悪性黒色腫の治療に個別化医療で貢献

ー抗悪性腫瘍剤／BRAF阻害剤「ゼルボラフ®」、「コバス® BRAF V600変異検出キット」説明会ー

中外製薬株式会社
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

2015.4.2

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

将来見通し

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。
実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

すべての革新は患者さんのために

CHUGAI

Roche ロシュ グループ

at the Front Line
CHUGAI ONCOLOGY

ゼルボラフ® について

中外製薬株式会社
ゼルボラフ ライフサイクルリーダー
水井 啓広

Zelboraf®
vemurafenib

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

ゼルボラフ®とは

F. Hoffmann-La Roche社およびPlexxikon Inc.が共同開発したBRAF V600キナーゼを選択的に阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する低分子の分子標的薬

一般名：ベムラフェニブ（Vemurafenib）（JAN）

構造式：

分子量：489.92

化学名：*N*-{3-[5-(4-Chlorophenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl}propane-1-sulfonamide

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

ゼルボラフ®開発の経緯

年月	海外	国内
2006年11月	● Roche社およびPlexxikon社 第Ⅰ相臨床試験 （PLX06-02 [BRIM1] 試験）開始	
2009年9月	● 第Ⅱ相臨床試験 （NP22657 [BRIM2] 試験）開始	
2010年1月	● 第Ⅲ相臨床試験 （NO25026 [BRIM3] 試験）開始	
2011年8月	● 米国で「BRAF V600E変異を有する治癒切除不能又は再発悪性黒色腫」に対する承認取得	
2012年2月	● 欧州で「BRAF V600変異を有する治癒切除不能又は再発悪性黒色腫」に対する承認取得	
2012年9月		● 中外製薬 第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）開始 ● 希少疾病用医薬品に指定
2014年4月		● 承認申請
2014年12月		● 製造販売承認取得

BRAF V600変異の有無の検出は、コバス® BRAF V600変異検出キットを用いて行う。
米国では本剤のコンパニオン診断薬として（2011年8月）、EUでは *in vitro* での診断薬として（2011年8月）承認されている。

BRAF V600変異キナーゼに対する選択性（*in vitro*）

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

各種キナーゼに対するベムラフェニブの阻害活性

キナーゼ	IC_{50}（nmol/L）
BRAF V600E	8
CRAF	16
ARAF	29
BRAF WT	39
SRMS	18
ACK1	19
MAP4K5（KHS1）	51
FGR	63
BRK	202
LCK	218
NEK11	317
FYN	533
KIT	538
BLK	547
LYNB	599
KDR	723
YES1	800
WNK3	877
STK3（MST2）	891
LYNA	995

BRAF変異キナーゼに対するベムラフェニブの阻害活性

BRAF変異	Source	ATP（μmol/L）	IC_{50}（nmol/L）
V600E*	*Baculo*	100	9, 9.9
V600A*	*Baculo*	100	27, 14
V600D	*E. coli*	100	5
V600G	*Baculo*	100	8
V600K	*E. coli*	10	110
V600K	*Baculo*	100	7
V600M	*E. coli*	100	13
V600M	*Baculo*	100	7
V600R	*E. coli*	10	34
V600R	*Baculo*	100	9
K601E	*E. coli*	10	68
K601E	*Baculo*	100	11
T599I	*Baculo*	100	31
F595L	*Baculo*	10	54
E586K	*Baculo*	10	46
G464V	*Baculo*	10	3
G469A	*Baculo*	10	7

＊2試験の結果

承認時評価資料

BRAF V600変異発現がん細胞における作用機序

イメージ図

1) Garnett MJ, et al. Cancer Cell 2004, 6: 313-319 2) Wan PTC, et al. Cell 2004, 116: 855-867
3) Poulikakos PI, et al. Nature 2010, 464: 427-430 4) Bollag G, et al. Nature 2010, 467: 596-599
5) Yang H, et al. Cancer Res 2010, 70: 5518-5527

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

製剤について

規制区分

劇薬、処方箋医薬品注)

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法

室温保存、吸湿注意(PTP包装のまま保存すること)

使用期限

2年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

長径	約19.1mm
短径	約9.7mm
厚さ	約7.4mm
質量	870mg

2014年12月(第1版) 添付文書より作成

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

効能・効果

【効能・効果】

BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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を用いること。
2. 【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。
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。

2014年12月（第1版） 添付文書より作成

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

用法・用量

【用法・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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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。
2. 食後に本剤を投与した場合、Cmax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（【薬物動態】の項参照）。
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。

