

【RC-4 推奨提示】

CQ：	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗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？
推奨文：	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体を提案する
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	抗PD-1 抗体治療は抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体治療に比べて費用対効果が上回ると考えられる

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

【RC-5 推奨作成の経過】

<p>1.CQ が重要な臨床課題である旨の背景を記載する。</p> <p>本邦における根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療の選択肢は抗PD-1 抗体または抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体である。一般にBRAF変異陽性メラノーマに比べてBRAF変異陰性メラノーマでは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体における生存期間の延長効果は低くなる傾向がある。CheckMate067試験では、BRAF変異陽性メラノーマではnivolumab抗PD-1抗体単剤療法に対してnivolumab+ipilimumab併用療法の無増悪生存期間が有意に延長していた（ハザード比 0.62, 95%信頼区間 0.44-0.89）ものの、BRAF変異陰性メラノーマでは有意差はなかった（ハザード比 0.88, 95%信頼区間 0.69-1.12）。NCCNガイドライン（2024 ver.1）では、BRAF変異の有無に関わらず、根治切除不能なメラノーマの一次治療として抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の方をより強い推奨としている。一方で副作用に関しては全gradeおよびgrade 3以上の有害事象の発生率は抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の方が高い。欧米のメラノーマに比べ免疫チェックポイント阻害薬の効果がよくない東アジアのメラノーマにおいて、一次治療として抗PD-1抗体と抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体のいずれを行うべきか、科学的根拠をもとに適切に選択する必要がある。</p> <p>2.エビデンス評価 3.益と害のバランス評価</p> <p>文献検索およびスクリーニングの結果、3報の欧米ランダム化比較試験1-3と2報の本邦後ろ向き観察研究4,5および3報の本邦前向き単群介入試験6-8を採用し解析した。欧米ランダム化比較試験のネットワークメタアナリシスでは、抗PD-1抗体に対する抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体のハザード比は全生存期間で0.92（95%信頼区間:0.72-1.18）、無増悪生存期間で0.87（95%信頼区間:0.68-1.09）であり、併用による生存期間の有意な延長は見られなかった。一方で、CheckMate067試験1では全gradeの副作用の発現頻度は抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体で96%、抗PD-1抗体で87%、grade 3以上は抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体で59%、抗PD-1抗体で23%であり、いずれも抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体で有意に増加していた。</p> <p>本邦前向き単群介入試験6-8ではハザード比での解析が行えずオッズ比での解析となってしまうこと、両試験の観察期間の差が大きいことからメタアナリシスを行うことは妥当ではないと判断し、後ろ向き観察研究4,5のメタアナリシスを行うこととした。なお、参考値となるが、単群介入試験6-8のオッズ比では抗PD-1抗体群・抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群間で有意差は見られなかった。</p> <p>本邦の後ろ向き観察研究4,5のメタアナリシスでは、抗PD-1抗体に対する抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体のハザード比は全生存期間で0.79（95%信頼区間:0.49-1.26）、無増悪生存期間で0.65（95%信頼区間:0.37-1.14）であり、併用による生存期間の有意な延長は見られなかった。また奏効率にも有意な差はなかった。副作用の発現頻度に関して本邦前向き単群介入試験結果6-8を統合したところ、全gradeの副作用の発現頻度は抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体で100%、抗PD-1抗体で83.3%、grade 3以上は抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体で76.7%、抗PD-1抗体で12.5%であり、いずれも抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体で有意に増加していた。</p> <p>欧米ランダム化比較試験のネットワークメタアナリシス、後ろ向き観察研究のメタアナリシスの結果は概ね同様で、主アウトカムである全生存期間、無増悪生存期間ともに併用による有意な延長は見られない一方で、副次アウトカムである有害事象は有意に増加していた。併用による有益性よりも害が上回ると判断し、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体よりも抗PD-1抗体を提案した。</p> <p>ただし、本CQの推奨は欧米ランダム化比較試験と本邦後ろ向き観察研究の解析結果の総合的な判断によるものであるが、欧米ランダム化比較試験は非直接性の問題があり、観察研究はバイアスリスクが高いため、エビデンスは強くないことに注意が必要である。</p> <p>採用した観察研究のうち、Inozumeらの報告4では抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群で抗PD-1抗体群よりも脳転移の割合がわずかだが多く、Nakamuraらの報告5でも抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体群で複数臓器への転移がある患者の割合が多かった。抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体は病状がより進行した患者に用いられやすいことが推察され、こうした背景因子の違いが陰性結果につながった可能性が否定できない。また、Nakamuraらの報告5では爪原発メラノーマにおいては、有意差はないものの抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体が抗PD-1抗体よりも無増悪生存期間を延長させる傾向（P=0.1）が示されている。脳転移は欧米のガイドラインでは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体が強く勧められているが、今回採用したランダム化比較試験や本邦観察研究では脳転移症例が少なく十分な検討ができていない。したがって、爪原発メラノーマや脳転移など特定の状況下においては抗PD-1抗体よりも抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体が有益である可能性が残る。</p> <p>4.患者・市民の価値観・希望</p> <p>主アウトカムは全生存期間、無増悪生存期間、副次アウトカムは奏効率、有害事象、QOLとしており、患者の価値観のばらつきは比較的少ないと考えられる。介入薬・対照薬はともに点滴治療薬であり、この点についても価値観のばらつきは少ないと考えられる。ただし、ごくわずかでも治療効果のみ込みが期待できるのであれば副作用よりも治療を重視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。</p> <p>5.資源利用と費用対効果</p> <p>高額医療制度が受けられるため、患者の自己負担分は変わらない。医療経済の観点からは、3ヶ月間の併用期間内の抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の薬剤費用は6,596,880円（体重60kgで計算）、単剤治療では2,198,430円（nivolumab）と1,715,984（pembrolizumab）であり、費用は大きく異なる。なお、2024/02/08時点での薬価で計算している。</p> <p>6.今後の研究</p> <p>今回のメタアナリシスでは東アジアからは後ろ向き観察研究しか採用できなかった。東アジア人種における最適な一次治療に関してはランダム化比較試験で再検証される必要がある。CheckMate 511試験9では異なる用量設定での抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体治療の安全性と有効性が検討され、ipilimumab（1 mg/kg）+ nivolumab（3 mg/kg）では有効性を損わずに有害事象を低減できる可能性が示されている。また、NCCNガイドラインでは抗PD-1抗体+抗LAG-3抗体の併用が抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の併用と同様に強く推奨され、欧米では抗LAG-3抗体の併用が実臨床で行われている。異なる用量での投与や抗LAG-3抗体は本邦未承認であるが、将来的にはこれらの新規薬剤や用量設定を含めた一次治療の再検討が必要となる可能性がある。</p>
---

## 【RC-6 一般向けサマリー】

CQ7 根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗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？

推奨：根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体を提案する

本邦における根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療には抗PD-1 抗体（以下、単剤療法と記載します。薬剤はニボルマブまたはペムブロリズマブです）か抗PD-1 抗体+抗CTLA-4 抗体（以下、併用療法と記載します。薬剤はニボルマブとイピリムマブです）が選択されます。ニボルマブとペムブロリズマブの効果や副作用はほとんど同じと考えられています。一般的にBRAF変異陽性のメラノーマでは併用療法が有利だと考えられています。一方でBRAF変異陰性メラノーマでは併用療法の優越性は少なくなります。単剤療法と併用療法を直接比較できているChekMate067試験では、BRAF変異陰性メラノーマ患者さんの全生存期間、無増悪生存期間ともに併用・単剤間で統計学的な差はありませんでした。欧米のガイドラインでは、BRAF変異の有無に関わらず、単剤療法よりも併用療法の方をより強く勧めているという現状があります。しかし、併用療法では有害事象の発現頻度が単剤療法よりも高く、半数ほどの方に入院治療が必要なほどの副作用がでてしまいます。本邦のメラノーマには免疫チェックポイント阻害薬が欧米のメラノーマほどには効果が不高くないという現状もあり、本邦の根治切除不能メラノーマには単剤療法と併用療法のどちらを行うほうが良いのか科学的に検証しました。

