

【RC-4 推奨提示】

CQ：	脳転移に対して、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体は勧められるか？
推奨文：	脳転移に対して、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体による薬物療法を行うことを提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	○ 1（強い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを推奨する ● 2（弱い）：「実施する」，または，「実施しない」ことを提案する
エビデンスの強さ (いずれかを選択)	○ A（強） ○ B（中） ● C（弱） ○ D（非常に弱い）
費用対効果の観点 からの留意事項	

どうしても決定できないときは、まれに「明確な推奨ができない」とする場合もある。この場合、その経過と討論内容を本文中に記載する。

【RC-5 推奨作成の経過】

1. CQ が重要な臨床課題である旨の背景を記載する。

メラノーマは脳へ転移する頻度の高い悪性腫瘍の一つであり、転移発症率は43-75%とされる。脳転移を有するメラノーマの予後は不良であり、全生存期間(Overall Survival: OS)の中央値は4ヵ月、1年生存率は10～20%であった。具体的には、緩和治療で1.7～2.1ヵ月(中央値)、局所治療では、放射線療法で2.5～5.1ヵ月(中央値)、手術で5.5～8.7ヵ月(中央値)、手術＋放射線療法で8.9～11.5ヵ月(中央値)、殺細胞性抗がん剤による全身治療では6.4-9.1ヵ月(中央値)と報告されている。分子標的薬(BRAF/MEK阻害薬)や免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体)といった新規薬物療法は進行期メラノーマ患者治療の第一選択薬となった。ただし、承認の根拠となった臨床試験では、脳転移を有する症例は除外規準に含まれていたため、それら患者への新規薬物療法のOS延長に関する有効性は十分に検証されていなかった。近年、欧米では改めて脳転移への新規薬物療法の有効性を検討するための臨床試験が実施されてきた。また、本邦を含む東アジア人への効果は明らかでない。よって、本CQでは、脳転移に対するBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体などの新規薬物療法の有効性と従来行われてきた手術療法、放射線療法や殺細胞性抗がん剤の有効性とを改めて評価することが必要である。

2. エビデンス評価

脳転移を有するメラノーマに対する薬物療法として、①Ipilimumab＋Nivolumab併用療法(PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体併用療法)、②Nivolumab又はPembrolizumab療法(抗PD-1抗体単独療法)、③Dabrafenib＋Trametinib又はEncorafenib＋Vinimetinib併用療法(BRAF/MEK阻害薬併用療法)、④Dabrafenib又はVemurafenib単剤療法(BRAF阻害薬単独療法)、⑤Ipilimumab療法(抗CTLA-4抗体単独療法)に分けてアウトカムの評価を行った。本CQでは薬物療法が推奨されるかどうかを検証することを目的としたため、放射線や手術療法と薬物療法との併用療法が用いられた試験は除外した。

①Ipilimumab＋Nivolumab併用療法と殺細胞性抗がん剤Fotemustine単独療法(本邦未承認)の有効性を検証した第III相ランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial; RCT)が1編抽出された(NIBIT-M2 Trial, NCT02460068)。経過観察、放射線療法、手術療法を対照にした試験はなかった。また、対照群のないRCT1編(第II相試験, ABC Study, NCT02374242)が抽出された。更には、対照群のない前向き観察研究11編、前向き研究を統合解析したメタアナリシス1編が抽出された。

主要評価項目のOSについては、NCT02460068ではIpilimumab＋Nivolumab併用療法29.2ヵ月(中央値)(95% CI 0-65.1)であり、対照群Fotemustine単独療法(本邦未承認) 8.5ヵ月(中央値)(95% CI 4.8-12.2)と比較し有意な延長を示した(HR 0.44; 95% CI 0.22-0.87; P=0.017)。また、Fotemustine単独療法へのIpilimumab併用の上乗せ効果はなかった8.2ヵ月(中央値) (95% CI 2.2-14.3)(HR 1.09; 95% CI 0.59-1.99; P=0.78)。NCT02374242では6ヵ月のOSがIpilimumab＋Nivolumab併用療法で78%、Nivolumab療法で68%と報告されている。対照群のない前向き観察研究では、主要評価項目のOSについては、抗PD-1抗体単独療法11.6-17ヵ月(中央値)、抗CTLA-4抗体単独療法3.7-7ヵ月(中央値)であった。分子標的治療薬については、BRAF/MEK阻害薬併用療法10.1-24.3ヵ月(中央値)、BRAF阻害薬単独療法3.7-9.6ヵ月(中央値)であった。副次評価項目の中で、特筆すべきデータとして、抗PD-1抗体単独療法の無増悪生存期間(Progression Free Survival: PFS)の中央値は2ヵ月であったものの、12ヵ月PFSと24ヵ月PFSとともに39.1%であり、治療効果が長期に維持されること、奏効率(Overall Response Rate: ORR)は併用群(PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体併用療法; 16.7-53.5%、BRAF/MEK阻害薬併用療法; 41-75%)が単独群(抗PD-1抗体単独療法; 26%、BRAF阻害薬単独療法; 6.7-90%)よりも良好である傾向がみられた。ただし、ORRがどの程度生存に寄与するかは明らかでない。Rulliら(2019)によるメタアナリシスでは、薬物療法として①PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体併用療法、②抗PD-1抗体単独療法、③BRAF/MEK阻害薬併用療法におけるOS、PFS、ORRがそれぞれ比較検討された。その結果、①PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体併用療法が他の2群と比較して18ヵ月時点でのOS (64.4%、95% CI 41.9-80.0)およびPFS(51.5%、95% CI 34.2-66.6)のいずれにおいても有意に延長していた [vs. ②抗PD-1抗体単独療法 OS (39.7%、95% CI 28.8-50.8, P=0.05), PFS(31.7%、95% CI 22.5-41.6, P=0.05)], [vs. ③BRAF/MEK阻害薬併用療法 OS (37.5%、95% CI 24.5-50.1, P=0.04), PFS(10.8%、95% CI 3.3-23.5, P<0.001)]。

Grade 3/4の有害事象は、併用療法で頻度が高くなる傾向を示した。NCT02460068ではIpilimumab＋Nivolumab併用療法 (30%, 8/27例)、Fotemustine単独療法(本邦未承認) (48%, 11/23例)、Ipilimumab＋Fotemustine併用療法(本邦未承認) (69%, 18/26例)であった。NCT02374242では、Ipilimumab＋Nivolumab併用療法 68%、Nivolumab単独療法 40%であった。観察研究により、PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体併用療法 55.4-67%、抗PD-1抗体単独療法 17.6-21.7%、BRAF/MEK阻害薬併用療法 46.1-56.3% (16)、BRAF阻害薬単独療法 16.7%-66%、抗CTLA-4抗体単独療法 13.7-14.3%であった。

3. 益と害のバランス評価

メタアナリシスの解析結果からは、抗PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体併用療法が抗PD-1抗体単独療法および BRAF/MEK阻害薬併用療法よりも優れたOSおよび長期PFSを示したが、解析対象となった観察研究によるデータは非直接性およびバイアスリスクが高い。Grade 3/4の有害事象は、併用療法で頻度が高くなる傾向を示した。

4. 患者・市民の価値観・希望

治療選択に際しては、薬剤の有害事象をよく理解し、年齢や全身状態などの患者背景や腫瘍の進展を考慮する。

5. 資源利用と費用対効果

転移性メラノーマにはBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体、抗PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体はいずれも標準治療として用いられており、脳転移メラノーマ独自の追加資源は発生しない。

7. 今後の研究についても考慮する

脳転移以外の臓器にも転移を有する患者には新規薬物療法が適応されること、欧米では新規薬物療法の使用が局所療法よりも先行/併用することが「推奨」されていることを鑑みると、脳転移に対して全身治療を行わずに局所療法(手術、放射線療法)のみを実施する臨床試験はもはや成立しないと想定する。また、手術療法については、そもそも手術適応症例に限られていることもあり、質の高いランダム化比較試験を新規薬物療法との組み合わせで実施するのは困難である。従って、今後は放射線療法の薬物療法への上乗せ効果を検証する研究が中心となる可能性が高い。実際に、海外では、脳転移に対する新規薬物療法と局所療法を組み合わせた臨床試験が実施されており、その有用性を示唆する報告が存在する。Franklin (2022) らは、Combination ICI、Mono ICI、BRAF＋MEKの3群において、Stereotactic radiosurgery (SRS) (n=137) または従来型の放射線療法 (n=135) を併用した患者と、併用しなかった患者 (n=147) とを比較した前向き試験を報告している。放射線療法非併用療群と比較して、SRS併用群と従来型の放射線療法併用群OSはそれぞれ、HR：0.213 (95% CI 0.084-0.485, p<0.001)、HR：0.424 (95% CI 0.210-0.855, p=0.016) を示し、放射線併用により生命予後が延長する可能性が示唆された。しかしながら、併用効果の最適化には、腫瘍の個数や大きさによる層別化、照射のタイミング、定位放射線療法か全脳照射かなどの複数の条件設定が必要である。