「表1」、「表2」については添付文書を参照のこと

2014年12月（第1版） 添付文書より作成

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

承認条件

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。

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。

2014年12月（第1版） 添付文書より作成

コバス® BRAF V600変異検出キット

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
遺伝子検査部　マネジャー　小川　徹

コンパニオン診断薬とは

「コバス® BRAF V600変異検出キット」は
「ゼルボラフ®」のコンパニオン診断薬

＜コンパニオン診断薬＞
① 効果がより期待される患者を特定するため
② 特定の副作用が発現するおそれの高い患者を特定するため
③ 用法・用量の最適化又は投与中止の判断を適切に実施するため

コバス® BRAF V600変異検出キットとは
ゼルボラフ®の適応判定に使用

根治切除不能
悪性黒色腫患者

ゼルボラフ®？

コバス® BRAF V600
変異検出キット

「ゼルボラフ®」の悪性黒色腫患者への適応を判定するためには、「コバス® BRAF V600変異検出キット」を用いた遺伝子検査を行う必要がある。

※「コバス® BRAF V600変異検出キット」以外の遺伝子検査や免疫染色などでは、「ゼルボラフ®」の適応判定は行えない。

添付文書上の各記載

■ コバス® BRAF V600変異検出キット

【使用目的】
癌組織から抽出したゲノムDNA 中のBRAF 遺伝子変異（V600E）の検出
（ベムラフェニブの悪性黒色腫患者への適応を判定するための補助に用いる）

■ ゼルボラフ®錠

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
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を用いること。

【臨床成績】
注8）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。

「コバス®BRAF V600変異検出キット」添付文書より作成
「ゼルボラフ®錠240mg」添付文書より作成

BRAF V600 変異検出のための試薬・装置

コバス® DNAサンプル
プレパレーションキット
(FFPE)

核酸抽出試薬

コバス® BRAF V600
変異検出キット

増幅・検出試薬

cobas® 4800 System
z480

増幅・検出装置

コバス® BRAF V600 変異検出キット

製品スペック

	コバス® BRAF V600 変異検出キット
使用目的	癌組織から抽出したゲノムDNA中のBRAF遺伝子変異（V600E）の検出（ベムラフェニブの悪性腫瘍患者への適応を判定するための補助に用いる）
変異検出の範囲	エクソン15 コドン600
検体種	ホルマリン固定・パラフィン包埋(FFPE）組織
核酸必要量	1検体あたり125 ng
方法	リアルタイムPCR
感度	抽出DNA中に5%の変異がある場合に検出可能
装置	**cobas®** 4800 z480 v2.1以上
z480処理能力/run	94検体（8バッチ/キット）

「コバス®BRAF V600変異検出キット」添付文書より作成

測定

BRAF遺伝子のエクソン15に位置するコドン600の変異を検出

悪性黒色腫の多くは、遺伝子変異により**600番目**のアミノ酸であるバリン(V)が、グルタミン酸(E)、アスパラギン酸(D)、リジン(K)などに変化している。
本キットは、V600Eに加え、V600DとKとも交差反応性を示す。

ロシュ・ダイアグノスティックス社資料

4 key steps

Step 1

(1) H&E staining & tumor content determination

Macro-dissect, if < 50% tumor content by area

Step 2

Sample Preparation Kit

Genomic DNA isolation

DNA quantification

Step 4

Standardized reporting

Automated analysis

cobas® 4800 v2.

Step 3

PCR setup

Harkanwal Halait, et al, Diagn Mol Pathol Volume 21, Number 1, March 2012

測定結果のレポート

測定結果は自動的に解析され、定型フォームでレポートされる。

GRELAB

cobas® 4800

cobas BRAF Test Report

Start of run:	16-Oct-2013 10:12:46
System:	c4-CZC04212KZ
Serial No.:	z 480: 50273
Test version:	1.1.0
Operator:	FSE
Printed By:	Labmanager

MWP ID:	ED1103299
DNA Sample Prep. Kit ID #1:	AD19155278R4444
Lot / Exp Date:	915527 / Sep-2027
BRAF Mut Test Kit ID #1:	9A19155276P2596
Lot / Exp Date:	915527 / Jul-2025

Run name 16-OCT-2013 10:12 BRAF

Test status: VALID

Controls

Position	Sample ID	Kit	Control Type	Result	Flags	Accepted by
A01	9A19155276P2596	1	Mutant Control	Valid		
B01	9A19155276P2596	1	Wildtype Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Kit	Result 1	Flags	Accepted by
C01	wt	1	Invalid	R202, R205	
D01	mc	1	Mutation Detected		

Comments:

Operator: Date Signature

Reviewer: Date Signature

cobas® 4800 software 2.1.0 23-Oct-2013 09:44:40

16-OCT-2013 10:12 BRAF Page 1 of 1

→ 測定バッチの情報（測定日、キットのロット）などが記載される。

→ コントロールのアッセイが成立していたことが確認できる。

→ 変異の有無が確認できる。
（変異のタイプは確認できない）

Doing now what patients need next

すべての革新は患者さんのために

CHUGAI

Roche ロシュ グループ

at the Front Line
CHUGAI ONCOLOGY

ゼルボラフ®錠
製造販売後安全対策

中外製薬株式会社
ファーマコビジランス部
吉田 真

Zelboraf®
vemurafenib

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

説明内容

1. 安全対策実施の理由
2. 承認条件に基づく安全対策
   - 医薬品リスク管理計画に基づく安全対策の実施
   - 全症例を対象とした製造販売後調査の実施
3. その他の安全対策への取り組み
4. まとめ

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1. 安全対策実施の理由

◆ **国内での治験症例が極めて限られている**

- 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験の投与例数は11例と限られているため、本剤の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必要があります。

◆ **有棘細胞癌、QT間隔延長等の重篤な副作用発現の可能性がある**

- 副作用発現状況、対処方法等の、適正使用に必要な情報を、医療関係者、患者さんに確実に提供する必要があります。
- 化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医療機関、医師のもとでの投与となるよう、使用条件を設定する必要があります。

製造販売後において、安全対策を厳重に行うことが、本剤の適正使用のために必要です。

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1. 安全対策実施の理由

添付文書：警告

【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。

添付文書：禁忌

【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

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

2. 承認条件に基づく安全対策

◆ **医薬品リスク管理計画書（RMP）に基づく安全対策の実施**

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

◆ **全症例を対象とした製造販売後調査の実施**

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。

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

2. 承認条件に基づく安全対策

医薬品リスク管理計画書（RMP）

安全性検討事項	
重要な特定されたリスク	• 有棘細胞癌 • 有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍 • 肝障害 • 光線過敏症 • QT間隔延長 • 皮膚障害 • 過敏症 • 眼障害（ブドウ膜炎等）
重要な潜在的リスク	• *RAS*遺伝子変異を有する悪性腫瘍の進行 • 顔面神経麻痺 • 骨髄抑制 • 消化管ポリープ
重要な不足情報	• 特になし

2. 承認条件に基づく安全対策
－ 医薬品リスク管理計画に基づく安全対策の実施

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

医薬品リスク管理計画書（RMP）

	医薬品安全性監視活動		リスク最小化活動
通常	(1) 個別症例の収集・評価 (2) 研究報告（文献等） (3) 外国措置報告 (4) 重篤有害事象の定期的シグナル検出及び評価	通常	• 添付文書の作成（改訂） • 患者さん向け医薬品ガイドの作成（改訂）
追加	• 市販直後調査 • 特定使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験	追加	• 市販直後調査による情報提供 • 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） • 患者さんへの情報提供（患者さん向けハンドブック）

2. 承認条件に基づく安全対策
－ 医薬品リスク管理計画に基づく安全対策の実施

すべての革新は患者さんのために CHUGAI Roche ロシュ グループ

医薬品安全性監視活動：市販直後調査

- 発売開始からの6カ月間実施
- 医薬情報担当者が定期的に医療機関を訪問し、副作用発現についての情報収集、ならびに定期的な情報提供を実施

2. 承認条件に基づく安全対策
－ 医薬品リスク管理計画に基づく安全対策の実施

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

リスク最小化活動：情報提供

医療従事者向けパンフレット	患者さん向けパンフレット

2. 承認条件に基づく安全対策
－ 全症例を対象とした製造販売後調査の実施

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

調査目的	本剤の使用実態下での長期（24カ月）の観察における以下の事項の把握 ・副作用の発現率 ・未知の副作用 ・全生存期間（OS） ・安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因
調査対象	登録期間中に本剤を使用したすべての患者さん
重点調査項目	有棘細胞癌、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍、QT間隔延長、肝障害、皮膚障害、過敏症
調査予定症例数	500例
症例登録期間	販売開始日～72カ月 （登録症例数が調査予定症例数に到達した後も、全例調査に関する承認条件が解除されるまでは、症例の登録を継続）

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

3. その他の安全対策への取り組み

- 施設・使用予定医師に関する要件の確認
- 投与対象患者さんの慎重な選定
- 緊急時連絡カードの運用

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

3. その他の安全対策への取り組み

施設・使用予定医師に関する要件の確認

施設要件

1. 薬剤（ゼルボラフ）で定める安全対策に理解・協力が得られている施設。
2. 使用患者に状態悪化等があった場合、適切に緊急搬送・緊急処置を行うことができる施設。
3. 自施設又は提携施設にて心電図検査及び循環器医による診断・評価が可能であり、緊急時の処置が可能である施設。
4. 自施設又は提携施設にて眼科医による診断・評価が可能であり、適切な処置が可能である施設。
5. 皮膚悪性腫瘍学会の所属医師又は皮膚悪性腫瘍指導専門医が在籍し治療に携わることが可能である施設。
6. 治療中に有棘細胞癌（cuSCC）等の皮膚腫瘍が発現した場合、自施設で外科的切除・病理診断を適切に実施可能である施設。
7. 自施設又は検査会社にて体外診断薬として承認された*BRAF*遺伝子検査が可能である施設。
8. 自施設又は提携施設にて二次発癌の評価・診断として以下の検査等を実施可能である施設。
   [CT検査、X線検査、MRI検査、消化器内視鏡検査、頭頸部検査、婦人科検査]

