

# 안전성 유효성 심사 검討서

(■최초, □변경)

2011년 11월 28일

담당자	연구관	과장
김지영	김영립	정혜주

종류<sup>1)</sup>: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회사명	한국화이자제약(주)	② 문서번호	201110048459, 20110048472 (2011.4.27.)		
③ 제품명	겔코리 캡슐200밀리그램, 겔코리250밀리그램(크리조티닙)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 421		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1캡슐(400.0mg) 중 크리조티닙 200.00mg 이 약 1캡슐(500.0mg) 중 크리조티닙 250.00mg				
⑥ 성상	200mg: 흰색 또는 연한 노란색의 분말이 든 흰색/분홍색의 경질캡슐 250mg: 흰색 또는 연한 노란색의 분말이 든 분홍색/분홍색의 경질캡슐				
⑦ 신청효능·효과	역형성 림프종 인산화효소 (ALK) 양성 진행성 비소세포폐암				
⑧ 신청용법·용량	<p>크리조티닙 250 mg 을 1일 2회 경구투여합니다.            치료로 인한 임상적 이익이 지속되는 한 투여를 계속합니다. 캡슐제를 그대로 삼켜 복용하여야 합니다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있습니다. 복용을 잊었을 때, 다음 복용까지 남은 시간이 6시간 이상이면 환자가 기억한 즉시 복용해야 하며, 6시간 미만이면 복용하지 않습니다.            케토코나졸 등과 같은 강력한 CYP3A 억제제들과의 병용투여나, 리팜핀 등과 같은 강력한 CYP3A 유도제들과의 병용투여는 피해야 합니다.</p> <p><u>용량조절</u>            환자 개개인에서의 안전성과 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있습니다. 200 mg을 1일 2회 투여까지 감량할 수 있고, 추가 용량 감소가 필요한 경우, 개개인의 안전성과 내약성에 따라 250 mg을 1일 1회 투여까지 감량할 수 있습니다. 혈액학 및 비-혈액학 독성에 따른 용량 감소 기준은 아래 표와 같습니다.</p> <p><b>표1. 크리조니티닙 용량 조절- 혈액학적 독성<sup>a</sup></b></p> <table border="1"> <tr> <td>CTCAE<sup>b</sup> 기준</td> <td>크리조티닙 투여 용량</td> </tr> </table>			CTCAE <sup>b</sup> 기준	크리조티닙 투여 용량
CTCAE <sup>b</sup> 기준	크리조티닙 투여 용량				

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

이상반응 등급	
3 등급	이상반응이 2등급 이하 수준으로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한 후, 이전과 동일한 용법으로 투여 재개
4 등급	이상반응이 2등급 이하 수준으로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 200 mg을 1일 2회 투여하는 용법으로 투여 재개 <sup>c</sup>

a. 림프구감소증 제외  
b. 미국 국립 암학회 이상반응 표준 용어 기준 (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)  
c. 재발 시, 이상반응이 2등급 이하 수준으로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 250 mg 1일 1회 용법으로 투여 재개. 4등급 이상의 이상반응이 재차 발생하는 경우 투여를 영구 중단함.

**표2. 크리조니티닙 용량 조절- 비혈액학적 독성**

CTCAE <sup>a</sup> 기준 이상반응 등급	크리조티닙 투여 용량
3,4등급의 ALT 또는 AST 증가 - 1 등급 이하의 총 빌리루빈 증가를 동반한 경우	이상반응이 1등급 이하 또는 베이스라인까지 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 200 mg을 1일 2회 투여하는 용법으로 투여 재개 <sup>b</sup>
2,3,4등급의 ALT 또는 AST 증가 - 2,3,4등급 총 빌리루빈 증가 (담즙정체 또는 용혈이 없는 경우)를 동반한 경우	영구 투여 중단
모든 등급의 간질성 폐렴 <sup>c</sup>	영구 투여 중단
3등급 QTc 연장	이상반응이 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 200 mg을 1일 2회 투여하는 용법으로 투여 재개 <sup>b</sup>
4등급 QTc 연장	영구 투여 중단

- a. 미국 국립 암학회 이상반응 표준 용어 기준 (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)  
b. 재발하는 경우, 이상반응이 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 250 mg 1일 1회 일정으로 투여 재개. 3 또는 4등급 이상반응이 재차 발생하는 경우 투여를 영구중단.  
c. 비소세포폐암의 진행, 다른 폐질환, 감염 또는 방사선 영향 때문이 아닌 경우

크리조티닙은 간장애 환자에 대해 평가된 바 없습니다. 임상시험에서는 AST 또는 ALT가  $2.5 \times \text{ULN}$ (정상상한치) 초과인 환자, 기저 악성종양이 원인인 경우에는  $5.0 \times \text{ULN}$  초과이거나, 총 빌리루빈 수치  $1.5 \times \text{ULN}$  초과가 동반된 환자는 제외되었습니다. 간장애 환자에게 크리조티닙을 투여하는 경우 주의해야 합니다.

⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온 ( $15\text{--}30^{\circ}\text{C}$ ) 보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	-
⑪ 약리작용기전	-역형성 림프종 인산화효소(ALK) 수용체 티로신키나제 및 그 종양원성 변이의 선택적 억제제
⑫ 국내외 사용현황	*국외 -미국 : 2011.8.26. (FDA site 확인)
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2010-103호, 2010.12.31.) -제2조제7호 신약 -제28조제1항 희귀의약품
⑭ 검토결과	시정적합

붙임 1. 시정사항

2. 안전성·유효성 검토 요약

## 불임. 시정사항

- 가. 효능효과, 용법용량 및 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였음.
- 나. 향후 “역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료”에 대한 치료적 확증 임상시험성적서가 제출되어야 함을 알려드립니다.

## ■ 효능효과

역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료  
이 약의 유효성은 반응률에 근거하였으며, 환자보고 결과 또는 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

## ■ 용법용량

이 약을 투여하고자 하는 경우, 치료 시작 전에 충분히 검증된 FISH(Fluorescence In Situ Hybridization)법을 이용하여 ALK 변이 상태를 평가해야 한다(‘사용상 주의사항 5. 일반적 주의’ 항 참조).

### 1. 권장용량

이 약은 성인에게 250 mg을 1일 2회 경구투여한다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있으며, 캡슐제를 그대로 삼켜 복용하여야 한다.

