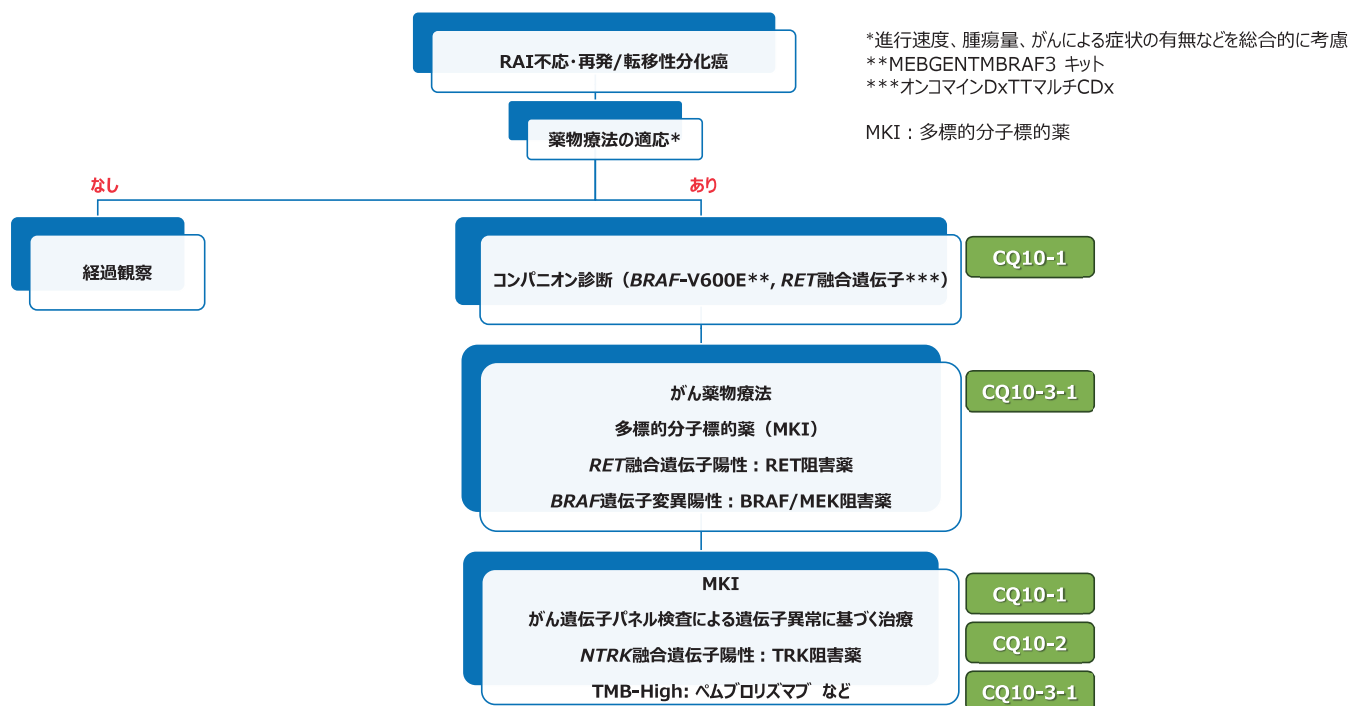
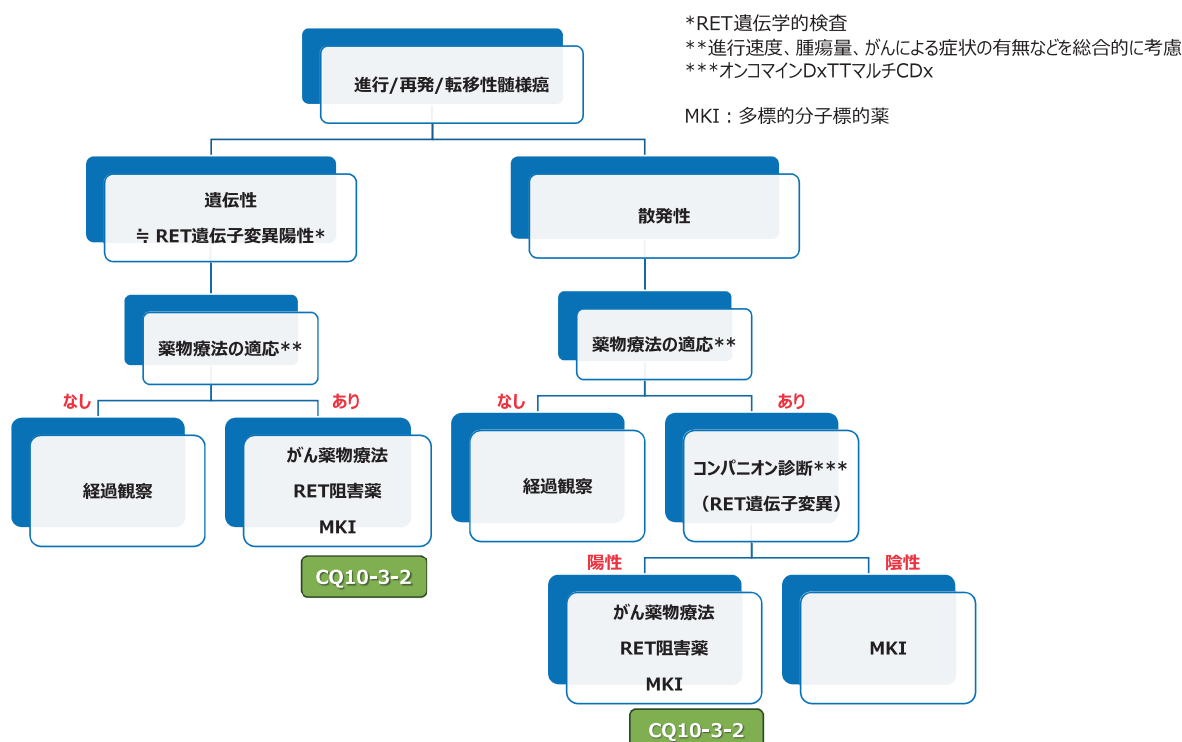