【RC-6 一般向けサマリー】

分子標的薬(BRAF/MEK阻害薬)や免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体)といった新規薬物療法は進行期メラノーマの第一選択薬です。しかしながら、これまで、脳転移に対する有効性の科学的根拠が不足しており、近年、欧米では脳転移に対する有効性が検証されました。また、本邦を含む東アジア地域での患者さんへの有効性については明らかではありませんでした。そこで、改めて最新の文献を調べ有効性の検討をしました。まず、症状のある脳転移患者さんのデータは少なく、データのほとんどが症状のない脳転移患者さんに由来します。また、新規薬物療法と従来行われてきた局所療法(放射線療法、手術療法)との有効性を比較するデータはありませんでした。そして、本邦を含む東アジア人への効果を示すデータもありませんでした。欧米からの報告では、新規薬物療法については、Ipilimumab+Nivolumab併用療法が本邦未承認薬である殺細胞性抗がん剤Fotemustine単独療法よりも効果が高いことが示されております。他の新規薬物療法についても、直接比較検討はされていないものの、既存の殺細胞性抗がん剤を使用して治療していた頃と比較して治療後の全生存率は同様に高い傾向を示しております。一方で、新規薬物療法どうしの有効性は比較されておらず、どの薬剤が最も優れた効果を示すかは明らかではありません。副作用については、分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬のいずれにおいても、併用療法が単剤療法よりも上昇する傾向がありました。よって、治療に際しては、薬剤の有害事象をよく理解し、年齢や全身状態などや腫瘍の進展を考慮しつついずれかの新規薬物療法を選択することを提案します。

【RC-7 EtDフレームワーク（Clinical recommendation: Individual perspective）】

疑問

CQ：	脳転移に対して、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体は勧められるか？
集団	医療体制の確立した地域、 とくに東アジアの脳転移を有するメラノーマ
介入	抗PD-1 抗体、 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体、 ないしはBRAF/MEK阻害薬(全て単独効果と
比較対照	外科手術、 放射線療法、 殺細胞性抗がん剤
主要なアウトカム	全生存期間、 無増悪生存期間、 有害事象、 コスト、 quality of life
セッティング	脳転移を生じたメラノーマ
視点	Individual perspective. 想定される利用者は、 東アジア人メラノーマ患者およびその診療にあたる
背景	予後を著しく悪化させる特殊な部位である脳転移については、 転移数、 転移の大きさなどの条件
利益相反	

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、 いいえ <input type="radio"/> おそらく、 はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	脳転移を有するメラノーマに対する薬物療法として、①Ipilimumab + Nivolumab併用療法②Nivolumab又はPembrolizumab療法③Dabrafenib + Trametinib又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法④Dabrafenib又はVemurafenib単剤療法⑤Ipilimumab療法についてに分けてアウトカムの評価を行った。PICOの介入と対照のとりのRCTを行った試験は1件抽出され、対照群は化学療法であるFotemustine単独療法(本邦未承認)とした第III相試験であった(NIBIT-M2 Trial, NCT02460068). 経過観察, 放射線療法, 手術を対照にした試験はなかった. また, 対照群のないRCT1件 (第II相試験, ABC Study, NCT02374242)が抽出された.	

基準2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>全生存期間(OS) については、NCT02460068ではIpilimumab + Nivolumab併用療法29.2 ヶ月(中央値)(95% CI, 0-65.1)であり、対照群である殺細胞性抗癌剤Fotemustine単独療法(本邦未承認) 8.5 ヶ月(中央値)(95% CI, 4.8-12.2)と比較し有意に延長を示した(HR 0.44; 95% CI, 0.22-0.87; P=0.017). また、Fotemustine単独療法へのIpilimumab併用の上乗せ効果はなかった8.2 ヶ月(中央値)(95% CI, 2.2-14.3)(HR 1.09; 95% CI, 0.59-1.99; P=0.78). NCT02374242では6か月のOS がIpilimumab + Nivolumab併用療法で78%, Nivolumab療法で68%と報告されている. Ipilimumab療法については、観察研究において3.7-7 ヶ月(中央値)であった. 分子標的治療薬については、観察研究において、Dabrafenib + Trametinib又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法10.1-24.3 ヶ月(中央値), Dabrafenib又はVemurafenib単剤療法3.7-9.6 ヶ月(中央値)であった. これら観察研究によるデータは非直接性およびバイアスリスクが高い.</p>	<p>Rulliら(2019)によるメタアナリシスでは、薬物療法として①Ipilimumab + Nivolumab併用療法, ②Nivolumab又はPembrolizumab療法, ③Dabrafenib + Trametinib又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法におけるOS, PFS, ORRが比較検討された. その結果, ①Ipilimumab + Nivolumab併用療法が他の2群と比較して18 ヶ月時点でのOS (64.4%, 95% CI 41.9-80.0)およびPFS(51.5%, 95% CI 34.2-66.6)のいずれにおいても有意に延長していた[vs. ②Nivolumab又はPembrolizumab療法 OS (39.7%, 95% CI 28.8-50.8, P=0.05), PFS(31.7%, 95% CI 22.5-41.6, P=0.05)], [vs. ③Dabrafenib + Trametinib又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法 OS (37.5%, 95% CI 24.5-50.1, P=0.04), PFS(10.8%, 95% CI 3.3-23.5, P<0.001)]. ただし, メタアナリシスの対象には非盲検試験はない.一方で, 対照群のないRCTおよび前向き観察研究が組み入れられており, バイアスリスクが高い.</p>
基準3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>Grade 3/4の有害事象は、抽出されたいずれの試験も非盲検で、実行バイアス、検出バイアスが高いものの、併用療法で頻度が高くなる傾向を示した. NCT02460068ではIpilimumab + Nivolumab併用療法 (30%, 8/27例), Fotemustine単独療法(本邦未承認) (48%, 11/23例), Ipilimumab + Fotemustine併用療法(本邦未承認) (69%, 18/26例)であった. NCT02374242では、Ipilimumab + Nivolumab併用療法 68%, Nivolumab単独療法 40%であった. 観察研究により、Ipilimumab + Nivolumab併用療法 55.4-67% Nivolumab又はPembrolizumab療法 17.6-21.7% Dabrafenib + Trametinib又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法 46.1-56.3% Dabrafenib又はVemurafenib単剤療法 16.7%-66% Ipilimumab療法 13.7-14.3%であった.</p>	

基準4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>PICOの介入と対照のとおりRCTを行った試験は1件抽出され(NIBIT-M2 Trial, NCT02460068), 対照群のないRCT1件(第II相試験, ABC Study, NCT02374242)が抽出されたが, いずれも非盲検試験であり, 実行バイアス, 検出バイアスが高い. 更には, 対照群のない前向き観察研究が11件抽出されたが, これら観察研究によるデータは非直接性およびバイアスリスクが高い. メタアナリシスが1件抽出されたが, 対象には非盲検試験はない.一方で, 対照群のないRCTおよび前向き観察研究が組み入れられており, バイアスリスクが高い.</p>	
基準5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>対象患者にとって関心のある主アウトカムはOSと設定しているが, 前治療を許容し, 対照群を設定しない非盲検試験が抽出されている. また, 各試験に含まれる脳転移の症候性, 無症候性症例の割合が様々であり, 対象となる集団の背景因子が多様である. NCT02460068で対照群となっているFotemustine単独療法は本邦未承認である.</p>	
基準6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>NCT02460068ではIpilimumab + Nivolumab併用療法は殺細胞性抗癌剤 Fotemustine単独療法(本邦未承認)よりも有意にOSを延長した. NCT02374242では6か月のOSがIpilimumab + Nivolumab併用療法で78%, Nivolumab療法で68%と報告されているが, 長期予後は明らかでない. メタアナリシスの解析結果からは, Ipilimumab + Nivolumab併用療法がNivolumab又はPembrolizumab療法および Dabrafenib + Trametinib又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法よりも優れたOSおよび長期PFSを示したが, 解析対象となった試験には非盲検試験は含まれておらず, バイアスリスクが高い. また, これらを直接比較した試験も存在しないため, 各治療群に差があることを証明できない.</p>	<p>脳転移以外の臓器にも転移を有する患者には新規薬物療法が適応されるため, 全身治療を行わず, 脳転移に対して手術のみ, 放射線療法のみを実施する臨床試験はもはや成立しないと想定する.</p>

基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし		
基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	必要資源やコストを比較した研究はなかったが、転移性メラノーマにはBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体はいずれも標準治療として用いられており、脳転移メラノーマ独自の追加資源は発生しない。	
基準9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	PICOの介入と対照のとおりRCTを行った試験は1件のみという結果、および抽出されたいずれの試験も非盲検で、実行バイアス、検出バイアスが高い事実からは、脳転移への治療選択には対照群のない前向き観察研究のデータも非直接性およびバイアスリスクが高いことを加味しながら評価するのが妥当である。一方で、メタアナリシスの解析結果からは、Ipilimumab + Nivolumab併用療法がNivolumab又はPembrolizumab療法およびDabrafenib + Trametinib又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法よりも優れたOSおよび長期PFSを示したが、解析対象となった試験には非盲検試験は含まれておらず、バイアスリスクが高い。また、これらを直接比較した試験も存在しないため、各治療群に差があることを証明できていないと判断した。	

基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	各試験に含まれる脳転移の症候性、無症候性症例の割合が様々であり、対象となる集団の背景因子が多様であったことは、介入対象が限定されていないことを示唆している。	

判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

結論

推奨

脳転移に対して、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体による薬物療法を行うことを提案する

正当性

PICOの介入と対照のとりのRCTを行った試験は1件抽出され(NIBIT-M2 Trial, NCT02460068), Ipilimumab + Nivolumab併用療法は殺細胞性抗癌剤 Fotemustine単独療法(本邦未承認)よりも有意にOSを延長した. 局所療法（手術療法, 放射線療法）と比較し検証したRCTは存在しない.

