

【出典】以下の発表資料より抜粋；

上村博司、細野眞、溝脇尚志、江藤正俊、大家基嗣、三宅秀明、池田公史、金ヶ崎彩子、櫻木俊輔、老田侑平、絹谷清剛. PSMA陽性転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象としたLu-177放射性リガンド療法の治療待機期間予測と適切な核医学治療体制のシミュレーションによる検討.第112回日本泌尿器科学会総会.

【本資料に関する補足】

- 本資料は、将来の医療体制を予測するための学術的なシミュレーション結果です。
- シミュレーション上の設定（入院日数や治療回数）は、計算の条件として設定したものであり、実際の治療における入院日数や治療回数を規定するものではありません。
- 実際の治療時には、主治医が患者さんの病状を見て判断いたします。

PSMA陽性転移性去勢抵抗性前立腺癌を対象とした Lu-177放射性リガンド療法の治療待機期間予測と 適切な核医学治療体制のシミュレーションによる検討

上村 博司¹⁾、細野 眞²⁾、溝脇 尚志³⁾、江藤 正俊⁴⁾、大家 基嗣⁵⁾、三宅 秀明⁶⁾、
池田 公史⁷⁾、金ヶ崎 彩子⁸⁾、櫻木 俊輔⁹⁾、老田 侑平⁹⁾、絹谷 清剛¹⁰⁾

- 1) 横浜市立大学 大学院医学研究科 泌尿器病態学、2) 近畿大学 医学部放射線医学教室、
3) 京都大学大学院医学研究科 放射線腫瘍学・画像応用治療学、4) 九州大学大学院 医学研究院 泌尿器科学分野、
5) 慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学教室、6) 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 腎泌尿器科学分野、
7) 国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科、8) ノバルティス ファーマ株式会社 バリュー & アクセス本部、
9) エム・アール・アイ リサーチアソシエイツ株式会社 数理システム事業部、10) 金沢大学 医薬保健研究域医学系 核医学



背景と目的

【背景】

- 前立腺特異的膜抗原(PSMA)陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌の治療を目的とした放射性医薬品 Lu-177-PSMA-617を用いた核医学治療(以下「PSMA治療」)の国内臨床試験が進行中で、近い将来、核医学治療の需要の急増が予測される。
- 一方、核医学治療に必要な放射線治療病室や特別措置病室¹は不足しており、一部の治療の待機期間が半年以上に及ぶ施設も存在する²。
- 政府は「2030年度までに平均待機月数2か月」を目標に掲げている³が、PSMA治療の導入に伴い病床不足はさらに悪化し、PSMA治療のみならず、他の核医学治療の待期も長期に及ぶおそれがある。

【目的】

- PSMA治療の国内導入後の治療待機期間をシミュレーションにより予測し、待機期間短縮のための適切な核医学治療体制のあり方および課題を検討する。

1 適切な防護措置および汚染防止措置(防護板、畜尿容器の設置等)を講じた一般病室等。一部の核医学治療にて使用可能

2 甲状腺癌の放射性ヨウ素内用療法の平均待機期間は2021年時点で3.7か月、待機期間が半年以上に及ぶ施設は23%存在(核医学 59巻1号(2022年)甲状腺癌の放射性ヨウ素内用療法におけるRI治療病室稼働状況の実態調査報告(第6報))

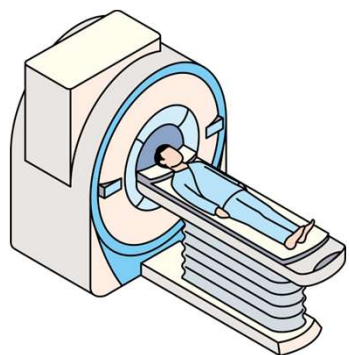
3 原子力委員会 医療用等ラジオアイソトープ製造・利用推進アクションプラン

PSMA治療の概要

- 前立腺特異的膜抗原(PSMA)陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌をルテチウム(Lu)-177標識PSMA特異的リガンドであるLu-177-PSMA-617を用いて治療。
- PSMA-PET検査により治療適応と診断された患者が対象。
- Lu-177-PSMA-617投与後は特別措置病室または放射線治療病室への入院が必要。

