

2022年2月 日本アイソトープ協会 市民向け医療講演会

実臨床におけるNET（神経内分泌腫瘍）に対する
PRRT（ペプチド受容体放射性核種療法）



YOKOHAMA CITY UNIVERSITY

横浜市立大学医学研究科大学院
横浜市立大学附属病院

がん総合医科学
臨床腫瘍科
小林 規俊

演者の利益相反状態の開示

COI： 富士フイルム富山化学株式会社

本日の内容

PRRT（ペプチド受容体放射性核種療法）は、
2021年6月23日に、ソマトスタチン受容体陽性のNET
（神経内分泌腫瘍）を適応症として国内承認され、当院でも
10月6日よりPRRTが開始

- NETとはどんな病気？
- NETに対する従来の治療方法？
- PRRTとはどんな治療？
- PRRTの課題、今後の可能性について



3

NETとはどんな病気？

NET : Neuroendocrine Tumor
神経内分泌腫瘍

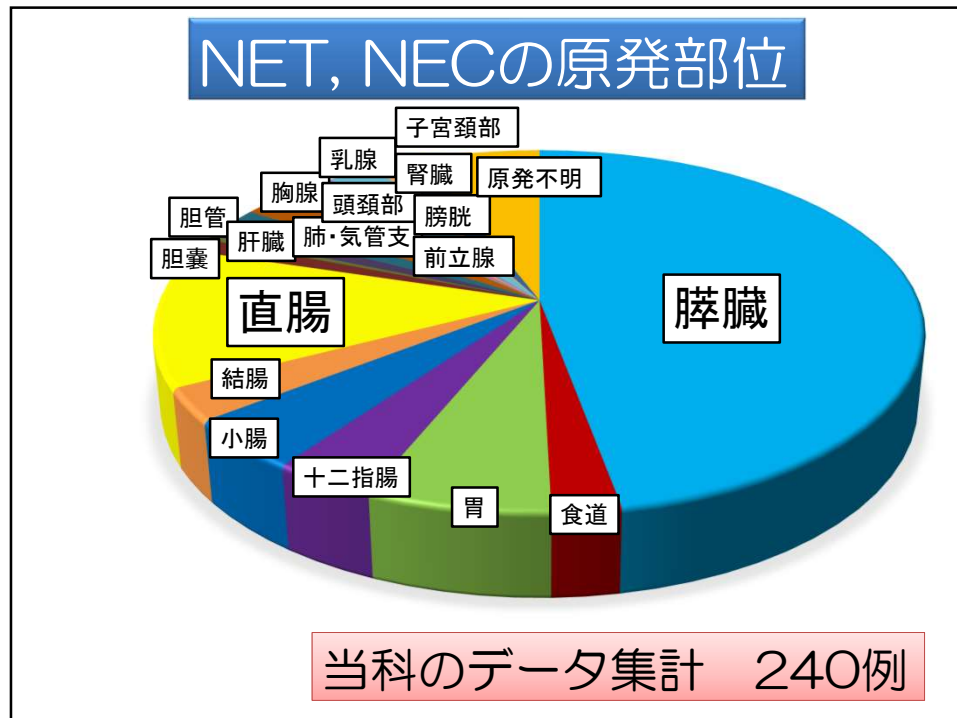
NEN: Neuroendocrine
Neoplasm



NEC: Neuroendocrine Carcinoma
神経内分泌がん

カルチノイド（がんもどき）

4



5

神経内分泌腫瘍 (NET) neuroendocrine tumor

肺 (27%)

消化器 (58%)

- 膵 (6.4%)
- 肝 (0.8%)
- 胃 (6.0%)
- 十二指腸 (3.8%)
- 空腸/回腸 (13.4%)
- 盲腸 (3.2%)
- 虫垂 (3.0%)
- 直腸 (17.2%)
- 結腸 (4.0%)

機能性NET

- 症状性NETとも呼ばれる
- 膵NETの30-40%、消化管NETの10-60%を占める
- 分泌するホルモンによって症状が異なる
 - ・インスリノーマ
 - ・ガストリノーマ (ノリンジャー・エリソン症候群)
 - ・VIPオーマ (WDHA症候群)
 - ・カルチノイド (カルチノイド症候群)
- 遠隔転移を伴う

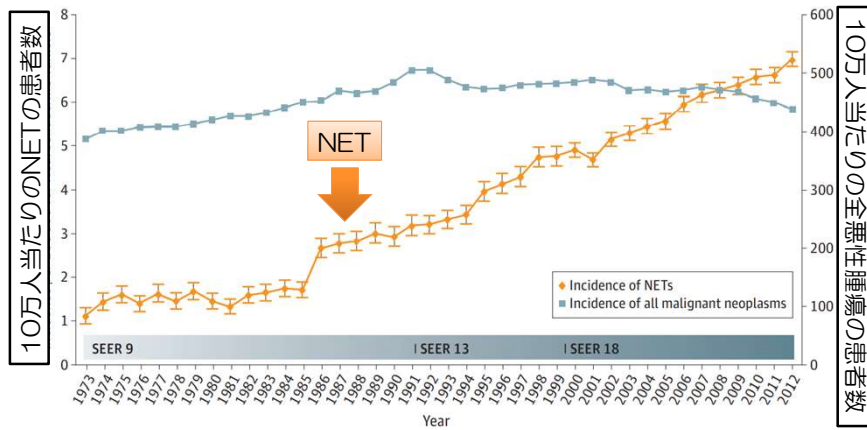
非機能性NET

- 無症状性NETとも呼ばれる
- 膵NETの60-70%、消化管NETの40-90%を占める
- ホルモン由来の症状はないが、進行例では腫瘍進展に伴う症状が認められる
- 遠隔転移を伴う

Yao JC, et al. J Clin Oncol. 2008;26:3063-3072.
Ramage JK, et al. Gut. 2005; 54: iv111and-Free Cancer Medicine, 6th ed. Hamilton, BC: Decker; 2003.

6

米国におけるNETの疫学データ

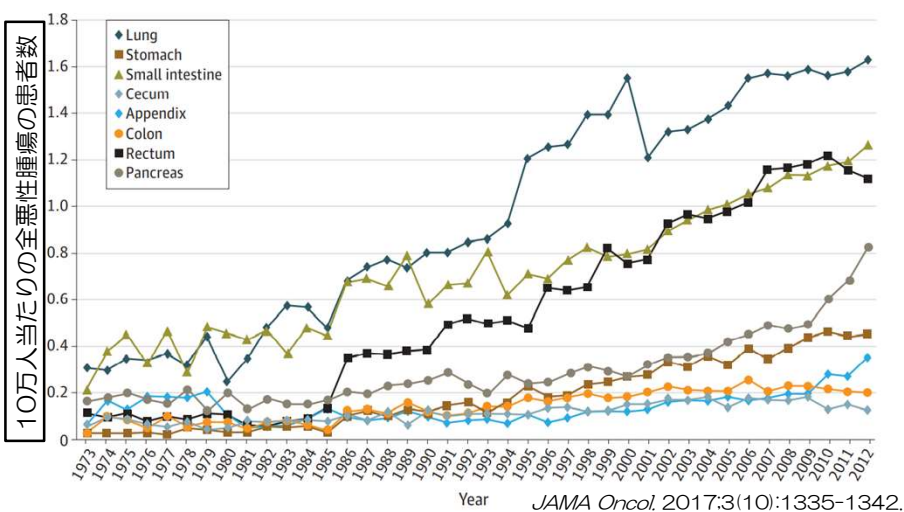


悪性腫瘍全体の中で、NETの増加傾向が著しい

JAMA Oncol. 2017;3(10):1335-1342.

7

米国におけるNETの疫学データ



肺>小腸>直腸>膵臓の順に多い

8

本邦の疫学調査(2010)

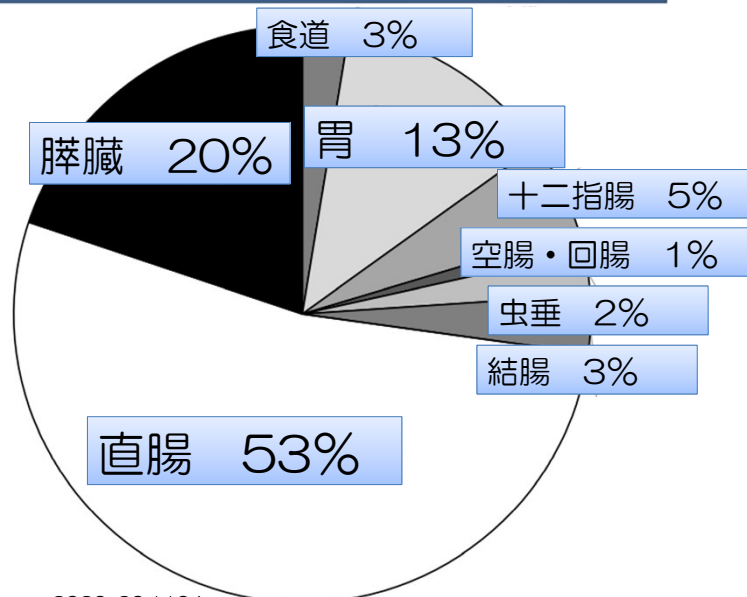
2010年のデータ	消化管NET	膵NET
1年間の受療者数	8,088人	3,379人
有病患者数（人口10万人あたり）	6.42人/年	2.69人/年
新規発症率（人口10万人あたり）	3.51人/年	1.27人/年

膵NET 1.2倍（非機能性NET 1.8倍）
消化管NET 1.8倍

Ito T, Igarashi H, et. al. *J Gastroenterol*. 2015; 50: 58-64.

9

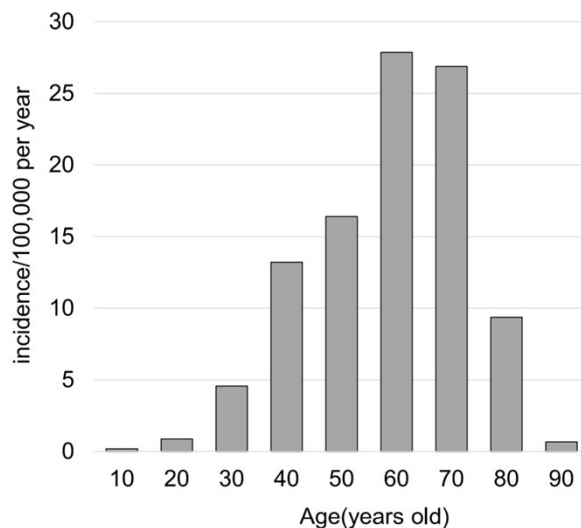
本邦におけるNETの原発部位



Masui et al. *BMC Cancer* 2020; 20:1104

10

本邦におけるNETの発症年齢

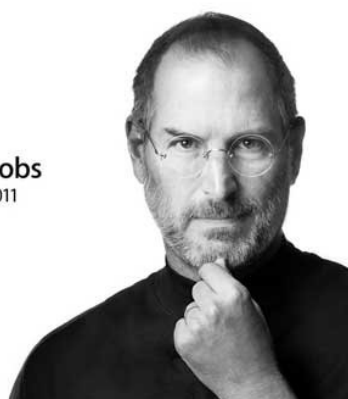


Masui et al. *BMC Cancer*. 2020 : 20:1104

11

膵神経内分泌腫瘍 膵NET

Steve Jobs
1955-2011



享年56歳

Year	Event	Treatment
2003年	診断	EUS-FNA
2004年		原発切除 肝切除術
2008年	再発	PRRT療法 化学療法
2009年		肝移植術
2011年		分子標的治療薬
2011年	永眠	

12

臨床症状（機能性NET）

- 低血糖症状（インスリノーマ）
- 難治性胃潰瘍 十二指腸潰瘍（ガストリノーマ）
- 下痢（ガストリノーマ、VIPオーマ）
- 腹痛
- 紅潮などカルチノイド症状

無症状（非機能性NET）の方が
むしろ多い

13

神経内分泌腫瘍の画像検査

➤ CT

検出感度は61～93%、特異度は71～100%
造影ダイナミックCTでは、膵内分泌腫瘍は通常造影剤注入後、20～30秒の後期動脈相（膵実質相とも呼ばれる）で高濃度の占拠性病変として同定される。 Fidler JL et al. Int J Cancer 30:73-85.2001.