システマティックレビューという方法を用いてあらゆる日本語・英語の文献の中から、3報の欧米の臨床試験と3報の本邦からの単群臨床試験、2報の後ろ向き観察研究を選び出し、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、欧米の臨床試験と本邦からの結果は別々に解析しました。

複数の論文の結果を統合するために、（ネットワーク）メタアナリシスという解析を行いました。すると、欧米の臨床試験の結果も本邦からの結果も同様に、併用療法を行っても全生存期間も無増悪生存期間も単剤療法と統計学的な差がないという結果でした。つまり、併用によるメリットは少ないと考えられます。一方で、併用療法では統計学的にも高頻度の副作用が生じており、重度の副作用も併用治療で多く見られました。したがって、副作用が抑えられるという意味で併用療法よりも単剤療法の方がより良いと結論付けました。ただし、メラノーマの脳転移や爪発生のメラノーマなどでは併用療法の方が望ましい可能性が残るため、今後の検討課題となります。

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

疑問

CQ：	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗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？
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患者
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）
比較対照	抗PD-1 抗体（一次治療）
主要なアウトカム	OSの延長、PFSの延長、奏効率、有害事象、コスト、QOL
セッティング	本邦および東アジア、医療体制の確立した地域
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	根治切除不能BRAF変異陰性メラノーマに対する1次治療として、海外ガイドラインでは抗PD-1抗体、抗PD-1抗体+CTLA-4抗体、抗PD-1抗体+抗LAG3抗体が推奨されているものの順位付けはなされていない。本邦においては抗LAG3抗体が保険承認されておらず、前2者間での治療選択となっている。抗CTLA-4抗体を上乗せするメリット・デメリットは治療選択の際の重要な情報であるにも関わらず、未だ明確にされていなかった。
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>本邦の根治切除不能BRAF変異陰性メラノーマ患者においては抗PD-1抗体単剤または抗CTLA4抗体併用が第一選択であるが、両者の使い分けに関する明確な指標は乏しい。特に本邦のメラノーマ診療においては腫瘍病型の違いや人種差などから欧米と比較して免疫チェックポイント阻害剤が効きにくい傾向がある。併用療法は単剤療法に比べ副作用の発現率が高いため、それを上回る治療効果を持つのかを検討することは優先事項である。</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 checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	海外RCT3報（CheckMate066（Robert C, 2020）, 067（Wolchok JD, 2022）, 069（Hodi FS, 2016））を対照にネットワークメタ解析を行ったところ、全生存期間、無病生存期間ともに併用療法の統計学的な優越性は見られなかった（それぞれ、HR 0.92, 95%CI 0.72-1.18, P=0.5174; HR 0.87, 95%CI 0.68-1.09, P=0.2282）。 本邦の後ろ向き観察研究2報（Inozume 2023, Nakamura 2022のメタ解析でも、全生存期間、無病生存期間ともにNに対するN+Iの統計学的に有意な延長は見られなかった（それぞれ、HR 0.79, 95%CI 0.49-1.26, P=0.3181; HR 0.65, 95%CI 0.37-1.14, P=0.1344）。また、奏効率に関しても、オッズ比 3.67 (95%CI : 0.28-48.77, P=0.3250)で有意差はなかった。	海外RCTと本邦後ろ向き観察試験のそれぞれの統合解析でOS,PFSの有意な延長はなかったが、Nakamura 2022において爪原発メラノーマに対しては併用が単剤よりもPFSが延長する可能性が示唆された（P=0.1、「傾向あり」）
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 checked="" type="radio"/> 大きい <input 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	本邦第2相試験の2報（Namikawa 2018, Uhara 2021）の副作用の統合解析で、G1以上の発現割合は併用療法で100%、単剤療法で83.3%、G3以上の発現割合は併用療法で76.7%、単剤療法で12.5%だった。併用療法はG1以上、G3以上の副作用のいずれも有意に高頻度であった（G1: RR 1.2 95%CI, 1.003-1.435, P=0.0336; G3: RR 6.13, 95%CI, 2.09-18.00, P=0.00000244）。 抗PD-1抗体 + 抗CTLA-4抗体は抗PD-1抗体より有意に、G1以上、G3以上の副作用が生じる。	海外RCT(CheckMate067,Wolchok JD, 2022)でも、G1以上の発現割合は併用療法で96%、単剤療法で87%、G3以上の発現割合は併用療法で59%、単剤療法で23%でありG1以上、G3以上ともに有意に併用での発せ割合が高かった（P=0.0000548とP=7.73e-20）。
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	海外RCTの統合解析のエビデンスの確実性は強いと考えられる一方で、OS、PFSに関する本邦観察研究の統合解析結果の確実性は弱い。観察研究における両群間の背景因子のばらつきが重大なバイアスとなっている可能性がある。	
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	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き可能性はある。	重篤な副作用については、一過性のものと、永続的なものとでばらつきがある可能性がある。

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 checked="" 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 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	介入群ではOS, PFSの有意な延長は見られない一方で副作用発現率は高く、これらのバランスは比較対象を支持すると考えられる。	
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 checked="" 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	介入群と比較対象ではイピリムマブ併用期間（最長4サイクル、3ヶ月）の投与薬剤・期間のみ異なり、併用期間終了後のニボルマブ維持療法期の治療レジメンは同じである。イピリムマブ併用期間が3ヶ月の場合の介入群の薬剤費用は体重60kgの患者で6,596,880円（50kgの患者では5,545,624円）であり比較対象群の薬剤費用は体重に関わらず2,198,430円であり、費用は大きく異なる。なお、2024/02/08時点での薬価で計算している。効果において両群に明らかな違いが見られないため、比較対象の費用対効果が良いと考える。	ペムプロリズマブ単剤療法の薬剤費は3ヶ月で1,715,984円である。
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 checked="" 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 type="radio"/> 分からない	介入群と比較対象ではイピリムマブ併用期間（最長4サイクル、3ヶ月）の投与薬剤・期間のみ異なり、併用期間終了後のニボルマブ維持療法期の治療レジメンは同じである。イピリムマブ併用期間が3ヶ月の場合の介入群の薬剤費用は体重60kgの患者で6,596,880円（50kgの患者では5,545,624円）であり比較対象群の薬剤費用は体重に関わらず2,198,430円であり、費用は大きく異なる。	ペムプロリズマブ単剤療法の薬剤費は3ヶ月で1,715,984円である。
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	海外RCTおよび本邦観察研究の統合解析からOS、PFSにおける併用療法（介入）の優越性は示されず、逆に副作用は多く出るという結果となった。特定のサブグループに対して併用療法の方が良い可能性は残るものの、本推奨は重要な利害関係者にとっておそらく妥当だと考える。	

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
<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	介入（イビリムマブ+ニボルマブ併用療法）、観察対象（ニボルマブ、ペムブロリズマブ）は本邦で保険承認されており、有害事象の管理を含めて実行可能である。	

# 判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 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
<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



## 結論

### 推奨

根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1抗体を提案する。ただし、特定の状況下においては抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の使用が勧められる可能性があり、今後の検討課題である。

### 正当性

3つの海外RCT（CheckMate066, Robert 2020; CheckMate067, Wolchok 2022; CheckMate069, Hodi 2016）と2つの本邦後ろ向き観察研究（Inozume 2023, Nakamura 2022）をそれぞれ統合解析した。

海外RCT3報をBRAF陰性メラノーマを対照にnivolumab+ipilimumab (N+I群), nivolumab単剤 (N), ipilimumab単剤, ダカルバジンの各治療群のネットワークメタ解析を行ったところ、全生存期間、無病生存期間ともにNに対するN+Iの統計学的に有意な延長は見られなかった（それぞれ、HR 0.92, 95%CI 0.72-1.18, P=0.5174; HR 0.87, 95%CI 0.68-1.09, P=0.2282）。