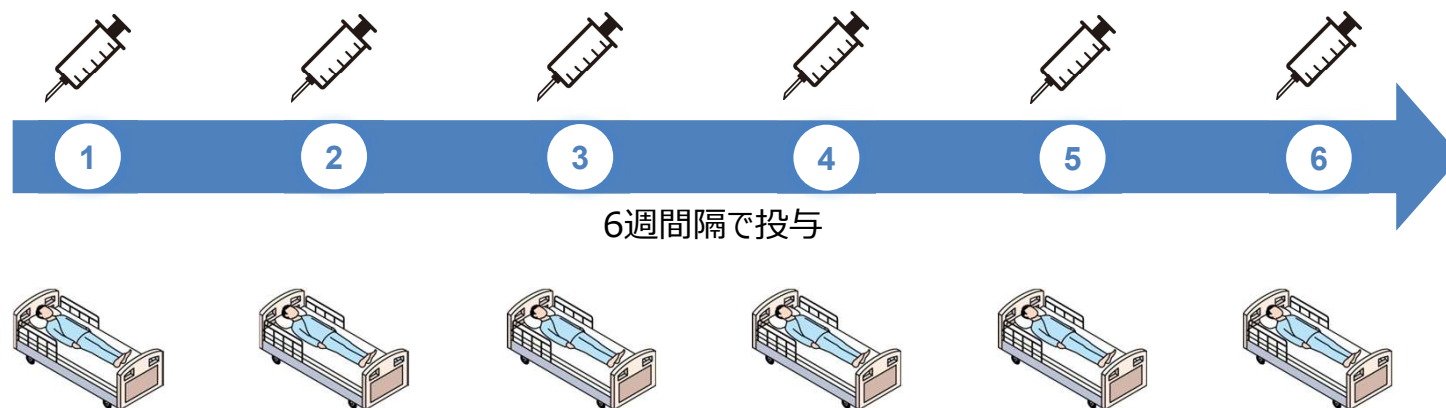
PSMA-PET検査

PSMA陽性であれば治療適応



PSMA治療

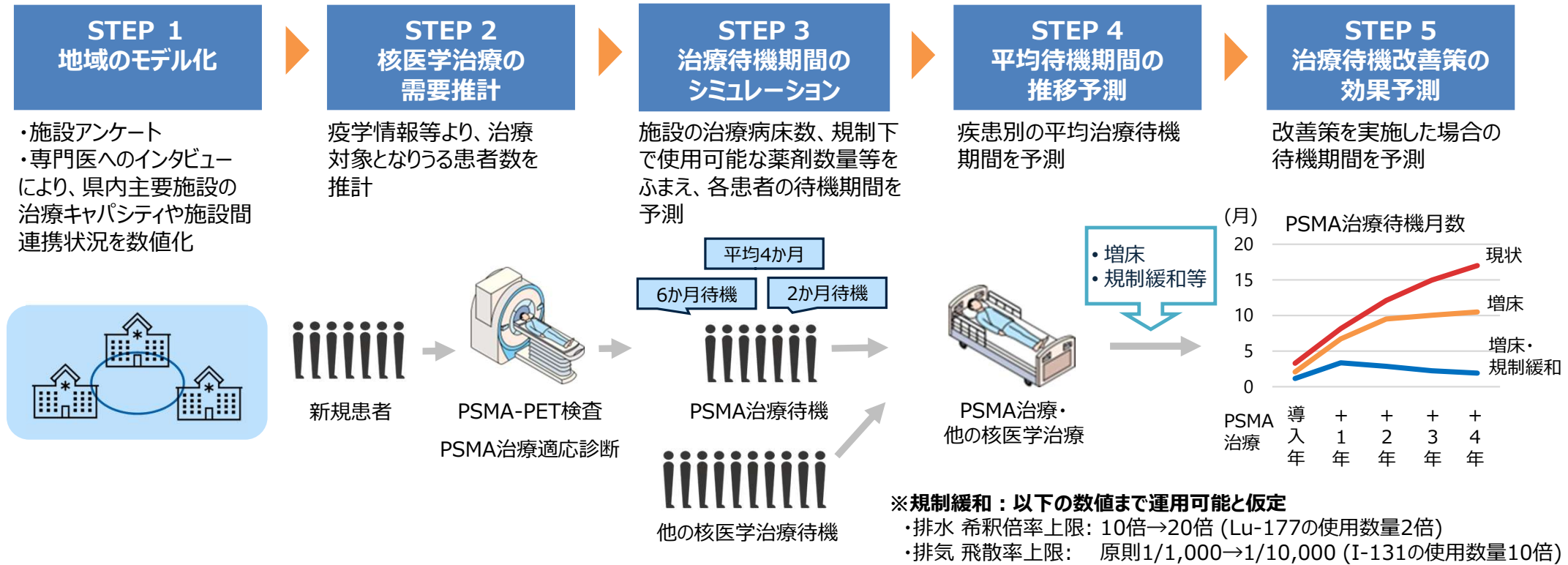
国内治験では6週間隔で6回投与。他者の被曝を避けるため、投与後に毎回入院が必要。



毎回、数日間の入院(施設や患者により期間は異なる)。
※特別措置病室は入院前に部屋の汚染防止措置、退院後の清掃が必要。

方法

- モデル地域5県の主要核医学治療施設へ、治療設備等に関するアンケートとインタビューを実施。
- 県内の核医学治療需要と治療体制等をインプットとする離散事象シミュレーションモデルにより、治療待機期間を予測。
- PSMA治療待機期間の平均2か月達成に必要な特別措置病室数を試算。待機改善策の効果を予測。



シミュレーション対象の核医学治療

- 核医学治療用の病室はPSMA治療以外にも使われるため、シミュレーションでは、国内で実施可能な他の核医学治療も考慮¹。

入院/ 外来	入院時治療時に 必要な設備	対象疾患	薬剤名	設定入院 日数 ²	設定投与 回数 ³
入院	放射線治療病室 (RI治療室) または 特別措置病室(特措室)	PSMA陽性転移性去勢抵抗性前立腺癌	Lu-177-PSMA-617	3泊4日	6週間隔で 全6回
		ソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍	Lu-177-DOTATATE	1泊2日	8週間隔で 全4回
	放射線治療病室 (RI治療室)	MIBG集積陽性の治癒切除不能な褐色細胞腫・ パラガングリオーマ	3-ヨードベンジルグアニ ジン(I-131)	5泊6日	3-6か月間隔で 全3回
		甲状腺機能亢進症	放射性ヨウ化ナトリウム カプセル(I-131)	1泊2日	1回
		甲状腺癌及び転移巣		2泊3日	6-12か月間隔 で最大4回
外来		骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌	塩化ラジウム (Ra-223)		4週間隔で 全6回
		甲状腺機能亢進症	放射性ヨウ化ナトリウム カプセル(I-131)		1回
		遠隔転移のない分化型甲状腺癌における甲状腺 全摘後のアブレーション治療			1回

1 届出使用数量上限としては上表の薬剤の他Sr-89、Y-90、At-211の割当数量を考慮。アスタチンは現在医師主導治験中だが、実臨床への導入予定が不明のため、対象から除外。


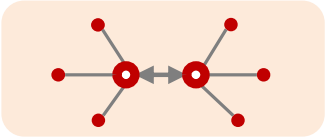
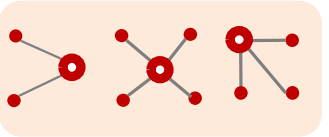
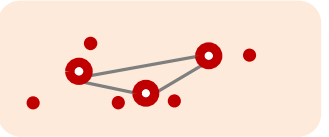

日本放射線腫瘍学会 第37回学術大会にて発表したデータと同一の核医学治療を対象とした

2 各薬剤の適正使用マニュアル(右記URL)、治験での条件および医師へのインタビューにより日数を設定 <https://www.jrias.or.jp/report/cat4/list.html>

3 各薬剤の適正使用マニュアル、治験マニュアル等により投与回数を設定

シミュレーション対象の地域

- 核医学治療の提供体制の類型化を行い、5県をモデル地域として選定。
- 日本核医学会による施設アンケート、県内の核医学治療専門家の医師へのインタビュー結果等から得た、各県内の放射線治療病室、特別措置病室の病床数や施設間連携状況等をシミュレーション用に数値化。

