

ゼルボラフ錠240 mg に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、中外製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

中外製薬株式会社

ゼルボラフ錠240 mg (ベムラフェニブ)

[BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

中外製薬株式会社

目次

| | 頁 |
|---------------------------------|---|
| 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 | 3 |
| 1.5.1 化合物の起源 | 3 |
| 1.5.2 開発の経緯 | 3 |
| 1.5.2.1 非臨床開発の経緯 | 3 |
| 1.5.2.1.1 薬理試験 | 3 |
| 1.5.2.1.2 薬物動態試験 | 4 |
| 1.5.2.1.3 毒性試験 | 5 |
| 1.5.2.2 臨床開発の経緯 | 5 |
| 1.5.2.2.1 海外での臨床開発の経緯及び計画 | 5 |
| 1.5.2.2.2 日本での臨床開発の経緯及び計画 | 6 |
| 1.5.2.3 申請効能以外に関する開発 | 6 |
| 1.5.3 開発の経緯図 | 7 |
| 1.5.4 特長及び有用性 | 7 |
| 1.5.5 参考文献 | 8 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 化合物の起源

ゼルボラフ錠（以下、本剤）は、F.Hoffmann-La Roche 社（以下、Roche 社）及び Plexxikon Inc.（以下、Plexxikon 社）が共同開発した、V600遺伝子変異を有する BRAF (BRAF^{V600}) キナーゼを強力かつ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である。

BRAF 遺伝子の役割が解明されるにつれ、細胞増殖を制御する細胞内シグナル伝達経路において BRAF が中心的な役割をはたしていることが明らかとなっている。

野生型 BRAF（以下、BRAF^{WT}）発現癌細胞では RTK（Receptor Tyrosine Kinase）の増殖因子受容体が活性化され、グアノシン三リン酸（以下、GTP）と RAS 蛋白の結合が可能になると、BRAF^{WT} が細胞膜に移行する。GTP に結合した RAS (RAS-GTP) は BRAF^{WT} に直接結合し、BRAF^{WT} のホモダイマー又は CRAF 等とのヘテロダイマーが形成される。その結果、BRAF^{WT} の下流に位置する MEK 及び ERK が活性化され、細胞の増殖が促進されると推定される。

BRAF 遺伝子変異は、コドン600番目のアミノ酸変異がよく知られている。BRAF に V600の発癌性変異が生じている癌細胞の場合は、BRAF キナーゼは恒常的に活性化されており、BRAF^{V600}はモノマーの状態でもその下流に位置する MEK 及び ERK を恒常的に活性化させると推定される。そのため、MEK 及び ERK を介した下流のシグナル伝達制御に異常が生じ、細胞に異常な増殖と長期生存を引き起こすと考えられる。

BRAF 遺伝子変異は、バリンがグルタミン酸 (V600E) へ変異することが90%以上と最も多く、その他リジン (V600K) , アスパラギン酸 (V600D) , アルギニン (V600R) などへの変異も報告されている。海外における報告によると、BRAF^{V600E} 遺伝子変異は全固形癌の約8%でみられ、転移性悪性黒色腫では約50%、甲状腺癌では30～70%、卵巣癌では30%、結腸・直腸癌では10%の割合で認められることが報告されている¹⁾⁻⁵⁾。

本剤は、BRAF^{V600}キナーゼを選択的に阻害することにより、癌細胞の増殖抑制や細胞死を誘導し抗腫瘍効果を発揮することから、BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する治療薬として開発された。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 非臨床開発の経緯

1.5.2.1.1 薬理試験

薬理試験成績から、本剤は BRAF^{V600}変異キナーゼを選択的に阻害することにより、BRAF^{V600}変異発現ヒト悪性黒色腫株の増殖を選択的に抑制することが示された。*In vitro* 試験において、本剤は BRAF^{V600}変異キナーゼを強力かつ選択的に阻害し、その下流に位置する MEK-ERK シグナル伝達経路を抑制した。また BRAF^{V600E} を含む種々の *in vitro* 癌細胞増殖抑制試験及び *in vivo* での抗腫瘍効果試験において、本剤は BRAF^{V600}変異発現ヒト悪性黒色腫株及び xenograft モデルに対して選択的な増殖阻害活性を示した。

一方 BRAF^{WT} 発現細胞に対して、本剤は、BRAF^{WT} 発現株 CHL-1の MEK 及び ERK のリン酸化を阻害するというよりは、むしろ誘導した。この ERK リン酸化誘導 (ERK 活性化) については、本剤以外の BRAF 阻害剤でも報告されている⁶⁾⁻⁸⁾。この BRAF^{WT} 発現細胞における ERK 活性化の作用機序については、RAF 上流に RAS 変異が存在する場合に、これらの BRAF 阻害剤が CRAF 活性化を介して MEK-ERK シグナル伝達経路を活性化し、細胞増殖を引き起こすことが推定されている。これらの知見は、臨床において本剤を投与する場合には、BRAF^{WT} 発現患者を除外して BRAF^{V600}変異発現患者に限定して投与することが重要であることを示している。

悪性黒色腫患者では、本剤投与による有棘細胞癌（以下、cuSCC）発現が報告されているが、正常動物を用いた毒性試験では cuSCC 発現の兆候はみられなかった。ヒト cuSCC 株 A431 xenograft モデルを用いて cuSCC 病態に対する本剤の作用を検討した結果、本剤の高用量投与

では用量依存的な腫瘍増殖促進作用がみられた。

安全性薬理試験としてコアバッテリー試験を実施し、hERG 試験の IC_{50} は $1.24 \mu\text{mol/L}$ ($0.6 \mu\text{g/mL}$) であった。プルキンエ線維試験では $8 \mu\text{mol/L}$ ($3.9 \mu\text{g/mL}$) まで影響はみられず、*in vivo* の心血管系 (イヌ)、中枢神経系及び呼吸系 (ラット) に対して異常は認められなかった。

1.5.2.1.2 薬物動態試験

(1) 吸収

ラット及びイヌに本剤 (ラット：懸濁液、イヌ：ナトリウム塩のカプセル) を単回経口投与した場合、投与後1~4時間後に C_{\max} に達した。ラット及びイヌにおける生物学的利用率はそれぞれ約10%及び40%であった。ラット及びイヌに本剤を静脈内投与した場合、血漿クリアランスはそれぞれ1.44及び3.31 mL/min/kg、定常状態の分布容積は0.247及び0.686 L/kg、消失半減期は2.70及び2.19時間であった。

■処方本剤10、50及び450 mg/kg を雌雄ラットに1日1回26週間、並びに30、150及び450 mg/kg を雌雄イヌに1日1回13週間反復経口投与した場合、初回及び最終回投与後の C_{\max} 及び0から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、 AUC_{0-24h}) はラット及びイヌのいずれも投与量の増加に伴い増加したが、用量比を下回る増加であった。反復投与時の血漿中濃度はラットでは投与回数に伴い上昇し (初回投与時の C_{\max} 及び AUC_{0-24h} と比較して最大3.5倍)、104日目以降は同程度の値を示した。イヌでは投与回数によらず曝露量はほぼ一定の値を示し、蓄積性は認められなかった。イヌにおいては血漿中濃度に明確な雌雄差は認められなかったが、ラットでは雌の方が雄に比べて高い曝露を示した。

(2) 分布

有色ラットに ^{14}C -ベムラフェニブ (■処方) を経口投与した場合、吸収された放射能は組織に広く分布した。肝、腎、肺、副腎皮質及び膵臓は血液中放射能濃度に比較して高値であった。大脳、小脳及び脊髄中放射能濃度は極めて低く、定量限界未満であった。皮膚を除く組織の放射能濃度は投与48時間後には定量限界未満に低下した。有色組織であるブドウ膜及び皮膚中最高放射能濃度はそれぞれ10.2及び15.1 μg 相当量/g 組織と血液中放射能濃度と同程度であり、それぞれ投与後24及び96時間では定量限界未満に低下した。

マウス、ラット、イヌ、カンクイザル及びヒトの試料での本剤の血漿中タンパク結合率は、いずれの種においても濃度に関係なく99%以上と高く、ヒト血清アルブミン及び $\alpha 1$ -酸性糖タンパクへの結合もいずれも99%以上の値を示した。本剤の血液/血漿中濃度比はマウス、ラット、イヌ、カンクイザル及びヒトにおいて0.58~0.85であり、血球移行性は低かった。

(3) 代謝

本剤をマウス、ラット、イヌ、カンクイザル及びヒト肝ミクロソーム又は肝細胞と反応させた場合、本剤の残存率は91.5%以上であった。本剤の代謝には CYP3A4が主に関与していた。ヒト肝細胞と反応させたときに糖付加代謝物である M6が少量認められたが、マウス、ラット、イヌ又はカンクイザルの肝ミクロソーム及び肝細胞中では検出されなかった。

雄ラットに ^{14}C -ベムラフェニブ単回静脈内及び経口投与後の血漿中では、未変化体が主であり、主要代謝物としては M3 (水酸化体) が検出され、その他に M1 (水酸化体)、M10及びM12が検出された。静脈内投与後の尿、糞及び胆汁中主要代謝物は、いずれも M1であり、胆汁では M9も主要代謝物であった。経口投与後の糞中では主として未吸収の未変化体が検出され、胆汁中主要代謝物は M1、M3及びM9であった。

ラット及びイヌ反復毒性試験の450 mg/kg 投与群の最終投与後の各時点のプール血漿を用いて、血漿中代謝物について分析を行った結果、投与後0.5~12時間のラット血漿中では未変化体が主であり、主要代謝物として M1及び M3が検出された。投与後24時間までのイヌ血漿中ではほとんどが未変化体であり、M1及びM3が一部検出された。

(4) 排泄

雄ラットに ^{14}C -ベムラフェニブ (■処方) を単回経口投与した場合、投与後96時間まで

には尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の0.20%及び98.1%が排泄された。胆管カニューレを施した雄ラットに¹⁴C-ベムラフェニブを静脈内投与した場合、投与後24時間までに尿、糞及び胆汁中にそれぞれ投与放射能の2.8%、13.4%及び70.9%が排泄された。

(5) 薬物動態学的相互作用

本剤は CYP2C9, 1A2, 2C8, 2C19及び2D6に対して阻害作用が認められ、IC₅₀値は5.9～33.2 µmol/L であったが、CYP2A6, 2E1, 3A4及び2B6に対しては阻害を示さなかった (IC₅₀ >50 µmol/L)。CYP3A4/5に対する時間依存的な阻害作用はほとんど認められなかった。本剤の10 µmol/L では弱いながらも CYP3A4を誘導する可能性が示唆された。

本剤は弱いながら P 糖タンパク質の基質であり、digoxin 及び quinidine の排出を阻害し、その IC₅₀値はそれぞれ17.0及び3.5 µmol/L であった。本剤は OATP1B1及び1B3の基質にはならず、阻害作用も示さなかった。本剤は ATP Binding Cassette (ABC) トランスポーターである BCRP の基質であり、BCRP 及び BSEP を阻害した (IC₅₀値はそれぞれ0.41及び21.66 µmol/L)。

1.5.2.1.3 毒性試験

本剤の DMSO/CMC 懸濁液を用いた急性毒性試験においてラット及びイヌともに1000 mg/kg まで忍容性は良好であり、コーン油懸濁液を用いたラット及びイヌ28日間投与試験でも著明な毒性変化は認められず、NOAEL はともに高用量群の1000 mg/kg/日であった。曝露量を改善させた ■■■■ 処方を用いたラット26週間及びイヌ13週間の長期反復投与試験の NOAEL は、ともに実施した最高用量の450 mg/kg/日であった。■■■■ 処方を1日2回投与したイヌ39週間 (忍容性低下のため37日目までで投与終了) 及び13週間投与試験で認められた主な毒性は、肝酵素 (ALT, AST, GGT, ALP) の増加、及び肝臓の病理組織学的変化 (軽度な肝細胞壊死、散在性の肝細胞変性など) であった。イヌ13週間投与試験でみられた変化は休薬により回復又は回復傾向を示したが、これら変化がみられた用量の曝露量は、ヒト臨床推奨用量投与時 (960 mg を1日2回投与) と比較して低かった。

なお、イヌ39週間投与試験における状態悪化による安楽死の1/2例に、胸骨骨髓の壊死が認められた。本剤の直接的な細胞毒性作用を確認するために実施したラット、イヌ及びヒトの骨髓細胞を用いた *in vitro* 細胞毒性試験では、臨床推奨用量投与時の C_{max} を含む濃度範囲において、いずれの細胞に対しても本剤による直接的な細胞毒性は認められなかった。

ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験では高用量群で母動物への影響 (摂餌量減少及び体重増加抑制) は認められたものの、胚・胎児毒性は認められなかった。母動物及び胚・胎児毒性に対する NOAEL での曝露量はヒト曝露量に対して0.4～1.4倍であった。なお、妊娠ラット及びウサギに本剤を経口投与した場合、投与4時間後の胎児血漿中未変化体濃度は母動物血漿中濃度の1.8～6.3%であり、本剤の胎児への移行は低いものの認められた。

光毒性試験においては、*in vitro* 3T3線維芽細胞を用いた試験は陽性を示したが、ヘアレスラットを用いた *in vivo* 光毒性試験では光毒性は観察されなかった。

Ames 試験、ヒト末梢血リンパ球の染色体異常試験、ラット小核試験において遺伝毒性は陰性であった。

1.5.2.2 臨床開発の経緯

1.5.2.2.1 海外での臨床開発の経緯及び計画

本剤の海外での開発は Roche 社及び Plexxikon 社が行った。■■■年■■月から固形癌患者を対象として安全性及び薬物動態を検討するために、第 I 相臨床試験 (PLX06-02試験) を実施した。本試験の Extension コホートでは BRAF^{V600}遺伝子変異を有する転移性悪性黒色腫及び結腸・直腸癌患者を対象として有効性、安全性及び薬物動態を併せて検討した。

2009年9月から BRAF^{V600}遺伝子変異を有する前治療歴がある Stage IV の転移性悪性黒色腫患者を対象に、有効性、安全性及び薬物動態を検討するために、第 II 相臨床試験 (NP22657試験)

を実施した。

2010年1月から BRAF^{V600}遺伝子変異を有する前治療歴のない治癒切除不能な Stage IIIC 又は IV の転移性悪性黒色腫患者を対象に、試験実施当時の標準化学療法であるダカルバジン（以下、DTIC）投与（1000 mg/m²/3週、静注）と本剤投与（960 mg 1日2回経口連日投与）の有効性と安全性を比較する第 III 相臨床試験（NO25026試験）を実施した。主要解析（データカットオフ日：2010年12月30日）の結果、本剤群の無増悪生存期間（以下、PFS）及び全生存期間（以下、OS）は、DTIC 群と比較して統計学的有意かつ臨床的に意義がある延長が認められ、更に本剤群の忍容性も確認された。

第 III 相臨床試験の結果を主体とする臨床試験の成績に基づき、Roche 社は2011年4月に米国における承認申請を行い、Priority review として審査され、2011年8月に BRAF^{V600E} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する治療薬として承認された。EU においては2011年5月に承認申請を行い、Accelerated Assessment procedure に指定され、2012年2月に BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する治療薬として承認された。

本剤は2013年12月現在、米国、EU、オーストラリアをはじめ70カ国以上で承認され、
である。

なお、
である。

本剤のコンパニオン診断薬として、コバス BRAF V600 変異検出キットが米国では本剤の承認日（2011年8月17日）に承認され、EU では *in vitro* での診断薬として2011年8月19日に承認されている。

1.5.2.2.2 日本での臨床開発の経緯及び計画

国内では、申請者が2012年9月から BRAF^{V600}遺伝子変異を有する治癒切除不能・再発悪性黒色腫患者を対象に、有効性、安全性及び薬物動態を検討するために、第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）を実施した。

（年 月 日）
（年 月 日）。本相談の結果を受け、本試験を2つのステップで構成し、ステップ1の3例で初期安全性を評価し、ステップ2の8例で有効性、安全性及び忍容性を評価する試験デザインとした。

今般、本試験デザインで実施された JO28178試験において、BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者に対する本剤の有効性、安全性及び忍容性が確認されたため、海外臨床試験の成績とともに承認申請を行うこととした。

なお、本剤は 年 月 日に希少疾病用医薬品の指定申請を行い、2012年9月13日に「BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫」を予定される効能又は効果として指定されている。

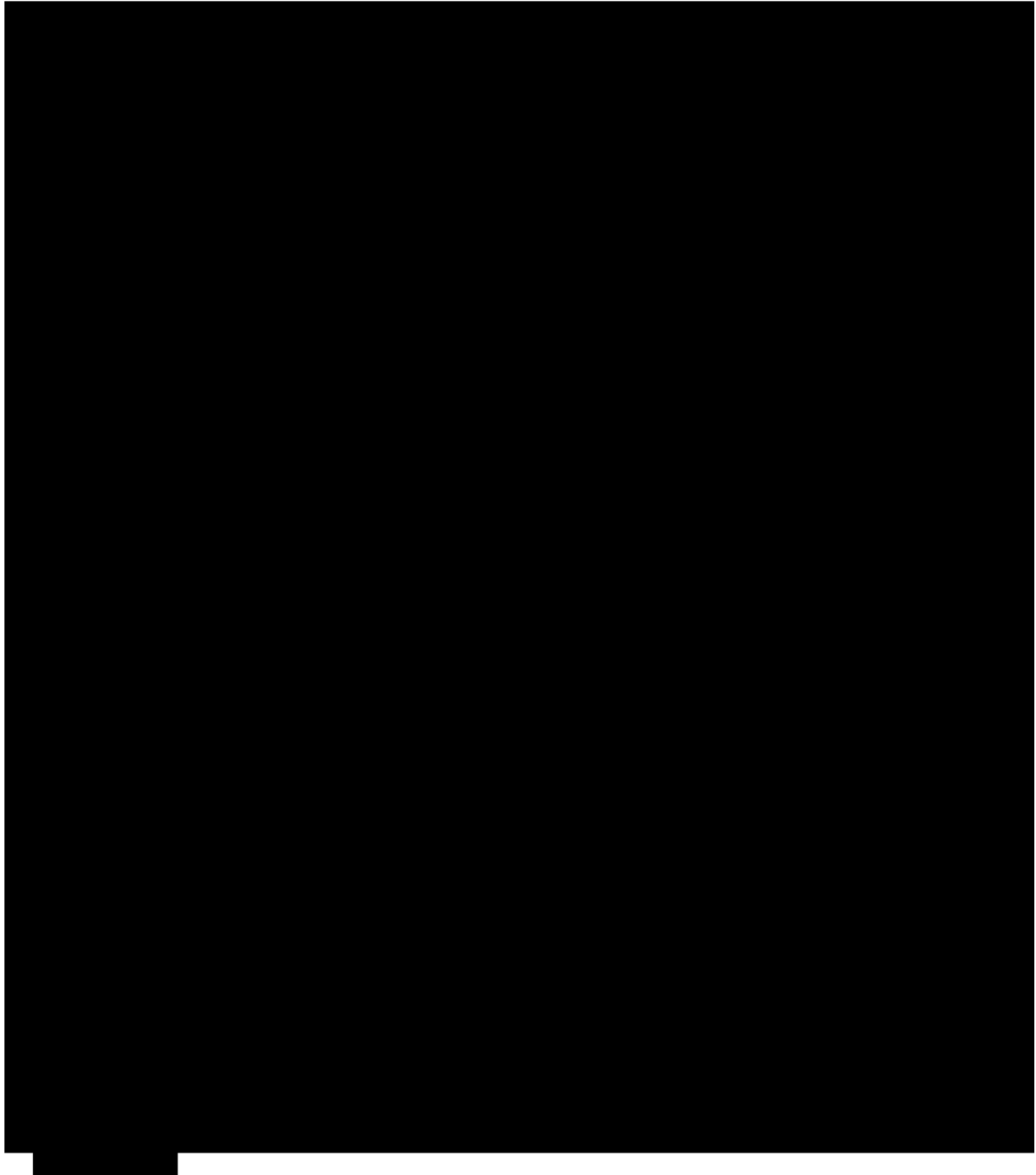
本剤のコンパニオン診断薬であるコバス BRAF V600 変異検出キットは、2014年3月にロシュ・ダイアグノスティクス株式会社が承認申請した。

1.5.2.3 申請効能以外に関する開発

申請者は現時点で申請効能以外の効能での開発は行っていない。

1.5.3 開発の経緯図

図 1.5.3-1 開発の経緯図



1.5.4 特長及び有用性

本邦で現在悪性黒色腫の適応を有している薬剤は、DTIC 及びインターフェロンベータのみである。DTIC はアルキル化作用により抗腫瘍効果を発現すると考えられており、インターフェロンベータは、直接的又は抗腫瘍免疫能を介し間接的に、腫瘍細胞の増殖を抑制することにより抗腫瘍効果を発現すると考えられている。本邦の皮膚悪性腫瘍ガイドラインにおいては、DTIC を悪性黒色腫の標準化学療法としているが、その治療効果は、奏効率が約20%、完全奏効率は5～10%、長期完全奏効率は2%以下と満足できる治療効果は得られていない⁹⁾。

BRAF^{V600}遺伝子変異を有する前治療歴のない治癒切除不能な Stage IIIC 又は IV の転移性悪性黒色腫患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験) において、対照群である DTIC 投与群に比べて、本剤群では OS 及び PFS が有意に延長し、奏効率も有意に高かった。BRAF^{V600}遺伝子変異を有する前治療歴がある Stage IV の転移性悪性黒色腫患者を対象とした海外第 II 相臨床試験 (NP22657試験) 及び海外第 I 相臨床試験 (PLX06-02試験) の BRAF^{V600}遺伝子変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象とした Extension コホートにおいても、本剤投与により同様な有効性を示唆する結果が得られた。更に、これらの臨床試験において本剤投与の忍容性が確認された。

また、国内で実施された BRAF^{V600}遺伝子変異を有する治癒切除不能・再発悪性黒色腫患者を対象とした第 I/II 相臨床試験 (JO28178試験) の結果から、日本人でも有効性及び忍容性が確認された。

なお、本剤は、米国では NCCN による治療ガイドラインにおいて、カテゴリーIとして推奨され¹⁰⁾、EU では ESMO Clinical Practice Guideline において、カテゴリーII, B として推奨されている¹¹⁾。

以上のことから、本剤は BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者に対し、既存薬 DTIC に比べて PFS 及び OS の有意な延長を示し、更に本剤の投与にあたりコンパニオン診断キットを使用することにより悪性黒色腫治療での個別化治療を可能とするなど、多大なベネフィットが期待できる薬剤である。一方、臨床試験データ、公表文献及び海外の市販後医薬品安全性監視による情報からは、本剤のベネフィット・リスクプロファイルの悪化を示す情報は確認されなかった。また、BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者に本剤を投与した際の日本人の安全性プロファイルは安全性評価例数が11名と少ないものの、これまで海外臨床試験で確認された安全性プロファイルと異なるものではなく、臨床的に問題となる新たな事象の発現はみられなかった。これまでに確認された本剤投与時のリスクに関してはリスクマネジメント計画を作成し、適切に評価を進めるとともに、有害事象は適宜モニタリングを行い、休薬、減量又は投与中止などの処置を行うことで管理可能であると考えられ、忍容性に問題はないと考えられた。

以上のことを考慮すると、日本人患者においても、本剤による治療のベネフィットは予想されるリスクを十分上回り、BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者に対して高い有用性をもたらすと考えられる。そのため、本邦においても本剤が DTIC を中心とした化学療法に代わる新たな標準化学療法となることが期待され、「BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫」を適応として本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.5 参考文献

- 1) Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
- 2) Fransén K, Klintenäs M, Österström A, Dimberg J, Monstein HJ, Söderkvist P. Mutation analysis of the BRAF, ARAF and RAF-1 genes in human colorectal adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2004; 25:527-33.
- 3) Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004;6:313-9.
- 4) Libra M, Malaponte G, Navolanic PM, Gangemi P, Bevelacqua V, Proietti L, et al. Analysis of BRAF mutation in primary and metastatic melanoma. *Cell Cycle* 2005;4:1382-4.
- 5) McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773:1263-84.
- 6) Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010;464:427-30.
- 7) Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors

- prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature* 2010;464:431-5.
- 8) Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, Nourry A, Niculescu-Duvas I, Dhomen N, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell* 2010;140:209-21.
 - 9) 日本皮膚悪性腫瘍学会 編 皮膚悪性腫瘍ガイドライン2007
<http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skincancer/index.html>
 - 10) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 2. 2014 <http://www.nccn.org>
 - 11) Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 23(7 Suppl):vii86-91.

ゼルボラフ錠240 mg (ベムラフェニブ)

[BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

中外製薬株式会社

目次

| | 頁 |
|----------------------------|----|
| 1.6 外国における使用状況等に関する資料..... | 3 |
| 1.6.1 外国における承認状況..... | 3 |
| 1.6.2 海外添付文書の和訳概要 | 4 |
| 1.6.2.1 米国添付文書の和訳概要 | 4 |
| 1.6.2.2 欧州添付文書の和訳概要 | 15 |
| 1.6.3 米国における添付文書 | 32 |
| 1.6.4 欧州における添付文書 | 51 |
| 1.6.5 Core Data Sheet..... | 70 |

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

ゼルボラフ錠240 mg（以下、本剤）は2011年8月に米国において BRAF^{V600E} 変異を有する悪性黒色腫に対する治療薬として承認を取得した。その後、同年10月にスイスにおいて承認を取得し、EU 諸国においては2012年2月に BRAF^{V600}変異を有する悪性黒色腫に対する治療薬として承認を取得した。本剤は2013年12月現在、米国、EU、オーストラリアをはじめ70カ国以上で承認され、XXXXXXXXXXである。

1.6.2 海外添付文書の和訳概要

1.6.2.1 米国添付文書の和訳概要

1 効能・効果

ZELBORAF[®] は、FDA が承認した検査により BRAF V600E 変異陽性と判定された切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を適応とする。

使用制限：BRAF が野生型の悪性黒色腫患者は、ZELBORAF の適応とはならない [「警告及び使用上の注意」 (5.2) を参照]。

2 用法・用量

2.1 患者選択

ZELBORAF の投与を開始する前に、腫瘍試料中の BRAF V600E 変異の存在を確認すること [「警告及び使用上の注意」 (5.2) を参照]。FDA が承認した悪性黒色腫の BRAF V600E 変異を検出するための検査については、<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics> を参照。

2.2 推奨用量

ZELBORAF の推奨用量としては、960 mg (240 mg 錠4錠) を12時間間隔で食後又は食前に経口投与する。服用を忘れた場合は、次回服薬の4時間前までであれば服用できる。

ZELBORAF の投与は、病勢進行まで、又は許容できない毒性が発現するまで継続する。

本剤投与後に嘔吐した場合は、追加投与を行わないこととするが、次回はスケジュール通りに投与を継続すること。

錠剤を砕いたり噛んだりしないこと。

2.3 用量変更

新たな原発性皮膚癌： 用量変更は推奨されない。

他の副作用：

次のいずれかが発現した場合は、ZELBORAF の投与を完全に中止する。

- Grade4の副作用の1回目の発現（臨床的に適当である場合）又は2回目の発現
- QTc が500 ms を超える値に延長し、かつ投与開始前から60 ms を超えて延長した場合 [「警告及び使用上の注意」 (5.5) を参照]。

NCI CTCAE v4.0の許容できない Grade2以上の副作用が発現した場合、休薬する。

Grade0～1に回復した時点で、次のとおり減量して投与を再開する。

- 許容できない Grade2又は Grade3の副作用の1回目の発現に対しては720 mg 1日2回
- Grade2（許容できないもの）又は Grade3の副作用の2回目の発現、又は Grade4の副作用の1回目の発現（臨床的に適当である場合）に対しては480 mg 1日2回

用量を480 mg 1日2回未満に減量しないこと。

3 剤形・力価

240 mg 錠

4 禁忌

なし

5 警告及び使用上の注意

5.1 新たな原発性悪性腫瘍

皮膚癌

治験1（国際、オープンラベル、無作為化比較対照試験）において、ZELBORAF 投与群では皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ及び悪性黒色腫の発現率が対照群と比較して高かった。ZELBORAF 群の皮膚有棘細胞癌（cuSCC）とケラトアカントーマの発現率が24%であったのに

対し、ダカルバジン群の発現率は1%未満であった〔「副作用」(6.1)を参照〕。cuSCC が最初に発現するまでの期間（中央値）は7～8週で、ZELBORAF 投与中に cuSCC が発現した患者の約33%では cuSCC が少なくとも更に1回発現し、発現と発現の間隔（中央値）は6週間であった。ZELBORAF を用いた臨床試験において、cuSCC の危険因子である可能性があった因子としては、年齢（65歳以上）、皮膚癌既往歴及び慢性的な日光の曝露があった。

治験1では、新たな原発性悪性黒色腫が ZELBORAF 投与患者の2.1%（7/336）で発現したが、ダカルバジン投与患者ではその発現はなかった。

投与開始前及び投与期間中2カ月ごとに皮膚検査を行うこと。疑わしい皮膚病変は、切除と皮膚病理学検査により管理する。ZELBORAF 投与中止後も6カ月間、皮膚の観察を行うことを考慮すること。

皮膚以外の扁平上皮癌

ZELBORAF 投与例で、頭頸部における皮膚以外の扁平上皮癌（SCC）が発現する可能性がある〔「副作用」(6.1)を参照〕。ZELBORAF 投与例については、新たな皮膚以外の SCC の徴候や症状を詳細に観察すること。

その他の悪性腫瘍

ZELBORAF はその作用機序により、突然変異若しくはその他の機序による RAS 活性化に関連した伴う悪性腫瘍の発現を促進する可能性がある〔「警告及び使用上の注意」(5.2)を参照〕。ZELBORAF 投与例については、他の悪性腫瘍の徴候や症状を詳細に観察すること。

5.2 BRAF 野生型悪性黒色腫の腫瘍増殖促進

In vitro 試験で、BRAF 阻害薬に曝露した BRAF 野生型細胞において、MAP キナーゼを介するシグナル伝達の逆説的活性化と細胞増殖増加が示された。ZELBORAF の投与を開始する前に、腫瘍試料中の BRAF V600E 変異を確認すること〔「効能・効果」(1)及び「用法・用量」(2.1)を参照〕。

5.3 過敏症反応

ZELBORAF の投与中及び投与再開時に、アナフィラキシー及びその他重篤な過敏症反応が発現する可能性がある。重度の過敏症反応としては、全身性皮疹、紅斑、低血圧、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS 症候群）があった。重度の過敏症反応が発現した患者に対しては、ZELBORAF の投与を完全に中止すること〔「副作用」(6.2)を参照〕。

5.4 皮膚反応

ZELBORAF 投与例で、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症を含む重度の皮膚反応が発現する可能性がある。重度の皮膚反応が発現した患者に対しては、ZELBORAF の投与を完全に中止すること〔「副作用」(6.1)を参照〕。

5.5 QT 延長

治療歴のある BRAF V600E 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象とした非対照オープンラベル QT サブスタディで、濃度依存的な QT 延長が発現した〔「臨床薬理」(12.6)を参照〕。QT 延長は、心室性不整脈（トルサード ド ポイントを含む）のリスク上昇につながる可能性がある。電解質異常が回復していない患者、QTc が500 ms を超えている患者、QT 延長症候群の患者、又は QT 間隔を延長することが知られている薬剤が投与されている患者に対しては、投与を開始しないこと。ZELBORAF の投与開始前と投与開始15日後、及び投与開始後最初の3カ月間は毎月、以後は3カ月ごと、あるいは臨床的に必要な場合は更に頻回に、心電図を評価すること。QTc 延長による ZELBORAF の用量変更後は、心電図と電解質（カリウム、マグネシウム及びカルシウムを含む）を観察すること。

QTc が500 ms を超えた患者（Grade3）では、休薬する。QTc が500 ms 以下（Grade2以下）まで回復したら、用量を減量して投与を再開する。QTc 間隔延長に関する心臓の危険因子（電解質異

常、うつ血性心不全、徐脈性不整脈等)をコントロールした状態でも QTc 間隔が500 ms を超えたままであり、かつ投与前値から60 ms を超える延長であった場合には、ZELBORAF の投与を完全に中止する [「用法・用量」 (2.3) を参照]。

5.6 肝毒性

ZELBORAF の投与に伴い、肝機能検査値異常があらわれる可能性がある (表2) [「副作用」 (6.1) を参照]。投与開始前及び投与期間中毎月、あるいは臨床的に必要と判断された場合、トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ及びビリルビンを観察すること。臨床検査値異常は、減量、一時休薬又は投与中止により管理すること [「用法・用量」 (2.3) を参照]。

イピリムマブとの併用投与

ZELBORAF をイピリムマブと併用投与したときの安全性と有効性は確立されていない [「効能・効果」 (1) を参照]。用量設定試験において、イピリムマブ (3 mg/kg) とベムラフェニブ (960 mg 1日2回又は720 mg 1日2回) を併用投与した患者の大部分で、Grade3のトランスアミナーゼとビリルビンの増加が発現した [「薬物相互作用」 (7.3) を参照]。

5.7 光線過敏症

ZELBORAF が投与された患者で、軽度から重度の光線過敏症が発現する可能性がある [「副作用」 (6.1) を参照]。患者に対して日に当たらないよう指導し、屋外に出るときには防護性のある衣類を着用し、UVA/UVB を含む広いスペクトルに対する日焼け止め及びリップクリーム (SPF30以上) を使用するよう指導すること。

許容できない Grade2以上の光線過敏症が発現した場合は、用量を変更すること [「用法・用量」 (2.2) を参照]。

5.8 眼の反応

ZELBORAF が投与された患者で、ブドウ膜炎、霧視及び羞明が発現する可能性がある。治験1において、ブドウ膜炎 (虹彩炎を含む) が ZELBORAF 投与例の2.1% (7/336) で発現したが、ダカルバジン群ではこれらの発現はなかった。ブドウ膜炎を管理するため、ステロイドと散瞳薬の点眼が必要となることがある。ブドウ膜炎の徴候や症状について、患者を観察すること。

5.9 胚・胎児毒性

ZELBORAF は、その作用機序から、妊婦に投与すると胎児に有害となる可能性がある。妊婦を対象とした、適切な対照を設定した比較試験は行われていない。本剤を妊娠中に使用する場合、又は患者が本剤を服用中に妊娠した場合は、胎児に及ぶ可能性がある危険について患者に説明すること [「特定集団に対する投与」 (8.1) を参照]。

6 副作用

次の副作用は、表示の別の項で詳細に考察されている。

- ・ 新たな原発性悪性腫瘍 [「警告及び使用上の注意」 (5.1) を参照]
- ・ 過敏症反応 [「警告及び使用上の注意」 (5.3) を参照]
- ・ 皮膚反応 [「警告及び使用上の注意」 (5.4) を参照]
- ・ QT 延長 [「警告及び使用上の注意」 (5.5) を参照]
- ・ 肝毒性 [「警告及び使用上の注意」 (5.6) を参照]
- ・ 光線過敏症 [「警告及び使用上の注意」 (5.7) を参照]
- ・ 眼の反応 [「警告及び使用上の注意」 (5.8) を参照]

6.1 治験の経験

臨床試験が行われる条件は、試験ごとに異なるので、ある薬剤の臨床試験でみられた副作用発現率を別の薬剤の臨床試験における副作用発現率と直接比較することはできず、臨床現場の幅広い患者集団でみられる発現率を予測するものではない可能性もある。

本項では、治験1と治験2 (単独群、多施設共同国際試験) の解析により確認された副作用

(ADR) について記載する [「臨床試験」 (14) を参照]。治験1では、治療歴がない切除不能又は転移性悪性黒色腫患者675例を、ZELBORAF 960 mg を1日2回経口投与する群又はダカルバジン1000 mg/m²を3週に1回静脈内投与する群に1:1で無作為割付した。治験2では、少なくとも1種類の全身療法が無効となった転移性悪性黒色腫患者132例に、ZELBORAF 960 mg を1日2回経口投与した。

ZELBORAF 投与例の少なくとも10%で報告された副作用を表1に示す。ZELBORAF 投与例で最も高頻度であった副作用 (全 Grade を含む、いずれかの試験で30%以上であったもの) は、関節痛、発疹、脱毛症、疲労、光線過敏性反応、悪心、そう痒症及び皮膚乳頭腫であった。最も高頻度 (5%以上) であった Grade3の副作用は、cuSCC と発疹であった。Grade4の副作用の発現率は、いずれの試験でも4%以下であった。

治験1で被験薬投与の完全な中止に至った有害事象の発現率は、ZELBORAF 群が7%、ダカルバジン群が4%であった。治験2で被験薬投与の完全な中止に至った有害事象の発現率はZELBORAF 投与例で3%であった。試験治療施行期間中央値は、治験1の ZELBORAF 群が4.2カ月、ダカルバジン群が0.8カ月、治験2の ZELBORAF 投与例で5.7カ月であった。

表1 ZELBORAF 投与例の10%以上で報告された副作用*

| 副作用 | 治験1 ：治療歴のない患者 | | | | 治験2 ：少なくとも1種類の全身療法が無効となった患者 | |
|-------------------|--------------------|----------------------------|------------------|---------------|--------------------------------|----------------------------|
| | ZELBORAF n= 336 | | ダカルバジン n= 287 | | ZELBORAF n= 132 | |
| | 全 Grade (%) | Grade3 ^a (%) | 全 Grade (%) | Grade3 (%) | 全 Grade (%) | Grade3 ^a (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 発疹 | 37 | 8 | 2 | 0 | 52 | 7 |
| 光線過敏性反応 | 33 | 3 | 4 | 0 | 49 | 3 |
| 脱毛症 | 45 | <1 | 2 | 0 | 36 | 0 |
| そう痒症 | 23 | 1 | 1 | 0 | 30 | 2 |
| 過角化 | 24 | 1 | <1 | 0 | 28 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 9 | 2 | <1 | 0 | 21 | 6 |
| 日光性角化症 | 8 | 0 | 3 | 0 | 17 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 19 | 0 | 1 | 0 | 16 | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 5 | <1 | 0 | 0 | 13 | 0 |
| 紅斑 | 14 | 0 | 2 | 0 | 8 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | |
| 関節痛 | 53 | 4 | 3 | <1 | 67 | 8 |
| 筋肉痛 | 13 | <1 | 1 | 0 | 24 | <1 |
| 四肢痛 | 18 | <1 | 6 | 2 | 9 | 0 |
| 筋骨格痛 | 8 | 0 | 4 | <1 | 11 | 0 |
| 背部痛 | 8 | <1 | 5 | <1 | 11 | <1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | |
| 疲労 | 38 | 2 | 33 | 2 | 54 | 4 |
| 末梢性浮腫 | 17 | <1 | 5 | 0 | 23 | 0 |
| 発熱 | 19 | <1 | 9 | <1 | 17 | 2 |
| 無力症 | 11 | <1 | 9 | <1 | 2 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 悪心 | 35 | 2 | 43 | 2 | 37 | 2 |

| 副作用 | 治験1 ：治療歴のない患者 | | | | 治験2 ：少なくとも1種類の全身療法が無効となった患者 | |
|--------------------------------|--------------------|-------------------------|------------------|------------|--------------------------------|-------------------------|
| | ZELBORAF n= 336 | | ダカルバジン n= 287 | | ZELBORAF n= 132 | |
| | 全 Grade (%) | Grade3 ^a (%) | 全 Grade (%) | Grade3 (%) | 全 Grade (%) | Grade3 ^a (%) |
| 下痢 | 28 | <1 | 13 | <1 | 29 | <1 |
| 嘔吐 | 18 | 1 | 26 | 1 | 26 | 2 |
| 便秘 | 12 | <1 | 24 | 0 | 16 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 頭痛 | 23 | <1 | 10 | 0 | 27 | 0 |
| 味覚異常 | 14 | 0 | 3 | 0 | 11 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | |
| 皮膚乳頭腫 | 21 | <1 | 0 | 0 | 30 | 0 |
| 皮膚 SCC ^{†‡} | 24 | 22 | <1 | <1 | 24 | 24 |
| 脂漏性角化症 | 10 | <1 | 1 | 0 | 14 | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 5 | 3 | 1 | 0 | 15 | 6 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | |
| 食欲減退 | 18 | 0 | 8 | <1 | 21 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| 咳嗽 | 8 | 0 | 7 | 0 | 12 | 0 |
| 外傷、中毒および処置合併症 | | | | | | |
| サンバーン | 10 | 0 | 0 | 0 | 14 | 0 |

