

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-156
	成分名 (一般名)	ベムラフェニブ
	販売名	ゼルボラフ錠 240mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☐ あり ☐ なし
		☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	<i>BRAF</i> V600 変異を有するエルドハイム・チェスター病 (Erdheim-Chester disease: ECD)
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	ベムラフェニブとして 1 回 960mg を 1 日 2 回経口投与する。
	備 考	(特記事項等) 原病増悪や許容できない副作用出現までは継続。添付文書に記載のある副作用に関する減量・休薬基準に従う。
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	推定対象患者数：約 9～26 人(年間) ＜推定方法＞ メディカルデータビジョン社の診療データ（以下，MDV 社データ），ならびに国内外の研究報告・文献の記載内容より，下記の 2 種の方法にて本剤の投与対象患者推計を行った。 (1) MDV 社データに基づく患者推計 MDV 社データ分析によると 2020 年 10 月-2021 年 9 月の 1 年間においてエルドハイム・チェスター病の傷病名にて治療を受けた患者数は 19 人であった。 その上で，文献（要望-14）より <i>BRAF</i> 遺伝子変異検査実施率を全患者数の 90%，<i>BRAF</i> 遺伝子変異陽性率 50%と推計し，<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する患者を 9 人と推計した。 (2) 国内調査研究に基づく患者推計 国内の「Erdheim-Chester 病に関する調査研究」（企業-1）によると 2011 年-2014 年（4 年間）の新規診断報告患者数が 23 例と報告されており，年間の新規診断数を 4 で除して，約 5.7 人と推計した。また，患者の median OS を文献（企業-2）より 10 年と推計し，有病患者数を約 57 人と推計した。これに(1)と同様の検査実施率，<i>BRAF</i> 遺伝子陽性率を適用し，<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する患者を約 26 人と推計した。 よって，本剤の治療対象患者は約 9～26 人と推計した。
現在の国内の開発状況	☐現在開発中 ☐治験実施中 ☐承認審査中) ☒現在開発していない ☐承認済み ☐国内開発中止 ☒国内開発なし) (特記事項等)

企業としての開発の意思	□あり ■なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) ベムラフェニブのエルドハイム・チェスター病（以下、ECD）に対し、教科書・ガイドライン等において推奨薬剤の一つとして記載されているものの、米国においてのみ承認されている。現在までの報告では、CT 及び PET-CT 検査による腫瘍縮小効果に限定されること、本疾患は希少疾患であり、世界的に大規模な検討・比較試験がなく、長期予後への影響が明らかでないことを踏まえ、そのエビデンス・レベルは高くないと考えられる。更に、希少疾病用医薬品の該当性に記載のとおり、<i>BRAF</i> V600 遺伝子変異を有する ECD について推定される年間有病者数は9-26例程度となり、非常に希少な疾患である。そのため、本邦での ECD に対するベムラフェニブの前向き臨床試験の実施は、極めて困難と考えられる。
--------------------	--

「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 ☐ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☒イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 要望書の通り、ECD は異常増殖した組織球細胞が骨、中枢神経、心血管、肺等に浸潤する腫瘍性の疾患である。発症症状は多岐に渡り、認知障害、脳神経麻痺など不可逆的な状態や骨痛、倦怠感、頭痛など著しい QOL 低下を引き起こすことが知られており、イに分類した。 2. 医療上の有用性 ☐ア 既存の療法が国内にない ☐イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ☐ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる ☒エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 要望書の通り、海外第二相試験（VE-BASKET study）成績（要望-5）、NCCN 診療ガイドライン（要望-12）、海外 ECD 診療ガイドライン（要望-14）、教科書等を踏まえ、本剤は <i>BRAF</i> V600E 変異陽性 ECD に対し治療選択肢になりうると考えられる。しかしながら、本剤は予後を評価指標とした検証試験の報告はこれまでなく、既存療法のインターフェロンと比較し明らかに有効性が優れているとの報告はない。また、VE-BASKET study では全例で本剤の休薬と減量の両方、又はいずれか一方を要していることから ECD 患者への既承認用法・用量の適用は適切でない可能性がある。更に、本剤は重大な副作用として有棘細胞癌やその他二次腫瘍が知られており、VE-BASKET study では 22 例中 8 例（36%）の皮膚扁平上皮癌の発現が報告されている。海外 ECD 診療ガイドラインでも <i>BRAF</i> 阻害剤の使用に際しては二次腫瘍の発現を踏まえてネフィットリスクの慎重な検討を求めていることから本剤が標準治療として確立しているとは言い難いと判断している。また、国内疫学報告（要望-1）では、日本人 ECD 患者の全生存期間中央値は 10.4 年であり比較的長期予後が見込まれる。比較的予後が期待出来る点で本剤の二次腫瘍のリスクをより慎重に考慮する必要がある、本剤は再審査期間を終えていない状況を踏まえると本邦における有用性が期待できるとは言い難く、エに分類した。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州	
[欧米等 6 か国での標準的使用内容]			
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
米国	ガイドライ		

薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

米国国立衛生研究所（National Institutes of Health : NIH）の U.S. National Library of Medicine のデータベース PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用い検索した（検索日：2021 年 12 月 10 日）。

検索式：("vemurafenib"[MeSH Terms] OR "vemurafenib"[All Fields]) AND 2010/01/01:2021/12/31[Date - Publication] AND (("erdheim chester disease"[MeSH Terms] OR "erdheim chester disease"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "erdheim chester disease"[All Fields] OR ("erdheim"[All Fields] AND "chester"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "erdheim chester disease"[All Fields]) AND 2010/01/01:2021/12/31[Date - Publication])

検索結果：93 報

選定理由：

93 報中 article type が臨床試験である文献は 3 報で、2 報は日本血液学会が提出した要望書に記載済みであった（要望-5, 要望-6）。その他 1 報を本項に記載した。

93 報中 article type がレビューである文献は 24 報であった。このうち ECD 患者に本剤を含む BRAF/MEK 阻害剤を投与した際の毒性に関する報告 1 報を（2）へ記載した。

医中誌を用い検索した（検索日：2021 年 12 月 10 日）。

検索式：エルドハイム・チェスター病 and ベムラフェニブ

検索結果：3 報

選定理由：3 報はいずれも総説であった。追記すべきと判断した文献は認められなかった。

<海外における臨床試験等>

企業-3) Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF^{V600E}-mutated Erdheim-Chester disease. J Clin Oncol. 2015; 33:411-8.

デザイン：非盲検単群

対象：CNS、心臓病変のいずれか又は両者を有する全身性 ECD

目的：多臓器 ECD に対する vemurafenib の有効性を検討する

主要評価項目：投与後 6 カ月での PET/CT を使用した代謝反応性

結果の概要：BRAF V600E 変異を有する ECD 患者 8 例に vemurafenib を投与した。用量は初めの 4 例は 960 mg1 日 2 回で開始したが、有害事象のため 480 mg1 日 2 回に減量した。後半の 4 例は 480 mg1 日 2 回で開始した。投与後 6 カ月の効果判定で、すべての患者が Partial Metabolic Response であった。Maximum standardized uptake value (SUV_{max} 値) の減少率中央値は 63.5%（範囲：41.3-86.9%）であった。RECIST 基準を用いた心及び大動脈浸潤評価では、7 例が PR（部分奏効）、1 例が SD（安定）であった。テント下 CNS 浸潤を有する 4 例では、MRI で病変減少が認められた。すべて

の患者で全般症状改善と vemurafenib に対する持続的な効果が認められ、追跡期間中央値は 10.5 カ月（範囲：6-16 カ月）であった。安全性については、grade 2-3 の皮膚での有害事象が全例で認められた。主な事象は毛孔性角化症（8 例）、乾燥症（8 例）、光線過敏症（5 例）であった。また 3 例は投与 6 カ月以降に関節痛が発現した。毛孔性角化症、乾燥症、光線過敏症は用量依存的であり、初めの 4 例では vemurafenib の減量後に症状は改善した。QT 間隔延長が 1 例で認められたものの、投与中止の必要はなかった。基底細胞癌が 1 例、皮膚有棘細胞癌が 1 例認められたが、真皮外の腫瘍は認められなかった。

<日本における臨床試験等※>

追記すべき事項なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

企業-4) Saunders IM, Goodman AM, Kurzrock R. Real-World Toxicity Experience with BRAF/MEK Inhibitors in Patients with Erdheim-Chester Disease. *Oncologist*. 2020; 25(2):e386-e390.

カリフォルニア大学サンディエゴ校の希少がんクリニックを受診し、BRAF 阻害剤、MEK 阻害剤又は両者の併用療法の 16 レジメンを投与された ECD10 例の患者のレビューを行った。

10 例の ECD 患者の年齢の中央値は 53 歳（範囲：29-77 歳）、7 例が男性であった。耐量の中央値（FDA 承認用量に対する割合）は 25%（範囲：25-50%）であった。用量調節を要した臨床的に重要な有害事象は、発疹、関節痛、ぶどう膜炎であった。有効性では、10 例中 8 例で PR を認めた。