サブグループに関する検討事項

東アジア人または日本人を対象とした研究はなく,これらの人種が含まれていることが明記された研究もなかった. メタアナリシスの解析結果からは, Ipilimumab + Nivolumab併用療法がNivolumab又はPembrolizumab療法およびDabrafenib + Trametinib又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法よりも優れたOSおよび長期PFSを示したが, 解析対象となった試験には非盲検試験は含まれておらず, バイアスリスクが高い. また, これらを直接比較した試験も存在しないため, 各治療群に差があることを証明できていないと判断した.

実施に関わる検討事項

RCTが2件であり, そのうちPICOの介入と対照のとりのRCTを行った試験は1件のみであった. 更に前向き観察研究では, 前治療を許容し, 対照群を設定しない非盲検試験が抽出されている. また, 各試験に含まれる脳転移の症候性, 無症候性症例の割合が様々であり, 対象となる集団の背景因子が多様である特徴を認めた. 従って, 現時点では, 脳転移への治療選択には対照群のない前向き観察研究のデータも非直接性およびバイアスリスクが高いことを加味しながら評価するのが妥当である.

監視と評価

脳転移メラノーマの研究には, 非盲検試験はない. また, 対照群のない試験がほとんどであり(13/14件), 薬剤に対する有効性の比較検討が困難である. 更に, 各試験において, 脳転移の症候性, 無症候性症例の組み入れ割合が様々であり, 前治療を許容する場合もあるため, 対象となる集団の背景因子が多様である特徴があり, バイアスに注意し結果を評価する必要がある.そして, メタアナリシスでは, こうした試験が組み入れられていることに留意する.

研究上の優先事項

1. 放射線療法との併用

今回設定したPICOには、放射線療法はControl群として設定していたが、放射線療法と薬物療法とを直接比較した前向き試験は存在しなかった。そのため、システマティックレビューでは評価していない。一方で、放射線療法は薬物療法と併用されることがあり、その有用性を示唆する報告が存在する。Franklin (2022) らは、Combination ICI、Mono ICI、BRAF+MEKを使用している患者において、Stereotactic radiosurgery (SRS) (n=137) または従来型の放射線療法(n=135) を併用した患者と、併用しなかった患者 (n=147) とを比較した前向き試験を報告している。放射線療法非併用療群と比較して、SRS併用群と従来型の放射線療法併用群OSはそれぞれ、HR : 0.213(95% CI 0.084-0.485, $p < 0.001$)、HR : 0.424 (0.210-0.855 $p = 0.016$) を示し、放射線併用により生命予後が延長する可能性が示唆された。脳転移以外の臓器にも転移を有する患者には新規薬物療法が適応されるため、全身治療を行わず、脳転移に対して手術のみ、放射線療法のみを実施する臨床試験はもはや成立しないと想定する。従って、今後は放射線療法の薬物療法への上乗せ効果を検証する研究が中心となる可能性が高い。ただし、脳転移メラノーマを対象とした研究には、脳転移の症候性、無症候性症例の割合が様々で、対象となる集団の背景因子が多様である特徴があり、バイアスに注意し結果を評価する必要がある。

2. 東洋人または日本人での効果

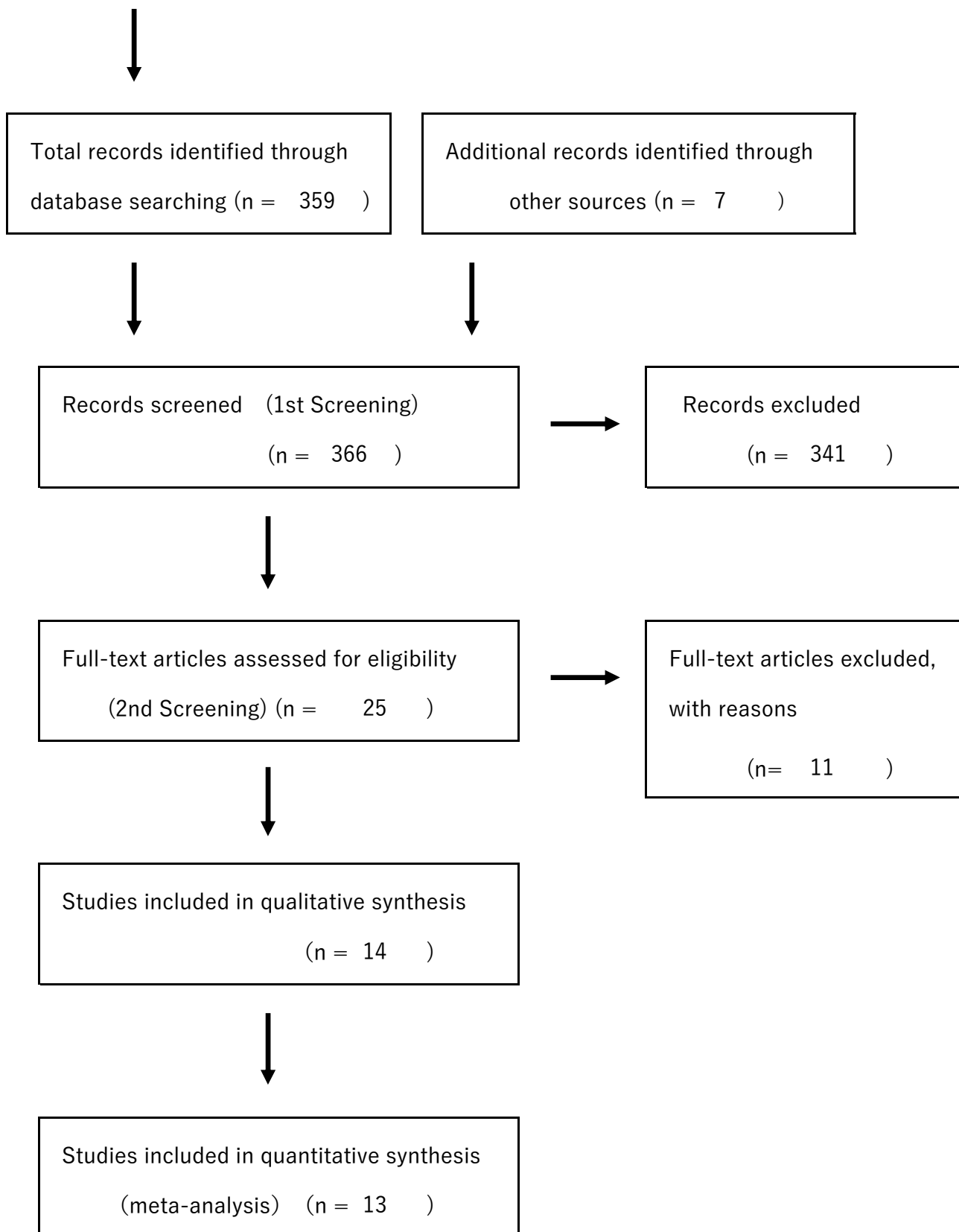
今回採用した論文において、東アジア人または日本人を対象とした前向き試験はなく、これらの人種が含まれていることが明記された研究もなかった。従って、脳転移を有する東洋人または日本人の悪性黒色腫患者における新規薬物療法の有用性について、どの薬物療法がより有用であるのか検証はされていない。

Wadaらによる日本人を対象とした観察研究 (2023) では、Ipilimumab + Nivolumab併用療法、Nivolumab又はPembrolizumab療法、分子標的療法の各治療群においてOSに有意な差はなかったと報告されている。ただし、放射線療法が併用されていることや、治療歴や患者背景にばらつきが大きい対象を後ろ向きに解析した結果であることに注意すべきである。

出典 : Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(Cochrane)
220	NA	54	NA	NA	NA	85



