

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³⁾ 併用下でルテチウムオキソドトレオチド(1⁷⁷Lu)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レオチド(177Lu)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レオチド(111In)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≥50の患者
- ・血清Cr≤150µmol/L、Ccr≥40mL/min(Cockcroft-Gault式による推算値又は実測値)、
 ヘモグロビン≥5.5mmol/L、白血球数≥2×10°/L、血小板数≥75×10°/L、総ビリルビン≤3×基準値上限、血清アルブミン>30g/Lの患者
- 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レオチド(177Lu)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*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。
 - #:国内でのルタテラ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レオチド(1²⁷Lu)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。

〈賦験デザイン〉



安全性評価:ルテチウムオキソドトレオチド(**7tu)投与日(第1コース)、各投与2週間前(第2コースー)及び各投与4週間後、 以降は疾患の地震、死亡又は迫勢不能まで実施

↓ルテチウムオキソドトレオチド(177Lu)+リシン/アルギニン含有輸済。

※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)ルタテラ静注は、1パイアル25mL中に、有効成分として、ルテチウムオキソドトレオチド(*****)では)(検定日時)7.4GBq、添加剤 として、ゲンチジン酸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レオチド(177Lu)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。 前腸NET(肺NET及び膵NETは除く)、中腸NET、後腸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。

Image

患者	皆特性	FAS(n=578)	SAF (n=1214)
年齡(歲)		58.4±11.8	58.4±11.8
4401	男性	296	658
性別	女性	282	556
BMI (kg/m²)		24.8±4.2[n=525]	24.6±4.8[n=1019]
ATTEMONICATIONS ATTEMOS ATTEMO	(D) 888H 7-7-E58	17.18(0.5, 419.1)	21.65(0.5, 419.1)
初回のNET診断から登	豆球までの州間(月)	[n=519]	[n=910]
初回のおおめばから	(C) 88984 A (C)	12.29(0.0, 314.8)	16.33(0.0, 314.8)
初回の転移診断から登	(域までの期間(月)	[n=441]	[n=743]
	手術	278	595
治療歴	化学療法	60	236
	放射線療法	53	155
	Grade0	-	55
	Grade1	6	26
腫瘍集積スコア	Grade2	50	118
	Grade3	351	709
	Grade4	171	306
	Limited	92	192
公 時衛星	Moderate	394	757
全腫瘍量	Extensive	92	211
	Missing	Ø 	54
	進行なし	99	208
ベースライン時の 疾患進行	進行	312	699
	不明	165	261
	Missing	2	46

BMI

a

One of the second state of the second sec

Image

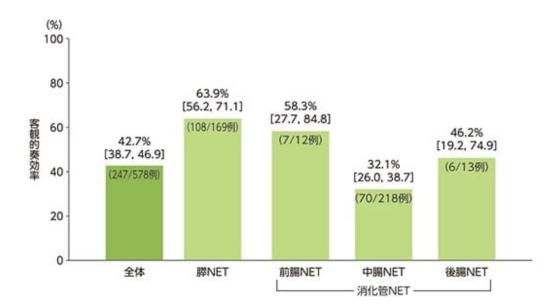
Grade	集積の程度
0	集積なし
1	正常肝より低い集積
2	正常肝と同等の集積
3	正常肝より高い集積
4	正常な脾臓又は腎臓より高い集積

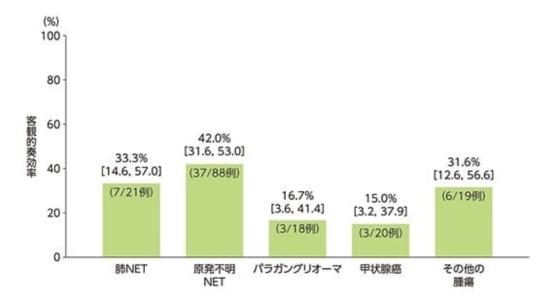
Kwekkeboom DJ, et al. J Clin Oncol. 2005; 23[12]: 2754-2762.



ORR

Image





00095%0000CI0
ORR0CR0PR0000000CR00000PR00000

PFS

Image

		DMA ICT		消化管NET	F.	肺NET	原発不明	パラガン	甲状腺癌	その他の
	Out the second of the second of	膵NET (n=169)	前關NET (n=12)	中網NET (n=218)	後腸NET (n=13)	(n=21)	NET (n=88)	グリオーマ (n=18)	(n=20)	腫瘍 (n=19)
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)

- 1	Ш	II I	l II	ш	II II	Ш	11 11	11 11		S∏
- 1	Ш	II I	I II	ш	II II	- 11	11 11	11 11		. TO
- 1	- 11	11 1	1 11	ш	11 11	- 11	11 11	11 11	_	_

OS

Image

	A.H	SWAICT		消化管NET		RENICT	原発不明	パラガン	museer	その他の
	全体 (n=578)	膵NET (n=169)	前腸NET (n=12)	中網NET (n=218)	後腸NET (n=13)	肺NET (n=21)	NET (n=88)	グリオーマ (n=18)	甲状腺癌 (n=20)	腫瘍 (n=19)
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_____

Γ	٦		lΓ	76	٦ſ	٦	Г	lΓ	lГ	76	٦٢	٦	П	N	V	Е	1	П	П	Г	Г	\mathbb{I}	I	1	1	N	Е	9		٦	٦	Г	${\sf I} {\sf \Gamma}$	╙	╙	7	
---	---	--	----	----	----	---	---	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--------------	---	---	---	---	---	---	--	---	---	---	------------------------	---	---	---	--

