな摂餌量の低下

a）回復性試験は、0（溶媒）及び 20000μg/kg 群（各 n = 5）で実施した
b）体表面積換算による臨床投与量との比較で、以下の式より算出
　ヒト相当投与量（μg/kg）＝動物への投与量（μg/kg）÷体表面積換算係数#
　# 体表面積換算係数：ラット；6.2、イヌ；1.8
c）回復性試験は、0（溶媒）及び 3200μg/kg 群（各 n = 2）で実施した

(3) 遺伝毒性試験 ｜ *in vitro*

試験の種類	動物種 他	試験方法	処理濃度	試験結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、TA100）及び大腸菌（WP2uvrA）	*in vitro* （プレート法、プレインキュベーション法）	56.4 ～ 902μg/plate（5 濃度）	陰性
マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	*in vitro*	12.3 ～ 395μg/plate（6 濃度）a) 及び 162 ～ 395μg/plate（5 濃度）b) : 短時間処理法、24.7 ～ 395μg/ plate（5 濃度）c) : 連続処理法	TK 遺伝子座の突然変異を誘発しなかった。

a）代謝活性化系存在下及び非存在下で 3 時間処理
b）代謝活性化系存在下で 3 時間処理
c）代謝活性化系非存在下で 24 時間処理

(4) がん原性試験 ｜ 該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験 ｜ 該当資料なし

(6) 局所刺激性試験 ｜ ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、投与部位に影響はみられなかった。（「Ⅸ-2.（2）反復投与毒性試験」の項参照）

（7）その他の特殊毒性

1）急性放射性毒性試験（ラット）

正常ラットにおけるルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）0 ～ 4536.2MBq/kg 投与後 35 日までの放射性毒性を評価した結果、ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）の最大耐量は最大用量の 4536.2MBq/kg（体表面積換算で臨床投与量の約 6 倍に相当）以上であると推定された。

2）遅発性放射性毒性試験（ラット）[23)]

膵癌由来細胞株（CA20948）又は膵臓腺房細胞癌由来細胞株（AR42J）を移植した雄性ラットを用いてルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）の遅発性放射性毒性を評価した。

・腎機能への影響

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）278MBq 単回、278MBq を 1 週間隔で 2 回又は 555MBq 単回投与において、555MBq 投与群のラットでは重篤な腎毒性（血清クレアチニン増加、蛋白尿及び重度の尿細管拡張）が発現し、投与後 101 ～ 200 日の時点で、腎毒性のスコア（グレード 1 ～ 4）は 4 に達した。また、278MBq 単回投与群では腎毒性のスコアに変化はみられず、278MBq を 1 週間隔で 2 回投与群では、投与後 201 ～ 300 日の時点で腎毒性のスコアは 4 に達した。