第10章 甲状腺癌の薬物療法

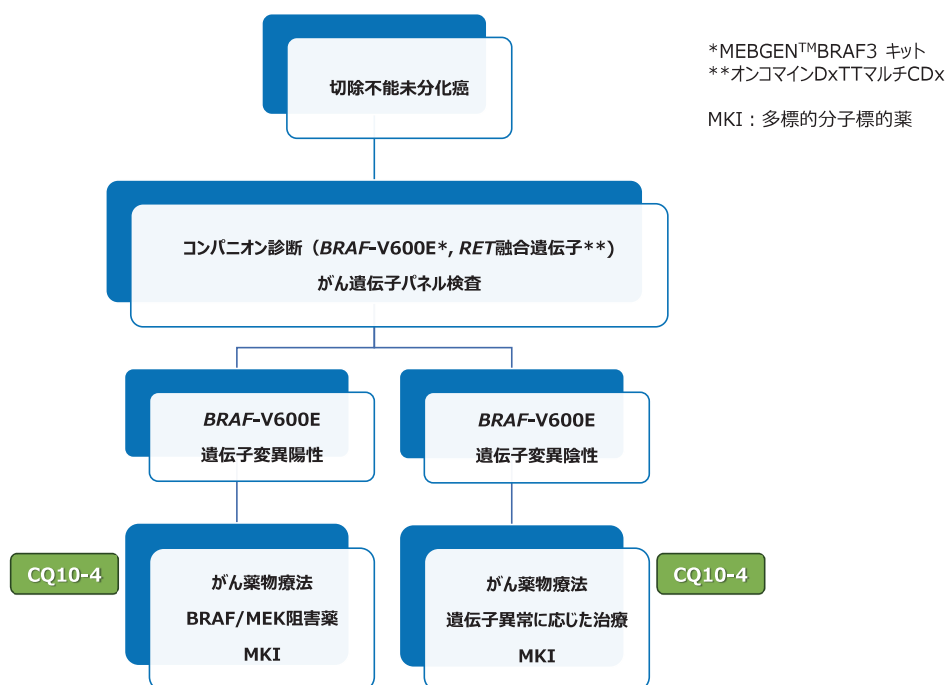
アルゴリズム10-1 RAI不応・再発/転移性分化癌に対する分子標的薬治療



アルゴリズム10-2 進行/再発/転移性髄様癌に対する分子標的薬治療



アルゴリズム10-3 切除不能未分化癌に対する分子標的薬治療



コラム10-1 甲状腺癌と免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬の一つである抗CTLA-4抗体のイピリマブの悪性黒色腫での有効性が示されて以来[1], 抗PD-1/PD-L1抗体を中心に様々ながん種でその有効性が証明され, 現在では悪性黒色腫以外に, 肺がん, 頭頸部がん, 食道がん, 胃がん, 乳がん, 肝臓がん, 腎細胞がん, 尿路上皮がん, 胆管がん, 子宮体がん, 子宮頸がんなど様々な悪性腫瘍において実臨床で使用されている。また, 上述の幅広い適応症からも推察可能であるが, 免疫チェックポイント阻害薬がこれまでの抗悪性腫瘍薬の概念を変えた一つに臓器横断的な治療効果を発揮したことにある。例えば, 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) の固形がんにおいては, 抗PD-1抗体のペムプロリズマブが固形がんの種類に関わらず (甲状腺がん含む), 奏効割合 53%を示しており[2], KEYNOTE-158試験のMSI-Highコホートでも同様に固形がんの種類に関わらず有用性を示し[3], ペムプロリズマブは「治療切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)」に対して保険適用となっている。さらに, 腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutation burden: TMB) と抗PD-1抗体のペムプロリズマブの治療効果の関係をKEYNOTE-158試験の中で検討したところ, 固形がんの種類に関わらず (甲状腺がん含む) TMB-High (≥ 10 mutations/Mgb) における奏効割合は29%に対して, non-TMB-High (<10 mutations/Mgb) では6%であり[4], この結果からペムプロリズマブは「がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)」に対して保険適用となっている。このように, これまでのようながん種毎の治療適応以外にも甲状腺がん患者に対して潜在的に治療選択肢が存在することを知らせることは, 適切に患者に治療選択肢を提案するうえで非常に重要である。ただし, 甲状腺がんにおけるMSI-Highの頻度は2-3%程度[2], またTMB-Highの頻度も2.7%と報告されており, がんゲノム医療(解説10-1参照)を活用して如何に少ない患者を効率よく拾い上げるかが課題といえる。

一方で, 甲状腺癌に特化した免疫チェックポイント阻害薬の前向き試験は限られている。分化癌では, Phase Ib試験であるKEYNOTE-028の中で登録されたPD-L1陽性進行・転移性乳頭癌/濾胞癌 (N=22) におけるペムプロリズマブの安全性と有効性が報告されている。約80%がRAI治療を受けており, 約7割が何らかの全身治療を受けている対象において, 奏効割合は9%であった[5]。さらに, Multi-cohort Phase II試験であるKEYNOTE-158試験の甲状腺癌コホートで, PD-L1発現に関係なく標準治療に不応もしくは不耐な乳頭癌/濾胞癌の患者 (N=103) に対するペムプロリズマブの有効性と安全性が検討され, 奏効割合は6.8%であり, PD-L1陽性で8.7%, PD-L1陰性で5.7%とPD-L1発現

による奏効割合の違いは認められなかった。安全性については、これまでの試験と同様に約5%にG3以上の免疫関連有害事象（腸炎、肝障害、副腎不全、肺障害、1型糖尿病）を認めているが新たな安全性の懸念は認められなかった[6]。以上の結果からは甲状腺分化癌に対しては、そのindolentな性質から何らかの免疫チェックポイント阻害薬の有効性と相関するバイオマーカー（MSI-HighやTMB-Highを含め）を見出して適切に対象を絞り込む必要があると考えられる。未分化癌においては、分化癌や低分化癌よりも腫瘍遺伝子変異量が高いという報告[7]や、システマティックレビューにおいてMSI-Highの割合が7.4%と報告されており[8]、治療選択肢が限られた非常に予後が悪い疾患に対して免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待される場所である。しかし、当然ながら罹患数の少ない本疾患における前向き試験は限られており、これまで論文として報告されているのは、Spartalizumabという抗PD-1抗体の未分化癌に対するPhase II試験のみである（N=42）[9]。本試験において、奏効割合は19%で、PD-L1陽性では29%、PD-L1陰性では0%であった。また奏効はBRAF変異の有無に関わらず認められており、1年生存割合は40%であった。この結果は、未分化癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の更なる開発が期待されるものであり、実際に本邦でもニボルマブとレンバチニブの有効性を検討するPhase II試験（NCT05696548）が行われている。

以上のように、甲状腺癌の領域も免疫チェックポイント阻害薬とは無縁ではなく、如何に患者に対して治療選択肢として提案し、使用に伴って生じる免疫関連有害事象を管理できるかが重要な課題といえる。治療選択肢として提案するには、がんゲノム医療を行える環境の整備が、使用にあたっては様々な臓器に生じる免疫関連有害事象（表10-1）を適切に診断し治療する体制の整備が必要である。このためには、既に単一診療科によるがん治療を行う時代ではなく、施設内外の連携体制を充実させることが重要である。

表10-1. 様々な免疫関連有害事象

標的臓器	有害事象
皮膚	皮膚障害（掻痒、皮疹、白斑など）
内分泌臓器	甲状腺機能障害、下垂体炎、副腎機能低下、1型糖尿病
肺	間質性肺障害
肝臓	肝障害、胆管炎
消化管	下痢、腸炎
腎臓	腎障害（間質性腎炎など）
血液	血球減少症
神経・筋肉	末梢神経障害、脳症、重症筋無力症、筋炎など
心臓	心筋炎、心膜炎

解説10-1 がんゲノム医療

次世代シーケンサー（next-generation sequencer: NGS）の急速な普及に伴い、悪性腫瘍の領域においても、その発生や増殖に関係する複数の遺伝子異常を網羅的に検出可能な遺伝子パネル検査が行えるようになってきた。また、これに伴い保険診療でがん遺伝子パネル検査が行える体制も整備され、2019年6月に保険収載された。現時点で使用可能ながん遺伝子パネル検査は、腫瘍組織検体を用いて行う「OncoGuide NCCオンコパネル」, 「FoundationOne CDxがんゲノムプロファイル」, 「GenMineTOPがんゲノムプロファイリングシステム」, 血液中の腫瘍細胞由来のctDNA（circulating tumor DNA）を用いて行う「FoundationOne Liquid CDxがんゲノムプロファイル」, 「Guardant360 CDxがん遺伝子パネル」の5種類がある。

