メキニスト錠 0.5mg

メキニスト錠 2mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，ノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

1.5.　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ダブラフェニブ

ダブラフェニブは、GlaxoSmithKline 社（GSK 社）において開発された RAF キナーゼに対する強力かつ選択的な阻害剤であり、その作用機序はアデノシン三リン酸（ATP）に対する競合的阻害である。In vitro の試験結果から、ダブラフェニブはキナーゼ阻害アッセイにおいては野生型及び変異型の両方の BRAF に対する阻害活性を有するものの、腫瘍細胞内のシグナル伝達抑制作用及び細胞増殖抑制作用に関しては、変異型 BRAF を有する細胞に対して選択的に阻害作用を示すと考えられた。In vitro 試験の成績に基づき、BRAF V600E を有するヒト黒色腫細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいてダブラフェニブのリン酸化 ERK 阻害作用及び増殖抑制作用を検討した結果、in vivo においてもリン酸化 ERK 阻害作用及び腫瘍増殖抑制作用を示したため、ダブラフェニブは BRAF V600E を有する腫瘍細胞株において変異型 BRAF を阻害することによって MAP キナーゼ経路を抑制し、増殖抑制作用を示すと考えられた。

これらの結果から、ダブラフェニブは BRAF V600 遺伝子変異を有する各種腫瘍に対し高い治療効果が期待される。特に悪性黒色腫では高頻度に BRAF V600 遺伝子変異が確認されており、この変異が BRAF のキナーゼ活性を亢進させ、MAP キナーゼ経路を恒常的に活性化させることから、ダブラフェニブは V600 変異を有する BRAF を標的とした悪性黒色腫の治療薬として期待される。

トラメチニブ

トラメチニブは、日本たばこ産業株式会社において開発された MEK1/MEK2 の活性化及び同キナーゼ活性に対する可逆的かつ高い選択性を有するアロステリック阻害剤である。218 種類のヒト腫瘍細胞株パネル（固形癌由来）を用いた網羅的解析において、BRAF 及び RAS 変異陽性細胞株の 80%を超える細胞株がトラメチニブに対して高い感受性を示した。また、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、高い抗腫瘍効果が認められた。

これらの結果から、トラメチニブは変異型 BRAF 及び変異型 RAS を有する各種腫瘍に対し治療効果が期待される。特に、非臨床薬理試験において変異型 BRAF V600 を有する腫瘍（悪性黒色腫を含む）に対し、高い抗腫瘍効果を示したことから、トラメチニブは BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫をはじめとする各種腫瘍に対する治療薬として期待される。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用

BRAF 阻害剤（ベムラフェニブ及びダブラフェニブ）の単剤療法では、比較的早期の耐性獲得が臨床上重要な問題となっている。BRAF 阻害剤に対する獲得耐性の原因は完全に明らかではないが、腫瘍の進行時に MAP キナーゼ経路の再活性化がよく認められることがわかってきた[Nissan, 2011; Johannessen, 2010; Solit, 2011; Wagle, 2011]。MAP キナーゼ経路の再活性化が BRAF 阻害剤の耐性獲得に関与しているという概念は、BRAF 阻害剤に対する抵抗性を獲得した BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫細胞株を用いた in vitro 試験及び in vivo マウ

ス異種移植モデルにおいて、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用療法が抗腫瘍効果を示すことから裏付けられた[Su, 2012a]。更に重要なことに、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用療法は、BRAF 阻害剤感受性の実験モデルにおいて、各単剤療法よりも優れた抗腫瘍効果を示した。他方、増殖性皮膚病変及び二次性皮膚悪性腫瘍は、BRAF 阻害剤の毒性であることが知られているが、マウスを用いた非臨床安全性試験において、BRAF 阻害剤に MEK 阻害剤を併用投与すると、これらの事象の発現頻度は低下した[Su, 2012b]。

以上のことから、BRAF 阻害剤ダブラフェニブと MEK 阻害剤トラメチニブを併用することで、単剤使用時よりも顕著な腫瘍縮小効果が期待されるだけでなく、獲得耐性の抑制による抗腫瘍効果の持続が期待される。更に BRAF 阻害剤の Class effect とされる増殖性皮膚病変及び二次性皮膚悪性腫瘍等の発現を抑制することも期待される。

これらの知見を踏まえ、海外では、BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を対象として BRAF 阻害剤ダブラフェニブの単剤療法、MEK 阻害剤トラメチニブの単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の臨床開発がそれぞれ 2009、2008 及び 2010 年に開始された。それぞれの単剤の有効性及び安全性が確認されたことから、ダブラフェニブの単剤療法が米国では 2013 年 5 月に、また欧州では 2013 年 8 月に、トラメチニブの単剤療法が米国では 2013 年 5 月に、また欧州では 2014 年 6 月に BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を適応症として承認された。その後、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用における有効性及び安全性が確認されたことから、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が米国で 2014 年 1 月に迅速承認され、欧州で 2015 年 8 月に承認された。

1.5.1.　悪性黒色腫の臨床的／病態生理学的側面

悪性黒色腫（メラノーマ）は皮膚悪性腫瘍の一種であり、皮膚のメラノサイト又は母斑細胞が悪性化した腫瘍と考えられている。その発生原因は不明であるが、紫外線や外的刺激の影響が関与していると考えられている[独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2015]。「がんの統計'13」によると、国内における 2012 年の皮膚癌による死亡者数は 1,556 人（男性 735 人、女性 821 人）であり、このうち皮膚悪性黒色腫を原因とする死亡者数は 652 人（男性 330 人、女性 322 人）であった[独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2015]。このように皮膚癌による死亡のうち約 42%を悪性黒色腫が占めており、悪性黒色腫は皮膚癌の中でも死亡に至る割合の高い癌腫である。

悪性黒色腫の発生頻度には人種差がある。白色人種では悪性黒色腫の発生頻度は非常に高いが、アジア系人種を含むその他の人種では極めて低い。米国における 2007 年から 2011 年までの調査では、男/女それぞれ 10 万人当たりの皮膚悪性黒色腫の年間発症例数は、全体では男性 27.7 人/女性 16.7 人であったが、白色人種では男性 32.3 人/女性 20.0 人、黒色人種では男性 1.0 人/女性 1.0 人、アジア系（太平洋諸島系含む）では男性 1.5 人/女性 1.2 人であった[National Cancer Institute, 2015]。一方、本邦における悪性黒色腫の患者数は、厚生労働省による 2011 年（平成 23 年）の国内の患者調査結果（厚生労働省大臣官房統計情報部、閲覧第 97 表総患者数、傷病基本分類別）によると、皮膚悪性黒色腫（部位不明）が 2,000 人、体幹の悪性黒色腫が 1,000 人、下肢の悪性黒色腫（股関節部を含む）が 1,000 人であった[独

立行政法人統計センター, 2015]。このように本邦における悪性黒色腫の発症頻度は極めて少なく、悪性黒色腫は稀な癌腫である。

悪性黒色腫の代表的な病期分類として、American Joint Committee on Cancer（AJCC）分類[NCCN, 2015]がある。本病期分類では、原発腫瘍の大きさ、所属リンパ節の転移の有無及び遠隔転移の有無によって病期が決定される。その病期を大別すると、初発部位のみに腫瘍を認めるI期（Stage I）とII期（Stage II）、所属リンパ節転移を認めるIII期（Stage III）、遠隔臓器転移や転移所属リンパ節を越えた領域に皮膚転移、皮下転移、リンパ節転移を認めるIV期（Stage IV）に分類される[NCCN, 2015]。Ishiharaらの報告では、I期の120ヵ月生存率は90%、II期の120ヵ月生存率は72%、III期の120ヵ月生存率は54%、IV期の80ヵ月生存率は7%であり、IV期の予後は極めて不良である[Ishihara, 2008]。

悪性黒色腫の病型分類は、Clarkらが1960年代に提唱した4つの病型分類が広く利用されている[Clark, 1969; Clark, 1986]。これによると悪性黒色腫は、悪性黒子型、表在拡大型、末端黒子型、結節型に分類される。悪性黒子型は顔面、頸部、手背など日光に照射されやすい部位に発生することが多く、末端黒子型は足底、手掌や爪部に発生することが多いとされている。一方、表在拡大型や結節型は全身どこにでも発生する[独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2015]。

悪性黒色腫では、重要な細胞増殖促進経路であるRAS/RAF/MEK/ERK経路（MAPキナーゼ経路）上のタンパク質に変異が認められており、BRAFもそのタンパク質の一つである[Curtin, 2006]。欧米人では、悪性黒色腫の60%程度にBRAF遺伝子変異が確認されている[Davies, 2002]。同定されているBRAF遺伝子変異の多くはアミノ酸V600に置換が生じる変異であり、中でもT1799A（Exon15）の塩基転換の結果、アミノ酸置換V600Eが生じる変異が最も多く、同定されている悪性黒色腫のBRAF遺伝子変異の80～90%を占める[Wan, 2004; Wellbrock, 2004]。この変異は野生型に比べBRAFのキナーゼ活性を亢進させる活性型変異である[Davies, 2002]。同様に活性型変異として知られているV600Kは2つの塩基置換（GTGからAAGへの変異）の結果生じる。悪性黒色腫では、BRAF遺伝子変異におけるV600Kの占める割合は10～20%程度と考えられる[Rubinstein, 2010]。一方、日本人の悪性黒色腫患者35例を対象とする検討では9例（26%）の腫瘍でBRAF V600E遺伝子変異が検出されており[Sasaki, 2004]、101例を対象とする検討では、27例（26.7%）の腫瘍でBRAF遺伝子変異V600E（25例）又はV600K（2例）が検出された[Ashida, 2012]。このことから、日本人悪性黒色腫患者でのBRAF V600遺伝子変異陽性の割合は欧米人患者に比べて低く、20～30%であると考えられるが、日本人患者の腫瘍でもBRAF V600E変異及びV600K変異が検出されており、欧米人と同様に日本人でもこの2種類の変異が悪性黒色腫におけるBRAF遺伝子変異の大部分を占めると考えられる。

BRAF遺伝子変異陽性の割合は、悪性黒色腫の病型によって異なることが知られている[Asahida, 2012; Lang, 2005; Maldonado, 2003; Omholt, 2003; Reifenberger, 2004; Sasaki, 2004; Saldanha, 2006; Yamazaki, 2014]。各病型でのBRAF遺伝子変異陽性の割合は報告によって異なるがその傾向は類似しており、表在拡大型では高く、末端黒子型では低い。欧米人と日本人の悪性黒色腫でこの傾向に大きな違いはなく、欧米人に比べて日本人の悪性黒色腫で

BRAF 遺伝子変異陽性の割合が低いのは、表在拡大型の割合が日本人で少ないことに起因していると考えられている。

厚生労働省による 2011 年の患者調査結果（厚生労働省大臣官房統計情報部、閲覧第 97 表総患者数、傷病基本分類別）に基づくと、2011 年時点での国内における悪性黒色腫患者数は約 4,000 人であり[独立行政法人統計センター, 2015]、悪性黒色腫患者における BRAF V600 遺伝子変異陽性の割合は 20～30%と想定されることから[Sasaki, 2004; Ashida, 2012]、本邦における BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者数は約 800～1200 人と推定される。

なお、悪性黒色腫に対する治療の現状と問題点については 2.5.1.2.に詳述した。

1.5.2.　開発の経緯

1.5.2.1.　品質に関する試験

ダブラフェニブ

ダブラフェニブは、ICH Q8、Q9、Q10 及びその他の規制ガイダンスに従ったクオリティ・バイ・デザイン（QbD）アプローチを用いて開発した。QbD 原則の適用にあたり、GSK 社が用いた QbD フレームワークにより、重要品質特性（CQA）及び重要工程パラメーター（CPP）を特定した。また、ダブラフェニブは、ICH Q9 に記載された原則に準拠し、製品の開発及び改善を促進するため、製品ライフサイクルの全期間を通じてリスクマネジメントを適用した。リスクマネジメントを用いて、処方、製造工程及び包装形態に関してリスクに基づく決定を行った。製剤の製造工程は 3 つの工程（[redacted]混合、[redacted]混合、カプセルへの充てん）から成る。主要安定性試験ロット及び第 III 相臨床試験ロットは本工程を用いて製造した。また、市販予定製剤の製造にも本工程を用いる。

製剤の安定性試験については 50 mg 製剤及び 75 mg 製剤ともに長期保存試験（30℃/75%RH、24 ヵ月）及び加速試験（40℃/75%RH、6 ヵ月）で安定であった。以上のことから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号）に基づき、本剤の有効期間を室温の保存条件で 36 ヵ月とした。なお、本剤の長期保存試験は継続中である。

トラメチニブ

トラメチニブは、ICH Q8、Q9、Q10 及びその他の規制ガイダンスに従った QbD アプローチを用いて開発した。QbD 原則の適用にあたり、GSK 社において「デザイン・フォー・マニュファクチュア」（DFM）と呼ばれるフレームワークを用いた。本フレームワークにより、CQA 及び CPP を特定した。

トラメチニブは、ICH Q9 に概説される原則に従い、リスクマネジメント手法を適用した。製剤開発、製造工程及び包装形態について、リスクマネジメント手法により、リスクに基づいた決定を行った。製剤は 3 つの工程（混合、打錠、フィルムコーティング）から成り、主要安定性試験ロット及び第 III 相臨床試験ロットは本工程により製造した。また、市販予定製剤の製造にも本工程を用いる。

製剤の安定性試験については 0.5 mg 製剤及び 2 mg 製剤ともに長期保存試験（5℃、24 ヵ月）及び加速試験（25℃/60%RH、6 ヵ月）で安定であったことから、本剤の有効期間は 2~8℃の保存条件で 24 ヵ月とした。なお、本剤の長期保存試験は継続中である。

1.5.2.2.　　非臨床試験

ダブラフェニブ

2000 年より薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を実施した。

非臨床薬理試験において、ダブラフェニブは強力かつ選択的な RAF 阻害剤であり、BRAF V600 変異陽性の各種ヒト腫瘍細胞株を用いた in vitro 試験において、Mitogen-activated Protein Kinase（MAP キナーゼ）経路の下流に存在する Extracellular signal-regulated kinase（ERK）のリン酸化を阻害すること、及び細胞増殖を抑制することが示された。また、BRAF V600E 変異陽性のヒト悪性黒色腫由来腫瘍細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて経口投与により腫瘍増殖抑制作用を示したことから、BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫に対する治療薬として期待された（2.6.2.）。更に、トラメチニブの併用効果を検討した一連の in vitro 及び in vivo 試験において、併用することで MAP キナーゼ経路がより効果的に抑制され、BRAF V600 変異陽性のヒト悪性黒色腫の増殖をより強力に抑制することが示された。また、RAF 阻害剤耐性細胞クローンに対しても増殖抑制作用を示し、BRAF V600E 変異陽性のヒト悪性黒色腫由来腫瘍細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて持続的な増殖抑制作用を示したことから、BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者において単独投与より効果的に腫瘍増殖を抑制できる可能性とともに、RAF 阻害剤に対する耐性の発現を遅延させる可能性が示唆された（2.6.2.タフィンラー／メキニスト併用）。

非臨床薬物動態試験において、吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。ラット及びイヌにダブラフェニブを反復経口投与したときの曝露量は、おおむね投与量増加の割合を下回って増加し、曝露量に明らかな性差はみられなかった。一方、雌雄イヌにダブラフェニブとトラメチニブを 4 週間併用反復経口投与したときのダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露量はそれぞれを単独投与したときと同程度であった。ラットに[^{14}C]ダブラフェニブを単回経口投与したとき、薬物関連物質は広く組織に分布するものの明らかな性差はみられなかった。ダブラフェニブはヒト肝細胞において、CYP2B6 及び 3A4 を誘導した。ダブラフェニブを他剤と併用投与してもトランスポーター及び CYP の阻害により、薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。一方、CYP 誘導による薬物相互作用を起こす可能性が考えられた。

毒性試験において、マウス、ラット及びイヌにおいて精巣毒性がみられ、ラット及びイヌでは休薬後においても明らかな回復性は示されなかった。そのため、ダブラフェニブはヒトにおいて雄受胎能に悪影響を及ぼす可能性が考えられる。また、ラットを用いた生殖発生毒性試験から、ダブラフェニブはヒトにおいて催奇形性及び母体毒性を含む胚･胎児への悪影響を示す可能性が考えられることから、妊婦への投与は避けるべきと考える。ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用経口投与により、全身毒性及び大腸好中球性炎症の増強並びに胃炎が発現する可能性が示唆された。両薬物の併用投与による臨床試験においてこれらに一致する事象は報告されていないものの、臨床使用においては注意すべきと考える。なお、非臨

床試験ではいずれの動物においても体温への影響はみられなかったが、ヒトにおいて発熱がみられていることから、臨床使用においてはモニタリングが必要と考える。

トラメチニブ

2004 年より薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を実施した。

非臨床薬理試験において、トラメチニブは強力かつ選択的な MEK 阻害剤であり、BRAF V600 変異陽性の各種ヒト腫瘍細胞株を用いた in vitro 試験において、MAP キナーゼ経路の下流に存在する ERK のリン酸化を阻害すること、及び細胞増殖を抑制することが示された。また、BRAF V600E 変異陽性のヒト悪性黒色腫由来腫瘍細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて経口投与により腫瘍増殖抑制作用を示したことから、BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫に対する治療薬として期待された（2.6.2.）。更に、ダブラフェニブとの併用効果を検討した一連の in vitro 及び in vivo 試験において、併用することで MAP キナーゼ経路がより効果的に抑制され、BRAF V600 変異陽性のヒト悪性黒色腫の増殖をより強力に抑制することが示された。また、RAF 阻害剤耐性細胞クローンに対しても増殖抑制作用を示し、BRAF V600E 変異陽性のヒト悪性黒色腫由来腫瘍細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて持続的な増殖抑制作用を示したことから、BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者において単独投与より効果的に腫瘍増殖を抑制できる可能性とともに、RAF 阻害剤に対する耐性の発現を遅延させる可能性が示唆された（2.6.2.タフィンラー／メキニスト併用）。

非臨床薬物動態試験において、吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。マウス、ラット及びイヌにトラメチニブを経口投与したとき、速やかに吸収された。反復経口投与すると曝露量は投与量増加に伴い増加し、マウスでは少なくとも投与 7 日、ラットではほぼ投与 3 週、イヌでは少なくとも投与 4 週で定常状態に達すると考えられた。また、トラメチニブ及びダブラフェニブを併用反復経口投与しても、それぞれの薬剤は互いの曝露量及びダブラフェニブの代謝物の曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。トラメチニブは広く組織に分布し、その後緩やかに組織から消失すると考えられた。トラメチニブはわずかに脳内へ移行すると考えられ、メラニン含有組織と特異的な結合はしないと考えられた。動物及びヒトの血漿蛋白結合率はいずれも高く、ヒト血漿蛋白結合率は 97.4%であった。トラメチニブは代謝されにくいものの、一部は加水分解酵素（hCES1b、hCES1c 及び hCES2）による脱アセチル化、その他に CYP3A4 による酸化を受けると考えられた。トラメチニブは Pgp 及び BSEP の基質であったが、臨床で薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。In vitro でトラメチニブは CYP3A4 及び 2B6 の誘導、CYP2C8、2C9 及び 2C19 の阻害並びに Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE1 の阻害を示したが、臨床で薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。ラット及びイヌの主な排泄経路は胆汁を介した糞中であると考えられた。

毒性試験において、雌雄生殖器の病理組織学的検査の結果を基に評価した結果、トラメチニブは雌受胎能に悪影響を及ぼす可能性があると考えられる。また、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で、流産、着床後死亡率の高値傾向、胎児体重の低値又は骨格異常がみられ、トラメチニブは胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性が考えられるため、妊婦への投与は避けるべきと考える。トラメチニブ及びダブラフェニブの併用経口投与により、

全身毒性及び大腸好中球性炎症の増強並びに胃炎が発現する可能性が示唆された。両薬物の併用投与による臨床試験においてこれらに一致する事象は報告されていないものの、臨床使用においては注意すべきと考える。

1.5.2.3.　臨床試験

1.5.2.3.1.　海外における臨床開発

ダブラフェニブ

ダブラフェニブの海外第 I 相試験（BRF112680 試験）

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 I 相試験（BRF112680 試験）はヒトを対象とした最初の試験として 2009 年 5 月より開始された。本試験は、BRAF 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者 184 例を対象にダブラフェニブを反復経口投与（12～35 mg を 1 日 1 回投与、1 回 35～300 mg を 1 日 2 回投与、1 回 100 mg を 1 日 3 回投与）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。

本試験の結果、最大耐量（Maximum tolerated dose、MTD）には到達しなかったが、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与がダブラフェニブ単剤療法における推奨用量として決定された。

ダブラフェニブの海外第 II 相試験（BRF113710 試験）

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 II 相試験（BRF113710 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象にダブラフェニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価する非盲検試験であり、2010 年 8 月より開始された。BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者 76 例と BRAF V600K 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者 16 例が登録され、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を評価した。本試験の結果、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫の患者集団では、当時利用可能であったどの薬物療法よりもダブラフェニブ単剤療法が有効性において優れていることが示唆された。一方、BRAF V600K 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫の患者集団におけるダブラフェニブ単剤療法の有効性成績は BRAF V600E 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の集団程ではなかったが、ほとんどの患者で腫瘍の縮小が観察された。いずれの集団でもダブラフェニブ単剤療法の管理可能な安全性プロファイルが確認された。

ダブラフェニブの海外第 II 相試験（BRF113929 試験）

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 II 相試験（BRF113929 試験）は、未治療もしくは治療歴のある脳転移病変を有する BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とするダブラフェニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価する非盲検試験であり、2011 年 2 月より開始された。合計 172 例の患者が、コホート A（脳転移に対する局所治療歴がない患者 89 例）又はコホート B（脳転移に対する局所治療歴のある患者 83 例）に登録され、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を評価した。主要な有効性の解析対象集団である BRAF V600E 遺伝子変異陽性悪性黒色腫を有する患者集団 139 例（コホート A：74 例、コホート B：65 例）における脳転移病変に対する有効性

評価の結果、いずれのコホートにおいても BRAF V600E 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の脳転移病変に対するダブラフェニブ単剤療法の良好な有効性が示された。一方、BRAF V600K 遺伝子変異陽性悪性黒色腫の患者集団（コホート A：15 例、コホート B：18 例）では、脳転移病変に対するダブラフェニブ単剤療法の有効性成績は、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の患者集団の有効性成績程ではなかったが、いずれのコホートでもほとんどの患者で脳転移病変の縮小が観察された。また、両コホートにおいてダブラフェニブ単剤療法の管理可能な安全性プロファイルが確認された。

ダブラフェニブの海外第 III 相試験（BRF113683 試験）

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）は、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブ単剤療法と化学療法（ダカルバジン、DTIC）を比較する非盲検無作為化比較試験であり、2011 年 2 月より開始された。合計 250 例の患者が 3：1 の割合でダブラフェニブ単剤療法群（187 例）と化学療法（DTIC）群（63 例）に無作為化割り付けされ、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を、DTIC として 1 日 1 回 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与したときと比較した。その結果、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の解析において、化学療法（DTIC）群と比較してダブラフェニブ単剤療法群における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある延長が認められた。副次的評価項目である全生存期間（Overall survival, OS）の解析においては、統計学的に有意な差は認められなかったものの、ダブラフェニブ単剤療法群は化学療法（DTIC）群と比較して延長する傾向が認められた。また、ダブラフェニブの管理可能な安全性プロファイルが確認された。

海外では、海外第 III 相試験（BRF113683 試験）、海外第 II 相試験（BRF113710 試験）及び海外第 II 相試験（BRF113929 試験）を主な臨床試験成績として、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する治療薬としてダブラフェニブの単剤療法について製造販売承認申請が行われた。米国においては 2013 年 5 月に、欧州においては 2013 年 8 月に製造販売が承認された表 1.5.2.3.1-1。

トラメチニブ

トラメチニブの海外第 I 相試験（MEK111054 試験）

トラメチニブ単剤療法の海外第 I 相試験（MEK111054 試験）はヒトを対象とした最初の投与試験として 2008 年 7 月より開始された。本試験では、固形癌患者又はリンパ腫患者 206 例を対象にトラメチニブを単回経口投与（0.125～10 mg）又は反復経口投与（0.125～4 mg を 1 日 1 回投与）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。

本試験の結果、トラメチニブの MTD は 1 日 1 回 3 mg 経口投与であった。また、トラメチニブの 1 日 1 回 2 mg 経口投与がトラメチニブ単剤療法の推奨用量として決定された。

トラメチニブの海外第 II 相試験（MEK113583 試験）

トラメチニブ単剤療法の海外第 II 相試験（MEK113583 試験）は、BRAF V600E/K/D 遺伝子変異陽性悪性黒色腫患者を対象にトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を評価する非盲検試験であり、2009 年 11 月より開始された。合計 97 例の患者が、コホート A（BRAF 阻害剤による治療歴のある患者 40 例）又はコホート B（BRAF 阻害剤による治療歴のない患者 57 例）に登録され、トラメチニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価した。本試験の結果、BRAF 阻害剤による治療歴のある患者集団（コホート A）においてトラメチニブ単剤療法の有効性は有望なものではなかったが、BRAF 阻害剤による治療歴のない患者集団（コホート B）においてトラメチニブ単剤療法の有効性は当時利用可能であった治療法よりも優れている可能性が示唆された。また、両コホートにおいてトラメチニブの管理可能な安全性プロファイルが確認された。

トラメチニブの海外第 III 相試験（MEK114267 試験）

トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性悪性黒色腫患者を対象に、トラメチニブ単剤療法と既存の化学療法とを比較する非盲検無作為化比較試験であり、2010 年 11 月より開始された。合計 322 例の患者が 2：1 の割合でトラメチニブ単剤療法群（214 例）と化学療法群（108 例）に無作為化割り付けされ、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を DTIC 1 日 1 回 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与したとき又はパクリタキセル 1 日 1 回 175 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与したときと比較した。その結果、主要評価項目である PFS の解析において、主要な有効性解析対象集団（Primary efficacy 集団）である BRAF V600E 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を有する患者集団（273 例）及び Intent-to-treat 集団（ITT 集団）（322 例）の両集団で、化学療法群と比較してトラメチニブ単剤療法群における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた。また副次的評価項目である OS の解析においても、Primary efficacy 集団及び ITT 集団で統計学的に有意な OS の延長が認められた。また、トラメチニブの管理可能な安全性プロファイルが確認された。

海外では、海外第 II 相試験（MEK113583 試験）及び海外第 III 相試験（MEK114267 試験）を主な臨床試験成績として、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する治療薬としてトラメチニブの単剤療法について製造販売承認申請が行われた。米国においては、2013 年 5 月に、欧州においては 2014 年 6 月に製造販売が承認された 表 1.5.2.3.1-2。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）は、BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者、結腸直腸癌患者又は他の悪性腫瘍患者を対象に安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価する第 I/II 相試験であり、2010 年 3 月に開

始された。本試験には 415 例が参加した。本試験の用量漸増試験パートでは BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者、結腸直腸癌患者又は他の悪性腫瘍患者 135 例において、ダブラフェニブとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与、又はダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 mg、1.5 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回経口投与の 4 つの用法・用量の組合せにおける安全性及び忍容性が評価された。治験実施計画書では BRAF 遺伝子変異は V600E/K/D を対象としていたが、組み入れられた患者の BRAF 遺伝子変異の内訳は V600E/K/R であった。本パートの結果、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の高用量の組合せ（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与の併用）において良好な忍容性が確認された。本試験の第 II 相無作為化比較試験パートでは、合計 162 例の BRAF V600 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者が 54 例ずつ 3 群に無作為化割り付けされ、2 レジメンの併用療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回経口投与の併用）の有効性及び安全性についてダブラフェニブ単剤療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与）と比較した。治験実施計画書では BRAF 遺伝子変異は V600E/K/D を対象としていたが、組み入れられた患者の BRAF 遺伝子変異の内訳は V600E/K であった。本パートの結果、主要評価項目である PFS の解析において、ダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法はいずれのレジメンにおいても統計学的に有意な PFS の延長が認められた。また、2 つの併用療法レジメンの管理可能な安全性プロファイルが確認された。更にその後実施された本試験の OS の最終解析の結果、統計学的な有意差は認められなかったものの、併用療法の高用量のレジメン（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与）において、ダブラフェニブ単剤療法に対し OS の延長傾向が確認された。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法とダブラフェニブ単剤療法を比較する二重盲検無作為化比較試験であり、2012 年 5 月に開始された。本試験では合計 423 例の患者が 1：1 の割合で併用療法群（211 例）とダブラフェニブ単剤療法群（212 例）に無作為化割り付けされ、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与とを併用したときの有効性及び安全性を、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブのプラセボを経口投与したときと比較した。その結果、主要評価項目である治験責任医師による腫瘍縮小効果判定に基づく PFS の解析において、ダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における統計学的に有意な PFS の延長が認められた。同時に実施された副次的評価項目である OS の中間解析では、統計学的に有意な差は認められなかったものの、ダブラフェニブ単剤療法に比べ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法で OS の延長傾向が認められた。また、本試験（MEK115306 試験）の併用療法群で見られた有害事象のほとんどは、ダブラフェニブ又はトラメチニブ単

剤療法の臨床試験において認められていた有害事象であり、本併用療法の管理可能な安全性プロファイルが確認された。本試験（MEK115306 試験）は、OS の中間解析で治験実施計画書に規定された中止基準に該当していなかったため継続された。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用の海外第 III 相試験（MEK116513 試験）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK116513 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法とベムラフェニブ単剤療法を比較する非盲検無作為化比較試験であり、2012 年 6 月に開始された。本試験では、合計 704 例の患者が 1：1 の割合で併用療法群（352 例）とベムラフェニブ単剤療法群（352 例）に無作為化割り付けされ、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与とを併用したときの有効性及び安全性をベムラフェニブとして 1 回 960 mg を 1 日 2 回経口投与したときと比較した。その結果、主要評価項目である OS の中間解析において、ベムラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある OS の延長が確認された。更に同時に実施された副次的評価項目の PFS 及び奏効率の解析においても、統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある差が認められ、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法はベムラフェニブ単剤療法に比べて優れた有効性が認められた。また、本試験の併用療法群で見られた有害事象のほとんどは、ダブラフェニブ又はトラメチニブ単剤療法の臨床試験において認められていた有害事象であり、本併用療法の管理可能な安全性プロファイルが確認された。本中間結果を受け独立データモニタリング委員会（IDMC）が有効中止を勧告したため、本治験では治験実施計画書を改訂し、ベムラフェニブ単剤療法群の患者のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法へのクロスオーバーを認め、OS 等の追跡調査が行われている。

米国では、海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）を主な臨床試験成績として、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する治療法としてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の製造販売一部変更承認申請が 2013 年 7 月に行われ、2014 年 1 月に迅速承認された。一方、欧州では、上述のトラメチニブ単剤療法の製造販売承認申請と同時（2013 年 2 月）に、海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）を主な臨床試験成績としてダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の承認申請も行われた。2014 年 1 月に海外第 III 相試験（MEK115306 試験）の主要な解析結果を追加提出したが、欧州医薬品審査庁（EMA）において医薬品の科学的評価を担当する医薬品委員会（CHMP）から、ベネフィット／リスクのバランスを本結果から結論づけることはできないとの見解を得たため、併用療法の承認申請については 2014 年 3 月に取り下げ、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）及び海外第 III 相試験（MEK116513 試験）において、その後得られる成績に基づき再度承認申請を行うこととした。2015 年 4 月に併用療法について再度承認申請され，2015 年 8 月に承認された。

表 1.5.2.3.1-1　　海外におけるダブラフェニブの効能・効果

地域	承認年月	効能・効果
米国	単剤療法：2013 年 5 月 併用療法：2014 年 1 月	TAFINLAR as a single agent is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. TAFINLAR, in combination with trametinib, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test. Limitation of use: TAFINLAR is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma.
欧州	単剤療法：2013 年 8 月 併用療法：2015 年 8 月	Dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.

表 1.5.2.3.1-2　　海外におけるトラメチニブの効能・効果

地域	承認年月	効能・効果
米国	単剤療法：2013 年 5 月 併用療法：2014 年 1 月	MEKINIST as a single agent is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test. MEKINIST, in combination with dabrafenib, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test.
欧州	単剤療法：2014 年 6 月 併用療法：2015 年 8 月	Trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.

1.5.2.3.2.　　本邦における臨床開発

ダブラフェニブ

ダブラフェニブの国内第 I 相試験（BRF116056 試験）

ダブラフェニブの国内第 I 相試験（BRF116056 試験）は、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者を対象にダブラフェニブ単剤療法の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する試験であり、2012 年 5 月に開始された。標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない固形癌を有する日本人患者 12 例がダブラフェニブとして 1 回 75 mg、100 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回経口投与による治療を受けた。

本試験の結果において、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの忍容性は良好であったことから、国内においても適切な用法・用量であると考えられた。

なお、本試験においてダブラフェニブの投与を受けた 12 例中 11 例が BRAF V600E 変異陽性の悪性黒色腫患者であったが、このうち 6 例（奏効率 55%）で奏効が認められた。

トラメチニブ

トラメチニブの国内第 I 相試験（MEK114784 試験）

トラメチニブの国内第 I 相試験（MEK114784 試験）は、進行固形癌患者を対象としてパート 1 でトラメチニブ単剤療法をパート 2 でトラメチニブとゲムシタビンの併用療法の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する試験であり、2011 年 1 月に開始された。パート 1 では、標準治療に不応又は標準治療がない固形癌を有する日本人患者 13 例がトラメチニブとして 1 mg、2 mg 又は 3 mg を 1 日 1 回経口投与による治療を受けた。また、パート 2 では、ゲムシタビンの 4 週間隔投与スケジュール［ゲムシタビンとして 1 日 1 回

1000 mg/m^2（体表面積）の静脈内投与を週1回3週連続し、4週目は休薬する］が承認された癌腫を有する日本人患者5例が、ゲムシタビンとトラメチニブ（2 mgを1日1回経口投与）の併用による治療を受けた。

本試験のパート1の結果において、トラメチニブとして2 mgを1日1回経口投与したときの忍容性は良好であったことから、国内においても適切な用法・用量であると考えられた。

なお、本試験では、対象をBRAF遺伝子変異陽性腫瘍を有する固形癌患者に限定していなかった。本試験のパート1に参加した固形癌患者13例中2例が悪性黒色腫患者であったが、提供された腫瘍組織に対し探索的に実施された遺伝子変異解析においてBRAF遺伝子変異は認められなかった。従って、国内においてBRAF V600E/K遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者に対しトラメチニブ単剤療法を臨床試験で使用した実績はない。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用の国内第I/II相試験（MEK116885試験）

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第I/II相試験（MEK116885試験）は、BRAF V600E/K遺伝子変異陽性の進行固形癌患者（第I相部分）及び悪性黒色腫患者（第II相部分）を対象とした非盲検試験であり、2013年8月に開始された。第I相部分には、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない進行固形癌を有する日本人患者6例が登録され、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（ダブラフェニブとして1回150 mgを1日2回経口投与とトラメチニブとして2 mgを1日1回経口投与の併用）の安全性、忍容性及び薬物動態が主に評価された。第II相部分には、進行あるいは転移病変に対する全身抗癌療法歴のないBRAF V600E遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者6例が登録され、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が主に評価された。

第I相部分の結果、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（ダブラフェニブとして1回150 mgを1日2回経口投与とトラメチニブとして2 mgを1日1回経口投与の併用）の良好な忍容性が確認され、国内においても適切な用法・用量であると考えられた。また、第II相部分の結果、海外患者と同様に、国内のBRAF V600E変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者においてもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は有効であることが示された。更に国内患者においてもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の管理可能な安全性プロファイルが確認された。

1.5.2.3.3.　国内臨床開発における規制当局の助言

トラメチニブ単剤療法の[redacted]するにあたり、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施した。その後、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）を実施した。ま

た、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）を実施した。

[redacted]相談（受付番号：[redacted]）

[redacted]相談した結果、以下の助言が得られた。

- [redacted]

この結果を踏まえ、トラメチニブ単剤療法の国内第Ⅰ相試験（MEK114784 試験）を開始した。

[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]）

[redacted]相談を行った結果、以下の助言が得られた。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

本助言を受け、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の試験計画に以下の内容を盛り込んだ。

- 第Ⅰ相部分では、標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性進行固形癌患者を 6 例登録し、用量制限毒性の評価を含む安全性及び忍容性を評価することとした。

- 第 II 相部分では、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の皮膚悪性黒色腫に対する一次療法としてのダブラフェニブ／トラメチニブの併用療法の腫瘍縮小効果を奏効率（overall response rate, ORR）で評価することとした。また、ダブラフェニブ／トラメチニブとの併用投与による海外第 III 相試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）と同様の対象となるよう、選択基準・除外基準を設定した。
- 閾値奏効率としてより保守的な値を使用し、第 II 相部分の症例数設計を行った。その結果、目標症例数を 6 例と設定した。

[redacted]**相談**[redacted]**（受付番号：**[redacted]

[redacted]相談した結果、以下の助言が得られた。

- [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
- [redacted]

その後、BRAF V600 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性の悪性黒色腫に対象とするダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK116513 試験）において、海外において推奨される治療法とされてきたベムラフェニブ単剤療法に対し、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法が統計学的に有意な OS の延長を示し、かつ有効性の各評価項目で臨床的に意義のある差を示したことから、申請者は海外第 III 相試験（MEK116513 試験）に基づいて承認申請のための臨床データパッケージの構築は可能と判断した。また[redacted]ため、国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の第 II 相部分の最後の患者が投与開始後 24 週を経過した時点でデータカットオフすることを本試験の計画に追加した。

[redacted]**相談**[redacted]**（受付番号：**[redacted]

[redacted]相談した結果、以下の助言が得られた。

- [redacted]
- [redacted]

本助言を受け、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」にしたがって[redacted]、新処方製剤の 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の溶出試験を実施したが、一部の試験条件で溶出挙動の同等性が示されなかった。一方、別途胆道癌患者を対象として実施された国内第 II 相試験（MEK117134 試験）において得られた単回投与時の薬物動態の検討の結果、0.5 mg 錠を 4 錠投与した場合と 2 mg 錠を 1 錠投与した場合の薬物動態パラメーターに大きな違いはなかったが、ヒト生物学的同等性試験を実施していないため、0.5 mg 錠と 2 mg 錠とで「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」にしたがった生物学的同等性は証明されておらず、臨床試験と同様に推奨用量である 2 mg（1 日 1 回）投与時は 2 mg 錠を使用する旨の注意をトラメチニブの添付文書に設定することとした。

以上を踏まえ、BRAF V600 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する治療薬としてダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の臨床データパッケージを構築し、以下の効能・効果及び用法・用量で承認申請を行うこととした。

薬剤	効能・効果及び用法・用量
ダブラフェニブ	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、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与する。
トラメチニブ	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、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、本承認申請で評価資料とした臨床試験の一覧を表 1.5.2.3.3-1 示す。

表 1.5.2.3.3-1　　有効性及び安全性に関する臨床データパッケージ

被験薬	国内/海外（相）	試験番号	対象		試験デザイン	薬剤及び投与量（投与方法）	目的
			癌腫（例数：対照群含む）	BRAF変異			
ダブラフェニブ	国内（I）	BRF116056	固形癌（12）	V600E/K	非盲検非対照	ダブラフェニブ 75 mg、100 mg、150 mg（1 日 2 回経口投与）	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
	海外（III）	BRF113683	悪性黒色腫（250）	V600E	非盲検無作為化	ダブラフェニブ 150 mg（1 日 2 回経口投与） 対照：DTIC 1000 mg/m^2（体表面積）（3 週毎静脈内投与）	有効性 安全性
トラメチニブ	国内（I）	MEK114784	パート 1：固形癌（13） パート 2：固形癌 [1]（5）	BRAF 変異に対する規定なし（適格性確認時の BRAF 変異検査は必要なし）	非盲検非対照	パート 1：トラメチニブ 1 mg、2 mg、3 mg（1 日 1 回経口投与） パート 2：トラメチニブ 2 mg（1 日 1 回経口投与）とゲムシタビン［1000 mg/m^2（体表面積）（静脈内投与を週 1 回 3 週連続し、4 週目は休薬）］との併用	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
	海外（III）	MEK114267	悪性黒色腫（322）	V600E/K	非盲検無作為化	トラメチニブ 2 mg（1 日 1 回経口投与） 対照：DTIC 1000 mg/m^2（体表面積）（3 週毎静脈内投与）又はパクリタキセル 175 mg/m^2（体表面積）（3 週毎静脈内投与）	有効性 安全性
ダブラフェニブ／トラメチニブの併用	国内（I/II）	MEK116885	第 I 相：固形癌（6） 第 II 相：悪性黒色腫（6）	V600E/K	非盲検非対照	ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 150 mg（1 日 2 回）／2 mg（1 日 1 回）	有効性 安全性 忍容性 薬物動態
	海外（I/II）	BRF113220	パート A[2]：悪性黒色腫（8）	V600E/K/D	非盲検非対照	1 日目ダブラフェニブ 75 mg（単回経口投与）、2 日目から 15 日目までトラメチニブ 2 mg（1 日 1 回反復経口投与）、15 日目に併用でダブラフェニブ 75 mg（単回経口投与）	薬物動態
			パート B[2]：悪性黒色腫又は結腸直腸癌（135）	V600E/K/D	非盲検非対照	ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 75 mg（1 日 2 回）／1 mg（1 日 1 回） 150 mg（1 日 2 回）／1 mg（1 日 1 回） 150 mg（1 日 2 回）／1.5 mg（1 日 1 回） 150 mg（1 日 2 回）／2 mg（1 日 1 回）	安全性 忍容性 薬物動態 有効性
			パート C[2]：悪性黒色腫（162）	V600E/K/D	非盲検無作為化	ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 150 mg（1 日 2 回）／1 mg（1 日 1 回） 150 mg（1 日 2 回）／2 mg（1 日 1 回） 対照：ダブラフェニブ 150 mg（1 日 2 回経口投与）	有効性 安全性 忍容性

被験薬	国内/海外（相）	試験番号	対象		試験デザイン	薬剤及び投与量（投与方法）	目的
			癌腫（例数：対照群含む）	BRAF変異			
			パートD[2]：悪性黒色（110）	V600E/K	非盲検無作為化	ダブラフェニブ（経口投与） 75 mg（1日2回） 150 mg（1日2回） ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 75 mg（1日2回）／2 mg（1日1回） 150 mg（1日2回）／2 mg（1日1回）	薬物動態 安全性 忍容性 有効性
	海外（III）	MEK115306	悪性黒色腫（423）	V600E/K	二重盲検無作為化	ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 150 mg（1日2回）／2 mg（1日1回） 対照：ダブラフェニブ150 mg（1日2回）／トラメチニブのプラセボ（1日1回）	有効性 安全性
	海外（III）	MEK116513	悪性黒色腫（704）	V600E/K	非盲検無作為化	ダブラフェニブ（経口投与）とトラメチニブ（経口投与）の併用 150 mg（1日2回）／2 mg（1日1回） 対照：ベムラフェニブ960 mg（1日2回経口投与）	有効性 安全性

DTIC：Dacarbazine（ダカルバジン）
1. MEK114784試験のパート2の対象はゲムシタビンの4週間隔投与スケジュール［通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000 mg/m^{2}を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す］が承認された癌腫（固形癌）であった。
2. BRF113220試験のパートA、B、C、Dのうち、パートCを評価試験として扱う。パートA、B、Dは参考試験として扱う。

以上の開発の経緯図を図 1.5.2.3.3-1（ダブラフェニブ）及び図 1.5.2.3.3-2（トラメチニブ）に示す。

なお、ダブラフェニブ及びトラメチニブは、BRAF V600遺伝子変異を有する悪性黒色腫を予定する効能・効果として、2013年9月13日付でグラクソ・スミスクライン株式会社が希少疾病用医薬品の指定を受けた［ダブラフェニブ：指定番号（25薬）第318号、トラメチニブ：（25薬）第317号）］。2015年3月2日付で、グラクソ・スミスクライン株式会社のがん領域事業がノバルティスファーマ株式会社に譲渡され、ダブラフェニブ及びトラメチニブをノバルティスファーマ株式会社が医薬品製造販売承認申請をするにあたり、希少疾病用医薬品指定もノバルティスファーマ株式会社に承継する手続きが行われた。

試験項目		国内 GSK 日本法人	海外 英国 GSK	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
品質に関する試験			○												
薬理	効力を裏付ける試験		○												
	副次的薬理試験		○												
	安全性薬理試験		○												
ADME	薬物動態試験		○												
毒性	急性毒性試験		○												
	反復投与毒性試験		○												
	遺伝毒性試験		○												
	がん原性試験														
	生殖発生試験		○												
	その他の毒性試験		○												
臨床試験	BRF113479(ref)		○												
	BRF113468(ref)		○												
	MEK115064(ref)		○												
	MEK113709(ref)		○												
	MEK117134(ref)	○													
	BRF113463(ref) (2011N114097_00)		○												
	MEK113708(ref) (2011N124060_00)		○												
	BRF113771(ref)		○												
	MEK112111(ref)		○												
	BRF116056	○													
	BRF113683		○												
	BRF113929(ref)		○												
	BRF113710(ref)		○												
	BRF112680(ref)		○												
	MEK114784	○													
	MEK114267		○												
	MEK113583(ref)		○												
	MEK111054(ref)		○												
	MEK116885	○													
	MEK116513		○												
	MEK115306		○												

試験項目		国内 GSK 日本法人	海外 英国 GSK	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
臨床試験	BRF113220 Part C		○	[redacted]											
	BRAF113220 Part ABD(ref)		○												

図 1.5.2.3.3-1　　開発の経緯図（ダブラフェニブ）

試験項目		国内 GSK 日本法人	海外 英国 GSK	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
品質に関する試験			○												
薬理	効力を裏付ける試験		○												
	副次的薬理試験		○												
	安全性薬理試験		○												
ADME	薬物動態試験		○												
毒性	急性毒性試験		○												
	反復投与毒性試験		○												
	遺伝毒性試験		○												
	がん原性試験		○												
	生殖発生試験		○												
	その他の毒性試験		○												
臨床試験	BRF113479(ref)		○												
	BRF113468(ref)		○												
	MEK115064(ref)		○												
	MEK113709(ref)		○												
	MEK117134(ref)	○													
	BRF113463(ref) (2011N114097_00)		○												
	MEK113708(ref) (2011N124060_00)		○												
	BRF113771(ref)		○												
	MEK112111(ref)		○												
	BRF116056	○													
	BRF113683		○												
	BRF113929(ref)		○												
	BRF113710(ref)		○												
	BRF112680(ref)		○												
	MEK114784	○													
	MEK114267		○												
	MEK113583(ref)		○												
	MEK111054(ref)		○												
	MEK116885	○													
	MEK116513		○												
	MEK115306		○												

試験項目		国内 GSK 日本法人	海外 英国 GSK	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
臨床試験	BRF113220 Part C		○	[redacted]											
	BRAF113220 Part ABD(ref)		○												

図 1.5.2.3.3-2　　開発の経緯図（トラメチニブ）

1.5.3.　コンパニオン診断薬の開発

悪性黒色腫における BRAF 遺伝子変異検査方法（コンパニオン診断薬）

米国では、悪性黒色腫患者におけるダブラフェニブの使用を目的として、悪性黒色腫の BRAF V600E/K 遺伝子変異を検出するコンパニオン診断薬として THxID™ BRAF（bioMérieux, Inc.）の製造販売が 2013 年 5 月に承認された。

本邦では、THxID™ BRAF（bioMérieux, Inc.）を製造販売承認申請するにあたり、シスメックス・ビオメリュー株式会社が、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を実施した。[redacted]相談した結果、以下の助言が得られた。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

これらの試験成績を踏まえ、シスメックス・ビオメリュー株式会社から THxID BRAF キットの販売名で 2015 年 3 月 19 日に製造販売承認申請された。

1.5.4.　海外及び本邦における申請製剤、申請効能以外での開発状況

海外及び本邦において、国際共同治験を含む以下の臨床試験が進行中である。

非小細胞肺癌

BRAF V600E 変異陽性の転移性（IV 期）非小細胞肺癌患者を対象としたダブラフェニブ単剤及びトラメチニブとの併用の国際共同第 II 相試験（BRF113928 試験）を実施中である。

結腸・直腸癌

BRAF V600E 変異陽性又は抗 EGFR 療法に治療抵抗性の結腸直腸癌患者を対象としたトラメチニブ、ダブラフェニブ及びパニツムマブ併用療法の安全性、薬物動態、薬力学及び臨床効果を検討する国際共同第 I/II 相試験（MEK116833 試験）を実施中である。

悪性黒色腫（術後補助療法）

BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫（再発ハイリスクグループ）に対する術後補助療法としてダブラフェニブとトラメチニブの併用療法とプラセボを比較するランダム化二重盲検国際共同第 III 相試験（BRF115532 試験）を実施中である。

胆道癌

ゲムシタビン治療不応の局所進行、再発又は転移を有する胆道癌患者におけるトラメチニブ単剤による二次治療を対象とした国内第 IIa 相試験（MEK117134 試験）を実施中である。

参考文献

Ashida A, Uhara H, Kiniwa Y, et al. Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci*. 2012;66:240-2

Clark WH Jr, Elder DE, Van Horn M. The biologic forms of malignant melanoma. *Human pathology*. 1986;17:443-50.

Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29:705-27.

Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(26):4340-6.

Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417:949-54.

Ishihara K, Saida T, Otsuka F, et al. Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. *Int J Clin Oncol*. 2008;13:33-41.

Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature*. 2010;468(16):968-72.

Lang J, MacKie RM. Prevalence of exon 15 BRAF mutations in primary melanoma of the superficial spreading, nodular, acral, and lentigo maligna subtypes. *J Invest Dermatol*. 2005;125(3):575-9.

Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(24):1878-80.

National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Available at URL(2015.2): http://www.cancer.gov/*. 2015:.

NCCN. NCCN Guidelines Version 2.2015 Panel Members Melanoma. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Melanoma*. 2015:.

Nissan MH, Solit DB. The "SWOT" of BRAF inhibition in melanoma: RAF inhibitors, MEK inhibitors or both?. *Curr Oncol Rep*. 2011;13:479-87.

Omholt K, Platz A, Kanter L, et al. NRAS and BRAF mutations arise early during melanoma pathogenesis and are preserved throughout tumor progression. *Clin Cancer Res*. 2003;9:6483-8.

Reifenberger J, Knobbe CB, Sterzinger AA, et al. Frequent alterations of Ras signaling pathway genes in sporadic malignant melanomas. *Int J Cancer*. 2004;109:377-84.

Rubinstein JC, Sznol M, Pavlick AC, et al. Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032. *J Transl Med*. 2010;8:67:doi:10.1186/1479-5876-8-67.

Saldanha G, Potter L, DaForno P, et al. Cutaneous melanoma subtypes show different BRAF and NRAS mutation frequencies. *Clin Cancer Res*. 2006;12(15):4499-505.

Sasaki Y, Niu C, Makino R, et al. BRAF Point Mutations in Primary Melanoma Show Different Prevalences by Subtype. *J Invest Dermatol*. 2004;123:177-83.

Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *N Engl J Med*. 2011;364(8):772-4.

Su F, Bradley WD, Wang Q, et al. Resistance to selective BRAF inhibition can be mediated by modest upstream pathway activation. *Cancer Res*. 2012a;72:969-78.

Su F, Viros A, Milagre C, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med*. 2012b;366(3):207-15.

Wagle N, Emery C, Berger MF, et al. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol*. 2011;29:3085-96.

Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004;116:855-67.

Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5:875-85.

Yamazaki N, Tanaka R, Tsutsumida A, et al. BRAF V600 mutations and pathological features in Japanese melanoma patients. *Melanoma Res*. 2014;00:doi: 10.1097/CMR.0000000000000091.

独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス. *Available at URL(2015.2):http://ganjoho.jp/public/index.html*. 2015:.

独立行政法人統計センター. 政府統計の総合窓口. *Available at URL(2015.2): http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do*. 2015:.

1.6.　外国における使用状況等に関する資料

本剤の単剤療法は、BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色種の治療薬として 2013 年 5 月 29 日に米国で最初の承認を取得し、欧州（EU 加盟 28 ヵ国）でも 2014 年 6 月 30 日に承認を取得した。現在、米国、欧州のほかにオーストラリア、カナダ等の世界 8 の国及び地域（合計 35 ヵ国）で承認されている（2015 年 9 月現在）。

また、本剤は、ダブラフェニブとの併用療法として 2014 年 1 月 8 日に米国で迅速承認を取得し、欧州でも 2015 年 8 月 25 日に承認を取得した。併用療法は、米国のほかにオーストラリア、カナダ等の世界 7 の国及び地域（合計 34 ヵ国）で承認されている（2015 年 9 月現在）。

主要国における承認状況を表 1.6-1 に示す。

また本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1　米国における添付文書の原文及び和訳

1.6.2　欧州における添付文書の原文及び和訳

1.6.3　企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

表 1.6-1　　主要国における承認状況（2015 年 9 月現在）

国名	販売名	剤形・含量	承認年月	効能・効果及び用法・用量
米国	MEKINIST	剤形：フィルムコーティング錠 含量：1 錠中にトラメチニブとして 0.5 mg、1 mg 又は 2 mg を含有する。	単剤療法：2013 年 5 月承認 併用療法：2014 年 1 月承認	効能・効果： ・MEKINIST は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 又は V600K 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療に単剤療法として用いる。 ・MEKINIST は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 又は V600K 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療に dabrafenib との併用療法として用いる。 用法・用量： ・単剤療法の場合、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ・Dabrafenib 150 mg 1 日 2 回経口投与との併用療法の場合、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。
欧州	Mekinist	剤形：フィルムコーティング錠 含量：1 錠中にトラメチニブとして 0.5 mg、1 mg 又は 2 mg を含有する。	単剤療法：2014 年 6 月承認 併用療法：2015 年 8 月承認	効能・効果： Trametinib は、BRAF V600 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療に単剤療法，又は trametinib との併用療法として用いる。 用法・用量： Trametinib の投与を開始する前は、バリデートされた検査法により患者に

				BRAF V600 変異が確認されなければならない。 Trametinib の推奨用量は、単剤療法及び併用療法のいずれにおいても、2 mg を 1 日 1 回（QD）投与する。 併用療法での dabrafenib の推奨用量は、150mg1 日 2 階（BID）投与とする。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

MEKINIST (trametinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2013

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1)	01/2014
Dosage and Administration (2.2-2.3)	01/2014
Warnings and Precautions (5-5.10)	01/2014

INDICATIONS AND USAGE

MEKINIST is a kinase inhibitor indicated as a single agent and in combination with dabrafenib for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test. The use in combination is based on the demonstration of durable response rate. Improvement in disease-related symptoms or overall survival has not been demonstrated for MEKINIST in combination with dabrafenib. (1, 14.1)

Limitation of use: MEKINIST as a single agent is not indicated for treatment of patients who have received prior BRAF-inhibitor therapy. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Confirm the presence of BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with MEKINIST. (2.1)
- The recommended dosage regimens of MEKINIST are 2 mg orally once daily as a single agent or in combination with dabrafenib 150 mg orally twice daily. Take MEKINIST at least 1 hour before or at least 2 hours after a meal. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 0.5 mg, 1 mg, and 2 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- New primary malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when MEKINIST is used in combination with dabrafenib. Monitor patients for new malignancies prior to initiation of therapy while on therapy, and following discontinuation of the combination treatment. (5.1, 2.3)
- Hemorrhage: Major hemorrhagic events can occur in patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib. Monitor for signs and symptoms of bleeding (5.2, 2.3)
- Venous Thromboembolism: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism can occur in patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib. (5.3, 2.3).
- Cardiomyopathy: Assess LVEF before treatment, after one month of treatment, then every 2 to 3 months thereafter. (5.4, 2.3)
- Ocular Toxicities: Perform ophthalmologic evaluation for any visual disturbances. For Retinal Vein Occlusion (RVO), permanently discontinue MEKINIST. (5.5, 2.3).
- Interstitial Lung Disease (ILD): Withhold MEKINIST for new or progressive unexplained pulmonary symptoms. Permanently discontinue MEKINIST for treatment-related ILD or pneumonitis. (5.6, 2.3)
- Serious Febrile Reactions can occur when MEKINIST is used in combination with dabrafenib. (5.7, 2.3)
- Serious Skin Toxicity: Monitor for skin toxicities and for secondary infections. Discontinue for intolerable Grade 2, or Grade 3 or 4 rash not improving within 3 weeks despite interruption of MEKINIST. (5.8, 2.3)
- Hyperglycemia: Monitor serum glucose levels in patients with pre-existing diabetes or hyperglycemia. (5.9, 2.3)
- Embryofetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of potential risk to the fetus. (5.10, 8.1, 8.6)

ADVERSE REACTIONS

- Most common adverse reactions (≥20%) for MEKINIST as a single agent include rash, diarrhea, and lymphedema. (6.1)
- Most common adverse reactions (≥20%) for MEKINIST in combination with dabrafenib include pyrexia, chills, fatigue, rash, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, peripheral edema, cough, headache, arthralgia, night sweats, decreased appetite, constipation, and myalgia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Avoid concurrent administration of strong inhibitors of CYP3A4 or CYP2C8 when MEKINIST is used in combination with dabrafenib. (7.1)
- Avoid concurrent administration of strong inducers of CYP3A4 or CYP2C8 when MEKINIST is used in combination with dabrafenib. (7.1)
- Concomitant use with agents that are sensitive substrates of CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2B6 may result in loss of efficacy of these agents when MEKINIST is used in combination with dabrafenib. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Nursing Mothers: Discontinue drug or nursing. (8.3)
- Females and Males of Reproductive Potential: Counsel female patients on pregnancy planning and prevention. May impair fertility. (8.6)

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

Revised: 01/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosing
2.3 Dose Modifications
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 New Primary Malignancies
5.2 Hemorrhage
5.3 Venous Thromboembolism
5.4 Cardiomyopathy
5.5 Ocular Toxicities
5.6 Interstitial Lung Disease
5.7 Serious Febrile Reactions
5.8 Serious Skin Toxicity
5.9 Hyperglycemia
5.10 Embryofetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Dabrafenib
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Females and Males of Reproductive Potential
8.7 Hepatic Impairment
8.8 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Apr 14 2015 16:20:29

14 CLINICAL STUDIES
14.1 BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma
14.2 Lack of Clinical Activity in Metastatic Melanoma Following BRAF-Inhibitor Therapy
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

MEKINIST® as a single agent is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test *[see Clinical Studies (14.1)]*.

MEKINIST, in combination with dabrafenib, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test. This indication is based on the demonstration of durable response rate *[see Clinical Studies (14.1)]*. Improvement in disease-related symptoms or overall survival has not been demonstrated for MEKINIST in combination with dabrafenib.

Limitation of use: MEKINIST as a single agent is not indicated for treatment of patients who have received prior BRAF-inhibitor therapy *[see Clinical Studies (14.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for treatment of unresectable or metastatic melanoma with MEKINIST based on presence of BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens *[see Clinical Studies (14.1)]*. 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 Dosing

The recommended dosage regimens of MEKINIST are:

- 2 mg orally taken once daily as a single agent
- 2 mg orally taken once daily in combination with dabrafenib 150 mg orally taken twice daily

Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs. Take MEKINIST as a single agent, or MEKINIST in combination with dabrafenib, at least 1 hour before or 2 hours after a meal *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Do not take a missed dose of MEKINIST within 12 hours of the next dose of MEKINIST. When administered in combination with dabrafenib, take the once daily dose of MEKINIST at the same time each day with either the morning dose or the evening dose of dabrafenib.

Apr 14 2015 16:20:30

2.3 Dose Modifications

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

For New Primary Non-Cutaneous Malignancies: No dose modifications are required for MEKINIST. If used in combination with dabrafenib, permanently discontinue dabrafenib in patients who develop RAS mutation-positive non-cutaneous malignancies.

Table 1. Recommended Dose Reductions

Dose Reductions for MEKINIST When Administered as a Single Agent or in Combination With Dabrafenib	
First Dose Reduction	1.5 mg orally once daily
Second Dose Reduction	1 mg orally once daily
Subsequent Modification	Permanently discontinue if unable to tolerate MEKINIST 1 mg orally once daily
Dose Reductions for Dabrafenib When Administered in Combination With MEKINIST	
First Dose Reduction	100 mg orally twice daily
Second Dose Reduction	75 mg orally twice daily
Third Dose Reduction	50 mg orally twice daily
Subsequent Modification	Permanently discontinue dabrafenib if unable to tolerate 50 mg orally twice daily

Apr 14 2015 16:20:30

Table 2. Recommended Dose Modifications for MEKINIST as a Single Agent and for MEKINIST and Dabrafenib Administered in Combination

Severity of Adverse Reaction[a]	MEKINIST[b]	Dabrafenib (When Used in Combination)[b,c]
Febrile drug reaction		
• Fever of 101.3°F to 104°F	Do not modify the dose of MEKINIST.	Withhold dabrafenib until fever resolves. Then resume at same or lower dose level.
• Fever higher than 104°F • Fever complicated by rigors, hypotension, dehydration, or renal failure	Withhold MEKINIST until fever resolves. Then resume MEKINIST at same or lower dose level.	• Withhold dabrafenib until fever resolves. Then resume at a lower dose level. Or • Permanently discontinue dabrafenib.
Cutaneous		
• Intolerable Grade 2 skin toxicity • Grade 3 or 4 skin toxicity	Withhold MEKINIST for up to 3 weeks. • If improved, resume at a lower dose level. • If not improved, permanently discontinue.	Withhold dabrafenib for up to 3 weeks. • If improved, resume at a lower dose level. • If not improved, permanently discontinue.
Cardiac		
• Asymptomatic, absolute decrease in LVEF of 10% or greater from baseline and is below institutional lower limits of normal (LLN) from pretreatment value	Withhold MEKINIST for up to 4 weeks. • If improved to normal LVEF value, resume at a lower dose level. • If not improved to normal LVEF value, permanently discontinue.	Do not modify the dose of dabrafenib.
• Symptomatic congestive heart failure • Absolute decrease in LVEF of greater than 20% from baseline that is below LLN	Permanently discontinue MEKINIST.	Withhold dabrafenib, if improved, then resume at the same dose.

Apr 14 2015 16:20:30

Severity of Adverse Reaction[a]	MEKINIST[b]	Dabrafenib (When Used in Combination)[b,c]
Venous Thromboembolism		
• Uncomplicated DVT or PE	Withhold MEKINIST for up to 3 weeks. • If improved to Grade 0-1, resume at a lower dose level. • If not improved, permanently discontinue.	Do not modify the dose of dabrafenib.
• Life Threatening PE	Permanently discontinue MEKINIST.	Permanently discontinue dabrafenib.
Ocular Toxicities		
• Grade 2-3 retinal pigment epithelial detachments (RPED)	Withhold MEKINIST for up to 3 weeks. • If improved to Grade 0-1, resume at a lower dose level. • If not improved, permanently discontinue.	Do not modify the dose of dabrafenib.
• Retinal vein occlusion	Permanently discontinue MEKINIST.	Do not modify the dose of dabrafenib.
• Uveitis and Iritis	Do not modify the dose of MEKINIST.	Withhold dabrafenib for up to 6 weeks. • If improved to Grade 0-1, then resume at the same dose. • If not improved, permanently discontinue.

Apr 14 2015 16:20:31

Severity of Adverse Reaction[a]	MEKINIST[b]	Dabrafenib (When Used in Combination)[b,c]
Pulmonary		
• Interstitial lung disease/pneumonitis	Permanently discontinue MEKINIST.	Do not modify the dose of dabrafenib.
Other		
• Intolerable Grade 2 adverse reactions • Any Grade 3 adverse reactions	Withhold MEKINIST for up to 3 weeks. • If improved to Grade 0-1, resume at a lower dose level. • If not improved, permanently discontinue.	Withhold dabrafenib • If improved to Grade 0-1, resume at a lower dose level. • If not improved, permanently discontinue.
• First occurrence of any Grade 4 adverse reaction	• Withhold MEKINIST until adverse reaction improves to Grade 0-1. Then resume at a lower dose level. Or • Permanently discontinue.	• Withhold dabrafenib until adverse reaction improves to Grade 0-1. Then resume at a lower dose level. Or • Permanently discontinue.
• Recurrent Grade 4 adverse reaction	Permanently discontinue MEKINIST.	Permanently discontinue dabrafenib.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

[b] See Table 1 for recommended dose reductions of MEKINIST and dabrafenib.

[c] Refer to the Full Prescribing Information for dabrafenib.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

0.5-mg Tablets: Yellow, modified oval, biconvex, film-coated tablets with ‘GS’ debossed on one face and ‘TFC’ on the opposing face.

1-mg Tablets: White, round, biconvex, film-coated tablets with ‘GS’ debossed on one face and ‘LHE’ on the opposing face.

2-mg Tablets: Pink, round, biconvex, film-coated tablets with ‘GS’ debossed on one face and ‘HMJ’ on the opposing face.

Apr 14 2015 16:20:31

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Review the Full Prescribing Information for dabrafenib prior to initiation of MEKINIST in combination with dabrafenib. The following serious adverse reactions of dabrafenib as a single agent, which may occur when MEKINIST is used in combination with dabrafenib, are not described in the Full Prescribing Information for MEKINIST:

- Tumor promotion in patients with BRAF wild-type melanoma
- Hemolytic anemia in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

5.1 New Primary Malignancies

New primary malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when MEKINIST is used in combination with dabrafenib and with dabrafenib as a single agent *[refer to Full Prescribing Information for dabrafenib]*.

Cutaneous Malignancies:

In Trial 2, the incidence of basal cell carcinoma was increased in patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib, with an incidence of 9% (5/55) in patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib compared with 2% (1/53) in patients receiving dabrafenib as a single agent. The range of time to diagnosis of basal cell carcinoma was 28 to 249 days in patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib and was 197 days for the patient receiving dabrafenib as a single agent.

Cutaneous squamous cell carcinomas (SCC), including keratoacanthoma, occurred in 7% of patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib and 19% of patients receiving dabrafenib as a single agent. The range of time to diagnosis of cuSCC was 136 to 197 days in the combination arm and was 9 to 197 days in the arm receiving dabrafenib as a single agent.

New primary melanoma occurred in 2% (1/53) of patients receiving dabrafenib and in none of the 55 patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib.

Perform dermatologic evaluations prior to initiation of MEKINIST in combination with dabrafenib, every 2 months while on therapy, and for up to 6 months following discontinuation of the combination. No dose modifications of MEKINIST or dabrafenib are recommended in patients who develop new primary cutaneous malignancies.

Non-Cutaneous Malignancies:

Based on its mechanism of action, dabrafenib may promote growth and development of malignancies with activation of RAS through mutation or other mechanisms *[refer to the Full Prescribing Information for dabrafenib]*. In patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib, four cases of non-cutaneous malignancies were identified: KRAS mutation-positive

Apr 14 2015 16:20:31

pancreatic adenocarcinoma (n = 1), recurrent NRAS mutation-positive colorectal carcinoma (n = 1), head and neck carcinoma (n = 1), and glioblastoma (n = 1). Monitor patients receiving the combination closely for signs or symptoms of non-cutaneous malignancies. If used in combination with dabrafenib, no dose modification is required for MEKINIST in patients who develop non-cutaneous malignancies. Permanently discontinue dabrafenib in patients who develop RAS mutation-positive non-cutaneous malignancies.

5.2 Hemorrhage

Hemorrhages, including major hemorrhages defined as symptomatic bleeding in a critical area or organ, can occur when MEKINIST is used in combination with dabrafenib.

In Trial 2, treatment with MEKINIST in combination with dabrafenib resulted in an increased incidence and severity of any hemorrhagic event: 16% (9/55) of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib compared with 2% (1/53) of patients treated with dabrafenib as a single agent. The major hemorrhagic events of intracranial or gastric hemorrhage occurred in 5% (3/55) of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib compared with none of the 53 patients treated with dabrafenib as a single agent. Intracranial hemorrhage was fatal in two (4%) patients receiving the combination of MEKINIST and dabrafenib.

Permanently discontinue MEKINIST, and also permanently discontinue dabrafenib if administered in combination, for all Grade 4 hemorrhagic events and for any Grade 3 hemorrhagic events that do not improve. Withhold MEKINIST for up to 3 weeks for Grade 3 hemorrhagic events; if improved resume at a lower dose level. Withhold dabrafenib for Grade 3 hemorrhagic events; if improved resume at a lower dose level.

5.3 Venous Thromboembolism

Venous thromboembolism can occur when MEKINIST is used in combination with dabrafenib.

In Trial 2, treatment with MEKINIST in combination with dabrafenib resulted in an increased incidence of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE): 7% (4/55) of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib compared with none of the 53 patients treated with dabrafenib as a single agent. Pulmonary embolism was fatal in one (2%) patient receiving the combination of MEKINIST and dabrafenib.

Advise patients to immediately seek medical care if they develop symptoms of DVT or PE, such as shortness of breath, chest pain, or arm or leg swelling. Permanently discontinue MEKINIST and dabrafenib for life threatening PE. Withhold MEKINIST for uncomplicated DVT and PE for up to 3 weeks; if improved, MEKINIST may be resumed at a lower dose level. Do not modify the dose of dabrafenib *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.4 Cardiomyopathy

Cardiomyopathy can occur when MEKINIST is administered as a single agent or when used in combination with dabrafenib.

Apr 14 2015 16:20:31

In Trial 1, cardiomyopathy (defined as cardiac failure, left ventricular dysfunction, or decreased left ventricular ejection fraction [LVEF]) occurred in 7% (14/211) of patients treated with MEKINIST; no chemotherapy-treated patients in Trial 1 developed cardiomyopathy. In Trial 2, cardiomyopathy occurred in 9% (5/55) of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib and in none of patients treated with dabrafenib as a single agent. The median time to onset of cardiomyopathy in patients treated with MEKINIST was 63 days (range: 16 to 156 days) for Trial 1 and 86 days (range: 27 to 253 days) for Trial 2.

Cardiomyopathy was identified within the first month of treatment with MEKINIST in 5 of 14 patients in Trial 1 and in 2 of 5 patients in Trial 2. Development of cardiomyopathy resulted in dose reduction (7/211) and/or discontinuation (4/211) of study drug in Trial 1, and resulted in dose reduction (4/55) and/or dose interruption (1/55) in Trial 2. Cardiomyopathy resolved in 10 of 14 (71%) patients in Trial 1 and in all 5 patients in Trial 2.

Across clinical trials of MEKINIST administered either as a single agent (N = 329), or in combination with dabrafenib (N = 202), 11% and 8% of patients, respectively, developed evidence of cardiomyopathy (decrease in LVEF below institutional lower limits of normal with an absolute decrease in LVEF ≥10% below baseline). Five percent and 2% in single-agent and in combination trials, respectively, demonstrated a decrease in LVEF below institutional lower limits of normal with an absolute decrease in LVEF of ≥20% below baseline.

Assess LVEF by echocardiogram or multigated acquisition (MUGA) scan before initiation of MEKINIST as a single agent and in combination with dabrafenib, one month after initiation, and then at 2- to 3-month intervals while on treatment. Withhold treatment with MEKINIST for up to 4 weeks if absolute LVEF value decreases by 10% from pretreatment values and is less than the lower limit of normal. For symptomatic cardiomyopathy or persistent, asymptomatic LV dysfunction that does not resolve within 4 weeks, permanently discontinue MEKINIST and withhold dabrafenib. Resume dabrafenib at the same dose upon recovery of cardiac function *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 Ocular Toxicities

Retinal Vein Occlusion (RVO):

Across all clinical trials of MEKINIST, the incidence of RVO was 0.2% (4/1,749). RVO may lead to macular edema, decreased visual function, neovascularization, and glaucoma.

Urgently (within 24 hours) perform ophthalmological evaluation for patient-reported loss of vision or other visual disturbances. Permanently discontinue MEKINIST in patients with documented RVO. If MEKINIST is used in combination with dabrafenib, do not modify dabrafenib dose *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Retinal Pigment Epithelial Detachment (RPED):

Retinal pigment epithelial detachment (RPED) can occur when MEKINIST is administered as a single agent or when used in combination with dabrafenib.

Apr 14 2015 16:20:32

In Trial 1 and Trial 2, ophthalmologic examinations including retinal evaluation were performed pretreatment and at regular intervals during treatment.

In Trial 1, one patient (0.5%) receiving MEKINIST developed RPED and no cases of RPED were identified in chemotherapy-treated patients. Across all clinical trials of MEKINIST, the incidence of RPED was 0.8% (14/1,749). Retinal detachments were often bilateral and multifocal, occurring in the macular region of the retina. RPED led to reduction in visual acuity that resolved after a median of 11.5 days (range: 3 to 71 days) following the interruption of dosing with MEKINIST, although Ocular Coherence Tomography (OCT) abnormalities persisted beyond a month in at least several cases.

In Trial 2, one patient (2%) receiving MEKINIST in combination with dabrafenib developed RPED.

Perform ophthalmological evaluation at any time a patient reports visual disturbances and compare with baseline, if available. Withhold MEKINIST if RPED is diagnosed. If resolution of the RPED is documented on repeat ophthalmological evaluation within 3 weeks, resume MEKINIST at a lower dose level. Discontinue MEKINIST if no improvement after 3 weeks. If MEKINIST is used in combination with dabrafenib, do not modify the dose of dabrafenib *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Uveitis and Iritis:

Uveitis and iritis can occur when MEKINIST is used in combination with dabrafenib and with dabrafenib as a single agent *[refer to Full Prescribing Information for dabrafenib]*.

Uveitis occurred in 1% (2/202) of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib.

Symptomatic treatment employed in clinical trials included steroid and mydriatic ophthalmic drops. Monitor patients for visual signs and symptoms of uveitis (e.g., change in vision, photophobia, eye pain). If diagnosed, withhold dabrafenib for up to 6 weeks until uveitis/iritis resolves to Grade 0-1. If not improved, permanently discontinue dabrafenib. If MEKINIST is used in combination with dabrafenib, do not modify the dose of MEKINIST *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.6 Interstitial Lung Disease

In clinical trials of MEKINIST (N = 329) as a single agent, ILD or pneumonitis occurred in 2% of patients. In Trial 1, 2% (5/211) of patients treated with MEKINIST developed ILD or pneumonitis; all five patients required hospitalization. The median time to first presentation of ILD or pneumonitis was 160 days (range: 60 to 172 days).

Withhold MEKINIST in patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. Permanently discontinue MEKINIST for patients diagnosed with treatment-

Apr 14 2015 16:20:32

related ILD or pneumonitis. If MEKINIST is used in combination with dabrafenib, do not modify the dose of dabrafenib *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.7 Serious Febrile Reactions

Serious febrile reactions and fever of any severity accompanied by hypotension, rigors or chills, dehydration, or renal failure, can occur when MEKINIST is used in combination with dabrafenib and with dabrafenib as a single agent *[refer to Full Prescribing Information for dabrafenib]*.

The incidence and severity of pyrexia are increased when MEKINIST is used in combination with dabrafenib compared with dabrafenib as a single agent *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In Trial 2, the incidence of fever (serious and non-serious) was 71% (39/55) in patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib and 26% (14/53) in patients treated with dabrafenib as a single agent. Serious febrile reactions and fever of any severity accompanied by hypotension, rigors, or chills occurred in 25% (14/55) of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib compared with 2% (1/53) of patients treated with dabrafenib as a single agent. Fever was complicated with chills/rigors in 51% (28/55), dehydration in 9% (5/55), renal failure in 4% (2/55), and syncope in 4% (2/55) of patients in Trial 2. In patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib, the median time to initial onset of fever was 30 days compared with 19 days in patients treated with dabrafenib as a single agent; the median duration of fever was 6 days with the combination compared with 4 days with dabrafenib as a single agent.

Across clinical trials of MEKINIST administered in combination with dabrafenib (N = 202), the incidence of pyrexia was 57% (116/202).

Withhold dabrafenib for fever of 101.3ºF or higher. Withhold MEKINIST for fever higher than 104ºF. Withhold dabrafenib and MEKINIST for any serious febrile reaction or fever accompanied by hypotension, rigors or chills, dehydration, or renal failure, and evaluate for signs and symptoms of infection. Refer to Table 2 for recommended dose modifications for adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Prophylaxis with antipyretics may be required when resuming MEKINIST or dabrafenib.

5.8 Serious Skin Toxicity

Serious skin toxicity can occur when MEKINIST is administered as a single agent or when used in combination with dabrafenib. Serious skin toxicity can also occur with dabrafenib as a single agent *[refer to Full Prescribing Information for dabrafenib]*.

In Trial 1, the overall incidence of any skin toxicity, the most common of which were rash, dermatitis acneiform rash, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, and erythema, was 87% in patients treated with MEKINIST and 13% in chemotherapy-treated patients. Severe skin toxicity occurred in 12% of patients treated with MEKINIST. Skin toxicity requiring hospitalization occurred in 6% of patients treated with MEKINIST, most commonly for secondary infections of the skin requiring intravenous antibiotics or severe skin toxicity without

Apr 14 2015 16:20:32

secondary infection. In comparison, no patients treated with chemotherapy required hospitalization for severe skin toxicity or infections of the skin. The median time to onset of skin toxicity in patients treated with MEKINIST was 15 days (range: 1 to 221 days) and median time to resolution of skin toxicity was 48 days (range: 1 to 282 days). Reductions in the dose of MEKINIST were required in 12% and permanent discontinuation of MEKINIST was required in 1% of patients with skin toxicity.

In Trial 2, the incidence of any skin toxicity was similar for patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib (65% [36/55]) compared with patients receiving dabrafenib as a single agent (68% [36/53]). The median time to onset of skin toxicity in patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib was 37 days (range: 1 to 225 days) and median time to resolution of skin toxicity was 33 days (range: 3 to 421 days). No patient required dose reduction or permanent discontinuation of MEKINIST or dabrafenib for skin toxicity.

Across clinical trials of MEKINIST administered in combination with dabrafenib (n = 202), severe skin toxicity and secondary infection of the skin requiring hospitalization occurred in 2.5% (5/202) of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib.

Withhold MEKINIST, and dabrafenib if used in combination, for intolerable or severe skin toxicity. MEKINIST and dabrafenib may be resumed at lower dose levels in patients with improvement or recovery from skin toxicity within 3 weeks *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.9 Hyperglycemia

Hyperglycemia can occur when MEKINIST is used in combination with dabrafenib and with dabrafenib as a single agent. Hyperglycemia requiring an increase in the dose of, or initiation of insulin or oral hypoglycemic agent therapy occurred with dabrafenib as a single agent *[refer to Full Prescribing Information for dabrafenib]*.

In Trial 2, the incidence of Grade 3 hyperglycemia based on laboratory values was 5% (3/55) in patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib compared with 2% (1/53) in patients treated with dabrafenib as a single agent.

Monitor serum glucose levels as clinically appropriate during treatment with MEKINIST in combination with dabrafenib in patients with pre-existing diabetes or hyperglycemia. Advise patients to report symptoms of severe hyperglycemia.

5.10 Embryofetal Toxicity

Based on its mechanism of action, MEKINIST can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. MEKINIST was embryotoxic and abortifacient in rabbits at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 0.3 times the human exposure at the recommended clinical dose. 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)]*.

Apr 14 2015 16:20:33

Advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with MEKINIST and for 4 months after treatment. Advise patients to use a highly effective non-hormonal method of contraception when MEKINIST is administered in combination with dabrafenib, since dabrafenib can render hormonal contraceptives ineffective. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking MEKINIST *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.6)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in another section of the label:

- New Primary Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Venous Thromboembolism *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Cardiomyopathy *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Ocular Toxicities *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Interstitial Lung Disease *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Serious Febrile Reactions *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Serious Skin Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.9)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described in the Warnings and Precautions section and below reflect exposure to MEKINIST as a single agent and in combination with dabrafenib. MEKINIST as a single agent was evaluated in 329 patients including 107 (33%) exposed for greater than or equal to 6 months and 30 (9%) exposed for greater than or equal to one year. MEKINIST as a single agent was studied in open-label, single-arm trials (N = 118) or in an open-label, randomized, active-controlled trial (N = 211). The median age was 54 years, 60% were male, >99% were white, and all patients had metastatic melanoma. All patients received 2 mg once-daily doses of MEKINIST. The incidence of RPED and RVO are obtained from the 1,749 patients from all clinical trials with MEKINIST.

The safety of MEKINIST in combination with dabrafenib was evaluated in Trial 2 and other trials consisting of 202 patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma who received MEKINIST 2 mg orally once daily in combination with dabrafenib 150 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. Among these 202

Apr 14 2015 16:20:33

patients, 68 (34%) were exposed to MEKINIST and 66 (33%) were exposed to dabrafenib for greater than 6 to 12 months while 36 (18%) were exposed to MEKINIST and 40 (20%) were exposed to dabrafenib for greater than one year. The median age was 54 years, 57% were male and >99% were white.

Table 3 presents adverse reactions identified from analyses of Trial 1, a randomized, open-label trial of patients with BRAF V600E or V600K mutation-positive melanoma receiving MEKINIST (N = 211) 2 mg orally once daily or chemotherapy (N = 99) (either dacarbazine 1,000 mg/m^2 every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m^2 every 3 weeks) *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients with abnormal LVEF, history of acute coronary syndrome within 6 months, or current evidence of Class II or greater congestive heart failure (New York Heart Association) were excluded from Trial 1. The median duration of treatment with MEKINIST was 4.3 months. In Trial 1, 9% of patients receiving MEKINIST experienced adverse reactions resulting in permanent discontinuation of trial medication. The most common adverse reactions resulting in permanent discontinuation of MEKINIST were decreased left ventricular ejection fraction (LVEF), pneumonitis, renal failure, diarrhea, and rash. Adverse reactions led to dose reductions in 27% of patients treated with MEKINIST. Rash and decreased LVEF were the most common reasons cited for dose reductions of MEKINIST.

Apr 14 2015 16:20:33

Table 3. Selected Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving MEKINIST and at a Higher Incidence (≥5%) Than in the Chemotherapy Arm or ≥2% (Grades 3 or 4) Adverse Reactions

Adverse Reactions	MEKINIST N = 211		Chemotherapy N = 99	
	All Grades[a]	Grades 3 and 4[b]	All Grades[a]	Grades 3 and 4[b]
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash	57	8	10	0
Dermatitis acneiform	19	<1	1	0
Dry skin	11	0	0	0
Pruritus	10	2	1	0
Paronychia	10	0	1	0
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	43	0	16	2
Stomatitis[c]	15	2	2	0
Abdominal pain[d]	13	1	5	1
Vascular disorders				
Lymphedema[e]	32	1	4	0
Hypertension	15	12	7	3
Hemorrhage[f]	13	<1	0	0

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.

[b] Grade 4 adverse reactions limited to rash (n = 1) in trametinib arm and diarrhea (n = 1) in chemotherapy arm.

[c] Includes the following terms: stomatitis, aphthous stomatitis, mouth ulceration, and mucosal inflammation.

[d] Includes the following terms: abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and abdominal tenderness.

[e] Includes the following terms: lymphedema, edema, and peripheral edema.

[f] Includes the following terms: epistaxis, gingival bleeding, hematochezia, rectal hemorrhage, melena, vaginal hemorrhage, hemorrhoidal hemorrhage, hematuria, and conjunctival hemorrhage.

Other clinically important adverse reactions observed in ≤10% of patients (N = 329) treated with MEKINIST were:

Cardiac Disorders: Bradycardia.

Gastrointestinal Disorders: Xerostomia.

Infections and Infestations: Folliculitis, rash pustular, cellulitis.

Apr 14 2015 16:20:33

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Rhabdomyolysis.

Nervous System Disorders: Dizziness, dysgeusia.

Ocular Disorders: Vision blurred, dry eye.

Table 4. Percent-Patient Incidence of Laboratory Abnormalities Occurring at a Higher Incidence in Patients Treated With MEKINIST in Trial 1 (Between-Arm Difference of ≥5% [All Grades] or ≥2% [Grades 3 or 4][a])

	MEKINIST N = 211		Chemotherapy N = 99	
Test	All Grades	Grades 3 and 4	All Grades	Grades 3 and 4
Increased aspartate aminotransferase (AST)	60	2	16	1
Increased alanine aminotransferase (ALT)	39	3	20	3
Hypoalbuminemia	42	2	23	1
Anemia	38	2	26	3
Increased alkaline phosphatase	24	2	18	3

[a] No Grade 4 events were reported in either treatment arm.

Table 5 presents adverse reactions from Trial 2, a multicenter, open-label, randomized trial of 162 patients with BRAF V600E or V600K mutation-positive melanoma receiving MEKINIST 2 mg once daily in combination with dabrafenib 150 mg twice daily (N = 55), MEKINIST 1 mg once daily in combination with dabrafenib 150 mg twice daily (N = 54), and dabrafenib as a single agent 150 mg twice daily (N = 53) *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients with abnormal LVEF, history of acute coronary syndrome within 6 months, current evidence of Class II or greater congestive heart failure (New York Heart Association), history of RVO, or RPED, QTc interval ≥480 msec, treatment refractory hypertension, uncontrolled arrhythmias, history of pneumonitis or interstitial lung disease, or a known history of G6PD deficiency were excluded. The median duration of treatment was 10.9 months for both MEKINIST (2-mg once-daily treatment group) and dabrafenib when used in combination, 10.6 months for both MEKINIST (1-mg once-daily treatment group) and dabrafenib when used in combination, and 6.1 months for dabrafenib as a single agent.

In Trial 2, 13% of patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib at the recommended dose experienced adverse reactions resulting in permanent discontinuation of trial medication(s). The most common adverse reaction resulting in permanent discontinuation was pyrexia (4%). Adverse reactions led to dose reductions in 49% and dose interruptions in 67% of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib. Pyrexia, chills, and nausea were the most common reasons cited for dose reductions, and pyrexia, chills, and decreased ejection fraction were the most common reasons cited for dose interruptions of MEKINIST and dabrafenib when used in combination.

