

メキニスト錠 0.5 mg, 2 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

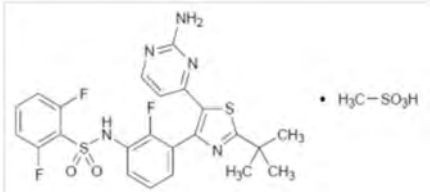
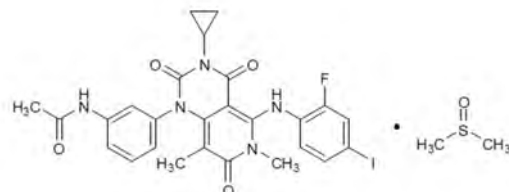
目 次	2
1 起原又は発見の経緯	3
2 BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC.....	4
2.1 定義，診断基準及び患者数	4
2.2 治療の現状	6
3 開発の経緯	8
3.1 非臨床試験	8
3.2 臨床試験	8
3.2.1 外国での開発経緯	8
3.2.2 国内での開発経緯	9
3.3 申請製剤，申請効能以外での開発状況	10
4 特徴及び有用性	11
5 まとめ	13
6 参考文献	14

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 での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] と相談で相談した (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、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 主要国でのメキシコの承認状況 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 2014 年 6 月 30 日に承認を取得した。現在、米国、欧州のほかにオーストラリア、カナダ等 40 カ国以上で承認されている（2017 年 11 月現在）。

また、本剤は、ダブラフェニブとの併用療法として 2014 年 1 月 8 日に米国で迅速承認を取得し、欧州でも 2015 年 8 月 25 日に承認を取得した。併用療法は、米国のほかにオーストラリア、カナダ等 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 主要国でのメキニストの承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果
米国	MEKINIST	<u>悪性黒色腫</u> 単剤療法：2013 年 5 月 併用療法：2014 年 1 月	フィルムコーティング錠・0.5, 2 mg	<u>悪性黒色腫</u> ・ MEKINIST は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 又は V600K 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療に単剤療法として用いる。 ・ MEKINIST は、FDA 承認の検査法により検出された BRAF V600E 又は V600K 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療に dabrafenib との併用療法として用いる。
		<u>非小細胞肺癌</u> 2017 年 6 月		<u>非小細胞肺癌</u> MEKINIST 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 dabrafenib との併用療法として用いる。
欧州	Mekinist	<u>悪性黒色腫</u> 単剤療法：2014 年 6 月 併用療法：2015 年 8 月	フィルムコーティング錠・0.5, 2 mg	<u>悪性黒色腫</u> Trametinib は、単独投与あるいは dabrafenib と併用投与され、BRAF V600 変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療に単剤療法、又は trametinib との併用療法として用いる。
		<u>非小細胞肺癌</u>		<u>非小細胞肺癌</u>

2017 年 3 月			Trametinib 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 dabrafenib と併用して用いる。	
日本	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	2016 年 3 月	フィルムコーティング錠・0.5, 2 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 v8.3）, 米国添付文書及び欧州添付文書を提出する。

[REDACTED]

MEKINIST[®] (trametinib)

[REDACTED]

Core Data Sheet (CDS)

[REDACTED]

[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]											
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 MEKINIST safely and effectively. See full prescribing information for MEKINIST.

MEKINIST® (trametinib) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2013

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.2, 1.3)	6/2017
Dosage and Administration (2.1)	6/2017
Warnings and Precautions (5.3)	2/2017
Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.4, 5.5, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10)	6/2017

INDICATIONS AND USAGE

MEKINIST is a kinase inhibitor indicated as a single agent for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test. (1.1)

MEKINIST is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of patients with:

- unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations as detected by an FDA-approved test. (1.1)
- metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test. (1.2)

Limitation of use: MEKINIST is not indicated for treatment of patients with melanoma who have progressed on prior BRAF-inhibitor therapy. (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Melanoma: Confirm the presence of BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with MEKINIST. (2.1)
- NSCLC: Confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with MEKINIST in combination with dabrafenib. (2.1)
- The recommended dosage regimen of MEKINIST is 2 mg orally once daily. Take MEKINIST at least 1 hour before or at least 2 hours after a meal. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 0.5 mg and 2 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **New primary malignancies, cutaneous and non-cutaneous,** can occur when MEKINIST is used with dabrafenib. Monitor patients for new malignancies prior to initiation of therapy, while on therapy, and following discontinuation of treatment. (5.1, 2.3)
- **Hemorrhage:** Major hemorrhagic events can occur. Monitor for signs and symptoms of bleeding (5.2, 2.3)

- **Colitis and gastrointestinal perforation:** Colitis and gastrointestinal perforation can occur in patients receiving MEKINIST. (5.3)
- **Venous thromboembolism:** Deep vein thrombosis and pulmonary embolism can occur in patients receiving MEKINIST. (5.4, 2.3)
- **Cardiomyopathy:** Assess LVEF before treatment, after one month of treatment, then every 2 to 3 months thereafter. (5.5, 2.3)
- **Ocular toxicities:** Perform ophthalmologic evaluation for any visual disturbances. For Retinal Vein Occlusion (RVO), permanently discontinue MEKINIST. (5.6, 2.3)
- **Interstitial lung disease (ILD):** Withhold MEKINIST for new or progressive unexplained pulmonary symptoms. Permanently discontinue MEKINIST for treatment-related ILD or pneumonitis. (5.7, 2.3)
- **Serious febrile reactions:** Can occur when MEKINIST is used with dabrafenib. (5.8, 2.3)
- **Serious skin toxicity:** Monitor for skin toxicities and for secondary infections. Discontinue MEKINIST for intolerable Grade 2, or Grade 3 or 4 rash not improving within 3 weeks despite interruption of MEKINIST. (5.9, 2.3)
- **Hyperglycemia:** Monitor serum glucose levels in patients with pre-existing diabetes or hyperglycemia. (5.10, 2.3)
- **Embryo-fetal toxicity:** MEKINIST can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.11, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions ($\geq 20\%$) for MEKINIST as a single agent include rash, diarrhea, and lymphedema. (6.1)

Most common adverse reactions ($\geq 20\%$) for MEKINIST with dabrafenib include:

- Melanoma: pyrexia, nausea, rash, chills, diarrhea, vomiting, hypertension, and peripheral edema. (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.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Lactation:** Do not breast feed. (8.2)
- **Females and Males of Reproductive Potential:** May impair fertility. Counsel patients on pregnancy planning and prevention. (8.3)

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

Revised: 6/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma
- 1.2 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic NSCLC
- 1.3 Limitation of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosing
- 2.3 Dose Modifications

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 New Primary Malignancies
- 5.2 Hemorrhage
- 5.3 Colitis and Gastrointestinal Perforation
- 5.4 Venous Thromboembolism
- 5.5 Cardiomyopathy
- 5.6 Ocular Toxicities
- 5.7 Interstitial Lung Disease
- 5.8 Serious Febrile Reactions
- 5.9 Serious Skin Toxicity
- 5.10 Hyperglycemia
- 5.11 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

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

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma
- 14.2 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
- 14.3 Lack of Clinical Activity in Metastatic Melanoma Following BRAF-Inhibitor Therapy

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

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

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

1.2 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic NSCLC

MEKINIST is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test [see *Clinical Studies* (14.2)].

1.3 Limitation of Use

MEKINIST is not indicated for treatment of patients with melanoma who have progressed on prior BRAF-inhibitor therapy [see *Clinical Studies* (14.3)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Melanoma

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

NSCLC

Confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiation of treatment with MEKINIST and dabrafenib [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 is MEKINIST 2 mg orally taken once daily at the same time each day as a single agent or with dabrafenib. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Take MEKINIST at least 1 hour before or 2 hours after a meal [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Do not take a missed dose of MEKINIST within 12 hours of the next dose of MEKINIST.

2.3 Dose Modifications

Review the Full Prescribing Information for dabrafenib for recommended dose modifications. Dose modifications are not recommended for MEKINIST when administered with dabrafenib for the following adverse reactions of dabrafenib: non-cutaneous malignancies and uveitis.

For New Primary Cutaneous Malignancies

No dose modifications are required.

Table 1. Recommended Dose Reductions

Dose Reductions for MEKINIST	
First Dose Reduction	1.5 mg orally once daily
Second Dose Reduction	1 mg orally once daily
Subsequent Modification	Permanently discontinue if unable to tolerate MEKINIST 1 mg orally once daily

Table 2. Recommended Dose Modifications for MEKINIST

Severity of Adverse Reaction^a	MEKINIST^b
<i>Febrile Drug Reaction</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Fever higher than 104°F Fever complicated by rigors, hypotension, dehydration, or renal failure 	Withhold MEKINIST until fever resolves. Then resume MEKINIST at same or lower dose level.
<i>Cutaneous</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Intolerable Grade 2 skin toxicity Grade 3 or 4 skin toxicity 	Withhold MEKINIST 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"> Asymptomatic, absolute decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) of 10% or greater from baseline and is below institutional lower limits of normal (LLN) from pretreatment value 	Withhold MEKINIST for up to 4 weeks. <ul style="list-style-type: none"> If improved to normal LVEF value, resume at a lower dose level. If not improved to normal LVEF value, permanently discontinue.
<ul style="list-style-type: none"> Symptomatic congestive heart failure Absolute decrease in LVEF of greater than 20% from baseline that is below LLN 	Permanently discontinue MEKINIST.
<i>Venous Thromboembolism</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Uncomplicated DVT or PE 	Withhold MEKINIST for up to 3 weeks. <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"> Life threatening PE 	Permanently discontinue MEKINIST.
<i>Ocular Toxicities</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Retinal pigment epithelial detachments (RPED) 	Withhold MEKINIST for up to 3 weeks. <ul style="list-style-type: none"> If improved, resume MEKINIST at same or lower dose level. If not improved, discontinue or resume at a lower dose.
<ul style="list-style-type: none"> Retinal vein occlusion 	Permanently discontinue MEKINIST.

<i>Pulmonary</i>	
• Interstitial lung disease/pneumonitis	Permanently discontinue MEKINIST.
<i>Other</i>	
• Intolerable Grade 2 adverse reactions • Any Grade 3 adverse reactions	Withhold MEKINIST • If improved to Grade 0-1, resume at a lower dose level. • If not improved, permanently discontinue.
• First occurrence of any Grade 4 adverse reaction	• Withhold MEKINIST until adverse reaction improves to Grade 0-1. Then resume at a lower dose level. Or • Permanently discontinue.
• Recurrent Grade 4 adverse reaction	Permanently discontinue MEKINIST.

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

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

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

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Review the Full Prescribing Information for dabrafenib for information on the serious risks of dabrafenib prior to initiation of MEKINIST with dabrafenib.

5.1 New Primary Malignancies

New primary malignancies, cutaneous and non-cutaneous, can occur when MEKINIST is administered with dabrafenib.

Cutaneous Malignancies

In the COMBI-d study in patients with melanoma, the incidence of basal cell carcinoma in patients receiving MEKINIST and dabrafenib was 3.3% (7/209) compared with 6% (13/211) in patients receiving single-agent dabrafenib. The median time to first diagnosis of basal cell carcinoma was 5.1 months (range: 2.8 to 23.9 months) in the MEKINIST plus dabrafenib arm and was 4.4 months (range: 29 days to 16.5 months) in the dabrafenib arm. Among the 7 patients receiving MEKINIST with dabrafenib who developed basal cell carcinoma, 2 (29%) experienced more than one occurrence (range: 1 to 3).

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

New primary melanoma occurred in 0.5% (1/209) of patients receiving MEKINIST and dabrafenib and in 1.9% (4/211) of patients receiving dabrafenib alone.

In Study BR113928 in patients with NSCLC, cuSCC occurred in 3.2% (3/93) of patients with NSCLC receiving MEKINIST plus dabrafenib 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 MEKINIST when used with dabrafenib, every 2 months while on therapy, and for up to 6 months following discontinuation of the combination. No dose modifications of MEKINIST are recommended in patients who develop new primary cutaneous malignancies.

Non-Cutaneous Malignancies

Based on its mechanism of action, dabrafenib may promote growth and development of malignancies with activation of RAS through mutation or other mechanisms [refer to the *Full Prescribing Information for dabrafenib*]. In the COMBI-d study, non-cutaneous malignancies occurred in 1.4% (3/209) of patients receiving MEKINIST plus dabrafenib and in 2.8% (6/211) of patients receiving single-agent dabrafenib. In Study BRF113928, non-cutaneous malignancies occurred in 1.1% (1/93) of patients receiving MEKINIST with dabrafenib.

Monitor patients receiving MEKINIST and dabrafenib closely for signs or symptoms of non-cutaneous malignancies. No dose modification is required for MEKINIST in patients who develop non-cutaneous malignancies [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.2 Hemorrhage

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

In the COMBI-d study, the incidence of hemorrhagic events in patients receiving MEKINIST and dabrafenib was 19% (40/209) compared with 15% (32/211) of patients receiving dabrafenib alone. Gastrointestinal hemorrhage occurred in 6% (12/209) of patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib compared with 2.8% (6/211) of patients receiving single-agent dabrafenib. In the COMBI-d study, 1.4% (3/209) of patients receiving MEKINIST and dabrafenib developed fatal intracranial hemorrhage compared with none of the patients receiving single-agent dabrafenib alone. In Study BRF113928, fatal hemorrhagic events occurred in 2.2% (2/93) of patients receiving MEKINIST with dabrafenib; these events were retroperitoneal hemorrhage and subarachnoid hemorrhage.

Permanently discontinue MEKINIST for all Grade 4 hemorrhagic events and for any Grade 3 hemorrhagic events that do not improve. Withhold MEKINIST for Grade 3 hemorrhagic events; if improved, resume at the next lower dose level.

5.3 Colitis and Gastrointestinal Perforation

Colitis and gastrointestinal perforation can occur with MEKINIST.

Colitis and gastrointestinal perforation, including fatal outcomes, have been reported in patients taking MEKINIST as a single-agent and when administered with dabrafenib. Across clinical trials of MEKINIST administered as a single agent (N = 329) and MEKINIST administered with dabrafenib (N = 559), colitis occurred in 0.6% of patients and gastrointestinal perforation occurred in 0.3% of patients.

Monitor patients closely for colitis and gastrointestinal perforations.

5.4 Venous Thromboembolism

Venous thromboembolism can occur with MEKINIST.

In the COMBI-d study, deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) occurred in 2.8% (6/209) of patients receiving MEKINIST and dabrafenib compared with 0.9% (2/211) of patients receiving single-agent dabrafenib. In Study BRF113928, DVT and PE occurred in 4.3% (4/93) of patients receiving MEKINIST and dabrafenib.

Advise patients to immediately seek medical care if they develop symptoms of DVT or PE, such as shortness of breath, chest pain, or arm or leg swelling. Permanently discontinue MEKINIST for life threatening PE. Withhold MEKINIST for uncomplicated DVT and PE for up to 3 weeks; if improved, MEKINIST may be resumed at a lower dose level [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.5 Cardiomyopathy

Cardiomyopathy, including cardiac failure, can occur with MEKINIST.

In clinical trials of MEKINIST, all patients were required to have an echocardiogram at baseline to document normal LVEF and repeat echocardiograms at Week 4, Week 12, and every 12 weeks thereafter.

In the METRIC study in patients with melanoma, cardiomyopathy [defined as cardiac failure, left ventricular dysfunction, or decreased left ventricular ejection fraction (LVEF)] occurred in 7% (14/211) of patients receiving MEKINIST; no chemotherapy-treated patient developed cardiomyopathy. The median time to onset of cardiomyopathy in patients receiving MEKINIST was 2.1 months (range: 16 days to 5.1 months); cardiomyopathy was identified within the first month of receiving MEKINIST in five of these 14 patients. Four percent of patients required discontinuation (4/211) and/or dose reduction (7/211) of MEKINIST. Cardiomyopathy resolved in 10 of these 14 (71%) patients.

Across clinical trials of MEKINIST as a single agent (N = 329), 11% of patients developed evidence of cardiomyopathy [decrease in LVEF below institutional lower limits of normal (LLN) with an absolute decrease in LVEF $\geq 10\%$ below baseline] and 5% demonstrated a decrease in LVEF below institutional LLN with an absolute decrease in LVEF of $\geq 20\%$ below baseline.

In the COMBI-d study, evidence of cardiomyopathy (decrease in LVEF below the institutional LLN with an absolute decrease in LVEF $\geq 10\%$ below baseline) occurred in 6% (12/206) of patients receiving MEKINIST and dabrafenib and in 2.9% (6/207) of patients receiving single-agent dabrafenib. The median time to onset of cardiomyopathy in patients receiving MEKINIST and dabrafenib was 8.2 months (range: 28 days to 24.9 months); cardiomyopathy was identified within the first month of receiving MEKINIST and dabrafenib in 2 of these 12 patients. In patients receiving MEKINIST and dabrafenib, cardiomyopathy resulted in dose interruption (4.4%), dose reduction (2.4%), and permanent discontinuation (1.5%) of MEKINIST. Cardiomyopathy resolved in 10 of 12 patients receiving MEKINIST and dabrafenib.

In Study BR113298, 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 MEKINIST with dabrafenib. The median time to onset of cardiomyopathy was 6.7 months (range: 1.4 months to 14.1 months). Cardiomyopathy in patients receiving MEKINIST and dabrafenib resulted in dose interruption and permanent discontinuation of MEKINIST in 5% and 2.2%, respectively. Cardiomyopathy resolved in 4 of 8 patients receiving MEKINIST and dabrafenib.

Assess LVEF by echocardiogram or multigated acquisition (MUGA) scan before initiation of MEKINIST as a single agent or with dabrafenib, one month after initiation, and then at 2- to 3-month intervals while on treatment. Withhold MEKINIST for up to 4 weeks if absolute LVEF value decreases by 10% from pretreatment values and is less than the lower limit of normal. For symptomatic cardiomyopathy or persistent, asymptomatic LV dysfunction of $>20\%$ from baseline that is below LLN that does not resolve within 4 weeks, permanently discontinue MEKINIST [see *Dosage and Administration* (2.3)].

5.6 Ocular Toxicities

Retinal Vein Occlusion (RVO)

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

Urgently (within 24 hours) perform ophthalmological evaluation for patient-reported loss of vision or other visual disturbances. Permanently discontinue MEKINIST in patients with documented RVO [see *Dosage and Administration* (2.3)].

