의약품 품목 변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.10.14.</td><td>접수번호</td><td>20210245685
20210245570
20210245447</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">입센코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">카보메틱스정60밀리그램(카보잔티닙)
카보메틱스정40밀리그램(카보잔티닙)
카보메틱스정20밀리그램(카보잔티닙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명</td><td colspan="3">카보잔티닙(S)-말산염 (DMF등록번호 수182-2-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">필름코팅정
*60mg: 1정(249.6mg)중, 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 76.03mg(카보잔티닙으로서 60mg)
*40mg: 1정(166.4mg)중, 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 50.69mg(카보잔티닙으로서 40mg)
*20mg: 1정(83.2mg)중, 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 25.34mg(카보잔티닙으로서 20mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">1) 신장세포암의 치료
(1) 이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법으로 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암 환자에서의 단독요법
(2) 진행성 신장세포암 환자에서의 1차 치료로서 니볼루맙과의 병용요법
2) 간세포암의 치료 : 이전에 소라페닙으로 치료 받은 적이 있는 간세포암의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약을 이용한 치료는 항암제 투여에 숙련된 전문가에 의해 시작되어야 한다.

단독요법
권장투여용량은 1일 1회 60mg이다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여한다.

진행성 신장세포암에서 니볼루맙과 병용한 1차치료 요법
병용요법에서 이 약의 권장투여용량은 1일 1회 40mg이며, 니볼루맙은 2주마다 240mg 또는 4주마다 480mg으로 정맥 주사한다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속 투여한다. 니볼루맙은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 또는 질병이 진행되지 않는 환자의 경우 최대 24개월까지 투여한다. (니볼루맙의 허가사항 참조)

치료 조절
의심되는 이상반응 관리를 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하거나 용량 감소가 요구될 수 있다(표 1 참조). 투여용량 감소가 필요한 경우, 단독요법에서 이 약의 투여용량을 1일 40mg으로 감소시키고, 이후 추가로 용량 조절이 필요한 경우 1일</td></tr>
</table>

20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. 니볼루맙과의 병용요법에서는 1일 1회 20mg으로 감소시키고, 이후 추가로 용량 조절이 필요한 경우 2일 1회 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. (니볼루맙의 용량조절은 해당 허가사항 참조)
투약 중단은 CTCAE 3등급 또는 그 이상의 독성, 또는 참을 수 없는 2등급 독성의 경우 권장된다. 투여용량 감소는 심각하거나 또는 견딜 수 없는 경우가 지속된다면 권장된다.
만약 환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 12시간 이내에 누락된 복용량은 투여하지 않아야 한다.
표 1. 약물이상반응 시 권장되는 용량 조정

약물이상반응 및 심각성	용량조정
1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 적절한 보조치료 추가를 고려한다.
2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료로 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작하는 것을 고려한다.
3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작하는 것을 고려한다.
4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 의학적 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재 시작한다. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
카보메틱스와 니볼루맙을 병용투여한 신장세포암 환자의 간 효소 상승	
ALT 또는 AST가 ULN의 3배 초과, 10배 이하인 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상이 아닌 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 카보메틱스 및 니볼루맙 투약을 중단한다. 면역 매개 반응이 의심되는 경우 코르티코스테로이드 요법을 고려할 수 있다(니볼루맙 허가사항 참조). 단독요법으로 재시작하거나, 회복 후 병용요법으로 순차적으로 재시작하는 것이 고려될 수 있다. 니볼루맙으로 재시작하는 경우 니볼루맙 허가사항을 참조한다.
ALT 또는 AST가 ULN의 10배 초과이거나 ULN의 3배 초과인 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상인 경우	카보메틱스와 니볼루맙의 투여를 영구 중단한다. 면역 매개 반응이 의심되는 경우 코르티코스테로이드 요법을 고려할 수 있다(니볼루맙 허가사항 참조).

주:독성등급은 국가 암 연구소의 이상반응에 대한 공통용어기준 4.0판(NCI-CTCAE v4)에 따른다

		다음과 같은 이상반응의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다. • 위장관 천공 또는 적절히 관리되지 않은 누공 • 중증의 출혈 • 동맥 혈전색전 사례(예; 심근경색, 뇌경색) • 고혈압 위기나 적절한 치료에도 불구하고 중증의 고혈압 • 신증후군 • 가역적 후백질 뇌병증 증후군 병용 의약품 CYP3A4의 강력한 저해제인 병용 의약품은 신중히 사용되어야 하고, CYP3A4의 강력한 유도제인 병용 의약품의 만성적인 사용은 피해야 한다(사용상주의사항의 '1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조). CYP3A4을 유도하거나 저해할 잠재력이 없거나 거의 없는 대체의약품의 선택이 고려된다. 특수 환자군 신장애 환자 이 약은 경증 또는 중등도 신장애 환자에게 주의하여 사용되어야 한다. 이 약은 중증 신장애 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 사용이 권장되지 않는다. 간장애 환자 경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 중등증 간장애 환자에게 추천되는 투여량은 1일 1회 40mg이다. 환자는 약물이상반응이 모니터링 되어야 하며 필요에 따라 용량 조정 또는 투약 중단이 고려되어야 한다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 참조). 카보잔티닙은 중증 간장애 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다. 투여 방법 경구로 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 부수어서는 안 된다. 환자는 적어도 이 약을 복용 전 2시간, 복용 후 1시간 동안은 음식물 섭취를 하여서는 안 된다.
최종 허가 사항	허가일자	2017.09.26.(최초허가일), 2022.3.10.(최종변경허가일)
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		FDA 2016.04.25.허가, EMA 2016.09.09.허가

허가부서	허가총괄담당관	**허가담당자**	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	종양항생약품과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 정혜선, 최경숙, 김영림 (위해성) 김보라, 김명미, 오정원
GMP* 평가부서	해당 없음	**GMP 담당자**	해당 없음

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항

○ 효능·효과

1) 신장세포암의 치료 (1) 이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법으로 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암 환자에서의 단독요법 (2) 진행성 신장세포암 환자에서의 1차 치료로서 니볼루맙과의 병용요법 2) 간세포암의 치료 : 이전에 소라페닙으로 치료 받은 적이 있는 간세포암의 치료

○ 용법·용량

이 약을 이용한 치료는 항암제 투여에 숙련된 전문가에 의해 시작되어야 한다.

단독요법
권장투여용량은 1일 1회 60mg이다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여한다.

진행성 신장세포암에서 니볼루맙과 병용한 1차치료 요법
병용요법에서 이 약의 권장투여용량은 1일 1회 40mg이며, 니볼루맙은 2주마다 240mg 또는 4주마다 480mg으로 정맥 주사한다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속 투여한다. 니볼루맙은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 또는 질병이 진행되지 않는 환자의 경우 최대 24개월까지 투여한다. (니볼루맙의 허가사항 참조)

치료 조절
의심되는 이상반응 관리를 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하거나 용량 감소가 요구될 수 있다(표 1 참조). 투여용량 감소가 필요한 경우, 단독요법에서 이 약의 투여용량을 1일 40mg으로 감소시키고, 이후 추가로 용량 조절이 필요한 경우 1일 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. 니볼루맙과의 병용요법에서는 1일 1회 20mg으로 감소시키고, 이후 추가로 용량 조절이 필요한 경우 2일 1회 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. (니볼루맙의 용량조절은 해당 허가사항 참조)
투약 중단은 CTCAE 3등급 또는 그 이상의 독성, 또는 참을 수 없는 2등급 독성의 경우 권장된다. 투여용량 감소는 심각하거나 또는 견딜 수 없는 경우가 지속된다면 권장된다.
만약 환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 12시간 이내에 누락된 복용량은 투여하지 않아야 한다.
표 1. 약물이상반응 시 권장되는 용량 조정

약물이상반응 및 심각성	용량조정
1등급 및 2등급	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다.

견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	적절한 보조치료 추가를 고려한다.
2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료로 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작하는 것을 고려한다.
3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재시작하는 것을 고려한다.
4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 의학적 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재 시작한다. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
카보메틱스와 니볼루맙을 병용투여한 신장세포암 환자의 간 효소 상승	
ALT 또는 AST가 ULN의 3배 초과, 10배 이하인 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상이 아닌 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 카보메틱스 및 니볼루맙 투약을 중단한다. 면역 매개 반응이 의심되는 경우 코르티코스테로이드 요법을 고려할 수 있다(니볼루맙 허가사항 참조). 단독요법으로 재시작하거나, 회복 후 병용요법으로 순차적으로 재시작하는 것이 고려될 수 있다. 니볼루맙으로 재시작하는 경우 니볼루맙 허가사항을 참조한다.
ALT 또는 AST가 ULN의 10배 초과이거나 ULN의 3배 초과인 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이상인 경우	카보메틱스와 니볼루맙의 투여를 영구 중단한다. 면역 매개 반응이 의심되는 경우 코르티코스테로이드 요법을 고려할 수 있다(니볼루맙 허가사항 참조).

주:독성등급은 국가 암 연구소의 이상반응에 대한 공통용어기준 4.0판(NCI-CTCAE v4)에 따른다

다음과 같은 이상반응의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

- 위장관 천공 또는 적절히 관리되지 않은 누공
- 중증의 출혈
- 동맥 혈전색전 사례(예; 심근경색, 뇌경색)
- 고혈압 위기나 적절한 치료에도 불구하고 중증의 고혈압
- 신증후군
- 가역적 후백질 뇌병증 증후군

병용 의약품

CYP3A4의 강력한 저해제인 병용 의약품은 신중히 사용되어야 하고, CYP3A4의 강력한 유도제인 병용 의약품의 만성적인 사용은 피해야 한다(사용상주의사항의 '1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

CYP3A4을 유도하거나 저해할 잠재력이 없거나 거의 없는 대체의약품의 선택이 고려된다.

특수 환자군

신장애 환자

이 약은 경증 또는 중등도 신장애 환자에게 주의하여 사용되어야 한다. 이 약은 중증 신장애 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 사용이 권장되지 않는다.

간장애 환자

경증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 중등증 간장애 환자에게 추천되는 투여량은 1일 1회 40mg이다. 환자는 약물이상반응이 모니터링 되어야 하며 필요에 따라 용량 조정 또는 투약 중단이 고려되어야 한다(사용상의 주의사항 '10. 전문가를 위한 정보' 참조). 카보잔티닙은 중증 간장애 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다.
투여 방법
경구로 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 부수어서는 안 된다. 환자는 적어도 이 약을 복용 전 2시간, 복용 후 1시간 동안은 음식물 섭취를 하여서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 총 유당분해효소결핍증 (total lactase deficiency), 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption)와 같은 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안 된다.

2. 이상반응
1) 단독요법
(1) 안전성 프로파일의 요약
이 약의 안전성 프로파일은 409명의 진행성 신장세포암(renal cell carcinoma, RCC) 및 467 명의 진행성 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 환자를 포함하는 876 명의 임상시험 환자의 결과를 근거로 한다.
이 약과 관련된 일반적인 중대한 약물이상반응은 위장관 천공, 누공, 출혈, 혈전색전증 등이다.
이 약과 관련된 가장 빈번한(25% 이상) 약물이상반응은 설사, 피로, 식욕감소, 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES), 오심, 고혈압, 구토 등이다.