医師要件

1. 中外製薬担当者の定期訪問が可能な医師。
2. 本剤の安全対策に協力が可能な医師。
3. 悪性黒色腫の手術又は化学療法の治療経験を有する医師。

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

3. その他の安全対策への取り組み

投与対象患者さんの慎重な選定

＜弊社記入欄＞ 受付番号 / 登録番号

原則として、投与開始予定日の３日前までに登録センターにFAX送信してください。

FAX No. 0120−207−231

ゼルボラフ®240mg 錠　登録票

施設名		科名	科
記入年月日	20　年　月　日	使用医師名	㊞
確認の連絡先	FAX番号：（＊初めて本剤を投与する場合のみ記入してください。）		
患者イニシャル	名（　）　姓（　）	性別	男・女
識別番号（患者 ID 等）			
生年月日	大正・昭和・平成・西暦　年　月　日	18 歳未満の患者に対する使用経験はありません。65 歳以上の患者は慎重に投与してください。	
	歳　（生年月日をご記入頂けない場合、年齢をご記入ください）		
治療の同意	1. 取得　2. 取得予定　＊同意を得てから本剤を投与してください。	投与開始予定日	20　年　月　日

【効能・効果】

診断名	1. BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ➡	承認された体外診断薬を用いて確認されましたか？ 1. はい 2. いいえ ➡本剤は承認された体外診断薬を用いてBRAF V600変異が確認された患者へ投与してください。
	2. その他 ➡	本剤の適応は、「BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」です。国内では他の使用は認められておりませんので、本剤は投与しないでください。

【禁忌】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. いいえ	2. はい ➡	本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者さんは、使用禁忌です。本剤の投与は避けてください。

【慎重投与／重要な基本的注意】

QT間隔延長	1. なし	2. あり ➡	1. QTcのベースライン値が500ms以下 ➡	心室頻拍（torsades de pointes を含む）、QT間隔延長が悪化又は再発するおそれがあるため、本剤の投与の可否を慎重にご検討ください。
			2. QTcのベースライン値が500msを超える ➡	QTcのベースライン値が500msを超える又は補正できない電解質異常を有する患者さんには、本剤の投与は避けてください。
電解質異常	1. なし	2. あり ➡	1. 補正できない異常 ➡	
			2. 補正できる異常 ➡	心室頻拍（torsades de pointes を含む）、QT間隔延長があらわれるおそれがあるため、本剤の投与の可否を慎重にご検討ください。

★ 登録センターにて登録票の内容を確認させていただき、お問合せをさせていただくことがありますので予めご了承ください。

施設コード

＜弊社記入欄＞
貴施設担当者：オンコロジーユニット　営業部　がん専門　室　氏名

使用予定のすべての患者さんについて投与前登録

↓

患者さんの適格性を確認

↓

添付文書記載内容等から必要に応じて主治医へ注意喚起

↓

全例調査へ

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

3. その他の安全対策への取り組み

緊急時連絡カードの運用

ゼルボラフの調剤を受ける際には必ず本カードの提示が必要となります。
本剤の処方時に主治医より患者さんに本カードの交付をお願いしています。

[表面：発現時に連絡を要する副作用]

表面　88×57

ゼルボラフ®緊急時連絡カード

本カードは、薬局にてゼルボラフ®の調剤を受ける際に、処方箋と一緒に毎回提示してください。
以下のような症状がある場合には、すみやかに病院に連絡をしてください。

- □ **頻脈、動悸、めまい、気を失う**
  QT間隔延長と呼ばれる不整脈（心電図の異常）の症状の可能性があります
- □ **全身の赤い斑点、発熱、さむけ、くちびる・舌・口の中のはれ、やぶれやすい水ぶくれ、まぶたや眼の充血**
  過敏症や重症な薬疹の初期症状の可能性があります
- □ **急に出現して増大する結節（いぼのようなもの）、病変表面の出血・潰瘍（ジュクジュクしている）**
  皮膚の悪性腫瘍（有棘細胞がん など）の可能性があります

中外製薬株式会社

[裏面：緊急連絡先]

