# 안 전 성 유 효 성 심 사

(□최초, ■변경)

2012년 10월 12일

| 담당자 | 연구관 | 과 장 |
|---|---|---|
| 김지영 | 안미령 | 정혜주 |

종류[1]: 안전성유효성심사(허가신청)

| | | | |
|---|---|---|---|
| ① 회 사 명 | (주)글락소스미스클라인 | ② 문서번호 | 20120015481<br>20120015484 (2012.2.6.) |
| ③ 제 품 명 | 보트리엔트정200밀리그램<br>보트리엔트정400밀리그램(파조파닙염산염) | ④ 구분 | 의약품, 수입, 전문, 421 |
| ⑤ 원료약품분량 (주성분) | 1정 중, 파조파닙염산염 216.7 밀리그램(파조파닙으로서 200밀리그램)<br>1정 중, 파조파닙염산염 433.4 밀리그램(파조파닙으로서 400밀리그램) | | |
| ⑥ 성 상 | 분홍색의 장방형 필름코팅정<br>흰색의 장방형 필름코팅정 | | |
| ⑦ 신청효능·효과 | ● 진행성 신세포암<br>● 이전에 화학요법을 투여 받은 진행성 연조직육종 환자 또는 이러한 치료법에 적합하지 않은 환자의 치료 | | |
| ⑧ 신청용법·용량 | 1. 권장용량<br>이 약은 1일 1회 800mg을 경구투여한다.<br>이 약은 공복상태(최소 식전 1시간 또는 식후 2시간)에서 복용하며, 복용 시 잘게 부수거나 자르지 않고 그대로 삼켜 복용하여야 한다.<br><br>2. 용량조절<br>1) 감량 또는 증량은 개개인에서의 내약성에 근거하여 200mg의 용량단위로 한다. 이 약의 복용량은 800mg을 초과해서는 안된다.<br><br>2) 간장애 환자: 간장애 환자에 대한 권고용량은 다양한 정도의 간기능 장애를 가진 환자들을 대상으로 한 이 약의 약물동태학 연구를 근거로 한다. 의약품에 대한 잠재적으로 증가되는 노출이 있을 수 있으므로, 경증 또는 중등증 간장애 환자들에 대한 이 약의 투여는 주의깊게 이루어져야 하며, 면밀하게 모니터링 되어야 한다. 간 파라미터 경증 이상을 보이는 환자들은(정상 빌리루빈 수치 및 모든 등급의 ALT 상승 또는 ALT수치와 관계없는 정상치상한의 1.5배까지의 빌리루빈 상승 | | |

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

| | |
|---|---|
| | (직접빌리루빈 35% 초과 상승)으로 정의) 이 약을 1일 1회 800mg 초기 투여할 것이 권장된다. 중등증의 간장애 환자 (ALT수치와 관계없는 정상치 상한의 1.5배 초과에서 3배까지의 빌리루빈 상승으로 정의)에서 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).<br><br>3)강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여: 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 리토나비어, 클래리트로마이신)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. |
| ⑨ 신청저장방법 및 사용기간 | 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월 |
| ⑩ 기원 및 개발경위 | -효능효과 추가 |
| ⑪ 약리작용기전 | -혈관 내피세포 성장 인자 수용체(VEGFR)-1, -2 및 -3, 혈소판-유래 성장 인자 수용체(PDGFR) -α 및 -β, fibroblast 성장인자수용체(FGFR) -1 및 -3, c-KiT, T-cell 키나제 유도성 인터루킨 2 수용체(ITK), 백혈구 특정단백질 티로신 키나제(LcK) 및 transmembrane glycoprotein 수용체 티로신키나제(cFms)에 대한 타이로신 키나제 저해제(tyrosine kinase inhibitor, TKI) |
| ⑫ 국내외 사용현황 | ***외국현황**<br>-미국: 2009.10.19. 품목허가(last update: 2012.4.26.)<br>-유럽: 2010.6.14. 품목허가(last update: 2012.8.17.)<br><br>***국내**<br>-2010.8.11. 품목허가 (진행성 신세포암) |
| ⑬ 관련조항 | *의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30.)<br>- 제25조제2항제7호: 이미 허가받은 사항중 안전성 유효성에 관한 사항(효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항)의 변경허가를 받고자 하는 품목 |
| ⑭ 검토결과 | **시정적합** |

붙임 1. 시정사항
2. 안전성·유효성 검토 요약

[붙임] 시정사항

가. 효능효과, 용법용량, 사용상주의사항을 다음과 같이 시정하였음

## ■ 효능효과

● 진행성 신세포암

● 이전에 화학요법을 투여 받은 진행성 연조직육종
(지방 육종 또는 위장관기질 종양 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성은 입증되지 않았다.)

## ■ 용법용량

### 1. 권장용량

이 약은 성인에게 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. 용량조절

1) 신세포암: 최초의 용량감소는 400mg으로 하며, 추가적인 감량 또는 증량은 개개인에서의 내약성에 근거하여 200mg의 용량단위로 한다. 이 약의 복용량은 800mg을 초과해서는 안된다.
연조직육종: 감량 또는 증량은 개개인에서의 내약성에 근거하여 200mg의 용량단위로 한다. 이 약의 복용량은 800mg을 초과해서는 안된다.

2) 간장애 환자: 간장애 환자에 대한 권장용량은 다양한 정도의 간기능 장애를 가진 환자들을 대상으로 한 이 약의 약물동태학 연구를 근거로 한다. 경증 또는 중등증 간장애 환자들에 대한 이 약의 투여는 주의깊게 이루어져야 하며, 면밀하게 모니터링 되어야 한다. 경증의 간장애 환자(정상 빌리루빈 수치 및 모든 등급의 ALT 상승 또는 ALT수치와 관계없는 정상치상한의 1.5배까지의 빌리루빈 상승(직접 빌리루빈 35% 초과 상승)으로 정의)는 이 약을 1일 1회 800mg 초기 투여할 것이 권장된다. 중등증의 간장애 환자 (ALT수치와 관계없는 정상치상한의 1.5배 초과에서 3배까지의 빌리루빈 상승으로 정의)에서 이 약은 1일 1회 200mg 의 감량된 용량이 권장된다. 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, 클래리트로마이신)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 파조파닙 ≥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(체중 감소, 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 적절한 피임법을 사용하고 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 과민증이 있는 환자

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자:

간장애 환자에서 파조파닙의 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

1) 신세포암

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.