本邦の後ろ向き観察研究2報のメタ解析でも、全生存期間、無病生存期間ともにNに対するN+Iの統計学的に有意な延長は見られなかった（それぞれ、HR 0.79, 95%CI 0.49-1.26, P=0.3181; HR 0.65, 95%CI 0.37-1.14, P=0.1344）。また、奏効率に関しても、オッズ比 3.67 (95%CI : 0.28-48.77, P=0.3250)で有意差はなかった。

一方でN+IはNに比較して、海外RCT（CheckMate067）、本邦後ろ向き観察研究の統合解析（Uhara 2021, Namikawa 2018）のいずれにおいてもG1以上のirAEおよびG3以上の重篤なirAEの発生率が有意に高かった。

以上より、本邦BRAF陰性メラノーマ患者に対するN+I治療はN治療に比べて生存期間の有意な延長は見られないが、副作用の発生頻度が有意に増加する。ただし、本邦を含めアジアからの論文報告では本CQに関するRCTはなく、比較的少数の患者を解析した観察研究のみであり、エビデンスレベルは低い。実臨床ではより難治と考えられる症例がN+I治療に割り振られやすいなど、両群間の背景因子の違いにも注意が必要である。爪部メラノーマなど、特定の状況下においてはN+Iの有益性が害を上回る可能性が残るため、本推奨とした。

### 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変異陰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

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。



【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	「根治切除不能・遠隔転移治療オプションの決定：根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療」
CQ7：	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
データベース：	PubMed
日付：	2023年11月14日(火)
検索者：	森正

#	検索式	文献数
1	"Melanoma/drug therapy"[MH] OR "advanced melanoma"[TI:~5] OR "high risk melanoma"[TI:~5]	20049
2	(Melanoma[MH] OR melanoma*[TI]) AND ("drug therap*" [TIAB] OR pharmacotherap* [TIAB] OR "pharmaco therap*" [TIAB] OR chemotherap* [TIAB] OR "chemo therap*" [TIAB] OR immunotherap* [TIAB] OR "immuno therap*" [TIAB] OR immunochemotherap* [TIAB] OR "target therap*" [TIAB] OR "targeted therap*" [TIAB])	18167
3	"Immune Checkpoint Inhibitors"[MH] OR "Immune Checkpoint Inhibitors"[PA] OR "anti PD1"[TI] OR "anti PD 1"[TI] OR Nivolumab[MH] OR pembrolizumab[NM]	24303
4	((T-Lymphocytes, Cytotoxic[MH] AND CTLA-4 Antigen[MH]) AND anti[TIAB]) OR "anti CTLA4"[TI] OR "anti CTLA 4"[TI] OR Ipilimumab[MH]	3384
5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	3694
6	unresectable[TI] OR "East Asian People"[MH] OR "Asia, Eastern"[MH] OR asian*[TI] OR japan*[TI] OR chinese[TI] OR china[TI] OR korea*[TI] OR mongolia*[TI] OR taiwan*[TI] OR wildtype[TI] OR "wild type"[TI] OR BRAFwt[TI] OR "BRAF wt"[TI] OR "BRAF negative"[TI:~2] OR "lacking BRAF"[TI:~2] OR "first line"[TI] OR "advanced melanoma"[TI]	761471
7	#5 AND #6	597
8	#7 NOT "Case Reports"[PT]	537

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	「根治切除不能・遠隔転移治療オプションの決定：根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療」
CQ7：	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
データベース：	Cochrane
日付：	2023年11月13日(月)
検索者：	森正

#	検索式	文献数
1	melanoma*:ti	4199
2	(drug-therap* OR pharmacotherap* OR pharmaco-therap* OR chemotherap* OR chemo-therap* OR immunotherap* OR immuno-therap* OR immunochemotherap* OR target-therap* OR targeted-therap*):ti,ab	100476
3	((immune NEXT checkpoint*) OR immunecheckpoint* OR (immuno NEXT checkpoint*) OR immunocheckpoint* OR (immunocheck NEXT point*) OR Nivolumab OR pembrolizumab):ti,ab	6455
4	("anti CTLA4" OR "anti CTLA 4" OR (("anticytotoxic t lymphocyte" OR "anticytotoxic t cell lymphocyte" OR "anti cytotoxic t lymphocyte") NEAR/4 4) OR Ipilimumab):ti,ab	1938
5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	347
6	(unresectable OR asian* OR japan* OR chinese OR china OR korea* OR mongolia* OR taiwan* OR wildtype OR "wild type" OR BRAFw OR "BRAF wt" OR (BRAF NEAR/3 (negative OR lacking)) OR "first line"):ti,ab	117405
7	#5 AND #6	133
8	#7 CDSR	1
9	#7 CCRCT	132

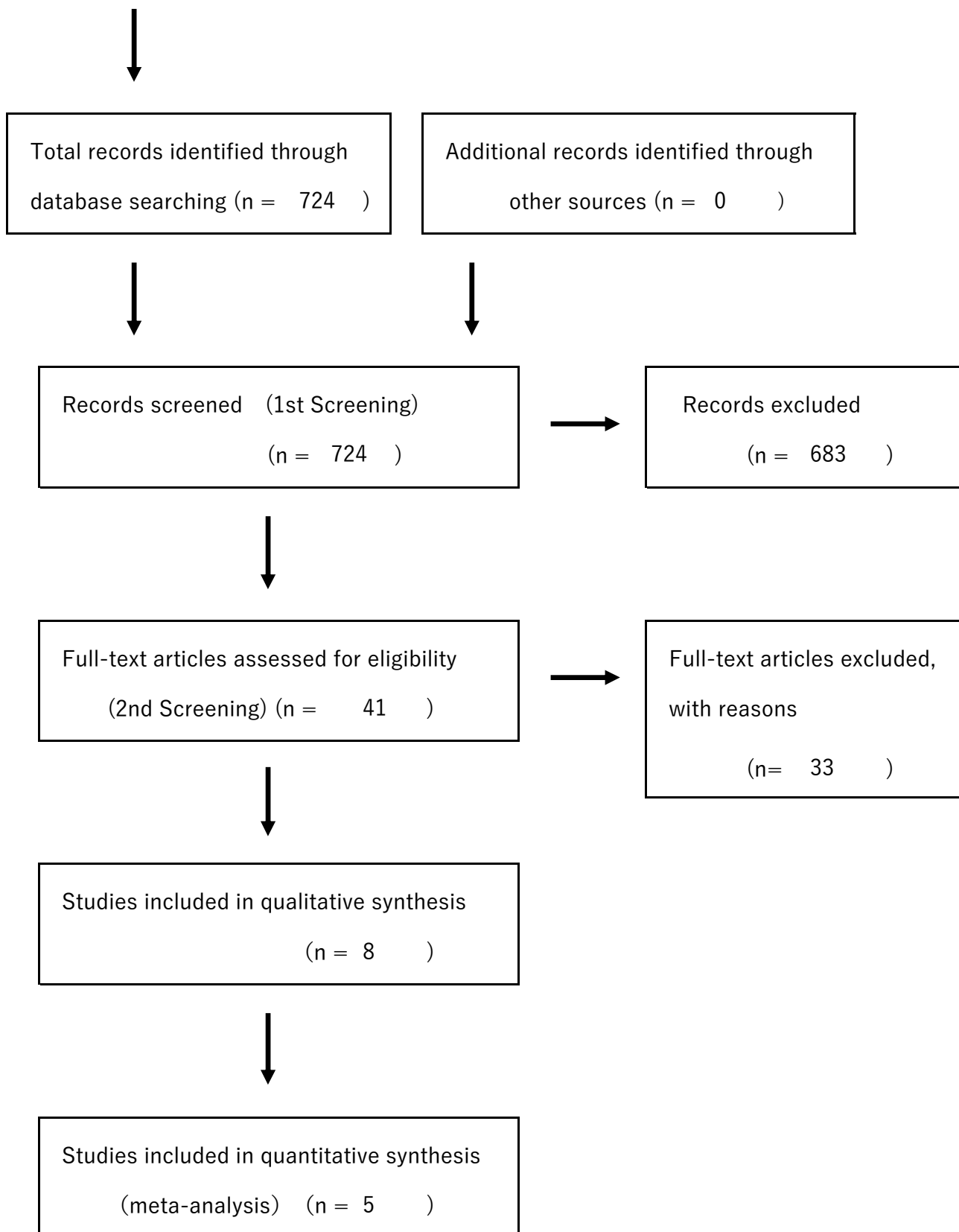
【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	「根治切除不能・遠隔転移治療オプションの決定：根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療」
CQ7：	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
データベース：	医学中央雑誌
日付：	2023年11月13日(月)
検索者：	森正