【図-3】二次エネルギーエンゲルの一覧表

研究名	研究デザイン	対象者	介入	評価項目	結果	論文情報
1. 脳脊髄液の炎症性反応と認知機能の関連性に関する研究	単盲、ランダム化比較試験、第2相	65歳以上の高齢者、軽度認知障害、認知症	脳脊髄液の炎症性反応を抑制する薬剤（介入） 対照群：標準治療（対照）	認知機能（MMSE）、炎症性反応（炎症性サイトカイン）	介入群の認知機能が対照群に比べて有意に向上した。	Journal of Neurology, 2023; 280(1): 1-10
2. 脳脊髄液の炎症性反応と認知機能の関連性に関する研究	単盲、ランダム化比較試験、第2相	65歳以上の高齢者、軽度認知障害、認知症	脳脊髄液の炎症性反応を抑制する薬剤（介入） 対照群：標準治療（対照）	認知機能（MMSE）、炎症性反応（炎症性サイトカイン）	介入群の認知機能が対照群に比べて有意に向上した。	Journal of Neurology, 2023; 280(1): 1-10
3. 脳脊髄液の炎症性反応と認知機能の関連性に関する研究	単盲、ランダム化比較試験、第2相	65歳以上の高齢者、軽度認知障害、認知症	脳脊髄液の炎症性反応を抑制する薬剤（介入） 対照群：標準治療（対照）	認知機能（MMSE）、炎症性反応（炎症性サイトカイン）	介入群の認知機能が対照群に比べて有意に向上した。	Journal of Neurology, 2023; 280(1): 1-10
4. 脳脊髄液の炎症性反応と認知機能の関連性に関する研究	単盲、ランダム化比較試験、第2相	65歳以上の高齢者、軽度認知障害、認知症	脳脊髄液の炎症性反応を抑制する薬剤（介入） 対照群：標準治療（対照）	認知機能（MMSE）、炎症性反応（炎症性サイトカイン）	介入群の認知機能が対照群に比べて有意に向上した。	Journal of Neurology, 2023; 280(1): 1-10
5. 脳脊髄液の炎症性反応と認知機能の関連性に関する研究	単盲、ランダム化比較試験、第2相	65歳以上の高齢者、軽度認知障害、認知症	脳脊髄液の炎症性反応を抑制する薬剤（介入） 対照群：標準治療（対照）	認知機能（MMSE）、炎症性反応（炎症性サイトカイン）	介入群の認知機能が対照群に比べて有意に向上した。	Journal of Neurology, 2023; 280(1): 1-10
6. 脳脊髄液の炎症性反応と認知機能の関連性に関する研究	単盲、ランダム化比較試験、第2相	65歳以上の高齢者、軽度認知障害、認知症	脳脊髄液の炎症性反応を抑制する薬剤（介入） 対照群：標準治療（対照）	認知機能（MMSE）、炎症性反応（炎症性サイトカイン）	介入群の認知機能が対照群に比べて有意に向上した。	Journal of Neurology, 2023; 280(1): 1-10
7. 脳脊髄液の炎症性反応と認知機能の関連性に関する研究	単盲、ランダム化比較試験、第2相	65歳以上の高齢者、軽度認知障害、認知症	脳脊髄液の炎症性反応を抑制する薬剤（介入） 対照群：標準治療（対照）	認知機能（MMSE）、炎症性反応（炎症性サイトカイン）	介入群の認知機能が対照群に比べて有意に向上した。	Journal of Neurology, 2023; 280(1): 1-10
8. 脳脊髄液の炎症性反応と認知機能の関連性に関する研究	単盲、ランダム化比較試験、第2相	65歳以上の高齢者、軽度認知障害、認知症	脳脊髄液の炎症性反応を抑制する薬剤（介入） 対照群：標準治療（対照）	認知機能（MMSE）、炎症性反応（炎症性サイトカイン）	介入群の認知機能が対照群に比べて有意に向上した。	Journal of Neurology, 2023; 280(1): 1-10
9. 脳脊髄液の炎症性反応と認知機能の関連性に関する研究	単盲、ランダム化比較試験、第2相	65歳以上の高齢者、軽度認知障害、認知症	脳脊髄液の炎症性反応を抑制する薬剤（介入） 対照群：標準治療（対照）	認知機能（MMSE）、炎症性反応（炎症性サイトカイン）	介入群の認知機能が対照群に比べて有意に向上した。	Journal of Neurology, 2023; 280(1): 1-10
10. 脳脊髄液の炎症性反応と認知機能の関連性に関する研究	単盲、ランダム化比較試験、第2相	65歳以上の高齢者、軽度認知障害、認知症	脳脊髄液の炎症性反応を抑制する薬剤（介入） 対照群：標準治療（対照）	認知機能（MMSE）、炎症性反応（炎症性サイトカイン）	介入群の認知機能が対照群に比べて有意に向上した。	Journal of Neurology, 2023; 280(1): 1-10

【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	36170791 34774225 34112708 31287564 30407895 29602646 28592387 22456429 31581055 24295639 23051966 22608338 26983408 27993793	Dutriaux C, et al. Tawbi HA, et al. Di Giacomo AM, et al. Rulli E, et al. Kluger HM, et al. Long GV, et al. Davies MA, et al. Margolin K, et al. Schadendorf D, et al. Dummer R, et al. Long GV, et al. Faklchok G, et al. Arance AM, et al. McArthur GA, et al.
不採用論文		
その他の引用論文		Hamid O, et al.

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法 ・ Nivolumab単独療法 ・ Pembrolizumab単独療法 ・ Ipilimumab単独療法 ・ Ipilimumab + Fotemustine療法 ・ Dabrafenib + Trametinib療法 ・ Dabrafenib単独療法 ・ Vemurafenib単独療法
対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fortemustine ・ なし

*各項目の評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数 (平均値、標準偏差)							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平均 値	標準偏差

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法 ・ Nivolumab単独療法 ・ Pembrolizumab単独療法 ・ Ipilimumab単独療法 ・ Ipilimumab + Fotemustine療法 ・ Dabrafenib + Trametinib療法 ・ Dabrafenib単独療法 ・ Vemurafenib単独療法
対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fortemustine ・ なし

* 各項目の評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	median PFS
-------	------------

個別研究	バイアスリスク*				
	選択 バイアス	実行 バイ アス	検出 バイ アス	症例減少 バイアス	その他

[illegible]

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）						
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平均 値

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法 ・ Nivolumab単独療法 ・ Pembrolizumab単独療法 ・ Ipilimumab単独療法 ・ Ipilimumab + Fotemustine療法 ・ Dabrafenib + Trametinib療法 ・ Dabrafenib単独療法 ・ Vemurafenib単独療法
対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fortemustine ・ なし

* 各項目の評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	6m progression-free survival
-------	------------------------------

個別研究	バイアスリスク*				
	選択 バイアス	実行 バイ アス	検出 バイ アス	症例減少 バイアス	その他

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数 (平均値、標準偏差)							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平均 値	標準偏差

リスク人数（アウトカム率）						（種類）	効果指標（値）	信頼区間
対照群分子	対照群分子	（％）	介入群分子	介入群分子	（％）			

23	1	4.3	27	17	63			44.8-81.2
23	1	4.3	26	9	34.6			16.4-52.8
NA	NA	NA	35	18	53			38-73
NA	NA	NA	25	5	20			9-44

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法 ・ Nivolumab単独療法 ・ Pembrolizumab単独療法 ・ Ipilimumab単独療法 ・ Ipilimumab + Fotemustine療法 ・ Dabrafenib + Trametinib療法 ・ Dabrafenib単独療法 ・ Vemurafenib単独療法
対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fortemustine ・ なし

*各項目の評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均偏差 ・標準化平 均値	標準偏差

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法 ・ Nivolumab単独療法 ・ Pembrolizumab単独療法 ・ Ipilimumab単独療法 ・ Ipilimumab + Fotemustine療法 ・ Dabrafenib + Trametinib療法 ・ Dabrafenib単独療法 ・ Vemurafenib単独療法
対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fortemustine ・ なし

*各項目の評価は「高（－2）」、「中／疑い（－1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（－2）」、「中（－1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
 アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	24m progression-free survival
-------	-------------------------------

個別研究	バイアスリスク*				
	選択 バイアス	実行 バイ アス	検出 バイ アス	症例減少 バイアス	その他

[illegible]

非直接性*

対象	介入	対照	アウトカム
1	-1	0	-1
1	-1	-1	-1
1	-1	0	-1
1	-1	0	-1

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数 (平均値、標準偏差)							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値 標準化平 均値	標準偏差

リスク人数（アウトカム率）

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法 ・ Nivolumab単独療法 ・ Pembrolizumab単独療法 ・ Ipilimumab単独療法 ・ Ipilimumab + Fotemustine療法 ・ Dabrafenib + Trametinib療法 ・ Dabrafenib単独療法 ・ Vemurafenib単独療法
対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fortemustine ・ なし

* 各項目の評価は「高（－２）」、「中／疑い（－１）」、「低（０）」の３段階。
 まとめは「高（－２）」、「中（－１）」、「低（０）」の３段階でエビデンス総体に反映させる。
 アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	median OS
-------	-----------

個別研究	バイアスリスク*				
	選択 バイアス	実行 バイ アス	検出 バイ アス	症例減少 バイアス	その他

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法 ・ Nivolumab単独療法 ・ Pembrolizumab単独療法 ・ Ipilimumab単独療法 ・ Ipilimumab + Fotemustine療法 ・ Dabrafenib + Trametinib療法 ・ Dabrafenib単独療法 ・ Vemurafenib単独療法
対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fortemustine ・ なし

*各項目の評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	6m overall survival
-------	---------------------

個別研究	バイアスリスク*				
	選択 バイアス	実行 バイ アス	検出 バイ アス	症例減少 バイアス	その他

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法 ・ Nivolumab単独療法 ・ Pembrolizumab単独療法 ・ Ipilimumab単独療法 ・ Ipilimumab + Fotemustine療法 ・ Dabrafenib + Trametinib療法 ・ Dabrafenib単独療法 ・ Vemurafenib単独療法
対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fortemustine ・ なし

*各項目の評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	12m overall survival
-------	----------------------

個別研究	バイアスリスク*				
	選択 バイアス	実行 バイ アス	検出 バイ アス	症例減少 バイアス	その他

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法 ・ Nivolumab単独療法 ・ Pembrolizumab単独療法 ・ Ipilimumab単独療法 ・ Ipilimumab + Fotemustine療法 ・ Dabrafenib + Trametinib療法 ・ Dabrafenib単独療法 ・ Vemurafenib単独療法
対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fortemustine ・ なし

*各項目の評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	18m overall survival
-------	----------------------

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法 ・ Nivolumab単独療法 ・ Pembrolizumab単独療法 ・ Ipilimumab単独療法 ・ Ipilimumab + Fotemustine療法 ・ Dabrafenib + Trametinib療法 ・ Dabrafenib単独療法 ・ Vemurafenib単独療法
対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ Fortemustine ・ なし