* MedDRA 用語で報告され毒性評価のための NCI-CTC-AE v 4.0（NCI 有害事象共通用語規準）により Grade が判定された副作用。

^a Grade4の副作用は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加に限られた（治験1：<1%，治験2：4%）。

[†] 皮膚有棘細胞癌とケラトアカントーマの両方を含む。

[‡] 皮膚有棘細胞癌の症例は、治験実施計画書により Grade3と報告することが求められた。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における、ZELBORAF 投与例の10%未満で報告された臨床的関連のある副作用は、以下である。

皮膚および皮下組織障害：手掌・足底発赤知覚不全症候群，毛孔性角化症，結節性紅斑，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症

筋骨格系および結合組織障害：関節炎

神経系障害：末梢性ニューロパチー，第7脳神経麻痺

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）：基底細胞癌，中咽頭扁平上皮癌

感染症および寄生虫症：毛包炎

眼障害：網膜静脈閉塞

血管障害：血管炎

心臓障害：心房細動

表2に治験1における肝機能検査値異常の増悪率について，基準値から Grade3又は4に至った患

者の比率として示す。

表2 肝機能検査異常のベースラインから Grade3/4への変化*

| パラメータ | ベースラインから Grade3/4への変化 | |
|-------------|-----------------------|------------|
| | ZELBORAF (%) | ダカルバジン (%) |
| GGT | 11.5 | 8.6 |
| AST | 0.9 | 0.4 |
| ALT | 2.8 | 1.9 |
| アルカリホスファターゼ | 2.9 | 0.4 |
| ビリルビン | 1.9 | 0 |

* ALT, アルカリホスファターゼ及びビリルビンについては、いずれの投与群でも Grade4に至った患者はいなかった。

6.2 市販後の経験

本剤承認後に特定された以下の副作用は、母数が不明である集団からの自発報告であるため、必ずしも発現頻度や薬剤使用との関連性を確定することはできない。

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）：N-RAS 変異を伴う基礎疾患の慢性骨髄単球性白血病の増悪

皮膚および皮下組織障害：好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS 症候群）

7 薬物相互作用

7.1 CYP3A4の強い阻害剤又は誘導剤がベムラフェニブに及ぼす影響

ベムラフェニブが CYP3A4の基質であることが in vitro データで示されているため、CYP3A4の強い阻害剤や誘導剤と併用投与するとベムラフェニブの濃度が変化する可能性がある〔「臨床薬理」(12.3)を参照〕。ZELBORAFとCYP3A4の強い阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、アタザナビル、ネファゾドン、サキナビル、テリスロマイシン、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、ボリコナゾール等）及び強い誘導剤（フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピリン、リファブチン、リファペンチン、フェノバルビタール等）の併用投与は避け、これらの薬剤は可能な限り別の薬剤に置き換えること。

7.2 ベムラフェニブがCYP1A2の基質に及ぼす影響

主としてCYP1A2により代謝される治療域が狭い薬剤とZELBORAFの併用投与は推奨されない（ZELBORAFがそのような薬剤の濃度を上昇させることがある）〔「臨床薬理」(12.3)を参照〕。併用投与が避けられない場合は毒性の有無を詳細にモニタリングし、CYP1A2の基質である併用薬の減量を考慮すること。

7.3 イピリムマブ

イピリムマブとZELBORAFを併用投与した患者の大部分で、トランスアミナーゼとビリルビンが増加した〔「警告及び使用上の注意」(5.6)を参照〕。

8 特定集団に対する投与

8.1 妊婦

Pregnancy Category D 〔「警告及び使用上の注意」(5.9)を参照〕。

ZELBORAFは、その作用機序から、妊婦に投与すると胎児に有害となる可能性がある。

ベムラフェニブは、ラット胚・胎児において250 mg/kg/日（AUCに基づく比較でヒト臨床曝露量の約1.3倍）まで、ウサギ胚・胎児において450 mg/kg/日（AUCに基づく比較でヒト臨床曝露量の約0.6倍）までの用量で、催奇形性の所見を示さなかった。胎児における薬物濃度が母体中の濃度の3～5%であったことから、ベムラフェニブが母体から胎児に移行する可能性が示された。妊婦を対象とした、適切な対照を設定した比較試験は行われていない。妊娠可能な女性と男性に

対しては、ZELBORAF 投与期間中及び投与中止後少なくとも2カ月間、適切な方法による避妊を行うよう指導すること。本剤を妊娠中に使用する場合、又は患者が本剤服用中に妊娠した場合は、胎児に及ぶ可能性がある危険について患者に説明すること。

8.3 授乳婦

ベムラフェニブがヒト乳汁中に分泌されるかどうかはわかっていない。ヒト乳汁中に分泌される薬剤は多く、乳児で ZELBORAF の重篤な副作用が発現する可能性があることから、母親に対する本剤の重要性を考慮し、授乳を中止するか服薬を中止するかを決めること。

8.4 小児への投与

18歳未満の小児患者における安全性と有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

ZELBORAF の臨床試験では、高齢者の反応が若年者と異なるかどうかを調べるための65歳以上の被験者数が十分ではなかった。

8.6 肝障害

肝障害がベムラフェニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する正式な臨床試験は行われていない。母集団薬物動態解析に基づき、軽度及び中等度肝障害患者に対する用量調節は推奨されない [「臨床薬理」(12.3)を参照]。重度肝障害患者に対する ZELBORAF の適切な用量は確立されていない。

8.7 腎機能障害

腎機能障害がベムラフェニブの薬物動態に及ぼす影響を評価する正式な臨床試験は行われていない。母集団薬物動態解析に基づき、軽度及び中等度腎機能障害患者に対する用量調節は推奨されない [「臨床薬理」(12.3)を参照]。重度腎機能障害患者に対する ZELBORAF の適切な用量は確立されていない。

10 過量投与

ZELBORAF の過量投与に関する知見はない。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ベムラフェニブは、ある種の変異型 BRAF セリン・スレオニンキナーゼ (BRAF V600E 等) に対する経口投与可能な低分子阻害剤である。ベムラフェニブは *in vitro* で、他のキナーゼ (CRAF, ARAF, 野生型 BRAF, SRMS, ACK1, MAP4K5, FGR 等) も同程度の濃度で阻害する。BRAF 遺伝子のある種の変異 (V600E 等) は BRAF 蛋白の恒常的活性化をもたらし、正常状態では増殖に必要な増殖因子が存在しなくても細胞が増殖するようになる。ベムラフェニブは、変異型 BRAF V600E を持つ悪性黒色腫の細胞株と動物モデルに対して抗腫瘍作用を示す。

12.3 薬物動態

ベムラフェニブの薬物動態は、BRAF 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者に960 mg を約12時間間隔で1日2回反復投与15日後に評価された。母集団薬物動態解析では、458例のデータを併合して解析を行った。定常状態において、ベムラフェニブは240～960 mg の用量で線形の薬物動態を示す。

吸収

ベムラフェニブのバイオアベイラビリティは求められていない。反復投与時の T_{max} 中央値は約3時間であった。

C_{max} と AUC_{0-12} の平均値 (±SD) は、それぞれ $62 \pm 17 \mu\text{g/mL}$ 及び $601 \pm 170 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。母集団薬物動態解析により推定された、1日2回の投与時の蓄積係数 (中央値) は7.4で、定常状

態には約15～22日後に到達した。

治験では、ベムラフェニブは食事にかかわらず投与された。食物の影響に関する試験で、ベムラフェニブを高脂肪食とともに単回投与すると、空腹時投与と比較して AUC が約5倍、 C_{max} が2.5倍に増加し、 T_{max} が約4時間遅れることが示された。

ベムラフェニブと濃度依存的な QTc 間隔延長に関連性がみられるため、曝露量の増加に伴い QTc 延長が発現する可能性がある [「臨床薬理」 (12.6) を参照]。

分布

ベムラフェニブは、ヒト血漿中のアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白との結合率が高い (>99%)。母集団薬物動態解析によるみかけの分布容積は106 L である (個体間変動: 66%)。

代謝

^{14}C -vemurafenib 960 mg の経口投与後、ベムラフェニブとその代謝物は48時間にわたり、血漿中で95%及び5%を占めていた。

排泄

^{14}C -vemurafenib 960 mg の経口投与後、放射能投与量の約94%は糞便中から回収され、約1%が尿中から回収された。母集団薬物動態解析によるみかけのクリアランス推定値は31 L/日である (個体間変動: 32%)。ベムラフェニブの消失半減期 (中央値) は57時間 (5%点から95%点の範囲は30～120時間) である。

特別な集団における薬物動態

肝障害: 治験に組み入れられた肝機能が正常な ($n = 158$, 総ビリルビン: ULN 以下), 及び軽度肝障害 ($n = 58$, 総ビリルビン: $1.0 \sim 1.5 \times \text{ULN}$), 中等度肝障害 ($n = 27$, 総ビリルビン: $1.5 \sim 3 \times \text{ULN}$) 又は重度肝障害 ($n = 3$, 総ビリルビン: $> 3 \times \text{ULN}$) の転移性悪性黒色腫患者で、ベムラフェニブの薬物動態が検討された。ベムラフェニブは960 mg が1日2回経口投与された。軽度及び中等度肝障害患者におけるベムラフェニブのみかけのクリアランスは、肝機能正常患者と同様であった。重度肝障害患者については、臨床データと薬物動態データが3例からしか得られなかったため、適切な用量を決定することはできなかった [「特定集団に対する投与」 (8.6) を参照]。

腎機能障害: 治験に組み入れられた腎機能が正常な ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ mL/min}$), 及び軽度腎機能障害 ($n = 94$, $\text{CLcr} > 60 \sim 89 \text{ mL/min}$), 中等度腎機能障害 ($n = 11$, $\text{CLcr} 30 \sim 59 \text{ mL/min}$) 又は重度腎機能障害 ($n = 1$, $\text{CLcr} < 29 \text{ mL/min}$) の転移性悪性黒色腫患者で、ベムラフェニブの薬物動態が検討された。ベムラフェニブは960 mg が1日2回経口投与された。軽度及び中等度腎機能障害患者におけるベムラフェニブのみかけのクリアランスは、腎機能正常患者と同様であった。重度腎機能障害患者については、臨床データと薬物動態データが1例からしか得られなかったため、適切な用量を決定することはできなかった [「特定集団に対する投与」 (8.7) を参照]。

年齢, 体重, 性別及び人種: 母集団薬物動態解析において、年齢、体重及び性別はベムラフェニブの曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさない。Vemurafenib の薬物動態の人種による差の可能性については、データが不十分であるため評価できない。

小児: Vemurafenib の薬物動態を小児患者において検討する試験は行われていない。

薬物相互作用: In vitro 試験で、ベムラフェニブが CYP3A4 の基質であることが示されている。CYP3A4 の強い阻害剤や誘導剤がベムラフェニブの全身曝露量に及ぼす影響は、in vivo では評価されていない [「薬物相互作用」 (7.1) を参照]。

In vitro 試験で、ベムラフェニブが CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4/5 を阻害することが示唆されている。

癌患者を対象とした5種の CYP プローブ基質 (CYP1A2, 2D6, 3A4, 2C19 及び 2C9) のカクテル薬剤を用いた薬物相互作用試験で、カクテル薬を、ベムラフェニブ投与前及びベムラフェニブと同時 (960 mg を1日2回15日間投与後) に単回投与した。ベムラフェニブの併用投与により、カフェイン (CYP1A2 の基質) の平均 AUC が2.6倍増加した [「薬物相互作用」 (7.2) を参照]。

ベムラフェニブの併用投与により、デキストロメトर्फアン（CYP2D6の基質）の平均 AUC が 47%、S-ワルファリン（CYP2C9の基質）の AUC が18%増加し、ミダゾラム（CYP3A4の基質）の平均 AUC が39%減少した。オメプラゾール（CYP2C19の基質）の曝露量は、ベムラフェニブを併用投与しても変化しなかった。

In vitro 試験で、ベムラフェニブが排泄トランスポーターである P 糖蛋白（P-gp）及び Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）の基質であり、かつ阻害剤でもあることが示唆されている。

12.6 心臓の電気生理学

BRAF V600E 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者132例を対象とした多施設共同オープンラベル単独群試験で、ベムラフェニブ 960 mg を1日2回投与した患者において、平均 QTc 間隔のベースラインからの大きな変化（>20 ms）は発現しなかった。ベムラフェニブの投与に伴い、濃度依存的な QTc 間隔延長がみられた。ベースラインからの平均変化が投与開始後1カ月間で最も大きかったのは15日目の投与2時間後で、12.8 ms の延長であった（両側90%信頼区間の上限：14.9 ms）。投与開始から6カ月の間でベースラインからの QTc の平均変化が最も大きかったのは、15.1 ms の延長であった（両側90%信頼区間の上限：17.7 ms）。

13 非臨床毒性試験

13.1 癌原性、変異原性及び妊孕性障害

ベムラフェニブの癌原性を評価する正式な試験は行われていない。ZELBORAF は治験において、患者の皮膚有棘細胞癌発現を増加させた。

ベムラフェニブは、in vitro 試験 [細菌を用いた復帰突然変異試験（エームス試験）、ヒトリンパ球染色体異常試験] 及び in vivo ラット骨髄小核試験で評価したとき、遺伝毒性をもたらさなかった。

ベムラフェニブが妊孕性に及ぼす影響を特に評価することを目的とした動物実験は行われていないが、反復投与毒性試験において、ラットでは450 mg/kg/日（AUC に基づく比較で、雄と雌でヒト曝露量のそれぞれ約0.6倍及び1.6倍）まで、イヌでは450 mg/kg/日（AUC に基づく比較で、雌雄いずれにおいてもヒト臨床曝露量の約0.3倍）までの用量で、雌雄の生殖器に病理組織学的所見は認められなかった。

13.2 動物を用いた毒性試験及び/又は薬理試験

ベムラフェニブが投与された患者で皮膚有棘細胞癌の発現率が上昇することに一致し、ヒト cuSCC 細胞を移植したマウスにベムラフェニブを投与したところ、移植した腫瘍の増殖が用量依存的に促進された。

14 臨床試験

治療歴がない患者

治験1（国際、オープンラベル、無作為化比較対照試験）では、治療歴がない BRAF V600E 変異陽性（cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test により検出）の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 675例を、ZELBORAF 960 mg を1日2回経口投与する群（n = 337）とダカルバジン 1000 mg/m² を3週間に1回1日目に静脈内投与する群（n = 338）に割り付けた。無作為割付の層別化因子は、疾患ステージ、乳酸脱水素酵素（LDH）、ECOG 活動度及び地域であった。投与は病勢進行、許容できない毒性、及び/又は同意撤回まで続けられた。この試験の主要有効性転帰指標は全生存期間（OS）と治験責任医師の評価による無増悪生存期間（PFS）で、これ以外に治験責任医師の評価による確定された奏効率（BORR）が転帰指標に含まれた。

ベースライン特性は投与群間で均衡していた。ほとんどの患者が男性（56%）、白人（99%）で、年齢中央値は54歳であり（24%が65歳以上であった）、全例の ECOG 活動度が0又は1で、ほとんどの患者が転移性疾患であった（95%）。

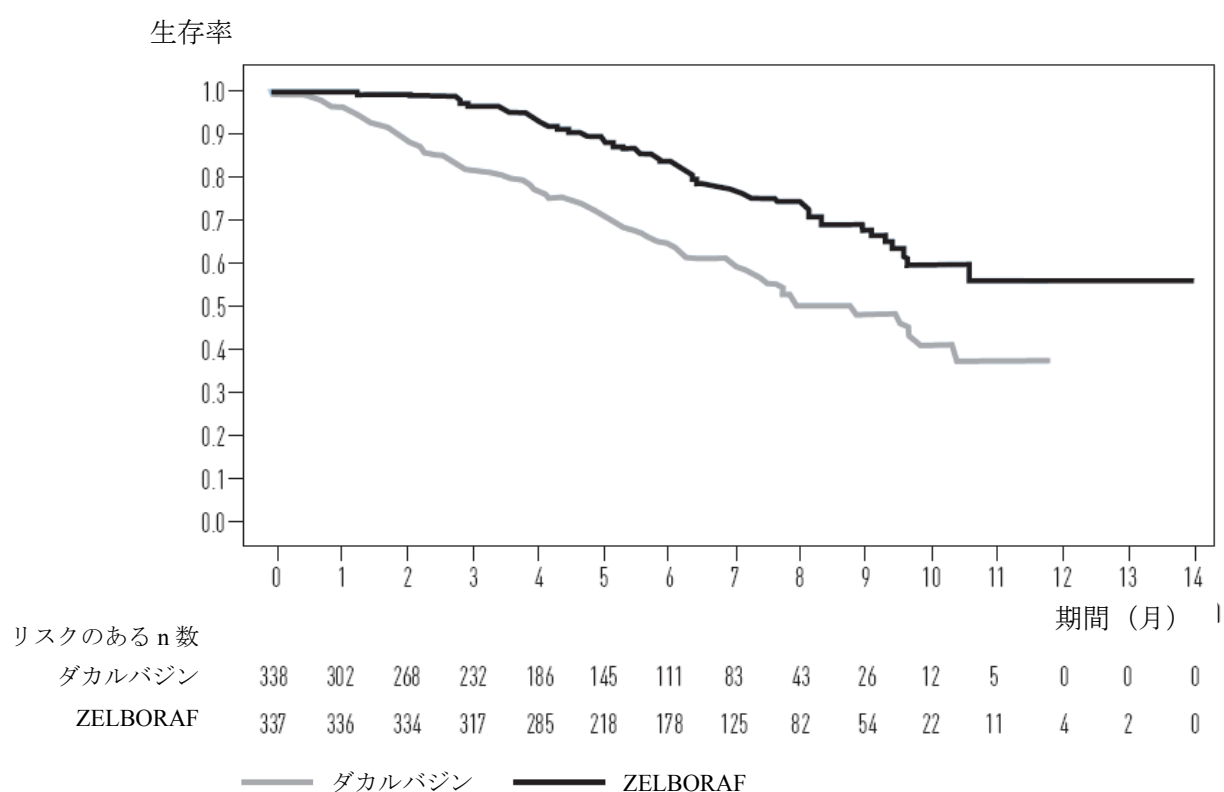
治験1では、ZELBORAF 群の全生存期間と無増悪生存期間がダカルバジン対照群と比較して統計学的に有意に延長したことが示された。有効性の結果を表3と図1に示す。

表3 治療歴がない BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫^a 患者における ZELBORAF の有効性

| | ZELBORAF (N = 337) | ダカルバジン (N = 338) | P 値 ^d |
|---|-----------------------|---------------------|------------------|
| 全生存期間 | | | |
| 死亡数 | 78 (23%) | 121 (36%) | |
| ハザード比 (95% CI) ^b | 0.44 (0.33, 0.59) | | <0.0001 |
| 生存期間中央値 (カ月) (95% CI) ^c | 未到達 (9.6, 未到達) | 7.9 (7.3, 9.6) | - |
| 追跡期間中央値 (カ月) (範囲) | 6.2 (0.4, 13.9) | 4.5 (<0.1, 11.7) | |
| 無増悪生存期間 ハザード比 (95% CI) ^b | 0.26 (0.20, 0.33) | | <0.0001 |
| PFS 中央値 (カ月) (95% CI) ^c | 5.3 (4.9, 6.6) | 1.6 (1.6, 1.7) | - |

^a cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test により検出^b ハザード比は Cox モデルで推定, ハザード比が1未満の場合 ZELBORAF の方が好ましい^c Kaplan-Meier 推定値^d 非層別化ログランク検定

図1 全生存率の Kaplan-Meier 曲線 — 治療歴のない患者



治験責任医師の評価による確定された奏効率 (BORR) は, ZELBORAF 群が48.4% (95% CI : 41.6%, 55.2%) , ダカルバジン群が5.5% (95% CI : 2.8%, 9.3%) であった。ZELBORAF 群で

は完全奏効が2件（0.9%），部分奏効が104件（47.4%）あったが，ダカルバジン群では12件の奏効すべてが部分奏効であった（5.5%）。

全身療法歴のある患者

単独群，多施設共同国際試験（治験2）において， BRAF V600E 変異陽性（cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test により検出）の転移性悪性黒色腫であって少なくとも1種類の全身療法歴がある患者132例に対し，ZELBORAF 960 mg が1日2回経口投与された。年齢中央値は52歳で，19%の患者が65歳を超えていた。大部分の患者が男性（61%）で，白人（99%）であった。49%の患者には2種類以上の前治療歴があった。追跡期間中央値は6.87カ月（範囲：0.6～11.3カ月）であった。

独立審査委員会（IRC）の評価による確定された奏効率（BORR）は52%（95% CI：43%，61%）で，完全奏効が3件（2.3%），部分奏効が66件（50.0%）あった。奏効までの期間の中央値は1.4カ月で，75%の奏効が1.6カ月投与後までに得られた。IRC の判定による奏効期間中央値は6.5カ月（95% CI：5.6，未到達）であった。

BRAF が野生型の悪性黒色腫患者

BRAF が野生型の悪性黒色腫患者を対象とした ZELBORAF の試験は行われていない [「警告及び使用上の注意」（5.2）を参照]。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済みの患者向け表示（服薬ガイド）を参照のこと。

医療提供者は患者に対し，ZELBORAF に予想されるベネフィットとリスクについて説明し，ZELBORAF の服薬を始める前に服薬ガイドを読むよう指導すること。患者に対して，以下を伝えること。

- ZELBORAF 投与の適応となる患者を識別するためには，FDA が承認した検査で腫瘍試料中に BRAF V600E 変異が確認されることが必要である [「用法・用量」（2.1）を参照]。
- ZELBORAF は新たな原発性皮膚癌の発現リスクを高める。患者に対し，皮膚に何らかの変化を認めた場合直ちに主治医に連絡することが重要であると伝えること [「警告及び使用上の注意」（5.1）を参照]。
- ZELBORAF が QT 延長をもたらし，それによって心室性不整脈に至る可能性がある。患者に対し，ZELBORAF が投与されている期間中，電解質と心電図による心臓の電氣的活動のモニタリングが重要であると伝えること [「警告及び使用上の注意」（5.5）を参照]。
- ZELBORAF が軽度から重度の光線過敏症をもたらす可能性がある。ZELBORAF 投与例に対して日に当たらないよう指導し，屋外に出るときにはサンバーンを防止するため防護性のある衣類を着用し，UVA/UVB を含む広いスペクトルに対する日焼け止め及びリップクリーム（SPF30以上）を使用するよう指導すること [「警告及び使用上の注意」（5.7）を参照]。

1.6.2.2 欧州添付文書の和訳概要

薬は追加モニタリングの対象となっている。追加モニタリングにより新たな安全性情報の迅速な確認が可能である。副作用が疑われた場合は必ず報告すること。副作用報告方法については4.8項を参照のこと。

1. 商品名

Zelboraf 240 mg フィルムコーティング錠

2. 定性的、定量的組成

1錠は、ベムラフェニブ 240 mg をベムラフェニブとヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル）との共沈殿物として含有する。

3. 剤形

フィルムコート錠（錠剤）

帯赤白色からだいたい白色の両凸楕円形フィルムコーティング錠（直径約19 mm）で、片面に「VEM」と刻印

4. 臨床関連事項

4.1 適応症

ベムラフェニブは、BRAF V600変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫である成人患者に対する単剤療法を適応とする（5.1項を参照）。

4.2 用法・用量

ベムラフェニブの投与は、適切な資格を有し抗癌剤の使用経験のある医師が開始し、監督すること。

ベムラフェニブを投与する前に、患者が BRAF V600変異陽性腫瘍であることを、バリデートされた検査によって確認しなければならない（4.4項及び5.1項を参照）。

用量

ベムラフェニブの推奨用量は、960 mg（240 mg 錠4錠）の1日2回投与である（1日当たり総用量：1,920 mg）。ベムラフェニブの投与は食後でも食前でもよいが、1日2回の服薬を両方とも空腹時に行うことは避けること（5.2項を参照）。

投与期間

ベムラフェニブの投与は、病勢進行まで、又は許容できない毒性が発現するまで継続すること（下の表1及び2を参照）。

服薬を忘れた場合

服薬を忘れた場合は、1日2回の服薬を維持するため、次回服薬の4時間前までであれば服用できる。2回分を同時に服用してはならない。

嘔吐

ベムラフェニブ服用後に嘔吐した場合、ベムラフェニブを追加で服用してはならない。服用はそれまでと同様に継続すること。

用量調節

副作用又は QTc 延長管理のため、用量減量、休薬又は完全に投与を中止することが必要となることがある（表1及び2を参照）。用量調節により480 mg 1日2回未満に減量することは推奨できない。

患者で皮膚有棘細胞癌（cuSCC）が発現した場合、ベムラフェニブの投与は用量を調節せず継続することが推奨される（4.4項及び4.8項を参照）。

表1：AE の Grade に基づく用量調節スケジュール

| Grade (CTC-AE) ^(a) | 推奨される用量調節 |
|---|--|
| Grade1 又は Grade2 （許容できるものの） | 960 mg 1日2回投与を維持する。 |
| Grade2 （許容できないもの）又は Grade3 | |
| Grade2又は3の AE の1回目の発現 | Grade0～1に回復するまで休薬し、720 mg 1日2回で投与を再開する（既に減量されている場合は、480 mg 1日2回とする）。 |
| Grade2又は3の AE の2回目の発現又は休薬後の持続 | Grade0～1に回復するまで休薬、480 mg 1日2回投与で再開する（既に480 mg 1日2回に減量されている場合は、完全に投与を中止する）。 |
| Grade2又は3の AE の3回目の発現又は Grade2又は3の AE が2回目の用量減量後に持続 | 完全に投与を中止する。 |
| Grade4 | |
| Grade4の AE の1回目の発現 | 完全に投与を中止、又は Grade0～1に回復するまで休薬する。 480 mg 1日2回投与で再開する（既に480 mg 1日2回に減量されている場合は、完全に投与を中止する）。 |
| Grade4の AE の2回目の発現又は Grade4の AE が1回目の休薬後に持続 | 完全に投与を中止する。 |

^(a)有害事象共通用語規準 v4.0（CTC-AE）により判定した有害事象 Grade

治療歴がある転移性悪性黒色腫患者を対象とした非比較対照オープンラベル第 II 相試験で、曝露量依存的な QT 延長が認められた。QTc 延長の管理では、特別なモニタリング手段が必要となることがある（4.4項を参照）。

表2：QT 間隔延長に基づく用量調節スケジュール

| QTc 間隔 | 推奨される用量調節 |
|--|---|
| ベースラインにおいて QTc > 500 ms | 投与は推奨されない。 |
| QTc > 500 ms であり、かつ投与前値からの変化 > 60 ms の両方を満たす | 完全に投与を中止する。 |
| 投与中における QTc > 500 ms の初回発現であり、かつ投与前値からの変化が < 60 ms である | QTc が 500 ms 未満に減少するまで、休薬する。 4.4項のモニタリング方法を参照。 720 mg 1日2回で投与を再開する（既に減量されている場合は、480 mg 1日2回）。 |
| 投与中における QTc > 500 ms の発現が2回目 | QTc が 500 ms 未満に減少するまで、休薬す |

| QTc 間隔 | 推奨される用量調節 |
|--|---|
| であり、かつ投与前値からの変化が<60 ms である | る。 4.4項のモニタリング方法を参照。 480 mg 1日2回で投与を再開する（既に480 mg 1日2回に減量されている場合は、完全に中止する）。 |
| 投与中における QTc>500 ms の発現が3回目であり、かつ投与前値からの変化が<60 ms である | 完全に投与を中止する。 |

特別な集団

高齢者

65歳を超える患者に対して、特別な用量調節は必要ない。

腎機能障害

腎機能障害患者に関するデータは限られている。重度腎機能障害患者で曝露量が増加するリスクは否定できない。重度腎機能障害患者は詳細にモニタリングすること（4.4項及び5.2項を参照）。

肝障害

肝障害患者に関するデータは限られている。ベムラフェニブは肝臓によって排泄されるため、中等度から重度の肝機能障害患者では曝露量が増加する可能性があり、詳細にモニタリングすること（4.4項及び5.2項を参照）。

小児

小児及び青年期患者（18歳未満）におけるベムラフェニブの安全性と有効性はまだ確立されておらず、データが得られていない。

非白人患者

非白人患者におけるベムラフェニブの安全性と有効性は確立されておらず、データが得られていない。

投与方法

ベムラフェニブ錠は、水とともに飲み込むこと。錠剤を嚙んだり砕いたりしてはならない。

4.3 禁忌

有効成分又は6.1項に記載されている添加物に対する過敏症

4.4 特別な警告及び使用上の注意

ベムラフェニブを投与する前に、患者が BRAF V600変異陽性の腫瘍であることを、有効性が認められている検査によって確認しなければならない。V600E 及び V600K 以外のまれな BRAF V600変異を発現している腫瘍の患者については、ベムラフェニブの有効性と安全性は完全には確立されていない（5.1項を参照）。野生型 BRAF 悪性黒色腫患者には、ベムラフェニブを投与しないこと。

過敏症反応

ベムラフェニブに関連したアナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が報告された（4.3項及び

4.8項を参照)。重度の過敏症反応としては、スティーブンス・ジョンソン症候群、全身性皮疹、紅斑、低血圧などが含まれると考えられる。重度の過敏症反応が発現した患者に対しては、ベムラフェニブの投与を完全に中止すること。

皮膚反応

ベムラフェニブを投与した患者で重度の皮膚反応が報告されており、これには主たる臨床試験におけるスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症のまれな症例も含まれている。市販後において、ベムラフェニブに関連した好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS 症候群）が報告されている（4.8項を参照）。重度の皮膚反応が発現した患者に対しては、ベムラフェニブの投与を完全に中止すること。

QT 延長

治療歴のある転移性悪性黒色腫患者を対象とした非対照オープンラベル第 II 相試験で、曝露量依存的な QT 延長が認められた（4.8項を参照）。QT 延長は、トルサード ド ポアントを含む心室性不整脈のリスク上昇につながる可能性がある。回復不可能な電解質異常（マグネシウムを含む）のある患者、QT 延長症候群の患者、又は QT 間隔を延長することが知られている薬剤が投与されている患者に対しては、ベムラフェニブの投与は推奨されない。すべての患者において、ベムラフェニブ投与前、1カ月投与後及び用量調節後に、心電図と電解質（マグネシウムを含む）を観察しなければならない。特に、中等度から重度の肝障害のある患者では、更に投与開始後最初の3カ月間は毎月、以後は3カ月ごと、臨床的に必要な場合は更に高頻度に観察することが推奨される。QTc が500ミリ秒（ms）を超える患者に対しては、ベムラフェニブの投与開始は推奨されない。投与中に QTc が500 ms を超えた場合は、ベムラフェニブの投与を休薬し、電解質異常（マグネシウムを含む）の回復、及び QT 延長に関する心臓の危険因子（うっ血性心不全、徐脈性不整脈等）をコントロールすること。投与再開は QTc が500 ms 未満に短縮してからとし、用量を表2に記載のとおり減量して再開する。QTc が500 ms を超える値に延長し、かつ投与前値からの変化が60 ms を超えた場合には、ベムラフェニブの投与を中止することが推奨される。

眼の反応

ブドウ膜炎、虹彩炎、網膜静脈閉塞等の重篤な眼の反応が報告されている。眼の反応について、患者を定期的に観察すること。

皮膚有棘細胞癌（cuSCC）

ベムラフェニブを投与している患者で、cuSCC（ケラトアkantoma又は混合型ケラトアkantoma亜型と分類されたものを含む）の症例が報告されている（4.8項を参照）。

すべての患者に対して投与開始前に皮膚の評価を行い、投与期間中も定期的に観察することが推奨される。疑わしい皮膚病変はすべて切除して皮膚病理学検査を依頼し、各地域の標準的な方法に従い治療すること。処方医は、cuSCC の治療中及び治療の6カ月後まで、患者を毎月検査すること。cuSCC が発現した患者に対しては、用量を調節せず投与を継続することが推奨される。モニタリングはベムラフェニブの投与中止後6カ月間、又は別の抗癌治療の開始まで継続する。患者に対し、皮膚に何らかの変化があらわれた場合は主治医に報告するよう指導すること。

皮膚以外の扁平上皮癌（non-cuSCC）

臨床試験のベムラフェニブを投与した患者において、non-cuSCC が報告されている。患者に対して、投与開始前及び投与期間中3カ月ごとに、少なくとも口腔粘膜の肉眼的な検査とリンパ節の触診からなる頭頸部検査を実施すること。また、胸部 CT スキャンを、投与開始前及び投与期間中6カ月ごとに行うこと。

肛門検査と骨盤部検査（女性の場合）が、投与前と投与終了時及び臨床的に必要と考えられた時に推奨される。

non-cuSCC の観察は、ベムラフェニブの投与中止後6カ月間、又は別の抗癌治療の開始まで継続する。異常所見が認められた場合は、臨床診療により管理すること。

新たな原発性悪性黒色腫

臨床試験中に、新たな原発性悪性黒色腫が報告されている。これらは切除して管理され、患者は用量調節なく投与を継続した。上記の皮膚有棘細胞癌の項における記載事項と同様に、皮膚病変の観察を行うこと。

他の悪性腫瘍

作用機序に基づき、ベムラフェニブは、RAS 変異に関連する癌の進行を引き起こす可能性がある（4.8項を参照）。RAS 変異に関連する癌の既往歴又は合併症のある患者に対しベムラフェニブを投与する場合には、ベネフィットリスクを慎重に考慮すること。

肝損傷

ベムラフェニブの投与に伴い、重篤例を含む肝損傷の報告がある（4.8項を参照）。投与開始前及び投与期間中毎月、又は臨床的に必要と考えられた場合、肝酵素（トランスアミナーゼ、アルカリホスファターゼ）及びビリルビンモニタリングすること。臨床検査値異常は、減量、一時休薬又は投与中止により管理すること（4.2項及び4.8項を参照）。

肝障害

肝障害患者に対して、開始用量を調節する必要はない。高ビリルビン血症を伴わない肝転移による軽度の肝障害患者は、一般的な勧告に従い観察すればよい。中等度から重度の肝障害患者については、ごく限られたデータしか得られていない。中等度から重度の肝障害患者では、曝露量が増加する可能性がある（5.2項を参照）。したがって、長期間（数週間）で蓄積が生じる可能性があるため、特に最初の数週間投与後に詳細な観察を行う必要がある。また、最初の3カ月間は毎月、心電図を観察することが推奨される。

腎障害

軽度から中等度の腎障害患者に対して、開始用量を調節する必要はない。重度の腎障害患者については、限られたデータしか得られていない（5.2項を参照）。重度の腎障害患者に対するベムラフェニブの投与は慎重に行い、患者を注意深く観察すること。

光線過敏症

臨床試験において、ベムラフェニブが投与された患者に、軽度から重度の光線過敏症が報告されている（4.8項を参照）。すべての患者に対して、ベムラフェニブ投与中は日光に当たらないよう指導すること。患者に対して、ベムラフェニブ投与中に屋外に出るときには、サンバーンを防ぐため防護性のある衣類を着用し、UVA/UVB を含む広いスペクトルに対する日焼け止め及びリップクリーム（SPF30以上）を使用するよう指導すること。

Grade2（許容できない）又はそれより重度の光線過敏症に対しては、用量変更が推奨される（4.2項を参照）。

ベムラフェニブが他剤に及ぼす影響

ベムラフェニブは、CYP1A2により代謝される薬剤の血漿中の曝露量を増加させ、CYP3A4により代謝される薬剤（経口避妊薬を含む）の血漿中の曝露量を減少させる可能性がある。主としてCYP1A2又はCYP3A4により代謝される薬剤をベムラフェニブと併用投与するときには、併用前にそれら薬剤の治療域に基づき用量調節を考慮すること（4.5項及び4.6項を参照）。

ベムラフェニブとワルファリンの併用投与は慎重に行い、加えて INR（国際標準比）の観察を考慮すること。

他剤がベムラフェニブに及ぼす影響

ベムラフェニブの薬物動態が、P 糖蛋白を阻害又は影響を与える薬剤（ベラパミル、クラリスロマイシン、シクロスポリン、リトナビル、キニジン、ドロネダロン、アミオダロン、イトラコナゾール、ラノラジン等）によって影響を受ける可能性がある（4.5項を参照）。

P 糖蛋白、グルクロニド化、CYP3A4を強く誘導する薬剤〔リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、セントジョンズワート（ヒペリシン）等〕との併用投与は、可能な限り避けること（4.5項を参照）。ベムラフェニブの有効性を維持するため、これらの誘導作用が弱い別の薬剤を考慮すること。

イピリムマブとの併用投与

第 I 相試験で、イピリムマブ（3 mg/kg）とベムラフェニブ（960 mg 1日2回、又は720 mg 1日2回）の併用投与に伴い、Grade3の無症候性トランスアミナーゼ増加（ALT/AST>5 × ULN）及びビリルビン増加（総ビリルビン>3 × ULN）が報告された。これら初期データから、イピリムマブとベムラフェニブの併用投与は推奨されない。

4.5 他剤との相互作用及び他の形態の相互作用

ベムラフェニブが CYP 基質に及ぼす作用

ベムラフェニブを15日間反復投与したのちカフェインを単回併用投与したとき、CYP1A2の阻害が認められた。ベムラフェニブ併用時にカフェインの血漿中の曝露量が平均2.5倍（最高10倍）増加した。ベムラフェニブは、CYP1A2によって代謝される薬剤の血漿中の曝露量を増加させると考えられるため、用量調節を考慮すること。

ベムラフェニブを15日間反復投与したのちミダゾラムを単回併用投与したとき、CYP3A4の誘導が認められた。ベムラフェニブ併用時にミダゾラムの血漿中の曝露量が平均32%（最高80%）低下した。ベムラフェニブは、CYP3A4によって代謝される薬剤の血漿中の曝露量を減少させると考えられる。このことから、CYP3A4によって代謝される経口避妊薬をベムラフェニブと併用投与すると、経口避妊薬の有効性が低下するおそれがある。治療域が狭い CYP3A4の基質については、用量調節を考慮すること（4.4項及び4.6項を参照）。

In vitro において、10 μM のベムラフェニブにより CYP2B6の軽度の誘導が認められた。定常状態の患者で認められている血漿中濃度（100 μM, 約50 μg/mL）のベムラフェニブが、併用投与した CYP2B6の基質（ブプロピオン等）の血漿濃度を低下させるかどうかは、現時点ではわかっていない。

