

—特集 [甲状腺外科領域に於けるトピックスについて (4)]—

甲状腺がんの薬物療法の現状と展望



銭 真臣

日本医科大学付属病院内分泌外科

はじめに

甲状腺がんは甲状腺に発生する悪性腫瘍であり、内分泌悪性腫瘍の中で最も頻度が高い。組織型は濾胞細胞由来の分化癌 (Differentiated thyroid carcinoma: DTC)、未分化癌 (Anaplastic thyroid carcinoma: ATC) および傍濾胞細胞 (C細胞) 由来の髄様癌 (Medullary thyroid carcinoma: MTC) に大別される。DTCはさらに、乳頭癌 (papillary thyroid carcinoma: PTC)/濾胞癌 (Follicular thyroid carcinoma: FTC) に分類される。本邦における組織型の割合は、PTC: 90%, FTC: 4~5%, MTC: 1~2%, ATC: 1~2%, その他: 3~4%とされる。

近年のがんゲノム研究の進歩により、甲状腺がんの発生や進展に関わる細胞内シグナル伝達経路の重要性が明らかになってきた。特に MAPK (mitogen-activated protein kinase) 経路と PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)/AKT 経路が注目されている。MAPK 経路の活性化は PTC の発生に、PI3K/AKT 経路の活性化は FTC の発生に関与すると考えられている。

また、甲状腺がんのドライバー遺伝子変異が同定されている。PTC では BRAF 変異, RET 遺伝子融合, NTRK 遺伝子融合が, FTC では RAS 変異, PIK3CA 変異, PTEN 変異などが報告されている。ATC は BRAF 変異, RAS 変異に加えて TERT プロモーター変異, TP53 変異が高頻度で認められる。一方, C細胞由来の MTC は遺伝性と散発性に分けられ, 遺伝性が約 30% を占める。遺伝性 MTC は, 多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia type 2: MEN2) と家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid carcinoma: FMTC) に大別される。家族歴や褐色細胞腫・原発性副甲状腺機能亢進症の合併がある場合は遺伝性を疑うが, 随伴症状がなくても RET 遺伝学的検査により約 10~15% が遺伝性と診断される。そのため, 散発性か家族性かの最終診断には RET 遺伝学的検査の実施が推奨される。なお, MTC における体細胞 RET 遺伝子変異は散発例で 60% 以上, 遺伝性では 90%

以上に認められる。

甲状腺がん治療の基本は外科的切除であるが, 切除不能例や再発・転移例では薬物療法の役割が増している。ただし組織型によって治療戦略が異なる点に留意が必要である。DTC が甲状腺がんの大部分を占め, PTC・FTC は一般に予後良好だが, 一部に繰り返す再発や遠隔転移を認める症例がある。この場合, 放射性ヨウ素内用療法 (RAI) が行われるが, 遠隔転移症例の約 60~70% は RAI 不応性を示し, 薬物療法が必要となる。

一方, 極めて予後不良な ATC に対してもマルチキナーゼ阻害薬 (Multikinase inhibitors: MKI), BRAF/MEK 阻害薬, 免疫チェックポイント阻害薬の臨床応用が進んでいる。特に BRAF/MEK 阻害薬は術前・術後の化学療法としても使用され, 有効な成績が報告されている。MTC においては外科的切除が唯一の根治的治療法であるが, 切除不能進行例や転移例では MKI や選択的 RET 阻害薬による治療が必要となる。

本稿では, DTC, MTC, ATC を中心に, 現行の薬物療法について概説する。表に, 甲状腺がんで用いられる薬剤の一覧を示す。

1. 分化癌 (DTC)

1) 分化癌における薬物療法の適応

DTC の治療は外科的切除と RAI が基本である。しかし, RAI 不応例や繰り返す再発・転移により外科的切除が困難な場合には, 進行速度, 腫瘍量, 症状の有無などを総合的に考慮し, 薬物療法導入のタイミングを判断する必要がある。進行が緩徐で無症状の場合は経過観察も選択肢となるが, 腫瘍の増大が速い場合や臓器機能障害・症状をきたすリスクがある場合には, 適切な時期に薬物治療を開始すべきである。図 1 に RAI 不応・再発/転移性 DTC に対する薬物療法のフローチャートを示す。

