

【RC-4 推奨提示】

CQ8：根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体, ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？

推奨文： 東アジアにおいては根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療として, BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体, ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体を同程度に提案する.

推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="radio"/> 1 (強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」 ことを推奨する <input type="radio"/> 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)	<input type="radio"/> A (強) <input type="radio"/> B (中) <input checked="" type="radio"/> C (弱) <input type="radio"/> D (非常に弱い)
-----------------------	--

費用対効果の観点 からの留意事項	経済的な検証を行うエビデンスがない
---------------------	-------------------

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, 背景

海外では根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療として抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体が推奨されている。しかしながら、そのエビデンスとなった臨床試験は白人を主体に行われた欧米の試験である。最近の多くのリアルワールドデータ(RWD)や基礎研究の結果から、免疫チェックポイント阻害薬の効果には地域差、人種差があることが示唆されており、それを支持する臨床の現場からの意見も多い。こうした状況においては、従来のような欧米のRCTの結果のみに基づいた推奨が、本邦を含む東アジアの根治切除不能なBRAF変異陽性例における最善の治療選択に結びつかない可能性がある。したがって東アジアの現状で最良のエビデンスも加味した、東アジアにおける推奨を検討することは優先事項である。

2, エビデンス評価

本CQを検証するデザインのRCTは存在しなかったが、BRAF/MEK阻害薬群と抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群を比較した欧米のRCTが2編あった。DREAMseqでは2年OSについてそれぞれ51.5% (95%CI 41.7-60.4) vs 71.8% (95%CI 62.5-79.1, P=0.010)であり、SECOMBITでは3年OSについてそれぞれ54% (95% CI 41-67) vs 62% (95% CI 48-76)であり、同じ傾向であった。ここに抗PD-1抗体群を含むために欧米のRCT5編を追加して、ネットワークメタ解析を行った。その結果、BRAF/MEK阻害薬群に対するOSのハザード比(HR)は抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群で0.73 (95% CI 0.42-1.26)、抗PD-1抗体群で1.07 (95% CI 0.54-2.11)であり、PFSのHRは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群で0.71 (95% CI 0.43-1.17)、抗PD-1抗体群で1.15 (95% CI 0.64-2.07)であった。奏効率はBRAF/MEK阻害薬群、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群、抗PD1抗体群の順に、65.4%、53.6%、44.9%。オッズ比は0.47 (95% CI 0.22-1.02)と0.28 (95% CI 0.08-0.92)であった。一方、本CQを検証するために利用できる東アジアからのRCTは存在しない。そこで大規模なRWD2編を用いてネットワークメタ解析を行った。まず奏効率はBRAF/MEK阻害薬群、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群、抗PD1抗体群の順に、69.1%、27.8%、32.7%。オッズ比は0.17 (95% CI 0.08-0.38)と0.35 (95% CI 0.22-0.58)で、欧米と比較して免疫チェックポイント阻害薬の効果が大きく劣る結果であった。これはこれまで東アジアから発表されてきた多くの臨床試験やRWDに合致するため、東アジアにおける免疫チェックポイント阻害薬の効果に関しては、欧米のデータの非直接性が示唆された。そしてBRAF/MEK阻害薬群に対するOSのHRは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群で0.67 (95%CI 0.28-2.47)、抗PD-1抗体群で0.98 (95%CI 0.39-2.46)であり、欧米で観察されたような抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群の優位性は示されなかった。Grade 3以上の有害事象発生率は抗PD1抗体群、BRAF/MEK阻害薬群、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群の順に、欧米で23.1%、58.4%、60.9%、東アジアでは21.9%、34.7%、75%であった。コストとquality of lifeについては、解析に使用できる論文が無かった。

3, 益と害のバランス評価

東アジアのデータについては、3つの治療について益の優劣を考慮するための十分なエビデンスがまだ無いと判断した。害については欧米も東アジアも同様で、Grade 3以上の有害事象発生率は抗PD-1抗体群で他の2治療よりも低い傾向はあったが、これにも永続的な有害事象が含まれることを加味して、現状で優劣をつけるのは難しいと判断した。

4, 患者、市民の価値観、希望

何らかの判断基準が欲しいという要望があった。欧米のRCTで示されたBRAF/MEK阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬の効果の性質(効果発現の速さと奏効期間の長さ)を論拠として、強い症状や早い病状進行などを抑える目的であればBRAF/MEK阻害薬、効果が発現まで数ヶ月は待てる状況において長い奏効期間を期待する場合には免疫チェックポイント阻害薬が適するという、一般的に浸透している見解を説明文に付加することとした。さらに投与方法や副作用プロファイル、患者の考えや社会背景を加味して話し合い、適用することが重要である旨も記載することとした。

5, 費用対効果

東アジアにおける費用対効果を検討するための論文は無かった。

6, 推奨の決定

「東アジアにおいては根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療として、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体、ないしは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体を同程度に提案する」
現状の東アジアのRWDのみではこの3つの治療に優劣をつけるべきエビデンスにはなり得ないと判断した。しかし抗PD-1抗体および抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の効果について、欧米と東アジアでは明らかな違い(非直接性)があることは明白と判断した。そこで今回のガイドラインでは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体を強く推奨する欧米のガイドラインとの相違を、無理のない範囲で示すにとどめる方針とした。

7, 今後の研究

東アジアにおけるRCT、可能であれば病型別のRCTが必要である。さらに今後のバイオマーカー探索研究が進めば、人種や病型などの非直接性を克服した個別の治療選択が可能となるかもしれない。

【RC-6 一般向けサマリー】

欧米のガイドラインでは、根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療は抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体(ニボルマブ+イピリムマブ併用療法)が最も強く推奨されている。しかし、欧米の臨床試験データと東アジアのデータをそれぞれで解析して比較すると、東アジアでは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体、あるいは抗PD-1抗体(ニボルマブ単剤ないしはペムブロリズマブ単剤)の効果が欧米よりも低い傾向が確認された。そして、BRAF/MEK阻害薬(ダブラフェニブ+トラメチニブないしはエンコラフェニブ+ビニメチニブ)、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体の3つの治療を比較した時に、欧米のように1つの治療が他に対して優位であることを示すデータは得られなかった。そこで、3つの治療はいずれも行うことが強く推奨される治療法であり、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の効果を否定するものではないことを前提して、現状では3つの治療に優劣をつけない形とした。実際の治療方針決定には、投与方法や副作用の種類が参考となる。また、効果発現が早くて確実だが比較的短期間なのがBRAF/MEK阻害薬で、奏効率は比較的低いが、効けば持続するのが抗PD-1抗体ないしは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体であることを踏まえ、腫瘍増殖が早い場合や強い症状がある場合など早くて確実な効果が必要な場合はBRAF/MEK阻害薬、効果発現まで待つ時間がある場合には抗PD-1抗体ないしは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体が適している可能性も示されているため、関係者の間で十分に話し合っ

て方針を決定することが重要である。

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

疑問

CQ	8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体, ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のい
集団	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ
介入	一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体
比較対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬
主要なアウトカム	全生存期間, 無増悪生存期間, 奏効率, 有害事象
セッティング	性別, 年齢は問わない. 医療体制の確立した地域, とくに東アジア
視点	individual perspective
背景	本邦におけるBRAF変異陽性メラノーマの根治切除不能例では, BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗
利益相反	なし

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
○ いいえ	・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の全生存期間, 無増悪生存期間 欧米のRCT(Atkins 2022) 2 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で51.5% [95%信頼区間 (95%CI) , 41.7-60.4] vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で71.8% [95%CI, 62.5-79.1](P=0 .010)	海外では根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療として抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体が推奨されている. しかしながら, そのエビデンスとなった臨床試験は白人を主体に行われた欧米の試験である. 最近の多くのRWDや基礎研究の結果から, 免疫チェックポイント阻害薬の効果には地域差, 人種差があることが示唆されており, それを支持する臨床の現場からの意見も多い. こうした状況においては, 従来のような欧米のRCTの結果のみに基づいた推奨が, 本邦を含む東アジアの根治切除不能なBRAF変異陽性例における最善の治療選択に結びつかない可能性がある. したがって東アジアの現状で最良のエビデンスも加味した, 東アジアにおける推奨を検討することは優先事項である。
○ おそらく, いいえ	欧米のRCT(Ascierto 2024) 3 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で54% [95% CI, 41-67] , 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で62% [95% CI, 48-76] 東アジアのRWD(Namiikawa 2022) 背景因子をマッチさせた集団によるサブ解析として,	
○ おそらく, はい	BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体 (n=24)の 全生存期間のHR [95%CI]は1.03 [0.34-3.14], 無増悪生存期間のHRは 1.78 [0.82-3.88]	
● はい	・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体の全生存期間, 無増悪生存期間, 奏効率(9文献) 欧米のRCTの統合解析 (Atkins 2022, Ascierto 2024, Wolchok 2021, Robert 2015, Long 2017, Dummer 2022, Ascierto 2016) 全生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するハザード比 (HR) [95%CI] は, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.73 [0.42-1.26], 抗PD-1 抗体HR 1.07 [0.54-2.11] 無増悪生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するHR [95%CI] は, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.71 [0.43-1.17], 抗PD-1 抗体HR 1.15 [0.64-2.07]	
○ さまざま	最良奏効率:BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD1抗体の順に, 65.4%, 53.6%, 44.9%. オッズ比は0.47 [0.22-1.02]と0.08 [0.08-0.92]. 東アジアRWDの統合解析 (Namikawa 2023, Kim 2022) 全生存:BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のHR 0.67 [95%CI 0.28-2.47], BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1 抗体はHR 0.98 [95%CI 0.39-2.46] 奏効率 : BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD1抗体の順に, 69.1%, 27.8%, 32.7%. オッズ比は0.17 [0.08-0.38]と0.35 [0.22-0.58]	
○ 分からない		

