

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(최초, 변경)

2010년 4월 12일

담당자	연구관	과 장
김지영	박창원	정혜주

① 회 사 명	(주)글락소스미스클라인	② 문서번호	20090433801(2009.9.29.) 20090433823(2009.9.29.)
③ 제 품 명	보트리엔트정200밀리그램 보트리엔트정400밀리그램	④ 구분	421, 수입, 전문
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1정 (330밀리그램) 중 파조파닙염산염 216.7 mg (파조파닙으로서 200mg) 1정 (659밀리그램) 중 파조파닙염산염 433.4 mg (파조파닙으로서 400mg)		
⑥ 성 상	분홍색의 장방형 필름코팅정 흰색의 장방형 필름코팅정		
⑦ 신청효능·효과	진행성 신세포암		
⑧ 신청용법·용량	<p>1. 권장 용량 이 약 800mg을 1일 1회 경구로 투여하며, 공복상태에서(최소 식전 1시간 또는 식 후 2시간) 복용한다.</p> <p>2. 용량 조절 이상반응을 관리하기 위해 개개인에서의 내약성에 근거하여 200mg의 용량단위로 점차적으로 용량조절 해야 한다. 이 약의 복용량이 800mg을 초과해서는 안된다.</p> <p>강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸, 리토나비어)와의 병용시 이 약의 농도를 증가시킬 수 있으므로 병용투여를 피해야 한다. 만약 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용투여가 필요한 경우에는, 약물동력학 시험에 근거하여 이 약의 용량을 400mg 까지 감소시키는 것이 권장된다. 이 용량은 저해제와 병용하지 않았을 때 관찰된 범위로 파조파닙 AUC를 보정하여 예측된 것이다. 그러나, 강력한 CYP3A4 억제제를 복용하는 환자에서 이러한 용량 조절을 한 임상 자료는 없다.</p>		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관, 24개월		
⑩ 기원 및 개발경위	-		

⑪ 약리작용기전	혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR)-1, -2, -3, 혈소판-유래 성장 인자 수용체 (PDGFR) α , β , 줄기 세포 인자 수용체(c-KIT)에 대한 타이로신 키나제 저해제
⑫ 국내외 사용현황	미국 : VOTRIENT(2009.10.19)
⑬ 관련조항	의약품등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2009-42호, 2009.6.30.) 제2조제7호 “신약”
⑭ 검토결과	시정적합 ※용법용량, 사용상의 주의사항 시정
붙임 1. 시정사항 2. 제출자료 목록	

[붙임] 시정사항

가. 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음

■ 용법·용량

1. 권장 용량

이 약은 1일 1회 800mg을 경구투여한다.

이 약은 공복상태(최소 식전 1시간 또는 식후 2시간)에서 복용하며, 복용 시 잘게 부수거나 자르지 않고 그대로 삼켜 복용하여야 한다.

2. 용량 조절

- 1) 최초의 용량감소는 400mg으로 하며, 추가적인 감량 또는 증량은 개개인에서의 내약성에 근거하여 200mg의 용량단위로 한다. 이 약의 복용량은 800mg을 초과해서는 안된다.
- 2) 간장애 환자: 중등증의 간장애 환자에서 이 약은 1일 200mg 까지 용량 감소가 고려되어야 한다. 중증의 간장애 환자를 대상으로 한 임상 자료는 없다. 따라서 이러한 환자들에게 이 약은 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '1. 경고', '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 일반적 주의 1) 간독성' 항 참조).
- 3) 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여: 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 리토나비어, 클래리스로마이신)와의 병용투여는 이 약의 농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. 만약 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여가 필요한 경우에는, 이 약의 용량을 400mg 까지 감소시키는 것이 권장된다. 이 용량은 저해제와 병용하지 않았을 때 관찰된 범위로 이 약의 AUC를 조정하기 위해 예측된 것이다. 치료하는 동안 이상반응에 따라 추가적인 용량 감소가 필요할 수 있다. 그러나, 강력한 CYP3A4 저해제를 투여받는 환자들에서 용량 조절과 관련된 임상 자료는 없다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 임부에 투여했을 때 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 혈관신생은 배태자 발달의 중요한 요소로, 이 약의 투여로 인해 혈관신생이 저해되면 생식기계 이상반응을 유발할 것으로 예측된다. 랫드 및 토끼를 대상으로 한 비임상 시험에서, 이 약은 기형, 배태자 독성 및 유산을 유발하는 것으로 나타났다. 임신한 랫드에 기관형성기 동안 파조파넵 ≥ 3 mg/kg/day(AUC에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.1배) 용량을 투여시, 심혈관 기형, 뼈형성 지연을 포함한 최기형 작용, 태자 체중 감소, 착상 전/후 배자치사가 관찰되었다. 토끼에서는 ≥ 30 mg/kg/day (AUC에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.007배) 용량에서 모체 독성(먹이 섭취량 감소, 유산)이 관찰되었으며, ≥ 100 mg/kg/day (AUC에 근거하여 사람

임상 노출의 약 0.02배) 용량에서 심각한 모체 체중 감소, 100%의 한배 새끼 소실이 관찰되었고, ≥ 3 mg/kg/day 용량에서 태자 무게가 감소하였다.

임부를 대상으로 한 충분하고 적절하게 평가된 임상시험은 없다. 만약 이 약을 임신 중에 투여하거나 환자가 이 약을 복용하는 중에 임신하였다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성은 이 약 투여 중에는 임신을 피하도록 한다.

- 2) 이 약의 임상시험에서 중증의 치명적인 간독성이 보고되었다. 따라서 간기능을 모니터링하고, 필요시 이 약의 일시적인 투여중지, 감량, 중단이 권장된다. ALT 수치에 관계없이, 총 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 3배를 초과하여 상승한 중증의 간장애 환자에서 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 따라서 중증의 간장애 환자들에게 이 약의 치료는 권장되지 않는다 ('용법용량', '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 일반적 주의 1) 간독성' 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 간장애 환자:

간장애 환자에서 파조파넵의 안전성과 약동학은 충분히 확립되지 않았다. 이 약의 임상시험에는 총 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 1.5배 이하이고, AST 및 ALT가 정상치상한의 2배 이하인 환자가 포함되었다. 간장애 환자를 대상으로 진행중인 임상약리시험의 중간분석 결과, 중등증의 간장애 환자에서의 최대내약용량은 1일 200mg이었다. 중증의 간장애 환자를 대상으로 한 임상 자료는 없다.

