

# 分子標的薬を用いて治療される甲状腺癌において PET/CT 検査による早期効果予測が費用対効果に与える影響についての研究

竹内 啓

北海道大学大学院 医学研究科腫瘍内科学分野 助教

## 【スライド1】

まずは、本日このような機会を与えていただきまして、大変ありがたく存じます。

私の題は『分子標的薬を用いて治療される甲状腺癌においてPET/CT検査による早期治療効果予測が費用対効果に与える影響についての研究』であります。

## 【スライド2】

研究の背景です。

再発あるいは転移した分化型甲状腺癌には、甲状腺全摘出に加えて、I-131…つまりヨード131による放射線ヨード内用療法が標準的に実施されます。しかしながら、この治療に不応の患者さんの10年生存率は10%未満と非常に低率です。

近年、分子標的治療薬が生存期間の延長に寄与することが第Ⅲ相試験で2つ出ていて証明されていて、チロシンキナーゼ阻害薬であるLenvatinib、商品名はレンビマとありますが、この薬はわが国でも承認されております。一方、この薬の問題点としては、高額な治療コスト、独特の有害事象があること、あと、個別の治療効果予測が、例えば肺癌ではEGFRとかALKとか言いますが、そういった個別の治療効果予測の手段がまだ存在しないこと、などが挙げられます。

今回の<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT検査は低侵襲で繰り返し実施が可能な画像検査であります。代謝をイメージングしますので、従来の大きさで評価するCTによる形態的な変化よりも早期に腫瘍の変化をイメージングすることが可能です。

## スライド1

北海道大学

第25回ヘルスリサーチフォーラム

分子標的薬を用いて治療される甲状腺がんにおいてPET/CT検査による早期治療効果予測が費用対効果に与える影響についての研究

2018年12月8日

北海道大学 大学院医学研究院 腫瘍内科学教室  
助教 竹内 啓

## スライド2

研究の背景

- 再発あるいは転移した分化型甲状腺癌には甲状腺全摘に加えてI-131による放射線ヨード内用療法が標準的に実施される。しかし放射線ヨード内用療法に不応の分化型甲状腺癌の10年生存率は10%未満と非常に低い
- 近年、分子標的治療薬が生存期間の延長に寄与することが第Ⅲ相試験で証明され、チロシンキナーゼ阻害薬であるLenvatinib（商品名レンビマ）がわが国でも承認されている。
- 一方、分子標的治療の問題点としては高額な治療コスト、独特の有害事象、個別の治療効果予測の手段がまだ存在しないこと、などが挙げられる
- <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT検査は低侵襲な画像検査であり、代謝をイメージングすることで、従来のCTによる形態的な変化よりも早期に、腫瘍の変化をイメージングすることが可能である。

【スライド3】

研究の目的ですが、放射線コード内用療法が不応の、分子標的治療薬 Lenvatinib で治療予定である分化型甲状腺癌症例を対象として、Lenvatinib 導入直後の <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 検査が治療効果を予測しうるか臨床的有用性と費用対効果に対する影響を分析することです。

スライド 3

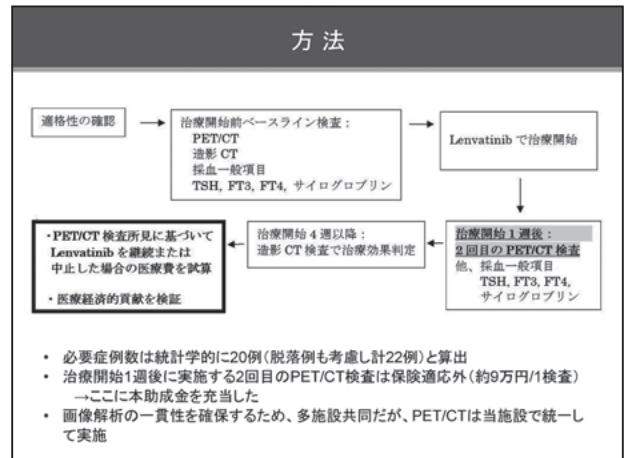
**研究の目的**

放射線コード内用療法が不応の、分子標的治療薬 Lenvatinib で治療予定である分化型甲状腺癌症例を対象とし、Lenvatinib 導入直後の <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 検査が治療効果を予測しうるか臨床的有用性と費用対効果に対する影響を分析する

