

【RC-4 推奨提示】

CQ：	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬で病勢コントロールが得られた際に投薬を中止することは勧められるか？
推奨文：	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬で病勢コントロールが得られた際に投薬を中止しないことを提案する
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	薬剤の費用の観点からは中止群の方が費用対効果が優れていることが想定される。

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】

<p>1.CQ が重要な臨床課題である旨の背景を記載する。</p> <p>BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬は根治切除不能なメラノーマに対して標準治療として使用され、その予後の改善に寄与している。以前と比較して病勢コントロールが得られる症例を目にする機会が増えているが、それに伴って、いつまで薬剤の投与を続けるべきかという疑問が生じる。特に免疫チェックポイント阻害薬では投与によりその効果が長く可能性が示唆されており、一例を挙げるとnivolumab+ipilimumab併用療法とipilimumab単独療法を比較した第Ⅱ相ならびに第Ⅲ相試験のブール解析の論文では、nivolumab+ipilimumab併用療法を有害事象のため4コース完遂できずに投薬中止した群とそれ以外の群で無増悪生存期間(Progression-free Survival: PFS)ならびに全生存期間(Overall Survival: OS)に有意差はなかったと報告されている。投薬を中止しても十分な効果が得られるのであれば、病勢コントロールが得られた際に中止することで、コストや有害事象、生活の質(Quality of Life: QOL)の面でより利点を享受できる可能性がある。</p> <p>2.エビデンス評価 3.益と害のバランス評価</p> <p>BRAF/MEK阻害薬に関しては、投薬の中止と継続を比較して上記の主要アウトカムを検討した研究は、前向き研究、後ろ向き研究ともになかった。免疫チェックポイント阻害薬については、PFSについて投薬中止群と継続群で比較した2編の後ろ向き観察研究が存在した。1編は本邦からの報告で、抗PD-1抗体単剤での治療で完全奏効(Complete Response: CR)が得られた皮膚ならびに粘膜メラノーマに対して、治療継続群 (n=21)、治療中止群 (うち免疫チェックポイント阻害薬による治療期間6ヵ月以上(n=25)、6か月未満(n=11)) の3群で無病生存期間(Relapse-free Survival: RFS)を比較している。その結果、治療期間6ヶ月以上で中止した群と治療継続群でRFSに有意差はなかった (P=0.80)。治療中止群の内訳では有害事象による中止が19名、有害事象以外による中止が17名含まれていたが、中止の理由によってRFSに有意差はなかった (P=0.39)。もう1編は海外からの報告で、抗PD-1抗体単剤あるいは併用療法で1年間増悪のない、CR、部分奏功(Partial Response: PR)、安定(Stable Disease: SD)の皮膚あるいは原発不明メラノーマ症例のうち、1年以内に治療中止した群 (選択的中止(n=9)、有害事象による中止(n=25)) と治療継続群 (n=68) でPFSに有意差はなかった。免疫チェックポイント阻害薬について、投薬の中止と継続を比較してPFS以外の主要なアウトカムを検討した研究はなかった。投薬中止群と継続群で比較した研究は少なく、免疫チェックポイント阻害薬に関して投薬中止群と継続群でPFSを比較した2編の後ろ向き観察研究が存在するのみであった。1編では背景因子の調整がなされていなかったこと、また2編ともに効果指標の記載はなかったため、統合解析は困難であった。2編ともに治療中止群と継続群でPFSに有意差はないという結果であったが、本邦報告例では背景因子の詳細が不明で症例数が少なく、海外報告例では背景因子の調整がなされておらず、また中止群に状態がより良いCRの患者が多く含まれており、これらのバイアスリスクを考慮すると投薬中止群と継続群が同等とするエビデンスとしては非常に弱いと考えられた。一方で、投薬中止群と継続群で前向きに比較し優劣をつけた研究も存在しなかったため、継続群を強く推奨するエビデンスにも欠けていた。</p> <p>4.患者・市民の価値観・希望</p> <p>主アウトカムはOS、PFS、有害事象、コスト、QOLとしており、患者の価値観のばらつきは比較的少ないと考えられる。OSやPFSなどが中止と継続で同等で有害事象、コスト、QOLの面で中止がより優れているのであれば、中止を希望する患者が圧倒的多数を占めると考えられる。</p> <p>5.資源利用と費用対効果</p> <p>薬剤費の観点からは、中止した場合にはnivolumab 240mg 366405円/回、pembrolizumab 200mg 428996円/回、dabrafenib 29156円/日、trametinib 29558円/日、encorafenib 28618円/日、binimetinib 29558円/日の負担が減少することとなる (2024/3/1現在)。</p> <p>6.今後の研究</p> <p>免疫チェックポイント阻害薬に関しては中止後でも治療効果が長く続く例が存在する。しかしながら、投薬を中止しても継続した場合と同等の治療効果を有することを証明するためには、投薬中止群と継続群で前向きに比較を行い、投薬中止群がPFSやOSに関して継続群に非劣勢であることを確かめる必要がある。またこれまでの後ろ向き観察研究では、CR後に中止した群の方がPRやSD後に中止した群よりも病勢が悪化する割合が少ないことが示唆されている。そのため前向き非劣勢試験を行う際には、CR後に限って投薬中止と継続を比較する、などの条件設定を行うことも考慮される。その他、投薬を始めてから中止するまでの期間はどれくらいあれば十分か、副作用で中止した場合と計画的に中止した場合は差があるのか、奏効判定以外に中止できる基準として使用できるバイオマーカーはあるのか、など投薬の中止が可能となる詳細な条件が分かると、臨床的により有益である。</p>

