

Erasmus MC

Erasmus MC¹

1 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^{a)}併用下でルテチウムオキソドトロチド (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ロチド (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トロチド (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 $\geq$ 50の患者
- ・血清Cr $\leq$ 150 μ 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 $\times$ 10⁹/L、血小板数 $\geq$ 75 $\times$ 10⁹/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 (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 (¹⁷⁷Lu) 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 (¹⁷⁷Lu) (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ロチド (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。

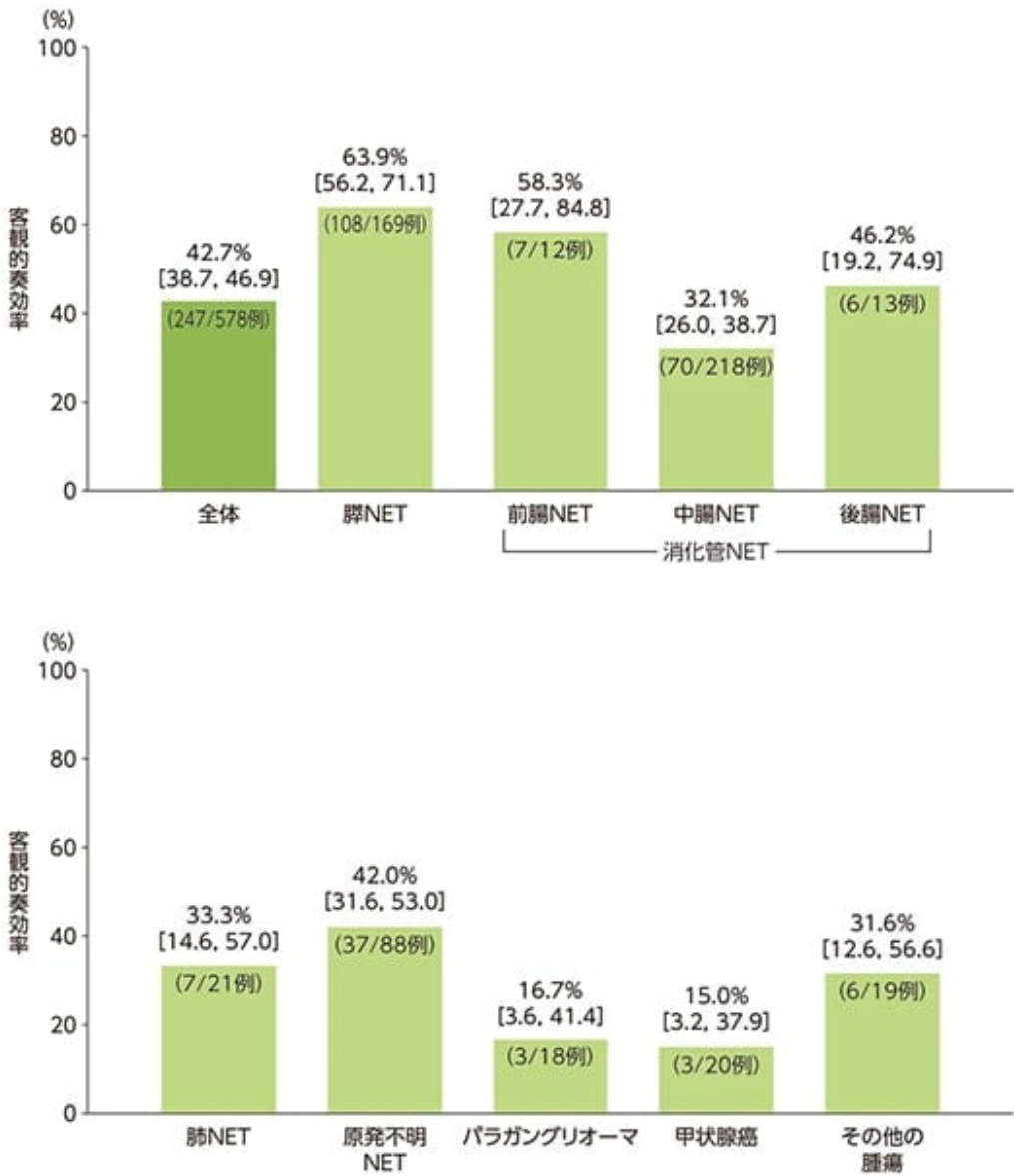
a) リシン塩酸塩25g及びアルギニン塩酸塩25gのみを塩化ナトリウムを含む溶液1000mLに溶解したアミノ酸輸液

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 客観的奏効率 42.7% (247/578例) 消化管NET 客観的奏効率 63.9% (108/169例) 消化管NET 58.3% (7/12例) 消化管NET 32.1% (70/218例) 消化管NET 46.2% (6/13例) 消化管NET 42.0% (37/88例) 消化管NET 16.7% (3/18例) 消化管NET 15.0% (3/20例) 消化管NET 31.6% (6/19例)

