

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要 望 者 (該当するものにチェックする。)	☐ 学会 (学会名 ;) ☐ 患者団体 (患者団体名 ;) ☐ 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	Copper Cu 64 dotatate
	販 売 名	DETECTNET
	会 社 名	Curium Pharma
	国内関連学会	日本核医学会 (選定理由) 対象となる医薬品の領域を専門とする学会のため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	神経内分泌腫瘍の診断における陽電子放射断層撮影 (PET)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	陽電子放射断層撮影 (PET) において、本剤放射エネルギー 148 MBq (4 mCi) を約 1 分間かけて静脈内注射により投与する。
	備 考	(特記事項等)
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性	約 1.1 万 人 <推定方法> 本剤は神経内分泌腫瘍の PET で使用する診断薬である。神経内分	

(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	泌腫瘍の多くは、膵神経内分泌腫瘍と消化管神経内分泌腫瘍であり、本邦における膵神経内分泌腫瘍の有病率は10万人当たり2.69人と推定され、消化管神経内分泌腫瘍の有病率は10万人当たり6.42人と推定されている（合わせて10万人当たり9.11人）¹⁾。2024年8月時点の日本の人口は約1億2388万人であることから、日本における神経内分泌腫瘍患者を約1.1万人と推定した。
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠） 神経内分泌腫瘍は希少がんであり、不明な点が多く、現状根治治療は手術に限られている。 2000年から2016年の間に神経内分泌腫瘍と診断された患者94,399人を追跡調査し、その40.9%が研究期間中に死亡した。診断後1年以内の死亡のほとんどは神経内分泌腫瘍によるもの（73%）であった。このように、神経内分泌腫瘍は生命に重大な影響のある疾患である。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☒ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ☐ ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる （上記の基準に該当すると考えた根拠） 現在、国内で神経内分泌腫瘍の画像診断の一つとしてインジウム（¹¹¹In）が用いられるSPECT（Single Photon Emission Computed Tomography）で行われるが、PETに比べて診断精度において劣る。海外の研究で¹¹¹In-DTPAOC（Octreoscan）SPECTと⁶⁸Ga-DOTATOC PET（Positron Emission Tomography）の神経内分泌腫瘍に対する診断比較が行われた。それに基づく、⁶⁸Ga-DOTATOC PETは、臨床管理の指針として優れていると結論付けられている²⁾。 さらに、⁶⁴Cuの物理的半減期は12.7時間であり、24時間以上の有

	効期間と少なくとも 3 時間のスキャンウィンドウにより、⁶⁴Cu-DOTATATE は臨床現場で使いやすく好ましいと述べている³⁾。 以上のことより、DETECTNET は神経内分泌腫瘍において、国内の既存の映像診断より優れていると考える。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☐ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☒ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	DETECTNET (copper Cu 64 dotatate injecion) (Curium US LLC)
		効能・効果	成人患者におけるソマトスタチン受容体陽性神経内分泌腫瘍 (NET) の局在を特定するための陽電子放射断層撮影 (PET) に使用される放射性診断薬。
		用法・用量	成人に対する PET 検査のための推奨投与放射線量 148 MBq (4 mCi) を約 1 分間で静脈注射により投与する。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
独国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		

		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての
 み、該当国にチェックし、
 該当国の標準的使用内容を記載する。）

☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所の下線）	
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量	

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ	

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed にて ^{64}Cu -DOTATATE 及び neuroendocrine tumors を Keyword に検索し、その内、臨床試験にかかわる 5 件に絞り込んだ。この検索において、動脈硬化患者を対象とした試験が入っていたためその文献は除外し、合計 4 件とした。(2025 年 1 月 22 日検索)

<海外における臨床試験等>

1) Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ^{64}Cu -DOTATATE: first-in-humans study. J Nucl Med. 2012 Aug;53(8):1207-15. doi: 10.2967/jnumed.111.101469. PMID: 22782315.⁴⁾

