2.5 臨床に関する概括評価

小野薬品工業株式会社

目次

2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 上皮系皮膚悪性腫瘍の臨床的／病態生理学的側面 5
2.5.1.3 上皮系皮膚悪性腫瘍に対してニボルマブの試験を行ったことを支持する科学的背景 10
2.5.1.4 上皮系皮膚悪性腫瘍を対象としたニボルマブの臨床開発計画 10
2.5.1.5 規制当局との対面助言の経緯 11
2.5.1.6 希少疾病用医薬品としての指定について 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.4 有効性の概括評価 12
2.5.4.1 試験デザインの概略 12
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性 13
2.5.4.3 有効性成績 13
2.5.4.4 有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 14
2.5.4.5 ニボルマブによる奏効又は病勢コントロールが得られることの意義の検討 22
2.5.5 安全性の概括評価 23
2.5.5.1 安全性評価の概観 23
2.5.5.2 全般的な曝露状況 23
2.5.5.3 有害事象 24
2.5.5.4 臨床検査値 26
2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 27
2.5.5.6 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討 27
2.5.5.7 過量投与、依存症及び乱用の可能性のリスク 27
2.5.5.8 市販後データ 27
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 28
2.5.6.1 治療の背景 28
2.5.6.2 ベネフィット 29
2.5.6.3 リスク 31
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 31
2.5.7 参考文献 32

表

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ 11
表 2.5.4.3-1　主な有効性の結果の要約 14
表 2.5.4.4-1　上皮系皮膚悪性腫瘍に対して日本で使用可能な薬剤の臨床試験成績 18
表 2.5.4.4-2　国内ガイドラインに記載されている有棘細胞がんに対する薬物治療の国内外で実施された前向き臨床試験成績 18
表 2.5.4.4-3　国内ガイドラインに記載されている基底細胞がんに対する薬物治療の国内外で実施された前向き臨床試験成績 19
表 2.5.4.4-4　上皮系皮膚悪性腫瘍に対するニボルマブ及び NCCN ガイドラインに記載されている抗 PD-1 抗体の臨床試験成績 20
表 2.5.5.3-1　有害事象及び副作用の発現頻度の要約 24
表 2.5.5.3-2　発現者数が 3 例以上の有害事象 25
表 2.5.5.3-3　発現者数が 3 例以上の副作用 25

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル･マイヤーズ スクイブ
CI	Confidence interval	信頼区間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
FAS	Full analysis set	－
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICSR	Individual case safety reporting	個別症例安全性報告
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MSI-High	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合癌情報ネットワーク
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death-1	－
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	－
PS	Performance status	－
PT	Preferred term	基本語
Q4W	Quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定基準
SAF	Safety set	－
SD	Stable disease	安定
TMB	Tumor mutational burden	腫瘍遺伝子変異量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5.1 製品開発の根拠

ニボルマブ（遺伝子組換え）（以下、ニボルマブ）は、日本で 2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として製造販売承認された。その後、非小細胞肺がん、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、食道がん、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸がん、原発不明がん及び尿路上皮がんに関する効能又は効果が承認された。本製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本一変申請）は、ニボルマブの効能又は効果に「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」を追加することを目的としている。なお、海外において[redacted]。

2.5.1.1 薬理学的分類

ニボルマブは、小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）と米国 Medarex 社（現、Bristol-Myers Squibb 社［以下、BMS 社］）が作製した、ヒト programmed cell death-1（PD-1）に対するヒト型モノクローナル抗体である。ニボルマブは、PD-1 及び programmed cell death-ligand 1（PD-L1）との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の増殖及び活性化を増強することにより抗腫瘍効果を示すと考えられている[1)]。

2.5.1.2 上皮系皮膚悪性腫瘍の臨床的／病態生理学的側面

1） 上皮系皮膚悪性腫瘍の疫学

世界保健機関（WHO）が 2018 年に刊行した「WHO Classification of Skin Tumours」の分類（以下、WHO 分類）では、皮膚に原発する固形がんである皮膚悪性腫瘍（リンパ腫を除く）はケラチノサイト系（表皮性腫瘍）、メラノサイト系、皮膚付属器系及び軟部組織系に分類されている[2)]。このうち、有棘細胞がん、基底細胞がん、乳房外パジェット病、皮膚付属器がん（汗腺がん、脂腺がん及び毛包がんなど）並びにメルケル細胞がんが皮膚の上皮系腫瘍として系統別分類されている[3) 4)]。なお、メルケル細胞がんは真皮表皮接合部に発生する侵攻性の神経内分泌がんであり[5)]、WHO 分類では皮膚原発神経内分泌がんとも定義されている[2)]。皮膚悪性腫瘍全体における病理組織型（以下、組織型）別の発生数について、最も多いのは基底細胞がん（44%）であり、次いで有棘細胞がん（28%）が多い[6)]。

日本における上皮系皮膚悪性腫瘍の患者数は、令和 2 年患者調査において、傷病名「皮膚の悪性新生物（ICD-10 分類：C43-44）」より「皮膚の悪性黒色腫（C43）」を除いた「皮膚のその他の悪性新生物（C44）」の総患者数（間葉系及び神経系の非上皮系皮膚悪性腫瘍患者を含む）から 25,000 人[7)]と報告されている。また、株式会社 JMDC のレセプトデータベースを用いた 2021 年 8 月～2022 年 7 月の患者数調査の結果、全悪性腫瘍患者

[redacted]人）に占める傷病名「皮膚のその他の悪性新生物（C44）」患者（[redacted]人）の割合は約[redacted]%であった[8)]。令和 2 年患者調査における「悪性新生物＜腫瘍＞」の総患者数（365.6 万人）[9)]及び上記のレセプトデータベースから算出した全悪性腫瘍患者に占める傷病名「皮膚のその他の悪性新生物（C44）」の患者割合（約[redacted]%）を踏まえると、上皮系皮膚悪性腫瘍の患者数は[redacted]人と推定される。算出に用いた根拠が異なるため推定患者数に幅があるものの、日本における上皮系皮膚悪性腫瘍の患者数は約 25,000～[redacted]人と推定される。このうち、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍の罹患数は、2018 年の全国調査によると、932.4 人（有棘細胞がん：482.3 人、乳房外パジェット病：273.1 人、その他：177.0 人）と推定されており、根治切除不能な進行・再発例の約半数（51.7%）を有棘細胞がんが占める[10)]。また、令和3年人口動態統計において、傷病名「皮膚のその他の悪性新生物（C44）」における死亡数は1,072人であった[11)]。本統計には、皮膚血管肉腫などの非上皮系皮膚悪性腫瘍を除いた死亡者数は示されていないが、2018 年の全国調査における根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍と皮膚血管肉腫の患者数の比が約3:1[10)]であったことを考慮すると、上皮系皮膚悪性腫瘍による死亡者数は年間約804人と推計される。

以上より、日本における上皮系皮膚悪性腫瘍の総患者数は約 25,000～[redacted]人と推定され、このうちニボルマブの投与対象となり得る根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者数は年間 804～933 人と推定される。

2） 上皮系皮膚悪性腫瘍の治療の現状と課題

（1） 上皮系皮膚悪性腫瘍の治療の現状

上皮系皮膚悪性腫瘍は、手術などの局所治療により大部分の患者で治癒が見込める疾患であり、基底細胞がんの 90～99%及び有棘細胞がんの約 90%の患者は手術療法を中心とした局所療法で治癒する[12)] [13)]。ただし、2000 年以降に集計された有棘細胞がんに関する 2 件の病期別の 5 年生存率は、0 期及び I 期がいずれも 100%、II期が 81.5%及び 79.3%、III期が 57.6%及び 34.4%、IV期がいずれも 0%とされており[14)] [15)]、根治切除不能な進行・再発例の予後は不良である。また、転移性の基底細胞がんの全生存期間の中央値は 10.0 カ月[16)]、乳房外パジェット病の全生存期間の中央値は 1.5 年[17)]と報告されており、いずれも進行期の予後は不良である。

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍は全身性の化学療法の適応となり、海外では有棘細胞がんに対して抗 PD-1 抗体であるセミプリマブ及びペムブロリズマブが、基底細胞がんに対してヘッジホッグシグナル阻害剤である vismodegib 及び sonidegib、また抗 PD-1 抗体であるセミプリマブが承認されており、全米総合癌情報ネットワーク（NCCN）

ガイドライン [18)~20)] でも推奨されているが、日本では効能又は効果を有していない。また、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン [12)] を踏まえると、上皮系皮膚悪性腫瘍に対して標準治療に位置付けられる治療法は存在しない。

有棘細胞がん、基底細胞がん、乳房外パジェット病及び皮膚付属器がんについて、国内外の治療の現状を以下に示す。

a） 有棘細胞がん

海外では、NCCN ガイドライン Squamous Cell Skin Cancer Version 1.2023 において、局所進行、再発又は遠隔転移を有する患者に対する全身療法として、セミプリマブ、ペムブロリズマブ又は臨床試験が望ましい治療介入とされている（Preferred Regimens、Category 2A）。また、免疫チェックポイント阻害剤を投与できない又は同剤投与後に進行が認められた場合、あるいは臨床試験に参加できない又は参加後に進行が認められた場合に推奨される薬物治療として、カルボプラチン + パクリタキセルの併用療法が挙げられている（Other Recommended Regimens、Category 2A）。さらに、特定の状況で有用な治療法として、EGFR 阻害剤、カペシタビン、シスプラチン、シスプラチン + 5-FU 及びカルボプラチンが挙げられている（Userful in Certain Circumstances、Category 2A）[18)]。しかしながら、日本では、扁平上皮がんに対して保険適用されているシスプラチンを除き、いずれの薬剤も有棘細胞がんに対して使用できない状況である。

日本では根治切除不能な進行・再発の有棘細胞がんの薬物治療としてイリノテカン塩酸塩水和物が承認されている [21)~23)]。また、ペプロマイシン硫酸塩及びブレオマイシン塩酸塩は、皮膚がんに対する効能又は効果を有する [24) 25)] ことから、有棘細胞がんを含む上皮系皮膚悪性腫瘍に対して使用可能である。さらに、シスプラチンの単剤療法が扁平上皮がん（皮膚扁平上皮の悪性腫瘍としては有棘細胞がん）に対して保険適用されている [26)]。ただし、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版にはシスプラチン単剤の使用は記載されておらず、シスプラチン + ブレオマイシン塩酸塩 +5-FU による併用療法（白金製剤を含む多剤併用化学療法の推奨度：1C［推奨の強弱：強い推奨、エビデンスの確実性：弱］）が記載されているものの [12)]、併用する 5-FU は有棘細胞がんに対する効能又は効果を有していない。また、上記単剤及び併用療法も含め、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版において標準治療として位置付けられた治療法はない [12)]。