➤ MRI

肝臓や膵臓検査に有用、Gd-EOBによる造影MRIやdiffusion weighted MRI（拡散強調画像）などが肝転移や膵の原発部位の精査に特に有用

➤ EUS-FNA

膵NETを診断するための最良の画像検査であり、感度86%（82 - 93%）特異度92%（範囲86 - 95%）。細胞診、組織診には細針吸引

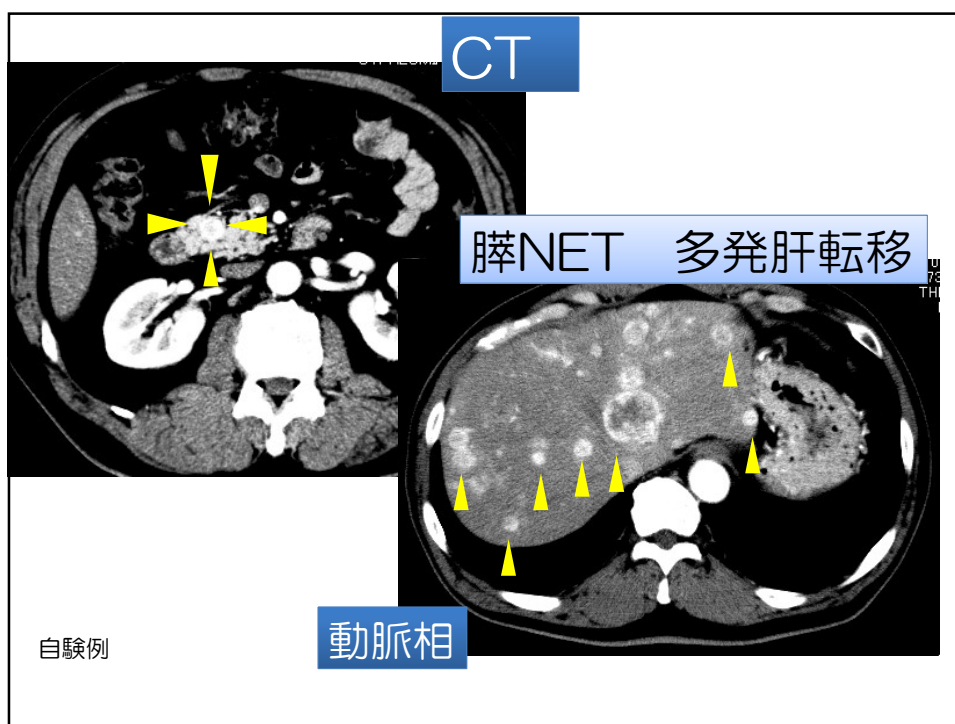
➤ SRS(ソマトスタチン受容体シンチグラフィー)

神経内分泌腫瘍では、高率にソマトスタチン受容体を発現することより有用

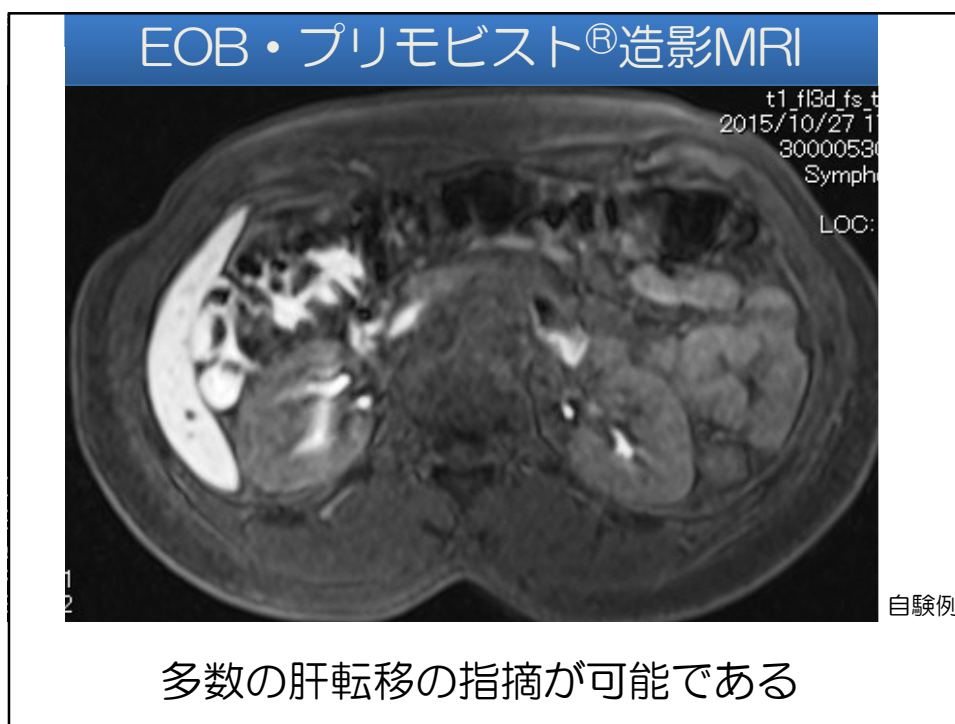
➤ FDG-PET検査

ブドウ糖代謝の亢進部位をとらえることで、悪性腫瘍の鑑別に有用な検査。¹⁴
神経内分泌腫瘍では、必ずしも集積しない

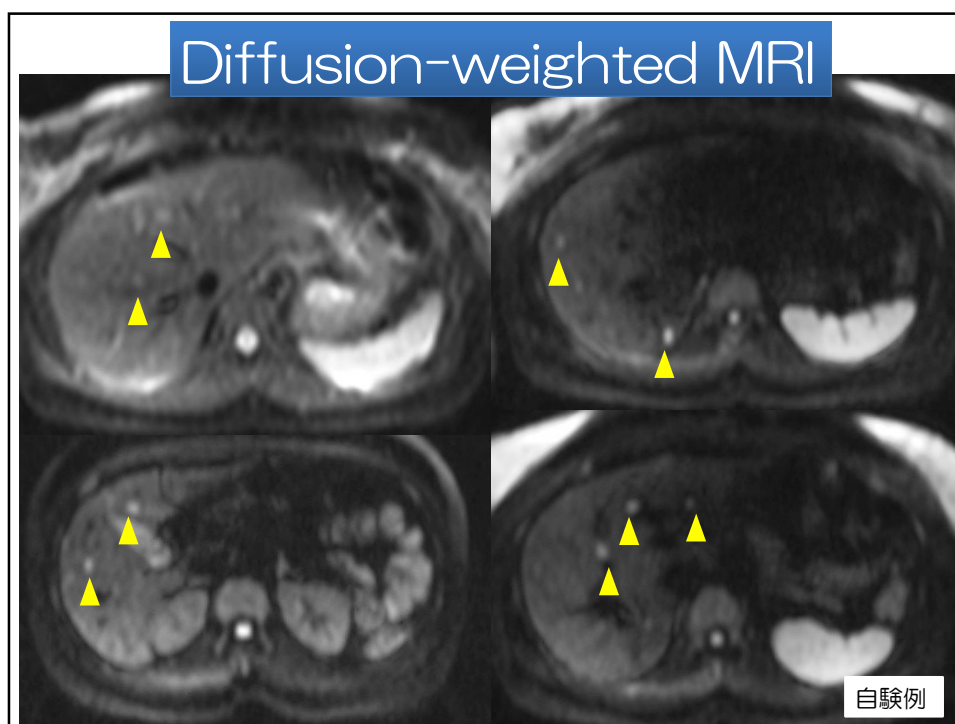
14



15



16



17

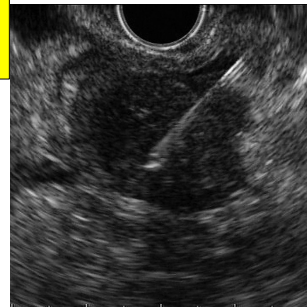
切除されたNET肝転移症例152例における
腫瘍径ごとのMRIによる感度

腫瘍径 (mm)	症例数	DW (%)	T2W FSE (%)	プリモビスト造影MRI (%)
≤10	91	64.8	44	34.1
>10 - <20	37	81.1	67.6	56.7
≥20	24	87.5	91.7	87.5
全症例	152	72.3	57.2	48

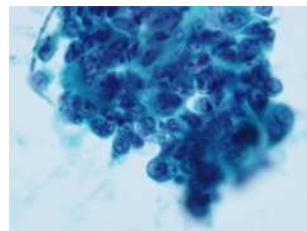
Gaspard d' Assignies, et. al. *Radiology* 2013 268: 390-399

18

EUS-FNA
(**E**ndoscopic **U**ltra **S**onographic
Fine **N**eedle **A**spiration)

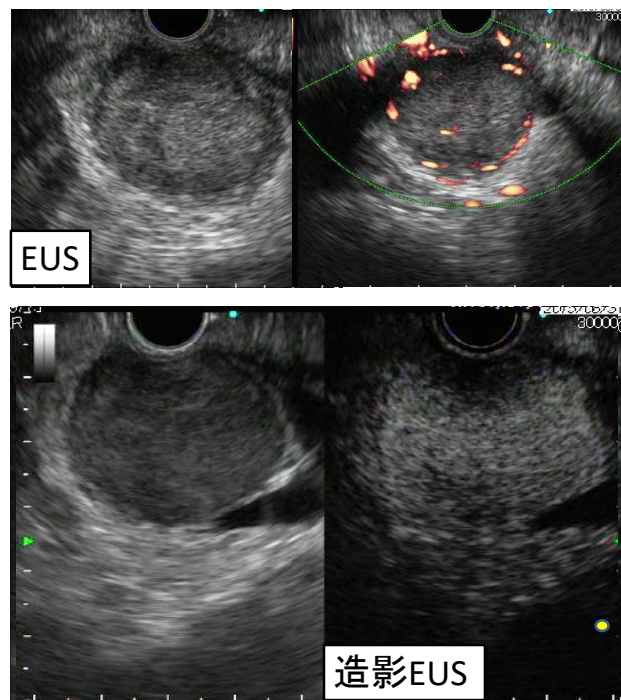


自験例



コンベックス型超音波内視鏡
(Olympus社製, GF-UCT260)

Olympus ホームページより



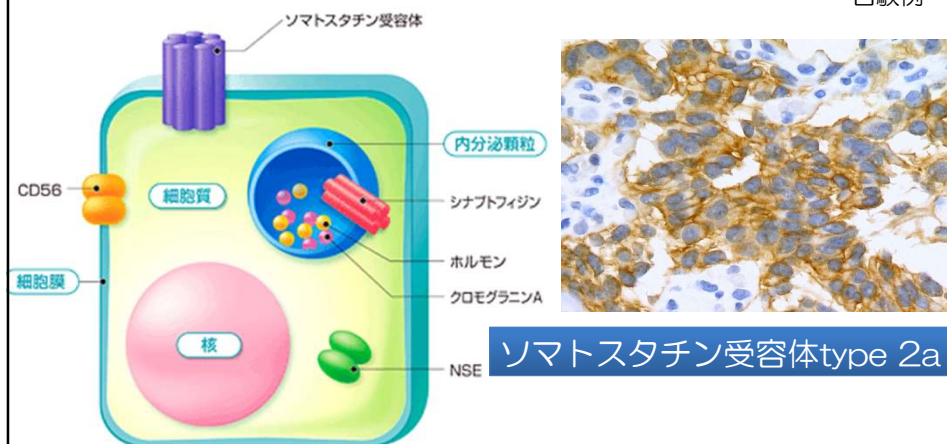
神経内分泌腫瘍の病理組織診断

- HE染色標本で、組織形態学的な増殖パターンと細胞診より疑われ、神経内分泌マーカーである、シナプトフィジンおよびクロモグラニンAの免疫組織化学的検出によって診断される。
- 高分化な神経内分泌腫瘍では、腫瘍細胞膜にソマトスタチン受容体（特にSSTR2）の高発現が認められる。
- WHO分類により、高分化なNETは、grade 1,2,3 に分類され、低分化なNECと区別されるようになった。
- Grade を決定するためには、ki67 による免疫染色が重要である。

21

典型的な神経内分泌腫瘍の細胞

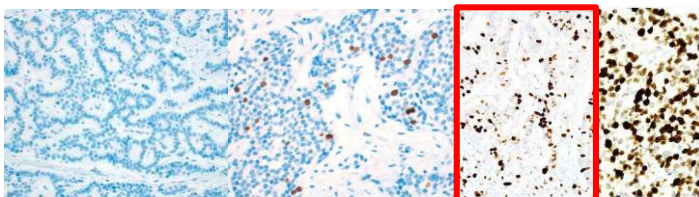
自験例



ノバルティスファーマ株式会社 ホームページより

22

膵・消化管NENのWHO分類2019



WHO	NET G1	G2	NET G3	NEC
Ki-67指数 (%)	<3	3-20	>20	
核分裂像数 (10HPF)	<2	2-20	>20	
臨床経過	緩徐 急速			
増殖能	低い 高い			
細胞学的形態	典型的配列 バラバラ			

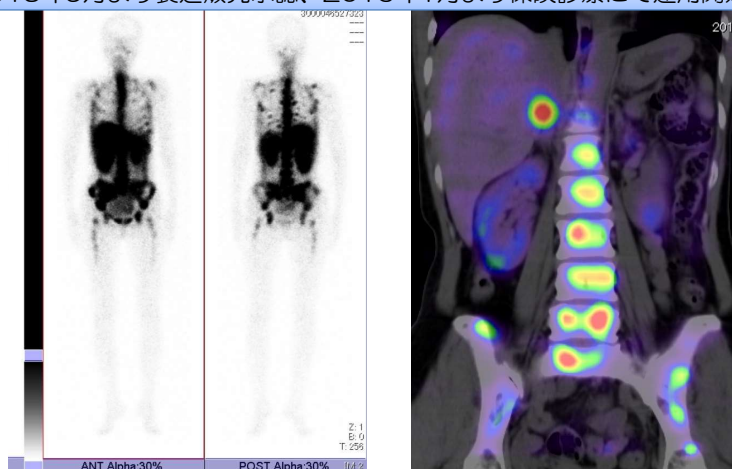
Somatostatin Receptor Imaging

¹⁸F-FDG PET/CT

Joo Y.K. et al. Annals of Diagnostic Pathology 29 (2017) 11-16

¹¹¹In-DTPA-octreotideによる
ソマトスタチン受容体シンチグラフィ
(オクトレオスキャン®)

