

【RC-4 推奨提示】

CQ：	根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体は勧められるか？
推奨文：	根治切除後の術後病期ⅡBからⅣのBRAF変異陰性メラノーマに対して，抗PD-1抗体を用いた1年間の術後補助療法を行うことを提案する
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 checked="" 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	費用対効果に関する採用研究は無く評価困難であった

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. 本CQが重要な臨床課題である理由・背景

本邦において、複数のRCT (CheckMate 238試験, KEYNOTE-054試験, KEYNOTE-716試験)の結果に基づき、根治切除後の病期ⅡB/C, Ⅲ, Ⅳのメラノーマに対し、抗PD-1抗体による1年間の術後補助療法が薬事承認されている。NCCNガイドライン (2024 ver.1)においても、BRAF変異の有無に関わらず、根治切除後の病期ⅡB/C, Ⅲ, Ⅳのメラノーマに対し、抗PD-1抗体による1年間の術後補助療法が推奨されている。しかしながら、そのエビデンスとなったこれらRCTは白人を主体に行われた国際共同/欧米の臨床試験である。進行期メラノーマに関するRWDにおいて、欧米のメラノーマと比較し東アジアのメラノーマは免疫チェックポイント阻害剤の効果が乏しいことが報告されており、白人主体の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後のBRAF変異陰性メラノーマにおける最善の治療選択に結びつかない可能性がある。

2. エビデンス評価

文献検索およびスクリーニングの結果、本CQに関連した下記①-⑤の論文5編を採用し解析した。RCTの報告は3編 (①-③) であり、いずれも白人を主体とした国際共同/欧米の臨床試験であった。東アジア人 (中国人) を対象としたコホート研究の報告は2編 (④-⑤) であった。また、本CQにおける重要なアウトカムとして全生存期間 (OS), 無再発生存期間 (RFS), 有害事象を設定した。

①CheckMate 238試験 (国際共同試験, 対象: 病期ⅢB/C, Ⅳ (AJCC 7th), 介入: nivolumab, 対照: ipilimumab)

②CheckMate 76K 試験 (海外試験, 対象: 病期ⅡB/C (AJCC 8th), 介入: nivolumab, 対照: placebo)

③KEYNOTE-0540試験 (国際共同試験, 対象: 病期ⅢA/B/C (AJCC 7th), 介入: pembrolizumab, 対照: placebo)

④Li J. et al 2021 (対象: 病期Ⅲ, 介入: 抗PD-1抗体 (pembrolizumab, nivolumab, tripalimab), 対照: high dose IFN)

⑤Sun W. et al 2023 (対象: 病期Ⅲ, 介入: 抗PD-1抗体 (pembrolizumab, tripalimab), 対照: high dose IFN or observation)

RCT 3編において、BRAF陰性集団におけるRFSの結果が報告されている。いずれも白人を主体に行われた試験であること、1編における対照群が異なること等の点で非直接性に問題があると考えられる。BRAF陰性集団におけるOSの結果は報告されていない。また、2つの東アジア人 (中国人) を対象としたコホート研究については、RWDであるため選択バイアス等のバイアスリスクが高いことや、対象がstageⅢのみに限られること、対照群が異なること等の点で非直接性に問題があると考えられる。以上より、本CQの対象に対して、非直接性のリスクのある白人を主体としたRCTと、バイアスリスクと非直接性のリスクのある東アジア陣におけるRWDを利用するため、本CQにおける全体的なエビデンスの確実性の程度は「弱」と判断する。

3. 益と害のバランス評価

益に関する評価:

RCT 3編のRFSについて、BRAF陰性集団における対照群に対する抗PD-1抗体群のハザード比 [95%CI] は、①0.69 [0.53-0.91] P値無し、②0.33 [0.21-0.53] P値無し、③0.64 [0.44-0.92] P値無し、であり、病期ⅡB/C、Ⅲ、Ⅳにおいて抗PD-1抗体投与によるRFSの延長がみられた。Placeboを対照とした2つのRCT (②、③) を用いたメタアナリシスにおいて、BRAF変異陰性集団におけるplacebo群に対する抗PD-1抗体群のハザード比 [95%CI] は0.47 [0.24-0.89] P=0.03であり、抗PD-1抗体投与で有意にRFSが延長した。

RCT 3編のOSについて、BRAF陰性集団における結果は報告されていない。また、overall集団についても、placeboを対照としたRCT (②、③) におけるOSの結果は現時点で未報告である。一方で、Ipilimumabを対照としたRCT (①) のoverall集団において、ipilimumab群に対するnivolumab群のOSのハザード比 [95%CI] は0.87 [0.66-1.14] P=0.31であり、nivolumab投与によるOSの有意な延長は示されていない。当該RCTのoverall集団におけるRFSのハザード比 [95%CI] は0.72 [0.60-0.86] P=0.0003であり、ipilimumab群に対しnivolumab群でRFSの有意な延長が示されたものの、OSの延長が示されていない状況を踏まえると、RFSがOSのサロゲートマーカーとならない可能性が示唆され、OSに対する抗PD-1抗体投与の効果を評価するためには、placeboを対照とした2つのRCT (②、③) の結果が待たれる。

Placeboを対照とした2つのRCT (②、③) のOSの結果は未報告であるが、BRAF変異陰性集団においては再発時の治療選択肢が限られていることに加え、本ガイドライン作成に参加いただいた患者会の方より、患者にとって根治切除後まずは再発しないことが重要であり、RFSの延長とOSの延長は同等に重要であるのご意見をいただいたことを踏まえ、RFSの結果に基づき益に関する評価を行うことは妥当と考えた。

