

タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg

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 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

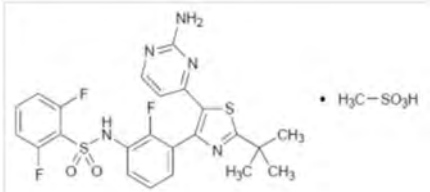
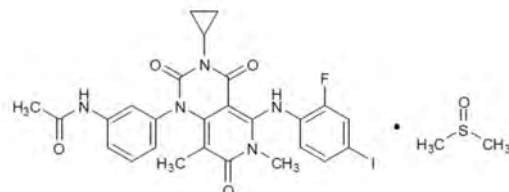
目 次	2
1 起原又は発見の経緯	3
2 BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC.....	4
2.1 定義, 診断基準及び患者数	4
2.2 治療の現状	6
3 開発の経緯	8
3.1 非臨床試験	8
3.2 臨床試験	8
3.2.1 外国での開発経緯	8
3.2.2 国内での開発経緯	9
3.3 申請製剤, 申請効能以外での開発状況	10
4 特徴及び有用性	11
5 まとめ	13
6 参考文献	14

1 起原又は発見の経緯

ダブラフェニブメシル酸塩（以下、ダブラフェニブ）は、GlaxoSmithKline 社で開発された強力かつ選択的な BRAF キナーゼ阻害剤であり、アデノシン三リン酸との競合阻害により、その作用を発揮する。また、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下、トラメチニブ）は、日本たばこ産業株式会社で創製された 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。

ダブラフェニブ及びトラメチニブの化学的性質を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 **ダブラフェニブ及びトラメチニブの化学的性質**

	ダブラフェニブ	トラメチニブ
一般名	和名：ダブラフェニブメシル酸塩 英名：Dabrafenib Mesilate	和名：トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 英名：Trametinib Dimethyl Sulfoxide
分子式	$C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \cdot CH_4O_3S$	$C_{26}H_{23}FIN_3O_4 \cdot C_2H_6OS$
化学名	和名：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・メタン・スルホン酸塩 英名：N-{3-[5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzenesulfonamide monomethanesulfonate	和名：N-(3-{3-シクロプロピル-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6,8-ジメチル-2,4,7-トリオキソ-3,4,6,7-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル}フェニル)アセトアミド・(メチルスルフィニル)メタン (1:1) 英名：N-(3-{3-Cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-1(2H)-yl}phenyl)acetamide—(methylsulfinyl)methane (1:1)
化学構造		

BRAF 遺伝子がコードするタンパクは、細胞増殖シグナル伝達経路である MAPK 経路で重要な役割を果たすセリン／スレオニンキナーゼである。BRAF は、コドン 600 のアミノ酸であるバリオンが変異（BRAF V600 遺伝子変異）することにより恒常的に活性化され、下流の細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）及び分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/ERK キナーゼ（MEK）を活性化することで、細胞に異常増殖等を引き起こすと考えられている（Wellbrock et al. 2004, Wan et al. 2004, Bello et al. 2013）。

ダブラフェニブ及びトラメチニブはそれぞれ BRAF 及び MEK を阻害することによって、BRAF V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられ、最初に悪性黒色腫を適応症として開発され、現在（2017 年 11 月 30 日時点）、日本を含めそれぞれ 60 カ国以上及び 40 カ国以上、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は 40 カ国以上で承認されている（Table 1-2）。

BRAF V600 遺伝子変異は、非小細胞肺癌（NSCLC）患者でも報告されており、2 項に示すとおり、EML4-ALK 融合遺伝子と同等のドライバー遺伝子変異であることが示唆されていることから、

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は、BRAF V600 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対して有用な薬剤となり得ると考えられた。

Table 1-2 **ダブラフェニブ及びトラメチニブの効能・効果と承認状況**

	効能・効果	米国	欧州	日本
ダブラフェニブ単剤	BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ^{a)}	2013 年 5 月承認	2013 年 8 月承認	2016 年 3 月承認
トラメチニブ単剤		2013 年 5 月承認	2014 年 6 月承認	—
ダブラフェニブ／トラメチニブ併用		2014 年 1 月承認	2015 年 8 月承認	2016 年 3 月承認

a) 日本の効能・効果を記載した。

米国：BRAF V600E 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫（ダブラフェニブ単剤）

BRAF V600E/K 遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の悪性黒色腫
（トラメチニブ単剤、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用）

欧州：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

2 BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC

2.1 定義、診断基準及び患者数

肺癌は、気管、気管支、肺胞に発生する上皮細胞由来の悪性腫瘍であり、小細胞肺癌と NSCLC の 2 つに大別され、NSCLC が肺癌の約 85% を占める（澤端 他 2010）。近年、NSCLC で腫瘍化及び腫瘍細胞増殖に関与する要因として、EGFR, EML4-ALK, KRAS, PIK3CA 及び HER2 等の遺伝子変異又は増幅が報告されている。細胞増殖シグナル伝達経路である RAS/RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路（MAPK 経路）の BRAF 遺伝子変異もその 1 つであり、以下の細胞株及びトランスジェニックマウスの試験結果に基づき BRAF V600E 遺伝子変異はドライバー遺伝子変異であることが示された。また、BRAF V600E 遺伝子変異が他のドライバー遺伝子変異と相互に排他的であること、並びに BRAF を阻害するダブラフェニブとその下流の MEK を阻害するトラメチニブの併用療法が BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対して高い抗腫瘍効果を示した臨床試験の結果からもこのことが裏付けられた。したがって、NSCLC の BRAF 遺伝子変異の約 50% を占める BRAF V600E 遺伝子変異（Marchetti et al. 2011, Cardarella et al. 2013）は、EML4-ALK 融合遺伝子と同等のドライバー遺伝子変異であることが示唆された。

- ヒトがんにおけるドライバー遺伝子変異の網羅的解析：ヒトがん遺伝子データベース（COSMIC）の 40 万個以上の遺伝子変異を網羅的に解析し、がん検体で高頻度に見られる遺伝子変異を「ドライバー遺伝子の変異」として分類した結果、RAS 遺伝子変異、EML4-ALK 融合遺伝子と同様に、BRAF 遺伝子変異も「ドライバー遺伝子の変異」と分類され、がんの発症と高い相関関係にあることが示された（Vogelstein et al. 2013）。
- 細胞株での検討：Focus Formation Assay の結果、マウス 3T3 線維芽細胞に BRAF 野生型遺伝子を導入することで、細胞が形質転換した。さらに、BRAF V600E 遺伝子を導入することで、BRAF 野生型と比べて形質転換細胞が約 130 倍増加した（Davies et al. 2002）。

- **トランスジェニックマウスでの検討：**ドキシサイクリン投与により、肺胞上皮細胞で BRAF V600E を発現誘導できるトランスジェニックマウスを用いた検討の結果、ドキシサイクリン投与 16 週間までにすべてのマウスに腫瘍が誘発された。この腫瘍は、ドキシサイクリンの 2 週間休薬により BRAF V600E の発現を抑制することで約 73%縮小した。また、ドキシサイクリン投与中に MEK 阻害薬（CI-1040）を 2 週間投与することで、腫瘍が約 62%縮小した（[Ji et al. 2007](#)）。
- **相互排他性：**9 つの遺伝子（TP53, EGFR, KRAS, LKB1, EML4-ALK, PTEN, BRAF, PIK3CA, ErbB2）のうち、2 つ以上の遺伝子の共発現に関する論文をメタアナリシスした結果、BRAF, EGFR, EML4-ALK 及び KRAS が共発現する割合は、認められない又は非常に低く、これら 4 つの遺伝子の発現は相互排他的であると示唆された（[Dearden et al. 2013](#)）。
- **臨床効果：** BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に BRAF 阻害薬ダブラフェニブと MEK 阻害薬トラメチニブの併用療法を検討した E2201 試験の結果、コホート C（1 次治療）、コホート B（2～4 次治療）の奏効率（ORR）はそれぞれ 53.3%, 63.2%であり、BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の予後や治療効果に関する情報は非常に限られているものの、フランスの Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique（IFCT）の疫学データでの 1 次治療、2 次治療の ORR それぞれ 30.3%, 20.8%と比べても高かった（[IFCT data 2015](#)）。また、ORR 以外の有効性に関する評価項目（腫瘍縮小効果、奏効までの期間等）でも、ドライバー遺伝子である EML4-ALK 融合遺伝子陽性腫瘍を対象とする薬剤と同様に早期に、高い腫瘍縮小効果が認められた。
- **がんの増殖における RAS/RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路の役割：**がんの誘導・増殖過程においてドライバー遺伝子の変異が細胞周期の異常をもたらすと考えられる。
RAS/RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路は直接的に細胞周期の開始を促すため、そのシグナル伝達経路中の遺伝子変異は、異常な細胞増殖の亢進を誘導するドライバー遺伝子変異として知られている（[Alberts et al. 2014](#), [Vogelstein et al. 2013](#)）。

なお、NSCLC 患者では BRAF V600 の遺伝子変異はほとんどが V600E であるものの、V600E 以外の V600 遺伝子変異も報告されている（[Marchetti et al. 2011](#), [Litvak et al. 2014](#), [Gautschi et al. 2015](#)）。悪性黒色腫では、BRAF V600E 遺伝子変異以外の BRAF V600 遺伝子変異も BRAF キナーゼ活性を亢進させる活性型変異と報告されており、BRAF V600K 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者に対してもその単剤療法、及び MEK 阻害薬トラメチニブとの併用療法によって高い抗腫瘍効果が示されている（1.13.1-1 悪性黒色腫承認時資料）。さらに、BRAF 阻害薬であるダブラフェニブは *in vitro* 非臨床試験において、ヒト変異型 BRAF V600E 以外の V600 遺伝子変異（K または D）に対しても同様に強力なキナーゼ阻害作用を示していることから、BRAF V600 変異はドライバー変異としての特徴を有すると考えられる。

国内での年間肺癌罹患患者数は 11.2 万人（男性 7.6 万人，女性 3.6 万人，2011 年），年間死亡者数は約 7.3 万人（男性 5.3 万人，女性 2.1 万人，2014 年）であり，悪性腫瘍の中でも最も死亡者数の多い癌種である。また，2003 年から 2005 年に悪性腫瘍と診断された患者の 5 年相対生存率は，全部位の 58.6% に対し，肺癌では 29.7% と予後不良である（[がん登録・統計 2015](#)）。

肺癌での BRAF V600E 遺伝子変異は，ほとんどが腺癌で報告されているが，扁平上皮癌等の腺癌以外でも一部報告されている [IFCTdata 2015, BRAF V600E 遺伝子変異陽性 189 名の組織型は腺癌 88.4% (167/189 名)，扁平上皮癌 1.1% (2/189 名)，大細胞癌 2.6% (5/189 名)，その他 7.9% (15/189 名)]。

NSCLC 患者における BRAF V600E 遺伝子変異陽性率は，欧米人では Cardarella らの報告 ([Cardarella et al. 2013](#)) で 2.0% (18/883 名)，Marchetti らの報告 ([Marchetti et al. 2011](#)) で 2.0% (21/1046 名)，日本人では金野らの報告 ([Kinno et al. 2014](#)) で 0.4% (8/2001 名)，小林らの報告 ([Kobayashi et al. 2011](#)) で 0.3% (2/581 名)，佐々木らの報告 ([Sasaki et al. 2012](#)) で 1.6% (5/305 名) であり，いずれの人種でも極めて低い。2014 年の患者調査では日本人の肺癌患者の総数は 146000 人 ([厚生労働省患者調査 2014](#))，NSCLC の割合は約 85% ([澤端 他 2010](#)) と報告されていることから，日本人の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者数は約 430 名～2040 名と推定され，BRAF 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者についてはさらに限定される。

2.2 治療の現状

根治切除不能な IV 期 NSCLC 患者を対象とした従来の標準的な 1 次治療は白金製剤をベースとした化学療法である。1 次治療の ORR は 15%～35%，無増悪生存期間（PFS）の中央値は 4～7 ヶ月，全生存期間（OS）の中央値は 10～13 ヶ月と短く，十分な治療成績は得られていない ([Sandler et al. 2006](#), [Scagliotti et al. 2008](#))。2 次治療の治療成績も十分ではなく，ペメトレキセド又はドセタキセルを投与した際の ORR は 10%未満，PFS の中央値は 2～3 ヶ月，OS の中央値は 5～8 ヶ月と短い ([Fossella et al. 2000](#), [Shepherd et al. 2000](#), [Hanna et al. 2004](#))。また，2 次治療としてニボルマブ（遺伝子組換え）も使用されるが，ORR は 19%，PFS の中央値は 2.3 ヶ月，OS の中央値は 12.2 ヶ月であり，その治療成績も十分ではない ([Borghaei et al. 2015](#))。

近年，NSCLC での腫瘍化及び腫瘍細胞増殖に関与する要因について，遺伝子レベルでの解明が進んでおり，関与する分子を治療標的とすることで治療効果の期待できる患者をあらかじめ特定し，治療成績を向上させることが可能となっている。事実，EGFR を標的とした治療（ゲフィチニブ，エルロチニブ，アファチニブ）や EML4-ALK を標的とした治療（クリゾチニブ）では，標準化学療法と比べて NSCLC 患者に対する ORR は高く，有意な PFS 延長や QOL 改善が認められている ([Maemondo et al. 2010](#), [Rosell et al. 2012](#), [Sequist et al. 2013](#), [Shaw et al. 2013](#))。このエビデンスに基づき，国内外ともに，非扁平上皮癌では EGFR 遺伝子変異及び EML4-ALK 遺伝子

転座の有無をあらかじめ特定した上で治療が決定されている（NCCN 2015，肺癌診療ガイドライン 2015）。

BRAF 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する治療薬は、現時点ではいずれの国においても承認されておらず、BRAF 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する標準的な 1 次治療は白金製剤をベースとした化学療法、2 次治療はペメトレキセド、ドセタキセル、ニボルマブ（遺伝子組換え）が使用されている。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の予後や治療効果に関する情報は非常に限られており、いまだ結論が出ていない。BRAF V600E 遺伝子変異陽性率が低く、病期を考慮しない、少数例での検討に限定されるものの、I 期～IV 期の術後の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（N=21）での無病生存期間（DFS）及び OS は、野生型 NSCLC 患者（N=310）と比べて有意に短く（Marchetti et al. 2011），また、BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（N=7）での 1 次治療の ORR は、野生型 NSCLC 患者（N=79）と比べて低いとの報告がある（Cardarella et al. 2013）（Table 2-1）。その一方で、国内の報告では、BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（N=26）の腫瘍摘出術後の OS は、野生型 NSCLC 患者（N=1975）と有意な差は認められなかった（Kinno et al. 2014）。また、フランスで実施された前向き観察研究である IFCT の I 期～IV 期の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の疫学データの結果では、BRAF 阻害薬未治療の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者での 1 次治療及び 2 次治療の ORR は、それぞれ 30.3%（33/109 名）及び 20.8%（11/53 名），BRAF V600E 遺伝子変異陽性患者での OS の中央値は 15.2 ヶ月であり、遺伝子変異陰性（EGFR, KRAS, PI3K, HER2, BRAF 遺伝子変異陰性及び EML4-ALK 融合遺伝子陰性）NSCLC 患者と比べて 2 次治療の ORR は高く、OS は長い傾向が認められている（IFCT data 2015）。

Table 2-1 BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者における治療効果と予後

	Marchetti et al. 2011 腫瘍摘出術後 I～IV 期 NSCLC 患者		Cardarella et al. 2013 I～IV 期 NSCLC 患者		IFCT I～IV 期 NSCLC 患者		IFCT I～IV 期 NSCLC 患者 (BRAF 阻害薬未治療)	
	BRAF V600E N=21	BRAF 野生型 N=310	BRAF V600E N=18	遺伝子 変異陰性 ^{a)} N=257	BRAF V600E N=189	遺伝子 変異陰性 ^{b)} N=10322	BRAF V600E N=189	遺伝子 変異陰性 ^{b)} N=10322
1 次治療 ORR N, n (%) [95% CI]	—	—	7 2(29) ^{c)}	79 38(48) ^{c)}	113 35(31.0) [25.4-36.6]	3381 1000(29.6) [28.6-30.6]	109 33(30.3) [21.6-38.9]	3381 1000(29.6) [28.6-30.6]
2 次治療 ORR N, n (%) [95% CI]	—	—	—	—	64 15(23.4) [16.6-30.3]	1862 159(8.5) [7.7-9.4]	53 11(20.8) [9.8-31.7]	1862 159(8.5) [7.7-9.4]
PFS N, 中央値(月)	—	—	7 4.1 ^{d)}	79 6.7 ^{d)}	—	—	—	—
OS N, 中央値(月)	21 29.3 ^{e)}	310 72.4 ^{e)}	12 10.8 ^{f)}	214 15.9 ^{f)}	143 17.2 ^{g)}	4705 11.8 ^{g)}	127 15.2 ^{g)}	4705 11.8 ^{g)}

Source : Marchetti et al. 2011, Cardarella et al. 2013, IFCT data 2015

N: 評価例数

CI=信頼区間

a) BRAF, KRAS, EGFR 遺伝子変異陰性及び EML4-ALK 融合遺伝子陰性

b) EGFR, KRAS, PI3K, HER2, BRAF 遺伝子変異陰性及び EML4-ALK 融合遺伝子陰性

c) 白金製剤併用の化学療法の治療効果

d) 1 次治療から進行までの期間

e) OS は手術から死亡までの期間を提示, $p < 0.001$, ログランク検定

f) OS は 1 次治療から死亡までの期間, BRAF 遺伝子変異陽性患者を対象に集計

g) OS は遺伝子変異確認後から死亡までの期間

以上より, BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の予後や治療効果は, 野生型 NSCLC 患者と比べて良好な報告もあるものの, その予後や治療効果は十分ではなく, EGFR や EML4-ALK を分子標的とした治療薬と同様に, BRAF を分子標的とすることで治療効果の高い, 新たな治療薬を早期に臨床現場に提供されることが切望されている。

3 開発の経緯

悪性黒色腫の開発に続き, NSCLC に対する開発が開始された。ダブラフェニブ及びトラメチニブの NSCLC に対する開発の経緯図を Figure 3-1 に示す。

Figure 3-1 開発の経緯図

試験項目			年	2011	2012	2013	2014	2015	2016
				1Q 2Q 3Q 4Q	1Q 2Q 3Q 4Q	1Q 2Q 3Q 4Q	1Q 2Q 3Q 4Q	1Q 2Q 3Q 4Q	1Q 2Q 3Q 4Q
薬理	効力を裏付ける試験	外国/効力を裏付ける試験							
臨床	非比較対照試験	国際/E2201試験: Ph2/ダブラフェニブ単剤, ダブラフェニブトラメチニブ併用, 非小細胞肺癌							

3.1 非臨床試験

ダブラフェニブ及びトラメチニブの BRAF V600 遺伝子変異陽性 NSCLC に対する作用について, ヒト NSCLC 由来 MV522 細胞株を用いた *in vitro* 試験により検討された。その結果, 悪性黒色腫由来 A375 細胞株と同様にダブラフェニブとトラメチニブの併用による増殖抑制効果が認められ, MAPK 経路及び下流の分子, 並びにアポトーシス及び細胞周期関連分子の変化が確認されたことから, NSCLC に対しても悪性黒色腫と同様の優れた効果が期待される (2.4 非臨床試験の概括評価)。

3.2 臨床試験

3.2.1 外国での開発経緯

外国では, BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者を対象に, 国際共同第 II 相試験である E2201 試験を, 米国食品医薬品局 (FDA) 及び欧州医薬品庁 (EMA) との協議を諮り計画し, 現在実施中である。

E2201 試験は, 最初にダブラフェニブ単剤療法 (150 mg bid) の有効性及び安全性を検討することを目的 (コホート A, 目標被験者数 60 名) として 2011 年 8 月に被験者の登録を開始した。そ

の後、悪性黒色腫を対象にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性を検討した外国第 I/II 相試験（BRF113220 試験パート C）の結果、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法はダブラフェニブ単剤療法と比べて高い臨床効果を示すことが示唆されたこと、また、BRAF V600E 遺伝子変異陽性ヒト NSCLC 由来の細胞株を用いた検討からも、悪性黒色腫患者と同様にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が期待されたことから、●●●年●●月に治験実施計画書を改訂し、2～4 次治療の NSCLC 患者を対象にダブラフェニブ（150 mg bid）とトラメチニブ（2 mg qd）併用療法の安全性及び有効性を検討する目的（コホート B、目標被験者数 40 名）を追加した。さらに、コホート B の予備解析（データカットオフ日 ●●●年●●月）の結果、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は既存治療やダブラフェニブ単剤療法と比べて高い有効性が示唆されたことから、●●●年●●月に治験実施計画書を改訂し、1 次治療の NSCLC 患者を対象にダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性を検討する目的（コホート C、目標被験者数 25 名）を追加した。

今般、E2201 試験の結果に基づきダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性が確認された。NSCLC 患者における BRAF V600E 遺伝子変異の陽性率は低く患者数が非常に少ない希少疾病であること、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の ORR は既存治療の約 2～3 倍であり、既存治療を対照としたランダム化比較試験は倫理的観点からも実施困難である。そのため、FDA 及び EMA との相談結果を踏まえ、ランダム化比較試験を実施せず、高い抗腫瘍効果が示された E2201 試験の結果をもって、米国では 2016 年 9 月に「BRAF V600E 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌（Advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600E mutation）」、欧州では 2016 年 7 月に「BRAF V600 遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌（Advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation）」を予定効能・効果として効能・効果追加の製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）を実施した。その後、BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC の効能・効果に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法として、2017 年 2 月 7 日にエクアドルで最初の承認を取得し、現在（2017 年 11 月 30 日時点）までに欧州（30 カ国を含む）及び米国を含む、計 38 カ国で承認されている。カザフスタン及びペルーにおいては、ダブラフェニブのみ先行して承認をされており、トラメチニブについては申請中である。なお、NSCLC の効能・効果に対するダブラフェニブ又はトラメチニブの単剤療法としての承認申請は、いずれの国においても行っていない。

米国では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は breakthrough therapy（画期的な治療薬）及び希少疾病用医薬品に指定されている。

3.2.2 国内での開発経緯

2012 年から BRAF V600E/K 遺伝子変異陽性の日本人進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（BRF116056 試験）でダブラフェニブ単剤療法（150 mg bid）、第 I 相試験（MEK114784 試験）でトラメチニブ単剤療法（2 mg qd）、第 I/II 相試験（MEK116885 試験）でダブラフェニブ

(150 mg bid) とトラメチニブ (2 mg qd) の併用療法の安全性及び忍容性、薬物動態を確認した。民族的要因となる治療方針、薬物動態、忍容性及び安全性プロファイルに国内外で大きな相違がないことを確認の上、2013 年 12 月より国際共同第 II 相試験 (E2201 試験) の被験者登録を開始した。E2201 試験での日本人被験者の組入れは、コホート A で 2 名、コホート B で 1 名と限定的であったが、いずれの被験者でも抗腫瘍効果 [コホート A の 2 名は確定部分奏効 (PR), コホート B の 1 名は未確定 PR] が認められ、また、日本人特有の安全性の懸念事項はなかった。

癌種 (悪性黒色腫, NSCLC) 間、悪性黒色腫での国内外の有効性及び安全性の比較、ドライバー遺伝子を標的とする薬剤での有効性の結果の共通点を踏まえると、BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期の日本人 NSCLC 患者に対しても、ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法が有用であると考えられることから、[REDACTED] を [REDACTED] 相談で相談した (受付番号 [REDACTED] 番, [REDACTED] 年 [REDACTED] 月)。その結果、[REDACTED] との見解を得て、今般「BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定効能・効果として、効能追加の一変申請を実施することとした。なお、ダブラフェニブ及びトラメチニブは 2016 年 9 月に希少疾病用医薬品として指定されている。

Table 3-1 臨床データパッケージ

相	試験 番号	試験 デザイン	コホ ート	対象患者	用法・用量	被験者数 (解析時)
II	E2201	非盲検 非対照 非ランダム化 多施設 国際共同	A	2 次治療以降の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ 150 mg bid	84 名 うち日本人 2 名
			B	2~4 次治療の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ 150 mg bid トラメチニブ 2 mg qd	59 名 うち日本人 1 名
			C	1 次治療の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者	ダブラフェニブ 150 mg bid トラメチニブ 2 mg qd	34 名 ^{a)} うち日本人 0 名

コホート A: 主要解析結果 (データカットオフ日 2014 年 4 月), Mature DOR 解析結果 (データカットオフ日 2014 年 11 月), 長期安全性解析 (データカットオフ日 2015 年 10 月)

コホート B: 主要解析結果 (データカットオフ日 2015 年 10 月), Mature DOR 解析結果 (データカットオフ日 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月)

コホート C: 予備解析結果 (データカットオフ日 2015 年 10 月), 主要解析結果 (データカットオフ日 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月)

a) 予備解析時点の組入れ被験者数は 23 名

3.3 申請製剤、申請効能以外での開発状況

外国及び国内では、既承認及び申請効能以外の適応症を対象として、以下の国際共同試験を含む臨床試験が進行中である。

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/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, CDRB436C2201 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／トラメチニブ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，CDRB436F2301 試験）を実施中である。

4 特徴及び有用性

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は以下の特徴及び有用性を有し，BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して，治療ラインによらず，高い有用性が期待できる。ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のベネフィット及びリスクの詳細は，2.5 臨床に関する概括評価に示した。

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して，治療ラインによらず，治療開始後早期に高い抗腫瘍効果を示し，その効果は長期にわたる。また，病勢進行の抑制や生存期間延長に寄与することが期待できる。

2 次治療以降

- BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対する 2 次治療以降の治験責任医師判定 ORR は，ダブラフェニブ単剤療法（Monotherapy 2nd Line Plus：32.1%）と比べて，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus：63.2%）の方が高く，悪性黒色腫，細胞株の結果と同様に，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による相乗効果が確認された（[Table 4-1](#)）。
- BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対する 2～4 次治療のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）の治験責任医師判定 ORR（95%CI）は 63.2%（49.3%，75.6%）であり，IFCT data で 2 次治療として BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者の 20.8%（9.8%，31.7%）と比べて点推定値は約 3 倍高く，また 95%CI の下限値（49.3%）も IFCT データの上限値（31.7%）を大きく上回り，高い有効性が示唆された。NSCLC 患者では ORR は PFS の延長に寄与するとも報告されており（[Blumenthal et al. 2015](#)），この結果の臨床的意義は高いと考える。さらに，DOR 及び PFS の中央値はそれぞれ 9.0 ヶ月及び 9.7 ヶ月であり，PFS の中央値は根治切除不能な IV 期 NSCLC 患者を対象とした従来の標準的な 2 次治療の 2～3 ヶ月（[Fossella et al. 2000](#)，[Shepherd et al. 2000](#)，[Hanna et al. 2004](#)，[Borghaei et al. 2015](#)）と比べて長く，また，BRAF 阻害薬であるベムラフェニブの 7.3 ヶ月（[Hyman et al. 2015](#)）と比べても長かった。
- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）では，治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変を有し，かつベースライン後に 1 回以上適切な腫瘍評価が実施された 54 名中 48 名に標的病変の腫瘍縮小が認められ，うち 39 名で 30%以上の腫瘍縮小が認められた。

- ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）で奏効した被験者（N=36）の Kaplan-Meier 法で推定した初回奏効までの期間の中央値（95%CI）は 1.4（1.3, 1.5）ヵ月であり、短期間で奏効が得られた被験者が多かった。
- 日本人患者では、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）で 1 名に未確定 PR が認められた。ダブラフェニブ単剤療法（Monotherapy 2nd Line Plus）では、2 名ともに治験責任医師判定で PR が確定された。また、いずれも病勢進行によりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーされ、1 名はクロスオーバー後 5.6 ヶ月にわたり SD を維持し、Combination 2nd Line Plus の PFS と比べると短いものの、従来の標準的な 2 次治療と比べて長い PFS が得られた。
- Mature DOR 解析の結果も、上述と同様であり、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し、2 次治療以降としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が確認された。

1 次治療

- 予備解析時点、1 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 1st Line-Efficacy）の治験責任医師判定 ORR（95%CI）は 53.3%（26.6%, 78.7%）であり、IFCT data で 1 次治療として BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者の 30.3%（21.6%, 38.9%）と比べて高い有効性が示唆された（Table 4-1）。
- 予備解析時点、治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変を有し、かつベースライン後に 1 回以上適切な腫瘍評価が実施された 14 名全員で標的病変の腫瘍縮小が認められ、うち 11 名で 30%以上の腫瘍縮小が認められた。
- 主要解析の結果も、上述と同様であり、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し、1 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が確認された。

Table 4-1 BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者での有効性

		2 次治療以降			1 次治療	
		E2201 試験		IFCT	E2201 試験	IFCT
		ダブラフェニブ 単剤療法 (2014/4/30 ^{a)}) IV 期 N=78	ダブラフェニブ/ トラメチニブ 併用療法 (2015/10/7) IV 期 N=57	BRAF 阻害薬以 外の治療を実施 した患者 I~IV 期 N=189	ダブラフェニブ/ トラメチニブ 併用療法 (2015/10/7) IV 期 N=15	BRAF 阻害薬以外 の治療を実施した 患者 I~IV 期 N=189
ORR	n (%)	25 (32.1)	36 (63.2)	11 (20.8)	8 (53.3)	33 (30.3)
	95%CI	(21.9, 43.6)	(49.3, 75.6)	(9.8, 31.7)	(26.6, 78.7)	(21.6, 38.9)
DOR	中央値	9.6	9.0	—	—	—
	95%CI	(5.4, 15.2)	(6.9, 18.3)	—	—	—
TTR	中央値	1.4	1.4	—	—	—
	95%CI	(1.4, 1.7)	(1.3, 1.5)	—	—	—
PFS	中央値	5.5	9.7	—	—	—
	95%CI	(3.4, 7.3)	(6.9, 19.6)	—	—	—

Source : IFCTdata 2015 Table 6 bis, Table 7 bis, 5.3.5.2-1-E2201 試験 Table 2.0010_a, Table 2.0060, Table 2.0061, Table 2.2050, Table 2.4050, Table 2.4010_b, Table 2.2010_b, Table 2.7210, 5.3.5.3-3-Table 2.7240

E2201 試験の結果は主要評価項目である治験責任医師判定の結果を示す。

— : 集計なし

a) DOR 及び PFS は Mature DOR 解析結果を示す。

リスクの要約

E2201 試験の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者でダブラフェニブ単剤療法、ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法時に発現した有害事象の内容は、悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり、BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

5 まとめ

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者を対象とした E2201 試験の結果から、治療ラインによらず、ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法の高い抗腫瘍効果は ORR で示された。NSCLC 患者では ORR は PFS の延長に寄与するとも報告されており (Blumenthal et al. 2015), この結果の臨床的意義は高いと考える。事実、E2201 試験の 2~4 次治療のダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法における DOR 及び PFS の中央値はそれぞれ 9.0 ヶ月及び 9.7 ヶ月であり、PFS の中央値は根治切除不能な IV 期 NSCLC 患者を対象とした従来 of 標準的な 2 次治療の 2~3 ヶ月 (Fossella et al. 2000, Shepherd et al. 2000, Hanna et al. 2004, Borghaei et al. 2015) と比べて長く、BRAF 阻害薬であるベムラフェニブの 7.3 ヶ月 (Hyman et al. 2015) と比べても長かった。

また、ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法時に発現した有害事象の内容は、悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり、BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念、日本人特有の安全性上の懸念は認められなかったことから、悪性黒色腫患者へ

の治療と同様に十分な観察と必要に応じてダブラフェニブ又はトラメチニブの休薬や減量，あるいは対症療法を行うことにより，そのリスクを最小化することが可能と考える。

以上より，BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法のベネフィットはリスクを上回ると考え，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法を新たな治療選択肢として医療現場に提供するために，以下に示す内容で効能効果の一変申請をすることとした。

ダブラフェニブ

【申請品目】

- タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg

【効能又は効果（案）】

- BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法及び用量（案）】

- トラメチニブとの併用において，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，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。

トラメチニブ

【申請品目】

- メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg

【効能又は効果（案）】

- BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法及び用量（案）】

- ダブラフェニブとの併用において，通常，成人にはトラメチニブとして 1 回 2 mg を 1 日 1 回，空腹時に経口投与する。なお，患者の状態により適宜増減する。

6 参考文献

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. (2014) Cancer. Molecular biology of the cell, 6th edition; Chapter 20; 1091-144 (available upon request).