・血清クレアチニンへの影響

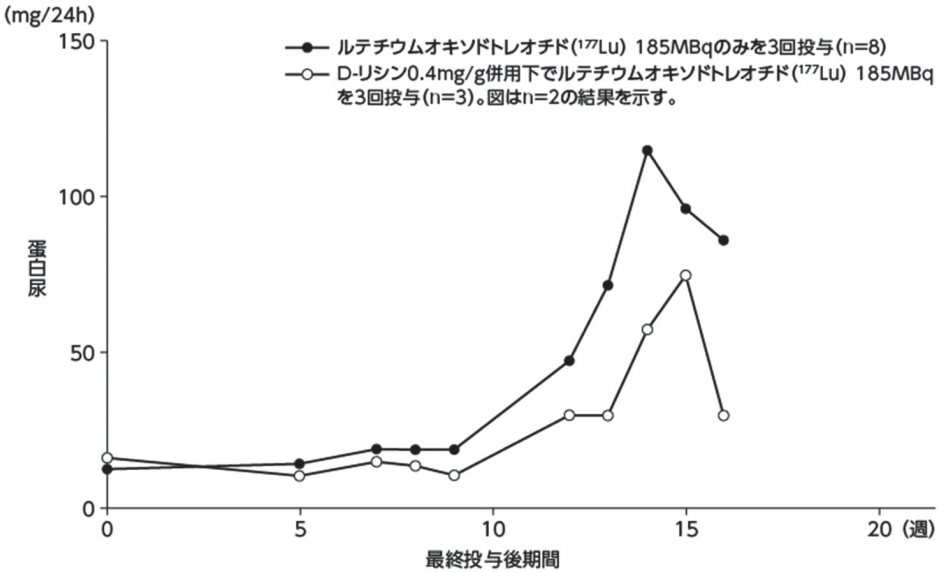
ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）185MBq を 1 日、1 週間又は 1 ヵ月間隔で 3 回投与した検討において、腎毒性のスコアと投与間隔には有意差[a)]がみられなかったが、血清クレアチニンの平均値は、投与間隔が長いほど低値であった（1 日間隔：469μmol/L、1 週間隔：134μmol/L、1 ヵ月間隔：65μmol/L、すべての投与間隔で未処置群に対して $p < 0.001$[a)]）。また、1 週間隔で 185MBq を 3 回投与する際に 0.4mg/g の D-リシンを同時投与することで、血清クレアチニンは 134±70μmol/L から 47±1μmol/L に有意に低下した（$p < 0.001$[a)]）。

・蛋白尿への影響

尿蛋白質の総量は、1 週間隔で 185MBq を 3 回投与する際に 0.4mg/g の D-リシンを同時投与することで、D-リシンを同時投与しない群と比較して、有意に低下した（$p < 0.01$[a)]）。

a）one 又は two-way ANOVA で検定後、Tukey's test 又は Student's t test を用いて算出。

ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）185MBq を 1 週間隔で 3 回投与後の蛋白尿の推移



平均値

$p < 0.01$：one 又は two-way ANOVA で検定後、Tukey's test 又は Student's t test を用いて算出。

X．管理的事項に関する項目

X-1．規制区分

製　　剤：ルタテラ静注
劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意−医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）

X-2．有効期間

製造日時から 72 時間

X-3．包装状態での貯法

25℃以下で保存、凍結を避ける

X-4．取扱い上の注意

> 20．取扱い上の注意
> 本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知（患者退出等を含む）等を遵守し、適正に使用すること。

X-5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
く す り の し お り：なし
その他の患者向け資材：ルタテラによる治療を受ける患者さんとご家族の方へ
「XⅢ-2．その他の関連資料」「Ⅰ．概要に関する項目」の項参照

X-6．同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし
同　効　薬：該当なし

X-7．国際誕生年月日

2017 年 9 月（EU）

X-8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ルタテラ静注	2021 年 6 月 23 日	30300AMX00289000	2021 年 8 月 12 日	2021 年 9 月 29 日

X-9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X-10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X-11．再審査期間

8 年：2021 年 6 月 23 日～ 2029 年 6 月 22 日

X-12．投薬期間制限に関する情報

該当しない

X-13．各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理コード
ルタテラ静注	4291458A1020	4291458A1020	1287004030101	622870001

X-14．保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

XI-1．引用文献

社内文献 No.

1）社内資料：海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）（2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.6-8、2.7.4-6） 〔20230001〕

2）Strosberg, J. et al. : N. Engl. J. Med. 2017; 376(2): 125-135（PMID : 28076709） 〔20220184〕

3）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Erasmus MC 試験）（2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.6-10、2.7.4-2） 〔20230002〕

4）社内資料：海外臨床試験（NETTER-1 試験、同サブスタディ及び Erasmus MC）の併合解析（2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.4） 〔20220134〕

5）社内資料：海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）のサブスタディ（薬物動態評価）（2021 年 6 月 23 日承認、CTD 2.7.6-5、2.7.2-2.2） 〔20220135〕

6）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Erasmus MC 試験）のサブスタディ（薬物動態評価）（2021 年 6 月 23 日承認、CTD 2.7.6-3、2.7.2-2.1） 〔20220136〕