【RC-6 一般向けサマリー】

CQ7 BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬で病勢コントロールが得られた際に投薬を中止することは勧められるか？

推奨：BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬で病勢コントロールが得られた際に投薬を中止しないことを提案する

根治切除不能なメラノーマに対してBRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬が使用されますが、病勢コントロールが得られた際にいつまで投与すればよいかどうかは分かっていません。特に免疫チェックポイント阻害薬に関しては、投与により効果が長く続く可能性が示唆されていて、病勢が得られた際に投与を中止しても十分な効果が得られるのであれば、中止することでコストや有害事象、quality of lifeの面でも利点があるのではないかと考えられています。そのためBRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬で病勢コントロールが得られた際に投薬を中止することは勧められるかについて科学的に検証しました。

システマティックレビューという方法を用いてあらゆる日本語・英語の文献の中から、条件に合う論文を検索しました。BRAF/MEK阻害薬に関しては、投薬の中止と継続を比較して検討した報告はありませんでした。免疫チェックポイント阻害薬については、投薬中止群と継続群で比較した2編の観察研究が存在しました。1編は本邦からの報告で、抗PD-1抗体単剤での治療で病変が消失した皮膚ならびに粘膜メラノーマに対して、治療継続群、免疫チェックポイント阻害薬による治療を6カ月以上行ってから中止した群、免疫チェックポイント阻害薬による治療を6カ月に満たず中止した群の3群で再発がなかった期間を比較していました。その結果、治療期間6ヶ月以上で中止した群と治療継続群で再発がなかった期間に差はなかったと報告されていました。もう1編は海外からの報告で、抗PD-1抗体単剤あるいは併用療法で1年間増悪のない皮膚あるいは原発不明メラノーマ症例のうち、1年以内に治療中止した群と治療継続群で病勢が悪化するまでの期間に差はなかったと報告されています。いずれも中止群と継続群で悪化するまでの期間に差がなかったとする報告でしたが、過去に起こった出来事をまとめた後ろ向き研究という手法で、症例数も少なく、また細かく見ると研究結果の妥当性に影響を与えるバイアスという偏りの可能性も大いに考えられる結果でした。そのため、投薬中止群と継続群が同等とするエビデンスとしては非常に弱いと考えられました。一方で、投薬中止群と継続群で現在から未来に向かって前向きに比較して優劣をつけた研究も存在しなかったため、継続群を強く推奨するエビデンスにも欠けていました。上記を勘案して、メラノーマガイドライン委員会では、BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬で病勢コントロールが得られた際に投薬を中止することは勧められるか？という問いに対して、「BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬で病勢コントロールが得られた際に投薬を中止しないことを提案する」という推奨文を作成しました。

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	悪性黒色腫
CQ：	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でCR, PR, SDとなった際に投薬を中止することは勧められるか？
データベース：	PubMed
日付：	2023年11月14日(火)
検索者：	茨木

[illegible]

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	悪性黒色腫
CQ：	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でCR, PR, SDとなった際に投薬を中止することは勧められるか？
データベース：	Cochrane
日付：	2023年11月14日(火)
検索者：	茨木

[illegible]

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	悪性黒色腫
CQ：	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でCR, PR, SDとなった際に投薬を中止することは勧められるか？
データベース：	医中誌
日付：	2023年11月14日(火)
検索者：	茨木

[illegible]

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(Cochrane)
177		15				154



Total records identified through
database searching (n = 346)

Additional records identified through
other sources (n = 1)