Bello DM, Ariyan CE, Carvajal RD (2013) Melanoma mutagenesis and aberrant cell signaling. Cancer Control; 20:261-81.

Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al. (2015) Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. J Clin Oncol; 33(9):1008-14.

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 373:1627-39.

Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. (2013) Clinical, Pathologic, and Biologic Features Associated with BRAF Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res; 19(16):4532-40.

- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. (2002) Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature*; 417:949-54.
- Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. (2013) Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*; 24(9):2371-6.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. (2000) Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol*; 18(12):2354-62.
- Gautschi O, Milia J, Cabarrou B, et al. (2015) Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol*; 10(10):1451-7.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004) Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol*; 22(9):1589-97.
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. (2015) Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with *BRAF* V600 Mutations. *N Engl J Med*; 373:726-36.
- IFCT data (2015) French National Observatory of the patients with non-small Cell Lung (NSCLC) benefiting from a molecular test on the Hospital Platforms of Molecular Genetics. "IFCT-Biomarkers France" registry Second report: Version 2.0.
- Ji H, Wang Z, Perera SA, et al. (2007) Mutations in BRAF and KRAS Converge on Activation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Lung Cancer Mouse Models. *Cancer Res*; 67(10):4933-9.
- Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al. (2014) Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with *BRAF* mutations. *Ann Oncol*; 25(1):138-42.
- Kobayashi M, Sonobe M, Takahashi T, et al. (2011) Clinical Significance of *BRAF* Gene Mutations in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res*; 31:4619-23.
- Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. (2014) Clinical Characteristics and Course of 63 Patients with *BRAF* Mutant Lung Cancers. *J Thorac Oncol*; 9:1669-74.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. (2010) Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med*; 362:2380-8.
- Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. (2011) Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring *BRAF* Mutations. *J Clin Oncol*; 29(26):3574-9.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 13:239-46.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. (2006) Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 355(24):2542-50.
- Sasaki H, Shitara M, Yokota K, et al. (2012) *Braf* and *erbB2* mutations correlate with smoking status in lung cancer patients. *Exp Ther Med*; 3:771-5.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. (2008) Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*; 26(21):3543-51.
- Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. (2013) Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations. *J Clin Oncol*; 31(27):3327-34.

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. (2013) Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK*-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*; 368(25):2385-94.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. (2000) Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*; 18(10):2095-103.

Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. (2013) Cancer Genome Landscapes. *Science*; 339(6127):1546-58.

Wan PTC, Garnett MJ, Roe SM, et al. (2004) Mechanism of Activation of the RAF-ERK Signaling Pathway by Oncogenic Mutations of B-RAF. *Cell*; 116(6):855-67.

Wellbrock C, Karasarides M, Marais R (2004) THE RAF PROTEINS TAKE CENTRE STAGE. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 5:875-85.

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(2015) (Internet) Available from :<http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html>(last accessed on 31-August-2016)(available upon request)

厚生労働省 患者調査 (2014) 平成 26 年 (2014) 患者調査の概況 (Internet) Available from: <<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/kanja.pdf>> (last accessed on 31-August-2016)(available upon request)

澤端章好, 浅村尚生, 呉屋朝幸, 他 (2010) 2002 年の肺癌治療例の全国集計に関する報告. *日呼吸会誌*; 48(4):333-49.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
1 外国における使用状況等.....	3
2 外国の添付文書等の概要.....	4

表 一 覧

Table 1-1	主要国でのタフィンラーの承認状況	3
-----------	------------------------	---

1 外国における使用状況等

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 60 カ国以上で承認されている（2017 年 11 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 40 カ国以上で承認されている（2017 年 11 月現在）。

また、BRAF V600E 遺伝子変異陽性 NSCLC の効能・効果に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの併用療法として、2017 年 2 月 7 日にエクアドルで最初の承認を取得し、その後、現在（2017 年 11 月 30 日時点）までに欧州（30 カ国を含む）及び米国を含む、計 38 カ国で承認されている。なお、カザフスタン及びペルーにおいては、ダブラフェニブのみ先行して承認をされており、トラメチニブについては申請中である。NSCLC の効能・効果に対するダブラフェニブ又はトラメチニブの単剤療法としての承認申請は、いずれの国においても行っていない。

主要国での承認状況を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 主要国でのタフィンラーの承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果
米国	TAFINLAR	<u>悪性黒色腫</u> 単剤療法：2013 年 5 月 併用療法：2014 年 1 月	硬カプセル剤・ 50, 75 mg	<u>悪性黒色腫</u> ・ 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。
		<u>非小細胞肺癌</u> 2017 年 6 月		<u>非小細胞肺癌</u> TAFINLAR は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 変異を有する転移性非小細胞肺癌患者の治療に trametinib との併用療法として用いる。
欧州	Tafinlar	<u>悪性黒色腫</u> 単剤療法：2013 年 8 月 併用療法：2015 年 8 月	硬カプセル剤・ 50, 75 mg	<u>悪性黒色腫</u> 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。
		<u>非小細胞肺癌</u> 2017 年 3 月		<u>非小細胞肺癌</u> Dabrafenib は、BRAF V600 変異を有する進行性非小細胞肺癌の成人患者の治療に trametinib と併用して用いる。

日本	タフィンラ ーカプセル 50 mg, 75 mg	2016 年 3 月	硬カプセル剤・ 50, 75 mg	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な 悪性黒色腫
----	-----------------------------------	------------	----------------------	---------------------------------------

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティスファーマ社の企業中核データシート（CCDS / Basic Prescribing Information, 2017 年 11 月改訂 v8.4）, 米国添付文書及び欧州添付文書を提出する。

[Redacted]

TAFINLAR[®] (dabrafenib)

[Redacted]

Core Data Sheet (CDS)

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

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 (1.3, 1.4)	6/2017
Dosage and Administration (2.1)	6/2017
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6, 5.8)	6/2017

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)

TAFINLAR is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of patients with:

- unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test. (1.2)
- metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1.3)

Limitation of Use: TAFINLAR is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma or wild-type BRAF NSCLC. (1.4, 5.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Melanoma: Confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with TAFINLAR as a single agent. (2.1) 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)
- NSCLC: Confirm the presence of BRAF V600E 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. 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 with trametinib. Monitor patients for new malignancies prior to, or while on therapy, and following discontinuation of treatment. (5.1, 2.3)
- **Tumor promotion in BRAF wild-type tumors:** Increased cell proliferation can occur with BRAF inhibitors. (5.2)

- **Hemorrhage:** Major hemorrhagic events can occur in patients receiving TAFINLAR with trametinib. Monitor for signs and symptoms of bleeding. (5.3, 2.3)
- **Cardiomyopathy:** Assess LVEF before treatment with TAFINLAR and trametinib, after one month of treatment, then every 2 to 3 months thereafter. (5.4, 2.3)
- **Uveitis:** Perform ophthalmologic evaluation for any visual disturbances. (5.5, 2.3)
- **Serious febrile reactions:** Incidence and severity of pyrexia are increased with TAFINLAR and trametinib. (5.6, 2.3)
- **Serious skin toxicity:** Monitor for skin toxicities. Discontinue for intolerable Grade 2 or for Grade 3 or 4 rash not improving within 3 weeks despite interruption of TAFINLAR. (5.7, 2.3)
- **Hyperglycemia:** Monitor serum glucose levels in patients with pre-existing diabetes or hyperglycemia. (5.8)
- **Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency:** Closely monitor for hemolytic anemia. (5.9)
- **Embryo-fetal toxicity:** Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of potential risk to a fetus and to use an effective non-hormonal method of contraception. (5.10, 8.1, 8.3)

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, include:

- Melanoma: pyrexia, rash, chills, headache, arthralgia, and cough. (6.1)
- NSCLC: pyrexia, fatigue, nausea, vomiting, diarrhea, dry skin, decreased appetite, edema, rash, chills, hemorrhage, cough, and dyspnea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 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)
- 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

- Lactation: Do not breastfeed. (8.2)
- Females and Males of Reproductive Potential: May impair fertility. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 6/2017

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 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic NSCLC
- 1.4 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 Tumors
- 5.3 Hemorrhage
- 5.4 Cardiomyopathy
- 5.5 Uveitis
- 5.6 Serious Febrile Reactions
- 5.7 Serious Skin Toxicity
- 5.8 Hyperglycemia
- 5.9 Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency
- 5.10 Embryo-Fetal 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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 BRAF V600E Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma – TAFINLAR Administered as a Single Agent
- 14.2 BRAF V600E or V600K Unresectable or Metastatic Melanoma – TAFINLAR Administered with Trametinib
- 14.3 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

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[®] is 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.

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

TAFINLAR is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations, as detected by an FDA-approved test.

1.3 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic NSCLC

TAFINLAR is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.

1.4 Limitation of Use

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Melanoma

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) and *Clinical Studies* (14.1)]. Confirm the presence of BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with TAFINLAR and trametinib [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Clinical Studies* (14.1)]. Information on FDA-approved tests for the detection of BRAF V600 mutations in melanoma is available at: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

NSCLC

Confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with TAFINLAR and trametinib [see *Clinical Studies* (14.2)]. Information on FDA-approved tests for the detection of BRAF V600E mutations in NSCLC is available at: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Recommended Dosing

The recommended dosage regimen of TAFINLAR is 150 mg orally taken twice daily, approximately 12 hours apart as a single agent or with trametinib. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Take TAFINLAR 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 capsules.

2.3 Dose Modifications

Review the Full Prescribing Information for trametinib for recommended dose modifications. Dose modifications are not recommended for TAFINLAR when administered with trametinib for the following adverse reactions of trametinib: retinal vein occlusion (RVO), retinal pigment epithelial detachment (RPED), interstitial lung disease/pneumonitis, and uncomplicated venous thromboembolism.

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.

Table 1. Recommended Dose Reductions

Dose Reductions for TAFINLAR	
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

Table 2. Recommended Dose Modifications for TAFINLAR

Severity of Adverse Reaction^a	TAFINLAR^b
<i>Febrile Drug Reaction</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Fever of 101.3°F to 104°F	Withhold TAFINLAR until fever resolves. Then resume at same or lower dose level.
<ul style="list-style-type: none">• Fever higher than 104°F• Fever complicated by rigors, hypotension, dehydration, or renal failure	<ul style="list-style-type: none">• Withhold TAFINLAR until fever resolves. Then resume at a lower dose level. Or <ul style="list-style-type: none">• Permanently discontinue TAFINLAR.
<i>Cutaneous</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Intolerable Grade 2 skin toxicity• Grade 3 or 4 skin toxicity	Withhold TAFINLAR for up to 3 weeks. <ul style="list-style-type: none">• If improved, resume at a lower dose level.• If not improved, permanently discontinue.
<i>Cardiac</i>	
<ul style="list-style-type: none">• 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.
<i>Uveitis</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Uveitis including iritis and iridocyclitis	If mild or moderate uveitis does not respond to ocular therapy, or for severe uveitis, withhold TAFINLAR for up to 6 weeks. <ul style="list-style-type: none">• If improved to Grade 0-1, then resume at the same or at a lower dose level.• If not improved, permanently discontinue.

Severity of Adverse Reaction ^a	TAFINLAR ^b
<i>Other</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Intolerable Grade 2 adverse reactions Any Grade 3 adverse reaction 	Withhold TAFINLAR. <ul style="list-style-type: none"> If improved to Grade 0-1, resume at a lower dose level. If not improved, permanently discontinue.
<ul style="list-style-type: none"> First occurrence of any Grade 4 adverse reaction 	<ul style="list-style-type: none"> Withhold TAFINLAR until adverse reaction improves to Grade 0-1. Then resume at a lower dose level. Or <ul style="list-style-type: none"> Permanently discontinue TAFINLAR.
<ul style="list-style-type: none"> Recurrent Grade 4 adverse reaction 	Permanently discontinue TAFINLAR.

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

^b See Table 1 for recommended dose reductions of TAFINLAR.

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 for information on the serious risks of trametinib prior to initiation of TAFINLAR in combination with trametinib.

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 with trametinib.

Cutaneous Malignancies

TAFINLAR results in an increased incidence of cutaneous squamous cell carcinoma, keratoacanthoma, and melanoma.

In the BREAK-3 study in patients with melanoma, cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas (cuSCC) occurred in 7% (14/187) of patients receiving TAFINLAR and in none of the patients receiving dacarbazine.

Across clinical trials of TAFINLAR (N = 586), the incidence of cuSCC was 11%. The median time to first cuSCC was 2.1 months (range: 7 days to 12.2 months). 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 the COMBI-d study in patients with melanoma, the incidence of basal cell carcinoma in patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib was 3.3% (7/209) compared with 6% (13/211) of patients receiving single-agent TAFINLAR. The median time to first diagnosis of basal cell carcinoma was 5.1 months (range: 2.8 to 23.9 months) in the TAFINLAR plus trametinib arm and was 4.4 months (range: 29 days to 16.5 months) in the single-agent TAFINLAR arm. Among the 7 patients receiving TAFINLAR with trametinib who developed basal cell carcinoma, 2 (29%) experienced more than one occurrence (range: 1 to 3).

Cutaneous squamous cell carcinoma and keratoacanthoma occurred in 3% of patients receiving TAFINLAR with trametinib and 10% of patients receiving single-agent TAFINLAR. The median time to first diagnosis of cuSCC was 7.3 months (range: 1.8 to 16.8 months) in the TAFINLAR plus trametinib arm and 2 months (range: 9 days to 20.9 months) in the single-agent TAFINLAR arm.

New primary melanoma occurred in 0.5% (1/209) of patients receiving TAFINLAR with trametinib and in 1.9% (4/211) of patients receiving single-agent TAFINLAR.

In Study BRF113928 in patients with NSCLC, cuSCC occurred in 3.2% (3/93) of patients with NSCLC receiving TAFINLAR plus trametinib with a time to onset of the first occurrence of 25 days, 3.5 months, and 12.3 months.

Perform dermatologic evaluations prior to initiation of TAFINLAR, every 2 months while on therapy, and for up to 6 months following discontinuation of TAFINLAR. No dose modifications of TAFINLAR are required in patients who develop new primary cutaneous malignancies [*see Dosage and Administration (2.3)*].

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 the COMBI-d study, non-cutaneous malignancies occurred in 1.4% (3/209) of patients receiving TAFINLAR with trametinib and in 2.8% (6/211) of patients receiving single-agent TAFINLAR. In Study BRF113928, non-cutaneous malignancies occurred in 1.1% (1/93) of patients receiving TAFINLAR with trametinib.

Monitor patients receiving TAFINLAR for signs or symptoms of non-cutaneous malignancies. Permanently discontinue TAFINLAR for RAS mutation-positive non-cutaneous malignancies [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.2 Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Tumors

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 in combination with trametinib [*see Indications and Usage (1), Dosage and Administration (2.1)*].

5.3 Hemorrhage

Hemorrhage, including major hemorrhage defined as symptomatic bleeding in a critical area or organ, can occur when TAFINLAR is administered with trametinib.

In the COMBI-d study, the incidence of hemorrhagic events in patients receiving TAFINLAR with trametinib was 19% (40/209) compared with 15% (32/211) of patients receiving single-agent TAFINLAR. Gastrointestinal hemorrhage occurred in 6% (12/209) of patients receiving TAFINLAR with trametinib compared with 3% (6/211) of patients receiving single-agent TAFINLAR. Intracranial hemorrhage was fatal in 1.4% (3/209) of patients receiving TAFINLAR with trametinib compared with none of the patients receiving single-agent TAFINLAR. In Study BRF113928, fatal hemorrhagic events occurred in 2.2% (2/93) of patients receiving TAFINLAR with trametinib; these events were retroperitoneal hemorrhage and subarachnoid hemorrhage.

Permanently discontinue TAFINLAR for all Grade 4 hemorrhagic events and for any persistent Grade 3 hemorrhagic events. Withhold TAFINLAR for Grade 3 hemorrhagic events; if improved, resume at the next lower dose level.

5.4 Cardiomyopathy

Cardiomyopathy can occur with TAFINLAR.

In the COMBI-d study, all patients were required to have an echocardiogram at baseline to document normal left ventricular ejection fraction (LVEF) and serial echocardiograms at Week 4, Week 12, and every 12 weeks thereafter. In this study, cardiomyopathy, defined as a decrease in LVEF $\geq 10\%$ from baseline and below the institutional lower limit of normal, occurred in 6% (12/206) of patients receiving TAFINLAR with trametinib

and 2.9% (6/207) of patients receiving single-agent TAFINLAR. The median time to onset of cardiomyopathy on the TAFINLAR plus trametinib arm was 8.2 months (range: 28 days to 24.9 months), and was 4.4 months (range: 28 days to 19.1 months) on the TAFINLAR arm.

In the COMBI-d study, cardiomyopathy was identified within the first month of initiation of TAFINLAR with trametinib in 2 of 12 patients, and in 2 of 6 patients receiving single-agent TAFINLAR. Development of cardiomyopathy in patients receiving TAFINLAR and trametinib resulted in dose interruption of TAFINLAR (4.4%) or discontinuation of TAFINLAR (1.0%). In patients receiving single-agent TAFINLAR, development of cardiomyopathy resulted in dose interruption (2.4%), dose reduction (0.5%), or discontinuation (1.0%). Cardiomyopathy resolved in 10 of 12 patients receiving TAFINLAR with trametinib, and in 3 of 6 patients receiving single-agent TAFINLAR.

In Study BR113928, all patients were required to have an echocardiogram at baseline to document normal left ventricular ejection fraction (LVEF) and serial echocardiograms at Week 6, Week 15, and then every 9 weeks thereafter. Cardiomyopathy, defined as a decrease in LVEF below the institutional lower limit of normal with an absolute decrease in LVEF $>10\%$ below baseline, occurred in 9% (8/93) of patients receiving TAFINLAR with trametinib. The median time to onset of cardiomyopathy was 6.7 months (range: 1.4 months to 14.1 months). Cardiomyopathy in patients receiving TAFINLAR and trametinib resulted in dose interruption and permanent discontinuation of TAFINLAR in 3.2% and 2.2%, respectively. Cardiomyopathy resolved in 4 of 8 patients receiving TAFINLAR and trametinib.

Assess LVEF by echocardiogram or multigated acquisition (MUGA) scan before initiation of TAFINLAR with trametinib, one month after initiation of TAFINLAR, and then at 2- to 3-month intervals while on treatment. Withhold TAFINLAR for symptomatic cardiomyopathy or asymptomatic LV dysfunction of $>20\%$ from baseline that is below institutional lower limit of normal (LLN). Resume TAFINLAR at the same dose level upon recovery of cardiac function to at least the institutional LLN for LVEF and absolute decrease $\leq 10\%$ compared to baseline [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.5 Uveitis

Uveitis (including iritis and iridocyclitis) can occur with TAFINLAR.

Uveitis occurred in 1% (6/586) of patients receiving TAFINLAR across multiple clinical trials and in 2% (9/559) of patients receiving TAFINLAR with trametinib across randomized melanoma trials. 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 iritis is diagnosed, administer ocular therapy and continue TAFINLAR without dose modification; for severe uveitis or iridocyclitis, interrupt TAFINLAR and treat as clinically indicated. Permanently discontinue TAFINLAR for persistent Grade 2 or greater uveitis of >6 weeks duration [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.6 Serious Febrile Reactions

Serious febrile reactions and fever of any severity complicated by hypotension, rigors or chills, dehydration, or renal failure, can occur with TAFINLAR.

The incidence and severity of pyrexia are increased when TAFINLAR is administered with trametinib compared with TAFINLAR as a single agent [*see Adverse Reactions (6.1)*].

In the BREAK-3 study, the incidence of fever (serious and non-serious) was 28% in patients receiving TAFINLAR and 10% in patients receiving dacarbazine. In patients receiving TAFINLAR, the median time to initial onset of fever (any severity) was 11 days (range: 1 day to 6.6 months) and the median duration of fever was 3 days (range: 1 day to 4.2 months). Serious febrile reactions and fever of any severity complicated by hypotension, rigors or chills occurred in 3.7% (7/187) of patients receiving TAFINLAR and in none of the 59 patients receiving dacarbazine.

In the COMBI-d and COMBI-v studies, fever occurred in 54% (303/559) of patients receiving TAFINLAR with trametinib; the median time to onset of first occurrence of fever was 1 month (range: 1 day to 23.5 months) and

the median duration of fever was 3 days (range: 1 day to 11.3 months). Approximately one-half of the patients who received TAFINLAR with trametinib and experienced pyrexia had 3 or more discrete episodes.

Serious febrile reactions or fever of any severity complicated by severe rigors/chills, hypotension, dehydration, renal failure, or syncope, occurred in 17% (93/559) of patients with melanoma receiving TAFINLAR with trametinib. Fever was complicated by severe chills/rigors in 0.4% (2/559), dehydration in 1.8% (10/559), renal failure in 0.5% (3/559), and syncope in 0.7% (4/559) of patients.

Withhold TAFINLAR for fever of 101.3°F or higher. Withhold TAFINLAR 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. Monitor serum creatinine and other evidence of renal function during and following severe pyrexia. Refer to Table 2 for recommended dose modifications for adverse reactions [*see Dosage and Administration (2.3)*]. Administer antipyretics as secondary prophylaxis when resuming TAFINLAR if patient had a prior episode of severe febrile reaction or fever associated with complications. Administer corticosteroids (e.g., prednisone 10 mg daily) for at least 5 days for second or subsequent pyrexia if temperature does not return to baseline within 3 days of onset of pyrexia, or for pyrexia associated with complications such as dehydration, hypotension, renal failure or severe chills/rigors, and there is no evidence of active infection.

5.7 Serious Skin Toxicity

Serious skin toxicity can occur with TAFINLAR.

Across clinical trials of TAFINLAR administered with trametinib (N = 559) in patients with melanoma, serious skin toxicity occurred in 0.7% (4/559) of patients.

Withhold TAFINLAR for intolerable or severe skin toxicity. TAFINLAR may be resumed at the next lower dose level in patients with improvement or recovery from skin toxicity within 3 weeks [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.8 Hyperglycemia

Hyperglycemia can occur with TAFINLAR.

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

In the COMBI-d study, 27% (4/15) of patients with a history of diabetes receiving TAFINLAR with trametinib and 13% (2/16) of patients with a history of diabetes receiving single-agent TAFINLAR required more intensive hypoglycemic therapy. Grade 3 and Grade 4 hyperglycemia based on laboratory values occurred in 5% (11/208) and 0.5% (1/208) of patients, respectively, receiving TAFINLAR with trametinib compared with 4.3% (9/209) for Grade 3 hyperglycemia and no patients with Grade 4 hyperglycemia for patients receiving single-agent TAFINLAR.

Monitor serum glucose levels upon initiation and as clinically appropriate when TAFINLAR is administered in patients with pre-existing diabetes or hyperglycemia.

5.9 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. Monitor patients with G6PD deficiency for signs of hemolytic anemia while taking TAFINLAR.

5.10 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and 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 TAFINLAR is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking TAFINLAR, advise the patient of the potential risk to a fetus [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Advise female patients of reproductive potential to use an effective non-hormonal method of contraception since TAFINLAR can render hormonal contraceptives ineffective, during treatment and for 2 weeks after the last dose of TAFINLAR. 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 (8.3)*].

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)*]
- Cardiomyopathy [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Uveitis [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Serious Febrile Reactions [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Serious Skin Toxicity [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- Hyperglycemia [see *Warnings and Precautions (5.8)*]
- Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency [see *Warnings and Precautions (5.9)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared 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 reflect exposure to TAFINLAR administered as a single agent in 586 patients with various solid tumors and exposure to TAFINLAR administered with trametinib in 559 patients with melanoma and 93 patients with NSCLC. 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).

Metastatic or Unresectable BRAF V600 Mutation Positive Melanoma

TAFINLAR as a Single Agent

Table 3 and Table 4 present adverse drug reactions and laboratory abnormalities identified from analyses of the BREAK-3 study [see *Clinical Studies (14.1)*]. This study, 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/m² 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 greater than or equal to 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 the BREAK-3 study was 3% for patients treated with TAFINLAR and 3% for patients treated with dacarbazine. The most frequent ($\geq 2\%$) adverse reactions leading to dose reduction of TAFINLAR were pyrexia (9%), PPES (3%), chills (3%), fatigue (2%), and headache (2%).

Table 3. Select Common Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ (All Grades) or $\geq 2\%$ (Grades 3 or 4) of Patients Treated with TAFINLAR in the BREAK-3 Study^a

Adverse Reactions	TAFINLAR N = 187		Dacarbazine N = 59	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 ^b (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
Skin and subcutaneous tissue				
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				
Headache	32	0	8	0
General disorders				
Pyrexia	28	3	10	0
Musculoskeletal				
Arthralgia	27	1	2	0
Back pain	12	3	7	0
Myalgia	11	0	0	0
Neoplasms				
Papilloma ^c	27	0	2	0
cuSCC ^{d, e}	7	4	0	0
Respiratory				
Cough	12	0	5	0
Gastrointestinal				
Constipation	11	2	14	0
Infections				
Nasopharyngitis	10	0	3	0

^a Adverse drug reactions, reported using MedDRA and graded using NCI 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 cuSCC = cutaneous squamous cell carcinoma, includes squamous cell carcinoma of the skin and keratoacanthoma.

^e Cases of cuSCC 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 1the BREAK-3 Study [Between-Arm Difference of $\geq 5\%$ (All Grades) or $\geq 2\%$ (Grades 3 or 4)]^a

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

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

^b Grade 4 laboratory abnormality limited to hypophosphatemia (n = 1).

Other clinically important adverse reactions observed in less than 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

TAFINLAR Administered with Trametinib

The safety of TAFINLAR when administered with trametinib was evaluated in 559 patients with previously untreated, unresectable or metastatic, BRAF V600E or V600K mutation-positive melanoma who received TAFINLAR in two trials, the COMBI-d study (n = 209) a multicenter, double-blind, randomized (1:1), active controlled trial and the COMBI-v study (n = 350) a multicenter, open-label, randomized (1:1), active controlled trial. In the COMBI-d and COMBI-v studies, patients received TAFINLAR 150 mg orally twice daily and trametinib 2 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. Both trials excluded patients with abnormal left ventricular ejection fraction, history of acute coronary syndrome within 6 months, history of Class II or greater congestive heart failure (New York Heart Association), history of RVO or RPED, QTcB interval ≥ 480 msec, treatment refractory hypertension, uncontrolled arrhythmias, active brain metastases, or a known history of G6PD deficiency [see Clinical Studies (14.2)].

Among these 559 patients, 199 (36%) were exposed to TAFINLAR for >6 months to 12 months while 185 (33%) were exposed to TAFINLAR for ≥ 1 year. The median age was 55 years (range: 18 to 91), 57% were male, 98% were White, 72% had baseline ECOG performance status 0 and 28% had ECOG performance status 1, 64% had M1c stage disease, 35% had elevated LDH at baseline and 0.5% had a history of brain metastases.

The most commonly occurring adverse reactions ($\geq 20\%$) for TAFINLAR in patients receiving TAFINLAR plus trametinib in the COMBI-d and COMBI-v studies were: pyrexia, rash, chills, headache, arthralgia, and cough.

Table 5 and Table 6 present adverse drug reactions and laboratory abnormalities, respectively, observed in the COMBI-d study.

The demographics and baseline tumor characteristics of patients enrolled in the COMBI-d study are summarized in Clinical Studies [see Clinical Studies (14.2)]. Patients receiving TAFINLAR plus trametinib had a median duration of exposure of 11 months (range: 3 days to 30 months) to TAFINLAR. Among the 209 patients receiving TAFINLAR plus trametinib, 26% were exposed to TAFINLAR for >6 months to 12 months while 46% were exposed to TAFINLAR for >1 year.

In the COMBI-d study, adverse reactions resulting in discontinuation of TAFINLAR occurred in 11% of patients receiving TAFINLAR plus trametinib; the most common was pyrexia (1.9%). Adverse reactions leading to dose reductions of TAFINLAR occurred in 26% of patients receiving TAFINLAR plus trametinib; the most common were pyrexia (14%), neutropenia (1.9%), rash (1.9%), and chills (1.9%). Adverse reactions

leading to dose interruptions of TAFINLAR occurred in 56% of patients receiving TAFINLAR plus trametinib; the most common were pyrexia (35%), chills (11%), vomiting (7%), nausea (5%), and decreased ejection fraction (5%).

