

【RC-4 推奨提示】

CQ：	臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有するメラノーマに対して術前補助療法は勧められるか？
推奨文：	臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有するメラノーマに対して術前補助療法を臨床研究の範囲で提案する。
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	術前補助療法 vs 術後補助療法 (Standard of Care) でコストを比較した研究はなかった。Pathologic responseによって手術, 術後補助療法を決める研究 (PRADO : Reijers 2022) では, 術前補助療法後のpathologic responseによってTLNDや術後補助療法が必要ない集団を見い出すことができれば, 将来的にコスト削減につながる可能性があると考えしている。また, Pooled analysis (Menzies 2021) では, ICIによる術前補助療法はニボルマブ+イピリムマブを短期間に投与することが, コストを下げ, 患者の通院回数を減らせることができると考察されていた。また, population perspectiveになるが, システマティックレビュー (Gorry 2023) では, ICIによる術前補助療法が導入されると, 再発が抑えられ, 進行期治療を受ける患者が減ることによって, 医療費が削減される可能性が指摘されている。しかし, 真に削減されるかは今後の臨床試験で確認されるべきとされ, 現時点では明確なエビデンスはない。

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】

<p>1.CQ が重要な臨床課題である旨の背景</p> <p>術前補助療法について、ニボルマブ、イビリムマブ併用療法（ICI combi）、ニボルマブまたはペムブロリズマブ単剤療法（ICI mono）、低分子性分子標的療法（TT）に分けてアウトカムの評価を行った。PICOの介入と対照のとりの「術前補助療法 vs 術後補助療法（Standard of Care）」の2群でRCTを行った試験はICI mono に1つ抽出され、他に「術前補助療法 vs 術前補助療法以外」を比較したRCTはICI comb, TTに1つずつ抽出された。すべて第II相試験であった。現在海外では第III相試験も進行中である。このように複数の臨床試験が行われ、まさにその有効性が検討されつつある優先事項と考える。</p> <p>2.エビデンス評価</p> <p>全生存期間(OS)については、ICI comb（OpACIN）では術前補助療法群の2年OS 90％、推定5年OS 90％、術後補助療法群の2年OS 70％、推定5年OS 70％であった。長期データであり両群に差があるが、症例数が少なく、統計解析できる試験の設計にはなっていなかった。ICI mono（S1801）では、フォローアップ期間が短く解析不能と記載されていた。TT（NCT02231775）では、HR 0.28 [95％CI 0.026－2.17]で有意差はなかったが、症例数が少なく、判断できない。観察研究については、非直接性やバイアスリスクが高く、判断が困難であった。PFSについては、ICI mono（S1801）で2年event free survival（EFS）が術前療法群で高かった（72％ vs 49％）。症例数が多く、対照群の設定が現状のStandard of Careに設定されており重要なデータである。ただしフォローアップ期間が短いため、今後の解析結果を待つ必要がある。術前補助療法の治療薬、単剤/併用、投与回数/期間には多くのバリエーションがあり、治療法によって効果が異なると考えられる。OSを主な効果とする場合、現状でエビデンスはほとんどない。PFSも考慮するとS1801の結果は重要なエビデンスと考える。</p> <p>3.益と害のバランス評価</p> <p>Grade 3以上の副反応は、ICI comb（OpACIN）では、介入群、対照群ともに90％であり、RR 1 [95％CI: 0.75-1.34]であった。ICI mono（S1801）では、周術期 RR 2 [95％CI: 0.69-5.81]、術後補助療法期 RR 0.9 [95％CI: 0.47-1.73]であった。TT（NCT02231775）では、術前補助療法群14名に8件のGrade 3以上副反応が発生した。比率、RRは不明。切除不能例に対するTTと比較して新たに発見された副反応はなかった。いずれの試験も非盲検で、実行バイアス、検出バイアスが高い。S1801では術前補助療法群は術前補助療法期にGrade 3以上の副反応が7％発生したが、周術期や術後補助療法期のAE発生率は術後補助療法群と統計的な差がなかった。</p> <p>4.患者・市民の価値観・希望</p> <p>対象患者にとって関心のある主アウトカムはOSと設定しており、その相対的な重要性や価値に不確実性はない。次に重視されるアウトカムは、PFSと重篤な有害事象と設定しており、これについても不確実性はないと考える。コストとQOLについては個々の状況に応じてばらつく可能性はある。</p> <p>5.資源利用と費用対効果</p> <p>術前補助療法 vs 術後補助療法（Standard of Care）でコストを比較した研究はなかったが、ICI monoとTTについては用いる薬剤は術前補助療法と術後補助療法で同じであるため、必要な資源量は無視できるほどの差しかないと考え、ICI combは術後補助療法として使用されていないため資源の増加が想定される、その量はわずかであると考え。また、population perspectiveになるが、システマティックレビュー（Gorry 2023）では、ICIによる術前補助療法が導入されると、再発が抑えられ、進行期治療を受ける患者が減ることによって、医療費が削減される可能性が指摘されている。しかし、真に削減されるかは今後の臨床試験で確認されるべきとされ、現時点では明確なエビデンスはない。</p> <p>6. 今後の研究</p> <p>①術前補助療法はその有効性が示唆されている状況ではあるが、現時点において十分なエビデンスが確立していない。さらに東アジア人データは皆無である。よって本邦において、保険適用もない。よって現時点で術前補助療法の実行については困難であると言わざるを得ない。術前補助療法を行うことの優位性を示すためには、適切な術後補助療法と対照群を設定し、第III相試験を行うことが重要である。現在海外で第III相試験のNADINA trialが行われており、この研究では、ニボルマブ＋イビリムマブによる術前補助療法＋（non-MPRの場合）ニボルマブによる術後補助療法 vs TLND＋ニボルマブによる術後補助療法に群を分けている。今後、日本人（東アジア人）を症例に組み込んだ試験の実施が必要である。</p> <p>②術前補助療法の有無によるtime to event指標の差を見出すためには、十分な観察期間が必要である。S1801によって術前補助療法が短期的にEFSを改善することが示されたが、OSの改善を認めた研究はない。術後補助療法の長期予後に対する有用性は、術後補助療法や再発時の治療に影響されるため、それらも含めた長期の解析が必要である。</p> <p>③Pathologic responseがOS、RFSのサロゲートとなることが示されているが、長期的にも当てはまるのか検証する必要がある。</p> <p>④現在、Standard of Careを対照としてQOLとコストを検討した研究がなく、術前補助療法の益と害のバランスがとれない。</p> <p>⑤最適なICIの併用療法の組み合わせ、投与方法を検証する必要がある。今回のシステマティックレビューに含めなかったが、レトリマブとニボルマブの併用療法がイビリムマブとニボルマブの併用療法より副作用が少ないとのデータが報告されている（NCT02519322; Amaria RN, Nature 2022）。また、ICIと分子標的療法の併用の試験も報告されており、最適な組み合わせを明らかにする必要がある（NeoTrio、DONIMI）。</p> <p>⑥術前補助療法後に再発した場合に再治療が可能なのか、TTを使用してから再発した場合に耐性化を助長する可能性はないのかを検証する必要がある。</p> <p>⑦術前補助療法の施行前にその奏効を予測するためのバイオマーカーを見出すことでより個別化した治療を行うことができ、コスト・QOLの改善に役立つ。すでにOpACIN-neoでTMBとIFN-gamma発現がpathologic responseと関連することが示されており、DONIMI trialはIFN-gamma signatureによって術前補助療法を最適化することを目的として行われた。</p>
--

【RC-6 一般向けサマリー】

現在、領域リンパ節に明らかな転移があるステージ3のメラノーマ患者さんに対しては、まず領域リンパ節郭清術を行い、その後「術後補助療法」を行うのが標準治療です。術後補助療法としては、抗PD-1抗体かBRAF/MEK阻害薬が使われます。海外では術前に行う「術前補助療法」の臨床研究が行われています。その有効性を示す論文がでてきている状況ですが、本邦では保険適用がないため術前補助療法は現時点では行えません。では本当に術前補助療法は有効なのか、またどの薬物療法を用いた術前補助療法がより優れているのかといった点から文献を網羅的に解析して明らかにすることは今後の本邦の治療開発を考える上でも重要と考えました。

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、3つの欧米のランダム化比較試験、観察研究、総説を含む28の論文を選び出し解析しました。人種によって免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が異なることが報告されていますので、日本を含めた東アジア人のデータを解析したかったのですが、術前補助療法について解析できるデータはありませんでした。

解析した結果、抗PD-1抗体による術前補助療法によって2年後の再発が有意に抑えられるという論文がありました。また、抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用によって全生存期間の延長が推定されるという論文もありました。しかし、多くの研究においてまだ観察期間が短く、最終結果はまだでていませんでした。つまり、術前補助療法は有効のように思われるが、まだ確証がないという状況です。一方で、術前補助療法による有害事象もあります。使用する薬物の使い方が臨床試験によって異なるので、一概には言えませんが、概ね進行期メラノーマに対して全身薬物療法を行う際と同等でした。ただし、1つの試験では抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用による術前補助療法が規定の有害事象発生率を超えたということで中断されていました。術前補助療法と術後補助療法のコストや生活の質を比較した論文はありませんでした。

以上の解析結果から、臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有するメラノーマに対して術前補助療法を臨床研究の範囲で提案するとしました。現時点で本邦において術前補助療法は保険適用がないため、あくまで臨床研究の範囲内でその有効性を今後検証すべきということです。東アジア人の特性に合わせて、最適な術前補助療法を開発していくための臨床試験が必要と考えます。

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

疑問

CQ：	臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有するメラノーマに対して術前補助療法は勧められるか？
集団	医療体制の確立した地域， とくに東アジアの臨床的な領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマ
介入	抗PD-1抗体， 抗PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体， ないしはBRAF/MEK阻害薬を用いた術前補助療法
比較対照	術後補助療法のみ
主要なアウトカム	全生存期間， 無増悪生存期間， 有害事象， コスト， quality of life
セッティング	臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有するメラノーマ
視点	Individual perspective. 想定される利用者は， 東アジア人メラノーマ患者およびその診療にあたる医療者および関係者， 行政. 想定される利用施設は一次医療施設（プライマリケア）と二次医療施設（救急を含む）
背景	臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマについて， 根治切除後の免疫チェックポイント阻害薬， BRAF/MEK阻害薬を用いた術後補助療法が標準的に行われているが， 現在海外ではそれらの薬剤を用いた術前補助療法についても複数の第II相， 第III相臨床試験が行われている． しかしながら， 用いる薬剤やレジメン， 術前補助療法後の領域リンパ節郭清施行の有無などは統一されておらず， また術後補助療法と比較しての有効性や安全性については明確ではない．
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
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく， いいえ <input type="radio"/> おそらく， はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	術前補助療法について， ニボルマブ， イピリムマブ併用療法（ICI comb）， ニボルマブまたはペムブロリズマブ単剤療法（ICI mono）， 低分子性分子標的療法（TT）に分けてアウトカムの評価を行った． PICOの介入と対照のとおり「術前補助療法 vs 術後補助療法（Standard of Care）」の2群でRCTを行った試験はICI mono に1つ抽出され， 他に「術前補助療法 vs 術前補助療法以外」を比較したRCTはICI comb， TTに1つずつ抽出された． すべて第II相試験であった． このように海外では複数の臨床試験が行われ， 現在まさにその有効性が検討されつつある優先事項と考える．	