치료로 인한 임상적 이익이 지속되는 한 투여를 계속한다.

복용을 잊은 경우, 다음 복용까지 남은 시간이 6시간 이상이면 환자가 기억한 즉시 복용해야 하며, 6시간 미만이면 복용하지 않는다. 잊은 투여량을 보충하기 위해 2회 용량을 한꺼번에 복용해서는 안 된다.

### 2. 용량조절

환자 개개인에서의 안전성과 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 200 mg을 1일 2회 투여까지 감량할 수 있다. 추가 용량 감소가 필요한 경우, 개개인의 안전성과 내약성에 따라 250 mg을 1일 1회 투여까지 감량할 수 있다. 혈액학 및 비-혈액학적 독성에 따른 용량 감소 기준은 아래 표와 같다.

표1. 크리조니티닙 용량 조절- 혈액학적 독성<sup>a</sup>

CTCAE <sup>b</sup> 기준 이상반응 등급	크리조티닙 투여 용량
3 등급	이상반응이 2등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한 후, 이전과 동일한 용법으로 투여 재개
4 등급	이상반응이 2등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한 후, 200 mg을 1일 2회 투여하는 용법으로 투여 재개 <sup>c</sup>

a. 림프구감소증 제외(기회감염 등의 임상적 사건과 관련되지 않는 한)

b. 미국 국립암연구소 이상반응 표준 용어 기준(NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

c. 재발 시, 이상반응이 2등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 250 mg 1일 1회 용법으로 투여 재개. 4등급 이상반응이 다시 재발하는 경우 투여를 영구 중단

표2. 크리조니티닙 용량 조절- 비혈액학적 독성

CTCAE 기준 이상반응 등급	크리조티닙 투여 용량
3 또는 4등급의 ALT 또는 AST 증가 - 1등급 이하의 총 빌리루빈 증가를 동반	이상반응이 1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한 후, 200 mg을 1일 2회 투여하는

한 경우	용법으로 투여 재개 <sup>a</sup>
2, 3 또는 4등급의 ALT 또는 AST 증가 - 2, 3 또는 4등급의 총 빌리루빈 증가 (담즙정체 또는 용혈이 없는 경우)를 동반한 경우	투여를 영구 중단
모든 등급의 간질성 폐렴 <sup>b</sup>	투여를 영구 중단
3등급 QTc 연장	이상반응이 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 200 mg을 1일 2회 투여하는 용법으로 투여 재개 <sup>a</sup>
4등급 QTc 연장	투여를 영구 중단

- a. 재발하는 경우, 이상반응이 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 250 mg 1일 1회 용법으로 투여 재개. 3 또는 4등급 이상반응이 다시 재발하는 경우 투여를 영구중단.  
 b. 비소세포폐암의 진행, 다른 폐질환, 감염 또는 방사선 영향 때문이 아닌 경우

감별 백혈구 수를 포함한 전혈구수치를 매달 및 **임상적으로 필요한 경우** 모니터링 해야 하고, 만약 3등급 또는 4등급 이상이 관찰되거나, 발열 또는 감염이 발생하면 더 자주 검사해야 한다. **간 기능을** 매달 및 **임상적으로 필요한 경우** 모니터링 해야 하고, 만약 2, 3 또는 4등급 이상이 관찰되면 더 자주 검사해야 한다.

## ■ 사용상의 주의사항

### 1. 경고

#### 1) 간질성 폐렴

2건의 **임상시험에서**, 중증의 생명을 위협하거나 사망에 이르게 한 치료 관련 간질성 폐렴이 1.6%(4/255명)의 빈도로 발생하였다. 이 사례들은 모두 치료를 시작한 지 2개월 이내에 발생하였다. 간질성 폐렴을 의미하는 폐증상이 나타나는지 모니터링 해야 한다. 간질성 폐렴의 다른 원인들은 제외되어야 한다. 치료 관련 간질성 폐렴으로 진단된 환자는 이 약 투여를 영구 중단해야 한다. ('용법·용량' 및 '4. 이상반응' 항 참조)

#### 2) 간 실험실 수치 이상

3등급 또는 4등급 ALT 증가가 시험 A 환자의 7%, 시험 B 환자의 4%에서 관찰되었다. 3등급 및 4등급 증가는 일반적으로 증상이 없었고, 약물 일시 중단 후 회복되었다. 환자는 주로 더 낮은 용량으로 투여를 재개하였으며, 재발하지 않았다. 그러나, 시험 A에서 3명(2%) 및 시험 B에서 1명(1% 이하)의 환자는 투여를 영구 중단하였다. 2건의 **임상시험에서**, 실험실 검사 평가가 가능했던 환자들 중, 알칼린포스파티제 상승을 동반하지 않은 총 빌리루빈 증가(정상상한치의 2배 초과)와 ALT 증가(정상상한치의 3배 초과)를 모두 보인 환자는 1/255명(0.5% 미만)이었다. ALT 및 총 빌리루빈을 포함한 **간기능을** 매달 및 **임상적으로 필요한 경우** 모니터링 해야 하고, 만약 트랜스아미나제 증가가 나타난 환자에서, 2, 3 또는 4등급의 증가가 관찰되면 더 자주 검사해야 한다. ('용법·용량' 항 참조)

#### 3) QT 간격 연장

이 약 250 mg을 1일 2회 투여받은 모든 환자에 대해 이 약의 QT 간격 연장 가능성을 평가한 결과, 베이스라인 대비 QTcF (Fridericia 방법으로 보정한 QT)는 1.3%(4/308명)의 환자에서 500 msec 이상, 3.5%(10/289명)의 환자에서 60 msec 이상 증가한 것으로 보고되었다. 약동/약력학 분석에서 크리조티닙 농도에 의존적인 QTcF 증가가 시사되었다.