東アジア人の病期Ⅲのメラノーマを対象とした2つのコホート研究 (④-⑤) のRFS (⑤ではDFS (the time interval from radical surgery to local recurrence or distant

metastasis)) について、④では、BRAF陰性集団のcutaneous melanom (54例) において、対照群に対する抗PD-1抗体群のハザード比 [95%CI] は0.411 [0.119-1.422] P値無し、であり、抗PD-1抗体投与によるRFSの延長傾向がみられた。⑤では、BRAF陰性集団 (85例中58例がacral melanoma) 抗PD-1抗体群および対照群のmedian DFSはそれぞれ32ヵ月および9ヵ月、P=0.003 ハザード比無し、であり、抗PD-1抗体投与により有意にDFSが延長した。

害に関する評価:

RCTおよびコホート研究において、BRAF変異陰性例における有害事象は未報告であるため、overall集団について評価した。

RCT 2編の有害事象について、②最終投与後30日以内のgrade3-4の治療関連有害事象はnivolumab群 14.7%およびplacebo群 2.7%、治療中止に至った有害事象はnivolumab群 14.7%およびプラセボ群 2.7%、治療関連死はnivolumab群 1例 (0.2%)、③grade3以上の治療関連有害事象はpembrolizumab群 14.5%およびプラセボ群 3.4%、治療中止に至った有害事象はpembrolizumab群 14.1%およびプラセボ群 2.2%、治療関連死はpembrolizumab群 1例 (0.2%) であった。

コホート研究 1編の有害事象について、④grade3-4の治療関連有害事象は抗PD-1抗体群 13.3%およびhigh dose IFN群 30.0%、抗PD-1抗体群における治療中止に至った有害事象及び死亡は認めなかった。

以上より、RCTにおいてplacebo群に対し抗PD-1抗体群で有害事象の発現率が高い傾向がみられ、治療関連死が各試験で1例ずつ認められたものの、コホート研究において抗PD-1投与群のgrade3以上の治療関連有害事象の発現率はRCTと同程度であり、治療中止に至った有害事象および治療関連死は認められなかった。

益と害のバランスに関する評価:

Placeboを対照とした2編のRCTのメタアナリシスにおいて、placeboに対し抗PD-1抗体群において有意にRFSが延長し、2編のコホート研究において、対照群に対し抗PD-1抗体群においてRFSが延長する傾向がみられた。有害事象に関して、1編のコホート研究における抗PD-1投与群のgrade3以上の治療関連有害事象の発現割合は13.3%とRCTと同程度であり、治療中止に至った有害事象および治療関連死は認められなかった。また、病期ⅡB/CのBRAF変異陰性メラノーマに関する東アジア人のデータは未報告であるが、RCTにおいて病期によらず抗PD-1抗体の効果を示されている。以上より、重要なアウトカムの一つに設定したOSの結果は未報告であるものの、RFSが延長することは患者にとって臨床的意義が高いと考えられること等を踏まえ、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断し、根治切除後の術後病期ⅡBからⅣのBRAF変異陰性メラノーマに対して、抗PD-1抗体を用いた1年間の術後補助療法を行うことを提案した。

ただし、本CQの推奨は白人を主体としたRCTおよび東アジア人を対象としたコホート研究の解析結果の総合的な判断によるものであり、RCTは非直接性の問題があり、コホート研究はバイアスリスク及び非直接性の問題があるため、エビデンスの確実性は弱であることに注意が必要である。

なお、術後補助療法の対象となる病期ⅢAについて、採用したRCTのうち、病期ⅢAも対象とされた③において、臨床試験に組み入れられたのはセンチネルリンパ節転移の長径が1 mm 超の患者のみであり、1mm以下の患者に対する有用性は示されていないことに注意が必要である。

4.患者・市民の価値観・希望

本CQを検討する上での主要なアウトカムは、OS (9点), RFS (8点), 有害事象 (8点)と設定した。当該アウトカムの重要性に関する患者・市民の価値観や希望に関する報告はないものの、アウトカム設定の際には複数名の患者会の方のご意見を踏まえ患者目線からも重要な事項をアウトカムとして設定した。よって、患者の価値観のばらつきは比較的少ないと考えられる。抗PD-1抗体投与による介入の益と害の効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断され、根治切除後の術後病期ⅡBからⅣのBRAF変異陽性メラノーマ患者にとって、当該治療による介入を行うことに関して価値観のばらつきは少ないと考えられる。ただし、様々な理由により、本CQの比較対照である経過観察を希望する患者もいると考えられ、十分な説明を行い理解と納得の上での治療選択が望まれる。

5.資源利用と費用対効果

抗PD-1抗体を投与する場合は、本邦において、nivolumabおよびpembrolizumabが薬事承認・保険収載されている。いずれの薬剤を投与する場合も高額医療制度に沿った患者の自己負担が生じる。費用対効果に関する採用研究は無かった。

6.今後の研究

今回採用したRCTはいずれも白人を主体に行われたものあり、根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマについて、東アジア人においても本CQを検証するためにはRCTが必要と考える。