* 各項目の評価は「高（－2）」、「中／疑い（－1）」、「低（0）」の3段階。
 まとめは「高（－2）」、「中（－1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
 アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	24m overall survival
-------	----------------------

個別研究	バイアスリスク*				
	選択 バイアス	実行 バイ アス	検出 バイ アス	症例減少 バイアス	その他

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<div>・Ipilimumab+Nivolumab併用療法</div> <div>・Nivolumab単独療法</div> <div>・Pembrolizumab単独療法</div> <div>・Ipilimumab単独療法</div> <div>・Ipilimumab + Fotemustine療法</div> <div>・Dabrafenib + Trametinib療法</div> <div>・Dabrafenib単独療法</div> <div>・Vemurafenib単独療法</div>

*各項目の評価は「高（－2）」、「中／疑い（－1）」、「低（0）」の3段階。
まともは「高（－2）」、「中（－1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム		G3以上治療関連AE																											
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）												
		選択 バイアス		実行 バイアス	検出 バイアス	症例減少 バイアス		その他			ま と め	対 象	介 入	対 照	ア ウ ト カ ム	ま と め	対 照 群 分 母	対 照 群 分 子	(%)	介 入 群 分 母	介 入 群 分 子	(%)	(種 類)	効 果 指 標	(値)	効 果 指 標	信 頼 区 間		
研 究 コ ー ド	デ ザ イ ン	ラン ダム 化	メン ト シ ール	盲 検 化	盲 検 化	I T T	不 完 全 報 告	ト カ ム 報 告	選 択 的 ア ウ	中 止 早 期 試 験		パ イ ア ス の	ま と め	対 象	介 入		対 照	ア ウ ト カ ム	ま と め	対 照 群 分 母	対 照 群 分 子	(%)	介 入 群 分 母	介 入 群 分 子	(%)	(種 類)	効 果 指 標	(値)	効 果 指 標
NCT02460068	RCT	0	-1	-2	-2	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	-1	-1	23	11	48	27	8	30					
NCT02460068	RCT	0	-1	-2	-2	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	23	11	48	26	18	69					
NCT02374242	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA					
NCT02374242	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA					

コメント（該当するセルに記入）

Ipi + Nivo		記載なし	盲検化なし	盲検化なし	コントロール群に割付後同意撤回が4名、そのまま解析						症候性、癌性髄膜炎、PS2以上、全身療法既治療例は除外		Fotemustineは本邦では使用できない	PFS, OSデータが十分にそろっていない											
Ipi + Fotemustine		記載なし	同上	同上	同上						同上	Ipi + Fotemustineは本邦では使用できない	同上	同上											
Ipi+Nivo			割付時は盲検だが、治療開始時にopen labelに	割付時は盲検だが、治療開始時にopen labelに							治療歴無し、無症候性のみ組み入れ		Controlなし	同上		第3群として症候性脳転移に対するNivoの群があるが、Nivo治療群は検索対象のため、対照群としては不適格									
Nivo			同上	同上							同上		Controlなし	同上		同上									

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差・標準化平均値	標準偏差

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	メーラマガイドラインC09
対象	転移転す有悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> Ipilimumab + Nivolumab併用療法 Nivolumab単独療法 Pembrolizumab単独療法 Ipilimumab単独療法 Ipilimumab + Fotemustine療法 Dabrafenib + Trametinib療法 Dabrafenib単独療法 Vemurafenib単独療法
対照	なし

●バイエズリスト、事象特性

各ドメインの評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。

まとめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

●上昇要因

各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階。

まとめは「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウटकームごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスト人数（平均値、標準偏差）							
対象群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値 標準化平均値	標準偏差

アウトカム		PFS at 18 months										PFS at 18 months																
個別研究		バイアスリスク*										上野要因**		非盲検性*				リスクナード（アウトカム率）										
		選択的バイアス	実行バイアス	検出バイアス	報告バイアス	その他																						
研究コード	デザイン	患者登録時期の長さ	ケアの違い	トモチカム可能な定義の有無	トモチカムの使用状況	交差試験の可能性	バイオマーカーの使用	主要エンドポイント	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム	追加のアウトカム
Dutrieux C	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT02320058	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT02320058	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT02085070	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT02039947	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT02039947	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT02039947	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT02039947	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT02039947	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT00623766	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT00623766	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Schadendorf D	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT01253564	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT01266967	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT01266967	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT01266967	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT01266967	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT00880521	コホート研究	-2	-1	-2	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCT01307397	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
McArthur GA	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
McArthur GA	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

[illegible]

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン		メタ・マモグラフィCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者	
介入	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumab+ Nivolumab併用療法 Nivolumab単独療法 Pembrolizumab単独療法 ipilimumab併用療法 ipilimumab+ Trestatinen併用療法 Dabrafenib+ Trametinib併用療法 Dabrafenib単独療法 Vemurafenib単独療法 	
対照	なし	

バイアスリスク、幸運性
各ドメインの評価は「高（-2）」、「中/疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
主めは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体へ反映させる。
*主要異質
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。
主めは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体へ反映させる。
アウトカムごとに別表にまとめる。

アウトカム	PFS at 6 months
	バイアスリスク*

個別研究	研究の進捗状況			
	選定バイアス	実行バイアス	検出バイアス	読解バイアス
				その他

[illegible]

リストラ人数（平均値、標準偏差）						
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値・標準偏差の差
対照群	1.0	0.8	介入群	0.5	0.5	0.5

コメント (該当するセルに記入)

[illegible]

【SR-6 評価シート 観察研究】

治療ガイドライン	メソナーマガイドラインCQ9
対象	脳転移を有する悪性黒色腫患者
介入	<ul style="list-style-type: none"> ・Ipilimumab+Nilvolumab併用療法 ・Nilvolumab単独療法 ・Pembrolizumab単独療法 ・Ipilimumab単独療法 ・Ipilimumab + Fostemsustine療法 ・Dabrafenib + Trametinib療法 ・Dabrafenib単独療法 ・Vemurafenib単独療法
対照	なし

アウトカム						PFS at 6 months																								
個別研究						バイオアッセイ*					非癌毒性*										リスク人数（アウトカム率）									
						選択バイオアッセイ	実行バイオアッセイ	検出バイオアッセイ	既知減少バイオアッセイ	その他																				
研究コード	デザイン	患者集団	ケアの提供	トモチキル使用の有無	ホセフィド使用の有無	交差試験の有無	バイオアッセイ実施の有無	主要エンドポイント	効果点	有害事象発生率	死亡率	対照群	介入群	対照群	介入群	アウトカム	死亡率	対照群割合	対照群割合 (%)	介入群割合	介入群割合 (%)	ハートベック指数	後援者評価	信頼性評価						
Dabrafenib C	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-1	N/A	N/A	N/A	N/A									
NCT02320058	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									
NCT02320058	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									
NCT02085070	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	0	-2	N/A	N/A	23	10	43.5								
NCT02039947	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A		44		32-56						
NCT02039947	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A		71		49-88						
NCT02039947	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A		31		10-55						
NCT02039947	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A		46		21-67						
NCT00623766	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									
NCT00623766	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									
Schadenfeld D	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									
NCT01253564	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	N/A	N/A	24	4	16.7								
NCT01266967	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									
NCT01266967	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									
NCT01266967	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									
NCT01266967	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									
NCT00880321	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	-2	-2	-1	-2	N/A	N/A	10	2	20								
NCT01307397	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-1	N/A	N/A	N/A	N/A									
McArthur GA	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									
McArthur GA	コホート研究	-2	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	N/A	N/A	N/A	N/A									

コメント (該当するセルに記入)

[illegible]

※バイオリスク、非資源性
各ドメインの評価は「高（-2）」、「中/疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
まめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス弱体に反映させる。
※上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。
まめは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス弱体に反映させる。
アウトカムごとに別紙にまとめる。

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	黒色腫，メラノーマ，東アジア，日本人，脳転移
介入	・ Ipilimumab+Nivolumab併用療法
対照	経過観察，化学療法，放射線療法，定位手術の照射，全脳照射，手術

エビデンスの強さはRCTは"強 (A)"からスタート、観察研究は"弱 (C)"からスタート

*各ドメインは"高 (-2) "、"中/疑い (-1) "、"低 (0) "の3段階

＊ ＊上昇要因は"高 (+2) "、"中 (+1) "、"低 (0) "の3段階。

***エビデンスの強さは"強 (A) "、"中 (B) "、"弱 (C) "、"非常に弱 (D) "の4段階

**** 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）						平均値差 ・標準化平均 値	標準偏差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差		

メラノーマガイドラインCQ9

エビデンス総体

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	研究数 研究デザイン／	*バイアスリスク	*非一貫性	*不精確性	*非直接性	*その他（出版バイアスなど）	*（観察研究） *上昇要因	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標統合値	95%信頼区間	の強さ ***エビデンス	***重要性	コメント
奏効率	コホート研究/1	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	119	57	47.9	NA	NA	NA	弱(C)	6	
6カ月 PFS																			
12カ月 PFS																			
18カ月 PFS																			
24カ月 PFS																			
6カ月 OS																			
12カ月 OS																			
18カ月 OS																			
24カ月 OS																			
G3以上のAE	コホート研究/1	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	119	68	57.1	NA	NA	NA	弱(C)	6	