ベムラフェニブを15日間反復投与したのちワルファリンを単回併用投与したとき、一部の患者でワルファリンの曝露量が増加した（平均20%）（4.4項を参照）。悪性黒色腫患者に対してベムラフェニブとワルファリン（CYP2C9）を併用投与するときは、慎重に行うこと。

ベムラフェニブは *in vitro* において CYP2C8を阻害した。この所見の *in vivo* における意義は不明であるが、CYP2C8の基質を併用投与したとき臨床的に意義のある影響が生じるリスクは否定できない。

ベムラフェニブは半減期が長いため、併用投与された薬剤に対してベムラフェニブが及ぼす阻害作用は、ベムラフェニブを8日間投与するまで完全にはみられない可能性がある。

ベムラフェニブ投与中止後、その後の治療との相互作用を避けるためには、8日間のウォッシュアウト期間が必要と考えられる。

ベムラフェニブがトランスポーターに及ぼす影響

In vitro 試験で、ベムラフェニブが排出トランスポーターである P 糖蛋白及び BCRP を阻害することが示された。この所見の臨床的な意義は不明である。ベムラフェニブが、P 糖蛋白によって輸送される他剤（アリスキレン、コルヒチン、ジゴキシン、エベロリムス、フェキソフェナジン等）や BCRP によって輸送される薬剤（メトトレキサート、ミトキサントロン、ロスバスタチン等）の曝露量を増加させる可能性は否定できない。

多くの抗癌剤は P 糖蛋白や BCRP の基質であるため、ベムラフェニブとの相互作用の理論的リスクがある。

ベムラフェニブが他のトランスポーターに及ぼす影響の可能性については、現時点ではわかっていない。

ベムラフェニブが併用薬に及ぼす影響

In vitro 試験で、ベムラフェニブの代謝が CYP3A4による代謝とグルクロン酸抱合によるものであることが示唆されている。胆汁排泄も、重要な排泄経路の1つと考えられる。CYP3A4や輸送蛋白活性の強力な誘導剤や阻害剤がベムラフェニブの曝露量に影響を及ぼすことを示す臨床データは得られていない。ベムラフェニブを CYP3A4、グルクロニド化又は輸送蛋白の強力な阻害剤（リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、ネファゾドン、アタザナビル等）と併用投与するときは、慎重に行うこと。

P 糖蛋白、グルクロニド化又は CYP3A4の強力な誘導剤 [リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェニトイン、セントジョンズワート (*Hypericum perforatum*) 等] と併用投与するとベムラフェニブの曝露量不足に至る可能性があり、このような併用は避けること。

In vitro 試験で、ベムラフェニブが排出トランスポーターである P 糖蛋白及び BCRP の基質であることが示された。P 糖蛋白と BCRP の誘導剤と阻害剤がベムラフェニブの曝露量に及ぼす影響は不明である。ベムラフェニブの薬物動態が、P 糖蛋白に影響を及ぼす薬剤（ベラパミル、シクロスポリン、リトナビル、キニジン、イトラコナゾール等）や BCRP に影響を及ぼす薬剤（シクロスポリン、ゲフィチニブ等）によって影響を受ける可能性は否定できない。

ベムラフェニブが他のトランスポーターの基質であるかは、現時点ではわかっていない。

4.6 妊孕性、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性/女性の避妊

妊娠可能な女性は、投与期間中及び投与終了後少なくとも6カ月間は、有効な避妊を行わなければならない。

ベムラフェニブは、ホルモン避妊薬の効果を低下させるおそれがある（4.5項を参照）。

妊娠

妊婦に対するベムラフェニブの投与についてのデータはない。

ベムラフェニブは、ラット及びウサギの胚/胎児において催奇形性を示さなかった（5.3項を参照）。動物実験で、ベムラフェニブは胎盤を通過することが確認された。妊婦に対しては、母親に対する有益性が胎児に対する危険性を上回らない限り、ベムラフェニブを投与すべきではない。

授乳

ベムラフェニブがヒト乳汁中に分泌されるかどうかはわかっていない。新生児/乳児に対するリスクは否定できない。授乳を中止するかベムラフェニブ投与を中止するかを，子どもに対する授乳の有益性と母親に対する治療の有益性を考慮して決定しなければならない。

妊孕性

ベムラフェニブが妊孕性に及ぼす影響を評価することを特に目的とした動物実験は行われていない。しかしながら，ラットとイヌを用いた反復投与毒性試験で，生殖器に病理組織学的所見は認められなかった（5.3項を参照）。

4.7 自動車運転能力や機械操作能力への影響

ベムラフェニブが自動車運転能力や機械操作能力に及ぼす影響は，これまで検討されていない。自動車を運転すべきでない理由となり得る疲労や眼の異常の可能性について，患者に周知すること。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

ベムラフェニブに関連して最も高頻度に報告された副作用（ADR）（>30%）としては，関節痛，疲労，発疹，光線過敏性反応，悪心，脱毛症及びそう痒症が報告された。CuSCC は非常に多く報告され，局所切除による治療が最も多かった。

副作用の要約表

悪性黒色腫患者で報告された ADR を MedDRA 器官別大分類，頻度及び重症度 Grade 別に下に示す。頻度分類には次の表記を用いた。

非常に多い：1/10以上

高頻度：1/100以上1/10未満

低頻度：1/1,000以上1/100未満

まれ：1/10,000以上1/1000未満

非常にまれ：1/10,000未満

本項の ADR は，BRAF V600変異陽性の切除不能又はステージ IV の成人悪性黒色腫患者を対象とした第 III 相無作為化オープンラベル試験と，BRAF V600変異陽性のステージ IV の悪性黒色腫であり過去に少なくとも1種類の全身療法が奏効しなかった患者を対象とした第 II 相単独群試験における，468例の結果に基づいている（5.1項を参照）。また，すべての臨床試験及び市販後の安全性報告に由来する ADR も報告している。記載されているすべての用語は，第 II 相試験と第 III 相試験でみられた最も高い発現率に基づいている。各頻度分類の中で，ADR は重症度が高い順に表示しており，ADR は毒性評価のために NCI -CTCAE v 4.0（有害事象共通用語規準）により報告された。

表3：第 II 相及び第 III 相試験においてベムラフェニブを投与された患者で発現した ADR 及びすべての治験^{*}及び市販後の安全性報告に由来する事象^{*}

| 器官別大分類 | <u>非常に多い</u> | <u>高頻度</u> | <u>低頻度</u> | <u>まれ</u> |
|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 感染症および寄生虫症 | | 毛包炎 | | |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 皮膚 SCC ^(c) ，脂漏性角化症，皮膚乳頭腫 | 基底細胞癌，新たな原発性悪性黒色腫 ⁺ | 皮膚以外の SCC ^{*#} | 慢性骨髄単球性白血病 ^{#§} |

| 器官別大分類 | <u>非常に多い</u> | <u>高頻度</u> | <u>低頻度</u> | <u>まれ</u> |
|-------------------|--|---|--|----------------------------------|
| 血液およびリンパ系障害 | | | 好中球減少 | |
| 代謝および栄養障害 | 食欲減退 | | | |
| 神経系障害 | 頭痛, 味覚異常 | 第7脳神経麻痺, 浮動性めまい | 末梢性ニューロパチー | |
| 眼障害 | | ブドウ膜炎 | 網膜静脈閉塞 | |
| 血管障害 | | | 血管炎 | |
| 呼吸器, 胸郭および縦隔障害 | 咳嗽 | | | |
| 胃腸障害 | 下痢, 嘔吐, 悪心, 便秘 | | | |
| 肝胆道系疾患 | | | 肝損傷* ^(f) | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 光線過敏性反応, 日光性角化症, 発疹, 斑状丘疹状皮疹, 丘疹性皮疹, そう痒症, 過角化, 紅斑, 脱毛症, 皮膚乾燥, サンバーン | 手掌・足底発赤知覚不全症候群, 結節性紅斑, 毛孔性角化症 | 中毒性表皮壊死融解症 ^(d) , ステイブンス・ジョンソン症候群 ^(e) | 好酸球増加と全身症状を伴う薬剤性反応* [#] |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 関節痛, 筋肉痛, 四肢痛, 筋骨格痛, 背部痛 | 関節炎 | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 疲労, 発熱, 末梢性浮腫, 無力症 | | | |
| 臨床検査 | GGT 増加 ^(b) | ALT 増加 ^(b) , アルカリホスファターゼ増加 ^(b) , ビリルビン増加 ^(b) , 体重減少, QT 延長 | AST 増加 ^(b) | |

* すべての治験の安全性報告に由来する事象

[#] 市販後からの事象

[§] 基礎疾患の N-RAS 変異を伴う慢性骨髄単球性白血病の進行

⁺ 本薬と当該有害事象の因果関係に少なくとも合理的可能性があるもの

主な副作用の説明

肝酵素上昇^(b)

第 III 相試験で報告された肝酵素異常は、ベースラインから Grade3又は4の肝酵素異常に移行した患者の比率として下記のとおり表記している。

非常に高頻度：GGT

高頻度：ALT，アルカリホスファターゼ，ビリルビン

低頻度：AST

ALT，アルカリホスファターゼ及びビリルビンの Grade4 の増加はみられなかった。

肝損傷⁽¹⁾

国際的な専門家のワーキンググループによる薬剤性肝障害の診断基準に基づくと、肝損傷は以下の臨床検査値異常のいずれかで定義付けられた。

- $\geq 5 \times$ ALT 基準値上限
- $\geq 2 \times$ ALP 基準値上限（ALP 上昇に関わるその他の原因を除く）
- $\geq 3 \times$ ALT 基準値上限 かつ、ビリルビン値が基準値上限の2倍以上

皮膚有棘細胞癌^(c) (cuSCC)

ベムラフェニブを投与された患者で、cuSCC の症例が報告された。複数の試験におけるベムラフェニブ投与例における cuSCC の発現率は約20%であった。切除した病変の多くは、独立した皮膚専門中央検査機関による評価で、SCC-ケラトアkantoma 亜型又は混合型ケラトアkantoma (52%) に分類された。「その他」に分類された病変 (43%) の大部分は、良性皮膚病変であった（尋常性疣贅，日光性角化症，良性角化症，嚢胞/良性嚢胞等）。CuSCC は通常、投与期間の初期に発現し、最初に発現するまでの期間の中央値は7～8週であった。cuSCC が発現した患者の約33%では2回以上の発現がみられ、発現と発現の間の期間の中央値は6週間であった。cuSCC の発現が認められた症例は概して単純切除により管理され、投与は一般に用量調節を行わずに継続された（4.2項及び4.4項を参照）。

皮膚以外の扁平上皮癌 (non-cuSCC)

試験に組み入れられベムラフェニブを投与された患者で、non-cuSCC の症例が報告された。皮膚以外の non-cuSCC の観察を、4.4項のとおり行うこと。

新たな原発性悪性黒色腫

試験において、原発性悪性黒色腫の新規発現が報告された。これらの症例は切除により管理され、患者は用量調節なく投与を継続した。皮膚病変の観察を、4.4項のとおり行うこと。

過敏症反応^(d)

ベムラフェニブの投与に関連した重篤な過敏症反応（アナフィラキシーを含む）が報告された。重度の過敏症反応として、スティーブンス・ジョンソン症候群，全身性皮疹，紅斑，低血圧が含まれる可能性がある。重度の過敏症反応が発現した患者に対しては、ベムラフェニブの投与を完全に中止すること（4.4項を参照）。

皮膚反応^(e)

ベムラフェニブを投与した患者で重度の皮膚反応が報告されており、これには主たる臨床試験におけるスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症のまれな発現も含まれている。重度の皮膚反応が発現した患者に対しては、ベムラフェニブの投与を完全に中止すること。

QT 延長

132例にベムラフェニブ 960 mg を1日2回投与したオープンラベル非比較対照第 II 相 QT サブスタディ（NP22657）で中央判定により心電図データを解析したところ、曝露量依存的な QTc 延長がみられた。QTc に対する平均の影響は、投与開始1カ月後以降は12～15 ms で安定化し、平均

QTc 延長が最高値（15.1 ms, 95% CI 上限：17.7 ms）に達したのは投与開始から6カ月後であった（n = 90例）。ベムラフェニブ投与中に2例（1.5%）で QTc の絶対値が500 ms を上回ったが（CTC Grade3），QTc のベースラインからの変化量が60 ms を超えたのは1例（0.8%）のみであった（4.4項を参照）。

特別な集団

高齢者

第 III 相試験において、ベムラフェニブが投与された切除不能又は転移性悪性黒色腫患者336例中、94例（28%）が65歳以上であった。高齢患者（65歳以上）では、副作用（cuSCC，食欲減退，心臓障害等）が発現しやすいと考えられる。

性別

ベムラフェニブの治験において、女性の方が男性よりも報告頻度が高かった Grade3の副作用は、発疹、関節痛及び光線過敏症であった。

副作用と疑われた事象の報告

医薬品承認後、その医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングするためには、副作用と疑われた事象を報告することが重要である。医療従事者は、副作用と疑われた事象をすべて、Appendix Vに記載の国の報告制度を通じて報告すること。

4.9 過量投与

ベムラフェニブ過量投与に対する特定の治療薬はない。副作用が発現した患者に対しては、適切な対症療法を行うこと。治験においてベムラフェニブの過量投与症例は認められていない。過量投与が疑われた場合は、ベムラフェニブの投与を保留し、支持的治療を開始すること。

5. 薬効薬理

5.1 薬力学特性

薬効分類：抗癌剤，プロテインキナーゼ阻害剤，ATC コード：L01XE15

作用機序及び薬力学作用

ベムラフェニブは、BRAF セリンスレオニンキナーゼに対する経口投与可能な低分子阻害剤である。BRAF 遺伝子内で600番目のアミノ酸（バリリン）が置換される変異が生じると BRAF 蛋白が恒常的に活性化され、正常状態では増殖に必要な増殖因子が存在しなくても細胞が増殖するようになる。

生化学的試験で得られた前臨床データで、活性化をもたらすコドン600の変異をもつ BRAF キナーゼを、ベムラフェニブが強力に阻害することが実証された（表4）。

表4：各種 BRAF キナーゼに対するベムラフェニブの阻害活性

| キナーゼ | V600変異陽性悪性黒色腫における 推定頻度 ^(f) | IC ₅₀ (nM) |
|-----------------------|--|-----------------------|
| BRAF ^{V600E} | 93.2% | 10 |
| BRAF ^{V600K} | 5.6% | 7 |
| BRAF ^{V600R} | 1% | 9 |
| BRAF ^{V600D} | <0.1% | 7 |
| BRAF ^{V600G} | <0.1% | 8 |
| BRAF ^{V600M} | <0.1% | 7 |
| BRAF ^{V600A} | 0 | 14 |
| BRAF ^{WT} | NA | 39 |

^(f) 公開 COSMIC データベース（リリース54，2011年7月）中で BRAF コドン600変異ありとされている悪性黒色腫2099件からの推定

この阻害作用は、V600変異 BRAF を発現している利用可能な悪性黒色腫細胞株を用いた ERK リン酸化試験と細胞増殖阻害試験で確認された。細胞増殖阻害試験では、V600変異細胞株（V600E，V600R，V600D 及び V600K 変異細胞株）に対する IC₅₀は0.016～1.131 μM であったが、BRAF 野生型細胞株に対する IC₅₀はそれぞれ12.06及び14.32 μM であった。

BRAF 突然変異の有無の判定

ベムラフェニブを投与する前に、患者が BRAF V600変異陽性腫瘍であることを、バリデートされた検査によって確認しなければならない。第 II 相及び第 III 相試験では、対象となる患者をリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応検査（cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test）で識別した。この検査は CE マーク取得済みであり、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）腫瘍組織から単離された DNA に BRAF 変異があるかどうかの評価に使用される。この検査は、最も多い BRAF V600E 変異が、高い感度（FFPE 由来 DNA の野生型配列バックグラウンドの中で、V600E 配列を5%まで検出できる感度）で検出されるよう設計された。非臨床試験と臨床試験の試料をレトロスペクティブに配列分析した結果、この検査で、V600E よりも少ない BRAF V600D 変異と V600K 変異も、感度は低下するものの検出できることが示された。cobas 検査で突然変異陽性であり配列分析も行われた非臨床試験と臨床試験の試料（n = 920）の中で、Sanger 法と454法の両方で野生型であることが確認された試料はなかった。

臨床における有効性と安全性

ベムラフェニブの有効性は、第 III 相試験（NO25026）の336例と第 II 相試験（NP 22657）の132例で評価された。cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test により BRAF V600変異陽性の進行悪性黒色腫であることが確認された患者が対象とされた。

治療歴がない患者を対象とした第 III 相試験（NO25026）の成績

オープンラベル、多施設共同、国際、無作為化第 III 相試験により、BRAF V600E 変異陽性で切除不能又は転移性の悪性黒色腫である治療歴がない患者に対するベムラフェニブの投与を支持する結果が得られている。患者は、ベムラフェニブ（960 mg 1日2回投与）群又はダカルバジン（1000 mg/m²を3週間ごとに1日目に投与）群に無作為割付された。

計675例が、ベムラフェニブ群（n=337）又はダカルバジン群（n=338）に無作為割付された。患者はほとんどが男性（56%），白人（99%）で、年齢中央値は54歳（24%が65歳以上）であり、全例の ECOG 活動度が0又は1，大部分の患者がステージ M1c（65%）であった。この試験の主

要有効性評価項目は、全生存期間（OS）と無増悪生存期間（PFS）であった。

あらかじめ指定した中間解析時点（データカットオフ日：2010年12月30日）において、主要評価項目の有意な改善が認められた（OS：（ $p < 0.0001$ ，PFS： $p < 0.0001$ ）（非層別化ログランク検定）。データ安全性モニタリング委員会（DSMB）の勧告に基づき、この結果が2011年1月に発表され、試験が一部変更されて、ダカルバジン群からベムラフェニブ群へのクロスオーバーが認められた。その後、事後生存解析が行われた（表5）。

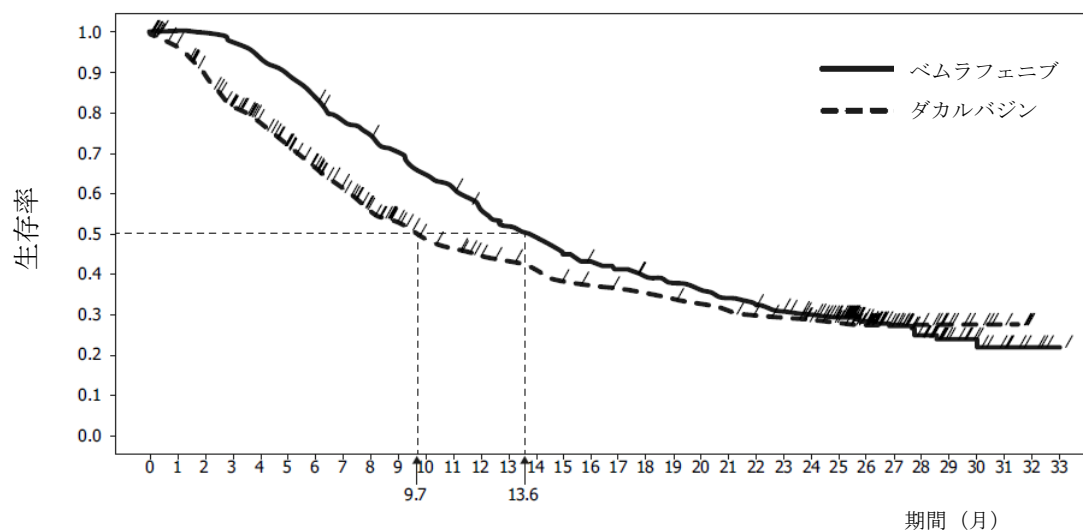
表5：治療歴がない BRAF V600変異陽性悪性黒色腫患者の試験カットオフ日それぞれの時点で
の全生存率（ダカルバジン群：N = 338，ベムラフェニブ群：N = 337）

| カットオフ日 | 投与 | 死亡数（%） | ハザード比 （95% CI） | クロスオーバーし た患者数（%） |
|-------------|---------|----------|----------------------------------|---------------------|
| 2010年12月30日 | ダカルバジン | 75 (22) | 0.37 (0.26, 0.55) | 0 (なし) |
| | ベムラフェニブ | 43 (13) | | |
| 2011年3月31日 | ダカルバジン | 122 (36) | 0.44 (0.33, 0.59) ^(g) | 50 (15%) |
| | ベムラフェニブ | 78 (23) | | |
| 2011年10月3日 | ダカルバジン | 175 (52) | 0.62 (0.49, 0.77) ^(g) | 81 (24%) |
| | ベムラフェニブ | 159 (47) | | |
| 2012年2月1日 | ダカルバジン | 200 (59) | 0.70 (0.57, 0.87) ^(g) | 83 (25%) |
| | ベムラフェニブ | 199 (59) | | |
| 2012年12月20日 | ダカルバジン | 236 (70) | 0.78 (0.64, 0.94) ^(g) | 84 (25%) |
| | ベムラフェニブ | 242 (72) | | |

^(g) クロスオーバー時点で打ち切りとした結果

クロスオーバー時点で打ち切りとしなかった結果：3月31日：HR（95% CI） = 0.47（0.35, 0.62），10月3日：HR（95% CI） = 0.67（0.54, 0.84），2月1日：HR（95% CI） = 0.76（0.63, 0.93）

図1：全生存率の Kaplan-Meier 曲線 — 治療歴がない患者（カットオフ日：2012年12月20日）



リスクのある n 数

ダカルバジン 338 306 276 243 217 193 172 154 126 110 97 91 82 79 76 68 65 63 60 58 55 51 48 46 41 36 28 20 17 11 8 4 0 0
ベムラフェニブ 337 336 335 326 314 300 281 260 248 232 214 203 183 171 161 148 140 135 129 123 117 110 104 98 91 81 56 43 30 17 13 8 4 1

予後因子であることが確立されているあらかじめ指定された層別化変数すべてと治療効果の関係を表6に示す。

表6：治療歴がない BRAF V600変異陽性悪性黒色腫患者の LDH、腫瘍のステージ及び ECOG 活動度別の全生存率（カットオフ日：2012年12月20日、クロスオーバー時で打ち切りとした結果）

| 層別化変数 | N | ハザード比 | 95%信頼区間 |
|-------------------|-----|-------|------------|
| LDH 正常 | 391 | 0.88 | 0.67; 1.16 |
| LDH >ULN | 284 | 0.57 | 0.44; 0.76 |
| ステージ IIIc/M1A/M1B | 234 | 1.05 | 0.73; 1.52 |
| ステージ MIC | 441 | 0.64 | 0.51; 0.81 |
| ECOG PS = 0 | 459 | 0.86 | 0.67; 1.10 |
| ECOG PS = 1 | 216 | 0.58 | 0.42; 0.9 |

LDH：乳酸脱水素酵素，ECOG PS：Eastern Cooperative Oncology Group 活動度

治療歴がない BRAF V600変異陽性悪性黒色腫患者の総奏効率と無増悪生存期間を表7に示す。

表7：治療歴がない BRAF V600変異陽性悪性黒色腫患者の総奏効率と無増悪生存期間

| | ベムラフェニブ | ダカルバジン | P 値 ^(h) |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------|
| データカットオフ日：2010年12月30日 ⁽ⁱ⁾ | | | |
| 総奏効率 (95% CI) | 48.4% (41.6%, 55.2%) | 5.5% (2.8%, 9.3%) | <0.0001 |
| 無増悪生存期間 ハザード比 (95% CI) | 0.26 (0.20, 0.33) | | <0.0001 |
| 事象件数 (%) | 104 (38%) | 182 (66%) | |
| PFS 中央値 (カ月) (95% CI) | 5.32 (4.86, 6.57) | 1.61 (1.58, 1.74) | |
| データカットオフ日：2012年2月1日 ⁽ⁱ⁾ | | | |
| 無増悪生存期間 ハザード比 (95% CI) | 0.38 (0.32, 0.46) | | <0.0001 |
| 事象件数 (%) | 277 (82%) | 273 (81%) | |
| PFS 中央値 (カ月) (95% CI) | 6.87 (6.14, 6.97) | 1.64 (1.58, 2.07) | |

^(h) PFS：非層別化ログランク検定，総奏効率： χ^2 検定

⁽ⁱ⁾ 2010年12月30日の時点で，計549例で PFS が評価可能，439例で総奏効率が評価可能であった。

⁽ⁱ⁾ 2012年2月1日の時点で，計675例で PFS 最新データの事後解析が可能であった。

NO25026において，腫瘍の遺伝子配列をレトロスペクティブに分析した673例中計57例が，BRAF V600K 変異陽性の悪性黒色腫であったと報告された。患者数が少なかったという制約はあるが，これら V600K 変異陽性腫瘍患者の有効性解析で，ベムラフェニブによる治療には，OS、PFS 及び確定された奏効率の点で同等の有用性があることが示唆された。V600E 及び V600K 以外のまれな BRAF V600変異をもつ悪性黒色腫の患者については，データは得られていない。

少なくとも1種類の治療が奏効しなかった患者を対象とした第II 相試験 (NP22657) の成績
cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test で BRAF V600E 変異陽性の転移性悪性黒色腫であることが

確認され、過去に少なくとも1種類の治療を受けた患者132例を対象として、第 II 相単独群、多施設共同、国際試験が行われた。年齢中央値は52歳で19%の患者が65歳を超えており、大部分の患者が男性（61%）、白人（99%）で、ステージが M1c（61%）であった。49%の患者では、過去に2種類以上の治療が無効となっていた。

追跡期間中央値が12.9カ月（範囲：0.6～20.1カ月）の時点で、主要評価項目であった確定された BORR [CR + PR, 独立審査委員会（IRC）による評価] は53%（95% CI：44%, 62%）であった。全生存期間中央値は15.9カ月（95% CI：11.6, 18.3）、全生存率は6カ月後において77%（95% CI：70%, 85%）、12カ月後において58%（95% CI：49%, 67%）であった。

NP22657に組み入れた132例中9例が、Sanger 法によるレトロスペクティブな配列分析で V600K 変異陽性であった。これら患者では、3例が PR、3例が SD、2例が PD、1例が評価不能であった。

5.2 薬物動態特性

ベムラフェニブは、BCS（Biopharmaceutics Classification System）、Class IV の薬剤である（低溶解度、低膜透過性）。ベムラフェニブの薬物動態パラメータは、第 I 相試験と第 III 相試験（960 mg を1日2回15日間投与後の20例及び22日目の定常状態における204例）の非コンパートメント解析により、及び458例を併合したデータを用いた母集団薬物動態解析により求めた。これら患者のうち457例が白人であった。

吸収

ベムラフェニブ 240 mg 錠の絶対的バイオアベイラビリティは検討されていない。

ベムラフェニブ 960 mg を1日2回投与すると、 T_{max} は約4時間（中央値）で到達する。ベムラフェニブは大きな患者間変動を示す。第 II 相試験において、投与1日目における AUC_{0-8h} と C_{max} は $22.1 \pm 12.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $4.1 \pm 2.3 \mu\text{g/mL}$ であった。ベムラフェニブを1日2回反復投与すると蓄積が生じる。ノンコンパートメント解析で、960 mg を1日2回投与したときの1日目と15日目の曝露量の比は、 AUC が15～17倍、 C_{max} が13～14倍であり、定常状態における AUC_{0-8h} と C_{max} はそれぞれ $380.2 \pm 143.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $56.7 \pm 21.8 \mu\text{g/mL}$ であった。

食事（高脂肪食）は、ベムラフェニブ 960 mg 単回投与後の相対的バイオアベイラビリティを上昇させる。食後投与時と空腹時投与時の C_{max} と AUC の幾何平均値の比は、それぞれ2.6倍及び4.7倍であった。 T_{max} の中央値は、ベムラフェニブを食後単回投与したとき4時間から8時間に延長した。

食事が定常状態のベムラフェニブの曝露量に及ぼす影響は、現時点では不明である。ベムラフェニブを毎回空腹時に服用したときの定常状態における曝露量は、毎回食後（又は食直後）に服用した場合よりも有意に減少すると考えられる。空腹時のベムラフェニブ服用が時々であった場合は、定常状態での蓄積係数が大きいことから、定常状態の曝露量に対する影響はわずかであると考えられる。安全性データと有効性データを得た検証的試験では、ベムラフェニブの服用時に食事条件は科されていなかった。

曝露量は、消化管内の水分量、容量、pH、運動性、移行時間及び胆汁組成の差によっても変動する可能性がある。

朝の投与前血漿中濃度と投与2～4時間後血漿中濃度の比が平均1.13であり、定常状態における血漿中の平均ベムラフェニブ曝露量が24時間にわたり安定であることが示されている。転移性悪性黒色腫患者を対象とした母集団薬物動態において経口投与後の吸収速度定数は、 0.19 hr^{-1} （患者間変動：101%）と推定されている。

分布

転移性悪性黒色腫患者を対象とした、母集団薬物動態解析によるベムラフェニブのみかけの分布容積は91 L と推定される（個体間変動：64.8%）。*In vitro* において、ベムラフェニブのヒト血漿蛋白結合率は高い（>99%）。

生体内変換

ヒトに¹⁴C 標識ベムラフェニブを単回経口投与したマスバランス試験において、ベムラフェニブとその代謝物の相対比率が求められた。*In vitro* においてベムラフェニブの代謝を担う主な酵素は CYP3A4 である。ヒトにおいて、抱合代謝物（グルクロニド化及びグリコシル化）も確認された。しかしながら、血漿中の主成分は未変化体であった（95%）。代謝によって血漿中に多量の代謝物が生じることはないと考えられるが、排泄における代謝の重要性は否定できない。

排泄

転移性悪性黒色腫患者において、母集団薬物動態解析による ベムラフェニブのみかけのクリアランスは29.3 L/日（個体間変動：31.9%），消失半減期は51.6時間（半減期推定値の5%点と95%点：29.8～119.5時間）と推定されている。

ヒトにベムラフェニブを経口投与したマスバランス試験で、投与量の平均95%が18日以内に回収された。ベムラフェニブの親化合物又は代謝物のほとんど（94%）が糞便中から回収され、尿中回収率は1%未満であった。未変化体の胆汁排泄が、重要な排泄経路と考えられる。しかしながら、絶対的バイオアベイラビリティが不明であるため、親化合物であるベムラフェニブの排泄に肝臓と腎臓の寄与率は不明である。ベムラフェニブは *in vitro* において P 糖蛋白の基質であり、P 糖蛋白を阻害する。

特別な集団

高齢者

母集団薬物動態解析に基づき、年齢はベムラフェニブの薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼさない。

性別

母集団薬物動態解析により、男性では女性よりもみかけのクリアランス（CL/F）が17%高値、みかけの分布容積（V/F）が48%高値であることが示された。これが性差によるものか、体の大きさの影響かは不明である。しかしながら、曝露量のこの差は、体の大きさや性別によって用量調節が必要になるほど大きな差ではない。

腎機能障害

転移性悪性黒色腫患者を対象とした治験のデータによる母集団薬物動態解析では、軽度及び中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランス>40 mL/min）はベムラフェニブのみかけのクリアランスに影響を及ぼさなかった。重度腎機能障害患者についてはデータが得られていない（4.2項及び4.4項を参照）。

肝障害

前臨床データとヒトを対象としたマスバランス試験から、ベムラフェニブの大部分は肝臓を経由して排泄される。転移性悪性黒色腫患者を対象とした治験のデータによる母集団薬物動態解析では、正常範囲上限の3倍までの AST 増加と ALT 増加はベムラフェニブのみかけのクリアランスに影響を及ぼさなかった。代謝や排泄に関する肝障害がベムラフェニブの薬物動態に及ぼす影響については、データが不十分であり判断できない（4.2項及び4.4項を参照）。

小児

小児患者におけるベムラフェニブの薬物動態を調べることを目的とした試験は行われていない。

5.3 前臨床安全性データ

ベムラフェニブの前臨床安全性プロファイルは、ラット、イヌ及びウサギで評価された。

反復投与毒性試験で、イヌにおける標的臓器が肝臓及び骨髄と確認された。イヌを用いた13週間試験で、想定される臨床曝露量を下回る曝露量（AUC の比較に基づく）において、肝臓で可逆的毒性（肝細胞の壊死及び変性）が認められた。イヌに1日2回39週間投与した試験（早期終了）で、1頭において、想定される臨床曝露量に近い曝露量（AUC の比較に基づく）で巣状骨髄壊死が認められた。*In vitro* 骨髄細胞毒性試験では、臨床的意義のある濃度で、ラット、イヌ及びヒトの一部のリンパ造血細胞集団において軽度の細胞毒性が認められた。

ベムラフェニブは、*in vitro* では UVA 照射後の培養マウス線維芽細胞において光毒性を発現することが示されたが、*in vivo* では、ラットに最高450 mg/kg/日（AUC により比較したとき、想定される臨床曝露量を下回る曝露量）を投与した試験で光毒性は認められなかった。ベムラフェニブが妊孕性に及ぼす影響について評価する動物実験は、特に行われていない。ただし、反復投与毒性試験では、450 mg/kg/日までの用量（AUC により比較したとき、想定される臨床曝露量を下回る曝露量）で、雌雄のラット及びイヌの生殖器に病理組織学的所見は認められなかった。ラットとウサギを用いた胚・胎児発生試験では、それぞれ250 mg/kg/日及び450 mg/kg/日までの用量（AUC により比較したとき、想定される臨床曝露量を下回る曝露量に至る用量）で、催奇形性は認められなかった。しかしながら、これら胚・胎児発生試験の曝露量は AUC により比較したとき臨床曝露量を下回っていたため、これらの結果をどの程度ヒトにあてはめることができるかは判断が難しい。したがって、ベムラフェニブが胎児に影響を及ぼす可能性は否定できない。出生前及び出生後の発生に関する試験は行われていない。

ベムラフェニブについて行われた *in vitro* 試験〔細菌を用いた復帰突然変異試験（エームス試験）、ヒトリンパ球染色体異常試験〕及び *in vivo* ラット骨髄小核試験で、遺伝毒性の徴候は認められなかった。

ベムラフェニブのがん原性試験は行われていない。

1.6.3 米国における添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ZELBORAF safely and effectively. See full prescribing information for ZELBORAF.

ZELBORAF® (vemurafenib) tablet for oral use

Initial U.S. Approval: 2011

RECENT MAJOR CHANGES

| | |
|---------------------------|---------|
| Dosage and Administration | |
| Patient Selection (2.1) | 07/2013 |
| Recommended Dose (2.2) | 02/2014 |
| Dose Modification (2.3) | 07/2013 |

Warnings and Precautions

| | |
|----------------------------------|---------|
| New Primary Malignancies (5.1) | 07/2013 |
| Hypersensitivity Reactions (5.3) | 02/2014 |
| Hepatotoxicity (5.6) | 07/2013 |

INDICATIONS AND USAGE

ZELBORAF® is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1, 2.1)

Limitation of Use: ZELBORAF is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma. (2.1, 5.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with ZELBORAF. (2.1)
- Recommended dose: 960 mg orally twice daily taken approximately 12 hours apart with or without a meal. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablet: 240 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

None

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- New Primary Cutaneous Malignancies: Perform dermatologic evaluations prior to initiation of therapy, every 2 months while on therapy, and for up to 6 months following discontinuation of ZELBORAF. Manage with excision and continue treatment without dose adjustment. (5.1)
- New Non-Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Evaluate for symptoms or clinical signs of new non-cutaneous SCC before initiation of treatment and periodically during treatment. (5.1)

- Other Malignancies: Monitor patients receiving ZELBORAF closely for signs or symptoms of other malignancies (5.1).
- Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Melanoma: Increased cell proliferation can occur with BRAF inhibitors (5.2).
- Serious Hypersensitivity Reactions including anaphylaxis and Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): Discontinue ZELBORAF for severe hypersensitivity reactions. (5.3)
- Severe Dermatologic Reactions, including Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Discontinue ZELBORAF for severe dermatologic reactions. (5.4)
- QT Prolongation: Monitor ECG and electrolytes before and during treatment. Withhold ZELBORAF for QTc of 500 ms or greater. Correct electrolyte abnormalities and control for cardiac risk factors for QT prolongation. (5.5)
- Hepatotoxicity: Monitor liver enzymes and bilirubin before initiating ZELBORAF and monthly during treatment. (5.6)
- Photosensitivity: Advise patients to avoid sun exposure. (5.7)
- Serious Ophthalmologic Reactions: Monitor for signs and symptoms of uveitis. (5.8)
- Embryo-Fetal Toxicity: May cause fetal harm. Advise women of potential risk to the fetus. (5.9, 8.1)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (≥ 30%) are arthralgia, rash, alopecia, fatigue, photosensitivity reaction, nausea, pruritus, and skin papilloma. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Avoid concomitant administration of ZELBORAF with strong CYP3A4 inhibitors or inducers. (7.1)
- CYP1A2 Substrates: ZELBORAF can increase concentrations of CYP1A2 substrates. Avoid concomitant use of ZELBORAF with CYP1A2 substrates with a narrow therapeutic window. If coadministration cannot be avoided, monitor closely for toxicities and consider dose reduction of CYP1A2 substrates. (7.2).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing Mothers: Discontinue nursing when receiving ZELBORAF (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 02/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dose
- 2.3 Dose Modifications

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 New Primary Malignancies
- 5.2 Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Melanoma
- 5.3 Hypersensitivity Reactions
- 5.4 Dermatologic Reactions
- 5.5 QT Prolongation
- 5.6 Hepatotoxicity
- 5.7 Photosensitivity
- 5.8 Ophthalmologic Reactions
- 5.9 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Strong CYP3A4 Inhibitors or Inducers on Vemurafenib
- 7.2 Effect of Vemurafenib on CYP1A2 Substrates

7.3 Ipilimumab

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Cardiac Electrophysiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ZELBORAF® is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.

Limitation of Use: ZELBORAF is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with ZELBORAF [*see Warnings and Precautions (5.2)*]. Information on FDA approved tests for the detection of BRAF V600 mutations in melanoma is available at <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Recommended Dose

The recommended dose of ZELBORAF is 960 mg (four 240 mg tablets) orally every 12 hours with or without a meal. A missed dose can be taken up to 4 hours prior to the next dose.

Treat patients with ZELBORAF until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Do not take an additional dose if vomiting occurs after ZELBORAF administration, but continue with the next scheduled dose.

Do not crush or chew the tablets.

2.3 Dose Modifications

For New Primary Cutaneous Malignancies: No dose modifications are recommended.

For Other Adverse Reactions:

Permanently discontinue ZELBORAF for any of the following:

- Grade 4 adverse reaction, first appearance (if clinically appropriate) or second appearance
- QTc prolongation > 500 ms and increased by > 60 ms from pre-treatment values [*see Warnings and Precautions (5.5)*]

Withhold ZELBORAF for NCI CTCAE (v4.0) intolerable Grade 2 or greater adverse reactions.

Upon recovery to Grade 0–1, restart ZELBORAF at a reduced dose as follows:

- 720 mg twice daily for first appearance of intolerable Grade 2 or Grade 3 adverse reactions
- 480 mg twice daily for second appearance of Grade 2 (if intolerable) or Grade 3 adverse reactions or for first appearance of Grade 4 adverse reaction (if clinically appropriate)

Do not dose reduce to below 480 mg twice daily.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablet: 240 mg.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 New Primary Malignancies

Cutaneous Malignancies

Cutaneous squamous cell carcinoma, keratoacanthoma, and melanoma occurred at a higher incidence in patients receiving ZELBORAF compared to those in the control arm in Trial 1. The incidence of cutaneous squamous cell carcinomas (cuSCC) and keratoacanthomas in the ZELBORAF arm was 24% compared to < 1% in the

dacarbazine arm [see *Adverse Reactions (6.1)*]. The median time to the first appearance of cuSCC was 7 to 8 weeks; approximately 33% of patients who developed a cuSCC while receiving ZELBORAF experienced at least one additional occurrence with median time between occurrences of 6 weeks. Potential risk factors associated with cuSCC observed in clinical studies using ZELBORAF included age (≥ 65 years), prior skin cancer, and chronic sun exposure.