Apr 14 2015 16:20:34

Table 5. Common Adverse Drug Reactions Occurring in >10% (All Grades) or ≥5% (Grades 3 or 4) of Patients Treated With MEKINIST in Combination With Dabrafenib in Trial 2

	MEKINIST 2 mg plus Dabrafenib N = 55		MEKINIST 1 mg plus Dabrafenib N = 54		Dabrafenib N = 53	
Adverse Reactions	**All Grades[a]**	**Grades 3 and 4**	**All Grades[a]**	**Grades 3 and 4**	**All Grades[a]**	**Grades 3 and 4**
General disorders and administrative site conditions						
Pyrexia	71	5	69	9	26	0
Chills	58	2	50	2	17	0
Fatigue	53	4	57	2	40	6
Edema peripheral[b]	31	0	28	0	17	0
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Rash[c]	45	0	43	2	53	0
Night sweats	24	0	15	0	6	0
Dry skin	18	0	9	0	6	0
Dermatitis acneiform	16	0	11	0	4	0
Actinic keratosis	15	0	7	0	9	0
Erythema	15	0	6	0	2	0
Pruritus	11	0	11	0	13	0
Gastrointestinal disorders						
Nausea	44	2	46	6	21	0
Vomiting	40	2	43	4	15	0
Diarrhea	36	2	26	0	28	0
Abdominal pain[d]	33	2	24	2	21	2
Constipation	22	0	17	2	11	0
Dry mouth	11	0	11	0	6	0
Nervous system disorders						
Headache	29	0	37	2	28	0
Dizziness	16	0	13	0	9	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders						
Cough	29	0	11	0	21	0
Oropharyngeal pain	13	0	7	0	0	0

Apr 14 2015 16:20:34

Adverse Reactions	MEKINIST 2 mg plus Dabrafenib N = 55		MEKINIST 1 mg plus Dabrafenib N = 54		Dabrafenib N = 53	
	All Grades[a]	Grades 3 and 4	All Grades[a]	Grades 3 and 4	All Grades[a]	Grades 3 and 4
Musculoskeletal, connective tissue, and bone disorders						
Arthralgia	27	0	44	0	34	0
Myalgia	22	2	24	0	23	2
Back pain	18	5	11	0	11	2
Muscle spasms	16	0	2	0	4	0
Pain in extremity	16	0	11	2	19	0
Metabolism and nutritional disorders						
Decreased appetite	22	0	30	0	19	0
Dehydration	11	0	6	2	2	0
Psychiatric disorders						
Insomnia	18	0	11	0	8	2
Vascular disorders						
Hemorrhage[e]	16	5	11	0	2	0
Infections and infestations						
Urinary tract infection	13	2	6	0	9	2
Renal and urinary disorders						
Renal failure[f]	7	7	2	0	0	0

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.

[b] Includes the following terms: peripheral edema, edema, and lymphedema.

[c] Includes the following terms: rash, rash generalized, rash pruritic, rash erythematous, rash papular, rash vesicular, rash macular, and rash maculo-papular.

[d] Includes the following terms: abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, and abdominal discomfort.

[e] Includes the following terms: brain stem hemorrhage, cerebral hemorrhage, gastric hemorrhage, epistaxis, gingival hemorrhage, hematuria, vaginal hemorrhage, hemorrhage intracranial, eye hemorrhage, and vitreous hemorrhage.

[f] Includes the following terms: renal failure and renal failure acute.

Other clinically important adverse reactions (N = 202) observed in <10% of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib were:

Eye Disorders: Vision blurred, transient blindness.

Gastrointestinal Disorders: Stomatitis, pancreatitis.

Apr 14 2015 16:20:34

General Disorders and Administration Site Conditions: Asthenia.

Infections and Infestations: Cellulitis, folliculitis, paronychia, rash pustular.

Neoplasms Benign, Malignant, and Unspecified (including cysts and polyps): Skin papilloma.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, hyperkeratosis, hyperhidrosis.

Vascular Disorders: Hypertension.

Apr 14 2015 16:20:34

Table 6. Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities Occurring at ≥10% (All Grades) or ≥2% (Grades 3 or 4) of Patients Treated With MEKINIST in Combination With Dabrafenib in Trial 2

Test	MEKINIST 2 mg plus Dabrafenib N = 55		MEKINIST 1 mg plus Dabrafenib N = 54		Dabrafenib N = 53	
	All Grades	Grades 3 and 4	All Grades	Grades 3 and 4	All Grades	Grades 3 and 4[a]
Hematology						
Leukopenia	62	5	46	4	21	0
Lymphopenia	55	22	59	19	40	6
Neutropenia	55	13	37	2	9	2
Anemia	55	4	46	7	28	0
Thrombocytopenia	31	4	31	2	8	0
Liver Function Tests						
Increased AST	60	5	54	0	15	0
Increased alkaline phosphatase	60	2	67	6	26	2
Increased ALT	42	4	35	4	11	0
Hyperbilirubinemia	15	0	7	4	0	0
Chemistry						
Hyperglycemia	58	5	67	6	49	2
Increased GGT	56	11	54	17	38	2
Hyponatremia	55	11	48	15	36	2
Hypoalbuminemia	53	0	43	2	23	0
Hypophosphatemia	47	5	41	11	40	0
Hypokalemia	29	2	15	2	23	6
Increased creatinine	24	5	20	2	9	0
Hypomagnesemia	18	2	2	0	6	0
Hyperkalemia	18	0	22	0	15	4
Hypercalcemia	15	0	19	2	4	0
Hypocalcemia	13	0	20	0	9	0

[a] No Grade 4 events were reported in dabrafenib arm.

ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; GGT = Gamma glutamyltransferase.

QT Prolongation: In Trial 2, QTcF prolongation to >500 msec occurred in 4% (2/55) of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib and in 2% (1/53) of patients treated with dabrafenib as a single agent. The QTcF was increased more than 60 msec from baseline in

Apr 14 2015 16:20:35

13% (7/55) of patients treated with MEKINIST in combination with dabrafenib and 2% (1/53) of patients treated with dabrafenib as a single agent.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal clinical trials have been conducted to evaluate human cytochrome P450 (CYP) enzyme-mediated drug interactions with trametinib *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.1 Dabrafenib

Coadministration of MEKINIST 2 mg once daily and dabrafenib 150 mg twice daily resulted in no clinically relevant pharmacokinetic drug interactions *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Refer to the Full Prescribing Information for dabrafenib for further details on the drug interaction potential of dabrafenib. Avoid concurrent administration of strong inhibitors or strong inducers of CYP3A4 or CYP2C8 with dabrafenib. If concomitant use of strong inhibitors or strong inducers of CYP3A4 or CYP2C8 is unavoidable, monitor patients closely for adverse reactions when taking strong inhibitors or loss of efficacy when taking strong inducers. Concomitant use of dabrafenib with agents that are sensitive substrates of CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2B6 may result in loss of efficacy of these agents. Substitute for these medications or monitor patients for loss of efficacy if use of these medications is unavoidable.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D

Risk Summary: MEKINIST can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Trametinib was embryotoxic and abortifacient in rabbits at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 0.3 times the human exposure at the recommended clinical dose. 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 the fetus *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Animal Data: In reproductive toxicity studies, administration of trametinib to rats during the period of organogenesis resulted in decreased fetal weights at doses greater than or equal to 0.031 mg/kg/day (approximately 0.3 times the human exposure based on AUC at the recommended dose). In rats, at a dose resulting in exposures 1.8-fold higher than the human exposure at the recommended dose, there was maternal toxicity and an increase in post-implantation loss.

In pregnant rabbits, administration of trametinib during the period of organogenesis resulted in decreased fetal body weight and increased incidence of variations in ossification at doses greater than or equal to 0.039 mg/kg/day (approximately 0.08 times the human exposure at the recommended dose based on AUC). In rabbits administered trametinib at 0.15 mg/kg/day

Apr 14 2015 16:20:35

(approximately 0.3 times the human exposure at the recommended dose based on AUC) there was an increase in post-implantation loss, including total loss of pregnancy, compared with control animals.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether this drug is present in human milk. Because many drugs are present in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from MEKINIST, 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

The safety and effectiveness of MEKINIST as a single agent or in combination with dabrafenib have not been established in pediatric patients.

Adequate juvenile animal studies using trametinib have not been completed. In a repeat-dose toxicity study in juvenile rats, an increased incidence of kidney cysts and tubular deposits were noted at doses as low as 0.2 times the human exposure at the recommended adult dose of dabrafenib based on AUC. Additionally, forestomach hyperplasia, decreased bone length, and early vaginal opening were noted at doses as low as 0.8 times the human exposure at the recommended adult dose based on AUC**.**

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of MEKINIST as a single agent did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In Trial 1, 49 patients (23%) were 65 years of age and older, and 9 patients (4%) were 75 years of age and older.

Across all clinical trials of MEKINIST administered in combination with dabrafenib, there was an insufficient number of patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger patients. In Trial 2, 11 patients (20%) were 65 years of age and older, and 2 patients (4%) were 75 years of age and older.

8.6 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception:

Females: MEKINIST can cause fetal harm when administered during pregnancy. Advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment and for 4 months after the last dose of MEKINIST. When MEKINIST is used in combination with dabrafenib, counsel patients to use a non-hormonal method of contraception since dabrafenib can render hormonal contraceptives ineffective. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking MEKINIST *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Apr 14 2015 16:20:35

Infertility:

Females: MEKINIST may impair fertility in female patients *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

Males: Effects on spermatogenesis have been observed in animals treated with dabrafenib. Advise male patients of the potential risk for impaired spermatogenesis, and to seek counseling on fertility and family planning options prior to starting treatment with MEKINIST in combination with dabrafenib.

8.7 Hepatic Impairment

No formal clinical trial has been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of trametinib. No dose adjustment is recommended in patients with mild hepatic impairment based on a population pharmacokinetic analysis *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The appropriate dose of MEKINIST has not been established in patients with moderate or severe hepatic impairment.

8.8 Renal Impairment

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

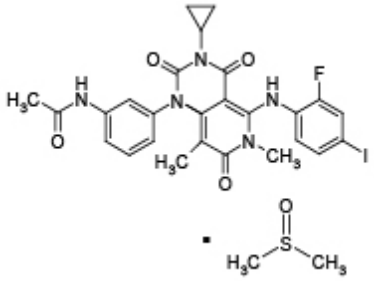
10 OVERDOSAGE

There were no reported cases of overdosage with MEKINIST. The highest doses of MEKINIST evaluated in clinical trials were 4 mg orally once daily and 10 mg administered orally once daily on 2 consecutive days followed by 3 mg once daily. In seven patients treated on one of these two schedules, there were two cases of retinal pigment epithelial detachments for an incidence of 28%. Since trametinib is highly bound to plasma proteins, hemodialysis is likely to be ineffective in the treatment of overdose with MEKINIST.

Apr 14 2015 16:20:35

11 DESCRIPTION

Trametinib dimethyl sulfoxide is a kinase inhibitor. The chemical name is acetamide, N-[3-[3-cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4- iodophenyl)amino]-3,4,6,7-tetrahydro-6,8-dimethyl- 2,4,7-trioxopyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]phenyl]-, compound with 1,1'-sulfinylbis[methane] (1:1). It has a molecular formula $C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \bullet C_2H_6OS$ with a molecular mass of 693.53. Trametinib dimethyl sulfoxide has the following chemical structure:



Trametinib dimethyl sulfoxide is a white to almost white powder. It is practically insoluble in the pH range of 2 to 8 in aqueous media.

MEKINIST (trametinib) tablets are supplied as 0.5-mg, 1-mg, and 2-mg tablets for oral administration. Each 0.5-mg tablet contains 0.5635 mg trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 0.5 mg of trametinib non-solvated parent. Each 1-mg tablet contains 1.127 mg trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 1 mg of trametinib non-solvated parent. Each 2-mg tablet contains 2.254 mg trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 2 mg of trametinib non-solvated parent.

The inactive ingredients of MEKINIST tablets are: **Tablet Core:** colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate (vegetable source), mannitol, microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate. **Coating:** hypromellose, iron oxide red (2-mg tablets), iron oxide yellow (0.5-mg tablets), polyethylene glycol, polysorbate 80 (2-mg tablets), titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Trametinib is a reversible inhibitor of mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2 activation and of MEK1 and MEK2 kinase activity. MEK proteins are upstream regulators of the extracellular signal-related kinase (ERK) pathway, which promotes cellular proliferation. BRAF V600E mutations result in constitutive activation of the BRAF pathway which includes MEK1 and MEK2. Trametinib inhibits BRAF V600 mutation-positive melanoma cell growth in vitro and in vivo.

Trametinib and dabrafenib target two different tyrosine kinases in the RAS/RAF/MEK/ERK pathway. Use of trametinib and dabrafenib in combination resulted in greater growth inhibition

Apr 14 2015 16:20:36

of BRAF V600 mutation-positive melanoma cell lines in vitro and prolonged inhibition of tumor growth in BRAF V600 mutation positive melanoma xenografts compared with either drug alone.

12.2 Pharmacodynamics

Administration of 1 mg and 2 mg trametinib to patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma resulted in dose-dependent changes in tumor biomarkers including inhibition of phosphorylated ERK, inhibition of Ki67 (a marker of cell proliferation), and increases in p27 (a marker of apoptosis).

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics (PK) of trametinib were characterized following single- and repeat-oral administration in patients with solid tumors and BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma.

Absorption: After oral administration, the median time to achieve peak plasma concentrations (T_{max}) is 1.5 hours post-dose. The mean absolute bioavailability of a single 2-mg oral dose of trametinib tablet is 72%. The increase in C_{max} was dose proportional after a single dose of 0.125 to 10 mg while the increase in AUC was greater than dose proportional. After repeat doses of 0.125 to 4 mg daily, both C_{max} and AUC increase proportionally with dose. Inter-subject variability in AUC and C_{max} at steady state is 22% and 28%, respectively.

Administration of a single dose of trametinib with a high-fat, high-calorie meal decreased AUC by 24%, C_{max} by 70%, and delayed T_{max} by approximately 4 hours as compared with fasted conditions *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Distribution: Trametinib is 97.4% bound to human plasma proteins. The apparent volume of distribution (V_c/F) is 214 L.

Metabolism: Trametinib is metabolized predominantly via deacetylation alone or with mono-oxygenation or in combination with glucuronidation biotransformation pathways in vitro. Deacetylation is likely mediated by hydrolytic enzymes, such as carboxyl-esterases or amidases.

Following a single dose of [^{14}C]-trametinib, approximately 50% of circulating radioactivity is represented as the parent compound. However, based on metabolite profiling after repeat dosing of trametinib, ≥75% of drug-related material in plasma is the parent compound.

Elimination: The estimated elimination half-life based on the population PK model is 3.9 to 4.8 days. The apparent clearance is 4.9 L/h.

Following oral administration of [^{14}C]-trametinib, >80% of excreted radioactivity was recovered in the feces while <20% of excreted radioactivity was recovered in the urine with <0.1% of the excreted dose as parent.

Apr 14 2015 16:20:36

Specific Populations:

Based on a population pharmacokinetic analysis, age, gender, and body weight do not have a clinically important effect on the exposure of trametinib. There are insufficient data to evaluate potential differences in the exposure of trametinib by race or ethnicity.

Hepatic Impairment: Based on a population pharmacokinetic analysis in 64 patients with mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ULN and AST >ULN or total bilirubin >1.0 to 1.5 x ULN and any AST), mild hepatic impairment has no clinically important effect on the systemic exposure of trametinib. The pharmacokinetics of trametinib have not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Renal Impairment: As renal excretion of trametinib is low (<20%), renal impairment is unlikely to have a clinically important effect on the exposure of trametinib. Based on a population PK analysis in 223 patients with mild renal impairment (GFR 60 to 89 mL/min/1.73 m^2) and 35 patients with moderate renal impairment (GFR 30 to 59 mL/min/1.73 m^2), mild and moderate renal impairment have no clinically important effects on the systemic exposure of trametinib. The pharmacokinetics of trametinib have not been studied in patients with severe renal impairment *[see Use in Specific Populations (8.8)]*.

Pediatrics: No trials have been conducted to evaluate the pharmacokinetics of trametinib in pediatric patients.

Drug Interactions:

Trametinib is not a substrate of CYP enzymes or efflux transporters human P-glycoprotein (P-gp) or breast cancer resistance protein (BCRP) in vitro.

Based on in vitro studies, trametinib is not an inhibitor of CYP450 including CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4, or of transporters including human organic anion transporting polypeptide (OATP1B1, OATP1B3), P-gp, and BCRP at a clinically relevant systemic concentration of 0.04 μM. Trametinib is an inhibitor of CYP2C8 in vitro.

Trametinib is an inducer of CYP3A4 in vitro. Based on cross-study comparisons, oral administration of trametinib 2 mg once daily with everolimus (sensitive CYP3A4 substrate) 5 mg once daily, had no clinically important effect on the AUC and C_{max} of everolimus.

Coadministration of trametinib 2 mg daily with dabrafenib 150 mg twice daily resulted in a 23% increase in AUC of dabrafenib, a 33% increase in AUC of desmethyl-dabrafenib, and no change in AUC of trametinib or hydroxy-dabrafenib as compared with administration of either drug alone.

Apr 14 2015 16:20:36

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with trametinib have not been conducted. Trametinib was not genotoxic in studies evaluating reverse mutations in bacteria, chromosomal aberrations in mammalian cells, and micronuclei in the bone marrow of rats.

Trametinib may impair fertility in humans. In female rats given trametinib for up to 13 weeks, increased follicular cysts and decreased corpora lutea were observed at doses ≥0.016 mg/kg/day (approximately 0.3 times the human exposure at the recommended dose based on AUC). In rat and dog toxicity studies up to 13 weeks in duration, there were no treatment effects observed on male reproductive tissues *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma

The safety and efficacy of MEKINIST were evaluated in two clinical trials. Trial 1 was an international, multicenter, randomized (2:1), open-label, active-controlled trial in 322 patients with BRAF V600E or V600K mutation-positive, unresectable or metastatic melanoma. Trial 2 was a multicenter, randomized (1:1:1), open-label, dose-ranging trial designed to evaluate the clinical activity and safety of MEKINIST (at two different doses) in combination with dabrafenib and to compare the safety with dabrafenib as a single agent in 162 patients with BRAF V600E or V600K mutation-positive, unresectable or metastatic melanoma.

In Trial 1, patients were not permitted to have more than one prior chemotherapy regimen for advanced or metastatic disease; prior treatment with a BRAF inhibitor or MEK inhibitor was not permitted. The primary efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS). Patients were randomized to receive MEKINIST 2 mg orally once daily (N = 214) or chemotherapy (N = 108) consisting of either dacarbazine 1,000 mg/m^2 intravenously every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m^2 intravenously every 3 weeks. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified according to prior use of chemotherapy for advanced or metastatic disease (yes versus no) and lactate dehydrogenase level (normal versus greater than upper limit of normal). Tumor tissue was evaluated for BRAF mutations at a central testing site using a clinical trial assay. Tumor samples from 289 patients (196 patients treated with MEKINIST and 93 chemotherapy-treated patients) were also tested retrospectively using an FDA-approved companion diagnostic test, THxID™-BRAF assay.

The median age for randomized patients was 54 years, 54% were male, >99% were white, and all patients had baseline ECOG performance status of 0 or 1. Most patients had metastatic disease (94%), were Stage M1c (64%), had elevated LDH (36%), no history of brain metastasis (97%), and received no prior chemotherapy for advanced or metastatic disease (66%). The distribution of BRAF V600 mutations was BRAF V600E (87%), V600K (12%), or both (<1%).

Apr 14 2015 16:20:36

The median durations of follow-up prior to initiation of alternative treatment were 4.9 months for patients treated with MEKINIST and 3.1 months for patients treated with chemotherapy. Fifty-one (47%) patients crossed over from the chemotherapy arm at the time of disease progression to receive MEKINIST.

Trial 1 demonstrated a statistically significant increase in progression-free survival in the patients treated with MEKINIST. Table 7 and Figure 1 summarize the PFS results.

Table 7. Investigator-Assessed Progression-Free Survival and Confirmed Objective Response Results in Trial 1

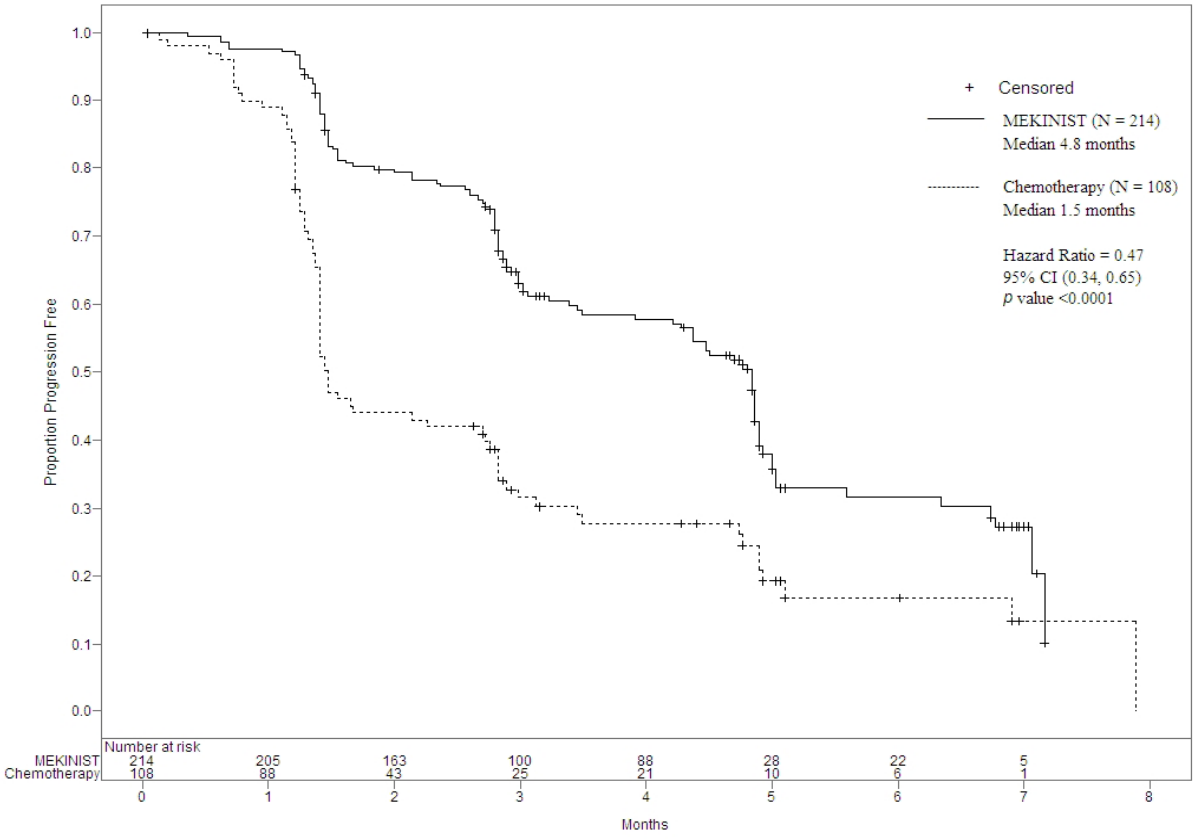
	MEKINIST N = 214	**Chemotherapy N = 108**
PFS		
Number of Events (%)	117 (55%)	77 (71%)
Progressive Disease	107 (50%)	70 (65%)
Death	10 (5%)	7 (6%)
Median, months (95% CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
HR[a] (95% CI)	0.47 (0.34, 0.65)	
P value (log-rank test)	*P*<0.0001	
Confirmed Tumor Responses		
Objective Response Rate	22%	8%
(95% CI)	(17, 28)	(4, 15)
CR, n (%)	4 (2%)	0
PR, n (%)	43 (20%)	9 (8%)
Duration of Response		
Median, months (95% CI)	5.5 (4.1, 5.9)	NR (3.5, NR)

[a] Pike estimator.

CI = Confidence interval; CR = Complete response; HR = Hazard ratio; NR = Not reached, PFS = Progression-free survival; PR = Partial response.

Apr 14 2015 16:20:37

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of Investigator-Assessed Progression-Free Survival (ITT population) in Trial 1



In supportive analyses based on independent radiologic review committee (IRRC) assessment, the PFS results were consistent with those of the primary efficacy analysis.

Trial 2 randomized (1:1:1) patients to MEKINIST (at two different doses) in combination with dabrafenib compared with dabrafenib as a single agent in 162 patients with BRAF V600E or V600K mutation-positive, unresectable or metastatic melanoma. Patients were permitted to have had one prior chemotherapy regimen and prior aldesleukin; patients with prior exposure to BRAF or MEK inhibitors were ineligible. Patients were randomized to receive MEKINIST 2 mg orally once daily with dabrafenib 150 mg orally twice daily (n = 54), MEKINIST 1 mg orally once daily with dabrafenib 150 mg orally twice daily (n = 54), or dabrafenib 150 mg orally twice daily (n = 54). Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Patients randomized to receive dabrafenib as a single agent were offered MEKINIST 2 mg orally once daily with dabrafenib 150 mg orally twice daily at the time of investigator-assessed disease progression. The major efficacy outcome measure was investigator-assessed overall response rate (ORR). Additional efficacy outcome measures were investigator-assessed duration of

response, independent radiology review committee (IRRC)-assessed ORR, and IRRC-assessed duration of response.

The median age of patients in Trial 2 was 53 years, 57% were male, >99% were white, 66% of patients had a pretreatment ECOG performance status of 0, 67% had M1c disease, 54% had a normal LDH at baseline, and 8% had a history of brain metastases. Most patients (81%) had not received prior anti-cancer therapy for unresectable or metastatic disease. All patients had tumor containing BRAF V600E or V600K mutations as determined by local laboratory or centralized testing, 85% with BRAF V600E mutations and 15% with BRAF V600K mutations.

The median duration of follow-up was 14 months. Efficacy outcomes for the arm receiving MEKINIST 2 mg daily in combination with dabrafenib and the arm receiving dabrafenib as a single agent are summarized in Table 8.

Table 8. Investigator-Assessed and Independent Review Committee-Assessed Response Rates and Response Durations in Trial 2

Endpoints	MEKINIST plus Dabrafenib N = 54	Dabrafenib N = 54
Investigator Assessment		
Responders (ORR%) (95% CI)	41 (76%) (62%, 87%)	29 (54%) (40%, 67%)
Complete response	9%	4%
Partial response	67%	50%
Duration of Response (months)		
Median (95% CI)	10.5 (7, 15)	5.6 (5, 7)
Independent Radiology Review Committee Assessment		
Responders (ORR%) (95% CI)	31 (57%) (43%, 71%)	25 (46%) (33%, 60%)
Complete response	9%	7%
Partial response	48%	39%
Duration of Response (months)		
Median (95% CI)	7.6 (7, NR)	7.6 (6, NR)

CI = Confidence interval; ORR = Confirmed overall response rate; NR = Not reported.

The ORR results were similar in subgroups defined by BRAF mutation subtype, i.e., in the 85% of patients with V600E mutation-positive melanoma and in the 15% of patients with V600K mutation-positive melanoma. In exploratory subgroup analyses of the patients with

Apr 14 2015 16:20:37

retrospectively confirmed BRAF V600E or V600K mutation-positive melanoma using the THxID™-BRAF assay, the ORR results were also similar to the intent-to-treat analysis.

14.2 Lack of Clinical Activity in Metastatic Melanoma Following BRAF-Inhibitor Therapy

The clinical activity of MEKINIST as a single agent was evaluated in a single-arm, multicenter, international trial (Trial 3) in 40 patients with BRAF V600E or V600K mutation-positive, unresectable or metastatic melanoma who had received prior treatment with a BRAF inhibitor. All patients received MEKINIST at a dose of 2 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity.

The median age was 58 years, 63% were male, all were white, 98% had baseline ECOG PS of 0 or 1, and the distribution of BRAF V600 mutations was V600E (83%), V600K (10%), and the remaining patients had multiple V600 mutations (5%), or unknown mutational status (2%). No patient in Trial 3 achieved a confirmed partial or complete response as determined by the clinical investigators.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

0.5-mg Tablets: Yellow, modified oval, biconvex, film-coated tablets with ‘GS’ debossed on one face and ‘TFC’ on the opposing face and are available in bottles of 30 (NDC 0173-0849-13).

1-mg Tablets: White, round, biconvex, film-coated tablets with ‘GS’ debossed on one face and ‘LHE’ on the opposing face and are available in bottles of 30 (NDC 0173-0858-13).

2-mg Tablets: Pink, round, biconvex, film-coated tablets with ‘GS’ debossed on one face and ‘HMJ’ on the opposing face and are available in bottles of 30 (NDC 0173-0848-13).

Store refrigerated at 2° to 8°C (36° to 46°F). Do not freeze. Dispense in original bottle. Do not remove desiccant. Protect from moisture and light. Do not place medication in pill boxes.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Inform patients of the following:

- Evidence of BRAF V600E or V600K mutation within the tumor specimen is necessary to identify patients for whom treatment with MEKINIST is indicated *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- MEKINIST administered in combination with dabrafenib can result in the development of new primary cutaneous and non-cutaneous malignancies. Advise patients to contact their doctor immediately for any new lesions, changes to existing lesions on their skin, or other signs and symptoms of malignancies *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Apr 14 2015 16:20:37

- MEKINIST administered in combination with dabrafenib increases the risk of intracranial and gastrointestinal hemorrhage. Advise patients to contact their healthcare provider to seek immediate medical attention for signs or symptoms of unusual bleeding or hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- MEKINIST administered in combination with dabrafenib increases the risks of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. Advise patients to seek immediate medical attention for sudden onset of difficulty breathing, leg pain, or swelling *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- MEKINIST can cause cardiomyopathy. Advise patients to immediately report any signs or symptoms of heart failure to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- MEKINIST can cause severe visual disturbances that can lead to blindness. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any changes in their vision *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- MEKINIST can cause interstitial lung disease (or pneumonitis). Advise patients to contact their healthcare provider as soon as possible if they experience signs such as cough or dyspnea *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- MEKINIST used in combination with dabrafenib can cause serious febrile reactions. Instruct patients to contact their healthcare provider if they develop fever while taking MEKINIST with dabrafenib *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- MEKINIST can cause skin toxicities which may require hospitalization. Advise patients to contact their healthcare provider for progressive or intolerable rash *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.
- MEKINIST causes hypertension. Advise patients that they need to undergo blood pressure monitoring and to contact their healthcare provider if they develop symptoms of hypertension such as severe headache, blurry vision, or dizziness.
- MEKINIST often causes diarrhea which may be severe in some cases. Inform patients of the need to contact their healthcare provider if severe diarrhea occurs during treatment.
- MEKINIST should be taken at least 1 hour before or at least 2 hours after a meal.
- MEKINIST can cause fetal harm if taken during pregnancy. Instruct female patients to use highly effective contraception during treatment and for 4 months after treatment. Advise patients to use a highly effective non-hormonal method of contraception when MEKINIST is administered in combination with dabrafenib. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking MEKINIST *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.6)]*.

Apr 14 2015 16:20:38

- Nursing infants may experience serious adverse reactions if the mother is taking MEKINIST. Advise lactating mothers to discontinue nursing while taking MEKINIST *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

MEKINIST is a registered trademark of the GlaxoSmithKline group of companies.

THxID BRAF™ assay is a trademark of bioMerieux.



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

©2014, GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved.

MKN:3PI

Patient Information
MEKINIST® (MEK-in-ist)
(trametinib)
tablets

If your healthcare provider prescribes MEKINIST for you in combination with dabrafenib, also read the Medication Guide that comes with dabrafenib.

What is MEKINIST?

MEKINIST is a prescription medicine used by itself or in combination with dabrafenib to treat people with 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.

MEKINIST should not be used alone to treat people who already have received a BRAF inhibitor for treatment of their melanoma.

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

It is not known if MEKINIST is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking MEKINIST?

Before you take MEKINIST, tell your healthcare provider if you:

- have had bleeding problems or blood clots
- have heart problems
- have eye problems
- have lung or breathing problems
- have high blood pressure (hypertension)
- have liver or kidney problems
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. MEKINIST can harm your unborn baby.
  - Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with MEKINIST and for 4 months after stopping treatment.
  - Birth control using hormones (such as birth control pills, injections, or patches) may not work as well while you are taking MEKINIST in combination

Apr 14 2015 16:20:38

with dabrafenib. You should use another effective method of birth control while taking MEKINIST in combination with dabrafenib.
    - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you during this time.
    - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant during treatment with MEKINIST.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if MEKINIST passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take MEKINIST 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 MEKINIST?

- Take MEKINIST exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose or stop MEKINIST unless your healthcare provider tells you.
- Take MEKINIST one time a day. If you are taking MEKINIST in combination with dabrafenib, you can take it at the same time as one of your doses of dabrafenib.
- Take MEKINIST at least 1 hour before or 2 hours after a meal.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is within 12 hours of your next scheduled dose, skip the missed dose. Just take the next dose at your regular time.
- If you take too much MEKINIST, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of MEKINIST?

MEKINIST may cause serious side effects, including:

- **bleeding problems.** MEKINIST, when taken in combination with dabrafenib, can cause serious bleeding problems,especially in your brain or stomach, and can lead to death. Call your healthcare provider and get medical help right away if you have any unusual signs of bleeding, including:
    - headaches, dizziness, or feeling weak
    - cough up blood or blood clots
    - vomit blood or your vomit looks like “coffee grounds”
    - red or black stools that look like tar

Apr 14 2015 16:20:39

- **blood clots.** MEKINIST, when taken in combination with dabrafenib, can cause blood clots in your arms or legs, which can travel to your lungs and can lead to death. Get medical help right away if you have the following symptoms:
  - chest pain
  - sudden shortness of breath or trouble breathing
  - pain in your legs with or without swelling
  - swelling in your arms or legs
  - a cool or pale arm or leg
- **heart problems, including heart failure.** Your healthcare provider should check your heart function before you start taking MEKINIST by itself or in combination with dabrafenib, and during treatment. Call your healthcare provider right away if you have any of the following signs and symptoms of a heart problem:
  - feeling like your heart is pounding or racing
  - shortness of breath
  - swelling of your ankles and feet
  - feeling lightheaded
- **eye problems.** MEKINIST can cause severe eye problems that might lead to blindness. Call your healthcare provider right away if you get these symptoms of eye problems:
  - blurred vision, loss of vision, or other vision changes
  - see color dots
  - halo (seeing blurred outline around objects)
  - eye pain, swelling, or redness
- **lung or breathing problems.** Tell your healthcare provider if you have any new or worsening symptoms of lung or breathing problems, including:
  - shortness of breath
  - cough
- **skin reactions.** Rash is a common side effect of MEKINIST. MEKINIST can also cause other skin reactions. In some cases these rashes and other skin reactions can be severe, and may need to be treated in a hospital. Call your healthcare provider if you get any of the following symptoms:
  - skin rash that bothers you or does not go away
  - acne
  - redness, swelling, peeling, or tenderness of hands or feet
  - skin redness

Apr 14 2015 16:20:39

- **fever.** MEKINIST in combination with dabrafenib can cause fever, which may be serious. In some cases, chills or shaking chills, too much fluid loss (dehydration), low blood pressure, dizziness, or kidney problems may happen with the fever. Call your healthcare provider right away if you get a fever while taking MEKINIST.
- **increased blood sugar (hyperglycemia).** Some people may develop high blood sugar or worsening diabetes during treatment with MEKINIST in combination with dabrafenib. If you are diabetic, your healthcare provider should check your blood sugar levels closely during treatment with MEKINIST in combination with dabrafenib. Your diabetes medicine may need to be changed. Tell your healthcare provider if you have any of the following symptoms of severe high blood sugar:
  - increased thirst
  - urinating more often than normal or urinating an increased amount of urine

The most common side effects of MEKINIST when used alone include:

- diarrhea. Call your healthcare provider if you get severe diarrhea.
- swelling of the face, arms, or legs

Other common side effects of MEKINIST when used in combination with dabrafenib include:

- tiredness
- nausea or vomiting
- stomach-area (abdominal) pain
- diarrhea
- cough
- swelling of the face, arms, or legs
- headache
- night sweats
- decreased appetite
- constipation
- muscle or joint aches

MEKINIST can cause new or worsening high blood pressure (hypertension). Your healthcare provider should check your blood pressure during treatment with MEKINIST. Call your healthcare provider right away if you develop

Apr 14 2015 16:20:39

high blood pressure, your blood pressure worsens, or you have severe headache, lightheadedness, or dizziness.

MEKINIST may cause fertility problems in females. This could affect your ability to become pregnant. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

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 MEKINIST. For more information, 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.

How should I store MEKINIST?

- Store MEKINIST in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Do not freeze.
- Keep MEKINIST dry and away from moisture and light.
- The bottle of MEKINIST contains a desiccant packet to help keep your medicine dry. Do not throw away the desiccant packet.
- Keep MEKINIST in its original bottle. Do not place tablets in a pill box.
- Safely throw away MEKINIST that is out of date or no longer needed.

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

General information about MEKINIST

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

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about MEKINIST that is written for health professionals.

For more information, go to www.MEKINIST.com or call 1-888-825-5249.

What are the ingredients in MEKINIST?

Active ingredient: trametinib

Inactive ingredients:

Tablet Core: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate (vegetable source), mannitol, microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate.

Apr 14 2015 16:20:39

Tablet Coating: hypromellose, iron oxide red (2-mg tablets), iron oxide yellow (0.5-mg tablets), polyethylene glycol, polysorbate 80 (2-mg tablets), titanium dioxide.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

Revised: January 2014

MEKINIST is a registered trademark of the GlaxoSmithKline group of companies.

©2014, GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved.

MKN:3PIL

Apr 14 2015 16:20:40

添付文書の重要点（ハイライト）
以下の重要点（ハイライト）には、MEKINIST を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は盛り込まれていない。MEKINIST の添付文書（全文）を参照すること。

MEKINIST（trametinib）経口錠
米国での初回承認日：2013 年

----------最近の主な変更点----------

効能・効果 (1)	2014 年 1 月
用法・用量 (2.2-2.3)	2014 年 1 月
警告及び使用上の注意 (5-5.10)	2014 年 1 月

----------効能・効果----------

MEKINIST は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 又は V600K 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療に単剤療法及び dabrafenib との併用療法として用いるキナーゼ阻害薬である。併用療法での使用は、奏効が持続した割合（durable response rate）が実証されたことに基づいている。MEKINIST と dabrafenib の併用療法では、黒色腫による症状又は全生存期間の改善は実証されていない。（1、14.1）

使用上の制限事項：MEKINIST は、BRAF 阻害薬による治療歴のある患者の治療には単剤療法としては用いない。（1）

----------用法・用量----------

- MEKINIST の投与を開始する前には、腫瘍検体における BRAF V600E 又は V600K 変異の有無を確認すること。（2.1）
- MEKINIST の推奨用量は、単剤療法又は dabrafenib 150 mg 1 日 2 回経口投与との併用療法の場合、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。MEKINIST を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に服用する。（2.2）

----------剤形及び含量----------

錠剤：0.5 mg 錠、1 mg 錠及び 2 mg 錠。（3）

----------禁忌----------

なし。（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- MEKINIST の dabrafenib との併用投与により、新規の原発性悪性腫瘍（皮膚及び皮膚以外）が発現する可能性がある。併用療法による治療開始前、治療中及び治療中止後は新規の悪性腫瘍がないか患者を観察すること。（5.1、2.3）
- 出血：MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、重大な出血事象が発現する可能性がある。出血の徴候・症状がないか観察すること。（5.2、2.3）
- 静脈血栓塞栓症：MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が発現する可能性がある。（5.3、2.3）
- 心筋症：治療開始前、開始後 1 ヵ月、その後 2～3 ヵ月ごとに、LVEF の評価をすること。（5.4、2.3）
- 眼毒性：視覚障害が認められた場合は眼科学的検査を行うこと。網膜静脈閉塞（RVO）が認められた場合は MEKINIST の投与を中止すること。（5.5、2.3）
- 間質性肺疾患（ILD）：新規又は進行性の原因不明の肺症状が認められた場合は、MEKINIST を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎の場合は、MEKINIST の投与を中止すること。(5.6、2.3)
- MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、重篤な発熱反応が発現する可能性がある。（5.7、2.3）
- 重篤な皮膚毒性：皮膚毒性及び二次感染がないか観察すること。忍容できないグレード 2 の発疹又は MEKINIST の休薬にもかかわらず 3 週間以内に軽快しないグレード 3 又は 4 の発疹が認められた場合は、投与を中止すること。（5.8、2.3）
- 高血糖：治療開始前から糖尿病又は高血糖が認められている患者においては、血清ブドウ糖値のモニタリングをすること。(5.9、2.3)
- 胚・胎児毒性：胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。生殖能力を有する女性に対しては、胎児に対する危険性を伝えること。（5.10、8.1、8.6）

----------副作用----------

- MEKINIST 単剤療法の主な副作用（発現率 20%以上）は、発疹、下痢及びリンパ浮腫である。（6.1）
- MEKINIST と dabrafenib の併用療法の主な副作用（発現率 20%以上）は、発熱、悪寒、疲労、発疹、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、末梢性浮腫、咳嗽、頭痛、関節痛、寝汗、食欲減退、便秘及び筋痛である。（6.1）

副作用が疑われる場合は、グラクソ・スミスクライン社（1-888-825-5249）又はFDA（1-800-FDA-1088、もしくはwww.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------薬物相互作用----------

- MEKINISTとdabrafenibの併用療法時には、CYP3A4又はCYP2C8の強力な阻害薬の併用投与は避けること。（7.1）
- MEKINISTとdabrafenibの併用療法時には、CYP3A4又はCYP2C8の強力な誘導薬の併用投与は避けること。（7.1）
- MEKINISTとdabrafenibの併用療法時には、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19又はCYP2B6に特異的な基質薬剤との併用により、これらの基質薬剤が効果不十分となる可能性がある。（7.1）

----------特別な患者集団への投与----------

- 授乳婦：本剤の投与又は授乳を中止すること。（8.3）
- 生殖能力を有する女性及び男性：女性患者には妊娠計画及び回避について助言すること。MEKINIST は受胎能を低下させる可能性がある。（8.6）

患者への情報提供及び FDA 承認患者向け添付文書については、17 項を参照すること。

改訂：2014 年 1 月

添付文書（全文）：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 患者選択
2.2 推奨用量
2.3 用量変更
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 新規の原発性悪性腫瘍
5.2 出血
5.3 静脈血栓塞栓症
5.4 心筋症
5.5 眼毒性
5.6 間質性肺疾患
5.7 重篤な発熱反応
5.8 重篤な皮膚毒性
5.9 高血糖
5.10 胚・胎児毒性
6 副作用
6.1 臨床試験成績
7 薬物相互作用
7.1 Dabrafenib
8 特別な患者集団への投与
8.1 妊娠

8.3 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 生殖能力を有する女性及び男性
8.7 肝障害
8.8 腎障害
10 過量投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性学
13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性
14 臨床試験
14.1 BRAF V600E又はV600K変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫
14.2 BRAF阻害薬による治療後の転移性悪性黒色腫における臨床効果不十分
16 供給／保管及び取扱い方法
17 患者への情報提供
*添付文書（全文）から省略された項目・下位目は記載されていない。

添付文書（全文）

1　効能・効果

MEKINIST®は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 又は V600K 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療に単剤療法として用いる*［臨床試験（14.1）参照］*。

MEKINIST は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 又は V600K 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療に dabrafenib との併用療法として用いる。この効能・効果は奏効が持続した割合（durable response rate）が実証されたことに基づいている*［臨床試験（14.1）参照］*。MEKINIST と dabrafenib の併用療法では、黒色腫による症状又は全生存期間の改善は実証されていない。

使用上の制限事項：MEKINIST は、BRAF 阻害薬による治療歴のある患者の治療には単剤療法としては用いない*［臨床試験（14.2）参照］*。

2　用法・用量

2.1　患者選択

腫瘍検体におけるBRAF V600E又はV600K変異の有無に基づいて、切除不能又は転移性悪性黒色腫に対するMEKINISTによる治療が適応となる患者を選択すること*［臨床試験（14.1）参照］*。黒色腫のBRAF V600 変異を検出するためのFDA承認の検査法に関する情報は下記のサイトに掲載されている：http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics

2.2　推奨用量

MEKINIST の推奨用法・用量は下記のとおりである。

- 単剤療法の場合、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- Dabrafenib 150 mg 1 日 2 回経口投与との併用療法の場合、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続する。単剤療法又は dabrafenib との併用療法として、MEKINIST を食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に服用する*［臨床薬理（12.3）参照］*。MEKINIST を服用し忘れた場合は、MEKINIST の次の服用時刻まで 12 時間以内であれば服用しないこと。Dabrafenib と併用投与する場合では、1 日 1 回の MEKINIST は毎日同じ時刻に dabrafenib の朝服用分又は夜服用分と一緒に服用する。

2.3　用量変更

皮膚の原発性悪性腫瘍の新規発現：用量変更は必要ない。

皮膚以外の原発性悪性腫瘍の新規発現：MEKINISTの用量変更は必要ない。Dabrafenibとの併用療法では、皮膚以外のRAS変異陽性悪性腫瘍を発現した患者に対するdabrafenibの投与を中止すること。

Apr 14 2015 16:20:40

表 1. 推奨される用量減量方法

単剤療法又は dabrafenib との併用療法における MEKINIST の用量減量方法	
1 回目の用量減量	1.5 mg 1 日 1 回経口投与
2 回目の用量減量	1 mg 1 日 1 回経口投与
3 回目以降の用量変更	MEKINIST 1 mg 1 日 1 回経口投与に耐えられない場合は投与を中止すること。
MEKINIST との併用療法における dabrafenib の用量減量方法	
1 回目の用量減量	100 mg 1 日 2 回経口投与
2 回目の用量減量	75 mg 1 日 2 回経口投与
3 回目の用量減量	50 mg 1 日 2 回経口投与
4 回目以降の用量変更	50 mg 1 日 2 回経口投与に耐えられない場合は dabrafenib の投与を中止すること。

Apr 14 2015 16:20:41

表 2. **単剤療法又は dabrafenib との併用療法における** MEKINIST **の推奨される用量変更方法**

副作用の重症度 [a]	**MEKINIST**[b]	**Dabrafenib（併用療法時）** [b,c]
発熱性薬物反応		
• 38.5～40°C（101.3～104°F）の発熱	MEKINIST の用量は変更しない。	発熱が回復するまでdabrafenibを休薬する。回復後、休薬前と同一用量又は休薬前より低い用量で投与を再開する。
• 40°C（104°F）を超える発熱 • 悪寒、低血圧、脱水又は腎不全を併発した発熱	発熱が回復するまで MEKINIST を休薬する。回復後、休薬前と同一用量又は休薬前より低い用量で MEKINIST の投与を再開する。	• 発熱が回復するまで dabrafenib を休薬する。回復後、休薬前より低い用量で投与を再開する。 あるいは • Dabrafenib の投与を中止する。
皮膚		
• 忍容できないグレード 2 の皮膚毒性 • グレード 3 又は 4 の皮膚毒性	最長 3 週間 MEKINIST を休薬する。 • 軽快した場合、休薬前より低い用量で投与を再開する。 • 軽快しない場合、投与を中止する。	最長 3 週間 dabrafenib を休薬する。 • 軽快した場合、休薬前より低い用量で投与を再開する。 • 軽快しない場合、投与を中止する。
心臓		
• 無症状で、LVEFが絶対値として投与前値から10%以上低下し、かつ施設基準値下限（LLN）未満の場合	最長4週間MEKINISTを休薬する。 • LVEF が正常値に軽快した場合、休薬前より低い用量で投与を再開する。 • LVEF が正常値に軽快しない場合、投与を中止する。	Dabrafenib の用量は変更しない。
• 症候性うっ血性心不全 • LVEF が絶対値として投与前値から 20%を超えて低下し、かつ LLN 未満の場合	MEKINIST の投与を中止する。	Dabrafenib を休薬する。軽快した場合、休薬前と同一用量で投与を再開する。

Apr 14 2015 16:20:41

副作用の重症度 [a]	MEKINIST[b]	Dabrafenib（併用療法時）[b,c]
静脈血栓塞栓症		
• 合併症を伴わない DVT 又は PE	最長 3 週間 MEKINIST を休薬する。 • グレード 0～1 に軽快した場合、休薬前より低い用量で投与を再開する。 • 軽快しない場合、投与を中止する。	Dabrafenib の用量は変更しない。
• 生命を脅かすPE	MEKINIST の投与を中止する。	Dabrafenib の投与を中止する。
眼毒性		
• グレード2～3の網膜色素上皮剥離（RPED）	最長 3 週間 MEKINIST を休薬する。 • グレード 0～1 に軽快した場合、休薬前より低い用量で投与を再開する。 • 軽快しない場合、投与を中止する。	Dabrafenib の用量は変更しない。
• 網膜静脈閉塞	MEKINIST の投与を中止する。	Dabrafenib の用量は変更しない。
• ぶどう膜炎及び虹彩炎	MEKINIST の用量は変更しない。	最長 6 週間 dabrafenib を休薬する。 • グレード 0～1 に軽快した場合、休薬前と同一用量で投与を再開する。 • 軽快しない場合、投与を中止する。

Apr 14 2015 16:20:41

副作用の重症度[a]	MEKINIST[b]	Dabrafenib（併用療法時）[b,c]
肺		
• 間質性肺疾患／肺臓炎	MEKINIST の投与を中止する。	Dabrafenib の用量は変更しない。
その他		
• 忍容できないグレード 2 の副作用 • グレード 3 の副作用	最長 3 週間 MEKINIST を休薬する。 • グレード 0～1 に軽快した場合、休薬前より低い用量で投与を再開する。 • 軽快しない場合、投与を中止する。	Dabrafenib を休薬する。 • グレード 0～1 に軽快した場合、休薬前より低い用量で投与を再開する。 • 軽快しない場合、投与を中止する。
• グレード4の副作用の初回発現	• 副作用がグレード 0～1 に軽快するまで MEKINIST を休薬する。軽快後、休薬前より低い用量で投与を再開する。 あるいは • 投与を中止する。	• 副作用がグレード 0～1 に軽快するまで dabrafenib を休薬する。軽快後、休薬前より低い用量で投与を再開する。 あるいは • 投与を中止する。
• グレード 4 の副作用の再発	MEKINIST の投与を中止する。	Dabrafenib の投与を中止する。

[a] 米国癌研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 4.0

[b] MEKINIST 及び dabrafenib の推奨される用量減量方法については表 1 を参照のこと。

[c] Dabrafenib の添付文書（全文）を参照のこと。

3 剤形及び含量

0.5 mg 錠：黄色、変形楕円形、両凸型のフィルムコーティング錠であり、片面に「GS」、他面に「TFC」と刻印されている。

1 mg 錠：白色、円形、両凸型のフィルムコーティング錠であり、片面に「GS」、他面に「LHE」と刻印されている。

2 mg 錠：桃色、円形、両凸型のフィルムコーティング錠であり、片面に「GS」、他面に「HMJ」と刻印されている。

4 禁忌

なし。

Apr 14 2015 16:20:41

5　警告及び使用上の注意

MEKINIST と dabrafenib の併用療法を開始する前に dabrafenib の添付文書（全文）の内容を確認する。Dabrafenib 単剤療法による下記の重篤な副作用は、MEKINIST と dabrafenib の併用療法でも発現する可能性があるが、MEKINIST の添付文書（全文）には記載していない。

- BRAF 野生型黒色腫における腫瘍促進
- グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症患者における溶血性貧血

5.1　新規の原発性悪性腫瘍

MEKINIST と dabrafenib の併用投与及び dabrafenib の単剤投与により、新規の原発性悪性腫瘍（皮膚及び皮膚以外）が発現する可能性がある*［Dabrafenib の添付文書（全文）を参照のこと］*。

皮膚悪性腫瘍：

試験 2 において、基底細胞癌の発現率は、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群が 9%（5/55 例）、dabrafenib 単剤療法群が 2%（1/53 例）であり、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群で高かった。基底細胞癌の診断までの期間は、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群が 28～249 日、dabrafenib 単剤療法群が 197 日であった。

ケラトアカントーマを含む皮膚有棘細胞癌（SCC）の発現率は、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群が 7%、dabrafenib 単剤療法群が 19%であった。cuSCC の診断までの期間は、併用療法群が 136～197 日、dabrafenib 単剤療法群が 9～197 日であった。

新規の原発性黒色腫が dabrafenib 単剤療法群の 2%（1/53 例）で発現したが、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群の 55 例で発現した患者は認められなかった。

MEKINIST と dabrafenib との併用療法を開始する前、治療中（2 ヵ月ごと）、併用療法中止後 6 ヵ月までは、皮膚科学的検査を行うこと。皮膚の新規の原発性悪性腫瘍を発現した患者では、MEKINIST 又は dabrafenib の用量変更は推奨されない。

皮膚以外の悪性腫瘍：

作用機序に基づくと、dabrafenib は変異及びその他のメカニズムによる RAS の活性化に伴って悪性腫瘍の増殖及び発生を促進する可能性がある*［Dabrafenib の添付文書（全文）を参照のこと］*。MEKINIST と dabrafenib を併用投与した患者において、皮膚以外の悪性腫瘍の症例として、KRAS 変異陽性膵臓腺癌（n = 1）、再発性 NRAS 変異陽性結腸直腸癌（n = 1）、頭頸部癌（n = 1）及び神経膠芽細胞腫（n = 1）の合計 4 例が認められている。併用療法を行う場合は、皮膚以外の悪性腫瘍の徴候・症状がないか患者を綿密に観察すること。Dabrafenib との併用療法では、皮膚以外の悪性腫瘍を発現した患者に対する MEKINIST の用量変更は必要ない。皮膚以外の RAS 変異陽性悪性腫瘍が認められた場合は、dabrafenib の投与を中止すること。

5.2　出血

MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、重大な出血（重要部位又は重要臓器における症候性出血と定義）を含め、出血が発現する可能性がある。

Apr 14 2015 16:20:42

試験 2 において、MEKINIST と dabrafenib の併用療法により、出血事象の発現率及び重症度が上昇した。発現率は、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群が 16%（9/55 例）、dabrafenib 単剤療法群が 2%（1/53 例）であった。重大な出血事象（頭蓋内又は胃出血）が MEKINIST と dabrafenib の併用療法群の 5%（3/55 例）で発現したが、dabrafenib 単剤療法群の 53 例で発現した患者は認められなかった。MEKINIST と dabrafenib の併用療法群の 2 例（4%）では頭蓋内出血により死亡に至った。

グレード 4 のすべての出血事象及び軽快しないグレード 3 の出血事象が発現した場合は、MEKINIST の投与を中止し、dabrafenib を併用投与している場合には dabrafenib の投与も中止すること。グレード 3 の出血事象が発現した場合は MEKINIST を最長 3 週間休薬し、軽快した場合には休薬前より低い用量で投与を再開すること。グレード 3 の出血事象が発現した場合は dabrafenib を休薬し、軽快した場合には休薬前より低い用量で投与を再開すること。

5.3　静脈血栓塞栓症

MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、静脈血栓塞栓症が発現する可能性がある。

試験 2 において、MEKINIST と dabrafenib の併用療法により、深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症（PE）の発現率が上昇した。発現率は MEKINIST と dabrafenib の併用療法群が 7%（4/55 例）であったが、dabrafenib 単剤療法群の 53 例で発現した患者は認められなかった。MEKINIST と dabrafenib の併用療法群の 1 例（2%）では肺塞栓症により死亡に至った。

息切れ、胸痛、上肢又は下肢腫脹等、DVT 又は PE の症状が認められた場合は直ちに医師の治療を受けるよう患者に指導すること。生命を脅かす PE が発現した場合は MEKINIST 及び dabrafenib の投与を中止すること。合併症を伴わない DVT 又は PE が発現した場合は、MEKINIST を最長 3 週間休薬すること。軽快した場合は、休薬前より低い用量で MEKINIST の投与を再開してよい。
Dabrafenib の用量は変更しないこと*［用法・用量（2.3）参照］*。

5.4　心筋症

MEKINIST の単剤投与又は MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、心筋症が発現する可能性がある。

試験 1 において、心筋症［心不全、左室機能不全又は左室駆出率（LVEF）低下と定義］の発現率は MEKINIST 群で 7%（14/211 例）であったが、化学療法群で心筋症を発現した患者は認められなかった。試験 2 において、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群の 9%（5/55 例）で心筋症が発現したが、dabrafenib 単剤療法群で発現した患者は認められなかった。MEKINIST を投与した患者における心筋症発現までの期間の中央値は、試験 1 では 63 日（範囲：16～156 日）、試験 2 では 86 日（範囲：27～253 日）であった。

心筋症は、試験 1 の 5/14 例、試験 2 の 2/5 例では MEKINIST の投与開始後 1 ヵ月以内に確認された。心筋症の発現により、試験 1 では 7/211 例が用量減量、4/211 例が投与中止、試験 2 では 4/55 例が用量減量、1/55 例が投与中断に至った。心筋症は、試験 1 では 10/14 例（71%）、試験 2 では 5 例全例で回復した。

MEKINIST を単剤投与（N = 329）及び dabrafenib と併用投与（N = 202）した臨床試験全体でそれぞれ 11%及び 8%の患者に心筋症の所見（LVEF が施設基準値下限未満まで低下し、かつ絶対値として

Apr 14 2015 16:20:42

投与前値から 10%以上低下）が認められた。単剤療法試験の 5%の患者及び併用療法試験の 2%の患者では、LVEF が施設基準値下限未満まで低下し、かつ絶対値として投与前値から 20%以上低下した。

MEKINIST の単剤療法及び MEKINIST と dabrafenib の併用療法の開始前、開始後 1 ヵ月、その後治療中 2～3 ヵ月ごとに、心エコー像又はマルチゲート収集法（MUGA）により LVEF の評価をすること。LVEF が絶対値として投与前値から 10%以上低下し、かつ基準値下限未満の場合には、MEKINIST を最長 4 週間休薬すること。症候性心筋症又は持続性無症候性 LV 機能低下が発現し、4 週間以内に回復しない場合は、MEKINIST の投与を中止して、dabrafenib を休薬すること。心機能が回復後、休薬前と同一用量で dabrafenib の投与を再開すること *［用法・用量（2.3）参照］*。

5.5 眼毒性

網膜静脈閉塞（RVO）

MEKINIST の臨床試験全体で RVO の発現率は 0.2%（4/1,749 例）であった。RVO は、黄斑浮腫、視機能低下、血管新生及び緑内障に至る可能性がある。

患者から視力喪失等の視覚障害の訴えがあった場合は、早急に（24 時間以内に）眼科学的検査を行うこと。RVO が確認された患者では、MEKINIST の投与を中止すること。MEKINIST と dabrafenib の併用療法においては、dabrafenib の用量を変更しないこと *［用法・用量（2.3）参照］*。

網膜色素上皮剥離（RPED）

MEKINIST の単剤投与又は MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、網膜色素上皮剥離（RPED）が発現する可能性がある。

試験 1 及び試験 2 においては、投与開始前及び投与中には定期的に網膜検査を含めた眼科学的検査を実施した。

試験 1 において、MEKINIST 群の 1 例（0.5%）が RPED を発現したが、化学療法群で RPED が確認された患者はいなかった。MEKINIST の臨床試験全体で RPED の発現率は 0.8%（14/1,749 例）であった。網膜剥離は、網膜黄斑部に発生し、両側性かつ多病巣性であることが多かった。光干渉断層法（OCT）による異常所見は少なくとも数例では 1 ヵ月を超えて持続したが、RPED による視力低下は MEKINIST の投与中断後 11.5 日（中央値）（範囲：3～71 日）で回復した。

試験 2 において、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群の 1 例（2%）が RPED を発現した。

患者から視覚障害の訴えがあった場合は眼科学的検査を随時行い、可能であれば治療開始前と比較すること。RPED と診断された場合は MEKINIST を休薬すること。3 週間以内の眼科学的検査の再検査で RPED の回復が確認された場合は、休薬前より低い用量で MEKINIST の投与を再開すること。3 週間が経過しても軽快しない場合は、MEKINIST の投与を中止すること。MEKINIST と dabrafenib の併用療法においては、dabrafenib の用量を変更しないこと *［用法・用量（2.3）参照］*。

ぶどう膜炎及び虹彩炎

MEKINIST と dabrafenib の併用投与及び dabrafenib の単剤投与により、ぶどう膜炎及び虹彩炎が発現する可能性がある *［Dabrafenib の添付文書（全文）を参照のこと］*。

Apr 14 2015 16:20:42

MEKINIST と dabrafenib を併用投与した患者の 1%（2/202 例）でぶどう膜炎が発現した。

臨床試験では、対症療法としてステロイド点眼薬及び散瞳点眼薬等が用いられた。ぶどう膜炎の視覚徴候・症状（視力変化、羞明、眼痛等）がないか患者を観察すること。ぶどう膜炎／虹彩炎と診断された場合は、グレード 0～1 に軽快するまで最大 6 週間、dabrafenib を休薬すること。軽快しない場合、dabrafenib の投与を中止すること。MEKINIST と dabrafenib の併用療法では、MEKINIST の用量を変更しないこと*［用法・用量（2.3）参照］*。

5.6 間質性肺疾患

MEKINIST 単剤療法の臨床試験（N = 329）において、2%の患者で ILD 又は肺臓炎が発現した。試験 1 においては、MEKINIST を投与した患者の 2%（5/211 例）で ILD 又は肺臓炎が発現した。5 例全例とも入院を必要とした。ILD 又は肺臓炎が最初に発現するまでの期間の中央値は 160 日（範囲：60～172 日）であった。

新規又は進行性の肺症状及び肺所見（咳嗽、呼吸困難、低酸素血症、胸水又は浸潤等）が認められた患者においては、臨床検査の結果が出るまで MEKINIST を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎と診断された場合は、MEKINIST の投与を中止すること。MEKINIST と dabrafenib の併用療法では、dabrafenib の用量を変更しないこと*［用法・用量（2.3）参照］*。

5.7 重篤な発熱反応

MEKINIST と dabrafenib との併用投与及び dabrafenib の単剤投与により、低血圧、悪寒、脱水又は腎不全を併発する重篤な発熱反応及び発熱（重症度を問わない）が発現する可能性がある*［Dabrafenib の添付文書（全文）を参照のこと］*。

発熱の発現率及び重症度は、dabrafenib 単剤療法時に比べて MEKINIST と dabrafenib の併用療法時に上昇する*［副作用（6.1）参照］*。

試験 2 において、発熱（重篤及び非重篤）の発現率は、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群が 71%（39/55 例）、dabrafenib 単剤療法群が 26%（14/53 例）であった。低血圧又は悪寒を併発する重篤な発熱反応及び発熱（重症度を問わない）の発現率は、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群が 25%（14/55 例）、dabrafenib 単剤療法群が 2%（1/53 例）であった。試験 2 の患者の発熱は、51%（28/55 例）で悪寒、9%（5/55 例）で脱水、4%（2/55 例）で腎不全、4%（2/55 例）で失神を併発した。発熱が最初に発現するまでの期間の中央値は、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群が 30 日、dabrafenib 単剤療法群が 19 日であった。また、発熱の持続期間の中央値は、併用療法群が 6 日、dabrafenib 単剤療法群が 4 日であった。

MEKINIST と dabrafenib を併用投与した臨床試験全体（N = 202）で発熱の発現率は 57%（116/202 例）であった。

38.5°C（101.3°F）以上の発熱が発現した場合は dabrafenib を休薬すること。また、40°C（104°F）を超える発熱が発現した場合は MEKINIST を休薬すること。低血圧、悪寒、脱水又は腎不全を併発する重篤な発熱反応又は発熱が発現した場合は、dabrafenib 及び MEKINIST を休薬し、感染の徴候・症状がないか評価すること。副作用が発現した場合に推奨される用量変更方法については表 2 を参

Apr 14 2015 16:20:42

照のこと*［用法・用量（2.3）参照］*。MEKINIST 又は dabrafenib の投与を再開する際には、解熱剤を予防的に投与する必要がある場合がある。

5.8　重篤な皮膚毒性

MEKINIST の単剤投与又は dabrafenib との併用投与により、重篤な皮膚毒性が発現する可能性がある。重篤な皮膚毒性は、dabrafenib の単剤投与でも発現する可能性がある*［Dabrafenib の添付文書（全文）を参照のこと］*。

試験 1 において、皮膚毒性の総発現率は、MEKINIST 群が 87%、化学療法群が 13%であり、特によく認められた皮膚毒性は発疹、ざ瘡様皮膚炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び紅斑であった。重度の皮膚毒性の発現率は、MEKINIST 群では 12%であった。入院が必要となった皮膚毒性は、MEKINIST 群の 6%で認められ、特によく認められたのは抗生物質の静脈内投与を必要とする皮膚の二次感染又は二次感染を伴わない重度の皮膚毒性による入院であった。一方、化学療法群では、重度の皮膚毒性又は皮膚感染により入院が必要となった患者は認められなかった。MEKINIST 群においては、皮膚毒性が発現するまでの期間の中央値は 15 日（範囲：1～221 日）、皮膚毒性が回復するまでの期間の中央値は 48 日（範囲：1～282 日）であった。皮膚毒性が発現した患者のうち、12%では MEKINIST の用量減量、1%では MEKINIST の投与中止が必要となった。

試験 2 において、皮膚毒性の発現率は MEKINIST と dabrafenib の併用療法群［65%（36/55 例）］と dabrafenib 単剤療法群［68%（36/53 例）］で同程度であった。MEKINIST と dabrafenib の併用療法群においては、皮膚毒性が発現するまでの期間の中央値は 37 日（範囲：1～225 日）、皮膚毒性が回復するまでの期間の中央値は 33 日（範囲：3～421 日）であった。皮膚毒性に対して MEKINIST 又は dabrafenib の用量減量又は投与中止が必要となった患者は認められなかった。

MEKINIST と dabrafenib を併用投与した臨床試験全体（n = 202）で入院が必要となった重度の皮膚毒性及び皮膚の二次感染の発現率は、MEKINIST と dabrafenib を併用投与した患者では 2.5%（5/202 例）であった。

忍容できない皮膚毒性又は重度の皮膚毒性が発現した場合は、MEKINIST を休薬して、dabrafenib との併用療法では dabrafenib も休薬すること。皮膚毒性が 3 週間以内に軽快又は回復した場合は、休薬前より低い用量で MEKINIST 及び dabrafenib の投与を再開してよい*［用法・用量（2.3）参照］*。

5.9　高血糖

MEKINIST と dabrafenib の併用投与及び dabrafenib の単剤投与により、高血糖が発現する可能性がある。Dabrafenib の単剤投与では、インスリン又は経口血糖降下薬の用量増量又は投与開始を必要とする高血糖が発現した*［Dabrafenib の添付文書（全文）を参照のこと］*。

試験 2 において、臨床検査値に基づくグレード 3 の高血糖の発現率は、MEKINIST と dabrafenib の併用療法群が 5%（3/55 例）、dabrafenib 単剤療法群が 2%（1/53 例）であった。

治療開始前から糖尿病又は高血糖が認められている患者において MEKINIST を dabrafenib と併用投与している間は、臨床上の必要に応じて血清ブドウ糖値のモニタリングをすること。重度の高血糖の症状が認められた場合は報告するよう患者に指導すること。

Apr 14 2015 16:20:43

5.10　胚・胎児毒性

作用機序に基づくと、MEKINISTを妊婦に投与すると、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。MEKINISTは、推奨臨床用量における臨床曝露量の約0.3倍の曝露量が得られる用量以上の用量を投与したウサギで胎児毒性及び流産誘発作用を示した。MEKINISTを妊娠中に投与する場合又はMEKINISTの投与中に妊娠した場合は、胎児に対する危険性を患者に伝えること*［特別な患者集団への投与（8.1）参照］*。

生殖能力を有する女性患者に対しては、MEKINISTの投与中とMEKINISTの投与終了後4ヵ月間は効果の高い避妊法を用いるよう指導すること。Dabrafenibによりホルモン避妊薬が無効となる可能性があるため、MEKINISTとdabrafenibを併用投与する場合は効果の高い非ホルモン避妊法を用いるよう患者に指導すること。MEKINISTの投与中に妊娠した場合又は妊娠が疑われた場合は担当の医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［特別な患者集団への投与（8.1、8.6）参照］*。

6　副作用

下記の副作用については、本添付文書の別項で詳細に記載する。

- 新規の原発性悪性腫瘍*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 出血*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 静脈血栓塞栓症*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- 心筋症*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- 眼毒性*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*
- 間質性肺疾患*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*
- 重篤な発熱反応*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*
- 重篤な皮膚毒性*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*
- 高血糖*［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されていることから、ある薬剤の副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、臨床現場での発現率を反映していない可能性がある。

「警告及び使用上の注意」の項のデータ及び下記データは、MEKINISTの単剤療法及びdabrafenibとの併用療法で得られたデータである。MEKINIST単剤療法については、投与期間6ヵ月以上の患者107例（33%）と投与期間1年以上の患者30例（9%）を含めた329例の患者を対象として評価した。MEKINIST単剤療法について検討した試験は、非盲検単群試験（N＝118）又は非盲検ランダム化実薬対照比較試験（N＝211）であった。患者の年齢の中央値は54歳で、60%が男性、99%超が白人であり、全例に転移性悪性黒色腫が認められた。全例にMEKINIST 2 mgを1日1回投与した。RPED及びRVOの発現率は、MEKINISTの臨床試験全体の1,749例に基づいている。

Apr 14 2015 16:20:43

MEKINIST と dabrafenib の併用療法の安全性は、試験 2 及びその他の試験の BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 202 例に疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで MEKINIST（2 mg 1 日 1 回経口）と dabrafenib（150 mg 1 日 2 回経口）を併用投与して評価した。これら 202 例のうち、68 例（34%）は MEKINIST、66 例（33%）は dabrafenib を 6 ヵ月間超～12 ヵ月間投与され、36 例（18%）は MEKINIST、40 例（20%）は dabrafenib を 1 年間以上投与された。患者の年齢の中央値は 54 歳で、57%が男性、99%超が白人であった。

試験 1 の解析で特定された副作用を表 3 に示す。試験 1 は、ランダム化非盲検試験であり、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性黒色腫患者を対象として、MEKINIST 2 mg を 1 日 1 回経口投与したか（N = 211）、化学療法（ダカルバジン 1,000 mg/m^2 3 週ごと又はパクリタキセル 175 mg/m^2 3 週ごと）を投与した（N = 99）*［臨床試験（14.1）参照］*。LVEF 異常のある患者、6 ヵ月以内に急性冠動脈症候群の既往歴のある患者又はクラス II 以上のうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会）を合併している患者は試験 1 から除外した。MEKINIST の投与期間の中央値は 4.3 ヵ月であった。試験 1 において、MEKINIST を投与した患者の 9%で治験薬の投与中止に至る副作用が発現した。MEKINIST の投与中止に至った副作用で最も多く認められたのは、左室駆出率（LVEF）低下、肺臓炎、腎不全、下痢及び発疹であった。MEKINIST を投与した患者のうち、27%では副作用により用量減量に至った。MEKINIST の用量減量の主な理由は、発疹及び LVEF 低下であった。

Apr 14 2015 16:20:43

表 3. MEKINIST 群の 10% 以上で発現し、かつ化学療法群より発現率が 5% 以上高かった主な副作用又は発現率 2% 以上の副作用（グレード 3 又は 4）

副作用	MEKINIST N = 211		化学療法 N = 99	
	全グレード[a]	グレード 3 及び 4[b]	全グレード[a]	グレード 3 及び 4[b]
皮膚および皮下組織障害				
発疹	57	8	10	0
ざ瘡様皮膚炎	19	<1	1	0
皮膚乾燥	11	0	0	0
そう痒症	10	2	1	0
爪囲炎	10	0	1	0
胃腸障害				
下痢	43	0	16	2
口内炎[c]	15	2	2	0
腹痛[d]	13	1	5	1
血管障害				
リンパ浮腫[e]	32	1	4	0
高血圧	15	12	7	3
出血[f]	13	<1	0	0

[a] 米国癌研究所の有害事象共通用語規準（バージョン 4.0）

[b] グレード 4 の副作用は trametinib 群の発疹（n = 1）、化学療法群の下痢（n = 1）のみである。

[c] 口内炎、アフタ性口内炎、口腔内潰瘍形成及び粘膜の炎症を含む。

[d] 腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び腹部圧痛を含む。

[e] リンパ浮腫、浮腫及び末梢性浮腫を含む。

[f] 鼻出血、歯肉出血、血便排泄、直腸出血、メレナ、膣出血、痔出血、血尿及び結膜出血を含む。

その他、MEKINIST を投与した患者（N = 329）で認められた臨床的に重要な副作用は下記のとおりであった。

心臓障害：徐脈

胃腸障害：口内乾燥

感染症および寄生虫症：毛包炎、膿疱性皮疹、蜂巣炎

筋骨格系および結合組織障害：横紋筋融解症

神経系障害：浮動性めまい、味覚異常

眼障害：霧視、眼乾燥

Apr 14 2015 16:20:44

表 4. 試験 1 において MEKINIST 群で発現率が高かった臨床検査値異常の発現例の割合［群間差 5%以上（全グレード）又は 2%以上（グレード 3 又は 4）[a]］

検査項目	MEKINIST N = 211		化学療法 N = 99	
	全グレード	グレード 3 及び 4	全グレード	グレード 3 及び 4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加	60	2	16	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加	39	3	20	3
低アルブミン血症	42	2	23	1
貧血	38	2	26	3
アルカリホスファターゼ増加	24	2	18	3

[a] いずれの投与群でもグレード 4 の事象の報告はなかった。

BRAF V600E 又は V600K 変異陽性黒色腫患者 162 例を対象として、MEKINIST 2 mg 1 日 1 回＋dabrafenib 150 mg 1 日 2 回の併用療法（N = 55）、MEKINIST 1 mg 1 日 1 回＋dabrafenib 150 mg 1 日 2 回の併用療法（N = 54）及び dabrafenib 150 mg 1 日 2 回の単剤療法（N = 53）を行った多施設共同、非盲検、ランダム化試験（試験 2）で認められた副作用を表 5 に示す*［臨床試験（14.1）参照］*。LVEF 異常のある患者、6 ヵ月以内に急性冠動脈症候群の既往歴のある患者、クラス II 以上のうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会）を合併している患者、RVO 又は RPED の既往歴のある患者、QTc 間隔が 480 msec 以上の患者、治療抵抗性高血圧のある患者、コントロール不良の不整脈のある患者、肺臓炎又は間質性肺疾患の既往歴のある患者又は G6PD 欠損症が確認されている患者は除外した。投与期間の中央値は、MEKINIST＋dabrafenib 併用療法群（2 mg 1 日 1 回投与群）が 10.9 ヵ月、MEKINIST＋trametinib 併用療法群（1 mg 1 日 1 回投与群）が 10.6 ヵ月、dabrafenib 単剤療法群が 6.1 ヵ月であった。

試験 2 において、MEKINIST と dabrafenib（推奨用量）を併用投与した患者の 13%で治験薬の投与中止に至る副作用が発現した。投与中止に至った副作用で最も多く認められたのは発熱（4%）であった。MEKINIST と dabrafenib を併用投与した患者のうち、49%では副作用により用量減量に至り、67%で副作用により投与中断に至った。MEKINIST と dabrafenib の併用療法において、用量減量の主な理由は発熱、悪寒及び悪心、投与中断の主な理由は発熱、悪寒及び駆出率減少であった。

Apr 14 2015 16:20:44

表 5. 試験 2 において MEKINIST と dabrafenib を併用投与した患者の 10%以上（全グレード）又は 5%以上（グレード 3 又は 4）で認められた副作用

副作用	MEKINIST 2 mg＋Dabrafenib N = 55		MEKINIST 1 mg＋Dabrafenib N = 54		Dabrafenib N = 53	
	全グレード[a]	グレード 3 及び 4	全グレード[a]	グレード 3 及び 4	全グレード[a]	グレード 3 及び 4
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	71	5	69	9	26	0
悪寒	58	2	50	2	17	0
疲労	53	4	57	2	40	6
末梢性浮腫[b]	31	0	28	0	17	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹[c]	45	0	43	2	53	0
寝汗	24	0	15	0	6	0
皮膚乾燥	18	0	9	0	6	0
ざ瘡様皮膚炎	16	0	11	0	4	0
日光角化症	15	0	7	0	9	0
紅斑	15	0	6	0	2	0
そう痒症	11	0	11	0	13	0
胃腸障害						
悪心	44	2	46	6	21	0
嘔吐	40	2	43	4	15	0
下痢	36	2	26	0	28	0
腹痛[d]	33	2	24	2	21	2
便秘	22	0	17	2	11	0
口内乾燥	11	0	11	0	6	0
神経系障害						
頭痛	29	0	37	2	28	0
浮動性めまい	16	0	13	0	9	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	29	0	11	0	21	0
口腔咽頭痛	13	0	7	0	0	0
筋骨格系、結合組織および骨障害						
関節痛	27	0	44	0	34	0
筋肉痛	22	2	24	0	23	2
背部痛	18	5	11	0	11	2
筋痙縮	16	0	2	0	4	0
四肢痛	16	0	11	2	19	0

Apr 14 2015 16:20:44

副作用	MEKINIST 2 mg＋Dabrafenib N = 55		MEKINIST 1 mg＋Dabrafenib N = 54		Dabrafenib N = 53	
	全グレード[a]	グレード3及び4	全グレード[a]	グレード3及び4	全グレード[a]	グレード3及び4
代謝および栄養障害						
食欲減退	22	0	30	0	19	0
脱水	11	0	6	2	2	0
精神障害						
不眠症	18	0	11	0	8	2
血管障害						
出血[e]	16	5	11	0	2	0
感染症および寄生虫症						
尿路感染	13	2	6	0	9	2
腎および尿路障害						
腎不全[f]	7	7	2	0	0	0

[a] 米国癌研究所の有害事象共通用語規準（バージョン 4）

[b] 末梢性浮腫、浮腫及びリンパ浮腫を含む。

[c] 発疹、全身性発疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、丘疹性皮疹、小水疱性皮疹、斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹を含む。

[d] 腹痛、上腹部痛、下腹部痛及び腹部不快感を含む。

[e] 脳幹出血、脳出血、胃出血、鼻出血、歯肉出血、血尿、膣出血、頭蓋内出血、眼出血及び硝子体出血を含む。

[f] 腎不全及び急性腎不全を含む。

その他、MEKINIST と dabrafenib を併用投与した患者の 10%未満で認められた臨床的に重要な副作用（N = 202）は下記のとおりであった。

眼障害：霧視、一過性失明

胃腸障害：口内炎、膵炎

一般・全身障害および投与部位の状態：無力症

感染症および寄生虫症：蜂巣炎、毛包炎、爪囲炎、膿疱性皮疹

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

皮膚および皮下組織障害：手掌・足底発赤知覚不全症候群、過角化、多汗症

血管障害：高血圧

Apr 14 2015 16:20:44

表 6. 試験 2 において MEKINIST と dabrafenib を併用投与した患者の 10%以上（全グレード）又は 2%以上（グレード 3 又は 4）で認められた試験治療下で発現した臨床検査値異常

	MEKINIST 2 mg＋ Dabrafenib N = 55		**MEKINIST 1 mg＋ Dabrafenib N = 54**		**Dabrafenib N = 53**	
検査項目	全グレード	グレード **3** 及び **4**	全グレード	グレード **3** 及び **4**	全グレード	グレード **3** 及び **4**[a]
血液学的検査						
白血球減少症	62	5	46	4	21	0
リンパ球減少症	55	22	59	19	40	6
好中球減少症	55	13	37	2	9	2
貧血	55	4	46	7	28	0
血小板減少症	31	4	31	2	8	0
肝機能検査						
AST 増加	60	5	54	0	15	0
アルカリホスファターゼ増加	60	2	67	6	26	2
ALT 増加	42	4	35	4	11	0
高ビリルビン血症	15	0	7	4	0	0
血液生化学的検査						
高血糖	58	5	67	6	49	2
GGT 増加	56	11	54	17	38	2
低ナトリウム血症	55	11	48	15	36	2
低アルブミン血症	53	0	43	2	23	0
低リン酸血症	47	5	41	11	40	0
低カリウム血症	29	2	15	2	23	6
クレアチニン増加	24	5	20	2	9	0
低マグネシウム血症	18	2	2	0	6	0
高カリウム血症	18	0	22	0	15	4
高カルシウム血症	15	0	19	2	4	0
低カルシウム血症	13	0	20	0	9	0

[a] Dabrafenib 単剤療法群でグレード 4 の事象の報告はなかった。

ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；GGT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ

<u>QT延長</u>：試験 2 において、MEKINISTとdabrafenibの併用療法群の 4%（2/55 例）とdabrafenib単剤療法群の 2%（1/53 例）で 500 msecを超えるQTcF延長が認められた。QTcFがベースラインから 60 msecを超えて延長した患者の割合は、MEKINISTとdabrafenibの併用療法群が 13%（7/55 例）、dabrafenib単剤療法群が 2%（1/53 例）であった。

Apr 14 2015 16:20:45

7　薬物相互作用

ヒトチトクローム P450（CYP）酵素を介した trametinib の薬物相互作用を評価する正式な臨床試験は実施していない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

7.1　Dabrafenib

MEKINIST 2 mg（1 日 1 回）と dabrafenib 150 mg（1 日 2 回）を併用投与したとき、臨床的に意義のある薬物動態学的薬物相互作用は認められなかった*［臨床薬理（12.3）参照］*。

Dabrafenib の薬物相互作用の可能性についての詳細は、dabrafenib の添付文書（全文）を参照のこと。CYP3A4 又は CYP2C8 の強力な阻害薬又は誘導薬と dabrafenib の併用投与は避けること。CYP3A4 又は CYP2C8 の強力な阻害薬又は強力な誘導薬の併用が避けられない場合は、強力な阻害薬の投与中には副作用の発現がないか、強力な誘導薬の投与中には効果不十分となっていないか、患者を綿密に観察すること。CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 又は CYP2B6 に特異的な基質薬剤と dabrafenib の併用により、これらの基質薬剤が効果不十分となる可能性がある。これらの薬剤の使用が避けられない場合は、これらの薬剤の代替薬を使用するか、効果不十分となっていないか患者を観察すること。

8　特別な患者集団への投与

8.1　妊娠

カテゴリーD

リスク概要：MEKINISTを妊婦に投与すると、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。MEKINISTは、推奨臨床用量における臨床曝露量の約 0.3 倍の曝露量が得られる用量以上の用量を投与したウサギで胎児毒性及び流産誘発作用を示した。MEKINISTを妊娠中に投与する場合又はMEKINISTの投与中に妊娠した場合は、胎児に対する危険性を患者に伝えること*［警告及び使用上の注意（5.10）参照］*。

動物データ：生殖毒性試験において、器官形成期のラットにtrametinibを投与した結果、0.031 mg/kg/日（AUC換算で推奨用量における臨床曝露量の約 0.3 倍に相当）以上の用量で胎児体重減少が認められた。推奨用量における臨床曝露量の 1.8 倍の曝露量が得られる用量を投与したラットでは、母体毒性及び着床後胚損失率増加が認められた。

妊娠ウサギにおいて、器官形成期に trametinib を投与した結果、0.039 mg/kg/日（AUC 換算で推奨用量における臨床曝露量の約 0.08 倍に相当）以上の用量で胎児体重減少及び骨化以上の発生増加が認められた。0.15 mg/kg/日（AUC 換算で推奨用量における臨床曝露量の約 0.3 倍に相当）の trametinib を投与したウサギにおいて、対照群と比較して、妊娠の完全損失（total loss of pregnancy）を含む着床後胚損失率増加が認められた。

8.3　授乳婦

MEKINIST がヒト乳汁中に移行するかどうかは明らかでない。しかし、医薬品の多くがヒト乳汁中に移行し、授乳中の乳児に MEKINIST による重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳を中

Apr 14 2015 16:20:45

止するか、MEKINIST の投与を中止するかは、母親にとっての MEKINIST の重要性を考慮した上で判断すること。

8.4　小児への投与

小児患者における MEKINIST の単剤療法又は dabrafenib との併用療法の安全性及び有効性は確立されていない。

Trametinib の幼若動物試験は十分には完了していない。幼若ラットを用いた反復投与毒性試験においては、AUC 換算で dabrafenib の成人の推奨用量における臨床曝露量の 0.2 倍に相当する低用量で、腎臓の嚢胞及び尿細管沈着物の発現率の増加が認められた。さらに、AUC 換算で成人の推奨用量における臨床曝露量の 0.8 倍に相当する低用量で、前胃の過形成、骨長の減少及び膣開口の早期化が認められた。

8.5　高齢者への投与

MEKINIST 単剤療法の臨床試験では、65 歳以上の被験者数が十分でなく、65 歳未満の被験者との効果の差があるかどうか判断できなかった。試験 1 においては、49 例（23%）が 65 歳以上、9 例（4%）が 75 歳以上であった。

MEKINIST と dabrafenib を併用投与した臨床試験全体では、65 歳以上の患者数が十分でなく、65 歳未満の患者との効果の差があるかどうか判断できなかった。試験 2 においては、11 例（20%）が 65 歳以上、2 例（4%）が 75 歳以上であった。

8.6　生殖能力を有する女性及び男性

<u>避妊：</u>

女性：妊娠中の MEKINIST の投与により、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。生殖能力を有する女性患者に対しては、MEKINIST の投与中と MEKINIST の最終投与後 4 ヵ月間は効果の高い避妊法を用いるよう指導すること。MEKINIST と dabrafenib の併用療法では、dabrafenib によりホルモン避妊薬が無効となる可能性があるため、非ホルモン避妊法を用いるよう指導すること。また、MEKINIST の投与中に妊娠した場合又は妊娠が疑われた場合は、担当の医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［特別な患者集団への投与（8.1）参照］*。

<u>不妊症：</u>

女性：MEKINIST の投与により女性患者の受胎能が低下する可能性がある*［非臨床毒性学（13.1）参照］*。

男性：Dabrafenib を投与した動物では精子形成への影響が認められている。男性患者には精子形成障害が生じる可能性について伝え、MEKINIST と dabrafenib の併用投与開始前に受胎能及び家族計画の選択肢について相談を受けるよう指導すること。

8.7　肝障害

Trametinib の薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価する正式な臨床試験は実施していない。母集団薬物動態解析によると、軽度の肝機能障害のある患者に対する用量調整は推奨されない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

Apr 14 2015 16:20:45

中等度又は重度の肝機能障害のある患者に対する MEKINIST の適切な用量は確立されていない。

8.8 腎障害

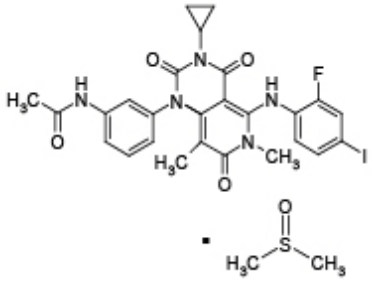
Trametinib の薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価する正式な臨床試験は実施していない。母集団薬物動態解析によると、軽度又は中等度の腎機能障害のある患者に対する用量調整は推奨されない*［臨床薬理（12.3）参照］*。重度の腎機能障害のある患者に対する MEKINIST の適切な用量は確立されていない。

10 過量投与

MEKINIST の過量投与の症例は報告されなかった。臨床試験で検討した MEKINIST の最高用量は、4 mg（1 日 1 回経口）及び 10 mg（1 日 1 回経口）の 2 日連続投与後、3 mg（1 日 1 回）投与であった。これらの 2 つの投与スケジュールのうち 1 つに従って投与を受けた患者 7 例においては、網膜色素上皮剥離が 2 例認められた（発現率 28%）。Trametinib は血漿タンパク質との結合率が高いため、MEKINIST の過量投与の治療で血液透析による効果は期待できない。

11 組成・性状

Trametinib dimethyl sulfoxide はキナーゼ阻害薬である。化学名が acetamide, N-[3-[3-cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4- iodophenyl)amino]-3,4,6,7-tetrahydro-6,8-dimethyl- 2,4,7-trioxopyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl]phenyl]-, compound with 1,1’-sulfinylbis[methane] (1:1)、分子式が $C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \bullet C_2H_6OS$、分子量が 693.53 であり、下記の化学構造を有する。



