

(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。）	<input type="checkbox"/> 学会 （学会名； _____） <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 （患者団体名； _____） <input type="checkbox"/> 個人 （氏名； _____）	
要望する医薬品	成分名 （一般名）	GA-68-DOTATOC
	販売名	GA-68-DOTATOC INJECTION
	会社名	University of Iowa Health Care PET Imaging Center
	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。）	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 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。）	陽電子放射断層撮影（PET）によるソマトスタチン受容体陽性神経内分泌腫瘍造影
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	成人： 148 MBq（4 mCi）を静脈内投与する 小児： 1.59 MBq/kg（0.043 mCi/kg）、総量として 11.1 MBq（0.3 mCi）から 111 MBq（3 mCi）を静脈内投与する
	備考	（特記事項等）  <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 （該当する場合はチェックする。）

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)</p>	<p>約 <u>7,000</u> 人 &lt;推定方法&gt; 本剤を使用した検査は神経内分泌腫瘍の患者に対して実施される。神経内分泌腫瘍の罹患率は、年間 100,000 人に 6.98 人という報告がされている<sup>8)</sup>。 患者数は、日本人口 1 億 2359 万人 (総務省統計局 2025 年 1 月 20 日公表) と 6.98/100,000 人の割合から推定した。  (また本邦においては、2010 年に腓神経内分泌腫瘍で治療を受けた患者の推定総数が 3,379 人であり、有病率は 100,000 人あたり 2.69 人という報告もある<sup>9)</sup>。)</p>
<p>国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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)</p> <p>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。 米国での調査では、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 名を追跡調査し、40.9%が研究期間中に死亡した<sup>10)</sup>。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。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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)</p> <p>本邦では、神経内分泌腫瘍の診断にはインジウム (111In) を用いた SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) で実施されるが、海外では診断精度において PET (Positron Emission Tomography) 検査が優位とさ</p>

	れ主流となっている。本診断薬と既存薬（ <sup>111</sup> In）の診断精度を比較した研究では、肺および骨における病変の検出で本剤の優位性が示されていた <sup>11)</sup> 。
追加のエビデンス （使用実態調査を含む）収集への協力	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 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。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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を下線）	
	米国	販売名（企業名）	Ga 68 DOTATOC Injection (UIHC – PET Imaging Center)
		効能・効果	成人および小児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（NETs）の位置の特定
	用法・用量	成人： 148 MBq (4 mCi) を静脈内投与する 小児： 1.59 MBq/kg (0.043 mCi/kg) 11.1 MBq (0.3 mCi) から 111 MBq (3 mCi) の範囲で、静脈内投与する 投与 55 分から 90 分後にイメージングを開始	
	備考		
英国	販売名（企業名）	SomaKit TOC 40 micrograms kit for radiopharmaceutical preparation (Advanced Accelerator Applications (UK & Ireland) Ltd)	
	効能・効果	成人患者のソマトスタチン受容体過剰発現の陽電子放出断層撮影（PET）での画像診	

			断	
		用法・用量	70 kg の成人に対する推奨投与量は、100～200 MBq であり、直接静脈内に緩徐に投与する	
		備考	EMA で承認されている SomaKit TOC は使用前にバイア内のガリウム(68Ga)塩化物と混合することで、Ga-68- edotreotide (=Ga-68-DOTATOC)として調製されるキット。	
	独国	販売名（企業名）	SomaKit TOC 40 micrograms kit for radiopharmaceutical preparation (Novartis Pharma GmbH)	
		効能・効果	英国と同じ	
		用法・用量	英国と同じ	
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	SomaKit TOC 40 micrograms kit for radiopharmaceutical preparation (Advanced Accelerator Applications)	
		効能・効果	英国と同じ	
		用法・用量	英国と同じ	
		備考		
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）	承認なし	
		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	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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・			

的使用内容を記載する。)		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>

PubMedにて「GA-68-DOTATOC NET」をKeywordとして検索(2025.01.24時点)し、「Clinical Trial」に該当する21件から、イメージング技術や評価方法に関する文献を除外した3件を選択した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M, Sandström M, Garske-Román U, Lundqvist H, Granberg D, Eriksson B., 2013, 'Quantitative and qualitative intrapatient comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification', J Nucl Med., doi: 10.2967/jnumed.113.126177.<sup>1)</sup>

