안전성·유효성 심사결과 검토서

(■최초, □변경)

2013년 5월 22일

담당자	연구관	과 장
정서정	안미령	박윤주

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	바이엘코리아(주)	② 문서번호	20120097315 (2012.7.12.)
③ 제 품 명	스티바가정40밀리그램(레고라페닙)	④ 분류번호	421, 전문, 수입
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 중, 레고라페닙 40mg		
⑥ 성 상	밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	이전에 플루오로피리미딘 계열 약물을 기본으로 하는 항암 화학 요법, 항 VEGF 치료제, KRAS 정상형 (wild type)의 경우 항 EGFR 치료제로 치료 받은 전이성 직장결장암 환자의 치료		
⑧ 신청용법·용량	1일 권장 투여 용량은 레고라페닙으로서 160 mg (이 약 40 mg 정제 4정에 해당)이며, 1일 1회 경구 복용한다. 투여 주기는 4주로, 3주 투약하고 1주 휴약한다. 이 약은 매일 비슷한 시간에 가벼운 식사 후 복용한다. 정제를 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 복용을 잊은 것을 기억하는 즉시 이 약을 복용하되, 전날의 투여량을 보충하기 위해 하루에 2회 용량을 복용해서는 안된다. 이 약의 투여는 유익성이 관찰되는 동안 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때 까지 지속되어야 한다. 환자 개개인의 안전성 및 내약성에 따라, 일시적 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수도 있다. 용량 변경은 40 mg 1정씩 적용한다. 최소 1일 권장 투여 용량은 80 mg이다. 최대 1일 투여 용량은 160 mg이다. 용량 조절은 다음의 권고를 따른다. 다음의 경우 이 약 투여를 일시 중단한다: - Grade 2 손발피부반응 (HFSR)이 재발하였거나 투여 용량 감량에도 불구하고 7일 이내 개선되지 않는 경우; Grade 3 HFSR의 경우 최소 7일간 치료를 중단한다. - Grade 2 증후성 고혈압 - Grade 3 또는 4 이상반응 다음의 경우 이 약의 투여 용량을 120 mg으로 낮춘다: - Grade 2 HFSR이 처음 발생한 경우		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	- Grade 3 또는 4 이상반응으로부터 회복 후 - Grade 3 트랜스아미나아제 (AST 또는 ALT) 상승시; 잠재적인 유익성이 간독성의 위험성을 상회하는 경우 이 약 투여를 다시 시작한다. 다음의 경우 이 약의 투여 용량을 80 mg으로 낮춘다: - 120 mg 투여 용량에서 Grade 2 HFSR이 재발한 경우 - 120 mg 투여 용량에서 Grade 3 또는 4 이상반응으로부터 회복 후 (동일 등급의 간독성이 재발한 경우에는, 영구 중단한다) 다음의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다: - 80 mg 투여 용량에 내약성을 보이지 않는 경우 - 트랜스아미나아제 (AST 또는 ALT) 수치가 정상 최대치 (ULN)의 20배를 초과하는 경우 - 트랜스아미나아제 (AST 또는 ALT) 수치 이상과 (정상 최대치의 3배 초과) 빌리루빈 수치 이상 (정상 최대치의 2배 초과)이 동반된 경우 - 120 mg 투여 용량에서 트랜스아미나아제 (AST 또는 ALT) 정상 최대치의 5배 초과가 재발한 경우 - Grade 4 이상 반응 발생시; 잠재적인 유익성이 위험성을 상회하는 경우 이 약 투여를 다시 시작한다. 이상반응의 등급은 NCI CTCAE Version 3.0의 평가기준에 따른다. 간기능 장애 환자 정상 간 기능을 가진 환자와 경증의 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh A) 및 중등도 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh B) 사이에 노출에 있어 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 경증 또는 중등도 간 기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 이러한 환자들에 대해서는 전반적인 안전성에 대한 면밀한 모니터링이 권고된다. 중증 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh C)를 대상으로 한 이 약의 연구는 실시되지 않았으므로, 이러한 환자에게 이 약 사용은 권고되지 않는다. 신기능 장애 환자 임상 시험에서, 경증 신 기능 장애 환자와 정상 신 기능 환자 사이에 이 약과 관련된 노출의 차이는 관찰되지 않았다. 중등도 간 기능 장애 환자에 대한 제한적인 자료가 유효하다. 중증 신 기능 장애 환자에 대한 자료는 없다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온 (1-30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	독일의 Bayer Pharma AG에 의해 처음 개발된 합성의약품 신약
⑪ 약리작용기전	-multiple kinase 억제제 -tumor angiogenesis (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogenesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), tumor microenvironment (PDGFR, FGFR)에 관여하는 kinases를 포함함

⑫ 국내외사용현황	* 국외 -미국 허가 (STIVARGA®): FDA site 확인. 2012.9.27. GIST 추가. 2013.2. -스위스 허가 2013.2.27.
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30.) -제2조제7호 신약
⑭ 검토결과	**시정적합**
붙임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토요약 보고서	

<붙임 1> 시정사항

1. 신청한 효능효과, 용법용량 및 사용상 주의사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

○ 효능효과

이전에 플루오로피리미딘 계열 약물을 기본으로 하는 항암 화학 요법과 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(KRAS 정상형 (wild type)의 경우)로 치료를 받은 적이 있는 전이성 직장결장암 환자의 치료

○ 용법용량

1일 권장 투여 용량은 레고라페닙으로서 160 mg (이 약 40 mg 정제 4정에 해당)이며, 1일 1회 경구 복용한다. 투여 주기는 4주로, 3주 투약하고 1주 휴약한다.
이 약은 매일 비슷한 시간에 가벼운 식사 후 복용한다. 정제를 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 복용을 잊은 것을 기억하는 즉시 이 약을 복용하되, 전날의 투여량을 보충하기 위해 하루에 2회 용량을 복용해서는 안된다. 이 약의 투여는 질병이 진행할 때까지 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때 까지 지속되어야 한다.

환자 개개인의 안전성 및 내약성에 따라, 일시적 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수도 있다. 용량 변경은 40 mg 1정씩 적용한다. 최소 1일 권장 투여 용량은 80 mg이다. 최대 1일 투여 용량은 160 mg이다.

용량 조절은 다음의 권고를 따른다.
다음의 경우 이 약 투여를 일시 중단한다:
- Grade 2 손발피부반응 (HFSR)이 재발하였거나 투여 용량 감량에도 불구하고 7일 이내 개선되지 않는 경우; Grade 3 HFSR의 경우 최소 7일간 치료를 중단한다.
- Grade 2 증후성 고혈압
- Grade 3 또는 4 이상반응

다음의 경우 이 약의 투여 용량을 120 mg으로 낮춘다:
- Grade 2 HFSR이 처음 발생한 경우
- Grade 3 또는 4 이상반응으로부터 회복 후
- Grade 3 아스파라진산 아미노전이효소 또는 알라닌 아미노전이효소(AST 또는 ALT) 상승시; 잠재적인 유익성이 간독성의 위험성을 상회하는 경우 이 약 투여를 다시 시작한다.

다음의 경우 이 약의 투여 용량을 80 mg으로 낮춘다:
- 120 mg 투여 용량에서 Grade 2 HFSR이 재발한 경우
- 120 mg 투여 용량에서 Grade 3 또는 4 이상반응으로부터 회복 후 (동일 등급의 간독성이 재발한 경우에는, 영구 중단한다)

다음의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다:

- 80 mg 투여 용량에 내약성을 보이지 않는 경우
- 아스파라진산 아미노전이효소 또는 알라닌 아미노전이효소(AST 또는 ALT) 수치가 정상 최대치(ULN)의 20배를 초과하는 경우
- 아스파라진산 아미노전이효소 또는 알라닌 아미노전이효소(AST 또는 ALT) 수치 이상과 (정상 최대치의 3배 초과) 빌리루빈 수치 이상 (정상 최대치의 2배 초과)이 동반된 경우
- 120 mg 투여 용량에서 아스파라진산 아미노전이효소 또는 알라닌 아미노전이효소(AST 또는 ALT) 정상 최대치의 5배 초과가 재발한 경우
- Grade 4 이상 반응 발생시; 잠재적인 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 이 약 투여를 다시 시작한다.

이상반응의 등급은 NCI CTCAE Version 3.0의 평가기준에 따른다.

간 기능 장애 환자

정상 간 기능을 가진 환자와 경증의 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh A) 및 중등도 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh B) 사이에 노출에 있어 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 경증 또는 중등도 간 기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.
이러한 환자들에 대해서는 전반적인 안전성에 대한 면밀한 모니터링이 권고된다.
중증 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh C)를 대상으로 한 이 약의 연구는 실시되지 않았으므로, 이러한 환자에게 이 약의 사용은 권고되지 않는다.

신 기능 장애 환자

임상 시험에서, 경증 신 기능 장애 환자와 정상 신 기능 환자 사이에 이 약과 관련된 노출의 차이는 관찰되지 않았다. 경증 신 기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

○ 사용상의주의사항

1. 경고

임신한 여성에게 이 약 투여 시 태아에게 해로운 영향을 미칠 수 있다. 랫트 및 토끼에서 이 약은 사람의 권장 노출량보다 적은 용량에서 기형 및 배태자 독성을 유발하는 것으로 나타났다. 임신 가능성이 있는 여성 및 남성은 이 약 투여 중 및 투여 후 8주 까지 효과적인 피임법을 실시하여야 한다. 임신 중에 이 약을 사용하거나 이 약을 복용하는 동안 임신이 되면, 태아에 미치는 잠재적 위험에 대해 환자에게 알려주어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간 기능 장애 환자

이 약을 투여 받은 환자에게 간 기능 검사 (ALT, AST 및 빌리루빈) 이상이 빈번히 관찰되었다. 소수의 환자에서 중증의 간 기능 수치 이상 (Grade 3-4) 및 임상적 증상을 동반한 간 기능 부전 (치명적 결과 포함)이 보고되었다.
이 약 투여 시작 전 및 시작 후 2개월 동안 최소 2주 마다 간 기능 검사 (ALT, AST 및 빌리루빈)를 수행할 것이 권고된다. 그 이후에는 최소 월 1회 또는 임상적인 증상이 나타날 때는 더 빈번한 모니터링이 수행되어야 한다.