QTc 연장이 관찰되었으므로, 이 약은 선천성 QT 연장증후군 환자에게는 투여를 피해야 한다. 울혈성 심부전, 서맥성 부정맥, 전해질 이상 환자 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복

용 중인 환자에게는 심전도 및 전해질에 대한 주기적인 모니터링을 고려해야 한다. 4등급 QTc 연장이 나타난 환자는 이 약 투여를 영구 중단해야 한다. 3등급 QTc 연장이 나타난 환자는 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한 후, 200 mg 1일 2회 용법으로 투여를 재개한다. 3등급 QTc 연장이 재발한 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한 후, 250 mg 1일 1회 용법으로 투여를 재개한다. 3등급 QTc 연장이 다시 재발하면 이 약 투여를 영구 중단한다. ('용법·용량' 항 참조)

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

## 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 선천성 QT 연장증후군 환자, 울혈성 심부전, 서맥성 부정맥, 전해질 이상 환자 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용 중인 환자('1. 경고' 항 참조)
- 2) 간장애 환자
- 3) 중증 신장애 환자(CLcr 30 mL/min 미만) 또는 말기 신질환 환자

## 4. 이상반응

~~임상시험에 매우 다양한 조건에서 수행되었으므로, 이 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약의 임상시험에서 나타난 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 진료 현장에서 관찰된 비율을 반영하지 못할 수도 있습니다.~~

임상시험 A 및 B에서, ALK-양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자들이 크리조티닙 250 mg을 1일 2회 투여 반았다. 1-4등급 이상반응이 보고된 255명 환자들의 이 약에 대한 투여기간 중앙값은 시험 A 5.1개월, 시험 B 7.8개월이었다. 투여 일시 중단은 시험 A 및 B의 각각 36%, 45%에서 발생하였고, 각각 13% 및 19%에서 2주 이상 지속되었다. 시험 A 및 B에서 용량 감소는 각각 44% 및 29%에서 발생하였다. 시험약 투여의 영구 중단에 이르게 한 치료관련 이상반응 발생 비율은 시험 A 6%, 시험 B 3% 였다. 두 시험 모두에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응(≥25%)은 시각장애, 오심, 설사, 구토, 부종, 변비였다. 두 시험 모두에서 최소 4%에서 보고된 3-4등급 이상반응에는 ALT 증가와 호중구감소증이 포함되었다.

사망 및 중대한 이상반응 정보가 확인된 397명 환자 중, 시험약의 마지막 투여 후 28일 이내 사망한 환자는 45명이었다. 10명(2.5%)이 시험약 첫 투여 28일 이내에 사망하였다. 사망 원인은 질병 진행(32명), 호흡기계 사건(9명) 및 기타(4명)이었다. 사망의 원인이 된 호흡기계 사건은 폐렴(2명), 저산소증(2명), 급성호흡곤란증후군(ARDS)(1명), 호흡곤란(1명), 간질성폐렴(1명), 농흉(1명), 폐출혈(1명)이었다. 다른 사망 원인은 폐혈 쇼크, 파종혈관내응고(DIC), 심혈관 사건, 원인을 알 수 없는 사망이 각 1건이었다. 2% 이상에서 보고된 중대한 이상반응에는 폐렴, 호흡곤란, 폐색전이 포함되었다.

아래 표에 시험 A 및 B에서 이 약을 투여받은 환자에서 빈번히 보고된 이상반응을 나열하였다.

표3. 시험 A 및 B<sup>1</sup>에서 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 10% 이상에서 보고된 이상반응

이상반응	치료시작 후 나타난 이상반응 (Treatment Emergent AE) N=255		치료와 관련된 이상반응 (Treatment Related AE) N=255	
	모든 등급	3/4 등급	모든 등급	3/4 등급

	명 (%)	명 (%)	명 (%)	명 (%)
<b>눈 이상</b>				
시각 장애 <sup>2</sup>	163 (64%)	0	159 (62%)	0
<b>위장관계 이상</b>				
오심	145 (57%)	2 (<1%)	136 (53%)	0
설사	124 (49%)	1 (<1%)	109 (43%)	0
구토	116 (45%)	3 (1%)	101 (40%)	0
변비	98 (38%)	2 (<1%)	69 (27%)	1 (<1%)
식도 이상 <sup>3</sup>	51 (20%)	3 (1%)	29 (11%)	0
복통 <sup>4</sup>	40 (16%)	1 (<1%)	20 (8%)	0
구내염 <sup>5</sup>	27 (11%)	1 (<1%)	15 (6%)	1 (<1%)
<b>전신이상</b>				
부종 <sup>6</sup>	97 (38%)	2 (<1%)	72 (28%)	0
피로	80 (31%)	6 (2%)	51 (20%)	4 (2%)
흉통/불편감 <sup>7</sup>	30 (12%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
발열	30 (12%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0
<b>감염</b>				
상기도감염 <sup>8</sup>	50 (20%)	1 (<1%)	4 (2%)	0
<b>검사</b>				
ALT 증가	38 (15%)	17 (7%)	34 (13%)	14 (5%)
AST 증가	29 (11%)	7 (3%)	24 (9%)	5 (2%)
<b>대사 및 영양</b>				
식욕 감소	69 (27%)	3 (1%)	49 (19%)	0
<b>근골격계</b>				
관절통	29 (11%)	3 (1%)	4 (2%)	0
등통증	28 (11%)	0	2 (<1%)	0
<b>신경계 이상</b>				
어지러움 <sup>9</sup>	60 (24%)	0	42 (16%)	0
신경병증 <sup>10</sup>	58 (23%)	1 (<1%)	34 (13%)	1 (<1%)
두통	34 (13%)	1 (<1%)	10 (4%)	0
미각이상	33 (13%)	0	30 (12%)	0
<b>정신계 이상</b>				
불면증	30 (12%)	0	8 (3%)	0
<b>호흡기계 이상</b>				
호흡곤란	57 (22%)	16 (6%)	5 (2%)	3 (1%)
기침	54 (21%)	3 (1%)	9 (4%)	0
<b>피부이상</b>				
발진	41 (16%)	0	25 (10%)	0

<sup>1</sup>시험 A는 CTCAE v4.0, 시험 B는 CTCAE v3.0 사용

<sup>2</sup>복시, 광시증, 눈부심, 시야 흐림, 시야 결손, 시력 손상, 유리체내 부유물, 시야 밝아짐(visual brightness), 시력 저하 포함

<sup>3</sup>소화불량, 연하곤란, 상복부 불편감/통증/작렬감, 식도염, 식도 폐쇄/통증/경련/궤양, 위식도역류, 연하통, 역류성 식도염 포함.

<sup>4</sup>복부 불편감, 복부통증, 상복부통증, 복부 압통

<sup>5</sup>구강 궤양, 혀통증, 설염, 입술염, 점막염증, 구강인두통증/불편감, 구강통증, 구내염 포함.

