

【RC-4 推奨提示】

CQ：	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でPDとなった際に投薬を継続することは勧められるか？
推奨文：	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でPDとなった際に投薬を継続しないよう提案する。
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	

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】

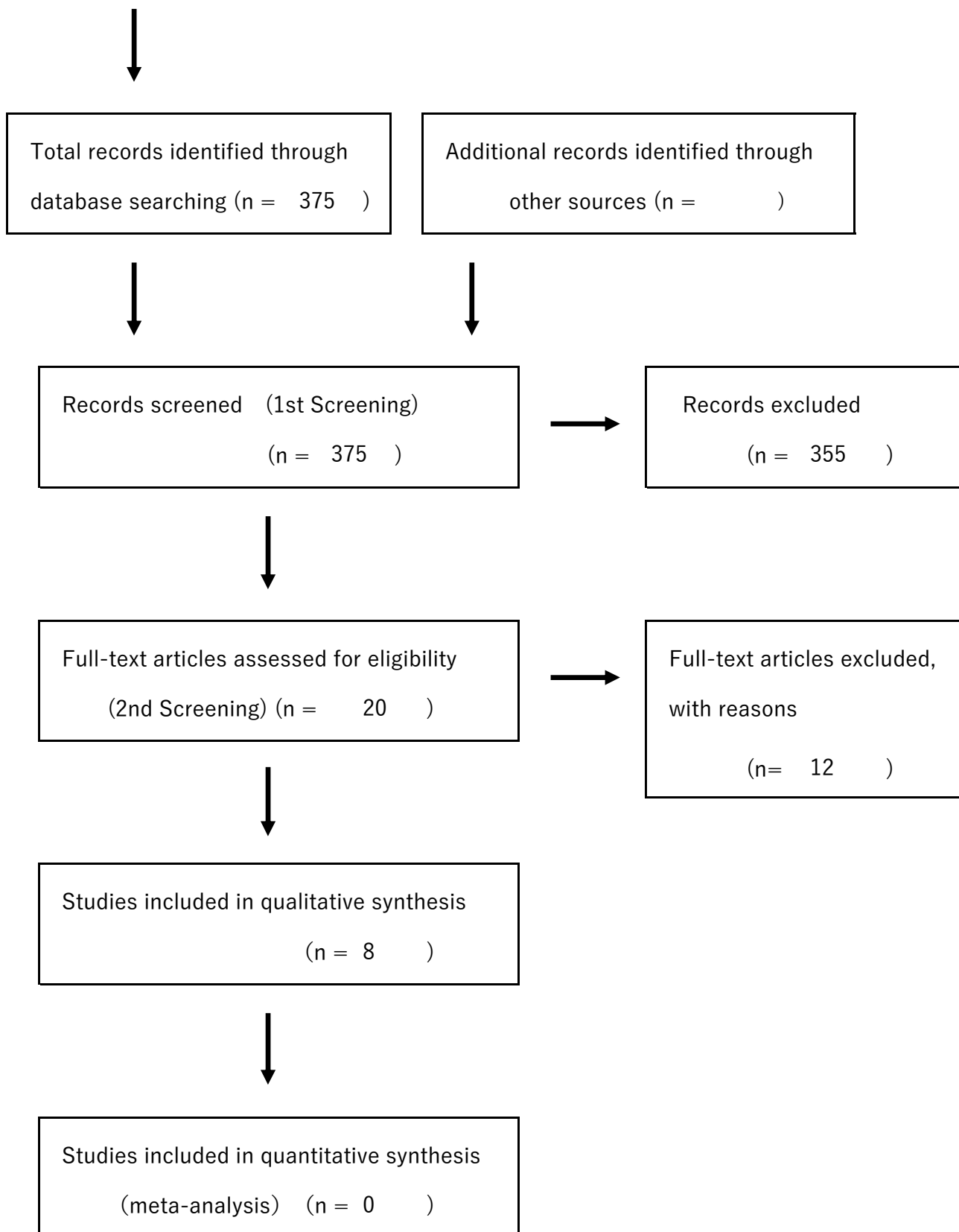
システマティックレビューの結果に基づいて、CQ作成の経緯とCQに対する科学的根拠を述べた。進行期メラノーマにおいて、BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬による薬物治療でPDの判定後に、投薬を継続する群とそれ以外の群を比較した研究は、いずれも観察研究のみであった。そのため、投薬を継続する群に割り当てられた症例の選択バイアスが排除できず、対照群との正確な比較は困難であった。一方で、進行期メラノーマに対する治療選択肢が限られていること、投薬を継続することで急激な腫瘍の増大が抑制される可能性があること、限定的ではあるがOSの延長が期待できる症例が存在すること、予後に対する多大なデメリットは見いだせなかったことなどが、投薬継続を考慮すべき理由として挙げられた。以上より、CQに対する推奨は、BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でPDとなった際に投薬を継続しないよう提案するとした。