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 type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の全生存期間，無増悪生存期間 欧米のRCT(Atkins 2022) 2 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で51.5% [95%信頼区間 (95%CI) , 41.7-60.4] vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で71.8% [95%CI, 62.5-79.1](P=0 .010) 欧米のRCT(Ascierto 2024) 3 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で54% [95% CI, 41-67] , 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で62% [95% CI, 48-76] 東アジアのRWD(Namiikawa 2022) 背景因子をマッチさせた集団によるサブ解析として， BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体 (n=24)の 全生存期間のHR [95%CI]は1.03 [0.34-3.14]，無増悪生存期間のHRは 1.78 [0.82-3.88] ・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体の全生存期間，無増悪生存期間，奏効率(9文献) 欧米のRCTの統合解析 (Atkins 2022, Ascierto 2024, Wolchok 2021, Robert 2015, Long 2017, Dummer 2022, Ascierto 2016) 全生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するハザード比 (HR) [95%CI] は， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.73 [0.42-1.26]， 抗PD-1 抗体HR 1.07 [0.54-2.11] 無増悪生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するHR [95%CI] は， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.71 [0.43-1.17]， 抗PD-1 抗体HR 1.15 [0.64-2.07] 最良奏効率:BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD1抗体の順に， 65.4%， 53.6%， 44.9%. オッズ比は0.47 [0.22-1.02]と0.08 [0.08-0.92]. 東アジアRWDの統合解析 (Namikawa 2023, Kim 2022) 全生存:BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のHR 0.67 [95%CI 0.28-2.47]， BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1 抗体はHR 0.98 [95%CI 0.39-2.46] 奏効率 : BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD1抗体の順に， 69.1%， 27.8%， 32.7%. オッズ比は0.15 [0.08-0.28]と0.05 [0.03-0.50]</p>	<p>BRAF/MEK阻害薬群と 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群を直接比較したRCTは，欧米の2報のみであった。2報とも，BRAF/MEK阻害薬群と比較して，抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群の全生存期間，無増悪生存期間が延長される傾向が一致した(Atkins 2022, Ascierto 2024). 抗PD-1抗体群を含めるために行った欧米RCTのネットワークメタ解析でもこの2 群については同様の傾向があった。一方で抗PD-1抗体群の全生存期間，無増悪生存期間はBRAF/MEK阻害薬群と同程度であった。奏効率は他の2群と比較して，BRAF/MEK阻害薬群が優れていた。一方で東アジアのRWDでは，まず 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群および抗PD-1抗体群の益となる効果，特に奏効率が，欧米と比較して小さい傾向が見られた。これは，欧米のデータに非直接性がある可能性を示すと考えた。そしてBRAF/MEK阻害薬群，抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群，および抗PD-1抗体群を比較した本邦RWD論文が1 報存在した。これらの治療の間で，全生存期間，無増悪生存期間の優劣を示す傾向は存在しなかった。やはり奏効率は抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群および抗PD-1抗体群の効果が欧米RCTのネットワークメタ解析データよりも明らかに低かった (BRAF/MEK阻害薬群, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群,抗PD-1抗体群の順に，欧米65.4% vs 53.6% vs 44.9%，東アジア69.1% vs 27.8% vs 32.7%). 以上より，東アジアRWDでは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体と抗PD-1 抗体の効果が低いために，欧米における抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の優位性が見られなくなる傾向があった。非直接性がある欧米RCTと，直接性は高いが様々なバイアスリスクを含む東アジアRWD，それぞれのネットワークメタ解析で示された効果に非一貫性が見られたため，さまざまとした。</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>・ 有害事象 (9文献) 欧米のRCTの統合解析(Atkins 2022, Ascierto 2024, Wolchok 2021, Robert 2015, Long 2017, Dummer 2022, Ascierto 2016) Grade 3以上の有害事象発生率: 抗PD1抗体, BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の順に23.1%， 58.4%， 60.9% (リスク比3.45 [0.35-34.06]と0.27 [0.00-211.53]) 東アジアのRWD (Namikawa 2023)ではGrade 3以上の有害事象発生率は抗PD1抗体, BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の順に21.9%， 34.7%， 75%</p>	<p>欧米RCTのメタ解析ではGrade 3/4の有害事象の頻度はBRAF/MEK阻害薬群と比較して抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群でも同程度であった。抗PD-1 抗体群では前2者よりも低い傾向があった。東アジアRWDでも抗PD-1抗体群のGrade 3/4の有害事象の頻度は欧米と同程度で，もっとも低かった。欧米に比較すると，BRAF/MEK阻害薬群の頻度はやや低めで，抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群ではやや高めであったが，全体の傾向は同様であった。しかし，抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群あるいは抗PD-1 抗体群では，投与を中止しても持続する不可逆的な免疫関連有害事象が起こる可能性も加味して，中とした。</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
○ 非常に弱い	・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の全生存期間，無増悪生存期間 欧米のRCT (Atkins 2022) 2 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で51.5% [95%信頼区間 (95%CI) , 41.7-60.4] vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で71.8% [95%CI, 62.5-79.1] (P=0 .010) 欧米のRCT (Ascierto 2024) 3 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で54% [95% CI, 41-67] , 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で62% [95% CI, 48-76] 東アジアのRWD (Namiikawa 2022) 背景因子をマッチさせた集団によるサブ解析として， BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体 (n=24)の 全生存期間のHR [95%CI]は1.03 [0.34-3.14]，無増悪生存期間のHRは 1.78 [0.82-3.88]	欧米の2つのRCTでは，BRAF/MEK阻害薬群と比較して，抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群の全生存期間，無増悪生存期間が有意に延長された。しかし東アジアでは欧米と比較して抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体の効果の大きさが劣る傾向が示されており，欧米のデータには非直接性の問題があると考えられる。実際に東アジアのRWDの統合解析では抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体の効果の大きさは欧米RCTよりも低く，BRAF/MEK阻害薬に対する優位性は示されなかった。しかしRWDであるため，これについてもバイアスリスクが高い。また東アジアRWDの中でも 非一貫性が見られた。以上より，非直接性のある欧米RCTとバイアスリスクと非一貫性のある本邦RWDを利用したため，全体のエビデンスは弱とした。
● 弱	・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体の全生存期間，無増悪生存期間，奏効率(9文献) 欧米のRCTの統合解析 (Atkins 2022, Ascierto 2024, Wolchok 2021, Robert 2015, Long 2017, Dummer 2022, Ascierto 2016) 全生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するハザード比 (HR) [95%CI] は， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.73 [0.42-1.26]， 抗PD-1 抗体HR 1.07 [0.54-2.11] 無増悪生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するHR [95%CI] は， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.71 [0.43-1.17]， 抗PD-1 抗体HR 1.15 [0.64-2.07] 最良奏効率:BRAF/MEK阻害薬， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体， 抗PD1抗体の順に， 65.4%， 53.6%， 44.9%. オッズ比は0.47 [0.22-1.02]と0.08 [0.08-0.92]. 東アジアRWDの統合解析 (Namikawa 2023, Kim 2022) 全生存:BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のHR 0.67 [95%CI 0.28-2.47]， BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1 抗体はHR 0.98 [95%CI 0.39-2.46] 奏効率 : BRAF/MEK阻害薬， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体， 抗PD1抗体の順に， 69.1%， 27.8%， 32.7%. オッズ比は0.17 [0.08-0.38]と0.35 [0.22-0.58]	
○ 中		
○ 強		
○ 採用研究なし		

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
○ 重要な不確実性またはばらつきあり	・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の全生存期間，無増悪生存期間 欧米のRCT(Atkins 2022) 2 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で51.5% [95%信頼区間 (95%CI) , 41.7-60.4] vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で71.8% [95%CI, 62.5-79.1](P=0 .010) 欧米のRCT(Ascierto 2024) 3 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で54% [95% CI, 41-67] , 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で62% [95% CI, 48-76]	大半の欧米のRCTと東アジアのRWDいずれにおいても，本CQの主要なアウトカムである全生存期間，無増悪生存期間，奏効率が主要評価項目とされている背景を踏まえると，これらのアウトカムを重視することに関して，治療者，患者で意見がばらつきく可能性は低いと考える。
○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	東アジアのRWD(Namiikawa 2022) 背景因子をマッチさせた集団によるサブ解析として， BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体 (n=24)の 全生存期間のHR [95%CI]は1.03 [0.34-3.14]， 無増悪生存期間のHRは 1.78 [0.82-3.88]	
○ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体の全生存期間，無増悪生存期間，奏効率(9文献) 欧米のRCTの統合解析 (Atkins 2022, Ascierto 2024, Wolchok 2021, Robert 2015, Long 2017, Dummer 2022, Ascierto 2016) 全生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するハザード比 (HR) [95%CI] は， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.73 [0.42-1.26]， 抗PD-1 抗体HR 1.07 [0.54-2.11] 無増悪生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するHR [95%CI] は， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.71 [0.43-1.17]， 抗PD-1 抗体HR 1.15 [0.64-2.07]	
● 重要な不確実性またはばらつきはなし	最良奏効率:BRAF/MEK阻害薬，抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体， 抗PD1抗体の順に， 65.4%， 53.6%， 44.9%. オッズ比は0.47 [0.22-1.02]と0.08 [0.08-0.92]. 東アジアRWDの統合解析 (Namiikawa 2023, Kim 2022) 全生存:BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のHR 0.67 [95%CI 0.28-2.47]， BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1 抗体はHR 0.98 [95%CI 0.39-2.46] 奏効率：BRAF/MEK阻害薬， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体， 抗PD1抗体の順に， 69.1%， 27.8%， 32.7%. オッズ比は0.17 [0.08-0.38]と0.35 [0.22-0.58]	
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
○ 比較対照が優れている	・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の全生存期間，無増悪生存期間 欧米のRCT(Atkins 2022) 2 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で51.5% [95%信頼区間 (95%CI) , 41.7-60.4] vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で71.8% [95%CI, 62.5-79.1](P=0 .010) 欧米のRCT(Ascierto 2024) 3 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で54% [95% CI, 41-67] , 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で62% [95% CI, 48-76]	望ましい効果として，欧米の2つのRCTでは，BRAF/MEK阻害薬群と比較して，抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群の全生存期間，無増悪生存期間が有意に延長された。しかし東アジアRWDでは欧米と比較して抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体ないしは抗PD-1 抗体の益となる効果が小さく，特に奏効率については欧米RCTと比較して効果が大きく劣っていた。これは欧米データには非直接性がある可能性を示唆すると考えた。おそらくそれが影響して東アジアのRWDの統合解析ではBRAF/MEK阻害薬群と比較した抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体群ないしは抗PD-1抗体群の優位性は示されなかった。しかしRWDであるためバイアスリスクが高い。一方で，3つの治療に伴うGrade3/4の有
○ 比較対照がおそらく優れている	東アジアのRWD(Namiikawa 2022) 背景因子をマッチさせた集団によるサブ解析として，	

○ 介入も比較対照もいずれも支持しない	BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体 (n=24)の 全生存期間のHR [95%CI]は1.03 [0.34-3.14), 無増悪生存期間のHRは 1.78 [0.82-3.88] ・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体の全生存期間, 無増悪生存期間, 奏効率(9文献) 欧米	害事象の頻度は欧米RCTデータも東アジアRWDも同様であった. 東アジアRWDでは欧米RCTと比較して, BRAF/MEK阻害薬でやや低く, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体でやや高い傾向はあった. 総合すると, 東アジアにおける介入と比較対照の効果の優劣は明らかでなく, 重篤な有害事象の頻度は抗PD-1抗体単剤で低い傾向があるものの, BRAF/MEK阻害薬と 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体では同等からやや抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体で優位に高い傾向があった。以上より, バイアスリスクと非一貫性を踏まえ, 介入と対照のいずれを支持すべきかは, わからない, を選択した。
○ おそらく介入が優れている	のRCTの統合解析 (Atkins 2022, Ascierto 2024, Wolchok 2021, Robert 2015, Long 2017, Dummer 2022, Ascierto 2016) 全生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するハザード比 (HR) [95%CI] は, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.73 [0.42-1.26], 抗PD-1 抗体HR 1.07 [0.54-2.11] 無増悪生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するHR [95%CI] は, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.71 [0.43-1.17], 抗PD-1 抗体HR 1.15 [0.64-2.07] 最良奏効率:BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD1抗体の順に, 65.4%, 53.6%, 44.9%. オッズ比は0.47 [0.22-1.02]と0.08 [0.08-0.92].	
○ 介入が優れている	東アジアRWDの統合解析 (Namikawa 2023, Kim 2022) 全生存:BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のHR 0.67 [95%CI 0.28-2.47], BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1 抗体はHR 0.98 [95%CI 0.39-2.46] 奏効率 : BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD1抗体の順に, 69.1%, 27.8%, 32.7%. オッズ比は0.17 [0.08-0.38]と0.35 [0.22-0.58] 有害事象 (9文献) 欧米	
○ さまざま	のRCTの統合解析 (Atkins 2022, Ascierto 2024, Wolchok 2021, Robert 2015, Long 2017, Dummer 2022, Ascierto 2016) Grade 3以上の有害事象発生率: 抗PD1抗体, BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の順に23.1%, 58.4%, 60.9% (リスク比3.45 [0.35-34.06]と0.27 [0.00-211.53])	
○ 分からない	東アジアRWDの統合解析 (Namikawa 2023, Kim 2022)Grade 3以上の有害事象発生率の統合解析: 抗PD1抗体, BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の順に21.9%, 34.7%, 75%.	

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
○ 比較対照の費用対効果がよい	東アジアや本邦におけるエビデンスは存在しない。	
○ 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		

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 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 checked="" type="radio"/> 分からない	東アジアや本邦におけるエビデンスは存在しない。	
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 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	<p>・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の全生存期間，無増悪生存期間</p> <p>欧米のRCT(Atkins 2022) 2 年 生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で51.5% [95%信頼区間 (95%CI) , 41.7-60.4] vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で71.8% [95%CI, 62.5-79.1] (P=0 .010)</p> <p>欧米のRCT(Ascierto 2024) 3 年 生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で54% [95% CI, 41-67] , 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で62% [95% CI, 48-76] 東アジアの RWD(Namiikawa 2022) 背景因子をマッチさせた集団によるサブ解析として，BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体 (n=24)の 全生存期間のHR [95%CI]は1.03 [0.34-3.14],無増悪生存期間のHRは 1.78 [0.82-3.88]</p> <p>・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体の全生存期間，無増悪生存期間，奏効率(9文献) 欧米の RCTの統合解析 (Atkins 2022, Ascierto 2024, Wolchok 2021, Robert 2015, Long 2017, Dummer 2022, Ascierto 2016) 全生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するハザード比 (HR) [95%CI] は， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.73 [0.42-1.26], 抗PD-1 抗体HR 1.07 [0.54-2.11] 無増悪生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するHR [95%CI] は， 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.71 [0.43-1.17], 抗PD-1 抗体HR 1.15 [0.64-2.07] 最良奏効率:BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD1抗体の順に， 65.4%, 53.6%, 44.9%. オッズ比は 0.47 [0.22-1.02]と0.08 [0.08-0.92].</p> <p>東アジアRWDの統合解析 (Namikawa 2023, Kim 2022) 全生存:BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のHR 0.67 [95%CI 0.28-2.47], BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1 抗体はHR 0.98 [95%CI 0.39-2.46] 奏効率 : BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD1抗体の順に， 69.1%, 27.8%, 32.7%. オッズ比は 0.17 [0.08-0.38]と0.35 [0.22-0.58]</p>	今回の検討では, 対象と介入の間で, 益と不利益のバランスについて優劣をつけるエビデンスはないと判断した. しかしBRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD-1 抗体は現状の欧米と東アジアいずれにおいても, 切除不能メラノーマの治療として推奨されている. したがって, いずれかを使用することを推奨しつつ, その中で優先順位をつけることは現状では難しい, という提言が妥当と考えている.