2) 遺伝子検査

薬物療法を検討する際には, BRAF V600E 変異や

表 甲状腺がん薬物治療一覧（商品名・適応疾患付き）

薬剤カテゴリー	一般名（商品名）	標的	適応疾患
マルチキナーゼ阻害薬（MKI）	レンバチニブ（レンビマ [®] ）	VEGFR1-3, FGFR1-4, RET, KIT, PDGFR α	根治切除困難な甲状腺癌
	ソラフェニブ（ネクサバル [®] ）	VEGFR, PDGFR, RAF (BRAF, CRAF), RET	根治切除不能な甲状腺癌
	バンデタニブ（カプレルサ [®] ）	VEGFR, EGFR, RET	根治切除不能な甲状腺髄様癌
BRAF 阻害薬/ MEK 阻害薬	ダブラフェニブ（タフィンラー [®] ） + トラメチニブ（メキニスト [®] ）	BRAF V600E/MEK1/2	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（結腸・直腸癌を除く）
	エンコラフェニブ（ビラフトビ [®] ） + ビニメチニブ（メクトビ [®] ）	BRAF V600E/MEK1/2	がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌, BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌
RET 阻害薬	セルベルカチニブ（レットヴィモ [®] ）	RET 遺伝子変異・融合遺伝子	RET 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形腫瘍 RET 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺髄様癌
NTRK 阻害薬	ラロトレクチニブ（ヴァイトラックビ [®] ）	NTRK1-3 融合	NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
	エヌトレクチニブ（ロズリートレク [®] ）	NTRK1-3 融合, ROS1	NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
免疫チェックポイント阻害薬	ペムプロリズマブ（キイトルーダ [®] ）	PD-L12	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）
その他	パクリタキセル		再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌（ATC に対して保険適応外使用）

京都大学科学研究所 バイオインフォマティクスセンター、ゲノムネット、
KEGG MEDICUS. <https://www.kegg.jp/kegg/medicus/>

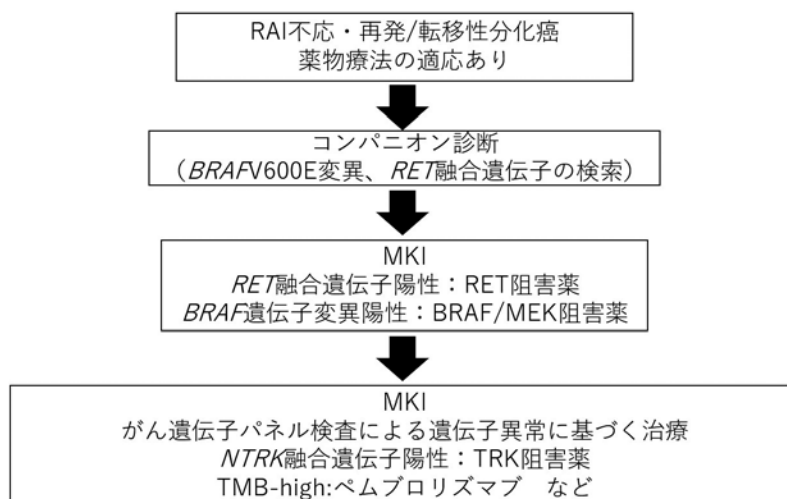


図1 RAI 不応・再発/転移性分化癌に対する薬物治療

RET 融合遺伝子などの検索が推奨される。PTC では日本人成人症例の 60～80% に BRAF 変異が、10～20% に RET/PTC 融合が検出される。一方、FTC では RAS 点突然変異が 30～50% に認められ、PAX8/PPAR γ 再配列異常も報告されている。ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性 RAI 不応 DTC に対する初回薬物療法には、選択的キナーゼ阻害薬（Selective kinase inhibitors：

SKI）の使用が提案されており、MKI と比較検討したうえで、症例ごとに最適な治療を選択する。

3) マルチキナーゼ阻害薬（MKI）

ソラフェニブは VEGFR1-3, RET, RAF, PDGFR β を標的とする MKI であり、RAI 抵抗性局所進行または転移性 DTC を対象とした第 III 相試験（DECISION