【スライド4】

方法のシェーマですが、適格性を確認して、次にベースラインの検査。これは研究にかかわらず皆さん実施することですけれども、PET/CT、造影CT、採血一般項目、特に甲状腺ですので、TSH、FT3、FT4、サイログロブリン…腫瘍マーカーです…、この辺を確認します。

スライド 4



治療実施の1カ月前にこれを実施しています。

薬で治療を開始して、ここの部分がこの研究で実施されるところですけれども、治療開始1週後に2回目のPET/CT検査を行っています。そのほか、採血等も取っています。

治療開始4週後以降に造影CTで治療効果判定。こちらはゴールドスタンダードで、比較対象としてCTを行っています。そして、PET/CT所見に基づいて、薬を継続または中止した場合の医療費を試算し、医療経済的貢献を検証することです。

必要症例数ですけれども、この試験は前向きに実施してしまっていて、生物統計の先生とも相談して統計的に20例、脱落例も考慮して22例と算出しております。

先ほど申し上げたとおり、治療開始1週後に2回目のPET/CT検査を実施します。こちらは皆さんの中でも検診で受けたことがある方がいらっしゃるかもしれませんが、大体1回の検査が9万円掛かります。うちの核医学の先生方との共同研究なのですが、残念ながらお友達価格ではなく普通の代金が掛かり、きっちり9万円取られます。なので、この部分に助成金を充当させていただきました。

次がとても重要なのですが、多施設共同で複数の施設でやっているのですが、画像解析の一貫性を確保するためにPET/CTの機器を一つに統一する必要があります。患者さんは、PET/CTに関しては北大の当施設までいらしていただいています。なので、なかなか症例集積が難しいところがございます。

【スライド5】

厳密な最終的報告はまだなのですが、先日プロトコル論文としてパブリッシュしました。まだ研究途中なのですが、なるべく早く終えて、早くオリジナルアークティクルとして、来年、なるべく早くパブリッシュしたいと思っています。

スライド 5



【スライド6】

結果です。

患者さんは13例です。14例入れたのですが、先日治療前の検査でPET/CTベースラインをやったところ、血管浸潤があったので禁忌症例になってしまいました。血管浸潤があると出血する可能性があるので除外されて、13例になっています。また先日新しい患者さんが、1名入りしたので、もうすぐここが14になるところです。

スライド 6

結果① -患者背景-

	N=13
年齢中央値 (範囲)	70 (56-82)
男女比	6/7
ECOG PS 0/1/2	3/9/1
遠隔転移(重複あり)	
骨	5
肺	4
リンパ節	11
その他(胸膜、脳、肝、脾)	12
レンビマ開始時の用量	
減量なし(24mg/body/day)	12
減量あり(20mg/body/day)	1

※ 1名が登録後に治療前の検査で血管浸潤を指摘され除外された

年齢の中央値は70歳。男女比はほぼ同数です。PS…全身状態が良好な患者さんがほとんどを占めています。

遠隔転移ですが、甲状腺癌は特に骨と肺に転移しやすいのです。あとリンパ節。そのほかある方も重複しているのですが、それぞれいらっしゃいます。

薬開始時は通常量は1日24mgで入るのですがけれども、特に20 mgにした方は高血圧が強く、減量して入った方です。

【スライド7】

結果。まず安全性です。

高血圧、尿蛋白等の有害事象。

血管新生阻害作用を有しますので、大抵は結果にまつわる副作用が多いのですが、それぞれグレード3、つまり重い副作用の患者さんもいらっしゃるのですがけれども、いずれもが既知の副作用ですし、内服の調整等でうまく対処することが可能でした。

スライド 7

結果 -安全性-

有害事象 (N=13)	Grade ≤ 2	Grade 3
高血圧	10	3
尿蛋白	11	2
食欲不振	4	0
嘔声	2	0
疲労	4	0
下痢	3	0

【スライド8】

こちらは無増悪生存期間ですけれども、他の基本のPhase3試験においては無増悪生存期間が約18カ月（1年半）と報告されています。今回の私どもの研究では、13例中2例の増悪の方がいますが、それしか認めておりませんので、中央値（50%）には未到達です。また、患者さんは全員まだご存命であります。

