

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

アミノ酸輸液

ライザケア[®] 輸液LYSAKARE[®] Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1袋（1000mL）中、L-リシン塩酸塩 25g、L-アルギニン塩酸塩 25g
一般名	和名：L-リシン塩酸塩（JAN）、L-アルギニン塩酸塩（JAN） 洋名：L-Lysine Hydrochloride（INN）、 L-Arginine Hydrochloride（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年6月23日 薬価基準収載年月日：2021年8月12日 販売開始年月日：2021年9月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士フイルム富山化学株式会社 輸入先：Advanced Accelerator Applications 社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター 電話番号 0120-502-620 〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル ホームページ：https://www.fujifilm.com/fftc/

本 IF は 2021 年 6 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	34
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	34
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	34
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	34
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	35
6. RMPの概要	3	2. 禁忌内容とその理由	35
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	35
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	36
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	36
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	36
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	37
3. 有効成分の確認試験法，定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	38
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	38
1. 剤形	6	2. 毒性試験	39
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	41
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	1. 規制区分	41
4. 力価	6	2. 有効期間	41
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	3. 包装状態での貯法	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	41
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	41
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	6. 同一成分・同効薬	41
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	41
10. 容器・包装	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価 基準収載年月日，販売開始年月日	41
11. 別途提供される資材類	8	9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	42
12. その他	8	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	42
V. 治療に関する項目	9	11. 再審査期間	42
1. 効能又は効果	9	12. 投薬期間制限に関する情報	42
2. 効能又は効果に関連する注意	9	13. 各種コード	42
3. 用法及び用量	9	14. 保険給付上の注意	42
4. 用法及び用量に関連する注意	10	X I . 文献	43
5. 臨床成績	11	1. 引用文献	43
VI. 薬効薬理に関する項目	29	2. その他の参考文献	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29	X II . 参考資料	44
2. 薬理作用	29	1. 主な外国での発売状況	44
VII. 薬物動態に関する項目	33	2. 海外における臨床支援情報	45
1. 血中濃度の推移	33	X III . 備考	46
2. 薬物速度論的パラメータ	33	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	46
3. 母集団（ポピュレーション）解析	33	2. その他の関連資料	46
4. 吸収	33		
5. 分布	34		
6. 代謝	34		
7. 排泄	34		

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
%IA	Percentage of infused radioactivity	投与放射能に対する割合
%ID/g	Percent of injected dose per gram tissue	組織中集積率
¹¹¹ In	Indium-111	インジウム 111
¹⁷⁷ Lu	Lutetium-177	ルテチウム 177
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	L-Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Arg	Arginine	アルギニン
AST	L-Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BED	Biological effective dose	生物学的実効線量
BMI	Body mass index	体格指数
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Ck	Potassium clearance	カリウムクリアランス
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影法
DLP	Data lock point	データロックポイント
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DLU	Density light units	—
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸
DTPA	Diethylene triamine pentaacetic acid	ジエチレントリアミン五酢酸
EANM	European Association of Nuclear Medicine	欧州核医学学会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EEA	European Economic Area	欧州経済領域
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society	欧州神経内分泌腫瘍学会
EP	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ -GTP	γ -Glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
GRAS	Generally Recognized As Safe	食品添加物等の安全基準 (FDA)
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
IAEA	International Atomic Energy Agency	国際原子力機関
LD ₅₀	Lethal dose 50%	半数致死量
Lys	Lysine	リシン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MIRD	Medical Internal Radiation Dose (method)	— (放射性薬剤投与による放射線吸収線量を推定する方法)
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NANETS	North American Neuroendocrine Tumor Society	北米神経内分泌腫瘍学会
NET	Neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
PRRT	Peptide receptor radionuclide therapy	ペプチド受容体放射性核種療法
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia 法で算出した心拍数補正 QT 間隔
RECIST (guideline)	Response evaluation criteria in solid tumours (guideline)	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RI	Radioisotope	放射性同位体
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	核医学・分子イメージング学会
SPECT	Single photon emission computed tomography	単一光子放射断層撮影
SSTR	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ライザケア輸液（以下、本剤）は、1000mL中にL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩のみをそれぞれ25g配合したアミノ酸輸液である。ルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ）を用いたペプチド受容体放射性核種療法（Peptide receptor radionuclide therapy : PRRT）実施時の腎臓の被曝低減を目的として併用される。神経内分泌腫瘍（Neuroendocrine tumor : NET）に対するPRRTは、放射性同位体（RI）で標識したソマトスタチン受容体（Somatostatin receptor : SSTR）に結合するペプチド（ソマトスタチンアナログ）を用いる治療法である。

ルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ）を含むRI標識ソマトスタチンアナログは、腎臓の糸球体で濾過された後、一部が近位尿細管で再吸収され、尿細管細胞内に保持される性質を有することから、腎臓の放射線被曝が増大し腎障害を発現する懸念がある。これに対し、アミノ酸輸液は、RI標識ソマトスタチンアナログの再吸収を競合的に阻害することにより、腎被曝を低減する。PRRTが開始された当初はアミノ酸輸液による腎保護が行われず、患者の28%～60%に腎毒性が認められたと報告されている^{i,ii}。一方で、アミノ酸輸液の併用投与が標準手順となった1990年代後半から2000年代初頭以降は、PRRT実施後の腎毒性の発現頻度が1%～23%に低減した^{i,ii}。これらの知見から、欧州を中心とした臨床現場では、PRRT実施時の腎保護を目的としてリシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液が使用されてきた。

本剤と同様の組成である2.5% L-リシン塩酸塩及び2.5% L-アルギニン塩酸塩を配合した輸液の有用性については、Erasmus Medical Centerより報告されておりⁱⁱⁱ、現在では、海外のガイドライン等においてPRRT実施時の腎保護のためのリシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液の併用投与が必須となっている¹⁻³。

膵、消化管及び肺NETを含むSSTR陽性の固形腫瘍患者を対象とした医師主導の海外第I/II相試験（Erasmus MC試験）サブスタディ（被曝線量評価）において、リシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液を併用投与することで腎臓の被曝が減少することが確認された。

このような背景から、ルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ）の開発会社であるAdvanced Accelerator Applications社（AAA社）は、ルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ）の臨床開発と並行して本剤を開発し、2019年7月には欧州経済領域31カ国において、ルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ）を用いたPRRTによる腎被曝の低減を効能・効果として承認を取得し、その後、香港、シンガポールで承認を受けた（2021年5月末時点）。

日本では、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患者を対象とした国内第I相試験（P-1515-11試験）、国内第I/II相試験（P-1515-12試験）において本剤併用下でルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ）が投与された。

その結果、腎臓における被曝線量において、毒性発現の閾値を超える値を示す被験者が認められなかったことから、2021年6月に「ルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ）による腎被曝の低減」を効能又は効果として、また同時にルタテラ静注は「ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍」を効能又は効果として承認を取得した。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- 1) ライザケア輸液は、ルタテラ静注（ルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ））を用いた PRRT 実施時に腎被曝を低減するために併用するアミノ酸輸液である。
 - ・正電荷アミノ酸のリシン及びアルギニンは、正電荷ペプチドであるソマトスタチンアナログを含むルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ）の近位尿細管における再吸収を競合的に阻害し、尿中への排泄を促進することで、腎臓の被曝を低減する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 2) 腫瘍量が少ない SSTR 陽性固形腫瘍患者を対象とした海外第 I/II 相試験（Erasmus MC 試験）サブスタディ（被曝線量評価）において、リシン/アルギニン含有輸液※併用下でルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ）1.85GBq を単回静脈内投与した時、非併用時に比べ、ルテチウムオキシドトレオチド（ ^{177}Lu ）の腎臓での平均滞留時間が 26%（範囲：3%～42%）短縮し、腎臓の推定吸収線量（MIRD 法）は平均 47%（範囲：34%～59%）減少した。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
※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
注）本臨床成績では、院内製剤を使用しているため、国内承認された製剤（ルタテラ静注、ライザケア輸液）とは異なる組成、用法及び用量で治療された症例が含まれる。
- 3) 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^{a)}神経内分泌腫瘍（NET）患者 6 例中、脾臓非摘出患者 4 例を対象にライザケア輸液併用下でルタテラ静注による被曝線量を評価した国内第 I 相試験において、腎臓及び骨髄の 29.6GBq あたりの推定吸収線量（平均値±標準偏差）は、 $16.8 \pm 3.80\text{Gy}$ 及び $0.722 \pm 0.0876\text{Gy}$ であった。
また、SSTR 陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸 NET 患者 3 例を対象にライザケア輸液併用下でルタテラ静注による被曝線量を評価した国内第 I/II 相試験において、腎臓及び骨髄の 29.6GBq あたりの推定吸収線量（平均値±標準偏差）は、 $20.7 \pm 5.29\text{Gy}$ 及び $0.631 \pm 0.103\text{Gy}$ であった。
（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
a) 肺 NET 患者は登録例なし
注）最小耐容線量（TD5/5：5 年間で 5%に副作用を生じる線量）及び最大耐容線量（TD50/5：5 年間で 50%に副作用を生じる線量）は、腎臓で 23Gy 及び 28Gy、骨髄で 2.0Gy 及び 4.5Gy とされる^{4,5)}。
- 4) 主な副作用（10%以上）は、悪心であった。（「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）
詳細については、添付文書の副作用の項及び各臨床成績の安全性の結果を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2021 年 9 月 29 日時点)

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ライザケア輸液

(2) 洋名

LYSAKARE Injection

(3) 名称の由来

LYSine (アミノ酸も1文字のコードKで表される) 及び ARginine を組み合わせて命名。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

L-リシン塩酸塩 (JAN)

L-アルギニン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

L-Lysine Hydrochloride (INN)

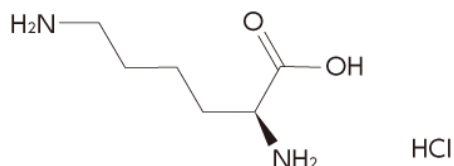
L-Arginine Hydrochloride (INN)

(3) ステム (s t e m)

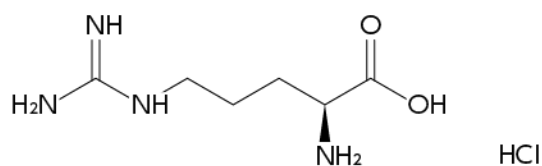
該当しない

3. 構造式又は示性式

L-リシン塩酸塩 (JAN)



L-アルギニン塩酸塩 (JAN)



4. 分子式及び分子量

	分子式 :	分子量 :
L-リシン塩酸塩	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ ·HCl	182.65
L-アルギニン塩酸塩	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ ·HCl	210.66

5. 化学名 (命名法) 又は本質

L-リシン塩酸塩 (2S)-2,6- Diaminohexanoic acid monohydrochloride

L-アルギニン塩酸塩 (2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験薬識別記号 : F-1520

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

L-リシン塩酸塩：白色の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。

L-アルギニン塩酸塩：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。

(2) 溶解性

L-リシン塩酸塩：水又はギ酸に溶けやすく、エタノール（95）にほとんど溶けない。

L-アルギニン塩酸塩：水又はギ酸に溶けやすく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ L-リシン塩酸塩：+19.0～+21.5（乾燥後、2g、6mol/L塩酸試液、25mL、100mm）

L-アルギニン塩酸塩：+21.5～+23.5（乾燥後、2g、6mol/L塩酸試液、25mL、100mm）

pH L-リシン塩酸塩：5.0～6.0（1.0gを水10mLに溶かした液）

L-アルギニン塩酸塩：4.7～6.2（1.0gを水10mLに溶かした液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

長期保存安定性試験

試験	保存条件	保存形態	試験時点	結果
L-リシン塩酸塩	25°C±2°C	・一次及び二次包装：ポリエチレン袋 ・容器：ファイバードラム／ダンボールケース ・乾燥剤：シリカゲル	0年、1年、2年	経時的変化を認めず
L-アルギニン塩酸塩	60%RH ±5%RH		0年、1年、2年、 3年、4年	経時的変化を認めず

