

目的: 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脳神経内分泌腫瘍 (NET) 患者を対象に、ルタテラ静注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
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脳NET患者: 229例 [FAS: 229例, SAF: 223例]

[主な組み入れ基準]

- 登録時点で手術 (根治切除) 不能であり、組織学的に中脳NETと診断され (中央判定)、Ki-67 index $\leq 20\%$ (中央判定)、KPS ≥ 60 で、RECIST規程に則った測定可能病変を1つ以上有する18歳以上の患者
 - 無作為化の12週間以上前から3~4週間間隔で徐放性オクトレオチド20mg又は30mgの固定用量を投与中に、中央判定においてRECIST規程 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週以内に実施し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、CT/MRI画像で確認された全標的病変にSSTRの存在が確認され、各標的病変へのインジウムペンテトレオチド (^{111}In) の集積がプラナー画像で正常肝実質以上の患者 (中央判定)
- [血清Cr $> 150\mu\text{mol/L}$ (1.7mg/dL)、又はCcr $< 50\text{mL/min}$ (Cockcroft-Gault式による推算値又は実測値)、総ビリルビン $> 3\times$ 基準値上限、血清アルブミン $< 3.0\text{g/dL}$ でプロトンポンプ時間が基準値範囲外等は除外した。また、ヘモグロビン $< 5.0\text{mmol/L}$ (8.0g/dL)、白血球数 $< 2\times 10^9/\text{L}$ (2000/mm 3)、又は血小板数 $< 75\times 10^9/\text{L}$ (75 $\times 10^3/\text{mm}^3$) の患者等も除外した。]

試験方法: ルタテラ静注と徐放性オクトレオチド30mgの併用投与 (以下、ルタテラ静注群) 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 (Grade 2, 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 か月、 > 6 か月) 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PF5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。

(ルタテラ静注群) リシン/アルギニン含有輸液^{b)} (2000mLを4時間かけて点滴静脈内投与) の投与開始30分後にルタテラ静注7.4GBqを30分かけて点滴静脈内投与した。ルタテラ静注7.4GBqは8 (± 1) 週間間隔で最大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^{c)}。

(対照群) 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^{c)}。

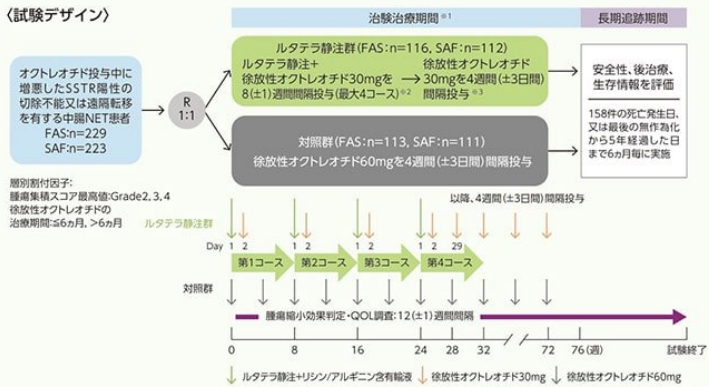
・長期追跡調査として、158件のOSイベント (死亡) が発生した日、又は最後の無作為化が実施されてから5年経過した日のいずれか早い日までとし、6か月毎に安全性、後治療、生存情報を評価した。

- #1: 国内でのルタテラ静注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 (ライザック輸液) 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ルタテラ静注投与の6週間前から投与日まで、短時間作用型オクトレオチド製剤はルタテラ静注投与の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週間に筋肉内投与」である。

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)⁹⁾

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

試験デザイン



- ※1: 投与は最大72週間までとし、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、長期追跡期間へ移行。
- ※2: 1コース8週として、リシン/アルギニン含有輸液併用でルタテラ静注7.4GBqを投与し、その各投与翌日に徐放性オクトレオチド30mgを投与。なお、急性毒性回復のために、投与間隔は16週まで延長可、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 (ブラス)。
- ※3: 徐放性オクトレオチド30mgは、ルタテラ静注の最終投与翌日以降は4週間 (± 3 日間) 間隔で投与。

評価項目: [有効性]

- ・主要評価項目: 無増悪生存期間 (PFS)
 - 腫瘍縮小効果は、RECIST規程 Ver. 1.1に基づいて判定した。
- ・副次評価項目: 客観的奏効率 (ORR)、全生存期間 (OS)、無増悪期間 (TTP)、奏効期間 (DoR)、生活の質 (QOL) 評価⁹⁾

[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。

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。これは、ライザック輸液と同量のリシン及びアルギニンを含有する。

c) QOLは、EORTC QLQ-C30調査票を用いて評価した。

KPS: Karnofsky performance score、RECIST規程 Ver. 1.1: 固形がんの効果判定規程第1.1版 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1)、Cr: クレアチニン、Ccr: クレアチニンクリアランス、FAS: 最大の解析対象集団、SAF: 安全性解析対象集団

