タフィンラーカプセル 50mg

タフィンラーカプセル 75mg

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 2013 年 8 月 26 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 25 の国及び地域（合計 52 ヵ国）で承認されている（2015 年 9 月現在）。

また、本剤は、トラメチニブとの併用療法として 2014 年 1 月 9 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	TAFINLAR	剤形：硬カプセル剤 含量：1 カプセル中にダブラフェニブとして 50 mg 又は 75 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： ・TAFINLAR は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 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。 ・TAFINLAR 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 trametinib との併用療法として用いる。 用法・用量： ・単剤療法の場合、150 mg を約 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与する。 ・Trametinib 2 mg 1 日 1 回経口投与との併用療法の場合、150 mg を約 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与する。
欧州	Tafinlar	剤形：硬カプセル剤 含量：1 カプセル中にダブラフェニブとして 50 mg 又は 75 mg を含有する。	単剤療法：2013 年 8 月承認 併用療法：2015 年 8 月承認	効能・効果： Dabrafenib 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： Dabrafenib 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の腫瘍に BRAF V600 変異が確認されなければならない。 Dabrafenib 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、150 mg（75 mg カプセル剤 2 カプセル）を 1 日 2 回（1 日投与量として 300 mg）投与する。 併用療法での trametinib の推奨用量は、2 mg 1 日 1 回（OD）投与とする。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

TAFINLAR (**dabrafenib**) **capsules, for oral use**
Initial U.S. Approval: 2013

----------RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage (1.2)	01/2014
Dosage and Administration (2.1-2.3)	01/2014
Warnings and Precautions (5-5.9, 5.11)	01/2014

----------INDICATIONS AND USAGE ----------

- TAFINLAR is a kinase inhibitor indicated as a single agent for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1 1, 2.1)
- 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. 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 TAFINLAR in combination with trametinib. (1.2, 2.1, 14.2)

Limitation of Use: TAFINLAR is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma. (1.3, 5.2)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

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

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

Capsules: 50 mg, 75 mg. (3)

----------CONTRAINDICATIONS ----------

None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- New primary malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when TAFINLAR is administered as a single agent or in combination with trametinib. Monitor patients for new malignancies prior to initiation of therapy, while on therapy, and following discontinuation of TAFINLAR or the combination therapy. (5.1, 2.3)
- Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Melanoma: Increased cell proliferation can occur with BRAF inhibitors. (5.2)
- Hemorrhage: Major hemorrhagic events can occur in patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib. Monitor for signs and symptoms of bleeding. (5.3)
- Venous Thromboembolism: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism can occur in patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib. (5.4, 2.3)
- Cardiomyopathy: Assess LVEF before treatment with TAFINLAR in combination with trametinib, after one month of treatment, then every 2 to 3 months thereafter. (5.5, 2.3)
- Ocular Toxicities: Perform ophthalmologic evaluation for any visual disturbances. (5.6, 2.3)
- Serious Febrile Reactions: Incidence and severity of pyrexia are increased with TAFINLAR in combination with trametinib. (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 TAFINLAR. (5.8, 2.3)
- Hyperglycemia: Monitor serum glucose levels in patients with pre-existing diabetes or hyperglycemia. (5.9)
- Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: Closely monitor for hemolytic anemia. (5.10)
- Embryofetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of potential risk to a fetus. TAFINLAR may render hormonal contraceptives less effective and an alternative method of contraception should be used. (5.11, 8.1)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

- Most common adverse reactions (≥20%) for TAFINLAR as a single agent are hyperkeratosis, headache, pyrexia, arthralgia, papilloma, alopecia, and palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. (6.1)
- Most common adverse reactions (≥20%) for TAFINLAR in combination with trametinib are 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. (7.1)
- Avoid concurrent administration of strong inducers of CYP3A4 or CYP2C8. (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. (7.2)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

- Nursing Mothers: Discontinue drug or nursing. (8.3)
- Females and Males of Reproductive Potential: Advise female patients to use highly effective contraception during treatment and for 2 weeks following discontinuation of treatment. Advise male patients of potential risk for impaired spermatogenesis. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 01/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 BRAF V600E Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma
- 1.2 BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma
- 1.3 Limitation of Use

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 Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Melanoma
- 5.3 Hemorrhage
- 5.4 Venous Thromboembolism
- 5.5 Cardiomyopathy
- 5.6 Ocular Toxicities
- 5.7 Serious Febrile Reactions
- 5.8 Serious Skin Toxicity
- 5.9 Hyperglycemia
- 5.10 Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency
- 5.11 Embryofetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effects of Other Drugs on Dabrafenib
- 7.2 Effects of Dabrafenib on Other Drugs
- 7.3 Trametinib

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
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 BRAF V600E Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma
14.2 BRAF V600E or V600K Unresectable or Metastatic Melanoma
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

1.1 BRAF V600E Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma

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.

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

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. This indication is based on the demonstration of durable response rate *[see Clinical Studies (14.2)]*. Improvement in disease-related symptoms or overall survival has not been demonstrated for TAFINLAR in combination with trametinib.

1.3 Limitation of Use

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with TAFINLAR as a single agent *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Confirm the presence of BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with TAFINLAR in combination with trametinib. 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 TAFINLAR are:

- 150 mg orally taken twice daily, approximately 12 hours apart, as a single agent
- 150 mg orally taken twice daily, approximately 12 hours apart, in combination with trametinib 2 mg orally taken once daily

Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs. Take TAFINLAR as a single agent, or TAFINLAR in combination with trametinib, at least 1 hour before or 2 hours after a meal *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Do not take a missed dose of

TAFINLAR within 6 hours of the next dose of TAFINLAR. Do not open, crush, or break TAFINLAR capsule.

When administered in combination with trametinib, take the once-daily dose of trametinib at the same time each day with either the morning dose or the evening dose of TAFINLAR.

2.3 Dose Modifications

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

For New Primary Non-Cutaneous Malignancies: Permanently discontinue TAFINLAR in patients who develop RAS mutation-positive non-cutaneous malignancies. If used in combination with trametinib, no dose modifications are required for trametinib in patients who develop non-cutaneous malignancies.

Table 1. Recommended Dose Reductions

Dose Reductions for TAFINLAR When Administered as a Single Agent or in Combination With Trametinib	
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 TAFINLAR if unable to tolerate 50 mg orally twice daily
Dose Reductions for Trametinib When Administered in Combination With TAFINLAR	
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 trametinib 1 mg orally once daily

Table 2. Recommended Dose Modifications for TAFINLAR as a Single Agent and for TAFINLAR and Trametinib Administered in Combination

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

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

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

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

[b] See Table 1 for recommended dose reductions of TAFINLAR and trametinib.

[c] Refer to Full Prescribing Information for trametinib.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

50 mg Capsules: Dark red capsule imprinted with ‘GS TEW’ and ‘50 mg’.

75 mg Capsules: Dark pink capsule imprinted with ‘GS LHF’ and ‘75 mg’.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

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

- Retinal vein occlusion
- Interstitial lung disease

5.1 New Primary Malignancies

New primary malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when TAFINLAR is administered as a single agent or when used in combination with trametinib.

Cutaneous Malignancies:

TAFINLAR results in an increased incidence of cutaneous squamous cell carcinoma, keratoacanthoma, and melanoma. TAFINLAR when used in combination with trametinib results in an increased incidence of basal cell carcinoma.

In Trial 1, cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas (cuSCC) occurred in 7% (14/187) of patients treated with TAFINLAR and in none of the patients treated with dacarbazine.

Across clinical trials of TAFINLAR (N = 586), the incidence of cuSCC was 11%. The median time to first cuSCC was 9 weeks (range: 1 to 53 weeks). Of those patients who developed new cuSCC, approximately 33% developed one or more cuSCC with continued administration of TAFINLAR. The median time between diagnosis of the first cuSCC and the second cuSCC was 6 weeks.

In Trial 1, the incidence of new primary malignant melanomas was 2% (3/187) for patients receiving TAFINLAR while no dacarbazine-treated patient was diagnosed with new primary malignant melanoma.

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

Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC), including keratoacanthoma, occurred in 7% of patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib and 19% of patients receiving TAFINLAR as a single agent. The range of time to diagnosis of cuSCC was 136 to197 days in the combination arm and was 9 to 197 days in the arm receiving TAFINLAR as a single agent.

New primary melanoma occurred in 2% (1/53) of patients receiving TAFINLAR as a single agent and in none of the 55 patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib.

Perform dermatologic evaluations prior to initiation of TAFINLAR as a single agent or in combination with trametinib, every 2 months while on therapy, and for up to 6 months following discontinuation of TAFINLAR. No dose modifications of TAFINLAR or trametinib are required in patients who develop new primary cutaneous malignancies.

Non-cutaneous Malignancies:

Based on its mechanism of action, TAFINLAR may promote the growth and development of malignancies with activation of RAS through mutation or other mechanisms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. In patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib four cases of non-cutaneous malignancies were identified: KRAS mutation-positive 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. Permanently discontinue TAFINLAR for RAS mutation-positive non-cutaneous malignancies. If used in combination with trametinib, no dose modification of trametinib is required for patients who develop non-cutaneous malignancies.

5.2 Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Melanoma

In vitro experiments have demonstrated paradoxical activation of MAP-kinase signaling and increased cell proliferation in BRAF wild-type cells which are exposed to BRAF inhibitors. Confirm evidence of BRAF V600E or V600K mutation status prior to initiation of TAFINLAR as a single agent or combination therapy *[see Indications and Usage (1), Dosage and Administration (2.1)]*.

5.3 Hemorrhage

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

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

Permanently discontinue TAFINLAR and trametinib for all Grade 4 hemorrhagic events and for any Grade 3 hemorrhagic events that do not improve. Withhold TAFINLAR for Grade 3 hemorrhagic events; if improved resume at a lower dose level. Withhold trametinib for up to 3 weeks for Grade 3 hemorrhagic events; if improved, resume at a lower dose level.

5.4 Venous Thromboembolism

Venous thromboembolism can occur when TAFINLAR is used in combination with trametinib.

In Trial 2, treatment with TAFINLAR in combination with trametinib resulted in an increased incidence of deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE): 7% (4/55) of patients treated with TAFINLAR in combination with trametinib compared with none of the 53 patients treated with TAFINLAR as a single agent. Pulmonary embolism was fatal in 2% (1/55) of patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib.

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 TAFINLAR and trametinib for life-threatening PE. Withhold trametinib and continue TAFINLAR at the same dose for uncomplicated DVT or PE; if improved within 3 weeks, trametinib may be resumed at a lower dose level *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 Cardiomyopathy

Cardiomyopathy can occur when TAFINLAR is used in combination with trametinib and with trametinib as a single agent *[refer to Full Prescribing Information for trametinib]*.

In Trial 2, cardiomyopathy occurred in 9% (5/55) of patients treated with TAFINLAR in combination with trametinib and in none of patients treated with TAFINLAR as a single agent. The median time to onset of cardiomyopathy in patients treated with TAFINLAR in combination with trametinib was 86 days (range: 27 to 253 days). Cardiomyopathy was identified within the first month of treatment with TAFINLAR in combination with trametinib in two of five patients. Development of cardiomyopathy resolved in all five patients following dose reduction (4/55) and/or dose interruption (1/55).

Across clinical trials of TAFINLAR administered in combination with trametinib (N = 202), 8% of patients developed evidence of cardiomyopathy (decrease in LVEF below institutional lower limits of normal with an absolute decrease in LVEF ≥10% below baseline). Two percent 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 TAFINLAR in combination with trametinib, one month after initiation, and then at 2- to 3-month intervals while on treatment with the combination. Withhold treatment with trametinib and continue TAFINLAR at the same dose 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 trametinib and withhold TAFINLAR. Resume TAFINLAR at the same dose level upon recovery of cardiac function *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.6 Ocular Toxicities

Retinal Pigment Epithelial Detachment (RPED):

Retinal pigment epithelial detachments (RPED) can occur when TAFINLAR is used in combination with trametinib and with trametinib as a single agent *[refer to Full Prescribing Information for trametinib]*. Retinal detachments resulting from trametinib are often bilateral and multifocal, occurring in the macular region of the retina.

In Trial 2, ophthalmologic examinations including retinal evaluation were performed pretreatment and at regular intervals during treatment. RPED occurred in 2% (1/55) of patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib. Across clinical trials of TAFINLAR administered in combination with trametinib (N = 202), the incidence of RPED was 1% (2/202).

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

Uveitis and Iritis:

Uveitis and iritis can occur when TAFINLAR is administered as a single agent or when used in combination with trametinib.

Uveitis (including iritis) occurred in 1% (6/586) of patients treated with TAFINLAR as a single agent and uveitis occurred in 1% (2/202) of patients treated with TAFINLAR in combination with trametinib. 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 TAFINLAR for up to 6 weeks until uveitis/iritis resolves to Grade 0-1. If TAFINLAR is used in combination with trametinib, do not modify the dose of trametinib.

5.7 Serious Febrile Reactions

Serious febrile reactions and fever of any severity complicated by hypotension, rigors or chills, dehydration, or renal failure, can occur when TAFINLAR is administered as a single agent or when used in combination with trametinib. The incidence and severity of pyrexia are increased when TAFINLAR is used in combination with trametinib compared with TAFINLAR as a single agent *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In Trial 1, the incidence of fever (serious and non-serious) was 28% in patients treated with TAFINLAR and 10% in patients treated with dacarbazine. In patients treated with TAFINLAR, the median time to initial onset of fever (any severity) was 11 days (range: 1 to 202 days) and the median duration of fever was 3 days (range: 1 to 129 days). Serious febrile reactions and fever of

any severity complicated by hypotension, rigors or chills occurred in 3.7% (7/187) of patients treated with TAFINLAR and in none of the 59 patients treated with dacarbazine.

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

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

Withhold TAFINLAR for fever of 101.3ºF or higher. Withhold trametinib for any fever higher than 104ºF. Withhold TAFINLAR, and trametinib if used in combination, for any serious febrile reaction or fever complicated 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 TAFINLAR or trametinib.

5.8 Serious Skin Toxicity

Serious skin toxicity can occur when TAFINLAR is used in combination with trametinib and with trametinib as a single agent *[refer to Full Prescribing Information for trametinib]*.

In Trial 2, the incidence of any skin toxicity was similar for patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib (65% [36/55]) compared with patients receiving TAFINLAR as a single agent (68% [36/53]). The median time to onset of skin toxicity in patients treated with TAFINLAR in combination with trametinib 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 TAFINLAR or trametinib for skin toxicity.

Across clinical trials of TAFINLAR in combination with trametinib (N = 202), severe skin toxicity and secondary infections of the skin requiring hospitalization occurred in 2.5% (5/202) of patients treated with TAFINLAR in combination with trametinib.

Withhold TAFINLAR, and trametinib if used in combination, for intolerable or severe skin toxicity. TAFINLAR and trametinib 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 TAFINLAR is administered as a single agent or when used in combination with trametinib.

In Trial 1, 5 of 12 patients with a history of diabetes required more intensive hypoglycemic therapy while taking TAFINLAR. The incidence of Grade 3 hyperglycemia based on laboratory values was 6% (12/187) in patients treated with TAFINLAR compared with none of the dacarbazine-treated patients.

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

Monitor serum glucose levels as clinically appropriate when TAFINLAR is administered as a single agent or when used in combination with trametinib in patients with pre-existing diabetes or hyperglycemia. Advise patients to report symptoms of severe hyperglycemia such as excessive thirst or any increase in the volume or frequency of urination.

5.10 Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency

TAFINLAR, which contains a sulfonamide moiety, confers a potential risk of hemolytic anemia in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. Closely observe patients with G6PD deficiency for signs of hemolytic anemia.

5.11 Embryofetal Toxicity

Based on its mechanism of action, TAFINLAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Dabrafenib was teratogenic and embryotoxic in rats at doses three times greater than 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)]*.

Advise female patients of reproductive potential to use a highly effective non-hormonal method of contraception since TAFINLAR can render hormonal contraceptives ineffective, during treatment and for at least 2 weeks after treatment with TAFINLAR or for 4 months after treatment with TAFINLAR in combination with trametinib. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking TAFINLAR *[see Drug Interactions (7.2), Use in Specific Populations (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)]*
- Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Melanoma *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Venous Thromboembolism *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Cardiomyopathy *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Ocular Toxicities *[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)]*
- Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency *[see Warnings and Precautions (5.10)]*

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 to 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 TAFINLAR as a single agent and in combination with trametinib.

BRAF V600E Unresectable or Metastatic Melanoma:

The safety of TAFINLAR as a single agent was evaluated in 586 patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma, previously treated or untreated, who received TAFINLAR 150 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity, including 181 patients treated for at least 6 months and 86 additional patients treated for more than 12 months. TAFINLAR was studied in open-label, single-arm trials and in an open-label, randomized, active-controlled trial. The median daily dose of TAFINLAR was 300 mg (range: 118 to 300 mg).

Table 3 and Table 4 present adverse drug reactions and laboratory abnormalities identified from analyses of Trial 1 *[see Clinical Studies (14.1)]*. Trial 1, a multicenter, international, open-label, randomized (3:1), controlled trial allocated 250 patients with unresectable or metastatic BRAF V600E mutation-positive melanoma to receive TAFINLAR 150 mg orally twice daily (n = 187) or dacarbazine 1,000 mg/m^2 intravenously every 3 weeks (n = 63). The trial excluded patients with abnormal left ventricular ejection fraction or cardiac valve morphology (≥Grade 2), corrected QT interval ≥480 milliseconds on electrocardiogram, or a known history of glucose-6-

phosphate dehydrogenase deficiency. The median duration on treatment was 4.9 months for patients treated with TAFINLAR and 2.8 months for dacarbazine-treated patients. The population exposed to TAFINLAR was 60% male, 99% white, and had a median age of 53 years.

The most commonly occurring adverse reactions (≥20%) in patients treated with TAFINLAR were, in order of decreasing frequency: hyperkeratosis, headache, pyrexia, arthralgia, papilloma, alopecia, and palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES).

The incidence of adverse events resulting in permanent discontinuation of study medication in Trial 1 was 3% for patients treated with TAFINLAR and 3% for patients treated with dacarbazine. The most frequent (≥2%) adverse reactions leading to dose reduction of TAFINLAR were pyrexia (9%), PPES (3%), chills (3%), fatigue (2%), and headache (2%).

Table 3. Selected Common Adverse Reactions Occurring in ≥10% (All Grades) or ≥2% (Grades 3 or 4) of Patients Treated With TAFINLAR[a]

Primary System Organ Class Preferred Term	TAFINLAR N = 187		Dacarbazine N = 59	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4[b] (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Hyperkeratosis	37	1	0	0
Alopecia	22	NA[f]	2	NA[f]
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	20	2	2	0
Rash	17	0	0	0
Nervous system disorders				
Headache	32	0	8	0
General disorders and administration site conditions				
Pyrexia	28	3	10	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Arthralgia	27	1	2	0
Back pain	12	3	7	0
Myalgia	11	0	0	0
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps)				
Papilloma[c]	27	0	2	0
cuSCC[d, e]	7	4	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough	12	0	5	0
Gastrointestinal disorders				
Constipation	11	2	14	0
Infections and infestations				
Nasopharyngitis	10	0	3	0

[a] Adverse drug reactions, reported using MedDRA and graded using CTCAE version 4.0 for assessment of toxicity.

[b] Grade 4 adverse reactions limited to hyperkeratosis (n = 1) and constipation (n = 1).

[c] Includes skin papilloma and papilloma.

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

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

[f] NA = not applicable.

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

	TAFINLAR N = 187		DTIC N = 59	
Test	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
Hyperglycemia	50	6	43	0
Hypophosphatemia	37	6[a]	14	2
Increased alkaline phosphatase	19	0	14	2
Hyponatremia	8	2	3	0

[a] Grade 4 laboratory abnormality limited to hypophosphatemia (n = 1).

Other clinically important adverse reactions observed in <10% of patients (N = 586) treated with TAFINLAR were:

Gastrointestinal Disorders: Pancreatitis.

Immune System Disorders: Hypersensitivity manifesting as bullous rash.

Renal and Urinary Disorders: Interstitial nephritis.

BRAF V600E or V600K Unresectable or Metastatic Melanoma:

The safety of TAFINLAR in combination with trametinib was evaluated in Trial 2 and other trials consisting of a total of 202 patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma who received TAFINLAR 150 mg orally twice daily in combination with trametinib 2 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Among these 202 patients, 66 (33%) were exposed to TAFINLAR and 68 (34%) were exposed to trametinib for greater than 6 to 12 months while 40 (20%) were exposed to TAFINLAR and 36 (18%) were exposed to trametinib for greater than one year. The median age was 54 years, 57% were male, and >99% were white.

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 TAFINLAR 150 mg twice daily in combination with trametinib 2 mg orally once daily (n = 55), TAFINLAR 150 mg orally twice daily in combination with trametinib 1 mg once daily (n = 54), and TAFINLAR as a single agent 150 mg orally twice daily (n = 53) *[see Clinical Studies (14.2)]*. 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 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 TAFINLAR and trametinib (2-mg orally once-daily treatment group) when used in combination, 10.6 months for both TAFINLAR and trametinib (1-mg orally once-daily treatment group) when used in combination, and 6.1 months for TAFINLAR as a single agent.

In Trial 2, 13% of patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib 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 TAFINLAR in combination with trametinib. 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 TAFINLAR and trametinib when used in combination.

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

	TAFINLAR plus Trametinib 2 mg N = 55		TAFINLAR plus Trametinib 1 mg N = 54		TAFINLAR 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

Adverse Reactions	TAFINLAR plus Trametinib 2 mg N = 55		TAFINLAR plus Trametinib 1 mg N = 54		TAFINLAR 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 TAFINLAR in combination with trametinib were:

Eye Disorders: Vision blurred, transient blindness.

Gastrointestinal Disorders: Stomatitis, pancreatitis.

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.

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

	TAFINLAR plus Trametinib 2 mg N = 55		**TAFINLAR plus Trametinib 1 mg N = 54**		**TAFINLAR N = 53**	
Tests	**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 patients receiving TAFINLAR as a single agent.

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 TAFINLAR in combination with trametinib and in 2% (1/53) of patients treated with TAFINLAR as a single agent. The QTcF was increased more than 60 msec from baseline in 13% (7/55) of patients treated with TAFINLAR in combination with trametinib and 2% (1/53) of patients treated with TAFINLAR as a single agent.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on Dabrafenib

Dabrafenib is primarily metabolized by CYP2C8 and CYP3A4. Strong inhibitors of CYP3A4 or CYP2C8 may increase concentrations of dabrafenib and strong inducers of CYP3A4 or CYP2C8 may decrease concentrations of dabrafenib *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Substitution of strong inhibitors or strong inducers of CYP3A4 or CYP2C8 is recommended during treatment with TAFINLAR. If concomitant use of strong inhibitors (e.g., ketoconazole, nefazodone, clarithromycin, gemfibrozil) or strong inducers (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's wort) of CYP3A4 or CYP2C8 is unavoidable, monitor patients closely for adverse reactions when taking strong inhibitors or loss of efficacy when taking strong inducers.

7.2 Effects of Dabrafenib on Other Drugs

Dabrafenib induces CYP3A4 and CYP2C9. Dabrafenib decreased the systemic exposures of midazolam (a CYP3A4 substrate), S-warfarin (a CYP2C9 substrate), and R-warfarin (a CYP3A4/CYP1A2 substrate) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor international normalized ratio (INR) levels more frequently in patients receiving warfarin during initiation or discontinuation of dabrafenib. Coadministration of TAFINLAR with other substrates of these enzymes, including dexamethasone or hormonal contraceptives, can result in decreased concentrations and loss of efficacy *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.6)]*. Substitute for these medications or monitor patients for loss of efficacy if use of these medications is unavoidable.

7.3 Trametinib

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D.

Risk Summary: Based on its mechanism of action, TAFINLAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Dabrafenib was teratogenic and embryotoxic in rats at doses

three times greater than the human exposure at the recommended clinical dose of 150 mg twice daily based on AUC. 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 Warnings and Precautions (5.11)]*.

Animal Data: In a combined female fertility and embryofetal development study in rats, developmental toxicity consisted of embryo-lethality, ventricular septal defects, and variation in thymic shape at a dabrafenib dose of 300 mg/kg/day (approximately three times the human exposure at the recommended dose based on AUC). At doses of 20 mg/kg/day or greater (equivalent to the human exposure at the recommended dose based on AUC), rats demonstrated delays in skeletal development and reduced fetal body weight.

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 from TAFINLAR in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TAFINLAR have not been established in pediatric patients. 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 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

One hundred and twenty-six (22%) of 586 patients in clinical trials of TAFINLAR administered as a single agent and 40 (21%) of the 187 patients receiving TAFINLAR in Trial 1 were ≥65 years of age. No overall differences in the effectiveness or safety of TAFINLAR were observed in the elderly in Trial 1.

Across all clinical trials of TAFINLAR administered in combination with trametinib, 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:* Advise female patients of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment and for at least 2 weeks after the last dose of TAFINLAR or at least 4 months after the last dose of TAFINLAR taken in combination with trametinib. Counsel patients to use a non-hormonal method of contraception since TAFINLAR

can render hormonal contraceptives ineffective. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking TAFINLAR *[see Warnings and Precautions (5.11), Drug Interactions (7.1), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Infertility:

Females: Increased follicular cysts and decreased corpora lutea were observed in female rats treated with trametinib. Advise female patients of reproductive potential that TAFINLAR taken in combination with trametinib may impair fertility in female patients.

Males: Effects on spermatogenesis have been observed in animals. 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 TAFINLAR *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.7 Hepatic Impairment

No formal pharmacokinetic trial in patients with hepatic impairment has been conducted. Dose adjustment is not recommended for patients with mild hepatic impairment based on the results of the population pharmacokinetic analysis. As hepatic metabolism and biliary secretion are the primary routes of elimination of dabrafenib and its metabolites, patients with moderate to severe hepatic impairment may have increased exposure. An appropriate dose has not been established for patients with moderate to severe hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.8 Renal Impairment

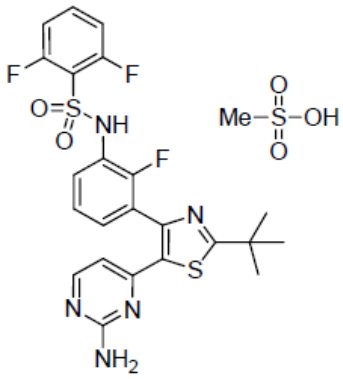
No formal pharmacokinetic trial in patients with renal impairment has been conducted. Dose adjustment is not recommended for patients with mild or moderate renal impairment based on the results of the population pharmacokinetic analysis. An appropriate dose has not been established for patients with severe renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

There is no information on overdosage of TAFINLAR. Since dabrafenib is highly bound to plasma proteins, hemodialysis is likely to be ineffective in the treatment of overdose with TAFINLAR.

11 DESCRIPTION

Dabrafenib mesylate is a kinase inhibitor. The chemical name for dabrafenib mesylate is N-{3-[5-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzene sulfonamide, methanesulfonate salt. It has the molecular formula $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \bullet CH_4O_3S$ and a molecular weight of 615.68. Dabrafenib mesylate has the following chemical structure:



Dabrafenib mesylate is a white to slightly colored solid with three pK_as: 6.6, 2.2, and -1.5. It is very slightly soluble at pH 1 and practically insoluble above pH 4 in aqueous media.

TAFINLAR (dabrafenib) capsules are supplied as 50-mg and 75-mg capsules for oral administration. Each 50-mg capsule contains 59.25 mg dabrafenib mesylate equivalent to 50 mg of dabrafenib free base. Each 75-mg capsule contains 88.88 mg dabrafenib mesylate equivalent to 75 mg of dabrafenib free base.

The inactive ingredients of TAFINLAR are colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. Capsule shells contain hypromellose, red iron oxide (E172), and titanium dioxide (E171).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dabrafenib is an inhibitor of some mutated forms of BRAF kinases with in vitro IC_{50} values of 0.65, 0.5, and 1.84 nM for BRAF V600E, BRAF V600K, and BRAF V600D enzymes, respectively. Dabrafenib also inhibits wild-type BRAF and CRAF kinases with IC_{50} values of 3.2 and 5.0 nM, respectively, and other kinases such as SIK1, NEK11, and LIMK1 at higher concentrations. Some mutations in the BRAF gene, including those that result in BRAF V600E, can result in constitutively activated BRAF kinases that may stimulate tumor cell growth *[see Indications and Usage (1)]*. Dabrafenib inhibits BRAF V600 mutation-positive melanoma cell growth in vitro and in vivo.

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

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.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption: After oral administration, median time to achieve peak plasma concentration (T_{max}) is 2 hours. Mean absolute bioavailability of oral dabrafenib is 95%. Following a single dose, dabrafenib exposure (C_{max} and AUC) increased in a dose-proportional manner across the dose range of 12 to 300 mg, but the increase was less than dose-proportional after repeat twice-daily dosing. After repeat twice-daily dosing of 150 mg, the mean accumulation ratio was 0.73 and the inter-subject variability (CV%) of AUC at steady-state was 38%.

Administration of dabrafenib with a high-fat meal decreased C_{max} by 51%, decreased AUC by 31%, and delayed median T_{max} by 3.6 hours as compared with the fasted state *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Distribution: Dabrafenib is 99.7% bound to human plasma proteins. The apparent volume of distribution (V_c/F) is 70.3 L.

Metabolism: The metabolism of dabrafenib is primarily mediated by CYP2C8 and CYP3A4 to form hydroxy-dabrafenib. Hydroxy-dabrafenib is further oxidized via CYP3A4 to form carboxy-dabrafenib and subsequently excreted in bile and urine. Carboxy-dabrafenib is decarboxylated to form desmethyl-dabrafenib; desmethyl-dabrafenib may be reabsorbed from the gut. Desmethyl-dabrafenib is further metabolized by CYP3A4 to oxidative metabolites. Hydroxy-dabrafenib terminal half-life (10 hours) parallels that of dabrafenib while the carboxy- and desmethyl-dabrafenib metabolites exhibited longer half-lives (21 to 22 hours). Mean metabolite-to-parent AUC ratios following repeat-dose administration are 0.9, 11, and 0.7 for hydroxy-, carboxy-, and desmethyl-dabrafenib, respectively. Based on systemic exposure, relative potency, and pharmacokinetic properties, both hydroxy- and desmethyl-dabrafenib are likely to contribute to the clinical activity of dabrafenib.

Elimination: The mean terminal half-life of dabrafenib is 8 hours after oral administration. The apparent clearance of dabrafenib is 17.0 L/h after single dosing and 34.4 L/h after 2 weeks of twice-daily dosing.

Fecal excretion is the major route of elimination accounting for 71% of radioactive dose while urinary excretion accounted for 23% of total radioactivity as metabolites only.

Specific Populations:

Age, Body Weight, and Gender: Based on the population pharmacokinetics analysis, age has no effect on dabrafenib pharmacokinetics. Pharmacokinetic differences based on gender and on weight are not clinically relevant.

Pediatric: Pharmacokinetics of dabrafenib has not been studied in pediatric patients.

Renal: No formal pharmacokinetic trial in patients with renal impairment has been conducted. The pharmacokinetics of dabrafenib were evaluated using a population analysis in 233 patients with mild renal impairment (GFR 60 to 89 mL/min/1.73 m^2) and 30 patients with moderate renal impairment (GFR 30 to 59 mL/min/1.73 m^2) enrolled in clinical trials. Mild or moderate renal impairment has no effect on systemic exposure to dabrafenib and its metabolites. No data are available in patients with severe renal impairment.

Hepatic: No formal pharmacokinetic trial in patients with hepatic impairment has been conducted. The pharmacokinetics of dabrafenib was evaluated using a population analysis in 65 patients with mild hepatic impairment enrolled in clinical trials. Mild hepatic impairment has no effect on systemic exposure to dabrafenib and its metabolites. No data are available in patients with moderate to severe hepatic impairment.

Drug Interactions:

In vitro studies show that dabrafenib is a substrate of CYP3A4 and CYP2C8 while hydroxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib are CYP3A4 substrates. Coadministration of dabrafenib 75 mg twice daily and ketoconazole 400 mg once daily (a strong CYP3A4 inhibitor) for 4 days increased dabrafenib AUC by 71%, hydroxy-dabrafenib AUC by 82%, and desmethyl-dabrafenib AUC by 68%. Coadministration of dabrafenib 75 mg twice daily and gemfibrozil 600 mg twice daily (a strong CYP2C8 inhibitor) for 4 days increased dabrafenib AUC by 47%, with no change in the AUC of dabrafenib metabolites. Dabrafenib is a substrate of human P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) in vitro.

In vitro data demonstrate that dabrafenib is an inducer of CYP3A4 and CYP2B6 via activation of the pregnane X receptor (PXR) and constitutive androstane receptor (CAR) nuclear receptors. Dabrafenib may also induce CYP2C enzymes via the same mechanism. Coadministration of dabrafenib 150 mg twice daily for 15 days and a single dose of midazolam 3 mg (a CYP3A4 substrate) decreased midazolam AUC by 74%. Coadministration of dabrafenib 150 mg twice daily for 15 days and a single dose of warfarin 15 mg decreased the AUC of S-warfarin (a CYP2C9 substrate) by 37% and the AUC of R-warfarin (a CYP3A4/CYP1A2 substrate) by 33% *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Dabrafenib and its metabolites, hydroxy-dabrafenib, carboxy-dabrafenib, and desmethyl-dabrafenib, are inhibitors of human organic anion transporting polypeptide OATP1B1, OATP1B3 and organic anion transporter OAT1 and OAT3 in vitro. Dabrafenib and desmethyl-dabrafenib are inhibitors of BCRP in vitro.

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.

Drugs that alter the pH of the upper GI tract (e.g., proton pump inhibitors, H_2-receptor antagonists, antacids) may alter the solubility of dabrafenib and reduce its bioavailability. However, no formal clinical trial has been conducted to evaluate the effect of gastric pH-altering agents on the systemic exposure of dabrafenib. When TAFINLAR is coadministered with a proton pump inhibitor, H_2-receptor antagonist, or antacid, systemic exposure of dabrafenib may be decreased and the effect on efficacy of TAFINLAR is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with dabrafenib have not been conducted. TAFINLAR increased the risk of cutaneous squamous cell carcinomas in patients in clinical trials.

Dabrafenib was not mutagenic in vitro in the bacterial reverse mutation assay (Ames test) or the mouse lymphoma assay, and was not clastogenic in an in vivo rat bone marrow micronucleus test.

In a combined female fertility and embryofetal development study in rats, a reduction in fertility was noted at doses greater than or equal to 20 mg/kg/day (equivalent to the human exposure at the recommended dose based on AUC). A reduction in the number of ovarian corpora lutea was noted in pregnant females at 300 mg/kg/day (which is approximately three times the human exposure at the recommended dose based on AUC).

Male fertility studies with dabrafenib have not been conducted; however, in repeat-dose studies, testicular degeneration/depletion was seen in rats and dogs at doses equivalent to and three times the human exposure at the recommended dose based on AUC, respectively.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Adverse cardiovascular effects were noted in dogs at dabrafenib doses of 50 mg/kg/day (approximately five times the human exposure at the recommended dose based on AUC) or greater, when administered for up to 4 weeks. Adverse effects consisted of coronary arterial degeneration/necrosis and hemorrhage, as well as cardiac atrioventricular valve hypertrophy/hemorrhage.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 BRAF V600E Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma

In Trial 1, the safety and efficacy of TAFINLAR as a single agent were demonstrated in an international, multicenter, randomized (3:1), open-label, active-controlled trial conducted in 250 patients with previously untreated BRAF V600E mutation-positive, unresectable or metastatic melanoma. Patients with any prior use of BRAF inhibitors or MEK inhibitors were excluded. Patients were randomized to receive TAFINLAR 150 mg orally twice daily (n = 187) or dacarbazine 1,000 mg/m^2 intravenously every 3 weeks (n = 63). Randomization was stratified by disease stage at baseline [unresectable stage III (regional nodal or in-transit metastases), M1a

(distant skin, subcutaneous, or nodal metastases), or M1b (lung metastases) versus M1c melanoma (all other visceral metastases or elevated serum LDH)]. The main efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as assessed by the investigator. In addition, an independent radiology review committee (IRRC) assessed the following efficacy outcome measures in pre-specified supportive analyses: PFS, confirmed objective response rate (ORR), and duration of response.

The median age of patients in Trial 1 was 52 years. The majority of the trial population was male (60%), white (99%), had an ECOG performance status of 0 (67%), M1c disease (66%), and normal LDH (62%). All patients had tumor tissue with mutations in BRAF V600E as determined by a clinical trial assay at a centralized testing site. Tumor samples from 243 patients (97%) were tested retrospectively, using an FDA-approved companion diagnostic test, THxID™-BRAF assay.

The median durations of follow-up prior to initiation of alternative treatment in patients randomized to receive TAFINLAR was 5.1 months and in the dacarbazine arm was 3.5 months. Twenty-eight (44%) patients crossed over from the dacarbazine arm at the time of disease progression to receive TAFINLAR.

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

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

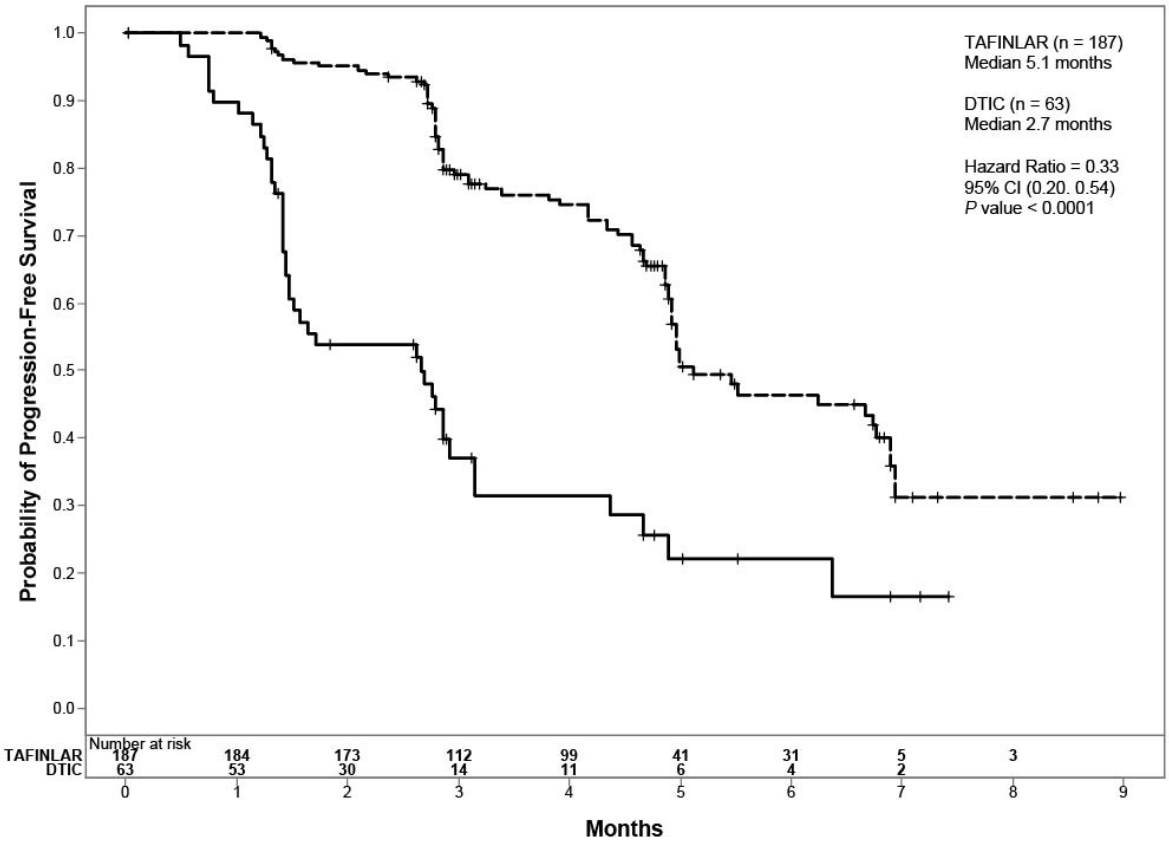
	TAFINLAR N = 187	Dacarbazine N = 63
Progression-free Survival		
Number of Events (%)	78 (42%)	41 (65%)
Progressive Disease	76	41
Death	2	0
Median, months (95% CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)
HR[a] (95% CI)	0.33 (0.20, 0.54)	
P-value[b]	*P* <0.0001	
Confirmed Tumor Responses		
Objective Response Rate	52%	17%
(95% CI)	(44, 59)	(9, 29)
CR, n (%)	6 (3%)	0
PR, n (%)	91 (48%)	11 (17%)
Duration of Response		
Median, months (95% CI)	5.6 (5.4, NR)	NR (5.0, NR)

[a] Pike estimator, stratified by disease state.

[b] Stratified log-rank test.

CI = Confidence interval; CR = Complete response; HR = Hazard ratio; NR = Not reached; PR = Partial response.

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of Investigator-Assessed Progression-Free Survival



In supportive analyses based on IRRC assessment and in an exploratory subgroup analysis of patients with retrospectively confirmed V600E mutation-positive melanoma with the THxID™-BRAF assay, the PFS results were consistent with those of the primary efficacy analysis.

The activity of TAFINLAR for the treatment of BRAF V600E mutation-positive melanoma, metastatic to the brain was evaluated in a single-arm, open-label, two-cohort multi-center trial (Trial 3). All patients received TAFINLAR 150 mg twice daily. Patients in Cohort A (n = 74) had received no prior local therapy for brain metastases, while patients in Cohort B (n = 65) had received at least one local therapy for brain metastases, including, but not limited to, surgical resection, whole brain radiotherapy, or stereotactic radiosurgery such as gamma knife, linear-accelerated-based radiosurgery, charged particles, or CyberKnife. In addition, patients in Cohort B were required to have evidence of disease progression in a previously treated lesion or an untreated lesion. Additional eligibility criteria were at least one measurable lesion of 0.5 cm or greater in largest diameter on contrast-enhanced MRI, stable or decreasing corticosteroid dose,

and no more than two prior systemic regimens for treatment of metastatic disease. The primary outcome measure was estimation of the overall intracranial response rate (OIRR) in each cohort.

The median age of patients in Cohort A was 50 years, 72% were male, 100% were white, 59% had a pre-treatment ECOG performance status of 0, and 57% had an elevated LDH value at baseline. The median age of patients in Cohort B was 51 years, 63% were male, 98% were white, 66% had a pre-treatment ECOG performance status of 0, and 54% had an elevated LDH value at baseline. Efficacy results as determined by an independent radiology review committee, masked to investigator response assessments, are provided in Table 8.

Table 8. **Efficacy Results in Patients With BRAF V600E Melanoma Brain Metastases (Trial 3)**

	IRRC Assessed Response	
Endpoint	**Cohort A N = 74**	**Cohort B N = 65**
Overall Intracranial Response Rate (OIRR) % (95% CI)	18 (9.7, 28.2)	18 (9.9, 30.0)
Duration of OIRR Median, months (95% CI)	(N = 13) 4.6 (2.8, NR)	(N = 12) 4.6 (1.9, 4.6)

IRRC = Independent radiology review committee; CI = Confidence interval; NR = Not reached.

14.2 BRAF V600E or V600K Unresectable or Metastatic Melanoma

Trial 2 was a multicenter, open-label, randomized (1:1:1) dose-ranging trial designed to evaluate the clinical activity and safety of TAFINLAR in combination with trametinib (at two different doses) and to compare the safety with TAFINLAR 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 TAFINLAR 150 mg orally twice daily with trametinib 2 mg orally once daily (n = 54), TAFINLAR 150 mg orally twice daily with trametinib 1 mg orally once daily (n = 54), or TAFINLAR 150 mg orally twice daily (n = 54). Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Patients randomized to TAFINLAR as a single agent were offered TAFINLAR 150 mg orally twice daily with trametinib 2 mg orally once 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 was 53 years, 57% were male, >99% were white, 66% of patients had a pre-treatment ECOG performance status of 0, 67% had M1c disease, 54% had a normal LDH at baseline, and 8% had history of brain metastases. Most patients (81%) had not received prior anti-cancer therapy for unresectable or metastatic disease. Based on local laboratory or centralized testing, 85% of patients' tumors had BRAF V600E mutations and 15% had BRAF V600K mutations.

The median duration of follow-up was 14 months. Efficacy outcomes for the trial arms receiving TAFINLAR in combination with trametinib 2 mg orally once daily and TAFINLAR as a single agent, are summarized in Table 9.

Table 9. Investigator-Assessed and Independent Review Committee-Assessed Response Rates and Response Duration in Trial 2

Endpoints	**TAFINLAR plus Trametinib N = 54**	**TAFINLAR 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

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.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

50 mg Capsules: Dark red capsule imprinted with 'GS TEW' and '50 mg' available in bottles of 120 (NDC 0173-0846-08). Each bottle contains a silica gel desiccant.

75 mg Capsules: Dark pink capsule imprinted with 'GS LHF' and '75 mg' available in bottles of 120 (NDC 0173-0847-08). Each bottle contains a silica gel desiccant.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Inform patients of the following:

- Evidence of BRAF V600E mutation in the tumor specimen is necessary to identify patients for whom treatment with TAFINLAR as a single agent is indicated and evidence of BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens is necessary to identify patients for whom treatment with TAFINLAR in combination with trametinib is indicated *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- TAFINLAR increases the risk of developing 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 signs and symptoms of other malignancies *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- TAFINLAR administered in combination with trametinib 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 (5.3)]*.
- TAFINLAR administered in combination with trametinib 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 (5.4)]*.
- TAFINLAR administered in combination with trametinib can cause cardiomyopathy. Advise patients to immediately report any signs or symptoms of heart failure to their healthcare provider *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

- TAFINLAR can cause visual disturbances; TAFINLAR administered in combination with trametinib can lead to blindness. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any changes in their vision *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- TAFINLAR administered as a single agent and in combination with trametinib can cause pyrexia including serious febrile reactions. Inform patients that the incidence and severity of pyrexia are increased when TAFINLAR is given in combination with trametinib. Instruct patients to contact their doctor if they develop fever while taking TAFINLAR *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- TAFINLAR in combination with trametinib can cause serious skin toxicities which may require hospitalization. Advise patients to contact their healthcare provider for progressive or intolerable rash *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.
- TAFINLAR can impair glucose control in diabetic patients resulting in the need for more intensive hypoglycemic treatment. Advise patients to contact their doctor to report symptoms of severe hyperglycemia *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.
- TAFINLAR may cause hemolytic anemia in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. Advise patients with known G6PD deficiency to contact their doctor to report signs or symptoms of anemia or hemolysis *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.
- TAFINLAR can cause fetal harm if taken during pregnancy. Instruct female patients to use non-hormonal, highly effective contraception during treatment and for 2 weeks after discontinuation of treatment with TAFINLAR as a single agent, or for 4 months after discontinuation of treatment with TAFINLAR in combination with trametinib. Advise patients to contact their doctor if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking TAFINLAR *[see Warnings and Precautions (5.11), Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Nursing infants may experience serious adverse reactions if the mother is taking TAFINLAR during breastfeeding. Advise breastfeeding mothers to discontinue nursing while taking TAFINLAR *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Male patients are at an increased risk for impaired spermatogenesis *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.
- TAFINLAR should be taken either at least 1 hour before or at least 2 hours after a meal *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

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

THxID™ is a trademark of bioMérieux.



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

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

TFR:4PI

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、TAFINLAR 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。TAFINLAR の添付文書（全文）を参照すること。

TAFINLAR（**dabrafenib**）経口カプセル
米国での初回承認日：2013 年

----------最近の主な変更点----------

効能・効果 (1.2)	2014 年 1 月
用法・用量 (2.1-2.3)	2014 年 1 月
警告及び使用上の注意 (5-5.9, 5.11)	2014 年 1 月

---------- 効能・効果 ----------

- TAFINLAR は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 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キナーゼ阻害薬である。（1.1、2.1）
- TAFINLAR 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 trametinib との併用療法として用いる。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。TAFINLAR と trametinib 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。（1.2、2.1、14.2）

使用上の制限事項：TAFINLAR は、BRAF 野生型黒色腫患者の治療には用いない。（1.3、5.2）

---------- 用法・用量----------

- TAFINLAR の単剤療法を開始する前には、腫瘍検体における BRAF V600E 変異の有無を確認すること。また、TAFINLAR と trametinib の併用療法を開始する前には、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）
- TAFINLAR の推奨用量は、単剤療法又は trametinib 2 mg 1 日 1 回経口投与との併用療法の場合は、150 mg を 1 日 2 回経口投与する。TAFINLAR 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----------

カプセル剤：50 mg、75 mg。（3）

----------禁忌----------

なし。（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- TAFINLAR の単剤投与又は trametinib 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。治療開始前、治療中及び TAFINLAR 又は併用療法の中止後は、新規の悪性腫瘍がないか患者を観察すること。（5.1、2.3）
- BRAF 野生型黒色腫における腫瘍促進：BRAF 阻害薬の投与により、腫瘍増殖が促進される可能性がある。（5.2）
- 出血：TAFINLAR と trametinib 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。（5.3）
- 静脈血栓塞栓症：TAFINLAR と trametinib 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。（5.4、2.3）
- 心筋症：TAFINLAR と trametinib の併用療法の開始前、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。（5.5、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。（5.6、2.3）
- 重篤な発熱反応：TAFINLAR と trametinib の併用投与により、発熱の発現率及び重症度が上昇する。（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 TAFINLAR 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）
- グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症：溶血性貧血がないか綿密に観察すること。（5.10）
- 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。TAFINLAR によりホルモン避妊薬が効果不十分となる可能性があるため、別の避妊法を用いること。（5.11、8.1）

---------- 副作用 ----------

- TAFINLAR 単剤療法の主な副作用（発現率 20%以上）は、過角化、頭痛、発熱、関節痛、乳頭腫、脱毛症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群である。（6.1）
- TAFINLAR と trametinib 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、便秘及び筋肉痛である。（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----------

- CYP3A4 又は CYP2C8 の強力な阻害薬の併用投与は避けること。（7.1）
- CYP3A4 又は CYP2C8 の強力な誘導薬の併用投与は避けること。（7.1）
- 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。（7.2）

---------- 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：女性患者に対しては、治療中及び治療中止後 2 週間は効果の高い避妊法を使用するよう指導すること。男性患者には精子形成障害が生じるリスクについて指導すること。（8.6）

患者への情報提供及び服薬ガイドについては、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
1.1 BRAF V600E変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫
1.2 BRAF V600E又はV600K変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫
1.3 使用上の制限事項
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 BRAF野生型黒色腫における腫瘍促進
5.3 出血
5.4 静脈血栓塞栓症
5.5 心筋症
5.6 眼毒性
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 グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症
5.11 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に対する併用薬の影響
7.2 併用薬に対するdabrafenibの影響
7.3 Trametinib

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
12.3 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
13.2 動物における毒性及び／又は薬理
14 臨床試験
14.1 BRAF V600E変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫
14.2 BRAF V600E又はV600K陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫
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

1.1　BRAF V600E 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫

TAFINLAR®は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 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。

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

TAFINLAR 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 trametinib 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（14.2）参照］*。TAFINLAR と trametinib 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。

1.3　使用上の制限事項

TAFINLAR は、BRAF 野生型黒色腫患者の治療には用いない*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

2　用法・用量

2.1　患者選択

TAFINLARの単剤療法を開始する前には、腫瘍検体におけるBRAF V600E変異の有無を確認すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。また、TAFINLARとtrametinibの併用療法を開始する前には、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。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

TAFINLAR の推奨用法・用量は下記のとおりである。

- 単剤療法の場合、150 mg を約 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与する。
- Trametinib 2 mg 1 日 1 回経口投与との併用療法の場合、150 mg を約 12 時間間隔で 1 日 2 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 trametinib との併用療法として、TAFINLAR 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］*。TAFINLAR を服用し忘れた場合は、TAFINLAR の次の服用時刻まで 6 時間以内であれば服用しないこと。TAFINLAR カプセル剤を開けたり、砕いたり、割ったりしないこと。

Trametinib と併用投与する場合では、1 日 1 回の trametinib は毎日同じ時刻に TAFINLAR 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：皮膚以外のRAS変異陽性悪性腫瘍を発現した患者では、TAFINLARの投与を中止すること。Trametinib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trametinibの用量変更は必要ない。

表 1. 推奨される用量減量方法

単剤療法又は trametinib との併用療法における TAFINLAR 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 TAFINLAR の投与を中止すること。
TAFINLAR との併用療法における trametinib 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	Trametinib 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。

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

副作用の重症度 [a]	TAFINLAR[b]	Trametinib（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	発熱が回復するまで TAFINLAR 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。	Trametinib の用量は変更しない。
• 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 TAFINLAR 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 • TAFINLAR の投与を中止する。	発熱が回復するまで trametinib 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 trametinib の投与を再開する。
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 TAFINLAR 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 trametinib 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	TAFINLAR の用量は変更しない。	最長 4 週間 trametinib 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。
• 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	TAFINLAR 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。	Trametinib の投与を中止する。
静脈血栓塞栓症		

副作用の重症度[a]	TAFINLAR[b]	Trametinib（併用療法時）[b, c]
• 合併症を伴わないDVT又はPE	TAFINLAR の用量は変更しない。	最長 3 週間 trametinib 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。
• 生命を脅かすPE	TAFINLAR の投与を中止する。	Trametinib 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）	TAFINLAR の用量は変更しない。	最長 3 週間 trametinib 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。
• 網膜静脈閉塞	TAFINLAR の用量は変更しない。	Trametinib の投与を中止する。
• ぶどう膜炎及び虹彩炎	最長 6 週間 TAFINLAR 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。	Trametinib の用量は変更しない。

副作用の重症度[a]	TAFINLAR[b]	Trametinib（併用療法時）[b, c]
肺		
• 間質性肺疾患／肺臓炎	TAFINLAR の用量は変更しない。	Trametinib の投与を中止する。
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	TAFINLAR 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。	最長 3 週間 trametinib 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TAFINLAR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 • TAFINLARの投与を中止する。	• 副作用がグレード 0～1 に軽快するまで trametinib 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 • Trametinib の投与を中止する。
• グレード 4 の副作用の再発	TAFINLAR の投与を中止する。	Trametinib 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] TAFINLAR 及び trametinib 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] Trametinib の添付文書（全文）を参照のこと。

3 剤形及び含量

50 mg カプセル剤：「GS TEW」及び「50 mg」と印字された暗赤色のカプセル剤。

75 mg カプセル剤：「GS LHF」及び「75 mg」と印字された暗桃色のカプセル剤。

4 禁忌

なし。

5　警告及び使用上の注意

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

- 網膜静脈閉塞
- 間質性肺疾患

5.1　新規の原発性悪性腫瘍

TAFINLAR の単剤投与又は trametinib 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。

皮膚悪性腫瘍：

TAFINLAR の投与により、皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ及び黒色腫の発現率が上昇する。TAFINLAR と trametinib の併用投与により、基底細胞癌の発現率が上昇する。

試験 1 において、TAFINLAR 群の患者の 7%（14/187 例）が皮膚有棘細胞癌及びケラトアカントーマ（cuSCC）を発現したが、ダカルバジン群で発現した患者は認められなかった。

TAFINLAR の臨床試験全体（N = 586）で cuSCC の発現率は 11%であった。cuSCC が最初に発現するまでの期間の中央値は 9 週間（範囲：1～53 週間）であった。新規の cuSCC が発現した患者のうち、約 33%が TAFINLAR の投与継続により cuSCC を 1 回以上発現した。最初に発現した cuSCC の診断から 2 回目に発現した cuSCC の診断までの期間の中央値は 6 週間であった。

試験 1 において、新規の原発性悪性黒色腫の発現率は TAFINLAR 群が 2%（3/187 例）であったが、ダカルバジン群で新規の原発性悪性黒色腫と診断された患者は認められなかった。