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	黒色腫，メラノーマ，東アジア，日本人，脳転移
介入	・ Nivolumab療法 ・ Pembrolizumab療法
対照	経過観察， 化学療法， 放射線療法， 定位手術の照射，全脳照射，手術

エビデンスの強さはRCTは"強 (A)"からスタート、観察研究は"弱 (C)"からスタート
 * 各ドメインは"高 (-2) "、"中/疑い (-1) "、"低 (0) "の3段階
 ** 上昇要因は"高 (+2) "、"中 (+1) "、"低 (0) "の3段階。
 *** エビデンスの強さは"強 (A)"、"中 (B)"、"弱 (C)"、"非常に弱 (D)"の4段階
 **** 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平均 値	標準偏差差

メラノーマガイドラインCQ9

エビデンス総体

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	黒色腫，メラノーマ，東アジア，日本人，脳転移
介入	・ Nivolumab療法 ・ Pembrolizumab療法
対照	経過観察，化学療法，放射線療法，定位手術の照射，全脳照射，手術

エビデンスの強さはRCTは“強 (A)”からスタート、観察研究は“弱 (C)”からスタート
 *各ドメインは“高 (-2) ”、“中/疑い (-1) ”、“低 (0) ”の3段階
 **上昇要因は“高 (+2) ”、“中 (+1) ”、“低 (0) ”の3段階。
 ***エビデンスの強さは“強 (A) ”、“中 (B) ”、“弱 (C) ”、“非常に弱 (D) ”の4段階
 **** 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）						平均偏差 ・標準化平均 値	標準偏差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差		

メラノーマガイドラインCQ9

エビデンス総体

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	研究数 デザイン／	*バイアス リスク	*非一貫性	*不精確性	*非直接性	*その他（出版バイアスなど）	*（観察研究） *上界要因	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標統合値	95%信頼区間	の強さ ***エビデンス	***重要性	コメント
奏効率	コホート研究/1	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	23	6	26	NA	NA	NA	弱(C)	8	
6か月 PFS	コホート研究/1	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	23	10	43.5	NA	NA	NA	弱(C)	8	
12か月 PFS	コホート研究/1	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	23	9	39.1	NA	NA	NA	弱(C)	8	
18か月 PFS	コホート研究/1	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	23	9	39.1	NA	NA	NA	弱(C)	8	
24か月 PFS	コホート研究/1	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	23	9	39.1	NA	NA	NA	弱(C)	8	
6か月 OS	コホート研究/1	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	23	17	73.9	NA	NA	NA			schadendorfのSupを再確認
12か月 OS	コホート研究/1	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	23	14	60.9	NA	NA	NA			
18か月 OS	コホート研究/1	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	23	11	47.8	NA	NA	NA			
24か月 OS	コホート研究/1	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	23	11	47.8	NA	NA	NA			
G3以上のAE	コホート研究/2	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	188	34	18.1	NA	NA	NA	弱(C)	7	

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	黒色腫、メラノーマ、東アジア、日本人、脳転移
介入	・ Ipilimumab
対照	経過観察、化学療法、放射線療法、定位手術の照射、全脳照射、手術

エビデンスの強さはRCTは"強 (A)"からスタート、観察研究は"弱 (C)"からスタート

*各ドメインは"高 (-2) "、"中/疑い (-1) "、"低 (0) "の3段階

* * 上昇要因は"高 (+2) "、"中 (+1) "、"低 (0) "の3段階。

***エビデンスの強さは"強 (A) "、"中 (B) "、"弱 (C) "、"非常に弱 (D) "の4段階

*** 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平均 値差	標準偏差差

メラノーマガイドラインCQ9

エビデンス総体

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	研究デザイン／	*バイアスリスク	*非一貫性	*不精確性	*非直接性	*その他（出版バイアスなど）	*（観察研究）*上昇要因	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標統合値	95%信頼区間	***エビデンスの強さ	***重要性	コメント
奏効率	RCT/1	-1	-1	-1	0	0	0	23	0	0	26	6	23.1				中(B)	5	
6か月 PFS	RCT/1	-1	-1	-1	0	0	0	23	1	4.3	26	9	34.6				中(B)	5	
12か月 PFS	RCT/1	-1	-1	-1	0	0	0	23	1	4.3	26	6	23.1						
18か月 PFS																			
24か月 PFS	RCT/1	-1	-1	-1	0	0	0	23	1	4.3	26	3	11.5				中(B)	5	
6か月 OS																			
12か月 OS	RCT/1	-1	-1	-1	0	0	0	23	8	34.8	26	10	38.5				中(B)	5	
18か月 OS																			
24か月 OS	RCT/1	-1	-1	-1	0	0	0	23	5	21.7	26	5	19.2				中(B)	5	
G3以上のAE	RCT/1	-1	-1	-1	0	0	0	23	11	48	26	18	69				中(B)	5	

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	メラノーマガイドラインCQ9
対象	黒色腫，メラノーマ，東アジア，日本人，脳転移
介入	・ Dabrafenib ・ Vemurafenib
対照	経過観察， 化学療法， 放射線療法， 定位手術の照射，全脳照射，手術

エビデンスの強さはRCTは"強 (A)"からスタート、観察研究は"弱 (C)"からスタート

*各ドメインは"高 (-2) ", "中/疑い (-1) ", "低 (0) "の3段階

* * 上昇要因は"高 (+2) "、"中 (+1) "、"低 (0) "の3段階。

***エビデンスの強さは"強 (A) "、"中 (B) "、"弱 (C) "、"非常に弱 (D) "の4段階

**** 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）						平均偏差	標準化平均値	標準偏差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差			

メラノーマガイドラインCQ9

エビデンス総体

エビデンス総体								リスク人数（アウトカム率）											
アウトカム	研究数 研究デザイン／	* バイアス リスク	* 非一貫性	* 不精確性	* 非直接性	* その他（出版バイアスなど）	* （観察研究） * 上昇要因	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標統合値	95%信頼区間	* の強さ * * * エビデンス	* * * 重要性	コメント
奏効率	コホート研究/5	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	404	104	25.7	NA	NA	NA	弱(C)	7	
6か月 PFS	コホート研究/3	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	34	6	17.6	NA	NA	NA	弱(C)	8	
12か月 PFS																			
18か月 PFS																			
24か月 PFS																			
6か月 OS																			
12か月 OS	コホート研究/1	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	10	2	20				非常に弱(D)	9	
18か月 OS																			
24か月 OS																			
G3以上のAE	コホート研究/5	-2	-1	-1	-2	0	0	NA	NA	NA	342	137	40.1	NA	NA	NA	弱(C)	6	

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	9	脳転移に対して、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体は勧められるか？
P	黒色腫, メラノーマ, 東アジア, 日本人, 脳転移	
I	免疫チェックポイント阻害薬, 抗PD-1抗体, 抗CTLA-4抗体, 分子標的薬, BRAF/MEK阻害薬	
C	経過観察, 化学療法, 放射線療法, 定位手術的照射, 全脳照射, 手術	
臨床的文脈	重要臨床課題3-3)：「根治切除不能・遠隔転移治療オプションの決定：脳転移に対する治療」予後を著しく悪化させる特殊な部位である脳転移については、転移数、転移の大きさなどの条件で、外科手術、放射線療法が実施されることが多い。一方で脳転移に対する薬物療法の効果を示す欧米の報告が増えてきている。しかし本邦を含む東アジア人の脳転移に対するBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の治療的有用性はまだ明確ではない。	