試験項目：比旋光度、溶状、アンモニウム、類縁物質、乾燥減量、含量、pH

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法（L-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩）：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）、塩化物の定性反応

定量法（L-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩）：電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ライザケア輸液
外観・性状	1000mL 輸液バッグ・無色透明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.1～6.1

浸透圧比：約 1.5～1.7（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ライザケア輸液	
	1 袋中	1000mL
有効成分	L-リシン塩酸塩	25g
	L-アルギニン塩酸塩	25g

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性のある夾雑物は、元素不純物、有効成分の類縁物質、分解生成物である。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	試験時点	結果
長期保存試験	25°C±2°C 40%RH±5%RH	ポリ塩化ビニル製輸液バッグ/ 注入口（一次包装）	24 箇月	規格内
加速試験	40°C±2°C 25%RH	ラミネートフィルム（二次包装）	6 箇月	採取容量のみ 規格逸脱*

試験項目：外観、確認試験、pH、採取容量、浸透圧、定量法、純度試験（類縁物質）、無菌試験、エンドトキシン試験、不溶性微粒子 他

※：3 ロットの加速試験において、6 箇月の試験時点で採取容量の規格を逸脱したが、「明確な品質の変化」は認められなかった。当該試験後、本剤の容器あたりの充填量をわずかに増加させ、市販予定製剤の充填量とした。なお、市販予定製剤の充填量の 2 ロットについて、追加の加速試験を実施した結果、6 箇月時点まで採取容量を含むすべての規格に適合することを確認した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1000mL×1 袋（ポリ塩化ビニル製の輸液バッグ。ラミネートフィルムで覆われている。）

(3) 予備容量

該当しない

（輸液バッグの充填量：1053～1072g の範囲内）

(4) 容器の材質

包装	名称	構成部位名称
一次包装	輸液バッグ	レイフラットチューブ（バッグ）
		チューブ
		ツイストオフ（キャップ）
	注入口	チューブ
		ラテックスフリーディスク
	膜	
二次包装	ラミネートフィルム	アルミ蒸着フィルム
		プラスチックフィルム

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) による腎被曝の低減

(解説)

PRRTに関する海外学会等のガイドラインでは、リシン及びアルギニンを含むアミノ酸輸液の併用投与はPRRT実施時の腎被曝の低減のために必須とされている。

腫瘍量の少ないSSTR陽性固形腫瘍患者を対象とした海外第 I / II 相試験 (Erasmus MC 試験) サブスタディ (被曝線量評価) において、ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 投与時のリシン/アルギニン含有輸液 (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) の併用投与により、腎臓におけるルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) の平均滞留時間が26% (範囲: 3%~42%) 短縮され、腎臓の推定吸収線量が平均47% (範囲: 34%~59%) 低減されることが示された⁶⁾。

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^{a)}NET患者を対象とした国内第 I 相試験 (P-1515-11試験⁷⁾) 及びSSTR陽性の切除不能又は遠隔転移を有する中腸NET患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (P-1515-12試験⁸⁾) では、本剤併用下でルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) を投与した際の腎臓の吸収線量及び生物学的実効線量 (BED) を評価し、長期腎毒性の発現する恐れのある閾値を超えないことが確認された。

以上を踏まえ、本剤の効能又は効果を「ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) による腎被曝の低減」とした。

a) 肺 NET 患者は登録例なし

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 投与開始 30 分前より 1 回 1000mL を 4 時間かけて点滴静注する。

(解説)

本剤はルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) による PRRT 実施時に必ず併用する。本剤は 1 回 1000mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与し、ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) は 1 回 7.4GBq を 30 分間かけて点滴静脈内投与する。

・ルタテラ静注は、1バイアル25mL中に、有効成分として、ルテチウムオキシドトレオチド(^{177}Lu) (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。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シドトレオチド (^{177}Lu) 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。

注意：本剤の用法・用量については「V. 3. 用法及び用量」の項、組成については「IV. 2. 製剤の組成」の項参照。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) ガイドライン¹⁾、IAEA (International Atomic Energy Agency)、EANM (European Association of Nuclear Medicine) 及び SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) の合同ガイドライン²⁾、NANETS (North American Neuroendocrine Tumor Society) 及び SNMMI の合同ガイドライン³⁾ 等で推奨されている用法・用量に準じており、リン/アルギニン含有輸液を用いた Erasmus MC 試験サブスタディ (被曝線量評価)⁶⁾ 及び本剤を用いた 2 つの国内臨床試験^{7,8)} において、本剤の腎保護効果と安全性が示された。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分/番号 実施国	対象： 例数（登録症例数）	試験 デザイン	目的	投与方法 (点滴静脈内投与)	資料 区分
国内第 I 相試験 /P-1515-11 試験 日本	SSTR 陽性、切除不能 又は遠隔転移を有す る膵、消化管又は肺 NET 患者：6 例	単施設 非対照 非盲検	安全性、忍容 性、薬物動態、 被曝線量、有 効性	ルテチウムオキシドトレオ チド (¹⁷⁷ Lu) / 本剤、7.4GBq/ 回 / 1000mL/回、いずれも 8 週間間隔で最大 4 回投与	評価 資料
国内第 I / II 相試験 /P-1515-12 試験 日本	SSTR 陽性、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 (中 腸 NET 患者 5 例)	多施設共同 非対照 非盲検	安全性、有効 性、薬物動態、 被曝線量	ルテチウムオキシドトレオ チド (¹⁷⁷ Lu) / 本剤、7.4GBq/ 回 / 1000mL/回、いずれも 8 週間間隔で最大 4 回投与	評価 資料
海外第 I / II 相試験 /Erasmus MC 試験 オランダ	SSTR 陽性、固形腫瘍 患者：1214 例 (オラ ンダ人：811 例、非オ ランダ人：403 例)	単施設 非対照 非盲検 (医師主導 試験)	安全性、有効 性	ルテチウムオキシドトレオ チド (¹⁷⁷ Lu) ^a 7.4GBq/回を 6 ～13 週間間隔で最大 4 回投 与、各投与時点でリシン/アル ギニン含有輸液 ^b を併用	参考 資料
サブスタディ (被曝線量評価)	SSTR 陽性、固形腫瘍 患者：615 例		被曝線量	ルテチウムオキシドトレオ チド (¹⁷⁷ Lu) ^a 1.85、3.7、5.55 又は 7.4GBq/回を 6～13 週間 間隔で最大 4 回投与、リシン /アルギニン含有輸液 ^{b,c} を併 用	
サブスタディ (薬物動態評価)	SSTR 陽性、固形腫 瘍患者：29 例		薬物動態	ルテチウムオキシドトレオ チド (¹⁷⁷ Lu) ^a 1.85、3.7 又は 7.4GBq/回を単回投与、リシ ン/アルギニン含有輸液 ^b を併 用	
海外第 III 相試験 /NETTER-1 試験 欧州、米国	SSTR 陽性、切除不能 又は遠隔転移を有す る中腸 NET 患者： 229 例 ・ルテチウムオキシ ドトレオチド (¹⁷⁷ Lu) 群：116 例 ・対照群：113 例	多施設共同 層別 実薬対照 非盲検 無作為化	有効性、安全 性	・ルテチウムオキシドトレオ チド (¹⁷⁷ Lu) 群：ルテチウム オキシドトレオチド (¹⁷⁷ Lu) 7.4GBq/回を 8 週 間間隔で最大 4 回投与、各 投与時点でリシン/アルギニ ン含有輸液 ^d を併用。 ・対照群：徐放性オクトレオ チド酢酸塩 60mg/回を 4 週 間間隔で筋肉内注射	評価 資料
サブスタディ (目的別に 4 試験)	SSTR 陽性、切除不能 又は遠隔転移を有す る中腸 NET 患者：20 例 (尿代謝物：25 例、 心臓安全性：18 例)	多施設共同 非対照 非盲検	被曝線量、薬 物動態、尿代 謝物、心臓安 全性	ルテチウムオキシドトレオ チド (¹⁷⁷ Lu) 7.4GBq/回を 8 週間間隔で最大 4 回投与、各 投与時点でリシン/アルギニ ン含有輸液 ^d を併用	参考 資料

NET：神経内分泌腫瘍、SSTR：ソマトスタチン受容体

- ・徐放性オクトレオチド酢酸塩の本邦で承認された「消化管神経内分泌腫瘍」における用法及び用量は、「通常、成人にはオクトレオチドとして 30mg を 4 週毎に、殿部筋肉内に注射する。なお、患者の状態により適宜減量すること。」である。

V. 治療に関する項目

- a: Erasmus MC 試験及びサブスタディでは、院内製剤が使用されたが、同一処方である。
- b: Erasmus MC 試験及びサブスタディで併用したリシン/アルギニン含有輸液 [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] は、本剤と有効成分含量が同一である。
- c: リシン/アルギニン含有輸液併用の有無による腎臓の被曝線量評価における被験者は、併用下 4 例、非併用下 5 例であった。
- d: NETTER-1 試験及びサブスタディでは市販のリシン/アルギニン含有総合アミノ酸輸液 [欧州: リシン 18g, アルギニン 22.6g/2000mL 含有製剤、米国: 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。
- e: 徐放性オクトレオチド酢酸塩 30mg/回をルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) の投与翌日及び最終投与翌日以降は 4 週間間隔で筋肉内注射した。

(2) 臨床薬理試験

- 1) 忍容性試験
該当資料なし
- 2) QT/QTc 評価
該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

(参考)

本試験は参考資料として提出した試験であり、一部承認外の成績が含まれるが、承認審査の過程で評価された成績のため掲載している。

①ソマトスタチン受容体陽性の固形腫瘍患者を対象とした海外第 I / II 相試験サブスタディでの被曝線量評価 [Erasmus MC 試験サブスタディ (被曝線量評価) : 外国人データ⁶⁾]

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 (¹⁷⁷ Lu) の体内分布及び被曝線量を評価する。
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照、医師主導試験
対象	腫瘍量が少ない SSTR 陽性固形腫瘍患者 6 例 (グループ 1) (6 例のうち 1 例は初回のルテチウムオキソドトロチド (¹⁷⁷ Lu) 投与後に原病の進行により死亡したため、解析から除外した。)
登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 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いる患者 2) ルテチウムオキソドトロチド (¹⁷⁷Lu) による初回治療前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 の発現が確認されている患者 3) 12週を上回る生存が期待できる患者 4) 血清クレアチニンが150µmol/L以下であり、Cockcroftの式に基づく推算又は実測によるクレアチニンクリアランスが40mL/min以上の患者 5) ヘモグロビンが5.5mmol/L以上、白血球数が2×10⁹/L以上、かつ血小板数が75×10⁹/L以上の患者 6) 総ビリルビンが3×基準値上限以下である患者 7) 血清アルブミンが30g/Lを上回る患者 8) Karnofsky performance scoreが50以上である患者 9) 治験参加に本人の文書同意が得られる患者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 根治切除の対象となる患者 2) 治験治療開始前の3ヵ月以内に、外科的切除、放射線療法、化学療法又はその他の臨床試験による治療を受けた患者 3) 脳転移が認められる患者。ただし、治療により6ヵ月以上安定な状態にある場合は除外としない。 4) コントロール不良のうっ血性心疾患の患者 5) 短時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており、ルテチウムオキソドトロチド (¹⁷⁷Lu) 投与前後12時間の休薬ができない患者、又は長時間作用型ソマトスタチンアナログの投与を受けており、ルテチウムオキソドトロチド (¹⁷⁷Lu) 投与前6週間の休薬ができない患者。ただし、ソマトスタチンアナログ治療継続中に撮像したインジウムペンテトトロチド (¹¹¹In) シンチグラフィのプラナー画像上で、標的病変への集積が正常肝実質と同等以上の場合は休薬する必要はない。 6) 治療してもコントロール不良な重大な医学的、精神的又は外科的症状があり、それが治験完遂の妨げになるおそれがある患者 7) 妊娠している患者