Retinal Pigment Epithelial Detachment (RPED)

Retinal pigment epithelial detachment (RPED) can occur with MEKINIST administration. Retinal detachments may be bilateral and multifocal, occurring in the central macular region of the retina or elsewhere in the retina. In melanoma and NSCLC trials, routine monitoring of patients to detect asymptomatic RPED was not conducted; therefore, the true incidence of this finding is unknown.

Perform ophthalmological evaluation periodically and at any time a patient reports visual disturbances. Withhold MEKINIST if RPED is diagnosed. If resolution of the RPED is documented on repeat ophthalmological evaluation within 3 weeks, resume MEKINIST. Reduce the dose or discontinue MEKINIST if no improvement after 3 weeks [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.7 Interstitial Lung Disease

In clinical trials of single-agent MEKINIST (N = 329), ILD or pneumonitis occurred in 2% of patients. In the METRIC study, 2.4% (5/211) of patients treated with MEKINIST developed ILD or pneumonitis; all five patients required hospitalization. The median time to first presentation of ILD or pneumonitis was 5.3 months (range: 2 to 5.7 months). In the COMBI-d study, 1.0% (2/209) of patients receiving MEKINIST and dabrafenib developed pneumonitis compared with none of the patients receiving single-agent dabrafenib. In Study BRF113928, 2.2% (2/93) of patients receiving MEKINIST and dabrafenib developed pneumonitis.

Withhold MEKINIST in patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. Permanently discontinue MEKINIST for patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.8 Serious Febrile Reactions

Serious febrile reactions and fever of any severity accompanied by hypotension, rigors or chills, dehydration, or renal failure, can occur when MEKINIST is administered with dabrafenib.

Fever (serious and non-serious) occurred in 57% (119/209) of patients with melanoma receiving MEKINIST and dabrafenib and in 33% (69/211) of patients receiving dabrafenib alone in the COMBI-d study. The median time to initial onset of fever was 1.2 months (range: 1 day to 23.5 months) with a median duration of fever of 3 days (range: 1 day to 1.7 months) on the MEKINIST plus dabrafenib arm compared with a median time to initial onset of fever of 20 days (range: 1 day to 22.9 months) and median duration of fever of 3 days (range: 1 day to 1.9 months) on the dabrafenib arm. Approximately one-half of the patients who received MEKINIST and dabrafenib and experienced pyrexia had three or more discrete episodes.

Across clinical trials of MEKINIST administered with dabrafenib in patients with melanoma, 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 receiving MEKINIST and dabrafenib. 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 MEKINIST for fever higher than 104°F or for serious febrile reactions or fever accompanied 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 MEKINIST 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.

5.9 Serious Skin Toxicity

Serious skin toxicity can occur with MEKINIST.

In the METRIC study, the overall incidence of any skin toxicity, the most common of which were rash, dermatitis acneiform rash, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, and erythema, was 87% in patients receiving MEKINIST and 13% in chemotherapy-treated patients. Severe skin toxicity occurred in 12% of patients treated with MEKINIST. Skin toxicity requiring hospitalization occurred in 6% of patients treated with MEKINIST, most commonly for secondary infections of the skin requiring intravenous antibiotics or severe skin toxicity without secondary infection. In comparison, no patients treated with chemotherapy required hospitalization for severe skin toxicity or infections of the skin. The median time to initial onset of skin toxicity in patients treated with MEKINIST was 15 days (range: 1 day to 7.3 months) and median time to resolution of skin toxicity was 1.6 months (range: 1 day to 9.3 months). Reductions in the dose of MEKINIST were required in 12% and permanent discontinuation of MEKINIST was required in 1% of patients with skin toxicity.

In the COMBI-d study, the overall incidence of any skin toxicity was 55% for patients receiving MEKINIST and dabrafenib compared with 55% for patients receiving single-agent dabrafenib. No serious or severe cases of skin toxicity occurred in patients treated with MEKINIST and dabrafenib. The median time to initial onset of skin toxicity for patients receiving MEKINIST with dabrafenib was 1.9 months (range: 1 day to 22.1 months) and median time to resolution of skin toxicity for patients receiving MEKINIST with dabrafenib was 1.2 months (range: 1 day to 24.4 months). Reductions in the dose of MEKINIST were required in 5% of patients receiving MEKINIST and dabrafenib and no patients required permanent discontinuation of MEKINIST for skin toxicity.

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

Withhold MEKINIST for intolerable or severe skin toxicity. Resume MEKINIST at reduced doses in patients with improvement or recovery from skin toxicity within 3 weeks [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.10 Hyperglycemia

Hyperglycemia requiring an increase in the dose of, or initiation of insulin or oral hypoglycemic agent therapy can occur when MEKINIST is administered with dabrafenib.

In the COMBI-d study, 27% (4/15) of patients with a history of diabetes who received MEKINIST and dabrafenib and 13% (2/16) of patients with a history of diabetes who received single-agent dabrafenib 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 receiving MEKINIST and dabrafenib, respectively, compared with 4.3% (9/209) for Grade 3 hyperglycemia and no patients with Grade 4 hyperglycemia for patients receiving single-agent dabrafenib.

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

5.11 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, MEKINIST can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Trametinib was embryotoxic and abortifacient in rabbits at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 0.3 times the human exposure at the recommended clinical dose. If MEKINIST is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking MEKINIST, 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 effective contraception during treatment with MEKINIST and for 4 months after treatment. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking MEKINIST [*see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

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)*]
- Hemorrhage [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Colitis and Gastrointestinal Perforation [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Venous Thromboembolism [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Cardiomyopathy [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Ocular Toxicities [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Interstitial Lung Disease [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Serious Febrile Reactions [*see Warnings and Precautions (5.8)*]
- Serious Skin Toxicity [*see Warnings and Precautions (5.9)*]
- Hyperglycemia [*see Warnings and Precautions (5.10)*]

6.1 Clinical Trials Experience

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

The data described in the Warnings and Precautions section reflect exposure to MEKINIST administered as a single agent in 329 patients with various solid tumors and exposure to MEKINIST administered with dabrafenib in 559 patients with melanoma and 93 patients with NSCLC. MEKINIST as a single agent was evaluated in 329 patients including 107 (33%) exposed for greater than or equal to 6 months and 30 (9%) exposed for greater than or equal to one year. MEKINIST as a single agent was studied in open-label, single-arm trials (N = 118) and in an open-label, randomized, active-controlled trial (N = 211; the METRIC study). The median age was 54 years, 60% were male, >99% were White, and all patients had metastatic melanoma. All patients received 2 mg once-daily doses of MEKINIST.

Unresectable or Metastatic BRAF V600E Mutation Positive Melanoma

MEKINIST Administered as a Single Agent

Table 3 presents adverse reactions identified from analyses of the METRIC study, a randomized, open-label trial of patients with BRAF V600E or V600K mutation-positive melanoma receiving MEKINIST (N = 211) 2 mg orally once daily or chemotherapy (N = 99) (either dacarbazine 1,000 mg/m² every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks) [*see Clinical Studies (14.1)*]. Patients with abnormal LVEF, history of acute coronary syndrome within 6 months, or current evidence of Class II or greater congestive heart failure (New York Heart Association) were excluded. The median duration of treatment with MEKINIST was 4.3 months. In this study, 9% of patients receiving MEKINIST experienced adverse reactions resulting in permanent discontinuation of trial medication. The most common adverse reactions resulting in permanent discontinuation of MEKINIST were decreased left ventricular ejection fraction (LVEF), pneumonitis, renal failure, diarrhea, and rash. Adverse reactions led to dose reductions in 27% of patients treated with MEKINIST. Rash and decreased LVEF were the most common reasons cited for dose reductions of MEKINIST.

Table 3. Selected Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ of Patients Receiving MEKINIST in the METRIC Study and at a Higher Incidence ($\geq 5\%$) than in the Chemotherapy Arm or $\geq 2\%$ (Grades 3 or 4) Adverse Reactions

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

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

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

^c Includes stomatitis, aphthous stomatitis, mouth ulceration, and mucosal inflammation.

^d Includes abdominal pain, lower abdominal pain, upper abdominal pain, and abdominal tenderness.

^e Includes lymphedema, edema, and peripheral edema.

^f Includes epistaxis, gingival bleeding, hematochezia, rectal hemorrhage, melena, vaginal hemorrhage, hemorrhoidal hemorrhage, hematuria, and conjunctival hemorrhage.

Other clinically important adverse reactions observed in less than or equal to 10% of patients (N = 329) treated with MEKINIST were:

Cardiac Disorders: Bradycardia

Gastrointestinal Disorders: Dry mouth

Infections and Infestations: Folliculitis, rash pustular, cellulitis

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Rhabdomyolysis

Nervous System Disorders: Dizziness, dysgeusia

Ocular Disorders: Blurred vision, dry eye

Table 4. Percent-Patient Incidence of Laboratory Abnormalities Occurring at a Higher Incidence in Patients Treated with MEKINIST in the METRIC Study [Between-arm Difference of $\geq 5\%$ (All Grades) or $\geq 2\%$ (Grades 3 or 4)^a]

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

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

MEKINIST Administered with Dabrafenib

The safety of MEKINIST, administered with dabrafenib, was evaluated in 559 patients with previously untreated, unresectable or metastatic, BRAF V600 mutation-positive melanoma who received MEKINIST 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 both trials, patients received MEKINIST 2 mg orally once daily and dabrafenib 150 mg orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. The 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, uncontrolled hypertension, uncontrolled arrhythmias, active brain metastases, or known history of G6PD deficiency.

Among these 559 patients, 197 (35%) were exposed to MEKINIST for >6 months to 12 months while 185 (33%) were exposed to MEKINIST for >1 year. The median age was 55 years (range: 18 to 91), 57% were male, and 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 MEKINIST in patients receiving MEKINIST plus dabrafenib were: pyrexia, nausea, rash, chills, diarrhea, vomiting, hypertension, and peripheral edema.

The demographics and baseline tumor characteristics of patients enrolled in the COMBI-d study are summarized in Clinical Studies [see *Clinical Studies (14.1)*]. Patients receiving MEKINIST plus dabrafenib had a median duration of exposure of 11 months (range: 3 days to 30 months) to MEKINIST. Among the 209 patients receiving MEKINIST plus dabrafenib, 26% were exposed to MEKINIST for >6 months to 12 months while 46% were exposed to MEKINIST for >1 year.

In the COMBI-d study, adverse reactions leading to discontinuation of MEKINIST occurred in 11% of patients receiving MEKINIST plus dabrafenib; the most common were pyrexia (1.4%) and decreased ejection fraction (1.4%). Adverse reactions leading to dose reductions of MEKINIST occurred in 18% of patients receiving MEKINIST plus dabrafenib; the most common were pyrexia (2.9%), neutropenia (1.9%), decreased ejection fraction (1.9%), and rash (1.9%). Adverse reactions leading to dose interruptions of MEKINIST occurred in 46% of patients receiving MEKINIST plus dabrafenib; the most common were pyrexia (18%), chills (7%), vomiting (6%) and decreased ejection fraction (4.8%).

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

Table 5. Incidence of Adverse Reactions Occurring in $\geq 10\%$ (All Grades) of Patients Receiving MEKINIST with Dabrafenib and at a Higher Incidence* than in Patients Receiving Single-Agent Dabrafenib in the COMBI-d Study^a

Adverse Reactions	Pooled MEKINIST plus Dabrafenib N = 559		COMBI-d Study			
			MEKINIST plus Dabrafenib N = 209		Dabrafenib N = 211	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
General disorders and administrative site conditions						
Pyrexia	54	5	57	7	33	1.9
Chills	31	0.5	31	0	17	0.5
Edema peripheral ^b	21	0.7	25	1.4	11	0.5
Gastrointestinal						
Nausea	35	0.4	34	0.5	27	1.4
Diarrhea	31	1.3	30	1.4	16	0.9
Vomiting	27	1.1	25	1.0	14	0.5
Abdominal pain ^c	18	0.9	26	1.0	14	2.4
Nervous system						
Dizziness	11	0.2	14	0	7	0
Vascular						
Hypertension	26	11	25	6	16	6
Hemorrhage ^d	18	2.0	19	1.9	15	1.9
Skin						
Rash ^e	32	1.1	42	0	27	1.4

* $\geq 5\%$ for All Grades or $\geq 2\%$ for Grades 3–4 incidence in patients receiving MEKINIST with dabrafenib compared with patients receiving dabrafenib as a single agent

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

^b Includes peripheral edema, edema, lymphedema, localized edema, and generalized edema.

^c Includes abdominal pain, upper abdominal pain, lower abdominal pain, and abdominal discomfort.

^d Most common events ($\geq 1\%$) include epistaxis, hematochezia, decreased hemoglobin, purpura, and rectal hemorrhage. Grade 4 events were limited to hepatic hematoma and duodenal ulcer hemorrhage (each n = 1 in the pooled combination arm).

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

Other clinically important adverse reactions for MEKINIST observed in less than 10% of patients receiving MEKINIST in combination with dabrafenib (N = 559) were:

Cardiac Disorders: Bradycardia

Musculoskeletal Disorders: Rhabdomyolysis

Table 6. Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities Occurring at $\geq 10\%$ (All Grades) of Patients Receiving MEKINIST with Dabrafenib and at a Higher Incidence* than in Patients Receiving Single-Agent Dabrafenib in the COMBI-d Study

Test	Pooled MEKINIST plus Dabrafenib N = 559 ^a		COMBI-d Study			
			MEKINIST plus Dabrafenib N = 209 ^b		Dabrafenib N = 211 ^b	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 ^c (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 ^c (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 ^c (%)
Hematology						
Neutropenia	46	7	50	6	16	1.9
Anemia	43	2.3	43	2.4	38	4.3
Lymphopenia	32	8	38	9	28	7
Thrombocytopenia	21	0.7	19	0.5	10	0.5
Liver Function Tests						
Increased AST	59	4.1	60	4.3	21	1.0
Increased blood alkaline phosphatase	49	2.7	50	1.0	25	0.5
Increased ALT	48	4.5	44	3.8	28	1.0
Chemistry						
Hyperglycemia	60	4.7	65	6	57	4.3
Hypoalbuminemia	48	1.1	53	1.4	27	0
Hyponatremia	25	8	24	6	14	2.9

* $\geq 5\%$ for All Grades or $\geq 2\%$ for Grades 3–4 incidence in patients receiving MEKINIST with dabrafenib compared with patients receiving dabrafenib as a single agent

AST = Aspartate aminotransferase; ALT = Alanine aminotransferase.

^a For these laboratory tests the denominator is 556.

^b For these laboratory tests the denominator is 208 for the combination arm, 207–209 for the dabrafenib arm.

^c Grade 4 adverse reactions limited to lymphopenia and hyperglycemia (each n = 4), increased ALT and increased AST (each n = 3), neutropenia (n = 2), and hyponatremia (n = 1), in the pooled combination arm; neutropenia, lymphopenia, increased ALT, increased AST, hyperglycemia (each n = 1) in the COMBI-d study combination arm; neutropenia, thrombocytopenia, increased ALT, and increased AST (each n = 1) in the dabrafenib arm.

Metastatic, BRAF V600E Mutation-Positive NSCLC

The safety of MEKINIST when administered with dabrafenib 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 MEKINIST 2 mg orally once daily and dabrafenib 150 mg orally twice 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* (14.2)].

Among these 93 patients, 53 (57%) were exposed to MEKINIST and dabrafenib for >6 months and 27 (29%) were exposed to MEKINIST and dabrafenib 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 MEKINIST occurred in 19% 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 MEKINIST occurred in 30% of patients receiving MEKINIST plus dabrafenib; the most common were pyrexia (5%), nausea (4.3%), vomiting (4.3%), diarrhea (3.2%), and neutropenia (3.2%). Adverse reactions leading to dose interruptions of MEKINIST occurred in 57% of patients receiving MEKINIST plus dabrafenib; the most common were pyrexia (16%), vomiting (10%), neutropenia (8%), nausea (5%), and ejection fraction decreased (5%).

Table 7 and Table 8 present adverse drug reactions and laboratory abnormalities, respectively, of MEKINIST in Study BRF113928.

Table 7. Adverse Reactions Occurring in $\geq 20\%$ (All Grades) of Patients Treated with MEKINIST plus Dabrafenib in Study BRF113928^a

Adverse Reactions	MEKINIST plus Dabrafenib 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.

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

Test	MEKINIST plus Dabrafenib 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

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action and findings from animal reproduction studies, MEKINIST can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology* (12.1)]. There is insufficient data in pregnant women exposed to MEKINIST to assess the risks. Trametinib was embryotoxic and abortifacient in rabbits at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 0.3 times the human exposure at the recommended clinical dose [see *Data*]. If MEKINIST is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking MEKINIST, advise the patient of the potential risk to the 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 reproductive toxicity studies, administration of trametinib to rats during the period of organogenesis resulted in decreased fetal weights at doses greater than or equal to 0.031 mg/kg/day (approximately 0.3 times the human exposure based on AUC at the recommended dose). In rats, at a dose resulting in exposures 1.8-fold higher than the human exposure at the recommended dose, there was maternal toxicity and an increase in post-implantation loss.

In pregnant rabbits, administration of trametinib during the period of organogenesis resulted in decreased fetal body weight and increased incidence of variations in ossification at doses greater than or equal to 0.039 mg/kg/day (approximately 0.08 times the human exposure at the recommended dose based on AUC). In rabbits administered trametinib at 0.15 mg/kg/day (approximately 0.3 times the human exposure at the recommended dose based on AUC) there was an increase in post-implantation loss, including total loss of pregnancy, compared with control animals.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of trametinib in human milk, or the effects of trametinib on the breastfed infant, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from MEKINIST, advise women not to breastfeed during treatment with MEKINIST and for 4 months following the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on its mechanism of action and findings from animal reproduction studies, MEKINIST 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 MEKINIST and for 4 months after the last dose. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking MEKINIST.