試験 2 において、基底細胞癌の発現率は、TAFINLAR と trametinib の併用療法群が 9%（5/55 例）、TAFINLAR 単剤療法群が 2%（1/53 例）であり、TAFINLAR と trametinib 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、TAFINLAR と trametinib の併用療法群が 28～249 日、TAFINLAR 単剤療法群が 197 日であった。

ケラトアカントーマを含む cuSCC の発現率は、TAFINLAR と trametinib の併用療法群が 7%、TAFINLAR 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、TAFINLAR 単剤療法群が 9～197 日であった。

新規の原発性黒色腫が TAFINLAR 単剤療法群の 2%（1/53 例）で発現したが、TAFINLAR と trametinib 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。

TAFINLAR の単剤療法又は trametinib との併用療法を開始する前、治療中（2 ヵ月ごと）、TAFINLAR 投与中止後 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、TAFINLAR 又は trametinib の用量変更は必要ない。

皮膚以外の悪性腫瘍：

作用機序に基づくと、TAFINLAR 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*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。TAFINLAR と

trametinib 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。皮膚以外の RAS 変異陽性悪性腫瘍が認められた場合は、TAFINLAR の投与を中止すること。Trametinib 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 trametinib の用量変更は必要ない。

5.2 BRAF 野生型黒色腫における腫瘍促進

In vitro実験により、BRAF野生型細胞がBRAF阻害薬に曝露すると、MAPキナーゼシグナル伝達の逆説的活性化が起こり、細胞増殖が促進されることが確認されている。TAFINLARの単剤療法又は併用療法を開始する前には、BRAF V600E又はV600K変異の有無を確認すること*［効能・効果（1）、用法・用量（2.1）参照］*。

5.3 出血

TAFINLARとtrametinib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）が発現する可能性がある。

試験2において、TAFINLARとtrametinib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、TAFINLARとtrametinibの併用療法群が16%（9/55例）、TAFINLAR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TAFINLARとtrametinibの併用療法群の5%（3/55例）で発現したが、TAFINLAR単剤療法群の53例で発現した患者は認められなかった。TAFINLARとtrametinibの併用療法群の4%（2/55例）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、TAFINLAR及びtrametinibの投与を中止すること。グレード3の出血事象が発現した場合はTAFINLAR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。グレード3の出血事象が発現した場合はtrametinib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。

5.4 静脈血栓塞栓症

TAFINLARとtrametinib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、TAFINLARとtrametinib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TAFINLARとtrametinibの併用療法群が7%（4/55例）であったが、TAFINLAR単剤療法群の53例で発現した患者は認められなかった。TAFINLARとtrametinibの併用療法群の2%（1/55例）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TAFINLAR及びtrametinib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、trametinibを休薬して、TAFINLARの投与はそのままの用量で継続すること。3週間以内に軽快した場合は、休薬前より低い用量でtrametinibの投与を再開してよい*［用法・用量（2.3）参照］*。

5.5　心筋症

TAFINLARとtrametinibの併用投与及びtrametinibの単剤投与により、心筋症が発現する可能性がある*［Trametinibの添付文書（全文）を参照のこと］*。

試験2において、TAFINLARとtrametinibの併用療法群の9%（5/55例）で心筋症が発現したが、TAFINLAR単剤療法群で発現した患者は認められなかった。TAFINLARとtrametinibの併用療法群における心筋症発現までの期間の中央値は86日（範囲：27～253日）であった。5例のうち2例では、TAFINLARとtrametinibの併用療法の開始後1ヵ月以内に心筋症が確認された。用量減量（4/55例）及び／又は投与中断（1/55例）により、5例全例の心筋症は回復した。

TAFINLARとtrametinibを併用投与した臨床試験全体（N = 202）で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、かつ絶対値として投与前値から10%以上低下）が認められた。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。

TAFINLAR と trametinib の併用療法の開始前、開始後 1 ヵ月、その後併用療法中 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、trametinib を休薬して、TAFINLAR の投与はそのままの用量で継続すること。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、trametinib の投与を中止して、TAFINLAR を休薬すること。心機能が回復後、休薬前と同一用量で TAFINLAR の投与を再開すること*［用法・用量（2.3）参照］*。

5.6　眼毒性

網膜色素上皮剥離（RPED）

TAFINLAR と trametinib の併用投与又は trametinib の単剤投与により、網膜色素上皮剥離（RPED）が発現する可能性がある*［Trametinib の添付文書（全文）を参照のこと］*。Trametinib に起因する網膜剥離は、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い。

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。TAFINLAR と trametinib の併用療法群の 2%（1/55 例）で RPED が発現した。TAFINLAR と trametinib を併用投与した臨床試験全体（N = 202）で RPED の発現率は 1%（2/202 例）であった。

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。TAFINLAR と trametinib の併用療法においては、TAFINLAR の用量を変更しないこと。RPED と診断された場合は trametinib 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 trametinib 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、trametinib の投与を中止すること*［用法・用量（2.3）参照］*。

ぶどう膜炎及び虹彩炎

TAFINLAR の単剤投与又は trametinib との併用投与により、ぶどう膜炎及び虹彩炎が発現する可能性がある。

TAFINLAR を単剤投与した患者の 1%（6/586 例）でぶどう膜炎（虹彩炎を含む）が発現し、TAFINLAR と trametinib 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、TAFINLAR を休薬すること。TAFINLAR と trametinib の併用療法では、trametinib の用量を変更しないこと。

5.7　重篤な発熱反応

TAFINLAR の単剤投与又は trametinib との併用投与により、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。発熱の発現率及び重症度は、TAFINLAR 単剤療法時に比べて TAFINLAR と trametinib の併用療法時に上昇する*［副作用（6.1）参照］*。

試験 1 において、発熱（重篤及び非重篤）の発現率は、TAFINLAR 群が 28%、ダカルバジン群が 10%であった。TAFINLAR 群においては、発熱（重症度を問わない）が最初に発現するまでの期間の中央値は 11 日（範囲：1～202 日）、発熱の持続期間の中央値は 3 日（範囲：1～129 日）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）は TAFINLAR 群の 3.7%（7/187 例）で発現したが、ダカルバジン群の 59 例で発現した患者は認められなかった。

試験 2 において、発熱（重篤及び非重篤）の発現率は、TAFINLAR と trametinib の併用療法群が 71%（39/55 例）、TAFINLAR 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、TAFINLAR と trametinib の併用療法群が 25%（14/55 例）、TAFINLAR 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、TAFINLAR と trametinib の併用療法群が 30 日、TAFINLAR 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、TAFINLAR 単剤療法群が 4 日であった。

TAFINLAR と trametinib 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（101.3ºF）以上の発熱が発現した場合は TAFINLAR を休薬すること。また、40°C（104ºF）を超える発熱が発現した場合は trametinib 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、TAFINLAR を休薬して、trametinib との併用療法では trametinib も休薬し、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 を参照のこと*［用法・用量（2.3）参照］*。TAFINLAR 又は trametinib 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

TAFINLAR と trametinib の併用投与及び trametinib の単剤投与により、重篤な皮膚毒性が発現する可能性がある*［Trametinib の添付文書（全文）を参照のこと］*。

試験 2 において、皮膚毒性の発現率は TAFINLAR と trametinib の併用療法群［65%（36/55 例）］と TAFINLAR 単剤療法群［68%（36/53 例）］で同程度であった。TAFINLAR と trametinib 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 TAFINLAR 又は trametinib 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。

TAFINLAR と trametinib 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、TAFINLAR と trametinib 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、TAFINLAR を休薬して、trametinib との併用療法では trametinib 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 TAFINLAR 及び trametinib の投与を再開してよい*［用法・用量（2.3）参照］*。

5.9　高血糖

TAFINLAR の単剤投与又は trametinib との併用投与により、高血糖が発現する可能性がある。

試験 1 において、糖尿病の既往歴のある患者 12 例のうち 5 例では TAFINLAR の投与中に血糖降下療法の強化が必要となった。臨床検査値に基づくグレード 3 の高血糖は TAFINLAR 群の 6%（12/187 例）で発現したが、ダカルバジン群で発現した患者は認められなかった。

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、TAFINLAR と trametinib の併用療法群が 5%（3/55 例）、TAFINLAR 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 TAFINLAR を単剤投与又は trametinib と併用投与する場合は、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。過度の口渇や尿量の増加又は排尿頻度の増加等、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。

5.10　グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症

TAFINLAR は、スルホンアミド成分を含むため、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症患者においては溶血性貧血を引き起こす危険性がある。G6PD 欠損症患者においては、溶血性貧血の徴候がないか綿密に観察すること。

5.11　胚・胎児毒性

作用機序に基づくと、TAFINLAR 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。Dabrafenib は、推奨臨床用量における臨床曝露量の 3 倍に相当する用量を投与したラットで催奇形性及び胎児毒性を示した。TAFINLAR を妊娠中に投与する場合又は TAFINLAR 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］*。

TAFINLAR によりホルモン避妊薬が無効となる可能性があるため、生殖能力を有する女性患者に対しては、TAFINLAR の投与中と TAFINLAR の投与終了後 2 週間以上（trametinib との併用療法の場合は TAFINLAR の投与終了後 4 ヵ月）は効果の高い非ホルモン避妊法を用いるよう指導すること。TAFINLAR 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*［薬物相互作用（7.2）、特別な患者集団への投与（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］*
- BRAF 野生型黒色腫の腫瘍促進*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 出血*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- 静脈血栓塞栓症*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- 心筋症*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*
- 眼毒性*［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］*
- グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症*［警告及び使用上の注意（5.10）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、TAFINLAR の単剤療法及び trametinib との併用療法で得られたデータである。

<u>BRAF V600E陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫</u>

TAFINLAR 単剤療法の安全性は、BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 586 例（既治療及び未治療）に疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで TAFINLAR 150 mg を 1 日 2 回経口投与して評価した（投与期間 6 ヵ月以上の患者 181 例、投与期間 12 ヵ月以上の別の患者 86 例を含む）。TAFINLAR については、非盲検単群試験及び非盲検ランダム化実薬対照比較試験で検討した。TAFINLAR の 1 日投与量の中央値は 300 mg（範囲：118～300 mg）であった。

試験 1 の解析で特定された副作用及び臨床検査値異常を表 3 及び表 4 に示す*［臨床試験（14.1）参照］*。試験 1 は、多施設共同、国際共同、非盲検、ランダム化（3:1）、比較試験であり、BRAF V600E 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 250 例を TAFINLAR 150 mg 1 日 2 回経口投与（n = 187）又はダカルバジン 1,000 mg/m^2 3 週ごと 1 回静脈内投与（n = 63）のいずれかに割り付けた。本試験では、左室駆出率異常又は心弁膜の形態異常（グレード 2 以上）がある患者、心電図上の補正 QT 間隔が 480 msec 以上の患者又はグルコース-6-リン酸脱水素酵素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、TAFINLAR 群が 4.9 ヵ月、ダカルバジン群が 2.8 ヵ月であった。TAFINLAR 群は、60%が男性、99%が白人で、年齢の中央値が 53 歳であった。

TAFINLAR 群で発現した主な副作用（20%以上）は、発現率の高い順に、過角化、頭痛、発熱、関節痛、乳頭腫、脱毛症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）であった。

試験 1 において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、TAFINLAR 群が 3%、ダカルバジン群が 3%であった。TAFINLAR の用量減量に至った主な副作用（2%以上）は、発熱（9%）、PPES（3%）、悪寒（3%）、疲労（2%）及び頭痛（2%）であった。

表 3. TAFINLAR 群の 10%以上（全グレード）又は 2%以上（グレード 3 又は 4）で発現した主な副作用 [a]

主要な器官別大分類 基本語	TAFINLAR N = 187		ダカルバジン N = 59	
	全グレード (%)	グレード 3 又は 4[b] (%)	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
皮膚および皮下組織障害				
過角化	37	1	0	0
脱毛症	22	NA[f]	2	NA[f]
手掌・足底発赤知覚不全症候群	20	2	2	0
発疹	17	0	0	0
神経系障害				
頭痛	32	0	8	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	28	3	10	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	27	1	2	0
背部痛	12	3	7	0
筋肉痛	11	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)				
乳頭腫 [c]	27	0	2	0
cuSCC[d, e]	7	4	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	12	0	5	0
胃腸障害				
便秘	11	2	14	0
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	10	0	3	0

[a] 副作用は MedDRA を用いて報告し、毒性評価用の CTCAE バージョン 4.0 を用いてグレード分類した。

[b] グレード 4 の副作用は過角化（n = 1）及び便秘（n = 1）のみである。

[c] 皮膚乳頭腫及び乳頭腫を含む。

[d] 皮膚有棘細胞癌及びケラトアカントーマを含む。

[e] 皮膚有棘細胞癌の症例は治験実施計画書に従ってグレード 3 と報告するものとした。

[f] NA = 該当なし

表 4. 試験 1 においてベースラインから上昇し、TAFINLAR 群で発現率が高かった臨床検査値異常の発現率［群間差 5%以上（全グレード）又は 2%以上（グレード 3 又は 4）］

	TAFINLAR N = 187		DTIC N = 59	
検査項目	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)	全グレード (%)	グレード 3 又は 4 (%)
高血糖	50	6	43	0
低リン酸血症	37	6[a]	14	2
アルカリホスファターゼ増加	19	0	14	2
低ナトリウム血症	8	2	3	0

[a] グレード 4 の臨床検査値異常は低リン酸血症（n = 1）のみである。

その他、TAFINLAR を投与した患者（N = 586）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。

胃腸障害：膵炎

免疫系障害：水疱性皮疹として発症した過敏症

腎および尿路障害：間質性腎炎

<u>BRAF V600E又はV600K陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫</u>

TAFINLAR と trametinib 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 TAFINLAR（150 mg 1 日 2 回経口）と trametinib（2 mg 1 日 1 回経口）を併用投与して評価した。これら 202 例のうち、66 例（33%）は TAFINLAR、68 例（34%）は trametinib を 6 ヵ月間超～12 ヵ月間投与され、40 例（20%）は TAFINLAR、36 例（18%）は trametinib を 1 年間以上投与された。年齢の中央値は 54 歳で、57%が男性、99%超が白人であった。

BRAF V600E 又は V600K 変異陽性黒色腫患者 162 例を対象として、TAFINLAR 150 mg 1 日 2 回経口＋trametinib 2 mg 1 日 1 回経口の併用療法（n = 55）、TAFINLAR 150 mg 1 日 2 回経口＋trametinib 1 mg 1 日 1 回経口の併用療法（n = 54）及び TAFINLAR 150 mg 1 日 2 回経口の単剤療法（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（14.2）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、TAFINLAR＋trametinib 併用療法群（2 mg 1 日 1 回経口投与群）が 10.9 ヵ月、TAFINLAR＋trametinib 併用療法群（1 mg 1 日 1 回経口投与群）が 10.6 ヵ月、TAFINLAR 単剤療法群が 6.1 ヵ月であった。

試験 2 において、TAFINLAR と trametinib 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。TAFINLAR と trametinib 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。TAFINLAR と trametinib 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。

表 5. 試験 2 において TAFINLAR と trametinib 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

	TAFINLAR＋ Trametinib 2 mg N = 55		**TAFINLAR＋ Trametinib 1 mg N = 54**		**TAFINLAR N = 53**	
副作用	**全グレード[a]**	**グレード 3 又は 4**	**全グレード[a]**	**グレード 3 又は 4**	**全グレード[a]**	**グレード 3 又は 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

副作用	TAFINLAR＋Trametinib 2 mg N = 55		TAFINLAR＋Trametinib 1 mg N = 54		TAFINLAR N = 53	
	全グレード[a]	グレード3又は4	全グレード[a]	グレード3又は4	全グレード[a]	グレード3又は4
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
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 4.0）

[b] 末梢性浮腫、浮腫及びリンパ浮腫を含む。

[c] 発疹、全身性皮疹、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、TAFINLAR と trametinib 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

表 6. 試験 2 において TAFINLAR と trametinib 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

	TAFINLAR＋ Trametinib 2 mg N = 55		**TAFINLAR＋ Trametinib 1 mg N = 54**		**TAFINLAR N = 53**	
検査項目	**全グレード**	**グレード 3 又は 4**	**全グレード**	**グレード 3 又は 4**	**全グレード**	**グレード 3 又は 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] TAFINLAR を単剤投与した患者でグレード 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

QT延長：試験 2 において、TAFINLARとtrametinibの併用療法群の 4%（2/55 例）とTAFINLAR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、TAFINLARとtrametinibの併用療法群が 13%（7/55 例）、TAFINLAR単剤療法群が 2%（1/53 例）であった。

7 薬物相互作用

7.1 Dabrafenib に対する併用薬の影響

Dabrafenib は主に CYP2C8 及び CYP3A4 によって代謝される。CYP3A4 又は CYP2C8 の強力な阻害薬は dabrafenib の濃度を上昇させ、CYP3A4 又は CYP2C8 の強力な誘導薬は dabrafenib の濃度を低下させる可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。TAFINLAR の投与中は、CYP3A4 又は CYP2C8 の強力な阻害薬又は強力な誘導薬の代替薬の使用が推奨される。CYP3A4 又は CYP2C8 の強力な阻害薬（ケトコナゾール、ネファゾドン、クラリスロマイシン、ゲムフィブロジル等）又は強力な誘導薬（リファンピン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトリギソウ等）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。

7.2 併用薬に対する dabrafenib の影響

Dabrafenib は CYP3A4 及び CYP2C9 を誘導する。Dabrafenib は、ミダゾラム（CYP3A4 の基質）、S-ワルファリン（CYP2C9 の基質）及び R-ワルファリン（CYP3A4/CYP1A2 の基質）の全身曝露量を減少させた*［臨床薬理（12.3）参照］*。ワルファリンを投与中の患者においては、dabrafenib の投与開始時又は投与中止時に国際標準比（INR）値のモニタリングの頻度を増やすこと。TAFINLAR とこれらの酵素の他の基質薬剤（デキサメタゾン、ホルモン避妊薬等）の併用投与により、濃度が低下し、効果不十分となる可能性がある*［特別な患者集団への投与（8.1、8.6）参照］*。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。

7.3 Trametinib

TAFINLAR 150 mg（1 日 2 回）と trametinib 2 mg（1 日 1 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］*。

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：作用機序に基づくと、TAFINLAR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。Dabrafenibは、AUC換算で推奨臨床用量（150 mg 1 日 2 回）における臨床曝露量の 3 倍に相当する用量を投与したラットで催奇形性及び胎児毒性を示した。TAFINLARを妊娠中に投与する場合又はTAFINLAR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（5.11）参照］*。

動物データ：ラットを用いた雌受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験において、300 mg/kg/日の用量のdabrafenib（AUC換算で推奨用量における臨床曝露量の約 3 倍に相当）で発生毒性として、胚致死、心室中隔欠損、胸腺の形態異常が認められた。20 mg/kg/日（AUC換算で推奨用量における臨床曝露量に相当）以上の用量を投与したラットにおいて、骨化遅延及び胎児体重減少が認められた。

8.3 授乳婦

TAFINLAR 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 TAFINLAR による重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳を中止するか、TAFINLAR の投与を中止するかは、母親にとっての TAFINLAR 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 TAFINLAR の安全性及び有効性は確立されていない。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

TAFINLAR を単剤投与した臨床試験の患者 586 例のうち 126 例（22%）及び試験 1 において TAFINLAR を投与した患者 187 例のうち 40 例（21%）は、65 歳以上であった。試験 1 の高齢患者において、TAFINLAR の有効性及び安全性に全体的な差は認められなかった。

TAFINLAR と trametinib 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

避妊：*女性：*生殖能力を有する女性患者に対しては、TAFINLARの投与中とTAFINLARの最終投与後 2 週間以上（trametinibとの併用療法の場合はTAFINLARの最終投与後 4 ヵ月間以上）は効果の高い避妊法を用いるよう指導すること。TAFINLAR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、TAFINLAR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*［警告及び使用上の注意（5.11）、薬物相互作用（7.1）、特別な患者集団への投与（8.1）参照］*。

不妊症：

女性：Trametinib を投与した雌ラットで卵胞嚢胞増加及び黄体減少が認められた。生殖能力を有する女性患者に対しては、TAFINLAR と trametinib の併用療法により女性患者の受胎能が低下する可能性があることを伝えること。

男性：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、TAFINLAR の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*［非臨床毒性学（13.1）参照］*。

8.7　肝障害

肝機能障害のある患者を対象とした正式な薬物動態試験は実施していない。母集団薬物動態解析の結果によると、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。肝代謝及び胆汁分泌は dabrafenib 及びその代謝物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では曝露量が増加する可能性がある。中等度～重度の肝機能障害のある患者に対する適切な用量は確立されていない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8.8　腎障害

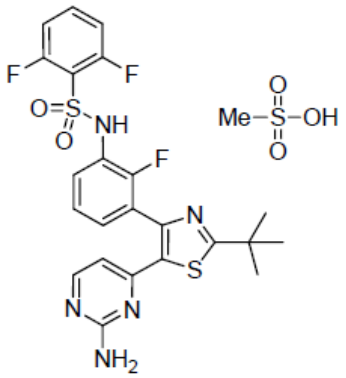
腎機能障害のある患者を対象とした正式な薬物動態試験は実施していない。母集団薬物動態解析の結果によると、軽度又は中等度の腎機能障害のある患者に対する用量調整は推奨されない。重度の腎機能障害のある患者に対する適切な用量は確立されていない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

10　過量投与

TAFINLAR の過量投与に関する情報はない。Dabrafenib は血漿タンパク質との結合率が高いため、TAFINLAR 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

Dabrafenibメシル酸塩はキナーゼ阻害薬である。Dabrafenibメシル酸塩は、化学名がN-{3-[5-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzene sulfonamide, methanesulfonate salt、分子式が$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2$•CH_4O_3S、分子量が615.68であり、下記の



化学構造を有する。

Dabrafenib メシル酸塩は、白色又はわずかに有色の固体であり、pKa は 6.6、2.2 及び−1.5 である。水溶液には pH 1 で極めて溶けにくく、pH 4 でほとんど溶けない。

TAFINLAR（dabrafenib）カプセル剤は、経口投与用として 50 mg 及び 75 mg カプセル剤が製造されている。50 mg カプセル剤は、1 カプセル中に dabrafenib メシル酸塩 59.25 mg（dabrafenib 遊離塩基として 50 mg）を含有する。75 mg カプセル剤は、1 カプセル中に dabrafenib メシル酸塩 88.88 mg（dabrafenib 遊離塩基として 75 mg）を含有する。

TAFINLAR の添加物は、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロースである。カプセル剤皮には、ヒプロメロース、三二酸化鉄（E172）及び酸化チタン（E171）を含有する。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

Dabrafenib は、一部の変異型 BRAF キナーゼに対して阻害作用を示し、BRAF V600E、BRAF V600K 及び BRAF V600D の各酵素に対する in vitro における IC_{50} 値はそれぞれ、0.65、0.5 及び 1.84 nM である。Dabrafenib は、野生型 BRAF 及び CRAF キナーゼに対しても阻害作用を示し（IC_{50} 値はそれぞれ 3.2 及び 5.0 nM）、さらに高濃度では SIK1、NEK11 及び LIMK1 等の他のキナーゼに対しても阻害作用を示す。BRAF V600E を生じる変異をはじめとする BRAF 遺伝子の一部の変異は、BRAF キナーゼの構成的活性化とそれによる腫瘍細胞増殖の刺激を引き起こす*［効能・効果（1）参照］*。Dabrafenib 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。

Dabrafenib と trametinib 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。Dabrafenib と trametinib 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。

12.3　薬物動態

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 2 時間である。経口投与時のdabrafenibの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 95%である。Dabrafenibの曝露量（C_{max}及びAUC）は、単回投与後は 12～300 mgの用量範囲で用量に比例して増加したが、1 日 2 回の反復投与後は用量比例性を下回る増加を示した。150 mg 1 日 2 回反復投与後の平均蓄積比は 0.73、定常状態におけるAUCの被験者間変動（CV%）は 38%であった。

Dabrafenibを高脂肪食後に投与すると、空腹時投与に比べてC_{max}が51%低下し、AUCが31%低下し、T_{max}中央値が3.6時間遅延した*［用法・用量（2.2）参照］*。

分布：Dabrafenibのヒト血漿タンパク結合率は 99.7%である。見かけの分布容積（V_c/F）は 70.3 Lである。

代謝：Dabrafenibは、主にCYP2C8 及びCYP3A4 によって代謝されて水酸化体を生成する。水酸化体はCYP3A4 によってさらに酸化されてカルボン酸体を生成して、その後胆汁中及び尿中に排泄される。カルボン酸体は脱カルボン酸反応を受けて脱メチル化体を生成する。脱メチル化体は腸管から再吸収される場合がある。脱メチル化体は、CYP3A4 によってさらに代謝されて酸化代謝物を生成する。水酸化体の消失半減期（10 時間）はdabrafenibの消失半減期と同程度であるが、カルボン酸体及び脱メチル化体の半減期は長い（21～22 時間）。反復投与時の代謝物と未変化体のAUC比の平均値は、水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル化体でそれぞれ、0.9、11 及び 0.7 である。全身曝露量、相対効力及び薬物動態特性に基づくと、水酸化体及び脱メチル化体の両方がdabrafenibの臨床効果に寄与すると考えられる。

消失：経口投与後のdabrafenibの平均消失半減期は 8 時間である。Dabrafenibの見かけのクリアランスは、単回投与後が 17.0 L/h、1 日 2 回 2 週間投与後が 34.4 L/hである。

主な消失経路は糞中排泄であり、投与した放射能の 71%が糞中に排泄され、尿中には総放射能の 23%が代謝物としてのみ排泄された。

特定の患者集団：

*年齢、体重及び性別：*母集団薬物動態解析に基づくと、年齢は dabrafenib の薬物動態に影響を及ぼさない。性別及び体重に基づく薬物動態の差に臨床的意義はない。

*小児：*小児患者における dabrafenib の薬物動態は検討していない。

*腎機能：*腎機能障害のある患者を対象とした正式な薬物動態試験は実施していない。Dabrafenibの薬物動態は、臨床試験に組み入れられた軽度の腎機能障害（GFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）のある患者233例、中等度の腎機能障害（GFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）のある患者30例を対象とした母集団解析により評価した。その結果、軽度又は中等度の腎機能障害は、dabrafenib及びその代謝物の全身曝露量に影響を及ぼさない。重度の腎機能障害のある患者についてはデータが得られていない。

*肝機能：*肝機能障害のある患者を対象とした正式な薬物動態試験は実施していない。Dabrafenibの薬物動態は、臨床試験に組み入れられた軽度の肝機能障害のある患者65例を対象とした母集団解析により評価した。その結果、軽度の肝機能障害はdabrafenib及びその代謝物の全身曝露量に影響を及ぼさない。中等度～重度の肝機能障害のある患者についてはデータが得られていない。

薬物相互作用：

In vitro 試験により、dabrafenib は CYP3A4 及び CYP2C8 の基質であり、水酸化体及び脱メチル化体も CYP3A4 の基質であることが明らかになっている。Dabrafenib（75 mg 1 日 2 回）を強力な CYP3A4 阻害薬ケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回）と 4 日間併用投与したところ、dabrafenib、水酸化体及び脱メチル化体の AUC がそれぞれ、71%、82%及び 68%増加した。Dabrafenib（75 mg 1 日 2 回）を強力な CYP2C8 阻害薬ゲムフェブロジル（600 mg 1 日 2 回）と 4 日間併用投与したところ、dabrafenib の AUC は 47%増加したが、dabrafenib の代謝物の AUC に変化は認められなかった。Dabrafenib は、in vitro において P-glycoprotein（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質である。

In vitro データにより、dabrafenib は核内受容体であるプレグナン X 受容体（PXR）及び構成的アンドロスタン受容体（CAR）を介して CYP3A4 及び CYP2B6 を誘導することが明らかになっている。Dabrafenib は、同じ機序で CYP2C 群を誘導する可能性もある。Dabrafenib（150 mg 1 日 2 回 15 日間）を CYP3A4 基質薬剤ミダゾラム（3 mg 単回）と併用投与したところ、ミダゾラムの AUC が 74%減少した。Dabrafenib（150 mg 1 日 2 回 15 日間）をワルファリン（15 mg 単回）と併用投与したところ、S-ワルファリン（CYP2C9 基質薬剤）の AUC が 37%減少し、R-ワルファリン（CYP3A4/CYP1A2 基質薬剤）の AUC が 33%減少した*［薬物相互作用（7.2）参照］*。

Dabrafenib とその代謝物、水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル化体は、in vitro でヒト有機アニオン輸送ポリペプチドである OATP1B1 と OATP1B3 及び有機アニオントランスポーターである OAT1 と OAT3 を阻害する。また、dabrafenib 及びその脱メチル化体は in vitro で BCRP を阻害する。

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%増加して脱メチル化体の AUC も 33%増加したが、trametinib 又は水酸化体の AUC に変化は認められなかった。

上部消化管の pH を変化させる薬剤（プロトンポンプ阻害薬、H_2受容体拮抗薬、制酸薬等）は、dabrafenib の溶解性を変化させ、dabrafenib のバイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。しかし、胃内 pH を変化させる薬剤が dabrafenib の全身曝露量に及ぼす影響を評価する正式な臨床試験は実施していない。TAFINLAR とプロトンポンプ阻害薬、H_2受容体拮抗薬又は制酸薬の併用投与により dabrafenib の全身曝露量が減少する可能性があるが、TAFINLAR の有効性に対する影響は不明である。

13 非臨床毒性学

13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性

Dabrafenib のがん原性試験は実施していない。患者を対象とした臨床試験において、TAFINLAR は皮膚有棘細胞癌のリスクを上昇させた。

Dabrafenib は、in vitro において細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）又はマウスリンフォーマ試験で変異原性を示さず、in vivo においてラット骨髄細胞を用いる小核試験で染色体異常誘発性を示さなかった。

ラットを用いた雌受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験において、20 mg/kg/日（AUC 換算で推奨用量における臨床曝露量に相当）以上の用量で受胎能低下が認められた。また、300 mg/kg/日（AUC 換算で推奨用量における臨床曝露量の約 3 倍に相当）を投与した妊娠ラットで卵巣の黄体数減少が認められた。

Dabrafenib の雄受胎能試験は実施していない。しかし、反復投与試験において、それぞれ AUC 換算で推奨用量における臨床曝露量に相当する用量及び 3 倍に相当する用量を投与したラット及びイヌにおいて、精細管細胞の変性／減少が認められた。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理

Dabrafenib を 50 mg/kg/日（AUC 換算で推奨用量における臨床曝露量の約 5 倍に相当）以上の用量で 4 週間投与したイヌにおいて、心血管系への有害影響として、冠動脈変性／壊死及び出血の他、心臓房室弁肥大／出血が認められた。

14 臨床試験

14.1 BRAF V600E 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫

未治療のBRAF V600E変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者250例を対象とした国際共同、多施設共同、ランダム化（3:1）、非盲検、実薬対照比較試験（試験1）において、TAFINLAR単剤療法の安全性及び有効性が実証された。BRAF阻害薬又はMEK阻害薬による治療歴がある患者は除外した。患者をTAFINLAR 150 mg 1日2回経口投与（n = 187）又はダカルバジン1,000 mg/m^2 3週ごと1回静脈内投与（n = 63）のいずれかにランダムに割り付けた。ランダム割付けは、ベースライン時の疾患ステージ［切除不能のステージIII（所属リンパ節又はin-transit転移）、M1a（皮膚、皮下又は

リンパ節の遠隔転移）又はM1b（肺転移）とM1c（その他すべての内臓転移又は血清LDH増加）の黒色腫］で層別化した。主要有効性評価項目は、治験責任医師の判定による無増悪生存期間（PFS）とした。また、あらかじめ規定した補助解析として独立画像評価委員会（IRRC）が下記の有効性評価項目の判定を行った：PFS、確定した客観的奏効率（ORR）及び奏効期間。

試験 1 の患者の年齢の中央値は 52 歳であった。試験対象集団の多くが男性（60%）、白人（99%）、ECOG パフォーマンス・ステータス 0（67%）であり、M1c の黒色腫（66%）を有し、LDH は正常（62%）であった。中央検査施設における臨床試験用検査法により、いずれの患者の腫瘍組織にも BRAF V600E 変異が確認された。243 例（97%）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。

代替治療を開始するまでの追跡調査期間の中央値は、TAFINLAR 群が 5.1 ヵ月、ダカルバジン群が 3.5 ヵ月であった。疾患進行が認められた時点でダカルバジン群の 28 例（44%）が TAFINLAR に変更した。

試験1では、TAFINLAR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

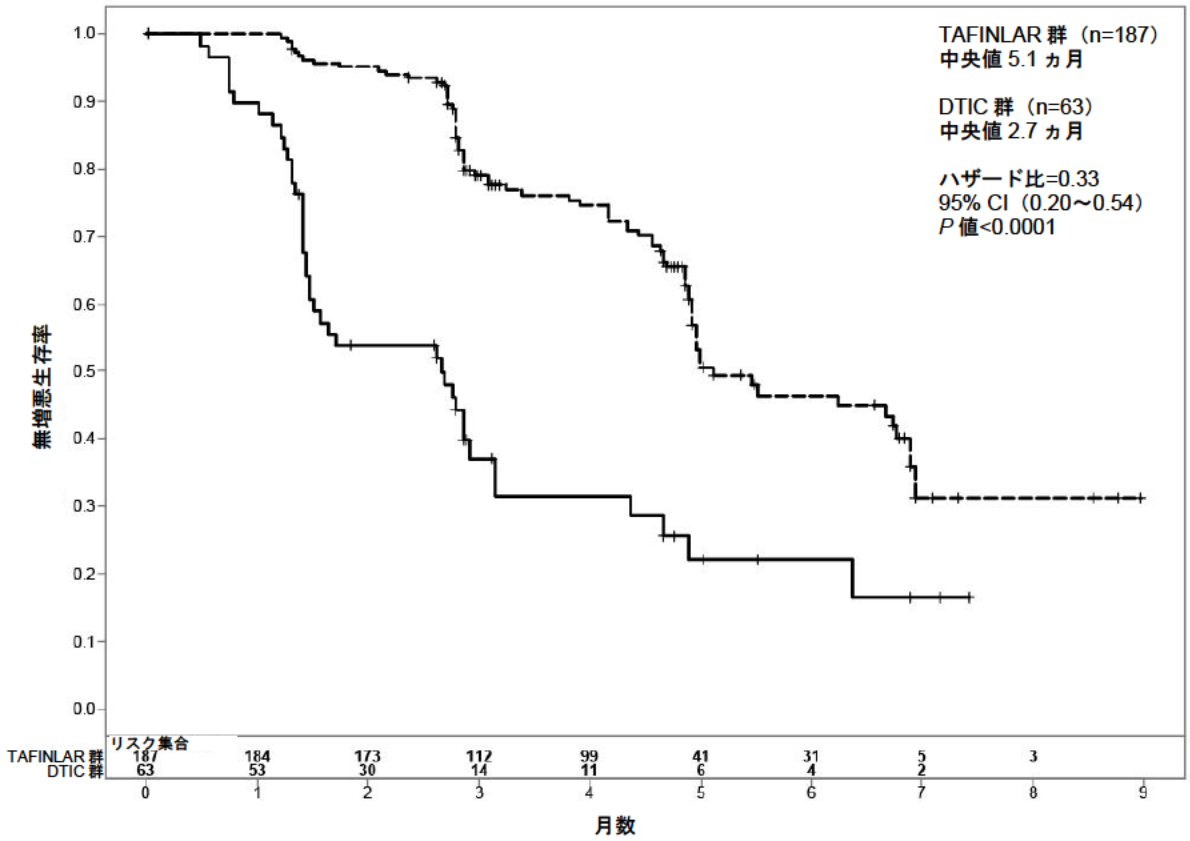
	TAFINLAR **N = 187**	**ダカルバジン** **N = 63**
無増悪生存期間		
事象件数 (%)	78 (42%)	41 (65%)
疾患進行	76	41
死亡	2	0
中央値 (ヵ月) (95% CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)
HR[a] (95% CI)	0.33（0.20, 0.54）	
P 値 [b]	*P* <0.0001	
確定した客観的奏効		
客観的奏効率	52%	17%
(95% CI)	(44, 59)	(9, 29)
CR, n (%)	6 (3%)	0
PR, n (%)	91 (48%)	11 (17%)
奏効期間		
中央値 (ヵ月) (95% CI)	5.6 (5.4, NR)	NR (5.0, NR)

[a] Pike の推定法（疾患の状態で層別）

[b] 層別ログランク検定

CI = 信頼区間；CR = 完全奏効；HR = ハザード比；NR = 未到達；PR = 部分奏効

図 1. 治験責任医師判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



IRRC の判定に基づく補助解析及び THxID™-BRAF 検査を用いてレトロスペクティブに確定した V600E 変異陽性黒色腫を有する患者の探索的なサブグループ解析において、PFS の結果は有効性の主要解析の結果と一致していた。

単群、非盲検、2 コホート、多施設共同試験（試験 3）により、脳に転移した BRAF V600E 変異陽性黒色腫の治療における TAFINLAR の効果を評価した。患者全例に TAFINLAR 150 mg を 1 日 2 回投与した。コホート A の患者（n = 74）は脳転移に対する局所療法による治療歴がない患者、コホート B の患者（n = 65）は、外科的切除、全脳放射線療法又は定位手術的照射（ガンマナイフ、線形加速装置を用いる放射線手術、荷電粒子線治療、サイバーナイフ等）を含め、脳転移に対する 1 種類以上の局所療法による治療歴がある患者とした。また、コホート B の患者は、既治療病変又は未治療病変で疾患進行の所見が認められなければならないとした。その他に、造影 MRI で最長径 0.5 cm 以上の測定可能病変を 1 つ以上有する患者、ステロイド薬の用量の変更がないか用量減量中の患者、遠隔転移に対する治療で全身療法として 3 レジメン以上の前治療歴がある患者を適格とした。主要評価項目は、各コホートとも全頭蓋内奏効率（OIRR）の推定値とした。

コホート A の患者の年齢の中央値は 50 歳で、72%が男性、100%が白人、59%が投与開始前の ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 で、57%でベースライン時に LDH 高値が認められた。コホート B の患者の年齢の中央値は 51 歳で、63%が男性、98%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、54%でベースライン時に LDH 高値が認められた。治験責任医師による効果判定の内容が知らされていない独立画像評価委員会の判定による有効性の結果を表 8 に示す。

表 8. BRAF V600E 陽性黒色腫の脳転移患者における有効性の結果（試験 3）

	IRRC の判定による効果	
評価項目	**コホート A** **N = 74**	**コホート B** **N = 65**
全頭蓋内奏効率 (OIRR) % (95% CI)	18 (9.7, 28.2)	18 (9.9, 30.0)
全頭蓋内奏効期間 中央値, ヵ月 (95% CI)	(N = 13) 4.6 (2.8, NR)	(N = 12) 4.6 (1.9, 4.6)

IRRC = 独立画像評価委員会；CI =信頼区間；NR = 未到達

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

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、TAFINLAR と trametinib（異なる 2 用量）の併用療法の臨床効果及び安全性を評価し、TAFINLAR 単剤療法と安全性を比較評価する多施設共同、非盲検、ランダム化（1:1:1）、用量設定試験であった。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 TAFINLAR 150 mg 1 日 2 回経口＋trametinib 2 mg 1 日 1 回経口（n = 54）、TAFINLAR 150 mg 1 日 2 回経口＋trametinib 1 mg 1 日 1 回経口（n = 54）又は TAFINLAR 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。TAFINLAR 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、TAFINLAR 150 mg 1 日 2 回経口＋trametinib 2 mg 1 日 1 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。

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、患者腫瘍の 85%で BRAF V600E 変異、15%で BRAF V600K 変異が認められた。

追跡調査期間の中央値は 14 ヵ月であった。TAFINLAR と trametinib（2 mg 1 日 1 回経口）の併用療法群及び TAFINLAR 単剤療法群の有効性の結果を表 9 に要約する。

表 9. 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	TAFINLAR＋Trametinib N = 54	TAFINLAR 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 (7%) (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。

16　供給／保管及び取扱い方法

50 mg カプセル剤：「GS TEW」及び「50 mg」と印字された暗赤色のカプセル剤が 120 カプセル充填されたボトル（NDC 0173-0846-08）。各ボトルにはシリカゲル乾燥剤が入っている。

75 mg カプセル剤：「GS LHF」及び「75 mg」と印字された暗桃色のカプセル剤が 120 カプセル充填されたボトル（NDC 0173-0847-08）。各ボトルにはシリカゲル乾燥剤が入っている。

25°C（77°F）で保管すること。15～30℃（59～86°F）の温度変動は許容する［USP 管理室温を参照のこと］。

17　患者への情報提供

FDA 承認患者向け添付文書（医薬品ガイド）を参照のこと。

下記の情報を患者に伝えること。

- TAFINLAR の単剤療法が適応となる患者を選定するためには BRAF V600E 変異の証拠が必要であり、TAFINLAR と trametinib の併用療法が適応となる患者を選定するためには BRAF V600E 又は V600K 変異の証拠が必要である*［用法・用量（2.1）参照］*。
- TAFINLAR の投与により、皮膚及び皮膚以外の新規の原発性悪性腫瘍の発現リスクが上昇する。皮膚の新規病変、皮膚の既存病変の変化、その他の悪性腫瘍の徴候・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］*。
- TAFINLAR と trametinib 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（5.3）参照］*。
- TAFINLAR と trametinib 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（5.4）参照］*。
- TAFINLAR と trametinib の併用投与により、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（5.5）参照］*。
- TAFINLAR の投与により、視覚障害が起こる可能性がある。また、TAFINLAR と trametinib の併用投与により、失明に至る可能性がある。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（5.6）参照］*。
- TAFINLAR の単剤投与及び trametinib との併用投与により、重篤な発熱反応を含め、発熱が起こる可能性がある。TAFINLAR と trametinib の併用療法時には発熱の発現率及び重症度が上昇することを患者に説明すること。また、TAFINLAR の投与中に発熱が現れた場合は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（5.7）参照］*。
- TAFINLAR と trametinib 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］*。
- TAFINLAR の投与により、糖尿病患者では血糖コントロールの低下が生じ、血糖降下療法の強化が必要となる可能性がある。重度の高血糖の症状が認められた場合は担当医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（5.9）参照］*。
- TAFINLAR の投与により、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠損症患者では溶血性貧血が発現する可能性がある。G6PD 欠損症が確認されている患者には、貧血又は溶血の徴候・症状が認められた場合に担当医に連絡するよう指導すること*［警告及び使用上の注意（5.10）参照］*。

- 妊娠中の TAFINLAR の投与により、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。TAFINLAR による治療中の他、TAFINLAR 単剤療法の場合は治療中止後 2 週間、TAFINLAR と trametinib の併用療法の場合は治療中止後 4 ヵ月は効果の高い非ホルモン避妊法を使用するよう女性患者に指導すること。TAFINLAR 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（5.11）、特別な患者集団への投与（8.1）参照］*。
- 授乳中の母親が TAFINLAR 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、TAFINLAR 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］*。
- 男性患者では精子形成障害のリスクが上昇する*［特別な患者集団への投与（8.6）参照］*。
- TAFINLAR は、食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に服用する*［用法・用量（2.1）参照］*。

TAFINLAR はグラクソ・スミスクラインググループの登録商標である。

THxID™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

TFR:4PI

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

Tafinlar 50 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains dabrafenib mesilate equivalent to 50 mg of dabrafenib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule).

Opaque dark red capsules, approximately 18 mm long, with capsule shell imprinted with ‘GS TEW’ and ’50 mg’.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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 (see sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

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

The efficacy and safety of dabrafenib have not been established in patients with wild-type BRAF melanoma therefore dabrafenib should not be used in patients with BRAF wild-type melanoma (see sections 4.4 and 5.1).

Posology

The recommended dose of dabrafenib, either used as monotherapy or in combination with trametinib, is 150 mg (two 75 mg capsules) twice daily (corresponding to a total daily dose of 300 mg). The recommended dose of trametinib, when used in combination with dabrafenib, is 2 mg once daily (QD).

Duration of treatment

Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity (see Table 2).

Missed doses

If a dose of dabrafenib is missed, it should not be taken if it is less than 6 hours until the next dose.

If a dose of trametinib is missed, when dabrafenib is given in combination with trametinib, only take the dose of trametinib if it is more than 12 hours until the next scheduled dose.

Dose modification

Two dabrafenib capsule strengths, 50 mg and 75 mg, are available to effectively manage dose modification requirements.

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

Dose modifications or interruptions are not recommended for adverse reactions of cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC) or new primary melanoma (see section 4.4).

Therapy should be interrupted if the patient's temperature is ≥ 38.5ºC. Patients should be evaluated for signs and symptoms of infection (see section 4.4).

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, withhold dabrafenib until resolution of ocular inflammation and then restart dabrafenib reduced by one dose level (see section 4.4).

Recommended dose level reductions and recommendations for dose modifications are provided in Table 1 and Table 2, respectively.

Table 1: Recommended dose level reductions

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

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

Table 2: Dose modification schedule based on the grade of any Adverse Events (AE)

Grade (CTC-AE)*	**Recommended dabrafenib dose modifications** Used as monotherapy or in combination with trametinib
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 0-1 and reduce by one dose level when resuming therapy.
Grade 4	Discontinue permanently, or interrupt therapy until grade 0-1 and reduce by one dose level when resuming therapy.

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

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 dabrafenib dose should not exceed 150 mg twice daily.

If treatment related toxicities occur when dabrafenib is used in combination with trametinib, 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 dabrafenib is used alone and in combination with trametinib, therapy with dabrafenib should be interrupted if the patient's temperature is ≥ 38.5°C (please refer to Table 2 for dose modification guidance). Trametinib should be continued at the same dose. Treatment with anti-pyretics such as ibuprofen or acetaminophen/paracetamol should be initiated. The use of oral corticosteroids should be considered in those instances in which anti-pyretics are insufficient. Patients should be evaluated for signs and symptoms of infection and if necessary treated in line with local practice (see section 4.4).

Upon resolution of pyrexia dabrafenib should be restarted with appropriate anti-pyretic prophylaxis, either 1) at the same dose level, or, 2) reduced by one dose level if the pyrexia is recurrent and/or was accompanied by other severe symptoms including dehydration, hypotension or renal failure.

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

The benefits and risks should be considered 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, dabrafenib treatment should be temporarily interrupted, electrolyte abnormalities (including magnesium) should be corrected, and cardiac risk factors for QT prolongation (e.g. congestive heart failure, bradyarrhythmias) should be controlled. Re-initiation of treatment should occur once the QTc decreases below 500 msec and at a lower dose. Permanent discontinuation of dabrafenib treatment is recommended if the QTc increase meets values of both > 500 msec and > 60 msec change from pre-treatment values. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

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

If dabrafenib is being used in combination with trametinib and absolute decrease of > 10% in LVEF compared to baseline and the ejection fraction is below the institution's lower limit of normal (LLN), please refer to the trametinib SmPC (see section 4.2) for dose modification instructions for trametinib. No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib.

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 combination therapy with dabrafenib and trametinib, please refer to the trametinib SmPC (see section 4.2) for dose modification instructions for trametinib. No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib for confirmed cases of RVO or RPED.

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

In patients treated with dabrafenib in combination with trametinib 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, please refer to the trametinib SmPC (see section 4.2) for dose modification instructions for trametinib. No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib for cases of ILD or pneumonitis.

Non-Caucasian patients

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

Elderly

No adjustment of the initial dose is required in patients > 65 years of age.

Renal impairment

No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment. There are no clinical data in subjects with severe renal impairment and the potential need for dose adjustment cannot be determined (see section 5.2). Dabrafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment when administered as monotherapy or in combination with trametinib.

Hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment. There are no clinical data in subjects with moderate to severe hepatic impairment and the potential need for dose adjustment cannot be determined (see section 5.2). Hepatic metabolism and biliary secretion are the primary routes of elimination of dabrafenib and its metabolites and patients with moderate to severe hepatic impairment may have increased exposure. Dabrafenib should be used with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment when administered as monotherapy or in combination with trametinib.

Paediatric population

The safety and efficacy of dabrafenib have not yet been established in children and adolescents (< 18 years). No clinical data are available. Studies in juvenile animals have shown adverse effects of dabrafenib which had not been observed in adult animals (see section 5.3).

Method of administration

The dabrafenib capsules are to be swallowed whole with water. The capsules should not be chewed or opened and should not be mixed with food or liquids due to chemical instability of dabrafenib.

It is recommended that the doses of dabrafenib be taken at similar times every day, leaving an interval of approximately 12 hours between doses. When dabrafenib and trametinib 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.

Dabrafenib should be taken at least one hour before, or at least 2 hours after a meal.
If a patient vomits after taking dabrafenib, the patient should not retake the dose and should take the next scheduled dose.

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

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

BRAF V600 testing
The efficacy and safety of dabrafenib have not been established in patients with wild-type BRAF melanoma therefore dabrafenib should not be used in patients with wild-type BRAF melanoma (see sections 4.2 and 5.1).

Dabrafenib in combination with trametinib in patients who have progressed on a BRAF inhibitor
There are limited data in patients taking the combination of dabrafenib with trametinib 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 dabrafenib and trametinib 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 dabrafenib is used as monotherapy or in combination with trametinib.

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cuSCC)

Cases of cuSCC (including keratoacanthoma) have been reported in patients treated with dabrafenib alone and in combination with trametinib (see section 4.8). In the phase III study MEK115306, cuSCC occurred in 3% (6/209) of patients receiving trametinib in combination with dabrafenib and 10% (22/211) of patients receiving dabrafenib as a single agent. In the phase III study MEK116513, cuSCC occurred in 1% (5/350) of patients receiving trametinib in combination with dabrafenib and 18% (63/349) of patients receiving vemurafenib as a single agent. The median time to diagnosis of the first occurrence of cuSCC in study MEK115306 was 223 days (range 56 to 510 days) in the combination therapy arm and 60 days (range 9 to 653 days) in the dabrafenib monotherapy arm.

It is recommended that skin examination be performed prior to initiation of therapy with dabrafenib and monthly throughout treatment and for up to six months after treatment for cuSCC. Monitoring should continue for 6 months following discontinuation of dabrafenib or until initiation of another anti-neoplastic therapy.

Cases of cuSCC should be managed by dermatological excision and dabrafenib treatment or, if taken in combination, dabrafenib and trametinib should be continued without any dose adjustment. Patients should be instructed to immediately inform their physician if new lesions develop.

New primary melanoma

New primary melanomas have been reported in clinical trials in patients treated with dabrafenib. These cases were identified within the first 5 months of dabrafenib as monotherapy. Cases of new primary melanoma can be managed with excision and do not require treatment modification. Monitoring for skin lesions should occur as described for cuSCC.

Non-cutaneous secondary/recurrent malignancy

In vitro experiments have demonstrated paradoxical activation of mitogen activated protein kinase (MAP kinase) signalling in BRAF wild type cells with RAS mutations when exposed to BRAF inhibitors. This may lead to increased risk of non-cutaneous malignancies with dabrafenib exposure (see section 4.8) when RAS mutations are present. RAS-associated malignancies have been reported in clinical trials, both with another BRAF inhibitor (Chronic myelomonocytic leukemia and non-cutaneous SCC of the head and neck) as well as with dabrafenib monotherapy (pancreatic adenocarcinoma, bile duct adenocarcinoma) and with dabrafenib in combination with the MEK inhibitor, trametinib (colorectal cancer, pancreatic cancer).

Prior to initiation of treatment patients should undergo a head and neck examination with minimally visual inspection of oral mucosa and lymph node palpation, as well as chest/abdomen Computerised Tomography (CT) scan. During treatment patients should be monitored as clinically appropriate which may include a head and neck examination every 3 months and a chest/abdomen CT scan every 6 months. Anal examinations and pelvic examinations (for women) are recommended before and at the end of treatment or when considered clinically indicated. Complete blood cell counts should be performed as clinically indicated.

Carefully consider benefits and risks before administering dabrafenib to patients with a prior or concurrent cancer associated with RAS mutations. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Following discontinuation of dabrafenib, monitoring for non-cutaneous secondary/recurrent malignancies should continue for up to 6 months or until initiation of another anti-neoplastic therapy. Abnormal findings should be managed according to clinical practices.

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic and fatal haemorrhages, have occurred in patients taking the combination of dabrafenib with trametinib (see section 4.8). Please refer to the trametinib SmPC for additional information (see section 4.4).

Visual impairment

In clincial trials ophthalmologic reactions, including uveitis, iridocyclitis and iritis/or have been reported in patients treated with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib. Patients should be routinely monitored for visual signs and symptoms (such as, change in vision, photophobia and eye pain) while on therapy.

No dose modifications are required as long as effective local therapies can control ocular inflammation. If uveitis does not respond to local ocular therapy, withhold dabrafenib until resolution of ocular inflammation and then restart dabrafenib reduced by one dose level. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib following diagnosis of uveitis.

RPED and RVO may occur with dabrafenib in combination with trametinib. Please refer to the trametinib SmPC (see section 4.4). No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib following diagnosis of RVO or RPED.

Pyrexia

Fever has been reported in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib (see section 4.8). In 1 % of patients in clinical trials with dabrafenib monotherapy, serious non-infectious febrile events were identified defined as fever accompanied by severe rigors, dehydration, hypotension and/or acute renal insufficiency of pre-renal origin in subjects with normal baseline renal function (see section 4.8). The onset of these serious non-infectious febrile events was typically within the first month of dabrafenib as monotherapy. Patients with serious non-infectious febrile events responded well to dose interruption and/or dose reduction and supportive care.

The incidence and severity of pyrexia are increased with combination therapy. In the combination therapy arm of study MEK115306 pyrexia was reported in 57% (119/209) of patients with 7% Grade 3, as compared to the dabrafenib monotherapy arm with 33% (69/211) of patients reporting pyrexia, 2% Grade 3.

For patients who received dabrafenib in combination with trametinib and developed pyrexia, approximately half of the first occurrences of pyrexia happened within the first month of therapy and approximately one-third of the patients had 3 or more events.

Therapy with dabrafenib should be interrupted if the patient's temperature is ≥ 38.5ºC (please refer to Table 2 for dose modification guidance). Patients should be evaluated for signs and symptoms of infection. Dabrafenib can be restarted once the fever resolves with appropriate prophylaxis using non-steroidal anti-inflammatory medicinal products or paracetamol. The use of oral corticosteroids should be considered in those instances in which anti-pyretics are insufficient. If fever is associated with other severe signs or symptoms, dabrafenib should be restarted at a reduced dose once fever resolves and as clinically appropriate (see section 4.2). No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

LVEF reduction/Left ventricular dysfunction

Dabrafenib in combination with trametinib has been reported to decrease LVEF (see section 4.8). Please refer to the trametinib SmPC for additional information (see section 4.4). No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib.

Renal failure

Renal failure has been identified in < 1 % of patients treated with dabrafenib alone and in ≤1 % of patients treated with dabrafenib in combination with trametinib. Observed cases were generally associated with pyrexia and dehydration and responded well to dose interruption and general supportive measures. Granulomatous nephritis has been reported (see section 4.8). Patients should be routinely monitored for serum creatinine while on therapy. If creatinine increases, dabrafenib may need to be interrupted as clinically appropriate. Dabrafenib has not been studied in patients with renal insufficiency (defined as creatinine > 1.5 x ULN) therefore caution should be used in this setting (see section 5.2).

Hepatic Events

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

Hypertension

Elevations in blood pressure have been reported in association with dabrafenib in combination with trametinib, in patients with or without pre-existing hypertension (see section 4.8). Please refer to the trametinib SmPC for additional information.

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

Cases of pneumonitis or ILD have been reported in clinical trials with dabrafenib in combination with trametinib. Please refer to the trametinib SmPC section 4.4 for additional information. If dabrafenib is being used in combination with trametinib then therapy with dabrafenib may be continued at the same dose.