裏面

緊急時の連絡先

医療機関名：
電話番号：
診療科：
担当医名：
診察券番号：

氏名：
電話番号：

2014年12月作成
ZEL0008.01

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

4. まとめ

- **安全対策実施の理由**
  - □ 国内での治験症例が極めて限られている
  - □ 重篤な副作用発現の可能性がある

- **安全確保のための取り組み**
  - □ 承認条件に基づく安全対策
    - ✓ 医薬品リスク管理計画に基づく安全対策の実施
    - ✓ 全症例を対象とした製造販売後調査の実施
  - □ その他の安全対策への取り組み

すべての革新は患者さんのために

CHUGAI

Roche ロシュ グループ

at the Front Line
CHUGAI ONCOLOGY

悪性黒色腫の概要と ベムラフェニブ臨床試験

国立がん研究センター中央病院
皮膚腫瘍科 科長
山﨑 直也

Zelboraf.
vemurafenib

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

主な皮膚悪性腫瘍の特徴

基底細胞癌 basal cell carcinoma	● 紫外線などが誘因となり、高齢者の顔面に好発 ● 転移はまれで、生命予後は良好 ● 治療は外科的切除が基本
有棘細胞癌 squamous cell carcinoma	● 角化細胞の悪性増殖による癌 ● 露光部に好発。硬い結節でしばしば壊死、潰瘍化し悪臭を伴う ● 治療は外科的切除とリンパ節郭清、放射線療法、抗悪性腫瘍薬投与 ● 日光角化症やBowen病が発生母地となることが多い
悪性黒色腫（メラノーマ） **malignant melanoma**	● リンパ行性、血行性に転移しやすい ● すべての皮膚腫瘍の4%を占めるにすぎないが、皮膚腫瘍により死亡する患者の80%を占め、きわめて悪性度の高い癌腫の一つ ● 治療は外科的切除、放射線療法、化学療法、分子標的治療、免疫療法
乳房外Paget病 Paget disease	● アポクリン腺由来の表皮内癌。外陰部や肛門部、腋窩に好発 ● 治療は外科的切除が原則

清水 宏. あたらしい皮膚科学 第2版（中山書店）2011, p422-430, 433-436, 457より作表

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

メラノーマの罹患率・死亡率：人種別

SEER18 Registry data setをSEER Stat ver8.0.1を用いて解析
SEER Stat Fact Sheets: Melanoma of the Skin（http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html）

日本におけるメラノーマの死亡数（1972～2013年）

厚生労働大臣官房統計情報部. 人口動態統計, 1972～2013

メラノーマ
病期分類（UICC、2002）の割合

Fujisawa Y et al. Skin Cancer 2008; 195-204

診療アルゴリズム
皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン

DTIC：ダカルバジン

＊ Tis：melanoma *in situ*（上皮内黒色腫）病変
T1a：Tumor thickness 1mm以下、潰瘍なし、レベルⅢ以下、の
すべての条件を満たす原発巣

＊＊ T1b以上：Tumor thickness 1mm超、あるいは潰瘍あり、
あるいはレベルⅣ以上の原発巣

日本皮膚科学会作成 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン
（http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skincancer/mm/mm.html）

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

メラノーマの治療成績

- 化学療法にきわめて抵抗性で、進行期メラノーマの標準薬とされるDTIC（ダカルバジン）も奏効率は10～20%程度である
- 放射線治療にも概して抵抗性である

2002年版UICC病期別にみた日本人メラノーマ患者の生存曲線

Ishihara K, et al. Int J Clin Oncol 2008, 13: 33-41
斎田 俊明ほか編著. 皮膚科サブスペシャリティーシリーズ 1冊でわかる皮膚がん（文光堂）2011, p234-237

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

メラノーマの病型分類（Clark分類）

結節型黒色腫
（Nodular melanoma：NM）

表在拡大型黒色腫
（Superficial spreading melanoma：SSM）

末端黒子型黒色腫
（Acral lentiginous melanoma：ALM）

悪性黒子型黒色腫
（Lentigo maligna melanoma：LMM）

∴ 個別性の異型メラノサイト　○ 異型メラノサイトの胞巣

あたらしい皮膚科学 第2版（中山書店）2011, p457-458
斎田 俊明ほか編著. 皮膚科サブスペシャリティーシリーズ 1冊でわかる皮膚がん（文光堂）2011, p222, 229

メラノーマの病型別頻度

1) 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(金原出版) 2010, p178-179
2) 藤澤 康弘, 大塚 藤男. 日本臨牀 2013, 71(Suppl 4): 7-12

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

メラノーマの遺伝子異常

メラノーマの主なシグナル伝達経路と各遺伝子異常の頻度[1)]

1) Bello DM, et al: Cancer Control 20: 261-81, 2013
2) Ashida A., et al.: J Dermatol Sci. 66 (3): 240-42, 2012　3) Yamazaki N., et al.: Melanoma Res. 25 (1): 9-14, 2015