以上より、日本において根治切除不能な進行・再発の有棘細胞がんに対してシスプラチンが使用可能であるものの、NCCN ガイドラインではシスプラチン単剤又は併用療法の推奨度は臨床試験よりも低いこと、及び日本のガイドラインにシスプラチンの併用療法は記載され

ているものの標準治療として位置付けられておらず、また併用する 5-FU は保険適応されていない状況を踏まえると、海外と比較して治療選択肢が乏しいといえる。

b） 基底細胞がん

海外では、NCCN ガイドライン Basal Cell Skin Cancer Version 1.2023 において、局所進行又は遠隔転移を有する患者に対する全身療法としてヘッジホッグシグナル阻害剤が、またヘッジホッグシグナル阻害剤の投与歴を有する患者又は同剤に不耐の患者に対する全身療法としてセミプリマブが挙げられている（Category 2A）[19]。しかしながら、日本ではいずれの薬剤も基底細胞がんに対する効能又は効果で承認されていない。

日本では、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版において、根治切除不能な進行・再発の基底細胞がんの薬物治療について、シスプラチンベースの化学療法の奏効割合は 80%前後と報告されている。また、分子標的薬である「vismodegib を投与することを提案する［2C（推奨の強弱：弱い推奨、エビデンスの確実性：弱）］」とされているが [12]、シスプラチンは基底細胞がんに対する効能又は効果で承認されておらず、vismodegib は日本で承認されていない。なお、ペプロマイシン硫酸塩及びブレオマイシン塩酸塩は、皮膚がんに対する効能又は効果を有する [24] [25] ことから、基底細胞がんを含む上皮系皮膚悪性腫瘍に対して使用可能であるが、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版では基底細胞がんに対して標準治療として位置付けられておらず、推奨されていない [12]。

以上より、海外ではヘッジホッグシグナル阻害剤及びヘッジホッグシグナル阻害剤の投与歴を有する患者又は同剤に不耐の患者に対してセミプリマブが使用されているものの、日本ではいずれの薬剤も承認されていないこと、及び日本のガイドラインで根治切除不能な進行・再発の基底細胞がんに対して推奨されている標準治療はないことを踏まえると、海外と比較して治療選択肢が乏しいといえる。

c） 乳房外パジェット病

海外では、NCCN ガイドライン Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma) Version 1.2023 において、Vulvar Cancer（外陰がん）のまれな組織型として乳房外パジェット病が記載されているが、乳房外パジェット病の治療法は記載されていない [20]。

日本では、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版において、根治切除不能な進行・再発の乳房外パジェット病の薬物治療について、「各施設において経験的にさまざまな治療が選択されている」と記載されている [12]。また、根治切除不能な「Stage IIIb」又は遠隔転移を有する症例に対して選択すべき化学療法として、ドセタキセル［2B（推奨の強弱：弱い推奨、エビデンスの確実性：中）］、low-dose FP（5-FU + シスプラチン）療法［2C（推奨

の強弱：弱い推奨、エビデンスの確実性：弱）］が推奨されているが、日本ではいずれの薬剤も乳房外パジェット病に対する効能又は効果で承認されていない[12)]。なお、ペプロマイシン硫酸塩及びブレオマイシン塩酸塩は、皮膚がんに対する効能又は効果を有する[24)][25)]ことから、乳房外パジェット病を含む上皮系皮膚悪性腫瘍に対して使用可能であるが、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第3版では乳房外パジェット病に対して標準治療として位置付けられておらず、推奨されていない[12)]。

以上より、国内外において根治切除不能な進行・再発の乳房外パジェット病に対する確立された標準治療はないといえる。

d） 皮膚付属器がん

海外及び日本において、皮膚付属器がんに対するガイドラインはない。また、日本において根治切除不能な進行・再発の皮膚付属器がんに対して確立された治療法はなく[27)]、標準治療はないといえる。

（2） 上皮系皮膚悪性腫瘍の治療の課題

（1） 上皮系皮膚悪性腫瘍の治療の現状に記載したように、上皮系皮膚悪性腫瘍は、手術などの局所治療により大部分の患者で治癒が見込める疾患である。しかしながら、局所治療の対象とならない進行期の予後は不良であり、日本においては根治切除不能又は転移性の上皮系皮膚悪性腫瘍に対する有効な標準治療がないことが臨床上の課題といえる。

2.5.1.3 上皮系皮膚悪性腫瘍に対してニボルマブの試験を行ったことを支持する科学的背景

免疫チェックポイント阻害剤の有効性が認められている複数のがん腫（悪性黒色腫、非小細胞肺がん、頭頸部がん等）では、腫瘍遺伝子変異量（TMB）が高値を示すことが知られている[28)]。上皮系皮膚悪性腫瘍の各組織型における TMB-High（TMB≧10 mut/Mb）の患者の割合は、有棘細胞がん及び基底細胞がんでは悪性黒色腫を上回り、皮膚付属器がんでは頭頸部扁平上皮がんを上回ることが報告されている[29)]。また、乳房外パジェット病における TMB は、頭頸部がんと同程度の値であることが報告されている[30)]。さらに、有棘細胞がん、基底細胞がん、乳房外パジェット病及びアポクリン腺がんなどの皮膚付属器がんにおいては、免疫を抑制性に制御するシグナル分子（PD-L1）が高発現していることが報告されており[31)～34)]、上皮系皮膚悪性腫瘍は免疫チェックポイント阻害剤による治療に適した免疫プロファイルを有することが示唆されている。

海外では、有棘細胞がんに対して抗 PD-1 抗体であるセミプリマブ及びペムブロリズマブが、ヘッジホッグシグナル阻害剤の治療歴を有する又は適応とならない基底細胞がんに対してセミプリマブが承認されている。皮膚付属器がんを対象とした臨床試験成績の報告はないが、ペムブロリズマブがアポクリン腺がん及びエクリン汗孔がんに対して奏効した症例報告[35)～37)]があり、抗 PD-1 抗体であるニボルマブも上皮系皮膚悪性腫瘍に対する有効性が期待できるものと考えられる。

以上のことから、上皮系皮膚悪性腫瘍を対象としたニボルマブの医師主導治験が慶應義塾大学により立案された。

2.5.1.4 上皮系皮膚悪性腫瘍を対象としたニボルマブの臨床開発計画

本一変申請の臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示した。根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍を予定される効能又は効果として承認取得するための臨床データパッケージの評価資料は、医師主導日本第II相試験（KCTR-D014 試験、以下 D014 試験）の 1 試験とした。D014 試験では既承認の用法及び用量の下、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者に対する有効性及び安全性が評価された。なお、D014 試験はヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議（ICH）で合意された医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に基づき実施された。

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ

試験の種類 試験番号 （評価／参考）	試験 デザイン	対象患者	用法及び用量	治験薬が投与された被験者数
医師主導日本 第Ⅱ相試験 KCTR-D014 （評価資料）	非盲検 非対照	上皮系皮膚悪性腫瘍	ニボルマブ 480 mg、 Q4W、静脈内投与	31 例

Q4W：4 週間間隔

2.5.1.5　　規制当局との対面助言の経緯

D014 試験の開始に先立ち、慶應義塾大学は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（薬機審長発第 [redacted] 号）を実施し、[redacted]について医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に相談した。慶應義塾大学は、[redacted]案を提示した。また、[redacted]案を提示し、さらに[redacted]案を提示した。その結果、機構より、[redacted]旨の見解を得た。[redacted]との助言を得た。機構からの助言を踏まえ、慶應義塾大学は[redacted]こととした。

その後、D014 試験の成績を基に、小野薬品は 20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（薬機審長発第 [redacted] 号、令和 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を実施した。その際、[redacted]

[redacted]との意見を得た。機構意見を踏まえ、[redacted]本一変申請に至った。

2.5.1.6 希少疾病用医薬品としての指定について

ニボルマブは D014 試験の試験成績に基づき、2023 年 5 月 23 日付で「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品に指定された［指定番号：（R5 薬）第 568 号］。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本一変申請において評価すべき生物薬剤学に関する新たな情報はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本一変申請において評価すべき臨床薬理に関する新たな情報はない。

2.5.4 有効性の概括評価

ニボルマブの上皮系皮膚悪性腫瘍に対する有効性は D014 試験の結果に基づき評価した。

2.5.4.1 試験デザインの概略

D014 試験では、組織診により進行又は再発の上皮系皮膚悪性腫瘍であることが確認され、かつ外科治療及び放射線治療で根治不能な 20 歳以上の患者を対象に、多施設共同、非盲検、非対照の医師主導日本第Ⅱ相試験として、ニボルマブ単剤療法の有効性及び安全性が検討された。なお、化学療法歴のない患者の組入れも可能とされた。

D014 試験はスクリーニング期、治療期及び後観察期からなり、治療期にニボルマブ 480 mg が 4 週間間隔で静脈内投与された（最長 2 年間投与）。投与開始日を起点として 56 日（±14 日）ごとに、コンピュータ断層撮影（CT）などによる画像診断が実施され、治験担当医師により固形がんの治療効果判定基準（RECIST）1.1 版の日本語訳（日本臨床腫瘍研究グループ［JCOG］版）に準じた画像診断（以下、医師判定）が行われた。また、画像データは画像中央解析機関へ提出され、独立した中央判定（以下、中央判定）でも RECIST 1.1 版に準じて判定された。

上皮系皮膚悪性腫瘍に対する標準治療は確立されていないこと、対象疾患の重篤性及び希少性、並びに被験者に対する倫理面を考慮し、D014 試験では対照群は設定されず、非盲検非対照のデザインで実施された。

上皮系皮膚悪性腫瘍患者で奏効が得られることにより病状の悪化を一定期間抑制することが可能であり、臨床的意義があると考えられるため、主要評価項目には奏効率（中央判定）が設定された。奏効率（中央判定）と Clopper-Pearson 法による 95%信頼区間（CI）を算出し、その下限があらかじめ設定された閾値奏効率（5%）を上回るかどうかによって、帰無仮説の棄却を判定することとされた。副次評価項目には奏効率（医師判定）、最良総合効果、無増悪生存期間、全生存期間などが設定された。有効性評価対象集団は full analysis set（FAS）とされた。