基準2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>全生存期間(OS)については、ICI comb (OpACIN)では術前補助療法群の2年OS 90%, 推定5年OS 90%, 術後補助療法群の2年OS 70%, 推定5年OS 70%であった。長期データであり両群に差があるが、症例数が少なく、統計解析できる試験の設計にはなっていなかった。</p> <p>ICI mono (S1801)では、フォローアップ期間が短く解析不能と記載されていた。TT (NCT02231775)では、HR 0.28 [95%CI 0.026-2.17]で有意差はなかったが、症例数が少なく、判断できない。観察研究については、非直接性やバイアスリスクが高く、判断が困難であった。PFSについては、ICI mono (S1801)で2年event free survival (EFS)が術前療法群で高かった (72% vs 49%)。症例数が多く、対照群の設定が現状のStandard of Careに設定されており重要なデータである。ただしフォローアップ期間が短いため、今後の解析結果を待つ必要がある。</p>	<p>術前補助療法の治療薬、単剤/併用、投与回数/期間には多くのバリエーションがあり、治療によって効果が異なると考えられる。OSを主な効果とする場合、現状でエビデンスはほとんどない。PFSも考慮するとS1801の結果は重要なエビデンスと考える。</p> <p>* S1801のEFSについて、原著にはHRは記載されていなかったが、その後に別の著者が書いたreviewには記載されていた (HR, 0.58; 95% CI, 0.39 to 0.87; P = .004; Long GV et al, DOI: 10.1200/JCO.22.02575)。</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 type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>Grade 3以上の副反応は、ICI comb (OpACIN)では、介入群、対照群ともに90%であり、RR 1 [95%CI: 0.75-1.34]であった。ICI mono (S1801)では、周術期 RR 2 [95%CI: 0.69-5.81], 術後補助療法期 RR 0.9 [95%CI: 0.47-1.73]であった。TT (NCT02231775)では、術前補助療法群14名に8件のGrade 3以上副反応が発生した。比率、RRは不明。切除不能例に対するTTと比較して新たに発見された副反応はなかった。いずれの試験も非盲検で、実行バイアス、検出バイアスが高い。S1801では術前補助療法群は術前補助療法期にGrade 3以上の副反応が7%発生したが、周術期や術後補助療法期のAE発生率は術後補助療法群と統計的な差がなかった。</p>	<p>OpACIN-neo trialでは、ICI combのうち、Ipi 1mg/kg+Nivo 3mg/kg併用群のpCR率が高く副作用の発生率が低いとの結果が示された。</p> <p>ICI comb vs ICI monoのRCT (Amaria 2018, Nat Med)で、ICI combのGrade3以上の治療関連副反応副反応のリスク比が8.73 [95% CI :1.29-59] となり、この試験はICI Comb群の副反応の多さから早期中止になった。</p>
基準4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>ICI comb, ICI mono, TTで術前補助療法を行わない対照群と比較したRCTは各治療法で1つずつあった。このうち現状のStandard of Care (ICIによる術後補助療法)を対照群としたものはICI mono (S1801)のみで、すべて第II相試験であった。S1801については観察期間が短く、十分結論を得るに至っていない。</p>	

基準5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>対象患者にとって関心のある主アウトカムはOSと設定しており、その相対的な重要性や価値に不確実性はない。次に重視されるアウトカムは、PFSと重篤な有害事象と設定しており、これについても不確実性はないと考える。コストとQOLについては個々の状況に応じてばらつく可能性はある。</p>	<p>重篤な副作用については、一過性のものと、永続的なものとではばらつきがある可能性がある。</p>
基準6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>RCT：ICI comb（OpACIN）では術前補助療法群の2年OS 90%、推定5年OS 90%、術後補助療法群の2年OS 70%、推定5年OS 70%であった。長期データであり両群に差があるが、症例数が少なく、統計解析できる試験の設計にはなっていない。ICI monoについては2年EFSで有望なデータがでているが、長期観察後の解析を未必要がある。TTについてはデータが不十分である。よって少なくともICI comb, ICI monoについては、比較対象である術後補助療法に対して優れている可能性がある。ただし、ICI combにはGrade3以上の治療関連副反応副反応のリスク比が8.73 [95% CI:1.29-59] となる報告もあり、おそらく介入が優れているとするにとどまる。</p>	<p>手術可能/不能の境界症例～手術不能症例に対して術前補助療法としてTTを行うことで、どの程度の症例が手術可能になるかを検討した観察研究が出版されていた。（Reductor trial）21人中18人が手術可能になり、17人でR0切除が可能であった。</p>

基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	術前補助療法 vs 術後補助療法（Standard of Care）でコストを比較した研究はなかった。Pathologic responseによって手術、術後補助療法を決める研究（PRADO：Reijers 2022）では、術前補助療法後のpathologic responseによってTLNDや術後補助療法が必要ない集団を見い出すことができれば、将来的にコスト削減につながる可能性があると考えられている。また、Pooled analysis（Menzies 2021）では、ICIによる術前補助療法はニボルマブ＋イピリムマブを短期間に投与することが、コストを下げ、患者の通院回数を減らせることができると考察されていた。また、population perspectiveになるが、システマティックレビュー（Gorry 2023）では、ICIによる術前補助療法が導入されると、再発が抑えられ、進行期治療を受ける患者が減ることによって、医療費が削減される可能性が指摘されている。しかし、真に削減されるかは今後の臨床試験で確認されるべきとされ、現時点では明確なエビデンスはない。	
基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	術前補助療法 vs 術後補助療法（Standard of Care）でコストを比較した研究はなかったが、ICI monoとTTについては用いる薬剤は術前補助療法と術後補助療法で同じであるため、必要な資源量は無視できるほどの差しかないと考える。ICI combは術後補助療法として使用されていないため資源の増加が想定される、その量はわずかであると考え、また、population perspectiveになるが、システマティックレビュー（Gorry 2023）では、ICIによる術前補助療法が導入されると、再発が抑えられ、進行期治療を受ける患者が減ることによって、医療費が削減される可能性が指摘されている。しかし、真に削減されるかは今後の臨床試験で確認されるべきとされ、現時点では明確なエビデンスはない。	

基準9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> <div>分からない</div>	<p>現時点では、PICOの介入と対照のとりの「術前補助療法 vs 術後補助療法（Standard of Care）」の2群でRCTを行った試験はICI mono に1つ抽出され、他に「術前補助療法 vs 術前補助療法以外」を比較したRCTはICI comb, TTに1つずつ抽出された。すべて第II相試験であった。観察期間も短く、アウトカムに対して確実なエビデンスはまだない。しかしながら、ICI combによる術前補助療法が術後補助療法に対して推定値であるが有意にOSを改善し、ICI monoが短期間の観察期間でEFSを改善しているため、本選択肢は利害関係者にとっておそらく妥当であると考える。</p>	
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	<p>術前補助療法はその有効性が示唆されている状況ではあるが、現時点において十分なエビデンスが確立していない。さらに東アジア人データは皆無である。よって本邦において、保険適用もない。よって現時点で術前補助療法の実行については困難であると言わざるを得ない。</p>	

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 ろくなし	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
臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有するメラノーマに対して術前補助療法は臨床研究の範囲で弱く推奨する
正当性
術前補助療法について、ICI comb, ICI mono, TTに分けてアウトカムの評価を行った。PICOの介入と対照のと おりの「術前補助療法 vs 術後補助療法（Standard of Care）」の2群でRCTを行った試験はICI mono に1つ抽出

され、他に「術前補助療法 vs 術前補助療法以外」を比較したRCTはICI comb, TTに1つずつ抽出された。すべて第II相試験であった。観察研究はICI comb、ICI mono、TTについてそれぞれ2-4の観察研究が抽出され、すべて症例集積研究であった。各治療法でRCT 1件と観察研究のみが抽出されたため、メタ解析はできず、定性的システマティックレビューを行った。アウトカムの指標として、OS、PFSについてはハザード比（HR）を抽出し、HRが記載されていない場合は、2年OS/PFS、median OS/PFSなどを抽出した。なお、PFSについては試験によってRFS、DFS、EFS、TTRなど異なる指標が使われていたため、類似した指標は主にRFS（術後から再発まで）、EFS（ランダム化からイベントまで）のいずれかに分類しまとめた。副作用についてはCTCAE Grade 3以上のイベントの発生率、およばリスク比（RR）を抽出した。研究によってイベントを観察する期間が異なる点（試験期間全体、術前補助療法期、周術期、術後補助療法期）に注意を要した。QOL、コストについては記載されている文献がごく限られていたため、その紹介にとどめた。

サブグループに関する検討事項

東アジア人または日本人を対象とした術前補助療法の研究はなく、これらの人種が含まれていることが明記された研究もなかった。人種の記載はないが、粘膜型メラノーマ症例の後ろ向き観察研究がMD Andersonから出版されている（Ho 2022: N = 36）。

実施に関わる検討事項

術前補助療法は海外の第二相試験から、その有効性が示唆されている状況ではあるが、現時点において十分なエビデンスは確立していない。さらに東アジア人データは皆無である。本邦において、保険適用もない。よって現時点で術前補助療法の実施については困難であると言わざるを得ない。

監視と評価

本邦で現時点では、術前補助療法は研究として実施するしかない。その際、日本人あるいは東アジア人における有効性（OS、PFS）や副作用について集積し、それを評価することが必要である。

研究上の優先事項

1. 現段階では、第II相試験しかなく、多くは症例数が少ない。また各研究が異なる患者集団、介入方法、対照群、アウトカムを設定しているため、メタ解析が不可能な状況である。特に問題なのは、現在出版されている多くの研究はICIやTTによる術後補助療法が標準化する前に策定された研究であるため、研究間で術後補助療法の設定に一貫性がなく、Standard of Careを対照とした研究がほとんどないことである（S1801はStandard of Careを対照としている）。そのため術前補助療法を行うことの優位性を示すためには、適切な術後補助療法と対照群を設定し、第III相試験を行うことが重要である。現在第III相試験のNADINA trialが行われており、この研究では、ニボルマブ+イピリムマブによる術前補助療法+（non-MPRの場合）ニボルマブによる術後補助療法 vs TLND+ニボルマブによる術後補助療法に群を分けている。
2. 術前補助療法の有無によるtime to event指標の差を見出すためには、十分な観察期間が必要である。S1801によって術前補助療法が短期的にEFSを改善することが示されたが、OSの改善を認めた研究はない。術後補助療法の長期予後に対する有用性は、術後補助療法や再発時の治療に影響されるため、それらも含めた長期の解析が必要である。
3. Pathologic responseがOS、RFSのサロゲートとなることが示されているが、長期的にも当てはまるのか検証する必要がある。
4. 現在、Standard of Careを対照としてQOLとコストを検討した研究がなく、術前補助療法の益と害のバランスがとれない。
5. 最適なICIの併用療法の組み合わせ、投与方法を検証する必要がある。今回のシステマティックレビューに含めなかったが、レマトリマブとニボルマブの併用療法がイピリムマブとニボルマブの併用療法より副作用が少ないとのデータが報告されている（NCT02519322; Amaria RN, Nature 2022）。また、ICIと分子標的療法の併用の試験も報告されており、最適な組み合わせを明らかにする必要がある（NeoTrio、DONIMI）。
6. 術前補助療法後に再発した場合に再治療が可能なのか、TTを使用してから再発した場合に耐性化を助長する可能性はないのかを検証する必要がある。
7. 術前補助療法の施行前にその奏効を予測するためのバイオマーカーを見出すことでより個別化した治療を行うことができ、コスト・QOLの改善に役立つ。すでにOpACIN-neoでTMBとIFN-gamma 発現がpathologic responseと関連することが示されており、DONIMI trialはIFN-gamma signatureによって術前補助療法を最適化することを目的として行われた。
8. 日本人（東アジア人）を症例に組み込んだ試験の実施が必要である。現在本邦で保険適用のある薬剤を用いた国内の試験は報告されていない。今回のシステマティックレビューでは取り上げなかったが、トリパリマブ（抗PD-1抗体）とアキシチニブ（キナーゼ阻害薬）による粘膜メラノーマに対する術前補助療法の第II相試験が北京大学から報告されている（Lian B, Ann Oncol 2023）。オーストラリアでは粘膜メラノーマを対象としたペムブロリズマブ+レンバチニブの試験が2023年に開始され進行中である（NeoPeLeMM: NCT05545969）。