・ルタテラ静注は、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。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。

注意：本剤の用法・用量については「V. 3. 用法及び用量」の項、組成については「IV. 2. 製剤の組成」の項参照。

V. 治療に関する項目

試験方法	初回投与（第1コース）としてルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 1.85GBq を10分間かけて点滴静脈内投与した（リシン/アルギニン含有輸液併用なし）。初回投与後6～9週間に第2コースとして、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シドトレオチド (^{177}Lu) 1.85GBq を10分間かけて点滴静脈内投与した。その後、リシン/アルギニン含有輸液併用下で、ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) を最大累積投与量 27.8GBq まで投与した。なお、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した。
評価項目	〈薬物動態〉リシン/アルギニン含有輸液併用の有無による血漿中放射能分布、腎臓への放射能分布、尿中放射能排泄 〈被曝線量〉リシン/アルギニン含有輸液併用の有無による腎臓の吸収線量 〈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）サブスタディとしての集計は実施されていないため、Erasmus MC 試験 ⁹⁾ のSAF及び全オランダ人の安全性評価を記載する。
解析計画	・Kolmogorov-Smirnov の正規性の検定により、正規分布が判明した場合には平均値及び標準偏差で示し、それ以外は中央値及び範囲（最小～最大）で示した。 ・安全性は、Erasmus MC 試験においてルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 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。

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

SAF：安全性解析対象集団

■薬物動態・被曝線量

i) 薬物動態評価項目：リシン/アルギニン含有輸液併用の有無による血漿中放射能分布、腎臓への放射能分布、尿中放射能排泄

・血漿中放射能分布

同一被験者において、リシン/アルギニン含有輸液非併用下での血漿中のルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) の分布は、初期相 (α 相) では、投与放射能の75%が消失し、半減期 (T) は4.2分であった。その後、中間相 (β 相) で投与放射能の19%が半減期0.9時間で、終末相 (γ 相) で投与放射能の5%が半減期8時間で消失した。一方、リシン/アルギニン含有輸液併用下では、 α 相で投与放射能の78%が半減期5.8分で、 β 相では投与放射能の16%が半減期2.7時間で、 γ 相では投与放射能の0.8%が半減期55時間で消失した。以上より、リシン/アルギニン含有輸液併用によって、中間相と終末相で半減期が長くなったが、投与放射能の大部分が消失する初期相のクリアランスには影響はなかった。

・腎臓への放射能分布

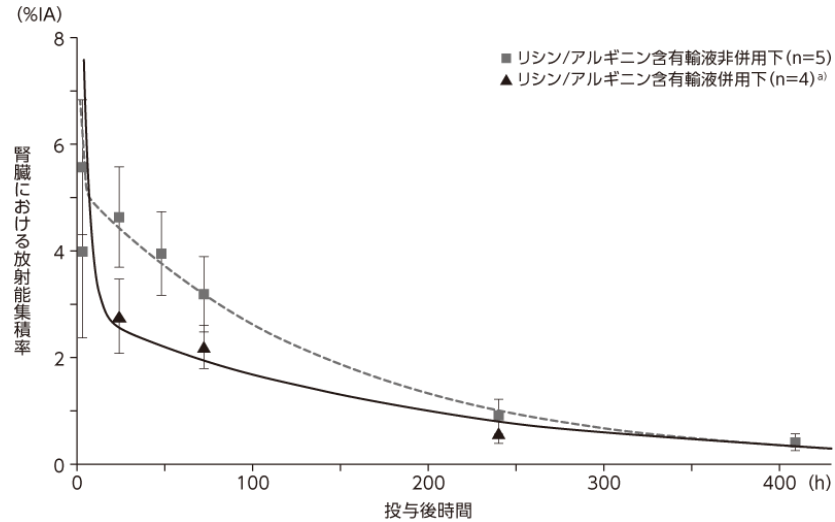
同一被験者において、リシン/アルギニン含有輸液非併用下での腎臓へのルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) の分布は、 α 相で投与放射能の45%が半減期49分で、 β 相では投与放射能の8%が半減期7.5時間で、 γ 相では3.5%が半減期146時間で消失した。一方、リシン/アルギニン含有輸液併用下では、 α 相で投与放射能の31%が半減期26分で、 β 相では投与放射能の13%が半減期2.7時間で、 γ 相では2.9%が半減期131時間で消失した。以上より、リシン/アルギニン含有輸液併用によって、腎臓に集積する放射能が減少し、腎臓からの消失も早くなった。腎臓での平均滞留時間は26%（範囲：3%～42%）短縮された。

・尿中放射能排泄

ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) は主に腎排泄され、投与後48時間以内に尿中へ投与放射能の70%～80%が排泄された。また、同一被験者において、リシン/アルギニン含有輸液非併用下では、 α 相で投与放射能の31%が半減期50分で、 β 相では投与放射能の62%が半減期7.5時間で、 γ 相では9%が半減期150時間で消失した。一方、リシン/アルギニン含有輸液併用下では、 α 相で投与放射能の45%が半減期89分で、 β 相では投与放射能の53%が半減期51時間で消失した。以上より、リシン/アルギニン含有輸液併用によって、腎臓の放射能滞留時間の短縮と合致して、尿中排泄が早くなった。

V. 治療に関する項目

リシン/アルギニン含有輸液非併用・併用による腎臓における放射能の集積と消失



平均値±標準偏差

a) 画像データが利用できなかったため、リシン/アルギニン含有輸液併用下の対象は4例となった。

ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) の血漿、腎臓、及び尿中クリアランス

	リシン/アルギニン含有輸液	%IA _{α}	T _{α} (min)	%IA _{β}	T _{β} (h)	%IA _{γ}	T _{γ} (h)
血漿	非併用下 (n=5)	75±2	4.2±0.1	19.1±0.5	0.88±0.02	5.03±0.06	7.95±0.03
	併用下 (n=4)	78±4	5.8±0.3	16.0±0.4	2.72±0.04	0.80±0.01	55.1±0.3
腎臓	非併用下 (n=5)	45±1	49±1	8.0±0.2	7.5±0.2	3.53±0.01	146±0.4
	併用下 (n=4)	31±1	26±2	13±1	2.7±0.1	2.87±0.02	131±1
尿	非併用下 (n=4)	30.5±0.2	50.0±0.4	62.4±0.2	7.5±0.1	9.2±0.1	150±8
	併用下 (n=3)	45.4±0.3	89.0±2.0	52.6±0.3	51.2±0.6	NA	NA

平均値±標準偏差、NA：該当しない

%IA:初期相 (α)、中間相 (β)、終末相 (γ) において血漿又は腎臓から消失した、あるいは尿中に排泄された放射能の投与放射能に対する割合

T: 初期相 (α)、中間相 (β)、終末相 (γ) における消失半減期

ii) 被曝線量評価項目：リシン/アルギニン含有輸液併用の有無による腎臓の吸収線量

腎臓の吸収線量に対するリシン/アルギニン含有輸液の併用が及ぼす影響を検討した結果、リシン/アルギニン含有輸液の併用投与により、ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) の腎臓の推定吸収線量 (MIRD法) は平均47% (範囲：34%~59%) 減少した。

V. 治療に関する項目

■安全性

・有害事象

オランダ人の被験者 (n=811) において、特定の有害事象として定義した9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) について、ベースラインから最終治療後66ヵ月までの発現の有無を評価した結果、治療期間中の発現頻度がベースラインの発現頻度を上回った事象は、悪心、嘔吐、脱毛であったが、最終治療後の追跡調査期間中に、いずれもベースラインの発現頻度を下回った。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象は、治験治療下で 1214 例中 626 例 (51.6%) に認められた。発現頻度が 1%以上の重篤な有害事象は、汎血球減少症^{a)} 97 例 (8.0%)、下痢 57 例 (4.7%)、死亡 55 例 (4.5%)、腹痛 54 例 (4.4%)、貧血 49 例 (4.0%)、嘔吐 46 例 (3.8%)、発熱 40 例 (3.3%)、悪心 39 例 (3.2%)、血小板減少症 37 例 (3.0%)、脱水 31 例 (2.6%)、倦怠感 30 例 (2.5%)、呼吸困難 28 例 (2.3%)、便秘 26 例 (2.1%)、肺炎 25 例 (2.1%)、痛み、胆嚢摘出術各 20 例 (1.6%)、腹水、腹腔ドレナージ各 19 例 (1.6%)、骨髄異形成症候群 17 例 (1.4%)、輸血 15 例 (1.2%)、腸閉塞、低血圧各 14 例 (1.2%)、高カルシウム血症、体重減少、ステント留置、上腹部痛各 13 例 (1.1%)、イレウス、心不全、腎不全、中枢神経系への転移各 12 例 (1.0%) であった。

・死亡例

本試験において、ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) 最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 22 例 (1.8%) であったが、いずれも治験治療との因果関係なしと判定された。

a) 汎血球減少症は、血小板数、赤血球数及び白血球数が同時に減少した場合に分類し、ヘモグロビン、白血球数及び血小板数のうち、1つでも Grade3 又は 4 と判定された場合、治験治療下での重篤な有害事象/副作用と判定した。

特定の有害事象 (9 事象) の症状の有無 (オランダ人)

治療期間

		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)

V. 治療に関する項目

		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
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 (%)

V. 治療に関する項目

②ソマトスタチン受容体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患者を対象とした国内第 I 相試験 (P-1515-11 試験⁷⁾)

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、本剤併用下でルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷ Lu) によるペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) を実施した時の忍容性、安全性及び被曝線量を評価する。
試験デザイン	単施設、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 6 例
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 病理組織学的に、膵、消化管又は肺 NET と診断されている患者 2) Ki-67 index ≤ 20% の患者 3) 転移性又は局所進行性で、根治切除不能な患者 4) 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 5) 登録前 12 ヶ月以内に腫瘍の増悪が認められている患者 6) RECIST 規準に則った測定可能病変を 1 つ以上有する患者 7) 登録前 4 ヶ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、登録前 28 日以内の CT (又は MRI) 画像で確認された全標的病変で SSTR の存在が確認されている患者 8) 全標的病変へのインジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) 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 9) 以下の基準を満たし、十分な臓器機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ヘモグロビン：≥ 8.0g/dL ・白血球数：≥ 2000/μL ・血小板数：≥ 7.5×10^4/μL ・血清クレアチニン：≤ 1.7mg/dL ・クレアチニンクリアランス：Cockcroft-Gault 式による推算値が ≥ 50mL/min (又は、実測値が ≥ 50mL/min) ・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には適合とする) 10) ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 低分化型 NET、神経内分泌癌、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌と診断されている患者 2) 登録前 8 週以内に、エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩、ストレプトゾシン又はその他の抗悪性腫瘍剤による全身薬物療法を受けている患者 (ソマトスタチンアナログを除く) 3) 登録前 12 週以内に、手術療法、ラジオ波焼灼療法、(化学) 塞栓療法、放射線塞栓療法を受けている患者 4) PRRT を一度でも受けている患者 5) 骨髄の 25% 以上に及ぶ外照射治療を受けている患者 6) 徐放性オクトレオチド (30mg/回) の投与が困難と思われる患者 7) ソマトスタチンアナログ製剤による治療を現在受けている場合、以下の期間、休薬が困難と思われる患者 <ul style="list-style-type: none"> ・短時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤：ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) の各投与前 24 時間 ・長時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤 (徐放性オクトレオチド等)：ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) の各投与前 6 週間 (休薬の間、短時間作用型製剤に切り替えてもよい) 8) 既知の脳転移がある患者 9) 妊娠中又は授乳中の患者 10) 妊娠する可能性がある女性患者又は妊娠する可能性がある女性パートナーがいる男性患者で、ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) 最終投与後 6 ヶ月まで避妊することに同意できない患者 11) コントロール不良の心疾患 (NYHA 心機能分類 II 度以上) を有する患者 12) コントロール不良の糖尿病 (HbA1c 7.4% (NGSP 国際標準値) 以上) を有する患者 13) 非黒色腫皮膚がん及び子宮頸部上皮内を除く既知の悪性腫瘍がある患者 14) 造影剤アレルギー、腎機能障害等により、造影 CT が受けられない患者。ただし、単純 CT 又は単純 MRI で適格性を確認できる場合は除外対象としない。 15) 突発性の尿失禁が起こり得る患者