Rash

Rash has been observed in about 25% of patients in clincial studies when dabrafenib is used in combination with trametinib. Please refer to the trametinib SmPC section 4.4 for additional information.

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis has been reported in patients taking dabrafenib in combination with trametinib (see section 4.8). Please refer to the trametinib SmPC section 4.4 for additional information.

Pancreatitis

Pancreatitis has been reported in < 1 % of dabrafenib-treated subjects as monotherapy and in combination with trametinib. One of the events occurred on the first day of dabrafenib dosing and recurred following re-challenge at a reduced dose. Unexplained abdominal pain should be promptly investigated to include measurement of serum amylase and lipase. Patients should be closely monitored when re-starting dabrafenib after an episode of pancreatitis.

QT prolongation

Worst-case QTc prolongation of > 60 millisecond (msec) was observed in 3 % of dabrafenib-treated subjects (One > 500 msec in the integrated safety population). In the phase III study MEK115306 no patients treated with trametinib in combination with dabrafenib had worst-case QTcB prolongation to >500 msec; QTcB was increased more than 60 msec from baseline in 1 % (3/209) of patients. In the phase III study MEK116513 four patients (1%) treated with trametinib in combination with dabrafenib had a QTcB Grade 3 increase (> 500 msec). Two of these patients had a QTcB Grade 3 increase (> 500 msec) that was also an increase > 60 msec from Baseline.

Treatment with dabrafenib is not recommended in patients with uncorrectable electrolyte abnormalities (including magnesium), long QT syndrome or who are taking medicinal products known to prolong the QT interval.

Electrocardiogram (ECG) and electrolytes (including magnesium) must be monitored in all patients before treatment with dabrafenib, after one month of treatment and after dose modification. Further monitoring is recommended in particular in patients with moderate to severe hepatic impairment monthly during the first 3 months of treatment followed by every 3 months thereafter or more often as clinically indicated. Initiation of treatment with dabrafenib is not recommended in patients with QTc > 500 msec. If during treatment the QTc exceeds 500 msec, dabrafenib treatment should be temporarily interrupted, electrolyte abnormalities (including magnesium) should be corrected, and cardiac risk factors for QT prolongation (e.g. congestive heart failure, bradyarrhythmias) should be controlled. Re-initiation of treatment should occur once the QTc decreases below 500 msec and at a lower dose as described in Table 2. Permanent discontinuation of dabrafenib treatment is recommended if the QTc increase meets values of both > 500 msec and > 60 msec change from pre-treatment values (see section 4.2). No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

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

Pulmonary embolism or deep vein thrombosis can occur when dabrafenib is used in combination with trametinib. 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.

Effects of other substances on dabrafenib

Dabrafenib is a substrate of CYP2C8 and CYP3A4. Potent inducers of these enzymes should be avoided when possible as these agents may decrease the efficacy of dabrafenib (see section 4.5).

Agents that increase gastric pH might decrease the bioavailability of dabrafenib and should be avoided when possible (see section 4.5).

Effects of dabrafenib on other substances

Dabrafenib is an inducer of metabolising enzymes which may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A drug utilisation review (DUR) is therefore essential when initiating dabrafenib treatment. Concomitant use of dabrafenib with medicinal products that are sensitive substrates of certain metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if monitoring for efficacy and dose adjustment is not possible.

Concomitant administration of dabrafenib with warfarin results in decreased warfarin exposure. Caution should be exercised and additional International Normalized Ratio (INR) monitoring is recommended when dabrafenib is used concomitantly with warfarin and at discontinuation of dabrafenib (see section 4.5).

Concomitant administration of dabrafenib with digoxin may result in decreased digoxin exposure. Caution should be exercised and additional monitoring of digoxin is recommended when digoxin (a transporter substrate) is used concomitantly with dabrafenib and at discontinuation of dabrafenib (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on dabrafenib

Dabrafenib is a substrate for the metabolising enzymes CYP2C8 and CYP3A4, while the active metabolites hydroxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib are CYP3A4 substrates. Medicinal products that are strong inhibitors or inducers of CYP2C8 or CYP3A4 are therefore likely to increase or decrease, respectively, dabrafenib concentrations. Alternative agents should be considered during administration with dabrafenib when possible. Use caution if strong inhibitors (e.g. ketoconazole, gemfibrozil, nefazodone, clarithromycin, ritonavir, saquinavir, telithromycin, itraconazole, voriconazole, posaconazole, atazanavir) are coadministered with dabrafenib. Avoid coadministration of dabrafenib with potent inducers (e.g. rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, or St John's wort (*Hypericum perforatum*)) of CYP2C8 or CYP3A4.

Administration of ketoconazole (a CYP3A4 inhibitor) 400 mg once daily, with dabrafenib 75 mg twice daily, resulted in a 71 % increase in dabrafenib AUC and a 33 % increase in dabrafenib C_{max} relative to administration of dabrafenib 75 mg twice daily alone. Co-administration resulted in increases in hydroxy- and desmethyl-dabrafenib AUC (increases of 82 % and 68 %, respectively). A decrease of 16 % in AUC was noted for carboxy-dabrafenib.

Administration of gemfibrozil (a CYP2C8 inhibitor) 600 mg twice daily, with dabrafenib 75 mg twice daily, resulted in a 47 % increase in dabrafenib AUC but did not alter dabrafenib C_{max} relative to administration of dabrafenib 75 mg twice daily alone. Gemfibrozil had no clinically relevant effect on the systemic exposure to dabrafenib metabolites (≤ 13 %).

Dabrafenib solubility is pH-dependent with decreased solubility at higher pH. Medicinal products such as proton pump inhibitors that inhibit gastric acid secretion to elevate gastric pH may decrease the solubility of dabrafenib and reduce its bioavailability. No clinical study has been conducted to evaluate the effect of pH on dabrafenib pharmacokinetics. Due to the theoretical risk that pH-elevating agents may decrease oral

bioavailability and exposure to dabrafenib, these medicinal products that increase gastric pH should, if possible, be avoided during treatment with dabrafenib.

Effect of dabrafenib on other medicinal products

Dabrafenib is an enzyme inducer and increases the synthesis of drug-metabolising enzymes including CYP3A4, CYP2Cs and CYP2B6 and may increase the synthesis of transporters. This results in reduced plasma levels of medicinal products metabolised by these enzymes, and may affect some transported medicinal products. The reduction in plasma concentrations can lead to lost or reduced clinical effect of these medicinal products. There is also a risk of increased formation of active metabolites of these medicinal products. Enzymes that may be induced include CYP3A in the liver and gut, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and UGTs (glucuronide conjugating enzymes). The transport protein Pgp may also be induced as well as other transporters, e g MRP-2, BCRP and OATP1B1/1B3.

In vitro, dabrafenib produced dose-dependent increases in CYP2B6 and CYP3A4. In a clinical drug interaction study, C_{max} and AUC of oral midazolam (a CYP3A4 substrate) decreased by 61 % and 74 %, respectively with co-administration of repeat dose dabrafenib using a formulation with lower bioavailability than dabrafenib formulation.

Administration of dabrafenib 150 mg twice daily and warfarin resulted in a decrease in AUC of S- and R-warfarin and of 37 % and 33 % compared to administration of warfarin alone. C_{max} of S- and R-warfarin increased 18 % and 19 %.

Interactions with many medicinal products eliminated through metabolism or active transport is expected. If their therapeutic effect is of large importance to the patient, and dose adjustments are not easily performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations, these medicinal products are to be avoided or used with caution. The risk for liver injury after paracetamol administration is suspected to be higher in patients concomitantly treated with enzyme inducers.

The number of affected medicinal products is expected to be large; although the magnitude of the interaction will vary. Groups of medicinal products that can be affected include, but are not limited to:

- Analgesics (e.g. fentanyl, methadone)
- Antibiotics (e.g. clarithromycin, doxycycline)
- Anticancer agents (e.g. cabazitaxel)
- Anticoagulants (e.g. acenocoumarol, warfarin (see section 4.4))
- Antiepileptic (e.g. carbamazepine, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Antipsychotics (e.g. haloperidol)
- Calcium channel blockers (e.g. diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil)
- Cardiac glycosides (e.g. digoxin, see section 4.4)
- Corticosteroids (e.g. dexamethasone, methylprednisolone)
- HIV antivirals (e.g. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Hormonal contraceptives (see section 4.6)
- Hypnotics (e.g. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosuppressants (e.g. cyclosporin, tacrolimus, sirolimus)
- Statins metabolized by CYP3A4 (e.g. atorvastatin, simvastatin)

Onset of induction is likely to occur after 3 days of repeat dosing with dabrafenib. Upon discontinuation of dabrafenib offset of induction is gradual, concentrations of sensitive CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19, UDP glucuronosyl transferase (UGT) and transporter substrates may increase and patients should be monitored for toxicity and dosage of these agents may need to be adjusted.

In vitro, dabrafenib is a mechanism based inhibitor of CYP3A4. Therefore, transient inhibition of CYP3A4 may be observed during the first few days of treatment.

Effects of dabrafenib on substance transport systems

Dabrafenib is an *in vitro* inhibitor of of human organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 (OATP1B1) and OATP1B3 and clinical relevance can not be excluded. Therefore caution is recommended at co-administration of dabrafenib and OATB1B1 or OATP1B3 substrates such as statins.

Although dabrafenib and its metabolites, hydroxy-dabrafenib, carboxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib, were inhibitors of humanorganic anion transporter (OAT) 1 and OAT3 *in vitro*, the risk of a drug-drug interaction is minimal based on clinical exposure. Dabrafenib and desmethyl-dabrafenib were also shown to be moderate inhibitors of human breast cancer resistance protein (BCRP); however, based on clinical exposure, the risk of a drug-drug interaction is minimal.

Combination with trametinib

Co-administration of repeat dosing of trametinib 2 mg QD and dabrafenib 150 mg BID resulted in no clinically meaningful changes in trametinib or dabrafenib C_{max} and AUC with increases of 16 and 23 %, respectively, in dabrafenib Cmax and AUC. A small decrease in trametinib bioavailability, corresponding to a decrease in AUC of 12 %, was estimated when trametinib is administered in combination with dabrafenib, a CYP3A4 inducer, using a population PK analysis.

When dabrafenib is used in combination with trametinib refer to the guidance for medicinal product interactions found in sections 4.4 and 4.5 of dabrafenib and trametinib SmPC.

Effect of food on dabrafenib

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

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of chilbearing potential/Contraception in females

Women of childbearing potential must use effective methods of contraception during therapy and for 4 weeks following discontinuation of dabrafenib and 4 months following the last dose of trametinib when given in combination with dabrafenib. Dabrafenib may decrease the efficacy of hormonal contraceptives and an alternate method of contraception, such as barrier methods, should be used (see section 4.5).

Pregnancy

There are no data from the use of dabrafenib in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity and embryofoetal developmental toxicities, including teratogenic effects (see section 5.3). Dabrafenib should not be administered to pregnant women unless the potential benefit to the mother outweighs the possible risk to the foetus. If the patient becomes pregnant while taking dabrafenib, the patient should be informed of the potential hazard to the foetus. Please see trametinib SmPC (see section 4.6) when used in combination with trametinib.

Breast-feeding

It is not known whether dabrafenib is excreted in human milk. Because many medicinal products are excreted in human milk, a risk to the breast-feeding child cannot be excluded. A decision should be made

whether to discontinue breastfeeding or discontinue dabrafenib, taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data in humans for dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib. Dabrafenib may impair male and female fertility as adverse effects on male and female reproductive organs have been seen in animals (see section 5.3). Male patients taking dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib should be informed of the potential risk for impaired spermatogenesis, which may be irreversible.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The dabrafenib monotherapy safety profile is based on data from five clinical studies and included 578 patients with melanoma. The most frequently occurring adverse drug reactions (ADRs) (≥ 15 %) reported with dabrafenib were hyperkeratosis, headache, pyrexia, arthralgia, fatigue, nausea, papilloma, alopecia, rash and vomiting.

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

Tabulated summary of adverse reactions

ADRs which were reported are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. 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)

Dabrafenib monotherapy

Table 3: Adverse reactions reported in melanoma trials

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse Reactions
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Very common	Papilloma
	Common	Cutaneous squamous cell carcinoma
	Common	Seborrhoeic keratosis
	Common	Acrochordon (skin tags)
	Common	Basal cell carcinoma
	Uncommon	New primary melanoma
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
	Uncommon	Panniculitis
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite
	Common	Hypophosphataemia
	Common	Hyperglycaemia
Nervous system disorders	Very common	Headache
Eye disorders	Uncommon	Uveitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Very common	Vomiting
	Very common	Diarrhoea
	Common	Constipation
	Uncommon	Pancreatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Hyperkeratosis
	Very common	Alopecia
	Very common	Rash
	Very common	Palmar –plantar erythrodysaesthesia syndrome
	Common	Dry skin
	Common	Pruritus
	Common	Actinic keratosis
	Common	Skin lesion
	Common	Erythema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia
	Very common	Myalgia
	Very common	Pain in extremity
Renal and urinary disorders	Uncommon	Renal failure, acute renal failure
	Uncommon	Nephritis
General disorders and administration site conditions	Very common	Pyrexia
	Very common	Fatigue
	Very common	Chills
	Very common	Asthenia
	Common	Influenza-like illness
Investigations	Common	LVEF decrease
	Uncommon	QT prolongation

Dabrafenib and trametinib combination therapy

Table 4: 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

Cutaneous squamous cell carcinoma
Cutaneous squamous cell carcinomas (including those classified as keratoacanthoma or mixed keratoacanthoma subtype) occurred in 9 % of patients treated with dabrafenib monotherapy in the integrated safety population and 3 % of patients treated with dabrafenib in combination with trametinib in MEK115306. With dabrafenib monotherapy, approximately 70 % of events occurred within the first 12 weeks of treatment with a median time to onset of 8 weeks. In patients who received the combination dose of dabrafenib in combination with trametinib, events occurred later with the median time to onset of 22 weeks. Ninety-six percent of patients on dabrafenib monotherapy in the integrated safety population and all patients on combination therapy in the Phase III studies who developed cuSCC continued on treatment without dose modification.

New primary melanoma

New primary melanomas have been reported in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib. Cases were managed with excision and did not require treatment modification (see section 4.4).

Non-cutaneous malignancy

Activation of MAP-kinase signalling in BRAF wild type cells which are exposed to BRAF inhibitors may lead to increased risk of non-cutaneous malignancies, including those with RAS mutations (see section 4.4). In clinical trials non-cutaneous malignancies were reported in 1 % (6/586) of patients with dabrafenib monotherapy, and 1 % (3/209) of patients in study MEK115306 and < 1 % (3/350) of patients in study MEK116513 with dabrafenib in combination with trametinib. Cases of RAS-driven malignancies have been seen with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib. Patients should be monitored as clinically appropriate.

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages have occurred in patients taking dabrafenib in combination with trametinib. Please refer to the trametinib SmPC.

QT prolongation

One patient in the dabrafenib monotherapy integrated safety population experienced a QTcB > 500 ms and only 3 % experienced worst-case QTc prolongation of > 60 msec. In patients receiving dabrafenib in combination with trametinib, no patients in one Phase III study and 4 patients (1 %) in a second Phase III study had worst-case QTcB prolongation to > 500 msec; 2 of the 4 patients also had an increase > 60 msec from Baseline.

LVEF Reduction/Left Ventricular Dysfunction

In the integrated safety population decreased LVEF has been reported in 1 % of patients treated with dabrafenib as monotherapy, and 6 to 8 % of patients treated with dabrafenib in combination with trametinib in two Phase III clinical trials, 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 dabrafenib. Dabrafenib in combination with trametinib should be used with caution in patients with conditions that could impair left ventricular function.

Pyrexia

Fever has been reported in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib; the incidence and severity of pyrexia are increased with the combination therapy (see section 4.4). For patients who received dabrafenib in combination with trametinib and developed pyrexia,

approximately half of the first occurrences of pyrexia happened within the first month of therapy and approximately one-third of the patients had 3 or more events. In 1 % of patients receiving dabrafenib as monotherapy in the integrated safety population in clinical trials, serious non-infectious febrile events were identified as fever accompanied by severe rigors, dehydration, hypotension and/or acute renal insufficiency or pre-renal origin in subjects with normal baseline renal function. The onset of these serious non-infectious febrile events was typically within the first month of therapy. Patients with serious non-infectious febrile events responded well to dose interruption and/or dose reduction and supportive care (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic Events

Hepatic adverse events have been reported in clinical trials with dabrafenib in combination with trametinib. Please refer to the trametinib SmPC.

Hypertension

Elevations in blood pressure have been reported in association with dabrafenib in combination with trametinib, 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.

Arthralgia

Arthralgia was reported very commonly in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib (approximately 25 %) although these were mainly grade 1 and 2 in severity with Grade 3 occurring uncommonly (< 1 %) and no Grade 4 occurrences being reported.

Hypophosphataemia

Hypophosphataemia has been reported commonly in the integrated safety population in clinical trials with dabrafenib monotherapy (7 %) and in combination with trametinib in Phase III trials (3 to 4 %). It should be noted that approximately half of these occurrences with dabrafenib monotherapy (4 %) and ≤ 1 % with dabrafenib in combination with trametinib were Grade 3 in severity.

Pancreatitis

Pancreatitis has been reported in dabrafenib monotherapy and in combination with trametinib. Unexplained abdominal pain should be promptly investigated to include measurement of serum amylase and lipase. Patients should be closely monitored when re-starting dabrafenib after an episode of pancreatitis (see section 4.4).

Renal failure

Renal failure due to pyrexia-associated pre-renal azotaemia or granulomatous nephritis was uncommon; however dabrafenib has not been studied in patients with renal insufficiency (defined as creatinine > 1.5 x ULN). Caution should be used in this setting (see section 4.4).

Special populations

Elderly

Of the total number of patients in clinical studies of dabrafenib (N = 578), 22 % were 65 years of age and older, and 6 % were 75 years of age and older. Compared with younger subjects (< 65), more subjects ≥ 65 years old had adverse reactions that led to study drug dose reductions (22 % versus 12 %) or interruptions (39 % versus 27 %). In addition, older patients experienced more serious adverse reactions compared to younger patients (41 % versus 22 %). No overall differences in efficacy were observed between these subjects and younger subjects.

In the phase III studies MEK115306 (n=209) and MEK116513 (n=350) with dabrafenib in combination with trametinib 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.

4.9 Overdose

There is no specific treatment for an overdose of dabrafenib. 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: L01XE23

Mechanism of action

Dabrafenib is an inhibitor of RAF kinases. Oncogenic mutations in BRAF lead to constitutive activation of the RAS/RAF/MEK/ERK pathway. BRAF mutations have been identified at a high frequency in specific cancers, including approximately 50 % of melanoma. The most commonly observed BRAF mutation is V600E which accounts for approximately 90 % of the BRAF mutations that are seen in melanoma.

Preclinical data generated in biochemical assays demonstrated that dabrafenib inhibits BRAF kinases with activating codon 600 mutations (Table 5).

Table 5: Kinase inhibitory activity of dabrafenib against RAF kinases

Kinase	Inhibitory concentration 50 (nM)
BRAF V600E	0.65
BRAF V600K	0.50
BRAF V600D	1.8
BRAF WT	3.2
CRAF WT	5.0

Dabrafenib demonstrated suppression of a downstream pharmacodynamic biomarker (phosphorylated ERK) and inhibited cell growth of BRAF V600 mutant melanoma cell lines, *in vitro* and in animal models.

In subjects with BRAF V600 mutation positive melanoma, administration of dabrafenib resulted in inhibition of tumour phosphorylated ERK relative to baseline.

Combination with trametinib

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. 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 dabrafenib with trametinib 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 dabrafenib or combination with trametinib, patients must have BRAF V600 mutation-positive tumour status confirmed by a validated test. In the Phase II and III clinical trials, screening for eligibility required central testing for BRAF V600 mutation using a BRAF mutation assay conducted on the most recent tumour sample available. Primary tumour or tumour from a metastatic site was tested with an investigational use only assay (IUO). The IUO is an allele-specific polymerase chain reaction (PCR) assay performed on DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumour tissue. The assay was specifically designed to differentiate between the V600E and V600K mutations. Only subjects with BRAF V600E or V600K mutation positive tumors were eligible for study participation.

Subsequently, all patient samples were re-tested using the bioMerieux (bMx) THxID BRAF validated assay, which has CE marking. 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 %.

Clinical efficacy and safety

Dabrafenib in combination with trametinib

Treatment naïve patients

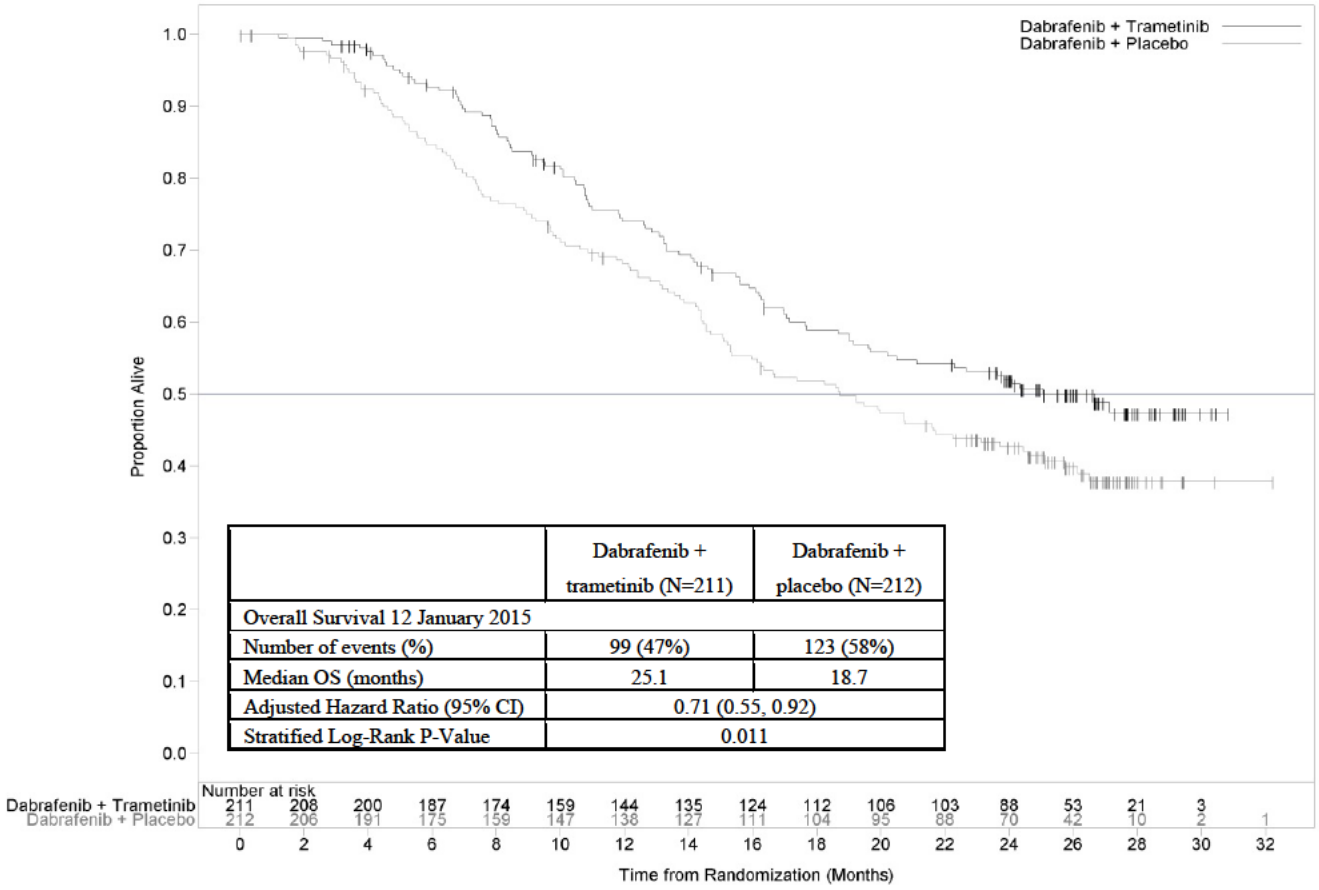
The safety and efficacy of the recommended dose of trametinib (2 mg QD) in combination with dabrafenib (150 mg BID) for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation was studied in two Phase III studies and one supportive Phase I/II study.

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

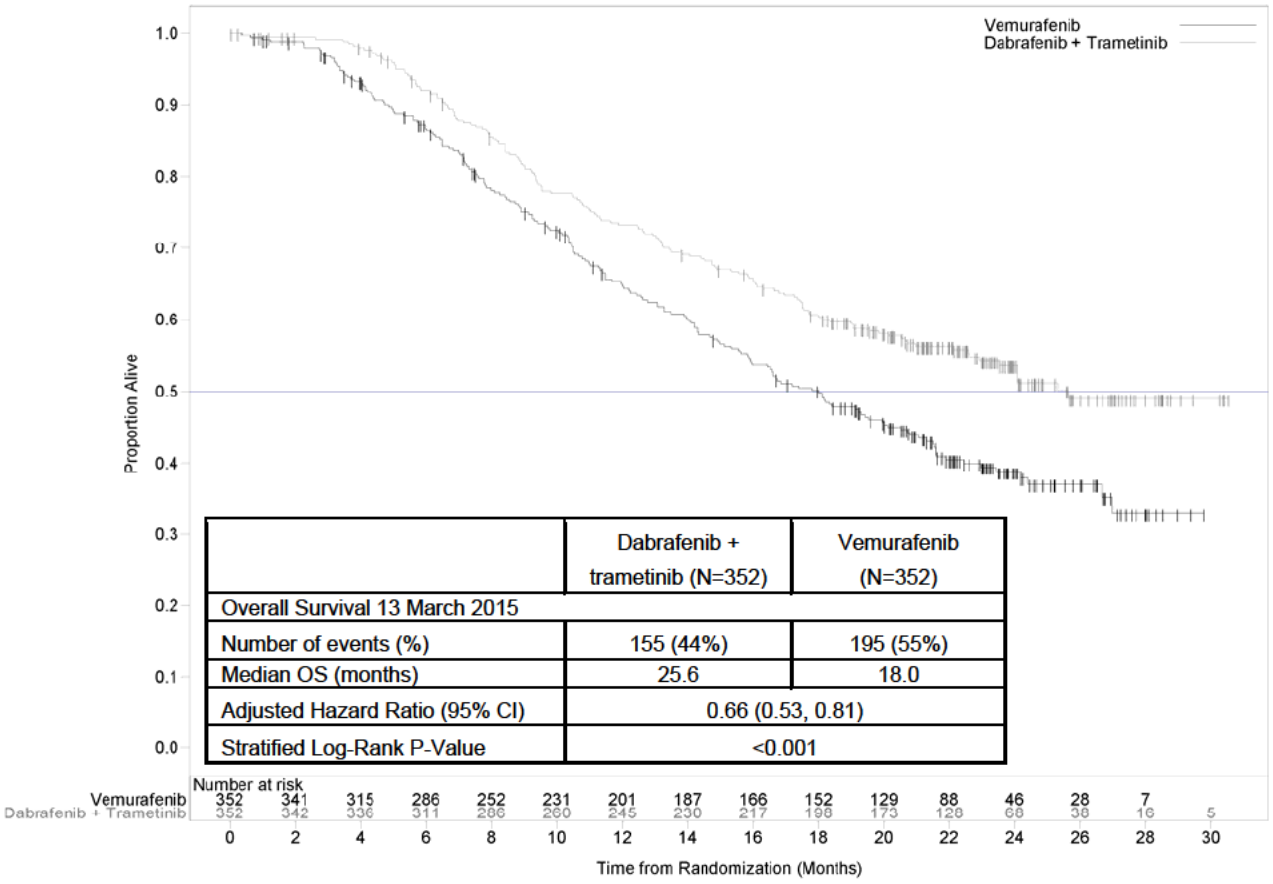
MEK116513 (COMBI-v)

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[a]		
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 dabrafenib with trametinib 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. 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).

Dabrafenib monotherapy

The efficacy of dabrafenib in the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma has been evaluated in 3 studies (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], and BRF113710 [BREAK-2]) including patients with BRAF V600E and/or V600K mutations. Included in these studies were in total 402 subjects with BRAF V600E and 49 subjects with BRAF V600K mutation. Patients with melanoma driven by BRAF mutations other than V600E were excluded from the confirmatory trial and with respect to patients with the V600K mutation in single arm studies the activity appears lower than in V600E tumours.

No data is available in patients with melanoma harbouring BRAF V600 mutations others than V600E and V600K. Efficacy of dabrafenib in subjects previously treated with a protein kinase inhibitor has not been investigated.

Previously untreated patients (Results from the Phase III study [BREAK-3])

The efficacy and safety of dabrafenib were evaluated in a Phase III randomized, open-label study [BREAK 3] comparing dabrafenib to dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF V600E mutation positive advanced (unresectable Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma. Patients with melanoma driven by BRAF mutations other than V600E were excluded.

The primary objective for this study was to evaluate the efficacy of dabrafenib compared to DTIC with respect to progression-free survival (PFS) per investigator assessment. Patients on the DTIC arm were allowed to cross over to dabrafenib after independent radiographic confirmation of initial progression. Baseline characteristics were balanced between treatment groups. Sixty percent of patients were male and 99.6 % were Caucasian ; the median age was 52 years with 21 % of patients being ≥ 65 years, 98.4 % had ECOG status of 0 or 1, and 97 % of patients had metastatic disease.

At the pre-specified analysis with a 19 December 2011 data cut, a significant improvement in the primary endpoint of PFS (HR = 0.30; 95 % Cl 0.18, 0.51; p < 0.0001) was achieved. Efficacy results from the primary analysis and a post-hoc analysis with 6-months additional follow up are summarized in Table 8. Overall survival data from a further post-hoc analysis based on a 18 December 2012 data cut are shown in Figure 3.

Table 8: Efficacy in previously untreated patients (BREAK-3 Study, 25 June 2012)

	Data as of December 19, 2011		**Data as of June 25, 2012**	
	Dabrafenib N=187	**DTIC N=63**	**Dabrafenib N=187**	**DTIC N=63**
Progression-free survival				
Median, months (95 % CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)	6.9 (5.2,9.0)	2.7 (1.5,3.2)
HR (95 % CI)	0.30 (0.18, 0.51) P < 0.0001		0.37 (0.24, 0.58) P < 0.0001	
Overall response[a]				
% (95 % CI)	53 (45.5, 60.3)	19 (10.2, 30.9)	59 (51.4, 66.0)	24 (14, 36.2)
Duration of response				
Median, months (95 % CI)	N=99 5.6 (4.8, NR)	N=12 NR (5.0, NR)	N=110 8.0 (6.6, 11.5)	N=15 7.6 (5.0, 9.7)

Abbreviations: CI: confidence interval; DTIC: dacarbazine; HR: hazard ratio; NR: not reached

a. Defined as confirmed complete +partial response.

As of 25 June 2012 cut-off, thirty five subjects (55.6 %) of the 63 randomized to DTIC had crossed over to dabrafenib and 63 % of subjects randomised to dabrafenib and 79 % of subjects randomised to DTIC had progressed or died. Median PFS after cross-over was 4.4 months.

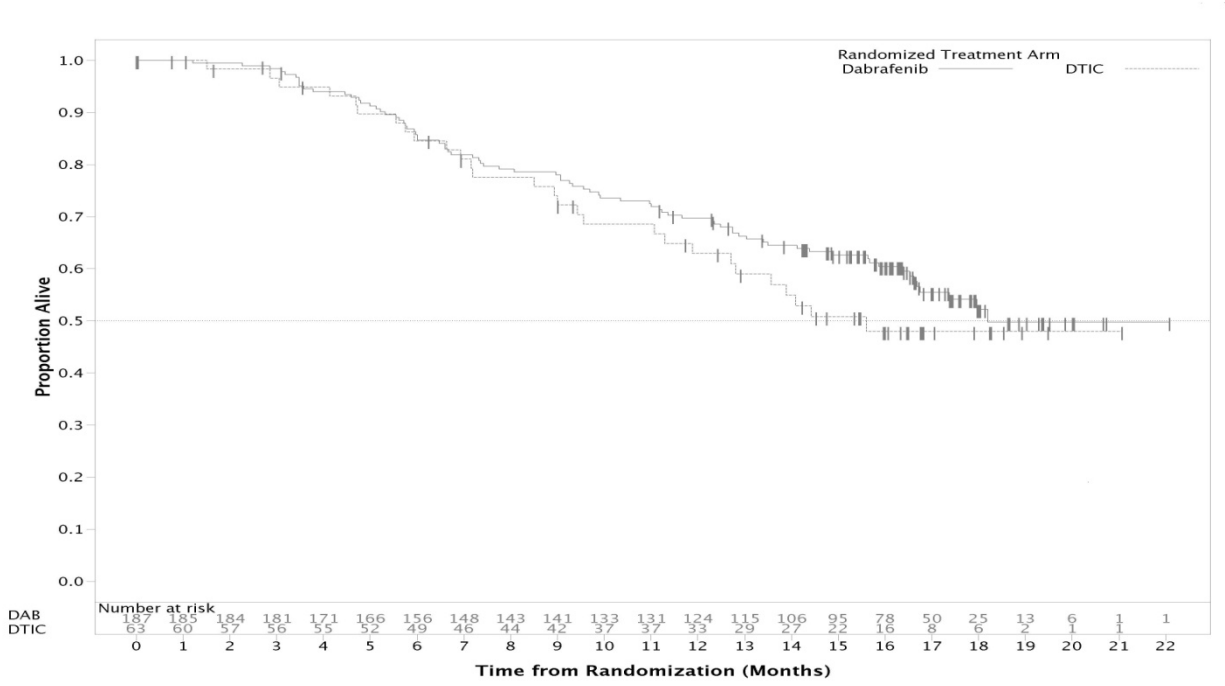
Table 9: Survival data from the primary analysis and post-hoc analyses

Cut-off date	**Treatment**	**Number of deaths (%)**	**Hazard Ratio (95% CI)**
December 19, 2011	DTIC	9 (14%)	0.61 (0.25, 1.48) [(a)]
	dabrafenib	21 (11%)	
June 25, 2012	DTIC	21 (33%)	0.75 (0.44, 1.29) [(a)]
	dabrafenib	55 (29%)	
December 18, 2012	DTIC	28 (44%)	0.76 (0.48, 1.21) [(a)]
	dabrafenib	78 (42%)	

[(a)] Patients were not censored at the time of cross-over

Overall survival data from a further post-hoc analysis based on the 18 December 2012 data cut demonstrated a 12 month OS rate of 63 % and 70 % for DTIC and dabrafenib treatments respectively.

Figure 3: Kaplan-Meier curves of overall survival (BREAK-3) (18 December 2012)



Patients with brain metastases (Results from the Phase II study (BREAK-MB)

BREAK-MB was a multi-centre, open-label, two-cohort, Phase II study designed to evaluate the intracranial response of dabrafenib in subjects with histologically confirmed (Stage IV) BRAF-mutation positive (V600E or V600K) melanoma metastatic to the brain. Subjects were enrolled into Cohort A (subjects with no prior local therapy for brain metastasis) or Cohort B (subjects who received prior local therapy for brain metastasis).

The primary endpoint of the study was overall intracranial response rate (OIRR) in the V600E patient population, as assessed by investigators. The confirmed OIRR and other efficacy results per investigator assessment are presented in Table 10.

Table 10: Efficacy data in patients with brain metastases (BREAK-MB Study)

	All Treated Subjects Population			
	BRAF V600E (Primary)		**BRAF V600K**	
	Cohort A N=74	**Cohort B N=65**	**Cohort A N=15**	**Cohort B N=18**
Overall intracranial response rate, % (95 % CI)[a]				
	39% (28.0, 51.2) P < 0.001[b]	31% (19.9, 43.4) P < 0.001[b]	7% (0.2, 31.9)	22% (6.4, 47.6)
Duration of intracranial response, median, months (95% CI)				
	N=29 4.6 (2.8, NR)	N=20 6.5 (4.6, 6.5)	N=1 2.9 (NR, NR)	N=4 3.8 (NR, NR)
Overall response, % (95% CI)[a]				
	38% (26.8, 49.9)	31% (19.9, 43.4)	0 (0, 21.8)	28% (9.7, 53.5)
Duration of response, median, months (95% CI)				
	N=28 5.1 (3.7, NR)	N=20 4.6 (4.6, 6.5)	NA	N=5 3.1 (2.8, NR)
Progression-free survival, median, months (95% CI)				
	3.7 (3.6, 5.0)	3.8 (3.6, 5.5)	1.9 (0.7, 3.7)	3.6 (1.8, 5.2)
Overall survival, median, months (95% CI)				
Median, months	7.6 (5.9, NR)	7.2 (5.9, NR)	3.7 (1.6, 5.2)	5.0 (3.5, NR)

Abbreviations: CI: confidence interval; NR: not reached; NA: not applicable

a - Confirmed response.

b –This study was designed to support or reject the null hypothesis of OIRR ≤10% (based on historical results) in favour of the alternative hypothesis of OIRR ≥ 30% in BRAF V600E mutation positive subjects.

Patients who were previously untreated or failed at least one prior systemic therapy (Results from the Phase II [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) was a multi-centre, single-arm, study that enrolled 92 subjects with metastatic melanoma (Stage IV) with confirmed BRAF V600E or V600K mutation-positive melanoma.

The investigator assessed confirmed response rate in patients with BRAF V600E metastatic melanoma (n=76) was 59 % (95 % CI: 48.2, 70.3) and the median duration of response was 5.2 months (95 % CI: 3.9, not calculable) based on a median follow-up time of 6.5 months. In patients with BRAF V600K mutation positive metastatic melanoma (n=16) the response rate was 13 % (95 % CI: 0.0, 28.7) with a median duration of response of 5.3 months (95 % CI: 3.7, 6.8). Although limited by the low number of patients, median OS appeared consistent with data in patients with BRAF V600E positive tumours.

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Dabrafenib is absorbed orally with median time to achieve peak plasma concentration of 2 hours post-dose. Mean absolute bioavailability of oral dabrafenib is 95 % (90 % CI: 81, 110 %). Dabrafenib exposure (C_{max} and AUC) increased in a dose proportional manner between 12 and 300 mg following single-dose administration, but the increase was less than dose-proportional after repeat twice daily dosing. A decrease in exposure was observed with repeat dosing, likely due to induction of its own metabolism. Mean

accumulation AUC Day 18/Day 1 ratios was 0.73. Following administration of 150 mg twice daily, geometric mean C_{max}, AUC(0-τ) and predose concentration (Cτ) were 1478 ng/ml, 4341 ng*hr/ml and 26 ng/ml, respectively.

Administration of dabrafenib with food reduced the bioavailability (C_{max} and AUC decreased by 51 % and 31 % respectively) and delayed absorption of dabrafenib capsules when compared to the fasted state.

Distribution

Dabrafenib binds to human plasma protein and is 99.7 % bound. The steady-state volume of distribution following intravenous microdose administration is 46 L.

Dabrafenib is a substrate of human P-glycoprotein (Pgp) and murine BCRP *in vitro*. However, these transporters have minimal impact on dabrafenib oral bioavailability and elimination and the risk for clinically relevant drug-drug interactions with inhibitors of Pgp or BCRP is low. Dabrafenib is not an in vitro substrate of OATP1B1, OATP1B3 or OATP2B1 transporters.

Neither dabrafenib nor its 3 main metabolites were demonstrated to be inhibitors of Pgp *in vitro*.

Biotransformation

The metabolism of dabrafenib is primarily mediated by CYP2C8 and CYP3A4 to form hydroxy-dabrafenib, which is further oxidized via CYP3A4 to form carboxy-dabrafenib. Carboxy-dabrafenib can be decarboxylated via a non-enzymatic process to form desmethyl-dabrafenib. Carboxy-dabrafenib is excreted in bile and urine. Desmethyl-dabrafenib may also be formed in the gut and reabsorbed. Desmethyl-dabrafenib is metabolized by CYP3A4 to oxidative metabolites. Hydroxy-dabrafenib terminal half-life parallels that of parent with a half-life of 10 hrs while the carboxy- and desmethyl-metabolites exhibited longer half-lives (21-22 hours). Mean metabolite to parent AUC ratios following repeat-dose administration were 0.9, 11 and 0.7 for hydroxy-, carboxy-, and desmethyl-dabrafenib, respectively. Based on exposure, relative potency, and pharmacokinetic properties, both hydroxy- and desmethyl-dabrafenib are likely to contribute to the clinical activity of dabrafenib; while the activity of carboxy-dabrafenib is not likely to be significant.

Elimination

Terminal half-life following an intravenous single microdose is 2.6 hours. Dabrafenib terminal half-life after a single dose is 8 hours due to absorption-limited elimination after oral administration (flip-flop pharmacokinetics). IV plasma clearance is 12 L/hr.

After an oral dose, the major route of elimination of dabrafenib is metabolism, mediated via CYP3A4 and CYP2C8. Dabrafenib related material is excreted primarily in faeces, with 71 % of an oral dose recovered in faeces and 23 % in urine as metabolites only.

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 dabrafenib oral clearance. In addition, mild hepatic impairment as defined by bilirubin and AST did not have a significant effect on dabrafenib metabolite plasma concentrations. No data are available in patients with moderate to severe hepatic impairment. As hepatic metabolism and biliary secretion are the primary routes of elimination of dabrafenib and its metabolites, administration of dabrafenib should be undertaken with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.2).

Renal impairment

A population pharmacokinetic analysis suggests that mild renal impairment does not affect oral clearance of dabrafenib. Although data in moderate renal impairment are limited these data may indicate no clinically relevant effect. No data are available in subjects with severe renal impairment (see section 4.2).

Elderly

Based on the population pharmacokinetic analysis, age had no significant effect on dabrafenib pharmacokinetics. Age greater than 75 years was a significant predictor of carboxy- and desmethyl-dabrafenib plasma concentrations with a 40 % greater exposure in subjects ≥ 75 years of age, relative to subjects < 75 years old.

Body weight and gender

Based on the population pharmacokinetic analysis, gender and weight were found to influence dabrafenib oral clearance; weight also impacted oral volume of distribution and distributional clearance. These pharmacokinetic differences were not considered clinically relevant.

Race

There are insufficient data to evaluate the potential effect of race on dabrafenib pharmacokinetics.

Paediatric population

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

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity studies with dabrafenib have not been conducted. Dabrafenib was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay.

In combined female fertility, early embryonic and embryofetal development studies in rats numbers of ovarian corpora lutea were reduced in pregnant females at 300 mg/kg/day (approximately 3 times human clinical exposure based on AUC), but there were no effects on estrous cycle, mating or fertility indices. Developmental toxicity including embryo-lethality and ventricular septal defects were seen at 300 mg/kg/day, and delayed skeletal development and reduced fetal body weight at ≥ 20 mg/kg/day (≥ 0.5 times human clinical exposure based on AUC).

Male fertility studies with dabrafenib have not been conducted. However, in repeat dose studies, testicular degeneration/depletion was seen in rats and dogs (≥ 0.2 times the human clinical exposure based on AUC). Testicular changes in rat and dog were still present following a 4-week recovery period (see section 4.6).

Cardiovascular effects, including coronary arterial degeneration/necrosis and/or haemorrhage, cardiac atrioventricular valve hypertrophy/haemorrhage and atrial fibrovascular proliferation were seen in dogs (≥ 2 times clinical exposure based on AUC). Focal arterial/perivascular inflammation in various tissues was observed in mice and an increased incidence of hepatic arterial degeneration and spontaneous cardiomyocyte degeneration with inflammation (spontaneous cardiomyopathy) was observed in rats (≥ 0.5 and 0.6 times clinical exposure for rats and mice respectively). Hepatic effects, including hepatocellular necrosis and inflammation, were observed in mice (≥ 0.6 times clinical exposure). Bronchoalveolar inflammation of the lungs was observed in several dogs at ≥ 20 mg/kg/day (≥ 9 times human clinical exposure based on AUC) and was associated with shallow and/or laboured breathing.

Reversible haematological effects have been observed in dogs and rats given dabrafenib. In studies of up to 13 weeks, decreases in reticulocyte counts and/or red cell mass were observed in dogs and rats (≥ 10 and 1.4 times clinical exposure, respectively).

In juvenile toxicity studies in rats, effects on growth (shorter long bone length), renal toxicity (tubular deposits, increased incidence of cortical cysts and tubular basophilia and reversible increases in urea and/or creatinine concentrations), testicular toxicity (degeneration and tubular dilation) and earlier vaginal opening (with no associated effects on ovarian weights or morphologic changes in female reproductive tissues) were observed.

Dabrafenib was phototoxic in an *in vitro* mouse fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay.

Combination with trametinib

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

Capsules content
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Colloidal silicone dioxide

Capsule shell
Red iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)
Hypromellose (E464)

Printing ink:
Black iron oxide (E172)
Shellac
Propylene glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Opaque white high density polyethylene (HDPE) bottle with polypropylene screw cap and a silica gel desiccant.

Each bottle contains either 28 or 120 hard capsules

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/1/13/865/001
EU/1/13/865/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

26 August 2013

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

Tafinlar 75 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains dabrafenib mesilate equivalent to 75 mg of dabrafenib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule).

Opaque dark pink capsules, approximately 19 mm long, with capsule shell imprinted with ‘GS LHF’ and ’75 mg’.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

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 (see sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

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

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

The efficacy and safety of dabrafenib have not been established in patients with wild-type BRAF melanoma therefore dabrafenib should not be used in patients with BRAF wild-type melanoma (see sections 4.4 and 5.1).

Posology

The recommended dose of dabrafenib, either used as monotherapy or in combination with trametinib, is 150 mg (two 75 mg capsules) twice daily (corresponding to a total daily dose of 300 mg). The recommended dose of trametinib, when used in combination with dabrafenib, is 2 mg once daily (QD).

Duration of treatment

Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity (see Table 2).

Missed doses

If a dose of dabrafenib is missed, it should not be taken if it is less than 6 hours until the next dose.

If a dose of trametinib is missed, when dabrafenib is given in combination with trametinib, only take the dose of trametinib if it is more than 12 hours until the next scheduled dose.

Dose modification

Two dabrafenib capsule strengths, 50 mg and 75 mg, are available to effectively manage dose modification requirements.

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

Dose modifications or interruptions are not recommended for adverse reactions of cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC) or new primary melanoma (see section 4.4).

Therapy should be interrupted if the patient's temperature is ≥ 38.5ºC. Patients should be evaluated for signs and symptoms of infection (see section 4.4).

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, withhold dabrafenib until resolution of ocular inflammation and then restart dabrafenib reduced by one dose level (see section 4.4).

Recommended dose level reductions and recommendations for dose modifications are provided in Table 1 and Table 2, respectively.

Table 1: Recommended dose level reductions

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

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

Table 2: Dose modification schedule based on the grade of any Adverse Events (AE)

Grade (CTC-AE)*	**Recommended dabrafenib dose modifications** Used as monotherapy or in combination with trametinib
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 0-1 and reduce by one dose level when resuming therapy.
Grade 4	Discontinue permanently, or interrupt therapy until grade 0-1 and reduce by one dose level when resuming therapy.

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

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 dabrafenib dose should not exceed 150 mg twice daily.

If treatment related toxicities occur when dabrafenib is used in combination with trametinib, 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 dabrafenib is used alone and in combination with trametinib, therapy with dabrafenib should be interrupted if the patient's temperature is ≥ 38.5°C (please refer to Table 2 for dose modification guidance). Trametinib should be continued at the same dose. Treatment with anti-pyretics such as ibuprofen or acetaminophen/paracetamol should be initiated. The use of oral corticosteroids should be considered in those instances in which anti-pyretics are insufficient. Patients should be evaluated for signs and symptoms of infection and if necessary treated in line with local practice (see section 4.4).

Upon resolution of pyrexia dabrafenib should be restarted with appropriate anti-pyretic prophylaxis, either 1) at the same dose level, or, 2) reduced by one dose level if the pyrexia is recurrent and/or was accompanied by other severe symptoms including dehydration, hypotension or renal failure.

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

The benefits and risks should be considered 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, dabrafenib treatment should be temporarily interrupted, electrolyte abnormalities (including magnesium) should be corrected, and cardiac risk factors for QT prolongation (e.g. congestive heart failure, bradyarrhythmias) should be controlled. Re-initiation of treatment should occur once the QTc decreases below 500 msec and at a lower dose. Permanent discontinuation of dabrafenib treatment is recommended if the QTc increase meets values of both > 500 msec and > 60 msec change from pre-treatment values. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

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

If dabrafenib is being used in combination with trametinib and absolute decrease of > 10% in LVEF compared to baseline and the ejection fraction is below the institution's lower limit of normal (LLN), please refer to the trametinib SmPC (see section 4.2) for dose modification instructions for trametinib. No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib.

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 combination therapy with dabrafenib and trametinib, please refer to the trametinib SmPC (see section 4.2) for dose modification instructions for trametinib. No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib for confirmed cases of RVO or RPED.

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

In patients treated with dabrafenib in combination with trametinib 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, please refer to the trametinib SmPC (see section 4.2) for dose modification instructions for trametinib. No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib for cases of ILD or pneumonitis.

Non-Caucasian patients

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

Elderly

No adjustment of the initial dose is required in patients > 65 years of age.

Renal impairment

No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment. There are no clinical data in subjects with severe renal impairment and the potential need for dose adjustment cannot be determined (see section 5.2). Dabrafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment when administered as monotherapy or in combination with trametinib.

Hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with mild hepatic impairment. There are no clinical data in subjects with moderate to severe hepatic impairment and the potential need for dose adjustment cannot be determined (see section 5.2). Hepatic metabolism and biliary secretion are the primary routes of elimination of dabrafenib and its metabolites and patients with moderate to severe hepatic impairment may have increased exposure. Dabrafenib should be used with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment when administered as monotherapy or in combination with trametinib.

Paediatric population

The safety and efficacy of dabrafenib have not yet been established in children and adolescents (< 18 years). No clinical data are available. Studies in juvenile animals have shown adverse effects of dabrafenib which had not been observed in adult animals (see section 5.3).

Method of administration

The dabrafenib capsules are to be swallowed whole with water. The capsules should not be chewed or opened and should not be mixed with food or liquids due to chemical instability of dabrafenib.

It is recommended that the doses of dabrafenib be taken at similar times every day, leaving an interval of approximately 12 hours between doses. When dabrafenib and trametinib are taken in combination, take the once-daily dose of trametinib at the same time each day with either the morning dose or the evening dose of dabrafenib.

Dabrafenib should be taken at least one hour before, or at least 2 hours after a meal.
If a patient vomits after taking dabrafenib, the patient should not retake the dose and should take the next scheduled dose.

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

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

BRAF V600 testing
The efficacy and safety of dabrafenib have not been established in patients with wild-type BRAF melanoma therefore dabrafenib should not be used in patients with wild-type BRAF melanoma (see sections 4.2 and 5.1).

Dabrafenib in combination with trametinib 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 dabrafenib and trametinib 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 dabrafenib is used as monotherapy or in combination with trametinib.

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cuSCC)

Cases of cuSCC (including keratoacanthoma) have been reported in patients treated with dabrafenib alone and in combination with trametinib (see section 4.8). In the phase III study MEK115306, cuSCC occurred in 3% (6/209) of patients receiving trametinib in combination with dabrafenib and 10% (22/211) of patients receiving dabrafenib as a single agent. In the phase III study MEK116513, cuSCC occurred in 1% (5/350) of patients receiving trametinib in combination with dabrafenib and 18% (63/349) of patients receiving vemurafenib as a single agent. The median time to diagnosis of the first occurrence of cuSCC in study MEK115306 was 223 days (range 56 to 510 days) in the combination therapy arm and 60 days (range 9 to 653 days) in the dabrafenib monotherapy arm.

It is recommended that skin examination be performed prior to initiation of therapy with dabrafenib and monthly throughout treatment and for up to six months after treatment for cuSCC. Monitoring should continue for 6 months following discontinuation of dabrafenib or until initiation of another anti-neoplastic therapy.

Cases of cuSCC should be managed by dermatological excision and dabrafenib treatment or, if taken in combination, dabrafenib and trametinib should be continued without any dose adjustment. Patients should be instructed to immediately inform their physician if new lesions develop.

New primary melanoma

New primary melanomas have been reported in clinical trials in patients treated with dabrafenib. These cases were identified within the first 5 months of dabrafenib as monotherapy. Cases of new primary melanoma can be managed with excision and do not require treatment modification. Monitoring for skin lesions should occur as described for cuSCC.

Non-cutaneous secondary/recurrent malignancy

In vitro experiments have demonstrated paradoxical activation of mitogen activated protein kinase (MAP kinase) signalling in BRAF wild type cells with RAS mutations when exposed to BRAF inhibitors. This may lead to increased risk of non-cutaneous malignancies with dabrafenib exposure (see section 4.8)when RAS mutations are present. RAS-associated malignancies have been reported in clinical trials, both with another BRAF inhibitor (Chronic myelomonocytic leukemia and non-cutaneous SCC of the head and neck) as well as with dabrafenib monotherapy (pancreatic adenocarcinoma, bile duct adenocarcinoma) and with dabrafenib in combination with the MEK inhibitor, trametinib (colorectal cancer, pancreatic cancer).

Prior to initiation of treatment patients should undergo a head and neck examination with minimally visual inspection of oral mucosa and lymph node palpation, as well as chest/abdomen Computerised Tomography (CT) scan. During treatment patients should be monitored as clinically appropriate which may include a head and neck examination every 3 months and a chest/abdomen CT scan every 6 months. Anal examinations and pelvic examinations (for women) are recommended before and at the end of treatment or when considered clinically indicated. Complete blood cell counts should be performed as clinically indicated.

Carefully consider benefits and risks before administering dabrafenib to patients with a prior or concurrent cancer associated with RAS mutations. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Following discontinuation of dabrafenib, monitoring for non-cutaneous secondary/recurrent malignancies should continue for up to 6 months or until initiation of another anti-neoplastic therapy. Abnormal findings should be managed according to clinical practices.

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic and fatal haemorrhages, have occurred in patients taking the combination of dabrafenib with trametinib (see section 4.8). Please refer to the trametinib SmPC for additional information (see section 4.4).

Visual impairment

In clincial trials ophthalmologic reactions, including uveitis, iridocyclitis and/or iritis have been reported in patients treated with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib. Patients should be routinely monitored for visual signs and symptoms (such as, change in vision, photophobia and eye pain) while on therapy.

No dose modifications are required as long as effective local therapies can control ocular inflammation. If uveitis does not respond to local ocular therapy, withhold dabrafenib until resolution of ocular inflammation and then restart dabrafenib reduced by one dose level. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib following diagnosis of uveitis.

RPED and RVO may occur with dabrafenib in combination with trametinib. Please refer to the trametinib SmPC (see section 4.4). No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib following diagnosis of RVO or RPED.

Pyrexia

Fever has been reported in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib (see section 4.8). In 1 % of patients in clinical trials with dabrafenib monotherapy, serious non-infectious febrile events were identified defined as fever accompanied by severe rigors, dehydration, hypotension and/or acute renal insufficiency of pre-renal origin in subjects with normal baseline renal function (see section 4.8). The onset of these serious non-infectious febrile events was typically within the first month of dabrafenib as monotherapy. Patients with serious non-infectious febrile events responded well to dose interruption and/or dose reduction and supportive care.

The incidence and severity of pyrexia are increased with combination therapy. In the combination therapy arm of study MEK115306 pyrexia was reported in 57% (119/209) of patients with 7% Grade 3, as compared to the dabrafenib monotherapy arm with 33% (69/211) of patients reporting pyrexia, 2% Grade 3.

For patients who received dabrafenib in combination with trametinib and developed pyrexia, approximately half of the first occurrences of pyrexia happened within the first month of therapy and approximately one-third of the patients had 3 or more events.