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

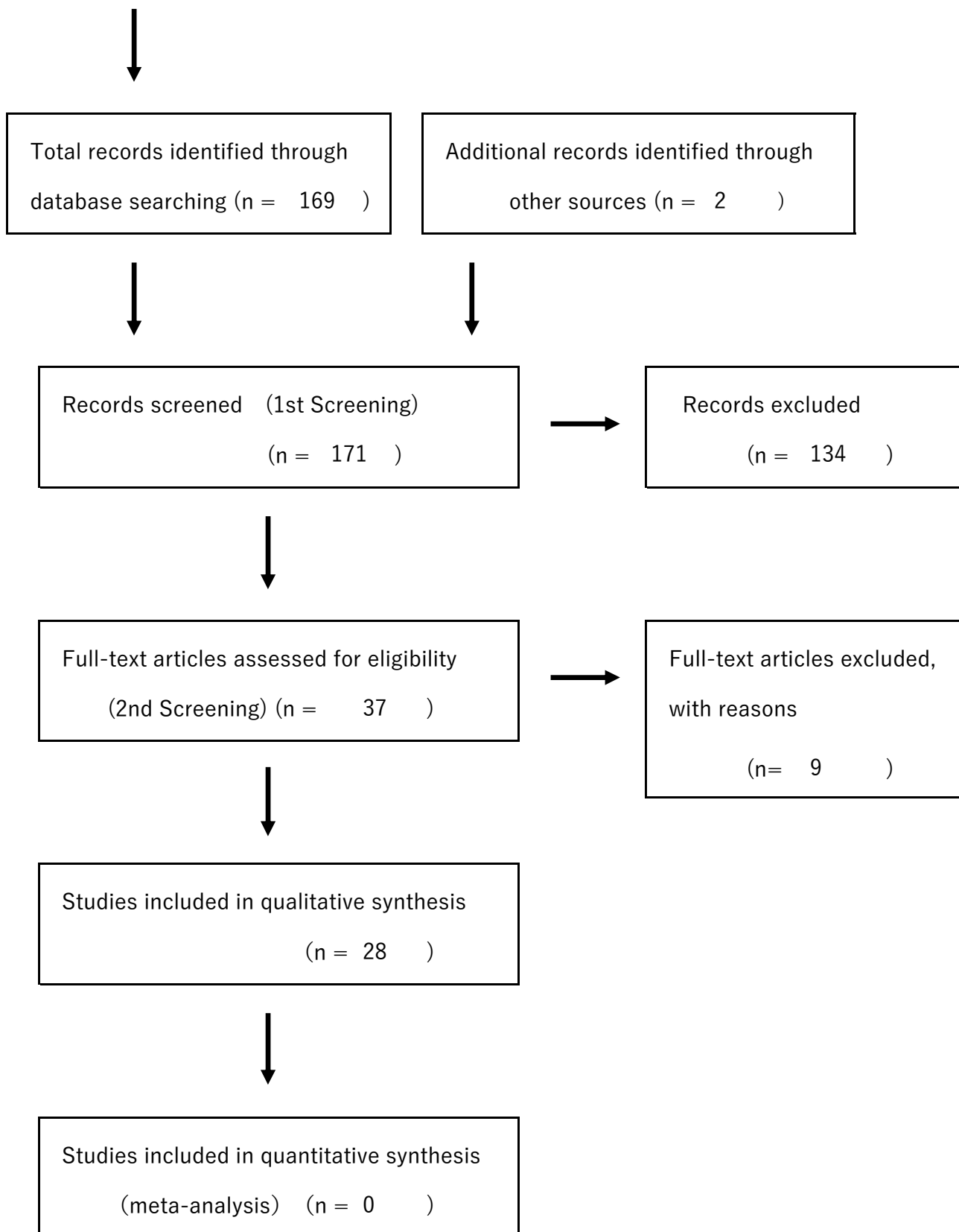
【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有するメラノーマに対して術前補助療法は
CQ：	5
データベース：	Pubmed
日付：	2023年11月23日(木)
検索者：	阿部

[illegible]

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(Cochrane)
151		3				20



【SR-3 二次スクリーニング後の一覧表】																		
採番	I-Type	デザイン	ID	研究コード	文献	研究デザイン	P	N数	I (詳細)	C	Endpoint	median followup	O (OS)	O (PFS)	O (AE)	O (コスト)	O (QOL)	コメント
o	comb	RCT	36989829	OpACIN、OpACIN-neo	2023 Zijlker	OpACIN、OpACIN-neoのデータと手術群の後ろ向きの比較	st III patients from prospective biobank, OpACIN, OpACIN-neo	120 NT 44 upfront surgery 76	NT NI+IP	upfront surgery	surgical outcomes		NR	NR	postoperative complication, postoperative morbidity, duration of surgery, textbook outcomes (re-ope within 30min, R0 resection, prolonged hospital stay, no re admission, no g2-4 complication)に差はなかった。	NR	NR	upfront surgery群は有意に高齢で、高Stage、腫瘍郭清が多かった。これらは術後合併症の差に影響した可能性あり。
	comb	RCT	36681299	OpACIN、OpACIN-neo	2023 Versluis	long term data of two RCTs	OpACIN、OpACIN-neo	OpACIN 20 OpACIN-neo 86	Blank 2018 Rozeman 2019 参照	Blank 2018 Rozeman 2019 参照	RFS(surgery~) EFS(randomization~) DMFS(surgery~) OS(randomization~)	OpACIN 69M、OpACIN-neo 47M	median OS not reached OpACIN(median FU 69M) NT群 estimated 5y OS 90% AT群 estimated 5y OS 70%	median RFS not reached OpACIN(median FU 69M) NT群 estimated 5y RFS 70% EFS 70%	OpACIN-neo pRRのうち3人にイベント1人はirAE脳炎で死亡、2人はメラノーマ再発 NT期間中に病状が進行2名。全身療法を受けたが、randomizationの22M、27M	NR	NR	NT後の再発に関連する最も強い因子はpRR。ただし、今後の研究でpRRとMPRのどちらで層別化すべきかは検討の余地あり。
o	mono	case series	37414215	Huang	2023 Sharon	P1b, single arm, followup	st IIIB,C, IV	30 (Huangのデータに1例追加)	NT: PE 1回 3w later ope AT: PE 3w毎 1y	none	primary 5y RFS secondary 5y OS recurrence pattern DFS (surgery~recur) OSの定義なし	61.9M	5y OS MPR群 (n=8) 100% non-MPR群 72.8%	5y DFS MPR群(N=8) 75% non-MPR群 63.6%	NR	NR	NR	MPR群も再発は起こりうる ことがあらかになった。ただし2例とも3年以上経過してから。
o	mono	RCT(single armデータ採用)	36920329	DONIMI	2023 Reijers	RCT IFNg signatureでNTをde-escalation or escalation できるか	st III macroscopic de-novo or recurrent melanoma	① NI群 N=10	① NI ② NI+DO IFNg-L ③ NI+DO ④ NI+IP+DO DO:domatinostat NI: 240 mg, q3w IPi: 80mg, q3w	none	safety, feasibility patho response RFS, EFS, OS定義なし	19.7M	①death 0 at data cut off	① median PFS not reached 24M RFS 100% median EFS not reached	① NI arm: 全例NI2回投与。G3 TRAE 0%。AT phaseで1例G3 AE。surgery-related g3 AE 3/10 (30%)	NR	NR	① ORR 50% pRR 90% pCR 80% pPR 10% Domatinostatの効果はみられなかった。 IFNg-Hの場合、PD1単剤でも高いpCRが得られた。
o	mono	RCT	36856617	S1801	2023 Patel	P2, RCT	18歳以上、末端/粘膜含む、st IIIB-IVC、リンパ節1.5cm以上、ICI以外のAT・RT歴は許容、除外基準: ICI投与歴、自己免疫疾患、肺結核メラノーマ、脳転移	I 154 acral 4 mucosal 4 C 159 acral 5 mucosal 0	NT: PE 3回 AT: PE 15回 PEは200mg 3週毎	AT: PE 18回	Primay EFS (randomization~進行、手術延期、手術合併症、ATを遅らせる副作用、術後再発、死亡) AT開始前のイベントはすべて84日とカウント。NTでCRになり	14.7M	Data cut off までの死亡はNT 14、AT 22。OSのKaplan-meierグラフがsupplementaryにあるが、死亡数が少ないため統計解析できないとして、それ以上	EFS at 2y: NT 72%、AT 49% NT benefitはサブグループにも見られなかったが、いくつかのサブグループ (末端、粘膜) はサンプルサイズが小さく結論を出せなかった。 両群でPEに関連した死亡は	NR	NR	NT群: NT後のCR 9/142(6%)、PR 58/142 (41%)、pCR 28/132 (21%)、pPR 手術を受けなかった症例: NT群 17/144 (12%) AT群 8/159 (5%)	
o	rev	sys rev	36648215		2023 Gorry	systematic review, meta analysis												meta analysis: Rozeman 2019, Amaria 2018, Blank 2018. Including other studies (IFNalpha)
x	TT	case series	35452004	reductor	2022 van der Hiel	a side study of reductor trial (Blankenstein 2021) case series	unresectable BRAF-mut st III	20	NA; DA+TR 8w			36M	NR	NR	NR	NR	NR	9/18 pCR or near pCR 9/18 pPR or pNR PET/CTはpathologic responseの予測には使えないが、再発の検出には有効
	multiple	case series	35797609		2022 Rhodin	prospective case series	st IIIB-IV 過去にICIを受けた患者を含む	41 systemic NT PD1 16 PD1+IPi 10 TT 14 PD1+IPi+TT 1 median 3M (range 1-12) TVEC 2	none				NTの種類別のデータなし	pCR/non-pCRで層別化したRFSデータがあるが、NTの種類別のデータなし	32/43が手術を受けた 手術受けなかった9人のうちPD 3 ongoing systemic therapy 1 clinical response 7	NR	NR	
o	comb	case series	35661157	PRADO	2022 Reijers	prospective case series pathologic responseによって手術、ATを縮小できるか	st IIIB-D	99	NT IP 1mg/kg, NI 3mg/kg, 2回3w毎 ① MPR: observe ② pPR: TLND ③ pNR: TLND+AT(NI or TT, 52w) ± RT	none	pRR, 24M RFS of MPR-arm and pNR-arm primary objective: confirmation of pRR MPR群でTLNDをしなければならぬ。pNR群のRFS at 24MがOpACIN、OpACIN-	28.1M	mOS not reached 24M OS 95%[91-99]	mRFS, mEFS not reached 24M RFS 85%[78-92] 24M EFS 80%[72-88] 24M DMFS 89%[83-96]	10/99(10%)はAEのためNT 1回しか投与できなかった 3名はG3-4 irAEで手術延期 術前評価で6人(6%)に遠隔転移。94/99(95%)がILN切除を受けた。 12w G3-4 irAE: 22% ALT increase 7%	MPR群でTLNDやATを行わないことで、将来的にコスト削減につながる可能性がある	ILN切除のみ群は12wで	pCR 48% near pCR 12% MPR 61% pPR 11% pRR 72% 原発巣のPDL1発現がpRRと相関
o	mono, tt	RCT	none	NeoTrio	2022 Long (abs only)	RCT	st III (no intransit) BRAFmut	60 ①20、②20、③20	6w of NT then CLND then AT with PE 46w NT: ① PE 200mg 2回 ② DA+TR 1w then PE 2回 ③ DB + TR + PE	none	Primary: pCR, pRR at 6w Secondary: RECIST RR at 6w EFS, RFS, OS, AE, translational endpoints	20M	not reached	1y EFS ① 80% ② 80% ③ 79% Event: progression before surgery, recurrence after surgery or death. Recurrences were seen in those with pCR/near pCR in BRAF-TT containing arms, but not in vembo, ALONE	fatigue(65,70,70%) pyrexia(0,25,85%) rash(50,35,35%) G3/4(30,25,55%) Rx interruptions during NT(0,15,95%)	NR	NR	pCR ① 30% ② 20% ③ 50% pRR ① 55% ② 50% ③ 80% CR ① 10% ② 0 ③ 30% ORR ① 60% ② 45% ③ 70% Post NT surgical operability was the same or improved in 81%.
o	comb, mono	case series	36324592	Ho 2022	2022 Ho	retrospective case series、粘膜メラノーマ	resectable mucosal melanoma (MD Anderson、入癌記載なし)、LN or intransit metastasis: 47% NT:全例 PD1+CTLA4 78% PD1 19% CTLA4 3% surgery 75% progression 16% CR 8%	36	ICIs	none	EFS, OS, ORR, PRR, toxicities EFS: from start of treatment to first progression OS: start of treatment~	37.9M	median OS not reached 2y OS 64% 3y OS 55% pCR-pPR 80% pNR 40%	median EFS 9.2M 2y EFS 36% 3y EFS 29% pCR-pPR 60% pNR 18% 3 pts: NAでCRとなり手術受けなかった。Disease free at 35.5, 43.7, 73.8M.	6/36 pts (17%) progression to unresectable disease during AT phase G3/4 AE 14/36 pts(39%) 13/14 PD1+CTLA4 1/14 PD1	NR	NR	ORR 47% pRR 35% MPR 26% pPR 10%
o	comb	case series	33735809	Versluis 2021	2021 Versluis	retrospective case series、NTは原発巣やintransitにも効果あるか?	OpACIN、OpACIN-neo, PRADO、その他の患者、NTとしてNI+IP投与された患者	7 1名はtrial外の症例 primary mel 4 in-scar recur 2 in-transit meta 1	NI+IP (combination or sequential)	none		51w post ope	NR	NR	NR	NR	NR	NT NI+IPiに対して、原発巣、intransitは所属リンパ節と同様のpathological responseをしめす。
o	comb	RCT	33558721	OpACIN、OpACIN-neo	2021 Rozeman	Post hoc解析? IFNγとTMBがpRRと予後の再発の予測のバイオマーカーとなるか。	OpACIN、OpACIN-neo参照	OpACIN、OpACIN-neo参照	OpACIN、OpACIN-neo参照	OpACIN、OpACIN-neo参照		OpACIN 48M、OpACIN-neo 24.6M	OpACIN 48M OS NT arm 90% AT arm 70% OpACIN-neo 24M OS 全群 94.8% IP3NI1 93.3% IP1NI3 95.5% sequential 96.2%	OpACIN 48M RFS NT arm 80% AT arm 60% OpACIN-neo medianRFS, EFS not reached 24M RFS 全群 84%[76-92] IP3NI1 90% IP3NI2 72%	OpACIN 48M RFS NT arm 90% AT arm 90% OpACIN-neo IP3NI1 43% IP1NI3 27% sequential 54% 多くははじめの12w以内に発生	NR	NR	IFNg scoreとTMBがpRRの予測因子となる。この結果がDONIMI studyにつながる。
o	rev	sys rev, meta analysis ?	33558722	OpACIN、OpACIN-neo、Amaria1、Amaria2、Long、Huang	2021 Menzies (INMC)	pooled data analysis from 6 clinical trial	st III with nodal metastasis	192 NI+IP 104 PD1 37 BR+ME 51 手術を受けた人は189	NI+IP PD1 BR+ME のいずれか。さまざまなレジメン	none	pathological responseとclinical outcomeの関連を示す	1y OS 90% 2y OS 87% pCR 95% no pCR 83% TT 86% ICI 88% Combi 96% Mono 76% ICIでpCR~pPR群はOS 99%、pNRは72% TTでpCR群は2y OS 91%	2y OS 87% pCR 89% no pCR 50% 各pathological responseで層別化したKaplan meierあり ICIでpCR~pPR群は2y RFS 96% TTでpCR群は2y RFS 79% st IIIBはIIICと比較して	各pathological responseで層別化したKaplan meierあり ICIでpCR~pPR群は2y RFS 96% TTでpCR群は2y RFS 79% st IIIBはIIICと比較して	ICIによるNTにおいてはshorter total duration of NT with NI+IPがコスト的によく、患者の通院回数も減らせる。	NR	NR	pCR, near-pCR, pPR, pNR whole 40%, 11%, 14%, 35% TT 47%, 0%, 20%, 33% ICI Combi 43%, 18%, 14%, 25% ICI mono 20%, 6%, 9% ,66% pathological responseは再発と強く関連し、surrogate markerとなる。TTの場合はpCR、ICIの場合はpCR~pPRがOS、RFS改善。
o	tt	case series	35008274	Czamecka 2021	2021 Czamecka	prospective case series	resectable bulky st III or resectable st IV, PS<1	46 DA+TR 37 VE+CO 3 VE 5 DA 1 NT at least 12w (median 16w) AT 40w TT	DA+TR 37 VE+CO 3 VE 5 DA 1 NT at least 12w (median 16w) AT 40w TT	none	PFS(EFS) DFS OS(NT-Death)	3.2y	mOS not reached 1y OS 91.1% 2y OS 75.6% 3y OS 67.2% 95% CIあり	全体 mDFS 1.53y mPFS 2.06y pathologic responseで層別化したDFS、PFSデータがあるが、全体のデータはない。	no treatment discontinuation due to toxicity, consent withdrawal, progression during NT No new specific complication of surgery	NR	NR	全例手術できた R0 resection 78% pCR 10 near pCR 10 viable cells>10% 26
o	rev	sys rev	33920967		2021 Boula	systematic review of 8 P2 trials	resectable st III or IV	450										
o	tt	case series	32739408	Amaria 2018、NeoCombi	2020 Tetzlaff	Post hoc analysis of 2 trials (NeoCombi & Amaria 2018) NT BR+MEの効果を予測する病理組織学的所見の解析	st IIIB-C or oligometastatic st IV、BRAFV600E/K	59	BR+ME 2つのtrialでNTの期間異なる	none	RFS、DMFS、OS (all survival measured from surgery)	24M	OS 12M 98% [95-100] 24M 86% [77-96] 36M 74% [59-92] [95% CI] RFS(recurrence FSI) 12M 73%[62-85] 24M 43% [32-59] 36M 41% [29-57] DMFS 12M 85% [76-95] 24M 78% [67-91] 36M 78% [67-91]	NR	NR	NR	NR	pCR 29 (49%) pPR 13 (22%) pNR 17 (29%) (near pCRは定義されていない) pCR, hyalinized fibrosis がlonger RFSと関連

