□□□□□□□□□Ⅲ□□□□NETTER-1□□□

□□□□□□□□□

□□□□□□□□□

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腸神経内分泌腫瘍（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腸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、組織学的に中腸NETと診断され（中央判定）、Ki-67 index ≦20%（中央判定）、KPS≧60で、RECIST規準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規準Ver1.1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>150μmol/L（1.7mg/dL）、又はCcr<50mL/min（Cockcroft-Gault式による推算値又は実測値）、総ビリルビン>3×基準値上限、血清アルブミン<3.0g/dLでプロトロンビン時間が基準値範囲外等は除外した。また、ヘモグロビン<5.0mmol/L（8.0g/dL）、白血球数<2×10^9/L（2000/mm^3）、又は血小板数<75×10^9/L（75×10^3/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（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。

〈ルタテラ静注群〉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）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#2。

〈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#3。

・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。

#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。

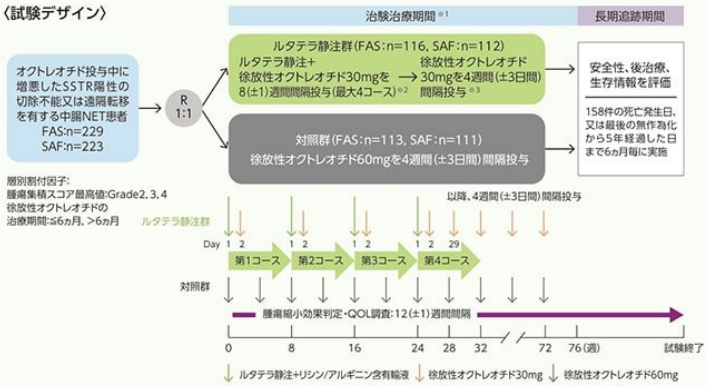
#2：オクトレオチド製剤の併用投与は、長時間作用型徐放性オクトレオチド製剤はルタテラ静注投与の6週間前から投与日まで、短時間作用型オクトレオチド製剤はルタテラ静注投与の24時間前から4時間後まで避けることとした。

#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週毎に筋肉内投与」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）[5]

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下でルタテラ静注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（ボーラス）。
※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規準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[c]

［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α=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。

c）QOLは、EORTC QLQ-C30調査票を用いて評価した。

KPS：Karnofsky performance score、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）、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

□□□□□**FAS**□

Image

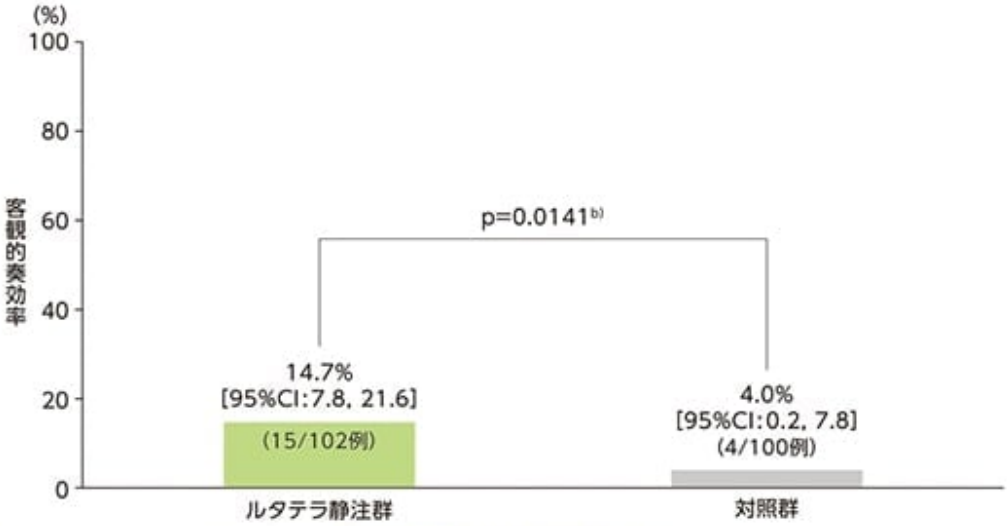
患者特性		ルタテラ静注群(n=116)	対照群(n=113)
年齢(歳)		63.4±9.4	64.1±9.7
性別	男性	63	53
	女性	53	60
BMI(kg/m^2)		25.6±4.8	26.0±6.5
人種	白人	92	96
	黒人(アフリカ系アメリカ人を含む)	5	5
	アジア人	1	0
	ヒスパニック	6	2
	不明[a]	12	9
	その他	0	1
病期	ⅢB/Ⅳ/評価なし	4/105/7	9/89/13
原発巣	空腸	6	9
	回腸	86	82
	虫垂	1	2
	右側結腸	3	1
	その他	20	19
初回の中腸NET診断からスクリーニングまでの期間(月)		45.7(5, 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[c] Limited/Moderate/Extensive		99/13/4	98/13/2