Trametinib dimethyl sulfoxide は、白色～ほぼ白色の粉末であり、水溶液では 2～8 の pH でほとんど溶けない。

MEKINIST（trametinib）錠は、経口投与用として 0.5 mg 錠、1 mg 錠及び 2 mg 錠が製造されている。0.5 mg 錠は、1 錠中に trametinib dimethyl sulfoxide 0.5635 mg（trametinib 無溶媒和物として 0.5 mg）を含有する。1 mg 錠は、1 錠中に trametinib dimethyl sulfoxide 1.127 mg（trametinib 無溶媒和物として 1 mg）を含有する。2 mg 錠は、1 錠中に trametinib dimethyl sulfoxide 2.254 mg（trametinib 無溶媒和物として 2 mg）を含有する。

MEKINIST 錠の添加物は、**錠剤の内核**がコロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム（植物性）、マンニトール、結晶セルロース及びラウリル硫酸ナトリウム、**コーティング層**がヒプロメロース、三二酸化鉄（2 mg 錠）、黄色三二酸化鉄（0.5 mg 錠）、ポリエチレングリコール、ポリソルベート 80（2 mg 錠）及び酸化チタンである。

Apr 14 2015 16:20:45

12　臨床薬理

12.1　作用機序

Trametinib は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ 1（MEK1）及び MEK2 の活性化及びキナーゼ活性に対する可逆的な阻害薬である。MEK タンパク質は、細胞増殖を促進する細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）経路の上流調節因子である。BRAF V600E 変異は、MEK1 及び MEK2 を含めた BRAF 経路の構成的活性化を引き起こす。Trametinib は、*in vitro* 及び *in vivo* において VRAF V600 変異陽性黒色腫細胞の増殖を抑制する。

Trametinib と dabrafenib は、同じ RAS/RAF/MEK/ERK 経路でも異なる 2 種類のチロシンキナーゼを標的とする。Trametinib と dabrafenib で併用処理すると、いずれかの薬剤で単剤処理したときに比べて、*in vitro* で BRAF V600 変異陽性の黒色腫細胞株に対する細胞増殖抑制作用が増強し、BRAF V600 変異陽性の黒色腫細胞株を用いた異種移植モデルにおいて腫瘍増殖抑制作用が持続した。

12.2　薬力学

BRAF V600 変異陽性黒色腫患者に trametinib 1 mg 及び 2 mg を投与した結果、リン酸化 ERK の抑制、Ki67（腫瘍増殖のマーカー）の抑制及び p27（アポトーシスのマーカー）の増加を含め、腫瘍バイオマーカーの用量依存的な変化が認められた。

12.3　薬物動態

Trametinib の薬物動態（PK）特性は、固形癌及び BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者に対する単回及び反復経口投与により明らかにした。

吸収：経口投与後の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 1.5 時間である。Trametinib 2 mg錠単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 72%である。0.125～10 mgの単回投与後、C_{max}は用量に比例して増加したが、AUCは用量比例性を上回る増加を示した。0.125～4 mg/日の反復投与後、C_{max}及びAUCは用量に比例して増加する。定常状態におけるAUC及びC_{max}の被験者間変動はそれぞれ、22%及び 28%である。

Trametinib を高脂肪、高カロリー食の摂取後に単回投与すると、空腹時投与に比べて AUC が 24%低下し、C_{max} が 70%低下し、T_{max} が約 4 時間遅延した*［用法・用量（2.2）参照］*。

分布：Trametinibのヒト血漿タンパク結合率は 97.4%である。見かけの分布容積（V_c/F）は 214 Lである。

代謝：*In vitro*におけるtrametinibの主な代謝経路は、脱アセチル化単独、脱アセチル化＋一原子酸素添加反応又は脱アセチル化＋グルクロン酸抱合経路である。脱アセチル化には、カルボキシルエステラーゼ又はアミダーゼ等の加水分解酵素が関与すると考えられる。

[^{14}C]-trametinib を単回投与したとき、循環血中放射能の約 50%は未変化体である。しかし、trametinib 反復投与後の代謝物プロファイルに基づくと、血漿中の薬物関連物質の 75%以上が未変化体である。

消失：母集団PKモデルに基づく推定消失半減期は 3.9～4.8 日である。見かけのクリアランスは 4.9 L/hである。

Apr 14 2015 16:20:46

[^{14}C]-trametinib を経口投与したとき、排泄放射能の 80%超が糞中、20%未満が尿中に回収され、未変化体は 0.1%未満である。

特定の患者集団：

母集団薬物動態解析によると、年齢、性別及び体重は trametinib の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。Trametinib の曝露量に人種又は民族による差があるかどうかを評価できるだけの十分なデータはない。

肝障害：軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下で AST が ULN を上回るか、AST を問わず、総ビリルビンが ULN の 1.0～1.5 倍を上回っている状態）のある患者 64 例を対象とした母集団薬物動態解析によると、軽度の肝機能障害は trametinib の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。中等度又は重度の肝機能障害のある患者を対象とした trametinib の薬物動態の検討は行っていない*［特別な患者集団への投与（8.7）参照］*。

腎障害：Trametinib の腎排泄率は 20%未満と低いため、腎機能障害は trametinib の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられる。軽度の腎機能障害（GFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）のある患者 223 例及び中等度の腎機能障害（GFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）のある患者 35 例を対象とした母集団 PK 解析によると、軽度及び中等度の腎機能障害は trametinib の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさない。重度の腎機能障害のある患者を対象とした trametinib の薬物動態の検討は行っていない*［特別な患者集団への投与（8.8）参照］*。

小児：小児患者における trametinib の薬物動態を評価する試験は実施していない。

薬物相互作用：

Trametinib は *in vitro* においては、CYP 酵素の基質ではなく、排出トランスポーターであるヒト P 糖タンパク質（P-gp）又は乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質でもない。

In vitro 試験によると、trametinib は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を含む CYP450 を阻害せず、臨床的に意義のある全身濃度（0.04 μM）ではヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP1B1、OATP1B3）、P-gp 及び BCRP を含むトランスポーターも阻害しない。Trametinib は *in vitro* で CYP2C8 を阻害する。

Trametinib は *in vitro* で CYP3A4 を誘導する。試験間比較によると、trametinib（2 mg 1 日 1 回）と CYP3A4 に特異的な基質薬剤であるエベロリムス（5 mg 1 日 1 回）を併用投与したところ、エベロリムスの AUC 及び C_{max} に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

Trametinib（2 mg 1 日 1 回）と dabrafenib（150 mg 1 日 2 回）を併用投与したところ、いずれかの薬剤の単剤投与に比べて、dabrafenib の AUC は 23%増加して dabrafenib の脱メチル化体の AUC も 33%増加したが、trametinib 又は dabrafenib の水酸化体の AUC に変化は認められなかった。

Apr 14 2015 16:20:46

13 非臨床毒性学

13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性

Trametinib のがん原性試験は実施していない。Trametinib は、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いる染色体異常試験及びラット骨髄細胞を用いる小核試験において、遺伝毒性を示さなかった。

Trametinib はヒト受胎能に悪影響を及ぼす可能性がある。0.016 mg/kg/日（AUC 換算で推奨用量における臨床曝露量の約 0.3 倍に相当）以上の trametinib を最長 13 週間投与した雌ラットにおいて、卵胞嚢胞増加及び黄体減少が認められた。13 週間までのラット及びイヌ毒性試験においては、雄生殖組織で投与による影響は認められなかった*［特別な患者集団への投与（8.6）参照］*。

14 臨床試験

14.1 BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫

2 件の臨床試験により MEKINIST の安全性及び有効性を評価した。試験 1 は、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 322 例を対象とした国際共同、多施設共同、ランダム化（2:1）、非盲検、実薬対照比較試験であった。試験 2 は、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 162 例を対象として、MEKINIST（異なる 2 用量）と dabrafenib の臨床効果及び安全性を評価し、dabrafenib 単剤療法の安全性を比較評価する多施設共同、ランダム化（1:1）、非盲検、用量設定試験であった。

試験 1 においては、進行性又は転移性疾患に対する 2 レジメン以上の化学療法による前治療歴は許容しなかった。また、BRAF 阻害薬又は MEK 阻害薬による治療歴も許容しなかった。主要有効性評価項目は無増悪生存期間（PFS）とした。患者を MEKINIST 2 mg 1 日 1 回経口投与（N = 214）又は化学療法（ダカルバジン 1,000 mg/m^2 3 週ごと静脈内投与又はパクリタキセル 175 mg/m^2 3 週ごと静脈内投与）のいずれかにランダムに割り付けた。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。ランダム割付けは、進行性又は転移性疾患に対する化学療法による前治療歴（あり又はなし）及び乳酸脱水素酵素濃度（正常又は基準値上限超）で層別化した。中央検査施設にて臨床試験用検査法を用いて腫瘍組織における BRAF 変異の有無を確認した。また、患者 289 例（MEKINIST 群 196 例、化学療法群 93 例）から採取した腫瘍検体を FDA 承認のコンパニオン診断検査である THxID™-BRAF 検査によりレトロスペクティブに検査した。

ランダム割付けされた患者の年齢の中央値は 54 歳で、54%が男性、99%超が白人であり、全例ともベースラインの ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 又は 1 であった。多くの患者が転移性疾患を有し（94%）、ステージ M1c（64%）で、LDH 高値を示し（36%）、脳転移の既往歴がなく（97%）、進行性又は転移性疾患に対する化学療法による前治療歴がなかった（66%）。BRAF V600 変異の分布は、BRAF V600E 変異が 87%、BRAF V600K 変異が 12%、両方の変異が 1%未満であった。代替治療を開始するまでの追跡調査期間の中央値は、MEKINIST 群が 4.9 ヵ月、化学療法群が 3.1 ヵ月であった。疾患進行が認められた時点で化学療法群から MEKINIST 群にクロスオーバーした患者は 51 例（47%）であった。

Apr 14 2015 16:20:46

試験 1 では、MEKINIST 群において統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた。PFS の結果を表 7 及び図 1 に示す。

表 7. 試験 1 における治験責任医師判定による無増悪生存期間及び確定した客観的奏効率

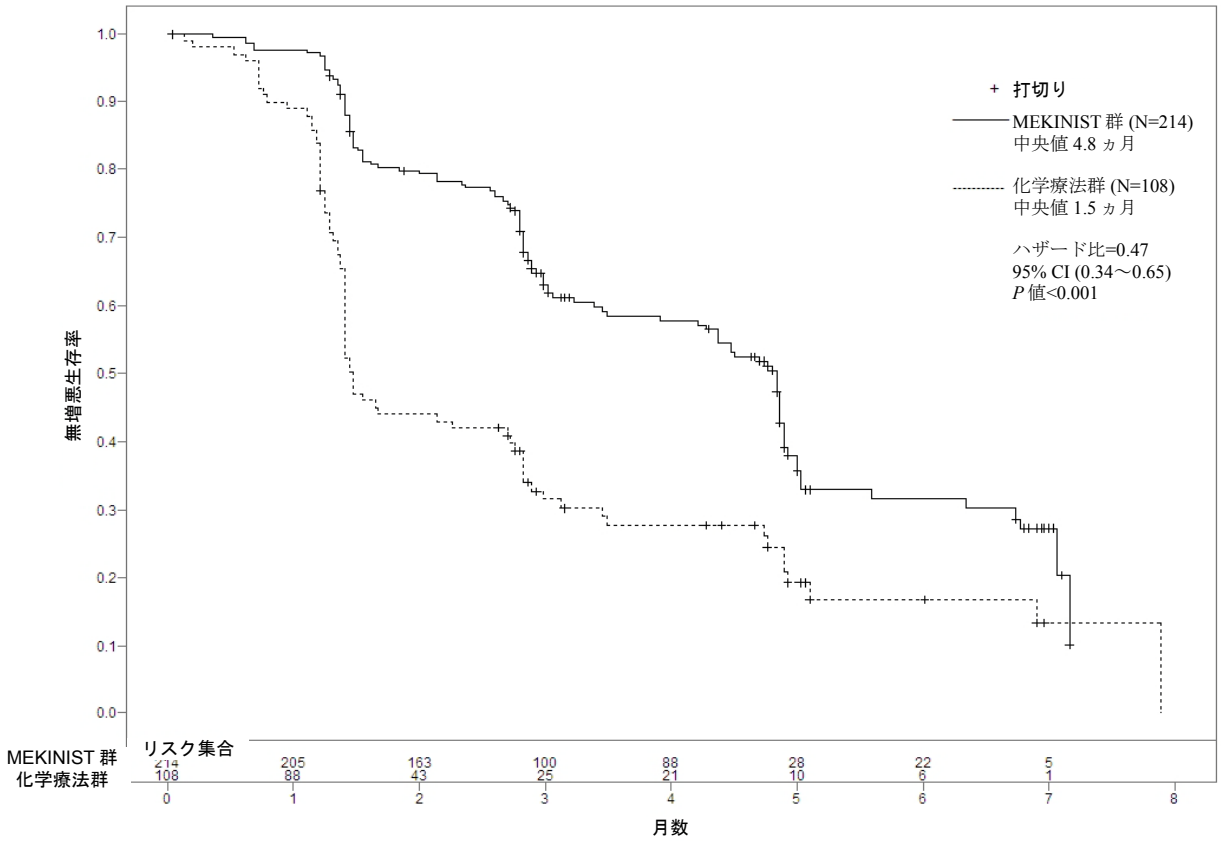
	MEKINIST **N = 214**	**化学療法** **N = 108**
PFS		
事象件数 (%)	117 (55%)	77 (71%)
疾患進行	107 (50%)	70 (65%)
死亡	10 (5%)	7 (6%)
中央値 (ヵ月) (95% CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
HR[a] (95% CI)	0.47 (0.34, 0.65)	
P 値 (ログランク検定)	*P*<0.0001	
確定した腫瘍縮小効果		
客観的奏効率	22%	8%
(95% CI)	(17, 28)	(4, 15)
CR, n (%)	4 (2%)	0
PR, n (%)	43 (20%)	9 (8%)
奏効期間		
中央値 (ヵ月) (95% CI)	5.5 (4.1, 5.9)	NR (3.5, NR)

[a] Pike の推定法

CI = 信頼区間；CR = 完全奏効；HR = ハザード比；NR = 未到達；PFS = 無増悪生存期間；PR = 部分奏効

Apr 14 2015 16:20:46

図 1. 試験 1 における治験責任医師判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



独立画像評価委員会（IRRC）の判定に基づく補助解析において、PFS の結果は有効性の主要解析の結果と一致していた。

試験 2 では、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 162 例を 1:1:1 の割合で MEKINIST（異なる 2 用量）と dabrafenib の併用療法と dabrafenib 単剤療法にランダムに割り付けた。1 レジメンの化学療法による前治療歴及びアルデスロイキンによる治療歴は許容したが、BRAF 又は MEK 阻害薬による治療歴のある患者は不適格とした。患者を MEKINIST 2 mg 1 日 1 回経口＋dabrafenib 150 mg 1 日 2 回経口（n = 54）、MEKINIST 1 mg 1 日 1 回経口＋dabrafenib 150 mg 1 日 2 回経口（n = 54）又は dabrafenib 150 mg 1 日 2 回経口（n = 54）のいずれかにランダムに割り付けた。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。Dabrafenib 単剤療法群の患者には、治験責任医師判定による疾患進行が認められた時点で、MEKINIST 2 mg 1 日 1 回経口＋dabrafenib 150 mg 1 日 2 回経口の併用療法を受ける機会が与えられた。主要有効性評価項目は、治験責任医師判定による全奏効率（ORR）とした。その他の有効性評価項目は、治験責任医師判定による奏効期間、独立画像評価委員会（IRRC）判定による ORR 及び IRRC 判定による奏効期間とした。

試験 2 における患者の年齢の中央値は 53 歳で、57%が男性、99%超が白人、66%が投与開始前の ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 であり、67%がステージ M1c の黒色腫を有し、54%がベー

Apr 14 2015 16:20:47

スライン時の LDH が正常で、8%に脳転移の既往歴があった。ほとんどの患者（81%）は、切除不能又は転移性悪性黒色腫に対する抗癌療法による前治療歴がなかった。実施医療機関の検査施設又は中央検査施設の検査によると、全例の患者腫瘍で BRAF V600E 又は V600K 変異が認められた（BRAF V600E 変異 85%、BRAF V600K 変異 15%）。

追跡調査期間の中央値は 14 ヵ月であった。MEKINIST（2 mg/日）と dabrafenib の併用療法群及び dabrafenib 単剤療法群の有効性の結果を表 8 に要約する。

表 8. 試験 2 における治験責任医師判定及び独立画像評価委員会判定による奏効率と奏効期間

評価項目	MEKINIST＋Dabrafenib N = 54	Dabrafenib N = 54
治験責任医師判定		
奏効例 (ORR%) (95% CI)	41 (76%) (62%, 87%)	29 (54%) (40%, 67%)
完全奏効	9%	4%
部分奏効	67%	50%
奏効期間 (ヵ月)		
中央値 (95% CI)	10.5 (7, 15)	5.6 (5, 7)
独立画像評価委員会判定		
奏効例 (ORR%) (95% CI)	31 (57%) (43%, 71%)	25 (46%) (33%, 60%)
完全奏効	9%	7%
部分奏効	48%	39%
奏効期間 (ヵ月)		
中央値 (95% CI)	7.6 (7, NR)	7.6 (6, NR)

CI = 信頼区間；ORR = 確定した全奏効率；NR = 報告なし

ORR の結果は、BRAF 変異のサブタイプ別のサブグループ、つまり V600E 変異陽性黒色腫を有する 85%の患者と V600K 変異陽性黒色腫を有する 15%の患者で同様であった。THxID™-BRAF 検査によりレトロスペクティブに確定した BRAF V600E 又は V600K 変異陽性黒色腫患者を対象とした探索的なサブグループ解析でも、ORR の結果は intent-to-treat 解析と同様であった。

14.2 BRAF 阻害薬による治療後の転移性悪性黒色腫における臨床効果不十分

BRAF 阻害薬による治療歴のある BRAF V600E 又は V600K 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 40 例を対象とした単群、多施設共同、国際共同試験（試験 3）において、MEKINIST 単剤療法の臨床効果を評価した。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、患者全例に MEKINIST 2 mg を 1 日 1 回経口投与した。

Apr 14 2015 16:20:47

年齢の中央値は 58 歳で、63%が男性、全例が白人、98%がベースラインの ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 又は 1 であった。BRAF V600 変異の分布として、83%の患者に V600E、10%の患者に V600K が認められ、残りの患者には複数の V600 変異（5%）又は不明の変異状態（2%）が認められた。試験 3 では、治験責任医師判定による確定した部分又は完全奏効が認められた患者はいなかった。

16　供給／保管及び取扱い方法

0.5 mg 錠：片面に「GS」、他面に「TFC」と刻印された黄色、変形楕円形、両凸型のフィルムコーティング錠 30 錠入りのボトル（NDC 0173-0849-13）。

1 mg 錠：片面に「GS」、他面に「LHE」と刻印された白色、円形、両凸型のフィルムコーティング錠 30 錠入りのボトル（NDC 0173-0858-13）。

2 mg 錠：片面に「GS」、他面に「HMJ」と刻印された桃色、円形、両凸型のフィルムコーティング錠 30 錠入りのボトル（NDC 0173-0848-13）。

冷蔵保存すること［2～8°C（36～46°F）］。凍結を避けること。元のボトルに入れておくこと。乾燥剤を出さないこと。湿気を避け、遮光すること。ピルケースに収納しないこと。

17　患者への情報提供

FDA 承認患者向け添付文書（患者向け情報）を参照のこと。

下記の情報を患者に伝えること。

- MEKINIST による治療が適応となる患者を選定するためには、腫瘍検体における BRAF V600E 又は V600K 変異の証拠が必要である*［用法・用量（2.1）参照］*。
- MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、皮膚及び皮膚以外の新規の原発性悪性腫瘍が発現する可能性がある。皮膚の新規病変、皮膚の既存病変の変化、悪性腫瘍の徴候・症状が認められた場合は直ちに担当医に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、頭蓋内及び胃腸出血のリスクが上昇する。異常な出血の徴候・症状が認められた場合は担当の医療従事者に連絡して直ちに診察を受けるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。
- MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、肺塞栓症及び深部静脈血栓症のリスクが上昇する。呼吸困難、下肢痛又は腫脹が突然発症した場合は直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。
- MEKINIST の投与により、心筋症が起こる可能性がある。心不全の徴候・症状が認められた場合は直ちに担当の医療従事者に報告するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

Apr 14 2015 16:20:47

- MEKINIST の投与により、重度の視覚障害が発現する可能性があり、その結果、失明に至る可能性もある。視力の変化が認められた場合は担当の医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。
- MEKINIST の投与により、間質性肺疾患（又は肺臓炎）が発現する可能性がある。咳嗽又は呼吸困難等の徴候が認められた場合はできるだけ速やかに担当の医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。
- MEKINIST と dabrafenib の併用投与により、重篤な発熱反応が発現する可能性がある。MEKINIST と dabrafenib の併用投与中に発熱が現れた場合は担当の医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。
- MEKINIST の投与により、皮膚毒性が発現する可能性があり、場合によっては入院が必要となる。進行性又は忍容できない発疹が認められた場合は担当の医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。
- MEKINIST の投与により、高血圧が発現する可能性がある。重度の頭痛、霧視又は浮動性めまい等、高血圧の症状が認められた場合は、血圧モニタリングを受ける必要があるため、担当の医療従事者に連絡するよう患者に指導すること。
- MEKINIST の投与により、下痢が発現することが多く、場合によっては重症化することもある。治療中に重度の下痢が発現した場合は担当の医療従事者に連絡する必要があることを患者に伝えること。
- MEKINIST は、食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に服用する。
- 妊娠中の MEKINIST の投与により、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。治療中及び治療後 4 ヵ月は効果の高い避妊法を使用するよう女性患者に指導すること。MEKINIST と dabrafenib を併用投与する場合は効果の高い非ホルモン避妊法を用いるよう患者に指導すること。MEKINIST の投与中に妊娠した場合又は妊娠が疑われた場合は担当の医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［特別な患者集団への投与（8.1、8.6）参照］*。
- 授乳中の母親が MEKINIST を服用すると、乳児に重篤な副作用が現れる可能性がある。授乳中の女性には、MEKINIST の服用中は授乳を中止するよう指導すること*［特別な患者集団への投与（8.3）参照］*。

MEKINIST はグラクソ・スミスクライングループの登録商標である。

THxID BRAF™検査はビオメリュー社の登録商標である。

GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

©2014、グラクソ・スミスクラインググループ、著作権所有

MKN:3PI

Apr 14 2015 16:20:48

患者向け情報
MEKINIST®（MEK-in-ist）
（trametinib）
錠

担当の医療従事者から dabrafenib と一緒に MEKINIST を処方された場合は、dabrafenib に添付されている医薬品ガイドもお読みください。

MEKINIST とは何ですか？

MEKINIST は、単剤療法か dabrafenib との併用療法で用いられる処方せん医薬品であり、次のような特徴を持つ皮膚癌の一種である黒色腫のある方の治療に用いられます。

- 体の他の部位にまで広がっているか、外科手術で切除できない。
- 特定のタイプの異常な「BRAF」遺伝子を有している。

MEKINIST は、黒色腫の治療薬として既に BRAF 阻害薬の投与を受けたことのある方の治療には単剤で使用してはいけません。

MEKINIST の服用があなたにとって適切かどうか確認するための検査を担当の医療従事者が行います。

小児における MEKINIST の安全性と有効性は明らかになっていません。

MEKINIST の服用前に担当の医療従事者に伝えるべきことは何ですか？

MEKINIST の服用前、下記に該当する方は担当の医療従事者にお伝えください。

- 出血の問題が生じたり血栓ができたりしたことがある。
- 心臓の障害がある。
- 眼の障害がある。
- 肺又は呼吸の障害がある。
- 高血圧がある。
- 肝臓又は腎臓の障害がある。
- その他の医学的状態がある。
- 妊娠しているか、又は妊娠する計画がある。MEKINIST を服用すると、胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。
  - 妊娠の可能性のある女性は、MEKINIST による治療中と治療中止後 4 ヵ月間は有効な避妊法を用いてください。
  - MEKINIST と dabrafenib の併用投与中は、ホルモン製剤を用いた避妊法（経口避妊薬、注射剤、パッチなど）は有効でない可能性があります。MEKINIST と dabrafenib を併用している場合は、別の有効な避妊法を用いてください。
  - この期間中にあなたにとってふさわしいと考えられる避妊法については、担当の医療従事者にご相談ください。

Apr 14 2015 16:20:48

- MEKINIST による治療中に妊娠した場合は、直ちに担当の医療従事者にお知らせください。

- 授乳中であるか、授乳する計画がある。MEKINIST が母乳の中に移行するかどうかは明らかになっていません。MEKINIST を服用するか、授乳するかは、あなたと担当の医療従事者が決めてください。どちらも行うことは避けてください。

処方せん医薬品、一般用医薬品、ビタミン剤、ハーブサプリメントを含め、**服用しているお薬はすべて担当の医療従事者にお伝えください。**

服用しているお薬は把握しておいてください。新しいお薬を処方してもらう際に担当の医療従事者と薬剤師に見せる服用薬の一覧を保管しておいてください。

MEKINIST はどうやって服用したらよいのですか？

- MEKINIST は担当の医療従事者の指示をしっかり守って服用してください。担当の医療従事者からの指示がない限り、MEKINIST の服用量を変更したり服用を中止したりしないでください。

- MEKINIST は 1 日 1 回服用してください。MEKINIST と dabrafenib を併用している場合は、dabrafenib の服用分のうち 1 回分と同時に MEKINIST を服用してもかまいません。

- MEKINIST は食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に服用してください。

- 服用し忘れた場合は、思い出した時点ですぐに服用してください。次の服用予定時刻まで 12 時間以内の場合は、忘れた分は服用せず、次回服用分を決められた時刻に服用してください。

- MEKINIST の服用量が多すぎた場合は、直ちに担当の医療従事者に連絡するか、最寄りの病院の救急外来を受診してください。

MEKINIST で起こりうる副作用は何ですか？

MEKINIST では次のような重篤な副作用が生じる可能性があります。

- **出血の問題。**MEKINIST を dabrafenib と併用すると、特に脳又は胃で重篤な出血の問題が生じる可能性があり、場合によっては死亡に至ります。下記のものを含め、出血の異常な徴候が現れた場合は、直ちに担当の医療従事者に連絡し、医師の診察を受けてください。
    - 頭痛、浮動性めまい又は脱力感
    - 喀血又は血栓
    - 吐血又は「コーヒー残渣」様の嘔吐物
    - タール様の赤色又は黒色便

- **血栓。**MEKINIST を dabrafenib と併用すると、腕又は足に血栓が形成される可能性があり、形成された血栓が肺に流れて、死亡に至る可能性もあります。下記の症状が現れた場合は、直ちに医師の診察を受けてください。
    - 胸痛
    - 突然の息切れ又は呼吸困難
    - 腫脹の有無を問わず足の疼痛
    - 腕又は足の腫脹

Apr 14 2015 16:20:48

- 腕又は足の冷感又は蒼白

- **心不全を含む心臓の障害。**単剤療法か dabrafenib との併用療法かを問わず、MEKINIST の服用を開始する前と治療中は、担当の医療従事者があなたの心臓の機能を確認します。下記の心臓の障害の徴候・症状のいずれかが現れた場合は、直ちに担当の医療従事者にご連絡ください。
  - 心臓が激しく鼓動したり早鐘のような鼓動を打ったりする感じ
  - 息切れ
  - 踵又は足部の腫脹
  - 頭がふらふらする感じ
- **眼の障害。**MEKINIST は、重度の眼の障害を引き起こす可能性があり、その結果失明に至る場合もあります。下記の眼の障害の症状が現れた場合は、直ちに担当の医療従事者にご連絡ください。
  - 霧視、視力喪失又は他の視覚の変化
  - 色のついた点が見える
  - 光輪視（物体の周りにぼやけた輪郭がみえる）
  - 眼痛、腫脹又は発赤
- **肺又は呼吸の障害。**下記のような肺又は呼吸の障害の徴候が新たに現れたり悪化したりした場合は、担当の医療従事者にお伝えください。
  - 息切れ
  - 咳嗽
- **皮膚反応。**MEKINIST でよくみられる副作用のひとつに発疹があります。MEKINIST はその他の皮膚反応を引き起こす可能性もあります。場合によっては、このような発疹などの皮膚反応は重症化し、入院治療が必要となることがあります。下記の症状のいずれかが現れた場合は、担当の医療従事者にご連絡ください。
  - 煩わしい又は消えない皮疹
  - ざ瘡
  - 手又は足部の発赤、腫脹、皮膚剥離又は圧痛
  - 皮膚の発赤
- **発熱。**MEKINIST を dabrafenib と併用すると、発熱が生じる可能性があり、場合によっては重症化します。発熱に伴って、悪寒、からだのゆれを伴う悪寒、過剰な体液喪失（脱水）、低血圧、浮動性めまい又は腎臓の障害が出現する場合もあります。MEKINIST の服用中に発熱が現れた場合は、直ちに担当の医療従事者にご連絡ください。
- **血糖値の上昇（高血糖）。**MEKINIST と dabrafenib の併用療法中、患者さんによっては血糖値の上昇又は糖尿病の悪化が現れる場合があります。糖尿病をお持ちの場合は、MEKINIST と dabrafenib の併用療法中、担当の医療従事者があなたの血糖値のモニタリングを十分に行います。処方されている糖尿病治療薬を変更する必要があるかもしれません。下記の重度の血糖値上昇の症状のいずれかが現れた場合は、担当の医療従事者にお伝えください。
  - 口渇感増強

Apr 14 2015 16:20:49

- 普段より排尿の回数が多かったり排尿の量が多かったりする

MEKINIST の単剤療法による主な副作用は下記のとおりです。

- 下痢。重度の下痢が現れた場合は、担当の医療従事者にご連絡ください。
- 顔面、腕又は足の腫脹

MEKINIST と dabrafenib の併用療法でよくみられる他の副作用は下記のとおりです。

- 疲労
- 悪心又は嘔吐
- 胃のあたり（腹部）の疼痛
- 下痢
- 咳嗽
- 顔面、腕又は足の腫脹
- 頭痛
- 寝汗
- 食欲減退
- 便秘
- 筋肉痛又は関節痛

MEKINIST を服用すると、血圧上昇（高血圧）が新たに現れたり悪化したりする可能性があります。
MEKINIST による治療中は担当の医療従事者があなたの血圧を確認します。血圧上昇が現れたり、血圧が悪化したり、重度の頭痛、頭部ふらふら感又は浮動性めまいが現れたりした場合は、直ちに担当の医療従事者にご連絡ください。

MEKINIST は女性の生殖能力の問題を引き起こす可能性があります。それにより、妊娠できるかどうかが左右されるかもしれません。不安があれば、担当の医療従事者にご相談ください。

副作用に悩まされている場合又は副作用が消えない場合は、担当の医療従事者にご相談ください。

ここに記載されている副作用が MEKINIST で起こるかもしれないすべての副作用ではありません。もっと詳しく知りたい方は、担当の医療従事者又は薬剤師にお尋ねください。

副作用についての医学的助言をお求めの方は、担当医にご連絡ください。副作用を FDA（1-800-FDA-1088）に報告することもできます。

MEKINIST はどのようにして保管したらよいですか？

- MEKINIST は、冷蔵庫［2～8°C（36～46°F）］に保管し、凍結を避けてください。
- MEKINIST は、乾燥した状態を維持し、湿気を避け、遮光してください。

Apr 14 2015 16:20:49

- MEKINIST のボトルにはお薬を乾燥した状態に維持するために、乾燥剤の小袋が入っています。乾燥剤の小袋は捨てないでください。
- MEKINIST は元のボトルに入れておき、ピルケースには収納しないでください。
- 有効期限が過ぎた場合又は必要なくなった場合は、MEKINIST は安全な方法で廃棄してください。

MEKINIST に限らず、お薬は子供の手の届かないところに保管してください。

MEKINIST に関する一般的な情報

お薬というものは、患者さん向けの添付文書に記載されている目的以外の目的で処方される場合があります。ただし、処方された疾患以外の疾患に MEKINIST は使用しないでください。たとえあなたと同じ症状があったとしても、健康被害が発生する可能性があるため、MEKINIST を他人に譲渡しないでください。

医療従事者向けに作成された MEKINIST の情報をお求めの方は、担当の医療従事者又は薬剤師にお尋ねください。

さらに詳しく知りたい方は、www.MEKINIST.com にアクセスするか、1-888-825-5249 までお電話ください。

MEKINIST の成分は何ですか？

有効成分：trametinib

添加物：

錠剤の内核：コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム（植物性）、マンニトール、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム

錠剤のコーティング層：ヒプロメロース、三二酸化鉄（2 mg 錠）、黄色三二酸化鉄（0.5 mg 錠）、ポリエチレングリコール、ポリソルベート 80（2 mg 錠）、酸化チタン

この患者向け情報は米国食品医薬品局の承認を受けています。

GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

改訂日：2014 年 1 月

MEKINIST はグラクソ・スミスクライングループの登録商標です。

©2014、グラクソ・スミスクライングループ、著作権所有。

MKN:3PIL

Apr 14 2015 16:20:49

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼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

Mekinist 0.5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 0.5 mg of trametinib

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Yellow, modified oval, biconvex, film-coated tablets, approximately 4.8 x 8.9 mm, with ‘GS’ debossed on one face and ‘TFC’ on the opposing face.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (see sections 4.4 and 5.1).

Trametinib monotherapy has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with trametinib should only be initiated and supervised by a physician experienced in the administration of anti-cancer medicinal products.

Before taking trametinib, patients must have confirmation of BRAF V600 mutation using a validated test.

Posology

The recommended dose of trametinib, either used as monotherapy or in combination with dabrafenib, is 2 mg once daily (QD). The recommended dose of dabrafenib, when used in combination with trametinib, is 150 mg twice daily (BID).

Missed doses

If a dose of trametinib is missed, only take the dose if it is more than 12 hours until the next scheduled dose.

If a dose of dabrafenib is missed, when trametinib is given in combination with dabrafenib, only take the dose of dabrafenib if it is more than 6 hours until the next scheduled dose.

Duration of treatment

It is recommended that patients continue treatment with trametinib until patients no longer derive benefit or the development of unacceptable toxicity.

Treatment adjustments

The management of adverse reactions may require dose reduction, treatment interruption or treatment discontinuation (see Table 1 and Table 2).

Dose modifications are not recommended for adverse reactions of cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC) or new primary melanoma (see dabrafenib SmPC for further details).

Table 1: Dose level reductions

Dose level	Trametinib dose Used as monotherapy or in combination with dabrafenib	Dabrafenib dose* Only when used in combination with trametinib
Starting dose	2 mg QD	150 mg BID
1st dose reduction	1.5 mg QD	100 mg BID
2nd dose reduction	1 mg QD	75 mg BID
3rd dose reduction (combination only)	1 mg QD	50 mg BID
Dose adjustment for trametinib below 1 mg QD is not recommended, whether used as monotherapy or in combination with dabrafenib. Dose adjustment for dabrafenib below 50 mg BID is not recommended when used in combination with trametinib.		

*Please refer to the dabrafenib SmPC, Posology and method of administration, for dosing instructions for treatment with dabrafenib monotherapy

Table 2: Dose modification schedule

Grade (CTC-AE)*	**Recommended trametinib dose modification** Used as monotherapy or in combination with dabrafenib
Grade 1 or Grade 2 (Tolerable)	Continue treatment and monitor as clinically indicated.
Grade 2 (Intolerable) or Grade 3	Interrupt therapy until toxicity is grade 0-1and reduce by one dose level when resuming therapy.
Grade 4	Discontinue permanently, or interrupt therapy until Grade 0 to 1 and reduce by one dose level when resuming therapy.

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

When an individual's adverse reactions are under effective management, dose re-escalation following the same dosing steps as de-escalation may be considered. The trametinib dose should not exceed 2 mg QD.

If treatment related toxicities occur when trametinib is used in combination with dabrafenib, then both treatments should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Exceptions where dose modifications are necessary for only one of the two treatments are detailed below for pyrexia, uveitis, RAS

mutation positive non cutaneous malignancies and QT prolongation (primarily related to dabrafenib), left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction, retinal vein occlusion (RVO), retinal pigment epithelial detachment (RPED) and interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis (primarily related to trametinib).

Dose modification exceptions (where only one of the two therapies is dose reduced) for selected adverse reactions

Pyrexia

When trametinib is used in combination with dabrafenib and the patient's temperature is ≥ 38.5^{o}C please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.2) for dose modifications for dabrafenib. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Uveitis

No dose modifications are required for uveitis as long as effective local therapies can control ocular inflammation. If uveitis does not respond to local ocular therapy, dabrafenib should be withheld until resolution of ocular inflammation and then dabrafenib should be restarted reduced by one dose level. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib (see section 4.4).

RAS mutation positive non-cutaneous malignancies

Consider the benefits and risks before continuing treatment with dabrafenib in patients with a non-cutaneous malignancy that has a RAS mutation. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

QT prolongation

If during treatment the QTc exceeds 500 msec, please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.2) for dose modifications for dabrafenib. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction/Left ventricular dysfunction

Trametinib should be interrupted in patients who have an asymptomatic, absolute decrease of > 10 % in LVEF compared to baseline and the ejection fraction is below the institution's lower limit of normal (LLN) (see section 4.4). No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib. If the LVEF recovers, treatment with trametinib may be restarted, but the dose should be reduced by one dose level with careful monitoring (see section 4.4).

With Grade 3 or 4 left ventricular cardiac dysfunction or if LVEF does not recover trametinib should be permanently discontinued (see section 4.4).

Retinal vein occlusion (RVO) and Retinal pigment epithelial detachment (RPED)

If patients report new visual disturbances such as diminished central vision, blurry vision, or loss of vision at any time while on trametinib therapy, a prompt ophthalmological assessment is recommended. In patients who are diagnosed with RVO, treatment with trametinib, whether given as monotherapy or in combination with dabrafenib, should be permanently discontinued. No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib. If RPED is diagnosed follow the dose modification schedule in Table 3 below for trametinib (see section 4.4).

Table 3 Recommended dose modifications for trametinib for RPED

Grade 1 RPED	Continue treatment with retinal evaluation monthly until resolution. If RPED worsens follow instructions below and withhold trametinib for up to 3 weeks
Grade 2-3 RPED	Withhold trametinib for up to 3 weeks
Grade 2-3 RPED that improves to Grade 0-1 within 3 weeks	Resume trametinib at a lower dose (reduced by 0.5 mg) or discontinue trametinib in patients taking trametinib 1 mg daily
Grade 2-3 RPED that does not improve to at least Grade 1 within 3 weeks	Permanently discontinue trametinib

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

Withhold trametinib in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. Permanently discontinue trametinib for patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis. No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib for cases of ILD or pneumonitis.

Renal impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). There are no data with trametinib in patients with severe renal impairment; therefore, the potential need for starting dose adjustment cannot be determined. Trametinib should be used with caution in patients with severe renal impairment when administered as monotherapy or in combination with dabrafenib.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). There are no clinical data in patients with moderate or severe hepatic impairment; therefore, the potential need for starting dose adjustment cannot be determined. Trametinib should be used with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment when administered as monotherapy or in combination with dabrafenib.

Non-Caucasian patients

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

Elderly

No initial dose adjustment is required in patients > 65 years of age.
More frequent dose adjustments (see Table 1 and 2 above) may be required in patients > 65 years of age (see section 4.8).

Paediatric population

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

Method of administration
Trametinib should be taken orally with a full glass of water. Trametinib tablets should not be chewed or crushed. Trametinib should be taken without food, at least 1 hour before or 2 hours after a meal.

It is recommended that the dose of trametinib is taken at a similar time every day. When trametinib and dabrafenib are taken in combination, the once-daily dose of trametinib should be taken at the same time each day with either the morning dose or the evening dose of dabrafenib.

If a patient vomits after taking trametinib, the patient should not retake the dose and should take the next scheduled dose.

Please refer to dabrafenib SmPC for information on method of administration when given in combination with trametinib.

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

When trametinib is given in combination with dabrafenib, the SmPC of dabrafenib must be consulted prior to intiation of treatment. For additional information on warnings and precautions associated with dabrafenib treatment, please refer to the dabrafenib SmPC.

BRAF V600 testing

The safety and efficacy of trametinib have not been evaluated in patients whose melanoma tested negative for the BRAF V600 mutation.

Trametinib monotherapy compared to BRAF inhibitors

Trametinib monotherapy has not been compared with a BRAF inhibitor in a clinical study in patients with BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma. Based on cross-study comparisons, overall survival and progression free survival data appear to show similar effectiveness between trametinib and BRAF inhibitors; however, overall response rates were lower in patients treated with trametinib than those reported in patients treated with BRAF inhibitors.

Trametinib in combination with dabrafenib in patients who have progressed on a BRAF inhibitor

There are limited data in patients taking the combination of trametinib with dabrafenib who have progressed on a prior BRAF inhibitor. These data show that the efficacy of the combination will be lower in these patients (see section 5.1). Therefore other treatment options should be considered before treatment with the combination in this prior BRAF inhibitor treated population. The sequencing of treatments following progression on a BRAF inhibitor therapy has not been established.

Trametinib in combination with dabrafenib in patients with brain metastases

The safety and efficacy of the combination of trametinib and dabrafenib has not been evaluated in patients with a BRAF V600 mutation-positive melanoma which has metastasised to the brain.

New malignancies
New malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when trametinib is used in combination with dabrafenib.

Cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC)

Cases of cuSCC (including keratoacanthoma) have been reported in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib. Cases of cuSCC can be managed with excision and do not require treatment modification. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

New primary melanoma

New primary melanoma was reported in patients receiving trametinib in combination with dabrafenib. Cases of new primary melanoma can be managed with excision and do not require treatment modification. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

Non-cutaneous malignancy

Based on its mechanism of action, dabrafenib may increase the risk of non-cutaneous malignancies when RAS mutations are present. When trametinib is used in combination with dabrafenib please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4). No dose modification of trametinib is required for RAS mutation positive malignancies when taken in combination with dabrafenib.

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages, have occurred in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). The majority of bleeding events were mild. Fatal intracranial haemorrhages have occurred for trametinib in combination with dabrafenib in 1 % (3/209) of patients in study MEK115306 and in <1 % (3/350) of patients in study MEK116513. In these clinical studies, the median time to onset of the first occurrence of haemorrhagic events was 94 days in both studies for the combination of trametinib and dabrafenib. The potential for these events in patients with unstable and/or symptomatic brain metastases or low platelets (< 75,000) is not established as patients with these conditions were excluded from clinical trials. The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy. If haemorrhage occurs, patients should be treated as clinically indicated.

LVEF reduction/Left ventricular dysfunction

Trametinib has been reported to decrease LVEF, when used as monotherapy or in combination with dabrafenib (see section 4.8). In clinical trials, the median time to onset of the first occurrence of left ventricular dysfunction, cardiac failure and LVEF decrease was between 2 and 5 months.

Trametinib should be used with caution in patients with impaired left ventricular function. Patients with left ventricular dysfunction, New York Heart Association Class II, III, or IV heart failure, acute coronary syndrome within the past 6 months, clinically significant uncontrolled arrhythmias, and uncontrolled hypertension were excluded from clinical trials; safety of use in this population is therefore unknown. LVEF should be evaluated in all patients prior to initiation of treatment with trametinib, one month after initiation of therapy, and then at approximately 3 monthly intervals while on treatment (see section 4.2 regarding dose modification).

Pyrexia

Fever has been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). The incidence and severity of pyrexia are increased with the combination therapy (see dabrafenib SmPC section 4.4). In patients receiving trametinib in combination with dabrafenib, pyrexia may be accompanied by severe rigors, dehydration, and hypotension which in some cases can lead to acute renal insufficiency.

When trametinib is used in combination with dabrafenib and the patient's temperature is ≥ 38.5^{o}C please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.2) for dose modifications for dabrafenib. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Hypertension

Elevations in blood pressure have been reported in association with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib, in patients with or without pre-existing hypertension (see section 4.8). Blood pressure should be measured at baseline and monitored during treatment with trametinib, with control of hypertension by standard therapy as appropriate.

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

In a Phase 3 trial, 2.4 % (5/211) of patients treated with trametinib monotherapy developed ILD or pneumonitis; all five patients required hospitalisation. The median time to first presentation of ILD or pneumonitis was 160 days (range: 60 to 172 days). In studies MEK115306 and MEK116513 < 1 % (2/209) and 1 % (4/350), respectively, of patients treated with trametinib in combination with dabrafenib developed pneumonitis or ILD (see section 4.8).

Trametinib should be withheld in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. Trametinib should be permanently discontinued for patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis (see section 4.2). If trametinib is being used in combination with dabrafenib then therapy with dabrafenib may be continued at the same dose.

Visual impairment

Disorders associated with visual disturbance, including RPED and RVO, may occur with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. Symptoms such as blurred vision, decreased acuity, and other visual phenomena have been reported in the clinical trials with trametinib (see section 4.8). In clincial trials uveitis and iridocyclitis have also been reported in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib.

Trametinib is not recommended in patients with a history of RVO. The safety of trametinib in subjects with predisposing factors for RVO, including uncontrolled glaucoma or ocular hypertension, uncontrolled hypertension, uncontrolled diabetes mellitus, or a history of hyperviscosity or hypercoagulability syndromes, has not been established.

If patients report new visual disturbances, such as diminished central vision, blurry vision or loss of vision at any time while on trametinib therapy, a prompt ophthalmological assessment is recommended. If RPED is diagnosed, follow the dose modification schedule in Table 3 (see section 4.2); if uveitis is diagnosed, please refer to dabrafenib SmPC section 4.4. In patients who are diagnosed with RVO, treatment with trametinib should be permanently discontinued. No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib following diagnosis of RVO or RPED. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib following diagnosis of uveitis.

Rash

Rash has been observed in about 60 % of patients in trametinib monotherapy studies and in about 25% of patients in trametinib and dabrafenib combination studies MEK115306 and MEK116513 (see section 4.8). The majority of these cases were Grade 1 or 2 and did not require any dose interruptions or dose reductions.

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis has been reported in patients taking trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib (see section 4.8). In some cases, patients were able to continue trametinib. In more severe cases hospitalisation, interruption or permanent discontinuation of trametinib or trametinib and dabrafenib combination was required. Signs or symptoms of rhabdomyolysis should warrant an appropriate clinical evaluation and treatment as indicated.

Renal failure

Renal failure has been identified in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib in clinical studies. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

Pancreatitis

Pancreatitis has been reported in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib in clinical studies. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

QT prolongation

If during treatment the QTc exceeds 500 msec, please refer to the dabrafenib SmPC section 4.4.

Hepatic Events

Hepatic adverse events have been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). It is recommended that patients receiving treatment with trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib have liver function monitored every four weeks for 6 months after treatment initiation with trametinib. Liver monitoring may be continued thereafter as clinically indicated.

Hepatic impairment

As metabolism and biliary excretion are the primary routes of elimination of trametinib, administration of trametinib should be undertaken with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Deep vein thrombosis (DVT)/Pulmonary embolism (PE)

Pulmonary embolism or deep vein thrombosis can occur when trametinib is used as monotherapy or in combination with dabrafenib. If patients develop symptoms of pulmonary embolism or deep vein thrombosis such as shortness of breath, chest pain, or arm or leg swelling, they should immediately seek medical care. Permanently discontinue trametinib and dabrafenib for life-threatening pulmonary embolism.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on trametinib

As trametinib is metabolised predominantly via deacetylation mediated by hydrolytic enzymes, its pharmacokinetics are unlikely to be affected by other agents through metabolic interactions (see section 5.2). Drug-drug interactions via these hydrolytic enzymes cannot be ruled out and could influence the exposure to trametinib.

Effect of trametinib on other medicinal products

Based on *in vitro* and *in vivo* data, trametinib is unlikely to significantly affect the pharmacokinetics of other medicinal products via interaction with CYP enzymes or transporters (see section 5.2). Trametinib may result in transient inhibition of BCRP substrates (e.g., pitavastatin) in the gut, which may be minimised with staggered dosing (2 hours apart) of these agents and trametinib.

Combination with dabrafenib

When trametinib is used in combination with dabrafenib see sections 4.4 and 4.5 of the dabrafenib SmPC for interactions.

Effect of food on trametinib

Patients should take trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib at least one hour prior to or two hours after a meal due to the effect of food on trametinib absorption (see section 4.2 and 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with trametinib and for 4 months after treatment.

It is currently unknown if hormonal contraceptives are affected by trametinib. To prevent pregnancy, female patients using hormonal contraception are advised to use an additional or alternative method during treatment and for 4 months following discontinuation of trametinib.

Use with dabrafenib may render hormonal contraceptives less effective and therefore an alternative method of contraception, such as barrier methods, should be used when trametinib is used in combination with dabrafenib. Refer to the dabrafenib SmPC for further information.

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of trametinib in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Trametinib should not be administered to pregnant women or nursing mothers. If trametinib is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking trametinib, the patient should be informed of the potential hazard to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether trametinib is excreted in human milk. Because many medicinal products are excreted in human milk, a risk to the breast-feeding infant cannot be excluded. A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue trametinib, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data in humans for trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib. In animals, no fertility studies have been performed, but adverse effects were seen on female reproductive organs (see section 5.3). Trametinib may impair fertility in humans.

Men taking trametinib in combination with dabrafenib
Effects on spermatogenesis have been observed in animals given dabrafenib. Male patients taking trametinib in combination with dabrafenib should be informed of the potential risk for impaired spermatogenesis, which may be irreversible. Refer to the dabrafenib SmPC for further information.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Trametinib has minor influence on the ability to drive or use machines. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile should be borne in mind when considering the patient's ability to perform tasks that require judgment, motor and cognitive skills. Patients should be made aware of potential for fatigue, dizziness or eye problems that might affect these activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of trametinib monotherapy has been evaluated in the integrated safety population of 329 patients with metastatic melanoma treated with trametinib 2 mg QD. Of these patients, 211 patients were treated with trametinib for BRAF V600 mutant melanoma in a randomised open label phase III study (see section 5.1). The most common adverse reactions (≥ 20 %) for trametinib include rash, diarrhoea, fatigue, oedema peripheral, nausea, and dermatitis acneiform.

The safety of trametinib in combination with dabrafenib has been evaluated in 2 Phase III studies, MEK115306 and MEK116513, where an analysis of the safety of trametinib in combination with dabrafenib has been conducted in 209 and 350 patients, respectively, with BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma receiving trametinib (2 mg QD) and dabrafenib (150 mg BID) combination therapy (see section 5.1 combination therapy). The most common adverse reactions (≥ 20 %) for trametinib and dabrafenib combination therapy include pyrexia, fatigue, nausea, headache, chills, diarrhoea, rash, arthralgia, hypertension, vomiting and cough.

Tabulated summary of adverse reactions
Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class.
The following convention has been utilised for the classification of frequency:

Very common	≥1/10
Common	≥1/100 to <1/10
Uncommon	≥1/1,000 to <1/100
Rare	≥1/10,000 to <1/1,000
Not known	(cannot be estimated from the available data)

Categories have been assigned based on absolute frequencies in the clinical trial data. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Trametinib monotherapy

Table 4: Adverse reactions occurring in patients treated with trametinib in the integrated safety population (n=329)

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse Reactions
Blood and lymphatic system disorders	Common	Anaemia
Immune system disorders	Common	Hypersensitivity[a]
Metabolism and nutrition disorders	Common	Dehydration
Eye disorders	Common	Vision blurred
		Periorbital oedema
		Visual impairment
	Uncommon	Chorioretinopathy
		Papilloedema
		Retinal detachment

		Retinal vein occlusion
Cardiac disorders	Common	Left ventricular dysfunction
		Ejection fraction decreased
	Uncommon	Cardiac failure
Vascular disorders	Very common	Hypertension
		Haemorrhage[b]
	Common	Lymphoedema
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough
		Dyspnoea
	Common	Pneumonitis
	Uncommon	Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea
		Nausea
		Vomiting
		Constipation
		Abdominal pain
		Dry mouth
	Common	Stomatitis
Skin and subcutaneous disorders	Very common	Rash
		Dermatitis acneiform
		Dry skin
		Pruritus
		Alopecia
	Common	Erythema
		Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
		Skin fissures
		Skin chapped
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Rhabdomyolysis
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
		Oedema peripheral
		Pyrexia
	Common	Face oedema
		Mucosal inflammation
		Asthenia
Infections and infestation	Common	Folliculitis
		Paronychia
		Cellulitis
		Rash pustular
Investigations	Very common	Aspartate aminotransferase increased
	Common	Alanine aminotransferase increased
		Blood alkaline phosphatase increased
		Blood creatine phosphokinase increased

[a] May present with symptoms such as fever, rash, increased liver function tests, and visual disturbances
[b]Events include but are not limited to: epistaxis, haematochezia, gingival bleeding, haematuria, and rectal, haemorrhoidal, gastric, vaginal, conjunctival, intracranial and post procedural haemorrhage.

Trametinib and dabrafenib combination therapy

Table 5: Adverse reactions occurring in the two randomised phase III combination studies MEK115306 (n = 209) and MEK116513[a] (n = 350)

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse Reactions
Infections and Infestations	Very Common	Urinary tract infection
		Nasopharyngitis
	Common	Cellulitis
		Folliculitis
		Paronychia
		Rash pustular
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Common	Cutaneous squamous cell carcinoma[b]
		Papilloma[c]
		Seborrhoeic keratosis
		Acrochordon (skin tags)
	Uncommon	New primary melanoma
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia
	Common	Anaemia
		Thrombocytopenia
		Leukopenia
Immune system disorders	Uncommon	Drug Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite
	Common	Dehydration
		Hyponatraemia
		Hypophosphataemia
		Hyperglycaemia
Nervous system disorders	Very common	Headache
		Dizziness
Eye disorders	Common	Vision blurred
		Visual impairment
	Uncommon	Chorioretinopathy
		Uveitis
		Retinal detachment
		Periorbital oedema
Cardiac disorder	Common	Ejection fraction decreased
Vascular disorders	Very common	Hypertension
		Haemorrhage[d]
	Common	Hypotension
	Uncommon	Lymphoedema[a]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very Common	Cough
	Common	Dyspnoea
	Uncommon	Pneumonitis
Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain
		Constipation
		Diarrhoea
		Nausea
		Vomiting
	Common	Dry mouth
		Stomatitis
	Uncommon	Pancreatitis
Hepatobiliary disorder	Very Common	Alanine aminotransferase increased

		Aspartate aminotransferase increased
	Common	Blood alkaline phosphatase increased
		Gamma-glutamyltransferase increased
Skin and subcutaneous disorders	Very common	Dry skin
		Pruritus
		Rash
		Dermatitis acneiform
	Common	Erythema
		Actinic keratosis
		Night sweats
		Hyperkeratosis
		Alopecia
		Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
		Skin lesion
		Hyperhidrosis
		Panniculitis
		Skin Fissures
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia
		Myalgia
		Pain in extremity
	Common	Muscle spasms[a]
		Blood creatine phosphokinase increased
Renal and urinary disorders	Uncommon	Renal failure[a]
		Nephritis
General disorders and administration site conditions	Very Common	Fatigue
		Chills
		Asthenia
		Oedema peripheral
		Pyrexia
	Common	Mucosal inflammation Influenza-like illness Face oedema

[a] The safety profile from MEK116513 is generally similar to that of MEK115306 with the following exceptions: 1) the following adverse reactions have a higher frequency category as compared to MEK115306: Muscle spasm (Very common); Renal failure and Lymhoedema (Common); Acute renal failure (Uncommon); 2) the following adverse reactions have occurred in MEK116513 but not in MEK115306: cardiac failure, left ventricular dysfunction, interstitial lung disease, rhabdomyolysis (Uncommon).

[b] cu SCC: SCC of the skin, SCC in situ (Bowen's disease) and keratoacanthoma

[c] Papilloma, skin papilloma

[d] Bleeding from various sites, including intracranial bleeding and fatal bleeding

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 Annex V.

Description of selected adverse reactions

New Malignancies
New malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when trametinib is used in combination with dabrafenib. Please refer to the dabrafenib SmPC.

Haemorrhage
Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages have occurred in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. The majority of bleeding events were mild. Fatal intracranial haemorrhages have occurred for trametinib in combination with dabrafenib in 1 % (3/209) of patients in study MEK115306 and in <1 % (3/350) of patients in study MEK116513. The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy. If haemorrhage occurs, treat as clinically indicated (see section 4.4).

LVEF Reduction/Left Ventricular Dysfunction
Trametinib has been reported to decrease LVEF when used as monotherapy or in combination with dabrafenib. In clinical trials, the median time to first occurrence of left ventricular dysfunction, cardiac failure and LVEF decrease was between 2 to 5 months. In 2 phase III clinical trials decreased LVEF has been reported in 6 to 8 % of patients treated with trametinib in combination with dabrafenib.with most cases being asymptomatic and reversible. Patients with LVEF lower than the institutional lower limit of normal were not included in clinical trials with trametinib. Trametinib should be used with caution in patients with conditions that could impair left ventricular function (see sections 4.2 and 4.4).

Pyrexia
Pyrexia has been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib; however, the incidence and severity of pyrexia are increased with the combination therapy. Please refer to sections 4.4 and 4.8 of the dabrafenib SmPC.

Hepatic Events
Hepatic adverse events have been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. Of the hepatic AEs, increased ALT and AST were the most common events and the majority were either Grade 1 or 2. For trametinib monotherapy, more than 90 % of these liver events occurred within the first 6 months of treatment. Liver events were detected in clinical trials with monitoring every four weeks. It is recommended that patients receiving treatment with trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib have liver function monitored every four weeks for 6 months. Liver monitoring may be continued thereafter as clinically indicated (see section 4.4).

Hypertension
Elevations in blood pressure have been reported in association with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib, in patients with or without pre-existing hypertension. Blood pressure should be measured at baseline and monitored during treatment, with control of hypertension by standard therapy as appropriate (see section 4.4).

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis
Patients treated with trametinib or combination with dabrafenib may develop ILD or pneumonitis. Trametinib should be withheld in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. For patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis trametinib should be permanently discontinued (see sections 4.2 and 4.4).

Visual Impairment
Disorders associated with visual disturbances, including RPED and RVO, have been observed with trametinib. Symptoms such as blurred vision, decreased acuity, and other visual disturbances have been reported in the clinical trials with trametinib (see sections 4.2 and 4.4).

Rash
Rash has been observed in about 60 % of patients when given as monotherapy and in about 25 % of patients in trametinib and dabrafenib combination studies MEK115306 and MEK116513. The majority of these cases were Grade 1 or 2 and did not require any dose interruptions or dose reductions (see sections 4.2 and 4.4).

Rhabdomyolysis
Rhabdomyolysis has been reported in patients taking trametinib alone or in combination with dabrafenib. Signs or symptoms of rhabdomyolysis should warrant an appropriate clinical evaluation and treatment as indicated (see section 4.4).

Pancreatitis
Pancreatitis has been reported with dabrafenib in combination with trametinib. Please see the dabrafenib SmPC.

Renal failure
Renal failure has been reported with dabrafenib in combination with trametinib. Please see the dabrafenib SmPC.

Special populations

Elderly population
In the phase III study with trametinib in patients with unresectable or metastatic melanoma (n = 211), 49 patients (23 %) were ≥ 65 years of age, and 9 patients (4 %) were ≥ 75 years of age. The proportion of subjects experiencing adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) was similar in the subjects aged < 65 years and those aged ≥ 65 years. Patients ≥ 65 years were more likely to experience AEs leading to permanent discontinuation of medicinal product, dose reduction and dose interruption than those < 65 years.

In the phase III studies MEK115306 (n = 209) and MEK116513 (n = 350) with trametinib in combination with dabrafenib in patients with unresectable or metastatic melanoma, 56 patients (27 %) and 77 patients (22 %) respectively were ≥ 65 years of age; 11 patients (5 %) and 21 patients (6 %) respectively were ≥ 75 years of age. The proportion of patients experiencing AEs was similar in those aged < 65 years and those aged ≥ 65 years in both studies. Patients ≥ 65 years were more likely to experience SAEs and AEs leading to permanent discontinuation of medicinal product, dose reduction and dose interruption than those < 65 years.

Renal impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Trametinib should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). Trametinib should be used with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4)

4.9 Overdose

In clinical trials with trametinib monotherapy one case of accidental overdose was reported; a single dose of 4 mg. No AEs were reported following this event of trametinib overdose. In clinical trials with the combination of trametinib and dabrafenib 11 patients reported trametinib overdose (4 mg); no SAEs were reported. There is no specific treatment for overdose. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE25

Mechanism of action

Trametinib is a reversible, highly selective, allosteric inhibitor of mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2 activation and kinase activity. MEK proteins are components of the extracellular signal-related kinase (ERK) pathway. In melanoma and other cancers, this pathway is often activated by mutated forms of BRAF which activates MEK. Trametinib inhibits activation of MEK by BRAF and inhibits MEK kinase activity. Trametinib inhibits growth of BRAF V600 mutant melanoma cell lines and demonstrates anti-tumour effects in BRAF V600 mutant melanoma animal models.

Combination with dabrafenib

Dabrafenib is an inhibitor of RAF kinases. Oncogenic mutations in BRAF lead to constitutive activation of the RAS/RAF/MEK/ERK pathway. Thus, trametinib and dabrafenib inhibit two kinases in this pathway, MEK and RAF, and therefore the combination provides concomitant inhibition of the pathway. The combination of trametinib with dabrafenib has shown anti-tumour activity in BRAF V600 mutation positive melanoma cell lines *in vitro* and delays the emergence of resistance *in vivo* in BRAF V600 mutation positive melanoma xenografts.

Determination of BRAF mutation status

Before taking trametinib or the combination with dabrafenib, patients must have BRAF V600 mutation-positive tumour status confirmed by a validated test.

In clinical trials, central testing for BRAF V600 mutation using a BRAF mutation assay was conducted on the most recent tumour sample available. Primary tumour or tumour from a metastatic site was tested with a validated polymerase chain reaction (PCR) assay developed by Response Genetics Inc. The assay was specifically designed to differentiate between the V600E and V600K mutations. Only patients with BRAF V600E or V600K mutation positive tumors were eligible for study participation.

Subsequently, all patient samples were re-tested using the CE marked bioMerieux (bMx) THxID BRAF validated assay. The bMx THxID BRAF assay is an allele-specific PCR performed on DNA extracted from FFPE tumour tissue. The assay was designed to detect the BRAF V600E and V600K mutations with high sensitivity (down to 5 % V600E and V600K sequence in a background of wild-type sequence using DNA extracted from FFPE tissue). Non-clinical and clinical studies with retrospective bi-directional Sanger sequencing analyses have shown that the test also detects the less common BRAF V600D mutation and V600E/K601E mutation with lower sensitivity. Of the specimens from the non-clinical and clinical studies (n = 876) that were mutation positive by the THxID BRAF assay and subsequently were sequenced using the reference method, the specificity of the assay was 94 %.

Pharmacodynamic effects

Trametinib suppressed levels of phosphorylated ERK in BRAF mutant melanoma tumour cell lines and melanoma xenografts models.

In patients with BRAF and NRAS mutation positive melanoma, administration of trametinib resulted in dose-dependent changes in tumour biomarkers including inhibition of phosphorylated ERK, inhibition of Ki67 (a marker of cell proliferation), and increases in p27 (a marker of apoptosis). The mean trametinib concentrations observed following repeat dose administration of 2 mg QD exceeds the preclinical target concentration over the 24-hr dosing interval, thereby providing sustained inhibition of the MEK pathway.

Clinical efficacy and safety

In the clinical studies only patients with cutaneous melanoma were studied. Efficacy in patients with ocular or mucosal melanoma has not been assessed.

Trametinib in combination with dabrafenib

Treatment naïve patients

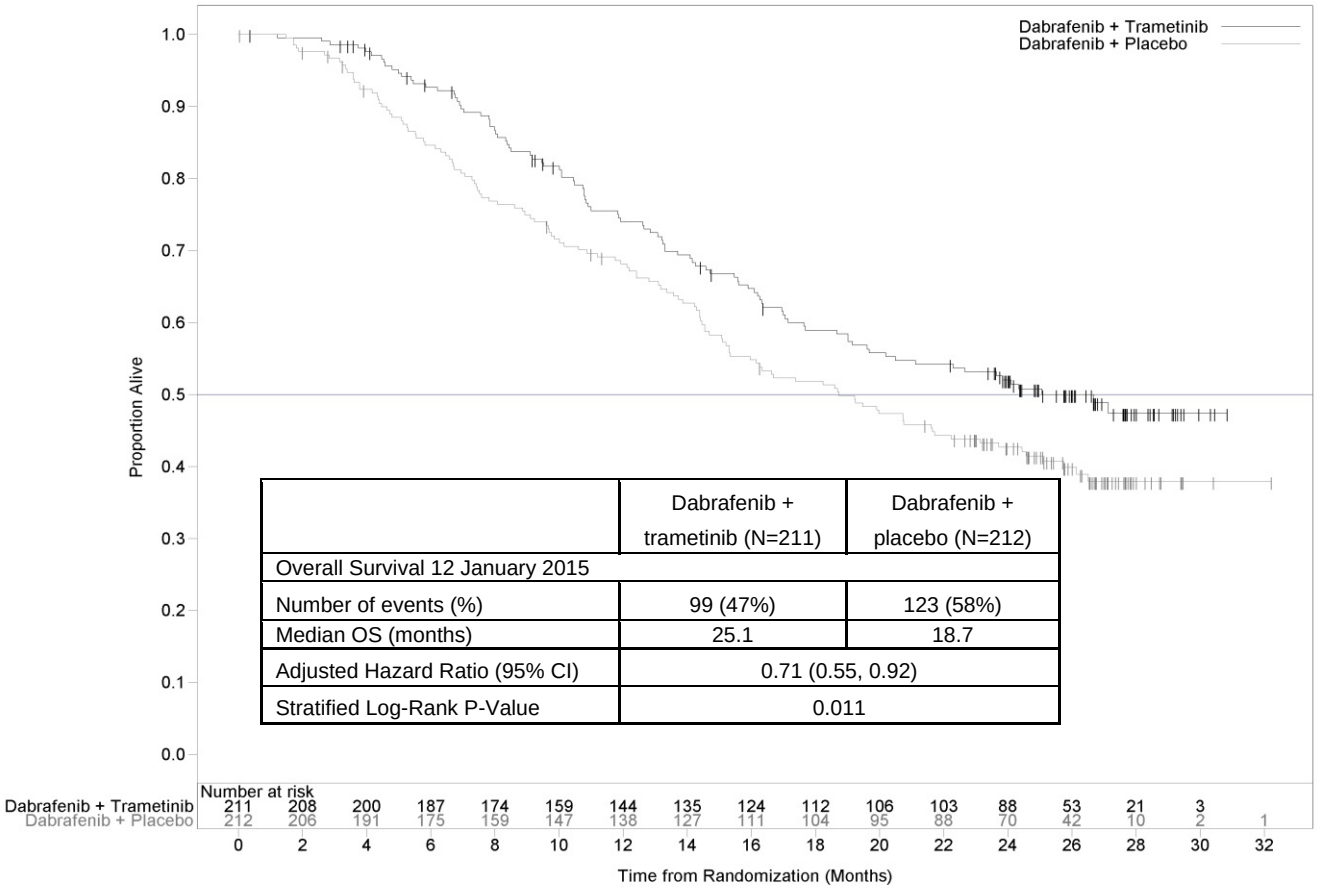
The safety and efficacy of the recommended dose of trametinib (2 mg QD) in combination with dabrafenib (150 mg BID) for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation was studied in two Phase III studies and one supportive Phase I/II study.

MEK115306 (COMBI-d)
MEK115306 was a Phase III, randomised, double-blinded study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and placebo in first-line therapy for subjects with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. The primary endpoint of the study was progression free survival (PFS), with a key secondary endpoint of overall survival (OS). Subjects were stratified by lactate dehydrogenase (LDH) level (> the upper limit of normal (ULN) versus ≤ ULN) and BRAF mutation (V600E versus V600K).

A total of 423 subjects were randomised 1:1 to either combination (N = 211) or dabrafenib (N = 212). Most subjects were White (>99 %) and Male (53 %), with a median age of 56 years (28 % were ≥ 65 years). The majority of subjects had Stage IVM1c disease (67 %). Most subjects had LDH ≤ULN (65 %), ECOG performance status of 0 (72 %), and visceral disease (73 %) at Baseline. The majority of subjects had a BRAF V600E mutation (85 %). Subjects with brain metastases were not included in the trial.

The final OS analysis (12 January 2015) demonstrated a statistically significant improvement in OS for the combination compared with dabrafenib monotherapy (Figure 1). The 1-year (74 %) and 2-year (51 %) OS estimates for the combination arm were greater than those for dabrafenib monotherapy (68 % and 42 % respectively).

Figure 1: Kaplan-Meier Overall Survival Curves for Study MEK115306 (ITT Population)



	Dabrafenib + trametinib (N=211)	Dabrafenib + placebo (N=212)
Overall Survival 12 January 2015		
Number of events (%)	99 (47%)	123 (58%)
Median OS (months)	25.1	18.7
Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)	
Stratified Log-Rank P-Value	0.011	

Statistically significant improvements were observed for the primary endpoint of PFS and secondary endpoint of ORR. A longer Duration of Response is also observed (Table 6).

Table 6: Efficacy results for Study MEK115306 (COMBI-d)

Endpoint	**Dabrafenib + Trametinib (N=211)**	**Dabrafenib + Placebo (N=212)**	**Dabrafenib + Trametinib (N=211)**	**Dabrafenib + Placebo (N=212)**
Data cut-off date	**26 August 2013**		**12 January 2015**	
PFS[a]				
Progressive disease or death, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Median PFS (months) (95 % CI)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)
Hazard Ratio (95 % CI)	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)	
P value	0.035		<0.001	
ORR[b] (95 % CI)	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8,74.8)	53 (46.3, 60.2)
ORR difference (95 % CI)	15[e] (5.9, 24.5)		15[e] (6.0, 24.5)	
P value	0.0015		0.0014	
DoR[c] **(months)** Median (95% CI)	9.2[d] (7.4, NR)	10.2[d] (7.5, NR)	12.9 (9.4,19.5)	10.6 (9.1, 13.8)

a – Progression Free Survival (Investigator assessed)

b – Overall Response Rate = Complete Response + Partial Response

c – Duration of Response

d - At the time of the reporting the majority (≥59%) of investigator-assessed responses were still ongoing

e – ORR difference calculated based on the ORR result not rounded

NR = Not reached

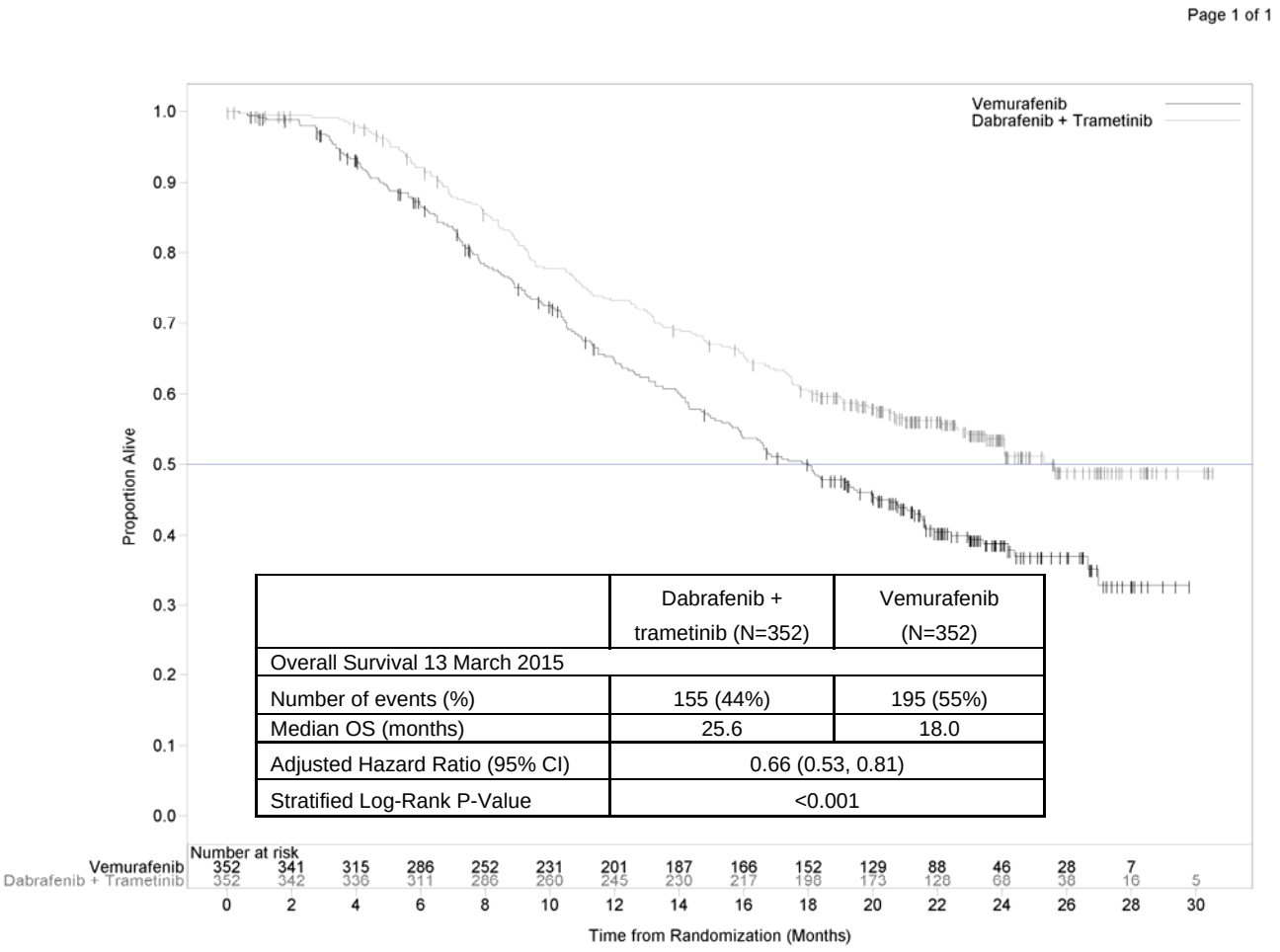
MEK116513 (COMBI-v)

Study MEK116513 was a 2-arm, randomised, open-label, Phase III study comparing dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy in BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma. The primary endpoint of the study was overall survival with a key secondary endpoint of PFS. Subjects were stratified by lactate dehydrogenase (LDH) level (> the upper limit of normal (ULN) versus ≤ ULN) and BRAF mutation (V600E versus V600K).

A total of 704 subjects were randomised 1:1 to either combination or vemurafenib. Most subjects were White (> 96 %) and Male (55 %), with a median age of 55 years (24 % were ≥ 65 years). The majority of subjects had Stage IV M1c disease (61 % overall). Most subjects had LDH ≤ ULN (67 %), ECOG performance status of 0 (70 %), and visceral disease (78 %) at Baseline. Overall, 54 % of subjects had < 3 disease sites at Baseline. The majority of subjects had BRAF V600E mutation-positive melanoma (89 %). Subjects with brain metastases were not included in the trial.

The updated OS analysis (13 March 2015) demonstrated a statistically significant improvement in OS for the combination compared with vemurafenib monotherapy (Figure 2). The 12-month OS estimate was 72 % for combination therapy and 65 % for vemurafenib.

Figure 2: Kaplan-Meier curves Updated OS analysis for Study MEK116513



	Dabrafenib + trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
Overall Survival 13 March 2015		
Number of events (%)	155 (44%)	195 (55%)
Median OS (months)	25.6	18.0
Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	0.66 (0.53, 0.81)	
Stratified Log-Rank P-Value	<0.001	

Statistically significant improvements are observed for the secondary endpoints of PFS and ORR. A longer Duration of Response is also observed (Table 7).

Table 7: Efficacy results for Study MEK116513 (COMBI-v)

Endpoint	**Dabrafenib + Trametinib (N=352)**	**Vemurafenib (N=352)**
PFS		
Progressive disease or death, n (%)	166 (47)	217 (62)
Median PFS (months) (95 % CI)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
Hazard Ratio (95 % CI)	0.56 (0.46, 0.69)	
P value	<0.001	
ORR[b] (95 % CI)	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)
ORR difference (95 % CI)	13 (5.7, 20.2)	
P value	0.0005	
DoR (Months) Median (95 % CI)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

Prior BRAF inhibitor therapy

There are limited data in patients taking the combination of trametinib with dabrafenib who have progressed on a prior BRAF inhibitor.

Part B of study BRF113220 included a cohort of 26 patients that had progressed on a BRAF inhibitor. The trametinib 2 mg QD and dabrafenib 150 mg BID combination demonstrated limited clinical activity in patients who had progressed on a BRAF inhibitor (see section 4.4). The Investigator-assessed confirmed response rate was 15 % (95 % CI: 4.4, 34.9) and the median PFS was 3.6 months (95 % CI: 1.9, 5.2). Similar results were seen in the 45 patients who crossed over from dabrafenib monotherapy to the trametinib 2 mg QD and dabrafenib 150 mg BID combination in Part C of this study. In these patients a 13 % (95 % CI: 5.0, 27.0) confirmed response rate was observed with a median PFS of 3.6 months (95 % CI: 2, 4).

Trametinib monotherapy

Treatment naïve patients

The efficacy and safety of trametinib in patients with BRAF mutant melanoma (V600E and V600K) were evaluated in a randomised open label Phase III study (MEK114267). Measurement of patients BRAF V600 mutation status was required.

Patients (N = 322) who were treatment naïve or may have received one prior chemotherapy treatment in the metastatic setting [Intent to Treat (ITT) population] were randomised 2:1 to receive trametinib 2 mg QD or chemotherapy (dacarbazine 1000 mg/m^2 every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m^2 every 3 weeks). Treatment for all patients continued until disease progression, death or withdrawal.

The primary endpoint of the study was to evaluate the efficacy of trametinib compared to chemotherapy with respect to progression-free survival (PFS) in patients with advanced/metastatic BRAF V600E mutation-positive melanoma without a prior history of brain metastases (N = 273) which is considered the primary efficacy population. The secondary endpoints were progression-free survival in the ITT population and overall survival (OS), overall response rate (ORR), and duration of response in the primary efficacy

population and ITT population. Patients in the chemotherapy arm were allowed to cross-over to the trametinib arm after independent confirmation of progression. Of the patients with confirmed disease progression in the chemotherapy arm, a total of 51 (47 %) crossed over to receive trametinib.

Baseline characteristics were balanced between treatment groups in the primary efficacy population and the ITT population. In the ITT population, 54% of patients were male and all were Caucasian. The median age was 54 years (22 % were ≥ 65 years); all patients had an ECOG performance score of 0 or 1; and 3 % had history of brain metastases. Most patients (87 %) in the ITT population had BRAF V600E mutation and 12 % of patients had BRAF V600K. Most patients (66 %) received no prior chemotherapy for advanced or metastatic disease.

The efficacy results in the primary efficacy population were consistent with those in the ITT population; therefore, only the efficacy data for the ITT population are presented in Table 8. Kaplan-Meier curves of investigator assessed overall survival (post-hoc analysis 20 May 2013) is presented in Figure 3.

Table 8: Investigator assessed efficacy results (ITT population)

Endpoint	**Trametinib**	**Chemotherapy[a]**
Progression-Free Survival	**(N = 214)**	**(N = 108)**
Median PFS (months) (95 % CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
Hazard Ratio (95 % CI) *P* value	0.45 (0.33, 0.63) <0.0001	
Overall Response Rate (%)	22	8

ITT = Intent to Treat; PFS = Progression-free survival; CI = confidence interval.

[a] Chemotherapy included patients on dacarbazine (DTIC) 1000 mg/m^2 every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m^2 every 3 weeks.

The PFS result was consistent in the subgroup of patients with V600K mutation positive melanoma (HR = 0.50; [95 % CI: 0.18, 1.35], p=0.0788).

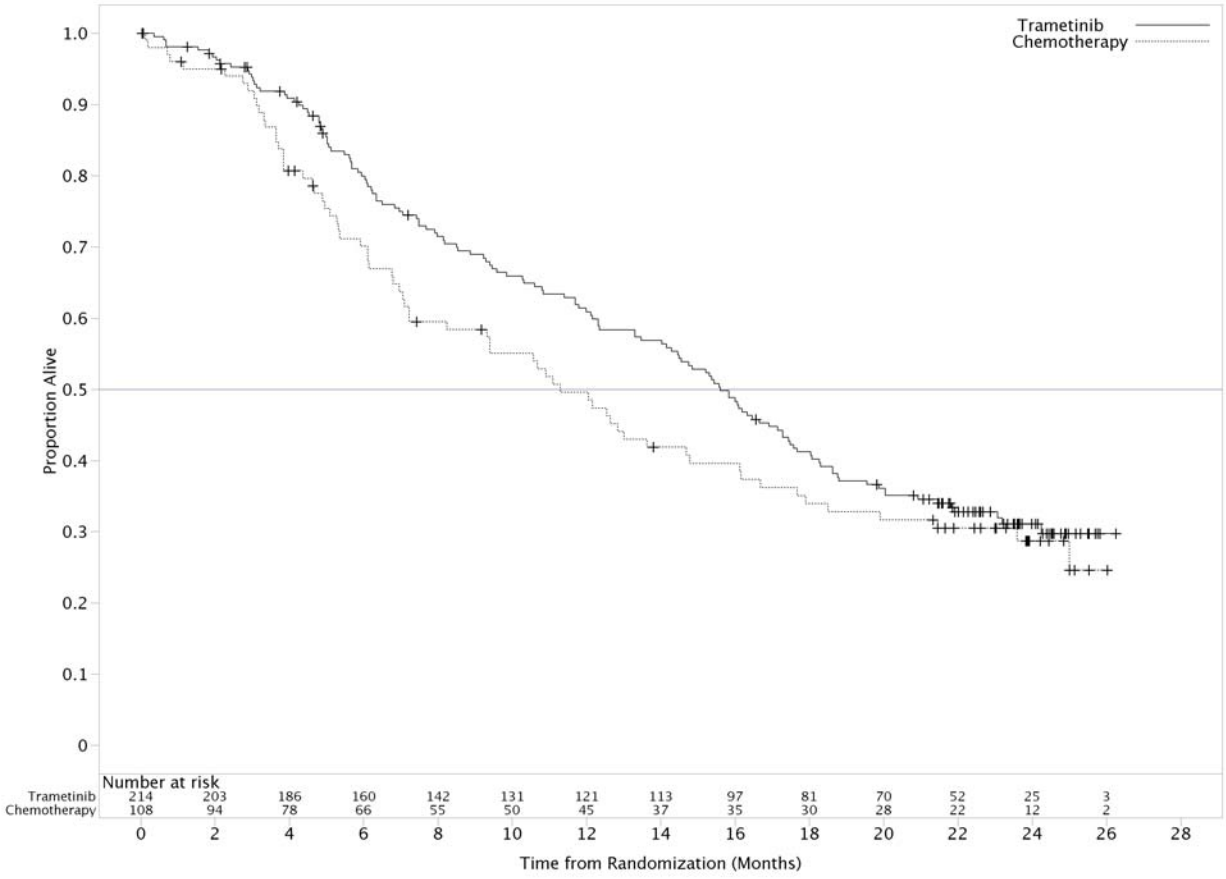
An additional overall survival analysis was undertaken based upon the 20 May 2013 data cut, see Table 9. For October 2011, 47 % of subjects had crossed over, while for May 2013, 65 % of subjects had crossed over.

Table 9: Survival data from the primary and post-hoc analyses

Cut-off dates	**Treatment**	**Number of deaths (%)**	**Median months OS (95% CI)**	**Hazard ratio (95 % CI)**	**Percent survival at 12 months (95 % CI)**
October 26, 2011	Chemotherapy (n=108)	29 (27)	NR	0.54 (0.32, 0.92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
May 20, 2013	Chemotherapy (n=108)	67 (62)	11.3 (7.2, 14.8)	0.78 (0.57, 1.06)	50 (39,59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15.6 (14.0, 17.4)		61(54, 67)

NR=not reached

Figure 3: Kaplan-Meier curves of overall survival (OS –ad hoc analysis 20 May 2013)



Prior BRAF inhibitor therapy
In a single arm Phase II study, designed to evaluate the objective response rate, safety, and pharmacokinetics following dosing of trametinib at 2.0 mg QD in patients with BRAF V600E, V600K, or V600D mutation-positive metastatic melanoma (MEK113583), two separate cohorts were enrolled: Cohort A: patients with prior treatment with a BRAF inhibitor either with or without other prior therapy, Cohort B: patients with at least 1 prior chemotherapy or immunotherapy, without prior treatment with a BRAF inhibitor.

In Cohort A of this study, trametinib did not demonstrate clinical activity in patients who had progressed on a prior BRAF inhibitor therapy.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with trametinib in all subsets of the paediatric population in melanoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Trametinib is absorbed orally with median time to achieve peak concentrations of 1.5 hours post-dose. The mean absolute bioavailability of a single 2 mg tablet dose is 72 % relative to an intravenous (IV) microdose. The increase in exposure (C_{max} and AUC) was dose-proportional following repeat dosing. Following administration of 2 mg daily, steady state geometric mean C_{max}, $AUC_{(0-\tau)}$ and predose concentration were

22.2 ng/ml, 370 ng*hr/mL and 12.1 ng/ml, respectively with a low peak:trough ratio (1.8). Inter-subject variability at steady state was low (< 28 %).
Trametinib accumulates with repeat daily dosing with a mean accumulation ratio of 6.0 at 2 mg QD dose. Steady-state was achieved by Day 15.

Administration of a single dose of trametinib with a high-fat, high-calorie meal resulted in a 70 % and 10 % decrease in C_{max} and AUC, respectively compared to fasted conditions (see sections 4.2 and 4.5).

Distribution

Binding of trametinib to human plasma proteins is 97.4 %. Trametinib has a volume of distribution of approximately 1200 L determined following administration of a 5 μg intravenous microdose.

Biotransformation

In vitro studies demonstrated that trametinib is metabolised predominantly via deacetylation alone or with mono-oxygenation or in combination with glucuronidation biotransformation pathways. CYP3A4 oxidation is considered a minor pathway of metabolism. The deacetylation is mediated by hydrolytic enzymes, such as carboxyl-esterases or amidases. However, the enymes(s) involved in the metabolism of trametinib is yet unknown.

Following single and repeated doses of trametinib, trametinib as parent is the main circulating component in plasma.

Elimination

Mean terminal half-life is 127 hours (5.3 days) after single dose administration. Trametinib plasma IV clearance is 3.21 L/hr.

Total dose recovery is low after a 10-day collection period (< 50 %) following administration of a single oral dose of radiolabeled trametinib as a solution, due to the long elimination half-life. Faecal excretion is the major route of elimination after [14C]-trametinib oral dose, accounting for > 80 % of excreted radioactivity recovered while urinary excretion accounted for < 19 % of excreted radioactivity recovered. Less than 0.1 % of the excreted dose was recovered as parent in urine.