BRAF/MEK 阻害剤のうち、vemurafenib 単剤が投与された患者は 4 例であった。vemurafenib 単剤投与時に発現した因果関係が否定されない CTCAE grade 2 以上の有害事象は、発疹、関節痛各 3 例、疲労、浮動性めまい、ぶどう膜炎、手足皮膚反応、不耐性、発熱、皮膚の痛み各 1 例であった。

これらの結果に基づき、ECD 患者では毒性の観点で承認用量より低用量で投与すべきであり、低用量でも有効性が期待できると結論付けている。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

追記すべき事項なし

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

追記すべき事項なし

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

追記すべき事項なし

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

vemurafenib は、*BRAF* 遺伝子の 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、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化合物である。本邦では、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を効能又は効果として承認されている。

米国では悪性黒色腫に加え、主に VE-BASKET study（要望-6）の 22 例の成績に基づき、*BRAF* V600 遺伝子変異を有する ECD についても承認されている。したがって、要望された効能・効果の妥当性は理解できる。

<要望用法・用量について>

要望書に記載された用法・用量は、vemurafenib として 1 回 960 mg を 1 日 2 回経口投与である。また、原病増悪や許容できない副作用出現までは継続し、添付文書に記載のある副作用に関する減量・休薬基準に従うことが備考として記載されている。

要望された用法・用量は、米国における悪性黒色腫及び ECD、並びに本邦における悪性黒色腫での用法・用量と同一であるが、以下の観点を勘案すると本邦における ECD 患者での用法・用量は、慎重に検討する必要があると考える。

- 1) VE-BASKET study ではすべての患者が不耐性のため 1 回 480 mg を 1 日 2 回に減量する必要があった。
- 2) ECD 患者では毒性の観点で承認用量より低用量で投与すべきであり、低用量でも有効性が期待できるとの報告（企業-4）があること。

<臨床的位置づけについて>

vemurafenib は、米国では主に VE-BASKET study に基づき ECD の薬事承認が得られ、NCCN 診療ガイドラインでは *BRAF* V600E 変異陽性で推奨されている。要望書に詳述

された文献，ガイドライン，教科書等における記載に鑑み，本邦でも ECD 患者に対する新たな治療選択肢となりうる可能性がある。

一方，ECD の評価，診断，治療に関するコンセンサス・リコメンデーション（要望-14）では，vemurafenib はあらゆる疾患部位で劇的かつ迅速な効果をもたらすが，VE-BASKET study（要望-6）では多くの患者が不耐性のため 1 回 480 mg を 1 日 2 回に減量する必要がある，フランスのコホートの研究（要望-7）では vemurafenib を中止した患者の 75% が 6 カ月以内に再発したことが報告されている。BRAF 阻害剤の救済治療で効果が認められるが，注目すべき点は完全寛解(CR)を達成することなく投与が中止された点である。BRAF 阻害剤は，野生型 BRAF 細胞において RAS シグナル伝達の活性化によって二次腫瘍の発症リスクを高めると報告されている。これはサルコイドーシス，膵炎などの稀な副作用と関連している可能性がある。投与継続のベネフィットリスクは慎重に検討されるべきと記載されている。

国内疫学報告（要望-1）では，日本人 ECD 患者の全生存期間中央値は 10.4 年と比較的長期予後が見込まれる。比較的予後が期待出来る点で本剤の二次腫瘍のリスクを慎重に考慮する必要がある，再審査期間を終えていない状況を踏まえると本邦における臨床的位置づけについては，慎重に検討する必要があると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 希少疾病用医薬品の該当性で述べた通り ECD は非常に希少な疾患であり，本邦での本剤の対象患者は限られることから有効性を検証するための臨床試験の実施は極めて困難である。

5. 備考

<その他>
なし

6. 参考文献一覧

要望-1) Toya T, Ogura M, Toyama K, et al. Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan. Haematologica. 2018;103:1815-24.

要望-5) Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 2015 20;373:726-36.

要望-6) Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. JAMA Oncol. 2018;4:384-8.

要望-7) Cohen Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE

study). Blood. 2017;130:1377-80.

要望-12) Histiocytic Neoplasms, Version 1.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. March 1,

2021 [cited 2021 August 1]; Available from:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/histiocytic_neoplasms.pdf.

要望-14) Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. Blood. 2020;135:1929-45.

企業-1) 黒川峰夫「Erdheim-Chester 病に関する調査研究」総括研究報告書

企業-2) 齋藤明子「Erdheim-Chester 病に関する調査研究」分担研究報告書

企業-3) Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF^{V600E}-mutated Erdheim-Chester disease. J Clin Oncol. 2015; 33:411-8.

企業-4) Saunders IM, Goodman AM, Kurzrock R. Real-World Toxicity Experience with BRAF/MEK Inhibitors in Patients with Erdheim-Chester Disease. Oncologist. 2020; 25(2):e386-e390.