

IV-156

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本血液学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ベムラフェニブ</p>
	<p>販売名</p>	<p>ゼルボラフ錠</p>
	<p>会社名</p>	<p>中外製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本血液学会、日本リンパ網内系学会、日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 造血器悪性腫瘍治療薬であるため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>BRAF V600 変異を有するエルドハイム・チェスター一病 (Erdheim-Chester disease: ECD)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>ベムラフェニブとして 1回 960mg を 1日 2回経口投与する。</p>
	<p>備考</p>	<p>(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。</p> <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>

<p>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。)</p>	<p>日本国内で約 75 人 <推定方法> 日本の ECD 全国調査より 2014 年までに 75 例の報告がある^[1]。 1930 年に ECD の症例が初めて報告されて以来、2019 年までに全世界で 1500 を超える症例が報告されている^[2]。</p>															
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>1.効能又は効果^[3] BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</p> <p>2.効能又は効果に関連する注意 2.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。 2.2 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。 2.3 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。</p> <p>3.用法及び用量 通常、成人にはベムラフェニブとして 1 回 960mg を 1 日 2 回経口投与する。</p> <p>4.用法及び用量に関連する注意 4.1 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。</p> <p style="text-align: center;">表 1 減量・休薬の規定</p> <table border="1" data-bbox="371 1570 798 1962"> <thead> <tr> <th colspan="2">NCI-CTCAE^[1]によるGrade判定</th> <th>治療期間中の処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">悪容不能な Grade 2 又は Grade 3</td> <td>初回発現</td> <td>減量・休薬不能 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^[2]</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^[2]</td> </tr> <tr> <td>3回目発現</td> <td>投与中止</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Grade 4</td> <td>初回発現</td> <td>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^[2]</td> </tr> <tr> <td>2回目発現</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定 注2) 休薬前に1回720mgに減量されていた場合には1回480mgとする。 注3) 休薬前に1回480mgに減量されていた場合には本剤の投与を中止する。</p>	NCI-CTCAE ^[1] によるGrade判定		治療期間中の処置	悪容不能な Grade 2 又は Grade 3	初回発現	減量・休薬不能 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 ^[2]	2回目発現	休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回480mg (1日2回) で投与を再開 ^[2]	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 ^[2]	2回目発現	投与中止
NCI-CTCAE ^[1] によるGrade判定		治療期間中の処置														
悪容不能な Grade 2 又は Grade 3	初回発現	減量・休薬不能 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 ^[2]														
	2回目発現	休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回480mg (1日2回) で投与を再開 ^[2]														
	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 ^[2]														
	2回目発現	投与中止														

	<p style="text-align: center;">表2: QT間隔延長に基づく減量・休薬の規定</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">QTc間隔</td> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 40%;">治療期間中の処置</td> </tr> <tr> <td>QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60msを超える場合</td> <td></td> <td>投与中止</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が90ms以下の場合</td> <td>初回発現</td> <td>休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1日720mg（1日2回）で投与を再開⁽²⁾</td> </tr> <tr> <td>2回目発現</td> <td>休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1日480mg（1日2回）で投与を再開⁽²⁾</td> </tr> <tr> <td>3回目発現</td> <td>投与中止</td> </tr> </table> <p>4.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい。</p> <p>4.3 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。</p>	QTc間隔		治療期間中の処置	QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60msを超える場合		投与中止	QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が90ms以下の場合	初回発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1日720mg（1日2回）で投与を再開 ⁽²⁾	2回目発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1日480mg（1日2回）で投与を再開 ⁽²⁾	3回目発現	投与中止
QTc間隔		治療期間中の処置												
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60msを超える場合		投与中止												
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が90ms以下の場合	初回発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1日720mg（1日2回）で投与を再開 ⁽²⁾												
	2回目発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1日480mg（1日2回）で投与を再開 ⁽²⁾												
	3回目発現	投与中止												
<p>「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、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>ECD は骨、肺、中枢神経、心血管、後腹膜など全身性に病変を認める骨髄性腫瘍である。ECD 患者の約 50%にみられる心血管病変により致命的な状態となったり、40%にみられる中枢神経病変により不可逆的な状態に陥ったりする可能性がある。それ以外にも多くの患者で骨痛や全身倦怠感を認めるため、著しい QOL 低下を生じる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 欧米等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</p> <p>2004年の時点では平均余命は低く、3年間で60%以上のECD患者が亡くなっていたのに対して、インターフェロン治療の導入に伴い2019年の5年生存率は79%と改善を認めている^[2]。しかし、Estrada-Veras JIらのコフォート試験では、インターフェロン18例中3例が進行 progression disease (PD)、14例が安定 stable disease (SD)、部分寛解 (Partial response: PR) は1例のみであり、ほとんどがSDであった^[4]。そのため、中枢神経浸潤や心血管浸潤など生命に関わる病変を有する場合にはより効果の高い治療が望まれる。</p> <p>2012年にECD患者の生検検体の54%に <i>BRAF</i> 変異が検出された。近年の研究で、ECDにおいてMAPK(RAS-RAF-MEK-ERK)経路やPI3K-AKT経路の遺伝子変異が腫瘍細胞の増殖や生存に関与していることが報告されてきた。<i>BRAF V600</i> 変異を有する非メラノーマ疾</p>													

