

안 전 성 유 효 성 심 사

(■최초, □변경)

2012년 6월 14일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국화이자제약(주)	② 문서번호	20110140052 20110140041(11.12.08.)
③ 제 품 명	인라이터정5밀리그램(엑시티닙) 인라이터정1밀리그램(엑시티닙)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 421
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 중 엑시티닙 1.00mg, 5.00mg		
⑥ 성 상	[1mg] 빨간색 타원형모양의 필름코팅정제 [5mg] 연노란색 가루가 든 상하부 황녹색의 경질캡슐제		
⑦ 신청효능·효과	이전 한 가지 전신요법 치료에 실패한 진행성 신세포암		
⑧ 신청용법·용량	권장 개시용량은 5 mg 1일 2회 경구 투여입니다. 음식과 관계없이 복용할 수 있습니다. 환자가 이 약 복용 후 구토하였거나, 복용을 잊은 경우, 추가 용량을 복용해서는 안됩니다. 다음 처방 용량은 기존 복용시간에 그대로 복용해야 합니다. 용량 조절 환자 개개인에서의 안전성과 내약성에 근거하여 투여용량의 증량 또는 감량을 추천합니다. 이 약 투여를 5 mg 1일 2회 용법으로 시작한 환자 중 연속 2주간 2등급을 초과하는 이상반응 (이상반응 표준 용어 기준 Common Toxicity Criteria for Adverse Events [CTCAE]에 따름)이 없고, 정상 혈압을 유지하고 있으며, 고혈압 치료제를 복용하지 않는 환자는 투여 용량을 7 mg 1일 2회로 증량할 수 있습니다. 추후에, 동일한 기준에 따라, 이 약 7 mg 1일 2회 투여에 내약성이 좋은 환자는, 최대 10 mg 1일 2회 투여까지 증량할 수 있습니다. 일부 이상반응의 조절을 위해 이 약 치료의 일시적 또는 영구 중단 및/또는 용량 감량이 필요할 수 있습니다. 용량 감량이 필요할 경우, 3 mg 1일 2회 투여로 감량 및 추가로 2 mg 1일 2회 투여까지 감량할 수 있습니다.		

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

환자의 연령, 인종, 성별 또는 체중에 따른 용량 조절은 필요하지 않습니다.

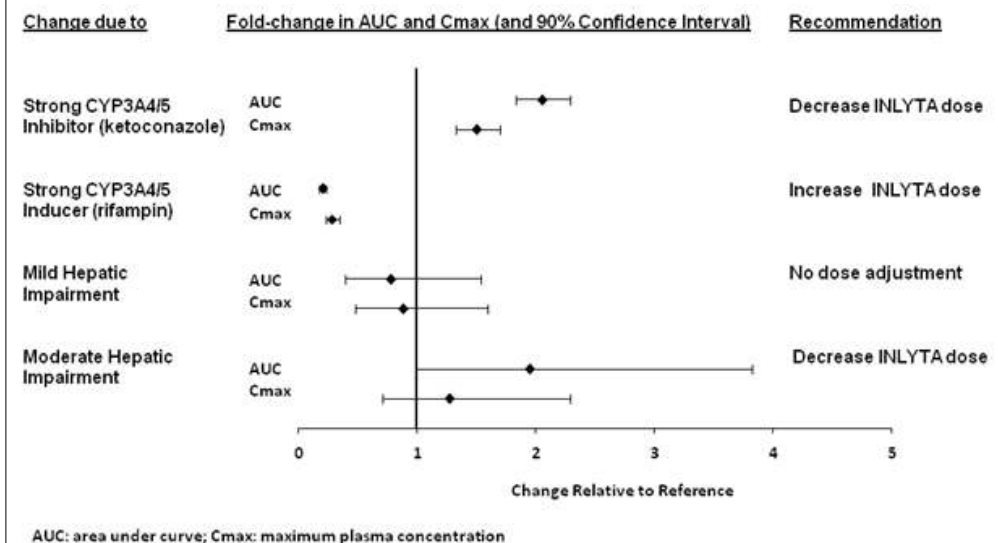
강력한 CYP3A4/5 저해제와의 병용 투여: 강력한 CYP3A4/5 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클라리스로마이신, 아타자나비어, 인디나비어, 네파조돈, 벨피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 및 텔리스로마이신)와의 병용투여는 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있습니다. 자몽 역시 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있습니다. CYP3A4/5 억제 가능성이 없거나, 최소화된 대체 병용 약물의 선택을 권장합니다. 강력한 CYP3A4/5 저해제를 투여받는 환자에게서 이 약의 용량 조절이 연구된 바는 없으나, 만약 강력한 CYP3A4/5 저해제가 병용 투여 되어야만 하는 경우, 이 약의 용량을 약 절반까지 (예. 개시용량인 5 mg 1일 2회 투여에서 2 mg 1일 2회로 감량) 감량할 것을 권장합니다. 강력한 저해제 병용투여가 중지되면, 이 약 투여 용량을 강력한 CYP3A4/5 저해제 병용투여 이전으로 재증량하는 것이 고려되어야 합니다.

강력한 CYP3A4/5 유도제와의 병용 투여: 강력한 CYP3A4/5 유도제 (예, 리팜핀, 덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈 및 히페리쿰 페르포라툼 [세인트 존스워트 로도알려짐])와의 병용투여는 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. CYP3A4/5 유도 가능성이 없거나, 최소화된 대체 병용 약물의 선택을 권장합니다. 강력한 CYP3A4/5 유도제를 투여 받는 환자에게서 이 약의 용량 조절이 연구된 바는 없으나, 만약 강력한 CYP3A4/5 유도제가 병용 투여되어야만 하는 경우, 이 약의 점진적인 증량을 권장합니다. 이 약의 용량이 증량된 경우, 환자의 독성에 대해 주의 깊게 모니터링해야 합니다. 강력한 유도제의 병용 투여가 중지되면, 이 약 투여용량을 강력한 CYP3A4/5 유도제 병용투여 시작 이전 용량으로 즉시 감량 해야 합니다.

간장애: 경증 간장애 (Child-Pugh class A) 환자에 대해 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중등도의 간장애 (Child-Pugh class B) 환자에게 투여 시는 용량 감량이 권장됩니다 [예, 개시용량이 5 mg 1일 2회 인 경우, 2 mg 1일 2회로 감량]. 이 약은 중증 간장애 (Child-Pugh class C) 환자에 대해 평가된 바 없습니다.

아래 그림 1 은 이 약을 사이토크롬 P450 저해제/유도제와 병용 하는 경우와 경증 및 중등도 간장애 환자에게 투여할 때의 권장 용량 조절을 나타냅니다.

그림1. 사이토크롬 P450 저해제/유도제 및 간장애에 따른 권장 용량 조절



⑨ 신청저장방법 및 사용기간	실온 (15-30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
⑩ 기원 및 개발경위	-
⑪ 약리작용기전	-치환된 인다졸(indazole) 유도체로서, 혈관 내피 성장 인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-1, -2, -3에 대한 강력한 경구용, 선택적 티로신 키나제 억제제 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)
⑫ 국내외 사용현황	*국외 - 미국 : INLYTA(2012.1.27)
⑬ 관련조항	*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-69호, 2011.11.18) -제2조제7호 별표1의 I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품
⑭ 검토결과	<u>시정적합</u>
불임 1. 시정사항 2. 안전성·유효성 검토 요약	

붙임. 시정사항

가. 용법용량 및 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

■ 용법용량

성인에게 이 약의 권장 개시용량은 5 mg 1일 2회 경구 투여이다. 이 약은 음식과 관계없이 복용할 수 있으며, 약 12시간 간격으로 복용한다. 정제를 형태 그대로 물과 함께 삼켜 복용하여야 한다.

환자가 이 약 복용 후 구토하였거나 복용을 잊은 경우, 추가 용량을 복용해서는 안 된다. 다음 처방 용량은 기존 복용시간에 그대로 복용해야 한다.