【RC-6 一般向けサマリー】

これまでのがん治療の標準的な考え方では、画像検査などで病変のサイズが大きくなった場合には、現在行っている治療は効果がない（PD）と判定し、その治療を中止したり他の治療へ変更することが一般的です。しかし、BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬は、従来の殺細胞性抗がん剤とは異なるしくみでがんに対して効果を発揮するため、これまでの標準的な考え方で治療の効果を判定していいのかを検証する必要があります。そこで、進行期メラノーマにおいて、BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬による薬物治療でPDの判定後に、同じ薬で治療を継続したグループと治療を中止したりそれ以外の治療に変更したグループを比較した研究を調べました。その結果、抗PD-1抗体を継続したグループの方が治療を中止したグループより、予後の改善がみられました。しかしこれらの研究は後ろ向き観察研究であったため、抗PD-1抗体を継続したグループの方がそもそも病状の良い患者であった可能性があり、予後の改善が抗PD-1抗体の効果であったと結論することはできません。一方、抗PD-1抗体を継続したグループと他の薬物治療に変更したグループを比較すると、予後に有意な差はありませんでした。抗PD-1抗体を継続することで、少なくとも予後に対する多大なデメリットは生じないようだと考えられました。BRAF阻害薬では、治療を継続したグループでは、治療を中止したグループまたは他の薬物治療に変更したグループと比べて、予後の改善がみられました。しかし、同様に後ろ向き観察研究であったため、予後の改善がBRAF阻害薬の効果であったと結論することはできません。抗CTLA-4抗体が奏功し、その後にPDと判定されても抗CTLA-4抗体を継続した場合の最良総合効果は33.3%と報告されていました。抗CTLA-4抗体を継続することで治療の効果が高くなる可能性があります、治療中止や他の治療に変更したグループとの比較が行われていませんので、臨床的な意味合いは非常に限定されます。患者のQOL、治療に関連した有害事象、医療コストなどに言及した研究は見つかりませんでした。今回の検討の結果、PDの判定後にもBRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬を継続するべきだとする、新しい臨床的な意味合いを見出すことはできませんでした。一方で、進行期メラノーマに対する治療選択肢が限られていること、PDの判定後にも治療を継続することで急激な腫瘍の増大が抑制される可能性があること、限定的ではあるものの予後の改善が期待できる患者が存在すること、予後に対する多大なデメリットは見いだせなかったことなどを勘案しますと、PDの判定後にこれらの薬剤による治療を継続することを強く妨げるものではありません。

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(Cochrane)
135		16				224



【SR-3 二次スクリーニング後の一覧表】

[illegible]

