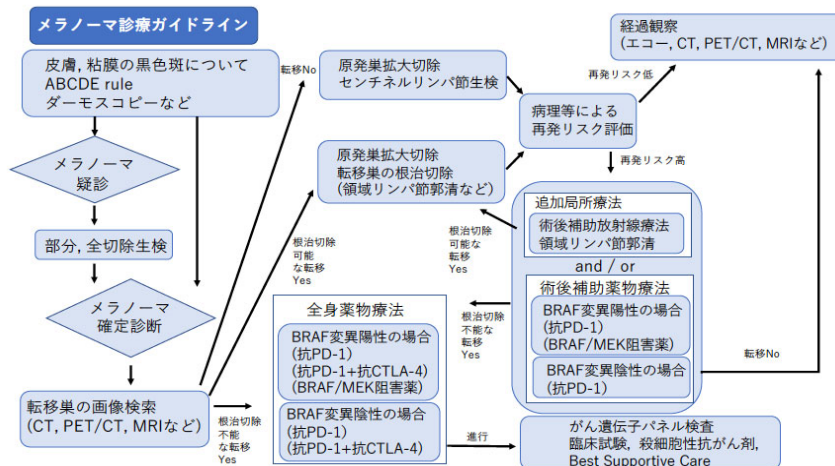


【SC-1 疾患トピックの基本的特徴】
臨床的特徴
【病態】 メラノーマはメラノサイトが癌化した腫瘍であり、転移再発した場合難治である。 (病態の歴史的事項) 臨床症状と病理所見より皮膚のメラノーマは表在拡大型、末端黒子型、悪性黒子型、結節型の4病型に従来の分類されてきた(クラーク分類)。皮膚以外にもメラノーマは発生し、粘膜に生じる粘膜型や眼の脈絡膜に主に生じるぶどう膜メラノーマは、近年の研究により皮膚のメラノーマとはかなり性質が異なることがわかってきた。さらに人種間による各病型の発生頻度や、病型ごとの遺伝子変異の相違などが明らかになり、これらの遺伝子変異の相違や紫外線曝露量を背景に新たに9つのタイプにおけるWHO分類が提唱されている (low-CSD melanoma/表在拡大型、high-CSD melanoma/悪性黒子型、desmoplastic melanoma、malignant Spitz tumor、acral melanoma/末端型、mucosal melanoma/粘膜型、melanoma arising in congenital naevus、melanoma arising in blue naevus、uveal melanoma)。
【診断】 メラノーマの診断は臨床所見に加えて、ダーモスコピーで行う。メラノーマの疑いがあるとされた場合には、部分生検あるいは全切除生検を行って病理組織を確認する。メラノーマの確定診断となったら、必要に応じて転移の有無についてCT、エコー、PET/CT、MRIなどの画像検査を行う。 (診断の歴史的事項) ダーモスコピーによる診断方法についてはほぼ確立されている。近年ダーモスコピーとAIを組み合わせた診断開発が行われている。
【治療】 切除可能病変であれば手術療法。切除不能病変に対しては、全身薬物療法あるいは放射線療法を行う。 (治療の歴史的事項) 予後を延長するエビデンスのある薬物療法が存在しない時代が長くあり、手術療法が主な治療法であった。殺細胞性抗がん剤であるダカルバジンやダカルバジンに多剤を併用するDAV/FeronやDACTam療法が行われてきたが、長期奏効率は2%と報告されていた。近年、免疫チェックポイント阻害薬やBRAF/MEK阻害薬が開発され、全身薬物療法のアルゴリズムは大きく変わった。しかしながら、欧米人と日本人のメラノーマは遺伝子変異が異なり、分子標的薬の使用の可否のみならず、免疫チェックポイント阻害薬の奏効率などがかなり異なるということが最近明らかになっている。
疫学的特徴 本邦におけるメラノーマの罹患率は1、12 人/10 万人・年であり、皮膚悪性腫瘍の中では基底細胞癌、有棘細胞癌に次ぐ頻度であり、本邦における位置付けとしては希少がんといえる。クラーク分類における各病型の割合では、末端黒子型が42%と最も多く、表在拡大型が20%、結節型が10%、悪性黒子型が8%と続き、粘膜原発が8%、脈絡膜原発が1%、原発不明が3%と報告されている。一方、米国における人種別のメラノーマの罹患率は白人が24、3 人/10 万人・年、アジア人が1、7 人/10 万人・年、黒人が1、2 人/10 万人・年であり、アジア人、黒人と比較して白人で著明に多い。クラーク分類による病型別において、本邦では末端黒子型の患者が約半数近くを占めるのに対して、米国では表在拡大型が全体の約63%と圧倒的に多く、本邦で多い末端黒子型はわずか1%とまれである。病型別の5年生存率をみると、白人における表在拡大型の5年生存率は90%でありっ、本邦の77%と比較して良好である。また診断時の病期をみると、本邦では局所に留まる症例が71%、領域リンパ節転移までが20%、遠隔転移ありが9%であるのに対し、米国ではそれぞれ84%、9%、4%である。このデータは米国におけるメラノーマについての啓発は本邦に比べて行き届いており、早期発見、早期治療につながっていることを示唆する。
診療の全体的な流れ
1、診察： 病歴聴取、視診、ダーモスコピーなど (診察に関する問題点) ・メラノーマ早期発見のために、ダーモスコピーによる経過観察が推奨されるのはどのような患者/病変か？ ・小児の爪甲色素線条の経過観察の必要性の有無や適切な経過観察期間は？ ↓ 2、術前検査： 部分生検・全切除生検、センチネルリンパ節生検、画像検査(エコー、CT、MRI、PET/CT)、採血(5-S-CD) (検査に関する問題点) ・画像検査をどのような患者にどこまで行うべきか？ ・部分生検は予後の悪化にどれほど影響するか？ ・メラノーマと母斑の病理組織学的鑑別において、有用な抗体(例、PRAMEなど)は存在するか？ ・メラノーマと母斑の鑑別において、FISHは有用か？
3、治療 ①局所療法について ・転移がない場合：原発巣の拡大切除と必要に応じて領域リンパ節郭清。 ・転移があって切除可能な場合：領域リンパ節郭清や転移巣の切除。 (手術療法に関する問題点) ・日本人症例やセンチネルリンパ節生検で比較的大きな転移陽性だった場合の領域リンパ節郭清は不要か？ ・爪部メラノーマにおける適切な切除マージンなど、日本人特有の病型に対する適切な手術療法はあるか？(足底の末端型や粘膜型など) ・切除不能例における腫瘍減量、板出術の意義はあるか？ ・初回治療における術前放射線療法は有用か？ ・腫大リンパ節を含む場合の領域リンパ節郭清の意義はあるか？ ・メラノーマ原発巣からのリンパ流を調べ、全ての部位で原発巣近位からの皮弁移植術は避けるべきか？ ・In situ病変に対するImiquimod外用は有用か？ ・術前薬物療法は有用か？