- 2) QT 간격 연장경험이 있거나 가능성이 있는 환자

4. 이상반응

이 약의 안전성이 단일요법 임상시험에서의 977명 환자(신세포암 환자 586명 포함)를 대상으로 평가되었다. 신세포암 환자에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응(환자들 중 20%이상에서 발생)은 설사, 고혈압, 모발 변색, 오심, 식욕부진 및 구토였다.

이 약의 잠재적인 중대한 이상반응에는 간독성, QT 연장과 Torsade de pointes, 출혈, 동맥 혈전증, 위장관 천공 및 위장관루, 고혈압, 갑상선기능 저하증 등이 포함된다.

- 1) 아래 기술된 자료는 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 시험에 참여하였던 신세포암 환자 290명에 대한 이 약의 안전성 프로파일을 나타내고 있다. 이 약을 투여 받은 환자들의 투여 기간 중앙값은 7.4개월(범위 0 - 23개월), 위약군의 투여기간 중앙값은 3.8개월(범위 0 - 22개월)이었다. 이 약을 투여받은 환자들의 42%가 투여의 일시중지를 필요로 했으며, 36%가 용량을 감량하였다.

표1은 이 약을 투여 받은 환자들의 10% 이상에서 나타난 가장 흔한 이상반응을 보여준다.

표1. 이 약을 투여 받은 환자들의 10% 이상에서 나타난 이상반응

이상반응 NCI-CTCAE v3	시험약 (N=290)			위약 (N=145)		
	모든 등급	3 등급	4 등급	모든 등급	3 등급	4 등급
	%	%	%	%	%	%
	설사	52	3	<1	9	<1
고혈압	40	4	0	10	<1	0
모발 변색	38	<1	0	3	0	0
오심	26	<1	0	9	0	0
식욕부진	22	2	0	10	<1	0
구토	21	2	<1	8	2	0
피로	19	2	0	8	1	1
무력증	14	3	0	8	0	0
복통	11	2	0	1	0	0
두통	10	0	0	5	0	0

위약군에 비해 이 약 투여군에서 더 흔하게 관찰되었으며 환자의 10% 미만에서 나타난 다른 이상반응은 다음과 같다. : 탈모(8%), 흉통(5%), 미각이상(8%), 소화불량(5%), 안면 부종(1%), 수족 증후군(6%), 단백뇨(9%), 발진(8%), 피부 탈색(3%), 체중감소(9%).

표2는 위약군에 비해 더 흔하게($\geq 5\%$) 나타났으며 이 약을 투여 받은 환자의 10% 초과에서 나타난 가장 흔한 임상검사치 이상을 보여준다.

표2. 위약군에 비해 더 흔하게($\geq 5\%$) 나타났으며 이 약을 투여 받은 환자의 10% 초과에서 나타난 가장 흔한 임상검사치 이상

파라미터 NCI-CTCAE v3	시험약 (N=290)			위약 (N=145)		
	모든 등급	3 등급	4 등급	모든 등급	3 등급	4 등급
	%	%	%	%	%	%
	혈액학					
백혈구 감소	37	0	0	6	0	0
호중구 감소	34	1	<1	6	0	0
혈소판 감소	32	<1	<1	5	0	<1
림프구 감소	31	4	<1	24	1	0
혈액화학						
ALT 증가	53	10	2	22	1	0
AST 증가	53	7	<1	19	<1	0

Glucose 증가	41	<1	0	33	1	0
총 빌리루빈 증가	36	3	<1	10	1	<1
인 감소	34	4	0	11	0	0
나트륨 감소	31	4	1	24	4	0
마그네슘 감소	26	<1	1	14	0	0
Glucose 감소	17	0	<1	3	0	0

간독성 : 신세포암 치료에 대한 이 약의 **조절된** 임상시험에서, ALT가 정상치상한(ULN)의 3배를 초과한 경우는 이 약 투여군에서 18%, 위약군에서 3%로 보고되었다. ALT가 정상치상한(ULN)의 10배를 초과한 경우는 이 약 투여군에서 4%, 위약군에서 1% 미만으로 보고되었다. **알칼린포스파타아제**의 유의한 상승 없이, ALT가 정상치상한(ULN)의 3배를 초과하여 상승하고 동시에 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 2배를 초과하여 상승하는 경우는 이 약을 투여받은 환자 290명 중 5명(2%), 위약을 투여받은 환자 145명 중 2명(1%)에서 나타났다.

고혈압 : 신세포암 치료에 대한 이 약의 **조절된** 임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자 290명 중 115명(40%), 위약을 투여받은 환자 145명 중 15명(10%)이 고혈압을 경험하였다. **3등급의** 고혈압은 이 약 투여군 290명 중 13명(4%), 위약 투여군 145명 중 1명(<1%)에서 보고되었다. 고혈압의 대부분의 경우는 항고혈압 치료제나 용량감량으로 **조절**되었으며, 290명의 환자 중 2명(<1%)은 이 약을 영구히 중단하였다. 신세포암 환자에 대한 **전체** 안전성 집단(N=586)에서 1명이 이 약에 대해 고혈압 위기를 보였다.

QT 연장과 Torsade de pointes : 신세포암 치료에 대한 이 약의 **조절된** 임상시험에서, 이 약 투여군 290명의 환자 중 3명(1%)에서 **일상적인 심전도 모니터링시** QT 연장($\geq 500\text{msec}$)이 **보고**되었고, 위약 투여군에서는 **보고되지 않았다**. Torsade de pointes는 이 약을 투여 받은 환자 586명중 2명(<1%)에서 보고되었다.

동맥 혈전증 : 이 약의 **조절된** 임상시험에서, 심근경색/허혈(290명 환자 중 5명(2%)), 뇌혈관 사고(290명 환자 중 1명(<1%)), 일과성 허혈성 발작(290명 환자 중 4명(1%))과 같은 동맥 혈전증의 발생이 이 약을 투여군에서 위약 투여군(145명 중 0명에서 발생)에 비해 더 높게 나타났다.

출혈 : 이 약의 **조절된** 임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자 290명 중 37명(13%)과 위약을 투여받은 환자 145명 중 7명(5%)이 적어도 1회 이상의 출혈을 경험하였다. 이 약을 투여한 환자의 가장 흔한 출혈은 혈뇨(4%), 비출혈(2%), 객혈(2%), 직장출혈(1%)이었다. 이 약을 투여받고 출혈이 나타난 37명 중 9명은 폐 출혈, 위장관 출혈, 비뇨생식기계 출혈을 포함한 중대한 이상반응을 경험하였다. 이 약 투여군 290명 중 4명(1%)이 출혈로 인해 사망하였다(위약군은 145명 중 0명에서 발생). 신세포암 환자에 대한 **전체** 안전성 집단(N=586)에서, 이 약을 투여한 환자 586명 중 2명(<1%)에서 뇌출혈이 관찰되었다.

