□□□□□□□□□I/II□□□□P-1515-12□□□

□□□□□□□□□

□□□

□□□I/II□□□□P-1515-12□□[1]□

1□□□□□□□□□□□□□I/II□□□□P-1515-12□□□

Image

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（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。

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

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

［主な組み入れ基準］

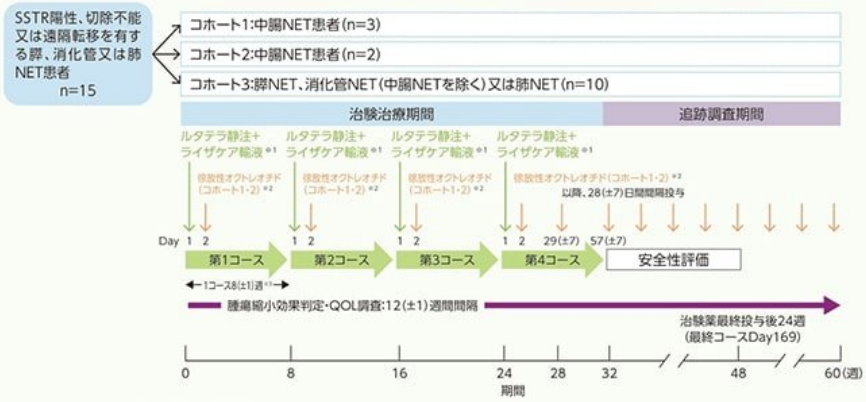
- 病理組織学的に、以下と診断されている患者
  - コホート1、コホート2：中腸NET（空腸、回腸、虫垂又は右側結腸原発のNET）
  - コホート3：膵、消化管（中腸NETを除く）又は肺NET
- Ki-67 index≦20%、ECOG Performance Statusが0又は1で、登録前12ヵ月以内に腫瘍の増悪が認められ、RECIST規準に則った測定可能病変を1つ以上有する20歳以上の患者
- 標準的な治療法で効果がなかった、又は他に適切な治療法がない患者
- 登録前4ヵ月以内に実施したインジウムペンテトレオチド（^{111}In）シンチグラフィにより、登録前28日以内のCT/MRI画像で確認された全標的病変にSSTRの存在が確認され、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Cr≦1.7mg/dL、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（≦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： 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、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（±1）週間間隔で最大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をルタテラ静注の各投与翌日、及び最終投与翌日以降は28（±7）日間間隔で、ルタテラ静注初回投与後60週まで殿部筋肉内投与した#。
- 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。

#：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（ポーラス）。
※2：徐放性オクトレオチド30mgは、ルタテラ静注の各投与翌日、及び最終投与翌日以降は28（±7）日間間隔で投与。
※3：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： ［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：中央判定による客観的奏効率（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）、中央判定によるクリニカルベネフィット率（CBR）（confirmationあり）、中央判定による無増悪生存期間（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。

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、Cr：クレアチニン、Ccr：クレアチニンクリアランス、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）、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		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/m²)		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

□□□□□□□□□□□□□□□BMI□□EORTC QLQ-C30□□□□□□□□□□□□□□□□□±□□□□□□□□NET□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□, □□□□□□□□□□□□□□□□□□
a□□□NET□□□□□□□NET□□□□□□□□□□□□□□□
b□□□□□
c□1□□□□□□□□□□□3□n□9□□□□□1□2□3□n□14
BMI□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□ORR□□confirmation□□□□□DLP□□□

□□NET□□5□□□□□□□□□□confirmation□□□□□CR□1□□PR□2□□□□□□□□□□□□□□□3□□□□□
□□□□NET□□a□15□□□□□□□□□□confirmation□□□□□CR□1□□6.7%□□PR□6□□40.0%□□□□□ORR□46.7%□90%CI□24.4, 70.0□□□□□