레고라페닙은 UGT1A1 저해제로, Gilbert's syndrome 환자에서 경증의 간접적 (비포합형) 고빌리루빈혈증이 일어날 수 있다.
이 약 투여와 관련된 것으로 간주되는 간 기능 검사 수치 악화가 관찰된 환자 (즉, 투여 후 간담즙 정체 또는 질환 진행과 같이 다른 명백한 원인이 없는 경우)에게는, 용법·용량 항에서 제시된 간 기능 악화시의 용량 조절 방법에 따른 조치 및 모니터링이 수행되어야 한다.
경증 또는 중등도 간 장애 환자에 대해서는 전반적인 안전성에 대한 긴밀한 모니터링이 권고된다. 중증 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh C)를 대상으로 한 연구 결과는 없으므로, 이러한 환자들에 대한 이 약 사용은 권고되지 않는다.

2) 출혈
이 약은 출혈 발생 증가와 관련이 있고, 이 중 몇몇 사례는 치명적이었다. 출혈의 소인이 있는 환자, 항응고제 (와파린, 펜프로쿠몬)를 투여 받는 환자 또는 출혈 위험을 증가시키는 병용 약제를 투여 받는 환자에게는 혈구 계산 및 혈액 응고 파라미터에 대한 모니터링이 수행되어야 한다. 응급 의학 처치를 필요로 하는 중증 출혈이 발생하였을 때는, 이 약 투여의 영구 중단이 고려되어야 한다.

3) 심장 허혈 및 경색
이 약은 심장 허혈 및 경색의 발생 증가와 관련이 있다.
허혈성 심장 질환의 과거 병력이 있는 환자는 심근 허혈의 징후 및 증상을 모니터링하여야 한다. 심장 허혈 및 또는 심근 경색이 발생한 경우, 해결될 때 까지 이 약의 일시 투여 중단이 권고된다. 이 약 투여 재개 여부에 대한 결정은 환자 개개인별로 잠재적 유익성 및 위험성에 대한 주의 깊은 고려를 바탕으로 결정되어야 한다. 회복되지 않을 경우 이 약 투여를 영구 중단하여야 한다.
이 약과 위약 사이에 임상적으로 관련된 심장 부정맥이나 심부전의 발생 정도의 차이는 관찰되지 않았다.

4. 이상반응
1) 이 약에 대한 전체 안전성 프로파일은 500여명의 전이성 직장결장암을 대상으로 한 3상 위약 대조 임상 시험을 포함하여 1200명 이상의 환자에 대한 자료를 기초로 하여 작성되었다.
2) 이 약을 투여 받은 환자에서 가장 빈번히 관찰된 약물 이상 반응 (30% 이상)은 손발 피부반응, 설사, 식욕 및 음식 섭취 감소, 고혈압, 발성장애 및 감염이었다.
3) 이 약의 가장 중대한 약물 이상 반응은 중증의 간 손상 및 출혈, 위장관 천공이었다.
4) 다음 표에 이 약을 투여 받은 환자에서 보고된 약물 이상 반응을 체내 기관별로 분류하여 정리하였다. 개별 반응 및 그 동의어, 관련 상태를 기술하는데 있어 가장 적절한 MedDRA 용어를 사용하였다.
임상시험에서 나타난 약물 이상 반응을 빈도에 따라 분류하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 10% 이상 - 매우 흔하게, 1% 이상 10% 미만 - 흔하게, 0.1% 이상 1% 미만 - 때때로, 0.01% 이상 0.1% 미만 - 드물게
각 빈도 그룹에서 이상 반응의 정도가 심한 것부터 순서 대로 나열하였다.

기관	매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게
감염	감염			
양성, 악성 및 분류되지 않은 신생물 (물혹 및 폴립 포함)				각질가시세포종/피부편평세포암종
혈관 및 림프계	저혈소판증 빈혈	백혈구감소증		

내분비계		갑상선기능저하증		
대사 및 영양계	식욕 및 음식섭취 감소	저칼륨혈증 저인산혈증 저칼슘혈증 저나트륨혈증 저마그네슘혈증 고요산혈증		
신경계	두통	떨림		가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS)
심장계			심근허혈 심근경색	
혈관계	출혈* 고혈압		고혈압 위기	
호흡, 흉부 및 종격	발성장애			
위장관계	설사 구내염 구토 오심	미각이상 입안건조 위식도역류질환 위장염	위장관 천공* 위장관 누공	
간담도계	고빌리루빈혈증	트랜스아미나아제 상승	중증 간 손상*#	
피부 및 피하조직	손발피부반응** 발진 탈모	피부건조 박리성 발진	손톱이상 다형홍반	스티븐스-존슨 증후군 독성표피괴사
근골격계 및 결합조직		근골격 경직		
신장 및 비뇨생식기계		단백뇨증		
일반적 장애 및 투여 부위	무력증/피로 통증 고열 근육염증			
기타 연구	체중 감소	아밀라아제 상승 리파아제 상승 INR치 비정상		

* 치명적 사례가 보고된 경우
** 손발바닥 홍반성 감각장애 (MedDRA 용어)
# 약인성 간 손상 국제 기준 (DILI criteria)

5) 개별 약물 이상 반응에 대한 상세 정보

출혈

2개의 위약 대조 제3상 임상 시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 19.3%에서 출혈이 발생하였다. 대부분의 경우 경증 및 중등도였는데 (Grade 1 및 2: 16.9%), 코피가 가장 많이 나타났다 (7.6%). 때때로 (0.6%) 치명적인 경우가 발생하였는데, 이는 호흡기계, 위장관계 및 비뇨 생식기계와 관련되었다.

감염

2개의 위약 대조 제3상 임상 시험에서, 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 감염이 더 자주 관찰되었다 (모든 grade: 31.0% vs 14.4%). 이 약을 투여 받은 환자군에서 나타난 감염은 대부분 경증 내지 중

등도였고 (Grade 1및 2: 22.9%), 점막 피부 및 전신 곰팡이 감염 (2.4%) 및 요로 감염 (6.8%)을 포함하였다. 감염과 관련되어 나타난 치명적 결과에 있어서는 치료군과 위약군 사이에 차이가 없었다 (이약 0.6% vs 위약 0.6%).

손발 피부 반응

전이성 결장직장암 위약 대조 제3상 임상 시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 45.2%에서, 위약을 투여 받은 환자의 7.1%에서 손발 피부 반응이 발생하였다. 대부분은 첫 투여 주기에서 나타났고, 대부분 경증 내지 중등도였다 (Grade 1 및 2: 28.6%). Grade 3 손발 피부 반응 발생률은 16.6%였다.

고혈압

전이성 결장직장암 위약 대조 제3상 임상 시험에서 고혈압의 전체 발생률은 이 약 투여군에서 30.4%, 위약 투여군에서 7.9%였다. 대부분은 첫 투여 주기에서 나타났고, 대부분 경증 내지 중등도였다 (Grade 1 및 2: 22.8%). Grade 3 고혈압의 발생률은 7.6%였다.

6) 생화학적 및 대사 실험실 수치 이상

이 약은 저인산혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증 및 저칼륨혈증을 포함한 전해질 이상, 갑상선자극호르몬, 리파아제 및 아밀라아제 상승을 포함한 대사 이상의 발생 증가와 관련이 있다. 일반적으로 이는 경증 내지 중등도로 나타나며, 임상 증상 악화와 관련되지 않고, 일시 중단이나 용량 감소를 필요로 하지 않는다. 이 약 치료 동안 생화학적 및 대사 파라미터의 모니터링이 권고되며, 필요시 표준 치료 요법에 따른 적절한 대체 치료를 시작할 것을 권고한다. 수치 이상이 지속되거나 중대한 재발이 일어날 경우, 이 약 투여의 일시 중단이나 용량 감소, 또는 영구적 투여 중단이 고려되어야 한다.

다음 표에 전이성 직장결장암 환자를 대상으로 한 위약 대조 제3상 임상 시험(CORRECT)에서 치료 후 발생한 임상 검사치 이상을 정리하였다.

임상검사치 (in % of samples investigated)	이 약 및 최적 보조 요법 (N=500)			위약 및 최적 보조 요법 (N=253)		
	모든 Grade*	Grade 3*	Grade 4*	모든 Grade*	Grade 3*	Grade 4*
혈액 및 림프계 이상						
헤모글로빈 감소	78.5	4.7	0.6	66.3	2.8	0
혈소판 감소	40.5	2.4	0.4	16.8	0.4	0
호중구 감소	2.8	0.6	0	0	0	0
림프구 감소	54.1	9.3	0	34.4	3.2	0
대사 및 영양 장애						
칼슘 감소	59.3	1.0	0.2	18.3	1.2	0
칼륨 감소	25.7	4.3	0	8.3	0.4	0
인산 감소	57.4	30.5	0.6	11.1	3.6	0
간담도 이상						
빌리루빈 증가	44.6	9.6	2.6	17.1	5.2	3.2
AST 증가	65.0	5.3	0.6	45.6	4.4	0.8
ALT 증가	45.2	4.9	0.6	29.8	2.8	0.4
신장 및 요 장애						
단백뇨	59.7	0.4	0	34.1	0.4	0
기타 연구						
INR 증가**	23.7	4.2	–	16.6	1.6	–
리파아제 증가	46.0	9.4	2.0	18.7	2.8	1.6
아밀라아제 증가	25.5	2.2	0.4	16.7	2.0	0.4

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0
** International normalized ratio
- CTCAE version 3.0에 따른 Grade 4는 나타나지 않았다.

