資料

国内未承認放射性医薬品の現状について（7）

（公社）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※

はじめに

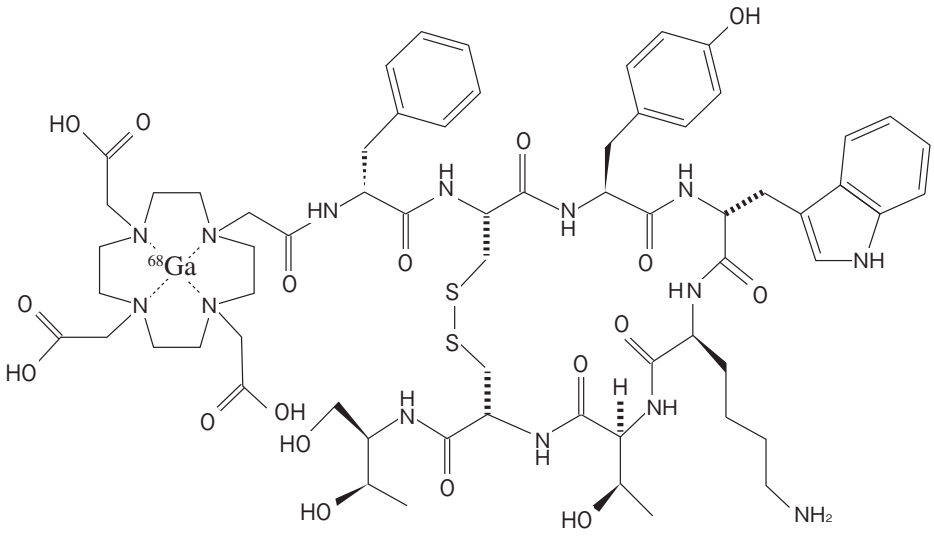
海外では使用が認められているが，国内では承認されていない医薬品や適応外薬（以下，国内未承認薬と言う）に関する情報は，新しい医薬品の開発・普及を促進する上で有益である。そこで，日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品専門委員会では，我が国における新しい放射性医薬品の開発・普及の促進のために，放射性医薬品分野における国内未承認薬の現状を総覧する目的で，「国内未承認放射性医薬品の現状について」を本誌に6報にわたって掲載した[1]。本専門委員会では，その後も引き続き国内未承認薬に関する情報を収集し，随時本誌にて紹介していくことにしており，今回新たな国内未承認薬について情報を得たので，ここに紹介する。なお，この情報は2021年3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。

〈開発，承認の経緯及び効果・効能〉

^{68}Ga-DOTATOC注射液は，ソマトスタチン受容体サブタイプ2（SSTR2）を発現する，成人・小児神経内分泌腫瘍（NET）のPET検査に使用されるGa-68標識放射性診断薬である。DOTATOCは，1997年にde Jongらが，In-111標識体がOctreoScanとして用いられているペンテトレオチド（DTPA-octreotide）について，キレート部位を様々な金属核種と安定な錯体を形成するDOTAとし，3位のPheをTyrとしたものであり[2]，これを2001年にHenze

Ga 68 DOTATOC INJECTION

一般名：^{68}Ga-DOTATOC（注射薬）
構造式：



参考文献3）より引用

らがPETイメージングを目的としてGa-68で標識し，報告したものが本剤の化合物である[4]。本剤は^{68}Ga-DOTATOC注射液として2019年8月にFDAの承認を受けた[3]。既に本稿で紹介したNETSPOT（^{68}Ga-dotatate）と類似の構造を有するGa-68標識体である（DOTATOCでは8位のアミノ酸がトレオニノールとなっている）[5]。

NETは神経内分泌系（胃，小腸，膵臓，肺等）のホルモン産生細胞から生じる良性あるいは悪性の腫瘍である。NETは内分泌系を調節するホルモンの1つであるソマトスタチンに対する受容体を発現する。^{68}Ga-DOTATOCは，ソマトスタチンの誘導体であり，SSTR2に結合する。

〈標的への集積機序〉

^{68}Ga-DOTATOCは，Ga-68（DOTA0-Phe1-Tyr3）-octreotideとしても知られ，8個のアミノ酸からなる環状ペプチドにキレーターであるDOTAが結合し，Ga-68で標識されたものである。アミノ酸配列は H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr（ol）-OHであり，1つのジスルフィド結合を持つ。

分子量は1489.65であり，化学構造は上述のとおりである。

^{68}Ga-DOTATOCは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持つ。SSTR2を過剰発現する悪性腫瘍細胞等に結合する。