□□□□BMI□□□□±□□□□□□□□□□NET□□□□□□□□□□

b□□115□□□□□□□111□□□□□□□
c□□□□□□□□□□□□□□□□□111In□□□□□□□□□□
BMI□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□PFS□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□



		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)

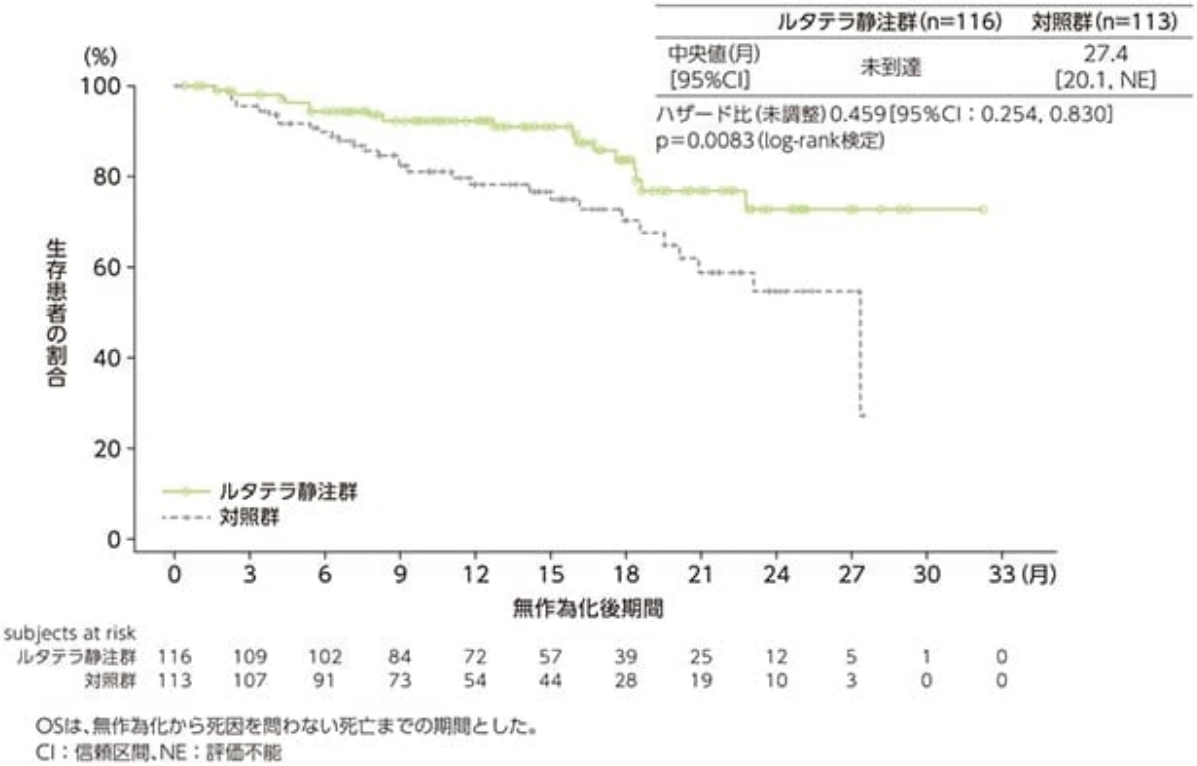
a) ORRは、中央判定結果の欠落がない被験者(データカットオフ時点でベースライン後の画像データがない被験者を除外した202例:ルタテラ静注群n=102、対照群n=100)におけるCR+PRの患者の割合とした。
b) Fisher正確検定
CI:信頼区間、CR:完全奏効、PR:部分奏効、SD:安定、PD:進行

□□□□□□□□□□□□□□□OS□□□□□□□□□□□□□□□

OS□□□□□□□□□□□□0.459□95%CI□0.254, 0.830□□□□□□□□□□□□□□□□□p□0.0083□log-rank□□□□O’Brien-Fleming□□□□□□□□□□□□α□0.000085□□□□□□□□