IV-156

	<p>患に対する BRAF 阻害剤（ベムラフェニブ）治療を行う第 2 相 VE-BASKET study が行われ、ECD とランゲルハンス細胞組織球症（LCH）の ECD/LCH コホート 18 例において主要評価項目である全奏効率 43% を認め^[5]、米国食品医薬局（FDA）によりベムラフェニブの BRAF V600 変異陽性成人 ECD への適応追加が承認された。VE-BASKET study は ECD22 症例と LCH4 症例の計 26 症例で最終解析が行われた^[6]。ECD 群は、前治療 2 レジメン以上 37%、心病変を有する症例 32%、脳病変を有する症例 45% の内訳であった。治療効果は、完全寛解（CR）5%、部分寛解（PR）50%、安定（SD）41%、進行（PD）0% であった。初回治療反応までの中央期間は 5.5 ヶ月であった。ベムラフェニブ中止後高率に再燃すること^[7]や副作用（関節痛、皮疹、皮膚角化症、QT 延長症候群）を考慮し、治療適応を検討する必要があるが、BRAV V600E 変異を有する ECD 症例で中枢神経浸潤や心血管浸潤など生命に関わる病変を有する場合にはインターフェロン治療では不十分なため第一選択治療としてベムラフェニブが海外ガイドラインや総説では推奨されている。</p>
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<p style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p style="text-align: center;">（必ずいずれかをチェックする。）</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 개국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。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州													
	[欧米等 6 개국での承認内容]													
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</td> </tr> <tr> <td style="width: 15%;">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> </tr> <tr> <td></td> <td>効能・効果</td> </tr> </table>	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	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">ZELBORAF® (Genentech USA, Inc.)^[8]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1. Unresectable or Metastatic Melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test</td> </tr> <tr> <td colspan="2">FAD が承認した試験により BRAF V600E 変異陽性と判明した根治切除不能又は転</td> </tr> </table>		ZELBORAF® (Genentech USA, Inc.) ^[8]		1. Unresectable or Metastatic Melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test		FAD が承認した試験により BRAF V600E 変異陽性と判明した根治切除不能又は転
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													
ZELBORAF® (Genentech USA, Inc.) ^[8]														
1. Unresectable or Metastatic Melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test														
FAD が承認した試験により BRAF V600E 変異陽性と判明した根治切除不能又は転														

			<p>移性悪性黒色腫</p> <p>2. Erdheim-Chester Disease (ECD) with <i>BRAF</i> V600 mutation</p> <p><i>BRAF</i> V600 変異陽性のエルドハイム・チェスター病 (ECD)</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>1. Patient Selection for Treatment of Melanoma</p> <p>Patient Selection for Treatment of Melanoma</p> <p>Confirm the presence of <i>BRAF</i> V600E mutation in melanoma tumor specimens prior to initiation of treatment with ZELBORAF. Information on FDA-approved tests for the detection of <i>BRAF</i> V600 mutations in melanoma is available at http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.</p> <p>1. 悪性黒色腫治療のための患者選択</p> <p>ZELBORAF 治療の前に悪性黒色腫の検体の <i>BRAF</i> V600E 変異の有無を確認すること。<i>BRAF</i> V600 変異検出用の FDA 承認試験の情報は下記で取得できる</p> <p>http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics</p> <p>2. Recommended Dose</p> <p>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.</p> <p>2. 推奨用量</p> <p>食事の有無にかかわらず ZELBORAF 960mg (1錠 240mg を 4錠) を 12 時間毎経口投与する。飲み忘れた場合は次の服用の 4 時間前までに内服すること。病勢進行、もしくは許容できない毒性が生じるまで ZELBORAF を継続すること。ZELBORAF 内服後に嘔吐した</p>

			<p>場合は追加内服をせず、次に予定されている服用を続けること。</p> <p>3. Dose Modifications</p> <p>For New Primary Cutaneous Malignancies: No dose modifications are recommended. For Other Adverse Reactions: Permanently discontinue ZELBORAF for any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Do not dose reduce to below 480 mg twice daily.</p> <p>3. 用量調整</p> <p>新たに原発性皮膚悪性腫瘍が生じた場合、用量調節をすることは推奨されない。</p> <p>その他の有害事象に関して：</p> <p>以下の場合には永続的に ZELBORAF を中止すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade4 の有害事象、初回出現時（臨床上許容されれば）もしくは 2 回目出現時 • >500ms もしくは治療前より >60ms の QTc 延長を認めた場合 <p>忍容不能な NCI-CTCAE(v4.0) Grade2 もしくは Grade3 の有害事象では休薬し、Grade1 以下に軽快後、以下のように ZERBORF を減量し再開すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 忍容不能な Grade2 もしくは Grade3 の初回
--	--	--	---

		<p>有害事象発現時は 1 回 720mg を 1 日 2 回内服へ減量すること</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 忍容不能な Grade2 もしくは Grade3 の 2 回目有害事象発現時もしくは Grade4 の初回有害事象発現時（臨床上許容されれば）、1 回 480mg を 1 日 2 回内服へ減量すること 480mg 未満を 1 日 2 回内服へ減量しないこと <p>4. Dose Modification for Strong CYP3A4 Inducers Avoid concomitant use of strong CYP3A4 inducers during treatment with ZELBORAF. If concomitant use of a strong CYP3A4 inducer is unavoidable, increase the dose of ZELBORAF by 240 mg (one tablet) as tolerated. After discontinuation of a strong CYP3A4 inducer for two weeks, resume the ZELBORAF dose that was taken prior to initiating the strong CYP3A4 inducer.</p> <p>4. 強い CYP3A4 に対する用量調整 ZELBORAF 治療中は強い CYP3A4 誘導剤の併用は避けること。もし強い CYP3A4 誘導剤の併用が避けられない場合、忍容可能な範囲で ZERBORAF を 240mg（1 錠）ずつ増量すること。強い CYP3A4 誘導剤を 2 週間中止後に、以前服用していた ZERBORAF 用量を再開すること。</p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	Zelboraf® (Roche Registration Limited) ^[9]
	効能・効果	承認なし
	用法・用量	
	備考	
独国	販売名（企業名）	英国と同様
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
仏国	販売名（企業名）	英国と同様
	効能・効果	
	用法・用量	