試験) で有効性が示された¹。無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS) 中央値はソラフェニブ群 10.8 カ月、プラセボ群 5.8 カ月であり、ソラフェニブ群で有意に延長した (HR=0.59, 95% CI: 0.45~0.76, $p<0.0001$)。奏効率は 12.2% (CR 0%, PR 12.2%) であった。

レンバチニブは VEGFR1-3, FGFR, RET, c-Kit, PDGFR を標的とする MKI であり, RAI 抵抗性 DTC を対象とした第 III 相試験 (SELECT 試験) において有効性が示された²。PFS 中央値はレンバチニブ群 18.3 カ月、プラセボ群 3.6 カ月と有意差を認め (HR=0.21, 95% CI: 0.14~0.31, $p<0.001$)、奏効率は 64.8% (CR 1.5%, PR 63.3%) であった。

4) 選択的キナーゼ阻害薬 (SKI)

DTC に対して使用可能な選択的 SKI には, RET 阻害薬, TRK 阻害薬, BRAF 阻害薬/MEK 阻害薬がある。

選択的 RET 阻害薬

セルベルカチニブは RET を高選択的に阻害する SKI であり, RET 遺伝子異常を有する進行固形がんを対象とした第 I/II 相試験 (LIBRETTO-001 試験) で有効性が示された³。RET 融合陽性甲状腺癌 (n=19) では, 奏効率 79%, 1 年 PFS 率 64% であった。適応判定には Oncomine Dx Target Test マルチ CDx システム (ODxTT) による RET 遺伝子変異または融合の確認が必要である。

選択的 TRK 阻害薬

ラロトレクチニブおよびエヌトレクチニブは NTRK 融合遺伝子を標的とする SKI である。エヌトレクチニブの第 I/II 相試験統合解析 (n=121) では, 甲状腺癌 13 例を含み, 奏効率 54%, PFS 中央値 19.9 カ月であった⁴。ラロトレクチニブの第 I/II 相試験統合解析 (n=159) では, 甲状腺癌 29 例 (うち 22 例が DTC) における奏効率は 86%, 1 年 PFS 率は 100% と極めて良好であった⁵。適応判定にはがん遺伝子パネル検査による NTRK 融合遺伝子の確認が必要である。

BRAF/MEK 阻害薬

ダブラフェニブやエンコラフェニブは BRAF V600E 変異を特異的に阻害し, トラメチニブやビニメチニブは MEK を阻害する。BRAF V600E 陽性 RAI 不応 DTC に対する前向き試験は限られるが, 第 II 相試験ではダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法において奏効率

48% (modified RECIST), PFS 中央値 15.1 カ月, OS 中央値 47.5 カ月が報告された⁶。適応判定には MEBGEN™ BRAF3 キットによる BRAF V600E 陽性の確認が必要である。

エンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法の国内第 II 相試験 (n=22) では, 17 例が BRAF V600E 陽性 DTC であり, 奏効率 47%, 1 年 PFS 率 79%, 1 年全生存期間 (Overall survival: OS) 率 77% と良好な成績を示した⁷。適応判定には ODxTT もしくは MEBGEN™ BRAF2 キットによる BRAF V600E の確認が求められる。

免疫チェックポイント阻害薬

ペムブロリズマブは抗 PD-1 抗体であり, PD-1 とそのリガンドである PD-L1 および PD-L2 との結合を阻害することで, 腫瘍特異的細胞傷害性 T 細胞を活性化させ, 腫瘍増殖を抑制する。KEYNOTE-158 試験 (甲状腺癌コホート) では, 既治療の進行・再発 DTC103 例を対象にペムブロリズマブ単剤療法が評価された。奏効率は 6.8% と低値であったが, 奏効例においては奏効期間中央値 18.4 カ月と持続的な効果が認められた。PFS 中央値は 4.2 カ月, OS 中央値は 34.5 カ月であった⁸。適応判定に際しては, がん遺伝子パネル検査により高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) または高腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) の確認が必要である。

2. 髄様癌 (MTC)

