



**目的:** 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膵、消化管又は肺神経内分泌腫瘍 (NET) 患者を対象に、ライザケア輸液併用下でルタテラ静注によるペプチド受容体放射性核種療法 (PRR) 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。

**試験デザイン:** 単施設、非盲検、非対照試験

**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

[主な組み入れ基準]

- ・病理組織学的に膵、消化管又は肺NETと診断され、Ki-67 index $\leq$ 20%、ECOG Performance Statusが0又は1で、登録前12か月以内に腫瘍の増悪が認められ、RECIST規程に則った測定可能病変を1つ以上有する20歳以上の患者
- ・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4か月以内に実施したインジウムベンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) シンチグラフィにより、登録前28日以内のCT/MRI画像で確認された全體的病変にSSTRの存在が確認され、全體的病変へのインジウムベンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) の集積が全身ブレンダー画像 (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 $\geq$ 8.0g/dL、白血球数 $\geq$ 2000/ $\mu\text{L}$ 、血小板数 $\geq$ 7.5 $\times 10^4$ / $\mu\text{L}$ 、血清Cr $\leq$ 1.7mg/dL、Ccr $\geq$ 50mL/min (Cockcroft-Gault式による推算値又は実測値)、総ビリルビン $\leq$ 3 $\times$ 基準値上限、血清アルブミン $>$ 3.0g/dL ( $\leq$ 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

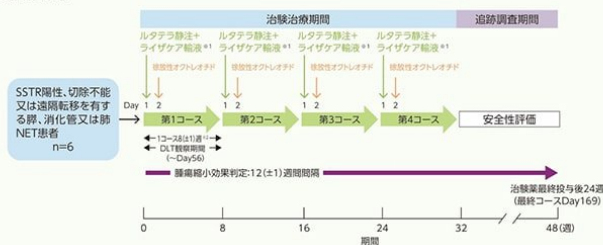
**試験方法:** ライザケア輸液 (1000mLを4時間かけて点滴静脈内投与) の投与開始30分後にルタテラ静注7.4GBqを約30分かけて点滴静脈内投与し、これを1コースとして、8 ( $\pm$ 1) 週間間隔で最大4コースの投与を行った。

- ・ルタテラ静注の各投与翌日に徐放性オクトレオチド酢酸塩製剤<sup>#1</sup> (以下、徐放性オクトレオチド) 30mgを腹部筋肉内投与した<sup>#2</sup>。
- ・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: 徐放性オクトレオチド酢酸塩の承認された効能又は効果は、「消化管神経内分泌腫瘍」である。

#2: オクトレオチド製剤又はランソ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ソ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。

**(試験デザイン)**



※1: ライザケア輸液の投与開始前に制吐剤を静脈内投与 (ボース)。

※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。

**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] 中央判定による客観的奏効率 (ORR) (confirmationなし) 等

腫瘍縮小効果は、RECIST規程Ver. 1.1に基づいて判定した。

(用量制限毒性 (DLT) の定義)

治験責任医師又は治験分担当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 ( $>38.3^{\circ}\text{C}$ ) 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Cr増加のうち、ベースラインからの変動率が $>40\%$ のCr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、 $\gamma$ -GTP) の異常
  - ② ①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コースのルタテラ静注投与後16週以内に第2コースのルタテラ静注投与が行えず、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)

- ・ルタテラ静注との因果関係が「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Ccr:  $<40\text{mL/min}$
  - ベースラインからの変動率が $>40\%$ のCr減少を伴う $>40\%$ の血清Cr増加
  - Grade3又は4のその他の有害事象
- ・ルタテラ静注との因果関係はないが、ルタテラ静注の標準量 (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当医師により判断される膵、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、 $\gamma$ -GTP) の増加は、ルタテラ静注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当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。

Cr: クレアチニン、Ccr: クレアチニンクリアランス、ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group、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)、ALT (GPT): アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST (GOT): アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -GTP: グルタミントランスペプチダーゼ、FAS: 最大の解析対象集団、SAF: 安全性解析対象集団





b

- 

Grade3 Grade3 2 Grade4 5  
 DLT

SAF

Image

| 器官別大分類(SOC)<br>基本語(PT) | 安全性解析対象例数：6例 |             |             |             |             |              |
|------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
|                        | Grade1<br>n  | Grade2<br>n | Grade3<br>n | Grade4<br>n | Grade5<br>n | ≥Grade3<br>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            |
| 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            |

1m 1cm

1m 1cm ± 2  
 27.58±3.84μSv/h Day2 24 ± 4 6.53±1.12μSv/h  
 8.40μSv/h Day7 2.11±1.11μSv/h 4.00μSv/h

1m 1cm

Image

| 7.4GBq(単回投与)あたりの<br>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 <sup>a)</sup> | 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)

ORR confirmation

NET 6 PR 4 SD 1 PD 1 4

ORR confirmation FAS

Image

|               |               | n=6 |
|---------------|---------------|-----|
| ORR(CR+PR), n |               | 4/6 |
| 最良総合効果, n     | CR            | 0   |
|               | PR            | 4   |
|               | SD            | 1   |
|               | Non-CR/non-PD | 0   |
|               | PD            | 1   |
|               | NE            | 0   |

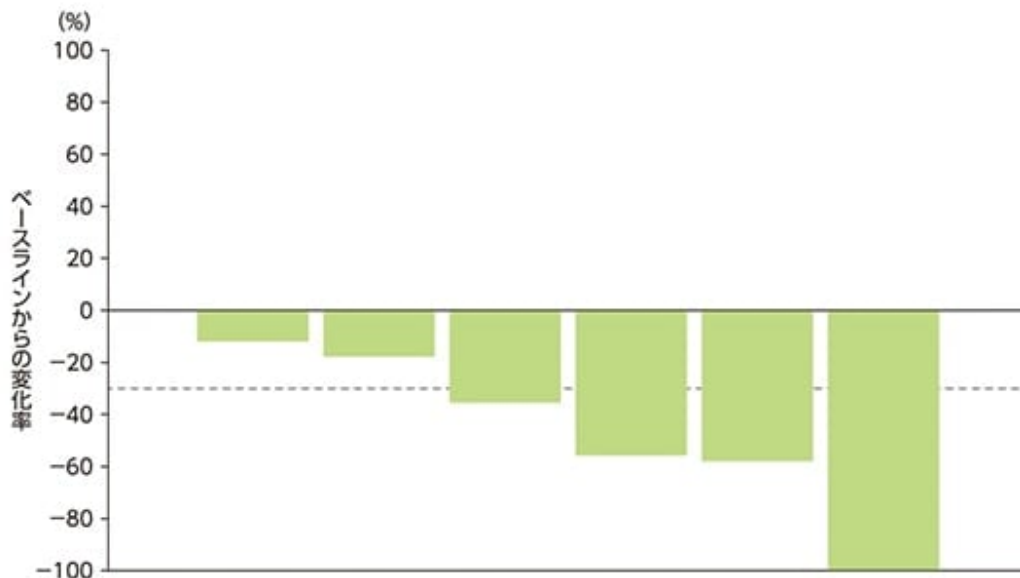
ORR CR PR

CR PR SD PD NE

PD 1

Waterfall plot

Image



CR PR SD PR PD PD PD 20% 5mm 1 PD

Source URL: https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/lutathera/clinical/02