용량 조절

환자 개개인에서의 안전성과 내약성에 근거하여 투여용량의 증량 또는 감량이 권장된다.

치료기간 동안 적어도 연속 2주간 2등급을 초과하는 이상반응(이상반응 표준 용어 기준 Common Toxicity Criteria for Adverse Events [CTCAE]에 따름)이 없고, 정상 혈압을 유지하고 있으며, 고혈압 치료제를 복용하지 않는 환자는 용량을 증량할 수 있다. 5 mg 1일 2회 투여에서 증량이 권장되면, 7 mg 1일 2회 투여로 증량 가능하며, 동일한 기준에 따라 최대 10 mg 1일 2회 투여까지 추가 증량할 수 있다.

치료기간 동안 일부 이상반응의 조절을 위해 이 약 치료의 일시적 또는 영구 중단 및/또는 용량 감량이 필요할 수 있다. 일반적으로, CTCAE 3등급의 이상반응 발생 시, 이 약을 한 단계 낮은 용량으로 감량하며, 4등급 이상반응 발생 시는 이상반응이 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 치료를 일시 중단한 후, 한 단계 낮은 용량에서 재시작한다. 만약 5mg 1일 2회 투여에서 감량이 필요할 경우, 3 mg 1일 2회 투여로 감량이 권장된다. 만약 추가 감량이 필요할 경우, 2 mg 1일 2회 투여까지 감량할 수 있다.

강력한 CYP3A4/5 저해제와의 병용 투여: 강력한 CYP3A4/5 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 아타자나비르, 인디나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신 및 보리코나졸)와의 병용투여는 피해야 한다. CYP3A4/5 억제 가능성이 없거나, 최소화된 대체 병용 약물의 선택이 권장된다. 강력한 CYP3A4/5 저해제를 투여받는 환자에서 이 약의 용량 조절이 연구된 바는 없으나, 만약 강력한 CYP3A4/5 저해제가 병용투여 되어야만 하는 경우, 이 약의 용량을 약 절반까지 감량하는 것이 권장된다. 이 감량은 엑시티닙의 AUC(시간-혈장농도 곡선하면적)가 저해제를 병용하지 않았을 때의 범위로 조절될 것으로 예측되는 수준이다. 이후 용량은 환자 개개인의 안전성과 내약성에 근거해 증량하거나 감량할 수 있다. 강력한 CYP3A4/5 저해제의 병용투여가 중지되면, 이 약 투여 용량을 저해제 병용투여 이전으로 변경하여야 한다(저해제 반감기의 3-5배 시간이 지난 이후)(사용상주의사항 중 ‘5. 상호작용’ 항 참조).

간장애: 경증 간장애 (Child-Pugh class A) 환자에 대해 이 약의 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 약동학 자료에 따라, 베이스라인에서 중등도의 간장애(Child-Pugh class B) 환자에게는, 이 약의 시작용량을 약 절반으로 감량할 것이 권장된다. 이후 용량은 환자 개개인의 안전성과 내약성에 근거해 증량하거나 감량할 수 있다. 이 약은 중증 간장애(Child-Pugh class C) 환자에 대해 평가된 바 없다(사용상주의사항 중, ‘4. 일반적인주의 11) 항 참조).

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 임신

이 약은 작용기전 상, 임부에 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다.

임부를 대상으로 엑시티닙을 적절하게 평가한 임상시험은 없다. 마우스 발생독성 실험에서, 엑시티닙은 임상 권장용량 투여시^의 사람에서의 노출 수준보다 낮게 모체 동물에 노출되었을 때 최기형성, 배자독성, 태자독성이 나타났다.

가임기 여성은 엑시티닙 투여 중 임신을 피해야 한다. 임신 중에 이 약이 사용되었거나, 이 약을 투여하는 동안 환자가 임신하게 된 경우, 환자에게 태아에 잠재적인 위험이 있음을 알려야 한다.

암컷 마우스에게 교미 전 및 임신 첫 주 동안 엑시티닙을 1일 2회 경구투여 했을 때 모든 용량 투여군에서 착상후 배자손실이 나타났다(≥ 15 mg/kg/dose, 환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 10배). 배태자 발생독성 실험에서, 임신한 마우스에 기관형성기 동안 0.15, 0.5, 1.5 mg/kg/dose 용량을 1일 2회 투여했다. 1.5 mg/kg/dose (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 0.5배) 투여 시, 모체독성은 없는 상태에서 기형(구개열)을 포함한 배태자 독성이 관찰되었고, 0.5 mg/kg/dose (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 0.15배) 이상 용량에서 골형성 변형이 나타났다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

~~임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되었으므로, 약물의 임상시험에서 관찰된 이상 반응 비율은 다른 약의 임상시험에서 나타난 비율과 직접 비교할 수 없으며, 실제 진료 현장에서 관찰되는 비율을 반영하지 못할 수도 있다.~~

엑시티닙 단독 투여 임상시험의 환자 715명 (진행성 신세포암 환자 537명 포함)에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 아래 기술된 자료는 소라페닙 대조 무작위배정 임상시험에 참여한 진행성 신세포암 환자 중 엑시티닙에 노출된 359명의 자료를 반영한 것이다.

~~아래 위험과 적절한 조치사항에 대한 더 상세한 설명은 ‘경고 및 신중투여’ 항목에 나열되어 있다: 고혈압, 동맥 혈전색전 사건, 정맥 혈전색전 사건, 위장관 천공 및 누공 생성, 갑상선 기능저하, 상처치유 합병증, RPLS, 단백뇨, 간효소 상승, 및 태아 발달~~

1) 엑시티닙 투여군의 치료기간 중앙값은 6.4 개월 (0.03-22.0 개월)이었으며, 소라페닙 투여군은 5.0 개월 (0.03-20.1 개월)이었다. 이상 반응으로 인한 용량 조절 또는 치료의 일시적 지연은 엑시티닙 투여군 199/359 명 (55%) 및 소라페닙 투여군 220/355 명 (62%)에서 나타났다. 이상 반응으로 인한 영구적인 치료 중단은 엑시티닙 투여군 34/359 명 (9%) 및 소라페닙 투여군 46/355 명 (13%)에서 나타났다.

엑시티닙 치료에서 관찰된 가장 흔한 ($\geq 20\%$) 이상 반응은 설사, 고혈압, 피로, 식욕저하, 오심, 발성장애, 손-발의 홍반성 감각이상 증후군 (수족증후군. palmar plantar erythrodysesthesia syndrome), 체중 감소, 구토, 무력증 및 변비였다. 표 1은 엑시티닙 또는 소라페닙을 투여받은 환자에서 10% 이상 보고된 이상반응을 나타냈다.

표 1. 엑시티닙 또는 소라페닙 투여 환자에서 10% 이상 보고된 이상반응

이상 반응 ^a	엑시티닙		소라페닙	
	(N=359)		(N=355)	
	모든 등급 ^b	3/4등급	모든 등급 ^b	3/4등급
설사	55	11	53	7
고혈압	40	16	29	11
피로	39	11	32	5
식욕저하	34	5	29	4
오심	32	3	22	1
발성 장애	31	0	14	0
손-발의 홍반성 감각이상 증후군	27	5	51	16
체중 감소	25	2	21	1
구토	24	3	17	1
무력증	21	5	14	3
변비	20	1	20	1
갑상선 기능저하	19	<1	8	0
기침	15	1	17	1
점막 염증	15	1	12	1
관절통	15	2	11	1
구내염	15	1	12	<1
호흡 곤란	15	3	12	3
복부 통증	14	2	11	1
두통	14	1	11	0
사지 통증	13	1	14	1
발진	13	<1	32	4
단백뇨	11	3	7	2
미각 이상	11	0	8	0
피부 건조	10	0	11	0
소화 불량	10	0	2	0
소양감	7	0	12	0
탈모	4	0	32	0
홍반	2	0	10	<1

- a. 치료 후 발생한 모든 원인에 의한 이상반응 (treatment-emergent, all-causality events)의 비율
b. 미국 국립 암연구소 이상반응 표준 용어 기준, v3.0

엑시티닙 투여군의 10% 미만에서 보고된 이상반응 (모든 등급)에는 어지러움 (9%), 상복부 통증 (8%), 근육통 (7%), 탈수 (6%), 코피 (6%), 빈혈 (4%), 치핵 (4%), 혈뇨 (3%), 이명 (3%), 리파제 증가 (3%), 폐색전증 (2%), 직장 출혈 (2%), 객혈 (2%), 심부 정맥 혈전증 (1%), 망막-정맥 폐쇄/혈전증 (1%), 적혈구 증가증 (1%), 일과성 허혈 발작 (1%), 및 RPLS (<1%)이 포함된다.