【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文1	37636577	Mori T, Namikawa K, Yamazaki N, Kiniwa Y, Yamasaki O, Yoshikawa S, Inozume T, Kato H, Nakai Y, Fukushima S, Takenouchi T, Maekawa T, Matsushita S, Otsuka A, Nomura M, Baba N, Isei T, Saito S, Fujimoto N, Tanaka R, Kaneko T, Kuwatsuka Y, Matsuya T, Nagase K, Onishi M, Onuma T, Nakamura Y Efficacy of salvage therapies for advanced acral melanoma after anti-PD-1 monotherapy failure: a multicenter retrospective study of 108 Japanese patients. Front Med (Lausanne) 2023;10:1229937. ID:37636577
採用論文2	35129375	Nordstrom BL, Hamilton M, Collins JM, Earle D, Zhang Y, Srivastava S, Hernandez-Aya L Treatment patterns and outcomes following disease progression on anti-PD-1 therapies for advanced melanoma. Future Oncol 2022;18(11):1343-1355. ID:35129375
採用論文3	34870445	Pinto CA, Liu X, Li X, Scherrer E, Kalabis M Treatment and overall survival among anti-PD-1-exposed advanced melanoma patients with evidence of disease progression. Immunotherapy 2022;14(4):201-214. ID:34870445
採用論文4	29361469	Beaver JA, Hazarika M, Mulkey F, Mushti S, Chen H, He K, Sridhara R, Goldberg KB, Chuk MK, Chi DC, Chang J, Barone A, Balasubramaniam S, Blumenthal GM, Keegan P, Pazdur R, Theoret MR Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis. Lancet Oncol 2018;19(2):229-239. ID:29361469
採用論文5	37636577	Long GV, Weber JS, Larkin J, Atkinson V, Grob JJ, Schadendorf D, Dummer R, Robert C, Marquez-Rodas I, McNeil C, Schmidt K, Briscoe K, Baurain JF, Hodi FS, Wolchok JD Nivolumab for Patients With Advanced Melanoma Treated Beyond Progression: Analysis of 2 Phase 3 Clinical Trials. JAMA Oncol 2017;3(11):1511-1519. ID:28662232
採用論文6	25690538	Scholtens A, Geukes Foppen MH, Blank CU, van Thienen JV, van Tinteren H, Haanen JB Vemurafenib for BRAF V600 mutated advanced melanoma: results of treatment beyond progression. Eur J Cancer 2015;51(5):642-52. ID:25690538
採用論文7	24985732	Chan MM, Haydu LE, Menzies AM, Azer MW, Klein O, Lyle M, Clements A, Guminski A, Kefford RF, Long GV The nature and management of metastatic melanoma after progression on BRAF inhibitors: effects of extended BRAF inhibition. Cancer 2014;120(20):3142-53. ID:24985732
採用論文8	23444228	Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O'Day S Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. Clin Cancer Res 2013;19(8):2232-9. ID:23444228