무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 다기관 임상시험에서 신세포암 환자들을 대상으로 이 약의 안전성

및 유효성이 평가되었다. 국소 진행 및/또는 전이성 신세포암 환자들은 이 약 800mg 1일 1회 투약군(n=290)과 위약군(n=145) 에 무작위 배정되었다. 이 약을 투여 받은 환자들의 투여기간 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<br>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 | 0 |
| 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%), 안면부종(1%), 수족 증후군(6%), 단백뇨(9%), 발진(8%), 피부 탈색(3%), 체중감소(9%), 발성장애(4%).

또한 심기능장애(예, 박출률 감소, 울혈성 심부전) 및 정맥혈전색전증이 흔하지 않게 관찰되었으며, 서맥(무증상)이 매우 흔하게 관찰되었다.

표2는 신세포암 임상시험(VEG105192)에서 위약군에 비해 더 흔하게 나타났으며 이 약을 투여 받은 환자의 15% 이상에서 나타난 가장 흔한 임상검사치 이상을 보여준다.

표2. 위약군에 비해 더 흔하게 나타났으며 이 약을 투여 받은 환자의 15% 이상에서 나타난 가장 흔한 임상검사치 이상(VEG105192)

| 파라미터<br>NCI-CTCAE v3 | 시험약 (N=290) | | | 위약 (N=145) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 | 3 등급 | 4 등급 | 모든 등급 | 3 등급 | 4 등급 |

| | % | % | % | % | % | % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **혈액학** | | | | | | |
| 백혈구 감소증 | 37 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| 호중구 감소증 | 34 | 1 | <1 | 6 | 0 | 0 |
| 혈소판 감소증 | 32 | <1 | <1 | 5 | 0 | <1 |
| 림프구 감소증 | 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 |
| 칼슘감소 | 33 | 1 | 1 | 26 | 1 | <1 |
| 나트륨 감소 | 31 | 4 | 1 | 24 | 4 | 1 |
| 칼륨증가 | 27 | 4 | <1 | 23 | 5 | 0 |
| 크레아티닌증가 | 26 | 0 | <1 | 25 | <1 | 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. ALT 가 정상치상한(ULN)의 10배를 초과한 경우는 이 약 투여군에서 4%, 위약군에서 1% 미만으로 보고되었다. 알칼린포스파타아제의 유의한 상승 없이, ALT가 정상치상한(ULN)의 3배를 초과하여 상승하고 동시에 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 2배를 초과하여 상승하는 경우는 이 약을 투여받은 환자의 2%(5/290명), 위약을 투여받은 환자의 1%(2/145명)에서 나타났다.

고혈압 : 신세포암 치료에 대한 이 약의 조절된 임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 40%(115/290명), 위약을 투여받은 환자의 10%(15/145명) 가 고혈압을 경험하였다. 3 등급의 고혈압은 이 약 투여군의 4%(13/290명), 위약 투여군의 1% 미만(1/145명)에서 보고되었다. 고혈압의 대부분의 경우는 항고혈압 치료제나 용량감량으로 조절되었으며, 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 투여군의 1%(3/290명)에서 일상적인 심전도 모니터링시 QT 연장(≥500msec)이 보고되었고, 위약 투여군에서는 보고되지 않았다. Torsade de pointes는 이 약을 투여 받은 환자의 1% 미만(2/586명)에서 보고되었다.

동맥 혈전증 : 이 약의 조절된 임상시험에서, 심근경색/허혈(2%(5/290명)), 뇌혈관사고(<1%(1/290명)), 일과성 허혈성 발작(1%(4/290명))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 환자의 13%(37/290명)와 위약을 투여받은 환자의 5%(7/145명)이 적어도 1회 이상의 출혈을 경험하였다. 이 약을 투여한 환자의 가장 흔한 출

혈은 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 갑상선 자극호르몬이 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 등급이었다. 이 약의 신세포암 환자에 대한 임상시험에서, 임상적 췌장염은 586명의 환자 중 4명(<1%)에서 관찰되었다.

2) 연조직육종

무작위 배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관 임상시험에서 연조직육종 환자들을 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 이전에 안트라사이클린을 포함한 화학요법을 투여받았거나 이러한 치료에 적합하지 않은 진행성 연조직육종환자(n=369)들은 이 약 800mg 1일 1회 투약군(n=246) 또는 위약군(n=123) 에 무작위 배정되었다. 이 약을 투여받은 환자들의 투여기간 중앙값은 4.5개월, 위약군의 투여기간 중앙값은 1.9개월이었다.

이상반응은 MedDRA 기관분류에 따라 나타내었다.

이상반응 빈도는 다음과 같이 분류된다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100)

~~분류는 임상시험자료에서의 절대적인 빈도를 바탕으로 이루어졌다.~~

표3. 연조직육종 임상시험(VEG 110727)에서 보고된 기관별, 빈도별 이상반응

| | **빈도** |
|---|---|
| **기관** | **시험약 (n=240)** |
| **~~혈액 및 림프계~~** | |
| **내분비계** | |
| 갑상선기능저하증* | 흔하게 |
| **대사 및 영양** | |
| 식욕저하 | 매우흔하게 |
| 체중감소 | 매우흔하게 |
| **신경계** | |