IV-156

	備考		
	加国	販売名（企業名）	ZELBORAF® (Hoffmann-La Roche Ltd.) ^[10]
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	ZELBORAF® (Roche Products Pty Limited) ^[11]
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
	備考		
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、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。）</u></p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p>		
	<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>		
	米国	ガイドライ ン名	①NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Histiocytic Neoplasms Version 1 ^[12] ②Erdheim-Chester disease global alliance, consensus guidelines ^{[13],[14]}
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	① <i>BRAF</i> V600E mutated disease (ECD) <i>BRAF</i> V600E 変異陽性 ECD ②For patients with <i>BRAF</i> V600E ECD who have cardiac/neurologic disease or end-organ dysfunction 心/中枢病変もしくはその末端臓器障害のある <i>BRAF</i> V600E 変異陽性 ECD 患者
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	①960 mg twice daily 1 回 960mg を 1 日 2 回内服 ②480-960 mg twice daily 1 回 480-960mg を 1 日 2 回内服	
	ガイドラインの根拠論文	①Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for <i>BRAF</i> V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase2, Open-label VE-BASKET Study. <i>JAMA Oncol.</i> 2018; 4(3): 384-388. ^[6] ②Ruan GJ, Hazim A, Abeykoon JP, et al. Low-dose vemurafenib monotherapy in <i>BRAF</i> V600E-mutated	

IV-156

		Erdheim-Chester disease. Leuk Lymphoma. 2020; 61(11):2733-2737. ^[15]
	備考	米国では Vemurafenib は ECD に承認あり
英国	ガイドライ ン名	①NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Histiocytic Neoplasms Version 1.2021-March 1, 2021 ^[12] ③Erdheim-Chester disease global alliance, consensus guidelines ^{[13],[14]} ③European society for medical oncology ^[16]
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	①, ②は米国記載と同じ ③に ECD の項目なし
	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	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
	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	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
	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・	

IV-156

		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	EU/3/17/1846: Public summary of opinion on orphan designation Vemurafenib for the treatment of Erdheim-Chester disease ^[17] On 27 February 2017, <u>orphan designation</u> (EU/3/17/1846) was granted by the European Commission to Groupe d'étude des histiocytoses, France, for vemurafenib for the treatment of Erdheim-Chester disease.
加国		ガイドライン名	米国記載と同じ
		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 (または効能・効果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	米国記載と同じ
		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＞

PubMedにて vemurafenib を key word として検索したところ、2010年から2021

年までに 2544 論文が検索された。また、vemurafenib と Erdheim-Chester disease の 2 単語で検索したところ、2012 年から 2021 年までに 89 論文が検索された。その中で、米国での承認のデータとなった非メラノーマ腫瘍に対する vemurafenib 治療の第 2 相試験の治療成績について記載する。薬物動態試験は 2011 年に承認されたメラノーマに対する海外と本邦における試験について記載する。希少疾患のためこれまでに無作為化試験の報告はされていない。そのため、ガイドラインやレビュー文献なども追記する。本邦でのエルドハイム・チェスター病に関する臨床試験、ガイドラインなどがいないため、エルドハイム・チェスター病 45 例の全国疫学調査結果を追記する。

<海外における臨床試験等>

【エルドハイム・チェスター病における BRAF 阻害剤の臨床試験】

- 1) Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015; 373(8): 726-36.^[5]
 - ▶ デザイン：多施設共同非盲検非無作為化単群第 2 相バスケット試験
 - ▶ 目的：BRAF V600 変異のある非メラノーマ腫瘍における BRAF 阻害剤（ベムラフェニブ）の有効性のスクリーニング
 - ▶ 対象：BRAF 阻害剤や MEK 阻害剤の使用歴のない BRAF V600 変異陽性の非メラノーマ腫瘍患者
 - ▶ 主要評価項目：治療 8 週間後の全奏効率（CR+PR）
 - ▶ 概要：ベムラフェニブ 1 回 960mg を 1 日 2 回連日内服し、治療開始後 8 週間目の奏効率を評価する。本試験では奏効率が 15% の場合は効果が低い、45% の場合は効果が高い、35% は効果が低い効果が期待できると判断される。ECD or LCH 群の 14 例中 6 例（43%）が奏効を認めた。ECD もしくは LCH でベムラフェニブの効果が期待された。
- 2) 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(3): 384-388.^[6]
 - ▶ 多施設共同非盲検非無作為化単群第 2 相バスケット試験
 - ▶ 対象：(1) VE-BASKET study の ECD or LCH 群
 - ▶ 目的：VE-BASKET study の有効性と安全性の最終解析
 - ▶ 主要評価項目：全奏効率
 - ▶ 副次的評価項目：無増悪生存率（PFS）、全生存率（OS）、PET/CT を使用した代謝反応性、有害事象
 - ▶ 概要：ベムラフェニブ 1 回 960mg を 1 日 2 回連日内服し、ECD（22 例）の全奏効率は 54.5%、SD は 41%、PD は 0%、PET/CT で評価できた 15 例中 12 例（80%）が complete metabolic response（CMR）、3 例（20%）が partial metabolic response であった。観察期間中央値 28.8 ヶ月、2 年 EFS 83%、2 年 OS 95%、有害事象は関節痛（82%）、丘疹（59%）、全身倦怠感（55%）、脱毛（55%）、皮膚乳頭腫（55%）、QT 延長（55%）、皮膚角化症（50%）。本試験より、ベムラフェニブは BRAF V600 変異

を伴う ECD もしくは LCH 患者において長期の有効性があり、新たな標準治療となる可能性がある。

3) **Cohen Aubart F, Emile JF, Carrat F. et al. Target therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). Blood 2017; 130(11): 1377-1380.^[7]**