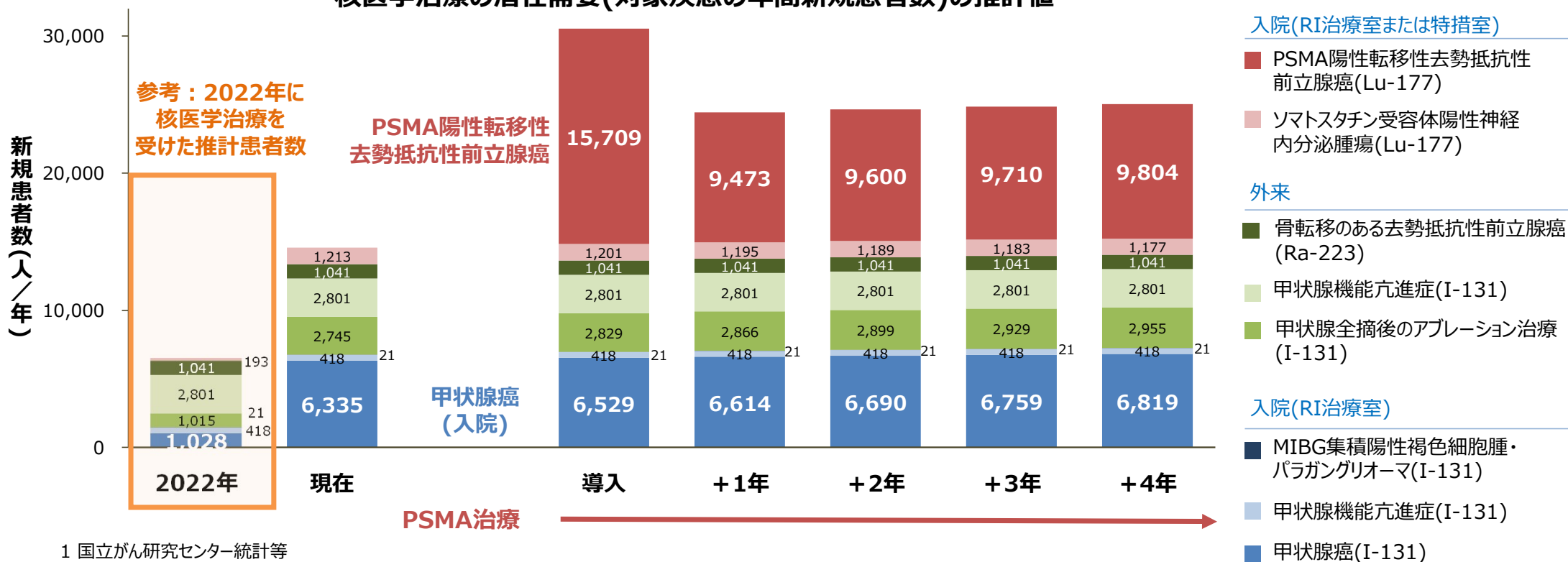
	A県	B県	C県	D県	E県
人口	200万人未満	200-399万人		500万人以上	
人口当たりの核医学治療用病室数	全国平均より少ない	全国平均より多い	全国平均より少ない	全国平均より少ない	全国平均より大幅に少ない
県全体の核医学治療用病床数 ¹	RI治療室2床	RI治療室7床、 特措室2床	RI治療室3床、 特措室3床	RI治療室5床、 特措室4床	RI治療室3床、 特措室1床
核医学治療が可能な施設	都市部に集中	都市部に集中	地理的な偏りは比較的少ない	県北西部に比較的多い	県東部に集中
県外からの患者流入	少ない	多い	少ない	多い	少ない (県外への流出は多い)
核医学治療についての医療機関の連携状況	入院治療可能な施設が1施設のみ 	2つの中核施設がハブとなり、患者紹介の連携が県全体で進んでいる 	県の東部・中部・西部で近隣施設と連携。広域の連携は少ない 	複数の中核施設間で患者を紹介し、空き病床を活用する連携あり 	地域内での核医学治療病床の共有はあまりない 

1 アンケート回答時点(2024年8月-12月)の放射線治療病室(RI治療室)、特別措置病室(特措室)の病床数

核医学治療の潜在需要の推計

- 核医学治療対象疾患の年間新規患者数を、疫学情報¹、治療件数²や治療標的受容体の発現率³をもとに推計⁴。
- PSMA治療の導入により、治療需要が大幅に増加する可能性がある。

核医学治療の潜在需要(対象疾患の年間新規患者数)の推計値



1 国立がん研究センター統計等

2 患者数(2022年):第9回全国核医学診療実態調査報告書(2023)

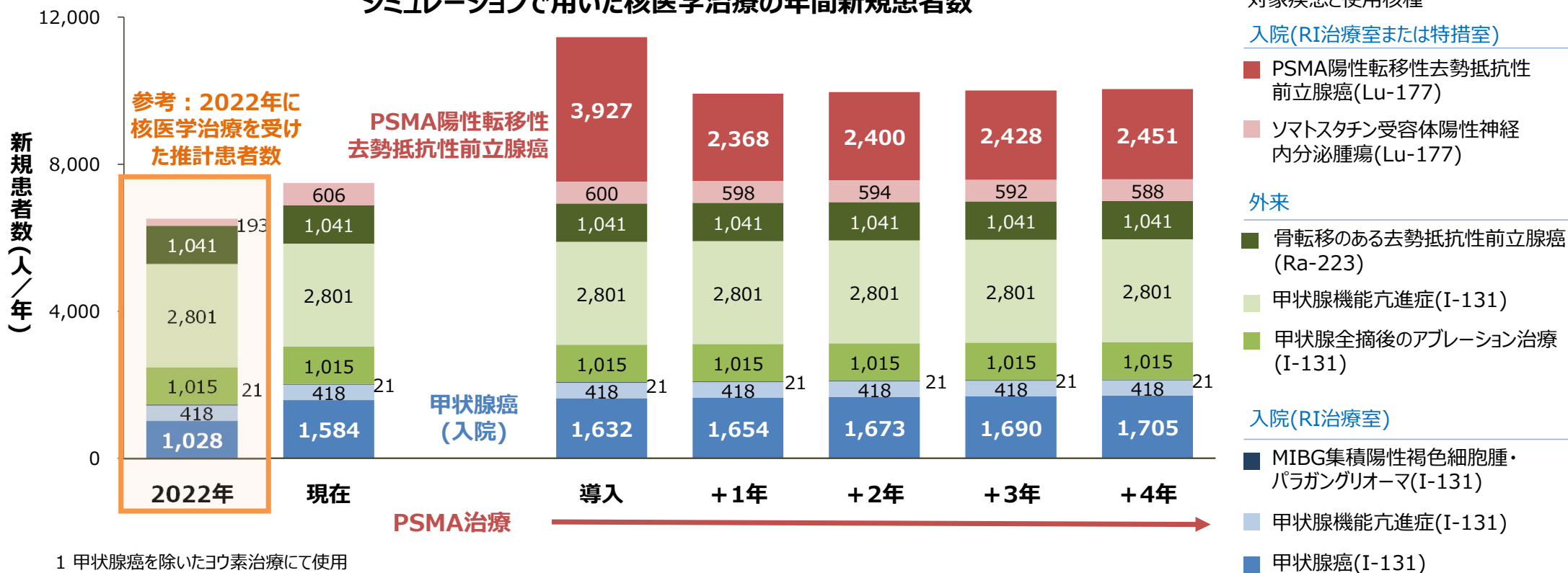
3 PSMA受容体発現率87%(N Engl J Med. 2021 Sep 16;385:1091-1103)、ソマトスタチン受容体発現率80%(Ann Oncol. 2004 Jun;15(6):966-973)として計算