In Trial 1, new primary malignant melanoma occurred in 2.1% (7/336) of patients receiving ZELBORAF compared to none of the patients receiving dacarbazine.

Perform dermatologic evaluations prior to initiation of therapy and every 2 months while on therapy. Manage suspicious skin lesions with excision and dermatopathologic evaluation. Consider dermatologic monitoring for 6 months following discontinuation of ZELBORAF.

Non-Cutaneous Squamous Cell Carcinoma

Non-cutaneous squamous cell carcinomas (SCC) of the head and neck can occur in patients receiving ZELBORAF [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Monitor patients receiving ZELBORAF closely for signs or symptoms of new non-cutaneous SCC.

Other Malignancies

Based on mechanism of action, ZELBORAF may promote malignancies associated with activation of RAS through mutation or other mechanisms [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Monitor patients receiving ZELBORAF closely for signs or symptoms of other malignancies.

5.2 Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Melanoma

In vitro experiments have demonstrated paradoxical activation of MAP-kinase signaling and increased cell proliferation in BRAF wild-type cells that are exposed to BRAF inhibitors. Confirm evidence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of ZELBORAF [see *Indications and Usage (1)* and *Dosage and Administration (2.1)*].

5.3 Hypersensitivity Reactions

Anaphylaxis and other serious hypersensitivity reactions can occur during treatment and upon re-initiation of treatment with ZELBORAF. Severe hypersensitivity reactions included generalized rash and erythema, hypotension, and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). Permanently discontinue ZELBORAF in patients who experience a severe hypersensitivity reaction [see *Adverse Reactions (6.2)*].

5.4 Dermatologic Reactions

Severe dermatologic reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, can occur in patients receiving ZELBORAF. Permanently discontinue ZELBORAF in patients who experience a severe dermatologic reaction [see *Adverse Reactions (6.1)*].

5.5 QT Prolongation

Concentration-dependent QT prolongation occurred in an uncontrolled, open-label QT sub-study in previously treated patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma [see *Clinical Pharmacology (12.6)*]. QT prolongation may lead to an increased risk of ventricular arrhythmias, including Torsade de Pointes.

Do not start treatment in patients with uncorrectable electrolyte abnormalities, QTc > 500 ms, or long QT syndrome, or in patients who are taking medicinal products known to prolong the QT interval. Evaluate ECGs before treatment with ZELBORAF, 15 days after treatment initiation, monthly during the first 3 months of treatment, and every 3 months thereafter or more often as clinically indicated. Monitor ECG and electrolytes, including potassium, magnesium, and calcium, after dose modification of ZELBORAF for QTc prolongation.

Withhold ZELBORAF in patients who develop QTc > 500 ms (Grade 3). Upon recovery to QTc \leq 500 ms (Grade \leq 2), restart at a reduced dose. Permanently discontinue ZELBORAF treatment if the QTc interval remains > 500 ms and increased > 60 ms from pre-treatment values after controlling cardiac risk factors for QT

prolongation (e.g., electrolyte abnormalities, congestive heart failure, and bradyarrhythmias) [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.6 Hepatotoxicity

Liver laboratory abnormalities can occur with ZELBORAF (Table 2) [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Monitor transaminases, alkaline phosphatase, and bilirubin before initiation of treatment and monthly during treatment, or as clinically indicated. Manage laboratory abnormalities with dose reduction, treatment interruption, or treatment discontinuation [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Concurrent Administration with Ipilimumab

The safety and effectiveness of ZELBORAF in combination with ipilimumab have not been established [see *Indications and Usage* (1)]. In a dose-finding trial, Grade 3 increases in transaminases and bilirubin occurred in a majority of patients who received concurrent ipilimumab (3 mg/kg) and vemurafenib (960 mg BID or 720 mg BID) [see *Drug Interactions* (7.3)].

5.7 Photosensitivity

Mild to severe photosensitivity can occur in patients treated with ZELBORAF [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Advise patients to avoid sun exposure, wear protective clothing and use a broad spectrum UVA/UVB sunscreen and lip balm (SPF \geq 30) when outdoors.

Institute dose modifications for intolerable Grade 2 or greater photosensitivity [see *Dosage and Administration* (2.2)].

5.8 Ophthalmologic Reactions

Uveitis, blurry vision, and photophobia can occur in patients treated with ZELBORAF. In Trial 1, uveitis, including iritis, occurred in 2.1% (7/336) of patients receiving ZELBORAF compared to no patients in the dacarbazine arm. Treatment with steroid and mydriatic ophthalmic drops may be required to manage uveitis. Monitor patients for signs and symptoms of uveitis.

5.9 Embryo-Fetal Toxicity

ZELBORAF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- New Primary Malignancies [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Hypersensitivity Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Dermatologic Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- QT Prolongation [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Photosensitivity [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- Ophthalmologic Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.8)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not predict the rates observed in a broader patient population in clinical practice.

This section describes adverse drug reactions (ADRs) identified from analyses of Trial 1 and Trial 2 [see *Clinical Studies* (14)]. Trial 1 randomized (1:1) 675 treatment-naïve patients with unresectable or metastatic melanoma to receive ZELBORAF 960 mg orally twice daily or dacarbazine 1000 mg/m² intravenously every

3 weeks. In Trial 2, 132 patients with metastatic melanoma and failure of at least one prior systemic therapy received treatment with ZELBORAF 960 mg orally twice daily.

Table 1 presents adverse reactions reported in at least 10% of patients treated with ZELBORAF. The most common adverse reactions of any grade ($\geq 30\%$ in either study) in ZELBORAF-treated patients were arthralgia, rash, alopecia, fatigue, photosensitivity reaction, nausea, pruritus, and skin papilloma. The most common ($\geq 5\%$) Grade 3 adverse reactions were cuSCC and rash. The incidence of Grade 4 adverse reactions was $\leq 4\%$ in both studies.

The incidence of adverse events resulting in permanent discontinuation of study medication in Trial 1 was 7% for the ZELBORAF arm and 4% for the dacarbazine arm. In Trial 2, the incidence of adverse events resulting in permanent discontinuation of study medication was 3% in ZELBORAF-treated patients. The median duration of study treatment was 4.2 months for ZELBORAF and 0.8 months for dacarbazine in Trial 1, and 5.7 months for ZELBORAF in Trial 2.

Table 1 Adverse Reactions Reported in $\geq 10\%$ of Patients Treated with ZELBORAF*

| ADRs | Trial 1: Treatment Naïve Patients | | | | Trial 2: Patients with Failure of at Least One Prior Systemic Therapy | |
|--|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------|---|--------------------------|
| | ZELBORAF n=336 | | Dacarbazine n=287 | | ZELBORAF n=132 | |
| | All Grades (%) | Grade 3 ^a (%) | All Grades (%) | Grade 3 (%) | All Grades (%) | Grade 3 ^a (%) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | | | |
| Rash | 37 | 8 | 2 | 0 | 52 | 7 |
| Photosensitivity reaction | 33 | 3 | 4 | 0 | 49 | 3 |
| Alopecia | 45 | < 1 | 2 | 0 | 36 | 0 |
| Pruritus | 23 | 1 | 1 | 0 | 30 | 2 |
| Hyperkeratosis | 24 | 1 | < 1 | 0 | 28 | 0 |
| Rash maculo-papular | 9 | 2 | < 1 | 0 | 21 | 6 |
| Actinic keratosis | 8 | 0 | 3 | 0 | 17 | 0 |
| Dry skin | 19 | 0 | 1 | 0 | 16 | 0 |
| Rash papular | 5 | < 1 | 0 | 0 | 13 | 0 |
| Erythema | 14 | 0 | 2 | 0 | 8 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | | | | | | |
| Arthralgia | 53 | 4 | 3 | < 1 | 67 | 8 |
| Myalgia | 13 | < 1 | 1 | 0 | 24 | <1 |
| Pain in extremity | 18 | < 1 | 6 | 2 | 9 | 0 |
| Musculoskeletal pain | 8 | 0 | 4 | < 1 | 11 | 0 |
| Back pain | 8 | < 1 | 5 | < 1 | 11 | <1 |
| General disorders and administration site conditions | | | | | | |
| Fatigue | 38 | 2 | 33 | 2 | 54 | 4 |
| Edema peripheral | 17 | < 1 | 5 | 0 | 23 | 0 |
| Pyrexia | 19 | < 1 | 9 | < 1 | 17 | 2 |
| Asthenia | 11 | < 1 | 9 | < 1 | 2 | 0 |
| Gastrointestinal disorders | | | | | | |
| Nausea | 35 | 2 | 43 | 2 | 37 | 2 |
| Diarrhea | 28 | < 1 | 13 | < 1 | 29 | <1 |
| Vomiting | 18 | 1 | 26 | 1 | 26 | 2 |
| Constipation | 12 | < 1 | 24 | 0 | 16 | 0 |
| Nervous system disorders | | | | | | |
| Headache | 23 | < 1 | 10 | 0 | 27 | 0 |
| Dysgeusia | 14 | 0 | 3 | 0 | 11 | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (includes cysts and polyps) | | | | | | |
| Skin papilloma | 21 | < 1 | 0 | 0 | 30 | 0 |
| Cutaneous SCC ^{†#} | 24 | 22 | < 1 | < 1 | 24 | 24 |

| ADRs | Trial 1: Treatment Naïve Patients | | | | Trial 2: Patients with Failure of at Least One Prior Systemic Therapy | |
|--|-----------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------|---|--------------------------|
| | ZELBORAF n=336 | | Dacarbazine n=287 | | ZELBORAF n=132 | |
| | All Grades (%) | Grade 3 ^a (%) | All Grades (%) | Grade 3 (%) | All Grades (%) | Grade 3 ^a (%) |
| Seborrheic keratosis | 10 | < 1 | 1 | 0 | 14 | 0 |
| Investigations Gamma-glutamyltransferase increased | 5 | 3 | 1 | 0 | 15 | 6 |
| Metabolism and nutrition disorders Decreased appetite | 18 | 0 | 8 | < 1 | 21 | 0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Cough | 8 | 0 | 7 | 0 | 12 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications Sunburn | 10 | 0 | 0 | 0 | 14 | 0 |

* Adverse drug reactions, reported using MedDRA and graded using NCI-CTC-AE v 4.0 (NCI common toxicity criteria) for assessment of toxicity.

^aGrade 4 adverse reactions limited to gamma-glutamyltransferase increased (<1% in Trial 1 and 4% in Trial 2).

[†]Includes both squamous cell carcinoma of the skin and keratoacanthoma.

[#]Cases of cutaneous squamous cell carcinoma were required to be reported as Grade 3 per protocol.

Clinically relevant adverse reactions reported in < 10% of patients treated with ZELBORAF in the Phase 2 and Phase 3 studies include:

Skin and subcutaneous tissue disorders: palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, keratosis pilaris, erythema nodosum, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthritis

Nervous system disorders: neuropathy peripheral, VIIth nerve paralysis

Neoplasms benign, malignant and unspecified (includes cysts and polyps): basal cell carcinoma, oropharyngeal squamous cell carcinoma

Infections and infestations: folliculitis

Eye disorders: retinal vein occlusion

Vascular disorders: vasculitis

Cardiac disorders: atrial fibrillation

Table 2 shows the incidence of worsening liver laboratory abnormalities in Trial 1 summarized as the proportion of patients who experienced a shift from baseline to Grade 3 or 4.

Table 2 Change From Baseline to Grade 3/4 Liver Laboratory Abnormalities*

| Parameter | Change From Baseline to Grade 3/4 | |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------|
| | ZELBORAF (%) | Dacarbazine (%) |
| GGT | 11.5 | 8.6 |
| AST | 0.9 | 0.4 |
| ALT | 2.8 | 1.9 |
| Alkaline phosphatase | 2.9 | 0.4 |
| Bilirubin | 1.9 | 0 |

* For ALT, alkaline phosphatase, and bilirubin, there were no patients with a change to Grade 4 in either treatment arm.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of ZELBORAF because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps): Progression of a pre-existing chronic myelomonocytic leukemia with NRAS mutation.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Strong CYP3A4 Inhibitors or Inducers on Vemurafenib

Vemurafenib is a substrate of CYP3A4 based on in vitro data; therefore, coadministration of strong CYP3A4 inhibitors or inducers may alter vemurafenib concentrations [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Avoid coadministration of ZELBORAF with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, atazanavir, nefazodone, saquinavir, telithromycin, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazole) or strong inducers (e.g., phenytoin, carbamazepine, rifampin, rifabutin, rifapentine, phenobarbital), and replace these drugs with alternative drugs when possible.

7.2 Effect of Vemurafenib on CYP1A2 Substrates

Concomitant use of ZELBORAF with drugs with a narrow therapeutic window that are predominantly metabolized by CYP1A2 is not recommended as ZELBORAF may increase concentrations of CYP1A2 substrates [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. If coadministration cannot be avoided, monitor closely for toxicities and consider a dose reduction of concomitant CYP1A2 substrates.

7.3 Ipilimumab

Increases in transaminases and bilirubin occurred in a majority of patients who received concurrent ipilimumab and ZELBORAF [see *Warnings and Precautions* Section 5.6].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

ZELBORAF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman based on its mechanism of action.

Vemurafenib revealed no evidence of teratogenicity in rat embryo/fetuses at doses up to 250 mg/kg/day (approximately 1.3 times the human clinical exposure based on AUC) or rabbit embryo/fetuses at doses up to 450 mg/kg/day (approximately 0.6 times the human clinical exposure based on AUC). Fetal drug levels were 3–5% of maternal levels, indicating that vemurafenib has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. Women of childbearing potential and men should be advised to use appropriate contraceptive measures during ZELBORAF therapy and for at least 2 months after discontinuation of ZELBORAF. If this drug is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether vemurafenib is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions from ZELBORAF in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy in pediatric patients below the age of 18 have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ZELBORAF did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Hepatic Impairment

No formal clinical study has been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of vemurafenib. No dose adjustment is recommended for patients with mild and moderate hepatic impairment based on a population pharmacokinetic analysis [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The appropriate dose of ZELBORAF has not been established in patients with severe hepatic impairment.

8.7 Renal Impairment

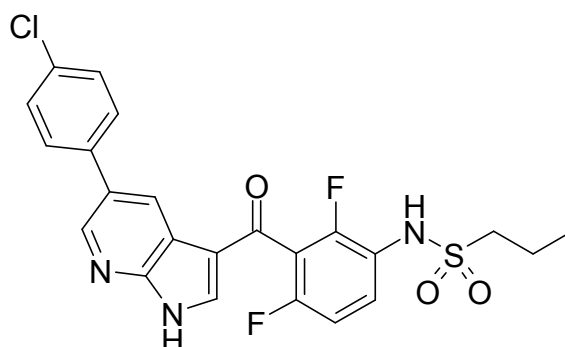
No formal clinical study has been conducted to evaluate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of vemurafenib. No dose adjustment is recommended for patients with mild and moderate renal impairment based on a population pharmacokinetic analysis [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The appropriate dose of ZELBORAF has not been established in patients with severe renal impairment.

10 OVERDOSAGE

There is no information on overdosage of ZELBORAF.

11 DESCRIPTION

ZELBORAF (vemurafenib) is a kinase inhibitor available as 240 mg tablets for oral use. Vemurafenib has the chemical name propane-1-sulfonic acid {3-[5-(4-chlorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl}-amide. It has the molecular formula $C_{23}H_{18}ClF_2N_3O_3S$ and a molecular weight of 489.9. Vemurafenib has the following chemical structure:



Vemurafenib is a white to off-white crystalline solid. It is practically insoluble in aqueous media.

Tablets of ZELBORAF are for oral administration. Each tablet contains 240 mg of vemurafenib.

The inactive ingredients of ZELBORAF are: **Tablet Core:** hypromellose acetate succinate, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and hydroxypropyl cellulose. **Coating:** pinkish white: poly(vinyl alcohol), titanium dioxide, polyethylene glycol 3350, talc, and iron oxide red.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Vemurafenib is a low molecular weight, orally available inhibitor of some mutated forms of BRAF serine-threonine kinase, including BRAF V600E. Vemurafenib also inhibits other kinases in vitro such as CRAF, ARAF, wild-type BRAF, SRMS, ACK1, MAP4K5, and FGR at similar concentrations. Some mutations in the BRAF gene including V600E result in constitutively activated BRAF proteins, which can cause cell proliferation in the absence of growth factors that would normally be required for proliferation. Vemurafenib has anti-tumor effects in cellular and animal models of melanomas with mutated BRAF V600E.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of vemurafenib were determined in patients with BRAF mutation-positive metastatic melanoma following 15 days of 960 mg twice daily with dosing approximately 12 hours apart. The population

pharmacokinetic analysis pooled data from 458 patients. At steady-state, vemurafenib exhibits linear pharmacokinetics within the 240 mg to 960 mg dose range.

Absorption

The bioavailability of vemurafenib has not been determined. The median T_{\max} was approximately 3 hours following multiple doses.

The mean (\pm SD) C_{\max} and AUC_{0-12} were 62 ± 17 $\mu\text{g/mL}$ and 601 ± 170 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively. The median accumulation ratio estimate from the population pharmacokinetic analysis for the twice daily regimen is 7.4, with steady-state achieved at approximately 15 to 22 days.

In clinical trials, vemurafenib was administered without regard to food. A food effect study has demonstrated that a single dose of vemurafenib administered with a high-fat meal increased AUC by approximately 5-fold, increased C_{\max} by 2.5-fold, and delayed T_{\max} by approximately 4 hours as compared to the fasted state.

QTc prolongation may occur with increased exposures as vemurafenib is associated with concentration-dependent QTc interval prolongation [see *Clinical Pharmacology* (12.6)].

Distribution

Vemurafenib is highly bound ($> 99\%$) to human albumin and alpha-1 acid glycoprotein plasma proteins. The population apparent volume of distribution is estimated to be 106 L (with 66% inter-patient variability).

Metabolism

Following oral administration of 960 mg of ^{14}C -vemurafenib, mean data showed that vemurafenib and its metabolites represented 95% and 5% of the components in plasma over 48 hours, respectively.

Elimination

Following oral administration of 960 mg of ^{14}C -vemurafenib, approximately 94% of the radioactive dose was recovered in feces and approximately 1% was recovered in the urine. The population apparent clearance is estimated to be 31 L/day (with 32% inter-patient variability). The median elimination half-life estimate for vemurafenib is 57 hours (the 5th and 95th percentile range is 30 to 120 hours).

Pharmacokinetics in Special Populations

Hepatic Impairment: The pharmacokinetics of vemurafenib were examined in patients with metastatic melanoma enrolled in the clinical trials with normal hepatic function ($n=158$, total bilirubin \leq ULN) and mild ($n=58$, total bilirubin $1.0\text{--}1.5 \times$ ULN), moderate ($n=27$, total bilirubin $1.5\text{--}3 \times$ ULN), or severe ($n=3$, total bilirubin $> 3 \times$ ULN) hepatic impairment. Patients received vemurafenib 960 mg orally twice daily. The apparent clearance of vemurafenib in patients with mild and moderate hepatic impairment was similar to that in patients with normal hepatic function. The appropriate dose for patients with severe hepatic impairment cannot be determined as clinical and pharmacokinetic data were available for only three patients [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Renal Impairment: The pharmacokinetics of vemurafenib were examined in patients with metastatic melanoma enrolled in the clinical trials with normal renal function ($\text{CLcr} \geq 90$ mL/min) and mild ($n=94$, $\text{CLcr} > 60$ to 89 mL/min), moderate ($n=11$, CLcr 30 to 59 mL/min) or severe ($n=1$, $\text{CLcr} < 29$ mL/min) renal impairment. Patients received vemurafenib 960 mg orally twice daily. The apparent clearance of vemurafenib in patients with mild and moderate renal impairment was similar to that in patients with normal renal function. The appropriate dose for patients with severe renal impairment cannot be determined as clinical and pharmacokinetic data were available for only one patient [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Age, Body Weight, Gender, and Race: Based on the population pharmacokinetic analysis, age, body weight, and gender do not have a clinically important effect on the exposure of vemurafenib. There are insufficient data to evaluate potential differences in the pharmacokinetics of vemurafenib by race.

Pediatrics: No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of vemurafenib in pediatric patients.

Drug Interactions: In vitro studies have demonstrated that vemurafenib is a CYP3A4 substrate. The effect of strong CYP3A4 inhibitors or strong CYP3A4 inducers on the systemic exposure of vemurafenib has not been evaluated in vivo [*see Drug Interactions (7.1)*].

In vitro studies suggest that vemurafenib is an inhibitor of CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4/5.

In an in vivo phenotypic cocktail drug-drug interaction study in patients with cancer, a single dose of the CYP probe substrate cocktail (for CYP1A2, 2D6, 3A4, 2C19 and 2C9) was administered before and concomitantly with vemurafenib (following 15 days of dosing at 960 mg twice daily). Coadministration of vemurafenib increased the mean AUC of caffeine (CYP1A2 substrate) by 2.6-fold [*see Drug Interactions (7.2)*]. Coadministration of vemurafenib increased the mean AUC of dextromethorphan (CYP2D6 substrate) by 47% and the AUC of S-warfarin (CYP2C9 substrate) by 18%, while it decreased the mean AUC of midazolam (CYP3A4 substrate) by 39%. Coadministration of vemurafenib did not change the mean systemic exposure to omeprazole (CYP2C19 substrate).

In vitro studies suggest that vemurafenib is both a substrate and an inhibitor of the efflux transporters P-glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

12.6 Cardiac Electrophysiology

In a multi-center, open-label, single-arm study in 132 patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma, patients administered vemurafenib 960 mg orally twice daily did not experience large changes in mean QTc interval (i.e., > 20 ms) from baseline. Vemurafenib is associated with concentration-dependent QTc interval prolongation. The largest mean change from baseline in the first month of treatment occurred at 2 hours post-dose on Day 15—an increase of 12.8 ms (upper boundary of the two-sided 90% confidence interval of 14.9 ms). In the first 6 months of treatment, the largest observed mean change from baseline occurred at a pre-dose time point—an increase of 15.1 ms (upper boundary of the two-sided 90% confidence interval of 17.7 ms).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

There have been no formal studies conducted assessing the carcinogenic potential of vemurafenib. ZELBORAF increased the development of cutaneous squamous cell carcinomas in patients in clinical trials.

Vemurafenib did not cause genetic damage when tested in in vitro assays (bacterial mutation [AMES Assay], human lymphocyte chromosome aberration) or in the in vivo rat bone marrow micronucleus test.

No specific studies with vemurafenib have been conducted in animals to evaluate the effect on fertility; nevertheless, no histopathological findings were noted in reproductive organs in males and females in repeat-dose toxicology studies in rats at doses up to 450 mg/kg/day (approximately 0.6 and 1.6 times the human exposure based on AUC in males and females, respectively) and dogs at doses up to 450 mg/kg/day (approximately 0.3 times the human clinical exposure based on AUC in both males and females, respectively).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Consistent with the increased incidence of cutaneous squamous cell carcinomas in patients treated with vemurafenib, the treatment of mice implanted with human cuSCC cells with vemurafenib caused a dose dependent acceleration of the growth of the implanted tumors.

14 CLINICAL STUDIES

Treatment Naïve Patients

Trial 1, an international, open-label, randomized controlled trial, equally allocated 675 patients with treatment-naïve, BRAF V600E mutation-positive unresectable or metastatic melanoma, as detected by the cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test, to receive ZELBORAF 960 mg by mouth twice daily (n=337) or dacarbazine

1000 mg/m² intravenously on Day 1 every 3 weeks (n=338). Randomization stratification factors were disease stage, lactate dehydrogenase (LDH), ECOG performance status, and geographic region. Treatment continued until disease progression, unacceptable toxicity, and/or consent withdrawal. The major efficacy outcome measures of the trial were overall survival (OS) and investigator-assessed progression-free survival (PFS). Other outcome measures included confirmed investigator-assessed best overall response rate.

Baseline characteristics were balanced between treatment groups. Most patients were male (56%) and Caucasian (99%), the median age was 54 years (24% were ≥ 65 years), all patients had ECOG performance status of 0 or 1, and the majority of patients had metastatic disease (95%).

Trial 1 demonstrated statistically significant increases in overall survival and progression-free survival in the ZELBORAF arm compared to the dacarbazine control arm. Table 3 and Figure 1 summarize the efficacy results.

Table 3 Efficacy of ZELBORAF in Treatment Naïve Patients with BRAF V600E Mutation-Positive Melanoma^a

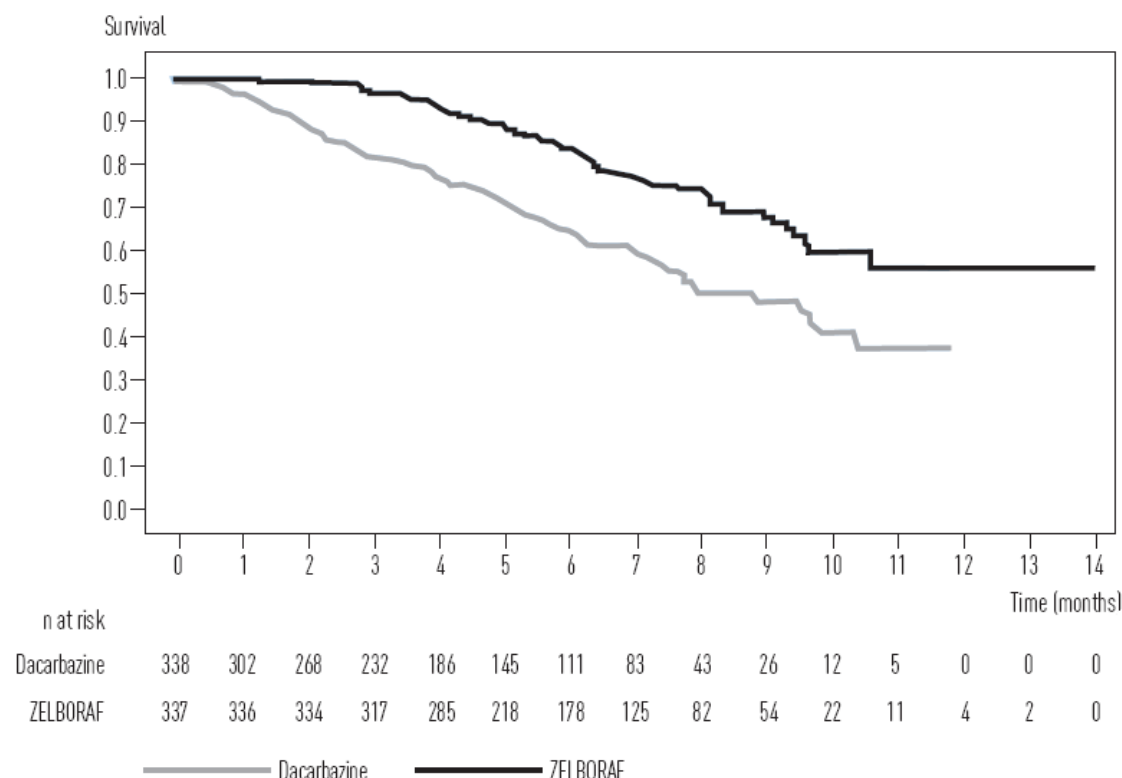
| | ZELBORAF (n=337) | Dacarbazine (n=338) | p-value^d |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Overall Survival | | | |
| Number of Deaths | 78 (23%) | 121 (36%) | |
| Hazard Ratio (95% CI) ^b | 0.44 (0.33, 0.59) | | <0.0001 |
| Median Survival (months) (95 % CI) ^c | Not Reached (9.6, Not Reached) | 7.9 (7.3, 9.6) | - |
| Median Follow-up (months) (range) | 6.2 (0.4, 13.9) | 4.5 (< 0.1, 11.7) | |
| Progression-free survival | | | |
| Hazard Ratio (95% CI) ^b | 0.26 (0.20, 0.33) | | <0.0001 |
| Median PFS (months) (95% CI) ^c | 5.3 (4.9, 6.6) | 1.6 (1.6, 1.7) | - |

^a As detected by the cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test

^b Hazard ratio estimated using Cox model; a hazard ratio of < 1 favors ZELBORAF

^c Kaplan-Meier estimate

^d Unstratified log-rank test

Figure 1 Kaplan-Meier Curves of Overall Survival – Treatment Naive Patients

The confirmed, investigator-assessed best overall response rate was 48.4% (95% CI: 41.6%, 55.2%) in the ZELBORAF arm compared to 5.5% (95% CI: 2.8%, 9.3%) in the dacarbazine arm. There were 2 complete responses (0.9%) and 104 partial responses (47.4%) in the ZELBORAF arm and all 12 responses were partial responses (5.5%) in the dacarbazine arm.

Patients Who Received Prior Systemic Therapy

In a single-arm, multicenter, multinational trial (Trial 2), 132 patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma, as detected by the cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test, who had received at least one prior systemic therapy, received ZELBORAF 960 mg by mouth twice daily. The median age was 52 years with 19% of patients being older than 65 years. The majority of patients were male (61%) and Caucasian (99%). Forty-nine percent of patients received ≥ 2 prior therapies. The median duration of follow-up was 6.87 months (range, 0.6 to 11.3).

The confirmed best overall response rate as assessed by an independent review committee (IRC) was 52% (95% CI: 43%, 61%). There were 3 complete responses (2.3%) and 66 partial responses (50.0%). The median time to response was 1.4 months with 75% of responses occurring by month 1.6 of treatment. The median duration of response by IRC was 6.5 months (95% CI: 5.6, not reached).

Patients with Wild-Type BRAF Melanoma

ZELBORAF has not been studied in patients with wild-type BRAF melanoma [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ZELBORAF (vemurafenib) is supplied as 240 mg film-coated tablets with VEM debossed on one side in single bottle of 120 count. The following packaging configuration is available:

NDC 50242-090-01

Storage and Stability: Store at room temperature 20°C–25°C (68°F–77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F), See USP Controlled Room Temperature. Store in the original container with the lid tightly closed.

Disposal of unused/expired medicines: The release of pharmaceuticals in the environment should be minimized. Medicines should not be disposed of via wastewater and disposal through household waste should be avoided. Use established “collection systems,” if available in your location.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Health care providers should advise patients of the potential benefits and risks of ZELBORAF and instruct their patients to read the Medication Guide before starting ZELBORAF therapy. Inform patients of the following:

- Evidence of BRAF V600E mutation in the tumor specimen with an FDA approved test is necessary to identify patients for whom treatment with ZELBORAF is indicated [*see Dosage and Administration (2.1)*].
- ZELBORAF increases the risk of developing new primary cutaneous malignancies. Advise patients of the importance of contacting their health care provider immediately of any changes in their skin [*see Warnings and Precautions (5.1)*].
- ZELBORAF can prolong QT interval, which may result in ventricular arrhythmias. Advise patients of the importance of monitoring of their electrolytes and the electrical activity of their heart (via an ECG) during ZELBORAF treatment [*see Warnings and Precautions (5.5)*].
- ZELBORAF can cause mild to severe photosensitivity. Advise ZELBORAF-treated patients to avoid sun exposure, wear protective clothing, and use a broad spectrum UVA/UVB sunscreen and lip balm (SPF \geq 30) when outdoors to help protect against sunburn [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

Zelboraf® (vemurafenib) tablet

Distributed by:

Genentech USA, Inc.

A Member of the Roche Group

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

Initial US Approval: August 2011

PI Revision Date: February 2014

ZELBORAF is a registered trademark of Genentech, Inc.

Co-promoted by: Genentech USA, Inc. and Daiichi Sankyo, Inc.

©2014 Genentech, Inc.

MEDICATION GUIDE
ZELBORAF® (ZEL-bor-raf)
(vemurafenib)
tablet

WHAT IS THE MOST IMPORTANT INFORMATION I SHOULD KNOW ABOUT ZELBORAF?

ZELBORAF CAN CAUSE SERIOUS SIDE EFFECTS, INCLUDING:

Risk of cancers. ZELBORAF may cause a type of skin cancer called cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC). New melanoma lesions have occurred in patients taking ZELBORAF. ZELBORAF may also cause another type of cancer called non-cutaneous squamous cell carcinoma (SCC). Talk with your healthcare provider about your risk for these cancers.

Check your skin and tell your healthcare provider right away about any skin changes including a:

- new wart
- skin sore or reddish bump that bleeds or does not heal
- change in size or color of a mole

Your healthcare provider should check your skin before you start taking ZELBORAF, and every 2 months while taking ZELBORAF, to look for any new skin cancers. Your healthcare provider may continue to check your skin for 6 months after you stop taking ZELBORAF.

Your healthcare provider should also check for cancers that may not occur on the skin. Tell your healthcare provider about any new symptoms that have developed while taking ZELBORAF.

See **“What are the possible side effects of ZELBORAF?”** for more information about side effects.

WHAT IS ZELBORAF?

ZELBORAF is a prescription medicine used to treat a type of skin cancer called melanoma,

- that has spread to other parts of the body or cannot be removed by surgery, and
- that has a certain type of abnormal “BRAF” gene

Your healthcare provider will perform a test to make sure that ZELBORAF is right for you.

- ZELBORAF is not used to treat melanoma with a normal BRAF gene.

It is not known if ZELBORAF is safe and effective in children under 18 years of age.

WHAT SHOULD I TELL MY HEALTHCARE PROVIDER BEFORE TAKING ZELBORAF?

Before you start taking ZELBORAF, tell your healthcare provider if you:

- **have any heart problems, including a condition called long QT syndrome**
- **have liver or kidney problems**
- **have been told that you have low blood levels of potassium, calcium, or magnesium**
- **have any other medical conditions**
- **are pregnant or plan to become pregnant.** ZELBORAF may harm your unborn baby.
 - Females who are able to become pregnant, and males who take ZELBORAF, should use birth control during treatment and for 2 months after stopping ZELBORAF.
 - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you.
 - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant during treatment with ZELBORAF.

- **are breastfeeding or plan to breastfeed.** It is not known if ZELBORAF passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take ZELBORAF or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

HOW SHOULD I TAKE ZELBORAF?

- Take ZELBORAF exactly as your healthcare provider tells you. Do not change your dose or stop ZELBORAF unless your healthcare provider tells you.
- Take ZELBORAF every 12 hours with or without a meal.
- Do not crush or chew ZELBORAF tablets.
- Do not take an additional dose if vomiting occurs after ZELBORAF administration, but continue with your next dose as prescribed.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is within 4 hours of your next scheduled dose, just take your next dose at your regular time. Do not make up for the missed dose.
- If you take too much ZELBORAF, call your healthcare provider or go the nearest hospital emergency room right away.

WHAT SHOULD I AVOID WHILE TAKING ZELBORAF?

Avoid sunlight while you are taking ZELBORAF. ZELBORAF can make your skin sensitive to sunlight. You may burn more easily and get severe sunburns. To help protect against sunburn:

- When you go outside, wear clothes that protect your skin, including your head, face, hands, arms, and legs.
- Use lip balm and a broad-spectrum sunscreen with SPF 30 or higher.

WHAT ARE THE POSSIBLE SIDE EFFECTS OF ZELBORAF?

ZELBORAF may cause serious side effects, including:

- **See “What is the most important information I should know about ZELBORAF?”**
- **Allergic reactions can happen while taking ZELBORAF, and can be severe.** Stop taking ZELBORAF and get medical help right away if you have any of these symptoms of an allergic reaction:
 - get a rash or redness all over your body
 - feel faint
 - have trouble breathing or swallowing
 - have throat tightness or hoarseness
 - have a fast heartbeat
 - have swelling of the face, lips, or tongue
- **Severe skin reactions.** Stop taking ZELBORAF and call your healthcare provider right away if you get a skin rash with any of the following symptoms, because you may have a severe skin reaction:
 - blisters on your skin
 - blisters or sores in your mouth
 - peeling of your skin
 - fever
 - redness or swelling of your face, hands, or soles of your feet
- **Changes in the electrical activity of your heart called QT prolongation. QT prolongation can cause irregular heartbeats that can be life-threatening.** Your healthcare provider should do tests before you start taking ZELBORAF and during treatment with ZELBORAF to check the electrical activity of your heart.

Tell your healthcare provider right away if you feel faint, lightheaded, dizzy, or feel your heart beating irregularly or fast while taking ZELBORAF. These may be symptoms related to QT prolongation.

- **Abnormal liver function tests.** Your healthcare provider should do blood tests to check your liver function before you start taking ZELBORAF and during treatment. Tell your healthcare provider right away if you get any of these symptoms of a liver problem during treatment:
 - your skin or the whites of your eyes turn yellow
 - you feel tired
 - your urine turns dark or brown (tea color)
 - you have nausea or vomiting
 - you do not want to eat
 - pain on the right side of your stomach
- **Eye problems.** Tell your healthcare provider right away if you get any of these symptoms during treatment with ZELBORAF:
 - eye pain, swelling, or redness
 - blurred vision or other vision changes during treatment with ZELBORAF

The most common side effects of ZELBORAF include:

- joint pain
- rash (**see "Severe skin reactions" above**)
- hair loss
- tiredness
- sunburn or sun sensitivity
- nausea
- itching
- warts

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of ZELBORAF. For more information about side effects, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Genentech at 1-888-835-2555.

HOW SHOULD I STORE ZELBORAF?

- Store ZELBORAF at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store ZELBORAF in the original container with the lid tightly closed.
- Ask your healthcare provider or pharmacist how to safely throw away (dispose of) any unused or expired ZELBORAF.

Keep ZELBORAF and all medicine out of the reach of children.

GENERAL INFORMATION ABOUT ZELBORAF

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use ZELBORAF for a condition for which it was not prescribed. Do not give ZELBORAF to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ZELBORAF that is written for health professionals.

For more information, call Genentech at 1-888-835-2555.

WHAT ARE THE INGREDIENTS IN ZELBORAF?

Active ingredient: vemurafenib

Inactive ingredients: hypromellose acetate succinate, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hydroxypropyl cellulose.

Coating: pinkish white: poly (vinyl alcohol), titanium dioxide, polyethylene glycol 3350, talc, and iron oxide red.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Zelboraf® (vemurafenib) tablet

Distributed by:

Genentech USA, Inc.

A Member of the Roche Group

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

Initial US Approval: August 2011

Med Guide Revision Date: February 2014

ZELBORAF is a registered trademark of Genentech, Inc.

Co-promoted by: Genentech USA, Inc. and Daiichi Sankyo, Inc.

©2014 Genentech, Inc.

1.6.4 欧州における添付文書

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Zelboraf 240 mg film-coated tablets.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 240 mg of vemurafenib (as a co-precipitate of vemurafenib and hypromellose acetate succinate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Pinkish white to orange white, oval, biconvex film-coated tablets of approximately 19 mm, with 'VEM' engraved on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vemurafenib is indicated in monotherapy for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with vemurafenib should be initiated and supervised by a qualified physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Before taking vemurafenib, patients must have BRAF V600 mutation-positive tumour status confirmed by a validated test (see sections 4.4 and 5.1).