診療アルゴリズム
皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン

DTIC：ダカルバジン

＊ Tis：melanoma *in situ*（上皮内黒色腫）病変
T1a：Tumor thickness 1mm以下、潰瘍なし、レベルⅢ以下、の
すべての条件を満たす原発巣

＊＊ T1b以上：Tumor thickness 1mm超、あるいは潰瘍あり、
あるいはレベルⅣ以上の原発巣

日本皮膚科学会作成 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン
（http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skincancer/mm/mm.html）

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）

すべての革新は患者さんのために CHUGAI Roche ロシュ グループ

- 試験デザイン

層別因子：
地域、ECOG PS、転移状態分類、LDH

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）この用法・用量は、本邦においては承認されていない。

- 主要評価項目：PFS、OS
- 副次評価項目：奏効率、奏効期間、奏効までの期間、安全性など
※有効性の効果判定は主治医判定のみ

承認時評価資料、Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011, 364: 2507-2516

患者背景
海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

	ダカルバジン群（n=338）	ベムラフェニブ群（n=337）
男性	181（54%）	200（59%）
年齢中央値（範囲）	52.5歳（17-86歳）	56.0歳（21-86歳）
転移状態分類		
Ⅳ期：M1a	40（12%）	34（10%）
Ⅳ期：M1b	65（19%）	62（18%）
Ⅳ期：M1c	220（65%）	221（66%）
切除不能ⅢC期	13（4%）	20（6%）
病型		
表在拡大型	109（32%）	104（31%）
悪性黒子型	5（1%）	1（<1%）
末端黒子型	3（<1%）	1（<1%）
結節型	78（23%）	78（23%）
その他	143（42%）	153（45%）
ECOG PS		
0	230（68%）	229（68%）
1	108（32%）	108（32%）
血清LDH		
基準値内	196（58%）	195（58%）
高値	142（42%）	142（42%）

承認時評価資料、Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011, 364: 2507-2516

無増悪生存期間（主要解析時）
海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）

リスク患者数													
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

主治医判定、RECIST ver. 1.1
カットオフ日：2010年12月30日

承認時評価資料、Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011, 364: 2507-2516

全生存期間（主要解析時）
海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）

リスク患者数

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

カットオフ日：2010年12月30日

承認時評価資料、Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011, 364: 2507-2516

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

奏効率、奏効期間（主要解析時）
海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）

	ダカルバジン群（n=220）	ベムラフェニブ群（n=219）	p値（Schouten χ^2検定）
奏効例数 奏効率（95% CI）	12 5.5%（2.8-9.3）	106 48.4%（41.6-55.2）	<0.0001
CR PR SD PD	0（0.0%） 12（5.5%） 53（24.1%） 103（46.8%）	2（0.9%） 104（47.5%） 81（37.0%） 23（10.5%）	
奏効期間中央値 （95% CI）	NR （4.60-NR）	5.49ヵ月 （3.98-5.72）	

NR：未到達
カットオフ日：2010年12月30日

承認時評価資料、Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011, 364: 2507-2516

腫瘍長径和のベースラインからの変化率（主要解析時）
海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）

すべての革新は患者さんのために CHUGAI Roche ロシュ グループ

● ベムラフェニブ群（n=209）

	n=219
奏効例数（例）	106
奏効率（%）	48.4
CR（例）	2
PR（例）	104
奏効までの期間中央値（月）	1.45

● ダカルバジン群（n=158）

	n=220
奏効例数（例）	12
奏効率（%）	5.5
CR（例）	0
PR（例）	12
奏効までの期間中央値（月）	2.72

Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011, 364: 2507−2516

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

安全性（主要解析時）
海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）

	ダカルバジン群（n=282）	ベムラフェニブ群（n=336）
全Grade	253（89.7%）	326（97.0%）
Grade 3以上の有害事象	86（30.5%）	168（50.0%）
Grade 4の有害事象	22（7.8%）	13（3.9%）
Grade 5の有害事象	6（2.1%）	6（1.8%）
重篤な有害事象	45（16.0%）	110（32.7%）
投与中止に至った有害事象	12（4.3%）	19（5.7%）
休薬または用量変更に至った有害事象	44（15.6%）	129（38.4%）
すべての死亡*	16（5.5%）†	22（6.5%）
病勢進行以外による死亡	1（0.3%）†	4（1.2%）
ゼルボラフに特徴的な有害事象		
皮膚有棘細胞癌	1（0.4%）	62（18.5%）
発疹	10（3.5%）	202（60.1%）
光線過敏症	10（3.5%）	124（36.9%）
関節痛	9（3.2%）	165（49.1%）
疲労	108（38.3%）	138（41.1%）
肝機能検査値異常	13（4.6%）	59（17.6%）
QT間隔延長	16（5.7%）	28（8.3%）

