의약품 품목허가 보고서

접수일자		2014.12.30.	접수번호	20140226219 20140226215
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜글락소스미스클라인		
제 품 명		멕키니스트정0.5, 2밀리그램(트라메티닙디메틸설폭시드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		트라메티닙디메틸설폭시드		
제조/수입 품목		수입의약품		
제형/함량		이 약 1정(149.35, 169.95 밀리그램) 중, 트라메티닙디메틸설폭시드 0.5635mg, 2.254mg (트라메티닙으로서0.5mg, 2mg)		
신청 사항	효능효과	BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 단독 또는 다브라페닙과 병용 투여		
	용법용량	권장 용량 이 약의 권장 용량은 다음과 같다: 단독요법: 이 약 2mg을 1일 1회 경구투여 한다. 병용요법: 다브라페닙 150mg 1일 2회 경구투여와 병용하여 이 약 2mg을 1일 1회 경구투여 한다. 질환이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않는 한 투여를 계속한다. 이 약을 단독 투여하거나 다브라페닙과 병용 투여하되, 식사 최소 1시간 전 또는 식사 최소 2시간 후에 복용한다. 복용하는 것을 잊은 경우, 다음 투약 때까지 12시간 이내이면 복용해서는 안된다. 다브라페닙과 병용 투여시에는, 이 약 1일 1회 용량을 매일 같은 시간에 복용하며, 다브라페닙의 오전 투여 또는 오후 투여시에 함께 복용한다. 용량 조절 새로운 원발 피부 악성종양: 용량조절이 필요하지 않다. 새로운 원발 비-피부 악성종양: 용량조절이 필요하지 않다. 다브라페닙과 병용 투여하는 경우에는, RAS 변이 양성인 비-피부 악성종양을 일으킨 환자에게는 다브라페닙의 투여를 영구 중단한다.		

표 1. 권장 용량 감량

이 약을 단독 투여 또는 다브라페닙과 병용 투여할 때의 이 약의 용량 감량	
1차 감량	1.5mg 1일 1회 경구투여
2차 감량	1mg 1일 1회 경구투여
이후의 용량 조절	이 약 1mg 1일 1회 경구투여에 대해 내약성을 나타내지 못하는 경우 투여를 영구 중단
다브라페닙을 이 약과 병용 투여할 때의 다브라페닙 용량 감량	
1차 감량	100mg 1일 2회 경구투여
2차 감량	75mg 1일 2회 경구투여
3차 감량	50mg 1일 2회 경구투여
이후의 용량 조절	다브라페닙 50mg 1일 2회 경구투여에 대해 내약성을 나타내지 못하는 경우 투여를 영구 중단한다.

표 2. 이 약을 단독 투여 및 다브라페닙과 병용 투여할 때의 이 약의 용량 조절

열성 약물반응		
● 38.5℃~40℃의 발열	이 약의 용량은 조절하지 않는다.	발열이 해소될 때까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 그 다음 동일하거나 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
● 40℃를 넘는 발열 ● 경직, 저혈압, 탈수 또는 신부전의 합병증을 동반한 발열	발열이 해소될 때까지 이 약의 투여를 중지한다. 그 다음 동일하거나 더 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.	● 발열이 해소될 때까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 ● 다브라페닙 투여를 영구 중단한다.
피부		
● 불내성의 2등급 피부독성 ● 3 또는 4등급 피부독성	이 약의 투여를 3주까지 중지한다. ● 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 3주까지 중지한다. ● 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
심장		
● 무증상, LVEF가 기저치 대비 10% 이상 절대 감소하고 투여 전 대비의료기	이 약의 투여를 4주까지 중지한다. ● LVEF가 정상치까지 개선되면 더 낮은 용량으로	다브라페닙의 용량은 조절하지 않는다.

		관의 정상하한치 (LLN) 미만	투여를 재개한다. ● LVEF가 정상치까지 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.	
		● 유증상, 울혈성 심부전 ● LVEF가 기저치 대비 20% 이상 절대 감소하고 의료기관의 LLN 미만	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 중지하고, 개선되면 동일 용량으로 투여를 재개한다.
		정맥 혈전색전증		
		● 단순 (uncomplicated) 심부정맥혈전증 또는 폐색전증	이 약의 투여를 3주까지 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.
		● 생명을 위협하는 폐색전증	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 영구 중단한다.
		눈 독성		
		● 2~3등급의 망막색소상피박리(RPED)	이 약의 투여를 3주까지 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.
		● 망막정맥폐쇄	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.
		● 포도막염	이 약의 용량은 조절하지 않는다.	효과가 있는 국소 치료로 안구 염증이 조절된다면 다브라페닙 용량은 조절하지 않는다. 포도막염이 국소 안구 치료에 반응하지 않는 경우, 다브라페닙 투여를 6주까지 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 동일한 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
		● 포도막염	이 약의 용량은 조절하지 않는다.	효과가 있는 국소 치료로 안구 염증이 조절된다면 다브라페닙 용량은 조절하

				지 않는다. 포도막염이 국소 안구 치료에 반응하지 않는 경우, 다브라페닙 투여를 6주까지 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 동일한 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
		폐		
		● 간질성 폐질환/간질성 폐렴	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.
		기타		
		● 불내성의 2등급 이상반응 ● 어떤 것이든 3등급의 이상반응	이 약의 투여를 3주까지 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
		● 4등급의 이상반응이 처음 발생한 경우	● 이상반응이 0~1등급으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 ● 투여를 영구 중단한다.	● 이상반응이 0~1등급으로 개선될 때까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 ● 투여를 영구 중단한다.
		● 어떤 것이든 4등급의 이상반응이 재발한 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 영구 중단한다.
		a: 이상반응에 대한 공통용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따름 b: 이 약 및 다브라페닙의 권장 용량 감량은 표 1을 참조 c: 다브라페닙에 대한 허가사항 전문을 참조		
최종 허가 사항	**허가일자**	2015.10.01.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		

	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		● 유럽 2014.07.09. -> 단독으로 허가 (last updated: 2015.07.20.) ● 미국 2013.05.29. -> 단독으로 허가 2014.01.08. -> 다브라페닙과 병용 허가 (last updated: 2015.07.20.)	
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 이윤숙, 최영주, 이선희
심사부서	종양계약품과	심사담당자	(안유) 김미지, 김소희, 한의식 (기시) 김동환, 이경신, 한의식
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	의약품 등의 안전에 관한 규칙 제4조제1항제6호(희귀의약품)

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 단독 또는 다브라페닙과 병용투여. 다브라페닙과 병용투여는 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험결과는 없다. 이전에 BRAF 억제제의 투여 종료 후 재발한 환자에게는 이 약의 유효성이 입증되지 않았다.

○ **용법·용량**

권장 용량

트라메티닙은 항암제 사용경험이 있는 자격이 있는 의사에 의해 투여되어야 하며, 투여받기 전에 환자들은 검증된 시험법을 통하여 BRAF V600E 또는 V600K 변이를 확인받아야 한다.

이 약의 권장 용량은 다음과 같다:

- 단독요법: 이 약 2mg을 1일 1회 경구투여 한다.
- 병용요법: 다브라페닙 150mg 1일 2회 경구투여와 병용하여 이 약 2mg을 1일 1회 경구투여 한다.

질환이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않는 한 투여를 계속한다. 이 약을 단독 투여하거나 다브라페닙과 병용 투여하되, 식사 최소 1시간 전 또는 식사 최소 2시간 후에 복용한다. 복용하는 것을 잊은 경우, 다음 투약 때까지 12시간 이내이면 복용해서는 안 된다. 다브라페닙과 병용 투여시에는, 이 약 1일 1회 용량을 매일 같은 시간에 복용하며, 다브라페닙의 오전 투여 또는 오후 투여시에 함께 복용한다. 환자가 트리메티닙을 복용 후 구토한 경우, 재복용하지 말고 다음 투약 시점에 복용한다.

용량 조절

새로운 원발 피부 악성종양: 용량조절이 필요하지 않다.