2015年9月より製造販売承認、2016年1月より保険診療にて運用開始



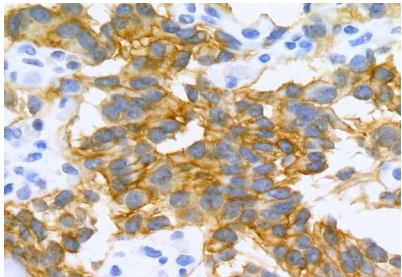
自験例

Planar画像（全身像）

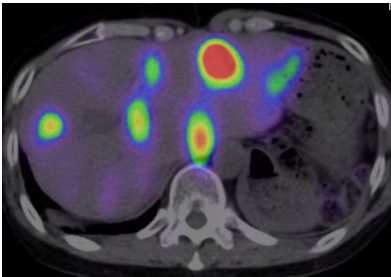
SPECT/CT画像

ソマトスタチン受容体と
オクトレオスキンの一致率

オクトレオスキャン	陽性	陰性	
免疫染色 (SSTR2a)			
陽性	26	2	93.1%
陰性	0	1	



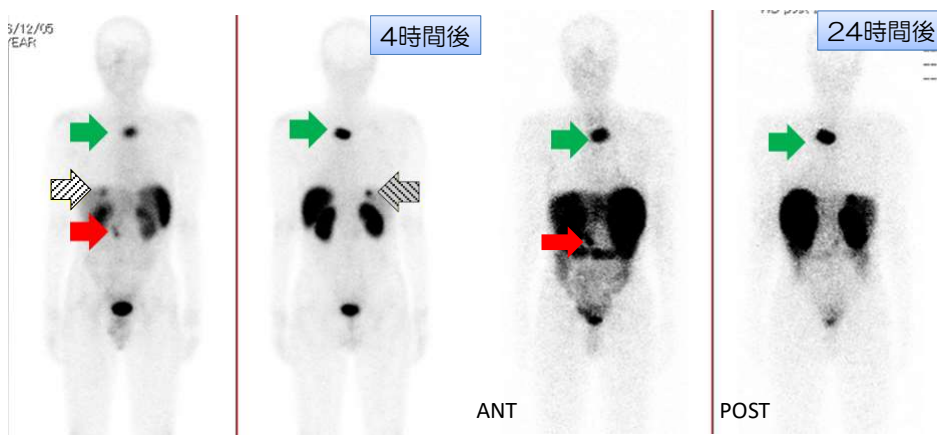
Score 0,1 : negative
Score 2,3 : positive



Score 0,1 : negative
Score 2,3,4 : positive

S Hasegawa, N Kobayashi et.al. *Digestion* 2017;96:13-20

Planar画像（全身像）



膵NET (G2) 術後、肝転移、骨転移、リンパ節転移

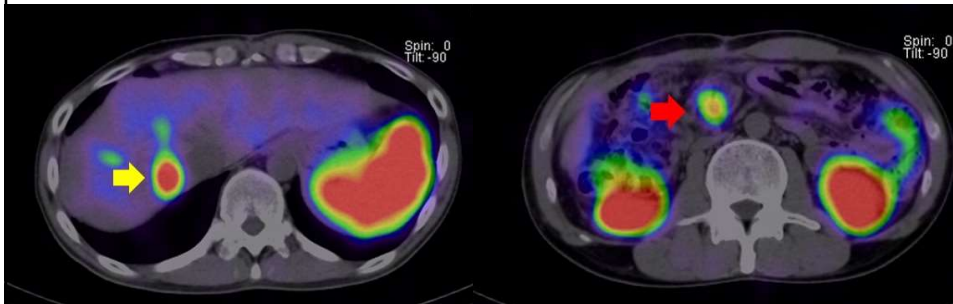
骨転移(➡)、肝転移(▨)、腹部リンパ節転移(➡)をそれぞれ認める。

自験例

SPECT/CT画像

SPECT/CT (4時間後)

SPECT/CT (4時間後)



膵NET (G2) 術後、肝転移、骨転移、リンパ節転移

肝転移(黄色矢印)、腹部リンパ節転移(赤色矢印)をそれぞれ認める。

自験例

27

オクトレオスキャン施行の意義

◆ 初期診断

胸郭NET、膵NET、中腸NET、後腸NETにオクトレオスキャンの実施を推奨

◆ フォローアップ

NET G1は1回/2年、NET G2/G3は1回/年のオクトレオスキャンの実施を推奨

◆ 診断のみならず治療戦略を決めるために、オクトレオスキャンにより、腫瘍でのソマトスタチン受容体の発現状況を確認し、ソマトスタチン受容体をターゲットとした治療薬が有効な患者を選別する。

ENETS, NANETS, NCCN ガイドラインより抜粋

28

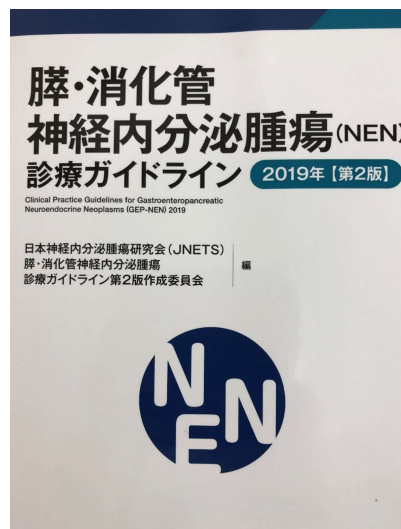
PRRT（ペプチド受容体放射性核種療法）は、
2021年6月23日に、ソマトスタチン受容体陽性のNET
（神経内分泌腫瘍）を適応症として国内承認され当院でも
10月6日よりPRRTが開始

- NETとはどんな病気？
- NETに対する従来の治療方法？
- PRRTとはどんな治療？
- PRRTの課題、今後の可能性について

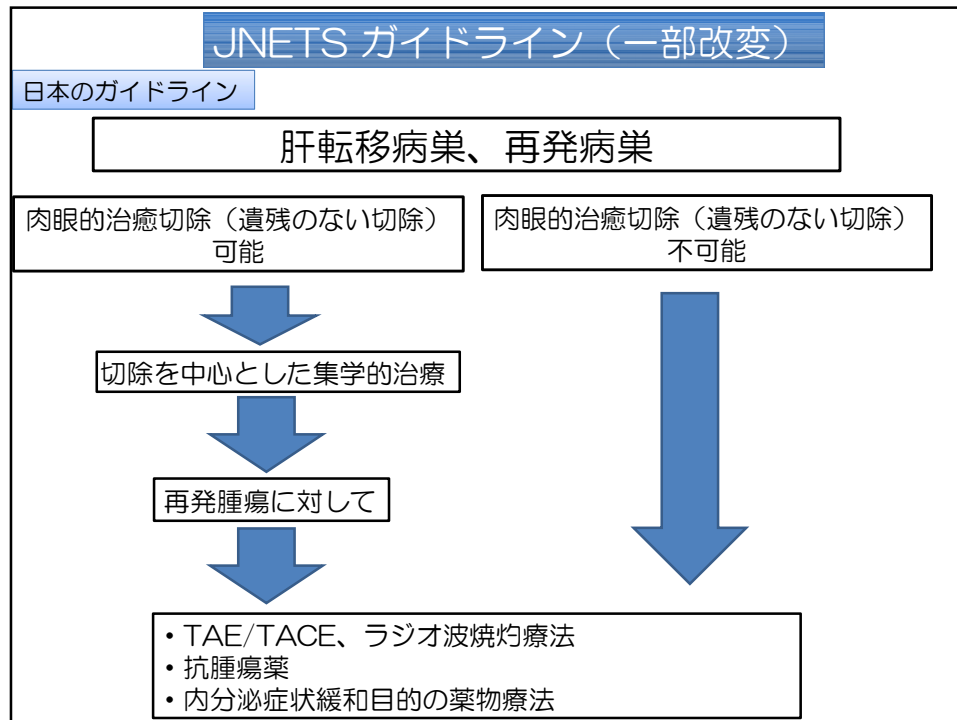


29

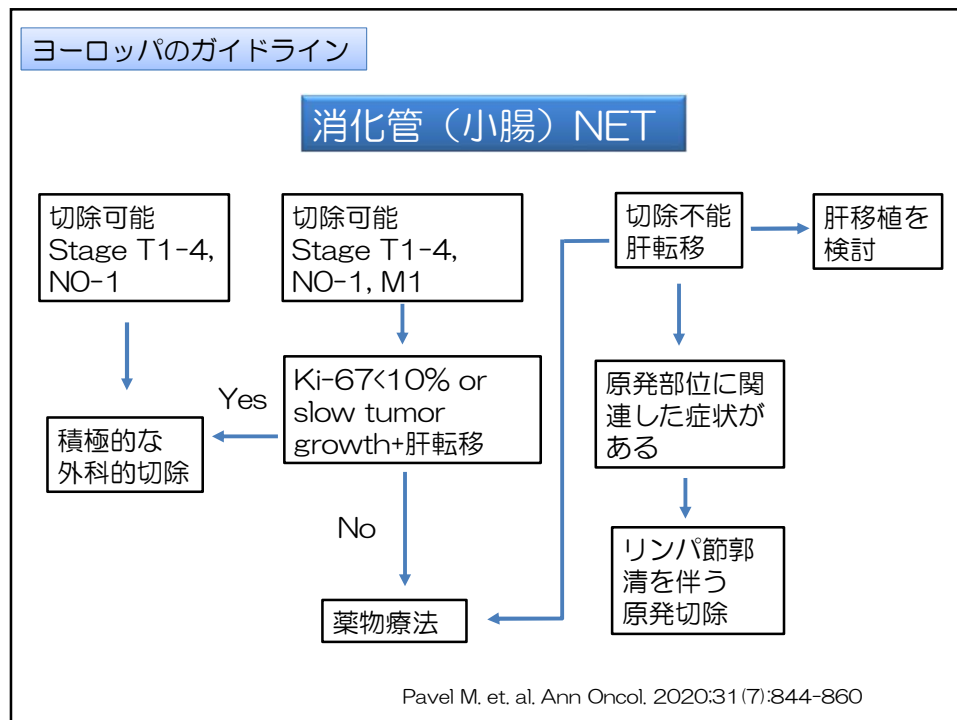
NEN診療ガイドライン



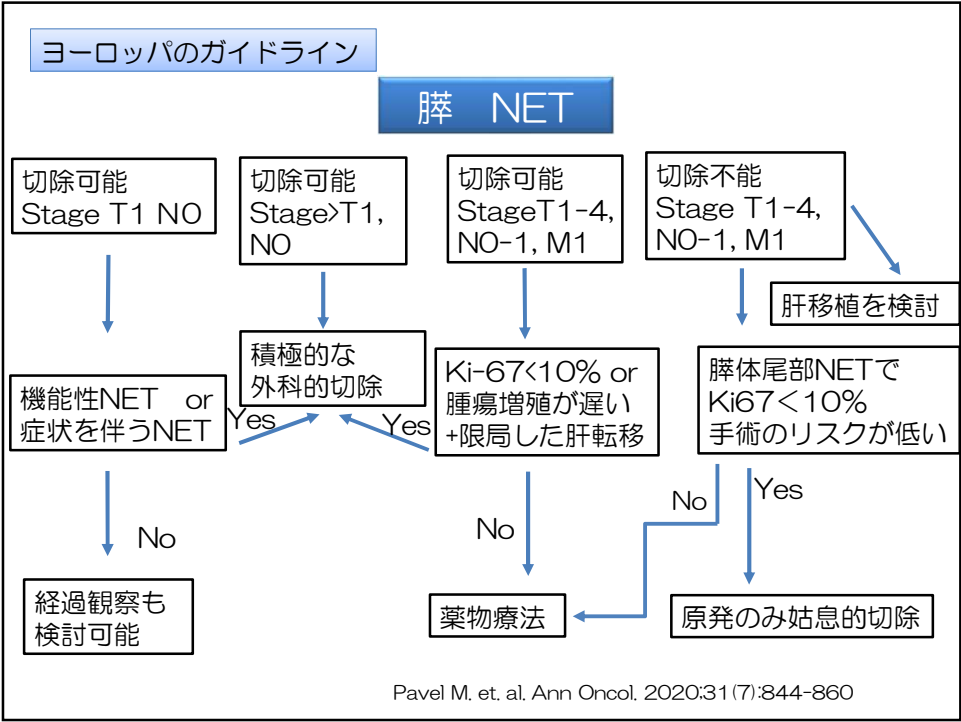
30



31



32



治療方針を決める上での重要な指標

- 原発（膵、消化管、その他）
- Ki67（原発、肝転移）
- 肝転移（腫瘍の量）
- ソマトスタチン受容体の発現
- 実際の治療による経過（腫瘍増殖不均一性）
- 患者希望（副作用、可能な治療を使い切る）