<sup>6</sup>부종, 국소부종, 말초부종포함.

<sup>7</sup>흉통, 흉부불편감, 근골격계 흉통

<sup>8</sup>코인두염, 비염, 인두염, **상기도** 감염 포함.

<sup>9</sup>균형장애, 어지러움, 전실신(presyncope) 포함

<sup>10</sup>작열감, **감각장애**, 감각과민, 감각저하, 신경통, 감각이상, 말초 신경병증, 말초 감각 신경병증 포함

시력 **손상**, 광시증, **시야 흐림**, 유리체내 부유물, 눈부심, 복시가 포함된 시각 장애가 임상시험에서 159명 환자(62%)에서 보고되었다. 이 사건들은 일반적으로 약물 투여를 시작한 지 2주 이내에 시작되었다. 환자가 광시증을 경험하거나, 유리체내 부유물이 새로 발생 또는 증가하는 경우, 특히 안과적 평가가 고려되어야 한다. 중증 또는 심해진 유리체내 부유물 및/또는 광시증은 망막 원공 또는 망막박리 지연의 징후일 수 있다. 시각 장애가 나타난 환자는 운전이나 기계조작 시 주의해야 한다.('5. 일반적 주의' 항 참조)

표 3에 정의되고, 연구자가 시험약에 의한 것으로 판단한 신경병증 보고 환자는 34명(13%)이었다. 대부분 1등급이었으나, 2등급 운동 신경병증과 3등급 말초 신경병증이 각 1명에게서 보고되었다. 어지러움과 미각이상이 임상시험에서 매우 흔하게 보고되었으나, 모두 1 또는 2등급이었다. 서맥이 이 약 투여 환자의 12명(5%)에서 보고되었으며, 모두 1 또는 2등급이었다.

실험실 검사 이상: 3 또는 4등급 호중구감소증, 혈소판감소증, 림프구감소증이 각각 5.2%, 0.4%, 11.4% 환자에서 보고되었다.

## 5. 일반적 주의

### 1) ALK 검사

이 약은 ALK-양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서만 치료이익을 보였으므로, 이 약 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 ALK-양성 비소세포폐암의 진단이 필요하다.

ALK-양성 비소세포폐암의 평가는 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 수행되어야 한다.

임상시험에서는 ALK-양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 주로 Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit를 이용하였다.

### 2) 위장관계 영향

이 약 투여 환자에게 가장 흔하게 발생한 위장관계 이상반응은 오심, 설사, 구토 및 변비였다. 위장관계 이상반응 치료를 위한 보조요법에는 표준 항구토제 및/또는 지사제 또는 완하제들이 포함될 수 있다.

### 3) 시각 영향

환자에게 빛의 섬광(flashes)이 인지됨, **시야 흐려짐**, 빛에 과민해짐, 부유물(floater)이 보이는 등의 시각 변화가 이상반응으로 흔하게 발생할 수 있음을 알려야 한다. 이 사건들은 약물 투여 시작 첫 2주 이내에 가장 흔하게 나타났다. 환자는 섬광이나 부유물이 보이는 경우 진료의에게 알리도록 해야 한다.('4. 이상반응' 항 참조)

### 4) 복합성 신낭종

이 약으로 치료받은 환자 중 8명(1% 미만)에서 복합성 신낭종이 보고되었다(아시아인 환자 6명(2% 미만)). 이 신낭종은 주로 이 약 치료를 시작한 이후 2-8 개월 이내에 보고되었다. 8명 중 2명의 환자에서 진단 당시 옆구리 통증이 있었으나, 어떤 환자에서도 뇨분석 이상이나, 신장애가 보고되지는 않았다. 종양 재평가 시 및 옆구리 통증이 나타나는 경우에 신낭종에 대한 방사선 촬영 모니터링(예. CT, MRI 등)을 수행해야 한다. 신낭종으로 진단된 환자는 신기능 검사와 영상 검사를 사용한 모니터링을 고려해야 한다.

## 5) 간장애 환자

이 약은 간장애 환자에서 평가된 바 없다. 크리조티닙은 주로 간에서 대사되므로, 간장애는 크리조티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 임상시험에서는 AST 또는 ALT가 2.5 x ULN (정상상한치) 초과인 환자, 종양의 간전이가 원인인 경우에는 5.0 x ULN 초과이거나, 총 빌리루빈 수치 1.5 x ULN 초과가 동반된 환자는 제외되었다. 간장애 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

## 6) 신장애 환자

경증(크레아티닌 클리어런스[CLcr] 60-90 mL/min) 또는 중등증(CLcr 30-60 mL/min) 신장애 환자에서 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 경증 및 중등증 신장애 환자의 항정상태 최저 농도는 신기능이 정상(CLcr 90 mL/min 초과)인 환자와 유사했다. 환자 1명에서의 임상적 및 약동학적 자료만 확인되었으므로 중증 신장애 환자에서 시작 용량의 조절 필요성은 아직 결정할 수 없으며, 말기 신질환 환자에 대해서는 평가된 바 없다. 따라서, 중증 신장애 환자(CLcr 30 mL/min 미만) 또는 말기 신질환 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

- 7) 250 mg을 1일 2회 투여한 후 항정상태에 도달한 크리조티닙의  $C_{max}$  및  $AUC_{\tau}$ 는 비아시아인에 비해 아시아인에서 각각 1.57 배 및 1.50 배로 보고되었다.
- 8) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 그러나, 이 약을 복용하는 동안 시각 장애, 어지러움, 피로를 경험한 환자들은 운전 및 기계 조작에 주의해야 한다.