Posology

The recommended dose of vemurafenib is 960 mg (4 tablets of 240 mg) twice daily (equivalent to a total daily dose of 1,920 mg). Vemurafenib may be taken with or without food, but consistent intake of both daily doses on an empty stomach should be avoided (see section 5.2).

Duration of treatment

Treatment with vemurafenib should continue until disease progression or the development of unacceptable toxicity (see tables 1 and 2 below).

Missed doses

If a dose is missed, it can be taken up to 4 hours prior to the next dose to maintain the twice daily regimen. Both doses should not be taken at the same time.

Vomiting

In case of vomiting after vemurafenib administration the patient should not take an additional dose of the medicinal product but the treatment should be continued as usual.

Posology adjustments

Management of adverse drug reactions or QTc prolongation may require dose reduction, temporary interruption and/or treatment discontinuation (see tables 1 and 2). Posology adjustments resulting in a dose below 480 mg twice daily are not recommended.

In the event the patient develops Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cuSCC), it is recommended to continue the treatment without modifying the dose of vemurafenib (see sections 4.4 and 4.8).

Table 1: Dose modification schedule based on the grade of any AEs

| Grade (CTC-AE) ^(a) | Recommended dose modification |
|--|--|
| Grade 1 or Grade 2 (tolerable) | Maintain vemurafenib at a dose of 960 mg twice daily. |
| Grade 2 (intolerable) or Grade 3 | |
| 1 st occurrence of any grade 2 or 3 AE | Interrupt treatment until grade 0 – 1. Resume dosing at 720 mg twice daily (or 480 mg twice daily if the dose has already been lowered). |
| 2 nd occurrence of any grade 2 or 3 AE or persistence after treatment interruption | Interrupt treatment until grade 0 – 1. Resume dosing at 480 mg twice daily (or discontinue permanently if the dose has already been lowered to 480 mg twice daily). |
| 3 rd occurrence of any grade 2 or 3 AE or persistence after 2 nd dose reduction | Discontinue permanently. |
| Grade 4 | |
| 1 st occurrence of any grade 4 AE | Discontinue permanently or interrupt vemurafenib treatment until grade 0 – 1. Resume dosing at 480 mg twice daily (or discontinue permanently if the dose has already been lowered to 480 mg twice daily). |
| 2 nd occurrence of any grade 4 AE or persistence of any grade 4 AE after 1 st dose reduction | Discontinue permanently. |

^(a) The intensity of clinical adverse events graded by the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE).

Exposure-dependent QT prolongation was observed in an uncontrolled, open-label phase II study in previously treated patients with metastatic melanoma. Management of QTc prolongation may require specific monitoring measures (see section 4.4).

Table 2: Dose modification schedule based on prolongation of the QT interval

| QTc value | Recommended dose modification |
|--|--|
| QTc>500 ms at baseline | Treatment not recommended. |
| QTc increase meets values of both >500 ms and >60 ms change from pre-treatment values | Discontinue permanently. |
| 1 st occurrence of QTc>500 ms during treatment and change from pre-treatment value remains <60 ms | Temporarily interrupt treatment until QTc decreases below 500 ms. See monitoring measures in section 4.4. Resume dosing at 720 mg twice daily (or 480 mg twice daily if the dose has already been lowered). |
| 2 nd occurrence of QTc>500 ms during treatment and change from pre-treatment value remains <60 ms | Temporarily interrupt treatment until QTc decreases below 500 ms. See monitoring measures in section 4.4. Resume dosing at 480 mg twice daily (or discontinue permanently if the dose has already been lowered to 480 mg twice daily). |
| 3 rd occurrence of QTc>500 ms during treatment and change from pre-treatment value remains <60 ms | Discontinue permanently. |

*Special population***Older people**

No special dose adjustment is required in patients aged > 65 years old.

Renal impairment

Limited data are available in patients with renal impairment. A risk for increased exposure in patients with severe renal impairment cannot be excluded. Patients with severe renal impairment should be closely monitored (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

Limited data are available in patients with hepatic impairment. As vemurafenib is cleared by the liver, patients with moderate to severe hepatic impairment may have increased exposure and should be closely monitored (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of vemurafenib has not been yet established in children and adolescents (<18 years). No data are available.

Non-Caucasian patients

The safety and efficacy of vemurafenib has not been established in non-Caucasian patients. No data are available.

Method of administration

Vemurafenib tablets are to be swallowed whole with water. Vemurafenib tablets should not be chewed or crushed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Before taking vemurafenib, patients must have BRAF V600 mutation-positive tumour status confirmed by a validated test. The efficacy and safety of vemurafenib in patients with tumours

expressing rare BRAF V600 mutations other than V600E and V600K have not been convincingly established (see section 5.1). Vemurafenib should not be used in patients with wild type BRAF malignant melanoma.

Hypersensitivity reaction

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis have been reported in association with vemurafenib (see sections 4.3 and 4.8). Severe hypersensitivity reactions may include Stevens-Johnson syndrome, generalised rash, erythema or hypotension. In patients who experience severe hypersensitivity reactions, vemurafenib treatment should be permanently discontinued.

Dermatologic reactions

Severe dermatologic reactions have been reported in patients receiving vemurafenib, including rare cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pivotal clinical trial. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) has been reported in association with vemurafenib in the post marketing setting (see section 4.8). In patients who experience a severe dermatologic reaction, vemurafenib treatment should be permanently discontinued.

QT prolongation

Exposure-dependent QT prolongation was observed in an uncontrolled, open-label phase II study in previously treated patients with metastatic melanoma (see section 4.8). QT prolongation may lead to an increased risk of ventricular arrhythmias including Torsade de Pointes. Treatment with vemurafenib is not recommended in patients with uncorrectable electrolyte abnormalities (including magnesium), long QT syndrome or who are taking medicinal products known to prolong the QT interval.

Electrocardiogram (ECG) and electrolytes (including magnesium) must be monitored in all patients before treatment with vemurafenib, after one month of treatment and after dose modification. Further monitoring is recommended in particular in patients with moderate to severe hepatic impairment monthly during the first 3 months of treatment followed by every 3 months thereafter or more often as clinically indicated. Initiation of treatment with vemurafenib is not recommended in patients with QTc>500 milliseconds (ms). If during treatment the QTc exceeds 500 ms, vemurafenib treatment should be temporarily interrupted, electrolyte abnormalities (including magnesium) should be corrected, and cardiac risk factors for QT prolongation (e.g. congestive heart failure, bradyarrhythmias) should be controlled. Re-initiation of treatment should occur once the QTc decreases below 500 ms and at a lower dose as described in table 2. Permanent discontinuation of vemurafenib treatment is recommended if the QTc increase meets values of both >500 ms and >60 ms change from pre-treatment values.

Ophthalmologic reactions

Serious ophthalmologic reactions, including uveitis, iritis and retinal vein occlusion, have been reported. Monitor patients routinely for ophthalmologic reactions.

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cuSCC)

Cases of cuSCC (which include those classified as keratoacanthoma or mixed keratoacanthoma subtype) have been reported in patients treated with vemurafenib (see section 4.8).

It is recommended that all patients receive a dermatologic evaluation prior to initiation of therapy and be monitored routinely while on therapy. Any suspicious skin lesions should be excised, sent for dermatopathologic evaluation and treated as per local standard of care. The prescriber should examine the patient monthly during and up to six months after treatment for cuSCC. In patients who develop cuSCC, it is recommended to continue the treatment without dose adjustment. Monitoring should continue for 6 months following discontinuation of vemurafenib or until initiation of another anti-neoplastic therapy. Patients should be instructed to inform their physicians upon the occurrence of any skin changes.

Non-Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (non-cuSCC)

Cases of non-cuSCC have been reported in clinical trials where patients received vemurafenib. Patients should undergo a head and neck examination, consisting of at least a visual inspection of oral mucosa and lymph node palpation prior to initiation of treatment and every 3 months during treatment.

In addition, patients should undergo a chest Computerised Tomography (CT) scan, prior to treatment and every 6 months during treatment.

Anal examinations and pelvic examinations (for women) are recommended before and at the end of treatment or when considered clinically indicated.

Following discontinuation of vemurafenib, monitoring for non-cuSCC should continue for up to 6 months or until initiation of another anti-neoplastic therapy. Abnormal findings should be managed according to clinical practices.

New primary melanoma

New primary melanomas have been reported in clinical trials. Cases were managed with excision and patients continued treatment without dose adjustment. Monitoring for skin lesions should occur as outlined above for cutaneous squamous cell carcinoma.

Other Malignancies

Based on mechanism of action, vemurafenib may cause progression of cancers associated with RAS mutations (see section 4.8). Carefully consider benefits and risks before administering vemurafenib to patients with a prior or concurrent cancer associated with RAS mutation.

Liver injury

Liver injury, including cases of severe liver injury, has been reported with vemurafenib (see section 4.8). Liver enzymes (transaminases and alkaline phosphatase) and bilirubin should be monitored before initiation of treatment and monthly during treatment, or as clinically indicated. Laboratory abnormalities should be managed with dose reduction, treatment interruption or with treatment discontinuation (see sections 4.2 and 4.8).

Hepatic impairment

No adjustment to the starting dose is needed for patients with hepatic impairment. Patients with mild hepatic impairment due to liver metastases without hyperbilirubinaemia may be monitored according to the general recommendations. There are only very limited data available in patients with moderate to severe hepatic impairment. Patients with moderate to severe hepatic impairment may have increased exposure (see section 5.2). Thus close monitoring is warranted especially after the first few weeks of treatment as accumulation may occur over an extended period of time (several weeks). In addition ECG monitoring every month during the first three months is recommended.

Renal impairment

No adjustment to the starting dose is needed for patients with mild or moderate renal impairment.

There are only limited data available in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Vemurafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment and patients should be closely monitored.

Photosensitivity

Mild to severe photosensitivity was reported in patients who received vemurafenib in clinical studies (see section 4.8). All patients should be advised to avoid sun exposure while taking vemurafenib.

While taking the medicinal product, patients should be advised to wear protective clothing and use a broad spectrum Ultraviolet A (UVA)/Ultraviolet B (UVB) sunscreen and lip balm (Sun Protection Factor ≥ 30) when outdoors to help protect against sunburn.

For photosensitivity grade 2 (intolerable) or greater, dose modifications are recommended (see section 4.2).

Effects of vemurafenib on other medicinal products

Vemurafenib may increase the plasma exposure of medicinal products predominantly metabolised by CYP1A2 and decrease the plasma exposure of medicines predominantly metabolised by CYP3A4, including oral contraceptives. Dose adjustments for medicinal products predominantly metabolised via CYP1A2 or CYP3A4 should be considered based on their therapeutic windows before concomitantly treating with vemurafenib (see sections 4.5 and 4.6).

Exercise caution and consider additional INR (International Normalised Ratio) monitoring when vemurafenib is used concomitantly with warfarin.

Effect of other medicinal products on vemurafenib

Vemurafenib pharmacokinetics could be affected by medicines that inhibit or influence P-gp (e.g. verapamil, clarithromycin, cyclosporine, ritonavir, quinidine, dronedarone, amiodarone, itraconazole, ranolazine) (see section 4.5).

Concomitant administration of potent inducers of P-gp, glucuronidation, CYP3A4 (e.g. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin or St John's Wort [hypericin]) should be avoided when possible (see section 4.5). Alternative treatment with less inducing potential should be considered to maintain the efficacy of vemurafenib.

Concurrent administration with ipilimumab

In a Phase I trial, asymptomatic grade 3 increases in transaminases (ALT/AST >5 x ULN) and bilirubin (total bilirubin >3x ULN) were reported with concurrent administration of ipilimumab (3 mg/kg) and vemurafenib (960 mg BID or 720 mg BID). Based on these preliminary data, the concurrent administration of ipilimumab and vemurafenib is not recommended.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of vemurafenib on CYP substrates

CYP1A2 inhibition was observed when a single dose of caffeine was co-administered after repeat dosing with vemurafenib for 15 days. This resulted in an average 2.5-fold increase (maximum up to 10-fold) in caffeine plasma exposure after vemurafenib treatment. Vemurafenib may increase the plasma exposure of substances predominantly metabolised by CYP1A2 and dose adjustments should be considered.

CYP3A4 induction was observed when a single dose of midazolam was co-administered after repeat dosing with vemurafenib for 15 days. This resulted in an average 32% decrease (maximum up to 80%) in midazolam plasma exposure after vemurafenib treatment. Vemurafenib may decrease the plasma exposure of substances predominantly metabolised by CYP3A4. On this basis, the efficacy of contraceptive pills metabolised by CYP3A4 used concomitantly with vemurafenib might be decreased. Dose adjustments for CYP3A4 substrates with narrow therapeutic window should be considered (see sections 4.4 and 4.6).

Mild induction of CYP2B6 by vemurafenib was noted *in vitro* at a vemurafenib concentration of 10 µM. It is currently unknown whether vemurafenib at a plasma level of 100 µM observed in patients at steady state (approximately 50 µg/ml) may decrease plasma concentrations of concomitantly administered CYP2B6 substrates, such as bupropion.

When a single dose of warfarin was co-administered after repeat dosing with vemurafenib for 15 days, some patients exhibited increased warfarin exposure (mean 20%) (see section 4.4). Caution should be exercised when vemurafenib is co-administered with warfarin (CYP2C9) in patients with melanoma.

Vemurafenib inhibited CYP2C8 *in vitro*. The *in vivo* relevance of this finding is unknown, but a risk for a clinically relevant effect on concomitantly administered CYP2C8 substrates cannot be excluded.

Due to the long half-life of vemurafenib, the full inhibitory effect of vemurafenib on a concomitant medicinal product might not be observed before 8 days of vemurafenib treatment.

After cessation of vemurafenib treatment, a washout of 8 days might be necessary to avoid an interaction with a subsequent treatment.

Effects of vemurafenib on substance transport systems

In vitro studies have demonstrated that vemurafenib is an inhibitor of the efflux transporters P-gp and BCRP. The clinical relevance of this finding is unknown. It cannot be excluded that vemurafenib may increase the exposure of other medicines transported by P-gp (e.g. aliskiren, colchicine, digoxin, everolimus, fexofenadine) or BCRP (e.g. methotrexate, mitoxantrone, rosuvastatin).

Many anticancer drugs are substrates of P-gp and/or BCRP and therefore there is a theoretical risk for an interaction with vemurafenib.

The possible effect of vemurafenib on other transporters is currently unknown.

Effects of concomitant medicines on vemurafenib

In vitro studies suggest that CYP3A4 metabolism and glucuronidation are responsible for the metabolism of vemurafenib. Biliary excretion appears to be another important elimination pathway. There are no clinical data available showing the effect of strong inducers or inhibitors of CYP3A4 and/or transport protein activity on vemurafenib exposure. Vemurafenib should be used with caution in combination with potent inhibitors of CYP3A4, glucuronidation and/or transport proteins (e.g. ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone, atazanavir).

Concomitant administration of potent inducers of P-gp, glucuronidation, and/or CYP3A4 (e.g. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin or St John's Wort [*Hypericum perforatum*]) may lead to suboptimal exposure to vemurafenib and should be avoided.

In vitro studies have demonstrated that vemurafenib is a substrate of the efflux transporters P-gp and BCRP. The effects of P-gp and BCRP inducers and inhibitors on vemurafenib exposure are unknown. It cannot be excluded that vemurafenib pharmacokinetics could be affected by medicines that influence P-gp (e.g. verapamil, cyclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole) or BCRP (e.g. cyclosporine, gefitinib).

It is currently unknown whether vemurafenib is a substrate also to other transport proteins.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in females

Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 6 months after treatment.

Vemurafenib might decrease the efficacy of hormonal contraceptives (see section 4.5).

Pregnancy

There are no data regarding the use of vemurafenib in pregnant women.

Vemurafenib revealed no evidence of teratogenicity in rat or rabbit embryo/foetuses (see section 5.3).

In animal studies, vemurafenib was found to cross the placenta. Vemurafenib should not be administered to pregnant women unless the possible benefit to the mother outweighs the possible risk to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether vemurafenib is excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue vemurafenib therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No specific studies with vemurafenib have been conducted in animals to evaluate the effect on fertility. However, in repeat-dose toxicity studies in rats and dogs, no histopathological findings were noted on reproductive organs (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The effects of vemurafenib on the ability to drive and use machines have not been studied. Patients should be made aware of the potential fatigue or eye problems that could be a reason for not driving.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse drug reactions (ADR) (> 30%) reported with vemurafenib include arthralgia, fatigue, rash, photosensitivity reaction, nausea, alopecia and pruritus. CuSCC was very commonly reported and was most commonly treated by local excision.

Tabulated summary of adverse reactions

ADRs which were reported in melanoma patients are listed below by MedDRA body system organ class, frequency and grade of severity. The following convention has been used for the classification of frequency:

Very common $\geq 1/10$

Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$

Uncommon $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$

Rare $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$

Very rare $< 1/10,000$

In this section, ADRs are based on results in 468 patients from a phase III randomised open label study in adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or stage IV melanoma, as well as a phase II single-arm study in patients with BRAF V600 mutation-positive stage IV melanoma who had previously failed at least one prior systemic therapy (see section 5.1). In addition ADRs originating from safety reports across all clinical trials and post-marketing sources are reported. All terms included are based on the highest percentage observed among phase II and phase III clinical trials. Within each frequency grouping, ADRs are presented in order of decreasing severity and were reported using NCI-CTCAE v 4.0 (common toxicity criteria) for assessment of toxicity.

Table 3: ADRs occurring in patients treated with vemurafenib in the phase II or phase III study and events originating from safety reports across all trials* and post-marketing sources[#].

| System organ class | <u>Very Common</u> | <u>Common</u> | <u>Uncommon</u> | <u>Rare</u> |
|--|--|--|---|---|
| Infections and infestations | | Folliculitis | | |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) | SCC of the skin ^(c) , seborrheic keratosis, skin papilloma | Basal cell carcinoma, new primary melanoma ⁺ | Non-cuSCC* ⁺ | Chronic myelomonocytic leukaemia ^{#§} |
| Blood and lymphatic system disorders | | | Neutropenia | |
| Metabolism and nutrition disorders | Decreased appetite | | | |
| Nervous system disorders | Headache, dysgeusia | 7 th nerve paralysis, dizziness | Neuropathy peripheral | |
| Eye disorders | | Uveitis | Retinal vein occlusion | |
| Vascular disorders | | | Vasculitis | |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Cough | | | |
| Gastrointestinal disorders | Diarrhoea, vomiting, nausea, constipation | | | |
| Hepatobiliary disorders | | | Liver injury* ^{#(†)} | |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Photosensitivity reaction, actinic keratosis, rash, rash maculo-papular, rash papular, pruritus, hyperkeratosis, erythema, alopecia, dry skin, sunburn | Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, panniculitis (including erythema nodosum), keratosis pilaris | Toxic epidermal necrolysis ^(d) , Stevens-Johnson syndrome ^(e) | Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* [#] |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Arthralgia, myalgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, back pain | Arthritis | | |
| General disorders and administration site conditions | Fatigue, pyrexia, oedema peripheral, asthenia | | | |
| Investigations | GGT increase ^(b) | ALT increase ^(b) , alkaline phosphatase increase ^(b) , bilirubin increase ^(b) , weight decreased, QT prolongation | AST increase ^(b) | |

* Events originating from safety reports across all trials

[#] Events originating from post-marketing sources.[§] Progression of pre-existing chronic myelomonocytic leukaemia with NRAS mutation.⁺ A causal relationship between the medicinal product and the adverse event is at least a reasonable possibility.

Description of selected adverse reactions

Hepatic enzyme increase^(b)

Liver enzyme abnormalities reported in the phase III clinical study are expressed below as the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a grade 3 or 4 liver enzyme abnormalities:

- Very common: GGT
- Common: ALT, alkaline phosphatase, bilirubin
- Uncommon: AST

There were no increases to Grade 4 ALT, alkaline phosphatase or bilirubin.

Liver injury^(f)

Based on the criteria for drug induced liver injury developed by an international expert working group of clinicians and scientists, liver injury was defined as any one of the following laboratory abnormalities:

- $\geq 5x$ ULN ALT
- $\geq 2x$ ULN ALP (without other cause for ALP elevation)
- $\geq 3x$ ULN ALT with simultaneous elevation of bilirubin concentration $> 2x$ ULN

Cutaneous squamous cell carcinoma^(c) (cuSCC)

Cases of cuSCC have been reported in patients treated with vemurafenib. The incidence of cuSCC in vemurafenib-treated patients across studies was approximately 20%. The majority of the excised lesions reviewed by an independent central dermatopathology laboratory were classified as SCC-keratoacanthoma subtype or with mixed-keratoacanthoma features (52%). Most lesions classified as “other” (43%) were benign skin lesions (e.g. verruca vulgaris, actinic keratosis, benign keratosis, cyst/benign cyst). CuSCC usually occurred early in the course of treatment with a median time to the first appearance of 7 to 8 weeks. Of the patients who experienced cuSCC, approximately 33% experienced > 1 occurrence with median time between occurrences of 6 weeks. Cases of cuSCC were typically managed with simple excision, and patients generally continued on treatment without dose modification (see sections 4.2 and 4.4).

Non-cutaneous squamous cell carcinoma (non-cuSCC)

Cases of non-cuSCC have been reported in patients receiving vemurafenib while enrolled in clinical trials. Surveillance for non-cuSCC should occur as outlined in section 4.4.

New primary melanoma

New primary melanomas have been reported in clinical trials. These cases were managed with excision, and patients continued treatment without dose adjustment. Monitoring for skin lesions should occur as outlined in section 4.4.

Hypersensitivity reactions^(d)

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis have been reported in association with vemurafenib. Severe hypersensitivity reactions may include Stevens-Johnson syndrome, generalised rash, erythema or hypotension. In patients who experience severe hypersensitivity reactions, vemurafenib treatment should be permanently discontinued (see section 4.4).

Dermatologic Reactions^(e)

Severe dermatologic reactions have been reported in patients receiving vemurafenib, including rare cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pivotal clinical trial. In patients who experience a severe dermatologic reaction, vemurafenib treatment should be permanently discontinued.

QT prolongation

Analysis of centralised ECG data from an open-label uncontrolled phase II QT sub-study in 132 patients dosed with vemurafenib 960 mg twice daily (NP22657) showed an exposure-dependent QTc prolongation. The mean QTc effect remained stable between 12-15 ms beyond the first month of

treatment, with the largest mean QTc prolongation (15.1 ms; upper 95% CI: 17.7 ms) observed within the first 6 months (n=90 patients). Two patients (1.5%) developed treatment-emergent absolute QTc values >500 ms (CTC Grade 3), and only one patient (0.8%) exhibited a QTc change from baseline of >60 ms (see section 4.4).

Special populations

Older people

In the phase III study, ninety-four (28%) of 336 patients with unresectable or metastatic melanoma treated with vemurafenib were ≥ 65 years. Older patients (≥ 65 years) may be more likely to experience adverse reactions, including cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC), decreased appetite, and cardiac disorders.

Gender

During clinical trials with vemurafenib, grade 3 adverse reactions reported more frequently in females than males were rash, arthralgia and photosensitivity.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific antidote for overdose of vemurafenib. Patients who develop adverse reactions should receive appropriate symptomatic treatment. No cases of overdose have been observed with vemurafenib in clinical trials. In case of suspected overdose, vemurafenib should be withheld and supportive care initiated.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE15

Mechanism of action and pharmacodynamic effects

Vemurafenib is a low molecular weight, orally available, inhibitor of BRAF serine-threonine kinase. Mutations in the BRAF gene which substitute the valine at amino acid position 600 result in constitutively activated BRAF proteins, which can cause cell proliferation in the absence of growth factors that would normally be required for proliferation.

Preclinical data generated in biochemical assays demonstrated that vemurafenib can potently inhibit BRAF kinases with activating codon 600 mutations (table 4).

Table 4: Kinase inhibitory activity of vemurafenib against different BRAF kinases

| Kinase | Anticipated frequency in V600 mutation-positive melanoma ⁽¹⁾ | Inhibitory Concentration 50 (nM) |
|-----------------------|---|----------------------------------|
| BRAF ^{V600E} | 93.2% | 10 |
| BRAF ^{V600K} | 5.6% | 7 |
| BRAF ^{V600R} | 1% | 9 |
| BRAF ^{V600D} | <0.1% | 7 |
| BRAF ^{V600G} | <0.1% | 8 |
| BRAF ^{V600M} | <0.1% | 7 |
| BRAF ^{V600A} | 0 | 14 |
| BRAF ^{WT} | NA | 39 |

⁽¹⁾ Estimated from 2099 melanomas with annotated BRAF codon 600 mutations in the public COSMIC database, release 54 (July 2011).

This inhibitory effect was confirmed in the ERK phosphorylation and cellular anti-proliferation assays in available melanoma cell lines expressing V600-mutant BRAF. In cellular anti-proliferation assays the IC₅₀ against V600 mutated cell lines (V600E, V600R, V600D and V600K mutated cell lines) ranged from 0.016 to 1.131 μ M whereas the inhibitory concentration 50 against BRAF wild type cell lines were 12.06 and 14.32 μ M, respectively.

Determination of BRAF mutation status

Before taking vemurafenib, patients must have BRAF V600 mutation-positive tumour status confirmed by a validated test. In the phase II and phase III clinical trials, eligible patients were identified using a real-time polymerase chain reaction assay (the cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test). This test has CE marking and is used to assess the BRAF mutation status of DNA isolated from formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumour tissue. It was designed to detect the predominant BRAF V600E mutation with high sensitivity (down to 5% V600E sequence in a background of wild type sequence from FFPE-derived DNA). Non-clinical and clinical studies with retrospective sequencing analyses have shown that the test also detects the less common BRAF V600D mutations and V600K mutations with lower sensitivity. Of the specimens available from the non-clinical and clinical studies (n=920), that were mutation-positive by the cobas test and additionally analyzed by sequencing, no specimen was identified as being wild type by both Sanger and 454 sequencing.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of vemurafenib has been evaluated in 336 patients from a phase III clinical trial (NO25026) and 132 patients from a phase II clinical trial (NP 22657). All patients were required to have advanced melanoma with BRAF V600 mutations according to the cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test.

Results from the Phase III study (NO25026) in previously untreated patients

An open-label, multicentre, international, randomised phase III study supports the use of vemurafenib in previously untreated patients with BRAF V600E mutation-positive unresectable or metastatic melanoma. Patients were randomised to treatment with vemurafenib (960 mg twice daily) or dacarbazine (1000 mg/m² on day 1 every 3 weeks).

A total of 675 patients were randomised to vemurafenib (n=337) or dacarbazine (n=338). Most patients were male (56%) and Caucasian (99%), the median age was 54 years (24% were \geq 65 years), all patients had ECOG performance status of 0 or 1, and the majority of patients had stage M1c disease (65%). The co-primary efficacy endpoints of the study were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

At the pre-specified interim analysis with a December 30, 2010 data cut-off, significant improvements in the co-primary endpoints of OS (p<0.0001) and PFS (p<0.0001) (unstratified log-rank test) were observed. Upon Data Safety Monitoring Board (DSMB) recommendation, those results were released

in January 2011 and the study was modified to permit dacarbazine patients to cross over to receive vemurafenib. Post-hoc survival analyses were undertaken thereafter as described in table 5.

Table 5: Overall survival in previously untreated patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma by study cut-off date (N=338 dacarbazine, N=337 vemurafenib)

| Cut-off dates | Treatment | Number of deaths (%) | Hazard Ratio (95% CI) | Number of cross-over patients (%) |
|-------------------|-------------|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| December 30, 2010 | dacarbazine | 75 (22) | 0.37 (0.26, 0.55) | 0 (not applicable) |
| | vemurafenib | 43 (13) | | |
| March 31, 2011 | dacarbazine | 122 (36) | 0.44 (0.33, 0.59) ^(g) | 50 (15%) |
| | vemurafenib | 78 (23) | | |
| October 3, 2011 | dacarbazine | 175 (52) | 0.62 (0.49, 0.77) ^(g) | 81 (24%) |
| | vemurafenib | 159 (47) | | |
| February 1, 2012 | dacarbazine | 200 (59) | 0.70 (0.57, 0.87) ^(g) | 83 (25%) |
| | vemurafenib | 199 (59) | | |
| December 20, 2012 | dacarbazine | 236 (70) | 0.78 (0.64, 0.94) ^(g) | 84 (25%) |
| | vemurafenib | 242 (72) | | |

^(g) Censored results at time of cross-over

Non-censored results at time of cross-over: March 31 2011: HR (95% CI) = 0.47 (0.35, 0.62); October 3 2011: HR (95% CI) = 0.67 (0.54, 0.84); February 1 2012: HR (95% CI) = 0.76 (0.63, 0.93); December 20 2012: HR (95% CI) = 0.79 (0.66, 0.95)

Figure 1: Kaplan-Meier curves of overall survival – previously untreated patients (December 20, 2012 cut-off)

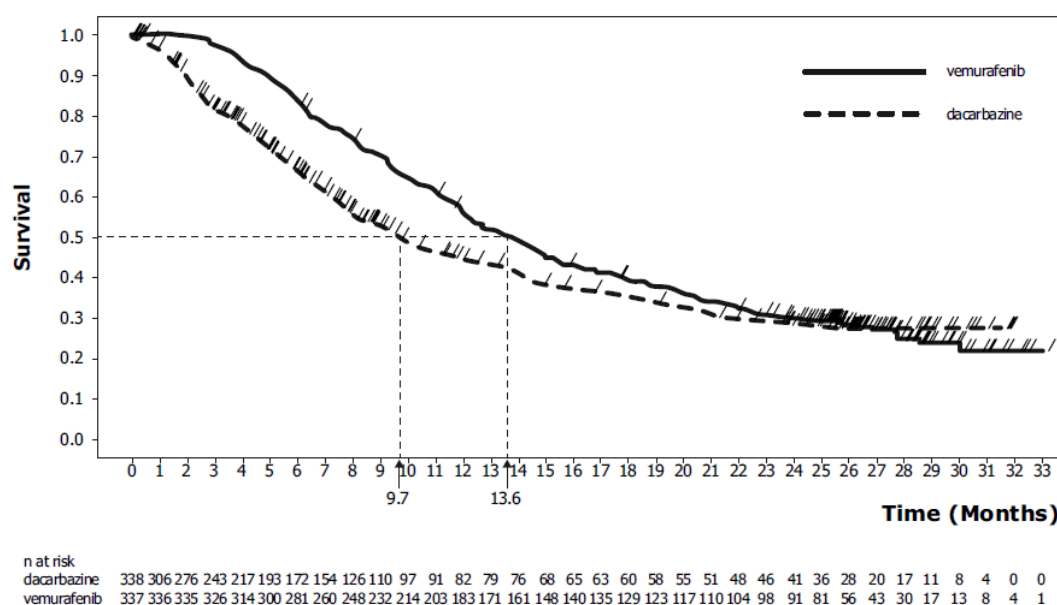


Table 6 shows the treatment effect for all pre-specified stratification variables which are established as prognostic factors.

Table 6: Overall survival in previously untreated patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma by LDH, tumour stage and ECOG status (post hoc analysis, December 20, 2012 cut-off, censored results at time of cross over)

| Stratification variable | N | Hazard Ratio | 95% Confidence Interval |
|-------------------------|-----|--------------|-------------------------|
| LDH normal | 391 | 0.88 | 0.67; 1.16 |
| LDH >ULN | 284 | 0.57 | 0.44; 0.76 |
| Stage IIIc/M1A/M1B | 234 | 1.05 | 0.73; 1.52 |
| Stage MIC | 441 | 0.64 | 0.51; 0.81 |
| ECOG PS=0 | 459 | 0.86 | 0.67; 1.10 |
| ECOG PS=1 | 216 | 0.58 | 0.42; 0.9 |

LDH: Lactate Dehydrogenase, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Table 7 shows the overall response rate and progression-free survival in previously untreated patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma.

Table 7: Overall response rate and progression-free survival in previously untreated patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma

| | vemurafenib | dacarbazine | p-value ^(h) |
|---|-------------------------|----------------------|------------------------|
| December 30, 2010 data cut-off date ⁽ⁱ⁾ | | | |
| Overall Response Rate (95% CI) | 48.4% (41.6%, 55.2%) | 5.5% (2.8%, 9.3%) | <0.0001 |
| Progression-free survival Hazard Ratio (95% CI) | 0.26 (0.20, 0.33) | | <0.0001 |
| Number of events (%) | 104 (38%) | 182 (66%) | |
| Median PFS (months) (95% CI) | 5.32 (4.86, 6.57) | 1.61 (1.58, 1.74) | |
| February 01, 2012 data cut-off date ⁽ⁱ⁾ | | | |
| Progression-free survival Hazard Ratio (95% CI) | 0.38 (0.32, 0.46) | | <0.0001 |
| Number of events (%) | 277 (82%) | 273 (81%) | |
| Median PFS (months) (95% CI) | 6.87 (6.14, 6.97) | 1.64 (1.58, 2.07) | |

^(h) Unstratified log-rank test for PFS and Chi-squared test for Overall Response Rate.

⁽ⁱ⁾ As of December 30, 2010, a total of 549 patients were evaluable for PFS and 439 patients were evaluable for overall response rate.

^(j) As of February 01, 2012, a total of 675 patients were evaluable for the post-hoc analysis update of PFS.

A total of 57 patients out of 673 whose tumours were analysed retrospectively by sequencing were reported to have BRAF V600K mutation-positive melanoma in NO25026. Although limited by the low number of patients, efficacy analyses among these patients with V600K-positive tumours suggested similar treatment benefit of vemurafenib in terms of OS, PFS and confirmed best overall response. No data are available in patients with melanoma harbouring rare BRAF V600 mutations other than V600E and V600K.

Results from the phase II study (NP22657) in patients who failed at least one prior therapy

A phase II single-arm, multi-centre, multinational study was conducted in 132 patients who had BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma according to the cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test and had received at least one prior therapy. The median age was 52 years with 19% of patients being older than 65 years. The majority of patients was male (61%), Caucasian (99%), and had stage M1c disease (61%). Forty-nine percent of patients failed ≥ 2 prior therapies.

With a median follow-up of 12.9 months (range, 0.6 to 20.1), the primary endpoint of confirmed best overall response rate (CR + PR) as assessed by an independent review committee (IRC) was 53% (95% CI: 44%, 62%). Median overall survival was 15.9 months (95% CI: 11.6, 18.3). The overall survival rate at 6 months was 77% (95% CI: 70%, 85%) and at 12 months was 58% (95% CI: 49%, 67%).

Nine of the 132 patients enrolled into NP22657 had V600K mutation-positive tumours according to retrospective Sanger sequencing. Amongst these patients, 3 had a PR, 3 had SD, 2 had PD and one was not evaluable.

5.2 Pharmacokinetic properties

Vemurafenib is a Class IV substance (low solubility and permeability), using the criteria described in the Biopharmaceutics Classification System. The pharmacokinetic parameters for vemurafenib were determined using non-compartmental analysis in a phase I and phase III studies (20 patients after 15 days of dosing at 960 mg twice daily, and 204 patients in steady state day 22) as well as by population PK analysis using pooled data from 458 patients. Among these patients, 457 were Caucasians.

Absorption

The absolute bioavailability of the vemurafenib 240 mg tablet is unknown.

Vemurafenib at 960 mg twice daily is absorbed with a median T_{max} of approximately 4 hours.

Vemurafenib exhibits high inter-patient variability. In the phase II study, AUC_{0-8h} and C_{max} at day 1 were 22.1 ± 12.7 µg·h/mL and 4.1 ± 2.3 µg/mL. Accumulation occurs upon multiple twice daily dosing of vemurafenib. In the non-compartmental analysis, after dosing with 960 mg vemurafenib twice daily the Day 15 / Day 1 ratio ranged from 15- to 17-fold for AUC, and 13- to 14-fold for C_{max}, yielding AUC_{0-8h} and C_{max} of 380.2 ± 143.6 µg·h/mL and 56.7 ± 21.8 µg/mL, respectively, under steady-state conditions.

Food (high fat meal) increases the relative bioavailability of a single 960 mg dose of vemurafenib. The geometric mean ratios between the fed and fasted states for C_{max} and AUC were 2.6 and 4.7 fold, respectively. The median T_{max} was increased from 4 to 8 hours when a single vemurafenib dose was taken with food.

The effect of food on steady state vemurafenib exposure is currently unknown. Consistent intake of vemurafenib on an empty stomach may lead to significantly lower steady state exposure than consistent intake of vemurafenib with or a short time after a meal. Occasional intake of vemurafenib on an empty stomach is expected to have limited influence on steady state exposure due to the high accumulation of vemurafenib at steady state. Safety and efficacy data from pivotal studies were collected from patients taking vemurafenib with or without food.

Variability in exposure may also occur due to differences in gastro-intestinal fluid content, volumes, pH, motility and transition time and bile composition.

At steady state, the mean vemurafenib exposure in plasma is stable during the 24-hour interval as indicated by the mean ratio of 1.13 between the plasma concentrations before and 2-4 hours after the morning dose. Following oral dosing, the absorption rate constant for the population of metastatic melanoma patients is estimated to be 0.19 hr⁻¹ (with 101% between patient variability).

Distribution

The population apparent volume of distribution for vemurafenib in metastatic melanoma patients is estimated to be 91 L (with 64.8% between patient variability). It is highly bound to human plasma proteins *in vitro* (>99%).

Biotransformation

The relative proportions of vemurafenib and its metabolites were characterised in a human mass balance study with a single dose of ¹⁴C-labeled vemurafenib administered orally. CYP3A4 is the primary enzyme responsible for the metabolism of vemurafenib *in vitro*. Conjugation metabolites (glucuronidation and glycosylation) were also identified in humans. However, the parent compound was the predominant component (95%) in plasma. Although metabolism does not appear to result in a relevant amount of metabolites in plasma, the importance of metabolism for excretion cannot be excluded.

Elimination

The population apparent clearance of vemurafenib in patients with metastatic melanoma is estimated to be 29.3 L/day (with 31.9% between patient variability). The population elimination half-life estimated by the population PK analysis for vemurafenib is 51.6 hours (the 5th and 95th percentile range of the individual half-life estimates is 29.8 - 119.5 hours).

In the human mass balance study with vemurafenib administered orally, on average 95% of the dose was recovered within 18 days. The majority of vemurafenib-related material (94%) was recovered in faeces, and <1% in urine. Biliary excretion of unchanged compound may be an important route of elimination. However, due to the unknown absolute bioavailability, the importance of hepatic and renal excretion for the clearance of parent vemurafenib is uncertain. Vemurafenib is a substrate and inhibitor of P-gp *in vitro*.

Special populations

Older people

Based on the population PK analysis, age has no statistically significant effect on vemurafenib pharmacokinetics.

Gender

The population pharmacokinetic analysis indicated a 17% greater apparent clearance (CL/F) and a 48% greater apparent volume of distribution (V/F) in males than in females. It is unclear whether this is a gender or a body size effect. However, the differences in exposure are not large enough to warrant dose adjustment based on body size or gender.

Renal impairment

In the population pharmacokinetic analysis using data from clinical trials in patients with metastatic melanoma, mild and moderate renal impairment did not influence the apparent clearance of vemurafenib (creatinine clearance >40 ml/min). There are no data in patients with severe renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment

Based on preclinical data and the human mass balance study, major part of vemurafenib is eliminated via the liver. In the population pharmacokinetic analysis using data from clinical trials in patients with metastatic melanoma, increases in AST and ALT up to three times the upper limit of normal did not influence the apparent clearance of vemurafenib. Data are insufficient to determine the effect of metabolic or excretory hepatic impairment on vemurafenib pharmacokinetics (see sections 4.2 and 4.4).