| | |
|---|---|
| 어지러움 | 매우흔하게 |
| 미각이상 | 매우흔하게 |
| 두통 | 매우흔하게 |
| 허혈성 뇌졸중* | 흔하지않게 |
| **심장** | |
| 심기능장애 (예: 박출률 감소 및 울혈성 심부전)* | 흔하게 |
| 서맥(무증상) | 매우흔하게 |
| 심근경색* | 흔하게 |
| QT 연장* | 흔하게 |
| **혈관** | |
| 뇌출혈* | 흔하지않게 |
| 비출혈 | 흔하게 |
| 위장관출혈* | 흔하지않게 |
| 혈뇨 | 흔하지않게 |
| 고혈압* | 매우흔하게 |
| 폐출혈* | 흔하게 |
| 정맥혈전색전증* | 흔하게 |
| **호흡기계, 흉부, 종격동** | |
| 기침 | 매우흔하게 |
| 발성장애 | 흔하게 |
| 호흡곤란 | 매우흔하게 |
| 기흉 | 흔하게 |
| **위장관** | |
| 복통 | 매우흔하게 |
| 설사 | 매우흔하게 |
| 소화불량 | 흔하게 |
| 위장관루* | 흔하지않게 |
| 구역 | 매우흔하게 |
| 위염 | 매우흔하게 |
| 구토 | 매우흔하게 |
| **간담계** | |
| ALT증가 | 흔하게 |
| AST증가 | 흔하게 |
| 고빌리루빈혈증 | 흔하지않게 |
| **피부 및 피하조직** | |
| 탈모 | 매우흔하게 |
| 피부건조 | 흔하게 |
| 박탈발진 | 매우흔하게 |
| 모발탈색 | 매우흔하게 |
| 손톱이상 | 흔하게 |
| 손-발바닥 홍반성감각이상증후군 | 매우흔하게 |
| 발진 | 흔하지않게 |
| 피부탈색 | 매우흔하게 |
| **근골격계 및 결합조직** | |

| | |
|---|---|
| 근골격성통증 | 매우흔하게 |
| 근육통 | 매우흔하게 |
| **신장 및 비뇨기계** | |
| 단백뇨* | 흔하지않게 |
| **전신 및 투여부위** | |
| 무력증 | 흔하지않게 |
| 흉통* | 매우흔하게 |
| 오한 | 흔하게 |
| 피로 | 매우흔하게 |
| 말초부종 | 매우흔하게 |
| 시야흐림 | 흔하게 |

*추가적인 사항은 5. 일반적 주의항 참조

~~주의: CTA-AE 기준에 부합한 실험실 결과들은 연구자의 판단에 따라 이상반응으로 기록되었다.~~

표4는 연조직육종 임상시험(VEG110727)에서 위약군에 비해 더 흔하게 나타났으며 이 약을 투여 받은 환자의 15% 이상에서 나타난 가장 흔한 임상검사치 이상을 보여준다.

표4. 위약군에 비해 더 흔하게 나타났으며 이 약을 투여 받은 환자의 15% 이상에서 나타난 가장 흔한 임상검사치 이상(VEG110727)

| 파라미터 NCI-CTCAE v3 | 시험약 (N=240) | | | 위약 (N=123) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급 | 3 등급 | 4 등급 | 모든 등급 | 3 등급 | 4 등급 |
| | % | % | % | % | % | % |
| **혈액학** | | | | | | |
| 백혈구 감소증 | 44 | 1 | 0 | 15 | 0 | 0 |
| 호중구 감소증 | 33 | 4 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| 혈소판 감소증 | 36 | 3 | <1 | 6 | 0 | 0 |
| 림프구 감소증 | 43 | 10 | 0 | 36 | 9 | 2 |
| 빈혈 | 27 | 5 | 2 | 23 | <1 | <1 |
| **혈액화학** | | | | | | |
| ALKP 증가 | 32 | 3 | 0 | 23 | <1 | 0 |
| ALT 증가 | 46 | 8 | 2 | 18 | 2 | <1 |
| AST 증가 | 51 | 5 | 3 | 22 | 2 | 0 |
| 알부민 증가 | 34 | <1 | 0 | 21 | 0 | 0 |
| Glucose 증가 | 45 | <1 | 0 | 35 | 2 | 0 |
| 총 빌리루빈 증가 | 29 | 1 | 0 | 7 | 2 | 0 |
| 나트륨 감소 | 31 | 4 | 0 | 20 | 3 | 0 |
| 칼륨 증가 | 16 | 1 | 0 | 11 | 0 | 0 |

3) 시판후 조사

다음의 이상반응들은 이 약이 허가 이후 사용되는 동안 확인되었다. 승인받지 않은 적응증에

대해 진행되고 있는 연구, 임상 약리학 연구, 탐색연구로부터 발생한 중대한 이상반응 뿐만 아니라 자발적 보고를 포함한다.

감염 및 감염증
흔하지 않게: 감염(호중구 감소증을 동반한 또는 동반하지 않은)

## 5. 일반적 주의

1) 간독성

이 약을 투여하는 동안 간부전(사망 포함)이 보고되었다. 이 약의 임상시험에서 혈청아미노전이효소(ALT, AST)와 빌리루빈의 증가를 포함한 간독성이 관찰되었다. 대부분의 경우는 알칼린포스파타아제 또는 빌리루빈의 상승 없이 ALT 및 AST의 단독 상승이 보고되었다. 일부는 중증이고 치명적이었으며, 등급에 관계없이 모든 아미노전이효소의 상승은 대부분 투여 초기에 나타났다(92.5%가 첫 18주에 나타남). 등급은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3 (NCI CTCAE)을 따른다. 이 약의 신세포암 단일요법 임상시험에서, ALT가 정상치상한(ULN)의 3배를 초과한 경우는 이 약을 투여 받은 환자의 14%(138/977명)에서, ALT가 정상치상한(ULN)의 8배를 초과한 경우는 4%(40/977명)에서 보고되었다. 알칼린포스파타아제에 관계없이 ALT가 정상치상한(ULN)의 3배를 초과하고 동시에 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 2배를 초과한 경우는 1%(13/977명)에서 일어났다. 0.2%(2/977명)의 환자가 질병 진행과 간부전으로 사망하였다.

이 약의 연조직육종 임상시험에서, ALT가 정상치상한(ULN)의 3배를 초과한 경우는 이 약을 투여 받은 환자의 18%(42/240명)에서, ALT가 정상치상한(ULN)의 8배를 초과한 경우는 이 약을 투여 받은 환자의 5%(13/240명)에서 보고되었다. 알칼린포스파타아제가 정상치상한(ULN)의 3배 초과 없이 ALT가 정상치상한(ULN)의 3배를 초과하고 동시에 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 2배를 초과한 경우는 이 약을 투여 받은 환자의 2%(4/240명)에서 보고되었다.