【RC-6 一般向けサマリー】

CQ3：根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体は勧められるか？

推奨文：根治切除後の術後病期ⅡBからⅣのBRAF変異陰性メラノーマに対して、抗PD-1抗体を用いた1年間の術後補助療法を行うことを提案する。

解説：現在、メラノーマの厚みのある原発巣およびリンパ節を含む転移巣を切除することができた、病期ⅡBからⅣの患者さんには、再発予防（術後補助療法）として、抗PD-1抗体もしくはBRAF/MEK阻害薬が使われています。切除したメラノーマにBRAF遺伝子変異が検出されない（陰性の）患者さんにおいては、抗PD-1抗体で治療することが本邦のガイドラインで推奨されています。しかしながら、この推奨の根拠となった抗PD-1抗体による再発予防効果について検証された臨床試験は欧米人を主体に行われた試験であり、本邦を含む東アジア人に対する効果は不明です。また、本邦のメラノーマには、抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬の効果が欧米のメラノーマほど高くないという報告もあります。そこで、東アジア人に対しても抗PD-1抗体による再発予防効果があるのかという観点から、文献を網羅的に解析して明らかにし、本邦の患者さんにおける治療方針を考える上で重要と考えました。

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・英語文献の中から、3つの欧米のランダム化比較試験および2つの東アジアにおける観察研究の論文を選び出し解析しました。複数の論文の結果を統合するために、メタアナリシスという解析も行いました。解析の結果、プラセボを対照とした欧米の試験およびメタアナリシスで、BRAF変異陰性グループにおいて、プラセボに対し抗PD-1抗体群で有意に再発までの期間が延長しました。東アジアにおいては、観察研究であるためエビデンスレベルは低くなりますが、対照群（無治療経過観察またはインターフェロン治療）に対し抗PD-1抗体群で再発までの期間が延長する傾向が示されました。有害事象の発現割合については、欧米の試験と東アジアの研究で同程度でした。

なお、全生存期間については、BRAF遺伝子変異陰性グループに関する報告はありませんでした。欧米の試験結果からは、遺伝子変異陽性・陰性を含む全体集団において、プラセボに対する抗PD-1抗体群の全生存期間延長の可能性が示唆されています。

以上の結果より、根治切除後の術後病期ⅡBからⅣのBRAF変異陰性メラノーマに対して、東アジア人においても再発予防効果が期待できることから、抗PD-1抗体を用いた1年間の術後補助療法を行うことを提案します。ただし、リンパ節転移巣の腫瘍量が少ない（1mm以下の）病期ⅢA患者さんに対する抗PD-1抗体を用いた術後補助療法の有用性は不明であることに留意が必要です。

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

疑問

CQ	3 根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体は勧められるか？
集団	根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマ（Stage II・III・IV）
介入	抗PD-1抗体
比較対照	経過観察
主要なアウトカム	全生存期間（9点），無再発生存期間（8点），有害事象（8点）
セッティング	医療体制の確立した地域，とくに東アジア，年齢・性別は問わない
視点	individual perspective
背景	本邦の7割程度を占めるBRAF変異陰性メラノーマの根治切除後の術後補助療法について，現在複数の海外第III相臨床試験結果を踏まえて抗PD-1抗体が標準的に用いられている．しかしながら，これらの臨床試験は白人を主体に行われた臨床試験であり，本邦を含む東アジア人での有効性は不明である．東アジア人は進行期治療における抗PD-1抗体の効果が乏しい末端型や粘膜型の割合が多いという特徴からも，東アジア人を中心とした抗PD-1抗体による術後補助療法の有効性を再検証する必要がある．
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	<p>文献検索の結果，本CQに関連したRCTの報告は3編であり，いずれも白人を主体とした国際共同/欧米の試験であった．3編いずれにおいても抗PD-1抗体が対照群（プラセボ2編，ipilimumab 1編）に対して優位にRFSを延長した．</p> <p>本CQに関連した東アジア人（中国人）を対象とした2編のコホート研究の報告があった．</p>	<p>欧米では根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマの術後補助療法として抗PD-1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国際共同/欧米の試験である．東アジア人は抗PD-1抗体の効果が乏しい末端型や粘膜型の割合が多く，白人主体の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後のBRAF変異陰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．</p>