Infertility

Females: Advise female patients of reproductive potential that MEKINIST may impair fertility. Increased follicular cysts and decreased corpora lutea were observed in female rats at dose exposures equivalent to 0.3 times the human exposure at the recommended dose [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

8.4 Pediatric Use

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

Juvenile Animal Data

In a repeat-dose toxicity study in juvenile rats, decreased bone length and corneal dystrophy were observed at doses resulting in exposures as low as 0.3 times the human exposure at the recommended adult dose based on AUC. Additionally, a delay in sexual maturation was noted at doses resulting in exposures as low as 1.6 times the human exposure at the recommended adult dose based on AUC.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of MEKINIST as a single agent did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects.

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

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

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

8.7 Renal Impairment

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

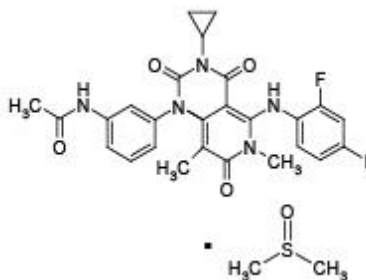
10 OVERDOSAGE

The highest doses of MEKINIST evaluated in clinical trials were 4 mg orally once daily and 10 mg administered orally once daily on 2 consecutive days followed by 3 mg once daily. In seven patients treated on one of these two schedules, there were two cases of retinal pigment epithelial detachments for an incidence of 28%.

Since trametinib is highly bound to plasma proteins, hemodialysis is likely to be ineffective in the treatment of overdose with MEKINIST.

11 DESCRIPTION

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



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

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

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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Trametinib is a reversible inhibitor of mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2 activation and of MEK1 and MEK2 kinase activity. MEK proteins are upstream regulators of the

extracellular signal-related kinase (ERK) pathway, which promotes cellular proliferation. BRAF V600E mutations result in constitutive activation of the BRAF pathway which includes MEK1 and MEK2. Trametinib inhibits cell growth of various BRAF V600 mutation-positive tumors in vitro and in vivo.

Trametinib and dabrafenib target two different kinases in the RAS/RAF/MEK/ERK pathway. Use of trametinib and dabrafenib 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

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

Cardiac Electrophysiology

The heart rate-corrected QT (QTc) prolongation potential of trametinib was assessed in a dedicated study in 32 patients who received placebo on day 1 and MEKINIST 2 mg once daily on days 2-14 followed by MEKINIST 3 mg on day 15. No clinically relevant QTc prolongation was detected in the study.

In clinical trials in patients receiving MEKINIST plus dabrafenib, QTc prolongation >500 ms occurred in 0.8% (2/264) of patients, and QTc increased by >60 ms from baseline in 3.8% (10/264) of patients.

12.3 Pharmacokinetics

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

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism

Trametinib is metabolized predominantly via deacetylation alone or with mono-oxygenation or in combination with glucuronidation biotransformation pathways in vitro. Deacetylation is mediated by carboxylesterases (i.e., carboxylesterase 1b/c and 2) and may also be mediated by other hydrolytic enzymes.

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

Elimination

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

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

Specific Populations

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

Hepatic Impairment: Based on a population pharmacokinetic analysis in 64 patients with mild hepatic impairment (total bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN or total bilirubin greater than 1.0 to 1.5 x ULN and any AST), mild hepatic impairment has no clinically important effect on the systemic exposure of trametinib. The pharmacokinetics of trametinib have not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Renal Impairment: As renal excretion of trametinib is low (less than 20%), renal impairment is unlikely to have a clinically important effect on the exposure of trametinib. Based on a population PK analysis in 223 patients with mild renal impairment (GFR 60 to 89 mL/min/1.73 m²) and 35 patients with moderate renal impairment (GFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²), mild and moderate renal impairment have no clinically important effects on the systemic exposure of trametinib. The pharmacokinetics of trametinib have not been studied in patients with severe renal impairment [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

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

Drug Interactions

Effect of CYP Enzymes on Trametinib: Trametinib is not a substrate of CYP enzymes in vitro.

Effect of Trametinib on CYP Substrates: Based on in vitro studies, trametinib is an inhibitor of CYP2C8, but is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, or CYP3A4 at a clinically relevant systemic concentration of 0.04 μM . Trametinib is an inducer of CYP3A in vitro. Based on cross-study comparisons, oral administration of MEKINIST 2 mg once daily with a sensitive CYP3A4 substrate had no clinically important effect on the AUC and C_{max} of the sensitive CYP3A4 substrate.

Effect of Transporters on Trametinib: Trametinib is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and bile salt extrusion pump (BSEP). Inhibition of P-gp is unlikely to result in a clinically important increase in trametinib concentrations as trametinib exhibits high passive permeability and bioavailability. Trametinib is not a substrate of breast cancer resistance protein (BCRP), organic anion transporting polypeptide (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1), organic cation transporter 1 (OCT1), multidrug resistance protein 2 (MRP2), or multidrug and toxin extrusion 1 (MATE1) in vitro.

Effect of Trametinib on Transporters: Based on in vitro studies, trametinib is not an inhibitor of P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, organic anion transporter (OAT1, OAT3), OCT2, BSEP, MRP2, or MATE1 at a clinically relevant systemic concentration of 0.04 μM .

Effect of Dabrafenib on Trametinib: Coadministration of trametinib 2 mg daily with dabrafenib 150 mg twice daily resulted in no change in AUC of trametinib as compared with administration of trametinib.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

Trametinib may impair fertility in humans. In female rats given trametinib for up to 13 weeks, increased follicular cysts and decreased corpora lutea were observed at doses \geq 0.016 mg/kg/day (approximately 0.3 times the human exposure at the recommended dose based on AUC). In rat and dog toxicity studies up to 13 weeks in

duration, there were no treatment effects observed on male reproductive tissues [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

14 CLINICAL STUDIES

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

MEKINIST as a Single Agent

The safety and efficacy of MEKINIST were evaluated in an international, multicenter, randomized (2:1), open-label, active-controlled trial (the METRIC study; NCT01245062) in 322 patients with BRAF V600E or V600K mutation-positive, unresectable or metastatic melanoma.

In the METRIC study, patients were not permitted to have more than one prior chemotherapy regimen for advanced or metastatic disease; prior treatment with a BRAF inhibitor or MEK inhibitor was not permitted. The primary efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS). Patients were randomized to receive MEKINIST 2 mg orally once daily (N = 214) or chemotherapy (N = 108) consisting of either dacarbazine 1,000 mg/m² intravenously every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m² intravenously every 3 weeks. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Randomization was stratified according to prior use of chemotherapy for advanced or metastatic disease (yes versus no) and lactate dehydrogenase level (normal versus greater than upper limit of normal). Tumor tissue was evaluated for BRAF mutations at a central testing site using a clinical trial assay. Tumor samples from 289 patients (196 patients treated with MEKINIST and 93 chemotherapy-treated patients) were also tested retrospectively using an FDA-approved companion diagnostic test, THxID™-BRAF assay.

The median age for randomized patients was 54 years, 54% were male, greater than 99% were White, and all patients had baseline ECOG performance status of 0 or 1. Most patients had metastatic disease (94%), were Stage M1c (64%), had elevated LDH (36%), had no history of brain metastasis (97%), and received no prior chemotherapy for advanced or metastatic disease (66%). The distribution of BRAF V600 mutations was BRAF V600E (87%), V600K (12%), or both (less than 1%). The median durations of follow-up prior to initiation of alternative treatment were 4.9 months for patients treated with MEKINIST and 3.1 months for patients treated with chemotherapy. Fifty-one (47%) patients crossed over from the chemotherapy arm at the time of disease progression to receive MEKINIST.

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

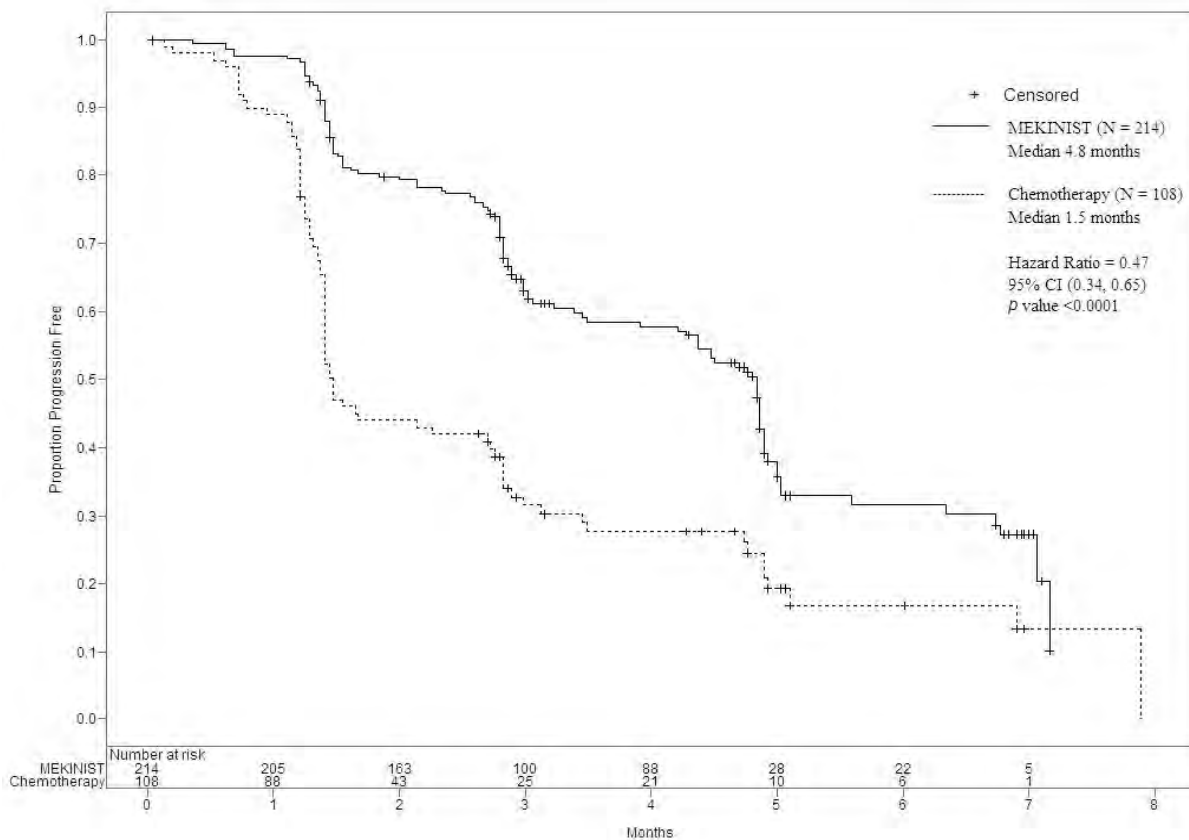
Table 9. Investigator-Assessed Progression-Free Survival and Confirmed Objective Response Results in the METRIC Study

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

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

^a Pike estimator.

Figure 1. Kaplan-Meier Curves of Investigator-Assessed Progression-Free Survival (ITT Population) in the METRIC Study



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

MEKINIST with Dabrafenib

The safety and efficacy of MEKINIST administered with dabrafenib were evaluated in an international, randomized, double-blind, active-controlled trial (the COMBI-d study; NCT01584648). The COMBI-d study compared dabrafenib plus MEKINIST to dabrafenib plus placebo as first-line treatment 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 MEKINIST 2 mg once daily plus dabrafenib 150 mg twice daily or dabrafenib 150 mg twice daily plus matching placebo. Randomization was stratified by lactate dehydrogenase (LDH) level (greater than the upper limit of normal (ULN) vs. \leq 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).

In the COMBI-d study, 423 patients were randomized to MEKINIST plus dabrafenib (n = 211) or dabrafenib 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 with the FDA-approved companion diagnostic test; 85% had BRAF V600E mutation-positive melanoma and 15% had BRAF V600K mutation-positive melanoma.

The COMBI-d study demonstrated statistically significant improvements in PFS and OS (see Table 10 and Figure 2).

Table 10. Efficacy Results in the COMBI-d Study

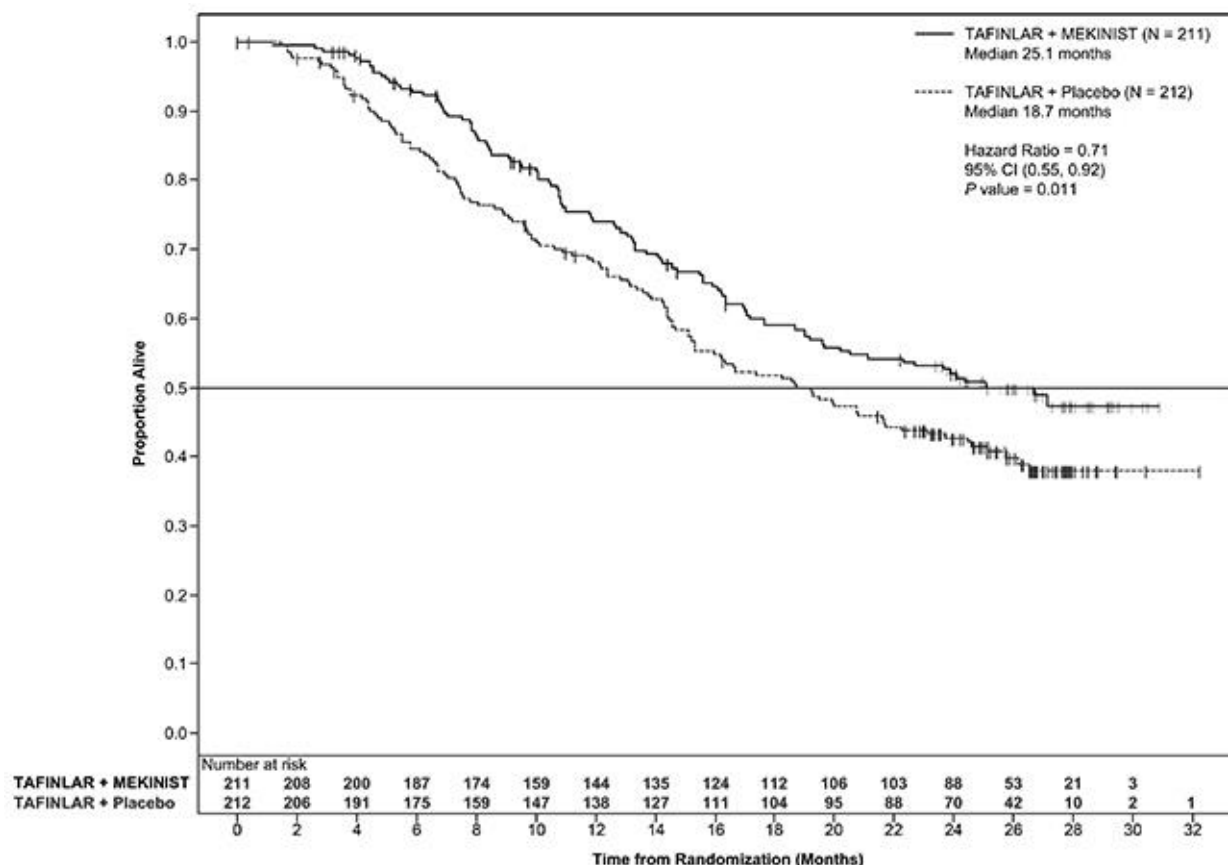
Endpoint [†]	MEKINIST plus Dabrafenib N = 211	Dabrafenib plus Placebo N = 212
Progression-Free Survival (PFS) ^a		
Number of events (%)	102 (48%)	109 (51%)
Median, months (95% CI)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)
HR (95% CI)	0.75 (0.57, 0.99)	
<i>P</i> value ^b	0.035	
Overall Survival		
Number of deaths (%)	99 (47%)	123 (58%)
Median, months (95% CI)	25.1 (19.2, NR)	18.7 (15.2, 23.1)
HR (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)	
<i>P</i> value ^b	0.01	
Overall Response Rate (ORR) ^a		
ORR, % (95% CI)	66 (60, 73)	51 (44, 58)
<i>P</i> value	<0.001	
CR, %	10	8
PR, %	56	42
Median duration of response, months (95% CI)	9.2 (7.4, NR)	10.2 (7.5, NR)

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

^a PFS and ORR were assessed by investigator.

^b Based on stratified log-rank test.

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



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

In Study BRF113928 (NCT01336634), the safety and efficacy of dabrafenib alone or administered with MEKINIST were evaluated in a multicenter, 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 with demonstrated disease progression but no more than three prior systemic regimens. Patients in Cohort C could not have received prior systemic therapy for metastatic disease. Patients in Cohort A received dabrafenib 150 mg twice daily. Patients in Cohorts B and C received MEKINIST 2 mg once daily and dabrafenib 150 mg twice daily. The major efficacy outcome 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 population were: a median age of 66 years; 48% male; 81% White, 14% Asian, 3% Black and 2% Hispanic; 60% former smokers, 32% never smokers, and 8% current smokers; 27% had ECOG performance status (PS) of 0, 63% had ECOG PS of 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, 58% of the 135 previously treated patients had only one line of prior systemic therapy for metastatic disease; 98% had non-squamous histology.

Efficacy results are summarized in Table 11.

Table 11. Efficacy Results Based on Independent Review in Study BRF113928

Treatment	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	
Population	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%

^aConfidence interval^bNot 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 11.

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

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

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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

0.5 mg tablets: Yellow, modified oval, biconvex, film-coated tablets with ‘GS’ debossed on one face and ‘TFC’ on the opposing face and are available in bottles of 30 (NDC 0078-0666-15).

2 mg tablets: Pink, round, biconvex, film-coated tablets with ‘GS’ debossed on one face and ‘HMJ’ on the opposing face and are available in bottles of 30 (NDC 0078-0668-15).

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Inform patients of the following:

Confirmation of BRAF V600E or V600K mutation

Evidence of BRAF V600E or V600K mutation within the tumor specimen is necessary to identify patients for whom treatment with MEKINIST is indicated [*see Dosage and Administration (2.1)*].