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 (NCI CTCAE) 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 (NCI CTCAE) 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, 1 등급 (NCI CTCAE) 또는 기저치로 되돌아 갈 때까지 환자를 모니터링 해야 한다('용법용량' 및 '1. 경고' 항 참조). 파조파닙은 UGT1A1(Uridinediphosphate Glucuronosyl Transferase 1A1)의 저해제이다. 질베르 증후군(Gilbert's syndrome) 환자에서는 경증의 간접(비포합형) 고빌리루빈혈증이 관찰될 수 있다. 경증의 간접 고빌리루빈혈증이 있고, 질베르 증후군이 있는 것으로 알려져 있거나 의심되고, ALT가

정상치상한의 3배를 초과하여 상승한 환자는 ALT 단독 상승 환자에 대한 권장사항에 따라 관리되어야 한다.

이 약과 심바스타틴과의 병용투여는 ALT 상승 위험을 증가시키므로 주의하여 이루어져야 하고, 면밀히 모니터링 되어야 한다.

경증 간장애 환자에게 이 약을 1일 1회 800mg 투여할 것을 권고하는 것과 중등증의 간장애 환자에서 최초 시작 용량을 1일 200mg으로 감량하는 것 이외에, 간장애를 사전에 동반한 환자에 대하여 치료 중의 혈청 간 검사 결과를 기초로 한 이 약의 용량조절 지침은 확립되지 않았다.

2) QT 연장 및 Torsade de pointes

이 약의 신세포암 임상시험에서 환자의 2% 미만(11/586명)에서 일상적인 심전도 모니터링시 QT 연장(≥500 msec)이 확인되었다. 이 약의 단일요법 임상시험에서는 이 약을 투여 받은 환자의 1% 미만(2/977명)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 0.9%(5/586명)에서 보고되었다. 연조직육종 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 22%(53/240명)에서 출혈이 보고되었으며, 치명적인 출혈은 없었다.

이 약은 지난 6개월간 객혈, 뇌출혈 혹은 임상적으로 유의한 위장관 출혈의 병력이 있는 환자들에게 권장되지 않는다. 이 약은 출혈의 유의한 위험이 있는 환자들에게 신중히 투여되어야 한다.

4) 동맥 혈전증

이 약의 신세포암 임상시험에서 심근경색, 협심증, 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈발작이 관찰되었다(모든 등급 3%, 3~5 등급 2%). 치명적인 동맥혈전증이 0.3%(2/586명)에서 보고되었다. 이 약의 연조직육종 임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 2%(4/240명)에서 심근경색 또는 심근허혈이, 0.4%(1/240명)에서 뇌혈관사고가 보고되었으며, 일과성 허혈발작 및 치명적인 동맥혈전증은 보고되지 않았다. 무작위배정 임상시험에서 이러한 이상반응은 위약군보다 이 약 투여군에서 더 빈번히 관찰되었다. 이 약은 이러한 이상반응에 대한 위험율이 높거나 병력이 있는 환자들에게는 주의하여 사용해야 한다. 투여 결정은 환자 개개인의 유익성/위험성에 대한 분석을 바탕으로 이루어져야 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 0.9%(5/586명), 연조직육종 임상시험에서 1%(4/382명)의 환자에게서 위장관 천공 또는 위장관루가 보고되었다. 치명적인 천공이 신세포암 임상시험의 0.3%(2/586명), 연조직육종 임상시험의 0.3%(1/382명)에서 보고되었다. 따라서 이 약 투여시 위장관 천공 또는 위장관루의 증상에 대해 모니터링 해야 하고, 위장관 천공 또는 위장관루의 위험이 있는 환자들에게는 신중히 투여해야 한다.

6) 고혈압

이 약의 임상시험에서, 고혈압 위기를 포함한 고혈압이 발생하였다. 이 약의 투여를 시작하기 전 혈압은 잘 조절되어야 한다. 치료를 시작한 이후 초기(이 약의 치료시작 이후 일주일 이내)에 혈압을 모니터링하고, 그 이후로 혈압 조절을 확인하기 위해 자주 모니터링 한다. 혈압은 표준 항고혈압제

의 병용 투여 및 임상적으로 근거된 이 약의 용량감소 또는 중단으로 즉시 조절되어야 한다. 이 약을 투여받은 신세포암 환자의 47%에서 고혈압(수축기 혈압이 150mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 100mmHg 이상)이 관찰되었다. 고혈압은 투여 초기에 나타난다(약 40%가 첫 9일 이내에 나타났고, 약 90%가 첫 18주내에 나타났음). 항고혈압제 투여와 이 약의 용량 감량에도 불구하고 고혈압 위기가 관찰되거나 고혈압이 중증이고 지속적인 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

7) 갑상선기능 저하증

이 약의 신세포암 임상시험에서 환자의 4%, 연조직육종 임상시험에서 환자의 5%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. 벌어진 상처를 가진 환자는 이 약의 투여를 중단한다.

9) 단백뇨

이 약의 신세포암 임상시험에서 단백뇨가 보고되었다(3 등급 <1%, 4 등급 <1%). 연조직육종 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 1%(2/240명)에서 단백뇨가 보고되었다. 이 약을 사용할 때에는 투여시작 전 및 주기적인 요검사가 권장되며, 단백뇨 악화를 모니터링 해야 한다. 4 등급의 단백뇨가 발생하거나 신증후군이 발생한 환자는 이 약의 투여를 중단한다.

10) 신장애 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. 이 약 및 대사체의 낮은 신장 배설을 고려할 때, 신장애가 파조파닙의 약물동력학에 미치는 임상적으로 관련된 영향은 없을 것으로 예측되며, 크레아틴 클리어런스가 30ml/min 이상인 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

11) 심기능 장애

이 약의 임상시험에서, 울혈성 심부전, 감소된 좌심실박출률(LVEF)과 같은 심기능 장애가 발생되었다. 연조직육종 임상시험에서 울혈성 심부전은 이 약을 투여한 환자의 0.5%(2/382명)에서 보고되었다. 투여 후 좌심실박출률을 측정한 환자에서 좌심실박출률의 감소는 위약을 투여 받은 환자의 3%(1/39명)에서 나타난 데 비하여, 이 약을 투여받은 환자는 11%(15/140명)에서 나타났다. 이 약을 투여받은 환자 15명 중 13명은 심장의 후부하를 증가시킴으로써 위험군의 환자들(예: 이전에 안트라사이클린 치료를 받았던 환자)에서 심기능 장애를 악화시킬 수 있는 고혈압을 동반하고 있었다. 혈압을 모니터링하고, 항고혈압제의 병용 및 이 약의 용량 조절(임상적 판단에 근거한 중단 및 감소된 용량에서의 재투여)로 즉시 조절하여야 한다. 울혈성 심부전의 임상적 징후 또는 증상에 대해 환자들을 신중히 모니터링 하여야 한다. 심기능 장애 위험이 있는 환자에서 좌심실박출률(LVEF)의 투여시작 전 및 주기적인 평가가 권장된다.