客観的奏効率 消化管NET FAS

Image



客観的奏効率 95% CI
客観的奏効率 CR PR 客観的奏効率 CR PR

客観的奏効率 PFS

FAS 客観的奏効率 35.0% (350/1000例) PFS 客観的奏効率 26.7% (267/1000例) NET 30.3% (303/1000例) NET 43.9% (439/1000例) NET 27.4% (274/1000例) NET 29.4% (294/1000例) NET 18.4% (184/1000例) NET 29.1% (291/1000例) NET 50.8% (508/1000例)

9.713.2

PFSFAS

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)

PFSKaplan-Meier
CI

OS

FASOS273OS60.1NET66.4NET55.6
NET50.6NET53.243.129.0NETNET
OS

OSFAS

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)

OSKaplan-Meier
CI

NETNET

NET2ORR75.0%58.4%PFS
32.730.3

機能性NETと非機能性NETの比較

Image

		機能性腫瘍NET (n=20)	非機能性腫瘍NET (n=113)
ORR(CR+PR) ^{a)} , 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) ^{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)

機能性/非機能性腫瘍NETの比較VIP
機能性腫瘍NET
a) ORR(CR+PR)
b) Kaplan-Meier
※FDA
ORR, PFS, OS, CR, PR, SD, PD, ND, CI

SAF n=1214

- 機能性腫瘍

1214例中626例(51.6%)は機能性腫瘍NET、1%は非機能性腫瘍NETであった。a) 97例(8.0%)はCR、57例(4.7%)はPR、55例(4.5%)はSD、54例(4.4%)はPD、49例(4.0%)はND、46例(3.8%)は不明、40例(3.3%)は死亡、39例(3.2%)は脱落、37例(3.0%)は不明、31例(2.6%)は不明、30例(2.5%)は不明、28例(2.3%)は不明、26例(2.1%)は不明、25例(2.1%)は不明、20例(1.6%)は不明、19例(1.6%)は不明、17例(1.4%)は不明、15例(1.2%)は不明、14例(1.2%)は不明、13例(1.1%)は不明、12例(1.0%)は不明、11例(0.9%)は不明、10例(0.8%)は不明、9例(0.7%)は不明、8例(0.7%)は不明、7例(0.6%)は不明、6例(0.5%)は不明、5例(0.4%)は不明、4例(0.3%)は不明、3例(0.2%)は不明、2例(0.2%)は不明、1例(0.1%)は不明、0例(0.0%)は不明。

- 非機能性腫瘍

1117例中30例(2.7%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、22例(1.9%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、13例(1.2%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、12例(1.1%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、11例(1.0%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、10例(0.9%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、9例(0.8%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、8例(0.7%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、7例(0.6%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、6例(0.5%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、5例(0.4%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、4例(0.3%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、3例(0.2%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、2例(0.2%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、1例(0.1%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617、0例(0.0%)は¹⁷⁷Lu-PSMA-617。

a) 機能性腫瘍NETのORRは51.6%、非機能性腫瘍NETのORRは58.4%であった。Grade 3/4の副作用は機能性腫瘍NETで1例、非機能性腫瘍NETで0例であった。※ SAFは機能性腫瘍NETで1例、非機能性腫瘍NETで0例であった。

安全性解析対象例数900例 n=811例

安全性解析対象例数n=811例のうち、投与後24時間以内で発現した副作用は410例(37.0%)、投与後24時間を超えて発現した副作用は805例(298例37.0%、投与後24時間以内で発現した副作用745例278例37.3%、投与後24時間を超えて発現した副作用683例250例36.6%、投与後24時間以内で発現した副作用548例128例23.4%、投与後24時間を超えて発現した副作用300例211例20.5%、投与後24時間以内で発現した副作用0%、投与後24時間を超えて発現した副作用100%、投与後24時間以内で発現した副作用805例176例21.9%、投与後24時間を超えて発現した副作用25例3.1%、投与後24時間以内で発現した副作用4例0.5%、投与後24時間を超えて発現した副作用548例73例13.3%、投与後24時間以内で発現した副作用17例3.1%、投与後24時間を超えて発現した副作用300例211例18.5%、投与後24時間以内で発現した副作用0%、投与後24時間を超えて発現した副作用60例7.5%、投与後24時間以内で発現した副作用0%、投与後24時間を超えて発現した副作用410例175例42.7%、投与後24時間以内で発現した副作用805例185例23.0%、投与後24時間以内で発現した副作用548例56例10.2%、投与後24時間を超えて発現した副作用36例4.6%、投与後24時間以内で発現した副作用43.5%、投与後24時間を超えて発現した副作用10例3.0%、投与後24時間以内で発現した副作用66例8.1%、投与後24時間を超えて発現した副作用2例0.3%、投与後24時間以内で発現した副作用33.3%、投与後24時間を超えて発現した副作用

安全性解析対象例数900例

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)
口内炎	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://loadtest.pro.novartis.com/products/lutathera/clinical/04>