1) がん遺伝子パネル検査とは
がん遺伝子パネル検査の目的は、約100以上のがん関連遺伝子の変化を分析することで、対象となる悪性腫瘍の特徴を見出すゲノムプロファイリング検査の側面と、臨床での主たる目的である検出された遺伝子異常から効果が期待される抗悪性腫瘍薬を推定することや、参加が勧められる臨床試験を見出すことにある。本検査の対象は、「標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）」であり、実施できる施設は2023年7月時点で全国13か所の「がんゲノム医療中核拠点病院」, 32か所の「がんゲノム医療拠点病院」, 203か所の「がんゲノム医療連携病院」に限定されている[10]。検査結果の返却には、エキスパートパネルでの詳細な検討が必要であり、多くの施設で4-8週程度かかっている。このため、がん遺伝子

パネル検査を実施する施設では各がん種に対する標準的な薬物療法が何か慎重に判断し、進行した悪性腫瘍患者であるが故に検査提出の時機を逸しない見極めが重要となる。また、すでに標準的な薬物療法が行われた患者を対象に治療選択肢を探索するため、一般的な固形がんにおける治療到達率は7.7%とも報告されている[11]。しかし、甲状腺癌では*BRAF*遺伝子、*RET*遺伝子、*NTRK*遺伝子などの治療薬に紐づく遺伝子異常を伴う可能性が比較的高いことに加えて、免疫チェックポイント阻害薬の保険適用を判断するためのマイクロサテライト不安定性検査（MSI検査）や腫瘍遺伝子変異量（tumor mutation burden: TMB）も同時に行えるメリットもあるため、後述のコンパニオン診断薬と上手に組み合わせることで甲状腺癌診療に活かすことができる検査と言える。

2) コンパニオン診断薬とは
一方で、甲状腺癌の領域においても、特定の遺伝子異常に紐づいた治療薬の適応を判断するためのコンパニオン診断薬が登場した。*RET*融合遺伝子陽性甲状腺癌および*RET*遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌であるかどうかを検出し、*RET*阻害薬であるセルベルカチニブの適応判定するコンパニオン診断薬「オンコマインDx Target Test マルチ

CDxシステム（ODxTT）」である[12]。本検査システムも、先述のがん遺伝子パネル検査と同様にNGSの技術を用いて同時にがんに関連する46遺伝子を分析するが、甲状腺癌におけるコンパニオン診断薬としては*RET*遺伝子異常の有無のみが返却され、残りの情報は診療には使用できない。利点はコンパニオン診断薬であるため実施施設の限定はないこと、承認取得過程で既にコンパニオン診断薬と紐づいた治療薬との間の有効性と安全性が十分に検証されているためエキスパートパネルが不要であること、検査結果の返却が早い（1～2週間程度）ことが挙げられる（表10-2）。欠点は、先述のように*RET*遺伝子異常以外の情報は研究目的でのみ利用可能で、現時点で診療には使用できないことである。

3) がん遺伝子パネル検査とコンパニオン診断薬における課題

以上のように、同じNGSの技術を用いた網羅的遺伝子解析を行う検査であるが、簡潔に言えば、がん遺伝子パネル検査は「遺伝子異常に対応する治療薬や臨床試験がないかを探索する検査」であり、コンパニオン診断薬は「特定の治療薬に紐づいた遺伝子異常を見出すための検査」である。この違いと保険適用上の違いを理解しつつ、上手に臨床では利用することが重要である。例えば、利用できる腫瘍組

表10-2. コンパニオン診断薬とがん遺伝子パネル検査

種類	単一遺伝子検査	ホットスポットパネル検査	がん遺伝子プロファイリング検査（CGP）				
代表的検査	MEBGEN™ <i>BRAF</i> 3キット	ODxTT	NOP	TOP	F1CDx	F1L	G360
機能	コンパニオン診断（CDX）	コンパニオン診断（CDX）	CGP/CDX	CGP	CGP/CDX	CGP/CDX	CGP/CDX
使用検体	腫瘍組織	腫瘍組織	腫瘍組織+血液		腫瘍組織	血液	血液
使用核酸	DNA	DNA/RNA	DNA	DNA/RNA	DNA	ctDNA	ctDNA
対象遺伝子数	<i>BRAF</i> -V600E	甲状腺がん、 <i>RET</i> 遺伝子異常（研究用：46遺伝子）	137	737	324	324	74
MSI/TMB	不可	不可/不可	可/可	不可/可	可/可	可/可	可/不可
対象	<i>BRAF</i> V600E変異を有する可能性がある進行固形がん患者	<i>RET</i> 遺伝子異常を有する可能性がある甲状腺がん患者	標準治療終了（終了見込み）の固形がん患者				
エキスパートパネル	不要	不要	検討結果に基づく推奨が必要				
実施施設	すべての医療機関	すべての医療機関	がんゲノム医療指定医療機関				
出口治療	ダブラフェニブ・トラメチニブ	セルベルカチニブ	得られた遺伝子異常に有効と考えられる治療				
保険点数	5000点	5000点（甲状腺がん）	56,000点				

ODxTT: オンコマインDx Target Test マルチ CDxシステム, NOP: OncoGuide NCCオンコパネル, TOP: GenMineTOPがんゲノムプロファイリングシステム
F1CDx: FoundationOne CDxがんゲノムプロファイル, F1Liquid: FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル, G360: Guardant360CDxがん遺伝子パネル
ctDNA: circulating tumor DNA, MSI: マイクロサテライト不安定性, TMB: tumor mutational burden

組織が十分にある場合であれば、まずはODxTTを行い、RET融合遺伝子/遺伝子変異陰性であっても既存の多標的チロシンキナーゼ阻害薬で治療中であれば（標準治療終了見込み相当）、がん遺伝子パネル検査を依頼できる。利用できる腫瘍組織が少ない場合や古い場合などは、さらに戦略が必要になるが、発症年齢、組織型なども含めてどのような遺伝子異常が検出される可能性が高いかも考慮して、コンパニオン診断薬であるODxTTを優先するか、がん遺伝子パネル検査を優先するかは変わってくる。また、甲状腺癌では治療に紐づく遺伝子異常が複数あるため、今後の治療薬の承認とそれに紐づくコンパニオン診断薬の承認も大きな問題点である。例えば、BRAF-V600E遺伝子変異は、乳頭癌では60%程度、未分化癌では10～50%程度に認められBRAF阻害薬やBRAF/MEK阻害薬併用の有効性が示されている[13, 14]。2023年11月24日にBRAF/MEK阻害薬併用による治療として、ダブラフェニブ/トラメチニブが適応追加となった。本治療薬の適用の判断においては、コンパニオン診断薬であるMEBGEN™ BRAF3キットでBRAF-V600E遺伝子変異の有無を判断する必要があり、ODxTTで研究用にBRAF-V600E遺伝子変異を知りえたとしてもダブラフェニブ/トラメチニブによる併用療法を行うことはできない。このように甲状腺癌において頻度の高い遺伝子異常に紐づいた治療薬の適応を検討する際に、複数回に亘り検査を提出することで患者に負担をかけないような治療開発と承認申請の仕組みが構築されることを切に願うところである。