New cutaneous and non-cutaneous malignancies

MEKINIST administered with dabrafenib can result in the development of new primary cutaneous and non-cutaneous malignancies. Advise patients to contact their doctor immediately for any new lesions, changes to existing lesions on their skin, or other signs and symptoms of malignancies [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Hemorrhage

MEKINIST administered with dabrafenib increases the risk of intracranial and gastrointestinal hemorrhage. Advise patients to contact their healthcare provider to seek immediate medical attention for signs or symptoms of unusual bleeding or hemorrhage [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Colitis and gastrointestinal perforation

MEKINIST can cause colitis and gastrointestinal perforation. Advise patients to contact their healthcare provider for signs or symptoms of colitis or gastrointestinal perforation [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Venous thrombosis

MEKINIST administered with dabrafenib increases the risks of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. Advise patients to seek immediate medical attention for sudden onset of difficulty breathing, leg pain, or swelling [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Cardiomyopathy

MEKINIST can cause cardiomyopathy. Advise patients to immediately report any signs or symptoms of heart failure to their healthcare provider [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Retinal Pigment Epithelial Detachment

MEKINIST can cause severe visual disturbances that can lead to blindness. Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any changes in their vision [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Interstitial lung disease

MEKINIST can cause interstitial lung disease (or pneumonitis). Advise patients to contact their healthcare provider as soon as possible if they experience signs such as cough or dyspnea [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Serious febrile reactions

MEKINIST administered with dabrafenib can cause serious febrile reactions. Instruct patients to contact their healthcare provider if they develop fever while taking MEKINIST with dabrafenib [see *Warnings and Precautions* (5.8)].

Serious skin toxicities

MEKINIST can cause serious skin toxicities which may require hospitalization. Advise patients to contact their healthcare provider for progressive or intolerable rash [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Hypertension

MEKINIST can cause hypertension. Advise patients that they need to undergo blood pressure monitoring and to contact their healthcare provider if they develop symptoms of hypertension such as severe headache, blurry vision, or dizziness.

Diarrhea

MEKINIST often causes diarrhea which may be severe in some cases. Inform patients of the need to contact their healthcare provider if severe diarrhea occurs during treatment.

Embryo-fetal Toxicity

MEKINIST can cause fetal harm if taken during pregnancy. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus [see *Warnings and Precautions* (5.11), *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

Females and males of reproductive potential

Instruct females of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment with MEKINIST and for 4 months after the last dose. Advise patients to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, while taking MEKINIST [see *Warnings and Precautions* (5.11), *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with MEKINIST and for 4 months after the last dose [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Infertility

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

Instructions for taking MEKINIST

MEKINIST should be taken at least 1 hour before or at least 2 hours after a meal [see *Dosage and Administration* (2.2)].

THxID BRAF™ assay 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

T2017-70
June 2017

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

If your healthcare provider prescribes MEKINIST for you to be taken with dabrafenib, also read the Medication Guide that comes with dabrafenib.

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

MEKINIST, when used with dabrafenib, may cause:

- a type of skin cancer, called cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC)
- new cancers including basal cell carcinoma.

Talk to 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 MEKINIST and dabrafenib, every two months during treatment with MEKINIST and dabrafenib and for up to 6 months after you stop taking MEKINIST and dabrafenib 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 MEKINIST with dabrafenib.

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

What is MEKINIST?

MEKINIST is a prescription medicine used:

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

MEKINIST should not be used to treat people who already have received a BRAF inhibitor for treatment of their melanoma, and it did not work or is no longer working.

- in combination with dabrafenib to treat 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 V600E" gene

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

It is not known if MEKINIST alone or MEKINIST with dabrafenib is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking MEKINIST?

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

- have had bleeding problems or blood clots
- have stomach problems
- have inflammation of the colon
- have heart problems
- have eye problems
- have lung or breathing problems
- have high blood pressure (hypertension)
- have liver or kidney problems
- have any other medical conditions
- are pregnant or plan to become pregnant. MEKINIST can harm your unborn baby.

- Females who are able to become pregnant should use effective birth control (contraception) during treatment with MEKINIST and for 4 months after your last dose of MEKINIST.
- 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 MEKINIST.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if MEKINIST passes into your breast milk.
 - Do not breastfeed during treatment and for 4 months after your last dose of MEKINIST. 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.

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

How should I take MEKINIST?

- Take MEKINIST exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose or stop MEKINIST unless your healthcare provider tells you.
- Take MEKINIST one time a day, at the same time each day.
- Take MEKINIST at least 1 hour before or 2 hours after a meal.
- If you miss a dose, take it as soon as you remember. If it is less than 12 hours before your next scheduled dose, skip the missed dose. Just take the next dose at your regular time.

What are the possible side effects of MEKINIST?

MEKINIST may cause serious side effects, including:

- **See “What is the most important information I should know about MEKINIST?”**
- **bleeding problems.** MEKINIST 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 stools that look like tar
- **inflammation of the intestines, or tears (perforation) of the stomach or intestines.** MEKINIST can cause inflammation of your intestines, or tears in the stomach or intestines that can lead to death. Tell your healthcare provider immediately if you have any of the following symptoms:
 - bleeding. see **“Bleeding problems”** above
 - diarrhea (loose stools) or more bowel movements than usual
 - stomach-area (abdomen) pain or tenderness
 - fever
 - nausea
- **blood clots.** MEKINIST can cause blood clots in your arms or legs, which can travel to your lungs and can lead to death. Get medical help right away if you have the following symptoms:
 - chest pain
 - sudden shortness of breath or trouble breathing
 - pain in your legs with or without swelling
 - swelling in your arms or legs
 - a cool pale arm or leg

- **heart problems**, including heart failure. Your healthcare provider should check your heart function before and during treatment with MEKINIST. Call your healthcare provider right away if you have any of the following signs and symptoms of a heart problem:
 - feeling like your heart is pounding or racing
 - shortness of breath
 - swelling of your ankles and feet
 - feeling lightheaded
- **eye problems.** MEKINIST can cause severe eye problems that might lead to blindness. Call your healthcare provider right away if you get these symptoms of eye problems:
 - blurred vision, loss of vision, or other vision changes
 - see color dots
 - halo (seeing blurred outline around objects)
 - eye pain, swelling, or redness
- **lung or breathing problems.** MEKINIST can cause lung or breathing problems. Tell your healthcare provider if you have any new or worsening symptoms of lung or breathing problems, including:
 - shortness of breath
 - cough
- **fever.** Fever is common during treatment with MEKINIST and dabrafenib, but it may also be serious. When taking MEKINIST with dabrafenib, 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 MEKINIST.
- **serious skin reactions.** Rash is a common side effect of MEKINIST. MEKINIST can also cause other skin reactions. In some cases these rashes and other skin reactions can be severe 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 MEKINIST and dabrafenib. If you are diabetic, your healthcare provider should check your blood sugar levels closely during treatment with MEKINIST and dabrafenib. Your diabetes medicine may need to be changed. Tell your healthcare provider if you have any of the following symptoms of severe high blood sugar:
 - increased thirst
 - urinating more often than normal or urinating an increased amount of urine

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

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

Common side effects of MEKINIST when taken with dabrafenib in people with melanoma include:

- | | |
|----------|---------------------------------------|
| • fever | • diarrhea |
| • rash | • vomiting |
| • nausea | • high blood pressure (hypertension) |
| • chills | • swelling of the face, arms, or legs |

Common side effects of MEKINIST when taken with dabrafenib in people with NSCLC include:

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

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

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

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

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

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088. You may also report side effects to Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682.

How should I store MEKINIST?

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

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

General information about the safe and effective use of MEKINIST.

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

For more information, go to www.MEKINIST.com or call 1-888-669-6682.

What are the ingredients in MEKINIST?

Active ingredient: trametinib

Inactive ingredients:

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

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

Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T2017-70/T2017-71

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mekinist 0.5 mg film-coated tablets
Mekinist 2 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Mekinist 0.5 mg film-coated tablets

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

Mekinist 2 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 2 mg of trametinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Mekinist 0.5 mg film-coated tablets

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

Mekinist 2 mg film-coated tablets

Pink, round, biconvex, film-coated tablets, approximately 7.5 mm, with “GS” debossed on one face and “HMJ” on the opposing face.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Melanoma

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

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

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

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

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

Posology

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

Duration of treatment

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

Missed doses

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

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

Dose modification

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

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

Table 1 Recommended dose level reductions

Dose level	Trametinib dose Used as monotherapy or in combination with dabrafenib	Dabrafenib dose* Only when used in combination with trametinib
Starting dose	2 mg once daily	150 mg twice daily
1st dose reduction	1.5 mg once daily	100 mg twice daily
2nd dose reduction	1 mg once daily	75 mg twice daily
3rd dose reduction (combination only)	1 mg once daily	50 mg twice daily
Dose adjustment for trametinib below 1 mg once daily is not recommended, whether used as monotherapy or in combination with dabrafenib. Dose adjustment for dabrafenib below 50 mg twice daily is not recommended when used in combination with trametinib.		
*Please refer to the dabrafenib SmPC, Posology and method of administration, for dosing instructions for treatment with dabrafenib monotherapy.		

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

Grade (CTC-AE)*	Recommended trametinib dose modifications Used as monotherapy or in combination with dabrafenib
Grade 1 or Grade 2 (Tolerable)	Continue treatment and monitor as clinically indicated.
Grade 2 (Intolerable) or Grade 3	Interrupt therapy until toxicity is Grade 0 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 v4.0 (CTC-AE)	

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

If treatment-related toxicities occur when trametinib is used in combination with dabrafenib, then both treatments should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Exceptions where dose modifications are necessary for only one of the two treatments are detailed below for pyrexia, uveitis, RAS mutation positive non-cutaneous malignancies (primarily related to dabrafenib), left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction, retinal vein occlusion (RVO), retinal pigment epithelial detachment (RPED) and interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis (primarily related to trametinib).

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

Pyrexia

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

Uveitis

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

RAS-mutation-positive non-cutaneous malignancies

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

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

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

Trametinib should be permanently discontinued in patients with Grade 3 or 4 left ventricular cardiac dysfunction or clinically significant LVEF reduction which does not recover within 4 weeks (see section 4.4).

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

If patients report new visual disturbances such as diminished central vision, blurred vision, or loss of

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

Table 3 Recommended dose modifications for trametinib for RPED

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

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

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

Renal impairment

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

Hepatic impairment

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

Non-Caucasian patients

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

Elderly

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

Paediatric population

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

Method of administration

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

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

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

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

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

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

BRAF V600 testing

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

Trametinib monotherapy compared to BRAF inhibitors

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

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

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

Trametinib in combination with dabrafenib in patients with brain metastases

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

New malignancies

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

Cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC)

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

New primary melanoma

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

Non-cutaneous malignancy

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

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages, occurred in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). The potential for these events in patients with unstable and/or symptomatic brain metastases or low platelets (<75,000) is not established as patients with these conditions were excluded from clinical trials. The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy. If haemorrhage occurs, patients should be treated as clinically indicated.

LVEF reduction/Left ventricular dysfunction

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

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

In patients receiving trametinib in combination with dabrafenib, there have been occasional reports of acute, severe left ventricular dysfunction due to myocarditis. Full recovery was observed when stopping treatment. Physicians should be alert to the possibility of myocarditis in patients who develop new or worsening cardiac signs or symptoms.

Pyrexia

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

When trametinib is used in combination with dabrafenib and the patient's temperature is $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ please refer to the dabrafenib SmPC (section 4.2) for dose modifications for dabrafenib. No dose

modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib.

Hypertension

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

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

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

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

Visual impairment

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

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

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

Rash

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

Rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis has been reported in patients taking trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib (see section 4.8). In some cases, patients were able to continue trametinib. In more

severe cases hospitalisation, interruption or permanent discontinuation of trametinib or trametinib and dabrafenib combination was required. Signs or symptoms of rhabdomyolysis should warrant an appropriate clinical evaluation and treatment as indicated.

Renal failure

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

Pancreatitis

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

Hepatic events

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

Hepatic impairment

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

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

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

Gastrointestinal disorders

Colitis and gastrointestinal perforation, including fatal outcome, have been reported in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib (see section 4.8). Treatment with trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib should be used with caution in patients with risk factors for gastrointestinal perforation, including history of diverticulitis, metastases to the gastrointestinal tract and concomitant use of medications with a recognised risk of gastrointestinal perforation.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other medicinal products on trametinib

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

Trametinib is an *in vitro* substrate of the efflux transporter P-gp. As it cannot be excluded that strong inhibition of hepatic P-gp may result in increased levels of trametinib, caution is advised when co-administering trametinib with medicinal products that are strong inhibitors of P-gp (e.g. verapamil,

cyclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole).

Effect of trametinib on other medicinal products

Based on *in vitro* and *in vivo* data, trametinib is unlikely to significantly affect the pharmacokinetics of other medicinal products via interaction with CYP enzymes or transporters (see section 5.2).

Trametinib may result in transient inhibition of BCRP substrates (e.g. pitavastatin) in the gut, which may be minimised with staggered dosing (2 hours apart) of these agents and trametinib.

Combination with dabrafenib

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

Effect of food on trametinib

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in females

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

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

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

Pregnancy

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

Breast-feeding

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

Fertility

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

Men taking trametinib in combination with dabrafenib

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of trametinib monotherapy has been evaluated in the integrated safety population of 329 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma treated with trametinib 2 mg once daily. Of these patients, 211 were treated with trametinib for BRAF V600 mutant melanoma in the randomised open label phase III study MEK114267 (METRIC) (see section 5.1). The most common adverse reactions (incidence $\geq 20\%$) for trametinib were rash, diarrhoea, fatigue, oedema peripheral, nausea, and dermatitis acneiform.

The safety of trametinib in combination with dabrafenib has been evaluated in the integrated safety population of 641 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma and advanced NSCLC treated with trametinib 2 mg once daily and dabrafenib 150 mg twice 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

Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class.

The following convention has been utilised for the classification of frequency:

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

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

Table 4 Adverse reactions reported in the integrated safety population of trametinib monotherapy (n=329)

System Organ Class	Frequency (all grades)	Adverse Reactions
Infections and infestation	Common	Folliculitis
		Paronychia
		Cellulitis
		Rash pustular
Blood and lymphatic system disorders	Common	Anaemia
Immune system disorders	Common	Hypersensitivity ^a
Metabolism and nutrition disorders	Common	Dehydration
Eye disorders	Common	Vision blurred
		Periorbital oedema
		Visual impairment
	Uncommon	Chorioretinopathy
		Papilloedema
		Retinal detachment
		Retinal vein occlusion
Cardiac disorders	Common	Left ventricular dysfunction
		Ejection fraction decreased
		Bradycardia
	Uncommon	Cardiac failure
Vascular disorders	Very common	Hypertension
		Haemorrhage ^b
	Common	Lymphoedema
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough
		Dyspnoea
	Common	Pneumonitis
	Uncommon	Interstitial lung disease
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea
		Nausea
		Vomiting
		Constipation
		Abdominal pain
		Dry mouth
	Common	Stomatitis
	Uncommon	Gastrointestinal perforation
		Colitis
Skin and subcutaneous disorders	Very common	Rash
		Dermatitis acneiform
		Dry skin
		Pruritus
		Alopecia
	Common	Erythema
		Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome
		Skin fissures
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Skin chapped
		Rhabdomyolysis

General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
		Oedema peripheral
		Pyrexia
	Common	Face oedema
		Mucosal inflammation
		Asthenia
Investigations	Very common	Aspartate aminotransferase increased
	Common	Alanine aminotransferase increased
		Blood alkaline phosphatase increased
		Blood creatine phosphokinase increased
^a May present with symptoms such as fever, rash, increased liver transaminases, and visual disturbances		
^b Events include but are not limited to: epistaxis, haematochezia, gingival bleeding, haematuria, and rectal, haemorrhoidal, gastric, vaginal, conjunctival, intracranial and post procedural haemorrhage.		

Table 5 Adverse reactions reported in the integrated safety population of trametinib in combination with dabrafenib (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
		Seborrheic keratosis
	Uncommon	New primary melanoma
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Acrochordon (skin tags)
		Neutropenia
	Common	Anaemia
		Thrombocytopenia
Immune system disorders	Uncommon	Leukopenia
		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
	Unknown	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 erythrodysesthesia 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
		Face oedema

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 <i>in situ</i> (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

New malignancies

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

Haemorrhage

Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages occurred in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. The majority of bleeding events were mild. Fatal intracranial haemorrhages occurred in the integrated safety population of trametinib in combination with dabrafenib in 1% (8/641) of patients. The median time to onset of the first occurrence of haemorrhagic events for the combination of trametinib and dabrafenib was 94 days in the melanoma Phase III studies and 75 days in the NSCLC study for the patients who had received prior anti-cancer therapy.

The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy. If haemorrhage occurs, treat as clinically indicated (see section 4.4).

LVEF reduction/Left ventricular dysfunction

Trametinib has been reported to decrease LVEF when used as monotherapy or in combination with dabrafenib. In clinical trials, the median time to first occurrence of left ventricular dysfunction, cardiac failure and LVEF decrease was between 2 to 5 months. In the integrated safety population of trametinib in combination with dabrafenib, decreased LVEF has been reported in 8% (54/641) of patients with most cases being asymptomatic and reversible. Patients with LVEF lower than the institutional lower limit of normal were not included in clinical trials with trametinib. Trametinib should be used with caution in patients with conditions that could impair left ventricular function (see sections 4.2 and 4.4).

Pyrexia

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

Hepatic events

Hepatic adverse events have been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in

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

Hypertension

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

Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis

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

Visual impairment

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

Rash

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

Rhabdomyolysis

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

Pancreatitis

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

Renal failure

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

Special populations

Elderly

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

In the integrated safety population of trametinib in combination with dabrafenib (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.

Renal impairment

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

Hepatic impairment

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

4.9 Overdose

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

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

Mechanism of action

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

Combination with dabrafenib

Dabrafenib is an inhibitor of RAF kinases. Oncogenic mutations in BRAF lead to constitutive

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

Determination of BRAF mutation status

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

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

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

Pharmacodynamic effects

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

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

Clinical efficacy and safety

Melanoma

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

- Trametinib in combination with dabrafenib

Treatment naïve patients

The 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.