＊最終投与から28日以内　†ダカルバジン群（n=289）における解析　カットオフ日：2010年12月30日

承認時評価資料、Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011, 364: 2507-2516

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

有害事象（発現率10%以上）
海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）

	ダカルバジン群（n=282）		ベムラフェニブ群（n=336）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
有害事象がみられた患者	253（89.7%）	86（30.5%）	326（97.0%）	168（50.0%）
悪心	115（40.8%）	5（1.8%）	101（30.1%）	4（1.2%）
疲労	87（30.9%）	5（1.8%）	112（33.3%）	6（1.8%）
関節痛	9（3.2%）	2（0.7%）	165（49.1%）	11（3.3%）
発疹	3（1.1%）	—	121（36.0%）	28（8.3%）
脱毛症	6（2.1%）	—	117（34.8%）	1（0.3%）
下痢	34（12.1%）	1（0.4%）	84（25.0%）	2（0.6%）
嘔吐	67（23.8%）	3（1.1%）	50（14.9%）	4（1.2%）
光線過敏性反応	10（3.5%）	—	101（30.1%）	9（2.7%）
頭痛	26（9.2%）	—	72（21.4%）	2（0.6%）
便秘	65（23.0%）	—	32（9.5%）	—
発熱	25（8.9%）	2（0.7%）	59（17.6%）	2（0.6%）
掻痒症	4（1.4%）	—	74（22.0%）	5（1.5%）
食欲減退	20（7.1%）	—	53（15.8%）	—
過角化	—	—	67（19.9%）	4（1.2%）
末梢性浮腫	13（4.6%）	—	50（14.9%）	1（0.3%）
四肢痛	17（6.0%）	5（1.8%）	45（13.4%）	1（0.3%）
皮膚乳頭腫	—	—	62（18.5%）	1（0.3%）
皮膚乾燥	3（1.1%）	—	54（16.1%）	—
味覚異常	9（3.2%）	—	44（13.1%）	—
筋肉痛	4（1.4%）	—	39（11.6%）	—
紅斑	4（1.4%）	—	38（11.3%）	—
皮膚有棘細胞癌	1（0.4%）	1（0.4%）	40（11.9%）	38（11.3%）
好中球減少症	32（11.3%）	24（8.5%）	2（0.6%）	1（0.3%）

事象名はMedDRA ver. 13.1
重症度判定はNCI-CTCAE ver. 4.0による

カットオフ日：2010年12月30日
承認時評価資料、Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011, 364: 2507-2516

まとめ
海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）

- 化学療法歴のないBRAF V600変異を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者に対し、標準療法のダカルバジンに比べてベムラフェニブはOS、PFSおよび奏効率を有意に改善した。
  - ダカルバジン群に対して、病勢増悪または死亡のリスクは74%減少し、PFSを有意に延長した。
  - ダカルバジン群に対して、死亡リスクは63%減少し、OSを有意に延長した。
  - 奏効率は、ダカルバジン群（5.5%）に比べてベムラフェニブ群（48.4%）で有意に高かった。
- ベムラフェニブの投与は概ね忍容性があり、有害事象の多くは休薬もしくは用量変更を行うことで対処可能であった。

承認時評価資料、Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011, 364: 2507-2516

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(JO28178試験)

- 試験デザイン

BRAF V600変異を有する注)
根治切除不能な悪性黒色腫患者(n=11)

ステップ1
ベムラフェニブ960mg/回
1日2回連日経口投与
(n=3)

→

ステップ2
ベムラフェニブ960mg/回
1日2回連日経口投与
(n=8)

効果安全性評価委員会
ステップ1症例の安全性を確認

有効性解析対象:
ステップ2の8例

安全性解析対象:
ステップ1+2の11例

注)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。

- ステップ1 (n=3)
  - 主要評価項目:初期安全性
  - 副次評価項目:腫瘍縮小効果、安全性、薬物動態、用量強度
- ステップ2 (n=8)
  - 主要評価項目:奏効率 (IRC*判定)
  - 副次評価項目:奏効期間 (IRC判定)、病勢コントロール率 (IRC判定)、PFS (IRC判定)、OS、安全性 など