Special Patient Populations

Hepatic Impairment
A population pharmacokinetic analysis indicates that mildly elevated bilirubin and/or AST levels (based on National Cancer Institute [NCI] classification) do not significantly affect trametinib oral clearance. No data are available in patients with moderate or severe hepatic impairment. As metabolism and biliary excretion are the primary routes of elimination of trametinib, administration of trametinib should be undertaken with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.2).

Renal Impairment
Renal impairment is unlikely to have a clinically relevant effect on trametinib pharmacokinetics given the low renal excretion of trametinib. The pharmacokinetics of trametinib was characterised in 223 patients enrolled in clinical trials with trametinib who had mild renal impairment and 35 patients with moderate renal impairment using a population pharmacokinetic analysis. Mild and moderate renal impairment had no effect on trametinib exposure (< 6 % for either group). No data are available in patients with severe renal impairment (see section 4.2).

Elderly
Based on the population pharmacokinetics analysis (range 19 to 92 years), age had no relevant clinical effect on trametinib pharmacokinetics. Safety data in patients ≥ 75 years is limited (see section 4.8).

Race
There are insufficient data to evaluate the potential effect of race on trametinib pharmacokinetics as clinical experience is limited to Whites.

Paediatric population
No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of trametinib in paediatric patients.

Gender / Weight
Based on a population pharmacokinetic analysis, gender and body weight were found to influence trametinib oral clearance. Although smaller female subjects are predicted to have higher exposure than heavier male subjects, these differences are unlikely to be clinically relevant and no dosage adjustment is warranted.

Medicinal product interactions
Effects of Trametinib on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: *In vitro* and *in vivo* data suggest that trametinib is unlikely to affect the pharmacokinetics of other medicinal products. Based on in vitro studies, trametinib is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 and CYP3A4. Trametinib was found to be an in vitro inhibitor of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19, an inducer of CYP3A4 and an inhibitor of the transporters OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP. However, based on the low clinical trametinib systemic exposure (0.04 μM) relative to the *in vitro* inhibition or induction values (> 0.34 μM), trametinib is not considered to be a *in vivo* inhibitor of these enzymes/transporters although transient inhibition of BCRP substrates in the gut may occur.

Effects of Other Drugs on Trametinib: *In vivo* and *in vitro* data suggest that the PK of trametinib is unlikely to be affected by other medicinal products. Trametinib is not a substrate of CYP enzymes or of the efflux transporters P-gp nor BCRP. Trametinib is deacetylated via hydrolytic enzymes which are not generally associated with drug interaction risk.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity studies with trametinib have not been conducted. Trametinib was not genotoxic in studies evaluating reverse mutations in bacteria, chromosomal aberrations in mammalian cells and micronuclei in the bone marrow of rats.

Trametinib may impair female fertility in humans. as in repeat-dose studies, increases in cystic follicles and decreases in corpora lutea were observed in female rats at exposures below the human clinical exposure based on AUC. However, in rat and dog toxicity studies up to 13 weeks in duration, there were no treatment effects observed in male reproductive tissues.

In reproductive toxicity studies in rats and rabbits, trametinib induced maternal and developmental toxicity. In rats decreased foetal weights) and increased post-implantation loss were seen at exposures below or slightly above the clinical exposures based on AUC. In pregnant rabbits, decreased foetal body weight, increased abortions, increased incidence of incomplete ossification and skeletal malformations were seen at sub-clinical exposures based on AUC).

In repeat-dose studies the effects seen after trametinib exposure are found mainly in the skin, gastrointestinal tract, haematological system, bone and liver. Most of the findings are reversible after drug-free recovery. In rats, hepatocellular necrosis and transaminase elevations were seen after 8 weeks at ≥ 0.062 mg/kg/day (approximately 0.8 times human clinical exposure based on AUC).
In mice, lower heart rate, heart weight and left ventricular function were observed without cardiac histopathology after 3 weeks at ≥ 0.25 mg/kg/day trametinib (approximately 3 times human clinical exposure based on AUC) for up to 3 weeks. In rats, mineralisation of multiple organs was associated with increased serum phosphorus and was closely associated with necrosis in heart, liver, kidney and haemorrhage in the lung at exposures comparable to the human clinical exposure. In rats, hypertrophy of the physis and increased bone turnover were observed, but the physeal hypertrophy is not expected to be clinically relevant for adult humans. In rats and dogs given trametinib at or below clinical exposures, bone marrow necrosis,

lymphoid atrophy in thymus and GALT and lymphoid necrosis in lymph nodes, spleen and thymus were observed, which have the potential to impair immune function.

Trametinib was phototoxic in an *in vitro* mouse fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay at significantly higher concentrations than clinical exposures (IC_{50} at 2.92 μg/ml, ≥ 130 times the clinical exposure based on C_{max}), indicating that there is low risk for phototoxicity to patients taking trametinib.

Combination with dabrafenib

In a study in dogs in which trametinib and dabrafenib were given in combination for 4 weeks, signs of gastro-intestinal toxicity and decreased lymphoid cellularity of the thymus were observed at lower exposures than in dogs given trametinib alone. Otherwise, similar toxicities were observed as in comparable monotherapy studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)
Sodium laurilsulfate
Colloidal silicon dioxide(E551)

Tablet film-coat
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol
Iron oxide yellow(E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Unopened bottle: 18 months
Opened bottle: 30 days

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
Store in the original package in order to protect from light and moisture.
Keep the bottle tightly closed.

Once opened, the bottle may be stored for 30 days at not more than 30°C.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant polypropylene closure. The bottle contains a desiccant.

Pack sizes: One bottle contains either 7 or 30 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/931/01
EU/1/14/931/02

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

30 June 2014

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.

▼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

Mekinist 1.0 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 1.0 mg of trametinib

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

White, round, biconvex, film-coated tablets, approximately 7.0 mm, with ‘GS’ debossed on one face and ‘LHE’ on the opposing face.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (see sections 4.4 and 5.1).

Trametinib monotherapy has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with trametinib should only be initiated and supervised by a physician experienced in the administration of anti-cancer medicinal products.

Before taking trametinib, patients must have confirmation of BRAF V600 mutation using a validated test.

Posology

The recommended dose of trametinib, either used as monotherapy or in combination with dabrafenib, is 2 mg once daily (QD). The recommended dose of dabrafenib, when used in combination with trametinib, is 150 mg twice daily (BID).

Missed doses

If a dose of trametinib is missed, only take the dose if it is more than 12 hours until the next scheduled dose.

If a dose of dabrafenib is missed, when trametinib is given in combination with dabrafenib, only take the dose of dabrafenib if it is more than 6 hours until the next scheduled dose.

Duration of treatment

It is recommended that patients continue treatment with trametinib until patients no longer derive benefit or the development of unacceptable toxicity.

Treatment adjustments

The management of adverse reactions may require dose reduction, treatment interruption or treatment discontinuation (see Table 1 and Table 2).

Dose modifications are not recommended for adverse reactions of cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC) or new primary melanoma (see dabrafenib SmPC for further details).

Table 1: Dose level reductions

Dose level	Trametinib dose Used as monotherapy or in combination with dabrafenib	Dabrafenib dose* Only when used in combination with trametinib
Starting dose	2 mg QD	150 mg BID
1st dose reduction	1.5 mg QD	100 mg BID
2nd dose reduction	1 mg QD	75 mg BID
3rd dose reduction (combination only)	1 mg QD	50 mg BID
Dose adjustment for trametinib below 1 mg QD is not recommended, whether used as monotherapy or in combination with dabrafenib. Dose adjustment for dabrafenib below 50 mg BID is not recommended when used in combination with trametinib		

*Please refer to the dabrafenib SmPC, Posology and method of administration, for dosing instructions for treatment with dabrafenib monotherapy

Table 2: Dose modification schedule

Grade (CTC-AE)*	**Recommended trametinib dose modification** Used as monotherapy or in combination with dabrafenib
Grade 1 or Grade 2 (Tolerable)	Continue treatment and monitor as clinically indicated.
Grade 2 (Intolerable) or Grade 3	Interrupt therapy until toxicity is grade 0-1and reduce by one dose level when resuming therapy.
Grade 4	Discontinue permanently, or interrupt therapy until Grade 0 to 1 and reduce by one dose level when resuming therapy.

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

When an individual's adverse reactions are under effective management, dose re-escalation following the same dosing steps as de-escalation may be considered. The trametinib dose should not exceed 2 mg QD.

If treatment related toxicities occur when trametinib is used in combination with dabrafenib then both treatments should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Exceptions, where dose modifications are necessary for only one of the two treatments are detailed below for pyrexia, uveitis, RAS

mutation positive non cutaneous malignancies and QT prolongation (primarily related to dabrafenib), left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction, retinal vein occlusion (RVO), retinal pigment epithelial detachment (RPED) and interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis (primarily related to trametinib).

Dose modification exceptions (where only one of the two therapies is dose reduced) for selected adverse reactions

Pyrexia

When trametinib is used in combination with dabrafenib and the patient's temperature is ≥ 38.5^{o}C please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.2) for dose modifications for dabrafenib. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Uveitis

No dose modifications are required for uveitis as long as effective local therapies can control ocular inflammation. If uveitis does not respond to local ocular therapy, dabrafenib should be withheld until resolution of ocular inflammation and then dabrafenib should be restarted reduced by one dose level. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib (see section 4.4).

RAS mutation positive non-cutaneous malignancies

Consider the benefits and risks before continuing treatment with dabrafenib in patients with a non-cutaneous malignancy that has a RAS mutation. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

QT prolongation

If during treatment the QTc exceeds 500 msec, please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.2) for dose modifications for dabrafenib. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction/Left ventricular dysfunction

Trametinib should be interrupted in patients who have an asymptomatic, absolute decrease of > 10 % in LVEF compared to baseline and the ejection fraction is below the institution's lower limit of normal (LLN) (see section 4.4). No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib. If the LVEF recovers, treatment with trametinib may be restarted, but the dose should be reduced by one dose level with careful monitoring (see section 4.4).

With Grade 3 or 4 left ventricular cardiac dysfunction or if LVEF does not recover trametinib should be permanently discontinued (see section 4.4).

Retinal vein occlusion (RVO) and Retinal pigment epithelial detachment (RPED)

If patients report new visual disturbances such as diminished central vision, blurry vision, or loss of vision at any time while on trametinib therapy, a prompt ophthalmological assessment is recommended. In patients who are diagnosed with RVO, treatment with trametinib, whether given as monotherapy or in combination with dabrafenib, should be permanently discontinued. No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib. If RPED is diagnosed follow the dose modification schedule in Table 3 below for trametinib (see section 4.4).

Table 3 Recommended dose modifications for trametinib for RPED

Grade 1 RPED	Continue treatment with retinal evaluation monthly until resolution. If RPED worsens follow instructions below and withhold trametinib for up to 3 weeks
Grade 2-3 RPED	Withhold trametinib for up to 3 weeks
Grade 2-3 RPED that improves to Grade 0-1 within 3 weeks	Resume trametinib at a lower dose (reduced by 0.5 mg) or discontinue trametinib in patients taking trametinib 1 mg daily
Grade 2-3 RPED that does not improve to at least Grade 1 within 3 weeks	Permanently discontinue trametinib

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

Withhold trametinib in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. Permanently discontinue trametinib for patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis. No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib for cases of ILD or pneumonitis.

Renal impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). There are no data with trametinib in patients with severe renal impairment; therefore, the potential need for starting dose adjustment cannot be determined. Trametinib should be used with caution in patients with severe renal impairment when administered as monotherapy or in combination with dabrafenib.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). There are no clinical data in patients with moderate or severe hepatic impairment; therefore, the potential need for starting dose adjustment cannot be determined. Trametinib should be used with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment when administered as monotherapy or in combination with dabrafenib.

Non-Caucasian patients

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

Elderly

No initial dose adjustment is required in patients > 65 years of age.
More frequent dose adjustments (see Table 1 and 2 above) may be required in patients > 65 years of age (see section 4.8).

Paediatric population

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

Method of administration
Trametinib should be taken orally with a full glass of water. Trametinib tablets should not be chewed or crushed. Trametinib should be taken without food, at least 1 hour before or 2 hours after a meal.

It is recommended that the dose of trametinib is taken at a similar time every day. When trametinib and dabrafenib are taken in combination, the once-daily dose of trametinib should be taken at the same time each day with either the morning dose or the evening dose of dabrafenib.

If a patient vomits after taking trametinib, the patient should not retake the dose and should take the next scheduled dose.

Please refer to dabrafenib SmPC for information on method of administration when given in combination with trametinib.

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

When trametinib is given in combination with dabrafenib, the SmPC of dabrafenib must be consulted prior to intiation of treatment. For additional information on warnings and precautions associated with dabrafenib treatment, please refer to the dabrafenib SmPC.

BRAF V600 testing

The safety and efficacy of trametinib have not been evaluated in patients whose melanoma tested negative for the BRAF V600 mutation.

Trametinib monotherapy compared to BRAF inhibitors

Trametinib monotherapy has not been compared with a BRAF inhibitor in a clinical study in patients with BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma. Based on cross-study comparisons, overall survival and progression free survival data appear to show similar effectiveness between trametinib and BRAF inhibitors; however, overall response rates were lower in patients treated with trametinib than those reported in patients treated with BRAF inhibitors.

Trametinib in combination with dabrafenib in patients who have progressed on a BRAF inhibitor

There are limited data in patients taking the combination of trametinib with dabrafenib who have progressed on a prior BRAF inhibitor. These data show that the efficacy of the combination will be lower in these patients (see section 5.1). Therefore other treatment options should be considered before treatment with the combination in this prior BRAF inhibitor treated population. The sequencing of treatments following progression on a BRAF inhibitor therapy has not been established.

Trametinib in combination with dabrafenib in patients with brain metastases

The safety and efficacy of the combination of trametinib and dabrafenib has not been evaluated in patients whose melanoma has metastasised to the brain.

New malignancies
New malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when trametinib is used in combination with dabrafenib.

Cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC)

Cases of cuSCC (including keratoacanthoma) have been reported in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib. Cases of cuSCC can be managed with excision and do not require treatment modification. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

New primary melanoma

New primary melanoma was reported in patients receiving trametinib in combination with dabrafenib. Cases of new primary melanoma can be managed with excision and do not require treatment modification. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

Non-cutaneous malignancy

Based on its mechanism of action, dabrafenib may increase the risk of non-cutaneous malignancies when RAS mutations are present. When trametinib is used in combination with dabrafenib please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4). No dose modification of trametinib is required for RAS mutation positive malignancies when taken in combination with dabrafenib.

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages, have occurred in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). The majority of bleeding events were mild. Fatal intracranial haemorrhages have occurred for trametinib in combination with dabrafenib in 1 % (3/209) of patients in study MEK115306 and in < 1 % (3/350) of patients in study MEK116513. In these clinical studies, the median time to onset of the first occurrence of haemorrhagic events was 94 days in both studies for the combination of trametinib and dabrafenib. The potential for these events in patients with unstable and/or symptomatic brain metastases or low platelets (< 75,000) is not established as patients with these conditions were excluded from clinical trials. The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy. If haemorrhage occurs, patients should be treated as clinically indicated.

LVEF reduction/Left ventricular dysfunction

Trametinib has been reported to decrease LVEF, when used as monotherapy or in combination with dabrafenib (see section 4.8). In clinical trials, the median time to onset of the first occurrence of left ventricular dysfunction, cardiac failure and LVEF decrease was between 2 and 5 months.

Trametinib should be used with caution in patients with impaired left ventricular function. Patients with left ventricular dysfunction, New York Heart Association Class II, III, or IV heart failure, acute coronary syndrome within the past 6 months, clinically significant uncontrolled arrhythmias, and uncontrolled hypertension were excluded from clinical trials; safety of use in this population is therefore unknown. LVEF should be evaluated in all patients prior to initiation of treatment with trametinib, one month after initiation of therapy, and then at approximately 3 monthly intervals while on treatment (see section 4.2 regarding dose modification).

Pyrexia

Fever has been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). The incidence and severity of pyrexia are increased with the combination therapy (see dabrafenib SmPC section 4.4). In patients receiving trametinib in combination with dabrafenib, pyrexia may be accompanied by severe rigors, dehydration, and hypotension which in some cases can lead to acute renal insufficiency.

When trametinib is used in combination with dabrafenib and the patient's temperature is ≥ 38.5^{o}C please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.2) for dose modifications for dabrafenib. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Hypertension

Elevations in blood pressure have been reported in association with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib, in patients with or without pre-existing hypertension (see section 4.8). Blood pressure should be measured at baseline and monitored during treatment with trametinib, with control of hypertension by standard therapy as appropriate.

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

In a Phase 3 trial, 2.4 % (5/211) of patients treated with trametinib monotherapy developed ILD or pneumonitis; all five patients required hospitalisation. The median time to first presentation of ILD or pneumonitis was 160 days (range: 60 to 172 days). In studies MEK115306 and MEK116513 < 1 % (2/209) and 1 % (4/350), respectively, of patients treated with trametinib in combination with dabrafenib developed pneumonitis or ILD (see section 4.8).

Trametinib should be withheld in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. Trametinib should be permanently discontinued for patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis (see section 4.2). If trametinib is being used in combination with dabrafenib then therapy with dabrafenib may be continued at the same dose.

Visual impairment

Disorders associated with visual disturbance, including RPED and RVO, may occur with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. Symptoms such as blurred vision, decreased acuity, and other visual phenomena have been reported in the clinical trials with trametinib (see section 4.8). In clincial trials uveitis and iridocyclitis have also been reported in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib.

Trametinib is not recommended in patients with a history of RVO. The safety of trametinib in subjects with predisposing factors for RVO, including uncontrolled glaucoma or ocular hypertension, uncontrolled hypertension, uncontrolled diabetes mellitus, or a history of hyperviscosity or hypercoagulability syndromes, has not been established.

If patients report new visual disturbances, such as diminished central vision, blurry vision or loss of vision at any time while on trametinib therapy, a prompt ophthalmological assessment is recommended. If RPED is diagnosed, follow the dose modification schedule in Table 3 (see section 4.2); if uveitis is diagnosed, please refer to dabrafenib SmPC section 4.4. In patients who are diagnosed with RVO, treatment with trametinib should be permanently discontinued. No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib following diagnosis of RVO or RPED. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib following diagnosis of uveitis.

Rash

Rash has been observed in about 60 % of patients in trametinib monotherapy studies and in about 25 % of patients in trametinib and dabrafenib combination studies MEK115306 and MEK116513 (see section 4.8). The majority of these cases were Grade 1 or 2 and did not require any dose interruptions or dose reductions.

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis has been reported in patients taking trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib (see section 4.8). In some cases, patients were able to continue trametinib. In more severe cases hospitalisation, interruption or permanent discontinuation of trametinib or trametinib and dabrafenib combination was required. Signs or symptoms of rhabdomyolysis should warrant an appropriate clinical evaluation and treatment as indicated.

Renal failure

Renal failure has been identified in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib in clinical studies. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

Pancreatitis

Pancreatitis has been reported in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib in clinical studies. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

QT prolongation

If during treatment the QTc exceeds 500 msec, please refer to the dabrafenib SmPC section 4.4.

Hepatic Events

Hepatic adverse events have been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). It is recommended that patients receiving treatment with trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib have liver function monitored every four weeks for 6 months after treatment initiation with trametinib. Liver monitoring may be continued thereafter as clinically indicated.

Hepatic impairment

As metabolism and biliary excretion are the primary routes of elimination of trametinib, administration of trametinib should be undertaken with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Deep vein thrombosis (DVT)/Pulmonary embolism (PE):

Pulmonary embolism or deep vein thrombosis can occur when trametinib is used as monotherapy or in combination with dabrafenib. If patients develop symptoms of pulmonary embolism or deep vein thrombosis such as shortness of breath, chest pain, or arm or leg swelling, they should immediately seek medical care. Permanently discontinue trametinib and dabrafenib for life-threatening pulmonary embolism.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on trametinib

As trametinib is metabolised predominantly via deacetylation mediated by hydrolytic enzymes, its pharmacokinetics are unlikely to be affected by other agents through metabolic interactions (see section 5.2). Drug-drug interactions via these hydrolytic enzymes cannot be ruled out and could influence the exposure to trametinib.

Effect of trametinib on other medicinal products

Based on *in vitro* and *in vivo* data, trametinib is unlikely to significantly affect the pharmacokinetics of other medicinal products via interaction with CYP enzymes or transporters (see section 5.2). Trametinib may result in transient inhibition of BCRP substrates (e.g., pitavastatin) in the gut, which may be minimised with staggered dosing (2 hours apart) of these agents and trametinib.

Combination with dabrafenib

When trametinib is used in combination with dabrafenib see sections 4.4 and 4.5 of the dabrafenib SmPC for interactions.

Effect of food on trametinib

Patients should take trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib at least one hour prior to or two hours after a meal due to the effect of food on trametinib absorption (see section 4.2 and 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with trametinib and for 4 months after treatment.

It is currently unknown if hormonal contraceptives are affected by trametinib. To prevent pregnancy, female patients using hormonal contraception are advised to use an additional or alternative method during treatment and for 4 months following discontinuation of trametinib.

Use with dabrafenib may render hormonal contraceptives less effective and therefore an alternative method of contraception, such as barrier methods, should be used when trametinib is used in combination with dabrafenib. Refer to the dabrafenib SmPC for further information.

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of trametinib in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Trametinib should not be administered to pregnant women or nursing mothers. If trametinib is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking trametinib, the patient should be informed of the potential hazard to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether trametinib is excreted in human milk. Because many medicinal products are excreted in human milk, a risk to the breast-feeding infant cannot be excluded. A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue trametinib, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data in humans for trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib. In animals, no fertility studies have been performed, but adverse effects were seen on female reproductive organs (see section 5.3). Trametinib may impair fertility in humans.

Men taking trametinib in combination with dabrafenib
Effects on spermatogenesis have been observed in animals given dabrafenib. Male patients taking trametinib in combination with dabrafenib should be informed of the potential risk for impaired spermatogenesis, which may be irreversible. Refer to the dabrafenib SmPC for further information.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Trametinib has minor influence on the ability to drive or use machines. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile should be borne in mind when considering the patient's ability to perform tasks that require judgment, motor and cognitive skills. Patients should be made aware of potential for fatigue, dizziness or eye problems that might affect these activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of trametinib monotherapy has been evaluated in the integrated safety population of 329 patients with metastatic melanoma treated with trametinib 2 mg QD. Of these patients, 211 patients were treated with trametinib for BRAF V600 mutant melanoma in a randomised open label phase III study (see section 5.1). The most common adverse reactions (≥ 20 %) for trametinib include rash, diarrhoea, fatigue, oedema peripheral, nausea, and dermatitis acneiform.

The safety of trametinib in combination with dabrafenib has been evaluated in 2 Phase III studies, MEK115306 and MEK116513, where an analysis of the safety of trametinib in combination with dabrafenib has been conducted in 209 and 350 patients, respectively, with BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma receiving trametinib (2 mg QD) and dabrafenib (150 mg BID) combination therapy (see section 5.1 combination therapy). The most common adverse reactions (≥ 20 %) for trametinib and dabrafenib combination therapy include pyrexia, fatigue, nausea, headache, chills, diarrhoea, rash, arthralgia, hypertension, vomiting and cough.

Tabulated summary of adverse reactions
Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class.
The following convention has been utilised for the classification of frequency:

Very common	≥1/10
Common	≥1/100 to <1/10
Uncommon	≥1/1,000 to <1/100
Rare	≥1/10,000 to <1/1,000
Not known	(cannot be estimated from the available data)

Categories have been assigned based on absolute frequencies in the clinical trial data. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Trametinib monotherapy

Table 4: Adverse reactions occurring in patients treated with trametinib in the integrated safety population (n=329)

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse Reactions
Blood and lymphatic system disorders	Common	Anaemia
Immune system disorders	Common	Hypersensitivity[a]
Metabolism and nutrition disorders	Common	Dehydration
Eye disorders	Common	Vision blurred
		Periorbital oedema
		Visual impairment
	Uncommon	Chorioretinopathy
		Papilloedema
		Retinal detachment

		Retinal vein occlusion
Cardiac disorders	Common	Left ventricular dysfunction
		Ejection fraction decreased
	Uncommon	Cardiac failure
Vascular disorders	Very common	Hypertension
		Haemorrhage[b]
	Common	Lymphoedema
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough
		Dyspnoea
	Common	Pneumonitis
	Uncommon	Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea
		Nausea
		Vomiting
		Constipation
		Abdominal pain
		Dry mouth
	Common	Stomatitis
Skin and subcutaneous disorders	Very common	Rash
		Dermatitis acneiform
		Dry skin
		Pruritus
		Alopecia
	Common	Erythema
		Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
		Skin fissures
		Skin chapped
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Rhabdomyolysis
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
		Oedema peripheral
		Pyrexia
	Common	Face oedema
		Mucosal inflammation
		Asthenia
Infections and infestation	Common	Folliculitis
		Paronychia
		Cellulitis
		Rash pustular
Investigations	Very common	Aspartate aminotransferase increased
	Common	Alanine aminotransferase increased
		Blood alkaline phosphatase increased
		Blood creatine phosphokinase increased

[a] May present with symptoms such as fever, rash, increased liver function tests, and visual disturbances
[b]Events include but are not limited to: epistaxis, haematochezia, gingival bleeding, haematuria, and rectal, haemorrhoidal, gastric, vaginal, conjunctival, intracranial and post procedural haemorrhage.

Trametinib and dabrafenib combination therapy

Table 5: Adverse reactions occurring in the two randomised phase III combination studies MEK115306 (n = 209) and MEK116513[a] (n = 350)

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse Reactions
Infections and Infestations	Very Common	Urinary tract infection
		Nasopharyngitis
	Common	Cellulitis
		Folliculitis
		Paronychia
		Rash pustular
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Common	Cutaneous squamous cell carcinoma[b]
		Papilloma[c]
		Seborrhoeic keratosis
		Acrochordon (skin tags)
	Uncommon	New primary melanoma
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia
	Common	Anaemia
		Thrombocytopenia
		Leukopenia
Immune system disorders	Uncommon	Drug Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite
	Common	Dehydration
		Hyponatraemia
		Hypophosphataemia
		Hyperglycaemia
Nervous system disorders	Very common	Headache
		Dizziness
Eye disorders	Common	Vision blurred
		Visual impairment
	Uncommon	Chorioretinopathy
		Uveitis
		Retinal detachment
		Periorbital oedema
Cardiac disorder	Common	Ejection fraction decreased
Vascular disorders	Very common	Hypertension
		Haemorrhage[d]
	Common	Hypotension
	Uncommon	Lymphoedema[a]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very Common	Cough
	Common	Dyspnoea
	Uncommon	Pneumonitis
Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain
		Constipation
		Diarrhoea
		Nausea
		Vomiting
	Common	Dry mouth
		Stomatitis
	Uncommon	Pancreatitis
Hepatobiliary disorder	Very Common	Alanine aminotransferase increased

		Aspartate aminotransferase increased
	Common	Blood alkaline phosphatase increased
		Gamma-glutamyltransferase increased
Skin and subcutaneous disorders	Very common	Dry skin
		Pruritus
		Rash
		Dermatitis acneiform
	Common	Erythema
		Actinic keratosis
		Night sweats
		Hyperkeratosis
		Alopecia
		Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
		Skin lesion
		Hyperhidrosis
		Panniculitis
		Skin Fissures
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia
		Myalgia
		Pain in extremity
	Common	Muscle spasms[a]
		Blood creatine phosphokinase increased
Renal and urinary disorders	Uncommon	Renal failure[a]
		Nephritis
General disorders and administration site conditions	Very Common	Fatigue
		Chills
		Asthenia
		Oedema peripheral
		Pyrexia
	Common	Mucosal inflammation Influenza-like illness Face oedema

[a] The safety profile from MEK116513 is generally similar to that of MEK115306 with the following exceptions: 1) the following adverse reactions have a higher frequency category as compared to MEK115306: Muscle spasm (Very common); Renal failure and Lymhoedema (Common); Acute renal failure (Uncommon); 2) the following adverse reactions have occurred in MEK116513 but not in MEK115306: cardiac failure, left ventricular dysfunction, interstitial lung disease, rhabdomyolysis (Uncommon).

[b] cu SCC: SCC of the skin, SCC in situ (Bowen's disease) and keratoacanthoma

[c] Papilloma, skin papilloma

[d] Bleeding from various sites, including intracranial bleeding and fatal bleeding

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 Annex V.

Description of selected adverse reactions

New Malignancies
New malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when trametinib is used in combination with dabrafenib. Please refer to the dabrafenib SmPC.

Haemorrhage
Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages have occurred in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. The majority of bleeding events were mild. Fatal intracranial haemorrhages have occurred for trametinib in combination with dabrafenib in 1 % (3/209) of patients in study MEK115306 and in <1 % (3/350) of patients in study MEK116513. The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy. If haemorrhage occurs, treat as clinically indicated (see section 4.4).

LVEF Reduction/Left Ventricular Dysfunction
Trametinib has been reported to decrease LVEF when used as monotherapy or in combination with dabrafenib. In clinical trials, the median time to first occurrence of left ventricular dysfunction, cardiac failure and LVEF decrease was between 2 to 5 months. In 2 phase III clinical trials decreased LVEF has been reported in 6 to 8 % of patients treated with trametinib in combination with dabrafenib.with most cases being asymptomatic and reversible. Patients with LVEF lower than the institutional lower limit of normal were not included in clinical trials with trametinib. Trametinib should be used with caution in patients with conditions that could impair left ventricular function (see sections 4.2 and 4.4).

Pyrexia
Pyrexia has been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib; however, the incidence and severity of pyrexia are increased with the combination therapy. Please refer to sections 4.4 and 4.8 of the dabrafenib SmPC.

Hepatic Events
Hepatic adverse events have been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. Of the hepatic AEs, increased ALT and AST were the most common events and the majority were either Grade 1 or 2. For trametinib monotherapy, more than 90 % of these liver events occurred within the first 6 months of treatment. Liver events were detected in clinical trials with monitoring every four weeks. It is recommended that patients receiving treatment with trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib have liver function monitored every four weeks for 6 months. Liver monitoring may be continued thereafter as clinically indicated (see section 4.4).

Hypertension
Elevations in blood pressure have been reported in association with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib, in patients with or without pre-existing hypertension. Blood pressure should be measured at baseline and monitored during treatment, with control of hypertension by standard therapy as appropriate (see section 4.4).

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis
Patients treated with trametinib or combination with dabrafenib may develop ILD or pneumonitis. Trametinib should be withheld in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. For patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis trametinib should be permanently discontinued (see sections 4.2 and 4.4).

Visual Impairment
Disorders associated with visual disturbances, including RPED and RVO, have been observed with trametinib. Symptoms such as blurred vision, decreased acuity, and other visual disturbances have been reported in the clinical trials with trametinib (see sections 4.2 and 4.4).

Rash
Rash has been observed in about 60 % of patients when given as monotherapy and in about 25% of patients in trametinib and dabrafenib combination studies MEK115306 and MEK116513. The majority of these cases were Grade 1 or 2 and did not require any dose interruptions or dose reductions (see sections 4.2 and 4.4).

Rhabdomyolysis
Rhabdomyolysis has been reported in patients taking trametinib alone or in combination with dabrafenib. Signs or symptoms of rhabdomyolysis should warrant an appropriate clinical evaluation and treatment as indicated (see section 4.4).

Pancreatitis
Pancreatitis has been reported with dabrafenib in combination with trametinib. Please see the dabrafenib SmPC.

Renal failure
Renal failure has been reported with dabrafenib in combination with trametinib. Please see the dabrafenib SmPC.

Special populations

Elderly population
In the phase III study with trametinib in patients with unresectable or metastatic melanoma (n = 211), 49 patients (23 %) were ≥ 65 years of age, and 9 patients (4 %) were ≥ 75 years of age. The proportion of subjects experiencing adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) was similar in the subjects aged < 65 years and those aged ≥ 65 years. Patients ≥ 65 years were more likely to experience AEs leading to permanent discontinuation of medicinal product, dose reduction and dose interruption than those < 65 years.

In the phase III studies MEK115306 (n = 209) and MEK116513 (n = 350) with trametinib in combination with dabrafenib in patients with unresectable or metastatic melanoma, 56 patients (27 %) and 77 patients (22 %) respectively were ≥ 65 years of age 11 patients (5 %) and 21 patients (6 %) respectively were ≥ 75 years of age. The proportion of patients experiencing AEs was similar in those aged < 65 years and those aged ≥ 65 years in both studies. Patients ≥ 65 years were more likely to experience SAEs and AEs leading to permanent discontinuation of medicinal product, dose reduction and dose interruption than those < 65 years.

Renal impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Trametinib should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). Trametinib should be used with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4)

4.9 Overdose

In clinical trials with trametinib monotherapy one case of accidental overdose was reported; a single dose of 4 mg. No AEs were reported following this event of trametinib overdose. In clinical trials with the combination of trametinib and dabrafenib 11 patients reported trametinib overdose (4 mg); no SAEs were reported. There is no specific treatment for overdose. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE25

Mechanism of action

Trametinib is a reversible, highly selective, allosteric inhibitor of mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2 activation and kinase activity. MEK proteins are components of the extracellular signal-related kinase (ERK) pathway. In melanoma and other cancers, this pathway is often activated by mutated forms of BRAF which activates MEK. Trametinib inhibits activation of MEK by BRAF and inhibits MEK kinase activity. Trametinib inhibits growth of BRAF V600 mutant melanoma cell lines and demonstrates anti-tumour effects in BRAF V600 mutant melanoma animal models.

Combination with dabrafenib

Dabrafenib is an inhibitor of RAF kinases. Oncogenic mutations in BRAF lead to constitutive activation of the RAS/RAF/MEK/ERK pathway. Thus, trametinib and dabrafenib inhibit two kinases in this pathway, MEK and RAF, and therefore the combination provides concomitant inhibition of the pathway. The combination of trametinib with dabrafenib has shown anti-tumour activity in BRAF V600 mutation positive melanoma cell lines *in vitro* and delays the emergence of resistance *in vivo* in BRAF V600 mutation positive melanoma xenografts.

Determination of BRAF mutation status

Before taking trametinib or the combination with dabrafenib, patients must have BRAF V600 mutation-positive tumour status confirmed by a validated test.

In clinical trials, central testing for BRAF V600 mutation using a BRAF mutation assay was conducted on the most recent tumour sample available. Primary tumour or tumour from a metastatic site was tested with a validated polymerase chain reaction (PCR) assay developed by Response Genetics Inc. The assay was specifically designed to differentiate between the V600E and V600K mutations. Only patients with BRAF V600E or V600K mutation positive tumors were eligible for study participation.

Subsequently, all patient samples were re-tested using the CE marked bioMerieux (bMx) THxID BRAF validated assay. The bMx THxID BRAF assay is an allele-specific PCR performed on DNA extracted from FFPE tumour tissue. The assay was designed to detect the BRAF V600E and V600K mutations with high sensitivity (down to 5 % V600E and V600K sequence in a background of wild-type sequence using DNA extracted from FFPE tissue). Non-clinical and clinical studies with retrospective bi-directional Sanger sequencing analyses have shown that the test also detects the less common BRAF V600D mutation and V600E/K601E mutation with lower sensitivity. Of the specimens from the non-clinical and clinical studies (n = 876) that were mutation positive by the THxID BRAF assay and subsequently were sequenced using the reference method, the specificity of the assay was 94 %.

Pharmacodynamic effects

Trametinib suppressed levels of phosphorylated ERK in BRAF mutant melanoma tumour cell lines and melanoma xenografts models.

In patients with BRAF and NRAS mutation positive melanoma, administration of trametinib resulted in dose-dependent changes in tumour biomarkers including inhibition of phosphorylated ERK, inhibition of Ki67 (a marker of cell proliferation), and increases in p27 (a marker of apoptosis). The mean trametinib concentrations observed following repeat dose administration of 2 mg QD exceeds the preclinical target concentration over the 24-hr dosing interval, thereby providing sustained inhibition of the MEK pathway.

Clinical efficacy and safety

In the clinical studies only patients with cutaneous melanoma were studied. Efficacy in patients with ocular or mucosal melanoma has not been assessed.

Trametinib in combination with dabrafenib

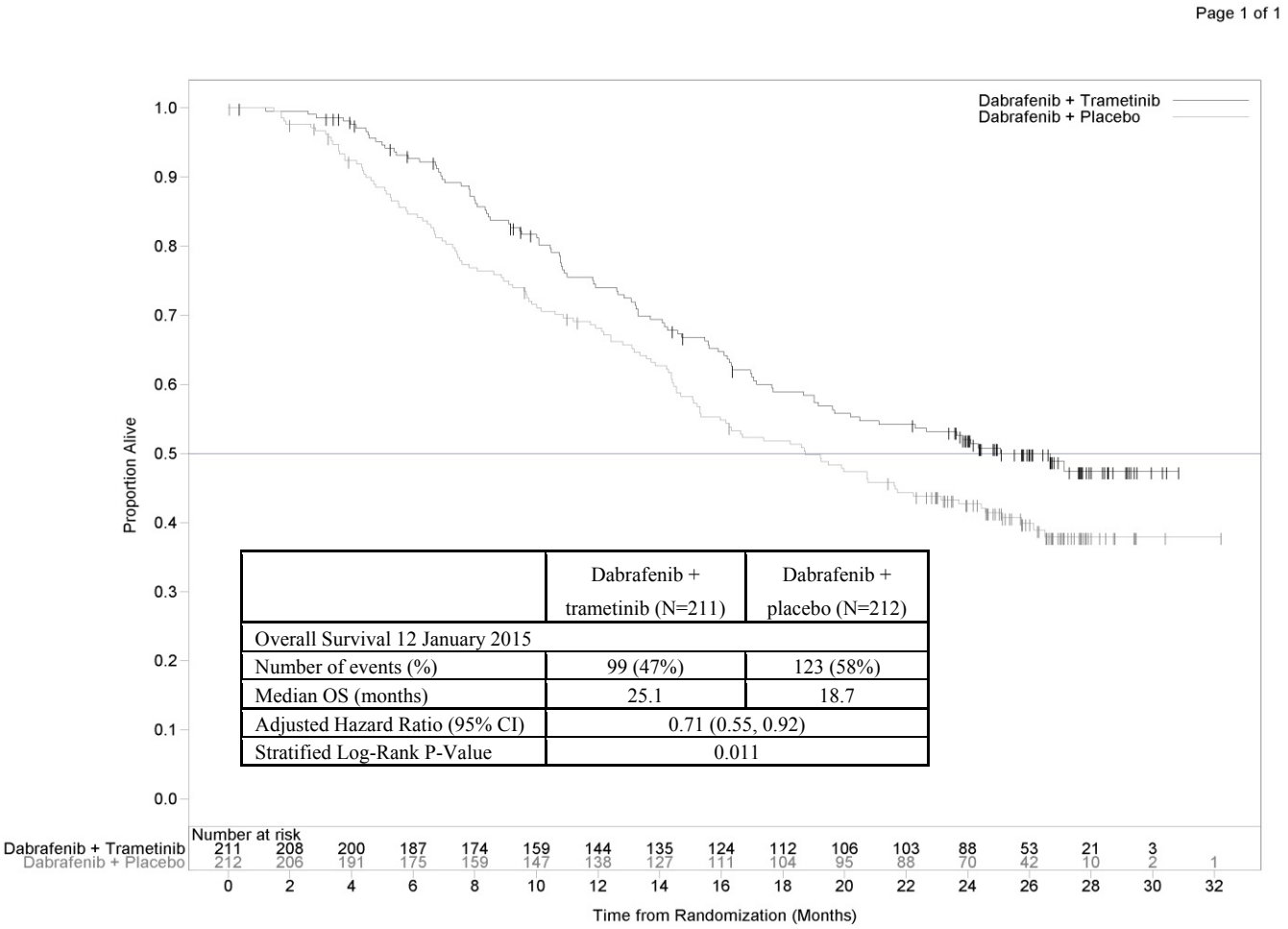
Treatment naïve patients
The safety and efficacy of the recommended dose of trametinib (2 mg QD) in combination with dabrafenib (150 mg BID) for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation was studied in two Phase III studies and one supportive Phase I/II study.

MEK115306 (COMBI-d)
MEK115306 was a Phase III, randomised, double-blinded study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and placebo in first-line therapy for subjects with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. The primary endpoint of the study was progression free survival (PFS), with a key secondary endpoint of overall survival (OS). Subjects were stratified by lactate dehydrogenase (LDH) level (> the upper limit of normal (ULN) versus ≤ ULN) and BRAF mutation (V600E versus V600K).

A total of 423 subjects were randomised 1:1 to either combination (N = 211) or dabrafenib (N = 212). Most subjects were White (> 99 %) and Male (53 %), with a median age of 56 years (28 % were ≥ 65 years). The majority of subjects had Stage IVM1c disease (67 %). Most subjects had LDH ≤ULN (65 %), ECOG performance status of 0 (72 %), and visceral disease (73 %) at Baseline. The majority of subjects had a BRAF V600E mutation (85 %). Subjects with brain metastases were not included in the trial.

The final OS (12 January 2015) demonstrated a statistically significant improvement in OS for the combination compared with dabrafenib monotherapy (Figure 1). The 1-year (74 %) and 2-year (51 %) OS estimates for the combination arm were greater than those for dabrafenib monotherapy (68 % and 42 % respectively).

Figure 1: Kaplan-Meier Overall Survival Curves for Study MEK115306 (ITT Population)



	Dabrafenib + trametinib (N=211)	Dabrafenib + placebo (N=212)
Overall Survival 12 January 2015		
Number of events (%)	99 (47%)	123 (58%)
Median OS (months)	25.1	18.7
Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)	
Stratified Log-Rank P-Value	0.011	

Statistically significant improvements were observed for the primary endpoint of PFS and secondary endpoint of ORR. A longer Duration of Response is also observed (Table 6).

Table 6: Efficacy results for Study MEK115306 (COMBI-d)

Endpoint	**Dabrafenib + Trametinib (N=211)**	**Dabrafenib + Placebo (N=212)**	**Dabrafenib + Trametinib (N=211)**	**Dabrafenib + Placebo (N=212)**
Data cut-off date	**26 August 2013**		**12 January 2015**	
PFS[a]				
Progressive disease or death, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Median PFS (months) (95 % CI)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)
Hazard Ratio (95 % CI)	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)	
P value	0.035		<0.001	
ORR[b] (95 % CI)	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8,74.8)	53 (46.3, 60.2)
ORR difference (95 % CI)	15[e] (5.9, 24.5)		15[e] (6.0, 24.5)	
P value	0.0015		0.0014	
DoR[c] **(months)** Median (95 % CI)	9.2[d] (7.4, NR)	10.2[d] (7.5, NR)	12.9 (9.4,19.5)	10.6 (9.1, 13.8)

a – Progression Free Survival (Investigator assessed)

b – Overall Response Rate = Complete Response + Partial Response

c – Duration of Response

d - At the time of the reporting the majority (≥ 59 %) of investigator-assessed responses were still ongoing

e – ORR difference calculated based on the ORR result not rounded

NR = Not reached

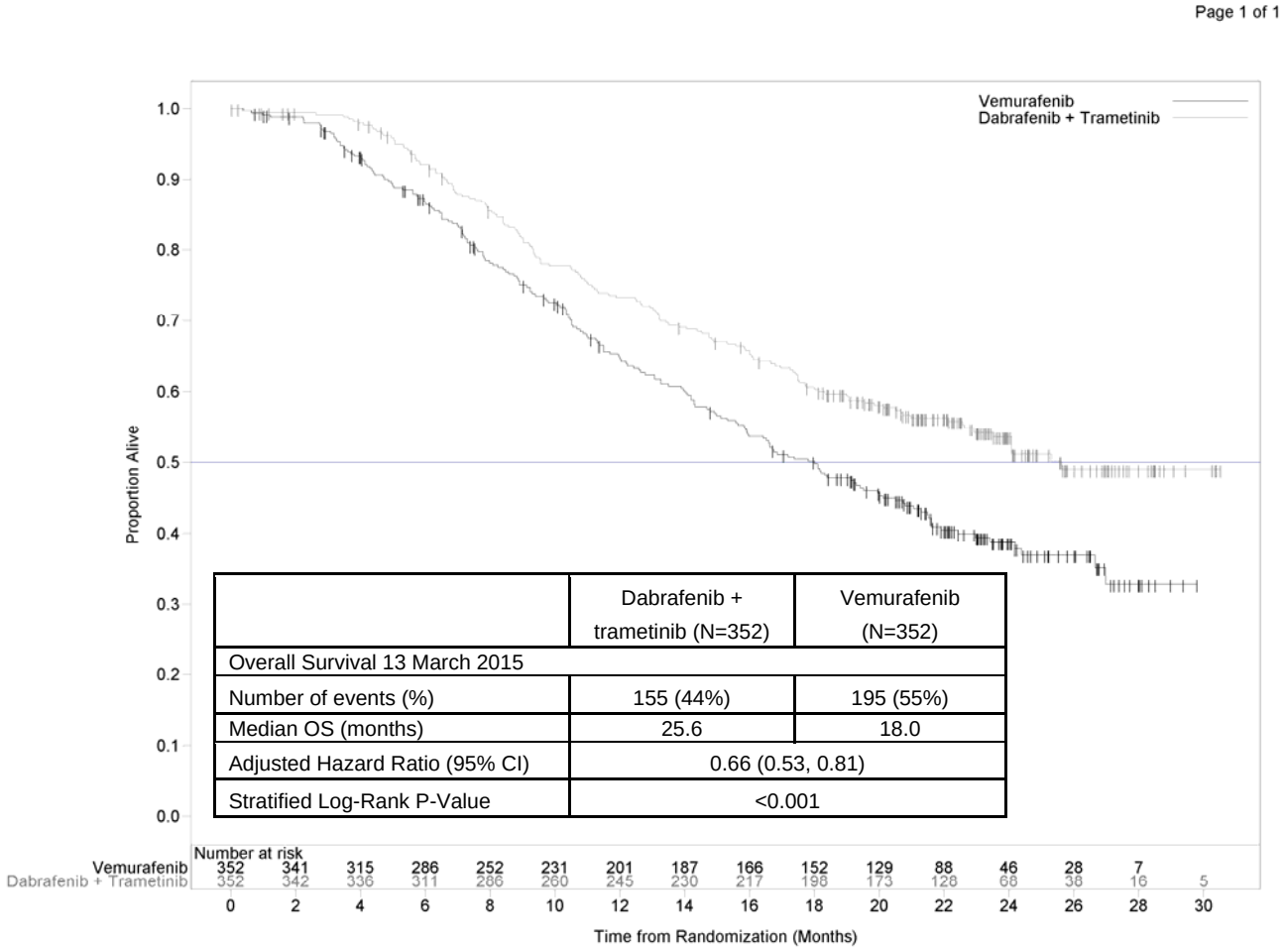
MEK116513 (COMBI-v)

Study MEK116513 was a 2-arm, randomised, open-label, Phase III study comparing dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy in BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma. The primary endpoint of the study was overall survival with a key secondary endpoint of PFS. Subjects were stratified by lactate dehydrogenase (LDH) level (> the upper limit of normal (ULN) versus ≤ ULN) and BRAF mutation (V600E versus V600K).

A total of 704 subjects were randomised 1:1 to either combination or vemurafenib. Most subjects were White (> 96 %) and Male (55 %), with a median age of 55 years (24 % were ≥ 65 years). The majority of subjects had Stage IV M1c disease (61 % overall). Most subjects had LDH ≤ULN (67 %), ECOG performance status of 0 (70 %), and visceral disease (78 %) at Baseline. Overall, 54 % of subjects had < 3 disease sites at Baseline. The majority of subjects had BRAF V600E mutation-positive melanoma (89 %). Subjects with brain metastases were not included in the trial.

The updated OS analysis (13 March 2015) demonstrated a statistically significant improvement in OS for the combination compared with vemurafenib monotherapy (Figure 2). The 12-month OS estimate was 72 % for combination therapy and 65 % for vemurafenib.

Figure 2: Kaplan-Meier curves Updated OS analysis for Study MEK116513



	Dabrafenib + trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
Overall Survival 13 March 2015		
Number of events (%)	155 (44%)	195 (55%)
Median OS (months)	25.6	18.0
Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	0.66 (0.53, 0.81)	
Stratified Log-Rank P-Value	<0.001	

Statistically significant improvements are observed for the secondary endpoints of PFS and ORR. A longer Duration of Response is also observed (Table 7).

Table 7: Efficacy results for Study MEK116513 (COMBI-v)

Endpoint	**Dabrafenib + Trametinib (N=352)**	**Vemurafenib (N=352)**
PFS		
Progressive disease or death, n (%)	166 (47)	217 (62)
Median PFS (months) (95 % CI)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
Hazard Ratio (95 % CI)	0.56 (0.46, 0.69)	
P value	<0.001	
ORR[b] (95 % CI)	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)
ORR difference (95 % CI)	13 (5.7, 20.2)	
P value	0.0005	
DoR (months) Median (95 % CI)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

Prior BRAF inhibitor therapy

There are limited data in patients taking the combination of trametinib with dabrafenib who have progressed on a prior BRAF inhibitor.

Part B of study BRF113220 included a cohort of 26 patients that had progressed on a BRAF inhibitor. The trametinib 2 mg QD and dabrafenib 150 mg BID combination demonstrated limited clinical activity in patients who had progressed on a BRAF inhibitor (See section 4.4). The Investigator-assessed confirmed response rate was 15 % (95 % CI: 4.4, 34.9) and the median PFS was 3.6 months (95 % CI: 1.9, 5.2). Similar results were seen in the 45 patients who crossed over from dabrafenib monotherapy to the trametinib 2 mg QD and dabrafenib 150 mg BID combination in Part C of this study. In these patients a 13 % (95 % CI: 5.0, 27.0) confirmed response rate was observed with a median PFS of 3.6 months (95 % CI: 2, 4).

Trametinib monotherapy

Treatment naïve patients

The efficacy and safety of trametinib in patients with BRAF mutant melanoma (V600E and V600K) were evaluated in a randomised open label Phase III study (MEK114267). Measurement of patients BRAF V600 mutation status was required.

Patients (N = 322) who were treatment naïve or may have received one prior chemotherapy treatment in the metastatic setting [Intent to Treat (ITT) population] were randomised 2:1 to receive trametinib 2 mg QD or chemotherapy (dacarbazine 1000 mg/m^2 every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m^2 every 3 weeks). Treatment for all patients continued until disease progression, death or withdrawal.

The primary endpoint of the study was to evaluate the efficacy of trametinib compared to chemotherapy with respect to progression-free survival (PFS) in patients with advanced/metastatic BRAF V600E mutation-positive melanoma without a prior history of brain metastases (N = 273) which is considered the primary efficacy population. The secondary endpoints were progression-free survival in the ITT population and overall survival (OS), overall response rate (ORR), and duration of response in the primary efficacy

population and ITT population. Patients in the chemotherapy arm were allowed to cross-over to the trametinib arm after independent confirmation of progression. Of the patients with confirmed disease progression in the chemotherapy arm, a total of 51 (47 %) crossed over to receive trametinib.

Baseline characteristics were balanced between treatment groups in the primary efficacy population and the ITT population. In the ITT population, 54% of patients were male and all were Caucasian. The median age was 54 years (22 % were ≥ 65 years); all patients had an ECOG performance score of 0 or 1; and 3 % had history of brain metastases. Most patients (87 %) in the ITT population had BRAF V600E mutation and 12 % of patients had BRAF V600K. Most patients (66 %) received no prior chemotherapy for advanced or metastatic disease.

The efficacy results in the primary efficacy population were consistent with those in the ITT population; therefore, only the efficacy data for the ITT population are presented in Table 8. Kaplan-Meier curves of investigator assessed overall survival (post-hoc analysis 20 May 2013) is presented in Figure 3.

Table 8: Investigator assessed efficacy results (ITT population)

Endpoint	**Trametinib**	**Chemotherapy[a]**
Progression-Free Survival	**(N = 214)**	**(N = 108)**
Median PFS (months) (95 % CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
Hazard Ratio (95 % CI) *P* value	0.45 (0.33, 0.63) <0.0001	
Overall Response Rate (%)	22	8

ITT = Intent to Treat; PFS = Progression-free survival; CI = confidence interval.

[a] Chemotherapy included patients on dacarbazine (DTIC) 1000 mg/m^2 every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m^2 every 3 weeks.

The PFS result was consistent in the subgroup of patients with V600K mutation positive melanoma (HR = 0.50; [95 % CI: 0.18, 1.35], p=0.0788).

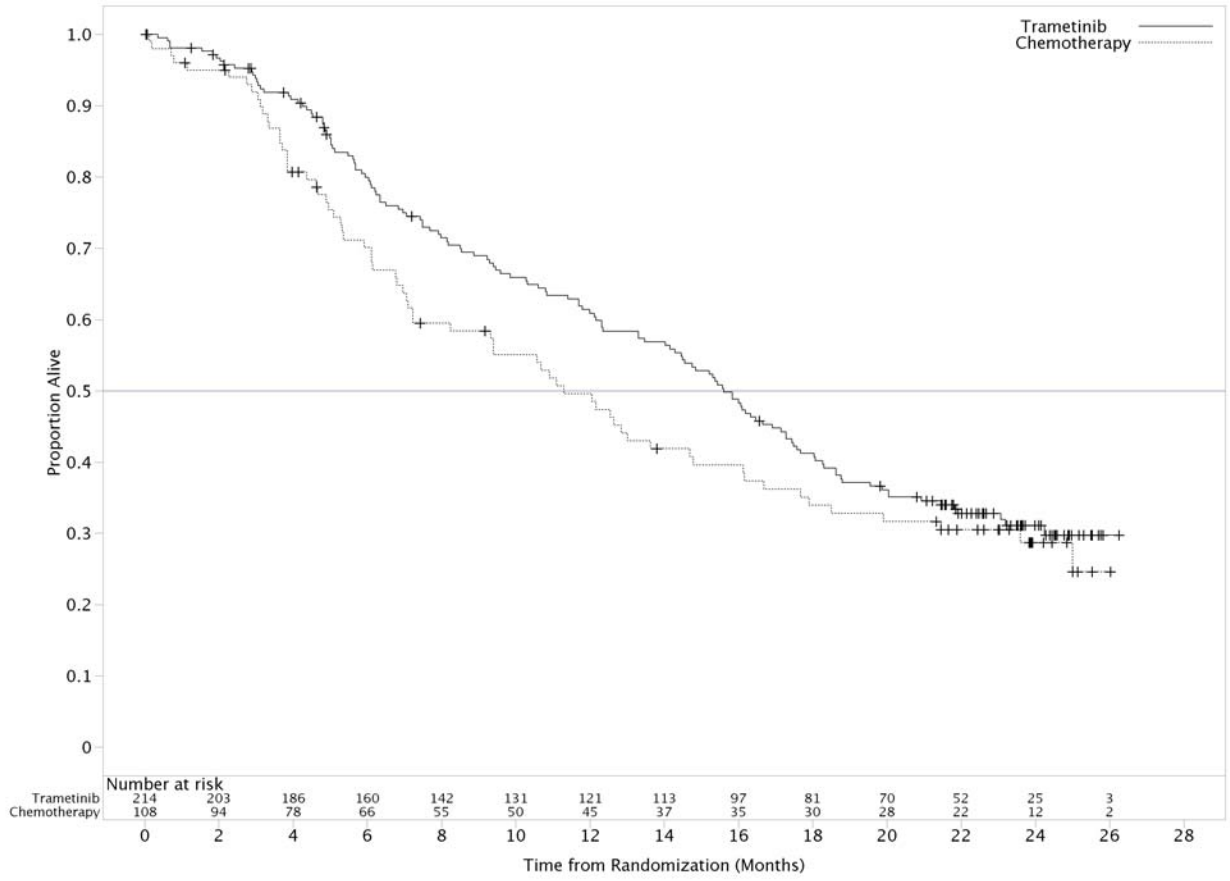
An additional overall survival analysis was undertaken based upon the 20 May 2013 data cut, see Table 9. For October 2011, 47 % of subjects had crossed over, while for May 2013, 65 % of subjects had crossed over.

Table 9: Survival data from the primary and post-hoc analyses

Cut-off dates	**Treatment**	**Number of deaths (%)**	**Median months OS (95% CI)**	**Hazard ratio (95 % CI)**	**Percent survival at 12 months (95 % CI)**
October 26, 2011	Chemotherapy (n=108)	29 (27)	NR	0.54 (0.32, 0.92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
May 20, 2013	Chemotherapy (n=108)	67 (62)	11.3 (7.2, 14.8)	0.78 (0.57, 1.06)	50 (39,59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15.6 (14.0, 17.4)		61(54, 67)

NR=not reached

Figure 3: Kaplan-Meier curves of overall survival (OS –ad hoc analysis 20 May 2013)



Prior BRAF inhibitor therapy
In a single arm Phase II study, designed to evaluate the objective response rate, safety, and pharmacokinetics following dosing of trametinib at 2.0 mg QD in patients with BRAF V600E, V600K, or V600D mutation-positive metastatic melanoma (MEK113583), two separate cohorts were enrolled: Cohort A: patients with prior treatment with a BRAF inhibitor either with or without other prior therapy, Cohort B: patients with at least 1 prior chemotherapy or immunotherapy, without prior treatment with a BRAF inhibitor.

In Cohort A of this study, trametinib did not demonstrate clinical activity in patients who had progressed on a prior BRAF inhibitor therapy.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with trametinib in all subsets of the paediatric population in melanoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Trametinib is absorbed orally with median time to achieve peak concentrations of 1.5 hours post-dose. The mean absolute bioavailability of a single 2 mg tablet dose is 72 % relative to an intravenous (IV) microdose. The increase in exposure (C_{max} and AUC) was dose-proportional following repeat dosing. Following administration of 2 mg daily, steady state geometric mean C_{max}, $AUC_{(0-\tau)}$ and predose concentration were 22.2 ng/ml, 370 ng*hr/mL and 12.1 ng/ml, respectively with a low peak:trough ratio (1.8). Inter-subject variability at steady state was low (< 28 %).

Trametinib accumulates with repeat daily dosing with a mean accumulation ratio of 6.0 at 2 mg QD dose. Steady-state was achieved by Day 15.

Administration of a single dose of trametinib with a high-fat, high-calorie meal resulted in a 70 % and 10 % decrease in C_{max} and AUC, respectively compared to fasted conditions (see sections 4.2 and 4.5).

Distribution

Binding of trametinib to human plasma proteins is 97.4 %. Trametinib has a volume of distribution of approximately 1200 L determined following administration of a 5 μg intravenous microdose.

Biotransformation

In vitro studies demonstrated that trametinib is metabolised predominantly via deacetylation alone or with mono-oxygenation or in combination with glucuronidation biotransformation pathways. CYP3A4 oxidation is considered a minor pathway of metabolism. The deacetylation is mediated by hydrolytic enzymes, such as carboxyl-esterases or amidases. However, the enymes(s) involved in the metabolism of trametinib is yet unknown.

Following single and repeated doses of trametinib, trametinib as parent is the main circulating component in plasma.

Elimination

Mean terminal half-life is 127 hours (5.3 days) after single dose administration. Trametinib plasma IV clearance is 3.21 L/hr.

Total dose recovery is low after a 10-day collection period (< 50 %) following administration of a single oral dose of radiolabeled trametinib as a solution, due to the long elimination half-life. Faecal excretion is the major route of elimination after [14C]-trametinib oral dose, accounting for > 80 % of excreted radioactivity recovered while urinary excretion accounted for < 19 % of excreted radioactivity recovered. Less than 0.1 % of the excreted dose was recovered as parent in urine.

Special Patient Populations

Hepatic Impairment
A population pharmacokinetic analysis indicates that mildly elevated bilirubin and/or AST levels (based on National Cancer Institute [NCI] classification) do not significantly affect trametinib oral clearance. No data are available in patients with moderate or severe hepatic impairment. As metabolism and biliary excretion are the primary routes of elimination of trametinib, administration of trametinib should be undertaken with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.2).

Renal Impairment
Renal impairment is unlikely to have a clinically relevant effect on trametinib pharmacokinetics given the low renal excretion of trametinib. The pharmacokinetics of trametinib was characterised in 223 patients enrolled in clinical trials with trametinib who had mild renal impairment and 35 patients with moderate renal impairment using a population pharmacokinetic analysis. Mild and moderate renal impairment had no effect on trametinib exposure (< 6 % for either group). No data are available in patients with severe renal impairment (see section 4.2).

Elderly
Based on the population pharmacokinetics analysis (range 19 to 92 years), age had no relevant clinical effect on trametinib pharmacokinetics. Safety data in patients ≥ 75 years is limited (see section 4.8).

Race
There are insufficient data to evaluate the potential effect of race on trametinib pharmacokinetics as clinical experience is limited to Whites.

Paediatric population
No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of trametinib in paediatric patients.

Gender / Weight
Based on a population pharmacokinetic analysis, gender and body weight were found to influence trametinib oral clearance. Although smaller female subjects are predicted to have higher exposure than heavier male subjects, these differences are unlikely to be clinically relevant and no dosage adjustment is warranted.

Medicinal product interactions
Effects of Trametinib on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: *In vitro* and *in vivo* data suggest that trametinib is unlikely to affect the pharmacokinetics of other medicinal products. Based on in vitro studies, trametinib is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 and CYP3A4. Trametinib was found to be an in vitro inhibitor of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19, an inducer of CYP3A4 and an inhibitor of the transporters OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP. However, based on the low clinical trametinib systemic exposure (0.04 μM) relative to the *in vitro* inhibition or induction values (> 0.34 μM), trametinib is not considered to be a *in vivo* inhibitor of these enzymes/transporters although transient inhibition of BCRP substrates in the gut may occur.

Effects of Other Drugs on Trametinib: *In vivo* and *in vitro* data suggest that the PK of trametinib is unlikely to be affected by other medicinal products. Trametinib is not a substrate of CYP enzymes or of the efflux transporters P-gp nor BCRP. Trametinib is deacetylated via hydrolytic enzymes which are not generally associated with drug interaction risk.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity studies with trametinib have not been conducted. Trametinib was not genotoxic in studies evaluating reverse mutations in bacteria, chromosomal aberrations in mammalian cells and micronuclei in the bone marrow of rats.

Trametinib may impair female fertility in humans. as in repeat-dose studies, increases in cystic follicles and decreases in corpora lutea were observed in female rats at exposures below the human clinical exposure based on AUC. However, in rat and dog toxicity studies up to 13 weeks in duration, there were no treatment effects observed in male reproductive tissues.

In reproductive toxicity studies in rats and rabbits, trametinib induced maternal and developmental toxicity. In rats decreased foetal weights) and increased post-implantation loss were seen at exposures below or slightly above the clinical exposures based on AUC. In pregnant rabbits, decreased foetal body weight, increased abortions, increased incidence of incomplete ossification and skeletal malformations were seen at sub-clinical exposures based on AUC).

In repeat-dose studies the effects seen after trametinib exposure are found mainly in the skin, gastrointestinal tract, haematological system, bone and liver. Most of the findings are reversible after drug-free recovery. In rats, hepatocellular necrosis and transaminase elevations were seen after 8 weeks at ≥ 0.062 mg/kg/day (approximately 0.8 times human clinical exposure based on AUC).
In mice, lower heart rate, heart weight and left ventricular function were observed without cardiac histopathology after 3 weeks at ≥ 0.25 mg/kg/day trametinib (approximately 3 times human clinical exposure based on AUC) for up to 3 weeks. In rats, mineralisation of multiple organs was associated with increased serum phosphorus and was closely associated with necrosis in heart, liver, kidney and haemorrhage in the lung at exposures comparable to the human clinical exposure. In rats, hypertrophy of the physis and increased bone turnover were observed, but the physeal hypertrophy is not expected to be clinically relevant for adult humans. In rats and dogs given trametinib at or below clinical exposures, bone marrow necrosis,

lymphoid atrophy in thymus and GALT and lymphoid necrosis in lymph nodes, spleen and thymus were observed, which have the potential to impair immune function.

Trametinib was phototoxic in an *in vitro* mouse fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay at significantly higher concentrations than clinical exposures (IC_{50} at 2.92 μg/ml, ≥ 130 times the clinical exposure based on C_{max}), indicating that there is low risk for phototoxicity to patients taking trametinib.

Combination with dabrafenib

In a study in dogs in which trametinib and dabrafenib were given in combination for 4 weeks, signs of gastro-intestinal toxicity and decreased lymphoid cellularity of the thymus were observed at lower exposures than in dogs given trametinib alone. Otherwise, similar toxicities were observed as in comparable monotherapy studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)
Sodium laurilsulfate
Colloidal silicon dioxide(E551)

Tablet film-coat
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Unopened bottle: 18 months
Opened bottle: 30 days

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
Store in the original package in order to protect from light and moisture.
Keep the bottle tightly closed.

Once opened, the bottle may be stored for 30 days at not more than 30°C.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant polypropylene closure. The bottle contains a desiccant.

Pack sizes: One bottle contains either 7 or 30 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/931/03
EU/1/14/931/04

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

30 June 2014

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.

▼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

Mekinist 2.0 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 2.0 mg of trametinib

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Pink, round, biconvex, film-coated tablets, approximately 7.5 mm, with 'GS' debossed on one face and 'HMJ' on the opposing face.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (see sections 4.4 and 5.1).

Trametinib monotherapy has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with trametinib should only be initiated and supervised by a physician experienced in the administration of anti-cancer medicinal products.

Before taking trametinib, patients must have confirmation of BRAF V600 mutation using a validated test.

Posology

The recommended dose of trametinib, either used as monotherapy or in combination with dabrafenib, is 2 mg once daily (QD). The recommended dose of dabrafenib, when used in combination with trametinib, is 150 mg twice daily (BID).

Missed doses

If a dose of trametinib is missed, only take the dose if it is more than 12 hours until the next scheduled dose.

If a dose of dabrafenib is missed, when trametinib is given in combination with dabrafenib, only take the dose of dabrafenib if it is more than 6 hours until the next scheduled dose.

Duration of treatment

It is recommended that patients continue treatment with trametinib until patients no longer derive benefit or the development of unacceptable toxicity.

Treatment adjustments

The management of adverse reactions may require dose reduction, treatment interruption or treatment discontinuation (see Table 1 and Table 2).

Dose modifications are not recommended for adverse reactions of cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC) or new primary melanoma (see dabrafenib SmPC for further details).

Table 1: Dose level reductions

Dose level	Trametinib dose Used as monotherapy or in combination with dabrafenib	Dabrafenib dose* Only when used in combination with trametinib
Starting dose	2 mg QD	150 mg BID
1st dose reduction	1.5 mg QD	100 mg BID
2nd dose reduction	1 mg QD	75 mg BID
3rd dose reduction (combination only)	1 mg QD	50 mg BID
Dose adjustment for trametinib below 1 mg QD is not recommended, whether used as monotherapy or in combination with dabrafenib. Dose adjustment for dabrafenib below 50 mg BID is not recommended when used in combination with trametinib.		

*Please refer to the dabrafenib SmPC, Posology and method of administration, for dosing instructions for treatment with dabrafenib monotherapy

Table 2: Dose modification schedule

Grade (CTC-AE)*	**Recommended trametinib dose modification** Used as monotherapy or in combination with dabrafenib
Grade 1 or Grade 2 (Tolerable)	Continue treatment and monitor as clinically indicated.
Grade 2 (Intolerable) or Grade 3	Interrupt therapy until toxicity is grade 0-1and reduce by one dose level when resuming therapy.
Grade 4	Discontinue permanently, or interrupt therapy until Grade 0 to 1 and reduce by one dose level when resuming therapy.

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

When an individual's adverse reactions are under effective management, dose re-escalation following the same dosing steps as de-escalation may be considered. The trametinib dose should not exceed 2 mg QD.

If treatment related toxicities occur when trametinib is used in combination with dabrafenib then both treatments should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Exceptions, where dose modifications are necessary for only one of the two treatments are detailed below for pyrexia, uveitis, RAS

mutation positive non cutaneous malignancies and QT prolongation (primarily related to dabrafenib), left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction, retinal vein occlusion (RVO), retinal pigment epithelial detachment (RPED) and interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis (primarily related to trametinib).

Dose modification exceptions (where only one of the two therapies is dose reduced) for selected adverse reactions

Pyrexia

When trametinib is used in combination with dabrafenib and the patient's temperature is ≥ 38.5^{o}C please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.2) for dose modifications for dabrafenib. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Uveitis

No dose modifications are required for uveitis as long as effective local therapies can control ocular inflammation. If uveitis does not respond to local ocular therapy, dabrafenib should be withheld until resolution of ocular inflammation and then dabrafenib should be re-started reduced by one dose level. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib (see section 4.4).

RAS mutation positive non-cutaneous malignancies

Consider the benefits and risks before continuing treatment with dabrafenib in patients with a non-cutaneous malignancy that has a RAS mutation. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

QT prolongation

If during treatment the QTc exceeds 500 msec, please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.2) for dose modifications for dabrafenib. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction/Left ventricular dysfunction

Trametinib should be interrupted in patients who have an asymptomatic, absolute decrease of > 10 % in LVEF compared to baseline and the ejection fraction is below the institution's lower limit of normal (LLN) (see section 4.4). No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib. If the LVEF recovers, treatment with trametinib may be restarted, but the dose should be reduced by one dose level with careful monitoring (see section 4.4).

With Grade 3 or 4 left ventricular cardiac dysfunction or if LVEF does not recover trametinib should be permanently discontinued (see section 4.4).

Retinal vein occlusion (RVO) and Retinal pigment epithelial detachment (RPED)

If patients report new visual disturbances such as diminished central vision, blurry vision, or loss of vision at any time while on trametinib therapy, a prompt ophthalmological assessment is recommended. In patients who are diagnosed with RVO, treatment with trametinib, whether given as monotherapy or in combination with dabrafenib, should be permanently discontinued. No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib. If RPED is diagnosed follow the dose modification schedule in Table 3 below for trametinib (see section 4.4).

Table 3 Recommended dose modifications for trametinib for RPED

Grade 1 RPED	Continue treatment with retinal evaluation monthly until resolution. If RPED worsens follow instructions below and withhold trametinib for up to 3 weeks
Grade 2-3 RPED	Withhold trametinib for up to 3 weeks
Grade 2-3 RPED that improves to Grade 0-1 within 3 weeks	Resume trametinib at a lower dose (reduced by 0.5 mg) or discontinue trametinib in patients taking trametinib 1 mg daily
Grade 2-3 RPED that does not improve to at least Grade 1 within 3 weeks	Permanently discontinue trametinib

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

Withhold trametinib in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. Permanently discontinue trametinib for patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis. No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib for cases of ILD or pneumonitis.

Renal impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). There are no data with trametinib in patients with severe renal impairment; therefore, the potential need for starting dose adjustment cannot be determined. Trametinib should be used with caution in patients with severe renal impairment when administered as monotherapy or in combination with dabrafenib.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). There are no clinical data in patients with moderate or severe hepatic impairment; therefore, the potential need for starting dose adjustment cannot be determined. Trametinib should be used with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment when administered as monotherapy or in combination with dabrafenib.

Non-Caucasian patients

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

Elderly

No initial dose adjustment is required in patients > 65 years of age.
More frequent dose adjustments (see Table 1 and 2 above) may be required in patients > 65 years of age (see section 4.8).

Paediatric population

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

Method of administration
Trametinib should be taken orally with a full glass of water. Trametinib tablets should not be chewed or crushed. Trametinib should be taken without food, at least 1 hour before or 2 hours after a meal.

It is recommended that the dose of trametinib is taken at a similar time every day. When trametinib and dabrafenib are taken in combination, the once-daily dose of trametinib should be taken at the same time each day with either the morning dose or the evening dose of dabrafenib.

If a patient vomits after taking trametinib, the patient should not retake the dose and should take the next scheduled dose.

Please refer to dabrafenib SmPC for information on method of administration when given in combination with trametinib.

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

When trametinib is given in combination with dabrafenib, the SmPC of dabrafenib must be consulted prior to intiation of treatment. For additional information on warnings and precautions associated with dabrafenib treatment, please refer to the dabrafenib SmPC.

BRAF V600 testing

The safety and efficacy of trametinib have not been evaluated in patients whose melanoma tested negative for the BRAF V600 mutation.

Trametinib monotherapy compared to BRAF inhibitors

Trametinib monotherapy has not been compared with a BRAF inhibitor in a clinical study in patients with BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma. Based on cross-study comparisons, overall survival and progression free survival data appear to show similar effectiveness between trametinib and BRAF inhibitors; however, overall response rates were lower in patients treated with trametinib than those reported in patients treated with BRAF inhibitors.

Trametinib in combination with dabrafenib in patients who have progressed on a BRAF inhibitor

There are limited data in patients taking the combination of trametinib with dabrafenib who have progressed on a prior BRAF inhibitor. These data show that the efficacy of the combination will be lower in these patients (see section 5.1). Therefore other treatment options should be considered before treatment with the combination in this prior BRAF inhibitor treated population. The sequencing of treatments following progression on a BRAF inhibitor therapy has not been established.

Trametinib in combination with dabrafenib in patients with brain metastases

The safety and efficacy of the combination of trametinib and dabrafenib has not been evaluated in patients whose melanoma has metastasised to the brain.

New malignancies
New malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when trametinib is used in combination with dabrafenib.

Cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC)

Cases of cuSCC (including keratoacanthoma) have been reported in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib. Cases of cuSCC can be managed with excision and do not require treatment modification. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

New primary melanoma

New primary melanoma was reported in patients receiving trametinib in combination with dabrafenib. Cases of new primary melanoma can be managed with excision and do not require treatment modification. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

Non-cutaneous malignancy

Based on its mechanism of action, dabrafenib may increase the risk of non-cutaneous malignancies when RAS mutations are present. When trametinib is used in combination with dabrafenib please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4). No dose modification of trametinib is required for RAS mutation positive malignancies when taken in combination with dabrafenib.

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages, have occurred in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). The majority of bleeding events were mild. Fatal intracranial haemorrhages have occurred for trametinib in combination with dabrafenib in 1 % (3/209) of patients in study MEK115306 and in < 1 % (3/350) of patients in study MEK116513. In these clinical studies, the median time to onset of the first occurrence of haemorrhagic events was 94 days in both studies for the combination of trametinib and dabrafenib. The potential for these events in patients with unstable and/or symptomatic brain metastases or low platelets (< 75,000) is not established as patients with these conditions were excluded from clinical trials. The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy. If haemorrhage occurs, patients should be treated as clinically indicated.

LVEF reduction/Left ventricular dysfunction

Trametinib has been reported to decrease LVEF, when used as monotherapy or in combination with dabrafenib (see section 4.8). In clinical trials, the median time to onset of the first occurrence of left ventricular dysfunction, cardiac failure and LVEF decrease was between 2 and 5 months.

Trametinib should be used with caution in patients with impaired left ventricular function. Patients with left ventricular dysfunction, New York Heart Association Class II, III, or IV heart failure, acute coronary syndrome within the past 6 months, clinically significant uncontrolled arrhythmias, and uncontrolled hypertension were excluded from clinical trials; safety of use in this population is therefore unknown. LVEF should be evaluated in all patients prior to initiation of treatment with trametinib, one month after initiation of therapy, and then at approximately 3 monthly intervals while on treatment (see section 4.2 regarding dose modification).

Pyrexia

Fever has been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). The incidence and severity of pyrexia are increased with the combination therapy (see dabrafenib SmPC section 4.4). In patients receiving trametinib in combination with dabrafenib, pyrexia may be accompanied by severe rigors, dehydration, and hypotension which in some cases can lead to acute renal insufficiency.

When trametinib is used in combination with dabrafenib and the patient's temperature is ≥ 38.5^{o}C please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.2) for dose modifications for dabrafenib. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Hypertension

Elevations in blood pressure have been reported in association with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib in patients with or without pre-existing hypertension (see section 4.8). Blood pressure should be measured at baseline and monitored during treatment with trametinib, with control of hypertension by standard therapy as appropriate.

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

In a Phase 3 trial, 2.4 % (5/211) of patients treated with trametinib monotherapy developed ILD or pneumonitis; all five patients required hospitalisation. The median time to first presentation of ILD or pneumonitis was 160 days (range: 60 to 172 days). In studies MEK115306 and MEK116513 < 1 % (2/209) and 1% (4/350), respectively, of patients treated with trametinib in combination with dabrafenib developed pneumonitis or ILD (see section 4.8).

Trametinib should be withheld in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. Trametinib should be permanently discontinued for patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis (see section 4.2). If trametinib is being used in combination with dabrafenib then therapy with dabrafenib may be continued at the same dose.

Visual impairment

Disorders associated with visual disturbance, including RPED and RVO, may occur with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. Symptoms such as blurred vision, decreased acuity, and other visual phenomena have been reported in the clinical trials with trametinib (see section 4.8). In clincial trials uveitis and iridocyclitis have also been reported in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib.

Trametinib is not recommended in patients with a history of RVO. The safety of trametinib in subjects with predisposing factors for RVO, including uncontrolled glaucoma or ocular hypertension, uncontrolled hypertension, uncontrolled diabetes mellitus, or a history of hyperviscosity or hypercoagulability syndromes, has not been established.

If patients report new visual disturbances, such as diminished central vision, blurry vision or loss of vision at any time while on trametinib therapy, a prompt ophthalmological assessment is recommended. If RPED is diagnosed, follow the dose modification schedule in Table 3 (see section 4.2); if uveitis is diagnosed, please refer to dabrafenib SmPC section 4.4. In patients who are diagnosed with RVO, treatment with trametinib should be permanently discontinued. No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib following diagnosis of RVO or RPED. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib following diagnosis of uveitis.

Rash

Rash has been observed in about 60 % of patients in trametinib monotherapy studies and in about 25% of patients in trametinib and dabrafenib combination studies MEK115306 and MEK116513 (see section 4.8). The majority of these cases were Grade 1 or 2 and did not require any dose interruptions or dose reductions.

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis has been reported in patients taking trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib (see section 4.8). In some cases, patients were able to continue trametinib. In more severe cases hospitalisation, interruption or permanent discontinuation of trametinib or trametinib and dabrafenib combination was required. Signs or symptoms of rhabdomyolysis should warrant an appropriate clinical evaluation and treatment as indicated.

Renal failure

Renal failure has been identified in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib in clinical studies. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

Pancreatitis

Pancreatitis has been reported in patients treated with trametinib in combination with dabrafenib in clinical studies. Please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.4).

QT prolongation

If during treatment the QTc exceeds 500 msec, please refer to the dabrafenib SmPC section 4.4.

Hepatic Events

Hepatic adverse events have been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). It is recommended that patients receiving treatment with trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib have liver function monitored every four weeks for 6 months after treatment initiation with trametinib. Liver monitoring may be continued thereafter as clinically indicated.

Hepatic impairment

As metabolism and biliary excretion are the primary routes of elimination of trametinib, administration of trametinib should be undertaken with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Deep vein thrombosis (DVT)/Pulmonary embolism (PE)

Pulmonary embolism or deep vein thrombosis can occur when trametinib is used as monotherapy or in combination with dabrafenib. If patients develop symptoms of pulmonary embolism or deep vein thrombosis such as shortness of breath, chest pain, or arm or leg swelling, they should immediately seek medical care. Permanently discontinue trametinib and dabrafenib for life-threatening pulmonary embolism.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on trametinib

As trametinib is metabolised predominantly via deacetylation mediated by hydrolytic enzymes, its pharmacokinetics are unlikely to be affected by other agents through metabolic interactions (see section 5.2). Drug-drug interactions via these hydrolytic enzymes cannot be ruled out and could influence the exposure to trametinib.

Effect of trametinib on other medicinal products

Based on *in vitro* and *in vivo* data, trametinib is unlikely to significantly affect the pharmacokinetics of other medicinal products via interaction with CYP enzymes or transporters (see section 5.2). Trametinib may result in transient inhibition of BCRP substrates (e.g., pitavastatin) in the gut, which may be minimised with staggered dosing (2 hours apart) of these agents and trametinib.

Combination with dabrafenib

When trametinib is used in combination with dabrafenib see sections 4.4 and 4.5 of the dabrafenib SmPC for interactions.

Effect of food on trametinib

Patients should take trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib at least one hour prior to or two hours after a meal due to the effect of food on trametinib absorption (see section 4.2 and 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

Advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with trametinib and for 4 months after treatment.

It is currently unknown if hormonal contraceptives are affected by trametinib. To prevent pregnancy, female patients using hormonal contraception are advised to use an additional or alternative method during treatment and for 4 months following discontinuation of trametinib.

Use with dabrafenib may render hormonal contraceptives less effective and therefore an alternative method of contraception, such as barrier methods, should be used when trametinib is used in combination with dabrafenib. Refer to the dabrafenib SmPC for further information.

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies of trametinib in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Trametinib should not be administered to pregnant women or nursing mothers. If trametinib is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking trametinib, the patient should be informed of the potential hazard to the foetus.

Breast-feeding

It is not known whether trametinib is excreted in human milk. Because many medicinal products are excreted in human milk, a risk to the breast-feeding infant cannot be excluded. A decision should be made whether to discontinue breast-feeding or discontinue trametinib, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data in humans for trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib. In animals, no fertility studies have been performed, but adverse effects were seen on female reproductive organs (see section 5.3). Trametinib may impair fertility in humans.

Men taking trametinib in combination with dabrafenib
Effects on spermatogenesis have been observed in animals given dabrafenib. Male patients taking trametinib in combination with dabrafenib should be informed of the potential risk for impaired spermatogenesis, which may be irreversible. Refer to the dabrafenib SmPC for further information.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Trametinib has minor influence on the ability to drive or use machines. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile should be borne in mind when considering the patient's ability to perform tasks that require judgment, motor and cognitive skills. Patients should be made aware of potential for fatigue, dizziness or eye problems that might affect these activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of trametinib monotherapy has been evaluated in the integrated safety population of 329 patients with metastatic melanoma treated with trametinib 2 mg QD. Of these patients, 211 patients were treated with trametinib for BRAF V600 mutant melanoma in a randomised open label phase III study (see section 5.1). The most common adverse reactions (≥ 20 %) for trametinib include rash, diarrhoea, fatigue, oedema peripheral, nausea, and dermatitis acneiform.

The safety of trametinib in combination with dabrafenib has been evaluated in 2 Phase III studies, MEK115306 and MEK116513, where an analysis of the safety of trametinib in combination with dabrafenib has been conducted in 209 and 350 patients, respectively, with BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma receiving trametinib (2 mg QD) and dabrafenib (150 mg BID) combination therapy (see section 5.1 combination therapy). The most common adverse reactions (≥ 20 %) for trametinib and dabrafenib combination therapy include pyrexia, fatigue, nausea, headache, chills, diarrhoea, rash, arthralgia, hypertension, vomiting and cough.

Tabulated summary of adverse reactions
Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class.
The following convention has been utilised for the classification of frequency:

Very common	≥1/10
Common	≥1/100 to <1/10
Uncommon	≥1/1,000 to <1/100
Rare	≥1/10,000 to <1/1,000
Not known	(cannot be estimated from the available data)

Categories have been assigned based on absolute frequencies in the clinical trial data. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Trametinib monotherapy

Table 4: Adverse reactions occurring in patients treated with trametinib in the integrated safety population (n=329)

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse Reactions
Blood and lymphatic system disorders	Common	Anaemia
Immune system disorders	Common	Hypersensitivity[a]
Metabolism and nutrition disorders	Common	Dehydration
Eye disorders	Common	Vision blurred
		Periorbital oedema
		Visual impairment
	Uncommon	Chorioretinopathy
		Papilloedema
		Retinal detachment

		Retinal vein occlusion
Cardiac disorders	Common	Left ventricular dysfunction
		Ejection fraction decreased
	Uncommon	Cardiac failure
Vascular disorders	Very common	Hypertension
		Haemorrhage[b]
	Common	Lymphoedema
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough
		Dyspnoea
	Common	Pneumonitis
	Uncommon	Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea
		Nausea
		Vomiting
		Constipation
		Abdominal pain
		Dry mouth
	Common	Stomatitis
Skin and subcutaneous disorders	Very common	Rash
		Dermatitis acneiform
		Dry skin
		Pruritus
		Alopecia
	Common	Erythema
		Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
		Skin fissures
		Skin chapped
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Rhabdomyolysis
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
		Oedema peripheral
		Pyrexia
	Common	Face oedema
		Mucosal inflammation
		Asthenia
Infections and infestation	Common	Folliculitis
		Paronychia
		Cellulitis
		Rash pustular
Investigations	Very common	Aspartate aminotransferase increased
	Common	Alanine aminotransferase increased
		Blood alkaline phosphatase increased
		Blood creatine phosphokinase increased

[a] May present with symptoms such as fever, rash, increased liver function tests, and visual disturbances
[b]Events include but are not limited to: epistaxis, haematochezia, gingival bleeding, haematuria, and rectal, haemorrhoidal, gastric, vaginal, conjunctival, intracranial and post procedural haemorrhage.

Trametinib and dabrafenib combination therapy

Table 5: Adverse reactions occurring in the two randomised phase III combination studies MEK115306 (n = 209) and MEK116513[a] (n = 350)

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse Reactions
Infections and Infestations	Very Common	Urinary tract infection
		Nasopharyngitis
	Common	Cellulitis
		Folliculitis
		Paronychia
		Rash pustular
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Common	Cutaneous squamous cell carcinoma[b]
		Papilloma[c]
		Seborrhoeic keratosis
		Acrochordon (skin tags)
	Uncommon	New primary melanoma
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Neutropenia
	Common	Anaemia
		Thrombocytopenia
		Leukopenia
Immune system disorders	Uncommon	Drug Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite
	Common	Dehydration
		Hyponatraemia
		Hypophosphataemia
		Hyperglycaemia
Nervous system disorders	Very common	Headache
		Dizziness
Eye disorders	Common	Vision blurred
		Visual impairment
	Uncommon	Chorioretinopathy
		Uveitis
		Retinal detachment
		Periorbital oedema
Cardiac disorder	Common	Ejection fraction decreased
Vascular disorders	Very common	Hypertension
		Haemorrhage[d]
	Common	Hypotension
	Uncommon	Lymphoedema[a]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very Common	Cough
	Common	Dyspnoea
	Uncommon	Pneumonitis
Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain
		Constipation
		Diarrhoea
		Nausea
		Vomiting
	Common	Dry mouth
		Stomatitis
	Uncommon	Pancreatitis
Hepatobiliary disorder	Very Common	Alanine aminotransferase increased

		Aspartate aminotransferase increased
	Common	Blood alkaline phosphatase increased
		Gamma-glutamyltransferase increased
Skin and subcutaneous disorders	Very common	Dry skin
		Pruritus
		Rash
		Dermatitis acneiform
	Common	Erythema
		Actinic keratosis
		Night sweats
		Hyperkeratosis
		Alopecia
		Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
		Skin lesion
		Hyperhidrosis
		Panniculitis
		Skin Fissures
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia
		Myalgia
		Pain in extremity
	Common	Muscle spasms[a]
		Blood creatine phosphokinase increased
Renal and urinary disorders	Uncommon	Renal failure[a]
		Nephritis
General disorders and administration site conditions	Very Common	Fatigue
		Chills
		Asthenia
		Oedema peripheral
		Pyrexia
	Common	Mucosal inflammation Influenza-like illness Face oedema

[a] The safety profile from MEK116513 is generally similar to that of MEK115306 with the following exceptions: 1) the following adverse reactions have a higher frequency category as compared to MEK115306: Muscle spasm (Very common); Renal failure and Lymhoedema (Common); Acute renal failure (Uncommon); 2) the following adverse reactions have occurred in MEK116513 but not in MEK115306: cardiac failure, left ventricular dysfunction, interstitial lung disease, rhabdomyolysis (Uncommon).