Image

患者特性		ルタテラ静注群(n=116)	対照群(n=113)
年齢(歳)		63.4±9.4	64.1±9.7
性別	男性	63	53
	女性	53	60
BMI(kg/m ²)		25.6±4.8	26.0±6.5
人種	白人	92	96
	黒人(アフリカ系アメリカ人を含む)	5	5
	アジア人	1	0
	ヒスパニック	6	2
	不明 ^{a)}	12	9
	その他	0	1
病期	ⅢB/Ⅳ/評価なし	4/105/7	9/89/13
原発巣	空腸	6	9
	回腸	86	82
	虫垂	1	2
	右側結腸	3	1
	その他	20	19
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)
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	111
	肝臓	98	94
	リンパ節	77	66
	骨	12	12
	肺	11	5
	その他	40	36
がん手術歴	あり	93	94
	切除	90	94
	焼灼術	6	11
	化学塞栓術	14	11
腫瘍集積スコア(最高値) ^{c)} Grade2/Grade3/Grade4		11/35/70	12/34/67
腫瘍集積スコア(平均値) ^{c)} Grade2/Grade3/Grade4		20/56/40	26/56/31
全腫瘍量 ^{d)} Limited/Moderate/Extensive		99/13/4	98/13/2

^{a)}BMIは平均値±標準偏差でNET患者と対照群を比較した。 ^{b)}NET患者は、転移診断からスクリーニングまでの期間が平均42.6ヶ月(範囲2-284ヶ月)であり、対照群は平均38.3ヶ月(範囲1-267ヶ月)であった。 ^{c)}腫瘍集積スコアは、Grade2/Grade3/Grade4でNET患者と対照群を比較した。 ^{d)}全腫瘍量は、Limited/Moderate/ExtensiveでNET患者と対照群を比較した。

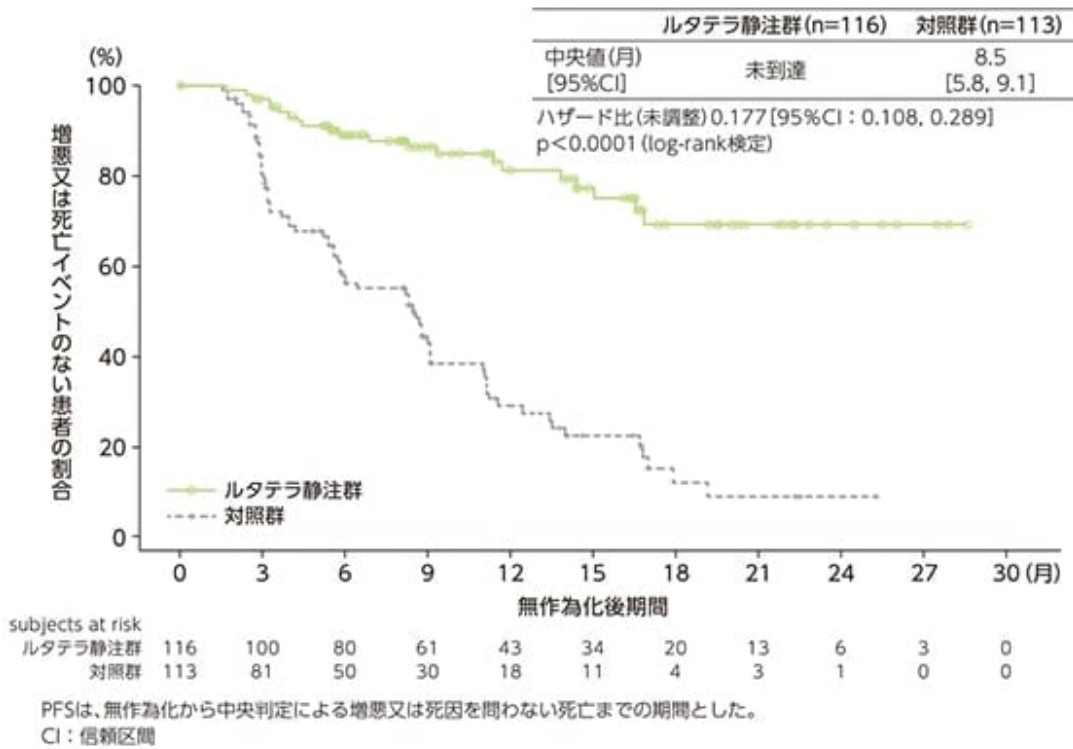
b
c
BMI

PFS

116 21 18.1% 113 70 61.9% PFS
8.5 95%CI 5.8, 9.1
0.177 95%CI 0.108, 0.289 p<0.0001 log-rank