7）社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（Erasmus MC 試験）のサブスタディ（被曝線量評価）（2021 年 6 月 23 日承認、CTD 2.7.6-2、2.7.2-2.1） 〔20230003〕

8）社内資料：海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）のサブスタディ（被曝線量評価）（2021 年 6 月 23 日承認、CTD 2.7.6-4、2.7.2-2.2） 〔20220137〕

9）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）（2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.6-9、2.7.2-2.4、2.7.4-2） 〔20230004〕

10）Kudo, A. et al. : J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2022; 29(4): 487-499（PMID : 34907652） 〔20220261〕

11）社内資料：国内第Ⅰ相試験（P-1515-11 試験）（2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.6-1、2.7.2-2.3、2.7.4-2） 〔20230005〕

12）Kobayashi, N. et al. : Ann. Nucl. Med. 2021; 35(12): 1332-1341（PMID : 34533700） 〔20220243〕

13）社内資料：海外第Ⅲ相試験（NETTER-1 試験）のサブスタディ（心臓安全性評価）（2021 年 6 月 23 日承認、CTD 2.7.6-7、2.7.4-4.2） 〔20220138〕

14）Lassmann, M. et al. : Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2008; 35(7): 1405-1412（PMID : 18491092） 〔20220165〕

15）Kwekkeboom, D.J. et al. : J. Clin. Oncol. 2005; 23(12): 2754-2762（PMID : 15837990） 〔20220166〕

16）Reubi, J.C. et al. : Eur. J. Nucl. Med. 2000; 27(3): 273-282（PMID : 10774879） 〔20220167〕

17）社内資料：SSTR 陽性ラット由来腫瘍細胞における細胞内への取り込み（2021 年 6 月 23 日承認、CTD 2.6.2-2.1） 〔20220139〕

18）Capello, A. et al. : Cancer Biother. Radiopharm. 2003; 18(5): 761-768（PMID : 14629824） 〔20220168〕

19）社内資料：腫瘍細胞増殖抑制作用（2021 年 6 月 23 日承認、CTD 2.6.2-2.2） 〔20220140〕

20）社内資料：血漿蛋白結合率（2021 年 6 月 23 日承認、CTD 2.6.4-4） 〔20220141〕

21）社内資料：代謝部位、代謝経路及び代謝酵素（2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.6.4-5） 〔20220142〕

22）社内資料：トランスポーターの検討（2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.6.4-7） 〔20220143〕

23）Rolleman, E.J. et al. : Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2007; 34(2): 219-227（PMID : 17021812） 〔20220122〕

XI-2. その他の参考文献

「Ⅰ-1. 開発の経緯」の項の参考文献

ⅰ）Yao, J.C. et al. : J. Clin. Oncol. 2008; 26(18): 3063-3072（PMID : 18565894） 〔20220169〕

ⅱ）Oberg, K. et al. : Ann. Oncol. 2004; 15(6): 966-973（PMID : 15151956） 〔20220170〕

ⅲ）Tsuta, K. et al. : Pathol. Res. Pract. 2012; 208(8): 470-474（PMID : 22770972） 〔20220171〕

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項の参考文献

ⅳ）ルテチウムオキソドトレオチド（Lu-177）注射液を用いる核医学治療の適正使用マニュアル
https://www.jrias.or.jp/report/cat4/423.html

XⅡ．参考資料

XⅡ-1．主な外国での発売状況

2023年2月現在、ルタテラ静注は欧州、米国、カナダ、イスラエル、スイス、香港、シンガポール、韓国、台湾など世界30ヵ国以上で承認されている。
なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

> **4．効能又は効果**
> **ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍**
> **6．用法及び用量**
> 通常､成人にはルテチウムオキソドトレオチド（^{177}Lu）として1回7.4GBqを30分かけて8週間間隔で最大4回まで点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

