

国内未承認放射性医薬品の現状について (5)

公益社団法人日本アイソトープ協会
医学・薬学部会
放射性医薬品専門委員会¹⁾

はじめに

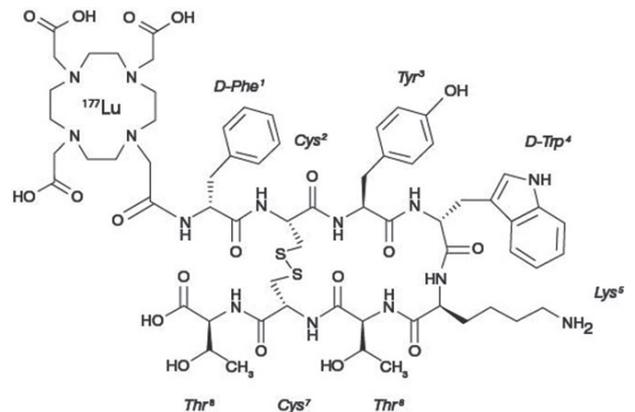
国内未承認薬は、「海外では既に販売承認されて臨床実績が認められているが、日本国内では未販売あるいは保険適用外等の理由で使用できない薬剤」と定義される。この国内未承認薬に関する情報は、新しい医薬品の開発・普及を促進する上で有益である。そこで、日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品専門委員会では、日本放射性医薬品協会の協力を得て、我が国における新しい放射性医薬品の開発・普及の促進のために、放射性医薬品分野における国内未承認薬の現状を総覧する目的で、「国内未承認放射性医薬品の現状について」を本誌2013年4月号 (No.708, pp25-43)、2014年5月号 (No.721, pp62-63)、2015年11月号 (No.739, pp57-61)、2017年2月号 (No.749, pp47-51) の本欄に掲載した。そして、本専門委員会では、その後も引き続き国内未承認薬に関する情報を収集し、随時本誌にて紹介していくことにしており、今回新たな国内未承認薬について情報を得たので、ここに紹介したい。なお、この情報は2018年7月時点のものであるため、参考にされる場合はご留意いただきたい。

LUTATHERA

一般名：lutetium ¹⁷⁷Lu-dotatate (注射薬)

lutetium (Lu 177)-N-[(4,7,10-Tricarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododec-1-yl)acetyl]-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-D-tryptophanyl-L-lysyl-L-threoninyl-L-cysteinyl-L-threonine-cyclic (2-7) disulfide.

構造式：



参考文献1) より引用

〈開発、承認の経緯〉

LUTATHERA は、治療用の核種であるルテチウム-177 (¹⁷⁷Lu) で標識したペプチド誘導体であり、ソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管神経内分泌腫瘍 (GEP-NET) に対する治療用放射性医薬品として、2017年9月に欧州、2018年1月に米国 FDA の承認を受けた^{1,2)}。

GEP-NET は、膵臓や胃、小腸、直腸及び結腸等の消化管の様々な部位に発現する腫瘍であり、その多くはソマトスタチン受容体陽性である。したがって、ソマトスタチンアナログである「オクトレオチド誘導体」の RI 標識体は、NET に対して高い集積性を示す。我が国においても ¹¹¹In で標識したオクトレオチド誘導体が NET のシンチグラフィ用薬剤として2015年に認可され臨床使用されている。更に欧米においては、PET 用核種である ⁶⁸Ga 標識体や治療用の RI である ⁹⁰Y や ¹⁷⁷Lu で標識したオクトレオチド誘導体を用いた臨床研究が進められてきた。その中の1つが ¹⁷⁷Lu-dotatate (LUTATHERA) であり、10年以上前から多くの NET 患者の治療に用いられ、高い治療効果を示していた。そして

2012年9月から2016年1月に行われた第Ⅲ相試験（NETTER-1試験）における十分な安全性と高い治療成績を受けて、欧米での認可に至った。なお、 ^{177}Lu は β 壊変し、放出される β 線の最大エネルギーは0.498 MeV（78.6%）、主な γ 線のエネルギーは0.208 MeV（11.0%）、0.113 MeV（6.4%）、また半減期は6.647日、組織内の最大飛程は2.2 mm、平均飛程は0.67 mmである。