12) 정맥혈전색전증

이 약의 임상시험에서 정맥 혈전 및 치명적인 폐색전을 포함한 정맥 혈전색전증이 발생하였다. 정맥혈전색전증은 신세포암 및 연조직육종 임상시험 모두에서 관찰되었으며 발생률은 신세포암 환자군(2%)에 비하여 연조직 육종 환자군(5%)에서 더 높았다.

13) 감염

치명적인 결과가 나타난 일부 경우에서, 중증 감염(호중구 감소증을 동반한 또는 동반하지 않은) 건

들이 보고되어 왔다.

14) 다른 전신성 항암제와의 병용

이 약을 페메트렉시드와 병용투여(비소세포폐암) 및 라파티닙과 병용투여한(자궁경부암) 임상시험들은 증가된 독성 및/또는 사망률에 대한 우려로 인하여 조기 종료되었으며, 이러한 치료법으로 안전하고 효과적인 병용 용량은 확립되지 않았다. 이 약은 기타 제제들과의 병용 투여에는 사용되지 않는다.

~~15) 소아 동물 독성~~

~~이 약의 활동기전은 생후 초기 발달 동안 기관 성장 및 성숙에 중대한 영향을 미치므로, 이 약은 2세 미만의 소아 환자에게 투여되어서는 안된다.~~

## 6. 상호작용

1) CYP450 3A4 저해제 또는 유도제

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

① CYP3A4 저해제 : 건강한 지원자를 대상으로 파조파닙 점안과 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸을 동시에 단회 투여했을 때, 평균 AUC(0-t) 및 Cmax는 각각 220% 및 150% 증가했다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 아타자나비어, 인디나비어, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리트로마이신, 보리코나졸)의 병용투여는 파조파닙의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 자몽주스는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. CYP3A4, Pgp 및 BCRP의 기질이자 약한 저해제인 라파티닙 1500mg과 이 약 800mg의 병용투여는 이 약 800mg의 단독투여에 비해 파조파닙의 평균 AUC(0-24) 및 Cmax를 약 50% - 60% 증가시켰다. 이 약과 CYP3A4, Pgp 및 BCRP의 저해제(예, 라파티닙)의 병용투여는 파조파닙의 혈장농도를 증가시킬 것이다. 따라서 강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여는 피하거나, CYP3A4 저해 가능성이 없거나 적은 대체 병용약물을 선택하는 것이 권장된다. 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여를 해야 하는 경우에는 이 약의 용량 감량을 고려해야 한다.

② CYP3A4 유도제 : 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜핀)의 병용투여는 파조파닙의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로 피해야 한다. CYP3A4 유도 가능성이 없거나 적은 대체 병용약물을 선택하는 것이 권장된다. 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제의 만성적인 사용을 피할 수 없는 환자들에게 투여되어서는 안 된다.

2) CYP 기질에 대한 파조파닙의 영향

사람 간 마이크로솜으로 진행한 in vitro 시험에서 파조파닙은 CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2E1을 억제했다. In vitro 사람 PXR 분석에서 사람 CYP3A4의 유도 가능성이 관찰되었다.

암환자를 대상으로 수행된 약물 상호작용시험 결과, 파조파닙은 CYP3A4, CYP2C8 및 CYP2D6의 약한 저해제이나, CYP1A2, CYP2C9 또는 CYP2C19 에는 영향이 없었다. 암환자를 대상으로 이 약 800mg을 1일 1회 투여한 임상 약리학 시험에서 이 약은 카페인(CYP1A2의 probe 기질), 와르파린(CYP2C9의 probe 기질), 또는 오메프라졸(CYP2C19의 probe 기질)의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않음이 관찰되었다. 이 약은 미다졸람(CYP3A4의 probe 기질)의 평균 AUC 및 Cmax를 약 30% 증가시켰고, 덱스트로메토르판(CYP2D6의 probe 기질)의 경구 투여 후 요중 덱스

트로메토르판/덱스트로판의 농도비를 33% - 64% 증가시켰다. 이 약 800mg 1일 1회와 파클리탁셀(CYP3A4 및 CYP2C8의 기질) 80mg/$m^2$ 1주 1회의 병용 투여는 파클리탁셀의 AUC 및 Cmax를 각각 평균 26% 및 31% 증가시켰다.

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.

3) 기타 효소 및 수송체에 대한 파조파닙의 영향

In vitro 시험에서 파조파닙이 UGT1A1(Uridinediphosphate Glucuronosyl Transferase 1A1) 및 OATP1B1(Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1)의 강력한 저해제임이 관찰되었으며, $IC_{50}$은 각각 1.2 및 0.79 μM이었다. 파조파닙은 UGT1A1 및 OATP1B1에 의해 주로 제거되는 약물의 농도를 증가시킬 수 있다.

4) 파조파닙에 대한 음식의 영향

이 약은 고지방 또는 저지방 식사와 함께 투여 시 AUC 및 Cmax가 약 2배 증가한다. 따라서 이 약은 식사 최소 1시간 전 또는 식사 최소 2시간 후에 투여해야 한다.

5) 파조파닙과 심바스타틴과의 병용투여의 영향

이 약과 심바스타틴과의 병용투여는 ALT 상승 발생률을 증가시킨다. 이 약의 단일요법 임상시험들에서, ALT가 정상치상한의 3배를 초과한 경우가 심바스타틴을 병용투여 받은 환자 41명 중 11명(27%)에서 보고된 것에 비하여, 스타틴을 병용투여 받지 않은 환자 895명 중에서는 126명(14%)에서 보고되었다(p=0.038). 심바스타틴을 병용투여받은 환자에서 ALT 상승이 나타나면, 이 약의 용량 가이드라인을 따르고, 심바스타틴의 투여를 중단한다. 다른 스타틴과 이 약과의 병용투여의 위험을 분석한 자료는 충분하지 않다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 수태능

이 약은 사람 남성 및 여성에서 수태능을 손상시킬 수 있다. 랫드를 대상으로 한 암컷 생식독성 시험에서 암컷 수태능이 감소했다.