Records screened (1st Screening)
(n = 63)



Records excluded
(n = 283)



Full-text articles assessed for eligibility
(2nd Screening) (n = 21)



Full-text articles excluded,
with reasons
(n = 42)



Studies included in qualitative synthesis
(n = 4)



Studies included in quantitative synthesis
(meta-analysis) (n = 0)

【表-3 ニュースタリーニング後の一覧表】

主査	研究デザイン	P	I	C	D	備考	コメント
Ochodnicki S, 2023	retrospective cohort study	35 cutaneous and unknown primary melanoma patients were enrolled by 11 centers in Spain	discontinuation anti-PD1 monotherapy after CR without progression	NA	PFS at 24 months after anti-PD1 therapy discontinuation	single arm	Pfs after ICI discontinuation treated radically with surgery and/or RT were excluded
Chutisoannu E, 2023	retrospective cohort study	40 unresectable stage IV melanoma treated with 1st line ICI who discontinued therapy after CR	discontinuation anti-PD1 monotherapy after CR without progression	NA	5-year OS	single arm	
Rubatto M, 2023	retrospective cohort study	237 patients	discontinuation anti-PD1 monotherapy after CR without progression	NA	PFS at 12 months, 24 months after anti-PD1 therapy discontinuation	single arm	compared with CR, PR, SD
Lee J, 2023	retrospective cohort study	94 pts who ceased targeted therapy without PD from 11 centres	discontinuation treatments without PD	NA	PFS from cessation	single arm	according to duration of therapy
Kato J, 2022	retrospective cohort study	57 pts with advanced melanoma treated with anti-PD-1 monotherapy who achieved CR from 16 hospitals in Japan	discontinuation anti-PD1 monotherapy after CR without progression	continued anti-PD-1 therapy	DFS		poor DFS in the discontinuation after <6 months therapy group
Ferdinandus I, 2022	retrospective cohort study	38 pts who discontinued ICI without PD	discontinuation anti-PD1 monotherapy due to durable response or unacceptable toxicity without progression	NA	time to progression (secondary: OS)	single arm	mainly compared with CMR (complete metabolic response) and non-CMR
Bedouelle E, 2021	retrospective cohort study	29 pts treated with TT who achieved CR and discontinued TT by RIC-Mel database at single center in France	discontinuation TT without PD	NA	PFS from discontinuation	single arm	
Dimoklou F, 2022	retrospective cohort study	166 patients treated with anti-PD-1 based therapy without PD at 1 year	discontinuation before the 1-year due to toxicity or electively	continued anti-PD-1 based therapy	PFS rate at the 5-year from treatment commencement		
Gibney GT, 2021	retrospective cohort study	122 patients with advanced melanoma treated with anti-PD-1 based therapy at Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Center	discontinuation treatments without PD	NA	Three-year DFS rate from the date of the last anti-PD-1 dose to date of progression requiring treatment or death	single arm	according to reason by choice, AE
van Zeijl MCT, 2022	retrospective cohort study	124 advanced melanoma pts who discontinued 1st-line anti-PD-1 monotherapy without progression from the population-based Dutch Melanoma Treatment Registry in the Netherlands	discontinuation 1st-line anti-PD1 monotherapy without progression	NA	PFS after anti-PD-1 discontinuation, OS	single arm	compared with CR, PR, SD / compared with elective or AE
Valentin I, 2021	retrospective cohort study	60 advanced melanoma pts treated with anti-PD-1 monotherapy who discontinued for OR, SD, Aes without progression and did not receive another subsequent systemic therapy by single center in France	discontinuation anti-PD1 monotherapy without progression	NA	PFS	single arm	compared with CR, PR/SD, AE
Dimitrova F, 2021	retrospective cohort study	125 advanced melanoma who discontinued for CR, investigator's decision or AE with subsequent CR	discontinued for CR, investigator's decision or AE with subsequent CR	NA	off-treatment survival (OTS) and PFS	single arm	CR vs CR+PR? Compared with reason for discontinuation (CR, AE/Investigator's decision)
Swann U, 2019	retrospective cohort study	16 pts who discontinued ICI due to AE by multicenter in Iowa	discontinuation treatments due to AE without PD	NA	PFS, OS	single arm, and including 1 patient stopping ICI due to progression	
Jansen YL, 2019	retrospective cohort study	186 advanced melanoma patients who electively discontinued anti-PD-1 monotherapy without PD or AE at 14 medical centres across Europe and Australia	electively discontinued anti-PD-1 monotherapy without PD or AE	NA	PFS, OS	single arm	compared with CR, PR, SD according to BOR and duration of therapy
Hamid O, 2019	open-label, phase 3b clinical trial	72pts who met eligibility criteria for stopping pembrolizumab discontinued treatment by multicenter in the world	discontinuation treatments without PD	NA	response rate at data cut-off	Swimmer plot only	65 patients in the melanoma cohorts
Robert C, 2019	retrospective single-arm cohort study from open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study	183 pts who complete Pem for 2 years and discontinued	discontinuation after completed 2 years of treatment	NA	PFS after completion	single arm	no detail in relation to comparison between CR, PR and SD
Robert C, 2018	retrospective single-arm cohort study from open-label, phase 3b clinical trial	165 patients with confirmed CR as BOR by multicenter in multi countries	discontinued after CR for reasons other than progression	NA	DFS after discontinuation	single arm	65 patients with advanced melanoma who received at least one dose of pembrolizumab
Schadendorf D, 2017	post hoc, retrospective cohort study	129 Pooled treatment-naïve patients with unresectable stage III or stage IV melanoma patients randomly assigned to nivolumab plus ipilimumab	discontinuation N=1 due to AE during the induction phase	did not discontinue N=1 due to AE during the induction phase	PFS, OS		ORR were not evaluated
Asher N, 2021	retrospective cohort study	168 advanced melanoma patients who were treated with ICI and who discontinued treatments without PD	discontinuation treatments without PD	NA	PFS from ICI initiation, OS from ICI initiation	single arm	compared with CR, PR, SD
Larkin J, 2019	cohort study by Phase 3, Randomized, Double-Blind Study	314 previously untreated advanced melanoma pts	discontinuation N=1 due to AE during the induction phase	all pts treated with N=1	PFS, OS		discontinuation due to AE before confirming response. Statistically single arm
Pensa OD, 2021	retrospective cohort study	75 advanced melanoma with intentional discontinuation of ICI by 5 German hospitals	discontinuation without progression and AE	NA	PFS after discontinuation	single arm	compared with CR, PR, SD