(2) 약물이상반응 표
약물이상반응은 MedDRA 시스템의 장기 분류 및 빈도 카테고리에 따라 [표 1]에 나열되었다. 빈도는 모든 등급을 기준으로 하여 다음과 같이 정의된다. 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100~<1/10), 흔하지 않음(≥1/1000~<1/100), 알 수 없음(추정할 수 없음(Not known)). 빈도군 내에서 심각성이 감소하는 순서로 약물이상반응들이 제시되어 있다.
[표 1] 단독요법에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 시스템 장기 등급	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	알 수 없음[2)]
감염 및 감염증		농양		
혈액 및 림프계 이상	빈혈	저혈소판증 호중구감소증	림프구감소증	
내분비 이상	갑상선 기능 저하증			
대사 및 영양 장애	식욕 감소, 저마그네슘혈증,	탈수, 저알부민혈증 저인산혈증,		

	저칼륨혈증,	저나트륨 혈증, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증, 고빌리루빈혈증, 고혈당증, 저혈당증		
신경계 이상	미각장애, 두통, 현기증	말초감각신경병증	경련	뇌 혈관 사고[2)]
청각과 미로이상		이명		
심장 장애				심근경색
혈관 질환	고혈압 출혈[1)]	동맥혈전색전증 정맥혈전색전증		동맥류 및 동맥 박리, 동맥파열
호흡기, 흉부 및 종격동 이상	발성장애, 호흡곤란, 기침	폐색전증		
위장 장애	설사, 오심, 구토, 구내염, 변비, 복통, 소화 불량, 상복부 통증	위장관 천공, 항문누공, 위식도역류질환, 치질, 구강통증, 구강 건조증	췌장염, 혀통증	
간담도계 이상		간성뇌증	담즙정체성 간염	
피부 및 피하 조직 이상	손-발바닥 홍반성감각이상증후군, 발진	소양증, 탈모, 건성피부, 여드름양 피부염, 모발변색		
근 골격계 이상	말단 통증, 등통	근육 경련, 관절통	턱뼈괴사	
신장 및 비뇨기 이상		단백뇨		
일반 장애 및 투여 부위 장애	피로, 점막 염증, 무력증, 말초부종, 발열		상처 합병증	
검사	체중감소, 혈청 ALT, AST 증가	혈액 ALP 증가, GGT 증가, 크레아티닌 증가, 아밀라아제 증가, 리파아제 증가, 혈액 콜레스테롤 증가, 백혈구수 감소	혈액 트리글리세리드 증가	

1 출혈에는 코피, 직장 출혈, 잇몸 출혈, 대뇌 출혈, 위 출혈, 궤양 출혈, 출혈성 관절증, 출혈성 빈혈 등의 이상 반응이 포함됨

2 뇌혈관사고, 심근경색의 경우 임상시험이 아닌 시판 후 사례에서 보고됨

2) 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 요법

(1) 안전성 프로파일의 요약

카보잔티닙과 니볼루맙을 병용투여하는 경우, 치료 시작 전에 니볼루맙 SmPC를 의 국내 허가사항에서 안전성 프로파일에 관한 상세 정보를 참조한다.

신장세포암 환자에서 2주 마다 투여된 니볼루맙 240mg과 1일 1회로 투여된 카보잔티닙 40mg을 병용한 데이터 세트에서(n=320), 최소 추적 기간이 16개월인 경우 가장 흔한 중대한 약물이상반응(발생률 ≥1%)은 설사, 폐염증, 폐색전증, 폐렴, 저나트륨혈증, 발열, 부신부전, 구토, 탈수였다.

가장 빈번한 이상반응(≥25%)은 설사, 피로, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 구내염, 근골격통증, 고혈압, 발진, 갑상선 저하증, 식욕감소, 오심, 복통이었다. 대부분의 이상반응은 경증에서 중등증 (1등급 또는 2등급) 이었다.

(2) 약물이상반응 표

니볼루맙과 병용한 카보잔티닙의 임상시험에서 확인된 이상반응은 MedDRA 시스템 장기 분류 및 빈도 카테고리에 따라 [표 2]에 나열되었다. 빈도는 모든 등급을 기준으로 하여 다음과 같이 정의된다: 매우 흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100~<1/10), 흔하지 않음(≥1/1000~<1/100), 알 수 없음(추정할 수 없음(Not known)). 빈도군 내에서 심각성이 감소하는 순서로 약물이상반응들이 제시되어 있다.

[표 2] 카보잔티닙과 니볼루맙의 병용요법에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 시스템 장기 등급	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	알 수 없음
감염 및 감염증	상기도감염	폐렴		
혈액 및 림프계 이상		호산구증		
면역계 이상		과민성 (아나필락시스 반응 포함)	주입 관련 과민반응	
내분비 이상	갑상선 저하증, 갑상선 항진증	부신 부전	뇌하수체염, 갑상선염	
대사 및 영양 장애	식욕 감소	탈수		
신경계 이상	미각 이상, 어지러움, 두통	말초신경병증	자가면역뇌염, 길랭-바레 증후군, 근육무력 증후군	
청각과 미로 이상		이명		
안구 이상		눈 건조, 둔화된 시야	포도막염	
심장 장애		심박세동, 빈맥	심근염	
혈관 질환	고혈압	혈전증a		
호흡기, 흉부 및 종격동 이상	발성장애, 호흡 곤란, 기침	폐염증, 폐 색전증, 비출혈, 흉막 삼출		

위장 장애	설사, 구토, 오심, 변비, 구내염, 복통, 소화 불량	결장염, 위염, 구강 통증, 입 건조, 치핵	췌장염, 소장 천공b, 설통	
간담도계 이상		간염		
피부 및 피하 조직 이상	손바닥-발바닥 홍반 성감각이상증후군, 발진c, 소양증	탈모증, 건성피부, 홍반, 모발색 변화	건선, 두드러기	
근 골격계 이상	근골격 통증d, 관절통, 근육 연축	관절염	근병증, 턱 골 괴사, 루	
신장 및 비뇨기 이상	단백뇨	신부전, 급성 신 손상	신장염	
일반 장애 및 투여 부위 장애	피로, 발열, 부종	통증, 흉통		
검사e	ALT 증가, AST 증가, 저인산 혈증, 저칼슘 혈증, 저마그네슘 혈증, 저나트륨 혈증, 고혈당증, 림프구 감소증, 알칼리 인산 분해 효소 증가, 리파아제 증가, 아밀라아제 증가, 혈소판 감소증, 크레아티닌 증가, 빈혈, 백혈구 감소증, 고칼륨 혈증, 중성구 감소증, 고칼슘 혈증, 저혈당증, 저칼륨 혈증, 총 빌리루빈 증가, 고마그네슘 혈증, 고나트륨 혈증, 체중 감소	혈액 콜레스테롤 증가, 고중성지방 혈증		

위의 이상반응 빈도는 카보잔티닙 단독 기여가 아닐 수 있으며 기저질환 또는 병용으로 사용된 니볼루맙의 기여로 인한 것일 수 있다.

a 혈전증은 간문맥 혈전증, 폐정맥 혈전증, 폐 혈전증, 대동맥 혈전증, 동맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 골반 정맥 혈전증, 대정맥 혈전증, 정맥 혈전증, 사지 정맥 혈전증을 포함하는 용어임

b 치명적인 사례가 보고됨

c 발진은 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 약물 발진을 포함하는 용어임

d 근골격 통증은 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지

통증, 척추 통증을 포함하는 용어임
e 검사실 용어의 빈도는 체중 감소, 혈액 콜레스테롤 증가, 고중성지방 혈증을 제외하고, 측정 시 기저치에서 악화된 환자의 비율을 반영함

3) 선별된 약물이상반응에 대한 기술
다음 반응에 대한 자료는 VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암(Renal cell carcinoma; RCC) 환자 및 전신요법 치료를 받은 적이 있는 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 환자에 대한 치료적 확증 임상시험에서 이 약 60mg을 1 일 1회 단독요법으로 경구투여 받은 환자를 기준으로 하거나 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료요법으로 이 약 40mg을 1일 1회 경구투여받은 환자를 기준으로 한다(10. 전문가를 위한 정보에서 1) 약력학적 특성 절 참조).

(1) 위장관(GI) 천공
위장관(GI) 천공은 이 약을 투여 받은 신장세포암(RCC) 환자의 0.9% (3/331) 에서 보고되었다. 약물이상반응은 2등급 또는 3등급이었다. 발병시기의 중간값(median time)은 10.0주였다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 위장관(GI) 천공은 이 약을 투여 받은 환자의 0.9%(4/467)에서 보고되었다. 약물이상반응은 3등급 또는 4등급이었다. 발병시기의 중간값은 5.9주였다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 위장관(GI) 천공 발생률은 치료 환자의 1.3%(4/320)에서 보고되었다. 약물이상반응은 3등급 1회, 4등급 2회, 5등급(치명적) 1회로 보고되었다. 이 약의 임상에서 치명적인 천공이 발생하였다.

(2) 누공
VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 누공은 이 약을 투여 받은 환자의 1.2% (4/331) 에서 보고되었으며, 0.6% (2/331)의 항문 누공도 포함되었다. 하나의 약물이상반응은 3등급이었고, 나머지는 2등급의 약물이상반응이었다. 발병시기의 중간값은 30.3주였다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 누공은 이 약을 투여 받은 HCC 환자의 1.5% (7/467)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 14주였다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 누공 발생률은 치료 환자의 0.9%(3/320)에서 보고되었으며, 중등도는 1등급이었다. 이 약의 임상에서 치명적인 누공이 발생하였다.

(3) 출혈
VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 이 약을 투여 받은 신장세포암(RCC) 환자에서 2.1% (7/331)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 20.9주였다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 이 약을 투여 받은 간세포암(HCC) 환자에서 7.3%(34/467)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 9.1주였다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 3등급 이상의 출혈은 치료 환자의 1.9% (6/320)에서 보고되었다. 이 약의 임상에서 치명적인 출혈이 발생하였다.

(4) 가역적 후백질 뇌병증 증후군(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome ; RPLS)
RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR) 또는 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 임상시험(CA2099ER) 또는 HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서 RPLS의 사례는 보고되지 않았지만, 이 약의 다른 임상시험에서 보고되었다.

(5) 설사
VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 설사는 치료 환자의 74%(245/331)에서 보고되었다. 3~4등급 설사는 11%에서 보고되었으며, 발병시기의 중간값은 4.9주였다.
간세포암 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 설사는 치료 환자의 54%(251/467)에서 보고되었다. 3~4등급 설사는 9.9%에서 보고되었으며, 발병시기의 중간값은 4.1주였다. 설사로 인해 시험대상자의 84/467(18%), 69/467(15%), 5/467(1%)가 각각 투여용량 조절, 일시 중단, 영구중단으로 이어졌다.
진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 설사는 치료 환자의 64.7% (207/320)에서 보고되었으며, 3~4등급 설사는 8.4% (27/320)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 12.9주였다. 설사 환자에서 투여 지연 또는 용량 감소는 26.3% (84/320), 용량 중단은 2.2% (7/320)에서 각각 발생하였다.

(6) 턱뼈괴사
턱뼈괴사(osteonecrosis of the jaw, ONJ)는 이 약으로 치료받은 환자의 1% 미만에서 발생하였다. 턱뼈 괴사는 턱 통증, 골수염, 골염, 뼈 침식, 치아 또는 치주 감염, 치통, 잇몸 궤양 또는 침식, 영구적인 턱 통증 또는 치과 수술 후 입이나 턱의 느린 치유 등으로 나타날 수 있다. 이 약을 투여하기 전과 이 약의 투여 기간 중 정기적으로 구강 검사를 실시하도록 한다. 구강 위생 관리에 관하여 환자에게 권고한다. 가능한 예정된 치과 수술 또는 침습적 치과 치료에 앞서 적어도 28일 동안 이 약의 투여를 보류하도록 한다. 완전히 해결될 때까지 턱뼈 괴사의 개선을 위하여 이 약의 투여를 보류하도록 한다. (용법 • 용량 참조)

(7) 농양
HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 농양은 위약을 투여한 환자의 0.8%, 이 약을 투여한 환자의 3.9%에서 보고되었다. 이 약을 복용한 환자의 1.1%에서 복강 내 및 골반 농양이 보고되었으며, 위약을 복용한 환자는 0명이었다. 환자에서 농양의 징후 및 증상에 대하여 모니터링 하도록 한다.

(8) 간성뇌증
HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 간성뇌증(간성뇌증, 뇌증, 고암모니아 뇌증)이 이 약으로 치료된 환자의 5.6%(26/467)에서 보고되었다; 3-4 등급 2.8%, 그리고 5 등급 1 건(0.2%). 발병시기의 중간값은 5.9주였다. RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR, CABOSUN, CA2099ER)에서 간성뇌증은 보고되지 않았다.