②完全切除後：術後検体を用いた再発リスクの評価 ・再発リスクが低いと判断された場合：定期的な画像検査 ・再発リスクが高いと判断された場合：術後補助療法 ・BRAF遺伝子変異が陽性：BRAF/MEK阻害薬あるいは抗PD-1抗体 ・BRAF遺伝子変異が陰性：抗PD-1抗体 (術後経過観察に関する問題点) ・モニタリングの有用性が確立された血液バイオマーカー検査は存在しない、最近研究のすすみキッドバイオプシーは有用か？ ・画像検査をどのような頻度で行うべきか？(特に脳のMRIの頻度) ・術後補助療法として、抗PD-1抗体とBRAF/MEK阻害薬のいずれを用いるべきか？ ・BRAF/MEK阻害薬の術後補助療法の期間は1年で充分か？ ・術後補助療法中に再発/転移が見つかった場合、推奨される治療は？また、術後補助療法後の再発転移の際に勧められる治療は？ ・病変部術後の放射線療法は有用か？(局所や領域リンパ節)
③転移など切除不能病変が確認された場合：以下の全身薬物療法あるいは放射線療法 ・BRAF遺伝子変異が陽性：BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体、あるいは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体 ・BRAF遺伝子変異が陰性：抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体 ・全身薬物療法が不応となった場合：二次治療としていずれかの全身薬物療法を行う。二次治療以降の治療としては、殺細胞性抗がん剤であるダカルバジンも考慮。これらの標準治療が終了した場合、また終了が見込まれる場合にはがん遺伝子パネル検査を行い、臨床試験などへのエントリーを考慮。 (全身薬物療法に関する問題点) ・BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体、あるいは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体のいずれが本邦患者にとって有益か？ ・脳転移を有する症例など特定の条件下での治療選択は？ ・BRAF遺伝子変異陽性の場合に免疫チェックポイント阻害薬を一次治療とした方がよいのはどのような患者か？ ・BRAF/MEK阻害薬→免疫チェックポイント阻害薬に切り替える際、最良なタイミングは？(計画スイッチは推奨されるか？) ・抗PD-1抗体よりも抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体が推奨されるのはどのような場合か？ ・日本人に多いBRAF遺伝子変異陰性末端型、粘膜型での免疫チェックポイント阻害薬による一次治療は抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体のどちらを用いるべきか？ ・抗PD-1抗体単剤療法で完全奏効となった場合、投薬はいつまで続けるべきか？ ・BRAF/MEK阻害薬で完全奏効となった場合、投薬は終了できるか？ ・免疫チェックポイント阻害薬による術前補助療法は推奨されるか？ ・がん遺伝子パネル検査は有益か？ ・放射線療法、腫瘍溶解ウイルス等、局所療法との併用は意義があるか？ ・ダカルバジンは何回治療で用いるべきか？ ・高額な薬剤を用いる際の費用対効果は？ ・Best supportive care移行の適切なタイミングは？ ・免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象発症を予測するためのリスク因子(自己抗体、ADL、年齢、併存疾患、検査異常値など)は存在するか？ ・薬物療法と放射線療法は併用してよいか？ ・妊婦に対する薬物療法は？
4、社会復帰 ・治療(手術療法、薬物療法、放射線療法)によってquality of lifeは改善するか？

【SC-2 診療アルゴリズム】

診療アルゴリズム (図)



【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
重要臨床課題1-1）：「手術療法の位置づけと意義：爪部浸潤性メラノーマに対する指趾切断術」				
<p>現在、遠隔転移のない爪部メラノーマの標準治療は手術療法とされている。爪部メラノーマの手術療法には指趾骨温存拡大切除術と切断術があるが、切断術では指欠損に伴うADL低下や心理面への影響を生じるため、浸潤性の爪部メラノーマでも骨浸潤を認めない症例では指趾骨温存拡大切除術が選択される場合もある。とりわけ、東アジア地域では末端型メラノーマの頻度が高く、爪部メラノーマの治療機会も多いため、現在Japan Clinical Oncology Group（JCOG）による指趾骨温存拡大切除術に対する多施設共同研究も進行中である。前版ガイドラインにおいては、指趾骨温存拡大切除術に関するエビデンスレベルの高い報告が少なく、明確な推奨を論じることが困難であったため、まずは切断術の適応や有用性を明確にしていくことが必要と考えられる。切断術の適応が明確になれば、術式選択の大きな助けとなることが期待される。</p>				
t				
P（Patients, Problem, Population）				
性別	指定なし			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし（ ）			
疾患・病態	遠隔転移のない爪部浸潤性メラノーマ			
地理的要件	医療体制の確立した地域、とくに東アジア			
その他	特になし			
I（Interventions）		C（Comparisons, Controls, Comparators）		
指趾切断術（切断部位の位置（MP関節、PIP関節、DIP関節など）は問わない）		末節骨直上切除による指趾骨温存拡大切除術		
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	無再発生存期間	益	9 点	○
O ₂	局所再発率	益	9 点	○
O ₃	全生存期間	益	9 点	○
O ₄	切断断端陽性率	害	6 点	○
O ₅	術後合併症	害	6 点	○
O ₆	quality of life	益	7 点	○
O ₇	コスト	害	6 点	○
O ₈	無遠隔転移生存期間	益	9 点	○