4 日本放射線腫瘍学会 第37回学術大会にて発表したデータと同一の推計手法および推計値を使用

シミュレーションで用いた核医学治療の患者数

- 過去の核医学治療件数¹および、核医学治療が選択される割合²の仮定をもとに患者数を試算³。

シミュレーションで用いた核医学治療の年間新規患者数



1 甲状腺癌を除いたヨウ素治療にて使用

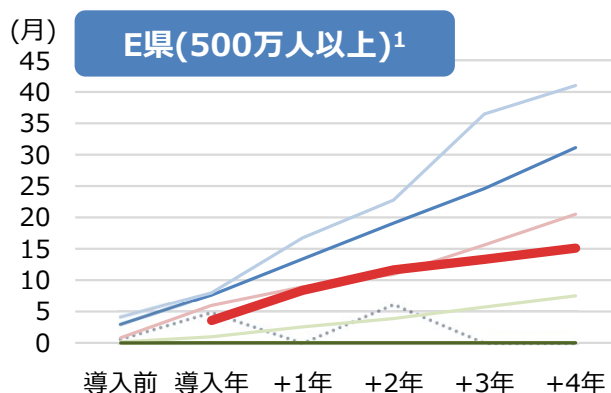
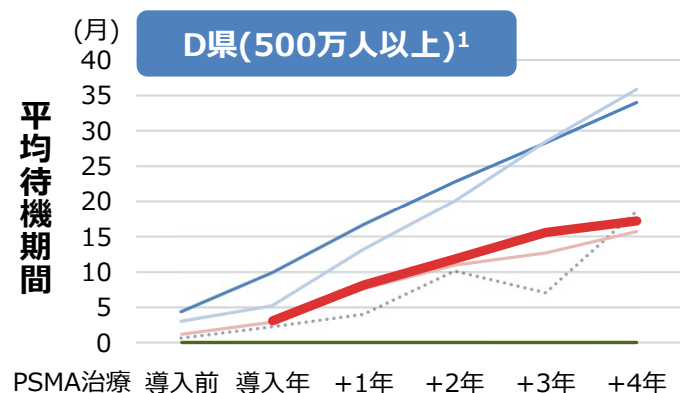
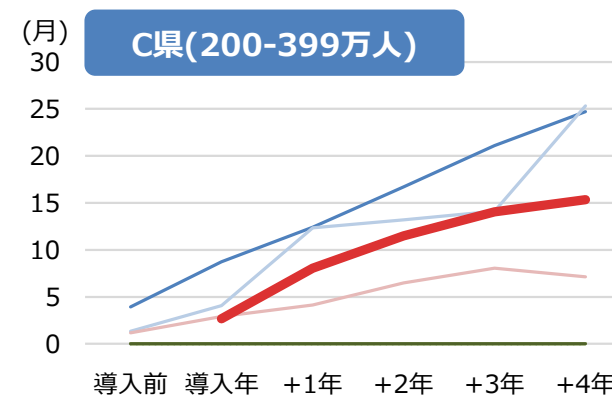
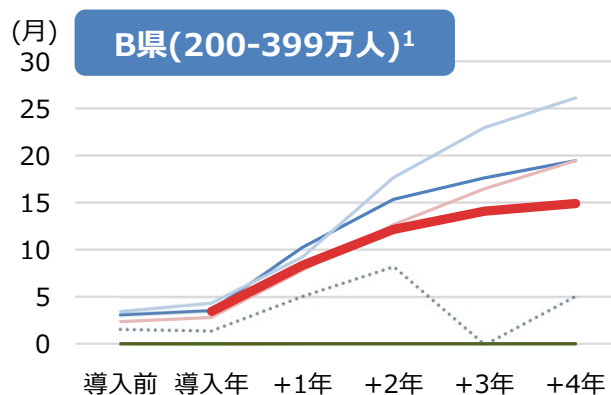
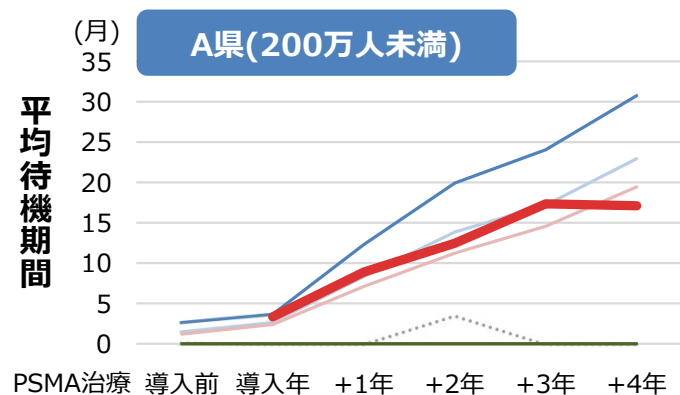
2 PSMA陽性転移性去勢抵抗性前立腺癌の需要は専門家意見等を考慮し、潜在需要の25%と仮定。

甲状腺癌は今後の普及を考慮し、潜在需要の25%と仮定。神経内分泌腫瘍は、現在の普及状況を考慮し、50%と仮定

3 日本放射線腫瘍学会 第37回学術大会にて発表したデータと同一の推計手法および試算値を使用

核医学治療 待機期間の予測結果

- シミュレーションの結果、現状の治療体制のままではPSMA治療導入後3年以内に5県全てでPSMA治療の平均待機期間が1年を超え、他の核医学治療の待機も大幅に長期化する可能性が示された。

