



貯法：室温保存

有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤 BRAF阻害剤

ベムラフェニブ錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}ゼルボラフ錠[®]240mgZELBORAF[®] Tablets

承認番号 22600AMX01406

販売開始 2015年2月



Roche ロシュグループ

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼルボラフ錠240mg
有効成分	1錠中 ベムラフェニブ 240mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ゼルボラフ錠240mg	
剤形	フィルムコーティング錠	
色調	帯赤白色～だいたい白色	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
長径	約19.1mm	
短径	約9.7mm	
厚さ	約7.4mm	
質量	870mg	
識別コード	VEM	

4. 効能又は効果

BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- *5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。
- 5.2 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 5.3 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 副作用が発現した場合には、表1の規定を参考にして減量・休薬すること。ただし、有棘細胞癌(皮膚の扁平上皮癌)又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置

を行った上で、減量・休薬することなく治療の継続を可能とする。また、QT間隔延長が発現した場合には、表2の規定を参考にして減量・休薬すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1、11.1.2、11.1.6参照]

表1：減量・休薬の規定

NCI-CTCAE ^{注1)} によるGrade判定	治療期間中の処置	
Grade 1又は忍容可能なGrade 2	減量・休薬不要	
忍容不能なGrade 2 又はGrade 3	初回発現	休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回720mg(1日2回)で投与を再開 ^{注2)}
	2回目発現	休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回480mg(1日2回)で投与を再開 ^{注3)}
	3回目発現	投与中止
Grade 4	初回発現	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回480mg(1日2回)で投与を再開 ^{注3)}
	2回目発現	投与中止

注1) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

注2) 休薬前に1回720mgに減量されていた場合には1回480mgとする。

注3) 休薬前に1回480mgに減量されていた場合には本剤の投与を中止する。

表2：QT間隔延長に基づく減量・休薬の規定

QT間隔	治療期間中の処置	
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60msを超える場合	投与中止	
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60ms以下の場合	初回発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1回720mg(1日2回)で投与を再開 ^{注2)}
	2回目発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1回480mg(1日2回)で投与を再開 ^{注3)}
	3回目発現	投与中止

7.2 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい。[16.2.1参照]

7.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 有棘細胞癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.1、11.1.1参照]

8.2 皮膚以外の部位に扁平上皮癌があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]

- 8.3 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には心電図検査及び電解質測定を行うこと。投与開始前にQTcのベースライン値が500msを超える場合又は補正できない電解質異常が認められる場合には投与を避けること。本剤投与期間中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行うこと。[7.1、9.1.1、11.1.6参照]
- 8.4 肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害又はALT、AST、ビリルビンの上昇等があらわれることがあるので、患者の状態に応じて定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7参照]
- 8.5 急性腎障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中に定期的に腎機能検査を行うこと。[11.1.8参照]
- 8.6 光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導すること。
- 8.7 ブドウ膜炎等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[7.1、8.3、11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児への影響は認められていないが、最大投与量におけるAUCは臨床曝露量の約1.2倍(ラット)及び約0.5倍(ウサギ)であった。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、ベムラフェニブは乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。[16.7.6参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

ベムラフェニブは主にCYP3A4で代謝され、CYP3A4を誘導し、CYP1A2、CYP2C9及びP-糖蛋白(P-gp)を阻害することが示されている。[16.4、16.7.6参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム、 アトルバスタチン、 シンバスタチン 等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	併用薬剤の代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン、 フェントイン、 カルバマゼピン 等 [16.7.2参照]	ベムラフェニブの血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	ベムラフェニブの代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*CYP3A4を阻害する薬剤 イトラコナゾール、 ボサコナゾール、 クラリスロマイシン 等 [16.7.3参照]	ベムラフェニブの血漿中濃度が上昇する可能性がある。CYP3A4阻害剤と併用する場合は、必要に応じ本剤の減量を考慮すること。	ベムラフェニブの代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A2の基質となる薬剤 カフェイン、 テオフィリン、 チザニジン 等 [16.7.1、16.7.4参照]	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン 等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン 等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のP-gp阻害作用により併用薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
QT間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤 イミプラミン、 ビモジド 等 ----- 抗不整脈薬 キニジン、 プロカインアミド、 ジソピラミド、 ソタロール 等	QT間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。
放射線照射	放射線照射の併用又は本剤投与前後の放射線照射により放射線皮膚障害、放射線性肺臓炎等の放射線照射リコール反応、放射線増感作用があらわれることがある。	放射線毒性を増強させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌(18.7%)、ケラトアカントーマ(10.6%)、ポーエン病(0.6%)があらわれることがある。[7.1、8.1参照]