(9) 진행성 신장세포암 환자에서 카보잔티닙이 니볼루맙과 병용될 때 간 효소 상승
이전에 치료받지 않은 신장세포암 환자를 대상으로 니볼루맙과 카보잔티닙을 병용한 임상시험(CA2099ER)에서 3-4등급의 ALT 증가(10.1%) 및 AST 증가(8.2%)가 진행성 신장세포암 환자의 카보잔티닙 단독요법에 비해 높은 비율로 관찰되었다. VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서 ALT는 3.6%, AST는 3.3%가 증가했다. 2등급을 초과하는 ALT 또는 AST 증가가 관찰되기까지 걸린 기간의 중간값은 10.1주 (2주 ~ 106.6주 범위, n=85)였다. 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가 환자의 91%가 0등급~1등급으로 개선되었으며, 개선 기간의 중간값은 2.29주 (0.4주 ~ 108.1주 범위)였다.
2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가가 관찰되어 투약을 중단하고 재개한 환자 45명(카보잔티닙 단독투

여(n=10), 니볼루맙 단독투여(n=10), 카보잔티닙 및 니볼루맙 병용투여(n=25)) 중 카보잔티닙 단독투여 4명, 니볼루맙 단독투여 3명, 카보잔티닙 및 니볼루맙 병용투여 8명에서 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가가 재발하였다.

(10) 갑상선 저하증
VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서 갑상선 저하증의 발병률은 21%(68/331)로 보고되었다. 간세포암 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서 갑상선 저하증의 발병률은 이 약을 투여받은 환자 8.1%(38/467)에서 보고되었고, 3등급 이상반응은 0.4%(2/647)에서 보고되었다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료(CA2099ER)에서 갑상선 저하증의 발병률은 이 약을 투여받은 환자 35.6%(114/320)에서 보고되었다.

3. 일반적 주의
이 약에 대한 대부분의 약물이상반응은 치료의 과정에서 조기 발생할 수 있기 때문에, 전문가는 용량 조정의 필요를 결정하기 위해 치료의 첫 8주 동안 환자를 면밀히 평가해야 한다. 일반적으로 조기 발병하는 증상에는 저칼슘혈증, 저칼륨혈증, 혈소판 감소증, 고혈압, 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES), 단백뇨, 위장관 (GI)증상(복통, 점막 염증, 변비, 설사, 구토)이 포함된다.
의심되는 이상반응의 관리를 위해 카보잔티닙의 일시적 투약 중단 또는 투여량 감량이 필요할 수 있다
VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에서, 이상반응으로 인한 투여량 감량과 투약 중단은 치료적 확증 임상시험(METEOR)에서 이 약의 치료 환자 중 각각 59.8% 및 70%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 19.3%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중간값은 55일, 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중간값은 38일 이었다.
진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료에서, 이상반응으로 인한 카보잔티닙의 투여량 감량과 투약 중단은 임상시험(CA2099ER)에서 이 약의 치료 환자 중 각각 54.1% 및 73.4%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 9.4%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중간값은 106일, 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중간값은 68일 이었다.
전신요법을 받은 적이 있는 간세포암 환자에서, 이상반응으로 인한 투여량 감량과 투약 중단은 임상시험(CELESTIAL)에서 이 약의 치료 환자들의 각각 62% 및 84%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 33%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중간값은 38일, 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중간값은 28일이었다.

1) 간독성
간 기능 시험에서 이상(알라닌아미노전이효소[ALT], 아스파테이트아미노전이효소[AST] 및 빌리루빈 증가)은 이 약으로 치료받은 환자에서 흔하게 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전 간 기능 시험(ALT, AST 및 빌리루빈)을 진행하고 치료 중 밀접하게 모니터링하는 것이 권고된다. 이 약의 치료와 관련되어 간 기능 시험에서 악화로 여겨지는 환자의 경우(즉, 다른 명백한 이유가 없는 경우), 용법 • 용량의 표의 용량조절 권장을 따라야 한다(용법 • 용량 참조).
진행성 신장세포암 환자에서 카보잔티닙과 니볼루맙을 병용 투여하였을 때 카보잔티닙 단독요법에 비해 3등급과 4등급 ALT 및 AST 상승의 빈도가 더 높았다(2. 이상반응 참조). 간 효소는 치료 시작 전과 치료 중 주기적으로 모니터링해야 하며, 두 가지 의약품에 대한 의료 관리 가이드라인을 따라야 한다(용법 • 용량, 니볼루맙 허가사항 참조).
이 약은 주로 간 경로를 통해 제거된다. 경증 또는 중등증의 간장애 환자의 경우 전반적인 안전성을 면밀히 모니터링하는 것이 권고된다(용법 • 용량 및 10. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 특성 참조).

이 약의 치료로 중등증 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 상대적으로 높은 비율의 간성뇌증이 발생하였다. 이 약은 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에게 권장되지 않는다. 이 약은 중증 간장애 환자에서 연구되지 않았으며 이러한 환자들에게서 이 약의 노출이 증가할 수 있다(용법 • 용량 참조).

2) 간성뇌증
HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 간성뇌증은 위약과 대비하여 이 약에서 더 빈번하게 보고되었다. 이 약은 설사, 구토, 식욕감소 및 전해질 이상과 관련이 있다. 간이 손상된 HCC 환자에서, 이러한 비-간질 영향은 간성뇌증의 발병 요인이 될 수 있다. 환자는 간성뇌증의 징후와 증상을 모니터링하여야 한다.

3) 천공 및 누공
치명적이고 심각한 위장관(GI) 천공 및 누공이 이 약의 치료에서 관찰되었다. 염증성 장 질환이 있거나(예: 크론병, 궤양성대장염, 복막염, 게실염 또는 충수염), 위장관에서 종양침윤 또는 위장수술에 의한 합병증(지연 또는 불완전한 치유)을 가진 환자들은 이 약의 투약을 시작하기 전, 환자 상태를 확인해야 하며, 농양을 포함한 천공 및 누공 증상에 대해 모니터링 되어야 한다. 치료하는 동안 지속적이고 반복적인 설사는 항문 누공 발생의 요인이 될 수 있다. 위장관 천공 또는 적절히 관리될 수 없는 누공을 겪은 환자는 이 약의 치료를 중단해야 한다.

4) 위장관(GI) 장애
가장 흔하게 보고된 위장관 이상반응 중 일부는 설사, 오심/구토, 식욕감소, 및 구내염/구강통증이다. 탈수, 전해질 불균형 및 체중 감소를 방지하기 위하여 항구토제, 지사제, 또는 제산제의 보조 치료를 포함한 신속한 의학적 관리가 마련되어야 한다. 지속적 또는 반복적인 중대한 위장관 이상반응의 경우, 이 약의 투여 중단 또는 용량 감소, 또는 영구 중단이 고려되어야 한다.

5) 혈전색전증
폐색전증을 포함한 정맥 혈전색전증과 동맥 혈전색전증의 약물이상반응이 이 약의 치료에서 관찰되었다. 이 약은 위 증상의 약물이상반응의 위험이 있거나 병력이 있는 환자의 경우에 주의하여 투여되어야 한다. 이 약은 급성심근경색증이 나타난 환자 또는 다른 임상적으로 유의한 동맥혈전색전증 합병증이 나타난 환자의 경우 투여를 중단해야 한다.

6) 출혈
이 약의 치료에서 중증의 출혈이 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전에 중증 출혈의 병력이 있는 환자는 상태를 주의 깊게 확인해야 한다. 중증 출혈을 보이거나 발생할 위험이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 치명적인 출혈이 이 약의 투여군에서 위약보다 높은 빈도로 보고되었다. 진행성 간세포암 집단에서 심각한 출혈에 대하여 예측되는 위험인자는 식도 정맥류, 문맥고혈압 및 혈소판 감소증을 야기하는 주요 혈관의 종양 침습과 근원적으로 존재하는 간경화증을 포함한다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서는 항응고 치료 또는 항혈소판제를 병용한 환자는 제외되었다. 또한, 치료되지 않았거나 불완전한 치료, 정맥류 출혈 또는 출혈 위험이 높은 환자도 이 임상시험에서 제외되었다.
진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 항응고제를 투여받은 환자는 제외되었다.

7) 동맥류 및 동맥박리
고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및 동맥박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥박리의 위험을 주의 깊게 고려해야한다.

8) 혈소판감소증
HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 혈소판감소증과 혈소판 감소가 보고되었다. 혈소판 수치는 이 약의 치료 중에 모니터링되어야 하고 혈소판감소증의 중증도에 따라 용량이 조정되어야 한다(용법 • 용량 참조).

9) 상처 합병증
이 약의 치료에서 상처 합병증이 관찰되었다. 이 약의 치료는 치과 수술을 포함하여, 예정된 수술의 최소 28일 전에 중단해야 한다. 수술 후 이 약의 치료 재개의 결정은 적절한 상처 치유에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다. 의료적 치료를 필요로 하는 상처 치료 합병증을 가진 환자에게는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

10) 고혈압
이 약의 치료에서 고혈압이 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전에 혈압이 관리되어야 한다. 이 약으로 치료하는 동안, 환자의 고혈압이 모니터링 되어야 하고, 필요에 따라 표준 항고혈압 요법으로 치료해야 한다. 항고혈압제를 사용하였음에도 불구하고 고혈압이 지속되는 경우, 이 약의 투여 용량을 줄여야 한다. 항고혈압 치료와 이 약의 투여량 감소에도 불구하고 고혈압이 중증으로 지속되는 경우, 투여를 중단해야 한다. 고혈압 위기의 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

11) 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(Palmar-plantar Erythrodysaesthesia Syndrome; PPES)
이 약의 치료에서 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES)이 관찰되었다. PPES이 중증이라면, 이 약의 치료 중단을 고려해야 한다. PPES가 1등급 수준으로 낮아지면, 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재 시작해야 한다.

12) 단백뇨
이 약의 치료에서 단백뇨가 관찰되었다. 이 약으로 치료 중에는 요단백을 정기적으로 모니터링 해야 한다. 신증후군이 있는 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

13) 가역적 후백질 뇌병증 증후군(Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS)
이 약의 치료에서 가역적 후두부 뇌병증 증후군(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; PRES)으로도 알려져 있는 가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 관찰되었다. 발작, 두통, 시각장애, 혼란 또는 정신기능의 변화를 포함하여 여러 증상을 보이는 모든 환자에서는 고려되어야 한다. RPLS 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

14) QT 간격의 연장
이 약은 QT 간격 연장의 병력이 있는 환자, 항부정맥제를 복용하는 환자, 심장질환, 서맥 및 전해질장애가 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 이 약을 투여하는 경우, 치료 중 ECG 및 전해질(칼슘 혈청, 칼륨 및 마그네슘)의 정기적인 모니터링이 고려되어야 한다.

15) 갑상선 기능 장애
모든 환자에게 갑상선 기능의 검사실 측정을 권장한다. 기존의 갑상선 저하증 또는 갑상선 항진증이 있는 환자는 카보잔티닙 치료를 시작하기 전에 표준 의료 지침에 따라 치료하여야 한다. 모든 환자에서 카보잔티닙 치료 중 갑상선 기능 장애의 징후와 증상을 면밀히 관찰해야 한다. 카보잔티닙으로 치료하는 동안 갑상선 기능을 주기적으로 모니터링 하여야 한다. 갑상선 기능 장애가 있는 환자는 표준 의료 지침에 따라 치료하여야 한다.