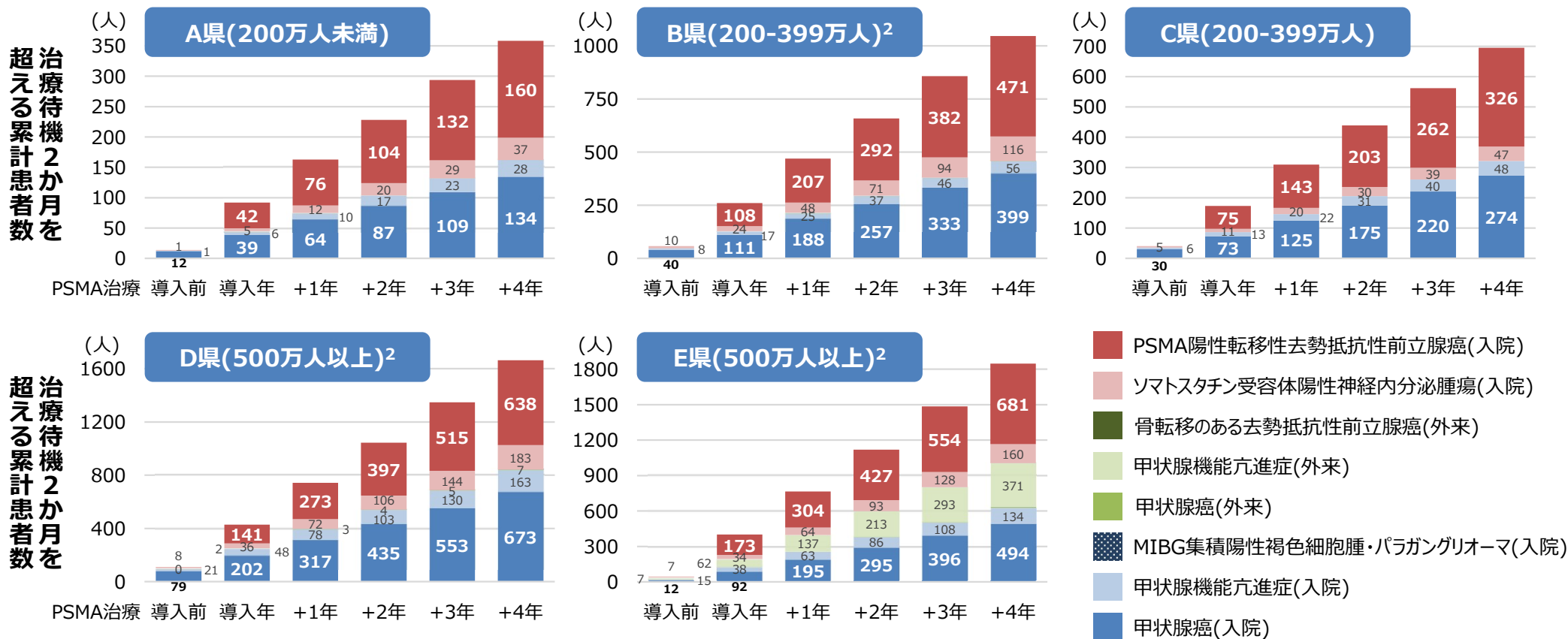


- PSMA陽性転移性去勢抵抗性前立腺癌(入院)
- ソマトスタチン受容体陽性神経内分泌腫瘍(入院)
- 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌(外来)
- 甲状腺機能亢進症(外来)
- 甲状腺癌(外来)
- MIBG集積陽性褐色細胞腫・パラングリオーマ(入院)²
- 甲状腺機能亢進症(入院)
- 甲状腺癌(入院)

1 B県、D県については県外からの患者流入をシミュレーション時に考慮。E県は県外への流出患者も今後県内で診療すると仮定
 2 褐色細胞腫・パラングリオーマは患者数が非常に少なくシミュレーション結果のばらつきが大きいので、参考値として破線で示した

治療待機が2か月を超える患者数の予測結果

- 現状の治療体制のままでは、PSMA治療導入後に政府目標の待機期間2か月¹を超える患者が、他の疾患患者も含めて多数発生する可能性が示された。



1 1か月 = 30日間として換算

2 B県、D県については県外からの患者流入をシミュレーション時に考慮。E県は県外への流出患者も今後県内で診療すると仮定

核医学治療の長期待機による影響

- 核医学治療の待機期間の長期化により、治療を受ける前に患者が死亡した事例が発生している。(米国事例)¹

EDITORIAL

Clinical Implementation of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in the United States: Lessons Learned and Ongoing Challenges

Pratul Ravi¹, Bridget Whelpley¹, Emma Kelly¹, Andrew Wolanski^{1,2}, Jolivette Ritzer^{1,2}, Matthew Robertson^{1,2}, Hina Shah^{1,2}, Alicia K. Morgans¹, Xiao X. Wei¹, Rajitha Sunkam¹, Mark Pomerantz¹, Mary-Ellen Taplin¹, Kerry L. Kilbridge¹, Atish D. Choudhury¹, and Heather Jacene^{1,2}

¹Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts; and ²Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

In March 2022, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (¹⁷⁷Lu-¹ vipivotide tetraacetate) received Food and Drug Administration approval for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in men with prostate-specific membrane antigen (PSMA)-avid disease who have received prior chemotherapy and a novel androgen receptor-directed therapy (1). Approval followed the VISION trial, which demonstrated a median 4-mo overall survival benefit for ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus best supportive care versus best supportive care alone (2). ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 is the first theranostic agent for prostate cancer and a clinically meaningful addition to the therapeutic armamentarium. Here, we describe the process of clinical implementation of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 at a major academic center, highlighting successes and challenges.

Between May and October 2022, 146 patients with a median age of 73 y were referred for ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy at Dana-Farber Cancer Institute. Cognizant of potential access issues, once ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 was Food and Drug Administration-approved, we developed a standard operating process as the only gateway to receiving therapy. This involved practitioners ordering ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT and noting on the requisition that the patient was being considered for ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Once the PSMA PET/CT was performed, cases were reviewed at a weekly multidisciplinary tumor board (TB) meeting with representation from the Genitourinary Medical Oncology Department and the Nuclear Medicine Department. The median duration between PSMA PET/CT and TB review was 11 d (interquartile range, 6–20 d). Of the cohort, 127 (88%) were approved for therapy, 10 (7%) were deferred, and 9 (6%) were declined for reasons such as no prior chemotherapy, lack of PSMA-avid disease, poor performance status, or poor organ function. All approved patients had received a prior taxane and a novel androgen receptor-directed agent. As of October 31, 2022, 52 patients (41% of those approved) had received at least 1 cycle of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. The median duration between TB review and cycle 1 was 59 d (range, 32–129 d), with the median delay increasing from 41 d in May 2022 to 96 d in October 2022. Due to the delay, 45 patients (35%) continued existing therapy or started a new line of therapy between baseline PSMA PET/CT and cycle 1

of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Six patients (5%) died before receiving ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Our experiences highlight several issues. First, establishing a referral process for ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, including a multidisciplinary TB, has been key in managing volume and coordinating care. TBs facilitate open dialog for selecting patients for therapy on the basis of PSMA PET/CT imaging and clinical judgment at the individual-patient level about the broader therapeutic options available at the specific point in the disease.

Second, supply issues, currently causing more than a 3-mo delay in ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 administration, have had a notable impact, with 5% of patients dying while waiting for treatment. These delays have led to delivery of bridging therapy (chemotherapy, novel androgen receptor-directed agents, radiotherapy), which dilutes the impact of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 as a theranostic agent and increases toxicity risks. Since decisions on proceeding with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy are being based on PSMA PET/CT performed 3–4 mo beforehand, and with patients receiving bridging therapies, it is likely that disease differs in terms of extent of PSMA-negative disease, visceral metastases, or other poor-prognosis factors between the time of PSMA PET/CT and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 administration. This also impacts how disease is followed radiographically during therapy, especially if PSMA PET/CT is used to monitor therapy response.