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性

D014 試験の FAS 31 例について、患者背景、人口統計学的変数及び他の基準値の特性を［2.7.3.3.1　2）］に示した。

年齢の中央値は 70.0 歳であり、男性が 21 例（67.7%）と多かった。病理診断による組織型は、有棘細胞がん（64.5%）が最も多く、次いで乳房外パジェット病（12.9%）が多かった。日本における根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍の組織型及びその割合は、各組織型の総患者数などを参考にすると有棘細胞がんが 51.7%、乳房外パジェット病が 29.3%、及びその他の上皮系皮膚悪性腫瘍が 19.0%と推定されており[10) 38)]、日本の疫学情報と D014 試験における上皮系皮膚悪性腫瘍の組織型の割合は概ね類似していたと判断している［2.7.3.3.1　3）］。なお、メルケル細胞がん及び皮膚付属器がん（汗腺がん、エクリン汗孔がん及び皮膚粘液がんを除く）の患者は組入れ対象としていたが、登録されなかった。化学療法未治療例は 24 例（77.4%）、既治療例は 7 例（22.6%）であった。PD-L1 の測定は実施されていないため、PD-L1 の発現状況は不明である。

D014 試験において治験実施計画書からの重大な逸脱は認められず、重大な GCP 不遵守もなかった［5.3.5.2-1　10.2］。

2.5.4.3 有効性成績

2.5.4.3.1 有効性成績の要約

D014 試験の主な有効性の結果の要約を表 2.5.4.3-1 に示した。主要評価項目の奏効率（中央判定）［95% CI］は 19.4%［7.5, 37.5］であり、奏効率の 95% CI の下限値は閾値奏効率 5%を上回り、事前に設定した統計仮説を満たした。副次評価項目の奏効期間（中央判定）の中

央値［95% CI］は 7.75 カ月［3.71，-］であり、［2.7.3.3.2　2）（5）］で示したように、奏効例では腫瘍縮小効果の持続が認められた。

表 2.5.4.3-1　主な有効性の結果の要約
解析対象集団：FAS

	全体
N	31
最良総合効果（中央判定）	
CR	0
PR	6 (19.4)
SD	11 (35.5)
PD	9 (29.0)
NE	5 (16.1)
奏効率（中央判定）[95%CI]	19.4 [7.5, 37.5]
病勢制御率（中央判定）[95%CI]	54.8 [36.0, 72.7]
奏効期間（月）中央値（中央判定）[95%CI]	7.75 [3.71, -]

病勢制御率は病勢コントロール率と同義である。

2.5.4.4　有効性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

2.5.4.4.1　前治療歴の有無別の奏効率（中央判定）

D014 試験における化学療法未治療例及び既治療例の奏効率（中央判定）はそれぞれ 25.0%（6/24 例）及び 0.0%（0/7 例）であった。化学療法既治療例では奏効例が認められなかったものの、7 例中 5 例で標的病変の縮小が認められていることから、少数例での検討であり解釈に限界はあるが、化学療法未治療例のみでなく既治療例の上皮系皮膚悪性腫瘍に対しても一定の効果を期待できるものと考えた。［2.7.3.3.3　1）］

2.5.4.4.2　組織型別の有効性の検討

D014 試験における組織型別の奏効率（中央判定）は、有棘細胞がんが 20.0%（4/20 例）、乳房外パジェット病が 25.0%（1/4 例）及び基底細胞がんが 50.0%（1/2 例）であり、汗腺がん、皮膚粘液がん及びエクリン汗孔がんでは奏効例は認められなかった。

上皮系皮膚悪性腫瘍に対して日本で使用可能な薬剤の臨床試験成績を表 2.5.4.4-1 に、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版に記載されている日本で承認されている薬剤、並びに

NCCN ガイドラインに記載されている抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体以外の全身性薬物治療について、国内外で実施された有棘細胞がん及び基底細胞がんの臨床試験成績を表 2.5.4.4-2 及び表 2.5.4.4-3 に、海外で実施されたニボルマブの臨床試験成績及び NCCN ガイドライン[18) 19)]に記載されている抗 PD-1 抗体の臨床試験成績を表 2.5.4.4-4 に示した。なお、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版に皮膚付属器がんに対する全身性の薬物療法の記載はなく、記載されている有棘細胞がんの薬物治療（タキサン製剤による化学療法及び S-1 製剤による化学療法）、基底細胞がんの薬物治療（シスプラチンベースの化学療法）、及び乳房外パジェット病の薬物治療についても前向きに実施された臨床試験成績は報告されていなかった。

以下に、組織型別及び各種抗がん剤の分類別（上皮系皮膚悪性腫瘍に対して日本で使用可能な薬剤）にニボルマブの有効性を検討した。

1） 上皮系皮膚悪性腫瘍に対する有効性

日本では上皮系皮膚悪性腫瘍に対し、皮膚がんに対する効能又は効果を有するペプロマイシン硫酸塩及びブレオマイシン塩酸塩が使用可能である（表 2.5.4.4-1）。ペプロマイシン硫酸塩及びブレオマイシン塩酸塩の添付文書には、それぞれ有効率は 61.4%（43/70 例）[24)] 及び 57.4%（58/101 例）[25)] と記載されているが、いずれも RECIST v1.1 の公表以前に実施された試験の成績であり、有効率の評価方法や組織型及び病期など患者背景の詳細は不明であることから、ニボルマブの奏効率（中央判定）と直接比較して考察することは適切でないと考えられる。

2） 有棘細胞がんに対する有効性

D014 試験における有棘細胞がんに対するニボルマブの奏効率（中央判定）は 20.0%（4/20 例）であり、EGFR 阻害剤（セツキシマブなど）の奏効率は 10～32.1%と報告（表 2.5.4.4-2）されていることから、ニボルマブの効果は同程度であると考えられた。一方、白金製剤を含む多剤併用療法及びイリノテカン塩酸塩水和物の奏効率はそれぞれ 34%及び 39.4%と報告（表 2.5.4.4-1）されており、D014 試験におけるニボルマブの奏効率が数値的に下回っているが、白金製剤を含む多剤併用療法及びイリノテカン塩酸塩水和物の臨床試験は、いずれも RECIST v1.1 の公表以前に実施された試験であることを踏まえると、ニボルマブの奏効率（中央判定）と直接比較して考察することは適切でないと考えられる。なお、D014 試験におけるニボルマブの全生存期間の中央値［95% CI］は未達［10.12, -］、18 カ月時点の生存率：55.2%であり、有棘細胞がんに対する各薬剤の全生存期間の中央値が、白金製剤を含む

多剤併用療法で 14.6 カ月、EGFR 阻害剤（セツキシマブなど）で 11～13.7 カ月であることを踏まえると、ニボルマブによる全生存期間の延長が期待される。

また、海外における有棘細胞がんを対象としたニボルマブ（海外第II相試験）及び NCCN ガイドライン[18)] で推奨されている抗 PD-1 抗体のペムブロリズマブ及びセミプリマブ（海外第II相試験）の奏効率は 35.2～65.2%（表 2.5.4.4-4）であり、ペムブロリズマブは米国で、またセミプリマブは欧米で承認されている。一方、D014 試験における有棘細胞がんにおけるニボルマブの奏効率（中央判定）［95% CI］は 20.0%（4/20 例）［5.7, 43.7］であり、先述の海外第II相試験の結果と比較すると、95% CI の上限（43.7%）は、ペムブロリズマブ及びセミプリマブの奏効率の範囲（35.2～55%、表 2.5.4.4-4 参照）に含まれていた。また、D014 試験における有棘細胞がんの全生存期間の中央値［95% CI］は未達［10.12, -］、12 カ月時点の生存率は 76.7%であったが、ペムブロリズマブ及びセミプリマブの海外第II相試験の 12 カ月時点の生存率は 61.0～75.5%（1 次治療を対象とした 12 カ月時点の生存率：75.5%、2 次治療以降も対象とした 12 カ月時点の生存率：61.0%、73.6%、表 2.5.4.4-4 参照）であり、数値上、ペムブロリズマブ及びセミプリマブと大きな差異はなかった。以上より、ニボルマブは NCCN ガイドラインで推奨されているペムブロリズマブ及びセミプリマブと同程度の有効性が期待できると考える。

以上より、有棘細胞がんに対するニボルマブの有効性は期待できると考える。

3） 有棘細胞がん以外（基底細胞がん、皮膚付属器がん及び乳房外パジェット病）に対する有効性

D014 試験における有棘細胞がん以外（基底細胞がん、皮膚付属器がん及び乳房外パジェット病）に対するニボルマブの奏効率（中央判定）は 18.2%（2/11 例）であり、基底細胞がんが 50.0%（1/2 例）、皮膚付属器がんが 0%（0/5 例）及び乳房外パジェット病が 25.0%（1/4 例）であった［2.7.3.3.3　2）］。

基底細胞がんについて、D014 試験では組入れられた 2 例中 1 例で奏効が認められている。また、海外における基底細胞がんを対象としたニボルマブ（海外第II相試験）の奏効率は 31.2～46%（表 2.5.4.4-4）であることを踏まえると、ニボルマブは基底細胞がんに対して抗腫瘍効果が期待できると考える。なお、海外で承認されているヘッジホッグシグナル阻害剤（vismodegib、sonidegib）の奏効率は 30.8～100%（表 2.5.4.4-3）と報告されているが、ヘッジホッグシグナル阻害剤は日本で承認されていない。

乳房外パジェット病について、D014 試験では組入れられた 4 例中 1 例で奏効が認められ、ニボルマブは乳房外パジェット病に対して抗腫瘍効果が期待できると考える。なお、国内ガイドラインでは、根治切除不能な「Stage IIIb」又は遠隔転移を有する乳房外パジェット病に

対してドセタキセル、5-FU + シスプラチン療法が推奨されているが、国内ではいずれの薬剤も乳房外パジェット病に対する効能又は効果で承認されておらず、前向きな試験成績も存在しない。海外では、NCCN ガイドラインに乳房外パジェット病の治療法は記載されていない。