NET 患者 10 名に、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC または  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE を投与し 45 分間の動的 PET/CT 検査を 1 回、1, 2, 3 時間後に全身 PET/CT 検査を実施した。2 種類のトレーサー間で検出された病変数やソマトスタチン受容体量に有意な差は見られなかった。しかし、正常な臓器における分布や排出にわずかに違いがみられたため、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE が望ましいと考えられた。

- 2) Poeppl TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, Brandau W, Bockisch A, Boy C., 2011, '68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors.', J Nucl Med. doi: 10.2967/jnumed.111.091165.<sup>2)</sup>

40 名の NET 患者において、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC または  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE のイメージング性能を比較・分析した。結果、78 領域が DOTATATE で陽性、79 領域が DOTATOC で陽性であった（有意差なし）。 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE は  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC と比較して、検出された病変は有意に少なく、平均 SUVmax（診断薬の病巣への集積度）は有意に低かった。 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC と  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE は、NET 病変の検出において同等の診断精度を持ち、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC が潜在的な利点を持つ可能性がある。 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE の sst2 に対する約 10 倍の高い親和性は、臨床的な意義はないことが示された。

- 3) Menda Y, O'Dorisio TM, Howe JR, Schultz M, Dillon JS, Dick D, Watkins GL, Ginader T, Bushnell DL, Sunderland JJ, Zamba GKD, Graham M, O'Dorisio MS., 2017. 'Localization of Unknown Primary Site with (68)Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumor.', J Nucl Med., doi: 10.2967/jnumed.116.180984.<sup>3)</sup>

40 名の NET 患者において、未知の原発部位を特定するために  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT スキャンを実施した。その結果、真陽性率は 38%、偽陽性率は 7%、偽陰性率が 50%、未確認率が 5%であることが示された。 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT は、転移性 NET 患者における未知の原発部位の局在診断に効果的な手法である。

<日本における臨床試験等\* >

- 1) なし

※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「GA-68-DOTATOC NET」を Keyword として、検索(2025.01.24 時点)し、Review Peer-reviewed journal の総説を 16 件から 2 件を抽出した。

- 1) Graham MM, Gu X, Ginader T, Breheny P, Sunderland JJ., 2017, ‘(68)Ga-DOTATOC Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Metaanalysis’, J Nucl Med., doi: 10.2967/jnumed.117.191197.<sup>4)</sup>

2001 年から 2015 年までの間に発表された関連論文から、感度と特異性に関する臨床試験、<sup>111</sup>In-octreotide との比較研究、治療計画管理に関する論文を 17 本抽出しメタ解析を実施した結果 5 つの研究に分類された。

(1) NET 症状やバイオマーカー所見があるが、従来のイメージングで陰性だった患者の精密検査 (3 本の論文、成果は 13%のみ)

(2) 感度 (12 本の論文; 感度 92%) と特異度 (7 本の論文; 特異度 82%)

(3) 転移性 NET 患者で未知の原発部位の特定 (4 本の論文、成果は 44%)

(4) NET 患者のその後の管理への影響 (4 本の論文、管理の変更は 51%)

(5) <sup>111</sup>In-オクトレオチドとの比較 (2 本の論文、DOTATOC の病変単位での感度は 100%、<sup>111</sup>In-オクトレオチドでは 78.2%; 特異度は不明)。

安全性および有害事象について言及された研究はなかった。

- 2) Ambrosini V, Fanti S., 2014, ‘<sup>68</sup>Ga-DOTA-peptides in the diagnosis of NET.’, PET Clin, doi: 10.1016/j.cpet.2013.08.007.<sup>5)</sup>

<sup>68</sup>Ga-DOTA-ペプチドは、NET 病変の検出において高い精度を持つことが証明されており、副作用は記録されていない。さらに、NET 細胞におけるソマトスタチン受容体の発現に関するデータを提供することで、<sup>68</sup>Ga-DOTA-ペプチドは、治療を開始する前に実施し、ホットまたはコールドのソマトスタチンアナログを用いる治療を導くための基本的な手順になりつつある。また、その簡便で経済的な合成プロセスが、施設内にサイクロトロンを持たない施設でもその臨床利用を支えるもう一つの利点となっている。

