

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

疑問

CQ：	根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法では、殺細胞性抗がん剤と比べて抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体は勧められるか？
集団	医療体制の確立した地域における根治切除困難・進行期有棘細胞癌
介入	抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体
比較対照	殺細胞性抗がん剤
主要なアウトカム	ORR、全生存期間、有害事象、quality of life、医療経済
セッティング	根治切除困難・進行期有棘細胞癌
視点	Individual perspective. 想定される利用者は、有棘細胞癌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二次医療施設。
背景	切除根治が困難な有棘細胞癌に対して全身薬物療法が行われる。これまで本邦で本疾患に保険適用の薬剤は塩酸イリノテカンのみで、「皮膚癌」としてブレオマイシン、ペプロマイシンが保険適用であった。2024年2月に抗PD-1抗体ニボルマブが「根治切除不能な進行・再発上皮皮膚悪性腫瘍」に保険適用となり治療の選択肢が増えた。
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	根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法として、これまでシスプラチンを中心とする殺細胞性抗がん剤が使用されてきたが、2024年2月に抗PD-1抗体であるニボルマブが保険適用になった。臨床現場で殺細胞性抗がん剤と抗PD-1抗体のどちらを選択すべきかという判断を行い必要があり、本CQは優先事項と考えられる。	
基準2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗PD-1抗体によるORRは論文により異なるが3編で32-45.2%と報告されており、1編ではBORRは58.30%である。望ましい効果は中程度あると考える。	

基準3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか  <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗PD-1抗体による有害事象については、Rodrigoらの報告によるとgradeIIIのものが25%、Renataらの報告では35%、Dannyらの報告では45%と、様々であった。	
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	対象に関する抗PD-1抗体と殺細胞性抗がん剤との直接比較試験はない。抗PD-1抗体に関しては前向き介入研究が4編あるが、殺細胞性抗がん剤に関しては小規模研究に留まる。よって、エビデンスとしては弱いと考えられる。	
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 checked="" 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	ORR、BORRについて、特に不確実性やばらつきはないと考えられる。有害事象については抗PD-1抗体と殺細胞性抗がん剤でプロファイルがかなり異なるため、対象者によって何をどの程度重視するかという点についてはばらつきがある可能性を考える。	
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 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	効果に関しては抗PD-1抗体ではエビデンスがある一方で、殺細胞性抗がん剤に関しては小規模研究にとどまり明確なエビデンスに乏しい。また、有害事象に関しては抗PD-1抗体と殺細胞性抗がん剤で有害事象のプロファイルがかなり異なるため、有害事象の内容・程度を直接比較することは難しい。以上より、抗PD-1抗体すなわち介入がおそらく優れているとした。	

基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	費用対効果については、殺細胞性抗がん剤の費用面に着目した研究はなく、加えて抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体との比較研究も探しえないので、現時点では明確なエビデンスは無い。	
基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input 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	採用研究なし	
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	妥当である可能性を考える。	
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	本邦では抗PD-1抗体の中でニボルマブが2024年3月現在保険適応となっており、介入は実行可能と考える。	

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
○	○	○	●	○

## 結論

### 推奨

根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法として、抗PD-1抗体治療を行うことを推奨する

### 正当性

殺細胞性抗がん剤については小規模観察研究のみでありエビデンスレベルは低いもののみにとどまった。抗PD-1抗体については単群研究ではあるが前向き介入研究が4編あり、殺細胞性抗がん剤よりも高いエビデンスレベルを有すると考える。また、シスプラチンをはじめとする多くの殺細胞性抗がん剤は保険適応外であるが、抗PD-1抗体ニボルマブは保険適応を有している。

### サブグループに関する検討事項

東アジア人を対象としたエビデンスの確立が望まれる

### 実施に関わる検討事項

特になし

### 監視と評価

有害事象および医療経済面の評価も行われるべきである

### 研究上の優先事項

根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物治療は、エビデンスと保険適応の観点から殺細胞性抗がん剤よりも抗PD-1抗体が推奨される。両者の比較のためにはRCTが望まれるが、信頼に足るエビデンスを持たない殺細胞性抗がん剤と、エビデンスも保険適応も持つ抗PD-1抗体のRCTは倫理的にも難しいと考えられる。今後、進行性有棘細胞癌に対する抗PD-1抗体のリアルワールドデータ、遺伝子パネル検査結果と有効性・安全性の相関の検討、抗PD-1抗体使用後progressive disease症例の治療などに関しても検討することが望まれる。