## 6. 상호작용

- 1) **이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물:** 강력한 CYP3A 억제제와 이 약의 병용투여는 크리조티닙의 혈장농도를 증가시킨다. 아타자나비르, 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신, 트리아세틸올레안도마이신, 보리코나졸을 포함한 강력한 CYP3A 억제제는 병용투여를 피해야 한다. 자동 또는 자몽쥬스 역시 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. 중등도 CYP3A 억제제와의 병용 시에도 주의해야 한다.
- 2) **이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물:** 강력한 CYP3A 유도제와 이 약의 병용투여는 크리조티닙의 혈장농도를 감소시킨다. 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부틴, 리팜핀, 세인트 존스워트를 포함한 강력한 CYP3A 유도제는 병용투여를 피해야 한다.
- 3) **이 약에 의해 혈장농도가 변화될 수 있는 약물:** 크리조티닙은 *in vivo* 및 *in vitro* 실험 모두에서 CYP3A를 억제시켰다. 이 약을 CYP3A에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여할 때에는 병용투여하는 약물의 용량 감량이 필요할 수도 있다. 알펜타닐, 사이클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크로리무스를 포함한 치료역이 좁은 CYP3A 기질과 이 약의 병용은 피해야 한다.
- 4) 제산제와의 병용투여: 크리조티닙의 물에 대한 용해도는 pH에 따라 변하며, 높은 pH 조건에서 용해도가 더 낮아진다. 위의 pH를 높일 수 있는 약물(프로톤 펌프 억제제, H<sub>2</sub>-수용체 길항제 또는 제산제 등)은 크리조티닙의 용해도를 감소시킬 수 있고, 이에 따라 생체이용률이 감소할 수 있다. 그러나 공식적인 연구는 아직 수행되지 않았다.
- 5) 약물 수송계 기질과의 병용투여: *in vitro* 실험에서 크리조티닙은 p-당단백질(P-gp)의 억제제였다. 따라서, 이 약을 P-당단백질의 기질인 약과 병용투여 하는 경우, 해당 기질 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. *In vitro* 실험에서 크리조티닙은 치료용량에서 사람의 간 흡수 수송단백질인 OATP1B1 또는 OATP1B3를 억제하지 않았다. 따라서, 이들 수송계 기질인 약물의 간 흡수가 크리조티닙 매개로 억제됨으로 인한 임상적 약물-약물 상호작용이 발생할 것으로는 보이지 않는다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) **임부**

크리조티닙은 작용기전에 의해, 임신한 여성에게 투여했을 때 태아 손상을 유발할 수 있다. 임부를 대상으로 크리조티닙을 적절하게 평가한 대조 임상시험은 없다.

이 약을 투여받는 동안 임신하지 않도록 가임기 여성들에게 조언해야 한다. 이 약으로 치료받는 가임기 여성 또는 그 배우자는 치료기간과 치료 종료 후 최소 90일 동안 적절한 피임방법을 사용해야 한다. 임신 기간 동안 이 약을 사용하게 되는 경우, 또는 이 약을 투여하는 동안 환자나 환자의 배우자가 임신하게 된 경우, 태아에 대한 잠재적인 위험에 대해 환자에게 알려야 한다.

## 2) 수유부

크리조티닙과 그 대사체가 모유로 분비되는 지의 여부는 알려지지 않았다. 그러나 많은 약물들이 모유로 분비되고, 모유를 수유받은 유아에서 이 약으로 인한 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 모체에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다.

## 8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서의 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 마성숙 랫드에 150 mg/kg/day를 1일 1회 28일간 투여했을 때 긴뼈 성장 시 뼈형성 감소가 관찰되었다 (AUC에 근거하여 성인 권장용량의 약 10배). 소아 환자에게 잠재적인 우려가 될 수 있는 다른 독성은 어린 동물에서 평가되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자는 시험 A의 119명 중 16명(13%), 시험 B의 136명 중 19명(14%) 이었다. 안전성 및 유효성 면에서 젊은 환자군과 노인 환자군 간에 전반적인 차이는 나타나지 않았다.

## 8. 간장에

크리조티닙은 간장에 환자에 대해 평가된 바 없습니다. 크리조티닙은 주로 간에서 대사되므로, 간장에는 크리조티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수도 있습니다. 임상시험에서는 AST 또는 ALT가 2.5 x ULN (정상상한치) 초과인 환자, 종양의 간전이가 원인인 경우에는 5.0 x ULN 초과이거나, 총 빌리루빈 수치 1.5 x ULN 초과가 동반된 환자는 제외되었습니다. 간장에 환자에게 크리조티닙을 투여하는 경우 주의해야 합니다.

## 9. 신장에

경증 (크레아티닌 청소율 [CLcr] 60-90 mL/min) 또는 중등증 (CLcr 30-60 mL/min) 신장애의 경우 시작투여 용량 조절은 필요하지 않습니다. 시험 B에서 이 두 그룹의 항정상태 최저 농도가 신기능 정상 (CLcr 90 mL/min 초과)인 환자와 유사했기 때문입니다. 환자 1명에서의 임상적 및 약동학적 자료만 확인되었으므로, 중증 신장애 환자에서의 시작 투여용량 조절 필요 가능성은 아직 결정할 수 없습니다. 또한 말기 신질환 환자에 대해 평가된 바 없습니다. 따라서, 중증 신장애 환자 (CLcr 30 mL/min 미만) 이거나, 말기 신질환 환자에게는 주의가 필요합니다.

## 10. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량투여가 보고된 예는 없다. 이 약의 과량투여 시의 치료는 일반적인 보조 요법들로 구성되어야 한다. 이 약의 해독제는 알려져 있지 않다.

## 11. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향은 연구되지 않았습니다. 그러나, 이 약을 복용하는 동안 시작장애, 아지러움, 피로를 경험한 환자들은 운전 및 기계 조작에 주의해야 합니다.

## 11. 기타

- 1) 발암성 실험은 수행되지 않았다.
- 2) *in vitro* 중국 햄스터의 난소 배양세포의 소핵시험, *in vitro* 사람 림프구 염색체이상시험, *in vivo* 랫드 골수 소핵시험 각 1건에서 크리조티닙은 유전독성을 나타냈다. *In vitro* 복귀돌연변이(Ames) 시험에서는 돌연변이 유발성이 없었다.
- 3) 랫드를 대상으로 한 비임상 실험에서, 임상 권장용량인 250 mg 1일 2회 투여 시 사람에서 관찰된 것과 유사하거나 더 높은 노출 정도에서 배태자 독성이 관찰되었다.  
크리조티닙을 임신한 랫드 및 토끼에게 투여하여, 기관형성기 동안 배태자 발달에 미치는 영향을 시험하였다. 랫드에서 착상후 손실이 50 mg/kg/day 이상의 용량(AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 1.2배)에서 증가하였다. 랫드에서 모체 독성 용량인 200 mg/kg/day(AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 5배)까지, 토끼에서는 60 mg/kg/day (AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 3배)까지 투여했을 때, 기형발생은 관찰되지 않았으며, 태자 체중 감소가 이 용량들에서 보고되었다.
- 4) 동물에서 수태능을 평가한 별도의 실험은 없으나, 랫드에서의 반복투여 독성 실험 결과에 따르면, 크리조티닙은 사람에서 생식기능과 수태능에 손상을 줄 가능성이 있다. 랫드에 28일간 50 mg/kg/day 이상 용량(AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 3배 초과)을 투여 시, 수컷 생식기관에 영향이 관찰되었다(고환 후사기 정모세포 퇴화 포함). 3일간 500 mg/kg/day 투여( $mg/m^2$ 에 근거한 사람 일일 권장용량의 약 10배) 시, 암컷 생식기관에 영향이 관찰되었다(난포의 단일세포 고사 포함).