16) CYP3A4 유도제 및 저해제
강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 이 약의 동시 투여는 이 약의 혈장 노출을 증가시켰다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해 약물을 동시에 투여하는 경우 주의가 필요하다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신을 동시에 투여하는 것은 이 약의 혈장 노출을 감소시키는 결과를 보였다. 따라서 강력한 CYP3A4 유도제와 함께 이 약의 장기 투여는 피해야 한다.(용법용량 및 4. 상호작용 항 참조)

17) P-당단백(P-glycoprotein) 기질
이 약은 MDCK-MDR1 세포를 사용하는 양방향 분석시스템에서 P-당단백(P-gp) 저해물질(IC50 = 7.0 μM)이였으나, 기질은 아니었다. 따라서 이 약은 P-당단백(P-gp)의 병용 투여된 기질의 혈장농도를 증가시킬 수 있는 잠재력을 가질 수 있다. 이 약을 투여 하는 동안 환자는 P-당단백(P-gp)(예: 펙소페나딘, 알리스키렌, 암브리센탄, 다비가트란에덱실레이트, 디곡신, 콜키신, 마라비록, 포사코나졸, 라놀라진, 삭사글립틴, 시타글립틴, 탈리놀롤, 톨밥탄)의 투여에 대하여 주의해야 한다(4. 상호작용 항 참조).

18) MRP2 저해제
MRP2 저해제를 투여하면 이 약의 치료에서 혈장농도가 증가할 수 있다. MRP2 저해제(예: 사이클로스포린, 에파비렌즈, 엠트리시타빈)의 병용 투여는 주의해야 한다.(4. 상호작용 항 참조)

19) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향
이 약은 기계의 운전 및 사용 능력에 미미한 영향을 미친다. 피로 및 무력감과 같은 약물이상반응은 이 약과 관련이 있다. 그러므로 기기를 운전하거나 조작할 때 주의를 해야 한다.

4. 상호작용
1) 카보잔티닙에 대한 다른 의약품의 영향
(1) CYP3A4 저해제 및 유도제
건강인에게 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸(400mg/일, 27일간) 투여로 이 약의 청소율이 감소(29%)하고, 단일 용량의 혈장노출(AUC)이 38% 증가했다. 그러므로 강력한 CYP3A4 저해제(예: 리토나비어, 이트라코나졸, 에리스로마이신, 클래리스로마이신, 자몽주스)와 이 약의 병용 투여는 주의를 기울여야 한다.
강력한 CYP3A4 효소유도제인 리팜피신(600mg/일, 31일간)의 병용 투여로 이 약의 청소율이 4.3배 증가하고, 단일 용량의 이 약의 혈장노출(AUC)이 77% 감소했다. 그러므로 강력한 CYP3A4 유도제(예: 페니토인, 카르바마제핀, 리팜피신, 페노바르비탈 또는 St. John's wort (Hypericum perforatum))와 이 약의 병용 투여는 피해야 한다.
(2) 위 pH 조절제(Gastric pH modifying agents)
건강인에게 양성자 펌프 억제제(Proton Pump Inhibitor)인 에스오메프라졸(40mg/일, 6일간)과 이 약

100㎎을 병용 투여한 결과, 혈장 카보잔티닙 노출(AUC)에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 위 pH 조절제(즉, PPIs, H2 수용체 길항제 및 제산제)를 이 약과 병용 투여 시 투여량 조정은 필요하지 않다.

(3) MRP2(Multidrug resistance-associate protein 2) 억제제

생체 외에서 이 약이 MRP2의 기질이라는 것이 입증되었다. 따라서 MRP2 억제제의 투여는 이 약의 혈장농도를 증가시키는 결과가 나타날 수 있다.

(4) 담즙산 격리제(봉쇄제)(Bile salt-sequestering agents)

콜레스티라민과 콜레스타겔(cholestagel)과 같은 담즙산 격리제는 이 약과 상호작용할 수 있으며, 잠재적으로 노출량이 감소하는 결과를 가져오고 흡수(또는 재흡수)에 영향을 줄 수 있다(10. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적 특성 항 참조). 이러한 잠재적인 상호작용의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

2) 카보잔티닙이 다른 의약품에 미치는 영향

경구 피임제의 약동학에 대한 이 약의 효과는 조사되지 않았다. 따라서 피임 효과를 보장할 수 없으므로, 차단 피임법과 같은 추가적인 피임법을 권장한다. 와파린의 약동학에 대한 카보잔티닙의 효과는 조사되지 않았다. 와파린과 상호작용이 있을 수 있다. 이 약과 와파린의 병용투여 시 INR 값을 모니터링하여야 한다. (10. 전문가를 위한 정보 중 2 참조)

(1) P-당단백 (P-glycoprotein) 기질

이 약은 MDCK-MDR1 세포를 사용하는 양방향 분석시스템에서 P-당단백(P-gp) 수송활동의 저해제(IC50 = 7.0μM)이나, 기질은 아니었다. 따라서 이 약은 P-당단백(P-gp)의 병용 투여된 기질의 혈장농도를 증가시킬 가능성이 있다. 이 약의 치료를 받는 동안 시험대상자는 P-당단백(P-gp) 기질(예: 펙소페나딘, 알리스키렌, 암브리센탄, 다비가트란 에텍실레이트, 디곡신, 콜키신, 마라비록, 포사코나졸, 라놀라진, 삭사글립틴, 시타글립틴, 탈리놀롤, 톨밥탄)의 투여에 대하여 주의해야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성/남성과 여성의 피임

임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여 받는 동안 임신을 피해야 하고, 이 약을 투여 중인 남성 환자의 여성 파트너 또한 임신을 피해야 한다. 효과적인 피임법은 남성 및 여성 환자와 파트너는 투여 중 또는 투약 종료 후 적어도 4개월 동안 사용하도록 조언하여야 한다. 경구 피임약은 “효과적인 피임법”으로 간주되지 않을 수 있기 때문에, 차단 피임법과 같은 다른 방법과 함께 사용되어야 한다(4. 상호작용 항 참조).

2) 임부

임신 여성에서 이 약의 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물 실험에서 배아독성, 태아독성 및 기형유발 영향이 나타났다(10. 전문가를 위한 정보 중 3) 특수 환자군에서의 약동학 항 참조). 사람에 대한 잠재적 위험은 알려진 바가 없다. 임신 여성의 임상적 상태가 이 약의 치료를 필요로 하지 않는 한, 이 약은 임신 여성에게 투여되어서는 안 된다.

3) 수유부

카보잔티닙 또는 그 대사체가 모유로 배출되는지 여부는 알려진 바 없으며, 모유 수유에 대한 잠재적인 위험을 배제할 수 없다. 따라서 이 약을 투여하는 여성은 이 약의 투여 중 또는 완전히 투약을 종료한 후 적어도 4개월 동안은 모유 수유를 해서는 안 된다.

4) 생식능력

사람을 대상으로 한 생식능력에 관한 자료는 없다. 비임상 안전성 결과에 근거하여, 남성과 여성의 생식능력은 이 약의 투여로 인해 부정적인 영향을 받을 수 있다(10. 전문가를 위한 정보 중 3) 특수 환자군에서의 약동학 항 참조). 남성과 여성 모두 치료 전 생식능력 보전을 고려하고 조언을 구할 것이

권고되어진다.

6. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다.

7. 고령자에 대한 투여
65세 이상 고령자에서 이 약의 사용을 위한 구체적인 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 과량 투여 시의 처치
이 약의 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없으며, 과량 투여로 발생할 수 있는 증상은 입증되지 않았다.
과량 투여 시, 이 약의 투약을 보류하고 보조적 치료를 실시해야 한다. 신진대사 임상실험 변수는 적어도 매주 또는 가능한 변화 추세를 평가하기 위해, 임상적으로 적절하다고 판단되는 경우 모니터링해야 한다. 과량 투여 시, 약물이상반응은 증상에 따라 치료를 실시해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 의약품은 특별한 보관 조건을 필요로 하지 않는다.
2) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

10. 전문가를 위한 정보
1) 약력학적 특성
(1) 작용기전
카보잔티닙은 종양의 성장과 혈관 형성, 병리학적 골 재형성, 약물 내성 및 암의 전이성 진행에 관여하는 다중 수용체 티로신 키나제(RTKs)를 저해하는 저분자이다. 카보잔티닙은 다양한 키나아제를 저해하는 것으로 평가되며, 간세포 증식 인자 수용체(Hepatocyte growth factor receptor protein: MET) 및 혈관 내피 증식 인자(Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) 수용체의 저해제로 확인되었다. 또한 카보잔티닙은 GAS6 수용체(AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, 줄기 세포 인자 수용체(KIT), TRKB, Fms-유사 티로신 키나제-3(FLT3) 및 TIE-2와 같은 티로신 키나제를 저해한다.
(2) 약력학적 효과
카보잔티닙은 광범위한 전임상 종양 모델에서 용량과 관련된 종양 성장억제, 종양 퇴행 또는 전이를 억제하는 것을 확인하였다.
(3) 심장 전기생리학
갑상선수질암 환자의 임상시험에서 이 약을 투여(140mg 1일 1회 용량) 후, 29일째(그러나 1일째는 아닌)에 10-15ms의 Frindericia에 의해 수정된 QT 간격(QTcF)의 기준선으로부터 증가가 관찰되었다. 이 효과는 심장 파형의 형태 또는 새로운 리듬의 변화와 관련이 없었다. 이 시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 QTcF가 500ms를 초과하는 환자는 없었으며, 신장세포암(RCC) 시험에서 이 약을 투여 받은 환자(60mg의 용량)에서도 확인되지 않았다.
(4) 임상적 유효성 및 안전성
신장세포암
VEGF(vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 무작위 배정, 공개, 다기관 제 3상 시험에서 평가되었다(METEOR).

이전에 적어도 1개의 기존 VEGFR TKI(VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제)를 투여 받았던 투명 세포를 가진 진행성 신장세포암(RCC)의 환자(N=658)를 무작위(1:1) 배정하여 이 약(N=330) 또는 에베로리무스(N=328)를 투여하였다. 환자는 사이토카인 및 VEGF 표적요법 항체, 세포 사멸 수용체-1(PD-1) 또는 그것의 리간드를 포함하는 다른 선행 치료를 받을 수 있었다. 치료된 뇌전이 환자는 허용되었다. 무진행 생존율(PFS)은 눈가림된 방사선 검토 독립위원회(independent radiology review committee)에 의해 평가되었으며, 일차 분석은 무작위 배정된 첫 375명의 환자 중에서 실시되었다. 이차 유효성 평가 변수(secondary efficacy endpoints)는 객관적 반응률(ORR)과 전체 생존율(OS)이었다. 종양 평가는 처음 12개월 동안은 8주마다, 그 후에는 12주마다 실시되었다.

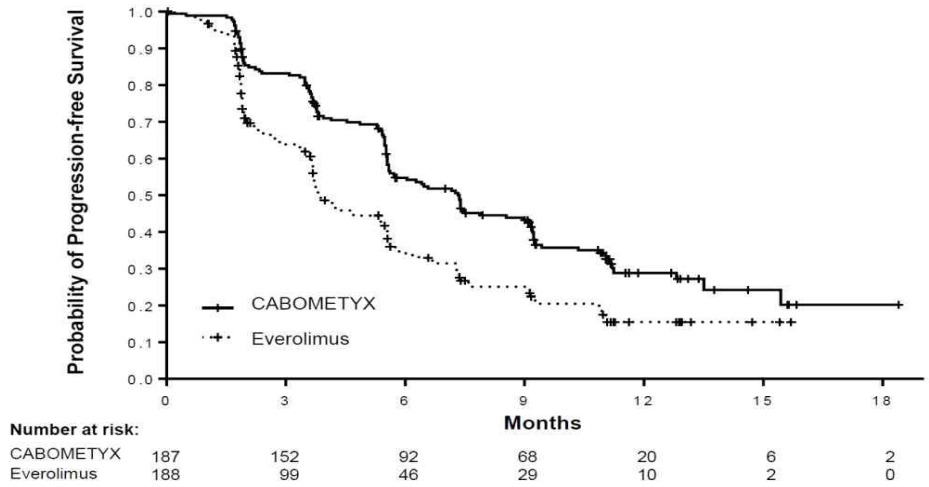
베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성은 이 약과 에베로리무스 군에서 유사했다. 환자의 대다수는 남성(75%)이었고, 평균 나이는 62세였다. 71%는 이전에 VEGFR TKI를 한번만 투여받았고, 환자의 41%는 유일하게 이전에 VEGFR TKI 로서 수니티닙을 투여받았다. 메모리얼 슬로언 케터링 암 센터(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)의 전조 위험 범주에 대한 기준에 따르면 46%가 양호(0 위험인자), 42%가 중간(1 위험인자), 13%가 부실(극도)(2 또는 3 위험인자)이었다. 환자의 54%가 폐(63%), 림프절(62%), 간(29%), 골(22%) 등 3군데 또는 그 이상의 장기에 전이성 질환이 있었다. 치료기간의 중간값(median duration)은 이 약을 투약한 환자들의 경우 7.6개월(0.3~20.5 범위), 에베로리무스를 투약한 환자의 경우에는 4.4개월(0.21~18.9 범위)이었다.