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>【RCT】※RFSの報告 (BRAF陰性集団)</p> <p>①CheckMate 238：nivolumabのipilimumabに対するHR [95%CI] は0.69 [0.53-0.91] P値無し</p> <p>②CheckMate 76K：nivolumabのプラセボに対するHR [95%CI] は0.33 [0.21-0.53] P値無し</p> <p>③KEYNOTE-054：pembrolizumabのプラセボに対するHR [95%CI] は0.64 [0.44-0.92] P値無し</p> <p>②と③のメタアナリシス：抗PD-1抗体のプラセボに対するHR [95%CI] は0.47 [0.24-0.89] P=0.03</p> <p>※RFSの報告 (overall)</p> <p>①CheckMate 238：nivolumabのipilimumabに対するHR [95%CI] は0.72 [0.60-0.86] P=0.0003</p> <p>②CheckMate 76K：nivolumabのプラセボに対するHR [95%CI] は0.42 [0.30-0.59] P<0.0001</p> <p>③KEYNOTE-054：pembrolizumabのプラセボに対するHR [95%CI] は0.56 [0.47-0.68] P<0.001</p> <p>※OSに関する報告 (overall)</p> <p>①CheckMate 238 (4年生存率)：nivolumabのipilimumabに対するHR [95%CI] は0.87 [0.66-1.14] P=0.31</p> <p>②CheckMate 76K3：OSに関するデータ無し</p> <p>③KEYNOTE-054：OSに関するデータ無し</p> <p>【コホート研究】※RFSの報告 (BRAF陰性集団)</p> <p>④Li J 2021：Cutaneous melanomaにおける抗PD-1抗体のHDIに対するHR [95%CI] は0.411 [0.119-1.422] P値無し，acral melanomaについてはデータ無し</p> <p>⑤Sun W 2023 (DFSの報告)：抗PD-1抗体及び HDI/OB の median DFSは32ヵ月及び9ヵ月，HR無し，P=0.003</p> <p>※OSに関するデータ無し</p>	<p>プラセボを対照とした2つのRCT (病期 II B, C対象およびIII, IV対象) およびメタアナリシスにおいて，プラセボに対し抗PD-1抗体群において有意にRFSが延長した，OSについてBRAF変異別の報告は無く，overall集団についてもプラセボを対照とした結果は未報告であるものの，プラセボに対し有意にOSを延長したipilimumabを対照に有意なRFSの延長を示しており，間接的なOS延長の可能性が示唆された。</p> <p>病期IIIを対象とした2つのコホート研究において，対照群 (HDIまたはobservation) に対し抗PD-1抗体群においてRFS (1つの試験ではDFS) が延長する傾向がみられたものの，対照群の違いや投与量が明記されていない等のバイアスは高いことが考えられる。</p> <p>以上より，本CQの対象に対する抗PD-1抗体の効果の程度は中と判断した。</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>【RCT】※有害事象に関する報告 (overall)</p> <p>①CheckMate 238：最終投与後100日以降のgrade3-4の治療関連有害事象はnivolumab群1%およびipilimumab群2%</p> <p>②CheckMate 76K：最終投与後30日以内のgrade3-4の治療関連有害事象はnivolumab群10.3%およびプラセボ群2.3%，治療中止に至った有害事象はnivolumab群14.7%およびプラセボ群2.7%，治療関連死はnivolumab群1例 (0.2%)</p> <p>③KEYNOTE-054：Grade3以上の治療関連有害事象はpembrolizumab群14.5%およびプラセボ群3.4%，治療中止に至った有害事象はpembrolizumab群14.1%およびプラセボ群2.2%，治療関連死はpembrolizumab群1例 (0.2%)</p> <p>【コホート研究】※有害事象に関する報告 (overall)</p> <p>④Li J 2021：Grade3-4の治療関連有害事象は抗PD-1抗体群13.3%およびHDI群30.0%，抗PD-1抗体群における治療中止に至った有害事象及び死亡は認めなかった</p> <p>⑤Sun W 2023：有害事象に関する報告なし</p>	<p>RCTおよびコホート研究においてBRAF変異陰性例に関する有害事象の報告はなかった。</p> <p>RCTにおいて，grade3以上の治療関連有害事象の発現割合はプラセボに対し抗PD-1抗体群で多い傾向がみられ，治療関連死が各試験で1例認められた。</p> <p>コホート研究において，抗PD-1投与群のgrade3以上の治療関連有害事象の発現割合はRCTと同程度であり，治療中止に至った有害事象および治療関連死は認められなかった。</p> <p>以上より，効果の程度は中と判断した。</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
<input type="radio"/> 非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>【欧米のRCT】※RFSの報告 (BRAF陰性集団)</p> <p>①CheckMate 238：nivolumabのipilimumabに対するHR [95%CI] は0.69 [0.53-0.91] P値無し</p> <p>②CheckMate 76K：nivolumabのプラセボに対するHR [95%CI] は0.33 [0.21-0.53] P値無し</p> <p>③KEYNOTE-0540：pembrolizumabのプラセボに対するHR [95%CI] は0.64 [0.44-0.92] P値無し</p> <p>②と③のメタアナリシス：抗PD-1抗体のプラセボに対するHR [95%CI] は0.47 [0.24-0.89] P=0.03</p> <p>※OSに関する報告 (overall)</p> <p>①CheckMate 238 (4年生存率)：nivolumabのipilimumabに対するHR [95%CI] は0.87 [0.66-1.14] P=0.31</p> <p>②CheckMate 76K：OSに関するデータ無し</p> <p>③KEYNOTE-054：OSに関するデータ無し</p> <p>【東アジア人のコホート研究】※RFSの報告 (BRAF陰性集団)</p> <p>④Li J 2021：Cutaneous melanomaにおける抗PD-1抗体のHDIに対するHR [95%CI] は0.411 [0.119-1.422] P値無し，acral melanomaについてはデータ無し</p> <p>⑤Sun W 2023 (DFSの報告)：抗PD-1抗体及び HDI/OB の median DFSは32ヵ月及び9ヵ月，HR無し，P=0.003</p> <p>※OSに関するデータ無し</p>	<p>3つのRCTにおいて，対照群（プラセボまたは ipilimumab）に対し抗PD-1抗体群において有意にRFSが延長した。ただし，いずれも白人を主体に行われたこと，BRAF陰性集団のOSに関する結果が未報告であること等の点で非直接性に問題があると考えられる。</p> <p>2つの東アジア人（中国人）を対象としたRWDにおいて，対照群（HDIまたはobservation）に対し抗PD-抗体群においてRFS（1つの試験ではDFS）が延長する傾向がみられたものの，RWDであるため選択バイアス等のバイアスリスクが高いことの問題や，対象がstageⅢのみに限られること，対照群が異なること等の点で非直接性に問題があると考えられる。</p> <p>以上より，本CQの対象に対して，非直接性のリスクのある欧米RCTと，バイアスリスクと非直接性のリスクのある東アジアのRWDを利用するため，全体的なエビデンスの確実性の程度は弱と判断した。</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 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>本CQにおけるアウトカムはOS (9点)，RFS (8点)，有害事象 (8点)，QOL (6点)，コスト (6点)と設定した。</p> <p>メラノーマの術後補助療法においてRFSがOSのサロゲートマーカーとなるかは確立されていないものの，再発までの期間を延長することの臨床的意義は規制当局でも受け入れられている。</p> <p>本CQに関連するRCT①～③およびコホート研究④～⑤における評価項目は以下である。</p> <p>①CheckMate 238：RFS (主)，OS・有害事象 (副)</p> <p>②CheckMate 76K：RFS (主)，OS・DMFS・有害事象 (副)</p> <p>③KEYNOTE-0540：RFS (主)，OS・DMFS・有害事象 (副)</p> <p>④Li J 2021：RFS (主)，DMFS・有害事象 (副)</p> <p>⑤Sun W 2023：DFS (主)</p> <p>また，本CQに関する患者・市民の価値観や希望に関する報告はないものの，アウトカムの設定の際には2名の患者会の方のご意見も反映することとした。</p>	<p>RCTおよびコホート研究において，本CQの主要なアウトカムの一つであるRFSが主要評価項目に，OS，有害事象が副次評価項目に設定されている背景を踏まえると，治療者側でこれらのアウトカムを重視することのばらつきは無いことが考えられる。</p> <p>患者・市民側においてもこれらのアウトカムを重要視することについて，相違ないとの意見をいただいた。</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>基準2，基準3および基準4の結果と同様である。</p>	<p>望ましい効果として，エビデンスの確実性は弱であるものの，プラセボを対照とした2つのRCTおよびメタアナリシスにおいて，プラセボに対し抗PD-1抗体群において有意にRFSが延長し，コホート研究において，対照群（HDIまたは observation）に対し抗PD-抗体群においてRFS（1つの試験ではDFS）が延長する傾向がみられた。</p> <p>望ましくない効果として，コホート研究において，抗PD-1投与群のgrade3以上の治療関連有害事象の発現割合は13.3%とRCTと同程度であり，治療中止に至った有害事象および治療関連死は認められなかった。</p> <p>以上より，効果のバランスは“おそらく介入が優れている”と判断した。</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 type="radio"/> 採用研究なし	費用対効果に関する採用研究は無かった。	
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 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	必要資源量に関する採用研究は無かった。	
基準9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	基準2～基準8の結果と同様である。	本ガイドラインの利用が想定される医療者および患者にとって、本CQの介入を行うことの望ましい効果と望ましくない効果のバランスについて検討し、おそらく介入が優れていると判断し、妥当と考えた。 本ガイドラインによって影響を受ける行政にとっての妥当性は、コストや費用対効果に関する採用論文が無く評価が困難であった。
基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	本邦において、本CQの対象に対しnivolumabおよびpembrolizumabは薬事承認・保険収載されており、用法・用量も3編のRCTの内容は受け入れられる。 また、医療者側は、nivolumabおよびpembrolizumabの投与対象の選択、有害事象管理等において、添付文書、最適使用推進ガイドラインや適正使用ガイドを理解した上で実施することが求められている。	本邦において、本CQの対象に対しnivolumabおよびpembrolizumabは薬事承認・保険収載されている。また、医療者側はこれらの投与対象の選択、薬剤の選択、有害事象管理等については、添付文書、最適使用推進ガイドラインや適正使用ガイドを理解した上で実施しており、介入は実施可能と判断した。