Table 5. Select Adverse Reactions Occurring in ≥10% (All Grades) of Patients Treated with TAFINLAR in Combination with Trametinib in the COMBI-d Study^a

Adverse Reactions	Pooled TAFINLAR plus Trametinib N = 559		COMBI-d Study			
			TAFINLAR plus Trametinib N = 209		TAFINLAR N = 211	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 ^b (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
General						
Pyrexia	54	5	57	7	33	1.9
Chills	31	0.5	31	0	17	0.5
Gastrointestinal						
Constipation	13	0.2	13	0.5	10	0
Nervous system						
Headache	30	0.9	33	0.5	30	1.4
Dizziness	11	0.2	14	0	7	0
Musculoskeletal						
Arthralgia	25	0.9	26	0.9	31	0
Myalgia	15	0.2	13	0.5	13	0
Skin						
Rash ^c	32	1.1	42	0	27	1.4
Dry skin	10	0	12	0	16	0
Respiratory						
Cough	20	0	21	0	21	0
Infections						
Nasopharyngitis	12	0	12	0	10	0

^a NCI CTCAE version 4.0.

^b Grade 4 adverse reactions limited to headache (n = 1).

^c Includes rash generalized, rash pruritic, rash erythematous, rash papular, rash vesicular, rash macular, rash maculo-papular, and rash folliculitis.

Other clinically important adverse reactions for TAFINLAR across the COMBI-d and COMBI-v studies (N = 559) observed in less than 10% of patients receiving TAFINLAR in combination with trametinib were:

Gastrointestinal Disorders: Pancreatitis

Subcutaneous Tissue Disorders: Panniculitis

Table 6. Select Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities Occurring at $\geq 10\%$ (All Grades) of Patients Receiving TAFINLAR with Trametinib in the COMBI-d Study

Test	Pooled TAFINLAR plus Trametinib N = 559 ^a		COMBI-d Study			
			TAFINLAR plus Trametinib N = 209 ^b		TAFINLAR N = 211 ^b	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 ^c (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 ^c (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 ^c (%)
Liver Function Tests						
Increased blood alkaline phosphatase	49	2.7	50	1.0	25	0.5
Chemistry						
Hyperglycemia	60	4.7	65	6	57	4.3
Hypophosphatemia	38	6	38	3.8	35	7
Hyponatremia	25	8	24	6	14	2.9

^a For these laboratory tests the denominator is 556.

^b For these laboratory tests the denominator is 208 for the combination arm, 208-209 for the TAFINLAR arm.

^c Grade 4 adverse reactions limited to hyperglycemia (n = 4), hyponatremia and hypophosphatemia (each n = 1), in the pooled combination arm; hyperglycemia (n = 1) in the COMBI-d study combination arm; hypophosphatemia (n = 1) in the TAFINLAR arm.

Metastatic, BRAF V600E-Mutation Positive, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

The safety of TAFINLAR when administered with trametinib was evaluated in 93 patients with previously untreated (n = 36) and previously treated (n = 57) metastatic BRAF V600E mutation-positive NSCLC in a multicenter, multi-cohort, non-randomized, open-label trial (Study BR113928). Patients received TAFINLAR 150 mg orally twice daily and trametinib 2 mg orally once daily until disease progression or unacceptable toxicity. The trial excluded patients with abnormal left ventricular ejection fraction, history of acute coronary syndrome within 6 months, history of Class II or greater congestive heart failure (New York Heart Association), QTc interval ≥ 480 msec, treatment refractory hypertension, uncontrolled arrhythmias, active brain metastases, history of interstitial lung disease or pneumonitis, or history or current retinal vein occlusion [*see Clinical Studies (14.3)*].

Among these 93 patients, 53 (57%) were exposed to TAFINLAR and trametinib for >6 months and 27 (29%) were exposed to TAFINLAR and trametinib for ≥ 1 year. The median age was 65 years (range: 41 to 91); 46% were male; 85% were White; 32% had baseline ECOG performance status 0 and 61% had ECOG performance status 1; 98% had non-squamous histology; and 12% were current smokers, 60% were former smokers, and 28% had never smoked.

The most commonly occurring adverse reactions ($\geq 20\%$) in these 93 patients were: pyrexia, fatigue, nausea, vomiting, diarrhea, dry skin, decreased appetite, edema, rash, chills, hemorrhage, cough, and dyspnea.

Adverse reactions resulting in discontinuation of TAFINLAR occurred in 18% of patients; the most common were pyrexia (2.2%), ejection fraction decreased (2.2%), and respiratory distress (2.2%). Adverse reactions leading to dose reductions of TAFINLAR occurred in 35% of patients; the most common were pyrexia (10%), diarrhea (4.3%), nausea (4.3%), vomiting (4.3%), and neutropenia (3.2%). Adverse reactions leading to dose interruptions of TAFINLAR occurred in 62% of patients; the most common were pyrexia (27%), vomiting (11%), neutropenia (8%), and chills (6%).

Table 7 and Table 8 present adverse drug reactions and laboratory abnormalities, respectively, of TAFINLAR in Study BR113928.

Table 7. Adverse Reactions Occurring in ≥20% (All Grades) of Patients Treated with TAFINLAR in Combination with Trametinib in Study BRF113928^a

Adverse Reactions	TAFINLAR plus Trametinib N = 93	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 ^b (%)
General		
Pyrexia	55	5
Fatigue ^b	51	5
Edema ^c	28	0
Chills	23	1.1
Gastrointestinal		
Nausea	45	0
Vomiting	33	3.2
Diarrhea	32	2.2
Decreased appetite	29	0
Respiratory system		
Cough	22	0
Dyspnea	20	5
Skin		
Dry skin	31	1.1
Rash ^d	28	3.2
Vascular		
Hemorrhage ^e	23	3.2

^a NCI CTCAE version 4.0.

^b Includes fatigue, malaise, and asthenia

^c Includes peripheral edema, edema, and generalized edema.

^d Includes rash, rash generalized, rash papular, rash macular, rash maculo-papular, and rash pustular.

^e Includes hemoptysis, hematoma, epistaxis, purpura, hematuria, subarachnoid hemorrhage, gastric hemorrhage, urinary bladder hemorrhage, contusion, hematochezia, injection site hemorrhage, pulmonary hemorrhage, and retroperitoneal hemorrhage.

Other clinically important adverse reactions for TAFINLAR observed in less than 10% of patients with NSCLC receiving TAFINLAR in combination with trametinib were:

Gastrointestinal Disorders: Pancreatitis

Renal and Urinary Disorders: Tubulointerstitial nephritis

Table 8. Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities Occurring in $\geq 20\%$ (All Grades) of Patients Receiving TAFINLAR with Trametinib in Study BRF113928

Test	TAFINLAR plus Trametinib N = 93	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
Hematology^a		
Leukopenia	48	8
Anemia	46	10
Neutropenia	44	8
Lymphopenia	42	14
Liver Function Tests^b		
Increased blood alkaline phosphatase	64	0
Increased AST	61	4.4
Increased ALT	32	6
Chemistry^b		
Hyperglycemia	71	9
Hyponatremia	57	17
Hypophosphatemia	36	7
Increased creatinine	21	1.1

^a For these laboratory tests the denominator is 91.

^b For these laboratory tests the denominator is 90.

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 [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Substitution of strong inhibitors of CYP3A4 or CYP2C8 is recommended during treatment with TAFINLAR. If concomitant use of strong inhibitors (e.g., ketoconazole, nefazodone, clarithromycin, gemfibrozil) of CYP3A4 or CYP2C8 is unavoidable, monitor patients closely for adverse reactions when taking strong inhibitors.

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, 8.3)]. Substitute for these medications or monitor patients for loss of efficacy if use of these medications is unavoidable.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal reproduction studies and its mechanism of action, TAFINLAR can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology* (12.1)]. There is insufficient data in pregnant women exposed to TAFINLAR to assess the risks. 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

[see Data]. If TAFINLAR is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking TAFINLAR, advise the patient of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data: In a combined female fertility and embryo-fetal development study in rats conducted during the period of organogenesis, 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.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of dabrafenib in human milk, or the effects of dabrafenib on the breastfed infant, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from TAFINLAR in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with TAFINLAR and for 2 weeks following the last dose of TAFINLAR.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on data from animal studies and its mechanism of action, TAFINLAR can cause fetal harm when administered to pregnant women [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Contraception

Females

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAFINLAR and for 2 weeks after the last dose of TAFINLAR. Counsel patients to use a non-hormonal method of contraception since TAFINLAR can render hormonal contraceptives ineffective [see *Drug Interactions* (7.1)]. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking TAFINLAR.

Infertility

Females

Advise female patients of reproductive potential that TAFINLAR may impair fertility. A reduction in fertility was observed in female rats at dose exposures equivalent to the human exposure at the recommended dose. A reduction in the number of corpora lutea was noted in pregnant rats at dose exposures approximately three times the human exposure at the recommended dose [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

Males

Advise male patients of the potential risk for impaired spermatogenesis which may be irreversible. Effects on spermatogenesis have been observed in animals treated with dabrafenib at dose exposures up to three times the human exposure at the recommended dose [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TAFINLAR as a single agent or with trametinib have not been established in pediatric patients.

Juvenile Animal Data

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 the BREAK-3 study were greater than or equal to 65 years of age. No overall differences in the effectiveness or safety of TAFINLAR were observed in elderly patients as compared to younger patients in the BREAK-3 study.

Of the 559 patients with melanoma randomized to receive TAFINLAR plus trametinib in the COMBI-d and COMBI-v studies, 24% were aged 65 years and older and 6% patients aged 75 years and older. No overall differences in the effectiveness of TAFINLAR plus trametinib were observed in elderly patients as compared to younger patients. The incidences of peripheral edema (26% vs. 12%) and anorexia (21% vs. 9%) were increased in elderly patients as compared to younger patients.

Clinical studies of TAFINLAR in NSCLC did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 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)].

8.7 Renal Impairment

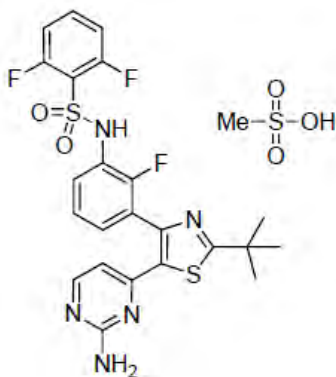
No formal pharmacokinetic trial in patients with renal impairment has been conducted. Dose adjustment is not recommended for patients with mild or moderate renal impairment based on the results of the population pharmacokinetic analysis. An appropriate dose has not been established for patients with 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_a s: 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 cell growth of various BRAF V600 mutation-positive tumors in vitro and in vivo.

Dabrafenib and trametinib target two different 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 tumor cell lines in vitro and prolonged inhibition of tumor growth in BRAF V600 mutation positive tumor xenografts compared with either drug alone.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The potential effect of TAFINLAR on QT prolongation was assessed in a dedicated multiple-dose study in 32 patients with BRAF V600 mutation-positive tumors. No large changes in the mean QT interval (i.e., >20 ms) were detected with dabrafenib 300 mg administered twice daily (two times the recommended dosage).

In clinical trials, QTc (heart rate-corrected QT) prolongation to ≥ 500 ms occurred in 0.8% (2/264) of patients receiving TAFINLAR plus trametinib and in 1.5% (4/264) of patients receiving TAFINLAR as a single agent. The QTc was increased >60 ms from baseline in 3.8% (10/264) of patients receiving TAFINLAR plus trametinib and 3% (8/264) of patients treated with TAFINLAR as a single agent.

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_d/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. 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. Hydroxy-dabrafenib terminal half-life (10 hours) parallels that of dabrafenib while the carboxy- and desmethyl-dabrafenib metabolites exhibit longer half-lives (21 to 22 hours). 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 Impairment: 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 m²) and 30 patients with moderate renal impairment (GFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²) 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 Impairment: 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

Effect of Strong Inhibitors of CYP3A4 or CYP2C8 on Dabrafenib: 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.

Effect of Strong Inducers of CYP3A4 or Moderate Inducers CYP2C8 on Dabrafenib: Coadministration of dabrafenib 150 mg twice daily and rifampin 600 mg once daily (a strong CYP3A4 and moderate CYP2C8 inducer) for 10 days decreased dabrafenib AUC by 34%, had no effect on hydroxy-dabrafenib AUC, and decreased desmethyl-dabrafenib AUC by 30%.

Effect of Dabrafenib on CYP Substrates: 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)].

Effect of Transporters on Dabrafenib: Dabrafenib and its metabolites, hydroxyl-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib, are substrates of human P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP), but are not substrates of organic cation transporter (OCT1) or organic anion transporting polypeptide (OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1) in vitro.

Effect of Dabrafenib on Transporters: Dabrafenib and its metabolites, hydroxy-dabrafenib, carboxy-dabrafenib, and desmethyl-dabrafenib, are inhibitors of OATP1B1, OATP1B3 and organic anion transporter (OAT1 and OAT3) in vitro. Dabrafenib and desmethyl-dabrafenib are inhibitors of OCT2 and BCRP in vitro.

Effect of Trametinib on Dabrafenib: 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 hydroxy-dabrafenib as compared with administration of dabrafenib.

Effect of Acid Reducing Agents on Dabrafenib: Coadministration of dabrafenib 150 mg twice daily and rabeprazole 40 mg once daily for 4 days resulted in a 3% increase in AUC of dabrafenib, a 15% decrease in AUC of desmethyl-dabrafenib, and a 5% increase in AUC of hydroxy-dabrafenib as compared to administration of dabrafenib alone. The changes in exposure of dabrafenib and its metabolites were not clinically relevant.

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 embryo-fetal 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 – TAFINLAR Administered as a Single Agent

In the BREAK-3 study (NCT01227889), 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/m² 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 the BREAK-3 study 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.

The BREAK-3 study demonstrated a statistically significant increase in progression-free survival in the patients treated with TAFINLAR. Table 9 and Figure 1 summarize the PFS results.

Table 9. Investigator-Assessed Progression-Free Survival and Confirmed Objective Response Results in the BREAK-3 Study

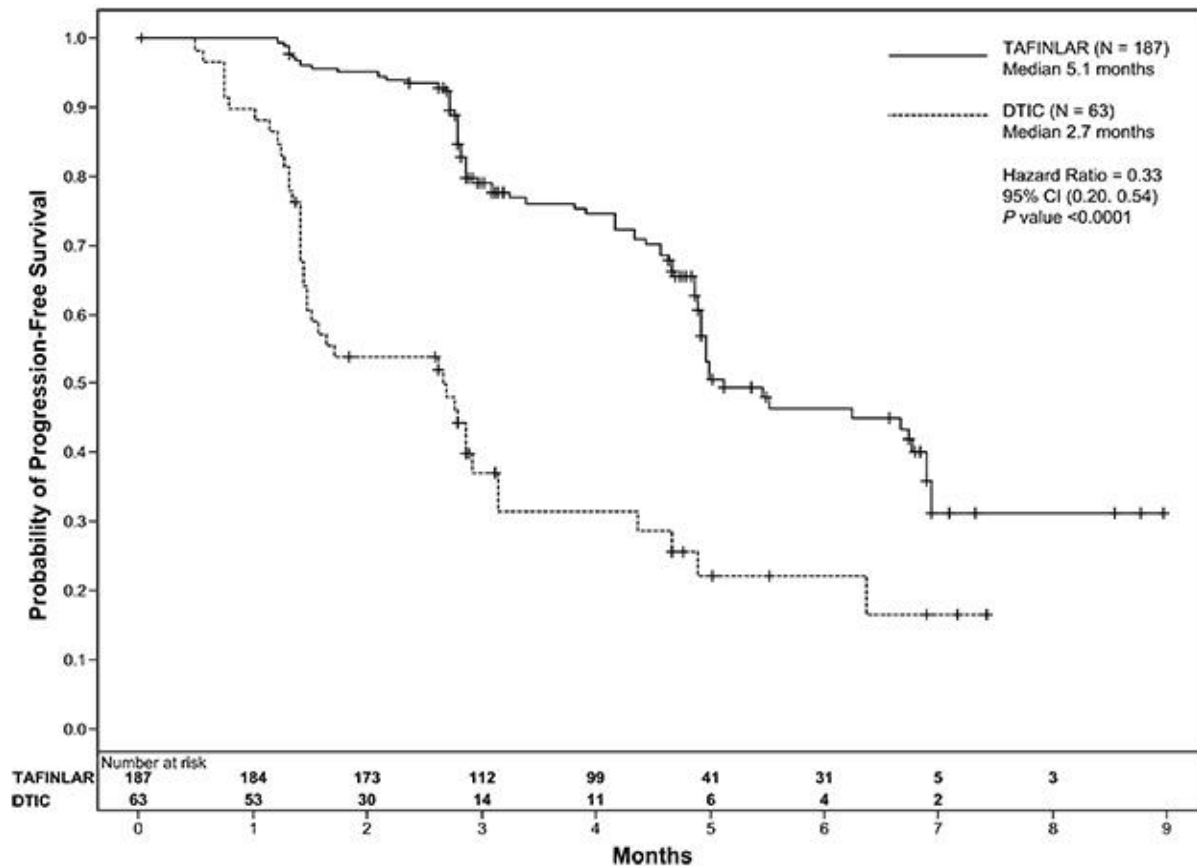
Investigator-Assessed Endpoints [†]	TAFINLAR N = 187	Dacarbazine N = 63
Progression-Free Survival		
Number of Events (%)	78 (42%)	41 (65%)
Progressive Disease	76	41
Death	2	0
Median, months (95% CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)
HR ^a (95% CI)	0.33 (0.20, 0.54)	
P-value ^b	<0.0001	
Confirmed Tumor Responses		
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)

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

^a Pike estimator, stratified by disease state.

^b Stratified log-rank test.

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of Investigator-Assessed Progression-Free Survival in the BREAK-3 Study



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 multicenter trial. 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, or charged particles. 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 10.

Table 10. Efficacy Results in Patients with BRAF V600E Melanoma Brain Metastases

IRRC-assessed Endpoints	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	(n = 13)	(n = 12)
Median, months (95% CI)	4.6 (2.8, NR)	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 – TAFINLAR Administered with Trametinib

The safety and efficacy of TAFINLAR administered with trametinib were evaluated in two international, randomized, active-controlled trials: one double-blind trial (the COMBI-d study; NCT01584648) and one open-label trial (the COMBI-v study; NCT01597908).

The COMBI-d study compared TAFINLAR and trametinib to TAFINLAR and placebo as first-line therapy for patients with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E or V600K mutation-positive cutaneous melanoma. Patients were randomized (1:1) to receive TAFINLAR 150 mg twice daily and trametinib 2 mg once daily or TAFINLAR 150 mg twice daily plus matching placebo. Randomization was stratified by lactate dehydrogenase (LDH) level (> the upper limit of normal (ULN) vs. ≤ ULN) and BRAF mutation subtype (V600E vs. V600K). The major efficacy outcome was investigator-assessed progression-free survival (PFS) per RECIST v1.1 with additional efficacy outcome measures of overall survival (OS) and confirmed overall response rate (ORR).

The COMBI-v study compared TAFINLAR and trametinib to vemurafenib as first-line treatment therapy for patients with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E or V600K mutation-positive cutaneous melanoma. Patients were randomized (1:1) to receive TAFINLAR 150 mg twice daily and trametinib 2 mg once daily or vemurafenib 960 mg twice daily. Randomization was stratified by lactate dehydrogenase (LDH) level (> the upper limit of normal (ULN) vs. ≤ ULN) and BRAF mutation subtype (V600E vs. V600K). The major efficacy outcome measure was overall survival. Additional efficacy outcome measures were PFS and ORR as assessed by investigator per RECIST v1.1.

In the COMBI-d study, 423 patients were randomized to TAFINLAR plus trametinib (n = 211) or TAFINLAR plus placebo (n = 212). The median age was 56 years (range: 22 to 89 years), 53% were male, >99% were White, 72% had ECOG performance status of 0, 4% had Stage IIIC, 66% had M1c disease, 65% had a normal LDH, and 2 patients had a history of brain metastases. All patients had tumor containing BRAF V600E or V600K mutations as determined by centralized testing, 85% with BRAF V600E mutations and 15% with BRAF V600K mutations.

In the COMBI-v study, 704 patients were randomized to TAFINLAR plus trametinib (n = 352) or single-agent vemurafenib (n = 352). The median age was 55 years (range: 18 to 91 years), 96% were White, and 55% were male, 6% percent of patients had Stage IIIC, 61% had M1c disease, 67% had a normal LDH, 70% had ECOG performance status of 0, 89% had BRAF V600E mutation-positive melanoma, and one patient had a history of brain metastases.

The COMBI-d and COMBI-v studies demonstrated statistically significant improvements in OS and PFS (see Table 11 and Figures 2 and 3).

Table 11. Efficacy Results in Patients with BRAF V600E or V600K Melanoma^a

Endpoint [†]	COMBI-d Study		COMBI-v Study	
	TAFINLAR plus Trametinib N = 211	TAFINLAR plus Placebo N = 212	TAFINLAR plus Trametinib N = 352	Vemurafenib N = 352
Overall Survival				
Number of deaths (%)	99 (47%)	123 (58%)	100 (28%)	122 (35%)
Median, months (95% CI)	25.1 (19.2, NR)	18.7 (15.2, 23.1)	NR (18.3, NR)	17.2 (16.4, NR)
HR (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)		0.69 (0.53, 0.89)	
<i>P</i> value (log-rank test)	0.01		0.005 ^a	
Progression-Free Survival (PFS)^b				
Number of events (%)	102 (48%)	109 (51%)	166 (47%)	217 (62%)
Median, months (95% CI)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
HR (95% CI)	0.75 (0.57, 0.99)		0.56 (0.46, 0.69)	
<i>P</i> value (log-rank test)	0.035		<0.001	
Overall Response Rate (ORR)^b				
ORR, % (95% CI)	66 (60, 73)	51 (44, 58)	64 (59, 69)	51 (46, 56)
<i>P</i> value	<0.001		<0.001	
CR, %	10	8	13	8
PR, %	56	42	51	43
Median duration of response, months (95% CI)	9.2 (7.4, NR)	10.2 (7.5, NR)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

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

^a P-value is comparing with the allocated alpha of 0.021 for the interim analysis based on 77% information.

^b PFS and ORR were assessed by investigator.

Figure 2. Kaplan-Meier Curves for Overall Survival in the COMBI-d Study

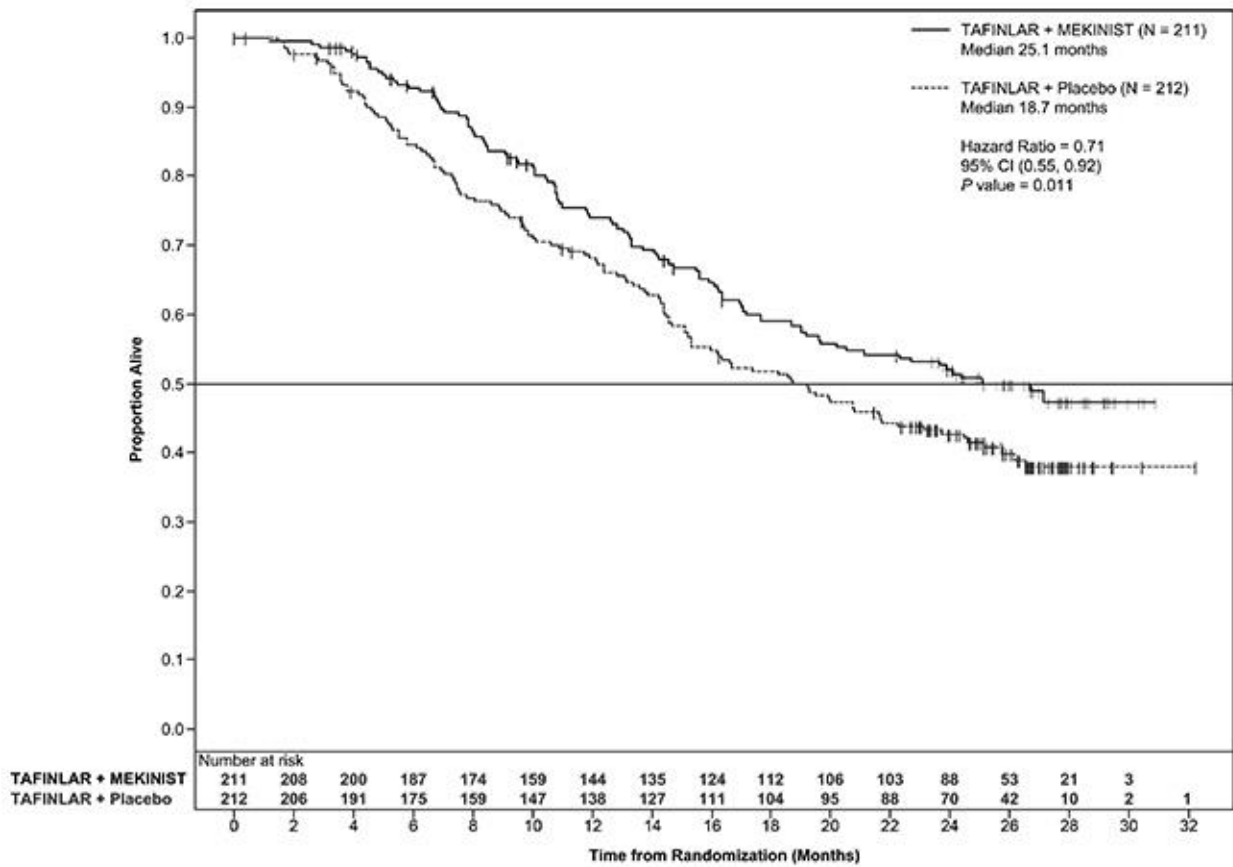
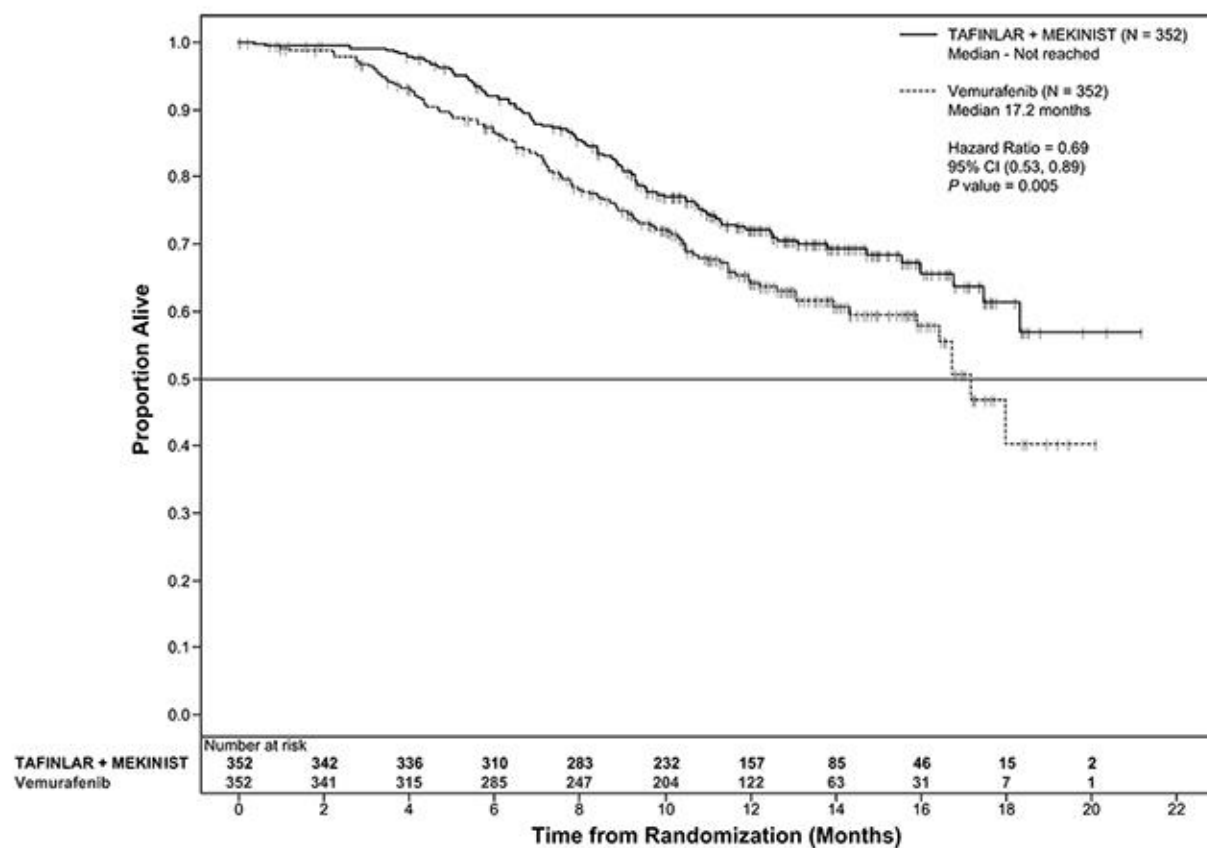


Figure 3. Kaplan-Meier Curves for Overall Survival in the COMBI-v Study



14.3 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

In Study BRF113928 (NCT01336634), the safety and efficacy of TAFINLAR alone or administered with trametinib were evaluated in a multi-center, three-cohort, non-randomized, activity-estimating, open-label trial. Key eligibility criteria were locally confirmed BRAF V600E mutation-positive metastatic NSCLC, no prior exposure to BRAF or MEK-inhibitor, and absence of EGFR mutation or ALK rearrangement (unless patients had progression on prior tyrosine kinase inhibitor therapy). Patients enrolled in Cohorts A and B were required to have received at least one previous platinum based chemotherapy regimen for NSCLC with demonstrated disease progression but no more than three prior systemic regimens. Patients enrolled in Cohort C could not have received prior systemic therapy for metastatic NSCLC. Patients in Cohort A received TAFINLAR 150 mg twice daily. Patients in Cohorts B and C received TAFINLAR 150 mg twice daily and trametinib 2 mg once daily. The major efficacy outcome measure was overall response rate (ORR) per RECIST v1.1 as assessed by independent review committee (IRC) and duration of response.

There were a total of 171 patients enrolled which included 78 patients enrolled in Cohort A, 57 patients enrolled in Cohort B, and 36 patients enrolled in Cohort C. The characteristics of the study population were a median age of 66 years, 48% male; 81% White, 14% Asian, 3% Black, and 2% Hispanic; 60% were former smokers, 32% were never smokers, and 8% current smokers; 27% had ECOG performance status (PS) 0, 63% had ECOG PS 1, and 11% had ECOG PS of 2; 99% had metastatic disease of which 6% had brain metastasis at baseline and 14% had liver metastasis at baseline; 11% had systemic anti-cancer therapy in the adjuvant setting and 58% of the 135 previously treated patients had only one line of prior systemic therapy for metastatic disease; and 98 % had non-squamous histology.