11.1.2 悪性腫瘍(二次発癌)

扁平上皮癌(皮膚以外)(頻度不明)、原発性悪性黒色腫(1.1%)等があらわれることがある。[7.1、8.2参照]

11.1.3 アナフィラキシー(頻度不明)、過敏症(0.9%)

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.4 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(0.3%)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis; TEN)(頻度不明)、多形紅斑(0.3%)、紅皮症(剥脱性皮膚炎等)(0.9%)

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 薬剤性過敏症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱が認められ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。本剤の投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.6 QT間隔延長 (2.0%)

[7.1、8.3、9.1.1参照]

11.1.7 肝不全 (頻度不明)、肝機能障害 (2.0%)、黄疸 (頻度不明)

肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.8 急性腎障害 (頻度不明)

[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹 (湿疹、丘疹等) (54.0%)、光線過敏症 (46.0%)、脱毛症 (46.0%)、過角化 (25.9%)、そう痒症 (21.8%)、皮膚乾燥、紅斑、日光性角化症、脂漏性角化症、手足症候群、毛孔性角化症、皮膚病変、毛包炎	ざ瘡様皮膚炎、皮膚剥脱、ざ瘡、メラノサイト性母斑、稗粒腫、皮膚嚢腫、全身性皮疹、結節性紅斑、掌蹠角皮症、色素沈着障害、皮膚炎、皮膚肥厚、毛質異常、蕁麻疹、日光皮膚炎、毛髪成長異常、アレルギー性皮膚炎、寝汗、多汗症、皮膚腫瘍、皮膚変色	せつ、顔面腫脹、休止期脱毛、苔癬様角化症、熱傷、皮膚刺激、皮膚毒性、皮膚疼痛、脂肪織炎	
耳		回転性めまい		
眼		ブドウ膜炎、眼充血、流涙増加、眼乾燥、結膜炎、羞明、眼刺激、霧視	眼痛	網膜静脈閉塞
筋・骨格	関節痛 (49.4%)、筋骨格痛、四肢痛	筋骨格硬直、関節炎、関節腫脹、背部痛、筋力低下、筋痙縮	関節滲出液、頸部痛、変形性関節症、腱痛、デュピイトラン拘縮	
血液・凝固		貧血、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少	好酸球増加症、白血球減少	
呼吸器		呼吸困難、咽頭痛、上気道感染 (鼻咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染等)		
消化器	悪心 (26.1%)、下痢 (21.3%)、嘔吐、腹痛	口内炎、逆流性食道炎、口唇炎、便秘、口内乾燥、消化不良、腹部膨満	鼓腸、口唇腫脹、腹部不快感、嚥下障害、痔炎	
肝臓	血中ビリルビン増加、A1-P上昇、ALT上昇、AST上昇	γ-GTP増加		
心・血管系	ほてり	リンパ浮腫	血管炎、動悸	
精神神経系	頭痛、味覚異常、末梢神経障害	不眠症、浮動性めまい、知覚過敏、嗜眠	傾眠、振戦	顔面神経麻痺
生殖器		乳頭痛		
代謝	食欲減退	低カリウム血症、脱水	高コレステロール血症	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
その他	疲労 (43.7%)、皮膚乳頭腫 (21.6%)、浮腫 (全身性浮腫、末梢性浮腫)、発熱、体重減少	疼痛、乾燥症、棘細胞腫、悪寒、乳頭腫、アクトコルドン、インフルエンザ様疾患、カンジダ症、胸痛、全身健康状態低下、眼瞼乳頭腫、小結節	ヘルペスウイルス感染、腫瘍、転倒、乳頭腫ウイルス感染、膿瘍	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外市販後の自発報告において、RAS遺伝子変異を有する慢性骨髄単球性白血病の進行が報告されている¹⁾。