새로운 원발 비-피부 악성종양: 용량조절이 필요하지 않다. 다브라페닙과 병용 투여하는 경우에는, RAS 변이 양성인 비-피부 악성종양을 일으킨 환자에게는 다브라페닙의 투여를 영구 중단한다.

표 1. 권장 용량 감량

이 약을 단독 투여 또는 다브라페닙과 병용 투여할 때의 이 약의 용량 감량	
1차 감량	1.5mg 1일 1회 경구투여
2차 감량	1mg 1일 1회 경구투여
이후의 용량 조절	이 약 1mg 1일 1회 경구투여에 대해 내약성을 나타내지 못하는 경우 투여를 영구 중단한다.
다브라페닙을 이 약과 병용 투여할 때의 다브라페닙 용량 감량	
1차 감량	100mg 1일 2회 경구투여
2차 감량	75mg 1일 2회 경구투여
3차 감량	50mg 1일 2회 경구투여
이후의 용량 조절	다브라페닙 50mg 1일 2회 경구투여에 대해 내약성을 나타내지 못하는 경우 투여를 영구 중단한다.

표 2. 이 약을 단독 투여 및 다브라페닙과 병용 투여할 때의 이 약의 용량 조절

이상반응[a]	**멕키니스트[b]**	**다브라페닙 (병용투여시)[b, c]**
열성 약물반응		
● 38.5℃~40℃의 발열	이 약의 용량은 조절하지 않는다.	발열이 해소될 때까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 그 다음 동일하거나 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
● 40℃를 넘는 발열 ● 경직, 저혈압, 탈수 또는 신부전의 합병증을 동반한 발열	발열이 해소될 때까지 이 약의 투여를 중지한다. 그 다음 동일하거나 더 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.	● 발열이 해소될 때까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 ● 다브라페닙 투여를 영구 중단한다.
피부		
● 불내성의 2등급 피부독성 ● 3 또는 4등급 피부독성	이 약의 투여를 3주까지 중지한다. ● 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 3주까지 중지한다. ● 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
심장		
● 무증상, 좌심실박	이 약의 투여를 4주까지 중	다브라페닙의 용량은 조절하

출률(LVEF)이 기저치 대비 10% 이상 절대 감소하고 투여 전 대비의료기관의 정상하한치(LLN) 미만	지한다. ● LVEF가 정상치까지 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● LVEF가 정상치까지 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.	지 않는다.
● 유증상, 울혈성 심부전 ● LVEF가 기저치 대비 20% 이상 절대 감소하고 의료기관의 LLN 미만	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 중지하고, 개선되면 동일 용량으로 투여를 재개한다.
정맥 혈전색전증		
● 단순(uncomplicated) 심부정맥혈전증 또는 폐색전증	이 약의 투여를 3주까지 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.
● 생명을 위협하는 폐색전증	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 영구 중단한다.
눈 독성		
● 2~3등급의 망막색소상피박리(RPED)	이 약의 투여를 3주까지 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.
● 망막정맥폐쇄	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.
● 포도막염 및 홍채염	이 약의 용량은 조절하지 않는다.	다브라페닙 투여를 6주까지 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 동일한 용량으로 투여를 재

		개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
폐		
● 간질성 폐질환/간질성 폐렴	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.
기타		
● 불내성의 2등급 이상반응 ● 어떤 것이든 3등급의 이상반응	이 약의 투여를 3주까지 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 중지한다. ● 0~1등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. ● 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
● 4등급의 이상반응이 처음 발생한 경우	● 이상반응이 0~1등급으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 ● 투여를 영구 중단한다.	● 이상반응이 0~1등급으로 개선될 때까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 ● 투여를 영구 중단한다.
● 어떤 것이든 4등급의 이상반응이 재발한 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 영구 중단한다.

a: 이상반응에 대한 공통용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따름
b: 이 약 및 다브라페닙의 권장 용량 감량은 표 1을 참조
c: 다브라페닙에 대한 허가사항 전문을 참조

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 다른 성분에 대해 과민반응이 있는 자

2. 이상반응

임상시험

임상시험은 광범위하게 다양한 조건에서 실시되므로, 특정 약의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 발생률은 다른 약의 임상시험에서의 이상반응 발생률과 직접 비교될 수는 없으며, 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

'2.3. 일반적 주의' 항 및 아래에 기술된 자료는 이 약을 단독 투여했을 때와 다브라페닙과 병용 투여했을 때의 이 약의 노출을 반영한다. 단독 투여 약물로서 이 약에 대해서는 329명의 환자에서 평가하였는데, 이 중 107명(33%)은 6개월 이상 약물에 노출되었고 30명(9%)는 1년 이상 노출되었다. 단독 투여 약물로서의 이 약은 공개 단일군 시험(N=118) 또는 공개 무작위배정 활성-대조시험(N=211)에서 연구되었다. 연령 중앙값은 54세이었고, 60%가 남성이었으며 백인이 99%를 초과하였고 모든 환자가 전이성 흑색종을 가지고 있었다. 모든 환자는 이 약을 2mg 1일 1회 용량으로 투여받았다. 망막색소상피박리 및 망막정맥폐쇄의 발생률은 이 약으로(단독 투여로서) 수행한 모든 임상시험에서 1,749명의 환자로부터 얻은 것이다.

다브라페닙과 병용 투여했을 때의 이 약의 안전성은 질환 진행이나 허용되지 않는 독성이 나타날 때까지 이 약 2mg 1일 1회 요법을 다브라페닙 150mg 1일 2회 요법과 병용하여 투여 받은, BRAF V600 변이 양성인 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 202명으로 이루어진 임상시험 2와 다른 시험들에서 평가되었다. 이들 202명의 환자 중 68명(34%)은 이 약에, 66명(33%)은 다브라페닙에 6~12개월 이상 노출되었고, 36명(18%)은 이 약에, 40명(20%)은 다브라페닙에 1년 이상의 기간 동안 노출되었다. 연령 중앙값은 54세였고 57%가 남성이었으며 >99%가 백인이었다.

표 1에는 BRAF V600E 또는 V600K 변이 양성인 흑색종 환자가 이 약(N=211) 2mg을 1일 1회 투여 받거나 화학요법(N=99)(다카르바진(dacarbazine) 1,000mg/m^2을 매 3주마다, 또는 파클리탁셀(paclitaxel) 175mg/m^2를 매 3주마다)을 투여 받은 무작위 공개 시험인 임상시험 1의 분석에서 확인된 이상반응이 나타나 있다. LVEF 이상, 6개월 이내의 급성 관상동맥 증후군 병력, 또는 현재 Class II(New York Heart Association) 이상의 울혈성 심부전 증거가 있는 환자는 임상시험 1에서 제외되었다. 이 약의 투여 지속시간 중앙값은 4.3개월이었다. 임상시험 1에서는, 이 약을 투여한 환자의 9%가 이상반응으로 인해 시험약물을 영구 중단하였다. 이 약의 영구 중단을 일으킨 가장 흔한 이상반응은 좌심실박출률(LVEF) 감소, 간질성 폐렴, 신부전, 설사, 및 발진이었다. 이상반응으로 인해 이 약 투여 환자의 27%에서 용량 감량이 있었다. 이 약의 용량 감량을 일으킨 가장 흔한 사유는 발진과 LVEF 감소였다.