35

膵・消化管NENに対する治療法

日本のガイドライン	NET G1-3		NEC	
	膵原発	消化管原発	膵原発	消化管原発
WHO分類	G1: Ki-67<3% 核分裂像数<2 G2: Ki-67 3-20% 核分裂像数2-20 G3: Ki-67 >20% 核分裂像数>20	G1: Ki-67<3% 核分裂像数<2 G2: Ki-67 3-20% 核分裂像数2-20 G3: Ki-67 >20% 核分裂像数>20	Ki-67 >20% 核分裂像数>20	
局所療法	原発: 切除 転移: 切除, RFA [肝転移], TACE [肝転移]	原発: 切除, 内視鏡治療 転移: 切除, RFA [肝転移], TACE [肝転移]	切除±補助化学療法	
症状緩和: ソマトスタチンアナログ	オクトレオチド ランレオチド		オクトレオチド ランレオチド	
腫瘍制御: ソマトスタチンアナログ	ランレオチド		—	
腫瘍制御: 分子標的治療薬	エベロリムス スニチニブ		—	
腫瘍制御: 細胞障害性抗がん剤	ストレプトゾシン (テモゾロマイド)		エトボシド+シスプラチン イリノテカン+シスプラチン エトボシド+カルボプラチン	
腫瘍制御: 放射線	放射線 [骨転移, 脳転移] (PRRT)		放射線 [骨転移, 脳転移]	

RFA: ラジオ波焼灼療法, TACE: 肝動脈化学塞栓療法, PRRT: 放射性核種標識ペプチド治療。
NEN診療ガイドライン 2019年 第2版より引用

36

TACE（肝動脈塞栓術）

治療効果予測因子

原発が膵以外 (P=0.02)
 最初の治療がTACE (P=0.047)
 肝臓の腫瘍の量が30%以下 (P=0.013)

A Roche, T de Baere: Europ. Radiol 2003

カルチノイド（消化管） vs. 膵島腫瘍（膵臓） (66.7% vs 35.2%) (P=0.0001)

TACEは膵原発より消化管原発のほうが効果的
 肝転移の量が少ないほうが効果的
 肝動脈相で造影効果が強いほど効果的

per 2005

er 2007

生存期間

肝臓の腫瘍量が20%以下 (P=0.02 OR 2.71) Hur S, Vasc Interv Radiol 2013; 24:947-956
 肝外転移なし (P=0.0001 OR 5.09)
 肝臓の腫瘍量が50%以下 (P=0.0001) Sofocleous CT, J Vasc Interv Radiol 2014;25:22-30

持続性ソマトスタチンアナログマイクロスフェア型徐放性製剤 オクトレオチド酢酸塩(サンドスタチンLAR®)



消化管神経内分泌腫瘍に保険適用2011年4月

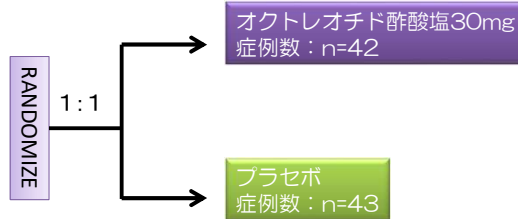
画像：ノバルティスファーマ株式会社ホームページより

消化管NETに対する オクトレオチド 酢酸塩の抗腫瘍効果

オクトレオチド徐放製剤 PROMID試験：海外第III相試験
試験デザイン：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照

中腸NET (N=85)

- ・ 初発、薬物療法未治療
- ・ 病理診断確定
- ・ 高分化型
- ・ 手術不能局所進展or 遠隔転移
- ・ KPS > 60%
- ・ カルチノイド症候群の有無は問わない

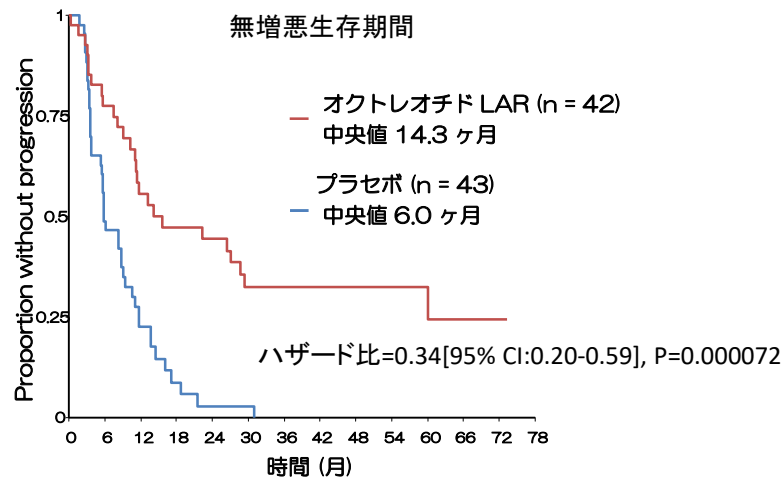


主要評価項目：TTP(無増悪期間)
副次評価項目：奏効率、全生存期間、症状改善、QOL

Rinke A et al. J Clin Oncol. 2009;27:4656-4663.

39

オクトレオチド 酢酸塩 vs. プラセボ (PROMID 試験) ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 第三相試験



Rinke A et al. J Clin Oncol. 2009;27:4656-4663.

40

持続性ソマトスタチンアナログ徐放性製剤
ランレオチド酢酸塩（ソマチュリン®）



2017年7月 膵・消化管神経内分泌腫瘍
に対して効能追加

画像：帝人ファーマ株式会社ホームページより

41

膵・消化管NETに対する
ソマトスタチンアナログ徐放製剤の抗腫瘍効果

ランレオチド酢酸塩

CLARINET：国際共同第Ⅲ相試験

試験デザイン：国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照

膵・消化管NET (N=204)

- ・ 病理診断確定
- ・ 計測可能病変 (CT/MRI)
- ・ G1/G2 高/中分化
- ・ Ki67 <10%
- ・ 手術不能局所進展or 遠隔転移
- ・ 非機能性のみ (PPIでコントロール可能なガストリノーマを含む)

RANDOMIZE

1:1

ランレオチド 120mg
症例数：n=101

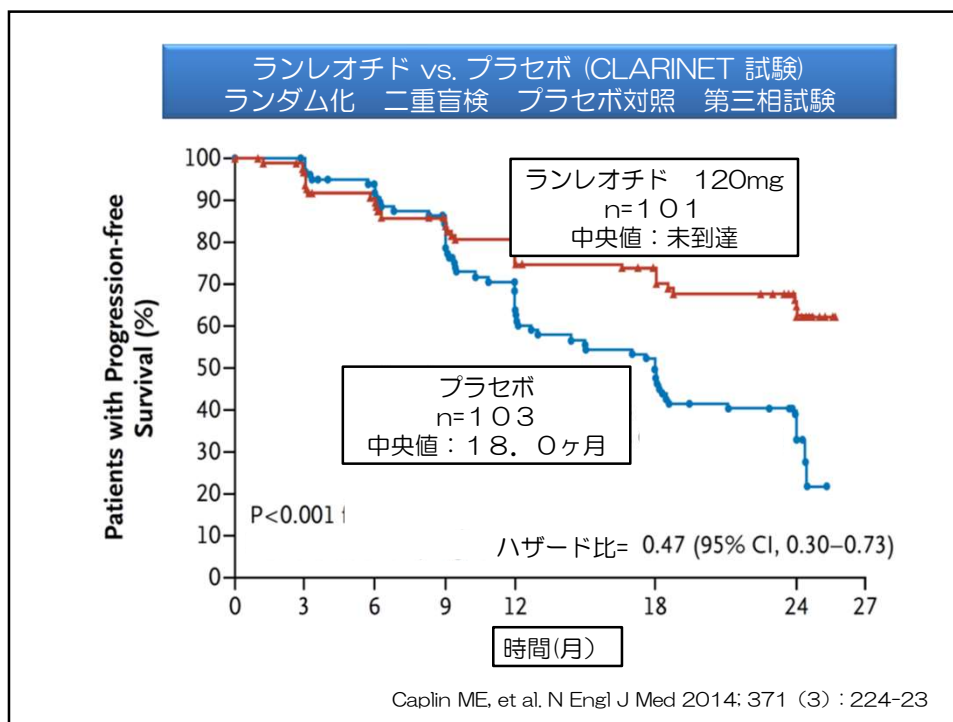
プラセボ
症例数：n=103

主要評価項目：PFS (無増悪生存期間)

副次評価項目：AE (有害事象)、PK (薬物動態)、QOL、CgA

Caplin ME, et al. N Engl J Med 2014; 371 (3) : 224-23

42



43

分子標的薬

エベロリムス（アフィニートール®）



海外の治験と同時に
日本で治験が施行されており
ドラッグ ラグなく保険認可された。

2011年12月 膵臓NETに対して保険承認
2016年8月 消化管、肺NETに対して保険適応

画像：ノバルティスファーマ株式会社ホームページより

44

分子標的薬

スニチニブリンゴ酸塩（スーテント®）



2012年8月 脾臓NETに対して保険承認

画像：ファイザー株式会社ホームページより

45

抗がん剤

ストレプトゾシン（ザノサー®）



2014年9月 脾臓、消化管NET保険承認

画像：ノーベルファーマ株式会社ホームページより

46

PRRT（ペプチド受容体放射性核種療法）は、
2021年6月23日に、ソマトスタチン受容体陽性のNET（神
経内分泌腫瘍）を適応症として国内承認され当院でも10月6
日よりPRRTが開始

- NETとはどんな病気？
- NETに対する従来の治療方法？
- PRRTとはどんな治療？
- PRRTの課題、今後の可能性について



47

PRRT

48

ESMO（欧州臨床腫瘍学会） ガイドライン

PRRTは、何らかの治療後に推奨される治療である。
中腸（小腸）原発のNETにおける前向き試験の結果から、すべてのPRRTを施行するための一般的な条件を満たした症例で、ソマトスタチンアナログによる治療後の二次治療として、推奨される。

膵原発NETに関しては、ランダム化した臨床試験による前向き研究がないことより、分子標的薬や化学療法が、優先される治療の選択肢であり、これらの治療の後に検討すべき治療である。

Pavel M et al. ESMO 2020

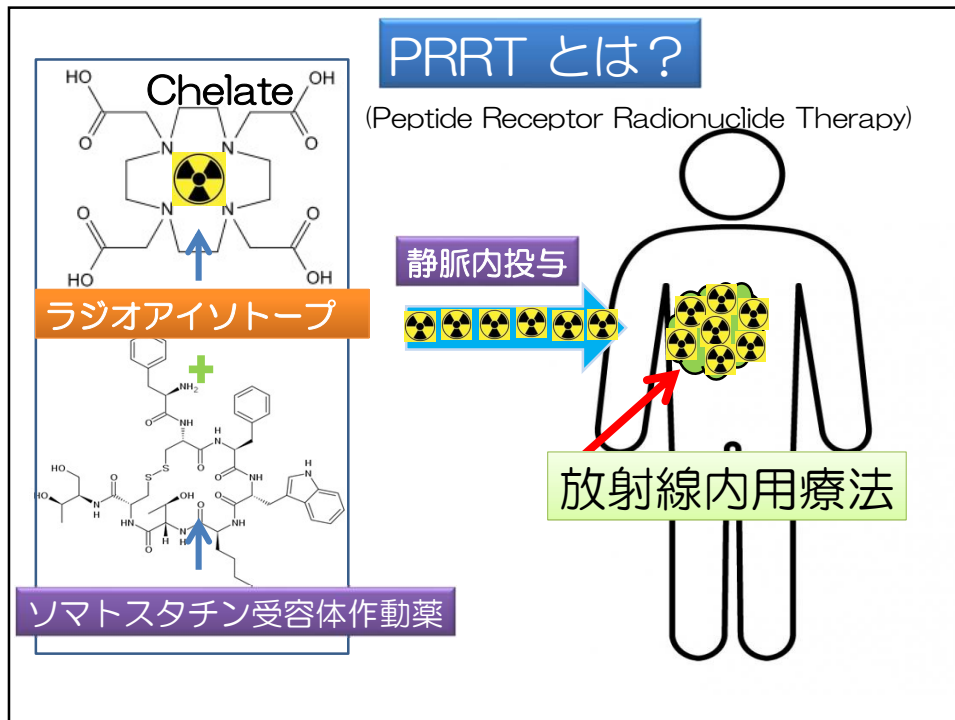
JNETS（日本神経内分泌腫瘍研究会） ガイドライン

PRRTの適応は、転移性または局所進行性で根治切除不能であり、ソマトスタチン受容体シンチグラフィー等の画像検査にて、ソマトスタチン受容体が陽性と判定された膵臓・消化管を含めたすべてのNETの症例であり、NECに対する有効性は示されていない。