1) 髄様癌における薬物療法の適応

遺伝性・散発性を問わず, 進行性再発・転移性 MTC に対して薬物療法が適応となる。ただし, DTC と同様に, 進行速度, 腫瘍量, 症状の有無などを総合的に考慮したうえで導入の是非を判断する。図 2 に進行/再発/転移性 MTC に対する薬物療法のフローチャートを示す。

2) 髄様癌における遺伝子検査

MTC は甲状腺癌全体の 1~2% 程度と稀である。約 40% は遺伝性であり, 主に MEN2 に分類され, MEN2A と MEN2B に分けられる。MEN2A では血縁者に MTC や褐色細胞腫を発症した例が多い。そのため, MTC 診断時には詳細な家族歴・既往歴聴取が不可欠である。一方で, 散発性と考えられる MTC の 10~15% にも RET 遺伝子変異が認められるため, 家族歴のみで遺伝性か否かを判定することはできない。確実な診断には RET 遺伝学的検査が必須である。また, 散発性 MTC

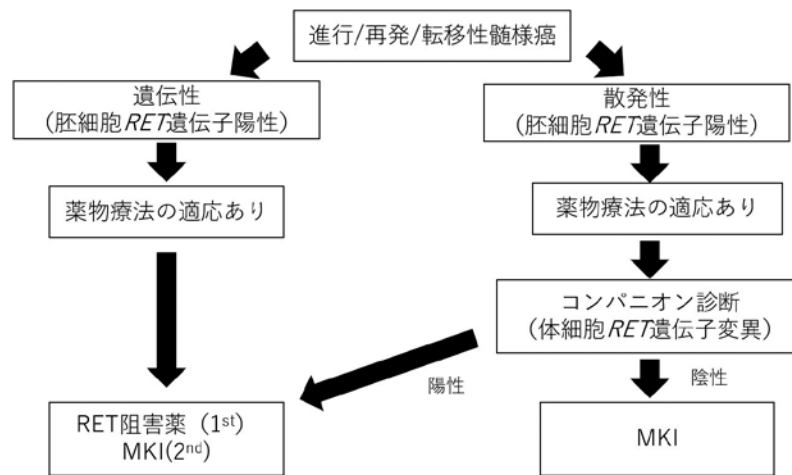


図2 進行/再発/転移性甲状腺癌に対する薬物療法

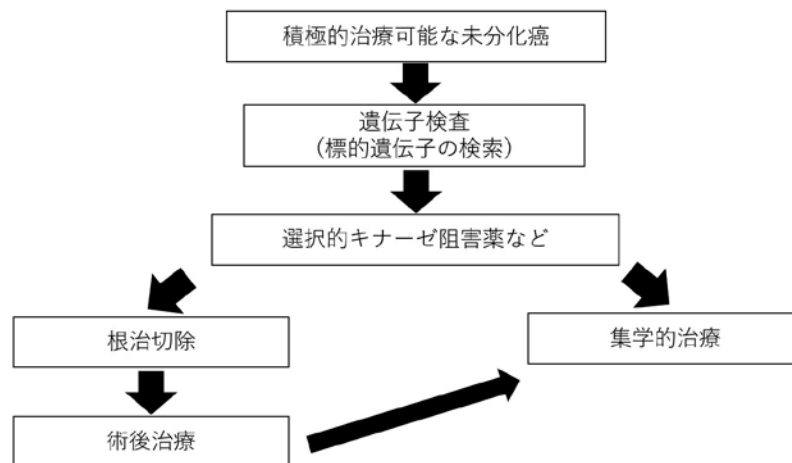


図3 積極的治療可能な未分化癌に対する薬物療法

の体細胞 *RET* 遺伝子変異は60%以上に認められるため、薬物療法を検討する際には、ODxTTによる *RET* 遺伝子変異の確認する必要がある。

3) 選択的 *RET* 阻害薬

セルベルカチニブは *RET* を高選択的に阻害するSKIであり、第I/II相試験 (LIBRETTO-001 試験) において *RET* 変異陽性進行MTCに対する有効性と安全性が示された³。主要解析対象はバンデタニブまたはカボザニチニブ既治療例 (n=55) で、奏効率69%、1年PFS率82%を示した。未治療例 (n=88) では奏効率73%、1年PFS率92%と良好な成績であった。さらに、未治療 *RET* 変異陽性MTCを対象とした第III相試験 (LIBRETTO-531 試験) でも、セルベルカチニブの有効性と安全性が従来治療に比べて優れていることが確認され、*RET* 遺伝子変異陽性MTCにおける第一選択