【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	要旨情報
採用論文	Kato I, 2022 Dimitriou F, 2022 Larkin J, 2019 Schadendorf D, 2017 Ruketto M, 2023) (van Zeijl MCT, 2022) (Jensen YL, 2019) (Acher N, 2021) (Pensa GG, 2021)	Prognoses of patients with melanoma who continue/discontinue anti-programmed death-1 therapy after achieving a complete response in a real-world setting: a multicentre retrospective study. Br J Dermatol. 2022; 187(4):594-596. FDG-PET to predict long-term outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. Ann Oncol. 2022; 133(1):99-106. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma N Engl J Med. 2019; 381(16):1535-1546. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. J Clin Oncol. 2011; 39(34):3807-3814. Discontinuation of anti-PD-1 in advanced melanoma: an observational retrospective study from the Italian Melanoma Intergroup. Eur J Cancer. 2023; 187:25-35.) [Discontinuation of anti-PD-1 monotherapy in advanced melanoma-Outcomes of daily clinical practice. Int J Cancer. 2022; 150(2):317-326.) [Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. Ann Oncol. 2019; 30(7):1154-1161) (Immunotherapy Discontinuation in Metastatic Melanoma: Lessons from Real-Life Clinical Experience. Cancers.(Basel) 2022; 13(12)) Risk Factors for Relapse after Intentional Discontinuation of Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma Patients.) J Immunother. 2021; 9(1).
不採用論文	Gibney GT, 2021 Swami U, 2019 Hamid O, 2019 Ochendusko S, 2023 Chatzilaionou E, 2023 Lee J, 2023 Ferdinandus J, 2022 Bodouelle E, 2021 Valentin J, 2021 Dimitriou F, 2021 Robert C, 2019 Robert C, 2018	PET/CT scan and biopsy-driven approach for safe anti-PD-1 therapy discontinuation in patients with advanced melanoma. J Immunother. 2021; 9(10) Durable Clinical Benefit in Patients with Advanced Cutaneous Melanoma after Discontinuation of Anti-PD-1 Therapies Due to Immune-Related Adverse Events. J Oncol. 2018; 1866094. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. 2019; 30(4):582-588. Characteristics and outcomes of advanced melanoma patients with complete response and elective discontinuation of first-line anti-programmed death-1 monotherapy: A real-world multicentre observational cohort study. Pigment Cell Melanoma Res. 2023; 36(5):388-398. Features and Long-Term Outcomes of Stage IV Melanoma Patients Achieving Complete Response Under Anti-PD-1-Based Immunotherapy. Am J Clin Dermatol. 2023; 24(3):453-467. BRAF inhibitor cessation prior to disease progression in metastatic melanoma: Long-term outcomes. Eur J Cancer. 2023; 175:87-97. Metabolic imaging with FDG-PET and time to progression in patients discontinuing immune-checkpoint inhibition for metastatic melanoma. Cancer Imaging. 2022; 22(1): 11 Should Targeted Therapy Be Continued in BRAF-Mutant Melanoma Patients after Complete Remission? Dermatol Surg. 2022; 238(3):517-526. Real-World Survival in Patients with Metastatic Melanoma after Discontinuation of Anti-PD-1 Immunotherapy for Objective Response or Adverse Effects: A Retrospective Study. J Oncol. 2021; 9524685 Sustainable responses in metastatic melanoma patients with and without brain metastases after elective discontinuation of anti-PD1-based immunotherapy due to complete response. Eur J Cancer. 2021; 149:37-48. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019; 20(9):1239-1251. Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 2018; 36(17):1668-1674.
その他の引用論文		