Efficacy results are summarized in Table 12.

Table 12. Efficacy Results Based on Independent Review in Study BRF113928

Treatment	Dabrafenib		Dabrafenib + Trametinib	
	Previously Treated n=78	Previously Treated n=57	Treatment Naïve n=36	
Overall Response Rate (95%CI) ^a	27% (18%, 38%)	63% (49%, 76%)	61% (44%, 77%)	
Complete response	1%	4%	3%	
Partial response	26%	60%	58%	
Duration of Response (DOR)	n=21	n=36	n=22	
Median DOR, months (95% CI) ^a	9.9 (4.2, NE ^b)	12.6 (5.8, NE)	NE (6.9, NE)	
% Responders with DOR ≥6 months	52%	64%	59%	

^aCI = Confidence interval^b NE=Not estimable

In a subgroup analysis of patients with retrospectively, centrally confirmed BRAF V600E mutation-positive NSCLC with the Oncomine™ Dx Target Test, the ORR results were similar to those presented in Table 12.

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 0078-0682-66). 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 0078-0681-66). Each bottle contains a silica gel desiccant.

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Inform patients of the following:

Confirmation of BRAF V600E or V600K mutation

- TAFINLAR as a single agent: Evidence of BRAF V600E mutation in the tumor specimen using an FDA-approved test is necessary to identify patients for whom treatment is indicated [*see Dosage and Administration (2.1)*].
- TAFINLAR with trametinib: Evidence of BRAF V600 mutation in tumor specimens using an FDA-approved test is necessary to identify patients for whom treatment is indicated [*see Dosage and Administration (2.1)*].

New cutaneous and non-cutaneous malignancies

TAFINLAR increases the risk of developing new primary cutaneous and non-cutaneous malignancies. Advise patients to contact their healthcare provider 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)*].

Hemorrhage

TAFINLAR when administered 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)].

Cardiomyopathy

TAFINLAR can cause cardiomyopathy. Advise patients to immediately report any signs or symptoms of heart failure to their healthcare provider [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Uveitis

TAFINLAR can cause uveitis, including iritis and iridocyclitis. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any changes in their vision [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Serious febrile reactions

TAFINLAR 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 healthcare provider if they develop fever while taking TAFINLAR [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Serious skin toxicities

TAFINLAR can cause serious skin toxicities. Advise patients to contact their healthcare provider for progressive or intolerable rash [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Hyperglycemia

TAFINLAR can impair glucose control in diabetic patients resulting in the need for more intensive hypoglycemic treatment. Advise patients to contact their healthcare provider to report symptoms of severe hyperglycemia [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency

TAFINLAR may cause hemolytic anemia in patients with G6PD deficiency. Advise patients with known G6PD deficiency to contact their healthcare provider to report signs or symptoms of anemia or hemolysis [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Embryo-fetal toxicity

TAFINLAR can cause fetal harm if taken during pregnancy. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus [see *Warnings and Precautions* (5.10), *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

Females and males of reproductive potential

Instruct females of reproductive potential to use non-hormonal, effective non-hormonal contraception during treatment and for 2 weeks after discontinuation of treatment with TAFINLAR. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking TAFINLAR [see *Warnings and Precautions* (5.10), *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

Infertility

Advise males and females of reproductive potential of the potential risk for impaired fertility with TAFINLAR [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with TAFINLAR and for 2 weeks after the last dose of TAFINLAR [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Instructions for taking TAFINLAR

Instruct patients to take TAFINLAR at least 1 hour before or at least 2 hours after a meal [*see Dosage and Administration (2.2)*].

THxID™ is a trademark of bioMérieux.

Oncomine™ Dx Target Test is a trademark of Life Technologies Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific Inc.

Distributed by:

Novartis Pharmaceuticals Corporation

East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T2017-68

June 2017

MEDICATION GUIDE
TAFINLAR® (TAFF-in-lar)
(dabrafenib)
capsules

If your healthcare provider prescribes TAFINLAR for you to be taken with trametinib, also read the Patient Information leaflet that comes with trametinib.

What is the most important information I should know about TAFINLAR?

TAFINLAR may cause serious side effects, including the risk of new cancers:

TAFINLAR, when used alone or with trametinib, may cause a type of skin cancer, called cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC). New melanoma lesions may happen in people who take TAFINLAR alone or with trametinib.

TAFINLAR with trametinib, may cause new cancers including basal cell carcinoma.

Talk with your healthcare provider about your risk for these cancers.

Check your skin and tell your healthcare provider right away about any skin changes including a:

- new wart
- skin sore or reddish bump that bleeds or does not heal
- change in size or color of a mole

Your healthcare provider should check your skin before treatment with TAFINLAR, every two months during treatment with TAFINLAR, and for up to 6 months after you stop taking TAFINLAR to look for any new skin cancers.

Your healthcare provider should also check for cancers that may not occur on the skin. Tell your healthcare provider about any new symptoms that develop during treatment with TAFINLAR.

See "What are the possible side effects of TAFINLAR?" for more information about side effects.

What is TAFINLAR?

TAFINLAR is a prescription medicine used:

- alone or in combination with a medicine called trametinib, to treat people with a type of skin cancer called melanoma that:
 - has spread to other parts of the body or cannot be removed by surgery, **and**
 - that has a certain type of abnormal "BRAF" gene.

TAFINLAR alone or with trametinib should not be used to treat people with a type of skin cancer called wild-type BRAF melanoma.

- TAFINLAR is a prescription medicine used with a medicine called trametinib to treat people with a type of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC) that:
 - has spread to other parts of the body (metastatic NSCLC), **and**
 - that has a certain type of abnormal "BRAF" gene.

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

It is not known if TAFINLAR alone or TAFINLAR with trametinib is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking TAFINLAR?

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

- have had bleeding problems
- have heart problems
- have eye problems
- have liver or kidney problems
- have diabetes
- plan to have surgery, dental, or other medical procedures
- have a deficiency of the glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) enzyme
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. TAFINLAR can harm your unborn baby.
 - Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with

TAFINLAR, and for 2 weeks after the last dose of TAFINLAR alone, **or** for 4 months after the last dose when taking TAFINLAR with trametinib.

- Birth control methods that contain hormones (such as birth control pills, injections, or patches) may not work as well during treatment with TAFINLAR alone or TAFINLAR and trametinib. You should use another effective method of birth control during treatment with TAFINLAR alone or TAFINLAR and trametinib.
- Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you during this time.
- Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you might be pregnant during treatment with TAFINLAR alone or TAFINLAR and trametinib.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TAFINLAR passes into your breast milk.
 - Do not breastfeed during treatment and for 2 weeks after your last dose of TAFINLAR alone, **or** for 4 months after your last dose of TAFINLAR with trametinib. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. TAFINLAR and certain other medicines can affect each other, causing side effects. TAFINLAR may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how TAFINLAR works. You can ask your pharmacist for a list of medicines that may interact with TAFINLAR.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take TAFINLAR?

- Take TAFINLAR exactly as your healthcare provider tells you. Do not change your dose or stop TAFINLAR unless your healthcare provider tells you.
- Take TAFINLAR 2 times a day, about 12 hours apart.
- Take TAFINLAR at least 1 hour before or 2 hours after a meal.
- Do not open, crush, or break TAFINLAR capsules.
- If you miss a dose of TAFINLAR, take it as soon as you remember. If it is within 6 hours of your next scheduled dose, just take your next dose at your regular time. Do not make up for the missed dose.

What are the possible side effects of TAFINLAR?

TAFINLAR may cause serious side effects, including:

- **See “What is the most important information I should know about TAFINLAR?”**
- TAFINLAR, when taken with trametinib, can cause serious bleeding problems, especially in your brain or stomach, and can lead to death. Call your healthcare provider and get medical help right away if you have any signs of bleeding, including:
 - headaches, dizziness, or feeling weak
 - cough up blood or blood clots
 - vomit blood or your vomit looks like “coffee grounds”
 - red or black stool that looks like tar
- **heart problems**, including heart failure. Your healthcare provider should check your heart function before and during treatment with TAFINLAR. Call your healthcare provider right away if you have any of the following signs and symptoms of a heart problem:
 - feeling like your heart is pounding or racing
 - shortness of breath
 - swelling of your ankles or feet
 - feeling lightheaded
- **eye problems**. TAFINLAR, when taken alone or with trametinib, can cause severe eye problems that can lead to blindness. Call your healthcare provider right away if you get these symptoms of eye problems:

- blurred vision, loss of vision, or other vision changes
- see color dots
- halo (see blurred outline around objects)
- eye pain, swelling, or redness
- **fever.** Fever is common during treatment with TAFINLAR alone or with trametinib, but may also be serious. When taking TAFINLAR with trametinib, fever may happen more often or may be more severe. In some cases, chills or shaking chills, too much fluid loss (dehydration), low blood pressure, dizziness, or kidney problems may happen with the fever. Call your healthcare provider right away if you get a fever during treatment with TAFINLAR.
- **serious skin reactions.** Rash is a common side effect of TAFINLAR when taken alone, or with trametinib. TAFINLAR, when taken alone or with trametinib, can also cause other skin reactions. In some cases these rashes and other skin reactions can be severe, or serious and may need to be treated in a hospital. Call your healthcare provider if you get any of the following symptoms:
 - skin rash that bothers you or does not go away
 - acne
 - redness, swelling, peeling, or tenderness of hands or feet
 - skin redness
- **increased blood sugar (hyperglycemia).** Some people may develop high blood sugar or worsening diabetes during treatment with TAFINLAR, alone or with trametinib. If you are diabetic, your healthcare provider should check your blood sugar levels closely during treatment with TAFINLAR alone or with trametinib. Your diabetes medicine may need to be changed. Tell your healthcare provider if you have any of the following symptoms of severe high blood sugar:
 - increased thirst
 - urinating more often than normal, or urinating an increased amount of urine
- TAFINLAR may cause healthy red blood cells to break down too early in people with G6PD deficiency. This may lead to a type of anemia called hemolytic anemia where the body does not have enough healthy red blood cells. Tell your healthcare provider if you have any of the following signs or symptoms:
 - yellow skin (jaundice)
 - weakness or dizziness
 - shortness of breath

The most common side effects of TAFINLAR alone include:

- | | |
|--|--|
| ● thickening of the outer layers of the skin | ● warts |
| ● headache | ● hair loss |
| ● fever | ● redness, swelling, peeling, or tenderness of hands or feet |
| ● joint aches | |

The most common side effects of TAFINLAR when taken with trametinib in people with melanoma include:

- | | |
|------------|---------------|
| ● fever | ● chills |
| ● rash | ● joint aches |
| ● headache | ● cough |

The most common side effect of TAFINLAR when taken with trametinib in people with NSCLC include:

- | | |
|----------------------|------------------------------------|
| ● fever | ● rash |
| ● fatigue | ● swelling of face, arms, and legs |
| ● nausea | ● chills |
| ● vomiting | ● bleeding |
| ● diarrhea | ● cough |
| ● dry skin | ● shortness of breath |
| ● decreased appetite | |

TAFINLAR may cause fertility problems in females. This could affect your ability to become pregnant. Talk to your

healthcare provider if this is a concern for you.

TAFINLAR may cause lower sperm counts in males. This could affect the ability to father a child. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all of the possible side effects of TAFINLAR. For more information about side effects, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682.

How should I store TAFINLAR?

- Store TAFINLAR at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

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

General information about the safe and effective use of TAFINLAR

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use TAFINLAR for a condition for which it was not prescribed. Do not give TAFINLAR to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about TAFINLAR that is written for health professionals.

What are the ingredients in TAFINLAR?

Active ingredient: dabrafenib

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, microcrystalline cellulose

Capsule shells: hypromellose, red iron oxide (E172), titanium dioxide (E171).

Distributed by:

Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

T2017-68/T2017-69

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: June 2017

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

Tafinlar 75 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Tafinlar 50 mg hard capsules

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

Tafinlar 75 mg hard capsules

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).

Tafinlar 50 mg hard capsules

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

Tafinlar 75 mg hard capsules

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

Melanoma

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).

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.

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 or wild-type BRAF NSCLC therefore dabrafenib should not be used in patients with wild-type BRAF melanoma or wild-type BRAF NSCLC (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.

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 scheduled dose.

If a dose of trametinib is missed, when dabrafenib is given in combination with trametinib, the dose of trametinib should only be taken 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 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$. 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 Tables 1 and 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 twice daily	2 mg once daily
1st dose reduction	100 mg twice daily	1.5 mg once daily
2nd dose reduction	75 mg twice daily	1 mg once daily
3rd dose reduction	50 mg twice daily	1 mg once daily
Dose adjustment for dabrafenib below 50 mg twice daily is not recommended, whether used as monotherapy or in combination with trametinib. Dose adjustment for trametinib below 1 mg once daily 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 to 1 and reduce by one dose level when resuming therapy.
Grade 4	Discontinue permanently, or interrupt therapy until Grade 0 to 1 and reduce by one dose level when resuming therapy.
* The intensity of clinical adverse events graded by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (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 (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 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (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.

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, blurred 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, dyspnoea, 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.

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.

Non-Caucasian patients

Limited safety and efficacy data have been collected on dabrafenib in non-Caucasian patients. The population pharmacokinetic analysis showed no significant differences in the pharmacokinetics of dabrafenib between Asian and Caucasian patients. No dabrafenib dose adjustment is needed in Asian patients.

Elderly

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

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 initiation 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 or wild-type BRAF NSCLC therefore dabrafenib should not be used in patients with wild-type BRAF melanoma or wild-type BRAF NSCLC (see sections 4.2 and 5.1).

Dabrafenib in combination with trametinib in patients with melanoma 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 studies MEK115306 and MEK116513 in patients with metastatic melanoma, cuSCC occurred in 10% (22/211) of patients receiving dabrafenib as a single agent and in 18% (63/349) of patients receiving vemurafenib as a single agent, respectively. In the integrated safety population of patients with metastatic melanoma and advanced NSCLC, cuSCC occurred in 2% (13/641) of patients receiving dabrafenib in combination with trametinib. 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. In clinical trials in metastatic melanoma, 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 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 leukaemia 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.

The benefits and risks should be considered before administering dabrafenib in 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 clinical trials ophthalmologic reactions, including uveitis, iridocyclitis and 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 in patients with metastatic melanoma, 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. In the Phase II study BRF113928 in patients with advanced NSCLC the incidence and severity of pyrexia were increased slightly when dabrafenib was used in combination with trametinib (48%, 3% Grade 3) as compared to dabrafenib monotherapy (39%, 2% Grade 3).

For patients with metastatic melanoma 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 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (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 clinical 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 patients treated with dabrafenib as monotherapy and in combination with trametinib in metastatic melanoma clinical trials and about 4% of patients treated with dabrafenib in combination with trametinib in the NSCLC clinical trial. One of the events occurred on the first day of dabrafenib dosing of a melanoma patient 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.

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.

Gastrointestinal disorders

Colitis and gastrointestinal perforation, including fatal outcome, have been reported in patients taking dabrafenib in combination with trametinib (see section 4.8). Please refer to the trametinib SmPC for additional information (see section 4.4).

Effects of other medicinal products 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).

Effects of dabrafenib on other medicinal products

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 co-administered with dabrafenib. Avoid co-administration 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 ($\leq 13\%$).

Administration of rifampin (a CYP3A4/CYP2C8 inducer) 600 mg once daily with dabrafenib 150 mg twice daily resulted in a decrease in repeat dose dabrafenib C_{max} (27%) and AUC (34%). No relevant change in AUC was noted for hydroxy-dabrafenib. There was an increase in AUC of 73% for carboxy-dabrafenib and a decrease in AUC of 30% for desmethyl-dabrafenib.

Co-administration of repeat doses of dabrafenib 150 mg twice daily and the pH-elevating agent rabeprazole 40 mg once daily resulted in a 3% increase in AUC and a 12% decrease in dabrafenib C_{max} . These changes in dabrafenib AUC and C_{max} are considered not clinically meaningful. Medicinal products that alter the pH of the upper gastrointestinal (GI) tract (e.g. proton pump inhibitors, H_2 -receptor antagonists, antacids) are not expected to reduce the bioavailability of 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. Induction of OATP1B1/1B3 and BCRP is not likely based on the observations from a clinical study with rosuvastatin.

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 47% and 65%, respectively with co-administration of repeat-dose dabrafenib.

Administration of dabrafenib 150 mg twice daily and warfarin resulted in a decrease in AUC of S- and R- warfarin of 37% and 33%, respectively, 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, 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 metabolised 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 (e.g. Pgp or MRP-2) 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 human organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 and BCRP. Following co-administration of a single dose of rosuvastatin (OATP1B1, OATP1B3 and BCRP substrate) with repeat-dose dabrafenib 150 mg twice daily in 16 patients, C_{max} of rosuvastatin increased 2.6-fold whereas the AUC was only minimally changed (7% increase). The increased C_{max} of rosuvastatin is unlikely to have clinical relevance.

Combination with trametinib

Co-administration of repeat dosing of trametinib 2 mg once daily and dabrafenib 150 mg twice daily resulted in no clinically meaningful changes in trametinib or dabrafenib C_{max} and AUC with increases of 16 and 23%, respectively, in dabrafenib C_{max} 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 childbearing 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 a barrier method, 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 embryo-foetal 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 breast-feeding or discontinue dabrafenib, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data in humans for 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 safety of dabrafenib monotherapy is based on the integrated safety population from five clinical studies including 578 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma treated with dabrafenib 150 mg twice daily. The most common adverse drug reactions (ADRs) (incidence $\geq 15\%$) 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 the integrated safety population of 641 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma and advanced NSCLC treated with dabrafenib 150 mg twice daily and trametinib 2 mg once daily. Of these patients, 559 were treated with the combination for BRAF V600 mutant melanoma in two randomised Phase III studies, MEK115306 (COMBI-d) and MEK116513 (COMBI-v), and 82 were treated with the combination for BRAF V600 mutant NSCLC in a multi-cohort, non-randomised Phase II study BRF113928 (see section 5.1).

The most common adverse reactions (incidence $\geq 20\%$) for trametinib in combination with dabrafenib were: pyrexia, nausea, diarrhoea, fatigue, chills, headache, vomiting, arthralgia, hypertension, rash 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)

Table 3 Adverse reactions reported in the integrated safety population of dabrafenib monotherapy (n=578)

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
		Seborrhoeic keratosis
		Acrochordon (skin tags)
		Basal cell carcinoma
	Uncommon	New primary melanoma
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite
	Common	Hypophosphataemia
		Hyperglycaemia
Nervous system disorders	Very common	Headache
Eye disorders	Uncommon	Uveitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
		Vomiting
		Diarrhoea
	Common	Constipation
	Uncommon	Pancreatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Hyperkeratosis
		Alopecia
		Rash
		Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome
	Common	Dry skin
		Pruritus
		Actinic keratosis
		Skin lesion
		Erythema
		Photosensitivity reaction
	Uncommon	Panniculitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia
		Myalgia
		Pain in extremity
Renal and urinary disorders	Uncommon	Renal failure, acute renal failure
		Nephritis

General disorders and administration site conditions	Very common	Pyrexia
		Fatigue
		Chills
		Asthenia
	Common	Influenza-like illness

Table 4 Adverse reactions reported in the integrated safety population of dabrafenib in combination with trametinib (n=641)

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 ^a
		Papilloma ^b
		Seborrhoeic keratosis
	Uncommon	New primary melanoma
Blood and lymphatic system disorders		Acrochordon (skin tags)
	Very common	Neutropenia
	Common	Anaemia
		Thrombocytopenia
		Leukopenia
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity ^c
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 disorders	Common	Ejection fraction decreased
	Uncommon	Bradycardia
	Not known	Myocarditis
Vascular disorders	Very common	Hypertension
		Haemorrhage ^d
	Common	Hypotension
		Lymphoedema
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough
	Common	Dyspnoea
		Pneumonitis

Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain
		Constipation
		Diarrhoea
		Nausea
		Vomiting
	Common	Dry mouth
		Stomatitis
	Uncommon	Pancreatitis
		Gastrointestinal perforation
Colitis		
Skin and subcutaneous disorders	Very common	Dry skin
		Pruritus
		Rash
		Erythema
	Common	Dermatitis acneiform
		Actinic keratosis
		Night sweats
		Hyperkeratosis
		Alopecia
		Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
		Skin lesion
		Hyperhidrosis
		Panniculitis
		Skin fissures
Photosensitivity reaction		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia
		Myalgia
		Pain in extremity
		Muscle spasms
Renal and urinary disorders	Common	Renal failure
	Uncommon	Nephritis
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
		Chills
		Asthenia
		Oedema peripheral
		Pyrexia
	Common	Mucosal inflammation
		Influenza-like illness
Investigations	Very common	Alanine aminotransferase increased
		Aspartate aminotransferase increased
	Common	Blood alkaline phosphatase increased
		Gamma-glutamyltransferase increased
		Blood creatine phosphokinase increased

^a cu SCC: SCC, SCC of the skin, SCC *in situ* (Bowen’s disease) and keratoacanthoma
^b Papilloma, skin papilloma
^c Includes drug hypersensitivity
^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 [Appendix V](#).

Description of selected adverse reactions

Cutaneous squamous cell carcinoma

For dabrafenib monotherapy in study MEK115306, cutaneous squamous cell carcinomas (including those classified as keratoacanthoma or mixed keratoacanthoma subtype) occurred in 10% of patients and approximately 70% of the events occurred within the first 12 weeks of treatment with a median time to onset of 8 weeks. In the integrated safety population for dabrafenib in combination with trametinib, 2% of patients developed cuCSS and the events occurred later than with dabrafenib monotherapy with a median time to onset of 31 weeks. All patients receiving dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib 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 in melanoma studies. Cases were managed with excision and did not require treatment modification (see section 4.4). No new primary melanoma was reported from the Phase II NSCLC study (BRF113928).

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). Non-cutaneous malignancies were reported in 1% (6/586) of patients in the integrated safety population of dabrafenib monotherapy, and 1% (7/641) of patients in the integrated safety population of 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.

LVEF reduction/Left ventricular dysfunction

Decreased LVEF has been reported in 8% (54/641) of patients in the integrated safety population of dabrafenib in combination with trametinib. Most cases were 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. Please refer to the trametinib SmPC.

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, 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 the integrated safety population of dabrafenib monotherapy (25%) and dabrafenib in combination with trametinib (26%) 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 of dabrafenib monotherapy (7%) and of dabrafenib in combination with trametinib (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 the integrated safety population of dabrafenib monotherapy (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 integrated safety population of dabrafenib in combination with trametinib (n=641), 180 patients

(28%) were ≥ 65 years of age, 50 patients (8%) were ≥ 75 years of age. The proportion of patients experiencing AEs was similar in those aged < 65 years and those aged ≥ 65 years in all 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 tumours 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

Melanoma

- *Dabrafenib in combination with trametinib*

Treatment-naïve patients

The efficacy and safety of the recommended dose of trametinib (2 mg once daily) in combination with dabrafenib (150 mg twice daily) 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.

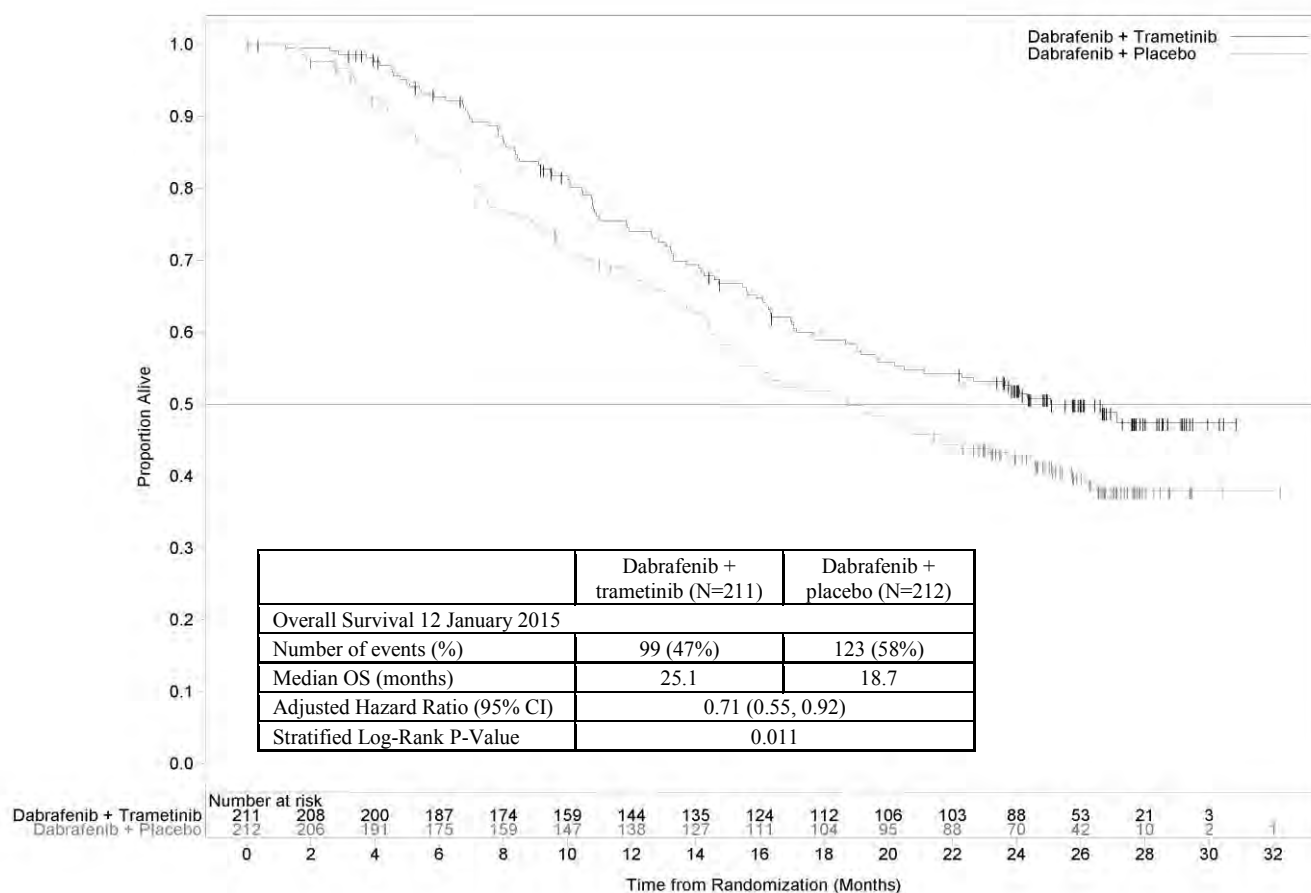
MEK115306 (COMBI-d):

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 \leq 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 Caucasian (>99%) and male (53%), with a median age of 56 years (28% were \geq 65 years). The majority of subjects had Stage IVM1c disease (67%). Most subjects had LDH \leq ULN (65%), Eastern Cooperative Oncology Group (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)



Statistically significant improvements were observed for the primary endpoint of PFS and secondary endpoint of overall response rate (ORR). A longer duration of response (DoR) 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				

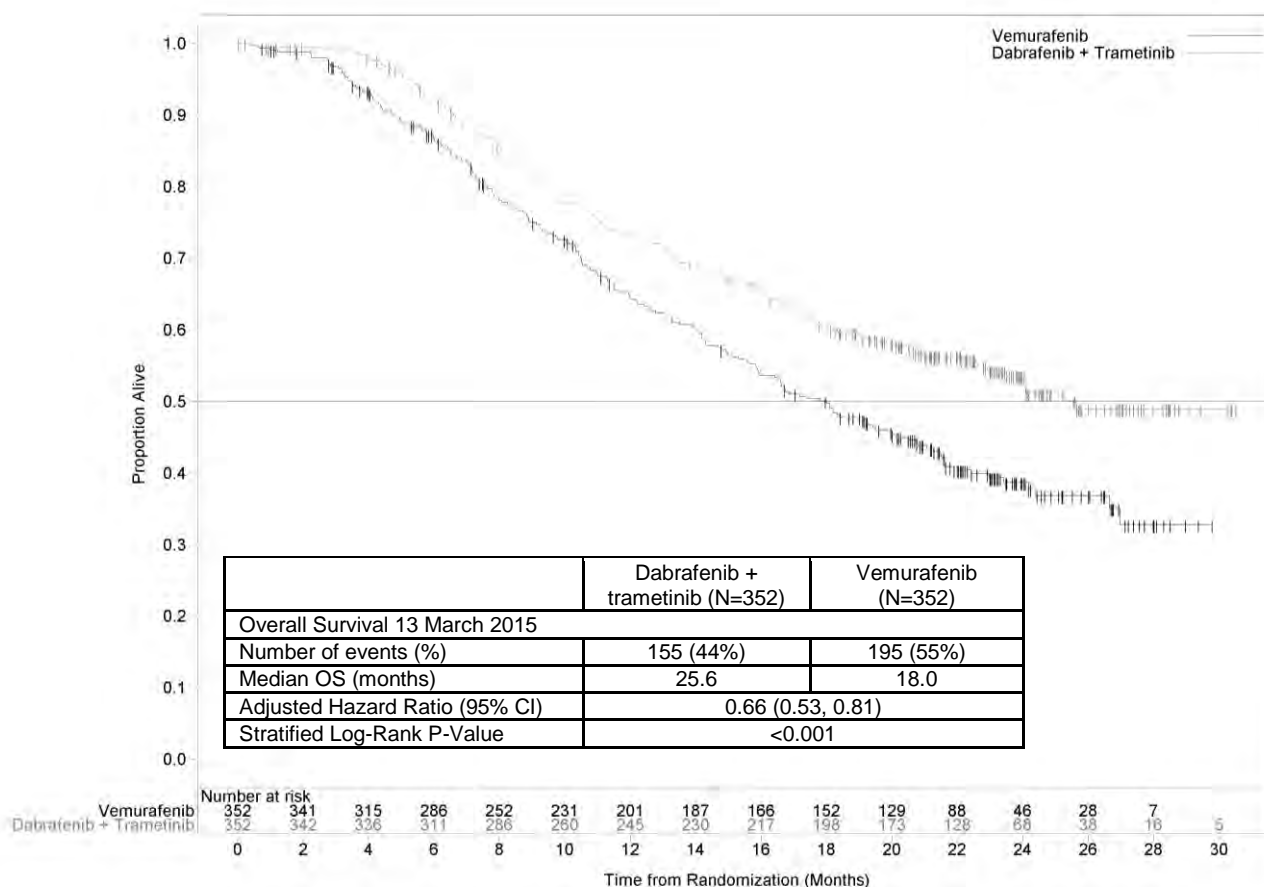
MEK116513 (COMBI-v):

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 OS 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 Caucasian (>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



Statistically significant improvements are observed for the secondary endpoints of PFS and ORR. A longer DoR 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		
ORR (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 once daily and dabrafenib 150 mg twice daily 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 once daily and dabrafenib 150 mg twice daily 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 randomised, 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 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% CI 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 summarised in Table 8. OS 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) HR (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)
	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.				