皮膚付属器がんについて、日本及び海外に治療ガイドラインは存在せず、確立された治療法は存在しない。［2.7.3.3.3　2）］で記載したように、D014 試験において、中央判定では汗腺がん及び皮膚粘液がんで奏効例は認められなかったものの安定（SD）例が認められ、いずれも標的病変の腫瘍縮小が確認されている。エクリン汗孔がんについて、中央判定ではいずれの患者も進行（PD）と判定されたが、医師判定では SD 例及び標的病変の縮小例が認められている。また、有棘細胞がんと有棘細胞がん以外（基底細胞がん、皮膚付属器がん及び乳房外パジェット病）で標的病変の腫瘍径和の最大変化率及び変化率の推移を比較すると、中央判定及び医師判定に関わらず同じ傾向であったことから、D014 試験において奏効例が認められなかった理由は登録例数が少ないためと考えられた。また公表情報より、基底細胞がんで 4 例[39)～42)]、汗腺がん[43)]及びアポクリン腺がん[44)]で各 1 例のニボルマブ投与による奏効例又は腫瘍縮小例が報告されている。さらに、未公表情報であるが、[redacted]。このようにニボルマブは皮膚付属器がんの複数の組織型に対して抗腫瘍効果が確認されている。

上皮系皮膚悪性腫瘍は免疫チェックポイント阻害剤による治療に適した免疫プロファイルを持っていることが示唆されており、複数の組織型でニボルマブによる抗腫瘍効果が確認されていることを踏まえると、ニボルマブの有棘細胞がん以外に対する有効性は期待できると考える。

以上より、有棘細胞がんについて、ニボルマブは NCCN ガイドラインで推奨されているペムブロリズマブ及びセミプリマブと同程度の効果を有し、基底細胞がん、乳房外パジェット病、皮膚付属器がんに対しても腫瘍縮小効果が確認されていることを踏まえると、上皮系皮膚悪性腫瘍に対するニボルマブの有効性は期待できると考える。

表 2.5.4.4-1　上皮系皮膚悪性腫瘍に対して日本で使用可能な薬剤の臨床試験成績

論文	薬剤	症例数/組織型	Primary endpoint	Secondary endpoint	分類	国
（添付文書）	ペプロマイシン硫酸塩	70/（皮膚がん）	有効率 61.4%	—	殺細胞性抗がん剤	日本
（添付文書）	ブレオマイシン塩酸塩	101/（皮膚がん）	有効率 57.4%	—	殺細胞性抗がん剤	日本
池田重雄 他. 1993[45]	イリノテカン塩酸塩水和物	33/CSCC	RR 39.4% (CR 6.1%, PR 33.3%)	CR 持続期間 40 d、46 d PR 持続期間（中央値） 36 d	殺細胞性抗がん剤	日本
Shin DM, et al. 2002[46]	Interferon alfa, Retinoic acid, Cisplatin	35/CSCC	RR 34% (CR 17%, PR 17%)	RR (locally advanced 67%, metastatic 17%) mOS 14.6 m mDOR 9 m	殺細胞性抗がん剤	日本以外

CSCC：有棘細胞がん、RR：奏効率、CR：完全奏効、PR：部分奏効、d：日、mOS：全生存期間中央値、m：月、mDOR：奏効期間中央値

表 2.5.4.4-2　国内ガイドラインに記載されている有棘細胞がんに対する薬物治療の国内外で実施された前向き臨床試験成績

論文	薬剤	症例数	Primary endpoint	Secondary endpoint	分類	国
Shin DM, et al. 2002[46]	Interferon alfa, Retinoic acid, Cisplatin	35	RR 34% (CR 17%, PR 17%)	RR (locally advanced 67%, metastatic 17%) mOS 14.6 m mDOR 9 m	殺細胞性抗がん剤	日本以外
Maubec E, et al. 2011[47]	Cetuximab	36	DCR 69%	RR 28% mPFS 4.1 m mean OS 8.1 m mDOR 6.8 m	EGFR 阻害剤	日本以外
William WN, et al. 2017[48]	Gefitinib	37	RR 16% (CR 0%, PR 16%)	mPFS 3.8 m mOS 12.9 m mDOR 31.4 m	EGFR 阻害剤	日本以外
Foote MC, et al. 2014[49]	Panitumumab	16	RR 31% (CR 13%, PR 19%)	mPFS 8 m mOS 11 m mDOR 6 m	EGFR 阻害剤	日本以外
Gold KA, et al. 2018[50]	Erlotinib	29	RR 10% (CR 0%, PR 10%)	mPFS 4.7 m※ mOS 13 m※	EGFR 阻害剤	日本以外
Necchi A, et al. 2017[51]	Dacomitinib	28	RR 32.1% (CR 3.6%, PR 28.6%)	mPFS 4.1 m mOS 13.7 m	EGFR 阻害剤	日本以外
Cavalieri S, et al. 2018[52]	Dacomitinib	42	RR 28% (CR 2%, PR 26%)	mPFS 6 m mOS 11 m mDOR 10.3 m	EGFR 阻害剤	日本以外

CR：完全奏効、PR：部分奏効、RR：奏効率、mOS：全生存期間中央値、m：月、mDOR：奏効期間中央値、DCR：病勢コントロール率、mPFS：無増悪生存期間中央値
※：文献における本文及び Kaplan-Meier 曲線の図に記載されていた数値が異なっていた。表 2.5.4.4-2 では本文に記載されていた数値を記載した。Kaplan-Meier 曲線の図に記載されていた mPFS 及び mOS はそれぞれ 4.8 カ月及び 14.9 カ月であった。

表 2.5.4.4-3　国内ガイドラインに記載されている基底細胞がんに対する薬物治療の国内外で実施された前向き臨床試験成績

論文	薬剤	症例数	Primary endpoint	Secondary endpoint	分類	国
Basset-Séguin N, et al. 2017[53]	Vismodegib	1215	(Safety)	RR 66.2% (CR 31.4%, PR 34.9%) mPFS 22.1 m mDOR 22.7 m RR (metastatic 36.9%, locally advanced 68.5%) mPFS (metastatic 13.1 m, locally advanced 23.2 m) mDOR (metastatic 13.9 m, locally advanced 23.0 m)	ヘッジホッグシグナル阻害剤	日本以外
Sekulic A, et al. 2017[54]	Vismodegib	104	RR (metastatic 48.5%［CR 0%, PR 48.5%］), RR (locally advanced 60.3%［CR 31.7%, PR 28.6%］)	mPFS (metastatic 9.3 m, locally advanced 12.9 m) mOS (metastatic 33.4 m, locally advanced NE) mDOR (metastatic 14.8 m, locally advanced 26.2 m)	ヘッジホッグシグナル阻害剤	日本以外
Chang AL, et al. 2014[55]	Vismodegib	119	RR (metastatic 30.8%［CR 5.1%, PR 25.6%］), locally advanced 46.4%［CR 10.7%, PR 35.7%］)	—	ヘッジホッグシグナル阻害剤	日本以外
Mastronardi L. 2022[56]	Vismodegib	9※1	RR 100% (CR 55.6%, PR 44.4%)	DFS rate 20.8 m	ヘッジホッグシグナル阻害剤	日本以外
Fosko SW,et al. 2020[57]	Vismodegib	27	RR 61.5% (CR 20%, PR 41.5%)	—	ヘッジホッグシグナル阻害剤	日本以外
Sternfeld A, et al. 2020[58]	Vismodegib	11	RR 90.9% (CR 54.5%, PR 36.4%)	—	ヘッジホッグシグナル阻害剤	日本以外
Kahara A, et al. 2021[59]	Vismodegib	34	RR 85% (CR 56 %, PR 29%)	—	ヘッジホッグシグナル阻害剤	日本以外

論文	薬剤	症例数	Primary endpoint	Secondary endpoint	分類	国
Dummer R, et al. 2020[60]	Sonidegib	230	RR (metastatic 200 mg 8%, 800 mg 17%) RR (locally advanced 200 mg 46.1%, 800 mg 56%)	mPFS (metastatic 200 mg 13.1 m, 800 mg 11.1 m) mPFS (locally advanced 200 mg 22.1 m, 800 mg 24.9 m) mDOR (metastatic 200 mg 24.0 m, 800 mg NE) mDOR (locally advanced 200 mg 26.1 m, 800 mg 23.3 m)	ヘッジホッグシグナル阻害剤	日本以外
Danial C, et al. 2016[61]	Sonidegib	9※2	RR 0%	—	ヘッジホッグシグナル阻害剤	日本以外

RR：奏効率、CR：完全奏効、PR：部分奏効、NE：推定不能、DFS rate：Disease Free Survival rate、mOS：全生存期間中央値、m：月、mPFS：無増悪生存期間中央値、mDOR：奏効期間中央値
※1：眼周囲又は眼窩の局所進行例が対象であった。
※2：一次治療又は二次治療で vismodegib が不応であった患者が対象であった。

表 2.5.4.4-4　上皮系皮膚悪性腫瘍に対するニボルマブ及び NCCN ガイドラインに記載されている抗 PD-1 抗体の臨床試験成績

論文	薬剤	症例数/組織型	Primary endpoint	Secondary endpoint	分類	国
Munhoz RR, et al. 2022[62]	ニボルマブ	24/CSCC※1	RR 58.3%	mPFS 12.7 m mOS 20.7 m mDOR NR	抗 PD-1 抗体	ブラジル
Lang R, et al. 2022[63]	ニボルマブ	31/CSCC※2	RR 65.2%	mPFS 11.1 m mOS NR	抗 PD-1 抗体	オーストリア
Maubec E, et al. 2020[64]	ペムブロリズマブ	39/CSCC※1	RR 41% (CR 8%, PR 33%)	mPFS 6.7 m mOS 25.3 m mDOR NR 1y-OS rate 75.5%	抗 PD-1 抗体	フランス
Hughes BGM, et al. 2021[65] #	ペムブロリズマブ	159/CSCC (total)※2 105/CSCC (R/M) 54/CSCC (LA)	RR (total) 40.3% (CR 12.6%, PR 27.7%) RR (R/M) 35.2% (CR 10.5%, PR 24.8%) RR (LA) 50.0% (CR 16.7%, PR 33.3%)	mPFS (total 7.8 m, R/M 5.7 m, LA NR) mOS (total 26.4 m, R/M 23.8 m, LA NR) mDOR (total NR, R/M NR, LA NR) 1y-OS rate (total 65.1%, R/M 61.0%, LA 73.6%)	抗 PD-1 抗体	欧州、米国等（日本以外）
Yushak ML, et al. 2019[66]	ペムブロリズマブ	11/CSCC	RR 55% (CR 18%, PR 36%)	—	抗 PD-1 抗体	米国
Rischin D, et al. 2021[67]	セミプリマブ	193/CSCC (total)※2 59/CSCC (M Q2W) 56/CSCC (M Q3W) 78/CSCC (LA)	RR (total) 46.1% (CR 16.1%, PR 30.1%) RR (M Q2W) 50.8% (CR 20.3%, PR 30.5%) RR (M Q3W) 42.9% (CR 16.1%, PR 26.8%) RR (LA) 44.9% (CR 12.8%, PR 32.1%)	RR (1st line 48.4%, 2nd line~ 41.5%) mPFS (total) 18.4 m mOS (total) NR mDOR (total) NR 2y-OS rate (total) 73.3%	抗 PD-1 抗体	欧州、米国等（日本以外）