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	
対象	
介入	
対照	

* 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-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	悪性黒色腫
対象	進行期悪性黒色腫でICIによりCR
介入	治療中止
対照	治療継続

* バイアスリスク, 非直接性

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。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム		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		
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	定ウ不 ト適切 カムな 測	ア フ 不 交 不 交 不	交 不 交 不	交 不 交 不	交 不 交 不
Kato J, 2022	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-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）						平均値差	標準化平均値差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差		標準偏差

[illegible]

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】

診療ガイドライン	悪性黒色腫
対象	進行期悪性黒色腫でICIによりSD以上
介入	治療中止
対照	治療継続

* バイアスリスク, 非直接性

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。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム		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	
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	交絡の調整	その他のバイアスの
Dimitoriou F, 2022	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-2	
Schadendorf D, 2017	コホート研究	-1	-1	-1	0	-1	
Larkin J, 2019	コホート研究	-2	-1	-1	0	-2	

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

[illegible]

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】

診療ガイドライン	悪性黒色腫
対象	進行期悪性黒色腫でICIによりSD以上
介入	治療中止
対照	治療継続

* バイアスリスク, 非直接性

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。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム		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			
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	定ウ不 ト適切な測	アッブロー	フオローナ	交絡の調整	不十分な	その他の
Schadendorf D, 2017	コホート研究	-2	-1	-1	0	-1			
Larkin J, 2019	コホート研究	-2	-1	-1	0	-2			

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	標準偏差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	標準化平均値	標準偏差

個別研究		研究デザイン					結果					解釈					リスク					信頼性				
		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	量反	絡果	さ効	ま	非直接性*	ま	対	介	対	アウトカム	ま	対	対	(%)	介	介	(%)	(種類)	(値)	効果指標
研究コード	デザイン	背景因子の	ケアの差	定ウ不	アツフ不	交の調	ま	量反	絡果	さ効	ま	対	介	対	アウトカム	ま	対	対	(%)	介	介	(%)	(種類)	(値)	効果指標	
Schadendorf D, 2017	コホート研究	-2	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	-2	-2	0	-2	233	89	38	96	32	33	HR	0.79	0.54-1.17	
Larkin J, 2019	コホート研究	-2	-1	-1	0	-2	-2	0	0	0	0	-1	-2	-2	0	-2	314	NA	NA	74	NA	49	NA	NA	NA	

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】

診療ガイドライン	悪性黒色腫
対象	進行期悪性黒色腫でICIにより奏効
介入	PRで治療中止
対照	CRで治療中止

*バイアスリスク，非直接性

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）						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		

アウトカム		中止後PFS																								対照群		平均値		標準偏差		介入群		平均値		標準偏差		標準化平均値		標準偏差	
個別研究		バイアスリスク*												上昇要因**				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																																			
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	定ウ不適切な測ア	アッオロー	不完全な	交絡の調整	その他の	まとめ	量反応関係	絡効果減弱交	さ効果の大き	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												
van Zeijl MCT, 2022	コホート研究	-1	-1	-1	-2	-1			-2	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	-2	89	21	23.6	188	68	36.17	HR	1.81	1.11-2.97														
Jansen YJL, 2019	コホート研究	-1	-1	-1	-2	-1			-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	-2	-2	117	16	13.68	44	14	31.82	HR	2.99	1.45-6.16														
Asher N, 2021	コホート研究	-1	-1	-1	-2	-1			-2	0	0	0	0	-1	-2	-1	0	-1	80	19	23.75	22	11	50	HR	2.48	1.22-5.05														
Rubatto M, 2023	コホート研究	-2	-1	-1	-2	-1			-2	0	0	0	0	-1	-2	-1	-2	-2	177	19	10.73	44	9	20.45	HR	2.51	1.36-4.60														
Persa OD, 2021	コホート研究	-2	-1	-1	-2	-1			-2	0	0	0	0	-1	-1		-2	-2	55	NA	NA	15	NA	NA	HR	4.217	1.424-12.49														