[b] cu SCC: SCC of the skin, SCC in situ (Bowen's disease) and keratoacanthoma

[c] Papilloma, skin papilloma

[d] Bleeding from various sites, including intracranial bleeding and fatal bleeding

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 Annex V.

Description of selected adverse reactions

New Malignancies
New malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when trametinib is used in combination with dabrafenib. Please refer to the dabrafenib SmPC.

Haemorrhage
Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages have occurred in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. The majority of bleeding events were mild. Fatal intracranial haemorrhages have occurred for trametinib in combination with dabrafenib in 1 % (3/209) of patients in study MEK115306 and in < 1 % (3/350) of patients in study MEK116513. The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy. If haemorrhage occurs, treat as clinically indicated (see section 4.4).

LVEF Reduction/Left Ventricular Dysfunction
Trametinib has been reported to decrease LVEF when used as monotherapy or in combination with dabrafenib. In clinical trials, the median time to first occurrence of left ventricular dysfunction, cardiac failure and LVEF decrease was between 2 to 5 months. In 2 phase III clinical trials decreased LVEF has been reported in 6 to 8 % of patients treated with trametinib in combination with dabrafenib.with most cases being asymptomatic and reversible. Patients with LVEF lower than the institutional lower limit of normal were not included in clinical trials with trametinib. Trametinib should be used with caution in patients with conditions that could impair left ventricular function (see sections 4.2 and 4.4).

Pyrexia
Pyrexia has been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib; however, the incidence and severity of pyrexia are increased with the combination therapy. Please refer to sections 4.4 and 4.8 of the dabrafenib SmPC.

Hepatic Events
Hepatic adverse events have been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. Of the hepatic AEs, increased ALT and AST were the most common events and the majority were either Grade 1 or 2. For trametinib monotherapy, more than 90 % of these liver events occurred within the first 6 months of treatment. Liver events were detected in clinical trials with monitoring every four weeks. It is recommended that patients receiving treatment with trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib have liver function monitored every four weeks for 6 months. Liver monitoring may be continued thereafter as clinically indicated (see section 4.4).

Hypertension
Elevations in blood pressure have been reported in association with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib, in patients with or without pre-existing hypertension. Blood pressure should be measured at baseline and monitored during treatment, with control of hypertension by standard therapy as appropriate (see section 4.4).

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis
Patients treated with trametinib or combination with dabrafenib may develop ILD or pneumonitis. Trametinib should be withheld in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. For patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis trametinib should be permanently discontinued (see sections 4.2 and 4.4).

Visual Impairment
Disorders associated with visual disturbances, including RPED and RVO, have been observed with trametinib. Symptoms such as blurred vision, decreased acuity, and other visual disturbances have been reported in the clinical trials with trametinib (see sections 4.2 and 4.4).

Rash
Rash has been observed in about 60 % of patients when given as monotherapy and in about 25 % of patients in trametinib and dabrafenib combination studies MEK115306 and MEK116513. The majority of these cases were Grade 1 or 2 and did not require any dose interruptions or dose reductions (see sections 4.2 and 4.4).

Rhabdomyolysis
Rhabdomyolysis has been reported in patients taking trametinib alone or in combination with dabrafenib. Signs or symptoms of rhabdomyolysis should warrant an appropriate clinical evaluation and treatment as indicated (see section 4.4).

Pancreatitis
Pancreatitis has been reported with dabrafenib in combination with trametinib. Please see the dabrafenib SmPC.

Renal failure
Renal failure has been reported with dabrafenib in combination with trametinib. Please see the dabrafenib SmPC.

Special populations

Elderly population
In the phase III study with trametinib in patients with unresectable or metastatic melanoma (n = 211), 49 patients (23 %) were ≥ 65 years of age, and 9 patients (4 %) were ≥ 75 years of age. The proportion of subjects experiencing adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) was similar in the subjects aged < 65 years and those aged ≥ 65 years. Patients ≥ 65 years were more likely to experience AEs leading to permanent discontinuation of medicinal product, dose reduction and dose interruption than those < 65 years.

In the phase III studies MEK115306 (n = 209) and MEK116513 (n = 350) with trametinib in combination with dabrafenib in patients with unresectable or metastatic melanoma, 56 patients (27 %) and 77 patients (22 %) respectively were ≥ 65 years of age 11 patients (5 %) and 21 patients (6 %) respectively were ≥ 75 years of age. The proportion of patients experiencing AEs was similar in those aged < 65 years and those aged ≥ 65 years in both studies. Patients ≥ 65 years were more likely to experience SAEs and AEs leading to permanent discontinuation of medicinal product, dose reduction and dose interruption than those < 65 years.

Renal impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Trametinib should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). Trametinib should be used with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4)

4.9 Overdose

In clinical trials with trametinib monotherapy one case of accidental overdose was reported; a single dose of 4 mg. No AEs were reported following this event of trametinib overdose. In clinical trials with the combination of trametinib and dabrafenib 11 patients reported trametinib overdose (4 mg); no SAEs were reported. There is no specific treatment for overdose. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE25

Mechanism of action

Trametinib is a reversible, highly selective, allosteric inhibitor of mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2 activation and kinase activity. MEK proteins are components of the extracellular signal-related kinase (ERK) pathway. In melanoma and other cancers, this pathway is often activated by mutated forms of BRAF which activates MEK. Trametinib inhibits activation of MEK by BRAF and inhibits MEK kinase activity. Trametinib inhibits growth of BRAF V600 mutant melanoma cell lines and demonstrates anti-tumour effects in BRAF V600 mutant melanoma animal models.

Combination with dabrafenib

Dabrafenib is an inhibitor of RAF kinases. Oncogenic mutations in BRAF lead to constitutive activation of the RAS/RAF/MEK/ERK pathway. Thus, trametinib and dabrafenib inhibit two kinases in this pathway, MEK and RAF, and therefore the combination provides concomitant inhibition of the pathway. The combination of trametinib with dabrafenib has shown anti-tumour activity in BRAF V600 mutation positive melanoma cell lines *in vitro* and delays the emergence of resistance *in vivo* in BRAF V600 mutation positive melanoma xenografts.

Determination of BRAF mutation status

Before taking trametinib or the combination with dabrafenib, patients must have BRAF V600 mutation-positive tumour status confirmed by a validated test.

In clinical trials, central testing for BRAF V600 mutation using a BRAF mutation assay was conducted on the most recent tumour sample available. Primary tumour or tumour from a metastatic site was tested with a validated polymerase chain reaction (PCR) assay developed by Response Genetics Inc. The assay was specifically designed to differentiate between the V600E and V600K mutations. Only patients with BRAF V600E or V600K mutation positive tumors were eligible for study participation.

Subsequently, all patient samples were re-tested using the CE marked bioMerieux (bMx) THxID BRAF validated assay. The bMx THxID BRAF assay is an allele-specific PCR performed on DNA extracted from FFPE tumour tissue. The assay was designed to detect the BRAF V600E and V600K mutations with high sensitivity (down to 5 % V600E and V600K sequence in a background of wild-type sequence using DNA extracted from FFPE tissue). Non-clinical and clinical studies with retrospective bi-directional Sanger sequencing analyses have shown that the test also detects the less common BRAF V600D mutation and V600E/K601E mutation with lower sensitivity. Of the specimens from the non-clinical and clinical studies (n = 876) that were mutation positive by the THxID BRAF assay and subsequently were sequenced using the reference method, the specificity of the assay was 94 %.

Pharmacodynamic effects

Trametinib suppressed levels of phosphorylated ERK in BRAF mutant melanoma tumour cell lines and melanoma xenografts models.

In patients with BRAF and NRAS mutation positive melanoma, administration of trametinib resulted in dose-dependent changes in tumour biomarkers including inhibition of phosphorylated ERK, inhibition of Ki67 (a marker of cell proliferation), and increases in p27 (a marker of apoptosis). The mean trametinib concentrations observed following repeat dose administration of 2 mg QD exceeds the preclinical target concentration over the 24-hr dosing interval, thereby providing sustained inhibition of the MEK pathway.

Clinical efficacy and safety

In the clinical studies only patients with cutaneous melanoma were studied. Efficacy in patients with ocular or mucosal melanoma has not been assessed.

Trametinib in combination with dabrafenib

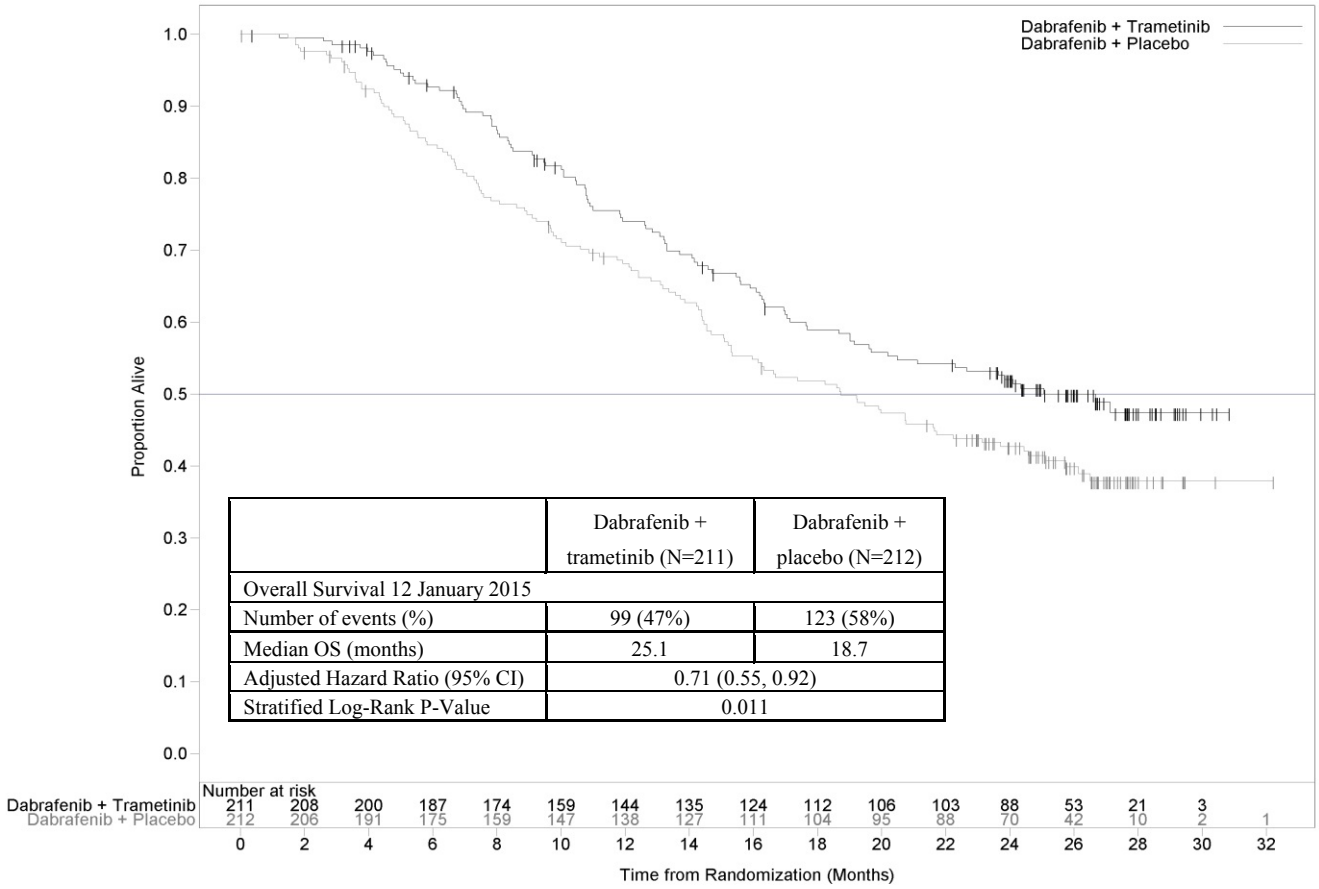
Treatment naïve patients
The safety and efficacy of the recommended dose of trametinib (2 mg QD) in combination with dabrafenib (150 mg BID) for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation was studied in two Phase III studies and one supportive Phase I/II study.

MEK115306 (COMBI-d)
MEK115306 was a Phase III, randomised, double-blinded study comparing the combination of dabrafenib and trametinib to dabrafenib and placebo in first-line therapy for subjects with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. The primary endpoint of the study was progression free survival (PFS), with a key secondary endpoint of overall survival (OS). Subjects were stratified by lactate dehydrogenase (LDH) level (> the upper limit of normal (ULN) versus ≤ ULN) and BRAF mutation (V600E versus V600K).

A total of 423 subjects were randomised 1:1 to either combination (N = 211) or dabrafenib (N = 212). Most subjects were White (> 99 %) and Male (53 %), with a median age of 56 years (28 % were ≥ 65 years). The majority of subjects had Stage IVM1c disease (67 %). Most subjects had LDH ≤ULN (65 %), ECOG performance status of 0 (72 %), and visceral disease (73 %) at Baseline. The majority of subjects had a BRAF V600E mutation (85 %). Subjects with brain metastases were not included in the trial.

The final OS analysis (12 January 2015) demonstrated a statistically significant improvement in OS for the combination compared with dabrafenib monotherapy (Figure 1). The 1-year (74 %) and 2-year (51 %) OS estimates for the combination arm were greater than those for dabrafenib monotherapy (68 % and 42 % respectively).

Figure 1: Kaplan-Meier Overall Survival Curves for Study MEK115306 (ITT Population)



	Dabrafenib + trametinib (N=211)	Dabrafenib + placebo (N=212)
Overall Survival 12 January 2015		
Number of events (%)	99 (47%)	123 (58%)
Median OS (months)	25.1	18.7
Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)	
Stratified Log-Rank P-Value	0.011	

Statistically significant improvements were observed for the primary endpoint of PFS and secondary endpoint of ORR. A longer Duration of Response is also observed (Table 6).

Table 6: Efficacy results for Study MEK115306 (COMBI-d)

Endpoint	**Dabrafenib + Trametinib (N=211)**	**Dabrafenib + Placebo (N=212)**	**Dabrafenib + Trametinib (N=211)**	**Dabrafenib + Placebo (N=212)**
Data cut-off date	**26 August 2013**		**12 January 2015**	
PFS[a]				
Progressive disease or death, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Median PFS (months) (95 % CI)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)
Hazard Ratio (95 % CI)	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)	
P value	0.035		<0.001	
ORR[b] (95 % CI)	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8,74.8)	53 (46.3, 60.2)
ORR difference (95 % CI)	15[e] (5.9, 24.5)		15[e] (6.0, 24.5)	
P value	0.0015		0.0014	
DoR[c] **(months)** Median (95 % CI)	9.2[d] (7.4, NR)	10.2[d] (7.5, NR)	12.9 (9.4,19.5)	10.6 (9.1, 13.8)

a – Progression Free Survival (Investigator assessed)

b – Overall Response Rate = Complete Response + Partial Response

c – Duration of Response

d - At the time of the reporting the majority (≥ 59 %) of investigator-assessed responses were still ongoing

e – ORR difference calculated based on the ORR result not rounded

NR = Not reached

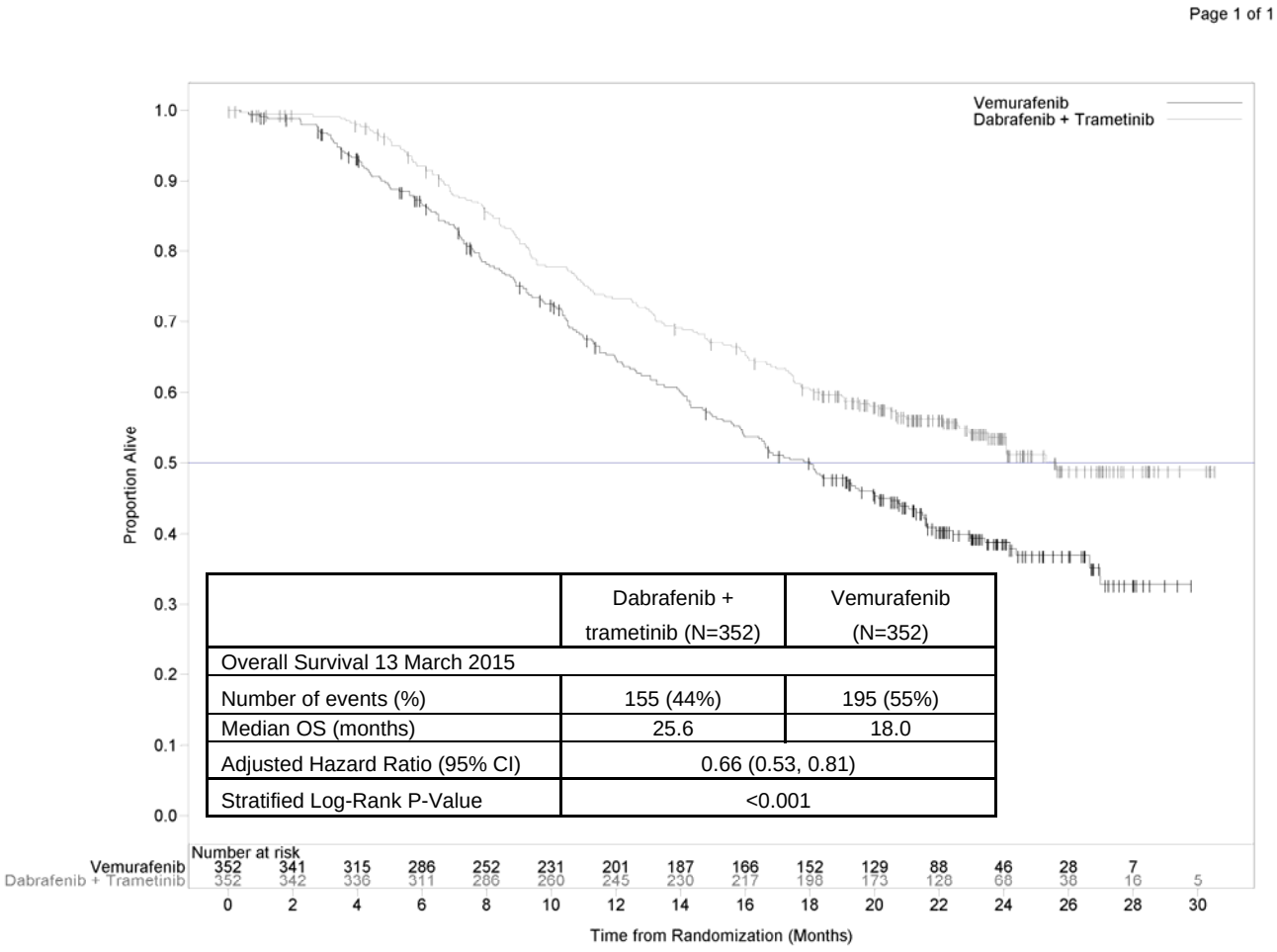
MEK116513 (COMBI-v)

Study MEK116513 was a 2-arm, randomised, open-label, Phase III study comparing dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy in BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma. The primary endpoint of the study was overall survival with a key secondary endpoint of PFS. Subjects were stratified by lactate dehydrogenase (LDH) level (> the upper limit of normal (ULN) versus ≤ ULN) and BRAF mutation (V600E versus V600K).

A total of 704 subjects were randomised 1:1 to either combination or vemurafenib. Most subjects were White (> 96 %) and Male (55 %), with a median age of 55 years (24 % were ≥ 65 years). The majority of subjects had Stage IV M1c disease (61% overall). Most subjects had LDH ≤ULN (67 %), ECOG performance status of 0 (70 %), and visceral disease (78 %) at Baseline. Overall, 54 % of subjects had < 3 disease sites at Baseline. The majority of subjects had BRAF V600E mutation-positive melanoma (89 %). Subjects with brain metastases were not included in the trial.

The updated OS analysis (13 March 2015) demonstrated a statistically significant improvement in OS for the combination compared with vemurafenib monotherapy (Figure 2). The 12-month OS estimate was 72 % for combination therapy and 65 % for vemurafenib.

Figure 2: Kaplan-Meier curves Updated OS analysis for Study MEK116513



	Dabrafenib + trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
Overall Survival 13 March 2015		
Number of events (%)	155 (44%)	195 (55%)
Median OS (months)	25.6	18.0
Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	0.66 (0.53, 0.81)	
Stratified Log-Rank P-Value	<0.001	

Statistically significant improvements are observed for the secondary endpoints of PFS and ORR. A longer Duration of Response is also observed (Table 7).

Table 7: Efficacy results for Study MEK116513 (COMBI-v)

Endpoint	**Dabrafenib + Trametinib (N=352)**	**Vemurafenib (N=352)**
PFS		
Progressive disease or death, n (%)	166 (47)	217 (62)
Median PFS (months) (95 % CI)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
Hazard Ratio (95 % CI)	0.56 (0.46, 0.69)	
P value	<0.001	
ORR[b] (95 % CI)	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)
ORR difference (95 % CI)	13 (5.7, 20.2)	
P value	0.0005	
DoR (months) Median (95 % CI)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

Prior BRAF inhibitor therapy

There are limited data in patients taking the combination of trametinib with dabrafenib who have progressed on a prior BRAF inhibitor.

Part B of study BRF113220 included a cohort of 26 patients that had progressed on a BRAF inhibitor. The trametinib 2 mg QD and dabrafenib 150 mg BID combination demonstrated limited clinical activity in patients who had progressed on a BRAF inhibitor (see section 4.4). The Investigator-assessed confirmed response rate was 15 % (95 % CI: 4.4, 34.9) and the median PFS was 3.6 months (95 % CI: 1.9, 5.2). Similar results were seen in the 45 patients who crossed over from dabrafenib monotherapy to the trametinib 2 mg QD and dabrafenib 150 mg BID combination in Part C of this study. In these patients a 13 % (95 % CI: 5.0, 27.0) confirmed response rate was observed with a median PFS of 3.6 months (95 % CI: 2, 4).

Trametinib monotherapy

Treatment naïve patients
The efficacy and safety of trametinib in patients with BRAF mutant melanoma (V600E and V600K) were evaluated in a randomised open label Phase III study (MEK114267). Measurement of patients BRAF V600 mutation status was required.

Patients (N = 322) who were treatment naïve or may have received one prior chemotherapy treatment in the metastatic setting [Intent to Treat (ITT) population] were randomised 2:1 to receive trametinib 2 mg QD or chemotherapy (dacarbazine 1000 mg/m^2 every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m^2 every 3 weeks). Treatment for all patients continued until disease progression, death or withdrawal.

The primary endpoint of the study was to evaluate the efficacy of trametinib compared to chemotherapy with respect to progression-free survival (PFS) in patients with advanced/metastatic BRAF V600E mutation-positive melanoma without a prior history of brain metastases (N = 273) which is considered the primary efficacy population. The secondary endpoints were progression-free survival in the ITT population and overall survival (OS), overall response rate (ORR), and duration of response in the primary efficacy population and ITT population. Patients in the chemotherapy arm were allowed to cross-over to the

trametinib arm after independent confirmation of progression. Of the patients with confirmed disease progression in the chemotherapy arm, a total of 51 (47 %) crossed over to receive trametinib.

Baseline characteristics were balanced between treatment groups in the primary efficacy population and the ITT population. In the ITT population, 54% of patients were male and all were Caucasian. The median age was 54 years (22 % were ≥ 65 years); all patients had an ECOG performance score of 0 or 1; and 3 % had history of brain metastases. Most patients (87 %) in the ITT population had BRAF V600E mutation and 12 % of patients had BRAF V600K. Most patients (66 %) received no prior chemotherapy for advanced or metastatic disease.

The efficacy results in the primary efficacy population were consistent with those in the ITT population; therefore, only the efficacy data for the ITT population are presented in Table 8. Kaplan-Meier curves of investigator assessed overall survival (post-hoc analysis 20 May 2013) is presented in Figure 3.

Table 8: Investigator assessed efficacy results (ITT population)

Endpoint	**Trametinib**	**Chemotherapy[a]**
Progression-Free Survival	**(N = 214)**	**(N = 108)**
Median PFS (months) (95 % CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
Hazard Ratio (95 % CI) *P* value	0.45 (0.33, 0.63) <0.0001	
Overall Response Rate (%)	22	8

ITT = Intent to Treat; PFS = Progression-free survival; CI = confidence interval.

[a] Chemotherapy included patients on dacarbazine (DTIC) 1000 mg/m^2 every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m^2 every 3 weeks.

The PFS result was consistent in the subgroup of patients with V600K mutation positive melanoma (HR = 0.50; [95 % CI: 0.18, 1.35], p=0.0788).

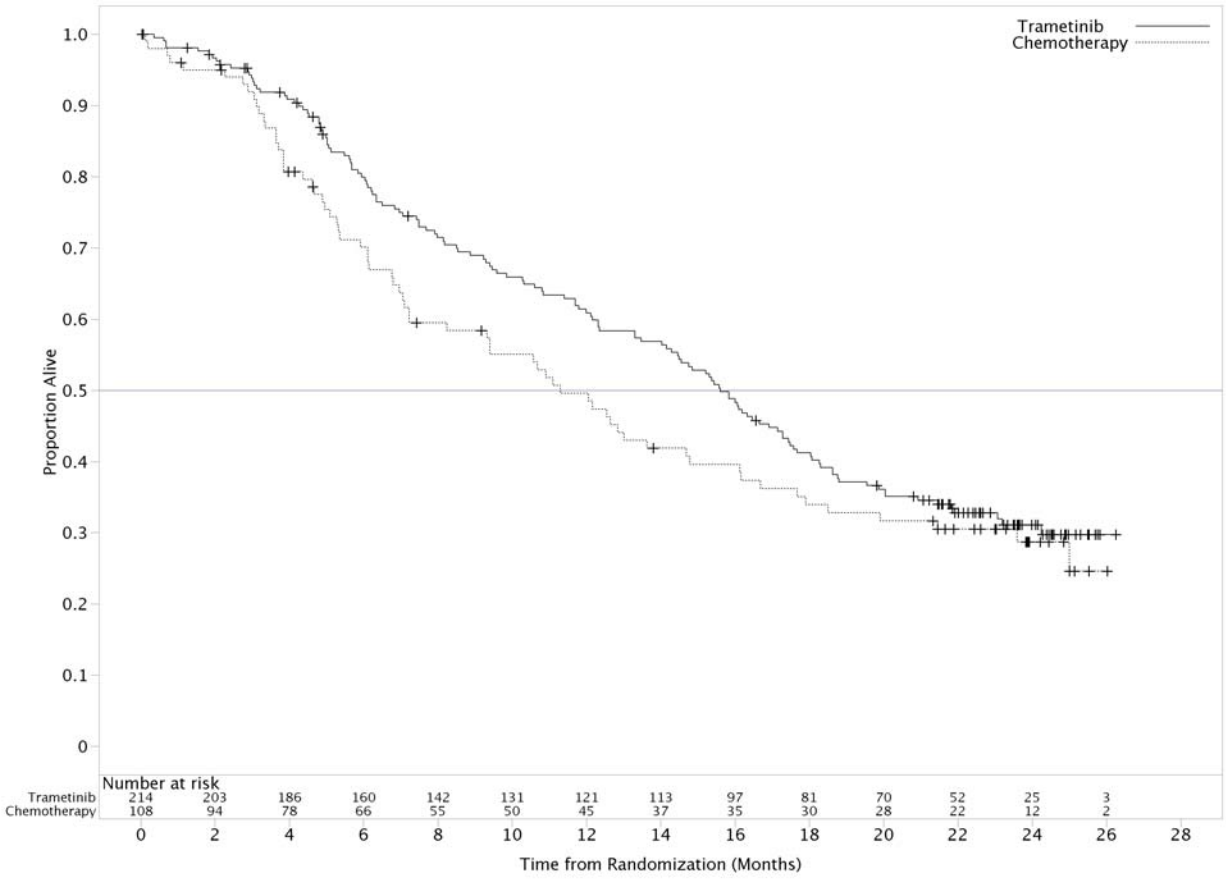
An additional overall survival analysis was undertaken based upon the 20 May 2013 data cut, see Table 9. For October 2011, 47 % of subjects had crossed over, while for May 2013, 65 % of subjects had crossed over.

Table 9: Survival data from the primary and post-hoc analyses

Cut-off dates	**Treatment**	**Number of deaths (%)**	**Median months OS (95% CI)**	**Hazard ratio (95 % CI)**	**Percent survival at 12 months (95 % CI)**
October 26, 2011	Chemotherapy (n=108)	29 (27)	NR	0.54 (0.32, 0.92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
May 20, 2013	Chemotherapy (n=108)	67 (62)	11.3 (7.2, 14.8)	0.78 (0.57, 1.06)	50 (39,59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15.6 (14.0, 17.4)		61(54, 67)

NR=not reached

Figure 3: Kaplan-Meier curves of overall survival (OS –ad hoc analysis 20 May 2013)



Prior BRAF inhibitor therapy
In a single arm Phase II study, designed to evaluate the objective response rate, safety, and pharmacokinetics following dosing of trametinib at 2.0 mg QD in patients with BRAF V600E, V600K, or V600D mutation-positive metastatic melanoma (MEK113583), two separate cohorts were enrolled: Cohort A: patients with prior treatment with a BRAF inhibitor either with or without other prior therapy, Cohort B: patients with at least 1 prior chemotherapy or immunotherapy, without prior treatment with a BRAF inhibitor.

In Cohort A of this study, trametinib did not demonstrate clinical activity in patients who had progressed on a prior BRAF inhibitor therapy.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with trametinib in all subsets of the paediatric population in melanoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Trametinib is absorbed orally with median time to achieve peak concentrations of 1.5 hours post-dose. The mean absolute bioavailability of a single 2 mg tablet dose is 72 % relative to an intravenous (IV) microdose. The increase in exposure (C_{max} and AUC) was dose-proportional following repeat dosing. Following administration of 2 mg daily, steady state geometric mean C_{max}, $AUC_{(0-\tau)}$ and predose concentration were

22.2 ng/ml, 370 ng*hr/mL and 12.1 ng/ml, respectively with a low peak:trough ratio (1.8). Inter-subject variability at steady state was low (< 28 %).
Trametinib accumulates with repeat daily dosing with a mean accumulation ratio of 6.0 at 2 mg QD dose. Steady-state was achieved by Day 15.

Administration of a single dose of trametinib with a high-fat, high-calorie meal resulted in a 70 % and 10 % decrease in C_{max} and AUC, respectively compared to fasted conditions (see sections 4.2 and 4.5).

Distribution

Binding of trametinib to human plasma proteins is 97.4 %. Trametinib has a volume of distribution of approximately 1200 L determined following administration of a 5 μg intravenous microdose.

Biotransformation

In vitro studies demonstrated that trametinib is metabolised predominantly via deacetylation alone or with mono-oxygenation or in combination with glucuronidation biotransformation pathways. CYP3A4 oxidation is considered a minor pathway of metabolism. The deacetylation is mediated by hydrolytic enzymes, such as carboxyl-esterases or amidases. However, the enymes(s) involved in the metabolism of trametinib is yet unknown.

Following single and repeated doses of trametinib, trametinib as parent is the main circulating component in plasma.

Elimination

Mean terminal half-life is 127 hours (5.3 days) after single dose administration. Trametinib plasma IV clearance is 3.21 L/hr.

Total dose recovery is low after a 10-day collection period (< 50 %) following administration of a single oral dose of radiolabeled trametinib as a solution, due to the long elimination half-life. Faecal excretion is the major route of elimination after [14C]-trametinib oral dose, accounting for > 80 % of excreted radioactivity recovered while urinary excretion accounted for < 19 % of excreted radioactivity recovered. Less than 0.1 % of the excreted dose was recovered as parent in urine.

Special Patient Populations

Hepatic Impairment
A population pharmacokinetic analysis indicates that mildly elevated bilirubin and/or AST levels (based on National Cancer Institute [NCI] classification) do not significantly affect trametinib oral clearance. No data are available in patients with moderate or severe hepatic impairment. As metabolism and biliary excretion are the primary routes of elimination of trametinib, administration of trametinib should be undertaken with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.2).

Renal Impairment
Renal impairment is unlikely to have a clinically relevant effect on trametinib pharmacokinetics given the low renal excretion of trametinib. The pharmacokinetics of trametinib was characterised in 223 patients enrolled in clinical trials with trametinib who had mild renal impairment and 35 patients with moderate renal impairment using a population pharmacokinetic analysis. Mild and moderate renal impairment had no effect on trametinib exposure (< 6 % for either group). No data are available in patients with severe renal impairment (see section 4.2).

Elderly
Based on the population pharmacokinetics analysis (range 19 to 92 years), age had no relevant clinical effect on trametinib pharmacokinetics. Safety data in patients ≥ 75 years is limited (see section 4.8).

Race
There are insufficient data to evaluate the potential effect of race on trametinib pharmacokinetics as clinical experience is limited to Whites.

Paediatric population
No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of trametinib in paediatric patients.

Gender / Weight
Based on a population pharmacokinetic analysis, gender and body weight were found to influence trametinib oral clearance. Although smaller female subjects are predicted to have higher exposure than heavier male subjects, these differences are unlikely to be clinically relevant and no dosage adjustment is warranted.

Medicinal product interactions
Effects of Trametinib on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: *In vitro* and *in vivo* data suggest that trametinib is unlikely to affect the pharmacokinetics of other medicinal products. Based on in vitro studies, trametinib is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 and CYP3A4. Trametinib was found to be an in vitro inhibitor of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19, an inducer of CYP3A4 and an inhibitor of the transporters OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP. However, based on the low clinical trametinib systemic exposure (0.04 μM) relative to the *in vitro* inhibition or induction values (> 0.34 μM), trametinib is not considered to be a *in vivo* inhibitor of these enzymes/transporters although transient inhibition of BCRP substrates in the gut may occur.

Effects of Other Drugs on Trametinib: *In vivo* and *in vitro* data suggest that the PK of trametinib is unlikely to be affected by other medicinal products. Trametinib is not a substrate of CYP enzymes or of the efflux transporters P-gp nor BCRP. Trametinib is deacetylated via hydrolytic enzymes which are not generally associated with drug interaction risk.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity studies with trametinib have not been conducted. Trametinib was not genotoxic in studies evaluating reverse mutations in bacteria, chromosomal aberrations in mammalian cells and micronuclei in the bone marrow of rats.

Trametinib may impair female fertility in humans. as in repeat-dose studies, increases in cystic follicles and decreases in corpora lutea were observed in female rats at exposures below the human clinical exposure based on AUC. However, in rat and dog toxicity studies up to 13 weeks in duration, there were no treatment effects observed in male reproductive tissues.

In reproductive toxicity studies in rats and rabbits, trametinib induced maternal and developmental toxicity. In rats decreased foetal weights) and increased post-implantation loss were seen at exposures below or slightly above the clinical exposures based on AUC. In pregnant rabbits, decreased foetal body weight, increased abortions, increased incidence of incomplete ossification and skeletal malformations were seen at sub-clinical exposures based on AUC).

In repeat-dose studies the effects seen after trametinib exposure are found mainly in the skin, gastrointestinal tract, haematological system, bone and liver. Most of the findings are reversible after drug-free recovery. In rats, hepatocellular necrosis and transaminase elevations were seen after 8 weeks at ≥ 0.062 mg/kg/day (approximately 0.8 times human clinical exposure based on AUC).
In mice, lower heart rate, heart weight and left ventricular function were observed without cardiac histopathology after 3 weeks at ≥ 0.25 mg/kg/day trametinib (approximately 3 times human clinical exposure based on AUC) for up to 3 weeks. In rats, mineralisation of multiple organs was associated with increased serum phosphorus and was closely associated with necrosis in heart, liver, kidney and haemorrhage in the lung at exposures comparable to the human clinical exposure. In rats, hypertrophy of the physis and increased bone turnover were observed, but the physeal hypertrophy is not expected to be clinically relevant for adult humans. In rats and dogs given trametinib at or below clinical exposures, bone marrow necrosis,

lymphoid atrophy in thymus and GALT and lymphoid necrosis in lymph nodes, spleen and thymus were observed, which have the potential to impair immune function.

Trametinib was phototoxic in an *in vitro* mouse fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay at significantly higher concentrations than clinical exposures (IC_{50} at 2.92 μg/ml, ≥ 130 times the clinical exposure based on C_{max}), indicating that there is low risk for phototoxicity to patients taking trametinib.

Combination with dabrafenib

In a study in dogs in which trametinib and dabrafenib were given in combination for 4 weeks, signs of gastro-intestinal toxicity and decreased lymphoid cellularity of the thymus were observed at lower exposures than in dogs given trametinib alone. Otherwise, similar toxicities were observed as in comparable monotherapy studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)
Sodium laurilsulfate
Colloidal silicon dioxide(E551)

Tablet film-coat
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol
Polysorbate 80 (E433)
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Unopened bottle: 18 months
Opened bottle: 30 days

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
Store in the original package in order to protect from light and moisture.
Keep the bottle tightly closed.

Once opened, the bottle may be stored for 30 days at not more than 30°C.

6.5 Nature and contents of container

High-density polyethylene (HDPE) bottle with child resistant polypropylene closure. The bottle contains a desiccant.

Pack sizes: One bottle contains either 7 or 30 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/931/05
EU/1/14/931/06

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

30 June 2014

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.

付録 I

製品概要

▼本剤は追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングによって新たな安全性情報を速やかに検出することができる。医療従事者は、副作用が疑われる事象はすべて報告すること。副作用の報告方法については 4.8 項を参照。

1.　医薬品名

Mekinist 0.5 mg フィルムコーティング錠

2.　組成（成分及び含有量）

フィルムコーティング錠 1 錠中に、trametinib として 0.5 mg の trametinib dimethyl sulfoxide を含有する。

詳細な添加物一覧は 6.1 項を参照のこと。

3.　剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）

黄色、変形楕円形、両凸型のフィルムコーティング錠（約 4.8 mm×8.9 mm）であり、片面に「GS」、他面に「TFC」と刻印されている。

4.　臨床的特徴

4.1　効能・効果

Trametinib は単独投与あるいは dabrafenib と併用投与され、BRAF V600 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療に用いる（4.4 項及び 5.1 項参照）。

BRAF 阻害薬による前治療で進行した患者に対する trametinib 単独投与の臨床効果は認められなかった（5.1 項参照）。

4.2　用法・用量

Trametinib の投与は、抗癌剤投与の経験を有する医師のみが開始し、監督すること。

Trametinib の投与を開始する前は、バリデートされた検査法により患者に BRAF V600 変異が確認されなければならない。

用量

Trametinibの推奨用量は2 mgの1日1回（QD）投与で、単独投与あるいはdabrafenibと併用投与する。Trametinib と併用投与するときのdabrafenibの推奨用量は150 mgの1日2回（BID）投与である。

服用忘れ

Trametinib を服用し忘れた場合、次の服用予定時刻までの間が 12 時間を超えている場合にのみ服用すること。

Trametinib を dabrafenib と併用投与する際、dabrafenib を服用し忘れた場合、次の服用予定時刻までの間が 6 時間を超えている場合にのみ dabrafenib を服用すること。

投与期間

ベネフィットが得られなくなるまで、又は許容できない毒性が発現するまで、投与を継続することが推奨される。

投与調整

副作用を管理するため、用量減量、休薬又は投与中止が必要となる場合がある（表 1 及び表 2 参照）。

皮膚の扁平上皮癌（cuSCC）や新規の原発性悪性黒色腫などの副作用については、用量変更は推奨されない（詳細は dabrafenib の SmPC を参照）。

表 1：用量減量

用量段階	**Trametinib の用量** 単独投与の場合あるいは dabrafenib と併用投与する場合	**Dabrafenib の用量*** Trametinib と併用投与する場合のみ
開始用量	2 mg QD	150 mg BID
1 回目の用量減量	1.5 mg QD	100 mg BID
2 回目の用量減量	1 mg QD	75 mg BID
3 回目の用量減量 （併用投与の場合のみ）	1 mg QD	50 mg BID
単独投与あるいは dabrafenib との併用投与の別に関係なく、trametinib の用量が 1 mg QD より低くなるような用量調整は推奨されない。Trametinib と併用投与する際、dabrafenib の用量が 50 mg BID より低くなるような用量調整は推奨されない。		

*Dabrafenib 単独投与の投与指示については、dabrafenib SmPC の用法・用量を参照のこと。

表 2：用量変更スケジュール

グレード（CTC-AE）*	**推奨される trametinib の用量変更方法** 単独投与あるいは dabrafenib との併用投与
グレード 1 又はグレード 2（忍容可能）	投与を継続し、臨床上の必要に応じて観察を行う。
グレード 2（忍容不能）又はグレード 3	毒性がグレード 0 又は 1 に軽快するまで休薬し、投与を再開する際には用量を 1 段階減量する。
グレード 4	投与を中止するか、グレード 0 又は 1 に軽快するまで休薬し、投与を再開する際には用量を 1 段階減量する。

*有害事象共通用語規準（CTC-AE）バージョン 4.0 による臨床症状の有害事象の重症度のグレード分類

個々の副作用が効果的に管理されている場合は、用量減量と同じ手順で用量を再増量することを考慮してよい。ただし、trametinib の用量の上限は 2 mg QD とする。

Trametinib を dabrafenib と併用投与したときに投与関連性の毒性が現れた場合、両剤の減量、休薬、中止のいずれかを同時に行う。発熱、ぶどう膜炎、RAS 変異陽性非皮膚悪性腫瘍及び QT 延長（主に dabrafenib に関連）、左室駆出率（LVEF）低下、網膜静脈閉塞（RVO）、網膜色素上皮剥離（RPED）、間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎（主に trametinib に関連）については、以下に詳述するように、例外としてこれら 2 剤のうち 1 剤のみの用量変更が必要になる。

一部の副作用に適用される用量変更の例外（2 剤のうち 1 剤のみが用量減量）

発熱

Trametinib を dabrafenib と併用投与し、患者の体温が 38.5°C 以上である場合には、dabrafenib の用量変更のため dabrafenib の SmPC（4.2 項）を参照すること。Dabrafenib との併用投与に際に、trametinib の用量変更を行う必要はない。

ぶどう膜炎

効果的な局所療法によって眼の炎症がコントロールできている限り、ぶどう膜炎では用量変更の必要はない。局所眼療法でぶどう膜炎に効果がない場合には、眼の炎症が軽減するまで dabrafenib の投与を控えた後、1 段階低い用量で dabrafenib の投与を再開すること。Dabrafenib と併用投与する際には、trametinib の用量変更を行う必要はない（4.4 項参照）。

RAS 変異陽性の非皮膚悪性腫瘍

RAS 変異のある非皮膚悪性腫瘍患者においては、dabrafenib の投与継続の前にベネフィットとリスクを考慮すること。Dabrafenib と併用投与する際には、trametinib の用量変更を行う必要はない。

QT 延長

投与期間中に QTc が 500 msec を上回った場合、dabrafenib の用量変更のため dabrafenib の SmPC（4.2 項）を参照すること。Dabrafenib と併用投与する際には、trametinib の用量変更を行う必要はない。

左室駆出率（LVEF）低下／左室機能不全

無症状で、LVEF が絶対値として投与前値から 10%超低下し、かつ施設基準値下限（LLN）未満の患者においては、trametinib を休薬すること（4.4 項参照）。Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。LVEF が回復した場合は、trametinib の投与を再開してよいが、用量は 1 段階減量し、観察を十分に行うこと（4.4 項参照）。

グレード 3 又は 4 の左室機能不全が発現した場合又は LVEF が回復しない場合は、trametinib の投与を中止すること（4.4 項参照）。

網膜静脈閉塞（RVO）及び網膜色素上皮剥離（RPED）

Trametinib による治療中に中心視野欠損、霧視又は視力喪失等の視覚障害の新規発現の訴えが患者からあった場合は、随時速やかに眼科学的検査を行うことが推奨される。RVO と診断された場合は、trametinib の単独投与あるいは dabrafenib との併用投与との別に関係なく、trametinib の投与を中止すること。Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。RPED と診断された場合は、表 3 の trametinib の用量変更スケジュールに従うこと（4.4 項参照）。

表 3：RPED 発現時に推奨される trametinib の用量変更方法

グレード 1 の RPED	回復するまで網膜の検査を毎月行いながら、投与を継続する。RPED が悪化した場合は、下記の指示に従い、最長 3 週間 trametinib を休薬する。
グレード 2～3 の RPED	最長 3 週間 trametinib を休薬する。
3 週間以内にグレード 0～1 に軽快したグレード 2～3 の RPED	用量減量（0.5 mg 減量）して trametinib の投与を再開するか、1 mg/日を投与中の患者においては trametinib の投与を中止する。
3 週間以内にグレード 1 にも軽快しないグレード 2～3 の RPED	Trametinib の投与を中止する。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

新規又は進行性の肺症状及び肺所見（咳嗽、呼吸困難、低酸素血症、胸水又は浸潤等）が認められた患者を含め、ILD 又は肺臓炎が疑われた患者においては、臨床検査の結果が出るまで trametinib を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること。ILD 又は肺臓炎の症例に trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。

腎障害

軽度又は中等度の腎機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2 項参照）。しかし、重度の腎機能障害のある患者における trametinib のデータは得られていないため、開始用量の調整が必要かどうかを判断することはできない。重度の腎機能障害のある患者に trametinib を単独投与あるいは dabrafenib と併用投与する際には、慎重に投与すること。

肝障害

軽度の肝機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2 項参照）。しかし、中等度又は重度の肝機能障害のある患者の臨床データは得られていないため、開始用量の調整が必要かどうかを判断することはできない。中等度又は重度の肝機能障害のある患者に trametinib を単独投与あるいは dabrafenib と併用投与する際には、慎重に投与すること。

白人以外の患者

白人以外の患者における trametinib の安全性及び有効性は確立されていない（データがない）。

高齢者

65 歳超の患者における開始用量の調整は必要ない。
65 歳超の患者においては、頻繁に用量調整（表 1 及び 2 参照）が必要となる可能性がある（4.8 項参照）。

小児患者集団

小児及び青少年患者（18 歳未満）における trametinib の安全性及び有効性は確立されていない（データがない）。

用法

Trametinib は、コップ 1 杯の水と一緒に内服すること。Trametinib の錠剤は、噛んだり砕いたりしないこと。Trametinib は、食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降の空腹時に服用すること。

Trametinib は、毎日ほぼ同時刻に服用することが推奨される。Trametinib と dabrafenib を併用して服用する際、trametinib は dabrafenib の朝の投与あるいは夕方の投与とともに毎日同時刻に 1 日 1 回服用すること。

患者が trametinib 服用後に嘔吐した場合は、服用し直すことはせず、次回服用分を予定どおりに服用すること。

Trametinib と併用投与する際の用法についての情報は dabrafenib の SmPC を参照すること。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載した添加物に対する過敏症。

4.4　警告及び使用上の注意

Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、投与開始前に dabrafenib の SmPC を参照すること。Dabrafenib の投与に関連する警告及び使用上の注意についての追加情報は dabrafenib の SmPC を参照すること。

<u>BRAF V600 検査</u>

BRAF V600 変異陰性と判定された黒色腫患者における trametinib の安全性及び有効性は検討されていない。

<u>Trametinib 単独投与と BRAF 阻害薬の比較</u>

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験においては、trametinib 単剤療法と BRAF 阻害薬の比較は行っていない。試験間比較によると、全生存及び無増悪生存データは trametinib と BRAF 阻害薬の有効性が同程度であることを示していると考えられる。しかし、全奏効率は BRAF 阻害薬を投与された患者で報告されている結果に比べて trametinib を投与した患者で低かった。

<u>BRAF 阻害薬の投与時に進行を示した患者に対する trametinib と dabrafenib の併用投与</u>

BRAF 阻害薬の投与時に進行を示した患者のうち、trametinib と dabrafenib が併用投与された患者から得られたデータは限定的であるが、そのデータから、これらの患者においては併用療法の有効性は低くなることが明らかにされている（5.1 項参照）。したがって、BRAF 阻害薬が投与されたことのある患者集団では、併用療法を開始する前に別の治療法を考慮する必要がある。BRAF 阻害薬の投与時に進行がみられた場合、その後の治療薬の投与順序は確立されていない。

<u>脳転移の患者に対する trametinib と dabrafenib の併用投与</u>

脳に転移した BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者における trametinib と dabrafenib の併用投与の安全性及び有効性は検討されていない。

<u>新規の悪性腫瘍</u>
Trametinib を dabrafenib と併用投与すると、皮膚及び非皮膚の新規の悪性腫瘍が起こることがある。

<u>*皮膚の扁平上皮癌（cuSCC）*</u>

Trametinib が dabrafenib と併用投与された患者で cuSCC（角化棘細胞腫を含む）が報告されている。cuSCC の症例は切除術により管理可能であり、治療変更は不要である。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

新規の原発性悪性黒色腫

Trametinib が dabrafenib と併用投与された患者に新規の原発性悪性黒色腫が報告された。新規の原発性悪性黒色腫の症例は切除術により管理可能であり、治療変更は不要である。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

非皮膚悪性腫瘍

RAS 変異がある場合、dabrafenib はその作用機序から非皮膚悪性腫瘍のリスクを高める可能性がある。Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照すること。RAS 変異陽性悪性腫瘍に対しては、dabrafenib と併用投与時に trametinib の用量変更を行う必要はない。

出血

Trametinib を単独服用している患者及び dabrafenib と併用して服用している患者に出血性事象（重大な出血性事象及び致死性の出血を含む）が起こっている（4.8 項参照）。出血性事象の大半は軽度であった。Trametinib を dabrafenib と併用投与したとき、致死性の頭蓋内出血が MEK115306 試験の患者の 1%（3/209）及び MEK116513 試験の患者の 1%未満（3/350）に起こっている。これらの臨床試験の両試験とも、trametinib と dabrafenib を併用投与したときに出血性事象の初回発現までの経過時間中央値は 94 日間であった。不安定な脳転移及び／又は症状を伴う脳転移の患者あるいは血小板数低値の患者（75,000 未満）は臨床試験から除外されたため、こうした患者において上記事象が発現する可能性は確認されていない。抗血小板薬又は抗凝固薬と併用投与すると出血のリスクが高まる可能性がある。出血が発現した場合は、臨床上の必要に応じて患者の治療を行うこと。

LVEF低下／左室機能不全

Trametinib を単独投与あるいは dabrafenib と併用投与すると、LVEF が低下すると報告されている（4.8 項参照）。臨床試験において、左室機能不全、心不全及び LVEF 低下の初回発現までの経過時間中央値は 2～5 ヵ月であった。

左室機能が低下している患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること。左室機能不全のある患者、ニューヨーク心臓協会心機能分類クラス II、III 又は IV の心不全のある患者、過去 6 ヵ月以内に急性冠動脈症候群を発症した患者、臨床的に重大なコントロール不良の不整脈のある患者及びコントロール不良の高血圧のある患者は臨床試験の組入れ対象としなかった。そのため、この集団に投与した場合の安全性は不明である。すべての患者において、trametinib の投与開始前、投与開始後 1 ヵ月、その後の投与期間中は約 3 ヵ月ごとに、LVEF の評価を行うこと（用量変更については 4.2 項参照）。

発熱

Trametinib を単独投与及び dabrafenib と併用投与した臨床試験で発熱が報告されている（4.8 項参照）。併用療法のほうが発熱の発現率及び重症度は高い（dabrafenib の SmPC 4.4 項参照）。Trametinib が dabrafenib と併用投与されている患者では発熱に重度の悪寒、脱水、低血圧が合併することがあり、これらの合併症が急性腎不全に至る症例がある。

Trametinib を dabrafenib と併用投与し、患者の体温が 38.5oC 以上である場合には、dabrafenib の用量変更のため dabrafenib の SmPC（4.2 項）を参照すること。Dabrafenib との併用投与の際に trametinib の用量変更を行う必要はない。

高血圧

基礎疾患としての高血圧の有無を問わず、trametinib の単独投与及び dabrafenib との併用投与に伴って血圧上昇が報告されている（4.8 項参照）。Trametinib の投与開始前には血圧を測定して、投与期間中は血圧をモニタリングし、標準的治療により高血圧を適宜コントロールすること。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

第 III 相試験において、trametinib を単独投与した患者の 2.4%（5/211 例）で ILD 又は肺臓炎が発現した。5 例全例とも入院を必要とした。ILD 又は肺臓炎が最初に発現するまでの期間の中央値は 160 日（範囲：60～172 日）であった。MEK115306 試験及び MEK116513 試験では、trametinib が dabrafenib と併用投与された患者のそれぞれ 1%未満（2/209）及び 1%（4/350）に肺臓炎又は ILD が起こった（4.8 項参照）。

新規又は進行性の肺症状及び肺所見（咳嗽、呼吸困難、低酸素血症、胸水又は浸潤等）が認められた患者を含め、ILD 又は肺臓炎が疑われた患者においては、臨床検査の結果が出るまで trametinib を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること（4.2 項参照）。Trametinib が dabrafenib と併用投与されている場合、dabrafenib の投与は同じ用量で継続することが可能である。

視力障害

Trametinib の単独投与及び dabrafenib との併用投与により、RPED 及び RVO を含め、視覚障害を伴う疾患が起こることがある。Trametinib の臨床試験においては、霧視、視力低下及び他の視覚現象等の症状が報告されている（4.8 項参照）。臨床試験では、trametinib が dabrafenib と併用投与された患者にぶどう膜炎及び虹彩毛様体炎も報告されている。

RVO の既往歴のある患者に対しては trametinib は推奨されない。

RVO の素因（コントロール不良の緑内障又は高眼圧症、コントロール不良の高血圧、コントロール不良の糖尿病等）又は過粘稠もしくは凝固亢進症候群の既往歴のある患者における trametinib の安全性は確立されていない。

Trametinib による治療中に中心視野欠損、霧視又は視力喪失等の視覚障害の新規発現の訴えが患者からあった場合は、随時速やかに眼科的検査を行うことが推奨される。RPED と診断された場合は、表 3 の用量変更スケジュールに従い（4.2 項参照）、ぶどう膜炎と診断された場合は、dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照すること。RVO と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること。RVO 又は RPED の診断後、trametinib と併用して服用する場合には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。ぶどう膜炎の診断後、dabrafenib と併用して服用する場合には、trametinib の用量変更を行う必要はない。

発疹

発疹は trametinib の単独投与試験において，患者の約 60%で認められ、さらに trametinib と dabrafenib の併用投与試験である MEK115306 及び MEK116513 では患者の約 25%にが認められている（4.8 項参照）。これらの発疹の大半はグレード 1 又は 2 であり、投与中断又は用量減量を必要としなかった。

横紋筋融解症

Trametinib を単独で服用した患者又は dabrafenib と併用して服用した患者に横紋筋融解症が報告されている（4.8 項参照）。症例によっては、trametinib の投与が継続可能であった。重症度の高い症例では、入院、trametinib あるいは trametinib と dabrafenib の併用投与の休止又は永久的な中止が必要であった。横紋筋融解症の徴候又は症状が認められた場合は、必要に応じて適切な臨床評価及び治療を行うこと。

腎不全

臨床試験において trametinib が dabrafenib と併用投与された患者で腎不全が確認されている。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

膵炎

臨床試験において trametinib が dabrafenib と併用投与された患者で膵炎が報告されている。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

QT 延長

投与期間中に QTc が 500 msec を上回った場合、dabrafenib の SmPC 4.4 項を参照すること。

肝臓の事象

Trametinib を単独投与した臨床試験及び dabrafenib と併用投与した臨床試験において、肝臓の有害事象が報告されている（4.8 項参照）。Trametinib を単独投与した患者又は dabrafenib と併用投与した患者においては、trametinib の投与開始後 6 ヵ月間は 4 週ごとに肝機能のモニタリングを実施することが推奨される。その後は、臨床上の必要に応じて肝機能のモニタリングを継続してよい。

肝障害

代謝及び胆汁分泌は trametinib の主な消失経路であるため、中等度～重度の肝機能障害のある患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

深部静脈血栓（DVT）／肺塞栓（PE）

Trametinib を単独投与するか、あるいは dabrafenib と併用投与すると、肺塞栓又は深部静脈血栓が起こることがある。息切れ、胸痛、腕や脚の腫脹など肺塞栓又は深部静脈血栓の症状が発現した場合、患者は速やかに医師の診察を受けることとする。生命に危険のある肺塞栓の場合には trametinib 及び dabrafenib を永久的に投与中止とする。

4.5　薬物相互作用及びその他の相互作用

Trametinib に対する併用薬の影響

Trametinib は主に加水分解酵素により脱アセチル化されるため、併用薬による代謝的な薬物相互作用を受ける可能性は低い（5.2 項参照）。加水分解酵素による薬物間相互作用を否定することができず、そのような相互作用が生じた場合は trametinib の曝露量に影響を及ぼす可能性がある。

併用薬に対する trametinib の影響

In vitro 及び *in vivo* 試験の結果、trametinib は CYP 酵素及びトランスポーターとの薬物相互作用により、併用薬の薬物動態に重大な影響を及ぼす可能性が低い（5.2 項参照）。Trametinib は腸管で BCRP の基質（pitavastatin 等）を一過性に阻害する可能性があるが、これらの基質薬剤と trametinib の時間差投与（2 時間空けて投与）によりこの阻害作用を最小限に抑えることができる。

Dabrafenib との併用投与

Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、相互作用について dabrafenib の SmPC の 4.4 項及び 4.5 項を参照すること。

Trametinib に対する食事の影響

Trametinib の吸収には食事が影響するため、患者は食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に trametinib を単独で服用するか、あるいは dabrafenib と併用して服用すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠の可能性のある女性／女性の避妊

生殖能力を有する女性患者に対しては、trametinibの投与期間中及び投与終了後4ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。

ホルモン避妊薬がtrametinibの影響を受けるかどうかは現時点では不明である。妊娠を回避するため、ホルモン製剤による避妊を使用中の女性患者に対しては、trametinibの投与期間中及び投与中止後4ヵ月間は追加又は別の避妊法を用いるよう指導すること。

Dabrafenibを使用するとホルモン避妊薬の効果が減弱することがあるため、trametinibをdabrafenibと併用投与する場合には、バリア法などの別の避妊法を使用すること。詳細な情報についてはdabrafenibのSmPCを参照すること。

妊娠

妊婦を対象とした trametinib の適切且つ十分な比較対照試験は存在しない。複数の動物試験で生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。したがって、trametinib は妊娠中又は授乳中の女性には投与しないこと。Trametinib を妊娠中に投与する場合又は trametinib の投与中に妊娠した場合は、胎児に対する危険性を患者に伝えること。

授乳

Trametinib がヒトの母乳に移行するかどうかは明らかでない。しかし、医薬品の多くがヒトの母乳に移行することから、乳児への危険性を否定することはできない。授乳を中止するか、trametinib を中止するかは、乳児に対する授乳の有益性及び母親に対する治療の有益性を考慮した上で判断しなければならない。

受胎能

ヒトにおいて、trametinib を単独投与したとき、あるいは dabrafenib と併用投与したときのデータは得られていない。動物を用いた受胎能に関する試験は実施していないが、雌の生殖器に有害な影響が認められている（5.3 項参照）。Trametinib はヒトの受胎能を障害するおそれがある。

Trametinib を dabrafenib と併用して服用する男性
Dabrafenib が投与された動物で精子形成に対する影響が認められている。Trametinib を dabrafenib と併用して服用する男性患者に対しては、精子形成の障害（回復不能な場合がある）が起こるリスクがあることを知らせること。詳細な情報については dabrafenib の SmPC を参照すること。

4.7　運転又は機械操作能力への影響

Trametinib が運転又は機械操作能力に及ぼす影響は軽微である。患者の判断、運転技能及び認知技能を要する作業を行う能力について検討する際は、患者の臨床状態及び副作用プロファイルを念頭に置くこと。疲労、浮動性めまい又は眼の問題がこのような作業に及ぼす可能性があることを患者に認識させること。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

Trametinib 単独投与の安全性については、統合安全性解析対象集団（trametinib 2 mg を QD 投与した転移性悪性黒色腫患者 329 例）を対象に評価した。これらのうち、ランダム化、非盲検、第 III 相試験において BRAF V600 変異陽性黒色腫に対して trametinib を投与された患者は 211 例であった（5.1 項参照）。Trametinib の投与で認められた主な副作用（発現率 20%以上）は、発疹、下痢、疲労、末梢性浮腫、悪心及びざ瘡様皮膚炎であった。

Trametinib を dabrafenib と併用投与したときの安全性は二つの第 III 相試験（MEK115306 及び MEK116513）で検討された。MEK115306 試験及び MEK116513 試験における trametinib と dabrafenib の併用投与の安全性解析患者数はそれぞれ 209 例及び 350 例で、trametinib（2 mg QD）と dabrafenib（150 mg BID）の併用投与を受けた BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした（5.1 項併用療法を参照）。Trametinib と dabrafenib の併用投与で最も多くみられた副作用（20%以上）は、発熱、疲労、悪心、頭痛、悪寒、下痢、発疹、関節痛、高血圧、嘔吐及び咳嗽であった。

副作用の要約表
副作用を MedDRA 器官別大分類別に下表に示す。
頻度については以下のとおりに分類した。

Very common	1/10 以上
Common	1/100 以上 1/10 未満
Uncommon	1/1,000 以上 1/100 未満
Rare	1/10,000 以上 1/1,000 未満
不明	（入手されているデータから推定できない）

副作用のカテゴリーは、臨床試験データにおける頻度の絶対値に基づいて割り当てた。各頻度グループにおいて重篤度の高い順に副作用が提示されている。

Trametinib の単独投与

表 4：統合安全性解析対象集団（n=329）の trametinib 投与例で発現した副作用

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
血液およびリンパ系障害	Common	貧血
免疫系障害	Common	過敏症 [a]
代謝および栄養障害	Common	脱水
眼障害	Common	霧視
		眼窩周囲浮腫
		視力障害
	Uncommon	網脈絡膜症
		視神経乳頭浮腫
		網膜剥離
		網膜静脈閉塞
心臓障害	Common	左室機能不全
		駆出率減少
	Uncommon	心不全
血管障害	Very common	高血圧
		出血 [b]
	Common	リンパ浮腫
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Very common	咳嗽
		呼吸困難
	Common	肺臓炎
	Uncommon	間質性肺疾患
胃腸障害	Very common	下痢
		悪心
		嘔吐
		便秘
		腹痛
		口内乾燥
	Common	口内炎
皮膚および皮下組織障害	Very common	発疹
		ざ瘡様皮膚炎
		皮膚乾燥
		そう痒症
		脱毛症
	Common	紅斑
		手掌・足底発赤知覚不全症候群
		皮膚亀裂
		ひび・あかぎれ
筋骨格系および結合組織障害	Uncommon	横紋筋融解症
一般・全身障害および投与部位の状態	Very common	疲労
		末梢性浮腫
		発熱
	Common	顔面浮腫
		粘膜の炎症
		無力症
感染症および寄生虫症	Common	毛包炎
		爪囲炎

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
		蜂巣炎
		膿疱性皮疹
臨床検査	Very common	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	Common	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
		血中アルカリホスファターゼ増加
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加

[a] 発熱、発疹、肝機能検査上昇及び視覚障害等の症状を示す可能性がある。
[b] 以下の事象を含む：鼻出血、血便排泄、歯肉出血、血尿、直腸出血、痔出血、胃出血、膣出血、結膜出血及び処置後出血。

Trametinib と dabrafenib の併用投与

表5：二つのランダム化第III相併用投与試験であるMEK115306（n = 209）及びMEK116513 a（n = 350）で起こった副作用

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
感染症および寄生虫症	Very Common	尿路感染
		鼻咽頭炎
	Common	蜂巣炎
		毛包炎
		爪囲炎
		膿疱性皮疹
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）	Common	皮膚扁平上皮癌 [b]
		乳頭腫 [c]
		脂漏性角化症
		アクロコルドン（軟性線維腫）
	Uncommon	新規の原発性悪性黒色腫
血液およびリンパ系障害	Very common	好中球減少症
	Common	貧血
		血小板減少症
		白血球減少症
免疫系障害	Uncommon	薬物過敏症
代謝および栄養障害	Very common	食欲減退
	Common	脱水
		低ナトリウム血症
		低リン酸血症
		高血糖
神経系障害	Very common	頭痛
		浮動性めまい
眼障害	Common	霧視
		視力障害
	Uncommon	網脈絡膜症
		ぶどう膜炎
		網膜剥離
		眼窩周囲浮腫
心臓障害	Common	駆出率減少
血管障害	Very common	高血圧

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
		出血 [d]
	Common	低血圧
	Uncommon	リンパ浮腫 [a]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Very Common	咳嗽
	Common	呼吸困難
	Uncommon	肺臓炎
胃腸障害	Very common	腹痛
		便秘
		下痢
		悪心
		嘔吐
	Common	口内乾燥
		口内炎
	Uncommon	膵炎
肝胆道系障害	Very Common	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	Common	血中アルカリホスファターゼ増加
		γーグルタミルトランスフェラーゼ増加
皮膚および皮下組織障害	Very common	皮膚乾燥
		そう痒症
		発疹
		ざ瘡様皮膚炎
	Common	紅斑
		日光角化症
		寝汗
		過角化
		脱毛症
		手掌・足底発赤知覚不全症候群
		皮膚病変
		多汗症
		脂肪織炎
		皮膚亀裂
筋骨格系および結合組織障害	Very common	関節痛
		筋肉痛
		四肢痛
	Common	筋痙縮 [a]
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加
腎および尿路障害	Uncommon	腎不全 [a]
		腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態	Very Common	疲労
		悪寒
		無力症
		末梢性浮腫
		発熱

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
	Common	粘膜の炎症 インフルエンザ様疾患（Influenza-like illness） 顔面浮腫

[a] 以下の事例を除いて MEK116513 における安全性プロファイルは MEK115306 における安全性プロファイルと概ね類似している。1）筋痙縮（Very common）、腎不全及びリンパ浮腫（Common）、急性腎不全（Uncommon）は、MEK115306 と比べて頻度の高い副作用カテゴリーに入っている。2）心不全、左室機能不全、間質性肺疾患、横紋筋融解症（Uncommon）は MEK116513 で起こった副作用であるが、MEK115306 では起こっていない。

[b] cu SCC：皮膚の SCC、SCC in situ（ボーエン病）及びケラトアカントーマ

[c] 乳頭腫、皮膚乳頭腫

[d] 頭蓋内出血及び致死性出血を含む様々な部位からの出血

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者には、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。

特定の副作用の説明

新規の悪性腫瘍
Trametinib を dabrafenib と併用投与すると、皮膚及び非皮膚の新規の悪性腫瘍が起こることがある。Dabrafenib の SmPC を参照すること。

出血
Trametinib を単独で服用している患者及び dabrafenib と併用して服用している患者に出血性事象（重大な出血性事象及び致死性の出血を含む）が起こっている。出血性事象の大半は軽度であった。
Trametinib を dabrafenib と併用投与したとき、致死性の頭蓋内出血が MEK115306 試験の患者の 1%（3/209）及び MEK116513 試験の患者の 1%未満（3/350）に起こっている。抗血小板薬又は抗凝固薬と併用投与すると出血のリスクが高まる可能性がある。出血が発現した場合は、臨床上の必要に応じて治療を行うこと（4.4 項参照）。

LVEF 低下／左室機能不全
Trametinib を単独投与したとき、あるいは dabrafenib と併用投与したとき、LVEF が低下すると報告されている。臨床試験において、左室機能不全、心不全及び LVEF 低下の初回発現までの経過時間中央値は 2～5 ヵ月であった。二つの第 III 相臨床試験において、trametinib が dabrafenib と併用投与された患者の 6～8%に LVEF 低下が報告されているが、ほとんどの症例が無症状かつ回復可能であった。施設基準値下限よりも低い LVEF の患者は trametinib の臨床試験に組入れなかった。左室機能低下を来すような疾患のある患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項及び 4.4 項参照）。

発熱
Trametinib を単独投与した臨床試験及び dabrafenib と併用投与した臨床試験で発熱が報告されている。しかし、併用療法のほうが発熱の発現率及び重症度は高い。Dabrafenib の SmPC の 4.4 項及び 4.8 項を参照すること。

肝臓の事象
Trametinib を単独投与した臨床試験及び dabrafenib と併用投与した臨床試験において、肝臓の有害事象が報告されている。肝臓の有害事象としては ALT 増加及び AST 増加が最も多く認められ、大半はグレード 1 又は 2 であった。Trametinib 単独投与では、このような肝臓の事象の 90%超が投与開始から 6 ヵ月以内に発現した。臨床試験では、4 週ごとのモニタリングにより肝臓の事象が検出された。
Trametinib の単独投与あるいは dabrafenib との併用投与を受けた患者においては、6 ヵ月間は 4 週ごとに肝機能のモニタリングを実施することが推奨される。その後は、臨床上の必要に応じて肝機能のモニタリングを継続してよい（4.4 項参照）。

高血圧
基礎疾患としての高血圧の有無を問わず、trametinib の単独投与及び dabrafenib との併用投与に伴って血圧上昇が報告されている。Trametinib の投与開始前には血圧を測定して、投与期間中は血圧をモニタリングし、標準的治療により高血圧を適宜コントロールすること（4.4 項参照）。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎
Trametinib を投与した患者あるいは dabrafenib と併用投与された患者には ILD 又は肺臓炎が発現する可能性がある。新規又は進行性の肺症状及び肺所見（咳嗽、呼吸困難、低酸素血症、胸水又は浸潤等）が認められた患者を含め、ILD 又は肺臓炎が疑われた患者においては、臨床検査の結果が出るまで trametinib を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること（4.2 項及び 4.4 項参照）。

視力障害

Trametinibの投与により、RPED及びRVOを含め、視覚障害を伴う疾患が認められている。Trametinibの臨床試験においては、霧視、視力低下及び他の視覚障害等の症状が報告されている（4.2項及び4.4項参照）。

発疹
発疹は単独投与された患者の約60%で認められ、trametinibとdabrafenibの併用投与試験であるMEK115306及びMEK116513では患者の約25%に認められている。これらの発疹の大半はグレード1又は2であり、投与中断又は用量減量を必要としなかった（4.2項及び4.4項参照）。

横紋筋融解症
Trametinibを単独で服用した患者あるいはdabrafenibと併用して服用した患者において、横紋筋融解症が報告されている。横紋筋融解症の徴候・症状が認められた場合は、必要に応じて適切な臨床評価及び治療を行うこと（4.4項参照）。

膵炎
Dabrafenibをtrametinibと併用投与した場合に膵炎が報告されている。Dabrafenibの SmPCを参照のこと。

腎不全
Dabrafenibをtrametinibと併用投与した場合に腎不全が報告されている。Dabrafenibの SmPCを参照のこと。

特別な集団

高齢者
切除不能又は転移性悪性黒色腫患者（n = 211）を対象としたtrametinibの第III相試験においては、49例（23%）が65歳以上、9例（4%）が75歳以上であった。有害事象及び重篤な有害事象を発現した患者の割合は、65歳未満と65歳以上で同程度であった。有害事象により治験薬の投与中止、用量減量又は投与中断に至った割合は、65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者のほうが高かった。

切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象にtrametinibをdabrafenibと併用投与した第III相試験のMEK115306（n = 209）及びMEK116513（n = 350）において、65歳以上の患者はそれぞれ56例（27%）及び77例（22%）で、75歳以上の患者はそれぞれ11例（5%）及び21例（6%）であった。両試験とも、有害事象を示した患者の割合は65歳未満の患者も65歳以上の患者も同等であった。65歳以上の患者では、65歳未満の患者と比較して、薬剤の永久的な中止、用量減量及び投与中断に至る重篤な有害事象及び有害事象が多くみられた。

腎障害
軽度又は中等度の腎機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2項参照）。重度の腎機能障害のある患者にtrametinibを使用する際は、慎重に投与すること（4.2項及び4.4項参照）。

肝障害
軽度の肝機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2項参照）。中等度又は重度の肝機能障害のある患者にtrametinibを使用する際は、慎重に投与すること（4.2項及び4.4項参照）。

4.9　過量投与

Trametinib単独投与の臨床試験において、偶発的過量投与（4 mgの単回投与）の症例が1例報告された。このtrametinibの過量投与の発生後に有害事象は報告されなかった。Trametinibとdabrafenibの併用投与の臨床試験では11例にtrametinibの過量投与（4 mg）が報告されたが、重篤な有害事象の報告はなかった。過量投与に対する特別な処置法はない。過量投与が発生した場合は、支持療法を行い、必要に応じて適切にモニタリングすること。

5.　薬効薬理

5.1　薬力学的特性

薬効分類群：抗腫瘍薬、蛋白キナーゼ阻害薬、ATC コード：L01XE25

作用機序

Trametinib は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ 1（MEK1）及び MEK2 の活性化及びキナーゼ活性に対して高い選択性を有する可逆的なアロステリック阻害薬である。MEK タンパク質は、細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）経路を構成する。黒色腫等の癌において、この経路は、MEK を活性化する変異型 BRAF により活性化していることが多い。Trametinib は、BRAF による MEK の活性化を阻害し、MEK のキナーゼ活性を阻害する。また、trametinib は、BRAF V600 変異陽性黒色腫細胞株の細胞増殖を抑制し、BRAF V600 変異陽性黒色腫の動物モデルで腫瘍増殖抑制作用を示す。

Dabrafenib との併用投与

Dabrafenib は RAF キナーゼ阻害薬である。BRAF に発癌性変異が起こると、RAS/RAF/MEK/ERK 経路が構成的に活性化される。したがって、trametinib 及び dabrafenib はこの経路の二つのキナーゼ（MEK 及び RAF）を阻害することから、併用投与はこの経路の同時阻害（concomitant inhibition）を引き起こす。Trametinib と dabrafenib の併用投与は BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫細胞株に対して in vitro で抗腫瘍作用を示すことが明らかにされており、また in vivo において BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫異種移植片の耐性獲得を遅らせる。

BRAF 変異状態の確認

Trametinib の投与又は dabrafenib との併用投与を開始する前には、バリデートされた検査法により、患者が BRAF V600 変異陽性腫瘍を有していることを確認しなければならない。

臨床試験においては、中央検査施設による BRAF 変異検査法を用いた BRAF V600 変異の検出検査を一番新しい腫瘍検体で実施した。Response Genetics Inc.が開発し、バリデートされたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を用いて、原発腫瘍又は転移部位からの腫瘍を検査した。この PCR 法は、V600E 変異と V600K 変異を区別できるよう特別に設計されている。BRAF V600E 又は V600K 変異陽性腫瘍を有する患者のみを試験参加に適格とした。

その後、バリデートされ、CE マークも取得しているビオメリュー（bMx）社の検査法である THxID BRAF 検査を用いて、すべての患者検体を再検査した。bMx 社の THxID BRAF 検査は、FFPE 腫瘍組織から抽出した DNA を用いるアレル特異的 PCR 法である。この PCR 法は、BRAF V600E 及び V600K 変異を高感度に検出できるよう設計されている（FFPE 組織から抽出した DNA を用いて野生型配列のバックグラウンドから 5%の V600E 及び V600K 配列まで検出可能）。Sanger 法によるレトロスペクティブな双方向塩基配列解析法を用いた非臨床及び臨床試験により、この検査法は感度こそ低いが、上記の変異より頻度の低い BRAF V600D 及び V600E/K601E 変異も検出できることが明らかになっている。非臨床及び臨床試験で採取し、THxID BRAF 検査で変異陽性と判定され、その後基準法により塩基配列決定を行った検体（n = 876）を用いたとき、検査法の感度は 94%であった。

薬力学的作用

Trametinibは、BRAF変異陽性黒色腫細胞株及び黒色腫異種移植モデルにおいて、リン酸化ERK量を抑制した。

BRAF及びNRAS変異陽性黒色腫患者にtrametinibを投与した結果、リン酸化ERKの抑制、Ki67（細胞増殖のマーカー）の抑制及びp27（アポトーシスのマーカー）の増加を含め、腫瘍バイオマーカーの用量依存的な変化が認められた。2 mg QD反復投与後の平均trametinib濃度は24時間の投与間隔全体にわたって非臨床試験の目標濃度を上回るため、MEK経路を持続的に阻害することができる。

臨床的有効性及び安全性

臨床試験では皮膚黒色腫患者のみを対象とした。眼又は粘膜黒色腫患者における有効性は検討していない。

Trametinibとdabrafenibの併用投与

治療歴のない患者

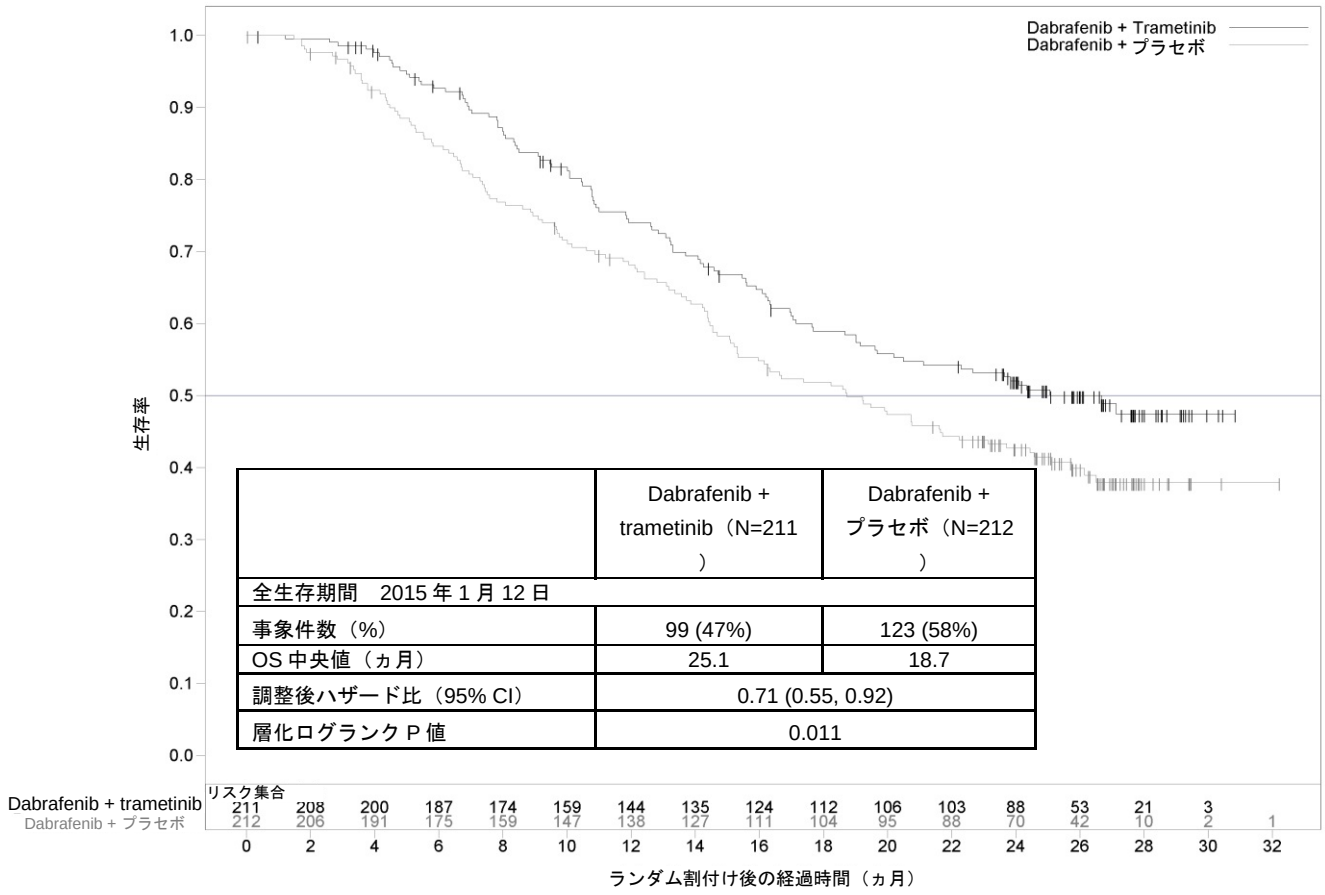
BRAF V600変異がある切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療として、推奨用量のtrametinib（2 mg QD）とdabrafenib（150 mg BID）を併用投与したときの安全性及び有効性は、二つの第III相試験及び一つのサポーティブ第I/II相試験で検討された。

MEK115306（COMBI-d）
MEK115306は第III相、ランダム化、二重盲検試験で、切除不能（Stage IIIC）又は転移性（Stage IV）のBRAF V600E/K変異陽性皮膚悪性黒色腫の被験者に対する第一選択治療としてdabrafenibとtrametinibの併用投与をdabrafenib及びplaceboと比較した。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、主な副次的評価項目は全生存期間（OS）であった。被験者は乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）濃度［基準値上限（ULN）超又はULN以下］及びBRAF変異（V600E又はV600K）で層別した。

総数423例の被験者を併用投与（N = 211）又はdabrafenib（N = 212）に1:1の比でランダム化した。ほとんどの被験者は白人（99%超）及び男性（53%）で、年齢中央値は56歳であった（28%が65歳以上）。被験者の大半はStage IV M1cであった（67%）。ベースラインではほとんどの被験者においてLDHがULN以下（65%）、ECOGパフォーマンス・ステータスが0（72%）で、内臓疾患が認められた（73%）。被験者の大半にBRAF V600E変異があった（85%）。脳転移のある被験者は本試験に組入れなかった。

最終OS解析（2015年1月12日）では、併用投与によりdabrafenib単独投与と比較して統計学的に有意なOSの改善が認められた（図1）。併用投与群の1年目OSの推定値（74%）及び2年目OSの推定値（51%）はdabrafenib単独投与群（それぞれ68%及び42%）よりも高かった。

図1：MEK115306試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



	Dabrafenib + trametinib（N=211）	Dabrafenib + プラセボ（N=212）
全生存期間　2015 年 1 月 12 日		
事象件数（%）	99 (47%)	123 (58%)
OS 中央値（ヵ月）	25.1	18.7
調整後ハザード比（95% CI）	0.71 (0.55, 0.92)	
層化ログランク P 値	0.011	

主要評価項目のPFS及び副次的評価項目のORRに統計学的に有意な改善が認められた。効果持続時間の延長も認められた（表6）。

表6：MEK115306 試験の有効性の結果（COMBI-d）

評価項目	**Dabrafenib + Trametinib（N=211）**	**Dabrafenib + プラセボ（N=212）**	**Dabrafenib + Trametinib（N=211）**	**Dabrafenib + プラセボ（N=212）**
データカットオフ日	**2013 年 8 月 26 日**		**2015 年 1 月 12 日**	
PFS[a]				
進行又は死亡、件数（%）	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
PFS 中央値（ヵ月）（95% CI）	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)
ハザード比（95% CI）	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)	
P 値	0.035		<0.001	
ORR[b]（95% CI）	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8,74.8)	53 (46.3, 60.2)
ORR 差（95% CI）	15[e] (5.9, 24.5)		15[e] (6.0, 24.5)	
P 値	0.0015		0.0014	
DoR[c]**（ヵ月）** 中央値 （95% CI）	9.2[d] (7.4, NR)	10.2[d] (7.5, NR)	12.9 (9.4,19.5)	10.6 (9.1, 13.8)

a – 無増悪生存期間（治験責任医師判定）
b – 総奏効率 = 完全奏効 + 部分奏効
c – 効果持続時間
d – 報告の時点で治験責任医師判定の反応の大半（59%以上）は持続していた。
e – ORR成績（丸め込みなし）に基づき算出されたORR差
NR = 未到達

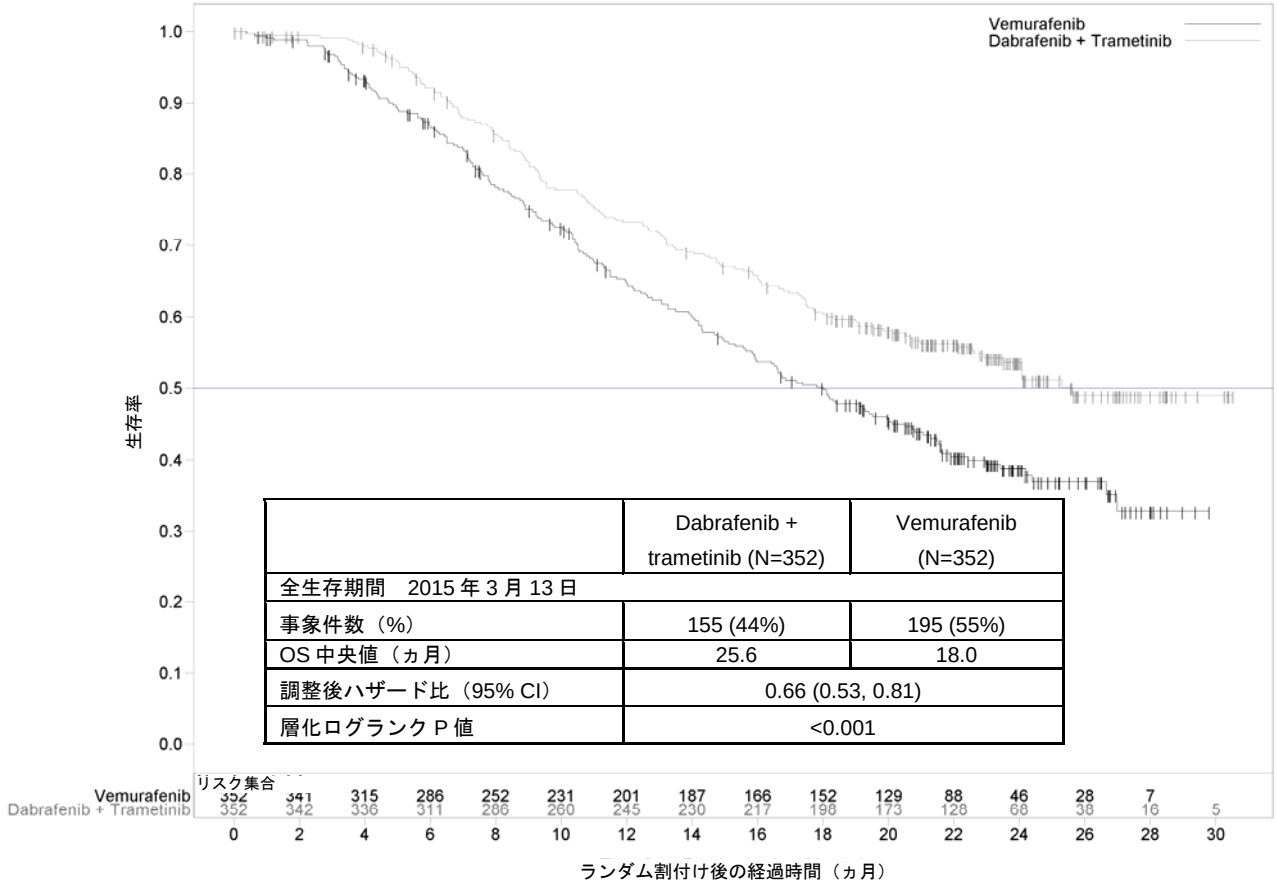
MEK116513（COMBI-v）

MEK116513試験は2群、ランダム化、非盲検、第III相試験で、BRAF V600変異陽性転移性悪性黒色腫を対象にdabrafenibとtrametinibの併用投与をvemurafenibの単独投与と比較した。本試験の主要評価項目は全生存期間で、主な副次的評価項目はPFSであった。被験者は乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）濃度［基準値上限（ULN）超又はULN以下］及びBRAF変異（V600E又はV600K）で層別した。

