Ⅲ ガリウム標識PET薬剤

2. ^{68}Ga標識ソマトスタチン受容体標的PETイメージングの現状
—— ^{68}Ga-DOTATOCの製造と臨床応用

志水　陽一　京都大学医学部附属病院放射線部

ソマトスタチンには14残基型と28残基型があり，中枢神経系，消化管，膵，内分泌腺などに分布する。その作用は，7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体であるソマトスタチン受容体（somatostatin receptor：SSTR）を介して発揮され，ホルモン分泌や細胞増殖を抑制する。SSTRは5つのサブタイプ（SSTR1～5）に分類され，なかでもSSTR2は高分化型神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor：NET）に高発現することから，画像診断および治療の重要な標的として注目されている。SSTRはNET以外にも，褐色細胞腫・傍神経節細胞腫，髄膜腫，下垂体腺腫などに発現する。また，fibroblast growth factor 23（FGF23）を過剰産生して低リン血症を来す腫瘍性骨軟化症（tumor-induced osteomalacia：TIO）の責任病変であるリン酸塩尿性間葉系腫瘍（phosphaturic mesenchymal tumor：PMT）では，特にSSTR2が高発現することが知られている。

SSTRを標的とする核医学診断薬として，血中安定性を高めたソマトスタチン類似体であるオクトレオチドを基盤とした薬剤が開発されてきた。なかでも，オクトレオチドのN末端にキレート剤（DTPA）を介して^{111}Inを標識した^{111}In-pentetreotide（製品名：オクトレオスキャン注，ＰＤＲファーマ社）は，2015年に本邦で薬事承認され，2026年9月現在，本邦で薬事承認された唯一のSSTR画像診断薬である。一方，^{111}In-pentetreotideは，後述の^{68}Ga-DOTATOC/DOTATATEと比べ，SSTR2への親和性が低く，また，通常は投与4時間後および24時間後に撮像するため，検査に長時間を要する。さらに，SPECTはPETと比較して空間分解能および検出感度に制約がある。

近年，欧米では，^{68}Ga標識SSTR PET診断薬の臨床利用が広がっている。^{68}Gaは，^{68}Ge/^{68}Gaジェネレータから得られるほか，医療用サイクロトロンでも製造可能であり，DOTAなどのキレートを介してペプチドに安定的に標識できる。SSTR標的PET診断薬としては，ソマトスタチン類似体を基盤に，1位にD-フェニルアラニン，3位にチロシンを有し，N末端にDOTAを介して^{68}Gaを導入した^{68}Ga-DOTATATE，さらに，C末端のカルボキシ基をヒドロキシメチル基とした^{68}Ga-DOTATOCが開発され（図1），^{68}Ga-DOTATATEは2016年，^{68}Ga-DOTATOCは2019年に，それぞれ米国食品医薬品局（FDA）の承認を受けており，欧米で日常診療に用いられている[1]。また，同じSSTR標的分子に治療用核種を標識するpeptide receptor radionuclide therapy（PRRT）が発展し，本邦では^{177}Lu-DOTATATE（製品名：ルタテラ静注，ノバルティスファーマ社）が2021年にSSTR陽性のNETを適応として承認された。^{68}Ga-DOTATOC/DOTATATEは，本稿執筆（2026年9月）時点では国内未承認であるが，京都大学医学部附属病院では，2011年から^{68}Ga-DOTATOC PET/CTの臨床研究を開始し，さらに，2021年からは自費診療として実施しており，これまでに750例以上の臨床経験を有する。

本稿では，SSTR標的PET診断薬の中でも^{68}Ga-DOTATOCに着目し，本薬剤の製造および本薬剤を用いたPET診断の臨床例について概説する。

^{68}Ga-DOTATOCの製造

臨床用^{68}Ga-DOTATOCの院内製造では，まず原料核種である$^{68}GaCl_3$を得た後，標識前駆体DOTATOCと弱酸性条件下で反応させ，通常，95℃前後で約10分加熱する。調製後に所定の品質試験を行い，出荷判定基準を満たした製剤のみを患者に投与する（図2）。$^{68}GaCl_3$の製造法には，^{68}Ge/^{68}Gaジェネレータとサイクロトロンの2法がある。^{68}Ge/^{68}Gaジェネレータでは，半減期約271日の^{68}Geと半減期約68分の^{68}Gaの過渡平衡を利用し，^{68}Geを保持したカ

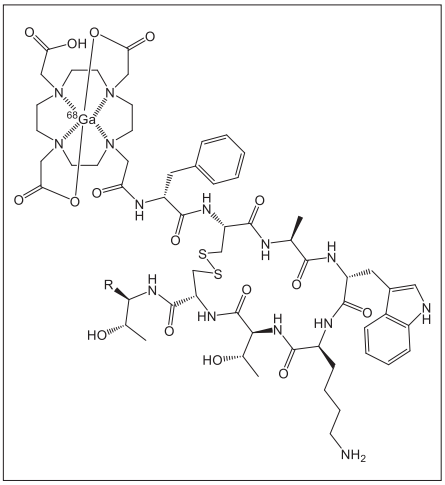


図1　^{68}Ga-DOTATOC（R＝CH_2OH）および^{68}Ga-DOTATATE（R＝COOH）の化学構造式

〈0913-8919/26/￥300/論文/JCOPY〉