・徐放性オクトレオチド酢酸塩の承認効能又は効果は、「消化管神経内分泌腫瘍」である。

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤（1000mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与）※1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、8（±1）週間間隔※2で最大 4 コースの投与を行った。 ※1：本剤の投与開始前に制吐剤を静脈内投与（ボラス）した。 ※2：用量調整毒性（p.24 参照）等の回復のために、第 1～3 コースは最大 16 週まで延長可とした。 ・ルテチウムオキソドトレオチド（¹⁷⁷Lu）の各投与翌日に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 を殿部筋肉内投与した※3。 ※3：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テチウムオキソドトレオチド（¹⁷⁷Lu）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テチウムオキソドトレオチド（¹⁷⁷Lu）投与の 24 時間前から 4 時間後まで避けることとした。 ・第 1 コースの治験薬投与後、用量制限毒性（DLT）が発現することなく DLT 観察期間（第 1 コース Day56 まで）を終了し、かつ適格基準を満たした場合に第 2 コース以降の治療を開始した。 ・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。
<p>評価項目</p>	<p>〈忍容性〉 DLT 〈安全性〉有害事象、臨床検査 等 〈被曝線量〉主要臓器・組織の吸収線量、腎臓の生物学的実効線量 等 用量制限毒性（DLT）の定義： 治験責任医師又は治験分担医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象のうち、以下に挙げる事象を DLT と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発熱（>38.3°C）を伴う Grade4 以上の好中球数減少 ・輸血を要する貧血 ・Grade3 以上の血小板数減少のうち、輸血を要するもの ・Grade4 の血小板数減少のうち、支持療法を行っても 7 日以上持続するもの ・Grade3 又は 4 の血清クレアチニン増加のうち、ベースラインからの変動率が>40%のクレアチンクリアランス減少を伴うもの ・Grade3 又は 4 の非血液毒性のうち、以下の基準のいずれかに該当するもの <ul style="list-style-type: none"> ① ベースラインから 2 段階以上の Grade 上昇を伴う Grade3 又は 4 の血清肝酵素（ALT（GPT）、AST（GOT）、ALP、γ-GTP）の異常 ② ①に該当しない Grade3 又は 4 の非血液毒性のうち、支持療法を行っても 14 日以上持続するもの <p>また、DLT 観察期間中（第 1 コース Day1～Day 56）に DLT は発現しなかったものの、用量調整毒性が回復しなかったために第 1 コースのルテチウムオキソドトレオチド（¹⁷⁷Lu）投与後 16 週以内に第 2 コースのルテチウムオキソドトレオチド（¹⁷⁷Lu）投与が行えず、以降の治験薬投与が中止された（治験治療が中止された）被験者は、DLT が発現したものとみなすこととした。</p>
<p>解析計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ DLT は、種類、重症度及び発現率について集計した。 ・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。 ・主要臓器・組織の吸収線量、腎臓の生物学的実効線量について記述統計量を算出した。

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、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

V. 治療に関する項目

■患者背景 (FAS)

患者特性		n=6	患者特性		n=6
年齢 (歳)		61.5±7.4	転移 ^{a)}	あり	6
<65 歳		4		リンパ節	1
≥65 歳		2		肝臓	6
性別	男性	3		骨	1
	女性	3		腓体部	1
BMI (kg/m ²)		22.7±3.5		腓尾部	1
ECOG Performance Status-0		6	その他	1	
NET タイプ	膵 NET	3	前治療 ^{a)}	あり	6
	消化管 NET	3		手術	5
	肺 NET	0		化学療法	2
初回の NET 診断から登録までの期間 (日)		1343 (117, 4718)		免疫療法	0
初回の転移診断から登録までの期間 (日)		1175 (177, 3257)		放射線療法	0
				その他	6

年齢 (カテゴリー別を除く) 及び BMI は平均値±標準偏差、初回の NET 診断/転移診断から登録までの期間は中央値 (最小値, 最大値)、その他は例数で示した。

a) 複数回答

FAS : 最大の解析対象集団、BMI : 体格指数

■忍容性

用量制限毒性

本剤併用下でルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) を単回投与した時、いずれの被験者も用量制限毒性 (DLT) 観察期間中に DLT の発現は認められず、「忍容性あり」と評価された。

■安全性

ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) を最大 4 回投与した時、治験薬が関連すると判定された副作用 (ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) 及び不明を含む) は 6 例中 6 例に認められたが、本剤に関連すると判定された副作用は認められなかった。

本試験において、死亡、重篤及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用一覧^{a)} (SAF)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	安全性解析対象例数 : 6 例		
	関連する可能性のある薬剤 : n		
	ルテチウムオキシド トレオチド (¹⁷⁷ Lu)	本剤	不明 ^{b)}
すべての副作用	5	0	6
血液およびリンパ系障害	3	0	0
白血球減少症	2	0	0
リンパ球減少症	3	0	0
血小板減少症	2	0	0
胃腸障害	3	0	3
腹部膨満	1	0	1
下痢	0	0	2
悪心	2	0	3
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0	3
胸部不快感	0	0	1
倦怠感	2	0	2
発熱	0	0	1

V. 治療に関する項目

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	安全性解析対象例数：6例		
	関連する可能性のある薬剤：n		
	ルテチウムオキシド トレオチド (¹⁷⁷ Lu)	本剤	不明 ^{b)}
感染症および寄生虫症	0	0	1
口腔ヘルペス	0	0	1
臨床検査	1	0	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1
血中クレアチニン増加	1	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1
ヘモグロビン減少	1	0	0
代謝および栄養障害	1	0	4
食欲減退	1	0	4
神経系障害	1	0	2
浮動性めまい	0	0	1
味覚不全	0	0	1
味覚障害	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	3	0	1
脱毛症	3	0	1

MedDRA/J ver.23.0

- a) 副作用は、有害事象の発生と治験薬との因果関係について、以下の根拠に基づいて判定した。
- ・時間的関連性がある
 - ・治験薬投与中止による消失
 - ・治験薬投与再開による再発
 - ・正確な既往歴の裏づけから説明可能
 - ・他に説明できる原因がない
 - ・その他、治験責任医師又は治験分担医師による判断
- b) 関連すると思われる治験薬（本剤、ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu)）が判断できない場合、「不明」と判定した。

V. 治療に関する項目

■被曝線量

被曝線量評価項目：主要臓器・組織の吸収線量、腎臓の生物学的実効線量

脾臓非摘出患者 4 例における腎臓及び骨髄の 29.6GBq (4 コースの累積投与量) あたりの推定吸収線量 (平均値±標準偏差) は、16.8±3.80Gy 及び 0.722±0.0876Gy であった。また、腎臓の生物学的実効線量 (平均値±標準偏差) は 17.0±3.89Gy であった。

さらに、脾臓摘出患者 2 例における腎臓及び骨髄の 29.6GBq (4 コースの累積投与量) あたりの推定吸収線量 (平均値) は、13.2Gy 及び 0.753Gy、腎臓の生物学的実効線量 (平均値) は 13.3Gy であった。

なお、最小耐容線量 (TD5/5 : 5 年間で 5%に副作用を生じる線量) 及び最大耐容線量 (TD50/5 : 5 年間で 50%に副作用を生じる線量) は、腎臓で 23Gy 及び 28Gy、骨髄で 2.0Gy 及び 4.5Gy とされる^{4,5)}。

脾臓非摘出患者及び脾臓摘出患者の腎臓及び骨髄における被曝線量

脾臓非摘出患者

	腎臓 (n=4)	骨髄 (n=4)
単位放射能あたりの 吸収線量 (mGy/MBq)	0.568±0.128 0.574 (0.407~0.716)	0.0244±0.00296 0.0245 (0.0211~0.0275)
7.4GBq (単回投与) あたりの 吸収線量 (Gy)	4.20±0.951 4.24 (3.01~5.30)	0.181±0.0219 0.181 (0.156~0.204)
29.6GBq (4 回投与) あたりの 吸収線量 (Gy)	16.8±3.80 17.0 (12.0~21.2)	0.722±0.0876 0.725 (0.625~0.814)
単位放射能あたりの 生物学的実効線量 (mGy/MBq)	0.574±0.131 0.580 (0.411~0.727)	—
7.4GBq (単回投与) あたりの 生物学的実効線量 (Gy)	4.25±0.973 4.29 (3.04~5.38)	—
29.6GBq (4 回投与) あたりの 生物学的実効線量 (Gy)	17.0±3.89 17.2 (12.2~21.5)	—

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値 (範囲)

脾臓摘出患者

	腎臓 (n=2)	骨髄 (n=2)
単位放射能あたりの 吸収線量 (mGy/MBq)	0.446 (0.442~0.449)	0.0255 (0.0241~0.0268)
7.4GBq (単回投与) あたりの 吸収線量 (Gy)	3.30 (3.27~3.32)	0.188 (0.178~0.198)
29.6GBq (4 回投与) あたりの 吸収線量 (Gy)	13.2 (13.1~13.3)	0.753 (0.713~0.793)
単位放射能あたりの 生物学的実効線量 (mGy/MBq)	0.449 (0.446~0.453)	—
7.4GBq (単回投与) あたりの 生物学的実効線量 (Gy)	3.33 (3.30~3.35)	—
29.6GBq (4 回投与) あたりの 生物学的実効線量 (Gy)	13.3 (13.2~13.4)	—

平均値 (範囲)

生物学的実効線量 (BED) : MIRD 法で算出した吸収線量に加え、組織の修復能、実効半減期 (生物学的な影響) を考慮した線量である。

V. 治療に関する項目

③ソマトスタチン受容体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患者を対象とした国内第 I / II 相試験 (P-1515-12 試験⁸⁾)

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、本剤併用下でルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷ Lu) によるペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) を実施した時の被曝線量及び安全性等を評価する。
試験デザイン	多施設共同 (コホート 1 は単施設)、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 ・被曝線量評価：中腸 NET 患者 3 例 (コホート 1) ・安全性評価：膵、消化管又は肺 NET 患者 15 例 (コホート 1+2+3) (国内第 I / II 相試験 (全体) では、対象の 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 例を 3 つのコホートに分け、それぞれコホート 1 及び 2 に中腸 NET (空腸、回腸、虫垂又は右側結腸原発の NET)、コホート 3 に膵、消化管 (中腸 NET を除く) 又は肺 NET を組み入れて実施した。)
主な登録基準	1) 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 2) Ki-67 index ≤ 20% の患者 3) 転移性又は局所進行性で、根治切除不能な患者 4) 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 5) 登録前 12 ヶ月以内に腫瘍の増悪が認められている患者 6) RECIST 規準に則った測定可能病変を 1 つ以上有する患者 7) 登録前 4 ヶ月以内に実施され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 (又は MRI) 画像で確認された全標的病変で SSTR の存在が確認されている患者 8) 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 9) 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 ・血清クレアチニン：≤ 1.7mg/dL ・クレアチンクリアランス：Cockcroft-Gault 式による推算値が ≥ 50mL/min (又は、実測値が ≥ 50mL/min) ・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) 10) ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者
主な除外基準	1) 低分化型 NET、神経内分泌癌、小細胞癌、大細胞神経内分泌癌と診断されている患者 2) 登録前 8 週以内に、エベロリムス、スニチニブリンゴ酸塩、ストレプトゾシン又はその他の抗悪性腫瘍剤による全身薬物療法を受けている患者 (ソマトスタチンアナログを除く) 3) 登録前 12 週以内に、手術療法、ラジオ波焼灼療法、(化学) 塞栓療法、放射線塞栓療法を受けている患者 4) PRRT を一度でも受けている患者 5) 骨髄の 25% 以上に及ぶ外照射治療を受けている患者 6) 《中腸 NET 患者 (コホート 1、コホート 2) のみ》徐放性オクトレオチド (30mg/回) の投与が困難と思われる患者 7) ソマトスタチンアナログ製剤による治療を現在受けている場合、以下の期間、休薬が困難と思われる患者 ・短時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤：ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷ Lu) の各投与前 24 時間 ・長時間作用型ソマトスタチンアナログ製剤 (徐放性オクトレオチド、ランレオチド酢酸塩等)：ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷ Lu) の各投与前 6 週間 (休薬の間、短時間作用型製剤に切り替えてもよい)。 8) 既知の脳転移がある患者 9) 妊娠中又は授乳中の患者