표 2는 엑시티닙 또는 소라페닙을 투여받은 환자에서 10% 이상 보고된 가장 흔한 실험실 검사수치 이상을 나타냈다.

표 2. 엑시티닙 또는 소라페닙 투여 환자에서 10% 이상 보고된 실험실 검사수치 이상

실험실 검사수치 이상	엑시티닙			소라페닙		
	명	모든 등급 ^a	3/4등급	명	모든 등급 ^a	3/4등급
		%	%		%	%
혈액학적 검사						
헤모글로빈 감소	320	35	<1	316	52	4
(절대) 림프구 감소	317	33	3	309	36	4
혈소판 감소	312	15	<1	310	14	0
백혈구 감소	320	11	0	315	16	<1
일반화학 검사						
크레아티닌 증가	336	55	0	318	41	<1
중탄산염 감소	314	44	<1	291	43	0
저칼슘혈증	336	39	1	319	59	2
ALP 증가	336	30	1	319	34	1
고혈당증	336	28	2	319	23	2
리파제 증가	338	27	5	319	46	15
아밀라제 증가	338	25	2	319	33	2
ALT 증가	331	22	<1	313	22	2
AST 증가	331	20	<1	311	25	1
고나트륨혈증	338	17	1	319	13	1
저알부민혈증	337	15	<1	319	18	1
고칼륨혈증	333	15	3	314	10	3
저혈당증	336	11	<1	319	8	<1
저나트륨혈증	338	13	4	319	11	2
저인산혈증	336	13	2	318	49	16

a. 미국 국립 암연구소 이상반응 표준 용어 기준, v3.0

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase

엑시티닙 투여군의 10% 미만에서 보고된 일반화학검사 이상 (모든 등급)에는 헤모글로빈 증가 (정상 상한치 이상)이 포함된다 (엑시티닙 투여군 9% 대비 소라페닙 투여군 1%)

- 2) 다음의 위험과 적절한 조치사항에 대한 더 상세한 설명은 ‘일반적 주의’ 항에 나열되어 있다: 고혈압, 동맥 혈전색전 사건, 정맥 혈전색전 사건, 출혈, 위장관 천공 및 누공 생성, 갑상선 기능이상, 상처 회복, RPLS, 단백뇨 및 간효소 증가(‘4. 일반적 주의’ 항 참조)

4. 일반적 주의

1) 고혈압 및 고혈압성 위기

신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 고혈압이 엑시티닙 투여군 145/359 명 (40%) 및 대조군인 소라페닙 투여군 103/355 명 (29%)에서 보고되었다. 3/4등급 고혈압은 엑시티닙 투여군 56/359 명 (16%) 및 소라페닙 투여군 39/355 명 (11%)에서 관찰되었다. 고혈압성 위기 (hypertensive crisis)는 엑시티닙 투여군 2/359 명 (<1%)에서 보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다. 고혈압 (수축기 혈압 >150 mmHg 또는 이완기 혈압 >100 mmHg) 발현 시점 중

양값은 엑시티닙 치료 시작 후 첫 1개월 이내에 나타났고, 혈압상승은 엑시티닙 치료 시작 후 4일 정도로 조기에 나타났다. 고혈압은 표준 항고혈압 치료제로 조절되었다. 고혈압으로 인한 치료 중단은 엑시티닙 투여군 1/359명 (<1%)에서 보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다. 혈압은 엑시티닙 치료를 시작하기 전에 잘 조절되어야 한다. 고혈압을 모니터링해야 하며, 필요한 경우, 표준 항고혈압 치료제로 치료받아야 한다. 항고혈압 치료제 사용에도 불구하고 고혈압이 지속되는 경우, 엑시티닙 투여용량을 감량해야 한다. 항고혈압 치료제 사용 및 엑시티닙 용량 감량에도 불구하고 고혈압이 중증이거나 지속되면, 엑시티닙 치료를 중단해야 하며, 고혈압성 위기의 증거가 있는 경우 엑시티닙 치료 중단이 고려되어야 한다. 엑시티닙 투여가 중단되면, 항고혈압 치료제를 투여받는 환자들은 저혈압 발생 여부를 모니터링해야 한다.

2) 동맥 혈전색전 사건

임상시험에서 사망을 포함한 동맥 혈전사건이 보고되었다. 신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 3/4 등급의 동맥 혈전색전 사건이 엑시티닙 투여군 4/359명 (1%) 및 소라페닙 투여군 4/355명 (1%)에서 보고되었다. 치명적인 뇌혈관 사건은 엑시티닙 투여군 1/359명 (<1%)에서 보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다.

엑시티닙 임상시험에서, 동맥 혈전색전 사건 (일과성 허혈 발작, 뇌혈관 사건, 심근 경색증 및 망막동맥 폐쇄 포함)은 17/715명 (2%)에서 보고되었고, 뇌혈관 사건으로 인한 이차적 사망 2건이 포함되었다.

이러한 사건 발생의 위험이나, 병력이 있는 환자에게 엑시티닙 투여 시에는 주의해야 한다. 엑시티닙은 최근 12개월 이내에 동맥 혈전색전 사건이 있었던 환자에 대해 평가된 바 없다.

3) 정맥 혈전색전 사건

임상시험에서, 사망을 포함한 정맥 혈전색전 사건이 보고되었다. 신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 정맥 혈전색전 사건이 엑시티닙 투여군 11/359명 (3%) 및 소라페닙 투여군 2/355명 (1%)에서 보고되었다. 3/4등급의 정맥 혈전색전 사건 (폐색전증, 심부 정맥 혈전증, 망막정맥 폐쇄 및 망막정맥 혈전증 포함)은 엑시티닙 투여군 9/359명 (3%) 및 소라페닙 투여군 2/355명 (1%)에서 보고되었다. 치명적인 폐색전증이 엑시티닙 투여군 1/359명 (<1%)에서 보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다. 엑시티닙 임상시험에서 정맥 혈전색전 사건은 22/715명 (3%)에서 보고되었고, 폐색전증으로 인한 이차적 사망 2건이 포함되었다.

이러한 사건 발생의 위험이나, 병력이 있는 환자에게 엑시티닙 투여 시에는 주의해야 한다. 엑시티닙은 최근 6개월 이내에 정맥 혈전색전 사건이 있었던 환자에 대해 평가된 바 없다.

4) 출혈

신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 출혈 사건은 엑시티닙 투여군 58/359명 (16%) 및 소라페닙 투여군 64/355명 (18%)에서 보고되었다. 3/4 등급의 출혈 사건은 엑시티닙 투여군 5/359명 (1%) (뇌출혈, 혈뇨, 객혈, 위장관 하부 출혈 및 혈변 포함) 및 소라페닙 투여군 11/355명 (3%)에서 보고되었다. 치명적 출혈은 엑시티닙 투여군 1/359명 (<1%) (위출혈) 및 소라페닙 투여군 3/355명 (1%)에서 보고되었다.