15.1.2 本剤とイビリムマブを併用投与した海外第I相臨床試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった²⁾。

15.2 非臨床試験に基づく情報

イス39週間毒性試験において、忍容性低下のため早期 (投与10日目) に終了した900mg/kg/日の1例に限局的な骨髄壊死が報告されており、この時のAUCは臨床曝露量の約0.5倍であった。

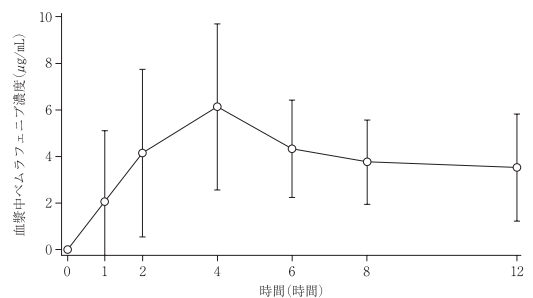
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

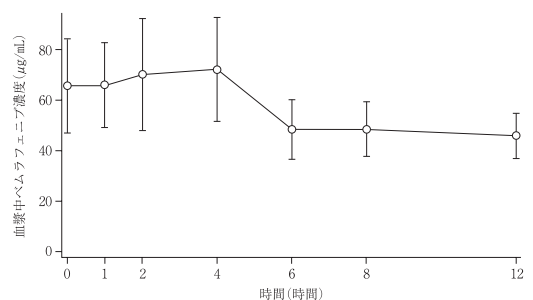
16.1.1 単回及び反復投与

悪性黒色腫患者9例を対象にベムラフェニブとして960mgを単回経口投与したときの血漿中ベムラフェニブ濃度の推移を以下の図に示した。また、引き続き15日目までベムラフェニブとして1回960mgを1日2回反復経口投与した7例の血漿中ベムラフェニブ濃度推移図を示すと共に、薬物動態パラメータを単回投与時 (1日目) の結果と併せて表に示した。

単回投与時 (1日目) と反復投与時 (15日目) のAUC、C_{max}から算出した蓄積係数は、それぞれ20.5、16.5を示した³⁾。



1日目の血漿中ベムラフェニブ濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)



15日目の血漿中ベムラフェニブ濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)

単回又は反復投与時のベムラフェニブの薬物動態パラメータ

		n	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)
960mg	1 日目	9	46.4 (57.8%)	6.40 (54.9%)	12.7 (18.2%) ^{a)}	3.88 (3.83-5.98)
	/回 15 日目	7	669 (24.2%)	73.3 (28.7%)	60.8 (82.4%) ^{b)}	2.12 (0.900-4.02)

平均値 (CV%)

T_{max} : 中央値 (最小値-最大値)

a) n=6、b) n=4

悪性黒色腫患者52例を対象にベムラフェニブとして240、480、720^{注)}又は960mgを単回経口投与し、その後15日目まで、1日2回反復経口投与したところ、投与15日目までに多くの症例が定常状態に達していた。単回投与時、反復投与時ともに240mg^{注)}から960mgの範囲で線形性が認められた⁴⁾ (外国人データ)。

注) 承認された用法及び用量は、通常1回 960mgを1日2回経口投与である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

悪性黒色腫患者16例を対象にベムラフェニブとして960mgを単回経口投与したとき、食後 (高脂肪・高カロリー食) 投与では絶食時投与と比較して、C_{max}が2.5倍、AUC_{inf}が4.6倍に増加し、T_{max}の中央値は4時間から7.5時間に延長した⁵⁾ (外国人データ)。[7.2参照]

* 16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

悪性腫瘍患者4例を対象にベムラフェニブの絶対的バイオアベイラビリティを検討したところ、57.8% (幾何平均値) であった⁶⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ベムラフェニブは、血清アルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白と結合し、蛋白結合率はいずれも99%以上であった⁷⁾ (*in vitro*)。

16.3.2 分布容積

母集団薬物動態解析によると、悪性黒色腫患者のみかけの分布容積は、90.9L (個体間変動64.8%) であった⁸⁾ (外国人データ)。

16.4 代謝

悪性黒色腫患者7例を対象にベムラフェニブとして1回960mgを1日2回14日間連日反復投与し、15日目に¹⁴C-ベムラフェニブ960mgを単回経口投与したところ、血漿中放射能の95%がベムラフェニブ、代謝物は5%未満であった⁹⁾ (外国人データ)。