이 약의 PFS에서 통계적으로 유의한 개선은 에베로리무스와 비교하여 입증되었다(그림 1 및 표 3). OS의 계획된 중간 분석은 PFS 분석 시 수행되었으며, 통계적 유의성을 가지는 중간 경계치에 도달하지 못했다(HR = 0.68 [0.51, 0.90], p = 0.006). 차후의 계획되지 않은 OS 중간 분석에서 에베로리무스와 비교하여, 이 약에 무작위 배정 된 환자에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다(중간기간 21.4개월 vs. 16.5개월; HR=0.66 [0.53, 0.83], p=0.0003; 그림 2). 430 사례의 추적관찰 분석으로 OS에 대한 유사한 결과가 관찰되었다.

ITT 집단의 PFS와 OS에 대한 탐색적 분석은 연령에 따른(<65 vs. ≥65, 성별, MSKCC 위험군(양호, 중간, 부실(극도)), 다른 하위 그룹에 걸쳐 에베로리무스와 비교하여 ECOG 상태(0 vs. 1), 진단에서 무작위 배정까지의 시간(<1년 vs. ≥1년), 종양 MET 상태(높음 vs. 낮음 vs. 알수없음), 골 전이(부재 vs. 존재), 내장전이(부재 vs. 존재), 내장 및 골전이(부재 vs. 존재), 이전 VEGFR-TKIs의 수(1 vs. ≥ 2), 첫 VEGFR-TKI의 지속기간(≤6개월 vs. >6개월)에서 이 약에 유리한 일관된 결과를 보였다.

객관적인 반응율 결과는 [표 4]에 요약되었다.

[그림 1] 방사선 검토 독립 위원회에 의한 무진행 생존(progression-free survival)의 카플란마이어 곡선 (첫 무작위 배정된 375명)(Kaplan-Meier curve)

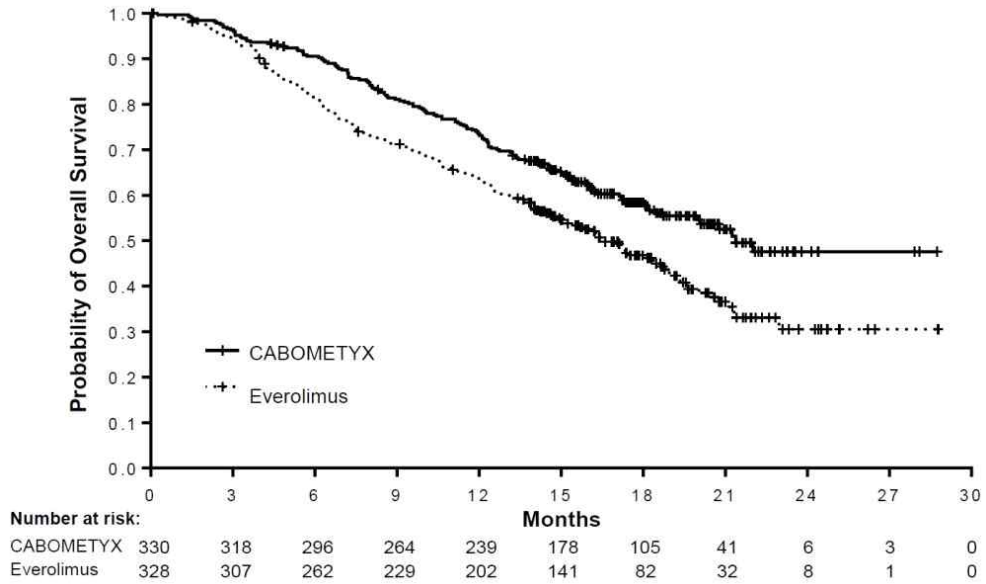


[표 3] 방사선 검토 독립위원회에 의한 PFS 결과 요약(METEOR)

	1차 PFS 분석군	
평가변수	이 약	에베로리무스
	N = 187	N = 188
중간값 PFS (95% CI),개월	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
HR (95% CI), p-값[1]	0.58 (0.45, 0.74), p<0.0001	

1 층화된 로그순위 검정(stratified log-rank test)

[그림 2] 전체 생존의 카플란마이어 곡선(Kaplan-Meier curve)(METEOR)



[표 4] 방사선 검토 독립위원회 검토 및 조사자 검토 당 ORR 결과 요약(METEOR)

	일차 분석 ORR 배정된 대로 분석 대상군 (IRC)	
평가변수	카보메틱스	에베로리무스
	N =330	N = 328
ORR (부분 반응만) (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)
p-값[1]	p<0.0001	
부분 반응	17%	3%

1 카이제곱검정(chi-squared test)

카보잔티닙과 니볼루맙의 병용투여 대 수니티닙의 단일투여에 대한 무작위 배정 제 3상 임상시험 (CA2099ER)

진행성/전이성 신장세포암의 1차 치료를 위해 2주 마다 정맥투여되는 니볼루맙 240mg과 매일 경구 투여되는 카보잔티닙 40mg을 병용할 때 안전성 및 유효성은 무작위배정, 공개, 제 3상 임상시험 (CA2099ER)에서 평가되었다. 이 임상시험에는 Karnofsky Performance Status(KPS)가 70%를 초과하고, RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 진행성 또는 전이성 신장 투명세포암 환자(18세 이상)가 PD-L1 상태 또는 IMDC 위험 그룹과 관계없이 포함되었다. 이 임상시험에서 자가면역 질환 또는 전

신면역 억제를 필요로 하는 기타 의학적 상태를 가진 환자, 항 PD-1,항 PD-L1, 항 PD-L2, 항-CD137 또는 항-CTLA-4 항체로 이전에 치료를 받은 환자, 항고혈압 치료 시에도 적절하게 조절되지 않는 고혈압 환자, 활동성 뇌 전이 환자 및 조절되지 않는 부신 기능 부전 환자를 제외했다. 환자는 IMDC 예후 점수, PD-L1 종양 발현 및 지역별로 층화되었다.

총 651명의 환자를 무작위 배정하여 카보잔티닙 40mg(1일 1회 경구투여)과 니볼루맙 240mg(2주 마다 정맥투여)을 병용투여(n=323) 하거나 수니티닙 50mg(1일 1회 4주간 경구투여 후 2주간 휴약)을 단일투여(n=328)하였다. 치료는 최대 24개월 까지 니볼루맙 투여를 통해 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속하였다. 연구자의 결정에 따라, 환자가 임상적 이익이 있고 시험약을 견딜 수 있는 경우, 초기 연구자가 평가한 RECIST v1.1로 정의된 진행 이상의 치료가 허용되었다. 기저치 이후 첫 번째 종양평가는 무작위배정 후 12주 (±7일) 에 수행했다. 후속 종양평가는 60주까지 6주 (±7일)마다, 그 다음 방사선 촬영까지 12주 (±7일)마다 수행했으며 독립 검토 위원회 (BICR)에서 확인되었다. 1차 유효성 결과는 BICR에 의해 결정된 PFS로 측정하였고, 추가 유효성 결과는 주요 2차 평가변수로 OS와 ORR이 포함되었다.

일반적으로 두 그룹간 기저치 특성은 유사했다. 평균 나이는 61세(28~90 범위)이며, 65세 이상이 38.4%, 75세 이상이 9.5%였다. 대부분의 환자는 남성(73.9%)이었고, 백인(81.9%)이었다. 아시아인은 환자의 8%였으며, 기저치 KPS가 70~80%, 90~100%인 환자의 비율은 각각 23.2%, 76.5%였다. IMDC 위험 카테고리 별로 환자의 22.6%가 양호, 57.6%가 중간, 19.7%가 부실로 분포되었다. 종양 PD-L1 발현의 경우, PD-L1 발현이 1% 미만이거나 불확실한 환자가 72.5%, PD-L1 발현이 1% 이상인 환자가 24.9%였다. 육종 모양의 종양을 가진 환자는 11.5%였다. 치료기간의 중간값은 카보잔티닙과 니볼루맙을 병용투여한 경우 14.26개월 (0.2~27.3개월 범위) 이었고, 수니티닙 단일투여의 경우 9.23개월 (0.8~27.6개월 범위) 이었다.

수니티닙 단일투여와 비교하여 니볼루맙을 카보잔티닙과 병용하였을 때 무작위배정된 환자의 PFS, OS, ORR에서 통계적으로 유의한 이익이 관찰되었다. 1차 분석(최소 추적기간 10.6개월, 추적기간 중앙값 18.1개월)의 유효성 결과는 [표 5]에 요약되었다.

[표 5] 유효성 결과 (CA2099ER)

	니볼루맙 + 카보잔티닙 (n=323)	**수니티닙 (n=328)**
BICR 당 무진행 생존(PFS)		
사례	144 (44.6%)	191 (58.2%)
위험비a	0.51	
95% CI	(0.41, 0.64)	
p-값b, c	< 0.0001	
중간값 (95% CI)d	16.59 (12.45, 24.94)	8.31 (6.97, 9.69)
전체 생존(OS)		
사례	67 (20.7%)	99 (30.2%)
위험비a	0.60	
98.89% CI	(0.40, 0.89)	
p-값b, c, e	0.0010	
중간값 (95% CI)	N.E.	N.E. (22.6, N.E.)
비율 (95% CI)		
6개월 시점	93.1 (89.7, 95.4)	86.2 (81.9, 89.5)
BICR 당 객관적 반응률(ORR)	180 (55.7%)	89 (27.1%)