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<p>10)妊娠する可能性がある女性患者又は妊娠する可能性がある女性パートナーがいる男性患者で、ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 最終投与後 6 ヶ月まで避妊することに合意できない。</p> <p>11)コントロール不良の心疾患 (NYHA 心機能分類 II 度以上) を有する患者</p> <p>12)コントロール不良の糖尿病 (HbA1c 7.4% (NGSP 国際標準値) 以上) を有する患者</p> <p>13)非黒色腫皮膚がん及び子宮頸部上皮内を除く既知の悪性腫瘍がある患者</p> <p>14)造影剤アレルギー、腎機能障害等により、造影 CT が受けられない患者。ただし、単純 CT 又は単純 MRI で適格性を確認できる場合は除外対象としない。</p> <p>15)突発性の尿失禁が起こり得る患者</p>
<p>試験方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤 (1000mL を 4 時間かけて点滴静脈内投与) ^{※1} の投与開始 30 分後にルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 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^{※2} で最大 4 コースの投与を行った。 ※1: 本剤の投与開始前に制吐剤を静脈内投与 (ボラス) した。 ※2: 用量調整毒性等の回復のために、第 1~3 コースは最大 16 週まで延長可とした。 ・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 をルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) の各投与翌日、及び最終投与翌日以降は 28 (±7) 日間間隔で、ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 初回投与後 60 週まで殿部筋肉内投与した^{※3}。 ※3: 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テチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 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テチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 投与の 24 時間前から 4 時間後まで避けることとした。 ・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。
<p>評価項目</p>	<p>〈被曝線量〉 主要臓器・組織の吸収線量、腎臓の生物学的実効線量 等</p> <p>〈安全性〉 有害事象、臨床検査 等</p> <p>用量調整毒性の定義:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) との因果関係が「関係あり」と判断される以下の有害事象 <ul style="list-style-type: none"> -Grade2 以上の血小板数減少 -Grade3 又は 4 の血液毒性 (ただし、リンパ球減少症を除く) -推算クレアチンクリアランス < 40mL/min -ベースラインからの変動率が >40% のクレアチンクリアランス減少を伴う >40% の血清クレアチニン増加 -Grade3 又は 4 のその他の有害事象 ・ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) との因果関係はないが、ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) の標準量 (7.4GBq) の投与が被験者にとって安全上のリスクとなり得ると治験責任医師又は治験分担医師により判断される腎、肝又は血液毒性。 <p>なお、リンパ球減少症及び血清肝酵素 (ALT (GPT)、AST (GOT)、ALP、γ-GTP) の増加は、ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) の投与が臨床症状の悪化を招くおそれがあると治験責任医師又は治験分担医師により判断されない限り、用量調整毒性とはみなさないこととした。</p>
<p>解析計画</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・主要臓器・組織の吸収線量、腎臓の生物学的実効線量について、記述統計量を算出した。 ・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。

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, 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

V. 治療に関する項目

■被曝線量

被曝線量評価項目：主要臓器・組織の吸収線量、腎臓の生物学的実効線量

患者背景（コホート1：中腸 NET）

患者特性		n=3	患者特性		n=3
年齢（歳）		52.0±15.9	転移 ^{a)}	あり	3
<65歳		2		リンパ節	2
≥65歳		1		肝臓	3
性別	男性	2		骨	0
	女性	1		直腸	1
BMI (kg/m ²)		22.0±3.1		肺、気管支	0
ECOG Performance Status-0		3		その他	0
初回の NET 診断から登録までの期間(日)		1108 (438, 1212)	前治療 ^{a)}	あり	3
初回の転移診断から登録までの期間(日)		1108 (438, 1212)		手術	3
				化学療法	3
				免疫療法	0
				放射線療法	0
				その他	3

年齢（カテゴリー別を除く）及び BMI は平均値±標準偏差、初回の NET 診断／転移診断から登録までの期間は中央値（最小値，最大値）、その他は例数で示した。

a) 複数回答

BMI：体格指数

腎臓及び骨髄の 29.6GBq（4 コースの累積投与量）あたりの推定吸収線量（平均値±標準偏差）は、20.7±5.29Gy 及び 0.631±0.103Gy であった。また、腎臓の生物学的実効線量（平均値±標準偏差）は 20.9±5.35Gy であった。

なお、最小耐容線量（TD5/5：5年間で5%に副作用を生じる線量）及び最大耐容線量（TD50/5：5年間で50%に副作用を生じる線量）は、腎臓で23Gy及び28Gy、骨髄で2.0Gy及び4.5Gyとされる^{4,5)}。

腎臓及び骨髄における被曝線量（コホート1：中腸 NET）

	腎臓 (n=3)	骨髄 (n=3)
単位放射能あたりの 吸収線量 (mGy/MBq)	0.698±0.179 0.676 (0.532~0.887)	0.0213±0.00347 0.0203 (0.0185~0.0252)
7.4GBq (単回投与) あたりの 吸収線量 (Gy)	5.17±1.32 5.00 (3.94~6.56)	0.158±0.0257 0.150 (0.137~0.186)
29.6GBq (4回投与) あたりの 吸収線量 (Gy)	20.7±5.29 20.0 (15.7~26.3)	0.631±0.103 0.601 (0.548~0.746)
単位放射能あたりの 生物学的実効線量 (mGy/MBq)	0.707±0.181 0.686 (0.538~0.898)	—
7.4GBq (単回投与) あたりの 生物学的実効線量 (Gy)	5.24±1.34 5.08 (3.98~6.65)	—
29.6GBq (4回投与) あたりの 生物学的実効線量 (Gy)	20.9±5.35 20.3 (15.9~26.6)	—

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（範囲）

V. 治療に関する項目

■安全性 [DLP 時点]

患者背景 (コホート 1+2+3 : 膵、消化管又は肺 NET)

患者特性		n=15	患者特性		n=15
年齢 (歳)		52.7±14.0	転移 ^{c)}	あり	15
<65 歳		10		リンパ節	8
≥65 歳		5		肝臓	14
性別	男性	6		骨	4
	女性	9		直腸	1
BMI (kg/m ²)		21.6±3.0		肺、気管支	2
ECOG Performance Status-0		15		その他	2
NET タイプ ^{a)}	膵 NET	8	前治療 ^{c)}	あり	15
	中腸 NET	5		手術	10
	肺 NET	2		化学療法	11
初回の NET 診断から登録までの期間 (日)		1108 (219, 4974)		免疫療法	2
初回の転移診断から登録までの期間 (日)		891 (219, 4999) ^{b)}		放射線療法	1
				その他	15

年齢 (カテゴリー別を除く) 及び BMI は平均値±標準偏差、初回の NET 診断/転移診断から登録までの期間は中央値 (最小値, 最大値)、その他は例数で示した。

a) 中腸 NET 以外の消化管 NET 患者の組み入れはなかった。

b) n=14

c) 複数回答

DLP : データロックポイント

治験薬に関連すると判定された副作用 (本剤、ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) 及び不明を含む) は、15 例中 15 例に認められた。

・主な副作用

主な副作用は、悪心 11 例 (73.3%)、リンパ球数減少 10 例 (66.7%)、食欲減退 7 例 (46.7%)、倦怠感及び味覚障害各 4 例 (26.7%)、嘔吐及び脱毛症各 3 例 (20.0%)、下痢、腹痛、頭痛、白血球減少症及びアシドーシス各 2 例 (13.3%) であった。本剤に関連すると判定された副作用は 4 例 (26.7%) に認められ、内訳は悪心 2 例 (13.3%)、注入部位血管外漏出、頻尿、紅斑各 1 例 (6.7%) であった。

・重篤な有害事象

インフルエンザ (Grade2) 及び小腸閉塞 (Grade3) が各 1 例 (6.7%) 認められ、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

・治験の中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

・ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) の投与量減量に至った有害事象

ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) の用量調整毒性に該当する有害事象として、血小板数減少 (Grade2) が 1 例 (6.7%) 認められた。第 3 コースの治療で事象が認められ、第 4 コースの投与は延期のうえ、ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) を減量 (半量) して行った。

・死亡例

本試験において死亡例は認められなかった。

V. 治療に関する項目

副作用一覧^{a)} (SAF)

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 (%)		
		ルテチウムオ キシドトレオ チド (¹⁷⁷ Lu)	本剤	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
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)

V. 治療に関する項目

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 (%)		
		ルテチウムオ キシドトレオ チド (¹⁷⁷ Lu)	本剤	不明 ^{b)}
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) 副作用は、有害事象の発生と治験薬との因果関係について、以下の根拠に基づいて判定した。
- ・時間的関連性がある
 - ・治験薬投与中止による消失
 - ・治験薬投与再開による再発
 - ・正確な既往歴の裏づけから説明可能
 - ・他に説明できる原因がない
 - ・その他、治験責任医師又は治験分担医師による判断
- b) 関連すると思われる治験薬（本剤、ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu)）が判断できない場合、「不明」と判定した。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当しない
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁰⁻¹³⁾

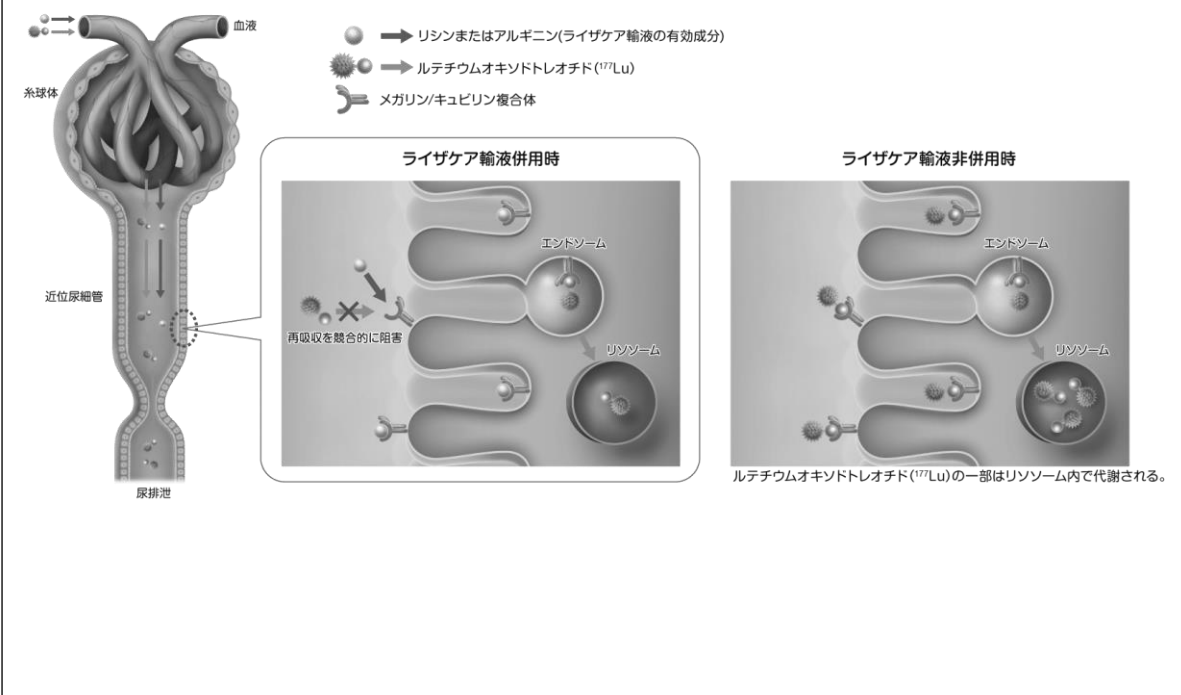
本剤の有効成分であるL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩は、天然に存在する生体分子であり、正電荷アミノ酸である。

ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) の一部であるソマトスタチンアナログは正電荷ペプチド分子であり、体内動態は腎臓の糸球体で濾過された後に一部が近位尿細管で再吸収・保持されるため、腎臓の被曝が増大し、腎障害が発現する懸念がある。本剤併用下でルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) を投与することにより、近位尿細管において再吸収を競合阻害し、尿中への排泄を促進するため、腎臓の被曝が低減する。

近位尿細管におけるルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) の再吸収と
正電荷アミノ酸による競合的阻害作用

ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) の再吸収の大部分は、腎皮質の近位尿細管細胞上に発現するメガリン／キュビリン複体の受容体調節エンドサイトーシスを介して細胞内へ取り込まれた後、リソソーム内に移動し、腎臓に滞留する^{11,12)}。ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) の一部であるソマトスタチンアナログは、リシン残基を有する正電荷ペプチドであり、メガリンの結合ドメインの少なくとも一つが負電荷を有していることから、このドメインが再吸収に関与すると考えられている。

一方で、正電荷アミノ酸のリシン及びアルギニンは、同様の機序でルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) と競合して近位尿細管における再吸収を阻害し、ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) の排泄を促進する^{10,13)}。



VI. 薬効薬理に関する項目

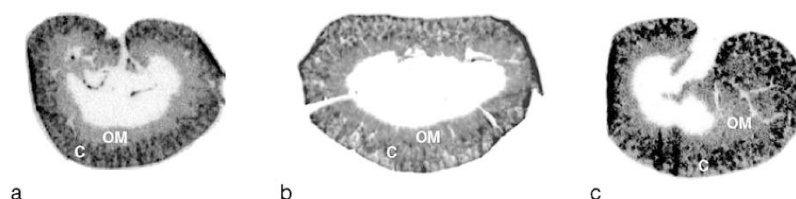
(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤の有効成分であるL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩は天然に存在する生体分子であり、一般に安全と認められる (Generally Recognized As Safe, GRAS) 添加剤と判断されているため、本剤に関する非臨床試験は実施していない。そのため各種論文から非臨床試験に該当するデータを要約した。

1) 腎臓におけるソマトスタチンアナログの取り込み (ラット、マウス) ^{11,12)}

RI 標識ソマトスタチンアナログを静脈内投与したラットの腎臓におけるオートラジオグラフィーでは、RI 標識ソマトスタチンアナログの集積は皮質に多く、その集積は不均一であった。一方、髓質外縁には皮質の 50%~60%の均一な集積が認められた。また、腎盂や髓質内縁には RI 標識ソマトスタチンアナログの集積は認められなかった ¹¹⁾。

RI 標識ソマトスタチンアナログを投与したラットの腎臓におけるオートラジオグラフィー



a: インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In)、b: ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu)、c: インジウムオキシドトレオチド (¹¹¹In)、C: 皮質、OM: 髓質外縁

方法: 雄ラット (Lewis) に RI 標識ソマトスタチンアナログ (インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In)、ルテチウムオキシドトレオチド (¹⁷⁷Lu) 又はインジウムオキシドトレオチド (¹¹¹In)) $\geq 3\text{MBq}$ (ペプチドとして $0.5\mu\text{g}$) と生理食塩液 $500\mu\text{L}$ を陰茎背静脈に投与し、投与後 24 時間に安楽死させ、オートラジオグラフィーを用いて腎臓の凍結切片における放射性物質の集積を検討した。

野生型及びメガリン欠損マウスにおける RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への集積を SPECT を用いて評価した結果、メガリン欠損マウスにおける RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への集積は、投与後 3 時間及び 24 時間でそれぞれ野生型マウスの 26%~49%、28%~64%まで減少した ¹²⁾。

野生型及びメガリン欠損マウスにおける RI 標識ソマトスタチンアナログの腎臓への集積

ペプチド	性別	野生型マウス (%ID/g±標準偏差)		メガリン欠損マウス (%ID/g±標準偏差)		比率 メガリン欠損/野生型 (p 値) ^{a)}	
		3 時間後	24 時間後	3 時間後	24 時間後	3 時間後	24 時間後
		インジウムペンテ レオチド (¹¹¹ In)	雌	17±2.4	2.2±0.25	8.5±2.6	1.4±0.47
	雄	22±5.6	測定なし	5.7±2.0	測定なし	0.26(p=0.0003)	—
¹¹¹ In-DTPA ⁰ -D-Phe ¹ , Tyr ³ -Octreotate	雌	16±4.6	5.3±0.97	7.6±2.4	2.5±0.71	0.46(p=0.007)	0.47(p=0.001)
	雄	16±2.8	1.6±0.37	5.9±1.9	0.44±0.20	0.36(p=0.0001)	0.28(p=0.0003)

a) Student's t test、%ID/g: 組織中集積率、—: データなし

方法: 野生型及びメガリン欠損マウスに RI 標識ソマトスタチンアナログ (インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In)、¹¹¹In-DTPA⁰-D-Phe¹, Tyr³-Octreotate) 40MBq (2nmol) を静脈内投与し、投与後 3 時間及び 24 時間に腎臓領域に対して 24 分間の SPECT スキャンを施行し、腎臓における放射性物質の集積を評価した (4~6 例/群)。

SPECT: 単一光子放射断層撮影

・オクトレオスキャン (インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In)) の効能又は効果は、「神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) リシンによるソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用（ラット）

①組織分布に与える影響（ラット）¹⁴⁾

ラットにおける D-リシンの併用が、RI 標識ソマトスタチンアナログの組織分布に与える影響を評価した結果、D-リシンの同時投与により、腎臓への取り込みは非投与時（対照群）に比べて、インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) は 45.5%、¹¹¹In-DTPA⁰-Tyr³-Octreotide は 47.8%、¹¹¹In-DOTA⁰-Tyr³-Octreotide は 37.3% であった。

ラットにおける D-リシン併用下の RI 標識ソマトスタチンアナログの分布

組織	対照群（D-リシン未投与）に対する割合（%）		
	インジウムペンテトレオチド (¹¹¹ In)	¹¹¹ In-DTPA ⁰ -Tyr ³ -Octreotide	¹¹¹ In-DOTA ⁰ -Tyr ³ -Octreotide
血液	109.3±6.6	89.0±6.2	100.3±11.3
腎臓	45.5±2.4*	47.8±0.9*	37.3±1.6*
脾臓	110.9±9.9	99.8±2.3	102.5±11.4
副腎	107.3±8.2	102.9±2.6	115.6±9.4

平均値±標準誤差

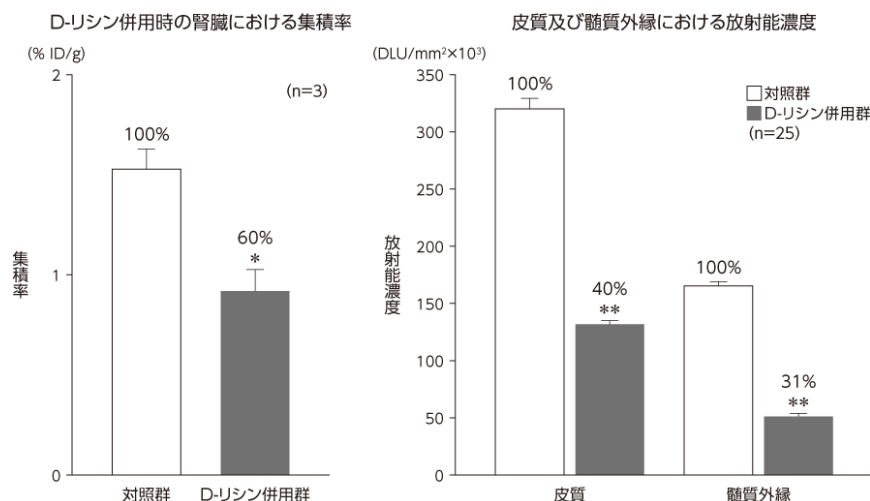
*p<0.01 vs 対照群（one-way ANOVA followed by comparison among class means and Student's t-test）

方法：雄ラット（Wistar）に生理食塩液 200μL と RI 標識ソマトスタチンアナログ（インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In)、¹¹¹In-DTPA⁰-Tyr³-Octreotide、¹¹¹In-DOTA⁰-Tyr³-Octreotide）3MBq（範囲：1~8MBq、ペプチドとして 0.5μg）を陰茎背静脈に投与すると同時に D-リシン塩酸塩 400mg/kg を投与し、投与後 24 時間の腎臓における放射性物質の集積を検討した（各群≧4 例）。

②腎臓への取り込みに対する影響（ラット）¹¹⁾

ラットを用いて RI 標識ソマトスタチンアナログと D-リシン併用の影響を評価した結果、D-リシン 400mg/kg を同時投与すると、腎臓におけるインジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) の取り込みが対照群に対して 60%に減少した。また、投与後 24 時間の放射能濃度は、対照群に対して皮質で 40%、髄質外縁で 31%まで減少した。

腎臓における D-リシン併用時の RI 標識ソマトスタチンアナログの集積



平均値±標準偏差、*p<0.05 vs 対照群、**p<0.001 vs 対照群: Student's t test 又は one-way ANOVA、

%ID/g: 組織中集積率、DLU: density light units

方法：雄ラット（Lewis）に生理食塩液 500μL とインジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) ≧3MBq（ペプチドとして 0.5μg）を D-リシン 400mg/kg 併用下又は非併用下（対照群）で陰茎背静脈に投与し、投与後 24 時間に安楽死させ、γカウンター及びオートラジオグラフィーを用いて、腎臓における集積及び放射能濃度を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

③D-リシンの投与経路の影響（ラット）¹⁵⁾

雄ラット（Lewis、7～13 例/群）を用いて、D-リシンの静脈内投与（400mg/kg を陰茎背静脈に同時投与）又は経口投与（400 又は 800mg/kg を 30～120 分前に投与）がインジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）（3MBq；ペプチドとして 0.5μg）と腎集積低減効果へ与える影響を評価した。インジウムペンテトレオチド（¹¹¹In）の腎集積の阻害率（平均値）は、D-リシンの静脈内投与では 42.6%であり、経口投与では、400mg/kg（食餌なし）、400mg/kg、800mg/kg を 30 分前投与においてそれぞれ 30.8%、31.2%、39.3%、400mg/kg を 60 分前投与で 41.1%、400mg/kg を 120 分前投与で 35.4%であった。このため、RI 標識ソマトスタチンアナログの腎集積低減効果に D-リシンの投与経路の違いは影響しないことが示唆された。