5. 일반적 주의

1) 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS)

이 약 투여와 관련하여 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS)이 보고되었다.

RPLS의 징후 및 증상에는 발작, 두통, 심리상태 변화, 시각 장애 또는 피질 시각 상실(cortical blindness)을 포함하며, 고혈압이 동반되거나 동반되지 않을 수 있다. RPLS 진단시 뇌 영상으로 확인하여야 한다. RPLS 발병 환자에서, 고혈압 조절 및 다른 증상에 대한 보조 치료와 더불어 이 약의 투여중단이 권고된다. RPLS의 기왕력이 있는 환자에 대하여 이 약 투여를 다시 시작하는 것에 대한 안전성은 알려지지 않았다.

2) 위장관 천공 및 누공

이 약을 투여 받은 환자에게 위장관 천공 및 누공이 발생하였다. 이러한 사례는 복강 내 종양 환자에게 흔히 나타나는 질병 관련 합병증으로도 알려져 있다. 위장관 천공 또는 누공이 발생한 환자에게는 이 약의 투여중단이 권고된다. 위장관 천공 또는 누공 후 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 알려져 있지 않다.

3) 동맥 고혈압

이 약은 동맥 고혈압 발생 증가와 관련이 있다. 이 약 투여 전 혈압을 조절하여야 한다. 이 약 투여 동안 표준 치료 요법에 따른 혈압 모니터링이 권고된다. 적절한 치료에도 불구하고 중증 또는 지속성 고혈압이 나타나는 경우, 담당 의사 재량에 따라 이 약의 일시적 투여 중단 및/또는 용량 감소가 고려되어야 한다. 고혈압 위기가 발생할 경우, 이 약 투여를 중단하여야 한다.

4) 상처 회복

이 약이 상처 회복에 미치는 영향에 대해 공식적으로 수행된 연구는 없다. 그러나, 신생 혈관 생성 저해 효과가 있는 약물은 상처 회복을 억제하거나 방해할 수 있으므로, 외과 대수술을 앞든 환자에게는 예방 차원에서 이 약 투여의 일시 중단이 권고된다. 외과 대수술 후 이 약 투여 재개 시기에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 따라서, 외과 대수술 후 이 약 투여 재개에 대한 결정은 적절한 상처 회복에 대한 임상적 판단에 근거하여야 한다.

5) 피부학적 독성

손발 피부 반응 및 발진은 이 약 투여 시 가장 빈번하게 관찰되는 피부학적 약물 이상 반응이다. 손발 피부 반응을 예방하기 위한 조치로서 굳은 살 조절 및 발바닥과 손바닥에 가해지는 압력 스트레스 예방을 위한 신발 쿠션이나 장갑 사용을 고려할 수 있다. 손발 피부 반응의 증상 완화를 위해 케라톤 용해 크림 (예. 요소, 살리실산 또는 알파 히드록실산 기반 크림, 병변 부위에 조금 사용) 및 보습 크림 (충분히 사용)을 사용할 수 있다. 피부학적 독성의 중증도와 지속시간에 따라 이 약 투여의 일시 중단, 용량 감소 또는 영구 투여 중단이 고려되어야 한다.

6. 상호작용

1) CYP3A4 저해제 및 유도제

생체 외 시험 결과 레고라페닙은 CYP3A4 및 UGT1A9 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase)에 의해 대사되는 것으로 나타났다.

① 강력한 CYP3A4 저해제
강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 (400 mg 18일간 투여) 투여 후 5일 째에 레고라페닙을 1일 1회 160 mg 투여하였을 때, 레고라페닙 평균 노출 (AUC)은 약 33% 증가하였고, 활성 대사체 M-2 (N-oxide)와 M-5 (N-oxide 및 N-desmethly)의 평균 노출은 약 90% 감소하였다. 강력한 CYP3A4 저해제 (예; 클래리스로마이신, 자몽 주스, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 텔리스로마이신 및 보리코나졸)와의 병용투여를 피하는 것이 권고된다.
② 강력한 CYP3A4 유도제
강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀 (600 mg 9일간 투여) 투여 후 7일 째에 레고라페닙을 1일 1회 160 mg 투여하였을 때, 레고라페닙의 평균 노출 (AUC)은 약 50% 감소하였고, 활성 대사체인 M-5의 평균 노출은 3~4배 증가하였으며, 활성 대사체인 M-2의 평균 노출은 변화가 없었다. 강력한 CYP3A4 유도제 (예; 페니토인, 카바마제핀, 페노바르비탈, 세인트존스 워트 (St. John's Wort))와의 병용투여를 피하는 것이 권고된다.

2) UGT1A1 및 UGT1A9 기질
생체외 실험 결과 레고라페닙 및 대사체 M-2, M-5는 UGT1A1 및 UGT1A9의 경쟁적 저해제인 것으로 나타났다.
레고라페닙 (160 mg 7일간 투여) 투여 후 5일의 휴약 기간을 가진 뒤 이리노테칸을 투여한 결과, UGT1A1 기질인 이리노테칸의 활성 대사체 (SN-38)의 평균 노출 (AUC)이 약 44% 증가하였고, 이리노테칸의 평균 노출이 약 28% 증가하였다. 이는 레고라페닙의 병용 투여에 의해 UGT1A1 및 UGT1A9 기질의 전신 노출이 증가될 수 있음을 의미한다.

3) BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) 및 P-glycoprotein 기질
생체 외 시험 결과 레고라페닙은 BCRP (IC_{50} = 40-70 nmol/L) 및 P-glycoprotein (IC_{50} = 2 mmol/L)의 저해제인 것으로 나타났다. 따라서, 레고라페닙을 메토트렉세이트와 같은 BCRP 기질 약제, 디곡신과 같은 P-glycoprotein 기질 약제와 병용 투여하였을 때, 이러한 약제들의 혈장 농도가 증가될 수 있다.

4) CYP 이성체 선택적 기질
생체 외 시험에서 레고라페닙은 생체 내 시험 정상 상태 도달 농도 (최고 혈장 농도인 8.1 μmol/L)에서 CYP2C8 (Ki = 0.6 μmol/L), CYP2C9 (Ki = 4.7 μmol/L), CYP2B6 (Ki = 5.2 μmol/L)를 경쟁적으로 저해하였다. 생체 외 시험에서 CYP3A4 (Ki = 11.1 μmol/L) 및 CYP2C19 (Ki = 16.4 μmol/L)에 대한 저해 정도는 덜한 것으로 나타났다.
레고라페닙 160 mg을 14일간 투여시, CYP2C8 (로시글리타존), CYP2C9 (S-와파린), CYP2C19 (오메프라졸), CYP3A4 (미다졸람) 기질의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 약동학 시험 결과에 따르면, 레고라페닙과 CYP2C8 기질인 로시글리타존 4 mg을 단회 병용 투여하였을 때, 로시글리타존 및 그 CYP2C8 대사산물의 평균 노출(AUC)에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으며, 레고라페닙과 CYP2C19 기질인 오메프라졸 40 mg을 단회 병용 투여하였을 때, 오메프라졸 및 그 CYP2C19 대사산물의 평균 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 또한, 레고라페닙에 CYP2C9 기질인 S-와파린 10 mg을 단회 병용 투여하였을 때, S-와파린의 평균 노출이 약 25% 증가하였으며, 레고라페닙에 CYP3A4 기질인 미다졸람 2 mg을 단회 병용 투여하였을 때, 미다졸람의 평균 노출이 약 12% 증가한 것으로 나타났다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신

이 약을 임신한 여성에게 투여한 자료는 없다.
작용 기전에 비추어 볼 때, 임신한 여성에게 이 약 투여 시 태아에 해로운 영향을 미칠 것으로 추정된다.
동물 실험에서 생식 독성이 나타났다.
임신부에 대한 이익과 태아에 미치는 위험을 신중히 고려하였을 때 명백히 필요한 경우를 제외하고는 이 약을 임신 기간 동안 사용해서는 안 된다.

2) 수유
이 약 및 그 대사체가 모유로 배출되는지에 대해서는 알려지지 않았다.
랫트에서 이 약 및 그 대사체는 모유로 배출되었다.
모유수유 영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약은 영아의 성장 및 발달에 해로운 영향을 미칠 수도 있다.
이 약 투여 중 모유 수유는 반드시 중단되어야 한다.

3) 수정 능력
이 약의 인간 수정 능력에 대한 영향에 대한 자료는 없다. 동물 실험 결과는 이 약이 남성 및 여성 수정 능력을 손상시킬 수 있음을 시사한다.

4) 피임
임신 가능성이 있는 여성 및 남성은 이 약 투여 중 및 투여 후 8주 까지 효과적인 피임법을 실시하여야 한다.