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
根治切除後の術後病期 II BからIVのBRAF変異陰性メラノーマに対して、抗PD-1抗体を用いた1年間の術後補助療法を行うことを提案する。

正当性
<p>根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法としての抗PD-1抗体の有用性の検討は、SRにて抽出された以下の国際共同/欧米RCT 3編、東アジア（中国）のコホート研究2編を用いて実施した。</p> <p>①CheckMate 238（対象：病期ⅢB, C, IV (7th), 介入：nivo, 対照: ipi）</p> <p>②CheckMate 76K（対象：病期ⅡB, C (8th), 介入：nivo, 対照: placebo）</p> <p>③KEYNOTE-0540（対象：病期ⅢA, B, C (7th), 介入：pem, 対照: placebo）</p> <p>④Li J 2021（対象：病期Ⅲ, 介入：抗PD-1抗体 (pem, nivo, tripalimab), 対照: HDI）</p> <p>⑤Sun W 2023（対象：病期Ⅲ, 介入：抗PD-1抗体 (pem, tripalimab), 対照: HDI or observation）</p> <p>プラセボを対照とした2つのRCT（②, ③）およびこれらを用いたメタアナリシスで、BRAF変異陰性集団において、プラセボに対し抗PD-1抗体群で有意にRFSが延長した。OSについてBRAF変異別の報告はなかった。Overall集団についてもプラセボを対照とした②, ③のOSの結果は未報告であるものの、①において、プラセボに対し有意にOSを延長したipilimumabを対照に有意なRFSの延長が示されており、間接的なOS延長の可能性が示唆された。これらのRCTは白人を主体とするものであるため、本邦を含む東アジアにおける2つのコホート研究において東アジア人の評価を実施した。RWDであり、対象が病期Ⅲのみに限られること、対照群が異なること等の点で非直接性に問題があると考えられるが、対照群（HDIまたはobservation）に対し抗PD-抗体群においてRFS（1つの試験ではDFS）が延長する傾向が示された。BRAF変異陰性の病期Ⅱに関する東アジア人のデータは未報告であるが、RCTにおいて病期によらず抗PD-1抗体の効果が示されている。また、有害事象については、コホート研究において、抗PD-1投与群のgrade3以上の治療関連有害事象の発現割合は13.3%とRCTと同程度であり、治療中止に至った有害事象および治療関連死は認められなかった。</p>
サブグループに関する検討事項
<p>各試験に組み入れられた病期別（ⅡB, C, ⅢA, B, C, IV）のRFSに関する抗PD-1抗体の有用性について、対照群に対する抗PD-1抗体群のHRの点推定値と95%信頼区間について確認した。BRAF変異陰性集団におけるデータはなかったため、overallの結果を確認した。</p>
実施に関わる検討事項
<p>本邦において、本CQの対象に対しnivolumabおよびpembrolizumabは薬事承認・保険収載されている。また、医療者側はこれらの投与対象の選択、薬剤の選択、有害事象管理等については、添付文書、最適使用推進ガイドラインや適正使用ガイドを理解した上で実施しており、介入は実施可能と判断した。</p>
監視と評価
<p>臨床的な重要事項と考えるRFS, OS, 有害事象などの指標を用いて評価する。</p>
研究上の優先事項
<p>今回採用したRCTはいずれも白人を主体に行われたものあり、根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマについて、東アジア人においても本CQを検証するためのRCTが必要と考える。</p>