표 1. 이 약 투여환자의 ≥10%에서 발생하고 화학요법군보다 높은 발생률을 나타낸(≥5%) 선별된 이상반응 또는 ≥2%(3 또는 4등급)의 이상반응

이상반응	이 약 투여군 N=211	화학요법군 N=99

	모든 등급[a]	3 또는 4등급[b]	모든 등급[a]	3 또는 4 등급[b]
피부 및 피하조직 이상				
발진	57	8	10	0
여드름모양 피부염	19	<1	1	0
피부 건조증	11	0	0	0
소양증	10	2	1	0
손톱(발톱)주위염	10	0	1	0
위장 장애				
설사	43	0	16	2
구내염[c]	15	2	2	0
복통[d]	13	1	5	1
혈관 장애				
림프부종[e]	32	1	4	0
고혈압	15	12	7	3
출혈[f]	13	<1	0	0

a: 이상반응에 대한 공통용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따름
b: 4등급 이상반응은 이 약 투여군에서 발진(n=1) 및 화학요법군에서 설사(n=1)에 국한
c: 다음을 포함: 구내염, 아프타성 구내염, 입 궤양, 및 점막 염증
d: 다음을 포함: 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 및 복부 압통
e: 다음을 포함: 림프부종, 부종, 및 말초 부종
f: 다음을 포함: 코피, 잇몸출혈, 혈변배설, 직장 출혈, 흑색변, 질 출혈, 치핵 출혈, 혈뇨, 결막 출혈

이 약을 투여한 환자(N=329)의 10% 이하에서 관찰된, 임상적으로 중요한 다른 이상반응은 다음과 같았다:

심장이상: 서맥
위장 장애: 구강건조증
감염 및 기생충감염: 모낭염, 농포성 발진, 연조직염
근골격 및 연조직 장애: 횡문근융해
신경계 이상: 어지러움, 미각이상
눈 이상: 시야흐림, 안구건조

표 2. 임상시험 1에서 이 약을 투여한 환자에서 높은 발생률로 나타난 실험실 수치 이상의 환자 발생률(군간 차이 5% 이상[모든 등급] 또는 2%이상[3 또는 4등급] [a])

시험항목	이 약 투여군 N=211	화학요법군 N=99

	모든 등급	3 또는 4등급	모든 등급	3 또는 4등급
AST 증가	60	2	16	1
저알부민혈증	42	2	23	1
ALT 증가	39	3	20	3
빈혈	38	2	26	3
알칼리포스파타아제증가	24	2	18	3

a: 어느 투여군에서도 4등급 증례는 보고되지 않았다.

표 3에는 BRAF V600E 또는 V600K 변이 양성인 흑색종 환자 162명이 이 약 2mg을 1일 1회 용법으로 다브라페닙 150mg 1일 2회 용법과 병용하여 투여받거나(N=55), 이 약 1mg을 1일 1회 용법으로 다브라페닙 150mg 1일 2회 용법과 병용하여 투여받거나(N=54), 다브라페닙 150mg을 1일 2회 투여 받은(N=53) 다기관 공개 무작위배정 연구인 임상시험 2에서 확인된 이상반응이 나타나 있다. LVEF 이상, 6개월 이내의 급성 관상동맥 증후군 병력, 또는 현재 Class II(New York Heart Association) 이상의 울혈성 심부전 병력, 망막정맥폐쇄 병력, 또는 망막색소상피박리 병력, QTc 간격 ≥480msec, 치료 불응성 고혈압, 조절되지 않은 부정맥, 간질성 폐렴 또는 간질성 폐질환의 병력, 또는 G6PD 결핍 이력이 있는 환자는 제외되었다. 투여 지속시간 중앙값은 이 약(2mg 1일 1회 투여군)과 다브라페닙을 병용 투여한 경우 모두 10.9개월이었고, 이 약(1mg 1일 1회 투여군)과 다브라페닙을 병용 투여한 경우 모두 10.6개월이었으며, 다브라페닙을 단독 투여한 경우 6.1개월이었다.

임상시험 2에서 이 약과 다브라페닙을 권장 용량으로 병용 투여 받은 환자의 13%가 이상반응으로 인해 시험약물의 투여를 영구 중단 하였다. 영구 중단을 일으킨 가장 흔한 이상반응은 발열(4%)이었다. 이상반응으로 인해 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 49%에서 용량을 감량하였고, 67%에서 투여를 중지하였다. 병용 투여한 이 약과 다브라페닙의 용량 감량을 일으킨 가장 흔한 사유는 발열, 오한, 구역이었고, 투여 중지를 일으킨 가장 흔한 사유는 발열, 오한, 및 박출률 감소였다.

표 3. 임상시험 2에서 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자 중 >10%(모든 등급) 또는 ≥5%(3 또는 4등급)에서 흔하게 발생한 이상반응

이상반응	이 약 2mg + 다브라페닙 N=55		이 약 1mg + 다브라페닙 N=54		다브라페닙 N=53	
	모든 등급[a]	3 또는 4 등급	모든 등급[a]	3 또는 4 등급	모든 등급[a]	3 또는 4 등급

전신 장애 및 투여부위 상태						
발열	71	5	69	9	26	0
오한	58	2	50	2	17	0
피로	53	4	57	2	40	6
감각장애[b]	31	0	28	0	17	0
피부 및 피하조직 이상						
발진[c]	45	0	43	2	53	0
식은땀	24	0	15	0	6	0
피부 건조	18	0	9	0	6	0
피부염 여드름모양	16	0	11	0	4	0
자외선각화증	15	0	7	0	9	0
홍반	15	0	6	0	2	0
가려움	11	0	11	0	13	0
위장 장애						
구역	44	2	46	6	21	0
구토	40	2	43	4	15	0
설사	36	2	26	0	28	0
복통[d]	33	2	24	2	21	2
변비	22	0	17	2	11	0
구강건조	11	0	11	0	6	0
신경계 이상						
두통	29	0	37	2	28	0
현기증	16	0	13	0	9	0
호흡기, 흉부, 및 종격 장애						
기침	29	0	11	0	21	0
구강인두통	13	0	7	0	0	0
근골격계, 결합조직 및 골 장애						
관절통	27	0	44	0	34	0
근육통	22	2	24	0	23	2
요통	18	5	11	0	11	2
근경련	16	0	2	0	4	0
사지통	16	0	11	2	19	0
대사 및 영양 장애						

식욕감퇴	22	0	30	0	19	0
탈수	11	0	6	2	2	0
정신 이상						
불면증	18	0	11	0	8	2
혈관 장애						
출혈[e]	16	5	11	0	2	0
감염 및 기생충 감염						
요로감염	13	2	6	0	9	2
신장 및 비뇨기 장애						
신부전[f]	7	7	2	0	0	0

a: 이상반응에 대한 공통용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따름
b: 다음을 포함: 감각장애, 부종 및 림프부종
c: 다음을 포함: 발진, 전신발진, 소양성 발진, 홍반 발진, 구진성 발진, 소포성 발진, 반점이 있는 발진, 반점이 있는 구진성 발진
d: 다음을 포함: 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 및 복부 불편
e: 다음을 포함: 뇌간 출혈, 뇌출혈, 위출혈, 코피, 잇몸 출혈, 혈뇨, 질출혈, 두개내 출혈, 눈 출혈 및 초자체 출혈
f: 다음을 포함: 신부전 및 급성 신부전

이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자의 10% 미만에서 관찰된 임상적으로 중요한 다른 이상반응(N=202)은 다음과 같았다:

눈 이상: 시야흐림, 일과성 시력상실
위장 장애: 구내염, 췌장염
전신 장애 및 투여부위 상태: 무력증
감염 및 기생충감염: 연조직염, 모낭염, 조갑주위염, 농포성 발진

양성, 악성, 및 미분류 종양(낭종 및 용종 포함): 피부유두종
피부 및 피하조직 이상: 손발바닥 홍반성감각이상 증후군, 다한증
혈관장애: 고혈압

표 4. 임상시험 2에서 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자 중 ≥10%(모든 등급) 또는 ≥2%(3 또는 4등급)에서 발생한 치료-유발 실험실 수치 이상의 환자 발생률