ICI	case series	31898103		2020 Song	retrospective case series	st IIIB-D (AJCC8) , in-transit や2 regional LN basin meta は許容 NT arm 24/41は Huang 2019と重複	59 NT 41 AT 18	NT: one or two cycles of ICI (combi or mono) AT after surgery	AT: ICI after LND		disease free survival (DFS), locoregional recurrence free survival(LRFS), distant disease free survival(DDFS), melanoma spesific survival(MSS)				NT arm, AT arm 全員が手術受けられた		pCR 5/39(13%) pPR 23/39(59%)	
comb	RCT	CN02355876	OpACIN-neo	2020 Rozeman	RCT, update report	OpACIN-neo	86	OpACIN-neo	none			24.6M	mOS not reached	mRFS, EFS not reached 24M RFS 84%[76-92] path res 97%[93-100] non path res 36%[17-74] 24M EFS 82%[74-91]	G3以上の人数記載なし 症状毎の%は記載あり。 Ongoing G3以上 irAE 3% surgery related AE 38%(grade 記載なし)	NR	NR	
	review	32025932		2020 Pelster														
ICI	case series	32488521		2020 Levine	retrospective case series NT前に生検、FACSして exhausted T cell を評価、そのほか患者の好み、臨床情報を加味してNTの種類を決定。	st III or IV, oligometastatic mucosal 1例含む 71% were immunotherapy naive	17 PD1 9 PDL1 1 NI+IP 7	PD1 PDL1 NI+IP 投与方法や回数の記載なし		ORR, RFS (surgery or CR→progression) OS (enrollment→) AE								CR 12/17, PR 4/17, SD 1/17 手術は11例 pCR 8/11
tt	case series	31329344	Eroglu 2020	2020 Eroglu	retrospective case series	st IIIC or IV(AJCC7), BRAF mut, no AT	23 BRAFi mono 8 VE+CO 2 DA+TR 12 EN+BI 1	BRAFi mono VE+CO DA+TR EN+BI NT duration: パラパラ median 6.6M no AT unless eventual relapse	none			43M	pCR群とnon-pCR群で比較したOSのKaplan-meierあるが、数値データなし pCR群は72M OS 100%	mRFS from NT (mEFS) 65.4M[24.3-not reached] mRFS from surgery (mRFS) 56.6M[10.2-not reached] pCR群とnon-pCR群でRFSの比較データあり。	NR	NR	NR pPRやnear pCRではpNRとおなじくらい再発があったので、pCRが舌かが予後判定に重要	
comb	RCT	31160251	OpACIN-neo	2019 Rozeman	P 2, RCT	18歳以上、St III、PS 0-1、測定可能なリンパ節転移有、LDH正常。除外条件：ICI使用歴、遠隔転移、自己免疫、6か月以内にintransit歴なし	86	①N=30：IP 3, NI 1mg/kg 3週毎、2回 ②N=30：IP 1、NI 3mg/kg 3週毎、2回 ③N=26：IP 3mg/kg 3週毎2回、then NI 3 mg/kg 2週毎2回 ・手術は6週目 ・No AT	none	Primary irAE (G3以上) radiological ORR at w6 pRR Secondary RFS at 3yrs Late Aes EFS OS	8.3M	NR	EFS、RFSのいずれも未達	①12週以内のG3-4 irAE 12(40%)、副作用中止4(13%)、肝障害6、晩期irAEで一人死亡、irAE手術遅延1 ②G3-4 irAE 6(20%)、副作用中止5(17%)、2人以上に発生したG3以上AEなし、irAE手術遅延0 ③G3-4 irAE 13(50%)、副作用中止8(31%)、大腸炎5、irAE手術遅延2	NR	NR	pRR ①24(80%)、②23(77%)、③17(65%) ORR ①19(63%)、②17(57%)、③9(35%) 病理医のみブラインド ongoing additional extension cohortあり IFNgamma signatureが再発と関連 PD-L1発現はpRRと関連せず	
tt	case series	31171444	NeoCombi	2019 Long	P2, single arm	18歳以上、resectable st IIIB-C (AJCC7), BRAFV600mut, PS 0-1, 原発巣の手術歴とRTは許容。37%がLDH上昇あり (high risk population)。	35	NT DA+TR 12w followed by surgery and AT 40w	none	primary pCR, ORR secondary AE,biomarker RFS(EFS) OS(NT→death)		27M	mOS not reached 1y OS 100%[100-100] 2y OS 93.8%[85.9-100]	mRFS 23.3M[17.7-not reached] 1y RFS 77.1%[64.4-92.4] 2y RFS 43.4%[28.6-65.7] mDMFS 30.6M[23.2-not reached] pCRが舌かて層別解析あり	no pts progressed during NT G3/4 TRAE 29% G3 surgical complications 26% no treatment related death	NR	NR	CR 46%, PR 40%, SD 14%, PD 0 pCR 49%, non-complete pathological response 51%
mono	case series	30804515	Huang	2019 Huang	single arm, prospective? Biomarker analysis	st IIIB/C or IV BRAFi使用歴は許容 脈絡膜、粘膜Mは除外	29	NT前に生検、全例PE 1回、3w後に手術し、AT	none	DFS (surgery→recur) pathological response OSの定義なし		25M	2y OS 93%	mDFS not reached 1y DFS 63%[SEM ± 9%]	PEや手術に伴う通常のAE以外のunexpected AEはなかった。手術やATの遅延はなかった。 G3 AE rash 10%, arthralgia 3%, neutrophil count 3%, anaphylaxis 3%, anemia 3% (患者数不明)	NR	NR	pCR 5/27, MPR 3/27
ICI	case series	30796152		2019 Alvarez	retrospective case series	cases with brain meta treated with ICI	142											
tt	case series		Reductor	2019 Blankenstein	prospective, single arm, p2	unresectable st IIIC or oligometastatic (≦ 3 meta) st IV, AJCC 7th, BRAF-mut 9名43%はunknown primary 2名はALM	21	NT DA+TR 8w 手術 no AT (adjuvant RT 2名)	none	rate of R0 resection pathologic response RFS(surgery→) PFS(EFS) (day of admission for tt→) OS(day of admission for tt→)		50M	1y OS 100% 2y OS 85%[70-100]	手術を受けた18人では median RFS 9.9M [7.52-not reached] 21人全員ではmedian PFS(EFS) 12.4M [8.67-not reached]	2名はNA phaseでPD G3 AE 19% surgical complication: G3 seroma 3人、G3 wound infection 4人	NR	NR	18/21が切除可能だった。R0切除は17人 CR 5%, PR 76%, SD 5%, PD 10% pCR 6/18, near pCR 3/18, pPR 4/18, pNR 5/18
multiple	case series	29228467		2018 Jakub	retrospective case series	resectable & unresectable st III, 粘膜と脈絡膜Mは除外 39%にintransitあり	23 resectable 16 unresectable 7	ICIs、TT、殺細胞性薬、IL2による NT 1st-2nd lineの治療	none	OS (from the date of diagnosis of advanced regional nodal disease) PFS (from NT)		41M	5y OS 84% 治療の種類別のデータなし	mPFS 11M 治療の種類別のデータなし	NR	NR	second line NTまでに6/23 (74%) がCR 11/22がNT+手術でdisease free 合わせて 17/23 (74%) が disease freeになった first line NT でPDとなった11人中、9人がsecond line NTを受け、CR 4、PR 2、SD 4 NT 9/10でpathologic response評価できた。	
comb	RCT	30297911	OpACIN	2018 Blank	P1b RCT	st IIIB-C with palpable disease	20 NT群 10人 AT群 10人	NT群 NI+IP 2回 CLND NI+IP 2回 IP 3mg/1g, NI 1mg/kg 3週毎	AT群 CLND NI+IP 4回	Co-Primary safty, feasibility of NT, immune activating capacity RFS (surgery→) OS(randomization→)		25.6M	24M OS NT 90% AT 70%	24M RFS NT 80% AT 60%	no unexpected serious AE no surgery related AE 投与回数 NT arm 4回 1、2回(NT) 7、1回(NT) 2 AT arm 4回 1、3回 3、2回 5、1回 1 G3-4AEは両群に9/10で発生知られたNI+IPの副作用以外のものはなかった	NR	NR	pRR 7名のうち、Median FU 21.6Mで再発 0 TIL、TCR解析も行った。NTは末梢血中に tumor resident T cell cloneを増やした。T cell clone の増加、腫瘍組織でのCD3・B2M・PD-L1の発現、IFNγ産生がNT/ATにか
tt	RCT	29361468	Amaria 2018, Lancet	2018 Amaria Lancet	P2、RCT、TT vs SoC、バイオマーカ	st III or oligometastatic IV, BRAFV600E/K, PS 0-1, BRAF/MEK使用歴なし 除外基準：骨、脳転移など切除不能例	14 C 7	14名中1名はNT受けず、1名はNTでPRのため手術受けず。その後のこの2名のデータは含まれない。	Standard of Care: 手術 ±AT (7名中1名がAT、6名は経過観察) ATは生物化学療法			18.6M	no between group difference 2y OS NT: 85%くらい SoC: 65%くらい	median EFS NT: 19.7M (16.2-ne) SoC: 2.9M(1.7-ne) hazard ratio 0.016 (0.00012-0.14) ne: not estimable 2y EFS NT: 50%くらい SoC : 0 median DMFS NT: not reached (16.2-ne) SoC: 7.7M (2.3-ne) HR 0.024(95% CI 0.0017-0.28)	no G4 AE or death G3 AE in NT arm diarrhea 15% pyrexia 8% dehydration 8% rash 8% wound infection 8% atrial fibrillation 8% syncope 8% AEによる手術遅延はなかった	NR	NR	21名の中間解析でstandard of case に対するNTの優位性が示されたため、SoC群のエントリー中止。 NT arm pCR 58% pPR 17% pNR 25% 群間のage, PS, LDHの違いが結果に影響した可能性あり
comb, mono	RCT	30297909	Amaria 2018, Nat Med	2018 Amaria, Nat Med	P2、RCT、NI+IP vs NI バイオマーカ	st III (B-D) 、 oligometastatic IV acral/mucosalなし AJCC 7th	23 ① 12 ② 11	① NT NI 4回 AT NI 13回まで ② NT NI+IP 3回 AT NI 13回まで NI: 3mg/kg 2w毎 NI+IP: IP 3mg/kg, NI	なし	ORR pCR PFS(EFS)(randomization→) RFS (surgery→) DMFS(randomization→) OS(randomization→)		15M	median OS not reached 1y OS NI+IP 100% NI 91%	median RFS not reached 1y RFS NI+IP 83% NI: 60% 1y DMFS	NI+IP: G3 trAE 73% NI: G3 trAE 8% no G4/5 trAE During postope & AT phase, additional G3 AE 2(16%) in NI arm and 1(9%) in NI+IP arm	NR	NR	NI群で病状進行のため手術不能ができたこと、他のスタンダードでよりよいCombレジメンが明らかになったことから早期中止になった。 NI+IP: ORR 73%, pCR 45%
tt	case series	28650570	Zippel 2017	2017 Zippel	case series	marginally resectable or unresectable, BRAF V600E	13 VE 7 DA 3 DA+TR 3	NT 6-8w VE DA DA+TR AT : NTと合わせて1年間継続	none	successful resection pathological response		20M	1/13 dead	10/13 remained free of disease	No G3-4 AE 1/13 progressed and died before surgery no perioperative complication	NR	NR	12/13 clinical response successful R0 resection in all cases pCR 4/13 minimal residual tumor 8/12
NI+IP	RCT	CN01438331	OpACIN	2017 Rozeman	RCT, update report													
NI+IP	RCT	CN01397850	OpACIN	2017 Rozeman	RCT, update report													
tt	case series	26731560	Sloot 2016	2016 Sloot	retrospective case series	unresectable, BRAF V600E TTで15人中6人が手術うけられた。	15 VE 11 DA+TR 3 DA+TR or Placebo 1	BRAFi ± MEKi。 Median treatment duration: 6M 術後に進行しなければAT TTは行わず	none			25.4M	手術を受けた6人のうち4人は2年以上生存、2名は再発なく24.9M、39.5M生存。1名は脳転移でたがRTうけactive diseaseなく生存 (25.6M)	手術を受けた6人のうち2名は再発なく24.9M、39.5M生存。	手術を受けた6人に周術期合併症なし	NR	NR	ORR 73.3% CR 1, PR 10, SD 2, PD 2 PRのうち6人が手術を受けた (Median duration of TT 4.7M) pRR 4/6はpPR、うち2名はpCR (responseの定義は最新のものと異なる)

