

根治切除不能な分化型甲状腺癌に対する分子標的薬治療の適応患者選択の指針

甲状腺癌薬物療法委員会
日本核医学会

今般、分子標的薬（ソラフェニブ）の根治切除不能な分化型甲状腺癌に対する効能追加が本邦にて承認されました。本剤の適正使用にあたっては、日本における甲状腺がんの臨床像の特徴と、分子標的薬投与による患者のベネフィット・リスクを十分考慮した適応患者選択が肝要です。

分子標的薬治療の適応となるのは、適切な病理組織型で、かつ放射性ヨウ素治療抵抗性で進行性である患者です。また甲状腺全摘術が行われていることが前提です。

適切な治療開始時期・患者選択の一助となるよう、患者選択のための暫定的な指針を作成致しました。今後関連学会との討議を重ね、実際に使用されている現場からのご意見も承ってより完成度の高いものに改めて行く所存です。

1. 患者の病理組織型について

分化型甲状腺癌（乳頭癌（特殊型を含む）、濾胞癌（特殊型を含む）、及び低分化癌）であること

未分化癌および髄様癌は適応ではない。

2. 放射性ヨウ素治療(RAI)抵抗性の定義について[1]

甲状腺全摘後の患者で、1-2 週間の厳密なヨウ素が制限を行い TSH 値が十分に上昇した状態*で放射性ヨウ素 I-131 が投与され、かつ、下記のいずれかに該当する場合には、RAI 抵抗性と判断される。

- (1) 全身シンチグラムで放射性ヨウ素の集積取り込みが全く認められないか、極めて淡い集積しか示さない病変**が存在する。
- (2) I-131 の集積が良好であるにも関わらず、3-4 回の RAI の放射性ヨウ素治療***に増大あるいは増加を示す病変が存在する。

*: RAI 当日の TSH 値は 30(μ U/ml)が目安である。

**： 全身シンチの撮影の際には可能な限り SPECT/CT を追加撮影する。病変への集積判定は、核医学専門医ないし放射線診断専門医が行うことが望ましい。コンサルテーションが必要な場合は日本核医学会事務局（〒113-0021 東京都文京区本駒込 2-28-45 日本アイソトープ協会本館 3 階、jsnm@mtj.biglobe.ne.jp、03(3947)0976）へ連絡すること。

***: DECISION 試験では、累積線量で 22.2Gbpq (600mCi) 以上の放射性ヨウ素治療

を受けているにもかかわらず、進行が認められる場合も RAI 抵抗性としている。欧米では遠隔転移の治療には 200mCi ないしそれ以上の量を投与する事が多いので、この数字になったと考えられるが、日本では投与量が少ない傾向にあるので 600mCi という数字にはこだわる必要はない。

しかし、通常は RAI による腫瘍の縮小効果は 2-3 回までに発現する事が多く、それ以上の治療の反復により劇的に効果が見られる事はあまり経験される事ではないので、3-4 回という回数を一つの目安にすると良い。しかし、国内にはそれを超えて RAI が行われ、病状安定が維持されていると考えられる症例も存在するため、RAI 回数を一律に適応するものではない。

3. 分子標的薬治療の条件としての進行性について

DECISION 試験では、過去 14 ヶ月以内に病勢進行が確認された症例のみが登録された。したがって、分子標的薬（ソラフェニブ）治療の適応患者としては、少なくとも過去 2 年以内に画像診断や血中サイログロブリン値などで病勢進行が確認される症例を対象とすべきである[2]。

RAI 治療抵抗性を示す患者の中には、比較的良好な予後が期待され、高い QOL を維持している患者が存在する[3]。下記のいずれかもしくは両方に示す場合は、分子標的薬の導入時期としては適切ではないと考えられる。このような患者に対しては、経過観察あるいは他の治療法を優先することが望ましい。

- (1) 外科的切除、外照射療法が可能な場合
- (2) 非進行例（2 年以上不変）・緩徐な進行例

4. RAI 未実施患者への分子標的薬治療の適応について

a. RAI 未実施患者に対する分子標的薬治療の使用

RAI 治療の効果が期待できるかどうか確認されていない患者に対する本剤の有効性 および安全性は確立していないため使用すべきではない。しかし、甲状腺が全摘されていない患者において、下記に該当する場合は RAI 抵抗性と判断しても良い。

二期的な残存甲状腺の切除を安全に施行し得る場合には、残存する甲状腺を切除する。二期的な切除の代わりに、50-100mCi の I-131 を投与して甲状腺組織を除去する事も可能である。この場合に頸部腫脹や喉頭浮腫を来し生命に関わる事があるので、RAI 実施担当医師との十分な相談の上で決定すべきである。これらの症例において、その後に I-131 を投与して全身シンチと SPECT/CT を撮影し、病巣への I-131 の集積がみられない場合は RAI 抵抗性と判断する。

- b. 甲状腺全摘されているが RAI 実施が困難な患者の場合
- c. 何らかの特別の事情で甲状腺手術が不可能で甲状腺が残存しており、放射性ヨウ素の転移病巣への集積の評価が出来ない場合

患者側に放射線治療病室への収容が困難な要因があり、かつ、病勢の進行が明確で他に方法が無い場合には、分子標的薬による治療を考慮する事も一案であるが、今後の検討課題である。現状において分子標的薬をこの目的に用いることは、厳に慎むべきである。

RAI 治療未実施の患者に対する分子標的薬の適応については、今後臨床試験を行い検討することが必要である。

d. RAI 治療待機中の患者に分子標的薬を用いる事は適切でない。

【補足】

DECISION 試験においては、以下のような患者が RAI 治療抵抗性として登録された[4]。

- ① RECIST 基準に基づいた標的病変を有し、ヨウ素摂取が制限され、十分な TSH 上昇または遺伝子組み換えヒト TSH 刺激下で実施された RAI スキャン検査（診断的または治療的な全身スキャン検査）において、その標的病変にヨウ素の取り込みの認められない患者
- ② ヨウ素取り込み能のある腫瘍を有している患者でも、以下のいずれかの基準を満たす場合には組入れ可能とした。
 - (i) 試験組入れ前 14 ヶ月以内に 3.7GBq (100mCi) 以上の RAI 治療（ヨウ素摂取制限下で、甲状腺ホルモン剤の投与を中止することにより内因性 TSH の分泌を誘導した状態、あるいは rhTSH 剤を投与後に実施）を施行しており、その RAI 治療にもかかわらず、標的病変における病勢進行が認められた患者。
 - (ii) 直前の RAI 治療が 14 ヶ月より以前に行われている場合であっても、複数回の RAI 治療歴があり、かつ、直近の 2 回の RAI 治療〔それぞれ 3.7GBq (100mCi) 以上で、間隔が 14 ヶ月以内〕の後、病勢進行が認められた患者。
 - (iii) 累積線量で 600mCi 以上の RAI 治療を受けている患者。

今回の適応拡大に際し、添付文書では、「放射性ヨウ素による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない」、と記載されているのみであるが、DECISION 試験に登録された症例が全て、放射性ヨウ素に対する反応が診断的または治療的な RAI スキャンで確認された症例であったことを念頭においた症例選択が必要である。

文献

1. Schlumberger M, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2:356-358, 2014
2. Miyauchi A, et al. Thyroid. 21:707-709, 2011
3. Ito Y, et al. Endocr J. 61:821-824, 2014
4. Brose MS, et al. Lancet. 384:319-328, 2014