시험항목	이 약 2mg + 다브라페닙	이 약 1mg + 다브라페닙	다브라페닙 N=53

	N=55		N=54			
	모든 등급	3 또는 4등급	모든 등급	3 또는 4등급	모든 등급	3 또는 4등급[a]
혈액학						
백혈구 감소증	62	5	46	4	21	0
림프구 감소증	55	22	59	19	40	6
호중구 감소증	55	13	37	2	9	2
빈혈	55	4	46	7	28	0
혈소판 감소증	31	4	31	2	8	0
간기능 검사						
AST 증가	60	5	54	0	15	0
알칼리포스파타아제 증가	60	2	67	6	26	2
ALT 증가	42	4	35	4	11	0
고빌리루빈혈증	15	0	7	4	0	0
화학검사						
고혈당	58	5	67	6	49	2
GGT 증가	56	11	54	17	38	2
저나트륨혈증	55	11	48	15	36	2
저알부민혈증	53	0	43	2	23	0
저인산혈증	47	5	41	11	40	0
저칼륨혈증	29	2	15	2	23	6
크레아티닌 증가	24	5	20	2	9	0
저마그네슘혈증	18	2	2	0	6	0
고칼륨혈증	18	0	22	0	15	4
고칼슘혈증	15	0	19	2	4	0
저칼슘혈증	13	0	20	0	9	0

a: 다브라페닙 투여군에서 4등급 증례는 보고되지 않았다.
ALT=알라닌아미노기전달효소; AST=아스파르트산아미노기전달효소; GGT= 감마글루타밀전이효소

QT 연장: 임상시험 2에서, >500msec까지의 QTcF 연장은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자의 4%(2/55)와 다브라페닙을 단독 투여한 환자의 2%(1/53)에서 발생하였다. QTcF는 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자의 13%(7/55)와 다브라페닙을 단독 투여한 환자의 2%(1/53)에서 60msec 이상 증가되었다.

3. 일반적 주의

BRAF V600 변이 음성인 흑색종 환자에 대한 트라메티닙의 유효성 및 안전성이 평가되지 않았다.

이 약은 BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자에서만 치료이익을 보였으므로, 이 약 치료 시작 전에 BRAF V600E 또는 V600K 변이-양성 종양 상태를 확인해야 한다. 임상시험에서는 BRAF V600E 또는 V600K 변이를 확인하기 위해, THxID BRAF kit를 이용하였다.

이 약을 다브라페닙과 병용하여 사용하기 전에 다브라페닙에 대한 처방정보 전문을 검토해야 한다. 다브라페닙을 단일약물로 사용하는 경우의 다음의 중대한 이상반응은 이 약을 다브라페닙과 병용하여 사용할 때에도 나타날 수 있으나, 이 약에 대한 처방정보 전문에는 기술되어 있지 않다:

- 정상형 BRAF 흑색종 환자에서의 종양 촉진
- 포도당-6-인산염 탈수소효소(glucose-6-phosphate dehydrogenase) 결핍환자에서의 용혈성 빈혈

1) 새로운 원발 악성종양

이 약을 다브라페닙과 병용 투여할 때와 다브라페닙을 단독 투여할 때, 피부성 및 비-피부성의 새로운 원발 악성종양이 발생할 수 있다.

피부 악성종양

임상시험 2에서 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자에서 기저세포암의 발생률이 증가하였는데, 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서의 발생률은 9%(5/55)이었던데 비해 다브라페닙을 단독 투여 받은 환자에서는 2%(1/53)이었다. 기저세포암이 처음 진단되기까지의 시간 범위는 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자에서 28~249일, 다브라페닙을 단독 투여 받은 환자에서 197일이었다.

각화극세포종을 포함한 피부 편평세포암은, 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 7%에서 발생하였고, 다브라페닙을 단독 투여 받은 환자의 19%에서 발생하였다. 피부 편평세포암이 처음 진단되기까지의 시간 범위는 병용 투여군에서 136~197일, 다브라페닙 단독 투여군에서 9~197일이었다.

새로운 원발 흑색종은 다브라페닙 투여 환자의 2%(1/53)에서 발생하였고, 이 약을 다브라페

닙과 병용 투여 받은 환자 55명 중에서는 발생하지 않았다.

이 약과 다브라페닙의 병용 투여 시에는, 투여를 시작하기 전과 치료 중, 그리고 병용 투여 중단 이후 6개월까지 치료 중 매 2개월마다 피부과 평가를 수행해야 한다. 새로운 원발 피부 악성종양을 일으킨 환자에 대해서 이 약 또는 다브라페닙의 용량조절은 권장되지 않는다.

비-피부 악성종양

작용기전에 기초할 때, 다브라페닙은 변이나 다른 기전을 통해 RAS를 활성화시켜 악성종양의 생장과 발생을 촉진시킬 수도 있다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자에서 4건의 비-피부 악성종양이 확인되었다: KRAS 변이 양성 췌장선암(n=1), NRAS 변이 양성 결장직장암의 재발(n=1), 두경부암(n=1), 교아세포종(n=1).

병용 요법을 받는 환자에 대해 비-피부 악성종양의 징후 또는 증상를 면밀히 모니터링한다. 다브라페닙과 병용 투여하는 경우, 비-피부 악성종양을 일으킨 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. RAS 변이 양성인 비-피부 악성종양을 일으킨 환자에게는 다브라페닙 투여를 영구 중단한다.

2) 출혈

이 약을 다브라페닙과 병용하여 투여하거나 단독 투여할 때 주요 부위나 기관에서의 유증상 출혈로 정의되는 대출혈을 포함한 출혈이 나타날 수 있다.

임상시험 2에서 이 약을 다브라페닙과 병용 투여했을 때 출혈 증례의 발생률과 강도가 증가하였다: 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 16%(9/55)이었고, 이에 비해 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 2%(1/53)이었다. 두개내 출혈이나 위장출혈과 같은 대출혈 증례는 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 5%(3/55)에서 발생하였고, 다브라페닙을 단독 투여한 환자 53명 중에서는 발생하지 않았다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자 2명(4%)에서는 두개내 출혈이 치명적이었다.

모든 4등급의 출혈 증례와 개선되지 않는 3등급의 출혈 증례에 대해서는, 이 약의 투여를 영구적으로 중단하고 다브라페닙을 병용 투여한 경우 다브라페닙의 투여도 영구 중단해야 한다. 3등급의 출혈에 대해서는 이 약의 투여를 3주까지 중지하고, 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 3등급의 출혈에 대해 다브라페닙 투여를 중지하고, 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

3) 정맥 혈전색전증

이 약을 다브라페닙과 병용 투여시 정맥 혈전색전증이 발생할 수 있다.

임상시험 2에서 이 약을 다브라페닙과 병용 투여했을 때 심부정맥혈전증(DVT)과 폐색전증(PE)의 발생률이 증가하였는데, 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 7%(4/55)이었던데 비해 다브라페닙을 단독 투여한 환자 53명 중에서는 나타나지 않았다. 이 약과 다브

라페닙을 병용 투여한 환자 1명(2%)에서는 폐색전증이 치명적이었다.
호흡이 가빠지거나 가슴통증 또는 팔다리 부종과 같은 심부정맥혈전증 또는 폐색전증 증상이 나타나면 즉시 진료를 받도록 환자들에게 조언해야 한다. 생명을 위협하는 폐색전증에 대해서는 이 약과 다브라페닙 투여를 영구 중단한다. 단순 심부정맥혈전증과 폐색전증에 대해서는 이 약의 투여를 3주까지 중지하고, 개선되면 더 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개할 수 있다. 다브라페닙의 용량은 조절하지 않는다[*용법·용량 참조*].