CQ10-1

再発/転移性甲状腺癌に対してがんの遺伝子検査は推奨されるか？

推奨文

BRAF-V600E遺伝子変異、RET遺伝子変異/融合遺伝子、NTRK融合遺伝子など有効性と安全性が確認されている分子標的薬に紐づく遺伝子異常を検出できる可能性があり、行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強（一致率：8/8＝100%）

考慮したアウトカム

- ✓ 益のアウトカム（生存の改善、PFSの改善、QOLの改善、毒性の少ない治療）
- ✓ 害のアウトカム（検査による治療開始の遅延、二次的所見が指摘される可能性）

エビデンス

- BRAF-V600E遺伝子変異陽性進行甲状腺癌（特に乳頭癌および未分化癌）ではBRAF阻害薬もしくはBRAF阻害薬とMEK阻害薬の併用による治療の有効性と安全性が示されている[13-19]。
- RET遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌およびRET融合遺伝子陽性甲状腺癌ではRET阻害薬の有効性と安全性が示されている[12, 20, 21]。
- NTRK融合遺伝子陽性甲状腺癌ではTRK阻害薬の有効性と安全性が確認されている[22, 23]。
- その他にも、マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を伴う場合やTMB-High（腫瘍遺伝子変異量, Tumor mutational burden ≥ 10 mutations/Mgb）を伴う甲状腺癌を含む固形腫瘍において、抗PD-1抗体の有効性と安全性が示されている[2-4]。

文献の要約と解説

解説10-1にも記載されているように、近年の次世代シーケンサー（next-generation sequencer: NGS）の急速な普及に伴い、がんの発生や増殖に関係する複数の遺伝子異常を網羅的に検出可能ながん遺伝子パネル検査が利用可能となっている。本CQにおけるがんの遺伝子異常を確認するための遺伝子検査には、いわゆるがんゲノム医療で用いられるがん遺伝子プロファイリング検査（CGP）とオンコマインDx Target TestマルチCDxシステムや2023年11月に新たに承認されたMEBGEN™ BRAF3キットに代表されるコンパニオン診断薬（CDX）としてのホットスポットパネル検査やPCR検査も含める。

甲状腺癌は治療標的となる遺伝子変異の頻度が高く、The Cancer Genome Atlas（TCGA）を用いた解析では、乳頭癌の約60%がBRAF-V600E変異を有し、甲状腺癌の12%が何らかの融合遺伝子を有することが示されている[24, 25]。RET融合遺伝子は乳頭癌を中心に認められ、CCDC6-RETやNCOA4-RETなどが代表的であるが、その頻度には幅がある。先述のTCGAを用いた解析では乳頭癌の6.8%であるが[24]、最近の報告では36%にも上るものもある[26]。また、若年者に多い（37%）という報告もある[27]。NTRK融合遺伝子も乳頭癌を中心に認められる融合遺伝子で、ETV6-NTRK3やTPM3-NTRK1などが代表的である。この頻度についても報告によりばらつきがあり、近年の報告では1～2%程度とされており[28, 29]、本融合遺伝子も若年者でやや多いとの報告がある[28-30]。また、抗PD-1抗体：ペムブロリズマブの臓器横断的適応となるようなMSI-HighやTMB-Highであることも2～3%程度と報告されている[2, 31-33]。

BRAF-V600E遺伝子変異陽性甲状腺癌に対する*BRAF*阻害薬および*BRAF*阻害薬/*MEK*阻害薬併用の有効性に関する前向き試験の報告を表10-3にまとめた。なお、*BRAF*遺伝子変異は厳密には*BRAF*-V600E以外にも存在し*BRAF*阻害薬に対する感受性も異なるが、甲状腺癌ではほとんどが*BRAF*-V600E変異でありこれを中心に記載する。*BRAF*-V600E遺伝子変異は未分化癌の40%程度に認めるとされており[7]、*BRAF*阻害薬/*MEK*阻害薬併用療法による高い有効性は非常に予後の悪い未分化癌にとって重要な治療選択肢である（CQ10-4参照）。同様に*BRAF*-V600E遺伝子変異陽性甲状腺分化癌に対しても一定の有効性を示していることから（CQ10-3参照）、*BRAF*-V600E遺伝子変異の有無を進行甲状腺癌において薬物療法を検討する際に確認することは治療方針を決定する上で重要である。

*RET*遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌および*RET*融合遺伝子陽性甲状腺癌に関する*RET*阻害薬の有効性に関する前向き試験の報告を表10-3にまとめた。表に示されている通り、*RET*阻害薬は高い有効性を示している。とくに*RET*遺伝子変異陽性甲状腺髄様においては、*RET*阻害薬であるセルベルカチニブとMKI（バンデタニブ/カボザンチニブ）とを比較するランダム化第III相比較試験においてセルベルカチニブが有意に無増悪生存期間を延長することが示されている（HR for disease progression or death, 0.28; 95% CI, 0.16 to 0.48; P<0.001）[21]。以上より、遺伝性髄様癌だけでなく、散発性髄様癌においては腫瘍におけ

る*RET*遺伝子変異の有無を、また乳頭癌を中心とする進行甲状腺癌において*RET*融合遺伝子の有無を薬物療法を検討する際に確認することは治療方針を決定する上で重要である。

*NTRK*融合遺伝子を伴う甲状腺癌に関するTRK阻害薬の有効性に関する前向き試験の報告を表10-3にまとめた。表に示されている通り、TRK阻害薬は高い有効性を示しており、乳頭癌を中心とする進行甲状腺癌において薬物療法を検討する際に*NTRK*融合遺伝子の有無を薬物療法を検討する際に確認することは治療方針を決定する上で重要である。

その他には、MSI-Highの進行固形がんにおける抗PD-1抗体であるペムブロリズマブの第2相試験において、奏効割合31%、奏効期間中央値47.5か月と良好な治療成績を示しており、安全性もこれまでの抗PD-1抗体と同様に管理可能なものであった[3]。同様にミスマッチ修復異常を伴う進行固形がんにおける第2相試験においてもペムブロリズマブは高い有効性を示している[2]。またTMB-Highの進行固形がんにおけるペムブロリズマブは、non-TMB-Highの患者に比べて奏効割合が高いことが第2相試験において示されている（奏効割合29% vs. 6%）[4]。いずれの臨床試験においても甲状腺癌患者が少ないながらも含まれており奏効も認められている。以上のことから、標準的な治療が困難な進行甲状腺癌において、MSI-HighもしくはTMB-Highであることを確認することは治療方針を決定

表10-3. 甲状腺癌に対する選択的チロシンキナーゼ阻害薬の前向き試験における有効性

治療薬	N	対象	奏効割合	無増悪生存期間
ダブラフェニブ・トラメチニブ	36	<i>BRAF</i> -V600E変異ATC	56%	6.7か月
ダブラフェニブ・トラメチニブ	27	<i>BRAF</i> 変異DTC	48%	15.1か月
エンコラフェニブ・ビメチニブ	17 5	<i>BRAF</i> -V600変異DTC <i>BRAF</i> -V600変異ATC	47% 80%	1年 79% 1年 75%
セルベルカチニブ	55 88 19	<i>RET</i> 陽性MTC（既治療） <i>RET</i> 陽性MTC（未治療） <i>RET</i> 融合遺伝子陽性DTC	69% 73% 79%	1年 82% 1年 92% 1年 64%
セルベルカチニブ vs. バンデタニブ/カボザンチニブ	193 98	<i>RET</i> 陽性MTC（未治療）	69% 39%	1年 87% 1年 66%
プラルセチニブ	55 21 9	<i>RET</i> 陽性MTC（既治療） <i>RET</i> 陽性MTC（未治療） <i>RET</i> 融合遺伝子陽性DTC	60% 71% 89%	1年 75% 1年 81% 1年 81%
エヌトレクチニブ	13	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性TC	54%	NA
ラロトレクチニブ	22 7	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性DTC <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性ATC	86% 29%	1年 100% 1年 17%