Therapy with dabrafenib should be interrupted if the patient's temperature is ≥ 38.5ºC (please refer to Table 2 for dose modification guidance). Patients should be evaluated for signs and symptoms of infection. Dabrafenib can be restarted once the fever resolves with appropriate prophylaxis using non-steroidal anti-inflammatory medicinal products or paracetamol. The use of oral corticosteroids should be considered in those instances in which anti-pyretics are insufficient. If fever is associated with other severe signs or symptoms, dabrafenib should be restarted at a reduced dose once fever resolves and as clinically appropriate (see section 4.2). No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

LVEF reduction/Left ventricular dysfunction

Dabrafenib in combination with trametinib has been reported to decrease LVEF (see section 4.8). Please refer to the trametinib SmPC for additional information (see section 4.4). No dose modification of dabrafenib is required when taken in combination with trametinib.

Renal failure

Renal failure has been identified in < 1 % of patients treated with dabrafenib alone and in ≤1 % of patients treated with dabrafenib in combination with trametinib. Observed cases were generally associated with pyrexia and dehydration and responded well to dose interruption and general supportive measures. Granulomatous nephritis has been reported (see section 4.8). Patients should be routinely monitored for serum creatinine while on therapy. If creatinine increases, dabrafenib may need to be interrupted as clinically appropriate. Dabrafenib has not been studied in patients with renal insufficiency (defined as creatinine > 1.5 x ULN) therefore caution should be used in this setting (see section 5.2).

Hepatic Events

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

Hypertension

Elevations in blood pressure have been reported in association with dabrafenib in combination with trametinib, in patients with or without pre-existing hypertension (see section 4.8). Please refer to the trametinib SmPC for additional information.

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

Cases of pneumonitis or ILD have been reported in clinical trials with dabrafenib in combination with trametinib. Please refer to the trametinib SmPC section 4.4 for additional information. If dabrafenib is being used in combination with trametinib then therapy with dabrafenib may be continued at the same dose.

Rash

Rash has been observed in about 25% of patients in clincial studies when dabrafenib is used in combination with trametinib. Please refer to the trametinib SmPC section 4.4 for additional information.

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis has been reported in patients taking dabrafenib in combination with trametinib (see section 4.8). Please refer to the trametinib SmPC section 4.4 for additional information.

Pancreatitis

Pancreatitis has been reported in < 1 % of dabrafenib-treated subjects as monotherapy and in combination with trametinib. One of the events occurred on the first day of dabrafenib dosing and recurred following re-challenge at a reduced dose. Unexplained abdominal pain should be promptly investigated to include measurement of serum amylase and lipase. Patients should be closely monitored when re-starting dabrafenib after an episode of pancreatitis.

QT prolongation

Worst-case QTc prolongation of > 60 millisecond (msec) was observed in 3 % of dabrafenib-treated subjects (One > 500 msec in the integrated safety population). In the phase III study MEK115306 no patients treated with trametinib in combination with dabrafenib had worst-case QTcB prolongation to >500 msec; QTcB was increased more than 60 msec from baseline in 1 % (3/209) of patients. In the phase III study MEK116513 four patients (1%) treated with trametinib in combination with dabrafenib had a QTcB Grade 3 increase (> 500 msec). Two of these patients had a QTcB Grade 3 increase (> 500 msec) that was also an increase > 60 msec from Baseline.

Treatment with dabrafenib is not recommended in patients with uncorrectable electrolyte abnormalities (including magnesium), long QT syndrome or who are taking medicinal products known to prolong the QT interval.

Electrocardiogram (ECG) and electrolytes (including magnesium) must be monitored in all patients before treatment with dabrafenib, after one month of treatment and after dose modification. Further monitoring is recommended in particular in patients with moderate to severe hepatic impairment monthly during the first 3 months of treatment followed by every 3 months thereafter or more often as clinically indicated. Initiation of treatment with dabrafenib is not recommended in patients with QTc > 500 msec. If during treatment the QTc exceeds 500 msec, dabrafenib treatment should be temporarily interrupted, electrolyte abnormalities (including magnesium) should be corrected, and cardiac risk factors for QT prolongation (e.g. congestive heart failure, bradyarrhythmias) should be controlled. Re-initiation of treatment should occur once the QTc decreases below 500 msec and at a lower dose as described in Table 2. Permanent discontinuation of dabrafenib treatment is recommended if the QTc increase meets values of both > 500 msec and > 60 msec change from pre-treatment values (see section 4.2). No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

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

Pulmonary embolism or deep vein thrombosis can occur when dabrafenib is used in combination with trametinib. 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.

Effects of other substances on dabrafenib

Dabrafenib is a substrate of CYP2C8 and CYP3A4. Potent inducers of these enzymes should be avoided when possible as these agents may decrease the efficacy of dabrafenib (see section 4.5).

Agents that increase gastric pH might decrease the bioavailability of dabrafenib and should be avoided when possible (see section 4.5).

Effects of dabrafenib on other substances

Dabrafenib is an inducer of metabolising enzymes which may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A drug utilisation review (DUR) is therefore essential when initiating dabrafenib treatment. Concomitant use of dabrafenib with medicinal products that are sensitive substrates of certain metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if monitoring for efficacy and dose adjustment is not possible.

Concomitant administration of dabrafenib with warfarin results in decreased warfarin exposure. Caution should be exercised and additional International Normalized Ratio (INR) monitoring is recommended when dabrafenib is used concomitantly with warfarin and at discontinuation of dabrafenib (see section 4.5).

Concomitant administration of dabrafenib with digoxin may result in decreased digoxin exposure. Caution should be exercised and additional monitoring of digoxin is recommended when digoxin (a transporter substrate) is used concomitantly with dabrafenib and at discontinuation of dabrafenib (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on dabrafenib

Dabrafenib is a substrate for the metabolising enzymes CYP2C8 and CYP3A4, while the active metabolites hydroxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib are CYP3A4 substrates. Medicinal products that are strong inhibitors or inducers of CYP2C8 or CYP3A4 are therefore likely to increase or decrease, respectively, dabrafenib concentrations. Alternative agents should be considered during administration with dabrafenib when possible. Use caution if strong inhibitors (e.g. ketoconazole, gemfibrozil, nefazodone, clarithromycin, ritonavir, saquinavir, telithromycin, itraconazole, voriconazole, posaconazole, atazanavir) are coadministered with dabrafenib. Avoid coadministration of dabrafenib with potent inducers (e.g. rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, or St John's wort (*Hypericum perforatum*)) of CYP2C8 or CYP3A4.

Administration of ketoconazole (a CYP3A4 inhibitor) 400 mg once daily, with dabrafenib 75 mg twice daily, resulted in a 71 % increase in dabrafenib AUC and a 33 % increase in dabrafenib C_{max} relative to administration of dabrafenib 75 mg twice daily alone. Co-administration resulted in increases in hydroxy- and desmethyl-dabrafenib AUC (increases of 82 % and 68 %, respectively). A decrease of 16 % in AUC was noted for carboxy-dabrafenib.

Administration of gemfibrozil (a CYP2C8 inhibitor) 600 mg twice daily, with dabrafenib 75 mg twice daily, resulted in a 47 % increase in dabrafenib AUC but did not alter dabrafenib C_{max} relative to administration of dabrafenib 75 mg twice daily alone. Gemfibrozil had no clinically relevant effect on the systemic exposure to dabrafenib metabolites (≤ 13 %).

Dabrafenib solubility is pH-dependent with decreased solubility at higher pH. Medicinal products such as proton pump inhibitors that inhibit gastric acid secretion to elevate gastric pH may decrease the solubility of dabrafenib and reduce its bioavailability. No clinical study has been conducted to evaluate the effect of pH on dabrafenib pharmacokinetics. Due to the theoretical risk that pH-elevating agents may decrease oral

bioavailability and exposure to dabrafenib, these medicinal products that increase gastric pH should, if possible, be avoided during treatment with dabrafenib.

Effect of dabrafenib on other medicinal products

Dabrafenib is an enzyme inducer and increases the synthesis of drug-metabolising enzymes including CYP3A4, CYP2Cs and CYP2B6 and may increase the synthesis of transporters. This results in reduced plasma levels of medicinal products metabolised by these enzymes, and may affect some transported medicinal products. The reduction in plasma concentrations can lead to lost or reduced clinical effect of these medicinal products. There is also a risk of increased formation of active metabolites of these medicinal products. Enzymes that may be induced include CYP3A in the liver and gut, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and UGTs (glucuronide conjugating enzymes). The transport protein Pgp may also be induced as well as other transporters, e g MRP-2, BCRP and OATP1B1/1B3.

In vitro, dabrafenib produced dose-dependent increases in CYP2B6 and CYP3A4. In a clinical drug interaction study, C_{max} and AUC of oral midazolam (a CYP3A4 substrate) decreased by 61 % and 74 %, respectively with co-administration of repeat dose dabrafenib using a formulation with lower bioavailability than dabrafenib formulation.

Administration of dabrafenib 150 mg twice daily and warfarin resulted in a decrease in AUC of S- and R-warfarin and of 37 % and 33 % compared to administration of warfarin alone. C_{max} of S- and R- warfarin increased 18 % and 19 %.

Interactions with many medicinal products eliminated through metabolism or active transport is expected. If their therapeutic effect is of large importance to the patient, and dose adjustments are not easily performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations, these medicinal products are to be avoided or used with caution. The risk for liver injury after paracetamol administration is suspected to be higher in patients concomitantly treated with enzyme inducers.

The number of affected medicinal products is expected to be large; although the magnitude of the interaction will vary. Groups of medicinal products that can be affected include, but are not limited to:

- Analgesics (e.g. fentanyl, methadone)
- Antibiotics (e.g. clarithromycin, doxycycline)
- Anticancer agents (e.g. cabazitaxel)
- Anticoagulants (e.g. acenocoumarol, warfarin (see section 4.4))
- Antiepileptic (e.g. carbamazepine, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Antipsychotics (e.g. haloperidol)
- Calcium channel blockers (e.g. diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil)
- Cardiac glycosides (e.g. digoxin, see section 4.4)
- Corticosteroids (e.g. dexamethasone, methylprednisolone)
- HIV antivirals (e.g. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Hormonal contraceptives (see section 4.6)
- Hypnotics (e.g. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosuppressants (e.g. cyclosporin, tacrolimus, sirolimus)
- Statins metabolized by CYP3A4 (e.g. atorvastatin, simvastatin)

Onset of induction is likely to occur after 3 days of repeat dosing with dabrafenib. Upon discontinuation of dabrafenib offset of induction is gradual, concentrations of sensitive CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19, UDP glucuronosyl transferase (UGT) and transporter substrates may increase and patients should be monitored for toxicity and dosage of these agents may need to be adjusted.

In vitro, dabrafenib is a mechanism based inhibitor of CYP3A4. Therefore, transient inhibition of CYP3A4 may be observed during the first few days of treatment.

Effects of dabrafenib on substance transport systems

Dabrafenib is an *in vitro* inhibitor of of human organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 (OATP1B1) and OATP1B3 and clinical relevance can not be excluded. Therefore caution is recommended at co-administration of dabrafenib and OATB1B1 or OATP1B3 substrates such as statins.

Although dabrafenib and its metabolites, hydroxy-dabrafenib, carboxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib, were inhibitors of humanorganic anion transporter (OAT) 1 and OAT3 *in vitro*, the risk of a drug-drug interaction is minimal based on clinical exposure. Dabrafenib and desmethyl-dabrafenib were also shown to be moderate inhibitors of human breast cancer resistance protein (BCRP); however, based on clinical exposure, the risk of a drug-drug interaction is minimal.

Combination with trametinib

Co-administration of repeat dosing of trametinib 2 mg QD and dabrafenib 150 mg BID resulted in no clinically meaningful changes in trametinib or dabrafenib C_{max} and AUC with increases of 16 and 23 %, respectively, in dabrafenib Cmax and AUC. A small decrease in trametinib bioavailability, corresponding to a decrease in AUC of 12 %, was estimated when trametinib is administered in combination with dabrafenib, a CYP3A4 inducer, using a population PK analysis.

When dabrafenib is used in combination with trametinib refer to the guidance for medicinal product interactions found in sections 4.4 and 4.5 of dabrafenib and trametinib SmPC.

Effect of food on dabrafenib

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

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of chilbearing potential/Contraception in females

Women of childbearing potential must use effective methods of contraception during therapy and for 4 weeks following discontinuation of dabrafenib and and 4 months following the last dose of trametinib when given in combination with dabrafenib. Dabrafenib may decrease the efficacy of hormonal contraceptives and an alternate method of contraception, such as barrier methods, should be used (see section 4.5).

Pregnancy

There are no data from the use of dabrafenib in pregnant women. Animal studies have shown reproductive toxicity and embryofoetal developmental toxicities, including teratogenic effects (see section 5.3). Dabrafenib should not be administered to pregnant women unless the potential benefit to the mother outweighs the possible risk to the foetus. If the patient becomes pregnant while taking dabrafenib, the patient should be informed of the potential hazard to the foetus. Please see trametinib SmPC (see section 4.6) when used in combination with trametinib.

Breast-feeding

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

Fertility

There are no data in humans for dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib. Dabrafenib may impair male and female fertility as adverse effects on male and female reproductive organs have been seen in animals (see section 5.3). Male patients taking dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib should be informed of the potential risk for impaired spermatogenesis, which may be irreversible.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The dabrafenib monotherapy safety profile is based on data from five clinical studies and included 578 patients with melanoma. The most frequently occurring adverse drug reactions (ADRs) (≥ 15 %) reported with dabrafenib were hyperkeratosis, headache, pyrexia, arthralgia, fatigue, nausea, papilloma, alopecia, rash and vomiting.

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

Tabulated summary of adverse reactions

ADRs which were reported are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. 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)

Dabrafenib monotherapy

Table 3: Adverse reactions reported in melanoma trials

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse Reactions
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Very common	Papilloma
	Common	Cutaneous squamous cell carcinoma
	Common	Seborrhoeic keratosis
	Common	Acrochordon (skin tags)
	Common	Basal cell carcinoma
	Uncommon	New primary melanoma
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
	Uncommon	Panniculitis
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite
	Common	Hypophosphataemia
	Common	Hyperglycaemia
Nervous system disorders	Very common	Headache
Eye disorders	Uncommon	Uveitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Very common	Vomiting
	Very common	Diarrhoea
	Common	Constipation
	Uncommon	Pancreatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Hyperkeratosis
	Very common	Alopecia
	Very common	Rash
	Very common	Palmar –plantar erythrodysaesthesia syndrome
	Common	Dry skin
	Common	Pruritus
	Common	Actinic keratosis
	Common	Skin lesion
	Common	Erythema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia
	Very common	Myalgia
	Very common	Pain in extremity
Renal and urinary disorders	Uncommon	Renal failure, acute renal failure
	Uncommon	Nephritis
General disorders and administration site conditions	Very common	Pyrexia
	Very common	Fatigue
	Very common	Chills
	Very common	Asthenia
	Common	Influenza-like illness
Investigations	Common	LVEF decrease
	Uncommon	QT prolongation

Dabrafenib and trametinib combination therapy

Table 4: 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

Cutaneous squamous cell carcinoma
Cutaneous squamous cell carcinomas (including those classified as keratoacanthoma or mixed keratoacanthoma subtype) occurred in 9 % of patients treated with dabrafenib monotherapy in the integrated safety population and 3 % of patients treated with dabrafenib in combination with trametinib in MEK115306. With dabrafenib monotherapy, approximately 70 % of events occurred within the first 12 weeks of treatment with a median time to onset of 8 weeks. In patients who received the combination dose of dabrafenib in combination with trametinib, events occurred later with the median time to onset of 22 weeks. Ninety-six percent of patients on dabrafenib monotherapy in the integrated safety population and all patients on combination therapy in the Phase III studies who developed cuSCC continued on treatment without dose modification.

New primary melanoma

New primary melanomas have been reported in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib. Cases were managed with excision and did not require treatment modification (see section 4.4).

Non-cutaneous malignancy

Activation of MAP-kinase signalling in BRAF wild type cells which are exposed to BRAF inhibitors may lead to increased risk of non-cutaneous malignancies, including those with RAS mutations (see section 4.4). In clinical trials non-cutaneous malignancies were reported in 1 % (6/586) of patients with dabrafenib monotherapy, and 1 % (3/209) of patients in study MEK115306 and < 1 % (3/350) of patients in study MEK116513 with dabrafenib in combination with trametinib. Cases of RAS-driven malignancies have been seen with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib. Patients should be monitored as clinically appropriate.

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages have occurred in patients taking dabrafenib in combination with trametinib. Please refer to the trametinib SmPC.

QT prolongation

One patient in the dabrafenib monotherapy integrated safety population experienced a QTcB > 500 ms and only 3 % experienced worst-case QTc prolongation of > 60 msec. In patients receiving dabrafenib in combination with trametinib, no patients in one Phase III study and 4 patients (1 %) in a second Phase III study had worst-case QTcB prolongation to > 500 msec; 2 of the 4 patients also had an increase > 60 msec from Baseline.

LVEF Reduction/Left Ventricular Dysfunction

In the integrated safety population decreased LVEF has been reported in 1 % of patients treated with dabrafenib as monotherapy, and 6 to 8 % of patients treated with dabrafenib in combination with trametinib in two Phase III clinical trials, 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 dabrafenib. Dabrafenib in combination with trametinib should be used with caution in patients with conditions that could impair left ventricular function.

Pyrexia

Fever has been reported in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib; the incidence and severity of pyrexia are increased with the combination therapy (see section 4.4). For patients who received dabrafenib in combination with trametinib and developed pyrexia,

approximately half of the first occurrences of pyrexia happened within the first month of therapy and approximately one-third of the patients had 3 or more events. In 1 % of patients receiving dabrafenib as monotherapy in the integrated safety population in clinical trials, serious non-infectious febrile events were identified as fever accompanied by severe rigors, dehydration, hypotension and/or acute renal insufficiency or pre-renal origin in subjects with normal baseline renal function. The onset of these serious non-infectious febrile events was typically within the first month of therapy. Patients with serious non-infectious febrile events responded well to dose interruption and/or dose reduction and supportive care (see sections 4.2 and 4.4).

Hepatic Events

Hepatic adverse events have been reported in clinical trials with dabrafenib in combination with trametinib Please refer to the trametinib SmPC.

Hypertension

Elevations in blood pressure have been reported in association with dabrafenib in combination with trametinib, 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.

Arthralgia

Arthralgia was reported very commonly in clinical trials with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib (approximately 25 %) although these were mainly grade 1 and 2 in severity with Grade 3 occurring uncommonly (< 1 %) and no Grade 4 occurrences being reported.

Hypophosphataemia

Hypophosphataemia has been reported commonly in the integrated safety population in clinical trials with dabrafenib monotherapy (7 %) and in combination with trametinib in Phase III trials (3 to 4 %). It should be noted that approximately half of these occurrences with dabrafenib monotherapy (4 %) and ≤ 1 % with dabrafenib in combination with trametinib were Grade 3 in severity.

Pancreatitis

Pancreatitis has been reported in dabrafenib monotherapy and in combination with trametinib. Unexplained abdominal pain should be promptly investigated to include measurement of serum amylase and lipase. Patients should be closely monitored when re-starting dabrafenib after an episode of pancreatitis (see section 4.4).

Renal failure

Renal failure due to pyrexia-associated pre-renal azotaemia or granulomatous nephritis was uncommon; however dabrafenib has not been studied in patients with renal insufficiency (defined as creatinine > 1.5 x ULN). Caution should be used in this setting (see section 4.4).

Special populations

Elderly

Of the total number of patients in clinical studies of dabrafenib (N = 578), 22 % were 65 years of age and older, and 6 % were 75 years of age and older. Compared with younger subjects (< 65), more subjects ≥ 65 years old had adverse reactions that led to study drug dose reductions (22 % versus 12 %) or interruptions (39 % versus 27 %). In addition, older patients experienced more serious adverse reactions compared to younger patients (41 % versus 22 %). No overall differences in efficacy were observed between these subjects and younger subjects.

In the phase III studies MEK115306 (n=209) and MEK116513 (n=350) with dabrafenib in combination with trametinib 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.

4.9 Overdose

There is no specific treatment for an overdose of dabrafenib. 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: L01XE23

Mechanism of action

Dabrafenib is an inhibitor of RAF kinases. Oncogenic mutations in BRAF lead to constitutive activation of the RAS/RAF/MEK/ERK pathway. BRAF mutations have been identified at a high frequency in specific cancers, including approximately 50 % of melanoma. The most commonly observed BRAF mutation is V600E which accounts for approximately 90 % of the BRAF mutations that are seen in melanoma.

Preclinical data generated in biochemical assays demonstrated that dabrafenib inhibits BRAF kinases with activating codon 600 mutations (Table 5).

Table 5: Kinase inhibitory activity of dabrafenib against RAF kinases

Kinase	Inhibitory concentration 50 (nM)
BRAF V600E	0.65
BRAF V600K	0.50
BRAF V600D	1.8
BRAF WT	3.2
CRAF WT	5.0

Dabrafenib demonstrated suppression of a downstream pharmacodynamic biomarker (phosphorylated ERK) and inhibited cell growth of BRAF V600 mutant melanoma cell lines, *in vitro* and in animal models.

In subjects with BRAF V600 mutation positive melanoma, administration of dabrafenib resulted in inhibition of tumour phosphorylated ERK relative to baseline.

Combination with trametinib

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. 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 dabrafenib with trametinib 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 dabrafenib or combination with trametinib, patients must have BRAF V600 mutation-positive tumour status confirmed by a validated test. In the Phase II and III clinical trials, screening for eligibility required central testing for BRAF V600 mutation using a BRAF mutation assay conducted on the most recent tumour sample available. Primary tumour or tumour from a metastatic site was tested with an investigational use only assay (IUO). The IUO is an allele-specific polymerase chain reaction (PCR) assay performed on DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumour tissue. The assay was specifically designed to differentiate between the V600E and V600K mutations. Only subjects with BRAF V600E or V600K mutation positive tumors were eligible for study participation.

Subsequently, all patient samples were re-tested using the bioMerieux (bMx) THxID BRAF validated assay, which has CE marking. 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 %.

Clinical efficacy and safety

Dabrafenib in combination with trametinib

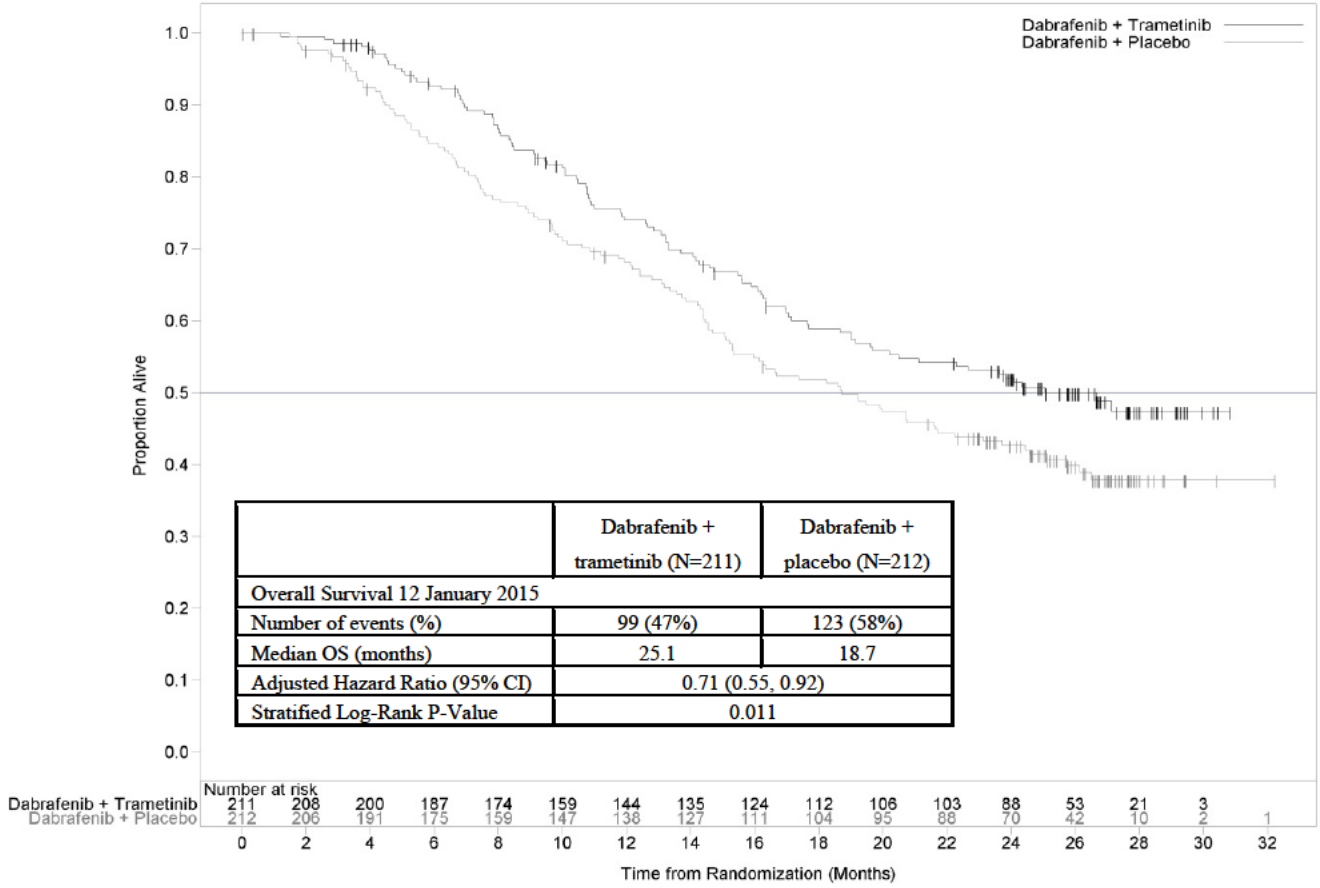
Treatment naïve patients
The safety and efficacy of the recommended dose of trametinib (2 mg QD) in combination with dabrafenib (150 mg BID) for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation was studied in two Phase III studies and one supportive Phase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

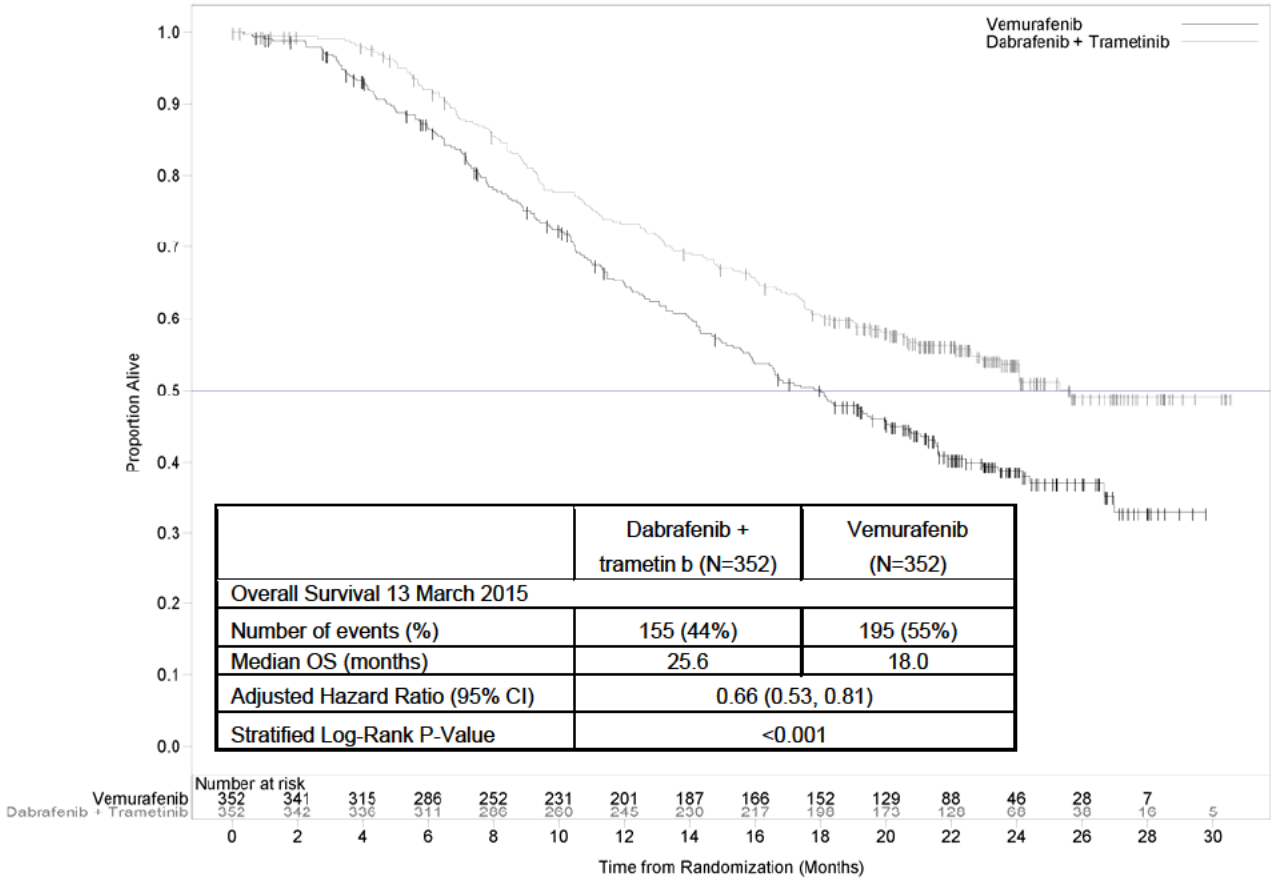
MEK116513 (COMBI-v)

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 + trametin b (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[a]		
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 dabrafenib with trametinib 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. 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).

Dabrafenib monotherapy

The efficacy of dabrafenib in the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation positive unresectable or metastatic melanoma has been evaluated in 3 studies (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], and BRF113710 [BREAK-2]) including patients with BRAF V600E and/or V600K mutations. Included in these studies were in total 402 subjects with BRAF V600E and 49 subjects with BRAF V600K mutation. Patients with melanoma driven by BRAF mutations other than V600E were excluded from the confirmatory trial and with respect to patients with the V600K mutation in single arm studies the activity appears lower than in V600E tumours.

No data is available in patients with melanoma harbouring BRAF V600 mutations others than V600E and V600K. Efficacy of dabrafenib in subjects previously treated with a protein kinase inhibitor has not been investigated.

Previously untreated patients (Results from the Phase III study [BREAK-3])

The efficacy and safety of dabrafenib were evaluated in a Phase III randomized, open-label study [BREAK 3] comparing dabrafenib to dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF V600E mutation positive advanced (unresectable Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma. Patients with melanoma driven by BRAF mutations other than V600E were excluded.

The primary objective for this study was to evaluate the efficacy of dabrafenib compared to DTIC with respect to progression-free survival (PFS) per investigator assessment. Patients on the DTIC arm were allowed to cross over to dabrafenib after independent radiographic confirmation of initial progression. Baseline characteristics were balanced between treatment groups. Sixty percent of patients were male and 99.6 % were Caucasian; the median age was 52 years with 21 % of patients being ≥ 65 years, 98.4 % had ECOG status of 0 or 1, and 97 % of patients had metastatic disease.

At the pre-specified analysis with a 19 December 2011 data cut, a significant improvement in the primary endpoint of PFS (HR = 0.30; 95 % Cl 0.18, 0.51; p < 0.0001) was achieved. Efficacy results from the primary analysis and a post-hoc analysis with 6-months additional follow up are summarized in Table 8. Overall survival data from a further post-hoc analysis based on a 18 December 2012 data cut are shown in Figure 3.

Table 8: Efficacy in previously untreated patients (BREAK-3 Study, 25 June 2012)

	Data as of December 19, 2011		**Data as of June 25, 2012**	
	Dabrafenib N=187	**DTIC N=63**	**Dabrafenib N=187**	**DTIC N=63**
Progression-free survival				
Median, months (95 % CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)	6.9 (5.2,9.0)	2.7 (1.5,3.2)
HR (95 % CI)	0.30 (0.18, 0.51) P < 0.0001		0.37 (0.24, 0.58) P < 0.0001	
Overall response[a]				
% (95 % CI)	53 (45.5, 60.3)	19 (10.2, 30.9)	59 (51.4, 66.0)	24 (14, 36.2)
Duration of response				
Median, months (95 % CI)	N=99 5.6 (4.8, NR)	N=12 NR (5.0, NR)	N=110 8.0 (6.6, 11.5)	N=15 7.6 (5.0, 9.7)

Abbreviations: CI: confidence interval; DTIC: dacarbazine; HR: hazard ratio; NR: not reached

b. Defined as confirmed complete +partial response.

As of 25 June 2012 cut-off, thirty five subjects (55.6 %) of the 63 randomized to DTIC had crossed over to dabrafenib and 63 % of subjects randomised to dabrafenib and 79 % of subjects randomised to DTIC had progressed or died. Median PFS after cross-over was 4.4 months.

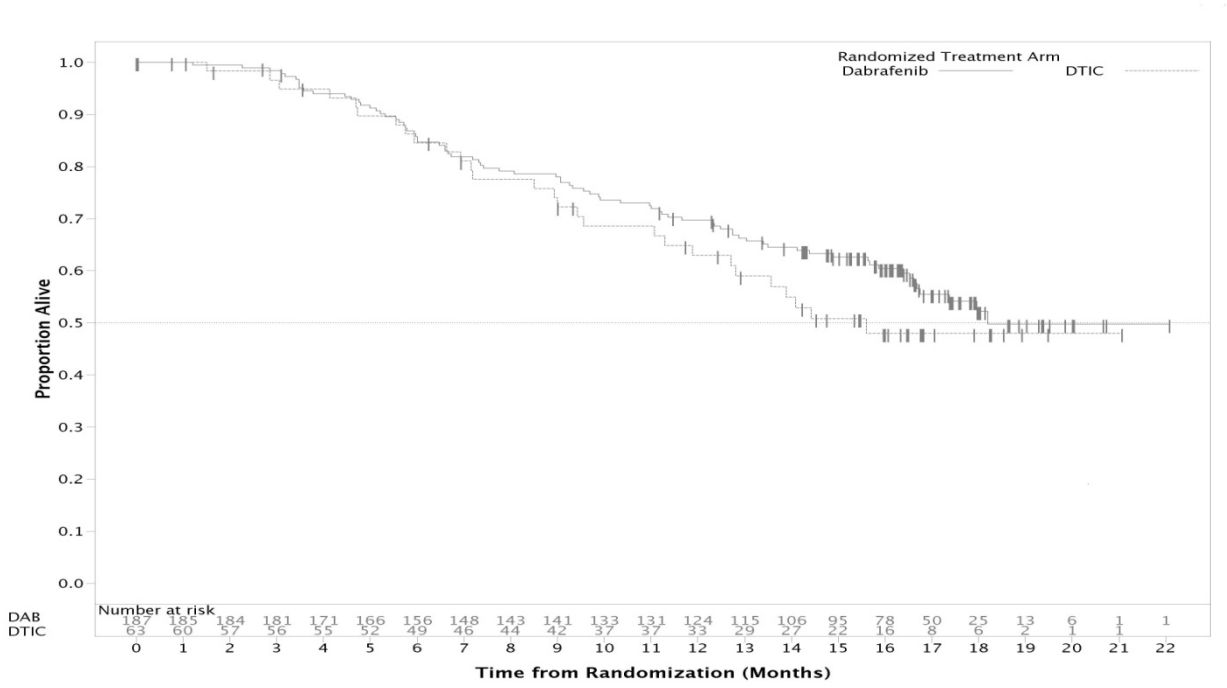
Table 9: Survival data from the primary analysis and post-hoc analyses

Cut-off date	Treatment	Number of deaths (%)	Hazard Ratio (95% CI)
December 19, 2011	DTIC	9 (14%)	0.61 (0.25, 1.48) [(a)]
	dabrafenib	21 (11%)	
June 25, 2012	DTIC	21 (33%)	0.75 (0.44, 1.29) [(a)]
	dabrafenib	55 (29%)	
December 18, 2012	DTIC	28 (44%)	0.76 (0.48, 1.21) [(a)]
	dabrafenib	78 (42%)	

[(a)] Patients were not censored at the time of cross-over

Overall survival data from a further post-hoc analysis based on the 18 December 2012 data cut demonstrated a 12 month OS rate of 63 % and 70 % for DTIC and dabrafenib treatments respectively.

Figure 3: Kaplan-Meier curves of overall survival (BREAK-3) (18 December 2012)



Patients with brain metastases (Results from the Phase II study (BREAK-MB)

BREAK-MB was a multi-centre, open-label, two-cohort, Phase II study designed to evaluate the intracranial response of dabrafenib in subjects with histologically confirmed (Stage IV) BRAF-mutation positive (V600E or V600K) melanoma metastatic to the brain. Subjects were enrolled into Cohort A (subjects with no prior local therapy for brain metastasis) or Cohort B (subjects who received prior local therapy for brain metastasis).

The primary endpoint of the study was overall intracranial response rate (OIRR) in the V600E patient population, as assessed by investigators. The confirmed OIRR and other efficacy results per investigator assessment are presented in Table 10.

Table 10: Efficacy data in patients with brain metastases (BREAK-MB Study)

	All Treated Subjects Population			
	BRAF V600E (Primary)		**BRAF V600K**	
	Cohort A N=74	**Cohort B N=65**	**Cohort A N=15**	**Cohort B N=18**
Overall intracranial response rate, % (95 % CI)[a]				
	39% (28.0, 51.2) P < 0.001[b]	31% (19.9, 43.4) P < 0.001[b]	7% (0.2, 31.9)	22% (6.4, 47.6)
Duration of intracranial response, median, months (95% CI)				
	N=29 4.6 (2.8, NR)	N=20 6.5 (4.6, 6.5)	N=1 2.9 (NR, NR)	N=4 3.8 (NR, NR)
Overall response, % (95% CI)[a]				
	38% (26.8, 49.9)	31% (19.9, 43.4)	0 (0, 21.8)	28% (9.7, 53.5)
Duration of response, median, months (95% CI)				
	N=28 5.1 (3.7, NR)	N=20 4.6 (4.6, 6.5)	NA	N=5 3.1 (2.8, NR)
Progression-free survival, median, months (95% CI)				
	3.7 (3.6, 5.0)	3.8 (3.6, 5.5)	1.9 (0.7, 3.7)	3.6 (1.8, 5.2)
Overall survival, median, months (95% CI)				
Median, months	7.6 (5.9, NR)	7.2 (5.9, NR)	3.7 (1.6, 5.2)	5.0 (3.5, NR)

Abbreviations: CI: confidence interval; NR: not reached; NA: not applicable

a - Confirmed response.

b –This study was designed to support or reject the null hypothesis of OIRR ≤10% (based on historical results) in favour of the alternative hypothesis of OIRR ≥ 30% in BRAF V600E mutation positive subjects.

Patients who were previously untreated or failed at least one prior systemic therapy (Results from the Phase II [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) was a multi-centre, single-arm, study that enrolled 92 subjects with metastatic melanoma (Stage IV) with confirmed BRAF V600E or V600K mutation-positive melanoma.

The investigator assessed confirmed response rate in patients with BRAF V600E metastatic melanoma (n=76) was 59 % (95 % CI: 48.2, 70.3) and the median duration of response was 5.2 months (95 % CI: 3.9, not calculable) based on a median follow-up time of 6.5 months. In patients with BRAF V600K mutation positive metastatic melanoma (n=16) the response rate was 13 % (95 % CI: 0.0, 28.7) with a median duration of response of 5.3 months (95 % CI: 3.7, 6.8). Although limited by the low number of patients, median OS appeared consistent with data in patients with BRAF V600E positive tumours.

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Dabrafenib is absorbed orally with median time to achieve peak plasma concentration of 2 hours post-dose. Mean absolute bioavailability of oral dabrafenib is 95 % (90 % CI: 81, 110 %). Dabrafenib exposure (C_{max} and AUC) increased in a dose proportional manner between 12 and 300 mg following single-dose administration, but the increase was less than dose-proportional after repeat twice daily dosing. A decrease in exposure was observed with repeat dosing, likely due to induction of its own metabolism. Mean accumulation AUC Day 18/Day 1 ratios was 0.73. Following administration of 150 mg twice daily, geometric mean C_{max}, AUC(0-τ) and predose concentration (Cτ) were 1478 ng/ml, 4341 ng*hr/ml and 26 ng/ml, respectively.

Administration of dabrafenib with food reduced the bioavailability (C_{max} and AUC decreased by 51 % and 31 % respectively) and delayed absorption of dabrafenib capsules when compared to the fasted state.

Distribution

Dabrafenib binds to human plasma protein and is 99.7 % bound. The steady-state volume of distribution following intravenous microdose administration is 46 L.

Dabrafenib is a substrate of human P-glycoprotein (Pgp) and murine BCRP *in vitro*. However, these transporters have minimal impact on dabrafenib oral bioavailability and elimination and the risk for clinically relevant drug-drug interactions with inhibitors of Pgp or BCRP is low. Dabrafenib is not an in vitro substrate of OATP1B1, OATP1B3 or OATP2B1 transporters.
Neither dabrafenib nor its 3 main metabolites were demonstrated to be inhibitors of Pgp *in vitro*.

Biotransformation

The metabolism of dabrafenib is primarily mediated by CYP2C8 and CYP3A4 to form hydroxy-dabrafenib, which is further oxidized via CYP3A4 to form carboxy-dabrafenib. Carboxy-dabrafenib can be decarboxylated via a non-enzymatic process to form desmethyl-dabrafenib. Carboxy-dabrafenib is excreted in bile and urine. Desmethyl-dabrafenib may also be formed in the gut and reabsorbed. Desmethyl-dabrafenib is metabolized by CYP3A4 to oxidative metabolites. Hydroxy-dabrafenib terminal half-life parallels that of parent with a half-life of 10 hrs while the carboxy- and desmethyl-metabolites exhibited longer half-lives (21-22 hours). Mean metabolite to parent AUC ratios following repeat-dose administration were 0.9, 11 and 0.7 for hydroxy-, carboxy-, and desmethyl-dabrafenib, respectively. Based on exposure, relative potency, and pharmacokinetic properties, both hydroxy- and desmethyl-dabrafenib are likely to contribute to the clinical activity of dabrafenib; while the activity of carboxy-dabrafenib is not likely to be significant.

Elimination

Terminal half-life following an intravenous single microdose is 2.6 hours. Dabrafenib terminal half-life after a single dose is 8 hours due to absorption-limited elimination after oral administration (flip-flop pharmacokinetics). IV plasma clearance is 12 L/hr.

After an oral dose, the major route of elimination of dabrafenib is metabolism, mediated via CYP3A4 and CYP2C8. Dabrafenib related material is excreted primarily in faeces, with 71 % of an oral dose recovered in faeces and 23 % in urine as metabolites only.

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 dabrafenib oral clearance. In addition, mild hepatic impairment as defined by bilirubin and AST did not have a significant effect on dabrafenib metabolite plasma concentrations. No data are available in patients with moderate to severe hepatic impairment. As hepatic metabolism and biliary secretion are the primary routes of elimination of dabrafenib and its metabolites, administration of dabrafenib should be undertaken with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see section 4.2).

Renal impairment

A population pharmacokinetic analysis suggests that mild renal impairment does not affect oral clearance of dabrafenib. Although data in moderate renal impairment are limited these data may indicate no clinically relevant effect. No data are available in subjects with severe renal impairment (see section 4.2).

Elderly

Based on the population pharmacokinetic analysis, age had no significant effect on dabrafenib pharmacokinetics. Age greater than 75 years was a significant predictor of carboxy- and desmethyl-dabrafenib plasma concentrations with a 40 % greater exposure in subjects ≥ 75 years of age, relative to subjects < 75 years old.

Body weight and gender

Based on the population pharmacokinetic analysis, gender and weight were found to influence dabrafenib oral clearance; weight also impacted oral volume of distribution and distributional clearance. These pharmacokinetic differences were not considered clinically relevant.

Race

There are insufficient data to evaluate the potential effect of race on dabrafenib pharmacokinetics.

Paediatric population

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

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity studies with dabrafenib have not been conducted. Dabrafenib was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay.

In combined female fertility, early embryonic and embryofetal development studies in rats numbers of ovarian corpora lutea were reduced in pregnant females at 300 mg/kg/day (approximately 3 times human clinical exposure based on AUC), but there were no effects on estrous cycle, mating or fertility indices. Developmental toxicity including embryo-lethality and ventricular septal defects were seen at 300 mg/kg/day, and delayed skeletal development and reduced fetal body weight at ≥ 20 mg/kg/day (≥ 0.5 times human clinical exposure based on AUC).

Male fertility studies with dabrafenib have not been conducted. However, in repeat dose studies, testicular degeneration/depletion was seen in rats and dogs (≥ 0.2 times the human clinical exposure based on AUC). Testicular changes in rat and dog were still present following a 4-week recovery period (see section 4.6).

Cardiovascular effects, including coronary arterial degeneration/necrosis and/or haemorrhage, cardiac atrioventricular valve hypertrophy/haemorrhage and atrial fibrovascular proliferation were seen in dogs (≥ 2 times clinical exposure based on AUC). Focal arterial/perivascular inflammation in various tissues was observed in mice and an increased incidence of hepatic arterial degeneration and spontaneous cardiomyocyte degeneration with inflammation (spontaneous cardiomyopathy) was observed in rats (≥ 0.5 and 0.6 times clinical exposure for rats and mice respectively). Hepatic effects, including hepatocellular necrosis and inflammation, were observed in mice (≥ 0.6 times clinical exposure). Bronchoalveolar inflammation of the lungs was observed in several dogs at ≥ 20 mg/kg/day (≥ 9 times human clinical exposure based on AUC) and was associated with shallow and/or laboured breathing.

Reversible haematological effects have been observed in dogs and rats given dabrafenib. In studies of up to 13 weeks, decreases in reticulocyte counts and/or red cell mass were observed in dogs and rats (≥ 10 and 1.4 times clinical exposure, respectively).

In juvenile toxicity studies in rats, effects on growth (shorter long bone length), renal toxicity (tubular deposits, increased incidence of cortical cysts and tubular basophilia and reversible increases in urea and/or creatinine concentrations), testicular toxicity (degeneration and tubular dilation) and earlier vaginal opening (with no associated effects on ovarian weights or morphologic changes in female reproductive tissues) were observed.

Dabrafenib was phototoxic in an *in vitro* mouse fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay.

Combination with trametinib

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

Capsules content
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Colloidal silicone dioxide

Capsule shell
Red iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)
Hypromellose (E464)

Printing ink:
Black iron oxide (E172)
Shellac
Propylene glycol

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Opaque white high density polyethylene (HDPE) bottle with polypropylene screw cap and a silica gel desiccant.

Each bottle contains either 28 or 120 hard capsules

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/1/13/865/003
EU/1/13/865/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

26 August 2013

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

Tafinlar 50 mg 硬カプセル剤

2.　組成（成分及び含有量）

硬カプセル剤 1 カプセル中に、dabrafenib として 50 mg の dabrafenib メシル酸塩を含有する。

詳細な添加物一覧は 6.1 項を参照のこと。

3.　剤型

硬カプセル剤（カプセル剤）。

カプセル剤皮に「GS TEW」及び「50 mg」と印字された長さ約 18 mm の暗赤色の不透明なカプセル剤。

4.　臨床的特徴

4.1　効能・効果

Dabrafenib 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として、又は trametinib と併用して用いる（4.4 及び 5.1 項参照）。

4.2　用法・用量

Dabrafenib の投与は、抗癌剤の使用経験を有する適格な医師が開始し、監督すること。

Dabrafenib 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の腫瘍に BRAF V600 変異が確認されなければならない。

BRAF 野生型黒色腫患者における dabrafenib の有効性及び安全性は確立されていないため、BRAF 野生型黒色腫患者には dabrafenib を投与しないこと（4.4 項及び 5.1 項参照）。

用量

Dabrafenib の推奨用量は、単剤療法の場合も trametinib と併用する場合も 150 mg（75 mg カプセル剤 2 カプセル）を 1 日 2 回（1 日投与量として 300 mg）投与する。Dabrafenib と併用する場合の trametinib の推奨用量は、2 mg を 1 日 1 回（QD）投与する。

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（表 2 参照）。

服用忘れ

dabrafenib を服用し忘れた場合、次の服用時刻まで 6 時間未満の場合は服用しないこと。

dabrafenib と trametinib を併用していて、trametinib を服用し忘れた場合、次の服用予定時刻まで 12 時間超ある場合のみ trametinib を服用する。

用量変更

用量変更が必要となった場合に的確に対応できるように、2 つの含量の dabrafenib カプセル剤（50 mg 及び 75 mg カプセル剤）がある。

副作用を管理するため、休薬、用量減量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）。

副作用として皮膚有棘細胞癌（cuSCC）又は新規の原発性黒色腫（4.4 項参照）が発現した場合は、用量変更又は休薬は推奨されない（4.4 項参照）。

患者の体温が 38.5°C 以上の場合は休薬すること。感染の徴候・症状がないか患者の評価を行うこと（4.4 項参照）。

推奨される用量減量方法及び用量変更に関する推奨事項をそれぞれ表 1 及び表 2 に示す。

表 1：推奨される用量減量方法

用量段階	**Dabrafenib の用量・用法** 単剤療法又は trametinib との併用療法	**Trametinib の用量・用法＊** Dabrafenib と併用する場合のみ
開始用量	150 mg 1 日 2 回	2 mg 1 日 1 回
1 回目の減量	100 mg 1 日 2 回	1.5 mg 1 日 1 回
2 回目の減量	75 mg 1 日 2 回	1 mg 1 日 1 回
3 回目の減量	50 mg 1 日 2 回	1 mg 1 日 1 回
単剤療法の場合も trametinib との併用の場合も dabrafenib 50 mg 1 日 2 回を下回る用量調整は推奨されない。dabrafenib と併用する trametinib の 1 mg 1 日 1 回を下回る用量調整は推奨されない。		

* trametinib 単剤療法の投与法について、trametinib の添付文書の用法・用量を参照。

表 2：有害事象のグレードに基づく用量変更スケジュール

グレード（CTC-AE）*	**推奨される dabrafenib の用量変更方法** 単剤療法又は trametinib との併用療法
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、dabrafenib の用量の上限は 150 mg 1 日 2 回とする。

trametinib との併用療法で、治療関連毒性が発現した場合は、2 剤とも同時に減量、中断、又は中止すること。例外として 2 剤のうち 1 剤のみの用量調整が必要となる、発熱、ぶどう膜炎、RAS 変異陽性の皮膚以外の悪性腫瘍、及び QT 延長（主に dabrafenib と関連）、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 と関連）については、以下に詳述する。

特定の副作用についての用量調整の例外（2 剤のうち 1 剤のみを減量する）

発熱

dabrafenib を単剤又は trametinib と併用して投与している場合、患者の体温が 38.5°C 以上の場合は dabrafenib を中断すること（用量調整の指針は表 2 を参照）。trametinib は同用量で継続すること。イブプロフェン又はアセトアミノフェン／パラセタモール等の解熱剤を開始する。解熱剤が無効の場合は経口ステロイド剤の投与を考慮する。感染の徴候・症状がないか患者の評価を行い、必要な場合は各国の標準治療を行う（4.4 項参照）。

発熱の回復後は適切な解熱剤を予防投与して、1）同用量で、又は 2）発熱が再発性、及び／又は脱水、低血圧、腎不全等の重度の症状を随伴した場合は、用量を 1 段階減量して、dabrafenib を再開すること。

ぶどう膜炎

効果的な局所治療によって眼の炎症が管理されている限り用量調整は必要ない。ぶどう膜炎が眼の局所治療に反応しない場合は、眼の炎症が回復するまで dabrafenib を中止し、回復後は用量を 1 段階減量して再開すること。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない（4.4 項参照）。

<u>RAS 変異陽性の皮膚以外の悪性腫瘍</u>

RAS 変異を示す皮膚以外の悪性腫瘍を合併した患者では、dabrafenib の投与を継続する前に有益性と危険性を検討すること。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない。

QT 延長

投与中に QTc が 500 msec を超えた場合は、dabrafenib の投与を一時休止して、電解質異常（マグネシウムを含む）を是正し、QT 延長の心臓危険因子（うっ血性心不全、徐脈性不整脈等）をコントロールすること。QTc が 500 msec 未満となった後は、用量を減量して投与を再開すること。QTc が 500 msec を超え、かつ投与前値からの変化量が 60 msec を超えた場合は、dabrafenib の投与を中止し、再投与しないことが推奨される。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない。

左室駆出率（LVEF）低下／左室機能不全

dabrafenib を trametinib と併用している場合、LVEF の絶対値がベースラインと比較して 10%超低下し、医療機関の正常下限（LLN）を下回った場合は、trametinib の用量調整の指示について trametinib の添付文書を参照する（4.2 項参照）。trametinib と併用している場合、dabrafenib の用量調整は必要ない。

網膜静脈閉塞（RVO）及び網膜色素上皮剥離（RPED）

dabrafenib と trametinib の併用療法中のいずれの時点においても、中心視力の低下、霧視、視力喪失等の新規の視覚障害を患者が報告した場合は、trametinib の用量調整の指示について trametinib の添付文書を参照する（4.2 項参照）。RVO 又は RPED の確定例については、trametinib と併用している場合、dabrafenib の用量調整は必要ない。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

dabrafenib と trametinib を併用投与している患者において、咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、浸潤等の新規の又は進行性の肺の症状及び所見を呈する例、臨床的検討で未決定の例を含め、ILD 又は肺臓炎

が疑われる場合は、trametinib の用量調整の指示について trametinib の添付文書を参照する（4.2 項参照）。ILD 又は肺臓炎の症例については、trametinib と併用している場合、dabrafenib の用量調整は必要ない。

白人以外の患者

白人以外の患者における dabrafenib 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。

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。重度の腎機能障害のある患者における臨床データがないため、用量調整が必要かどうかは判断できない（5.2 項参照）。重度の腎機能障害のある患者に単剤療法として又は trametinib と併用して dabrafenib を使用する際は、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。中等度～重度の肝機能障害のある患者における臨床データがないため、用量調整が必要かどうかは判断できない（5.2 項参照）。肝代謝及び胆汁分泌は dabrafenib 及びその代謝物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では曝露量が増加する可能性がある。中等度又は重度の肝機能障害のある患者に単剤療法として又は trametinib と併用して dabrafenib を使用する際は、慎重に投与すること。

小児患者集団

小児及び青少年患者（18 歳未満）における dabrafenib の安全性及び有効性は確立されていない（臨床データがない）。幼若動物を用いた試験では、成体動物で確認されていなかった dabrafenib の有害な影響が認められている（5.3 項参照）。

用法

dabrafenib カプセル剤は、水と一緒にそのまま飲み込むこと。また、噛んだり砕いたりせず、dabrafenib が化学的に不安定であるため、食物又は液体と混ぜないこと。

dabrafenib は約 12 時間間隔で毎日ほぼ同時刻に服用することが推奨される。dabrafenib と trametinib を併用する場合、1 日 1 回の trametinib は朝夕いずれかの dabrafenib とともに毎日同時刻に服用すること。

dabrafenib は食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に服用すること。
dabrafenib 服用後に患者が嘔吐した場合、患者は再度服用せず、次回の予定通りに服用すること。

dabrafenib と併用する場合、投与法に関する情報について trametinib の添付文書を参照する。

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

dabrafenib を trametinib と併用する場合、併用投与の開始前に trametinib の添付文書を参照しなければならない。trametinib 投与に関連する警告及び使用上の注意に関する追加の情報は trametinib の添付文書を参照する。

BRAF V600 検査
BRAF 野生型黒色腫患者における dabrafenib の有効性及び安全性は確立されていないため、BRAF 野生型黒色腫患者には dabrafenib を投与しないこと（4.2 項及び 5.1 項参照）。

BRAF 阻害薬投与中に進行した患者における dabrafenib と trametinib の併用
BRAF 阻害薬による前治療中に進行した患者における dabrafenib と trametinib の併用のデータは限られている。これらのデータから、これらの患者における併用療法の有効性は低いことが示されている（5.1 項参照）。したがって BRAF 阻害薬による前治療を受けた集団においては、併用療法の前に他の治療選択肢を考慮すること。BRAF 阻害薬治療で進行した後の治療法の順序は確立されていない。