엑시티닙은 치료되지 않은 뇌전이 또는 최근 활동성 위장관 출혈의 증거가 있는 환자에 대해서는 평가된 바 없으며, 이런 환자들에게 사용해서는 안 된다. 의학적 중재가 필요한 출혈이 있는 경우, 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

5) 위장관 천공 및 누공 생성

신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 위장관 천공이 엑시티닙 투여군 1/359명 (<1%)에서

보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다. 엑시티닙 임상 시험에서, 위장관 천공은 5/715 명 (1%)에서 보고되었고, 사망 1건이 포함되었다. 위장관 천공에 누공 발생이 추가된 경우가 4/715 명 (1%)에서 관찰되었다. 엑시티닙 치료기간 동안 주기적으로 위장관 천공 또는 누공의 증상을 모니터링해야 한다.

6) 갑상선 기능이상

신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 갑상선 기능 저하증이 엑시티닙 투여군 69/359 명 (19%) 및 소라페닙 투여군 29/355 명 (8%)에서 보고되었다. 갑상선 기능 항진증은 엑시티닙 투여군 4/359 명 (1%) 및 소라페닙 투여군 4/355 명 (1%)에서 보고되었다. 약물 치료 이전에 갑상선 자극 호르몬 (TSH)을 5 μ U/mL 미만 용량으로 투여받은 환자로, TSH가 10 μ U/mL 이상으로 증가한 경우는 엑시티닙 투여군 79/245 명 (32%) 및 소라페닙 투여군 25/232명 (11%)에서 나타났다.

엑시티닙 치료 시작 이전 및 치료기간 내내, 주기적으로 갑상선 기능을 모니터링 해야 한다. 갑상선 기능 저하증 및 갑상선 기능 항진증은 갑상선 기능 정상상태를 유지할 수 있는 표준 치료법에 따라 치료되어야 한다.

7) 상처 회복

엑시티닙이 상처 회복에 미치는 영향은 정식으로 평가한 바 없다.

수술이 예정된 경우, 최소 24시간 전부터 엑시티닙 치료를 중지해야 한다. 수술 후 엑시티닙의 치료 재개에 대한 결정은 적절한 상처회복에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다.

8) 가역적 후두부 백질뇌병증 증후군 (RPLS)

신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 가역적 후두부 백질뇌병증 증후군 (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))이 엑시티닙 투여군 1/359 명 (<1%)에서 보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다. 엑시티닙에 대한 다른 임상시험들에서 RPLS 2건이 더 보고되었다.

RPLS 는 두통, 발작, 기면, 혼돈, 시각상실과 기타 시각 및 신경 장애가 나타날 수 있는 신경 질환이다. 경증-중증 고혈압이 나타날 수도 있다. RPLS 확진을 위해서는 자기공명영상 (MRI) 검사가 필요하다. RPLS가 진행되는 환자는 엑시티닙 치료를 중단해야 한다. 이전 RPLS 병력이 있는 환자에 대한 엑시티닙 치료 재개에 대한 안전성은 알려져 있지 않다.

9) 단백뇨

신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 단백뇨는 엑시티닙 투여군 39/359 명 (11%) 및 소라페닙 투여군 26/355 명 (7%)에서 보고되었다. 3등급의 단백뇨는 엑시티닙 투여군 11/359 명 (3%) 및 소라페닙 투여군 6/355 명 (2%)에서 보고되었다.

엑시티닙 치료 시작 이전 및 치료기간 내내, 주기적인 단백뇨 모니터링이 권장된다. 중등증-중증 단백뇨가 발생한 환자에서는 엑시티닙 용량을 감량하거나 투여를 일시적으로 중단해야 한다.

10) 간효소 증가

신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 모든 등급의 ALT 증가는 두 군 모두 환자 22%에서 발생하였고, 3/4등급 사건은 엑시티닙 투여군 1% 미만, 소라페닙 투여군 2%에서 관찰되었다.

엑시티닙 치료 시작 이전 및 치료기간 내내, 주기적으로 ALT, AST 및 빌리루빈을 모니터링해야 한다.

11) 간장애 환자

이 약에 대한 간장애의 영향을 평가하기 위한 임상시험에서, 엑시티닙 단회 투여 후 전신 노출 정도

는 간기능이 정상인 환자와 비교했을 때, 경증 간장애 (Child-Pugh class A) 환자에서는 유사했고, 중등증 간장애 (Child-Pugh class B) 환자에서는 더 높았다(AUC 약 2배, Cmax 약 1.3배).

경증 간장애 (Child-Pugh class A) 환자에게는 이 약의 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 간장애 (Child-Pugh class B) 환자에게는 이 약의 시작 용량 감량이 권장된다. 엑시티닙은 중증 간장애 (Child-Pugh class C) 환자에 대해 평가된 바 없다('용법·용량' 항 참조).

12) 신장애 환자

이 약에 대한 신장애의 영향을 평가하기 위한 임상시험은 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석에서, 기저 신장애 정도가 경증~중증 신장애 ($15 \text{ mL/min} \leq \text{크레아티닌 청소율 [CL}_{\text{cr}}\text{]} < 89 \text{ mL/min}$)였던 환자의 엑시티닙 청소율에는 유의적인 차이가 없었다.

경증~중증 신장애 환자에서 이 약의 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 말기 신질환 ($\text{CL}_{\text{cr}} < 15 \text{ mL/min}$) 환자에게는 사용 시에는 주의하여야 한다.

5. 상호작용

In vitro 실험 결과, 엑시티닙은 주로 CYP3A4/5 에 의해 대사되며, 더 낮은 정도지만 CYP1A2, CYP2C19, UGT1A1 (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase)에 의해서도 대사된다.

1) CYP3A4/5 저해제

건강한 피험자에게 이 약과 강력한 CYP3A4/5 저해제인 케토코나졸을 병용투여 시, 엑시티닙의 혈장 노출이 증가되었다(AUC 약 2배, Cmax 약 1.5배). 강력한 CYP3A4/5 저해제와 이 약의 병용투여는 피해야 한다. 자몽 또는 자몽주스도 엑시티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. CYP3A4/5 저해 가능성이 없거나, 최소화된 대체 병용 약물의 선택이 권장된다. 만약, 강력한 CYP3A4/5 저해제가 병용투여 되어야만 하는 경우, 이 약의 용량을 감량해야 한다('용법용량' 항 참조).

2) CYP3A4/5 유도제

건강한 피험자에게 이 약과 강력한 CYP3A4/5 유도제인 리팜핀을 병용투여 시, 엑시티닙의 혈장노출이 감소되었다(AUC 약 0.2배, Cmax 약 0.3배). 강력한 CYP3A4/5 유도제 (예, 리팜핀, 텍사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈 및 세인트 존스워트)와 이 약의 병용투여는 피해야 한다. CYP3A4/5 유도 가능성이 없거나, 최소화된 대체 병용 약물의 선택이 권장된다. 중등도의 CYP3A5유도제 (예, 보센탄, 에파비렌즈, 이트라비린, 모다피닐 및 나프실린) 역시 엑시티닙의 혈장 노출을 감소시킬 수 있으므로, 가능하면 피해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부(임부 카테고리 D)

임부를 대상으로 엑시티닙을 적절하게 평가한 임상시험은 없다. 이 약은 작용 기전 상, 임부에 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다. 엑시티닙은 임상 권장용량 투여시의 사람에서의 노출 수준보다 낮게 마우스에 노출되었을 때 최기형성, 배자독성, 태자독성을 나타냈다. 만약 임신 중에 이 약물이 사용되었거나, 이 약을 투여하는 동안 환자가 임신하게 된 경우, 환자에게 태아에 잠재적인 위험이 있음을 알려야 한다('1. 경고' 항 참조).

~~암컷 마우스에게 교미 전 및 임신 첫 주 동안 엑시티닙을 1일 2회 경구투여 했을 때 모든 용량 투여 군에서 착상후 배자손실이 나타났다 ($\geq 15 \text{ mg/kg/dose}$, 환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약~~

~~10배). 배대자 발생독성 실험에서, 임신한 마우스에 기관형성기 동안 0.15, 0.5, 1.5 mg/kg/dose 용량을 1일 2회 투여했다. 1.5 mg/kg/dose (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 0.5배) 투여 시, 모체독성은 없는 상태에서 변형(구개열)을 포함한 배대자 독성이 관찰되었고, 0.5 mg/kg/dose (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 0.15배) 이상 용량에서 골형성 변형이 나타났다.~~

2) 수유부

엑시티닙이 모유로 분비되는지 **여부는** 알려지지 **않았다**. 많은 약물이 흔하게 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**.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성·유효성 시험은 이루어지지 **않았다**.