DTC: differentiated thyroid cancer, ATC: anaplastic thyroid cancer, MTC: medullary thyroid cancer

する上で重要である。

以上より、*BRAF*-V600E遺伝子変異、*RET*遺伝子変異/融合遺伝子、*NTRK*融合遺伝子など有効性と安全性が確認されている分子標的薬に紐づく遺伝子異常を検出できる可能性があり、転移・再発甲状腺癌に対してがんの遺伝子検査を行うことを推奨する。

CQ10-2

ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAI不応分化癌に対する初回薬物療法後の2次治療として多標的分子標的薬は推奨されるか？

推奨文

ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAI不応分化癌に対する初回薬物療法後の2次治療として多標的分子標的薬を提案する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	弱（一致率：5/8=63%）

考慮したアウトカム

- ✓ 益のアウトカム（腫瘍縮小，QOLの改善，PFSの改善，生存の改善）
- ✓ 害のアウトカム（分子標的薬による副作用）

エビデンス

- 後ろ向きコホート研究では，ソラフェニブやレンバチニブ既治療例のRAI不応分化癌（RAIR-DTC）を中心にMKIによる救済治療に対する奏効や救済治療を行わなかった場合と比較して予後改善の可能性が報告されている[34-37]。一方で，MKIによる救済治療に奏効しなかったとする報告もあり，MKIによる救済治療の寄与は明確ではない[38, 39]。
- 前向き試験における報告では，レンバチニブやカボザンチニブを始めとするMKIが，MKI既治療RAIR-DTCにおいて奏効を示した単群前向き試験の報告が複数ある[40-43]。さらに，RAIR-DTCを対象とする第III相試験であるSELECT試験では，ソラフェニブを中心とするMKIによる既治療例が含まれており，レンバチニブのプラセボに対するPFS改善効果は，未治療例（HR 0.20）と既治療例（HR 0.22）に関係なく認められている[44]。加えて，MKI既治療RAIR-DTCを対象とするカボザンチニブとプラセボを比較する第III相試験（COSMIC-311）

において，カボザンチニブはプラセボと比較して有意なPFS改善を示した（HR 0.22（96%CI 0.13-0.36, $p<0.0001$ ））[45]。

文献の要約と解説

ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAI不応分化癌（RAIR-DTC）に対する標準的な初回治療は，過去の第3相試験結果よりVEGF-Rを中心とする阻害効果を有する多標的分子標的薬（multi-targeted tyrosine kinase inhibitor: MKI）のレンバチニブもしくはソラフェニブである[44, 46]。しかし，ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子が陰性の場合には2次治療としては，過去に使用していないMKIの投与を考慮することになる。現在，甲状腺癌で有効性が確認されているMKIはVEGF-Rを中心に阻害活性を有するが，レンバチニブであればPDGFR/FGFR/*RET*/KITなどの阻害作用も，ソラフェニブであればPDGFR/*RET*/RAFなどの阻害作用も有している[44, 46]。このため，理論的には異なる種類のMKIを逐次的に使用することで効果が期待できる。

これまでの後ろ向き研究では，ソラフェニブやレンバチニブ既治療例のRAIR-DTCを中心にMKIによる救済治療に対する奏効や救済治療を行わなかった場合と比較して予後を改善するとの報告がある一方で[34-37]，MKIによる救済治療に奏効しなかったとの相反する報告もあり，MKIによる救済治療の寄与は明確ではなかった[38, 39]。しかし，前向き試験においてもMKI既治療例における逐次的MKIの有効性に関して検討されてきた。例えば，レンバチニブやカボザンチニブを始めとするMKIが，MKI既治療RAIR-DTCにおいて奏効を示した単群前向き試験は複数報告されている[40-43]。さらに，RAIR-DTCを対象とする第III相試験であるSELECT試験では，ソラフェニブを中心とするMKIによる既治療例が含まれており，レンバチニブのプラセボに対するPFS改善効果は未治療例（HR 0.20, 95%CI 0.14-0.27）と既治療例（HR 0.22, 95%CI 0.12-0.41）に関係なく認められている[44]。加えて，MKI既治療RAIR-DTCを対象とするカボザンチニブとプラセボを比較する第III相試験（COSMIC-311）において，ソラフェニブ既治療例/レンバチニブ既治療例/両薬剤既治療例がそれぞれ30%程度ずつ含まれているが，カボザンチニブはプラセボと比較して有意なPFS改善を示している（HR 0.22（96%CI 0.13-0.36, $p<0.0001$ ））[45]。

以上より，ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAIR-DTCに対する初回薬物療法後の2次治療として逐次的にMKIの投与を考慮すべきと考えられる。しかし，本邦ではRAIR-DTCに対して使用可能なMKIはレンバチ

ニブとソラフェニブのみであり、最も明確なデータのあるカボザンチニブは甲状腺癌には未承認であること、またレンパチニブ既治療例におけるソラフェニブの有効性に関する前向き試験の報告はないことから、推奨の程度は「弱く推奨」とした。

CQ10-3-1

ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性のRAI不応分化癌に対する初回薬物療法として選択的チロシンキナーゼ阻害薬は推奨されるか？

推奨文

ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性のRAI不応分化癌に対する初回薬物療法として選択的チロシンキナーゼ阻害薬を提案する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱（一致率：7/8=88%）

CQ10-3-2

RET遺伝子変異陽性の進行/再発/転移性髄様癌に対する初回薬物療法としてRET阻害薬は推奨されるか？

推奨文

RET遺伝子変異陽性の進行/再発髄様癌に対する初回薬物療法としてRET阻害薬を推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強（一致率：8/8=100%）

考慮したアウトカム

- ✓ 益のアウトカム（腫瘍縮小，QOLの改善，PFSの改善，生存の改善）
- ✓ 害のアウトカム（分子標的薬による毒性）

エビデンス

- BRAF-V600E陽性RAI不応分化癌（RAIR-DTC）に対するBRAF阻害薬/MEK阻害薬に対する前向き試験データは乏しい。ダブラフェニブとダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を比較したランダム化第II相試験（n=53）において、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法（n=27）の奏効割合48%を示し、安全性も既報通りであった[13, 14, 16]。併用療法の