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
○ いいえ	・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の全生存期間，無増悪生存期間 欧米のRCT (Atkins 2022) 2 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で51.5% [95%信頼区間（95%CI）, 41.7-60.4] vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で71.8% [95%CI, 62.5-79.1] (P=0 .010)	いずれも本邦では現段階で保険承認されている標準治療であるため, 有害事象の管理を含めて実施可能である.
○ おそらく, いいえ	欧米のRCT (Ascierto 2024) 3 年生存:BRAF/MEK阻害薬先行群で54% [95% CI, 41-67], 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で62% [95% CI, 48-76] 東アジアのRWD (Namiikawa 2022) 背景因子をマッチさせた集団によるサブ解析として,	
○ おそらく, はい	BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体 (n=24)の 全生存期間のHR [95%CI]は1.03 [0.34-3.14], 無増悪生存期間のHRは 1.78 [0.82-3.88]	
● はい	・ BRAF/MEK阻害薬に対する抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体の全生存期間，無増悪生存期間，奏効率(9文献) 欧米のRCTの統合解析 （Atkins 2022, Ascierto 2024, Wolchok 2021, Robert 2015, Long 2017, Dummer 2022, Ascierto 2016) 全生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するハザード比（HR） [95%CI] は, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.73 [0.42-1.26], 抗PD-1 抗体HR 1.07 [0.54-2.11] 無増悪生存期間:BRAF/MEK阻害薬に対するHR [95%CI] は, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.71 [0.43-1.17], 抗PD-1 抗体HR 1.15 [0.64-2.07]	
○ さまざま	最良奏効率:BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD1抗体の順に, 65.4%, 53.6%, 44.9%. オッズ比は0.47 [0.22-1.02]と0.08 [0.08-0.92]. 東アジアRWDの統合解析 (Namikawa 2023, Kim 2022) 全生存:BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のHR 0.67 [95%CI 0.28-2.47], BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1 抗体はHR 0.98 [95%CI 0.39-2.46] 奏効率 : BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, 抗PD1抗体の順に, 69.1%, 27.8%, 32.7%. オッズ比は0.17 [0.08-0.38]と0.35 [0.22-0.58]	
○ 分からない		

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の可能性あり	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
○	○	●	○	○

結論

推奨
東アジアにおいては根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療として、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体を同程度に提案する。
正当性
欧米のRCTでは、設定された益となるアウトカムについて、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のBRAF/MEK阻害薬に対する優位性が示された。抗PD-1 抗体についてはBRAF/MEK阻害薬に対する優位性は示されなかった。東アジアRWDでは、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体および抗PD-1 抗体の益となるアウトカムについての効果が、欧米よりも小さい傾向が見られた。そして、3つの治療の間に益となるアウトカムについての優劣は示されなかった。害となるアウトカムについては、欧米RCTではBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体が同等で抗PD-1 抗体が比較的低く、東アジアRWDではPD-1 抗体+抗CTLA-4抗体が最も高く、ついでBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体が最も低かった。以上から、現状の東アジアにおいては根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療として、3つの治療の優劣をつけるための十分なデータが存在しないと考えられた。
サブグループに関する検討事項
なし
実施に関わる検討事項
いずれの治療もすでに、根治切除不能なBRAF変異陽性例の標準治療として実施されているため、特別な検討事項はないと考えられる。
監視と評価
BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体、抗PD-1 抗体のいずれも本邦においては標準治療である。本ガイドラインを含むそれぞれの適正使用ガイドラインを参考にして適用決定、投与、効果判定を行うことを提言しつつ、さらなる本邦データの蓄積によって本推奨の妥当性を評価する。
研究上の優先事項
東アジアにおいても、本CQを検証するためのRCTが必要である。さらに病型別のRCTも必要である。

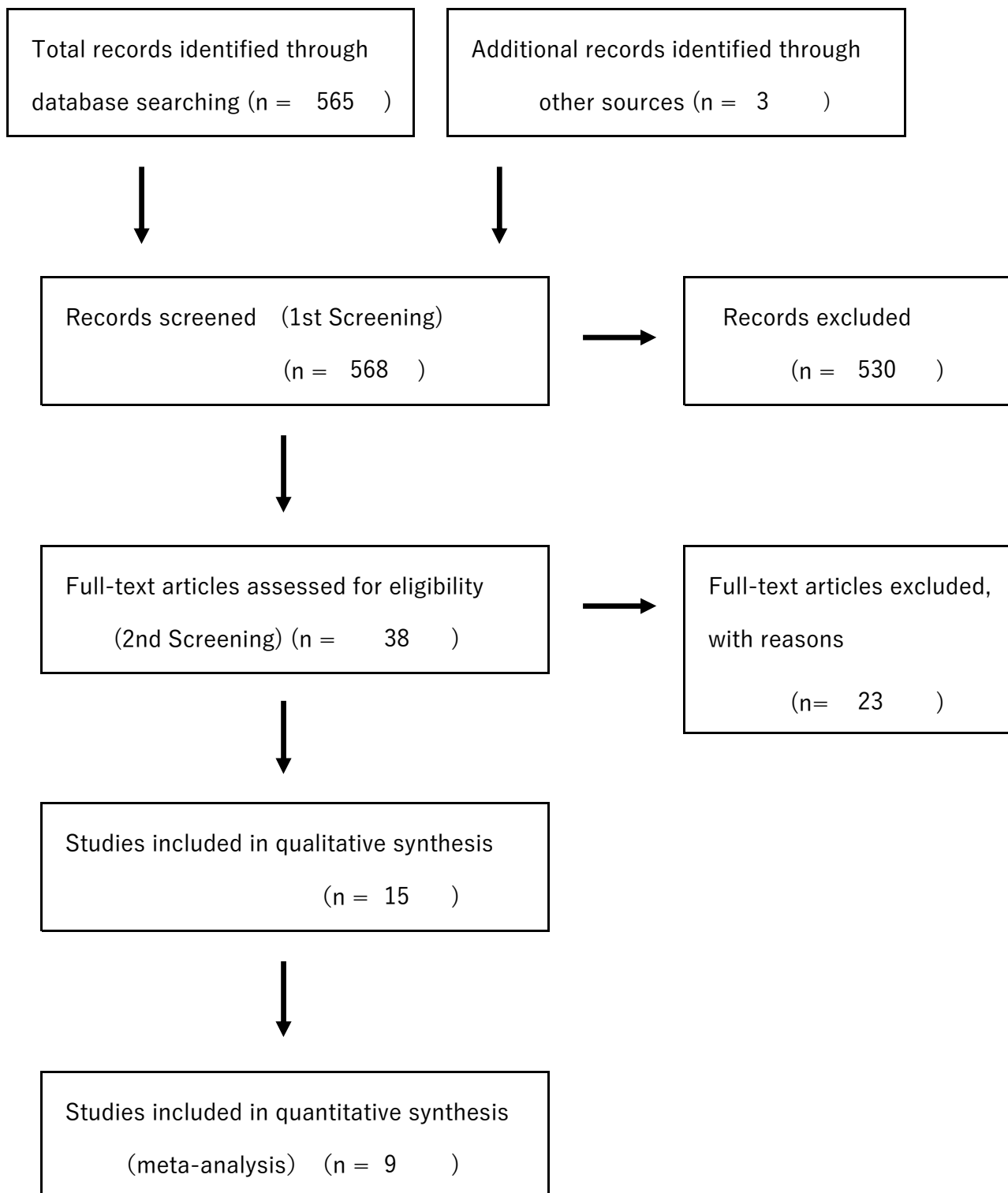
出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(Cochrane)
398		128				251



重複を除去



【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	36166727	Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol 2023;41(2) :186-197.
	36049147	Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol 2023;41(2):212-221.
	25399551	COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. J Clin Oncol 2022;40(36):4178-4188.
	28475671	Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib N Engl J Med2015;372(1)30-9
	34158360	Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. Ann Oncol2017;28(7):1631-1639
	34818112	5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. Clin Cancer Res 2021;27(19):5225-5235.
	32534242	Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol 2022; 40(2):127-137.
	37584204	Systemic therapy for Asian patients with advanced BRAF V600-mutant melanoma in a real-world setting: A multi-center retrospective study in Japan (B-CHECK-RWD study). Cancer Med 2023;12(17):17967-17980.
		Outcome of combination therapy using BRAF and MEK inhibitors among Asian patients with advanced melanoma: An analysis of 112 cases. Eur J Cancer2021;145:210-220
不採用論文	38167503	Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial. Nat Commun2024;15(1):146.
	37479483	IMPenBra: a phase 2 study comparing pembrolizumab with intermittent/short-term dual MAPK pathway inhibition plus pembrolizumab in patients with melanoma harboring the BRAFV600 mutation. J Immunother Cancer 2023;11(7).
	31562797	Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2019;381(16):1535-1546.
	31166680	Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2019;381(7):626-636.
	28729151	Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol 2017;18(9):1202-1210.
	34210681	Standard-Dose Pembrolizumab Plus Alternate-Dose Ipilimumab in Advanced Melanoma: KEYNOTE-029 Cohort 1C, a Phase 2 Randomized Study of Two Dosing Schedules.
	33735811	Outcome of melanoma patients with elevated LDH treated with first-line targeted therapy or PD-1-based immune checkpoint inhibition. Eur J Cancer 2021;148:61-75.
	32534242	Open-label, phase Ila study of dabrafenib plus trametinib in East Asian patients with advanced BRAF V600-mutant cutaneous melanoma. Eur J Cancer 202;135:31-38.
	30798169	Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma. Cancer Treat Rev 2019;74:43-48.
	27787543	Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Oncol 2017;3(3):366-373.
	33087090	The association between immune-related adverse events and survival outcomes in Asian patients with advanced melanoma receiving anti-PD-1 antibodies. BMC Cancer 2020;20(1):1018.
	32812243	Final analysis of a phase II study of nivolumab in combination with ipilimumab for unresectable chemotherapy-naïve advanced melanoma. J Dermatol 2020;47(11):1257-1266.
	30447539	Efficacy and safety of nivolumab in combination with ipilimumab in Japanese patients with advanced melanoma: An open-label, single-arm, multicentre phase II study. Eur J Cancer 2018;105:114-126.
	29399853	Phase 1/2 study assessing the safety and efficacy of dabrafenib and trametinib combination therapy in Japanese patients with BRAF V600 mutation-positive advanced cutaneous melanoma. J Dermatol 2018;45(4):397-407.
	28283736	Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041). Cancer Chemother Pharmacol 2017;79(4):651-660.
	37350027	Postmarketing surveillance of nivolumab plus ipilimumab combination therapy in Japanese patients with unresectable malignant melanoma. J Dermatol2023;90(9):1108-1120
	36890675	Final analysis of a post-marketing surveillance study of dabrafenib and trametinib combination therapy in Japanese patients with unresectable malignant melanoma with BRAF V600 mutation. J Dermatol2023;90(6):727-738
	30799646	Targeted agents or immuno-oncology therapies as first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: a real-world study. Future Oncol 2019;15(25):2933-2942.
	37017027	Combined use of nivolumab and ipilimumab in Japanese patients with melanoma: a multicentre retrospective study of 111 cases. Br J Dermatol 2023;189(2):223-250.
	31876308	Real-world efficacy and safety data for dabrafenib and trametinib combination therapy in Japanese patients with BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma. J Dermatol2020;47(3):257-264
	34115870	Prospective observational study of the efficacy of nivolumab in Japanese patients with advanced melanoma (CREATIVE study). Jpn J Clin Oncol 2021;51(8):1232-1241.
その他の引用論文	33556898	A matching-adjusted indirect comparison of combination nivolumab plus ipilimumab with BRAF plus MEK inhibitors for the treatment of BRAF-mutant advanced melanoma(7). ESMO Open 2021;6(2):100050.
	33715172	Five-year survival with nivolumab in previously untreated Japanese patients with advanced or recurrent malignant melanoma. J Dermatol 2021;48(5):592-599.
	36304457	Pembrolizumab in Chinese patients with advanced melanoma: 3-year follow-up of the KEYNOTE-151 study. Front Immunol 2022;13:882471.
	33503528	Outcome of combination therapy using BRAF and MEK inhibitors among Asian patients with advanced melanoma: An analysis of 112 cases. Eur J Cancer 2021; 145: 210-220.
	36514836	Updated analysis of nivolumab and ipilimumab combination therapy in Japanese patients with advanced melanoma. J Dermatol 2023; 50(4): 525-535.
	33000994	Economic evaluation of nivolumab combined with ipilimumab in the first-line treatment of advanced melanoma in Japan. J Med Econ 2020;23(12):1542-1552.