4) 심근증

이 약을 단독 투여하거나 다브라페닙과 병용 투여시 심근증이 발생할 수 있다.
임상시험 1에서, 심근증(심부전, 좌심실 기능부전, 또는 좌심실박출률[LVEF] 감소로 정의됨)이 이 약 투여 환자의 7%(14/211)에서 발생하였고, 이 임상시험에서 화학요법으로 치료한 환자에서는 심근증이 발생하지 않았다. 임상시험 2에서는, 이 약과 다브라페닙 병용 투여 환자의 9%(5/55)에서 심근증이 발생하였고 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 발생하지 않았다. 이 약 투여 환자에서 심근증이 발병하기까지의 초기 시간 중앙값은 임상시험 1에서 63일(범위: 16~156일), 임상시험 2에서 86일(범위: 27~253일)이었다.
심근증은 임상시험 1에서는 환자 14명 중 5명에서, 임상시험 2에서는 환자 5명 중 2명에서 이 약 투여 1개월 이내에 확인되었다. 심근증의 발생으로 인해 임상시험 1에서는 이 약을 용량 감량(7/211) 및/또는 투여 중단(4/211)하였고, 임상시험 2에서는 용량 감량(4/55) 및/또는 투여 중지(1/55)하였다. 심근증은 임상시험 1의 환자 14명 중 10명(71%)과 임상시험 2의 환자 5명 모두에서 회복되었다.
이 약을 단독 투여(N=329) 또는 다브라페닙과의 병용 투여(N=202) 중 한 가지로 투여한 임상시험에서, 각각 환자의 11%및 8%에서 심근증(LVEF가 기저치 대비 10% 이상 절대 감소하고 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소한 경우) 증거가 나타났다. 단독 투여 및 병용 투여 임상시험에서 각각 5% 및 2%는 LVEF가 기저치 대비 20% 이상 절대 감소하고 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소하였다.
이 약을 단독 투여 또는 다브라페닙과 병용 투여를 시작하기 전과 투여시작 1개월 후, 그리고 이후 치료과정 중 2~3개월 간격으로 심장초음파 또는 MUGA(multigated acquisition) 스캔으로 LVEF를 평가해야 한다. 절대 LVEF 값이 치료 전 값으로부터 10% 감소하고 정상하한 미만인 경우에는, 이 약의 투여를 4주까지 중지한다. 유증상 심근증이 있거나 지속적인 무증상 좌심실 기능부전이 4주 이내에 회복되지 않는 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단하고 다브라페닙 투여는 중지해야 한다. 심장기능이 회복되면 다브라페닙을 동일 용량으로 투여를 재개한다[*용법·용량 참조*].

5) 눈 독성

망막정맥폐쇄(RVO)

이 약으로 수행한 모든 임상시험에서 망막정맥폐쇄 발생률은 0.2%(4/1,749)이었다. 망막정맥폐쇄는 황반부종, 시기능 감소, 혈관신생, 및 녹내장으로 이어질 수 있다.

환자가 시력상실이나 다른 시각장애를 보고한 경우에는 바로(24시간 이내에) 안과적 평가를 수행해야 한다. 망막정맥폐쇄 기록이 있는 환자에게는 이 약의 투여를 영구 중단한다. 이 약을 다브라페닙과 병용하여 투여하는 경우에는 다브라페닙 용량은 조절하지 않는다[*용법·용량 참조*].

망막색소상피박리(RPED)

망막색소상피박리는 이 약을 단독 투여하거나 다브라페닙과 병용 투여할 때 발생할 수 있다.

임상시험 1 및 임상시험 2에서 치료 전과 치료기간 동안 일정한 간격으로 망막평가를 포함한 안과검사를 수행하였다.

임상시험 1에서는, 이 약을 투여한 1명의 피험자(0.5%)가 망막색소상피박리를 일으켰고 화학요법을 투여 받은 환자에서는 망막색소상피박리 증례가 확인되지 않았다. 이 약으로 수행한 모든 임상시험에 걸쳐 망막색소상피박리 발생률은 0.8%(14/1,749)이었다. 망막박리는 종종 양측성이고 다초점성으로, 망막의 황반부위에서 발생하였다. 망막색소상피박리는 시력감소를 일으켰는데, 이 약 투여를 중지한 후 중앙값인 11.5일(범위: 3~71일) 후에 회복되었다. 그러나 시각 간섭 단층촬영(OCT) 상의 이상은 적어도 몇몇 증례에서 한 달 이상 지속되었다.

임상시험 2에서는 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자 1명(2%)이 망막색소상피박리를 일으켰다.

언제든지 환자가 시력장애를 보고하면 안과적 평가를 하고 가능한 경우 기저치와 비교한다. 망막색소상피박리가 진단되면 이 약의 투여를 중지한다. 3주 이내에 안과적 평가를 다시 하여 망막색소상피박리가 회복된 것으로 기록된 경우에는 더 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 3주 후에도 개선이 없는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 경우 다브라페닙의 용량은 조절하지 않는다[*용법·용량 참조*].

포도막염 및 홍채염

포도막염과 홍채염은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여할 때와 다브라페닙을 단독 투여할 때 발생할 수 있다.

포도막염은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자의 1%(2/202)에서 발생하였다.

임상시험에서 사용된 대증요법에는 스테로이드와 산동 점안제가 포함되었다. 포도막염의 시각적 징후 및 증상(예: 시력변화, 눈부심, 눈 통증) 여부에 대해 환자를 모니터링한다. 증상이 진단된 경우에는 포도막염/홍채염이 0~1등급으로 개선될 때까지 6주까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 만일 개선되지 않으면 다브라페닙 투여를 영구 중단한다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여하는 경우 이 약의 용량은 조절하지 않는다[*용법·용량 참조*].

6) 간질성 폐질환

이 약을 단독 투여한 임상시험에서(N=329) 환자의 2%에서 간질성 폐질환 또는 간질성 폐

렴이 발생하였다. 임상시험 1에서는 이 약을 투여한 환자의 2%(5/211)에서 간질성 폐질환 또는 간질성 폐렴이 발생하였고, 5명의 환자 모두 입원을 요하였다. 간질성 폐질환 또는 간질성 폐렴이 최초 나타나기까지의 시간 중앙값은 160일이었다(범위: 60~172일).
새로운 또는 진행성 폐증상과 기침, 호흡곤란, 저산소증, 흉막삼출 또는 침윤을 나타내는 환자는 임상 조사를 하는 동안 이 약의 투여를 중지한다. 투약과 관련된 간질성 폐질환 또는 간질성 폐렴으로 진단된 환자에게는 이 약의 투여를 영구 중단한다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 경우 다브라페닙의 용량은 조절하지 않는다[*용법·용량 참조*].

7) 중대한 열성반응

이 약을 다브라페닙과 병용 투여할 때와 다브라페닙을 단독 투여할 때, 중대한 열성반응 및 저혈압, 강직 또는 오한, 탈수, 또는 신부전을 동반한 모든 강도의 발열이 발생할 수 있다[*다브라페닙에 대한 처방정보 전문 참조*].
발열의 발생률과 강도는 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 경우에 다브라페닙을 단독 투여한 경우보다 증가되었다[*'이상반응(2)' 참조*].
임상시험 2에서는, 발열(중대한 것과 중대하지 않은 것)의 발생률이 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 71%(39/55)이고 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 26%(14/53)이었다. 중대한 열성반응과 모든 강도의 발열이든 저혈압, 강직 또는 오한을 동반한 발열은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자의 25%(14/55)에서 발생한 데 비해 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 2%(1/53)에서 발생하였다. 임상시험 2에서, 발열은 합병증으로서 환자의 51%(28/55)에서 오한/강직을, 9%(5/55)에서 탈수를, 4%(2/55)에서 신부전을, 4%(2/55)에서 실신을 동반하였다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 발열이 최초 발생하기까지의 시간 중앙값이 30일이었던데 비해, 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 19일이었다. 발열의 지속시간 중앙값은 병용 투여군에서 6일이었고, 다브라페닙 단독 투여군에서는 4일이었다.
이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 임상시험(N=202)에서, 발열 발생률은 57%(116/202)이었다.

38.5℃ 이상의 발열이 있는 경우에는 다브라페닙 투여를 중지한다. 40℃를 넘는 발열이 있으면 이 약의 투여를 중지한다. 중대한 열성반응이나 저혈압, 강직 또는 오한, 탈수, 또는 신부전을 동반한 발열이 있는 경우에는 다브라페닙과 이 약의 투여를 중지한다. 중대한 발열이 나타나는 동안 및 그 이후에는 혈청 크레아티닌과 다른 신기능을 나타내는 근거들을 모니터링한다. 이상반응에 대한 용량조절 권장사항은 '용법용량(표 2)'을 참조한다. 이 약 또는 다브라페닙의 투여를 재개할 때 해열제를 사용한 예방요법이 필요할 수도 있다.