2) 임부

임부를 대상으로 한 충분하고 적절하게 평가된 임상시험은 이루어지지 않았다. 동물 시험에서 생식독성이 관찰되었다. 사람에 대한 잠재적 위험성은 알려지지 않았다. 임부의 임상적 상태가 이 약의 투여를 필요로 하는 경우 외에는 임신 기간 동안 이 약을 사용하지 않는다. 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 적절한 피임법을 사용하고 임신을 피하도록 한다.('경고' 항 참조)

3) 수유부

수유 기간 동안의 이 약 사용의 안전성은 확립되지 않았다. 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. 이 약을 투여 받는 여성은 수유를 중단해야 한다.

## 8. 소아에 대한 투여

소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

이 약의 작용기전은 생후 초기 발달 동안 기관 성장 및 성숙에 중대한 영향을 미치므로, 이 약은 2세 미만의 소아 환자에게 투여되어서는 안 된다('11. 기타 6)' 항 참조).

## 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.

1) 증상 및 징후

이 약의 과량투여에 대한 경험은 현재 제한적이다.

2) 처치

이 약의 과량투여시 처치는 일반적인 지지요법을 실시한다. 이 약의 과량투여시 특정 해독제는 없다. 임상 증상에 따라 추가적인 조치를 취한다. 파조파닙은 신장으로 유의하게 배설되지 않고 혈장 단백결합이 높기 때문에, 혈액투석이 이 약의 제거를 촉진시킬 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 1.5배) 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. ≥10mg/kg/day(AUC에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.2배) 용량을 투여한 암컷 랫드에서 배자 치사, 태자 체중 감소, 조기 재흡수, 착상 전 및 착상 후 소실 증가를 포함한 수태능 감소가 보고되었다. 13주간 ≥100mg/kg/day(AUC에 근거하여 사람 임상 노출의 약 1.4배) 용량을 투여한 마우스에서 황체 감소와 낭종 증가가 관찰되었고, 26주간 ≥ 300mg/kg/day (AUC에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.9배) 용량을 투여한 랫드에서 난소 위축이 관찰되었다. 또한, 최대 34주간 500mg/kg/day(AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.6배) 용량을 투여한 원숭이에서 황체 감소가 관찰되었다.

파조파닙은 수컷 랫드에서 교배나 수태능에 영향을 주지 않았다. 그러나, ≥3mg/kg/day 용량을 투여한지 15주 후, 정자 생성율 감소 및 고환 정자 농도 감소가, ≥30mg/kg/day 용량을 투여한지 15주 후, 부고환 정자 농도 감소가, ≥100mg/kg/day 용량을 투여한지 15주 후, 정자 운동성 감소가 관찰되었다. ≥30mg/kg/day(AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.4배) 용량을 투여한지 15 및 26주 후 고환 및 부고환 무게 감소가 관찰되었으며, 26주 후 고환 위축 및 퇴행이 무정액증, 정액감소증 및 부고환의 체모양 변화와 함께 관찰되었다.

4) 랫드를 대상으로 한 독성 시험에서, 여러 조직 (뼈, 치아, 골수, 손발톱바닥, 생식기관, 혈액조직, 신장, 부신, 림프절, 뇌하수체, 및 췌장)에서 영향이 관찰되었고, 이는 VEGFR 저해 및/또는 VEGF 신호전달경로의 파괴와 일관되었으며, 3mg/kg/day(AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.1배) 용

량을 투여시 몇몇 영향이 관찰되었다.

5) 간에 미치는 영향은 설치류에서의 간 아미노전이효소의 경도의 상승과 원숭이에서의 빌리루빈의 상승을 포함했으며, 연관된 조직병리학적 영향은 관찰되지 않았으며, 각각 사람 임상 노출의 약 0.1배와 0.6배에 해당하는 전신 노출을 유발하는 용량이었다.

6) 소아 독성 연구 : 랫드에게 사람 성인 AUC에 근거한 임상 노출의 약 0.1배의 용량으로, 분만 후 9일째부터 분만후 21일째까지(2세 미만의 사람 연령 범위에 해당) 이 약을 투여하였을 때, 이 약은 사망 및 신장, 폐, 간 및 심장에서 비정상 기관 성장/성숙을 일으켰다. 랫드에게 분만후 21일째부터 분만후 62일째까지 투여하였을 때(2세 초과의 사람 연령 범위에 해당), 독성학적 결과는 비슷한 노출에서의 성인 랫드와 비슷하였으며, 뼈, 기관, 치아, 부신, 췌장, 위, 십이지장, 림프절, 수컷 유선 및 생식기관의 변화를 나타냈다. 짧아진 사지를 포함한 이러한 변화들은 소아 랫드의 ≥ 10mg/kg/day(사람 성인 AUC에 근거한 임상노출의 약 0.1-0.2배와 동등) 용량에서 나타났으므로, 사람 소아 환자들은 성인에 비하여 뼈 및 치아 작용에 대한 위험이 증가한다.

## 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.

# <붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - (주)글락소스미스클라인, "보트리엔트정200, 400밀리그램(파조파닙염산염)"

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-82호, 2011.12.30.)
- 제25조제2항제7호: 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 변경

| 의약품 | 자료번호 | 기원 | 물리화학적 성질 | 안정성 | | | 독성 | | | | | | | | | 약리 | | | 임상 | | 외국현황 | 국내현황 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 장기 | 가속 | 가혹 | 단회 | 반복 | 유전 | 생식 | 발암 | 기타독성 | | | | 효력 | 일반약리 | ADME | 임상 | 가교 | | |
| | | | | | | | | | | | | 국소 | 의존성 | 항원성 | 면역 | | | | | | | |
| | 자료범위 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ |
| | 제출여부 | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | ○ | ○ |

**○ 제출자료 목록**

**1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료**

**6. 임상시험성적에 관한 자료**

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

6.가.1. 진행암 및 다양한 정도의 간손상이 있는 환자에서 파조파닙(pazopanib) 단일요법의 안전성, 내약성 및 약물동력학을 연구한 제 I 상 연구