- ▶ デザイン：単施設後ろ向きコホート試験
- ▶ 対象：BRAF 阻害剤（ベムラフェニブもしくはダブラフェニブ）±MEK 阻害剤（コビメチニブ）を併用した 18 歳以上の患者 54 症例について後方視的に観察した
- ▶ 目的：BRAF 阻害剤±MEK 阻害剤を中止後の長期予後の解析
- ▶ 主要評価項目：治療開始後 6 ヶ月の PET/CT を使用した代謝反応性
- ▶ 副次的評価項目：治療開始後 6 ヶ月もしくは再発時の浸潤臓器測定と CRP 値、有害事象
- ▶ 概要：ベムラフェニブもしくはダブラフェニブを投与した 51 例中、6 ヶ月時点で PET/CT を使用した代謝反応性の効果判定ができた 48 例中、CR が 7 例、PR が 35 例、SD が 4 例、PD が 2 例であり、全奏効率は 88% であった。BRAF 阻害剤を中止した 20 例中（理由：副作用 7 例、病勢進行 1 例、副作用と病勢進行 1 例、PMR と CMR を達成したため 11 例：治療中央期間 20 ヶ月）、15 例（75%）で中央値 6 ヶ月に再発を認めた。有害事象はメラノーマの患者と同じ傾向であった。本試験より、BRAF 阻害剤の ECD に対する高い治療効果が示された。ただし BRAF 阻害剤中止後に高率に再発するため再発の予測因子など検討が課題である。

【メラノーマにおける薬物動態試験】

1) **Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(9):809-819.^[18]**

- ▶ デザイン：多施設共同第 I 相試験
- ▶ 対象：18 歳以上の病理組織で固形腫瘍と診断され、標準治療抵抗性の PS0 もしくは PS1 の患者。
- ▶ 目的：ベムラフェニブの用量漸増試験を行い第 II 相試験の用量設定を行う。ベムラフェニブの延長試験を行い BRAF V600E 変異メラノーマ患者における治療効果と安全性を評価する。
- ▶ 主要評価項目：用量漸増試験では 6 人中 1 人以上に用量制限毒性が認められない最大量を第 II 相試験の用量とする。延長試験の主要評価項目は奏効率。
- ▶ 副次的評価項目：延長試験の副次的評価項目は毒性とベムラフェニブの薬物動態。
- ▶ 概要：
 - ✓ 55 例の患者（49 例のメラノーマ患者を含む）で用量漸増試験を行い、ベムラフェニブ 1 回 1120mg の 1 日 2 回投与では、用量制限毒性として 6 例中 3 例に Grade3 の皮疹、その 3 例中 2 例に Grade3 の全身倦怠感を併発し、1 例に Grade3 の関節痛を認めた。ベムラフェニブ

1回960mgの1日2回投与では、6例中全例に用量制限毒性を認めなかったため、延長試験と第II相試験のベムラフェニブ投与量は1回960mgを1日2回に設定された。

✓*BRAF* V600E変異メラノーマ患者32例にベムラフェニブ1回960mg1日2回投与する延長試験を行った。32例中26例に奏効（完全奏効2例、部分奏効24例）を認めた。13例（41%）は治療期間中にベムラフェニブの減量を要した。Grade2もしくは3の有害事象で多いのが関節痛、皮疹、嘔気、光線過敏症、全身倦怠感、皮膚扁平上皮癌などであった。0~24時間の薬物血中濃度—時間曲線下面積（ $AUC_{0\sim 24h}$ ）は $1741\pm 639 \mu M \times hour$ 、15日間反復投与後の血中濃度は1日目の血中濃度の6~9倍、定常状態での最高血中濃度（ C_{max} ）は $86\pm 32 \mu M$ 、薬物半減期は50時間であった。

<日本における臨床試験等*>

【エルドハイム・チェスター病における*BRAF*阻害剤の臨床試験】

1) 登録中および登録終了：なし

【メラノーマにおける薬物動態試験】

1) Yamazaki N, Kiyohara Y, Sugaya N, et al. Phase I/II study of vemurafenib in patients with unresectable or recurrent melanoma with *BRAF*(V) (600) mutations. *J Dermatol* 2015; 42(7): 661-666.^[19]

▶デザイン：2段階デザインによる多施設共同非盲検第I/II相試験

▶対象：20歳以上でPS0もしくは1の病理学細胞学的に確定された切除不能もしくは再発の*BRAF* V600変異陽性メラノーマ日本人患者。

▶目的：*BRAF* V600E変異切除不能もしくは再発性メラノーマの日本人患者におけるベムラフェニブ1回960mgを1日2回投与による治療効果と安全性を評価する。

▶主要評価項目：Step1では第1サイクルの安全性。Step2では全奏効率。

▶副次的評価項目：Step1とStep2を合わせた患者における奏効期間、PFS、OS、病勢コントロール率、安全性、薬物動態。

▶概要：

Step1では3例において安全性が確認された。Step2では8例において全奏効率は75%であった。Step1とStep2を合わせた11例中、関節痛（10例）、筋肉痛（8例）、脱毛（7例）、皮疹、丘疹、食欲低下（それぞれ5例）を認めた。6例は有害事象による薬物減量を要した。奏効期間は240日、病勢コントロール率は87.5%、PFS中央期間は416日、OS中央期間は443日であった。定常状態での血中濃度—時間曲線下面積（ $AUC_{0\sim 8h}$ ）は $497\pm 135 \mu g/ml$ 、最高血中濃度（ C_{max} ）は $73.3\pm 21.0 \mu M$ 、薬物半減期は 60.8 ± 50.1 時間、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）は2.12（range 0.900-4.02h）であった。日本人患者での全奏効率は75%で薬物毒性は管理可能なものであった。

※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

1) **Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. Blood. 2020; 135(16): 1311-1318.**^[2]

An awareness of targeted therapies adverse effects is therefore important, and although we believe such treatments should only be kept for those patients with the most severe forms of ECD (eg, CNS and/or heart involvements), other centers in North America will likely advocate targeted therapies at a lower threshold of disease burden/earlier in lines of therapy. ベムラフェニブなどの分子標的薬の副作用を十分考慮し、中枢神経・心臓浸潤のあるような重症 ECD に対してのみ使用されるべきである。