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CQ8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ
介入	一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体
対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

*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。

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		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	平均値	標準偏差	

アウトカム		全生存期間												バイアスリスク*										非直接性*										リスク人数（アウトカム率）										効果指標（信頼区間）	
個別研究		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	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	不全報告	アウトカム	選択的アウトカム	早期試験中止	その他のバイアス	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	(%)	効果指標（信頼区間）	効果指標（信頼区間）																				
DREAMseq	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	114	NA	NA	113	NA	NA	NA	NA	NA																			
SECOMBIT	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	69	NA	NA	69	NA	NA	HR	0.73	0.42-1.26																			
COLUMBUS	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-1	-2	191	NA	NA	192	NA	NA	HR	0.64	0.5-0.81																			
COMBI-v	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-1	-2	352	NA	NA	352	NA	NA	HR	0.69	0.53-0.89																			
COMBI-d	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-1	-2	212	NA	NA	211	NA	NA	HR	0.75	0.58-0.96																			
coBRIM	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA																			
CHECKMATE-067 (I/N vs Nivo)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-2	98	NA	NA	103	NA	NA	HR	0.68	0.46-1.02																			
CHECKMATE-067 (I+N vs Ipi)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-2	100	NA	NA	103	NA	NA	HR	0.43	0.30-0.60																			
CHECKMATE-067 (Nivo vs Ipi)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-2	100	NA	NA	98	NA	NA	HR	0.63	0.44-0.90																			
ONO-4538-08	single arm	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	7	8	66	NA	NA	NA																		
KEYNOTE-151	single arm	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA																		

コメント（該当するセルに記入）

DREAMseq																			Dab/Tra			I+N					hazards were		HR within 5 months was		
SECOMBIT																			Enco/Bi ni			I+N					n explorat		HRs and 95% CIs were estimated		
COLUMBUS	E/B vs D																		Dab/Tra			Enco/Bi ni									
COMBI-v	D/T vs V																		Vem			Dab/Tra									
COMBI-d	D/T vs D																		Dab			Dab/Tra									
coBRIM	V/C vs V																		Vem			Vem/Co bi									
CHECKMATE-067 (I/N vs Nivo)																			BRAF-mutant, nivo			BRAF-mutant, Ipi/nivo									
CHECKMATE-067 (I+N vs Ipi)																			BRAF-mutant,			BRAF-mutant,									
CHECKMATE-067 (Nivo vs Ipi)																			BRAF-mutant, nivo			BRAF-mutant, nivo									
Asian's data was not available from these studies.																															
ONO-4538-08	single arm	open labeled																				BRAF-mutant,					3y-OS				
KEYNOTE-151	single arm	open labeled																				BRAF-mutant,									median-OS was 5.8 mo in BRAF-mutant

診療ガイドライン	CQ8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体、抗
対象	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ
介入	一次治療としての抗PD-1抗体ないしは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体
対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

クロスオーバーするため比例ハザード性がない

HRデータなし

5y-OS for BRAF-mutant was 60%.	5y-OS for BRAF-mutant was 60%.
--------------------------------	--------------------------------

mPFS data was not available

median-PFS was 1.9 mo in BRAF-mutant.

診療ガイドライン	C08 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗根治切除不能なBRAF変異陽性メロノーマ
対象	
介入	一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体
対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

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	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

アウトカム		奏効率																							
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		非直接性*				リスク人数（アウトカム率）											
研究 コード	デザ ザイン	ラン ダム化	コン シール メント	盲 検化	盲 検化	I T T	不 完 全 報告	選択 的ア ウト カム 報告	早期 試験 中止	そ の 他 の ア ス	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	(%)	効果 指標 （ 種 類 ）	効果 指標 （ 値 ）	信 頼 区 間
DREAMseq	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	114	49	43	113	53	46	OR	1.17	0.69-1.98
SECOMBIT	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	69	60	87	69	31	44.9	OR	0.12	0.05-0.29
COLUMBUS	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-1	-2	186	78	64.1	192	123	64	OR	2.47	1.63-3.74
COMBI-v	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-1	-2	350	180	70	351	226	64.4	OR	1.71	1.26-2.31
COMBI-d	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-1	-2	212	116	54.7	211	144	68.2	OR	1.78	1.20-2.64
coBRIM	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-1	-2	245	123	70	247	172	50	OR	2.27	1.57-3.29
CHECKMATE-067 (I+N vs Nivo)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-2	316	142	83	314	182	58	OR	1.69	1.23-2.32
CHECKMATE-067 (I+N vs Ipi)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-2	315	60	19.4	314	192	61.1	OR	5.86	4.09-8.40
ONO-4538-08		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
KEYNOTE-151		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	-2	-1	-1	NA	NA	NA	4	0	0	NA	NA	NA
コメント（該当するセルに記入）																									

[illegible]

Asian's data was not available from these studies.

ONO-4538-08	single arm	open labeled															nivo			
KEYNOTE-151	single arm	open labeled															BRAF-mutant			

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CQ8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ
介入	一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体
対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

*各項目の評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
まとは「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

アウトカム		G3以上有害事象発生率																						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								
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）						効果指標（種類）			効果指標（値）			信頼区間		
		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	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	不完全報告	アウトカム報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	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	(%)	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間						
DREAMseq	RCT		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		-1	0	0	0	0	130	69	53.1	126	75	59.5	RR	1.12	0.90-1.39					
SECOMBIT	RCT		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		-1	0	0	0	0	69	27	39	69	41	59.4	RR	1.52	1.07-2.16					
COLUMBUS	RCT		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		-1	-2	0	-1	-2	186	123	69.8	192	134	69.8	RR	1.06	0.92-1.21					
COMBI-v	RCT		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		-1	-2	0	-1	-2	349	198	78	350	167	47.7	RR	0.84	0.73-0.97					
COMBI-d	RCT		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		-1	-2	0	-1	-2	212	106	50	211	101	47.9	RR	0.96	0.82-1.11					
coBRIM	RCT		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		-1	-2	0	-1	-2	245	155	63.3	248	194	78.2	RR	1.24	1.10-1.39					
CHECKMATE-067 (I+N vs	RCT		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		-1	0	-2	-1	-2	316	73	23.1	314	186	59.2	RR	2.56	2.06-3.20					
CHECKMATE-067 (I+N vs Ipi)	RCT		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		-1	0	-2	-1	-2	315	88	27.9	314	186	59.2	RR	2.12	1.74-2.59					
ONO-4538-08			-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-1	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	24	3	12.5	NA	NA	NA				
KEYNOTE-151			-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0		-2	-1	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	103	13	12.6	NA	NA	NA				

コメント（該当するセルに記入）

DREAMseq																		Dab/Tra			I+N											
SECOMBIT																		Enco/Bitl			I+N											
COLUMBUS	E/B vs D																	Enco/Bitl			Enco/Bitl											
COMBI-v	D/T vs V																	Dab/Tra			Dab/Tra											
COMBI-d	D/T vs D																	Dab/Tra			Dab/Tra											
coBRIM	V/C vs V																	Vem/Co bi			Vem/Co bi											
CHECKMATE-067 (I+N vs													BRAF-wtも含む																			
CHECKMATE-067 (I+N vs Ipil)													BRAF-wtも含む																			

Asian's data was not available from these studies.

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ
介入	一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体
対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの寄与は「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。
** 上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+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。

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

アウトカム		全生存期間（東アジアのみ）										バイアスリスク*										対照群										平均値										標準偏差										介入群										平均値										標準偏差										標準偏差									
個別研究		バイアスリスク*										対照群										平均値										標準偏差										介入群										平均値										標準偏差										標準偏差																			
		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		上層要因**		非直接性*		リスク人数（アウトカム率）										標準偏差										標準偏差										標準偏差																																													
研究コード	デザイン	背景因子の差	ケアの差	ム不適切なアウトカム	ア不完全なフォロー	交絡の調整	バイアスの他の	その他の	まとめ	重反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	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	効果指標（値）	信頼区間																																																															
B-CHECK-RWD Ipi/Nivo vs TT	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0	0					0	0	0	0	0	24			24			HR	1.03	0.34-3.14																																																																
B-CHECK-RWD aPD1 vs Ipi/Nivo	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0	0					0	0	0	0	0	19			19			HR	2.40	0.65-8.83																																																																
B-CHECK-RWD aPD1 vs TT	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0	0					0	0	0	0	0	59			59			HR	1.43	0.83-2.45																																																																
36068115 Kim CG	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0	0					0	0	0	0	0	32			40			HR	2.19	1.04-4.618																																																																
33503528 Fujisawa Y.	症例対照研究	-1	0	-1	-1				-1					-1	-2	0	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA																																																																
36514836 Takahashi A	症例対照研究	-1	0	-1	0				-1					-2	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA																																																																

コメント（該当するセルに記入）

B-CHECK-RWD	Ipi/Nivo vs TT												matched cohort																								
B-CHECK-RWD	aPD1 vs Ipi/Nivo												matched cohort																								
B-CHECK-RWD	aPD1 vs TT												matched cohort																								
36068115 Kim CG, 2022	DT vs pembro												1st-Lのみ																						IとCが逆 TT vs pembro		
33503528 Fujisawa, 2021	single arm													TT, previously untreated with													number at risk was not available									previously untreated with ICI, n=74	
36514836 Takahashi A, 2022	single arm																										number at risk was not available									previously untreated, n=23	BRAF-mutant data was not available

IとCが逆

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ8 根治切除不能BRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	根治切除不能BRAF変異陽性メラノーマ
介入	一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体
対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

※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。
※上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+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も。

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

アウトカム										無増悪生存期間（東アジアのみ）										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 対照	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	まとも	量反応関係	効果減弱交絡																	効果の大きさ	まとも	対象
研究コード	デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム	不十分なフォローアップ	交絡的な調整	その他のバイアス																					
B-CHECK-RWD Ipil/Nivo vs TT	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0						0	0	0	0	0	24		24			HR	1.78	0.82-3.88		
B-CHECK-RWD aPD1 vs Ipil/Nivo	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0						0	0				19		19			HR	1.93	0.90-4.14		
B-CHECK-RWD aPD1 vs TT	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0						0	0	0	0	0	59		59			HR	1.68	1.09-2.59		
36068115 Kim CG	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0						0	0	0	0	0	32		40			HR	2.91	1.04-4.618		
33503528 Fujisawa Y.	症例対照研究	-1	0	-1	-1			-1						-1	-2	0	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
36514836 Takahashi A	症例対照研究	-1	0	-1	0			-1						-2	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		

コメント（該当するセルに記入）

B-CHECK-RWD	Ipil/Nivo vs TT														matched cohort											
B-CHECK-RWD	aPD1 vs Ipil/Nivo														matched cohort											
B-CHECK-RWD	aPD1 vs TT														matched cohort											
36068115 Kim CG, 2022	DT vs pembro														1st-Lのみ										ICが逆	TT vs pembro
33503528 Fujisawa, 2021	single arm				a lot of cessation after 12 month											TT, previously untreated with ICI			number at risk was not available	previously untreated with ICI, n=74						
36514836 Takahashi A, 2023	single arm																		number at risk was not	previously untreated, n=27						BRAF-mutant data was not available

ICとCが逆

診療ガイドライン	CQ8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ
介入	一次治療としての抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体
対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

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][illegible]

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ
介入	一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体
対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

*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。

* *上昇要因
各項目の評価は「高（+2）」、「中（+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。

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	標準偏差

アウトカム		G3以上有害事象発生率（東アジアのみ）																対照群								平均値		標準偏差		介入群		平均値		標準偏差		対照群		標準偏差	
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）								（種類）		効果指標（値）		信頼区間	
		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	上昇要因**				対照群				介入群																								
研究コード	デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム	不完全なフォローアップ	交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	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）	信頼区間													
B-CHECK-RWD Ipil/Nivo vs TT	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0					0	0	0	0	0	236	82	34.7	36	27	75	RR	2.16	1.67-2.79													
B-CHECK-RWD aPD1 vs Ipil/Nivo	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0					0	0	0	0	0	36	27	75	64	14	21.9	RR	0.29	0.18-0.48													
B-CHECK-RWD aPD1 vs TT	症例対照研究	0	0	-1	0	0	0	0					0	0	0	0	0	236	82	34.7	64	14	21.9	RR	0.63	0.38-1.03													
36068115 Kim CG	症例対照研究	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA													
33503528 Fujisawa Y.	症例対照研究	-1	0	-1	-1			-1					-1	-2	0	-1	-2	112	52	46.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA													
36514836 Takahashi A	症例対照研究	-1	0	-1	0			-1					-2	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	100	56	56	NA	NA	NA													

コメント（該当するセルに記入）

B-CHECK-RWD													BRAF wt 含む													
B-CHECK-RWD													BRAF wt 含む													
B-CHECK-RWD													BRAF wt 含む													

36068115
Kim CG
TT vs pembro

データなし

33503528 Fujisawa Y.	single arm				a lot of cessation after 12 month								TT, previously untreated with ICI			number at risk was not available	previously untreated with ICI, n=74							
36514836 Takahashi A	single arm																number at risk was not available		previously untreated, n=27					BRAF-mutant data was not available

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ
介入	一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体
対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