脳転移患者における dabrafenib と trametinib の併用
dabrafenib と trametinib の併用療法の安全性及び有効性は、脳に転移した BRAF V600 変異陽性黒色腫患者において評価されていない。

新規の悪性腫瘍
皮膚及び皮膚以外の新規の悪性腫瘍が、dabrafenib 単剤療法又は trametinib との併用において発現し得る。

皮膚有棘細胞癌（cuSCC）

Dabrafenib 単剤及び trametinib との併用投与例において、cuSCC（ケラトアカントーマを含む）の症例が報告されている（4.8 項参照）。第 III 相試験 MEK115306 において、cuSCC は dabrafenib 及び trametinib 併用患者の 3%（6/209）、及び dabrafenib 単剤投与患者の 10%（22/211）に発現した。第 III 相試験 MEK116513 において cuSCC は dabrafenib 及び trametinib 併用患者の 1%（5/350）、及び dabrafenib 単剤投与患者の 18%（63/349）に発現した。MEK115306 試験における cuSCC 初発の診断までの期間の中央値は、併用療法群で 223 日（範囲 56～510 日）、dabrafenib 単剤療法群で 60 日（範囲 9～653 日）であった。

Dabrafenib の投与開始前、投与中（毎月）、投与終了後 6 ヵ月間までは、cuSCC がないか皮膚の検査を実施することが推奨される。Dabrafenib の投与中止後 6 ヵ月間又は別の抗腫瘍療法を開始するまで、観察を継続すること。

cuSCC の症例については皮膚科において病巣切除により管理し、dabrafenib、又は併用療法の場合は dabrafenib 及び trametinib は用量調整せず投与を継続すること。新たな皮膚病変が発現した場合は、速やかに担当医に申し出るよう患者に指導すること。

新規の原発性黒色腫

臨床試験で dabrafenib 投与患者における原発性黒色腫の新規発現が報告されている。いずれも dabrafenib 単剤療法開始から 5 ヵ月以内に発現している。新規の原発性黒色腫は、病巣切除で対処可能であり、用量変更は必要ない。皮膚病巣の管理については、cuSCC の項の記載に準じ対処すること。

皮膚以外の二次／再発癌

In vitro 実験において、RAS 変異を有する BRAF 野生型細胞が BRAF 阻害薬に曝露すると、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAP キナーゼ）シグナル伝達の逆説的活性化が起こることが確認されている。これにより、RAS 変異の存在下では dabrafenib の投与により皮膚以外の悪性腫瘍の発現リスクが高くなると考えられる（4.8 項参照）。RAS 関連の悪性腫瘍は、臨床試験において dabrafenib 単剤療法（膵臓腺癌、胆管腺癌）及び dabrafenib と MEK 阻害薬 trametinib の併用療法（結腸直腸癌、膵臓癌）だけでなく、別の BRAF 阻害薬（慢性骨髄性白血病及び頭頸部の皮膚以外の SCC）でも報告されている。

治療開始前は、頭頸部検査（最低限、口腔粘膜の視診及びリンパ節の触診を併せて行う）及び胸部／腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査を患者に行うこと。治療中は、3 ヵ月ごとの頭頸部検査及び 6 ヵ月ごとの胸部／腹部 CT 検査等、臨床上の必要に応じて患者の観察を行うこと。治療開始前及び治療終了時又は臨床上必要であると判断された場合は、肛門検査及び内診（女性の場合）を行うことが推奨される。臨床上の必要に応じて全血球算定を行うこと。

RAS 変異による癌の合併又はその既往歴のある患者に dabrafenib を投与する前には、有益性と危険性を慎重に検討すること。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない。

Dabrafenib の投与中止後は、最長 6 ヵ月間又は別の抗腫瘍療法を開始するまで、皮膚以外の二次／再発癌がないか観察を継続すること。異常所見が認められた場合は、臨床診療に従って対処すること。

出血

dabrafenib と trametinib を併用している患者において、大出血及び致死的出血を含む出血事象が発現している（4.8 項参照）。追加の情報については trametinib の添付文書を参照する（4.4 項参照）。

視覚障害

臨床試験で dabrafenib 単剤療法及び trametinib との併用療法を行った患者において、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎及び／又は虹彩炎等の眼の反応が報告されている。治療中は、視覚徴候・症状（視力変化、羞明、眼痛等）がないか定期的に患者を観察すること。

効果的な局所治療によって眼の炎症が管理されている限り用量調整は必要ない。ぶどう膜炎が眼の局所治療に反応しない場合は、眼の炎症が回復するまで dabrafenib を中止し、回復後は用量を 1 段階減量して再開すること。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない。

dabrafenib と trametinib の併用により RPED 及び RVO が発現することがある。trametinib の添付文書を参照する（4.4 項参照）。trametinib と併用している場合、RVO 又は RPED の診断後に dabrafenib の用量調整は必要ない。

発熱

dabrafenib を単剤療法として、又は trametinib と併用して投与した臨床試験で発熱が報告されている（4.8 項参照）。dabrafenib 単剤療法の臨床試験に参加した患者の 1%では、重篤な非感染性発熱事象（重度の悪寒、脱水、低血圧及び／又はベースラインの腎機能が正常な被験者における腎前性急性腎機能不全を随伴する発熱と定義）が特定された（4.8 項参照）。これらの重篤な非感染性発熱事象は、dabrafenib 単剤療法開始から 1 ヵ月以内に発現することが多かった。重篤な非感染性発熱事象が発現した患者には、投与中断及び／又は用量減量並びに支持療法が有効であった。

発熱の発現頻度及び重症度は併用療法で増大した。MEK115306 試験の併用療法群では患者の 57%（119/209）に発熱が発現し 7%がグレード 3 であったのに対し、dabrafenib 単剤療法群では発熱が発現した患者は 33%（69/211）で、2%がグレード 3 であった。

dabrafenib と trametinib を併用していて発熱を発現した患者のうち、約半数は発熱の初回発現が投与開始後 1 ヵ月以内であり、約 3 分の 1 は発熱事象が 3 回以上発現した。

患者の体温が 38.5°C 以上の場合は dabrafenib を休薬すること（用量調整の指針は表 2 を参照）。感染の徴候・症状がないか患者の評価を行うこと。発熱の回復後は、非ステロイド性抗炎症薬又はパラセタモールによる適切な予防的投与との併用で dabrafenib の投与を再開することができる。解熱剤が無効の場合は経口ステロイド剤の投与を考慮する。発熱が重度の徴候・症状を随伴した場合は、発熱の回復後、用量を 1 段階減量して、臨床上の必要に応じて dabrafenib の投与を再開すること（4.2 項参照）。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない。

LVEF 低下／左室機能不全

dabrafenib と trametinib の併用により LVEF が低下することが報告されている（4.8 項参照）。追加の情報については trametinib の添付文書を参照する（4.4 項参照）。trametinib と併用している場合、dabrafenib の用量調整は必要ない。

腎不全

Dabrafenib 単剤投与例の 1%未満、及び dabrafenib と trametinib の併用投与例の 1%以下で腎不全が認められている。認められた症例は、概して発熱及び脱水を随伴しており、投与中断及び一般的な支持療法が有効であった。肉芽腫性腎炎も報告されている（4.8 項参照）。治療中は患者の血清クレアチニンのモニタリングを定期的に行うこと。クレアチニンの増加が認められた場合は、臨床上の必要に応じて dabrafenib を休薬する必要がある場合がある。腎機能不全（クレアチニンが ULN の 1.5 倍超の状態と定義）のある患者は dabrafenib の試験には組み入れていないため、このような患者には注意すること（5.2 項参照）。

肝臓事象

dabrafenib と trametinib を併用した臨床試験で肝臓有害事象が報告されている（4.8 項参照）。dabrafenib と trametinib を併用する患者では、trametinib 投与開始後 6 ヵ月間は 4 週ごとに肝機能モニタリングを行うことが推奨される。それ以降は肝臓のモニタリングは臨床的な必要性に応じて継続する。追加の情報については trametinib の添付文書を参照する。

高血圧

既存の高血圧がある患者及びない患者において、dabrafenib と trametinib の併用に関連して血圧上昇が報告されている（4.8 項参照）。追加の情報については trametinib の添付文書を参照する。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

dabrafenib と trametinib を併用した臨床試験で肺臓炎又は ILD の症例が報告されている。追加の情報については trametinib の添付文書の 4.4 項を参照する。dabrafenib を trametinib と併用投与している場合、dabrafenib を同用量で継続できる場合がある。

発疹

dabrafenib と trametinib を併用した臨床試験で、発疹が患者の約 25%に認められている。追加の情報については trametinib の添付文書の 4.4 項を参照する。

横紋筋融解症

dabrafenib と trametinib を併用している患者で、横紋筋融解症が報告されている（4.8 項参照）。追加の情報については trametinib の添付文書の 4.4 項を参照する。

膵炎

Dabrafenib 単剤投与例及び trametinib との併用投与例の 1%未満で膵炎が報告されている。そのうち 1 件は、dabrafenib 投与初日に発現して、用量減量して投与を再開した後に再発した。原因不明の腹痛が認められた場合は、血清アミラーゼ及びリパーゼの測定を含め、直ちに検査を行うこと。膵炎発現後に dabrafenib の投与を再開した際には、患者を綿密に観察すること。

QT 延長

Dabrafenib 投与例の 3%で最悪値として 60 ミリ秒（msec）を超える QTc 延長が認められた［統合安全性解析対象集団（integrated safety population）の 1 例で 500 msec を超える QT 間隔が認められた］。第 III 相試験 MEK115306 における dabrafenib と trametinib の併用例では、最悪値 QTcB は 500 msec を超えなかったが、患者の 1%（3/209）でベースラインからの QTcB 延長が 60 msec を超えた。第 III 相試験 MEK116513 において dabrafenib と trametinib の併用例 4 例（1%）でグレード 3 の QTcB 延長（> 500 msec）が発現した。このうち 2 例はグレード 3 の QTcB 延長（> 500 msec）がベースラインからの 60 msec を超える延長でもあった。

是正不能の電解質異常（マグネシウムを含む）のある患者、QT 延長症候群のある患者又は QT 間隔延長作用を有することが知られている薬剤を服用中の患者には、dabrafenib の投与は推奨されない。

Dabrafenib の投与開始前、投与開始から 1 ヵ月後及び用量変更後は、すべての患者において心電図（ECG）及び電解質（マグネシウムを含む）のモニタリングを行わなければならない。特に中等度～重度の肝機能障害のある患者においては、投与開始から 3 ヵ月間は毎月、その後は 3 ヵ月ごとに、もしくは臨床上の必要に応じてさらに高い頻度で、追加のモニタリングを行うことが推奨される。QTc が 500 msec を超えている患者では、dabrafenib の投与を開始することは推奨されない。投与中に QTc が 500 msec を超えた場合は、dabrafenib の投与を一時休薬して、電解質（マグネシウムを含む）を是正し、QT 延長の心臓危険因子（うっ血性心不全、徐脈性不整脈等）をコントロールすること。QTc が 500 msec 未満となった後は、表 2 に記載するとおりに用量を減量して投与を再開すること。QTc が 500 msec を超え、かつ投与前値からの変化量が 60 msec を超えた場合は、dabrafenib の投与を中止し、再投与しないことが推奨される（4.2 項参照）。dabrafenib と併用している場合は trametinib の用量調整は必要ない。

深部静脈血栓症（DVT）／肺塞栓症（PE）

dabrafenib と trametinib の併用時に、肺塞栓症又は深部静脈血栓症が発現し得る。息切れ、胸痛、腕又は下肢の腫張等の肺塞栓症又は深部静脈血栓症の症状が発現した場合、患者はただちに医療を受けること。生命を脅かす肺塞栓症の場合は trametinib 及び dabrafenib を永続的に中止する。

Dabrafenib に対する他の物質の影響

Dabrafenib は、CYP2C8 及び CYP3A4 の基質である。これらの酵素の強力な誘導薬は、dabrafenib の効果を減弱させる可能性があるため、可能な限り使用を避けること（4.5 項参照）。

胃内 pH を上昇させる薬剤は、dabrafenib のバイオアベイラビリティを低下させる可能性があるため、可能な限り使用を避けること（4.5 項参照）。

他の物質に対する dabrafenib の影響

Dabrafenib は、代謝酵素を誘導するため、一般に使用される多くの薬剤が効果不十分となる可能性がある（4.5 項の具体例参照）。そのため、dabrafenib の投与を開始する際には、医薬品使用状況調査（drug utilisation review：DUR）が不可欠である。特定の代謝酵素又はトランスポーターに特異的な基質薬剤と dabrafenib の併用投与（4.5 項参照）は、効果のモニタリング及び用量調整ができない場合は基本的には避けること。

Dabrafenib とワルファリンの併用投与により、ワルファリンの曝露量が減少する。Dabrafenib とワルファリンを併用する場合及び dabrafenib の投与中止時は注意すること。このような場合には、国際標準比（INR）のモニタリングを追加して行うことが推奨される（4.5 項参照）。

Dabrafenib とジゴキシンの併用投与により、ジゴキシンの曝露量が減少する可能性がある。ジゴキシン（トランスポーターの基質）と dabrafenib を併用する場合及び dabrafenib の投与中止時は注意すること。このような場合には、ジゴキシンのモニタリングを追加して行うことが推奨される（4.5 項参照）。

4.5　薬物相互作用及びその他の相互作用

Dabrafenib に対する併用薬の影響

Dabrafenib は代謝酵素 CYP2C8 及び CYP3A4 の基質であり、活性代謝物である水酸化体及び脱メチル化体も CYP3A4 の基質である。そのため、CYP2C8 又は CYP3A4 の強力な阻害薬及び誘導薬は dabrafenib の血漿中濃度をそれぞれ上昇及び低下させる可能性がある。Dabrafenib の投与中はできる限り代替薬を検討すること。Dabrafenib と強力な阻害薬（ケトコナゾール、ゲムフィブロジル、ネファゾドン、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、アタザナビル等）を併用する場合は注意すること。Dabrafenib と CYP2C8 又は CYP3A4 の強力な誘導薬（リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ等）の併用は避けること。

CYP3A4 阻害薬ケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回）と dabrafenib（75 mg 1 日 2 回）を併用投与したところ、dabrafenib（75 mg 1 日 2 回）単独投与時に比べて、dabrafenib の AUC が 71%増加して、dabrafenib の C_{max} が 33%増加した。また、併用投与により、水酸化体及び脱メチル化体の AUC もそれぞれ 82%及び 68%増加した。カルボン酸体の AUC は 16%減少した。

CYP2C8 阻害薬ゲムフィブロジル（600 mg 1 日 2 回）と dabrafenib（75 mg 1 日 2 回）を併用投与したところ、dabrafenib（75 mg 1 日 2 回）単独投与時に比べて、dabrafenib の AUC は 47%増加したが、dabrafenib の C_{max} に変化は認められなかった。ゲムフィブロジルは、dabrafenib の代謝物の全身曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（13%以下）。

Dabrafenib の溶解性は pH に依存し、pH が高いと溶解度が低下する。胃酸分泌を抑制して胃内 pH を上昇させるプロトンポンプ阻害薬等の薬剤は dabrafenib の溶解性を下げ、バイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。Dabrafenib の薬物動態に対する pH の影響を評価する臨床試験は実施していない。pH を上昇させる薬剤は理論的に dabrafenib の経口バイオアベイラビリティ及び曝露量を低下させるリスクがあるため、dabrafenib の投与中には、このような胃内 pH を上昇させる薬剤の使用は可能であれば避けること。

併用薬に対する dabrafenib の影響

Dabrafenib は、酵素誘導薬であり、CYP3A4、CYP2C 群及び CYP2B6 を含む薬物代謝酵素の合成を促進し、トランスポーターの合成も促進する可能性がある。その結果、これらの酵素により代謝される薬剤の血漿中濃度が低下し、トランスポーターにより輸送される一部の薬剤に影響を及ぼす可能性がある。血漿中濃度が低下すると、これらの薬剤の臨床効果が消失又は減弱する可能性がある。また、これらの薬剤の活性代謝物の生成が亢進するリスクもある。誘導される可能性のある酵素には、肝臓及び腸管の CYP3A の他、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び UGT（グルクロン酸抱合酵素）等がある。輸送タンパク質である Pgp の他、MRP-2、BCRP、OATP1B1/1B3 等の他のトランスポーターも誘導される可能性がある。

In vitro において、dabrafenib は CYP2B6 及び CYP3A4 を用量依存的に増加させた。臨床薬物相互作用試験において、経口投与したミダゾラム（CYP3A4 の基質）の C_{max} 及び AUC は、dabrafenib 製剤よりバイオアベイラビリティの低い製剤を用いた dabrafenib の反復併用投与により、それぞれ 61%及び 74%減少した。

Dabrafenib（150 mg 1 日 2 回）とワルファリンを併用投与したところ、ワルファリン単独投与時に比べて、S-ワルファリン及び R-ワルファリンの AUC がそれぞれ 37%及び 33%減少し、S-ワルファリン及び R-ワルファリンの C_{max} がそれぞれ 18%及び 19%増加した。

代謝又は能動輸送により消失する多くの薬剤との相互作用が起こると予想される。このような薬剤の治療効果が患者にとって非常に重要であっても、効果又は血漿中濃度のモニタリングに基づく用量調整を容易に行うことができない場合は、このような薬剤は使用を避けるか慎重に使用すること。酵素誘導薬を併用している患者は、パラセタモール投与後の肝損傷のリスクが高くなると考えられる。

影響を受ける薬剤の数は多いと予想されるが、相互作用の程度は様々である。影響を受ける可能性のある薬剤のグループには下記のものがあるが、これらに限定されない。

- 鎮痛薬（フェンタニル、メサドン等）
- 抗生物質（クラリスロマイシン、ドキシサイクリン等）
- 抗癌薬（カバジタキセル等）
- 抗凝固薬［acenocoumarol、ワルファリン（4.4 項参照）等］
- 抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸等）
- 抗精神病薬（ハロペリドール等）
- カルシウムチャネル遮断薬（ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ベラパミル等）
- 強心配糖体（ジゴキシン等、4.4 項参照）
- ステロイド薬（デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン等）
- 抗 HIV 薬（アンプレナビル、アタザナビル、ダルナビル、デラビルジン、エファビレンツ、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、サキナビル、tipranavir 等）
- ホルモン避妊薬（4.6 項参照）
- 催眠薬（ジアゼパム、ミダゾラム、ゾルピデム等）
- 免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス等）
- CYP3A4 により代謝されるスタチン（アトルバスタチン、シンバスタチン等）

Dabrafenib を反復投与したとき 3 日後から誘導が起こると考えられる。Dabrafenib の投与を中止すると、誘導が徐々に消失して、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）及びトランスポーターに特異的な基質薬物の濃度が上昇する可能性があるため、このような薬剤を使用する際は毒性の発現がないか患者の観察を行い、用量調整が必要となる可能性がある。

In vitro において、dabrafenib は CYP3A4 に対して代謝活性化に基づく阻害作用を示す。そのため、投与開始から数日間は一時的に CYP3A4 が阻害されると考えられる。

物質輸送系に対する dabrafenib の影響

Dabrafenib は *in vitro* においてヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1（OATP1B1）及び OATP1B3 を阻害するため、その臨床的意義を否定することはできない。そのため、dabrafenib とスタチン等の OATB1B1 又は OATP1B3 の基質薬剤を併用する際は、注意することが推奨される。

In vitro で dabrafenib 及びその代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル化体）はヒト有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 を阻害したが、臨床での曝露量から薬物相互作用はほとんど起こらないと考えられる。Dabrafenib 及び脱メチル化体はヒト乳癌耐性タンパク質（BCRP）も中等度阻害することが確認されたが、臨床での曝露量から薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

trametinib との併用

trametinib 2 mg QD 及び dabrafenib 150 mg BID の併用反復投与により、dabrafenib の Cmax 及び AUC はそれぞれ 16%及び 23%増加したが、trametinib 又は dabrafenib の Cmax 及び AUC に臨床的に意義のある変化は生じなかった。母集団薬物動態解析によると CYP3A4 誘導薬である dabrafenib を併用したとき trametinib の AUC が 12%減少したのに対応して trametinib のバイオアベイラビリティは軽度減少すると推定された。

dabrafenib と trametinib を併用するときは、dabrafenib 及び trametinib の添付文書の 4.4 項及び 4.5 項に記載された医薬品相互作用のガイダンスを参照する。

Dabrafenib に対する食事の影響

単剤療法として又はtrametinibと併用して投与されたdabrafenibの吸収には食事が影響するため、患者はdabrafenibを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に服用すること（5.2項参照）。

小児患者集団

相互作用試験は成人を対象としてのみ実施している。

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

妊娠の可能性のある女性は、治療期間中及びdabrafenib投与中止後4週間、又はdabrafenibと併用している場合はtrametinibの最終投与後4ヵ月間は有効な避妊法を用いなければならない。Dabrafenibはホルモン避妊薬の効果を低下させる可能性があるため、バリア法など他の避妊法を用いること（4.5項参照）。

妊娠

妊婦に対してdabrafenibを投与したデータはない。動物試験において、催奇形性を含む生殖毒性及び胚・胎児発生毒性が認められている（5.3項参照）。Dabrafenibは、妊婦への治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。Dabrafenibを使用中に妊娠した場合は、胎児に危険が及ぶおそれのあることを患者に説明すること。trametinibと併用して投与する場合はtrametinibの添付文書を参照する（4.6項参照）。

授乳

Dabrafenib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、dabrafenibの投与を中止するかは、乳児にとっての授乳の有益性及び母親にとっての治療の有益性を考慮した上で判断すること。

受胎能

単剤療法又は trametinib と併用した dabrafenib について、ヒトの受胎能に関してはデータが得られていない。動物で雄及び雌生殖器に対する有害な影響が認められていることから、dabrafenib は雄及び雌受胎能に悪影響を及ぼす可能性がある（5.3 項参照）。単剤療法として又は trametinib と併用して dabrafenib を投与している男性患者には、不可逆的な精子形成障害が生じる危険性について説明すること。

4.7　運転又は機械操作能力への影響

Dabrafenib 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 dabrafenib の副作用プロファイルを念頭に置くこと。疲労及び眼の問題がこのような作業に影響を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

dabrafenib単剤療法の安全性プロファイルは、臨床試験5試験のデータに基づくものであり、578例の黒色腫患者を評価対象とした。Dabrafenibの投与で報告された主な副作用（ADR）（発現率15%以上）は、過角化、頭痛、発熱、関節痛、疲労、悪心、乳頭腫、脱毛症、発疹及び嘔吐であった。

dabrafenibとtrametinib併用の安全性は2件の第III相試験MEK115306及びMEK116513で評価されており、dabrafenib（150 mg BID）及びtrametinib（2 mg QD）を併用投与されている、BRAF V600変異陽性の切除不能又は転移性黒色腫それぞれ209例及び350例においてdabrafenibとtrametinib併用の安全性解析が行われた（5.1項「併用療法」参照）。dabrafenibとtrametinibの併用療法で最も発現頻度が高かった（20%以上）副作用には、発熱、疲労、悪心、頭痛、悪寒、下痢、発疹、関節痛、高血圧、嘔吐及び咳嗽があった。

副作用の要約表

報告された ADR を MedDRA 器官別大分類別及び発現頻度別に下表に示す。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）

dabrafenib 単剤療法

表3：黒色腫試験で報告された副作用

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
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）	Very common	乳頭腫
	Common	皮膚有棘細胞癌
	Common	脂漏性角化症
	Common	アクロコルドン（軟性線維腫）
	Common	基底細胞癌
	Uncommon	新規原発性黒色腫
免疫系障害	Uncommon	過敏症
	Uncommon	脂肪織炎
代謝および栄養障害	Very common	食欲減退
	Common	低リン酸血症
	Common	高血糖
神経系障害	Very common	頭痛
眼障害	Uncommon	ぶどう膜炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Very common	咳嗽
胃腸障害	Very common	悪心
	Very common	嘔吐
	Very common	下痢
	Common	便秘
	Uncommon	膵炎
皮膚および皮下組織障害	Very common	過角化
	Very common	脱毛症
	Very common	発疹
	Very common	手掌・足底発赤知覚不全症候群
	Common	皮膚乾燥
	Common	そう痒症
	Common	日光角化症
	Common	皮膚病変
	Common	紅斑
筋骨格系および結合組織障害	Very common	関節痛
	Very common	筋肉痛
	Very common	四肢痛
腎および尿路障害	Uncommon	腎不全、急性腎不全
	Uncommon	腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態	Very common	発熱
	Very common	疲労
	Very common	悪寒
	Very common	無力症
	Common	インフルエンザ様疾患
臨床検査	Common	LVEF 低下
	Uncommon	QT 延長

dabrafenib と trametinib の併用療法

表4：2 件のランダム化第 III 相併用試験 MEK115306（n = 209）及び MEK116513[a]（n = 350）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
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	皮膚有棘細胞癌[b]
		乳頭腫[c]
		脂漏性角化症
		アクロコルドン（軟性線維腫）
	Uncommon	新規原発性黒色腫
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
		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-グルタミルトランスフェラーゼ増加

器官別大分類	発現頻度 （全グレード）	副作用
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
	Common	粘膜の炎症
		インフルエンザ様疾患
		顔面浮腫

[a] MEK116513 試験の安全性プロファイルは以下の点を除いて MEK115306 試験と概ね類似していた。1）以下の副作用は MEK115306 と比較して発現頻度の高いカテゴリーであった：筋痙縮（Very common）；腎不全及びリンパ浮腫（Common）；急性腎不全（Uncommon）。2）以下の副作用は MEK116513 試験で発現したが MEK115306 試験では発現しなかった：心不全、左室機能不全、間質性肺疾患、横紋筋融解症（Uncommon）。

[b] cuSCC：皮膚有棘細胞癌、表皮内有棘細胞癌（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] 頭蓋内出血及び致命的出血を含め、種々の部位からの出血

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

皮膚有棘細胞癌

統合安全性解析対象集団において dabrafenib 単剤投与例の 9%で、また MEK115306 試験において dabrafenib と trametinib の併用投与例の 3%で、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマ又は混合型ケラトアカントーマ亜型に分類されるものを含む）が発現した。dabrafenib 単剤投与では約 70%の事象が投与開始から 12 週間以内に発現しており、発現までの期間の中央値は 8 週間であった。dabrafenib と

trametinib の併用投与例では事象の発現はこれより遅く、発現までの期間の中央値は 22 週間であった。cuSCC を発現した患者で、の統合安全性解析対象集団の dabrafenib 単剤投与例の 96%及び第 III 相試験の併用投与例全例が用量変更することなく投与を継続した。

新規の原発性黒色腫

Dabrafenib 単剤投与及び trametinib との併用投与の臨床試験で原発性黒色腫の新規発現が報告されている。症例は病巣切除のみで対処され、用量変更は行われなかった（4.4 項参照）。

皮膚以外の悪性腫瘍

BRAF 野生型細胞が BRAF 阻害薬に曝露すると MAP キナーゼシグナル伝達の活性化が起こり、RAS 変異を有するものを含め、皮膚以外の悪性腫瘍のリスクが増加する可能性がある（4.4 項参照）。臨床試験における皮膚以外の悪性腫瘍の発現頻度は、dabrafenib 単剤投与例で 1%（6/586）、dabrafenib と trametinib の併用例では MEK115306 試験で 1%（3/209）、MEK116513 試験で 1%未満（3/350）であった。Dabrafenib 単剤投与後及び trametinib との併用投与後に RAS 誘導性の癌を発現した症例が報告されている。臨床上の必要に応じて患者の観察を行うこと。

出血

dabrafenib と trametinib を併用している患者において、大出血及び致死的出血を含む出血事象が発現している。trametinib の添付文書を参照する。

QT 延長

dabrafenib 単剤療法の統合安全性解析対象集団の 1 例で 500 msec を超える QTcB が認められ、最悪値として 60 msec を超える QTc 延長が認められたのはわずか 3%であった。dabrafenib と trametinib の併用例では、1 件の第 III 相試験で最悪値 QTcB は 500 msec を超えなかったが、別の第 III 相試験において 4 例（1%）で最悪値 QTcB が 500 msec を超えた。この 4 例中 2 例はベースラインからの 60 msec を超える延長でもあった。

LVEF 低下／左室機能不全

統合安全性解析対象集団において dabrafenib 単剤投与患者の 1%で、2 件の第 III 相臨床試験において dabrafenib と trametinib の併用投与患者の 6～8%で LVEF 低下が報告されており、そのほとんどが症状を伴わず可逆的であった。LVEF が施設基準値下限未満の患者は dabrafenib の臨床試験には組み入れなかった。左室機能障害を来し得る疾患を有する患者では、dabrafenib と trametinib の併用投与は慎重に行うこと。

発熱

dabrafenib 単剤療法及び trametinib との併用療法の臨床試験で発熱が報告されている。発熱の発現頻度及び重症度は併用療法によって増大した（4.4 項）。dabrafenib と trametinib を併用していて発熱を発現した患者のうち、約半数は発熱の初回発現が投与開始後 1 ヵ月以内であり、約 3 分の 1 は発熱事象が 3 回以上発現した。臨床試験の統合安全性解析対象集団で、dabrafenib 単剤投与患者の 1%では、重度の悪寒、脱水、低血圧及び／又はベースラインの腎機能が正常な被験者における腎前性急性腎機能不全を随伴する発熱として、重篤な非感染性発熱事象が特定された。これらの重篤な非感染性発熱事象は、投与開始から 1 ヵ月以内に発現することが多かった。重篤な非感染性発熱事象が発現した患者には、投与中断及び／又は用量減量並びに支持療法が有効であった（4.2 項及び 4.4 項参照）。

肝臓事象

dabrafenib と trametinib を併用した臨床試験で肝臓有害事象が報告されている。trametinib の添付文書を参照する。

高血圧

既存の高血圧がある患者及びない患者において、dabrafenib と trametinib の併用に関連して血圧上昇が報告されている。ベースラインで血圧を測定し、治療中は血圧をモニタリングし、必要に応じて標準的な治療により血圧を管理すること。

関節痛

Dabrafenib 単剤療法及び trametinib との併用の臨床試験において関節痛が very common に該当する頻度（25%）で報告された。ただし、これらの事象は主にグレード 1 及び 2 であり、グレード 3 の頻度は uncommon（1%未満）、グレード 4 の事象の報告はなかった。

低リン酸血症

Dabrafenib 単剤療法の臨床試験の統合安全性解析対象集団（7%）及び trametinib と併用した第 III 相試験（3～4%）において低リン酸血症が common に該当する頻度で報告された。ただし、発現した事象の約半数（4%）はグレード 3 であった。

膵炎

Dabrafenib 単剤療法及び trametinib との併用投与例で膵炎が報告されている。原因不明の腹痛が認められた場合は、血清アミラーゼ及びリパーゼの測定を含め、直ちに検査を行うこと。膵炎発現後に dabrafenib の投与を再開した際には、患者を綿密に観察すること（4.4 項参照）。

腎不全

発熱に随伴する腎前性高窒素血症又は肉芽腫性腎炎による腎不全が uncommon に該当する頻度で認められた。ただし、腎機能不全（クレアチニンが ULN の 1.5 倍超の状態と定義）のある患者は dabrafenib の試験には組み入れていない。このような患者には注意すること（4.4 項参照）。

特別な集団

高齢者

Dabrafenib の臨床試験に参加した患者全体（N = 578）のうち、22%が 65 歳以上、6%が 75 歳以上であった。65 歳未満の患者に比べて、65 歳以上の患者のほうが治験薬の用量減量（22%対 12%）又は投与中断（39%対 27%）に至る副作用を発現した患者数が多かった。また、重篤な副作用も 65 歳未満の患者に比べて 65 歳以上の患者で多く認められた（41%対 22%）。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者で有効性に全般的な差は認められなかった。

切除不能又は転移性黒色腫の患者を対象とした dabrafenib と trametinib 併用の第 III 相試験 MEK115306（n = 209）及び MEK116513（n = 350）において、65 歳以上はそれぞれ 56 例（27%）及び 77 例（22%）であり、75 歳以上はそれぞれ 11 例（5%）及び 21 例（6%）であった。両試験において有害事象が発現した患者の比率は 65 歳未満と 65 歳以上で同様であった。65 歳以上の患者は 65 歳未満の患者と比べて、dabrafenib の永続的な中止、減量、及び投与中断に至る重篤な有害事象及び有害事象の発現頻度が高かった。

4.9　過量投与

Dabrafenib の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：L01XE23

作用機序

Dabrafenib は RAF キナーゼ阻害薬である。BRAF の発癌性変異は RAS/RAF/MEK/ERK 経路の構成的活性化を引き起こす。BRAF 変異は、黒色腫の約 50%を含め、特定の癌で高頻度に特定されている。最も多く認められる BRAF 変異は、黒色腫にみられる BRAF 変異の約 90%を占める V600E である。

生化学的測定法により得られた前臨床データにより、dabrafenib はコドン 600 の活性化変異を有する BRAF キナーゼを阻害することが確認された（表 5）。

表5：各種RAF キナーゼに対するdabrafenibの阻害活性

キナーゼ	50%阻害濃度 (nM)
BRAF V600E	0.65
BRAF V600K	0.50
BRAF V600D	1.8
BRAF WT	3.2
CRAF WT	5.0

Dabrafenib は、*in vitro* 及び動物モデルにおいて、下流の薬物動態学的バイオマーカー（リン酸化 ERK）に対して抑制作用を示し、BRAF V600 変異陽性黒色腫細胞株の細胞増殖を抑制した。

BRAF V600 変異陽性黒色腫患者に dabrafenib を投与したところ、ベースラインに比べて腫瘍組織におけるリン酸化 ERK が抑制された。

trametinib との併用

trametinib はマイトジェン活性化細胞外シグナル調節キナーゼ 1（MEK1）及び MEK2 の活性化及びキナーゼ活性を阻害する、可逆性、高選択性、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調節キナーゼ（ERK）経路を構成している。したがって trametinib と dabrafenib は本経路の 2 種類のキナーゼ MEK 及び RAF を阻害し、その併用は本経路を同時に阻害する。dabrafenib と trametinib の併用は、in vitro で BRAF V600 変異陽性黒色腫細胞株において抗腫瘍活性を示し、in vivo で BRAF V600 変異陽性黒色腫異種移植において耐性発現を遅延させた。

BRAF 変異状態の確認

Dabrafenib 単剤投与又は trametinib との併用の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。第 II 相及び第 III 相臨床試験では、適格性判定のためのスクリーニングとして、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なければならないとした。臨床研究用診断薬（IUO）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 IUO は、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）腫瘍組織から抽出した DNA を用いるアレル特異的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法である。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。

臨床的有効性及び安全性

dabrafenib と trametinib の併用

未治療患者

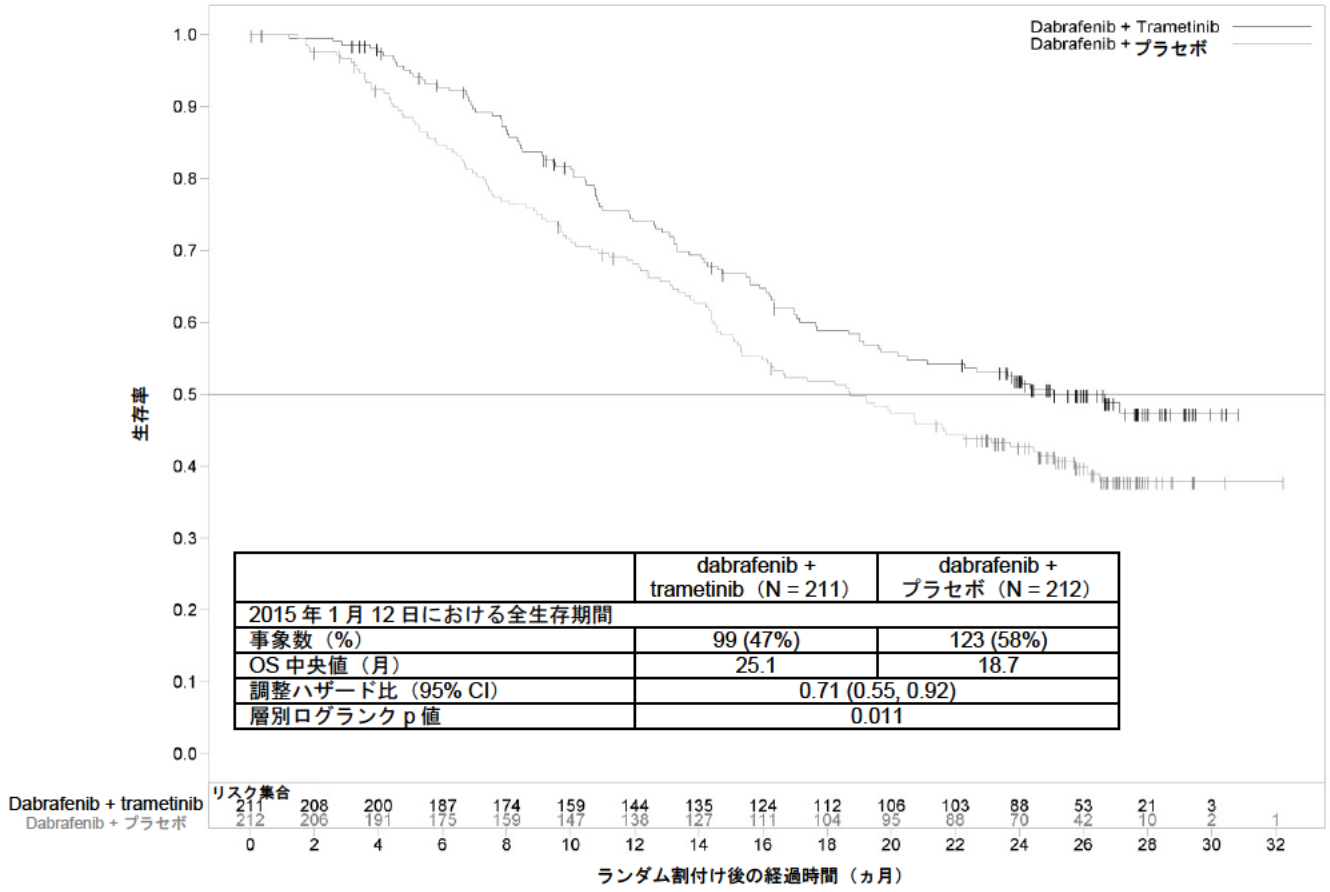
切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性黒色腫の成人患者の治療において推奨用量の dabrafenib（150 mg BID）と trametinib（2 mg QD）併用の安全性及び有効性を 2 件の第 III 相試験及び 1 件の支持的第 I/II 相試験で検討した。

MEK115306（COMBI-d）
MEK115306 試験は切除不能（ステージ IIIC）又は転移性（ステージ IV）BRAF V600E/K 変異陽性皮膚黒色腫を有する被験者の第 1 選択治療において dabrafenib と trametinib の併用を dabrafenib 及びプラセボと比較した第 III 相、ランダム化、二重盲検試験である。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であり、重要な副次評価項目は全生存期間（OS）であった。被験者は乳酸脱水素酵素（LDH）濃度（正常上限［ULN］超又は ULN 以下）及び BRAF 変異（V600E 又は V600K）により層別化された。

合計 423 例が併用療法（N = 211）又は dabrafenib（N =212）に 1 対 1 でランダムに割り付けられた。被験者の多くは白人（99%超）、男性（53%）であり年齢中央値は 56 歳（28%が 65 歳以上）であった。被験者の過半数がステージ IVM1c であった（67%）。多くの被験者がベースラインにおいて LDH が ULN 以下（65%）、ECOG パフォーマンス・ステータスが 0（72%）であり、内臓病変を有していた（73%）。被験者の大部分は BRAF V600E 変異陽性であった（85%）。脳転移のある被験者は本試験に組み入れられなかった。

OS の最終解析（2015 年 1 月 12 日）で、dabrafenib 単剤療法と比較して併用療法の OS が統計学的に有意に改善したことが示された（図 1）。併用群の 1 年 OS（74%）及び 2 年 OS（51%）推定値は dabrafenib 単剤療法の OS 推定値（それぞれ 68%及び 42%）を上回った。

図 1：MEK115306 試験（ITT 集団）の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



	dabrafenib + trametinib（N = 211）	dabrafenib + プラセボ（N = 212）
2015 年 1 月 12 日における全生存期間		
事象数（%）	99 (47%)	123 (58%)
OS 中央値（月）	25.1	18.7
調整ハザード比（95% CI）	0.71 (0.55, 0.92)	
層別ログランク p 値	0.011	

主要評価項目の PFS 及び副次評価項目の ORR に統計学的に有意な改善が認められた。奏効期間の延長も認められた（表 6）。

表 6：MEK115306（COMBI-d）試験の有効性の結果

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、n（%）	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
PFS 中央値（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 の差 （95% CI）	15[e] (5.9, 24.5)		15[e] (6.0, 24.5)	
p 値	0.0015		0.0014	

DoRc（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)

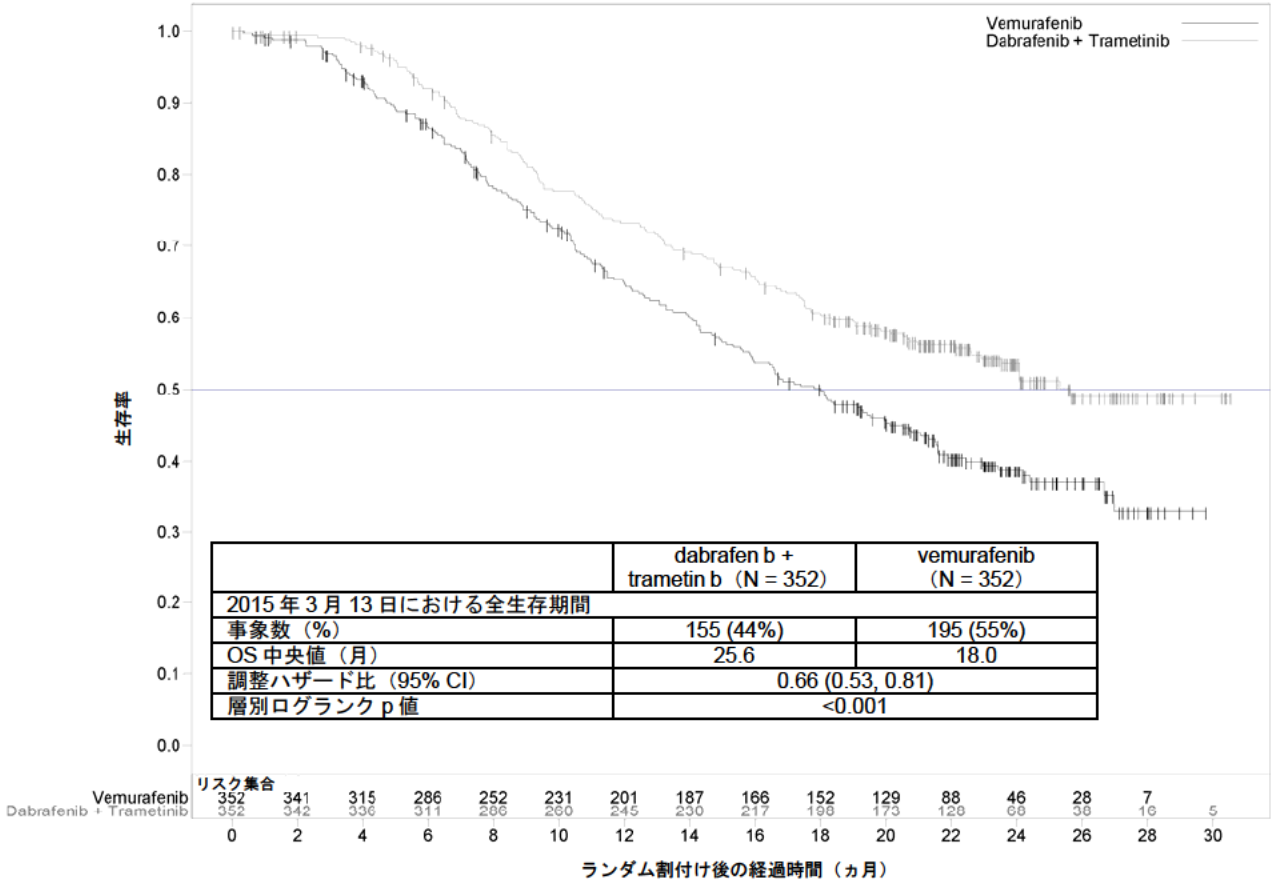
a – 無増悪生存期間（治験責任医師判定）
b – 全奏効率 = 完全奏効 + 部分奏効
c – 奏効期間
d – 報告時点において治験責任医師の評価による奏効の多く（59%超）は持続中であった
e – ORR の差は概数としていない ORR データに基づいて算出した
NR = 未到達

MEK116513（COMBI-v）
MEK116513 試験は BRAF V600 変異陽性転移性黒色腫において dabrafenib と trametinib の併用療法を vemurafenib 単剤療法と比較した 2 群、ランダム化、非盲検、第 III 相試験である。本試験の主要評価項目は全生存期間であり、重要な副次評価項目は PFS であった。被験者は乳酸脱水素酵素（LDH）濃度（正常上限［ULN］超又は ULN 以下）及び BRAF 変異（V600E 又は V600K）により層別化された。

合計 704 例が併用療法又は vemurafenib に 1 対 1 でランダムに割り付けられた。被験者の多くは白人（96%超）、男性（55%）であり年齢中央値は 55 歳（24%が 65 歳以上）であった。被験者の過半数がステージ IVM1c であった（全体で 61%）。多くの被験者がベースラインにおいて LDH が ULN 以下（67%）、ECOG パフォーマンス・ステータスが 0（70%）であり、内臓病変を有していた（78%）。全体では被験者の 54%がベースライン時の病変部位が 3 箇所未満であった。被験者の大部分は BRAF V600E 変異陽性であった（89%）。脳転移のある被験者は本試験に組み入れられなかった。

最新の OS 解析（2015 年 3 月 13 日）で、vemurafenib 単剤療法と比較して併用療法の OS が統計学的に有意に改善したことが示された（図 2）。12 ヵ月 OS 推定値は併用群が 72%、vemurafenib 群が 65%であった。

図 2：MEK116513 試験の最新の OS 解析による Kaplan-Meier 曲線



	dabrafen b + trametin b（N = 352）	vemurafenib（N = 352）
2015 年 3 月 13 日における全生存期間		
事象数（%）	155 (44%)	195 (55%)
OS 中央値（月）	25.6	18.0
調整ハザード比（95% CI）	0.66 (0.53, 0.81)	
層別ログランク p 値	<0.001	

副次評価項目の PFS 及び ORR に統計学的に有意な改善が認められる。奏効期間の延長も認められる（表 7）。

評価項目	**dabrafenib + trametinib (N = 352)**	**vemurafenib (N = 352)**
PFS[a]		
進行又は死亡、n（%）	166 (47)	217 (62)
PFS 中央値（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 の差 （95% CI）	13 (5.7, 20.2)	
p 値	0.0005	
DoR（月） 中央値 （95% CI）	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

BRAF 阻害薬による前治療

BRAF 阻害薬による前治療中に進行した患者における dabrafenib と trametinib の併用のデータは限られている。

BRF113220 試験のパート B には BRAF 阻害薬投与中に進行した 26 例のコホートが含まれた。BRAF 阻害薬投与中に進行した患者において、trametinib 2 mg QD と dabrafenib 150 mg BID の併用投与が示した臨床作用は限定的であった。治験責任医師判定による確定した奏効率は 15%（95%CI: 4.4, 34.9）であり、PFS 中央値は 3.6 ヵ月（95%CI: 1.9, 5.2）であった。同様の結果は本試験のパート C において dabrafenib 単剤療法から trametinib 2 mg QD と dabrafenib 150 mg BID の併用投与にクロスオーバーした 45 例において認められた。これらの患者では確定した奏効率は 13%（95%CI: 5.0, 27.0）、PFS 中央値は 3.6 ヵ月（95%CI: 2, 4）であった。

dabrafenib 単剤療法

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療における dabrafenib の有効性については、BRAF V600E 及び／又は V600K 変異陽性患者を対象とした 3 試験［BRF113683（BREAK-3）、BRF113929（BREAK-MB）及び BRF113710（BREAK-2）］で評価した。
これらの試験には、合計で BRAF V600E 変異陽性患者 402 例、BRAF V600K 変異陽性患者 49 例を組み入れた。V600E 以外の BRAF 変異を有する黒色腫患者はこの検証的試験からは除外し、単群試験に参加した V600K 変異陽性患者においては V600E 陽性腫瘍の場合に比べて効果が低いと考えられる。

V600E 及び V600K 以外の BRAF V600 変異を有する黒色腫患者に関するデータは得られていない。蛋白キナーゼ阻害薬による治療歴がある患者における dabrafenib の有効性については検討していない。

未治療患者［第III相試験（BREAK-3）の結果］

BRAF V600E変異陽性進行性（切除不能のステージIII）又は転移性（ステージIV）黒色腫の未治療患者を対象としてdabrafenibとダカルバジン（DTIC）を比較する第III相、ランダム化、非盲検試験（BREAK 3）において、dabrafenibの有効性及び安全性を評価した。V600E以外のBRAF変異を有する黒色腫患者は除外した。

本試験の主要目的は、治験責任医師判定による無増悪生存期間（PFS）を指標として dabrafenib と DTIC の有効性を比較評価することであった。DTIC 群の患者は、独立画像評価委員会による初回進行の確認後に dabrafenib にクロスオーバーできることとした。患者背景は投与群間で同様であった。患者の 60%が男性、99.6%が白人であった。年齢の中央値は 52 歳であり、患者の 21%が 65 歳以上であった。また、98.4%の ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 又は 1 であり、患者の 97%に転移性疾患が認められた。

あらかじめ規定した解析（カットオフ日：2011 年 12 月 19 日）において、主要評価項目である PFS の有意な改善（HR = 0.30、95% CI：0.18～0.51、p <0.0001）が認められた。主要解析及び 6 ヵ月間の追跡調査を追加して実施した事後解析による有効性の結果を表 5 に要約する。 追加の事後解析（カットオフ日：2012 年 12 月 18 日）から得られた全生存期間データを図 3 に示す。

表8：未治療患者における有効性（BREAK-3 試験、2012 年6 月 25 日）

	2011 年 12 月 19 日時点のデータ		**2012 年 6 月 25 日時点のデータ**	
	Dabrafenib N=187	**DTIC N=63**	**Dabrafenib N=187**	**DTIC N=63**
無増悪生存期間				
中央値 (ヵ月) (95% CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)	6.9 (5.2, 9.0)	2.7 (1.5, 3.2)
HR (95% CI)	0.30 (0.18, 0.51) P <0.0001		0.37 (0.24, 0.58) P <0.0001	
全奏効 [a]				
% (95% CI)	53 (45.5, 60.3)	19 (10.2, 30.9)	59 (51.4, 66.0)	24 (14, 36.2)
奏効期間				
中央値 (ヵ月) (95% CI)	N=99 5.6 (4.8, NR)	N=12 NR (5.0, NR)	N=110 8.0 (6.6, 11.5)	N=15 7.6 (5.0, 9.7)

略語：CI = 信頼区間、DTIC = ダカルバジン、HR = ハザード比、NR = 未到達

a.　確定した完全奏効＋部分奏効と定義

2012 年 6 月 25 日のカットオフ時点で、DTIC 群の 35/63 例（55.6%）が dabrafenib にクロスオーバーしており、dabrafenib 群の 63%及び DTIC 群の 79%で進行又は死亡が確認されていた。クロスオーバー後の PFS の中央値は 4.4 ヵ月であった。

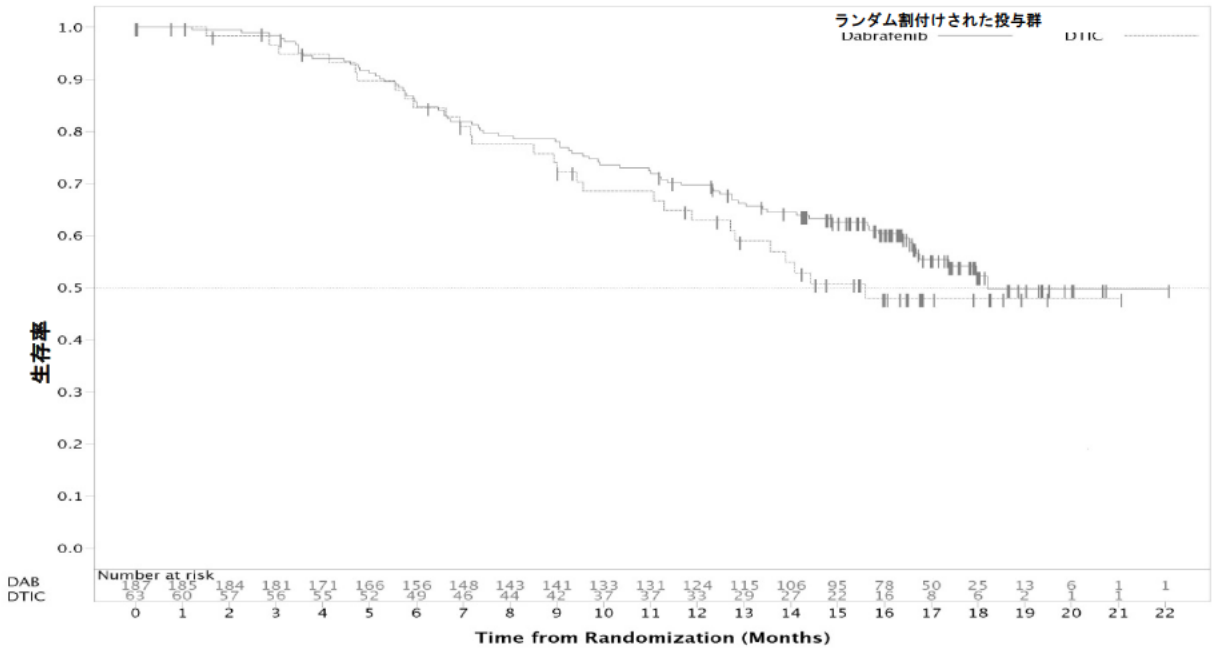
表9：主要解析及び事後解析による生存データ

カットオフ日	**薬剤**	**死亡数 (%)**	**ハザード比 (95% CI)**
2011年12月19日	DTIC	9 (14%)	0.61 (0.25, 1.48) (a)
	Dabrafenib	21 (11%)	
2012年6月25日	DTIC	21 (33%)	0.75 (0.44, 1.29) (a)
	Dabrafenib	55 (29%)	
2012年12月18日	DTIC	28 (44%)	0.76 (0.48, 1.21) (a)
	Dabrafenib	78 (42%)	

(a)　クロスオーバー時点で患者を打ち切りとしなかった。

追加の事後解析（カットオフ日：2012 年 12 月 18 日）による全生存期間データによると、12 ヵ月後の全生存率は DTIC 群が 63%、dabrafenib 群が 70%であった。

図 3：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（BREAK-3）（2012 年 12 月 18 日）



脳転移患者［第 II 相試験（BREAK-MB）の結果］

BREAK-MB は、組織学的に確定している（ステージ IV）BRAF 変異陽性（V600E 又は V600K）黒色腫脳転移患者を対象として dabrafenib による頭蓋内奏効を評価する多施設共同、非盲検、2 コホート、第 II 相試験であった。被験者をコホート A（脳転移に対する局所療法歴のない被験者）又はコホート B（脳転移に対する局所療法歴のある被験者）に組み入れた。

本試験の主要評価項目は、V600E 陽性患者集団における治験責任医師判定による全頭蓋内奏効率（OIRR）とした。治験責任医師判定による確定した OIRR 及びその他の有効性の結果を表 10 に示す。