毒性による減量は56%に、治療中止は22%に認められた[13]。

- 本邦から報告されたエンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法の第II相試験（n=22）には17例のBRAF-V600E陽性分化癌が含まれており、82%がRAI既治療例で94%がMKI既治療例であったが、奏効割合47%を示し安全性も既報通りであった[47-49][19]。併用療法の毒性による減量は14%に、治療中止は18%に認められた。
- RET遺伝子変異陽性進行髄様癌に対する選択的RET阻害薬であるセルペルカチニブの有効性と安全性が、バンデタニブもしくはカボザンチニブ既治療例（n=55）においても、未治療例（n=88）においても示されている[12]。また、RET融合遺伝子陽性進行甲状腺癌（n=19）においても同様に有効性が確認されている。
- 未治療のRET遺伝子変異陽性髄様癌においては、RET阻害薬であるセルペルカチニブとMKI（バンデタニブ/カボザンチニブ）とを比較するランダム化第III相比較試験が行われ、セルペルカチニブが有意に無増悪生存期間（PFS）を延長することが示された（HR for disease progression or death, 0.28; 95% CI, 0.16 to 0.48; p<0.001）[21]。
- NTRK融合遺伝子陽性進行甲状腺癌に対しては、選択的TRK阻害薬であるエヌトレクチニブとラロトレクチニブの有効性と安全性が報告されている。エヌトレクチニブについては統合解析（n=121）に甲状腺癌患者が含まれており（n=13）、全体集団と同様の有効性を示していた[22, 50]。エヌトレクチニブの毒性による減量は25%に、治療中止は8%に認められた[50]。選択的TRK阻害薬であるラロトレクチニブについては統合解析（n=159）に甲状腺癌患者（n=26）が含まれており[51, 52]、甲状腺癌患者のみを解析（n=29）も報告されている[23]。全体集団と甲状腺癌患者において同様の有効性を示していた[23]。ラロトレクチニブの毒性による減量は8%に、治療中止は2%に認められた[52]。

文献の要約と解説

これまで、RAI不応分化癌（RAIR-DTC）に対するランダム化試験であるSELECT試験およびDECISION試験の結果から、VEGF受容体を中心に阻害するMKI（multi-targeted tyrosine kinase inhibitor）であるレンパチニブとソラフェニブが標準的な治療選択肢と認識されている[44, 46]。また、進行髄様癌に対してもランダム化試験であるZETA試験およびEXAM試験の結果からバンデタニ

ブとカボザンチニブ（本邦未承認）が標準的な治療選択肢と認識されている[53, 54]。一方で、MKIによる特徴的な毒性（高血圧、下痢、倦怠感、PPES（palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome）、皮疹）により減量や中止を余儀なくされることもあり適切な有害事象管理が重要である（表10-4）[44, 46, 53, 54]。これに対して、選択的チロシンキナーゼ阻害薬では概してMKIよりも毒性による減量や中止となる頻度は低い傾向にあり安全性と忍容性が高い（表10-4）[12, 13, 19, 22, 50, 52]。有効性についてはMKIも選択的チロシンキナーゼ阻害薬も十分な効果が示されており、初回治療でどちらを優先して使用すべきかについては各治療薬の臨床試験結果に基づき、毒性や耐用性も考慮して決定すべきである。

MKIと選択的チロシンキナーゼ阻害薬を直接比較したランダム化比較試験の結果はRET遺伝子変異陽性の進行/再発髄様癌においてのみ報告されている。プライマリーエンドポイントをBICR（blinded independent committee review）によるPFSと設定し、セルベルカチニブとカボザンチニブ/バンデタニブを比較したランダム化第3相試験（LIBRETTO-531）において、セルベルカチニブが有意にPFSを延長することが示された（HR for disease progression or death, 0.28; 95% CI, 0.16 to 0.48; P<0.001）。さらに、有害事象による減量（39% vs. 77%）や中止（5% vs. 27%）もセルベルカチニブで少なく、安全性の面においてもカボザンチニブ/バンデタニブよりも優れていた[21, 55]。このため、薬物療法が必要なRET遺伝子変異陽性の進行/再発髄様癌においては、セルベルカチニブの使用が優先される。

BRAF-V600E陽性進行甲状腺癌に対するBRAF阻害薬/MEK阻害薬併用療法については、BRAF-V600E陽性未分化癌を中心に報告されており[14, 16, 17]、BRAF-V600E陽性RAIR-DTCに対するBRAF阻害薬/MEK阻害薬に対する前向き試験データは乏しい。BRAF遺伝子変異陽性

RAIR-DTCを対象にダブラフェニブとダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を比較したランダム化第II相試験（n=53）において、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法（n=27）はmodified RECISTを用いた奏効割合48%、PFS中央値15.1ヶ月、全生存期間中央値（median OS）47.5ヶ月と報告されており、特徴的な有害事象として発熱・皮膚障害・嘔気・PPES・高血糖などが認められた。国内で行われたエンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法の第II相試験（n=22）には17例のBRAF-V600E陽性分化癌が含まれており、82%がRAI既治療例で94%がMKI既治療例であった。有効性については、奏効割合47%、1年PFS 79%、1年OS 77%と報告されている[19]。安全性も悪性黒色腫や非小細胞肺癌における既報と同様で[47-49]、特徴的な有害事象として嘔気・PPES・関節痛・食欲低下・漿液性網膜剥離などが認められたが適切な減量・休薬などの対応で管理可能であった。また、BRAF阻害薬単独でも一定の有効性が小規模な前向き試験において報告されており、BRAF-V600E陽性分化癌に対するBRAFを標的とする治療法は有望な治療選択肢と考えられる[13, 15, 18]。実際に2023年11月には未分化癌36例を含むBRAF-V600E陽性進行固形がん患者を対象とするROAR試験の結果と参考資料としての上述のBRAF遺伝子変異陽性RAIR-DTCに対するランダム化第II相試験の結果などを踏まえて、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は「標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍」に対して追加承認が得られている[13, 14, 16, 17]。

RET遺伝子変異陽性進行髄様癌に対しては、RET遺伝子異常のある進行固形がん患者に対する第I/II相試験（LIBRETTO-001）においてセルベルカチニブの有効性と安全性が解析された[12]。主たる対象はバンデタニブもしくはカボザンチニブ既治療例（n=55）であり、探索的に未治療例（n=88）における有効性と安全性も解析された。既治療例（n=55）においては、53%の患者が2種類以上

表10-4. 多標的分子標的薬（MKI）と選択的チロシンキナーゼ阻害薬における毒性による減量・中止割合

治療薬	種類	減量割合	中止割合
レンバチニブ	MKI	68%	14%
ソラフェニブ	MKI	65%	19%
バンデタニブ	MKI	-	12%
カボザンチニブ	MKI	79%	16%
ダブラフェニブ・トラメチニブ	BRAF/MEK阻害薬	56%	22%
エンコラフェニブ・ビニメチニブ	BRAF/MEK阻害薬	14%	18%
セルベルカチニブ LIBRETTO-001 LIBRETTO-531	RET阻害薬	30%	2%
		39%	5%
エヌトレクチニブ	TRK阻害薬	25%	8%
ラロトレクチニブ	TRK阻害薬	8%	2%

のMKIを使用しており、60%がRET M918T変異を有していた。有効性については、奏効割合69%、1年PFS 82%と報告されている。未治療例（n=88）については、56%がRET M918T変異陽性で、奏効割合73%、1年PFS 92%であった。さらに、先述の未治療RET遺伝子変異陽性髄様癌に対するランダム化第3相試験（LIBRETTO-531）においてセルベルカチニブの有用性が示されている[21]。また、LIBRETTO-001においてはRET融合遺伝子陽性甲状腺癌に対してもセルベルカチニブの有効性と安全性が探索的に解析されている[12]。RET融合遺伝子陽性進行甲状腺癌（n=19）のうち、68%が乳頭癌で84%の患者がRAI既治療例であった。RET融合遺伝子はCCDC6-RET融合遺伝子、NCOA4-RET融合遺伝子が約80%を占めていた。有効性については、奏効割合79%、1年PFS 64%と報告されている。安全性については、特徴的な有害事象として口渇・高血圧・下痢・倦怠感・AST上昇・浮腫などが認められているが、忍容性は高く適切な減量・休薬などの対応で管理可能であった。また、同じRET阻害薬であるプラルセチニブにおいても同様の有効性と安全性がRET遺伝子変異陽性髄様癌およびRET融合遺伝子陽性甲状腺癌において示されている[20]。