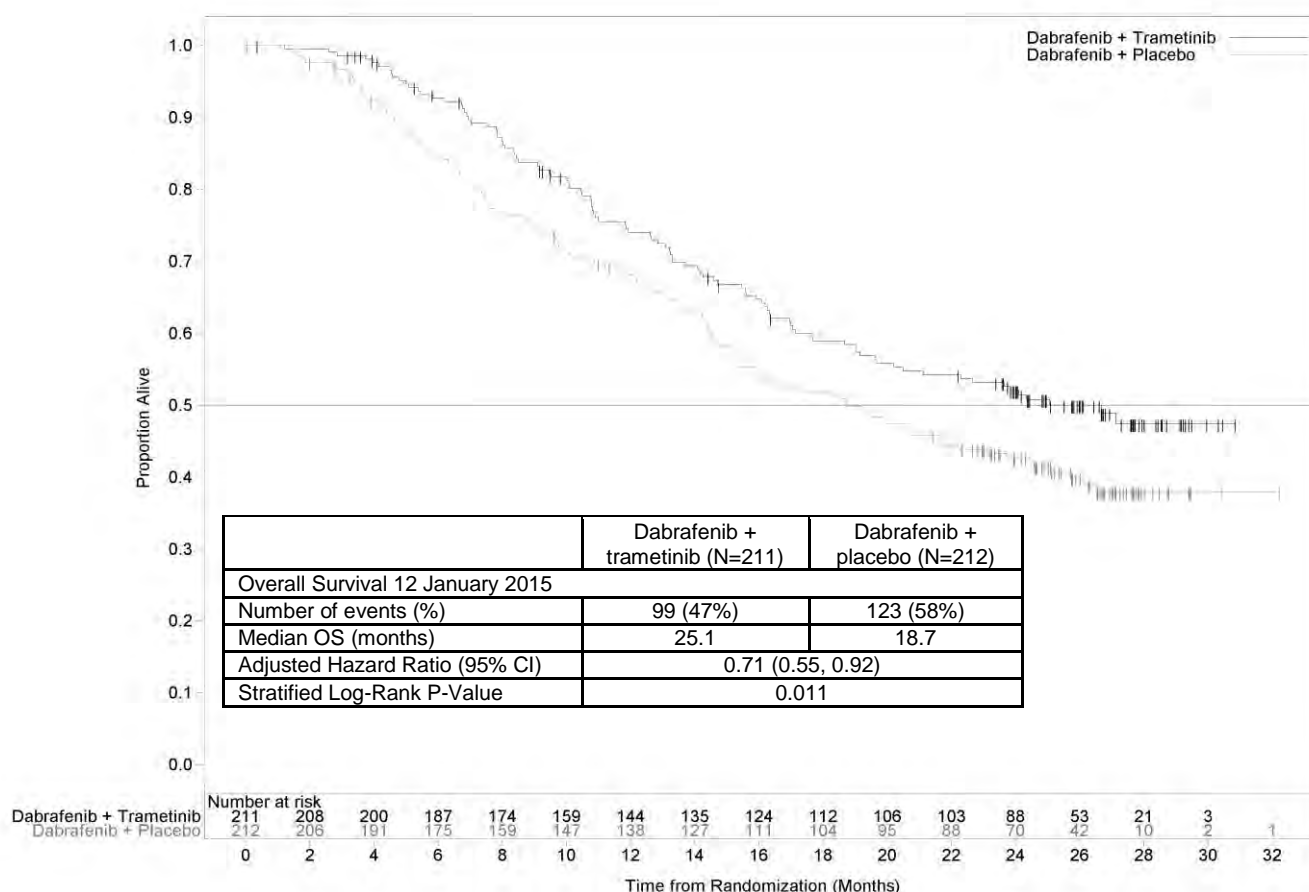
MEK115306 (COMBI-d):

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 ≥ 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				

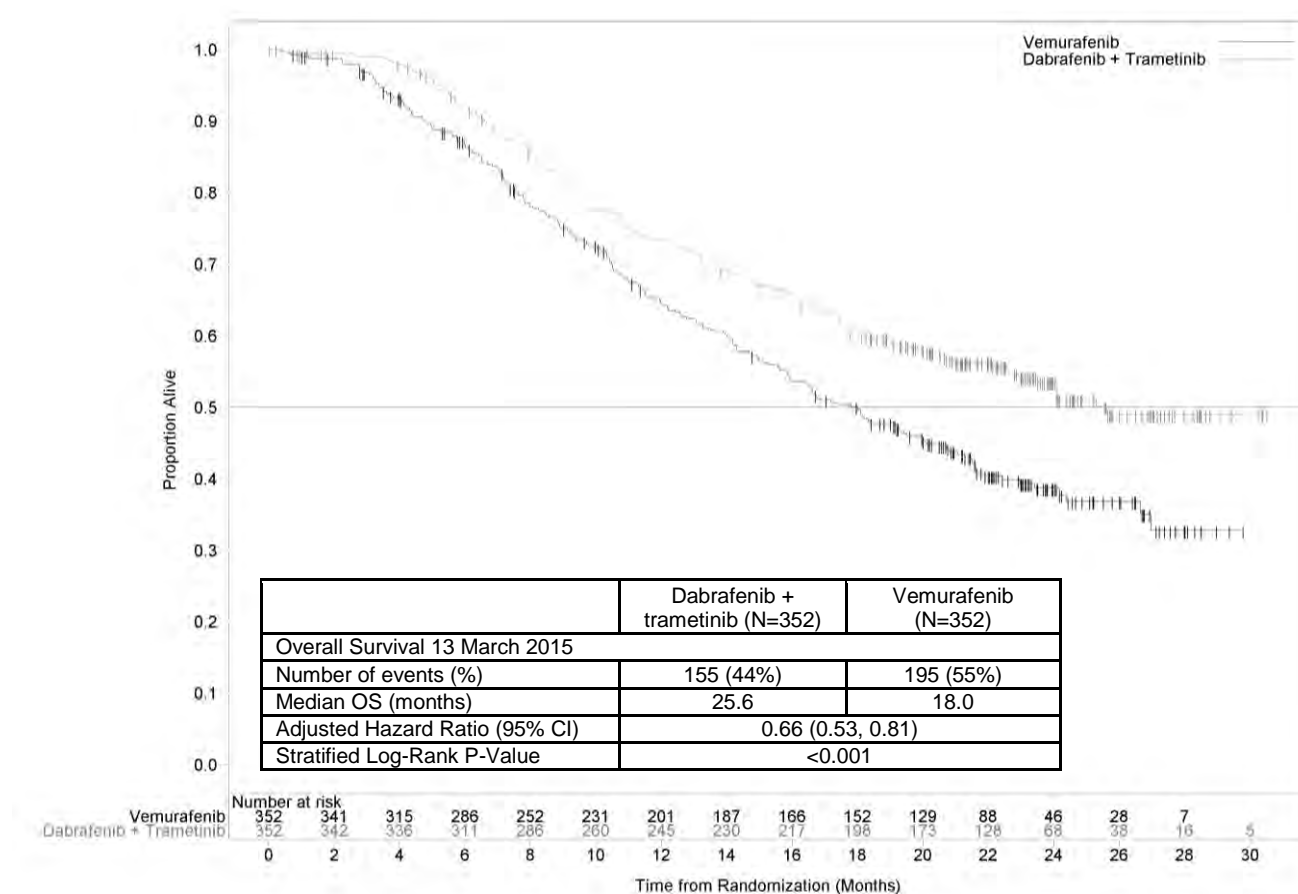
MEK116513 (COMBI-v):

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		
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 (95% CI)	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)
ORR difference (95% CI)	13 (5.7, 20.2)	
P value	0.0005	
DoR (months) Median (95% CI)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

Prior BRAF inhibitor therapy

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

Part B of study BRF113220 included a cohort of 26 patients that had progressed on a BRAF inhibitor. The trametinib 2 mg once daily and dabrafenib 150 mg twice daily combination demonstrated limited clinical activity in patients who had progressed on a BRAF inhibitor (see section 4.4). The investigator-assessed confirmed response rate was 15% (95% CI: 4.4, 34.9) and the median PFS was 3.6 months (95% CI: 1.9, 5.2). Similar results were seen in the 45 patients who crossed over from dabrafenib monotherapy to the trametinib 2 mg 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).

- *Trametinib monotherapy*

Treatment naïve patients

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

Patients (N=322) who were treatment naïve or may have received one prior chemotherapy treatment in the metastatic setting [Intent to Treat (ITT) population] were randomised 2:1 to receive trametinib 2 mg once daily or chemotherapy (dacarbazine 1000 mg/m² every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m² every 3 weeks). Treatment for all patients continued until disease progression, death or withdrawal.

The primary endpoint of the study was to evaluate the efficacy of trametinib compared to chemotherapy with respect to PFS in patients with advanced/metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma without a prior history of brain metastases (N=273) which is considered the primary efficacy population. The secondary endpoints were PFS in the ITT population and OS, ORR, and DoR in the primary efficacy population and ITT population. Patients in the chemotherapy arm were allowed to cross-over to the trametinib arm after independent confirmation of progression. Of the patients with confirmed disease progression in the chemotherapy arm, a total of 51 (47%) crossed over to receive trametinib.

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

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

Table 8 Investigator assessed efficacy results (ITT population)

Endpoint	Trametinib	Chemotherapy^a
Progression-Free Survival	(N=214)	(N=108)
Median PFS (months) (95% CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
Hazard Ratio (95% CI) P value	0.45 (0.33, 0.63) <0.0001	
Overall Response Rate (%)	22	8
ITT = Intent to Treat; PFS = Progression-free survival; CI = confidence interval. ^a Chemotherapy included patients on dacarbazine (DTIC) 1000 mg/m ² every 3 weeks or paclitaxel 175 mg/m ² every 3 weeks.		

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

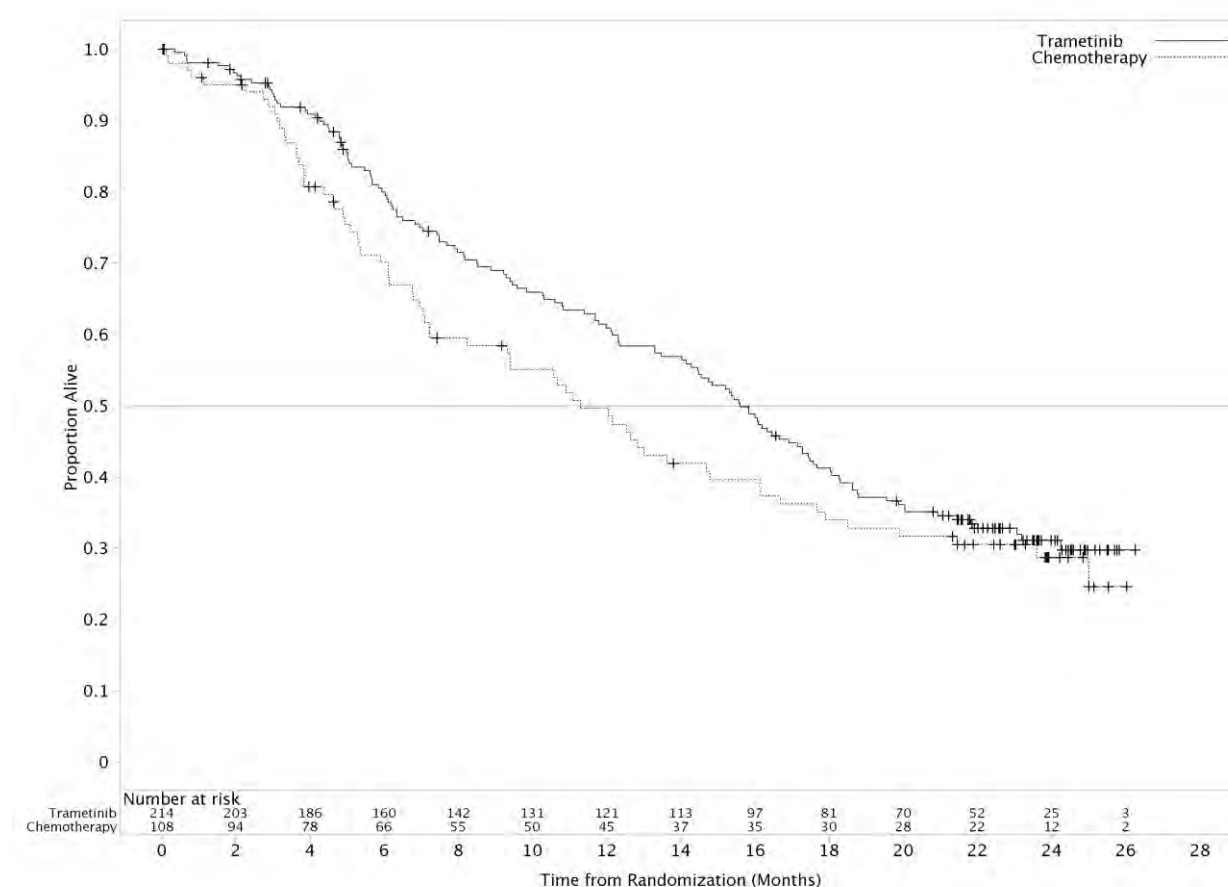
An additional OS analysis was undertaken based upon the 20 May 2013 data cut, see Table 9.

For October 2011, 47% of subjects had crossed over, while for May 2013, 65% of subjects had crossed over.

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

Cut-off dates	Treatment	Number of deaths (%)	Median months OS (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	Percent survival at 12 months (95% CI)
October 26, 2011	Chemotherapy (n=108)	29 (27)	NR	0.54 (0.32, 0.92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
May 20, 2013	Chemotherapy (n=108)	67 (62)	11.3 (7.2, 14.8)	0.78 (0.57, 1.06)	50 (39,59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15.6 (14.0, 17.4)		61(54, 67)
NR=not reached					

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



Prior BRAF inhibitor therapy

In a single-arm Phase II study, designed to evaluate the objective response rate, safety, and pharmacokinetics following dosing of trametinib at 2 mg once daily in patients with BRAF V600E, V600K, or V600D mutation-positive metastatic melanoma (MEK113583), two separate cohorts were enrolled: Cohort A: patients with prior treatment with a BRAF inhibitor either with or without other prior therapy, Cohort B: patients with at least 1 prior chemotherapy or immunotherapy, without prior treatment with a BRAF inhibitor.

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

Non-small cell lung cancer

Study BRF113928

The efficacy and safety of trametinib in combination with dabrafenib 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 10).

Table 10 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			

Paediatric population

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

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Trametinib is absorbed orally with median time to achieve peak concentrations of 1.5 hours post-dose. The mean absolute bioavailability of a single 2 mg tablet dose is 72% relative to an intravenous (IV) microdose. The increase in exposure (C_{max} and AUC) was dose-proportional following repeat dosing. Following administration of 2 mg once daily, steady-state geometric mean C_{max} , $AUC_{(0-\tau)}$ and predose concentration were 22.2 ng/ml, 370 ng*hr/ml and 12.1 ng/ml, respectively with a low peak:trough ratio (1.8). Inter-subject variability at steady state was low (<28%).

Trametinib accumulates with repeat daily dosing with a mean accumulation ratio of 6.0 at 2 mg once daily dose. Steady-state was achieved by Day 15.

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

Distribution

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

Biotransformation

In vitro and *in vivo* studies demonstrated that trametinib is metabolised predominantly via deacetylation alone or in combination with mono-oxygenation. The deacetylated metabolite was further metabolised by glucuronidation. CYP3A4 oxidation is considered a minor pathway of metabolism. The deacetylation is mediated by the carboxyl-esterases 1b, 1c and 2, with possible contributions by other hydrolytic enzymes.

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

Elimination

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

Total dose recovery was low after a 10-day collection period (<50%) following administration of a single oral dose of radiolabelled trametinib as a solution, due to the long elimination half-life. Drug-related material was excreted predominantly in the faeces (>80% of recovered radioactivity) and to a minor extent in urine (≤19%). Less than 0.1% of the excreted dose was recovered as parent in urine.

Special patient populations

Hepatic impairment

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

Renal impairment

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

Elderly

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

Race

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

Paediatric population

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

Body weight and gender

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

Medicinal product interactions

Effects of trametinib on drug-metabolising enzymes and transporters: *In vitro* and *in vivo* data suggest that trametinib is unlikely to affect the pharmacokinetics of other medicinal products. Based on *in vitro* studies, trametinib is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 and CYP3A4. Trametinib was found to be an *in vitro* inhibitor of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19, an inducer of CYP3A4 and an inhibitor of the transporters OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp and BCRP. However, based on the low dose and low clinical systemic exposure relative to the *in vitro* potency of inhibition or induction values, trametinib is not considered to be an *in vivo* inhibitor or inducer of these enzymes or transporters, although transient inhibition of BCRP substrates in the gut may occur (see section 4.5).

Effects of other drugs on trametinib: *In vivo* and *in vitro* data suggest that the pharmacokinetics of trametinib are unlikely to be affected by other medicinal products. Trametinib is not a substrate of CYP enzymes or of the transporters BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, and MATE1. Trametinib is an *in vitro* substrate of BSEP and the efflux transporter P-gp. Although trametinib exposure is unlikely to be affected by inhibition of BSEP, increased levels of trametinib upon strong inhibition of hepatic P-gp cannot be excluded (see section 4.5).

5.3 Preclinical safety data

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

Trametinib may impair female fertility in humans, as in repeat-dose studies, increases in cystic

follicles and decreases in corpora lutea were observed in female rats at exposures below the human clinical exposure based on AUC.

Additionally, in juvenile rats given trametinib, decreased ovarian weights, slight delays in hallmarks of female sexual maturation (vaginal opening and increased incidence of prominent terminal end buds within the mammary gland) and slight hypertrophy of the surface epithelium of the uterus were observed. All of these effects were reversible following an off-treatment period and attributable to pharmacology. However, in rat and dog toxicity studies up to 13 weeks in duration, there were no treatment effects observed in male reproductive tissues.

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

In repeat-dose studies the effects seen after trametinib exposure are found mainly in the skin, gastrointestinal tract, haematological system, bone and liver. Most of the findings are reversible after drug-free recovery. In rats, hepatocellular necrosis and transaminase elevations were seen after 8 weeks at ≥ 0.062 mg/kg/day (approximately 0.8 times human clinical exposure based on AUC).

In mice, lower heart rate, heart weight and left ventricular function were observed without cardiac histopathology after 3 weeks at ≥ 0.25 mg/kg/day trametinib (approximately 3 times human clinical exposure based on AUC) for up to 3 weeks. In adult rats, mineralisation of multiple organs was associated with increased serum phosphorus and was closely associated with necrosis in heart, liver and kidney and haemorrhage in the lung at exposures comparable to the human clinical exposure. In rats, hypertrophy of the physis and increased bone turnover were observed, but the physal hypertrophy is not expected to be clinically relevant for adult humans. In rats and dogs given trametinib at or below clinical exposures, bone marrow necrosis, lymphoid atrophy in thymus and GALT and lymphoid necrosis in lymph nodes, spleen and thymus were observed, which have the potential to impair immune function. In juvenile rats, increased heart weight with no histopathology was observed at 0.35 mg/kg/day (approximately twice the adult human clinical exposure based on AUC).