前向き研究において、神経内分泌腫瘍の既往歴のある患者 14 名を対象に、放射性同位体を結合したソマトスタチン受容体リガンドである ^{64}Cu -DOTATATE を用いた PET/CT と、現在ルーチンで使用されているイメージング剤 ^{111}In -diethylenetriaminepentaacetic acid-octreotide を用いた SPECT/CT の両方を実施し、正常臓器および病変部の組織放射能濃度を定量、標準化取込値を算出した。さらに、病変検出に関する ^{64}Cu -DOTATATE の臨床性能を従来のソマトスタチン受容体イメージング (SRI) と比較した。その結果、ヒトを対象とした初の研究は、 ^{111}In -diethylenetriaminepentaacetic acid-octreotide と比較して、優れた画質、低減された放射線負荷、および病変検出率の向上により、SRI における ^{64}Cu -DOTATATE の臨床使用を支持するものである。

2) Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, et al. Head-to-Head Comparison of ^{64}Cu -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT: A Prospective Study of 59 Patients with Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med. 2017 Mar;58(3):451-457. doi: 10.2967/jnumed.116.180430. PMID:

27660147.³⁾

⁶⁸Ga を使用する PET ベースのトレーサーは、ほとんどの医療機関で、ゴールドスタンダードとして SPECT ベースのトレーサーに取って代わっている。⁶⁴Cu-DOTATATE は、SPECT トレーサーである ¹¹¹In-diethylenetriaminepentaacetic acid-octreotide よりもはるかに優れていることが示されている新しい PET トレーサーである。⁶⁴Cu は ⁶⁸Ga ベースのトレーサーよりも感度が高いという仮説を立て、59 人の神経内分泌腫瘍患者を対象に、⁶⁴Cu-DOTATATE と ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT の両方でスキャンを行い、診断性能を直接比較した。⁶⁴Cu-DOTATATE と ⁶⁸Ga-DOTATOC の両方の PET/CT スキャンで、合計 701 の病変が一致して検出され、一方のスキャンでのみで 68 の病変が検出された。⁶⁴Cu-DOTATATE では、⁶⁸Ga-DOTATOC では検出されなかった 42 の病変が検出され、そのうち 33 は追跡調査で真陽性であることが確認できた。⁶⁸Ga-DOTATOC では、⁶⁴Cu-DOTATATE では検出されなかった病変が 26 個認められ、そのうち 7 個が追跡調査で真陽性と判明した。患者ベースでは、⁶⁴Cu-DOTATATE と ⁶⁸Ga-DOTATOC により、それぞれ 13 人と 3 人の患者で真の病変が新たに発見された。これらのことより、⁶⁴Cu-DOTATATE は、⁶⁸Ga-DOTATOC よりも神経内分泌腫瘍患者の病変検出に優れており、⁶⁴Cu-DOTATATE では有意に多くの病変が検出された。さらに、24 時間以上の有効期間と少なくとも 3 時間のスキャンウィンドウにより、⁶⁴Cu-DOTATATE は臨床現場で使いやすく好ましいと考える。

- 3) Delpassand ES, Ranganathan D, Wagh N, et al. ⁶⁴Cu-DOTATATE PET/CT for Imaging Patients with Known or Suspected Somatostatin Receptor-Positive Neuroendocrine Tumors: Results of the First U.S. Prospective, Reader-Masked Clinical Trial. J Nucl Med. 2020 Jun;61(6):890-896. doi: 10.2967/jnumed.119.236091. PMID: 31924723.⁵⁾