(CR + PR)		
(95% CI)f	(50.1, 61.2)	(22.4, 32.3)
ORR의 차이 (95% CI)g	28.6 (21.7, 35.6)	
p-값h	< 0.0001	
완전 반응(Complete responses, CR)	26 (8.0%)	15 (4.6%)
부분 반응(Partial responses, PR)	154 (47.7%)	74 (22.6%)
안정 병변(Stable disease, SD)	104 (32.2%)	138 (42.1%)
반응지속기간 중간값d		
개월(범위)	20.17 (17.31, N.E.)	11.47 (8.31, 18.43)
반응까지의 시간 중간값		
개월(범위)	2.83 (1.0-19.4)	4.17 (1.7-12.3)

a 층화된 Cox 비례 위험 모델(Cox proportional hazard model). 위험률은 수니티닙 대비 니볼루맙과 카보잔티닙임

b 층화된 정규 로그-순위 검정의 양측 p-값

c IRT에 입력된 IMDC 예후 위험 점수(0, 1-2, 3-6), PD-L1 종양 발현(≥1% 대 <1% 또는 불명확) 및 지역(미국/캐나다/서유럽/북유럽, 기타 지역)으로 층화된 로그-순위 검정

d 카플란마이어(Kaplan-Meier) 추정치 기준임

e 통계적 유의성 p-값 <0.0111의 경계

f Clopper 및 Pearson 방법을 기반으로 한 CI

g DerSimonian 및 Laird를 기반으로 객관적 반응률(니볼루맙 + 카보잔티닙 - 수니티닙)의 조정된 차이

h CHM 검정의 양측 p-값

NE = 추정 불가능

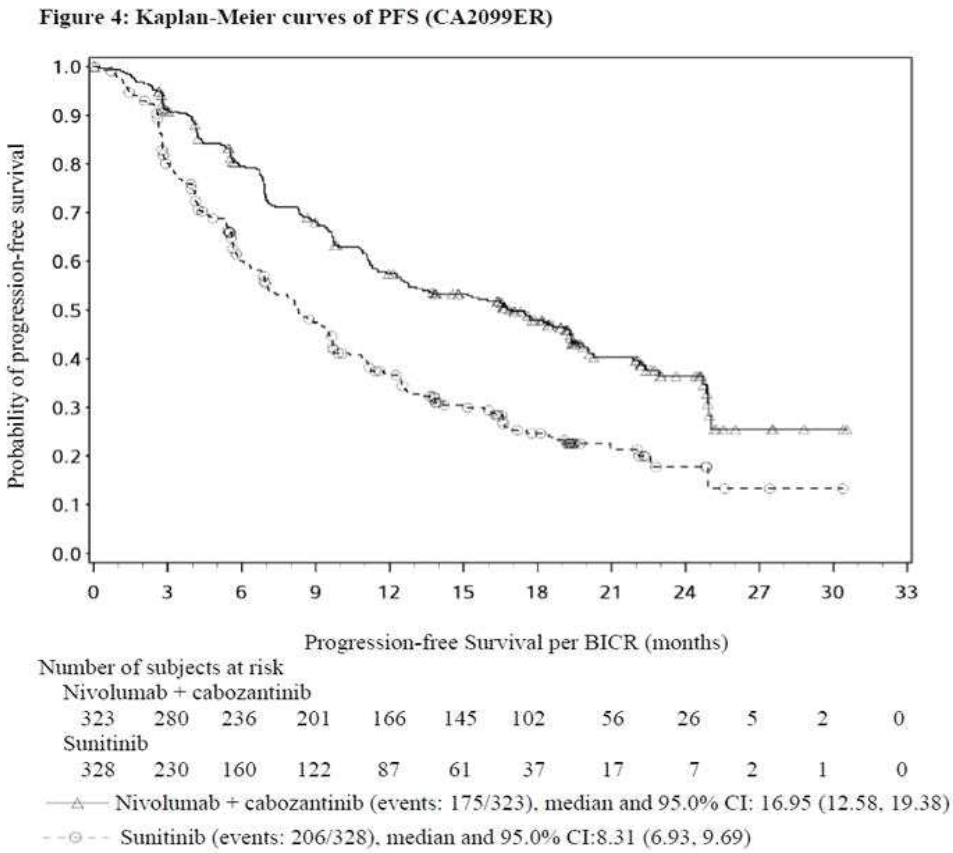
PFS의 1차 분석에는 후속 항암요법에 대한 민감도 분석이 포함되었다(표 5). 새로운 항암치료를 위한 검열 유무에 관계없이 PFS에서 일관된 결과를 보였다.

종양 PD-L1 발현과 관계 없이 카보잔티닙과 니볼루맙의 병용투여군에서 수니티닙 단일투여군에 비해 PFS 이익이 관찰되었다. 종양 PD-L1 발현이 1% 이상인 경우 PFS의 중간값은 카보잔티닙-니볼루맙 병용투여군에서 13.08개월, 수니티닙 단일투여 군에서 4.67개월 이었다(HR=0.45; 95% CI: 0.29, 0.68). 종양 PD-L1 발현이 1% 미만인 경우 PFS의 중간값은 카보잔티닙-니볼루맙 병용투여군에서 19.84개월, 수니티닙 단일투여군에서 9.26개월 이었다(HR=0.50; 95% CI: 0.38, 0.65).

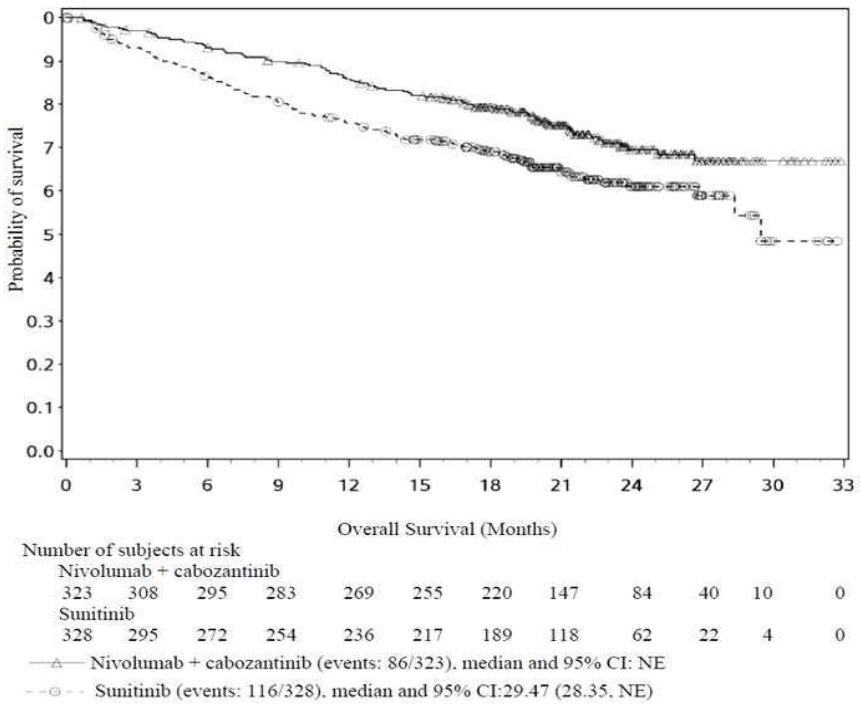
(IMDC) 위험 카테고리와 관계없이 카보잔티닙과 니볼루맙의 병용투여군에서 수니티닙 단일투여군에 비해 PFS 이익이 관찰되었다. 양호 위험그룹에서 PFS의 중간값은 카보잔티닙-니볼루맙 병용투여군에서는 도달하지 않았고, 수니티닙 단일투여군에서 12.81개월 이었다(HR=0.60; 95% CI: 0.37, 0.98). 중간 위험그룹에서 PFS의 중간값은 카보잔티닙-니볼루맙 병용투여군에서 17.71개월, 수니티닙 단일투여군에서 8.38개월 이었다(HR=0.54; 95% CI: 0.41, 0.73). 부실 위험그룹에서 카보잔티닙-PFS 중간값은 니볼루맙 병용투여군에서 12.29개월, 수니티닙 단일투여군에서 4.21개월 이었다(HR=0.36; 95% CI: 0.23, 0.58).

업데이트 된 PFS와 OS 분석은 모든 환자의 최소 추적기간 16개월, 중간 추적기간 23.5개월인 시점에 수행되었다(그림 3 및 그림 4). PFS 위험비는 0.52 (95% CI: 0.43, 0.64)이며, OS 위험비는 0.66 (95% CI: 0.50, 0.87)이었다. IMDC 위험 카테고리 및 PD-L1 발현 수준에 따라 업데이트 된 하위그룹 유효성 데이터(PFS, OS)로 기존의 결과를 확인했다. 업데이트 된 분석을 통해 양호 위험그룹에서 PFS 중간값에 도달했다.

[그림 3] PFS의 카플란마이어 곡선(Kaplan-Meier) (CA2099ER)



[그림 4] OS의 카플란마이어 곡선(Kaplan-Meier) (CA2099ER)



간세포암에서의 임상자료

이 약의 안전성과 유효성은 무작위 배정, 이중눈가림, 위약-대조 제3상 시험(CELESTIAL)에서 평가되었다. 이전에 소라페닙 및 Child Pugh A 를 투여 받았던 진행성 간세포암(HCC) 환자(N=707)를 무작위(2:1) 배정하여 이 약(N=470) 또는 위약(N=237)를 투여하였다. 환자는 하나의 다른 선행 전신요법을 받을 수 있었다. 일차 유효성 평가변수는 전체 생존율(OS)이었다. 이차 유효성 평가변수는 고형 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST 1.1.)을 사용하여 시험자가 평가한 무진행 생존율(PFS)과 객관적 반응률(ORR)이었다. 종양 평가는 8주마다 실시되었다.

베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성은 이 약과 위약 군에서 유사했다. 환자의 대다수는 남성(82%)이었고, 평균 나이는 64세였다. 환자의 대다수(56%)는 백인이었고 34%는 아시아인 이었다. 환자의 53%는 ECOG 활동 상태 0 이었고, 47%는 ECOG 활동 상태 1 이었다. 거의 모든 환자(99%)는 Child Pugh A 이었고, 1%는 Child Pugh B였다. HCC의 원인은 B형 간염 바이러스(HBV) 38%, C형 간염 바이러스(HCV) 21%, 기타(HBV 또는 HCV가 아닌) 40% 였다. 환자의 78 %에서 거대 혈관 침윤 또는 간 종양 전이가 나타났으며, 환자의 41 %에서 알파태아단백(alfa-fetoprotein, AFP) 400-㎍/L 이상을 나타내었다. 환자의 44%는 국소부위 경동맥 색전술 또는 화학요법으로 치료받았으며, 37%는 카보잔티닙 치료 전에 방사선 치료를 받았다. 소라페닙 치료기간의 중간값은 5.32개월 이었다. 환자의 72 %가 이전의 전신 요법 1회를 받았으며, 27%는 2회를 받았다. 이 약은 위약과 비교하여 OS에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다(표 6 및 그림 5).

무진행 생존율 및 객관적 반응율의 결과는 [표 6]에 나타내었다.

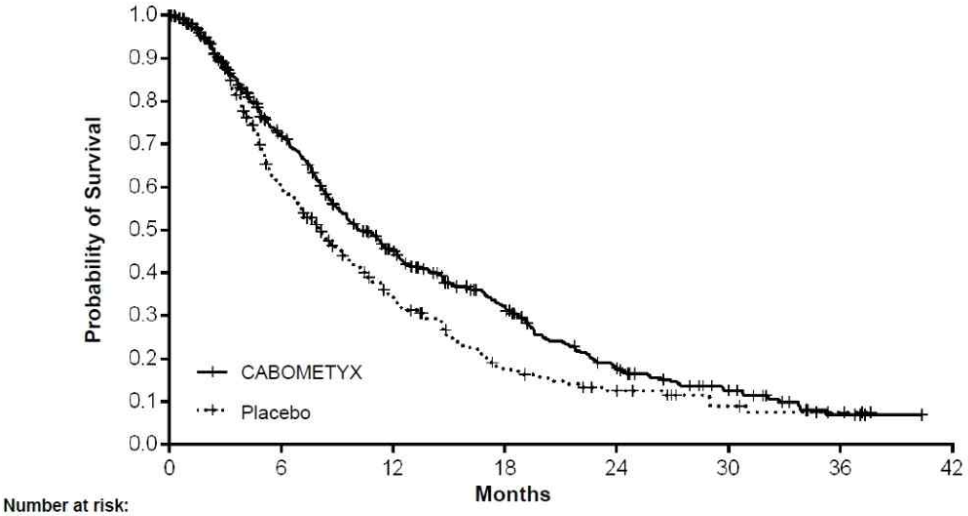
[표 6] 간세포암(HCC) 임상시험에서의 유효성 결과(ITT(Intent-To-Treat) 집단, CELESTIAL)

	카보메틱스 (N=470)	**위약 (N=237)**
전체 생존(OS)		
OS 기간(개월)의 중간값 (95% 신뢰구간)	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
위험률 (95% 신뢰구간)1,2	0.76 (0.63, 0.92)	
p-값1	p=0.0049	
무진행 생존(PFS)3		
PFS 기간(개월)의 중간값 (95% 신뢰구간)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
위험률 (95% 신뢰구간)1	0.44 (0.36, 0.52)	
p-값1	p<0.0001	
객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR) n (%)3		
완전 반응(Complete responses, CR)	0	0
부분 반응(Partial responses, PR)	18 (4)	1 (0.4)
객관적 반응률 (CR +PR)	18 (4)	1 (0.4)
p-값1,4	p=0.0086	
안정 병변(Stable disease)	282 (60)	78 (33)
진행 병변(Progressive Disease)	98 (21)	131 (55)