8. 운전 및 기계조작 주의
이 약이 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치
1) 이 약은 임상 시험에서 1일 최대 220 mg까지 투여된 바 있다. 이 용량에서 가장 빈번히 관찰된 약물 이상 반응은 피부학적 반응, 발성 장애, 설사, 점막 염증, 입안 건조, 식욕 저하, 고혈압 및 피로였다.
2) 이 약의 과량투여 시 특정 처치 방법은 없다. 과량 투여가 의심되는 경우, 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사에 의한 최적 보조 요법이 시행되어야 하며, 임상적으로 안정화될 때 까지 환자를 관찰하여야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
2) 용기 뚜껑에 표시된 방법에 따라 뚜껑을 왼쪽으로 돌리면서 아래로 눌러 여십시오.
3) 용기를 개봉한 후에는 병을 밀폐하여 보관하십시오.
4) 이 약은 용기 개봉 후 7주간 안정성이 유지됩니다. 개봉 후 7주가 지난 후에는 이 약을 폐기하여야 합니다.
5) 습기로부터 보호하기 위해 제공된 용기에 보관하십시오.
6) 용기로부터 방습제를 제거하지 마십시오.
7) 방습제를 섭취하지 마십시오. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 보고서

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30.)

-제2조제7호 [별표 1] Ⅰ.신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

-제6조제1항 국제공통기술문서 작성

자료 번호	기원	물리화학적 성질	안정성				독성									약리				임상		외국현황	국내현황
			원료		완제							기타독성											
			장기/가속	가혹	장기/가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	국소	의존성	항원성	면역	효력	일반약리	ADME	상호작용	임상	가교		
자료 범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출 여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	×	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
4. 독성에 관한 자료
   - 단회투여독성시험자료
   - 반복투여독성시험자료
   - 유전독성시험자료
   - 생식발생독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

- 표준치료 후 진행된 전이성 직장결장암(CRC) 환자에서 레고라페닙 및 최적 보조 요법(BSC) vs. 위약 및 BSC의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 제3상 시험

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
   - 스티바가정 외국 허가 사항 (FDA, Swissmedic) 제출
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
   - 얼비툭스주 (세툭시맙), 아바스틴주 (베바시주맙)와의 허가사항 비교자료 제출

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

• 본 안유심사 검토건은 표준치료 후 진행된 전이성 직장결장암(CRC) 환자에서 레고라페닙 및 최적 보조 요법(BSC) vs. 위약 및 BSC의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 제3상 시험을 실

시한 결과를 근거로 스티바가정의 유효성 및 안전성을 입증하였음. 관련규정 요건에 의한 제출자료를 모두 제출하였고, 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

•직장결장암 (CRC, colorectal cancer): 결장암이 장내에만 국한되어 있는 경우, 치료가능성이 높고 종종 완치도 가능하다. 일차 치료 양상은 수술 및 일부 환자에게 보조적 화학 치료를 하며, 이를 통해 약 50%의 환자가 완치된다. 수술 후 재발이 주요 문제이며, 이 경우 대부분 사망하게 된다. 전체적으로, CRC 환자의 5-년 생존기간은 I기에서는 93%, II기에서는 72%에서 84%, III기에서는(림프절 전이에 따라) 44%에서 83%, 및 IV기에서는 8% 정도다.

• 현재 이용 가능한 치료법: 전이성 CRC에서, 플루오로피리미딘 기반 치료법은 옥살리플라틴 복합 치료법(mFOLFOX) 혹은 이리노테칸 복합 치료법(FOLFIRI)이 일차 및 이차 치료로 선택하는 화학치료법이다. 하지만, 세포독성 화학치료에서 생존 중앙값은 한계가 있다. 또한, 플루오로피리미딘 기반 화학 치료법에 베바시주맙 복합 및 플루오로피리미딘 기반 화학 치료법에 세툭시맙, 및 파니투무맙 복합 또는 단독 치료법은 세포독성 복합 요법 단독 보다 증가 및/또는 연장된 유익성을 나타내었다. 이러한 치료들의 결과에서 나타나는 개선에도 불구하고, 대부분의 환자들은 결국 질병 진행을 경험하게 되고, 전이성 CRC 환자들의 치료에 적응증이 있는 이러한 치료들보다 더 나은 이익-위험 프로파일을 가진 승인 약제가 없다. 따라서, 이전에 플루오로피리미딘-기반의 화학치료, 항-VEGF 치료 및 KRAS wild 타입인 경우, 항-EGFR 치료를 받았거나, 혹은 해당 치료가 적합하지 않은 환자들은 가능한 치료 선택이 더 이상 없고, 통상적으로 암과 관련한 증상을 완화시키는 최적의 보조 요법을 받게 된다. 이러한 환자들의 기대 여명은 매우 짧고, 예상되는 전체 생존기간은 약 4.5달이다.

1.2. 약리작용기전

•multiple kinase 억제제

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 : 장기 안정성 시험(25±2℃/60±5% RH, 24개월)과 가속 안정성 시험(40±2℃/75±5% RH, 12개월)을 진행한 결과, 모두 안정함
2) 가혹시험자료 : 열, 산염기, 산화, 광안정성

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료 : 장기 안정성 시험(25±2℃/60±5% RH, 36개월)과 가속 안정성 시험(40±2℃/75±5% RH, 6개월)을 진행한 결과, 모두 안정함
2) 가혹시험자료 : 습도, 열, 냉해동, 광안정성

3. 독성에 관한 자료

시험종류		Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험		PH-33610	마우스	O	단회	po	250	LD_{50} >250mg/kg
		PH-33610	랫드	O	단회	po	250	LD_{50} >250mg/kg
반복투여 독성시험		PH-34500	마우스	O	4주	po	5, 20, 80 qd	LOAEL: 5mg/kg(AUC_{ss} 14mg*h/L, C_{max} 1.9mg/L). 이 용량에서 뼈 성장, forestomach, 치아, 흉선 및 간에 대한 영향
		PH-35918	마우스	O	5주	po	1, 5, 20 qd	NOAEL: 1mg/kg 간수치 증가, 치아 영향, 식도 및 전위 상피 과다각화증, 암컷 생식관 이상 등
		PH-33468	랫드	×	2주	po	10, 25, 50	DRF
		PH-34206	랫드	O	4주	po	1, 4, 16 qd	MTD: 4mg/kg(AUC_{ss} 20mg*h/L, C_{max} 1.7mg/L). LOAEL: 1mg/kg(AUC_{ss} 5.8mg*h/L, C_{max} 0.49mg/L)
		PH-34484	랫드	O	13주	po	0.5, 2, 8 qd	8mg/kg: 생존 감소, 가죽, 치아 변화, 체중증가 지연, 신기능 영향 ≥2mg/kg: 혈구수치, 간수치 변화 병리 소견: 신장(≥0.5mg/kg), 치아, 뼈, 부신, 소화기계 MTD: 2mg/kg(AUC_{ss} 11mg*h/L, C_{max} 0.92mg/L). LOAEL: 0.5mg/kg(AUC_{ss} 3.1mg*h/L, C_{max} 0.25mg/L)
		PH-35874	랫드	O	26주	po	0.1, 0.5, 2	2mg/kg: 사망. 안과학적 소견 없음 노출에 유의한 성별차이 없음 MTD: 2mg/kg(AUC_{ss} 11mg*h/L, C_{max} 0.92mg/L).
		PH-34182	비글견	O	4주	po	5, 20, 80	사망 없음 MTD: 80mg/kg(AUC_{ss} 44mg*h/L, C_{max} 7.2mg/L)
		PH-34580	비글견	O	13주	po	5, 20, 80	MTD: 20mg/kg(AUC_{ss} 25mg*h/L, C_{max} 3.7mg/L). LOAEL: 5mg/kg(AUC_{ss} 12mg*h/L, C_{max} 1.9mg/L)
		A45739	비글견	O	52주	po	1, 4, 16	사망 없음 노출에 유의한 성별차이 없음. 노출은 용량 비례보다 적게 증가 털 및 피부/점막 변화, 위장 소견. 체중 감소/증가 지연, 단핵구 증가, 간수치 증가, 신독성, 간 및 방광 병리 소견, 갑상선 광물질화, 난소, 자궁 소견 MTD: 16mg/kg(AUC_{ss} 35mg*h/L, C_{max} 4.9mg/L). LOAEL: 1mg/kg(AUC_{ss} 4.3mg*h/L, C_{max} 0.67mg/L)
유전독성시	복귀 돌연변이	PH-33605	S. typhimurium	O	-	in vitro	-5000 μg/plate	음성
	염색체 이상	PH-33732	V79 cells	O	-	in vitro	-60 μg/mL	음성
	소핵	PH-33682	마우스	O	2일	ip	500, 1000, 2000	음성