#	検索式	文献数
1	黒色腫;薬物療法/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 or ハイリスクメラノーマ/TA	5226
2	(黒色腫/TH or メラノーマ/TH or 黒色がん/TH or 黒色ガン/TH or 黒色癌/TH or 黒色肉腫/TH) and (薬物療法/AL or 薬物治療/TA or 化学療法/TA or 併用療法/TA or 投与/TA or 治療薬/TA or 免疫療法/AL or 抗体療法/TA)	5265
3	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
4	(細胞傷害性T細胞/TH and CTLA-4抗原/TH) or Ipilimumab/TH or ipilimumab/TA or イピリムマブ/TA	2821
5	(#1 or #2) and (#3 or #4)	2299
6	東アジア/TH or アジア人/TH or アジア/TA or 日本/TA or 変異陰性/TA or 切除不能/TA or 一次治療/TA	451296
7	#5 and #6	183
8	#7 and PT=会議録除く and PT=症例報告・事例除く	94
9		

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others( Chochrane )
537	NA	94	NA	NA	NA	133



文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Welchok JD, 2022	RCT	Patients with previously untreated unresectable stage III or stage IV melanoma. 18歳以上. PS 0 or 1. 137 centers in Australia, Europe, Israel, New Zealand, and North America. Braf wild群で割り当てNivolumab (Nivo) plus Ipilimumab (ipi) 211人、Nivo 218人、Ipi 215人。	Nivo plus Ipi (nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg once every 3 weeks (four doses) followed by nivolumab 3 mg/kg once every 2 weeks)	Nivo or Ipi only (placebo-matched) (Nivo: nivolumab 3 mg/kg once every 2 weeks) (Ipi: ipilimumab 3 mg/kg once every 3 weeks (four doses))	PFS, OSにおけるNivo plus Ipi vs Ipi, Nivo plus Ipi vs Nivo, Nivo vs Ipiの各々のHazard ratio. 6.5%.		CheckMate067: Key exclusion criteria were an ECOG performance-status score of 2 (indicating moderate symptoms, with the patient being ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities) or higher and the presence of active brain metastases, ocular melanoma, or autoimmune disease.
Robert C, 2020	RCT	Patients with previously untreated, unresectable stage III or IV wild-type BRAF melanoma. 18歳以上. PS 0 or 1. 80 centers in Europe, Israel, Australia, Canada, and South America. 割り当て Nivolumab (Nivo) 210人、Dacarbazine (DTIC) 208人。	Nivo (placebo-matched) (nivolumab 3 mg/kg intravenously every 2 weeks)	DTIC (placebo-matched) (dacarbazine 1,000mg/m <sup>2</sup> intravenously every 3 weeks)	PFS, OSにおけるNivo vs DTICのHazard ratio. 5%.		CheckMate066: Key exclusion criteria were active brain metastases, uveal melanoma, and a history of serious autoimmune disease. Patients who had received adjuvant therapy previously were not excluded.
Hodi FS, 2016	RCT	Patients with previously untreated, unresectable stage III or stage IV metastatic melanoma. 18歳以上. PS 0 or 1. 19 specialist cancer centres in two countries (France and the USA). Braf wild群にてNivo plus Ipi 73人、Ipi 37人。	Nivo plus Ipi (intravenous infusion of nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg, every 3 weeks for four doses. Subsequently, patients received nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks.)	Ipi (intravenous infusion of ipilimumab 3 mg/kg plus placebo, every 3 weeks for four doses. Subsequently, patients received placebo every 2 weeks.)	PFS, OSにおけるNivo plus Ipi vs IpiのHazard ratio. 2 年。		CheckMate069: Patients who were pregnant or breastfeeding were not allowed to enroll. Patients with active brain metastases or leptomeningeal metastases and those with ocular melanoma were excluded. However, patients with mucosal melanoma were allowed to enroll. Patients who had received previous systemic anticancer therapy for unresectable or metastatic melanoma were excluded, but previous adjuvant or neoadjuvant treatment for melanoma was allowed if it had been completed at least 6 weeks before the date of first dose, and all related adverse events either returned to baseline or stabilised.
Inozume T, 2023	Retrospective observational study	Japanese patients with advanced BRAF wild-type nonacral cutaneous melanoma. 20歳以上. 19 Japanese institutions. First lineとしてPD1+CTLA4治療群が33人、PD1治療群113人。	PD1+CTLA4	PD1	PFS, OSにおけるPD1+CTLA4 vs PD1のHazard ratio		Patients with BRAF mutations or who had a history of receiving PD1 as an adjuvant therapy were excluded. PS 1以上 (PD1で113例中32例、PD1+CTLA4で33例中7例) の症例も含まれる。
Nakamura Y, 2022	Retrospective study	Japanese patients. First-line immunotherapyとしてPD1ないしPD1+CTLA4で治療されたAdvanced acral melanoma (unresectable stage III/IV). 18歳以上. 24 Japanese institutions. Nail apparatus melanomaにて、PD1治療群(61例中) でBraf Wild 58例、未検3例、PD1+CTLA4治療群 (13例中) でBraf Wild 12例、未検1例。	PD1+CTLA4	PD1	PFS, OSにおけるPD1+CTLA4 vs PD1のHazard ratio		PS 1以上 (PD1で61例中19例、PD1+CTLA4で13例中6例) の症例も含まれる。
Uhara H, 2021	前向き研究 phase II study	Japanese individuals. Treatment- naive, recurrent, or unresectable stage III/IV malignant melanoma. Braf Wild 17 例。	Nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks)		奏効率. 5年PFS%, OS%		Previous pre- or postoperative adjuvant therapies for malignant melanoma were allowed if treatment had been concluded at least 6 weeks before enrollment, the condition of patients was stable, and all AE had reverted to the baseline conditions.
Namikawa K, 2018	前向き研究 phase II study	Japanese patients with treatment-naïve unresectable stage III/IV or recurrent melanoma. 20歳以上. Braf Wild 27例、mutant 2例、unknown 1例。	Nivo plus Ipi ( nivolumab (1 mg/kg) plus ipilimumab (3 mg/kg) every 3 weeks for four doses, followed by biweekly doses of nivolumab (3 mg/kg))		奏効率		Braf Wild群でのORR37.0%記載あり。 Previous adjuvant therapiesをうけた症例も含まれる。
Robert C, 2023	RCT	Patients with unresectable stage III/IV melanoma who received ≤1 previous systemic therapy (excluding CTLA-4 or PD-1/PD-L1 inhibitors). Braf Wild群でPembrolizumab355例、Ipilimumab 170例。	Pembrolizumab (Pem) ( 10 mg/kg once every 2 or 3 weeks for ≤ 2years)	Ipi ( 3 mg/kg once every 3 weeks for four cycles)	奏効率. PFS, OS (7年 follow結果)	除外	KEYNOTE-006、7年 follow data. Braf Wildで一部解析あるが治療line不詳。
Fujisawa Y, 2023	Retrospective study	111 Japanese patients with advanced melanoma treated with nivolumab plus ipilimumab. 19 institutes in Japan. Only 25 (22.5%) had mutated BRAF.	Nivo plus Ipi		奏効率. OS, 2年data	除外	Braf Wild群について詳細な解析記載なし
Nakamura Y, 2021	Retrospective study	Japanese patients at 24 Japanese institutions. Unresectable or metastatic mucosal melanoma (MCM) patients treated with PD1 or PD1+CTLA4. Total 3239例 (first-line immunotherapyとして、PD1治療群2639例、うちBraf Wild 228例、Braf mutant 4例、未検31例。PD1+CTLA4治療群66例、うちBraf Wild 57例、Braf mutant 3例、未検6例)	PD1+CTLA4	PD1	奏効率. PFS, OS	除外	Braf Wild群に関する解析なし
Yamazaki N, 2021	Prospective observational study	Japanese patients with unresectable or metastatic melanoma treated with nivolumab. Total 124例 (Braf Wild 93例、mutant 20例、未検11例)	Nivo (intravenous infusion at a dosage of 2 mg/kg		奏効率. OS	除外	Braf Wildのdataあるがfirst lineやsecond line混在。
Wu CE, 2020	Retrospective	Taiwan. ICI-naïve unresectable stage III and IV melanomas patients undergoing anti-PD-1 antibody treatment. 49例 (Braf Wild 34例、mutant 9例、未検6例) 。	PD1 (nivolumab (3mg/kg every 2weeks) or pembrolizumab (2mg/kg every 3weeks))		OS, PFS	除外	Braf Wild群での解析なし、second lineも含まれる。
Namikawa K, 2020	前向き研究 phase II study	Japanese patients with treatment-naïve unresectable stage III/IV or recurrent melanoma. 20歳以上. Braf Wild 27例、mutant 2例、unknown 1例。	Nivo plus Ipi ( nivolumab (1 mg/kg) plus ipilimumab (3 mg/kg) every 3 weeks for four doses, followed by biweekly doses of nivolumab (3 mg/kg))		奏効率. PFS, OS		前向きirAE最新データ。 Braf Wild群での解析なし。
Nakamura Y, 2020	Retrospective	Japanese patients. unresectable stage III or stage IV acral melanoma patients treated with an anti PD-1 antibody in any line at 21 Japanese institutions. Total 193 例 (nail apparatus, 70; palm and sole, 123) . Braf Wild 154例、mutant 16例、未検23例。	PD1 (nivolumab (2 mg/kg every 3 weeks or 3 mg/kg every 2 weeks) or pembrolizumab (2 mg/kg every 3 weeks))		奏効率. PFS, OS	除外	Braf Wild群でのPFSやOS記載あるがlineについて不詳
Zhao JJ, 2020	Retrospective study	Chinese patients. Advanced melanoma patients who received PD-1 inhibitor therapy in China. Total 93例. Braf Wild 72例、mutant 21例。	PD1 (pembrolizumab, nivolumab)		奏効率. PFS, OS	除外	Braf Wild群やfirst lineでの解析なし
Lee J, 2020	Retrospective	Korean Patients. 127 patients with metastatic melanoma who received ICB with or without palliative RT. Braf Wild 89例、mutant 16例、unknown 22例。	ICB (Ipi, Pem, or Nivo)		奏効率. PFS, OS	除外	Braf Wild群やfirst lineでの解析なし
Nomura M, 2020	Prospective phase II trial	Unresectable or metastatic mucosal melanoma. Braf Wild 17例、mutant 0、Not evaluated 3例。	Nivo (nivolumab 2 mg/kg every 3 weeks)		奏効率. PFS, OS	除外	Two of the 20 patients were previously treated with dacarbazine based chemotherapy.
Larkin J, 2019	RCT	Patients with previously untreated unresectable stage III or stage IV melanoma.	Nivo plus Ipi	Nivo or Ipi only	OS, PFS	除外	CheckMate 067 5年data
Lee J, 2019	Retrospective	152 patients with recurrent or metastatic melanoma. Korea. Braf Wild 110例、mutant 23例。	PD1 (pembrolizumab 2mg/kg IV every 3 weeks or nivolumab 3mg/kg IV every 2weeks)		奏効率. PFS, OS	除外	Braf Wildでの解析なし、second line以降のlineも含まれる。
Robert C, 2019	RCT	Patients with unresectable stage III/IV melanoma who received ≤1 previous systemic therapy (excluding CTLA-4 or PD-1/PD-L1 inhibitors). Braf Wild群でPembrolizumab355例、Ipilimumab 170例。	Pembrolizumab (Pem) ( 10 mg/kg once every 2 or 3 weeks for ≤ 2years)	Ipi ( 3 mg/kg once every 3 weeks for four cycles)	奏効率. PFS, OS (5年 follow結果)	除外	KEYNOTE-006、5年 follow data. Braf Wildで一部解析あるが治療line不詳。
Paly VF, 2020	Economic evaluation	The objective of this study was to evaluate the cost-effectiveness of nivolumab in combination with ipilimumab compared to current therapeutic alternatives in first-line treatment of	Nivo plus Ipi	Nivo or Ipi only	cost-effectiveness	除外	CheckMate 067 Phase III trialからの48 month survival dataを用いて日本でのコスト、生活の質に対する効果を検討。
Yamazaki N, 2019	前向き研究 phase II study	Japanese individuals. Treatment- naive, recurrent, or unresectable stage III/IV malignant melanoma. Braf Wild 17 例。	Nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks)		奏効率. PFS, OS. 3年 follow.	除外	2021年にUhara先生らがdata更新。 過去にアジュバントなど治療歴含む。