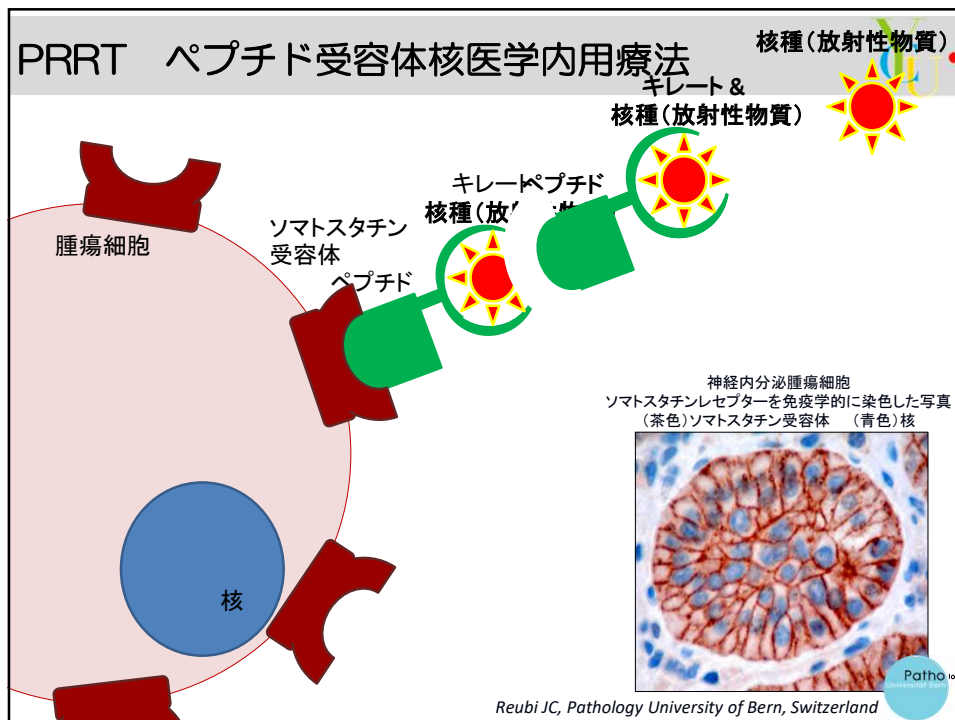
中腸NETに対しては、ソマトスタチンアナログにて増悪を認めた二次治療以降の治療として、膵臓を含むその他のNETに対しては既承認薬に無効例に対する代替治療として推奨されている。

PRRTは、急性期には、嘔気や食思不振などの副作用がみられるが、比較的軽微で一過性であることが多い。一方、中長期的には、白血病や骨髓異形成症候群等の血液系二次発がんや腎機能障害に関する報告が散見される。治療前の骨髓機能、肝機能、腎機能等、十分な臓器機能を有することが必要である。

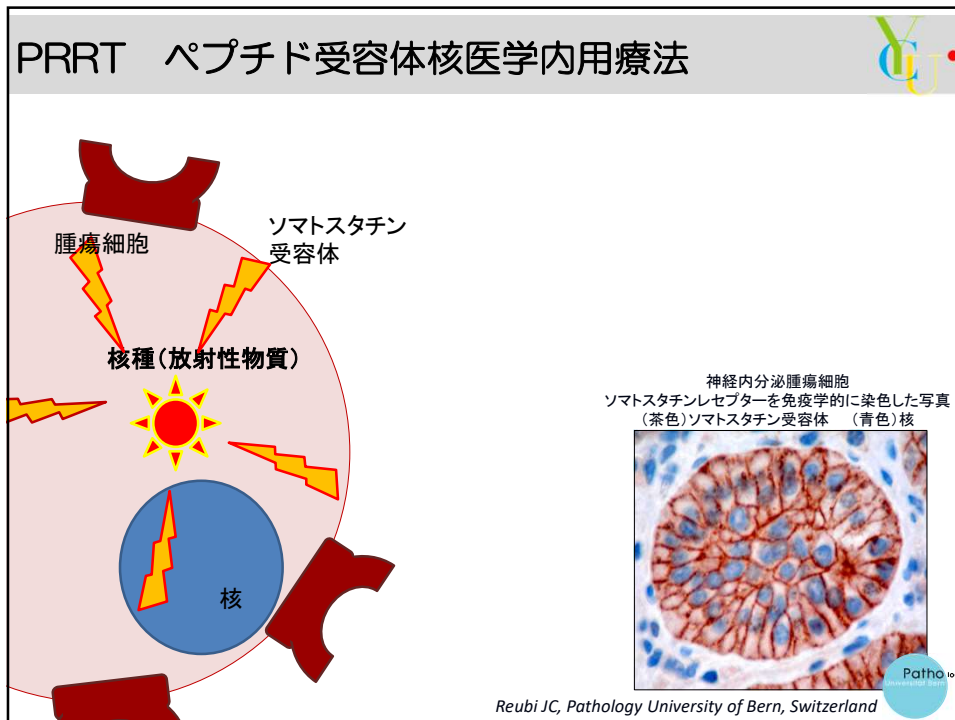
膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン 2019 年 第2版 改訂版 より



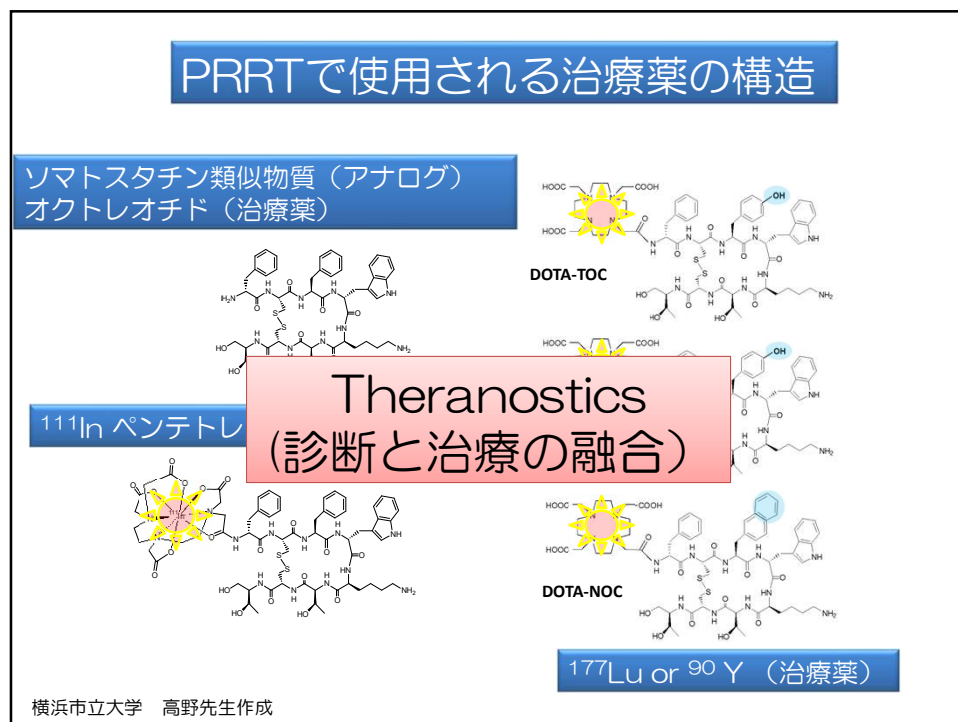
51



52



53



54

PRRTで使用する放射性同位元素

化学式	日本名	放射線の種類 (エネルギー の程度)	最大エネルギー	最大飛程距離	半減期
^{90}Y	イットリウム	β 線 (高)	2.27MeV	34mm	64時間
^{177}Lu	ルテチウム	β 線 (中) γ 線 (低)	0.5MeV	2mm	6.7 日

最近では、ルテチウムがPRRTでは用いられることが多い。
 ➤ γ 線を放出するため、診断としても用いることが可能である
 ➤ 最大飛程距離が短く、腎障害が比較的軽微である
 ➤ 比較的大きな腫瘍で、イットリウムが有用であるとの主張もある

PRRTの適応基準

- 膵臓・消化管等（原発臓器は問わない）切除不能神経内分泌腫瘍
- 病理学的診断がされており、Grade 1,2 であること
（Grade 3は高分化の場合NETG3のみ適応）
- ソマトスタチン受容体イメージング検査
（オクトレオスキャン®）で集積を認める
- 長時間作用型のソマトスタチンアナログの中止が可能である
- 腎、骨髄、肝機能が保たれている

ルテチウムオキシドトロチド（Lu-177）注射液を用いる
 核医学治療の適正使用マニュアル 第一版 （筆者一部改変、加筆）

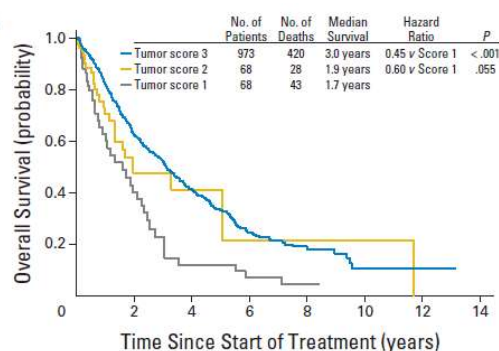
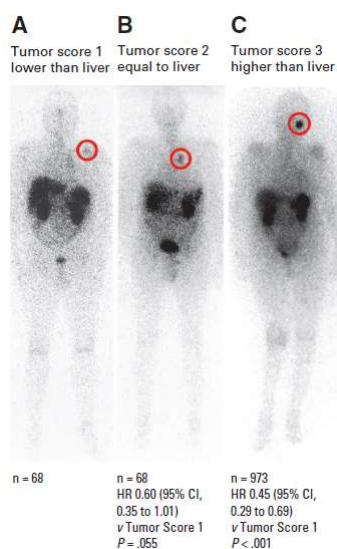
PRRTの除外基準

- 低分化なNEC、神経内分泌がん、小細胞がん、大細胞がん
- 分子標的薬、殺細胞性抗がん剤との併用
- 骨髄の25%以上におよぶ外照射治療歴
- 重篤な腎障害 血清クレアチン 1.7mg/dl 以下、クレアチンクリアランス 50ml/min 以下
- 重篤な骨髄抑制 WBC 2000/ μ l ヘモグロビン8.0g/dl 血小板 7.5×10^4 / μ l
- 重篤な肝障害 アルブミン3.0g/dl 以下
- 避妊に合意できない患者およびそのパートナー
- コントロール不良の糖尿病
- 突発性の尿失禁の起こりうる患者

ルテチウムオキシドトロオチド (Lu-177) 注射液を用いる
核医学治療の適正使用マニュアル 第一版 (筆者一部改変、加筆)

57

SRS はPRRT後の予後を予測することができる



Score 3 median OS 36 months
Score 2 median OS 22.8 months
Score 1 median OS 20.4 months

Imhof A et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:2416-2423.

58

ルテチウムオキソドトロチド(¹⁷⁷Lu) ルタテラ®によるPRRTの治療成績

Type of study	Reference	Total patient group	症例数	奏効率	病勢制御率	PFS (月)	OS (月)
Retrospective	Kwekkeboom 2003 ¹⁶	GEP-NET (N=35)	12	16%	75%	NS	NS
Retrospective	Kwekkeboom 2008 ¹⁷	GEP-NET (N=310)	91	42%	86%	NS	44
Phase 1/2	Budel 2011 ¹⁸	Unresectable or metastatic tumors (N=51) 80% with baseline PD	14	57%	79%	NS	NS
Phase 2	縮小割合 13~61% 無増悪生存期間 15~42ヶ月 生存期間 30~71ヶ月					29	NR
Retrospective						NS	NS
Retrospective						25	57
Retrospective						15	30
Retrospective	Brabander 2017 ²³	GEP or bronchial NET (N = 443) 54% with baseline PD	133	54%	84%	30	71
Expanded access trial	Hamidtabar 2017 ²⁴	NET and baseline PD (N = 144)	48	13%	50%	NS	NS
Phase 2	Sansovini 2017 ²⁵	Unresectable or metastatic G1/G2 panNET and baseline PD (N = 60)	60	30%	82%	29	NR
Prospective	Garske-Roman 2018 ²⁶	Metastatic NET (N = 200)	49*	45%	94%	27	42
Retrospective	Demirdal 2018 ²⁷	Metastatic or inoperable G1-3 NET (N = 186); 81% with baseline PD	62	61%	69%	42	57

PFS : Progression Free Survival, OS: Overall Survival, GEP: gastroenteropancreatic, pan: pancreas, WD: well differentiated, PD: progression disease, NS: not stated, NR: not reached, * pancreas or duodenal NET

59

頻度の多い副作用

- 悪心(64.3%)
- 嘔吐(52.7%)
- 疲労(37.5%)
- 下痢 (25.9%)
- 腹痛 (25.9%)
- 脱毛, めまい, 味覚異常
- 白血球減少 (54.5%)
- 好中球減少 (25.9%)
- 血小板減少 (52.7%)
- リンパ球減少 (89.3%)
- クレアチニン上昇 (83.9%)
- 高血糖 (81.3%)
- AST上昇 (49.1%)
- ALT上昇 (42.9%)

Strosberg J, et al. *N Engl J Med* 2017;376:125-35.