o	mono	case series	26380086	Tarhini	2015 Tarhini	case series, バイオマーカー	st IIIB-IV	33 cutaneous 26 acral 3 mucosal 5 unknown pri 1 intransit 18	NT IP 10mg/kg 3 w 毎 2回 AT IP 10mg/kg 3 w 毎 2回	none	median PFS PFSの定義記載なし	17.6M	probability of survival at 12M 97% [78-99]	median PFS [10.8M[6.2-19.2] 12M PFS 47%[29-63]	g3 AE Amylase/Lipase 9%, Diarrhea/Colitis 14% Hepatitis 6%, rash 3%, fatigue 3%, Nausea 3%, Vomiting 3% 患者数は不明	NR	NR	
	mono	case series	24498358	Tarhini	2014 Tarhini	case series	st IIIB-IV	33 cutaneous 26 acral 3 mucosal 5 unknown pri 1 intransit 18		none	median PFS PFSの定義記載なし	17.6M	probability of survival at 12M 97% [78-99]	median PFS [10.8M[6.2-19.2] 12M PFS 47%[29-63]	g3 AE Amylase/Lipase 9%, Diarrhea/Colitis 14% Hepatitis 6%, rash 3%, fatigue 3%, Nausea 3%, Vomiting 3% 患者数は不明	NR	NR	

【SR-4 参考文献リスト】

	文献ID	書誌情報				
採用論文	2023 Zijlker	Surgical outcomes of lymph node dissections for stage III melanoma after neoadjuvant systemic therapy are not inferior to upfront surgery.	Eur J Cancer	2023	185	131-138
	2023 Versluis	Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials.	Ann Oncol	2023	34(4)	420-430
	2023 Sharon	Long-term outcomes to neoadjuvant pembrolizumab based on pathological response for patients with resectable stage III/IV cutaneous melanoma.	Ann Oncol	2023	34(9)	806-812
	2023 Reijers	IFN- γ signature enables selection of neoadjuvant treatment in patients with stage III melanoma.	J Exp Med	2023	220(5)	
	2023 Patel	Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma.	N Engl J Med	2023	388(9)	813-823
	2023 Gorry	Neoadjuvant treatment for stage III and IV cutaneous melanoma.	Cochrane Database Syst Rev	2023	1(1)	CD012974
	2022 Reijers	Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial.	Nat Med	2022	28(6)	1178-1188
	2022 Ho	Neoadjuvant checkpoint inhibitor immunotherapy for resectable mucosal melanoma.	Front Oncol	2022	12	1001150
	2021 Versluis	Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in synchronous clinical stage III melanoma.	Eur J Cancer	2021	148	51-57
	2021 Rozeman	Survival and biomarker analyses from the OpACIN-neo and OpACIN neoadjuvant immunotherapy trials in stage III melanoma.	Nat Med	2021	27(2)	256-263
	2021 Menzies	Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC).	Nat Med	2021	27(2)	301-309
	2021 Czamecka	Efficacy of Neoadjuvant Targeted Therapy for Borderline Resectable III B-D or IV Stage BRAF (V600) Mutation-Positive Melanoma.	Cancers (Basel)	2021	14(1)	
	2021 Boulva	Contemporary Neoadjuvant Therapies for High-Risk Melanoma: A Systematic Review.	Cancers (Basel)	2021	13(8)	
	2020 Tetzlaff	Histopathological features of complete pathological response predict recurrence-free survival following neoadjuvant targeted therapy for metastatic melanoma.	Ann Oncol	2020	31(11)	1569-1579
	2020 Rozeman	Twenty-four months RFS and updated toxicity data from OpACIN-neo: a study to identify the optimal dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in stage III melanoma	Journal of clinical oncology	2020	38(15)	
	2020 Eroglu	Neoadjuvant BRAF-targeted therapy in regionally advanced and oligometastatic melanoma.	Pigment Cell Melanoma Res	2020	33(1)	86-95
	2019 Rozeman	Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial.	Lancet Oncol	2019	20(7)	948-960
	2019 Long	Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial.	Lancet Oncol	2019	20(7)	961-971
	2019 Huang	A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma.	Nat Med	2019	25(3)	454-461
	2018 Blank	Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma.	Nat Med	2018	24(11)	1655-1661
	2018 Amaria	Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial.	Lancet Oncol	2018	19(2)	181-193
	2018 Amaria	Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma.	Nat Med	2018	24(11)	1649-1654
	2017 Zippel	Perioperative BRAF inhibitors in locally advanced stage III melanoma.	J Surg Oncol	2017	116(7)	856-861
	2016 Sloot	BRAF inhibition for advanced locoregional BRAF V600E mutant melanoma: a potential neoadjuvant strategy.	Melanoma Res	2016	26(1)	83-7
	2015 Tarhini	Baseline circulating IL-17 predicts toxicity while TGF- β 1 and IL-10 are prognostic of relapse in ipilimumab neoadjuvant therapy of melanoma.	J Immunother Cancer	2015	3	39
	2014 Tarhini	Immune monitoring of the circulation and the tumor microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neoadjuvant ipilimumab.	PLoS One	2014	9(2)	e87705
不採用論文	2022 van der Hiel	18F-FDG PET/CT During Neoadjuvant Targeted Therapy in Prior Unresectable Stage III Melanoma Patients: Can (Early) Metabolic Imaging Predict Histopathologic Response or Recurrence?	Clin Nucl Med	2022	47(7)	583-589
	2022 Rhodin	Multicenter Experience with Neoadjuvant Therapy in Melanoma Highlights Heterogeneity in Contemporary Practice.	Ann Surg	2022		
	2020 Song	Neoadjuvant Versus Adjuvant Immune Checkpoint Blockade in the Treatment of Clinical Stage III Melanoma.	Ann Surg Oncol	2020	27(8)	2915-2926
	2020 Pelster	Neoadjuvant Immunotherapy for Locally Advanced Melanoma.	Curr Treat Options Oncol	2020	21(2)	10
	2020 Levine	Tumor Immune Profiling-Based Neoadjuvant Immunotherapy for Locally Advanced Melanoma.	Ann Surg Oncol	2020	27(11)	4122-4130
	2019 Alvarez	Upfront Surgical Resection of Melanoma Brain Metastases Provides a Bridge Toward Immunotherapy-Mediated Systemic Control.	Oncologist	2019	24(5)	671-679
	2018 Jakub	Neoadjuvant systemic therapy for regionally advanced melanoma.	J Surg Oncol	2018	117(6)	1164-1169
	2017 Rozeman	Neoadjuvant ipilimumab + nivolumab (IPI+NIVO) in palpable stage III melanoma: updated data from the OpACIN trial and first immunological analyses	Journal of clinical oncology	2017	35(15)	
その他の引用論文	2022 Long	NeoTrio: Randomized trial of neoadjuvant (NAT) pembrolizumab (Pembro) alone, in	Journal of clinical oncology	2022	40(16)	(abs only)
	2019 Blankenstein	Neoadjuvant Cytoreductive Treatment With BRAF/MEK Inhibition	Ann Surg	2021	274(2)	383-389