## 12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의 한다. 끝.

## 〈안전성·유효성 검토요약〉

○관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2010-103호, 2010.12.31.)

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

-제28조제1항 희귀의약품

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

### ○ 제출자료 목록

#### 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

##### 1.1. 3. 안정성에 관한 자료

###### 3.가. 원료의 안정성시험

3.가.1 장기보존시험자료(6개월), 가속시험자료(6개월)

3.가.2 가혹시험자료

###### 3.나. 제품의 안정성시험

3.나.1 장기보존시험자료(12개월), 가속시험자료(6개월)

3.나.2 가혹시험자료

##### 1. 4. 독성에 관한 자료

###### 4.나. 반복투여독성시험

4.가.1. 1-Month oral toxicity study of PF-02341066 in rats

4.가.2. 3-month oral toxicity study of PF-02341066 in rats with a 2-month recovery

4.가.3. 1-Month oral toxicity study of PF-02341066 in dogs

4.가.4. 3-month oral toxicity study of PF-02341066 in dogs with a 2-month recovery

##### 6. 임상시험성적에 관한 자료

###### 6.가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.가.1. A Phase I Relative Bioavailability Study to Compare the Powder-In-Capsule And Immediate Release Tablet of PF-02341066 in Healthy Volunteers

6.가.2. A Phase 1, Single Dose Bioequivalence and Food Effect Study in Healthy Volunteers Comparing the Commercial Image Capsules to the Immediate Release Tablets and Powder in Capsule Formulations of Crizotinib (PF-02341066), and the Commercial Image Capsule in the Fasted to Fed State

6.가.3. A Phase 1, Open-Label Single-Radiolabeled Dose Study to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [<sup>14</sup>C]PF-02341066 in Healthy Male Volunteers

- 6.가.4. A Phase 1, Single Dose, Randomized, Cross-Over Absolute Bioavailability Study in Healthy Volunteers Comparing Oral to Intravenous Administration of Crizotinib (PF-02341066)
- 6.가.5. A Phase 1, Fixed Sequence, Cross-Over Study to Estimate the Effect of Multiple Doses of Ketoconazole on the Single Dose Pharmacokinetics of Crizotinib (PF-02341066) in Healthy Volunteers
- 6.가.6. A Phase 1, Fixed Sequence, Cross-Over Study to Estimate the Effect of Multiple Dose Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of Crizotinib (PF-02341066) in Healthy Volunteers
- 6.가.7. Population Pharmacokinetics of the Recommended Phase 2 Dose of Crizotinib (PF-02341066)
- 6.가.8. Concentration-QTc Analysis of Cancer Patients Receiving Crizotinib in Studies A8081001 and A8081005
- 6.가.9. Phase 1 Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of PF-02341066, a C-Met/HGFR Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Administered Orally to Patients with Advanced Cancer
- 6.가.10. Phase 2, Open-Label Single Arm Study of the Efficacy and Safety of PF-02341066 in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a Translocation or Inversion Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus
- 6.가.11. Phase 3, Randomized, Open-Label Study of the Efficacy and Safety of PF-02341066 Versus Standard of Care (Pemetrexed or Docetaxel) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring a Translocation or Inversion Event Involving the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus

2. 7. 외국사용현황에 관한 자료

3.

4. 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합적 검토의견]

- 신청 품목은 ALK 양성 진행성 비소세포폐암 환자의 치료를 적응증으로 하는 신물질의약품으로, “의약품안전정책과-101(2011.9.29.)”에 따라 희귀의약품으로 검토하였다.
- 동규정 제28조제1항에 따라, 독성시험자료는 단회투여독성 및 1-3개월 반복투여독성시험자료로, 약리작용에 관한 자료는 임상시험자료로 갈음하였다.
- 동규정 제28조제1항에 따라, 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 탐색적 임상시험자료를 치료적 확증임상시험자료로 갈음하였다.

## 5. 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

- ALK(역형성 림프종 인산화효소; ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE)-양성 비소세포폐암: ALK 양성 경우는 전체 비소세포폐암의 약 3-5%로 드물게 보고되며, 대부분 EGFR, HER2, KRAS 등으로 알려진 비소세포폐암의 다른 돌연변이와 함께 나타나지 않는다.
- 진행성 NSCLC는 증상이 심하게 나타나고 치료가 어려운 질환이므로, 폐암의 주요 종양원성 원인을 표적으로 하는 약물을 포함하여 새로운 작용 기전의 보다 안전하고 효과적인 약물이 여전히 절실히 필요하다.

### 1.2. 약리작용기전

- 역형성 림프종 인산화효소(ALK, anaplastic lymphoma kinase) 수용체 티로신키나제와 그 종양원성 변이의 선택적 억제제

## 6. 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의 안정성시험 : 크리조티닙

- 용기형태/재질: 두 겹의 밀봉된 LDPE 라이너

시험종류	시험조건	batch No	제조년월일	측정시기(개월)	결과
장기보존	25°C/60% RH	E010010712	2010.5.		
		E010010728	2010.4.	0,3,6(제출), 9,12,18,24,36 개월(예정)	기준에 적합하며, 경향성 없음
		E010010995	2010.5.		
		E010010996	2010.6.		
		GR01248*	2008.4.	0,1,5,6,12,24 개월	상동
가속	40°C/75% RH	상동	상동	0,3,6 개월	상동
가혹	빛, (온도, 산염기, 산화)	E010010995	2010.5.	48시간	100°C에서 유의한 분해 없음. 강산, 강염기, 빛, 산화조건에서 minor한 분해만 관찰