60

PRRTの副作用報告

発表者 (発表年)	使用する 治療薬	症例数	治療回数	累積投与量 (GBq)	重篤な腎障害 (Grade3/4) (%)	重篤な血液障害 (Grade 3/4) (%)
Valkema R, et. al. (2006)	⁹⁰ Y- DOTATOC	58	2-4	~1-15	3	1.7
Bushnell D, et. al. (2004)	⁹⁰ Y- DOTATOC	90	2-4	8.8-18.6	3.3	15.5
Imhof A, et. al. (2011)	⁹⁰ Y- DOTATOC	1109	2	3.7-37	9.2	12.8
Bodei L, et. al. (2011)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	51	3-4	3.7-29.2	1.9	0
Strosberg J, et. al. (2017)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	116	4	29.6	0.9	9.0
Kwekkeboom DJ, et. al.(2008)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	504	3-4	29.6- 37.8	0.4	9.5
Brabander T, et. al. (2017)	¹⁷⁷ Lu- DOTATATE	582	4	> 3.7 Max 29.6	0.3	10.0

61

臨床上問題となる副作用

➤ 二次性悪性腫瘍（血液系） 1.4～4.8%

MDS（骨髄異形成症候群） 1.4～2%
AML（急性骨髄性白血病） 0.4～0.7%

➤ 腫瘍崩壊症候群、ホルモン分泌異常（クリーゼ）

カルチノイド症候群に関連するホルモン症状（下痢または潮紅）があらわれることがある

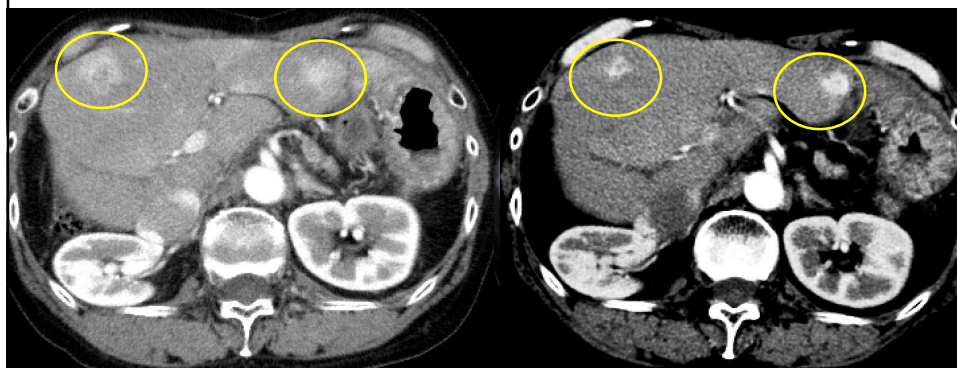
➤ 急性腎不全、腎機能障害(軽度の腎障害の遷延30%)

L Bodei, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21 (9):e431-e443.

62

Case 1: 50代 女性 膵NET (Grade2)

PRRT (^{90}Y and ^{177}Lu -DOTATOC)



2XX4年5月

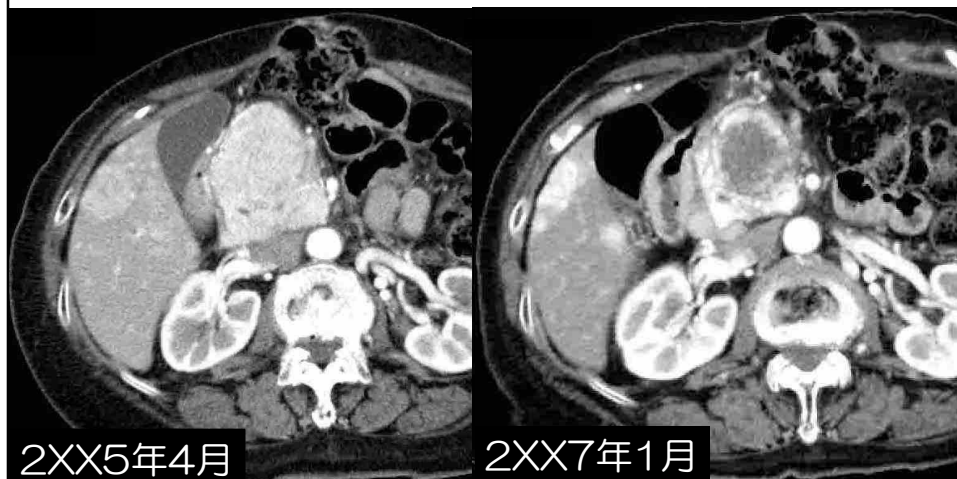
2XX5年2月

自験例

63

Case 2: 60代 女性 膵NET (Grade2)

PRRT (^{90}Y and ^{177}Lu -DOTATOC)



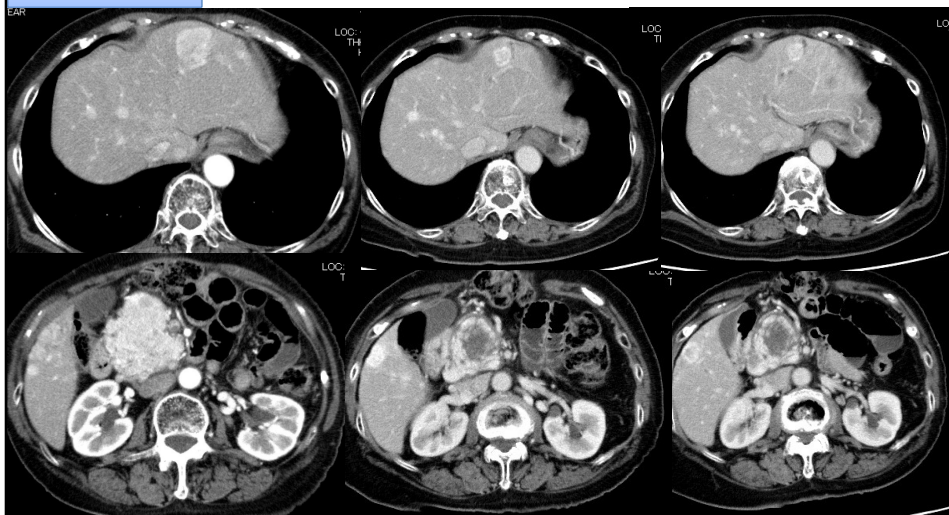
2XX5年4月

2XX7年1月

自験例

64

Case 2



2XX5年4月

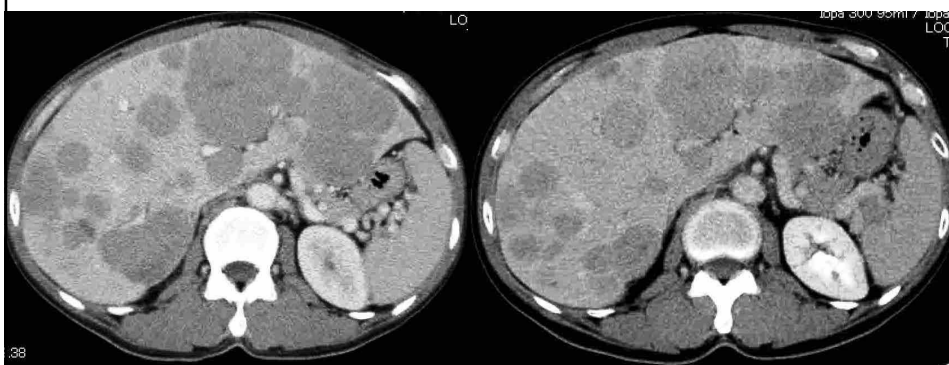
2XX7年8月

2XX8年1月

自験例

65

Case 3 : 60代 男性 直腸NET(Grade 2)