海外の承認状況については、各国の最新の添付文書を確認すること。

欧州（EEA）における承認状況（2023年2月時点）

国名	EU（英国・ドイツ・フランス等31ヵ国）
販売会社	Advanced Accelerator Applications (France)
販売名	Lutathera 370 MBq/mL solution for infusion
剤形・規格	20.5-25mL/vial (7.4 GBq; 370 MBq of lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide/mL)
承認年月	2017年9月26日
効能又は効果	Lutatheraは、成人における切除不能又は転移性、進行性、高分化型（G 1及びG 2）、ソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）の治療を適応とする。 <u>Patient identification</u> Lutatheraによる治療を開始する前に、ソマトスタチン受容体イメージング［シンチグラフィ又は陽電子放出断層撮影（PET）］により、腫瘍組織におけるこれらの受容体の過剰発現と、少なくとも正常な肝臓取り込みと同程度の腫瘍取り込みが確認されなければならない。
用法及び用量（抜粋）	**用量** 成人におけるLutatheraの推奨投与レジメンは、7400MBqの投与を4回行う。推奨投与間隔は8週間である。 重度又は許容できない副作用を管理するための用量調節に関する情報を以下の各項に示す。 **アミノ酸溶液** 腎保護を目的として、アミノ酸溶液を4時間かけて静脈内投与する。アミノ酸溶液の注入は、Lutatheraの注入開始30分前に開始する。 **用量調節** 重度又は許容できない副作用を管理するために、Lutatheraの休薬、8週間から16週間までの投与間隔の延長、減量又は投与中止が必要となることがある（Table 3及びFigure 1参照）。 **腎機能障害** 腎機能障害患者では放射線被曝量が増加する可能性があるため、腎機能障害患者に投与される線量を慎重に考慮する必要がある。重度の腎機能障害患者又は末期腎疾患患者におけるlutetium（^{177}Lu）oxodotreotideの薬物動態プロファイル及び安全性は検討されていない。クレアチニンクリアランス30mL/min未満の重度腎不全患者に対するLutatheraによる治療は禁忌である（4.3項参照）。ベースライン時にクレアチニンクリアランスが＜40mL/min（Cockcroft-Gaultによる）の患者には、Lutatheraによる治療は推奨されない。クレアチニンクリアランス40mL/min以上の腎機能障害患者に対する用量調節は推奨されていないが、本剤は実質的に腎排泄されることが知られているため、これらの患者に対する投与中は毒性のリスクが増大する可能性があるため腎機能をより頻回に観察すること。 腎機能障害患者の治療に関する詳細については、4.2項のTable 3及び4.4項を参照のこと。

用法及び用量 （抜粋）	**肝機能障害** 肝機能障害患者では放射線被曝量が増加する可能性があるため、肝機能障害患者に投与される線量を慎重に考慮する必要がある。軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。重度の肝機能障害（AST 値にかかわらず総ビリルビンが＞3×ULN）を有する患者における lutetium（^{177}Lu）oxodotreotide の薬物動態プロファイル及び安全性は検討されていないため、これらの患者には、ベネフィット・リスクを慎重に評価した上で Lutathera を投与すること。 軽度から中等度の肝機能障害患者の治療に関する詳細については、4.2 項の Table3 及び 4.4 項を参照のこと。