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマ CQ5
対象	臨床的な領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマ
介入	抗PD-1抗体、抗PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体、ないしはBRAF/MEK阻害薬を用いた術前補助療法
対照	術後補助療法のみ

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

アウトカム		グレード3以上の有害事象																		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）									
		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	コメント	コンシール	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム報告	選択的アウトカム報告	中止	早期試験	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）	（効果指標）	信頼区間
S1801	RCT	0	0		-2	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	-1	NT - ope 141 AT 131	NT - ope 5 AT 18	NT - ope 4 AT 14	NT 152 ope 127 AT 113	NT 11 ope 9 AT 14	NT 7 ope 7 AT 12	RR	NT - ope 2.00 AT 0.90	NT - ope 0.69-5.81 AT 0.47-1.73

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマ CQ5
対象	臨床的な領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマ
介入	抗PD-1抗体、 抗PD-1抗体＋抗CTLA-4抗体、 ないしはBRAF/MEK阻害薬を用いた術前補助療法
対照	術後補助療法のみ

*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		グレード3以上の有害事象(irAE, trAE) (surgical complication) を含めず																								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*																																							
		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 イン	ラン ダム 化	メン ト シ ール	盲 検 化	盲 検 化	I T T	不 完 全 報 告	ト カ ム 報 告	選 択 的 ア ウ	中 止	早 期 試 験	バ イ ア ス	そ の 他 の	ま と め	対 象	介 入	対 照	ア ウ ト カ ム	ま と め	対 照 群 分 母	対 照 群 分 子	(%)	介 入 群 分 母	介 入 群 分 子	(%)	(種 類)	効 果 指 標	(値)	効 果 指 標	信 頼 区 間											
Amaria 2018, Lancet	RCT	0	0	-2	-2	0	0	-1	-1	0	-1	0	0	-2	-1	-2																									

コメント（該当するセルに記入）

							アウトカム記載が不十分	早期中止					ATが現状と合わない	アウトカム記載が不十分		全体におけるG3以上AEの人数のデータなし。切除不能例に対するDAB＋TRAと比較して新たなAEはなかった。							
--	--	--	--	--	--	--	-------------	------	--	--	--	--	------------	-------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

診療ガイドライン	メラノーマ CQ5
対象	臨床的な領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマ
介入	抗PD-1抗体, 抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体, ないしはBRAF/MEK阻害薬を用いた術前補助療法
対照	術後補助療法のみ

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		グレード3以上の有害事象(irAE, trAE) (surgical complication) を含めず															対照群		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*												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	研究ザイン	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	十分な調整	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)	効果指標	信頼区間					
DONIMI	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	-1	-1	-2	0	-1				10	1	10										
Huang	症例集積	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1				29		<30										
Amaria 2018, Nat Med	症例集積	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	+1	+1	-1	-1	-2	0	-1				12	1	8										
NeoTrio	症例集積	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	-1				20	6	30										

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	メラノーマガイドライン
対象	臨床的な領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマ/医療体制の確立した地域、とくに東アジア
介入	抗PD-1抗体、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体、ないしはBRAF/MEK阻害薬を用いた術前補助療法
対照	術後補助療法のみ

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
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	治療法	研究数 デザイン／	* バイアス リスク	* 非一貫性	* 不精確性	* 非直接性	* その他（出版バイアスなど）	* （観察研究）	* 上界要因	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 （種類）	効果指標 統合値	95% 信頼区間	の強さ *** エビデンス	*** 重要性	コメント
OS	ICI combi	RCT/1	-1	0	-2	-1	0			10			10						非常に弱(D)	9	NT:2y OS 90%、estimated 5y OS 90% AT:2y OS 70%、estimated 5y OS 70%
	ICI mono	RCT/1	-1	0	-2	0	0			159			154						弱(C)	9	イベント数少なく統計解析不可
	Targeted	RCT/1	-1	0	-2	-2	0			7			14			HR	0.28	0.026-2.17	非常に弱(D)	9	median OSに有意差なし
PFS	ICI combi	RCT/1	-1	0	-2	-1	0			10			10						非常に弱(D)	8	介入群 1y RFS 80%、2y RFS 80%、estimated 5y RFS 70% 対照群 1y RFS 70%、2y RFS 約60%、estimated 5y RFS 60%
	ICI mono	RCT/1	-1	0	-1	-1	0			159		49 [95CI: 41-59]	154		72 [95CI: 64-80]				弱(C)	8	%は2y EFS。この研究のEFSのEventにはrecurrence以外も含まれる点に注意（Patel 2023 Table S2）
	Targeted	RCT/1	-1	0	-2	-2	0			7			14			HR	0.016	0.00012-0.14	非常に弱(D)	8	HRはmEFS: NT arm 19.7M（16.2-ne），SoC arm: 2.9M(1.7-ne)。SoC群で多くがATを希望しなかった。早期中止。
AE (G3 or more)	ICI combi	RCT/1	-1	0	-2	-1	0			9	10	90	9	10	90	RR	1	0.75-1.34	非常に弱(D)	8	
	ICI mono	RCT/1	-1	0	-1	0	0			NT - ope 141 AT 131	NT - ope 5 AT 18	NT - ope 4 AT 14	NT 152 ope 127 AT 113	NT 11 ope 9 AT 14	NT 7 ope 7 AT 12	RR	NT - ope 2.00 AT 0.90	NT - ope 0.69-5.81 AT 0.47-1.73	弱(C)	8	NT期、周術期、AT期に分けて記載
	Targeted	RCT/1	-1	0	-2	-2	0												非常に弱(D)	8	G3以上AEの人数のデータなし。NT群に8件のG3以上AEが発生。切除不能例に対するDAB+TRAと比較して新たなAEはなかった。
OS	ICI combi	症例集積 /3	-2	0	0	-2	0	+1					196						非常に弱(D)	9	3つの試験で2y OS 95%、2y 95%、1y OS 100%
	ICI mono	症例集積 /3	-2	-1	0	-2	0	0					51						非常に弱(D)	9	2y OS 93%、100%。22.6M OS 76%。
	Targeted	症例集積 /3	-2	0	0	-2	0	0					102							9	2y OS 76-94%。
PFS	ICI combi	症例集積 /3	-2	0	0	-2	0	+1					196						非常に弱(D)	8	2y RFS 82-85%
	ICI mono	症例集積 /4	-2	-2	0	-2	0	0					71						非常に弱(D)	8	2y PFS 58-100% (2y RFS、2y EFS、22.6M PFSを含む、1y EFS 80%)
	Targeted	症例集積 /4	-2	0	0	-2	0	0					125						非常に弱(D)	8	1つの研究で、2y RFS 43%。mRFSは4つのstudyで記載されている（range:9.9-56.6M）
AE (G3 or more)	ICI combi	症例集積 /3	-2	-2	0	-2	0	0					196	61	31				非常に弱(D)	8	
	ICI mono	症例集積 /3	-2	0	0	-2	0	0					42	8	19				非常に弱(D)	8	分子不明なstudyは除外
	Targeted	症例集積 /3	-2	0	0	-2	0	0					69	14	20				非常に弱(D)	8	

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	5	臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有するメラノーマに対して術前補助療法は勧められるか？
P	臨床的な領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマ/医療体制の確立した地域、とくに東アジア	
I	抗PD-1抗体、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体、ないしはBRAF/MEK阻害薬を用いた術前補助療法	
C	術後補助療法のみ	
臨床的文脈	<p>重要臨床課題2-3)：「周術期治療と経過観察：臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマの術前補助療法」</p> <p>臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマについて、根治切除後の免疫チェックポイント阻害薬、BRAF/MEK阻害薬を用いた術後補助療法が標準的に行われているが、現在海外ではそれらの薬剤を用いた術前補助療法についても複数の第II相、第III相臨床試験が行われている。しかしながら、用いる薬剤やレジメン、術前補助療法後の領域リンパ節郭清施行の有無などは統一されておらず、また術後補助療法と比較しての有効性や安全性については明確ではない。</p>	

01	全生存期間
非直接性のまとめ	<p>術前補助療法について、ニボルマブ、イピリムマブ併用療法（ICI comb）、ニボルマブまたはペムブロリズマブ単剤療法（ICI mono）、低分子性分子標的療法（TT）に分けて検討した。すべての研究で東アジア人を対象としていないため、これらの結果が日本人に当てはまるか不明である。</p> <p>ICI comb：RCT 1 件、観察研究3件が抽出された。RCT（Blank 2018）は介入群が術前、術後に各ICI comb 2 回投与を受け、対照群が術後に 4 回投与を受ける設定である。これは現在の術後補助療法と整合性がない。median OS、HRが記載されていない。非直接性が高いといえる。観察研究については、すべて前向き研究だが、Pが異なる（III 期のみか、IV期も含むか）、Iが異なる（術前補助療法の薬剤の容量、投与回数、術後療法の有無、手術の有無）、Cがない（術後補助療法のための群）がない、アウトカムの報告が1年OSのみのものがある。総じて、非直接性が高いといえる。</p> <p>ICI mono：RCT 1 件と観察研究 3 件が抽出された。RCT（Patel 2023）は末端型、粘膜型を含むメラノーマを対象としている。P、I、Cに非直接性はないが、median follow-up (mFU) 14.7Mと短く、アウトカムはイベント数が少なく統計解析ができていないため、やや非直接性があると言える。観察研究についてはすべて前向きだが、Pが異なる（IV期を含むか否か）、Iが異なる（術前療法の薬剤、投与回数、術後補助療法）、Cがない、アウトカムの報告が1年OSのみのものがある。非直接性は高いといえる。</p> <p>TT：RCT 1 件、観察研究3件が抽出された。RCT（Amaria 2018）では、P、Iは問題ない。対象はStandard of Careとして術後補助療法が設定されていたが、7 名中6 名では経過観察が選択された。結果としてC群で再発が多く発生し早期中止に至っている。非直接性がやや高いといえる。観察研究は前向き 2 件、後ろ向き1件であった。Pが異なる（IV期を含むか否か、切除不能例を含む研究がある）、Iが異なる（治療薬、治療期間が複数、術後補助療法を行うか否か）、Cがない。非直接性は高い。</p>

バイアスリスクのまとめ	<p>いずれの研究も盲検化されておらず実行バイアス・検出バイアスが高い。</p> <p>ICI comb：RCTは症例数が20と少ない。観察研究は研究ごとに治療方法が異なる。</p> <p>mFU 15Mと短いフォローアップの研究を含む。症例数11の研究を含む。</p> <p>ICI mono：RCTはmFU 14.7Mであり、フォローアップが不完全である。観察研究も15M、19.7M、61.9Mとフォローアップ期間が短い研究を含む。</p> <p>TT：RCT 1件において、早期中止されている。観察研究においては、すべてシングルアームの症例集積研究であり、N数が21-46と少ない。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>ICI comb：非一貫性は問題ない</p> <p>ICI mono：RCTはmFUが短く、不精確性がやや高い。観察研究は2年OS 76-93%と非一貫性がやや高い。</p> <p>TT：2年OSは76-94%で、非一貫性がやや高い。</p>
コメント	<p>術前補助療法であるため、OSへの効果をみるためには長期間のフォローアップが必要であるが、十分でない研究がある。また、術後補助療法の有無、治療法についても研究毎に異なる。再発時の治療方法もOSに影響を及ぼすと考えられる。</p>