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
爪部浸潤性メラノーマに対する指趾切断術は勧められるか？				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
重要臨床課題1-2）：「手術療法の位置づけと意義：センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対する早期リンパ節郭清」 前版ガイドライン改訂で、SLN転移陽性例に対する領域リンパ節郭清が推奨されないとの見解が示され、治療方針に大きな転換が図られてきている。その根拠となったのが、欧米で行われた3つの大規模なランダム化比較試験であるが、SLNの微小転移例の割合が多く、末端型が占める東アジアとはメラノーマの病型も異なるため、同じ考え方を適用出来るかが、課題として挙げられていた。SLN転移に対する早期リンパ節郭清に対する方針をより明確にするために、SLN転移巣の最大径（tumor burden）が1mm以上の症例や末端型における現状などにも着目しながら、早期リンパ節郭清の必要性や適応について、再度検討する必要があると考えられた。				
P（Patients, Problem, Population）				
性別	指定なし			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし（ ）			
疾患・病態	SLN転移陽性の皮膚原発メラノーマ			
地理的要件	医療体制の確立した地域、とくに東アジア			
その他	特になし			
I（Interventions）		C（Comparisons, Controls, Comparators）		
早期リンパ節郭清		早期リンパ節郭清なし（経過観察、術後補助療法（免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬）を含む）		
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	無再発生存期間	益	9 点	○
O ₃	局所再発率	益	7 点	○
O ₄	術後合併症	害	7 点	○
O ₅	quality of life	益	6 点	○
O ₆	コスト	害	6 点	○
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
センチネルリンパ節（SLN）転移陽性例に対する早期リンパ節郭清を行うことは勧められるか？				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
重要臨床課題2-1）：「周術期治療と経過観察：根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマの術後補助療法」				
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。				
CQの構成要素				
P（Patients, Problem, Population）				
性別	指定なし・			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし（ ）			
疾患・病態	根治切除後のBRAF変異陰性メラノーマ			
地理的要件	医療体制の確立した地域、とくに東アジア			
その他	特になし			
I（Interventions）		C（Comparisons, Controls, Comparators）		
抗PD-1 抗体		経過観察		
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	無再発生存期間	益	8 点	○
O ₃	有害事象	害	8 点	○
O ₄	コスト	害	6 点	○
O ₅	quality of life	益	6 点	○
O ₆			点	
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成した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？				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
重要臨床課題2-2)：「周術期治療と経過観察：根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマの術後補助療法」				
本邦の3割程度を占めるBRAF変異陽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抗体あるいはBRAF/MEK阻害薬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、どちらの治療が本邦を含む東アジア人には有効であるかは不明であり、かつ、その使用優先順位はまだ明確ではない。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし・			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし ()			
疾患・病態	根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマ			
地理的要件	医療体制の確立した地域、とくに東アジア			
その他	特になし			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
BRAF/MEK阻害薬		抗PD-1 抗体		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	無再発生存期間	益	8 点	○
O ₃	有害事象	害	8 点	○
O ₄	コスト	害	6 点	○
O ₅	quality of life	益	6 点	○