薬となっている⁹。本邦の甲状腺腫瘍診療ガイドライン2024でも、*RET* 遺伝子変異陽性の進行/再発/転移性MTCに対する初回薬物療法として選択的 *RET* 阻害薬は強く推奨されている。

4) マルチキナーゼ阻害薬 (MKI)

バンデタニブは *VEGFR*, *RET*, *EGFR* を標的とするSKIであり、第III相試験 (ZETA 試験) において切除不能局所進行・再発転移MTCを対象に検討された。その結果、PFS延長が認められ (HR=0.46, 95% CI: 0.31~0.69, p<0.001)、客観的奏効率、病勢コントロール率、生化学的奏効率のいずれにおいてもプラセボに對し有意に優れていた¹⁰。

5) その他

本邦で実施された第II相試験において、レンバチニ

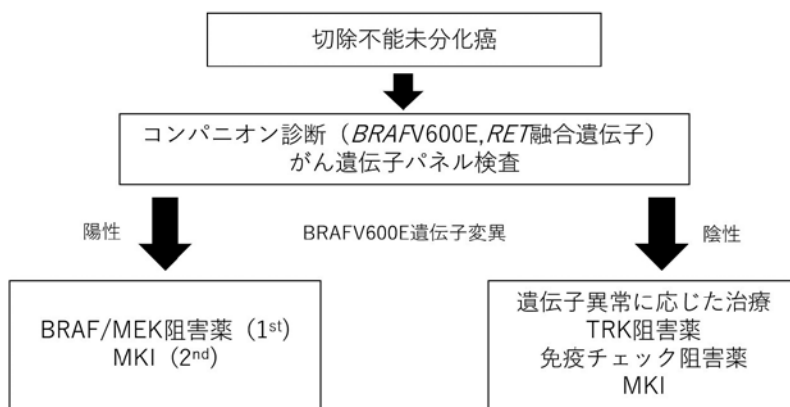


図4 切除不能未分化癌に対する薬物療法

ブはMTCを含む甲状腺癌全体で奏効率22%, PFS中央値9カ月¹¹, ソラフェニブはMTCコホートで奏効率25%を示している¹².

3. 未分化癌

1) 未分化癌における薬物治療の適応

ATCは極めて予後不良であり, 実質的にすべての症例が薬物治療の対象となる. 標準治療は確立されていないため, 診断時には速やかに組織生検を行い, 分子診断を含めた遺伝子検査 (コンパニオン診断またはがん遺伝子パネル検査) を実施することが推奨される. 根治切除が可能と判断される症例では, 術前薬物療法を行い, その後切除を試みる. 切除不能例では集学的治療を行う. 図3に, 積極的治療が可能なATCに対する薬物療法のフローチャートを示す. 図4には, 切除不能ATCに対する薬物療法のフローチャートを示す.

2) パクリタキセル

パクリタキセルはBRAF変異陰性ATCに対して週1回投与療法 (wPTX) が実施されている (保険収載外). 本邦の後方視的研究では奏効率31%が示され, wPTX後に根治切除を行った症例で生存延長が認められた¹³. さらに医師主導多施設共同第II相試験では, 奏効率21%, 臨床的有用率73%, OS中央値6.7カ月, 6カ月生存率54%であった. 切除可能となった症例では有意に長い生存が得られた¹⁴.

3) BRAF/MEK 阻害薬

BRAF変異陽性ATCに対してBRAF/MEK阻害薬が実施されている. BRAF V600E変異陽性進行固形癌を対象としたバスケット試験 (ROAR試験) において, ATC 36例で奏効率56%, PFS中央値6.7カ月,

OS中央値14.5カ月と良好な成績が報告された¹⁵. さらに米国MD Anderson Cancer Centerからの後方視的研究では, BRAF V600E陽性ATCに対する術前BRAF/MEK阻害薬 (±免疫チェックポイント阻害薬) 後の切除例32例で, 1年OS 94%, 1年無増悪生存率84%と極めて良好であった¹⁶. 国内第II相試験でもエンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法により, ATC 5例中4例に奏効が認められている⁷.