험							*2(BAY734506 GRAN 10% 010)	
생식발생독성시험	수태능 및 초기배발생							미실시
	배·태자 발생	PH-36547	랫드	×	임신 6-17일	po	0.1, 0.3*, 0.5, 0.8, 1.0**, 1.6, 2.0	예비시험 ≥0.5mg/kg: 골화 지연의 발생독성 ≥1.0mg/kg: 골격 기형 ≥1.6mg/kg: 착상후 소실 증가 등 모체독성
		PH-36036 Annex	토끼	×	임신 6-20일	po	0.5, 1, 1.6**, 2.0	예비시험 ≥0.5mg/kg: 잠재적 최기형성 2.0mg/kg: 모체독성
		PH-36036	토끼	O	임신 6-20일	po	0.4*, 0.8**, 1.6	모체 NOAEL: 0.8mg/kg 발생 NOAEL: 0.4mg/kg
	출생전후 발생 및 모체기능							미실시
발암성시험								미실시
국소독성								미실시. 반복독성시 위장관 형태학적 변화 확인
광독성		PH-35612	3T3 NRU test 3T3 cells	O	-	in vitro	-50 ㎍/mL	광독성 가능성에 대해 약한 반응
		PH-35624	LLNA test. 마우스	O	3일	po	1, 5, 20	광독성 없음
시험종류		**Study No.**	**종 및 계통**	**GLP 준수**	**투여기간**	**투여 경로**	**용량(mg/kg/day)**	**결과**
반복투여 독성시험		PH-35885	마우스	O	4주	po	M2: 1, 5, 20	NOAEL: 5mg/kg(AUC_{ss} 12mg*h/L, C_{max} 1.9mg/L) M2는 레고라페닙으로 생체내 전환
유전독성시험	복귀 돌연변이	PH-35197	S. typhimurium	O	-	in vitro	M2: -5000 ㎍/plate	음성
	염색체 이상	PH-35189	V79 cells	O	-	in vitro	M2: -48 ㎍/mL	양성
광독성		PH-35785	3T3 cells	O	-	in vitro	M2: -10 ㎍/mL	광독성 가능성에 대해 약한 반응
시험종류		**Study No.**	**종 및 계통**	**GLP 준수**	**투여기간**	**투여 경로**	**용량(mg/kg/day)**	**결과**
반복투여 독성시험		PH-35852	마우스	O	4주	po	M5: 1, 5, 20	NOAEL: 5mg/kg M5는 M4로 생체내 전환
유전독성시험	복귀 돌연변이	PH-35596	S. typhimurium	O	-	in vitro	M5: -5000 ㎍/plate	음성
	염색체 이상	PH-35637	V79 cells	O	-	in vitro	M5: -20 ㎍/mL	음성
광독성		PH-35785	3T3 cells	O	-	in vitro	M5: -100 ㎍/mL	광독성 가능성에 대해 강한 반응
		PH-35625	마우스	O	3일	po	M5: 1, 5, 20	광독성 없음
시험종류		**Study No.**	**종 및 계통**	**GLP 준수**	**투여기간**	**투여 경로**	**용량(mg/kg/day)**	**결과**
유전	복귀 돌연변이	PH-33994	S. typhimurium	O	-	in vitro	4-AFP: -5000 ㎍/plate	양성

독성시험		PH-35108		O	-	in vitro	AFP-PMA: -5000 ㎍/plate	양성
		PH-35194		O	-	in vitro	AFP-PMA urea: -5000 ㎍/plate	음성
		A57981		O	-	in vitro	Acetamido-AFP-PMA: -5000 ㎍/plate	음성
	염색체 이상	PH-33995	V79 cells	O	-	in vitro	4-AFP: -50 ㎍/mL	양성
	소핵 및 Liver comet assay	A48891	랫드	O	3일	po	AFP-PMA: 15, 30, 60, 125, 250, 500	소핵시험: 음성. Comet 분석: ≥125mg/kg 에서 간 세포 DNA에 일차 손상 유도 (NOEL: 60mg/kg)

- 마우스, 랫드, 개는 약리학적 작용기전에 반응하기 때문에 비임상 안전성 평가에 적절한 종이라고 간주된다. 약리학적으로 활성이 있는 주요 인체 대사체 M2 및 M5의 전체적인 독성 프로파일에 대한 잠재적 기여를 평가하기 위해 마우스(M2 생성)가 포함되었다.
- 주요 인체 대사체인 M2 및 M5는 가장 민감한 종인 마우스에서 별도의 독성시험을 수행하였다. 마우스 4주 반복독성에서 두 대사체 모두 레고라페닙보다 적은 독성을 나타냈다. 따라서, 사람에 대해 예상될 수 있는 독성들에 대한 이러한 대사체의 예상 기여도는 미미하다.
- 레고라페닙의 주요 불순물을 포함하는 배치를 전신 독성시험에 사용하였다(2.6.7.4 참조). 완제의약품 내의 4가지 노출된 불순물의 잠재적 유전독성을 평가하였다.
- 레고라페닙의 표적기관은 신장, 간, 소화기계, 조혈계, 내분비계(부신, 뇌하수체, 갑상선), 생식기계(고환, 난소, 자궁) 및 피부였다. 치아 및 뼈 성장 증가와 관련된 변화가 나타났으나, 성인에 대한 잠재적 위험을 나타내지는 않을 것이다. 동물 최대 내약용량에서 두드러진 소견은 신장(사구체병증, 세뇨관 퇴화), 피부(탈모, 염증), 위장관(설사), 간(간수치 증가) 및 생식기계에서 나타났다.
- 암 피험자에 대한 임상시험에서 160mg의 일일 용량에 해당하는 항정상태 노출은 AUC(0-24)unbound에 대해 약 291 ㎍*hr/L 및 Cmax,unbound에 대해 19.5 ㎍/L 이다. 비임상 반복독성에서 MTD는 인체 노출범위 또는 그 미만의 범위 내에 포함되었다.

<유연물질 독성>

- 4-AFP: 이 물질은 레고라페닙의 합성전구체로, in vitro 유전독성에서 양성이었다. 임상시험 배치 및 원료의약품에서 4-AFP는 검출되지 않았고, 분해산물이 아니므로, 완제의약품에서 증가될 수 없다.
- AFP-PMA: 이 물질은 원료의 공정관련 불순물이며, 완제의약품에서 분해산물로, Ames test 양성이었다. 랫드에서의 골수 소핵시험에서는 음성이었으나, 간 Comet 분석에서 간 세포 DNA에 대한 일차 손상을 유도하는 약한 잠재성을 나타냈다(NOEL 60mg/kg). 제안된 3년의 유효기간 종료 시점에 최대 0.1%의 AFP-PMA가 생성될 수 있으며, 160mg 레고라페닙 지속 투여시 최대 체내 축적량은 환자 당 최대 0.16mg(체중 60kg 기준 0.0027mg/kg)(1일 투여량임)으로 추정될 수 있다. 시험의 NOEL인 60mg/kg은 치료중인

환자의 0.0027mg/kg 에 비해 약 22000배 더 높다.

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료 : In vitro 에서, 레고라페닙은 생화학적 및 세포 기반 키나아제 분석에서 3~300 nM 의 IC50 값을 나타내며 혈관생성(VEGFR, TIE2), 기질(PDGFR-ß, FGFR) 및 종양생성(c-KIT, RET 및 B-RAF) (수용체 티로신)키나아제를 억제하였다. 레고라페닙은 다양한 암세포주에서 ~40-400 nM 의 IC50 값을 나타내며 ERK 의 활성을 억제하여 Raf/MEK/ERK 의 신호전달을 억제하는 것으로 보였다. 레고라페닙은 3-146 nM 의 IC50 값을 나타내며 성장 인자 의존적 혈관 세포 증식을 억제하였고 ~40 nM-10μM 의 IC50 값을 나타내며 광범위한 인체 종양 세포주를 억제하였다. 활성 돌연변이 KITK642E 및 RETC643W 를 각각 발현하는 것으로 알려진 위장 기질 및 갑상선 세포주에서 가장 강력한 억제가 관찰되었다. HCC 세포주에서는 세포자멸사 유도를 통해 항증식 활성이 나타났다.

나. 일반약리시험 또는 안전성약리시험

시험종류		시험계	투여경로	Study No.	GLP	결과
<Regorafenib(BAY734506)>						
신경계		rat 0, 2, 10, 50 mg/kg	po	PH-33840	○	behavior (Irwin test), locomotor activity (open-field test), body temperature: no findings (within 2 hr observation time frame)
		rat 0, 2, 10, 50 mg/kg	po	PH-33856	○	anti-/proconvulsive effect (pentylenetetrazole threshold test) nociceptive responsiveness(hotplate test) hexobarbital sleep time: no findings (0.5 hr post-treatment)
심혈관계	hERG K+ current	hERG transfected HEK cells	in vitro	PH-33109	×	hERG K+ current inhibition with IC20 ~12 μmol/L (IC50 ~27 μmol/L, extrapolated)
	cardiac action potential	rabbit Purkinje fibers ex-vivo	in vitro	PH-33827	×	no effects at 0.2 and 2 μmol/L. at 20 μmol/L (i.e. close to solubility limit), shortening of APD50 and APD90 and shift of plateau potential to more negative values
	ECG	anesthetized dog 0, 10, 30, 100 mg/kg	Intra-duodenal	PH-33963	○	-no substantial drug-related effects on blood pressure, heart rate, and other hemodynamic parameters -no effects on ECG intervals -mean maximal drug plasma concentrations were 0.064, 0.127, 0.110 μg/L
	ECG	anesthetized dog 0, 0.25, 0.75, 2.25 mg/kg/30min	iv infusion	PH-35619	○	-no substantial drug-related effects on blood pressure, heart rate, and other hemodynamic parameters -no effects on ECG intervals -mean maximal drug plasma concentrations at the end of the respective infusion steps were 0.40,