갑상선기능 저하증 : 이 약의 **조절된** 임상시험에서, 투여 시작 시점에 정상범위 내에 있었던

갑상선자극호르몬이 투여 후 방문시 정상범위보다 높게 변동된 환자는 이 약을 투여한 환자의 27%로, 위약군(5%) 보다 더 많았다. 갑상선기능 저하증은 이 약을 투여한 환자 중 19명(7%)에서 이상반응으로서 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았다(0%).

설사 : 설사는 자주 발생하였으며 주로 경증~중등증 이었다. 그 영향을 최소화하기 위한 적절한 처치가 이루어질 수 있도록 경증 설사를 관리하는 방법과 중등증~중증 설사가 나타나면 의료진에게 보고하는 방법을 환자에게 알려야 한다.

단백뇨 : 이 약의 조절된 임상시험에서, 이 약을 투여한 환자 중 27명(9%)에서 단백뇨가 이상반응으로서 보고되었다. 2명의 환자는 이 약의 투여 중단을 초래하였다.

리파아제 상승 : 단일군 임상시험에서, 리파아제 수치의 증가가 181명 중 48명(27%)에서 관찰되었다. 이상반응으로서 리파아제 상승은 10명(4%)에서 보고되었으며, 6명은 3 등급이고 1명은 4 등급 이었다. 이 약의 신세포암 환자에 대한 임상시험에서, 임상적 체장염은 586명의 환자 중 4명(<1%)에서 관찰되었다.

5. 일반적 주의

1) 간독성

이 약의 임상시험에서 혈청아미노전이효소(ALT, AST)와 빌리루빈의 증가를 포함한 간독성이 관찰되었다. 일부는 중중이고 치명적이었으며, 아미노전이효소의 상승은 대부분 투여 초기에 나타났(92.5%가 첫 18주에 나타남). 이 약의 모든 단일요법 임상시험에서, ALT가 정상치상한(ULN)의 3배를 초과한 경우는 이 약을 투여 받은 환자 977명 중 138명(14%)에서, ALT가 정상치상한(ULN)의 8배를 초과한 경우는 977명 중 40명(4%)에서 보고되었다. 알칼린포스파타아제에 관계없이 ALT가 정상치상한(ULN)의 3배를 초과하고 동시에 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 2배를 초과한 경우는 977명 중 13명(1%)에서 일어났다. 977명 중 2명(0.2%)이 질병 진행과 간부전으로 사망하였다.

- ① 이 약의 투여를 시작하기 전, 그리고 투여 초기 4개월 간 적어도 4주에 한번씩 또는 임상적 필요에 따라 주기적으로 혈청 간수치를 모니터링 한다. 이 기간 이후에도 정기적인 모니터링은 계속되어야 한다.
- ② ALT가 단독으로 정상치상한의 3배에서 8배까지 상승된 환자는 ALT가 1 등급 또는 기저치로 되돌아 갈 때까지 간기능을 매주 모니터링하면서 이 약의 투여를 계속할 수 있다.
- ③ ALT가 단독으로 정상치상한의 8배를 초과하여 상승된 환자는 ALT가 1 등급 또는 기저치로 되돌아 갈 때까지 이 약의 복용을 중지해야 한다. 만일 이 약의 재투여에 대한 잠재적 유익성이 간독성에 대한 위험성을 상회하는 것으로 고려된다면, 400mg 이하의 감량된 용량으로 이 약을 재투여하고 8주간 매주 혈청 간수치를 측정한다. 이 약을 재투여한 이후에 ALT가 정상치상한의 3배를 초과하여 상승한다면, 이 약의 투여를 영구히 중단해야 한다.
- ④ ALT가 정상치상한의 3배를 초과하여 상승하고 동시에 빌리루빈이 정상치상한의 2배를 초과하여 상승한다면, 이 약의 투여를 영구히 중단하고, 증상이 해결될 때까지 환자를 모니터링 해야 한다('용법용량' 및 '1. 경고' 항 참조).

2) QT 연장 및 Torsade de pointes

이 약의 신세포암 임상시험에서 환자 586명 중 11명(<2%)에서 일상적인 심전도 모니터링 시 QT 연장(≥ 500 msec)이 확인되었다. 이 약의 단일요법 임상시험에서는 이 약을 투여 받은 환자 977명 중 2명(<1%)에서 Torsade de pointes가 나타났다.

QT 간격 연장의 병력이 있는 환자들, 심부정맥 약물이나 QT 간격을 연장시킬 수 있는 다른 약물을 복용하는 환자들, 그리고 관련된 선재성 심장질환이 있는 환자들은 이 약을 주의하여 사용해야 한다. 이 약을 사용할 때에는 투여시작 전 및 주기적인 심전도 모니터링 시행과 정상범위 내의 전해질(예, 칼슘, 마그네슘, 칼륨) 유지가 권장된다.

3) 출혈

이 약의 신세포암 임상시험에서 출혈이 보고되었다(모든 등급 16%, 3~5 등급 2%). 치명적인 출혈은 586명 중 5명(0.9%)에서 보고되었다. 지난 6개월간 객혈, 뇌출혈 혹은 임상적으로 유의한 위장관 출혈의 병력이 있는 환자들은 이 임상연구에서 제외되었으며, 이 약은 이러한 환자들에게 권장되지 않는다.

4) 동맥 혈전증

이 약의 신세포암 임상시험에서 심근경색, 협심증, 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈발작이 관찰되었다(모든 등급 3%, 3~5 등급 2%). 치명적인 경우가 586명 중 2명(0.3%)에서 보고되었다. 무작위배정 임상시험에서 이러한 이상반응은 위약군보다 이 약 투여군에서 더 빈번히 관찰되었다. 이 약은 이러한 이상반응에 대한 위험율이 높거나 병력이 있는 환자들에게는 주의하여 사용해야 한다. 지난 6개월간 이러한 사건을 경험한 환자들은 이 임상연구에서 제외되었으며, 이 약은 이러한 환자들에게 권장되지 않는다.

5) 위장관 천공 및 위장관루

이 약의 신세포암 임상시험에서 5명의 환자(0.9%)에게서 위장관 천공 또는 위장관루가 보고되었다. 치명적인 천공이 586명 중 2명(0.3%)에서 보고되었다. 따라서 이 약 투여시 위장관 천공 또는 위장관루의 증상에 대해 모니터링 해야 한다.