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

Combination with dabrafenib

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mekinist 0.5 mg film-coated tablets

Tablet core

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

Tablet film-coat

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol
Iron oxide yellow(E172)

Mekinist 2 mg film-coated tablets

Tablet core

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

Tablet film-coat

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol
Polysorbate 80 (E433)
Iron oxide red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Unopened bottle: 2 years
Opened bottle: 30 days

6.4 Special precautions for storage

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

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

6.5 Nature and contents of container

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

contains a desiccant.

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

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Mekinist 0.5 mg film-coated tablets

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg film-coated tablets

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

30 June 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

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
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.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Mekinist 0.5 mg film-coated tablets
trametinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

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

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

7 film-coated tablets

30 film-coated tablets

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

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

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/1/14/931/001 7 film-coated tablets
EU/1/14/931/002 30 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

mekinist 0.5 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 IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Mekinist 0.5 mg film-coated tablets
trametinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

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

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

7 tablets

30 tablets

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

Store in a refrigerator (2°C to 8°C) in the original bottle. Keep the bottle tightly closed.

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/1/14/931/001	7 film-coated tablets
EU/1/14/931/002	30 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Mekinist 2 mg film-coated tablets
trametinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 2 mg trametinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

7 film-coated tablets

30 film-coated tablets

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

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

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/1/14/931/005 7 film-coated tablets
EU/1/14/931/006 30 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

mekinist 2 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 IMMEDIATE PACKAGING**BOTTLE LABEL****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Mekinist 2 mg film-coated tablets
trametinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 2 mg trametinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablet

7 tablets

30 tablets

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

Store in a refrigerator (2°C to 8°C) in the original bottle. Keep the bottle tightly closed.

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/1/14/931/005	7 film-coated tablets
EU/1/14/931/006	30 film-coated tablets

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

Mekinist 0.5 mg film-coated tablets

Mekinist 2 mg film-coated tablets

trametinib

▼ 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, nurse or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not 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, nurse or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What Mekinist is and what it is used for

Mekinist is a medicine that contains the active substance trametinib. It is used either on its own or in combination with another medicine containing dabrafenib to treat a type of skin cancer called melanoma that has spread to other parts of the body, or cannot be removed by surgery. Mekinist in combination with dabrafenib 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 Mekinist

Mekinist 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 Mekinist and dabrafenib, **read the dabrafenib 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 Mekinist:

- if you are allergic to trametinib 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 your medicine. Your doctor needs to know if you:

- have any **liver problems**. Your doctor may take blood samples to monitor your liver function while you are taking this medicine.
- have or have ever had **kidney problems**.
- have or have ever had **lung or breathing problems**.
- have heart problems such as heart failure (which can cause shortness of breath, difficulty in breathing when lying down, swelling of the feet or legs) or problems with the way your heart beats. Your doctor should check your heart function before and during treatment.
- 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 blockage (chorioretinopathy).

Before you take Mekinist in combination with dabrafenib your doctor needs to know if you:

- **have had a different type of cancer other than melanoma or NSCLC**, as you may be at greater risk of developing non-skin cancers when taking Mekinist.

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

Conditions you need to look out for

Some people taking Mekinist develop other conditions which can be serious. You need to know about important symptoms to look out for.

Bleeding

Taking Mekinist or the combination of Mekinist and dabrafenib 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 Mekinist or the combination of Mekinist and dabrafenib 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

Mekinist can cause heart problems, or make existing heart problems worse (see also “Heart conditions” in section 4) in people taking Mekinist in combination with dabrafenib.

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 this medicine. 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).

Mekinist can cause eye problems including blindness. Mekinist 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.

Liver problems

Mekinist, or the combination with dabrafenib, 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.

Lung or breathing problems

Tell your doctor if you have any lung or breathing problems, including difficulty in breathing often accompanied by a dry cough, shortness of breath and fatigue. Your doctor may arrange to check your lung function before you start taking your medicine.

Muscle pain

Mekinist 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.

➔ **Read the information “Possible serious side effects” in section 4 of this leaflet.**

Hole in the stomach or intestine (perforation)

Taking Mekinist or the combination of Mekinist and dabrafenib 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

Mekinist is not recommended for children and adolescents since the effects of Mekinist in people younger than 18 years old are not known.

Other medicines and Mekinist

Before starting treatment, tell your doctor, nurse or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription. Keep a list of the medicines you take, so you can show it to your doctor, nurse or pharmacist when you get a new medicine.

Mekinist with food and drink

It is important to take Mekinist on an empty stomach because food affects the way the medicine is absorbed into your body (see section 3).

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Mekinist is not recommended for use during pregnancy.

- If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. Mekinist can harm the unborn baby.
- If you are a woman who could become pregnant, you must use reliable birth control (contraception) while you are taking Mekinist and for 4 months after you stop taking it.
- Birth control using hormones (such as pills, injections or patches) may not work as well if you are taking Mekinist or combination treatment (Mekinist as well as dabrafenib). 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, nurse or pharmacist for advice.
- If you do become pregnant while you are taking Mekinist, tell your doctor immediately.

Mekinist is not recommended while breast-feeding

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

If you are breast-feeding, or planning to breast-feed, you must tell your doctor. It is recommended that you do not breast-feed while you are taking Mekinist. You and your doctor will decide whether you will take Mekinist or breast-feed.

Fertility – both men and women

Mekinist may impair fertility in both men and women.

Taking Mekinist with dabrafenib: Dabrafenib may permanently reduce male fertility. In addition, men who are taking dabrafenib 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 dabrafenib, talk to your doctor about options to improve your chances to have children in the future.

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

Driving and using machines

Mekinist can have side effects that may affect your ability to drive or use machines. Avoid driving or using machines if you feel tired or weak, if you have problems with your vision or if your energy levels are low.

Descriptions of these effects can be found in other sections (see sections 2 and 4). Read all the information in this leaflet for guidance.

Discuss with your doctor, nurse or pharmacist 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 Mekinist

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

How much to take

The usual dose of Mekinist either used alone or in combination with dabrafenib is one 2 mg tablet once a day. The recommended dose of dabrafenib, when used in combination with Mekinist, is 150 mg twice daily.

Your doctor may decide to lower the dose if you get side effects.

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

How to take it

Swallow the tablet whole, with a full glass of water.

Take Mekinist once a day, on an empty stomach (at least 1 hour before a meal or 2 hours after a meal).

This means that:

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

Take Mekinist at about the same time each day.

If you take more Mekinist than you should

If you take too many tablets of Mekinist, contact your doctor, nurse or pharmacist for advice. If possible, show them the Mekinist pack and this leaflet.

If you forget to take Mekinist

If the missed dose is less than 12 hours late, take it as soon as you remember.

If the missed dose is more than 12 hours late, skip that dose and take your next dose at the usual time.

Then carry on taking your tablets at regular times as usual.

Do not take a double dose to make up for a missed dose.

If you stop taking Mekinist

Take Mekinist for as long as your doctor recommends. Do not stop unless your doctor advises you to.

If you have any further questions on how to take Mekinist, ask your doctor, nurse or pharmacist.

How should you take Mekinist in combination with dabrafenib

- Take Mekinist in combination with dabrafenib exactly as your doctor, nurse or pharmacist tells you. Do not change your dose or stop Mekinist or dabrafenib unless your doctor, nurse or pharmacist tells you to.
- Take **Mekinist once daily** and take **dabrafenib twice daily**. It may be good for you to get into the habit of taking both medicines at the same times each day. Mekinist should be taken with **either** the morning dose of dabrafenib **or** the evening dose of dabrafenib. The dabrafenib doses should be about 12 hours apart.
- Take Mekinist and dabrafenib 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 Mekinist or dabrafenib, 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 12 hours to your next scheduled dose of Mekinist, which is taken once daily.
 - If it is less than 6 hours to your next scheduled dose of dabrafenib, which is taken twice daily.
- If you take too much Mekinist or dabrafenib, immediately contact your doctor, nurse or pharmacist. Take Mekinist tablets and dabrafenib capsules with you when possible. If possible, show them the Mekinist and dabrafenib pack with each leaflet.
- If you get side effects your doctor may decide that you should take lower doses of Mekinist and dabrafenib. Take the doses of Mekinist and dabrafenib 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 Mekinist alone

Possible serious side effects

Heart conditions

Mekinist can affect how well your heart pumps blood. 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 Mekinist.

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.

High blood pressure

Mekinist can cause new or worsening high blood pressure (hypertension). Your doctor or nurse should check your blood pressure during treatment with Mekinist. Call your doctor or nurse right away if you develop high blood pressure, your blood pressure worsens, or you have severe headache, lightheadedness, or dizziness.

Bleeding problems

Mekinist can cause serious bleeding problems, especially in your brain or stomach. 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

Eye (vision) problems

Mekinist can cause eye problems. Mekinist 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 Mekinist and while you are taking it. Your doctor may ask you to stop taking Mekinist 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

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 3 in 100 people taking Mekinist in combination with dabrafenib 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 Mekinist and dabrafenib can be continued without interruption.

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

Your doctor will check your skin before you start taking dabrafenib, 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, neck, mouth and 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.

Mekinist as monotherapy or in combination with dabrafenib can cause rash or acne-like rash. Follow your doctor's instructions for what to do to help prevent rash. Tell your doctor or nurse as soon as possible if you get any of these symptoms for the first time or if they get worse.

Contact your doctor immediately if you get a severe skin rash with any of the following symptoms: blisters on your skin, blisters or sores in your mouth, peeling of your skin, fever, redness or swelling of your face, or soles of your feet.

Tell your doctor or nurse as soon as possible if you get any skin rash, or if you have a rash that gets worse.

Muscle pain

Mekinist can result in the breakdown of muscle (rhabdomyolysis). Tell your doctor or nurse if you have any new or worsening symptoms, including:

- muscle pain
- dark urine due to kidney damage

Lung or breathing problems

Mekinist can cause inflammation of the lung (pneumonitis or interstitial lung disease). Tell your doctor or nurse if you have any new or worsening symptoms of lung or breathing problems, including:

- shortness of breath
- cough
- fatigue

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

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

- High blood pressure (hypertension)
- Bleeding, at various sites in the body, which may be mild or serious
- Cough
- Shortness of breath
- Diarrhoea
- Feeling sick (nausea), being sick (vomiting)
- Constipation
- Stomach ache
- Dry mouth
- Skin rash, acne-like rash, redness of the face, dry or itching skin (see also "Changes in your skin" earlier in section 4)
- Unusual hair loss or thinning
- Lack of energy or feeling weak or tired
- Swelling of the hands or feet (oedema peripheral)
- Fever

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

- Abnormal blood test results related to the liver

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

- Inflammation of hair follicles in the skin
- Nail disorders such as nail bed changes, nail pain, infection and swelling of the cuticles
- Infection of the skin (cellulitis)
- Skin rash with pus-filled blisters (see also “Changes in your skin” earlier in section 4)
- Allergic reaction (hypersensitivity)
- Dehydration (low levels of water or fluid)
- Blurred vision
- Swelling around the eyes
- Eyesight problems (see also “Eye (vision) problems” earlier in section 4)
- Changes in how the heart pumps blood (left ventricular dysfunction) (see also “Heart conditions” earlier in section 4)
- Heart rate that is lower than the normal range and/or a decrease in heart rate
- Localised tissue swelling
- Inflammation of the lung (pneumonitis or interstitial lung disease)
- Sore mouth or mouth ulcers, inflammation of mucous membranes
- Reddening, chapping or cracking of the skin
- Red, painful hands and feet
- Swelling of the face
- Inflammation of the mucosa
- Feeling weak

Common side effects that may show up in your blood tests:

- Decreased red blood cells (anaemia), abnormal test related to creatine phosphokinase, an enzyme found mainly in heart, brain, and skeletal muscle

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

- Swelling in the eye caused by fluid leakage (chorioretinopathy) (see also “Eye (vision) problems” earlier in section 4)
- Swelling of nerves at the back of the eye (papilloedema) (see also “Eye (vision) problems” earlier in section 4)
- Separation of the light-sensitive membrane in the back of the eye (the retina) from its supporting layers (retinal detachment) (see also “Eye (vision) problems” earlier in section 4).
- Blockage of the vein draining the eye (retinal vein occlusion) (see also “Eye (vision) problems” earlier in section 4)
- Heart pumping less efficiently, causing shortness of breath, extreme tiredness and swelling in ankles and legs (heart failure)
- A hole (perforation) in the stomach or intestines
- Inflammation of the intestines (colitis)
- Breakdown of muscle which can cause muscle pain and kidney damage (rhabdomyolysis)

If you get any side effects, talk to your doctor, nurse or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

Side effects when Mekinist and dabrafenib are taken together

When you take Mekinist and dabrafenib 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 dabrafenib** at the same time as Mekinist in the list below.

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 dabrafenib 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 Mekinist in combination with dabrafenib 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, nurse or pharmacist. 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 Mekinist

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

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

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Store in the original package in order to protect from light and moisture.

Keep the bottle tightly closed. The bottle contains a desiccant in a small cylinder shaped container. Do not remove or eat the desiccant.

The bottle should not be removed from refrigerated conditions for more than 30 days.

Do not throw away medicines in 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 Mekinist contains

- The active substance is trametinib. Each film-coated tablet contains trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 0.5 mg or 2 mg of trametinib.
- The other ingredients are
 - Tablet: mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460), hypromellose (E464), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E470b), sodium laurilsulfate and colloidal silicon dioxide (E551).
 - Film-coat: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), polyethylene glycol, iron oxide yellow (E172) (for 0.5 mg tablets), polysorbate 80 (E433) and iron oxide red (E172) (for 2 mg tablets).

What Mekinist looks like and contents of the pack

The Mekinist 0.5 mg film-coated tablets are yellow, modified oval, biconvex, with “GS” debossed on one face and “TFC” on the opposing face.

The Mekinist 2 mg film-coated tablets are pink, round, biconvex, with “GS” debossed on one face and “HMJ” on the opposing face.

The film-coated tablets are supplied in opaque white plastic bottles 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.

One bottle contains either 7 or 30 tablets.

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

Glaxo Wellcome, S.A., Avd. 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

Magyarország

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

Danmark

Malta

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

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

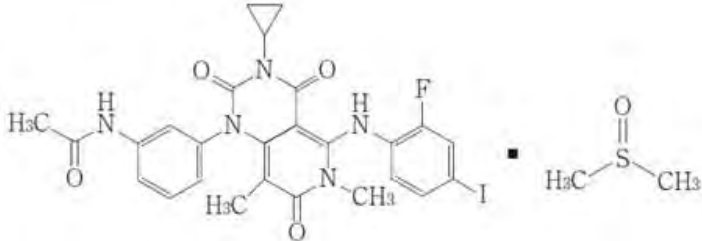
Other sources of information

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	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 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：錠剤 1 錠中トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635 mg（トラメチニブとして 0.5 mg）又は 2.254 mg（トラメチニブとして 2 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>ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 食後に本剤を投与した場合、C_{max} 及び AUC が低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細</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</p>

一般的名称	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）																
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg																
用法・用量 （続き）	<p>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>2 mg（1 日 1 回）</td></tr><tr><td>1 段階減量</td><td>1.5 mg（1 日 1 回）</td></tr><tr><td>2 段階減量</td><td>1 mg（1 日 1 回）</td></tr><tr><td>3 段階減量</td><td>投与中止</td></tr></table> <p>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</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	2 mg（1 日 1 回）	1 段階減量	1.5 mg（1 日 1 回）	2 段階減量	1 mg（1 日 1 回）	3 段階減量	投与中止	<p>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	2 mg（1 日 1 回）																	
1 段階減量	1.5 mg（1 日 1 回）																	
2 段階減量	1 mg（1 日 1 回）																	
3 段階減量	投与中止																	
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</p> <p>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>	<p>根治切除不能な悪性黒色腫</p> <p>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌</p> <p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p>																

一般的名称	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
効能・効果 （続き）	<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫</p> <p>再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌</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>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>
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>警告</p> <p>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。</p> <p>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</p>

一般的名称	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）	<p>禁忌 （次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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> <p>重要な基本的注意</p> <p>(1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。</p> <p>(3) ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があら</p>	<p>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> <p>禁忌 （次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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）〕</p> <p>(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> <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>

一般的名称	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）						
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg						
使用上の注意 （続き）	<p>われることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。</p> <p>副作用 〈ダブラフェ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ダブラフェニブの併用による</u></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> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table> <p>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。</p>	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。
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	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	オプジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）	<p>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。</p> <p><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象とした海外第 III 相臨床試験（MEK115306 試験及び MEK116513 試験）のダブラフェニブとの併用投与群において、559 例中 501 例（89.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱 271 例（48.5%）、悪寒 156 例（27.9%）、疲労 126 例（22.5%）であった。（承認時までの集計）</u></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）のダブラフェ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（MEK114784 試験）で本剤を単独投与した 13 例中 13 例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹 11 例（84.6%）、AST（GOT）増加 8 例（61.5%）であった。</p> <p><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象とした海外第 III 相臨床試験（MEK114267 試験）の本剤単独投与群において、211 例中 205 例（97.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹 118 例（55.9%）、下痢 70 例（33.2%）であった。</u></p> <p>（承認時までの集計）</p>	<p>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。（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</p>

一般的名称	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）	<p>重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、ダブラフェニブとの併用時の副作用は海外臨床試験（MEK115306 試験、及び MEK116513 試験及び 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（MEK114267 試験）に基づき記載した。また、これらの臨床試験で認められていない副作用は頻度不明とした。なお、重大な副作用の発現頻度は、ダブラフェニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。</p> <p>重大な副作用</p> <p>(1) 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）</p> <p>(2) 肝機能障害：ALT（GPT）（9.4%、4.3%）、AST（GOT）（9.2%、5.2%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 間質性肺疾患（頻度不明、0.5%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 横紋筋融解症（0.2%、頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(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。</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</p>	<p>（5.1%）であった。（承認時）</p> <p>〈がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>