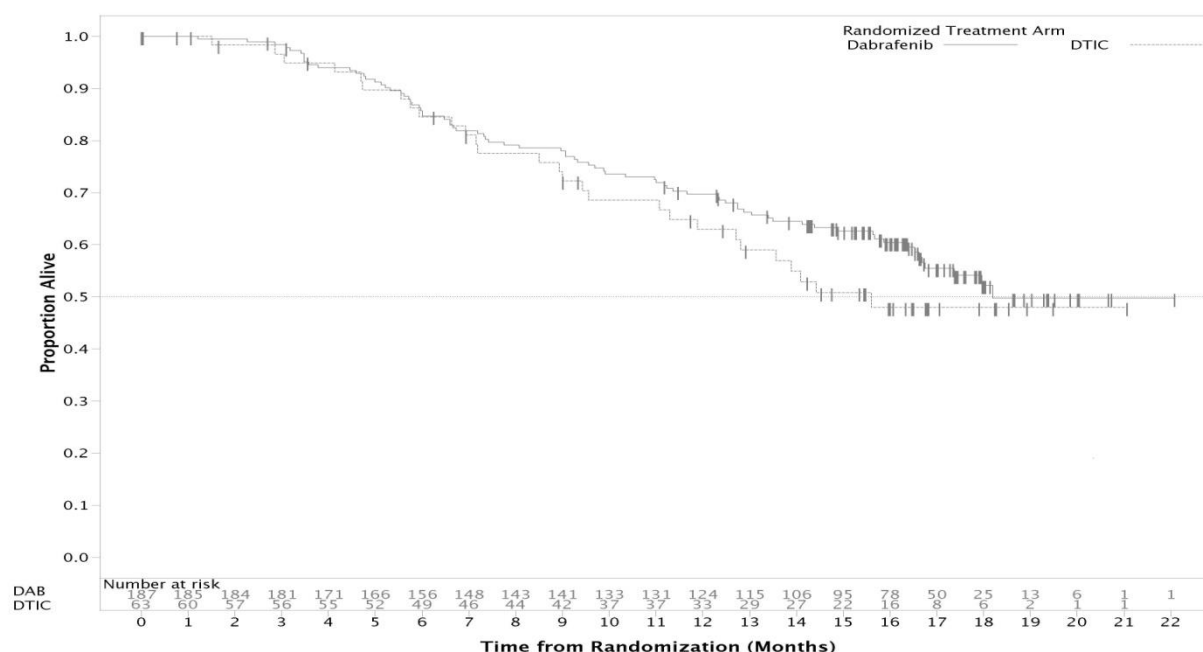
As of 25 June 2012 cut-off, thirty five subjects (55.6%) of the 63 randomised to DTIC had crossed over to dabrafenib and 63% of subjects randomised to dabrafenib and 79% of subjects randomised to DTIC had progressed or died. Median PFS after cross-over was 4.4 months.

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			

OS 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 multicentre, 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 multicentre, 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 DoR 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 DoR 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.

Non-small cell lung cancer

Study BRF113928

The efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib was studied in a Phase II, three-cohort, multicentre, non-randomised and open-label study in which patients with stage IV BRAF V600E mutant NSCLC were enrolled. The primary endpoint was ORR using the 'Response Evaluation Criteria In Solid Tumors' (RECIST 1.1) assessed by the investigator. Secondary endpoints included DoR, PFS, OS, safety and population pharmacokinetics. ORR, DoR and PFS were also assessed by an Independent Review Committee (IRC) as a sensitivity analysis.

Cohorts were enrolled sequentially:

- Cohort A: Monotherapy (dabrafenib 150 mg twice daily), 84 patients enrolled. 78 patients had previous systemic treatment for their metastatic disease.
- Cohort B: Combination therapy (dabrafenib 150 mg twice daily and trametinib 2 mg once daily), 59 patients enrolled. 57 patients had 1-3 lines of previous systemic treatment for their metastatic disease. 2 patients had no previous systemic treatment and were included in the analysis for patients enrolled in Cohort C.

- Cohort C: Combination therapy (dabrafenib 150 mg twice daily and trametinib 2 mg once daily), 34 patients. All patients received study medication as first-line treatment for metastatic disease.

Among the total of 93 patients who were enrolled in the combination therapy cohorts B and C, most patients were Caucasian (>90%), and similar female versus male (54% versus 46%), with a median age of 64 years in second line or higher patients and 68 years in the first line patients. Most patients (94%) enrolled in the combination therapy treated cohorts had an ECOG performance status of 0 or 1. 26 (28%) had never smoked. The majority of patients had a non-squamous histology. In the previously treated population, 38 patients (67%) had one line of systemic anti-cancer therapy for metastatic disease.

For the primary endpoint of investigator-assessed ORR, the ORR in the first line population was 61.1% (95% CI, 43.5%, 76.9%) and in the previously treated population was 66.7% (95% CI, 52.9%, 78.6%). These met the statistical significance to reject the null hypothesis that the ORR of dabrafenib in combination with trametinib for this NSCLC population was less than or equal to 30%. The ORR results assessed by IRC were consistent with the investigator assessment. The response was durable with median DoR in the previously treated population reaching 9.8 months (95% CI, 6.9, 16.0) by investigator assessment. In the first line population, 68% of patients had not progressed after 9 months. The median DoR and PFS were not yet estimable (Table 11). The efficacy of the combination with trametinib was superior when indirectly compared to dabrafenib monotherapy in Cohort A.

Table 11 Summary of efficacy in the combination treatment cohorts based on investigator and independent radiology review

Endpoint	Analysis	Combination 1 st Line N=36 ¹	Combination 2 nd Line Plus N=57 ¹
Overall confirmed response n (%) (95% CI)	By Investigator	22 (61.1%) (43.5, 76.9)	38 (66.7%) (52.9, 78.6)
	By IRC	22 (61.1%) (43.5, 76.9)	36 (63.2%) (49.3, 75.6)
Median DoR Months (95% CI)	By Investigator	NE ² (8.3, NE)	9.8 (6.9, 16.0)
	By IRC	NE (6.9, NE)	12.6 (5.8, NE)
Median PFS Months (95% CI)	By Investigator	- ³	10.2 (6.9, 16.7)
	By IRC	- ³	8.6 (5.2, 16.8)
Median OS Months (95% CI)	-	24.6 (11.7, NE) ⁴	18.2 (14.3, NE)
¹ Data cut-off: 8 th August 2016			
² NE: Not Evaluable			
³ Median PFS currently not estimable			
⁴ Event rate for OS calculation was 28% and hence the defined median value still needs to mature			

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.

The potential effect of dabrafenib on QT prolongation was assessed in a dedicated multiple dose QT study. A supratherapeutic dose of 300 mg dabrafenib twice daily was administered in 32 subjects with

BRAF V600 mutation-positive tumours. No clinically relevant effect of dabrafenib or its metabolites on the QTc interval was observed.

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 and solid malignant tumours (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 (C_{τ}) 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.

Biotransformation

The metabolism of dabrafenib is primarily mediated by CYP2C8 and CYP3A4 to form hydroxy-dabrafenib, which is further oxidised 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 metabolised 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.

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

Although dabrafenib and its metabolites, hydroxy-dabrafenib, carboxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib, were inhibitors of human organic anion transporter (OAT) 1 and OAT3 *in vitro*, the risk of a drug-drug interaction is minimal based on clinical exposure.

Elimination

Terminal half-life of dabrafenib following an intravenous single microdose is 2.6 hours. Dabrafenib

terminal half-life after a single oral 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; 23% of the dose was recovered in urine in the form of 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

The population pharmacokinetic analysis showed no significant differences in the pharmacokinetics of dabrafenib between Asian and Caucasian patients. There are insufficient data to evaluate the potential effect of other races 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 embryo-foetal 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 oestrous cycle, mating or fertility indices. Developmental toxicity including embryo-lethality and ventricular septal defects and variation in thymic shape were seen at 300 mg/kg/day, and delayed skeletal development and reduced foetal 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) and testicular toxicity (degeneration and tubular dilation) were observed (≥ 0.2 times adult human clinical exposure based on AUC).

Dabrafenib was phototoxic in an *in vitro* mouse fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay and *in vivo* at doses ≥ 100 mg/kg (> 44 times clinical exposure based on C_{max}) in an oral phototoxicity study in hairless mice.

Combination with trametinib

In a study in dogs in which trametinib and dabrafenib were given in combination for 4 weeks, signs of gastrointestinal 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

Capsule 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)

Tafinlar 50 mg hard capsules

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg hard capsules

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>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allenduedero
09400, Aranda de Duero (Burgos)
Spain

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
United Kingdom

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Germany

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Not applicable.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

Not applicable.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tafinlar 50 mg hard capsules
dabrafenib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

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

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Capsule, hard

28 capsules
120 capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Contains desiccant, do not remove or eat.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/865/001 28 capsules
EU/1/13/865/002 120 capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

tafinlar 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tafinlar 50 mg capsules
dabrafenib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

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

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Capsule, hard

28 capsules
120 capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/865/001	28 capsules
EU/1/13/865/002	120 capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tafinlar 75 mg hard capsules
dabrafenib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

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

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Capsule, hard

28 capsules
120 capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Contains desiccant, do not remove or eat.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/865/003 28 capsules
EU/1/13/865/004 120 capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

tafinlar 75 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tafinlar 75 mg capsules
dabrafenib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

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

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Capsule, hard

28 capsules
120 capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/865/003 28 capsules
EU/1/13/865/004 120 capsules

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Tafinlar 50 mg hard capsules

Tafinlar 75 mg hard capsules

dabrafenib

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Don't pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Tafinlar is and what it is used for
2. What you need to know before you take Tafinlar
3. How to take Tafinlar
4. Possible side effects
5. How to store Tafinlar
6. Contents of the pack and other information

1. What Tafinlar is and what it is used for

Tafinlar is a medicine that contains the active substance dabrafenib. It is used either on its own or in combination with another medicine containing trametinib in adults to treat a type of skin cancer called melanoma that has spread to other parts of the body, or cannot be removed by surgery. Tafinlar in combination with trametinib is also used to treat a type of lung cancer called non-small cell lung cancer (NSCLC).

Both cancers have a particular change (mutation) in a gene called BRAF at the V600 position. This mutation in the gene may have caused the cancer to develop. Your medicine targets proteins made from this mutated gene and slows down or stops the development of your cancer.

2. What you need to know before you take Tafinlar

Tafinlar should only be used to treat melanomas and NSCLC with the BRAF mutation. Therefore before starting treatment your doctor will test for this mutation.

If your doctor decides that you will receive treatment with the combination of Tafinlar and trametinib, **read the trametinib leaflet carefully as well as this leaflet.**

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, nurse or pharmacist.

Do not take Tafinlar:

- **if you are allergic** to dabrafenib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Check with your doctor if you think this applies to you.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, before taking Tafenlar. Your doctor needs to know if you:

- have any **liver problems**.
- have or have ever had any **kidney problems**.
Your doctor may take blood samples to monitor your liver and kidney function while you are taking Tafenlar.
- **have had a different type of cancer other than melanoma or NSCLC**, as you may be at greater risk of developing other skin and non-skin cancers when taking Tafenlar.

Before you take Tafenlar in combination with trametinib your doctor also needs to know if you:

- have heart problems such as heart failure or problems with the way your heart beats.
- have eye problems including blockage of the vein draining the eye (retinal vein occlusion) or swelling in the eye which may be caused by fluid leakage (chorioretinopathy).
- have any lung or breathing problems, including difficulty in breathing often accompanied by a dry cough, shortness of breath and fatigue.
- have or have had any gastrointestinal problems such as diverticulitis (inflamed pouches in the colon) or metastases to the gastrointestinal tract.

Check with your doctor if you think any of these may apply to you.

Conditions you may need to look out for

Some people taking Tafenlar develop other conditions, which can be serious. You need to know about important signs and symptoms to look out for while you're taking this medicine. Some of these symptoms (bleeding, fever, changes to your skin and eye problems) are briefly mentioned in this section, but more detailed information is found in section 4, "Possible side effects".

Bleeding

Taking Tafenlar in combination with trametinib can cause serious bleeding including in your brain, the digestive system (such as stomach, rectum or intestine), lungs, and other organs, and can lead to death. Symptoms may include:

- headaches, dizziness, or feeling weak
- passing blood in the stools or passing black stools
- passing blood in the urine
- stomach pain
- coughing / vomiting up blood

Tell your doctor as soon as possible if you get any of these symptoms.

Fever

Taking Tafenlar or the combination of Tafenlar and trametinib may cause fever, although it is more likely if you are taking the combination treatment (see also section 4). In some cases, people with fever may develop low blood pressure, dizziness or other symptoms.

Tell your doctor immediately if you get a temperature above 38.5°C while you are taking this medicine.

Heart disorder

Tafenlar can cause heart problems, or make existing heart problems worse (see also "Heart conditions" in section 4), in people taking Tafenlar in combination with trametinib.

Tell your doctor if you have a heart disorder. Your doctor will run tests to check that your heart is working properly before and during your treatment with Tafenlar in combination with trametinib. Tell your doctor immediately if it feels like your heart is pounding, racing, or beating irregularly, or if you experience dizziness, tiredness, lightheadedness, shortness of breath or swelling in the legs. If necessary, your doctor may decide to interrupt your treatment or to stop it altogether.

Changes in your skin which may indicate new skin cancer

Your doctor will check your skin before you start taking this medicine and regularly while you are taking it. **Tell your doctor immediately** if you notice any changes to your skin while taking this medicine or after treatment (see also section 4).

Eye problems

You should have your eyes examined by your doctor while you are taking this medicine.

Tell your doctor immediately if you get eye redness and irritation, blurred vision, eye pain or other vision changes during your treatment (see also section 4).

Tafinlar when given in combination with trametinib can cause eye problems including blindness.

Trametinib is not recommended if you have ever had blockage of the vein draining the eye (retinal vein occlusion). Tell your doctor immediately if you get the following symptoms of eye problems: blurred vision, loss of vision or other vision changes, coloured dots in your vision or halos (seeing blurred outline around objects) during your treatment. If necessary, your doctor may decide to interrupt your treatment or to stop it altogether.

➔ **Read the information about fever, changes in your skin and eye problems in section 4 of this leaflet. Tell your doctor, pharmacist or nurse if you get any of the signs and symptoms listed.**

Liver problems

Tafinlar in combination with trametinib can cause problems with your liver which may develop into serious conditions such as hepatitis and liver failure, which may be fatal. Your doctor will monitor you periodically. Signs that your liver may not be working properly may include:

- loss of appetite
- feeling sick (nausea)
- being sick (vomiting)
- pain in your stomach (abdomen)
- yellowing of your skin or the whites of your eyes (jaundice)
- dark-coloured urine
- itching of your skin

Tell your doctor as soon as possible if you get any of these symptoms

Muscle pain

Tafinlar in combination with trametinib can result in the breakdown of muscle (rhabdomyolysis). **Tell your doctor** as soon as possible if you get any of these symptoms.

- muscle pain
- dark urine due to kidney damage

If necessary, your doctor may decide to interrupt your treatment or to stop it altogether.

Hole in the stomach or intestine (perforation)

Taking the combination of Tafinlar and trametinib may increase the risk of developing holes in the gut wall. **Tell your doctor** as soon as possible if you have severe abdominal pain.

Children and adolescents

Tafinlar is not recommended for children and adolescents. The effects of Tafinlar in people younger than 18 years old are not known.

Other medicines and Tafinlar

Before starting treatment, tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription.

Some medicines may affect how Tafinlar works, or make it more likely that you will have side effects. Tafinlar can also affect how some other medicines work. These include:

- **birth control medicines** (*contraceptives*) containing hormones, such as pills, injections, or patches
- warfarin and acenocoumarol, medicines used to **thin the blood**
- digoxin, used to treat **heart conditions**
- medicines to treat **fungal infections**, such as ketoconazole, itraconazole, voriconazole and posaconazole
- some calcium channel blockers, used to treat **high blood pressure**, such as diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine or verapamil
- medicines to treat **cancer**, such as cabazitaxel
- some medicines to **lower fat (lipids)** in the blood stream, such as gemfibrozil
- some medicines used to treat certain **psychiatric conditions**, such as haloperidol
- some **antibiotics**, such as clarithromycin, doxycycline and telithromycin
- some medicines **for tuberculosis** (TB), such as rifampicin
- some medicines that reduce **cholesterol** levels, such as atorvastatin and simvastatin
- some **immunosuppressants**, such as cyclosporin, tacrolimus and sirolimus
- medicines that **reduce stomach acid** such as omeprazole
- some **anti-inflammatory** medicines, such as dexamethasone and methylprednisolone
- some medicines to treat **HIV**, such as ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir and atazanavir
- some medicines used for **pain relief**, such as fentanyl and methadone
- medicines to treat seizures (**epilepsy**), such as phenytoin, phenobarbital, primidone, valproic acid or carbamazepine
- **antidepressant** medicines such as nefazodone and the herbal medicine St John's wort (*Hypericum perforatum*)

➔ **Tell your doctor, pharmacist or nurse** if you are taking any of these (or if you are not sure). Your doctor may decide to adjust your dose.

Keep a list of the medicines you take, so you can show it to your doctor, pharmacist or nurse.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Tafinlar is not recommended during pregnancy.

- If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist or nurse for advice before taking this medicine. Tafinlar is not recommended during pregnancy, since it may potentially harm an unborn baby.
- If you are a woman who could become pregnant you must use a reliable birth control method while you are taking Tafinlar and for 4 weeks after you stop taking it and for 4 months following the last dose of trametinib when given in combination with Tafinlar.
- Birth control medicines containing hormones (such as pills, injections or patches) may not work as well while you are taking Tafinlar or combination treatment (Tafinlar as well as trametinib). You need to use another reliable method of birth control such as a barrier method (e.g. condom) so you do not become pregnant while you are taking this medicine. Ask your doctor, pharmacist or nurse for advice.
- If you do become pregnant while you are taking this medicine, tell your doctor immediately.

Tafinlar is not recommended while breast-feeding.

It is not known whether the ingredients of this medicine can pass into breast milk.

If you are breast-feeding, or planning to breast-feed, you must tell your doctor. You and your doctor will decide if you will take this medicine or breast-feed.

Fertility – both men and women

Animal studies have shown that the active substance dabrafenib may permanently reduce male fertility. In addition, men who are taking Tafinlar may have a reduced sperm count and their sperm count may not return to normal levels after they stop taking this medicine.

Prior to starting treatment with Tafenlar, talk to your doctor about options to improve your chances to have children in the future.

Taking Tafenlar with trametinib: trametinib may impair fertility in both men and women.

If you have any further questions on the effect of this medicine on sperm count, ask your doctor, pharmacist or nurse.

Driving and using machines

Tafenlar can have side effects that may affect your ability to drive or use machines.

Avoid driving or using machines if you have problems with your vision or if you feel tired or weak, or if your energy levels are low.

Descriptions of these effects can be found in sections 2 and 4.

Discuss with your doctor, pharmacist or nurse if you are unsure about anything. Even your disease, symptoms and treatment situation may affect your ability to drive or use machines.

3. How to take Tafenlar

Always take Tafenlar exactly as your doctor, pharmacist or nurse has told you to. Check with your doctor, pharmacist or nurse if you are not sure.

How much to take

The usual dose of Tafenlar either used alone or in combination with trametinib is two 75 mg capsules twice a day (corresponding to a daily dose of 300 mg). The recommended dose of trametinib, when used in combination with Tafenlar, is 2 mg once a day.

Your doctor may decide that you should take a lower dose if you get side effects.

Tafenlar are also available as 50 mg capsules if a dose reduction is recommended.

Don't take more Tafenlar than your doctor has recommended, since this may increase the risk of side effects.

How to take it

Swallow the capsules whole with water, one after the other.

Don't chew or crush the capsules, since they will otherwise lose their effect.

Take Tafenlar twice a day, on an empty stomach. This means that

- after taking Tafenlar, you must wait **at least 1 hour** before eating, or
- after eating, you must wait **at least 2 hours** before taking Tafenlar.

Take Tafenlar in the morning and evening, about 12 hours apart. Take your morning and evening doses of Tafenlar at the same times every day. This will increase the chance of remembering to take the capsules.

Don't take the morning and evening doses of Tafenlar at the same time.

If you take more Tafenlar than you should

If you take too many capsules of Tafenlar, **contact your doctor, pharmacist or nurse for advice**. If possible, show them the Tafenlar pack with this leaflet.

If you forget to take Tafenlar

If the missed dose is less than 6 hours late, take it as soon as you remember.

If the missed dose is more than 6 hours late, skip that dose and take your next dose at the usual time.

Then carry on taking your capsules at regular times as usual.
Do not take a double dose to make up for a missed dose.

If you stop taking Tafenlar

Take Tafenlar for as long as your doctor recommends. Do not stop unless your doctor, pharmacist or nurse advises you to.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

How should you take Tafenlar in combination with trametinib

- Take Tafenlar in combination with trametinib exactly as your doctor, nurse or pharmacist tells you. Do not change your dose or stop Tafenlar or trametinib unless your doctor, nurse or pharmacist tells you to.
- Take **Tafenlar twice daily** and take **trametinib once daily**. It may be good for you to get into the habit of taking both medicines at the same times each day. The Tafenlar doses should be about 12 hours apart. Trametinib when given in combination with Tafenlar should be taken with **either** the morning dose of Tafenlar **or** the evening dose of Tafenlar.
- Take Tafenlar and trametinib on an empty stomach, at least one hour before or two hours after a meal. Take whole with a full glass of water.
- If you miss a dose of Tafenlar or trametinib, take it as soon as you remember. Do not make up for missed doses and just take your next dose at your regular time:
 - If it is less than 6 hours to your next scheduled dose of Tafenlar, which is taken twice daily.
 - If it is less than 12 hours to your next scheduled dose of trametinib, which is taken once daily.
- If you take too much Tafenlar or trametinib, immediately contact your doctor, nurse or pharmacist. Take Tafenlar capsules and trametinib tablets with you when possible. If possible, show them the Tafenlar and trametinib pack with each leaflet.
- If you get side effects your doctor may decide that you should take lower doses of Tafenlar and / or trametinib. Take the doses of Tafenlar and trametinib exactly as your doctor, nurse or pharmacist tells you.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Possible side effects in patients taking Tafenlar alone

Possible serious side effects

Bleeding problems

Tafenlar can cause serious bleeding problems, especially in your brain when taken in combination with trametinib. Call your doctor or nurse and get medical help right away if you have any unusual signs of bleeding, including:

- headaches, dizziness, or weakness
- coughing up of blood or blood clots
- vomit containing blood or that looks like “coffee grounds”
- red or black stools that look like tar

Fever

Taking Tafenlar may cause fever in more than 1 in 10 people. **Tell your doctor, pharmacist or nurse immediately if you get a fever (temperature 38.5°C or above) while you are taking this medicine.** They will carry out tests to find out if there are other causes for the fever and treat the problem.

In some cases, people with fever may develop low blood pressure and dizziness. If the fever is severe,

your doctor may recommend that you stop taking Tafinlar while they treat the fever with other medicines. Once the fever is controlled, your doctor may recommend that you start taking Tafinlar again.

Heart conditions

Tafinlar can affect how well your heart pumps blood when taken in combination with trametinib. It is more likely to affect people who have an existing heart problem. You will be checked for any heart problems while you are taking Tafinlar in combination with trametinib. Signs and symptoms of heart problems include:

- feeling like your heart is pounding, racing, or beating irregularly
- dizziness
- tiredness
- feeling lightheaded
- shortness of breath
- swelling in the legs

Tell your doctor as soon as possible if you get any of these symptoms, either for the first time or if they get worse.

Changes in your skin

If you notice any changes in your skin while taking this medicine, please talk to your doctor, pharmacist or nurse as soon as possible.

Up to 1 in 10 people taking Tafinlar may develop a different type of skin cancer called *cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC)*. Others may develop a type of skin cancer called *basal cell carcinoma (BCC)*. Usually, these skin changes remain local and can be removed with surgery and treatment with Tafinlar can be continued without interruption.

Some people taking Tafinlar may also notice that new melanomas have appeared. These melanomas are usually removed by surgery and treatment with Tafinlar can be continued without interruption.

Your doctor will check your skin before you start taking Tafinlar, then check it again every month while you are taking this medicine and for 6 months after you stop taking it. This is to look for any new skin cancers.

Your doctor will also check your head, your neck, your mouth, your lymph glands and you will have scans of your chest and stomach area (called CT scans) regularly. You may also have blood tests. These checks are to detect if any other cancer, including squamous cell carcinoma, develops inside your body. Pelvic examinations (for women) and anal examinations are also recommended before and at the end of your treatment.

Check your skin regularly whilst taking Tafinlar

If you notice any of the following:

- new wart
- skin sore or reddish bump that bleeds or does not heal
- change of a mole in size or colour

➔ **Tell your doctor, pharmacist or nurse as soon as possible** if you get any of these symptoms - either for the first time or if they get worse.

Skin reactions (rash) can happen while taking Tafinlar in combination with trametinib. **Talk to your doctor** if you get a skin rash while taking Tafinlar in combination with trametinib.

Eye problems

Up to 1 in 100 people taking Tafinlar alone or in combination with trametinib can develop an eye problem called uveitis, which could damage your vision if it is not treated. Uveitis may develop rapidly and the symptoms include:

- eye redness and irritation
- blurred vision
- eye pain
- increased sensitivity to light
- floating spots before the eyes

➔ **Contact your doctor, pharmacist or nurse immediately if you get these symptoms.**

Tafinlar can cause eye problems when taken in combination with trametinib. Trametinib is not recommended if you have ever had a blockage of the vein draining the eye (retinal vein occlusion). Your doctor may advise an eye examination before you take Tafinlar in combination with trametinib and while you are taking it. Your doctor may ask you to stop taking trametinib or refer you to a specialist, if you develop signs and symptoms in your vision that include:

- loss of vision
- eye redness and irritation
- coloured dots in your vision
- halo (seeing a blurred outline around objects)
- blurred vision

➔ **Contact your doctor, pharmacist or nurse immediately if you get these symptoms.**

It is very important to tell your doctor, pharmacist or nurse immediately if you develop these symptoms, especially if you have a painful, red eye that does not clear up quickly. They may arrange for you to see a specialist eye doctor for a complete eye examination.

The other side effects that you may see when you take Tafinlar alone are as follows:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- Papilloma (a type of skin tumour which is usually not harmful)
- Decreased appetite
- Headache
- Cough
- Feeling sick (nausea), being sick (vomiting)
- Diarrhoea
- Thickening of the outer layers of the skin
- Unusual hair loss or thinning
- Rash
- Reddening and swelling of the palms, fingers and soles of the feet (see “Changes in your skin” earlier in section 4)
- Joint pain, muscle pain, or pain in the hands or feet
- Fever (see “Fever” earlier in section 4)
- Lack of energy
- Chills
- Feeling weak

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Skin effects including cutaneous squamous cell carcinoma (a type of skin cancer), wart-like growths, skin tags, uncontrolled skin growths or lesions (basal cell carcinoma), dry skin, itching or redness of skin, patches of thick, scaly, or crusty skin (actinic keratosis), skin lesions, skin reddening, increased sensitivity of the skin to sun
- Constipation
- Flu-like illness
- Changes in how the heart pumps blood

Common side effects that may show up in your blood tests

- Low levels of phosphate (hypophosphataemia) in the blood
- Increase in blood sugar level (hyperglycaemia)

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- New melanoma
- Allergic reaction (hypersensitivity)
- Inflammation of the eye (uveitis, see “Eye problems” earlier in section 4))
- Inflammation of the pancreas (causing strong abdominal pain)
- Inflammation of the fatty layer under the skin (panniculitis)
- Kidney problems, kidney failure
- Inflammation of kidneys

Side effects when Tafenlar and trametinib are taken together

When you take Tafenlar and trametinib together you may get any of the side effects given in the lists above, although the frequency may change (increase or decrease).

You may also get **additional side effects due to taking trametinib** at the same time as Tafenlar.

Tell your doctor as soon as possible if you get any of these symptoms, either for the first time or if they get worse.

Please read the trametinib Package Leaflet for details of the side effects you may get when taking this medicine.