〈臨床成績〉

^{68}Ga-DOTATOC注射液の有効性は以下の2つの非盲検単群試験（研究A, B）により評価された。

研究Aでは，220人の成人NET患者（疑いを含む）に対し，^{68}Ga-DOTATOC PETを用いて独立した2名の読影者により盲検下に評価された。220人中178人の患者（81%）は^{68}Ga-DOTATOC PET検査の時点で腫瘍の既往歴があった。220人中177人の患者では有効性評価のための十分な参照データが利用可能であった。参照データと比較したところ，^{68}Ga-DOTATOC PETの感度90.6%，特異度87.5%だった。

研究Bは，組織学的にNET陽性又は他のSSTR陽性腫瘍を有する62人の患者を対象とし，^{68}Ga-DOTATOCの有効性を評価した。62人中59人で有効性評価のための十分な参照データが利用可能であり，^{68}Ga-DOTATOC PETの感度91%，特異度75%だった。

〈体内動態〉

^{68}Ga-DOTATOCは，下垂体，甲状腺，脾臓，副腎，腎臓，膵臓，前立腺，肝臓，唾液腺等，SSTR2を発現するすべての臓器に分布する。肺及びリンパ節への取込みは，他のSSTR2発現臓器と比較して低い。

投与後2～4時間で投与量の約16%が尿中に排泄される。

〈吸収線量〉

^{68}Ga-DOTATOCを投与された患者の臓器・組織の推定被ばく線量を**表1**に示す。

表1　^{68}Ga-DOTATOCを投与した際の成人の臓器・組織における推定被ばく線量[3]

臓器・組織	吸収線量（μGy/MBq）
膀胱壁	119
脾臓	108
腎臓	82
副腎	77
肝臓	41
赤色骨髄	16
胆嚢壁	15
肺	7
全身	14
実効線量	21μSv/MBq

〈使用上の注意事項〉

^{68}Ga-DOTATOCの取込みは組織内SSTR2の存在量と密度を反映している。ソマトスタチン受容体を持たないNET腫瘍は可視化されない。しかし，ソマトスタチン受容体を発現している他の様々な腫瘍でも取込みが認められる。更に，甲状腺疾患や亜急性炎症，膵臓の鉤状突起への生理的な集積が認められることがある。

非放射性ソマトスタチン及びその誘導体は^{68}Ga-DOTATOCと競合してSSTR2に結合する。長時間作用型のソマトスタチン誘導体を使用する場合は，その使用前に診断すべきである。また短時間作用型のソマトスタチン誘導体は診断の24時間前まででであれば使用できる。

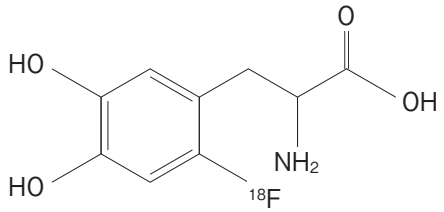
妊婦に対する影響は調べられていない。授乳等に関する情報はない。投与8時間は授乳を中断し，母乳を廃棄することが推奨される。

〈 参 考 文 献 〉

1）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，国内未承認放射性医薬品の現状について, *Isotope News,* **708**, 25-43（2013）（(2）～（6）も *Isotope News* に掲載）
https://www.jrias.or.jp/report/cat4/419.html
2）M de Jong, *et.al., Eur. J. Nucl. Med,* **24**, 368–371（1997）
3）製品添付文書 URL
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210828s000lbl.pdf
4）M Henze, *et.al., J. Nucl. Med,* **42**, 1053-1056（2001）
5）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，国内未承認放射性医薬品の現状について(4)，*Isotope News,* **749**, 47-51（2017）

FLUORODOPA F 18 Injection

一般名：^{18}F-Fluorodopa（注射薬）
構造式：



参考文献 1）より引用

本剤は既に本稿でも紹介した，欧州で既承認薬剤である IASOdopa[2] と同じものであり, 2019 年 10 月に米国でも承認されたものである [1]。

〈 参 考 文 献 〉

1）製品添付文書 URL
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/200655s000lbl.pdf
2）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，国内未承認放射性医薬品の現状について，*Isotope News*, **708**, 25-43（2013）

※放射性医薬品専門委員会
委員長:間賀田　泰寛（浜松医科大学光尖端医学教育研究センター），委員:秋澤　宏行（昭和薬科大学），上原　知也（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），桒原　健（日本病院薬剤師会），佐治　英郎（京都大学大学院薬学研究科），丸野　廣大（虎の門病院）