01	無増悪生存期間
非直接性のまとめ	<p>すべての研究で東アジア人を対象としていないため、これらの結果が日本人に当てはまるか不明である。</p> <p>ICI comb：RCT 1件、観察研究3件が抽出された。RCT（Blank 2018）は介入群が術前、術後に各ICI comb 2回投与を受け、対照群が術後に4回投与を受ける設定である。これは現在の術後補助療法と整合性がない。median RFS、HRが記載されていない。非直接性が高いといえる。観察研究については、すべて前向き研究だが、Pが異なる（III期のみか、IV期も含むか）、Iが異なる（術前補助療法の薬剤の容量、投与回数、術後療法の有無、手術の有無）、Cがない（術後補助療法のための群）がない、アウトカムの報告が1年RFSのみのものがある。総じて、非直接性が高いといえる。</p> <p>ICI mono：RCT 1件と観察研究4件が抽出された。RCT（Patel 2023）は末端型、粘膜型を含むメラノーマを対象としている。P、I、Cに非直接性はない。アウトカムは2年EFSが報告されているが、RFS、median EFS、HRの記載がない。やや非直接性が高いといえる。観察研究についてはすべて前向きだが、Pが異なる（IV期を含むか否か）、Iが異なる（術前療法の薬剤、投与回数）、Cがない、アウトカムはmedian RFSが未達で、2年～5年のRFSデータが記載されている。非直接性が高いといえる。</p> <p>TT：RCT 1件、観察研究4件が抽出された。RCT（Amara 2018）では、P、Iは問題ない。対象はStandard of Careとして術後補助療法が設定されていたが、7名中6名では経過観察が選択された。結果としてC群で再発が多く発生し早期中止に至っている。非直接性がやや高いといえる。観察研究は前向き2件、後ろ向き2件であった。Pが異なる（IV期を含むか否か、切除不能例を含む研究がある）、Iが異なる（治療薬、治療期間が複数、術後補助療法を行うか否か）。非直接性は高い。</p>

バイアスリスクのまとめ	<p>いずれの研究も盲検化されておらず実行バイアス・検出バイアスが高い。</p> <p>ICI comb：RCTは症例数が20と少ない。観察研究においては、それぞれの研究で治療法が異なる。</p> <p>ICI mono：RCTはmFU 14.7Mであり、フォローアップが不完全である。観察研究も15M、19.7M、20M、61.9Mとフォローアップ期間が短い研究を含む。</p> <p>TT：RCTは早期中止されており、アウトカム記載が不十分である。観察研究においては、mRFSが全4研究で記載されている。前向き研究と後ろ向き研究がある。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>ICI comb：非一貫性について問題ない</p> <p>ICI mono：観察研究では、2年RFS 58%～100%と非一貫性が高い。</p> <p>TT：観察研究間でmRFS 9.9M-56.6Mと顕著な開きがあり、非一貫性が高い。前向き研究間でも9.9M、23.3Mと差が大きい。Resector trialが切除不能例のみを対象としていたこと、Eroglu 2020の研究では術後補助療法が設定されなかったことが影響した可能性がある。</p>
コメント	

01	有害事象
非直接性のまとめ	<p>すべての研究で東アジア人を対象としていないため、これらの結果が日本人に当てはまるか不明である。</p> <p>ICI comb：RCT 1件、観察研究3件が抽出された。RCT（Blank 2018）は介入群が術前、術後に各ICI comb 2回投与を受け、対照群が術後に4回投与を受ける設定である。これは現在の術後補助療法と整合性がない。非直接性が高いといえる。観察研究については、すべて前向き研究だが、Pが異なる（III期のみか、IV期も含むか）、Iが異なる（術前補助療法の薬剤の容量、投与回数、術後療法の有無、手術の有無）、Cがない（術後補助療法のための群）がない、アウトカムとして12週までのAEを報告しているものと期間が特定されていないものがある。総じて、非直接性が高いといえる。</p> <p>ICI mono：RCT 1件と観察研究3件が抽出された。RCT（Patel 2023）は末端型、粘膜型を含むメラノーマを対象としている。P、I、Cに非直接性はないが、mFU 14.7Mと短く、やや非直接性があると言える。観察研究についてはすべて前向きだが、Pが異なる（BRAF陽性症例のみの研究を含む）、Iが異なる（術前補助療法の薬剤、投与回数、術後補助療法）、Cがない。アウトカムの指標が異なる研究を含む。非直接性は高いといえる。</p> <p>TT：RCT 1件、観察研究3件が抽出された。RCT（Amara 2018）では、P、Iは問題ない。対象はStandard of Careとして術後補助療法が設定されていたが、7名中6名では経過観察が選択された。結果としてC群で再発が多く発生し早期中止に至っている。非直接性がやや高いといえる。観察研究は前向き2件、後ろ向き1件であった。Pが異なる（IV期を含むか否か、切除不能例を含む研究がある）、Iが異なる（治療薬、治療期間が複数、術後補助療法を行うか否か）、Cがない。非直接性は高い。</p>

バイアスリスクのまとめ	<p>いずれの研究も盲検化されておらず実行バイアス・検出バイアスが高い。</p> <p>ICI comb：RCTは症例数が20と少ない。観察研究においては、それぞれの研究で治療法が異なる。</p> <p>ICI mono：RCTはmFU 14.7Mであり、フォローアップが不完全である。観察研究も15M、19.7M、20Mとmedian FUが短い研究を含む。</p> <p>TT：RCTは早期中止されている。観察研究においては、前向き研究と後ろ向き研究がある。複数の治療を含む。20M、27MなどmFUが短い研究がある。</p>
非一貫性その他のまとめ	<p>ICI comb：観察研究においてGrade3以上のAEの発生率が22-73%と非一貫性が高い。</p> <p>ICI mono：Grade3以上のAEは8-30%で、非一貫性はやや高い。</p> <p>TT：Grade3以上のAEの発生率が0-29%で、非一貫性はやや高い。</p>
コメント	TTの術前補助療法の場合、ICIと比較して、長期的に再発率が増えてくることが示されている（Menzies 2021）。そのため、time to event指標の解析にはICIより長期の追跡データが必要である。

01	コスト
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	<p>術前補助療法 vs 術後補助療法（Standard of Care）でコストを比較した研究はなかった。Pathologic responseによって手術、術後補助療法を決める研究（PRADO）では、術前補助療法によってTLNDや術後補助療法が必要ない集団がわかれば、将来的にコスト削減につながる可能性を考察していた。また、Pooled analysis（Menzies 2021）では、ICIによる術前補助療法は短期間でニボルマブ、イビリムマブを短期間に行うことが、コスト改善し患者の通院回数を減らせることが考察されていた。また、Gorry 2023のシステマティックレビューの考察では、ICIによる術前補助療法により多くの患者が治療対象となることで、医療資源への負担が増す可能性について言及されていた。</p>

01	quality of life
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	術前補助療法 vs 術後補助療法（Standard of Care）でQOLを比較した研究はなかった。Pathologic responseによって手術、術後補助療法を決める研究（PRADO）では、Pathologic responseで分けた群間のQOL解析がなされていた。

SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ

文献収集

設定された PICO に沿って、現在本邦で保険適用となっている薬剤を用いた術前補助療法に関する RCT と観察研究を収集した。すなわち、relatlimab、domatinostat、IFN-alpha、talimogene laherparepvec などを用いた試験は除外した。ただし、これらの試験の中で、保険適用薬のみを使用した群が設定されている場合はシングルアームのデータとして採用した（DONIMI trial：Reijers 2023 のニボルマブ群）。また、「術前補助療法 vs 術前補助療法」のような RCT はそれぞれの群、または全体を一つのシングルアームデータとして採用した。免疫チェックポイント阻害薬（ICI）と低分子分子標的療法（TT）の併用療法については採用せず、ペムブロリズマブ単剤群のみを採用した（NeoTrio trial：Long 2022）。

抽出された文献

術前補助療法について、ニボルマブ、イピリムマブ併用療法（ICI comb）、ニボルマブまたはペムブロリズマブ単剤療法（ICI mono）、低分子性分子標的療法（TT）に分けてアウトカムの評価を行った。PICO の介入と対照のとおりの「術前補助療法 vs 術後補助療法（Standard of Care）」の 2 群で RCT を行った試験は各治療法で 1 つずつ抽出され、すべて第 II 相試験であった。

ICI comb: OpACIN trial

文献：Blank 2018, Rozeman 2021, Versluis 2023, Zijlker 2023

I 群：術前ニボルマブ＋イピリムマブ 2 回、CLND、
術後ニボルマブ＋イピリムマブ 2 回。N=10。

C 群：CLND、術後ニボルマブ＋イピリムマブ 4 回。N=10。

ICI mono: S1801 trial

文献：Patel 2023

I 群：術前ペムブロリズマブ 3 回、CLND、
術後ペムブロリズマブ 15 回。N=154。

C 群：CLND、術後ニボルマブ＋イピリムマブ 4 回。N=159。

TT: NCT02231775

Amaria 2018 Lancet Oncol

I 群：術前ダブラフェニブ＋トラメチニブ 8 週、CLND、
術後ダブラフェニブ＋トラメチニブ 44 週。N=14。

C 群：CLND、経過観察または術後補助療法（生物化学療法）。
N=7。

観察研究は ICI comb、ICI mono、TT についてそれぞれ 2-4 の観察研究が抽出され、すべて症例集積研究であった。

システマティックレビューの方法

各治療法で RCT 1 件と観察研究のみが抽出されたため、メタ解析はできず、定性的システマティックレビュー

ーを行った。アウトカムの指標として、OS、PFS についてはハザード比 (HR) を抽出し、HR が記載されていない場合は、2 年 OS/PFS、median OS/PFS など抽出した。なお、PFS については試験によって RFS、DFS、EFS、TTR など異なる指標が使われていたため、類似した指標は主に RFS (術後から再発まで)、EFS (ランダム化からイベントまで) のいずれかに分類しまとめた。また、試験によってはイベントの定義が異なる点に注意が必要である。副作用については CTCAE Grade 3 以上のイベントの発生率、およばリスク比 (RR) を抽出した。研究によってイベントを観察する期間が異なる点 (試験期間全体、術前補助療法期、周術期、術後補助療法期) に注意を要する。QOL、コストについては記載されている文献がごく限られていたため、その紹介にとどめた。

アウトカム 1 (全生存期間 : OS)

RCT : ICI comb (OpACIN) では術前補助療法群の2年OS 90%、推定5年OS 90%、術後補助療法群の2年OS 70%、推定5年OS 70%であった。長期データであり両群に差があるが、症例数が少なく、統計解析できる試験の設計にはなっていない。また、術後補助療法が現在のStandard of Careとなっていない点に注意が必要である。ICI mono (S1801) では、イベント数が少なく解析不能と記載されていた。症例数は多いものの、フォローアップ期間が短い (median follow up: mFU 14.7M)。TT (NCT02231775) では、HR 0.28 [95%CI 0.026–2.17]で有意差はなかった。この研究は症例数が少なく、C群で7人中6人が経過観察を選択した。また、1名が受けた術後補助療法は5剤併用生物化学療法であった。そのため、C群は現在のStandard of Careとなっていない。C群で再発が多く発生したため早期中止された。そのためバイアスが高い。いずれの試験も非盲検で、実行バイアス、検出バイアスが高い。

観察研究 : ICI comb では1年 OS 100%、2年 OS 95%、ICI mono では2年 OS 93% (5年 OS 80%)、100% (IFN-gamma signature-high の患者集団)、22.6 か月 OS 76%、TT では2年 OS が76-94%であった。これらのデータにおいて非直接性が高く (患者に IV 期を含むか否か、術前療法の種類・投与回数、術後補助療法の有無)、バイアスリスク (ケアの差、不十分なフォローアップ) も高いことに注意を要する。

アウトカム 2 (無増悪生存期間 : PFS)

RCT : ICI comb (OpACIN) で術前補助療法群の推定5年 RFS 70%、術後補助療法群の推定5年 RFS 60%であった。HR は記載がなかった。ICI mono (S1801) では2年 EFS が記載されており、術前補助療法群 72% [95%CI: 64%-80%]、術後補助療法群 49% [95%CI: 41%-59%]と有意差があった (Log-rank P = 0.004)。しかしフォローアップ期間が短く (mFU 14.7 か月)、推定値であることに注意を要する。TT (NCT02231775) では、median EFS について HR 0.016 [95%CI: 0.00012-0.14]と介入群でのイベントが少なかった。しかしこの研究は症例数が少なく、C群で7人中6人が経過観察を選択した。また、1名が受けた術後補助療法は5剤併用生物化学療法であった。そのため、C群は現在のStandard of Careとなっていない。C群で再発が多く発生したため早期中止された。そのためバイアスが高い。いずれの試験も非盲検で、実行バイアス、検出バイアスが高い。