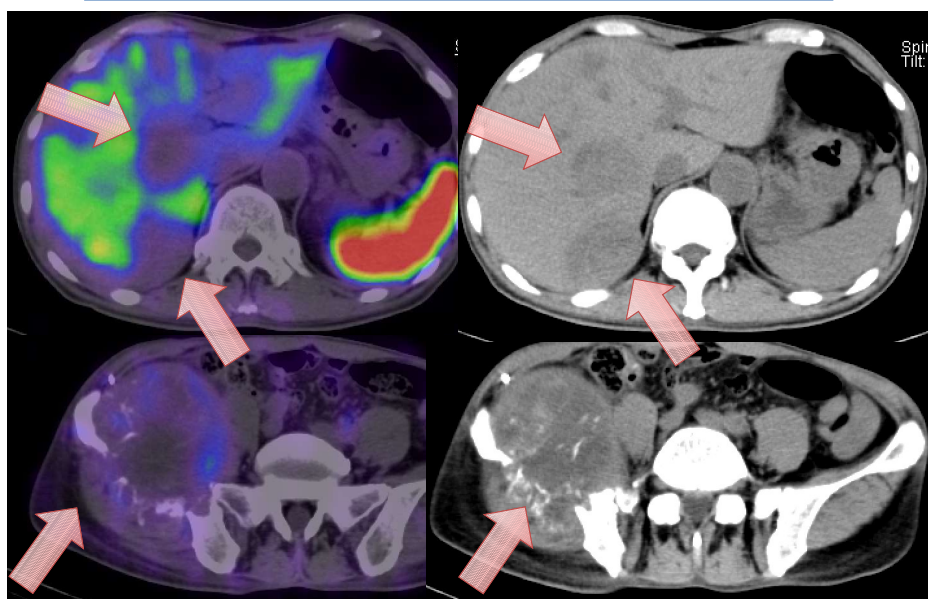
2XX6/4

2XX7/4

自験例

66

Case 4: 50代 男性 直腸NET G2



自験例

67

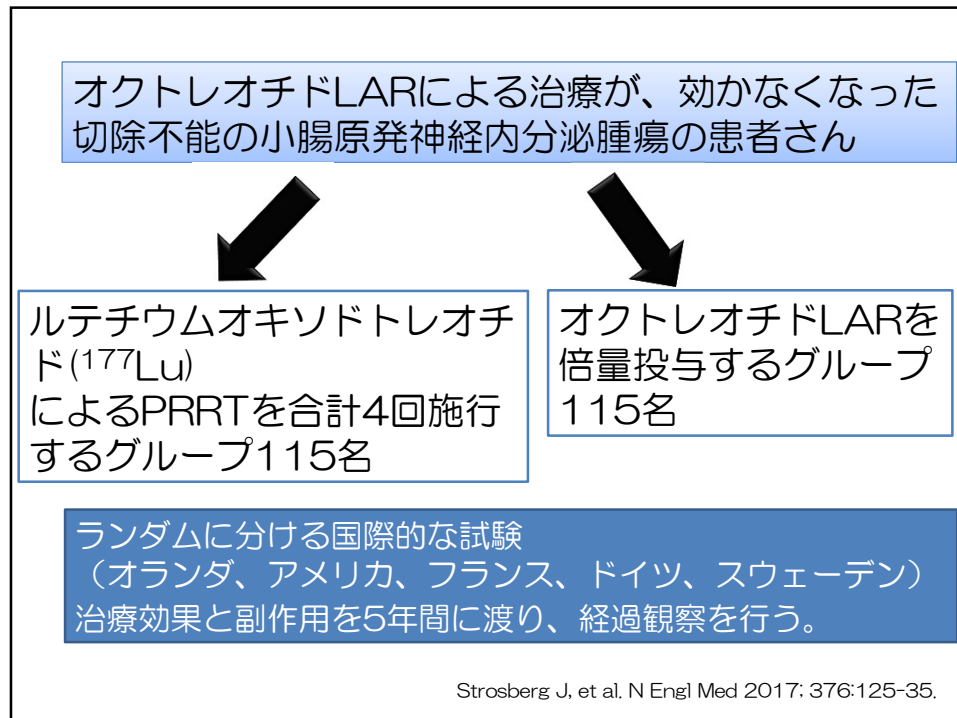
ルテチウムオキソドトロチド(^{177}Lu)
ルタテラ®



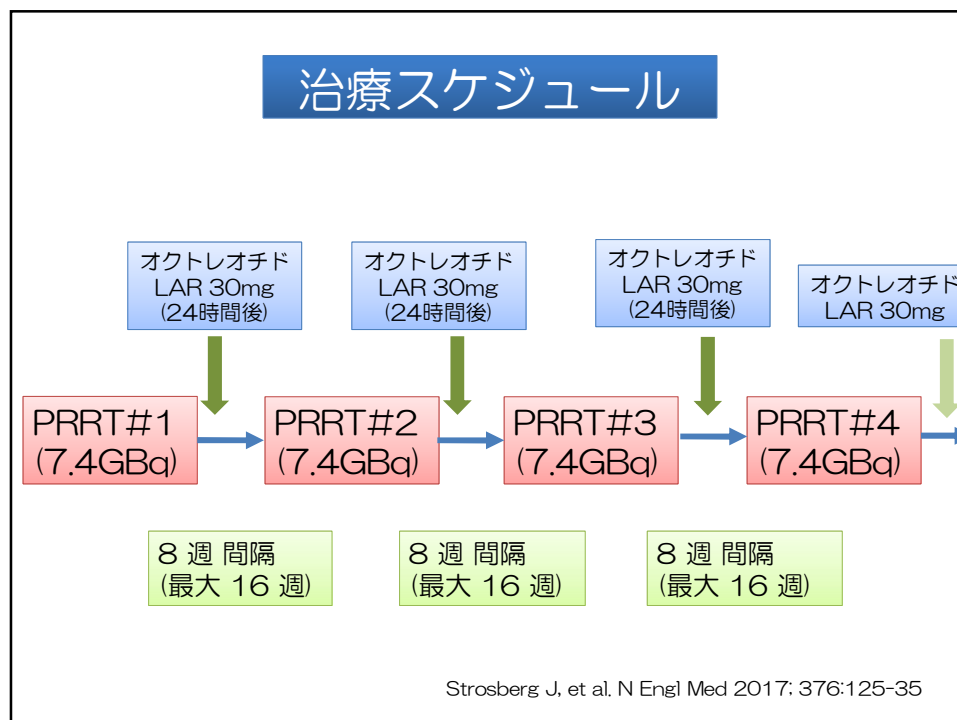
2021年6月23日
国内承認

画像：富士フイルム富山化学株式会社ホームページより

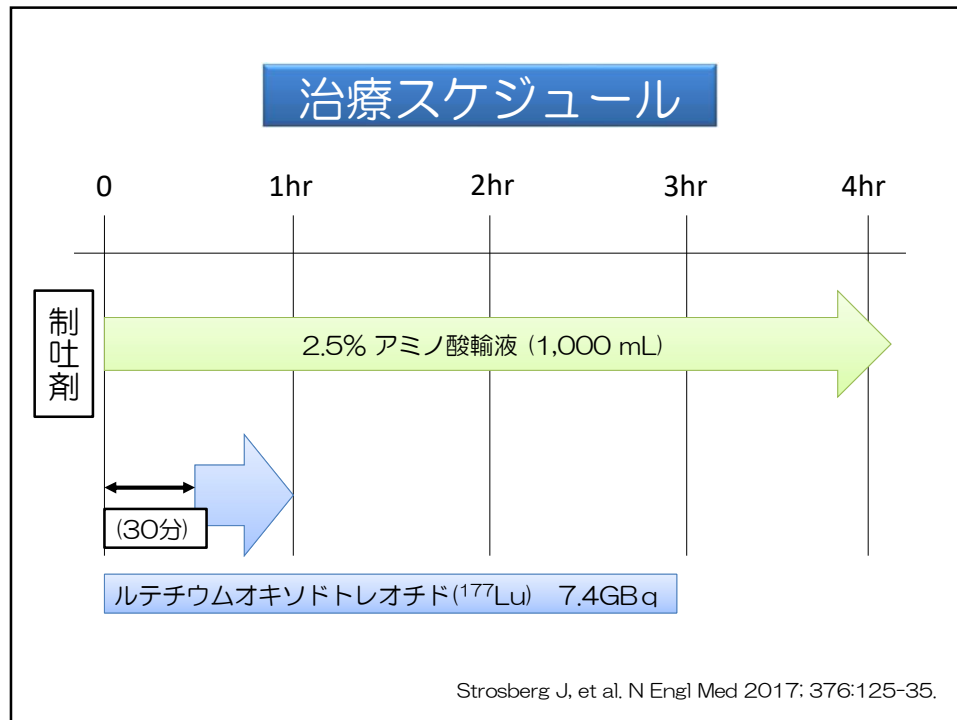
68



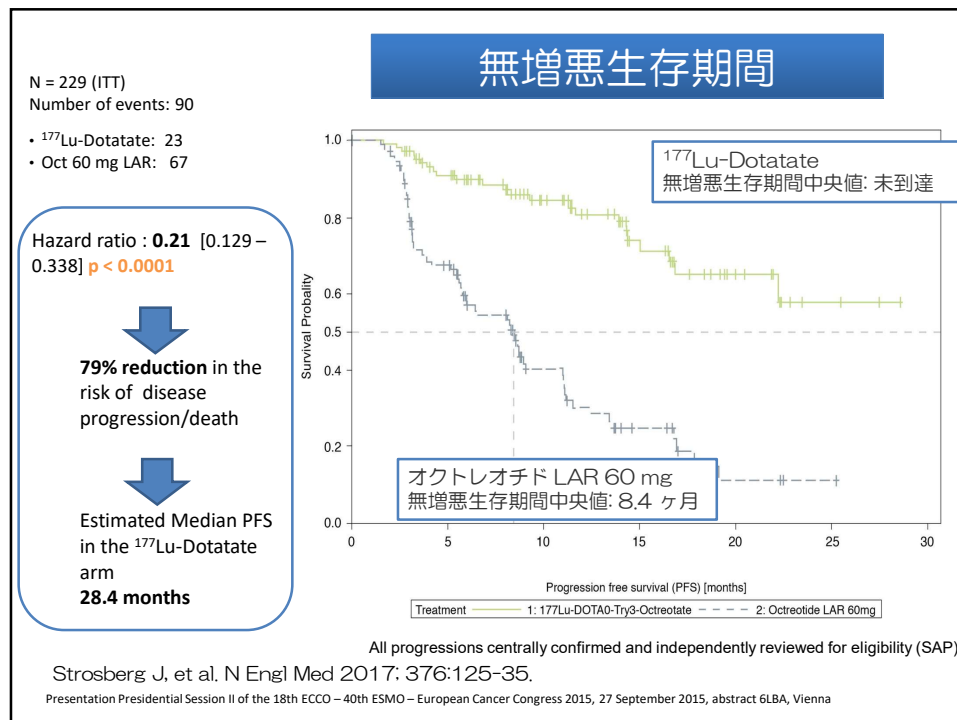
69



70



71



72

試験の結果

^{177}Lu -DOTATATEによるPRRT
を合計4回施行するグループ
115名

オクトレオチドLARを
倍量投与するグループ
115名

無増悪生存期間 28.4 ヶ月

無増悪生存期間 8.4ヶ月

奏効率18%
病勢制御率85%

奏効率3%
病勢制御率65%

重篤な副作用9%

重篤な副作用1%

Strosberg J, et al. N Engl Med 2017; 376:125-35.

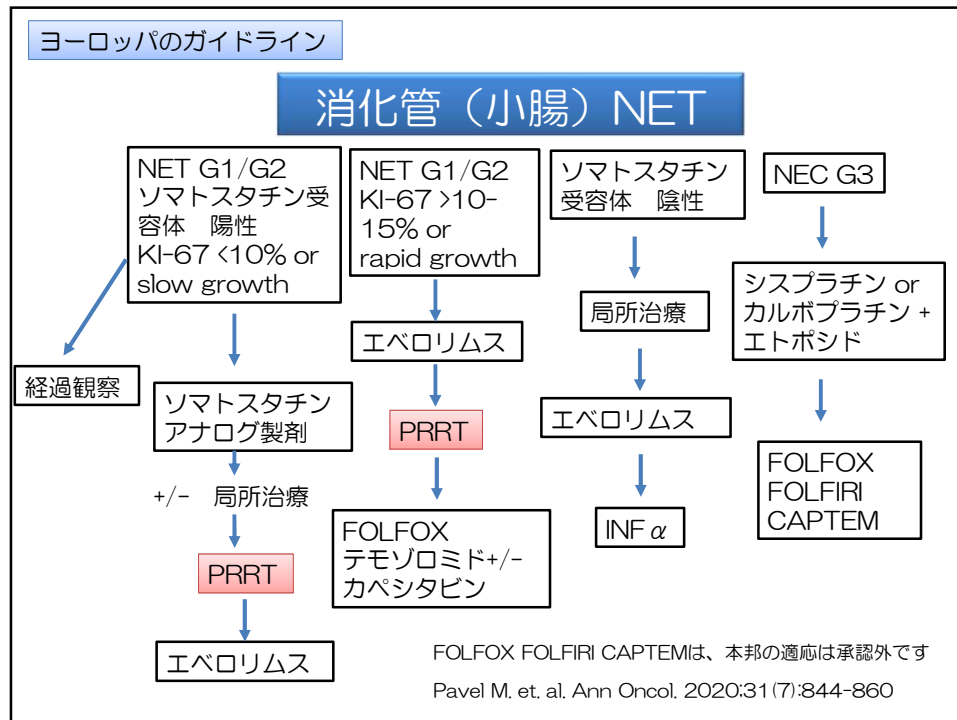
73

切除不能神経内分泌腫瘍に対するランダム化比較第三相試験の これまでの報告

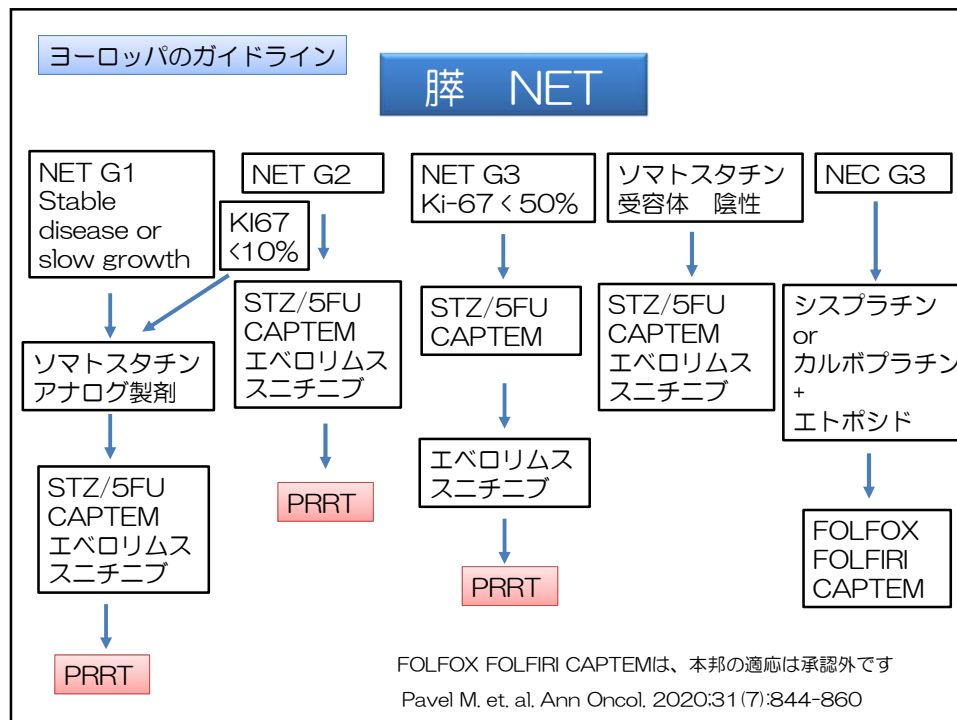
発表者 雑誌 発表年	使用薬剤名	治療前の 増悪の有無 (症例選択 基準)	原発 部位	症 例	完全奏 効/部分 奏効 (%)	無増悪 生存期間 (月)	全生存期 間 (月)
Rinke A et al. J Clin Oncol. 2009	オクトレオチドLAR プラセボ	無	中腸	42 43	2 2	14.3 6	>77 73.7
Caplin ME, et al. N Engl J Med 2014	ランレオチド プラセボ	有	膵 消化管	101 103		到達せず 18	
Raymond E, et al. N Engl J Med. 2011	スニチニブ プラセボ	有	膵	86 85	9 0	11.4 5.5	>20 >20
Yao J, et al. N Engl J Med. 2011	エベロリムス プラセボ	有	膵	207 203	5 2	11.4 5.4	>28 >28
Pavel M, et al. Lancet. 2011	エベロリムス + オクトレオチドLAR プラセボ + オクトレオチドLAR	有	消化管	216 213	3 2	16.4 11.3	>34 >34
Yao J et al. Lancet 2016	エベロリムス プラセボ	有	消化管 肺	205 97	4 1	11.0 3.9	
Strosberg J, et al. N Engl Med. 2017	ルテチウムオキシドレ オチド(^{177}Lu) X4 オクトレオチドLAR (60mg)	有	中腸	116 113	18 3	28.4 8.4	

筆者作成

74



75



76

NETTER 2試験（NCT03972488）

ルテチウムオキシドトロチド(^{177}Lu)
によるPRRTの一次治療の有用性を検証する試験

7.4 GBq × 4 回 8 週間ごと +/- 1 週間
オクトレオチドLAR30 mg を 8週間ごと（PRRT期間）
オクトレオチドLAR30 mg を 8週間ごと（PRRT後）

対照は、オクトレオチドLAR60 mg を 4週間ごと

➤ 対象症例

転移性or切除不能消化管・膵神経内分泌腫瘍

WHO 2019 grade 2 or 3 (ki67L.I. >10% and <55%)

➤ KPS >60%, Creatinine clearance > 40ml/min, Hb >8.0g/dl, WBC
2000/mm³ Plt 75×10³/mm³, Alb >3.0g/dl, T-bil < 3XULN

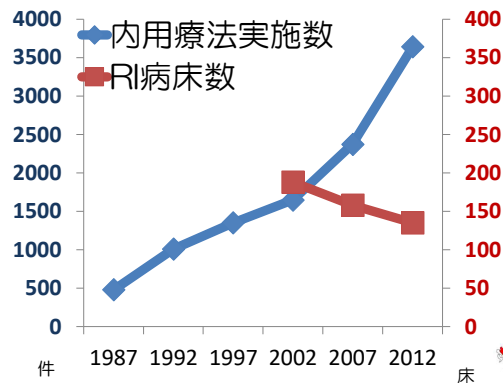
Clinical Trials Government より抜粋

PRRT（ペプチド受容体放射性核種療法）は、
2021年6月23日に、ソマトスタチン受容体陽性のNET（神
経内分泌腫瘍）を適応症として国内承認され当院でも10月6
日よりPRRTが開始