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】

診療ガイドライン	悪性黒色腫
対象	進行期悪性黒色腫でICIにより奏効
介入	SDで治療中止
対照	CRで治療中止

* バイアスリスク, 非直接性

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）						平均値差	標準偏差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	・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]

診療ガイドライン	悪性黒色腫
対象	進行期悪性黒色腫でICI治療によりCR
介入	治療中止
対照	治療継続

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

エビデンス総体

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイドライン	悪性黒色腫
対象	進行期悪性黒色腫でICIによりSD以上
介入	治療中止
対照	治療継続

**** 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

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		

[illegible][illegible]

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	11	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でCR, PR, SDとなった際に投薬を中止することは勧められるか?
P	進行期悪性黒色腫で免疫チェックポイント阻害薬により奏効	
I	投薬中止	
C	投薬継続	
臨床的文脈	免疫チェックポイント阻害薬は持続的な効果が期待されるため、奏効後に中止可能かどうかを問う治療に関するCQ。	

01	CR	
非直接性のまとめ	観察研究1つは日本人を対象。OutcomeはDFSのみでOSなし。有害事象による中止が含まれる。	
バイアスリスクのまとめ	継続と中止の比較(多変量解析含む)はPFS1報告のみ。他は単群後ろ向き研究。	
非一貫性その他のまとめ	ほとんどの研究はアウトカムが単群コホート研究であるため除外されたため、1報告のみである。	
コメント	日本人を対象とした多施設後ろ向き試験で治療期間6か月以上で中止した群は治療継続群とPFSの差が無かった。	

02	>SD	
非直接性のまとめ	奏効判定前の早期に有害事象で中止した症例で治療継続群とPFS,OSを比較した報告を含む。 全て白人主体の報告である。	
バイアスリスクのまとめ	生存期間の多変量解析は1報告でのみ施行された。全てコホート研究で背景因子の調整なし。 単群でPFS,OSを記述した研究は除外した。	
非一貫性その他のまとめ	治療薬が併用、単剤と一貫していない。多変量解析は1報告のみであり結果の比較検討不能。	
コメント	ニボルマブ+イピリムマブ併用療法を4回までに有害事象で中止した群と継続した群で生存期間に差が無かった。	

03		
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		

04		
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		

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	11	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でCR, PR, SDとなった際に投薬を中止することは勧められるか？
P	進行期悪性黒色腫でBRAF/MEK阻害薬により奏功	
I	投薬中止	
C	投薬継続	
臨床的文脈	BRAF/MEK阻害薬奏効後に中止可能かどうかを問う治療に関するCQ。	

01	CR, PR, SD, SD以上	
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	文献は全て単群コホート研究であったため除外した。	

02		
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		

【SR-10 メタアナリシス】

CQ			
P		I	
C		O	
研究デザイン		文献数	
コード			
モデル		方法	
効果指標		統合値	(-) P=
フォレスト プロット			
		コメント：	
ファンネル プロット			
		コメント：	
その他の解析		コメント：	
メタリグ レッション			
感度分析			

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

ICI、BRAF/MEK阻害薬ともにRCTや十分なアウトカムの得られる観察研究が無かったため、メタアナリシスは行わず定性的システマティックレビューを行った。

・ICI

ICIの奏効時に治療中止/継続による種々のアウトカムを比較した前向き試験の結果報告は現時点でされていない。

コホート研究のうち、治療継続と治療中止を比較した報告は以下の4編である。

本邦の多施設後ろ向き研究(Kato J, 2022)で、ICIでCRが得られた後に治療継続(n=21)、治療中止（うちICIによる治療期間6ヶ月以上(n=25)、6か月未満(n=11)）の3群で生存期間を比較した。6か月以上で中止と治療継続のdisease-free survivalに差が無かった(p=0.80)。背景因子不明かつ症例数・イベント数少数でありバイアスリスクは高いと予想する。

ニボルマブ・イピリムマブ併用療法に関するphase II, III試験のプール解析が2編(Schadendorf D, 2017、Larkin J, 2019)である。