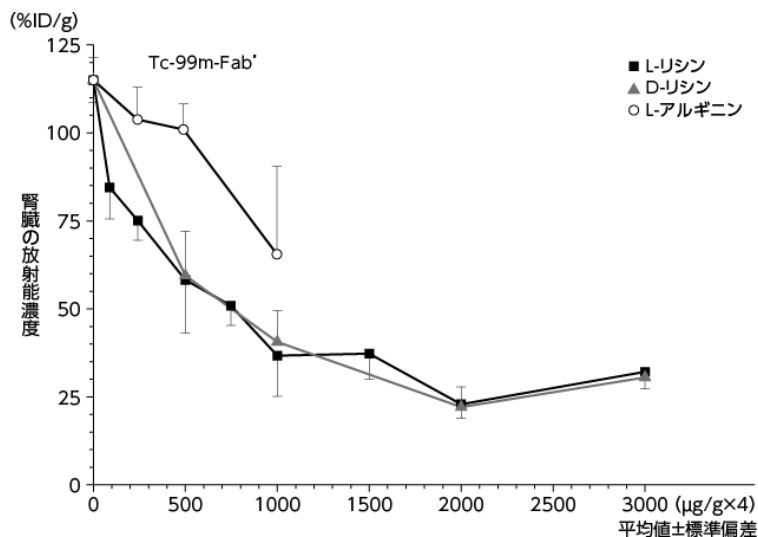
④D-リシンによる腎毒性の低減効果（ラット）¹⁶⁾

ラット膵臓腺房細胞癌由来細胞株（AR42J）を移植した担癌モデルラット（Lewis、D-リシン 0.4mg/g 併用 3 例/群、非併用 20 例/群）にルテチウムオキシドトレオチド（¹⁷⁷Lu）を 185MBq×3 回（1 週間間隔）で注入し、初回のルテチウムオキシドトレオチド（¹⁷⁷Lu）投与後 150 日の腎臓の組織切片でダメージをスコア化したところ、スコア（平均値±標準偏差）は、D-リシン非併用群で 3.9±0.5、D-リシン 0.4mg/g 同時併用投与群で 3.0±1.0 であった。この結果から、D-リシンの同時投与が腎機能のダメージを低減させると考えられた。

3) アルギニンによるソマトスタチンアナログの取り込み阻害作用（マウス）¹⁷⁾

雌マウス（BALB/c）に RI 標識した抗体断片（Fab'）を投与し、L-アルギニン及び L-リシン、D-リシンの腹腔内投与による腎再吸収阻害を評価したところ、いずれも用量依存的に腎再吸収を阻害した。

各用量におけるリシン、アルギニンの腎臓の放射能濃度に及ぼす影響



方法：^{99m}Tc 標識 NP-4 Fab'（マウス抗 CEA モノクローナル抗体断片）を雌マウス（BALB/c）の尾静脈に注入（25～40μCi；5～10μg）し、L-及び D-リシン、L-アルギニン（いずれも一塩酸塩）を異なる用量（～3000μg/g を 4 回）で 1 時間間隔に腹腔内投与した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし
〈参考〉

本剤は静脈内投与するため、バイオアベイラビリティは 100%である。

5. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液-胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比，存在比率
該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

アミノ酸代謝異常のある患者 [投与されたアミノ酸が代謝されず、症状が悪化する可能性がある。]

（解説）

アミノ酸代謝異常のある患者に本剤を投与した場合、アミノ酸代謝が進まないため、本剤に含まれるリシン及びアルギニンが過剰に体内に蓄積し、アミノ酸代謝異常症の症状が悪化する恐れがあるため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
過敏症	—	紅斑
腎臓	—	頻尿
消化器	悪心	—
その他	—	注入部位血管外漏出

(解説)

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（P-1515-12 試験）で認められた本剤との因果関係ありと判断された副作用（事象及び発現頻度）を記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

設定されていない

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15 その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

ペプチド受容体放射性核種療法において、L-リシン塩酸塩とL-アルギニン塩酸塩を含む輸液の投与により、高カリウム血症が発現したとの報告があり、臨床症状（動悸、胸痛、全身倦怠感）や心電図異常（flattened P waves、high peaked T waves）を伴う症例も報告されている^{18,19)}。

（解説）

ルテチウムオキソドトロオチド (¹⁷⁷Lu) 又は ¹⁷⁷Lu-DOTA⁰-D-Phe¹-Tyr³-Octreotide (国内未承認) による PRRT 実施例において、L-リシン塩酸塩 25g、L-アルギニン塩酸塩 25g を含む Lys-Arg 輸液又は L-リシン塩酸塩 37.5g、L-アルギニン塩酸塩 37.5g を含む Lys-Arg 輸液の投与により、高カリウム血症が報告されている。多くは無症候性で 24 時間以内に回復したが、臨床症状（動悸、胸痛、全身倦怠感）や心電図異常（flattened P waves、high peaked T waves）を伴う症例も報告されている^{18,19)} ことから、参考情報として記載した。

また、PRRT 実施時に併用するアミノ酸輸液を最適化する臨床試験（インジウムペンテトロオチド (¹¹¹In) を使用）において、L-リシン塩酸塩 75g を含む輸液（5% Lys 輸液）を点滴された被験者の 6 例中 3 例で重度の高カリウム血症が発現したが、L-リシン塩酸塩 25g、L-アルギニン塩酸塩 25g を含む輸液（2.5% Lys-Arg 輸液）を点滴された被験者（11 例）では、臨床症状を伴う高カリウム血症は認められなかった。さらに、全ての被験者で心電図パラメータは正常であった¹⁰⁾。

2 つの国内臨床試験（P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験）における高カリウム血症関連事象の報告はなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

〈参考〉

本剤の有効成分であるL-リシン塩酸塩及びL-アルギニン塩酸塩は天然に存在する生体分子であり、一般に安全と認められる (Generally Recognized As Safe, GRAS) 添加剤と判断されているため、本剤に関する非臨床試験は実施していない。そのため各種論文から非臨床試験に該当するデータを要約した。

1) 中枢神経系及び呼吸系に対する作用

非臨床及び臨床の文献で、L-リシン及びL-アルギニンが中枢神経系及び呼吸系に与える影響は報告されていない。

2) 心血管系に対する作用 (*in vitro*)²⁰⁾

マウス及びヒト由来の組織を用いて、L-リシン及びL-アルギニンの心血管系に与える影響を評価した。L-リシン1、3、10mmol/Lの添加により陽性変力作用を示した。ただし、この作用は *in vitro* の条件下で一過性であり、臨床での曝露量に対して高濃度であった。

・拍動下のマウス摘出灌流心を用いた実験では、L-リシンによる左心室内圧力の上昇がみられた。

L-リシン投与量	投与前	1mmol/L	3mmol/L	10mmol/L
心拍数 (拍/分)	288±39	337±23	343±24	352±27
左心室収縮期圧 (mmHg)	87.3±18.4	95.5±17.4*	103.9±19.8*	109.6±20.5*
+dP/dt (mmHg/s)	3,144±688	3,809±773*	4,560±1,181	5,097±1,278
-dP/dt (mmHg/s)	-1,704±471	-2,078±513*	-2,337±662	-2,331±615

平均値±標準誤差 (n=4) *p<0.05 vs 投与前 (Kruskal-Wallis with post hoc Mann-Whitney test)

dP/dt: 左心室圧一次微分値

・ヒト右心房から単離した試料を用いた検討では、収縮力は対照群 (被験薬投与前を100%とした、平均値±標準誤差) に対し、L-リシン10mmol/Lでは302±78%に上昇し (p<0.05)、陽性変力作用が認められ、マウス左心房でも10mmol/L添加により193±8% (p<0.05) に上昇した (いずれもKruskal-Wallis with post hoc Mann-Whitney test)。また、L-リシン10mmol/LにL-アルギニン5mmol/Lを併用した場合、ヒト右心房で172±35%、マウス左心房で194±4%であり、L-アルギニン非存在下 (L-リシン10mmol/Lのみ) の陽性変力作用を増強しなかった。

・マウス心室から摘出した心筋細胞に、L-リシン処理の前後に0.25Hz、50mVの刺激を与えたところ、収縮力は対照群 (被験薬投与前を100%とした、平均値±標準誤差) に対し、L-リシン1mmol/L (122±7%)、5mmol/L (154±15%、p<0.05; Kruskal-Wallis with post hoc Mann-Whitney test) となり、一過性Ca²⁺上昇と心筋細胞の収縮がみられた。しかし、L-リシン10mmol/LでL型Ca²⁺チャネルを介したCa²⁺の流入増大 (Ca²⁺電流の増大) はみられず、活動電位も延長しなかった。

・L-リシン (5mmol/L) はヒト5-HT₄受容体過剰発現マウスの心房において、5-ヒドロキシトリプタミン (5HT; セロトニン) の陽性変力作用に拮抗した。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

本剤の有効成分である L-リシン塩酸塩及び L-アルギニン塩酸塩は天然に存在する生体分子であり、一般に安全と認められる (Generally Recognized As Safe, GRAS) 添加剤と判断されているため、本剤に関する非臨床試験は実施していない。そのため毒性試験について論文を要約した。

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

1) L-リシン及びL-アルギニン (マウス、ラット、イヌ)

①マウス¹⁷⁾

雌マウス (BALB/c) に、L-リシン塩酸塩を抗体フラグメント投与前 30 分、投与後 1、2、3 時間の 4 回腹腔内投与し、L-リシン塩酸塩の最大耐量 (MTD) を評価した。

L-リシン塩酸塩 2500 μ g/g を 4 回腹腔内投与したマウスは、3 ヶ月以上一般症状に異常はなく、腎臓を含めた組織の壊死も観察されなかった。この用量を超えると、嗜眠状態になり、胸水など体液が貯留した。これは大量の高張液を注入した影響と考えられた。

この結果から、マウスにおける L-リシン塩酸塩の MTD は 2500 μ g/g の 4 回投与であり、ヒトでの用量に体表面積換算すると 200mg/kg の 4 回投与となる。

②ラット²¹⁾

ラット (Sprague-Dawley、40~60 例/群) にアミノ酸を腹腔内投与した時の半数致死量 (LD₅₀) を評価した。注射用水に溶解した各アミノ酸を 10~100mmol/kg の用量で 3mL 投与し、2mL の水でシリンジを洗いこみながら注入した。LD₅₀ 値 [投与後から死亡までのおよその期間] は、L-リシン塩酸塩で 22mmol/kg (4.0g/kg) [1~2 日]、D-リシン塩酸塩で 26mmol/kg (4.7g/kg) [2~3 日]、L-アルギニン塩酸塩で 18mmol/kg (3.8g/kg) [17 時間~3 日]、D-アルギニン塩酸塩で 17mmol/kg (3.6g/kg) [1 日] であった。投与後 10 分~2 時間で、呼吸困難、低体温、極度の衰弱が観察された。同時に試験したすべてのアミノ酸で共通の症状がみられた。L-リシン塩酸塩 22mmol/kg 及び L-アルギニン塩酸塩 18mmol/kg は、ヒトでの用量に体表面積換算するとそれぞれ 643mg/kg 及び 613mg/kg に相当する。

しかし、この実験では、動物実験における推奨容量を超えた量を注入しており、対照群の設定がないため、結果が正しく評価されていない可能性がある。

③イヌ^{22,23)}

雌イヌ (雑種、例数不明) に L-リシン又は L-アルギニンを投与し、カリウムの血漿中濃度と排泄率を評価した²²⁾。L-リシン 20、40、80 μ mol/kg/min、又は L-アルギニン 40 μ mol/kg/min の静脈内持続投与 (1 時間) において、L-リシンの注入量依存的にカリウム濃度の上昇 (血漿中リシン濃度の 10mEq/L 増加に伴って血漿中カリウム濃度が 1.0~1.5mEq/L 上昇) が観察され、カリウムクリアランス (カリウムクリアランス/クレアチニンクリアランス比: Ck/Ccr) は、投与前、20、40、80 μ mol/kg/min でそれぞれ平均 0.40、0.49、0.85、1.2 であった。また、左腎動脈へ直接リシンを注入した実験では、L-リシンの排泄量の増加とともにカリウムクリアランスが増加し、注入速度を 90 μ mol/kg/min にすると Ck/Ccr は平均で 0.5 上昇した (平均 Ck/Ccr: 投与前 0.39、L-リシン投与後 0.90、n=5)。また、L-アルギニン 40 μ mol/kg/min 注入時の最大 Ck/Ccr は平均 1.3 であった。