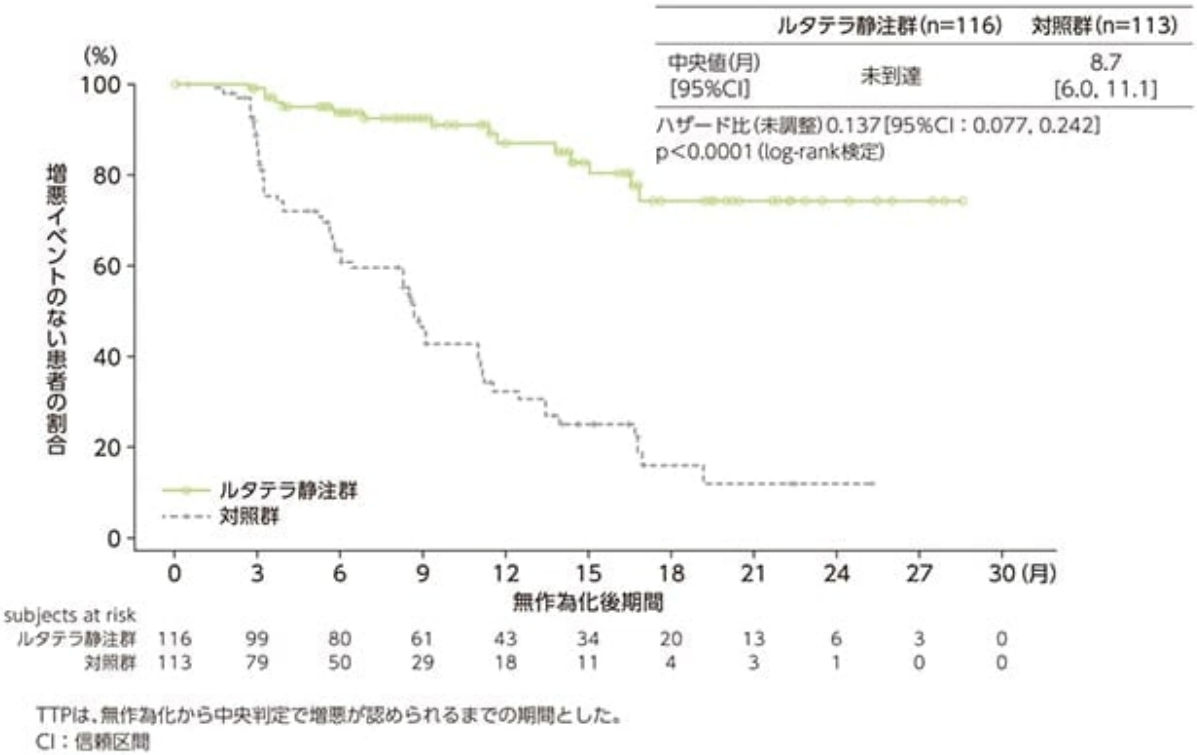
OS□Kaplan-Meier□□□FAS□

Image



□□□□□□□□□□□□□□□TTP□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□116□□15□□12.9%□□□□□□□113□□61□□54.0%□□□□□TTP□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□8.7□□□95%CI□6.0, 11.1□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