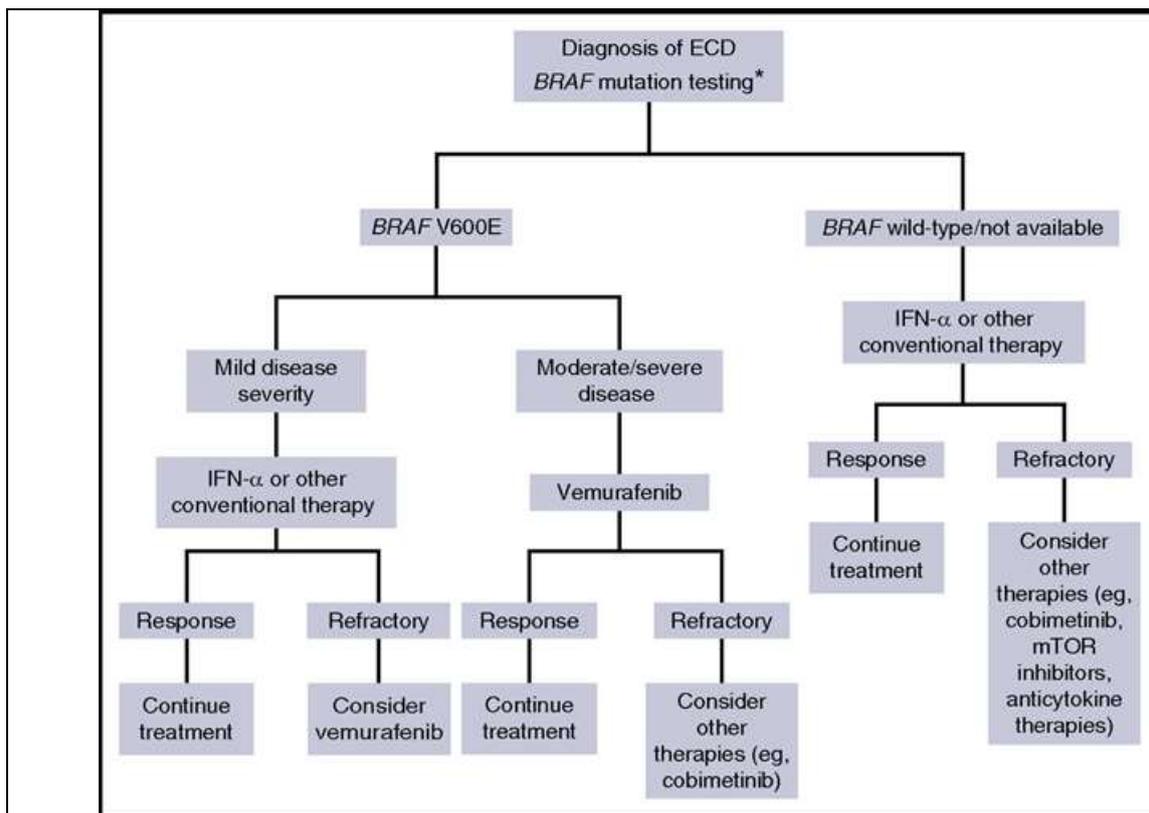
2) **Pegoraro F, Papo M, Maniscalco V, et al. Erdheim-Chester disease: a rapidly evolving disease model. Leukemia 2020; 34(11): 2840-2857.**^[20]

Despite the availability of new drugs, it is very difficult to design a proper treatment algorithm, mainly due to the absence of controlled studies which are—however—extremely difficult to perform in such a rare disease. In *BRAF*^{V600E} patients with severe organ involvement (such as CNS and/or heart) it is advisable to use BRAFi as first line, while in patients with disease of mild-to-moderate severity traditional approaches such as IFN α are recommended.

ECD は希少疾患であるため、比較臨床試験が難しく、適切な治療アルゴリズムの作成が難しい。中枢神経や心臓浸潤のあるような重篤な臓器浸潤を認める *BRAF* V600E 変異陽性患者では第 1 選択薬として BRAF 阻害剤を使用することを推奨する。一方、軽症から中等症の患者においては、インターフェロンなどの従来の治療を推奨する。

3) **Vaglio A, Diamond EL. Erdheim-Chester disease: the “targeted” revolution. Blood. 2017; 230(11): 1282-1284.**^[21]

Proposed therapeutic algorithm for patients with ECD. Asterisk (*) indicates that molecular testing of non-BRAF mutations, performed using next-generation sequencing, is recommended for BRAF wild-type cases, either immediately when found to be BRAF wild-type or if there is disease progression on treatment.



BRAF 変異の有無を確認し、それによって治療方法を上記アルゴリズムのように選択する。

4) **Toya T, Ogura M, Toyama K, et al. Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan. *Haematologica* 2018; 103(11): 1815-1824.^[1]**

Erdheim-Chester disease is a rare histiocytosis with insufficient clinical data. To clarify the clinical features and prognostic factors of Erdheim-Chester disease, we conducted a nationwide survey to collect the detailed data of 44 patients with Erdheim-Chester disease in Japan. The median age of onset of the participants was 51 (range: 23-76) years, and the median number of involved organs per patient was 4 (range: 1-11). The existence of central nervous system disease was correlated with older age ($P=0.033$), the presence of cardiovascular lesions ($P=0.015$), and an increased number of involved organs ($P=0.0042$). The median survival from the onset was 10.4 years, and >3.0 mg/dL C-reactive protein level at onset was associated with worse outcome (median survival, 14.6 vs. 7.4 years; $P=0.0016$). In a multivariate analysis, age >60 years (hazard ratio, 25.9; 95% confidence interval, 2.82-237; $P=0.0040$) and the presence of digestive organ involvement (hazard ratio, 4.74; 95% confidence interval, 1.05-21.4; $P=0.043$) were correlated with worse survival. Fourteen patients had available histological samples of Erdheim-Chester disease lesions. *BRAF*V600E mutation was detected in 11 patients (78%) by Sanger sequencing. A correlation between *BRAF* mutation status and clinical factors was not observed. Our study revealed that age and digestive organ involvement influence the outcome of Erdheim-Chester disease patients,

and an inflammatory marker, such as C-reactive protein, might reflect the activity of this inflammatory myeloid neoplasm.