						1.39, 4.60 mg/L
호흡기계		dog 0, 10, 30, 100 mg/kg	Intra-duodenal	PH-33963	○	-no findings
		dog 0, 0.25, 0.75, 2.25 mg/kg/30min	iv infusion	PH-35619	○	-no findings
위장관계	intestinal muscle contractility	guinea-pig ileum ex-vivo	in vitro	PH-34043	○	no effects on ileal contractility by the test article itself
	small intestinal motility	rat 0, 2, 10, 50 mg/kg	po	PH-33841	○	≥2 mg/kg: dose-dependent inhibition of BaSO4 transport by 12, 15, 25%
요로계		rat 0, 2, 10, 50 mg/kg	po	PH-34006	○	no effects on urine volume and electrolyte excretion (Na, K, Cl)
기타	혈당	rat 0, 2, 10, 50 mg/kg	po	PH-33925	○	no effect in fed rats; 2 and 50 mg/kg in fasted rats: minor decrease of blood glucose concentrations by 22% (within 3 hours post-dose); no statistically significant effect at 10 mg/kg
	혈액, 지질	rat 0, 2, 10, 50 mg/kg	po	PH-34006	○	-hematological parameters: no effects on blood cell count, hematocrit, and hemoglobin -plasmatic coagulation: no effects on thrombin time, thromboplastin time -lipid metabolism: no effects on cholesterol, triglycerides
<metabolite M2 of regorafenib(BAY 75-7495)>						
신경계		rat 0, 1, 5, 20 mg/kg	po	PH-35438	○	-behavior (Irwin test): no effects at 1 and 5 mg/kg; slight and transient behavioral abnormalities at 20 mg/kg -locomotor activity (open-field test), body temperature: no findings (within 4 hr observation time frame)
심혈관계	hERG K+ current	hERG transfected HEK cells	in vitro	PH-35502	○	hERG K+ current inhibition with IC20 ~0.4 μmol/L (IC50 ~1.1 μmol/L)
	ECG	anesthetized dog 0, 0.25, 0.75, 2.25 mg/kg/30min	iv infusion	PH-35628	○	-no substantial drug-related effects on blood pressure, heart rate, and other hemodynamic parameters -no effects on ECG intervals -mean maximal drug plasma concentrations at the end of the respective infusion steps were 0.57, 2.01, 5.50 mg/L
호흡기계		dog 0, 0.25, 0.75, 2.25 mg/kg/30min	iv infusion	PH-35628	○	-no findings
<metabolite M5 of regorafenib(BAY 81-8752)>						
신경계		rat 0, 1, 5, 20 mg/kg	po	PH-35409	○	-behavior (Irwin test), -locomotor activity (open-field test),

						body temperature: no findings (within 5 hr observation time frame)
심혈관계	hERG K+ current	hERG transfected HEK cells	in vitro	PH-35519	×	hERG K+ current inhibition with IC20 ~0.4 μmol/L (IC50 ~1.8 μmol/L)
	ECG	anesthetized dog 0, 0.25, 0.75, 2.25 mg/kg/30min	iv infusion	PH-35620	○	-no substantial drug-related effects on blood pressure, heart rate, and other hemodynamic parameters -no effects on ECG intervals -mean maximal drug plasma concentrations at the end of the respective infusion steps were 0.46, 1.84, 5.52 mg/L
호흡기계		dog 0, 0.25, 0.75, 2.25 mg/kg/30min	iv infusion	PH-35620	○	-no findings

- 랫드 및 개에 단회 경구 및 정맥 투여 후, 레고라페닙은 심혈관 (ECG 포함), 호흡, 및 CNS 기능에 대한 실질적인 유해 효과가 없다. 랫드에서, 레고라페닙은 혈중 포도당 농도를 낮추고(평균 -22%), in vivo 장 운동성을 약화시킨다.
- 랫드 및 개에 단회 경구 및 정맥 투여 후, 레고라페닙의 대사체인 M2 및 M5 는 심혈관 (ECG 포함), 호흡 및 CNS 기능에 대한 실질적인 유해 효과가 없다. 고농도에서, 레고라페닙 (>12 μmol/L) 및 그 대사체인 M2 와 M5(> 0.4 μmol/L)는 hERG K+ 전류 억제를 통해 in vitro 심장 재분극을 지연시키는 잠재성을 나타낸다. 그러나, 개에서는 심장 재분극이 영향을 받지 않는다.

다. 흡수· 분포· 대사· 배설에 관한 시험자료

① 흡수 : 랫드 및 개에서, 변형되지 않은 화합물의 생체이용률은 각각 89% 및 29-70%로 중간 또는 높았다. 모화합물의 최대 혈장 농도는 랫드에서 4-6 시간 및 개에서 1-3 시간 사이에 도달하였다.

② 분포 : [14C]레고라페닙의 정맥 및 경구 투여 후, 방사능(모약물 및 방사능 표지 대사체)은 거의 모든 기관과 조직으로 빠르게 분포되었다. 혈액/뇌 장벽 투과도는 낮았다. 랫드의 기관 및 조직에서 방사능의 비가역적 결합 또는 잔류에 대한 증거는 없었다. [14C]레고라페닙 및 방사성표지 대사체는 혈액/고환 장벽 및 태반을 중간 정도로 투과하였다.

③ 대사 : 간 마이크로솜 배양에 기초한 in vitro 종 비교는 사람, 원숭이, 및 마우스에서는 N-산화(M2)가 우세함을 나타냈으며, 랫드와 개에서는 N-메틸수산화(M3)가 우세한 주요 산화 대사 경로였다. CYP3A4 는 사람에서 레고라페닙의 1 단계(산화) 대사에 대한 주요 CYP isoform 이다.

④ 배설 : 랫드, 개 및 사람에서, [14C]레고라페닙의 경구 투여 후 방사능은 주로 담즙/대변 경로를 통해 배설되었으며, 랫드 및 개에서 요 배설은 낮았다. 사람에서의 방사능 신배설은 약 19%를 차지하였다. [14C]레고라페닙과 관련된 방사능은 수유하는 랫드의 모유에서 두드러지게 분비되었다.

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

- CYP 효소 억제 가능성: 레고라페닙과 주요 혈장 대사체인 M2 및 M5는 in vitro 에서 CYP

isoforms (예, CYP2C8, 2C9 > 2B6, 3A4 > 2C19, 2D6) 및 UGT1A1 및 1A9 에 대한 억제 효능을 나타냈다. 레고라페닙 및 그 대사체 M2 및 M5 는 디히드로피리미딘 (dihydropyrimidine) 탈수소효소 (dehydrogenase)에 대한 억제 효능을 나타내지 않았다.

- CYP 효소 유도 가능성: 레고라페닙은 주요 CYP isoform (예, CYP1A2 및 3A4)에 대한 유도 잠재성을 나타내지 않았다.
- transporter와 상호작용: 레고라페닙은 관찰된 임상 Cmax 농도에 해당하는 농도에서 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT 3 및 OCT2 에 대한 억제 가능성을 나타내지 않았다.

6. 임상시험성적에 관한 자료

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology				
Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study				
1. [PH-36734(12436)] 건강한 남성 피험자에서 [^{14}C]BAY 73-4506(레고라페닙)을 단회 경구투여했을 때 대사, 배설 패턴, 질량균형, 안전성, 내약성 및 약동학을 조사하기 위한 단일기관, 공개라벨, 비-무작위배정, 비-위약대조 임상시험				
1상	-건강 남성(30-65세) -4명	-[^{14}C]레고라페닙 1.5mg을 포함하는 레고라페닙 120mg 용액, 단회 경구투여	-약동학 -안전성	-총방사능 농도는 투여후 1-4hr, 6-24hr에 peak에 도달(장간 순환 발생) -$T_{1/2}$는 30.4(전혈)~37.6(혈장)hr -전혈에서 방사능 농도는 혈장과 유사(레고라페닙이 적혈구와 우선적으로 결합하지 않음) -회수된 총 방사능은 투여량의 90.5%로, 주로 대변으로 배설(71.2%), 소변으로는 19.3% 배설 -내약성 좋음(TEAE 1명, 약과 관련 없음; 두통)
Patient PK and Initial Tolerability Study				
2. [PH-36733(11650)] 진행성 악성종양 환자에서 BAY 73-4506의 안전성, 내약성, 최대 내약용량, 약동학 및 생체지표 상태 확인을 위한 공개라벨, 제1상 임상시험				
1상	-고형암 환자(≥18세) -76명	-레고라페닙 20mg/mL 용액 -레고라페닙 20, 100mg 정제 -10, 30, 60, 100, 120, 160, 220mg(용량증가). **3주 투약/1주 휴약(1주기: 28일)** *코호트9: 160mg(1×100mg + 3×20mg 정제), 3주 투약/1주 휴약 -진행, 내약불가능 독성, 동의철회까지	-MTD, -RP2D -약력학 -약동학 -안전성	-혈장 VEGF 증가(특히 ≥120mg), sVEGF2(soluble VEGF2) 감소(특히 ≥60mg) -레고라페닙은 60mg 이상 용량에서 항종양 유효성을 보였으며, 평가가능한 피험자의 66%에서 질병조절(PR 또는 SD) -160mg 투여시 약동학은 피험자간 변동성 높음 -MTD: 220mg의 8/12명이 용량감량 또는 중지를 초래한 AE가 나타났으므로, MTD에 정식으로 도달하지 않고 용량 증량 중단 -RP2D는 정제로 1일 1회 투여한 160mg(21일 투여/7일 휴약 일정). 이 용량은 코호트 9(CRC 확장, N=23)에 투여되었다. -TEAE: 99%, SAE: 62%(약물관련 26%) -가장 흔한 TEAE: 피로, 목소리 변화, 손발피부반응, 설사, 체중감소, 식욕감소, 감염, 저혈압, 호흡곤란, 점막염 등
3. [PH-36742(11651)] 진행성 악성종양 환자에서 BAY 73-4506의 안전성, 내약성, 최대 내약용량, 약동학 및 생체지표 상태 확인을 위한 공개라벨, 제1상 임상시험				
1상	-고형암 환자(≥18세) -84명 (용량증량: 38명, HCC 확장: 20명, NSCLC 확장: 26	<용량증량기> -레고라페닙 20mg CP(co-precipitate) 정제 -20, 40, 100, 120, 140mg QD(1주기: 21일) <확장코호트>	-MTD -약력학 -약동학 -안전성	-29/79명(37%)에서 질병 조절. 100mg에서 확장 코호트의 36%가 질병 조절 -MTD: 100mg -가장 흔한 TEAE: 피로, 발진, 손발증후군, 고혈압, 식욕부진, 오심, 설사, 사지통증, 변비 등