6.가.2. 재발성 또는 난치성 연조직육종 환자를 대상으로 파조파닙(GW786034)의 제 2상 시험

6.가.3. 이전의 치료 중에 있거나, 치료 후에 질병이 진행된 연조직육종 환자에 대한 위약과 비교한 파조파닙의 무작위 배정, 이중맹검, 제 3상 시험

**7. 외국사용현황에 관한 자료**

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

## <안전성 유효성 검토 요약>

### [심사자 종합적 검토의견]

- 이전에 화학요법을 투여받고 질병이 진행되었거나 이러한 치료에 적합하지 않은 연조직육종 환자를 대상으로 위약과 비교한 3상 임상시험결과를 제출하여, 연조직육종 관련 적응증을 추가하였음

## 1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 기원 및 개발경위

- 연조직육종(STS: Soft Tissue sarcoma)은 중간엽세포 및 그들의 전구체에서 유래된 결합조직 암의 이질군으로서, 아직까지는 드물고 다양한 조직병리학적 아형의 연조직육종이 있다. 수술은 국소화된 연조직육종 관리에 대한 1차 요법이며, 일반적으로 표준치료 요법은 광범위한 외과적 절제술 또는 보조 방사선치료와 병용한 근치적 수술이다. 그러나 연조직 육종의 최적의 국소 치료요법은 많은 환자들에서 (특히 높은 등급의 종양의 환자) 원격전이의 발생을 예방하지 못하였다. 또한, 화학 요법은 초기에 화학요법에 감수성이 있는 환자들 대부분이 결국 재발하거나 화학요법-내성 질병의 시점에 이른다.
- 많은 연조직육종 아형에서 높은 VEGF 유전자 발현이라는 공통점을 나타났으며, 이는 높은 종양등급, 단축된 무전이생존 및 전체생존과도 연관되어 있었다. 또한, 순환 VEGF 수치는 진행성 연조직육종 환자에서 더욱 높았으며 이는 종양의 조직학적 등급과 관련되어 있었다. 그밖에, PDGF와 같은 VEGF 이외의 혈관신생의 매개체는 연조직 육종에서 발현되는 것으로 나타났으며 세포 증식을 증가시켰다. PDGF 수용체는 대부분의 연조직 육종 검체에서 뿐만 아니라 중간엽 세포 조직에도 광범위하게 발현되어 있다. 이와 같은 사실들은 연조직 육종에서 VEGFR 및 PDGFR kinase를 목표로 한 tyrosine kinase를 평가하는 강력한 근거가 되었다.
- 파조파닙은 이전 치료 중 또는 치료 후에 질병이 진행된 연조직육종 환자를 대상으로 위약과 비교한 3상 임상시험에서 위약군에 비하여 임상적으로 유의하고 의미있는 PFS 개선을 나타냈으며, 관리 가능한 안전성 프로파일을 나타내었다. 따라서, 파조파닙은 현재 제한적인 치료 대안이 존재하는 연조직육종 환자들에게 더욱 안전하고 효과적인 치료의 기회를 제공할 것으로 예상된다.

### 1.2. 약리작용기전

- 혈관 내피세포 성장 인자 수용체(VEGFR)-1, -2 및 -3, 혈소판-유래 성장 인자 수용체(PDGFR) -α 및 -β, fibroblast 성장인자수용체(FGFR) -1 및 -3, c-KiT, T-cell 키나제 유도성 인터루킨 2 수용체(ITK), 백혈구 특정단백질 티로신 키나제(LcK) 및 transmembrane glycoprotein 수용체 티로신키나제(cFms)에 대한 타이로신 키나제 저해제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)

## 6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 :
  - ● 진행성 신세포암
  - ● 이전에 화학요법을 투여 받은 진행성 연조직육종 환자 또는 이러한 치료법에 적합하지 않은 환자의 치료
- 신청 용법·용량 :

1. 권장용량

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. 용량조절

1) 감량 또는 증량은 개개인에서의 내약성에 근거하여 200mg의 용량단위로 한다. 이 약의 복용량은 800mg을 초과해서는 안된다. (하략)