ヒト肝ミクロソームでは、ベムラフェニブは主にCYP3A4で代謝された¹⁰⁾ (*in vitro*)。[10.参照]

16.5 排泄

悪性黒色腫患者7例を対象にベムラフェニブとして1回960mgを1日2回14日間連日反復投与し、15日目に¹⁴C-ベムラフェニブ960mgを単回経口投与したところ、放射能の94%が糞中に排泄され、尿中に排泄されたのは1%未満であった⁹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

悪性黒色腫患者458例を対象に母集団薬物動態解析を実施し、腎機能に関連するクレアチンクリアランスで共変量探索を実施した結果、クレアチンクリアランスは共変量として組み込まれなかった⁸⁾ (外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害

悪性黒色腫患者458例を対象に母集団薬物動態解析を実施し、肝機能に関連するALT、Al-P、AST、総ビリルビン、肝転移の有無で共変量探索を実施した結果、これらの変数は共変量として組み込まれなかった⁸⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カフェイン、デキストロメトルフアン、ミダゾラム、オメプラゾール、S-フルファリン

悪性黒色腫患者20例を対象に5種のCYP分子種 (CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9) の基質となるカクテル薬剤を用いて、本剤が各CYP分子種の基質となる薬剤の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹¹⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

CYPの各分子種の基質となる薬剤の薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

基質薬	薬物動態パラメータ	併用、非併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
カフェイン (CYP1A2)	AUC _{0-last}	2.56	(2.24-2.93)
	C _{max}	1.05	(0.98-1.13)
デキストロメトルフアン (CYP2D6)	AUC _{0-last}	1.47	(1.21-1.78)
	C _{max}	1.36	(1.07-1.72)
ミダゾラム (CYP3A4)	AUC _{0-last}	0.61	(0.50-0.74)
	C _{max}	0.65	(0.54-0.78)
オメプラゾール (CYP2C19)	AUC _{0-last}	1.13	(0.92-1.37)
	C _{max}	1.17	(0.92-1.49)
S-フルファリン (CYP2C9)	AUC _{0-last}	1.18	(1.12-1.24)
	C _{max}	1.00	(0.93-1.08)

(カフェインはn=19、他はn=20)

16.7.2 リファンピシン

悪性腫瘍患者23例を対象にCYP3A4を誘導するリファンピシンを用いて、CYP3A4の誘導剤がベムラフェニブの薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹²⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

リファンピシン併用又は非併用時のベムラフェニブの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

基質薬	薬物動態パラメータ	併用、非併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
ベムラフェニブ (CYP3A4)	AUC _{0-last}	0.614	(0.484-0.780)
	C _{max}	1.11	(0.908-1.36)

(n=23)

* 16.7.3 イトラコナゾール

悪性腫瘍患者8例を対象にCYP3A4を阻害するイトラコナゾールを用いて、CYP3A4の阻害剤がベムラフェニブの薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹³⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

イトラコナゾール併用又は非併用時のベムラフェニブの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

基質薬	薬物動態パラメータ	併用、非併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
ベムラフェニブ	AUC _{0-tau}	1.400	(1.210-1.610)
	C _{max}	1.400	(1.210-1.610)

(n=8)

16.7.4 チザニジン

悪性腫瘍患者16例を対象にCYP1A2の基質であるチザニジンを用いて、本剤がCYP1A2の基質となる薬剤の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹⁴⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

チザニジンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

基質薬	薬物動態パラメータ	併用、非併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
チザニジン (CYP1A2)	AUC _{0-last}	4.22	(3.37-5.28)
	C _{max}	2.15	(1.71-2.71)

(n=16)

16.7.5 ジゴキシン

悪性腫瘍患者29例を対象にP-gpの基質であるジゴキシンを用いて、本剤がP-gpの基質となる薬剤の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

ジゴキシンの薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

基質薬	薬物動態パラメータ	併用、非併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
ジゴキシン (P-gp)	AUC _{0-last}	1.82	(1.63-2.02)
	C _{max}	1.47	(1.30-1.65)