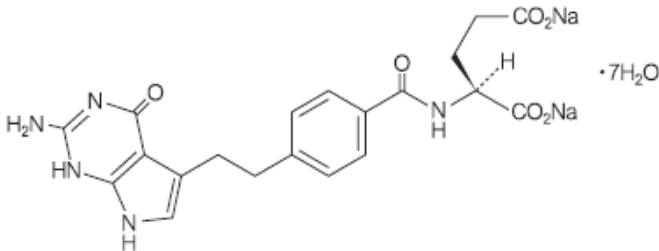
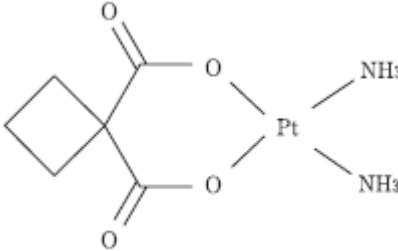
一般的名称	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）	ずれも頻度不明）等の脳血管障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	と。 <p>(4) 1型糖尿病</p> <p>1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、イン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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>

一般的名称	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）		<p>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> <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>(11) 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>(12) 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>(13) 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>(14) 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>

一般的名称	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 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>Table1、Table2 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が望ましい。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。本剤を妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明すること。〔動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が 0.094/0.031 mg/kg/日（初回/2 回目以降の投与量；臨床曝露量（AUC）の約 0.3 倍）以上の群でみられ、ウサギにおいて母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が 0.077/0.0385 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.1 倍）以上の群で認められている。〕</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。過量投与が疑われ</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>Table3 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ため、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>

一般的名称	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
使用上の注意 （続き）	た場合には、患者の状態を観察し適切な対症療法を行うこと。また、本剤は血漿蛋白結合が強い、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。	
		適用上の注意 （1）調製時 1) バイアルは振盪せず、激しく攪拌しないこと。 2) 本剤は日局生理食塩液若しくは 5%ブドウ糖注射液に希釈し、総液量は 60 mL 以上を目安とする。 3) 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。 4) 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。 5) 希釈後の最終濃度 0.35 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。 6) 他剤との混注はしないこと。 （2）投与経路 必ず静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。 （3）投与时 本剤は点滴静注のみとし、急速静注は行わないこと。
	その他の注意 (1) ラットの 0.016 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.2 倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少がみられたことから、受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。 (2) マウスの 0.25 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 3 倍）以上の群で心臓の病理組織学的変化を伴わない左室機能の低下並びに心拍数及び心重量の低値、ラットの 1 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.5～0.8 倍）群で血清リンの高値を伴う心筋の鈣質沈着及び壊死がみられた。 (3) <i>In vitro</i> 3T3 NRU 光毒性試験において、本剤は光毒性を有する	その他の注意 (1) 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。 (2) サルに本剤 50 mg/kg を週 1 回、4 週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。 (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)}

一般的名称	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	ニボルマブ（遺伝子組換え）
販売名	メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg	オブジーボ点滴静注 20 mg, 100 mg
	可能性が示唆された。	
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 ヶ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	パラプラチン注射液 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 づき決定すること。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"> 1. 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。 2. 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] 3. 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] 4. 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。] 5. 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"> 1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 2. 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"> 1. 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。 2. 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"> 1. 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	パラプラチン注射液 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>(15) 急性膵炎 (頻度不明) : 急性膵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>(16) 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>(17) 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>(18) 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>Table5 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>Table4 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。<u>また、妊娠する可能性のある女性には、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>〔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 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	その他の注意 (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

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)	告されている。	<p>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 メキニスト錠 0.5 mg, 2 mg ; その他の副作用（ダブラフェニブとの併用時）

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
感染症	蜂巣炎	-	毛包炎、膿疱性皮疹	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	網膜静脈閉塞、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、ぶどう膜炎、眼窩周囲浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少	高血圧	高血圧、低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc 間隔延長
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	膵炎	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	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	皮膚亀裂
筋骨格系	-	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中 CK（CPK）増加	-
腎	急性腎不全障害	-	-	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、皮膚有棘細胞癌、ア クロルドン、新規の原発性悪性 黒色腫、ケラトアkantoma、 ボーエン病

Table 2 メキニスト錠 0.5 mg, 2 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	蜂巣炎	-	毛包炎、爪囲炎、膿疱性皮疹	-
血液	-	-	貧血	-
代謝	-	-	-	脱水
眼	網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離	-	眼窩周囲浮腫、霧視	視力障害、視神経乳頭浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少、QT/QTc 間隔延長	-	高血圧、リンパ浮腫、出血（鼻出血、歯肉出血等）	徐脈
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	膵炎	下痢、悪心	嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	-
肝胆道系	-	-	ALP 増加	-
皮膚	-	発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛症	そう痒症、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚亀裂、ひび・あかぎれ	-
筋骨格系	-	-	血中 CK（CPK）増加	-
全身	-	疲労、末梢性浮腫	発熱、顔面浮腫、粘膜の炎症、無力症	-
その他	-	-	-	過敏症

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	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 未満	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

部会用

貯法：
遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存
（【取扱上の注意】参照）

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

抗悪性腫瘍剤
MEK阻害剤
劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

メキニスト錠0.5mg
メキニスト錠2mg
Mekinist. Tablets
トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物錠

日本標準商品分類番号 874291

承認番号	0.5mg：22800AMX00374000 2mg：22800AMX00375000
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

NOVARTIS

【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）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（赤枠）

【組成・性状】

メキニスト錠0.5mg	成分・含量	1錠中トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物0.5635mg（トラメチニブとして0.5mg）		
	添加物	D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、三二酸化鉄		
	性状	黄色変形楕円形のフィルムコーティング錠		
	外形	GS	TFC	
	識別コード	GS TFC		
	大きさ（約）	長径：8.9mm 短径：4.9mm 厚さ：3.7mm 質量：0.149g		
メキニスト錠2mg	成分・含量	1錠中トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物2.254mg（トラメチニブとして2mg）		
	添加物	D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、ポリソルベート80、三二酸化鉄		
	性状	淡紅色円形のフィルムコーティング錠		
	外形	GS	HMJ	
	識別コード	GS HMJ		
	大きさ（約）	直径：7.5mm 厚さ：3.7mm 質量：0.170g		

【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】

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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。

休薬、減量及び中止基準

NCI-CTCAE ^{注1)} によるGrade判定	処置
忍容不能なGrade 2 又はGrade 3	休薬 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	2mg（1日1回）
1段階減量	1.5mg（1日1回）
2段階減量	1mg（1日1回）
3段階減量	投与中止

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

3. 0.5mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.5mg錠を使用しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 中等度以上の肝機能障害患者〔本剤の曝露量が増加する可能性がある。〕
- (2) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (2) 網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- (3) ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）
- (4) 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。

3. 副作用

〈ダブラフェニブとの併用時の成績〉

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ダブラフェニブの併用による国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）において、12例中12例（100％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱8例（66.7％）、AST（GOT）増加、末梢性浮腫各6例（50.0％）であった。

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）のダブラフェニブとの併用投与群において、559例中501例（89.6％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱271例（48.5％）、悪寒156例（27.9％）、疲労126例（22.5％）であった。（承認時までの集計）

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）のダブラフェ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（MEK114784試験）で本剤を単独投与した13例中13例（100％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹11例（84.6％）、AST（GOT）増加8例（61.5％）であった。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（MEK114267試験）の本剤単独投与群において、211例中205例（97.2％）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹118例（55.9％）、下痢70例（33.2％）であった。（承認時までの集計）

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、ダブラフェニブとの併用時の副作用は海外臨床試験（MEK115306試験、及びMEK116513試験及び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（MEK114267試験）に基づき記載した。また、これらの臨床試験で認められていない副作用は頻度不明とした。なお、重大な副作用の発現頻度は、ダブラフェニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) **心障害**：心不全（0.2％、0.5％）、左室機能不全（0.3％、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）
- 2) **肝機能障害**：ALT（GPT）（9.4％、4.3％）、AST（GOT）（9.2％、5.2％）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 3) **間質性肺疾患**（頻度不明、0.5％）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **横紋筋融解症**（0.2％、頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **深部静脈血栓症**（いずれも頻度不明）、**肺塞栓症**（0.3％、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。

ダブラフェニブとの併用時

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
感染症	蜂巣炎	-	毛包炎、膿疱性皮疹	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	網膜静脈閉塞、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、ぶどう膜炎、眼窩周囲浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少	高血圧	高血圧、低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc 間隔延長
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	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	皮膚亀裂
筋骨格系	-	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中 CK（CPK）増加	-
腎	急性腎障害不全	-	-	腎炎、腎不全、尿管管間質性腎炎
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、皮膚有棘細胞癌、アクトロルドン、新規の原発性悪性黒色腫、ケラトアカントーマ、ボーエン病

本剤単独時

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
感染症	蜂巣炎	-	毛包炎、爪囲炎、膿疱性皮疹	-
血液	-	-	貧血	-
代謝	-	-	-	脱水
眼	網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離	-	眼窩周囲浮腫、霧視	視力障害、視神経乳頭浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少、QT/QTc 間隔延長	-	高血圧、リンパ浮腫、出血（鼻出血、歯肉出血等）	徐脈
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	脾炎	下痢、悪心	嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	-
肝胆道系	-	-	ALP 増加	-
皮膚	-	発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛症	そう痒症、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚亀裂、ひび・あかぎれ	-
筋骨格系	-	-	血中 CK（CPK）増加	-
全身	-	疲労、末梢性浮腫	発熱、顔面浮腫、粘膜の炎症、無力症	-
その他	-	-	-	過敏症

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。本剤を妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明すること。〔動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が0.094/0.031mg/kg/日（初回/2回目以降の投与量；臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上の群でみられ、ウサギにおいて母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が0.077/0.0385mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.1倍）以上の群で認められている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 過量投与

徴候、症状：過量投与時の報告は知られていない。

処置：過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与が疑われた場合には、患者の状態を観察し適切な対症療法を行うこと。また、本剤は血漿蛋白結合が強い、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

8. その他の注意

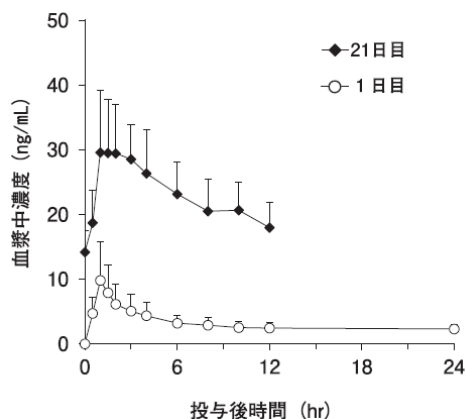
- (1) ラットの0.016mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少がみられたことから、受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。
- (2) マウスの0.25mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約3倍）以上の群で心臓の病理組織学的変化を伴わない左室機能の低下並びに心拍数及び心重量の低値、ラットの1mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.5～0.8倍）群で血清リンの高値を伴う心筋の鈣質沈着及び壊死がみられた。
- (3) *In vitro* 3T3 NRU光毒性試験において、本剤は光毒性を有する可能性が示唆された。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

日本人固形癌患者6例に、ダブラフェニブ150mgの1日2回併用下でトラメチニブ2mgを1日1回空腹時に反復経口投与した時、トラメチニブの血漿中濃度は投与後1時間で最高濃度に達した。¹⁾

外国人固形癌患者4例にトラメチニブ2mgを単回経口投与及び¹⁴C]トラメチニブ5 μ gを単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約72.3%であった。²⁾



日本人固形癌患者にダブラフェニブ併用下でトラメチニブ2mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中トラメチニブ濃度推移（平均値±標準偏差）

日本人固形癌患者にダブラフェニブ併用下でトラメチニブ2mgを単回及び反復経口投与したときの血漿中トラメチニブの薬物動態パラメータ

	例数 (n)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ^{#1} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1日目	6	7.82 (112)	0.97 (0.9-23.8)	376 ^{#2} (23.1)	82.9 ^{#2} (46.8)
21日目	6	32.5 (20.2)	1.2 (0.9-5.9)	448 (25.5)	-

幾何平均値（変動係数%）、Tmaxは中央値（最小値-最大値）

#1：1日目はAUC_{inf}、21日目はAUC_{0-24h}

#2：n=5

2. 食事の影響³⁾

外国人固形癌患者24例にトラメチニブ2mgを高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与した時の血漿中トラメチニブのAUC及びCmaxは絶食下に比べて、それぞれ約10及び70%低下した。

3. 分布^{4,5)}

トラメチニブのヒト血漿蛋白結合率は96.3～98.6%であり、血液/血漿中濃度比は約3であった。

(*in vitro*のデータ)

4. 代謝

(1) *In vitro*^{6,7)}

トラメチニブは主にカルボキシエステラーゼにより脱アセチル化され、わずかにCYP3A4でも代謝された。

(2) *In vivo*

外国人固形癌患者2例に¹⁴C]トラメチニブ（溶液）2mgを単回経口投与した時の血漿中には、未変化体が検出され（血漿中放射能の約50%以下）、代謝物として脱アセチル体、脱アセチル体の酸化体及び脱アセチル体のグルクロン酸抱合体が検出された。

5. 排泄⁸⁾

外国人固形癌患者2例に¹⁴C]トラメチニブ（溶液）2mgを単回経口投与後の主排泄経路は糞中であり、放射能の糞中回収率は投与放射能の35%以上（総回収量の81%以上）、尿中回収率は投与放射能の9.0%以下（総回収量の19%以下）であった。放射能回収率は投与10日間後までで50%未満であった。

6. 相互作用

(1) *In vitro*⁹⁻¹²⁾

トラメチニブはCYP2C8、2C9及び2C19を阻害し（IC₅₀：それぞれ0.34、4.1及び5.0 μ M）、CYP3A4及び2B6を誘導すると考えられた。また、Pgp及びBSEPの基質であり、Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びMATE1を阻害した（IC₅₀：それぞれ5.5、1.1、1.3、0.94、1.34、2.58及び0.0609 μ M）。

(2) *In vivo*

1) ダブラフェニブ¹³⁾

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。

（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）¹⁾

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：①6例及び②6例）を対象にトラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を併用する第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。第Ⅱ相パートにおける奏効率^{注4)}は83%（5/6例）であった。

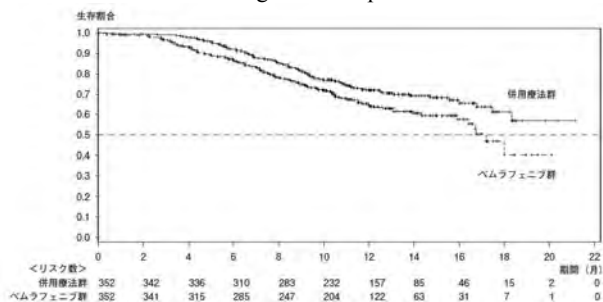
注3) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

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）¹⁴⁾

BRAF V600E/K変異を有する^{陽性}^{注3)} の根治切除不能な悪性黒色腫患者704例を対象に、トラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を併用する群（併用療法群352例）とベムラフェニブ（1回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） BRAF V600E/K変異を有する^{陽性}^{注3)} の根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、トラメチニブ（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を併用する群（併用療法群211例）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を投与する群（単剤療法群212例）を比較した第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施した。無増悪生存期間（PFS）の解析において、単剤療法群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた〔Kaplan-Meier法で推定した中央値：併用療法群9.3ヵ月、単剤療法群8.8ヵ月、ハザード比0.75（95%信頼区間：0.57-0.99）、層別log-rank検定 p=0.035〕。

¹⁵⁾ なお、OSの最終解析において、Kaplan-Meier法で

推定した中央値は併用療法群で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）〕。¹⁵⁾

2. 非小細胞肺癌

国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）¹⁶⁾

BRAF V600E変異を有する^{注5)} 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）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5) 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) トラメチニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株（UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829等）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。^{17,18)}
- 2) トラメチニブを、BRAF阻害薬であるダブラフェニブと併用することにより、UACC-257、SK-MEL-1、COLO-829、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。^{17,18)}

(2) In vivo¹⁹⁾

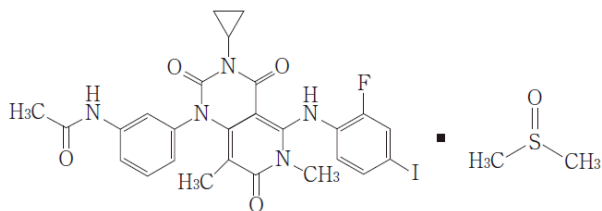
トラメチニブは、BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖を抑制した。また、トラメチニブとダブラフェニブを併用投与することにより、各薬剤単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強した。

2. 作用機序

トラメチニブは、MEK1及びMEK2の活性化並びにキナーゼ活性を阻害した。²⁰⁾ また、トラメチニブは、A375P F11細胞株を皮下移植したマウスの腫瘍組織において、MEKの基質であるERKのリン酸化を阻害した。²¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
(Trametinib Dimethyl Sulfoxide)

化学名：N- (3- {3-Cyclopropyl-5- [(2-fluoro-4-iodophenyl) amino] -6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7- tetrahydropyrido [4,3-d] pyrimidin-1 (2H) -yl} phenyl) acetamide- (methylsulfinyl) methane (1 : 1)

分子式：C₂₆H₂₃FIN₅O₄・C₂H₆OS

分子量：693.53

性 状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

1. 光及び湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器で保管すること。
2. 使用の都度密栓すること。

【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】

メキニスト錠0.5mg 7錠（プラスチックボトル）

メキニスト錠2mg 7錠（プラスチックボトル）

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）〔20160215〕
- 2) Leonowens,C.et al. : Br.J.Clin.Pharmacol.78,524,2014 〔20160223〕
- 3) Cox,D.S.et al. : J.Clin.Pharmacol.53,946,2013 〔20160224〕
- 4) 社内資料：In vitro血漿蛋白結合 〔20160225〕
- 5) 社内資料：In vitro血球移行性 〔20160226〕
- 6) 社内資料：In vitro代謝酵素 〔20160227〕
- 7) 社内資料：CYP代謝酵素の同定 〔20160228〕
- 8) Ho,M.Y.K.et al. : Xenobiotica 44,352,2014 〔20160229〕
- 9) 社内資料：CYPに対するin vitro代謝阻害 〔20160230〕
- 10) 社内資料：CYPに対するin vitro酵素誘導 〔20160231〕
- 11) 社内資料：In vitroトランスポーターの同定 〔20160232〕
- 12) 社内資料：In vitroトランスポーター阻害 〔20160233〕
- 13) 社内資料：ダブラフェニブとトラメチニブとの薬物間相互作用 〔20160210〕
- 14) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験） 〔20160216〕
- 15) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（MEK115306試験） 〔20160217〕
- 16) 社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験） 〔20170555〕
- 17) 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〕
- 18) 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〕
- 19) King,A.J.et al. : PLoS One 8 (7) ,e67583,2013 〔20160221〕
- 20) 社内資料：MEK阻害作用 〔20160234〕