【スライド9】

実際の画像をご覧ください。

まず1例目の方は58歳女性で、全身状態PS0、つまり全く症状がない良好な患者さんでした。お薬を常用量で始めました。

左が治療する前のPET/CTですけれども、リンパ節転移があります。右の治療開始1週後では著明に集積が低下しており、集積を表す指標…SUVmaxと言うのですが…は48.7から24.3。およそ50%の減少を示しておりました。

また、治療後早期から良好な治療効果を確認することができました。

その後、有害事象に応じて薬剤を減量して、今かなり少ない量なのですけれども、4mgで継続している。

治療開始から2年以上生存。お元気で過ごされています。

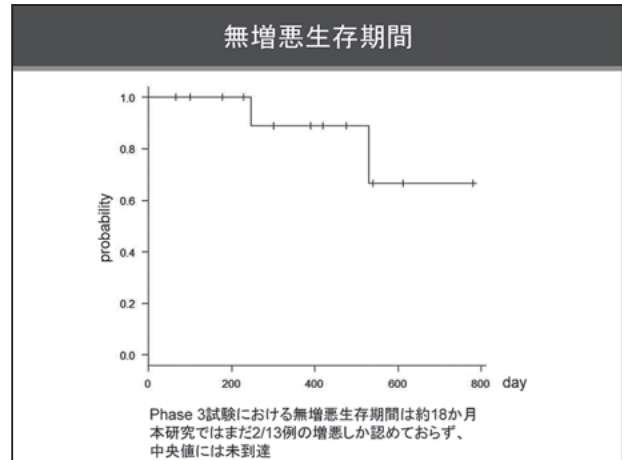
【スライド10】

次の症例はあまり効かなかった症例なのですが、82歳の女性の方です。

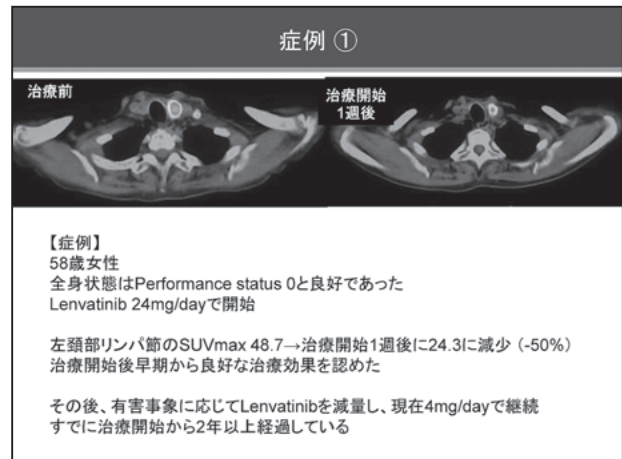
高齢でいらっしゃるのですけれども、全身状態が当時PS1と良好だったので、通常量で始めています。

ベースラインのPET/CTですが、かなりバルキーな腫瘍が甲状腺の所にあり、局所再発とリンパ節があります。治療開始1週間後は、大きさはほとんど変わらない様子で、

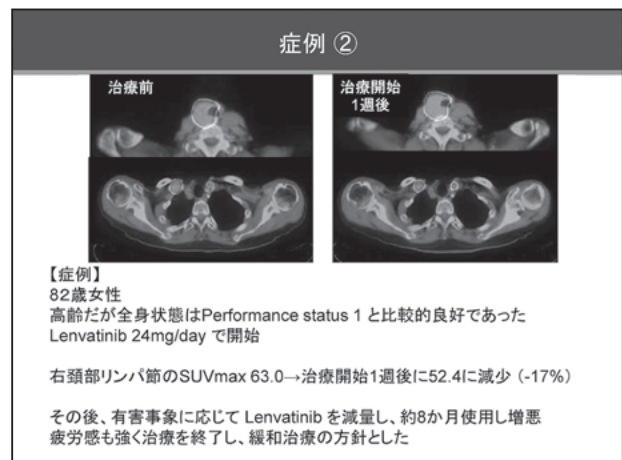
スライド 8



スライド 9



スライド 10





SUVmaxは下がってはいるのですが、先ほどの①の症例の方に比べるとやはり下がり幅が低い。

その後、有害事象に応じて薬剤を減量して、約8カ月使用して増悪。2例増悪の方がいらっしゃったのですが、そのうちのお一人です。疲労感が強かったので治療を終了して、緩和治療の方針としております。薬剤のせいなのか、また、進行が速いせいもありますが、高齢であるということも影響したかなと思っています。