6) 고혈압

이 약의 투여를 시작하기 전 혈압은 잘 조절되어야 한다. 환자들을 고혈압이 있는지 모니터링 하여야 하고 필요에 따라 항고혈압제를 투여하여야 한다. 이 약을 투여받은 신세포암 환자의 47%에서 고혈압(수축기 혈압이 150mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 100mmHg 이상)이 관찰되었다. 고혈압은 투여 초기에 나타난다(88%가 첫 18주에 나타남). 항고혈압제 투여에도 불구하고 고혈압이 지속되는 경우에는 이 약의 용량을 감량할 수 있다. 항고혈압제 투여와 이 약의 용량 감량에도 불구하고 고혈압이 중증이고 지속적인 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

7) 갑상선기능 저하증

이 약의 신세포암 임상시험에서 환자의 4%에서 이상반응으로 갑상선기능 저하증이 보고되었다. 갑상선 기능 검사에 대한 사전 모니터링이 권장된다.

8) 상처회복

이 약이 상처회복에 어떤 영향을 미치는지에 대한 별도의 연구는 실시되지 않았다. 이 약과

같은 VEGFR(혈관내피성장인자 수용체) 저해제는 상처회복을 방해할 수 있으므로, 계획된 수술을 받기 전 최소 7일 동안은 이 약 투여를 중지한다. 수술 후 이 약의 재투여에 대한 결정은 적절한 상처회복에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다.

9) 단백뇨

이 약의 신세포암 임상시험에서 단백뇨가 보고되었다(3 등급 <1%, 4 등급 <1%). 이 약을 사용할 때에는 투여시작 전 및 주기적인 요검사가 권장된다. 4 등급의 단백뇨가 발생한 환자는 이 약을 중단한다.

10) 신장에 환자

방사선동위원소로 표지하여 경구 투여한 용량의 4% 미만이 뇨에서 회수되었다. 중증 신장애 (CrCL < 30 ml/min)환자 또는 투석환자에서 이 약에 대한 투여 경험은 없으므로, 이런 환자에게는 주의하여 투여해야 한다.

6. 상호작용

1) CYP450 3A4 저해제 또는 유도제

In vitro 시험에서 인체 간 마이크로솜에서 파조파넵의 산화적 대사가 주로 CYP3A4에 의해 매개되며, CYP1A2와 CYP2C8 도 일부 관여하는 것으로 나타났다. 그러므로, CYP3A4의 저해제와 유도제는 파조파넵의 대사를 변화시킬 수 있다.

- ① CYP3A4 저해제 : 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 리토나비어, 클래리스로마이신)의 병용투여는 파조파넵의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여를 해야 하는 경우에는 이 약의 용량 감량을 고려해야 한다. 자몽주스는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다.
- ② CYP3A4 유도제 : 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜핀)의 병용투여는 파조파넵의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로 피해야 한다. 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제의 만성적인 사용을 피할 수 없는 환자들에게 투여되어서는 안 된다.

2) CYP 기질에 대한 파조파넵의 영향

암환자를 대상으로 수행된 약물 상호작용시험 결과, 파조파넵은 CYP3A4, CYP2C8 및 CYP2D6의 약한 억제제이나, CYP1A2, CYP2C9 또는 CYP2C19 에는 영향이 없었다.

CYP3A4, CYP2D6 또는 CYP2C8에 의해 대사되는 좁은 치료영역의 약물과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물들과 이 약을 병용 투여시 이러한 약물들의 대사를 억제할 수 있으며, 중대한 이상반응을 유발할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 한 충분하고 적절하게 평가된 임상시험은 이루어지지 않았다. 만약 이 약을 임신 중에 투여하거나 환자가 이 약을 복용하는 중에 임신하였다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성은 이 약 투여 중에는 임신을 피하도록 한다.('경고'

항 참조)

2) 수유부

파조파닙이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 많은 약물이 인체모유로 이행되며, 이 약으로 인해 수유아에서 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

신세포암 치료에 대한 이 약의 임상시험에서, 196명의 피험자(33%)가 65세 이상이었으며, 34명의 피험자(6%)는 75세를 초과하였다. 고령 피험자와 젊은 피험자 간에 이 약의 안전성이나 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 그 외 보고된 임상 경험에서 고령 환자 및 젊은 환자 간에 반응률의 차이는 확인되지 않았으나, 일부 고령자에서 감수성이 더 크게 나타났다.

10. 과량 투여

2,000mg까지의 파조파닙 투여가 임상시험에서 평가되었다. 용량제한독성(3등급의 피로) 및 3 등급의 고혈압이 1일 2000mg 및 1000mg을 투여한 환자 3명 중 1명에서 각각 관찰되었다.

이 약의 과량투여시 처치는 일반적인 지지요법을 실시한다. 이 약의 과량투여시 특정 해독제는 없다.

파조파닙은 대부분 신장으로 배설되지 않고 혈장 단백 결합이 높기 때문에, 혈액투석이 이 약의 배설을 증가시킬 것으로 기대되지 않는다.

11. 기타

1) 이 약의 발암성 시험은 수행되지 않았으나, 마우스에서 13주간 1,000 mg/kg/day(AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 2.5배) 용량을 투여할 때, 2마리 암컷에서 호산구성 병소 및 다른 암컷에서 샘종 1건을 포함하여 간에서 증식 병변이 나타났다.

2) 파조파닙은 유전독성 시험(in vitro Ames assay, 인간 말초 림프구 염색체 이상 분석, in vivo 랫드 소핵 분석)에서 유전적 손상을 유발하지 않았다.

3) 파조파닙은 사람의 수태능을 손상시킬 수 있다. $\geq 30\text{mg/kg/day}$ (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.4배) 용량을 투여한 암컷 랫드에서 착상 전 소실 증가, 조기 재흡수를 포함한 수태능 감소가 관찰되었다. $\geq 10\text{mg/kg/day}$ (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.3 배) 용량을 투여한 암컷 랫드에서 착상 후 소실, 배자 치사, 태자 체중 감소가 보고되었다. 13주간 $\geq 100\text{mg/kg/day}$ (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 1.3배) 용량을 투여한 마우스에서 황체 감소와 낭종 증가가 관찰되었고, 26주간 $\geq 300\text{mg/kg/day}$ (AUC 에 근거하여

사람 임상 노출의 약 0.85배) 용량을 투여한 랫드에서 난소 위축이 관찰되었다. 또한, 최대 34주간 500mg/kg/day(AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.4배) 용량을 투여한 원숭이에서 황체 감소가 관찰되었다.