日本での ECD の全国疫学調査にて 44 症例の情報を得ることができた。発症年齢中央値は 51 歳、発症からの全生存期間中央値は 10.4 年であった。発症時の CRP>3.0mg/dl、年齢>60 歳、消化管浸潤ありなどが予後不良因子であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) UpToDate Erdheim-Chester disease^[22]

Management

Not all patients with ECD require treatment at the time of diagnosis. Treatment is typically reserved for patients with symptoms or those with evidence of central nervous system (CNS) involvement or organ dysfunction, as discussed below. (See ‘Symptomatic patients’ below.) Symptomatic patients – For patients with symptoms related to ECD and/or evidence of organ dysfunction or CNS involvement (either symptomatic or asymptomatic), we suggest treatment rather than observation alone. No treatment is optimal for all patients with symptomatic ECD and we encourage enrollment in a clinical trial, when possible. Outside of a clinical trial, our approach is to initially treat with a targeted therapy (informed by the underlying mutation) rather than interferon alfa, glucocorticoids, or systemic chemotherapy, based on the favorable balance of benefit and toxicity.

ECD と診断された患者全例に治療は必要ではない。しかし ECD による症状や臓器障害を認める患者もしくは中枢神経浸潤を認める患者では治療介入が推奨される。*BRAF V600E* 変異を有する患者に対しては vemurafenib が初期治療として推奨される。

<日本における教科書等>

なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Histiocytic Neoplasms Version 1.2021-March 1, 2021^[12]

有症状で全身療法を検討、*BRAF* V600E 変異陽性では Vemurafenib が推奨される。

Printed by Yasuko Natsuo on 02/25/21 11:54:35 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY		
Erdheim-Chester Disease • Regimens may be used in the first- or subsequent-line setting		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<i>BRAF</i> V600E mutated disease • Vemurafenib ^{9,1,20} MAP kinase pathway mutation, or no detectable mutation, or testing not available • Cobimetinib ^{9,24} Irrespective of mutation • Cladribine ²⁰ • Pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b ³¹	<i>BRAF</i> V600E mutated disease • Dabrafenib ^{9,28,32} MAP kinase pathway mutation, or no detectable mutation, or testing not available • Trametinib ^{9,11,33} Irrespective of mutation • Sirolimus + prednisone ³⁴ • Methotrexate (oral) ³⁵ • Anakinra ^{9,36,37}	Targeted therapy • Crizotinib for <i>ALK</i> fusion ¹⁸ • Plexidartinib for <i>CSF1R</i> mutation ¹⁸ • Larotrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion ^{19,20} • Entrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion ^{19,21} • Sirolimus or everolimus for <i>PIK3CA</i> mutation ^{22,23} • Selpercatinib for <i>RET</i> fusion ¹⁸

2) Erdheim-Chester disease global alliance^[23]

エルドハイム・チェスター病グローバルアライアンスは 2008 年に設立された。世界中の医療専門家が集まり 2013 年に第一回 ECD シンポジウムが開催され、得られたコンセンサスをまとめたものが①2014 年のガイドライン^[13]である。その後、2017 年、2019 年のシンポジウムで改訂されたものが②2020 年のガイドライン^[14]である。

Recent reports indicate a typical dose of vemurafenib for the treatment of ECD is 480 – 960 mg daily. Experience to date shows that ECD patients do not develop a resistance to vemurafenib as seen in some other cancers. 最近の報告によると、ECD の治療におけるベムラフェニブの典型的な用量は 480~960mg/日。ECD 患者が他の癌で見られるようなベムラフェニブに対する耐性獲得がないことが示されている。しかし、この治療を無期限に続ける必要があるかもしれない。

①Diamond EL, Dagna L, Haroche J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014; 124(4): 483-492.^[13]

Table 5. Treatment recommendations for ECD patients

Therapy	Treatment	Dose and schedule	Level of recommendation*	Comment
Clinical trial (first or second-line treatment)	Vemurafenib (NCT01524978)	480-960 mg PO twice daily†	Grade C2	Dramatic efficacy described in 3 cases ³¹ and anecdotal experience with off-label use are known. Enrollment in prospective clinical trial is essential to document efficacy and potential toxicities as well as determine duration of therapy.

† 960 mg twice daily is the FDA-approved dose of vemurafenib for melanoma; however, anecdotally, in most ECD patients, 480 mg twice daily is better tolerated and has been efficacious.

2017 年にベムラフェニブが FDA に承認される前の 2014 年のガイドラインのため、ベムラフェニブに関する内容は Clinical trial (first or second-line treatment) の記載にとどまっている。

②Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020; 135(22): 1929-1945.^[14]

Recommended treatment approach

For patients with multisystem BRAF-V600-mutant ECD with life-threatening cardiac or neurologic involvement, our first-line recommendation is to consider BRAF-inhibitors such as vemurafenib or dabrafenib. The choice of BRAF-inhibitor may be guided by the toxicity profile in light of the particular patient's clinical status, and the experience of the treating clinician. For BRAF-V600-mutated ECD without end-organ dysfunction, it is appropriate to consider either BRAF-inhibitor or immunosuppressive / cytotoxic therapy, balancing ECD symptom management and side effects of treatment. For patients without BRAF-V600-ECD, we recommend pursuing NGS to evaluate other MAPK-ERK pathway alterations that can be treated with a MEK-inhibitor. "Empiric" treatment with MEK-inhibitors for BRAF-V600-wild-type ECD without an identified MAPK pathway mutation is a reasonable approach for an acutely ill patient with heart/CNS involvement without viable alternative therapies. In patients with CNS involvement, higher doses of targeted (BRAF- or MEK-inhibitor) therapies or dual therapy for BRAF-V600-mutated ECD may be considered to attain robust response and may be tailored subsequently based on tolerance (Table 4). It is to be noted that the outcomes of associated myeloid neoplasms under targeted therapies are not currently known. For patients without access to targeted therapies, IFN- α or PEG-IFN- α present efficacious treatment options, although the latter may be slightly better tolerated. A retrospective cohort review of 165 ECD patients from the French registry reported an overall survival (OS) benefit with the use of IFN- α , PEG-IFN- α , or targeted therapies. In patients with mixed histiocytosis (ECD/LCH overlap), however, IFN- α therapy may be suboptimal (given the non-ECD component of disease) and targeted therapies are favored. One of the challenges with targeted therapies or IFN treatment is the risk of disease relapse at discontinuation, necessitating a prolonged duration of treatment. Hence, in patients who are clinically fit to receive systemic chemotherapy and/or are unable to access targeted agents or tolerate them, cladribine may be considered as a limited duration treatment to offer sustained response. For patients with low-burden disease involving bones and retroperitoneum, a biologic agent, especially anakinra can be used.