21) 社内資料：マウス異種移植モデルにおける薬理作用 〔20160235〕

【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	6
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	7
8 副作用欄	7
8.1 副作用	7
8.2 副作用の設定根拠	10
9 高齢者への投与欄	11
9.1 高齢者への投与	11
9.2 高齢者への投与の設定根拠	11
10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与欄	11
10.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	11
10.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠	11
11 小児等への投与欄	11
11.1 小児等への投与	11
11.2 小児等への投与の設定根拠	12
12 過量投与欄	12
12.1 過量投与	12

12.2	過量投与の設定根拠	12
13	その他の注意欄	12
13.1	その他の注意	12
13.2	その他の注意の設定根拠	12

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）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(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

- 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。
- 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
- 本剤の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

- 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）
- 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	2 mg (1 日 1 回)
1 段階減量	1.5 mg (1 日 1 回)
2 段階減量	1 mg (1 日 1 回)
3 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

- 0.5 mg 錠と 2 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、2 mg を投与する際には 0.5 mg 錠を使用しないこと。

4.2 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

現行添付文書では、副作用による本剤減量後に副作用が管理できた場合の対応については規定していなかったが、タフィンラーカプセル添付文書及び本剤 CDS との整合性を図り、適切な処置により副作用が管理できた場合の対応を追記した。

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) 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）(2) 網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。(3) ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。（「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照）(4) 発熱が高頻度に認められ、重度の脱水、低血圧を伴う例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬や解熱剤の投与など適切な処置を行うこと。 |
|---|

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

設定なし

7.2 相互作用の設定根拠

現行の添付文書において相互作用の項は設定しておらず、変更を要する追加情報は得られていないことから、本項を設定しない。

8 副作用欄

8.1 副作用

〈ダブラフェ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ダブラフェニブの併用による国内第 I/II 相臨床試験（MEK116885 試験）において、12 例中 12 例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱 8 例（66.7%）、AST（GOT）増加、末梢性浮腫各 6 例（50.0%）であった。

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）のダブラフェニブとの併用投与群において、559 例中 501 例（89.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発熱 271 例（48.5%）、悪寒 156 例（27.9%）、疲労 126 例（22.5%）であった。（承認時までの集計）

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）のダブラフェ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（MEK114784 試験）で本剤を単独投与した 13 例中 13 例（100%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹 11 例（84.6%）、AST（GOT）増加 8 例（61.5%）であった。

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（MEK114267 試験）の本剤単独投与群において、211 例中 205 例（97.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発疹 118 例（55.9%）、下痢 70 例（33.2%）であった。（承認時までの集計）

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、ダブラフェニブとの併用時の副作用は海外臨床試験（MEK115306 試験、及びMEK116513 試験及び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（MEK114267 試験）に基づき記載した。また、これらの臨床試験で認められていない副作用は頻度不明とした。なお、重大な副作用の発現頻度は、ダブラフェニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。

(1) 重大な副作用

- 1) 心障害：心不全（0.2%、0.5%）、左室機能不全（0.3%、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）
- 2) 肝機能障害：ALT（GPT）（9.4%、4.3%）、AST（GOT）（9.2%、5.2%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 3) 間質性肺疾患（頻度不明、0.5%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 横紋筋融解症（0.2%、頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 深部静脈血栓症（いずれも頻度不明）、肺塞栓症（0.3%、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。

ダブラフェニブとの併用時

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
感染症	-	-	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	-	-	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	網膜静脈閉塞	-	霧視、視力障害	網膜色素上皮剥離、ぶどう膜炎、眼窩周囲浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下
心・血管	心拍数減少	-	高血圧、低血圧、出血（鼻出血、歯肉出血等）	リンパ浮腫、徐脈、QT/QTc 間隔延長
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	-	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	そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、日光角化症、寝汗、過角化、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚病変、多汗症、脂肪織炎	皮膚亀裂
筋骨格系	-	関節痛、筋肉痛	四肢痛、筋痙縮、血中 CK（CPK）増加	-
腎	急性腎障害	-	-	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	顔面浮腫
その他	過敏症	-	脂漏性角化症	乳頭腫、皮膚有棘細胞癌、アクトロルドン、新規の原発性悪性黒色腫、ケラトアkantoma、ボーエン病

本剤単独時

	頻度不明	10%以上	1%～10%未満	1%未満
感染症	蜂巣炎	-	毛包炎、爪囲炎、膿疱性皮疹	-
血液	-	-	貧血	-
代謝	-	-	-	脱水
眼	網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離	-	眼窩周囲浮腫、霧視	視力障害、視神経乳頭浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下

心・血管	心拍数減少、QT/QTc間隔延長	-	高血圧、リンパ浮腫、出血（鼻出血、歯肉出血等）	徐脈
呼吸器	-	-	咳嗽、呼吸困難	-
消化器	膵炎	下痢、悪心	嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	-
肝胆道系	-	-	ALP 増加	-
皮膚	-	発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛症	そう痒症、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚亀裂、ひび・あかぎれ	-
筋骨格系	-	-	血中 CK（CPK）増加	-
全身	-	疲労、末梢性浮腫	発熱、顔面浮腫、粘膜の炎症、無力症	-
その他	-	-	-	過敏症

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 試験のトラメチニブ／ダブラフェ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。

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」におけるダブラフェ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 MEK114267 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

現行の添付文書において相互作用欄は設定しておらず、変更を要する追加情報は得られていないことから、本項を設定しない。

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が望ましい。妊娠する可能性のある婦人には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。本剤を妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明すること。〔動物実験では、ラットにおいて母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が 0.094/0.031 mg/kg/日（初回/2 回目以降の投与量；臨床曝露量（AUC）の約 0.3 倍）以上の群でみられ、ウサギにおいて母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が 0.077/0.0385 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.1 倍）以上の群で認められている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

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。過量投与が疑われた場合には、患者の状態を観察し適切な対症療法を行うこと。また、本剤は血漿蛋白結合が強いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

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

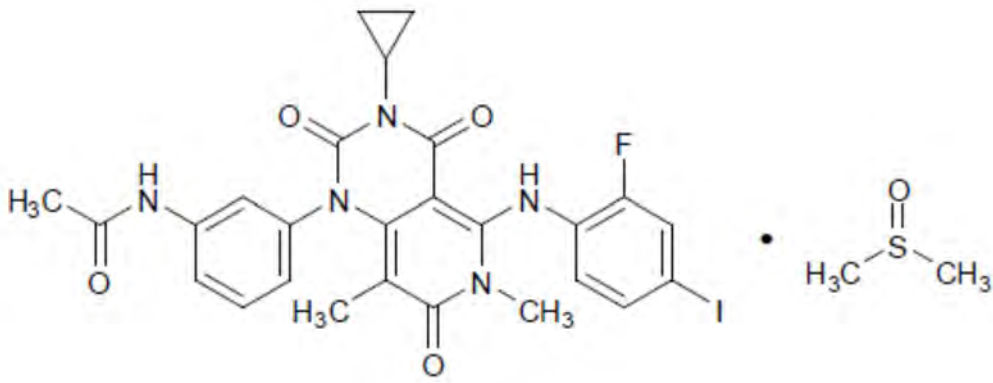
- (1) ラットの 0.016 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.2 倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少がみられたことから、受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。
- (2) マウスの 0.25 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 3 倍）以上の群で心臓の病理組織学的変化を伴わない左室機能の低下並びに心拍数及び心重量の低値、ラットの 1 mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約 0.5～0.8 倍）群で血清リンの高値を伴う心筋の鉍質沈着及び壊死がみられた。
- (3) *In vitro* 3T3 NRU 光毒性試験において、本剤は光毒性を有する可能性が示唆された。

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-{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- <i>d</i>]ピリミジン-1(2 <i>H</i>)-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】 <i>N</i> -(3-{3-Cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3- <i>d</i>]pyrimidin-1(2 <i>H</i>)-yl}phenyl)acetamide—(methylsulfinyl)methane (1:1)																																				
構造式																																					
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	ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして 2 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。																																				
劇薬等の指定	原体：毒薬，製剤：劇薬 処方箋医薬品																																				
市販名及び有効成分・分量	原体：トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 製剤：メキニスト錠 0.5 mg（1 錠中トラメチニブとして 0.5 mg 含有） メキニスト錠 2 mg（1 錠中トラメチニブとして 2 mg 含有）																																				
毒性	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物： <table><tr><td rowspan="3">急性</td><td colspan="5">概略の致死量 経口 (mg/kg)</td></tr><tr><td colspan="5">ラット ♂2.5 ♀3</td></tr><tr><td colspan="5">イヌ ♂0.5~3 ♀0.5~3</td></tr><tr><td rowspan="3">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>♂0.1, 0.3, 1.0 ♀0.1, 0.3, 1.0/0.6</td><td>< 0.1</td></tr><tr><td colspan="5">≥ 0.1：体重低値／減少，摂餌量低値，総白血球（主に好中球及び単球）・網状赤血球・血小板数の高値，アルブミン低値，クレアチニン高値，大腸の絨毛萎縮又は炎症，びらん／潰瘍又は変性／壊死，皮膚潰瘍，脾臓髄外造血／リンパ球壊死，リンパ節の形質細胞／リンパ球増加又はリンパ球壊死，肝臓髄外造血／類洞内好中球数増加，肝細胞単細胞壊死，胸腺萎縮，骨髓過形成／変性／壊死 ≥ 0.3：死亡，一般状態悪化，前胃炎，腺胃変性／壊死，腹膜炎，脾臓腺房細胞萎縮</td></tr></table>					急性	概略の致死量 経口 (mg/kg)					ラット ♂2.5 ♀3					イヌ ♂0.5~3 ♀0.5~3					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	♂0.1, 0.3, 1.0 ♀0.1, 0.3, 1.0/0.6	< 0.1	≥ 0.1：体重低値／減少，摂餌量低値，総白血球（主に好中球及び単球）・網状赤血球・血小板数の高値，アルブミン低値，クレアチニン高値，大腸の絨毛萎縮又は炎症，びらん／潰瘍又は変性／壊死，皮膚潰瘍，脾臓髄外造血／リンパ球壊死，リンパ節の形質細胞／リンパ球増加又はリンパ球壊死，肝臓髄外造血／類洞内好中球数増加，肝細胞単細胞壊死，胸腺萎縮，骨髓過形成／変性／壊死 ≥ 0.3：死亡，一般状態悪化，前胃炎，腺胃変性／壊死，腹膜炎，脾臓腺房細胞萎縮				
急性	概略の致死量 経口 (mg/kg)																																				
	ラット ♂2.5 ♀3																																				
	イヌ ♂0.5~3 ♀0.5~3																																				
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	♂0.1, 0.3, 1.0 ♀0.1, 0.3, 1.0/0.6	< 0.1																																
	≥ 0.1：体重低値／減少，摂餌量低値，総白血球（主に好中球及び単球）・網状赤血球・血小板数の高値，アルブミン低値，クレアチニン高値，大腸の絨毛萎縮又は炎症，びらん／潰瘍又は変性／壊死，皮膚潰瘍，脾臓髄外造血／リンパ球壊死，リンパ節の形質細胞／リンパ球増加又はリンパ球壊死，肝臓髄外造血／類洞内好中球数増加，肝細胞単細胞壊死，胸腺萎縮，骨髓過形成／変性／壊死 ≥ 0.3：死亡，一般状態悪化，前胃炎，腺胃変性／壊死，腹膜炎，脾臓腺房細胞萎縮																																				

		ラット	3 週	経口	0.016, 0.031, 0.0625, 0.125	< 0.016
		≥ 0.016 : 網状赤血球数・好酸球数の低値, 白血球／好中球／単球数の高値, AST／ALT 高値, 腺胃鉍質沈着, 門脈周囲肝細胞空胞化 ≥ 0.0625 : 皮膚病変 (痂皮等), リン高値, カルシウム・リン積高値, アルブミン低値, 皮膚表皮肥厚／びまん性潰瘍, リンパ節リンパ形質細胞密度増加 0.125 : 死亡, 体重減少, 赤血球系パラメータ低値, 網状赤血球数・赤血球分布幅・好酸球数・好塩基球数・非染色性大型球数・血小板数の高値, 尿蛋白高値, 尿蛋白／クレアチニン比の高値, 肝細胞壊死, 骨髓過形成				
		ラット	13 週	経口	♂0.031, 0.0625, 0.125 ♀0.016, 0.031, 0.0625	♂< 0.031 ♀< 0.016
		≥ 0.016 : 皮膚病変 (痂皮, 赤色化等), リン高値, 卵胞嚢胞増加, 黄体数減少 ≥ 0.031 : 好中球／単球数の高値, リンパ球数低値, 総蛋白・アルブミンの低値, 骨髓過形成又は変性／壊死, 肝細胞空胞化／壊死, リンパ節リンパ形質細胞過形成, 皮膚表皮肥厚又はびらん／潰瘍, 脾臓髓外造血, 胃扁平上皮びらん／炎症／過形成, 腺胃鉍質沈着／腺拡張 ≥ 0.0625 : 死亡, 胃炎, 体重増加抑制／減少, 摂餌量低値, 赤血球系パラメータ低値, ALT／AST 高値, クレアチニン・カリウム低値, 副腎皮質肥大／過形成 0.125 : 膝関節骨端板肥厚				
		イヌ	3 週	経口	♂0.025, 0.038, 0.075 ♀0.015, 0.020, 0.025	♂< 0.025 ♀0.025
		≥ 0.025 : 食欲不振, 異常便 (軟／粘液／液状／無便), 摂餌量低値, 赤血球系パラメータ低値, 白血球・好中球・単球数の高値, 網状赤血球数の低値, アルブミン低値 ≥ 0.038 : 死亡, 体重減少, 赤血球系パラメータ低値, 白血球・好中球・単球数の高値, ALP・コレステロールの高値, 盲腸・結腸付属リンパ節のリンパ球減少を伴う消化管 (舌, 食道, 胃, 小腸又は大腸) のびらん・好中球性炎症, 脾臓赤脾・肝臓・頸部／下顎リンパ節類洞内の好中球数増加, 骨髓過形成, 肝クッパー細胞活性化 0.075 : 総ビリルビン・トリグリセリドの高値, 胆管過形成・ビリルビン沈着, 胸腺リンパ球減少				
		イヌ	13 週	経口	0.0075, 0.015, 0.03/0.023	0.023
		0.03 : 死亡, 体重減少, 摂餌量低値, 皮膚病変 (痂皮, 赤色化等), 異常便 (軟／液状便, 糞量減少), 虚脱, 脱水, 直腸温上昇, 好中球浸潤を主体とした炎症を伴う消化管 (舌, 食道, 胃) のびらん／潰瘍, 盲／結腸, 下顎・腸間膜リンパ節, 回腸付属リンパ組織又は脾臓における好中球浸潤／好中球性炎症, 胃腸管の炎症に関連すると考えられる好中球数・単球数の増加を伴う骨髓過形成, 胸腺・回腸付属リンパ組織の萎縮				
副 作 用	国内試験 : トラメチニブ単独投与の国内臨床試験 (MEK114784 試験) 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) 発現率 : 13/13 例=100% 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の種類 : 発疹 11 例					

	<p>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8 例 等</p> <p>トラメチニブとダブラフェニブの併用による国内臨床試験 (MEK116885 試験)</p> <p>副作用 (臨床検査値異常変動を含む) 発現率: 12/12 例=100%</p> <p>副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の種類:</p> <p>発熱 8 例</p> <p>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 例</p> <p>末梢性浮腫 6 例 等</p> <p>外国試験:</p> <p>外国第 III 相試験 (MEK114267 試験) のうち, トラメチニブ単剤投与群</p> <p>副作用 (臨床検査値異常変動を含む) 発現率: 205/211 例=97.2%</p> <p>副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の種類:</p> <p>発疹 118 例</p> <p>下痢 69 例 等</p> <p>外国第 III 相試験 (MEK115306 試験) のうち, トラメチニブとダブラフェニブの併用投与群</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</p> <p>悪寒 57 例</p> <p>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</p> <p>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	
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:</p> <p>トラメチニブ単剤投与の国内臨床試験 (MEK114784 試験)</p> <p>副作用 (臨床検査値異常変動を含む) 発現率: 13/13 例=100%</p> <p>副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の種類:</p> <p>発疹 11 例</p> <p>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8 例 等</p> <p>トラメチニブとダブラフェニブの併用による国内臨床試験 (MEK116885 試験)</p> <p>副作用 (臨床検査値異常変動を含む) 発現率: 12/12 例=100%</p> <p>副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の種類:</p> <p>発熱 8 例</p>

	<p>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</p> <p>外国試験：</p> <p>外国第 III 相試験（MEK114267 試験）のうち，トラメチニブ単剤投与群 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：205/211 例=97.2% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 発疹 118 例 下痢 69 例 等</p> <p>外国第 III 相試験（MEK115306 試験）のうち，トラメチニブとダブラフェニブの併用投与群 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：179/209 例=85.6% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 発熱 98 例 悪寒 57 例 疲労 52 例 等</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	2011年1月1日～ 2011年12月31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	2011年1月1日～ 2011年12月31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	2011年1月1日～ 2011年12月31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	2011年1月1日～ 2011年12月31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	2011年1月1日 ～2011年12月31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	2011年1月1日 ～2011年12月31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;24:875-85.	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	2014年1月1日 ～2014年12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	2014年1月1日 ～2014年12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	2014年1月1日 ～2014年12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	2014年1月1日 ～2014年12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						

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
5.3.3.4-1	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
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 2016年12月31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

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
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書【該当資料なし】							
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-Naïve 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