	명)	-레고라페닙 100mg CP(co-precipitate) 정제 -100mg, QD(1주기: 21일) -진행, 내약불가능 독성, 동의 철회까지		
4. [PH-36741(11651)] 진행성 악성종양 환자에서 레고라페닙(BAY 73-4506)의 안전성, 내약성, 최대 내약용량, 약동학 및 생체지표 상태 확인을 위한 공개 라벨, 제 1상 임상시험: 시험 11651의 Child-Pugh A 및 B인 HCC 환자에서의 PK 결과 보고				
1상	상동 용량증량기의 코호트 3(100mg): 11명 HCC 확장호코트(20명) 중, Child-Pugh A; 16명 Child-Pugh B; 4명	상동 100mg QD *이용가능한 pk data: 코호트 3: 10명 Child-Pugh A; 14명 Child-Pugh B; 4명	-MTD -약력학 -약동학 -안전성	100mg 의 레고라페닙 단회 투여 후 얻은 PK 자료에서 저용량이기는 하나, 레고라페닙 및 1차 대사산물의 PK에 대한 Child-Pugh 상태의 영향은 없음
5. [A51164(13172)] 진행성, 불응성 고형암 일본인 환자에서 BAY 73-4506의 약동학 및 안전성을 평가하기 위한 uncontrolled, 공개, 비-무작위배정 임상시험				
1상	-고형암 환자(≥18세) -15명	-레고라페닙 20, 40, 100mg 정제 -160mg, QD(cycle 0: 1일 투약/6일 휴약)(cycle 1 이후: 21일 투약/7일 휴약) -120mg or 60mg으로 감량 가능 -진행, 내약불가능 독성, 동의 철회까지	-약동학 -안전성	-일본인에서의 PK 자료는 CV 가 크다. 단회투여와 반복투여시의 반감기에 차이 없음 -반응률 6.7%(PR 1명, SD 7명) -사망 없음. SAE 40.0% -가장 흔한 TEAE: 손발증후군, 설사, 간수치 이상, 저알부민혈증 등
6. [A51600(14996)] 진행성, 불응성 고형암 중국인 환자에서 BAY 73-4506의 약동학, 안전성, 내약성 및 효능을 연구하기 위한 uncontrolled, 공개, 비-무작위배정 제1상 시험(interim report)				
1상	-고형암 환자(≥18세) -45명	-레고라페닙 40 mg 정제 -160mg, QD(3주 투약/1주 휴약) -120mg or 80mg으로 감량 가능 -진행, 내약불가능 독성, 동의 철회까지	-약동학 -안전성	-PR 1명, SD 4명 -사망 3명(시험약 관련 없음). SAE 58.3% -가장 흔한 TEAE: 발열, 손발증후군, 피로, 식욕부진, 설사, 오심, 구토 등
7. [PH-36735(11656)] 전이성 결장암 환자에서 1차 또는 2차 요법으로 mFOLFOX6 또는 FOLFIRI와 병용한 BAY73-4506의 안전성, 약동학 및 약력학 측정을 위한 제 1상, 공개라벨, 비 위약 대조 시험				
1상	-전이성 결장직장암 환자(≥18세) -12명	-레고라페닙 40 mg 정제 -160mg, QD(4-10, 18-24일) -120mg or 80mg으로 감량 가능 -진행, 내약불가능 독성, 동의 철회까지 *mFOLFOX6(N=21) 또는 FOLFIRI(N=17)와 병용	-약동학 -약력학 -안전성	-질병조절(PR 또는 SD) : 총 33명(87%) -레고라페닙 투여(2 주기 째) 후 이리노테칸을 5일 동안 투여하였을 때, 이리노테칸 및 그 활성 대사물 SN-38 의 AUC 증가(이리노테칸 28%, SN-38 44% 상승)
Bioavailability (BA) Study				
8. [PH-36525(14656)] 건강한 지원자에서의 단회 경구투여 레고라페닙 160mg의 약동학에 대한 고지방 아침식사, 저지방 아침식사 및 공복상태의 영향을 확인하기 위한 제1상, 무작위배정, 공개, 3-way, 교차 시험				
1상	-건강 남성(18-45세) -24명	-레고라페닙 40mg 정제 -레고라페닙 160mg, 단회 경구투여	-약동학 -안전성	-레고라페닙은 공복시에 비해 식사 후 노출 증가. 대사체 노출은 저지방식에서 증가 parameter / fasted (n=24) / low fat (n=24) / high fat (n=24)

		-A: 공복시 투여 -B: 저지방식이 후 투여 -C: 고지방식이 후 투여 (휴약기: 14일)		**레고라페닙** AUC(mg.h/mL) 45.39 61.75 67.27 C_{max}(mg/mL) 1.25 1.93 2.16 **M2** AUC(mg.h/mL) 27.43 38.28 21.94 C_{max}(mg/mL) 0.89 1.17 0.65 **M5** AUC(mg.h/mL) 12.77 15.67 6.22 C_{max}(mg/mL) 0.12 0.14 0.05 →저지방식이 후 레고라페닙 및 대사체 노출이 최고로 나타남 -내약성 좋음(TEAE 1명, 약과 관련 없음)

Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study

9. [PH-36595(12437)] 1×100mg +3×20mg 정제 및 4×40mg 정제로 투여한 BAY 73-4506 160mg의 상대 생체이용률을 평가하기 위한 2-way, 단회투여, 무작위배정, 공개, 제1상 임상시험

1상	-건강 남성(18-45세) -48명	-레고라페닙 20, 40, 100mg 정제 -레고라페닙 160mg, 단회 경구투여 -A: 1×100mg +3×20mg 정제(대조군) -B: 4×40mg 정제(시험군) (휴약기: 7일)	-약동학 -안전성	- parameter / A 군 (n=46) / B 군 (n=46) **레고라페닙** AUC(mg.h/mL) 41.91 41.80 B/A[90% CI](%) 99.73 [92.97, 106.98] C_{max}(mg/mL) 1.11 1.23 B/A[90% CI](%) 110.88[100.59, 122.22] **M2** AUC(mg.h/mL) 23.10 26.90 B/A[90% CI](%) 116.49 [105.01, 129.22] C_{max}(mg/mL) 0.721 0.895 B/A[90% CI](%) 124.18 [110.16, 139.97] **M5** AUC(mg.h/mL) 10.65 12.96 B/A[90% CI](%) 124.11 [109.51, 140.66] C_{max}(mg/mL) 0,112 0.131 B/A[90% CI](%) 116.66 [104.13, 130.71] →새로운 제형 투여는 예전 제형 투여와 유사한 BA를 나타냄 -내약성 좋음(1명에서 ALP 일시적 상승)

Extrinsic Factor PK Study Reports

10. [PH-36717(12435)] 건강한 자원자에서 레고라페닙 (BAY 73-4506)의 단회 경구투여의 약동학에 대한 Ketoconazole의 영향을 평가하기 위한 제 1상, 비무작위배정, 공개라벨 시험

1상	-건강한 자원자 (18-45세) -24명	-레고라페닙 40 mg 정제 -코호트 1: 레고라페닙 80 mg (N=6) -코호트 2: 레고라페닙 160 mg(N=18) -케토코나졸: 400 mg을 연속 7일동안 투여	-약동학 -안전성	-160 mg 용량 (코호트 2)에서 ketoconazole과 병용시 레고라페닙의 AUC (33%)와 Cmax (40%) 증가. M-2와 M-5의 AUC와 Cmax는 감소. →ketoconazole(강력한 CYP3A4 억제제)의 레고라페닙에 대한 대사억제 -80 mg 코호트 (코호트 1)에서도 이와 유사한 경향 관찰

11. [PH-36716(15524)] 건강한 지원자에서 단회 160mg 레고라페닙 (BAY 73-4506) 경구투여의 약동학에 관한 리팜핀 영향을 확인하고자 하는 제1상, 비-무작위배정, 공개 시험

1상	-건강한 자원자 (18-45세) -24명	-레고라페닙 40 mg 정제 -레고라페닙: 160mg -리팜핀: 1일 600mg, 9일동안 투여(제15~23일)	-약동학 -안전성	-레고라페닙은 단독 투여에 비해 리팜핀(강력한 CYP3A4 유도제)과 병용한 경우, 레고라페닙 AUC(50%) 및 Cmax(20%)이 모두 감소. M2의 AUC는 유의적인 변화가 없었으나, Cmax(57%)는 증가. M5는 AUC가 3배 이상 증가, Cmax는 4배 이상 증가