表 10：脳転移患者における有効性データ（BREAK-MB 試験）

	全治療集団			
	BRAF V600E（主要）		**BRAF V600K**	
	コホート A N=74	**コホート B N=65**	**コホート A N=15**	**コホート B N=18**
全頭蓋内奏効率 (%) (95% CI)[a]				
	39% (28.0, 51.2) P <0.001[b]	31% (19.9, 43.4) P <0.001[b]	7% (0.2, 31.9)	22% (6.4, 47.6)
頭蓋内奏効期間, 中央値 (ヵ月) (95% CI)				
	N=29 4.6 (2.8, NR)	N=20 6.5 (4.6, 6.5)	N=1 2.9 (NR, NR)	N=4 3.8 (NR, NR)
全奏効 (%) (95% CI)[a]				
	38% (26.8, 49.9)	31% (19.9, 43.4)	0 (0, 21.8)	28% (9.7, 53.5)
奏効期間, 中央値 (ヵ月) (95% CI)				
	N=28 5.1 (3.7, NR)	N=20 4.6 (4.6, 6.5)	NA	N=5 3.1 (2.8, NR)
無増悪生存期間, 中央値 (ヵ月) (95% CI)				
	3.7 (3.6, 5.0)	3.8 (3.6, 5.5)	1.9 (0.7, 3.7)	3.6 (1.8, 5.2)
全生存期間, 中央値 (ヵ月) (95% CI)				
中央値（ヵ月）	7.6 (5.9, NR)	7.2 (5.9, NR)	3.7 (1.6, 5.2)	5.0 (3.5, NR)

略語：CI = 信頼区間、NR = 未到達、NA = 該当せず
a – 確定した奏効
b – 本試験は、BRAF V600E 変異陽性患者の OIRR が 10%以下であるという帰無仮説（過去データに基づく）を支持するか、OIRR が 30%以上であるという対立仮説を採択して上記帰無仮説を棄却することを目的とした。

未治療患者又は 1 種類以上の前治療の全身療法が無効であった患者［第 II 相試験（BREAK-2）の結果］

BRF113710 試験（BREAK-2）は、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性黒色腫が確定診断されている転移性黒色腫（ステージ IV）患者 92 例を対象とする多施設共同単群試験であった。

中央値 6.5 ヵ月の追跡調査で、BRAF V600E 変異陽性転移性黒色腫患者（n = 76）における治験責任医師判定による確定した奏効率は 59%（95% CI：48.2～70.3%）、奏効期間の中央値は 5.2 ヵ月（95% CI：3.9 ヵ月～算出不能）であった。BRAF V600K 変異陽性転移性黒色腫患者（n = 16）においては、奏効率は 13%（95% CI：0.0～28.7%）、奏効期間の中央値は 5.3 ヵ月（95% CI：3.7～6.8 ヵ月）であった。患者数が少なかったために限界はあるが、生存期間の中央値は BRAF V600E 変異陽性腫瘍を有する患者のデータと一致していると考えられた。

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 1 つ又は複数の部分集団での dabrafenib 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

Dabrafenib は、経口吸収され、投与後 2 時間（中央値）で最高血漿中濃度に到達する。経口投与時の dabrafenib の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 95%（90% CI：81～110%）である。Dabrafenib の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、単回投与後は 12～300 mg の用量範囲で用量に比例して増加したが、1 日 2 回の反復投与後は用量比例性を下回る増加を示した。反復投与により曝露量の減少が認められたが、これは代謝の自己誘導に起因すると考えられた。18 日目／1 日目の AUC の平均蓄積比は 0.73 であ

った。150 mg を 1 日 2 回投与したときの C_{max}、AUC(0-τ)及び投与前濃度（Cτ）の幾何平均値はそれぞれ、1478 ng/mL、4341 ng·hr/mL 及び 26 ng/mL であった。

Dabrafenib を食後に投与すると、空腹時投与に比べて、バイオアベイラビリティが低下し（C_{max} 及び AUC がそれぞれ 51%及び 31%低下）、dabrafenib カプセル剤の吸収が遅延した。

分布

Dabrafenib は、ヒト血漿タンパク質に結合する（結合率 99.7%）。静脈内マイクロドーズ投与後の定常状態における見かけの分布容積は 46 L である。

Dabrafenib は、*in vitro* においてヒト P-glycoprotein（Pgp）及びマウス BCRP の基質である。しかし、これらのトランスポーターは dabrafenib の経口バイオアベイラビリティ及び消失にほとんど影響を及ぼさないため、Pgp 又は BCRP 阻害薬との間で臨床的に意義のある薬物相互作用が起こるリスクは低い。Dabrafenib は *in vitro* において OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、トランスポーターの基質ではない。

Dabrafenib 及び 3 種類の主要代謝物は、いずれも *in vitro* で Pgp を阻害しないことが確認された。

生体内変化

Dabrafenib は、主に CYP2C8 及び CYP3A4 によって代謝されて水酸化体を生成する。水酸化体は、CYP3A4 によってさらに酸化されてカルボン酸体を生成する。カルボン酸体は、非酵素的な経路で脱カルボン酸反応を受けて脱メチル化体を生成する。カルボン酸体は、胆汁中及び尿中に排泄される。脱メチル化体は腸管で生成されて再吸収される可能性もある。脱メチル化体は、CYP3A4 によってさらに代謝されて酸化代謝物を生成する。水酸化体の消失半減期は未変化体の消失半減期（10 時間）と同程度であるが、カルボン酸体及び脱メチル化体の半減期はそれより長い（21～22 時間）。反復投与時の代謝物と未変化体の AUC 比の平均値は、水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル化体でそれぞれ、0.9、11 及び 0.7 であった。曝露量、相対効力及び薬物動態学的性質に基づくと、水酸化体及び脱メチル化体の両方が dabrafenib の臨床効果に寄与すると考えられ、カルボン酸体の活性は大きくないと考えられる。

排泄

単回静脈内マイクロドーズ投与後の消失半減期は 2.6 時間である。経口投与後の消失が吸収過程により律速されるため、単回投与後の dabrafenib の消失半減期は 8 時間である（flip-flop 型薬物動態）。静脈内投与時の血漿クリアランスは 12 L/h である。

経口投与後、dabrafenib は主に CYP3A4 及び CYP2C8 による代謝を介して消失する。Dabrafenib 関連物質は主に糞中に排泄され、経口投与量の約 71%が糞中、23%が尿中に代謝物としてのみ回収される。

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 dabrafenib の経口クリアランスに有意な影響を及ぼさない。また、ビリルビン及び AST に基づいて定義される軽度の肝機能障害は、dabrafenib の代謝物の血漿中濃度に有意な影響を及ぼさなかった。中等度～重度の肝機能障害のある患者についてはデータが得られていない。肝代謝及び胆汁分泌は dabrafenib 及びその代謝物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使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項参照）。

腎障害

母集団薬物動態解析によると、軽度の腎機能障害は dabrafenib の経口クリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。中等度の腎機能障害におけるデータは十分に得られていないが、そのデータにより、

臨床的に意義のある影響はないと考えられる。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によると、年齢は dabrafenib の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。75 歳超の年齢はカルボン酸体及び脱メチル化体の血漿中濃度の有意な予測因子であり、75 歳以上の被験者では 75 歳未満の被験者に比べて曝露量が 40%増加した。

体重及び性別

母集団薬物動態解析により、性別及び体重は dabrafenib 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。体重は、経口投与時の分布容積及び分布クリアランスにも影響を及ぼした。このような薬物動態の差に臨床的意義はないと判断された。

人種

Dabrafenib 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 dabrafenib の薬物動態を検討する試験は実施していない。

5.3　前臨床安全性データ

Dabrafenib のがん原性試験は実施していない。Dabrafenib は、細菌及び哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 試験並びにげっ歯類を用いる *in vivo* 小核試験で変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

ラットを用いた雌受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に関する複合試験において、300 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の約 3 倍に相当）を投与した妊娠雌ラットで卵巣の黄体数減少が認められたが、性周期、交尾率及び受胎率への影響は認められなかった。300 mg/kg/日では胚致死及び心室中隔欠損等の発生毒性が認められ、20 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の 0.5 倍以上に相当）以上で骨化遅延及び胎児体重減少が認められた。

Dabrafenib の雄受胎能試験は実施していない。しかし、反復投与試験において、AUC 換算で臨床曝露量の 0.2 倍以上に相当する用量を投与したラット及びイヌにおいて、精細管上皮細胞の変性／減少が認められた。ラット及びイヌで認められた精巣の変化は 4 週間の休薬後も回復しなかった（4.6 項参照）。

AUC 換算で臨床曝露量の 2 倍以上に相当する用量を投与したイヌにおいて、心血管系に対する影響として、冠動脈変性／壊死及び／又は出血、心臓房室弁肥大／出血並びに心房の線維血管性増殖等が認められた。臨床曝露量の 0.6 倍以上に相当する用量を投与したマウスにおいては様々な組織の動脈／血管周囲の限局性炎症が認められ、臨床曝露量の 0.5 倍以上に相当する用量を投与したラットにおいては肝動脈変性及び炎症を伴う自然発生性心筋細胞変性（自然発生性心筋症）の発生頻度の増加が認められた。臨床曝露量の 0.6 倍以上に相当する用量を投与したマウスにおいて、肝臓に対する影響として、肝細胞壊死及び炎症等が認められた。20 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の 9 倍以上に相当）以上を投与した数例のラットで肺の気管支肺胞の炎症が認められ、浅呼吸及び／又は努力呼吸を随伴していた。

Dabrafenib を投与したイヌ及びラットにおいて、可逆的な血液学的影響が認められた。最長 13 週間の試験では、それぞれ臨床曝露量の 10 倍以上及び 1.4 倍以上に相当する用量を投与したイヌ及びラットにおいて、網状赤血球数及び／又は赤血球量の減少が認められた。

幼若ラットを用いた毒性試験において、成長に対する影響（長骨の短縮）、腎毒性（尿細管沈着物、皮質嚢胞及び好塩基性尿細管の発現率増加並びに尿素及び／又はクレアチニン濃度の可逆的な上昇）、

精巣毒性（変性及び精細管拡張）及び膣開口の早期化（卵巣重量への影響及び雌生殖組織の形態変化を伴わない）が認められた。

Dabrafenib 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）試験では光毒性作用を示した。

trametinib との併用

trametinib と dabrafenib を併用して 4 週間投与したイヌの試験において、trametinib 単剤を投与したイヌより低い曝露量で、胃腸毒性の徴候及び胸腺のリンパ球系細胞数減少が認められた。それ以外は比較可能な単剤療法と類似の毒性が認められた。

6.　製剤特性

6.1　添加物一覧

カプセル内容物
結晶セルロース
ステアリン酸マグネシウム
コロイド状二酸化ケイ素

カプセル剤皮
三二酸化鉄（E172）
酸化チタン（E171）
ヒプロメロース（E464）

印字インク：
黒酸化鉄（E172）
セラック
プロピレングリコール

6.2　配合禁忌

該当せず。

6.3　保存期間

2 年

6.4　保管上の注意

本剤は特別な貯法を必要としない。

6.5　容器の種類及び内容物

ポリプロピレンスクリューキャップ付き白色不透明の高密度ポリエチレン（HDEP）ボトル（シリカゲル乾燥剤入り）。

1 ボトル中に硬カプセル剤 28 カプセル又は 120 カプセルが充填されている。

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/1/13/865/001
EU/1/13/865/002

9.　初回承認日／承認更新年月日

2013 年 8 月 26 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

Tafinlar 75 mg 硬カプセル剤

2.　組成（成分及び含有量）

硬カプセル剤 1 カプセル中に、dabrafenib として 75 mg の dabrafenib メシル酸塩を含有する。

詳細な添加物一覧は 6.1 項を参照のこと。

3.　剤型

硬カプセル剤（カプセル剤）。

カプセル剤皮に「GS LHF」及び「75 mg」と印字された長さ約 19 mm の暗桃色の不透明なカプセル剤。

4.　臨床的特徴

4.1　効能・効果

Dabrafenib 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として、又は trametinib と併用して用いる（4.4 及び 5.1 項参照）。

4.2　用法・用量

Dabrafenib の投与は、抗癌剤の使用経験を有する適格な医師が開始し、監督すること。

Dabrafenib 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の腫瘍に BRAF V600 変異が確認されなければならない。

BRAF 野生型黒色腫患者における dabrafenib の有効性及び安全性は確立されていないため、BRAF 野生型黒色腫患者には dabrafenib を投与しないこと（4.4 項及び 5.1 項参照）。

用量

Dabrafenib の推奨用量は、単剤療法の場合も trametinib と併用する場合も 150 mg（75 mg カプセル剤 2 カプセル）を 1 日 2 回（1 日投与量として 300 mg）投与する。Dabrafenib と併用する場合の trametinib の推奨用量は、2 mg を 1 日 1 回（QD）投与する。

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（表 2 参照）。

服用忘れ

dabrafenib を服用し忘れた場合、次の服用時刻まで 6 時間未満の場合は服用しないこと。

dabrafenib と trametinib を併用していて、trametinib を服用し忘れた場合、次の服用予定時刻まで 12 時間超ある場合のみ trametinib を服用する。

用量変更

用量変更が必要となった場合に的確に対応できるように、2 つの含量の dabrafenib カプセル剤（50 mg 及び 75 mg カプセル剤）がある。

副作用を管理するため、休薬、用量減量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）。

副作用として皮膚有棘細胞癌（cuSCC）又は新規の原発性黒色腫（4.4 項参照）が発現した場合は、用量変更又は休薬は推奨されない（4.4 項参照）。

患者の体温が 38.5°C 以上の場合は休薬すること。感染の徴候・症状がないか患者の評価を行うこと（4.4 項参照）。

推奨される用量減量方法及び用量変更に関する推奨事項をそれぞれ表 1 及び表 2 に示す。

表 1：推奨される量減量方法

用量段階	**Dabrafenib の用量・用法** 単剤療法又は trametinib との併用療法	**Trametinib の用量・用法*** Dabrafenib と併用する場合のみ
開始用量	150 mg 1 日 2 回	2 mg 1 日 1 回
1 回目の減量	100 mg 1 日 2 回	1.5 mg 1 日 1 回
2 回目の減量	75 mg 1 日 2 回	1 mg 1 日 1 回
3 回目の減量（併用療法のみ）	50 mg 1 日 2 回	1 mg 1 日 1 回
単剤療法の場合も trametinib との併用の場合も dabrafenib 50 mg 1 日 2 回を下回る用量調整は推奨されない。dabrafenib と併用する trametinib の 1 mg 1 日 1 回を下回る用量調整は推奨されない。		

* trametinib 単剤療法の投与法について、trametinib の添付文書の用法・用量を参照。

表 2：有害事象のグレードに基づく用量変更スケジュール

グレード（CTC-AE）*	**推奨される dabrafenib の用量変更方法** 単剤療法又は trametinib との併用療法
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、dabrafenib の用量の上限は 150 mg 1 日 2 回とする。

trametinib との併用療法で、治療関連毒性が発現した場合は、2 剤とも同時に減量、中断、又は中止すること。例外として 2 剤のうち 1 剤のみの用量調整が必要となる、発熱、ぶどう膜炎、RAS 変異陽性の皮膚以外の悪性腫瘍、及び QT 延長（主に dabrafenib と関連）、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 と関連）については、以下に詳述する。

特定の副作用についての用量調整の例外（2 剤のうち 1 剤のみを減量する）

発熱

dabrafenib を単剤又は trametinib と併用して投与している場合、患者の体温が 38.5°C 以上の場合は dabrafenib を中断すること（用量調整の指針は表 2 を参照）。trametinib は同用量で継続すること。イブプロフェン又はアセトアミノフェン／パラセタモール等の解熱剤を開始する。解熱剤が無効の場合は経口ステロイド剤の投与を考慮する。感染の徴候・症状がないか患者の評価を行い、必要な場合は各国の標準治療を行う（4.4 項参照）。

発熱の回復後は適切な解熱剤を予防投与して、1）同用量で、又は 2）発熱が再発性、及び／又は脱水、低血圧、腎不全等の重度の症状を随伴した場合は、用量を 1 段階減量して、dabrafenib を再開すること。

ぶどう膜炎

効果的な局所治療によって眼の炎症が管理されている限り用量調整は必要ない。ぶどう膜炎が眼の局所治療に反応しない場合は、眼の炎症が回復するまで dabrafenib を中止し、回復後は用量を 1 段階減量して再開すること。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない（4.4 項参照）。

RAS 変異陽性の皮膚以外の悪性腫瘍

RAS 変異を示す皮膚以外の悪性腫瘍を合併した患者では、dabrafenib の投与を継続する前に有益性と危険性を検討すること。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない。

QT 延長

投与中に QTc が 500 msec を超えた場合は、dabrafenib の投与を一時休止して、電解質異常（マグネシウムを含む）を是正し、QT 延長の心臓危険因子（うっ血性心不全、徐脈性不整脈等）をコントロールすること。QTc が 500 msec 未満となった後は、用量を減量して投与を再開すること。QTc が 500 msec を超え、かつ投与前値からの変化量が 60 msec を超えた場合は、dabrafenib の投与を中止し、再投与しないことが推奨される。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない。

左室駆出率（LVEF）低下／左室機能不全

dabrafenib を trametinib と併用している場合、LVEF の絶対値がベースラインと比較して 10%超低下し、医療機関の正常下限（LLN）を下回った場合は、trametinib の用量調整の指示について trametinib の添付文書を参照する（4.2 項参照）。trametinib と併用している場合、dabrafenib の用量調整は必要ない。

網膜静脈閉塞（RVO）及び網膜色素上皮剥離（RPED）

dabrafenib と trametinib の併用療法中のいずれの時点においても、中心視力の低下、霧視、視力喪失等の新規の視覚障害を患者が報告した場合は、trametinib の用量調整の指示について trametinib の添付文書を参照する（4.2 項参照）。RVO 又は RPED の確定例については、trametinib と併用している場合、dabrafenib の用量調整は必要ない。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

dabrafenib と trametinib を併用投与している患者において、咳嗽、呼吸困難、低酸素症、胸水、浸潤等の新規の又は進行性の肺の症状及び所見を呈する例、臨床的検討で未決定の例を含め、ILD 又は肺臓炎

が疑われる場合は、trametinib の用量調整の指示について trametinib の添付文書を参照する（4.2 項参照）。ILD 又は肺臓炎の症例については、trametinib と併用している場合、dabrafenib の用量調整は必要ない。

白人以外の患者

白人以外の患者における dabrafenib 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。

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。重度の腎機能障害のある患者における臨床データがないため、用量調整が必要かどうかは判断できない（5.2 項参照）。重度の腎機能障害のある患者に単剤療法として又は trametinib と併用して dabrafenib を使用する際は、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。中等度～重度の肝機能障害のある患者における臨床データがないため、用量調整が必要かどうかは判断できない（5.2 項参照）。肝代謝及び胆汁分泌は dabrafenib 及びその代謝物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では曝露量が増加する可能性がある。中等度又は重度の肝機能障害のある患者に単剤療法として又は trametinib と併用して dabrafenib を使用する際は、慎重に投与すること。

小児患者集団

小児及び青少年患者（18 歳未満）における dabrafenib の安全性及び有効性は確立されていない（臨床データがない）。幼若動物を用いた試験では、成体動物で確認されていなかった dabrafenib の有害な影響が認められている（5.3 項参照）。

用法

カプセル剤は、水と一緒にそのまま飲み込むこと。また、噛んだり砕いたりせず、dabrafenib が化学的に不安定であるため、食物又は液体と混ぜないこと。

dabrafenib は約 12 時間間隔で毎日ほぼ同時刻に服用することが推奨される。dabrafenib と trametinib を併用する場合、1 日 1 回の trametinib は朝夕いずれかの dabrafenib とともに毎日同時刻に服用すること。

dabrafenib は食事の 1 時間以上前又は食後 2 時間以降に服用すること。
dabrafenib 服用後に患者が嘔吐した場合、患者は再度服用せず、次回の予定通りに服用すること。

dabrafenib と併用する場合、投与法に関する情報について trametinib の添付文書を参照する。

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

dabrafenib を trametinib と併用する場合、併用投与の開始前に trametinib の添付文書を参照しなければならない。trametinib 投与に関連する警告及び使用上の注意に関する追加の情報は trametinib の添付文書を参照する。

BRAF V600 検査
BRAF 野生型黒色腫患者における dabrafenib の有効性及び安全性は確立されていないため、BRAF 野生型黒色腫患者には dabrafenib を投与しないこと（4.2 項及び 5.1 項参照）。

BRAF 阻害薬投与中に進行した患者における dabrafenib と trametinib の併用
BRAF 阻害薬による前治療中に進行した患者における dabrafenib と trametinib の併用のデータは限られている。これらのデータから、これらの患者における併用療法の有効性は低いことが示されている（5.1 項参照）。したがって BRAF 阻害薬による前治療を受けた集団においては、併用療法の前に他の治療選択肢を考慮すること。BRAF 阻害薬治療で進行した後の治療法の順序は確立されていない。

脳転移患者における dabrafenib と trametinib の併用
dabrafenib と trametinib の併用療法の安全性及び有効性は、脳に転移した BRAF V600 変異陽性黒色腫患者において評価されていない。

新規の悪性腫瘍
皮膚及び皮膚以外の新規の悪性腫瘍が、dabrafenib 単剤療法又は trametinib との併用において発現し得る。

皮膚有棘細胞癌（cuSCC）

Dabrafenib 単剤及び trametinib との併用投与例において、cuSCC（ケラトアカントーマを含む）の症例が報告されている（4.8 項参照）。第 III 相試験 MEK115306 において、cuSCC は dabrafenib 及び trametinib 併用患者の 3%（6/209）、及び dabrafenib 単剤投与患者の 10%（22/211）に発現した。第 III 相試験 MEK116513 において cuSCC は dabrafenib 及び trametinib 併用患者の 1%（5/350）、及び dabrafenib 単剤投与患者の 18%（63/349）に発現した。MEK115306 試験における cuSCC 初発の診断までの期間の中央値は、併用療法群で 223 日（範囲 56～510 日）、dabrafenib 単剤療法群で 60 日（範囲 9～653 日）であった。

Dabrafenib の投与開始前、投与中（毎月）、投与終了後 6 ヵ月間までは、cuSCC がないか皮膚の検査を実施することが推奨される。Dabrafenib の投与中止後 6 ヵ月間又は別の抗腫瘍療法を開始するまで、観察を継続すること。

cuSCC の症例については皮膚科において病巣切除により管理し、dabrafenib、又は併用療法の場合は dabrafenib 及び trametinib は用量調整せず投与を継続すること。新たな皮膚病変が発現した場合は、速やかに担当医に申し出るよう患者に指導すること。

新規の原発性黒色腫

臨床試験で dabrafenib 投与患者におけ原発性黒色腫の新規発現が報告されている。いずれも dabrafenib 単剤療法開始から 5 ヵ月以内に発現している。新規の原発性黒色腫は、病巣切除で対処可能であり、用量変更は必要ない。皮膚病巣の管理については、cuSCC の項の記載の準じ対処すること。

皮膚以外の二次／再発癌

In vitro 実験において、RAS 変異を有する BRAF 野生型細胞が BRAF 阻害薬に曝露すると、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAP キナーゼ）シグナル伝達の逆説的活性化が起こることが確認されている。これにより、RAS 変異の存在下では dabrafenib の投与により皮膚以外の悪性腫瘍の発現リスクが高くなると考えられる（4.8 項参照）。RAS 関連の悪性腫瘍は、臨床試験において dabrafenib 単剤療法（膵臓腺癌、胆管腺癌）及び dabrafenib と MEK 阻害薬 trametinib の併用療法（結腸直腸癌、膵臓癌）だけでなく、別の BRAF 阻害薬（慢性骨髄性白血病及び頭頸部の皮膚以外の SCC）でも報告されている。

治療開始前は、頭頸部検査（最低限、口腔粘膜の視診及びリンパ節の触診を併せて行う）及び胸部／腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査を患者に行うこと。治療中は、3 ヵ月ごとの頭頸部検査及び 6 ヵ月ごとの胸部／腹部 CT 検査等、臨床上の必要に応じて患者の観察を行うこと。治療開始前及び治療終了時又は臨床上必要であると判断された場合は、肛門検査及び内診（女性の場合）を行うことが推奨される。臨床上の必要に応じて全血球算定を行うこと。

RAS 変異による癌の合併又はその既往歴のある患者に dabrafenib を投与する前には、有益性と危険性を慎重に検討すること。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない。

Dabrafenib の投与中止後は、最長 6 ヵ月間又は別の抗腫瘍療法を開始するまで、皮膚以外の二次／再発癌がないか観察を継続すること。異常所見が認められた場合は、臨床診療に従って対処すること。

出血

dabrafenib と trametinib を併用している患者において、大出血及び致死的出血を含む出血事象が発現している（4.8 項参照）。追加の情報については trametinib の添付文書を参照する（4.4 項参照）。

視覚障害

臨床試験で dabrafenib 単剤療法及び trametinib との併用療法を行った患者において、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎及び／又は虹彩炎等の眼の反応が報告されている。治療中は、視覚徴候・症状（視力変化、羞明、眼痛等）がないか定期的に患者を観察すること。

効果的な局所治療によって眼の炎症が管理されている限り用量調整は必要ない。ぶどう膜炎が眼の局所治療に反応しない場合は、眼の炎症が回復するまで dabrafenib を中止し、回復後は用量を 1 段階減量して再開すること。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない。

dabrafenib と trametinib の併用により RPED 及び RVO が発現することがある。trametinib の添付文書を参照する（4.4 項参照）。trametinib と併用している場合、RVO 又は RPED の診断後に dabrafenib の用量調整は必要ない。

発熱

dabrafenib を単剤療法として、又は trametinib と併用して投与した臨床試験で発熱が報告されている（4.8 項参照）。dabrafenib 単剤療法の臨床試験に参加した患者の 1%では、重篤な非感染性発熱事象（重度の悪寒、脱水、低血圧及び／又はベースラインの腎機能が正常な被験者における腎前性急性腎機能不全を随伴する発熱と定義）が特定された（4.8 項参照）。これらの重篤な非感染性発熱事象は、dabrafenib 単剤療法開始から 1 ヵ月以内に発現することが多かった。重篤な非感染性発熱事象が発現した患者には、投与中断及び／又は用量減量並びに支持療法が有効であった。

発熱の発現頻度及び重症度は併用療法で増大した。MEK115306 試験の併用療法群では患者の 57%（119/209）に発熱が発現し 7%がグレード 3 であったのに対し、dabrafenib 単剤療法群では発熱が発現した患者は 33%（69/211）で、2%がグレード 3 であった。

dabrafenib と trametinib を併用していて発熱を発現した患者のうち、約半数は発熱の初回発現が投与開始後 1 ヵ月以内であり、約 3 分の 1 は発熱事象が 3 回以上発現した。

患者の体温が 38.5°C 以上の場合は dabrafenib を休薬すること（用量調整の指針は表 2 を参照）。感染の徴候・症状がないか患者の評価を行うこと。発熱の回復後は、非ステロイド性抗炎症薬又はパラセタモールによる適切な予防的投与との併用で dabrafenib の投与を再開することができる。解熱剤が無効の場合は経口ステロイド剤の投与を考慮する。発熱が重度の徴候・症状を随伴した場合は、発熱の回復後、用量を 1 段階減量して、臨床上の必要に応じて dabrafenib の投与を再開すること（4.2 項参照）。dabrafenib と併用している場合、trametinib の用量調整は必要ない。

LVEF 低下／左室機能不全

dabrafenib と trametinib の併用により LVEF が低下することが報告されている（4.8 項参照）。追加の情報については trametinib の添付文書を参照する（4.4 項参照）。trametinib と併用している場合、dabrafenib の用量調整は必要ない。

腎不全

Dabrafenib 単剤投与例の 1%未満、及び dabrafenib と trametinib の併用投与例の 1%以下で腎不全が認められている。認められた症例は、概して発熱及び脱水を随伴しており、投与中断及び一般的な支持療法が有効であった。肉芽腫性腎炎も報告されている（4.8 項参照）。治療中は患者の血清クレアチニンのモニタリングを定期的に行うこと。クレアチニンの増加が認められた場合は、臨床上の必要に応じて dabrafenib を休薬する必要がある場合がある。腎機能不全（クレアチニンが ULN の 1.5 倍超の状態と定義）のある患者は dabrafenib の試験には組み入れていないため、このような患者には注意すること（5.2 項参照）。

肝臓事象

dabrafenib と trametinib を併用した臨床試験で肝臓有害事象が報告されている（4.8 項参照）。dabrafenib と trametinib を併用する患者では、trametinib 投与開始後 6 ヵ月間は 4 週ごとに肝機能モニタリングを行うことが推奨される。それ以降は肝臓のモニタリングは臨床的な必要性に応じて継続する。追加の情報については trametinib の添付文書を参照する。

高血圧

既存の高血圧がある患者及びない患者において、dabrafenib と trametinib の併用に関連して血圧上昇が報告されている（4.8 項参照）。追加の情報については trametinib の添付文書を参照する。

間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

dabrafenib と trametinib を併用した臨床試験で肺臓炎又は ILD の症例が報告されている。追加の情報については trametinib の添付文書の 4.4 項を参照する。dabrafenib を trametinib と併用投与している場合、dabrafenib を同用量で継続できる場合がある。

発疹

dabrafenib と trametinib を併用した臨床試験で、発疹が患者の約 25%に認められている。追加の情報については trametinib の添付文書の 4.4 項を参照する。

横紋筋融解症

dabrafenib と trametinib を併用している患者で、横紋筋融解症が報告されている（4.8 項参照）。追加の情報については trametinib の添付文書の 4.4 項を参照する。

膵炎

Dabrafenib 単剤投与例及び trametinib との併用投与例の 1%未満で膵炎が報告されている。そのうち 1 件は、dabrafenib 投与初日に発現して、用量減量して投与を再開した後に再発した。原因不明の腹痛が認められた場合は、血清アミラーゼ及びリパーゼの測定を含め、直ちに検査を行うこと。膵炎発現後に dabrafenib の投与を再開した際には、患者を綿密に観察すること。

QT 延長

Dabrafenib 投与例の 3%で最悪値として 60 ミリ秒（msec）を超える QTc 延長が認められた［統合安全性解析対象集団（integrated safety population）の 1 例で 500 msec を超える QT 間隔が認められた］。是正不能の電解質異常（マグネシウムを含む）のある患者、QT 延長症候群のある患者又は QT 間隔延長作用を有することが知られている薬剤を服用中の患者には、dabrafenib の投与は推奨されない。第 III 相試験 MEK115306 における dabrafenib と trametinib の併用例では、最悪値 QTcB は 500 msec を超えなかったが、患者の 1%（3/209）でベースラインからの QTcB 延長が 60 msec を超えた。第 III 相試験 MEK116513 において dabrafenib と trametinib の併用例 4 例（1%）でグレード 3 の QTcB 延長（>500 msec）が発現した。このうち 2 例はグレード 3 の QTcB 延長（> 500 msec）がベースラインからの 60 msec を超える延長でもあった。

是正不能の電解質異常（マグネシウムを含む）のある患者、QT 延長症候群のある患者又は QT 間隔延長作用を有することが知られている薬剤を服用中の患者には、dabrafenib の投与は推奨されない。

Dabrafenib の投与開始前、投与開始から 1 ヵ月後及び用量変更後は、すべての患者において心電図（ECG）及び電解質（マグネシウムを含む）のモニタリングを行わなければならない。特に中等度～重度の肝機能障害のある患者においては、投与開始から 3 ヵ月間は毎月、その後は 3 ヵ月ごとに、もしくは臨床上の必要に応じてさらに高い頻度で、追加のモニタリングを行うことが推奨される。QTc が 500 msec を超えている患者では、dabrafenib の投与を開始することは推奨されない。投与中に QTc が 500 msec を超えた場合は、dabrafenib の投与を一時休薬して、電解質（マグネシウムを含む）を是正し、QT 延長の心臓危険因子（うっ血性心不全、徐脈性不整脈等）をコントロールすること。QTc が 500 msec 未満となった後は、表 2 に記載するとおりに用量を減量して投与を再開すること。QTc が 500 msec を超え、かつ投与前値からの変化量が 60 msec を超えた場合は、dabrafenib の投与を中止し、再投与しないことが推奨される（4.2 項参照）。dabrafenib と併用している場合は trametinib の用量調整は必要ない。

深部静脈血栓症（DVT）／肺塞栓症（PE）

dabrafenib と trametinib の併用時に、肺塞栓症又は深部静脈血栓症が発現し得る。息切れ、胸痛、腕又は下肢の腫張等の肺塞栓症又は深部静脈血栓症の症状が発現した場合、患者はただちに医療を受けること。生命を脅かす肺塞栓症の場合は trametinib 及び dabrafenib を永続的に中止する。

Dabrafenib に対する他の物質の影響

Dabrafenib は、CYP2C8 及び CYP3A4 の基質である。これらの酵素の強力な誘導薬は、dabrafenib の効果を減弱させる可能性があるため、可能な限り使用を避けること（4.5 項参照）。

胃内 pH を上昇させる薬剤は、dabrafenib のバイオアベイラビリティを低下させる可能性があるため、可能な限り使用を避けること（4.5 項参照）。

他の物質に対する dabrafenib の影響

Dabrafenib は、代謝酵素を誘導するため、一般に使用される多くの薬剤が効果不十分となる可能性がある（4.5 項の具体例参照）。そのため、dabrafenib の投与を開始する際には、医薬品使用状況調査（drug utilisation review：DUR）が不可欠である。特定の代謝酵素又はトランスポーターに特異的な基質薬剤

と dabrafenib の併用投与（4.5 項参照）は、効果のモニタリング及び用量調整ができない場合は基本的には避けること。

Dabrafenib とワルファリンの併用投与により、ワルファリンの曝露量が減少する。Dabrafenib とワルファリンを併用する場合及び dabrafenib の投与中止時は注意すること。このような場合には、国際標準比（INR）のモニタリングを追加して行うことが推奨される（4.5 項参照）。

Dabrafenib とジゴキシンの併用投与により、ジゴキシンの曝露量が減少する可能性がある。ジゴキシン（トランスポーターの基質）と dabrafenib を併用する場合及び dabrafenib の投与中止時は注意すること。このような場合には、ジゴキシンのモニタリングを追加して行うことが推奨される（4.5 項参照）。

4.5　薬物相互作用及びその他の相互作用

Dabrafenib に対する併用薬の影響

Dabrafenib は代謝酵素 CYP2C8 及び CYP3A4 の基質であり、活性代謝物である水酸化体及び脱メチル化体も CYP3A4 の基質である。そのため、CYP2C8 又は CYP3A4 の強力な阻害薬及び誘導薬は dabrafenib の血漿中濃度をそれぞれ上昇及び低下させる可能性がある。Dabrafenib の投与中はできる限り代替薬を検討すること。Dabrafenib と強力な阻害薬（ケトコナゾール、ゲムフィブロジル、ネファゾドン、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、テリスロマイシン、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、アタザナビル等）を併用する場合は注意すること。Dabrafenib と CYP2C8 又は CYP3A4 の強力な誘導薬（リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ等）の併用は避けること。

CYP3A4 阻害薬ケトコナゾール（400 mg 1 日 1 回）と dabrafenib（75 mg 1 日 2 回）を併用投与したところ、dabrafenib（75 mg 1 日 2 回）単独投与時に比べて、dabrafenib の AUC が 71%増加して、dabrafenib の C_{max} が 33%増加した。また、併用投与により、水酸化体及び脱メチル化体の AUC もそれぞれ 82%及び 68%増加した。カルボン酸体の AUC は 16%減少した。

CYP2C8 阻害薬ゲムフィブロジル（600 mg 1 日 2 回）と dabrafenib（75 mg 1 日 2 回）を併用投与したところ、dabrafenib（75 mg 1 日 2 回）単独投与時に比べて、dabrafenib の AUC は 47%増加したが、dabrafenib の C_{max} に変化は認められなかった。ゲムフィブロジルは、dabrafenib の代謝物の全身曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（13%以下）。

Dabrafenib の溶解性は pH に依存し、pH が高いと溶解度が低下する。胃酸分泌を抑制して胃内 pH を上昇させるプロトンポンプ阻害薬等の薬剤は dabrafenib の溶解性を下げ、バイオアベイラビリティを低下させる可能性がある。Dabrafenib の薬物動態に対する pH の影響を評価する臨床試験は実施していない。pH を上昇させる薬剤は理論的に dabrafenib の経口バイオアベイラビリティ及び曝露量を低下させるリスクがあるため、dabrafenib の投与中には、このような胃内 pH を上昇させる薬剤の使用は可能であれば避けること。

併用薬に対する dabrafenib の影響

Dabrafenib は、酵素誘導薬であり、CYP3A4、CYP2C 群及び CYP2B6 を含む薬物代謝酵素の合成を促進し、トランスポーターの合成も促進する可能性がある。その結果、これらの酵素により代謝される薬剤の血漿中濃度が低下し、トランスポーターにより輸送される一部の薬剤に影響を及ぼす可能性がある。血漿中濃度が低下すると、これらの薬剤の臨床効果が消失又は減弱する可能性がある。また、これらの薬剤の活性代謝物の生成が亢進するリスクもある。誘導される可能性のある酵素には、肝臓及び腸管の CYP3A の他、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び UGT（グルクロン酸抱合酵素）等がある。輸送タンパク質である Pgp の他、MRP-2、BCRP、OATP1B1/1B3 等の他のトランスポーターも誘導される可能性がある。

In vitro において、dabrafenib は CYP2B6 及び CYP3A4 を用量依存的に増加させた。臨床薬物相互作用試験において、経口投与したミダゾラム（CYP3A4 の基質）の C_{max} 及び AUC は、dabrafenib 製剤よりバ

イオアベイラビリティの低い製剤を用いた dabrafenib の反復併用投与により、それぞれ 61%及び 74%減少した。

Dabrafenib（150 mg 1 日 2 回）とワルファリンを併用投与したところ、ワルファリン単独投与時に比べて、S-ワルファリン及び R-ワルファリンの AUC がそれぞれ 37%及び 33%減少し、S-ワルファリン及び R-ワルファリンの C_{max} がそれぞれ 18%及び 19%増加した。

代謝又は能動輸送により消失する多くの薬剤との相互作用が起こると予想される。このような薬剤の治療効果が患者にとって非常に重要であっても、効果又は血漿中濃度のモニタリングに基づく用量調整を容易に行うことができない場合は、このような薬剤は使用を避けるか慎重に使用すること。酵素誘導薬を併用している患者は、パラセタモール投与後の肝損傷のリスクが高くなると考えられる。

影響を受ける薬剤の数は多いと予想されるが、相互作用の程度は様々である。影響を受ける可能性のある薬剤のグループには下記のものがあるが、これらに限定されない。

- 鎮痛薬（フェンタニル、メサドン等）
- 抗生物質（クラリスロマイシン、ドキシサイクリン等）
- 抗癌薬（カバジタキセル等）
- 抗凝固薬［acenocoumarol、ワルファリン（4.4 項参照）等］
- 抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸等）
- 抗精神病薬（ハロペリドール等）
- カルシウムチャネル遮断薬（ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ベラパミル等）
- 強心配糖体（ジゴキシン等、4.4 項参照）
- ステロイド薬（デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン等）
- 抗 HIV 薬（アンプレナビル、アタザナビル、ダルナビル、デラビルジン、エファビレンツ、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、サキナビル、tipranavir 等）
- ホルモン避妊薬（4.6 項参照）
- 催眠薬（ジアゼパム、ミダゾラム、ゾルピデム等）
- 免疫抑制薬（シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス等）
- CYP3A4 により代謝されるスタチン（アトルバスタチン、シンバスタチン等）

Dabrafenib を反復投与したとき 3 日後から誘導が起こると考えられる。Dabrafenib の投与を中止すると、誘導が徐々に消失して、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）及びトランスポーターに特異的な基質薬物の濃度が上昇する可能性があるため、このような薬剤を使用する際は毒性の発現がないか患者の観察を行い、用量調整が必要となる可能性がある。

In vitro において、dabrafenib は CYP3A4 に対して代謝活性化に基づく阻害作用を示す。そのため、投与開始から数日間は一時的に CYP3A4 が阻害されると考えられる。

物質輸送系に対する dabrafenib の影響

Dabrafenib は *in vitro* においてヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1（OATP1B1）及び OATP1B3 を阻害するため、その臨床的意義を否定することはできない。そのため、dabrafenib とスタチン等の OATB1B1 又は OATP1B3 の基質薬剤を併用する際は、注意することが推奨される。

In vitro で dabrafenib 及びその代謝物（水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル化体）はヒト有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 を阻害したが、臨床での曝露量から薬物相互作用はほとんど起こらないと考えられる。Dabrafenib 及び脱メチル化体はヒト乳癌耐性タンパク質（BCRP）も中等度阻害することが確認されたが、臨床での曝露量から薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

trametinib との併用

trametinib 2 mg QD 及び dabrafenib 150 mg BID の併用反復投与により、dabrafenib の Cmax 及び AUC はそれぞれ 16%及び 23%増加したが、trametinib 又は dabrafenib の Cmax 及び AUC に臨床的に意義のある変化は生じなかった。母集団薬物動態解析によると CYP3A4 誘導薬である dabrafenib を併用したとき trametinib の AUC が 12%減少したのに対応して trametinib のバイオアベイラビリティは軽度減少すると推定された。

dabrafenib と trametinib を併用するときは、dabrafenib 及び trametinib の添付文書の 4.4 項及び 4.5 項に記載された医薬品相互作用のガイダンスを参照する。

Dabrafenib に対する食事の影響

単剤療法として又はtrametinibと併用して投与されたdabrafenibの吸収には食事が影響するため、患者はdabrafenibを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に服用すること（5.2項参照）。

小児患者集団

相互作用試験は成人を対象としてのみ実施している。

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

妊娠の可能性のある女性は、治療期間中及びdabrafenib投与中止後4週間、又はdabrafenibと併用している場合はtrametinibの最終投与後4ヵ月間は有効な避妊法を用いなければならない。Dabrafenibはホルモン避妊薬の効果を低下させる可能性があるため、バリア法など他の避妊法を用いること（4.5項参照）。

妊娠

妊婦に対してdabrafenibを投与したデータはない。動物試験において、催奇形性を含む生殖毒性及び胚・胎児発生毒性が認められている（5.3項参照）。Dabrafenibは、妊婦への治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。Dabrafenibを使用中に妊娠した場合は、胎児に危険が及ぶおそれのあることを患者に説明すること。trametinibと併用して投与する場合はtrametinibの添付文書を参照する（4.6項参照）。

授乳

Dabrafenib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、dabrafenibの投与を中止するかは、乳児にとっての授乳の有益性及び母親にとっての治療の有益性を考慮した上で判断すること。

受胎能

単剤療法又は trametinib と併用した dabrafenib について、ヒトの受胎能に関してはデータが得られていない。動物で雄及び雌生殖器に対する有害な影響が認められていることから、dabrafenib は雄及び雌受胎能に悪影響を及ぼす可能性がある（5.3 項参照）。単剤療法として又は trametinib と併用して dabrafenib を投与している男性患者には、不可逆的な精子形成障害が生じる危険性について説明すること。

4.7　運転又は機械操作能力への影響

Dabrafenib 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 dabrafenib の副作用プロファイルを念頭に置くこと。疲労及び眼の問題がこのような作業に影響を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

dabrafenib単剤療法の安全性プロファイルは、臨床試験5試験のデータに基づくものであり、578例の黒色腫患者を評価対象とした。Dabrafenibの投与で報告された主な副作用（ADR）（発現率15%以上）は、過角化、頭痛、発熱、関節痛、疲労、悪心、乳頭腫、脱毛症、発疹及び嘔吐であった。

dabrafenib と trametinib 併用の安全性は 2 件の第 III 相試験 MEK115306 及び MEK116513 で評価されており、dabrafenib（150 mg BID）及び trametinib（2 mg QD）を併用投与されている、BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性黒色腫それぞれ 209 例及び 350 例において dabrafenib と trametinib 併用の安全性解析が行われた（5.1 項「併用療法」参照）。dabrafenib と trametinib の併用療法で最も発現頻度が高かった（20%以上）副作用には、発熱、疲労、悪心、頭痛、悪寒、下痢、発疹、関節痛、高血圧、嘔吐及び咳嗽があった。

副作用の要約表

報告された ADR を MedDRA 器官別大分類別及び発現頻度別に下表に示す。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）

dabrafenib 単剤療法

表3：黒色腫試験で報告された副作用

器官別大分類	発現頻度（全グレード）	副作用
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）	Very common	乳頭腫
	Common	皮膚有棘細胞癌
	Common	脂漏性角化症
	Common	アクロコルドン（軟性線維腫）
	Common	基底細胞癌
	Uncommon	新規原発性黒色腫
免疫系障害	Uncommon	過敏症
	Uncommon	脂肪織炎
代謝および栄養障害	Very common	食欲減退
	Common	低リン酸血症
	Common	高血糖
神経系障害	Very common	頭痛
眼障害	Uncommon	ぶどう膜炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Very common	咳嗽
胃腸障害	Very common	悪心
	Very common	嘔吐
	Very common	下痢
	Common	便秘
	Uncommon	膵炎
皮膚および皮下組織障害	Very common	過角化
	Very common	脱毛症
	Very common	発疹
	Very common	手掌・足底発赤知覚不全症候群
	Common	皮膚乾燥
	Common	そう痒症
	Common	日光角化症
	Common	皮膚病変
	Common	紅斑
筋骨格系および結合組織障害	Very common	関節痛
	Very common	筋肉痛
	Very common	四肢痛
腎および尿路障害	Uncommon	腎不全、急性腎不全
	Uncommon	腎炎
一般・全身障害および投与部位の状態	Very common	発熱
	Very common	疲労
	Very common	悪寒
	Very common	無力症
	Common	インフルエンザ様疾患
臨床検査	Common	LVEF 低下
	Uncommon	QT 延長

dabrafenib と trametinib の併用療法

表4：2 件のランダム化第 III 相併用試験 MEK115306（n = 209）及び MEK116513[a]（n = 350）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
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	皮膚有棘細胞癌 [b]
		乳頭腫 [c]
		脂漏性角化症
		アクロコルドン（軟性線維腫）
	Uncommon	新規原発性黒色腫
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
		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-グルタミルトランスフェラーゼ増加

器官別大分類	発現頻度 （全グレード）	副作用
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
	Common	粘膜の炎症
		インフルエンザ様疾患
		顔面浮腫

[a] MEK116513 試験の安全性プロファイルは以下の点を除いて MEK115306 試験と概ね類似していた。1）以下の副作用は MEK115306 と比較して発現頻度の高いカテゴリーであった：筋痙縮（Very common）；腎不全及びリンパ浮腫（Common）；急性腎不全（Uncommon）。2）以下の副作用は MEK116513 試験で発現したが MEK115306 試験では発現しなかった：心不全、左室機能不全、間質性肺疾患、横紋筋融解症（Uncommon）。
[b] cuSCC：皮膚有棘細胞癌、表皮内有棘細胞癌（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] 頭蓋内出血及び致命的出血を含め、種々の部位からの出血

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

皮膚有棘細胞癌

統合安全性解析対象集団において dabrafenib 単剤投与例の 9%で、また MEK115306 試験において dabrafenib と trametinib の併用投与例の 3%で、皮膚有棘細胞癌（ケラトアカントーマ又は混合型ケラトアカントーマ亜型に分類されるものを含む）が発現した。dabrafenib 単剤投与では約 70%の事象が投与開始から 12 週間以内に発現しており、発現までの期間の中央値は 8 週間であった。dabrafenib と

trametinib の併用投与例では事象の発現はこれより遅く、発現までの期間の中央値は 22 週間であった。cuSCC を発現した患者で、統合安全性解析対象集団の dabrafenib 単剤投与例の 96%及び第 III 相試験の併用投与例全例が用量変更することなく投与を継続した。

新規の原発性黒色腫

Dabrafenib 単剤投与及び trametinib との併用投与の臨床試験で原発性黒色腫の新規発現が報告されている。症例は病巣切除のみで対処され、用量変更は行われなかった（4.4 項参照）。

皮膚以外の悪性腫瘍

BRAF 野生型細胞が BRAF 阻害薬に曝露すると MAP キナーゼシグナル伝達の活性化が起こり、RAS 変異を有するものを含め、皮膚以外の悪性腫瘍のリスクが増加する可能性がある（4.4 項参照）。臨床試験における皮膚以外の悪性腫瘍の発現頻度は、dabrafenib 単剤投与例で 1%（6/586）、dabrafenib と trametinib の併用例では MEK115306 試験で 1%（3/209）、MEK116513 試験で 1%未満（3/350）であった。Dabrafenib 単剤投与後及び trametinib との併用投与後に RAS 誘導性の癌を発現した症例が報告されている。臨床上の必要に応じて患者の観察を行うこと。

出血

dabrafenib と trametinib を併用している患者において、大出血及び致死的出血を含む出血事象が発現している。trametinib の添付文書を参照する。

QT 延長

dabrafenib 単剤療法の統合安全性解析対象集団の 1 例で 500 msec を超える QTcB が認められ、最悪値として 60 msec を超える QTc 延長が認められたのはわずか 3%であった。dabrafenib と trametinib の併用例では、1 件の第 III 相試験で最悪値 QTcB は 500 msec を超えなかったが、別の第 III 相試験において 4 例（1%）で最悪値 QTcB が 500 msec を超えた。この 4 例中 2 例はベースラインからの 60 msec を超える延長でもあった。

LVEF 低下／左室機能不全

統合安全性解析対象集団において dabrafenib 単剤投与患者の 1%で、2 件の第 III 相臨床試験において dabrafenib と trametinib の併用投与患者の 6～8%で LVEF 低下が報告されており、そのほとんどが症状を伴わず可逆的であった。LVEF が施設基準値下限未満の患者は dabrafenib の臨床試験には組み入れなかった。左室機能障害を来し得る疾患を有する患者では、dabrafenib と trametinib の併用投与は慎重に行うこと。

発熱

dabrafenib 単剤療法及び trametinib との併用療法の臨床試験で発熱が報告されている。発熱の発現頻度及び重症度は併用療法によって増大した（4.4 項）。dabrafenib と trametinib を併用していて発熱を発現した患者のうち、約半数は発熱の初回発現が投与開始後 1 ヵ月以内であり、約 3 分の 1 は発熱事象が 3 回以上発現した。臨床試験の統合安全性解析対象集団で、dabrafenib 単剤投与患者の 1%では、重度の悪寒、脱水、低血圧及び／又はベースラインの腎機能が正常な被験者における腎前性急性腎機能不全を随伴する発熱として、重篤な非感染性発熱事象が特定された。これらの重篤な非感染性発熱事象は、投与開始から 1 ヵ月以内に発現することが多かった。重篤な非感染性発熱事象が発現した患者には、投与中断及び／又は用量減量並びに支持療法が有効であった（4.2 項及び 4.4 項参照）。

肝臓事象

dabrafenib と trametinib を併用した臨床試験で肝臓有害事象が報告されている。trametinib の添付文書を参照する。

高血圧

既存の高血圧がある患者及びない患者において、dabrafenib と trametinib の併用に関連して血圧上昇が報告されている。ベースラインで血圧を測定し、治療中は血圧をモニタリングし、必要に応じて標準的な治療により血圧を管理すること。

関節痛

Dabrafenib 単剤療法及び trametinib との併用の臨床試験において関節痛が very common に該当する頻度（約 25%）で報告された。ただし、これらの事象は主にグレード 1 及び 2 であり、グレード 3 の頻度は uncommon（1%未満）、グレード 4 の事象の報告はなかった。

低リン酸血症

Dabrafenib 単剤療法の臨床試験の統合安全性解析対象集団（7%）及び trametinib と併用した第 III 相試験（3～4%）において低リン酸血症が common に該当する頻度で報告された。ただし、dabrafenib 単剤療法で発現した事象の約半数（4%）及び dabrafenib と trametinib の併用療法では 1%以下はグレード 3 であった。

膵炎

Dabrafenib 単剤療法及び trametinib との併用投与例で膵炎が報告されている。原因不明の腹痛が認められた場合は、血清アミラーゼ及びリパーゼの測定を含め、直ちに検査を行うこと。膵炎発現後に dabrafenib の投与を再開した際には、患者を綿密に観察すること（4.4 項参照）。

腎不全

発熱に随伴する腎前性高窒素血症又は肉芽腫性腎炎による腎不全が uncommon に該当する頻度で認められた。ただし、腎機能不全（クレアチニンが ULN の 1.5 倍超の状態と定義）のある患者は dabrafenib の試験には組み入れていない。このような患者には注意すること（4.4 項参照）。

特別な集団

高齢者

Dabrafenib の臨床試験に参加した患者全体（N = 578）のうち、22%が 65 歳以上、6%が 75 歳以上であった。65 歳未満の患者に比べて、65 歳以上の患者のほうが治験薬の用量減量（22%対 12%）又は投与中断（39%対 27%）に至る副作用を発現した患者数が多かった。また、重篤な副作用も 65 歳未満の患者に比べて 65 歳以上の患者で多く認められた（41%対 22%）。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者で有効性に全般的な差は認められなかった。

切除不能又は転移性黒色腫の患者を対象とした dabrafenib と trametinib 併用の第 III 相試験 MEK115306（n = 209）及び MEK116513（n = 350）において、65 歳以上はそれぞれ 56 例（27%）及び 77 例（22%）であり、75 歳以上はそれぞれ 11 例（5%）及び 21 例（6%）であった。両試験において有害事象が発現した患者の比率は 65 歳未満と 65 歳以上で同様であった。65 歳以上の患者は 65 歳未満の患者と比べて、dabrafenib の永続的な中止、減量、及び投与中断に至る重篤な有害事象及び有害事象の発現頻度が高かった。

4.9　過量投与

Dabrafenib の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：L01XE23

作用機序

Dabrafenib は RAF キナーゼ阻害薬である。BRAF の発癌性変異は RAS/RAF/MEK/ERK 経路の構成的活性化を引き起こす。BRAF 変異は、黒色腫の約 50%を含め、特定の癌で高頻度に特定されている。最も多く認められる BRAF 変異は、黒色腫にみられる BRAF 変異の約 90%を占める V600E である。

生化学的測定法により得られた前臨床データにより、dabrafenib はコドン 600 の活性化変異を有する BRAF キナーゼを阻害することが確認された（表 5）。

表5：各種RAF キナーゼに対するdabrafenibの阻害活性

キナーゼ	50%阻害濃度 (nM)
BRAF V600E	0.65
BRAF V600K	0.50
BRAF V600D	1.8
BRAF WT	3.2
CRAF WT	5.0

Dabrafenib は、*in vitro* 及び動物モデルにおいて、下流の薬物動態学的バイオマーカー（リン酸化 ERK）に対して抑制作用を示し、BRAF V600 変異陽性黒色腫細胞株の細胞増殖を抑制した。

BRAF V600 変異陽性黒色腫患者に dabrafenib を投与したところ、ベースラインに比べて腫瘍組織におけるリン酸化 ERK が抑制された。

trametinib との併用

trametinib はマイトジェン活性化細胞外シグナル調節キナーゼ 1（MEK1）及び MEK2 の活性化及びキナーゼ活性を阻害する、可逆性、高選択性、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調節キナーゼ（ERK）経路を構成している。したがって trametinib と dabrafenib は本経路の 2 種類のキナーゼ MEK 及び RAF を阻害し、その併用は本経路を同時に阻害する。dabrafenib と trametinib の併用は、in vitro で BRAF V600 変異陽性黒色腫細胞株において抗腫瘍活性を示し、in vivo で BRAF V600 変異陽性黒色腫異種移植において耐性発現を遅延させた。

BRAF 変異状態の確認

Dabrafenib 単剤投与又は trametinib 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。第 II 相及び第 III 相臨床試験では、適格性判定のためのスクリーニングとして、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なければならないとした。臨床研究用診断薬（IUO）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 IUO は、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）腫瘍組織から抽出した DNA を用いるアレル特異的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法である。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。

