

Erasmus MC

**Erasmus MC**<sup>1</sup>

Erasmus MC

Image

**目的:**ソマトスタチン受容体 (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<sup>a)</sup>併用下でルテチウムオキソドトロチド(<sup>177</sup>Lu)によるペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) を実施した時の有効性及び安全性を検討する。

**試験デザイン:**単施設、非盲検、非対照、医師主導試験

**対象:**SSTR陽性の固形腫瘍患者1214例

- ・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おり、ルテチウムオキソドトロチド(<sup>177</sup>Lu)の初回治療前6ヵ月以内に実施されたインジウムペンテトトロチド(<sup>111</sup>In)シンチグラフィにより、既知腫瘍病変のSSTR発現が確認された患者
- ・12週を上回る生存が期待でき、KPS $\geq$ 50の患者
- ・血清Cr $\leq$ 150 $\mu$ mol/L、Ccr $\geq$ 40mL/min(Cockcroft-Gault式による推算値又は実測値)、ヘモグロビン $\geq$ 5.5mmol/L、白血球数 $\geq$ 2 $\times$ 10<sup>9</sup>/L、血小板数 $\geq$ 75 $\times$ 10<sup>9</sup>/L、総ビリルビン $\leq$ 3 $\times$ 基準値上限、血清アルブミン>30g/Lの患者 等

**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ロチド(<sup>177</sup>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<sup>\*</sup>で最大4コース投与した。

- ・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。

#: 国内でのルテチウム静注の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはルテチウムオキソドトロチド(<sup>177</sup>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。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30分前から投与すること。」である。

**〈試験デザイン〉**



\*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。

**評価項目:**[有効性]

- ・主要評価項目:客観的奏効率(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:無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(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

注)ルテチウム静注は、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ロチド(<sup>177</sup>Lu)(検定日時)7.4GBq、添加剤として、ガンチジン酸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(FFTC)19mLを含有する。

**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ロチド(<sup>177</sup>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。  
前膵NET(肺NET及び膵NETは除く)、中膵NET、後膵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。

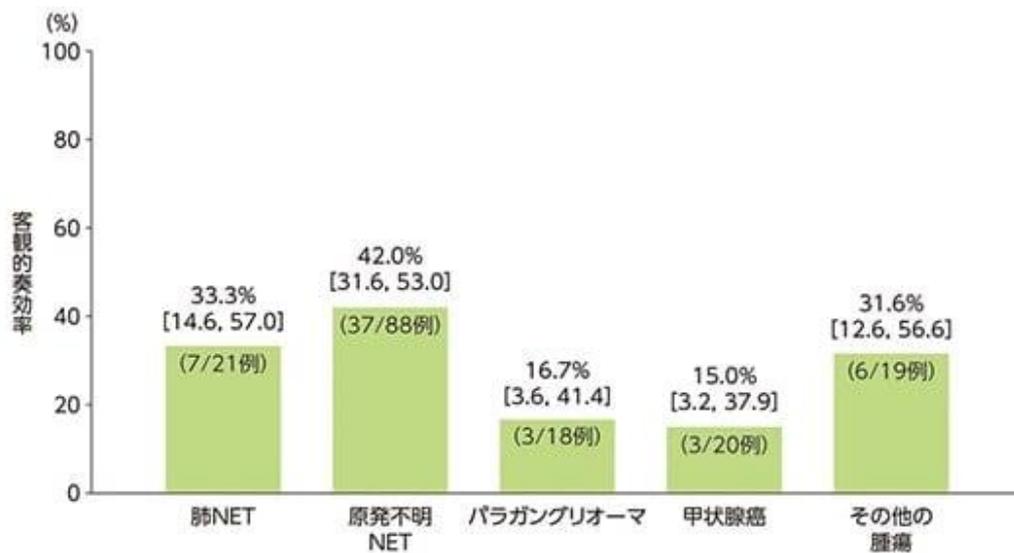
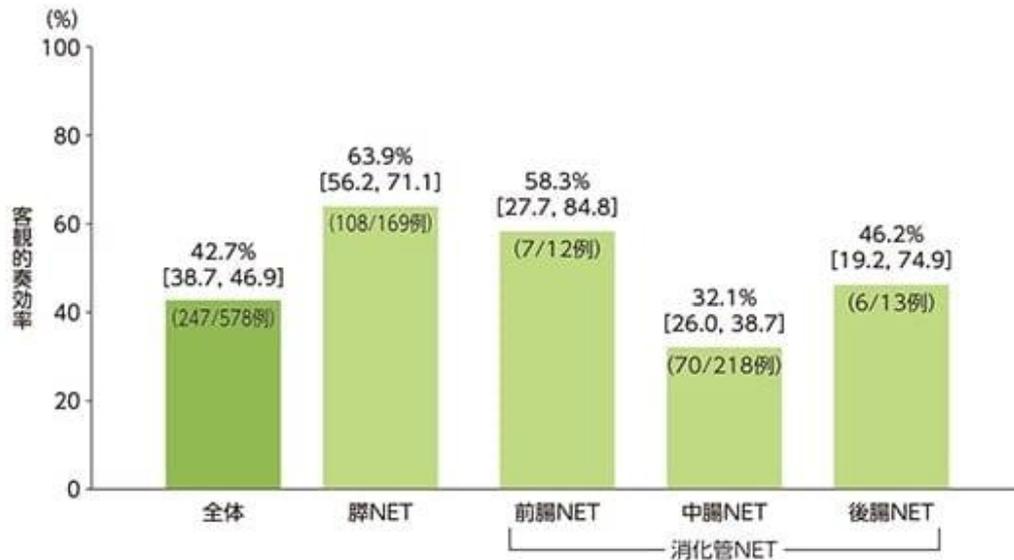
a)リシン塩酸塩25g及びアルギニン塩酸塩25gのみを塩化ナトリウムを含む溶液1000mLに溶解したアミノ酸輸液  
Cr:クレアチニン、Ccr:クレアチニンクリアランス、FAS:最大の解析対象集団、KPS:Karnofsky performance score、NET:神経内分泌腫瘍、RECIST規準Ver. 1.1:固形がんの効果判定規準第1.1版(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1)、SAF:安全性解析対象集団