파조과립은 수컷 랫드에서 교배나 수태능에 영향을 주지 않았다. 그러나, $\geq 3\text{mg/kg/day}$ 용량을 투여한지 15주 후, 정자 생성을 감소 및 고환 정자 농도 감소가, $\geq 30\text{mg/kg/day}$ 용량을 투여한지 15주 후, 부고환 정자 농도 감소가, $\geq 100\text{mg/kg/day}$ 용량을 투여한지 15주 후, 정자 운동성 감소가 관찰되었다. $\geq 30\text{mg/kg/day}$ (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.35배) 용량을 투여한지 15 및 26주 후, 고환 및 부고환 무게 감소가 관찰되었다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것. 끝.

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2009-42호, 2009.6.30.) 제2조제7호 [별표1] 1.신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품 제6조 국제공통기술문서작성

구분	제출자료	자료 번호 주1)																	
		1	3				4						5			6		7	8
			가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나		
			1)	2)	1)	2)													
자료범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	△	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

3. 안정성에 관한 자료

3.가. 원료의약품에 관한 자료

3.나. 완제의약품에 관한 자료

3.나.1. 장기보존시험자료(12개월), 가속시험자료

3.나.2. 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

4.가. 단회투여독성시험자료

4.가.1. GW786034B: 랫드에 대한 단회 투여 정맥 주사 독성 시험

4.가.2. GW786034B: 비글 개에 대한 단회 투여 조사 독성 시험

4.나. 반복투여독성시험자료

4.나.1. GW786034B: 13 주 동안의 CD-1 마우스에 대한 경구 가비지 투여 독성 시험

4.나.2. GW786034A: 암컷 Sprague Dawley 랫드에 대한 심사되지 않은 4 일 경구 독성 시험

4.나.3. GW786034: 랫드에 대한 1 개월 경구 독성과 회복성

4.나.4. GW786034B: 랫드에 대한 28 day 경구 연구 독성 시험

4.나.5. GW786034B: 수컷 Sprague Dawley 랫드에 대한 13 주 경구 연구 시험

4.나.6. GW786034B: 랫드에 대한 26-주 경구 가비지 투여 독성

4.나.7. GW786034B : 비글 개에 대한 심사되지 않은 4-Day 경구 가비지 독성

4.나.8. 키노몰구스 원숭이에 대한 GW786034B 에 의한 8-일 코위삽관 독성 및 독성동태 시험

- 4.나.9. GW786034: 키노몰구스 원숭이에 대한 1 개월 경구 독성
- 4.나.10. GW786034B: 키노몰구스 원숭이에 대한 52-주 경구 가비지 투여 독성 시험

4.다. 유전독성시험자료

- 4.다.1. GW786034A: 살모넬라 마이크로솜 복귀 돌연변이 miniscreen 시험
- 4.다.2. GW786034A: 살모넬라 마이크로솜 복귀 돌연변이 miniscreen 시험
- 4.다.3. GW786034B: Salmonellatyphimurium 와 Escherichia coli 에 의한 박테리아 돌연변이 시험 (Ames 시험)
- 4.다.4. GW786034B: 배양된 인간 림프구에 의한 In Vitro 염색체 이상 시험
- 4.다.5. GW776948X: 복귀 돌연변이 Ames 시험
- 4.다.6. GW776948X: 마우스 림포마 시험
- 4.다.7. GW-786034B: L5178Y 마우스 림포마 세포 주기에 대한 GW790323X 과 GW776948X (GW786034B 합성 중간체)의 영향
- 4.다.8. L5178Y 마우스 림포마 세포를 이용하여 GW776948X 의 aneugenic 잠재성을 평가하기 위한 in vitro 소핵 시험(스크리닝 시험)
- 4.다.9. GW776944B: 복귀 돌연변이 Ames 시험
- 4.다.10. GW776944B: 마우스 림포마 시험
- 4.다.11. GW786034B: 랫드에 대한 경구 골수 소핵 시험
- 4.다.12. GW776948X: 마우스에서의 소핵 시험
- 4.다.13. GW776944B: 마우스에서의 소핵 시험

4.라. 생식발생독성시험자료

- 4.라.1. GW786034B: 랫드에 대한 경구 양컷 수태능 및 초기 배 발생 시험
- 4.라.2. GW786034B: 랫드에 대한 경구 수컷 수태능시험
- 4.라.3. GW786034B: 랫드에 대한 경구 용량-범위 배/태자 발생 시험
- 4.라.4. GW786034B: 랫드에 대한 배/태자 발생 시험
- 4.라.5. GW786034B: 임신하지 않은 토끼에 대한 경구 용량 범위 시험
- 4.라.6. GW786034B: 토끼에 대한 경구 배-태자 발생 용량 범위 시험

4. 바. 기타독성시험자료

- 4.바.1. GW786034: 토끼에 대한 단회 투여 피부 자극 시험
- 4.바.2. GW786034: 토끼에 대한 28-일 반복 투여 피부 자극 시험
- 4.바.3. GW786034B: 수컷 뉴질랜드 백색 토끼에 대한 4 주 안 독성 시험
- 4.바.4. GW786034B: 토끼에 대한 급성 안 자극
- 4.바.5. GW786034B: 토끼 적출 안구 시험
- 4.바.6. GW786034B: 비글 개에 대한 4 주 안 점적 독성 시험
- 4.바.7. GW786034B: 4-주 회복기가 있는 비글 개에 대한 26-주 안 점적 독성 시험
- 4.바.8. GW786034: 마우스에서 국소 림프절 분석을 이용한 과민증 평가
- 4.바.9. GW786034: 마우스에 대한 국소 림프절 분석
- 4.바.10. GW786034B: Neutral Red 흡수 분석을 이용하여 Balb/c 3T3 섬유모세포에 대한 in vitro 광 독성의 평가