【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	<p>Wolchok JD, 2022. Robert C, 2020. Hodi FS, 2016. Inozume T, 2023. Nakamura Y, 2022. Uhara H, 2021. Namikawa K, 2018. Namikawa K, 2020.</p>	<p>Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Butler MO, Hill A, Marquez-Rodas I, Haanen J, B, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbe C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bas T, Ritchings C, Larkin J, Hodi FS. 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.</p> <p>Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, Rutkowski P, Hassel JC, McNeil CM, Kalinka EA, Lebbe C, Charles J, Hernberg MM, Savage KJ, Chiarion-Sileni V, Mihalciolu C, Mauch C, Arance A, Cognetti F, Ny L, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Zoco J, Re S, Ascierto PA, Atkinson V. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. J Clin Oncol 2020;38(33):3937-3946.</p> <p>Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor DR, Salama AK, Taylor MH, Ott PA, Horak C, Gagnier P, Jiang J, Wolchok JD, Postow MA. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17(11):1558-1568.</p> <p>Inozume T, Namikawa K, Kato H, Yoshikawa S, Kিনিya Y, Yoshino K, Mizuhashi S, Ito T, Takenouchi T, Matsushita S, Fujisawa Y, Matsuzawa T, Sugihara S, Asai J, Kitagawa H, Maekawa T, Isei T, Yasuda M, Yamazaki N, Uhara H, Nakamura Y. Analyzing the relationship between the efficacy of first-line immune checkpoint inhibitors and cumulative sun damage in Japanese patients with advanced BRAF wild-type nonacral cutaneous melanoma: A retrospective real-world, multicenter study. J Dermatol Sci 2023;110(1):19-26.</p> <p>Nakamura Y, Namikawa K, Kিনিya Y, Kato H, Yamasaki O, Yoshikawa S, Maekawa T, Matsushita S, Takenouchi T, Inozume T, Nakai Y, Fukushima S, Saito S, Otsuka A, Fujimoto N, Isei T, Baba N, Matsuya T, Tanaka R, Kaneko T, Onishi M, Kuwatsuka Y, Nagase K, Onuma T, Nomura M, Umeda Y, Yamazaki N. Efficacy comparison between anti-PD-1 antibody monotherapy and anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 combination therapy as first-line immunotherapy for advanced acral melanoma: A retrospective, multicenter study of 254 Japanese patients. Eur J Cancer 2022;176:78-87.</p> <p>Uhara H, Kiyohara Y, Uehara J, Fujisawa Y, Takenouchi T, Otsuka M, Uchi H, Fukushima S, Minami H, Hatsumichi M, Yamazaki N. Five-year survival with nivolumab in previously untreated Japanese patients with advanced or recurrent malignant melanoma. J Dermatol 2021;48(5):592-599.</p> <p>Namikawa K, Kiyohara Y, Takenouchi T, Uhara H, Uchi H, Yoshikawa S, Takatsuka S, Koga H, Wada N, Minami H, Hatsumichi M, Asada S, Namba Y, Yamazaki N. 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.</p> <p>Namikawa K, Kiyohara Y, Takenouchi T, Uhara H, Uchi H, Yoshikawa S, Takatsuka S, Koga H, Wada N, Minami H, Hatsumichi M, Namba Y, Yamazaki N. Final analysis of a phase II study of nivolumab in combination with ipilimumab for unresectable chemotherapy-naïve advanced melanoma: A multicentre retrospective study of 111 cases. Br J Dermatol 2023;189(2):223-250.</p>
不採用論文	<p>Robert C, 2023. Fujisawa Y, 2023. Nakamura Y, 2021. Yamazaki N, 2021. Wu CE, 2020. Nakamura Y, 2020. Zhao JJ, 2020. Lee J, 2020. Nomura M, 2020. Larkin J, 2019. Lee J, 2019. Robert C, 2019. Paly VF, 2020. Yamazaki N, 2019. Hamid O, 2019. Ascierto PA, 2019. Hodi FS, 2018. Kondo T, 2019. Carlino MS, 2018. Petrella TM, 2017. Wolchok JD, 2017. Schachter J, 2017. Yamazaki N, 2017, Cancer Sci. Yamazaki N, 2017, Cancer Chemother Pharmacol. Yamazaki N, 2017, Cancer Sci. Nakamura Y, 2016. Nakamura Y, 2017. Yamazaki N, 2015. Robert C, 2015. Long GV, 2021. Carlino MS, 2020. Long GV, 2017. Takahashi A, 2023.</p>	<p>Robert C, Carlino MS, McNeil C, Ribas A, Grob JJ, Schachter J, Nyakas M, Kee D, Petrella TM, Blaustein A, Lotem M, Arance A, Daud AI, Hamid O, Larkin J, Anderson J, Krepler C, Grebennik D, Long GV. Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. J Clin Oncol 2023;41(24):3998-4003.</p> <p>Fujisawa Y, Namikawa K, Yoshino K, Kিনিya Y, Ito T, Kato H, Matsushita S, Hoashi T, Nakamura Y, Yoshikawa S, Miyagawa T, Asai J, Matsuya T, Fukushima S, Kato J, Takenouchi T, Uchi H, Masuzawa M, Yanagi T, Maekawa T. 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.</p> <p>Nakamura Y, Namikawa K, Yoshikawa S, Kিনিya Y, Maekawa T, Yamasaki O, Isei T, Matsushita S, Nomura M, Nakai Y, Fukushima S, Saito S, Takenouchi T, Tanaka R, Kato H, Otsuka A, Matsuya T, Baba N, Nagase K, Inozume T, Fujimoto N, Kuwatsuka Y, Onishi M, Kaneko T, Onuma T, Umeda Y, Ogata D, Takahashi A, Otsuka M, Teramoto Y, Yamazaki N. Anti-PD-1 antibody monotherapy versus anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 combination therapy as first-line immunotherapy in unresectable or metastatic mucosal melanoma: a retrospective, multicenter study of 329 Japanese cases (JMAC study). ESMO Open 2021;6(6):100325.</p> <p>Yamazaki N, Takenouchi T, Nakamura Y, Takahashi A, Namikawa K, Kitano S, Fujita T, Kubota K, Yamanaka T, Kawakami Y. 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.</p> <p>Wu CE, Yang CK, Peng MT, Huang PW, Chang CF, Yeh KY, Chen CB, Wang CL, Hsu CW, Chen IW, Lin CT, Ueng SH, Lin G, Lin YF, Cheng CY, Chang JW. 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.</p> <p>Nakamura Y, Namikawa K, Yoshino K, Yoshikawa S, Uchi H, Goto K, Nakamura Y, Fukushima S, Kিনিya Y, Takenouchi T, Uhara H, Kawai T, Hatta N, Funakoshi T, Teramoto Y, Otsuka A, Doi H, Ogata D, Matsushita S, Isei T, Hayashi T, Shibayama Y, Yamazaki N. Anti-PD1 checkpoint inhibitor therapy in acral melanoma: a multicenter study of 193 Japanese patients. Ann Oncol 2020;31(9):1198-1206.</p> <p>Zhao JJ, Wen XZ, Ding Y, Li DD, Zhu BY, Li JJ, Weng DS, Zhang X, Zhang XS. Association between immune-related adverse events and efficacy of PD-1 inhibitors in Chinese patients with advanced melanoma. Aging (Albany NY) 2020;12(11):10663-10675.</p> <p>Lee J, Chang JS, Roh MR, Jung M, Lee CK, Oh BH, Chung KY, Koom WS, Shin SJ. Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Blocker Therapy for Malignant Melanoma in Korean Patients: Potential Clinical Implications for a Combination Strategy Involving Radiotherapy. Cancer Res Treat 2020;52(3):730-738.</p> <p>Nomura M, Oze I, Masuishi T, Yokota T, Satake H, Iwasawa S, Kato K, Andoh M. Multicenter prospective phase II trial of nivolumab in patients with unresectable or metastatic mucosal melanoma. Int J Clin Oncol 2020;25(5):972-977.</p> <p>Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Marquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbe C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JJ, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2019;381(16):1535-1546.</p> <p>Lee J, Lee SJ, Kim K, Kim ST, Jang KT, Lee J. Comprehensive molecular and clinical characterization of Asian melanoma patients treated with anti-PD-1 antibody. BMC Cancer 2019;19(1):805.</p> <p>Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M, Larkin JMG, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Petrella TM, Hamid O, Su SC, Krepler C, Ibrahim N, Long GV. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2019;20(9):1239-1251.</p> <p>Paly VF, Hikichi Y, Baker T, Itakura E, Chandran N, Harrison J. Economic evaluation of nivolumab combined with ipilimumab in the first-line</p>
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	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）
対照	抗PD-1 抗体Nivolumab（一次治療）