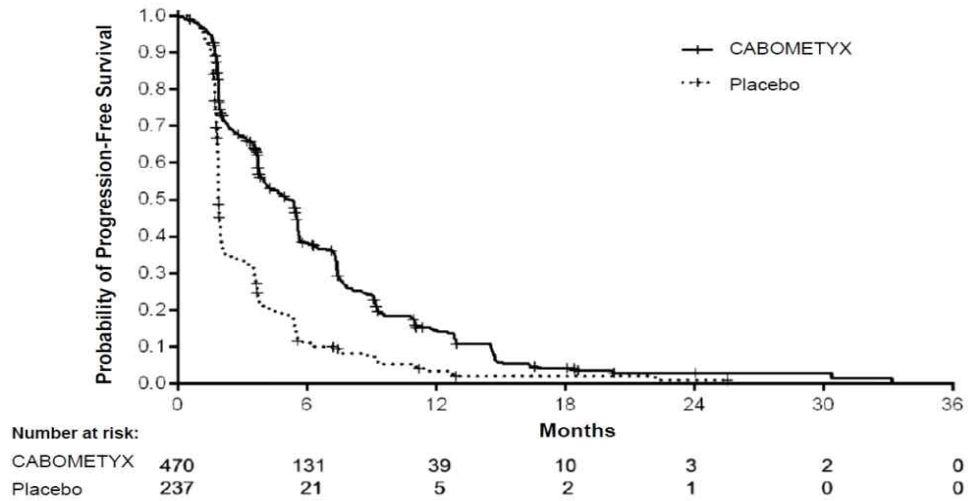
1 층화 인자(IVRS 데이터 별)인 간외 전이(확산) 및/또는 거대 혈관 침윤의 존재(예, 아니오) 및 병인

또는 지리적 영역으로 층화된 로그-순위 검정
2 Cox 비례-위험 모형(Cox proportional-hazard model) 추정
3 RECIST 1.1에 따라 시험자 평가
4 층화된 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel, CMH) 검정

[그림 5] 간세포암 임상시험(CELESTIAL)에서, 전체 생존의 카플란마이어 곡선(Kaplan-Meier curve)



[그림 6] 간세포암 임상시험(CELESTIAL)에서, 무진행 생존의 카플란마이어 곡선(Kaplan-Meier curve)



2) 약동학적 특성
(1) 흡수
이 약의 경구 투여 후, 카보잔티닙의 혈장농도는 투여 후 3~4시간 후에 최고에 도달한다. 혈장-농도 시간 프로파일은 투여 후 약 24시간 후에 두 번째 최고 혈장농도를 나타내며, 이는 카보잔티닙이 장간 재순환(enterohepatic recirculation)을 거칠 수 있음을 암시한다.카보잔티닙 140mg을 19일간 반복

투여한 결과, 단회 투여에 비교하여 평균 약 4~5배의 카보잔티닙(AUC 기준)이 축적되었고, 정상 상태는 약 15일째에 도달한다.
고지방 식사는 경구용 카보잔티닙 140mg을 단일 투여한 건강인의 공복 상태와 비교하여 Cmax와 AUC값(각각 41%와 57%)을 증가시켰다. 이 약의 투여 1시간 후에 정확한 음식 섭취의 효과에 대한 정보는 없다.
(2) 분포
카보잔티닙은 생체외 시험(in vitro)에서 사람 혈장 단백질에 높은 결합력(≥99.7%)을 보였다. 집단-약동학(population pharmacokinetic; PK) 모델에 근거하여, 분포용적(Vz)은 약 319L(SE: ±2.7%)이다. 경증 또는 중등도의 신장애나 간장애를 가진 환자는 단백질 결합력이 변경되지 않았다.
(3) 생체 내 변화
카보잔티닙은 체내에서 대사된다. 4 개 대사체는 모체의 10% 이상의 노출(AUC)로 혈장에 존재한다;XL184-N-옥사이드, XL184 아미드 분해산물, XL184 모노하이드록시 설페이트(monohydroxy sulfate) 및 6-데스메틸 아미드 분해산물. 모체 카보잔티닙의 표적인 키나아제 저해효능이 1% 미만인 2개의 비결합 대사체(XL184-N-옥사이드 및 XL184 아미드 분해산물)는 총 혈장 노출의 10% 미만이다.
카보잔티닙은 생체외 시험(in vitro)에서 CYP3A4 대사 기질이며, CYP3A4에 대한 중화 항체로서, NADPH에 의해 촉매 반응된 사람의 간 마이크로솜(HLM) 배양기에서 대사체인 XL184 N-옥사이드의 형성을 80% 이상 저해했다; 대조적으로, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1에 대한 중화항체는 이 약의 대사체 형성에 영향을 미치지 않았다. CYP2C9에 대한 중화 항체는 이 약의 대사체 형성에 최소한의 영향을 나타냈다(즉, <20% 감소).
(4) 소실
60mg, 40mg, 20mg를 경구 투여 후에, 신장세포암(RCC) 환자 318명과 건강인 63명으로부터 수집된 자료를 사용한 카보잔티닙의 모집단 PK분석에서, 이 약의 혈장 최종 반감기(terminal half-life)는 약 99시간이었다. 정상 상태에서의 평균 청소율(CL/F)은 2.2L/hr로 추정되었다. 건강한 시험대상자에게 14C-카보잔티닙의 단일 투여 후 48일간의 수집기간 동안, 투여된 총 방사능량의 약 81%가 회수되었고, 대변에서 54% 및 소변에서 27%가 회수되었다.

3) 특수 환자군에서의 약동학
(1) 신장애
신장애 환자를 대상으로 한 시험 결과, 정상 신장기능을 가진 사람과 비교하여 총 혈장 카보잔티닙에 대한 기하학적 LS 평균 비율은 경증 신장애 환자에서 Cmax 및 AUC0-inf가 19% 및 30% 더 높았으며(Cmax 91.60%의 90%CI에서 155.51%; AUC0-inf 98.79%에서 171.26%), 중등도의 신장애 시험대상자의 경우 2%와 6-7% 더 높았다(Cmax78.64%의 90%CI에서 133.52%; AUC0-inf 79.61%에서 140.11%). 정상 신장기능을 가진 사람과 비교하여 결합되지 않은 혈장 카보잔티닙에 대한 기하학적 LS 평균 비율은 경증 신장애 환자에서 AUC0-inf가 0.2% 더 높았으며(90% CI 55.9~180%), 중등증의 신장애 환자에서 17% 더 높았다(90% CI 65.1~209.7%). 중증의 신장애 환자는 아직 연구되지 않았다.
(2) 간장애
건강인과 암 환자(간세포암 포함)의 통합 집단에서 카보잔티닙 약동학 분석 결과, NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group) 기준에 따른 정상 간 기능을 가진 대상자(n=1425)와 경증(n=558) 및 중등증(n=15) 간장애 환자에서의 카보잔티닙 평균 혈장 노출은 임상적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 중증 간장애 환자들에서 카보잔티닙의 약동학은 평가하지 않았다.

4) 비임상 안전성 자료
임상시험에서는 관찰되지 않았으나 임상 노출 수준과 유사하고 임상적 사용과의 관련성이 있는 노출 수준에서 동물에서 관찰된 이상 반응은 다음과 같았다.
랫드 및 개에서 실시한 6 개월 반복투여 독성시험에서 표적 장기는 위장관, 골수, 림프 조직, 신장, 부신 및 생식관 조직이었다. 이 결과에 대한 무독성용량(NOAEL, No Observed Adverse Effect Level)은 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준보다 낮았다.
카보잔티닙은 표준 유전독성시험에서 돌연변이 또는 염색체이상은 확인되지 않았다. rasH2 마우스에서 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준보다 약간 더 높은 노출에서 발암성은 없었다.
랫드의 생식능력 연구 결과 수컷과 암컷에서 생식능력의 감소를 나타냈다. 또한, 수컷 개의 연구 결과 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준 이하의 노출 수준에서 정자형성저하증 (hypospermatogenesis)이 관찰되었다.
배아-태아의 발육 연구는 랫드와 토끼에서 수행되었다. 랫드에서, 카보잔티닙은 이식 후 손실, 태아 부종(foetal oedema), 구개열/구순열(cleft palate/lip), 피부 무형성(dermal aplasia), 비틀린 또는 미성숙한 꼬리를 유발하였다. 토끼에서는 이 약이 태아의 연조직 변화(비장 크기 감소, 중간 폐엽이 작거나 결손) 및 총 기형의 태아 발병 증가를 보였다. 배아독성, 태아독성 및 기형유발 결과에 대한 NOAEL은 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준보다 낮았다.
카보잔티닙을 투여 한 어린 랫드(2세 이상 소아군과 비교)는 WBC 증가, 조혈감소, 사춘기/미성숙한(pubescent/immature) 여성 생식계(질개구 발달 지연 없음), 치아이상, 골 무기질 및 골밀도 감소, 간 색소침착 및 림프절 림프 증식증을 보였다. 자궁/난소에서의 결과 및 조혈감소가 일시적으로 보였으나 골 매개변수(parameter) 및 간 색소침착에 대한 영향은 지속되었다. 어린 랫드(2세 이하 소아군과 관련이 있는)는 유사한 치료 관련 결과를 보였으나, 유사한 투여량 수준에서 이 약과 관련된 독성에 더 민감한 것으로 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간(전과동일)

기밀용기, 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 카보잔티닙(S)-말산염

등록번호 : 수183-2-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Piramal Healthcare Canada Ltd. /
110 Industrial Parkway North Aurora, Ontario, Canada, L4G 3H4

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 약사법 제32조 및 의약품 등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상

○ **(위해성 관리계획)** 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항제1호<붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 「약사법」 제35조의2에 따른 사전검토 신청

- 카보메틱스정20밀리그램(카보잔티닙) 외 2건 안전성·유효성에 관한 자료(접수번호 : 20210153616 외 2건, 2021.06.04. 신청)

1.8 검토이력

구 분	품목변경 허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.10.14.	-	-	-	-
보완요청 일자	2021.12.15.	-	2021.12.15.	-	-
보완접수 일자	2022.02.14.	-	2022.02.14.	-	-
최종처리 일자	2022.3.10.	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 심사결과

[심사자 종합의견]

- 적응증 확대(진행성 신장세포암에 대한 니볼루맙과의 병용요법) 신청건으로 임상시험성적에 관한 자료(ToC 공증 포함) 제출함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 변경신청사항에 대한 EMA 제출자료 공증본 제출.

6.2. 임상시험자료집 개요

<핵심임상시험>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[CA2099ER] 치료이력이 없는 진행성 또는 전이성 신세포암 환자 대상 니볼루맙+카보잔티닙 병용요법과 수니티닙 단독요법을 비교평가하는 무작위, 공개라벨 3상 임상시험								
핵심 3상	CA2099ER (NCT03141177) '17.8~ '20.2 (DB lock '20.3)	니볼루맙+카보잔티닙 vs 수니티닙: 유효성 (PFS, OS, ORR) 평가 및 안전성/내약성 평가	무작위 공개 다기관	이전 전신화학요법 치료경험이 없고 진행성(근치적 수술/방사선요법 불가능) 또는 전이성(AJCC IV단계)인 cc-RCC (신장 투명세포암) 환자 군당 320명 (총 640명)	(Nivo+Cabo) 니볼루맙 240mg Q2W IV + 카보잔티닙 40mg QD PO (Sun) 수니티닙 50mg QD PO 4주 + 2주 휴약	PD 또는 독성 발생 전까지 투약 (니볼루맙 최대 2년)	<유효성> -1차: PFS -2차: OS, ORR(CR+PR) <안전성> 이상반응 등	- 무작위배정된 651명 중 군당 320명, 총 640명이 임상약 투여받음. - 추적관찰 기간은 nivo+cabo 15.70개월, sun 14.59개월이며 20년 3월 기준 OS 추적 기간 최소, 중간값 각각 10.6개월, 18.1개월. - 1차: 9개월 시점의 PFS 비율은 68.3%(N/C) vs 47.8%(S)였으며 PFS 중간값은 nivo+cabo 16.59개월[12.45-24.94], sun 8.31개월[6.97-9.69]로 HR 0.51[0.41-0.64], p<0.0001이었음. - 2차(OS): 두 군 모두 OS 중앙값은 도달하지 않았고 9개월 시점의 OS는 89.9%(N/C) vs 80.5%(S)였음. HR 0.60[0.40-0.89], *p*=0.0010이었음. - 2차(ORR): ORR 평가 결과 55.7%(N/C) vs 27.1%(S)로 통계적으로 유의한 개선(p<0.0001)이 확인되었고 ORR 차이는 28.6%였음. DoR 중간값은 20.17개월(N/C) vs 11.47개월(S), TTR 중간값은 2.83개월(N/C) vs 4.17개월(S), CR 비율은 8.0%(N/C) vs 4.6%(S)였음. - nivo+cabo : 각 단일제의 알려진 안전성 프로파일과 일치함.