【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報	理由
非採用論文1	34743688	Samlowski W, Adajar C Cautious addition of targeted therapy to PD-1 inhibitors after initial progression of BRAF mutant metastatic melanoma on checkpoint inhibitor therapy. BMC Cancer 2021;21(1):1187. ID:34743688	2nd line therapy with PD-1 inhibitors plus BRAF ± MEK inhibitors 介入が異なる
非採用論文2	34009481	Serra F, Barruscotti S, Dominioni T, Zuccarini A, Pedrazzoli P, Chiellino S Treatment Following Progression in Metastatic Melanoma: the State of the Art from Scientific Literature to Clinical Need. Curr Oncol Rep 2021;23(7):84. ID:34009481	review article
非採用論文3	33877531	Systematic review and meta-analysis efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma patients with anti-PD-1 progression: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol 2021;23(9):1885-1904. ID:33877531	CQに合致する目的で採用されていたのは文献11だけ
非採用論文4	32463489	Patrinely JR Jr, Baker LX, Davis EJ, Song H, Ye F, Johnson DB Outcomes after progression of disease with anti-PD-1/PD-L1 therapy for patients with advanced melanoma. Cancer 2020;126(15):3448-3455. ID:32463489	目的とするoutcomeの記載がない
非採用論文5	32404734	Vera Aguilera J, Paludo J, McWilliams RR, Zhang H, Li Y, Kumar AB, Failing J, Kottschade LA, Block MS, Markovic SN, Dong H, Dronca RS, Yan Y Chemo-immunotherapy combination after PD-1 inhibitor failure improves clinical outcomes in metastatic melanoma patients. Melanoma Res 2020;30(4):364-375. ID:32404734	CQに合致する介入ではない
非採用論文6	32311829	Reschke R, Ziemer M Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. J Dtsch Dermatol Ges 2020;18(5):429-436. ID:32311829	review article
非採用論文7	32221131	Cybulska-Stopa B, Rogala P, Czarnecka AM, Galus ?, Dziura R, Rajczykowski M, Kubiatowski T, Wi?niewska M, G?ga-Czarnota A, Teterycz P, Ziobro M, Suwi?ski R, Mackiewicz J, Rutkowski P BRAF and MEK inhibitors rechallenge as effective treatment for patients with metastatic melanoma. Melanoma Res 2020;30(5):465-471. ID:32221131	CQに合致する介入ではない
非採用論文8	29360604	Valpione S, Carlino MS, Mangana J, Mooradian MJ, McArthur G, Schadendorf D, Hauschild A, Menzies AM, Arance A, Ascierto PA, Di Giacomo A, de Rosa F, Larkin J, Park JJ, Goldinger SM, Sullivan RJ, Xu W, Livingstone E, Weichenthal M, Rai R, Gaba L, Long GV, Lorigan P Rechallenging with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. Eur J Cancer 2018;91:116-124. ID:29360604	CQに合致する介入ではない sandwich
非採用論文9	29266761	Hassel JC, Buder-Bakhaya K, Bender C, Zimmer L, Weide B, Loquai C, Ugurel S, Slynko A, Gutzmer R Progression patterns under BRAF inhibitor treatment and treatment beyond progression in patients with metastatic melanoma. Cancer Med 2018;7(1):95-104. ID:29266761	目的とするoutcomeの記載がない
非採用論文10	28983657	Nomura M, Otsuka A, Kondo T, Nagai H, Nonomura Y, Kaku Y, Matsumoto S, Muto M Efficacy and safety of retreatment with nivolumab in metastatic melanoma patients previously treated with nivolumab. Cancer Chemother Pharmacol 2017;80(5):999-1004. ID:28983657	PD-L1→CTLA4のため対象外
非採用論文11	28807048	Martini DJ, Lalani AA, Bosse D, Steinharter JA, Harshman LC, Hodi FS, Ott PA, Choueiri TK Response to single agent PD-1 inhibitor after progression on previous PD-1/PD-L1 inhibitors: a case series. J Immunother Cancer 2017;5(1):66. ID:28807048	case reportのため対象外
非採用論文12	24619072	Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Ascierto PA, Simeone E, Maio M, Calabro L, Marchetti P, De Galitiis F, Testori A, Ferrucci PF, Queirolo P, Spagnolo F, Quaglino P, Carnevale Schianca F, Mandala M, Di Guardo L, Del Vecchio M Ipilimumab retreatment in patients with pretreated advanced melanoma: the expanded access programme in Italy. Br J Cancer 2014;110(7):1721-6. ID:24619072	治療歴、介入が一貫していない

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ12
対象	metastatic melanoma
介入	BRAF ⁱ monotherapy
対照	no subsequent systemic treatment or other treatment

* バイアスリスク, 非直接性

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

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

* * 上昇要因

各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3段階。

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

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

[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	CQ12
対象	進行期MM
介入	抗CTLA4抗体
対照	

* バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
まとめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

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

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ12
対象	進行期メラノーマ
介入	抗PD1抗体 failure後の抗PD1抗体継続
対照	

* 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																				対照群		平均値	標準偏差	介入群		平均値	標準偏差	平均値 ・標準化平均値		標準偏差													
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				上昇要因**																																	
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	不十分なバイアスの他の	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																	
29361469	症例集積	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	54			59			1yearOS	61																		

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	CQ12
対象	unresectable melanoma
介入	rechallenge with combination therapy consisting of ipilimumab and nivolumab following disease progression on anti-PD1 therapy
対照	

* バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は「高（-2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
まとめは「高（-2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

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

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。						
リスク人数（平均値、標準偏差）						平均値差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	標準化平均値差

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ12
対象	進行期メラノーマ
介入	抗PD1抗体 failure後の抗PD1抗体継続
対照	

* バイアスリスク, 非直接性

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

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

* * 上昇要因

各項目の評価は「高（+2）」，「中（+1）」，「低（0）」の3段階。

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

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
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																												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		上昇要因**						非直接性*							リスク人数（アウトカム率）																											
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	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																						
37636577	症例集積	-2	0	0	-1	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	73				35			OSmedian	22.8																						
35129375	症例集積	-2	-2	-1	-1	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2					216, 133			OSmedian	13.5, 24.6																						
34870445	症例集積	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-2	0	-2	-2	-2					27			OSmedian	7.9																						
37636577	症例集積	-1	-1	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	-2	-1	-1	221				85			OSmedian	NR																						