12 人の神経内分泌腫瘍患者を 3 つの用量群 (111 MBq [3.0 mCi]、148 MBq [4.0 mCi]、185 MBq [5.0 mCi] ± 10%) に分け、診断品質の PET/CT 画像を得るために必要な ⁶⁴Cu-DOTATATE の最低用量を決定するための用量設定試験を実施した。3 人の独立した放射線専門医が、21 人の健常ボランティアと 42 人の神経内分泌腫瘍陽性患者の PET/CT スキャンを読影し、疾患の有無、局所性か転移性かを判定した。その結果、⁶⁴Cu-DOTATATE PET/CT は、148 MBq (4.0 mCi) の投与量で感度、特異度は、それぞれ 90.9% (P = 0.0042)、96.6% (P < 0.0001) であり、ソマトスタチンを発現する NET の検出に高品質かつ正確な画像を提供する安全な画像診断技術であることが確認できた。

- 4) Loft M, Carlsen EA, Johnbeck CB, et al. ⁶⁴Cu-DOTATATE PET in Patients with Neuroendocrine Neoplasms: Prospective, Head-to-Head

Comparison of Imaging at 1 Hour and 3 Hours After Injection. J Nucl Med. 2021 Jan;62(1):73-80. doi: 10.2967/jnumed.120.244509. PMID: 32444370.⁶⁾

前向き研究で、⁶⁴Cu-DOTATATE 200 MBq を注入後 1 時間および 3 時間で撮影した NEN 患者 35 人の ⁶⁴Cu-DOTATATE PET/CT 画像を直接比較した。両方の PET スキャンにおける病変の数を数え、臓器または部位別に分類し、負の二項回帰法で比較した。一致しない病変（1 時間後の画像のみ、または 3 時間後の ⁶⁴Cu-DOTATATE PET 画像のみに認められるもの）は、同時に撮影した CT またはその後の MR、CT、またはソマトスタチン受容体イメージングで認められる場合は、真の病変とみなした。その結果、822 の一致した病変と 5 つの不一致病変が認められ、そのうち 4 つは真の病変とみなされた。1 時間後と 3 時間後の ⁶⁴Cu-DOTATATE PET で検出された病変の数に有意な差は認められなかった。これらより、NEN 患者に対する ⁶⁴Cu-DOTATATE PET/CT の撮像時間枠は、1 時間から 1～3 時間に拡大できると考える。

<日本における臨床試験等※>

1) 該当せず

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

PubMed にて「⁶⁴Cu-DOTATATE」を Keyword として、検索（2025 年 3 月 18 日時点）し、Peer-reviewed journal の総説に該当する 2 件を選択した。

- 1) Kjaer A, Knigge U. Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. Scand J Gastroenterol. 2015 Jun;50(6):740-7. doi: 10.3109/00365521.2015.1033454. PMID: 25959100; PMCID: PMC4487540.⁷⁾

⁶⁸Ga の代わりに ⁶⁴Cu を用いる利点は、①半減期の長さ（13 時間）によるイメージング対応時間の長さ、②陽電子の航続距離の短さによる空間分解能の高さ、③24 時間以上の保存性である。③の利点により、生産地から各地への配送が可能になり、かつ臨床上のワークフローに余裕が生まれると述べられている。また、2013 年に、NET の検出における ⁶⁴Cu-DOTATATE の感度が 91%であることが示され、35 ケースで ⁶⁴Cu-DOTATATE が ¹¹¹In-DTPA オクトレオチドで示されていない臓器に病変を示した。以上のことから、⁶⁴Cu-DOTATATE は臨床使用において有望であるように思われると結論付けられている。

- 2) Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin

receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. Future Oncol. 2014 Nov;10(14):2259-77. doi: 10.2217/fon.14.139. PMID: 25471038.⁹⁾