観察研究 : ICI comb で1年 RFS 82%、2年 RFS 84%、85%などが報告されている。median RFS、median EFS は未達であった。ICI mono では22.6 か月 EFS 58%、2年 RFS 63%、100%、5年 RFS 66%などが報告されている。RFS 100%の研究は IFN-gamma signature-high の患者集団である。median RFS、median EFS は未達であった。TT では、1つの研究で2年 RFS 43%が報告されており、4つの研究すべてに median RFS が記載されていた (10、18、23、57 か月 ; 10 か月は切除不能症例の研究 : Reductor trial: Blankenstein 2019)。これらのデータにおいて非直接性が高く (患者に IV 期を含むか否か、切除可能例か不可能例か、術前療法の種類・投与回数、術後補助療法の有無)、バイアスリスク (ケアの差、不十分なフォローアップ) も高いことに注意を要する。

アウトカム 3 (Grade 3 以上の副反応)

RCT : ICI comb (OpACIN) では、介入群、対照群ともに 90%であり、RR 1 [95%CI: 0.75-1.34]であった。ICI mono (S1801) では、術前補助療法 RR 2 [95%CI: 0.69-5.81]、術後補助療法期 RR 0.9 [95%CI: 0.47-1.73]であった。TT (NCT02231775) では、術前補助療法群 14 名に 8 件の Grade 3 以上副反応が発生した。比率、RR は不明。切除不能例に対する TT と比較して新たに発見された副反応はなかった。いずれの試験も非盲検で、実行バイアス、検出バイアスが高い。OpACIN、NCT02231775 は術後補助療法に関して非直接性が高い。

観察研究 : ICI combi の 196 人中 61 人 (31%)、ICI mono の 42 人中 8 人 (19%)、TT の 69 人中 14 人 (20%) に Grade 3 以上の副反応が発生した。P が異なる (III 期のみか IV 期も含むか、切除不能例を含むか否か)、I が異なる (術前補助療法の薬剤の容量、投与回数、術後療法の有無、手術の有無)、C (術後補助療法のための群) がない、アウトカムとして 12 週までの副反応を報告しているものと期間が特定されていないものがある。総じて、非直接性が高いといえる。

アウトカム 4 (コスト)

術前補助療法 vs 術後補助療法 (Standard of Care) でコストを比較した研究はなかった。Pathologic response によって手術、術後補助療法を決める研究 (PRADO : Reijers 2022) では、術前補助療法後の pathologic response によって TLND や術後補助療法が必要ない集団を見い出すことができれば、将来的にコスト削減につながる可能性があると考えられている。また、Pooled analysis (Menzies 2021) では、ICI による術前補助療法はニボルマブ + イピリマブを短期間に投与することが、コストを下げ、患者の通院回数を減らせることができると考察されていた。また、population perspective になるが、システマティックレビュー (Gorry 2023) では、ICI による術前補助療法が導入されると、再発が抑えられ、進行期治療を受ける患者が減ることによって、医療費が削減される可能性が指摘されている。しかし、真に削減されるかは今後の臨床試験で確認されるべきとされ、現時点では明確なエビデンスはない。

アウトカム 5 (QOL)

術前補助療法 vs 術後補助療法 (Standard of Care) で QOL を比較した研究はなかった。Pathologic response によって TLND、術後補助療法を決める研究 (PRADO : Reijers 2022) では、群間の QOL の解析がなされていた。Major pathologic response (MPR) が得られ TLND を行わなかった群では、総じて physical functioning, role functioning, global functioning, social functioning, EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) summary score, melanoma (surgery) subscales が上回っていた。

アウトカム以外の重要な所見

1. Pathologic response

今回のシステマティックレビューでは PICO に記載されていないため、pathologic response についての評価は行っていない。しかし、術前補助療法後の Index lymph node (ILN) の pathologic response が OS、RFS と関連することが知られており、多くの研究で主要なエンドポイントとして採用され、また pathologic response によって患者集団を層別化した予後解析が行われていた。pathologic response は、INMC の基準 (Tetzlaff M T et al. Ann Oncol 29,1861-1868, 2018) により pCR (生存腫瘍細胞なし)、near pCR (生存腫瘍細胞が 10%以下)、pPR (生存腫瘍細胞が 10%より多く 50%以下)、pNR (生存腫瘍細胞が 50%より多い) に分類する。さらに、Major

pathologic response (MPR: pCR + near pCR) も使用される。Menzies 2021 の pooled analysis の結果、pathologic response が survival outcome のサロゲートとなることが示唆された。特に、ICI による術前補助療法の場合は pCR ~pPR が良好な OS、RFS と関連し、TT による術前補助療法の場合は pCR のみが良好な OS、RFS と関連することが明らかになった。

2. 術前補助療法の比較

今回のシステマティックレビューでは術前補助療法群 vs 術後補助療法 (Standard of Care) に重点を置いて解析を行った。一方、術前補助療法の治療薬、単剤/併用、投与回数/期間には多くのバリエーションがあり、治療法によって効果が異なると考えられる。Menzies 2021 の pooled analysis では、ICI comb、ICI mono、TT を比較したデータが記載されている。OS は ICI と TT で差がない (2y OS: 88% vs 86%, Log-rank $p = 0.320$) が、RFS は初期に TT が勝るが術後 9 か月頃から逆転し ICI 群は 12 か月以降にはプラトーに達する (或いは曲線が水平になる)。一方、TT 群は 30 か月目まで持続的に RFS 率が低下している (2y RFS: ICI 75%, TT 47%, Log-rank $p = 0.003$)。さらに、ICI comb と ICI mono の比較では、ICI comb が勝る (2y RFS: comb 80%, mono 59%, Log-rank $p < 0.001$)。そのため、ICI comb、ICI mono、TT の順に再発予防効果が高いと言える。一方、重篤な副作用は ICI comb において発生率が高いこと、術前補助療法初期の効果 (radiologic response) は TT が高いこと (Menzies 2021) を考慮する必要がある。OpACIN-neo trial では、ニボルマブとイピリムマブの併用/順次療法と用量を検討され、イピリムマブ 1 mg/kg、ニボルマブ 3mg/kg 併用群の pathologic response が高く副作用の発生率が低いとの結果が示された。なお、副作用に関しては、術前ニボルマブ+イピリムマブ vs 術前ニボルマブの RCT (Amaria 2018, Nat Med) で、ニボルマブ+イピリムマブの Grade3 以上の治療関連副反応副反応のリスク比が 8.73 [95% CI: 1.29-59] であった。この試験はニボルマブ+イピリムマブ群の副反応の多さから早期中止になった。

3. バイオマーカーによる個別化治療

PRADO trial では、OpACIN-neo trial で設定された術前補助療法 (イピリムマブ 1 mg/kg、ニボルマブ 3mg/kg、2 回) を行い、pathologic response によって MPR 群: 経過観察のみ、pPR 群: TLND のみ、pNR 群: TLND + 術後補助療法 (ニボルマブ単剤または TT) に分け、RFS を解析した。また、OpACIN、OpACIN-neo と比較して、PRADO の pNR 群の RFS が改善するか (術後補助療法の追加が RFS を改善するか) を検討した結果、MPR 群では治療縮小ができ周術期合併症を減らせること、pPR 群は pNR 群に近い RFS であったため術後補助療法を加えた方がよい可能性があること、pNR 群には術後補助療法を行うことで RFS が改善することが明らかになった。

DONIMI trial では、術前補助療法前に生検を行い、IFN-gamma signature の測定結果に基づいて術前補助療法の選択肢を変え、HDAC 阻害薬 domatinostat の ICI への上乗せ効果を検討した結果、上乗せ効果は示されなかった。一方で、IFN-gamma signature が高い群では、ニボルマブ単剤でも良好な RFS が得られることが明らかとなった。

4. 東アジア人または日本人での効果

東アジア人または日本人を対象とした術前補助療法の研究はなく、これらの人種が含まれていることが明記された研究もなかった。人種の記載はないが、粘膜型メラノーマ症例の後ろ向き観察研究が MD Anderson から出版されている (Ho 2022: N = 36)。

5. 手術不能症例に対する (結果的な) 術前補助療法

手術可能/不能の境界症例~手術不能症例に対して術前補助療法として TT を行うことで、どの程度の症例が

手術可能になるかを検討した観察研究が出版されていた (Reductor trial: Blankenstein 2019; Zippel 2017; Sloot 2016)。Reductor trial はアウトカム評価対象に含めた。この試験の結果、21 人中 18 人が手術可能になり、17 人で R0 切除が可能であった。Sloot 2016 の研究ではアウトカムの記載が不完全であったため、アウトカム評価には使用しなかった (二次文献としては採用した)。Zippel 2017 には副反応のデータのみ抽出できたためアウトカム評価対象に加えた。

1. 現段階では、第 II 相試験しかなく、多くは症例数が少ない。また、各研究が異なる患者集団、介入方法、対照群、アウトカムを設定しているため、メタ解析が不可能な状況である。特に問題なのは、現在出版されている多くの研究は ICI や TT による術後補助療法が標準化する前に策定された研究であるため、研究間で術後補助療法の設定に一貫性がなく、Standard of Care を対照とした研究がほとんどないことである (S1801 は Standard of Care を対照としている)。そのため、術前補助療法を行うことの優位性を示すためには、適切な術後補助療法と対照群を設定し、第 III 相試験を行うことが重要である。現在第 III 相試験の NADINA trial が行われており、この研究では、ニボルマブ+イピリムマブによる術前補助療法+ (non-MPR の場合) ニボルマブによる術後補助療法 vs TLND+ニボルマブによる術後補助療法に群を分けている。
2. 術前補助療法の有無による time to event 指標の差を見出すためには、十分な観察期間が必要である。S1801 によって術前補助療法が短期的に RFS を改善することが示されたが、OS の改善を認めた研究はない。術後補助療法の長期予後に対する有用性は、術後補助療法や再発時の治療に影響されるため、それらも含めた長期の解析が必要である。
3. Pathologic response が OS、RFS のサロゲートとなることが示されているが、長期的にも当てはまるのか検証する必要がある。
4. 現在、Standard of Care を対照として QOL とコストを検討した研究がなく、術前補助療法の益と害のバランスがとれない。
5. 最適な ICI の併用療法の組み合わせ、投与方法を検証する必要がある。今回のシステマティックレビューに含めなかったが、レマトリマブとニボルマブの併用療法がイピリムマブとニボルマブの併用療法より副作用が少ないとのデータが報告されている (NCT02519322; Amaria RN, Nature 2022)。また、ICI と分子標的療法の併用の試験も報告されており、最適な組み合わせを明らかにする必要がある (NeoTrio、DONIMI)。
6. 術前補助療法後に再発した場合に再治療が可能なのか、TT を使用してから再発した場合に耐性化を助長する可能性はないのかを検証する必要がある。
7. 術前補助療法の施行前にその奏効を予測するためのバイオマーカーを見出すことでより個別化した治療を行うことができ、コスト・QOL の改善に役立つ。すでに OpACIN-neo で TMB と IFN-gamma 発現が pathologic response と関連することを示しており、DONIMI trial は IFN-gamma signature によって術前補助療法を最適化することを目的として行われた。
8. 日本人 (東アジア人) を症例に組み込んだ試験の実施が必要である。現在本邦で保険適用のある薬剤を用いた国内の試験は報告されていない。今回のシステマティックレビューでは取り上げなかったが、トリパリマブ (抗 PD-1 抗体) とアキシチニブ (キナーゼ阻害薬) による粘膜メラノーマに対する術前補助療法の第 II 相試験が北京大学から報告されている (Lian B, Ann Oncol 2023)。オーストラリアでは粘膜メラノーマを対象としたペムブロリズマブ+レンバチニブの試験が 2023 年に開始され進行中である (NeoPeLeMM: NCT05545969)。