Finally, these issues serve as a reminder about selecting patients for ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. The fact that a patient has PSMA-avid disease (as >90% of patients with mCRPC will, per the VISION trial criteria) (2) should not automatically mean that ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 treatment is indicated. At our center, we treat patients per the Food and Drug Administration label and VISION population, with no exceptions for patients who have not had both prior chemotherapy and novel androgen receptor-axis inhibitor treatment. Additionally, for those with limited PSMA-avid disease, we consider metastasis-directed therapy given encouraging results from prospective trials in hormone-sensitive prostate cancer (3–5) and retrospective data suggesting utility in mCRPC (6). Furthermore, second-line chemotherapy (capecitabine) is a valid option in patients who have received prior docetaxel, with the THERA-P trial showing similar overall survival between ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 and capecitabine in the post-docetaxel setting (7,8). There are prognostic nomograms available that may help select patients (9). However, unfortunately, those least likely to benefit from ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 are often those in most need of a new line of therapy (i.e., heavily pretreated, visceral disease, poorer organ function).

“with the median delay increasing from 41 d in May 2022 to 96 d in October 2022. Due to the delay, 45 patients (35%) continued existing therapy or started a new line of therapy between baseline PSMA PET/CT and cycle 1 of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Six patients (5%) died before receiving ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.”

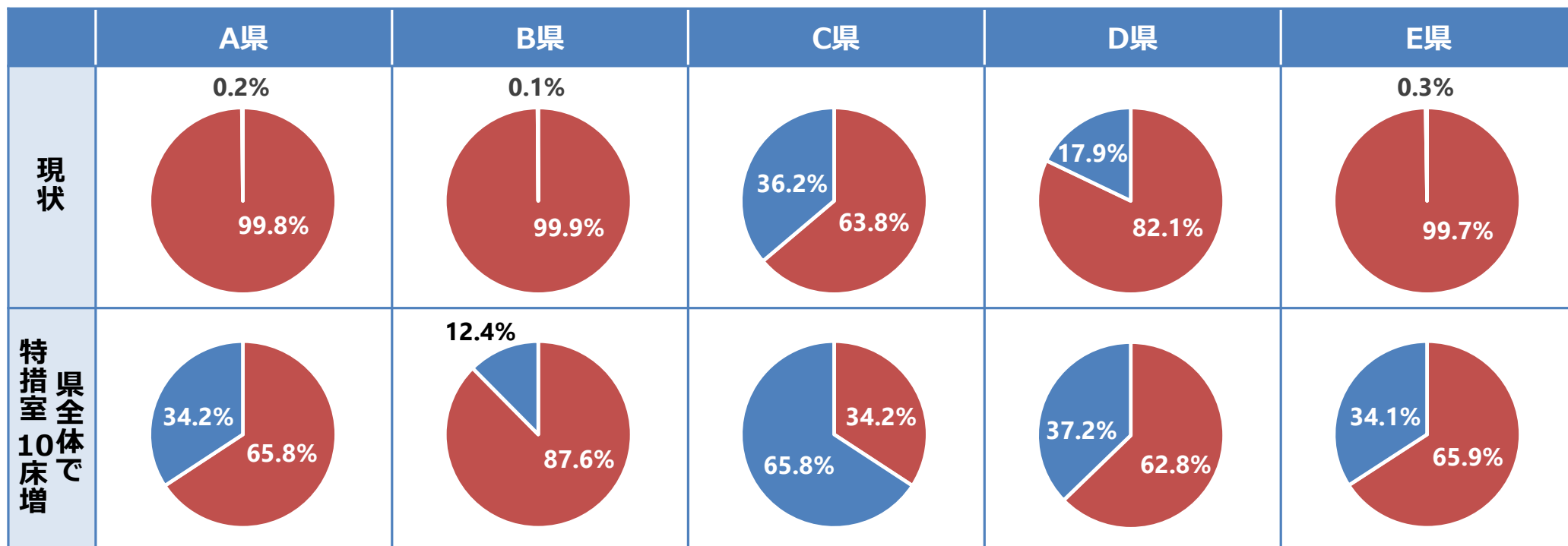
“・・・治療遅延の中央値は41日(2022年5月)から96日(2022年10月)まで増加。治療の遅延のために、45名の患者(治療を承認された127名のうち35%)が既存治療を継続するか、新たな治療を開始した。6名の患者(同5%)が¹⁷⁷Lu-PSMA-617の治療を受ける前に死亡した。”

Received Nov. 14, 2022; revision accepted Jan. 4, 2023.
For correspondence or reprint requests, contact Pratul Ravi (pratul_ravi@dfci.harvard.edu).
Published online Jan. 26, 2023.
COPYRIGHT © 2023 by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.
DOI: 10.2967/jnumed.122.205194

2か月を超えるPSMA治療待機の要因

- 現状体制では、核医学治療用の病室不足が主な待機要因¹となることが予測された。
- 多くの県において、排水中の放射性同位元素の濃度に関する規制が制約となり、Lu-177-PSMA-617の使用数量が限定され、単に増床のみ行っても病室を有効活用できない施設の存在が示唆された。

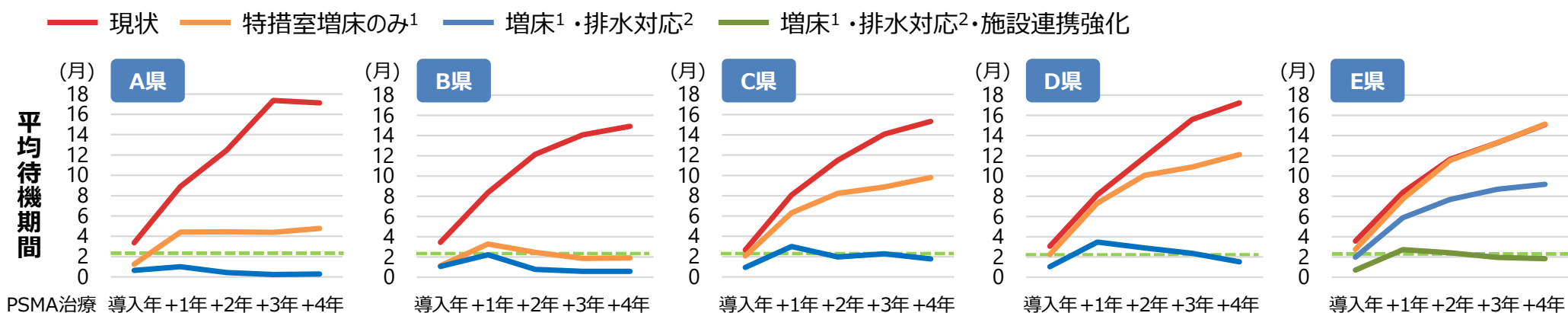
待機要因： ■ 病床 ■ 排水



¹ 各県でのシミュレーション上、治療待機が2か月を超えた各患者の待機理由を集計し、割合を円グラフで表示

PSMA治療待機の改善策 効果予測

- 平均待機期間を2か月以内とするには、各県で5-30床の特別措置病室が必要である可能性が示された。
- 規制緩和、設備改修等による排水対応も待機の短縮に有効と考えられた。