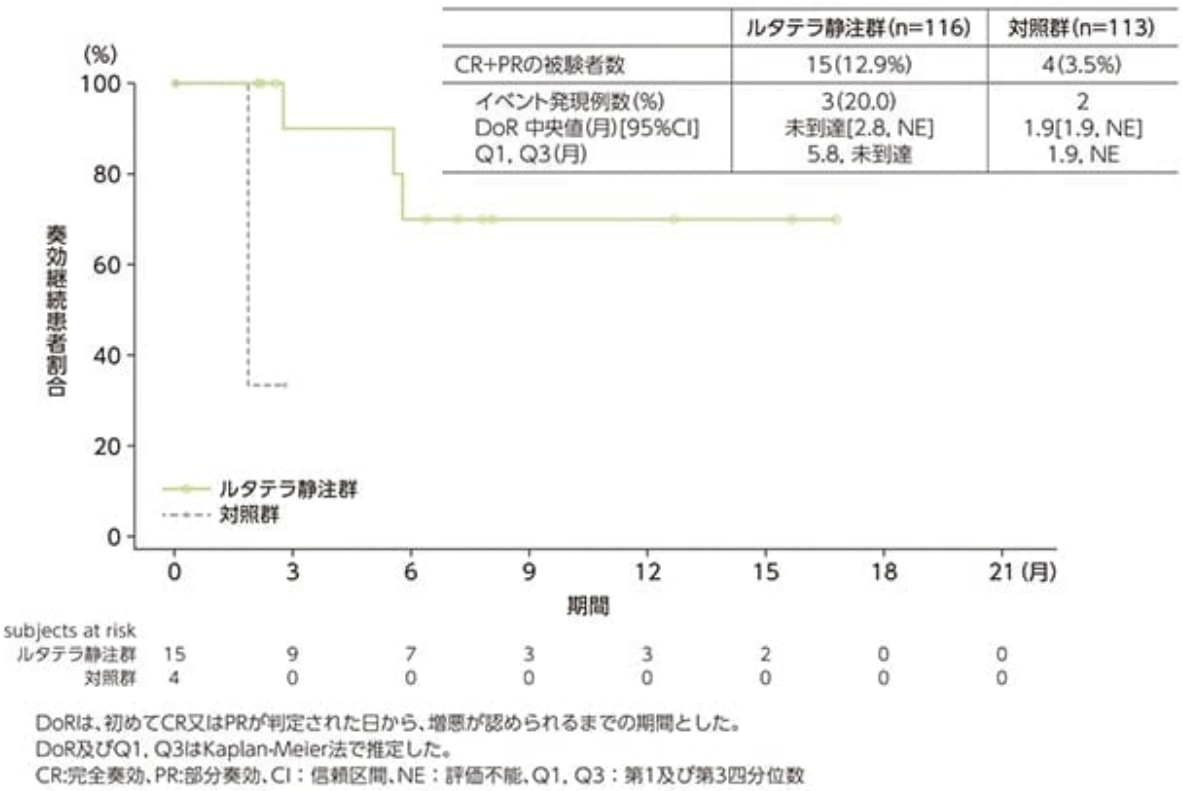


□□□□□□□□□□□□□DoR□□□□□□□□□□□□□□□

CR□□PR□□□□□□□□□□□□□□□15□□□□□□□4□□□□□□DoR□□□□□□□□□□□□□□□□1.9□□□□□□□

DoR□Kaplan-Meier□□□FAS□

Image

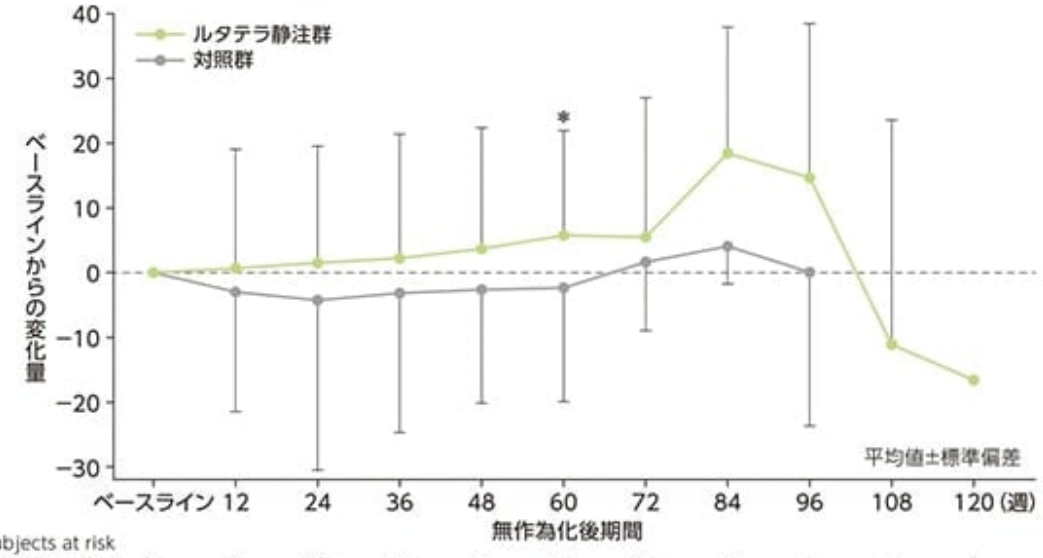


	ルタテラ静注群(n=116)	対照群(n=113)
CR+PRの被験者数	15(12.9%)	4(3.5%)
イベント発現例数(%)	3(20.0)	2
DoR 中央値(月)[95%CI]	未到達[2.8, NE]	1.9[1.9, NE]
Q1, Q3(月)	5.8, 未到達	1.9, NE

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。
CR:完全奏効、PR:部分奏効、CI：信頼区間、NE：評価不能、Q1, Q3：第1及び第3四分位数

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□QOL□□□□□□□□□□□□□□□□□□

EORTC QLQ-C30□□□□□□□□□□□□□QOL□□□□□□□□□□□□□□□□□□□



subjects at risk

ルタテラ静注群	80	70	57	53	44	39	33	10	8	3	2
対照群	84	68	51	38	25	21	11	2	2	0	0

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。
＊p=0.0240：Wilcoxonの順位和検定（vs 対照群）
ベースライン時のスコア：ルタテラ静注群65.3（n=80）、対照群66.4（n=84）
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。

□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□91.1%□102/112□□□□□□□□40.5%□45/111□□□□□□□

- □□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□5%□□□□□□□□58.9%□66/112□□□□□□45.6%□51/112□□□□□□24.1%□27/112□□□□□□□□□□13.5%□15/112□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□13.4%□15/112□□□□□□12.5%□14/112□□□□□□□□□□11.6%□13/112□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□8.9%□10/112□□□□□□7.2%□8/112□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□6.3%□7/112□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□5.4%□6/112□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□8□□7.1%□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□

Source URL: *https://www.loadtest.pro.novartis.com/products/lutathera/clinical/01*