엑시티닙을 1개월 또는 그 이상 1일 2회 경구투여한 미성숙 마우스와 개에게서 뼈와 치아에 독성이 관찰되었**다**. 마우스 및 개에서 15 mg/kg/dose (각각 환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 6배 및 15배) 이상 투여 시 뼈에 대한 영향은 성장판 비후였**다**. 5 mg/kg/dose (사람의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 1.5배) 이상 투여**한** 마우스에서, 앞니 성장 이상 (치아우식증, 형성이상, 치아골절 및 손실)이 관찰되었**다**. 미성숙동물에서 소아 환자에 대해 잠재적으로 우려할만한 다른 독성은 평가되지 **않았다**.

8. 고령자에 대한 투여

신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 엑시티닙 치료군 중 만 65세 이상 환자는 123/359 명 (34%)이었**다**. 비록, 일부 **고령** 환자에서 더 높은 민감도를 배제할 수 없으나, 만 65세 이상 고령 환자군과 젊은 환자군 간에 전반적인 안전성이나 유효성의 차이는 관찰되지 **않았다**.

고령 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 **않다**.

7. 간장애

~~간장애 평가를 위한 임상시험에서, 간기능 정상인 환자와 비교했을 때, 엑시티닙 단회 투여 후 전신 노출 정도는 베이스라인 검사 시 경증 간장애 (Child-Pugh class A) 였던 환자에서는 유사했고, 중등도 간장애 (Child-Pugh class B) 환자에서는 더 높았**다**.~~

~~경증 간장애 (Child-Pugh class A) 환자에게 투여 시 이 약의 시작 용량 조절은 필요하지 **않다**. 중등도 간장애 (Child-Pugh class B) 환자에게는 이 약의 시작 용량 감량이 권장**된다** [용법 용량, 경고 및 신중투여 참고]. 엑시티닙은 중증 간장애 (Child-Pugh class C) 환자에 대해 평가된 바 **없다**.~~

-

8. 신장애

~~엑시티닙에 대한 신장애 평가를 위한 임상시험은 수행되지 **않았다**. 집단 약동학 분석에서, 기저 신장애 정도가 경등도-중등도 신장애 ($15 \text{ mL/min} \leq \text{크레아티닌 청소율 } [CL_{cr}] < 89 \text{ mL/min}$) 였던 환자의 엑시티닙 청소율에서 유의적인 변화가 **없었다**.~~

~~기저 경등도-중등도 신장애 환자에서 엑시티닙 시작용량 조절은 필요하지 **않다**. 말기 신장애 ($CL_{cr} < 15 \text{ mL/min}$) 환자에게 사용 시에는 주의해야 **한다**.~~

9. 과량투여

엑시티닙 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 **없다**.

신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 1명의 환자가 의도하지 않게 20 mg 1일 2회 용량을 4일간 복용했고, 어지러움(1등급)을 경험했다.

엑시티닙의 용량 탐색 임상시험에서, 개시용량으로 10 mg 1일 2회 또는 20 mg 1일 2회를 투여받은 환자들은 고혈압, 고혈압과 관련된 발작 및 치명적 객혈 등을 포함한 이상 반응을 경험했다.

과량 복용이 의심되는 경우, 이 약 투여는 보류되어야 하며, 지지 요법 (supportive care)이 수행되어야 한다.

10. 기타

1) 발암성, 돌연변이 유발성, 생식기능 장애

1) 엑시티닙의 발암성 실험은 수행되지 않았다.

2) *In vitro* 복귀 돌연변이 실험 (Ames)에서 돌연변이를 유발하지 않았고, *in vitro* 사람 림프구 염색체 이상 실험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. *in vivo* 마우스 골수 소핵 실험에서는 유전독성을 나타냈다.

3) 엑시티닙은 사람에게서 생식기능 및 수정능력을 손상시킬 수 있다. 반복투여 독성 실험에서, 수컷 생식기관에서 고환/부고환의 이상 (장기 무게 감소, 위축 또는 퇴화, 생식세포 수 감소, 정자 수 감소 또는 정자 형태 이상, 정자밀도 및 수 감소)이 마우스 15 mg/kg/dose 이상 용량 1일 2회 투여 (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 7배) 및 개 1.5 mg/kg/dose 이상 용량 1일 2회 투여 (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 0.1배)에서 관찰되었다. 마우스 및 개의 암컷 생식기관에서 성적 성숙 지연, 황체 감소 또는 부재, 자궁 무게 감소 및 자궁 위축이 5 mg/kg/dose 이상 용량 (각각 환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 1.5배 및 0.3배)에서 발견되었다.

마우스 수태능 실험에서, 엑시티닙은 50 mg/kg/dose 용량까지 1일 2회 경구 투여했을 때, 최소 70일간 투여한 후에도 수컷 마우스의 교미나 수태능에 영향을 미치지 않았다 (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 57배). 암컷 마우스에서 수태능 및 배자생존 감소가 모든 시험 용량 (15 mg/kg/dose 이상 1일 2회 경구투여)(환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 10배)에서 엑시티닙을 최소 15일 투여한 후에 관찰되었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 - 한국화이자제약(주), 인라이타정1밀리그램/인라이타정5밀리그램 (엑시티닙)

○관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2011-69호, 2011.11.18)

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

-제6조제1항 국제공통기술문서 작성

자료 번호	1. 기원	2. 물리화학적 성질		3. 안정성				4. 독성								5. 약리				6. 임상		7. 외국 현황	8. 국내 현황
		가. 원료	나. 완제	가. 원료		나. 완제		가. 단회	나. 반복	다. 유전	라. 생식	마. 발암 성	바. 기타			가. 효력	나. 일반 약리	다. AD ME	라 상 작용	가. 임상	나. 가교		
				1) 장기 가속	2) 가속	1) 장기 가속	2) 가속						국소	의존	항원 면역								
자료 범위	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○
제출 여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○
면제 사유																							

○ 제출자료 목록

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

3.가. 원료의 안정성시험

3.가.1 장기보존시험자료(36개월), 가속시험자료(6개월)

3.가.2 가속시험자료

3.나. 제품의 안정성시험

3.나.1 장기보존시험자료(24개월), 가속시험자료(6개월)

3.나.2 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

4.가. 단회투여독성시험

4.가.1. Single-dose oral gavage toxicity and toxicokinetic study with AG-013736 in dogs with a 14-day observation period

4.가.2. Acute oral toxicity study in mice with AG-013736

4.나. 반복투여독성시험

4.나.1. 14-day gavage toxicity study with AG-013736 in mice

4.나.2. 28-day gavage toxicity study with AG-013736 in mice

4.나.3. 26-week oral gavage chronic toxicity study and toxicokinetic study with AG-013736 in

mice with a 13-week interim sacrifice and 4-week recovery period

- 4.나.4. 14-day gavage toxicity study with AG-013736 in dogs
- 4.나.5. 28-day gavage toxicity study with AG-013736 in dogs
- 4.나.6. 26-week oral gavage chronic toxicity study and toxicokinetic study with AG-013736 in dogs with a 4-week recovery period
- 4.나.7. 9-month oral gavage toxicity and toxicokinetic study of AG-013736 in dogs with a 8-week recovery period

4.다. 유전독성시험

- 4.다.1. genetic toxicology report, AG-013736, in vitro cytogenetic assays
- 4.다.4. genetic toxicology report, AG-013736, microbial reverse mutation assays
- 4.다.4. genetic toxicology report, AG-013736, mouse micronucleus assay oral route