人口	200万人未満		200-399万人		500万人以上	
排水 キャパシティ	中程度 →増床のみでは改善不十分		中核施設に大型排水タンクあり →増床を有効活用可能		余裕少ない施設あり →増床のみでは改善しにくい	
施設連携	1施設のみで入院治療可能		2つの中核施設が連携		複数の中核施設が連携	
現状病室	RI治療室2床		RI治療室7床、特措室2床		RI治療室5床、特措室4床	
必要 特措室数 ³	規制緩和や設備改修等にて排水対応がされた場合に、PSMA治療の待機期間2か月以内達成に必要な 特別措置病室数 の推計値(県全体の合計値)					
改善策案	5床		14床		15床	
	特措室増床、排水対応		増床		増床、排水対応	
					増床、排水対応、施設連携強化	

1 表の「必要特措室数」の数値まで特措室を増床
 2 規制緩和による希釈倍率の変更、設備改修等により、各施設でルテチウムを従来の2倍まで使用可能になると仮定
 3 9ページで仮定した核医学治療対象患者数にてシミュレーションを実施した場合に、PSMA治療の平均待機期間が治療導入4年後までに2か月以内となる病床数

結語

- 現状の医療体制のままでは、PSMA治療の導入後、PSMA治療のみならず他の核医学治療も平均待機期間が大幅に長期化する可能性が、シミュレーション対象の5県全てで示された。
- 治療待機の主な要因は核医学治療用の病室不足であった。
- 一方、排水関連の規制が制約となり、増床のみでは十分に待機が短縮されない施設の存在が示唆された。
- PSMA治療の導入による核医学治療の需要急増の可能性を考慮し、特別措置病室の拡充、規制緩和や設備改修等による排水キャパシティへの対応、施設間連携による病室等の有効活用といった複合的な対応が急務と考えられた。

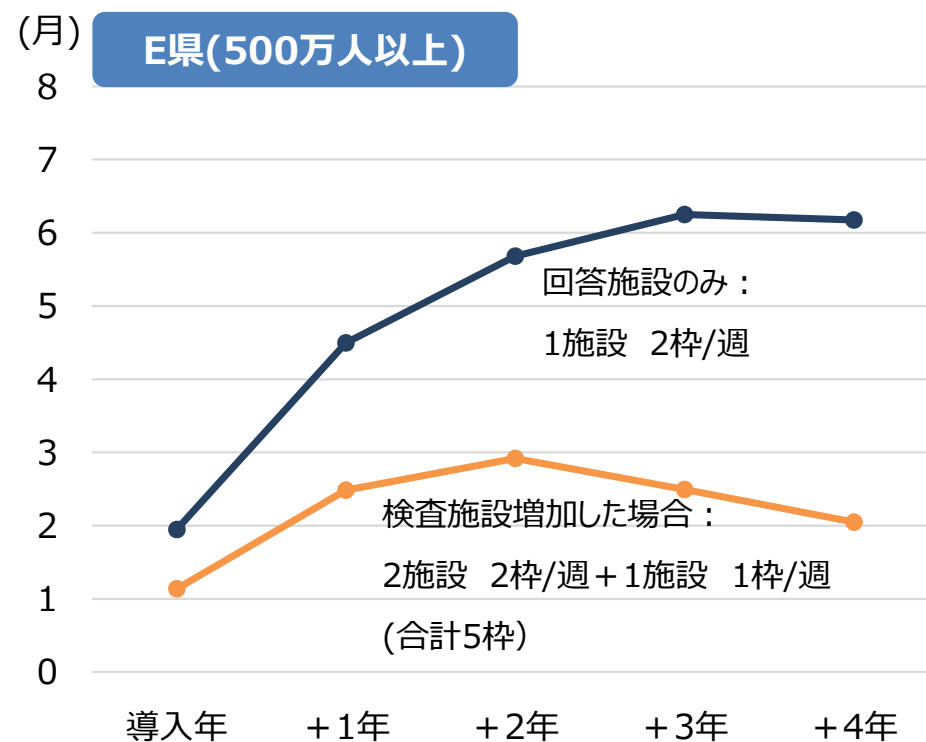
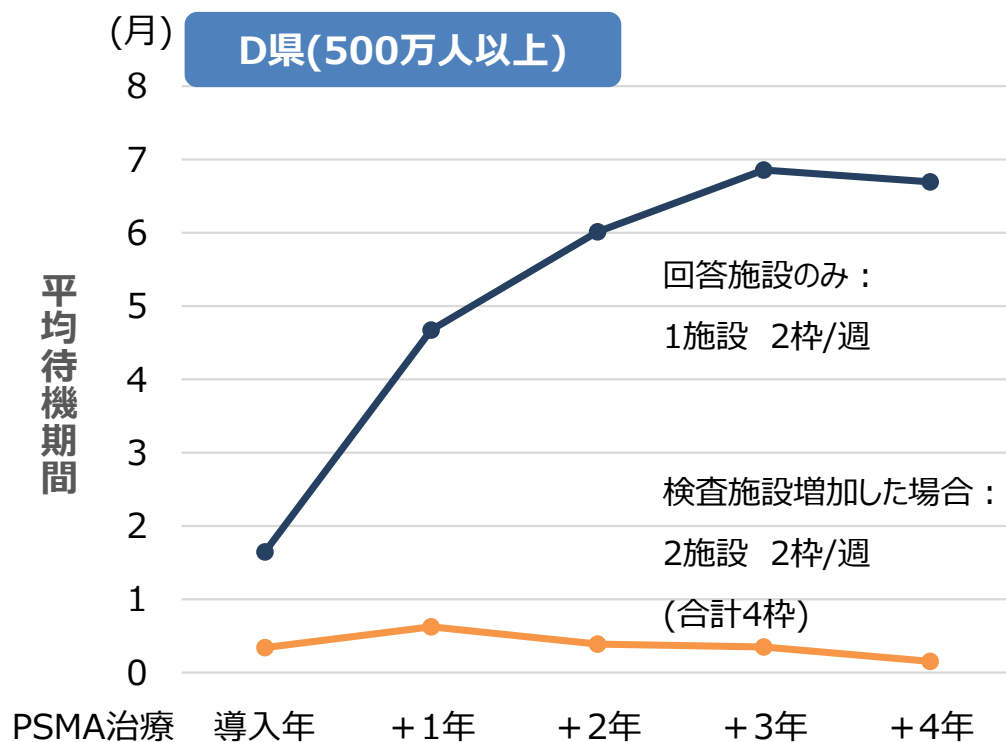
Appendix