総数704例の被験者を併用投与又はvemurafenibに1:1の比でランダム化した。ほとんどの被験者は白人（96%超）及び男性（55%）で、年齢中央値は55歳であった（24%が65歳以上）。被験者の大半はStage IV M1cであった（全体の61%）。ベースラインではほとんどの被験者においてLDHがULN以下（67%）、ECOGパフォーマンス・ステータスが0（70%）で、内臓疾患が認められた（78%）。全体で、被験者の54%ではベースラインの病変部位数が3未満であった。被験者の大半にBRAF V600E変異陽性悪性黒色腫があった（89%）。脳転移のある被験者は本試験に組入れなかった。

最新OS解析（2015年3月13日）において、併用投与ではvemurafenibの単独投与と比較して統計学的に有意なOSの改善が認められた（図2）。12ヵ月目OSの推定値は、併用投与で72%、vemurafenibで65%であった。

図2：MEK116513試験における最新OS解析のKaplan-Meier曲線



	Dabrafenib + trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
全生存期間　2015 年 3 月 13 日		
事象件数（%）	155 (44%)	195 (55%)
OS 中央値（ヵ月）	25.6	18.0
調整後ハザード比（95% CI）	0.66 (0.53, 0.81)	
層化ログランク P 値	<0.001	

副次的評価項目のPFS及びORRに統計学的に有意な改善が認められた。効果持続時間の延長も認められた（表7）。

表7：MEK116513試験の有効性の結果（COMBI-v）

評価項目	**Dabrafenib + Trametinib (N=352)**	**Vemurafenib (N=352)**
PFS		
進行又は死亡 件数（%）	166 (47)	217 (62)
PFS 中央値（ヵ月） （95% CI）	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
ハザード比 （95% CI）	0.56 (0.46, 0.69)	
P 値	<0.001	
ORR[b] （95% CI）	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)
ORR 差 （95% CI）	13 (5.7, 20.2)	

P 値	0.0005	
DoR（ヵ月） 中央値 （95% CI）	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

BRAF阻害薬による治療経験

BRAF阻害薬の投与時に進行を示した患者のうち、trametinibとdabrafenibが併用投与された患者のデータは限定的である。

BRF113220試験のパートBにはBRAF阻害薬の投与時に進行を示した患者26例が組入れられた。Trametinib 2 mg QDとdabrafenib 150 mg BIDの併用投与において、BRAF阻害薬の投与時に進行を示した患者で限定的ながら臨床効果が認められた（4.4項参照）。治験責任医師判定の確定奏効率（confirmed response rate）は15%（95% CI： 4.4, 34.9）、PFS中央値は3.6ヵ月間（95 % CI： 1.9, 5.2）であった。本試験のパートCでdabrafenib単独投与からtrametinib 2 mg QDとdabrafenib 150 mg BIDの併用投与にクロスオーバーした患者45例においても同様の結果が認められた。これらの患者における確定奏効率は13%（95% CI： 5.0, 27.0）で、PFS中央値は3.6ヵ月間（95% CI： 2, 4）であった。

Trametinibの単独投与

治療歴のない患者

BRAF 変異陽性黒色腫（V600E 及び V600K）患者における trametinib の有効性及び安全性について、ランダム化、非盲検、第 III 相試験（MEK114267 試験）で検討した。患者の BRAF V600 変異の状態の判定を組入れの条件とした。

治療歴がないか、転移に対する前治療として 1 種類の化学療法歴があると考えられる患者（N = 322）［Intent to Treat（ITT）集団］を 2:1 の割合で trametinib 2 mg QD 又は化学療法（ダカルバジン 1000 mg/m^2 3 週ごと又はパクリタキセル 175 mg/m^2 3 週ごと）のいずれかにランダムに割り付けた。いずれの患者も疾患進行が認められるまで、死亡が発生するまで、又は中止に至るまで投与を継続した。

本試験の主要目的は、脳転移の既往歴のない進行性／転移性の BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者（N = 273）（主要有効性解析対象集団）を対象として、無増悪生存期間（PFS）を指標として trametinib と化学療法の有効性を比較評価することであった。副次評価項目は、ITT 集団の無増悪生存期間並びに主要有効性解析対象集団及び ITT 集団の全生存期間（OS）、全奏効率（ORR）及び奏効期間であった。化学療法群の患者は、独立画像評価委員会による進行確認後に trametinib 群にクロスオーバーできることとした。化学療法群で疾患進行が確認された患者のうち、trametinib 群にクロスオーバーした患者は 51 例（47%）であった。

患者背景は、主要有効性解析対象集団及び ITT 集団において投与群間で同様であった。ITT 集団においては、患者の 54%が男性、全例が白人であった。年齢の中央値は 54 歳（22%が 65 歳以上）であった。全例とも ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 又は 1 であり、患者の 3%に脳転移の既往歴があった。ITT 集団の患者の大部分（87%）が BRAF V600E 変異陽性、12%が BRAF V600K 変異陽性であった。大部分の患者（66%）は、前治療として進行性又は転移性疾患に対する化学療法歴がなかった。

主要有効性解析対象集団の有効性の結果は、ITT 集団の結果と一致していた。そのため、ITT 集団の有効性データのみを表 8 に示す。治験責任医師判定による全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（事後解析：2013 年 5 月 20 日）を図 3 に示す。

表8：治験責任医師判定による有効性の結果（ITT 集団）

評価項目	**Trametinib**	**化学療法 [a]**
無増悪生存期間	**(N = 214)**	**(N = 108)**
PFS の中央値（ヵ月） (95% CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
ハザード比 (95% CI) *P* 値	0.45 (0.33, 0.63) <0.0001	
全奏効率 (%)	22	8

ITT = Intent to Treat、PFS = 無増悪生存期間、CI = 信頼区間。

[a] 「化学療法」には、ダカルバジン（DTIC）1000 mg/m^2 3 週ごと又はパクリタキセル 175 mg/m^2 3 週ごとを投与した患者を含めた。

PFS の結果は、V600K 変異陽性黒色腫患者のサブグループの結果と一致していた（HR = 0.50、95% CI：0.18～1.35、p = 0.0788）。

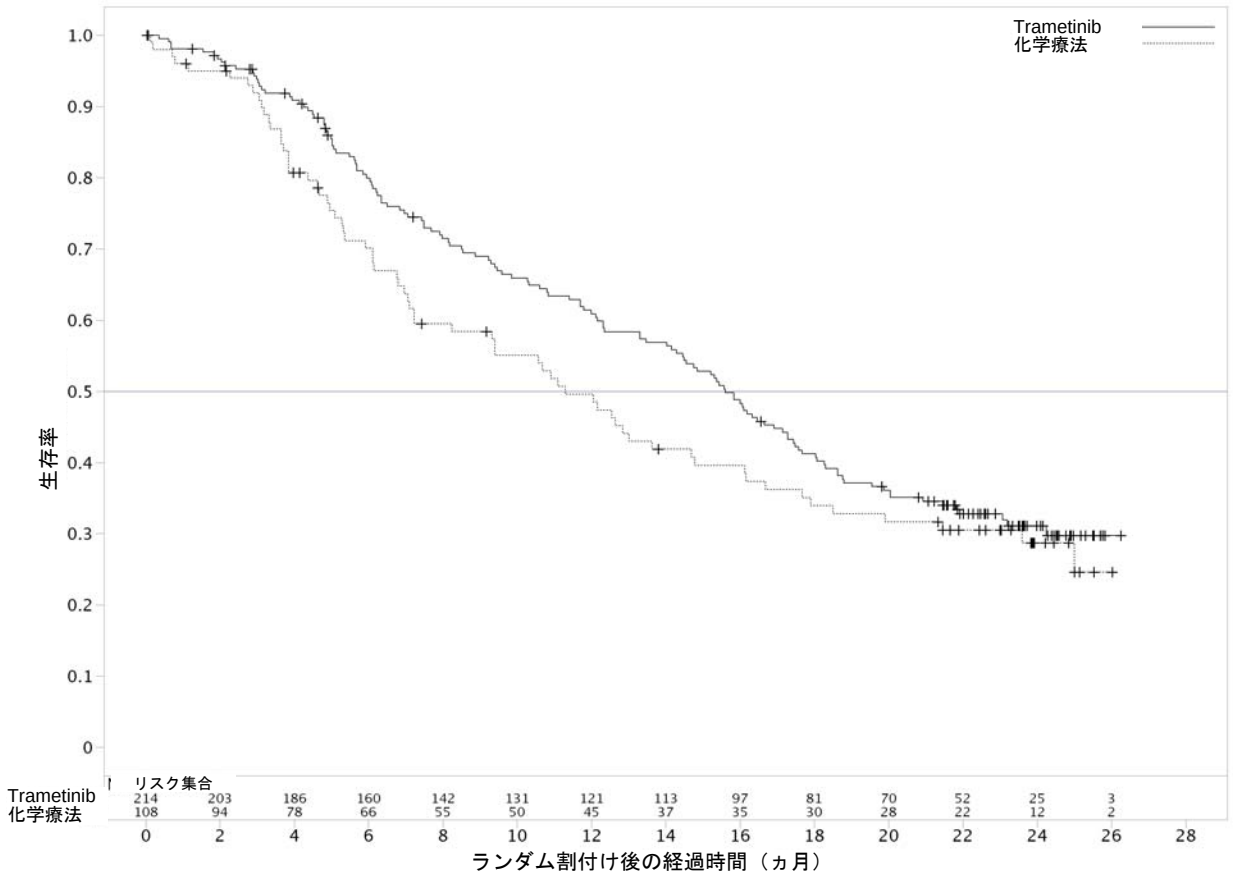
2013 年 5 月 20 日をデータカットオフ日とする追加の全生存期間解析を実施した（表 9 参照）。2011 年 10 月のデータカットオフ日では被験者の 47%がクロスオーバーしていたが、2013 年 5 月のデータカットオフ日では被験者の 65%がクロスオーバーしていた。

表9:主要解析及び事後解析による生存データ

カットオフ日	**薬剤**	**死亡数 (%)**	**OS の中央値 (ヵ月) (95% CI)**	**ハザード比 (95% CI)**	**12 ヵ月後の生存率 (95% CI)**
2011 年 10 月 26 日	化学療法 (n=108)	29 (27)	NR	0.54 (0.32, 0.92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
2013 年 5 月 20 日	化学療法 (n=108)	67 (62)	11.3 (7.2, 14.8)	0.78 (0.57, 1.06)	50 (39, 59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15.6 (14.0, 17.4)		61 (54, 67)

NR = 未到達

図3：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（OS–事後解析、2013 年5 月 20 日）



BRAF 阻害薬による治療経験

BRAF V600E、V600K 又は V600D 変異陽性転移性悪性黒色腫患者を対象として trametinib 2.0 mg QD 投与による客観的奏効率、安全性及び薬物動態を評価することを目的とした単群、第 II 相試験（MEK113583 試験）において、2 つの別々のコホート（コホート A：他の前治療の有無を問わず BRAF 阻害薬による治療歴のある患者、コホート B：前治療として 1 種類以上の化学療法歴又は免疫療法歴があるが、BRAF 阻害薬による治療歴のない患者）に被験者を組み入れた。

本試験のコホート A において、BRAF 阻害薬による前治療で進行した患者に対する trametinib の臨床効果は認められなかった。

小児患者集団

欧州医薬品庁により、黒色腫における小児集団のすべての部分集団での trametinib に関する試験結果の提出義務を猶予されている（小児等への投与に関する情報は 4.2 項を参照）。

5.2　薬物動態学的性質

吸収

Trametinib は、経口吸収され、投与後 1.5 時間（中央値）で最高濃度に到達する。静脈内マイクロドーズ投与時との比較による 2 mg 錠単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は、72%である。曝露量（C_{max} 及び AUC）は、反復投与後は用量に比例して増加した。2 mg/日を投与したときの定常状態における C_{max}、$AUC_{(0-\tau)}$及び投与前濃度の幾何平均値はそれぞれ、22.2 ng/mL、370 ng·hr/mL 及び

12.1 ng/mL であり、ピーク／トラフ比は 1.8 と低かった。定常状態における被験者間変動は 28%未満と低かった。
Trametinib 連日反復投与後には蓄積がみられ、2 mg QD 投与時の平均蓄積比は 6.0 である。また、15 日目までには定常状態に到達した。

Trametinib を高脂肪、高カロリー食の摂取後に単回投与すると、空腹時投与に比べて C_{max} が 70%低下し、AUC が 10%低下した（4.2 項及び 4.5 項参照）。

分布

Trametinib は、ヒト血漿タンパク質との結合率が 97.4%である。Trametinib は、5 μg の静脈内マイクロドーズ投与後に測定した分布容積が約 1200 L である。

生体内変化

In vitro 試験の結果、trametinib の主な代謝経路は、脱アセチル化単独、脱アセチル化＋一原子酸素添加反応又は脱アセチル化＋グルクロン酸抱合経路であることが明らかになった。CYP3A4 による酸化は代謝経路としては副次的なものと考えられる。脱アセチル化には、カルボキシルエステラーゼ又はアミダーゼ等の加水分解酵素が関与する。ただし、trametinib の代謝に関与する酵素はまだ不明である。

Trametinib 単回及び反復投与後の循環血漿中の主な成分は trametinib 未変化体である。

排泄

単回投与後の平均消失半減期は 127 時間（5.3 日）である。静脈内投与時の trametinib の血漿クリアランスは 3.21 L/h である。

消失半減期が長いため、放射標識した trametinib を溶液として単回経口投与後 10 日間の採取期間では投与量に対する総回収率が 50%未満と低い。[14C]-trametinib 経口投与後の主な消失経路は糞中排泄であり、放射能回収量に対する糞中排泄率は 80%超、尿中排泄率は 19%未満である。排泄された投与放射能の 0.1%未満が尿中に未変化体として回収された。

特別な患者集団

肝障害
母集団薬物動態解析によると、軽度のビリルビン及び／又は AST 増加［米国癌研究所（NCI）の分類による］は trametinib の経口クリアランスに有意な影響を及ぼさない。中等度又は重度の肝機能障害のある患者におけるデータは得られていない。代謝及び胆汁分泌は trametinib の主な消失経路であるため、中等度～重度の肝機能障害のある患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項参照）。

腎障害
Trametinib の腎排泄率が低いことを踏まえると、腎機能障害が trametinib の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低い。Trametinib の薬物動態特性は、trametinib の臨床試験に組み入れられた軽度の腎機能障害のある患者 223 例、中等度の腎機能障害のある患者 35 例を対象とした母集団薬物動態解析により明らかにした。その結果、軽度及び中等度の腎機能障害は trametinib の曝露量に影響を及ぼさなかった（いずれの群でも 6%未満）。重度の腎機能障害のある患者のデータは得られていない（4.2 項参照）。

高齢者
母集団薬物動態解析（19～92 歳）によると、年齢は trametinib の薬物動態に意義のある臨床的な影響を及ぼさなかった。75 歳以上の患者の安全性データは十分には得られていない（4.8 項参照）。

人種
臨床成績が白人に限られているため、trametinib の薬物動態に対する人種の影響を評価するための十分なデータが得られていない。

小児患者集団
小児患者における trametinib の薬物動態を検討する試験は実施していない。

性別／体重
母集団薬物動態解析により、性別及び体重は trametinib の経口クリアランスに影響を及ぼすことが明らかになった。体重の軽い女性患者は体重の重い男性患者に比べて曝露量が大きくなると予測されるが、このような差に臨床的に意義のある可能性は低く、用量調整は必要ない。

医薬品相互作用
薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する trametinib の影響：*In vitro* 及び *in vivo* データによると、trametinib は併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が低いと考えられる。*In vitro* 試験によると、trametinib は CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害しない。Trametinib は、*in vitro* において CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害し、CYP3A4 を誘導し、トランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、Pgp 及び BCRP を阻害することが確認された。しかし、臨床での trametinib の全身曝露量（0.04 μM）が *in vitro* の阻害又は誘導濃度（0.34 μM 未満）に比べて低いことを踏まえると、trametinib は、腸管で BCRP の基質を一過性に阻害する可能性はあるが、*in vivo* では上記酵素／トランスポーターを阻害しないと考えられる。

Trametinib に対する併用薬の影響：*In vivo* 及び *in vitro* データによると、trametinib の薬物動態が併用薬の影響を受ける可能性は低いと考えられる。Trametinib は、CYP 酵素の基質ではなく、排出トランスポーターである P-gp 又は BCRP の基質でもない。Trametinib は、一般に薬物相互作用のリスクがないとされる加水分解酵素により脱アセチル化される。

5.3　前臨床安全性データ

Trametinib のがん原性試験は実施していない。Trametinib は、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いる染色体異常試験及びラット骨髄細胞を用いる小核試験において、遺伝毒性を示さなかった。

Trametinib はヒトで雌受胎能に悪影響を及ぼす可能性がある。反復投与試験と同様、雌ラットにおいて、AUC 換算で臨床曝露量を下回る曝露量で卵胞嚢胞増加及び黄体減少が認められた。しかし、13 週間までのラット及びイヌ毒性試験においては、雄生殖組織で投与による影響は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた生殖毒性試験において、trametinib の投与により母体毒性及び発生毒性が認められた。ラットにおいては、AUC 換算で臨床曝露量を下回る曝露量又はわずかに上回る曝露量で胎児体重減少及び着床後胚損失率増加が認められた。妊娠ウサギにおいては、AUC 換算で臨床曝露量を下回る曝露量で胎児体重減少、胚吸収増加、骨化不全の発生増加及び骨格奇形が認められた。

反復投与試験において trametinib 投与後の影響は、主に皮膚、消化管、造血器系、骨及び肝臓で認められた。認められた所見の多くは休薬後に消失している。ラットにおいて、0.062 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の約 0.8 倍に相当）以上の用量で 8 週後に肝細胞壊死及びトランスアミナーゼ増加が認められた。
マウスにおいて、0.25 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の約 3 倍に相当する用量）以上の用量の trametinib を最長 3 週間投与したところ、3 週後に心拍数、心重量及び左室機能の低下がみられたが、心臓の病理組織学的所見は認められなかった。ラットにおいて、複数の臓器で血清リン上昇を伴う石灰化が認められ、臨床曝露量と同等の曝露量では心臓、肝臓及び腎臓の壊死並びに肺の出血と密接に関連していた。ラットにおいて、骨端軟骨肥大及び骨代謝回転亢進が認められたが、骨端軟骨肥大は成人にとって臨床的意義はないと予想される。臨床曝露量以下の曝露量に相当する用量を投与したラット及びイヌにおいて、骨髄壊死、胸腺及び GALT のリンパ組織萎縮並びにリンパ節、脾臓及び胸腺のリンパ組織壊死が認められたが、これらにより免疫機能が低下する可能性がある。

Trametinib は、マウス線維芽細胞を用いる *in vitro* 3T3 ニュートラルレッド取込み（NRU）試験において臨床曝露量を大幅に上回る濃度で光毒性作用を示した（IC_{50}：2.92 μg/mL、C_{max} 換算で臨床曝露量の 130 倍以上）ことから、trametinib を投与した患者で光毒性が生じるリスクは低いことが示された。

Dabrafenib との併用投与

Trametinib と dabrafenib を 4 週間併用投与したイヌ試験では、trametinib 単独投与したイヌと比較して低い曝露量で消化管毒性の徴候及び胸腺リンパ細胞充実性の低下が認められた。それ以外は類似の単独投与試験と同様の毒性が認められた。

6.　製剤特性

6.1　添加物一覧

錠剤の内核
マンニトール（E421）
結晶セルロース（E460）
ヒプロメロース（E464）
クロスカルメロースナトリウム（E468）
ステアリン酸マグネシウム（E470b）
ラウリル硫酸ナトリウム
コロイド状二酸化ケイ素（E551）

錠剤のフィルムコート層
ヒプロメロース（E464）
酸化チタン（E171）
ポリエチレングリコール
黄色三二酸化鉄（E172）

6.2　配合禁忌

該当せず。

6.3　保存期間

開封前：18 ヵ月
開封後：30 日

6.4　保管上の注意

冷蔵保存すること（2～8°C）。
遮光し湿気を避けるため、元の容器に入れて保管すること。
ボトルは密閉すること。

開封後のボトルは、30°C 以下で 30 日間保管できる。

6.5　容器の種類及び内容物

ポリエチレンのチャイルドレジスタントキャップ付き高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル（乾燥剤入り）。

包装サイズ：1 ボトル 7 錠又は 30 錠入り。

一部の包装サイズは市販されていない場合もある。

6.6　廃棄上の特別な注意

未使用の製品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7.　販売承認取得者

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8.　販売承認番号

EU/1/14/931/01
EU/1/14/931/02

9.　初回承認日／承認更新年月日

2014 年 6 月 30 日

10.　改訂年月

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイトhttp://www.ema.europa.euで閲覧可能である。

▼本剤は追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングによって新たな安全性情報を速やかに検出することができる。医療従事者は、副作用が疑われる事象はすべて報告すること。副作用の報告方法については 4.8 項を参照。

1.　医薬品名

Mekinist 1.0 mg フィルムコーティング錠

2.　組成（成分及び含有量）

フィルムコーティング錠 1 錠中に、trametinib として 1.0 mg の trametinib dimethyl sulfoxide を含有する。

詳細な添加物一覧は 6.1 項を参照のこと。

3.　剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）

白色、円形、両凸型のフィルムコーティング錠（約 7.0 mm）であり、片面に「GS」、他面に「LHE」と刻印されている。

4.　臨床的特徴

4.1　効能・効果

Trametinib は単独投与あるいは dabrafenib と併用投与され、BRAF V600 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療に用いる（4.4 項及び 5.1 項参照）。

BRAF 阻害薬による前治療で進行した患者に対する trametinib 単独投与の臨床効果は認められなかった（5.1 項参照）。

4.2　用法・用量

Trametinib の投与は、抗癌剤投与の経験を有する医師のみが開始し、監督すること。

Trametinib の投与を開始する前は、バリデートされた検査法により患者に BRAF V600 変異が確認されなければならない。

用量

Trametinibの推奨用量は2 mgを1日1回（QD）で、単独投与あるいはdabrafenibと併用投与する。Trametinib と併用投与するときのdabrafenibの推奨用量は150 mgの1日2回（BID）投与である。

服用忘れ

Trametinib を服用し忘れた場合、次の服用予定時刻までの間が 12 時間を超えている場合にのみ服用すること。

Trametinib を dabrafenib と併用投与する際、dabrafenib を服用し忘れた場合、次の服用予定時刻までの間が 6 時間を超えている場合にのみ dabrafenib を服用すること。

投与期間

ベネフィットが得られなくなるまで、又は許容できない毒性が発現するまで、投与を継続することが推奨される。

投与調整

副作用を管理するため、用量減量、休薬又は投与中止が必要となる場合がある（表 1 及び表 2 参照）。

皮膚の扁平上皮癌（cuSCC）や新規の原発性悪性黒色腫などの副作用については、用量変更は推奨されない（詳細は dabrafenib の SmPC を参照）。

表 1：用量減量

用量段階	**Trametinib の用量** 単独投与の場合あるいは dabrafenib と併用投与する場合	**Dabrafenib の用量*** Trametinib と併用投与する場合のみ
開始用量	2 mg QD	150 mg BID
1 回目の用量減量	1.5 mg QD	100 mg BID
2 回目の用量減量	1 mg QD	75 mg BID
3 回目の用量減量 （併用投与の場合のみ）	1 mg QD	50 mg BID
単独投与あるいは dabrafenib との併用投与の別に関係なく、trametinib の用量が 1 mg QD より低くなるような用量調整は推奨されない。Trametinib と併用投与する際、dabrafenib の用量が 50 mg BID より低くなるような用量調整は推奨されない。		

*Dabrafenib 単独投与の投与指示については、dabrafenib SmPC の用法・用量を参照のこと。

表 2：用量変更スケジュール

グレード（CTC-AE）*	**推奨される trametinib の用量変更方法** 単独投与あるいは dabrafenib との併用投与
グレード 1 又はグレード 2（忍容可能）	投与を継続し、臨床上の必要に応じて観察を行う。
グレード 2（忍容不能）又はグレード 3	毒性がグレード 0 又は 1 に軽快するまで休薬し、投与を再開する際には用量を 1 段階減量する。
グレード 4	投与を中止するか、グレード 0 又は 1 に軽快するまで休薬し、投与を再開する際には用量を 1 段階減量する。

*有害事象共通用語規準（CTC-AE）バージョン 4.0 による臨床症状の有害事象の重症度のグレード分類

個々の副作用が効果的に管理されている場合は、用量減量と同じ手順で用量を再増量することを考慮してよい。ただし、trametinib の用量の上限は 2 mg QD とする。

Trametinib を dabrafenib と併用投与したときに投与関連性の毒性が現れた場合、両剤の減量、休薬、中止のいずれかを同時に行う。発熱、ぶどう膜炎、RAS 変異陽性非皮膚悪性腫瘍及び QT 延長（主に dabrafenib に関連）、左室駆出率（LVEF）低下、網膜静脈閉塞（RVO）、網膜色素上皮剥離（RPED）、間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎（主に trametinib に関連）については、以下に詳述するように、例外としてこれら 2 剤のうち 1 剤のみの用量変更が必要になる。

一部の副作用に適用される用量変更の例外（2 剤のうち 1 剤のみが用量減量）

発熱

Trametinib を dabrafenib と併用投与し、患者の体温が 38.5°C 以上である場合には、dabrafenib の用量変更のため dabrafenib の SmPC（4.2 項）を参照すること。Dabrafenib との併用投与に際に、trametinib の用量変更を行う必要はない。

ぶどう膜炎

効果的な局所療法によって眼の炎症がコントロールできている限り、ぶどう膜炎では用量変更の必要はない。局所眼療法でぶどう膜炎に効果がない場合には、眼の炎症が軽減するまで dabrafenib の投与を控えた後、1 段階低い用量で dabrafenib の投与を再開すること。Dabrafenib と併用投与する際には、trametinib の用量変更を行う必要はない（4.4 項参照）。

RAS 変異陽性の非皮膚悪性腫瘍

RAS 変異のある非皮膚悪性腫瘍患者においては、dabrafenib の投与継続の前にベネフィットとリスクを考慮すること。Dabrafenib と併用投与する際には、trametinib の用量変更を行う必要はない。

QT 延長

投与期間中に QTc が 500 msec を上回った場合、dabrafenib の用量変更のため dabrafenib の SmPC（4.2 項）を参照すること。Dabrafenib と併用投与する際には、trametinib の用量変更を行う必要はない。

左室駆出率（LVEF）低下／左室機能不全

無症状で、LVEF が絶対値として投与前値から 10%超低下し、かつ施設基準値下限（LLN）未満の患者においては、trametinib を休薬すること（4.4 項参照）。Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。LVEF が回復した場合は、trametinib の投与を再開してよいが、用量は 1 段階減量し、観察を十分に行うこと（4.4 項参照）。

グレード 3 又は 4 の左室機能不全が発現した場合又は LVEF が回復しない場合は、trametinib の投与を中止すること（4.4 項参照）。

網膜静脈閉塞（RVO）及び網膜色素上皮剥離（RPED）

Trametinib による治療中に中心視野欠損、霧視又は視力喪失等の視覚障害の新規発現の訴えが患者からあった場合は、随時速やかに眼科学的検査を行うことが推奨される。RVO と診断された場合は、trametinib の単独投与あるいは dabrafenib との併用投与との別に関係なく、trametinib の投与を中止すること。Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。RPED と診断された場合は、表 3 の trametinib の用量変更スケジュールに従うこと（4.4 項参照）。

表 3：RPED 発現時に推奨される trametinib の用量変更方法

グレード 1 の RPED	回復するまで網膜の検査を毎月行いながら、投与を継続する。RPED が悪化した場合は、下記の指示に従い、最長 3 週間 trametinib を休薬する。
グレード 2～3 の RPED	最長 3 週間 trametinib を休薬する。
3 週間以内にグレード 0～1 に軽快したグレード 2～3 の RPED	用量減量（0.5 mg 減量）して trametinib の投与を再開するか、1 mg/日を投与中の患者においては trametinib の投与を中止する。
3 週間以内にグレード 1 にも軽快しないグレード 2～3 の RPED	Trametinib の投与を中止する。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

新規又は進行性の肺症状及び肺所見（咳嗽、呼吸困難、低酸素血症、胸水又は浸潤等）が認められた患者を含め、ILD 又は肺臓炎が疑われた患者においては、臨床検査の結果が出るまで trametinib を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること。ILD 又は肺臓炎の症例に trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。

腎障害

軽度又は中等度の腎機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2 項参照）。しかし、重度の腎機能障害のある患者における trametinib のデータは得られていないため、開始用量の調整が必要かどうかを判断することはできない。重度の腎機能障害のある患者に trametinib を単独投与あるいは dabrafenib と併用投与する際には、慎重に投与すること。

肝障害

軽度の肝機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2 項参照）。しかし、中等度又は重度の肝機能障害のある患者の臨床データは得られていないため、開始用量の調整が必要かどうかを判断することはできない。中等度又は重度の肝機能障害のある患者に trametinib を単独投与あるいは dabrafenib と併用投与する際には、慎重に投与すること。

白人以外の患者

白人以外の患者における trametinib の安全性及び有効性は確立されていない（データがない）。

高齢者

65 歳超の患者における開始用量の調整は必要ない。
65 歳超の患者においては、頻繁に用量調整（表 1 及び 2 参照）が必要となる可能性がある（4.8 項参照）。

小児患者集団

小児及び青少年患者（18 歳未満）における trametinib の安全性及び有効性は確立されていない（データがない）。

用法

Trametinib は、コップ 1 杯の水と一緒に内服すること。Trametinib の錠剤は、噛んだり砕いたりしないこと。Trametinib は、食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降の空腹時に服用すること。

Trametinib は、毎日ほぼ同時刻に服用することが推奨される。Trametinib と dabrafenib を併用して服用する際、trametinib は dabrafenib の朝の投与あるいは夕方の投与とともに毎日同時刻に 1 日 1 回服用すること。

患者が trametinib 服用後に嘔吐した場合は、服用し直すことはせず、次回服用分を予定どおりに服用すること。

Trametinib と併用投与する際の用法についての情報は dabrafenib の SmPC を参照するこ

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載した添加物に対する過敏症。

4.4　警告及び使用上の注意

Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、投与開始前に dabrafenib の SmPC を参照すること。Dabrafenib の投与に関連する警告及び使用上の注意についての追加情報は dabrafenib の SmPC を参照すること。

BRAF V600 検査

BRAF V600 変異陰性と判定された黒色腫患者における trametinib の安全性及び有効性は検討されていない。

Trametinib 単独投与と BRAF 阻害薬の比較

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験においては、trametinib 単剤療法と BRAF 阻害薬の比較は行っていない。試験間比較によると、全生存及び無増悪生存データは trametinib と BRAF 阻害薬の有効性が同程度であることを示していると考えられる。しかし、全奏効率は BRAF 阻害薬を投与された患者で報告されている結果に比べて trametinib を投与した患者で低かった。

BRAF 阻害薬の投与時に進行を示した患者に対する trametinib と dabrafenib の併用投与

BRAF 阻害薬の投与時に進行を示した患者のうち、trametinib と dabrafenib が併用投与された患者から得られたデータは限定的であるが、そのデータから、これらの患者においては併用療法の有効性は低くなることが明らかにされている（5.1 項参照）。したがって、BRAF 阻害薬が投与されたことのある患者集団では、併用療法を開始する前に別の治療法を考慮する必要がある。BRAF 阻害薬の投与時に進行がみられた場合、その後の治療薬の投与順序は確立されていない。

脳転移の患者に対する trametinib と dabrafenib の併用投与

脳に転移した BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者における trametinib と dabrafenib の併用投与の安全性及び有効性は検討されていない。

新規の悪性腫瘍
Trametinib を dabrafenib と併用投与すると、皮膚及び非皮膚の新規の悪性腫瘍が起こることがある。

皮膚の扁平上皮癌（cuSCC）

Trametinib が dabrafenib と併用投与された患者で cuSCC（角化棘細胞腫を含む）が報告されている。cuSCC の症例は切除術により管理可能であり、治療変更は不要である。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

新規の原発性悪性黒色腫

Trametinib が dabrafenib と併用投与された患者に新規の原発性悪性黒色腫が報告された。新規の原発性悪性黒色腫の症例は切除術により管理可能であり、治療変更は不要である。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

非皮膚悪性腫瘍

RAS 変異がある場合、dabrafenib はその作用機序から非皮膚悪性腫瘍のリスクを高める可能性がある。Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照すること。RAS 変異陽性悪性腫瘍に対しては、dabrafenib と併用投与時に trametinib の用量変更を行う必要はない。

出血

Trametinib を単独服用している患者及び dabrafenib と併用して服用している患者に出血性事象（重大な出血性事象及び致死性の出血を含む）が起こっている（4.8 項参照）。出血性事象の大半は軽度であった。Trametinib を dabrafenib と併用投与したとき、致死性の頭蓋内出血が MEK115306 試験の患者の 1%（3/209）及び MEK116513 試験の患者の 1%未満（3/350）に起こっている。これらの臨床試験の両試験とも、trametinib と dabrafenib を併用投与したときに出血性事象の初回発現までの経過時間中央値は 94 日間であった。不安定な脳転移及び／又は症状を伴う脳転移の患者あるいは血小板数低値の患者（75,000 未満）は臨床試験から除外されたため、こうした患者において上記事象が発現する可能性は確認されていない。抗血小板薬又は抗凝固薬と併用投与すると出血のリスクが高まる可能性がある。出血が発現した場合は、臨床上の必要に応じて患者の治療を行うこと。

LVEF低下／左室機能不全

Trametinib を単独投与あるいは dabrafenib と併用投与すると、LVEF が低下すると報告されている（4.8 項参照）。臨床試験において、左室機能不全、心不全及び LVEF 低下の初回発現までの経過時間中央値は 2～5 ヵ月であった。

左室機能が低下している患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること。左室機能不全のある患者、ニューヨーク心臓協会心機能分類クラス II、III 又は IV の心不全のある患者、過去 6 ヵ月以内に急性冠動脈症候群を発症した患者、臨床的に重大なコントロール不良の不整脈のある患者及びコントロール不良の高血圧のある患者は臨床試験の組入れ対象としなかった。そのため、この集団に投与した場合の安全性は不明である。すべての患者において、trametinib の投与開始前、投与開始後 1 ヵ月、その後の投与期間中は約 3 ヵ月ごとに、LVEF の評価を行うこと（用量変更については 4.2 項参照）。

発熱

Trametinib を単独投与及び dabrafenib と併用投与した臨床試験で発熱が報告されている（4.8 項参照）。併用療法のほうが発熱の発現率及び重症度は高い（dabrafenib の SmPC 4.4 項参照）。Trametinib が dabrafenib と併用投与されている患者では発熱に重度の悪寒、脱水、低血圧が合併することがあり、これらの合併症が急性腎不全に至る症例がある。

Trametinib を dabrafenib と併用投与し、患者の体温が 38.5oC 以上である場合には、dabrafenib の用量変更のため dabrafenib の SmPC（4.2 項）を参照すること。Dabrafenib との併用投与の際に trametinib の用量変更を行う必要はない。

高血圧

基礎疾患としての高血圧の有無を問わず、trametinib の単独投与及び dabrafenib との併用投与に伴って血圧上昇が報告されている（4.8 項参照）。Trametinib の投与開始前には血圧を測定して、投与期間中は血圧をモニタリングし、標準的治療により高血圧を適宜コントロールすること。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

第 III 相試験において、trametinib を単独投与した患者の 2.4%（5/211 例）で ILD 又は肺臓炎が発現した。5 例全例とも入院を必要とした。ILD 又は肺臓炎が最初に発現するまでの期間の中央値は 160 日（範囲：60～172 日）であった。MEK115306 試験及び MEK116513 試験では、trametinib が dabrafenib と併用投与された患者のそれぞれ 1%未満（2/209）及び 1%（4/350）に肺臓炎又は ILD が起こった（4.8 項参照）。

新規又は進行性の肺症状及び肺所見（咳嗽、呼吸困難、低酸素血症、胸水又は浸潤等）が認められた患者を含め、ILD 又は肺臓炎が疑われた患者においては、臨床検査の結果が出るまで trametinib を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること（4.2 項参照）。Trametinib が dabrafenib と併用投与されている場合、dabrafenib の投与は同じ用量で継続することが可能である。

視力障害

Trametinib の単独投与及び dabrafenib との併用投与により、RPED 及び RVO を含め、視覚障害を伴う疾患が起こることがある。Trametinib の臨床試験においては、霧視、視力低下及び他の視覚現象等の症状が報告されている（4.8 項参照）。臨床試験では、trametinib が dabrafenib と併用投与された患者にぶどう膜炎及び虹彩毛様体炎も報告されている。

RVO の既往歴のある患者に対しては trametinib は推奨されない。

RVO の素因（コントロール不良の緑内障又は高眼圧症、コントロール不良の高血圧、コントロール不良の糖尿病等）又は過粘稠もしくは凝固亢進症候群の既往歴のある患者における trametinib の安全性は確立されていない。

Trametinib による治療中に中心視野欠損、霧視又は視力喪失等の視覚障害の新規発現の訴えが患者からあった場合は、随時速やかに眼科的検査を行うことが推奨される。RPED と診断された場合は、表 3 の用量変更スケジュールに従い（4.2 項参照）、ぶどう膜炎と診断された場合は、dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照すること。RVO と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること。RVO 又は RPED の診断後、trametinib と併用して服用する場合には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。ぶどう膜炎の診断後、dabrafenib と併用して服用する場合には、trametinib の用量変更を行う必要はない。

発疹

発疹は trametinib の単独投与試験において，患者の約 60%で認められ、さらに trametinib と dabrafenib の併用投与試験である MEK115306 及び MEK116513 では患者の約 25%にが認められている（4.8 項参照）。これらの発疹の大半はグレード 1 又は 2 であり、投与中断又は用量減量を必要としなかった。

横紋筋融解症

Trametinib を単独で服用した患者又は dabrafenib と併用して服用した患者に横紋筋融解症が報告されている（4.8 項参照）。症例によっては、trametinib の投与が継続可能であった。重症度の高い症例では、入院、trametinib あるいは trametinib と dabrafenib の併用投与の休止又は永久的な中止が必要であった。横紋筋融解症の徴候又は症状が認められた場合は、必要に応じて適切な臨床評価及び治療を行うこと。

腎不全

臨床試験において trametinib が dabrafenib と併用投与された患者で腎不全が確認されている。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

膵炎

臨床試験において trametinib が dabrafenib と併用投与された患者で膵炎が報告されている。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

QT 延長

投与期間中に QTc が 500 msec を上回った場合、dabrafenib の SmPC 4.4 項を参照すること。

肝臓の事象

Trametinib を単独投与した臨床試験及び dabrafenib と併用投与した臨床試験において、肝臓の有害事象が報告されている（4.8 項参照）。Trametinib を単独投与した患者又は dabrafenib と併用投与した患者においては、trametinib の投与開始後 6 ヵ月間は 4 週ごとに肝機能のモニタリングを実施することが推奨される。その後は、臨床上の必要に応じて肝機能のモニタリングを継続してよい。

肝障害

代謝及び胆汁分泌は trametinib の主な消失経路であるため、中等度～重度の肝機能障害のある患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

深部静脈血栓（DVT）／肺塞栓（PE）

Trametinib を単独投与するか、あるいは dabrafenib と併用投与すると、肺塞栓又は深部静脈血栓が起こることがある。息切れ、胸痛、腕や脚の腫脹など肺塞栓又は深部静脈血栓の症状が発現した場合、患者は速やかに医師の診察を受けることとする。生命に危険のある肺塞栓の場合には trametinib 及び dabrafenib を永久的に投与中止とする。

4.5　薬物相互作用及びその他の相互作用

Trametinib に対する併用薬の影響

Trametinib は主に加水分解酵素により脱アセチル化されるため、併用薬による代謝的な薬物相互作用を受ける可能性は低い（5.2 項参照）。加水分解酵素による薬物間相互作用を否定することができず、そのような相互作用が生じた場合は trametinib の曝露量に影響を及ぼす可能性がある。

併用薬に対する trametinib の影響

In vitro 及び *in vivo* 試験の結果、trametinib は CYP 酵素及びトランスポーターとの薬物相互作用により、併用薬の薬物動態に重大な影響を及ぼす可能性が低い（5.2 項参照）。Trametinib は腸管で BCRP の基質（pitavastatin 等）を一過性に阻害する可能性があるが、これらの基質薬剤と trametinib の時間差投与（2 時間空けて投与）によりこの阻害作用を最小限に抑えることができる。

Dabrafenib との併用投与

Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、相互作用について dabrafenib の SmPC の 4.4 項及び 4.5 項を参照すること。

Trametinib に対する食事の影響

Trametinib の吸収には食事が影響するため、患者は食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に trametinib を単独で服用するか、あるいは dabrafenib と併用して服用すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠の可能性のある女性／女性の避妊

生殖能力を有する女性患者に対しては、trametinibの投与期間中及び投与終了後4ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。

ホルモン避妊薬がtrametinibの影響を受けるかどうかは現時点では不明である。妊娠を回避するため、ホルモン製剤による避妊を使用中の女性患者に対しては、trametinibの投与期間中及び投与中止後4ヵ月間は追加又は別の避妊法を用いるよう指導すること。

Dabrafenib を使用するとホルモン避妊薬の効果が減弱することがあるため、trametinib を dabrafenib と併用投与する場合には、バリア法などの別の避妊法を使用すること。詳細な情報については dabrafenib の SmPC を参照すること。

妊娠

妊婦を対象とした trametinib の適切且つ十分な比較対照試験は存在しない。複数の動物試験で生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。したがって、trametinib は妊娠中又は授乳中の女性には投与しないこと。Trametinib を妊娠中に投与する場合又は trametinib の投与中に妊娠した場合は、胎児に対する危険性を患者に伝えること。

授乳

Trametinib がヒトの母乳に移行するかどうかは明らかでない。しかし、医薬品の多くがヒトの母乳に移行することから、乳児への危険性を否定することはできない。授乳を中止するか、trametinib を中止するかは、乳児に対する授乳の有益性及び母親に対する治療の有益性を考慮した上で判断しなければならない。

受胎能

ヒトにおいて、trametinib を単独投与したとき、あるいは dabrafenib と併用投与したときのデータは得られていない。動物を用いた受胎能に関する試験は実施していないが、雌の生殖器に有害な影響が認められている（5.3 項参照）。Trametinib はヒトの受胎能を障害するおそれがある。

Trametinib を dabrafenib と併用して服用する男性
Dabrafenib が投与された動物で精子形成に対する影響が認められている。Trametinib を dabrafenib と併用して服用する男性患者に対しては、精子形成の障害（回復不能な場合がある）が起こるリスクがあることを知らせること。詳細な情報については dabrafenib の SmPC を参照すること。

4.7　運転又は機械操作能力への影響

Trametinib が運転又は機械操作能力に及ぼす影響は軽微である。患者の判断、運転技能及び認知技能を要する作業を行う能力について検討する際は、患者の臨床状態及び副作用プロファイルを念頭に置くこと。疲労、浮動性めまい又は眼の問題がこのような作業に及ぼす可能性があることを患者に認識させること。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

Trametinib 単独投与の安全性については、統合安全性解析対象集団（trametinib 2 mg を QD 投与した転移性悪性黒色腫患者 329 例）を対象に評価した。これらのうち、ランダム化、非盲検、第 III 相試験において BRAF V600 変異陽性黒色腫に対して trametinib を投与された患者は 211 例であった（5.1 項参照）。Trametinib の投与で認められた主な副作用（発現率 20%以上）は、発疹、下痢、疲労、末梢性浮腫、悪心及びざ瘡様皮膚炎であった。

Trametinib を dabrafenib と併用投与したときの安全性は二つの第 III 相試験（MEK115306 及び MEK116513）で検討された。MEK115306 試験及び MEK116513 試験における trametinib と dabrafenib の併用投与の安全性解析患者数はそれぞれ 209 例及び 350 例で、trametinib（2 mg QD）と dabrafenib（150 mg BID）の併用投与を受けた BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした（5.1 項併用療法を参照）。Trametinib と dabrafenib の併用投与で最も多くみられた副作用（20%以上）は、発熱、疲労、悪心、頭痛、悪寒、下痢、発疹、関節痛、高血圧、嘔吐及び咳嗽であった。

副作用の要約表
副作用を MedDRA 器官別大分類別に下表に示す。
頻度については以下のとおりに分類した。

Very common	1/10 以上
Common	1/100 以上 1/10 未満
Uncommon	1/1,000 以上 1/100 未満
Rare	1/10,000 以上 1/1,000 未満
不明	（入手されているデータから推定できない）

副作用のカテゴリーは、臨床試験データにおける頻度の絶対値に基づいて割り当てた。各頻度グループにおいて重篤度の高い順に副作用が提示されている。

Trametinib の単独投与

表 4：統合安全性解析対象集団（n=329）の trametinib 投与例で発現した副作用

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
血液およびリンパ系障害	Common	貧血
免疫系障害	Common	過敏症 [a]
代謝および栄養障害	Common	脱水
眼障害	Common	霧視
		眼窩周囲浮腫
		視力障害
	Uncommon	網脈絡膜症
		視神経乳頭浮腫
		網膜剥離
		網膜静脈閉塞
心臓障害	Common	左室機能不全
		駆出率減少
	Uncommon	心不全
血管障害	Very common	高血圧
		出血 [b]
	Common	リンパ浮腫
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Very common	咳嗽
		呼吸困難
	Common	肺臓炎
	Uncommon	間質性肺疾患
胃腸障害	Very common	下痢
		悪心
		嘔吐
		便秘
		腹痛
		口内乾燥
	Common	口内炎
皮膚および皮下組織障害	Very common	発疹
		ざ瘡様皮膚炎
		皮膚乾燥
		そう痒症
		脱毛症
	Common	紅斑
		手掌・足底発赤知覚不全症候群
		皮膚亀裂
		ひび・あかぎれ
筋骨格系および結合組織障害	Uncommon	横紋筋融解症
一般・全身障害および投与部位の状態	Very common	疲労
		末梢性浮腫
		発熱
	Common	顔面浮腫
		粘膜の炎症
		無力症
感染症および寄生虫症	Common	毛包炎
		爪囲炎

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
		蜂巣炎
		膿疱性皮疹
臨床検査	Very common	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	Common	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
		血中アルカリホスファターゼ増加
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加

[a] 発熱、発疹、肝機能検査上昇及び視覚障害等の症状を示す可能性がある。
[b] 以下の事象を含む：鼻出血、血便排泄、歯肉出血、血尿、直腸出血、痔出血、胃出血、膣出血、結膜出血及び処置後出血。

Trametinib と dabrafenib の併用投与

表5：二つのランダム化第III相併用投与試験であるMEK115306（n = 209）及びMEK116513 a（n = 350）で起こった副作用

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
感染症および寄生虫症	Very Common	尿路感染
		鼻咽頭炎
	Common	蜂巣炎
		毛包炎
		爪囲炎
		膿疱性皮疹
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）	Common	皮膚扁平上皮癌 [b]
		乳頭腫 [c]
		脂漏性角化症
		アクロコルドン（軟性線維腫）
	Uncommon	新規の原発性悪性黒色腫
血液およびリンパ系障害	Very common	好中球減少症
	Common	貧血
		血小板減少症
		白血球減少症
免疫系障害	Uncommon	薬物過敏症
代謝および栄養障害	Very common	食欲減退
	Common	脱水
		低ナトリウム血症
		低リン酸血症
		高血糖
神経系障害	Very common	頭痛
		浮動性めまい
眼障害	Common	霧視
		視力障害
	Uncommon	網脈絡膜症
		ぶどう膜炎
		網膜剥離
		眼窩周囲浮腫
心臓障害	Common	駆出率減少
血管障害	Very common	高血圧

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
		出血 [d]
	Common	低血圧
	Uncommon	リンパ浮腫 [a]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Very Common	咳嗽
	Common	呼吸困難
	Uncommon	肺臓炎
胃腸障害	Very common	腹痛
		便秘
		下痢
		悪心
		嘔吐
	Common	口内乾燥
		口内炎
	Uncommon	膵炎
肝胆道系障害	Very Common	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	Common	血中アルカリホスファターゼ増加
		γーグルタミルトランスフェラーゼ増加
皮膚および皮下組織障害	Very common	皮膚乾燥
		そう痒症
		発疹
		ざ瘡様皮膚炎
	Common	紅斑
		日光角化症
		寝汗
		過角化
		脱毛症
		手掌・足底発赤知覚不全症候群
		皮膚病変
		多汗症
		脂肪織炎
		皮膚亀裂
筋骨格系および結合組織障害	Very common	関節痛
		筋肉痛
		四肢痛
	Common	筋痙縮 [a]
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加
腎および尿路障害	Uncommon	腎不全 [a]
		腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態	Very Common	疲労
		悪寒
		無力症
		末梢性浮腫
		発熱

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
	Common	粘膜の炎症 インフルエンザ様疾患（Influenza-like illness） 顔面浮腫

[a] 以下の事例を除いて MEK116513 における安全性プロファイルは MEK115306 における安全性プロファイルと概ね類似している。1）筋痙縮（Very common）、腎不全及びリンパ浮腫（Common）、急性腎不全（Uncommon）は、MEK115306 と比べて頻度の高い副作用カテゴリーに入っている。2）心不全、左室機能不全、間質性肺疾患、横紋筋融解症（Uncommon）は MEK116513 で起こった副作用であるが、MEK115306 では起こっていない。

[b] cu SCC：皮膚の SCC、SCC in situ（ボーエン病）及びケラトアカントーマ

[c] 乳頭腫、皮膚乳頭腫

[d] 頭蓋内出血及び致死性出血を含む様々な部位からの出血

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者には、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。

特定の副作用の説明

新規の悪性腫瘍
Trametinib を dabrafenib と併用投与すると、皮膚及び非皮膚の新規の悪性腫瘍が起こることがある。Dabrafenib の SmPC を参照すること。

出血
Trametinib を単独で服用している患者及び dabrafenib と併用して服用している患者に出血性事象（重大な出血性事象及び致死性の出血を含む）が起こっている。出血性事象の大半は軽度であった。
Trametinib を dabrafenib と併用投与したとき、致死性の頭蓋内出血が MEK115306 試験の患者の 1%（3/209）及び MEK116513 試験の患者の 1%未満（3/350）に起こっている。抗血小板薬又は抗凝固薬と併用投与すると出血のリスクが高まる可能性がある。出血が発現した場合は、臨床上の必要に応じて治療を行うこと（4.4 項参照）。

LVEF 低下／左室機能不全
Trametinib を単独投与したとき、あるいは dabrafenib と併用投与したとき、LVEF が低下すると報告されている。臨床試験において、左室機能不全、心不全及び LVEF 低下の初回発現までの経過時間中央値は 2～5 ヵ月であった。二つの第 III 相臨床試験において、trametinib が dabrafenib と併用投与された患者の 6～8%に LVEF 低下が報告されているが、ほとんどの症例が無症状かつ回復可能であった。施設基準値下限よりも低い LVEF の患者は trametinib の臨床試験に組入れなかった。左室機能低下を来すような疾患のある患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項及び 4.4 項参照）。

発熱
Trametinib を単独投与した臨床試験及び dabrafenib と併用投与した臨床試験で発熱が報告されている。しかし、併用療法のほうが発熱の発現率及び重症度は高い。Dabrafenib の SmPC の 4.4 項及び 4.8 項を参照すること。

肝臓の事象
Trametinib を単独投与した臨床試験及び dabrafenib と併用投与した臨床試験において、肝臓の有害事象が報告されている。肝臓の有害事象としては ALT 増加及び AST 増加が最も多く認められ、大半はグレード 1 又は 2 であった。Trametinib 単独投与では、このような肝臓の事象の 90%超が投与開始から 6 ヵ月以内に発現した。臨床試験では、4 週ごとのモニタリングにより肝臓の事象が検出された。
Trametinib の単独投与あるいは dabrafenib との併用投与を受けた患者においては、6 ヵ月間は 4 週ごとに肝機能のモニタリングを実施することが推奨される。その後は、臨床上の必要に応じて肝機能のモニタリングを継続してよい（4.4 項参照）。

高血圧
基礎疾患としての高血圧の有無を問わず、trametinib の単独投与及び dabrafenib との併用投与に伴って血圧上昇が報告されている。Trametinib の投与開始前には血圧を測定して、投与期間中は血圧をモニタリングし、標準的治療により高血圧を適宜コントロールすること（4.4 項参照）。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎
Trametinib を投与した患者あるいは dabrafenib と併用投与された患者には ILD 又は肺臓炎が発現する可能性がある。新規又は進行性の肺症状及び肺所見（咳嗽、呼吸困難、低酸素血症、胸水又は浸潤等）が認められた患者を含め、ILD 又は肺臓炎が疑われた患者においては、臨床検査の結果が出るまで trametinib を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること（4.2 項及び 4.4 項参照）。

視力障害

Trametinibの投与により、RPED及びRVOを含め、視覚障害を伴う疾患が認められている。Trametinibの臨床試験においては、霧視、視力低下及び他の視覚障害等の症状が報告されている（4.2項及び4.4項参照）。

発疹
発疹は単独投与された患者の約60%で認められ、trametinibとdabrafenibの併用投与試験であるMEK115306及びMEK116513では患者の約25%に認められている。これらの発疹の大半はグレード1又は2であり、投与中断又は用量減量を必要としなかった（4.2項及び4.4項参照）

横紋筋融解症
Trametinibを単独で服用した患者あるいはdabrafenibと併用して服用した患者において、横紋筋融解症が報告されている。横紋筋融解症の徴候・症状が認められた場合は、必要に応じて適切な臨床評価及び治療を行うこと（4.4項参照）。

膵炎
Dabrafenibをtrametinibと併用投与した場合に膵炎が報告されている。Dabrafenibの SmPCを参照のこと。

腎不全
Dabrafenibをtrametinibと併用投与した場合に腎不全が報告されている。Dabrafenibの SmPCを参照のこと。

特別な集団

高齢者
切除不能又は転移性悪性黒色腫患者（n = 211）を対象としたtrametinibの第III相試験においては、49例（23%）が65歳以上、9例（4%）が75歳以上であった。有害事象及び重篤な有害事象を発現した患者の割合は、65歳未満と65歳以上で同程度であった。有害事象により治験薬の投与中止、用量減量又は投与中断に至った割合は、65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者のほうが高かった。

切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象にtrametinibをdabrafenibと併用投与した第III相試験のMEK115306（n = 209）及びMEK116513（n = 350）において、65歳以上の患者はそれぞれ56例（27%）及び77例（22%）で、75歳以上の患者はそれぞれ11例（5%）及び21例（6%）であった。両試験とも、有害事象を示した患者の割合は65歳未満の患者も65歳以上の患者も同等であった。65歳以上の患者では、65歳未満の患者と比較して、薬剤の永久的な中止、用量減量及び投与中断に至る重篤な有害事象及び有害事象が多くみられた。

腎障害
軽度又は中等度の腎機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2項参照）。重度の腎機能障害のある患者にtrametinibを使用する際は、慎重に投与すること（4.2項及び4.4項参照）。

肝障害
軽度の肝機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2項参照）。中等度又は重度の肝機能障害のある患者にtrametinibを使用する際は、慎重に投与すること（4.2項及び4.4項参照）。

4.9　過量投与

Trametinib単独投与の臨床試験において、偶発的過量投与（4 mgの単回投与）の症例が1例報告された。このtrametinibの過量投与の発生後に有害事象は報告されなかった。Trametinibとdabrafenibの併用投与の臨床試験では11例にtrametinibの過量投与（4 mg）が報告されたが、重篤な有害事象の報告はなかった。過量投与に対する特別な処置法はない。過量投与が発生した場合は、支持療法を行い、必要に応じて適切にモニタリングすること。

5.　薬効薬理

5.1　薬力学的特性

薬効分類群：抗腫瘍薬、蛋白キナーゼ阻害薬、ATC コード：L01XE25

作用機序

Trametinib は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ 1（MEK1）及び MEK2 の活性化及びキナーゼ活性に対して高い選択性を有する可逆的なアロステリック阻害薬である。MEK タンパク質は、細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）経路を構成する。黒色腫等の癌において、この経路は、MEK を活性化する変異型 BRAF により活性化していることが多い。Trametinib は、BRAF による MEK の活性化を阻害し、MEK のキナーゼ活性を阻害する。また、trametinib は、BRAF V600 変異陽性黒色腫細胞株の細胞増殖を抑制し、BRAF V600 変異陽性黒色腫の動物モデルで腫瘍増殖抑制作用を示す。

Dabrafenib との併用投与

Dabrafenib は RAF キナーゼ阻害薬である。BRAF に発癌性変異が起こると、RAS/RAF/MEK/ERK 経路が構成的に活性化される。したがって、trametinib 及び dabrafenib はこの経路の二つのキナーゼ（MEK 及び RAF）を阻害することから、併用投与はこの経路の同時阻害（concomitant inhibition）を引き起こす。Trametinib と dabrafenib の併用投与は BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫細胞株に対して in vitro で抗腫瘍作用を示すことが明らかにされており、また in vivo において BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫異種移植片の耐性獲得を遅らせる。

BRAF 変異状態の確認

Trametinib の投与又は dabrafenib との併用投与を開始する前には、バリデートされた検査法により、患者が BRAF V600 変異陽性腫瘍を有していることを確認しなければならない。

臨床試験においては、中央検査施設による BRAF 変異検査法を用いた BRAF V600 変異の検出検査を一番新しい腫瘍検体で実施した。Response Genetics Inc.が開発し、バリデートされたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を用いて、原発腫瘍又は転移部位からの腫瘍を検査した。この PCR 法は、V600E 変異と V600K 変異を区別できるよう特別に設計されている。BRAF V600E 又は V600K 変異陽性腫瘍を有する患者のみを試験参加に適格とした。

その後、バリデートされ、CE マークも取得しているビオメリュー（bMx）社の検査法である THxID BRAF 検査を用いて、すべての患者検体を再検査した。bMx 社の THxID BRAF 検査は、FFPE 腫瘍組織から抽出した DNA を用いるアレル特異的 PCR 法である。この PCR 法は、BRAF V600E 及び V600K 変異を高感度に検出できるよう設計されている（FFPE 組織から抽出した DNA を用いて野生型配列のバックグラウンドから 5%の V600E 及び V600K 配列まで検出可能）。Sanger 法によるレトロスペクティブな双方向塩基配列解析法を用いた非臨床及び臨床試験により、この検査法は感度こそ低いが、上記の変異より頻度の低い BRAF V600D 及び V600E/K601E 変異も検出できることが明らかになっている。非臨床及び臨床試験で採取し、THxID BRAF 検査で変異陽性と判定され、その後基準法により塩基配列決定を行った検体（n = 876）を用いたとき、検査法の感度は 94%であった。

薬力学的作用

Trametinibは、BRAF変異陽性黒色腫細胞株及び黒色腫異種移植モデルにおいて、リン酸化ERK量を抑制した。

BRAF及びNRAS変異陽性黒色腫患者にtrametinibを投与した結果、リン酸化ERKの抑制、Ki67（細胞増殖のマーカー）の抑制及びp27（アポトーシスのマーカー）の増加を含め、腫瘍バイオマーカーの用量依存的な変化が認められた。2 mg QD反復投与後の平均trametinib濃度は24時間の投与間隔全体にわたって非臨床試験の目標濃度を上回るため、MEK経路を持続的に阻害することができる。

臨床的有効性及び安全性

臨床試験では皮膚黒色腫患者のみを対象とした。眼又は粘膜黒色腫患者における有効性は検討していない。

Trametinibとdabrafenibの併用投与

治療歴のない患者

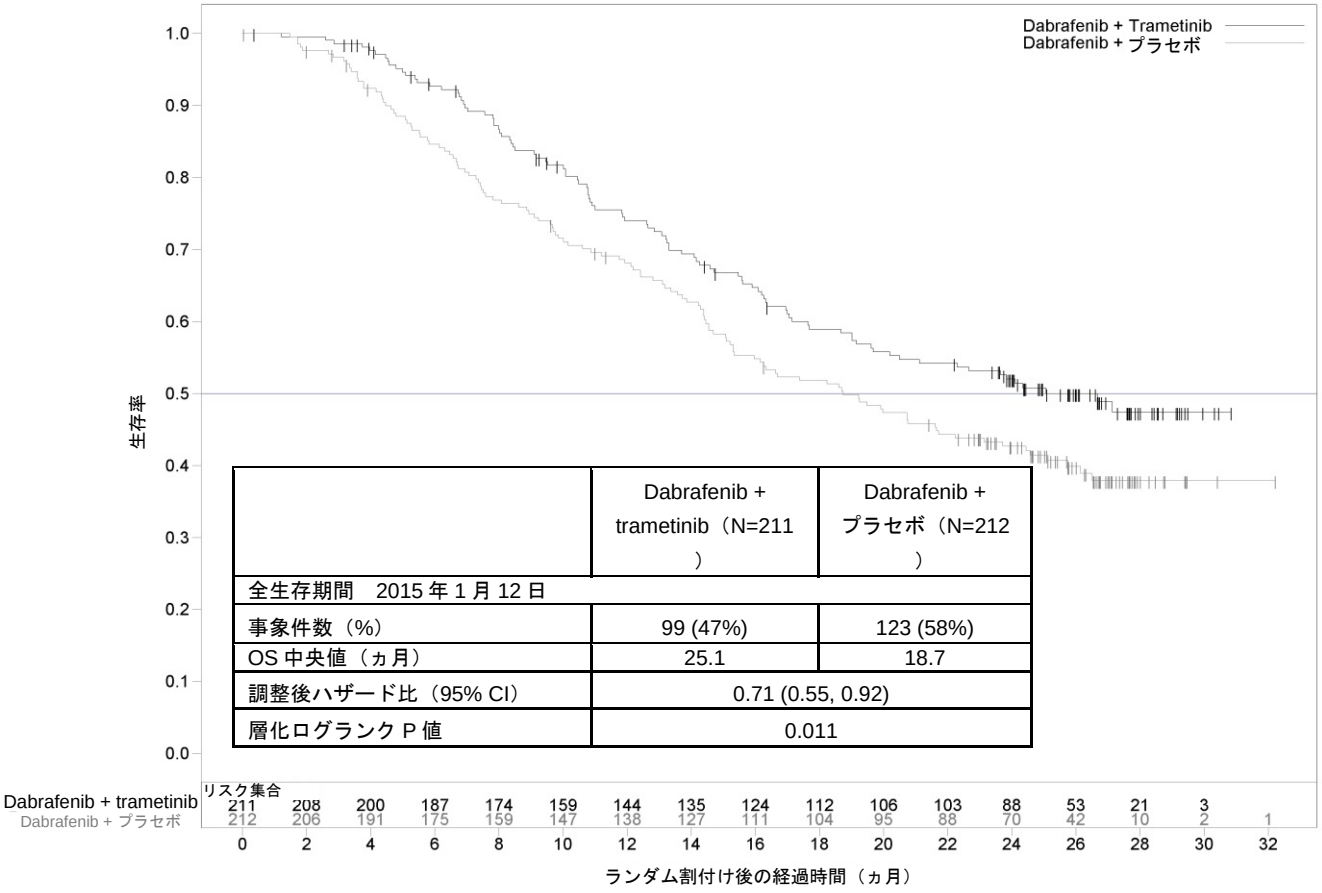
BRAF V600変異がある切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療として、推奨用量のtrametinib（2 mg QD）とdabrafenib（150 mg BID）を併用投与したときの安全性及び有効性は、二つの第III相試験及び一つのサポーティブ第I/II相試験で検討された。

MEK115306（COMBI-d）
MEK115306は第III相、ランダム化、二重盲検試験で、切除不能（Stage IIIC）又は転移性（Stage IV）のBRAF V600E/K変異陽性皮膚悪性黒色腫の被験者に対する第一選択治療としてdabrafenibとtrametinibの併用投与をdabrafenib及びplaceboと比較した。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、主な副次的評価項目は全生存期間（OS）であった。被験者は乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）濃度［基準値上限（ULN）超又はULN以下］及びBRAF変異（V600E又はV600K）で層別した。

総数423例の被験者を併用投与（N = 211）又はdabrafenib（N = 212）に1:1の比でランダム化した。ほとんどの被験者は白人（99%超）及び男性（53%）で、年齢中央値は56歳であった（28%が65歳以上）。被験者の大半はStage IV M1cであった（67%）。ベースラインではほとんどの被験者においてLDHがULN以下（65%）、ECOGパフォーマンス・ステータスが0（72%）で、内臓疾患が認められた（73%）。被験者の大半にBRAF V600E変異があった（85%）。脳転移のある被験者は本試験に組入れなかった。

最終OS解析（2015年1月12日）では、併用投与によりdabrafenib単独投与と比較して統計学的に有意なOSの改善が認められた（図1）。併用投与群の1年目OSの推定値（74%）及び2年目OSの推定値（51%）はdabrafenib単独投与群（それぞれ68%及び42%）よりも高かった。

図1：MEK115306試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



	Dabrafenib + trametinib（N=211）	Dabrafenib + プラセボ（N=212）
全生存期間　2015 年 1 月 12 日		
事象件数（%）	99 (47%)	123 (58%)
OS 中央値（ヵ月）	25.1	18.7
調整後ハザード比（95% CI）	0.71 (0.55, 0.92)	
層化ログランク P 値	0.011	

主要評価項目のPFS及び副次的評価項目のORRに統計学的に有意な改善が認められた。効果持続時間の延長も認められた（表6）。

表6：MEK115306試験の有効性の結果（COMBI-d）

評価項目	**Dabrafenib + Trametinib（N=211）**	**Dabrafenib + プラセボ（N=212）**	**Dabrafenib + Trametinib（N=211）**	**Dabrafenib + プラセボ（N=212）**
データカットオフ日	**2013年8月26日**		**2015年1月12日**	
PFS[a]				
進行又は死亡、件数（%）	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
PFS中央値（ヵ月）（95% CI）	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)
ハザード比（95% CI）	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)	
P値	0.035		<0.001	
ORR[b]（95% CI）	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8,74.8)	53 (46.3, 60.2)
ORR差（95% CI）	15[e] (5.9, 24.5)		15[e] (6.0, 24.5)	
P値	0.0015		0.0014	
DoR[c]**（ヵ月）** 中央値 （95% CI）	9.2[d] (7.4, NR)	10.2[d] (7.5, NR)	12.9 (9.4,19.5)	10.6 (9.1, 13.8)

a – 無増悪生存期間（治験責任医師判定）
b – 総奏効率 = 完全奏効 + 部分奏効
c – 効果持続時間
d – 報告の時点で治験責任医師判定の反応の大半（59%以上）は持続していた。
e – ORR成績（丸め込みなし）に基づき算出されたORR差
NR = 未到達

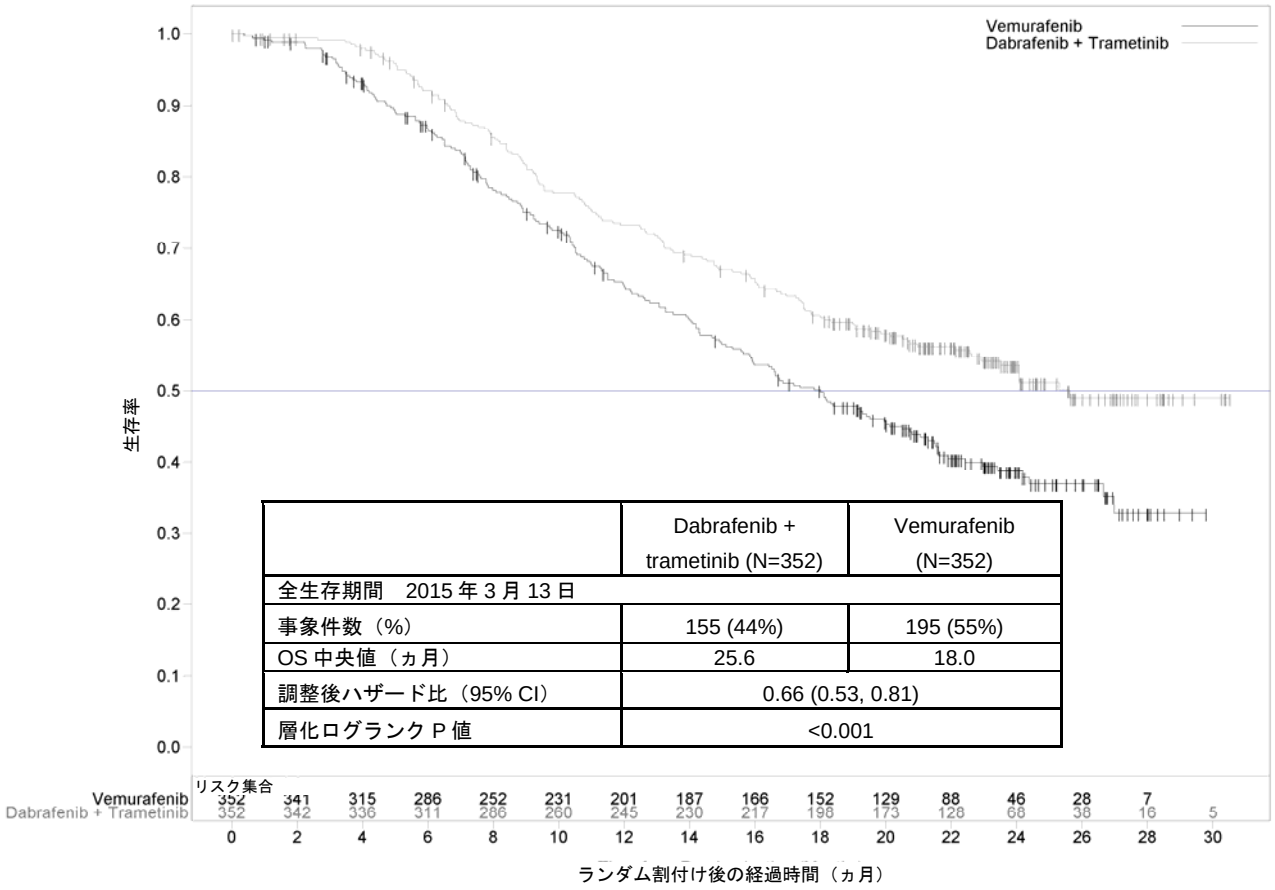
MEK116513（COMBI-v）

MEK116513試験は2群、ランダム化、非盲検、第III相試験で、BRAF V600変異陽性転移性悪性黒色腫を対象にdabrafenibとtrametinibの併用投与をvemurafenibの単独投与と比較した。本試験の主要評価項目は全生存期間で、主な副次的評価項目はPFSであった。被験者は乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）濃度［基準値上限（ULN）超又はULN以下］及びBRAF変異（V600E又はV600K）で層別した。

総数704例の被験者を併用投与又はvemurafenibに1:1の比でランダム化した。ほとんどの被験者は白人（96%超）及び男性（55%）で、年齢中央値は55歳であった（24%が65歳以上）。被験者の大半はStage IV M1cであった（全体の61%）。ベースラインではほとんどの被験者においてLDHがULN以下（67%）、ECOGパフォーマンス・ステータスが0（70%）で、内臓疾患が認められた（78%）。全体で、被験者の54%ではベースラインの病変部位数が3未満であった。被験者の大半にBRAF V600E変異陽性悪性黒色腫があった（89%）。脳転移のある被験者は本試験に組入れなかった。

最新OS解析（2015年3月13日）において、併用投与ではvemurafenibの単独投与と比較して統計学的に有意なOSの改善が認められた（図2）。12ヵ月目OSの推定値は、併用投与で72%、vemurafenibで65%であった。

図2：MEK116513試験における最新OS解析のKaplan-Meier曲線



	Dabrafenib + trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
全生存期間　2015 年 3 月 13 日		
事象件数（%）	155 (44%)	195 (55%)
OS 中央値（ヵ月）	25.6	18.0
調整後ハザード比（95% CI）	0.66 (0.53, 0.81)	
層化ログランク P 値	<0.001	

副次的評価項目のPFS及びORRに統計学的に有意な改善が認められた。効果持続時間の延長も認められた（表7）。

表7：MEK116513試験の有効性の結果（COMBI-v）

評価項目	**Dabrafenib + Trametinib (N=352)**	**Vemurafenib (N=352)**
PFS		
進行又は死亡件数（%）	166 (47)	217 (62)
PFS 中央値（ヵ月）（95% CI）	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
ハザード比（95% CI）	0.56 (0.46, 0.69)	
P 値	<0.001	
ORR[b]（95% CI）	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)
ORR 差（95% CI）	13 (5.7, 20.2)	
P 値	0.0005	
DoR（ヵ月） 中央値（95% CI）	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

BRAF阻害薬による治療経験

BRAF阻害薬の投与時に進行を示した患者のうち、trametinibとdabrafenibが併用投与された患者のデータは限定的である。

BRF113220試験のパートBにはBRAF阻害薬の投与時に進行を示した患者26例が組入れられた。Trametinib 2 mg QDとdabrafenib 150 mg BIDの併用投与において、BRAF阻害薬の投与時に進行を示した患者で限定的ながら臨床効果が認められた（4.4項参照）。治験責任医師判定の確定奏効率（confirmed response rate）は15%（95% CI： 4.4, 34.9）、PFS中央値は3.6ヵ月間（95 % CI： 1.9, 5.2）であった。本試験のパートCでdabrafenib単独投与からtrametinib 2 mg QDとdabrafenib 150 mg BIDの併用投与にクロスオーバーした患者45例においても同様の結果が認められた。これらの患者における確定奏効率は13%（95% CI： 5.0, 27.0）で、PFS中央値は3.6ヵ月間（95% CI： 2, 4）であった。

Trametinibの単独投与

治療歴のない患者
BRAF 変異陽性黒色腫（V600E 及び V600K）患者における trametinib の有効性及び安全性について、ランダム化、非盲検、第 III 相試験（MEK114267 試験）で検討した。患者の BRAF V600 変異の状態の判定を組入れの条件とした。

治療歴がないか、転移に対する前治療として 1 種類の化学療法歴があると考えられる患者（N = 322）［Intent to Treat（ITT）集団］を 2:1 の割合で trametinib 2 mg QD 又は化学療法（ダカルバジン 1000 mg/m^2 3 週ごと又はパクリタキセル 175 mg/m^2 3 週ごと）のいずれかにランダムに割り付けた。いずれの患者も疾患進行が認められるまで、死亡が発生するまで、又は中止に至るまで投与を継続した。

本試験の主要目的は、脳転移の既往歴のない進行性／転移性の BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者（N = 273）（主要有効性解析対象集団）を対象として、無増悪生存期間（PFS）を指標として trametinib と化学療法の有効性を比較評価することであった。副次評価項目は、ITT 集団の無増悪生存期間並びに主要有効性解析対象集団及び ITT 集団の全生存期間（OS）、全奏効率（ORR）及び奏効期間であった。化学療法群の患者は、独立画像評価委員会による進行確認後に trametinib 群にクロスオーバーできることとした。化学療法群で疾患進行が確認された患者のうち、trametinib 群にクロスオーバーした患者は 51 例（47%）であった。

患者背景は、主要有効性解析対象集団及び ITT 集団において投与群間で同様であった。ITT 集団においては、患者の 54%が男性、全例が白人であった。年齢の中央値は 54 歳（22%が 65 歳以上）であった。全例とも ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 又は 1 であり、患者の 3%に脳転移の既往歴があった。ITT 集団の患者の大部分（87%）が BRAF V600E 変異陽性、12%が BRAF V600K 変異陽性であった。大部分の患者（66%）は、前治療として進行性又は転移性疾患に対する化学療法歴がなかった。

主要有効性解析対象集団の有効性の結果は、ITT 集団の結果と一致していた。そのため、ITT 集団の有効性データのみを表 8 に示す。治験責任医師判定による全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（事後解析：2013 年 5 月 20 日）を図 3 に示す。

表8：治験責任医師判定による有効性の結果（ITT 集団）

評価項目	**Trametinib**	**化学療法 [a]**
無増悪生存期間	**(N = 214)**	**(N = 108)**
PFS の中央値（ヵ月） (95% CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
ハザード比 (95% CI) *P* 値	0.45 (0.33, 0.63) <0.0001	
全奏効率 (%)	22	8

ITT = Intent to Treat、PFS = 無増悪生存期間、CI = 信頼区間。

[a] 「化学療法」には、ダカルバジン（DTIC）1000 mg/m^2 3 週ごと又はパクリタキセル 175 mg/m^2 3 週ごとを投与した患者を含めた。

PFS の結果は、V600K 変異陽性黒色腫患者のサブグループの結果と一致していた（HR = 0.50、95% CI：0.18～1.35、p = 0.0788）。

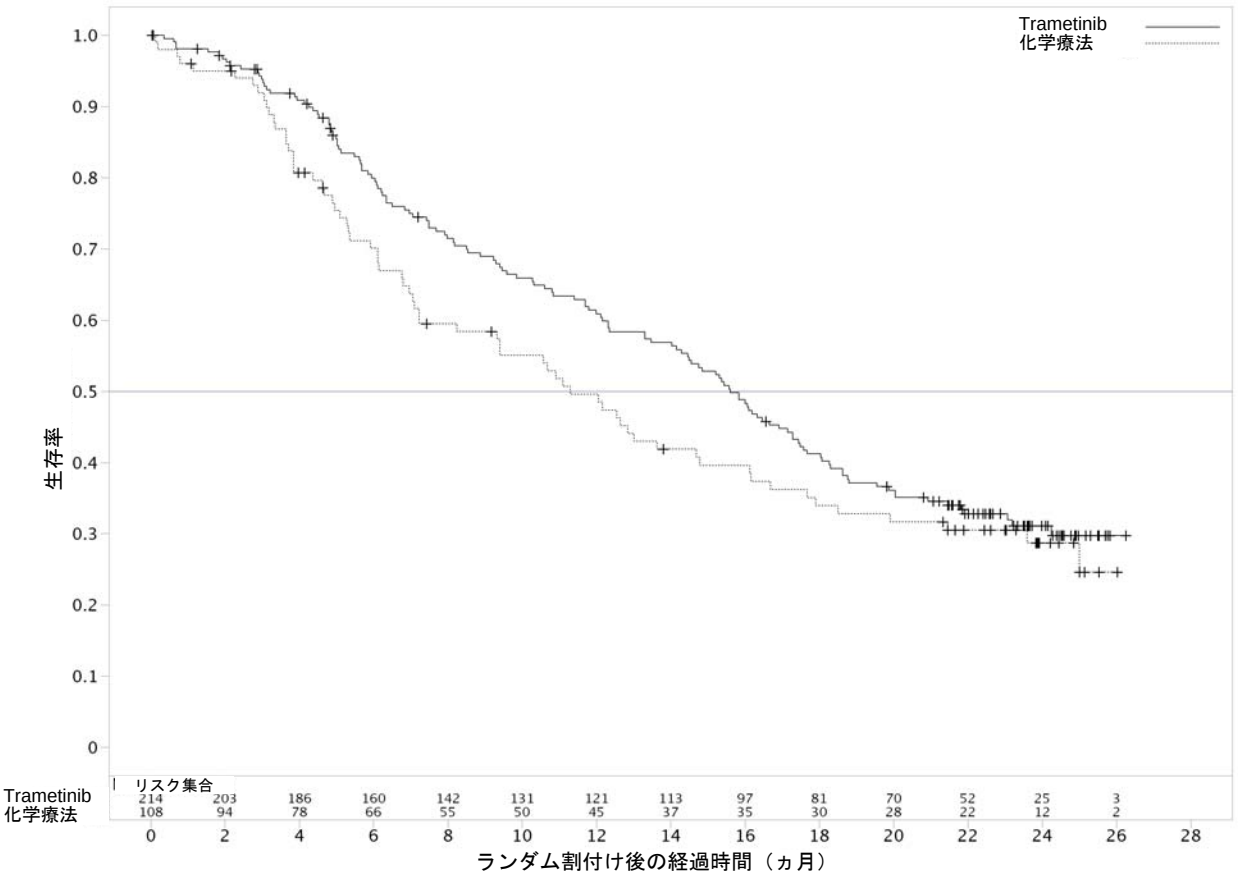
2013 年 5 月 20 日をデータカットオフ日とする追加の全生存期間解析を実施した（表 9 参照）。2011 年 10 月のデータカットオフ日では被験者の 47%がクロスオーバーしていたが、2013 年 5 月のデータカットオフ日では被験者の 65%がクロスオーバーしていた。

表9:主要解析及び事後解析による生存データ

カットオフ日	**薬剤**	**死亡数 (%)**	**OS の中央値 (ヵ月) (95% CI)**	**ハザード比 (95% CI)**	**12 ヵ月後の生存率 (95% CI)**
2011 年 10 月 26 日	化学療法 (n=108)	29 (27)	NR	0.54 (0.32, 0.92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
2013 年 5 月 20 日	化学療法 (n=108)	67 (62)	11.3 (7.2, 14.8)	0.78 (0.57, 1.06)	50 (39, 59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15.6 (14.0, 17.4)		61 (54, 67)

NR = 未到達

図3：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（OS–事後解析、2013 年5 月 20 日）



BRAF 阻害薬による治療経験

BRAF V600E、V600K 又は V600D 変異陽性転移性悪性黒色腫患者を対象として trametinib 2.0 mg QD 投与による客観的奏効率、安全性及び薬物動態を評価することを目的とした単群、第 II 相試験（MEK113583 試験）において、2 つの別々のコホート（コホート A：他の前治療の有無を問わず BRAF 阻害薬による治療歴のある患者、コホート B：前治療として 1 種類以上の化学療法歴又は免疫療法歴があるが、BRAF 阻害薬による治療歴のない患者）に被験者を組み入れた。

本試験のコホート A において、BRAF 阻害薬による前治療で進行した患者に対する trametinib の臨床効果は認められなかった。

小児患者集団

欧州医薬品庁により、黒色腫における小児集団のすべての部分集団での trametinib に関する試験結果の提出義務を猶予されている（小児等への投与に関する情報は 4.2 項を参照）。

5.2　薬物動態学的性質

吸収

Trametinib は、経口吸収され、投与後 1.5 時間（中央値）で最高濃度に到達する。静脈内マイクロドーズ投与時との比較による 2 mg 錠単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は、72%である。曝露量（C_{max} 及び AUC）は、反復投与後は用量に比例して増加した。2 mg/日を投与したときの定常状態における C_{max}、$AUC_{(0-\tau)}$及び投与前濃度の幾何平均値はそれぞれ、22.2 ng/mL、370 ng·hr/mL 及び

12.1 ng/mL であり、ピーク／トラフ比は 1.8 と低かった。定常状態における被験者間変動は 28%未満と低かった。
Trametinib 連日反復投与後には蓄積がみられ、2 mg QD 投与時の平均蓄積比は 6.0 である。また、15 日目までには定常状態に到達した。

Trametinib を高脂肪、高カロリー食の摂取後に単回投与すると、空腹時投与に比べて C_{max} が 70%低下し、AUC が 10%低下した（4.2 項及び 4.5 項参照）。

分布

Trametinib は、ヒト血漿タンパク質との結合率が 97.4%である。Trametinib は、5 μg の静脈内マイクロドーズ投与後に測定した分布容積が約 1200 L である。

生体内変化

In vitro 試験の結果、trametinib の主な代謝経路は、脱アセチル化単独、脱アセチル化＋一原子酸素添加反応又は脱アセチル化＋グルクロン酸抱合経路であることが明らかになった。CYP3A4 による酸化は代謝経路としては副次的なものと考えられる。脱アセチル化には、カルボキシルエステラーゼ又はアミダーゼ等の加水分解酵素が関与する。ただし、trametinib の代謝に関与する酵素はまだ不明である。

Trametinib 単回及び反復投与後の循環血漿中の主な成分は trametinib 未変化体である。

排泄

単回投与後の平均消失半減期は 127 時間（5.3 日）である。静脈内投与時の trametinib の血漿クリアランスは 3.21 L/h である。

消失半減期が長いため、放射標識した trametinib を溶液として単回経口投与後 10 日間の採取期間では投与量に対する総回収率が 50%未満と低い。[14C]-trametinib 経口投与後の主な消失経路は糞中排泄であり、放射能回収量に対する糞中排泄率は 80%超、尿中排泄率は 19%未満である。排泄された投与放射能の 0.1%未満が尿中に未変化体として回収された。

特別な患者集団

肝障害
母集団薬物動態解析によると、軽度のビリルビン及び／又は AST 増加［米国癌研究所（NCI）の分類による］は trametinib の経口クリアランスに有意な影響を及ぼさない。中等度又は重度の肝機能障害のある患者におけるデータは得られていない。代謝及び胆汁分泌は trametinib の主な消失経路であるため、中等度～重度の肝機能障害のある患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項参照）。

腎障害
Trametinib の腎排泄率が低いことを踏まえると、腎機能障害が trametinib の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低い。Trametinib の薬物動態特性は、trametinib の臨床試験に組み入れられた軽度の腎機能障害のある患者 223 例、中等度の腎機能障害のある患者 35 例を対象とした母集団薬物動態解析により明らかにした。その結果、軽度及び中等度の腎機能障害は trametinib の曝露量に影響を及ぼさなかった（いずれの群でも 6%未満）。重度の腎機能障害のある患者のデータは得られていない（4.2 項参照）。

高齢者
母集団薬物動態解析（19～92 歳）によると、年齢は trametinib の薬物動態に意義のある臨床的な影響を及ぼさなかった。75 歳以上の患者の安全性データは十分には得られていない（4.8 項参照）。

人種
臨床成績が白人に限られているため、trametinib の薬物動態に対する人種の影響を評価するための十分なデータが得られていない。

小児患者集団
小児患者における trametinib の薬物動態を検討する試験は実施していない。

性別／体重
母集団薬物動態解析により、性別及び体重は trametinib の経口クリアランスに影響を及ぼすことが明らかになった。体重の軽い女性患者は体重の重い男性患者に比べて曝露量が大きくなると予測されるが、このような差に臨床的に意義のある可能性は低く、用量調整は必要ない。

医薬品相互作用
薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する trametinib の影響：*In vitro* 及び *in vivo* データによると、trametinib は併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が低いと考えられる。*In vitro* 試験によると、trametinib は CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害しない。Trametinib は、*in vitro* において CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害し、CYP3A4 を誘導し、トランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、Pgp 及び BCRP を阻害することが確認された。しかし、臨床での trametinib の全身曝露量（0.04 μM）が *in vitro* の阻害又は誘導濃度（0.34 μM 未満）に比べて低いことを踏まえると、trametinib は、腸管で BCRP の基質を一過性に阻害する可能性はあるが、*in vivo* では上記酵素／トランスポーターを阻害しないと考えられる。