〈標的への集積機序〉

LUTATHERAは、上記のように、8残基の環状ペプチドからなるオクトレオチド誘導体の1つ「オクトレオテート」とキレート剤のDOTAが結合した「dotatate」を ^{177}Lu で標識した薬剤である。dotatateは、NETにおいて高発現しているソマトスタチン受容体サブタイプ2（SSTR2）に対して高い親和性を有していることからSSTR2陽性腫瘍に対して高い集積性を示す。LUTATHERAはSSTR2に結合後に細胞内に内在化され、細胞内に蓄積した ^{177}Lu から放出される β 線により細胞内にフリーラジカルが生成され、それが薬剤を取り込んだ細胞及び周囲の細胞に対して殺傷効果を発揮する¹⁾。

〈臨床成績〉

ソマトスタチン受容体陽性の膵・消化管神経内分泌腫瘍患者を対象としたLUTATHERAの有効性と安全性を評価する「NETTER-1試験」は無作為化国際共同第Ⅲ相試験として、8か国の41施設の共同で行われた^{1,2)}。本試験では、NETの治療薬として用いられている長時間作用型除放性のオクトレオチド製剤「オクトレオチドLAR」(long-acting repeatable：長時間作用型除放性製剤)（非放射性）を対照群として、LUTATHERA + オクトレオチドLAR（30 mg）治療群（n=116）と高用量オクトレオチドLAR製剤（60 mg）単独治療群（n=113）の比較が行われた。LUTATHERA治療群では8週ごとにLUTATHERAを7.4 GBq（200 mCi）、計4回までの治療に加えて、LUTATHERAの投与4～24時間後にオクトレオチドLARを30 mg、以後4週間ごとにオクトレオチドLARを30 mg投与した。対照群では4週間ごとにオクトレオチドLARを60 mg投与した。治療効果としてはRECIST（固形がんの治療効果判定のための基準：Response Evaluation Criteria in Solid Tumor）³⁾に

A Progression-free Survival

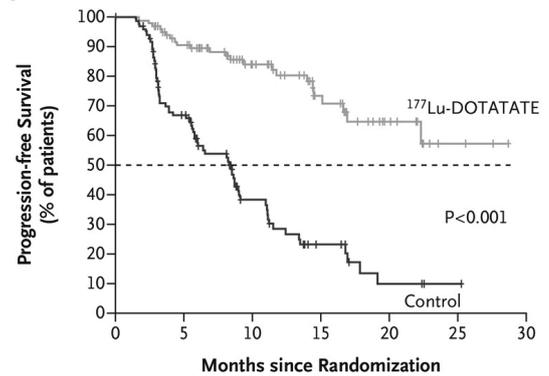


図1 カプランマイヤー法によるLUTATHERA治療群と対照群の無増悪生存曲線

参考文献2)より引用

基づき判定された無増悪生存期間（PFS: progression free survival）、奏効率、全生存期間（OS: overall survival）の評価が行われた。安全性としては各臓器の吸収線量評価及び副作用の評価が行われた。

NETTER-1試験の治療効果としては、LUTATHERA治療群では奏効率13%（完全奏効1例、部分奏効14例）に対して対照群では奏効率4%（完全奏効0例、部分奏効4例）であった（ $p=0.0148$ ）。PFSはLUTATHERA治療群ではデータをまとめる時点ではまだ中央値に達しておらず、対照群では8.5か月であった（図1参照）。

追跡期間中の死亡例はLUTATHERA治療群では23%（27例）、対照群では38%（43例）であった。OSに関してもLUTATHERA治療群では中央値に達しておらず、対照群では27.4か月であった。

〈体内動態〉

LUTATHERAの血液からの消失半減期は 3.5 ± 1.4 時間であり、静脈注射4時間後には腎臓、腫瘍、肝臓、脾臓に分布する。患者によっては下垂体や甲状腺にも集積することもある¹⁾。アミノ酸を同時投与することにより、腎臓への集積を47%（中央値）に減らすことができる。投与5時間後までには投与量の44%が腎排泄され、その後24時間までに58%、48時間後までに65%が排泄される。

〈吸収線量〉

LUTATHERAを投与された患者の臓器、組織の（被ばく線量）を表1に示す¹⁾。

表 1 成人の臓器 / 組織における LUTATHERA の推定被ばく線量 (n=20)