8) 중대한 피부독성

이 약을 단독 투여할 때나 다브라페닙과 병용 투여할 때 중대한 피부독성이 발생할 수 있다. 중대한 피부독성은 다브라페닙을 단독 투여할 때에도 발생할 수 있다[*다브라페닙에 대한 처방정보 전문 참조*].

임상시험 1에서 가장 흔한 피부독성은 발진, 여드름모양 피부염 발진, 손발바닥 홍반성감각장애 증후군, 및 홍반이었으며, 어떠한 피부독성이든 전체적인 발생률은 이 약을 투여한 환자에서 87%이고 화학요법을 투여한 환자에서 13%이었다. 중증의 피부독성은 이 약을 투여한 환자의 12%에서 일어났다. 입원을 요하는 피부독성은 이 약을 투여한 환자의 6%에서 발생하였는데, 가장 흔한 사유는 정맥투여용 항생제 사용을 요하는 피부의 2차 감염이거나 2차 감염이 없는 중증 피부독성이었다. 이에 비해, 화학요법을 받은 환자에서는 중증 피부독성이나 피부감염으로 인해 입원을 요한 경우가 없었다. 이 약을 투여한 환자에서 피부독성이 처음 발현되기까지의 시간 중앙값은 15일(범위: 1~221일)이었고 피부독성이 회복되기까지의 시간 중앙값은 48일(범위: 1~282일)이었다. 피부독성을 나타낸 피험자의 12%에서는 이 약의 용량 감량이 필요하였고 1%에서는 이 약의 영구 중단을 요하였다.
임상시험 2에서는 어떠한 피부독성이든 발생률이 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자(65%[36/55])와 다브라페닙을 단독 투여한 환자(68%[36/53])에서 유사하였다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서 처음 피부독성이 발생하기까지의 시간 중앙값은 37일(범위: 1~225일)이었고 피부독성이 회복되기까지의 시간 중앙값은 33일(범위: 3~421일)이었다. 피부독성으로 인해 이 약 또는 다브라페닙의 용량 감량이나 영구 중단을 요한 환자는 없었다.
이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 임상시험들(n=202)에서, 입원을 요한 중증의 피부독성 및 피부 2차 감염은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자의 2.5%(5/202)에서 발생하였다.
견딜 수 없거나 중증의 피부독성이 나타나면 이 약의 투여를 중지하고 다브라페닙을 병용 투여한 경우에는 다브라페닙의 투여도 중지한다. 3주 이내에 피부독성이 개선되거나 회복된 환자에게는 더 낮은 용량으로 이 약과 다브라페닙의 투여를 재개할 수도 있다[*용법·용량 참조*].

9) 고혈당증

고혈당증은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여할 때와 다브라페닙을 단독 투여할 때 발생할 수 있다. 인슐린 또는 경구용 혈당강하제의 용량증량이나 투여시작을 요한 고혈당증은 다브라페닙을 단독 투여하거나 이 약과 병용 투여할 때 발생하였다[*다브라페닙에 대한 처방정보 전문 참조*].
임상시험 2에서는, 실험실 수치에 기초한 3등급의 저혈당 발생률이 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 5%(3/55)이었던데 비해 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 2%(1/53)이었다.
기존에 당뇨병이나 고혈당증이 있는 환자에 대해서는 이 약을 다브라페닙과 병용 투여하는 동안 혈청 포도당 수치가 임상적으로 적절한지 모니터링한다. 중증의 고혈당 증상이 있는 경우에는 보고하도록 환자에게 조언한다.

10) 배태아 독성

작용기전에 기초할 때, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 해를 입힐 수 있다[*'임부, 수유*

부 및 가임 여성에 대한 투여(5)'참조].

11) 횡문근융해증

트라메티닙을 복용 중인 환자들에서 횡문근융해증이 보고되었다. 일부 증례들에서, 환자들은 트라메티닙을 지속할 수 있었다. 보다 중증인 증례들에서는 입원, 트라메티닙의 일시 중단 또는 영구적 중단이 필요하였다. 횡문근융해증의 증후 및 증상은 지시된대로 적절한 임상적 평가와 치료가 보장되어야 한다.

4. 상호작용

이 약으로 사람 P450(CYP) 효소에 의해 매개되는 트라메티닙과의 약물상호작용을 평가한 공식 임상시험은 수행되지 않았다.

1) 다브라페닙

이 약 2mg 1일 1회와 다브라페닙 150mg 1일 2회를 병용 투여했을 때 임상적으로 연관된 약물동력학적 약물 상호작용은 일어나지 않았다.

다브라페닙의 약물 상호작용 가능성에 대한 상세 내용은 다브라페닙 허가사항 전문을 참조한다. CYP3A4 또는 CYP2C8의 강한 저해제나 강한 유도제와 함께 다브라페닙을 동시 투여하는 것을 피해야 한다. CYP3A4 또는 CYP2C8의 강한 저해제나 강한 유도제와의 동시 투여가 불가피한 경우에는, 강한 저해제를 복용할 때는 이상반응에 대해, 강한 유도제를 복용할 때는 유효성 소실에 대해 환자를 면밀하게 모니터링 해야 한다. CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2B6에 감수성이 있는 기질인 약물과 다브라페닙을 동시 투여하면 이들 약물의 유효성이 소실될 수 있다. 이들 약물과의 사용이 불가피한 경우에는 이들 약물을 대체하거나 유효성 소실여부에 대해 환자를 모니터링 해야 한다.

2) 트라메티닙에 대한 다른 의약품의 영향

트라메티닙은 대부분이 가수분해 효소로 매개된 탈아세틸화를 거쳐 대사되므로, 트라메티닙의 약동학이 대사 상호작용을 통해 다른 의약품에 의해 영향을 받을 가능성은 낮다. 이러한 가수분해 효소를 통한 약물-약물간의 상호작용은 배제될 수 없으며 트라메티닙에 대한 노출에 영향을 미칠 수 있다.

3) 다른 의약품에 대한 트라메티닙의 영향

생체 외(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 자료에 기초할 때, 트라메티닙이 CYP 효소나 수송체와의 상호작용을 통해 다른 의약품의 약동학에 유의한 영향을 미칠 가능성은 낮다. 트라메티닙이 장에서 BCRP 기질(예, 피타바스타틴)의 일시적 억제를 야기할 수 있지만, 이는 이러한 약물과 트라메티닙 사이에 시간 간격을 두고 (2시간 간격) 투여함으로써 최소화될 수 있다.

5. 임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여

1) 임부

위험성 요약: 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 위해를 입힐 수 있다. 트라메티닙은 토끼에서 권장 임상용량에서의 인체 노출량의 약 0.3배의 노출량과 동등한 또는 그 이상의 용량에서 배자독성과 유산을 유발하였다. 임신 중에 이 약을 사용하거나 환자가 이 약을 투여하는 동안 임신하게 된 경우에는 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알려야 한다[*일반적 주의(3.10) 참조*].

동물자료: 생식독성시험에서, 랫트에게 기관형성기 동안 트라메티닙을 투여하였을 때 0.031mg/kg/일(권장 용량에서의 AUC에 기초할 때 인체노출량의 약 0.3배) 이상인 용량에서 태자 체중이 감소하였다. 랫트에서 권장 용량에서의 AUC에 기초할 때 인체 노출량의 1.8배 이상의 노출량인 용량에서, 모체 독성이 있었고, 착상후 소실이 증가하였다.
임신한 토끼에서, 기관형성기 동안 트라메티닙을 투여하였을 때, 0.039mg/kg/일(권장 용량에서의 AUC에 기초할 때 인체노출량의 약 0.08배) 이상 용량에서 태자 체중이 감소하고 골형성 변이 발생률이 증가하였다. 토끼에게 트라메티닙을 0.15mg/kg/일의 용량(권장 용량에서의 AUC에 기초할 때 인체 노출량의 약 0.3배)으로 투여했을 때는 총 임신소실을 포함한 착상 후 소실이 대조군에 비해 증가하였다.

2) 수유부

이 약이 사람의 유즙에 존재하는지는 알려져 있지 않다. 많은 약물이 사람의 유즙에 존재하고 수유 중인 영아에서는 이 약으로 인한 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 모체에 대한 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 이 약의 투여를 중단할지 결정해야 한다.