(n=26)

16.7.6 その他

*In vitro*試験において、ベムラフェニブはP-gp及びBCRPの基質であること、並びにCYP2C8、P-gp、BCRP及び胆汁酸排泄ポンプ (BSEP) を阻害することが示されている^{16),17)}。[9.6、10.参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (JO28178試験)

BRAF V600変異を有する^{注1)}根治切除不能な悪性黒色腫患者11例を対象とし、本剤1回960mgを1日2回空腹時 (投与前2時間、投与後1時間絶食) に連日投与する第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。有効性評価の対象となった8例における奏効率^{注2)}は75.0% (95%信頼区間: 34.9-96.8) であった¹⁸⁾。安全性評価対象例11例中11例 (100%) に副作用が認められた。主な副作用は、関節痛10例 (90.9%)、発疹 (湿疹、丘疹等) 10例 (90.9%)、筋骨格痛7例 (63.6%)、脱毛症7例 (63.6%)、疲労6例 (54.5%) 等であった。

注1) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているコバス[®]BRAF V600変異検出キットを用いて検査された。

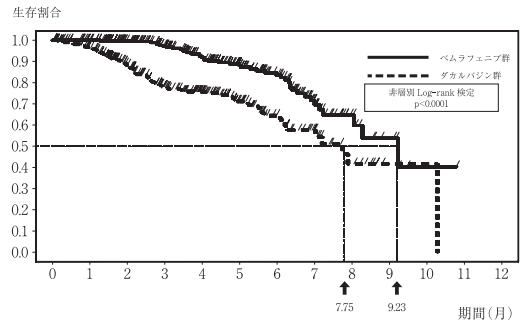
注2) RECIST (ver1.1) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (NO25026試験)

化学療法歴のないBRAF V600変異を有する^{注1)}根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者675例を対象とし、ダカルバジン1000mg/m²を3週毎に投与^{注3)}する群と本剤1回960mgを1日2回連日投与する群を比較した第Ⅲ相非盲検ランダム化比較試験の成績 (2010年12月30日データカットオフ) を以下に示す。

OS解析において、ダカルバジン投与群に対する本剤投与群のハザード比は0.37 (95%信頼区間: 0.26-0.55) であり、Kaplan-Meier法で推定した中央値は、ダカルバジン投与群7.75カ月 (95%信頼区間: 6.28-10.28)、本剤投与群9.23カ月 (95%信頼区間: 8.05-未到達) と、統計学的に有意なOSの延長が確認された (非層別Log-rank検定、p<0.0001)。また、PFS解析において、ダカルバジン投与群に対する本剤投与群のハザード比は0.26 (95%信頼区間: 0.20-0.33) であり、Kaplan-Meier法で推定した中央値はダカルバジン投与群1.61カ月 (95%信頼区間: 1.58-1.74)、本剤投与群5.32カ月 (95%信頼区間: 4.86-6.57) と、統計学的に有意なPFSの延長が確認された (非層別Log-rank検定、p<0.0001)¹⁹⁾。

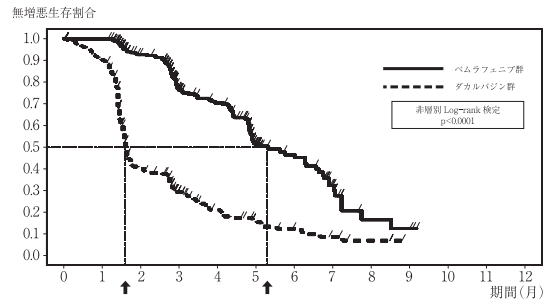
注3) 承認された用法・用量外である。



<リスト集合の大きさ>

ダカルバジン群	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
ベムラフェニブ群	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

全生存期間 (OS) のKaplan-Meier曲線
(2010年12月30日 カットオフ)



<リスト集合の大きさ>

ダカルバジン群	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0	0	0	0
ベムラフェニブ群	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3	0	0	0

無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線
(2010年12月30日 カットオフ)