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

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）						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]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）
対照	抗CTLA-4抗体ipilimumab（二次治療）

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

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体Nivolumab（一次治療）
対照	抗CTLA-4抗体Ipilimumab（二次治療）

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

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体Nivolumab（一次治療）
対照	Dacarbazine（一次治療）

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

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）
対照	抗PD-1 抗体Nivolumab（一次治療）

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

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）						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]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）
対照	抗CTLA-4抗体Ipilimumab（一次治療）

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

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

[illegible]

コメント (該当するセルに記入)

[illegible]

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体Nivolumab（一次治療）
対照	抗CTLA-4抗体Ipilimumab（一次治療）

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

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]



## 【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メタノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メタノーマ
介入	抗PD-1 抗体Nivolumab（一次治療）
対照	Dacarbazine（一次治療）

\*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]

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

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	再発性ないし根治切除不能なBRAF変異陰性の進行性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）または抗PD-1 抗体
対照	なし

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

[illegible][illegible]

## 【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	根治切除不能なメラノーマ
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）
対照	抗PD-1 抗体Nivolumab（一次治療）

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

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）					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	

[illegible]

コメント (該当するセルに記入)

[illegible]

## 【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	根治切除不能なメラノーマ
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）
対照	抗PD-1 抗体Nivolumab（一次治療）

\*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-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	再発性ないし根治切除不能な進行性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）または抗PD-1 抗体
対照	なし

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

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイドライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
対象	再発性ないし根治切除不能な進行性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）または抗PD-1 抗体
対照	なし

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

[illegible][illegible]













診療ガイド ライン	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ
介入	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）
対照	抗PD-1 抗体（一次治療）

リスク人数 (平均値、標準偏差)						平均値 ・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		

総体

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-8 評価シート エビデンス総体（絶対効果指標の結果を記入する場合）】

診療ガイド ライン	
対象	
介入	
対照	

エビデンスの強さについて、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）。

[illegible]