FAS ORR 42.7% (247/578) NET 63.9% (108/169) NET 58.3% (7/12) NET 32.1% (70/218) NET 46.2% (6/13) NET 33.3% (7/21) NET 42.0% (37/88) NET 16.7% (3/18) NET 15.0% (3/20) NET 31.6% (6/19)

**ORR**

Image



95% CI  
ORR CR PR CR PR

**PFS**

FAS PFS 350 NET 26.7 NET 30.3 NET 43.9 NET 27.4 NET 29.4 NET 18.4 NET 29.1 50.8

9.7% 13.2%

**PFS**

Image

	全体 (n=578)	膵NET (n=169)	消化管NET			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)
			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)	15(71.4)	55(62.5)	6(33.3)	13(65.0)	15(78.9)
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)	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 Kaplan-Meier CI

**OS**

FAS OS 273 OS 60.1 NET 66.4 NET 55.6 NET 50.6 NET 53.2 43.1 29.0 NET NET OS

**OS**

Image

	全体 (n=578)	膵NET (n=169)	消化管NET			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)
			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	12(57.1)	44(50.0)	0	11(55.0)	16(84.2)
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	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 Kaplan-Meier CI

**NET**

NET 2 ORR 75.0% 58.4% PFS 32.7 30.3

NET NET

Image

		機能性腫NET (n=20)	非機能性腫NET (n=113)
ORR(CR+PR) <sup>a)</sup> , n(%) [95%CI]		15 (75.0) [50.9, 91.3]	66 (58.4) [48.8, 67.6]
最良総合効果, n(%)	CR	1 (5.0)	6 (5.3)
	PR	14 (70.0)	60 (53.1)
	SD	5 (25.0)	42 (37.2)
	PD	0	4 (3.5)
PFS 中央値(月) (95%CI) <sup>b)</sup>		32.7(23.7, ND)	30.3(24.3, 36.3)
OS 中央値(月) (95%CI) <sup>b)</sup>		57.2(41.1, ND)	66.4(57.9, 80.9)

NET/VIP NET  
 a) ORR CR PR  
 b) Kaplan-Meier  
 ※FDA  
 ORR PFS OS CR PR SD PD ND CI

SAF n=1214

- 

1214 626 51.6% 1% a) 97 8.0% 57 4.7% 55 4.5% 54 4.4% 49 4.0% 46 3.8% 40 3.3% 39 3.2% 37 3.0% 31 2.6% 30 2.5% 28 2.3% 26 2.1% 25 2.1% 20 1.6% 19 1.6% 17 1.4% 15 1.2% 14 1.2% 13 1.1% 12 1.0%

- 

<sup>177</sup>Lu 30 22 1.8%

a) Grade3 4  
 ※ SAF SAF

安全性解析対象例数 n=811

安全性解析対象例数 n=811 のうち、9 例は安全性解析対象外であった。安全性解析対象例数 410 例のうち、37 例 (9.0%) は投与後 1 時間以内、805 例のうち 298 例 (37.0%) は投与後 2 時間以内、745 例のうち 278 例 (37.3%) は投与後 3 時間以内、683 例のうち 250 例 (36.6%) は投与後 4 時間以内、548 例のうち 128 例 (23.4%) は投与後 5 時間以内、211 例のうち 20 例 (9.5%) は投与後 6 時間以内、60 例 (0%) は投与後 7 時間以内であった。投与後 1 時間以内、805 例のうち 176 例 (21.9%) は投与後 2 時間以内、25 例 (3.1%) は投与後 3 時間以内、4 時間以内、548 例のうち 73 例 (13.3%) は投与後 5 時間以内、17 例 (3.1%) は投与後 6 時間以内、3 例 (0.5%) は投与後 7 時間以内、211 例のうち 18 例 (8.5%) は投与後 8 時間以内、0 例 (0%) は投与後 9 時間以内、60 例 (0%) は投与後 10 時間以内であった。安全性解析対象例数 410 例のうち 175 例 (42.7%) は投与後 1 時間以内、805 例のうち 185 例 (23.0%) は投与後 2 時間以内、548 例のうち 56 例 (10.2%) は投与後 3 時間以内、683 例のうち 36 例 (5.3%) は投与後 4 時間以内、548 例のうち 43 例 (7.8%) は投与後 5 時間以内、10 例 (1.8%) は投与後 6 時間以内、3 例 (0.5%) は投与後 7 時間以内、66 例 (12.0%) は投与後 8 時間以内、6 例 (1.1%) は投与後 9 時間以内、2 例 (0.4%) は投与後 10 時間以内であった。

安全性解析対象例数 9 例のうち、安全性解析対象外であった。

### Image

		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
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)

n(%)

Image

	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
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)
□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

n(%)

□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□

Source URL: <https://www.pro.novartis.com/jp-ja/products/lutathera/clinical/04>