\*Supportive batch

## 7.

### 3.2. 제품의 안정성시험

- 제조원: Freiburg, Germany
- 용기형태/재질: ① HDPE bottle(60, 120mL), CR PP cap / IS seal [capsule/ bottle: 56, 560]  
② PVC/aluminum foil Blister
- 시험개요: 150 mg, 200 mg 및 250 mg 캡슐은 일반 건식조립으로부터 충진되며, 안정성 브래��팅 디자인이 이용되었다.(150mg, 250mg 각 3배치, 200mg 1배치)

종류	시험종류	시험조건	batch No	제조년월일	측정시기(개월)
150mg	장기	25°C/60% RH	9806433000 9806483000 9806483001 9806433000	2010.6. 2010.6. 2010.7. 2010.6.	0,2,4,6,9,12(제출), 18,24,36 개월(예정)
	중간	30°C/75% RH			
	가속	40°C/75% RH			0,2,4,6개월
	가혹				
200mg	장기	25°C/60% RH	9806533000	2010.6.	0,2,4,6,9,12(제출), 18,24,36 개월(예정)
	중간	30°C/75% RH			
	가속	40°C/75% RH			0,2,4,6개월
250mg	장기	25°C/60% RH	9806633000 9806683000 9806683001 9806683000	2010.6. 2010.6. 2010.7. 2010.6.	0,2,4,6,9,12(제출), 18,24,36 개월(예정)
	중간	30°C/75% RH			
	가속	40°C/75% RH			0,2,4,6개월
	가혹				

- 시험결과: 시험기간 동안 설정 기준에 적합함
- 검토의견: 장기 12개월, 가속 6개월 시험결과, 시험기간 동안 기준에 적합하고 시간에 따른 변동이 없으므로 외삽하여 24개월 인정 가능

#### 8. 4. 독성에 관한 자료

- 동규정 제28조제1항에 의거, 안전성·유효성 제출 자료 중 각 독성시험자료를 단회투여독성, 1-3개월 반복투여독성시험자료로 갈음하였다.

시험종류	Study No.	종 및 계통	GLP 준수	투여기간	투여 경로	용량(mg/kg/day)	결과
단회투여 독성시험	미실시						
반복투여 독성시험	05137	랫드	O	1개월	po	0, <u>10</u> , 50, 150	NOAEL: M; 10mg/kg F; 150mg/kg
	09GR347	랫드	O	3개월 (회복기: 2개월)	po	M: 0, 10, <u>30</u> , 100 F: 0, 10, <u>50</u> , 250	NOAEL: M; 30mg/kg F; 50mg/kg
	05162	비글견	O	1개월	po	0, 1, 6, <u>20</u>	NOAEL: 20mg/kg (AUC: 36,100ng · h/mL)
	09GR346	비글견	O	3개월 (회복기: 2개월)	po	0, 1, 5, <u>25</u>	NOAEL: 25mg/kg

9.

10.

#### 11.5. 약리작용에 관한 자료

- 동규정 제28조제1항에 의거, 안전성·유효성 제출 자료 중 약리작용에 관한 자료를 임상시험자료로 갈음하였다.

#### 12.6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 역형성 림프종 인산화효소 (ALK) 양성 진행성 비소세포폐암
- 신청 용법·용량 : 크리조티닙 250 mg 을 1일 2회 경구투여합니다.

치료로 인한 임상적 이익이 지속되는 한 투여를 계속합니다. 캡슐제를 그대로 삼켜 복용하여야 합니다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있습니다. 복용을 잊었을 때, 다음 복용까지 남은 시간이 6시간 이상이면 환자가 기억한 즉시 복용해야 하며, 6시간 미만이면 복용하지 않습니다. 케토코나졸 등과 같은 강력한 CYP3A 억제제들과의 병용투여나, 리팜핀 등과 같은 강력한 CYP3A 유도제들과의 병용투여는 피해야 합니다.

## 용량조절

환자 개개인에서의 안전성과 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있습니다. 200 mg을 1일 2회 투여까지 감량할 수 있고, 추가 용량 감소가 필요한 경우, 개개인의 안전성과 내약성에 따라 250 mg을 1일 1회 투여까지 감량할 수 있습니다. 혈액학 및 비-혈액학 독성에 따른 용량 감소 기준은 아래 표와 같습니다. (하략)

### 6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

#### 6.1.1. 개요

•

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목
<b>§ Clinical Pharmacology</b>			
1. [A8081008] 건강한 지원자에서 PF-02341066의 캡슐-내-분말 제형 (Powder in Capsule) 및 속방형 (Immediate Release) 정제를 비교하기 위한 제 1상 상대 생체 이용률 시험			
1상	-건강 성인 -24명  *공개, 무작위 배정, 2-기, 2-치료, 2-순서, 교차 시험	-크리조티닙 250mg 단회투여 -시험군: 1×50mg IRT & 2×100mg IRT -대조군: 1×50mg PIC & 2×100mg PIC	-약동학 -안전성
2. [A8081011] 크리조티닙의 시판형 캡슐(Commercial Image Capsule)을 속방형 정제(Immediate Release Tablet) 및 캡슐 내 분말(Powder in Capsule) 제형과 비교하고, 시판형 캡슐을 식후 및 공복 상태에서 비교한, 건강한 지원자에서의 제 1상, 단회 투여 생물학적 동등성 및 음식물 영향 시험			
1상	-건강 성인 -36명  *공개, 무작위 배정, 4-기간, 4-치료, 4-순서, 교차, 단회-투여 시험	-크리조티닙 250mg 단회투여 -A(대조1): 1×50mg IRT & 2×100mg IRT(공복) -B(대조2): 1×50mg PIC & 2×100mg PIC(공복) -C(시험군): 1×250mg CIC(공복) -D: 1×250mg CIC(고지방 식이)	-약동학 -안전성
3. [A8081009] 건강한 남성 지원자에서 [14C]PF-02341066의 흡수, 대사 및 배설을 연구하기 위한 제 1상 공개형 단회-방사능 표지 용량 시험			
1상	-건강 성인 -6명	-크리조티닙 250mg ([ <sup>14</sup> C]크리조티닙 약 100 μCi를 함유)	-mass balance -약동학 -안전성
4. [A8081010] 건강한 지원자에서 크리조티닙 (PF-02341066)의 경구 투여를 정맥 투여와 비교한 제 1상, 단회 투여, 무작위 배정, 교차 절대 생체 이용률 시험			
1상	-건강 성인 -14명	-A: 크리조티닙 50mg 단회 IV(0.25 mg/mL IV 용액 200 mL로 제 1일에 약 2시간에 걸쳐 일정한 주입 속도로 투여) -B: 크리조티닙 250mg 단회 경구(1×50mg IRT & 2×100mg IRT로 제 1일에 공복시 투여)	-약동학 -안전성
5. [A8081015] 건강한 지원자에서 케토코나졸 단회 투여가 크리조티닙의 단회 투여 약동학에 미치는 영향을 추정하기 위한 제 1상, 고정 순서, 교차 시험			