ソマトスタチン受容体 PET トレーサーとして主に使用されている放射性同位体は ^{68}Ga である。 ^{18}F や ^{64}Cu はサイクロトロンで生成されるが、 ^{68}Ga はジェネレーターによって生成可能であり、より簡単に入手できる。しかしながら、 ^{64}Cu を ^{68}Ga の代わりに使用する理由として、より長い半減期（12.7 時間対 68 分）とより低い陽電子エネルギー、短い陽電子範囲（陽電子最大エネルギー $[\text{E}_{\text{max}}, \beta^+]$ 0.58MeV および最大陽電子範囲 $[\text{R}_{\text{max}}] < 3\text{mm}$ 対 $\text{E}_{\text{max}}, \beta^+ 1.90\text{MeV}$ および $\text{R}_{\text{max}} 9\text{mm}$ ）が挙げられる。ただし、高い β 放射線の割合が ^{68}Ga を PET トレーサーとして有利にする可能性がある（88%対 19%）。

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

１）該当せず

＜日本における教科書等＞

１）該当せず

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

１）本剤の診療ガイドラインへの記載はない

＜日本におけるガイドライン等＞

１）本剤の診療ガイドラインへの記載はない

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

１）

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

１）現在、国内で神経内分泌腫瘍の画像診断の一つとしてインジウム (^{111}In) が用いられる SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) が行われるが、PET に比べて診断精度において劣る。神経内分泌腫瘍の画像診断において SPECT より優れた PET の造影剤である ^{64}Cu -DOTATATE の効能効果を「陽電子放射断層撮影 (PET) による神経内分泌腫瘍造影」とすることは妥当と考える。

＜要望用法・用量について＞

1) 海外における臨床試験において、人種によって投与量が違うなどという結果はなく、また、米国において人種によって投与量を変えるという実態もない。この点から、本邦の用法・用量は米国と同様とすることが適切と考える。

＜臨床的位置づけについて＞

1) 神経内分泌腫瘍の画像診断において SPECT より PET で造影剤を用いた方が診断精度で優れており、本邦で神経内分泌腫瘍の PET 画像診断における唯一の造影剤となる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

5. 備考

＜担当者氏名及び連絡先＞

＜その他＞

1) 令和 7 年 3 月 19 日時点で、類薬 gallium Ga 68 dotatate が開発中であり、本品目の至急の開発は不要であると考ええる。

6. 参考文献一覧

- 1) Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. J Gastroenterol. 2015 Jan;50(1):58-64. doi: 10.1007/s00535-014-0934-2. PMID: 24499825.
- 2) Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007 Oct;34(10):1617-26. doi: 10.1007/s00259-007-0450-1. PMID: 17520251.
- 3) Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, et al. Head-to-Head Comparison of ⁶⁴Cu-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT: A Prospective Study of 59 Patients with Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med. 2017 Mar;58(3):451-457. doi: 10.2967/jnumed.116.180430. PMID: 27660147.
- 4) Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ⁶⁴Cu-DOTATATE: first-in-humans study. J Nucl Med. 2012 Aug;53(8):1207-15. doi: 10.2967/jnumed.111.101469. PMID: 22782315.
- 5) Delpassand ES, Ranganathan D, Wagh N, et al. ⁶⁴Cu-DOTATATE PET/CT for Imaging Patients with Known or Suspected Somatostatin Receptor-Positive Neuroendocrine Tumors: Results of the First U.S.

- Prospective, Reader-Masked Clinical Trial. *J Nucl Med.* 2020 Jun;61(6):890-896. doi: 10.2967/jnumed.119.236091. PMID: 31924723.
- 6) Loft M, Carlsen EA, Johnbeck CB, et al. ^{64}Cu -DOTATATE PET in Patients with Neuroendocrine Neoplasms: Prospective, Head-to-Head Comparison of Imaging at 1 Hour and 3 Hours After Injection. *J Nucl Med.* 2021 Jan;62(1):73-80. doi: 10.2967/jnumed.120.244509. PMID: 32444370.
- 7) Kjaer A, Knigge U. Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Jun;50(6):740-7. doi: 10.3109/00365521.2015.1033454. PMID: 25959100; PMCID: PMC4487540.
- 8) Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol.* 2014 Nov;10(14):2259-77. doi: 10.2217/fon.14.139. PMID: 25471038.