BRAF V600 変異を有し生命の危機にある心臓・中枢神経浸潤のある ECD 患者に対してはベムラフェニブやダブラフェニブなどの *BRAF* 阻害剤が第 1 選択薬として推奨される。*BRAF* 阻害剤の選択は患者の臨床病期に応じて治療薬の毒性や医師の経験を元に決定される。臓器障害のない *BRAF* V600 変異陽性 ECD 患者においては *BRAF* 阻害剤もしくは免疫抑制治療・化学療法どちらを使用するかは ECD の症状と治療による有害事象を検討し適応を判断する。*BRAF* V600E 変異のない ECD 患者では MEK 阻害剤適応の判断のため他の MAPK-ERK 経路異常の有無を確認する目的で次世代シーケンスの検査を追加することを推奨する。心臓・中枢病変を有し、他の効果的な治療がなく、他の MAPK 経路変異の有無を確認できない *BRAF* V600E 変異のない患者に対して、先制的治療として MEK 阻害剤を使用することは理にかなっている。中

中枢神経病変を有する ECD 患者に対しては高容量の BRAF 阻害剤もしくは MEK 阻害剤もしくはその療法を使用することで高い効果が得られる。標的治療を受けられない患者にとっては IFN- α や PEG-IFN- α は有効な治療である。フランスの 165 例の ECD 患者の後ろ向きコホート試験によると、IFN- α 、PEG-IFN- α もしくは標的薬の使用は ECD の OS の改善に寄与することが報告された。しかし、ECD と LCH の合併した症例では IFN- α は ECD 病変ではない病変に対しては最適な治療ではないため、標的薬の使用が望まれる。IFN- α や標的薬の治療中断が再発のリスクとなるため、治療薬をより継続できることが必要されている。標的薬を使用できず、化学療法に耐えうる状態であれば、治療期間が限られている cladribine が推奨される。骨や後腹膜の低腫瘍量の ECD であれば、生物学的薬剤 (anakinra) などが使用できる。

Vemurafenib is approved by the US Food and Drug Administration for BRAF-V600-mutant ECD based on the results of a phase II trial, which demonstrated a 62% response rate by Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) criteria and 100% response rate by FDG-PET-CT in 22 patients. Most patients in this study required a dose reduction to 480 mg twice daily due to intolerance, which is our recommended initial dose.

ベムラフェニブは 22 例の BRAF V600E 変異陽性 ECD 患者に対して Phase II 試験により 62% の奏効率と PET/CT 検査による 100% の奏効率を認めたことから FDA に承認された。この試験でほとんどの患者が 1 回 480mg を 1 日 2 回内服へ減量を要したため、我々の初回推奨量は 1 回 480mg を 1 日 2 回としている。

Table 4. Treatments and clinical trials for ECD

Class of treatment Medication	Dose and schedule	Comment
BRAF inhibitors Vemurafenib	480-960 mg twice daily	Nearly 100% metabolic response in several case series, and in 1 prospective clinical trial ^{23,24,25,26} . US-FDA approval in November 2017; start with 240-480 mg twice daily and modify based on observed response and toxicities; most common adverse effects include cutaneous complications (rash, squamous cell cancer), arthralgia, QTc prolongation, and fatigue; pretreatment dermatology examination and electrocardiogram; monitoring with electrocardiogram every 3 mo and semiannual dermatology examination
Dabrafenib	75-150 mg twice daily	Successful treatment reported in several case reports and 1 series ^{23,27,28} ; anecdotal experience reflects similar efficacy to vemurafenib, and less cutaneous toxicity than vemurafenib; start with 50-75 mg twice daily and modify based on observed response and toxicities; pretreatment dermatology examination and electrocardiogram; monitoring every 3 mo with electrocardiogram and semiannual dermatology examination

3) Genetic and Rare Disease Information Center^[24]

There is no cure or standard treatment for ECD. Various treatments have been attempted with varying success at controlling symptoms, including corticosteroids, chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy, and surgery. A medication called vemurafenib was approved by the FDA to treat some people with ECD who have the BRAF gene mutation. The long-term outlook (prognosis) varies from person to person. Without successful treatment organ failure can occur, but with treatment, there are

people with ECD who are able to live a near-normal life.