5. 약리작용에 관한 자료

5.가. 효력시험

- 5.가.1. GW786034 is a Potent and Selective Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) Kinase Activity
- 5.가.2. IC50 Profiling of 4 compounds(GW771806A,GW786034B, GW654652X, GW695612A) using 16 protein kinases
- 5.가.3. GW786034B(Pazopanib) Biochemical Kinase Inhibitory Activity and Differentiation Studies
- 5.가.4. Effects of GW786034 on Cellular Proliferation and Receptor Phosphorylation Assays.
- 5.가.5. Effect of pazopanib on the proliferation of human tumor cell lines
- 5.가.6. The Effect of Tyrosine Kinase inhibitors with Various Kinase Selectivity on Human Bone Marrow Progenitors with Colony Forming Ability in Vitro
- 5.가.7. Anti-proliferative Activity of Circulating Metabolites of Pazopanib in Cell-based Assay
- 5.가.8. Cellular Activity of Pazopanib, Sunitinib and Sorafenib against Various Receptor Tyrosine Kinases
- 5.가.9. Cellular Activity of Pazopanib against Imatinib Resistant c-Kit Mutants
- 5.가.10. Effect of Pazopanib on CA-125 Expression and/or Secretion in Pre-clinical Models
- 5.가.11. Inhibition of VEGFR2 Phosphorylation by GW786034B in vivo
- 5.가.12. Antitumor Activity of GW786034 in Various Human Tumor Xenografts
- 5.가.13. Effect of pazopanib on the growth of human renal cell carcinoma xenografts in mice
- 5.가.14. Head to head Comparison of the Anti-Tumor Activity of Three Small Molecule Angiogenesis Inhibitors: Pazopanib, Sunitinib and Sorafenib
- 5.가.15. Combined Antitumor Activity of GW786034B and GW572016F against Human Tumor Xenografts
- 5.가.16. Antitumor activity of GW786034B in combination with various chemotherapeutic agents against HT29 human colon carcinoma xenograft
- 5.가.17. The Effect of Pazopanib in Combination with Chemotherapeutics in Various Human Tumor Xenograft Models in Mice
- 5.가.18. The effect of Pazopanib in Combination with GSK690693 on the Growth of Various Human Tumor Xenografts
- 5.가.19. Efficacy of KN5 (GSK690693C) and KN10 (GW786034B) Alone or Combined against the 786-0 Human Renal Carcinoma Xenograft
- 5.가.20. Efficacy of GSK690693C (KN5) and GW786034B (KN10) Alone or Combined against the CAKI-1 Human Renal Carcinoma Xenograft
- 5.가.21. The effect of Pazopanib in Combination with a B-Raf inhibitor on the Growth of Human Xenografts Grown in Mice
- 5.가.22. The Effect of Pazopanib Alone and in Combination with Avastin in Mouse Xenograft Models of Human Colon Cancer
- 5.가.23. The effect of Pazopanib in Combination with Taxotere on the HT29 human colon tumor xenograft growth in mice when given at variable dosing schedules with different sequencing
- 5.가.24. Effect of GW786034B on the growth of prostate tumors in CR2-T-Ag Transgenic Mice

- 5.가.25. The Effects of VEGFR2 Antagonist GW786034A di-HCl salt in the bFGF/Matrigel® Model of Angiogenesis
- 5.가.26. The Effects of VEGFR2 Antagonist GW786034B mono-HCl Salt in the bFGF/Matrigel® Model of Angiogenesis
- 5.가.27. The Effects of VEGFR2 Antagonist GW786034A di-HCl Salt in the Mouse Cornea Micropocket Model of Angiogenesis
- 5.가.28. Evaluation of the Antiangiogenic Activities of GSK690693C (KN5) and GW786034B (KN10), Individually and in Combination, in the Mouse Corneal pocket Assay
- 5.가.29. Evaluation of GW786034 Administered Orally in Mouse Laser-Induced Choroidal Neovascularization Models
- 5.가.30. Evaluation of GW786034 administered by periocular injection in mouse laser-induced choroidal neovascularization model
- 5.가.31. Evaluation of GW786034 Administered by Eye Drops in a Rat Laser-Induced Choroidal Neovascularization Model
- 5.가.32. Evaluation of the Prophylactic Effects of Compounds GW786034B and GW771806G in the Rabbit Model of Choroidal Neovascularization at Either Twice Daily Oral or Eye Drop Dosing for one Month
- 5.가.33. Evaluation of the Efficacy in Reducing Corneal Neovascularization Using the Corneal Suture Rabbit Model: Pazopanib and GW771806 Topical Eye Drops
- 5.가.34. GW786034A: Secondary Pharmacological Evaluation of the VEGFR2 Tyrosine Kinase Inhibitor GW786034A in Radioligand Binding Assays
- 5.가.35. Kinase Profiler™ Studies comparing pazopanib (GW786034B) with sunitinib (GSK280677A) and sorafenib (SB-706991)
- 5.가.36. IC50Profiler Express™ studies comparing pazopanib (GW786034B) with sunitinib (GSK280667A) and sorafenib (SB-706991)
- 5.가.37. Kinase Selectivity Assesment of Pazopanib (GW786034B): Comparison with Sunitinib (GSK280667A) and Sorafenib (SB-706991)
- 5.가.38. Effect of GW-786034A on the Dose Response of isolated rat atria to isoproterenol

5.나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

- 5.나.1. GW786034B: Effect on Action Potential Parameters in Dog Isolated Cardiac Purkinje Fibres
- 5.나.2. GW786034B: Effect on hERG Tail Current Recorded from Stability Transfected HEK-293 Cells
- 5.나.3. GW786034B: Safety Pharmacology Study of Overt Central and Peripheral Pharmacodynamic Effects Following Oral Administration in Conscious Sprague Dawley® Rats
- 5.나.4. GW786034B: A Single Oral Dose Respiratory Study in Rats
- 5.나.5. Hemodynamic evaluation of GW786034A in the anesthetized rat
- 5.나.6. Single Oral Dose Cardiovascular Study in Cynomolgus Monkeys

- 5.나.7. GW786034B: Acute Effects on Cardiovascular Function Following Intravenous Administration in the Conscious Cynomolgus Monkey (Safet Pharmacology Study)
- 5.나.8. Effect of Pazopanib and Bevacizumab on the Delivery of Chemotherapeutic Agents in Human Tumor Xenografts grown in mice.