Schadendorf D, 2017の報告では、median progression-free survival(PFS)中央値は中止群(n=96)で8.4ヶ月、継続群(n=233)で10.8ヶ月、ハザード比は0.99 (95% CI 0.72-1.37, p=0.966)であった。overall survival(OS)も同様に中止群と継続群で差が無く、ハザード比0.79(95%CI 0.54-1.17, p=0.2344)であった。Larkin J, 2019では同様の中止症例で更に長期フォローアップ後の結果が示され、中止群でPFS中央値11.1ヶ月(95% CI, 5.9-26.7)、OS中央値61.4ヶ月(95% CI, 30.5-NA)であり、全体コホートと同様であった。いずれの報告も有害事象による早期治療中止群とそれ以外の比較であり非直接性が高い。

Dimitoriou F, 2022の報告では1年間増悪のない症例のうち、1年以内に治療中止した症例(選択的中止: n=9、有害事象: n=25)と継続群(n=68)でPFSに差が無かった。中止群にCRが多いこと、継続群に2年間治療完遂で終了した症例が30例含まれることからバイアスリスクは高い。

その他の報告はCR, PR, SD, SD以上の症例について単群で治療中止例のみの生存期間を記述した報告であったため除外した。

・BRAF/MEK阻害薬

BRAF/MEK阻害薬の奏効時に治療中止/継続による種々のアウトカムを比較した前向き試験の結果報告は現時点でされていない。コホート研究2編はいずれも奏効後に中止した症例について単群で中止後の生存期間を記述した報告であったため除外した。

【SR-12 結果のまとめ（SoF表）（ペア比較のメタアナリシス）】

重要臨床課題：						
疾患／対象者：						
セッティング：						
介入：						
対照：						
アウトカム 対象者数 （研究数）	相対効果 （95%信頼区間）	期待される絶対効果*（95%信頼区間）			エビデンス 確実性	何が 起きるか？
		対照	介入	差		
アウトカム1： 介入 経過観察期間：					Due to	
対象者1 対象者数（研究数）		%	%（～）	% 少ない （～ 少ない）	⊕⊕⊕⊕ 高 Due to	
対象者1 対象者数（研究数）		%	%（～）	% 少ない （～ 少ない）	⊕⊕⊕○ 中 Due to	
アウトカム2： 経過観察期間： 対象者数（研究数）		%	%（～）	% 少ない （～ 少ない）	⊕⊕○○ 低 Due to	
アウトカム3： 経過観察期間： 対象者数（研究数）		%	%（～）	% 少ない （～ 少ない）	⊕○○○ 非常に低 Due to	
アウトカム4： 経過観察期間： 対象者数（研究数）		%	%（～）	% 少ない （～ 少ない）	⊕⊕○○ 低 Due to	
* **						
解説						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

出典：G uyatt GH, et al. (2012) GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol 66:158-172. By courtesy of Dr. Guyatt より作成

【SR-13 結果のまとめ（SoF表）（ネットワークメタアナリシス：様式1）】

患者／参加者（P）：								
介入（I）：								
対照（参照）（C）： ネットワークメタアナリシスGeometry plot*								
アウトカム（O）：								
セッティング（S）：								
総研究数 参加者数		相対効果** (95%CrI)	予測される絶対効果*** (95%CrI)			エビデンスの 確実性	順位**** (95%CrI)	結果の解釈
			介入なし	介入あり	差			
			治療1	治療2				
			治療1	治療3				
			治療2	治療3				
* 実線は直接比較								
** 推定値はオッズ比。CrI は確信区間（ベイズアンプローチによる）。								
*** 予測される絶対効果：介入群と対照群の絶対リスクの差。								
**** Surface Under the Cumulative Ranking（SUCRA）と効果に対する確信区間を提示。順位の統計値はその治療が 1位, 2位, ..., n 位になる確率である。								
GRADE によるエビデンスの確実性								
高い質：真の効果が効果推定値に近いことに非常に確信がある。								
中等度の質：効果推定値に中等度の確信がある：真の効果は効果推定値に近い可能性が高いがかなり異なる可能性がある。								
低い質：効果推定値に対する確信は限られている：真の効果は効果推定値とかなり異なるかもしれない。								
非常に低い質：効果推定値にほとんど確信が持てない：真の効果はかなり異なる可能性がある。								
解説脚注：								