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：	メラノーマ診療ガイドライン
CQ：	CQ3：根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体は勧められるか？
データベース：	The Cochrane Library
日付：	2023/11/13
検索者：	M

#	検索式	文献数
1	melanoma*:ti	4199
2	(resect* OR surg* OR operat* OR postoperat* OR excis* OR dissect*):ti,ab	346325
3	adjuvant*:ti,ab	35305
4	((immune NEXT checkpoint*) OR immunecheckpoint* OR (immuno NEXT checkpoint*) OR immunocheckpoint* OR (immunocheck NEXT point*) OR Nivolumab OR pembrolizumab):ti,ab	6455
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	170
6	#5 CDSR	1
7	#5 CCRCT	169

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	メラノーマ診療ガイドライン
CQ：	CQ3：根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体は勧められるか？
データベース：	PubMed
日付：	2023/11/13
検索者：	M

#	検索式	文献数
1	Melanoma/SU[MH] OR "advanced melanoma"[TI:~5] OR "high risk melanoma"[TI:~5]	13500
2	(Melanoma[MH] OR melanoma*[TI]) AND (resect*[TIAB] OR surg*[TIAB] OR operat*[TIAB] OR postoperat*[TIAB] OR excis*[TIAB] OR dissect*[TIAB])	19043
3	"Adjuvants, Immunologic"[MH] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[MH] OR adjuvant*[TIAB]	233129
4	"Immune Checkpoint Inhibitors"[MH] OR "Immune Checkpoint Inhibitors"[PA] OR "anti PD1"[TI] OR "anti PD 1"[TI] OR Nivolumab[MH] OR pembrolizumab[NM]	24284
5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4	223
6	#5 NOT "Case Reports"[PT]	185

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	メラノーマ診療ガイドライン
CQ：	CQ3：根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体は勧められるか？
データベース：	医中誌
日付：	2023/11/13
検索者：	M

#	検索式	文献数
1	黒色腫;外科的療法/TH or 進行メラノーマ/TA or 進行期メラノーマ/TA or 進行期黒色腫/TA or 進行黒色腫/TA or 進行悪性黒色腫/TA or 進行期悪性黒色腫/TA	5014
2	(黒色腫/TA or メラノーマ/TA or 黒色がん/TA or 黒色ガン/TA or 黒色癌/TA or 黒色肉腫/TA) and (手術/TA or 外科/TA or 術後/TA or 郭清/TA or 廓清/TA or 切除/TA or 摘出/TA)	4069
3	免疫アジュバント/TH or アジュバント化学療法/TH or アジュバント/TA or 術後化学療法/TA or 切除後補助/TA or 術後補助/TA	83432
4	免疫チェックポイント阻害剤/TH or Nivolumab/TH or nivolumab/TA or ニボルマブ/TA or Pembrolizumab/TH or pembrolizumab/TA or ペムブロリズマブ/TA or ペンブロリズマブ/TA	19147
5	(#1 or #2) and #3 and #4	188
6	#5 and PT=会議録除く and PT=症例報告・事例除く	40

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(The Cochrane Library)
185		40				170



Total records identified through
database searching (n = 395)

Additional records identified through
other sources (n = 1)



Records screened (1st Screening)
(n = 396)



Records excluded
(n = 385)



Full-text articles assessed for eligibility
(2nd Screening) (n = 11)



Full-text articles excluded,
with reasons
(n = 6)



Studies included in qualitative synthesis
(n = 5)



Studies included in quantitative synthesis
(meta-analysis) (n = 2)