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	7	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？
P	再発性ないし根治切除不能なBRAF変異陰性の進行性メラノーマ	
I	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）	
C	抗PD-1 抗体（一次治療）	
臨床的文脈	Uhara H, 2021のphase II study、Nivolumab治療群でBraf Wild 17例中4例（23.5%）が奏功した（CR3例, PR1例）。 Namikawa K, 2018のphase II study、Nivo+Ipi治療群でBraf Wild 27例中10例（37%）が奏功した。	

01	
非直接性のまとめ	Uhara H, 2021とNamikawa K, 2018の対象は日本人。
バイアスリスクのまとめ	Braf Wild症例を対象。
非一貫性その他のまとめ	
コメント	













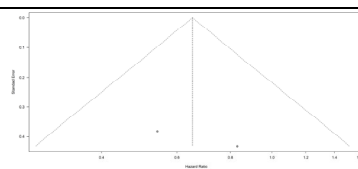
02	
----	--

03	
----	--



【SR-10 メタアナリシス】

CQ7		根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ		I	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）																																									
C	抗PD-1 抗体（一次治療）		O	OS																																									
研究デザイン		コホート研究	文献数		2																																								
コード		Inozume T, 2023 Nakamura Y, 2022																																											
モデル		common effect model	方法	Inverse variance method																																									
効果指標		Hazard ratio (HR)	統合値	0.79 （ 0.49 - 1.26 ） P= 0.3181																																									
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 (common)</th><th>Weight (common)</th><th>Weight (random)</th></tr></thead><tbody><tr><td>2023JDS</td><td>-0.1625</td><td>0.2999</td><td></td><td>0.85</td><td>[0.47; 1.53]</td><td>64.8%</td><td>64.8%</td></tr><tr><td>2022EJC</td><td>-0.3857</td><td>0.4070</td><td></td><td>0.68</td><td>[0.31; 1.51]</td><td>35.2%</td><td>35.2%</td></tr><tr><td colspan="3">Common effect model</td><td></td><td>0.79</td><td>[0.49; 1.26]</td><td>100.0%</td><td>--</td></tr><tr><td colspan="3">Random effects model</td><td></td><td>0.79</td><td>[0.49; 1.26]</td><td>--</td><td>100.0%</td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: <math>I^2 = 0\%</math>, <math>\tau^2 = 0</math>, <math>p = 0.66</math></p>				Study	logHR	SE(logHR)	Hazard Ratio	HR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)	2023JDS	-0.1625	0.2999		0.85	[0.47; 1.53]	64.8%	64.8%	2022EJC	-0.3857	0.4070		0.68	[0.31; 1.51]	35.2%	35.2%	Common effect model				0.79	[0.49; 1.26]	100.0%	--	Random effects model				0.79	[0.49; 1.26]	--	100.0%
Study	logHR	SE(logHR)	Hazard Ratio	HR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)																																						
2023JDS	-0.1625	0.2999		0.85	[0.47; 1.53]	64.8%	64.8%																																						
2022EJC	-0.3857	0.4070		0.68	[0.31; 1.51]	35.2%	35.2%																																						
Common effect model				0.79	[0.49; 1.26]	100.0%	--																																						
Random effects model				0.79	[0.49; 1.26]	--	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 レクション																																													
感度分析																																													

CQ7		根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ		I	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）																																										
C	抗PD-1 抗体（一次治療）		O	PFS																																										
研究デザイン		コホート研究	文献数		2																																									
コード		Inozume T, 2023 Nakamura Y, 2022																																												
モデル		common effect model	方法	Inverse variance method																																										
効果指標		Hazard ratio (HR)	統合値	0.65 ( 0.37 - 1.14 ) P= 0.1344																																										
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 (common)</th><th>Weight (common)</th><th>Weight (random)</th></tr></thead><tbody><tr><td>2023JDS</td><td>-0.1863</td><td>0.4305</td><td></td><td>0.83</td><td>[0.36; 1.93]</td><td>43.9%</td><td>43.9%</td></tr><tr><td>2022EJC</td><td>-0.6162</td><td>0.3812</td><td></td><td>0.54</td><td>[0.26; 1.14]</td><td>56.1%</td><td>56.1%</td></tr><tr><td colspan="3">Common effect model</td><td></td><td>0.65</td><td>[0.37; 1.14]</td><td>100.0%</td><td>--</td></tr><tr><td colspan="3">Random effects model</td><td></td><td>0.65</td><td>[0.37; 1.14]</td><td>--</td><td>100.0%</td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: <math>I^2 = 0\%</math>, <math>\tau^2 = 0</math>, <math>p = 0.45</math></p>					Study	logHR	SE(logHR)	Hazard Ratio	HR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)	2023JDS	-0.1863	0.4305		0.83	[0.36; 1.93]	43.9%	43.9%	2022EJC	-0.6162	0.3812		0.54	[0.26; 1.14]	56.1%	56.1%	Common effect model				0.65	[0.37; 1.14]	100.0%	--	Random effects model				0.65	[0.37; 1.14]	--	100.0%
Study	logHR	SE(logHR)	Hazard Ratio	HR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)																																							
2023JDS	-0.1863	0.4305		0.83	[0.36; 1.93]	43.9%	43.9%																																							
2022EJC	-0.6162	0.3812		0.54	[0.26; 1.14]	56.1%	56.1%																																							
Common effect model				0.65	[0.37; 1.14]	100.0%	--																																							
Random effects model				0.65	[0.37; 1.14]	--	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																																														
メタリグ レッション																																														
感度分析																																														

CQ7		根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗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変異陰性メラノーマ		I	抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）																																										
C	抗PD-1 抗体（一次治療）		O	奏効率																																										
研究デザイン		コホート研究		文献数		2																																								
コード		Inozume T, 2023 Nakamura Y, 2022																																												
モデル		Random effects model	方法	Mantel-Haenszel method, Inverse variance method																																										
効果指標		odds ratio (OR)	統合値	3.67 ( 0.28 - 48.77 ) P= 0.325																																										
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>Inozume T, 2023</td><td>12 33</td><td>40 113</td><td></td><td>1.04</td><td>[0.47; 2.34]</td><td>93.4%</td><td>52.4%</td></tr><tr><td>Nakamura Y, 2022</td><td>8 13</td><td>6 61</td><td></td><td>14.67</td><td>[3.62; 59.45]</td><td>6.6%</td><td>47.6%</td></tr><tr><td>Common effect model</td><td colspan="2">46 174</td><td></td><td>1.94</td><td>[1.01; 3.72]</td><td>100.0%</td><td>--</td></tr><tr><td>Random effects model</td><td colspan="2"></td><td></td><td>3.67</td><td>[0.28; 48.77]</td><td>--</td><td>100.0%</td></tr></tbody></table> <p>Heterogeneity: <math>I^2 = 90\%</math>, <math>\tau^2 = 3.1546</math>, <math>p &lt; 0.01</math></p>					Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Odds Ratio	OR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)	Inozume T, 2023	12 33	40 113		1.04	[0.47; 2.34]	93.4%	52.4%	Nakamura Y, 2022	8 13	6 61		14.67	[3.62; 59.45]	6.6%	47.6%	Common effect model	46 174			1.94	[1.01; 3.72]	100.0%	--	Random effects model				3.67	[0.28; 48.77]	--	100.0%
Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Odds Ratio	OR	95%-CI (common)	Weight (common)	Weight (random)																																							
Inozume T, 2023	12 33	40 113		1.04	[0.47; 2.34]	93.4%	52.4%																																							
Nakamura Y, 2022	8 13	6 61		14.67	[3.62; 59.45]	6.6%	47.6%																																							
Common effect model	46 174			1.94	[1.01; 3.72]	100.0%	--																																							
Random effects model				3.67	[0.28; 48.77]	--	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出版バイアスが見られる。																																												
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】

CQ7:

欧米RCTであるCheckMate066 (Robert C, 2020) , 067 (Wolchok JD, 2022) , 069 (Hodi FS, 2016) の根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマを対象として、EZR (Bone Marrow Transplantation 2013; 48, 452-458) を用いてネットワークメタアナリシスを行った。各RCTから治療群間のHazard ratio (95%信頼区間) のデータを抽出し、一次治療としてのNivolumab+Ipilimumab (N=211+73) 、Nivolumab (N=218+210) 、Ipilimumab (N=215+37) 、Dacarbazine (N=208) を比較・解析した。全生存期間に関して、Hazard ratio (95%信頼区間) はNivolumabを対照 (1) として、Nivolumab+Ipilimumabで0.92 (0.72-1.18, P=0.5174) 、Ipilimumabで1.58 (1.25-2.00, P=0.0001) 、Dacarbazineで2.00 (1.59-2.52, P< 0.0001) であり、Nivolumab+IpilimumabはNivolumabより生存期間を有意に改善しなかった。無再発生存期間に関して、Hazard ratio (95%信頼区間) はNivolumabを対照 (1) として、Nivolumab+Ipilimumabで0.87 (0.68-1.09, P=0.2282) 、Ipilimumabで2.16 (1.72-2.69, P< 0.0001) 、Dacarbazineで2.50 (1.85-3.37, P< 0.0001) であり、Nivolumab+IpilimumabはNivolumabより無再発生存期間を有意に改善しなかった。

さらに、本邦のコホート研究論文2報 (Inozume T, 2023 ; Nakamura Y, 2022) をメタアナリシスし、BRAF変異陰性メラノーマを対象として、全生存期間、無再発生存期間、奏効率に一次治療として抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体治療が抗PD-1 抗体治療より有益性があるか検討した。1つの報告 (Inozume T, 2023) では、BRAF変異陰性nonacral cutaneous melanoma症例が対象で、単剤治療群が113例、併用治療群が33例で、背景として併用治療群で脳転移の症例割合が多かった (単剤治療群7例(6%)、併用治療群3例(9%)、P=0.69) 。もう1つの報告 (Nakamura Y, 2022) の中で、BRAF変異陰性nail apparatus melanoma症例を対象として抽出し、単剤治療群が61例、併用治療群が13例で、背景としてBRAF変異検索未検4例 (単剤治療群3例、併用治療群1例) が含まれ、有意ではないがLDH (>ULN) (単剤治療群28例(46%)、併用治療群で8例(62%)、P=0.37) 、多臓器転移 (単剤治療群で2-3臓器10例(16%)、4臓器以上12例(20%)、併用治療群で2-3臓器5例(38%)、4臓器以上4例(31%)、P=0.06) が併用治療群で症例割合が多かった。各研究から併用治療群 vs 単剤治療群のHazard ratioの結果を抽出してメタアナリシスを行った。結果、全生存期間に関してHazard ratio 0.79 (95%信頼区間: 0.49-1.26, P=0.3181) 、無再発生存期間に関してHazard ratio 0.65 (95%信頼区間: 0.37-1.14, P=0.1344) で、併用治療は単剤治療と比較して全生存期間、無再発生存期間に関して有意に改善しなかった。また、奏効率に関しても、odds ratio 3.67 (95%信頼区間: 0.28-48.77, P=0.3250) で有意差はなかった。しかしながら、メタアナリシスに用いた本邦の研究で、単剤治療群より併用治療群で脳転移、他臓器転移、LDH (>ULN) などの症例割合が有意ではないが多いことは留意すべきである。また、nail apparatus melanoma症例 (Nakamura Y, 2022) で、併用治療群でORRは有意に高く (併用治療群 vs 単剤治療群 = 61% vs 10%、P < 0.001) 、median PFSが有意ではないが延長しており (併用治療群 vs 単剤治療群 = 8.4 vs 3.8か月、P=0.10) 、nail apparatus melanoma症例に関して単剤治療より併用治療が有益である可能性が残る。

加えて、再発性ないし根治切除不能なメラノーマを対象とした本邦第2相試験の2報のうち、1つの研究では一次治療としてNivolumab+Ipilimumab併用治療によりBRAF変異陰性27例中10例 (37%) が奏功し (Namikawa K, 2018) 、もう1つの研究では一次治療としてNivolumab単剤治療によりBRAF変異陰性17例中4例 (23.5%) が奏功 (CR3例, PR1例) した (Uhara H, 2021) 。後者の研究 (Uhara H, 2021) でnodular typeの1症例が研究開始後に複数の腫瘍を発見され効果分析から除外されている。

一方で、本邦第2相試験の2報 (Namikawa K, 2018, Uhara H, 2021) の副作用の統合解析で、Grade1以上の発現割合は併用療法で100%、単剤療法で83.3%、Grade3以上の発現割合は併用療法で76.7%、単剤療法で12.5%であった。さらにRisk ratioはGrade1以上で1.2 (95%信頼区間: 1.003-1.435, P=0.0336) で、Grade3以上で6.13 (95%信頼区間: 2.09-18.00, P=0.00000244) で、ともに併用療法は単剤療法よりもRisk ratioで有意差を認めた。

CheckMate067 (Wolchok JD, 2022) でも、Nivolumab単剤治療群全体 (N=313) で271例 (87%) にGrade1以上の、74例 (24%) にGrade3以上の副作用が生じ、Nivolumab+Ipilimumab併用治療群全体 (N=313) で300例 (96%) にGrade1以上の、186例 (59%) にGrade3以上の副作用が生じた。Risk ratioはGrade1以上で1.107 (95%信頼区間: 1.054-1.163, P=0.0000548) で、Grade3以上で2.514 (95%信頼区間: 2.019-3.129, P=7.73e-20) で、ともに併用療法は単剤療法よりもRisk ratioで有意差を認めた。

併用療法は単剤療法より有意に、Grade1以上の副反応、Grade3以上の入院を要する高度の副反応が生じる。

【SR-12 結果のまとめ（SoF表）（ペア比較のメタアナリシス）】

<b>重要臨床課題：</b> 根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマの一次治療は抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？						
<b>疾患／対象者：</b> 根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマ						
<b>セッティング：</b> 本邦（東アジア、医療体制の確立した地域）						
<b>介入：</b> 抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体（一次治療）						
<b>対照：</b> 抗PD-1 抗体（一次治療）						
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	
OS 220名（2件）	Hazard ratio 0.79 (0.49-1.26) P=0.3181	%	%（～）	% 少ない （～ 少ない）	⊕⊕○○  <b>低</b> バイアリスク、 非直接性あり	一次治療として抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体は抗PD-1 抗体より有意に生存期間を改善しない。
PFS 220名（2件）	Hazard ratio 0.65 (0.37-1.14) P=0.1344	%	%（～）	% 少ない （～ 少ない）	⊕⊕○○  <b>低</b> バイアリスク、 非直接性あり	一次治療として抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体は抗PD-1 抗体より有意に無再発生存期間を改善しない。
奏効率 220名（2件）	Odds ratio 3.67 (0.28-48.77) P=0.3250	%	%（～）	% 少ない （～ 少ない）	⊕⊕○○  <b>低</b> バイアリスク、 非直接性あり	一次治療として抗PD-1 抗体 + 抗CTLA-4抗体は抗PD-1 抗体より有意に奏効しない。
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）	⊕○○○  <b>非常に低</b> 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）	⊕⊕○○  <b>低</b> Due to	
* **						
解説						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						

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



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

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

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

#### 【SR-15 Future Research Question】

リサーチクエスチョン：

根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマのサブグループ別に一次治療として抗PD-1 抗体と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが勧められるか？

背景：

現在までにBRAF変異陰性メラノーマのサブグループ別に生存期間、無再発生存期間を解析した研究報告が少ない。本邦含む東アジアでは、抗PD-1 抗体治療と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体治療を割り当て比較検討した介入研究の報告はなかった。

研究計画の概略：

コホート研究として、一次治療として抗PD-1 抗体あるいは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体で加療された根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマ症例を集積し、サブグループ別に生存期間、無再発生存期間を解析する。

介入研究として、根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマ症例を対象に、一次治療として抗PD-1 抗体治療群と抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体治療群に割り当て、生存期間、無再発生存期間をサブグループ別に解析する。