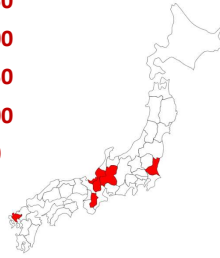
- NETとはどんな病気？
- NETに対する従来の治療方法？
- PRRTとはどんな治療？
- PRRTの課題、今後の可能性について



深刻なRI病床の不足



医療の均てん化には程遠い。
甲状腺癌に対する¹³¹I内用療法だけでも、日本のRI病床は完全飽和状態。



第7回全国核医学診療実態調査報告書
RADIOISOTOPES 2013:62:545-608

内用療法までの平均待機時間	2008	2009/1	2010/6
	4.4ヶ月	4.9ヶ月	5.2ヶ月

金沢大学絹谷先生よりご厚意にて借用

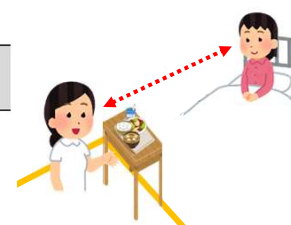
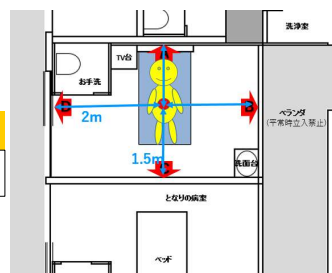
特別な防護措置を講じた病室

- ・他入院患者の実効線量が3月間につき1.3mSvを超えないこと。
- ・トイレ付きの個室とすること。
- ・蓄尿容器等を適切に保管する防護措置を講じていること。
- ・人がみだりに立ち入らないための注意事項を掲げる等の措置を講じていること。
- ・医療者の被ばく低減のため、入り口付近に食事や薬剤受け渡しのためのテーブル等が用意されていること。



投与後・時間後以降〜2泊3日滞在した場合の、個室への線量(計算値)

A 39μSv	1週間に1人投与すると、
B X	→ 87μSv × 13週 = 1.13mSv
C 87μSv	
D 35μSv	
E 27μSv(天井・床方向)	



日本核医学会 Lu-177-DOTA-TATEの適正使用に関する報告書と適正使用マニュアル(第2版)

特別な防護措置を講じた病室

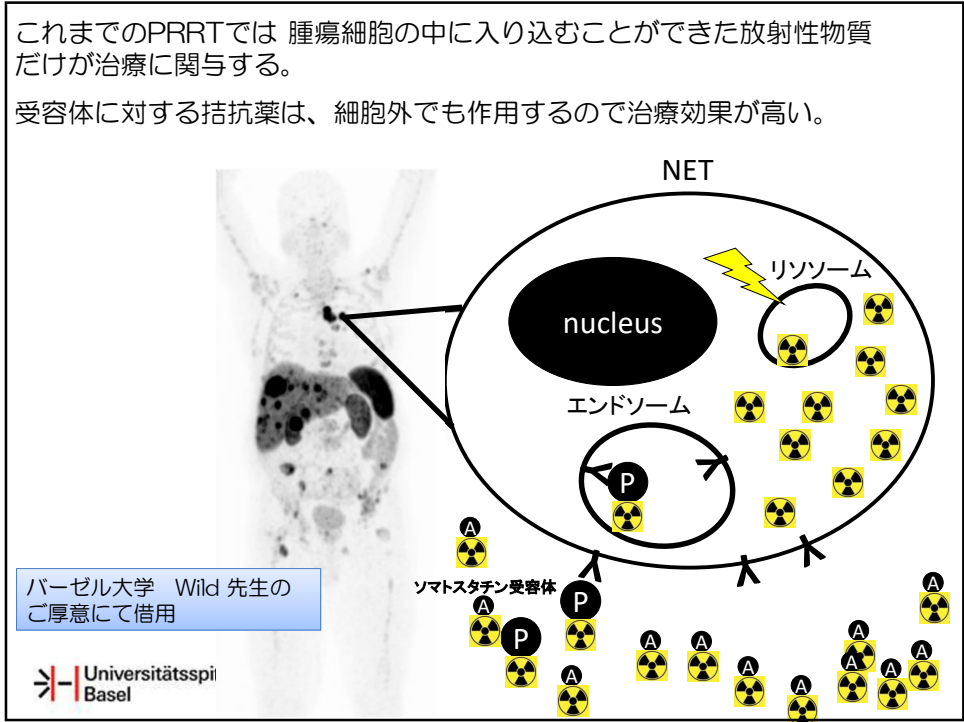


横浜市立大学 高野先生作成

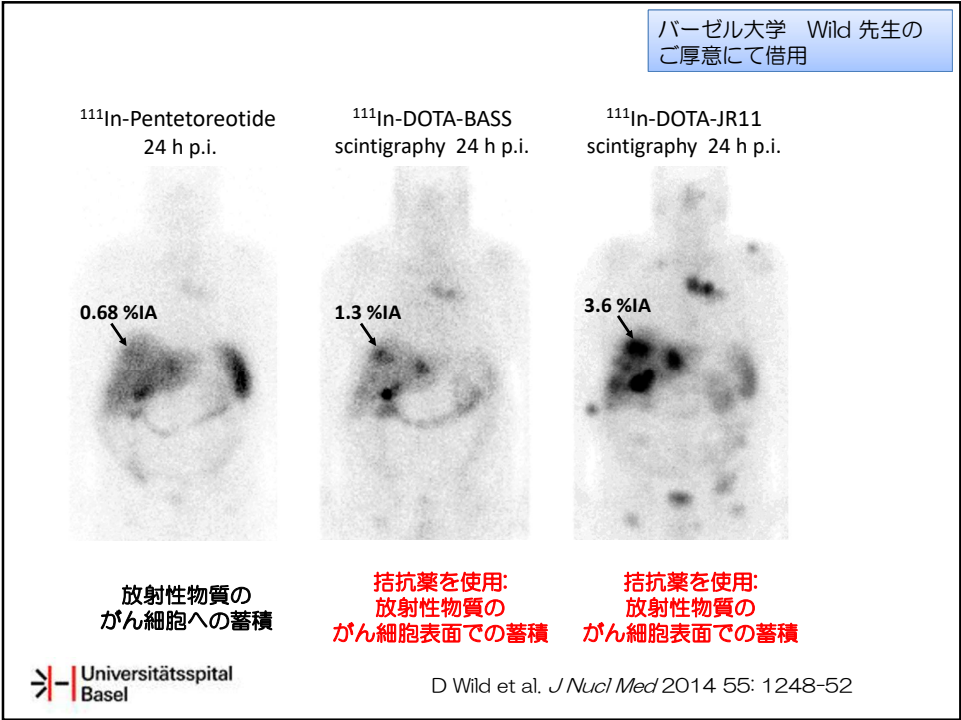
投与当日の役割分担

[illegible]

横浜市立大学 加藤先生作成

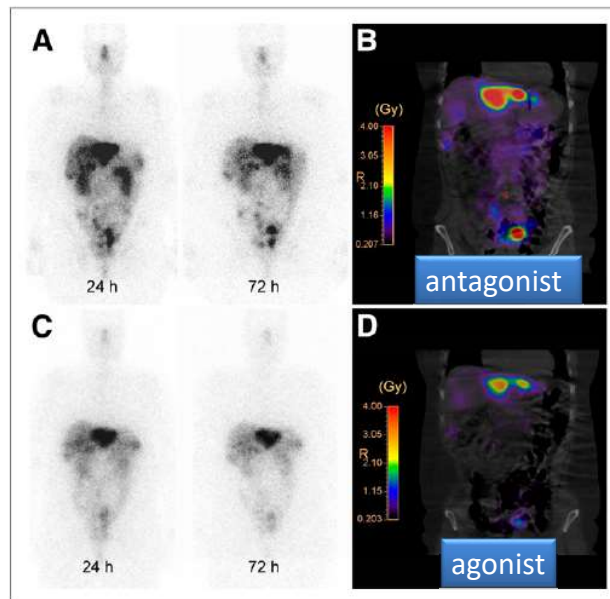


83



84

^{177}Lu - DOTA-JR11拮抗薬(antagonist)を用いたPRRT

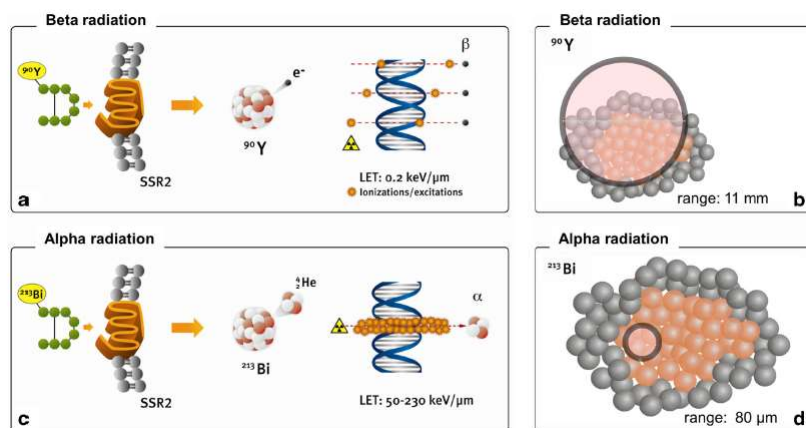


D Wild et al. *J Nucl Med* 2014 55: 1248-52

85

α 線を用いたPRRT

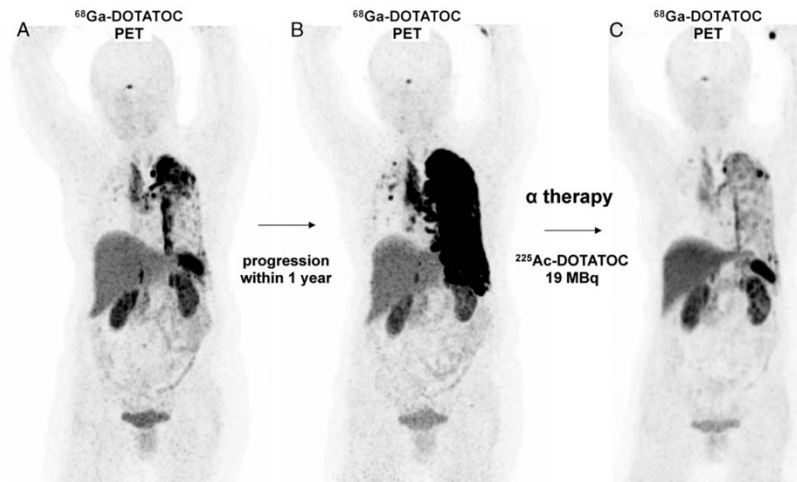
- α 線は、 β 線や γ 線の400倍の高い線エネルギー付与 (linear energy transfer: LET)
- 短い飛程距離 50~100 μm



C Kratochwill et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2106-2119

86

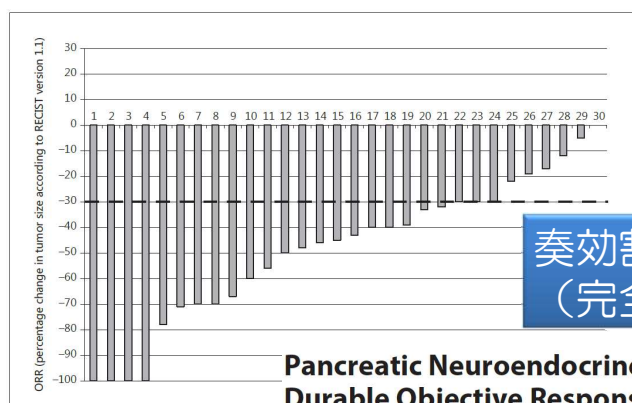
^{225}Ac -DOTATOCによる α 線治療が β 線治療に抵抗性となった多発転移を伴う胸腺原発NETに奏功した症例



Zhang J, et al. Clin Nucl Med:2021

87

PRRTと抗がん剤との併用療法



奏効割合 80%
(完全奏効 13%)

Fig. 1. Waterfall plot of ORR (RECIST version 1.1) in the 30 participants of the study. dashed line.

**Pancreatic Neuroendocrine Tumor Control:
Durable Objective Response to Combination
 ^{177}Lu -Octreotate-Capecitabine-Temozolomide
Radiopeptide Chemotherapy**

Phillip G. Claringbold^a J. Harvey Turner^b

Neuroendocrinology 2016;103:432-439

88

ご静聴ありがとうございました

PRRTは、今後の可能性も秘めた新しい治療です。
徐々に、対象症例や施行可能施設が増えていくと思
われます。
PRRTを実施するにあたり、病院間の連携が重要とな
ります。
主治医の先生とよくご相談してください。
必要時はセカンドオピニオンも含め当院で対応させ
ていただきます。
お気軽にご連絡ください。

横浜市立大学附属病院 連携室
土日祝日を除く平日 午前9時から午後5時まで
TEL 045-787-2800（代）
FAX 045-787-2866

よろしく
お願いいた
します。