一番左の列にはGeometry plot への参照を含める（ノードの色など）。

【SR-14 結果のまとめ (SoF表) (ネットワークメタアナリシス：様式2)】

患者／参加者 (P) : 介入 (I) : 対照 (参照) (C) : ネットワークメタアナリシスGeometry plot* アウトカム (O) : セッティング (S) :							
アウトカム	効果推定値と確信区間						コメント
	治療1		治療2		治療3		
アウトカム 1							
参照治療 人／人 (%) ***	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク 推定値	絶対効果 (95%CrI)	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク 推定値	絶対効果 (95%CrI)	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク 推定値	絶対効果 (95%CrI)	
	効果推定値に対する確信度		高 ⊕⊕⊕⊕		中 ⊕⊕⊕⊖		
順位 (95%CrI)	順位 (95%CrI)		3 (2～9)		3 (1～10)		
	参加者総数 (研究数)		823 (3RCT)		427 (1RCT)		
アウトカム 1							
参照治療 人／人 (%)	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク 推定値	絶対効果 (95%CrI)	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク 推定値	絶対効果 (95%CrI)	ORなど相対効果 (95%CrI) ネットワーク 推定値	絶対効果 (95%CrI)	
	効果推定値に対する確信度		効果推定値に対する確信度		効果推定値に対する確信度		
順位 (95%CrI)	順位 (95%CrI)		順位 (95%CrI)		順位 (95%CrI)		
	参加者総数 (研究数)		参加者総数 (研究数)		参加者総数 (研究数)		
NMA-SoF 表の定義 * 実線は直接比較 ** 推定値はオッズ比。CrI は確信区間 (ベジアンアプローチによる)。 *** 想定されるリスク (例えば, 研究横断的な対照群の中央値) は脚注に記載。 CrI : Credible Interval, OR : Odds Ratio							
GRADE によるエビデンスのグレーディング 高い質 : 将来の研究が効果推定値に対する我々の確信度を変える可能性は非常に低い。 中等度の質 : 将来の研究が効果推定値に対する我々の確信度へ重要な影響を持つ可能性があり, 推定値を変えるかもしれない。 低い質 : 将来の研究が我々の効果推定値に対する確信度へ重要な影響を持つ可能性がかなりあり, 推定値を変える可能性がある。 非常に低い質 : 推定値に対して我々は非常に不確かである。							
解説脚注 : 1 ベースラインリスク (想定される対照群のリスク) はNational Cancer Institute の集約プログラムから得た。 2 95%確信区間が同等の値と交差するので非常に重篤な不精確性があり, 広い確信区間から害の可能性が高いことを示す。 3 概念的にはあり得る修飾因子分布は異なる化学療法薬を用いる研究間で差がないので, 明らかな非移行性はない。 4 順位は中央値 (順位1 ～ 10) と95%確信区間を示す。							

一番左の列にはGeometry plot への参照を含める (ノードの色など)。

【SR-15 Future Research Question】

今回のシステマティックレビューから、以下のFuture Research Questionが挙げられる。

1. BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でCR, PR, SDとなった際に投薬を中止することは勧められるか？
2. どれだけの治療期間を確保出来れば中止可能か？(6ヶ月、1年、2年)
3. 奏効以外に中止可能の基準やバイオマーカーはあるか？(circulating tumor DNA(ctDNA)など)

1. 今回のシステマティックレビューでは、本CQについて強いエビデンスは得られなかったため今後もエビデンス集積が必要である。コホート研究ではこれまでより大規模で長期フォローアップされた研究のポストホック解析を継続する。しかし選択バイアスが大きいため、前向き試験が必要である。

現在、海外ではICIの奏効後中止に関するいくつかの多施設共同前向き臨床試験が行われている。単群の介入研究が含まれるが、継続群と選択的中止群で比較する必要がある。また、治療期間が試験によって異なることは問題点である。国際的試験は主に白人主体であり日本人をほとんど含まないため、本邦で奏功例への治療継続群と治療中止群を比較する前向き臨床試験を行う必要がある。BRAF/MEK阻害薬の奏効後中止はICIより更にデータが無いため、まず探索的研究からエビデンス形成が必要である。

2. 単群コホート研究の結果から2年で治療中止を容認するという意見もあるが、試験プロトコル毎に6ヶ月、1年、2年などと治療期間を恣意的に区切るのみであり、適切な治療期間は分かっていない。

3. PET-CTやct-DNAが奏効以外に中止可能の基準やバイオマーカーはあるか？

PET-CTでの評価やctDNAが有用との報告があるが、限定的である。

2.3.については探索的な後ろ向き研究をもとに、前向き介入研究、付随研究を行う必要がある。