Schenk KM, et al. 2022[68]	ニボルマブ	13/BCC※2	RR 46%	—	抗 PD-1 抗体	米国
Véron M, et al. 2022[69]	ニボルマブ	32/BCC※3	RR 31.2% (CR 12.5%, PR 18.8%)	mPFS 10.8 m mOS NR 1y-OS rate 95%	抗 PD-1 抗体	フランス
Stratigos AJ, et al 2021[70]	セミプリマブ	84/BCC※3	RR 31% (CR 6%, PR 25%)	mPFS 19 m mOS NR mDOR NR	抗 PD-1 抗体	欧州、米国等（日本以外）

CSCC：有棘細胞がん、R/M：再発又は転移性、LA：局所進行性、M：転移性、Q2W：3 mg/kg 2 週間間隔、Q3W：350 mg 3 週間間隔、BCC：基底細胞がん、RR：奏効率、CR：完全奏効、PR：部分奏効、mPFS：無増悪生存期間中央値、mOS：全生存期間中央値、mDOR：奏効期間中央値、1y-OS rate：1 年（12 カ月）生存率、2y-OS rate：2 年（24 カ月）生存率、NR：未達、m：月

#：対面助言相談資料で記載した報告（Grob JJ, et al. 2020）と同一の試験について、最新の成績の報告に差替えた。

※1：1 次治療対象、※2：1 次治療及び 2 次治療以降対象、※3：2 次治療以降対象

2.5.4.5 ニボルマブによる奏効又は病勢コントロールが得られることの意義の検討

上皮系皮膚悪性腫瘍（メルケル細胞がんは除く）は、皮膚の表皮由来の細胞が癌化したものであり、がん細胞が表皮内に留まっているうちは転移しないが、疾患が進行し真皮にまで浸潤すると血管やリンパ節を通じてがん細胞が転移する可能性がある。慶應義塾大学が実施した D014 試験の被験者においても、肺、肝臓、膵臓（膵頭部）、副腎、皮膚、リンパ節の各部位等に転移病変が認められた。上皮系皮膚悪性腫瘍の患者では、皮膚病変及び転移部位の病変に起因した種々の随伴症状が発現する。皮膚病変は疼痛、又は潰瘍形成等を伴うことから、QOL を低下させる要因となり[67) 71)]、薬物療法による皮膚病変の改善が報告されている[67) 72)~74)]。また、薬物療法による腫瘍縮小例において、出血及び疼痛の改善[75)]、Global Health Status/QOL 及び疼痛スコアの改善[67)]、並びに腫瘍塞栓によるリンパ浮腫及び骨転移による疼痛の改善又は軽快等が報告されている[76)]。上皮系皮膚悪性腫瘍での報告はないが、肺病変を有する非小細胞肺がん患者は随伴症状として胸痛や呼吸困難等の症状を来すことが知られ[77)]、奏効が得られることにより疾患進行に伴う随伴症状の緩和が期待できることが報告されている[78) 79)]。

その他、上皮系皮膚悪性腫瘍での報告ではないが、肝臓に病変がある場合については、肝細胞がんで多く認められる倦怠感や腹水[77)]、膵臓（膵頭部）に病変がある場合については、黄疸、食欲不振及び皮膚の掻痒感[80) 81)]、リンパ節に病変がある場合については、リンパ腫で認められる疼痛や浮腫[82) 83)]等の症状を来すことが報告されており、病勢コントロールが得られることにより先述の随伴症状の抑制、発症又は増悪の遅延が期待される。以上より、上皮系皮膚悪性腫瘍患者においてニボルマブにより奏効又は病勢コントロールが得られることは随伴症状の発症の阻止又は遅延、あるいは既に発症している随伴症状の改善に繋がり、奏効又は病勢コントロールが得られること自体に臨床的意義があると考えられる。

D014 試験では、中央判定及び医師判定においてそれぞれ 31 例中 6 例及び 8 例に奏効が認められた。被験者ごとの治療継続期間、奏効時点、増悪時点、死亡時点及びデータカットオフ時点における中央判定及び医師判定別の治療継続状況［2.7.3.4 図 2.7.3.4-1］より、奏効例では、医師判定の 1 例（中央判定では SD）を除き、データカットオフ時点の治療継続（中央判定：3 例、医師判定：3 例）又は生存（中央判定：6 例、医師判定：7 例）が確認されている。ニボルマブの特徴として長期にわたる腫瘍縮小効果の持続が知られており[84)]、ニボルマブによる奏効が得られれば、その状態を長期にわたって維持することが期待される。実際に、他のがん腫ではあるものの、全生存期間の延長効果を検証した試験の解析において、奏効例ではより高い全生存期間の延長効果が示されている[85)~87)]。以上を踏まえると、ニボルマブによる奏効が得られることにより全生存期間の延長が期待できると考える。

また、中央判定において奏効は認められなかったものの SD が確認された 11 例の全生存期間の中央値は 16.85 カ月（95% CI［10.12, -］）であった。医師判定においては、奏効は認められなかったものの、SD が確認された 12 例の全生存期間の中央値は 16.85 カ月（95% CI［8.77, -］）であった。中央判定で SD が確認された 11 例及び医師判定で SD が確認された 12 例のうち、いずれの評価においても 6 例（5 例が同一症例）はデータカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において治療継続中又は生存中であり、そのうち中央判定では 2 例、医師判定では 3 例で 18 カ月以上の長期生存が確認された。少数例であること、及び試験間比較であるため解釈には注意が必要であるが、有棘細胞がんに対して国内ガイドラインに記載されている未承認薬も含め、全生存期間の中央値が 11～14.6 カ月[46) 48) 49) 52)]であることを考えると、D014 試験で奏効は認められなかったものの SD が確認された症例においても、長期生存を示唆する結果が得られていると考える。

以上より、上皮系皮膚悪性腫瘍患者においてニボルマブによる奏効又は病勢コントロールが得られることは、随伴症状の発症の阻止又は遅延、あるいは既に発症している随伴症状の改善に繋がること、並びに腫瘍縮小効果の持続による延命効果が期待できると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概観

ニボルマブの上皮系皮膚悪性腫瘍患者における安全性は D014 試験の結果に基づき評価した。安全性の評価方法は［2.7.4.1.1.2］に記載したが、既承認の効能又は効果の評価に利用した臨床試験の評価方法から特筆すべき変更は行われていない。安全性の評価対象は、治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団（SAF）とされた。有害事象名の読み替えには、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver 24.1J が用いられ、有害事象の重症度判定には、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver 4.0 日本語訳が用いられた。有害事象の集計は、治験薬の初回投与後から治療期（治験薬の投与期間中）の終了 28 日後、後治療開始日又は治験中止日のいずれか早い方の日までに発現した全ての事象が対象とされた。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

D014 試験では 31 例の上皮系皮膚悪性腫瘍患者にニボルマブ 480 mg が 4 週間間隔で静脈内投与された。投与期間は最長 2 年間とされた。投与回数の中央値（最小値～最大値）は 6（1～20）回、相対用量強度の平均値（標準偏差）は 100.49%（6.26%）であった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の要約

D014 試験の有害事象及び副作用の発現頻度の要約を表 2.5.5.3-1 に示した。

表 2.5.5.3-1 有害事象及び副作用の発現頻度の要約
解析対象集団：SAF

項目	N = 31	
	発現例数	発現率
有害事象	29	93.5
副作用	18	58.1
重篤な有害事象	6	19.4
重篤な副作用	4	12.9
Grade 3以上の有害事象	9	29.0
Grade 3以上の副作用	4	12.9
投与中止に至った有害事象	2	6.5
投与中止に至った副作用	0	0.0
休薬に至った有害事象	2	6.5
休薬に至った副作用	1	3.2
死亡に至った有害事象	1	3.2
死亡に至った副作用	0	0.0
死亡例数	13	41.9

出典［5.3.5.2-1（D014 試験 表 12-1 改変）］

ニボルマブが投与された 31 例の被験者において、有害事象は 29 例（93.5%）、副作用は 18 例（58.1%）に認められた。3 例以上に認められた有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.5.5.3-2 及び表 2.5.5.3-3 に示した。

表 2.5.5.3-2　発現者数が 3 例以上の有害事象
解析対象集団：SAF

	N = 31			
	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
発熱	7	22.6	1	3.2
副腎機能不全	5	16.1	0	
甲状腺機能低下症	5	16.1	0	
貧血	4	12.9	1	3.2
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4	12.9	0	
便秘	4	12.9	0	
甲状腺機能亢進症	4	12.9	1	3.2
そう痒症	4	12.9	0	
湿疹	3	9.7	0	
不眠症	3	9.7	0	
倦怠感	3	9.7	0	
悪心	3	9.7	0	

Any AEs were coded by using MedDRA ver 24.1J.
出典［5.3.5.2-1（D014 試験 表 12-5 改変）］

表 2.5.5.3-3　発現者数が 3 例以上の副作用

	N = 31			
	Any grade		Grade3-5	
Preferred Term	発現例数	発現率	発現例数	発現率
血中甲状腺刺激ホルモン減少	4	12.9	0	
甲状腺機能亢進症	4	12.9	1	3.2
甲状腺機能低下症	3	9.7	0	
発熱	3	9.7	1	3.2