Trametinib に対する併用薬の影響：*In vivo* 及び *in vitro* データによると、trametinib の薬物動態が併用薬の影響を受ける可能性は低いと考えられる。Trametinib は、CYP 酵素の基質ではなく、排出トランスポーターである P-gp 又は BCRP の基質でもない。Trametinib は、一般に薬物相互作用のリスクがないとされる加水分解酵素により脱アセチル化される。

5.3　前臨床安全性データ

Trametinib のがん原性試験は実施していない。Trametinib は、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いる染色体異常試験及びラット骨髄細胞を用いる小核試験において、遺伝毒性を示さなかった。

Trametinib はヒトで雌受胎能に悪影響を及ぼす可能性がある。反復投与試験と同様、雌ラットにおいて、AUC 換算で臨床曝露量を下回る曝露量で卵胞嚢胞増加及び黄体減少が認められた。しかし、13 週間までのラット及びイヌ毒性試験においては、雄生殖組織で投与による影響は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた生殖毒性試験において、trametinib の投与により母体毒性及び発生毒性が認められた。ラットにおいては、AUC 換算で臨床曝露量を下回る曝露量又はわずかに上回る曝露量で胎児体重減少及び着床後胚損失率増加が認められた。妊娠ウサギにおいては、AUC 換算で臨床曝露量を下回る曝露量で胎児体重減少、胚吸収増加、骨化不全の発生増加及び骨格奇形が認められた。

反復投与試験において trametinib 投与後の影響は、主に皮膚、消化管、造血器系、骨及び肝臓で認められた。認められた所見の多くは休薬後に消失している。ラットにおいて、0.062 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の約 0.8 倍に相当）以上の用量で 8 週後に肝細胞壊死及びトランスアミナーゼ増加が認められた。
マウスにおいて、0.25 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の約 3 倍に相当する用量）以上の用量の trametinib を最長 3 週間投与したところ、3 週後に心拍数、心重量及び左室機能の低下がみられたが、心臓の病理組織学的所見は認められなかった。ラットにおいて、複数の臓器で血清リン上昇を伴う石灰化が認められ、臨床曝露量と同等の曝露量では心臓、肝臓及び腎臓の壊死並びに肺の出血と密接に関連していた。ラットにおいて、骨端軟骨肥大及び骨代謝回転亢進が認められたが、骨端軟骨肥大は成人にとって臨床的意義はないと予想される。臨床曝露量以下の曝露量に相当する用量を投与したラット及びイヌにおいて、骨髄壊死、胸腺及び GALT のリンパ組織萎縮並びにリンパ節、脾臓及び胸腺のリンパ組織壊死が認められたが、これらにより免疫機能が低下する可能性がある。

Trametinib は、マウス線維芽細胞を用いる *in vitro* 3T3 ニュートラルレッド取込み（NRU）試験において臨床曝露量を大幅に上回る濃度で光毒性作用を示した（IC_{50}：2.92 μg/mL、C_{max} 換算で臨床曝露量の 130 倍以上）ことから、trametinib を投与した患者で光毒性が生じるリスクは低いことが示された。

Dabrafenib との併用投与

Trametinib と dabrafenib を 4 週間併用投与したイヌ試験では、trametinib 単独投与したイヌと比較して低い曝露量で消化管毒性の徴候及び胸腺リンパ細胞充実性の低下が認められた。それ以外は類似の単独投与試験と同様の毒性が認められた。

6.　製剤特性

6.1　添加物一覧

錠剤の内核
マンニトール（E421）
結晶セルロース（E460）
ヒプロメロース（E464）
クロスカルメロースナトリウム（E468）
ステアリン酸マグネシウム（E470b）
ラウリル硫酸ナトリウム
コロイド状二酸化ケイ素（E551）

錠剤のフィルムコート層
ヒプロメロース（E464）
酸化チタン（E171）
ポリエチレングリコール

6.2　配合禁忌

該当せず。

6.3　保存期間

開封前：18 ヵ月
開封後：30 日

6.4　保管上の注意

冷蔵保存すること（2～8°C）。
遮光し湿気を避けるため、元の容器に入れて保管すること。
ボトルは密閉すること。

開封後のボトルは、30°C 以下で 30 日間保管できる。

6.5　容器の種類及び内容物

ポリエチレンのチャイルドレジスタントキャップ付き高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル（乾燥剤入り）。

包装サイズ：1 ボトル 7 錠又は 30 錠入り。

一部の包装サイズは市販されていない場合もある。

6.6　廃棄上の特別な注意

未使用の製品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7.　販売承認取得者

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8.　販売承認番号

EU/1/14/931/03
EU/1/14/931/04

9.　初回承認日／承認更新年月日

2014 年 6 月 30 日

10.　改訂年月

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイトhttp://www.ema.europa.euで閲覧可能である。

▼本剤は追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングによって新たな安全性情報を速やかに検出することができる。医療従事者は、副作用が疑われる事象はすべて報告すること。副作用の報告方法については 4.8 項を参照。

1.　医薬品名

Mekinist 2.0 mg フィルムコーティング錠

2.　組成（成分及び含有量）

フィルムコーティング錠 1 錠中に、trametinib として 2.0 mg の trametinib dimethyl sulfoxide を含有する。

詳細な添加物一覧は 6.1 項を参照のこと。

3.　剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）

桃色、円形、両凸型のフィルムコーティング錠（約 7.5 mm）であり、片面に「GS」、他面に「HMJ」と刻印されている。

4.　臨床的特徴

4.1　効能・効果

Trametinib は単独投与あるいは dabrafenib と併用投与され、BRAF V600 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療に用いる（4.4 項及び 5.1 項参照）。

BRAF 阻害薬による前治療で進行した患者に対する trametinib 単独投与の臨床効果は認められなかった（5.1 項参照）。

4.2　用法・用量

Trametinib の投与は、抗癌剤投与の経験を有する医師のみが開始し、監督すること。

Trametinib の投与を開始する前は、バリデートされた検査法により患者に BRAF V600 変異が確認されなければならない。

用量

Trametinibの推奨用量は2 mgを1日1回（QD）で、単独投与あるいはdabrafenibと併用投与する。Trametinib と併用投与するときのdabrafenibの推奨用量は150 mgの1日2回（BID）投与である。

服用忘れ

Trametinib を服用し忘れた場合、次の服用予定時刻までの間が 12 時間を超えている場合にのみ服用すること。

投与期間

ベネフィットが得られなくなるまで、又は許容できない毒性が発現するまで、投与を継続することが推奨される。

投与調整

副作用を管理するため、用量減量、休薬又は投与中止が必要となる場合がある（表 1 及び表 2 参照）。

皮膚の扁平上皮癌（cuSCC）や新規の原発性悪性黒色腫などの副作用については、用量変更は推奨されない（詳細は dabrafenib の SmPC を参照）。

表 1：用量減量

用量段階	**Trametinib の用量** 単独投与の場合あるいは dabrafenib と併用投与する場合	**Dabrafenib の用量*** Trametinib と併用投与する場合のみ
開始用量	2 mg QD	150 mg BID
1 回目の用量減量	1.5 mg QD	100 mg BID
2 回目の用量減量	1 mg QD	75 mg BID
3 回目の用量減量 （併用投与の場合のみ）	1 mg QD	50 mg BID
単独投与あるいは dabrafenib との併用投与の別に関係なく、trametinib の用量が 1 mg QD より低くなるような用量調整は推奨されない。Trametinib と併用投与する際、dabrafenib の用量が 50 mg BID より低くなるような用量調整は推奨されない。		

*Dabrafenib 単独投与の投与指示については、dabrafenib SmPC の用法・用量を参照のこと。

表 2：用量変更スケジュール

グレード（CTC-AE）*	**推奨される trametinib の用量変更方法** 単独投与あるいは dabrafenib との併用投与
グレード 1 又はグレード 2（忍容可能）	投与を継続し、臨床上の必要に応じて観察を行う。
グレード 2（忍容不能）又はグレード 3	毒性がグレード 0 又は 1 に軽快するまで休薬し、投与を再開する際には用量を 1 段階減量する。
グレード 4	投与を中止するか、グレード 0 又は 1 に軽快するまで休薬し、投与を再開する際には用量を 1 段階減量する。

*有害事象共通用語規準（CTC-AE）バージョン 4.0 による臨床症状の有害事象の重症度のグレード分類

個々の副作用が効果的に管理されている場合は、用量減量と同じ手順で用量を再増量することを考慮してよい。ただし、trametinib の用量の上限は 2 mg QD とする。

Trametinib を dabrafenib と併用投与したときに投与関連性の毒性が現れた場合、両剤の減量、休薬、中止のいずれかを同時に行う。発熱、ぶどう膜炎、RAS 変異陽性非皮膚悪性腫瘍及び QT 延長（主に dabrafenib に関連）、左室駆出率（LVEF）低下、網膜静脈閉塞（RVO）、網膜色素上皮剥離（RPED）、間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎（主に trametinib に関連）については、以下に詳述するように、例外としてこれら 2 剤のうち 1 剤のみの用量変更が必要になる。

一部の副作用に適用される用量変更の例外（2 剤のうち 1 剤のみが用量減量）

発熱

Trametinib を dabrafenib と併用投与し、患者の体温が 38.5°C 以上である場合には、dabrafenib の用量変更のため dabrafenib の SmPC（4.2 項）を参照すること。Dabrafenib との併用投与に際に、trametinib の用量変更を行う必要はない。

ぶどう膜炎

効果的な局所療法によって眼の炎症がコントロールできている限り、ぶどう膜炎では用量変更の必要はない。局所眼療法でぶどう膜炎に効果がない場合には、眼の炎症が軽減するまで dabrafenib の投与を控えた後、1 段階低い用量で dabrafenib の投与を再開すること。Dabrafenib と併用投与する際には、trametinib の用量変更を行う必要はない（4.4 項参照）。

RAS 変異陽性の非皮膚悪性腫瘍

RAS 変異のある非皮膚悪性腫瘍患者においては、dabrafenib の投与継続の前にベネフィットとリスクを考慮すること。Dabrafenib と併用投与する際には、trametinib の用量変更を行う必要はない。

QT 延長

投与期間中に QTc が 500 msec を上回った場合、dabrafenib の用量変更のため dabrafenib の SmPC（4.2 項）を参照すること。Dabrafenib と併用投与する際には、trametinib の用量変更を行う必要はない。

左室駆出率（LVEF）低下／左室機能不全

無症状で、LVEF が絶対値として投与前値から 10%超低下し、かつ施設基準値下限（LLN）未満の患者においては、trametinib を休薬すること（4.4 項参照）。Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。LVEF が回復した場合は、trametinib の投与を再開してよいが、用量は 1 段階減量し、観察を十分に行うこと（4.4 項参照）。

グレード 3 又は 4 の左室機能不全が発現した場合又は LVEF が回復しない場合は、trametinib の投与を中止すること（4.4 項参照）。

網膜静脈閉塞（RVO）及び網膜色素上皮剥離（RPED）

Trametinib による治療中に中心視野欠損、霧視又は視力喪失等の視覚障害の新規発現の訴えが患者からあった場合は、随時速やかに眼科学的検査を行うことが推奨される。RVO と診断された場合は、trametinib の単独投与あるいは dabrafenib との併用投与との別に関係なく、trametinib の投与を中止すること。Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。RPED と診断された場合は、表 3 の trametinib の用量変更スケジュールに従うこと（4.4 項参照）。

表 3：RPED 発現時に推奨される trametinib の用量変更方法

グレード 1 の RPED	回復するまで網膜の検査を毎月行いながら、投与を継続する。RPED が悪化した場合は、下記の指示に従い、最長 3 週間 trametinib を休薬する。
グレード 2～3 の RPED	最長 3 週間 trametinib を休薬する。
3 週間以内にグレード 0～1 に軽快したグレード 2～3 の RPED	用量減量（0.5 mg 減量）して trametinib の投与を再開するか、1 mg/日を投与中の患者においては trametinib の投与を中止する。
3 週間以内にグレード 1 にも軽快しないグレード 2～3 の RPED	Trametinib の投与を中止する。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

新規又は進行性の肺症状及び肺所見（咳嗽、呼吸困難、低酸素血症、胸水又は浸潤等）が認められた患者を含め、ILD 又は肺臓炎が疑われた患者においては、臨床検査の結果が出るまで trametinib を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること。ILD 又は肺臓炎の症例に trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。

腎障害

軽度又は中等度の腎機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2 項参照）。しかし、重度の腎機能障害のある患者における trametinib のデータは得られていないため、開始用量の調整が必要かどうかを判断することはできない。重度の腎機能障害のある患者に trametinib を単独投与あるいは dabrafenib と併用投与する際には、慎重に投与すること。

肝障害

軽度の肝機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2 項参照）。しかし、中等度又は重度の肝機能障害のある患者の臨床データは得られていないため、開始用量の調整が必要かどうかを判断することはできない。中等度又は重度の肝機能障害のある患者に trametinib を単独投与あるいは dabrafenib と併用投与する際には、慎重に投与すること。

白人以外の患者

白人以外の患者における trametinib の安全性及び有効性は確立されていない（データがない）。

高齢者

65 歳超の患者における開始用量の調整は必要ない。
65 歳超の患者においては、頻繁に用量調整（表 1 及び 2 参照）が必要となる可能性がある（4.8 項参照）。

小児患者集団

小児及び青少年患者（18 歳未満）における trametinib の安全性及び有効性は確立されていない（データがない）。

用法

Trametinib は、コップ 1 杯の水と一緒に内服すること。Trametinib の錠剤は、噛んだり砕いたりしないこと。Trametinib は、食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降の空腹時に服用すること。

Trametinib は、毎日ほぼ同時刻に服用することが推奨される。Trametinib と dabrafenib を併用して服用する際、trametinib は dabrafenib の朝の投与あるいは夕方の投与とともに毎日同時刻に 1 日 1 回服用すること。

患者が trametinib 服用後に嘔吐した場合は、服用し直すことはせず、次回服用分を予定どおりに服用すること。

Trametinib と併用投与する際の用法についての情報は dabrafenib の SmPC を参照するこ

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載した添加物に対する過敏症。

4.4　警告及び使用上の注意

Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、投与開始前に dabrafenib の SmPC を参照すること。Dabrafenib の投与に関連する警告及び使用上の注意についての追加情報は dabrafenib の SmPC を参照すること。

BRAF V600 検査

BRAF V600 変異陰性と判定された黒色腫患者における trametinib の安全性及び有効性は検討されていない。

Trametinib 単独投与と BRAF 阻害薬の比較

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした臨床試験においては、trametinib 単剤療法と BRAF 阻害薬の比較は行っていない。試験間比較によると、全生存及び無増悪生存データは trametinib と BRAF 阻害薬の有効性が同程度であることを示していると考えられる。しかし、全奏効率は BRAF 阻害薬を投与された患者で報告されている結果に比べて trametinib を投与した患者で低かった。

BRAF 阻害薬の投与時に進行を示した患者に対する trametinib と dabrafenib の併用投与

BRAF 阻害薬の投与時に進行を示した患者のうち、trametinib と dabrafenib が併用投与された患者から得られたデータは限定的であるが、そのデータから、これらの患者においては併用療法の有効性は低くなることが明らかにされている（5.1 項参照）。したがって、BRAF 阻害薬が投与されたことのある患者集団では、併用療法を開始する前に別の治療法を考慮する必要がある。BRAF 阻害薬の投与時に進行がみられた場合、その後の治療薬の投与順序は確立されていない。

脳転移の患者に対する trametinib と dabrafenib の併用投与

脳に転移した BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者における trametinib と dabrafenib の併用投与の安全性及び有効性は検討されていない。

新規の悪性腫瘍
Trametinib を dabrafenib と併用投与すると、皮膚及び非皮膚の新規の悪性腫瘍が起こることがある。

皮膚の扁平上皮癌（cuSCC）

Trametinib が dabrafenib と併用投与された患者で cuSCC（角化棘細胞腫を含む）が報告されている。cuSCC の症例は切除術により管理可能であり、治療変更は不要である。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

新規の原発性悪性黒色腫

Trametinib が dabrafenib と併用投与された患者に新規の原発性悪性黒色腫が報告された。新規の原発性悪性黒色腫の症例は切除術により管理可能であり、治療変更は不要である。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

非皮膚悪性腫瘍

RAS 変異がある場合、dabrafenib はその作用機序から非皮膚悪性腫瘍のリスクを高める可能性がある。Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照すること。RAS 変異陽性悪性腫瘍に対しては、dabrafenib と併用投与時に trametinib の用量変更を行う必要はない。

出血

Trametinib を単独服用している患者及び dabrafenib と併用して服用している患者に出血性事象（重大な出血性事象及び致死性の出血を含む）が起こっている（4.8 項参照）。出血性事象の大半は軽度であった。Trametinib を dabrafenib と併用投与したとき、致死性の頭蓋内出血が MEK115306 試験の患者の 1%（3/209）及び MEK116513 試験の患者の 1%未満（3/350）に起こっている。これらの臨床試験の両試験とも、trametinib と dabrafenib を併用投与したときに出血性事象の初回発現までの経過時間中央値は 94 日間であった。不安定な脳転移及び／又は症状を伴う脳転移の患者あるいは血小板数低値の患者（75,000 未満）は臨床試験から除外されたため、こうした患者において上記事象が発現する可能性は確認されていない。抗血小板薬又は抗凝固薬と併用投与すると出血のリスクが高まる可能性がある。出血が発現した場合は、臨床上の必要に応じて患者の治療を行うこと。

LVEF低下／左室機能不全

Trametinib を単独投与あるいは dabrafenib と併用投与すると、LVEF が低下すると報告されている（4.8 項参照）。臨床試験において、左室機能不全、心不全及び LVEF 低下の初回発現までの経過時間中央値は 2～5 ヵ月であった。

左室機能が低下している患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること。左室機能不全のある患者、ニューヨーク心臓協会心機能分類クラス II、III 又は IV の心不全のある患者、過去 6 ヵ月以内に急性冠動脈症候群を発症した患者、臨床的に重大なコントロール不良の不整脈のある患者及びコントロール不良の高血圧のある患者は臨床試験の組入れ対象としなかった。そのため、この集団に投与した場合の安全性は不明である。すべての患者において、trametinib の投与開始前、投与開始後 1 ヵ月、その後の投与期間中は約 3 ヵ月ごとに、LVEF の評価を行うこと（用量変更については 4.2 項参照）。

発熱

Trametinib を単独投与及び dabrafenib と併用投与した臨床試験で発熱が報告されている（4.8 項参照）。併用療法のほうが発熱の発現率及び重症度は高い（dabrafenib の SmPC 4.4 項参照）。Trametinib が dabrafenib と併用投与されている患者では発熱に重度の悪寒、脱水、低血圧が合併することがあり、これらの合併症が急性腎不全に至る症例がある。

Trametinib を dabrafenib と併用投与し、患者の体温が 38.5oC 以上である場合には、dabrafenib の用量変更のため dabrafenib の SmPC（4.2 項）を参照すること。Dabrafenib との併用投与の際に trametinib の用量変更を行う必要はない。

高血圧

基礎疾患としての高血圧の有無を問わず、trametinib の単独投与及び dabrafenib との併用投与に伴って血圧上昇が報告されている（4.8 項参照）。Trametinib の投与開始前には血圧を測定して、投与期間中は血圧をモニタリングし、標準的治療により高血圧を適宜コントロールすること。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

第 III 相試験において、trametinib 単独を投与した患者の 2.4%（5/211 例）で ILD 又は肺臓炎が発現した。5 例全例とも入院を必要とした。ILD 又は肺臓炎が最初に発現するまでの期間の中央値は 160 日（範囲：60～172 日）であった。MEK115306 試験及び MEK116513 試験では、trametinib が dabrafenib と併用投与された患者のそれぞれ 1%未満（2/209）及び 1%（4/350）に肺臓炎又は ILD が起こった（4.8 項参照）。

新規又は進行性の肺症状及び肺所見（咳嗽、呼吸困難、低酸素血症、胸水又は浸潤等）が認められた患者を含め、ILD 又は肺臓炎が疑われた患者においては、臨床検査の結果が出るまで trametinib を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること（4.2 項参照）。Trametinib が dabrafenib と併用投与されている場合、dabrafenib の投与は同じ用量で継続することが可能である。

視力障害

Trametinib の単独投与及び dabrafenib との併用投与により、RPED 及び RVO を含め、視覚障害を伴う疾患が起こることがある。Trametinib の臨床試験においては、霧視、視力低下及び他の視覚現象等の症状が報告されている（4.8 項参照）。臨床試験では、trametinib が dabrafenib と併用投与された患者にぶどう膜炎及び虹彩毛様体炎も報告されている。

RVO の既往歴のある患者に対しては trametinib は推奨されない。

RVO の素因（コントロール不良の緑内障又は高眼圧症、コントロール不良の高血圧、コントロール不良の糖尿病等）又は過粘稠もしくは凝固亢進症候群の既往歴のある患者における trametinib の安全性は確立されていない。

Trametinib による治療中に中心視野欠損、霧視又は視力喪失等の視覚障害の新規発現の訴えが患者からあった場合は、随時速やかに眼科的検査を行うことが推奨される。RPED と診断された場合は、表 3 の用量変更スケジュールに従い（4.2 項参照）、ぶどう膜炎と診断された場合は、dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照すること。RVO と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること。RVO 又は RPED の診断後、trametinib と併用して服用する場合には、dabrafenib の用量変更を行う必要はない。ぶどう膜炎の診断後、dabrafenib と併用して服用する場合には、trametinib の用量変更を行う必要はない。

発疹

発疹は trametinib の単独投与試験において，患者の約 60%で認められ、さらに trametinib と dabrafenib の併用投与試験である MEK115306 及び MEK116513 では患者の約 25%にが認められている（4.8 項参照）。これらの発疹の大半はグレード 1 又は 2 であり、投与中断又は用量減量を必要としなかった。

横紋筋融解症

Trametinib を単独で服用した患者又は dabrafenib と併用して服用した患者に横紋筋融解症が報告されている（4.8 項参照）。症例によっては、trametinib の投与が継続可能であった。重症度の高い症例では、入院、trametinib あるいは trametinib と dabrafenib の併用投与の休止又は永久的な中止が必要であった。横紋筋融解症の徴候又は症状が認められた場合は、必要に応じて適切な臨床評価及び治療を行うこと。

腎不全

臨床試験において trametinib が dabrafenib と併用投与された患者で腎不全が確認されている。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

膵炎

臨床試験において trametinib が dabrafenib と併用投与された患者で膵炎が報告されている。Dabrafenib の SmPC（4.4 項）を参照のこと。

QT 延長

投与期間中に QTc が 500 msec を上回った場合、dabrafenib の SmPC 4.4 項を参照すること。

肝臓の事象

Trametinib を単独投与した臨床試験及び dabrafenib と併用投与した臨床試験において、肝臓の有害事象が報告されている（4.8 項参照）。Trametinib を単独投与した患者又は dabrafenib と併用投与した患者においては、trametinib の投与開始後 6 ヵ月間は 4 週ごとに肝機能のモニタリングを実施することが推奨される。その後は、臨床上の必要に応じて肝機能のモニタリングを継続してよい。

肝障害

代謝及び胆汁分泌は trametinib の主な消失経路であるため、中等度～重度の肝機能障害のある患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

深部静脈血栓（DVT）／肺塞栓（PE）

Trametinib を単独投与するか、あるいは dabrafenib と併用投与すると、肺塞栓又は深部静脈血栓が起こることがある。息切れ、胸痛、腕や脚の腫脹など肺塞栓又は深部静脈血栓の症状が発現した場合、患者は速やかに医師の診察を受けることとする。生命に危険のある肺塞栓の場合には trametinib 及び dabrafenib を永久的に投与中止とする。

4.5　薬物相互作用及びその他の相互作用

Trametinib に対する併用薬の影響

Trametinib は主に加水分解酵素により脱アセチル化されるため、併用薬による代謝的な薬物相互作用を受ける可能性は低い（5.2 項参照）。加水分解酵素による薬物間相互作用を否定することができず、そのような相互作用が生じた場合は trametinib の曝露量に影響を及ぼす可能性がある。

併用薬に対する trametinib の影響

In vitro 及び *in vivo* 試験の結果、trametinib は CYP 酵素及びトランスポーターとの薬物相互作用により、併用薬の薬物動態に重大な影響を及ぼす可能性が低い（5.2 項参照）。Trametinib は腸管で BCRP の基質（pitavastatin 等）を一過性に阻害する可能性があるが、これらの基質薬剤と trametinib の時間差投与（2 時間空けて投与）によりこの阻害作用を最小限に抑えることができる。

Dabrafenib との併用投与

Trametinib を dabrafenib と併用投与する際には、相互作用について dabrafenib の SmPC の 4.4 項及び 4.5 項を参照すること。

Trametinib に対する食事の影響

Trametinib の吸収には食事が影響するため、患者は食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に trametinib を単独で服用するか、あるいは dabrafenib と併用して服用すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠の可能性のある女性／女性の避妊

生殖能力を有する女性患者に対しては、trametinibの投与期間中及び投与終了後4ヵ月間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。

ホルモン避妊薬がtrametinibの影響を受けるかどうかは現時点では不明である。妊娠を回避するため、ホルモン製剤による避妊を使用中の女性患者に対しては、trametinibの投与期間中及び投与中止後4ヵ月間は追加又は別の避妊法を用いるよう指導すること。

Dabrafenib を使用するとホルモン避妊薬の効果が減弱することがあるため、trametinib を dabrafenib と併用投与する場合には、バリア法などの別の避妊法を使用すること。詳細な情報については dabrafenib の SmPC を参照すること。

妊娠

妊婦を対象とした trametinib の適切且つ十分な比較対照試験は存在しない。複数の動物試験で生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。したがって、trametinib は妊娠中又は授乳中の女性には投与しないこと。Trametinib を妊娠中に投与する場合又は trametinib の投与中に妊娠した場合は、胎児に対する危険性を患者に伝えること。

授乳

Trametinib がヒトの母乳に移行するかどうかは明らかでない。しかし、医薬品の多くがヒトの母乳に移行することから、乳児への危険性を否定することはできない。授乳を中止するか、trametinib を中止するかは、乳児に対する授乳の有益性及び母親に対する治療の有益性を考慮した上で判断しなければならない。

受胎能

ヒトにおいて、trametinib を単独投与したとき、あるいは dabrafenib と併用投与したときのデータは得られていない。動物を用いた受胎能に関する試験は実施していないが、雌の生殖器に有害な影響が認められている（5.3 項参照）。Trametinib はヒトの受胎能を障害するおそれがある。

Trametinib を dabrafenib と併用して服用する男性
Dabrafenib が投与された動物で精子形成に対する影響が認められている。Trametinib を dabrafenib と併用して服用する男性患者に対しては、精子形成の障害（回復不能な場合がある）が起こるリスクがあることを知らせること。詳細な情報については dabrafenib の SmPC を参照すること。

4.7　運転又は機械操作能力への影響

Trametinib が運転又は機械操作能力に及ぼす影響は軽微である。患者の判断、運転技能及び認知技能を要する作業を行う能力について検討する際は、患者の臨床状態及び副作用プロファイルを念頭に置くこと。疲労、浮動性めまい又は眼の問題がこのような作業に及ぼす可能性があることを患者に認識させること。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

Trametinib 単独投与の安全性については、統合安全性解析対象集団（trametinib 2 mg を QD 投与した転移性悪性黒色腫患者 329 例）を対象に評価した。これらのうち、ランダム化、非盲検、第 III 相試験において BRAF V600 変異陽性黒色腫に対して trametinib を投与された患者は 211 例であった（5.1 項参照）。Trametinib の投与で認められた主な副作用（発現率 20%以上）は、発疹、下痢、疲労、末梢性浮腫、悪心及びざ瘡様皮膚炎であった。

Trametinib を dabrafenib と併用投与したときの安全性は二つの第 III 相試験（MEK115306 及び MEK116513）で検討された。MEK115306 試験及び MEK116513 試験における trametinib と dabrafenib の併用投与の安全性解析患者数はそれぞれ 209 例及び 350 例で、trametinib（2 mg QD）と dabrafenib（150 mg BID）の併用投与を受けた BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした（5.1 項併用療法を参照）。Trametinib と dabrafenib の併用投与で最も多くみられた副作用（20%以上）は、発熱、疲労、悪心、頭痛、悪寒、下痢、発疹、関節痛、高血圧、嘔吐及び咳嗽であった。

副作用の要約表
副作用を MedDRA 器官別大分類別に下表に示す。
頻度については以下のとおりに分類した。

Very common	1/10 以上
Common	1/100 以上 1/10 未満
Uncommon	1/1,000 以上 1/100 未満
Rare	1/10,000 以上 1/1,000 未満
不明	（入手されているデータから推定できない）

副作用のカテゴリーは、臨床試験データにおける頻度の絶対値に基づいて割り当てた。各頻度グループにおいて重篤度の高い順に副作用が提示されている。

Trametinib の単独投与

表 4：統合安全性解析対象集団（n=329）の trametinib 投与例で発現した副作用

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
血液およびリンパ系障害	Common	貧血
免疫系障害	Common	過敏症 [a]
代謝および栄養障害	Common	脱水
眼障害	Common	霧視
		眼窩周囲浮腫
		視力障害
	Uncommon	網脈絡膜症
		視神経乳頭浮腫
		網膜剥離
		網膜静脈閉塞
心臓障害	Common	左室機能不全
		駆出率減少
	Uncommon	心不全
血管障害	Very common	高血圧
		出血 [b]
	Common	リンパ浮腫
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Very common	咳嗽
		呼吸困難
	Common	肺臓炎
	Uncommon	間質性肺疾患
胃腸障害	Very common	下痢
		悪心
		嘔吐
		便秘
		腹痛
		口内乾燥
	Common	口内炎
皮膚および皮下組織障害	Very common	発疹
		ざ瘡様皮膚炎
		皮膚乾燥
		そう痒症
		脱毛症
	Common	紅斑
		手掌・足底発赤知覚不全症候群
		皮膚亀裂
		ひび・あかぎれ
筋骨格系および結合組織障害	Uncommon	横紋筋融解症
一般・全身障害および投与部位の状態	Very common	疲労
		末梢性浮腫
		発熱
	Common	顔面浮腫
		粘膜の炎症
		無力症
感染症および寄生虫症	Common	毛包炎
		爪囲炎

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
		蜂巣炎
		膿疱性皮疹
臨床検査	Very common	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	Common	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
		血中アルカリホスファターゼ増加
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加

[a] 発熱、発疹、肝機能検査上昇及び視覚障害等の症状を示す可能性がある。
[b] 以下の事象を含む：鼻出血、血便排泄、歯肉出血、血尿、直腸出血、痔出血、胃出血、膣出血、結膜出血及び処置後出血。

Trametinib と dabrafenib の併用投与

表5：二つのランダム化第III相併用投与試験であるMEK115306（n = 209）及びMEK116513 a（n = 350）で起こった副作用

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
感染症および寄生虫症	Very Common	尿路感染
		鼻咽頭炎
	Common	蜂巣炎
		毛包炎
		爪囲炎
		膿疱性皮疹
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）	Common	皮膚扁平上皮癌 [b]
		乳頭腫 [c]
		脂漏性角化症
		アクロコルドン（軟性線維腫）
	Uncommon	新規の原発性悪性黒色腫
血液およびリンパ系障害	Very common	好中球減少症
	Common	貧血
		血小板減少症
		白血球減少症
免疫系障害	Uncommon	薬物過敏症
代謝および栄養障害	Very common	食欲減退
	Common	脱水
		低ナトリウム血症
		低リン酸血症
		高血糖
神経系障害	Very common	頭痛
		浮動性めまい
眼障害	Common	霧視
		視力障害
	Uncommon	網脈絡膜症
		ぶどう膜炎
		網膜剥離
		眼窩周囲浮腫
心臓障害	Common	駆出率減少
血管障害	Very common	高血圧

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
		出血 [d]
	Common	低血圧
	Uncommon	リンパ浮腫 [a]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Very Common	咳嗽
	Common	呼吸困難
	Uncommon	肺臓炎
胃腸障害	Very common	腹痛
		便秘
		下痢
		悪心
		嘔吐
	Common	口内乾燥
		口内炎
	Uncommon	膵炎
肝胆道系障害	Very Common	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	Common	血中アルカリホスファターゼ増加
		γーグルタミルトランスフェラーゼ増加
皮膚および皮下組織障害	Very common	皮膚乾燥
		そう痒症
		発疹
		ざ瘡様皮膚炎
	Common	紅斑
		日光角化症
		寝汗
		過角化
		脱毛症
		手掌・足底発赤知覚不全症候群
		皮膚病変
		多汗症
		脂肪織炎
		皮膚亀裂
筋骨格系および結合組織障害	Very common	関節痛
		筋肉痛
		四肢痛
	Common	筋痙縮 [a]
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加
腎および尿路障害	Uncommon	腎不全 [a]
		腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態	Very Common	疲労
		悪寒
		無力症
		末梢性浮腫
		発熱

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
	Common	粘膜の炎症 インフルエンザ様疾患（Influenza-like illness） 顔面浮腫

[a] 以下の事例を除いて MEK116513 における安全性プロファイルは MEK115306 における安全性プロファイルと概ね類似している。1）筋痙縮（Very common）、腎不全及びリンパ浮腫（Common）、急性腎不全（Uncommon）は、MEK115306 と比べて頻度の高い副作用カテゴリーに入っている。2）心不全、左室機能不全、間質性肺疾患、横紋筋融解症（Uncommon）は MEK116513 で起こった副作用であるが、MEK115306 では起こっていない。

[b] cu SCC：皮膚の SCC、SCC in situ（ボーエン病）及びケラトアカントーマ

[c] 乳頭腫、皮膚乳頭腫

[d] 頭蓋内出血及び致死性出血を含む様々な部位からの出血

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者には、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められる。

特定の副作用の説明

新規の悪性腫瘍
Trametinib を dabrafenib と併用投与すると、皮膚及び非皮膚の新規の悪性腫瘍が起こることがある。Dabrafenib の SmPC を参照すること。

出血
Trametinib を単独で服用している患者及び dabrafenib と併用して服用している患者に出血性事象（重大な出血性事象及び致死性の出血を含む）が起こっている。出血性事象の大半は軽度であった。
Trametinib を dabrafenib と併用投与したとき、致死性の頭蓋内出血が MEK115306 試験の患者の 1%（3/209）及び MEK116513 試験の患者の 1%未満（3/350）に起こっている。抗血小板薬又は抗凝固薬と併用投与すると出血のリスクが高まる可能性がある。出血が発現した場合は、臨床上の必要に応じて治療を行うこと（4.4 項参照）。

LVEF 低下／左室機能不全
Trametinib を単独投与したとき、あるいは dabrafenib と併用投与したとき、LVEF が低下すると報告されている。臨床試験において、左室機能不全、心不全及び LVEF 低下の初回発現までの経過時間中央値は 2～5 ヵ月であった。二つの第 III 相臨床試験において、trametinib が dabrafenib と併用投与された患者の 6～8%に LVEF 低下が報告されているが、ほとんどの症例が無症状かつ回復可能であった。施設基準値下限よりも低い LVEF の患者は trametinib の臨床試験に組入れなかった。左室機能低下を来すような疾患のある患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項及び 4.4 項参照）。

発熱
Trametinib を単独投与した臨床試験及び dabrafenib と併用投与した臨床試験で発熱が報告されている。しかし、併用療法のほうが発熱の発現率及び重症度は高い。Dabrafenib の SmPC の 4.4 項及び 4.8 項を参照すること。

肝臓の事象
Trametinib を単独投与した臨床試験及び dabrafenib と併用投与した臨床試験において、肝臓の有害事象が報告されている。肝臓の有害事象としては ALT 増加及び AST 増加が最も多く認められ、大半はグレード 1 又は 2 であった。Trametinib 単独投与では、このような肝臓の事象の 90%超が投与開始から 6 ヵ月以内に発現した。臨床試験では、4 週ごとのモニタリングにより肝臓の事象が検出された。
Trametinib の単独投与あるいは dabrafenib との併用投与を受けた患者においては、6 ヵ月間は 4 週ごとに肝機能のモニタリングを実施することが推奨される。その後は、臨床上の必要に応じて肝機能のモニタリングを継続してよい（4.4 項参照）。

高血圧
基礎疾患としての高血圧の有無を問わず、trametinib の単独投与及び dabrafenib との併用投与投与に伴って血圧上昇が報告されている。Trametinib の投与開始前には血圧を測定して、投与期間中は血圧をモニタリングし、標準的治療により高血圧を適宜コントロールすること（4.4 項参照）。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎
Trametinib を投与した患者あるいは dabrafenib と併用投与された患者には ILD 又は肺臓炎が発現する可能性がある。新規又は進行性の肺症状及び肺所見（咳嗽、呼吸困難、低酸素血症、胸水又は浸潤等）が認められた患者を含め、ILD 又は肺臓炎が疑われた患者においては、臨床検査の結果が出るまで trametinib を休薬すること。治療に伴う ILD 又は肺臓炎と診断された場合は、trametinib の投与を中止すること（4.2 項及び 4.4 項参照）。

視力障害

Trametinibの投与により、RPED及びRVOを含め、視覚障害を伴う疾患が認められている。Trametinibの臨床試験においては、霧視、視力低下及び他の視覚障害等の症状が報告されている（4.2項及び4.4項参照）。

発疹
発疹は単独投与された患者の約60%で認められ、trametinibとdabrafenibの併用投与試験であるMEK115306及びMEK116513では患者の約25%に認められている。これらの発疹の大半はグレード1又は2であり、投与中断又は用量減量を必要としなかった（4.2項及び4.4項参照）。

横紋筋融解症
Trametinibを単独で服用した患者あるいはdabrafenibと併用して服用した患者において、横紋筋融解症が報告されている。横紋筋融解症の徴候・症状が認められた場合は、必要に応じて適切な臨床評価及び治療を行うこと（4.4項参照）。

膵炎
Dabrafenibをtrametinibと併用投与した場合に膵炎が報告されている。Dabrafenibの SmPCを参照のこと。

腎不全
Dabrafenibをtrametinibと併用投与した場合に腎不全が報告されている。Dabrafenibの SmPCを参照のこと。

特別な集団

高齢者
切除不能又は転移性悪性黒色腫患者（n = 211）を対象としたtrametinibの第III相試験においては、49例（23%）が65歳以上、9例（4%）が75歳以上であった。有害事象及び重篤な有害事象を発現した患者の割合は、65歳未満と65歳以上で同程度であった。有害事象により治験薬の投与中止、用量減量又は投与中断に至った割合は、65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者のほうが高かった。

切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象にtrametinibをdabrafenibと併用投与した第III相試験のMEK115306（n = 209）及びMEK116513（n = 350）において、65歳以上の患者はそれぞれ56例（27%）及び77例（22%）で、75歳以上の患者はそれぞれ11例（5%）及び21例（6%）であった。両試験とも、有害事象を示した患者の割合は65歳未満の患者も65歳以上の患者も同等であった。65歳以上の患者では、65歳未満の患者と比較して、薬剤の永久的な中止、用量減量及び投与中断に至る重篤な有害事象及び有害事象が多くみられた。

腎障害
軽度又は中等度の腎機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2項参照）。重度の腎機能障害のある患者にtrametinibを使用する際は、慎重に投与すること（4.2項及び4.4項参照）。

肝障害
軽度の肝機能障害のある患者における用量調整は必要ない（5.2項参照）。中等度又は重度の肝機能障害のある患者にtrametinibを使用する際は、慎重に投与すること（4.2項及び4.4項参照）。

4.9　過量投与

Trametinib単独投与の臨床試験において、偶発的過量投与（4 mgの単回投与）の症例が1例報告された。このtrametinibの過量投与の発生後に有害事象は報告されなかった。Trametinibとdabrafenibの併用投与の臨床試験では11例にtrametinibの過量投与（4 mg）が報告されたが、重篤な有害事象の報告はなかった。過量投与に対する特別な処置法はない。過量投与が発生した場合は、支持療法を行い、必要に応じて適切にモニタリングすること。

5.　薬効薬理

5.1　薬力学的特性

薬効分類群：抗腫瘍薬、蛋白キナーゼ阻害薬、ATC コード：L01XE25

作用機序

Trametinib は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ 1（MEK1）及び MEK2 の活性化及びキナーゼ活性に対して高い選択性を有する可逆的なアロステリック阻害薬である。MEK タンパク質は、細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）経路を構成する。黒色腫等の癌において、この経路は、MEK を活性化する変異型 BRAF により活性化していることが多い。Trametinib は、BRAF による MEK の活性化を阻害し、MEK のキナーゼ活性を阻害する。また、trametinib は、BRAF V600 変異陽性黒色腫細胞株の細胞増殖を抑制し、BRAF V600 変異陽性黒色腫の動物モデルで腫瘍増殖抑制作用を示す。

Dabrafenib との併用投与

Dabrafenib は RAF キナーゼ阻害薬である。BRAF に発癌性変異が起こると、RAS/RAF/MEK/ERK 経路が構成的に活性化される。したがって、trametinib 及び dabrafenib はこの経路の二つのキナーゼ（MEK 及び RAF）を阻害することから、併用投与はこの経路の同時阻害（concomitant inhibition）を引き起こす。Trametinib と dabrafenib の併用投与は BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫細胞株に対して in vitro で抗腫瘍作用を示すことが明らかにされており、また in vivo において BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫異種移植片の耐性獲得を遅らせる。

BRAF 変異状態の確認

Trametinib の投与又は dabrafenib との併用投与を開始する前には、バリデートされた検査法により、患者が BRAF V600 変異陽性腫瘍を有していることを確認しなければならない。

臨床試験においては、中央検査施設による BRAF 変異検査法を用いた BRAF V600 変異の検出検査を一番新しい腫瘍検体で実施した。Response Genetics Inc.が開発し、バリデートされたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を用いて、原発腫瘍又は転移部位からの腫瘍を検査した。この PCR 法は、V600E 変異と V600K 変異を区別できるよう特別に設計されている。BRAF V600E 又は V600K 変異陽性腫瘍を有する患者のみを試験参加に適格とした。

その後、バリデートされ、CE マークも取得しているビオメリュー（bMx）社の検査法である THxID BRAF 検査を用いて、すべての患者検体を再検査した。bMx 社の THxID BRAF 検査は、FFPE 腫瘍組織から抽出した DNA を用いるアレル特異的 PCR 法である。この PCR 法は、BRAF V600E 及び V600K 変異を高感度に検出できるよう設計されている（FFPE 組織から抽出した DNA を用いて野生型配列のバックグラウンドから 5%の V600E 及び V600K 配列まで検出可能）。Sanger 法によるレトロスペクティブな双方向塩基配列解析法を用いた非臨床及び臨床試験により、この検査法は感度こそ低いが、上記の変異より頻度の低い BRAF V600D 及び V600E/K601E 変異も検出できることが明らかになっている。非臨床及び臨床試験で採取し、THxID BRAF 検査で変異陽性と判定され、その後基準法により塩基配列決定を行った検体（n = 876）を用いたとき、検査法の感度は 94%であった。

薬力学的作用

Trametinibは、BRAF変異陽性黒色腫細胞株及び黒色腫異種移植モデルにおいて、リン酸化ERK量を抑制した。

BRAF及びNRAS変異陽性黒色腫患者にtrametinibを投与した結果、リン酸化ERKの抑制、Ki67（細胞増殖のマーカー）の抑制及びp27（アポトーシスのマーカー）の増加を含め、腫瘍バイオマーカーの用量依存的な変化が認められた。2 mg QD反復投与後の平均trametinib濃度は24時間の投与間隔全体にわたって非臨床試験の目標濃度を上回るため、MEK経路を持続的に阻害することができる。

臨床的有効性及び安全性

臨床試験では皮膚黒色腫患者のみを対象とした。眼又は粘膜黒色腫患者における有効性は検討していない。

Trametinibとdabrafenibの併用投与

治療歴のない患者

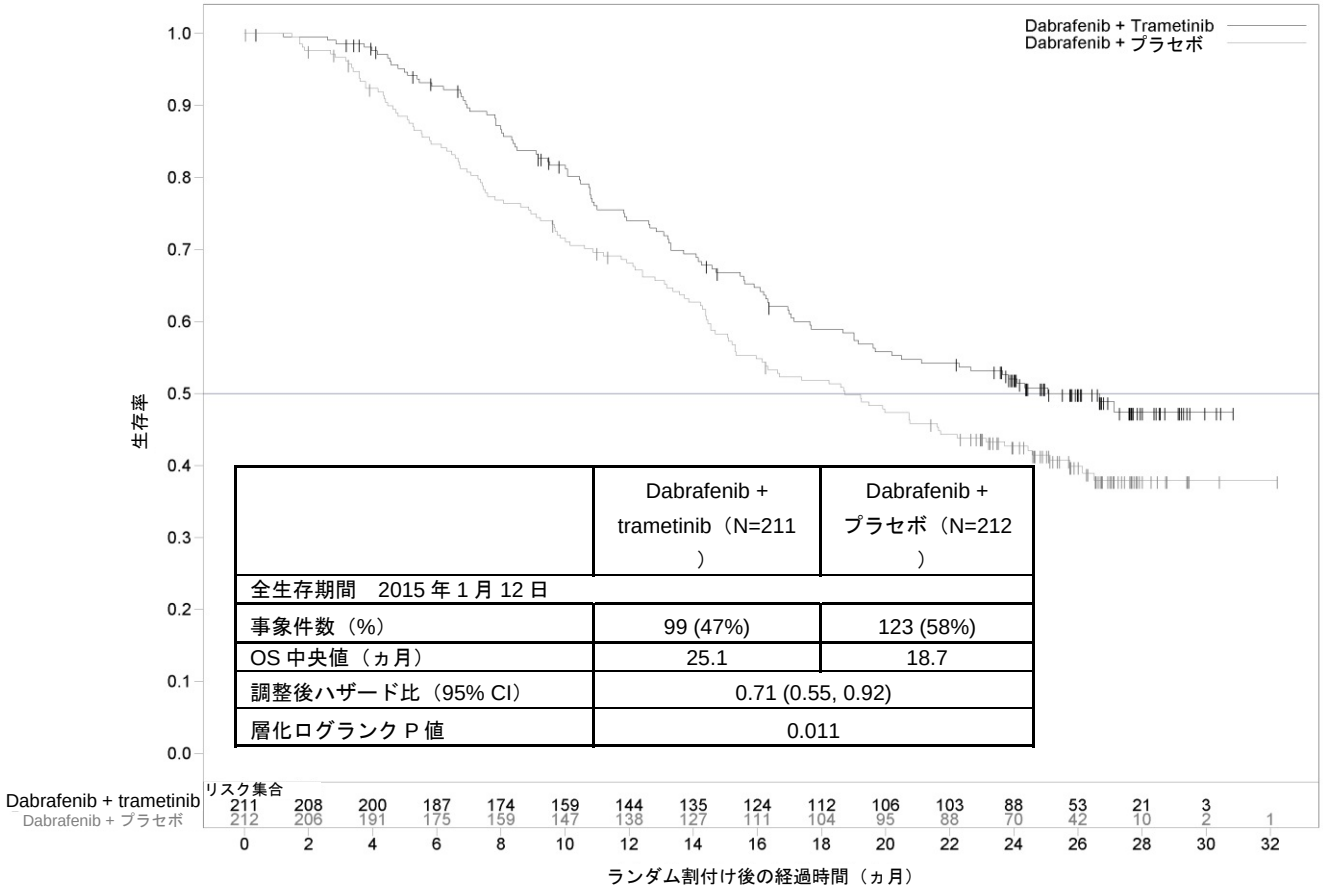
BRAF V600変異がある切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療として、推奨用量のtrametinib（2 mg QD）とdabrafenib（150 mg BID）を併用投与したときの安全性及び有効性は、二つの第III相試験及び一つのサポーティブ第I/II相試験で検討された。

MEK115306（COMBI-d）
MEK115306は第III相、ランダム化、二重盲検試験で、切除不能（Stage IIIC）又は転移性（Stage IV）のBRAF V600E/K変異陽性皮膚悪性黒色腫の被験者に対する第一選択治療としてdabrafenibとtrametinibの併用投与をdabrafenib及びplaceboと比較した。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、主な副次的評価項目は全生存期間（OS）であった。被験者は乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）濃度［基準値上限（ULN）超又はULN以下］及びBRAF変異（V600E又はV600K）で層別した。

総数423例の被験者を併用投与（N = 211）又はdabrafenib（N = 212）に1:1の比でランダム化した。ほとんどの被験者は白人（99%超）及び男性（53%）で、年齢中央値は56歳であった（28%が65歳以上）。被験者の大半はStage IV M1cであった（67%）。ベースラインではほとんどの被験者においてLDHがULN以下（65%）、ECOGパフォーマンス・ステータスが0（72%）で、内臓疾患が認められた（73%）。被験者の大半にBRAF V600E変異があった（85%）。脳転移のある被験者は本試験に組入れなかった。

最終OS解析（2015年1月12日）では、併用投与によりdabrafenib単独投与と比較して統計学的に有意なOSの改善が認められた（図1）。併用投与群の1年目OSの推定値（74%）及び2年目OSの推定値（51%）はdabrafenib単独投与群（それぞれ68%及び42%）よりも高かった。

図1：MEK115306試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



	Dabrafenib + trametinib（N=211）	Dabrafenib + プラセボ（N=212）
全生存期間　2015 年 1 月 12 日		
事象件数（%）	99 (47%)	123 (58%)
OS 中央値（ヵ月）	25.1	18.7
調整後ハザード比（95% CI）	0.71 (0.55, 0.92)	
層化ログランク P 値	0.011	

主要評価項目のPFS及び副次的評価項目のORRに統計学的に有意な改善が認められた。効果持続時間の延長も認められた（表6）。

表6：MEK115306試験の有効性の結果（COMBI-d）

評価項目	**Dabrafenib + Trametinib（N=211）**	**Dabrafenib + プラセボ（N=212）**	**Dabrafenib + Trametinib（N=211）**	**Dabrafenib + プラセボ（N=212）**
データカットオフ日	**2013 年 8 月 26 日**		**2015 年 1 月 12 日**	
PFS[a]				
進行又は死亡、件数（%）	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
PFS 中央値（ヵ月）（95% CI）	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)
ハザード比（95% CI）	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)	
P 値	0.035		<0.001	
ORR[b]（95% CI）	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8,74.8)	53 (46.3, 60.2)
ORR 差（95% CI）	15[e] (5.9, 24.5)		15[e] (6.0, 24.5)	
P 値	0.0015		0.0014	
DoR[c]**（ヵ月）**				

中央値 （95% CI）	9.2[d] (7.4, NR)	10.2[d] (7.5, NR)	12.9 (9.4,19.5)	10.6 (9.1, 13.8)

a – 無増悪生存期間（治験責任医師判定）
b – 総奏効率 = 完全奏効 + 部分奏効
c – 効果持続時間
d – 報告の時点で治験責任医師判定の反応の大半（59%以上）は持続していた。
e – ORR成績（丸め込みなし）に基づき算出されたORR差
NR = 未到達

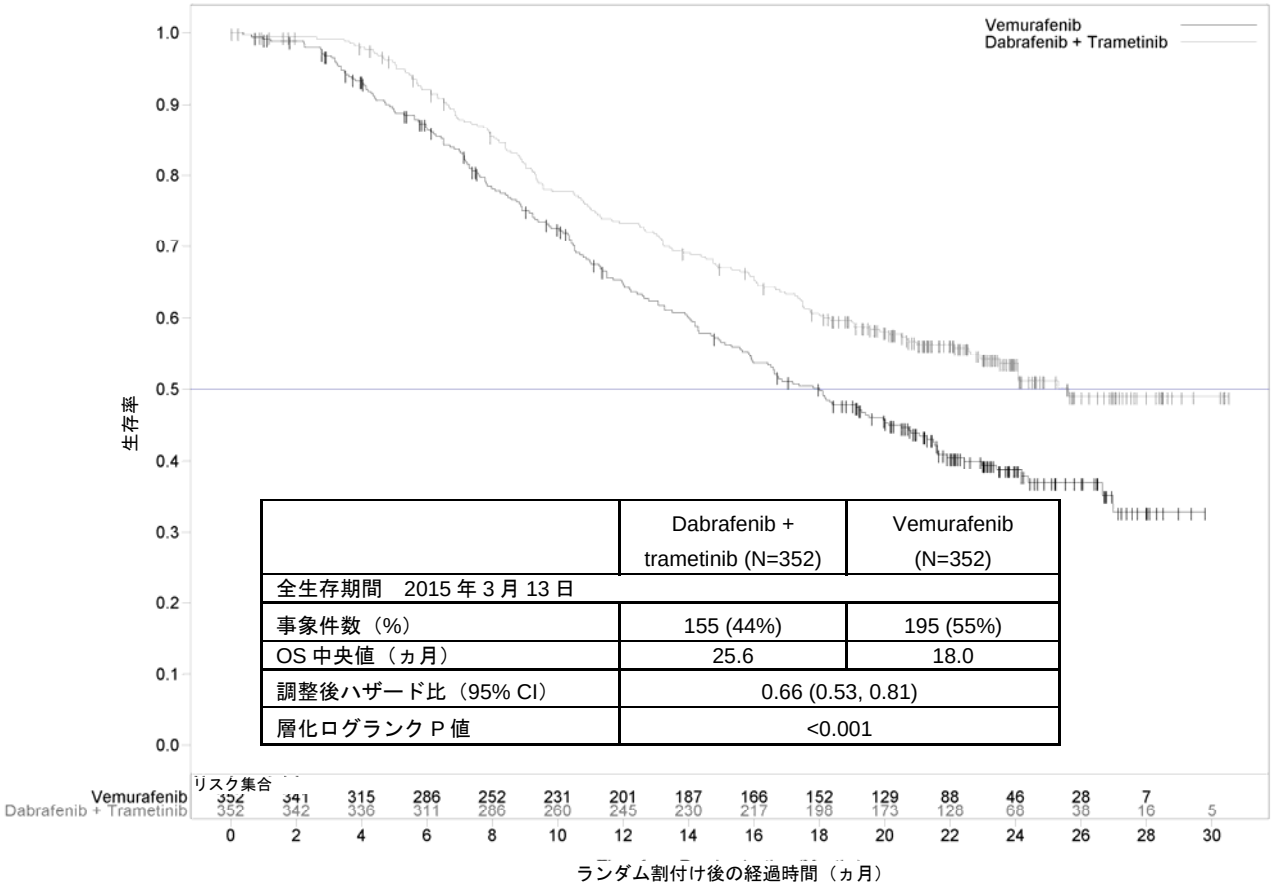
MEK116513（COMBI-v）

MEK116513試験は2群、ランダム化、非盲検、第III相試験で、BRAF V600変異陽性転移性悪性黒色腫を対象にdabrafenibとtrametinibの併用投与をvemurafenibの単独投与と比較した。本試験の主要評価項目は全生存期間で、主な副次的評価項目はPFSであった。被験者は乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）濃度［基準値上限（ULN）超又はULN以下］及びBRAF変異（V600E又はV600K）で層別した。

総数704例の被験者を併用投与又はvemurafenibに1:1の比でランダム化した。ほとんどの被験者は白人（96%超）及び男性（55%）で、年齢中央値は55歳であった（24%が65歳以上）。被験者の大半はStage IV M1cであった（全体の61%）。ベースラインではほとんどの被験者においてLDHがULN以下（67%）、ECOGパフォーマンス・ステータスが0（70%）で、内臓疾患が認められた（78%）。全体で、被験者の54%ではベースラインの病変部位数が3未満であった。被験者の大半にBRAF V600E変異陽性悪性黒色腫があった（89%）。脳転移のある被験者は本試験に組入れなかった。

最新OS解析（2015年3月13日）において、併用投与ではvemurafenibの単独投与と比較して統計学的に有意なOSの改善が認められた（図2）。12ヵ月目OSの推定値は、併用投与で72%、vemurafenibで65%であった。

図2：MEK116513試験における最新OS解析のKaplan-Meier曲線



	Dabrafenib + trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
全生存期間　2015 年 3 月 13 日		
事象件数（%）	155 (44%)	195 (55%)
OS 中央値（ヵ月）	25.6	18.0
調整後ハザード比（95% CI）	0.66 (0.53, 0.81)	
層化ログランク P 値	<0.001	

副次的評価項目のPFS及びORRに統計学的に有意な改善が認められた。効果持続時間の延長も認められた（表7）。

表7：MEK116513試験の有効性の結果（COMBI-v）

評価項目	**Dabrafenib + Trametinib (N=352)**	**Vemurafenib (N=352)**
PFS		
進行又は死亡 件数（%）	166 (47)	217 (62)
PFS 中央値（ヵ月） （95% CI）	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
ハザード比 （95% CI）	0.56 (0.46, 0.69)	
P 値	<0.001	
ORR[b] （95% CI）	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)
ORR 差 （95% CI）	13 (5.7, 20.2)	
P 値	0.0005	

DoR（ヵ月） 中央値 （95% CI）	 13.8 (11.0, NR)	 7.5 (7.3, 9.3)

BRAF阻害薬による治療経験

BRAF阻害薬の投与時に進行を示した患者のうち、trametinibとdabrafenibが併用投与された患者のデータは限定的である。

BRF113220試験のパートBにはBRAF阻害薬の投与時に進行を示した患者26例が組入れられた。Trametinib 2 mg QDとdabrafenib 150 mg BIDの併用投与において、BRAF阻害薬の投与時に進行を示した患者で限定的ながら臨床効果が認められた（4.4項参照）。治験責任医師判定の確定奏効率（confirmed response rate）は15%（95% CI： 4.4, 34.9）、PFS中央値は3.6ヵ月間（95 % CI： 1.9, 5.2）であった。本試験のパートCでdabrafenib単独投与からtrametinib 2 mg QDとdabrafenib 150 mg BIDの併用投与にクロスオーバーした患者45例においても同様の結果が認められた。これらの患者における確定奏効率は13%（95% CI： 5.0, 27.0）で、PFS中央値は3.6ヵ月間（95% CI： 2, 4）であった。

Trametinibの単独投与

治療歴のない患者
BRAF 変異陽性黒色腫（V600E 及び V600K）患者における trametinib の有効性及び安全性について、ランダム化、非盲検、第 III 相試験（MEK114267 試験）で検討した。患者の BRAF V600 変異の状態の判定を組入れの条件とした。

治療歴がないか、転移に対する前治療として 1 種類の化学療法歴があると考えられる患者（N = 322）［Intent to Treat（ITT）集団］を 2:1 の割合で trametinib 2 mg QD 又は化学療法（ダカルバジン 1000 mg/m^2 3 週ごと又はパクリタキセル 175 mg/m^2 3 週ごと）のいずれかにランダムに割り付けた。いずれの患者も疾患進行が認められるまで、死亡が発生するまで、又は中止に至るまで投与を継続した。

本試験の主要目的は、脳転移の既往歴のない進行性／転移性の BRAF V600E 変異陽性悪性黒色腫患者（N = 273）（主要有効性解析対象集団）を対象として、無増悪生存期間（PFS）を指標として trametinib と化学療法の有効性を比較評価することであった。副次評価項目は、ITT 集団の無増悪生存期間並びに主要有効性解析対象集団及び ITT 集団の全生存期間（OS）、全奏効率（ORR）及び奏効期間であった。化学療法群の患者は、独立画像評価委員会による進行確認後に trametinib 群にクロスオーバーできることとした。化学療法群で疾患進行が確認された患者のうち、trametinib 群にクロスオーバーした患者は 51 例（47%）であった。

患者背景は、主要有効性解析対象集団及び ITT 集団において投与群間で同様であった。ITT 集団においては、患者の 54%が男性、全例が白人であった。年齢の中央値は 54 歳（22%が 65 歳以上）であった。全例とも ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 又は 1 であり、患者の 3%に脳転移の既往歴があった。ITT 集団の患者の大部分（87%）が BRAF V600E 変異陽性、12%が BRAF V600K 変異陽性であった。大部分の患者（66%）は、前治療として進行性又は転移性疾患に対する化学療法歴がなかった。

主要有効性解析対象集団の有効性の結果は、ITT 集団の結果と一致していた。そのため、ITT 集団の有効性データのみを表 8 に示す。治験責任医師判定による全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（事後解析：2013 年 5 月 20 日）を図 3 に示す。

表8：治験責任医師判定による有効性の結果（ITT 集団）

評価項目	**Trametinib**	**化学療法 [a]**
無増悪生存期間	**(N = 214)**	**(N = 108)**
PFS の中央値（ヵ月） (95% CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
ハザード比 (95% CI) *P* 値	0.45 (0.33, 0.63) <0.0001	
全奏効率 (%)	22	8

ITT = Intent to Treat、PFS = 無増悪生存期間、CI = 信頼区間。

[a] 「化学療法」には、ダカルバジン（DTIC）1000 mg/m^2 3 週ごと又はパクリタキセル 175 mg/m^2 3 週ごとを投与した患者を含めた。

PFS の結果は、V600K 変異陽性黒色腫患者のサブグループの結果と一致していた（HR = 0.50、95% CI：0.18～1.35、p = 0.0788）。

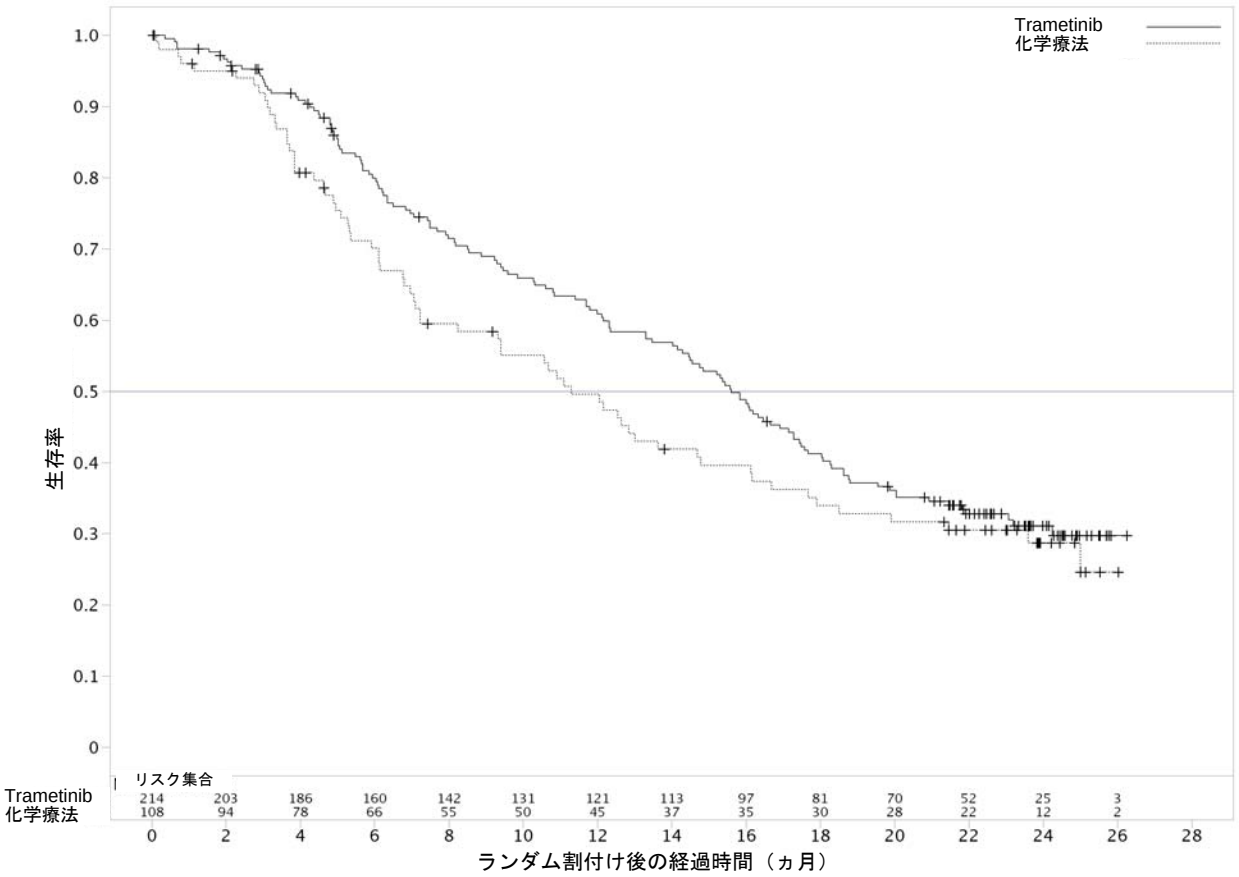
2013 年 5 月 20 日をデータカットオフ日とする追加の全生存期間解析を実施した（表 9 参照）。2011 年 10 月のデータカットオフ日では被験者の 47%がクロスオーバーしていたが、2013 年 5 月のデータカットオフ日では被験者の 65%がクロスオーバーしていた。

表9:主要解析及び事後解析による生存データ

カットオフ日	**薬剤**	**死亡数 (%)**	**OS の中央値 (ヵ月) (95% CI)**	**ハザード比 (95% CI)**	**12 ヵ月後の生存率 (95% CI)**
2011 年 10 月 26 日	化学療法 (n=108)	29 (27)	NR	0.54 (0.32, 0.92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
2013 年 5 月 20 日	化学療法 (n=108)	67 (62)	11.3 (7.2, 14.8)	0.78 (0.57, 1.06)	50 (39, 59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15.6 (14.0, 17.4)		61 (54, 67)

NR = 未到達

図3：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（OS–事後解析、2013 年5 月 20 日）



BRAF 阻害薬による治療経験

BRAF V600E、V600K 又は V600D 変異陽性転移性悪性黒色腫患者を対象として trametinib 2.0 mg QD 投与による客観的奏効率、安全性及び薬物動態を評価することを目的とした単群、第 II 相試験（MEK113583 試験）において、2 つの別々のコホート（コホート A：他の前治療の有無を問わず BRAF 阻害薬による治療歴のある患者、コホート B：前治療として 1 種類以上の化学療法歴又は免疫療法歴があるが、BRAF 阻害薬による治療歴のない患者）に被験者を組み入れた。

本試験のコホート A において、BRAF 阻害薬による前治療で進行した患者に対する trametinib の臨床効果は認められなかった。

小児患者集団

欧州医薬品庁により、黒色腫における小児集団のすべての部分集団での trametinib に関する試験結果の提出義務を猶予されている（小児等への投与に関する情報は 4.2 項を参照）。

5.2　薬物動態学的性質

吸収

Trametinib は、経口吸収され、投与後 1.5 時間（中央値）で最高濃度に到達する。静脈内マイクロドーズ投与時との比較による 2 mg 錠単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は、72%である。曝露量（C_{max} 及び AUC）は、反復投与後は用量に比例して増加した。2 mg/日を投与したときの定常状態における C_{max}、$AUC_{(0-\tau)}$及び投与前濃度の幾何平均値はそれぞれ、22.2 ng/mL、370 ng·hr/mL 及び

12.1 ng/mL であり、ピーク／トラフ比は 1.8 と低かった。定常状態における被験者間変動は 28%未満と低かった。
Trametinib 連日反復投与後には蓄積がみられ、2 mg QD 投与時の平均蓄積比は 6.0 である。また、15 日目までには定常状態に到達した。

Trametinib を高脂肪、高カロリー食の摂取後に単回投与すると、空腹時投与に比べて C_{max} が 70%低下し、AUC が 10%低下した（4.2 項及び 4.5 項参照）。

分布

Trametinib は、ヒト血漿タンパク質との結合率が 97.4%である。Trametinib は、5 μg の静脈内マイクロドーズ投与後に測定した分布容積が約 1200 L である。

生体内変化

In vitro 試験の結果、trametinib の主な代謝経路は、脱アセチル化単独、脱アセチル化＋一原子酸素添加反応又は脱アセチル化＋グルクロン酸抱合経路であることが明らかになった。CYP3A4 による酸化は代謝経路としては副次的なものと考えられる。脱アセチル化には、カルボキシルエステラーゼ又はアミダーゼ等の加水分解酵素が関与する。ただし、trametinib の代謝に関与する酵素はまだ不明である。

Trametinib 単回及び反復投与後の循環血漿中の主な成分は trametinib 未変化体である。

排泄

単回投与後の平均消失半減期は 127 時間（5.3 日）である。静脈内投与時の trametinib の血漿クリアランスは 3.21 L/h である。

消失半減期が長いため、放射標識した trametinib を溶液として単回経口投与後 10 日間の採取期間では投与量に対する総回収率が 50%未満と低い。[14C]-trametinib 経口投与後の主な消失経路は糞中排泄であり、放射能回収量に対する糞中排泄率は 80%超、尿中排泄率は 19%未満である。排泄された投与放射能の 0.1%未満が尿中に未変化体として回収された。

特別な患者集団

肝障害
母集団薬物動態解析によると、軽度のビリルビン及び／又は AST 増加［米国癌研究所（NCI）の分類による］は trametinib の経口クリアランスに有意な影響を及ぼさない。中等度又は重度の肝機能障害のある患者におけるデータは得られていない。代謝及び胆汁分泌は trametinib の主な消失経路であるため、中等度～重度の肝機能障害のある患者に trametinib を使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項参照）。

腎障害
Trametinib の腎排泄率が低いことを踏まえると、腎機能障害が trametinib の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低い。Trametinib の薬物動態特性は、trametinib の臨床試験に組み入れられた軽度の腎機能障害のある患者 223 例、中等度の腎機能障害のある患者 35 例を対象とした母集団薬物動態解析により明らかにした。その結果、軽度及び中等度の腎機能障害は trametinib の曝露量に影響を及ぼさなかった（いずれの群でも 6%未満）。重度の腎機能障害のある患者のデータは得られていない（4.2 項参照）。

高齢者
母集団薬物動態解析（19～92 歳）によると、年齢は trametinib の薬物動態に意義のある臨床的な影響を及ぼさなかった。75 歳以上の患者の安全性データは十分には得られていない（4.8 項参照）。

人種
臨床成績が白人に限られているため、trametinib の薬物動態に対する人種の影響を評価するための十分なデータが得られていない。

小児患者集団
小児患者における trametinib の薬物動態を検討する試験は実施していない。

性別／体重
母集団薬物動態解析により、性別及び体重は trametinib の経口クリアランスに影響を及ぼすことが明らかになった。体重の軽い女性患者は体重の重い男性患者に比べて曝露量が大きくなると予測されるが、このような差に臨床的に意義のある可能性は低く、用量調整は必要ない。

医薬品相互作用
薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する trametinib の影響：*In vitro* 及び *in vivo* データによると、trametinib は併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が低いと考えられる。*In vitro* 試験によると、trametinib は CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害しない。Trametinib は、*in vitro* において CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を阻害し、CYP3A4 を誘導し、トランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、Pgp 及び BCRP を阻害することが確認された。しかし、臨床での trametinib の全身曝露量（0.04 μM）が *in vitro* の阻害又は誘導濃度（0.34 μM 未満）に比べて低いことを踏まえると、trametinib は、腸管で BCRP の基質を一過性に阻害する可能性はあるが、*in vivo* では上記酵素／トランスポーターを阻害しないと考えられる。

Trametinib に対する併用薬の影響：*In vivo* 及び *in vitro* データによると、trametinib の薬物動態が併用薬の影響を受ける可能性は低いと考えられる。Trametinib は、CYP 酵素の基質ではなく、排出トランスポーターである P-gp 又は BCRP の基質でもない。Trametinib は、一般に薬物相互作用のリスクがないとされる加水分解酵素により脱アセチル化される。

5.3　前臨床安全性データ

Trametinib のがん原性試験は実施していない。Trametinib は、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いる染色体異常試験及びラット骨髄細胞を用いる小核試験において、遺伝毒性を示さなかった。

Trametinib はヒトで雌受胎能に悪影響を及ぼす可能性がある。反復投与試験と同様、雌ラットにおいて、AUC 換算で臨床曝露量を下回る曝露量で卵胞嚢胞増加及び黄体減少が認められた。しかし、13 週間までのラット及びイヌ毒性試験においては、雄生殖組織で投与による影響は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた生殖毒性試験において、trametinib の投与により母体毒性及び発生毒性が認められた。ラットにおいては、AUC 換算で臨床曝露量を下回る曝露量又はわずかに上回る曝露量で胎児体重減少及び着床後胚損失率増加が認められた。妊娠ウサギにおいては、AUC 換算で臨床曝露量を下回る曝露量で胎児体重減少、胚吸収増加、骨化不全の発生増加及び骨格奇形が認められた。

反復投与試験において trametinib 投与後の影響は、主に皮膚、消化管、造血器系、骨及び肝臓で認められた。認められた所見の多くは休薬後に消失している。ラットにおいて、0.062 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の約 0.8 倍に相当）以上の用量で 8 週後に肝細胞壊死及びトランスアミナーゼ増加が認められた。
マウスにおいて、0.25 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の約 3 倍に相当する用量）以上の用量の trametinib を最長 3 週間投与したところ、3 週後に心拍数、心重量及び左室機能の低下がみられたが、心臓の病理組織学的所見は認められなかった。ラットにおいて、複数の臓器で血清リン上昇を伴う石灰化が認められ、臨床曝露量と同等の曝露量では心臓、肝臓及び腎臓の壊死並びに肺の出血と密接に関連していた。ラットにおいて、骨端軟骨肥大及び骨代謝回転亢進が認められたが、骨端軟骨肥大は成人にとって臨床的意義はないと予想される。臨床曝露量以下の曝露量に相当する用量を投与したラット及びイヌにおいて、骨髄壊死、胸腺及び GALT のリンパ組織萎縮並びにリンパ節、脾臓及び胸腺のリンパ組織壊死が認められたが、これらにより免疫機能が低下する可能性がある。

Trametinib は、マウス線維芽細胞を用いる *in vitro* 3T3 ニュートラルレッド取込み（NRU）試験において臨床曝露量を大幅に上回る濃度で光毒性作用を示した（IC_{50}：2.92 μg/mL、C_{max} 換算で臨床曝露量の 130 倍以上）ことから、trametinib を投与した患者で光毒性が生じるリスクは低いことが示された。

Dabrafenib との併用投与

Trametinib と dabrafenib を 4 週間併用投与したイヌ試験では、trametinib 単独投与したイヌと比較して低い曝露量で消化管毒性の徴候及び胸腺リンパ細胞充実性の低下が認められた。それ以外は類似の単独投与試験と同様の毒性が認められた。

6.　製剤特性

6.1　添加物一覧

錠剤の内核
マンニトール（E421）
結晶セルロース（E460）
ヒプロメロース（E464）
クロスカルメロースナトリウム（E468）
ステアリン酸マグネシウム（E470b）
ラウリル硫酸ナトリウム
コロイド状二酸化ケイ素（E551）

錠剤のフィルムコート層
ヒプロメロース（E464）
酸化チタン（E171）
ポリエチレングリコール
ポリソルベート 80（E433）
三二酸化鉄（E172）

6.2　配合禁忌

該当せず。

6.3　保存期間

開封前：18 ヵ月
開封後：30 日

6.4　保管上の注意

冷蔵保存すること（2～8°C）。
遮光し湿気を避けるため、元の容器に入れて保管すること。
ボトルは密閉すること。

開封後のボトルは、30°C 以下で 30 日間保管できる。

6.5　容器の種類及び内容物

ポリエチレンのチャイルドレジスタントキャップ付き高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル（乾燥剤入り）。

包装サイズ：1 ボトル 7 錠又は 30 錠入り。

一部の包装サイズは市販されていない場合もある。

6.6　廃棄上の特別な注意

未使用の製品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7.　販売承認取得者

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8.　販売承認番号

EU/1/14/931/05
EU/1/14/931/06

9.　初回承認日／承認更新年月日

2014 年 6 月 30 日

10.　改訂年月

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイトhttp://www.ema.europa.euで閲覧可能である。

Active Name: Trametinib

[redacted]

GLOBAL DATASHEET

Trametinib

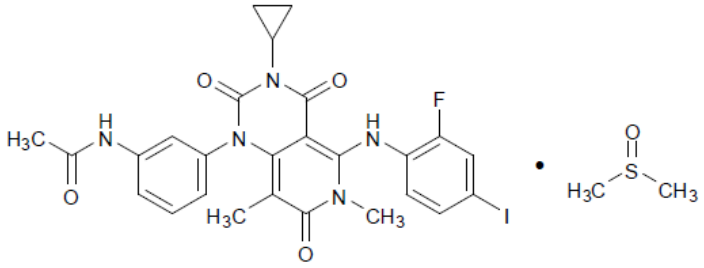
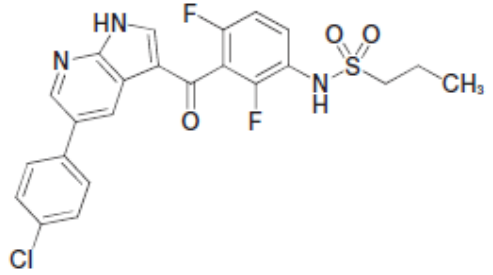
[redacted]

以下，p2～p44は非公開のため省略

1.7.　同種同効品一覧表

同種同効品として、ベムラフェニブ、ニボルマブ、ダカルバジン及びイピリムマブ（遺伝子組換え）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を本剤と対比して表 1.7-1、表 1.7-2 及び表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1　同種同効品との用法・用量、効能・効果及び使用上の注意の比較表

一般名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	ベムラフェニブ
販売名 （会社名）	メキニスト®錠 0.5 mg、同 2 mg （ノバルティスファーマ株式会社）	ゼルボラフ®錠 240 mg （中外製薬株式会社）
承認年月日	―	平成 26 年 12 月 26 日
再審査年月日 再評価年月日	― ―	― ―
規制区分	―	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤形及び含量	0.5mg：1 錠中、トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物 0.5635 mg（トラメチニブ 0.5 mg）含有 2 mg：1 錠中、トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物 2.254 mg（トラメチニブ 2 mg）含有	1 錠中、ベムラフェニブ 240 mg 含有
効能・効果	*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 **効能・効果に関連する使用上の注意** 1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。 2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。 3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。	*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** 1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。 2.【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。 3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<table>
<tr><th>一般名</th><th>トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2 mgを1日1回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意
1. 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが低下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。（「薬物動態」の項参照）

2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。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、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準
<table><tr><th>NCI-CTCAE 注1) による Grade 判定</th><th>処置</th></tr><tr><td>忍容不能な Grade 2
又は Grade 3</td><td>休薬
Grade1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開</td></tr><tr><td>Grade 4</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、Grade1以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開</td></tr></table>注 1）NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安
<table><tr><td>用量調節段階</td><td>投与量</td></tr><tr><td>通常投与量</td><td>2mg（1 日 1 回）</td></tr><tr><td>1 段階減量</td><td>1.5mg（1 日 1 回）</td></tr><tr><td>2 段階減量</td><td>1mg（1 日 1 回）</td></tr><tr><td>3 段階減量</td><td>投与中止</td></tr></table></td><td>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＞
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。
表1：減量・休薬の規定
<table><tr><th colspan="2">NCI-CTCAE 注2) による Grade 判定</th><th>治療期間中の処置</th></tr><tr><td colspan="2">Grade1 又は忍容可能な Grade2</td><td>減量・休薬不要</td></tr><tr><td rowspan="3">忍容不能な
Grade2
又はGrade3</td><td>初回発現</td><td>休薬
Grade1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)</td></tr><tr><td>2 回目発現</td><td>休薬
Grade1以下又はベースラインまで軽快後、
1回480 mg（1日2回）で投与を再開注4)</td></tr><tr><td>3 回目発現</td><td>投与中止</td></tr><tr><td>Grade4</td><td>初回発現</td><td>原則投与中止
治療継続が患者にと</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般名</th><th>トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>3.　0.5mg 錠と 2mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2mg を投与する際には 0.5mg 錠を使用しないこと。</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>って望ましいと判断された場合には、休薬
Grade1以下又はベースラインまで軽快後、1回480 mg（1日2回）で投与を再開注4)</td></tr>
<tr><td></td><td>2回目発現</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
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480mg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
<table>
<tr><th colspan="2">QT 間隔</th><th>治療期間中の処置</th></tr>
<tr><td colspan="2">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</td><td>投与中止</td></tr>
<tr><td rowspan="3">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</td><td>初回発現</td><td>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)</td></tr>
<tr><td>2 回目発現</td><td>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)</td></tr>
<tr><td>3 回目発現</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
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</td></tr>
</table>

一般名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	ベムラフェニブ
用法・用量		（【薬物動態】の項参照）。 3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
使用上の注意	**【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、本剤の投与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 **1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1)中等度以上の肝機能障害患者［本剤の曝露量が増加する可能性がある。］ (2)心疾患又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	**【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 **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）

一般名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	ベムラフェニブ
使用上の注意	**2. 重要な基本的注意** (1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、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。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (2) 網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離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) ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (4) 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。	**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。

<table>
<tr><td>一般名</td><td>トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物</td><td>ベムラフェニブ</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
3.相互作用
本剤はCYP3A4を誘導し、CYP1A2、CYP2C9及びP-糖蛋白（P-gp）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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>CYP1A2の基質となる薬剤
カフェイン、テオフィリン　等</td><td>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。</td><td>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上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP2C9の基質となる薬剤
ワルファリン　等</td><td>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。</td><td>CYP2C9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上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>P-gpの基質となる薬剤ジゴキシン等</td><td>P-gp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。</td><td>P-gpの基質となる薬剤と併用する場合、本剤のP-gp阻害作用により併用薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>QT間隔延長作用を増強する可能性がある。</td><td>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</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	ベムラフェニブ
使用上の注意	**3. 副作用** ＜ダブラフェニブ併用療法での成績＞ 本剤とダブラフェニブの併用による国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験）において、12例中12例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱8例（66.7%）、AST(GOT)増加、末梢性浮腫 各6例（50.0%）であった。（承認時） 海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験及びMEK116513試験）のダブラフェニブとの併用投与群において、559例中501例（89.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱271例（48.5%）、悪寒156例（27.9%）、疲労126例（22.5%）であった。（承認時） ＜本剤単独投与時の成績＞ 国内第I相臨床試験（MEK114784試験）で本剤を単独投与した13例中13例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹11例（84.6%）、AST(GOT)増加8例	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	により作用が増強する可能性がある。
		放射線照射	放射線照射の併用又は本剤投与前後の放射線照射により放射線皮膚障害、放射線性肺臓炎等の放射線照射リコール反応、放射線増感作用があらわれることがある。	放射線毒性を増強させる可能性がある。
		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）。	

一般名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	ベムラフェニブ
使用上の注意	（61.5%）であった。（承認時） 海外第III相臨床試験（MEK114267試験）の本剤単独投与群において、211例中205例（97.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹118例（55.9 %）、下痢70例（33.2%）であった。（承認時） 重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、ダブラフェニブとの併用時の副作用は海外臨床試験（MEK115306試験及びMEK116513試験）に基づき、本剤単独投与時の副作用は海外臨床試験（MEK114267試験）に基づき記載した。また、これらの臨床試験で認められていない副作用は頻度不明とした。なお、重大な副作用の発現頻度は、ダブラフェニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。 **(1)重大な副作用** 1) **心障害**：心不全（0.2%、0.5%）、左室機能不全（0.2%、1.4%）、駆出率減少（6.1%、4.7%）等の心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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2) **肝機能障害：**ALT（GPT）（9.8%、4.3%）、AST（GOT）（9.7%、5.2%）等の上昇を伴う肝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、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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 3) **間質性肺疾患**（頻度不明、0.5%）**：**間質性肺疾患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。 4) **横紋筋融解症**（0.2%、頻度不明）**：**横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、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**[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。 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、

一般名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	ベムラフェニブ
使用上の注意	5) **深部静脈血栓症**（いずれも頻度不明）、**肺塞栓症**（0.4%、頻度不明）：深部静脈血栓症、肺塞栓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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) **脳血管障害**：脳出血（いずれも頻度不明）、脳血管発作（いずれも頻度不明）等の脳血管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し、適切な処置を行うこと。	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。

<table>
<tr><th>一般名</th><th>トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

(2) その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、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。

ダブラフェニブとの併用時

<table>
<tr><th></th><th>頻度不明</th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td>蜂巣炎</td><td>-</td><td>毛包炎、膿疱性皮疹</td><td>鼻咽頭炎、尿路感染、爪囲炎</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>-</td><td>-</td><td>好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症</td><td>-</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>高血糖</td><td>-</td><td>食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症</td><td>-</td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>-</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td><td>-</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離</td><td>-</td><td>霧視</td><td>視力障害、ぶどう膜炎、眼窩周囲浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下</td></tr>
<tr><td>心・血管</td><td>心拍数減少</td><td>高血圧</td><td>低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）</td><td>リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc 間隔延長</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>-</td><td>-</td><td>咳嗽、呼吸困難</td><td>-</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>膵炎</td><td>悪心、下痢、嘔吐</td><td>便秘、腹痛,
口内乾燥、口内炎</td><td>-</td></tr>
<tr><td>肝胆道系</td><td>-</td><td>-</td><td>ALP 増加、γ-GTP 増加</td><td>-</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>-</td><td>発疹</td><td>皮膚乾燥、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角</td><td>皮膚亀裂</td></tr>
</table>

</td><td>

(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。

<table>
<tr><th></th><th>5%以上又は
頻度不明[注6)]</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>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%）、瘙痒症（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</td><td>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、皮膚腫瘤、皮膚変色</td><td>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</td></tr>
<tr><td>耳</td><td></td><td>回転性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td>網膜静脈閉塞（頻度不明[注6)]）</td><td>ブドウ膜炎、眼充血、流涙増加、眼乾燥、結膜炎、羞明、眼刺激</td><td>眼痛</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

一般名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物					ベムラフェニブ			
使用上の注意									
				化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎				、霧視	
	筋骨格系	-	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中ク CK(CPK)増加	-	**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、頚部痛、変形性関節症、腱痛
	腎	急性腎不全	-	-	腎不全、腎炎	**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
	全身	-	発熱、疲労、悪寒、無力症	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患	粘膜の炎症、顔面浮腫	**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）	
	その他	過敏症	-	脂漏性角化症	乳頭腫、皮膚有棘細胞癌、アクロコルドン、新規の原発性悪性黒色腫、ケラトアカントーマ、ボーエン病	**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	頭痛、味覚異常、末梢	不眠症、浮動	傾眠、

本剤単独投与時

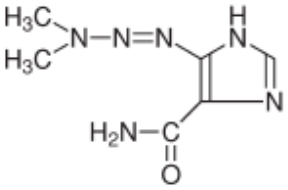
	頻度不明	**10%以上**	**1～10%未満**	**1%未満**
感染症	蜂巣炎	-	毛包炎、爪囲炎、膿疱性皮疹	-
血液		-	貧血	-
代謝	-	-	-	脱水
眼	網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離	-	眼窩周囲浮腫、霧視	視力障害、視神経乳頭浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力