The side effects that you may see when you take Tafenlar in combination with trametinib are as follows:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- Infection of the urinary system
- Nasal and throat inflammation
- Decreased appetite
- Headache
- Dizziness
- High blood pressure (hypertension)
- Bleeding, at various sites in the body, which may be mild or serious (haemorrhage)
- Cough
- Stomach ache
- Constipation
- Diarrhoea
- Feeling sick (nausea), being sick (vomiting)
- Rash, dry skin, itching, skin reddening
- Joint pain, muscle pain, or pain in the hands or feet
- Muscle spasms
- Lack of energy, feeling weak
- Chills
- Swelling of the hands or feet (oedema peripheral)
- Fever

Very common side effects that may show up in your blood tests

- Low levels of white blood cells
- Abnormal blood test results related to the liver

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Skin effects including infection of the skin (cellulitis), inflammation of hair follicles in the skin, nail disorders such as nail bed changes, nail pain, infection and swelling of the cuticles, skin rash with pus-filled blisters, cutaneous squamous cell carcinoma (a type of skin cancer),

papilloma (a type of skin tumour which is usually not harmful), wart-like growths, increased sensitivity of the skin to sun (see also “Changes in your skin” earlier in section 4)

- Dehydration (low levels of water or fluid)
- Blurred vision, eyesight problems
- Heart pumping less efficiently
- Low blood pressure (hypotension)
- Localised tissue swelling
- Shortness of breath
- Inflammation of the lung (pneumonitis)
- Dry mouth
- Sore mouth or mouth ulcers, inflammation of mucous membranes
- Acne-like problems
- Thickening of the outer layer of the skin (hyperkeratosis), patches of thick, scaly, or crusty skin (actinic keratosis), chapping or cracking of the skin
- Increased sweating, night sweats
- Unusual hair loss or thinning
- Red, painful hands and feet
- Inflammation of the fatty layer under the skin (panniculitis)
- Kidney failure
- Inflammation of the mucosa
- Flu-like illness
- Swelling of the face

Common side effects that may show up in your blood tests

- Decrease in number of red blood cells (anaemia), blood platelets (cells that help blood to clot), and a type of white blood cells (leukopenia)
- Low levels of sodium (hyponatraemia) or phosphate (hypophosphataemia) in the blood
- Increase in blood sugar level
- Increase in creatine phosphokinase, an enzyme found mainly in heart, brain, and skeletal muscle
- Increase in some substances (enzymes) produced by the liver

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people):

- Appearance of new skin cancer (melanoma)
- Skin tags
- Allergic reactions (hypersensitivity)
- Eye changes including swelling in the eye caused by fluid leakage (chorioretinopathy), inflammation of the eye (uveitis), separation of the light-sensitive membrane in the back of the eye (the retina) from its supporting layers (retinal detachment) and swelling around the eyes
- Heart rate that is lower than the normal range and/or a decrease in heart rate
- Inflammation of pancreas
- A hole (perforation) in the stomach or intestines
- Inflammation of the intestines (colitis)
- Inflammation of the kidneys

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):

- Inflammation of the heart muscle (myocarditis) which can result in breathlessness, fever, palpitations and chest pain.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Tafinlar

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not take Tafinlar after the expiry date (EXP) which is stated on the bottle label and the carton. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Tafinlar contains

- The active substance is dabrafenib. Each hard capsule contains dabrafenib mesilate equivalent to 50 mg or 75 mg of dabrafenib.
- The other ingredients are: microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal silicone dioxide, red iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), and hypromellose (E464). Further, the capsules are printed with black ink that contains black iron oxide (E172) shellac and propylene glycol.

What Tafinlar looks like and contents of the pack

Tafinlar 50 mg hard capsules are opaque dark red and imprinted with “GS TEW” and “50 mg”.

Tafinlar 75 mg hard capsules are opaque dark pink and imprinted with “GS LHF” and “75 mg”.

The bottles are opaque white plastic with threaded plastic closures.

The bottles also include a silica gel desiccant in a small cylinder shaped container. The desiccant must be kept inside the bottle and must not be eaten.

Tafinlar 50 mg and 75 mg hard capsules are available in packs containing 28 or 120 capsules. Not all pack sizes may be marketed in your country.

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura, 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spain
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, United Kingdom
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nuremberg, Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

This leaflet was last revised in

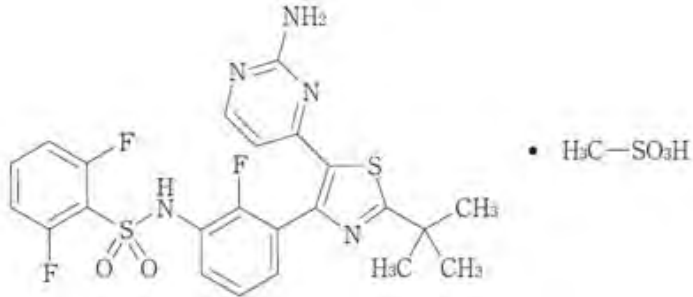
Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website:
<http://www.ema.europa.eu>.

This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オプジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	小野薬品工業株式会社
承認年月日	2016 年 3 月 28 日	2014 年 7 月 4 日
再評価年月日 再審査年月日		
規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	剤形：カプセル 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 50 mg）又は 88.88 mg（ダブラフェニブとして 75 mg）含有	剤形：注射剤（バイアル） 1 バイアル中、20 mg 又は 100 mg 含有
用法・用量	<p>悪性黒色腫の場合</p> <p>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。</p> <p>非小細胞肺癌の場合</p> <p><u>トラメチニブとの併用において、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、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。</u></p> <p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <p>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</p>	<p>1. 根治切除不能な悪性黒色腫</p> <p>化学療法未治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 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。</p> <p>化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合： 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 週間間隔又は 1 回 2 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静注する。</p> <p>2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の</p>

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）														
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg														
用法・用量 (続き)	<p>び安全性は確立していない。</p> <p>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）</p> <p>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。</p> <p>休薬、減量及び中止基準</p> <table><tr><th>NCI-CTCAE^{注1)}による Grade 判定</th><th>処置</th></tr><tr><td>忍容不能な Grade 2 又は Grade 3</td><td>休薬 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開</td></tr><tr><td>Grade 4</td><td>原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開</td></tr></table> <p>注 1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定</p> <p>用量調節の目安</p> <table><tr><th>用量調節段階^{注2)}</th><th>投与量</th></tr><tr><td>通常投与量</td><td>1 回 150 mg (1 日 2 回)</td></tr><tr><td>1 段階減量</td><td>1 回 100 mg (1 日 2 回)</td></tr><tr><td>2 段階減量</td><td>1 回 75 mg (1 日 2 回)</td></tr></table>	NCI-CTCAE ^{注1)} による Grade 判定	処置	忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開	Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開	用量調節段階 ^{注2)}	投与量	通常投与量	1 回 150 mg (1 日 2 回)	1 段階減量	1 回 100 mg (1 日 2 回)	2 段階減量	1 回 75 mg (1 日 2 回)	<p>腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌</p> <p>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。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 化学療法既治療の根治切除不能な悪性黒色腫患者の場合、本剤の用法・用量は「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。</p> <p>(2) 注射液の調製法及び点滴時間（「適用上の注意」の項参照）</p> <p>1) 本剤の投与時には、悪性黒色腫では1 回投与量として 3 mg/kg 又は 2 mg/kg となるように、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫、頭頸部癌及び胃癌では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。</p> <p>2) 本剤は、1 時間以上かけて点滴静注すること。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</p>
NCI-CTCAE ^{注1)} による Grade 判定	処置															
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	休薬 Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開															
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開															
用量調節段階 ^{注2)}	投与量															
通常投与量	1 回 150 mg (1 日 2 回)															
1 段階減量	1 回 100 mg (1 日 2 回)															
2 段階減量	1 回 75 mg (1 日 2 回)															

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩		ニボルマブ（遺伝子組換え）				
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg		オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg				
用法・用量 (続き)	<table><tr><td>3 段階減量</td><td>1 回 50 mg（1 日 2 回）</td></tr><tr><td>4 段階減量</td><td>投与中止</td></tr></table>	3 段階減量	1 回 50 mg（1 日 2 回）	4 段階減量	投与中止		
3 段階減量	1 回 50 mg（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						
効能・効果	<div>1. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</div> <div>2. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</div> <div>効能・効果に関連する使用上の注意</div> <div>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、<i>BRAF</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。</div> <div>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。</div> <div>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。</div>	<div>根治切除不能な悪性黒色腫</div> <div>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</div> <div>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</div> <div>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</div> <div>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</div> <div>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌</div> <div>効能・効果に関連する使用上の注意</div> <div>(1) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、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。</div> <div>(2) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</div> <div>(3) 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌の場合、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</div> <div>(4) がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。</div> <div>(5) 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。</div> <div>(6) 悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、古典的ホジキンリンパ腫及び頭頸部癌の場合、「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、適応患者の選択を行うこと。</div>					

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意	<p>警告</p> <p>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。</p> <p>禁忌</p> <p>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> 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） <p>慎重投与</p> <p>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> （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） <p>重要な基本的注意</p> <p>（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</p>	<p>警告</p> <ol style="list-style-type: none"> 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） <p>禁忌</p> <p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>慎重投与</p> <p>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> （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）〕 （3）臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕 <p>重要な基本的注意</p> <p>（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</p>

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）	<p>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。</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>(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）</p> <p>(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。</p> <p>(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）</p> <p>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。</p>	<p>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）</p> <p>(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）</p> <p>(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、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難等を含む Infusion reaction 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）</p> <p>相互作用 併用注意 （併用に注意すること）</p>

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩		ニボルマブ（遺伝子組換え）	
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg		オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg	
使用上の注意 （続き）	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	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。	

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。

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩			ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg			オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）		<p>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）</p>		
	<u>CYP3A 及び CYP2C8 誘導剤 リファンピシン等</u>	<p>本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、<u>CYP3A 及び CYP2C8 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。</u>（【薬物動態】の項参照）</p>	<p>これらの薬剤が CYP3A 及び CYP2C8 を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。</p>	
	<u>プロトンポンプ阻害剤 H2 受容体拮抗剤 制酸剤</u>	<p>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。</p>	<p>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。</p>	
	<u>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</u>	<p>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</p>	<p>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</p>	

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩			ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg			オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
	ジオール等） デキサメタゾ ン等	性がある。 （【薬物動態】 の項参照）	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。	
	<u>OATP1B1 及び</u> <u>OATP1B3 基質</u> <u>HMG-CoA 還元</u> <u>酵素阻害剤</u> <u>（ロスバスタ</u> <u>チン）等</u>	<u>OATP1B1 及び</u> <u>OATP1B3 の基質</u> <u>となる薬剤と併</u> <u>用する場合は、</u> <u>これらの薬剤の</u> <u>血中濃度が上昇</u> <u>するおそれがあ</u> <u>る。（【薬物動</u> <u>態】の項参照）</u>	<u>本剤が</u> <u>OATP1B1 及</u> <u>び OATP1B3</u> <u>を阻害するこ</u> <u>とにより、こ</u> <u>れらの薬剤の</u> <u>血中濃度が上</u> <u>昇するおそれ</u> <u>がある。</u>	
	副作用 〈トラメチニブとの併用時の成績〉 <u>BRAF V600E/K 変異を有する進行固形癌患者及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした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。</u> <u>BRAF V600E/K 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対</u>			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 及び 08 試験）の安全性評価対象 59 例中、48 例（81.4%）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 16 例（27.1%）、白斑 11 例（18.6%）、甲状腺機能低下症 11 例（18.6%）、遊離トリヨードチロニン減少 8 例（13.6%）、白血球数減少 8 例（13.6%）、血中 TSH 増加 7 例（11.9%）、遊離サイロキシシン減少 6 例（10.2%）、CRP 増加 6 例（10.2%）、疲労 6 例（10.2%）及び倦怠感 6 例（10.2%）であった。

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オプジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）	<p>象とした海外第 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。（承認時までの集計）</p> <p><u>BRAF V600E 変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（E2201 試験）のトラメチニブとの併用投与群において、93 例中 83 例（89.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱 46 例（49.5%）、悪心 36 例（38.7%）、嘔吐 25 例（26.9%）、皮膚乾燥 25 例（26.9%）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）</u></p> <p>〈本剤単独投与時の成績〉</p> <p>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。</p> <p><u>BRAF V600E 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第 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。（承認時までの集計）</u></p> <p>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 試験及び E2201 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。</p>	<p>（承認時）</p> <p>〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉</p> <p>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）</p> <p>〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉</p> <p>国際共同第 III 相試験（ONO-4538-03/CA209025 試験）の安全性評価対象 406 例（日本人 37 例含む）中、319 例（78.6%）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）は疲労 134 例（33.0%）、悪心 57 例（14.0%）、そう痒症 57 例（14.0%）、下痢 50 例（12.3%）、食欲減退 48 例（11.8%）及び発疹 41 例（10.1%）であった。（承認時）</p> <p>〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉</p> <p>国内第 II 相試験（ONO-4538-15 試験）の安全性評価対象 17 例中、17 例（100%）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 7 例（41.2%）、そう痒症 5 例（29.4%）、発疹 4 例（23.5%）、甲状腺機能低下症 3 例（17.6%）、疲労 2 例（11.8%）、倦怠感 2 例（11.8%）及び筋肉痛 2 例（11.8%）であった。（承認時）</p> <p>〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉</p> <p>国際共同第 III 相試験（ONO-4538-11/CA209141 試験）の安全性評価対象 236 例（日本人 18 例含む）中、139 例（58.9%）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（5%以上）は疲労 33 例（14.0%）、悪心 20 例（8.5%）、発疹 18 例（7.6%）、そう痒症 17 例（7.2%）、食欲減退 17 例（7.2%）、下痢 16 例（6.8%）及び貧血 12 例（5.1%）であった。（承認時）</p> <p>〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉</p> <p>国際共同第 III 相試験（ONO-4538-12 試験）の安全性評価対象 330 例（日本人 152 例含む）中、141 例（42.7%）に副作用（臨床検査値異常</p>

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オプジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）	<p>重大な副作用</p> <p>(1) 有棘細胞癌：皮膚有棘細胞癌（<u>0.6%</u>、1.6%）、ケラトアカントーマ（<u>0.3%</u>、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）</p> <p>(2) 悪性腫瘍（二次発癌）：原発性悪性黒色腫（<u>0.2%</u>、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）</p> <p>(3) 心障害：心不全（0.2%、0.5%）、左室機能不全（<u>0.3%</u>、1.4%）、駆出率減少（<u>6.4%</u>、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）</p> <p>(4) 肝機能障害：ALT（GPT）（<u>9.4%</u>、1.6%）、AST（GOT）（<u>9.2%</u>、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）</p> <p>(5) 深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）、肺塞栓症（<u>0.3%</u>、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。</p> <p>(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。</p>	<p>を含む）が認められた。主な副作用（5%以上）はそう痒症 30 例（9.1%）、下痢 23 例（7.0%）、発疹 19 例（5.8%）及び疲労 18 例（5.5%）であった。（承認時）</p> <p>重大な副作用</p> <p>(1) 間質性肺疾患 肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.6%）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）</p> <p>(2) 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症 重症筋無力症（頻度不明*）、心筋炎（頻度不明*）、筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（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、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン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。</p> <p>(3) 大腸炎、重度の下痢 大腸炎（0.9%）、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。</p> <p>(4) 1 型糖尿病 1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.3%）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</p>

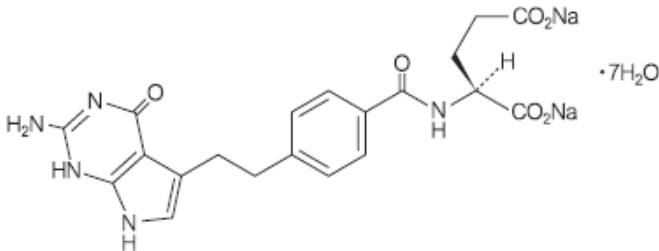
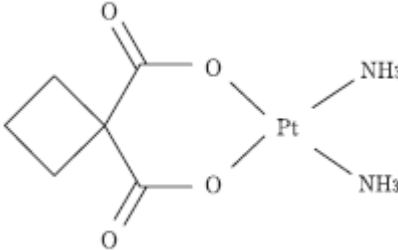
一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）		<p>の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 免疫性血小板減少性紫斑病 免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明※）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎 AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP 増加、Al-P 増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.7%）、肝炎（0.2%）、硬化性胆管炎（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。</p> <p>(7) 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（5.6%）、甲状腺機能亢進症（1.2%）、甲状腺炎（0.8%）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。</p> <p>(8) 神経障害 末梢性ニューロパチー（1.4%）、多発ニューロパチー（0.1%）、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。</p> <p>(9) 腎障害 腎不全（0.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）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止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 副腎障害</p>

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）	<p>その他の副作用</p> <p>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。</p> <p>Table 1、Table 2 参照</p>	<p>副腎機能不全（0.8%）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。</p> <p>(1 1) 脳炎</p> <p>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。</p> <p>(1 2) 重度の皮膚障害</p> <p>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）（いずれも頻度不明※）、多形紅斑（0.3%）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。</p> <p>(1 3) 静脈血栓塞栓症</p> <p>深部静脈血栓症（0.1%）、肺塞栓症（0.1%）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。</p> <p>(1 4) Infusion reaction</p> <p>アナフィラキシー、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（2.7%）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。</p> <p>その他の副作用</p> <p>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。</p> <p>Table 3 参照</p>

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）	<p>高齢者への投与</p> <p>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。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>（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、ラット及びビ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）</p> <p>（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。〕</p> <p>小児等への投与</p> <p>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。</p> <p>過量投与</p> <p>徴候、症状：過量投与時の報告は知られていない。</p> <p>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。</p>	<p>高齢者への投与</p> <p>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。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>（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。〕</p> <p>（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。〕</p> <p>小児等への投与</p> <p>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）。</p>
		<p>適用上の注意</p> <p>（1）調製時</p> <p>1) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。</p>

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
		<p>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 60 mL 以上を目安とする。</p> <p>3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。</p> <p>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。</p> <p>5) 希釈後の最終濃度 0.35 mg/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。</p> <p>6) 他剤との混注はしないこと。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
	<p>その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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、精子数減少等）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。</p> <p>(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／血管周囲炎等）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。</p> <p>(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。</p>	<p>その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。^{1,2)}</p>

一般的名称	ダブラフェニブメシル酸塩	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg	オプジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
	(5) <i>In vitro</i> 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 <i>in vivo</i> 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。]	
添付文書の 作成年月日		2017 年 9 月改訂（第 16 版）
備 考		

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
会社名	日本イーライリリー株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
承認年月日	アリムタ注射用 100 mg ; 2009 年 5 月 20 日 アリムタ注射用 500 mg ; 2007 年 1 月 4 日	2006 年 7 月 24 日
再評価年月日 再審査年月日		2000 年 9 月 28 日
規 制 区 分	劇薬 処方箋医薬品	毒薬 処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	剤形：注射剤 1 バイアル中、ペメトレキセドナトリウム水和物 151.7 mg（ペメトレキセドとして 108.5 mg）又は 713 mg（ペメトレキセドとして 510 mg）含有	剤形：注射剤 1 バイアル中、カルボプラチン 50 mg、150 mg 又は 450 mg 含有
用法・用量	1. 悪性胸膜中皮腫 シスプラチンとの併用において、通常、成人にはペメトレキセドとして、1 日 1 回 500 mg/m ² （体表面積）を 10 分間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	1. 頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌の場合 通常，成人にはカルボプラチンとして，1 日 1 回 300～400 mg/m ² （体表面積）を投与し，少なくとも 4 週間休薬する。これを 1 コースとし，投与を繰り返す。なお，投与量は，年齢，疾患，症状により適宜増減する。 2. 乳癌の場合

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
用法・用量 (続き)	<p>通常、成人にはペメトレキセドとして、1日1回 500 mg/m² (体表面積) を10分間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1コースとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>トラスツズマブ (遺伝子組換え) 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回 300～400 mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。</p> <p>3. 小児悪性固形腫瘍 (神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫) に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 635 mg/m² (体表面積) を1日間点滴静注又は 400 mg/m² (体表面積) を2日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p> <p>また、1歳未満もしくは体重 10 kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。</p> <p>(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合</p> <p>ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして 560 mg/m² (体表面積) を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを 18.6 mg/kg とする。</p> <p>なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。</p>

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	バラブラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
用法・用量 (続き)	<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、以下のよう に葉酸及びビタミン B₁₂ を投与すること。</p> <p>1) 葉酸：本剤初回投与の 7 日以上前から葉酸として 1 日 1 回 0.5 mg を連日経口投与する。なお、本剤の投与を中 止又は終了する場合には、本剤最終投与日から 22 日目 まで可能な限り葉酸を投与する。</p> <p>2) ビタミン B₁₂：本剤初回投与の少なくとも 7 日前に、ビ タミン B₁₂ として 1 回 1 mg を筋肉内投与する。その 後、本剤投与期間中及び投与中止後 22 日目まで 9 週ご と (3 コースごと) に 1 回投与する。</p> <p>(2) シスプラチン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。なお、シスプラチンは本剤投与 30 分後に 75 mg/m² (体表面積) を投与し、投与に際して は、シスプラチンの添付文書に従い腎毒性軽減のための処置 等を行うこと。</p> <p>(3) 悪性胸膜中皮腫に対して、本剤を単剤で使用した場合の有効 性及び安全性は確立していない。</p> <p>(4) 欧米の添付文書中には、次表の減量基準の記載がある。</p> <p>減量に関する推奨事項-次回のコース開始時の用量調節は、 前回の投与コースでの最低血球数又は最大非血液毒性に基 き決定すること。回復に十分な時間をかけるために投与を延 期してもよい。回復時には、表 1、2、3 のガイドラインに従 い再投与を行うこと。これらは本剤を単剤又はシスプラチン との併用で使用する際いずれにも適用する。</p> <p>表 1) 本剤 (単剤又は併用) 及びシスプラチンの用量調節-血液毒 性</p>	<p>4. 本剤投与時、投与量に応じて 250 mL 以上のブドウ糖注射液又は生 理食塩液に混和し、30 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 乳癌患者に本剤を投与する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添 付文書を熟読すること。</p> <p>(2) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法におい て、腎機能が低下している患者では、骨髄抑制、聴器障害、腎障 害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者 の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、腎機能の指標 として GFR (Glomerular filtration rate : 糸球体ろ過値) 等を考慮し て、投与量を選択することが望ましい。</p> <p>(3) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法におい ては、関連文献 (「抗がん剤報告書：カルボプラチン (小児)」 等) 及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。</p>

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン																				
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg																				
用法・用量 (続き)	<table><tr><td></td><td>本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m²)</td></tr><tr><td>最低好中球数<500/mm³及び最低血小板数≥50,000/mm³</td><td>前回の用量の75%</td></tr><tr><td>最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm³</td><td>前回の用量の75%</td></tr><tr><td>最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数<50,000/mm³</td><td>前回の用量の50%</td></tr></table> <p>患者にグレード3以上の非血液毒性が発現した場合には、投与開始前の値以下に回復するまで本剤の投与を控えること。投与再開は表2のガイドラインに従うこと。</p> <p>表2) 本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-非血液毒性 <small>注1)、注2)</small></p> <table><tr><td></td><td>本剤の用量(mg/m²)</td><td>シスプラチンの用量 (mg/m²)</td></tr><tr><td>粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性</td><td>前回の用量の75%</td><td>前回の用量の75%</td></tr><tr><td>入院を要する下痢(グレードは問わない)又はグレード3若しくは4の下痢</td><td>前回の用量の75%</td><td>前回の用量の75%</td></tr><tr><td>グレード3又は4の粘膜炎</td><td>前回の用量の50%</td><td>前回の用量の100%</td></tr></table> <p>注1) 米国国立癌研究所共通毒性規準（CTC） 注2) 神経毒性を除く</p> <p>神経毒性の発現時に推奨される本剤とシスプラチンの用量調節を表3に示す。グレード3又は4の神経毒性が認められた場合には投与を中止すること。</p>			本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m ²)	最低好中球数<500/mm ³ 及び最低血小板数≥50,000/mm ³	前回の用量の75%	最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の75%	最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の50%		本剤の用量(mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)	粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75%	前回の用量の75%	入院を要する下痢(グレードは問わない)又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%	グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%
	本剤及びシスプラチンの用量 (mg/m ²)																					
最低好中球数<500/mm ³ 及び最低血小板数≥50,000/mm ³	前回の用量の75%																					
最低好中球数に関わらず最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の75%																					
最低好中球数に関わらず出血を伴う最低血小板数<50,000/mm ³	前回の用量の50%																					
	本剤の用量(mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)																				
粘膜炎を除くグレード3又は4の毒性	前回の用量の75%	前回の用量の75%																				
入院を要する下痢(グレードは問わない)又はグレード3若しくは4の下痢	前回の用量の75%	前回の用量の75%																				
グレード3又は4の粘膜炎	前回の用量の50%	前回の用量の100%																				

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン									
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg									
用法・用量 (続き)	<p>表 3) 本剤（単剤又は併用）及びシスプラチンの用量調節-神経毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CTCグレード</th><th>本剤の用量 (mg/m²)</th><th>シスプラチンの用量 (mg/m²)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0～1</td><td>前回の用量の100%</td><td>前回の用量の100%</td></tr> <tr> <td>2</td><td>前回の用量の100%</td><td>前回の用量の50%</td></tr> </tbody> </table> <p>2回の減量後にグレード3若しくは4の血液毒性あるいは非血液毒性が認められた場合又はグレード3若しくは4の神経毒性が観察された場合は直ちに本剤の投与を中止すること。</p> <p>(注射液の調製法)</p> <p>本剤1バイアルに日局生理食塩液を、アリムタ注射用 100 mg の場合 4.2 mL、アリムタ注射用 500 mg の場合 20 mL を注入して十分に溶解する。溶解後のペメトレキセド濃度は 25 mg/mL (実測値) である。投与量に応じて必要量の溶解液を抜き取り、日局生理食塩液に混和して 100 mL として用いる。</p>	CTCグレード	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)	0～1	前回の用量の100%	前回の用量の100%	2	前回の用量の100%	前回の用量の50%	
CTCグレード	本剤の用量 (mg/m ²)	シスプラチンの用量 (mg/m ²)									
0～1	前回の用量の100%	前回の用量の100%									
2	前回の用量の100%	前回の用量の50%									
効能・効果	<p>悪性胸膜中皮腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(2) 悪性胸膜中皮腫においては、がん化学療法既治療例における本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(3) 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌においては、扁平上皮</p>	<p>頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌、乳癌</p> <p>以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法</p> <p>小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）</p>									

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
効能・効果 (続き)	癌等の組織型ごとの結果及び化学療法既治療例での結果を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。 [「臨床成績」の項参照]	
使用上の注意	<p>警告</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤を含むがん化学療法に際しては、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。適応患者の選択にあたっては、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説明し、同意を得てから投与すること。 本剤による重篤な副作用の発現を軽減するため、必ず葉酸及びビタミン B₁₂ の投与のもとに本剤を投与すること。 [「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照] 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないことが望ましい。 [「慎重投与」の項参照] 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。 [他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。] 本剤の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い、間質性肺炎が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 [「重要な基本的注意」の項参照] <p>禁忌</p> <p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 高度な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制が増悪し、致命的とな 	<p>警告</p> <ol style="list-style-type: none"> 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、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説明し、同意を得てから投与すること。 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。 <p>禁忌</p> <p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 重篤な骨髄抑制のある患者 [骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。]

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
使用上の注意 (続き)	<p>ることがある。]</p> <p>3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。〕</p> <p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 骨髄抑制のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) 間質性肺炎、肺線維症、又はこれらの疾患の既往歴のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(3) 胸水又は腹水が認められる患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(4) 腎障害のある患者〔本剤は主として腎より排泄される。腎障害の程度に応じて本剤の血中濃度の増加が認められている。クレアチニン・クリアランスが 45 mL/min 未満の患者については十分なデータがない。〕</p> <p>(5) 肝障害のある患者〔安全性についての十分なデータがない。〕</p> <p>(6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤とシスプラチンとの併用療法の国内使用経験は限られていることから、入院又は入院環境に準じた管理下で実施すること。</p> <p>(2) 発疹が高頻度に起こるので、発疹の発現及び重症化を軽減するため、副腎皮質ホルモン剤の併用投与を考慮すること。〔「臨床成績」の項参照〕</p> <p>(3) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行い、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。ま</p>	<p>2. 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>3. 妊婦又は妊娠している可能性のある<u>女性</u>（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕</p> <p>(2) 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。〕</p> <p>(3) 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。〕</p> <p>(4) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。〕</p> <p>(5) 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(7) 小児（「小児等への投与」の項参照）</p> <p>(8) 長期間使用している患者〔骨髄抑制等が強くあらわれ、遷延性に推移することがある。〕</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>(1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、肝機能検査、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、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くあらわれることがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。使用が長期間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。</p> <p>(2) 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍</p>

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	バラブラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
使用上の注意 (続き)	<p>た、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用に関しても考慮すること。</p> <p>(4) 間質性肺炎等の重篤な肺毒性が起こることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、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。間質性肺炎等の肺毒性の発症あるいは急性増悪が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 胸水、腹水等体腔液の本剤投与への影響は不明であるが、他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が報告されているので、多量の体腔液が認められる患者では、本剤投与前に体腔液の排出を検討すること。</p> <p>(6) 重度の腎機能障害患者で、本剤に起因したと考えられる死亡が報告されているので、本剤投与前に患者の腎機能を確認すること。</p> <p>(7) 動物実験で催奇形性（マウス）及び雄性生殖器に対する影響（マウス：精子形成能の低下あるいは精細管変性、イヌ：精細管上皮の変性あるいは壊死）が報告されているので、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。</p> <p>相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p>	<p>剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。</p> <p>(3) 本剤の投与にあたっては G-CSF 製剤等の適切な使用に関しても考慮すること。</p> <p>(4) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射の併用により、肝中心静脈閉塞症（VOD）が発症したとの報告があるので、十分注意すること。¹⁾</p> <p>(8) 乳癌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：カルボプラチン（乳癌）」等）を熟読すること。</p> <p>相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p>