O ₆			点	
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
根治切除後のBRAF変異陽性メラノーマに対する術後補助療法はBRAF/MEK阻害薬と抗PD-1抗体のいずれが勧められるか？				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
重要臨床課題2-3)：「周術期治療と経過観察：臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマの術前補助療法」				
臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマについて、根治切除後の免疫チェックポイント阻害薬、BRAF/MEK阻害薬を用いた術後補助療法が標準的に行われているが、現在海外ではそれらの薬剤を用いた術前補助療法についても複数の第II相、第III相臨床試験が行われている。しかしながら、用いる薬剤やレジメン、術前補助療法後の領域リンパ節郭清施行の有無などは統一されておらず、また術後補助療法と比較しての有効性や安全性については明確ではない。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし・			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし ()			
疾患・病態	臨床的な領域リンパ節転移を有する皮膚メラノーマ			
地理的要件	医療体制の確立した地域、とくに東アジア			
その他	特になし			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
抗PD-1抗体、抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体、ないしはBRAF/MEK阻害薬を用いた術前補助療法		術後補助療法のみ		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	無増悪生存期間	益	8 点	○
O ₃	有害事象	害	8 点	○
O ₄	コスト	害	6 点	○
O ₅	quality of life	益	6 点	○
O ₆			点	
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有するメラノーマに対して術前補助療法は勧められるか？				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
重要臨床課題2-4)：「周術期治療と経過観察：領域リンパ節郭清を行った病期IIIのメラノーマの術後放射線療法」				
領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマについて、術後放射線療法を行うべきかどうか明確ではない。臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有する症例では領域リンパ節郭清のみでは領域リンパ節群内再発を一般にきたしやすい。そのため同領域あるいはやや上流までの術後放射線療法が検討されうる。標準治療としては、薬物療法による術後補助療法も選択されるが、併存疾患などの理由から薬物療法が施行できない症例もあり、術後放射線療法が有意義な場合もありうる。一方で、局所制御、種々の生存期間の延長効果については不明確である。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし・			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし ()			
疾患・病態	領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマ			
地理的要件	医療体制の確立した地域、とくに東アジア			
その他	特になし			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
術後放射線療法		経過観察		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	無再発生存期間	益	8 点	○
O ₃	照射部位の局所疾患制御	益	7 点	○
O ₄	合併症	害	8 点	○
O ₅	コスト	害	6 点	○
O ₆	quality of life	益	6 点	○
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマに術後放射線療法は勧められるか？				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
<p>重要臨床課題3-1): 「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」</p> <p>本邦の半分以上を占めるBRAF変異陰性メラノーマの根治切除不能例では, 抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体が実施される。海外においては大規模第III相臨床試験結果により, 抗PD-1抗体単剤療法に比べ抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の有効性が高い傾向がみられる。一方で, この臨床試験は白人を主体に行われた臨床試験であり, 免疫チェックポイント阻害薬の効果には民族差があることが近年の研究で示唆されていることから, 本邦を含む東アジア人における一次治療としての上記2剤の優先順位はまだ明確ではない。</p>				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし・			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし・ ()			