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。

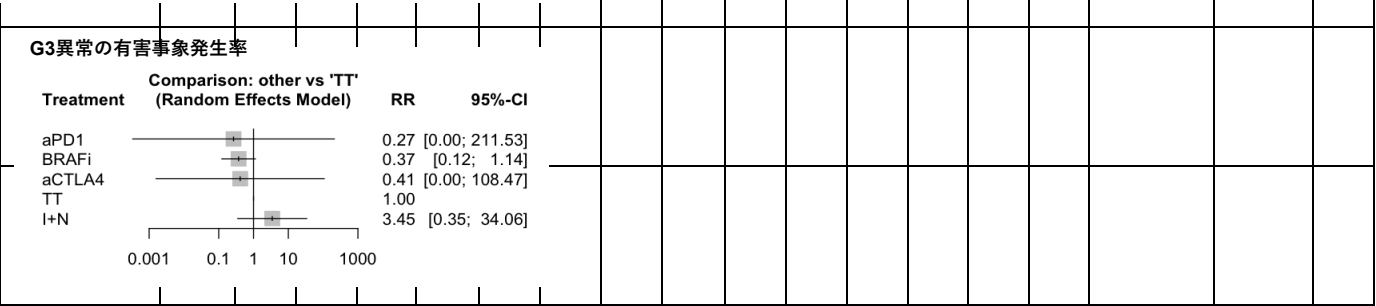
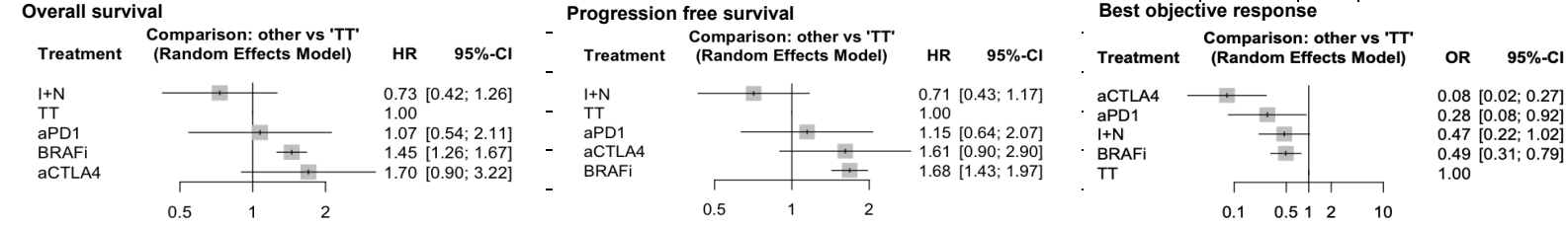
リスク人数 (平均値、標準偏差)							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均偏差 ・標準化平均値	標準偏差

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）	（*上昇要因 観察研究）	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		
全生存期間 I+N	RCT/6	0	0	0	-1	0		824	NA	NA	172	NA	NA	HR	0.73	0.42-1.26	強(A)	7			
全生存期間 aPD1	RCT/6	0	0	0	-2	0		824	NA	NA	98	NA	NA	HR	1.07	0.54-2.11	中(B)	6	PD1抗体と BRAF/MEKiは間接比較		
無増悪生存期間 I+N	RCT/6	0	0	0	-1	0		824	NA	NA	172	NA	NA	HR	0.71	0.43-1.17	強(A)	7			
無増悪生存期間 aPD1	RCT/6	0	0	0	-2	0		824	NA	NA	98	NA	NA	HR	1.15	0.64-2.07	中(B)	6	PD1抗体と BRAF/MEKiは間接比較		
奏効率 I+N	RCT/7	0	0	0	-2	0		1184	774	65.4	496	266	53.6	OR	0.47	0.22-1.02	中(B)	6	免疫チェックポイント阻害薬の母集団にはBRAF野生型も含まれる		
奏効率 aPD1	RCT/7	0	0	0	-2	0		1184	774	65.4	316	142	44.9	OR	0.28	0.08-0.92	中(B)	6	免疫チェックポイント阻害薬の母集団にはBRAF野生型も含まれる		
G3以上の有害事象発生率 I+N	RCT/7	0	0	0	-1	0		1184	692	58.4	496	302	60.9	RR	3.45	0.35-34.06	中(B)	7	免疫チェックポイント阻害薬の母集団にはBRAF野生型も含まれるが、差はないと考える		
G3以上の有害事象発生率 aPD1	RCT/7	0	0	0	-1	0		1184	692	58.4	316	73	23.1	RR	0.27	0.00-211.53	中(B)	7	免疫チェックポイント阻害薬の母集団にはBRAF野生型も含まれるが、差はないと考える		
費用対効果（患者視点）																					
QOL																					

コメント (該当するセルに記入)

全生存期間																		
無増悪生存期間																		
奏効率																		
G3以上の有害事象発生率																		
費用対効果 (患者視点)																		
QOL																		



【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ
介入	一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体
対照	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

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			

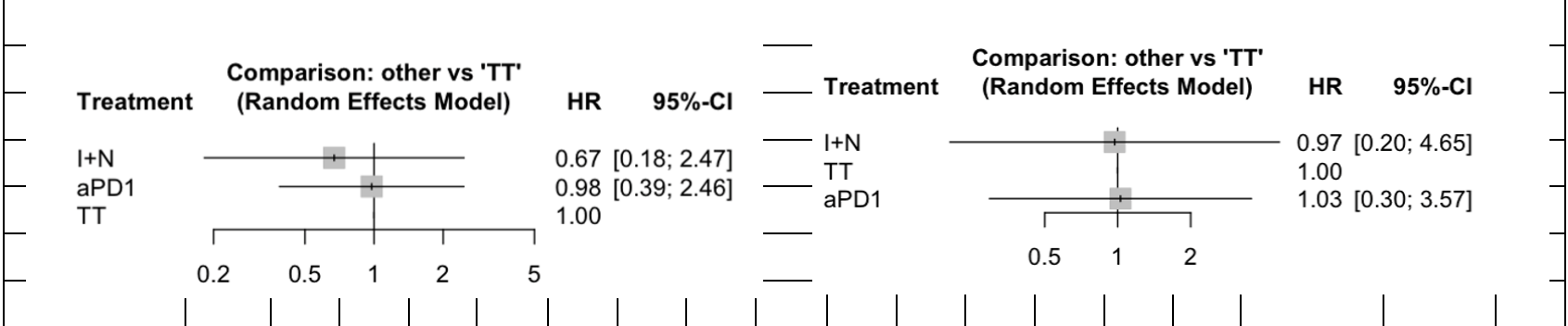
エビデンス総体

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	の強さ * * * エビデンス	* * * 重要性	コメント
全生存期間 I+N vs TT	症例対照研究／2	0	-1	-1	0	0		91	NA	NA	24	NA	NA	HR	0.67	0.18-2.47	弱(C)	6	直接比較の1試験と間接比較の1試験の間に不一致。
全生存期間 aPD1 vs TT	症例対照研究／2	0	-1	-1	0	0		91	NA	NA	99	NA	NA	HR	0.98	0.39-2.46	弱(C)	6	直接比較の2試験の間に不一致。
無増悪生存期間 I+N vs TT	症例対照研究／2	0	-1	-1	0	0		91	NA	NA	24	NA	NA	HR	0.97	0.20-4.65	弱(C)	6	直接比較の1試験と間接比較の1試験の間に不一致。
無増悪生存期間 aPD1 vs TT	症例対照研究／2	0	-1	-1	0	0		91	NA	NA	99	NA	NA	HR	1.03	0.30-3.57	弱(C)	6	直接比較の2試験の間に不一致。
奏効率 I+N vs TT	症例対照研究／1	-1	0	-1	-1	0		236	163	69.1	36	10	27.8	OR	0.17	0.08-0.38	弱(C)	6	統合解析は採用しない。BRAF陰性も含むため非直接性がある。
奏効率 aPD1 vs TT	症例対照研究／2	-1	-1	-1	-1	0		268	177	66	104	34	32.7	OR	0.35	0.22-0.58	弱(C)	6	BRAF陰性も含むため、非直接性がある。2試験の間に非一貫性がある。
G3以上有害事象発生率 I+N vs TT	症例対照研究／1	-1	0	-1	-1	0		236	82	34.7	36	27	75	RR	2.16	1.67-2.79	弱(C)	6	BRAF陰性も含む
G3以上有害事象発生率 aPD1 vs TT	症例対照研究／1	-1	0	-1	-1	0		236	82	34.7	64	14	21.9	RR	0.63	0.38-1.03	弱(C)	6	BRAF陰性も含む

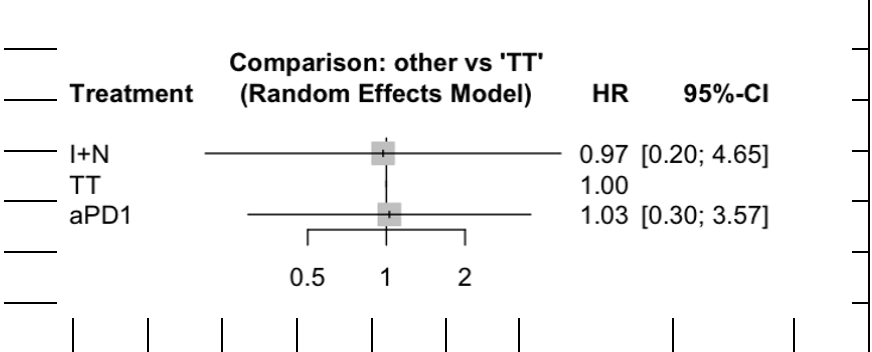
コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

OS



—PFS



【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	8	根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
P	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ	
I	一次治療としての抗PD-1抗体ないしは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体	
C	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬	
臨床的文脈	根治切除不能なBRAF変異陽性例に対して、抗PD-1抗体ないしは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体、もしくはBRAF/MEK阻害薬による治療の最適な順番を提案する	

01	生存期間	
非直接性のまとめ	本CQの (I) と (C) の生存、奏効率、有害事象を比較したエビデンスレベルの高いRCTは欧米の白人を対象にしており、東アジアの人種に対する大規模な研究は行われていない。いっぽうで国内を含む東アジアで有用な東アジアの生存データは観察研究が主体であった。	
バイアスリスクのまとめ	観察研究には研究参加人数や背景因子のバイアスリスクがある	
非一貫性その他のまとめ	欧米の抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体 vs BRAF/MEK阻害薬の直接比較のRCTでは (I) の早期死亡が多く、生存曲線が6-12ヶ月付近で逆転した。 上記の傾向に関して、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の一次治療としての2年以降のOSの優越性は、国内の観察研究では有意差が示されなかった。韓国の観察研究では、抗PD-1抗体がBRAF/MEK阻害薬を上回り、国内観察研究との間に非一貫性があった。	
コメント	上記の違いを人種差として考慮する必要がある。観察研究同どうしの統合解析においては、研究参加人数や背景因子の違いとして留意する必要がある。	

02	無増悪生存期間	
非直接性のまとめ	本CQの (I) と (C) の生存、奏効率、有害事象を比較したエビデンスレベルの高いRCTは欧米の白人を対象にしており、東アジアの人種に対する大規模な研究は行われていない。いっぽうで国内を含む東アジアで有用な東アジアの生存データは観察研究が主体であった。	
バイアスリスクのまとめ	観察研究には研究参加人数や背景因子のバイアスリスクがある	
非一貫性その他のまとめ	欧米の抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体 vs BRAF/MEK阻害薬の直接比較のRCTでは (I) の早期死亡が多く、生存曲線が6-12ヶ月付近で逆転した。 上記の傾向に関して、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の一次治療としての1年以降の優越性は、国内の観察研究では有意差が示されなかった。韓国の観察研究では、抗PD-1抗体がBRAF/MEK阻害薬を上回り、国内観察研究との間に非一貫性があった。	
コメント	上記の違いを人種差として考慮する必要がある。観察研究同どうしの統合解析においては、研究参加人数や背景因子の違いとして留意する必要がある。	

03	奏効率	
非直接性のまとめ	本CQの (I) と (C) の生存、奏効率、有害事象を比較したエビデンスレベルの高いRCTは欧米の白人を対象にしており、東アジアの人種に対する大規模な研究は行われていない。いっぽうで国内を含む東アジアで有用な東アジアの生存データは観察研究が主体であった。 また奏効率解析の母集団にはBRAF陰性も含まれていた。	
バイアスリスクのまとめ	観察研究には研究参加人数や背景因子のバイアスリスクがある	
非一貫性その他のまとめ	欧米RCTの奏効率と、国内観察研究の結果に不一致があった。 観察研究の間に結果にばらつきがあった。	
コメント	国内の観察研究は、(P) をマッチさせたサブグループ解析でTT群の奏効率の優越性が示された。	

04	有害事象	
非直接性のまとめ	本CQの (I) と (C) の生存、奏効率、有害事象を比較したエビデンスレベルの高いRCTは欧米の白人が大多数に含まれる試験しかなかった。いっぽうで国内で有用な東アジアの生存データは観察研究のみであった。また奏効率と有害事象のデータの (P) にはBRAF陰性も含まれていた。	
バイアスリスクのまとめ	観察研究には研究参加人数や背景因子のバイアスリスクがある	
非一貫性その他のまとめ	非一貫性は目立たない	
コメント	欧米RCTと東アジアの観察研究では同じ傾向	
03		

