

# ● 国内新規核医学治療 <sup>177</sup>Lu-DOTATATE

横浜市立大学大学院医学研究科 放射線治療学 | 高野祥子

昨年6月に神経内分泌腫瘍に対するペプチド受容体放射性核種療法(PRRT)として、<sup>177</sup>Lu-DOTATATEが待望の薬事承認を取得した。また入院設備についても、従来の放射線治療病室の他、今年4月の医療法施行規則改正により、特別措置病室という新たな枠組みが設けられ、その活用が期待される。PRRTは薬物治療・放射線治療の両側面があり、かつ非密封RIを扱うための専門知識も必要となる。実施には多診療科・多職種の強い連携と知識の共有が必須である。

<sup>177</sup>Lu-DOTATATE has been approved for peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for somatostatin receptor-positive neuroendocrine tumors. PRRT encompasses both chemotherapy and radiation therapy, as well as requires expertise in the use of unsealed radioisotopes. Strong collaboration among multiple departments and professions is essential for its implementation.

## ● はじめに

昨年6月にソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍を対象とした核医学治療薬<sup>177</sup>Lu-DOTATATE(国際一般名:ルテチウムオキソドレオチド(Lu-177)、商品名:ルタテラ<sup>®</sup>)が待望の薬事承認を取得した。<sup>177</sup>Lu-DOTATATEに代表される核医学治療は、ペプチド受容体放射性核種療法(Peptide Receptor Radionuclide Therapy : PRRT)と総称される。腫瘍細胞表面に過剰発現するソマトスタチン受容体(SSTR)をターゲットとし、これに特異的に結合するペプチドと放射性核種(RI)およびこれを抱合するキレートが結合した薬剤を投与することで、RIが腫瘍細胞に選択的に取り込まれ、細胞内部から放射線治療を行う、というものである。本稿では、PRRTの概要と治療の実際にについて概説する。

## ● PRRTについて

PRRTは冒頭述べたように、SSTRをターゲットとした核医学治療の総称である<sup>1,2)</sup>。キレートする核種を画像診断用の短半減期核種に替えて合成すれば、SSTRイメージングも可能で、事前に薬剤が病巣に集積することや正常組織への異常集積がないことを確認し、治療効果と副作用を予測してからの使用が可能である<sup>1,3)</sup>。1992年にエラスムス大学が<sup>111</sup>Inペンテトレオチドの大量投与、1996年にバーゼル大学が<sup>90</sup>Y-DOTATOCによるPRRTを報告して以降、様々な核種とキレート、結合基の組み合わせが数多報告され、欧州を中心に広く臨床使用されてきた。しかし、対象疾患が希少感であることや、各病院施設内で独自に核種を合成して使用するのが一般的であった背景から、な

かなか大規模臨床試験によるエビデンスが出てこなかった。そんな中、欧米で実施された国際共同第Ⅲ相臨床試験(NETTER-1試験)<sup>4)</sup>で良好な治療成績を示し、その代表格となったのが<sup>177</sup>Lu-DOTATATEである。試験では神経内分泌腫瘍の既存治療薬であるSSTRアナログで無効となった症例を対象に、SSTRアナログの倍量投与群を対称として、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE投与群のPFSが主要評価項目として評価された。結果は対照群のPFSが8.5ヶ月の時点で、<sup>177</sup>Lu-DOTATATE群は未到達、増悪／死亡リスクを82%低減という大差をつけ、その有効性が示された。有害事象についても、治療に関連があると考えられたグレード3または4の事象は、好中球減少症1%、血小板減少症2%、リンパ球減少症9%等となっており、十分許容範囲内と考えられた。国内承認後の臨床的な使用感としても、他既存治療に比べた副作用は比較的軽いことが多く、

さらに治療後長期にわたって腫瘍縮小が得られることも多い印象である。治療後無治療経過観察期間が作れることで、患者のQOL向上につながっていると感じる。ちなみに、現在も欧米ではこの改良版と言える薬剤の開発競争がしのぎを削っている(図1)。