【SR-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Eggermont A 2018	RCT	1019 patients were enrolled by 123 centers in 23 countries	pembrolizumab 200mg intravenously every 3 weeks	placebo	recurrence-free survival in the overall intention-to-treat population	Excluded	The same study as "Eggermont A 2020".
Eggermont A 2020	RCT	1019 patients were enrolled by 123 centers in 23 countries	pembrolizumab 200mg intravenously every 3 weeks	placebo	recurrence-free survival in the overall intention-to-treat population		
Kirkwood J 2023	RCT	790 patients were enrolled by 119 sites in 20 countries	nivolumab 480mg intravenously every 4 weeks	placebo	recurrence-free survival, defined as the time between randomization and the first recurrence event		
Ascierto P 2020	RCT	906 patients were enrolled by 130 centres in 25 countries	nivolumab 3 mg/kg intravenously every 2 weeks	ipilimumab 10 mg/kg intravenously every 3 weeks	recurrence-free survival, defined as the time from randomisation until the date of the first recurrence, new primary melanoma, or death from any cause		The control is ipilimumab.
Luke J 2022	RCT	976 patients were enrolled by 160 centres in 16 countries	pembrolizumab 200mg intravenously every 3 weeks	placebo	recurrence-free survival, defined as the time from randomisation to first recurrence at any site, or death due to any cause	Excluded	The analysis on BRAF mutation status is not performed.
Sun W 2023	cohort study	174 patients were included by Fudan University Shanghai Cancer Center in China	pembrolizumab or toripalimab	IFN α -2b 15 MU/m ² , intravenously, days 1-5, weeks 1-4	DFS, defined as the time interval from radical surgery to local recurrence or distant metastasis		
Li J 2021	cohort study	90 patients were retrospectively analyzed by Sun Yat-sen University Cancer Center in China	an intravenous infusion of pembrolizumab at a dose of 150 mg for patients weighing less than 60 kg or 200 mg for patients weighing ≥ 60 kg every 3 weeks for up to 18 doses; 3 mg/kg nivolumab every 2 weeks for up to 24 doses; 240 mg of toripalimab every 2 weeks for up to 24 doses	high-dose interferon α -2b, 20 x 10 ⁶ IU/m ² /d, 5 days per week for 4 weeks	recurrence-free survival, defined as the time from adjuvant therapy until the date of first recurrence or death from any cause		
Muto Y 2022	cohort study	78 patients were retrospectively analyzed by 10 hospitals in Japan	nivolumab 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks	NA	relapse-free survival, defined as the time from the start of therapy to disease recurrence or death from any cause	Excluded	The analysis on BRAF mutation status is not performed.
Eggermont A 2021	RCT	1019 patients were enrolled by 123 centers in 23 countries	pembrolizumab 200mg intravenously every 3 weeks	placebo	distant metastasis-free survival, defined as the time from randomisation to the date of first distant metastasis or death from any cause	Excluded	The same study as "Eggermont A 2020". Distant metastasis-free survival is evaluated in this article.
Long G 2022	RCT	976 patients were enrolled by 160 centres in 16 countries	pembrolizumab 200mg intravenously every 3 weeks	placebo	distant metastasis-free survival, defined as the time from randomisation to the first diagnosis of distant metastasis	Excluded	The same study as "Luke J 2022". The analysis on BRAF mutation status is not performed.
Yokota K 2019	Japanese subgroup analysis of CheckMate 238	28 patients were enrolled in Japan	nivolumab 3 mg/kg intravenously every 2 weeks	ipilimumab 10 mg/kg intravenously every 3 weeks	recurrence-free survival, defined as the time from randomisation until the date of the first recurrence, new primary melanoma, or death from any cause	Excluded	The analysis on BRAF mutation status is not performed.

【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	Eggermont A, 2020	Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial
	Kirkwood J, 2023	Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. Nature Medicine. 2023. 29:2835–2843.
	Ascierto P, 2020	Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. The lancet Oncology. 2020. 21(11):1465 - 1477.
	Sun W, 2023	A real-world study of adjuvant anti-PD -1 immunotherapy on stage III melanoma with BRAF, NRAS, and KIT mutations. Cancer Med. 2023.12(15):15945-15954.
	Li J, 2021	Adjuvant PD-1 inhibitor versus high-dose interferon α -2b for Chinese patients with cutaneous and acral melanoma: A retrospective
不採用論文	Eggermont A, 2018	Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. New England journal of medicine. 2018. 378(19):1789 - 1801.
	Luke J, 2022	Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial.Lancet. 2022. 399(10336):1718 - 1729.
	Muto Y, 2022	Adjuvant Anti-PD-1 Antibody Therapy for Advanced Melanoma: A Multicentre Study of 78 Japanese Cases. Acta Derm Venereol. 2022. 102:adv00756.
	Eggermont A, 2021	Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. The lancet Oncology. 2021. 22(5):643 - 654.
	Long G, 2022	Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. The lancet Oncology. 2022. 23(11):1378 - 1388.
	Yokota K, 2019	Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: japanese subgroup analysis from the phase 3 CheckMate 238 study. Journal of dermatology. 2019. 46(12):1197 - 1201.
その他の引用論文		

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	メラノーマ診療ガイドライン
対象	根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1抗体
対照	プラセボ

* 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。

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	メラノーマ診療ガイドライン
対象	根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1抗体
対照	プラセボ

* バイアスリスク, 非直接性

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

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

* * 上昇要因

各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3段階。

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

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム		recurrence-free survival					
個別研究		バイアスリスク*					
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他	
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	交絡の調整	その他のバイアスの
Sun W 2023	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0
Li J 2021	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0

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			

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイドライン	メラノーマ診療ガイドライン
対象	根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1抗体
対照	プラセボ

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

[illegible][illegible]

【SR-9 定性的システマティックレビュー】













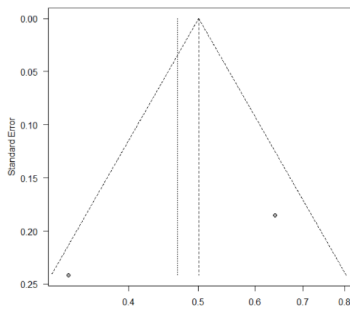
CQ	3	根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体は勧められるか？
P	医療体制の確立した地域、特に東アジアにおける根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマ患者（Stage II・III・IV）。年齢や性別の指定なし。	
I	抗PD-1抗体、主にnivolumab、pembrolizumab	
C	プラセボ、ipilimumab、high-dose interferon α -2b	
臨床的文脈	根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として、抗PD-1抗体の使用が、本邦を含む東アジア人に対して有効か、検証する。	