疾患・病態	根治切除不能なBRAF変異陰性メラノーマ			
地理的要件	医療体制の確立した地域, とくに東アジア			
その他	特になし			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
一次治療としての抗PD-1 抗体 +抗CTLA-4抗体		一次治療としての抗PD-1 抗体		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	無増悪生存期間	益	9 点	○
O ₃	奏効率	益	8 点	○
O ₄	有害事象	害	7 点	○
O ₅	コスト	害	5 点	○
O ₆	quality of life	益	6 点	○
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
<p>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>				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
<p>重要臨床課題3-2): 「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変異陽性メラノーマの一次治療」</p> <p>本邦におけるBRAF変異陽性メラノーマの根治切除不能例では, BRAF/MEK阻害薬, 抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体が実施される。特に近年の海外第III相臨床試験における一次治療の有効性比較では, 一次治療としての抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体使用群が一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬使用群よりも有効であったことが示され, 海外では抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の一次治療が定着しつつある。しかしながら, この臨床試験は白人を主体に行われた臨床試験であり, 免疫チェックポイント阻害薬の効果には民族差があることが近年の研究で示唆されていることから, 本邦を含む東アジア人における一次治療としての上記3剤の優先順位はまだ明確ではない。</p>				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし・			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし・ ()			
疾患・病態	根治切除不能なBRAF変異陽性メラノーマ			
地理的要件	医療体制の確立した地域, とくに東アジア			
その他	特になし			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
一次治療としての抗PD-1 抗体ないしは抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体		一次治療としてのBRAF/MEK阻害薬		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	無増悪生存期間	益	9 点	○
O ₃	奏効率	益	8 点	○
O ₄	有害事象	害	7 点	○
O ₅	コスト	害	5 点	○
O ₆	quality of life	益	6 点	○
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
<p>根治切除不能なBRAF変異陽性例の一次治療はBRAF/MEK阻害薬, 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?</p>				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
重要臨床課題3-3)：「根治切除不能・遠隔転移治療オプションの決定：脳転移に対する治療」				
予後を著しく悪化させる特殊な部位である脳転移については、転移数、転移の大きさなどの条件で、外科手術、放射線療法が実施されることが多い。一方で脳転移に対する薬物療法の効果を示す欧米の報告が増えてきている。しかし本邦を含む東アジア人の脳転移に対するBRAF/MEK阻害薬、抗PD-1抗体あるいは抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体の治療的有用性はまだ明確ではない。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし・			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし・ ()			
疾患・病態	脳転移を生じたメラノーマ			
地理的要件	医療体制の確立した地域、とくに東アジア			
その他	特になし			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
抗PD-1 抗体, 抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体, ないしはBRAF/MEK阻害薬(全て単独効果とComparisonsへの上乗せ効果を含む)		外科手術, 放射線療法, 殺細胞性抗がん剤		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	無増悪生存期間	益	9 点	○
O ₃	奏効率	益	8 点	○
O ₄	有害事象	害	7 点	○
O ₅	コスト	害	5 点	○
O ₆	quality of life	益	6 点	○
