

**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2部 (モジュール2) : CTD の概要 (サマリー)

2.2 緒言

中外製薬株式会社

目次

	<u>頁</u>
2.2 緒言	3

2.2 緒言

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 $BRAF$ ($BRAF^{V600}$) 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。

$BRAF$ 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。

本剤は $BRAF^{V600}$ 変異キナーゼを強力かつ選択的に阻害することにより、 $BRAF^{V600}$ の下流に位置する MEK 及び ERK を阻害する。

非臨床試験において、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。

$BRAF^{V600}$ 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、対照群であるダカルバジン投与群に比べて、本剤群では全生存期間及び無増悪生存期間が有意に延長し、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。

欧米等では、海外で実施された臨床試験の成績に基づき、 $BRAF^{V600}$ 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申請が行われ、70カ国以上で承認されている。本邦でも、極めて悪性度が高く、有効な治療法が存在しない悪性黒色腫の患者の予後に、本剤が大きく貢献すると考え、 $BRAF^{V600}$ 遺伝子変異を有する悪性黒色腫について承認申請を行うこととした。

申請品目	ゼルボラフ錠240 mg
申請区分	(1) 新有効成分含有医薬品
効能・効果	$BRAF^{V600}$ 遺伝子変異を有する悪性黒色腫
用法・用量	通常、成人にはベムラフェニブとして1回960 mg を1日2回経口投与する。
特記事項	希少疾病用医薬品（予定される効能又は効果「 $BRAF^{V600}$ 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」）