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

### 6.1.1. 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5">1. 진행암 및 다양한 정도의 간손상이 있는 환자에서 파조파닙(pazopanib) 단일요법의 안전성, 내약성 및 약물동력학을 연구한 제 I 상 연구[NCI-8063](interim report)</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>-다양한 정도의 간장애가 있는 진행암 환자<br>-82명(간기능 정상 23명, 경증 간장애 환자: 22명, 중등증 간장애 환자: 20명, 중증 간장애 환자: 12명)</td><td>-시험약: 파조파닙염산염 정 50mg, 200mg, 400mg<br><br>-1일 1회 식사 1시간 전 또는 식사 2시간 후 경구투여<br>-2/6 미만 환자에서 DLT 나타나는 경우 증량
<table>
<tr><th></th><th>A군</th><th>B군</th><th>C군</th><th>D군</th></tr>
<tr><td rowspan="2">용량 단계</td><td>간기능 정상</td><td>경증 간장애</td><td>중등증 간장애</td><td>중증 간장애</td></tr>
<tr><td>mg/일</td><td>mg/일</td><td>mg/일</td><td>mg/일</td></tr>
<tr><td>-2단계</td><td>200</td><td>200</td><td>50</td><td>연구대상 이외</td></tr>
<tr><td>-1단계</td><td>400</td><td>300</td><td>100</td><td>50</td></tr>
<tr><td>1단계 (시작 단계)</td><td>800</td><td>400</td><td>200</td><td>100</td></tr>
<tr><td>2단계</td><td></td><td>800</td><td>400</td><td>200</td></tr>
<tr><td>3단계</td><td></td><td></td><td>800</td><td>400</td></tr>
<tr><td>4단계</td><td></td><td></td><td></td><td>800</td></tr>
</table></td><td>-1차 변수: MTD, DLT<br>-PK파라미터</td><td>-ss pk(3주 측정)
<table>
<tr><th>시험군</th><th>용량</th><th>명수</th><th>Cmax (μg/ml)</th><th>AUC(0-24) (μg x hr/ml)</th></tr>
<tr><td>A군-정상</td><td>1A (800mg)</td><td>17</td><td>49.4 (17.1-85.7)</td><td>888.2 (345.5-1482)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">B군-경증</td><td>-1B (300mg)</td><td>1</td><td>32.9</td><td>n/a</td></tr>
<tr><td>1B (400mg)</td><td>5</td><td>22.7 (14.6-39.8)</td><td>467.6</td></tr>
<tr><td>2B (800mg)</td><td>9</td><td>30.9 (12.5-47.3)</td><td>841.8 (600-1078)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">C-중등증</td><td>1C (200mg)</td><td>10</td><td>22.4 (6.4-32.9)</td><td>350.0 (131.8-487.7)</td></tr>
<tr><td>2C (400mg)</td><td>3</td><td>17.6 (13.0-42.5)</td><td>n/a</td></tr>
<tr><td rowspan="2">D-중증</td><td>1D (100mg)</td><td>5</td><td>2.2 (0.7-12.6)</td><td>n/a</td></tr>
<tr><td>2D (200mg)</td><td>1</td><td>4.6</td><td>n/a</td></tr>
</table>
-중등증 환자에 200mg 투여시 Cmax 및 $AUC_{24h}$는 정상 환자에게 800mg 투여시에 비해 각각 약 45%와 39%<br>-단회 투여시와 비교시, 중등증 간장애 환자에서 축적 가능성 있음<br>-MTD: 경증-800mg qd, 중등증-200mg qd(400mg의 2/4명에서 DLT 발생), 중증-시험중</td></tr>
<tr><td colspan="5">2. 재발성 또는 난치성 연조직육종 환자를 대상으로 파조파닙(GW786034)의 제 2상 시험[VEG20002]</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>-중간 혹은 고등급 악성 STS(층화: 평활근육종, 지방육종, 활막육종, 기타 연조직육종)<br>→지방육종은 효과 없음으로 인해 추가 등록 차단<br>-142명(140명이 이전에 1~2가지의 화학요법 받음)</td><td>-시험약: 파조파닙염산염 정 100mg, 500mg<br><br>-1일 1회 800mg</td><td>-1차 변수: 12주에서의 무진행율<br>-2차 변수: PFS, OS, ORR, 반응에 이르는 시간, 반응지속기간, 이상반응</td><td>-12주에서의 무진행율
<table>
<tr><th>분류</th><th>평활근육종 N=41</th><th>지방세포육종 N=19</th><th>활막육종 N=37</th><th>기타 STS N=41</th><th>전체 N=138</th></tr>
<tr><td colspan="6">무진행율</td></tr>
<tr><td>CR+PR+SD, n (%)</td><td>17 (41)</td><td>5 (26)</td><td>18 (49)</td><td>17 (41)</td><td>57 (41)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | 90% 신뢰구간 (CI): (28.4, 55.5) (11.0, 47.6) (34.3, 63.2) (28.4, 55.5) (34.2, 48.7)<br>p-값: 0.003 0.653 <0.001 0.003 <0.001<br>p 값 = 0.10의 알파수준에서의 및 20%와 동등한 반응율의 귀무가설을 기각하는 검정력.<br><br>-가장 흔한 AE: 피로(58%), 설사(45%), 고혈압(42%), 구역(42%), 및 피부 색소침착저하증(37%)(대부분 등급 1 또는 2)<br>-SAE: 정맥색전증동맥(4%), 기흉(4%), 복부 통증(3%), 설사(2%), 일반적인 육체적 건강 악화(2%), 고혈압(2%), 구토(2%)<br>-사망: 90%. 이 중 84%는 질병 진행으로 인함. |
| **3. 이전의 치료 중에 있거나, 치료 후에 질병이 진행된 연조직육종 환자에 대한 위약과 비교한 파조파닙의 무작위 배정, 이중맹검, 제 3상 시험 [VEG110727]** | | | | |
| 3상 | -중간 혹은 고등급 악성 연조직 육종 또는 다발성 전이의 증거가 있는 환자<br>-안트트라사이클린 치료법 및 가능한 표준 화학요법을 투여 중에 또는 투여 받은 이후 6개월 이내에 질병 진행 (GIST 및 지방육종 제외)<br>-총 368명(시험군 246명, 위약군 123명) | -시험약: 파조파닙염산염 정 200mg, 400mg<br>-위약<br><br>-1일 1회 위약 또는 파조파닙 800mg<br><br>-질병의 진행, 사망, 부적합한 독성, 기타 사유에 의한 동의 철회가 있을 때까지 | -1차 변수: PFS (우월성 검정)<br>-2차 변수: 반응율, OS, 이상반응 등 | -PFS: 파조파닙군에서 유의한 PFS 개선(PFS 중간값: 파조파닙군 20.0주, 위약군 7.0주), **HR=0.35**(95% CI: 0.26-0.48, p<0.001)<br>-평활근육종, 활막육종, 기타 연조직 육종의 조직학 하위그룹에서 모두 파조파닙군이 PFS 더 개선<br>-OS: 파조파닙군 11.9개월, 위약군 10.4개월, HR=0.82(97,87% CI: 0.59-1.14, p=0.156).<br>-AE: 파조파닙군 99%, 위약군 89%(피로, 설사, 구역, 체중감소, 고혈압, 식욕저하)<br>-SAE: 파조파닙군 41%, 위약군 24%<br>-치명적인 SAE: 파조파닙군 9건, 위약군 7건<br>-사망: 파조파닙군 56%, 위약군 63%. 이 중, 각각 91%에서 원인은 질병 진행으로 추정 |

### 6.1.2. 검토의견

- 이전에 화학요법을 투여받고 질병이 진행되었거나 이러한 치료에 적합하지 않은 연조직육종 환자를 대상으로 위약과 비교한 3상 임상시험에서 위약 대비 PFS에서 우월성을 입증함
- 제출한 1상 임상시험자료를 근거로, 경증 간장애 환자의 용량에 관한 내용을 추가하였음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: 2009.10.19. 품목허가(last update: 2012.4.26.)
- 유럽: 2010.6.14. 품목허가(last update: 2012.8.17.)

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

- 욘젤리스주사 0.25, 1.0mg(트라벡테딘)과의 비교표 제출

## 9. 기타

- 유럽 제출자료증명서 제출. 끝.