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
脳転移に対して、BRAF/MEK阻害薬、抗PD-1 抗体、抗PD-1 抗体+抗CTLA-4抗体は勧められるか？				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
重要r臨床課題3-4)：「根治切除不能・遠隔転移治療オプションの決定：薬物療法と放射線療法の併用」				
切除不能なメラノーマに対して、病勢コントロールや症状緩和を目的とした放射線療法と薬物療法の併用が行われることが多い。しかし照射部位と非照射部位、それぞれの病勢コントロールにおける放射線療法併用の治療的有用性はまだ明確ではない。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし・			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし・ ()			
疾患・病態	根治切除不能なメラノーマ			
地理的要件	医療体制の確立した地域、とくに東アジア			
その他	特になし			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
放射線療法を併用する免疫チェックポイント阻害薬ないしはBRAF/MEK阻害薬		放射線療法を併用しない免疫チェックポイント阻害薬ないしはBRAF/MEK阻害薬		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	無増悪生存期間	益	9 点	○
O ₃	奏効率	益	8 点	○
O ₄	有害事象	害	6 点	○
O ₅	コスト	害	4 点	○
O ₆	quality of life	益	6 点	○
O ₇	照射部位の局所疾患制御	益	7 点	○
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬に放射線療法を併用することは勧められるか？				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
重要臨床課題3-5)：「根治切除不能・遠隔転移治療オプションの決定：病勢コントロールが得られた場合の薬物療法の中止」				
薬物療法によって一部の根治切除不能メラノーマの病勢は長期で安定する。しかし現状では中止の可否に関する指標がないため、有害事象等の投与継続が困難となるイベントが起こるまで投与を継続されることが多い。一方で薬物療法の中には中止後もその効果が長期にわたって維持されることが示唆されているものもある。中止や継続に関する判断指標はまだ明確ではない。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし・			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし・ ()			
疾患・病態	根治切除不能なメラノーマで、 BRAF/MEK阻害薬ないしは免疫チェックポイント阻害薬によって完全奏効、部分奏効、安定となった症例			
地理的要件	医療体制の確立した地域、 とくに東アジア			
その他	特になし			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
免疫チェックポイント阻害薬ないしは BRAF/MEK阻害薬の投与中止		免疫チェックポイント阻害薬ないしはBRAF/MEK阻害薬の投与継続		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	無増悪生存期間	益	9 点	○
O ₃	有害事象	害	6 点	○
O ₄	コスト	害	5 点	○
O ₅	quality of life	益	6 点	○
O ₆			点	
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬で病勢コントロールが得られた際に投薬を中止することは勧められるか？				

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
重要臨床課題3-6)：「根治切除不能・遠隔転移治療オプションの決定：増悪した場合の薬物療法の継続」				
薬物療法によって根治切除不能メラノーマの病勢が増悪した場合でも、治療中止に関する指標がないため、有害事象等の投与継続が困難となるイベントが起こるまで投与を継続されることがある。一方で薬物療法の中には増悪した場合でも投与を継続することの治療的有用性が示唆されるものもある。中止や継続に関する判断指標はまだ明確ではない。				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし・			
年齢	<input checked="" type="checkbox"/> 指定なし・ ()			
疾患・病態	根治切除不能なメラノーマで、BRAF/MEK阻害薬ないしは免疫チェックポイント阻害薬使用中に増悪した症例			
地理的要件	医療体制の確立した地域、とくに東アジア			
その他	特になし			
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
免疫チェックポイント阻害薬ないしはBRAF/MEK阻害薬の投与継続		免疫チェックポイント阻害薬ないしはBRAF/MEK阻害薬の投与中止		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間	益	9 点	○
O ₂	有害事象	益	7 点	○
O ₃	コスト	害	5 点	○
O ₄	quality of life	益	6 点	○
O ₅			点	
O ₆			点	
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬使用中に増悪した際に投薬を継続することは勧められるか？				