1상	-건강 성인 -15명	-A: 제1일 크리조티닙 150mg 단회투여(1×50mg IRT & 1×100mg IRT) -B: 제1-16일 케토코나졸 200mg bid + 제4일 크리조티닙 150mg 단회투여	-약동학 -안전성
----	----------------	---	--------------

6. [A8081016] 건강한 지원자에서 리팜핀 (Rifampin) 단회 투여가 크리조티닙 (PF-02341066)의 단회 투여 약동학에 미치는 영향을 추정하기 위한 제 1상, 고정 순서, 교차 시험

1상	-건강 성인 -15명	-A: 제1일 크리조티닙 250mg 단회투여(1×50mg IRT & 2×100mg IRT) -B: 제1-14일 리팜핀 600mg + 제9일 크리조티닙 250mg 단회투여	-약동학 -안전성
----	----------------	---	--------------

§ Efficacy & Safety

1. [A8081001] 진행성 암환자를 대상으로 C-Met/HGFR 선택적 타이로신 키나아제 저해제 PF-02341066 를 경구 투여하는 안전성, 약동학, 약력학 제 1 상 임상시험(interim report)

1상	1. 표준치료 요법에 불응성 또는 사용 가능한 표준 치료법이 없는 조직학적으로 확인된 진행성 악성 종양(백혈병 제외) 환자 38명 2. 정해진 기준을 만족하는 진행성 악성 종양환자 -ALK 양성 NSCLC 119명 -ALK 음성 NSCLC 5명 -기타(음식물 영향, CYP3A4 억제 가능성) 50명	*크리조티닙 10, 50, 100mg 캡슐, 50, 100mg 정제 1. 용량증량 코호트: -50mg qd -100mg qd, -200mg qd, -200mg bid, -250mg bid, -300mg bid 2. RP2D 코호트: 250mg bid (용량 감량 가능) -ALK양성 NSCLC: -ALK음성 NSCLC: -기타	1. 용량증량 -MTD, RP2D 2. 확장군 -1차: ORR -약동학 -안전성
----	---	--	---

2. [A8081005] ALK 유전자 위치에 전좌 또는 역위를 보이는 진행된 비소세포폐암 환자에서 PF-02341066의 유효성과 안전성에 대한 공개, 단일군, 제 2 상 임상시험(interim report)

2상	-최소 한 가지 화학요법에 실패한 NSCLC가 있고, ALK 유전자 위치와 연관된 전좌 또는 역위가 있는 환자 -148명	*크리조티닙 50, 100mg 정제 -250mg bid. 용량 감량 가능	-1차: ORR -TTR, DCR, DR, QoL 등 -이상반응, 실험실검사, 심전도 -약동학
----	--	---	---

3. [A8081007] ALK 유전자 위치에 전좌 또는 역위를 보이는 진행성 비소세포폐암 환자에서 PF-02341066 과 표준 치료 항암화학요법(페메트렉시드 또는 도세티셀)을 비교하는 유효성과 안전성에 대한 무작위배정, 공개, 제 3 상 임상시험

3상	-ALK 유전자 위치에 전좌 또는 역위를 보이면서, 이전에 한 가지의 백금 기반 항암화학요법을 받았던 진행된 비소세포폐암 환자	*크리조티닙 50, 100mg 정제 -250mg bid. 용량 감량 가능	-1차: PFS -OS, ORR, DCR, DR, QoL 등 -이상반응, 실험실검사, 심전도
----	--	---	---

### 6.1.2. 검토의견

- 제출한 임상시험은 단일군 시험으로, 기존 치료제(비소세포폐암의 표준요법)와의 직접적인 비교는 없으나, historical data 및 임상시험에 포함된 환자들의 이전 치료에 대한 후향적 분석 결과보다 뛰어난 반응률을 보였다.

- 225명의 피험자에서 250mg bid 용량은 대체적으로 안전하게 사용되었다. 89.8%가 TEAE를 나타냈으나, 주요 이상반응은 시각장애, 오심, 구토, 설사, 변비, 어지러움, 부종, 피로 등이었으며, 주로 경증에서 중등증이었다.
- 동규정 제28조제1항에 따라, 치료적 확증 임상시험자료를 제출하는 것을 조건으로 하여 텁색적 임상시험자료를 치료적 확증임상시험자료로 갈음하였다.
- 한국인에서의 용량: 신낭종이 발생한 8명 중 6명이 한국인을 포함한 아시아 환자였고, 아시아 환자에서 백인에 비해 혈중 농도가 높은 것으로 판단된다. 명확히 결론내릴 수는 없으나, 전체적으로 아시아 환자에서 신낭종을 포함한 이상반응 비율이 더 높은 것으로 보아, 혈중농도와 관련있을 가능성이 있다. 허가사항에 신낭종에 관한 내용 및 이를 관리하기 위한 방안을 추가하도록 하였다.
- 신청 품목은 ALK 음성 환자에게 사용할 수 없으므로 정확한 진단방법이 중요하나, 현재 ALK를 진단하는 표준 방법은 없다. 따라서 임상시험에 사용한 진단방법에 대한 내용을 허가사항에 기재하도록 하였다.

## 6.2. 가교자료

- 동규정 [별표 6] “외국임상자료 등에 대한 검토 및 가교시험 결정 방법” 제1조제2항가목(희귀의약품)에 따라, 가교자료 제출 면제

### 13.7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 2011.8.26. (FDA site 확인)

### 14.

### 15.8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 비교 가능 약제 없음

### 16.9. 기타

- 미국 자료제출 증명 제출. 끝.