Paediatric population

No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of vemurafenib in paediatric patients.

5.3 Preclinical safety data

The preclinical safety profile of vemurafenib was assessed in rats, dogs, and rabbits.

Repeat-dose toxicology studies identified the liver and bone marrow as target organs in the dog. Reversible toxic effects (hepatocellular necrosis and degeneration) in the liver at exposures below the anticipated clinical exposure (based on AUC comparisons) were noted in the 13-week dog study. Focal bone marrow necrosis was noted in one dog in a prematurely terminated 39-week BID dog study at exposures similar to the anticipated clinical exposure (based on AUC comparisons). In an *in vitro* bone marrow cytotoxicity study, slight cytotoxicity was observed in some lympho-haematopoietic cell populations of rat, dog and human at clinically relevant concentrations.

Vemurafenib was shown to be phototoxic, *in vitro*, on cultured murine fibroblasts after UVA irradiation, but not *in vivo* in a rat study at doses up to 450 mg/kg/day (at exposures below the

anticipated clinical exposure (based on AUC comparison). No specific studies with vemurafenib have been conducted in animals to evaluate the effect on fertility. However, in repeat-dose toxicity studies, no histopathological findings were noted on reproductive organs in males and females in rats and dogs at doses up to 450 mg/kg/day (at exposures below the anticipated clinical exposure based on AUC comparison). No teratogenicity was observed in embryofoetal development studies in rats and rabbits at doses up to respectively 250 mg/kg/day and 450 mg/kg/day leading to exposures below the anticipated clinical exposure (based on AUC comparison). However, exposures in the embryofoetal development studies were below the clinical exposure based on AUC comparison, it is therefore difficult to define to what extent these results can be extrapolated to humans. Therefore an effect of vemurafenib on the foetus cannot be excluded. No studies were performed regarding pre- and postnatal development.

No signs of genotoxicity were identified in *in vitro* assays (bacterial mutation [AMES Assay], human lymphocyte chromosome aberration) nor in the *in vivo* rat bone marrow micronucleus test conducted with vemurafenib.

Carcinogenicity studies have not been conducted with vemurafenib.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core

Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate
Hydroxypropylcellulose

Film-coating

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium / Aluminium perforated unit dose blisters
Pack-size: 56 x 1 film-coated tablets (7 blisters of 8 x 1 tablet)

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/751/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 February 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1.6.5 Core Data Sheet

Vemurafenib
Core Data Sheet

1 of 23

[REDACTED]

[REDACTED]

ZELBORAF

Vemurafenib

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

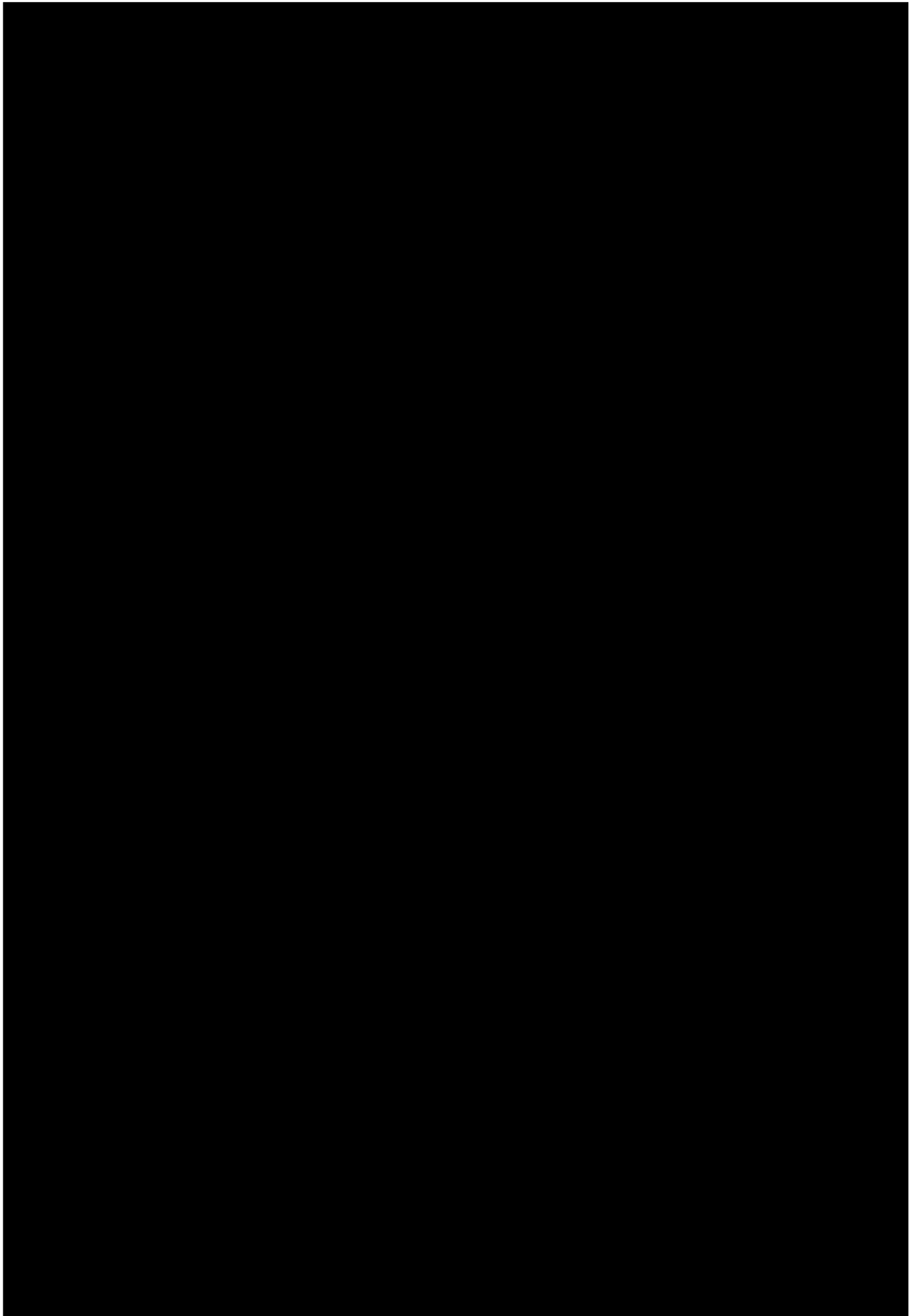
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



ゼルボラフ錠240 mg
(ベムラフェニブ)

[BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

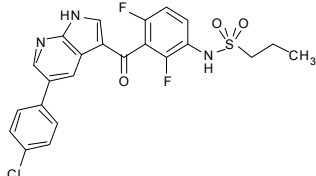
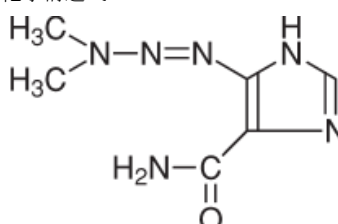
1.7 同種同効品一覧表

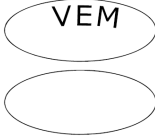
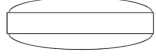
中外製薬株式会社

目次

| | 頁 |
|--------------------|---|
| 1.7 同種同効品一覧表 | 3 |

1.7 同種同効品一覧表

| | | | |
|----------------|--|---|---|
| 一般的名称 | ベムラフェニブ | ダカルバジン Dacarbazine | ニボルマブ |
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | ダカルバジン注用100 | オプジーボ点滴静注20mg,100mg |
| 会社名 | 中外製薬株式会社 | 協和発酵キリン株式会社 | 小野薬品工業株式会社 |
| 承認年月日 | — | 2006 年1 月18 日（ダカルバジン注協和として1987 年2 月9 日） 2002年3月28日：ホジキン病（ホジキンリンパ腫） 2013年3月25日：褐色細胞腫 | 2014年7月4日 |
| 再審査年月日 | — | 再審査（悪性黒色腫）結果：1994 年3 月4 日 薬事法第14 条第2 項各号のいずれにも該当しない 再審査期間 悪性黒色腫 6 年：1985 年11 月5 日～1991 年11 月4 日（終了） | — |
| 規制区分 | 規制区分：劇薬，処方箋医薬品 ^{注1）} 注1）注意－医師等の処方箋により使用すること | 製 剤：劇薬，処方せん医薬品* （*注意－医師等の処方せんにより使用すること） 有効成分：劇薬 | 生物由来製品 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 |
| 有効成分に関する理化学的知見 | <p>一般名：ベムラフェニブ （Vemurafenib）（JAN） 化学名：N-{3-[5-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl}propane-1-sulfonamide 構造式：</p>  <p>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。 融 点：約271℃</p> | <p>一般名：ダカルバジン Dacarbazine 化学名：5- (3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide 略 名：DTIC 又は DIC 分子式：C₆H₁₀N₆O = 182.18 化学構造式：</p>  <p>性 状：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。 溶解性：氷酢酸に溶けやすく，水に極めて溶けにくく，エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。 融 点：約204℃（分解） 分配係数：logP_{oct}＝－0.20 〔測定法：フラスコシェイキング法 n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液〕</p> | <p>一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え） Nivolumab（Genetical Recombination） 分子量：約145,000 本質：ヒト PD-1に対する遺伝子組換えヒト IgG4モノクローナル抗体であり，重鎖221番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。</p> |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|--------------|--|--|---|--|---|---|--|--------|-----------|-----|-------------|------|-----------|--|-----|--|-----------------------|------------------------|
| 一般的名称 | ベムラフェニブ | | | ダカルバジン Dacarbazine | | | ニボルマブ | | | | | | | | | | | | |
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | | | ダカルバジン注用100 | | | オプジーボ点滴静注20mg,100mg | | | | | | | | | | | | |
| 組成・性状 | 販売名 | | ゼルボラフ錠240 mg | | 1.組成 ダカルバジン注用100は、1瓶中に次の成分を含有する、 用時溶解して用いる注射製剤である。 <table><tr><td>有効成分</td><td>ダカルバジン</td><td>100mg</td></tr><tr><td rowspan="2">添加物</td><td>日局 D-マンニトール</td><td>50mg</td></tr><tr><td colspan="2">日局クエン酸水和物</td></tr></table> | | | 有効成分 | ダカルバジン | 100mg | 添加物 | 日局 D-マンニトール | 50mg | 日局クエン酸水和物 | | 販売名 | | オプジーボ 点滴静注 20mg | オプジーボ 点滴静注 100mg |
| | 有効成分 | ダカルバジン | 100mg | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 添加物 | 日局 D-マンニトール | 50mg | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 日局クエン酸水和物 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 成分 (1錠中) | | ・有効成分 ベムラフェニブ 240 mg | 有効成分 | | | | ニボルマブ（遺伝子組換え） ^{注1)} | | | | | | | | | | | |
| | 添加物 | 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 | | 含量/容量 ^{注2)} (1バイアル中) | | 20mg/2mL | 100mg/10mL | | | | | | | | | | | | |
| | | 色・剤形 | 帯赤白色～だいたい白色のフィルムコーティング錠 | | 添加物 | D-マンニトール クエン酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム ジエチレントリアミン五酢酸 ポリソルベート80 pH 調節剤 2成分 | 60mg 11.76mg 5.84mg 0.01576mg 0.4mg 適量 | 300mg 58.8mg 29.2mg 0.0788mg 2mg 適量 | | | | | | | | | | | |
| | | | 識別コード | | | VEM | | 剤形 | | 注射剤（バイアル） | | | | | | | | | |
| | 外形 | 平面 | | 側面 | pH | | 浸透圧比 | | | | | | | | | | | | |
| | |  | |  | 外 観 | | 規格 | | | | | | | | | | | | |
| 長径 | | 約19.1 mm | 白色～微黄白色の多孔質の軽い塊 | | 3.0～4.0 | | | | | | | | | | | | | | |
| 短径 | | 約9.7 mm | 約0.4（生理食塩液に対する比） 〔本剤1瓶（100mg）を注射用水10mL に溶解〕 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 厚さ | | 約7.4 mm | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 質量 | | 870 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|------------------|---|-----------------------------------|--|
| 効能・効果 | ○ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 | 悪性黒色腫 ホジキン病（ホジキンリンパ腫） 褐色細胞腫 | 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、 <i>BRAF</i> 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。 | － | (1) 化学療法未治療患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (2) 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。 (3) 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。 |
| 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 | 1. 悪性黒色腫 | 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1 |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|--|---------------------------|---------------------------------------|--|----------|------------------------|--|---------|-----------------------------|------|---|-------|---|
| 一般的名称 | ベムラフェニブ | ダカルバジン Dacarbazine | ニボルマブ | | | | | | | | | | | |
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | ダカルバジン注用100 | オブジーボ点滴静注20mg,100mg | | | | | | | | | | | |
| | 回経口投与する。 | 通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mg を5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。 これを1コースとし繰り返し投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。 2. ホジキン病（ホジキンリンパ腫） 通常成人・小児ともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、ダカルバジンとして1日1回 375mg/m ² （体表面積）を静脈内投与し、13日間休薬する。 これを2回繰り返し返すことを1コースとし、繰り返し投与する。 なお、年齢・症状により適宜減量する。 3. 褐色細胞腫 通常成人では、シクロホスファミド水和物とビンクリスチン硫酸塩との併用において、ダカルバジンとして1日1回600mg/m ² （体表面積）を2日間連日静脈内投与し、少なくとも19日間休薬する。 これを1コースとし、繰り返し投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。 | 回2mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。 | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量に関連する使用上の注意 | <div>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。</div> <div>表1：減量・休薬の規定</div> <table><tr><td colspan="2">NCI-CTCAE^{注2)}による Grade 判定</td><td>治療期間中の処置</td></tr><tr><td colspan="2">Grade 1又は忍容可能な Grade 2</td><td>減量・休薬不要</td></tr><tr><td rowspan="2">忍容不能な Grade 2 又は Grade 3</td><td>初回発現</td><td>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3)}</td></tr><tr><td>2回目発現</td><td>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4)}</td></tr></table> <div>1. 注射液の調製法：ダカルバジン100mg に、日局注射用水10mLを加えて溶解する。溶解後は遮光することが望ましい。 2. 点滴静注する場合は遮光すること。〔「8. 適用上の注意」の項2)の(3)、3)の(4)参照〕 3. 副作用がみられた場合は、その副作用が消失するまで休薬すること。 4. 褐色細胞腫患者において、本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから、本剤を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。</div> <div>(1) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照） 1) 本剤の投与時には1回投与量として2mg/kg となるように必要量を抜き取る。 2) 本剤は、1時間以上かけて点滴静注すること。 (2) 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。 (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。</div> | | | NCI-CTCAE ^{注2)} 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3)} | 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4)} |
| NCI-CTCAE ^{注2)} 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3)} | | | | | | | | | | | | |
| | 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4)} | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | |
|--|---|-----------|---|--------------------|---------------------|
| 一般的名称 | ベムラフェニブ | | | ダカルバジン Dacarbazine | ニボルマブ |
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | | | ダカルバジン注用100 | オプジーボ点滴静注20mg,100mg |
| | | 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4）} | | |
| | | 2回目 発現 | 投与中止 | | |
| | 注2）NCI-CTCAE v4.0により Grade を判定 注3）休薬前に1回720mg に減量されていた場合には1回480 mg とする。 注4）休薬前に1回480 mg 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500 ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が60 ms を超える場合 | | 投与中止 | | |
| | QTc 値が 500 ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が 60 ms 以下の場合 | 初回発現 | 休薬 QTc 値が500 ms 以下まで軽快後、1回720 mg（1日2回）で投与を再開 ^{注3）} | | |
| | | 2回目発現 | 休薬 QTc 値が500 ms 以下まで軽快後、1回480 mg（1日2回）で投与を再開 ^{注4）} | | |
| | | 3回目発現 | 投与中止 | | |
| 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（【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 | | | | | |

| 一般的名称 | ベムラフェニブ | ダカルバジン Dacarbazine | ニボルマブ |
|---------------------------------|---|--|--|
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | ダカルバジン注用100 | オプジーボ点滴静注20mg,100mg |
| | 安全性は確立していない。 | | |
| 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。 | 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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に説明し、同意を得てから投与すること。 | 1. 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. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、 「重大な副作用」の項参照） |
| 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 | 1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 | 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 |
| 【使用上の注意】1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） | (1) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕 (2) 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。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） | 1) 肝障害又は腎障害のある患者〔障害が悪化するおそれがある。また、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕 2) 感染症を合併している患者〔骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕 3) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕 | (1) 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔自己免疫疾患が増悪するおそれがある。〕 (2) 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が増悪するおそれがある。（「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）〕 |
| 【使用上の注意】2.重要な基本的注意 | (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（「重大な副作用」の項参照）。 (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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (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い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使 | 1) 骨髄機能抑制、肝・腎機能障害等 の重篤な副作用が起こることがあるので、 頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等） を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。 2) 感染症、出血傾向 の発現又は悪化に十分注意すること。 3) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。 4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。 5) 褐色細胞腫に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ダカルバジン（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読する | (1) Infusion reaction として、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等があらわれることがあるので、本剤の投与は重度の Infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時に Infusion reaction があらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、Infusion reaction を発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分観察すること。（「重大な副作用」の項参照） (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。（「警告」、「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照） |

| | | | | |
|-----------------|---|-----------------------------|---|------------------------------------|
| 一般的名称 | ベムラフェニブ | ダカルバジン Dacarbazine | ニボルマブ | |
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | ダカルバジン注用100 | オブジーボ点滴静注20mg,100mg | |
| | 用上の注意」，「重大な副作用」の項参照）。 (4) 肝不全，肝機能障害，黄疸等の肝障害又は ALT（GPT），AST（GOT），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（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重大な副作用」の項参照）。 (5) 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。 (6) 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。 | こと。 | (3) 甲状腺機能障害があらわれることがあるので，本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH，遊離 T3，遊離 T4等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は，適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） | |
| 【使用上の注意】3. 相互作用 | 本剤は CYP3A4を誘導し，CYP1A2及び CYP2C9を阻害することが示されている。（【薬物動態】の項参照） 併用注意（併用に注意すること） | | | |
| | | 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 |
| | | 他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射 | 骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。 | 副作用が相互に増強される。 |
| | | | | |
| | | 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 |
| | | 生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン | 接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。 | 本剤の T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。 |

| 一般的名称 | ベムラフェニブ | | | ダカルバジン Dacarbazine | ニボルマブ |
|----------------|---|--|---|---|--|
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | | | ダカルバジン注用100 | オプジーボ点滴静注20mg,100mg |
| | CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン等 | CYP2C9の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 | ワルファリンの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。 | | |
| | 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、ピモジド 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。 | | |
| | 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 | | | | |
| 【使用上の注意】4. 副作用 | <p><国内臨床試験成績> 国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）における安全性評価対象例11例において、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（承認時）。</p> <p><海外臨床試験成績> 海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）における安全性評価対象例337例において、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（承認時）。</p> <p>(1) 重大な副作用^{注5)} 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%）、ボーエン病（0.6%）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し適切な処置を行うこと。</p> | | | <p>承認時及び使用成績調査において、940例中、副作用の発現例は740例（発現率78.7%）であった。主な副作用は嘔気312件（33.2%）、嘔吐290件（30.9%）、血管痛77件（8.2%）、肝機能障害57件（6.1%）、食欲不振48件（5.1%）等であった。（再審査終了時）</p> | <p>国内第 II 相試験の安全性評価対象35例中、30例（85.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（10%以上）はそう痒症11例（31.4%）、遊離トリヨードチロニン減少8例（22.9%）、血中 TSH 増加7例（20.0%）、白斑6例（17.1%）、白血球数減少6例（17.1%）、遊離サイロキシン減少6例（17.1%）、甲状腺機能低下症5例（14.3%）、疲労5例（14.3%）、AST（GOT）増加5例（14.3%）、血中 Al-P 増加5例（14.3%）、血中 CK（CPK）増加5例（14.3%）、血中 LDH 増加5例（14.3%）、CRP 増加5例（14.3%）、リンパ球数減少5例（14.3%）、下痢4例（11.4%）、ALT（GPT）増加4例（11.4%）、γ-GTP 増加4例（11.4%）、好酸球数増加4例（11.4%）、サーファクタントプロテイン増加4例（11.4%）及び皮膚色素減少4例（11.4%）であった。（承認時）</p> |
| | 1) 重大な副作用 (1) アナフィラキシーショック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し適切な処置を行うこと。 | | | 1) 重大な副作用 (1) 間質性肺疾患 間質性肺疾患（2.9%）があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等の臨 | |

| 一般的名称 | ベムラフェニブ | ダカルバジン Dacarbazine | ニボルマブ |
|-------|--|---|--|
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | ダカルバジン注用100 | オプジーボ点滴静注20mg,100mg |
| | <p>められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 悪性腫瘍（二次発癌）：扁平上皮癌（皮膚以外）（頻度不明^{注6）}）、原発性悪性黒色腫（1.1%）等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、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) アナフィラキシー（頻度不明^{注6）}）、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>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^{注6）}）、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明^{注6）}）：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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。</p> <p>6) QT 間隔延長（2.0%）：QT 間隔延長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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 肝不全（頻度不明^{注6）}）、肝機能障害（2.0%）、黄疸（頻度不明^{注6）}）：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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>注5）海外臨床試験（NO25026試験：2012年2月1日データカットオフ）及び国内臨床試験（JO28178試験）で認められた発現頻度を示した。</p> <p>注6）上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。</p> | <p>(2) 汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少等の骨髓機能抑制があらわれることがあるので、頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 肝静脈血栓症及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害が報告されているので、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。</p> | <p>床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 肝機能障害、肝炎 AST（GOT）増加（14.3%）、ALT（GPT）増加（11.4%）、γ-GTP 増加（11.4%）、Al-P 増加（14.3%）等を伴う肝機能障害（5.7%）、肝炎（頻度不明*）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。</p> <p>3) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（14.3%）等の甲状腺機能障害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。</p> <p>4) Infusion reaction 発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む Infusion reaction（頻度不明*）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。また、重度の Infusion reaction があらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> |

| 一般的名称 | ベムラフェニブ | | | | ダカルバジン Dacarbazine | | | | ニボルマブ | | | |
|-------|--|--|---|----------|--|---------------------|---------------------------|----------------|--|----------------|--------------------------------|------------------------|
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | | | | ダカルバジン注用100 | | | | オプジーボ点滴静注20mg,100mg | | | |
| | (2) その他の副作用 ^{注5)} 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。 | | | | 2) その他の副作用 下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。 | | | | (2) その他の副作用 以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。 | | | |
| | | 5%以上又は 頻度不明 ^{注6)} | 1～5%未満 | 1%未満 | | 5%以上 | 0.1～5%未満 | 頻度不明 | | 10%以上 | 1～10%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 | | 肝臓 | AST(GOT)，ALT(GPT)上昇 | Al-P，LDH，総ビリルビン上昇，血清総蛋白減少 | | 血液及びリンパ系障害 | リンパ球減少症，白血球減少症 | 好中球減少症 | 貧血 |
| | | | | | 腎臓 | | BUN上昇，蛋白尿 | | 心臓障害 | | 徐脈 | 心室性期外収縮 |
| | | | | | 消化器 | 嘔吐，嘔気，食欲不振 | 下痢，胃痛 | | 内分泌障害 | | | 下垂体炎 |
| | | | | | 精神神経系 | | ふらつき，口腔内しびれ感 | 顔面感覚異常 | 眼障害 | | ブドウ膜炎，視力低下 | |
| | | | | | 皮膚 | | 脱毛，紅斑性発疹，蕁麻疹 | 光線過敏症 | 胃腸障害 | 下痢 | 便秘，口内乾燥，悪心，口内炎 | 腹痛，嘔吐，大腸炎 |
| | | | | | 注射部位 | 血管痛 | 静脈炎 | | 全身障害 | 疲労 | 倦怠感，末梢性浮腫，疼痛，発熱，口渇 | |
| | | | | | 循環器 | | | 高血圧，低血圧 | 感染症及び寄生虫 | | 蜂巣炎，細菌性肺炎，癰，歯周炎 | |
| | | | | | その他 | | 倦怠感，潮紅，頭痛，発熱 | 筋肉痛，インフルエンザ様症状 | 代謝及び栄養障害 | | 高カリウム血症，低カリウム血症，高尿酸血症，食欲減退，糖尿病 | 脱水，低リン酸血症，低カルシウム血症，高血糖 |
| | | | | | | | | | 筋骨格系及び結合組織障害 | | 筋痙攣，四肢痛 | 関節痛，関節硬直，関節炎 |
| | | | | | | | | | 神経系障害 | | 味覚異常，末梢性ニューロパチー | 浮動性めまい |
| | | | | | | | | | 腎及び尿路障害 | | | 腎不全，尿細管間質性腎炎，蛋白尿 |
| | | | | | | | | | 呼吸器，胸部及び縦隔障害 | | しゃっくり，喉頭痛，口腔咽頭痛 | 咳嗽，呼吸困難，後鼻漏 |
| | | | | | | | | | 皮膚及び皮下障害 | 白斑，そう痒症，皮膚色素 | 脱毛症，湿疹，脂欠乏性湿疹，発疹，斑状丘疹状皮膚 | 紅斑，皮膚乾燥，尋常性白斑，紅斑性皮 |
| | 筋・骨格 | 関節痛（49.4%）， | 筋骨格硬直，関節 | 関節滲出液，頸部 | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|----------------------------|--------------|---|------------------------------------|-----------------------|--------------------|------|--|---|--|--|
| 一般的名称 | ベムラフェニブ | | | | ダカルバジン Dacarbazine | | ニボルマブ | | | |
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | | | | ダカルバジン注用100 | | オブジーボ点滴静注20mg,100mg | | | |
| | | 筋骨格痛，四肢痛 | 炎，関節腫脹，背部痛，筋力低下，筋痙縮 | 痛，変形性関節症，腱痛 | | | 減少 | 疹，脂漏性皮膚炎，蕁麻疹，中毒性皮疹，乾癬 | 疹，そう痒性皮疹 | |
| | 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 | | 臨床検査 | 血中CK（CPK）増加，血中LDH増加，CRP増加，好酸球数増加，サーファクトントプロテイン増加 | 血中アルブミン減少，血中クロール減少，血中コルチコトロピン減少，血中クレアチニン増加，血中ブドウ糖増加，血中ナトリウム減少，補体成分C3増加，尿中ブドウ糖陽性，ヘマトクリット減少，尿中血陽性，ヘモグロビン減少，単球数増加，好中球数増加，酸素飽和度低下，血小板数減少，赤血球数減少，白血球数増加，血中リン増加，補体成分C4増加，リウマチ因子増加，抗甲状腺抗体陽性，補体因子増加，細胞マーカー増加，抗核抗体増加，血中CK（CPK）減少 | 血中尿素増加，総蛋白減少，体重減少，単球数減少，好酸球数減少，リウマチ因子陽性，インターロイキン濃度増加 | |
| | 呼吸器 | | 呼吸困難，咽頭喉頭痛，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，膵炎 | | | | | | |
| | 肝臓 | 血中ビリルビン増加，Al-P上昇，ALT(GPT)上昇，AST(GOT)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，顔面神経麻痺（頻度不明 ^{注6）} ） | 不眠症，浮動性めまい，知覚過敏，嗜眠 | 傾眠，振戦 | | | | | | |
| | 腎臓 | | 血中クレアチニン増加 | 急性腎不全 | | | | | | |
| | 生殖器 | | 乳頭痛 | | | | | | | |
| | 代謝 | 食欲減退 | 低カリウム | 高コレステ | | | | | | |
| ※：頻度不明は国内第Ⅰ相試験及び海外での報告による。 | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | ベムラフェニブ | | | | ダカルバジン Dacarbazine | ニボルマブ |
|------------------------------|---|---|--|-----------------------------------|---|--|
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | | | | ダカルバジン注用100 | オプジーボ点滴静注20mg,100mg |
| | 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 | 血症, 脱水 疼痛, 乾燥症, 棘細胞腫, 悪寒, 乳頭腫, アクロコルドン, 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 | | |
| 【使用上の注意】 5. 高齢者への投与 | 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 | | | | 高齢者では特に骨髓機能抑制があらわれやすく遷延化するおそれがあるので, 低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また, 肝機能障害の発現にも留意すること。 | 一般に高齢者では生理機能が低下しているので, 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。 |
| 【使用上の注意】 6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 | (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。妊娠可能な婦人には, 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。〔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。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中への移行は不明であり, 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕 | | | | 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験(ラット, ウサギ)の腹腔内投与で内臓奇形, 化骨不全等の催奇形性が報告されている。〕 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕 | (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことを原則とするが, やむを得ず投与する場合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。 また, 妊娠する可能性のある婦人には, 適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において, 10mg/kgの週2回投与(AUC比較で臨床曝露量の約23倍に相当する)により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが, 催奇形性は認められなかった。また, 出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお, 本剤は出生児の血清中で認められている。〕 (2) 授乳中の投与に関する安全性は確立していないので, 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが, ヒトIgGは乳汁中に移行するので, 本剤も移行する可能性がある。〕 |
| 【使用上の注意】 7. 小児等への投与 | 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕 | | | | 1) 悪性黒色腫: 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。 2) ホジキン病(ホジキンリンパ腫): 低出生体重児, | 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 |

| 一般的名称 | ベムラフェニブ | ダカルバジン Dacarbazine | ニボルマブ |
|-------------------|---|---|--|
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | ダカルバジン注用100 | オブジーボ点滴静注20mg,100mg |
| | | <p>新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。[「2. 重要な基本的注意」の項3) 4) 参照]</p> <p>3) 褐色細胞腫：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> | |
| 【使用上の注意】8. 適用上の注意 | <p>薬剤交付時： 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> | <p>1) 投与経路 皮下、筋肉内投与はしないこと。</p> <p>2) 投与時</p> <p>(1) 静脈内投与により静脈炎、血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。</p> <p>(2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。</p> <p>(3) 本剤の血管痛を防止する目的で点滴静注する場合には、点滴経路全般を遮光して投与すること。（遮光すると血管痛が軽減されたという報告がある。¹²⁾）</p> <p>3) 調製時</p> <p>(1) 本剤はヘパリン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル等の他剤と混合すると結晶析出あるいは外観変化を生じることがあるので、混合同時投与を避けること。</p> <p>(2) 本剤の水溶液は、アルカリの添加により主薬が析出するおそれがある。</p> <p>(3) 溶解後速やかに使用すること。</p> <p>(4) 溶解後、更に希釈する場合には日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液を用いる。 なお、希釈後も遮光し速やかに使用すること。</p> | <p>(1) 調製時</p> <p>1) バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。</p> <p>2) 本剤は日局生理食塩液に希釈し、総液量は60mLを目安とする。</p> <p>3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。</p> <p>4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。</p> <p>5) 希釈後の最終濃度0.35mg/mL 未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。</p> <p>6) 他剤との混注はしないこと。</p> <p>(2) 投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。</p> <p>(3) 投与時 本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。</p> |
| 【使用上の注意】9. その他の注意 | <p>(1) イヌ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900 mg/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。</p> <p>(2) 海外市販後の自発報告において、<i>R4S</i> 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⁾。</p> | <p>1) 長期投与した患者に急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。また、マウス、ラットに腹腔内投与した実験及びラットに経口投与した実験で腫瘍が発生したとの報告がある。</p> <p>2) 外国において本剤を含む多剤併用療法により、性腺への影響（無精子症、無月経等）が認められたとの報告がある。³⁾⁴⁾</p> <p>3) マウスのリンホーマ細胞を用いた試験で変異原性が</p> | <p>(1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。</p> <p>(2) サルに本剤50mg/kg を週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。</p> |

| | | | |
|----------------|--------------|---|---------------------|
| 一般的名称 | ベムラフェニブ | ダカルバジン Dacarbazine | ニボルマブ |
| 販売名 | ゼルボラフ錠240 mg | ダカルバジン注用100 | オプジーボ点滴静注20mg,100mg |
| | | 認められている。 4) 外国において化学療法，放射線療法による治療を受けたホジキン病（ホジキンリンパ腫）患者の長期生存例に，固形癌が発生したとの報告がある。 ⁵⁾ | |
| 添付文書の 作成年月日 | — | 2013年3月改訂（第9版） | 2014年9月改訂（第2版） |
| 備考 | — | 海外第Ⅲ相試験（NO25026）における対照薬 | — |

ゼルボラフ錠240 mg (ベムラフェニブ)

[BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫]

第1部 （モジュール1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

中外製薬株式会社

目次

| | <u>頁</u> |
|-------------------------------|----------|
| 1.8 添付文書（案） | 3 |
| 1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠 | 3 |
| 1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由 | 3 |
| 1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 | 6 |
| 1.8.1.3 参考文献 | 10 |
| 1.8.2 使用上の注意の設定の根拠 | 11 |
| 添付文書（案） | 16 |

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠

1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由

1.8.1.1.1 効能・効果

BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫

<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検査施設における検査により，BRAF^{V600}遺伝子変異が確認された患者に投与すること。
なお，遺伝子変異に関わる検査は承認された体外診断薬を用いて行うこと。
2. 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
3. 適応患者の選択は，【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行うこと。

1.8.1.1.2 効能・効果の設定理由

ゼルボラフ錠（以下，本剤）は，F.Hoffmann-La Roche 社及び Plexxikon Inc.が共同開発した BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する治療薬である。BRAF 遺伝子の変異は，BRAF キナーゼの活性化をもたらし，下流のシグナル伝達制御に異常を生じさせることにより，細胞の過剰増殖を誘導する。本剤は，600番目のコドンに変異を有する BRAF 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。

BRAF^{V600}遺伝子変異を有する化学療法歴のない治癒切除不能な Stage IIIC 又は IV の転移性悪性黒色腫患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）において，対照群であるダカルバジン（以下，DTIC）投与群に比べて，本剤群では全生存期間（以下，OS）及び無増悪生存期間（以下，PFS）が有意に延長し，奏効率も有意に高かった。BRAF^{V600}遺伝子変異を有する化学療法歴がある Stage IV の転移性悪性黒色腫患者を対象とした海外第 II 相臨床試験（NP22657試験）及び海外第 I 相臨床試験（PLX06-02試験）の BRAF^{V600}遺伝子変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象とした Extension コホート（以下，悪性黒色腫 Extension コホート）においても，本剤投与により同様の有効性を示唆する結果が得られた。更に，これらの臨床試験において本剤投与の忍容性が確認された。また，国内で実施された BRAF^{V600}遺伝子変異を有する治癒切除不能・再発悪性黒色腫患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）の結果から，日本人でも有効性及び忍容性が確認された。

以上，国内外で実施した臨床試験において，本剤の臨床的有用性が確認された。本剤の有効性を確認したこれらの試験は，全て BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫を対象としていることから，本剤の申請効能・効果を「BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫」と設定した。

以下に，各試験の有効性の結果を示した。

(1) 海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）

BRAF^{V600}遺伝子変異を有する化学療法歴のない治癒切除不能な Stage IIIC 又は IV の転移性悪性黒色腫患者（登録症例675例，DTIC 群338例，本剤群337例）を対象に，DTIC 治療を対照群として，本剤の有効性を検討することを主目的として実施された。本試験では PFS 及び OS が主要評価項目として設定された。DTIC 群に対する本剤群の PFS ハザード比は 0.26（95%信頼区間〔以下，95%CI〕：0.20～0.33）であり，本剤により PFS は有意に延長

した（非層別 Log-rank 検定, $P < 0.0001$ ）。Kaplan-Meier 法で推定した PFS 中央値は、DTIC 群の1.61カ月（95%CI：1.58～1.74カ月）に対して本剤群は5.32カ月（95%CI：4.86～6.57カ月）と3.71カ月の延長が認められた。DTIC 群に対する本剤群の OS ハザード比は0.37（95%CI：0.26～0.55）であり、本剤により OS は有意に延長した（非層別 Log-rank 検定, $P < 0.0001$ ）。Kaplan-Meier 法で推定した OS 中央値は、DTIC 群の7.75カ月（95%CI：6.28～10.28カ月）に対して本剤群は9.23カ月（95%CI：8.05カ月～推定不能）と1.48カ月の延長が認められた。また、更新データ（データカットオフ日：2012年12月20日）では、Kaplan-Meier 法で推定した OS 中央値は、DTIC 群の9.72カ月（95%CI：7.92～12.81カ月）に対して本剤群は13.63カ月（95%CI：12.02～15.34）であった。奏効率は、DTIC 群の5.5%（95%CI：2.8～9.3%）に対して本剤群は48.4%（95%CI：41.6～55.2%）と有意に高かった（Schouten χ^2 検定： $P < 0.0001$ ）。

(2) 海外第 II 相臨床試験（NP22657試験）

BRAF^{V600}遺伝子変異を有する化学療法歴がある Stage IV の転移性悪性黒色腫患者を対象（登録症例132例）に、本剤の有効性を検討することを主目的として実施された。本試験では、奏効率（効果判定委員会〔以下、IRC〕判定）を主要評価項目とした。奏効率（IRC判定）は52.3%（95%CI：43.4～61.0%）であった。Kaplan-Meier 法で推定した PFS（IRC判定）中央値は、6.1カ月（95%CI：5.5～6.9カ月）であり、Kaplan-Meier 法で推定した OS 中央値は推定不能（95%CI：9.5カ月～推定不能）であった。

(3) 海外第 I 相臨床試験（PLX06-02試験）

本試験は固形癌患者を対象とした用量漸増コホート及び BRAF^{V600}遺伝子変異を有する転移性悪性黒色腫又は結腸・直腸癌患者を対象とした Extension コホートから構成される。用量漸増コホートでは、固形癌患者を対象に、本剤を投与した際の安全性及び薬物動態を検討し最大耐用量（以下、MTD）を決定することを主目的とし、Extension コホートでは、BRAF^{V600}遺伝子変異を有する転移性悪性黒色腫又は結腸・直腸癌患者を対象に、本剤を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした。本項では悪性黒色腫 Extension コホートに登録された被験者32例の有効性を記載した。奏効率は56.3%（95%CI：37.7～73.6%）であり、奏効率（未確定）は81.3%（95%CI：63.6～92.8%）であった。Kaplan-Meier 法で推定した PFS 中央値は、233日（95%CI：149～297日）であり、OS 中央値は推定不能（95%CI：307日～推定不能）であった。

(4) 国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）

本試験は、2つのステップで構成されており、BRAF^{V600}遺伝子変異を有する治癒切除不能・再発悪性黒色腫患者を対象として実施された。ステップ1で初期安全性を検討し、ステップ2では有効性、安全性及び忍容性を検討した。ステップ1では登録された3例全例に本剤が投与され、ステップ2では登録された8例全例に本剤が投与された。本項では、ステップ2で本剤が投与された8例の有効性について記載した。奏効率（IRC判定）は、75.0%（95%CI：34.9～96.8%）であり、奏効（IRC判定）と判断された被験者の内訳は CR が0/8例（0.0%）、PR は6/8例（75.0%）であった。奏効期間（IRC判定）の中央値は59.0日（95%CI：56.0日～推定不能）であった。病勢コントロール率（IRC判定）は、87.5%（95%CI：47.3～99.7%）であった。Kaplan-Meier 法で推定した PFS（IRC判定）中央値は、推定不能（95%CI：84.0日～推定不能）、OS 中央値は、推定不能（95%CI：116.0日～推定不能）であった。