＊IRC:効果判定委員会

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

患者背景（ステップ1、2）
国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）

		ステップ1（n=3）	ステップ（n=8）
男性		2（66.7%）	1（12.5%）
年齢中央値（範囲）		51.0歳（38-68歳）	45.0歳（23-62歳）
再発時の臨床病期		n=2	n=7
	Ⅲ期	—	1（14.3%）
	Ⅳ期	2（100.0%）	6（85.7%）
病型	表在拡大型	1（33.3%）	2（25.0%）
	悪性黒子型	—	1（12.5%）
	末端黒子型	1（33.3%）	1（12.5%）
	結節型	—	1（12.5%）
	その他	1（33.3%）	3（37.5%）
ECOG PS	0	3（100.0%）	6（75.0%）
	1	—	2（25.0%）
血清LDH	基準値内	3（100.0%）	5（62.5%）
	高値	—	3（37.5%）
前治療歴あり		3（100.0%）	7（87.5%）
ダカルバジン（単剤または併用療法）		3（100.0%）	6（75.0%）

有効性のまとめ（ステップ2）
国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）

		IRC判定
解析対象例数		8例
奏効例数		6例
最良総合効果	CR PR SD NE	0例 6例 1例 1例
奏効期間	中央値*（日）［95% CI］**	59.0［56.0–NR］
奏効までの期間	中央値*（日）［95% CI］	29.0［27.0–29.0］
PFS	中央値*（日）［95% CI］**	NR［84.0–NR］
OS	中央値*（日）［95% CI］**	NR［116.0–NR］

RECIST ver. 1.1
カットオフ日：2013年8月29日

NR：未到達
* Kaplan–Meier法で推定 ** Brookmeyer and Crowley法で95%CIを算出

安全性（ステップ1、2）
国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

	ベムラフェニブ（n=11）
全Grade	11（100%）
Grade 1の有害事象	11（100%）
Grade 2の有害事象	7（63.6%）
Grade 3の有害事象	3（27.3%）
Grade 4以上の有害事象	—
重篤な有害事象	1（9.1%）
投与中止に至った有害事象	—
休薬または用量変更に至った有害事象	6（54.5%）
すべての死亡*	1（9.1%）
病勢進行以外による死亡	—
ベムラフェニブに特徴的な有害事象	
皮膚有棘細胞癌	—
発疹	10（90.9%）
光線過敏症	3（27.3%）
関節痛	10（90.9%）
疲労	6（54.5%）
肝機能障害	5（45.5%）
QT間隔延長	3（27.3%）

カットオフ日：2013年8月29日　＊最終投与から28日以内

有害事象（発現率10%以上）（ステップ1、2）
国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）

すべての革新は患者さんのために CHUGAI ロシュ グループ

	全Grade	Grade 3 以上
有害事象がみられた患者	11（100.0%）	3（27.3%）
関節痛	10（90.9%）	—
筋肉痛	7（63.6%）	—
脱毛症	7（63.6%）	—
発疹	5（45.5%）	—
斑状丘疹状皮疹	5（45.5%）	1（9.1%）
食欲減退	4（36.4%）	—
疲労	4（36.4%）	—
肝障害	3（27.3%）	1（9.1%）
倦怠感	3（27.3%）	—
光線過敏性反応	3（27.3%）	—
口腔咽頭痛	3（27.3%）	—
紅斑	3（27.3%）	—
頭痛	3（27.3%）	—

	全Grade	Grade 3 以上
発熱	3（27.3%）	—
鼻咽頭炎	3（27.3%）	—
稗粒腫	3（27.3%）	—
不眠症	3（27.3%）	—
味覚異常	3（27.3%）	—
悪心	2（18.2%）	—
過角化	2（18.2%）	—
紫斑	2（18.2%）	—
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2（18.2%）	—
掌蹠角皮症	2（18.2%）	—
心電図QT延長	2（18.2%）	—
皮膚乳頭腫	2（18.2%）	—
末梢性浮腫	2（18.2%）	—
嘔吐	2（18.2%）	—

事象名はMedDRA ver. 15.1、重症度判定はNCI-CTCAE ver. 4.03による。

カットオフ日：2013年8月29日

すべての革新は患者さんのために
CHUGAI
Roche ロシュ グループ

まとめ
国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(JO28178試験)

- BRAF V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者(日本人)を対象に、ベムラフェニブ960mg/回　1日2回連日経口投与の有効性および安全性を検討した。
- ステップ2におけるIRC判定による奏効例数は6例であり、臨床的に意義のある効果が確認された。
- ベムラフェニブは、日本人の悪性黒色腫患者に対しても有効性が期待できると考えられた。
- 安全性解析対象集団(ステップ1＋ステップ2)において、投与中止に至った有害事象は認められず、忍容性を示した。

お問い合わせ先

中外製薬：広報IR部

報道関係者の皆様：メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881

e-mail : pr@chugai-pharm.co.jp

担当 : 原田、荒木、吉村、三義

投資家の皆様：インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554

e-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当 : 笹井、櫻井、清水、時田

ロシュ・ダイアグノスティックス

報道関係者の皆様：総合企画管理部門 広報グループ

Tel : 03-5443-7040

e-mail : tokyo.pr@roche.com

担当 : 荒川、川口