ECD に対して治癒が望める治療や標準治療はない。ステロイド治療、化学療法、免疫抑制療法、放射線治療、手術療法などが症状コントロール目的で使用されている。*BRAF* 遺伝子変異を有する ECD 患者に対してベムラフェニブが FDA で承認された。長期予後に関しては患者による。治療により正常に近い生活を送ることができる ECD 患者がいる。

4) **Goyal G, Young JR, Koster MJ, et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai- Dorfman Disease. Mayo Clin Proc 2019; 94(10): 2054-2071.**^[25]

診断に関するガイドラインで治療に関する内容を含まない。

<日本におけるガイドライン等>

なし

(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

1) 該当なし

(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>

1) *BRAF* V600E 変異を有するエルドハイム・チェスター病 (Erdheim-Chester disease: ECD)

<要望用法・用量について>

1) ベムラフェニブとして 1 回 960mg を 1 日 2 回経口投与する。
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。

<臨床的位置づけについて>

1) 近年の海外のガイドラインや総説で推奨されているように、*BRAF* V600E 変異陽性で、ECD による臓器障害や中枢神経浸潤を認める患者では、インターフェロン治療では制御が難しく、早期の治療反応性を必要とするため、ベムラフェニブが第 1 選択薬となる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) Toya T によると日本で現在まで 75 例程度の発症例、日本血液学会疾患登録でも年間 0~1 例程度の報告しかないほどの希少疾患のため本邦での ECD に対するベムラフェニブの前向き臨床試験の実施が極めて困難な疾患である。本邦ではメラノーマを対象としたベムラフェニブの臨床第 I/II 相試験が実施されており、米国での ECD に対するベムラフェニブの承

認が得られている状況から、公知申請による承認が望ましい。市販後の効果と安全性、至適用量の検証に関する全例調査が必要と考える。

米国添付文書では ECD に対してはメラノーマのようにコンパニオン診断による診断の要求はされていない。非メラノーマ腫瘍に対するベムラフェニブの VASKET study^[5]でベムラフェニブのコンパニオン診断薬として使用されていた Cobas® 4800 BRAF V600 変異検出キット^[26]では、BRAE 遺伝子のコドン 600 の変異 (V600E) および一部の非 V600E 変異 (V600D、V600E2、V600K) が検出される。ECD におけるベムラフェニブのコンパニオン診断が必要な場合は当検出キットのコンパニオン診断薬としての承認も希望する。

5. 備考

<その他>

ベムラフェニブの ECD に対する治療効果が高いことが海外の報告で既に証明されていますが、治療中断により高率に再燃するため継続治療が必要です。そのため、自費による治療継続は高額となり困難な状況であります。ECD の中には心血管病変や中枢神経病変により致命的な経過をたどる方もおられ問題となっています。また、超希少疾患のため承認されている治療薬が少なく患者さんは非常に不安に思われています。何らかの方法で ECD 患者さんへの認可された治療選択肢が増えるよう何卒ご高配の程宜しくお願い致します。

6. 参考文献一覧

1. Toya, T., et al., *Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan*. *Haematologica*, 2018. **103**(11): p. 1815-1824.
2. Haroche, J., F. Cohen-Aubart, and Z. Amoura, *Erdheim-Chester disease*. *Blood*, 2020. **135**(16): p. 1311-1318.
3. ゼルボラフ錠 (日本添付文書), 独. 医薬品医療機器総合機構, Editor. May, 2020.
4. Estrada-Veras, J.I., et al., *The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study*. *Blood Advances*, 2017. **1**(6): p. 357-366.
5. Hyman, D.M., et al., *Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(8): p. 726-736.
6. Diamond, E.L., 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 Oncology*, 2018. **4**(3): p. 384-388.
7. Aubart, F.C., et al., *Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study)*. *Blood*, 2017. **130**(11): p. 1377-1380.
8. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, ZELBORAF (vemurafenib) tablet for oral use,*

- F.a.D. Administration, Editor. May, 2020.
9. *Zelboraf, vemurafenib, Product Information*. 12/02/2021 Zelboraf - EMEA/H/C/002409 - IA/0058, E.M. Agency, Editor. May 31, 2021.
 10. *ZELBORAF, product monograph*, H. Canada, Editor. December 10, 2019.
 11. *ZELBORAF, Product and Consumer Medicine Information*, D.o.H.a.A.T.G.A. Australian Government, Editor. March 25, 2020.
 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.
 13. Diamond, E.L., et al., *Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease*. *Blood*, 2014. **124**(4): p. 483-492.
 14. Goyal, G., et al., *Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era*. *Blood*, 2020. **135**(22): p. 1929-1945.
 15. Ruan, G.R.J., et al., *Low-dose vemurafenib monotherapy in BRAF(V600E)-mutated Erdheim-Chester disease*. *Leukemia & Lymphoma*, 2020. **61**(11): p. 2733-2737.
 16. *ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES*. European Society for Medical Oncology. [cited 2021 August 2]; Available from: <https://www.esmo.org/guidelines>.
 17. *EU/3/17/1846: Public summary of opinion on orphan designation Vemurafenib for the treatment of Erdheim-Chester disease*, E.M. AGENCY., Editor.
 18. Flaherty, K.T., et al., *Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma*. *New England Journal of Medicine*, 2010. **363**(9): p. 809-819.
 19. Yamazaki, N., et al., *Phase I/II study of vemurafenib in patients with unresectable or recurrent melanoma with BRAF(V600) mutations*. *Journal of Dermatology*, 2015. **42**(7): p. 661-666.
 20. Pegoraro, F., et al., *Erdheim-Chester disease: a rapidly evolving disease model*. *Leukemia*, 2020. **34**(11): p. 2840-2857.
 21. Vaglio, A. and E.L. Diamond, *Erdheim-Chester disease: the "targeted" revolution*. *Blood*, 2017. **130**(11): p. 1282-1284.
 22. Jacobsen, E. *Erdheim-Chester disease*. UpToDate. Mar 29, 2020. [cited 2021 August 3]; Available from: www.uptodate.com.
 23. *How is Erdheim-Chester disease treated?* Erdheim-Chester disease global alliance. July 19, 2021 [cited 2021 August 2]; Available from: <https://erdheim-chester.org/treatments/>.
 24. *Erdheim-Chester disease*. Genetic and Rare Disease Information Center. 2018, August 6 [cited 2021 August 2]; Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6369/erdheim-chester-disease>.
 25. Goyal, G., et al., *The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease*. *Mayo Clinic Proceedings*, 2019. **94**(10): p. 2054-2071.

IV-156

26. コンパニオン診断薬等の情報 独. 医薬品医療機器総合機構, Editor. June 24, 2021.