臓器 / 組織	投与放射能あたりの吸収線量 (Gy/GBq)	臓器 / 組織	投与放射能あたりの吸収線量 (Gy/GBq)
副腎	0.037 ± 0.016	赤色骨髄	0.035 ± 0.029
脳	0.027 ± 0.016	皮膚	0.027 ± 0.015
乳房	0.027 ± 0.015	小腸	0.031 ± 0.015
胆嚢壁	0.042 ± 0.019	脾臓	0.846 ± 0.804
心臓壁	0.032 ± 0.015	胃壁	0.032 ± 0.015
腎臓	0.654 ± 0.295	精巣***	0.026 ± 0.018
肝臓*	0.299 ± 0.226	胸腺	0.028 ± 0.015
大腸下部壁	0.029 ± 0.016	甲状腺	0.027 ± 0.016
肺	0.031 ± 0.015	大腸上部壁	0.032 ± 0.015
筋肉	0.029 ± 0.015	膀胱壁	0.437 ± 0.176
造骨性細胞	0.151 ± 0.268	子宮	0.032 ± 0.013
卵巣**	0.031 ± 0.013	全身	0.052 ± 0.027
膀胱	0.038 ± 0.016	—	—

*n=18 (肝臓に転移があった 2 人の患者は除外), **n=9 (女性患者のみ), ***n=11 (男性患者のみ)

また、4 人の患者における体内分布から求めた LUTATHERA の実効線量として 0.15 Sv/GBq であったとの報告がある⁴⁾。

〈副作用〉

副作用としては、貧血、血小板減少、好中球減少等の骨髄抑制や腎毒性が認められる¹⁾。NETTER-1 試験においては、評価を行った LUTATHERA 治療患者 111 人のうち 59 人 (53%) が血小板減少症となり、そのうちの 40 人 (68%) はその後正常レベルまで回復した (回復までの期間の中央値は 2 か月)。残り 19 人のうち 15 人に関しては、その後更に経過観察を行い、5 人がグレード 1、9 人がグレード 2、1 人がグレード 3 に改善した。腎毒性に関しては、1,000 人以上の大規模な LUTATHERA の単群治療試験である ERASMUS 試験においては、8 人の患者 (1% 以下) に LUTATHERA 投与 3~36 か月後に腎不全が認められた。

〈使用上の注意事項〉

LUTATHERA は通常 7.4 GBq (200 mCi) を 8 週ごとに計 4 回投与する¹⁾。副作用が認められた場合は、そのグレードに応じて、治療の継続、投与量の調整 (半分の 3.7 GBq に)、又は治療の中止を判断する。

LUTATHERA 治療開始の少なくとも 4 週間前にはオクトレオチド LAR 使用を中止する。ただし、その期間中でもオクトレオチド LAR 投与が必要となった場合には、その短期間だけオクトレオチド LAR を使用するが、その場合でも LUTATHERA 投与の少なくとも 24 時間前には使用を中止する。

LUTATHERA 治療開始後は LUTATHERA 投与後 4~24 時間の間にオクトレオチド LAR 30 mg を筋肉内投与する。また LUTATHERA の全治療サイクルが終わった後、症状が変化 (悪化) する前まで、又は治療開始から最大 18 か月後までの期間はオクトレオチド LAR 30 mg を 4 週間ごとに投与する。

また、薬剤の腎臓での再吸収による高い腎集積に起因する腎毒性を回避する目的でアミノ酸の投与を行う¹⁾。LUTATHERA 投与の 30 分前に L-リジンと L-アルギニンの混液 (リジン塩酸塩 18~24 g、アルギニン塩酸塩 18~24 g を含む 1.5~2.2 L の溶液) の静脈内投与を開始し、LUTATHERA 投与中及び投与後少なくとも 3 時間後まではアミノ酸溶液の点滴を継続する。アミノ酸溶液の投与 30 分前には制吐剤の投与も行う。

参考文献

- 1) 製品添付文書 URL
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208700s000lbl.pdf
- 2) Strosberg, J., et al., *N Engl J Med*, **12**;376 (2):125-35 (2017)
- 3) Eisenhauer, E.A., et al., *Eur J Cancer*, **45** (2):228-47 (2009)
- 4) Wild, D., et al., *J Nucl Med*, **55** (8):1248-52 (2014)

i 放射性医薬品専門委員会
委員長:佐治英郎 (京都大学学術研究支援室), 委員:
秋澤宏行 (昭和薬科大学), 荒野 泰 (千葉大学大学院薬学研究院), 小野口昌久 (金沢大学医薬保健研究域), 川井恵一 (金沢大学医薬保健研究域), 菊池敬 (北里大学病院), 間賀田泰寛 (浜松医科大学先端医学教育研究センター), 丸野廣大 (虎の門病院)
(任期: 2018 年 4 月から 2020 年 3 月まで)