麻酔下の雌イヌ (雑種) に L-リシン塩酸塩を静脈内注入して血清及び尿の生化学検査を行った²³⁾。10mg/kg/min 注入開始後 20 分から重炭酸塩の排泄がみられた ($p < 0.05$)。血漿及び尿の生化学検査での変化は、いずれも注入開始後 20 分からみられた。尿には L-リシンが検出され、尿の浸透圧は減少した ($p < 0.05$)。血漿中ナトリウム濃度は L-リシン注入量が多いほど減少した ($p < 0.05$)。L-リシンにより、腎臓の血流量は減少したが (投与後 1 時間で $p < 0.05$)、糸球体濾過量の変化はみられなかった (N.S.) (いずれも vs 投与前; Student's t test、n=9)。

腎門部を結紮したイヌに L-リシンを注入すると高カリウム血症がみられ、L-リシンが細胞へ取り込まれ、貯蔵された。重炭酸塩の上昇は 20mg/kg/min の投与後にみられた ($p < 0.05$ 、処置動物 n=7、対照動物 n=4)。一方、重炭酸塩量は 5mg/kg/min 投与により 0.01~0.05mEq/L の変化がみられた (N.S.) (いずれも vs 投与前; Student's t test、n=4)。

これらの結果から、臨床用量の 3~4 倍に相当する用量では、重炭酸塩の近位尿管での再吸収阻害が部分的

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

に生じ、重炭酸塩尿排泄率を上昇させることが示唆された。

2) L-リシン及びL-アルギニンの混合液（イヌ）^{21,24)}

動物における L-リシン及び L-アルギニン混合液に関する毒性情報はアミノ酸混液を用いた実験から推測した^{21,24)}。

アミノ酸混液のLD₅₀から予測した個々のアミノ酸のLD₅₀はアルギニン塩酸塩で31.0mmol/kg及びリシン塩酸塩で30.6mmol/kg、実測値はそれぞれ38.0mmol/kg及び53.7mmol/kgであり²¹⁾、また、L-アルギニンはL-リシンを含む他のアミノ酸でみられる毒性に対して保護作用がある^{21,24)}。

雌イヌ（雑種、n=14）を用いた検討において、L-アルギニンを含まないアミノ酸の混液を投与したところ、注入開始から3時間まで血中アンモニア濃度の上昇がみられた。7.4～10mg N/kg/minで60分間アミノ酸混液を注入した実験では、死亡個体が認められたが、アミノ酸混液にL-アルギニンを添加した個体では、死亡又は毒性兆候がみられなかった。

アミノ酸混液投与の直前にL-アルギニンを投与した実験においては、血中アンモニア濃度の顕著な上昇はみられなかった。また、投与されたアミノ酸の総量や比率と血中アンモニア濃度の関係については、アミノ酸混液3000mg N/1時間及び4400mg N/1時間投与による血中アンモニア性窒素濃度は、それぞれ25.0γ/mL及び44.0γ/mLであり、L-アルギニン1%を併用すると2.8γ/mL及び3.0γ/mLとなった²⁴⁾。

これらの結果は、L-アルギニンはオルニチン回路を介し、血中のアンモニアを減少させることを示唆している。

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

文献から得られる情報を「Ⅸ. 2. (1) 単回投与毒性試験」に示した。臨床において、本剤の用量及び用法は限定的かつ、一般的なアミノ酸の薬物動態を示すことから、本剤の使用により慢性毒性が生じる可能性は低いと考えられる。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ライザケア輸液
処方箋医薬品^{注1} 注意一医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間

2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

液漏れの原因となるので、強い衝撃や鋭利なものとの接触等を避けること。

(解説)

本品の一次包装は、変形可能な 1000mL 容量の医療用ポリ塩化ビニル製の輸液バッグであり、欧州薬局方 (EP) に準拠する。鋭利なもの等で傷をつけると液漏れする可能性があるため、注意すること。また、本品の二次包装は優れた遮光性、水及び酸素のバリア機能を有し、油脂にも耐性があるラミネートフィルムを使用しているが、強い衝撃を加えると容器のバッグが破損する場合がありますので、取扱いに注意すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：なし
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2019年7月 (欧州経済領域)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2021年6月23日
承認番号：30300AMX00288000
薬価基準収載年月日：2021年8月12日
販売開始年月日：2021年9月29日

X. 管理的事項に関する項目

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年: 2021年6月23日~2027年6月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ライザケア輸液	3253416A1020	3253416A1020	1287028010101	622870201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Kwekkeboom DJ, et al. Neuroendocrinology. 2009;90(2):220-226. (PMID: 19713714)
- 2) Zaknun JJ, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 ;40(5):800-816. (PMID: 23389427)
- 3) Hope TA, et al. J Nucl Med. 2019;60(7):937-943. (PMID: 31263080)
- 4) 日本放射線腫瘍学会：放射線治療計画ガイドライン 2016 総論
- 5) Lassmann M, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(7):1405-1412. (PMID: 18491092)
- 6) 社内資料：海外第 I / II 相試験 (Erasmus MC 試験) サブスタディ (被曝線量評価) (ルタテラ静注 2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.6.2、2.7.2.2.1)
- 7) 承認時評価資料：国内第 I 相試験 (P-1515-11 試験) (ルタテラ静注 2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.3、2.7.6.1、2.7.4.2)
- 8) 承認時評価資料：国内第 I / II 相試験 (P-1515-12 試験) (ルタテラ静注 2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.4、2.7.6.9、2.7.4.2)
- 9) 社内資料：海外第 I / II 相試験 (Erasmus MC 試験) (ルタテラ静注 2021 年 6 月 23 日承認、CTD2.7.6.10、2.7.4.2)
- 10) Rolleman EJ, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(1):9-15. (PMID: 12483404)
- 11) Melis M, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32(10):1136-1143. (PMID: 15912401)
- 12) Vegt E, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(4):623-632. (PMID: 21170526)
- 13) Jamar F, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(4):510-518. (PMID: 12582815)
- 14) De Jong M, et al. Int J Cancer. 1998;75(3):406-411. (PMID: 9455802)
- 15) Verwijnen SM, et al. J Nucl Med. 2005;46(12):2057-2060. (PMID: 16330570)
- 16) Rolleman EJ, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34(2):219-227. (PMID: 17021812)
- 17) Behr TM, et al. Cancer Res. 1995;55(17):3825-3834. (PMID: 7641200)
- 18) Lapa C, et al. EJNMMI Res. 2014; 4:46-51. (PMID: 25977877)
- 19) Lapa C, et al. EJNMMI Res. 2014;4:74-81. (PMID: 25977880)
- 20) Boldt A, et al. Naunyn-Schmied Arch Pharmacol. 2009;380(4):293-301. (PMID: 19662383)
- 21) Gullino P, et al. Arch Biochem Biophys. 1956;64(2):319-332. (PMID: 13363440)
- 22) Dickerman HW, et al. Am J Physiol. 1964;206(2):403-408. (PMID: 14120449)
- 23) Gougoux A, et al. Kidney Int. 1978;14(3):215-227. (PMID: 102863)
- 24) Fahey JL, et al. Am J Physiol. 1958;192(2):311-317. (PMID: 13508876)

2. その他の参考文献

- 「I.1 開発の経緯」の項の参考文献
- i) Otte A, et al. Eur J Nucl Med. 1999;26(11):1439-1447. (PMID: 10552085)
 - ii) Bodei L, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(1):5-19. (PMID: 25273832)
 - iii) Kwekkeboom DJ, et al. Eur J Nucl Med. 2001;28(9):1319-1325. (PMID: 11585290)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤（販売名：ライザケア輸液）は、2019年7月には欧州経済領域31カ国において、ルテチウムオキソドトロオチド（ ^{177}Lu ）を用いたPRRTによる腎被曝の低減を効能・効果として承認を取得し、その後、香港、シンガポールで承認を受けている（2021年5月末時点）。

1) 欧州（EEA）の添付文書（European Medicines Agency; EMA 2019年7月）

国名	EEA（31カ国）
販売企業名	Advanced Accelerator Applications (France)
販売名	LysaKare 25g/25g solution for infusion
剤形・規格	One 1,000 mL bag contains 25g of L-arginine hydrochloride and 25g of L-lysine hydrochloride
承認年月日	承認年月日：2019年7月25日
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>LysaKare is indicated for reduction of renal radiation exposure during peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) with lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide in adults.</p>
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>LysaKare is indicated for administration with PRRT with lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide therefore, it should only be administered by a health care provider experienced in the use of PRRT.</p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Adults</i></p> <p>The recommended treatment regimen in adults consists of infusion of full bag of LysaKare concomitantly with lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide infusion, even when patients require PRRT dose reduction.</p> <p>Pre-treatment with an anti-emetic 30 minutes prior to start of LysaKare infusion is recommended to reduce the incidence of nausea and vomiting.</p> <p><i>Special populations</i></p> <p><u>Renal impairment</u></p> <p>Due to the potential for clinical complications related to volume overload and an increase of potassium in blood associated with the use of LysaKare, this product should not be administered in patients with creatinine clearance <30 mL/min.</p> <p>Care should be taken with LysaKare use in patients with creatinine clearance between 30 and 50 mL/min. Treatment with lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide is not recommended for patients with renal function between 30 and 50 mL/min therefore, the benefit risk for these patients will always need to be weighed carefully, which should include consideration of an increased risk for transient hyperkalaemia in these patients (see section 4.4).</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>The safety and efficacy of LysaKare in children less than 18 years have not been established.</p> <p>No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>For intravenous use.</p> <p>LysaKare should be administered as a 4-hour infusion (250 mL/hour) starting 30 minutes prior to administration of lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide to achieve optimal renal protection.</p> <p>LysaKare and lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide must be given through a separate infusion line.</p>

XII. 参考資料

2) 本邦における効能又は効果、用法及び用量

国内の承認内容は以下のとおりである。

4. 効能又は効果： ルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) による腎被曝の低減
6. 用法及び用量： 通常、成人にはルテチウムオキシドトレオチド (^{177}Lu) 投与開始 30 分前より 1 回 1000mL を 4 時間かけて点滴静注する。

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦等への投与に関する情報

EMAの添付文書(2019年7月)に記載された妊婦等への投与に関する情報は以下のとおりである。

• 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

There is no relevant use of this medicinal product in women of childbearing potential since lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide is contraindicated during established or suspected pregnancy or when pregnancy has not been excluded due to the risk associated with the ionizing radiation (see section 4.1).

Pregnancy

There are no data on the use of arginine and lysine in pregnant women.

Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Breast-feeding

Arginine and lysine, being naturally occurring amino acids, are excreted in human milk, but effects on the breastfed newborns/infants are unlikely. Breast-feeding should be avoided during treatment with lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide.

Fertility

There are no data on the effects of arginine and lysine on fertility.

本邦における本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は設定されていない。

2) 小児に関する海外情報

EEA では 18 歳未満の小児等に対する本剤の適応はなく、EMA の添付文書（2019 年 7 月）に記載された小児に関する情報は以下のとおりである。

• 4.2 Posology and method of administration

Paediatric population

The safety and efficacy of LysaKare in children less than 18 years have not been established.

No data are available. (「XII. 1. 主な外国での発売状況」の項参照)

• 5.2 Pharmacokinetic properties

Paediatric population

No pharmacokinetic data are available on the use of arginine and lysine at the same dose as LysaKare and for the same indication in paediatric patients.

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

FUJIFILM

製造販売元
富士フイルム 富山化学株式会社

輸入先
Advanced Accelerator Applications 社

文献請求先及び問い合わせ先
〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル TEL03(5250)2620

2021 年 9 月改訂
1210904011
LYS-3-002