1) 목적 : 1st 수니티닙 대비 니볼루맙-카보잔티닙의 무진행 생존(PFS) 평가
2nd 수니티닙 대비 니볼루맙-카보잔티닙의 전체 생존(OS), 객관적 반응률(ORR) 및 안전성/내약성 평가

2) 대상환자

-. 주요 선정 기준 : 이전 치료이력이 없는 진행성(근치적 수술 또는 방사선 치료 불가능) 또는 전이

성 cc-RCC(미국암연합위원회(AJCC)의 병기분류에 따른 단계 IV) 환자

3) 시험 평가변수

-. 유효성 : 1차 PFS / 2차 OS, ORR

-. 안전성 : 이상반응(AEs, SAEs, select AEs, IMAEs, OESI)

4) 분석집단

-. 1003명 모집 후 651명 무작위 배정(nivo+cabo 323명, sun 328명)하였고 질병 진행, 동의철회 등에 따라 실제 임상시험을 실시한 대상자 수는 640명(320+320)이었음. database lock 시점(2020.3)에 270명(42.2%, nivo+cabo 178명 + sun 92명)이 치료를 지속하고 있었고, 사망 등 여러 이유에 따라 188명(29.4%)이 임상시험을 중단하였음.

-. 인구학적 분포 : 연령 중앙값 61.0세, 백인(81.9%) 및 남성(73.9%) 비율이 높았고 니볼루맙의 약리기전 관련 종양세포 PD-L1 발현율 조사 시 <1%(72.5%), ≥1%(24.9%)였음. IMDC 분류에 따른 신세포암 진단 점수 분포는 0(저위험) 22.6%, 1-2(중간위험) 57.6%, 3-6(고위험) 19.7%이었고, 이전 치료이력으로 69.9%가 신장절제술을 받았으며 14.0%가 방사선요법을 받았음. 651명 중 52.2%가 AJCC stage IV에 해당하는 전이성 RCC였고 주요 전이기관은 폐(74.8%), 림프절(40.1%), 뼈(23.0%), 간(19.4%) 순이었음.

-. 누적 노출도 : database lock 시점(2020.3) 기준 노출기간 중앙값은 nivo+cabo 14.26개월(nivo 13.31개월, cabo 13.78개월), sun 9.23개월이었음. 카플란마이어 분석에 따른 치료중단까지의 기간 중앙값은 nivo+cabo 22.21개월(nivo, cabo 모두 중단), sun 8.77개월이었음.

5) 시험결과

① 유효성

<1차 평가변수 : PFS>

-. BICR에 따른 PFS 중간값은 nivo+cabo 16.59개월[12.45-24.94], sunitinib 8.31개월[6.97-9.69]로 HR 0.51 [0.41-0.64], p<0.0001이었음. 이는 시험자 평가 결과와 유사하였음(HR 0.46[0.36-0.57], p<0.0001 / 19.38개월(N/C) vs 9.20개월(S)).

	Nivo+Cabo N = 323	Sunitinib N = 328
PFS per BICR (1° Definition)		
Events, n (%)	144 (44.6)	191 (58.2)
Median PFS (95% CI), mo. [a]	16.59 (12.45, 24.94)	8.31 (6.97, 9.69)
HR (95% CI)[b]	0.51 (0.41, 0.64); p < 0.0001[c,d]	
6-month PFS Rates (95% CI), % [a]	80.3 (75.4, 84.3)	60.1 (54.1, 65.5)
9-month PFS Rates (95% CI), % [a]	68.3 (62.6, 73.2)	47.8 (41.7, 53.6)

<2차 평가변수 : OS>

-. cut-off 시점(2020.2)에 OS 평가된 환자 비율은 nivo+cabo 256명(79.3%), sunitinib 229명(69.8%)였음. 두 군 모두 OS 중앙값은 도달하지 않았고 9개월 시점의 OS는 89.9%(N/C) vs 80.5%(S)였음. HR 0.60 [0.40-0.89], p=0.0010이었음.

<2차 평가변수 : ORR>

-. ORR 평가 결과 55.7%(N/C) vs 27.1%(S)로 28.6% 차이를 나타내며 통계적으로 유의한 개선(p<0.0001)이 확인되었고 4개월(40.9% vs 11.9%), 6개월(49.8% vs 19.2%), 8개월(53.3% vs 23.5%) 시점에 모두 유사한 양상이 관찰되었음.

-. TTR, DoR : DoR 중간값은 20.17개월(N/C) vs 11.47개월(S), TTR 중간값은 2.83개월(N/C) vs 4.17개월

(S), CR 비율은 8.0%(N/C) vs 4.6%(S)였음. 치료반응 환자 중 최소 6개월 이상의 DoR을 보인 비율은 nivo+cabo 84%, sunitinib 73%였음.

② 안전성

-. 니볼루맙+카보잔티닙 병용요법은 단일제의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였음.

-. AEs에 따른 용량 조절과 관련하여, nivo+cabo군의 56.3%가 cabozantinib의 용량을 감량하였고 sunitinib군의 51.6%가 sunitinib의 용량을 감량하였음.

-. AEs 발생빈도는 99.7%, 99.1%로 군 간 유사했음. SAEs는 46.3%(N/C) vs 39.7%(S)로 발생하였고 약물 관련 SAEs는 24.4%(N/C) vs 12.8%(S)였음. 빈번하게 발생한 AE는 설사(63.8%(N/C) vs 47.2%(S)), 손-발바닥 홍반성 감각이상(40.0%(N/C) vs 40.6%(S)), 고혈압(34.7%(N/C) vs 37.2%(S))이었음. ALT/AST 증가 비율은 28.1%/25.3%(N/C) vs 8.4%/10.9%(S)였고 갑상선저하증이 34.1%(N/C) vs 29.4%(S), 발진이 21.6%(N/C) vs 8.1%(S)이었음. 전반적으로 약물 병용에 따라 수니티닙군 대비 니볼루맙+카보잔티닙 병용군에서 이상반응 발생율이 높았으나 노출량으로 보정 시 100인-년 당 건수가 1705.2건(N/C) vs 1852.6건(S)으로 수니티닙군 대비 낮았음.

-. select AEs(니볼루맙 단일요법에서 관찰되는 내분비계병증, 설사/대장염, 간염, 폐렴, 간질성 신우염, 발진을 특정하여 관찰), IMAEs(니볼루맙 면역조절기전에 따른 면역 매개성 이상반응으로 설사/대장염, 간염, 폐렴, 신우염, 신부전, 발진, 과민반응/주입반응, 내분비계(부신결핍, 뇌하수체염, 갑상선저하증/갑상선염, 갑상선항진증, 당뇨)), OESI(기타 특별관심 이상반응으로 심장염, 심근염, 길랑바레증후군, 췌장염 등)에 대한 평가 결과, 니볼루맙+카보잔티닙 군에서 더 빈번하게 발생했음. 대부분의 nivo+cabo 약물 관련 이상반응은 회복되었고 일부 내분비계 select AEs로서 호르몬대체요법이 필요한 경우가 있었음.

6.3. 가교자료

- 해당사항 없음.

6.4. 검토의견

- CA2099ER 핵심 임상 결과를 근거로 신장세포암에 대한 적응증 확대 신청함. 전신 치료 이력이 없는 진행성 또는 전이성 RCC 환자 대상으로 니볼루맙과 카보잔티닙 병용요법을 수니티닙 단독군과 비교 평가하였음.
- **(유효성)** 니볼루맙 + 카보잔티닙 치료는 수니티닙 대비 1차 평가변수인 PFS를 2배 가까이 유의하게 개선(16.59개월 vs 8.31개월, HR 0.51[0.41-0.64], p<0.0001)했으며 2차 평가변수 OS 및 ORR에서도 통계적으로 유의한 개선 효과(OS HR 0.60[0.40-0.89], p=0.0010 / ORR 55.7% vs 27.1% p<0.0001)를 나타내었음. 연령, 성별, 인종, 지역, IMDC 점수, 카르노프스키 수행점수(KPS), 신장 절제 여부, LDH 농도, PD-L1, 전이된 기관 수에 따른 하위군 분석 시 대부분 HR<1로 일정한 양상을 보였음. 인종별 분석의 경우 아시아인은 병용군에서 26/323(8.0%), 대조군에서 25/328(7.6%) 비율로 소규모였고 사건 발생율이 적어 PFS 및 OS의 통계적으로 의미있는 HR 평가가 가능하지 않았으나 병용군에서 대조군 대비 높은 ORR을 보였고 집단 약동학 분석 시 약물 노출의 인종에 따른 영향은 없었음.
- **(안전성)** 전반적으로 약물 병용에 따라 수니티닙군 대비 니볼루맙+카보잔티닙 병용군에서 이상반응 발생율이 높았으나 노출량으로 보정 시 100인-년 당 건수가 1705.2건(N/C) vs 1852.6건(S)으로 수니티닙군 대비 낮았음. RCC 환자 대상 단독투여 대비 니볼루맙과 병용 시 연령, 체중, 인종에 따른 PK 분석 결과 임상적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 유럽 등 현황 제출

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 신세포암 치료제 현황 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	입센코리아(주)	**변경허가일**	2022.3.10.
제품명	카보메틱스정60밀리그램(카보잔티닙) 카보메틱스정40밀리그램(카보잔티닙) 카보메틱스정20밀리그램(카보잔티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V4.0
주성분 및 함량	*60mg: 1정(249.6mg)중, 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 76.03mg(카보잔티닙으로서 60mg) *40mg: 1정(166.4mg)중, 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 50.69mg(카보잔티닙으로서 40mg) *20mg: 1정(83.2mg)중, 카보잔티닙(S)-말산염(별규) 25.34mg(카보잔티닙으로서 20mg)		
효능·효과	1) 신장세포암의 치료 (1) 이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법으로 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암 환자에서의 단독요법 (2) 진행성 신장세포암 환자에서의 1차 치료로서 니볼루맙과의 병용요법 2) 간세포암의 치료 : 이전에 소라페닙으로 치료 받은 적이 있는 간세포암의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 위장관(GI) 천공 - 누공 - 혈전색전증 - 출혈(등급≥3) - 상처 합병증 - 가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS) - 골괴사 - 고혈압 - 설사 - 손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(PPES) - 갑상선 기능 저하증 - 단백뇨	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 능동적인 의약품 감시 활동 : 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 신부전 - 간독성 - 배아독성 - 발암성 - QT 연장	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 능동적인 의약품 감시 활동 : 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서

- 생식능력 장애 - 의약품 사용 과오		
3. 중요한 부족정보		
- 소아집단에서의 사용 - 임신 또는 수유 중인 여성들에서의 사용 - 심장애 집단에서의 사용 - 중증 간장애 환자들에서의 사용 - 중증 신장애 환자들에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 능동적인 의약품 감시 활동 : 시판 후 조사	- 첨부문서

끝.