PFS Kaplan-Meier FAS

Image

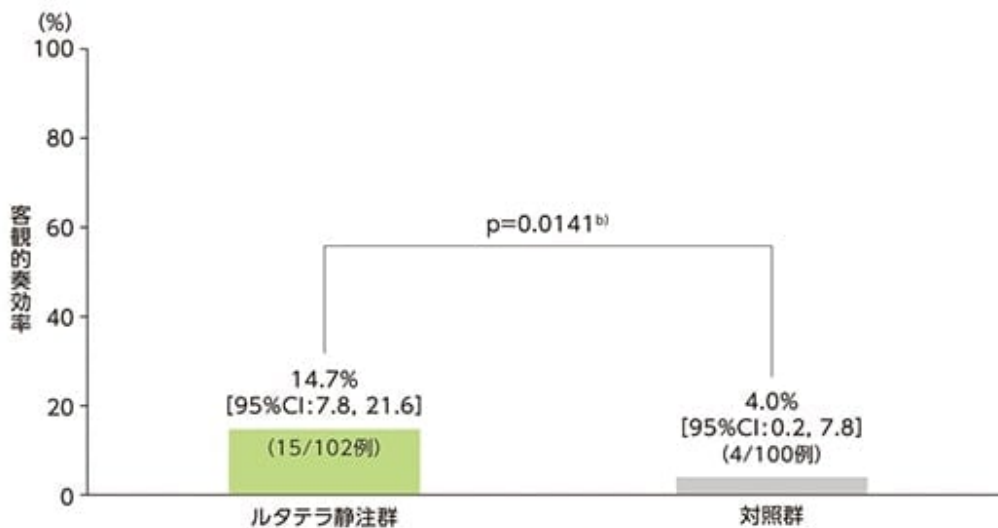


ORR

FAS 202 CR PR 1 14 0 4
ORR 14.7% 15/102 4.0% 4/100 p
0.0141 Fisher

ORR^a FAS

Image



		ルタテラ静注群 (n=116)	対照群 (n=113)
ORR (CR+PR) ^{a)} , (%)		14.7 [95%CI: 7.8, 21.6]	4.0 [95%CI: 0.2, 7.8]
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：ルタテラ静注群n=102、対照群n=100）におけるCR+PRの患者の割合とした。

b) Fisher正確検定

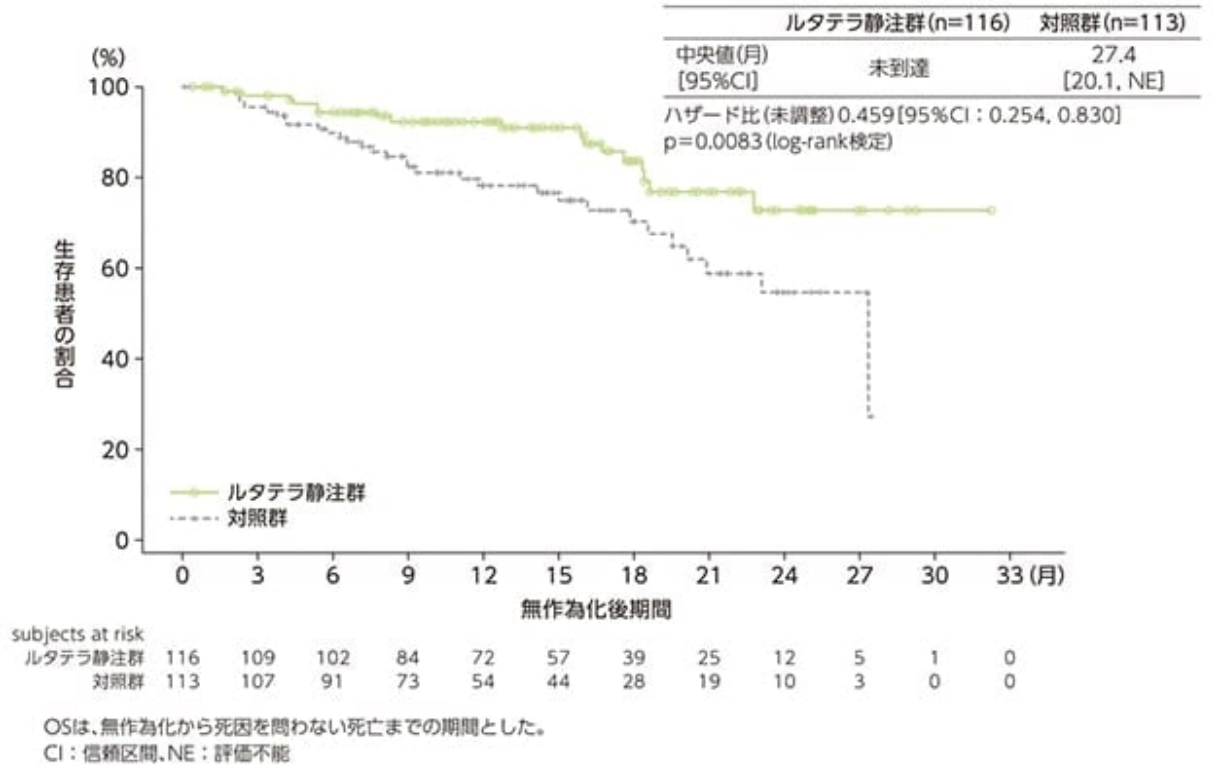
CI：信頼区間、CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行