Any AEs were coded by using MedDRA ver 24.1J.
出典［5.3.5.2-1（D014 試験 表 12-6 改変）］

ニボルマブが投与された 31 例の被験者において、死亡例は 13 例（41.9%）に認められ、死亡理由は原病死 12 例（38.7%）及び急性呼吸窮迫症候群 1 例（3.2%）であった。報告された死亡に至った有害事象は急性呼吸窮迫症候群 1 例（3.2%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 6 例（19.4%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、甲状腺機能亢進症／髄内釘挿入、口内炎、発熱、間質性肺疾患、腫瘍出血及び急性呼吸窮迫症候群／肝機能異常各 1 例（3.2%）であった。このうち、甲状腺機能亢進症、発熱、間質性肺疾患及び肝機能異常については治験薬との因果関係が否定されなかった。

Grade 3 以上の有害事象は 9 例（29.0%）に認められた。認められた Grade 3 以上の有害事象は、甲状腺機能亢進症、髄内釘挿入、口内炎、発熱、疼痛、サイトメガロウイルス感染、

尿路感染、高カルシウム血症、高血糖、低アルブミン血症、食欲減退、貧血、汎血球減少症、間質性肺疾患、腫瘍出血、急性呼吸窮迫症候群及び肝機能異常各 1 例（3.2%）であった。このうち、甲状腺機能亢進症、発熱、食欲減退、間質性肺疾患及び肝機能異常については治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（6.5%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、高カルシウム血症及び急性呼吸窮迫症候群各 1 例（3.2%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の休薬に至った有害事象は 2 例（6.5%）に認められた。認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、副腎機能不全、甲状腺機能低下症、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、心房細動、便秘、口内炎、肝機能異常、サイトメガロウイルス感染、口腔カンジダ症、尿路感染、細菌感染及び低アルブミン血症各 1 例（3.2%）であった。このうち、肝機能異常は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.5.5.3.2 上皮系皮膚悪性腫瘍患者で新たに認められたニボルマブの未知の副作用の検討

上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象とした D014 試験で認められた副作用、及びニボルマブ単独投与の既承認適応症の主たる治験［2.7.4.2.1.6］で報告された副作用を比較し、上皮系皮膚悪性腫瘍患者で新たに認められたニボルマブの未知の副作用を確認した。D014 試験で認められた副作用（MedDRA PT）は、全て既承認適応のがん腫で認められている副作用であった。

2.5.5.4 臨床検査値

D014 試験において、Grade 判定が可能な臨床検査値の異常変動について、臨床的に問題となる変動は有害事象として報告された。血液学的検査に関連する Grade 3 以上の有害事象は、貧血及び汎血球減少症各 1 例（3.2%）であった。また、血液生化学的検査に関連する Grade 3 以上の有害事象は、高カルシウム血症、高血糖、低アルブミン血症及び肝機能異常各 1 例（3.2%）であった。貧血、高カルシウム血症、高血糖、低アルブミン血症及び肝機能異常はニボルマブの添付文書の「8 重要な基本的注意」若しくは「11.2 その他の副作用（単独投与）の発現率 1～5%未満又は 1%未満」に記載して注意喚起している事象であった。汎血球減少症は赤血球、白血球及び血小板をモニターすることにより、リスク管理が可能と考える。

2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目として、バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数及び体温）、体重、12 誘導心電図、胸部 X 線、妊娠検査及び米国東海岸がん臨床研究グループ（ECOG）performance status（PS）などについてモニタリングされた。これらの観察項目について、臨床的に問題となる変動が認められた場合は、有害事象として報告された。これらの観察項目において、有害事象として報告された変動又は変化以外にニボルマブにおけるリスクを示唆する結果は得られていない。

2.5.5.6 安全性に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響の検討

D014 試験の有害事象及び副作用の発現頻度についてサブグループ解析を行った。層別因子は奏効率のサブグループ解析と同様に、性別、年齢、ECOG PS、癌腫、病期、原疾患の原発部位（診断時）、がんに対する治療歴（手術歴、放射線治療歴及び抗がん剤治療歴）とした。各サブグループに含まれる被験者数が少なく、対象者数に偏りがあること、又は認められた事象の発現数が少ないことから、結果の解釈には限界があるが、ニボルマブ投与時の安全性に懸念のある因子は認められていないと考えられる［2.7.4.5.1］。

2.5.5.7 過量投与、依存症及び乱用の可能性のリスク

ニボルマブの重大な過量投与の報告はない。なお、ニボルマブは日本第I相試験（ONO-4538-01 試験）において最大 20 mg/kg の投与経験があるが、用量制限毒性に該当する有害事象は認められなかった。

ニボルマブの薬物乱用の報告はない。ニボルマブはがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が患者に静脈内投与する薬剤であり、薬物乱用の可能性は極めて低いと考えられる。

2.5.5.8 市販後データ

日本におけるニボルマブの使用患者数について、2014 年 7 月 4 日（日本での製造販売承認）から 2018 年 7 月 3 日までの使用成績調査の登録患者数は 28,422 例であった。また、2018 年 7 月から 2022 年 3 月及び 2022 年 4 月から 2022 年 9 月までの IQVIA のデータから算出した推定使用患者数を加えると、2022 年 9 月 30 日までの使用患者数は、[redacted] 例と推定される。日本以外の全世界におけるニボルマブの使用患者数は、2014 年 12 月 22 日（米国での販売承認）から 2022 年 9 月 30 日までの IQVIA のデータから、[redacted] 例と推定される。以上より、日本を含む全世界におけるニボルマブの使用患者数は [redacted] 例と推定される（小野薬品及び BMS 社主導の臨床試験、並びに拡大アクセスプログラム／コンパッショネートユースプログラムによる投与患者は除く）。

市販後に報告されたニボルマブの副作用（SOC 及び PT）について、2022 年 7 月 4 日から 2023 年 1 月 3 日の調査期間の件数及び 2023 年 1 月 3 日までの累積件数を［5.3.6-1 Appendix 3］に示した。なお、重篤な副作用には、個別症例安全性報告（ICSR）の自発的な報告並びに非介入試験及びその他の依頼に基づく非自発的な報告が含まれる（非重篤な副作用は ICSR の自発的な報告のみ）。ICSR の自発的な報告の副作用には、医療従事者、消費者、文献及び規制当局からの報告が含まれる。また、調査期間の副作用情報には、初回報告からの全ての事象に加え、報告期間内に情報入手し、新たに追跡調査対象例に追加された事象も含まれる。

当該調査期間中に、ニボルマブの既知のベネフィット・リスクプロファイルに重大な変化をもたらす新たなリスク及び安全性上の懸念はなく、ニボルマブの安全性プロファイルは、企業中核データシート（CCDS［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け］）に記載した既知のプロファイル及び過去の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）の所見ともおおむね一致していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.2 で記載したとおり、上皮系皮膚悪性腫瘍とは、皮膚の上皮系腫瘍として系統別分類される有棘細胞がん、基底細胞がん、乳房外パジェット病、皮膚付属器がん（汗腺がん、脂腺がん、毛包がんなど）及びメルケル細胞がんのことである[3) 4)]。なお、メルケル細胞がんは真皮表皮接合部に発生する侵攻性の神経内分泌がんであり[5)]、WHO 分類では皮膚原発神経内分泌がんとも定義されている[2)]。

日本における上皮系皮膚悪性腫瘍の患者数は約 25,000 人と推計されており、希少な疾患である。上皮系皮膚悪性腫瘍は、手術などの局所治療により大部分の患者で治癒が見込める疾患であり、基底細胞がんの 90～99%及び有棘細胞がんの約 90%の患者は手術療法を中心とした局所療法で治癒する[12) 13)]。ただし、2000 年以降に集計された有棘細胞がんに関する 2 件の病期別の 5 年生存率は、0 期及び I 期がいずれも 100%、II期が 81.5%及び 79.3%、III期が 57.6%及び 34.4%、IV期がいずれも 0%とされており[14) 15)]、根治切除不能な進行・再発例の予後は不良である。また、転移性の基底細胞がんの全生存期間の中央値は 10.0 カ月[16)]、乳房外パジェット病の全生存期間の中央値は 1.5 年[17)]と報告されており、いずれも進行期の予後は不良である。上皮系皮膚悪性腫瘍に対する標準治療は確立されていないことから、既存の治療では十分な治療効果が望めないアンメットメディカルニーズの高い疾患である。

2.5.6.1.2 現行の治療

上皮系皮膚悪性腫瘍の大部分は手術などの局所治療により治癒が見込める一方で、根治切除不能な進行・再発例に対しては薬物治療が中心となる。日本では薬物治療として、皮膚がんに対する効能又は効果を有するペプロマイシン硫酸塩及びブレオマイシン塩酸塩が上皮系皮膚悪性腫瘍に対して、イリノテカン塩酸塩水和物が有棘細胞がんに対して使用可能である。一方、2.5.1.2 で記載したとおり、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン [12] において、ペプロマイシン硫酸塩及びブレオマイシン塩酸塩単剤の記載はなく、有棘細胞がんに対してイリノテカン塩酸塩水和物単剤の記載はあるものの、標準治療とは位置付けられていない。

以上より、皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン [12] を踏まえると、日本で使用可能な上皮系皮膚悪性腫瘍に対する標準治療は存在しない。

なお、国内未承認・適応外ではあるが、海外では、有棘細胞がんに対して抗 PD-1 抗体のセミプリマブ及びペムブロリズマブが、基底細胞がんに対して抗 PD-1 抗体のセミプリマブ、並びにヘッジホッグシグナル阻害剤の vismodegib 及び sonidegib が効能又は効果を有しており、NCCN ガイドライン [18)~20)] で推奨されている。

2.5.6.2 ベネフィット

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象とした D014 試験において、主要評価項目であるニボルマブの奏効率（中央判定）は、表 2.5.4.3-1 に示したように 19.4%（95% CI［7.5, 37.5］）であり、奏効率の 95% CI の下限値は、プラセボの奏効率を自然経過の目安 [88)] として設定した閾値奏効率 5.0%を上回った。また、副次評価項目である奏効率（医師判定）は、25.8%（95% CI［11.9, 44.6］）であり、中央判定の結果と大きな差はなかった。

2.5.4.4.1 に示したように、化学療法未治療例及び既治療例の奏効率（中央判定）はそれぞれ 25.0%（6/24 例）及び 0.0%（0/7 例）であった。少数例での検討であり解釈に限界はあるが、奏効例が認められなかった化学療法既治療例においても、7 例中 5 例で標的病変の縮小が認められていることから、化学療法未治療例のみでなく既治療例の上皮系皮膚悪性腫瘍に対しても一定の効果を期待できると考えられる。