4.라. 생식독성시험

- 4.라.1. combined oral fertility and developmental toxicity study in mice evaluating twice daily administration of AG-013736
- 4.라.2. oral dosage-range finding embryo-fetal development toxicity study in mice evaluating twice daily administration of AG-013736
- 4.라.3. oral dose range-finding study of AG-013736 in pregnant rabbits
- 4.라.4. oral developmental toxicity study in mice evaluating twice daily administration of AG-013736

4.바. 기타독성시험

- 4.바.1. local vascular tissue irritation study of AG-013736 in female new zealand white rabbits
- 4.바.2. report for the in vitro compatibility of the parenteral formulation with human blood
- 4.바.3. determination of the phototoxic potential of AG-013736 in the 3T3 Neutral Red phototoxicity assay
- 4.바.4. single dose oral phototoxicity evaluation of AG-013736 in hairless mice

5. 약리작용에 관한 자료

5.가. 효력시험

- 5.가.1. biochemical measurements of receptor tyrosine kinase inhibitory potencies and selectivity of AG-013736
- 5.가.2. cellular target potency, selectivity, and functional activity of AG-013736
- 5.가.3. in vivo target modulation, induction of vascular phenotypical changes, efficacious plasma concentrations, and pharmacokinetics-pharmacodynamics correlation
- 5.가.4. in vivo anti-tumor efficacy, anti-angiogenesis, and biomarkers of AG-013736 in redent models of cancer
- 5.가.5. MDS pharma services pharmacology data report on compound AGP-58, AG-013736

5.나. 일반약리시험 또는 안전성약리시험

- 5.나.1. assessment of the potential effect of AG-013736 on hERG potassium current stably expressed in HEK293 cells
- 5.나.2. assessment of the effect of PF-04621675 oh hERG potassium current stably expressed

in HEK293 cells

- 5.나.3. Ki determination of AG-028458 in a dofetilide fluorescence polarization binding assay
- 5.나.4. charcoal propulsion test in mice following oral administration
- 5.나.5. Irwin dose-range in mice including body temperature and locomotor assessment
- 5.나.6. evaluation of cardiovascular effects of oral AG-013736 in mice
- 5.나.7. assessment of effects on gastric emptying in rats following oral administrationevaluation of respiratory parameters in the conscious rat using whole body bias flow plethysmography
- 5.나.8. evaluation of chronic AG-013736 treatment in conscious telemeterized wistar rats
- 5.나.9. telemetric evaluation of cardiovascular effects in the conscious dog
- 5.나.10. assessment of the effects of AG-013736 on blood pressure and heart rate in conscious, telemetered beagle dogs

5.다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험

- 5.다.1. validation of a high performance liquid chromatographic-mass spectrometric method for the analysis of AG-013736 and PF-3482595 in K3 EDTA mouse plasma
- 5.다.2. analytical re-validation report for a LC/MS/MS method for the quantification of AG-013736 in dog plasma
- 5.다.3. long-term matrix stability assessment of AG-013736 and PF-3482595 in K3 EDTA rabbit plasma
- 5.다.4. LC/MS/MS analysis of AG-013736 in dog plasma to support covariance study number 3750-143
- 5.다.5. validation of a HPLC-MS method for the analysis of AG-013736 and PF-3482595 in K3 EDTA rabbit plasma
- 5.다.6. long-term stability assessment of AG-013736 and PF-3482595 in K3 EDTA rabbit plasma
- 5.다.7. analytical validation report for a LC/MS/MS method for the quantification of AG-013736 in mouse plasma
- 5.다.8. method validation for AG-013736 in dog plasma using LC/MS/MS
- 5.다.9. method validation for AG-013736(lower LLOQ) in dog plasma using LC/MS/MS
- 5.다.10. validation of a HPLC-MS method for the analysis of AG-013736 and AG-28458 in K3 EDTA dog plasma
- 5.다.11. light stability of AG-013736 in human blood
- 5.다.12. light stability of AG-013736 in human plasma
- 5.다.13. freezer stability of AG-013736 in human plasma
- 5.다.14. permeability of AG-013736 in the Caco-2 cell culture model
- 5.다.15. pharmacokinetics and bioavailability of AG-013736 in mice
- 5.다.16. pharmacokinetics of AG-013736 in mice following an oral bid dose administration
- 5.다.17. toxicokinetics of AG-013736 in mice following oral administration
- 5.다.18. pharmacokinetics from oral administration of AG-013736 to wistar rats
- 5.다.19. pharmacokinetics and bioavailability of AG-013736 in the rat and monkey

- 5.다.20. pharmacokinetics and bioavailability of AG-013736 in the dogs
- 5.다.21. pharmacokinetics and bioavailability of AG-013736 clinical tablets and suspension in the male beagle dog
- 5.다.22. pharmacokinetic analysis of AG-013736 and AG-028458 in plasma from a study conducted in beagle dogs administered AG-013736
- 5.다.23. tissue distribution, blood and plasma pharmacokinetics and excretion of radioactivity following a single oral administration to the mouse
- 5.다.24. protein binding of AG-013736 in rat plasma
- 5.다.25. determination of plasma protein binding and blood to plasma concentration ratio of AG-013736 in mouse, dog, and human
- 5.다.26. in vitro binding of AG-013736 in human albumin and human α 1 acid glycoprotein
- 5.다.27. AG-013736 incubations with arorclor-induced rat S-9 fraction
- 5.다.28. in vitro metabolism of AG-013736 in human and animal liver microsomes and hepatocytes
- 5.다.29. the identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of AG-013736
- 5.다.30. identification of UDP-Glucuronosyl transferases responsible for the glucuronidation of AG-013736 in humans
- 5.다.31. non-involvement of human liver FMOs and human liver sulfoxide reductase in metabolism of AG-013736 in vitro
- 5.다.32. definitive phenotyping and kinetic characterization of AG-013736 metabolism
- 5.다.33. identification of AG-013736 metabolites generated in vitro by recombinant CYP3A4, CYP3A5, CYP1A2, and CYP2C19
- 5.다.34. profiling and structure elucidation of metabolites of AG-013736 in mice following a single oral dose of [14C]AG-013736
- 5.다.35. profiling and structure elucidation of metabolites of AG-013736 in beagle dogs following a single oral dose of [14C]AG-013736
- 5.다.36. profiling and identification of metabolites of AG-013736 in healthy male volunteers following a single oral dose of [14C]AG-013736
- 5.다.37. excretion of AG-013736 following a single oral dose of [14C]AG-013736 to male CD-1 mice
- 5.다.38. excretion of AG-013736 following a single oral dose of [14C]AG-013736 to beagle dogs

5.라. 약물상호작용 등에 관한 자료

- 5.라.1. evaluation of AG-013736 as an inhibitor of human cytochrome P450
- 5.라.2. evaluation of the CYP inhibition characteristics of AG-013736 towards CYP1A2 and of AG-013887 towards CYP1A2, CYP2C8 and CYP3A4
- 5.라.3. Effects of AG-013736 on CYP450 enzyme regulation in primary cultures of human hepatocytes
- 5.라.4. permeability and transporter evaluation for AG-013736
- 5.라.5. the in vitro study of p-glycoprotein inhibition by AG-013736 in caco-2 cells

- 5.라.6. simulation of the effects of a CYP3A inhibitor and inducer on the pharmacokinetics of AG-013736 using SimCYP
- 5.라.7. drug-drug interaction risk assessment for AG-013736 as a perpetrator using SimCYP
- 5.라.8. simulation of intestinal concentrations of axitinib using GastroPlus
- 5.라.9. evaluation of inhibition of the catalytic activity of cDNA-expressed human UGT1A1 by the test substance, AG-013736
- 5.라.10. determination of the human plasma compatibility of the AG-013736 clinical intravenous formulation
- 5.라.11. pharmacokinetics of AG-013736 spray dried dispersion and self-emulsifying drug delivery system formulations in dog