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物			カルボプラチン		
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg			パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg		
使用上の注意 (続き)	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	非ステロイド性抗炎症剤 イブプロフェン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、頻回に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で副作用の増強が知られており、本剤においてもクリアランスの低下が認められている。	放射線照射	(1)骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	腎毒性を有する薬剤又は腎排泄型薬剤 プロベネシド、ペニシリン等	本剤の血中濃度が増加し、副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	他の葉酸代謝拮抗剤で腎排泄を競合的に阻害することが知られており、本剤のクリアランスを遅延させるおそれがある。		(2)胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明であるが、動物試験(マウス)で本剤による放射線感受性増加が認められている。
	抗悪性腫瘍剤	骨髄機能抑制等の副作用が増強するおそれがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を十分に観察すること。	ともに骨髄機能抑制作用を有する。	抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
	腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質等			腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質等	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
使用上の注意 (続き)	<p>副作用</p> <p><国内臨床試験成績></p> <p>悪性胸膜中皮腫に対する本剤とシスプラチンとの併用第 I/II 相試験において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 25 例中 1 例に認められた。安全性評価対象 25 例中に認められた主な副作用は、悪心 (96.0%)、ヘモグロビン減少 (96.0%)、食欲不振 (88.0%)、好中球減少 (84.0%)、赤血球減少 (84.0%)、白血球減少 (80.0%)、嘔吐 (72.0%)、リンパ球減少 (64.0%)、倦怠感 (56.0%)、血中尿素増加 (52.0%) であった。</p> <p>非小細胞肺癌に対する第 II 相試験において、本剤 (500 mg/m² 又は 1,000 mg/m²^注) 投与) との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 226 例中 1 例に認められた。安全性評価対象 225 例中に認められた主な副作用は、AST (GOT) 上昇 (76.9%)、発疹 (73.8%)、白血球減少 (71.6%)、ALT (GPT) 上昇 (71.6%)、好中球減少 (64.4%)、食欲不振 (56.9%)、ヘモグロビン減少 (54.2%)、悪心 (53.8%)、LDH 上昇 (52.0%)、リンパ球減少 (51.1%) であった。</p> <p>注) 本剤の承認された 1 回用量は、500 mg/m² (体表面積) である。[「用法・用量」の項参照]</p> <p><外国臨床試験成績></p> <p>第 III 相試験の本剤とシスプラチンとの併用投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 1065 例中 12 例に認められ、そのうち 3 例は葉酸及びビタミン B₁₂ が併用投与されていない症例であった。安全性評価対象 1007 例 (葉酸及びビタミン B₁₂ 併用群) 中に認められた主な副作用は、悪心 (60.5%)、疲労 (43.5%)、嘔吐 (42.5%)、好中球減少 (33.5%)、ヘモグロビン減少 (31.9%)、食欲不振 (25.5%)、白血球減少 (23.6%) であった。</p> <p>第 III 相試験の本剤単独投与群において、本治療との因果関係を否定できない死亡例が全投与症例 265 例中 3 例に認められた。安全</p>	<p>副作用</p> <p>副作用の概要 (再審査終了時までの集計)</p> <p>総症例 6,218 例 (承認時 620 例及び使用成績調査 5,598 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 86.02% であり、主なものは嘔気・嘔吐 50.45%、食欲不振 45.43%、全身倦怠感 18.64%、脱毛 18.25%、発熱 5.74%、白血球減少 56.42%、血小板減少 42.67%、ヘモグロビン減少 40.10%、赤血球減少 36.14%、ヘマトクリット値減少 31.65%、ALT (GPT) 上昇 10.15%、AST (GOT) 上昇 9.18%、好中球減少 7.40%、BUN 上昇 5.05%、クレアチニン・クリアランス値低下 3.57%、血清クレアチニン上昇 2.57% 等であった。</p>

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
使用上の注意 (続き)	<p>性評価対象 265 例中に認められた主な副作用は、疲労 (34.0%)、悪心 (30.9%)、食欲不振 (21.9%) であった。</p> <p>重大な副作用^(注)</p> <p>(1) 骨髄抑制：白血球減少 (71.6%)、好中球減少 (64.4%)、ヘモグロビン減少 (54.2%)、リンパ球減少 (51.1%)、血小板減少 (46.2%)、貧血、発熱性好中球減少、汎血球減少症があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 間質性肺炎 (3.6%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感等の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。</p> <p>(5) 重度の下痢 (1.3%)：重度の下痢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、減量、休薬等適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 脱水 (1.3%)：脱水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、減量、休薬、補液、電解質投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 腎不全：クレアチニン上昇 (7.1%)、腎不全、クレアチニン・クリアランス低下があらわれることがあるので、頻回に臨床検査を行うなど、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、休薬等適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis)：</p>	<p>重大な副作用</p> <p>(1) 汎血球減少 (0.1%未満) 等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血 (ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) ショック、アナフィラキシー (0.1%未満)：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下、気管支痙攣等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>なお、本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向もみられる (その他の注意参照)。</p> <p>(3) 間質性肺炎 (0.1%)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 急性腎障害 (0.1%未満)、ファンコニー症候群 (頻度不明)：急性腎障害、ファンコニー症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に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。</p> <p>(5) 肝不全、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)：肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的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投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍 (いずれも頻度不明)：消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰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</p>

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
使用上の注意 (続き)	<p>TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められた副作用については発現頻度を記載した。</p>	<p>た場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 出血性腸炎、偽膜性大腸炎 (頻度不明) : 出血性腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 麻痺性イレウス (0.1%未満) : 腸管麻痺 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 脳梗塞 (0.1%未満), 肺梗塞 (頻度不明) : 脳梗塞、肺梗塞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。</p> <p>(10) 血栓・塞栓症 (頻度不明) : 血栓・塞栓症 (肺塞栓、脳血栓、その他の動脈又は静脈血栓症等) 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投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(11) 心筋梗塞、うっ血性心不全 (頻度不明) : 心筋梗塞、うっ血性心不全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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(12) 溶血性尿毒症症候群 (頻度不明) : 血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板、赤血球等) 及び腎機能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投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(13) 急性呼吸窮迫症候群 (頻度不明) : 急性呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部 X 線異常等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。</p> <p>(14) 播種性血管内凝固症候群 (DIC) (頻度不明) : 播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、観察を十分に</p>

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
使用上の注意 (続き)	<p>その他の副作用^{注1}</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、臨床所見等の重篤度に</p>	<p>行い、血小板数、血清 FDP 値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に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。</p> <p>(1 5) 急性脾炎 (頻度不明) : 急性脾炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止すること。</p> <p>(1 6) 難聴 (0.1%未満) : 難聴、耳鳴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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(1 7) 白質脳症 (可逆性後白質脳症症候群を含む) (頻度不明) : 白質脳症 (可逆性後白質脳症症候群を含む) があらわれることがあるので、歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等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。</p> <p>(1 8) 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明) : 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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投与を中止し、適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) 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。</p> <p>重大な副作用 (類薬)</p> <p>(1) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲 : シスプラチンで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害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こと。</p> <p>(2) 溶血性貧血 : シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血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こと。</p> <p>その他の副作用</p> <p>Table 5 参照</p>

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
使用上の注意 (続き)	<p>応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>Table 4 参照</p> <p>高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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（マウス）で催奇形作用が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔乳汁中への移行については不明である。〕</p> <p>小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立されていない。〔使用経験がない。〕</p> <p>過量投与</p> <p>徴候・症状：過量投与時に報告されている主な症状は、骨髄抑制</p>	<p>高齢者への投与</p> <p>高齢者では、一般に生理機能（骨髄機能、肝機能、腎機能等）が低下しているので、用量並びに投与間隔に留意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。</p> <p>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。また、妊娠する可能性のある女性には、<u>本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。</u>〔動物実験（ラット）において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。〕</p> <p>(2) <u>パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。</u>〔細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。〕</p> <p>(3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>小児等への投与</p> <p>小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、聴器障害、ファンコニー症候群等の腎障害の発現に特に注意し、用量並びに投与間隔に留意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。</p> <p>なお、外国で、本剤を高用量で他の聴器毒性を有する薬剤と併用した場合、臨床上有意な聴力低下が小児患者に発現するとの報告がある。</p> <p>過量投与</p> <p>本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報</p>

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
使用上の注意 (続き)	(好中球減少、血小板減少、貧血)、粘膜炎及び発疹である。また、感染及び下痢があらわれることがある。 処置 ：過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行う他、ホリナートカルシウムによる処置を検討すること。	告がある。
	適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は直ちに石けんでよく洗浄し、粘膜に付着した場合は直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 2) 本剤の溶解及び希釈には日局生理食塩液のみを使用すること。カルシウムを含有する溶液との混合により濁り又は沈殿が確認されているので、乳酸リンゲル液及びリンゲル液等との配合を避けること。また、他剤との混注を行わないこと。 3) 溶解後は速やかに投与すること。保存する場合は冷蔵(2～8℃)にて保存し、24 時間以内に使用すること。溶解した残液は使用しないこと。 (2) 投与時 必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。	適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤は、イオウを含むアミノ酸(メチオニン及びシスチン)輸液中で分解が起こるため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。 2) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。 3) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。 4) 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚に薬液が付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。 (2) 投与時 1) 本剤は、生理食塩液等の無機塩類(NaCl, KCl, CaCl ₂ 等)を含有する輸液に混和するときは、8 時間以内に投与を終了すること。 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・壊死等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慎重に投与すること。 (3) 保存時 本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。
	その他の注意	その他の注意

一般的名称	ペメトレキセドナトリウム水和物	カルボプラチン
販売名	アリムタ注射用 100 mg, 500 mg	パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg
	遺伝毒性試験のうち、マウス小核試験において、陽性の結果が報告されている。	<p>(1) 本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。</p> <p>(2) 本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。</p> <p>(3) ラットの慢性毒性試験（静脈内投与）により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。</p> <p>(4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、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。</p> <p>(5) 本剤の投与回数を重ねると、ショック、アナフィラキシーの発現頻度が高くなる傾向がみられ、特に白金製剤の投与回数が8回を超えるとその傾向は顕著となるとの報告がある。</p>
添付文書の 作成年月日	2014 年 1 月改訂（第 9 版）	2018 年 1 月改訂（第 19 版）
備 考		

Table 1 タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg ; その他の副作用（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	蜂巣炎、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	高血糖
神経系	-	頭痛	浮動性めまい	-
眼	網膜色素上皮剥離	-	霧視、視力障害	網膜色素上皮剥離、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	高血圧、低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc 間隔延長
呼吸器	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	膵炎
肝胆道系	-	-	ALP 増加、 γ -GTP 増加	-
皮膚	-	発疹、皮膚乾燥	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、光線過敏症	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	急性腎不全障害	-	-	腎炎、腎不全、尿細管間質性腎炎
全身	-	発熱、疲労、悪寒、無力症	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症	粘膜の炎症、顔面浮腫

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
その他	過敏症	-	脂漏性角化症	乳頭腫、アクロコルドン

Table 2 タフィンラーカプセル 50 mg, 75 mg ; その他の副作用（本剤単独時）

	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、日光角化症、皮膚病変、紅斑、 <u>光線過敏症</u>	-
筋骨格系	-	関節痛	筋肉痛、四肢痛	-
腎	腎不全、急性腎不全障害、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、アクロコルドン、脂漏性角化症	-

Table 3 オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg ; その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加、好中球減少症、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、心電図 QT 延長	不整脈、心肥大、心筋炎、心不全、急性心不全
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害			下垂体機能低下症、下垂体炎、血中コルチコトロピン減少、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性、リパーゼ増加	
眼障害			ぶどう膜炎、視力低下、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、眼乾燥、角膜障害	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、腸炎、膵炎、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、消化不良、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	十二指腸潰瘍
全身障害	疲労、発熱	倦怠感、無力症、悪寒、末梢性浮腫、粘膜の炎症	口渇、浮腫、顔面浮腫、注射部位反応、末梢腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、インフルエンザ様疾患、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体成分 C3 増加、補体成	リウマチ因子陽性、インターロ

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
			分 C4 増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性	イキン濃度増加
感染症		肺感染	癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高アミラーゼ血症	高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、関節痛	筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、背部痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、四肢痛、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛	関節硬直
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、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病	
胃及び尿路障害		血中クレアチニン増加	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		発声障害、呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
			道の炎症、喉頭浮腫	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	皮膚乾燥、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、脱毛症、湿疹、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚炎、白斑	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		体重減少	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中 CK (CPK) 減少、血中 LDH 増加、CRP 増加、体重増加、血中 CK (CPK) 増加	組織球性壊死性リンパ節炎

※：発現頻度は国内第 II 相試験（ONO-4538-02、05、06、08 及び 15 試験）及び国際共同第 III 相試験（ONO-4538-03/CA209025、ONO-4538-11/CA209141 及び ONO-4538-12 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。

Table 4 アリムタ注射用 100 mg, 500 mg ; その他の副作用

副作用分類	20%以上又は頻度不明（頻度不明には*）	5～20%	5%未満
内分泌系		血糖値上昇	尿糖陽性
精神神経系		頭痛、めまい、感覚神経障害 ^{注2)}	味覚異常、感覚鈍麻、不眠症、傾眠、運動神経障害 ^{注2)}
眼			眼脂、流涙増加、眼球乾燥、結膜炎
循環器			血圧上昇、心嚢液貯留、動悸、不整脈 ^{注2)}
血管障害		ほてり	潮紅
呼吸器			しゃっくり、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏、呼吸困難、胸水、低酸素症
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、大腸炎*、 ^{注3)}	便秘、下痢、口内炎・咽頭粘膜炎 ^{注2)} 、消化不良 ^{注2)}	口唇炎、胃部不快感、腹痛、胃炎、食道炎 ^{注2)}
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、血中 LDH 上昇、血中 Al-P 上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP 上昇	尿中ウロビリן陽性
皮膚	発疹	そう痒症	色素沈着、脱毛症、多形紅斑 ^{注2)} 、蕁麻疹 ^{注2)}
腎臓		アルブミン低下、電解質異常、尿潜血陽性、蛋白尿、総蛋白減少、BUN 上昇	総蛋白増加
その他	倦怠感、発熱、CRP 上昇、放射線照射リコール反応*、 ^{注3)} 、 <u>溶血性貧血*</u> 、 ^{注3)}	疲労、体重減少、熱感、白血球増多、好中球増多、血小板増多、浮腫	関節痛、感冒様症状、顔面浮腫、眼瞼浮腫、悪寒、鼻出血、肺炎、単球増多、胸痛、アレルギー反応／過敏症 ^{注2)}

注 1) 非小細胞肺癌を対象とする国内臨床試験において認められたその他の副作用をその発現頻度に基づき記載した

注 2) 外国臨床試験で認められた事象

注 3) 外国での市販後の報告による

Table 5 パラプラチン注射液 50 mg, 150 mg, 450 mg ; その他の副作用

種類\頻度	10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐 ^{注1)} ，食欲不振	下痢，口内炎，腹痛，便秘	口渇
腎臓		血尿，蛋白尿	乏尿
過敏症 ^{注2)}	蕁麻疹*	発疹	瘙痒感
精神神経系		末梢神経障害（しびれ等），頭痛	耳鳴，聴力低下，視力障害，眩暈，痙攣，異常感覚，味覚異常，神経過敏，不安，不眠
肝臓	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇，Al-P 上昇，ビリルビン上昇，LDH 上昇，γ-GTP 上昇	
循環器			心電図異常（期外収縮），心悸亢進，血圧上昇，血圧低下，不整脈（頻脈，徐脈，心房細動，心房粗動，房室ブロック）
電解質		血清ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，リン，マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群
皮膚	脱毛		色素沈着，爪の変色，皮膚疾患
その他	全身倦怠感，無力症*，尿酸上昇*，悪寒*，脱水*，体重減少*，アルブミン低下*，呼吸困難*	発熱，浮腫	疼痛，潮紅，ほてり，胸部不快感，吃逆，注射部位反応（発赤，腫脹，疼痛，壊死，硬結等），低蛋白血症

*：頻度不明

注1：処置として制吐剤等の投与を行う。

注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

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



日本標準商品分類番号	874291
------------	--------

承認番号	50mg：22800AMX00372000 75mg：22800AMX00373000
薬価収載	2016年5月
販売開始	2016年6月
国際誕生	2013年5月
効能追加	20XX年XX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。

(赤字・赤枠)

【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）

(赤枠)

【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 カプセル本体にヒプロメロース、三二酸化鉄、 酸化チタン含有	
	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 カプセル本体にヒプロメロース、三二酸化鉄、 酸化チタン含有	
	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】

1. BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
2. BRAF遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非
小細胞肺癌

＜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等を用いること。

2. 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

悪性黒色腫の場合

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。

非小細胞肺癌の場合

トラメチニブとの併用において、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Grade 2 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
Grade 4	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開

注1) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

用量調節の目安

用量調節段階 ^{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。

(1) 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	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。

	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）	
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。
CYP3A 及び CYP2C8 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある ので、CYP3A 及び CYP2C8 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤が CYP3A 及び CYP2C8 を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 H2 受容体拮抗剤 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。
OATP1B1 及び OATP1B3 基質 HMG-CoA 還元 酵素阻害剤（ロスバスタチン）等	OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）	本剤が OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

4. 副作用

〈トラメチニブとの併用時の成績〉

BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした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。
BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第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。（承認時までの集計）

BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）のトラメチニブとの併用投与群において、93例中83例（89.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱46例（49.5%）、悪心36例（38.7%）、嘔吐25例（26.9%）、皮膚乾燥25例（26.9%）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

〈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。

BRAF V600E変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第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。（承認時までの集計）

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試験及びE2201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（0.6%、1.6%）、ケラトアカントーマ（0.3%、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（0.2%、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（0.3%、1.4%）、駆出率減少（6.4%、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）（9.4%、1.6%）、AST（GOT）（9.2%、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**（0.3%、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、膿疱性皮膚疹	蜂巣炎、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	高血糖
神経系	-	頭痛	浮動性めまい	-
眼	-	-	霧視、視力障害	網膜色素上皮剥離、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	高血圧、低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc 間隔延長
呼吸器	間質性肺炎	-	咳嗽、呼吸困難	肺臓炎
消化器	脾炎	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	脾炎
肝胆道系	-	-	ALP 増加、γ-GTP 増加	-
皮膚	-	発疹、皮膚乾燥	皮膚乾燥、そう痒症、掻痒様皮膚炎、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、 <u>光線過敏症</u>	皮膚亀裂
筋骨格系	-	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙攣、血中CK（CPK）増加	横紋筋融解症
腎	急性腎障害不全	-	-	腎炎、腎不全、尿細管間質性腎炎
全身	-	発熱、疲労、悪寒、無力症	末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症	粘膜の炎症、顔面浮腫
その他	過敏症	-	脂漏性角化症	乳頭腫、アクリコルドン

本剤単独時

	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	肺炎
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、日光角化症、皮膚病変、紅斑、光線過敏症	-
筋骨格系	-	関節痛	筋肉痛、四肢痛	-
腎	腎不全、急性腎障害、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、アクロロイドン、脂漏性角化症	-

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20mg/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300mg/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。

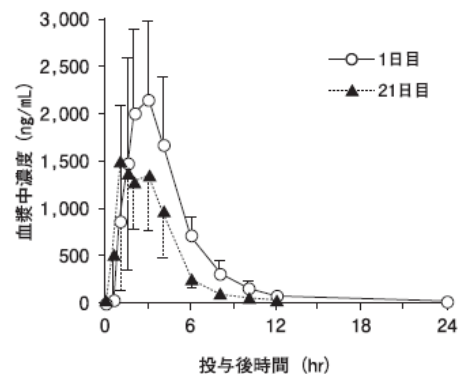
9. その他の注意

- (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、精子数減少等）が5mg/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／血管周囲炎等）が15mg/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20mg/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100mg/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_{0-12h}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_{0-12h}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、^[14C]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 _{0-12h} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 日目	75	3	1.39 (29.9)	4.0 (3.0-4.0)	4.63 (35.6)	15.2 (2,140.1)
	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・高カロリー食摂取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 [¹⁴C] 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22.4 μmol/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（CYP3Aの基質）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。

6) リファンピシン¹⁶⁾

外国人固形癌患者17例にCYP3A及びCYP2C8の誘導作用を有するリファンピシン600 mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ150 mgの1日2回反復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Cmaxは27%、AUCは34%減少した。

7) ロスバスタチン¹⁷⁾

外国人がん患者16例にロスバスタチン（OATP1B1及びOATP1B3の基質）10mgの単回経口投与をダブラフェニブ150 mgの1日2回経口投与と併用したとき、ダブラフェニブ非併用投与に比べて、ロスバスタチンのCmaxは94%、AUCは22%増加した。また、ダブラフェニブ150 mgを1日2回14日間反復投与した後にロスバスタチン10 mgを単回経口投与したとき、ダブラフェニブ非併用投与に比べて、ロスバスタチンのCmaxは156%増加、AUCは7%増加した。

8) ラベプラゾール¹⁶⁾

外国人固形癌患者17例にラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgの1日1回反復経口投与をダブラフェニブ150mg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3%増加し、Cmaxは12%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. 悪性黒色腫

(1) 日本人における成績

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）¹⁸⁾

BRAF V600E/K変異を有する^{注3)} 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：① 6 例及び② 6 例）を対象にダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mg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。

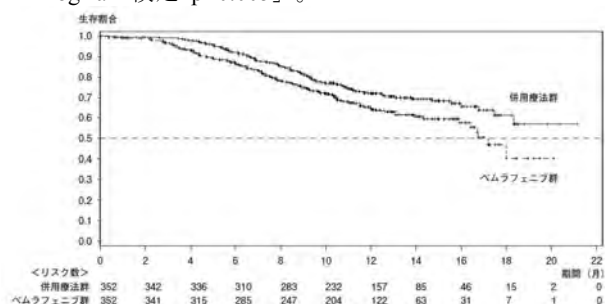
注3) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

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）¹⁹⁾

BRAF V600E/K変異を有する^{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150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mg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960mg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 $p=0.005$ 〕。



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）²⁰⁾

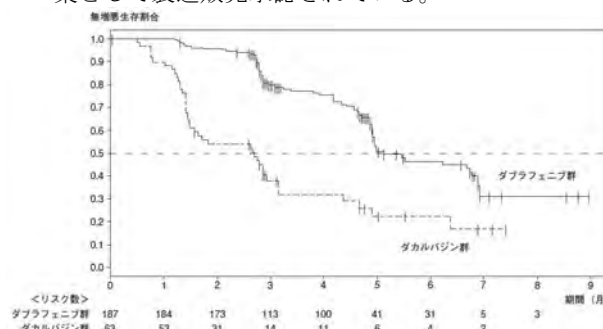
BRAF V600E/K変異を有する^{注3)} の根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）とトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）を併用する群（併用療法群211例）と、ダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を投与する群（単剤療法群212例）と比較した第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。無増悪生存期間（PFS）の解析において、単剤療法群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた〔Kaplan-Meier法で推定した中央値：併用療法群9.3ヵ月、単剤療法群8.8ヵ月、ハザード比0.75（95%

信頼区間：0.57-0.99）、層別log-rank検定 $p=0.035$ 〕。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）〕。

3) 海外第Ⅲ相臨床試験（BRF113683試験、BREAK-3）²¹⁾

BRAF V600E変異を有する^{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150mgを1日2回連日投与）を投与する群（187例）とダカルバジン1,000mg/m²（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 $p<0.0001$ 〕。

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）

2. 非小細胞肺癌

国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）²²⁾

BRAF V600E変異を有する^{注6)} 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、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）の併用投与（①白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者57 例、②化学療法歴のない患者36 例）を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施した。奏効率^{注4)}（%）はそれぞれ①63.2（95%信頼区間：49.3-75.6）及び②61.1（95%信頼区間：43.5-76.9）であった。

注6) 米国のClinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 認定又は同等と考えられる検査機関で任意の遺伝子検査法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オンコマイン Dx Target Test CDx システムがコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

(1) *In vitro*

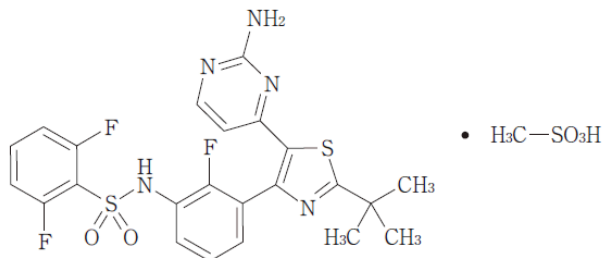
- 1) ダブラフェニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株（UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829等）及びヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株、BRAF V600K変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株（WW165、YUMAC、YULAC及びYUSIT1）並びにBRAF V600D変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来WM-115細胞株の増殖を抑制した。^{23,24)}
- 2) ダブラフェニブを、MEK1及びMEK2阻害薬であるトラメチニブと併用することにより、UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829、MV522細胞株等に対する増殖抑制作用は各薬剤単独処理と比較して増強した。^{23,24)}
- (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。²⁵⁾ 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。²⁶⁾

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。²⁷⁾ 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。²⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



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：C₂₃H₂₀F₃N₅O₂S₂・CH₄O₃S

分子量：615.67

性 状：白色～淡黄白色の粉末である。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【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, 2010 [20160200]
- 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 [20160201]
- 3) Denton, C.L. et al. : J.Clin.Pharmacol. 53 (9), 955, 2013 [20160202]
- 4) Ouellet, D. et al. : J.Pharm.Sci. 102, 3100, 2013 [20160203]
- 5) 社内資料：血漿蛋白結合 [20160204]
- 6) 社内資料：In vitro代謝 [20160205]
- 7) Bershas, D.A. et al. : Drug Metab. Dispos. 41 (12), 2215, 2013 [20160206]
- 8) 社内資料：CYPに対するin vitro誘導作用 [20160207]
- 9) 社内資料：CYPに対するin vitro阻害作用 [20160208]
- 10) 社内資料：トランスポーターによるin vitro輸送 [20160209]
- 11) 社内資料：ダブラフェニブとトラメチニブの薬物相互作用 [20160210]
- 12) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用 [20160211]
- 13) 社内資料：ゲムフィブロジルとの薬物相互作用 [20160212]
- 14) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用 [20160213]
- 15) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 [20160214]
- 16) 社内資料：リファンピシン又はラベプラゾールとの薬物相互作用 [20170557]
- 17) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用 [20170558]
- 18) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験） [20160215]
- 19) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験） [20160216]
- 20) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験） [20160217]
- 21) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（BRF113683試験） [20160218]
- 22) 社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験） [20170555]
- 23) 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 [20160219]
- 24) 社内資料：BRAF変異陽性ヒト非小細胞癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響 [20170556]
- 25) 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 [20160220]
- 26) King, A.J. et al. : PLoS One 8 (7), e67583, 2013 [20160221]
- 27) 社内資料：BRAF阻害作用 [20160222]

【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下さい。

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

製造販売

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（案），用法・用量（案）及び
その設定根拠**

目 次

目 次	2
1 効能又は効果の案及びその設定根拠.....	3
1.1 効能又は効果の案	3
1.2 効能又は効果の案の設定根拠	3
2 用法及び用量の案及びその設定根拠.....	5
2.1 用法及び用量の案	5
2.2 用法及び用量の案の設定根拠	5
3 参考文献	6

1 効能又は効果の案及びその設定根拠

1.1 効能又は効果の案

【効能又は効果】

1. BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
2. BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（下線部：変更箇所）

1.2 効能又は効果の案の設定根拠

ダブラフェニブメシル酸（以下，ダブラフェニブ）は，GlaxoSmithKline 社で開発された強力かつ選択的な BRAF キナーゼ阻害剤であり，アデノシン三リン酸との競合阻害により，その作用を発揮する。また，トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下，トラメチニブ）は，日本たばこ産業株式会社で創製された 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。本邦では，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する治療薬としての承認を取得している。

非臨床試験成績

ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法は，*in vitro* で BRAF V600E 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）由来 MV522 細胞株に対して，悪性黒色腫由来 A375 細胞株と同様に高い抗腫瘍効果が示唆された（2.4 非臨床試験の概括評価）。

臨床試験成績

BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性は，国際共同第 II 相試験（E2201 試験）にて評価した。その結果，BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対し，治療ラインによらずダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が示され，安全性プロファイルは悪性黒色腫患者と同様であった（2.5 臨床に関する概括評価）。また，E2201 試験は BRAF V600E 遺伝子変異陽性の IV 期 NSCLC 患者を対象としたが，BRAF V600K 遺伝子変異陽性患者が 1 名組入れられた。NSCLC 患者では BRAF V600E 以外の V600 遺伝子変異陽性はほとんど報告されていないものの（[Marchetti et al. 2011](#)，[Paik et al. 2011](#)，[Cardarella et al. 2013](#)，[Villaruz et al. 2015](#)，[Litvak et al. 2014](#)，[Gautschi et al. 2015](#)），薬剤の作用機序及び悪性黒色腫の臨床試験で BRAF V600K 遺伝子変異陽性に対してもダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が示されている（1.13.1-1 悪性黒色腫承認時資料）ことを踏まえると，NSCLC 患者でも有効性が期待

されることから、NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の効能又は効果の案は、「BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」とした。

- **2 次治療以降の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対する有効性**

主要評価項目である治験責任医師判定奏効率（ORR）は、ダブラフェニブ単剤療法（Monotherapy 2nd Line Plus：32.1%）と比べて、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus：63.2%）の方が高く、悪性黒色腫，細胞株の結果と同様に、ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法による相乗効果が確認された。また、2～4 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法（Combination 2nd Line Plus）の治験責任医師判定 ORR（95%CI）は 63.2%（49.3%，75.6%）であり、フランスで実施された前向き観察研究（IFCT data）で 2 次治療として BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者の 20.8%（9.8%，31.7%）と比べて点推定値は約 3 倍高く、IFCT data の 95%CI 上限値を大きく上回り、高い有効性が示唆された。さらに、適切な腫瘍評価が実施された 54 名中 48 名（88.9%）に標的病変の縮小が認められ、うち 39 名は 30%以上の腫瘍縮小が認められた。NSCLC 患者では ORR は PFS 延長に寄与するとも報告されており（[Blumenthal et al. 2015](#)），この結果の臨床的意義は高いと考える。実際に、副次評価項目である DOR 及び PFS の中央値はそれぞれ 9.0 カ月及び 9.7 カ月であり、PFS の中央値は根治切除不能な IV 期 NSCLC 患者を対象とした従来の標準的な 2 次治療の 2～3 カ月（[Fossella et al. 2000](#)，[Shepherd et al. 2000](#)，[Hanna et al. 2004](#)，[Borghaei et al. 2015](#)）と比べて長く、また、BRAF 阻害薬であるベムラフェニブの 7.3 カ月（[Hyman et al. 2015](#)）と比べても長かった。本試験に組入れられた日本人 3 名のうち、2～4 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の 1 名に未確定 PR が認められた。ダブラフェニブ単剤療法の 2 名はともに治験責任医師判定で PR が確定され、いずれも病勢進行によりダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法にクロスオーバーされ、1 名はクロスオーバー後 5.6 カ月にわたり SD を維持した。この期間は Combination 2nd Line Plus 全被験者の PFS と比べると短いものの、従来の標準的な 2 次治療の PFS と比べて長かった。また、2～4 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の 1 名は BRAF V600K 遺伝子変異陽性患者であり、当該被験者は Week 4 で新病変が認められたため最良総合効果は PD となったものの、標的病変は縮小した（最大縮小率 78%）。また、Mature DOR 解析の結果も、上述と同様であり、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し、2 次治療以降としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が確認された。

- **1 次治療の BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対する有効性**

予備解析時点、主要評価項目である治験責任医師判定 ORR（95%CI）は 53.3%（26.6%，78.7%）であり、IFCT data で 1 次治療として BRAF 阻害薬以外の治療を実施した患者の 30.3%（21.6%，38.9%）と比べても、高い有効性が示唆された。さらに、適切な腫瘍評価が実施された 14 名全員で標的病変の縮小が認められ、うち 11 名は 30%以上の腫瘍縮小が認められた。また、主要解析の結果も、上述と同様であり、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し、1 次治療としてのダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性が確認された。

- **BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対する安全性**

BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に対しダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法時に発現した有害事象の内容は，悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり，BRAF V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念，日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

なお，審査の過程で，医薬品医療機器総合機構との協議を踏まえ，効能又は効果（案）を以下のとおりとした。

【効能又は効果】

1. BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
2. BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

（下線部：変更箇所）

2 用法及び用量の案及びその設定根拠

2.1 用法及び用量の案

【ダブラフェニブの用法及び用量】

悪性黒色腫の場合

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。

非小細胞肺癌の場合

トラメチニブとの併用において、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、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。

（下線部：変更箇所）

【トラメチニブの用法及び用量】

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 1 回 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減する。

2.2 用法及び用量の案の設定根拠

E2201 試験で検討した BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの用法及び用量は，国内外で承認されている BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの用法

及び用量と同一である。悪性黒色腫患者に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの用法及び用量の設定根拠は 1.13.1-1-1.8.3 に示す。

ダブラフェニブ単剤療法の用法及び用量は，悪性黒色腫と同様に，固形癌患者を対象とした外国第 I 相試験（BRF112680 試験）の結果に基づき 150 mg bid と設定し，NSCLC 患者に対するダブラフェニブ単剤療法の検討を開始した。その後，ダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の各薬剤の用法及び用量は，悪性黒色腫患者を対象とした外国第 I/II 相試験（BRF113220 試験）パート C の結果に基づき，それぞれ 150 mg bid 及び 2 mg qd と設定し，NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の検討を開始した。

日本では，BRAF V600 遺伝子変異陽性の日本人固形癌患者を対象とした第 I 相試験（BRF116056 試験）でダブラフェニブ単剤療法（150 mg bid），第 I 相試験（MEK114784 試験）でトラメチニブ単剤療法（2 mg qd），第 I/II 相試験（MEK116885 試験）でダブラフェニブ（150 mg bid）とトラメチニブ（2 mg qd）の併用療法の安全性及び忍容性，薬物動態を確認し，いずれも明らかな民族差がないことを確認の上，NSCLC 患者に対するダブラフェニブ単剤療法及びダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法の検討に参加した。

E2201 試験の結果，1.2 項に示したとおり BRAF V600E 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するダブラフェニブ／トラメチニブの有効性が示され，安全性プロファイルも悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり，NSCLC 患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

以上より，BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するトラメチニブとの併用におけるダブラフェニブの用法及び用量の案は，悪性黒色腫の用法及び用量と同一とした。

3 参考文献

Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al. (2015) Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. *J Clin Oncol*; 33(9):1008-14.