3) 가임 여성

이 약은 임신 중에 투여되면 태아에게 위해를 일으킬 수 있다. 가임여성에게는 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 4개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다. 다브라페닙은 호르몬성 피임제의 효과를 무력하게 할 수 있기 때문에, 이 약을 다브라페닙과 병용 투여할 때는 환자에게 매우 효과적인 비호르몬성 피임법를 사용하도록 조언한다. 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되거나 임신이 의심되는 경우에는 의료진에게 연락하도록 환자에게 조언한다[*'임부, 수유부 및 가임 여성에 대한 투여(5)' 참조*].

4) 수태능

여성: 이 약은 여성 환자의 수태능에 손상을 일으킬 수 있다.
남성: 다브라페닙을 투여한 동물에서 정자형성에 대한 영향이 관찰되었다. 남성 환자에게는 정자 생성능 손상(비가역적일 수 있음)의 가능성이 있다고 조언하고, 이 약을 다브라페닙과 병용하여 치료를 시작하기 전에 수태능 및 가족계획에 대한 상담을 받도록 조언한다.

6. 소아에 대한 투여

소아환자에서는 단일 약물로서 또는 다브라페닙과의 병용요법으로서의 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

어린 동물을 대상으로 한 비임상 연구에서 성숙 동물에서 관찰되지 않았던 다브라페닙 이상반응이 나타났다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약을 단일 약물로서 연구한 임상시험에는 65세 이상의 피험자가 젊은 피험자와 다르게 반응하는지 판단하기에 충분한 수가 포함되지 않았다. 임상시험 1에서 65세 이상의 피험자는 49명(23%), 75세 이상은 9명(4%)이었다.

이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 모든 임상시험에서 65세 이상의 피험자가 젊은 피험자와 다르게 반응하는지 판단하기에 충분한 수가 포함되지 않았다. 임상시험 2에서 65세 이상의 피험자는 11명(20%), 75세 이상은 2명(4%)이었다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

신장애가 이 약의 약물동력학에 미치는 영향을 평가한 공식적인 임상시험은 수행된 바 없다. 모집단 약물동력학 분석에 기초할 때 경증 또는 중등도의 신장애 환자에서는 용량을 조절할 것이 권장되지 않는다. 중증 신장애 환자에서의 이 약의 적정 용량은 확립되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애가 이 약의 약물동력학에 미치는 영향을 평가한 공식적인 임상시험은 수행된바 없다. 모집단 약물동력학 분석에 기초할 때 경증 간장애 환자에서는 용량을 조절할 것이 권장되지 않는다.

중등도 또는 중증 간장애 환자에서의 트라메티닙의 적정용량은 확립되지 않았다.

10. 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향

트라메티닙은 운전 또는 기계 조작 능력에 경미한 영향을 미친다. 판단력, 운동 및 인지 기술을 요하는 작업의 수행 능력을 고려할 때는 반드시 해당 환자의 임상적 상태와 이상 반응 프로파일을 염두에 두어야 한다. 환자가 이러한 활동에 영향을 미칠 수 있는 피로, 어지러움 또는 안과적 문제들에 대한 가능성을 알도록 해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 보고되지 않았다. 임상시험에서 평가된 이 약의 최고용량은 4mg 1일 1회 경구투여한 경우와, 10mg을 연속 이틀간 1일 1회 경구한 다음 3mg을 1일 1회 투여한 것이었다. 이들 두 가지 중 하나로 투여 받은 환자 7명에서, 2건의 망막색소상피박리가 나타나 28%의 발생률을 나타내었다. 이 약은 혈장단백에 잘 결합하기 때문에, 이 약의 과량투여 처치에 있어 투석은 효과적이지 못할 것이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
3) 동결하지 않는다. 빛, 습기로부터 보호하기 위해 원래의 포장용기에서 보관한다. 방습제(desiccant)를 제거하지 않는다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 차광하여 보관, 냉장(2-8℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 허가조건 부여[관련; 종양약품과-1097(2015.09.16.)]

1. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제28조 제1항에 따라 향후 "BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 다브라페닙과 병용투여"에 대한 치료적 확증 임상시험성적서를 2016.02.29. 까지 제출할 것. 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.
2. 만약 정당한 사유 없이 상기조건을 이행하지 않거나 적합한 결과가 제출되지 아니할 경우에는 동 허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호

[별표1] Ⅰ. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

제출자료 / 구분	자료번호																																							
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고						
		가								나							가		나																								
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나									
제출범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2						
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○							

면제여부 : -「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제2호 나목에 따라 기준 및 시험방법 면제

-「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제1항에 따라 독성은 단회, 1-3개월 반복, 약리는 효력 or 임상으로 갈음 가능

- 동규정 제7조 제4호에 따라 발암성시험자료 면제
- 동규정 별표6 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정밥법 제1조 제2항 가목(희귀의약품)에 따라 가교자료 제출 면제

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
   가. 단회투여독성시험자료
   나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견 및 행정사항]

· 신청품목은 BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 단독 또는 다브라페닙과 병용 투여를 적응증으로 하는 신물질의약품으로, 의약품정책과-2490 (2014.06.18)에 따라 희귀의약품으로 검토됨.

· 동 규정 별표 6 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제1조 제2항 가목(희귀의약품)에 따라 가교자료 제출 면제

· 동 규정 제28조 제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음. 미국의약품집 및 영국의약품집에 수재되어 있음.

· **기전**: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase 1(MEK1)과 MEK2의 활성을 가역적으로 억제

· **안전성 요약**

- 단일요법: **트라메티닙은 BRAF 저해제들보다 실질적으로 더 적은 발열과 관절통을 일으켰음.** 베무라페닙과 달리 트라메티닙은 **광과민 반응에 대한 낮은 위험성**을 가지고 있으며, 베무라페닙의 **QT 연장과 간 기능 이상도 나타나지 않았음**.
- 병용요법: 다브라페닙과 트라메티닙의 병용투여 시 허용가능하고 관리가능한 안전성 프로파일을 나타내었으며, BRAF 저해제에 의해 유발된 cuSCC 같은 과증식성 피부효과는 두 병용요법군에서 다브라페닙 단일요법군에 비해 더 낮은 발생률로 관찰됨.
- 내성관련: BRAF 저해제에 대한 획득내성이 MAPK 경로의 재활성화와 관련이 있다는 점을 입증하였으며, BRAF 및 MEK은 모두 동일한 경로에 있고 MEK은 활성화된 BRAF의 기질이기 때문에, 두 가지 단백질을 개별적이 아닌 동시에 억제하는 것이 재활성화를 예방하거나 지연시킬 수 있을 것임.
- 안전성 측면에서, 발열, 오한은 병용요법군에서 더 흔하게 발생하고, 피부증식병소(피부편평세포암, 편평세포암(SCC)) 발생은 단일요법군에서 더 흔하게 발생함. 전반적으로 트라메티닙과 다브라페닙 병용요법은 허용가능하고 관리가능한 안전성 프로파일을 나타냄.