【SR-10 メタアナリシス】

CQ		CQ8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？																																						
P	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ	I	一次治療としての抗PD-1 抗体																																					
C	一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬	O	最良奏効率																																					
研究デザイン		症例対照研究		文献数	2																																			
コード		B-CHECK-RWD aPD1 vs TT Kim 2022, pembro vs D/T, 1st-L																																						
モデル		固定効果モデル	方法																																					
効果指標		オッズ比（OR）	統合値	0.36 （ 0.22 - 0.58 ） P< 0.0001																																				
モデル		ランダム効果モデル	方法																																					
効果指標		オッズ比（OR）	統合値	0.57 （ 0.05 - 7.02 ） P= 0.6597																																				
フォレスト プロット		<table><thead><tr><th>Study</th><th>Experimental Events Total</th><th>Control Events Total</th><th>Odds Ratio</th><th>OR</th><th>95%-CI (common)</th><th>Weight (common)</th><th>Weight (random)</th></tr></thead><tbody><tr><td>B-CHECK-RWD aPD1 vs TT</td><td>17 64</td><td>163 236</td><td rowspan="2"></td><td>0.16 [0.09; 0.30]</td><td>89.7%</td><td>51.0%</td></tr><tr><td>Kim 2022 DT vs pembro, 1st-L</td><td>17 32</td><td>14 40</td><td>2.10 [0.81; 5.45]</td><td>10.3%</td><td>49.0%</td></tr><tr><td>Common effect model</td><td colspan="2">96 276</td><td></td><td>0.36 [0.22; 0.58]</td><td>100.0%</td><td>--</td></tr><tr><td>Random effects model</td><td colspan="2"></td><td></td><td>0.57 [0.05; 7.02]</td><td>--</td><td>100.0%</td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 95\%$, $\tau^2 = 3.1205$, $p < 0.01$</p>				Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Odds Ratio	OR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)	B-CHECK-RWD aPD1 vs TT	17 64	163 236		0.16 [0.09; 0.30]	89.7%	51.0%	Kim 2022 DT vs pembro, 1st-L	17 32	14 40	2.10 [0.81; 5.45]	10.3%	49.0%	Common effect model	96 276			0.36 [0.22; 0.58]	100.0%	--	Random effects model				0.57 [0.05; 7.02]	--	100.0%
Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Odds Ratio	OR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)																																	
B-CHECK-RWD aPD1 vs TT	17 64	163 236		0.16 [0.09; 0.30]	89.7%	51.0%																																		
Kim 2022 DT vs pembro, 1st-L	17 32	14 40		2.10 [0.81; 5.45]	10.3%	49.0%																																		
Common effect model	96 276			0.36 [0.22; 0.58]	100.0%	--																																		
Random effects model				0.57 [0.05; 7.02]	--	100.0%																																		
コメント：		2つの研究に不一致があり、Forest plot で信頼区間の重ならないことから非一貫性に問題がある。そのため、Rabdom effects modelでは、95%CIの幅が大きい。 B-CHECKの母集団が大きいため、統合するとTTが優位となる。																																						
ファンネル プロット		<p>コメント：</p>																																						
その他の解析		コメント：																																						
メタリグ レクション																																								
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】

切除不能BRAF変異陽性患者に対する一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬、および抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体に関する文献をレビューした。

前向き試験は、欧米のランダム化比較試験 (RCT) があるため、これらのデータを用いて統合解析を実施した。いっぽう、BRAF変異患者が少ない国内や東アジアにおいては欧米のようなRCTが行われていないため、前向き試験は欧米のRCTだけを基に統合解析をした。

そのため、国内や東アジアのデータは、後ろ向きの症例対照研究によるリアルワールドデータ (RWD) だけを対象として、欧米のRCTとは別に統合解析を実施した。

(1) 欧米の介入研究と統合解析

・BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の直接比較RCTは、DREAMseq試験Atkins MAとSECOMBIT試験Ascierto PAがある。DREAMseq試験は、Dabrafenib/TrametinibとIpilimumab+Nivolumabのいずれかで治療を開始し、増悪後に他方へスイッチする試験である。SECOMBIT試験は、Encorafenib/BinimetinibもしくはIpilimumab+Nivolumabで治療を開始し、増悪後に他方へスイッチする2群と、Encorafenib/Binimetinibで開始して8週間後にIpilimumab+Nivolumabにスイッチする群の計3群の比較試験である。いずれの試験でもIpilimumab+Nivolumabの生存期間中央値 (mOS) は未達であり、DREAMseq試験の2年生存はBRAF/MEK阻害薬先行群で51.5% [95%信頼区間 (95%CI) , 41.7-60.4](P=0.010)、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で71.8% [95%CI, 62.5-79.1]、SECOMBIT試験の3年生存はBRAF/MEK阻害薬先行群で54% [95% CI, 41-67]、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群で62% [95% CI, 48-76]と、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体先行群に生存期間の延長があった。

・いっぽう、抗PD-1 抗体とBRAF/MEK阻害薬の直接比較の質の高いデータはないことから、ネットワークメタアナリシスを実施した。前述2試験に加えて、BRAF/MEK阻害薬のアウトカムには、COLUMBUS試験Dummer R、COMBI-v試験RobertC、COMBI-d試験Long GV、coBRIM試験Ascierto PAの結果を、抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のアウトカムにはCHECKMATE067試験のBRAF変異サブ解析Wolchok JDの結果も取り入れた。その結果、全生存期間については、BRAF/MEK阻害薬に対するハザード比 (HR) [95%CI] は、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体HR 0.73 [0.42-1.26]、抗PD-1 抗体HR 1.07 [0.54-2.11]であった。無増悪生存期間に関しては、BRAF/MEK阻害薬に対するHR [95%CI] は、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4 抗体HR 0.71 [0.43-1.17]、抗PD-1 抗体HR 1.15 [0.64-2.07]であった。上記は生存期間全体を対象とした結果であるが、直接比較RCTのDREAMseq試験とSECOMBIT試験においては治療早期死亡の差についても留意が必要である。全生存、無増悪生存ともに、治療開始早期にBRAF/MEK阻害薬の生存曲線が上回る期間があり、6～12ヶ月付近で抗PD-1 抗体+抗CTLA-4 抗体群が逆転していた。DREAMseq試験とSECOMBIT試験を除いたRCTを統合したネットワークメタ解析の論文Tarhini AAにおいても、開始12ヶ月以内の全生存の抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体とBRAF/MEK阻害薬を比較したHRが1 前後であり、両者の差がほとんどなかった。したがって、長期生存が期待できる背景があるかどうかで治療の推奨は異なる可能性がある。

・最良奏効率の統合解析では、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体の順に、65.4%、53.6%、44.9%であった。オッズ比は0.47 [0.22-1.02]と0.08 [0.08-0.92]で、BRAF/MEK阻害薬が抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体と抗PD1抗体を上回った。

・また有害事象のうちGrade 3以上の有害事象発生率の統合解析では、抗PD1抗体、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の順に23.1%、58.4%、60.9% (リスク比3.45 [0.35-34.06]と0.27 [0.00-211.53]) であった。

(2) 国内、東アジアの傾向

・それぞれの治療法の単群の臨床試験が国内で実施されてきたが、いずれも参加人数が少ない。免疫チェックポイント阻害薬を用いた試験では、BRAF変異陽性患者のサブグループ解析はほとんど行われていないため、総じて科学的根拠とすべき情報が乏しい。東アジアではBRAF変異陽性患者が少ない傾向のため登録人数も少なかったことが一因と考える。Nivolumabの国内第Ⅱ相試験 (ONO-4538-08) Uhara Hでは、5年生存が変異群 (n=6) は50%、野生型群 (n=17) は17.6%であった。中国での1次治療後増悪に対するPembrolizumabの第Ⅰb相試験 (KEYNOTE-151) Si L, Front Immunol, 2022では、3年生存が変異群 (n=20) は30% [95%CI, 12.3-50.1]、野生型群 (n=40) は20.7% [95%CI, 12.8-30.0] であった。登録数が異なるため単純な比較はできないが、CHECKMATE067試験WolchokのBRAF変異群と比較すると、5年生存35%に対してONO-4538-08は上回るが、3年生存40%に対してKEYNOTE-151は下回った。

・後向き観察研究では、国内多施設112名に対するBRAF/MEK阻害薬の治療成績Fujisawa Y, 2020が解析されており、免疫チェックポイント阻害薬の前治療がない74名について、3年生存率64%、2年無増悪生存率35% であった。最良奏効率は75.6% [95%CI, 65.4-83.3] であり、いっぽう免疫チェックポイント阻害薬の前治療歴がある34名においても73.5% [53.8-88.3] で同等であった。

抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の後向き観察研究Takahashi Aとしては、単施設ではあるが48名の一次治療患者を含む100名の解析が報告されており、BRAF野生型も含む一次治療の成績は、無増悪生存中央値 (mPFS) が6.5ヶ月、mOSは25.5ヶ月であり、前治療歴がある52名ではmPFSが2.5ヶ月、mOSが7.5ヶ月であり、いずれの生存解析でも治療ラインによって得られる効果に有意差があった (p<0.001) 。

・2群以上の比較によるRWDは、国内と韓国から2報のみであった。国内多施設共同後向き観察研究としてBRAF変異を含む336名の解析 (B-CHECK-RWD) Namikawa K, 2023では、背景因子をマッチさせた集団によるサブ解析として、BRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体 (n=24)、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体 vs 抗PD-1 抗体 (n=19)、およびBRAF/MEK阻害薬 vs 抗PD-1 抗体 (n=59) のサブ解析が行われた。全生存期間のHR [95%CI]はそれぞれ、1.03 [0.34-3.14]、2.40 [0.65-8.83]、1.43[0.83-2.45]で、無増悪生存期間のHR [95%CI]はそれぞれ、1.78 [0.82-3.88]、1.93 [0.90-4.14]、1.68 [1.09-2.59]でありいずれもBRAF/MEK阻害薬の優越性が示された。また、欧米の直接比較の2試験で示されたような治療後期の抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の生存曲線の逆転はB-CHECK-RWDにおいては観察されていない。しかし、韓国で行われたBRAF変異患者を対象とした後向き観察研究Kim CG, 2022 JAAD Dermatoでは、一次治療として投与されたDabrafenib/Trametinib (n=32) vs Pembrolizumab (n=40)の全生存と無増悪生存のHR (95%CI)は、それぞれ2.192 [1.140-4.617, P<0.001]、HR 2.910 [1.552-5.459, P=0.032]とPembrolizumabが上回った。

この2報を統合解析すると、全生存はBRAF/MEK阻害薬が抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体を上回り (HR 0.67 [95%CI 0.28-2.47])、BRAF/MEK阻害薬と抗PD-1 抗体は同等 (HR 0.98 [95%CI 0.39-2.46]) であり、無増悪生存は差がなかった。

・最良奏効率に関して、B-CHECK-RWDと韓国におけるBRAF/MEK阻害薬と抗PD1抗体の比較に非一貫性があったため、科学的根拠としての確実性は高くないが、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体の順に、69.1%、27.8%、32.7%であった。オッズ比は0.17 [0.08-0.38]と0.35 [0.22-0.58]で、BRAF/MEK阻害薬が抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体と抗PD1抗体を上回った。BRAF/MEK阻害薬の奏効率は欧米介入研究と同等であったいっぽうで、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体と抗PD1抗体の奏効率はともに下回った。

・Grade3以上の有害事象発生率に関しては、B-CHECK-RWDBRAFにおいて野生型も含む一次治療集団のデータではあるが、抗PD1抗体、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体の順に21.9%、34.7%、75%と報告されている。欧米の介入研究の統合解析と比較すると、抗PD1抗体は同程度、BRAF/MEK阻害薬はやや少なく、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体はやや多い可能性があるものの、全体としては同様の傾向であった。

【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： CQ8 根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？

疾患／対象者： 根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ

セッティング： 東アジア・リアルワールドデータ

介入： 一次治療としての抗PD-1 抗体

対照： 一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬

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	
ORR PD1抗体：TT 96名：276名 (2件)	オッズ比 0.35 (0.22～0.58)	69.10%	32.7% (～)	40.4% 少ない (～ 少ない)	⊕⊕○○ 低 非一貫性のため 1が認められ る。PD1抗体群 にはBRAF野生 型患者を多く含 むことから非直 接性がある。	BRAF/MEK阻 害薬よりも PD1抗体の奏 効率が大幅に 低い可能性が ある。
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

2つの研究に不一致があり、Forest plot で信頼区間の重ならないことから非一貫性に問題1がある。そのため、Rabdom effects modelでは、95%CIの幅が大きい。