1.8.1.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

- 十分な経験を有する検査施設における検査により、 $BRAF^{V600}$ 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。なお、遺伝子変異に関わる検査は承認された体外診断薬を用いて行うこと。

【設定根拠】

海外臨床試験及び国内臨床試験において、本剤は体外診断薬により $BRAF^{V600}$ 遺伝子変異が確認された悪性黒色腫患者に対する有効性及び安全性が確認されている。本剤の期待される効果を得るためには、十分な経験を有する検査施設において適切な体外診断薬を用いて $BRAF^{V600}$ 遺伝子変異が確認された患者に投与することが重要であるため設定した。

- 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

【設定根拠】

現時点では、本剤の手術の補助化学療法としての臨床試験成績は得られていないことから設定した。

- 適応患者の選択は、【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行うこと。

【設定根拠】

$BRAF^{V600}$ 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を対象とした臨床試験での有効性、安全性を十分に理解し、リスク・ベネフィットを考慮して慎重に患者選択を行うことが重要であると考へ設定した。

なお、審査の過程において、【効能・効果】、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を以下のとおり変更した。（下線：変更部分）

【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＞

- 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】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。
- 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。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法・用量

通常、成人にはベムラフェニブとして1回960 mg 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＞

- 副作用が発現した場合には、以下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。

減量・休薬の規定

| NCI-CTCAE ^{注3)} 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720 mg（1日2回）で再 開 ^{注4)} |
| | 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）で再 開 ^{注5)} |
| | 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）で再 開 ^{注5)} |
| | 2回目発現 | 投与中止 |

注3) NCI-CTCAE v4.0により Grade を判定

注4) 休薬前に1回720 mg に減量されていた場合は1回480 mg とする。

注5) 休薬前に1回480 mg に減量されていた場合には本剤の投与を中止する。

- QT 間隔延長が発現した場合には、以下の規定を参考にして減量・休薬すること。

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500 ms を超え、かつ、 ベースライン値からの延長が60 ms を超える場合 | | 投与中止 |
| QTc 値が500 ms を 超え、かつ、ベー スライン値からの 延長が60 ms 以下 の場合 | 初回発現 | 休薬 QTc 値が500 ms 以下ま で軽快後、1回720 mg （1日2回）で投与を再 開 ^{注4)} |
| | 2回目発現 | 休薬 QTc 値が500 ms 以下ま で軽快後、1回480 mg （1日2回）で投与を再 開 ^{注5)} |
| | 3回目発現 | 投与中止 |

1.8.1.2.2 用法・用量の設定根拠

海外第1相臨床試験（PLX06-02試験）の用量漸増コホートでは、固形癌患者を対象に160～1120 mg を1日2回連日経口投与した。その結果、720 mg を1日2回投与した被験者1例に用量制

限毒性（以下、DLT）（Grade 4の貧血及び好中球減少症，Grade 3の白血球減少症及び血小板減少症）が発現したものの、被験者を追加したところ、DLTを発現した被験者が7例中1例であったため、用量漸増した。更に1120 mgを1日2回投与した被験者6例中3例に DLT（Grade 3の皮膚剥脱1例，Grade 3の疲労及び発疹1例，Grade 3疲労，潮紅，そう痒症及び発疹1例）が認められたため、それ以上の用量漸増は行わなかった。960 mgの1日2回投与では、DLTは6例中1例（Grade 3の関節痛，AST 増加，ALT 増加，血中 ALP 増加）であったため、960 mgの1日2回投与を MTD と判断した。悪性黒色腫 Extension コホートでは、用量漸増コホートで MTD と判断した960 mg，1日2回の用法・用量で連日経口投与し、本剤の有効性に関する良好な結果及び忍容性が確認された。

その後の第 II 相臨床試験（NP22657試験）では、本剤960 mg，1日2回の用法・用量で連日経口投与し、本剤の有効性に関する良好な結果及び忍容性が確認された。更に、第 III 相臨床試験（NO25026試験）では、標準療法である DTIC を対照群として本剤960 mg，1日2回の用法・用量で連日経口投与した結果、本剤は PFS 及び OS で有意な延長が認められ、本剤の忍容性も確認された。国内で実施された第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）では、本剤960 mg，1日2回の用法・用量で連日経口投与した結果、海外臨床試験と同様に、本剤の有効性に関する良好な結果及び忍容性が確認された。

NP22657試験では曝露量と有効性にわずかな関連性が認められ、NP22657試験では曝露量と安全性に関連は認められなかった。JO28178試験と海外試験の薬物動態の結果を比較した結果、日本人で薬物動態の明らかな人種差は認められなかった。

以上より、BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫における本剤の用法・用量は、成人にはベムラフェニブとして1回960 mgの1日2回連日経口投与が妥当であると判断した。

1.8.1.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

(1) 一般的な副作用が発現した場合の減量・休薬規定について

海外の臨床試験において設定された NCI-CTCAE による有害事象の Grade 判定別の休薬・減量基準に従うことにより、本剤の投与継続が可能であった。海外臨床試験と同様の休薬・減量基準を用いた国内臨床試験において、忍容性及び有効性が確認されたことから、日本人においても海外臨床試験及び国内臨床試験の休薬・減量基準に基づき、用法・用量に関連する使用上の注意を設定することとした。

減量時の用量は、1段階減量で 1回720 mg，2段階減量では 1回480 mg として設定し、1回480 mg 未満への減量は許容せず、投与中止とした。国内外の臨床試験においても、同様の休薬・減量基準に従うことにより忍容性が確保可能であることが示されている。

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に関しては、本剤投与中及び投与後に定期的に皮膚の状態を観察することにより早期発見が可能であり、外科的切除により管理可能であることから、休薬・減量の必要性はないと判断した。

(2) QT 間隔延長が発現した場合の減量・休薬の規定について

ICH E14ガイドライン（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価）1)において、QT/QTc 間隔の500 ms を超える延長もしくはベースラインからの60 ms を超える延長が、試験中止を検討するための一般的な基準として用いられるが、個別の試験における厳密な判断基準は、当該適応症及び当該患者群について適切と考えられるリスクと忍容性のレベルによって決まるとされている。海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）及び国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）では、本剤の安全性を評価するために、ICH E14ガイドラインに基づき CTCAE の Grade 分類に従った休薬・減量基準を設定した。なお、NO25026試験では、DTIC 群の患者が本剤にクロスオーバーが可能となるよう治験実施計画書が改訂された（2011年2月16日，version D）際に、不整脈の素因となり得る心電

図検査異常を評価するため、6.1.2.1項（CTD5.3.5.1-1, p.2375）に本剤投与中の QT 間隔延長に関して、QTc 値を明記すると共に具体的な休薬減量に対する対応が追記された。

CTCAE における Grade 4 の QTc 間隔延長は、「QTc \geq 501 ms またはベースラインから > 60 ms の変化があり、Torsade de pointes, 多型性心室頻拍, 重篤な不整脈の徴候／症状のいずれかを認める」とされているが、心電図検査から得られる数値及び医師の主観を含む臨床症状の評価が組み合わされているため、実臨床においては、QTc 間隔延長に伴う臨床症状を、限られた診察時に一律かつ正確に評価することは困難と考えた。また、QTc 間隔のベースライン値に比しての延長は、個々の患者のベースライン値による影響を受けやすいため、低いベースライン値をもつ患者での過大評価が懸念された。そのため、著しい QTc 間隔延長と考えられる、QTc 値の絶対値（500 ms）を休薬・減量又は中止を考慮する基準とすることにより、実臨床において一律かつ正確な評価が可能となると考えた。なお、ベースライン値に比しての延長も、QTc 間隔延長を評価する上で重要な指標となることから、QTc 値が 500 ms を超えた場合には、ベースライン値に比しての延長を評価し、60 ms を超える場合には本剤の中止を、60 ms 以下の場合には発現回数に応じた休薬・減量を行うことにより、本剤投与中の患者の安全性を担保することが可能と判断した。

一方、QTc 値の絶対値及びベースライン値に比しての延長のみの評価では、QTc 間隔延長に関連した臨床症状の発現を評価することはできないことから、添付文書（案）の重要な基本的注意の項に、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い、異常が認められた場合には適切な処置を行うことを、重大な副作用の項に、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うことを明記して注意喚起を行うことで、対処できると考えた。

以上より、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意に設定した QT 間隔延長に基づく減量・休薬の規定は、心電図検査から得られる QTc 値の絶対値及び変化量を基準とすることで、実臨床に即した適切な対応が可能であり、定期的な観察も合わせて行うことにより、本剤による QT 間隔延長のリスクを管理することが可能と判断した。

なお、審査の過程において、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のとおり変更した。（下線：変更部分）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 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。

表1：減量・休薬の規定

| NCI-CTCAE ^{注2)} 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720 mg（1日2回）で投与を再開 ^{注3)} |
| | 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4)} |
| | 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4)} |
| | 2回目発現 | 投与中止 |

^{注2)} NCI-CTCAE v4.0により Grade を判定

^{注3)} 休薬前に1回720 mg に減量されていた場合には1回480 mg とする。

^{注4)} 休薬前に1回480 mg 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500 ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が60 ms を超える場合 | | 投与中止 |
| QTc 値が500 ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が60 ms 以下の場合 | 初回発現 | 休薬 QTc 値が500 ms 以下まで軽快後、1回720 mg（1日2回）で投与を再開 ^{注3)} |
| | 2回目発現 | 休薬 QTc 値が500 ms 以下まで軽快後、1回480 mg（1日2回）で投与を再開 ^{注4)} |
| | 3回目発現 | 投与中止 |

- 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（【薬物動態】の項参照）。
- 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。

1.8.1.3 参考文献

- 1) 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発1023第1号 医薬食品局審査管理課長通知，平成21年10月23日），
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e14_09_10_23.pdf

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

| 使用上の注意（案） | 設定根拠 |
|---|--|
| 【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。 | 本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもので適性使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて記載した。 |
| 【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 | 医薬品の一般的な注意事項として設定した。 |
| 【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕 (2) 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。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照） | (1) 本剤は、主に肝臓によって代謝されることから、重度の肝機能障害のある患者では、血中濃度が上昇する可能性がある。また、国内外の臨床試験において、肝障害、AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン上昇等の副作用が認められていることから、注意が必要と判断し設定した。 (2) 国内外の臨床試験において、QT 間隔延長の副作用が認められており、関連疾患の既往を有する患者に対する本剤使用経験がないため設定した。 |
| 2. 重要な基本的注意 (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（「重大な副作用」の項参照）。 (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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (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い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。 (4) 肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害又は ALT（GPT）、AST（GOT）、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（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。 (5) 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。 (6) 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。 | (1) 海外臨床試験において、有棘細胞癌が認められた。投与開始後は皮膚の状態を確認し、発現が認められた際は速やかに切除等の処置を行うことや患者指導が必要と判断し設定した。 (2) 海外臨床試験及び海外自発報告において発現が認められた。投与開始後は必要に応じて検査を行い、皮膚以外の扁平上皮癌発現の有無を確認することが必要と判断し設定した。 (3) 海外臨床試験及び国内臨床試験で QT 間隔延長の発現が認められており、投与開始前と投与期間中は定期的に検査を実施する必要があると判断し設定した。 (4) 海外臨床試験及び国内臨床試験で肝機能検査値の異常、肝障害の発現が認められており、肝機能検査値を定期的に測定することが必要と判断し設定した。 (5) 海外臨床試験及び国内臨床試験で光線過敏症の発現が認められており、外出時には日光や UV 照射を避けるよう患者指導が必要と判断し設定した。 (6) 海外臨床試験でブドウ膜炎等の重篤な眼障害の発現が認められており、定期的な観察や患者指導が必要と判断し設定した。 |
| 3. 相互作用 本剤は CYP3A4 を誘導し、CYP1A2 及び CYP2C9 を阻害することが示されている。 | 海外臨床試験で、CYP3A4 を誘導、CYP1A2 及び CYP2C9 を阻害することが示されていることか |

| | | | |
|---|--|---|--|
| 【薬物動態】の項参照) | | | ら設定した。 |
| 併用注意（併用に注意すること） | | | ミダゾラム(CYP3A4を基質とする薬剤) |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | 海外臨床試験で、ミダゾラムと本剤を併用すると、ミダゾラムの AUC が平均39%低下したとの報告があり、CYP3A4を基質とする薬剤の血漿中濃度を低下させる可能性があるため設定した。 |
| 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 | CYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。 | CYP3A4の基質となる薬剤との併用により、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。 | |
| CYP1A2の基質となる薬剤 カフェイン、 テオフィリン 等 | CYP1A2の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 | CYP1A2の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。 | カフェイン(CYP1A2を基質とする薬剤) |
| CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン 等 | CYP2C9の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 | ワルファリンの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。 | 海外臨床試験で、カフェインと本剤を併用すると、カフェインの AUC が平均2.6倍増加したとの報告があり、CYP1A2を基質とする薬剤の血漿中濃度が増加する可能性があるため設定した。 |
| 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、 ピモジド 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。 | ワルファリン(CYP2C9を基質とする薬剤) |
| 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 | | | 海外臨床試験で、ワルファリンと本剤を併用すると、ワルファリンの AUC の増加は生物学的同等性の範囲内であったが平均18%増加したとの報告がある。治療域の狭いワルファリンのような CYP1A2を基質とする薬剤の血漿中濃度が増加する可能性があるため設定した。 |
| | | | QT 間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤、抗不整脈薬 |
| | | | QT 間隔延長作用を増強させる可能性があるため設定した。 |
| 4. 副作用 | | | <国内臨床試験成績> |
| <国内臨床試験成績> | | | JO28178試験の成績に基づき記載した。 |
| 国内第 I/II 相臨床試験（JO28178試験）における安全性評価対象例11例において、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（承認時）。 | | | <海外臨床試験成績> |
| <海外臨床試験成績> | | | NP22657試験、NO25026試験の成績に基づき記載した。 |
| 海外第 III 相臨床試験（NO25026試験）における安全性評価対象例337例において、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（承認時）。 | | | |
| (1) 重大な副作用 ^{注5)} | | | |
| 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%）、ボーエン病（0.6%）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、適切な処置を行うこと。 | | | 1)海外臨床試験において、有棘細胞癌の発現が認められ、発現が認められた場合には切除等の適切な処置を行う必要があるため記載した。 |
| 2)悪性腫瘍（二次発癌）：扁平上皮癌（皮膚以外）（頻度不明 ^{注6)} ）、原発性悪性黒色腫（1.1%）等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、適切な処置を行うこと。 | | | 2)海外臨床試験及び自発報告において本剤投与後に皮膚以外の扁平上皮癌、原発性悪性黒色腫、その他の原発性悪性腫瘍の発現が認められたため記載した。 |
| 3)アナフィラキシー（頻度不明 ^{注6)} ）、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 | | | 3)海外臨床試験においてアナフィラキシー、薬物過敏症の発現が認められたため記載した。 |

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^{注6)}）、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)薬剤性過敏症症候群（頻度不明^{注6)}）：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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。

6)QT 間隔延長（2.0%）：QT 間隔延長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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)肝不全（頻度不明^{注6)}）、肝機能障害（2.0%）、黄疸（頻度不明^{注6)}）：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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注5）海外臨床試験（NO25026試験：2012年2月1日データカットオフ）及び国内臨床試験（JO28178試験）で認められた発現頻度を示した。

注6）上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{注5)}

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

| | 5%以上又は 頻度不明 ^{注6)} | 1～5%未満 | 1%未満 |
|-------|--|--|---|
| 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 | 網膜静脈閉塞（頻度不明 ^{注6)} ） | 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 |
| 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 |
| 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、咽頭喉頭痛、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、膵炎 |

4) 海外臨床試験において Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症、剥脱性皮膚炎等の重篤な皮膚障害が認められ、国内臨床試験においても多形紅斑が認められたため記載した。

5) 海外臨床試験において薬剤性過敏症症候群の報告があり、症状があらわれた場合には速やかな処置が必要であるため主な症状とともに記載した。

6) 国内外臨床試験において QT 間隔延長が認められたため記載した。

7) 国内外臨床試験において肝障害、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等が認められたため記載した。

海外臨床試験（NO25026試験）及び国内臨床試験（JO28178試験）を統合した集計結果から3例（0.6%）以上に認められた副作用について記載した。また、海外臨床試験で発現した事象のうち、海外添付文書に記載のある事象を記載した。なお、重大な副作用に記載のある事象は重複を避けて記載していない。

| | | | | |
|--|--|--|-----------------------------------|--|
| 肝臓 | 血中ビリルビン増加, AI-P 上昇, ALT(GPT) 上昇, AST(GOT) 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, 顔面神経麻痺 (頻度不明 ^{注6)}) | 不眠症, 浮動性めまい, 知覚過敏, 嗜眠 | 傾眠, 振戦 | |
| 腎臓 | | 血中クレアチニン増加 | 急性腎不全 | |
| 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 | |
| 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, アクロコルドン, 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 | |
| 5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 | | | | |
| 6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。妊娠可能な婦人には, 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。[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。] (2) 授乳婦に投与する場合には, 授乳を中止させること。[ヒトの乳汁中への移行は不明であり, 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。] | | | | |
| 7. 小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。] | | | | |
| 8. 適用上の注意 薬剤交付時: 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, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] | | | | |
| 9. その他の注意 (1) イヌ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900 mg/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。 (2) 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。 | | | | |
| これまでの臨床試験において, 特に高齢者での副作用等発現頻度が高くなる傾向はみられなかったが, 一般に高齢者では生理機能が低下しており, 高齢者への投与にあたっての一般的な注意として, 薬発第607号 (平成9年4月25日付) に基づき設定した。 | | | | |
| (1) 本剤の妊娠中の婦人に対する安全性は確立していないため薬発第607号 (平成9年4月25日付) に基づき設定した。 (2) 本剤のヒト乳汁中への移行性は不明であり, 授乳中の投与における安全性は確立していないため薬発第607号 (平成9年4月25日付) に基づき設定した。 | | | | |
| 臨床試験において小児等で使用経験がないことから薬発第607号 (平成9年4月25日付) に基づき設定した。 | | | | |
| 製薬協発第513号 (業界自主申し合わせ) に基づき設定した。 | | | | |
| (1) 非臨床試験の結果で, 注意喚起する必要があるものを記載した。 (2) 海外自発報告により本剤投与後に RAS 遺伝子変異を有する血液悪性腫瘍の進行が促進さ | | | | |

| | |
|--|---|
| | れたとの報告があり，上記患者より採取した <i>NRAS</i> 遺伝子変異を有する白血病クローンを用いた <i>in vitro</i> 試験により本剤の影響が確認されたため記載した。 |
|--|---|

規制区分：劇薬

処方箋医薬品^{注1)}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：包装に表示の使用期限内
に使用すること

抗悪性腫瘍剤 BRAF阻害剤

ゼルボラフ錠240mg

ZELBORAF®

ベムラフェニブ錠

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

2011 年 8 月



Roche ロシュグループ

【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。

【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

【組成・性状】

| 販 売 名 | | ゼルボラフ錠240 mg |
|--------------|----------|--|
| 成 分 (1錠中) | 有効成分・含有量 | ベムラフェニブ 240 mg |
| | 添加物 | 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 |
| 色・剤形 | | 帯赤白色～だいたい白色のフィルムコーティング錠 |
| 識別コード | | VEM |
| 外 形 | 平面 | |
| | 側面 | |
| 長径 | | 約19.1 mm |
| 短径 | | 約9.7 mm |
| 厚さ | | 約7.4 mm |
| 質量 | | 870 mg |

【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＞

- 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】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。
- 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。

【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＞

- 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。

表1：減量・休薬の規定

| NCI-CTCAE ^{注2)} 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3)} |
| | 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4)} |
| | 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4)} |
| | 2回目発現 | 投与中止 |

注2) NCI-CTCAE v4.0により Grade を判定

注3) 休薬前に1回720mgに減量されていた場合には1回480 mg とする。

注4) 休薬前に1回480 mg 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500 ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が60 ms を超える場合 | | 投与中止 |
| QTc 値が500 ms を超え、かつ、ベースライン値からの延長が60 ms 以下の場合 | 初回発現 | 休薬 QTc 値が500 ms 以下まで軽快後、1回720 mg（1日2回）で投与を再開 ^{注3)} |
| | 2回目発現 | 休薬 QTc 値が500 ms 以下まで軽快後、1回480 mg（1日2回）で投与を再開 ^{注4)} |
| | 3回目発現 | 投与中止 |

- 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（【薬物動態】の項参照）。
- 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。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
- (2) 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。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (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（「重大な副作用」の項参照）。
- (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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (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い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害又は ALT (GPT)、AST (GOT)、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（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。
- (5) 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。
- (6) 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。

3. 相互作用

本剤は CYP3A4 を誘導し、CYP1A2 及び CYP2C9 を阻害することが示されている。（【薬物動態】の項参照）

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 | CYP3A4 の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。 | CYP3A4 の基質となる薬剤との併用により、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。 |
| CYP1A2 の基質となる薬剤 カフェイン、 テオフィリン 等 | CYP1A2 の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 | CYP1A2 の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。 |
| CYP2C9 の基質となる薬剤 ワルファリン 等 | CYP2C9 の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 | ワルファリンの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|-----------------------|---|
| 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、 ピモジド 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。 |

4. 副作用

< 国内臨床試験成績 >

国内第 I/II 相臨床試験（JO28178 試験）における安全性評価対象例 11 例において、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（承認時）。

< 海外臨床試験成績 >

海外第 III 相臨床試験（NO25026 試験）における安全性評価対象例 337 例において、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（承認時）。

(1) 重大な副作用^{注5)}

- 1) 有棘細胞癌：皮膚有棘細胞癌（18.7%）、ケラトア坎トーマ（10.6%）、ボーエン病（0.6%）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、適切な処置を行うこと。
- 2) 悪性腫瘍（二次発癌）：扁平上皮癌（皮膚以外）（頻度不明^{注6)}）、原発性悪性黒色腫（1.1%）等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、適切な処置を行うこと。
- 3) アナフィラキシー（頻度不明^{注6)}）、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 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^{注6)}）、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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明^{注6)}）：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ので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。
- 6) QT 間隔延長（2.0%）：QT 間隔延長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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 肝不全（頻度不明^{注6)}）、肝機能障害（2.0%）、黄疸（頻度不明^{注6)}）：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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注5) 海外臨床試験 (NO25026 試験: 2012 年 2 月 1 日データカットオフ) 及び国内臨床試験 (JO28178 試験) で認められた発現頻度を示した。

注6) 上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{注5)}

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

| | 5%以上又は頻度不明 ^{注6)} | 1～5%未満 | 1%未満 |
|-------|--|--|---|
| 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 | 網膜静脈閉塞（頻度不明 ^{注6)} | 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 |
| 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、筋痙攣 | 関節滲出液、頸部痛、変形性関節症、腱痛 |
| 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、膵炎 |
| 肝臓 | 血中ビリルビン増加、Al-P 上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)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、顔面神経麻痺（頻度不明 ^{注6)} | 不眠症、浮動性めまい、知覚過敏、嗜眠 | 傾眠、振戦 |
| 腎臓 | | 血中クレアチニン増加 | 急性腎不全 |
| 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 |
| 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、アクロコルドン、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 |

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。妊娠可能な婦人には、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。〔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。〕

(2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8.適用上の注意

薬剤交付時：

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9.その他の注意

(1)イヌ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900 mg/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。

(2)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⁾。

【薬物動態】

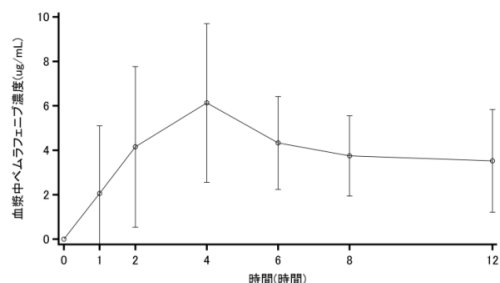
1.血中濃度

(1)＜日本人における成績＞²⁾

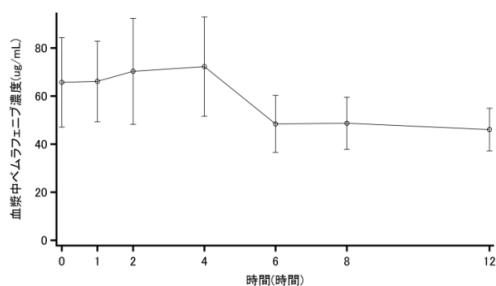
悪性黒色腫患者9例を対象に本剤960 mgを単回経口投与したときの血漿中ベムラフェニブ濃度の推移を以下の図に示した。

また、引き続き15日目まで1回960 mg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。



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 (μg・h/mL) | C _{max} (μg/mL) | t _{1/2} (h) | T _{max} (h) |
|-----------------|--------------|---|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 960 mg/ 回 | 1 日 目 | 9 | 46.4 (57.8%) | 6.40 (54.9%) | 12.7 (18.2%) ^{a)} | 3.88 (3.83-5.98) |
| | 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

(2) <外国人における成績>³⁾

悪性黒色腫患者 52 例を対象に本剤 240 注⁷⁾、480、720 又は 960 mg 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 240 mg 注⁷⁾ から 960 mg の範囲で線形性が認められた。

注 7) 承認された用法・用量及び減量・休業規定外である。

(3) 食事の影響⁴⁾

<外国人における成績>

悪性黒色腫患者 15 例を対象に本剤 960 mg 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}、AUC は、2.5 倍、4.7 倍に増加し、T_{max} は 4 時間から 8 時間に延長した。

2. 分布

ベムラフェニブは、血漿中のアルブミン及び α₁-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⁵⁾。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⁶⁾。

3. 代謝、排泄

<外国人における成績>

悪性黒色腫患者 7 例を対象に本剤 1 回 960 mg 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 960 mg 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。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⁷⁾。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⁸⁾。

4. QT 間隔に及ぼす影響⁹⁾

<外国人における成績>

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 ~ 15 ms の延長がみられ、サイクル 6 Day1 で 15.1 ms (上側 95% 信頼区間: 17.7 ms) の延長がみられた (1 サイクル: 21 日)。

5. 肝機能障害⁶⁾

<外国人における成績>

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。

6. 腎機能障害⁶⁾

<外国人における成績>

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ニンクリアランスで共変量探索を実施した結果、クレアチニンクリアランスは共変量として組み込まれなかった。

7. 薬物相互作用¹⁰⁾

<外国人における成績>

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。

CYP の各分子種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-ワルファリン (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)

In vitro 試験において、本剤は P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳糖耐性蛋白 (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。

【臨床成績】

1. <日本人における成績>

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした第 I/II 相臨床試験 (J028178 試験)¹¹⁾

BRAF V600 変異を有する^{注 8)} 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 9)} は 75.0% (95% 信頼区間: 34.9-96.8) であった。

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。

注 9) RECIST (ver1.1) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

2. <外国人における成績>

未治療の 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を対象とした第 III 相臨床試験 (N025026)¹²⁾

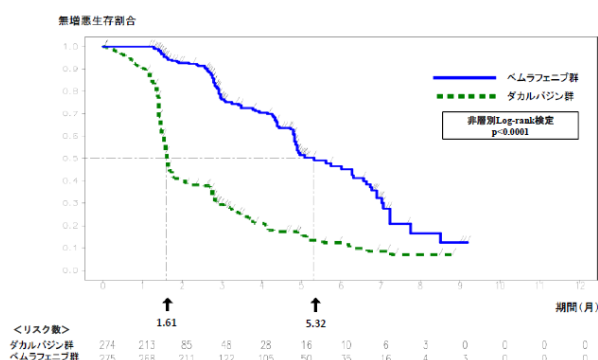
化学療法歴のない BRAF V600 変異を有する^{注 8)} 根治切除不能な III 期/IV 期の悪性黒色腫患者 675 例を対象とし、ダカルバジン 1000mg/m² を 3 週毎に投与^{注 10)} する群と本剤 1 回 960mg を 1 日 2 回連日投与する群を比較した第 III 相非盲検ランダム

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。

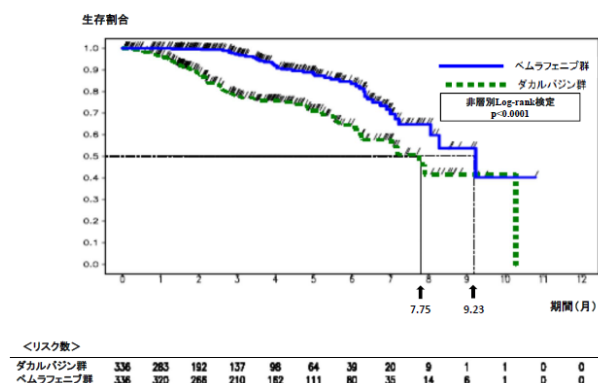
OS解析において、ダカルバジン投与群に対する本剤投与群のハザード比は0.37（95%信頼区間：0.26-0.55）であり、Kaplan-Meier法で推定した中央値は、ダカルバジン投与群7.75カ月（95%信頼区間：6.28-10.28）、本剤投与群9.23カ月（95%信頼区間：8.05-未到達）と、統計学的に有意なOSの延長が確認された。（非層別Log-rank検定、 $p<0.0001$ ）

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、 $p<0.0001$ ）。

注10）承認された用法・用量外である。



無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier曲線
（2010年12月30日 Cut off）



全生存期間（OS）のKaplan-Meier曲線
（2010年12月30日 Cut off）

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果^{1,3)}

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。

2. 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^{1,4)}、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思われる^{1,3)}。

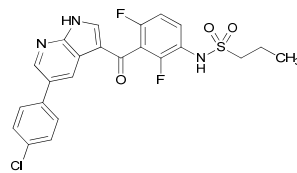
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： 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

構造式：



分子式： $C_{23}H_{18}ClF_2N_3O_3S$

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。

融点： 約 271℃

【包装】

ゼルボラ錠 240 mg：8錠（PTP）×7シート

【主要文献】

- 1) Callahan MK., et al. : N Engl J Med, 367 : 2316, 2012
- 2) 社内資料：薬物動態解析報告書（JO28178）
- 3) Grippio JF., et al. : Cancer Chemother Pharmacol, 73(1) : 103, 2014
- 4) Ribas A., et al. : J Clin Pharmacol, 54(4) : 368, 2014
- 5) 社内資料：*In vitro* 血漿中タンパク結合・血球移行試験
- 6) 社内資料：母集団薬物動態報告書
- 7) 社内資料：ヒトマスバランス試験（NP25158）
- 8) 社内資料：ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた代謝試験
- 9) 社内資料：海外第 II 相臨床試験（NP22657）
- 10) 社内資料：海外臨床薬物相互作用試験（NP22676）
- 11) 社内資料：国内第 I/II 相臨床試験（JO28178）
- 12) 社内資料：海外第 III 相臨床試験（NO25026）
- 13) Yang H., et al. : Cancer Res, 70(13) : 5518, 2010
- 14) 社内資料：変異 BRAF キナーゼに対する阻害活性

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

提携 Plexxikon

ゼルボラフ錠240 mg (ベムラフェニブ)

[BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

中外製薬株式会社

目次

| | <u>頁</u> |
|--|----------|
| 1.9 一般的名称に係る文書 | 3 |
| 1.9.1 JAN..... | 3 |
| 1.9.2 INN..... | 3 |
| 別添1 平成25年8月12日付 薬食審査発0812第5号..... | 4 |
| 別添2 WHO Drug Information, Vol.25, No.1, 2011 Recommended INN List 65 | 16 |

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成25年8月12日付薬食審査発0812第5号により以下のように通知された。

JAN : (日本名) ベムラフェニブ
(英 名) Vemurafenib

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011 Recommended INN: List 65の93頁に以下のように収載された。

r-INN : vemurafenib

ゼルボラフ錠240 mg (ベムラフェニブ)

[BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫]

第1部 (モジュール1) :

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

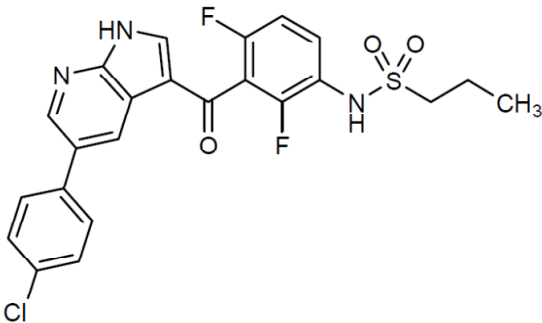
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

中外製薬株式会社

目次

| | <u>頁</u> |
|------------------------------|----------|
| 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ | 3 |

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| | | | | | |
|---------------------------|--|----------|----------------------|------------------|---|
| 化 学 名 ・ 別 名 | N-{3-[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフル オロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド（別名：ベムラフェニブ）及びその製 剤 | | | | |
| 構 造 式 |  | | | | |
| 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 | | | | |
| 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。 | | | | |
| 劇 薬 等 の 指 定 | | | | | |
| 市販名及び 有 効 成 分 ・ 分 量 | 原体：ベムラフェニブ 製剤：ゼルボラフ錠240 mg（1錠中ベムラフェニブ240 mg 含有） | | | | |
| 毒 性 | 【急性】 | | | | |
| | 概略の致死量（mg/kg） | | ラット♂ ¹⁾ | 経口 | >1000 |
| | | | イヌ ♂・♀ ¹⁾ | | >1000 |
| | 1) 投与薬物は原薬の DMSO/CMC 懸濁液 | | | | |
| | 【亜急性】 | | | | |
| | 動物種 | 投与 期間 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 無毒性量 (mg/kg/日) |
| ラット ²⁾ | 1カ月 (qd) | 経口 | 30, 100, 1000 | 1000 | ・ 投薬に関連した変化 なし。 |
| イヌ ²⁾ | 1カ月 (qd) | 経口 | 30, 100, 1000 | 1000 | ・ 100 mg/kg/日以上で嘔 吐，軟便及び/又は下 痢が認められたが， 休薬後，回復。 |
| 2) 投与薬物は原薬のコーン油懸濁液 | | | | | |

| | | | | |
|-----|--|----------|------------|----|
| | <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象に実施された，海外臨床試験（NO25026試験）及び国内臨床試験（JO28178試験）の2試験において発現した副作用及び臨床検査値異常について下記の通りまとめる。 | | | |
| | 副作用・臨床検査値異常発現率 340/348例 = 97.7% | | | |
| 副作用 | 副作用の種類 | 例数 | 臨床検査値異常の種類 | 例数 |
| | 関節痛 | 172 | 血中 Al-P 増加 | 28 |
| | 脱毛症 | 160 | 血中ビリルビン増加 | 23 |
| | 光線過敏性反応 | 135 | 体重減少 | 22 |
| | 発疹 | 131 | ALT（GPT）増加 | 20 |
| | 疲労 | 124 | AST（GOT）増加 | 20 |
| | | 等 | | 等 |
| | 会社 | 中外製薬株式会社 | | |

ゼルボラフ錠240 mg (ベムラフェニブ)

[BRAF^{V600}遺伝子変異を有する悪性黒色腫]

第1部 (モジュール1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

中外製薬株式会社

第3部（モジュール3）品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（ベムラフェニブ，ロシュ）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 （国内／海外） | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|----------------------------|------|----------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.S.1 一般情報（ベムラフェニブ，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.1.1 | ロシュ社 | 名称（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.2 | ロシュ社 | 構造（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.1.3 | ロシュ社 | 一般特性（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2 製造（ベムラフェニブ，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.2.1 | ロシュ社 | 製造業者（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.2 | ロシュ社 | 製造方法及びプロセス・コントロール（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.3 | ロシュ社 | 原材料の管理（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.4 | ロシュ社 | 重要工程及び重要中間体の管理（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.5 | ロシュ社 | プロセス・バリデーション／プロセス評価（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.2.6 | ロシュ社 | 製造工程の開発の経緯（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3 特性（ベムラフェニブ，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.3.1 | ロシュ社 | 構造その他の特性の解明（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.3.2 | ロシュ社 | 不純物（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4 原薬の管理（ベムラフェニブ，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.4.1 | ロシュ社 | 規格及び試験方法（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（ベムラフェニブ，ロシュ）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|--------------------------------|------|---------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.S.4.2 | ロシュ社 | 試験方法（分析方法）（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | ロシュ社 | 試験方法（分析方法）のバリデーション（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.4 | ロシュ社 | ロット分析（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5 | ロシュ社 | 規格及び試験方法の妥当性（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.5 標準品又は標準物質（ベムラフェニブ，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.5 | ロシュ社 | 標準品又は標準物質（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.6 容器及び施栓系（ベムラフェニブ，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.6 | ロシュ社 | 容器及び施栓系（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7 安定性（ベムラフェニブ，ロシュ） | | | | | |
| 3.2.S.7.1 | ロシュ社 | 安定性のまとめ及び結論（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.2 | ロシュ社 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3 | ロシュ社 | 安定性データ（ベムラフェニブ，ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ゼルボラフ錠240 mg）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|-------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.P.1 製剤及び処方（ゼルボラフ錠240 mg） | | | | | |
| 3.2.P.1 | ロシュ社，中外製薬 | 製剤及び処方（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外，国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2 製剤開発の経緯（ゼルボラフ錠240 mg） | | | | | |
| 3.2.P.2 | ロシュ社 | 製剤開発の経緯（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3 製造（ゼルボラフ錠240 mg） | | | | | |
| 3.2.P.3.1 | ロシュ社，中外製薬 | 製造者（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外，国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.2 | ロシュ社 | 製造処方（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.3 | ロシュ社，中外製薬 | 製造工程及びプロセス・コントロール（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外，国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.4 | ロシュ社 | 重要工程及び重要中間体の管理（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.3.5 | ロシュ社 | プロセス・バリデーション／プロセス評価（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4 添加剤の管理（ゼルボラフ錠240 mg） | | | | | |
| 3.2.P.4.1 | ロシュ社 | 規格及び試験方法（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.2 | ロシュ社 | 試験方法（分析方法）（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.3 | ロシュ社 | 試験方法（分析方法）のバリデーション（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.4 | ロシュ社 | 規格及び試験方法の妥当性（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.4.5 | ロシュ社 | ヒト又は動物起源の添加剤（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ゼルボラフ錠240 mg）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|---------------------------------|------|----------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.P.4.6 | 中外製薬 | 新規添加剤（ゼルボラフ錠240 mg） | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5 製剤の管理（ゼルボラフ錠240 mg） | | | | | |
| 3.2.P.5.1 | ロシュ社 | 規格及び試験方法（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.2 | ロシュ社 | 試験方法（分析方法）（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3 | ロシュ社 | 試験方法（分析方法）のバリデーション（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | ロシュ社 | ロット分析（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.5 | ロシュ社 | 不純物の特性（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.6 | ロシュ社 | 規格及び試験方法の妥当性（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.6 標準品又は標準物質（ゼルボラフ錠240 mg） | | | | | |
| 3.2.P.6 | ロシュ社 | 標準品又は標準物質（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7 容器及び施栓系（ゼルボラフ錠240 mg） | | | | | |
| 3.2.P.7 | ロシュ社 | 容器及び施栓系（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8 安定性（ゼルボラフ錠240 mg） | | | | | |
| 3.2.P.8.1 | ロシュ社 | 安定性のまとめ及び結論（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.2 | ロシュ社 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3 | ロシュ社 | 安定性データ（ゼルボラフ錠240 mg） | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|---|------|-----------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.A.1 製造施設及び設備（ゼルボラフ錠240 mg, ロシュ） | | | | | |
| 3.2.A.1 | ロシュ社 | 製造施設及び設備（ゼルボラフ錠240 mg, ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価（ゼルボラフ錠240 mg, ロシュ） | | | | | |
| 3.2.A.2 | ロシュ社 | 外来性感染性物質の安全性評価（ゼルボラフ錠240 mg, ロシュ） | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.A.3 添加剤 | | | | | |
| 3.2.A.3 | 中外製薬 | 添加剤 | 国内 | 社内資料 | 評価 |