NTRK融合遺伝子陽性甲状腺癌に対しては、NTRK融合遺伝子陽性進行固形癌患者を対象とするTRK阻害薬であるエヌトレクチニブのPhase I試験とPhase II試験の統合解析（n=121）に甲状腺癌患者13例が含まれていた[22, 50]。有効性については、全体での奏効割合61%と同様に甲状腺癌においても奏効割合54%、median PFS 19.9ヶ月を示していた。特徴的な有害事象として味覚障害・眩暈・下痢・倦怠感・クレアチニン上昇・体重増加などが認められているが、耐用性は高く減量休薬などの対応で管理可能であった。また、同様のTRK阻害薬であるラロトレクチニブについても、NTRK融合遺伝子陽性進行固形癌患者を対象とするPhase I試験とPhase II試験の統合解析（N=159）が報告されている[51, 52]。有効性については、全体での奏効割合79%、median PFS 28.3ヶ月と報告されている。甲状腺癌のみを抽出した解析（n=29）では[23]、22例が分化癌で95%がRAI既治療例で50%がMKI既治療例であった。融合遺伝子についてはNTRK1融合遺伝子が45%、NTRK3融合遺伝子が55%を占めていた。有効性については、評価可能な21例の分化癌における奏効割合86%、1年PFS 100%と報告されている。統合解析で示されている特徴的な有害事象は、倦怠感・ALT上昇・咳嗽・貧血・眩暈・嘔気などであり、耐用性は高く減量休薬などの対応で管理可能であった[51, 52]。

以上の結果から、RAIR-DTCにおいてMKIはランダム化比較試験結果に基づく標準的治療であるが、選択的チロ

シンキナーゼ阻害薬は単群試験や単群試験の統合解析に基づき高い有効性と安全性および耐用性を示している。このため、ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性のRAIR-DTCに対する初回薬物療法のオプションとして選択的チロシンキナーゼ阻害薬が提案される。なお、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は「標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍」に対して本邦では追加承認となっており、臨床試験の結果からもMKI既治療例やMKIが不適な患者に対する治療オプションと考えられる。

RET遺伝子変異陽性髄様癌についてはRETに対する選択的チロシンキナーゼ阻害薬であるセルベルカチニブのMKIに対するPFSにおける優越性と高い安全性がランダム化比較試験で示されている。このため、RET遺伝子変異陽性の進行/再発髄様癌においては初回薬物療法としてRETに対する選択的チロシンキナーゼ阻害薬であるセルベルカチニブが推奨される。

CQ10-4

切除不能未分化癌に対する分子標的治療は推奨されるか？

推奨文

1. BRAF-V600E陽性の切除不能未分化癌に対してBRAF阻害薬/MEK阻害薬併用療法を推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強（一致率：8/8=100%）

2. BRAF-V600E以外のドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性の切除不能未分化癌に対してRET阻害薬やTRK阻害薬などの選択的チロシンキナーゼ阻害薬を推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱（一致率：5/8=63%）

3. ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性の切除不能未分化癌に対してレンバチニブを提案する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱（一致率：8/8=100%）

考慮したアウトカム

- ✓ 益のアウトカム（腫瘍縮小，QOLの改善，PFSの改善，生存の改善）
- ✓ 害のアウトカム（分子標的薬による副作用（出血，

瘻孔形成など)

エビデンス

- *BRAF*-V600E陽性未分化癌に対しては、*BRAF*阻害薬/*MEK*阻害薬併用療法の高い有効性が示されている[14, 16, 17, 19]。
- 他のドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性未分化癌に関しては前向き試験の中に含まれていた少数の未分化癌患者において奏効が確認されている[12, 23]。
- 切除不能未分化癌に対するレンバチニブの有効性に関しては、当初本邦から報告された第2相試験の未分化癌コホート (n=17) の治療成績よりも国内外の追試験結果で低いことが示されている[56-58]。
- 他の多標的チロシンキナーゼ阻害薬 (パゾパニブ, スニチニブ, ソラフェニブ) を未分化癌に対して用いた前向き試験の報告でも奏効例を認めていない[59-61]。

文献の要約と解説

未分化癌は非常に予後不良であり、標準的といえる薬物療法は存在しない。そのような中で近年では血管内皮成長因子受容体 (VEGF-R) を中心に阻害する多標的分子標的薬 (multi-targeted tyrosine kinase inhibitor: MKI) の開発が行われてきた。過去には、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブなども第2相試験において検討されたが、いずれも奏効を認めなかった[59-61]。一方で、同様なMKIの一つであるレンバチニブは、国内第2相試験の未分化癌コホート (n=17) において、奏効割合24%、無増悪生存期間 (PFS) 中央値7.4ヶ月、生存期間 (OS) 中央値10.6ヶ月と非常に有望な治療効果を示し、治療選択肢の乏しい本疾患において本邦では保険適用となっている[56]。しかし、その後の追試では、米国からの第2相試験の報告 (n=34) において奏効割合2.9%、PFS中央値2.6ヶ月、OS中央値3.2ヶ月で無効中止となっており、国内の第2相試験の報告 (n=42) においても奏効割合11.9%、1年PFS 4.9%、1年OS 11.9%と当初の報告より劣るものであった[57, 58]。このため、現在ではレンバチニブは特徴的な副作用管理と共に出血や瘻孔形成のリスクなどを十分に考慮して投与すべき治療オプションと考えられている。

一方で、未分化癌は*BRAF*-V600E遺伝子変異が40%程度に認められ[7]、*BRAF*阻害薬や*MEK*阻害薬との併用療法が検討されてきた。*BRAF*阻害薬の一つであるベムラフェニブは*BRAF*遺伝子変異を有する進行固形癌のバスケット試験において検討され、その未分化癌コホート (n=7) において2例に奏効を認めている[62]。その後、*BRAF*阻

害薬であるダブラフェニブと*MEK*阻害薬であるトラメチニブの併用療法が*BRAF*-V600E遺伝子変異陽性進行固形癌のバスケット試験 (ROAR試験) として検討され、甲状腺未分化癌コホート (n=36) の結果が報告されている[14, 16, 17]。奏効割合56%、PFS中央値6.7ヶ月、OS中央値14.5ヶ月と非常に良好な治療成績を示した[14]。国内からも*BRAF*阻害薬であるエンコラフェニブと*MEK*阻害薬であるビニメチニブの併用療法の*BRAF*-V600E遺伝子変異陽性進行甲状腺癌における第2相試験の結果が報告され、22例中5例が未分化癌で4例に奏効を認めた[19]。以上の結果から、*BRAF*-V600E遺伝子変異陽性未分化癌に対しては、悪性黒色腫を含む他の*BRAF*-V600E陽性進行固形腫瘍における*BRAF*阻害薬/*MEK*阻害薬併用療法の再現性の高い有効性と安全性のデータからも本治療法を行うことが強く推奨される[17, 19, 47-49, 63-66]。