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	有棘細胞癌
CQ：	CQ6：根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法では、殺細胞性抗がん剤と比
データベース：	PubMed
日付：	12/31/2023
検索者：	山田・眞部

[illegible]

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others( )
343	176	19				



Total records identified through  
database searching (n = 538 )

Additional records identified through  
other sources (n = 0 )



Records screened (1st Screening)  
(n = 538 )



Records excluded  
(n = 504 )



Full-text articles assessed for eligibility  
(2nd Screening) (n = 34 )



Full-text articles excluded,  
with reasons  
(n = 26 )



Studies included in qualitative synthesis  
(n = 4 )



Studies included in quantitative synthesis  
(meta-analysis) (n = 0 )





【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	①Pembrolizumab : phase II NCT02721732 ②cemiplimab : phase II NCT02760498 ③Nivolumab first-line : phase II CA209-9JC ④Pembrolizumab phase II CARSKIN trial	①Adv Ther. 2021 Aug;38(8):4581-4591. ②J Immunother Cancer . 2020 Jun;8(1):e000775. ③Cancer. 2022 Dec 15;128(24):4223-4231. ④J Clin Oncol. 2020 Sep 10;38(26):3051-3061.
不採用論文	⑤PD-1 inhibition ⑥KEYNOTE-040 ⑦Cemiplimab vs other systemic treatments ⑧Neoadjuvant cemiplimab	⑤J Cancer Res Clin Oncol . 2021 Jun;147(6):1803-1811. ⑥Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):156-167. ⑦Future Oncol. 2021 Feb;17(5):611-627. ⑧Lancet Oncol. 2023 Nov;24(11):1196-1205.
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	有棘細胞癌
対象	皮膚有棘細胞癌
介入	抗PD-1抗体
対照	

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

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム	OS, ORR, PFS, QOL, 有害事象、医療コスト
-------	-------------------------------

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

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイドライン	有棘細胞癌
対象	皮膚有棘細胞癌
介入	抗PD-1抗体
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	6	根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法では、殺細胞性抗がん剤と比べて抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体は勧められるか？
P	根治切除困難・進行期有棘細胞癌	
I	抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体	
C	殺細胞性抗がん剤	
臨床的文脈	<p>切除根治が困難な有棘細胞癌に対して全身薬物療法が行われる。これまで本邦で本疾患に保険適用の薬剤は塩酸イリノテカンのみで、「皮膚癌」としてブレオマイシン、ペプロマイシンが保険適用であった。2024年2月に抗PD-1抗体ニボルマブが「根治切除不能な進行・再発上皮系皮膚悪性腫瘍」に保険適用となり治療の選択肢が増えた。エビデンスの観点から抗PD-1抗体と従来の殺細胞性抗がん剤の有効性、安全性、QOL、医療経済の面で評価する。</p>	

01	ORR	
非直接性のまとめ	抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体と殺細胞性抗がん剤を比較した前向き研究および後ろ向き研究は存在しない。	
バイアスリスクのまとめ	前向き試験が存在するのは抗PD-1抗体のみで、すべてオープンレーベル試験で、殺細胞性抗がん剤との比較試験はない。	
非一貫性その他のまとめ		
コメント		

02		
----	--	--

03		
----	--	--

#### 【SR-15 Future Research Question】

リサーチクエスチョン：

根治切除困難・進行期有棘細胞癌の薬物療法では，殺細胞性抗がん剤と比べて抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体 は勧められるか？

背景：

現在までに根治切除困難・進行期有棘細胞癌に対する薬物療法として、殺細胞性抗がん剤と抗PD-1抗体/抗PD-L1抗体の有効性を直接比較した前向き試験は存在しない。

研究計画の概略：

信頼に足るエビデンスも持たない殺細胞性抗がん剤とエビデンスも保険適用も持つ抗PD-1抗体のRCTは倫理的に難しいと考えられる。今後、進行期皮膚有棘細胞癌に対する抗PD-1抗体のリアルワールドデータ、遺伝子パネル検査結果と有効性・安全性の相関の検討、抗PD-1抗体使用後 progressive disease症例の治療に関して検討することが望まれる。