OS

OS 0.459 [95%CI 0.254, 0.830] p 0.0083 [log-rank O'Brien-Fleming α 0.000085]

OS Kaplan-Meier FAS

Image

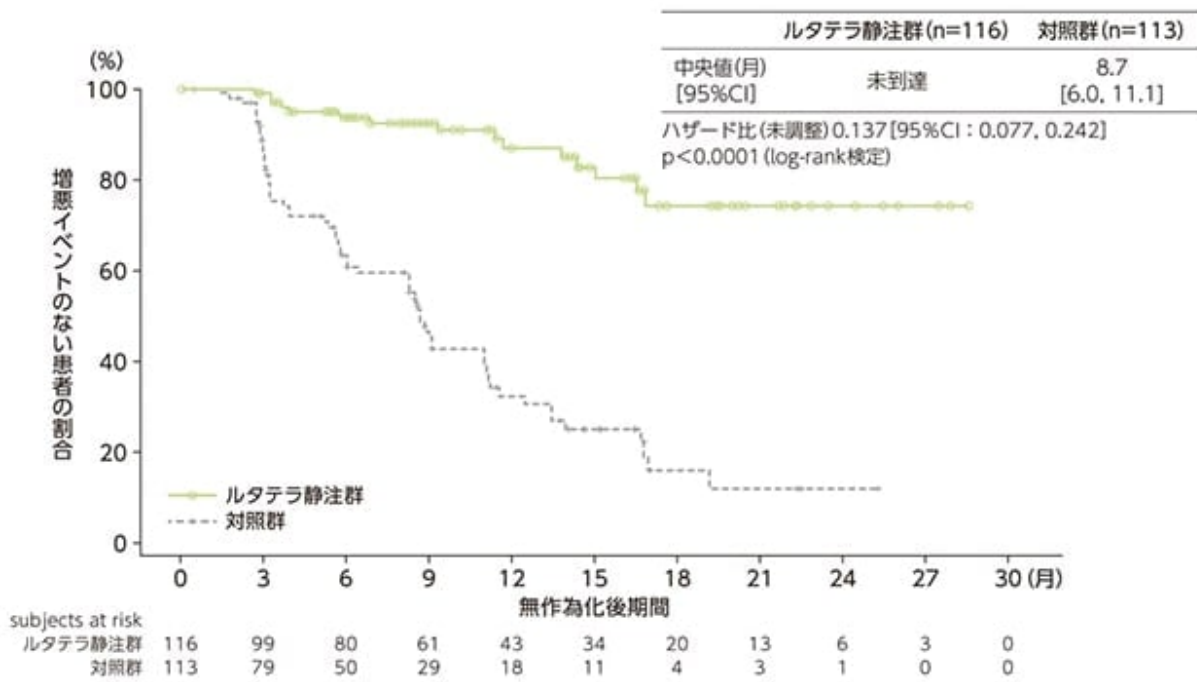


OSにおけるTTP

OSにおけるTTPは、ルタテラ静注群 (n=116) が15か月で12.9% (95%CI: 6.0, 11.1) であり、対照群 (n=113) が61か月で54.0% (95%CI: 46.3, 61.7) であり、p=0.0001 (log-rank検定) である。

TTP Kaplan-Meier FAS

Image



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。
 CI：信頼区間

DoR

CR PR 15 4 DoR 1.9

DoR Kaplan-Meier FAS

Image

8例(7.1%)、
 1例(0.9%)、
 572例、
 1例(0.9%)

-

14例(12.5%)、
 3例(2.7%)、
 2例(1.8%)、
 1例(0.9%)、
 16例(14.4%)、
 5例(4.5%)、
 2例(1.8%)、
 1例(0.9%)

-

28例、
 7例(6.3%)、
 9例(8.1%)

≥ 5 SAF

Image

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	ルタテラ静注群(n=112)		対照群(n=111)	
	全Grade n(%)	Grade3-5 n(%)	全Grade n(%)	Grade3-5 n(%)
すべての副作用	102(91.1)	34(30.4)	45(40.5)	5(4.5)
ルタテラ静注群における副作用発現率 $\geq 5\%$				
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

□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□

Source URL: <https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/lutathera/clinical/01>