2

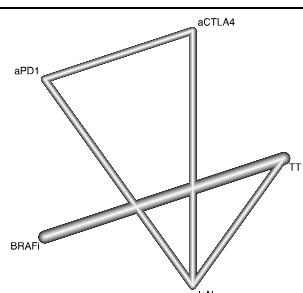
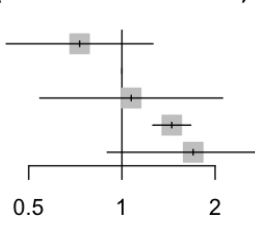
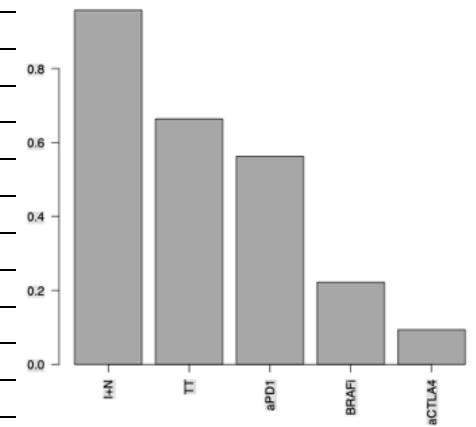
3

4

5

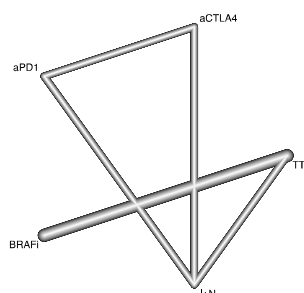
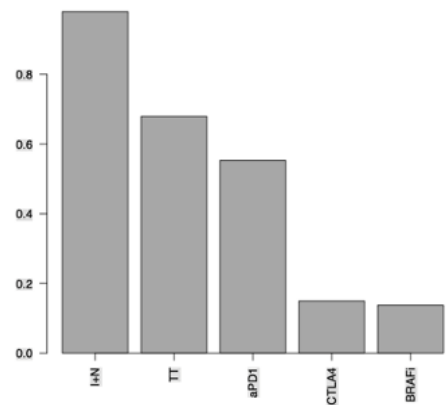
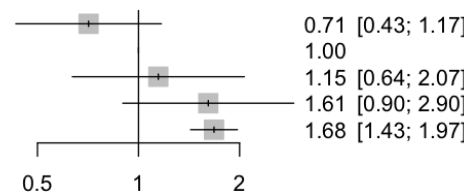
6

【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)】

益																										
<div>患者／参加者 (P)：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ</div> <div>介入 (I)：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体</div> <div>対照 (参照) (C)：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬</div> <div>アウトカム (O)：全生存期間</div> <div>セッティング (S)：欧米・ランダム化比較試験</div>																										
																										
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																					
2	383	HR 0.73 (0.42; 1.26)	BRAF/MEKi	aPD1+aCTLA4	大きい	高い質	P-score: 0.9576 (ref: 0.6640)	欧米では抗PD-1 抗体 +抗CTLA-4抗体が優 位																		
1	316	HR 1.07 (0.54; 2.11)	BRAF/MEKi	aPD1	小さい	高い質	P-score: 0.5625 (ref: 0.6640)	どちらとも言えない																		
<div><div><div>Comparison: other vs 'TT' (Random Effects Model)</div><div><table><tr><th>Treatment</th><th>HR</th><th>95%-CI</th></tr><tr><td>I+N</td><td>0.73</td><td>[0.42; 1.26]</td></tr><tr><td>TT</td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>aPD1</td><td>1.07</td><td>[0.54; 2.11]</td></tr><tr><td>BRAFi</td><td>1.45</td><td>[1.26; 1.67]</td></tr><tr><td>aCTLA4</td><td>1.70</td><td>[0.90; 3.22]</td></tr></table></div></div><div></div><div></div></div>									Treatment	HR	95%-CI	I+N	0.73	[0.42; 1.26]	TT	1.00		aPD1	1.07	[0.54; 2.11]	BRAFi	1.45	[1.26; 1.67]	aCTLA4	1.70	[0.90; 3.22]
Treatment	HR	95%-CI																								
I+N	0.73	[0.42; 1.26]																								
TT	1.00																									
aPD1	1.07	[0.54; 2.11]																								
BRAFi	1.45	[1.26; 1.67]																								
aCTLA4	1.70	[0.90; 3.22]																								
<div>* 実線は直接比較</div> <div>** 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）。</div> <div>*** 予測される絶対効果：介入群と対照群の絶対リスクの差。</div> <div>**** 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。</div>																										
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：																										
異質性なし																										
I ² = 0% [0.0%; 89.6%]																										
Total p=0.6603																										
Within designs p=0.6603																										
Between designs 0.00 --																										
SUCRAをP-scoreで代用した（どちらのモデルでも同じ値）																										
P-score (common) P-score (random)																										
I+N 0.9576 0.9576																										
TT 0.6640 0.6640																										
aPD1 0.5625 0.5625																										

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-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)】

益																										
<p>患者／参加者 (P)：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ 介入 (I)：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体 対照 (参照) (C)：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬 アウトカム (O)：無増悪生存期間 セッティング (S)：欧米・ランダム化比較試験</p> 																										
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																					
2	383	HR 0.71 (0.43; 1.17)	BRAF/MEKi	aPD1+aCTLA4	大きい	高い質	1 P-score: 0.9773 (ref:0.6771)	欧米では抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体が優位																		
1	316	HR 1.15 (0.64; 2.07)	BRAF/MEKi	aPD1	小さい	高い質	3 P-score: 0.5512 (ref:)0.6771)	どちらとも言えない																		
<div><div><p>Comparison: other vs 'TT' (Random Effects Model)</p><table><thead><tr><th>Treatment</th><th>HR</th><th>95%-CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>I+N</td><td>0.71</td><td>[0.43; 1.17]</td></tr><tr><td>TT</td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>aPD1</td><td>1.15</td><td>[0.64; 2.07]</td></tr><tr><td>aCTLA4</td><td>1.61</td><td>[0.90; 2.90]</td></tr><tr><td>BRAFi</td><td>1.68</td><td>[1.43; 1.97]</td></tr></tbody></table></div></div>									Treatment	HR	95%-CI	I+N	0.71	[0.43; 1.17]	TT	1.00		aPD1	1.15	[0.64; 2.07]	aCTLA4	1.61	[0.90; 2.90]	BRAFi	1.68	[1.43; 1.97]
Treatment	HR	95%-CI																								
I+N	0.71	[0.43; 1.17]																								
TT	1.00																									
aPD1	1.15	[0.64; 2.07]																								
aCTLA4	1.61	[0.90; 2.90]																								
BRAFi	1.68	[1.43; 1.97]																								
<p>* 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）。 *** 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。</p>																										
<p>GRADE によるエビデンスの確実性</p> <p>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。</p>																										
<p>解説脚注：</p> <p>異質性は低い $I^2 = 27.6\%$ [0.0%; 73.0%] Total $p=0.2463$ Within designs $p=0.1259$ Between designs $p=0.9988$</p> <p>SUCRAをP-scoreで代用した（どちらのモデルでも同じ傾向）</p> <table><thead><tr><th></th><th>P-score (common)</th><th>P-score (random)</th></tr></thead><tbody><tr><td>I+N</td><td>0.9803</td><td>0.9773</td></tr><tr><td>TT</td><td>0.6797</td><td>0.6771</td></tr><tr><td>aPD1</td><td>0.5531</td><td>0.5512</td></tr></tbody></table>										P-score (common)	P-score (random)	I+N	0.9803	0.9773	TT	0.6797	0.6771	aPD1	0.5531	0.5512						
	P-score (common)	P-score (random)																								
I+N	0.9803	0.9773																								
TT	0.6797	0.6771																								
aPD1	0.5531	0.5512																								

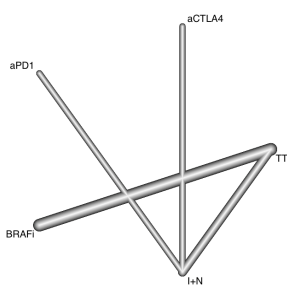
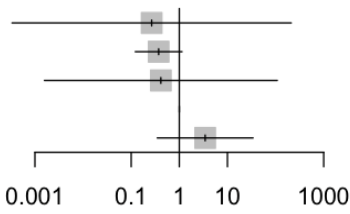
一番左の列にはGeometry plot への参照を含める（ノードの色など）。

【SR-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)】

[illegible]

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-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)】

害								
<div>患者／参加者（P）：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ</div> <div>介入（I）：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体</div> <div>対照（参照）（C）：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬</div> <div>アウトカム（O）：G3以上有害事象発生率</div> <div>セッティング（S）：欧米・ランダム化比較試験</div>								
<div></div>								
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			
8	1184+ 496	RR 3.45 (0.35; 34.06)	BRAF/MEKi 58.4%	aPD1+aCTLA4 60.9%	2.5%高い	高い質	3	安全性はやや劣るが 大きな差ではない
8	1184+ 315	RR 0.27 (0.00; 211.53)	BRAF/MEKi 58.4%	aPD1 23.1%	35.3%低い	高い質	1	安全性が最も高い
<div><div>Comparison: other vs 'TT' (Random Effects Model)</div><div><div>Treatment</div><div>aPD1 BRAFi aCTLA4 TT I+N</div><div><div>RR</div><div>0.27 [0.00; 211.53] 0.37 [0.12; 1.14] 0.41 [0.00; 108.47] 1.00 3.45 [0.35; 34.06]</div><div><div>95%-CI</div><div></div></div></div></div></div>								
<div>* 実線は直接比較</div> <div>** 推定値はオッズ比。CrI は確信区間（ベイズアンブローチによる）。</div> <div>*** 予測される絶対効果：介入群と対照群の絶対リスクの差。</div> <div>**** 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。</div>								
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：								
<div>P-score (common) P-score (random)</div> <div>aPD1 0.6301 0.6301</div> <div>TT 0.4059 0.4059</div> <div>I+N 0.1517 0.1517</div>								

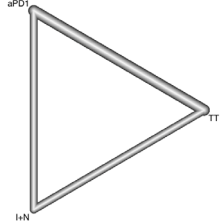
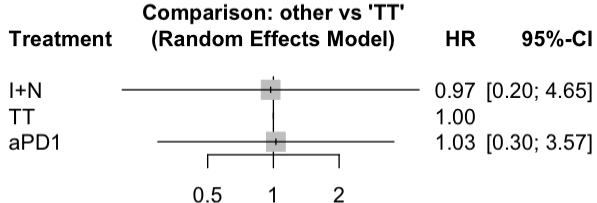
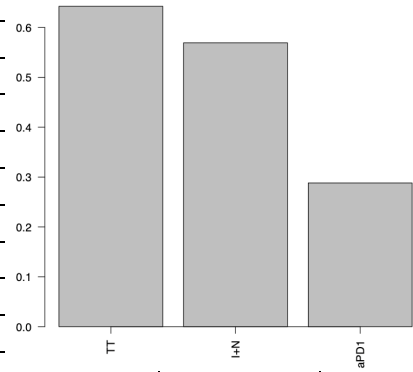
一番左の列にはGeometry plot への参照を含める（ノードの色など）。

【SR-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)】

益								
<div>患者／参加者 (P)：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ</div> <div>介入 (I)：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体</div> <div>対照 (参照) (C)：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬</div> <div>アウトカム (O)：全生存期間</div> <div>セッティング (S)：東アジア・症例対照研究</div>								
								
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			
2	88	HR 0.67 (0.18; 2.47)	BRAF/MEKi	aPD1+aCTLA4	小さい	非常に低い質	1 P-score: 0.7186 (ref: 0.3767)	直接比較と間接比較の結果が不一致なので、どちらとも言えない
2	190	HR 0.98 (0.39; 2.46)	BRAF/MEKi	aPD1	ない	非常に低い質	2 または3 P-score: 0.4047 (ref: 0.3767)	2つの直接比較の研究結果が不一致のため、どちらとも言えない
<div><div>Comparison: other vs 'TT' (Random Effects Model)</div><div><div>Treatment</div><div>I+N</div><div>aPD1</div><div>TT</div></div><div><div>HR</div><div>0.67 [0.18; 2.47]</div><div>0.98 [0.39; 2.46]</div><div>1.00</div></div><div><div>95%-CI</div><div></div><div></div><div></div></div></div>								
<div>* 実線は直接比較</div> <div>** 推定値はオッズ比。CrI は確信区間（ベイズアンブローチによる）。</div> <div>*** 予測される絶対効果：介入群と対照群の絶対リスクの差。</div> <div>**** 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。</div>								
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：								
異質性あり								
I ² = 71.5% [3.3%; 91.6%]								
Total p=0.0300								
Within designs p= 0.0149								
Between designs p= 0.2981								
SUCRAをP-scoreで代用した（固定効果モデルの順位を採用）								
P-score (common) P-score (random)								
I+N	0.7869	0.7186						
aPD1	0.3327	0.4047						
TT	0.3804	0.3767						

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-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)】

益																			
<div>患者／参加者（P）：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ</div> <div>介入（I）：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体</div> <div>対照（参照）（C）：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬</div> <div>アウトカム（O）：無増悪生存期間</div> <div>セッティング（S）：東アジア・症例対照研究</div>																			
																			