· **유효성 요약**

- 단일요법: 3건의 임상시험에 걸쳐 절제불가능 BRAF V600 돌연변이 양성 흑색종이 있는 피험자에서 임상적으로 의미있는 트라메티닙 치료효과가 관찰되었음. 객관적 종양반응과 PFS 연장으로 입증된 바로 본질적인 유효성을 나타내었고, 화학요법에 비해 통계적으로 유의한 OS 개선이 있었음.
- 병용요법: 통계적으로 유의한 ORR이 있었다는 점은 병용요법에서 다브라페닙 단일요법에 비해 종양크기의 감소가 더 많이 일어났음을 나타낸다. 중추 3상 연구에서, 다브라페닙과

트라베티닙의 병용요법은 PFS에 있어 다브라페닙 단일요법에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선을 나타내었음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

· 제품명: 멕키니스트정(Mekinist)
· 성분명: 트라메티닙(trametinib)
· 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
· 약리작용 기전: MEK inhibitor
· 신청 적응증: BRAF V600 돌연변이 양성인 절제불가능 또는 전이 흑색종 환자의 치료

1.2. 기원 및 개발경위

· 트라메티닙(GSK1120212, 이전에는 JTP-74057이라고도 알려짐)은 유사분열촉진제로 활성화된 세포외 신호로 조절되는 활성효소(MEK1) 및 MEK2에 대해 가역적이고 선택성이 높은 알로스테릭(allosteric) 억제제이다. MEK1과 MEK2는 본 중추성 신호전달경로에서의 단백질로, 세포의 증식과 생존에 핵심적인 역할을 한다[Sebolt-Leopold, 2004]. 상향 단백질에서 발암성 돌연변이가 일어나면 이 경로의 활성이 일어나 고형암에 대한 치료표적으로서의 중요성을 갖는다.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

· 기준 및 시험방법: 의약품 등의 안전에 관한 규칙(총리령 제1089호, 2014.08.21.) 제4조 제2호 나목에 따라 기시 면제

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

· 신청 저장방법 및 사용(유효)기간: 기밀용기, 차광하여 보관, 냉장(2-8℃)보관, 제조일로부터 24개월
· 제출자료

[장기보존] 18개월 간 안정성자료

[가속] 6개월 간 안정성 자료

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

· 검토의견

「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 가속시험에서 유의적인 변화가 없고 장기보존시험에서 변화·변동이 일부 있었으나 통계분석 결과 24개월간 기준을 초과하지 않으므로 외삽하여 신청한 사용기간(제조일로부터 24개월)은 인정되는 것으로 사료됨

4. 독성에 관한 자료 (CTD 4.2.3)

· 동 규정 제28조 제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음. 미국의약품집 및 영국의약품집에 수재되어 있음.

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

· 동 규정 제28조 제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조 제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조 제1항 제4호 및 제5호의 자료를 면제할 수 있음. 미국의약품집 및 영국의약품집에 수재되어 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료집 개요

· 1상 4편, 2상 2편, 3상 3편 제출.

· 동 규정 별표 6 외국 임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정방법 제1조 제2항 가목(희귀의약품)에 따라 가교자료 제출 면제.

6.2. 생물약제시험

6.3. 임상약리시험

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성·안전성 개요

단계	대상환자	투여용량	평가항목
단일요법			
[MEK111054] 고형암이나 림프종이 있는 피험자에서 MEK 억제제인 GSK1120212의 안전성, 약물동력학, 약물역학을 조사한 공개 다회투여 용량증가 연구			
1상	(1부) 고형암, 림프종 (2부) BRAF, KRAS 변이 있는 종양(n=206)	1부: 용량증가, DLT 2부: 코호트 확장(RP2D) 3부: 약물역학적 용량범위	유효성: RR, PFS, RP2D 안전성: DLT

단계	대상환자	투여용량	평가항목
[MEK113583] 이전에 BRAF 저해제로 치료받거나, 치료받은 적이 없는, BRAF 변이-양성 흑색종 피험자에서 MEK 저해제인 트라메티닙의 객관적 반응률, 안전성, 약물동력학을 조사한 공개 다기관 제II상 연구			
2상	BRAF 변이-양성 흑색종(n=97)	trametinib 2.0mg, qd	유효성: 객관적 반응률, PFS, OS 안전성 PK
[MEK114267] 진행된 또는 전이성 BRAF V600E/K 돌연변이 양성 흑색종 피험자에서 GSK1120212와 화학요법을 비교하기 위한 제 III상 무작위배정 공개 연구			
3상	BRAF V600E/K 변이-양성 흑색종 (n=322)	trametinib 2.0mg, qd vs dacarbazine (3주마다 1000mg/m^2) or paclitaxel (3주마다 175mg/m^2)	유효성: PFS, 객관적 반응률 안전성 PK QoL
병용요법			
[BRF113220] BRAF 변이 전이성 흑색종 피험자에서 BRAF 저해제인 GSK2118436(다브라페닙)을 MEK 저해제인 GSK1120212(트라메티닙)와 병용 투여하였을 때의 안전성, 약물동력학, 약물역학, 및 임상적 활성을 조사한 공개 용량증가 제 IB/II상 연구			
1b/2상	BRAF 변이-양성 흑색종 (C=162)	trametinib 1mg qd +dabrafenib 150mg bid trametinib 2mg qd +dabrafenib 150mg bid vs dabrafenib 150mg bid	유효성: ORR, PFS, DOR, OS 안전성 PK
[MEK115306] BRAF V600E/K 변이 양성인 절제불가능 (IIIC기) 또는 전이 (IV기) 피부흑색종 피험자에게 1차 치료로서 BRAF 억제제인 다브라페닙과 MEK 억제제인 트라메티닙을 병용투여한 경우를 다브라페닙 및 위약을 병용투여한 경우와 비교한 제III상 무작위배정 이중맹검 연구			
3상	BRAF V600E/K 변이-양성 흑색종 (n=423)	Dabrafenib 150mg bid+trametinib 2.0mg qd vs Dabrafenib 150mg bid+trametinib 위약	유효성: PFS,OS
[MEK116513] BRAF V600E/K 변이 양성인 절제불가능 (IIIc기) 또는 전이 (IV기) 피부흑색종 피험자에서 BRAF 억제제인 다브라페닙 (dabrafenib)과 MEK 억제제인 트라메티닙 (trametinib)의 병용요법을 BRAF 억제제인 베무라페닙 (vemurafenib)과 비교한 제III상 무작위배정 공개 연구			
3상	BRAF V600E/K 변이-양성 전이성 흑색종 (n=694)	Dabrafenib 150mg bid+trametinib 2.0mg qd vs Vemurafenib 960mg bid	1차 유효성: OS 2차 유효성: PFS, ORR, DoR, 안전성

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 단일요법: 3건의 임상시험에 걸쳐 절제불가능 BRAF V600 돌연변이 양성 흑색종이 있는 피험자에서 임상적으로 의미있는 트라메티닙 치료효과가 관찰되었음. 객관적 종양반응과 PFS 연장으로 입증된 바로 본질적인 유효성을 나타내었고, 화학요법에 비해 통계적으로 유의한 OS 개선이 있었음.
- 병용요법: 통계적으로 유의한 ORR이 있었다는 점은 병용요법에서 다브라페닙 단일요법에 비해 종양크기의 감소가 더 많이 일어났음을 나타낸다. 중추 3상 연구에서, 다브라페닙과 트라베티닙의 병용요법은 PFS에 있어 다브라페닙 단일요법에 비해 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선을 나타내었음.

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 단일요법: **트라메티닙은 BRAF 저해제들보다 실질적으로 더 적은 발열과 관절통을 일으켰음.** 베무라페닙과 달리 트라메티닙은 **광과민 반응에 대한 낮은 위험성**을 가지고 있으며, 베무라페닙의 **QT 연장과 간 기능 이상도 나타나지 않았음**.
- 병용요법: 다브라페닙과 트라메티닙의 병용투여 시 허용가능하고 관리가능한 안전성 프로파일을 나타내었으며, BRAF 저해제에 의해 유발된 cuSCC 같은 과증식성 피부효과는 두 병용요법군에서 다브라페닙 단일요법군에 비해 더 낮은 발생률로 관찰됨.
- 내성관련: BRAF 저해제에 대한 획득내성이 MAPK 경로의 재활성화와 관련이 있다는 점을 입증하였으며, BRAF 및 MEK은 모두 동일한 경로에 있고 MEK은 활성화된 BRAF의 기질이기 때문에, 두 가지 단백질을 개별적이 아닌 동시에 억제하는 것이 재활성화를 예방하거나 지연시킬 수 있을 것임.
- 안전성 측면에서, 발열, 오한은 병용요법군에서 더 흔하게 발생하고, 피부증식병소(피부편평세포암, 편평세포암(SCC)) 발생은 단일요법군에서 더 흔하게 발생함. 전반적으로 트라메티닙과 다브라페닙 병용요법은 허용가능하고 관리가능한 안전성 프로파일을 나타냄.