未分化癌では*BRAF*-V600E遺伝子変異以外のドライバー遺伝子異常を稀に伴うことがある。実際に*RET*阻害薬であるセルベルカチニブの第1/2相試験 (LIBRETTO-001) では、*RET*融合遺伝子陽性甲状腺癌コホートに2例の未分化癌が登録されており、1例に奏効を認めた[12]。また*NTRK*融合遺伝子を伴う進行固形癌に対するラロトレクチニブの統合解析においては、甲状腺癌コホート29例中7例が未分化癌で、奏効割合29%、PFS中央値2.2ヶ月、OS中央値8.8ヶ月という治療成績を示している[23]。以上のデータは*BRAF*-V600E遺伝子変異以外のドライバー遺伝子異常を有する未分化癌においても、対応する選択的チロシンキナーゼ阻害薬の有効性が示唆されるが、症例数が限られており従来のレンバチニブを含む治療選択肢との比較は困難である。以上より、*BRAF*-V600E遺伝子変異以外のドライバー遺伝子異常を有する未分化癌に対しては、対応する選択的チロシンキナーゼ阻害薬が提案される。

【文 献】

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 711-723, 2010
2. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357: 409-413, 2017
3. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al.: Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 33: 929-938, 2022

4. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al.: Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 21: 1353-1365, 2020
5. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al.: Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer* 19: 196, 2019
6. Oh DY, Algazi A, Capdevila J, et al.: Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer*, 129: 1195-1204, 2023
7. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, et al.: Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 126: 1052-1066, 2016
8. Rocha ML, Schmid KW, Czapiewski P.: The prevalence of DNA microsatellite instability in anaplastic thyroid carcinoma - systematic review and discussion of current therapeutic options. *Contemp Oncol (Pozn)* 25: 213-223, 2021
9. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al.: PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 38: 2620-2627, 2020
10. Naito Y, Aburatani H, Amano T, et al.: Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (edition 2.1). *Int J Clin Oncol* 26: 233-283, 2021
11. Sunami K, Naito Y, Komine K, et al.: Chronological improvement in precision oncology implementation in Japan. *Cancer Sci* 113: 3995-4000, 2022
12. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al.: Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 383: 825-835, 2020
13. Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al.: Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial. *Thyroid* 32: 1184-1192, 2022
14. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 33: 406-415, 2022
15. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al.: Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17: 1272-1282, 2016
16. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al.: Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 36: 7-13, 2018
17. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al.: Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 29: 1103-1112, 2023
18. Falchook GS, Millward M, Hong D, et al.: BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid* 25: 71-77, 2015
19. 今井源, 田原信, 清田尚臣, 他: BRAF V600遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌に対するEncorafenibとBinimetinib併用療法の国内第II相試験, 第35回日本内分泌外科学会 日本内分泌外科学会, 長野県松本市, 2023.
20. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al.: Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9: 491-501, 2021
21. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, et al.: Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med*, 2023
22. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21: 271-282, 2020
23. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al.: Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 186: 631-643, 2022
24. Cancer Genome Atlas Research N: Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 159: 676-690, 2014
25. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al.: The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 5: 4846, 2014
26. Gouda MA, Nelson BE, Buschhorn L, et al.: Tumor-Agnostic Precision Medicine from the AACR GENIE Database: Clinical Implications. *Clin Cancer Res* 29: 2753-2760, 2023
27. Vanden Borre P, Schrock AB, Anderson PM, et al.: Pediatric, Adolescent, and Young Adult Thyroid Carcinoma Harbors Frequent and Diverse Targetable Genomic Alterations, Including Kinase Fusions. *Oncologist* 22: 255-263, 2017
28. O'Haire S, Franchini F, Kang YJ, et al.: Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. *Sci Rep* 13: 4116, 2023
29. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et al.: Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* 5: 69, 2021

30. Ricarte-Filho JC, Halada S, O'Neill A, et al.: The clinical aspect of NTRK-fusions in pediatric papillary thyroid cancer. *Cancer Genet* 262-263: 57-63, 2022
31. Shao C, Li G, Huang L, et al.: Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association With Survival in Patients With Less Common Solid Tumors. *JAMA Netw Open* 3: e2025109, 2020
32. Genutis LK, Tomsic J, Bundschuh RA, et al.: Microsatellite Instability Occurs in a Subset of Follicular Thyroid Cancers. *Thyroid* 29: 523-529, 2019
33. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al.: Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 22: 1342-1350, 2016
34. Dadu R, Devine C, Hernandez M, et al.: Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 2086-2094, 2014
35. Oh HS, Shin DY, Kim M, et al.: Extended Real-World Observation of Patients Treated with Sorafenib for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma and Impact of Lenvatinib Salvage Treatment: A Korean Multicenter Study. *Thyroid* 29: 1804-1810, 2019
36. Kish JK, Chatterjee D, Wan Y, et al.: Lenvatinib and Subsequent Therapy for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Real-World Study of Clinical Effectiveness in the United States. *Adv Ther* 37: 2841-2852, 2020
37. Balmelli C, Railic N, Siano M, et al.: Lenvatinib in Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer - A Retrospective Analysis of the Swiss Lenvatinib Named Patient Program. *J Cancer* 9: 250-255, 2018
38. Owonikoko TK, Chowdry RP, Chen Z, et al.: Clinical efficacy of targeted biologic agents as second-line therapy of advanced thyroid cancer. *Oncologist* 18: 1262-1269, 2013
39. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, et al.: Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol* 170: 575-582, 2014
40. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al.: Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 16: 5260-5268, 2010
41. Cabanillas ME, Brose MS, Holland J, et al.: A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 24: 1508-1514, 2014
42. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al.: A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer* 121: 2749-2756, 2015
43. Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, et al.: Cabozantinib As Salvage Therapy for Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase II International Thyroid Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 35: 3315-3321, 2017
44. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al.: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372: 621-630, 2015
45. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al.: Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 1126-1138, 2021
46. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384: 319-328, 2014
47. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al.: Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19: 1315-1327, 2018
48. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al.: Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19: 603-615, 2018
49. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, et al.: Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF(V600)-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 41: 3700-3711, 2023
50. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al.: Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 28: 1302-1312, 2022
51. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378: 731-739, 2018
52. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al.: Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 21: 531-540, 2020
53. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30: 134-141, 2012

54. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 31: 3639-3646, 2013
55. Wirth LJ, Brose MS, Elisei R, et al.: LIBRETTO-531: a phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor-naïve RET-mutant medullary thyroid cancer. *Future Oncol* 18: 3143-3150, 2022
56. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al.: Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol* 7: 25, 2017
57. Wirth LJ, Brose MS, Sherman EJ, et al.: Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial of Lenvatinib for the Treatment of Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 39: 2359-2366, 2021
58. Higashiyama T, Sugino K, Hara H, et al.: Phase II study of the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer (HOPE). *Eur J Cancer* 173: 210-218, 2022
59. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, et al.: A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3179-3184, 2012
60. Ravaud A, de la Fouchardiere C, Caron P, et al.: A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer* 76: 110-117, 2017
61. Ito Y, Onoda N, Ito KI, et al.: Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 27: 1142-1148, 2017
62. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al.: Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 373: 726-736, 2015
63. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 386: 444-451, 2015
64. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 372: 30-39, 2015
65. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17: 984-993, 2016
66. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18: 1307-1316, 2017