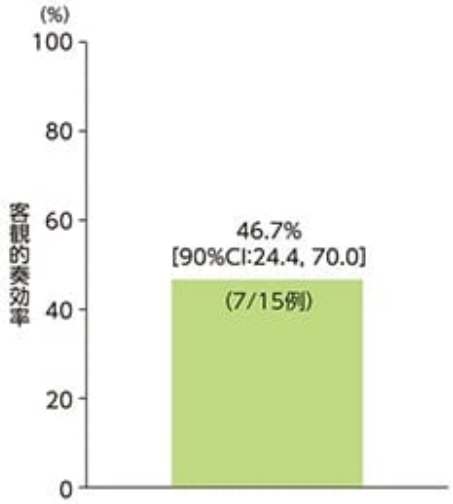
□□□□□□□□□□□□□□□□□ORR□confirmation□□□□FAS□

Image

中腸NET患者

		n=5
ORR(CR+PR), n		3/5
最良総合効果, n	CR	1
	PR	2
	SD	2
	Non-CR/non-PD	0
	PD	0
	NE	0

全NET患者[a)]



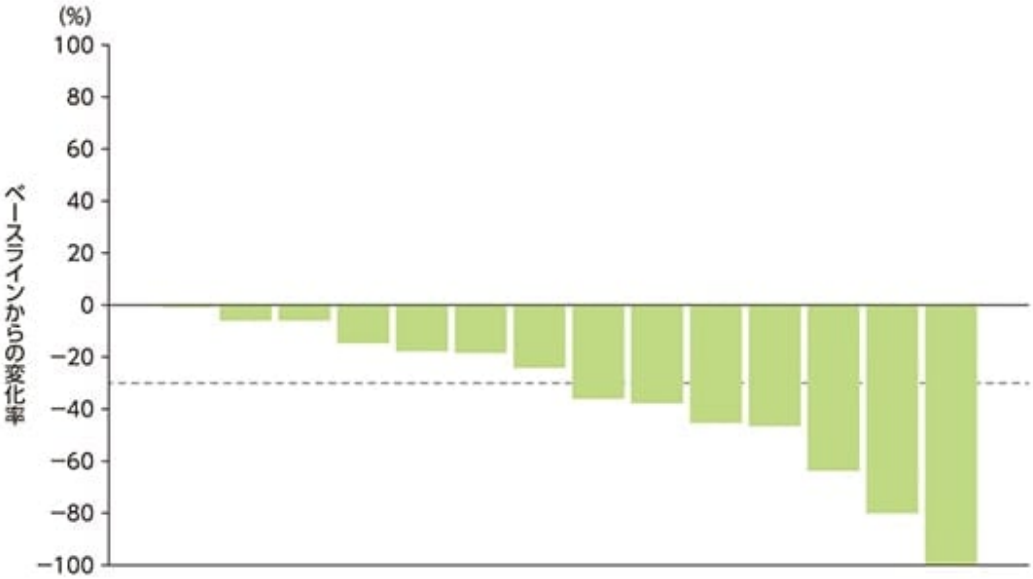
		n=15
ORR(CR+PR), (%)		46.7 [90%CI:24.4, 70.0]
最良総合効果, n(%)	CR	1(6.7)
	PR	6(40.0)
	SD	6(40.0)
	Non-CR/non-PD	1(6.7)
	PD	1(6.7)
	NE	0

a□□□□□□□□□□NET5□□□□□□□□□NET□□
ORR□CR□PR□□□□□□□□□□90%□□□□□CI□□□Clopper-Pearson□□□□□□□□□□□□□□□
CR□□□□□□□PR□□□□□□□SD□□□□□PD□□□□□NE□□□□□□□DLP□□□□□□□□□□□□

□NET□□[a□]□□Non-CR/non-PD□1□□□□14□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□**Waterfall plot□□NET□□[a□]□□DLP□□□**

Image



a□□□□□□□□□□NET5□□□□□□□□□NET□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□30%□□□□□□□□□□□□□□PR□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□!□□□□□□□□

□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□**ORR□□confirmation□□□□**
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□**CBR□□confirmation□□□□□DLP□□□**