本剤投与群の安全性評価対象例337例中329例 (97.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、発疹 (湿疹、丘疹等) 178例 (52.8%)、関節痛162例 (48.1%)、光線過敏症157例 (46.6%)、脱毛症153例 (45.4%)、疲労146例 (43.3%) 等であった (2012年2月1日 カットオフ)。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に及ぼす影響

悪性黒色腫患者128例を対象に心電図の中央判定を行った結果、QTcの補正はQTcPが適切であると判断された。サイクル2及びそれ以降にスクリーニング時からのQTcの変化量は、12~15msの延長がみられ、サイクル6 Day1で15.1ms (上側95%信頼区間: 17.7ms) の延長がみられた (1サイクル: 21日)²⁰⁾ (外国人データ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベムラフェニブは、BRAF V600変異 (V600E、V600D、V600R、V600K、V600G、V600M) を含む活性化変異型のBRAFキナーゼ活性を阻害することにより²¹⁾、BRAF活性化によるMEK及びERKのリン酸化を阻害し、BRAF V600変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられる²²⁾。

18.2 抗腫瘍効果

ベムラフェニブは、*in vitro*において、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来Colo829及びA375細胞株並びにBRAF V600D変異を有するヒト悪性黒色腫由来WM2664細胞株に対して増殖抑制作用を示した。また、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (LOX、Colo829及びA375) を皮下移植したヌードマウスにおいて、ベムラフェニブ投与による腫瘍増殖抑制作用が示された²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

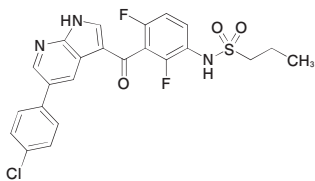
一般的名称: ベムラフェニブ (Vemurafenib) (JAN)
化学名: *N*-[3-[5-(4-Chlorophenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]propane-1-sulfonamide

分子式: C₂₃H₁₈ClF₂N₃O₃S

分子量: 489.92

性状：白色の粉末又は塊のある粉末である。N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトンに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

構造式：



融点：約271℃

20. 取扱い上の注意

湿気を避けて保存すること（PTP包装のまま保存すること）。

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

56錠（PTP8錠×7）

23. 主要文献

- 1) Callahan MK, et al. N Engl J Med. 2012;367(24):2316-21.
- 2) Ribas A, et al. N Engl J Med. 2013;368(14):1365-6.
- 3) 患者を対象とする国内臨床試験（JO28178）（2014年12月26日承認、CTD2.7.2.2.3.1）
- 4) Grippo JF, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;73(1):103-11.
- 5) 社内資料：食事の影響試験（NP25396）
- 6) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ試験（GO28395試験）
- 7) *In vitro*血漿蛋白結合及び血球移行性（2014年12月26日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1）
- 8) 母集団薬物動態解析（2014年12月26日承認、CTD2.7.2.3.4）
- 9) Goldinger SM, et al. Pharmacol Res Perspect. 2015;3(2):e00113.
- 10) 代謝関与酵素（2014年12月26日承認、CTD2.7.2.2.1.2.3）
- 11) 社内資料：海外臨床薬物相互作用試験（NP22676）
- 12) 社内資料：リファンピシンの海外臨床薬物相互作用試験（GO28052）
- 13) 社内資料：イトラコナゾールとの海外臨床薬物相互作用試験（GO29475）
- 14) 社内資料：チザニジンとの海外臨床薬物相互作用試験（GO28396）
- 15) 社内資料：ジゴキシンの海外臨床薬物相互作用試験（GO28394）
- 16) トランスポーターを介した*in vitro*輸送（2014年12月26日承認、CTD2.7.2.2.1.3.3）
- 17) 薬物代謝酵素阻害（2014年12月26日承認、CTD2.7.2.2.1.3.2）
- 18) 国内第I/II相臨床試験（JO28178）（2014年12月26日承認、CTD2.7.3.2.4）
- 19) Chapman PB, et al. N Engl J Med. 2011;364(26):2507-16.
- 20) 薬物動態、QT延長評価サブスタディ（NP22657）（2014年12月26日承認、CTD2.7.2.2.3.6.1）
- 21) 変異BRAFキナーゼに対する阻害活性（2014年12月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 22) Yang H, et al. Cancer Res. 2010;70(13):5518-27.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

26.2 提携先

提携

Plexxikon