3.2.R 各極の要求資料

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|----|-----|-----------------|---------|-------------|
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — |

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|----|-----|---------|---------------|
| 該当資料 なし | — | — | — | — |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|-------------------|-----------------------------|---|---------------------|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | | | |
| 4.2.1.1-1 | ■■■■■ | B-Raf kinase activity: effects of PLX4032 | ■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1041081) | 評価 |
| 4.2.1.1-2 | ■■■■■ | RO5185426: kinase selectivity profiling: effects of PLX4032 | ■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1041080) | 評価 |
| 4.2.1.1-3 | ■■■■■■■ | PLX4032: kinase selectivity profiling with the extended panel of kinases | ■■■年■■月～ ■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041139) | 評価 |
| 4.2.1.1-4 | ■■■ | RO5185426-000: biochemical kinase inhibition of BRAF proteins with varying amino acid substitutions for valine-600: effects of PLX4032. | ■■■年■■月～ ■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040741) | 評価 |
| 4.2.1.1-5 | ■■■■■ | Biochemical kinase inhibition of BRAF proteins with varying amino acid substitutions for valine-600: effects of PLX4032 (II) | ■■■年■■月～ ■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1042026) | 評価 |
| 4.2.1.1-6 | ■■■■■■■ | PLX4032 NovaScreen assay report | ■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1041083) | 評価 |
| 4.2.1.1-7 | ■■■■■■■■■ ■■■■■■■ et al. | RG7204 (PLX4032), a selective B-Raf ^{V600E} inhibitor, demonstrates potent anti-tumor activity in preclinical melanoma models | ■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1037755) | 評価 |
| 4.2.1.1-8 | ■■■■■ | Immunoassays of ERK phosphorylation in human cell lines | ■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1041082) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|-----------------|---|------------------|-----------------|------------------------------|-------------|
| 4.2.1.1-9 | ■■■■■ | Proliferation of human cell lines: effects of PLX4032 | ■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1041086) | 評価 |
| 4.2.1.1-10 | ■■■■■ | Preclinical investigation of acquired resistance mechanism using resistant cell lines and a xenograft model with acquired resistance to RO5185426 | ■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1042270) | 評価 |
| 4.2.1.1-11 | ■■■■■ et al. | Antitumor activity of BRAF inhibitor vemurafenib in preclinical models of BRAF-mutant colorectal cancer | ■■■年■■月 | 海外 | Cancer Res 2012;72:779-89 | 参考 |

4.2.1.2 副次的薬理試験

| | | | | | | |
|-----------|-------|--|---------------------|----|----------------------------|----|
| 4.2.1.2-1 | ■■■■■ | Effects of BRAF ^{V600E} inhibitors RG7204 (PLX4032, RO5185426) and RG7256 (PLX3603, RO5212054) monotherapy or combination with MEK inhibitor RO5068760 on A431 squamous cell carcinoma xenograft growth | ■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1037653) | 評価 |
| 4.2.1.2-2 | ■■■■■ | Evaluation of the effects of PLX4032, PLX3606, and PLX5215 in the A431 squamous cell carcinoma model, subcutaneously engrafted in athymic nude mice. | ■■■年■■月 ～■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1037110) | 評価 |
| 4.2.1.2-3 | ■■■■■ | Preclinical investigation in <i>in vitro</i> models of the potential role of mutated <i>HRAS</i> in development of cuSCC related to vemurafenib treatment | ■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1044765) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|----------------------|----|--|-------------|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | | | | | | |
| 4.2.1.3-1 | | RO5185426 (b-Raf inhibitor): Effects of PLX4032 on cloned hERG channels expressed in human embryonic kidney cells (WIL578008). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040807) | 評価 |
| 4.2.1.3-2 | | RO5185426 (b-Raf inhibitor): Effects of PLX4032 on action potentials in isolated canine cardiac purkinje fibers (WIL578011). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040810) | 評価 |
| 4.2.1.3-3 | | RO5185426 (b-Raf inhibitor): Cardiovascular assessment of orally administered PLX4032 in conscious radiotelemetry-implanted beagle dogs (WIL578013). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040811) | 評価 |
| 4.2.1.3-4 | | Respiratory assessment of orally administered RO5185426-002-003 (b-Raf inhibitor) to plethysmograph-restrained male sprague-dawley rats, (Roche Study No. 10124, WIL Research Study No. WIL-30030). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1026178) | 評価 |
| 4.2.1.3-5 | | RO5185426-002-003 (b-Raf inhibitor): The acute central nervous system pharmacological study of RO5185426-002-003 (b-Raf inhibitor) following oral administration in rats using a modified functional observation battery (WIL Study No. WIL-30031, Roche Study No. 10125). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1026179) | 評価 |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|---------------------------------|------------|---|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | | | | |
| 4.2.2.1-1 | ■■■■■ | Validation report for analysis of RO5185426 (PLX4032) in dog, rabbit and rat plasma (Covance Study 6131-602) | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040434) | 評価 |
| 4.2.2.2 吸収 | | | | | | |
| 4.2.2.2-1 | ■■■■■■■■■■ | RO5185426 (b-Raf inhibitor; PLX4032): Biopharmaceutics property profile for PLX-4032 | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1040857) | 参考 |
| 4.2.2.2-2 | ■■■■■■■■■■ | RO5185426 (b-Raf inhibitor; PLX4032): The pharmacokinetics of PLX4032 after a single intravenous dose in male Sprague-Dawley rats | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1040851) | 評価 |
| 4.2.2.2-3 | ■■■■■■■■■■ | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): The pharmacokinetics of PLX4032 after a single oral dose in male Sprague-Dawley rats | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1040876) | 評価 |
| 4.2.2.2-4 | ■■■■■■■■■■ | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single oral dosing of PLX4032 in male beagle dogs | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1040853) | 評価 |
| 4.2.2.2-5 (4.2.3.2-9と 同じ) | ■■■■■■■■■■ | 26-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study with RO5185426-007 (b-Raf inhibitor) in rats with a 13-week interim sacrifice and a 12-week recovery phase (Roche Reference No.10165; Covance 6131- 555) | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1025760) | 評価 |
| 4.2.2.2-6 (4.2.3.2-8と 同じ) | ■■■■■■■■■■ | 13-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study with RO5185426-007 (b-Raf inhibitor) in dogs with a 4-week recovery phase (Roche Reference No. 10164, Covance Study No. 6131-556) | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1025759) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|-----------------------------|-------|---|-------------------|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.2.3 分布 | | | | | | |
| 4.2.2.3-1 | ■■■■■ | RO5185426 (b-Raf inhibitor; Plexxikon): A four-day oral tissue distribution study in male Crl:LE rats (Study No.10137) | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1025573) | 評価 |
| 4.2.2.3-2 (5.3.2.1-1と同じ) | ■■■■■ | RO5185426: <i>In vitro</i> plasma protein binding, blood to plasma ratios and partitioning to red blood cells in human and various animal species (Study No.10798) | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1031038) | 評価 |
| 4.2.2.4 代謝 | | | | | | |
| 4.2.2.4-1 | ■■■■■ | RO5185426 (b-Raf kinase inhibitor; Plexxikon): <i>In vivo</i> metabolic profiles of RO5185426 in rat following po and iv administration from excretion balance study (Study No.11942) | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1041579) | 評価 |
| 4.2.2.4-2 | ■■■■■ | RO5185426: <i>In vivo</i> metabolic profiles of RO5185426 in rat and dog following po administration (Study No.11444) | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1037920) | 評価 |
| 4.2.2.4-3 (5.3.2.2-2と同じ) | ■■■■■ | RO5185426(PLX): <i>In vitro</i> metabolic profiles of RO5185426 in liver microsomes and hepatocytes (Study No.11014) | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1033024) | 評価 |
| 4.2.2.4-4 (5.3.2.2-5と同じ) | ■■■■■ | Evaluation of RO5185426 for <i>in vitro</i> induction of cytochrome P450s and transporters in primary human hepatocytes (Study No.10422) | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1027875) | 評価 |
| 4.2.2.4-5 (5.3.2.2-6と同じ) | ■■■■■ | RO5185426 (b-Raf inhibitor; PLX4032): PXR/SXR and AhR activation in the stable cell lines DPX2 and CYP1A2-DRE, respectively | ■■■■年■■月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1040871) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------------------|----|---|--------------|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.2.4-6 (5.3.2.2-4と同じ) | | RO5185426-000 [b-Raf inhibitor]: Evaluation of the cytochrome P450 inhibition (Study No.10321) and time-dependent inactivation of CYP3A4/5 by RO5185426-000 using human liver microsomal incubations (Study No.10446) | 月 月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1028057) | 評価 |
| 4.2.2.4-7 (5.3.2.2-7と同じ) | | Inhibition effect of RO5185426 [BRAf(2)], on cytochrome P450 2A6, 2B6, 2C8 and 2E1 -specific activities of human liver microsomes | 年 月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1047985) | 評価 |
| 4.2.2.4-8 (5.3.2.2-8と同じ) | | RO5185426 [BRAf(1)]: Exploratory evaluation of the cytochrome 1A2 inhibition by RO518426-000-003 in human liver microsomes - Amended version of original report dated February 15, 2011 | 年 月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1041725) | 評価 |
| 4.2.2.5 排泄 | | | | | | |
| 4.2.2.5-1 (4.2.2.3-1と同じ) | | RO5185426 (b-Raf inhibitor; PLX4032): A four-day oral tissue distribution study in male Crl:LE rats (Study No.10137) | 年 月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1025573) | 評価 |
| 4.2.2.5-2 | | RO5185426 (b-Raf kinase inhibitor; Plexxikon): One-day excretion balance of radioactivity following single intravenous and oral administration of [¹⁴ C]-RO5185426 to fed male rats with implanted bile duct catheters (Study No.11835) | 年 月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1041565) | 評価 |
| 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） | | | | | | |
| 4.2.2.6-1 (5.3.2.2-9と同じ) | | RO5185426 (b-Raf1): Evaluation of the interaction between RO5185426 and P-glycoprotein (Pgp) and organic anion transporting polypeptide (OATP) transporters (Study No.11707) | 年 月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1041536) | 評価 |
| 4.2.2.6-2 (5.3.2.2-10と同じ) | | <i>In vitro</i> interaction studies of RO5185426 with human MRP2 (ABCC2), BCRP (ABCG2) and BSEP (ABCB11/sPgp) ABC (efflux) transporters | 年 月 (報告書) | 海外 | 社内資料 (Study No.1052335) | 評価 |

4.2.2 藥物動態試驗

ゼルボラフ 1.12 添付資料一覧 Page 14

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|----|---|-------------|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.1-1 | | RO5185426 (b-Raf inhibitor): Single dose oral and IV tolerability study of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-05120). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040813) | 参考 |
| 4.2.3.1-2 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-06033). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041524) | 参考 |
| 4.2.3.1-3 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-06034). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041525) | 参考 |
| 4.2.3.1-4 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-06035). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041526) | 参考 |
| 4.2.3.1-5 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-06036). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041527) | 参考 |
| 4.2.3.1-6 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-06037). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041528) | 参考 |
| 4.2.3.1-7 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-06038). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041529) | 参考 |
| 4.2.3.1-8 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male beagle dog (GT-06039). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041530) | 参考 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|----|--|-------------|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.3.1-9 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male beagle dog (GT-06040). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041531) | 参考 |
| 4.2.3.1-10 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-06043). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041532) | 参考 |
| 4.2.3.1-11 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male CD1 mouse (GT-06049). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041533) | 参考 |
| 4.2.3.1-12 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Single dose oral tolerability study of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-06139). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041534) | 参考 |
| 4.2.3.1-13 | | RO5185426 (b-Raf inhibitor): A single ascending-dose and 4-day repeated-dose toxicity study of PLX4032 in beagle dogs (WIL578001). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040814) | 参考 |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.2-1 | | RO5185426 (b-Raf inhibitor): 13 day toxicity study with toxicokinetics of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-05132). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040815) | 参考 |
| 4.2.3.2-2 | | RO5185426 (b-Raf inhibitor): Repeated dose toxicokinetics of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-06019). | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040816) | 参考 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|------------|---|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.3.2-3 | ██████████ | RO5185426 (b-Raf inhibitor): Multiple dose 4 day oral tolerability and PK study of PLX4032 in the male beagle dog (GT-06041). | ████年██月～ ████年██月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040817) | 参考 |
| 4.2.3.2-4 | ██████████ | RO5185426 (b-Raf inhibitor): Repeat dose 4 day oral tolerability study of PLX4032 in the male sprague-dawley rat (GT-06042). | ████年██月～ ████年██月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040818) | 参考 |
| 4.2.3.2-5 | ██████████ | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Repeat 4-day dose oral tolerability study of PLX4032 in the male CD1 mouse (GT-06065). | ████年██月～ ████年██月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1041535) | 参考 |
| 4.2.3.2-6 | ██████████ | RO5185426 (b-Raf inhibitor): A 28-day oral (gavage) toxicity study of PLX4032 with a 14-day recovery period in beagle dogs (WIL578003). | ████年██月～ ████年██月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040819) | 評価 |
| 4.2.3.2-7 | ██████████ | RO5185426 (b-Raf inhibitor): A 28-day oral (gavage) toxicity study of PLX4032 with a 14-day recovery period in sprague dawley rats (WIL578004). | ████年██月～ ████年██月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040820) | 評価 |
| 4.2.3.2-8 | ██████████ | 13-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study with RO5185426-007 (b-Raf inhibitor) in dogs with a 4-week recovery phase (Roche Reference No. 10164, Covance Study No. 6131-556). | ████年██月～ ████年██月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1025759) | 評価 |
| 4.2.3.2-9 | ██████████ | 26-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study with RO5185426-007 (b-Raf inhibitor) in rats with a 13-week interim sacrifice and a 12-week recovery phase (Roche Reference No.10165; Covance 6131-555). | ████年██月～ ████年██月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1025760) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------------------|-------|--|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.3.2-10 | ■■■■■ | 39-week oral gavage chronic toxicity and toxicokinetic study with RO5185426-006 in dogs with an 8-week recovery phase (Covance Study No. 8203050; Roche Reference No. 11025). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1033163) | 評価 |
| 4.2.3.2-11 | ■■■■■ | Pathology Report for Covance Study No. 8203050, Roche Reference No. 11025 (Amended version of the original report dated March 5, 2010) [39-Week Oral Gavage Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with RO5185426-006 in Dogs with an 8-Week Recovery Phase (Covance Study No. 8203050, Roche Reference No. 11025) Amended version of the original report dated March 5, 2010] | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.11025) | 評価 |
| 4.2.3.2-12 | ■■■■■ | 13-Week oral gavage toxicity and toxicokinetic study with RO5185426-006 in dogs with a 4-week interim sacrifice and a 4-week recovery phase (Covance Study No. 8217797; Roche Reference No. 11260). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1032862) | 評価 |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.3.1 <i>In Virto</i> 試験 | | | | | | |
| 4.2.3.3.1-1 | ■■■■■ | RO5185426 (b-Raf inhibitor): In vitro mammalian chromosome aberration test (AB29FU.341.BTL). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040821) | 評価 |
| 4.2.3.3.1-2 | ■■■■■ | RO5185426 (b-Raf inhibitor): Bacterial reverse mutation assay (AB29FU.503.BTL). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1040822) | 評価 |
| 4.2.3.3.1-3 | ■■■■■ | RO5185426: Bacterial reverse mutation test Ames test), (Study No. 2235M07). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1026775) | 評価 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|---------------------------------|-------|--|--|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験 | | | | | | |
| 4.2.3.3.2-1 | ■■■■■ | Rat bone marrow erythrocytes micronucleus test following a single oral administration of RO5185426-004 (BioReliance Study No. AC04VW.125.BTL, Roche No. 10263). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 (Amended: ■■■■ 年■■月) | 海外 | 社内資料 (Study No.1026332) | 評価 |
| 4.2.3.4 がん原性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.4.1 長期がん原性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.4.3 その他の試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 | | | | | | |
| 4.2.3.5.2-1 | ■■■■■ | RO5185426 (b-Raf inhibitor): A dose range-finding and toxicokinetic study of the effects of RO5185426 on embryo/fetal development in rats (WIL Study No. WIL-30033, Roche Reference No. 10217). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1026029) | 参考 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|-------------------------------------|-------|---|-----------------------|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.3.5.2-2 | ■■■■■ | RO5185426 (b-Raf inhibitor): A dose range-finding and toxicokinetic study of the effects of RO5185426 on embryo/fetal development in rabbits (WIL Study No. WIL-30034, Roche Reference No. 10219). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1026033) | 参考 |
| 4.2.3.5.2-3 | ■■■■■ | RO5185426 (b-Raf inhibitor): An oral (gavage) and toxicokinetic study of the effects of RO5185426 on embryo/fetal development in rats (WIL Study No. WIL-30045, Roche Reference No.10482). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1028543) | 評価 |
| 4.2.3.5.2-4 | ■■■■■ | RO5185426 (b-Raf inhibitor): An oral (gavage) toxicokinetic study of the effects of RO5185426 on embryo/fetal development in rabbits (WIL Study No. WIL-30046, Roche Reference No.10483). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1028544) | 評価 |
| 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.6 局所刺激性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|-------------------------|----|-----|------|-----------------|---------|-------------|
| 4.2.3.7 その他の毒性試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.4 依存性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|------------|--|--|-----------------|----------------------------|-------------|
| 4.2.3.7.7 その他の試験 | | | | | | |
| 4.2.3.7.7-1 | ■■■■■ | RO5185426-000 (PLX4032): Phototoxicity study in vitro (Study Plan No. 1020S08, Non-GLP). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1030720) | 参考 |
| 4.2.3.7.7-2 | ■■■■■ | RO5185426 & RO5212054 (raf Plexxicon): An in vitro dog, rat and human hemotoxicity study of RO5185426 & RO5212054 (HemoGenix Study No. HG-Roche-05, Roche Reference No. 11278). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 (Amended: ■■■■ 年■■月) | 海外 | 社内資料 (Study No.1036231) | 参考 |
| 4.2.3.7.7-3 | ■■■■■■■■■■ | RO5185426-007: Determination of systemic phototoxicity in the hairless rat (Study No. C51293). | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 (Study No.1032674) | 参考 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|--|---|------------------|
| 4.3-1 | Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. | Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. | N Engl J Med 2010;363:809-19 | 2.4-1 2.6.2-7 |
| 4.3-2 | Halaban R, Zhang W, Bacchiocchi A, Cheng E, Parisi F, Ariyan S, et al. | PLX4032, a selective BRAF ^{V600E} kinase inhibitor, activates the ERK pathway and enhances cell migration and proliferation of BRAF ^{WT} melanoma cells. | Pigment Cell Melanoma Res 2010;23:190-200 | 2.4-2 |
| 4.3-3 | Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. | RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. | Nature 2010;464:427-30 | 2.4-3 2.6.2-3 |
| 4.3-4 | Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. | RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. | Nature 2010;464:431-5 | 2.4-4 2.6.2-2 |
| 4.3-5 | Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, Nourry A, Niculescu-Duvas I, Dhomen N, et al. | Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. | Cell 2010;140:209-21 | 2.4-5 2.6.2-1 |
| 4.3-6 | Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, Jonasch E, Hwu P, Tannir NM. | Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. | Clin Genitourin Cancer 2009;7:20-3 | 2.4-6 |
| 4.3-7 | Smith KJ, Haley H, Hamza S, Skelton HG. | Eruptive keratoacanthoma-type squamous cell carcinomas in patients taking sorafenib for the treatment of solid tumors. | Dermatol Surg 2009;35:1766-70 | 2.4-7 |
| 4.3-8 | Marquez CB, Smithberger EE, Bair SM, Wenham RM, Fenske NA, Glass LF, et al. | Multiple keratoacanthomas arising in the setting of sorafenib therapy: novel chemoprophylaxis with bexarotene. | Cancer Control 2009;16:66-9 | 2.4-8 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|--|---|--|---------------|
| 4.3-9 | Kefford R, Arkenau H, Brown MP, Millward M, Infante JR, Long GV, et al. | Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors. | J Clin Oncol 2010;28:15s (suppl; abstr 8503) | 2.4-9 |
| 4.3-10 | Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV. | Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. | Lancet Oncol 2013;14:e11-18 | 2.4-10 |
| 4.3-11 | Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, Prieto VG, Robert C, Schadendorf D, et al. | Analysis of dermatologic events in vemurafenib-treated patients with melanoma. | Oncologist 2013;18:314-22 | 2.4-11 |
| 4.3-12 | Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, Sawai A, Gets G, Basso A, et al. | BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. | Nature 2006;439:358-62 | 2.6.1-1 |
| 4.3-13 | Bollag G, Hirth P, Tsai J, Zhang J, Ibrahim PN, Cho H, et al. | Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. | Nature 2010;467:596-9 | 2.6.1-2 |
| 4.3-14 | Montagut C, Sharma SV, Shioda T, McDermott U, Ulman M, Ulkus LE, et al. | Elevated CRAF as a potential mechanism of acquired resistance to BRAF inhibition in melanoma. | Cancer Res 2008;68:4853-61 | 2.6.2-4 |
| 4.3-15 | Gowrishankar K, Carlino MS, Rizos H. | Acquired resistance to targeted MAPK inhibition in melanoma. | In: Melanoma-from early detection to treatment. INTECH 2013;Chapter 7:197-218. | 2.6.2-5 |
| 4.3-16 | Lee JT, Li L, Brafford PA, van den Eijnden M, Halloran MB, Sproesser K, et al. | PLX4032, a potent inhibitor of the B-Raf V600E oncogene, selectively inhibits V600E-positive melanomas. | Pigment Cell Melanoma Res 2010;23:820-7 | 2.6.2-6 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|--|---|-------------------|
| 4.3-17 | Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. | RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. | N Engl J Med 2012;366:207-15. | 2.6.2-8 |
| 4.3-18 | 日本医薬品添加剤協会 編. | ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート | 医薬品添加物事典 2007. 第1版. 東京: 株式会社薬事日報社: 2007: 223-4. | 2.4-12 2.6.6-1 |
| 4.3-19 | Hoshi N, Yano H, Hirashima K, Kitagawa H, Fukuda Y. | Toxicological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate -Acute toxicity in rats and rabbits, and subchronic and chronic toxicities in rats-. | J Toxicol Sci 1985; 10 Suppl II: 147-85. | 2.4-13 2.6.6-2 |
| 4.3-20 | 嶋田佐和子. | Sample No. Qの細菌を用いる復帰突然変異試験(スクリーニング). | 信越化学工業株式会社 社内資料 2005. | 2.4-19 2.6.6-3 |
| 4.3-21 | Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, et al. | Studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate on fertility in rats. | J Toxicol Sci 1985; 10 Suppl II: 187-201. | 2.4-14 2.6.6-4 |
| 4.3-22 | Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, et al. | Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rats. | J Toxicol Sci 1985; 10 Suppl II: 203-26. | 2.4-15 2.6.6-5 |
| 4.3-23 | Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, et al. | Teratological study of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rabbits. | J Toxicol Sci 1985; 10 Suppl II: 227-34. | 2.4-16 2.6.6-6 |
| 4.3-24 | Cappon GD, Fleeman TL, Rocca MS, Cook JC, Hurtt ME. | Embryo/fetal development studies with hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) in rats and rabbits. | Birth Defects Res (Part B) 2003; 68, 421-7. | 2.4-17 2.6.6-7 |

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|--|---|-------------------|
| 4.3-25 | Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, et al. | Effects on offspring induced by oral administration of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate to the female rats in peri-and post-natal periods. | J Toxicol Sci 1985; 10 Suppl II: 235-55. | 2.4-18 2.6.6-8 |
| 4.3-26 | Aiba T, Yoshinaga M, Ishida K, Takehara Y, Hashimoto Y. | Intestinal expression and metabolic activity of the CYP3A subfamily in female rats. | Biol Pharm Bull 2005;28:311-5 | 2.6.4-1 |
| 4.3-27 | US Environmental Protection Agency. | Reregistration Eligibility Decision (RED).Dichlobenil. | Report number EPA-738- R-98-003. 1998 | 2.6.6-9 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

| CTD No.- 資料番号 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|----------|------|-----------------|---------|-------------|
| 5.2 | 全臨床試験一覧表 | — | — | 社内資料 | — |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|---|-------|---|---------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.1.2-1 | ■■■■■ | Clinical Study Report A randomized, open-label, three-period cross-over study to investigate the relative bioavailability and pharmacokinetics of PLX4032 in two formulations vs. a reference phase 1 formulation in healthy volunteers | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.1.3 <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | | |
| 5.3.1.4-1 | ■■■■■ | Validation Report for Analysis of RO5185426 (PLX4032) in Human Plasma | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.1.4-2 | ■■■■■ | Validation Report for Analysis of RO5185426 (PLX4032) in Human Plasma | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.2.1-1 | ■■■■■ | RO5185426: In Vitro Plasma Protein Binding, Blood to Plasma Ratios and Partitioning to Red Blood Cells in Human and Various Animal Species (Study No. 10798). | ■■■■年■■月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|--------------------------|----|---|----------------------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.2.2-1 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): Stability and Identification of Metabolites of PLX4032 and PLX4720 in Human, Monkey, Dog, Rat and Mouse Hepatocytes | 年 月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-2 | | RO5185426 (PLX): In Vitro Metabolic Profiles of RO5185426 in Liver Microsomes and Hepatocytes (Study No. 11014) | 年 月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-3 | | RO5185426: In vivo Metabolic Profiles of RO5185426 in Human Plasma for the Phase II Study NP22657 (Study No.11935) | 年 月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-4 | | RO5185426-000 [B-Raf Inhibitor]: Evaluation of the Cytochrome P450 Inhibition (Study No. 10321) and Time-Dependent Inactivation of CYP3A4/5 by RO5185426-000 Using Human Liver Microsomal Incubations (Study No. 10446) | 年 月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-5 | | Evaluation of RO5185426 for <i>in vitro</i> Induction of Cytochrome P450s and Transporters in Primary Human Hepatocytes (Study No. 10422). | 年 月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-6 | | RO5185426 (b-Raf Inhibitor; PLX4032): PXR/SXR and AhR Activation In The Stable Cell Lines DPX2 And CYP1A2-DRE,Respectively | 年 月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-7 | | Inhibition Effect of RO5185426 [BRAF(2)], on Cytochrome P450 2A6, 2B6, 2C8 and 2E1 -Specific Activities of Human Liver Microsomes. | 年 月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|---------------------------------|----|--|----------------------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.2.2-8 | | RO5185426 [BRAF(1)]: Exploratory Evaluation of the Cytochrome 1A2 Inhibition by RO5185426-000-003 in Human Liver Microsomes - Amended Version of the Original Report Dated February 15, 2011 | 年 月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-9 | | RO5185426 (B-Raf1): Evaluation of the Interaction between RO5185426 and P-glycoprotein (Pgp) and Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) Transporters (Study No.11707) | 年 月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-10 | | In vitro Interaction Studies of RO5185426 with human MRP2 (ABCC2), BCRP (ABCG2) and BSEP (ABCB11/sPgp) ABC (efflux) Transporters | 年 月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.2-1 | | Clinical Study Report - PLX06-02. A study to assess safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PLX4032 in Patients with Solid Tumors. Report No. 1038570. April 2011. | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|----|---|--|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.3.2-2 | | Clinical Study Report NP25158 - A Phase I, open-label, excretion balance, pharmacokinetic and metabolism study after a single oral dose of ¹⁴ C-labeled RO5185426 in previously treated and untreated patients with metastatic melanoma. Report No. 1040415. April 2011. | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.2-3 | | Clinical Study Report NP25163 - A Phase I, randomized, open-label, multi-center, multiple dose study to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO5185426 administered as 240 mg tablets to previously treated BRAF V600E positive metastatic melanoma patients. Report No. 1040413. April, 2011. | 年 月～ 年 月 | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.2-4 | | Clinical Study Report Erratum – NP25158 – A Phase I, open-label, excretion balance, pharmacokinetic and metabolism study after a single oral dose of ¹⁴ C-labeled RO5185426 in previously treated and untreated patients with metastatic melanoma / Report No. 1058046, December 2013. | 年 月～ 年 月 (年 月 final CSR, 年 Erratum) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.2-5 | | Final Clinical Study Report – NP25163 – A Phase I, randomized, open-label, multi-center, multiple dose study to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO5185426 administered as 240 mg tablets to previously treated BRAF V600E positive metastatic melanoma patients / Report No. 1058924 / February 2014 | 年 月～ 年 月 (年 月 final CSR) | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|-----------------------------------|-------|--|-------------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.4-1 | ■■■■■ | Clinical Study Report - NP22676 - A Phase I, Multicenter, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetic Interaction of RO5185426 with a “Cocktail” of Five Probe Drugs for CYP450 Dependent Metabolism in Patients with Previously Treated and Untreated Metastatic Melanoma. Roche Research Report 1042837 | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 (データカットオフ) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.4-2 | ■■■■■ | Clinical Study Report - Clinical Study Report - NP25396 - A Phase I, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Two-Period, Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of RO5185426, Followed by Administration of 960 mg RO5185426 Twice Daily to BRAF ^{V600E} Positive Metastatic Melanoma Patients. Report No. 1048325, May 2012 | ■■■■年■■月～ ■■■■年■■月 (データカットオフ) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.3.5-1 | ■■■■■ | Population Pharmacokinetic Analysis and Exposure-Safety and Efficacy Analyses of Vemurafenib of NP25163, NP22657, and NO25026 | ■■■■年■■月 (Report Date) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|--------------------------------|----|-----|------|-----------------|---------|-------------|
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |
| 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 | | | | | | |
| 該当資料 なし | — | — | — | — | — | — |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------------------|----|---|------------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.1-1 | | Clinical Study Report - NO25026 -BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients With Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or Dacarbazine. Research Report Number 1039652. April, 2011 | 2010年1月～ 2010年12月 (データカットオフ) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.1-2 | | CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM NUMBER 1052726: Clinical Study Report – NO25026 –BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or DTIC. Safety Update | 2010年1月～ 2012年2月 (データカットオフ) | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.5.1-3 | | RESEARCH REPORT NUMBER 1050908: Clinical Study Report Addendum No. 2 – NO25026 –BRIM 3: A Randomized, Openlabel, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients With Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or Dacarbazine. Research Report Number 1050908, June 2012 Safety and Efficacy in Patients with BRAF non-V600E Mutation Positive Disease | 2010年1月～ 年 月 (データカットオフ) | 海外 | 社内資料 | 参考 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|----|--|-----------------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.5.1-4 | | Clinical Study Report Update – NO25026 –BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or Dacarbazine. Overall Survival Update. Research Report Number 1055972. May 2013 | 2010年1月～ 年 月 (データカットオフ) | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.2-1 | | Clinical Study Report - NP22657: An Open-Label, Multi-Center, Phase II Study of Continuous Oral Dosing of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma. Report No. 1038633. | 2009年9月～ 年 月 (データカットオフ) | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.2-2 | | Exploratory Biomarker Report - NP22657: Exploratory Molecular Analyses to Investigate Pharmacodynamic Effects, Intrinsic and Acquired Resistance to Vemurafenib and Factors Associated with Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinomas Research Report Number 1052788, August 2012 | 2009年9月～ 年 月 (データ カットオフ) | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.5.2-3 | | vemurafenibのBRAF ^{V600} 遺伝子変異を有する治癒切除不能・再発メラノーマ患者を対象とした第I/II相臨床試験 | 2012年9月 日～ 年 月 日 (データカットオフ) | 国内 | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|----------------------------|--------|--|-----------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.3-1 | ■■■■■ | 統合解析及び「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係るCTDのフォーマットについて」 対応用解析 | — | 国内 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.5.3-2 | ■■■■■ | 薬物動態解析報告書（CTD統合解析） | — | 国内 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.5.4 その他の試験報告書 | | | | | | |
| 5.3.5.4-1 | Roche社 | Molecular Characterization of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Collected in RO5185426 Clinical Studies Interim Results from Studies NP22657 and PLX06- 02 | — | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 | | | | | | |
| 5.3.6-1 | ■■■■■ | Periodic Safety Update Report 1053850 | ■■■■年■■月■■日～ ■■■■年■■月■■日 | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.6-2 | ■■■■■ | 市販後データ対応用解析 | — | 国内 | 社内資料 | 参考 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------------|----|-------------------------|------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 | | | | | | |
| 5.3.7.1 症例一覧表 | | | | | | |
| 5.3.7.1-1 | — | 症例一覧表（PLX102-01P試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.1-2 | — | 症例一覧表（PLX06-02試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.1-3 | — | 症例一覧表（NP25158試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.1-4 | — | 症例一覧表（NP25163試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.1-5 | — | 症例一覧表（NP22676試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.1-6 | — | 症例一覧表（NP25396試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.1-7 | — | 症例一覧表（NO25026試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.1-8 | — | 症例一覧表（NP22657試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.1-9 | — | 症例一覧表（JO28178試験） | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2 有害事象を発現した症例一覧表 | | | | | | |
| 5.3.7.2-1 | — | 有害事象症例一覧表（PLX102-01P試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-2 | — | 有害事象症例一覧表（PLX06-02試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-3 | — | 有害事象症例一覧表（NP25158試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-4 | — | 有害事象症例一覧表（NP25163試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-5 | — | 有害事象症例一覧表（NP22676試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-6 | — | 有害事象症例一覧表（NP25396試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-7 | — | 有害事象症例一覧表（NO25026試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-8 | — | 有害事象症例一覧表（NP22657試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.2-9 | — | 有害事象症例一覧表（JO28178試験） | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------------|----|------------------------------|------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表 | | | | | | |
| 5.3.7.3-1 | — | 重篤な有害事象症例一覧表（PLX102-01P試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3-2 | — | 重篤な有害事象症例一覧表（NP22676試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3-3 | — | 重篤な有害事象症例一覧表（NO25026試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3-4 | — | 重篤な有害事象症例一覧表（NP22657試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3-5 | — | 重篤な有害事象症例一覧表（JO28178試験） | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.3-6 | — | 海外の重篤な有害事象一覧 | — | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表 | | | | | | |
| 5.3.7.4-1 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表（PLX102-01P試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.4-2 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表（NP25163試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.4-3 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表（NP22676試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.4-4 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表（NO25026試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.4-5 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表（NP22657試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.4-6 | — | 臨床検査値異常変動症例一覧表（JO28178試験） | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施期間 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------------|----|----------------------|------|-----------------|---------|-------------|
| 5.3.7.5 臨床検査値の変動を示した図表 | | | | | | |
| 5.3.7.5-1 | — | 臨床検査値変動図（PLX06-02試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5-2 | — | 臨床検査値変動図（NP25158試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5-3 | — | 臨床検査値変動図（NP25163試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5-4 | — | 臨床検査値変動図（NP22676試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5-5 | — | 臨床検査値変動図（NO25026試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5-6 | — | 臨床検査値変動図（NP22657試験） | — | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.7.5-7 | — | 臨床検査値変動図（JO28178試験） | — | 国内 | 社内資料 | 評価 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|--|---|---------------|
| 5.4 参考文献 | | | | |
| 5.4-1 | 山崎直也 | 悪性黒色腫 | 外来癌化学療法 2012;3:93-101. | 2.5-1 |
| 5.4-2 | Miller AJ, Mihm MC Jr. | Melanoma. | N Engl J Med 2006; 355: 51-65. | 2.5-2 |
| 5.4-3 | 高田実 | メラノーマ研究の最新の進歩 | 信州医誌 2007; 55(1): 3-9. | 2.5-3 |
| 5.4-4 | Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. | GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide | IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr , accessed on 29/Jan./2014. | 2.5-4 |
| 5.4-5 | 日本皮膚悪性腫瘍学会 編 | 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン2007 | http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skinancer/index.html | 2.5-5 |
| 5.4-6 | 並川健二郎 | メラノーマの診療ガイドライン: 概要と改訂のポイントー新規薬物療法を中心にー | Jpn Cancer Chemother 2012;39(4):533-7. | 2.5-6 |
| 5.4-7 | National Comprehensive Cancer Network. | NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Melanoma Version 2. 2014 | http://www.nccn.com | 2.5-7 |
| 5.4-8 | Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G | ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. | Ann Oncol. 2012; Suppl 7: vii86-91. | 2.5-8 |
| 5.4-9 | Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. | Mutations of the BRAF gene in human cancer. | Nature 2002; 417:949-54. | 2.5-9 |
| 5.4-10 | Fransén K, Klintonäs M, Osterström A, Dimberg J, Monstein HJ, Söderkvist P. | Mutation analysis of the BRAF, ARAF and RAF-1 genes in human colorectal adenocarcinomas. | Carcinogenesis 2004; 25:527-33. | 2.5-10 |

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 掲載誌・その他 | 引用 CTD No. |
|------------------|---|--|--|---------------|
| 5.4-11 | Garnett MJ and Marais R. | Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. | Cancer Cell 2004;6:313-9. | 2.5-11 |
| 5.4-12 | Libra M, Malaponte G, Navolanic PM, Gangemi P, Bevelacqua V, Proietti L, et al. | Analysis of BRAF mutation in primary and metastatic melanoma. | Cell Cycle 2005; 4:1382-4. | 2.5-12 |
| 5.4-13 | McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, et al. | Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. | Biochim Biophys Acta 2007; 1773:1263-84. | 2.5-13 |
| 5.4-14 | Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, et al. | Distinct sets of genetic alterations in melanoma. | N Engl J Med. 2005; 353: 2135-47. | 2.5-14 |
| 5.4-15 | John McNamara | IDE G080126 Supplementary Report | 社内資料 | 2.7.1-1 |

提出すべき資料がない項目リスト

| | |
|----------------------|---------------------------------------|
| 第3部（モジュール3）：品質に関する文書 | |
| 3.2.R | 各極の要求資料 |
| 3.3 | 参考文献 |
| 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 | |
| 4.2.1 | 薬理試験 |
| 4.2.1.4 | 薬力学的薬物相互作用試験 |
| 4.2.3 | 毒性試験 |
| 4.2.3.4 | がん原性試験 |
| 4.2.3.5 | 生殖発生毒性試験 |
| 4.2.3.5.1 | 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 |
| 4.2.3.5.3 | 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 |
| 4.2.3.5.4 | 新生児を用いた試験 |
| 4.2.3.6 | 局所刺激性試験 |
| 4.2.3.7 | その他の毒性試験 |
| 4.2.3.7.1 | 抗原性試験 |
| 4.2.3.7.2 | 免疫毒性試験 |
| 4.2.3.7.3 | 毒性発現の機序に関する試験 |
| 4.2.3.7.4 | 依存性試験 |
| 4.2.3.7.5 | 代謝物の毒性試験 |
| 4.2.3.7.6 | 不純物の毒性試験 |
| 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 | |
| 5.3.1 | 生物薬剤学試験報告書 |
| 5.3.1.1 | バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 |
| 5.3.1.3 | <i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書 |
| 5.3.2 | ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 |
| 5.3.2.3 | 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 |
| 5.3.3 | 臨床薬物動態（PK）試験報告書 |
| 5.3.3.1 | 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 |
| 5.3.3.3 | 内因性要因を検討したPK試験報告書 |
| 5.3.4 | 臨床薬力学（PD）試験報告書 |
| 5.3.4.1 | 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 |
| 5.3.4.2 | 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 |