（2022 年 7 月改訂）

米国における承認状況（2023 年 2 月時点）

国名	米国
販売会社	Advanced Accelerator Applications USA, Inc.
販売名	LUTATHERA® (lutetium Lu 177 dotatate) injection, for intravenous use
剤形・規格	20.5-25mL/vial (7.4 GBq; 370 MBq of lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide/mL)
承認年月	2018 年 1 月 26 日
効能又は効果	LUTATHERA は、成人における前腸、中腸及び後腸神経内分泌腫瘍を含むソマトスタチン受容体陽性の GEP-NET の治療を適応とする放射性標識ソマトスタチンアナログである。
用法及び用量 （一部省略）	**推奨用量** 本剤の推奨用量は 7.4GBq（200mCi）を 8 週ごとに計 4 回投与することである。必要に応じて前投薬及び併用薬を投与すること **腎機能障害** 軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は推奨されない。しかし、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では毒性のリスクが高くなる可能性がある。軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者では、より頻回に腎機能を評価すること。重度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）又は末期腎疾患患者における本剤の安全性は検討されていない。 **肝機能障害** 軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。重度の肝機能障害患者（AST 値にかかわらず総ビリルビンが＞3×ULN）における本剤の安全性は検討されていない。 **前治療薬及び併用薬** **ソマトスタチン類似体** 本剤の投与開始前：本剤の投与開始の 4 週間以上前に長時間作用型ソマトスタチンアナログ（例：長時間作用性オクトレオチド）の投与を中止すること。必要に応じて短時間作用型オクトレオチドを投与する；本剤の投与を開始する 24 時間以上前に中止すること。 本剤投与中：長時間作用型オクトレオチド 30mg を各本剤投与後 4 時間から 24 時間の間に筋肉内投与する。長時間作用型オクトレオチドは、その後の各本剤投与から 4 週間以内に投与しないこと。短時間作用型オクトレオチドは、本剤投与中の症状管理のために投与することができるが、本剤の各投与前 24 時間以上は投与を中断しなければならない。 本剤の投与後：本剤の投与終了後は、長時間作用型オクトレオチド 30mg を 4 週ごとに筋肉内投与し、疾患進行まで又は投与開始後最長 18 ヵ月間継続する。 **制吐剤** アミノ酸溶液の前に制吐剤を投与する。 **アミノ酸溶液** 本剤投与 30 分前に L-リジン及び L-アルギニンを含むアミノ酸溶液（Table1）の静脈内投与を開始すること。三方弁を使用して、本剤と同じ静脈ルートを用いてアミノ酸を投与するか、別の静脈ルートを用いて患者のもう一方の腕にアミノ酸を投与する。本剤の投与中及び投与後少なくとも 3 時間は投与を継続すること。本剤の用量を減量した場合もアミノ酸溶液の用量を減量しないこと。

（2022 年 6 月改訂）

XII-2. 海外における臨床支援情報

1）妊婦等への投与に関する情報

本邦における本剤の「2. 禁忌」「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書等とは異なる。

2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）**（抜粋）
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5、15.1 参照］

9. **特定の背景を有する患者に関する注意**（抜粋）
9.4 **生殖能を有する者**
9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、放射線に起因する生殖細胞への影響等があらわれる可能性があることを考慮すること。［15.1 参照］
9.4.2 妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［15.1 参照］
9.5 **妊婦**
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。放射線による胎児の発育や遺伝子への影響が懸念される。［2.2、15.1 参照］
9.6 **授乳婦**
投与中又は投与終了後一定期間は、授乳を避けさせること。［15.1 参照］

出典	記載内容
欧州添付文書 （2023 年 2 月）	4.3 Contraindications（抜粋） ・Established or suspected pregnancy or when pregnancy has not been excluded (see section 4.6). 4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential</u> When an administration of radiopharmaceuticals to a woman of childbearing potential is intended, it is important to determine whether or not she is pregnant. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. If in any doubt about her potential pregnancy (if the woman has missed a period, if the period is very irregular, etc.), alternative techniques not using ionising radiation (if there are any) should be offered to the patient. Before the use of Lutathera, pregnancy should be excluded using an adequate/validated test. <u>Contraception in males and females</u> Lutathera can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. During treatment with Lutathera and for a minimum of 6 months after the end of the treatment, appropriate measures must be taken to avoid pregnancy; this applies to both male and female patients. <u>Pregnancy</u> No studies on animal reproductive function have been conducted with lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide. Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve a radiation dose to the foetus. The use of Lutathera is contraindicated during established or suspected pregnancy or when pregnancy has not been excluded due to the risk associated with the ionising radiation (see section 4.3). Pregnant women should be advised of the risk to a foetus.