臨床的有効性及び安全性

dabrafenib と trametinib の併用

未治療患者

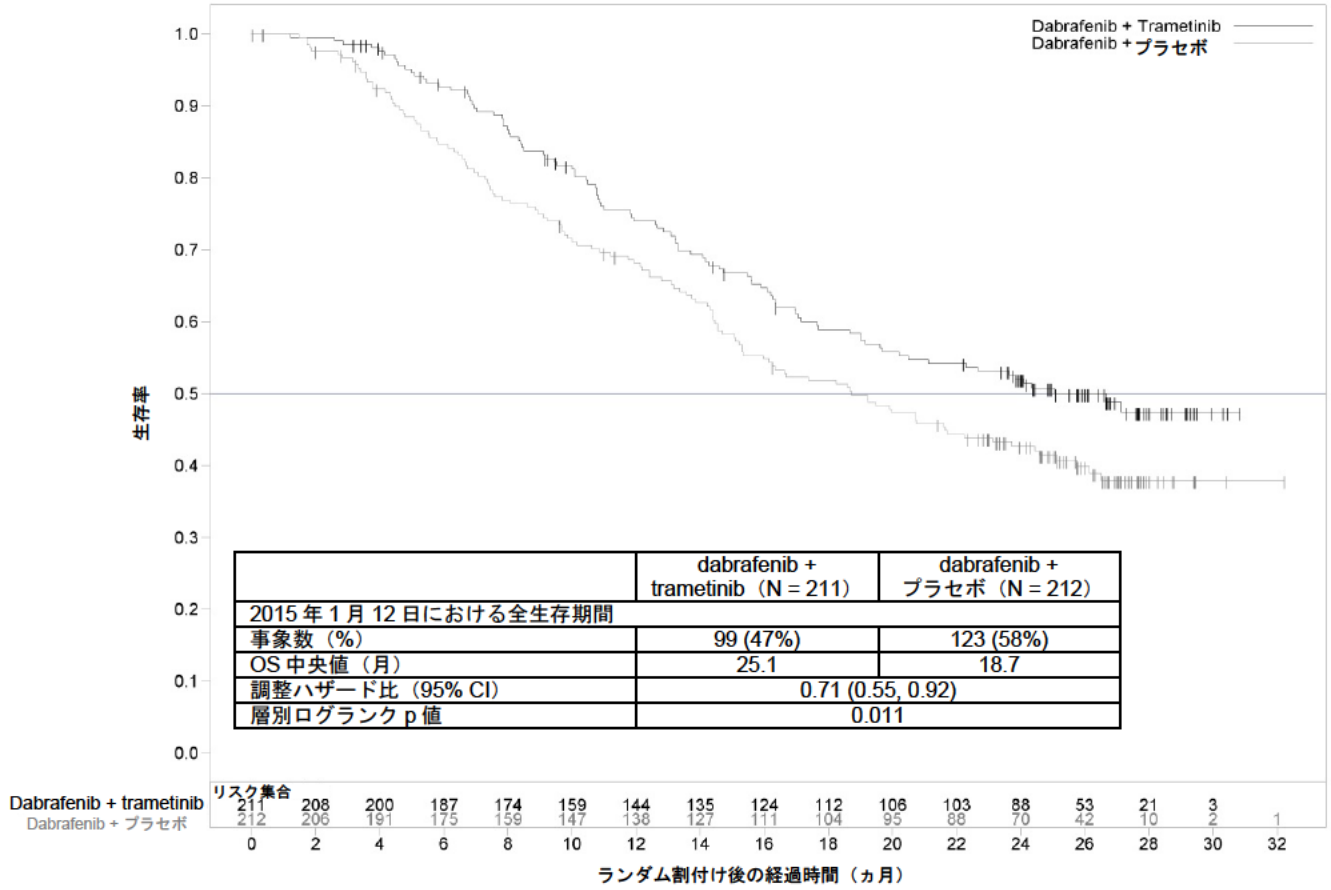
切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性黒色腫の成人患者の治療において推奨用量の dabrafenib（150 mg BID）と trametinib（2 mg QD）併用の安全性及び有効性を 2 件の第 III 相試験及び 1 件の支持的第 I/II 相試験で検討した。

MEK115306（COMBI-d）
MEK115306 試験は切除不能（ステージ IIIC）又は転移性（ステージ IV）BRAF V600E/K 変異陽性皮膚黒色腫を有する被験者の第 1 選択治療において dabrafenib と trametinib の併用を dabrafenib 及びプラセボと比較した第 III 相、ランダム化、二重盲検試験である。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）であり、重要な副次評価項目は全生存期間（OS）であった。被験者は乳酸脱水素酵素（LDH）濃度（正常上限［ULN］超又は ULN 以下）及び BRAF 変異（V600E 又は V600K）により層別化された。

合計 423 例が併用療法（N = 211）又は dabrafenib（N =212）に 1 対 1 でランダムに割り付けられた。被験者の多くは白人（99%超）、男性（5%）であり年齢中央値は 56 歳（28%が 65 歳以上）であった。被験者の過半数がステージ IVM1c であった（67%）。多くの被験者がベースラインにおいて LDH が ULN 以下（65%）、ECOG パフォーマンス・ステータスが 0（72%）であり、内臓病変を有していた（73%）。被験者の大部分は BRAF V600E 変異陽性であった（85%）。脳転移のある被験者は本試験に組み入れられなかった。

OS の最終解析（2015 年 1 月 12 日）で、dabrafenib 単剤療法と比較して併用療法の OS が統計学的に有意に改善したことが示された（図 1）。併用群の 1 年 OS（74%）及び 2 年 OS（51%）推定値は dabrafenib 単剤療法の OS 推定値（それぞれ 68%及び 42%）を上回った。

図 1：MEK115306 試験（ITT 集団）の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



	dabrafenib + trametinib（N = 211）	dabrafenib + プラセボ（N = 212）
2015 年 1 月 12 日における全生存期間		
事象数（%）	99 (47%)	123 (58%)
OS 中央値（月）	25.1	18.7
調整ハザード比（95% CI）	0.71 (0.55, 0.92)	
層別ログランク p 値	0.011	

主要評価項目の PFS 及び副次評価項目の ORR に統計学的に有意な改善が認められた。奏効期間の延長も認められた（表 6）。

表 6：MEK115306（COMBI-d）試験の有効性の結果

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、n（%）	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
PFS 中央値（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 の差 （95% CI）	15[e] (5.9, 24.5)		15[e] (6.0, 24.5)	
p 値	0.0015		0.0014	
DoRc（月） 中央値	9.2[d]	10.2[d]	12.9	10.6

（95% CI）	(7.4, NR)	(7.5, NR)	(9.4,19.5)	(9.1, 13.8)

a – 無増悪生存期間（治験責任医師判定）
b – 全奏効率 = 完全奏効 + 部分奏効
c – 奏効期間
d – 報告時点において治験責任医師の評価による奏効の多く（59%超）は持続中であった
e – ORR の差は概数としていない ORR データに基づいて算出した
NR = 未到達

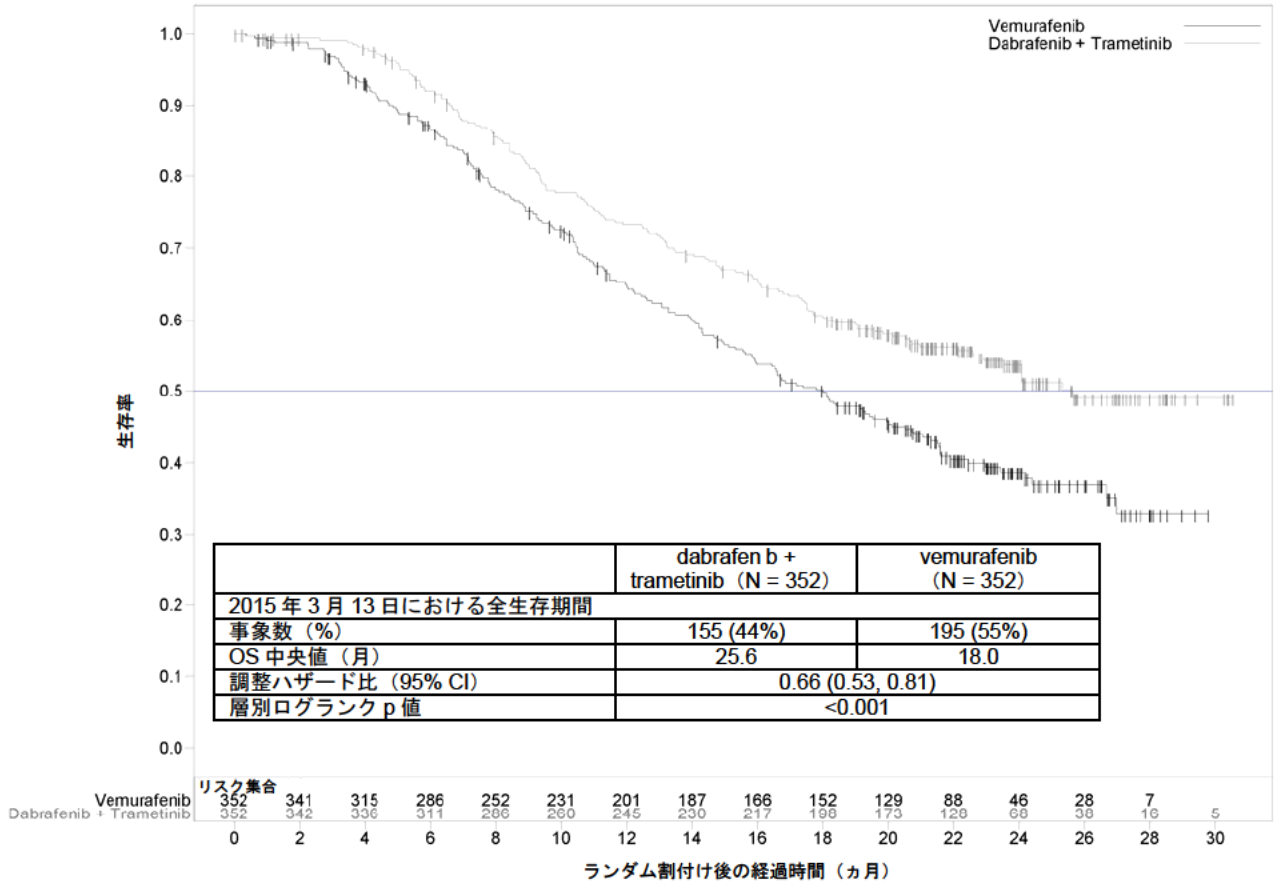
MEK116513（COMBI-v）

MEK116513 試験は BRAF V600 変異陽性転移性黒色腫において dabrafenib と trametinib の併用療法を vemurafenib 単剤療法と比較した 2 群、ランダム化、非盲検、第 III 相試験である。本試験の主要評価項目は全生存期間であり、重要な副次評価項目は PFS であった。被験者は乳酸脱水素酵素（LDH）濃度（正常上限［ULN］超又は ULN 以下）及び BRAF 変異（V600E 又は V600K）により層別化された。

合計 704 例が併用療法又は vemurafenib に 1 対 1 でランダムに割り付けられた。被験者の多くは白人（96%超）、男性（55%）であり年齢中央値は 55 歳（24%が 65 歳以上）であった。被験者の過半数がステージ IVM1c であった（全体で 61%）。多くの被験者がベースラインにおいて LDH が ULN 以下（67%）、ECOG パフォーマンス・ステータスが 0（70%）であり、内臓病変を有していた（78%）。全体では被験者の 54%がベースライン時の病変部位が 3 箇所未満であった。被験者の大部分は BRAF V600E 変異陽性であった（89%）。脳転移のある被験者は本試験に組み入れられなかった。

最新の OS 解析（2015 年 3 月 13 日）で、vemurafenib 単剤療法と比較して併用療法の OS が統計学的に有意に改善したことが示された（図 2）。12 ヵ月 OS 推定値は併用群が 72%、vemurafenib 群が 65%であった。

図 2：MEK116513 試験の最新の OS 解析による Kaplan-Meier 曲線



	dabrafen b + trametinib（N = 352）	vemurafenib（N = 352）
2015 年 3 月 13 日における全生存期間		
事象数（%）	155 (44%)	195 (55%)
OS 中央値（月）	25.6	18.0
調整ハザード比（95% CI）	0.66 (0.53, 0.81)	
層別ログランク p 値	<0.001	

副次評価項目の PFS 及び ORR に統計学的に有意な改善が認められる。奏効期間の延長も認められる（表 7）。

表 7：MEK116513（COMBI-v）試験の有効性の結果

評価項目	**dabrafenib + trametinib (N = 352)**	**vemurafenib (N = 352)**
PFS[a]		
進行又は死亡、n（%）	166 (47)	217 (62)
PFS 中央値（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 の差 （95% CI）	13 (5.7, 20.2)	
p 値	0.0005	
DoR（月） 中央値 （95% CI）	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

BRAF 阻害薬による前治療
BRAF 阻害薬による前治療中に進行した患者における dabrafenib と trametinib の併用のデータは限られている。

BRF113220 試験のパート B には BRAF 阻害薬投与中に進行した 26 例のコホートが含まれた。BRAF 阻害薬投与中に進行した患者において、trametinib 2 mg QD と dabrafenib 150 mg BID の併用投与が示した臨床作用は限定的であった。治験責任医師判定による確定した奏効率は 15%（95%CI: 4.4, 34.9）であり、PFS 中央値は 3.6 ヵ月（95%CI: 1.9, 5.2）であった。同様の結果は本試験のパート C において dabrafenib 単剤療法から trametinib 2 mg QD と dabrafenib 150 mg BID の併用投与にクロスオーバーした 45 例において認められた。これらの患者では確定した奏効率は 13%（95%CI: 5.0, 27.0）、PFS 中央値は 3.6 ヵ月（95%CI: 2, 4）であった。

dabrafenib 単剤療法

BRAF V600 変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療における dabrafenib の有効性については、BRAF V600E 及び／又は V600K 変異陽性患者を対象とした 3 試験［BRF113683（BREAK-3）、BRF113929（BREAK-MB）及び BRF113710（BREAK-2）］で評価した。
これらの試験には、合計で BRAF V600E 変異陽性患者 402 例、BRAF V600K 変異陽性患者 49 例を組み入れた。V600E 以外の BRAF 変異を有する黒色腫患者はこの検証的試験からは除外し、単群試験に参加した V600K 変異陽性患者においては V600E 陽性腫瘍の場合に比べて効果が低いと考えられる。

V600E 及び V600K 以外の BRAF V600 変異を有する黒色腫患者に関するデータは得られていない。蛋白キナーゼ阻害薬による治療歴がある患者における dabrafenib の有効性については検討していない。

未治療患者［第III相試験（BREAK-3）の結果］

BRAF V600E変異陽性進行性（切除不能のステージIII）又は転移性（ステージIV）黒色腫の未治療患者を対象としてdabrafenibとダカルバジン（DTIC）を比較する第III相、ランダム化、非盲検試験（BREAK 3）において、dabrafenibの有効性及び安全性を評価した。V600E以外のBRAF変異を有する黒色腫患者は除外した。

本試験の主要目的は、治験責任医師判定による無増悪生存期間（PFS）を指標として dabrafenib と DTIC の有効性を比較評価することであった。DTIC 群の患者は、独立画像評価委員会による初回進行の確認後に dabrafenib にクロスオーバーできることとした。患者背景は投与群間で同様であった。患者の 60%が男性、99.6%が白人であった。年齢の中央値は 52 歳であり、患者の 21%が 65 歳以上であった。また、98.4%の ECOG パフォーマンス・ステータスが 0 又は 1 であり、患者の 97%に転移性疾患が認められた。

あらかじめ規定した解析（カットオフ日：2011 年 12 月 19 日）において、主要評価項目である PFS の有意な改善（HR = 0.30、95% CI：0.18～0.51、p <0.0001）が認められた。主要解析及び 6 ヵ月間の追跡調査を追加して実施した事後解析による有効性の結果を表 5 に要約する。 追加の事後解析（カットオフ日：2012 年 12 月 18 日）から得られた全生存期間データを図 3 に示す。

表8：未治療患者における有効性（BREAK-3 試験、2012 年6 月 25 日）

	2011 年 12 月 19 日時点のデータ		**2012 年 6 月 25 日時点のデータ**	
	Dabrafenib N=187	**DTIC N=63**	**Dabrafenib N=187**	**DTIC N=63**
無増悪生存期間				
中央値 (ヵ月) (95% CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)	6.9 (5.2, 9.0)	2.7 (1.5, 3.2)
HR (95% CI)	0.30 (0.18, 0.51) P <0.0001		0.37 (0.24, 0.58) P <0.0001	
全奏効 [a]				
% (95% CI)	53 (45.5, 60.3)	19 (10.2, 30.9)	59 (51.4, 66.0)	24 (14, 36.2)
奏効期間				
中央値 (ヵ月) (95% CI)	N=99 5.6 (4.8, NR)	N=12 NR (5.0, NR)	N=110 8.0 (6.6, 11.5)	N=15 7.6 (5.0, 9.7)

略語：CI = 信頼区間、DTIC = ダカルバジン、HR = ハザード比、NR = 未到達

b.　確定した完全奏効＋部分奏効と定義

2012 年 6 月 25 日のカットオフ時点で、DTIC 群の 35/63 例（55.6%）が dabrafenib にクロスオーバーしており、dabrafenib 群の 63%及び DTIC 群の 79%で進行又は死亡が確認されていた。クロスオーバー後の PFS の中央値は 4.4 ヵ月であった。

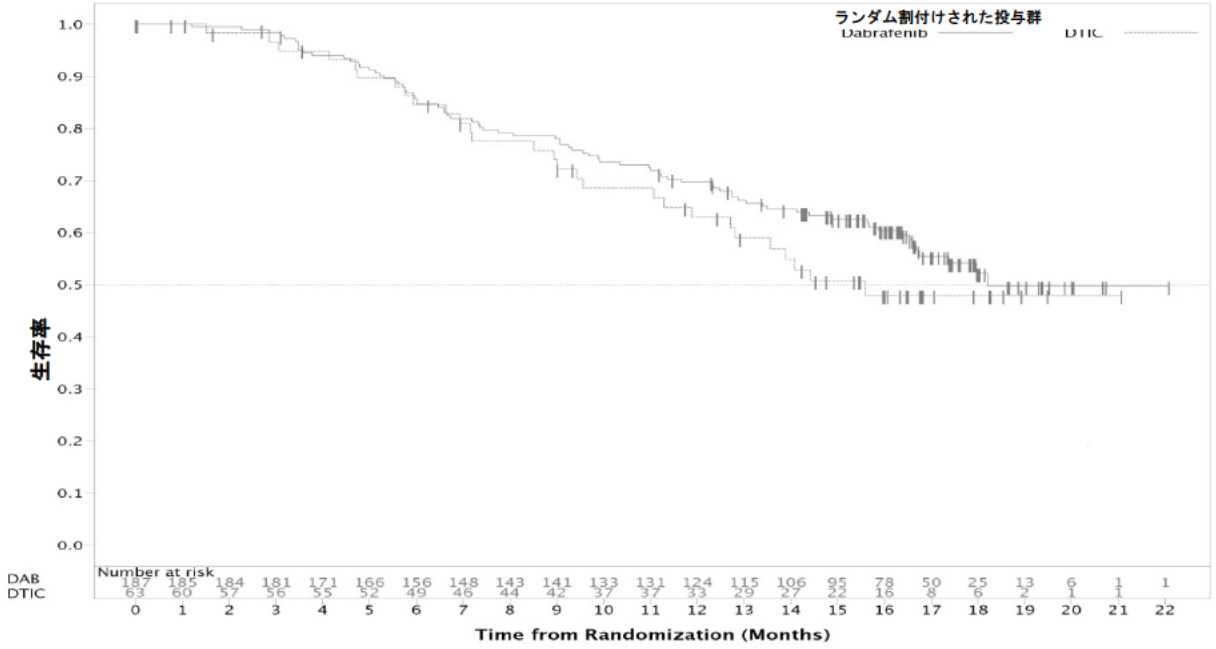
表9：主要解析及び事後解析による生存データ

カットオフ日	**薬剤**	**死亡数 (%)**	**ハザード比 (95% CI)**
2011年12月19日	DTIC	9 (14%)	0.61 (0.25, 1.48) (a)
	Dabrafenib	21 (11%)	
2012年6月25日	DTIC	21 (33%)	0.75 (0.44, 1.29) (a)
	Dabrafenib	55 (29%)	
2012年12月18日	DTIC	28 (44%)	0.76 (0.48, 1.21) (a)
	Dabrafenib	78 (42%)	

(a)　クロスオーバー時点で患者を打ち切りとしなかった。

追加の事後解析（カットオフ日：2012 年 12 月 18 日）による全生存期間データによると、12 ヵ月後の全生存率は DTIC 群が 63%、dabrafenib 群が 70%であった。

図 3：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（BREAK-3）（2012 年 12 月 18 日）



脳転移患者［第 II 相試験（BREAK-MB）の結果］

BREAK-MB は、組織学的に確定している（ステージ IV）BRAF 変異陽性（V600E 又は V600K）黒色腫脳転移患者を対象として dabrafenib による頭蓋内奏効を評価する多施設共同、非盲検、2 コホート、第 II 相試験であった。被験者をコホート A（脳転移に対する局所療法歴のない被験者）又はコホート B（脳転移に対する局所療法歴のある被験者）に組み入れた。

本試験の主要評価項目は、V600E 陽性患者集団における治験責任医師判定による全頭蓋内奏効率（OIRR）とした。治験責任医師判定による確定した OIRR 及びその他の有効性の結果を表 10 に示す。

表 10：脳転移患者における有効性データ（BREAK-MB 試験）

	全治療集団			
	BRAF V600E（主要）		**BRAF V600K**	
	コホート A N=74	**コホート B N=65**	**コホート A N=15**	**コホート B N=18**
全頭蓋内奏効率 (%) (95% CI)[a]				
	39% (28.0, 51.2) P <0.001[b]	31% (19.9, 43.4) P <0.001[b]	7% (0.2, 31.9)	22% (6.4, 47.6)
頭蓋内奏効期間, 中央値 (ヵ月) (95% CI)				
	N=29 4.6 (2.8, NR)	N=20 6.5 (4.6, 6.5)	N=1 2.9 (NR, NR)	N=4 3.8 (NR, NR)
全奏効 (%) (95% CI)[a]				
	38% (26.8, 49.9)	31% (19.9, 43.4)	0 (0, 21.8)	28% (9.7, 53.5)
奏効期間, 中央値 (ヵ月) (95% CI)				
	N=28 5.1 (3.7, NR)	N=20 4.6 (4.6, 6.5)	NA	N=5 3.1 (2.8, NR)
無増悪生存期間, 中央値 (ヵ月) (95% CI)				
	3.7 (3.6, 5.0)	3.8 (3.6, 5.5)	1.9 (0.7, 3.7)	3.6 (1.8, 5.2)
全生存期間, 中央値 (ヵ月) (95% CI)				
中央値（ヵ月）	7.6 (5.9, NR)	7.2 (5.9, NR)	3.7 (1.6, 5.2)	5.0 (3.5, NR)

略語：CI = 信頼区間、NR = 未到達、NA = 該当せず
a – 確定した奏効
b – 本試験は、BRAF V600E 変異陽性患者の OIRR が 10%以下であるという帰無仮説（過去データに基づく）を支持するか、OIRR が 30%以上であるという対立仮説を採択して上記帰無仮説を棄却することを目的とした。

未治療患者又は 1 種類以上の前治療の全身療法が無効であった患者［第 II 相試験（BREAK-2）の結果］

BRF113710 試験（BREAK-2）は、BRAF V600E 又は V600K 変異陽性黒色腫が確定診断されている転移性黒色腫（ステージ IV）患者 92 例を対象とする多施設共同単群試験であった。

中央値 6.5 ヵ月の追跡調査で、BRAF V600E 変異陽性転移性黒色腫患者（n = 76）における治験責任医師判定による確定した奏効率は 59%（95% CI：48.2～70.3%）、奏効期間の中央値は 5.2 ヵ月（95% CI：3.9 ヵ月～算出不能）であった。BRAF V600K 変異陽性転移性黒色腫患者（n = 16）においては、奏効率は 13%（95% CI：0.0～28.7%）、奏効期間の中央値は 5.3 ヵ月（95% CI：3.7～6.8 ヵ月）であった。患者数が少なかったために限界はあるが、生存期間の中央値は BRAF V600E 変異陽性腫瘍を有する患者のデータと一致していると考えられた。

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 1 つ又は複数の部分集団での dabrafenib 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

Dabrafenib は、経口吸収され、投与後 2 時間（中央値）で最高血漿中濃度に到達する。経口投与時の dabrafenib の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 95%（90% CI：81～110%）である。Dabrafenib の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、単回投与後は 12～300 mg の用量範囲で用量に比例して増加したが、1 日 2 回の反復投与後は用量比例性を下回る増加を示した。反復投与により曝露量の減少が認められたが、これは代謝の自己誘導に起因すると考えられた。18 日目／1 日目の AUC の平均蓄積比は 0.73 であ

った。150 mg を 1 日 2 回投与したときの C_{max}、AUC(0-τ)及び投与前濃度（Cτ）の幾何平均値はそれぞれ、1478 ng/mL、4341 ng･hr/mL 及び 26 ng/mL であった。

Dabrafenib を食後に投与すると、空腹時投与に比べて、バイオアベイラビリティが低下し（C_{max} 及び AUC がそれぞれ 51%及び 31%低下）、dabrafenib カプセル剤の吸収が遅延した。

分布

Dabrafenib は、ヒト血漿タンパク質に結合する（結合率 99.7%）。静脈内マイクロドーズ投与後の定常状態における見かけの分布容積は 46 L である。

Dabrafenib は、*in vitro* においてヒト P-glycoprotein（Pgp）及びマウス BCRP の基質である。しかし、これらのトランスポーターは dabrafenib の経口バイオアベイラビリティ及び消失にほとんど影響を及ぼさないため、Pgp 又は BCRP 阻害薬との間で臨床的に意義のある薬物相互作用が起こるリスクは低い。Dabrafenib は *in vitro* において OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、トランスポーターの基質ではない。

Dabrafenib 及び 3 種類の主要代謝物は、いずれも *in vitro* で Pgp を阻害しないことが確認された。

生体内変化

Dabrafenib は、主に CYP2C8 及び CYP3A4 によって代謝されて水酸化体を生成する。水酸化体は、CYP3A4 によってさらに酸化されてカルボン酸体を生成する。カルボン酸体は、非酵素的な経路で脱カルボン酸反応を受けて脱メチル化体を生成する。カルボン酸体は、胆汁中及び尿中に排泄される。脱メチル化体は腸管で生成されて再吸収される可能性もある。脱メチル化体は、CYP3A4 によってさらに代謝されて酸化代謝物を生成する。水酸化体の消失半減期は未変化体の消失半減期（10 時間）と同程度であるが、カルボン酸体及び脱メチル化体の半減期はそれより長い（21～22 時間）。反復投与時の代謝物と未変化体の AUC 比の平均値は、水酸化体、カルボン酸体及び脱メチル化体でそれぞれ、0.9、11 及び 0.7 であった。曝露量、相対効力及び薬物動態学的性質に基づくと、水酸化体及び脱メチル化体の両方が dabrafenib の臨床効果に寄与すると考えられ、カルボン酸体の活性は大きくないと考えられる。

排泄

単回静脈内マイクロドーズ投与後の消失半減期は 2.6 時間である。経口投与後の消失が吸収過程により律速されるため、単回投与後の dabrafenib の消失半減期は 8 時間である（flip-flop 型薬物動態）。静脈内投与時の血漿クリアランスは 12 L/h である。

経口投与後、dabrafenib は主に CYP3A4 及び CYP2C8 による代謝を介して消失する。Dabrafenib 関連物質は主に糞中に排泄され、経口投与量の約 71%が糞中、23%が尿中に代謝物としてのみ回収される。

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 dabrafenib の経口クリアランスに有意な影響を及ぼさない。また、ビリルビン及び AST に基づいて定義される軽度の肝機能障害は、dabrafenib の代謝物の血漿中濃度に有意な影響を及ぼさなかった。中等度～重度の肝機能障害のある患者についてはデータが得られていない。肝代謝及び胆汁分泌は dabrafenib 及びその代謝物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使用する際は、慎重に投与すること（4.2 項参照）。

腎障害

母集団薬物動態解析によると、軽度の腎機能障害は dabrafenib の経口クリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。中等度の腎機能障害におけるデータは十分に得られていないが、そのデータにより、

臨床的に意義のある影響はないと考えられる。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によると、年齢は dabrafenib の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。75 歳超の年齢はカルボン酸体及び脱メチル化体の血漿中濃度の有意な予測因子であり、75 歳以上の被験者では 75 歳未満の被験者に比べて曝露量が 40%増加した。

体重及び性別

母集団薬物動態解析により、性別及び体重は dabrafenib 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。体重は、経口投与時の分布容積及び分布クリアランスにも影響を及ぼした。このような薬物動態の差に臨床的意義はないと判断された。

人種

Dabrafenib 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 dabrafenib の薬物動態を検討する試験は実施していない。

5.3　前臨床安全性データ

Dabrafenib のがん原性試験は実施していない。Dabrafenib は、細菌及び哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 試験並びにげっ歯類を用いる *in vivo* 小核試験で変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

ラットを用いた雌受胎能、初期胚発生及び胚・胎児発生に関する複合試験において、300 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の約 3 倍に相当）を投与した妊娠雌ラットで卵巣の黄体数減少が認められたが、性周期、交尾率及び受胎率への影響は認められなかった。300 mg/kg/日では胚致死及び心室中隔欠損等の発生毒性が認められ、20 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の 0.5 倍以上に相当）以上で骨化遅延及び胎児体重減少が認められた。

Dabrafenib の雄受胎能試験は実施していない。しかし、反復投与試験において、AUC 換算で臨床曝露量の 0.2 倍以上に相当する用量を投与したラット及びイヌにおいて、精細管上皮細胞の変性／減少が認められた。ラット及びイヌで認められた精巣の変化は 4 週間の休薬後も回復しなかった（4.6 項参照）。

AUC 換算で臨床曝露量の 2 倍以上に相当する用量を投与したイヌにおいて、心血管系に対する影響として、冠動脈変性／壊死及び／又は出血、心臓房室弁肥大／出血並びに心房の線維血管性増殖等が認められた。臨床曝露量の 0.6 倍以上に相当する用量を投与したマウスにおいては様々な組織の動脈／血管周囲の限局性炎症が認められ、臨床曝露量の 0.5 倍以上に相当する用量を投与したラットにおいては肝動脈変性及び炎症を伴う自然発生性心筋細胞変性（自然発生性心筋症）の発生頻度の増加が認められた。臨床曝露量の 0.6 倍以上に相当する用量を投与したマウスにおいて、肝臓に対する影響として、肝細胞壊死及び炎症等が認められた。20 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の 9 倍以上に相当）以上を投与した数例のラットで肺の気管支肺胞の炎症が認められ、浅呼吸及び／又は努力呼吸を随伴していた。

Dabrafenib を投与したイヌ及びラットにおいて、可逆的な血液学的影響が認められた。最長 13 週間の試験では、それぞれ臨床曝露量の 10 倍以上及び 1.4 倍以上に相当する用量を投与したイヌ及びラットにおいて、網状赤血球数及び／又は赤血球量の減少が認められた。

幼若ラットを用いた毒性試験において、成長に対する影響（長骨の短縮）、腎毒性（尿細管沈着物、皮質嚢胞及び好塩基性尿細管の発現率増加並びに尿素及び／又はクレアチニン濃度の可逆的な上昇）、

精巣毒性（変性及び精細管拡張）及び膣開口の早期化（卵巣重量への影響及び雌生殖組織の形態変化を伴わない）が認められた。

Dabrafenib 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）試験では光毒性作用を示した。

trametinib との併用

trametinib と dabrafenib を併用して 4 週間投与したイヌの試験において、trametinib 単剤を投与したイヌより低い曝露量で、胃腸毒性の徴候及び胸腺のリンパ球系細胞数減少が認められた。それ以外は比較可能な単剤療法と類似の毒性が認められた。

6.　製剤特性

6.1　添加物一覧

カプセル内容物
結晶セルロース
ステアリン酸マグネシウム
コロイド状二酸化ケイ素

カプセル剤皮
三二酸化鉄（E172）
酸化チタン（E171）
ヒプロメロース（E464）

印字インク：
黒酸化鉄（E172）
セラック
プロピレングリコール

6.2　配合禁忌

該当せず。

6.3　保存期間

2 年

6.4　保管上の注意

本剤は特別な貯法を必要としない。

6.5　容器の種類及び内容物

ポリプロピレンスクリューキャップ付き白色不透明の高密度ポリエチレン（HDEP）ボトル（シリカゲル乾燥剤入り）。

1 ボトル中に硬カプセル剤 28 カプセル又は 120 カプセルが充填されている。

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/1/13/865/003
EU/1/13/865/004

9.　初回承認日／承認更新年月日

2013 年 8 月 26 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:　Dabrafenib

[redacted]

GLOBAL DATA SHEET

Dabrafenib

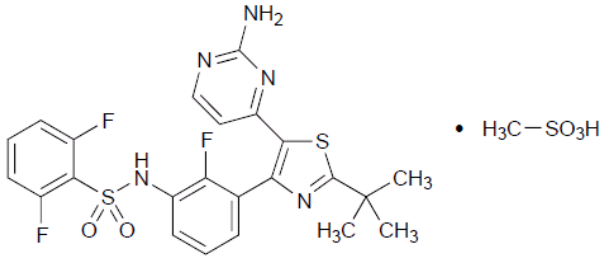
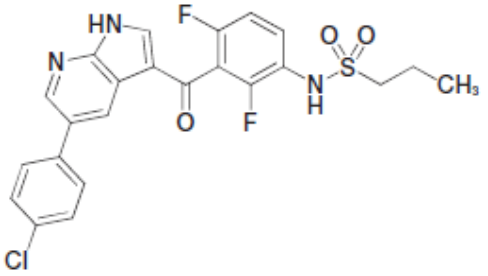
以下，p2～p46は非公開のため省略

[redacted]

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	ダブラフェニブメシル酸塩	ベムラフェニブ
販売名 （会社名）	タフィンラー®カプセル 50 mg、同 75 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	50 mg：1 カプセル中、ダブラフェニブメシル酸塩 59.25 mg（ダブラフェニブとして 50mg）含有 75 mg：1 カプセル中、ダブラフェニブメシル酸塩 88.88 mg（ダブラフェニブとして 75mg）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。	*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>ダブラフェニブメシル酸塩</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td>効能・効果</td><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></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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、空腹時に経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意
1. トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 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 時間以上前又は食後 2 時間までの間の服用は避けること。（「薬物動態」の項参照）
3. 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の継続をすることができる。

休薬、減量及び中止基準
<table><tr><td>NCI-CTCAE 注 1)による Grade 判定</td><td>処置</td></tr><tr><td>忍容不能な Grade2 又は Grade3</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>Grade4</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>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><td colspan="2">NCI-CTCAE 注 2) による Grade 判定</td><td>治療期間中の処置</td></tr><tr><td colspan="2">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></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般名</th><th>ダブラフェニブメシル酸塩</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>
用量調節の目安
<table>
<tr><td>用量調節段階
注 2)</td><td>投与量</td></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>1 回 150mg（1 日 2 回）</td></tr>
<tr><td>1 段階減量</td><td>1 回 100mg（1 日 2 回）</td></tr>
<tr><td>2 段階減量</td><td>1 回 75mg（1 日 2 回）</td></tr>
<tr><td>3 段階減量</td><td>1 回 50mg（1 日 2 回）</td></tr>
<tr><td>4 段階減量</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
注 2）適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可
</td><td>
<table>
<tr><td>NCI-CTCAE 注 2) による Grade 判定</td><td colspan="2">治療期間中の処置</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Grade4</td><td>初回発現</td><td>原則投与中止
治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、休薬
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>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><td>QT 間隔</td><td colspan="2">治療期間中の処置</td></tr>
<tr><td>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 colspan="2">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>
</td></tr>
</table>

一般名	ダブラフェニブメシル酸塩	ベムラフェニブ
用法・用量		2. 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1 時間前から食後2 時間までの間の服用は避けることが望ましい（【薬物動態】の項参照）。 3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び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） 1. 本剤の成分に対し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)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)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)有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）、新たな原発性悪性黒色腫	**【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） **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）。

一般名	ダブラフェニブメシル酸塩	ベムラフェニブ
使用上の注意	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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (3)皮膚以外の部位に悪性腫瘍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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (4)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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (5)ぶどう膜炎（虹彩炎を含む）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。 (6)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。（「4. 副作用(1)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><th>一般名</th><th>ダブラフェニブメシル酸塩</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

3. 相互作用

本剤は CYP2C8 及び 3A4 の基質となる。また、本剤は CYP2C9 及び 3A4 を誘導することが示されている。

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>CYP3A 阻害剤
ケトコナゾール（経口剤は国内未承認）
クラリスロマイシン
リトナビル等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>CYP2C8 阻害剤
ゲムフィブロジル（国内未承認）等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP2C8 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP2C8 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>これらの薬剤が CYP2C8 を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr>
</table>

</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>
</table>

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般名</th><th colspan="3">ダブラフェニブメシル酸塩</th><th colspan="3">ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td colspan="3">
<table>
<tr><td>プロトンポンプ阻害剤
H_2受容体作動薬
制酸剤</td><td>胃内 pH に影響を与える薬剤と併用する場合は、本剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。</td><td>本剤の溶解度を変化させ、生物学的利用率を低下させる可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A 基質
ミダゾラム
経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）
デキサメタゾン等</td><td>CYP3A により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP2C9 基質
ワルファリン等</td><td>CYP2C9 により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤が CYP2C9 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table>
4. 副作用
＜トラメチニブ併用療法での成績＞
本剤とトラメチニブとの併用投与による国内第 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）のトラメチ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</td><td colspan="3">
<table>
<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、ピモジド　等</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、併用により作用が増強する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>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</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>放射線照射</td><td>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。</td><td>放射線毒性を増強させる可能性がある。</td></tr>
</table>
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</td></tr>
</table>

一般名	ダブラフェニブメシル酸塩	ベムラフェニブ
使用上の注意	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） ＜本剤単独投与での成績＞ 国内第 I 相臨床試験（BRF116056 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、脱毛症、発熱、関節痛各 6 例（50.0%）であった。（承認時） 海外第 III 相臨床試験（BRF113683 試験）の本剤単独投与群において、187 例中 164 例（87.7%）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、過角化 63 例（33.7%）、皮膚乳頭腫 40 例（21.4%）、脱毛症 37 例（19.8%）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、トラメチ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（BRF113683 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、トラメチニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。 **(1) 重大な副作用** 1)**有棘細胞癌**：皮膚有棘細胞癌（0.5%、1.6%）、ケラトアカントーマ（0.4%、3.7%）、ボーエン病（0.5%、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、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2)**悪性腫瘍（二次発癌）**：原発性悪性黒色腫（0.9%、1.1%）等の悪性腫瘍（二次発癌）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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	た。主な副作用は、発疹（湿疹、丘疹等）178例（52.8%）、関節痛162例（48.1%）、光線過敏症157例（46.6%）、脱毛症153例（45.4%）、疲労146例（43.3%）等であった（承認時）。 **(1)重大な副作用**[注5)] 1）**有棘細胞癌**：皮膚有棘細胞癌（18.7%）、ケラトアカントーマ（10.6%）、ボーエン病（0.6%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 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

一般名	ダブラフェニブメシル酸塩	ベムラフェニブ
使用上の注意	3)**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） 4)**肝機能障害**：ALT（GPT）（9.8%、1.6%）、AST（GOT）（9.7%、0.5%）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） 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。	があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4）**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（0.3%）、**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis；TEN）**（頻度不明[注6)]）、**多形紅斑**（0.3%）、**紅皮症（剥脱性皮膚炎等）**（0.9%）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）**薬剤性過敏症症候群**（頻度不明[注6)]）：初期症状として発疹、発熱が認められ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 6）**QT間隔延長**（2.0%）：QT間隔延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7）**肝不全**（頻度不明[注6)]）、**肝機能障害**（2.0%）、**黄疸**（頻度不明[注6)]）：肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 注5）海外臨床試験（NO25026試験：2012年2月1日データカットオフ）及び国内臨床試験（JO28178試験）で認められた発現頻度を示した。 注6）上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

<table>
<tr><th>一般名</th><th>ダブラフェニブメシル酸塩</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。

トラメチニブとの併用時

<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>尿路感染、鼻咽頭炎、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>—</td><td>—</td><td>霧視</td><td>視力障害、網脈絡膜症、ぶどう膜炎、網膜剥離、眼窩周囲浮腫</td></tr>
<tr><td>心・血管</td><td>心拍数減少</td><td>高血圧</td><td>低血圧</td><td>リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc 間隔延長</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>間質性肺炎</td><td>—</td><td>咳嗽、呼吸困難</td><td>肺臓炎</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>
</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>

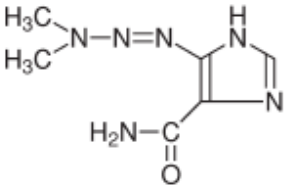
<table>
<tr><th>一般名</th><th>ダブラフェニブメシル酸塩</th><th>ベムラフェニブ</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><td>肝胆道系</td><td>—</td><td>—</td><td>ALP 増加、γ-GTP 増加</td><td>—</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>—</td><td>発疹</td><td>皮膚乾燥、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎</td><td>皮膚亀裂</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td>—</td><td>関節痛、筋肉痛</td><td>四肢痛、筋痙縮、血中 CK(CPK)増加</td><td>横紋筋融解症</td></tr>
<tr><td>腎</td><td>急性腎不全</td><td>—</td><td>—</td><td>腎炎、腎不全</td></tr>
<tr><td>全身</td><td>—</td><td>発熱、疲労、悪寒、無力症</td><td>末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患</td><td>粘膜の炎症、顔面浮腫</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>過敏症</td><td>—</td><td>脂漏性角化症</td><td>乳頭腫、アクロコルドン</td></tr>
</table>
本剤単独投与時
<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>—</td><td>—</td><td>鼻咽頭炎</td><td>—</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>—</td><td>—</td><td>高血糖、食欲減退、低リン酸血症</td><td>—</td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>—</td><td>頭痛</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>心・</td><td>QT/QTc 間隔</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><td>眼</td><td></td><td>、霧視</td><td></td></tr>
<tr><td>筋・骨格</td><td>関節痛（49.4%）、筋骨格痛、四肢痛</td><td>筋骨格硬直、関節炎、関節腫脹、背部痛、筋力低下、筋痙縮</td><td>関節滲出液、頚部痛、変形性関節症、腱痛</td></tr>
<tr><td>血液・凝固</td><td></td><td>貧血、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少</td><td>好酸球増加症、白血球減少</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>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)</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心（26.1%）、下痢（21.3%）、嘔吐、腹痛</td><td>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</td><td>鼓腸、口唇腫脹、腹部不快感、嚥下障害、膵炎</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>血中ビリルビン増加、Al-P上昇、ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇</td><td>γ-GTP増加</td><td></td></tr>
<tr><td>心・血管系</td><td>ほてり</td><td>リンパ浮腫</td><td>血管炎、動悸</td></tr>
<tr><td>精神神経</td><td>頭痛、味覚異常、末梢神経障害、顔面神経麻</td><td>不眠症、浮動性めまい、知</td><td>傾眠、振戦</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

一般名	ダブラフェニブメシル酸塩				ベムラフェニブ			
使用上の注意	**血管**	延長			**系**	痺（頻度不明[注6)]）	覚過敏、嗜眠	
	眼	ぶどう膜炎	—	—	**腎臓**		血中クレアチニン増加	急性腎不全
	呼吸器	—	—	咳嗽	**生殖器**		乳頭痛	
	消化器	—	—	悪心、嘔吐、下痢、便秘	**代謝**	食欲減退	低カリウム血症、脱水	高コレステロール血症
	皮膚	脂肪織炎	発疹、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群	そう痒症、皮膚乾燥、アクロコルドン、脂漏性角化症、日光性角化症、皮膚病変、紅斑	**その他**	疲労（43.7%）、皮膚乳頭腫（21.6%）、浮腫（全身性浮腫、末梢性浮腫）、発熱、体重減少	疼痛、乾燥症、棘細胞腫、悪寒、乳頭腫、アクロコルドン、インフルエンザ様疾患、カンジダ症、胸痛、全身健康状態低下、眼瞼乳頭腫、小結節	ヘルペスウイルス感染、腫瘤、転倒、乳頭腫ウイルス感染、膿瘍
	筋骨格系	—	関節痛	筋肉痛、四肢痛	—			
	腎	腎不全、急性腎不全、尿細管間質性腎炎	—	—	—			
	全身	—	疲労、発熱、無力症	悪寒、インフルエンザ様疾患	—			
	その他	過敏症		乳頭腫	—			

一般名	ダブラフェニブメシル酸塩	ベムラフェニブ
使用上の注意	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。 **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投与しないこと。妊娠する可能性がある婦人には、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。男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量・胎児体重の低値、骨化遅延が 20 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.3 倍）以上の群でみられ、黄体数・着床数の低値、着床前・後死亡率の高値、生存胎児数の低値、心室中隔欠損及び胸腺分離が 300 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 1.9 倍）群で認められている。また、マウス、ラット及びイヌでは雄性生殖器に悪影響が認められている。〕（「9. その他の注意」の項参照） (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。 **8. 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ので、過量投与が疑われた場合には、本剤を中断し適切な対症療法を行うこと。 **9. その他の注意** (1) 変異型 RAS を伴う野生型 BRAF 細胞を BRAF 阻害剤で処理することにより、MAPK シグナル伝達の活性化が示されてい	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 **6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児への影響は認められていないが、最大投与量におけるAUCは臨床曝露量の約1.2倍（ラット）及び約0.5倍（ウサギ）であった。］ (2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［ヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］ **7.小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］ **8.適用上の注意** **薬剤交付時**： PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **9.その他の注意** (1)イヌ39週間毒性試験において、忍容性低下のため早期（投与10日目）に終了した900 mg/kg/日の1例に限局的な

一般名	ダブラフェニブメシル酸塩	ベムラフェニブ
	る。臨床試験においては、RAS 遺伝子変異を有する腫瘍の発現が報告されている。 (2) マウス、ラット及びイヌにおいて精巣／精巣上体に悪影響（精上皮の変性、精細管萎縮、精子数減少など）が 5 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.2 倍）以上の群でみられ、ラット及びイヌでは休薬後においても回復性は認められなかった。 (3) マウス、ラット及びイヌにおいて心臓又は血管への悪影響（冠動脈の変性／壊死、出血、房室弁の肥大／出血、心房の線維血管性増殖、肝動脈の変性、血管／血管周囲炎など）が 15 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.5 倍）以上の群でみられた。 (4) イヌにおいて気管支肺胞の炎症が 20 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 8.4 倍）以上の群でみられた。 (5) *In vitro* 3T3 光毒性試験で陽性を示し、また、ヘアレスマウスを用いた *in vivo* 試験で 100 mg/kg（臨床曝露量（Cmax）の約 31 倍）以上の群で光毒性反応がみられた。	骨髄壊死が報告されており、この時のAUCは臨床曝露量の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

規制区分：

抗悪性腫瘍剤　BRAF 阻害剤

タフィンラー®カプセル 50mg
タフィンラー®カプセル 75mg

Tafinlar® Capsules

ダブラフェニブメシル酸塩　カプセル

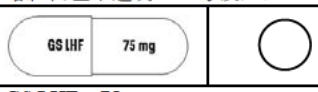
貯　法：室温保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

承認番号	
薬価収載	年　月
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）】
1．本剤の成分に対し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）

【組成・性状】

タフィンラーカプセル 50mg	成分・含量	1 カプセル中ダブラフェニブメシル酸塩 59.25mg（ダブラフェニブとして 50mg）
	添加物	セルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ヒプロメロース、三二酸化鉄、酸化チタン
	性状	暗赤色不透明の 2 号硬カプセル
	外形	
	識別コード	GS TEW　50mg
	大きさ（約）	長径：18.0mm 短径：6.4mm 質量：0.242g
タフィンラーカプセル 75mg	成分・含量	1 カプセル中ダブラフェニブメシル酸塩 88.88mg（ダブラフェニブとして 75mg）
	添加物	セルロース、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ヒプロメロース、三二酸化鉄、酸化チタン
	性状	暗紅白色不透明の 1 号硬カプセル
	外形	
	識別コード	GS LHF　75mg
	大きさ（約）	長径：19.4mm 短径：6.9mm 質量：0.346g

【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。

®登録商標

【用法及び用量】
通常、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150mg を 1 日 2 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)トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
(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）
(3)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 Grade2 又は Grade3	休薬 Grade1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade4	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 注 2)	投与量
通常投与量	1 回 150mg（1 日 2 回）
1 段階減量	1 回 100mg（1 日 2 回）
2 段階減量	1 回 75mg（1 日 2 回）
3 段階減量	1 回 50mg（1 日 2 回）
4 段階減量	投与中止

注 2）適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

【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)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)有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）、新たな原発性悪性黒色腫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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(3)皮膚以外の部位に悪性腫瘍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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(4)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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
(5)ぶどう膜炎（虹彩炎を含む）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。
(6)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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用
本剤は CYP2C8 及び 3A4 の基質となる。また、本剤は CYP2C9 及び 3A4 を誘導することが示されている。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序･危険因子
CYP3A 阻害剤 ケトコナゾール（経口剤は国内未承認） クラリスロマイシン リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2C8 阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認）等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP2C8 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP2C8 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤が CYP2C8 を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。
プロトンポンプ阻害剤 H_2受容体作動薬 制酸剤	胃内 pH に影響を与える薬剤と併用する場合は、本剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤の溶解度を変化させ、生物学的利用率を低下させる可能性がある。
CYP3A 基質 ミダゾラム 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等） デキサメタゾン等	CYP3A により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP2C9 基質 ワルファリン等	CYP2C9 により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）	本剤が CYP2C9 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。

4. 副作用
<トラメチニブとの併用時の成績>
本剤とトラメチニブとの併用投与による国内第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）のトラメチ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（BRF116056 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、脱毛症、発熱、関節痛各 6 例（50.0%）であった。（承認時）
海外第Ⅲ相臨床試験（BRF113683 試験）の本剤単独投与群において、187 例中 164 例（87.7%）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、過角化 63 例（33.7%）、皮膚乳頭腫 40 例（21.4%）、脱毛症 37 例（19.8%）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、トラメチ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（BRF113683 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、トラメチニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。

(1) **重大な副作用**
1) **有棘細胞癌**：皮膚有棘細胞癌（0 5%、1.6%）、ケラトアカントーマ（0.4%、3.7%）、ボーエン病（0.5%、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、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
2) **悪性腫瘍（二次発癌）**：原発性悪性黒色腫（0.9%、1.1%）等の悪性腫瘍（二次発癌）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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
3) **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）
4) **肝機能障害**：ALT（GPT）（9.8%、1.6%）、AST（GOT）（9.7%、0.5%）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）
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。

トラメチニブとの併用時

	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	尿路感染、鼻咽頭炎、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	—	—	霧視	視力障害、網脈絡膜症、ぶどう膜炎、網膜剥離、眼窩周囲浮腫
心・血管	心拍数減少	高血圧	低血圧	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc 間隔延長
呼吸器	間質性肺炎	—	咳嗽、呼吸困難	肺臓炎
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	横紋筋融解症
腎	急性腎不全	—	—	腎炎、腎不全
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、アクロコルドン

本剤単独投与時

	頻度不明	**10%以上**	**1%～10%未満**	**1%未満**
感染症	—	—	鼻咽頭炎	—
代謝	—	—	高血糖、食欲減退、低リン酸血症	—
神経系	—	頭痛	—	—
心・血管	QT/QTc 間隔延長	—	—	—
眼	ぶどう膜炎	—	—	—
呼吸器	—	—	咳嗽	—
消化器	—	—	悪心、嘔吐、下痢、便秘	膵炎
皮膚	脂肪織炎	発疹、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群	そう痒症、皮膚乾燥、アクロコルドン、脂漏性角化症、日光性角化症、皮膚病変、紅斑	—
筋骨格系	—	関節痛	筋肉痛、四肢痛	—
腎	腎不全、急性腎不全、尿細管間質性腎炎	—	—	—
全身	—	疲労、発熱、無力症	悪寒、インフルエンザ様疾患	—
その他	過敏症		乳頭腫	—

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注意して投与すること。

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投与しないこと。妊娠する可能性がある婦人には、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。男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量・胎児体重の低値、骨化遅延が 20 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.3 倍）以上の群でみられ、黄体数・着床数の低値、着床前・後死亡率の高値、生存胎児数の低値、心室中隔欠損及び胸腺分離が 300 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 1.9 倍）群で認められている。また、マウス、ラット及びイヌでは雄性生殖器に悪影響が認められている。〕（「9. その他の注意」の項参照）

(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。

8. 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ので、過量投与が疑われた場合には、本剤を中断し適切な対症療法を行うこと。

9. その他の注意

(1) 変異型 RAS を伴う野生型 BRAF 細胞を BRAF 阻害剤で処理することにより、MAPK シグナル伝達の活性化が示されている [1]。臨床試験においては、RAS 遺伝子変異を有する腫瘍の発現が報告されている。

(2) マウス、ラット及びイヌにおいて精巣／精巣上体に悪影響（精上皮の変性、精細管萎縮、精子数減少など）が 5 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.2 倍）以上の群でみられ、ラット及びイヌでは休薬後においても回復性は認められなかった。

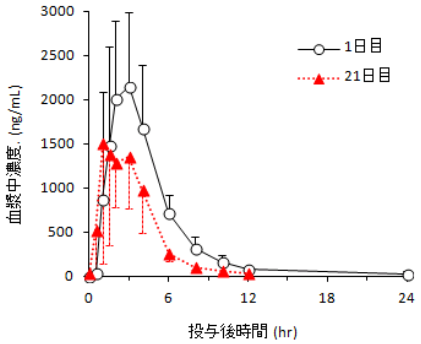
(3) マウス、ラット及びイヌにおいて心臓又は血管への悪影響（冠動脈の変性／壊死、出血、房室弁の肥大／出血、心房の線維血管性増殖、肝動脈の変性、血管／血管周囲炎など）が 15 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.5 倍）以上の群でみられた。

(4) イヌにおいて気管支肺胞の炎症が 20 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 8.4 倍）以上の群でみられた。

(5) *In vitro* 3T3 光毒性試験で陽性を示し、また、ヘアレスマウスを用いた *in vivo* 試験で 100 mg/kg（臨床曝露量（Cmax）の約 31 倍）以上の群で光毒性反応がみられた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度
日本人固形癌患者 12 例にダブラフェニブ 75～150mg（ヒプロメロースカプセル）を空腹時に単回経口投与した時、血漿中ダブラフェニブ濃度は投与 1.0～4.0 時間後に最大となった [2]。その後、血漿中ダブラフェニブ濃度は二相性を示して低下し、消失半減期は約 5～15 時間であった。Cmax 及び AUC(0-12)は 75mg 群と 100mg 群の間では投与量増加に伴い増加したが、100mg 群と 150mg 群は同程度であった。反復投与後の血漿中ダブラフェニブの AUC(0-12)は単回投与時と比べて約 40%減少し、ダブラフェニブ代謝の自己誘導が示唆された。血漿中ダブラフェニブ濃度は、投与開始後 21 日目までには定常状態に達すると考えられた。外国人固形癌患者 4 例のマイクロドーズ試験で、ダブラフェニブ 150mg を単回経口投与した時の、[^{14}C]ダブラフェニブ 50μg を単回静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは 94.5%であった。[3]



日本人固形癌患者にダブラフェニブ 150mg を単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブ濃度推移（平均値＋標準偏差, 1 日目: n=6, 21 日目: n=5）