6. 임상시험성적에 관한 자료

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

- 6.가.1. a phase 1 open-label 2-way crossover study to compare the pharmacokinetics of AG-013736 following intravenous and oral administrations in healthy volunteers(A4061006)
- 6.가.2. a phase 1 open-label study in healthy volunteers to compare the plasma pharmacokinetics of polymorph form XLI AG-013736 in the fasted and fed state
- 6.가.3. a phase 1 open-label 2-way crossover study to compare the pharmacokinetics of AG-013736 following intravenous and oral administrations in healthy volunteers(A4061007)
- 6.가.4. a phase 1 pilot relative bioavailability study in healthy volunteers to evaluate SDD and SEDDS oral formulations of AG-013736
- 6.가.5. phase 1 open-label randomized study to compare the pharmacokinetics of AG-013736 administered as 5mg clinical trial tablet(wet granulation) and 5mg proposed new tablet(dry granulation) in healthy subjects
- 6.가.6. a relative bioavailability study comparing polymorph form 41 and SDD tablets to polymorph form 4 tablets of AG-013736 in the fed state in healthy volunteers
- 6.가.7. a relative bioavailability study comparing polymorph form 4 tablets and 3 sustained release formulations of AG-013736 in the fed state in healthy volunteers
- 6.가.8. a phase 1 bioequivalence study to compare the pharmacokinetics of AG-013736 polymorph form 4 versus polymorph form 41 in healthy volunteers
- 6.가.9. a phase I bioequivalence study to compare the plasma pharmacokinetics of five 1 mg and one 5 mg AG-013736 tablets in healthy volunteers
- 6.가.10. a phase 1 bioequivalence study to compare the plasma pharmacokinetics of AG-013736 polymorph form 4 versus market-image polymorph form XLI tablets in healthy volunteers under fed conditions
- 6.가.11. the validation of an LC/MS/MS assay method for the determination of AG-013736 in human K3 EDTA plasma
- 6.가.12. validation of a HPLC/MS method for the analysis of AG-013736 levels in human urine
- 6.가.13. validation of a HPLC/MS method for the analysis of AG-013736 levels in human EDTA

plasma

- 6.71.14. validation of a HPLC/MS method for the analysis of AG-013736 in K3 EDTA human plasma
- 6.71.15. partial revalidation of a HPLC/MS method for the analysis of AG-013736 in Na EDTA or K3 EDTA human plasma
- 6.71.16. validation of a HPLC/MS method for the analysis of AG-013736 levels in human plasma EDTA
- 6.71.17. an open label phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics of AG-013736 in healthy chinese volunteers
- 6.71.18. a phase 1 mass balance study in healthy male volunteers to evaluate the metabolic disposition of [14C]AG-013736
- 6.71.19. phase 1, open-label, multicenter, dose-escalation study of the tyrosine kinase inhibitor of VEGFR-2, AG-013736, in patients with advanced solid tumors
- 6.71.20. a phase 1 study of AG-013736 in japanese patients with advanced solid tumor
- 6.71.21. a phase 1 study in patients with advanced solid tumor to evaluate the pharmacokinetics and safety of AG-013736 at single doses of 5 mg, 7mg and 10 mg and at multiple doses
- 6.71.22. phase 1 study to determine the maximally tolerated dose of oral, daily CP-868596 and CP-868596 plus AG-013736 when given in combination with docetaxel administered every 3 weeks to patients with advanced solid tumors
- 6.71.23. a phase 1 dose-finding study of the anti-angiogenesis agent, AG-013736 in combinations of paclitaxel/carboplatin, weekly paclitaxel, docetaxel, capecitabine, and gemcitabine/cisplatin in patients with advanced solid tumors
- 6.71.24. a randomized, double-blind phase 2 study of axitinib with or without dose titration in patients with metastatic renal cell carcinoma
- 6.71.25. a phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics of AG-013736 in subjects with impaired hepatic function
- 6.71.26. a phase 1 single-blind study to investigate the potential drug-drug interaction between AG-013736 and ketoconazole in healthy subjects
- 6.71.27. a phase 1 open-label randomized study to investigate the potential pharmacokinetic interaction between AG-013736 and rifampin in healthy caucasian and japanese subjects
- 6.71.28. a population pharmacokinetic analysis of the potential effect of UGT1A1 28 and other genotypes on AG-013736 pharmacokinetics in healthy volunteers
- 6.71.29. population pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of the effect of AG-013736 alone, and in combination with ketoconazole, on QT intervals in healthy volunteers
- 6.71.30. additional analyses conducted to characterize the effect of axitinib on QTc interval
- 6.71.31. a population pharmacokinetic analysis of axitinib pharmacokinetics in patients with metastatic renal cell carcinoma
- 6.71.32. population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of axitinib efficacy and tolerability endpoints in advanced renal cell cancer patients

- 6.가.33. assessment of the pharmacodynamic activities of axitinib and potential correlations with pharmacokinetics and clinical activity
- 6.가.34. axitinib as second line therapy for metastatic renal cell cancer: AXIS trial
- 6.가.35. phase 2 study of AG-013736 as second-line treatment in patients with metastatic renal cell cancer
- 6.가.36. phase 2 study of the anti-angiogenesis agent AG-013736 in patients with refractory metastatic renal cell cancer
- 6.가.37. phase 2 study of AG-013736 as second-line treatment in patients with metastatic renal cell cancer
- 6.가.38. assessment of blood pressure effects in axitinib studies
- 6.가.39. investigation of the potential association between genetic polymorphisms and the pharmacokinetic variability of axitinib
- 6.가.40. pharmacokinetic meta-analysis statistical report
- 6.가.41. assessment of axitinib effect on hepatic function
- 6.가.42. randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 study of AG-013736 in combination with docetaxel versus docetaxel alone in patients with metastatic breast cancer preceded by a phase 1 evaluation of the combination
- 6.가.43. a randomized, double-blind phase 3 study of gemcitabine plus AG-013736 versus gemcitabine plus placebo for the first-line treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic pancreatic cancer
- 6.가.44. phase 2 study of the anti-angiogenesis agent AG-013736 in patients with metastatic melanoma
- 6.가.45. phase 2 study of the anti-angiogenesis agent AG-013736 as second- or later-line treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer
- 6.가.46. potential associations between polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A and related genes and hypertension or progression free survival in patients with renal cell carcinoma
- 6.가.47. UGT1A1 genotype variations and potential correlation with safety outcomes in patients with pancreatic cancer
- 6.가.48. potential association between polymorphisms in the vascular endothelial growth factor and related genes and hypertension or overall survival in patients with pancreatic cancer
- 6.가.49. phase 2 study of the anti-angiogenesis agent AG-013736 in patients with metastatic thyroid cancer who are refractory to or not suitable candidates for 131I treatment
- 6.가.50. phase 2 study of AG-013736 in patients with poor prognosis acute myeloid leukemia(AML) or myelodysplastic syndrome(MDS)
- 6.가.51. a randomized phase 2 study of the anti-angiogenesis agent AG-013736 in combination with gemcitabine in patients with chemotherapy-naïve advanced pancreatic cancer preceded by a phase 1 portion study

6.나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

<안전성 유효성 검토 요약>

[심사자 종합적 검토의견]

- 이전 1개의 전신치료에 실패한 신장세포암 피험자를 대상으로 소라페닙을 대조군으로 비교 3상 임상시험을 실시하여, 이에 따른 효능효과를 작성함

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 진행성 신세포암 (renal cell carcinoma, RCC) 치료제
- 사이토카인 (cytokine) 인터루킨 2 (interleukin 2, IL-2), 인터페론-알파 (interferon-alfa, IFN-α)를 사용한 전신 요법이 진행성 RCC에 대한 주된 치료였다. 종양 혈관신생 또는 종양 세포 증식 및 생존을 표적으로 하는 6가지 제제가 현재 미국, 유럽 연합, 아시아, 및 기타 지역에서 진행성 RCC 환자에 대하여 승인되었다. 이들 표적 요법은 서로 다른 작용 기전에 따라 3가지 군으로 분류될 수 있다: (1) 1세대 VEGFR 억제제 (즉, 소라페닙 [sorafenib], 수니티닙 [sunitinib], 및 파조파닙 [pazopanib]), 이는 b-RAF, KIT, PDGFR 또는 FLT-3과 같은 다른 표적 또한 억제한다, (2) 단클론 항체, 이는 VEGF를 표적으로 하고 VEGF와 그 수용체의 상호 작용을 차단한다 (즉, 베바시주맙 [bevacizumab]), (3) 라파마이신 (rapamycin) 유도체, 이는 mTOR (mammalian target of rapamycin)을 억제한다 (즉, 에버로리무스 [everolimus] 및 템시로리무스 [temsirolimus]).