5.다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

- 5.다.1. The Abbreviation of a Method for the Determination of GW786034 in Mouse Plasma (range 10 to 2500ng/mL) using HPLC-MS/MS
- 5.다.2. Method for the Determination of GW786034 in Mouse Plasma (range 100 to 50000 ng/mL) using HPLC-MS/MS
- 5.다.3. Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GW786034X in EDTA Rat Plasma by LC/MS/MS
- 5.다.4. The Validation of a Method for the Determination of GW786034 in Rat Plasma (Range 100 to 50000 ng/mL) using HPLC-MS/MS
- 5.다.5. The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GW786034 in Rabbit Plasma (range 10-2500 ng/mL) Using HPLC-MS/MS
- 5.다.6. Validation of a Method for the Determination of GW786034X in EDTA Dog Plasma by LC/MS/MS
- 5.다.7. The Validation of a Method for the Determination of GW786034 in Dog Plasma (range 1 to 500 ng/mL) using HPLC-MS/MS
- 5.다.8. Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GW786034X in EDTA Monkey Plasma by LC/MS/MS
- 5.다.9. The Validation of a Method for the Determination of GW786034 in Human Plasma (range 10 to 2500 ng/mL) using HPLC-MS/MS
- 5.다.10. Method for the determination of GW786034 in human plasma (range 100 to 50,000 ng/mL) using HPLC-MS/MS
- 5.다.11. The Validation of a Method for the Determination of GW786034 in Human Plasma (range 1 to 500 ng/mL) using HPLC-MS/MS
- 5.다.12. Validation of a method for the determination of GW786034 metabolites: GSK1268992, GSK1268997, GSK1071306 and GW700201 (range 50 to 10,000 ng/mL) in human plasma using HPLC-MS/MS
- 5.다.13. Exposure of GW786034X Following Oral Administration of GW786034A at 10, 30, and 100mg/kg to Female CD-1 Mice
- 5.다.14. Evaluation of Plasma and Ocular Tissue Pazopanib Drug Concentrations Post Oral Dosing in C57B16 Mice
- 5.다.15. Pharmacokinetics of GW786034 and its Metabolites Following Daily Oral Administration of GW786034B for 7 Days in Male C-1 Mice
- 5.다.16. Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of GW786034X Following Intravenous and Oral Administration of GW786034A to Male Han Wistar Rats
- 5.다.17. Preliminary Investigation of the Intravenous Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of GW786034B in the Conscious Rat

- 5.다.18. Preliminary Investigation to Evaluate the Oral PK for GW786034B HCL Salt (micronized) in Male Sprague-Dawley Rats
- 5.다.19. Pharmacokinetics Analysis of GW786034 Post Single Dose Eye Drop Administration in Rats
- 5.다.20. Pharmacokinetics of GW786034 and its Metabolites Following Daily Oral Administration of GW786034B for 7 Days in Male Sprague-Dawley Rats
- 5.다.21. GW786034B: Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Hamsters
- 5.다.22. Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of GW786034X Following Intravenous and Oral Administration of GW786034A to Male Beagle Dogs
- 5.다.23. Oral Exposure of GW786034X in Fasted and Fed Male Beagle Dogs
- 5.다.24. Toxicokinetics of GW786034 following a Single-Dose Investigate Toxicity Study in Beagle Dogs
- 5.다.25. Preliminary investigation of the intravenous pharmacokinetics and transdermal bioavailability of GW786034X in conscious Male Hanford Min-pigs
- 5.다.26. Pharmacokinetics and Oral Bioavailability of GW786034X Following Intravenous and Oral Administration of GW786034A to Non-Naive Male Cynomolgus Monkeys
- 5.다.27. Preliminary PK Evaluation of GW786034B Following I.V. and Oral Administration in the Male Cynomolgus Monkey
- 5.다.28. Exposure of GW786034X Following Oral Administration of GW786034B to Non-Naive Male Cynomolgus Monkeys
- 5.다.29. Preliminary Investigation to Evaluate the Oral PK on GW786034 HCL Salt (micronised) in the Male Cynomolgus Monkey
- 5.다.30. Plasma Exposure to GW786034 and Metabolites Following 7-day Oral Administration to Male and Female Cynomolgus Monkeys
- 5.다.31. In Vitro Percutaneous Absorption of GW786034B from Prototype Formulations Using Human Skin
- 5.다.32. Preliminary In Vitro Protein Binding of GW786034B in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Plasma
- 5.다.33. Assessment of GW786034B Protein Binding in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Plasma by Equilibrium Dialysis In Vitro
- 5.다.34. Investigation of GW786034 Binding to human a 1-Acid Glycoprotein and Human Serum Albumin by Equilibrium Dialysis
- 5.다.35. Interaction of GW786034B and GW771806A with Human Serum Albumin
- 5.다.36. Determination of Permeability and Efflux Characteristics of GW786034B According to the Biopharmaceutics Classification System
- 5.다.37. In Vitro Investigation of Transport via Human P-glycoprotein and the Passive Membrane Permeability of [14C]-GW786034 in MDCKII-MDR1 Cells
- 5.다.38. In Vitro Determination of the Interaction of GW786034A with Human P-glycoprotein (p-gp)
- 5.다.39. An In Vitro Investigation of the Inhibition by GW786034B of Xenobiotic Transport Via Human P-Glycoprotein, Heterologously Expressed in MDCKII Cells

- 5.다.40. An In Vitro Investigation of the Inhibition by GSK1268992 of Xenobiotic Transport Via Human P-Glycoprotein, Heterologously Expressed in MDCKII Cells
- 5.다.41. An In Vitro Investigation of the Inhibition by GSK1268997 of Xenobiotic Transport Via Human P-Glycoprotein, Heterologously Expressed in MDCKII Cells
- 5.다.42. An In Vitro investigation into the Inhibition by GW786034B of Xenobiotic Transport via Human OATP1B1 Heterologously Expressed in CHO Cells
- 5.다.43. An in Vitro Investigation of Both the Transport via Heterologously Expressed Murine Breast Cancer Resistance Protein Human and the Passive Membrane Permeability of [14C]-GW786034 in MDCKII-Bcrp-1 cells Report Number. RD2005/00379/00. An In vitro Investigation of the Inhibition by GW786034 of Xenobiotic Transport Via Murine Breast Cancer Resistance Protein Heterologously Expressed in MDCKII Cells
- 5.다.44. An In vitro Investigation of the Transport via Heterologously Expressed Human Breast Cancer Resistance Protein of [14C] GW786034 in MDCKII-BCRP cells
- 5.다.45. An In vitro Investigation into the Inhibition by GW786034 of Xenobiotic Transport via Human Breast Cancer Resistance Protein Heterologously Expressed in MDCKII Cells
- 5.다.46. An In vitro Investigation into the Inhibition by GSK1268992 of Xenobiotic Transport via Human Breast Cancer Resistance Protein Heterologously Expressed in MDCKII Cells
- 5.다.47. An In vitro Investigation into the Inhibition by GSK1268997 of Xenobiotic Transport via Human Breast Cancer Resistance Protein Heterologously Expressed in MDCKII Cells
- 5.다.48. Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole Body Autoradiography Following a Single Oral Dose of [14C]GW786034B (10 mg/kg) to Male Long-Evans Rats
- 5.다.49. Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral Dose of [14C]GW786034 (10 mg/kg) to Female Long-Evans Rats
- 5.다.50. Quantitative Distribution of Drug-Related Material Using Tissue Autoradiography Following a Single Ocular Administration of [14C]GW786034 (0.25 mg) in Male Dutch Belted Rabbits
- 5.다.51. Determination of the Ocular Tissue Distribution and Systemic Levels of Radioactivity After Topical Ocular Administration of [14 Dutch Belted (Pigmented) Rabbits
- 5.다.52. Preliminary Identification of In Vitro and In Vivo Metabolites of GW786034
- 5.다.53. An In Vitro Investigation of the Hepatic Metabolism of [14C]Gw786034 in the Mouse, Rat, Female Rabbit, Dog, Monkey and Man
- 5.다.54. A Preliminary in vitro Investigation into the Oxidative Metabolism of GW786034
- 5.다.55. Inhibition of Cytochrome P450 Isozymes by GW786034A (02A VT0042)
- 5.다.56. An In Vitro Investigation into the Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by GW786034
- 5.다.57. An In Vitro Investigation into the Inhibition of Human UDP-glucuronosyltransferase enzyme UGT1A1 by GW786034
- 5.다.58. CYP3A4 Induction Potential of GW786034A in a Human PXR Assay
- 5.다.59. An In Vitro Evaluation of the Effect of GW786034 on the mRNA Levels and Catalytic