### (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) なし

<日本における教科書等>

1) なし

## (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) Expert Consensus Practice Recommendations of the North American Neuroendocrine Tumor Society for the management of high grade gastroenteropancreatic and gynecologic neuroendocrine neoplasms.<sup>6)</sup>

NETの機能的イメージングには、<sup>111</sup>In-pentetreotide, <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, <sup>64</sup>Cu-DOTATATE, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG)などの診断薬が選択肢としてある。DOTATATE/DOTATOC PETは、解像度、放射線量、およびイメージング時間など、いくつかの重要な点で優れており、利用可能な場合には、DOTATATE PETがSSTRイメージングの現在の選択薬である。

- 2) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours.<sup>7)</sup>

現在使用されているPETトレーサーには、<sup>68</sup>Ga-DOTATOC、<sup>68</sup>Ga-DOTATATE、<sup>68</sup>Ga-DOTANOCがあり、同等の性能が示されている。

＜日本におけるガイドライン等＞

- 1) なし

## (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) なし

## (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(<sup>111</sup>In)を用いたSPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) 検査が行われるが、PET/CT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より優れたPETのトレーサーである<sup>68</sup>Ga-DOTATOC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、承認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・用量は米国や欧州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  
方が診断技術として優れており、<sup>68</sup>Ga-DOTATOC と既存薬 (<sup>111</sup>In) の診断  
精度を比較した研究では、肺および骨における病変の検出で本剤の優位性が  
示されていることから本剤は PET 診断薬として有用であると考えられる。

#### 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) Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, et al., Quantitative and qualitative intrapatient comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC and <sup>68</sup>Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. J Nucl Med. 2014 Feb;55(2):204-10. doi: 10.2967/jnumed.113.126177. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24379222.
- 2) Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, et al., <sup>68</sup>Ga-DOTATOC versus <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2011 Dec;52(12):1864-70. doi: 10.2967/jnumed.111.091165. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22072704.
- 3) Menda Y, O'Dorisio TM, Howe JR, et al., Localization of Unknown Primary Site with (<sup>68</sup>Ga)-DOTATOC PET/CT in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumor. J Nucl Med. 2017 Jul;58(7):1054-1057. doi: 10.2967/jnumed.116.180984. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28153957 PMID: PMC5493006.
- 4) Graham MM, Gu X, Ginader T, et al., (<sup>68</sup>Ga)-DOTATOC Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Metaanalysis. J Nucl Med. 2017 Sep;58(9):1452-1458. doi: 10.2967/jnumed.117.191197. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28280220 PMID: PMC6944175.
- 5) Ambrosini V, Fanti S., <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptides in the diagnosis of NET. PET Clin. 2014 Jan;9(1):37-42. doi: 10.1016/j.cpet.2013.08.007.

- Epub 2013 Sep 14. PMID: 25029932.
- 6) Eads JR, Halfdanarson TR, Asmis T, et al., Expert Consensus Practice Recommendations of the North American Neuroendocrine Tumor Society for the management of high grade gastroenteropancreatic and gynecologic neuroendocrine neoplasms *Endocr Relat Cancer*. 2023 Jul 11;30(8):e220206. doi: 10.1530/ERC-22-0206. Print 2023 Aug 1. PMID: 37184955 PMCID: PMC10388681.
  - 7) Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, et al., European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2024 Sep;36(9):e13423. doi: 10.1111/jne.13423. Epub 2024 Jul 8. PMID: 38977327.
  - 8) Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017 Oct 1;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589. PMID: 28448665. PMCID: PMC5824320.
  - 9) Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. 2015 Jan;50(1):58-64. doi: 10.1007/s00535-014-0934-2. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24499825.
  - 10) Sonbol MB, Saad AM, Gonzalez-Velez M, et al. Causes of Death After Neuroendocrine Tumors Diagnosis: A US Population-Based Analysis. *Pancreas*. 2021 Jan 1;50(1):47-53. doi: 10.1097/MPA.0000000000001723. PMID: 33370022.
  - 11) 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 .