Image

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

□□□□SAF n=1214□

• 0000000

• 000

Image

		発現の			治療期間		
		有無	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	肾析対象例数		410	805	745	683	548
	to E W. Laft to to Office	なし	314(76.6)	316(39.3)	310(41.6)	266 (38.9)	154(28.1)
T-40	投与後いずれかの時点	あり	96 (23.4)	78 (9.7)	59(7.9)	55(8.1)	36 (6.6)
下痢	40. E-66. 0. 40±00 (s) eb	なし	2(0.5)	381 (47.3)	359(48.2)	328(48.0)	275 (50.2)
	投与後24時間以内	あり	0	54(6.7)	39(5.2)	31 (4.5)	30(5.5)
DM 755	IN FWI LIFE HOUSE F	なし	368 (89.8)	435 (54.0)	412 (55.3)	366 (53.6)	290(52.9)
脱毛	投与後いずれかの時点	あり	37(9.0)	298 (37.0)	278 (37.3)	250(36.6)	128(23.4)
手足	to E W. いずわかのは E	なし	368(89.8)	358 (44.5)	345 (46.3)	308(45.1)	186 (33.9)
症候群	投与後いずれかの時点	あり	6(1.5)	5(0.6)	1 (0.1)	2(0.3)	0
SADAY	In HWI WAR AND THE	なし	262 (63.9)	255(31.7)	263 (35.3)	232(34.0)	122(22.3)
潮紅	投与後いずれかの時点	あり	147(35.9)	137(17.0)	106(14.2)	93(13.6)	66(12.0)
	IS EWILLERS OF E	なし	157(38.3)	223(27.7)	220(29.5)	220(32.2)	123(22.4)
PRO-SA IND	投与後いずれかの時点	あり	250(61.0)	166 (20.6)	146 (19.6)	101(14.8)	67(12.2)
卷怠感	40 F-W 2 40 F00 Numb	なし	2(0.5)	329 (40.9)	297(39.9)	259(37.9)	218(39.8
	投与後24時間以内	あり	0	106(13.2)	101(13.6)	98(14.3)	86 (15.7)
	In HWI with to mit H	なし	354(86.3)	585 (72.7)	580 (77.9)	525 (76.9)	356 (65.0
mr >	投与後いずれかの時点	あり	51 (12.4)	176(21.9)	131 (17.6)	119(17.4)	73(13.3)
悪心	+0-F-W-0-AREBRINGS	なし	2(0.5)	360 (44.7)	323(43.4)	256(37.5)	222(40.5
	投与後24時間以内	あり	0	75 (9.3)	74(9.9)	103(15.1)	83(15.1)
	In FW LIPPORT DUTLE	なし	232(56.6)	576 (71.6)	580 (77.9)	524(76.7)	345 (63.0)
etrete	投与後いずれかの時点	あり	175 (42.7)	185 (23.0)	130(17.4)	120(17.6)	83(15.1)
疼痛	40. E-96. 2. 40±00 Victo	なし	2(0.5)	330(41.0)	315(42.3)	295 (43.2)	249(45.4
	投与後24時間以内	あり	0	105(13.0)	83(11.1)	64(9.4)	56(10.2)
D#W	the two sent to	なし	371 (90.5)	361 (44.8)	345 (46.3)	310(45.4)	186 (33.9)
口内炎	投与後いずれかの時点	あり	3(0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
	IN EW LANGUE E	なし	397 (96.8)	693 (86.1)	674(90.5)	621 (90.9)	408 (74.5
nes n.L	投与後いずれかの時点	あり	9(2.2)	70 (8.7)	37(5.0)	23(3.4)	22(4.0)
嘔吐	40. E-66. 0. 40±88151ch	なし	2 (0.5)	410 (50.9)	384(51.5)	340(49.8)	288 (52.6)
	投与後24時間以内	あり	0	25(3.1)	14(1.9)	19(2.8)	17(3.1)

Image

	発現の				追跡調査期間	(最終投与後)			
	有無	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	折対象例数	211	182	145	88	46	23	10	6
Tres	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)
下痢	あり	25(11.8)	18(9.9)	16(11.0)	15(17.0)	9(19.6)	3(13.0)	0	1(16.7)
BH TE	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)
脱毛	あり	20(9.5)	8(4.4)	5(3.4)	7(8.0)	4(8.7)	1 (4.3)	0	0
手足	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)
症候群	あり	0	1 (0.5)	0	1(1.1)	1(2.2)	1 (4.3)	0	0
THEORY	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)
潮紅	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)
700 da me	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)
倦怠感	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)
m >	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)
悪心	あり	18(8.5)	6(3.3)	7(4.8)	5(5.7)	3(6.5)	3(13.0)	0	0
etretr	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)
疼痛	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)
Cleb W	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)
口内炎	あり	0	1 (0.5)	1 (0.7)	0	0	1 (4.3)	0	0
nii n.L	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)
嘔吐	あり	0	2(1.1)	0	0	2(4.3)	1 (4.3)	0	0

n(%)

 $\textbf{Source URL:} \ https://www.loadtest.pro.novartis.com/products/lutathera/clinical/04$