01	全生存期間
非直接性のまとめ	<p>脳転移を有する悪性黒色腫に対する薬物療法として、①Nivolumab+Ipilimumab併用療法②NivolumabまたはPembrolizumab単剤療法③Dabrafenib + Trametinib併用療法又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法④DabrafenibまたはVemurafenib単剤療法⑤Ipilimumab単独療法、の5つに分けて検討した。すべての研究で東洋人を対象としていないため、これらの結果が日本人に当てはまるか不明である。</p> <p>①RCT 2件、観察研究1件が抽出された。</p> <p>RCT (NCT02460068) は介入群にFotemustineが設定されているが、この治療は日本では使用することができない。また、HRが記載されていない。もう一つのRCT (NCT02374242) はIpilimumab + Nivolumab療法とNivolumab単独療法を比較しており、今回のCQで設定した対照群に合致する対照を設定していない。いずれも非直接性が高いといえる。観察研究(NCT02320058)については前向き研究だが、Pが異なる（患者背景として症候性か無症候性か、PSが良いか悪いか、過去の治療歴があるかどうか）、Cがない、アウトカムの報告が十分にそろっていないなどが確認された。総じて、非直接性が高いといえる。</p> <p>②RCT 1件と観察研究2件が抽出された。RCT1件 (NCT02374242) はIpilimumab + Nivolumab併用療法とNivolumab単独療法の比較のみであり、今回のCQで設定したCに合致する対照を設定していない。Pが偏っている（無症候性、治療歴無しのみ）、アウトカムの情報が十分にそろっていないなど、非直接性が高いと言える。観察研究についてはいずれも前向きだが、Pが異なる（1本で無症候性、治療歴なしのみを組み入れ）、Cがない、アウトカムの報告が不足している、より非直接性が高いといえる。</p> <p>③RCTはなく、観察研究2件が抽出された。観察研究はいずれも前向きだが、Pが異なる（症候性やPSの悪い症例を除外している研究が含まれる）、Cがない、アウトカムはmOSしかないものの、不十分なものがあり、非直接性は高い。</p> <p>④RCTはなく、観察研究5件が抽出された。観察研究はいずれも前向きだが、Pが異なる（症候性を含むかどうか、PSの差、既治療歴を含むかなどのばらつきが大きい）、Iが異なる（本邦ではDabrafenibは単独療法は使用できない）、Cがない、アウトカムは記載方法が様々で不十分なものが多い。非直接性は高い。</p> <p>⑤RCT1件、観察研究1件が抽出された。RCT (NCT02460068) は介入群にFotemustineが設定されているが、この治療は日本では使用することができない。また、P（症候性、既治療例は除外）、I（IpilimumabにFotemustineを併用しており、本邦では使用できない）、アウトカムデータが不十分である、などが見られ、日直接性が高い。観察研究は、Pが異なる（症候性を含むかどうかが統一されていない）、Iが異なる（Ipilimumab10mg/kgと本邦の用量と異なる）、Cがない、アウトカムは記載方法が様々で不十分なものが多い。非直接性は高い。</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>いずれの研究も盲検化されておらず実行バイアス・検出バイアスが高い。</p> <p>①RCTは症例数が27と少ない。観察研究は対照が設定されていない。OSは2年のOSしか記載されておらず、mOSは未達であり、フォローアップ期間が十分ではない。</p> <p>②RCTは25例と少なく、対照群が設定されていない。6カ月のOSしか記載されていない。観察研究は23例しか症例がなく、対照群も設定されていない。</p> <p>③観察研究においては、対照群が設定されていない。6カ月、12カ月のOSの記載はあるが、%のみで実患者数が記載されていない。</p> <p>④観察研究のみであり、対照群が設定されていない。12カ月のOSを記載した研究は1つのみであり、10例しか患者が含まれない。mOSは記載があるものの、monthとweekで記載方法が統一されていない。</p> <p>⑤RCTは症例が26例と少ない。</p>

非一貫性その他のまとめ	<p>①RCTにおいて2年OSは51.9%である一方、観察研究では条件が異なるが、71.9%, 43.9%とややばらつきが大きく、非一貫性はやや高いと言える。</p> <p>②RCTにおいて6カ月OS68%, 観察研究において73.9%とばらつきは少ないが、12カ月、18カ月、24カ月でのOSを検証した症例が非常に少なく、検証できない。</p> <p>③観察研究において12カ月OSが44-69%と、やや非一貫性が高いと言える。</p> <p>④観察研究においてmOSが5.3-9.6カ月とばらつきがややあり、非一貫性がやや高い。</p> <p>⑤RCTにおいて24カ月OSが19.2%、観察研究において10-26%と比較的ばらつきは少ない。</p>
コメント	<p>OSはmOSで比較するか、6カ月、12カ月、18カ月、24カ月で比較するか、を検証したが、それぞれにデータが不足している研究が多数見られた。mOSが未達のものもあり、フォローアップ期間が不十分なものもある。また、患者のPSや症候性かどうかなどは研究ごとにばらつきが大きく、単純な比較が難しい。後治療はOSに大きく影響を及ぼすと考えられるが、試験が行われた時期によって後治療の選択肢が異なる可能性もあり、10年前の臨床試験と現在の臨床試験とを単純に比較することはOSにおいては難しいと考える。</p>

02	無増悪生存期間
非直接性のまとめ	<p>脳転移を有する悪性黒色腫に対する薬物療法として、①Nivolumab+Ipilimumab併用療法②NivolumabまたはPembrolizumab単剤療法③Dabrafenib + Trametinib併用療法又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法④DabrafenibまたはVemurafenib単剤療法⑤Ipilimumab単独療法、の5つに分けて検討した。すべての研究で東洋人を対象としていないため、これらの結果が日本人に当てはまるか不明である。</p> <p>①RCT 2件、観察研究1件が抽出された。</p> <p>RCT (NCT02460068) は介入群にFotemustineが設定されているが、この治療は日本では使用することができない。もう一つのRCT (NCT02374242) はIpilimumab + Nivolumab療法とNivolumab単独療法を比較しており、今回のCQで設定した対照群に合致する対照を設定していない。いずれも非直接性が高いといえる。観察研究(NCT02320058)については前向き研究だが、Pが異なる（患者背景として症候性か無症候性か、PSが良いか悪いか、過去の治療歴があるかどうか）、Cがない、アウトカムの報告が十分にそろっていないなどが確認された。総じて、非直接性が高いといえる。</p> <p>②RCT 1件と観察研究1件が抽出された。RCT1件 (NCT02374242) はIpilimumab + Nivolumab併用療法とNivolumab単独療法の比較のみであり、今回のCQで設定したCに合致する対照を設定していない。Pが偏っている（無症候性、治療歴無しのみ）、アウトカムの情報が十分にそろっていないなど、非直接性が高いと言える。観察研究1本については前向きだが、Pが異なる（無症候性、治療歴無しのみを組み入れ）、Cがないより非直接性は、高いといえる。</p> <p>③RCTはなく、観察研究2件が抽出された。観察研究はいずれも前向きだが、Pが異なる（症候性やPSの悪い症例を除外している研究が含まれる）、Cがない、アウトカムはmPFSしかないもの、不十分なものがあり、非直接性は高い。</p> <p>④RCTはなく、観察研究5件が抽出された。観察研究はいずれも前向きだが、Pが異なる（症候性を含むかどうか、PSの差、既治療歴を含むかなどのばらつきが大きい）、Iが異なる（本邦ではDabrafenibは単独療法は使用できない）、Cがない、アウトカムはmPFSの記載はあるが、6カ月、12カ月、18カ月、24カ月のPFSの記載が少なく、不十分なもの多い。非直接性は高い。</p> <p>⑤RCT1件のみが抽出された。RCT (NCT02460068) は介入群にFotemustineが設定されているが、この治療は日本では使用することができない。また、P（症候性、既治療例は除外）、I（IpilimumabにFotemustineを併用しており、本邦では使用できない）、アウトカムデータが不十分である、などが見られ、非直接性が高い。</p>

バイアスリスクのまとめ	<p>いずれの研究も盲検化されておらず実行バイアス・検出バイアスが高い。</p> <p>①RCTは症例数が62と少ない。観察研究は対照が設定されていない。PFSはmPFSしか記載されておらず、6カ月、12カ月、18カ月、24カ月PFSの記載がない。</p> <p>②RCTは25例と少なく、対照群が設定されていない。6カ月のPFSしか記載されていない。観察研究は23例しか症例がなく、対照群も設定されていない。</p> <p>③観察研究においては、対照群が設定されていない。6カ月、12カ月のPFSの記載はあるが、%のみで実患者数が記載されていない。</p> <p>④RCT1件のみであるが、対照群が設定されていない。6カ月のPFSを記載した研究は3つあるが、12カ月、18カ月、24カ月のPFSを記載した研究はない。mPFSは記載があるものの、monthとweekで記載方法が統一されていない。</p> <p>⑤RCTは症例が1件のみであり、26例と少ない。18カ月、24カ月のPFSの記載がない。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>①RCTにおいて2年PFSは40.7%である一方、観察研究では条件が異なるが、54.1%, 18.9%とばらつきが大きく、非一貫性はやや高いと言える。</p> <p>②RCTにおいて6カ月PFS20%, 観察研究において43.5%とばらつきがある。</p> <p>③観察研究においてmPFSは4.2カ月～7.2カ月と、やや非一貫性が高いと言える。</p> <p>④観察研究においてmPFSが2-4.8カ月とばらつきはあまり目立たない。</p> <p>⑤RCTにおいてmPFSが3.3カ月であるが、1研究のみであり非一貫性の評価はできない。</p>
コメント	<p>PFSはmPFSで比較するか、6カ月、12カ月、18カ月、24カ月で比較するか、を検証したが、OSと同じくそれぞれにデータが不足している研究が多数見られた。フォローアップ期間が不十分なものもある。また、患者の背景はPSや症候性かどうかなどは研究ごとにばらつきが大きく、単純に薬剤の効果を比較することは難しいと考える。</p>