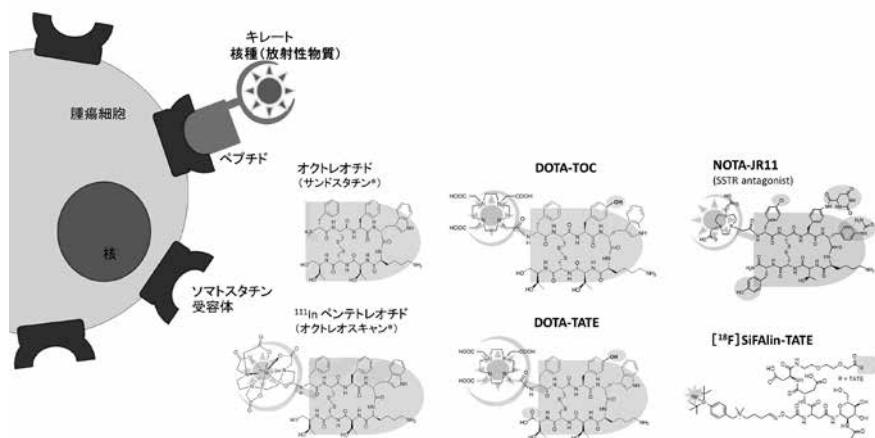


図1 主なソマトスタチナナログおよびPRRT製剤・診断薬

1990年代、ソマトスタチナナログであるオクタレオチドをベースとして、キレートと核種の標識薬剤開発がスタートした。キレートは、DTPAからDOTA、NOTA等へと金属核種への結合力が改良され、またSSTR側の結合基も、TOC、TATEといったオクタレオチドと同じアゴニスト製剤から、JR11のようにアンタゴニスト製剤であるものなども開発されている。また、最近ではPET用核種として<sup>68</sup>Gaではなく、<sup>18</sup>Fを用いた製剤とその合成方法開発も進んでいる。



図2 ルテラ<sup>®</sup>静注の写真

1バイアル約270万円。毎週木曜日のみ納品可能で、RI減衰のため当日中に使用する必要がある。注文・キャンセルは約3週間前の月曜日までのため、スケジュール管理には注意を要する。

## PRRTの対象疾患

PRRTの対象疾患は、SSTR陽性の神経内分泌腫瘍である。神経内分泌腫瘍は全身の様々な臓器に発生するため、診療科が多岐に渡るが、特に膵・消化管と肺で

その発生が多いことが知られている<sup>5,6)</sup>。2010年代に行われた膵・消化管原発神経内分泌腫瘍に対する日本の疫学調査<sup>4</sup>において発生率は10万人あたり5人程度と報告され、希少がんに分類されている。さらに、PRRTの適応判断をするためには、SSTR陽性であることの確認が必要となる<sup>7,8)</sup>。理論的には病理学的な免疫染色でも可能ではあるが、病変ごとのheterogeneityが強いことも知られているため、基本的にはSSTRイメージングでの確認が推奨される。SSTRイメージングには、本邦では<sup>111</sup>In-ペンテトレオチド(オクトレオスキヤン<sup>®</sup>)を用いたソマトスタチナシグラフィー(SRS)が一般的である。ただし、欧米ではSRSはすでに過去のものとなっており、より空間分解能の高い<sup>68</sup>Gaや<sup>18</sup>F標識体を用いたSSTR PETが標準として置き換わっている<sup>9)</sup>。

治療効果の予測には、これらの画像検査により、正常肝／膵臓集積を基準とした視覚的スコア(Krenning Score)というものが用いられる<sup>10)</sup>。スコアが高いほど高集積を示し、治療効果や生命予後も良いことが、過去の報告から示されている<sup>11)</sup>。PRRTでは伝統的に、最低でもScore 2(肝実質と同程度)の集積がある

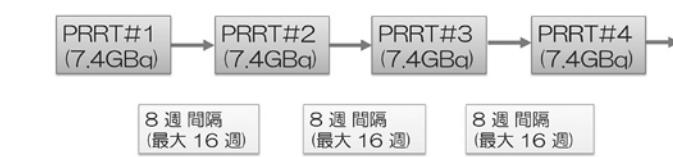
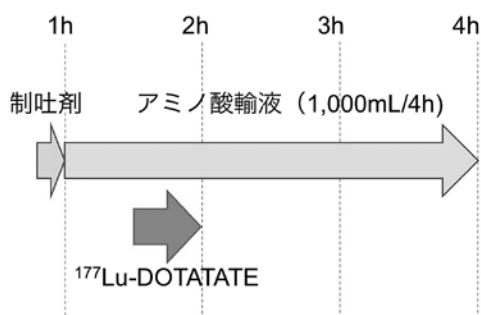


図3 <sup>177</sup>Lu-DOTATATEによるPRRTの一般的なスケジュール

- a 1日の投与スケジュール  
制吐剤投与後、アミノ酸輸液を開始し、その30分後から約30分間かけて<sup>177</sup>Lu-DOTATATE投与が行われる。
- b 1治療あたりの投与サイクル  
7.4GBqを8週ごとに4回投与する。骨髄抑制などの副作用が強い場合には、最大16週まで延期や減量を検討する。