4) マルチキナーゼ阻害薬 (MKI)

レンバチニブは本邦の第II相試験ATCコホートにおいて, 奏効率24%, PFS中央値7.4カ月, OS中央値10.6カ月と有効性が示され, 保険適用となった¹⁷. その後, 多施設共同第II相試験 (HOPE試験) では奏効率11.9%, 病勢コントロール率73.8%, 臨床的有用率33.3%, 推定1年OS率11.9%と報告されている¹⁸. 現在では, レンバチニブは出血や瘻孔形成といった有害事象のリスクを考慮しつつも, 治療選択肢の一つとなっている. さらに, レンバチニブと免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブの併用療法を検討する第II相試験 (NAVIGATION試験) が進行中であり, その結果が期待されている.

4. 有害事象

甲状腺がんに対する薬物療法は, MKI, SKIや免疫チェックポイント阻害薬の導入によって治療選択肢が広がった一方で, 多様かつしばしば重篤な有害事象を伴うことが知られている. 薬剤の作用機序に応じて副作用の特徴が異なり, 適切なモニタリングと早期介入が予後改善や治療継続に直結する. 以下に主要な薬剤群ごとの有害事象を概説する.

1) マルチキナーゼ阻害薬 (MKI)

ソラフェニブ、レンパチニブ、バンデタニブなどのMKIは、VEGFRやRET、RAFなど複数の経路を阻害するため、有害事象の発現頻度が高い。代表的なものとして高血圧、下痢、体重減少、食欲不振、倦怠感があり、臨床現場で最も対応を要する副作用の一つが血圧上昇である。また、手足症候群や口内炎といった皮膚・粘膜障害も多く、治療継続の障害となることが少なくない。バンデタニブではQT延長や甲状腺機能異常も問題となるため、定期的な心電図および甲状腺機能検査が求められる。

2) 選択的キナーゼ阻害薬 (SKI)

BRAF/MEK 阻害薬

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法では、発熱、皮疹、心筋症、網膜障害、ブドウ膜炎が特徴的な有害事象であり、発熱の適切な管理に加えて、心機能および眼科的評価が重要となる。一方、エンコラフェニブ・ビメチニブ併用療法では、消化器症状、疲労、網膜色素上皮剥離、心機能低下に注意が必要であり、同様に定期的な心エコーおよび眼科検査の実施が推奨される。

選択的 RET 阻害薬

セルベルカチニブの一般的な有害事象として下痢や悪心などの消化器症状があり、加えてAST/ALT上昇を中心とする肝障害がしばしば認められる。さらに、QT延長や高血圧といった心血管系毒性も報告されており、定期的な肝機能検査と心電図評価が不可欠である。

NTRK 阻害薬

ラロトレクチニブやエヌトレクチニブは比較的忍容性が高いとされるが、エヌトレクチニブではめまいや認知機能低下などの中枢神経系症状が特徴的である。また、体重増加や浮腫も見られるため、長期投与時の生活習慣病管理と併せたケアが重要である。

5. 現在の課題と将来の展望

甲状腺がんの薬物治療の第一の課題は、遺伝子診断体制の限界である。BRAF、RET、NTRKなどのドライバー変異の検出は薬剤選択に必要不可欠である。一方、検体量や品質の不足、あるいは外注検査による遅延により、迅速な結果が得られないことがある。また、DTCおよびMTCは臨床的に予後良好な症例が多く、解析に用いる検体が古い場合も少なくない。その結果、

ドライバー変異の同定が困難となり、新規検体の採取を要するケースもある。

第二の課題は、薬剤シークエンスの確立が不十分な点である。RAI抵抗性DTCに対するMKI、MTCに対する選択的RET阻害薬、BRAF V600E変異陽性ATCに対するBRAF/MEK阻害薬など、有効な薬剤は増えている。しかし、それらをどのタイミングで導入するか、あるいは耐性出現後にどの薬剤へ切り替えるかといった戦略は明確でない。特にPTCにおいては、MKIとBRAF/MEK阻害薬の投与シークエンスに関する明確なエビデンスは現時点では存在しない。