本研究の限界

- モデル地域5県の核医学治療施設のうち、一部施設はアンケート未回答のため、今回のシミュレーションは地域の状況を完全に反映したものではない。
- 今回のシミュレーションでは、診療放射線技師、看護師、医師の不足といった人的リソースによる制約は受けないと仮定し、待機期間の予測を行った。
- 核医学治療の各年の潜在需要は、当該年に新たに対象疾患と診断された患者数とし、当該年以前に対象疾患と診断された患者は含まない。
(PSMA治療のみ、治療導入年は待機患者を考慮)
- 患者が核医学治療を選択する割合は病状、受診施設状況、地域等により異なる可能性がある。

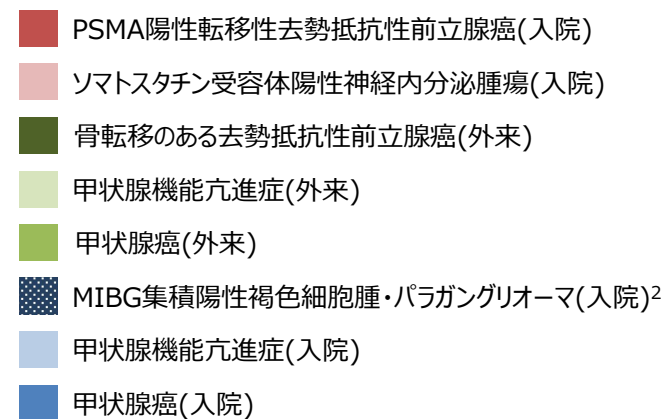
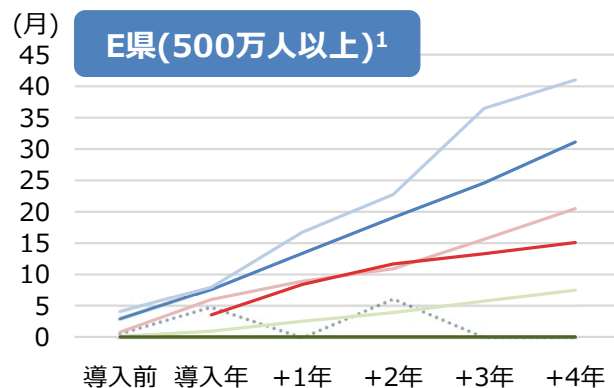
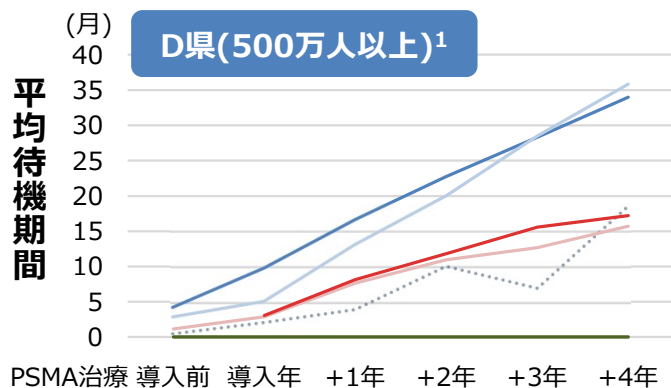
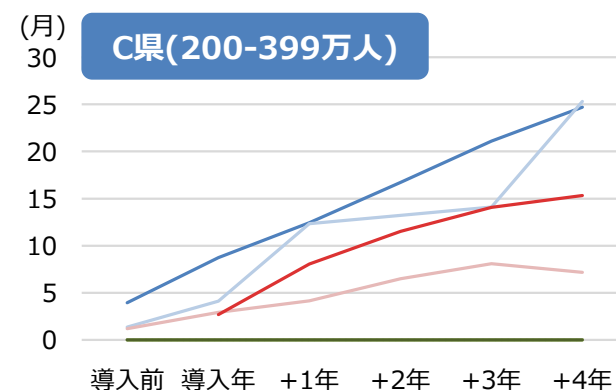
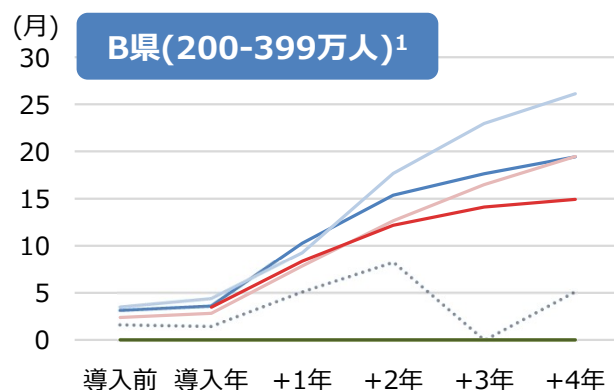
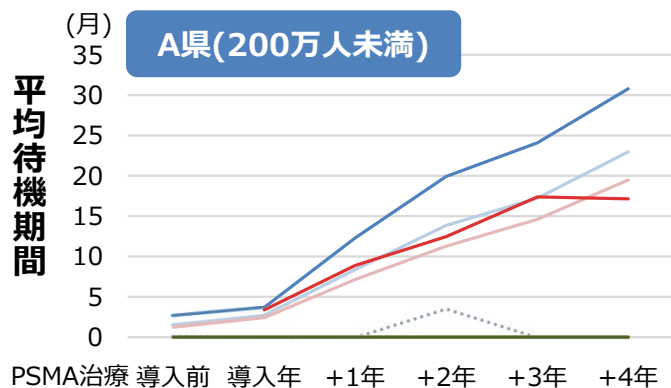
PSMA-PET検査の待機期間 予測結果

- 人口の多い県では、アンケートでPSMA-PET検査枠を設定可能と回答があった施設のみでの検査実施では、待機期間が長期化する可能性が示された。
- 待機改善のため、複数施設での検査実施や検査枠増加の検討が必要と考えられた。



核医学治療 待機期間の予測結果

- シミュレーションの結果、現状の治療体制のままではPSMA治療導入後3年以内に5県全てでPSMA治療の平均待機期間が1年を超え、他の核医学治療の待機も大幅に長期化する可能性が示された。



1 B県、D県については県外からの患者流入をシミュレーション時に考慮。E県は県外への流出患者も今後県内で診療すると仮定
 2 褐色細胞腫・パラグングリオーマは患者数が非常に少なくシミュレーション結果のばらつきが大きいので、参考値として破線で示した