欧州添付文書 （2023 年 2 月）	Breast-feeding It is unknown whether lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide is excreted in breast milk. A risk to the brest-fed child associated with ionising radiation cannot be excluded. Breast-feeding should be avoided during treatment with this medicinal product. If treatment with Lutathera during breast-feeding is necessary, the child must be weaned. Fertility No animal studies have been performed to determine the effects of lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide on male and female fertility. Ionising radiations of lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide may potentially have temporary toxic effects on female and male gonads. Genetic consultation is recommended if the patient wishes to have children after treatment. Cryopreservation of sperm or eggs can be discussed as an option for patients before treatment.

出典	記載内容
米国添付文書 （2022 年 6 月）	2.1 Important Safety Instructions（抜粋） Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating LUTATHERA [*see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*]. 5.8 Embryo-Fetal Toxicity（抜粋） Based on its mechanism of action, LUTATHERA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on LUTATHERA use in pregnant women. No animal studies using lutetium Lu 177 dotatate have been conducted to evaluate its effect on female reproduction and embryo-fetal development; however, all radiopharmaceuticals, including LUTATHERA, have the potential to cause fetal harm. Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating LUTATHERA *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LUTATHERA and for 7 months after the final dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LUTATHERA and for 4 months after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*. 5.9 Risk of Infertility LUTATHERA may cause infertility in males and females. The recommended cumulative dose of 29.6 GBq of LUTATHERA results in a radiation absorbed dose to the testis and ovaries within the range where temporary or permanent infertility can be expected following external beam radiotherapy [*see Dosage and Administration (2.6), Use in Specific Populations (8.3)*].

米国添付文書 （2022 年 6 月）	8.1 Pregnancy Risk Summary Based on its mechanism of action, LUTATHERA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on LUTATHERA use in pregnant women. No animal studies using lutetium Lu 177 dotatate have been conducted to evaluate its effect on female reproduction and embryo-fetal development; however, all radiopharmaceuticals, including LUTATHERA, have the potential to cause fetal harm. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. 8.2 Lactation Risk Summary There are no data on the presence of lutetium Lu 177 dotatate in human milk, or its effects on the breastfed infant or milk production. No lactation studies in animals were conducted. Because of the potential risk for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with LUTATHERA and for 2.5 months after the final dose. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential Pregnancy Testing Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating LUTATHERA [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Contraception *Females* LUTATHERA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 7 months following the final dose of LUTATHERA. *Males* Based on its mechanism of action, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during and for 4 months following the final dose of LUTATHERA [*see Clinical Pharmacology (12.1), Nonclinical Toxicology (13.1)*]. Infertility The recommended cumulative dose of 29.6 GBq of LUTATHERA results in a radiation absorbed dose to the testis and ovaries within the range where temporary or permanent infertility can be expected following external beam radiotherapy [*see Dosage and Administration (2.6)*].

	分類
オーストラリアの分類 （Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）	X（2022 年 11 月）

＜参考＞オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy
X : Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

2）小児に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書等とは異なる。

9.7　小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
欧州添付文書 （2023 年 2 月）	4.2 Posology and method of administration（抜粋） *Paediatric population* There is no relevant use of Lutathera in the paediatric population in the indication of treatment of GEP-NETs (excluding neuroblastoma, neuroganglioblastoma, phaeochromocytoma).

出典	記載内容
米国添付文書 （2022 年 6 月）	8.4. Pediatric Use The safety and effectiveness of LUTATHERA have not been established in pediatric patients.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉砕	該当しない
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当しない
XIII-2. その他の関連資料	1）RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ①医療従事者向け資材 ・「適正使用ガイド」 URL : https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/lutathera/document ②患者向け資材 ・「ルタテラによる治療を受ける患者さんとご家族の方へ」 URL : https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/lutathera/material 2）その他の関連資料 該当資料なし

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

LUT00002ZG0003（DK）