1. CQ9-8

脳転移に対する局所治療の項目ではありますが、脳転移症例に対するRAIは出血などのリスクから避けるべきである、との文言があります。アルゴリズムではRTないし手術の下流に薬物療法の記載がありますため、同様にmTKIについても（禁忌ではないが）脳転移例については出血リスクに留意するよう促す文言があってもよいかもしれません。

A： CQ9-8は脳転移に対する局所療法の項目になります。RAI内用療法やMKIは全身療法ですので、このCQにMKIの副作用について記載する必要はないと思います。解説中にある脳転移に対する14文献の引用に、RAI内用療法が治療の一つに含まれていました。それに関連して脳転移では、RAIを取り込むものが少ないこと、取り込んでも脳浮腫や脳出血などの重篤な合併症を生じる可能性があることを含めた経緯があります。

1. アルゴリズム 10-1

本文中の記載ですと、BRAF変異陽性DTCの場合は、mTKIもしくはBRAF/MEK阻害薬の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となっておりますが、アルゴリズムでは「BRAF遺伝子変異陽性：BRAF/MEK阻害薬」となっており、若干齟齬が生じてしまうかと思います。

A:ありがとうございます。アルゴリズムで全てを表現するのは難しいのですが、基本的に併記している場合には上位に記載があるものほど優先順位が高いことを意識して並べております。このため、BRAF V600E陽性の場合には原則的にはMKIが優先されますが、MKI不耐の場合などのオプションですので、一番下に記載させて頂きました。

1. 表10-3

複数の臨床試験のデータを1枚の表で並べて記載されているため、セッティングが異なってしまうとは思います。奏効割合を列挙するにあたり、ダブラフェニブ・トラメチニブのDTCの2相試験では、本文中でも記載されておりますようにエンドポイントが修正RECISTとなり、他の試験同様に通常のRECISTで評価した場合の30％から48％と大きく異なってしまいます。図表のみを流し読まれたり、表を引用されたりする先生もおられると思いますので、他の試験と合わせて通常のRECISTで記載する形とするか、※で修正RECISTである旨の注意書きが必要になるかと思います。

A:ありがとうございます。プライマリーエンドポイントがmodified RECISTですので、これを記載しないわけにもいかず、RECIST 1.1による評価と文中も表内も併記することとしました。

1. CQ10-2、CQ10-3

CQの順序ですが、CQ10-2で2次治療の内容が先に来て、その後にCQ10-3で1次治療の内容が来るため、通読で勉強していくと流れが逆になってしまう印象を受けました。アルゴリズム10-1でも上から並べるとCQ10-1→CQ10-3-1→CQ10-1/10-2/10-3-1となるため、CQ10-2とCQ10-3を入れ替えてもよいのかもしれません。

A: ありがとうございます。流れも重要だと思います。ただ、今回はMKIが標準治療であることは自明であったためCQに取り上げなかった経緯があります。このため、関係するCQの中には大前提としてMKIが標準治療なのだという文章から始めさせていただいております。そのうえで小規模な試験結果をどのように組み入れていくかという視点で記載させて頂きました。

1. CQ10-3について

CQ10-3で、分化癌の1次療法の記載となっているかと思います。CQ10-4の未分化癌の部分では、選択的TKIとmTKIの推奨がそれぞれ記載されておりますが、分化癌の一次治療でのmTKIの推奨度の記載がなく、ドライバー変異陽性例の選択的TKIのみ推奨度が議論されている形となっています。本文中ではmTKIは標準治療として記載されているだけに、CQの中で提示しておいたほうが（特に初学者の先生がガイドラインを読む際に）よいように思います。

一例として、肺癌診療ガイドラインでは使用しうるレジメンはすべて併記のうえ推奨度が並んでいる形なので、CQ10-4と同様にmTKI（ドライバー陽性/陰性）、選択的TKI（BRAF）、選択的TKI（RET）とすると、通読していく際や、CQのみを流し読みする際に理解しやすいように思いました。

A：先述の通りで今回はMKIの初回治療としての位置づけはCQとして取り上げておりません。このため文中でそれが伝わるように記載しております。このような場合は、次回にはBQ(バックグラウンドクエスチョン)として取り上げるなど検討させて頂きます。