第三に、獲得耐性である。選択的RET阻害薬ではsolvent-front変異、TRK阻害薬ではキナーゼドメイン変異、BRAF/MEK阻害薬ではMAPK経路再活性化など、分子ごとに異なる耐性機序が報告されている。こうした耐性を早期に同定し治療を切り替えるための再生検やリキッド・バイオプシーは有用と考えられるが、実臨床における導入は依然として限定的である。

第四に、有害事象の長期管理として、MKIに特徴的な高血圧、蛋白尿、手足症候群、疲労などは慢性的に生じ、投与継続を困難にする。選択的RET阻害薬では肝障害やQT延長、TRK阻害薬では神経学的副作用などが問題となる。高齢患者や併存症を有する症例における安全な導入や減量・休薬の基準は施設間で差が大きい。

最後に、局所療法との統合戦略も未だに確立されていない。ATCにおいては、BRAF/MEK阻害薬による腫瘍縮小後の手術や放射線治療を行うことが予後改善に期待されるものの、その適応基準や導入のタイミングは統一されていない。

おわりに

甲状腺がんに対する薬物療法は、MKIをはじめ、BRAF/MEK阻害薬、選択的RET阻害薬、TRK阻害薬などの分子標的薬、さらには免疫チェックポイント阻害薬の登場により大きく進歩してきた。これにより、従来治療が困難であったRAI抵抗性DTC、進行性再発・転移性MTC、ATCに対しても新たな治療選択肢が提供された。

しかし一方で、甲状腺がん薬物治療には依然として課題が残されている。特に、高齢者や併存症を有する患者における安全な導入と治療継続には、施設間の対応差を縮小するための標準化が求められる。

今後は、個別化治療のさらなる精緻化、次世代分子標的薬や免疫療法との併用による耐性克服、さらに外科・放射線治療を組み合わせた集学的治療パスの確立

が重要となる。そのためには、実臨床に直結するエビデンスの創出が不可欠である。こうした取り組みによって、甲状腺がん薬物療法の成績は一層向上し、より持続的かつ安全な治療戦略の確立が期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 319-328.
2. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al.: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621-630.
3. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al.: Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 2020; 383: 825-835.
4. 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* 2020; 21: 271-282.
5. Waguespack SG, Cabanillas ME, Brose MS, et al.: Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid cancer: an international, multi-centre, open-label, phase I/II trial. *Thyroid* 2022; 32: 5-15.
6. Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al.: Dabrafenib vs Dabrafenib plus Trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: results of a randomized phase 2, open-label, multicenter trial. *Thyroid* 2022; 32: 764-774.
7. Tahara M, Kiyota N, Imai H, et al.: A phase 2 study of encorafenib in combination with binimetinib in patients with metastatic BRAF-mutated thyroid cancer in Japan. *Thyroid* 2024; 34: 451-459.
8. 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* 2023; 129: 1286-1294.
9. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, et al.: Phase 3 Trial of Selpercatinib in RET-Mutant Advanced Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2309719
10. 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* 2012; 30: 134-141.
11. Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T, et al.: A Phase II Study of the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Patients with Advanced Thyroid Cancer. *Future Oncology*. 2019; 15: 717-726.
12. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al.: Phase II trial of sorafenib in Japanese patients with advanced medullary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2017; 64: 977-984.
13. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, et al.: Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010; 20: 7-14.
14. Onoda N, Sugitani I, Higashiyama T, et al.: The safety and efficacy of weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid cancer patients: a nationwide prospective clinical study. *Thyroid* 2016; 26: 1293-1300.
15. 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* 2022; 33: 406-415.
16. Zhao X, Wang J-R, Dadu R, et al.: Surgery After BRAF-Directed Therapy Is Associated with Improved Survival in BRAF V600E Mutant Anaplastic Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Thyroid* 2023; 33: 484-491.
17. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al.: Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front Oncol* 2017; 7: 25.
18. Takahashi S, Tahara M, Kiyota N, et al.: Safety and efficacy of lenvatinib in anaplastic thyroid cancer in an all-case post-marketing study (HOPE trial). *Cancer Sci* 2022; 113: 1759-1769.

(受付 : 2025 年 9 月 17 日)

(受理 : 2025 年 9 月 19 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。