01	無再発生存期間	
非直接性のまとめ	抽出されたRCTはいずれも白人を主体に行われていること、1つのRCT（Ascierto P 2020）は対称群がipilimumabであること、といった点で非直接性に問題がある。	
バイアスリスクのまとめ	抽出されたコホート研究は、単一施設で行われていることや介入群と対照群の割付の基準が明確に記載されていないこと、多変量解析を実施していないこと、などがバイアスリスクに問題がある。	
非一貫性その他のまとめ	2つのRCT（Eggermont A 2020、Kirkwood J 2023）のメタ解析では I^2 統計量が大きく非一貫性に問題がある。	
コメント	抽出されたRCTの解析で、抗PD-1抗体が対照群に対して優位にRFSを延長する、という結果を得た。ただし、いずれも白人を主体に行われたものある。東アジア人を対象としたコホート研究でも、抗PD-1抗体の有効性は示唆されているが、バイアスリスクは高い。	

02	全生存期間、有害事象、コスト、quality of lifeに関しては、BRAF変異陰性メラノーマ患者に限った抗PD-1抗体の投与に関して、記述されている情報がなかった。	
----	---	--

03		
----	--	--

【SR-10 メタアナリシス】

CQ		根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体は勧められるか？																																											
P	根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマ	I	抗PD-1抗体																																										
C	プラセボ	O	recurrence-free survival																																										
研究デザイン	RCT	文献数	2																																										
コード	Eggermont A 2020 Kirkwood J 2023																																												
モデル	ランダム効果モデル	方法	分散逆数法																																										
効果指標	ハザード比(HR)	統合値	0.47 (0.24 - 0.89) P= 0.03																																										
フォレストプロット	<table><thead><tr><th>Study</th><th>logHR</th><th>SE(logHR)</th><th>Hazard Ratio</th><th>HR</th><th>95%-CI</th><th>Weight (common)</th><th>Weight (random)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Eggertmont A 2020</td><td>-0.4463</td><td>0.1852</td><td></td><td>0.64</td><td>[0.45; 0.92]</td><td>63.0%</td><td>52.8%</td></tr><tr><td>Kirkwood J 2023</td><td>-1.1087</td><td>0.2417</td><td></td><td>0.33</td><td>[0.21; 0.53]</td><td>37.0%</td><td>47.2%</td></tr><tr><td>Common effect model</td><td></td><td></td><td></td><td>0.50</td><td>[0.38; 0.67]</td><td>100.0%</td><td>--</td></tr><tr><td>Random effects model</td><td></td><td></td><td></td><td>0.47</td><td>[0.24; 0.89]</td><td>--</td><td>100.0%</td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 79\%$, $\tau^2 = 0.1730$, $p = 0.03$</p>					Study	logHR	SE(logHR)	Hazard Ratio	HR	95%-CI	Weight (common)	Weight (random)	Eggertmont A 2020	-0.4463	0.1852		0.64	[0.45; 0.92]	63.0%	52.8%	Kirkwood J 2023	-1.1087	0.2417		0.33	[0.21; 0.53]	37.0%	47.2%	Common effect model				0.50	[0.38; 0.67]	100.0%	--	Random effects model				0.47	[0.24; 0.89]	--	100.0%
Study	logHR	SE(logHR)	Hazard Ratio	HR	95%-CI	Weight (common)	Weight (random)																																						
Eggertmont A 2020	-0.4463	0.1852		0.64	[0.45; 0.92]	63.0%	52.8%																																						
Kirkwood J 2023	-1.1087	0.2417		0.33	[0.21; 0.53]	37.0%	47.2%																																						
Common effect model				0.50	[0.38; 0.67]	100.0%	--																																						
Random effects model				0.47	[0.24; 0.89]	--	100.0%																																						
コメント：																																													
ファンネルプロット																																													
コメント： ファンネルプロットからは出版バイアスは見られない。																																													
その他の解析					コメント：																																								
メタリグレーション																																													
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】

CQ3「根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体は勧められるか？」について、二次スクリーニングの結果、3件の介入研究と2件の観察研究が抽出された。抽出された介入研究の解析で、抗PD-1抗体が対照群（プラセボまたはipilimumab投与群）に対して優位に無再発生存期間を延長する、という結果を得た。ただし、いずれも白人を主体に行われたものである、という点で非直接性に問題がある（エビデンスレベル中（B））。また、2件の観察研究は、東アジア人（中国人）を対象としたコホート研究である。バイアスリスクが高く、有意差をもって抗PD-1抗体の有効性を示せていないが、介入研究の解析結果と同様の傾向を認めた（エビデンスレベル弱（C））。

【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： 根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマに対する術後補助療法として抗PD-1抗体は勧められるか？						
疾患／対象者： 根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマ患者						
セッティング： 医療体制の確立した地域						
介入： 抗PD-1抗体						
対照： プラセボ						
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	
		%	% (～)	% 少ない (～ 少ない)	⊕⊕⊕⊕ 高 Due to	
無再発生存期間 対象者数 (研究数) 1153名(2件)	ハザード比 0.47 (0.24 - 0.89)	44%	23%	21% 少ない	⊕⊕⊕○ 中 Due to	抗PD-1抗体が プラセボに対 してRFSを延 長
アウトカム2： 経過観察期間： 対象者数 (研究数)		%	% (～)	% 少ない (～ 少ない)	⊕⊕○○ 低 Due to	
アウトカム3： 経過観察期間： 対象者数 (研究数)		%	% (～)	% 少ない (～ 少ない)	⊕○○○ 非常に低 Due to	
アウトカム4： 経過観察期間： 対象者数 (研究数)		%	% (～)	% 少ない (～ 少ない)	⊕⊕○○ 低 Due to	
* **						
解説 1 白人を主体に行われたものであり、非直接性に問題がある 2 3 4 5 6 7						

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

【SR-15 Future Research Question】

今回検証したRCTはいずれも白人を主体に行われたものあり、根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマについて、東アジア人を対象とした質の高いRCTは存在せず、将来的な研究が必要とされる。