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															
2	88	HR 0.97 (0.0.20; 4.65)	BRAF/MEKi	aPD1+aCTLA4	ない	非常に低い質	NA P-score: 0.5211 (ref: 0.5011)	直接比較と間接比較の結果が不一致なので、どちらも言えない											
2	190	HR 1.03 (0.30; 3.57)	BRAF/MEKi	aPD1	ない	非常に低い質	NA P-score: 0.4778 (ref: 0.5011)	2つの直接比較の研究結果が不一致のため、どちらも言えない											
		<div>Comparison: other vs 'TT' (Random Effects Model)</div> <table><thead><tr><th>Treatment</th><th>HR</th><th>95%-CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>I+N</td><td>0.97</td><td>[0.20; 4.65]</td></tr><tr><td>TT</td><td>1.00</td><td></td></tr><tr><td>aPD1</td><td>1.03</td><td>[0.30; 3.57]</td></tr></tbody></table>			Treatment	HR	95%-CI	I+N	0.97	[0.20; 4.65]	TT	1.00		aPD1	1.03	[0.30; 3.57]			
Treatment	HR	95%-CI																	
I+N	0.97	[0.20; 4.65]																	
TT	1.00																		
aPD1	1.03	[0.30; 3.57]																	
																			
<div>* 実線は直接比較</div> <div>** 推定値はオッズ比。CrI は確信区間（ベイジアンアプローチによる）。</div> <div>*** 予測される絶対効果：介入群と対照群の絶対リスクの差。</div> <div>**** 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。</div>																			
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：																			
異質性が高い																			
I ² = 90.5% [74.8%; 96.4%]																			
Total p< 0.0001																			
Within designs p< 0.0001																			
Between designs p=0.0363																			
SUCRAをP-scoreで代用した（固定効果モデルの順位を採用）																			
P-score (common) P-score (random)																			
I+N 0.5695 0.5211																			
TT 0.6424 0.5011																			
aPD1 0.2881 0.4778																			

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-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)】

[illegible]

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)】

益							
<p>患者／参加者（P）：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ</p> <p>介入（I）：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体</p> <p>対照（参照）（C）：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬</p> <p>アウトカム（O）：全生存期間</p> <p>セッティング（S）：欧米・ランダム化比較試験</p>							
アウトカム	効果推定値と確信区間						コメント
	抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体		抗PD-1 抗体				
全生存期間							
"参照治療 BRAF/MEK 阻害薬 人／ 825 人 (%) * * * "	HR 0.73 [0.42-1.26]	絶対効果 (95%CrI)	HR 1.07 [0.54-2.11]	絶対効果 (95%CrI)			異質性なし $I^2 = 0\%$ [0.0%; 89.6%] Total $p=0.6603$ Within designs $p=0.6603$ Between designs 0.00 - -
	高 ⊕⊕⊕⊕		高 ⊕⊕⊕⊕				
	順位	1		2			
	(95%CrI)	172 (2RCT)		98 (1RCT)			
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. ネットワークメタアナリシスは7つのRCTで実施 2. TTとaPD1の直接比較はなし 3. 両モデルのHR値が同じ 4. 順位はP-scoreで代用した（どちらのモデルでも同じ値） P-score (common) P-score (random) I+N 0.9576 0.9576 TT 0.6640 0.6640 aPD1 0.5625 0.5625							

【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)】

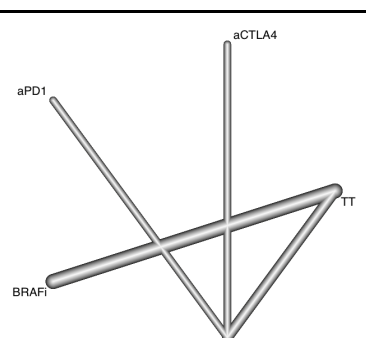
益							
<div>患者／参加者（P）：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ</div> <div>介入（I）：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体</div> <div>対照（参照）（C）：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬</div> <div>アウトカム（O）：無増悪生存期間</div> <div>セッティング（S）：欧米・ランダム化比較試験</div> <div></div>							
アウトカム	効果推定値と確信区間						コメント
	抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体		抗PD-1 抗体				
無増悪生存期間							
参照治療 BRAF/MEK 阻害薬 人／ 825 人 (%) * **	HR 0.71 (0.43; 1.17)	絶対効果 (95%CrI)	HR 1.15 (0.64; 2.07)	絶対効果 (95%CrI)			異質性は低い $I^2 = 27.6\%$ [0.0%; 73.0%] Total $p=0.2463$ Within designs $p=0.1259$ Between designs $p=0.9988$
	高 ⊕⊕⊕⊕		高 ⊕⊕⊕⊕				
順位 (95%CrI)	1		3				
	172 (2RCT)		98 (1RCT)				
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（ベイズアンプローチによる）。							
*** 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. ネットワークメタアナリシスは7つのRCTで実施							
2. TTとaPD1の直接比較はなし							
3. 両モデルのHR値が同じ							
4. 順位はP-scoreで代用した（どちらのモデルでも同じ値）							
	P-score (common)		P-score (random)				
I+N	0.9803		0.9773				
TT	0.6797		0.6771				
aPD1	0.5531		0.5512				

【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)】

益							
<div>患者／参加者（P）：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ</div> <div>介入（I）：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体</div> <div>対照（参照）（C）：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬</div> <div>アウトカム（O）：奏効率</div> <div>セッティング（S）：欧米・ランダム化比較試験</div> <div></div>							
アウトカム	効果推定値と確信区間					コメント	
	抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体		抗PD-1 抗体				
奏効率							
"参照治療 BRAF/MEK 阻害薬 人／ 1184 人 (65.4%) * * * * "	OR 0.47 (0..22; 1.02)	53.60%	OR 0.28 (0.08; 0.92)	44.90%			ORRは TT>I+N>aPD1 の順 異質性高い I ² = 81.6% [57.2%; 92.0%] CHECKMATE 067はBRAF野生 型も含む集団で ある
	中 ⊕⊕⊕⊖		中 ⊕⊕⊕⊖				
順位 (95%CrI)	2		3				
	496 (3RCT)		316 (1RCT)				
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（ベイズ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. ネットワークメタアナリシスは8つのRCTで実施 2. TTとaPD1の直接比較はなし 3. 異質性が高いI ² = 81.6% [57.2%; 92.0%] Total p=0.0002 Within designs p=0.0002 Between designs -- 4. 順位 P-score (common) P-score (random) aPD1 0.7073 0.6730 I+N 0.2844 0.4107 TT 0.0071 0.0120							

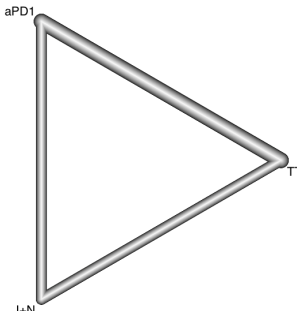
一番左の列にはGeometry plot への参照を含める（ノードの色など）。

【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)】

害							
<div>患者／参加者（P）：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ</div> <div>介入（I）：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体</div> <div>対照（参照）（C）：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬</div> <div>アウトカム（O）：G3以上有害事象発生率</div> <div>セッティング（S）：欧米・ランダム化比較試験</div> <div></div>							
アウトカム	効果推定値と確信区間					コメント	
	抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体		抗PD-1 抗体				
G3以上有害事象発生率							
参照治療 BRAF/MEK 阻害薬 人／ 1184 人 (58.4%) * * * *	RR 3.45 (0.35; 34.06)	60.90%	RR 0.27 (0.00; 211.53)	23.10%			aPD1が最も安全 性が高く、I+Nは 最も低い 異質性なし I ² = 0% [0.0%; 79.2%]
	高 ⊕⊕⊕⊕		高 ⊕⊕⊕⊕				CHECKMATE 067はBRAF野生 型も含む集団で ある
順位 (95%CrI)	3		1				
	496 (3RCT)		316 (1RCT)				
<div>NMA-SoF 表の定義</div> <div>* 実線は直接比較</div> <div>** 推定値はオッズ比。CrI は確信区間（ベイジアンアプローチによる）。</div> <div>*** 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。</div> <div>CrI：Credible Interval, OR：Odds Ratio</div>							
<div>GRADE によるエビデンスのグレーディング</div> <div>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。</div> <div>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。</div> <div>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。</div> <div>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。</div>							
<div>解説脚注：</div> <div>1. ネットワークメタアナリシスは8つのRCTで実施</div> <div>2. TTとaPD1の直接比較はなし</div> <div>3. 異質性なし</div> <div>I² = 0% [0.0%; 79.2%]</div> <div>Total p=0.9991</div> <div>Within designs p=0.9991</div> <div>Between designs --</div> <div>4. > (rank <- netrank(res))</div> <div>P-score (common) P-score (random)</div> <div>aPD1 0.6301 0.6301</div> <div>TT 0.4059 0.4059</div> <div>I+N 0.1517 0.1517</div>							

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

RX

益							
<div>患者／参加者（P）：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ</div> <div>介入（I）：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体</div> <div>対照（参照）（C）：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬</div> <div>アウトカム（O）：全生存期間</div> <div>セッティング（S）：東アジア・症例対照研究</div> <div></div>							
アウトカム	効果推定値と確信区間						コメント
	抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体	抗PD-1 抗体					
全生存期間							
参照治療 BRAF/MEK 阻害薬 人／91人 （ %）***	HR 0.67 (0.18; 2.47)	絶対効果 (95%CrI)	HR 0.98 (0.39; 2.46)	絶対効果 (95%CrI)			異質性あり $I^2 = 71.5\%$ [3.3%; 91.6%] Total $p=0.0300$ Within designs $p= 0.0149$ Between designs $p=$ 0.2981
	非常に低 ⊕⊖⊖⊖		非常に低 ⊕⊖⊖⊖				
順位 (95%CrI)	1	2 または 3					
	24 (1RWD)	99 (2RWD)					
<div>NMA-SoF 表の定義</div> <div>* 実線は直接比較</div> <div>** 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）。</div> <div>*** 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。</div> <div>CrI：Credible Interval, OR：Odds Ratio</div>							
<div>GRADE によるエビデンスのグレーディング</div> <div>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。</div> <div>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。</div> <div>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。</div> <div>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。</div>							
解説脚注：							
P-scoreから2位と3位の順位はつかないと判断した							
P-score (common) P-score (random)							
I+N	0.7869	0.7186					
aPD1	0.3327	0.4047					
TT	0.3804	0.3767					

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)】

益							
<div>患者／参加者（P）：根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ</div> <div>介入（I）：一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体</div> <div>対照（参照）（C）：一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬</div> <div>アウトカム（O）：無増悪生存期間</div> <div>セッティング（S）：東アジア・症例対照研究</div> <div></div>							
アウトカム	効果推定値と確信区間						コメント
	抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体		抗PD-1 抗体				
無増悪生存期間							
参照治療 BRAF/MEK 阻害薬 人／91人 (%) **	HR 0.97 (0.0.20; 4.65)	絶対効果 (95%CrI)	HR 1.03 (0.30; 3.57)	絶対効果 (95%CrI)			異質性が高い I ² = 90.5% [74.8%; 96.4%] Total p< 0.0001 Within designs p< 0.0001 Between designs p=0.0363
	非常に低 ⊕⊖⊖⊖		非常に低 ⊕⊖⊖⊖				
順位 (95%CrI)	NA		NA				
	24 (1RWD)		99 (2RWD				
<div>NMA-SoF 表の定義</div> <div>* 実線は直接比較</div> <div>** 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）。</div> <div>*** 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。</div> <div>CrI：Credible Interval, OR：Odds Ratio</div>							
<div>GRADE によるエビデンスのグレーディング</div> <div>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。</div> <div>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。</div> <div>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。</div> <div>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。</div>							
<div>解説脚注：</div> <div>P-scoreが以下のようであり，順位はつかないと判断した</div> <div>P-score (common) P-score (random)</div> <div>I+N 0.5695 0.5211</div> <div>TT 0.6424 0.5011</div> <div>aPD1 0.2881 0.4778</div>							

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】

本CQの目的は,日本人(東アジア人)における薬物療法,とくに免疫チェックポイント阻害薬の効果を示した文献を科学的根拠として,BRAF変異患者に対する最適な薬物選択を提案することであった.

欧米では,PD1抗体とCTLA4抗体の併用のICIの中での優位性に基づき,ICI併用療法とTTの直接比較のRCTが行われた(DREAMseqとSECOMBIT)が,PD1抗体とTTの直接比較のRCTがない.一方,国内では,本CQに則した症例対照研究が1報しかなく,韓国の1報との間で結果が不一致であったことから,東アジアでの治療優先順位を提案できるだけの科学的根拠は乏しかった.人種によるICIの効果等の違いを確認し,最適な治療提案のためには,本CQに則した国内(東アジア)の前向き研究が必要である.