<table>
<tr><th>一般名</th><th>トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>低下</td></tr>
<tr><td>心・血管</td><td>心拍数減少、QT/QTc間隔延長</td><td>-</td><td>高血圧、リンパ浮腫、出血（鼻出血、歯肉出血等）</td><td>徐脈</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>-</td><td>咳嗽、呼吸困難</td><td>-</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>膵炎</td><td>下痢、悪心</td><td>嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎</td><td>-</td></tr>
<tr><td>肝胆道系</td><td>-</td><td>-</td><td>ALP 増加</td><td>-</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>-</td><td>発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛症</td><td>そう痒症、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚亀裂、ひび・あかぎれ</td><td>-</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td>-</td><td>-</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>-</td></tr>
<tr><td>全身</td><td>-</td><td>疲労、末梢性浮腫</td><td>発熱、顔面浮腫、粘膜の炎症、無力症</td><td>-</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>-</td><td></td><td></td><td>過敏症</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>神経系</td><td>神経障害、顔面神経麻痺（頻度不明^{注6)}）</td><td>性めまい、知覚過敏、嗜眠</td><td>振戦</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td><td>急性腎不全</td></tr>
<tr><td>生殖器</td><td></td><td>乳頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退</td><td>低カリウム血症、脱水</td><td>高コレステロール血症</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>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</td><td>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</td><td>ヘルペスウイルス感染、腫瘤、転倒、乳頭腫ウイルス感染、膿瘍</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	ベムラフェニブ
使用上の注意	**4. 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注意して投与すること。 **5. 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投与しないことが望ましい。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中及び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。本剤を妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明すること。［動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が0.094/0.031 mg/kg/日（初回/2 回目以降の投与量；臨床曝露量（AUC）の約 0.3 倍）以上の群でみられ、ウサギにおいて母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が 0.077/0.0385 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.1 倍）以上の群で認められている。］ (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［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。］ **6. 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。 **7. 過量投与** 徴候・症状：過量投与時の報告は知られていない。 処置：過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与が疑われた場合には、患者の状態を観察し適切な対症療法を行うこと。また、本剤は血漿蛋白結合が強いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。	**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。］

一般名	トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物	ベムラフェニブ
使用上の注意	**8. その他の注意** （1）ラットの 0.016 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.2 倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少がみられたことから、受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。 （2）マウスの 0.25 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 3 倍）以上の群で心臓の病理組織学的変化を伴わない左室機能の低下並びに心拍数及び心重量の低値、ラットの 1 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.5~0.8 倍）群で血清リンの高値を伴う心筋の鉱質沈着及び壊死がみられた。 （3）*In vitro* 3T3 NRU 光毒性試験において、本剤は光毒性を有する可能性が示唆された。	**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。 (3)本剤とイピリムマブを併用投与した海外第I相臨床試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。
参照した添付文書	（第 1 版）	2015 年 10 月改訂（第 4 版）

表 1.7-2　同種同効品との用法・用量、効能・効果及び使用上の注意の比較表

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
販売名 （会社名）	オプジーボ点滴静注 20 mg、同 100 mg （小野薬品工業株式会社）	ダカルバジン注用 100 （協和発酵キリン株式会社）
承認年月日	2014 年 7 月 4 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［輸入承認：1985 年 11 月 5 日］）
再審査年月日 再評価年月日	— —	1994 年 3 月 4 日 —
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学構造式		
剤形及び含量	注射剤（バイアル） オプジーボ点滴静注 20 mg：1 バイアル中に 20 mg 含有 オプジーボ点滴静注 100 mg：1 バイアル中に 100 mg 含有	ダカルバジン注用100は、1瓶中にダカルバジン100 mgを含有する。
効能・効果	1. 根治切除不能な悪性黒色腫 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 **〈効能・効果に関連する使用上の注意〉** （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）根治切除不能な悪性黒色腫の場合、「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。 （4）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、「臨床	悪性黒色腫 ホジキン病（ホジキンリンパ腫） 褐色細胞腫

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
効能・効果	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。	
用法・用量	**1. 根治切除不能な悪性黒色腫** 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回2 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。 **2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌** 通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。	**1. 悪性黒色腫** 通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200 mg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375 mg/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600 mg/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。

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
用法・用量	**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** （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、悪性黒色腫では1回投与量として2 mg/kgとなるように、非小細胞肺癌では1回投与量として3 mg/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0.22 μm）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。	**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** 1. 注射液の調製法：ダカルバジン100 mgに、日局注射用水10 mL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。
使用上の注意	**〔警告〕** 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）	【警告】 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。

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
使用上の注意	**〔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. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** （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）〕 **2. 重要な基本的注意** （1）本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。（「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） （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	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 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］ **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 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。］ **2. 重要な基本的注意** 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）を熟読すること。

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
使用上の注意	置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照） （4）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） **3. 相互作用** **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。 **4. 副作用** **〈根治切除不能な悪性黒色腫〉** 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02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	**3. 相互作用** **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。 **4. 副作用** 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）

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
使用上の注意	（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） **〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉** 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05及び06 試験）の安全性評価対象111例中、88例（79.3%）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）は発熱16例（14.4%）、倦怠感16例（14.4%）、食欲減退16例（14.4%）及び発疹16例（14.4%）であった。（承認時） **(1) 重大な副作用** **1）間質性肺疾患** 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（6.2%）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） **2）重症筋無力症、筋炎** 重症筋無力症、筋炎（いずれも頻度不明※）があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。 **3）大腸炎、重度の下痢**	**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。 (2) **汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少等の骨髄機能抑制**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。 (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。

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
使用上の注意	大腸炎（0.7%）、重度の下痢（0.7%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **4）1 型糖尿病** 1 型糖尿病（劇症1 型糖尿病を含む）（頻度不明※）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。 **5）肝機能障害、肝炎** AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加、Al-P 増加等を伴う肝機能障害（2.7%）、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。 **6）甲状腺機能障害** 甲状腺機能低下症（8.2%）、甲状腺機能亢進症（1.4%）、甲状腺炎（2.7%）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。 **7）神経障害** 末梢性ニューロパチー（2.7%）、多発ニューロパチー、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄（いずれも頻度不明※）等の神経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。 **8）腎障害** 腎不全、尿細管間質性腎炎（いずれも頻度不明※）等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与中は定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には投与を中	

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
使用上の注意	止するなど、適切な処置を行うこと。 **9）副腎障害** 副腎機能不全（1.4%）等の副腎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。 **10）脳炎** 脳炎（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。 **11）重度の皮膚障害** 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明※）等の重度の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投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **12）静脈血栓塞栓症** 深部静脈血栓症（0.7%）等の静脈血栓塞栓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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 **13）Infusion reaction** 発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（2.1%）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。	

<table>
<tr><th>一般名</th><th>ニボルマブ（遺伝子組換え）</th><th>ダカルバジン</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

（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。

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>リンパ球減少症、白血球減少症、好酸球増加症</td><td>好中球減少症、貧血</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td></td><td>徐脈、心房細動、伝導障害</td><td>心室性期外収縮、不整脈、頻脈</td></tr>
<tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td></td><td>回転性めまい、耳不快感</td><td></td></tr>
<tr><td>内分泌障害</td><td></td><td></td><td></td><td>下垂体炎、下垂体機能低下症</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>ぶどう膜炎、視力低下、眼乾燥、硝子体浮遊物</td><td></td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>下痢、悪心</td><td>便秘、腹痛、嘔吐、口唇炎、口内炎</td><td>腹部膨満、腹部不快感、腹水、口の感覚鈍麻、口内乾燥</td><td>十二指腸潰瘍、膵炎</td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td>疲労、発熱、倦怠感</td><td>末梢性浮腫、顔面浮腫</td><td>疼痛、口渇、注射部位反応</td><td>無力症、悪寒、浮腫、粘膜の炎症</td></tr>
<tr><td>感染症</td><td></td><td>歯周炎、肺感染、爪感染</td><td>蜂巣炎、癰、気管支炎、外耳炎、中耳炎</td><td>上気道感染</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td>食欲減退</td><td>高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸</td><td>糖尿病、高カルシウム血症、低リン酸血症</td><td>脱水、低カルシウム血症、高ナトリウム血</td></tr>
</table>

</td><td>

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。

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）上昇</td><td>Al−P、LDH、総ビリルビン上昇、血清総蛋白減少</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>BUN上昇、蛋白尿</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嘔吐、嘔気、食欲不振</td><td>下痢、胃痛</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>ふらつき、口腔内しびれ感</td><td>顔面感覚異常</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>脱毛、紅斑性発疹、蕁麻疹</td><td>光線過敏症</td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td>血管痛</td><td>静脈炎</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>高血圧、低血圧</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、潮紅、頭痛、発熱</td><td>筋肉痛、インフルエンザ様症状</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）					ダカルバジン
使用上の注意			血症、高血糖、低アルブミン血症、低ナトリウム血症		症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症	
	筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、四肢痛、関節痛、筋肉痛	関節炎、筋固縮、背部痛	関節硬直、筋力低下、筋骨格痛、リウマチ性多発筋痛	
	精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠	錯感覚	
	腎及び尿路障害		蛋白尿、血尿			
	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		口腔咽頭痛、肺出血、胸水	咳嗽、しゃっくり、発声障害、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎	呼吸困難、後鼻漏	
	皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹	白斑、湿疹、脂漏性皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚色素減少、紅斑、皮膚剥脱、ざ瘡様皮膚炎	脱毛症、蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、アレルギー性皮膚炎	多汗症、尋常性白斑、酒さ	
	血管障害		高血圧	潮紅、ほてり	低血圧、血管炎	
	その他		過敏症、気管出血	硬膜下血腫、真珠腫	アナフィラキシー反応、組織球性壊死性リンパ節炎	
	臨床検査	血中CK（CPK）増加	血中尿素増加、血中クレアチニン	血中クロール減少、ヘマトクリット減	リパーゼ増加、アミラーゼ増加、	

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）					ダカルバジン
使用上の注意			増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘモグロビン減少、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、リウマチ因子増加、抗甲状腺抗体陽性、細胞マーカー増加、抗核抗体増加、血中CK（CPK）減少、血中LDH増加、CRP増加、サーファクタントプロテイン増加	少、血中コルチコトロピン減少、補体成分C３増加、補体成分C４増加、補体因子増加、単球数増加、血中リン増加、心電図QT延長、抗リン脂質抗体陽性	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	
	※：発現頻度は国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02、05及び06試験）の結果から集計し、それ以外の臨床試験、自発報告、海外での報告は頻度不明とした。					

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
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。 **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (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、10 mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約8~23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。〕	**5. 高齢者への投与** 高齢者では特に骨髄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。 **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。］

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
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）。 **8. 適用上の注意** （1）調製時 1）バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。 2）本剤は日局生理食塩液若しくは5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は60mL以上を目安とする。 3）添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。 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。 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。 6）他剤との混注はしないこと。 （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。 （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。	**7. 小児等への投与** 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、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］ 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）。 **8. 適用上の注意** **1）投与経路** 皮下、筋肉内投与はしないこと。 **2）投与時** （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。 （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。 （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。） **3）調製時** （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。 （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。 （3） 溶解後速やかに使用すること。 （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。

一般名	ニボルマブ（遺伝子組換え）	ダカルバジン
使用上の注意	**9. その他の注意** （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。 （2）サルに本剤50 mg/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。	なお、希釈後も遮光し速やかに使用すること。 **9. その他の注意** 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。 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）マウスのリンホーマ細胞を用いた試験で変異原性が認められている。 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。
参照した添付文書	2015年12月改訂（第8版）	2015年3月改訂〈第10版〉

表 1.7-3　同種同効品との用法・用量、効能・効果及び使用上の注意の比較表

一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）
販売名 （会社名）	ヤーボイ点滴静注液 50 mg （ブリストル・マイヤーズ株式会社）
承認年月日	2015 年 7 月 3 日
再審査年月日 再評価年月日	— —
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤形及び含量	1 バイアル中に 50 mg 含有
効能・効果	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）「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。特に、前治療歴がない患者への投与については、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討すること。 （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。
用法・用量	通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 3 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で 4 回点滴静注する。 **〈用法・用量に関連する使用上の注意〉** （1）本剤は他の抗悪性腫瘍剤と併用しないこと。（「その他の注意」の項参照） （2）副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に本剤の投与を延期又は中止すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

<table>
<tr><td>一般名</td><td>イピリムマブ（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>

投与延期及び中止の基準

<table>
<tr><td>副作用</td><td>処置</td></tr>
<tr><td>・Grade 2の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）
・Grade 3の皮膚障害
・症候性の内分泌障害</td><td>Grade 1以下又はベースラインに回復するまで投与を延期する。内分泌障害については、症状が回復するまで投与を延期する。上記基準まで回復しない場合は、投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>・Grade 3の副作用（内分泌障害及び皮膚障害を除く）
・局所的な免疫抑制療法が有効でない Grade 2以上の眼障害
・Grade 4の皮膚障害</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>

GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）ver.3.0に準じる。

（3）本剤は、90分かけて点滴静注すること。なお、本剤を希釈して投与する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いること。

</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

〔警告〕

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。

</td></tr>
</table>

一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	2. 本剤投与により、重篤な下痢、大腸炎、消化管穿孔があらわれることがあり、本剤の投与終了から数ヵ月後に発現し、死亡に至った例も報告されている。投与中だけでなく、投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「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）〕** 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者 **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) 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. 重要な基本的注意** (1) 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。（「重大な副作用」の項参照） (2) 本剤投与終了から数ヵ月後に重篤な副作用（下痢、大腸炎、下垂体機能低下症等）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与終了後も観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。（「警告」、「重大な副作用」の項参照） (3) 肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機

一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。（「重大な副作用」の項参照） （4）下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査を行い、患者の状態を十分に確認すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査の実施も考慮すること。（「重大な副作用」の項参照） （5）Infusion reactionが発現する可能性がある。Infusion reactionが認められた場合は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確認すること。（「重大な副作用」の項参照） **3．副作用** ＜国内臨床試験＞ 国内第2相試験において、本剤が単独投与された20例中12例（60%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹7例（35%）、発熱、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇各3例（15%）、そう痒症、食欲減退、下痢各2例（10%）であった。（承認時） ＜海外臨床試験＞ 海外第3相試験において、本剤が単独投与された131例中105例（80%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢36例（27%）、そう痒症、疲労各32例（24%）、悪心31例（24%）、発疹25例（19%）、嘔吐16例（12%）、食欲減退15例（11%）であった。（承認時） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、国内第2相試験及び海外第3相試験の本剤群の結果を合わせて算出した。（*：海外第3相試験の本剤+gp100併用群での発現頻度） 上記試験以外で認められた副作用については頻度不明とした。

一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	**（1）重大な副作用** **1）大腸炎、消化管穿孔** 大腸炎（7%）、消化管穿孔（1%*）があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。また、消化管穿孔があらわれた後に敗血症があらわれた例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 **2）重度の下痢** 重度の下痢（4%）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、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 **3）肝不全、肝機能障害** 肝不全（1%未満）、ALT（GPT）上昇（3%）、AST（GOT）上昇（3%）等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、肝機能検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 **4）重度の皮膚障害** 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（1%未満*）、薬剤性過敏症症候群（頻度不明）等の重度の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、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 **5）下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、副腎機能不全** 下垂体炎（1%）、下垂体機能低下症（2%）、甲状腺機能低下症（1%）及び副腎機能不全（1%）があらわれることがあるので、甲状腺機能検査の実施等、観察を十分に行

一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期、副腎皮質ホルモン剤の投与、ホルモン補充療法等の適切な処置を行うこと。 **6）末梢神経障害** ギラン・バレー症候群（1%未満*）等の末梢神経障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 **7）腎障害** 腎不全（1%）等の腎障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 **8）間質性肺疾患** 急性呼吸窮迫症候群（1%未満*）、肺臓炎（1%未満*）等の間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与延期又は中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 **9）Infusion reaction** Infusion reaction（1%）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、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	**（2）その他の副作用**

種類＼頻度	5%以上	5%未満	頻度不明
皮膚	そう痒症、発疹	そう痒性皮疹、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、全身性そう痒症、尋常性白斑、脱毛症、寝汗	皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、皮膚剥脱、皮膚乾燥、白血球破砕性血管炎、毛髪変色
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	腹部不快感、下腹部痛、便秘、放屁	胃腸出血、胃食道逆流性疾患、食道炎、腹膜炎、胃腸炎、憩室炎、膵炎、腸炎、胃潰瘍、大腸潰瘍、イレウス、リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇
内分泌		甲状腺機能亢進症	性腺機能低下、血中甲状腺刺激ホルモン上昇、血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少、血中テストステロン減少、血中プロラクチン異常

一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）			
使用上の注意	**肝臓**		ALP上昇、血中ビリルビン上昇	肝炎、肝腫大、黄疸、γ-GTP上昇
	腎臓			糸球体腎炎、腎尿細管性アシドーシス、血中クレアチニン上昇
	呼吸器		咳嗽、呼吸困難	呼吸不全、肺浸潤、肺水腫、アレルギー性鼻炎
	筋骨格系		関節痛、筋肉痛、背部痛、頚部痛	関節炎、筋骨格痛、筋痙縮、リウマチ性多発筋痛
	全身・投与部位	疲労、発熱	悪寒、無力症、倦怠感、浮腫、体重減少、インフルエンザ様疾患、局所腫脹、注射部位疼痛、注射部位反応	粘膜の炎症、疼痛、多臓器不全、全身性炎症反応症候群
	代謝	食欲減退	脱水	腫瘍崩壊症候群、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、アルカローシス
	眼		霧視、ブドウ膜炎	眼痛、硝子体出血、視力低下、

一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）			
使用上の注意				虹彩炎、結膜炎、眼の異物感
	神経系		頭痛、味覚異常	末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、浮動性めまい、嗜眠、失神、構語障害、脳浮腫、脳神経障害、運動失調、振戦、ミオクローヌス、重症筋無力症様症状、髄膜炎
	精神			錯乱状態、精神状態変化、うつ病、リビドー減退
	心・血管系		潮紅、低血圧、ほてり	血管炎、血管障害、末梢性虚血、起立性低血圧、不整脈、心房細動
	血液		貧血	溶血性貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好酸球増加症
	感染症		感染	尿路感染、気道感染
	生殖器			無月経

一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	**4. 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、患者の状態を確認しながら慎重に投与すること。 **5. 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以外には投与しないこと。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。妊娠中に本剤を投与するか、本剤投与中の患者が妊娠した場合は、本剤投与による催奇形性、流産等が生じる可能性があることについて、患者に十分説明すること。 ［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ヒトIgGは胎盤を通過することが報告されており、本剤は胎児へ移行する可能性がある。また、動物実験（サル）で器官形成期から分娩までの投与により、AUC比較で臨床曝露量の約8.3倍に相当する投与量で、泌尿生殖器系の奇形、早産、出生児低体重が認められ、AUC比較で臨床曝露量の約3.1倍に相当する投与量で、流産、死産、出生児の早期死亡等の発現頻度の増加が認められている。］ (2) 授乳婦に投与する場合は、授乳を中止させること。［動物実験（サル）における妊娠期間中の投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性がある。1）］ **6. 小児等への投与** 小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。［使用経験がない］

一般名	イピリムマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	**7. 適用上の注意** （1）**調製時** 1）本剤投与前に、溶液を目視により確認すること。本剤は半透明～白色の微粒子を認めることがあるが、微粒子はインラインフィルターにより除去される。なお、着色異物又は明らかな変色が認められる場合は使用しないこと。 2）本剤は、そのまま、もしくは生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を用いて1～4mg/mLの濃度に希釈し、投与すること。 3）用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。 （2）**投与時** 1）本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。 2）本剤は、0.2～1.2ミクロンのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 3）本剤は、独立したラインにより投与すること。 **8. その他の注意** （1）海外及び国内の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 （2）本剤とダカルバジンを併用投与した国内第2相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。また、本剤とベムラフェニブを併用投与した海外第1相試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった。
参照した添付文書	2015年9月改訂（第3版）

最新の添付文書を参照すること

年　　月作成（新様式第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤　MEK 阻害剤

メキニスト®錠 0.5mg
メキニスト®錠 2mg

Mekinist® Tablets

トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物錠

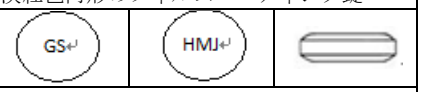
貯　　法：遮光し、凍結を避け、2～8℃に保存（【取扱い上の注意】参照）
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	**年　月**
国際誕生	2013 年 5 月

【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、本剤の投与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】

メキニスト錠 0.5mg	成分・含量	1 錠中トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物 0.5635mg（トラメチニブとして 0.5mg）
	添加物	D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、三二酸化鉄
	性状	黄色変形楕円形のフィルムコーティング錠
	外形	
	識別コード	GS　TFC
	大　き　さ（約）	長径：8.9 mm　短径：4.9 mm　厚さ：3.7 mm　質量：0.149 g
メキニスト錠 2mg	成分・含量	1 錠中トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物 2.254mg（トラメチニブとして 2mg）
	添加物	D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、ポリソルベート 80、三二酸化鉄
	性状	淡紅色円形のフィルムコーティング錠
	外形	
	識別コード	GS　HMJ
	大　き　さ（約）	直径：7.5 mm　厚さ：3.7 mm　質量：0.170 g

【効能又は効果】
BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞
1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】
ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞
1. 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が低下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。（【薬物動態】の項参照）
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。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、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE 注 1) による Grade 判定	処置
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade 4	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、Grade1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開

注 1）NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

用量調節段階	投与量
通常投与量	2mg（1 日 1 回）
1 段階減量	1.5mg（1 日 1 回）
2 段階減量	1mg（1 日 1 回）
3 段階減量	投与中止

3. 0.5mg 錠と 2mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2mg を投与する際には 0.5mg 錠を使用しないこと。

【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)中等度以上の肝機能障害患者［本剤の曝露量が増加する可能性がある。］
(2)心疾患又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
(1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、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。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(2) 網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離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) ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(4) 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。

3. 副作用

＜ダブラフェニブとの併用時の成績＞
本剤とダブラフェニブの併用による国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885 試験）において、12 例中 12 例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱 8 例（66.7%）、AST(GOT)増加、末梢性浮腫 各 6 例（50.0%）であった。（承認時）
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）のダブラフェニブとの併用投与群において、559 例中 501 例（89.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱 271 例（48.5%）、悪寒 156 例（27.9%）、疲労 126 例（22.5%）であった。（承認時）
＜本剤単独投与時の成績＞
国内第Ⅰ相臨床試験（MEK114784 試験）で本剤を単独投与した 13 例中 13 例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹 11 例（84.6%）、AST(GOT)増加 8 例（61.5%）であった。（承認時）
海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267 試験）の本剤単独投与群において、211 例中 205 例（97.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹 118 例（55.9 %）、下痢 70 例（33.2%）であった。（承認時）
重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、ダブラフェニブとの併用時の副作用は海外臨床試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）に基づき、本剤単独投与時の副作用は海外臨床試験（MEK114267 試験）に基づき記載した。また、これらの臨床試験で認められていない副作用は頻度不明とした。なお、重大な副作用の発現頻度は、ダブラフェニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。

(1) **重大な副作用**

1) **心障害：**心不全（0.2%、0.5%）、左室機能不全（0.2%、1.4%）、駆出率減少（6.1%、4.7%）等の心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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
2) **肝機能障害：**ALT（GPT）（9.8%、4.3%）、AST（GOT）（9.7%、5.2%）等の上昇を伴う肝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、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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
3) **間質性肺疾患**（頻度不明、0. 5%）：間質性肺疾患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。
4) **横紋筋融解症**（0.2%、頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、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。
5) **深部静脈血栓症**（いずれも頻度不明）、**肺塞栓症**（0.4%、頻度不明）：深部静脈血栓症、肺塞栓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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
6) **脳血管障害**：脳出血（いずれも頻度不明）、脳血管発作（いずれも頻度不明）等の脳血管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し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

次のような症状があらわれることがあるので、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。

ダブラフェニブとの併用時

	頻度不明	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染症	蜂巣炎	-	毛包炎、膿疱性皮疹	鼻咽頭炎、尿路感染、爪囲炎
血液	-	-	好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症	-
代謝	高血糖	-	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症	-
神経系	-	頭痛	浮動性めまい	-
眼	網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離	-	霧視	視力障害、ぶどう膜炎、眼窩周囲浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少	高血圧	低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc 間隔延長
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	膵炎	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛, 口内乾燥、口内炎	-
肝胆道系	-	-	ALP 増加、γ-GTP 増加	-
皮膚	-	発疹	皮膚乾燥、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎	皮膚亀裂
筋骨格系	-	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中 CK(CPK)増加	-
腎	急性腎不全	-	-	腎不全、腎炎
全身	-	発熱、疲労、悪寒、無力症	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患	粘膜の炎症、顔面浮腫
その他	過敏症	-	脂漏性角化症	乳頭腫、皮膚有棘細胞癌、アクロコルドン、新規の原発性悪性黒色腫、ケラトアカントーマ、ボーエン病

本剤単独投与時

	頻度不明	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染症	蜂巣炎	-	毛包炎、爪囲炎、膿疱性皮疹	-
血液		-	貧血	-
代謝	-	-	-	脱水
眼	網膜静脈閉塞、網膜色素	-	眼窩周囲浮腫、霧視	視力障害、視神経乳頭浮腫、網脈

	頻度不明	10%以上	1～10%未満	1%未満
	上皮剥離			絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少、QT/QTc間隔延長	-	高血圧、リンパ浮腫、出血（鼻出血、歯肉出血等）	徐脈
呼吸器		-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	膵炎	下痢、悪心	嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	-
肝胆道系	-	-	ALP 増加	-
皮膚	-	発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛症	そう痒症、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚亀裂、ひび・あかぎれ	-
筋骨格系	-	-	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-
全身	-	疲労、末梢性浮腫	発熱、顔面浮腫、粘膜の炎症、無力症	-
その他	-			過敏症

4. 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注意して投与すること。

5. 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投与しないことが望ましい。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中及び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。本剤を妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明すること。［動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が 0.094/0.031 mg/kg/日（初回/2 回目以降の投与量；臨床曝露量（AUC）の約 0.3 倍）以上の群でみられ、ウサギにおいて母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が 0.077/0.0385 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.1 倍）以上の群で認められている。］

(2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［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。］

6. 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。

7. 過量投与

徴候・症状：過量投与時の報告は知られていない。

処置：過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与が疑われた場合には、患者の状態を観察し適切な対症療法を行うこと。また、本剤は血漿蛋白結合が強いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

8. その他の注意

(1)ラットの 0.016 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.2 倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少がみられたことから、受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

(2)マウスの 0.25 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 3 倍）以上の群で心臓の病理組織学的変化を伴わない左室機能の低下並びに心拍数及び心重量の低値、ラットの 1 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.5~0.8 倍）群で血清リンの高値を伴う心筋の鉱質沈着及び壊死がみられた。

(3)*In vitro* 3T3 NRU 光毒性試験において、本剤は光毒性を有する可能性が示唆された。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

日本人固形癌患者 6 例に、ダブラフェニブ 150 mg の 1 日 2 回併用下でトラメチニブ 2 mg を 1 日 1 回空腹時に反復経口投与した時、トラメチニブの血漿中濃度は投与後 1 時間で最高濃度に達した [1]。外国人固形癌患者 4 例にトラメチニブ 2 mg を単回経口投与及び[^{14}C]トラメチニブ 5 μg を単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 72.3%であった [2]。

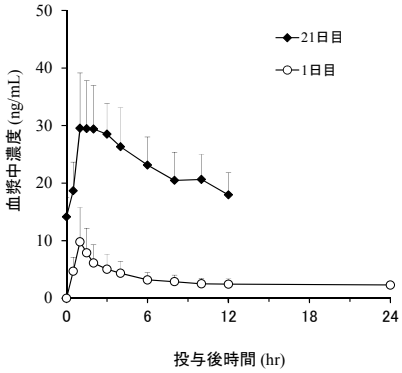


図-1　日本人固形癌患者にダブラフェニブ併用下でトラメチニブ 2 mg を単回及び反復経口投与したときの血漿中トラメチニブ濃度推移（平均値＋標準偏差）

表-4　日本人固形癌患者にダブラフェニブ併用下でトラメチニブ 2 mg を単回及び反復経口投与したときの血漿中トラメチニブの薬物動態パラメータ

	例数 (n)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC[#1] (ng･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
1 日目	6	7.82 (112)	0.97 (0.9 - 23.8)	376[#2] (23.1)	82.9[#2] (46.8)
21 日目	6	32.5 (20.2)	1.2 (0.9 - 5.9)	448 (25.5)	–

幾何平均値（変動係数%），Tmax は中央値（最小値 - 最大値）#1: 1 日目は AUC_{inf}，21 日目は $AUC_{0\text{-}24h}$
#2: n=5

2. 食事の影響

外国人固形癌患者 24 例にトラメチニブ 2 mg を高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与した時の血漿中トラメチニブの AUC 及び Cmax は絶食下に比べて、それぞれ約 10 及び 70%低下した [3]。

3. 分布

トラメチニブのヒト血漿蛋白結合率は 96.3～98.6%であり，血液／血漿中濃度比は約 3 であった [4,5]。（*in vitro* のデータ）

4. 代謝

(1) *In vitro*

トラメチニブは主にカルボキシエステラーゼにより脱アセチル化され、わずかに CYP3A4 でも代謝された [6,7]。

(2) *In vivo*

外国人固形癌患者 2 例に[^{14}C]トラメチニブ（溶液）2 mg を単回経口投与した時の血漿中には、未変化体が検出され（血漿中放射能の約 50%以下），代謝物として脱アセチル体、脱アセチル体の酸化体及び脱アセチル体のグルクロン酸抱合体が検出された [8]。

5. 排泄

外国人固形癌患者 2 例に[^{14}C]トラメチニブ（溶液） 2 mg を単回経口投与後の主排泄経路は糞中であり、放射能の糞中回収率は投与放射能の 35%以上（総回収量の 81%以上）、尿中回収率は投与放射能の 9.0%以下（総回収量の 19%以下）であった。放射能回収率は投与 10 日間後までで 50%未満であった [8]。

6. 相互作用

(1) *In vitro*

トラメチニブは CYP2C8、2C9 及び 2C19 を阻害し（IC_{50}：それぞれ 0.34、4.1 及び 5.0 μM）、CYP3A4 及び 2B6 を誘導すると考えられた。また、Pgp 及び BSEP の基質であり、Pgp、BCRP、

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE1 を阻害した（IC_{50}：それぞれ 5.5、1.1、1.3、0.94、1.34、2.58 及び 0.0609 μM）[9~12]。

(2) *In vivo*

ダブラフェニブ

外国人固形癌患者 17 例にトラメチニブ 2mg の 1 日 1 回反復経口投与とダブラフェニブ 150mg の 1 日 2 回反復経口投与を併用した時、血漿中ダブラフェニブの Cmax 及び AUC は，ダブラフェニブ単独投与時に比べて、それぞれ約 16 及び 23%増加した [13]。

（本剤の承認された用法・用量は【用法及び用量】の項を参照）

【臨床成績】

1. 日本人における成績

国内第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）

BRAF V600E/K 変異[注2)] を有する①進行固形癌患者（第 I 相パート）及び②悪性黒色腫患者（第 II 相パート）（症例数：①6 例及び②6 例）を対象にトラメチニブ（2 mg を 1 日 1 回連日投与）とダブラフェニブ（1 回 150 mg を 1 日 2 回連日投与）を併用する第 I/II 相試験を実施した。第 II 相パートにおける奏効率[注3)] は 83%（5/6 例）であった [1]。

注 2）コンパニオン診断薬として製造販売承認されている THxID BRAF キットを用いて検査された。

注 3）RECIST（ver 1. 1）ガイドラインによる治験責任医師判定に基づく判定（CR+PR）

2. 外国人における成績

(1) 海外第 III 相臨床試験（MEK116513 試験、COMBI-v）

BRAF V600E/K 変異陽性[注2)] の根治切除不能な悪性黒色腫患者 704 例を対象に、トラメチニブ（2 mg を 1 日 1 回連日投与）とダブラフェニブ（1 回 150 mg を 1 日 2 回連日投与）を併用する群（併用療法群 352 例）とベムラフェニブ（1 回 960 mg を 1 日 2 回連日投与）を投与する群（ベムラフェニブ群 352 例）と比較した第 III 相非盲検無作為化比較試験を実施した。全生存期間（OS）の中間解析において、ベムラフェニブ群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた［Kaplan-Meier 法で推定した中央値：併用療法群未到達、ベムラフェニブ群 17.2 ヵ月、ハザード比 0.69（95%信頼区間：0.53-0.89）、層別 log-rank 検定 p=0.005］[14]。

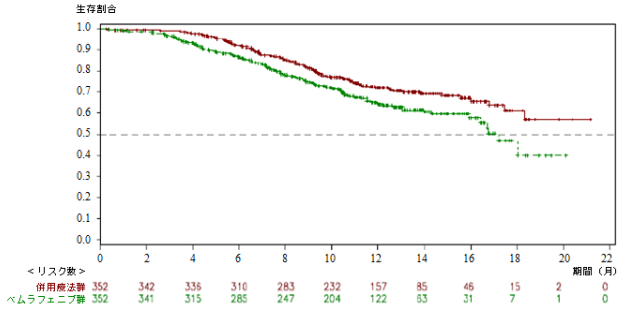


図-2　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線

（MEK116513 試験 ITT 集団、2014 年 4 月 17 日カットオフ）

(2) 海外第 III 相臨床試験（MEK115306 試験、COMBI-d）

BRAF V600E/K 変異陽性[注2)] の根治切除不能な悪性黒色腫患者 423 例を対象に、トラメチニブ（2 mg を 1 日 1 回連日投与）とダブラフェニブ（1 回 150 mg を 1 日 2 回連日投与）を併用する群（併用療法群 211 例）とダブラフェニブ（1 回 150 mg を 1 日 2 回連日投与）を投与する群（単剤療法群 212 例）を比較した第 III 相二重盲検無作為化比較試験を実施した。無増悪生存期間（PFS）の解析において、単剤療法群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた［Kaplan-Meier 法で推定した中央値：併用療法群 9.3 ヵ月、単剤療法群 8.8 ヵ月、ハザード比 0.75（95%信頼区間：0.57-0.99）、層別 log-rank 検定 p=0.035］[15]。なお、OS の最終解析において、Kaplan-Meier 法で推定した中央値は併用療法群 25.1 ヵ月、単剤療法群で 18.7 ヵ月であった［ハザード比 0.71（95%信頼区間：0.55-0.92）］[15]。

【薬効薬理】

1．抗腫瘍効果

（1）*In vitro*

1）トラメチニブは、BRAF V600E 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株（UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829 等）、BRAF V600K 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株（WW165、YUMAC、YULAC 及び YUSIT1）及び BRAF V600D 変異型を発現する悪性黒色腫由来 WM-115 細胞株の増殖を抑制した [16]。

2）トラメチニブを、BRAF 阻害薬であるダブラフェニブと併用することにより、UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829 細胞株等に対する増殖抑制作用は各薬剤単独処理と比較して増強した [16]。

（2）*In vivo*[17]

トラメチニブは、BRAF V600E 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来 A375P F11 細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。また、トラメチニブとダブラフェニブを併用投与することにより、各薬剤単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強した。

2．作用機序

トラメチニブは、MEK1 及び MEK2 の活性化並びにキナーゼ活性を阻害した [18]。また、トラメチニブは、A375P F11 細胞株を皮下移植したマウスの腫瘍組織において、MEK の基質である ERK のリン酸化を阻害した [19]。

【有効成分に関する理化学的知見】

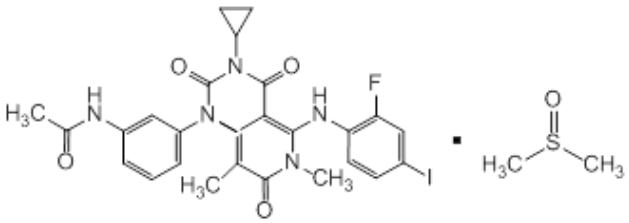
一般名：トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物（Trametinib Dimethyl Sulfoxide）

化学名：*N*-(3-{3-Cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-1(2*H*)-yl}phenyl)acetamide−(methylsulfinyl)methane (1:1)

分子式：$C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \cdot C_2H_6OS$

分子量：693.53

構造式：



性　状：白色の粉末

【取扱い上の注意】

1. 光及び湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器で保管すること。
2. 使用の都度密栓すること。

【包装】

メキニスト錠 0.5mg：7 錠（プラスチックボトル）

メキニスト錠 2mg：7 錠（プラスチックボトル）

【主要文献】

1）社内資料：国内第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）

2）Leonowens, C. et al.: Br J Clin Pharmacol, 78, 524, 2014

3）Cox, D.S. et al.: J Clin Pharmacol, 53, 946, 2013

4）社内資料：*in vitro* 血漿蛋白結合

5）社内資料：*in vitro* 血球移行性

6）社内資料：*in vitro* 代謝酵素

7）社内資料：CYP 代謝酵素の同定

8）Ho, M.Y.K. et al.: Xenobiotica, 44, 352, 2014

9）社内資料：CYP に対する *in vitro* 代謝阻害

10）社内資料：CYP に対する *in vitro* 酵素誘導

11）社内資料：in vitro トランスポーターの同定

12）社内資料：in vitro トランスポーター阻害

13）社内資料：海外第 I/II 相臨床試験（BRF113220 試験）

14）社内資料：海外第 III 相臨床試験（MEK116513 試験）

15）社内資料：海外第 III 相臨床試験（MEK115306 試験）

16）社内資料：BRAF 変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株の増殖に及ぼす影響

17）King, A.J., et al.: PLoS One, 8, e67583, 2013

18）社内資料：MEK 阻害作用

19）社内資料：マウス異種移植モデルにおける薬理作用

【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。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティス　ダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1
TEL：0120-003-293　受付時間：月～金 9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

ノバルティス　ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

®：登録商標

（01）

1.8.2.　効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1.　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病理医又は検査施設における検査により、BRAF V600 遺伝子変異陽性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. 術後補助化学療法としての本剤の有効性及び安全性は確立していない。

1.8.2.2.　設定根拠

1.8.2.2.1.　効能・効果

BRAF V600 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対するトラメチニブ単剤療法又はダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の有効性は、主にトラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK116513 試験）、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）、海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）及び国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の成績に基づいて評価した。

トラメチニブ単剤療法の海外第 III 相試験（MEK114267 試験）では、無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目とし、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性悪性黒色腫患者にトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性について、ダカルバジン（DTIC）として 1 日 1 回 1000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与したとき又はパクリタキセルとして 1 日 1 回 175 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与したときと比較した。2011 年 10 月のデータカットオフに基づいて実施された PFS の解析において、主要な有効性解析対象集団（Primary efficacy 集団）である脳転移歴のない BRAF V600E 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を有する患者集団［273 例（トラメチニブ群 178 例、化学療法群 95 例）］及び全体集団［Intent-to-treat（ITT）集団 322 例（トラメチニブ群 214 例、化学療法群 108 例）］の両集団で、化学療法群と比較してトラメチニブ群における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた［Primary efficacy 集団での PFS の中央値：トラメチニブ群 4.8 ヵ月（95%信頼区間：3.5～4.9）、化学療法群 1.4 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）、ハザード比 0.44（95%信頼区間：0.31～0.64）、p<0.0001、ITT 集団での PFS の中央値：トラメチニブ群 4.8 ヵ月（95%信頼区間：4.3～4.9）、化学療法群 1.5 ヵ月（95%信頼区間：1.4～2.7）、ハザード比 0.45（95%信頼区間：0.33～0.63）、p<0.0001）］。また副次的評価項目である全生存期間（OS）の解析においても、Primary efficacy 集団及び ITT 集団でトラメチニブ群における統計学的に有意な OS の延長が認められた［Primary efficacy 集団での OS の中央値：両群とも未到達、ハザード比 0.53（95%信頼区間：0.30～0.94）、

p=0.0181、ITT 集団での OS の中央値：両群とも未到達、ハザード比 0.54（95%信頼区間：0.32～0.92）、p=0.0136］（2.5.4.3.3.1.）。

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK116513 試験）では、OS を主要評価項目とし、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与とを併用したときの有効性について、ベムラフェニブとして 1 回 960 mg を 1 日 2 回経口投与したときと比較した。2014 年 4 月のデータカットオフに基づいて実施された ITT 集団［704 例（併用療法群 352 例、ベムラフェニブ群 352 例）］における OS の中間解析において、ベムラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブとトラメチニブ併用療法における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある OS の延長が確認された［OS の中央値：併用療法群未到達（95%信頼区間：18.3～未到達）、ベムラフェニブ群 17.2 ヵ月（95%信頼区間：16.4～未到達）、ハザード比 0.69（95%信頼区間：0.53～0.89）、p=0.005］。また本中間解析では、副次的評価項目である PFS の評価においても、ベムラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブとトラメチニブ併用療法における統計学的に有意でかつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた［PFS の中央値：併用療法群 11.4（95%信頼区間：9.9～14.9）、ベムラフェニブ群 7.3 ヵ月（95%信頼区間：5.8～7.8）、ハザード比 0.56（95%信頼区間：0.46～0.69）、p<0.001］（2.5.4.4.3.1.）。

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の海外第 III 相試験（MEK115306 試験）では、PFS を主要評価項目として BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与とを併用したときの有効性についてダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与したときと比較した。2013 年 8 月のデータカットオフ基づいて実施された ITT 集団［423 例（併用療法群 211 例、ダブラフェニブ単剤療法群 212 例）］における PFS の解析において、ダブラフェニブ単剤療法に比べ、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法における統計学的に有意な PFS の延長が認められた［PFS の中央値：併用療法群 9.3 ヵ月（95%信頼区間：7.7～11.1）、ダブラフェニブ単剤療法群 8.8 ヵ月（95%信頼区間：5.9～10.9）、ハザード比 0.75（95%信頼区間：0.57～0.99）、p=0.035］。また、同時に実施された副次的評価項目である OS の中間解析では、統計学的に有意な差は認められなかったものの、ダブラフェニブ単剤療法に比べ、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法で OS が延長する傾向が認められた［OS の中央値：両群とも未到達、ハザード比 0.63（95%信頼区間：0.42～0.94）、p=0.023］（2.5.4.4.3.2.）。

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）の第 II 相無作為化比較試験パートでは、PFS を主要評価項目として BRAF V600E/K/D 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象に 2 レジメンの併用療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回経口投与の併用）の有効性についてダブラフェニブ単剤療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与）と比較した。2012 年 5 月のデータカットオフに基づいて実施された ITT 集団［162 例、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 54 例、ダブラフェニブ／ト

ラメチニブ（1 mg）併用療法群 54 例、ダブラフェニブ群 54 例）、参加した患者はすべて BRAF V600E/K 陽性悪性黒色腫患者であった（不明 2 例を除く）］における主要評価項目の PFS の解析において、ダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブとトラメチニブの併用療法はいずれのレジメンにおいても統計学的に有意な PFS の延長が認められた［PFS の中央値：ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 9.4 ヵ月（95%信頼区間：8.6～16.7）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 9.2 ヵ月（95%信頼区間：6.4～11.0）、単剤療法群 5.8 ヵ月（95%信頼区間：4.6～7.4）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ群のハザード比 0.39（95%信頼区間：0.25～0.62）、p<0.0001。ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群とダブラフェニブ群のハザード比 0.56（95%信頼区間：0.37～0.87）、p=0.0057）］。また、2[redacted]年[redacted]月の第 2 回データカットオフに基づいて実施された本試験の OS の最終解析の結果、統計学的な有意差は認められなかったものの、ダブラフェニブ単剤療法に比べ、併用療法の高用量のレジメン（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与）において OS が延長する傾向が確認された［OS の中央値：ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 25.0 ヵ月（95%信頼区間：17.5～未到達）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 18.7 ヵ月（95%信頼区間：13.7～未到達）、ダブラフェニブ単剤療法群 20.2 ヵ月（95%信頼区間：14.5～27.1）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群とダブラフェニブ群のハザード比 0.79（95%信頼区間：0.49～1.27）、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群とダブラフェニブ群のハザード比 0.96（95%信頼区間：0.60～1.55）］（2.5.4.4.3.3.）。

更に、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の第 II 相パートでは、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 6 例を対象にダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の有効性が評価された。登録された患者 6 例はすべて BRAF V600E 遺伝子変異陽性の皮膚悪性黒色腫患者であったが、そのうち 5 例で奏効［奏効率 83%（95%信頼区間：35.9～99.6）］が認められたことから、併用療法は国内患者でも海外患者と同様の有効性が期待できる（2.5.4.4.3.4.）。

以上のように、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対するトラメチニブの海外第 III 相試験（MEK114267 試験）において既存の化学療法（DTIC 又はパクリタキセル）に比べてトラメチニブは優れた有効性をもつことが検証された。臨床試験間の比較ではあるが、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対する MEK 阻害剤のトラメチニブ単剤療法の有効性は、BRAF 阻害剤のダブラフェニブ単剤療法及びベムラフェニブ単剤療法と大きな違いはないと考えられる（2.5.4.4.4.）。一方、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とする海外第 III 相試験（MEK116513 試験）において、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法は BRAF 阻害剤のベムラフェニブに比べ優れた有効性をもつことが検証された。更に BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とする海外第 III 相試験（MEK115306 試験）においてダブラフェニブ単剤療法に比べ優れた有効性をもつことが示されており、BRAF V600E/K/D 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対

象とする海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）の第 II 相無作為化比較試験パート［参加した患者はすべて BRAF V600E/K 陽性悪性黒色腫患者であった（不明 2 例を除く）］においても同様の有効性成績が示された。また、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の第 II 相部分において、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法は国内患者でも海外患者と同様の有効性が期待できることが示された。以上のことから、添付文書の臨床成績の項で主要な臨床試験において対象とされた患者の腫瘍における BRAF 変異の種類を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で上述の旨を注意喚起した上で、効能・効果（案）として「BRAF V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」を設定した。

1.8.2.2.2.　効能・効果に関連する使用上の注意

トラメチニブの作用機序及び臨床試験成績から、本剤により期待される効果を得るためには、悪性黒色腫における BRAF V600 遺伝子変異陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え「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 V600 遺伝子変異陽性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」を効能・効果に関連する使用上の注意として設定した。現時点では、トラメチニブを投与する患者を選択するため、悪性黒色腫の腫瘍組織において BRAF 変異を検出する体外診断薬（コンパニオン診断薬）として臨床性能が確認されている試薬は、シスメックス・ビオメリュー株式会社から 2015 年 3 月に製造販売承認申請された THxID BRAF キットのみである。しかし、今後も新しい診断薬、検査方法等が登場する可能性があることから、診断方法の特定はせず、既承認の薬剤の記載に準じて設定した。なお、THxID BRAF キットでは BRAF V600E 又は V600K 変異を検出することが可能である（2.5.1.1.）。

添付文書の「臨床成績」の項では、主要な臨床試験の有効性成績を説明するために、対象となった患者の腫瘍の BRAF 変異の種類について記載した。「臨床成績」における記載事項を含め、本剤のベネフィット／リスクを吟味した上で適応患者を選択する必要があることから、効能・効果に関連する使用上の注意として「「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」を設定した。

BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者における術後補助療法としてのトラメチニブ単剤療法又はダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の有効性及び安全性成績は得られていないため、「本剤の術後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」を効能・効果に関連する使用上の注意として設定した。なお、BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者（再発ハイリスクグループ）を対象に術後補助療法としてダブラフェニブとトラメチニブ併用療法とプラセボを比較する国際第 III 相試験（BRF115532 試験）が実施されており、本邦の医療機関も参加している。

トラメチニブは、以下の効能・効果において悪性黒色腫に対する製造販売承認を得ている。

海外におけるトラメチニブの効能・効果

地域	承認申請日 （承認日）	効能・効果
米国	2012 年 8 月 （2013 年 5 月）	MEKINIST is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test.
欧州	2013 年 2 月 （2014 年 6 月）	Trametinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation. Trametinib has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy.

上記承認日において承認された効能・効果を示す。

海外におけるダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の効能・効果（トラメチニブ）

地域	承認申請日 （承認日）	効能・効果（案）
米国	2013 年 7 月 （2014 年 1 月） 右の下線部が新たに承認された	MEKINIST as a single agent is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test. MEKINIST, in combination with dabrafenib, is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test.
欧州	2015 年 4 月 （2015 年 8 月） 右の下線部が新たに承認された	Trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.

なお，製造販売承認申請後の審査の過程で「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」は以下のとおりとなった。

＜効能・効果＞

BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

1.8.3.　用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1.　用法・用量

通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意（案）】

1. 使用に際しては「臨床成績」の項、及びダブラフェニブの添付文書を参照すること。
2. 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に投与すること。（「薬物動態」の項参照）
3. 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

表-1　減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	2 mg を 1 日 1 回経口投与[注)]
1 段階減量	1.5 mg を 1 日 1 回経口投与
2 段階減量	1 mg を 1 日 1 回経口投与

1 mg 1 日 1 回経口投与よりもさらに減量することは推奨されない。

表-2　副作用に対する休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE*による Grade 判定	投与量の調節
Grade 1 又は忍容可能な Grade 2	患者の状態を観察しながら投与継続
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade 4	投与中止又は Grade1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開

* NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

4. 副作用がダブラフェニブとの併用時に発現した場合には、以下の場合を除き、本剤とダブラフェニブを同時に休薬、減量又は中止すること。

表-3　本剤のみ又はダブラフェニブのみを休薬、減量又は中止する副作用

本剤のみを休薬、減量又は中止	左室駆出率低下、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、間質性肺炎・肺臓炎（「重要な基本的注意」の項参照）
ダブラフェニブのみを休薬、減量又は中止*	38.5℃以上の発熱、ぶどう膜炎

* ダブラフェニブの減量基準はダブラフェニブの添付文書を参照すること。

5. 2mg を投与する際は 2 mg 錠を使用すること。［0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は検証されていない。］
6. 服用を忘れた場合は、次の服用まで 12 時間以上ある場合のみ服用するよう患者に指導すること。

1.8.3.2.　設定根拠

1.8.3.2.1.　用法・用量

BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対するトラメチニブの用法・用量は、主にトラメチニブ単剤療法の海外第 I 相試験（MEK111054 試験）、海外第 III 相試験（MEK114267 試験）、国内第 I 相試験（MEK114784 試験）、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）及び国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の成績に基づいて設定した（2.7.2.3.2.2.1.、2.7.3.4.2.、2.7.3.4.3.）。

トラメチニブ単剤療法の海外第 I 相試験（MEK111054 試験）において、固形癌患者又はリンパ腫患者を対象にトラメチニブを単回経口投与（0.125～10 mg）又は反復経口投与（0.125～4 mg）したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。MEK111054 試験の結果、トラメチニブ単剤療法の最大耐量（Maximum tolerated dose、MTD）は 3 mg を 1 日 1 回投与で、推奨される用法・用量は以下に示す主な理由から 2 mg を 1 日 1 回投与と決定された。

- トラメチニブの 2 mg を 1 日 1 回投与は 2.5 mg を 1 日 1 回及び 3 mg を 1 日 1 回投与と比較して、次の点でより好ましい安全性プロファイルを示した［(i) グレード 3 以上の AE の総発現率、(ii) 発疹又はグレード 2 以上の皮膚関連毒性の発現率、(iii) 眼科系の AE の発現率（2.5 mg QD 投与との比較）、(iv) 減量に至った AE の発現率］。
- MAP キナーゼ経路の阻害には、腫瘍バイオマーカーの変化からみて用量依存性が確認された（2.7.2.2.2.2.1.1.）。即ち、薬力学を評価した中で最高用量の 2 mg を 1 日 1 回投与時に最大の阻害が認められた。また、2 mg を 1 日 1 回投与後の血漿中トラメチニブ濃度の平均値は 24 時間の投与間隔を通して、非臨床試験で設定した標的濃度である 10.4 ng/mL（メキニスト CTD 2.6.2.6.1.1.）を超えており、MEK 経路の持続的な阻害が示された。
- トラメチニブ 2.5 mg 投与では、2 mg 投与よりも有意な有効性を示さなかった。BRAF V600 変異陽性の悪性黒色腫患者に 2.5 mg 以上のトラメチニブを投与しても 2 mg 投与時よりも高い臨床効果は得られず、2.0 mg を 1 日 1 回投与時の奏効率は 44%（7/16 例）であったのに対し、2.5 mg を 1 日 1 回投与時では 36%（5/14 例）であった。

BRAFV600E/K 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性悪性黒色腫患者を対象とした海外第 III 相試験（MEK114267 試験）において、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与は、これまでに広く使用されてきた化学療法［ダカルバジン（DTIC）又はパクリタキセル］よりも優れた有効性を示した。海外第 III 相試験（MEK114267 試験）に限らず、各臨床試験では、トラメチニブの投与を中断又は段階的に減量することで有害事象を管理することが可能であった。以上から、海外では、トラメチニブ単剤療法において推奨される用法・用量として、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与が選択された。

国内では、トラメチニブの国内第 I 相試験（MEK114784 試験）のパート 1 において 13 例の固形癌患者を対象にトラメチニブとして 1.0 mg、2.0 mg 又は 3.0 mg を 1 日 1 回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を主に評価した。その結果、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与したときの忍容性は良好であり、観察された有害事象は海外臨床試験においても観察されていた。また血漿中トラメチニブ濃度を海外第 I 相試験（MEK111054 試験）と比較した結果、いずれの試験でも個体間のばらつきが大きく日本人と外国人の間で明らかな民族差は確認されなかった（2.7.2.3.2.4.）。

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）では、BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者、結腸直腸癌患者又は他の悪性腫瘍患者を対象に安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価した。本試験の用量漸増試験パートでは BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者、結腸直腸癌患者又は他の悪性腫瘍患者 135 例において、ダブラフェニブとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 mg を 1 日 1 回を経口投与、又はダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 mg、1.5 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回経口投与の 4 つの用法・用量の組合わせにおける安全性及び忍容性が評価された。治験実施計画書では BRAF 遺伝子変異は V600E/K/D を対象としていたが、組み入れられた患者の BRAF 遺伝子変異の内訳は V600E/K/R であった。本パートの結果、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の高用量の組合せ（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 日 1 回 2 mg を経口投与の併用）において良好な忍容性が確認された。更に本試験の第 II 相無作為化比較試験パートにおいて、BRAF V600E/K/D 遺伝子変異陽性の転移性悪性黒色腫患者を対象に 2 レジメンの併用療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 1 日 1 回 1 mg 又は 2 mg を経口投与との併用）の有効性についてダブラフェニブ単剤療法（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与）と比較した。2012 年 5 月のデータカットオフに基づいて実施された主要評価項目の Intent-to-treat（ITT）集団［162 例、ダブラフェニブ／トラメチニブ（2 mg）併用療法群 54 例、ダブラフェニブ／トラメチニブ（1 mg）併用療法群 54 例、ダブラフェニブ群 54 例）、参加した患者はすべて BRAF V600E/K 陽性悪性黒色腫患者であった（不明 2 例を除く）］における PFS の解析において、ダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブとトラメチニブの併用療法はいずれのレジメンにおいても統計学的に有意な無増悪生存期間（PFS）の延長が認められたが、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与にトラメチニブとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与と併用したときと比べ、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与を併用したときの方が、総じて有効性が優れている傾向にあった。更に、海外第 III 相試験（MEK116513 試験）及び海外第 III 相試験（MEK115306 試験）において、ダブラフェニブとトラメチニブの併用（ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与との併用）はベムラフェニブ単剤療法又はダブラフェニブ単剤療法と比較して優れた有効性を示し、管理可能な安全性プロファイルが確認された。これらの海外臨床試験成績の結果、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与は、ダブラフェニブとの併用においても推奨される用法・用量として選択された。

国内では、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の第 I 相パートにおいて BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者 6 例を対象にダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の安全性、忍容性及び薬物動態を主に評価した。登録された患者 6 例（すべて BRAF V600E 遺伝子変異陽性の皮膚悪性黒色腫患者）における安全性及び忍容性の評価の結果、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与の併用の良好な忍容性と管理可能な安全性プロファイルが確認された。また、併用時における血漿中トラメチニブ濃度を海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）のパート D と比較した結果、いずれの試験でも個体間のばらつきが大きく、日本人と外国人の間で明らかな民族差は確認されなかった（2.7.2.3.3.3.）。更に、本試験の第 II 相パートにおいて、BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 6 例を対象にダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の有効性を主に評価した。登録された患者 6 例（すべて BRAF V600E 遺伝子変異陽性の皮膚悪性黒色腫患者）における有効性の評価の結果、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与とトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与の併用による治療を受けた患者 6 例中 5 例で奏効［奏効率 83%（95%信頼区間：35.9～99.6）］が認められたため、併用療法は国内患者でも海外患者と同様の有効性が期待できる。

以上の結果から、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法において、海外で推奨されている用法・用量（トラメチニブを 2 mg を 1 日 1 回投与）は、国内においても適切な用法・用量であり、国内における用法・用量（案）として「通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与する。」を設定した。

1.8.3.2.2.　用法・用量に関連する使用上の注意

ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法は、BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を対象とする海外第 III 相試験（MEK116513 試験においてベムラフェニブ単剤療法に比べ優れた有効性が検証されており、海外第 III 相試験（MEK115306 試験）及び海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）においてダブラフェニブ単剤療法に比べて優れた有効性が示されている。また併用療法は国内第 I/II 相試験（MEK116885 試験）の成績から国内患者でも海外患者と同様の有効性が期待できる。一方、トラメチニブ単剤療法は、海外第 III 相試験（MEK114267 試験）において化学療法（DTIC 又はパクリタキセル）に比べ優れた有効性が検証されたが、国内患者において BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫に対するトラメチニブ単剤療法の使用経験はない（2.7.3.4.2.、2.7.3.4.3.）。ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法がベムラフェニブ単剤療法又はダブラフェニブ単剤療法に比べて優れていることを「臨床成績」の項に示していること、及び本剤と併用するダブラフェニブの用法・用量及び安全性等の情報についてはダブラフェニブの添付文書を参照することを注意喚起するため、用法・用量に関連する使用上の注意として「使用に際しては「臨床成績」の項、及びダブラフェニブの添付文書を参照すること」を設定した。なお、本剤の使用を控えることを検討すべき副作用及び合併症については、添付文書内に別途記載する。

本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した海外第 I 相試験（MEK113709 試験試験）において、トラメチニブの曝露量は摂食により低下した（2.7.1.3.2.3.）。従って、それ以降に実施した臨床試験では、トラメチニブを食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に経口投与した。以上から用法・用量に関連する使用上の注意として「食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に投与すること。（「薬物動態」の項参照）。」を設定した。

各臨床試験では、治験薬との因果関係が示唆される有害事象が認められた場合、必要に応じて治験薬の休薬（投与中断）又は減量を段階的に行った（2.5.5.9.）。これらの段階的な用量調整により有害事象を管理することが可能であったことから、用法・用量に関連する使用上の注意として「副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準［上述の、表-1　減量基準及び表-2　副作用に対する休薬、減量及び中止基準］を考慮すること」を設定した。

これまでの臨床試験から、発熱及びブドウ膜炎はダブラフェニブとの因果関係が疑われており、左室駆出率低下、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離及び間質性肺炎／肺臓炎はトラメチニブとの因果関係が疑われている（2.7.4.2.1.5.）。従って本剤とダブラフェニブ併用時に発現した副作用管理のため、これらの副作用発現時を除き、両剤を同時に休薬（投与中断）、減量又は中止が必要となることを注意喚起するため、用法・用量に関連する使用上の注意として「副作用がダブラフェニブとの併用時に発現した場合には、以下の場合（上述の「表-3 本剤のみ又はダブラフェニブのみを休薬、減量又は中止する副作用」に示す副作用発現時）を除き、本剤とダブラフェニブを同時に休薬、減量又は中止すること」を設定した。

更に、使用する製剤に対する注意として、「2 mg を投与する際は 2 mg 錠を使用すること。［0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は検証されていない。］」を設定した。トラメチニブ 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って評価した。それぞれの錠剤のフィルムコートが非機能性であること、適用水準は B 水準であることを確認した後、トラメチニブ 0.5 mg 錠と 2 mg 錠について溶出試験を実施したが、一部の試験条件で溶出挙動に同等性が示されなかった。胆道癌患者を対象とした国内第 II 相試験（MEK117134 試験）で単回投与時の薬物動態を検討した結果、0.5 mg 錠 4 錠投与と 2 mg 錠 1 錠投与の血漿中濃度に明かな違いは確認されなかったが、ヒトでの生物学的同等性試験を実施していないため、本剤 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されておらず（2.5.2.2.及び 2.7.1.1.2.1.2.4.）、2 mg を投与する際は海外第 III 相試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）及び国内第 I／II 相試験（MEK116885 試験）と同様に 2 mg 錠を使用する旨の注意を設定した。

トラメチニブは消失半減期が長く（日本人患者では、単回投与後に約 139～184 時間；2.5.3.2.1.2.参照）、緩やかに体内から消失することから、次の服用までの間隔が短い場合の血中濃度は想定よりも高くなる可能性がある。これまでの臨床試験と同様に、「服用を忘れた場合は、次の服用まで 12 時間以上ある場合のみ服用するよう患者に指導すること」を用法・用量に関連する使用上の注意として設定した。

なお，製造販売承認申請後の審査の過程で「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」は以下のとおりとなった。

＜用法・用量＞

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が低下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。（【薬物動態】の項参照）
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。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、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE 注1) による Grade 判定	処置
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade 4	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、Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開

注 1）NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

用量調節段階	投与量
通常投与量	2mg（1 日 1 回）
1 段階減量	1.5mg（1 日 1 回）
2 段階減量	1mg（1 日 1 回）
3 段階減量	投与中止

3. 0.5 mg 錠と 2mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2 mg を投与する際には 0.5 mg 錠を使用しないこと。

1.8.4.　使用上の注意（案）及びその設定根拠

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、本剤の投与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。	本剤の使用上の注意の設定にあたっては、CCSI（企業中核安全性情報）及び他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。 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とで適正に使用される必要があることから、他の抗悪性腫瘍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として設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>効能・効果に関連する使用上の注意
1.　十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。</td><td>本剤の作用機序及び臨床試験成績から、本剤により期待される効果を得るためには、悪性黒色腫における BRAF 遺伝子変異を適切な検査により確認することが重要であるため設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>本剤の使用にあたって必要な情報は「臨床成績」の項にも記載されており、それを理解した上で適応患者を選択する必要があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>術後補助化学療法における有効性及び安全性に関するデータが得られてないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意
1.　食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が低下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。
（【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤は食事の影響を受けることから、服用時間に関する注意が必要であるため設定した。</td></tr>
<tr><td>2.　本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。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、休薬、減量することなく治療を継続することができる。
休薬、減量及び中止基準
<table>
<tr><th>NCI-CTCAE 注1) による Grade 判定</th><th>処置</th></tr>
<tr><td>忍容不能な Grade 2
又は Grade 3</td><td>休薬
Grade1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開</td></tr>
<tr><td>Grade 4</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、Grade1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開</td></tr>
</table>
注1）　NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定</td><td>副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合に参考とすべき基準、用量調節の目安を設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>用量調節の目安
<table><tr><td>用量調節段階</td><td>投与量</td></tr><tr><td>通常投与量</td><td>2mg（1 日 1 回）</td></tr><tr><td>1 段階減量</td><td>1.5mg（1 日 1 回）</td></tr><tr><td>2 段階減量</td><td>1mg（1 日 1 回）</td></tr><tr><td>3 段階減量</td><td>投与中止</td></tr></table>
3.　0.5mg 錠と 2mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2mg を投与する際には 0.5mg 錠を使用しないこと。</td><td>生物学的同等性が検証されていないため、通常投与量の 2mg を投与する際は 0.5mg 錠を代替使用しないよう設定した。</td></tr>
<tr><td>【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)　中等度以上の肝機能障害患者［本剤の曝露量が増加する可能性がある。］

(2)　心疾患又はその既往歴のある患者［症状が悪化するおそれがある。］（「2.重要な基本的注意」の項参照）。］</td><td>中等度以上の肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討しておらず、曝露量が増加する可能性があることから設定した。

本剤は心疾患又はその既往歴のある患者では症状が悪化する可能性があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>2.　重要な基本的注意
(1)　心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、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。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(2)
(3)　網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離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。</td><td>重篤な心障害があらわれることがあるので、適宜心機能検査を行い、観察を行う必要があるため設定した。

網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼科的検査を行う必要があるため設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
(4) ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）	肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、観察を行う必要があるため設定した。
(5) 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。	発熱があらわれることがあるので、その対応方法について記載した。
3. 副作用 ＜ダブラフェニブとの併用時の成績＞ 本剤とダブラフェニブの併用による国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885 試験）において、12 例中 12 例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱 8 例（66.7%）、AST(GOT)増加、末梢性浮腫 各 6 例（50.0%）であった。（承認時） 海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）のダブラフェニブとの併用投与群において、559 例中 501 例（89.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱 271 例（48.5%）、悪寒 156 例（27.9%）、疲労 126 例（22.5%）であった。（承認時） ＜本剤単独投与時の成績＞ 国内第Ⅰ相臨床試験（MEK114784 試験）で本剤を単独投与した 13 例中 13 例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹 11 例（84.6%）、AST(GOT)増加 8 例（61.5%）であった。（承認時） 海外第Ⅲ相臨床試験（MEK114267 試験）の本剤単独投与群において、211 例中 205 例（97.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹 118 例（55.9 %）、下痢 70 例（33.2%）であった。（承認時） 重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、ダブラフェニブとの併用時の副作用は海外臨床試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）に基づき、本剤単独投与時の副作用は海外臨床試験（MEK114267 試験）に基づき記載した。また、これらの臨床試験で認められていない副作用は頻度不明とした。なお、重大な副作用の発現頻度は、ダブラフェニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。	国内外の臨床試験成績に基づき記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(1)　重大な副作用 1)**心障害：**心不全（0.2%、0.5%）、左室機能不全（0.2%、1.4%）、駆出率減少（6.1%、4.7%）等の心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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	国内外の臨床試験において、心障害が認められており、十分注意が必要であることから設定した。
2) **肝機能障害**：ALT（GPT）（9.8%、4.3%）、AST（GOT）（9.7%、5.2%）等の上昇を伴う肝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、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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	国内外の臨床試験において肝機能障害が認められており、十分注意が必要であることから設定した。
3)**間質性肺疾患**（頻度不明、0.5%）：間質性肺疾患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。	国内外の臨床試験において、間質性肺疾患が認められており、十分注意が必要であることから設定した。
4)**横紋筋融解症**（0.2%、頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、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。	海外臨床試験において、横紋筋融解症が認められており、十分注意が必要であることから設定した。
5) **深部静脈血栓症**（いずれも頻度不明）、**肺塞栓症**（0.4%、頻度不明）：深部静脈血栓症、肺塞栓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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	海外の臨床試験において、深部静脈血栓症が認められており、十分注意が必要であることから設定した。
6) **脳血管障害**：脳出血（いずれも頻度不明）、脳血管発作（いずれも頻度不明）等の脳血管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し、適切な処置を行うこと。	海外臨床試験において、脳血管障害が認められており、十分注意が必要であることから設定した。
(2)　その他の副作用 次のような症状があらわれることがあるので、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。	国内外の臨床試験成績に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠

ダブラフェニブとの併用時

	頻度不明	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染症	蜂巣炎	-	毛包炎、膿疱性皮疹	鼻咽頭炎、尿路感染、爪囲炎
血液	-	-	好中球減少症、貧血、血小板減少症、白血球減少症	-
代謝	高血糖	-	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症	-
神経系	-	頭痛	浮動性めまい	-
眼	網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離	-	霧視	視力障害、ぶどう膜炎、眼窩周囲浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少	高血圧	低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc間隔延長
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	膵炎	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛, 口内乾燥、口内炎	-
肝胆道系	-	-	ALP 増加、γ-GTP 増加	-
皮膚	-	発疹	皮膚乾燥、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎	皮膚亀裂
筋骨格系	-	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中 CK（CPK）増加	-
腎	急性腎不全	-	-	腎不全、腎炎
全身	-	発熱、疲労、悪寒、無力症	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患	粘膜の炎症、顔面浮腫
その他	過敏症	-	脂漏性角化症	乳頭腫、皮膚有棘細胞癌、アクロコルドン、新規の原発性悪性黒色腫、ケラトアカントーマ、ボーエン病

使用上の注意（案）	設定根拠

本剤単独投与時

	頻度不明	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染症	蜂巣炎	-	毛包炎、爪囲炎、膿疱性皮疹	-
血液		-	貧血	-
代謝	-	-	-	脱水
眼	網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離	-	眼窩周囲浮腫、霧視	視力障害、視神経乳頭浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少、QT/QTc 間隔延長	-	高血圧、リンパ浮腫、出血（鼻出血、歯肉出血等）	徐脈
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	膵炎	下痢、悪心	嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	-
肝胆道系	-	-	ALP 増加	-
皮膚	-	発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛症	そう痒症、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚亀裂、ひび・あかぎれ	-
筋骨格系	-	-	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-
全身	-	疲労、末梢性浮腫	発熱、顔面浮腫、粘膜の炎症、無力症	-
その他	-			過敏症

4.　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注意して投与すること。

高齢者への投与に関する一般的な注意を記載した。

5.　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投与しないことが望ましい。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中及び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。本剤を妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明すること。［動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が 0.094/0.031 mg/kg/日（初回/2 回目以降の投与

動物実験で生殖発生毒性が報告されているため、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が望ましく、授乳婦は投与中の授乳は中止させること、妊娠する可能性のある婦人は適切な避妊を行うよう指導することが

使用上の注意（案）	設定根拠
量；臨床曝露量（AUC）の約 0.3 倍）以上の群でみられ、ウサギにおいて母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が 0.077/0.0385 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.1 倍）以上の群で認められている。］ (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［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。］	重要であるため設定した。
6. 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。	小児等での使用経験がないことから設定した。
7. 過量投与 **徴候・症状**：過量投与時の報告は知られていない。 **処置**：過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与が疑われた場合には、患者の状態を観察し適切な対症療法を行うこと。また、本剤は血漿蛋白結合が強いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。	過量投与時の解毒剤はなく、過料投与時は適切な対症療法を行う必要があることから設定した。
8. その他の注意 (1) ラットの 0.016 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.2 倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少がみられたことから、受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。 (2) マウスの 0.25 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 3 倍）以上の群で心臓の病理組織学的変化を伴わない左室機能の低下並びに心拍数及び心重量の低値、ラットの 1 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.5~0.8 倍）群で血清リンの高値を伴う心筋の鉱質沈着及び壊死がみられた。 (3) *In vitro* 3T3 NRU 光毒性試験において、本剤は光毒性を有する可能性が示唆された。	動物実験で得られた知見について記載した。

1.9.　一般的名称に係る文書

1.9.1.　JAN

平成 26 年 8 月 4 日付薬食審査発 0804 第 1 号により通知された。

JAN（日本名）：トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物
JAN（英　名）：Trametinib Dimethyl Sulfoxide

1.9.2.　INN

Recommended International Nonproprietary Names: List 67 (WHO Drug Information, Vol.26, No.1, 2012)に trametinib として収載されている。

薬食審査発 0804 第 1 号
平 成 26 年 8 月 4 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

Apr 03 2015 10:10:16

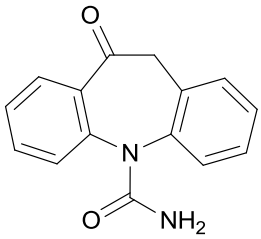
別添

別表　INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　24-3-B22

JAN（日本名）：オクスカルバゼピン

JAN（英　名）：Oxcarbazepine



$C_{15}H_{12}N_2O_2$

10-オキソ-10,11-ジヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*b*,*f*]アゼピン-5-カルボキサミド

10-Oxo-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b*,*f*]azepine-5-carboxamide

登録番号　24-5-B1

JAN（日本名）：カトリデカコグ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Catridecacog (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

SETSRTAFGG RRAVPPNNSN AAEDDLPTVE LQGVVPRGVN LQEFLNVTSV
HLFKERWDTN KVDHHTDKYE NNKLIVRRGQ SFYVQIDFSR PYDPRRDLFR
VEYVIGRYPQ ENKGTYIPVP IVSELQSGKW GAKIVMREDR SVRLSIQSSP
KCIVGKFRMY VAVWTPYGVL RTSRNPETDT YILFNPWCED DAVYLDNEKE
REEYVLNDIG VIFYGEVNDI KTRSWSYGQF EDGILDTCLY VMDRAQMDLS
GRGNPIKVSR VGSAMVNAKD DEGVLVGSWD NIYAYGVPPS AWTGSVDILL
EYRSSENPVR YGQCWVFAGV FNTFLRCLGI PARIVTNYFS AHDNDANLQM
DIFLEEDGNV NSKLTKDSVW NYHCWNEAWM TRPDLPVGFG GWQAVDSTPQ
ENSDGMYRCG PASVQAIKHG HVCFQFDAPF VFAEVNSDLI YITAKKDGTH
VVENVDATHI GKLIVTKQIG GDGMMDITDT YKFQEGQEEE RLALETALMY
GAKKPLNTEG VMKSRSNVDM DFEVENAVLG KDFKLSITFR NNSHNRYTIT
AYLSANITFY TGVPKAEFKK ETFDVTLEPL SFKKEAVLIQ AGEYMGQLLE
QASLHFFVTA RINETRDVLA KQKSTVLTIP EIIIKVRGTQ VVGSDMTVTV
EFTNPLKETL RNVWVHLDGP GVTRPMKKMF REIRPNSTVQ WEEVCRPWVS
GHRKLIASMS SDSLRHVYGE LDVQIQRRPS M

2

S1：アセチル化

$C_{7416}H_{11470}N_{2026}O_{2222}S_{56}$：166,356.30（2量体）

単量体$C_{3708}H_{5735}N_{1013}O_{1111}S_{28}$：83,178.15

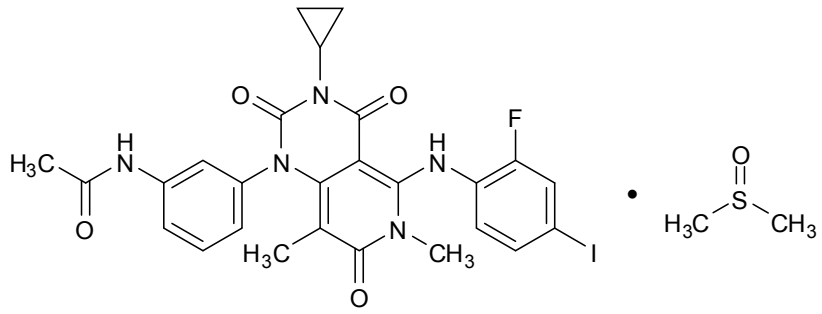
カトリデカコグは，遺伝子組換えヒト血液凝固第 XIII 因子類縁体である．カトリデカコグは，731 個のアミノ酸残基からなるヒト血液凝固第XIII因子Aサブユニット2個から構成されるタンパク質である．

Catridecacog is a recombinant human blood coagulation factor XIII analog. Catridecacog is a protein composed of 2 A subunits of human blood coagulation factor XIII consisting of 731 amino acid residues each.

登録番号　24-5-B3

JAN（日本名）：トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物

JAN（英　名）：Trametinib Dimethyl Sulfoxide



$C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \cdot C_2H_6OS$

N-(3-{3-シクロプロピル-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6,8-ジメチル-2,4,7-トリオキソ-3,4,6,7-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-1(2*H*)-イル}フェニル)アセトアミド—(メチルスルフィニル)メタン（1:1）

N-(3-{3-Cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-1(2*H*)-yl}phenyl)acetamide—(methylsulfinyl)methane (1:1)

登録番号　24-5-B8

JAN（日本名）：ドリサペルセンナトリウム

JAN（英　名）：Drisapersen Sodium

[(3'-5')(*P*-thio)(Um-Cm-Am-Am-Gm-Gm-Am-Am-Gm-Am-Um-Gm-Gm-Cm-Am-Um-Um-Um-Cm-Um)]$^{19-}$ 19Na^{+}

$C_{211}H_{256}N_{76}Na_{19}O_{119}P_{19}S_{19}$

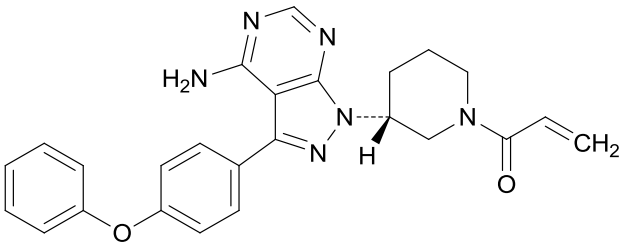
all-*P*-ambo-2'-*O*-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオシチジリル-
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグアニリル-
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグアニリル-
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオグアニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオシチジリル-
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオアデニリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオウリジリル-
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオウリジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオウリジリル-
(3'→5')-2'-*O*-メチル-*P*-チオシチジリル-(3'→5')-2'-*O*-メチルウリジン
十九ナトリウム塩

Nonadeca sodium salt of
all-*P*-ambo-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiouridylyl-
(3'→5')-2'-*O*-methyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-methyluridine

登録番号　24-5-B9

JAN（日本名）：イブルチニブ

JAN（英　名）：Ibrutinib



$C_{25}H_{24}N_6O_2$

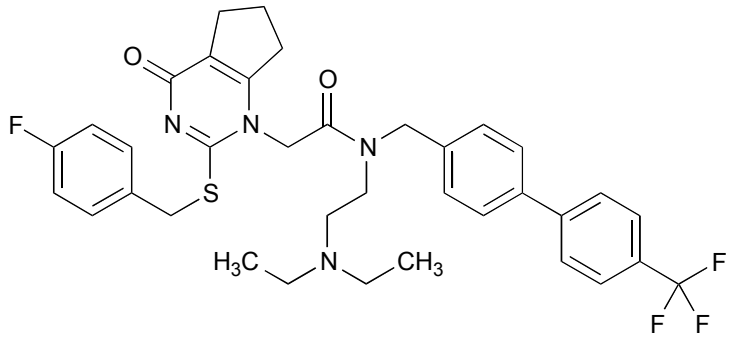
1-{(3*R*)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン

1-{(3*R*)-3-[4-Amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one

登録番号　24-5-B13

JAN（日本名）：ダラプラジブ

JAN（英　名）：Darapladib



$C_{36}H_{38}F_4N_4O_2S$

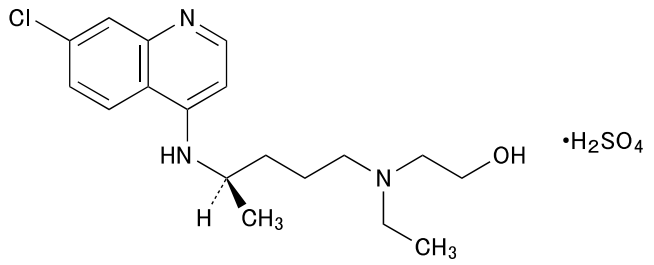
N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-{2-[(4-フルオロベンジル)スルファニル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*d*]ピリミジン-1-イル}-*N*-{[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]メチル}アセトアミド

N-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-{2-[(4-fluorobenzyl)sulfanyl]-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*d*]pyrimidin-1-yl}-*N*-{[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methyl}acetamide

登録番号　25-1-B6

JAN（日本名）：ヒドロキシクロロキン硫酸塩

JAN（英　名）：Hydroxychloroquine Sulfate



及び鏡像異性体

$C_{18}H_{26}ClN_3O \cdot H_2SO_4$

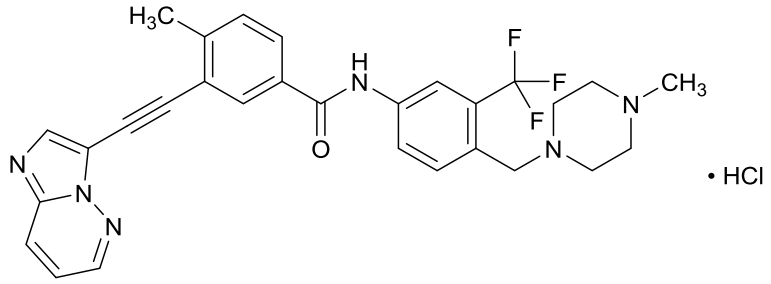
2-[{(4*RS*)-4-[(7-クロロキノリン-4-イル)アミノ]ペンチル}(エチル)アミノ]エタノール　一硫酸塩

2-[{(4*RS*)-4-[(7-Chloroquinolin-4-yl)amino]pentyl}(ethyl)amino]ethanol monosulfate

登録番号　25-1-B22

JAN（日本名）：ポナチニブ塩酸塩

JAN（英　名）：Ponatinib Hydrochloride



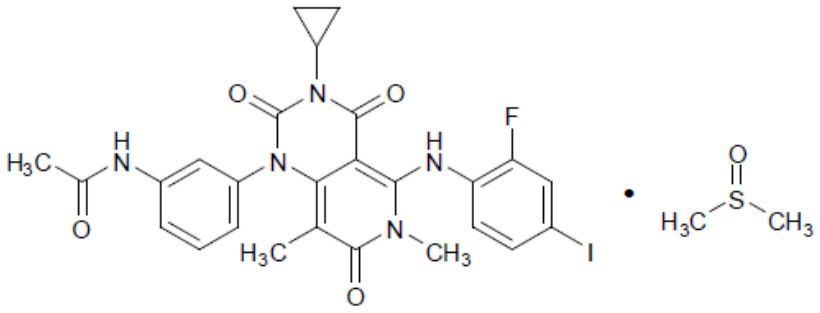
$C_{29}H_{27}F_3N_6O \cdot HCl$

3-[2-(イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-3-イル)エチニル]-4-メチル-*N*-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}ベンズアミド　一塩酸塩

3-[2-(Imidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-*N*-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide monohydrochloride

※JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="3">*N*-(3-{3-シクロプロピル-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6,8-ジメチル-2,4,7-トリオキソ-3,4,6,7-テトラヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-1(2*H*)-イル}フェニル)アセトアミド–(メチルスルフィニル)メタン（1:1）（別名：トラメチニブジメチルスルホキシド付加物）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="3">*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="3">ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="3">原体：トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物
製剤：メキニスト錠 0.5 mg（1 錠中トラメチニブとして 0.5 mg 含有）
メキニスト錠 2 mg（1 錠中トラメチニブとして 2 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="3">トラメチニブ　ジメチルスルホキシド付加物：</td></tr>
<tr><td></td><td>急性</td><td colspan="2">概略の致死量　　経口（mg/kg）
ラット　♂2.5
♀3
イヌ　♂0.5～3
♀0.5～3</td></tr>
<tr><td></td><td>反復投与</td><td colspan="2">動物種　投与期間　投与経路　投与量（mg/kg/日）　無毒性量（mg/kg/日）
マウス　26 週　経口　♂0.1, 0.3, 1.0, ♀0.1, 0.3, 1.0/0.6　< 0.1
≥ 0.1：体重低値／減少、摂餌量低値、総白血球（主に好中球及び単球）・網状赤血球・血小板数の高値、アルブミン低値、クレアチニン高値、大腸の絨毛萎縮又は炎症、びらん／潰瘍又は変性／壊死、皮膚潰瘍、脾臓髄外造血／リンパ球壊死、リンパ節の形質細胞／リンパ球増加又はリンパ球壊死、肝臓髄外造血／類洞内好中球数増加、肝細胞単細胞壊死、胸腺萎縮、骨髄過形成／変性／壊死
≥ 0.3：死亡、一般状態悪化、前胃炎症、腺胃変性／壊死、腹膜炎、膵臓腺房細胞萎縮
ラット　3 週　経口　0.016, 0.031, 0.0625, 0.125　< 0.016
≥ 0.016：網状赤血球数・好酸球数の低値、白血球／好中球／単球数の高値、AST／ALT 高値、腺胃鉱質沈着、門脈周囲肝細胞空胞化
≥ 0.0625：皮膚病変（痂皮等）、リン高値、カルシウム・リン積高値、アルブミン低値、皮膚表皮肥厚／びまん性潰瘍、リンパ節リンパ形質細胞密度増加
0.125：死亡、体重減少、赤血球系パラメータ低値、網状赤血球数・赤血球分布幅・好酸球数・好塩基球数・非染色性大型球数・血小板数の高値、尿蛋白高値、尿蛋白／クレアチニン比の高値、肝細胞壊死、骨髄過形成</td></tr>
</table>

		ラット　13 週　経口　♂0.031, 0.0625, 0.125, ♀0.016, 0.031, 0.0625　♂ < 0.031, ♀ < 0.016
		≥ 0.016：皮膚病変（痂皮, 赤色化等）、リン高値、卵胞嚢胞増加、黄体数減少 ≥ 0.031：好中球／単球数の高値、リンパ球数低値、総蛋白･アルブミンの低値、骨髄過形成又は変性／壊死、肝細胞空胞化／壊死、リンパ節リンパ形質細胞過形成、皮膚表皮肥厚又はびらん／潰瘍、脾臓髄外造血、胃扁平上皮びらん／炎症／過形成、腺胃鉱質沈着／腺拡張 ≥ 0.0625：死亡、胃炎、体重増加抑制／減少、摂餌量低値、赤血球系パラメータ低値、ALT／AST 高値、クレアチニン･カリウム低値、副腎皮質肥大／過形成 0.125：膝関節骨端板肥厚
		イヌ　3 週　経口　♂0.025, 0.038, 0.075; ♀0.015, 0.020, 0.025　♂ < 0.025, ♀ 0.025
		≥ 0.025：食欲不振、異常便（軟／粘液／液状／無便）、摂餌量低値、赤血球系パラメータ低値、白血球･好中球･単球数の高値、網状赤血球数の低値、アルブミン低値 ≥ 0.038：死亡、体重減少、赤血球系パラメータ低値、白血球･好中球･単球数の高値、ALP･コレステロールの高値、盲腸･結腸付属リンパ節のリンパ球減少を伴う消化管（舌、食道、胃、小腸又は大腸）のびらん･好中球性炎症、脾臓赤脾･肝臓･頸部／下顎リンパ節類洞内の好中球数増加、骨髄過形成、肝クッパー細胞活性化 0.075：総ビリルビン･トリグリセリドの高値、胆管過形成･ビリルビン沈着、胸腺リンパ球減少
		イヌ　13 週　経口　0.0075, 0.015, 0.03/0.023　0.023
		0.03：死亡、体重減少、摂餌量低値、皮膚病変（痂皮、赤色化等）、異常便（軟／液状便、糞量減少）、虚脱、脱水、直腸温上昇、好中球浸潤を主体とした炎症を伴う消化管（舌、食道、胃）のびらん／潰瘍、盲／結腸、下顎･腸間膜リンパ節、回腸付属リンパ組織又は脾臓における好中球浸潤／好中球性炎症、胃腸管の炎症に関連すると考えられる好中球数･単球数の増加を伴う骨髄過形成、胸腺･回腸付属リンパ組織の萎縮

副作用	国内試験 トラメチニブ単独投与の国内臨床試験（MEK114784 試験） 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 13/13 例＝100 % 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 発疹　11 例 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　8 例　等 トラメチニブとダブラフェニブの併用による国内臨床試験（MEK116885 試験） 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 12/12 例＝100% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 発熱　8 例 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　6 例 末梢性浮腫　6 例　等 海外試験 海外第Ⅲ相試験（MEK114267 試験）のうち、トラメチニブ単剤投与群 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 205/211 例＝97.2 % 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 発疹　118 例 下痢　69 例　等 海外第Ⅲ相試験（MEK115306 試験）のうち、トラメチニブとダブラフェニブの併用投与群 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 179/209 例＝85.6 % 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 発熱　98 例 悪寒　57 例 疲労　52 例　等
会社	ノバルティスファーマ株式会社　製剤：輸入