2.5.4.4.2 に示したように、組織型別の奏効率（中央判定）は、有棘細胞がんが 20.0%（4/20 例）、皮膚付属器がんが 0%（0/5 例）、乳房外パジェット病が 25.0%（1/4 例）及び基底細胞がんが 50.0%（1/2 例）であった。さらに、公表情報より基底細胞がんで 4 例 [39)~42)]、汗腺がん [43)] 及びアポクリン腺がん [44)] で各 1 例の奏効例又は腫瘍縮小例が報告され、また未公表情報ではあるが希少がん患者に治療薬を提供することを目的に開始された国立がん研究センター中央病院主導の MASTER KEY プロジェクトの副試験（ROLL 試験、JMACCT

ID：JMA-IIA00345）において、乳房外パジェット病及び汗腺がんでニボルマブの投与により各 1 例の奏効例が確認されている。このように上皮系皮膚悪性腫瘍に分類される複数の組織型に対してニボルマブの抗腫瘍効果が確認されている。さらに、海外では同種薬であるペムブロリズマブ及びセミプリマブが有棘細胞がんに対して、またセミプリマブが基底細胞がんに対して承認されており標準治療と位置付けられている。

以上より、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍に対してニボルマブを投与することで、薬物治療歴の有無及び組織型を問わず、一定の腫瘍縮小効果が確認され、また、同種薬が海外で一部の組織型に対して標準治療と位置付けられていることから、ニボルマブ投与による有効性は期待できると考えられる。

次に、上皮系皮膚悪性腫瘍患者において奏効又は病勢コントロールが得られることの臨床的意義について、臨床症状の改善の観点から説明する。

上皮系皮膚悪性腫瘍（メルケル細胞がんは除く）は、皮膚の表皮由来の細胞が癌化したものであり、がん細胞が表皮内に留まっているうちは転移しないが、疾患が進行し真皮にまで浸潤すると血管やリンパ節を通じてがん細胞が転移する可能性がある。慶應義塾大学が実施した D014 試験の被験者においても、肺、肝臓、膵臓（膵頭部）、副腎、皮膚、リンパ節の各部位等に病変が認められた。転移性の上皮系皮膚悪性腫瘍の患者では、皮膚病変以外に転移部位の病変に起因した種々の随伴症状が発現する。2.5.4.5 に示したように、上皮系皮膚悪性腫瘍患者においてニボルマブにより奏効又は病勢コントロールが得られることは随伴症状の発症の阻止又は遅延、あるいは既に発症している随伴症状の改善に繋がり、奏効又は病勢コントロールが得られること自体に臨床的意義があると考えられる。

また、2.5.4.5 に示したように、医師判定において奏効と判定された 1 例（中央判定では SD）を除き、D014 試験の奏効例ではデータカットオフ時点の治療継続（中央判定：3 例、医師判定：3 例）又は生存（中央判定：6 例、医師判定：7 例）が確認されている。また、ニボルマブの特徴として長期にわたる腫瘍縮小効果の持続が知られており [84)]、他のがん腫ではあるものの、ニボルマブによる全生存期間の延長効果を検証した試験の解析において、奏効例ではより高い全生存期間の延長効果が示されている [85)~87)]。さらに、D014 試験では、中央判定において奏効は認められなかったものの SD が得られた症例（11/31 例）において、全生存期間の中央値は 16.85 カ月（95% CI［10.12, -］）であり、少数例かつ試験間比較のため注意は必要であるものの、有棘細胞がんの疫学情報と比較して長期生存を示唆する結果が得られている。これらを踏まえると、上皮系皮膚悪性腫瘍患者においても、ニボルマブによる腫瘍縮小効果の持続により延命効果が期待できると考えられる。

以上より、D014 試験において上皮系皮膚悪性腫瘍患者に対して薬物治療歴の有無、及び組織型を問わず、ニボルマブ投与による一定の有効性が確認されたと考える。

2.5.6.3 リスク

ニボルマブは日本では 2014 年 7 月に承認され、現在、悪性黒色腫、非小細胞肺がん、腎細胞がん、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、胃がん、悪性胸膜中皮腫、食道がん、MSI-High を有する結腸・直腸がん、原発不明がん及び尿路上皮がんに関する効能又は効果が承認されている。

これまでに得られた臨床試験及び市販後のデータから特定された重要なリスクとして、間質性肺疾患、重症筋無力症・心筋炎・筋炎・横紋筋融解症、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、1 型糖尿病、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害・下垂体機能障害・副腎障害）、神経障害、腎障害、脳炎、重度の皮膚障害、静脈血栓塞栓症、Infusion reaction、重篤な血液障害、血球貪食症候群、結核、膵炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎、及び臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用が特定されている。また、重要な潜在的リスクとして、過度の免疫反応、胚胎児毒性、心臓障害（心房細動・徐脈・心室性期外収縮等）、赤芽球癆、腫瘍出血、瘻孔及びニボルマブ投与後の同種造血幹細胞移植に関連する重度の合併症発現リスクの増加（造血器腫瘍）が特定されている。

D014 試験において、上記のニボルマブのリスクに関連する死亡に至った副作用は認められなかった。重篤な副作用として甲状腺機能亢進症、発熱、間質性肺疾患、及び肝機能異常各 1 例が認められたが、新たにニボルマブの添付文書の「重大な副作用」に追記すべきと考えられる事象はなかった。また、既承認適応のがん腫の主たる試験では認められておらず、D014 試験で 2 例以上に認められた新たな副作用はなかった。

以上、D014 試験において、上皮系皮膚悪性腫瘍患者で認められた副作用は、ニボルマブの既承認の効能又は効果で注意が必要と判断されているリスクの範疇であり、早期に診断し、適切な治療を行うことで管理可能であると判断した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者を対象とした D014 試験において、主要評価項目である有効性解析対象集団 31 例におけるニボルマブの奏効率（中央判定）［95% CI］は 19.4%［7.5, 37.5］であり、奏効率（中央判定）の 95% CI の下限値は閾値奏効率 5%を上回った。D014 試験に登録された組織型のうち、エクリン汗孔がんを除きニボルマブ投与による奏効又は腫瘍縮小効果が認められ、エクリン汗孔がんについても医師判定では SD 例及び標的病変の縮小例が認められていた。また、化学療法既治療例で奏効は認めな

かったものの、未治療例及び既治療例のいずれにおいても腫瘍縮小効果が確認された。さらに、国内外の医師主導試験及び症例報告においてニボルマブの各組織型に対する腫瘍縮小効果が報告されている。ニボルマブによる病変部位の腫瘍縮小又は病勢コントールが認められることは根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者の随伴症状の改善、あるいは発症の阻止又は遅延に繋がり、かつ全生存期間の延長が期待できることから、ニボルマブ投与による奏効又は病勢コントロールが得られることは臨床的に意義があると考える。

D014 試験におけるニボルマブの安全性プロファイルは、これまでに報告されているニボルマブの臨床試験で認められた安全性プロファイルと一貫しており、既存の有害事象の対処法アルゴリズムを用いて早期に診断及び適切な治療を行うことでニボルマブ投与時の安全性リスクは管理可能と考えた。

以上より、確立された治療がなくアンメットメディカルニーズが高い、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者に対して、ニボルマブのベネフィットはリスクを上回り、ニボルマブは上皮系皮膚悪性腫瘍患者に対する新たな治療選択肢の一つになると考える。

2.5.7 参考文献

1） Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007;19:813-24.

2） Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO classification of skin tumours, 4th Edition. IARC. 2018.

3） 日本皮膚悪性腫瘍学会編．皮膚悪性腫瘍取扱い規約 第 2 版． 2010 年 8 月

4） さまざまな希少がんの解説 [homepage on the Internet]．日本: 国立研究開発法人国立がん研究センター希少がんセンター; 2014 年 4 月 28 日 [update 2022 年 12 月 13 日; cited 2023 年 4 月 5 日]．皮膚腫瘍（ひふしゅよう）; Available from: https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/about/skin_tumor/index.html.

5） PDQ® Adult Treatment Editorial Board [homepage on the Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; [update 2019 年 5 月 22 日; cited 2023 年 4 月 5 日]. PDQ merkel cell carcinoma treatment; Available from: https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000062884&lang=ja.

6） 石原和之．皮膚悪性腫瘍の統計 過去．Skin Cancer. 2007;22(3):209-16.

7） 厚生労働省，令和 2 年患者調査 全国編 報告書 第 37 表 総患者数，性・年齢階級（5 歳）×傷病小分類別

8） 株式会社 JMDC. P-Market 患者数分析による 2021 年 8 月～2022 年 7 月における C00-C96 悪性新生物＜腫瘍＞の患者数（2023 年 1 月 19 日時点）

9） 厚生労働省，令和 2 年患者調査 全国編 報告書 第 36 表 総患者数，性・年齢階級（5 歳）×傷病分類別

10） Fujisawa Y, Funakoshi T, Nakamura Y, et al. Nation-wide survey of advanced non-melanoma skin cancers treated at dermatology departments in Japan. J Dermatol Sci. 2018 Dec;92(3):230-6.

11） 厚生労働省，令和 3 年人口動態統計 下巻 死亡 第 1 表-1 死亡数，死因（三桁基本分類）・性・年齢（5 歳階級）別

12） 日本皮膚科学会／一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会編．科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版．2022

13） 日本皮膚科学会．皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版．日皮会誌. 2015;125(1):5-75.

14） 小俣渡，大芦孝平，並川健二郎，堤田新，山崎直也．国立がん研究センター中央病院における過去 7 年間 158 例の有棘細胞癌の臨床的検討. Skin Cancer. 2013;28(2):154-9.

15） 伊藤康裕，和田隆，浅野一弘，他．旭川医大皮膚科における有棘細胞癌の統計的観察. 日皮会誌. 2002;112(7):961-7.

16） Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. JAMA Dermatol. 2013;149(5):615-6.

17） Ohara K, Fujisawa Y, Yoshino K, et al. A proposal for a TNM staging system for extramammary Paget disease: retrospective analysis of 301 patients with invasive primary tumors. J Dermatol Sci. 2016;83(3):234-9.

18） NCCN clinical practice guidelines in oncology squamous cell skin cancer version 1.2023.

19） NCCN clinical practice guidelines in oncology basal cell skin cancer version 1.2023.

20） NCCN clinical practice guidelines in oncology vulvar cancer version 1.2023.