#### 【スライド11】

考察です。

現在進行中の研究ですので、厳密にはまたパブリッシュした論文できちんとしたいと思うのですが、治療開始1週後にSUVmax値が大きく改善した症例では、薬の量を減量した後でも長期奏功しているようでした。

増悪した症例がまだ2例と少ないので、SUVmaxの減少率の多寡と治療効果の関連は不明です。画像解析の良し悪しを分析するのによく使われる手法のROC曲線による分析も必要であると考えています。

また、実際にはSUVmax値以外のパラメータ、例えば体積を考慮した指標等が幾つもありますが、そうしたものについても検討を要します。

#### 【スライド12】

最後のスライドになりますが、現在症例集積中で、まだ多くの症例が現在も治療を継続しております。長期奏功している患者さんとそうでない患者さんを比較検討して、画像の変化の関連、費用対効果を検討する予定です。

また、甲状腺癌の死亡率は低く、男性では10万人中1人です。この薬の対象とする患者さんはこれまで少なかったのですが、最近、甲状腺癌に比べるとだいぶ死亡率が高く、患者さんの数が多い肝臓癌に同剤の適用が追加されておりますので、本研究の応用が期待されると思います。

#### スライド 11

考察（現在進行中の研究ですが）
<ul style="list-style-type: none"> <li>治療開始1週後にSUVmax値が大きく改善した症例はLenvatinibの用量を減量した後も長期奏功しているようだ</li> <li>増悪した症例数はまだ少なく、SUVmaxの減少率の多寡と治療効果との関連は不明である ROC (Receiver Operatorating Characteristic) 曲線による分析が必要である</li> <li>SUVmax以外のPET/CTのパラメータについても検討を要する</li> </ul>

#### スライド 12

まとめ
<ul style="list-style-type: none"> <li>現在症例集積中であり、まだ多くの症例が治療を継続している。</li> <li>長期奏功している群とそうでない群を比較検討し、PET/CT画像の変化の関連、費用対効果を検討する予定です</li> <li>甲状腺の死亡率は低く(男性の死亡率10万人中1人)、Lenvatinibの対象となる患者数はこれまで少なかったが、最近肝臓がん(同30人)にも同剤の適応が追加されており本研究の応用が期待される</li> </ul>

---

## 質疑応答

**会場：** 医療経済への貢献という点で非常に重要な研究だと拝聴していました。まだこれから論文の検討をされているということなのですが、オンコロジストとしては、肝臓癌もそうなのですが、甲状腺癌も代替薬、次の治療がないということで、なかなか治療をやめるのに勇気がいる疾患の一つになります。1週間後のSUVmaxを検討した上で、例えば効果が乏しいと予想された場合に、先生のお考えとしては、今後どのような方向性に持っていくとか、今の時点でここで発表できることがありましたら…。

**竹内：** 先ほど申し上げたとおり、無増悪生存期間18カ月はとても長いのですけれども、ちょっと早くやめることができるのではないかなと、個人的に思っています。ただ現状、一番早く増悪した方でも8カ月ぐらいの所で終わりにになりましたので、2カ月、3カ月でバツンとやめるわけにはいかないのですけれども、やはり早めにCTを入れるだとか、そういったことはできるかなと思っています。あと一方で、結構、薬は、僕らが思った以上に、有害事象に応じて、皆さん、減量していていますので、意外と当初思っていたよりも患者さんに掛かる経済的な負担は少なくなっているなと思います。

**座長：** 「費用対効果」とタイトルに出てくるのですが、その費用というのは数値として出てきますね。先生のご発表で、画像の縮小等といったものとそれを定量的につないでいくのは、今後の検討ということになっていたのですか。

**竹内：** はい、そうですね。できれば、増悪した方を比較したいのです。増悪した方がいらっしゃらないことは大変良いことなのですが、まず、まだ2人しかいらっしゃらない状況です。最終的な解析をするときには、どこかで区切って、早く悪化した方、そうでない方を比べて、どれくらいの費用を削ることができたか、あるいはもうちょっと早くお薬を止めることができたのではないかなとか、そういったことを試算しようかなと思っています。

**座長：** いわゆる投与量を減量するとか、そういうこととつなぐということですね。

**竹内：** そうですね。

**座長：** 分かりました。ご発表の中でもまだ検討課題が残されているということで、今後に期待します。