Activities of Cytochrome P450 Enzymes in Cultured Primary Human Hepatocytes

- 5.다.60. A preliminary Biotransformation Study to Investigate the Circulating Metabolites Following a Single Oral Administration of 100mg/kg and 1000mg/kg of [14C]GW786034 to Male and Female Mice
- 5.다.61. Investigation of GW786034 Metabolites Following a Preliminary Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks
- 5.다.62. Quantification of the Metabolites of GW786034 in the Sprague-Dawley Rat Following a Single Oral Administration of [14C]GW786034 at 10mg/kg
- 5.다.63. Investigation of GW786034 Drug-Related Material in the Eye Following a Single Oral Administration of [14C]-GW786034 to Male Long Evans Rats
- 5.다.64. Development of extraction method from rabbit eyes following a single ocular administration of [14C]GW786034 to both eyes of male Dutch-Belted rabbits
- 5.다.65. Metabolism of GW786034 Following a Single Oral Administration of [14C]GW786034 to Male and Female Intact and Bile Duct-Cannulated Cynomolgus Monkeys
- 5.다.66. Preliminary Characterization of Metabolites of GW786034 in Human Plasma and Urine Following Oral Administration in Adults with Solid Tumors
- 5.다.67. The Effect of GW786034B on Hepatic Microsomal Levels of Total Cytochrome P450 and Selected Enzyme Activities in Male and Female Rats Following Oral Administration at Doses of 0, 3, 10, 30, 100, and 300 mg free base/kg/day for 1 month
- 5.다.68. The Effect of GW786034B on Hepatic Microsomal Levels of Total Cytochrome P450 and Selected Enzyme Activities in Male and Female Monkeys Following Oral Administration at Doses of 0, 5, 50, and 500 mg free base/kg/day for 1 Month
- 5.다.69. Elimination of Radioactivity Following a Single Oral (10 mg free base/kg) Administration of [14C]GW786034 (Solution Dose) to Male and Female Intact and Bile Duct-Cannulated Rats
- 5.다.70. Elimination of Radioactivity Following a Single Oral (5 mg/kg) Administration of [14C]GW786034 to Male and Female Intact and Bile Duct-Cannulated Cynomolgus Monkeys
- 5.다.71. Analysis of Plasma and Eye Tissue Extract Concentrations of GW786034 (Pazopanib) Following Periocular Delivery of ReGel-100 Formulations in Norway Brown Rats Report Number. CD2007/00925/00. Ocular Histology from Efficacy Study of Pazopanib (GW786034) Periocular Delivery in the Matrigel Rat Model of Choroid Neovascularization
- 5.다.72. Analysis of Plasma and Eye Tissue Extract Concentrations of GW786034 Following Periocular Delivery via ReGel-100 50 mg/g Formulation in Rabbits
- 5.다.73. Histological Evaluation of Ocular and Extraocular Structures in New Zealand White Rabbits treated with GW786034/ReGel

6. 임상시험에 관한 자료

6.가. 임상시험자료집

- 6.가.1. 건강한 성인 및 고령의 피험자에 대하여 파조파닙의 단회 및 반복 안구 투여의 안전성, 내

약성, 약동학을 평가하기 위한 위약대조, 무작위 배정, 용량 증량 시험

- 6.가.2. 파조파닙 안약(GW786034)의 단회 투여 약동학에 대한 케토코나졸의 반복 경구 투여의 영향을 평가하기 위한 건강한 지원자에 대한 공개, 2-기간, fixed-sequence 시험
- 6.가.3. 고형암 환자에서 GW786034의 제 1상, 공개, 반복 투여, 용량 증량 시험
- 6.가.4. 고형암 환자에 대하여 파조파닙(GW786034) 단회 정맥 투여에서의 약동학적 특성 및 단회 경구 [¹⁴C] 표지 투여에서의 파조파닙의 흡수, 분포, 대사, 배설을 확인하기 위한 공개, 2-파트 시험
- 6.가.5. 암 환자에 대하여 파조파닙 단회 투여에서의 약동학에 음식이 미치는 영향을 평가하기 위한 공개, 2-기간, 무작위 배정, 교차 시험
- 6.가.6. VEG1006로부터의 약동학 및 예비 안전성 자료, 암 환자에 대하여 GW786034와 라파티닙의 병용 투여의 반복 투여시 공개, 안전성, 약동학, 약력학 시험,
- 6.가.7. 고형암 환자에서 cytochrome P450 Probe 약물의 대사에 미치는 GW786034의 영향을 확인하기 위한 다기관, 공개, Multiple-probe 약물 상호작용 시험
- 6.가.8. 28일 주기의 3주 연속 주 1회 파클리탁셀, 21일마다 파클리탁셀과 카보플라틴, 28일 주기의 3주 연속 주 1회 라파티닙과 파클리탁셀을 파조파닙과 병용 투여하였을 때의 안전성, 내약성 및 약동학의 제 1상, 공개 시험
- 6.가.9. 국소 진행성 및/또는 전이성 신세포암(신세포암) 환자에 대하여 위약과 비교한 파조파닙(GW786034)의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관, 제 3상 시험.
- 6.가.10. 국소 재발성 또는 전이성 Clear-Cell 신세포암을 나타내는 피험자에서 무작위 배정 중단 디자인을 이용한 GW786034의 제 2상 시험

6.나. 가교자료

- 6.나.1. 가교자료설명서

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료