03	奏効率
非直接性のまとめ	<p>脳転移を有する悪性黒色腫に対する薬物療法として、①Nivolumab+Ipilimumab併用療法②NivolumabまたはPembrolizumab単剤療法③Dabrafenib + Trametinib併用療法又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法④DabrafenibまたはVemurafenib単剤療法⑤Ipilimumab単独療法、の5つに分けて検討した。すべての研究で東洋人を対象としていないため、これらの結果が日本人に当てはまるか不明である。</p> <p>①RCT 1件、観察研究1件が抽出された。</p> <p>RCT (NCT02460068) は介入群にFotemustineが設定されているが、この治療は日本では使用することができない。非直接性が高いといえる。観察研究(NCT02320058)については前向き研究だが、Pが異なる（患者背景として症候性か無症候性か、PSが良いか悪いか、過去の治療歴があるかどうか）、Cがない、などが確認された。総じて、非直接性が高いといえる。</p> <p>②RCT 1件と観察研究1件が抽出された。RCT1件 (NCT02374242) はIpilimumab + Nivolumab併用療法とNivolumab単独療法の比較のみであり、今回のCQで設定したCに合致する対照を設定していない。Pが偏っている（無症候性、治療歴無しのみ）など、非直接性が高いと言える。観察研究1本については前向きだが、Pが異なる（無症候性、治療歴なしのみを組み入れ）、Cがないより非直接性は、高いといえる。</p> <p>③RCTはなく、観察研究2件が抽出された。観察研究はいずれも前向きだが、Pが異なる（症候性やPSの悪い症例を除外している研究が含まれる）、Cがないなどのため、非直接性は高い。</p> <p>④RCTはなく、観察研究5件が抽出された。観察研究はいずれも前向きだが、Pが異なる（症候性を含むかどうか、PSの差、既治療歴を含むかなどのばらつきが大きい）、Iが異なる（本邦ではDabrafenibは単独療法は使用できない）、Cがないなどが確認される。非直接性は高い。</p> <p>⑤RCT1件、観察研究1件が抽出された。RCT (NCT02460068) は介入群にFotemustineが設定されているが、この治療は日本では使用することができない。また、P（症候性、既治療例は除外）、I（IpilimumabにFotemustineを併用しており、本邦では使用できない）などから、非直接性が高い。観察研究はP（症候性が除外されている群がある）、I（Ipilimumabが10mg/kgと、本邦とは異なる用量で使用されている）、Cがないなどから、非直接性が高い。</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>いずれの研究も盲検化されておらず実行バイアス・検出バイアスが高い。</p> <p>①RCTは症例数が27と少ない。観察研究は対照が設定されていない。</p> <p>②RCTは25例と少なく、対照群が設定されていない。観察研究は23例しか症例がなく、対照群も設定されていない。</p> <p>③観察研究においては、対照群が設定されていない。</p> <p>④観察研究5件ありが、いずれも対照群が設定されていない。</p> <p>⑤RCTは1件のみであり、症例は26例と少ない。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>①RCTにおいてORRは44.4%である一方、観察研究では条件が異なるが、41.5%、53.5%とばらつきはそこまで大きくはない。</p> <p>②RCTにおいてORR20%, 観察研究において26%とばらつきがあまりない。</p> <p>③観察研究においてORRは41-75%とややばらつきが大きい。やや非一貫性が高いと言える。</p> <p>④観察研究においてORRは6.7-90%と非常にばらつきが大きい。</p> <p>⑤RCTにおいてORR23.1%。観察研究は対照群がない。ORRが12.5%。</p>

コメント	<p>ORRを記載している研究は多く、比較しやすい指標ではあるが、各治療によって、症例数に大きな差があり、多くの症例を検証している治療群もあれば、少ない群も見られた。また、患者の背景はPSや症候性かどうかなどは研究ごとにばらつきが大きく、単純に薬剤の効果を比較することは難しいと考える。また、ORRが高ければ、患者の長期予後を改善すると言われると必ずしもそうではない点から、ORRだけで治療の有益性を判断することはできないとも考えられる。</p>
------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

04	有害事象
非直接性のまとめ	<p>脳転移を有する悪性黒色腫に対する薬物療法として、①Nivolumab+Ipilimumab併用療法②NivolumabまたはPembrolizumab単剤療法③Dabrafenib + Trametinib併用療法又はEncorafenib + Vinimetinib併用療法④DabrafenibまたはVemurafenib単剤療法⑤Ipilimumab単独療法、の5つに分けて検討した。すべての研究で東洋人を対象としていないため、これらの結果が日本人に当てはまるか不明である。</p> <p>①RCT 1件、観察研究1件が抽出された。RCT（NCT02460068）は介入群にFotemustineが設定されているが、この治療は日本では使用することができない。非直接性が高いといえる。観察研究(NCT02320058)については前向き研究だが、Pが異なる（患者背景として症候性か無症候性か、PSが良いか悪いか、過去の治療歴があるかどうか）、Cがない、などが確認された。総じて、非直接性が高いといえる。</p> <p>②観察研究2件が抽出された。観察研究はいずれも前向きだが、Pが異なる（無症候性、治療歴なしのみを組み入れ）、Cがないより非直接性は、高いといえる。</p> <p>③RCTはなく、観察研究1件が抽出された。観察研究はいずれも前向きだが、Pが異なる（症候性やPSの悪い症例を除外している研究が含まれる）、Cがないなどのため、非直接性は高い。</p> <p>④RCTはなく、観察研究5件が抽出された。観察研究はいずれも前向きだが、Pが異なる（症候性を含むかどうか、PSの差、既治療歴を含むかなどのばらつきが大きい）、Iが異なる（本邦ではDabrafenibは単独療法は使用できない）、Cがないなどが確認される。非直接性は高い。</p> <p>⑤RCT1件、観察研究1件が抽出された。RCT（NCT02460068）は介入群にFotemustineが設定されているが、この治療は日本では使用することができない。また、P（症候性、既治療例は除外）、I（IpilimumabにFotemustineを併用しており、本邦では使用できない）などから、非直接性が高い。観察研究はP（症候性が除外されている群がある）、I（Ipilimumabが10mg/kgと、本邦とは異なる用量で使用されている）、Cがないなどから、非直接性が高い。</p>
バイアスリスクのまとめ	<p>いずれの研究も盲検化されておらず実行バイアス・検出バイアスが高い。</p> <p>①RCTは症例数が27と少ない。観察研究は119例あるが、対照群が設定されていない。</p> <p>②観察研究2本は188例あるが、対照群が設定されていない。</p> <p>③観察研究においては、症例が125例あるものの、対照群が設定されていない。</p> <p>④観察研究5件あり、症例が342例あるものの、いずれも対照群が設定されていない。</p> <p>⑤RCT1件は症例数26例と少ない。観察研究は症例が72例あるが、対照群が設定されていない。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>①RCTにおいてG 3以上のAEは30%、観察研究では57.1%とややばらつきが大きい。</p> <p>②観察研究において17.6、21.7%とばらつきはあまりない。</p> <p>③観察研究においてG3以上の患者は46.1－56.3%と若干ばらつきがある。</p> <p>④観察研究においてG3以上の患者は16.7-66%と非常にばらつきが大きい。</p> <p>⑤RCTにおいてG3以上の患者は69%。観察研究は13.9%とばらつきが大きい。</p>

コメント	G3以上のAEの頻度を記載している研究は多いが、対照群の設定がほぼなく、各治療毎の有害事象の頻度は比較ができなかった。各治療によって、症例数に大きな差があり、多くの症例を検証している治療群もあれば、少ない群も見られた。また、AEは治療関連か否かの判断が難しい場合もあり、研究間の差が大きいと考えられる。
------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

05	費用
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	脳転移患者における薬物療法の選択において、コストを指標に各治療群における差を検証した研究はなかった。

06	生活の質
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	脳転移患者における薬物療法の選択において、QOLを用いて各治療群における差を検証した研究はなかった。

07	カルノフスキーの一般全身状態スコア/カルノフスキー指数
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	脳転移患者における薬物療法の選択において、カルノフスキーの一般全身状態スコア/カルノフスキー指数で各治療群における差を検証した研究はなかった。

【SR-15 Future Research Question】

1. 現時点では質の高いRCTが存在しない。すべての観察研究において、対照群の設定がなく、それぞれの結果を比較・統合することができず、今回はメタ解析を行うことができなかった。脳転移を有する悪性黒色腫患者は、過去の報告では手術や放射線療法を中心に行われていた時代ではmOSが4-5カ月とされていた。切除不能悪性黒色腫に対する治療選択肢の増えた現在、予後の極めて不良である脳転移を有する悪性黒色腫患者において、無治療群や、殺細胞性化学療法をコントロール群とする臨床試験を組むことは倫理的に不可能であると思われる。1編だけ脳転移を有する悪性黒色腫患者に対する薬物療法をメタ解析した報告があり（Rulli et al）、それによるとIpilimumab+Nivolumab療法が、OS、PFSにおいて優れているという報告されている。現在報告されている研究から、正しく解析、解釈することは容易ではないため、この結果が真実なのか、また日本人にも当てはまるのかどうかという点は不明である。現実的に、現在使用され得る選択肢としては、①Ipilimumab+Nivolumab療法②BRAF阻害剤+MEK阻害剤③ICI単独療法、のいずれかが大部分であると考えられる。後ろ向きの研究であるが、日本からの報告で、Wadaらによれば、脳転移を有する悪性黒色腫患者において、①～③において、OSに有意な差は見られなかったと報告している。今後は、この3つの治療選択肢において治療された患者の背景を整え、前向きに蓄積していく臨床試験が望まれる。その際、OSはPD後の後治療にも大きく影響を受けることから、PFSやORRの他、コストやQOL、カルノフスキーの一般全身状態スコア/カルノフスキー指数を併せて評価していくことが望ましいと考える。

2. 今回、薬物療法が推奨されるかどうか、ということを中心に検証するため、RTを併用した研究は採用論文からは除外した。しかし現実的に、脳転移の治療においてRTは重要な治療選択肢に位置づけられていると考えられる。RTの有用性や、①～③の治療との組み合わせの内、どれが最も患者にとってベネフィットが大きいかは前向き試験において検証すべき課題である。しかし薬物療法との組み合わせを考えると非常に複雑になる上、RTでも全脳照射、Stereotactic radiosurgeryなど、種類によってアウトカムも異なる可能性があり、検証は容易ではない。RTやRTと薬物療法の併用療法の有効性を検証した後ろ向き研究は多数あるが、将来的には前向きに、前述の課題を検証する前向き試験が望まれる。