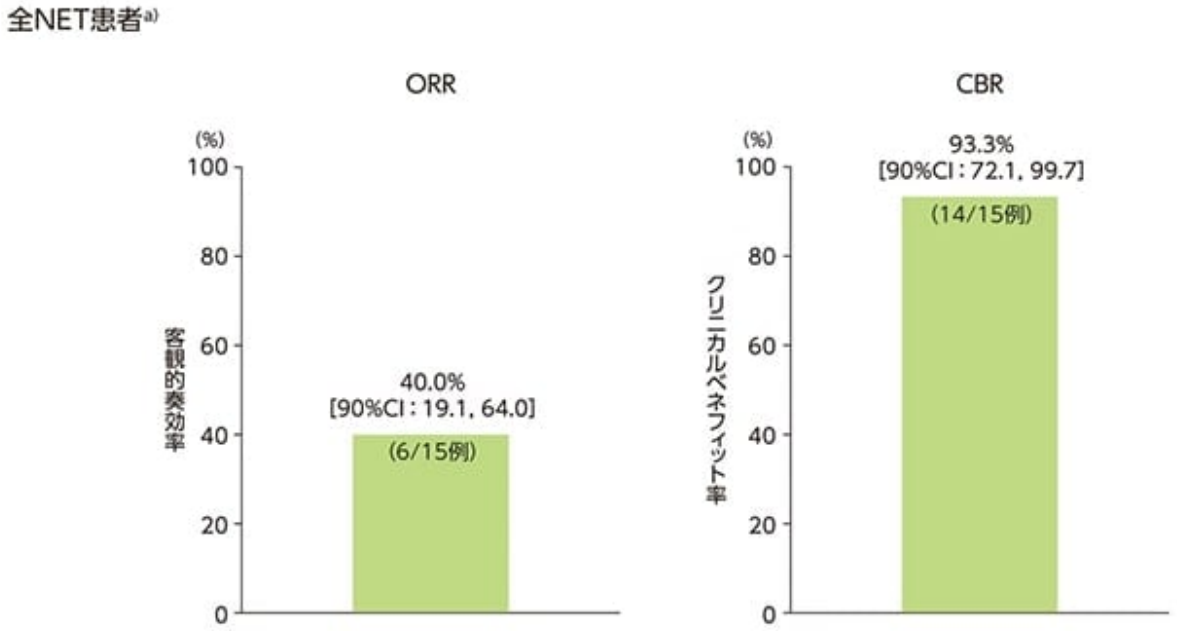
□□NET□□5□□□□□□□□□□confirmation□□□□□□CR□1□□PR□2□□SD□2□□□□□□□□□□□□□□□□3□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□5□□□□□□□□□□NET□□a□15□□□□□□□□□□confirmation□□□□□□CR□1□□6.7%□□PR□5□
□33.3%□□SD□7□□46.7%□□Non-CR/non-PD□1□□6.7%□□□□□□ORR□40.0%□CBR□93.3%□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□ORR□□CBR□confirmation□□□□□FAS□

Image

		全NET患者[a)] (n=15)	中腸NET患者 (n=5)
ORR(CR+PR), (%)又はn		40.0[90%CI：19.1, 64.0]	3/5
CBR(CR+PR+SD+Non-CR/non-PD), (%)又はn		93.3[90%CI：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

Image



a□□□□□□□□□□NET5□□□□□□□□□NET□□
ORR□CR□PR□□□□□□□CBR□CR□PR□SD□Non-CR/non-PD□□□□□□□□□□90%□□□□□CI□□Clopper-Pearson□□□□□□□□□□□□□□□
CR□□□□□□PR□□□□□□SD□□□□PD□□□□NE□□□□□□DLP□□□□□□□□□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□PFS□□DLP□□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□NET□□5□□0□□□□NET□□a□15□□1□□□□□□□□□□□□□□□□□52□□□□□□□□□□□□□□□□□□5/5□□□93.3%□□□□

□□□□□□□□**PFS□FAS□**

Image

	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□□□□□□□□□□NET5□□□□□□□□□NET□□
CI□□□□□□□DLP□□□□□□□□□□□□

□□□□DLP□□□

□□□□□□□□□□□□

- □□□

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

DLP□□□□□□□□□□□□

□□□□□[a]□**SAF**□

Image

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(%)		
		ルタテラ静注	ライザケア輸液	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

Image

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(%)		
		ルタテラ静注	ライザケア輸液	不明[b)]
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)
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□□□

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	1(6.7)	0	0	0	0
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

Image

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(%)
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

□□□□□□□□□□□□□□□□

□□□□□□

Source URL: *https://www.loadtest.pro.novartis.com/products/lutathera/clinical/03*