12. [PH-36721→36865(12434)] 진행성 고형종양 환자에서 칵테일 접근법(Group A)의 **CYP2C9 기질 (warfarin), 2C19 기질(omeprazole), 3A4 기질(midazolam)와 CYP2C8 기질(rosiglitazone, Group B)**에 대한 BAY 73-4506의 영향 평가를 위한 제 1상 비무작위배정, 공개라벨 임상시험				
1상	-고형암 환자(≥18세) -24명(Group A=12명, Group B=12명)	-레고라페닙 40 mg 정제 -레고라페닙: 160mg	-약동학 -안전성	-레고라페닙과 warfarin의 병용시 S-warfarin의 AUC 25% 증가, Cmax 26% 증가 →레고라페닙은 CYP2C9을 약하게 억제함 -미다졸람과 레고라페닙의 병용시 미다졸람의 AUC(12%) 및 Cmax(28%) 증가 →레고라페닙은 CYP3A4을 약하게 억제함 -로시글리타존과 레고라페닙의 병용시 로시글리타존 및 그 CYP2C8 대사산물의 PK변수는 거의 변하지 않음 →레고라페닙은 CYP2C8을 억제하지 않음 -오메프라졸과 레고라페닙의 병용시 오메프라졸 및 그 CYP2C19 대사산물의 PK변수는 거의 변하지 않음 →레고라페닙은 CYP2C19을 억제하지 않음
13. [PH-36720(14814)] 진행성 고형암 환자에서 심혈관계 안전성, 내약성, 약동학 및 항암작용을 평가하기 위한 레고라페닙(BAY 73-4506) 공개 비-무작위배정 제1상 시험(interim report)				
1상	-고형암 환자(≥18세) -50명*(25명 분석)*	-레고라페닙 40 mg 정제 -160mg, QD(3주 투약/1주 휴약) -진행, 내약불가능 독성, 동의 철회까지	-약력학 -약동학 -안전성(심혈관계 안전성 지표 포함)	-레고라페닙 tmax에서, QTcB 및 QTcF의 평균 기저선으로부터의 변화는 -1 및 2 msec. 기저선으로부터의 QTcB 및 QTcF 최고 정중 변화 결과는 각각 7 및 9msec. 치료후 Holter 모니터링 방문 동안 QTcB 또는 QTcF 수치가 >500msec인 피험자는 없음
§ Efficacy & Safety				
1. [A53306(14387)] 표준치료 후 진행된 전이성 직장결장암(CRC) 환자에서 레고라페닙 및 최적 보조 요법(BSC) vs. 위약 및 BSC의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 제3상 시험(CORRECT)				
3상	-표준 요법 후 진행한 전이성 CRC 환자 -760명(2:1 배정)	-레고라페닙 40 mg 정제 -시험군: 160mg, QD(3주 투약/1주 휴약) + BSC(n=505) -대조군: 위약 + BSC(n=255) (층화: VEGF 표적약물의 이전 치료, 전이성 진단으로부터 시간, 지역) -저지방식 아침식사 후 투여 -용량감량: 160mg →120mg →80mg -진행, 내약불가능 독성, 동의 철회까지 *H_1: HR<1 **sample size: OS 33.3% 증가(HR 0.75)*	-OS -PFS, ORR, DCR -안전성	**<유효성>** -OS(중앙값): 시험군 196일(약 6.4개월), 위약군 151일(약 5.0개월). **HR 0.774[95% CI: 0.636, 0.942**, p=0.005178]. *(중간분석 a=0.009279)* -PFS(중앙값): 시험군 59일, 위약군 52일. HR 0.494[95% CI: 0.419, 0.582, p<0.000001]. -ORR(CR+PR): 시험군 1.0%, 위약군 0.4%(차이 -0.60%, 95% CI: -1.74%, 0.53%, one-sided p=0.188432) -DCR(CR+PR+SD): 시험군 41.0%, 위약군 14.9%(차이 -25.94%, 95% CI: -32.06%, -19.82%, one sided p<0.000001) **<안전성>** -AE: 시험군 99.6%, 위약군 96.8% -약물 관련 SAE: 시험군 11.8%, 위약군 3.6% -시험군에서 더 흔한 AE: 피로, 손발증후군, 식욕부진, 설사, 체중 감소, 목소리 변화, 고혈압, 발진 등 -3등급 AE: 시험군 56.0%, 위약군 26.5%(주로 손발증후군, 피로, 설사, 고혈압, 발진) -4등급 AE: 시험군 8.6%, 위약군 7.9%(리파제 이상, 빌리루빈 이상, 피로) -흔한 임상검사 이상: 헤모글로빈 이상, 림프구감소증, 혈소판 이상
§ 기타 종양				
1. [A51601(14596)] 간세포암(HCC) 환자에서 BAY 73-4506의 비대조 공개 다기관 제II상 안전성 시험				
2상	-간암 환자(이전의 소라페닙 실패,	-레고라페닙 40 mg 정제	-안전성 -유효성	-TTP: 126일(약 4.2개월) -DCR: 72.2%

	Child-Pugh A) -36명	-160mg, QD(3주 투약/1주 휴약)	-약동학 *한국인에서의 약동학	-한국인에서의 PK 자료 확인
2. [A46572(11726)] 이전에 치료를 받지 않았던 전이성 또는 절제불가능 신장세포암 (RCC) 환자를 대상으로 한 BAY73-4506의 제 2상 비대조 임상시험				
2상	-이전에 치료받지 않은 진행성 신장암 환자 -49명	-레고라페닙 20, 100mg 정제 -160mg, QD(3주 투약/1주 휴약)	-ORR -OS, PFS -약동학 -안전성	-반응 평가가 가능한 피험자 48명 중 15명 (31.3%)이 PR, 24명(50.0%)은 SD. -PFS 중앙값은 251일, TTP 중앙값은 251일 -OS: 미도출 -가장 흔한 TEAE: 손발증후군, 피로, 고혈압, 설사, 구강점막염, 탈모 등

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

	STIVARGA® FDA, 2012.9.27. GIST 추가. 2013.2.	STIVARGA® Swissmedic, 2013.2.27.	스티바가정 바이엘코리아(주)
효능효과	1.1 Colorectal Cancer Stivarga® is indicated for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have been previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy, and, if KRAS wild type, an anti-EGFR therapy. 1.2 Gastrointestinal Stromal Tumors Stivarga is indicated for the treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) who have been previously treated with imatinib mesylate and sunitinib malate.	Stivarga is indicated in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have previously received a fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy and - in the presence of a KRAS wild type - an anti-EGFR therapy.	이전에 플루오로피리미딘 계열 약물을 기본으로 하는 항암 화학 요법, 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(KRAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료를 받은 적이 있는 전이성 직장결장암 환자의 치료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	얼비툭스주 (세툭시맙), 머크(주), 2009.3.13.	아바스틴주 (베바시주맙), 한국로슈(주), 2007.9.12.	스티바가정 (레고라페닙), 바이엘코리아(주)
기전	anti-EGFR antibody	anti-VEGF antibody	
효능효과	1. EGFR-양성, KRAS 정상형(wild-type)인 전이성 직결장암 환자에의 ◆ 항암화학요법과의 병용요법 ◆ Irinotecan에 내약성이 없으며, Oxaliplatin 과 Irinotecan을 포함한 요법에 실패한 환자에의 단독요법	○ 플루오로피리미딘계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 병용하여 전이성 결장직장암 치료 ○ 전이성 유방암 환자에 1차요법제로 파클리탁셀과 병용투여 ○ 수술이 불가능한 진행성, 전이성 또는 재발성 비편평상피세포성 비소세포폐암의 1차요법제로	이전에 플루오로피리미딘 계열 약물을 기본으로 하는 항암 화학 요법, 항 VEGF 치료제, KRAS 정상형(wild type)의 경우 항 EGFR 치료제로 치료를 받은 적이 있는 전이성 직장결장암 환자의 치료

	2. 두경부 편평세포암 환자에의 ◆ 국소 진행성 질환에 방사선요법과의 병용요법 ◆ 재발성 및/또는 전이성 질환에 platinum계 약물을 기본으로 하는 항암화학요법과의 병용요법	platinum계 약물을 기본으로 하는 화학요법제와 병용투여 ○ 진행성 또는 전이성 신세포암의 1차요법제로 인터페론알파-2a와 병용투여 ○ 이전 치료후 진행성 질환인 교모세포종	

끝.

의약품 기준 및 시험방법 심사결과 검토서

회 사	바이엘코리아(주)	제품명	스티바가정40밀리그램(레고라페닙)
성분명	레고라페닙일수화물	제 형	정제
구분	■ 수입 □ 제조	분류번호	항악성종양제(421)

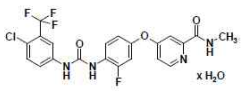
신 청

■ 1) 신약
□ 2) 자료제출의약품*
□ 3) 기허가의약품과주성분의규격및분량제형이동일한의약품
□ 4) 기타
**1)과 3)항에 해당하지 않는 의약품으로 기허가의약품에 대해 새로운 제형, 주성분의 새로운 조성, 함량증감, 이성체 및 염류변경 등에 해당하는 의약품을 말한다.*

제출자료

구분 \ 제출자료	자료번호 1	2 가 1)	2 가 2)	2 가 3)	2 가 4)	2 가 5)	2 가 6)	2 가 7)	2 가 8)	2 나 1)	2 나 2)	2 나 3)	2 나 4)	2 나 5)	2 나 6)	2 나 7)
신약																
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
비고	*제출자료의 생략근거를 기재 (예 ; 의약품등의 품목허가신고심사규정 제36조1항에 따라 나 1),2),3),4),5) 자료 면제)*															

주성분에 대한 정보

명칭	일반명	분자식	구조식
레고라페닙일수화물	4-[4-({[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxyl]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate	$C_{21}H_{15}ClF_4N_4O_3 \cdot H_2O$: 500.83	

주성분 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험
시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) ■ 건조감량/수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
■ 무균시험 □ 미생물한도시험 ■ 불용성미립자시험 ■ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 ■ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

종합 검토의견

시정적합

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등