日本人固形癌患者にダブラフェニブ 75～150mg を単回及び反復経口投与したときの血漿中ダブラフェニブの薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	例数 (n)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-12) (μg･hr/mL)	T1/2 (hr)
1日目	75	3	1 39 (29 9)	4 0 (3 0 - 4 0)	4 63 (35 6)	15 2 (2140 1)
	100	3	3 81 (32 2)	1 0 (0 9 - 2 0)	11 4 (42 9)	13 1 (55 4)
	150	6	2 41 (40 1)	2 5 (1 0 - 4 0)	9 24 (29 3)	5 07 (47 0)[a]
21日目	75	3	1 43 (75 5)	3 0 (1 5 - 4 0)	2 85 (41 5)	-
	100	3	2 90 (22 1)	1 0 (0 9 - 2 0)	6 02 (17 3)	-
	150	5	2 08 (37 0)	1 5 (1 0 - 3 0)	5 90 (33 3)	-

幾何平均値（変動係数%）, Tmax は中央値（最小値 - 最大値）
a: n=5

2. 食事の影響 [4]
外国人固形癌患者 14 例にダブラフェニブ 150mg を高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与した時、AUC 及び Cmax は絶食下に比べてそれぞれ約 31 及び 51%低下した。また、食後の Tmax（6 時間）は絶食下（2 時間）に比べて遅延した。

3. 分布 [5]
ダブラフェニブのヒト血漿蛋白結合率は 99.7%であった。（*in vitro* のデータ）

4. 代謝
(1) *In vitro* [6]
ダブラフェニブは主に CYP2C8 及び 3A4 により水酸化体に代謝され、更に CYP3A4 によりカルボン酸体に代謝された。また、カルボン酸体は非酵素的に脱メチル化された。
(2) *In vivo*
血漿中には、主にカルボン酸体が検出された（血中放射能の約 54%）（外国人）[7]。その他には t-ブチル基が酸化された水酸化体、脱カルボン酸化された脱メチル体が検出された（外国人及び日本人）[2, 7]。

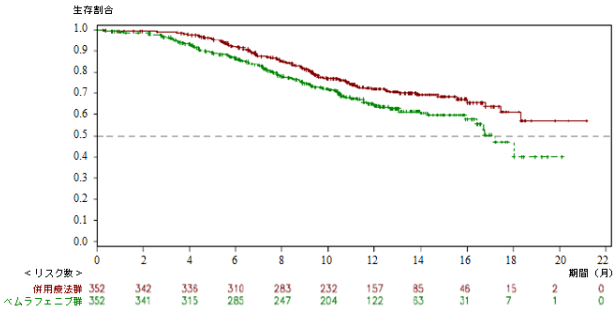
5. 排泄 [7]
外国人固形癌患者 4 例に[^{14}C]ダブラフェニブの 95mg（懸濁液）を単回経口投与した時、尿糞中には投与量の 93.8%が回収された（投与後 240 時間）。放射能の主排泄経路は糞中（投与量の約 71.1%）であり、尿中には 22.7%が回収された。

6. 相互作用
(1) *In vitro*
ダブラフェニブは CYP2B6 及び 3A4 を誘導した [8]。また、ダブラフェニブは CYP2C8 及び 2C19 を阻害した（IC50 値：それぞれ 8.2 及び 22.4μmol/L）[9]。ダブラフェニブは Pgp 及び BCRP の基質であった [10]。
(2) *In vivo*
1)トラメチニブ [11]
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。
2)ケトコナゾール [12]
外国人固形癌患者 16 例に CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール（経口剤は国内未承認）400mg の 1 日 1 回反復経口投与をダブラフェニブ 75mg の 1 日 2 回反復経口投与と併用したときのダブラフェニブの AUC 及び Cmax は、ダブラフェニブ単独投与に比べてそれぞれ約 71 及び 33%増加した。
3)ゲムフィブロジル [13]
外国人固形癌患者 17 例に CYP2C8 の阻害作用を有するゲムフィブロジル（国内未承認）600mg の 1 日 2 回反復経口投与をダブラフェニブ 75mg の 1 日 2 回反復経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ単独投与に比べてダブラフェニブの AUC は約 47%増加したものの、Cmax は変化しなかった。
4)ワルファリン [14]
外国人固形癌患者 14 例にダブラフェニブ 150mg の 1 日 2 回反復経口投与とワルファリン（S 体：CYP2C9 の基質、R 体：CYP3A4 及び CYP1A2 の基質）15mg 単回経口投与を併用したときのワルファリンの AUC は、ワルファリン単独投与に比べて、S 体で約 37%、R 体で約 33%減少した。また、ワルファリンの Cmax はワルファリン単独投与に比べて、S 体で約 18%、R 体で約 19%増加した。
5)ミダゾラム [15]
外国人固形癌患者 12 例にダブラフェニブ 150mg の 1 日 2 回反復経口投与とミダゾラム 3mg の単回経口投与を併用したときのミダゾラムの AUC 及び Cmax は、ミダゾラム単独投与に比べてそれぞれ約 74 及び 61%減少した。
（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】

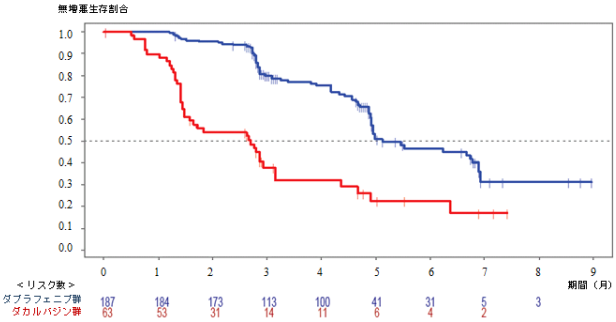
1. 日本人における成績
国内第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）
BRAF V600E/K 変異[注 3)] を有する①進行固形癌患者（第 I 相パート）及び②根治切除不能な悪性黒色腫患者（第 II 相パート）（症例数：①6 例及び②6 例）を対象にダブラフェニブ（1 回 150 mg を 1 日 2 回連日投与）とトラメチニブ（2 mg を 1 日 1 回連日投与）を併用する第 I/II 相試験を実施した。第 II 相パートにおける奏効率[注 4)] は 83%（5/6 例）であった [16]。
注 3）コンパニオン診断薬として製造販売承認されている THxID BRAF キットを用いて検査された。
注 4）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 3)] の根治切除不能な悪性黒色腫患者 704 例を対象に、ダブラフェニブ（1 回 150 mg を 1 日 2 回連日投与）とトラメチニブ（2 mg を 1 日 1 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］[17]。



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 3)] の根治切除不能な悪性黒色腫患者 423 例を対象に、ダブラフェニブ（1 回 150 mg を 1 日 2 回連日投与）とトラメチニブ（2 mg を 1 日 1 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］[18]。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で 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）］[18]。
(3) 海外第 III 相臨床試験（BRF113683 試験、BREAK-3）
BRAF V600E 変異陽性[注 5)] の根治切除不能な悪性黒色腫患者 250 例を対象に、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（187 例）とダカルバジン 1,000 mg/m^2（体表面積）を 3 週毎に静脈内投与する群（63 例）を比較した第 III 相非盲検無作為化比較試験を実施した。PFS の解析において、ダカルバジン群と比較してダブラフェニブ投与群における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：ダブラフェニブ投与群 5.1 ヵ月、ダカルバジン群 2.7 ヵ月、ハザード比 0.30（95%信頼区間：0.18-0.51）、層別 log-rank 検定 p<0.0001］[19]。
注 5）中央測定機関で Response Genetics, Inc（RGI）IUO assay を用いて検査された。当該検査法との同等性が確認された THxID BRAF キットがコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。



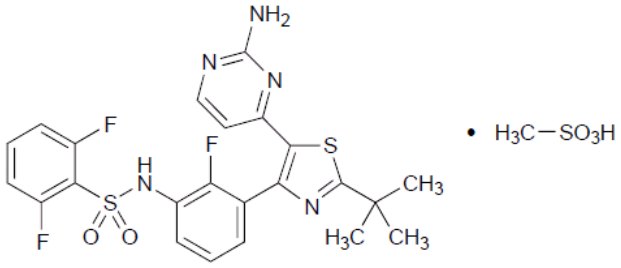
無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線
（BRF113683 試験 ITT 集団、2011 年 12 月 19 日カットオフ）

【薬効薬理】

1．抗腫瘍効果
（1）*In vitro*
1)ダブラフェニブは、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 変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来 WM-115 細胞株の増殖を抑制した[20]。
2)ダブラフェニブを、MEK1 及び MEK2 阻害薬であるトラメチ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[20]。
（2）*In vivo*
ダブラフェニブは、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[21]。また、ダブラフェニブとトラメチ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[22]。
2．作用機序
ダブラフェニブは、BRAF 変異型（V600E、V600K 及び V600D）のキナーゼ活性を阻害した[23]。また、ダブラフェニブは、A375P F11 細胞株を移植したマウスの腫瘍組織において、RAF シグナル経路下流の ERK のリン酸化を阻害した[22]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダブラフェニブメシル酸塩（Dabrafenib Mesilate）
化 学 名 ： *N*-{3-[5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzenesulfonamide monomethanesulfonate
分子式：$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \cdot CH_4O_3S$
分子量：615.67
構造式：



性　状：白色～淡黄白色の粉末である。

【包装】

タフィンラーカプセル 50mg：28 カプセル（プラスチックボトル）
タフィンラーカプセル 75mg：28 カプセル（プラスチックボトル）

【主要文献】

1) Hatzivassiliou, G., et al. : Nature, 464, 431-435 (2010)
2) 社内資料：国内第 I 相試験におけるダブラフェニブの薬物動態
3) Denton, C.L., et al. : J Clin Pharmacol, 53, 955-961 (2013)
4) Ouellet, D , et al. : J Pharmaceutical Sciences, 102, 3100-3109 (2013)
5) 社内資料：血漿蛋白結合
6) 社内資料：*In vitro* 代謝
7) Bershas, D.A., et al. : Drug Metab Dispos, 41, 2215-2224 (2013)
8) 社内資料：CYP に対する *in vitro* 誘導作用
9) 社内資料：CYP に対する *in vitro* 阻害作用
10) 社内資料：トランスポータによる *in vitro* 輸送
11) 社内資料：トラメチニブとの薬物間相互作用
12) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用
13) 社内資料：ゲムフィブロジルとの薬物間相互作用
14) 社内資料：ワルファリンとの薬物間相互作用
15) 社内資料：ミダゾラムとの薬物間相互作用
16) 社内資料：国内第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）
17) 社内資料：海外第 III 相臨床試験（MEK116513 試験）
18) 社内資料：海外第 III 相臨床試験（MEK115306 試験）
19) 社内資料：海外第 III 相臨床試験（BRF113683 試験）
20) 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
21) 社内資料：マウスにおけるヒト悪性黒色腫由来細胞の増殖抑制作用
22) King, A.J., et al.: PLoS One, 8, e67583 (2013)
23) 社内資料：BRAF 阻害作用

【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

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. BRAF 野生型の患者での有効性及び安全性は確立していないので、BRAF 野生型の患者には投与しないこと。
3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
4. 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ダブラフェ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、主にダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 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。

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 III 相試験（BRF113683 試験）では、無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目とし、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として 1 回 150 mg を 1 日 2 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と比較した。2011 年 12 月のデータカットオフに基づいて実施された全体集団［Intent-to-treat（ITT）集団 250 例（ダブラフェニブ群 187 例、DTIC 群 63 例）］における PFS の解析において、DTIC 群と比較してダブラフェ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延長が認められた［PFS の中央値：ダブラフェニブ群 5.1 ヵ月（95%信頼区間：4.9～6.9）、DTIC 群 2.7 ヵ月（95%信頼区間：1.5～3.2）、ハザード比 0.30（95%信頼区間：0.18～0.51）、p<0.0001］。副次的評価項目の全生存期間（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、ダブラフェニブ群は DTIC 群に比べ OS を延長する傾向を示した［OS の中央値：両群とも未到達、ハザード比 0.61（95%信頼区間：0.25～1.48）］（2.5.4.2.3.1.）。

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延長が認められた［PFS の中央値：併用療法群 11.4 ヵ月（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に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、ダブラフェニブ単剤療法群 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）、ダブラフェニブ単剤療法群 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単剤療法群のハザード比 0.56（95%信頼区間：0.37～0.87）、p=0.0057］。また、20[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対し、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）、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単剤療法群のハザード比 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 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ダブラフェニブの海外第 III 相試験（BRF113683 試験）において既存の化学療法（DTIC）に比べてダブラフェニブは優れた有効性をもつことが検証された。また、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とトラメチニブ併用療法は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 陽性の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。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

ダブラフェ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た。このことから、効能・効果に関連する使用上の注意として、「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」を設定した。現時点では、ダブラフェ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.）。

非臨床試験においてダブラフェニブは BRAF 野生型を有する腫瘍細胞株に対して細胞増殖抑制作用を示さないこと（タフィンラーCTD 2.6.2.2.1.5.）及び BRAF 阻害薬は BRAF 野生型の腫瘍細胞の増殖を促進させる可能性があることが示されている[Carnahan, 2010; Hatzivassiliou, 2010]。更に臨床試験において BRAF 野生型の悪性黒色腫患者に対するダブラフェニブ単剤療法又はダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有用性は確認されていない（2.5.4.2.及び 2.5.4.4.）。以上から、効能・効果に関連する使用上の注意として、「BRAF 野生型の患者での有効性及び安全性は確立していないので、BRAF 野生型の患者には投与しないこと」を設定した。

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ダブラフェ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、「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」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。

ダブラフェニブは、海外では、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。

海外におけるダブラフェニブの効能・効果

地域	承認申請日 （承認日）	効能・効果
米国	2012 年 7 月 （2013 年 5 月）	TAFINLAR is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.
欧州	2012 年 7 月 （2013 年 8 月）	Dabrafenib is indicated in monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.

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（ダブラフェニブ）

地域	承認申請日 （承認日）	効能・効果
米国	2013 年 7 月 （2014 年 1 月） （下線部が併用療法の効能・効果）	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.
欧州	2015 年 4 月 （2015 年 8 月） （下線部が併用療法の効能・効果）	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.

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。

参考文献

Carnahan J, Beltran PJ, Babij C, et al. Selective and potent Raf inhibitors paradoxically stimulate normal cell proliferation and tumor growth. *Mol Cancer Ther*. 2010;9(8):2399-410.

Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 2010;464:431-6.

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。

＜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、及びトラメチ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. 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、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の継続を可能とする。

表-1　減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与
1 段階減量	1 回 100 mg を 1 日 2 回経口投与
2 段階減量	1 回 75 mg を 1 日 2 回経口投与
3 段階減量	1 回 50 mg を 1 日 2 回経口投与

1 回 50 mg 1 日 2 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（発熱を除く）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
Grade1 又は忍容可能な Grade2	患者の状態を観察しながら投与継続
忍容不能な Grade2 又は Grade3	休薬 Grade1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade4	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. 適切な処置により副作用が十分に管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量を考慮してもよいが、本剤の用量は 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与を超えないこと。
5. 副作用がトラメチニブとの併用時に発現した場合には、以下の場合を除き、本剤とトラメチニブを同時に休薬、減量又は中止すること。

表-3　本剤のみ又はトラメチニブのみを休薬、減量または中止する副作用

本剤のみを休薬、減量又は中止	38.5℃以上の発熱、ぶどう膜炎（「重要な基本的注意」の項参照）
トラメチニブのみを休薬、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

* トラメチニブの減量基準はトラメチニブの添付文書を参照すること。

6. 服用を忘れた場合は、次の服用まで 6 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ダブラフェニブの用法・用量は、主にダブラフェニブ単剤療法の海外第 I 相試験（BRF112680 試験）、海外第 III 相試験（BRF113683 試験）、国内第 I 相試験（BRF116056 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（2.7.2.3.1.2.1.、2.7.3.4.1.、2.7.3.4.3.）。

ダブラフェニブ単剤療法の海外第 I 相試験（BRF112680 試験）において、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。その結果、最大耐量（Maximum tolerated dose、MTD）には到達しなかったが、以下に示す主な理由から、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。

- 反復投与後の曝露量は投与量増加の割合を下回って増加した。1 回 200 mg を 1 日 2 回反復投与後の曝露量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回反復投与と比べて明確な増加が認められなかった。
- BRAF V600 変異陽性の転移性悪性黒色腫患者における pERK 阻害率の中央値（範囲）は 83.9%（38.0～93.3%）であり、RAS/RAF/MEK/ERK に関わる酵素経路の阻害が示された（2.7.2.2.2.1.2.1.）。腫瘍バイオマーカー（pERK）の解析では、1 回 150 mg を 1 日 2 回投与で目標阻害率（> 80%）に達し、その際の阻害率は高用量投与時と同程度であった。
- フルオロデオキシグルコース-陽電子放出断層撮影（FDG-PET）検査では、1 日用量に基づく解析で曝露量-反応関係が確認され、ED50 の中央値（95% bootsrap 信頼区間）は 214 mg（168, 312）であった（2.7.2.2.2.1.2.2.）。1 回 150 mg を 1 日 2 回投与で FDG-PET の SUVmax のベースラインからの変化率の予測値の中央値（90%予測区間）は-58%（-64, -52）であり、ベースラインからの変化率の実測値の中央値は-55%であった。
- 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与の奏効率は投与 9 週目（用量漸増前）で 50%（95%信頼区間：24.7, 75.3）であった（2.7.2.2.2.1.2.3.）。1 回 200 mg を 1 日 2 回投与の奏効率は 38%（95%信頼区間：15.2, 64.6）であった。
- 投与の最初 9 週間（用量漸増前）のグレード 3 及び 4 の有害事象の発現率は 1 回 100 mg を 1 日 3 回、1 回 150 mg、200 mg 及び 300 mg 1 日 2 回投与の各コホートでは、低用量コホートと比べて高かった。しかし、これら各用量間でグレード 3 及び 4 の有害事象の発現率に明らかな差はみられなかった。

- 投与の最初 9 週間（用量漸増前）で 1 回 100 mg を 1 日 2 回投与の用量を超えるコホート及び 1 回 75/150 mg を 1 日 2 回投与のコホート（1 回 75 mg を 1 日 2 回の用量で 15 日間投与後に 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与を開始）において、投与中断に至る発熱が報告された。発熱の発現率は 1 回 150 mg 及び 300 mg を 1 日 2 回投与で最も高かった。

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とした海外第 III 相試験（BRF113683 試験）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）よりも優れた有効性を示した。海外第 III 相試験（BRF113683 試験）に限らず、各臨床試験では、ダブラフェ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、海外ではダブラフェニブ単剤療法において推奨される用法・用量として、ダブラフェニブを 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与が選択された。なお、海外第 I 相試験（BRF112680 試験）では、ダブラフェニブカプセルの剤殻はゼラチンカプセルが使用されていたが、海外第 III 相試験（BRF113683 試験）では、ヒプロメロース（HPMC）カプセルが使用された。HPMC カプセルを経口投与したときのバイオアベイラビリティはゼラチンカプセルと比較して高値になるが、HPMC カプセル使用時の安全性プロファイルは、ゼラチンカプセル使用時の安全性プロファイルと同様であった（2.5.5.2.1.5.及び 2.7.4.2.1.6.）。

国内では、ダブラフェニブ単剤療法の国内第 I 相試験（BRF116056 試験）において、BRAF 遺伝子変異陽性の進行固形癌患者 12 例を対象にダブラフェニブとして 1 回 75 mg、100 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性、忍容性、薬物動態を主に評価した。その結果、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。ダブラフェニブを 1 回 150 mg を 1 日 2 回投与したときの血漿中濃度について、国内第 I 相試験（BRF116056 試験）では HPMC カプセルが使用されたため、同じカプセルが使用された海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）でのパート D の成績を比較した結果、いずれも個体間のばらつきが大きく、日本人と外国人の間に明らかな民族差は確認されなかった（2.7.2.3.1.3.）。

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 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。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 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回経口投与との併用）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 mg を 1 日 1 回を経口投与と併用したときに比べ、トラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回経口投与と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、ダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回経口投与は、トラメチ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ダブラフェニブ濃度について、海外第 I/II 相試験（BRF113220 試験）でのパート D と比較した結果、いずれも個体間のばらつきが大きく、日本人と外国人の間に明らかな民族差はみられなかった（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。

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ダブラフェニブの用法・用量（ダブラフェニブを 1 回 150 mg を 1 日 2 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、成人にはダブラフェニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回に経口投与する」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、ダブラフェニブ単剤療法は、海外第 III 相試験（BRF113683 試験）において DTIC に比べ優れた有効性が検証され、国内第 I 相試験（BRF116056 試験）において国内患者でも有効であることが示唆された（2.7.3.4.1.及び 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トラメチニブの用法・用量及び安全性等の情報についてはトラメチニブ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、及びトラメチ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。

ダブラフェニブの曝露量に及ぼす食事の影響を検討した海外第 I 相試験（BRF113468 試験）において、ダブラフェニブの曝露量は摂食により低下したことから（2.7.1.2.1.3.）、それ以降に実施した臨床試験では、ダブラフェニブを食事の 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。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（2.5.5.9.）。一方、ダブラフェニブとの因果関係が認められている有棘細胞癌又は新たな原発性悪性黒色腫が認められた場合、これまでの臨床試験における経験から、休薬（投与中断）又は減量することなく、主に外科的切除による治療で管理することが可能であった（2.5.5.9.）。以上から、用法・用量に関連する使用上の注意として「副作用が発現した場合には、以下の基準［上述の表-1　減量基準及び表-2　副作用（発熱を除く）に対する休薬、減量及び中止基準］を考慮して、休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞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の継続を可能とする」を設定した。更に減量後、適切な処置により副作用が十分に管理できた場合において増量を検討する際の注意喚起のため、「適切な処置により副作用が十分に管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量を考慮してもよいが、本剤の用量は 1 回 150 mg 1 日 2 回経口投与を超えないこと」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）。従って本剤とトラメチニブ併用時に発現した副作用管理のため、これらの副作用の発現時を除き、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「副作用がトラメチニブとの併用時に発現した場合には、以下の場合（上述「表-3　本剤のみ又はトラメチニブのみを休薬、減量または中止する副作用」に示す副作用の発現時）を除き、本剤とトラメチニブを同時に休薬、減量又は中止すること」を設定した。

ダブラフェニブを単回投与後の消失半減期は約 5 時間であったが、その代謝物は緩やかに体内から消失すること（水酸化体：約 11 時間、カルボン酸体及び脱メチル体：約 21～22 時間）（2.5.3.1.1.2.）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 6 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＞

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、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. トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
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）
3. 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 Grade2 又は Grade 3	休薬 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開
Grade4	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

用量調節段階注 2)	投与量
通常投与量	1 回 150mg（1 日 2 回）
1 段階減量	1 回 100mg（1 日 2 回）
2 段階減量	1 回 75mg（1 日 2 回）
3 段階減量	1 回 50mg（1 日 2 回）
4 段階減量	投与中止

注 2）適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可

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
	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）および他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。
【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切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） 1. 本剤の成分に対し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）	医薬品の一般的な注意として設定した。 動物実験で催奇形性が報告されているため設定した。
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。	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。
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。	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。
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。	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

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>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. トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。</td><td>本剤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本剤単剤療法に比べて優れていることを「臨床成績」の項に示しているが、トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用におけるデータは得られていないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>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>3. 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><td>NCI-CTCAE 注 1)による Grade 判定</td><td>処置</td></tr><tr><td>忍容不能な Grade2 又は Grade3</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>Grade4</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>用量調節段階注 2)</td><td>投与量</td></tr><tr><td>通常投与量</td><td>1 回 150mg（1 日 2 回）</td></tr><tr><td>1 段階減量</td><td>1 回 100mg（1 日 2 回）</td></tr><tr><td>2 段階減量</td><td>1 回 75mg（1 日 2 回）</td></tr><tr><td>3 段階減量</td><td>1 回 50mg（1 日 2 回）</td></tr><tr><td>4 段階減量</td><td>投与中止</td></tr></table>注 2）適切な処置により副作用が管理できた場合には、減量時と逆の段階を経て増量可</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>

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。〕	本剤は中等度以上の肝機能障害患者で曝露量が増加する可能性があることから設定した。
(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）	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。
2. 重要な基本的注意	
(1) 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。
(2) 有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）、新たな原発性悪性黒色腫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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）	皮膚扁平上皮癌、有棘細胞癌などがあらわれることがあるので、定期的に観察を行う必要があるため設定した。
(3) 皮膚以外の部位に悪性腫瘍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（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）。	皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれることがあるので、観察を行う必要があるため設定した。
(4) 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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）	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。
(5) ぶどう膜炎（虹彩炎を含む）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	重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認する必要があるため設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>と。
(6) 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。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
本剤は CYP2C8 及び 3A4 の基質となる。また、本剤は CYP2C9 及び 3A4 を誘導することが示されている。

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>CYP3A 阻害剤
ケトコナゾール（経口剤は国内未承認）
クラリスロマイシン
リトナビル等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>CYP2C8 阻害剤
ゲムフィブロジル（国内未承認）等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、CYP2C8 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP2C8 阻害剤と本剤を併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>これらの薬剤が CYP2C8 を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。</td></tr>
<tr><td>プロトンポンプ阻害剤
H_2受容体作動薬
制酸剤</td><td>胃内 pH に影響を与える薬剤と併用する場合は、本剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。</td><td>本剤の溶解度を変化させ、生物学的利用率を低下させる可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A 基質
ミダゾラム
経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）
デキサメタゾン等</td><td>CYP3A により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP2C9 基質
ワルファリン等</td><td>CYP2C9 により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤が CYP2C9 を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td>これまでに得られている in vitro および in vivo 試験からの情報を記載した。

本剤は CYP3A4 の基質であるため、CYP3A 阻害剤と併用した場合に本剤の代謝が阻害される可能性があることから記載した。
本剤は CYP2C8 の基質であるため、CYP2C8 阻害剤と併用した場合に本剤の代謝が阻害される可能性があることから記載した。

胃内の pH に影響を与える薬剤は本剤の溶解度を変化させる可能性があることから記載した。

本剤は CYP3A4 を誘導するため、CYP3A4 で代謝される薬剤の血中濃度を低下させる可能性があることから記載した。
本剤は CYP2C9 を誘導するため、CYP2C9 で代謝される薬剤の血中濃度を低下させる可能性があることから記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 <トラメチニブとの併用時の成績> 本剤とトラメチニブとの併用投与による国内第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）のトラメチ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（BRF116056 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、脱毛症、発熱、関節痛各 6 例（50.0%）であった。（承認時） 海外第Ⅲ相臨床試験（BRF113683 試験）の本剤単独投与群において、187 例中 164 例（87.7%）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、過角化 63 例（33.7%）、皮膚乳頭腫 40 例（21.4%）、脱毛症 37 例（19.8%）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、トラメチ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（BRF113683 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、トラメチニブとの併用時、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。
(1) 重大な副作用	
1)**有棘細胞癌**：皮膚有棘細胞癌（0.5%、1.6%）、ケラトアカントーマ（0.4%、3.7%）、ボーエン病（0.5%、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、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 2)**悪性腫瘍（二次発癌）**：原発性黒色腫（0.9%、1.1%）等の悪性腫瘍（二次発癌）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。（「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有棘細胞癌などが認められており、十分注意が必要であることから設定した。 国内外の臨床試験において悪性腫瘍が認められており、十分注意が必要であることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>3)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）</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>4)肝機能障害：ALT（GPT）（9.8%、1.6%）、AST（GOT）（9.7%、0.5%）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）</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>国内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。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>海外の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。</td></tr>
<tr><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。
トラメチニブとの併用時
<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>尿路感染、鼻咽頭炎、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>—</td><td>—</td><td>霧視</td><td>視力障害、網</td></tr>
</table>
</td><td>国内外の臨床試験成績に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）					設定根拠
				脈絡膜症、ぶどう膜炎、網膜剥離、眼窩周囲浮腫	
心・血管	心拍数減少	高血圧	低血圧	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc 間隔延長	
呼吸器	間質性肺炎	―	咳嗽、呼吸困難	肺臓炎	
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	横紋筋融解症	
腎	急性腎不全	―	―	腎炎、腎不全	
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、アクロコルドン	

本剤単独投与時

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
感染症	―	―	鼻咽頭炎	―
代謝	―	―	高血糖、食欲減退、低リン酸血症	―
神経系	―	頭痛	―	―
心・血管	QT/QTc 間隔延長	―	―	―
眼	ぶどう膜炎	―	―	―
呼吸器	―	―	咳嗽	―
消化器	―	―	悪心、嘔吐、下痢、便秘	膵炎

使用上の注意（案）	設定根拠
皮膚 脂肪織炎 / 発疹、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群 / そう痒症、皮膚乾燥、アクロコルドン、脂漏性角化症、日光性角化症、皮膚病変、紅斑 / —	
筋骨格系 — / 関節痛 / 筋肉痛、四肢痛 / —	
腎 腎不全、急性腎不全、尿細管間質性腎炎 / — / — / —	
全身 — / 疲労、発熱、無力症 / 悪寒、インフルエンザ様疾患 / —	
その他 過敏症 / / 乳頭腫 / —	
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。
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。妊娠する可能性がある婦人には、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。男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊を行うよう指導すること。〔動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量・胎児体重の低値、骨化遅延が 20 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.3 倍）以上の群でみられ、黄体数・着床数の低値、着床前・後死亡率の高値、生存胎児数の低値、心室中隔欠損及び胸腺分離が 300 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 1.9 倍）群で認められている。また､マウス､ラット及びイヌでは雄性生殖器に悪影響が認められている。〕（「9. その他の注意」の項参照） (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。〕	動物実験で催奇形性作用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、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重要であるため設定した。また、非臨床試験により雄性生殖器に影響を与える知見が報告されていることから、男性患者にも避妊を行うよう指導することが重要であるため設定した。
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。	小児等での使用経験がないことから設定した。
8. 過量投与 徴候・症状：過量投与時の報告は知られていない。	過量投与時の解毒剤はな

使用上の注意（案）	設定根拠
処置：過量投与時の解毒剤は知られていないので、過量投与が疑われた場合には、本剤を中断し適切な対症療法を行うこと。	く、過量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。
9. その他の注意 (1) 変異型 RAS を伴う野生型 BRAF 細胞を BRAF 阻害剤で処理することにより、MAPK シグナル伝達の活性化が示されている。臨床試験においては、RAS 遺伝子変異を有する腫瘍の発現が報告されている。 (2) マウス、ラット及びイヌにおいて精巣／精巣上体に悪影響（精上皮の変性、精細管萎縮、精子数減少など）が 5 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.2 倍）以上の群でみられ、ラット及びイヌでは休薬後においても回復性は認められなかった。 (3)マウス、ラット及びイヌにおいて心臓又は血管への悪影響（冠動脈の変性／壊死、出血、房室弁の肥大／出血、心房の線維血管性増殖、肝動脈の変性、血管／血管周囲炎など）が 15 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.5 倍）以上の群でみられた。 (4) イヌにおいて気管支肺胞の炎症が 20 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 8.4 倍）以上の群でみられた。 (5)*In vitro* 3T3 光毒性試験で陽性を示し、また、ヘアレスマウスを用いた *in vivo* 試験で 100 mg/kg（臨床曝露量（Cmax）の約 31 倍）以上の群で光毒性反応がみられた。	BRAF 阻害剤の投与により、変異型 RAS 活性化による悪性腫瘍増悪の可能性があることから設定した。 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 9 月 17 日付薬食審査発 0917 第 2 号により通知された。

JAN（日本名）：ダブラフェニブメシル酸塩
JAN（英　名）：Dabrafenib Mesilate

1.9.2.　INN

Recommended International Nonproprietary Names: List 67 (WHO Drug Information, Vol.26, No.1, 2012)に dabrafenib として収載されている。

薬食審査発 0917 第２号
平成 26 年 9 月 17 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 02 2015 14 38:14

別添

別表１　INN との整合性が図られる可能性のあるもの
（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 1）

登録番号　24-5-A1

JAN（日本名）：亜セレン酸ナトリウム

JAN（英　名）：Sodium Selenite

Na_2SeO_3

亜セレン酸ナトリウム

Sodium selenite

別表２　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）

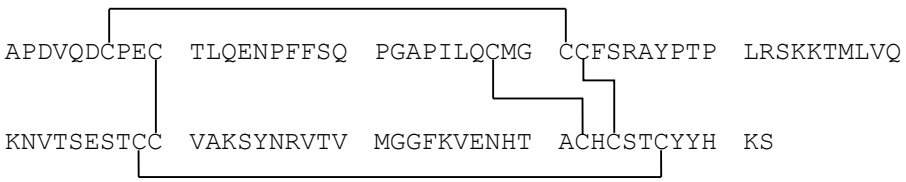
登録番号　24-1-B14

JAN（日本名）：コリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え）

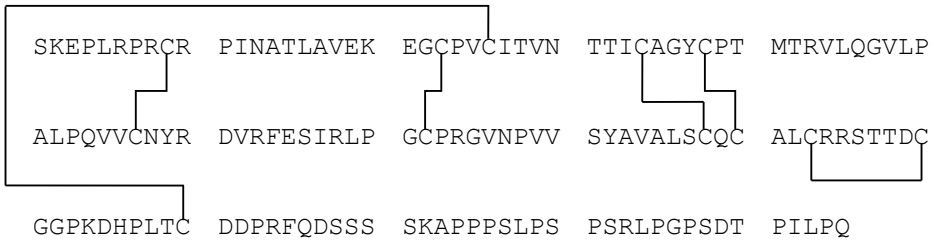
JAN（英　名）：Choriogonadotropin Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

αサブユニット：



βサブユニット：

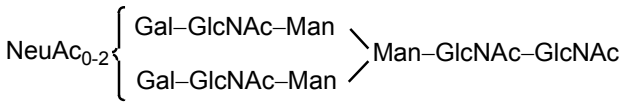


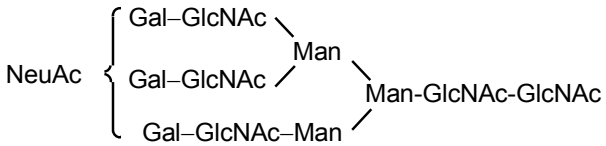
αサブユニット N52，N78，βサブユニット N30，S121，S127，S132，S138：糖鎖結合

βサブユニット N13：部分的糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造

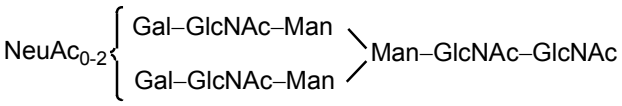
αサブユニット：

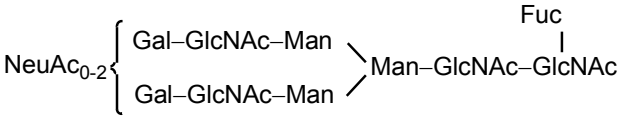


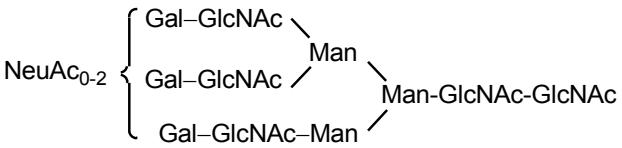


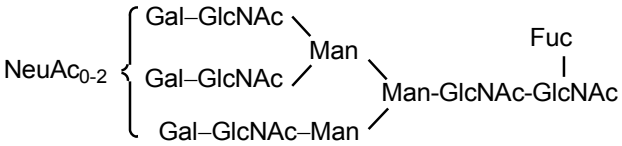
βサブユニット：

N–結合型糖鎖

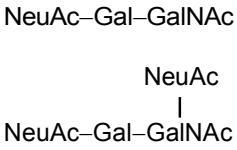








O–結合型糖鎖



$C_{1105}H_{1750}N_{318}O_{337}S_{26}$：25,715.34（タンパク質部分，2 量体）

α サブユニット　$C_{437}H_{672}N_{122}O_{134}S_{13}$：10,195.59

β サブユニット　$C_{668}H_{1078}N_{196}O_{203}S_{13}$：15,519.74

コリオゴナドトロピン　アルファは，遺伝子組換えヒト絨毛性性腺刺激ホルモンであり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．コリオゴナドトロピン　アルファは，92個のアミノ酸残基からなるαサブユニット及び145個のアミノ酸残基からなるβサブユニットから構成される糖タンパク質（分子量：約70,000）である．

Choriogonadotropin Alfa is a recombinant human chorionic gonadotropin, which is produced in Chinese hamster ovary cells. Choriogonadotropin Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 70,000) composed of an α subunit consisting of 92 amino acid residues and a β subunit consisting of 145 amino acid residues.

登録番号　24-3-B19

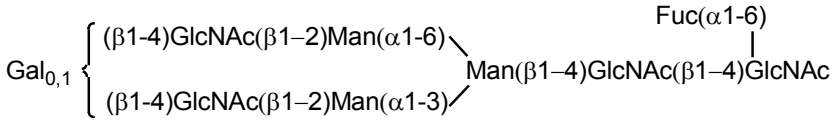
JAN（日本名）：デュラグルチド（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Dulaglutide (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

N126：糖鎖結合
C55 – C55，C58 – C58：ジスルフィド結合
二重下線：改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1

主な糖鎖の推定構造：



$C_{2646}H_{4044}N_{704}O_{836}S_{18}$：59,669.81（タンパク質部分，2 量体）
単量体 $C_{1323}H_{2024}N_{352}O_{418}S_{9}$：29,836.92

デュラグルチドは，遺伝子組換え融合糖タンパク質であり，1～31 番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1，また 48～275 番目は改変型ヒト IgG4 の Fc ドメインからなり，2，16，30，57，63 及び 64 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Gly，Glu，Gly，Pro，Ala 及び Ala に置換されている．デュラグルチドは，チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される．デュラグルチドは，275 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 63,000）である．

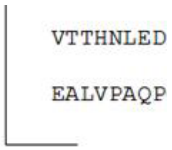
Dulaglutide is a recombinant fusion glycoprotein containing modified human glucagon-like peptide-1 at positions 1 – 31 and modified Fc domain of human IgG4 at positions 48 – 275, and whose amino acid residues at positions 2, 16, 30, 57, 63 and 64 are substituted by Gly, Glu, Gly, Pro, Ala and Ala, respectively. Dulaglutide is produced in Chinese hamster ovary cells. Dulaglutide is a glycoprotein (molecular weight: ca. 63,000) composed of 2 subunits consisting of 275 amino acid residues each.

登録番号　24-3-B25

JAN（日本名）：エロスルファーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Elosulfase Alfa (Genetical Recombination)

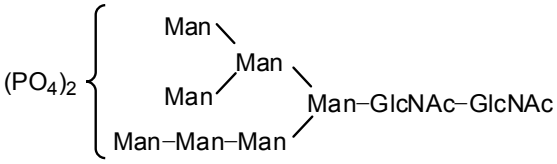
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



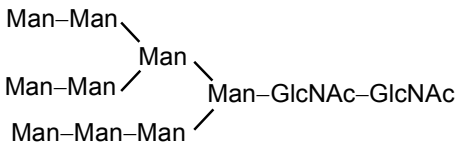
C53：ホルミルグリシン；N178, N397：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造：

N178



N397



$C_{5020}H_{7572}N_{1364}O_{1420}S_{32}$：110,776.28　（タンパク質部分，2 量体）

単量体　$C_{2510}H_{3786}N_{682}O_{710}S_{16}$：55,388.14

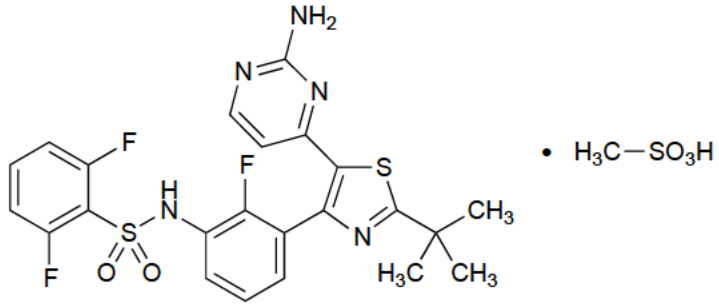
エロスルファーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒト *N*-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼであり，チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される．エロスルファーゼ　アルファは，496 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 113,000～114,000）である．

Elosulfase alfa is a recombinant human *N*-acetylgalactosamine-6-sulfatase, which is produced in Chinese hamster ovary cells.　Elosulfase alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 113,000-114,000) composed of 2 subunits consisting of 496 amino acid residues each.

登録番号　24-5-B2

JAN（日本名）：ダブラフェニブメシル酸塩

JAN（英　名）：Dabrafenib Mesilate



$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \cdot CH_4O_3S$

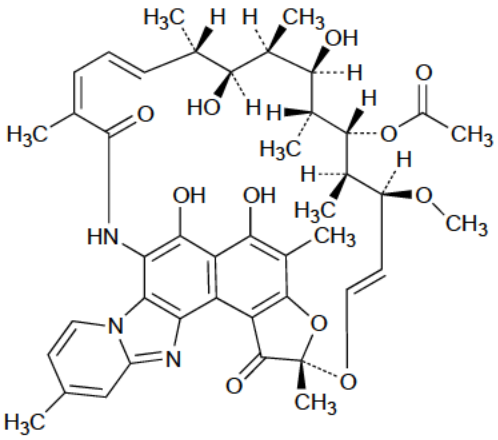
N-{3-[5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド　一メタンスルホン酸塩

N-{3-[5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzenesulfonamide monomethanesulfonate

登録番号　24-5-B11

JAN（日本名）：リファキシミン

JAN（英　名）：Rifaximin



$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

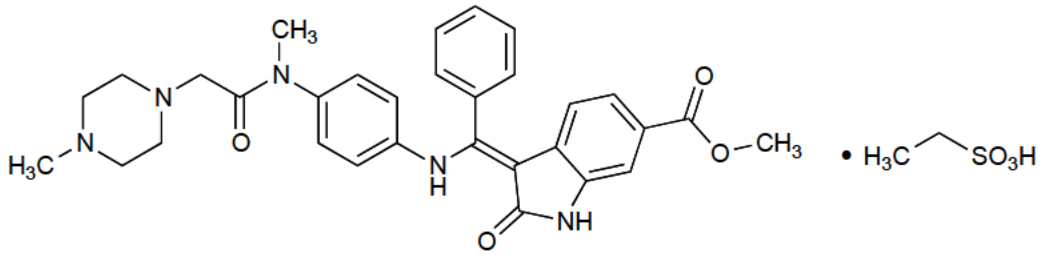
酢酸　(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-テトラヒドロキシ-27-メトキシ-2,4,11,16,20,22,24,26-オクタメチル-1,15-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-2,7-(エポキシペンタデカ[1,11,13]トリエノイミノ)フロ[2'',3''':7',8']ナフト[1',2':4,5]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-25-イル

(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-Tetrahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-1,15-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienoimino)furo[2'',3''':7',8']naphtho[1',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-25-yl acetate

登録番号　25-1-B1

JAN（日本名）：ニンテダニブエタンスルホン酸塩

JAN（英　名）：Nintedanib Ethanesulfonate



$C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$

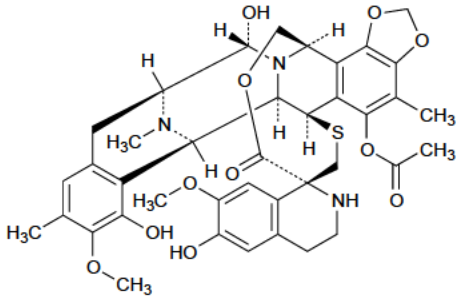
(3*Z*)-3-[({4-[*N*-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-6-カルボン酸メチル　一エタンスルホン酸塩

Methyl(3*Z*)-3-[({4-[*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl}amino)(phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

登録番号　25-1-B7

JAN（日本名）：トラベクテジン

JAN（英　名）：Trabectedin



$C_{39}H_{43}N_3O_{11}S$

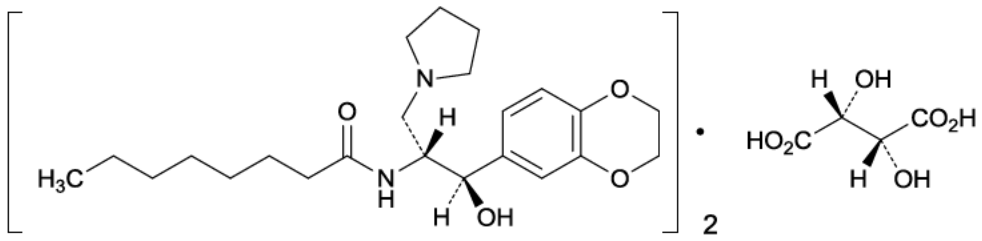
酢酸　(1'*R*,6*R*,6a*R*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-トリヒドロキシ-7',9-ジメトキシ-4,10,23-トリメチル-19-オキソ-3',4',6a,7,12,13,14,16-オクタヒドロ-2'*H*,6*H*-スピロ[6,16-(エピチオプロパノオキシメタノ)-7,13-エピミノベンゾ[4,5]アゾシノ[1,2-*b*][1,3]ジオキソロ[4,5-*h*]イソキノリン-20,1'-イソキノリン]-5-イル

(1'*R*,6*R*,6a*R*,7*R*,13*S*,14*S*,16*R*)-6',8,14-Trihydroxy-7',9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-19-oxo-3',4',6a,7,12,13,14,16-octahydro-2'*H*,6*H*-spiro[6,16-(epithiopropanooxymethano)-7,13-epiminobenzo[4,5]azocino[1,2-*b*][1,3]dioxolo[4,5-*h*]isoquinolin-20,1'-isoquinolin]-5-yl acetate

登録番号　25-1-B9

JAN（日本名）：エリグルスタット酒石酸塩

JAN（英　名）：Eliglustat Tartrate



$(C_{23}H_{36}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_6O_6$

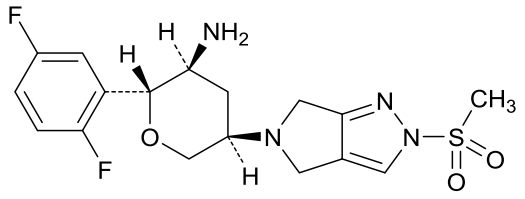
N-[(1*R*,2*R*)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-6-イル)-1-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル]オクタンアミド　ヘミ-(2*R*,3*R*)-酒石酸塩

N-[(1*R*,2*R*)-1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl]octanamide hemi-(2*R*,3*R*)-tartrate

登録番号　25-1-B16

JAN（日本名）：オマリグリプチン

JAN（英　名）：Omarigliptin



$C_{17}H_{20}F_2N_4O_3S$

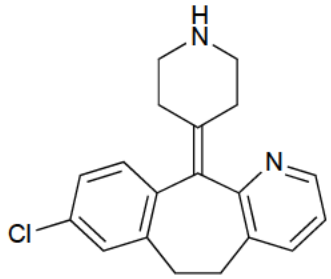
(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-[2-(メチルスルホニル)-2,6-ジヒドロピロロ[3,4-*c*]ピラゾール-5(4*H*)-イル]テトラヒドロ-2*H*-ピラン-3-アミン

(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-Difluorophenyl)-5-[2-(methylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyrazol-5(4*H*)-yl]tetrahydro-2*H*-pyran-3-amine

登録番号　25-1-B23

JAN（日本名）：デスロラタジン

JAN（英　名）：Desloratadine



$C_{19}H_{19}ClN_2$

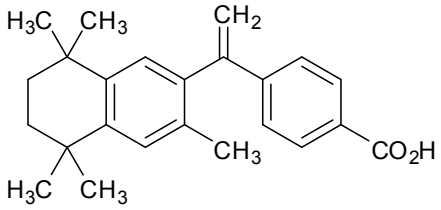
8-クロロ-11-(ピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロ-5*H*-ベンゾ[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン

8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine

登録番号　25-1-B25

JAN（日本名）: ベキサロテン

JAN（英　名）: Bexarotene



$C_{24}H_{28}O_2$

4-[1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)エテニル]安息香酸

4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethenyl]benzoic acid

登録番号　25-1-B34

JAN（日本名）：イピリムマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Ipilimumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖　EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVG SSYLAWYQQK PGQAPRLLIY
GAFSRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYGSSPWTFG
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC

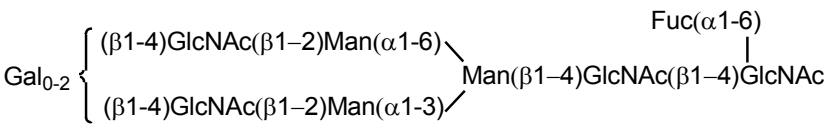
H 鎖　QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYTMHWVRQA PGKGLEWVTF
ISYDGNNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAIYYCARTG
WLGPFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N298：糖鎖結合；H 鎖 K448：部分的プロセシング

L鎖C215 – H鎖C221，H鎖C227 – H鎖C227，H鎖C230 – H鎖C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

N298



$C_{6472}H_{9972}N_{1732}O_{2004}S_{40}$：145,389.43（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2200}H_{3391}N_{587}O_{669}S_{15}$：49,247.97

L 鎖　$C_{1036}H_{1599}N_{279}O_{333}S_5$：23,450.78

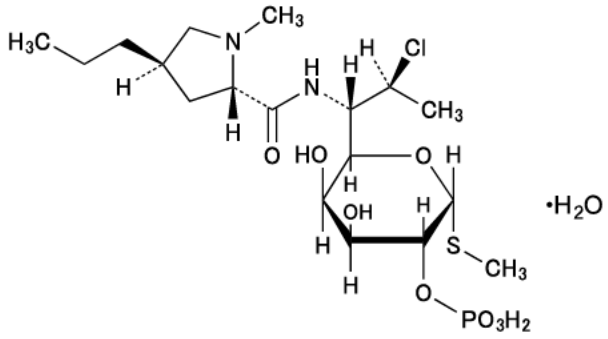
イピリムマブは，ヒト細胞傷害性 T リンパ球抗原-4 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である．イピリムマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イピリムマブは，448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Ipilimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. Ipilimumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ipilimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号　25-1-B35

JAN（日本名）：クリンダマイシンリン酸エステル水和物

JAN（英　名）：Clindamycin Phosphate Hydrate



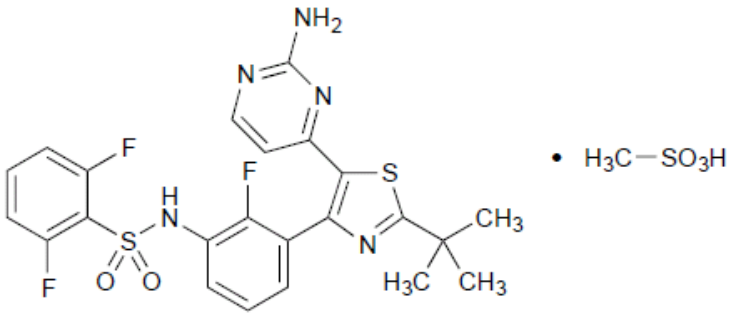
$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS \cdot H_2O$

メチル 7-クロロ-6,7,8-トリデオキシ-6-[(2*S*,4*R*)-1-メチル-4-プロピルピロリジン-2-カルボキサミド]-1-チオ-L-*threo*-α-D-*galacto*-オクトピラノシド 2-リン酸二水素　一水和物

Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[(2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidine-2-carboxamido]-1-thio-L-*threo*-α-D-*galacto*-octopyranoside 2-(dihydrogen phosphate) monohydrate

※　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="2">*N*-{3-[5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド 一メタンスルホン酸塩（別名ダブラフェニブメシル酸塩）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="2">*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="2">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、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="2"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="2">原体：ダブラフェニブメシル酸塩
製剤：タフィンラーカプセル 50 mg（1 カプセル中ダブラフェニブとして 50 mg 含有）
タフィンラーカプセル 75 mg（1 カプセル中ダブラフェニブとして 75 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td colspan="2">ダブラフェニブメシル酸塩：</td></tr>
<tr><td></td><td>急性</td><td>概略の致死量　経口（mg/kg）
ラット　＞600
イヌ　＞80</td></tr>
<tr><td></td><td>反復投与</td><td>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　15, 50, 150　＜15
≥15：好中球･リンパ球･好酸球･好塩基球･白血球数の高値、ALT／AST 高値、グルコース低値、肝臓の壊死／炎症、肝細胞肥大、クッパー細胞肥大／過形成、胆管周囲炎、色素沈着又は有糸分裂像増加、骨髄細胞密度増加、食道／前胃／舌の粘膜上皮過形成／角化亢進、炎症又は潰瘍、脾臓髄外造血増加、精巣の精子細胞滞留又は細胞残渣増加、精巣網拡張、血管壁壊死、血管／血管周囲炎、気道上皮内好酸球、細気管支上皮肥大
≥50：リンパ節の炎症／壊死、胸腺リンパ球減少
150：体重／体重増加量低値、アルブミン低値、胆嚢の混合性炎症細胞浸潤又は上皮肥大／過形成
ラット　4 週　経口　5, 20, 200　♂＜5, ♀200
≥5：トリグリセリド低値、前胃／腺胃境界縁上皮の角化細胞変性、下顎／頸部リンパ節の赤血球増加、精巣の伸長精子細胞変性／滞留、精巣上体の細胞残屑
≥20：心筋症
200：体重減少／体重増加量／摂餌量低値</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>反復投与</td><td>
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
（mg/kg/日）</td><td>無毒性量
（mg/kg/日）</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>20, 200, 400</td><td>＜20</td></tr>
<tr><td colspan="5">≥20：体重減少、体重増加量／摂餌量低値、皮膚病変（乾燥、剥離、腫脹、発赤）、リンパ球数高値、リン低値、前･後肢足蹠部／趾間皮膚の表皮肥厚／角化亢進、前胃粘膜上皮過形成、粘膜筋板への下層増殖、精上皮変性／消失、精巣上体中の精子数減少／無精子
≥200：好酸球数高値、総蛋白･トリグリセリド･アルブミンの低値、小葉中間帯肝細胞空胞化
400：削痩、脱水症状、好中球･単球数の高値、皮膚混合性炎症細胞浸潤</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>1, 5, 50</td><td>5</td></tr>
<tr><td colspan="5">≥1：摂餌量低値、異常便（粘液／軟／水様／変色便）
50：皮膚の隆起、有茎性腫瘤、潰瘍、乳頭腫、表皮肥厚･角化亢進、三尖弁の肥厚･出血</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>5, 20, 60/100 (♂/♀)</td><td>＜5</td></tr>
<tr><td colspan="5">≥5：皮膚病変（丘疹、発赤、痂皮形成）、四肢腫脹、嘔吐、脱水症状、液状／黒色便、皮膚の表皮肥厚、混合性炎症細胞浸潤又はびらん／痂皮、精巣の精上皮変性／消失、精巣上体の精子数減少／無精子、膝窩リンパ節の形質細胞増加又は赤血球増加／赤血球貪食像増加
≥20：体重･摂餌量減少、努力呼吸、浅呼吸、振戦、好中球･単球数の高値、ALP 高値、尿素、クレアチニン･アルブミン･コレステロール･リン･カリウムの低値、右心房壁の線維血管性増殖、胸骨骨髄過形成、胸腺のリンパ球減少、気管支肺胞炎症
60/100：重度の一般状態悪化（体重減少、食欲不振、削痩、脱水症状、液状便、嘔吐）のため試験 14/15 日に投与中止</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="2">国内試験
ダブラフェニブ単独投与の国内第Ⅰ相臨床試験（BRF116056 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：
脱毛症 6 例
発熱 6 例
関節痛 6 例 等
ダブラフェニブとトラメチ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（MEK115306 試験）のうち、ダブラフェニブ単剤投与群
副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 186/211 例＝88.2 %
副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：
過角化 63 例
疲労 56 例
脱毛症 52 例 等
海外第Ⅲ相試験（MEK115306 試験）のうち、ダブラフェニブとトラメチニブの併用投与群
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</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="2">ノバルティスファーマ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>