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*; 373:1627-39.

Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. (2013) Clinical, Pathologic, and Biologic Features Associated with *BRAF* Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*; 19(16):4532-40.

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. (2000) Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol*; 18(12):2354-62.

Gautschi O, Milia J, Cabarro B, et al. (2015) Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. *J Thorac Oncol*; 10(10):1451-7.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004) Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol*; 22(9):1589-97.

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

Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. (2014) Clinical Characteristics and Course of 63 Patients with *BRAF* Mutant Lung Cancers. *J Thorac Oncol*; 9:1669-74.

Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. (2011) Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring *BRAF* Mutations. *J Clin Oncol*; 29(26):3574-9.

Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. (2011) Clinical Characteristics of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring *BRAF* Mutations. *J Clin Oncol*; 29:2046-51.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. (2000) Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*; 18(10):2095-103.

Villarruz LC, Socinski MA, Abberbock S, et al. (2015) Clinicopathologic Features and Outcomes of Patients With Lung Adenocarcinomas Harboring *BRAF* Mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer*; 121:448-56.

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 警告欄	4
1.1 警告	4
1.2 警告の設定根拠	4
2 禁忌欄	4
2.1 禁忌	4
2.2 禁忌の設定根拠	4
3 効能又は効果に関連する使用上の注意欄	4
3.1 効能又は効果に関連する使用上の注意	4
3.2 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠	5
4 用法及び用量に関連する使用上の注意欄	5
4.1 用法及び用量に関連する使用上の注意	5
4.2 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠	6
5 慎重投与欄	6
5.1 慎重投与	6
5.2 慎重投与の設定根拠	6
6 重要な基本的注意欄	6
6.1 重要な基本的注意	6
6.2 重要な基本的注意の設定根拠	7
7 相互作用欄	7
7.1 相互作用	7
7.2 相互作用の設定根拠	8
8 副作用欄	9
8.1 副作用	9
8.2 副作用の設定根拠	12
9 高齢者への投与欄	12
9.1 高齢者への投与	12
9.2 高齢者への投与の設定根拠	12
10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与欄	13
10.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13
10.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠	13
11 小児等への投与欄	13
11.1 小児等への投与	13
11.2 小児等への投与の設定根拠	13
12 過量投与欄	13
12.1 過量投与	13

12.2	過量投与の設定根拠	13
13	その他の注意欄	14
13.1	その他の注意	14
13.2	その他の注意の設定根拠	14

1 警告欄

1.1 警告

【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。

(赤字・赤枠)

1.2 警告の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

2 禁忌欄

2.1 禁忌

【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）

(赤枠)

2.2 禁忌の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

3 効能又は効果に関連する使用上の注意欄

3.1 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等を用いること。
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。

3.2 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

非小細胞肺癌におけるタフィニラー及びメキニストの併用療法の適応判定の補助に用いるコンパニオン診断システムには、体外診断薬のみならず医療機器等も含まれることから記載整備を行った。

4 用法及び用量に関連する使用上の注意欄

4.1 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、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）
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 Grade 2 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
Grade 4	原則投与中止治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、Grade 1 以下まで軽快後、1 段階減量して投与を再開

注 1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

用量調節の目安

用量調節段階 ^{注 2)}	投与量
通常投与量	1 回 150 mg（1 日 2 回）
1 段階減量	1 回 100 mg（1 日 2 回）
2 段階減量	1 回 75 mg（1 日 2 回）
3 段階減量	1 回 50 mg（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

4.2 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

5 慎重投与欄

5.1 慎重投与

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">(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） |
|--|

5.2 慎重投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

6 重要な基本的注意欄

6.1 重要な基本的注意

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">(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）

6.2 重要な基本的注意の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

7 相互作用欄

7.1 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。

(1) 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。
CYP3A 及び CYP2C8 誘導剤 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、CYP3A 及び CYP2C8 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。（【薬物動態】の項参照）	これらの薬剤が CYP3A 及び CYP2C8 を誘導することにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
プロトンポンプ阻害剤 H2 受容体拮抗剤 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。
OATP1B1 及び OATP1B3 基質 <u>HMG-CoA 還元酵素 阻害剤（ロスバスタチン）等</u>	<u>OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）</u>	<u>本剤が OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</u>

7.2 相互作用の設定根拠

ラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）及びリファンピシン（CYP3A 及び CYP2C8 誘導剤）がダブラフェニブの薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床薬理試験において、ダブラフェニブ 150 mg の 1 日 2 回反復投与とリファンピシン 600 mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用投与したとき、ダブラフェニブ単独投与時と比較してダブラフェニブの C_{max} は 27%減少、AUC は 34%減少した。一方、ダブラフェニブ 150 mg の 1 日 2 回反復経口投与とラベプラゾール 40 mg の 1 日 1 回反復経口投与を併用投与したとき、ダブラフェニブ単独投与時と比較してダブラフェニブの AUC は 3%増加、C_{max} は 12%減少したが、臨床的な影響は小さいと考えられた。

ダブラフェニブがロスバスタチン（OATP1B1 及び OATP1B3 の基質）の薬物動態に及ぼす影響を検討する臨床薬理試験において、ロスバスタチン 10 mg の単回経口投与とダブラフェニブ 150 mg の 1 日 2 回反復投与を併用投与したとき、ダブラフェニブ非併用投与に比べて、ロスバスタチンの C_{max} は 94%増加し、AUC は 22%増加した。また、ダブラフェニブ 150 mg を 1 日 2 回 14 日間反復投与した後にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与したとき、ダブラフェニブ非併用投与に比べて、ロスバスタチンの C_{max} は 156%増加し、AUC は 7%増加した。

これらを踏まえ、CYP3A 及び CYP2C8 誘導剤、OATP1B1 及び OATP1B3 基質との相互作用に対する注意喚起の追記、並びにプロトンポンプ阻害剤等との相互作用の削除の改訂を行った。

8 副作用欄

8.1 副作用

〈トラメチニブとの併用時の成績〉

BRAF V600E/K 変異を有する進行固形癌患者及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした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。

BRAF V600E/K 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第 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。（承認時までの集計）

BRAF V600E 変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（E2201 試験）のトラメチニブとの併用投与群において、93 例中 83 例（89.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱 46 例（49.5%）、悪心 36 例（38.7%）、嘔吐 25 例（26.9%）、皮膚乾燥 25 例（26.9%）であった。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

〈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。

BRAF V600E 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第 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。（承認時までの集計）

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 試験及び E2201 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（0.6%、1.6%）、ケラトアkantoma（0.3%、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（0.2%、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（0.3%、1.4%）、駆出率減少（6.4%、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）（9.4%、1.6%）、AST（GOT）（9.2%、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（0.3%、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	蜂巣炎、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	高血糖
神経系	-	頭痛	浮動性めまい	-
眼	-	-	霧視、視力障害	網膜色素上皮剥離、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	高血圧、低血圧、 <u>出血（鼻出血、歯肉出血等）</u>	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	脾炎	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	脾炎
肝胆道系	-	-	ALP 増加、 γ -GTP 増加	-
皮膚	-	発疹、皮膚乾燥	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、 <u>光線過敏症</u>	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	急性腎障害不全	-	-	腎炎、腎不全、 <u>尿細管間質性腎炎</u>
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	<u>粘膜の炎症</u> 、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	-	-	嘔吐、嘔吐、下痢、便秘	脾炎
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、日光角化症、皮膚病変、紅斑、 <u>光線過敏症</u>	-
筋骨格系	-	関節痛	筋肉痛、四肢痛	-
腎	腎不全、急性腎障害不全、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、アクロコルドン、脂漏性角化症	-

8.2 副作用の設定根拠

BRAF V600E 変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（E2201 試験）における副作用の発現状況を記載した。また、その他の試験については記載整備を行った。

(2) その他の副作用の項

E2201 試験のダブラフェニブ／トラメチニブ併用療法群のコホート B と C 併合データ（N=93）において、Grade 3 又は 4 の有害事象発現率が 2%以上で、かつ CDS に記載されたが、国内添付文書には記載していない「尿細管間質性腎炎」を追記した。「網膜色素上皮剥離」については、事象の医学的重要性を考慮して追記した。また、メキニスト錠添付文書との整合性を図り「出血（鼻出血、歯肉出血等）」を追記した。

非臨床試験で光毒性反応が示されていること、市販後に光線過敏症が 33 例（うち重篤 1 例）報告されていることから、欧州添付文書及び CDS に「光線過敏症」が追記された。これを受け、本添付文書案においても「光線過敏症」を追記した。

また、平成 29 年 3 月 14 日付厚生労働省 医薬・生活衛生局安全対策課 事務連絡に基づき、「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更した。

なお、本申請時点において、「高カルシウム血症」「体重減少」「体重増加」の追記を提案していたが、申請後に E2201 試験の 年 月 日カットオフデータを用いて再検討を行った結果、これらの副作用は原疾患の影響と考えられたことから本項から削除した。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」におけるトラメチニブとの併用時の副作用頻度については、MEK115306 試験、MEK116513 試験及び E2201 試験でみられた副作用の集計に基づき再集計を行った。本剤単独投与時の副作用頻度については、現行の添付文書と同様に BR113683 試験に基づき記載した。

9 高齢者への投与欄

9.1 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。

9.2 高齢者への投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

10 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄

10.1 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。〕

10.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

11 小児等への投与欄

11.1 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。

11.2 小児等への投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

12 過量投与欄

12.1 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。

12.2 過量投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

13 その他の注意欄

13.1 その他の注意

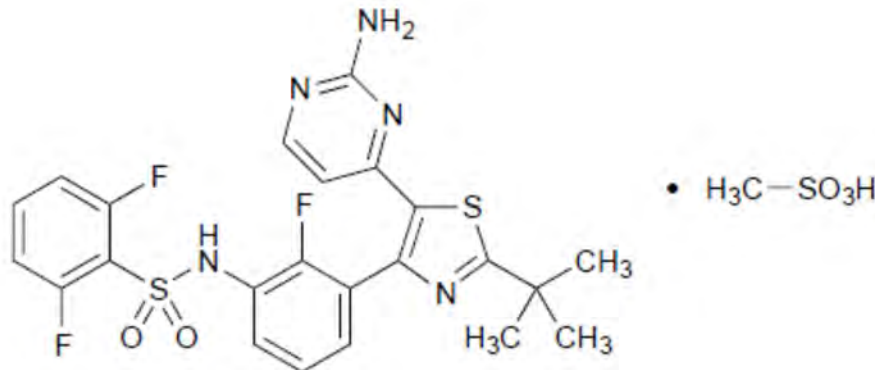
- (1) 変異型 RAS を伴う野生型 BRAF 細胞を BRAF 阻害剤で処理することにより、MAPK シグナル伝達の活性化が示されている。¹⁾ 臨床試験においては、RAS 遺伝子変異を有する腫瘍の発現が報告されている。
- (2) マウス、ラット及びイヌにおいて精巣／精巣上体に悪影響（精上皮の変性、精細管萎縮、精子数減少等）が 5 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.2 倍）以上の群でみられ、ラット及びイヌでは休薬後においても回復性は認められなかった。
- (3) マウス、ラット及びイヌにおいて心臓又は血管への悪影響（冠動脈の変性／壊死、出血、房室弁の肥大／出血、心房の線維血管性増殖、肝動脈の変性、血管／血管周囲炎等）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。]

13.2 その他の注意の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について、変更を要する追加情報は得られていないことから、現行添付文書に基づき設定した。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<現行>

化学名・別名	【日本名】 <i>N</i> -{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メタンスルホン酸塩 【英名】 <i>N</i> -{3-[5-(2-Aminopyrimidin-4-yl)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophenyl}-2,6-difluorobenzenesulfonamide monomethanesulfonate																																																										
構造式	<div></div>																																																										
効能・効果	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫																																																										
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，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。																																																										
劇薬等の指定	原体：劇薬，製剤：劇薬 処方箋医薬品																																																										
市販名及び有効成分・分量	原体：ダブラフェニブメシル酸塩 製剤：タフィナーカプセル 50 mg（1 カプセル中ダブラフェニブとして 50 mg 含有） タフィナーカプセル 75 mg（1 カプセル中ダブラフェニブとして 75 mg 含有）																																																										
毒性	ダブラフェニブメシル酸塩： <table><tr><td rowspan="3">急性</td><td colspan="2">概略の致死量</td><td colspan="2">経口（mg/kg）</td></tr><tr><td colspan="2">ラット</td><td colspan="2">> 600</td></tr><tr><td colspan="2">イヌ</td><td colspan="2">> 80</td></tr><tr><td rowspan="6">反復投与</td><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>マウス</td><td>26 週</td><td>経口</td><td>15, 50, 150</td><td>< 15</td></tr><tr><td colspan="5">≥ 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，クーパー細胞肥大／過形成，胆管周囲炎，色素沈着又は有糸分裂像増加，骨髓細胞密度増加，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</td></tr><tr><td colspan="5">≥ 50：リンパ節の炎症／壊死，胸腺リンパ球減少</td></tr><tr><td colspan="5">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</td></tr><tr><td>ラット</td><td>4 週</td><td>経口</td><td>5, 20, 200</td><td>♂ < 5, ♀ 200</td></tr><tr><td colspan="5">≥ 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</td></tr><tr><td colspan="5">≥ 20：心筋症</td></tr></table>					急性	概略の致死量		経口（mg/kg）		ラット		> 600		イヌ		> 80		反復投与	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，クーパー細胞肥大／過形成，胆管周囲炎，色素沈着又は有糸分裂像増加，骨髓細胞密度増加，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				
急性	概略の致死量		経口（mg/kg）																																																								
	ラット		> 600																																																								
	イヌ		> 80																																																								
反復投与	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，クーパー細胞肥大／過形成，胆管周囲炎，色素沈着又は有糸分裂像増加，骨髓細胞密度増加，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
		ラット 13 週 経口 20, 200, 400 < 20
		≥ 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，精巢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：消瘦，脱水症状，好中球・単球数の高値，皮膚混合性炎症細胞浸潤
		イヌ 4 週 経口 1, 5, 50 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
		イヌ 13 週 経口 5, 20, 60/100 (♂/♀) < 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，精巢の精上皮変性／消失，精巢上体の精子数減少／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，胸骨骨髓過形成，胸腺のリンパ球減少，気管支肺炎炎症
		60/100：重度の一般状態悪化（体重減少，食欲不振，消瘦，脱水症状，液状便，嘔吐）のため試験 14/15 日に投与中止
副 作 用	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
	外国試験	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
		外国第 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

	<p>外国第 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</p>
会 社	ノバルティスファーマ株式会社 製剤：輸入

<削除・追加>二重取り消し線，下線部

化 学 名 ・ 別 名	
構 造 式	
効 能 ・ 効 果	<p>1. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 2. <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p>
用 法 ・ 用 量	<p><u>悪性黒色腫の場合</u> 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。 <u>非小細胞肺癌の場合</u> トラメチニブとの併用において，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，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。</p>
劇 薬 等 の 指 定	
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	
毒 性	
副 作 用	<p>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 外国試験 外国第 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</p>

	<p>疲労 56 例 脱毛症 52 例 等</p> <p>外国第 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</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：179/209 例=85.6%</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：</p> <p>発熱 98 例 悪寒 57 例 疲労 52 例 等</p> <p><u>国際共同試験</u></p> <p><u>国際共同第 II 相試験（E2201 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 93 例中（日本人患者 1 例を含む）83 例（89.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、発熱 46 例（49.5%）、悪心 36 例（38.7%）、嘔吐 25 例（26.9%）、皮膚乾燥 25 例（26.9%）等であった。</u></p>
会 社	

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次	2
1 第 3 部	3
2 第 4 部	4
3 第 5 部	7

1 第 3 部

該当資料なし

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Cellular assays with dabrafenib and trametinib as single agents and in combination in BRAF mutant lung cancer cell lines	GSK	●●●●年●●月●●日～ ●●●●年●●月●●日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験【該当資料なし】							
4.2.1.3 安全性薬理試験【該当資料なし】							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験【該当資料なし】							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書【該当資料なし】							
4.2.2.2 吸収【該当資料なし】							
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Exposure and Distribution of GSK2118436 and its Metabolites: GSK2298683 (M4), GSK2285403 (M7) and GSK2167542 (M8), in Brain, Lung, Liver, Kidney, and Tumor Tissues Following 22 Day Repeat Oral Administration of GSK2118436A in Female Mice Bearing A375P F11s Tumor Xenografts using MALDI-IMS and LC-MS	GSK	●●●●年●●月●●日 ～ ●●●●年●●月●●日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-2	Investigation into the distribution of GSK2118436 and its metabolites GSK2167542 (M8), GSK2285403 (M7) and GSK2298683 (M4), in brain, lung, liver and kidney following repeat oral administration of GSK2118436B to mice for 2 weeks as part of a 26 week oral toxicity study	GSK	●●●●年●●月●●日 ～ ●●●●年●●月●●日	イギリス	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3-3	A Comparison of Systemic Exposure of GSK2118436 and its Metabolites GSK2298683 (M4), GSK2285403 (M7) and GSK2167542 (M8) Following 22 Days of Repeat Oral Administration of Two Different Batches of GSK2118436A to CD-1 Female Nude Mice Bearing a A375P F11s-Human Melanoma Tumor Xenograft (Bioanalysis and Pharmacokinetic Support for A375P F11s-GSK-e202)	GSK	●●●●年●●月●●日 ～ ●●●●年●●月●●日	米国	海外	社内報告書	評価

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2.2.4	代謝						
4.2.2.4-1	Metabolism of GSK2118436 Following a Single Oral Administration of [¹⁴ C]GSK2118436 at 100 mg/kg to Intact and Bile Duct-Cannulated Mice	GSK	●●●●年●●月●●日 ～●●●●年●●月●●日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.2.4-2	Metabolism of GSK1120212 in Male and Female Intact Mice Following a Single oral Administration of [¹⁴ C]GSK1120212 at a Dose Level of 0.3 mg/kg	GSK	●●●●年●●月●●日 ～●●●●年●●月●●日	米国	海外	社内報告書	評価
4.2.2.5	排泄【該当資料なし】						
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)【該当資料なし】						
4.2.2.7	その他の薬物動態試験【該当資料なし】						
4.2.3	毒性試験【該当資料なし】						

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
4.3 参考文献	(評価／参考の別：参考資料)	
4.3-1	Alcala AM and Flaherty KT (2012) BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: clinical trials and mechanisms of resistance. Clin Cancer Res; 18:33-9.	海外
4.3-2	Ashida A, Uhara H, Kiniwa Y, et al. (2012) Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. J Dermatol Sci; 66:240-2.	国内
4.3-3	Bello DM, Ariyan CE, Carvajal RD (2013) Melanoma mutagenesis and aberrant cell signaling. Cancer Control; 20:261-81.	海外
4.3-4	Cargnello M and Roux PP (2011) Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activated Protein Kinases. Microbiol Mol Biol Rev; 75(1):50-83.	海外
4.3-5	Chou TC and Talalay P (1984) Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul; 22:27-55.	海外
4.3-6	Lito P, Rosen N, Solit DB, et al. (2013) Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. Nat Med; 19(11):1401-9.	海外
4.3-7	Sasaki Y, Niu C, Makino R, et al. (2004) BRAF point mutations in primary melanoma show different prevalences by subtype. J Invest Dermatol; 123:177-83.	国内
4.3-8	Wan PTC, Garnett MJ, Roe SM, et al. (2004) Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. Cell; 116(6):855-67.	海外
4.3-9	Wellbrock C, Karasarides M, Marais R (2004) The RAF proteins take centre stage. Mol Cell Biol. 2004;5:875-85.	海外

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報 種 類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.2	全臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	—	—	国内	社内報告書	評価
5.3	試験報告書及び関連情報						
5.3.1	生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書【該当資料なし】						
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書【該当資料なし】						
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書【該当資料なし】						
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Validation of a Method for the Determination of GSK2298683 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Final Report Addendum No.1	GSK	2013年12月20日 ～2016年3月31日	米国	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-2	Validation of a Method for the Determination of GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542, and GSK1120212 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Final Report Addendum No.2	GSK	2013年12月20日 ～2016年3月31日	米国	海外	社内報告書	評価
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書【該当資料なし】						
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書【該当資料なし】						
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
5.3.2.3-1	An In Vitro Investigation of the Transport via Heterologously Expressed Human Breast Cancer Resistance Protein of GSK2118436, GSK2285403, GSK2298683 and GSK2167542 in MDCKII cells	GSK	2013年12月20日 ～2016年3月31日	米国	海外	社内報告書	評価
5.3.2.3-2	Mechanistic <i>in vitro</i> investigation of hepatic uptake of GSK2285403 and GSK2167542.	GSK	2013年12月20日 ～2016年3月31日	米国	海外	社内報告書	評価
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書						
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】						
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】						
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】						
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4-1	An open-label study to evaluate the effects of a potent CYP3A4 inducer and the effects of a pH elevating agent on the repeat dose pharmacokinetics of dabrafenib (GSK2118436) in subjects with BRAF V600 mutation positive tumors	ノバルティス	2013年12月20日 ～2016年3月31日	米国, イギリス, オーストラリア, 計5 施設	海外	社内報告書	参考

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.3.3.4-2	An open-label phase 1 study to evaluate the effects of dabrafenib (GSK2118436) on the single dose pharmacokinetics of an OATP1B1/1B3 substrate and of a CYP3A4 substrate in subjects with BRAF V600 mutation positive tumors	ノバルティス	2015年3月3日 ～2016年8月1日	スペイン, 計3施設	海外	社内報告書	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書【該当資料なし】							
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書【該当資料なし】							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書【該当資料なし】							
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	A Phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer.	GSK	2011年08月05日～実施中	フランス, ドイツ, イタリア, オランダ, ノルウェー, スペイン, イギリス, 米国, 日本, 韓国, 台湾, 計50施設	国際共同	社内報告書	評価
5.3.5.2-2	A Phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer.	ノバルティス	2011年08月05日～実施中 (データカットオフ日 2012年11月1日)	フランス, ドイツ, イタリア, オランダ, ノルウェー, スペイン, イギリス, 米国, 日本, 韓国, 台湾, 計50施設	国際共同	社内報告書	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	—	—	国際共同	社内報告書	評価
5.3.5.3-2	J-SCP Appendix 2 (Integrated Summary of Clinical Pharmacology, data analyses)	ノバルティス	—	—	国際共同	社内報告書	評価
5.3.5.3-3	J-CTD Appendix 1 (Integrated Summary of Safety and Efficacy, data analyses)	ノバルティス	—	—	国際共同	社内報告書	評価
5.3.5.3-4	SCS Appendix 3 (Adverse events of special interest)	ノバルティス	—	—	国際共同	社内報告書	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書【該当資料なし】							

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(GSK PSUR 4)	GSK	Period covered: 2015年2月27日～ 2015年8月26日	—	海外	社内報告書	参考
5.3.6-2	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (NVS PSUR 2)	ノバルティス	Period covered: 2015年11月30日～ 2016年5月29日	—	海外	社内報告書	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	BRF113928 患者データ一覧表	GSK	—	—	国際共同	社内報告書	評価
5.3.7-2	BRF113928_患者データ一覧表	ノバルティス	(データカットオフ 日■■■■年■■月■■日)	—	国際共同	社内報告書	評価

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4 参考文献	(評価／参考の別：参考資料)	
5.4-1	Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. (2016) Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet; 387:1415-26.	海外
5.4-2	Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al. (2015) Overall Response Rate, Progression-Free Survival, and Overall Survival With Targeted and Standard Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: US Food and Drug Administration Trial-Level and Patient-Level Analyses. J Clin Oncol; 33(9):1008-14.	海外
5.4-3	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 373:1627-39.	海外
5.4-4	Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. (2013) Clinical, Pathologic, and Biologic Features Associated with <i>BRAF</i> Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res; 19(16):4532-40.	海外
5.4-5	Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. (2002) Mutations of the <i>BRAF</i> gene in human cancer. Nature; 417:949-54.	海外
5.4-6	Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. (2013) Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). Ann Oncol; 24(9):2371-6.	海外
5.4-7	EHR data (2016) Real-World Treatment Patterns, Natural History, and Burden of Illness in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with BRAF V600 Mutation.	海外
5.4-8	Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. (2000) Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. J Clin Oncol; 18(12):2354-62.	海外
5.4-9	Gautschi O, Milia J, Cabarrou B, et al. (2015) Targeted Therapy for Patients with BRAF-Mutant Lung Cancer: Results from the European EURAF Cohort. J Thorac Oncol; 10(10):1451-7.	海外
5.4-10	Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004) Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. J Clin Oncol; 22(9):1589-97.	海外
5.4-11	Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. (2012) Dabrafenib in <i>BRAF</i> -mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. Lancet; 380:358-65.	海外
5.4-12	Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. (2015) Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with <i>BRAF</i> V600 Mutations. N Engl J Med; 373:726-36.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4-13	IFCT data (2015) French National Observatory of the patients with non-small Cell Lung (NSCLC) benefiting from a molecular test on the Hospital Platforms of Molecular Genetics. "IFCT-Biomarkers France" registry Second report: Version 2.0.	海外
5.4-14	Ji H, Wang Z, Perera SA, et al. (2007) Mutations in BRAF and KRAS Converge on Activation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Lung Cancer Mouse Models. Cancer Res; 67(10):4933-9.	海外
5.4-15	Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al. (2014) Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with <i>BRAF</i> mutations. Ann Oncol; 25(1):138-42.	国内
5.4-16	Kobayashi M, Sonobe M, Takahashi T, et al. (2011) Clinical Significance of <i>BRAF</i> Gene Mutations in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. Anticancer Res; 31:4619-23.	国内
5.4-17	Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. (2014) Clinical Characteristics and Course of 63 Patients with <i>BRAF</i> Mutant Lung Cancers. J Thorac Oncol; 9:1669-74.	海外
5.4-18	Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. (2010) Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. N Engl J Med; 362:2380-8.	海外
5.4-19	Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. (2011) Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring <i>BRAF</i> Mutations. J Clin Oncol; 29(26):3574-9.	海外
5.4-20	Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol; 13:239-46.	海外
5.4-21	Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. (2006) Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 355(24):2542-50.	海外
5.4-22	Sasaki H, Shitara M, Yokota K, et al. (2012) <i>Braf</i> and <i>erbB2</i> mutations correlate with smoking status in lung cancer patients. Exp Ther Med; 3:771-5.	国内
5.4-23	Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. (2008) Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; 26(21):3543-51.	海外
5.4-24	Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, et al. (2013) Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With <i>EGFR</i> Mutations. J Clin Oncol; 31(27):3327-34.	海外
5.4-25	Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. (2013) Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced <i>ALK</i> -Positive Lung Cancer. N Engl J Med; 368(25):2385-94.	海外

添付資料 番号	著者・表題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4-26	Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. (2000) Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. J Clin Oncol; 18(10):2095-103.	海外
5.4-27	Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. (2012) Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. N Engl J Med; 366(8):707-14.	海外
5.4-28	Su F, Bradley WD, Wang Q, et al. (2012a) Resistance to Selective BRAF Inhibition Can Be Mediated by Modest Upstream Pathway Activation. Cancer Res; 72(4):969-78.	海外
5.4-29	Su F, Viros A, Milagre C, et al. (2012b) RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. N Engl J Med; 366(3):207-15.	海外
5.4-30	Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. (2013) Cancer Genome Landscapes. Science; 339(6127):1546-58.	海外
5.4-31	澤端章好, 浅村尚生, 呉屋朝幸, 他 (2010) 2002 年の肺癌治療例の全国集計に関する報告. 日呼吸会誌; 48(4):333-49.	国内
5.4-32	FDA () 年 () 月 () 日 議事録 ()	海外
5.4-33	FDA () 年 () 月 () 日 議事録 ()	海外
5.4-34	FDA () 年 () 月 () 日 議事録 ()	海外
5.4-35	FDA () 年 () 月 () 日 議事録 ()	海外
5.4-36	FDA () 年 () 月 () 日 議事録 ()	海外
5.4-37	EMA () 年 () 月 () 日 議事録 ()	海外
5.4-38	EMA () 年 () 月 () 日 議事録 ()	海外