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイドライン	CQ12
対象	進行期悪性黒色腫
介入	PD時に使用していた薬剤の継続
対照	

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	12	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でPDとなった際に投薬を継続することは勧められるか?
P	進行期MM	
I	BRAF/MEK阻害薬または免疫チェックポイント阻害薬でPD後の同薬剤の継続	
C	無治療またはその他の治療	
臨床的文脈	治療選択肢の乏しい進行期メラノーマに対して、ある種の薬剤でPDと判断された場合、同効薬を継続することに臨床的意義があるか不明である。	

01	生命予後改善	
非直接性のまとめ	同効薬継続の有効性を検証する前向き試験はなく、対象や使用する薬剤もそれぞれ異なっていることから、各文献のアウトカムを正確に評価することは困難である。	
バイアスリスクのまとめ	前向きな比較試験での結果はなく、有効性を議論するにはバイアスリスクが高い	
非一貫性その他のまとめ	症例数が少なく、治療法や判定方法も異なるため、結果の統合が難しい	
コメント	比較対象を無治療とした場合、治療が継続できる対象はそもそも生命予後がよい可能性があるため、後ろ無研究から結論は得られない。その他の治療とした場合も、バイアスが大きく、どちらの治療が有効かを結論付けることはできない。	

02	症状の緩和	
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	本CQに該当する文献はなかった	

03	患者通院・入院負担	
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	本CQに該当する文献はなかった	

4	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	本CQに該当する文献はなかった	

5		
非直接性のまとめ		
バイアスリスクのまとめ		
非一貫性その他のまとめ		
コメント		

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

CQ12: BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬でPDとなった際に投薬を継続することは勧められるか？ は「ある治療薬」でPDと判定された場合に「ある治療薬」をそのまま継続することに意義があるかという設問に置き換えることができる。ここでいう「ある治療薬」は1)BRAF/MEK阻害薬, 2)抗PD-1抗体, 3)抗CTLA4抗体, 4)抗PD1抗体/抗CTLA4抗体併用に場合分けした。癌治療の考え方として、「ある治療薬」が効いていないと判断した場合は、通常他の選択可能な治療に移るという考え方が一般的であると思われ、本CQに合致するRCTや前向き試験は存在しなかった。しかしながら、治療選択肢が豊富でない進行期悪性黒色腫においては、患者の状態が保たれている場合にPDと判定された場合でも「ある治療薬」をそのまま継続するかしないかを判断する状況が臨床の間では存在しうると考えられる。実際に、報告数は限られており、解析の一部にそのようなCQが含まれている症例集積研究が数報存在しており、今回はそれらの報告について評価を実施した。

定性的なシステマ

ティックレビューに採用した文献は8文献あり、1)BRAF/MEK阻害薬に関するもの2報, 2)抗PD-1抗体に関するもの5報, 3)抗CTLA4抗体に関するもの1報であった。BRAF/MEK阻害薬に関してはPD判定後に免疫チェックポイント阻害薬やその他の治療を挟み、再びrechallengeを行うという報告が多く、beyond PDで治療を継続したという報告はBRAF単剤を対象とした比較的古い文献のみであった。抗PD-1抗体については対象とする病型がcutaneous melanomaだけのものやacralのものと異なっていること、比較する対象を他の治療薬とするもの、無治療とするものとばらついており、特に無治療との比較では患者の状態により治療が続けられなかった影響が大きなバイアスであると考えられた。得られた結論に関しても、無治療と比較した場合は「PD後もICIを継続することで、患者にはbenefitがありそう」とされる一方で、他の治療薬と比較した場合は「PD-1 failure後のsalvage therapyにおいて、OSに差がなかった」といった結論であった。抗CTLA4抗体については採用した文献が1文献で、症例数が少なく、且つ一旦CTLA4抗体が奏功した症例を対象としていることから評価が困難であった。これらのエビデンスを統合した結果としてはPD判定後に同じ薬剤の継続を進めるか否かの判断は難しいと考えられた。