21） 医薬品添付文書 イリノテカン

22） 医薬品添付文書 カンプト

23） 医薬品添付文書 トポテシン

24） 医薬品添付文書 ペプレオ

25） 医薬品添付文書 ブレオ

26） 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて．保医発 0915 第 1 号平成 21 年 9 月 15 日

27） 浅井純．真皮・皮下組織に発生する腫瘍（皮膚科医の立場から）．京府医大誌. 2016;125(6):379-88.

28） Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 2015;348:69-74.

29） Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. Ann Oncol. 2019;30(1):44-56.

30） Ishida Y, Kakiuchi N, Yoshida K, et al. Unbiased detection of driver mutations in extramammary paget disease. Clin Cancer Res. 2021;27:1756-65.

31） García-Díez I, Hernández-Ruiz E, Andrades E, et al. PD-L1 expression is increased in metastasizing squamous cell carcinomas and their metastases. Am J Dermatopathol. 2018;40:647-54.

32） Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, et al. Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. J Immunother Cancer. 2017;5:23.

33） Kato J, Sugita S, Horimoto K, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) at in situ and invasive extramammary Paget's disease and literature review. Australas J Dermatol. 2021;62:412-4.

34） Duverger L, Osio A, Cribier B, et al. Heterogeneity of PD-L1 expression and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes among subtypes of cutaneous adnexal carcinomas. Cancer Immunol Immunother. 2019;68:951-60.

35） Rogatsch M, Schmid J, Lax S, et al. Metastatic cutaneous apocrine adenocarcinoma responsive to the programmed cell death protein 1 inhibitor pembrolizumab. Eur J Cancer. 2018;90:146-8.

36） Lee KA, Cioni M, Robson A, Bataille V. Metastatic porocarcinoma achieving complete radiological and clinical response with pembrolizumab. BMJ Case Rep. 2019;12:e228917.

37） Singh A, Nguyen L, Everest S, Vinogradov M. Metastatic porocarcinoma effectively managed by pembrolizumab. Cureus. 2021;13:e20004.

38） 第[redacted]号 ONO-4538 医薬品[redacted]相談（オーファン以外）[redacted]年[redacted]月[redacted]日付照会事項に対する回答書

39） Boutros C, Rouleau E, Majer M, Nikolaev S, Robert C. Combination of targeted therapy and immune checkpoint blocker in a patient with xeroderma pigmentosum presenting an aggressive angiosarcoma and a recurrent non-resectable basal cell carcinoma. Eur J Cancer. 2021;150:130-2.

40） Cohen PR, Kato S, Goodman AM, Ikeda S, Kurzrock R. Appearance of new cutaneous superficial basal cell carcinomas during successful nivolumab treatment of refractory metastatic disease: Implications for immunotherapy in early versus late disease. Int J Mol Sci. 2017;18(8):1663.

41） Dasgeb B, Leila Y, Saeidian AH, et al. Genetic predisposition to numerous large ulcerating basal cell carcinomas and response to immune therapy. Int J Dermatol Venereol. 2021;4(2):70-5.

42） Ikeda S, Goodman AM, Cohen PR, et al. Metastatic basal cell carcinoma with amplification of PD-L1: exceptional response to anti-PD1 therapy. NPJ Genom Med. 2016;1:16037.

43） Obermann H, Schmidle P, Steimle-Grauer SA, Pfarr N, Posch C. Exceptional response to anti-PD-1 treatment in a patient with metastatic cutaneous hidradenocarcinoma. Eur J Cancer. 2021 Mar;145:143-5.

44） Antonov NK, Nair KG, Halasz CL. Transient eruptive keratoacanthomas associated with nivolumab. JAAD Case Rep. 2019 Apr 5;5(4):342-5.

45） 池田重雄，石原和之，大浦武彦，他．有棘細胞癌および悪性黒色腫に対する塩酸イリノテカン（CPT-11）の後期第II相試験．Skin Cancer. 1993;8(3):503-13.

46） Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. J Clin Oncol. 2002;20(2):364-70.

47） Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. J Clin Oncol. 2011 Sep 1;29(25):3419-26.

48） William WN Jr, Feng L, Ferrarotto R, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Dec;77(6):1110-3.e2.

49） Foote MC, McGrath M, Guminski A, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. Ann Oncol. 2014 Oct;25(10):2047-52.

50） Gold KA, Kies MS, William WN Jr, Johnson FM, Lee JJ, Glisson BS. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial. Cancer. 2018 May 15;124(10):2169-73.

51） Necchi A, Lo Vullo S, Perrone F, et al. First-line therapy with dacomitinib, an orally available pan-HER tyrosine kinase inhibitor, for locally advanced or metastatic penile squamous cell carcinoma: results of an open-label, single-arm, single-centre, phase 2 study. BJU Int. 2018 Mar;121(3):348-56.

52） Cavalieri S, Perrone F, Miceli R, et al. Efficacy and safety of single-agent pan-human epidermal growth factor receptor (HER) inhibitor dacomitinib in locally advanced unresectable or metastatic skin squamous cell cancer. Eur J Cancer. 2018 Jul;97:7-15.

53） Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. Eur J Cancer. 2017 Nov;86:334-48.

54） Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. BMC Cancer. 2017 May 16;17(1):332.

55） Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. J Am Acad Dermatol. 2014 Jan;70(1):60-9.

56） Mastronardi L. Role of vismodegib in the treatment of locally advanced periocular and orbital basal cell carcinoma: A Single Latin American Institution Experience. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2022 Oct 24;10(10 Suppl):93.

57） Fosko SW, Chu MB, Armbrecht E, et al. Efficacy, rate of tumor response, and safety of a short course (12-24 weeks) of oral vismodegib in various histologic subtypes (infiltrative, nodular, and superficial) of high-risk or locally advanced basal cell carcinoma, in an open-label, prospective case series clinical trial. J Am Acad Dermatol. 2020 Apr;82(4):946-54.

58） Sternfeld A, Rosenwasser-Weiss S, Ben-Yehuda G, et al. Gene-related response of basal cell carcinoma to biologic treatment with vismodegib. Sci Rep. 2020 Jan 27;10(1):1244.

59） Kahana A, Unsworth SP, Andrews CA, et al. Vismodegib for preservation of visual function in patients with advanced periocular basal cell carcinoma:The VISORB trial. Oncologist. 2021 Jul;26(7):e1240-9.

60） Dummer R, Guminksi A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. Br J Dermatol. 2020 Jun;182(6):1369-78.

61） Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang AL. An investigator-initiated open-label trial of sonidegib in advanced basal cell carcinoma patients resistant to vismodegib. Clin Cancer Res. 2016 Mar;22(6):1325-9.

62） Munhoz RR, Nader-Marta G, de Camargo VP, et al. A phase 2 study of first-line nivolumab in patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous-cell carcinoma. Cancer. 2022;0:1-9.

63） Lang R, Koelblinger P, Richtig E, et al. Efficacy and safety of nivolumab for locally advanced or metastatic cutaneous cell carcinoma (NIVOSQUACS trial). J Clin Oncol. 2022;40:9528.

64） Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al. Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. J Clin Oncol. 2020;38(26):3051-61.

65） Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. Ann Oncol. 2021;32(10):1276-85.

66） Yushak ML, Lawson DH, Goings M, et al. Phase II trial of pembrolizumab (MK-3475) in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: An updated analysis. J Clinical Oncol. 37(15)Suppl.

67） Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. J Immunother Cancer. 2021;9:e002757.

68） Schenk KM, Deutsch JS, Schollenberger MD, et al. Nivolumab (NIVO) +/- relatlimab (RELA) or ipilimumab (IPI) for patients with advanced treatment-naïve or-refractory basal cell carcinoma (BCC). Ann Oncol. 2022;33(S7):S922-3.

69） Véron M, Chevret S, Grob JJ, et al. Safety and efficacy of nivolumab, an anti-PD1 immunotherapy, in patients with advanced basal cell carcinoma, after failure or intolerance to sonic Hedgehog inhibitors: UNICANCER AcSé NIVOLUMAB trial. Eur J Cancer. 2022;177:103-11.

70） Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):848-57.

71） Nunes DH, Fröde TS. Quality of life in basal cell carcinoma patients in Brazil: a pilot cross sectional study. Dermatol Surg. 2013;39:620-6.

72） Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012;366:2171-9.

73） Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguin N, et al. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II trial (KEYNOTE-629). J Clin Oncol. 2020 Sep 1;38(25):2916-25.

74） van Baar MLM, Guminski AD, Ferguson PM, Martin LK. Pembrolizumab for cutaneous squamous cell carcinoma: Report of a case of inoperable squamous cell carcinoma with complete response to pembrolizumab complicated by granulomatous inflammation. JAAD Case Rep. 2019;5:491-4.

75） De Giorgi V, Scarfì F, Saqer E, Gori A, Tomassini GM, Covarelli P. The use of cisplatin electrochemotherapy in nonmelanoma skin cancers: A single-center study. Dermatol Ther. 2020;33:e13547.

76） 宇原久, 斎田俊明. 皮膚の腺癌の化学療法・免疫療法 皮膚悪性腫瘍に対する化学療法および免疫化学療法の適応と現状―乳房外パジェット病・汗腺癌―. Skin Cancer. 2003;18(2):93-8.

77） 日本臨床腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学改訂第 6 版. 2021 年 5 月

78） Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA. 2003;290:2149-58.

79） Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol. 2006;24:3831-7.

80） 日本膵臓学会／膵癌診療ガイドライン改訂委員会編．膵癌診療ガイドライン 2022 年版:64-7.

81） Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. Gut. 1994;35:467-70.

82） Spinner MA, Mou E, Advani RH. Chapter 96: Hodgkin lymphoma. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi M, Burns LJ, Linch DC, eds. Williams Hematology, 10th Ed. New York, NY:McGraw-Hill, 2021:1683-711.

83） Dickinson M, Seymour JF. Chapter 97:Diffuse large B-cell lymphoma and related diseases. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi M, Burns LJ, Linch DC, eds. Williams Hematology, 10th Ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2021:1713-29.

84） Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer:Results from the CA209-003 study. J Clin Oncol. 2018;36(17):1675-84.

85） Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. Lancet Oncol. 2019;20:1395-408.

86） Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. Gastric Cancer. 2020;23:510-9.

87） Robert C, Long GV, Brady B, et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. J Clin Oncol. 2020;38(33):3937-46.

88） Chvetzoff G, Tannock IF. Placebo effects in oncology. J Natl Cancer Inst. 2003;95:19-29.