1.2. 약리작용기전

- 치환된 인다졸 (indazole) 유도체로서, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-1, -2, -3에 대한 강력한 경구용, 선택적 티로신 키나제 억제제 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의 안정성시험 : 엑시티닙

- 용기형태/재질: double polyethylene bags inside a fiber drum

시험종류	시험조건	batch	측정시기 (month)	결과
장기보존 시험	25℃/60% RH	AXM-00-0002A AXM-00-0003A AXM-00-0004A	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36	기준 내 적합 각 36개월 안정
가속시험	40℃/75% RH		0, 3, 6	기준내 적합 가속조건하에서 6개월간 안정
광안정성	120만 lux·hr, 200 W·hr/m ²		0, 10일(차광), 10일(노출)	
가혹	70℃/75% RH에서 6 주간, 80℃/40% RH에서 4 주간의 열/습도 조건 80℃/5% RH 에서 4 주간의 열조건 NMP/물에 녹여 실온에서 40 시간 후 0.075% H2O2 에 녹여 실온에서 3시간 후			

3.2. 제품의 안정성시험

- 시험개요:

Table 3.2.P.8.1-1. Drug Product Primary Batch Information

Drug Product Batch Number	Tablet strength/shape	Manufacture Date	Manufacture Site	Drug Substance Batch Number	Months of Data Available
965468-3000.058-1	1 mg/triangular	May 2008	Freiburg	AXM-00-0002A	24 months
965468-3001.058-1	1 mg/triangular	May 2008	Freiburg	AXM-00-0003A	24 months
965468-3002.058-1	1 mg/triangular	May 2008	Freiburg	AXM-00-0004A	24 months
965478-3000.058-1	5 mg/triangular	May 2008	Freiburg	AXM-00-0002A	24 months
965478-3001.058-1	5 mg/triangular	May 2008	Freiburg	AXM-00-0003A	24 months
965478-3002.058-1	5 mg/triangular	May 2008	Freiburg	AXM-00-0004A	24 months
965638-3001.108-1	1 mg/oval	Oct 2008	Freiburg	AXM-00-0003A	18 months

Container/Closure System

The batches of drug product from the primary stability programs were packaged in the following container/closure system(s):

Table 3.2.P.8.1-2. Drug Product Container Closure Information

Primary Stability Data ¹	Container/Closure Description			
Component	60 cc Square HDPE Bottle	120 cc Square HDPE Bottle	180 cc Square HDPE Bottle	Foil/foil blister
Tablet Strength	1 mg and 5 mg	1 mg	5 mg	1 mg and 5 mg
Contents	56 tablets	500 tablets	500 tablets	1 unit/blister
Closure- squeeze and turn child resistant	28 mm	38 mm	38 mm	
Seal	Heat induction inner seal	Heat induction inner seal	Heat induction inner seal	Thermal
Desiccant	1 g activated silica gel	1 g activated silica gel	1 g activated silica gel	

¹ Each primary batch is packaged in 56 count and 500 count HDPE bottles and Foil/foil blisters. The 500 count HDPE bottle size is different for the 1 mg and 5 mg tablets.

시험종류	시험조건	측정시기 (month)	결과
장기보존시험	30℃/75% RH		기준 내 적합 각 24개월 안정
가속시험	40℃/75% RH	0, 3, 6	기준내 적합 가속조건하에서 6개월간 안정
가혹시험	광안정성 120,000 LUX/200 watt hours/m ²	0, 10일(차광), 10일(노출)	

- 검토의견: 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 최대 39주의 경구 독성 시험에서 마우스 및 개에 대해 엑시티닙이 우수한 내약성을 보였습니다. 만성 26주 마우스 시험에서 최저 유해 용량(LOAEL)은 10 mg/kg/day였으며 관련된 평균 비결합 Cmax 및 AUC(0-24) 값은 4.2ng/mL 및 12.0 ngh/mL였다. 약리학적 작용 기초와 일치하는 소견인, 치아병증 및 난소 효과 때문에 낮은 용량인 10 mg/kg/day의 마우스에 대해 최대 무독성량(NOAE)은 정의되지 않았다. 39주 개 시험에서 NOAEL은 고환 소견에 근거하여 수컷에서 1 mg/kg/day 및 암컷에서 6 mg/kg/day(시험된 최고 용량)였으며 관련된 평균 Cmax 및 AUC(0-24)

값은 각각 1 mg/kg/day에 대하여 1.7 ng/mL와 5.1 ng/mL 및 6 mg/kg/day에 대하여 43.7 ng/mL 및 162.0 ng/mL였다. 이들 시험으로부터 확인된 일차 표적 기관 독성이 위장관계, 조혈계, 근골격계, 및 생식 기계에서 발생하였으며, 여기에는 혈관상에 대한 엑시티닙 효과도 반영되었다. 마우스 및/또는 토끼에서 수태 및 배태자 발달에 대한 다른 영향이 관찰되었다. 유전 독성 시험에서, 엑시티닙은 돌연변이원성이나 염색체 이상 유발성이 아니었으나, 잠재적인 이수체 유발원(aneugen)인 것으로 확인되었다. 소핵 생성에 대한 최대 무작용량(NOEL)은 250 mg/kg/day로 확인되었다(평균 Cmax 3540 ng/mL 및 AUC(0-18350 ng/mL).

- 1종(마우스)에 대한 배태자독성시험 실시 : 마우스에 대한 치료 노출 수준에서 발달 효과가 확인되었기 때문에 사람의 안전성에 대한 잠재적 위험 내용을 추가로 제시하는 이차 종(species)에 대하여 미 실시
 - 출생 전후 발달 및 모체기능시험 미 실시
- ☞ 품목허가신고심사규정 별표1의 주9의2에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- 마우스에 엑시티닙의 일일 2회(BID) 경구 투여는 동소 이식 사람 신장암종(SN12C-GFP), 사람 결장암종(HCT-116 GFP), 사람 흑색종(M24met), 및 사람 유방암종(MDA-MB-435WHAL-Luc)을 포함하여 다수의 전임상 종양 모델에 대하여 유의한 항-종양 효과를 유발하였다. 또한 사람 결장암종(MV522 및 HT29), 사람 SCLC (NCI-H526), 사람 유방암종(MDA-MB-435), 사람 흑색종(M24met, A2058 및 A375), 사람 췌장(MiaPaCa-2), 사람 및 랫트의 신경교종(U87MG 및 C6), 사람 일차 간세포암종(LIMSH050), 사람 림프종(Namalwa), 및 무린 루이스 폐암종(LLC)에 대한 피하(sc)-이식 이종이식 모델에서 지속적인 항-종양 효과가 관찰되었다. 엑시티닙은 동소 결장 모델, HT29-GFP(돌연변이 bRaf, PI3K, p53 및 자연형 K-Ras)의 일차 종양 성장 및 국소 전이를 유의하게 억제하였다. 또한 엑시티닙은 동소 성장 및 자발적 전이성 흑색종 모델, M24met 의 원격 종양 전이에 대해 두드러진 억제 효과를 유발하였다. 자발적 전이성 무린 LLC 종양 모델(면역 적격 마우스에 이식)에서, 엑시티닙 치료는 일차 종양 성장을 억제하였으며 동물의 성장을 억제하는 전이 부담을 감소시켰다. 관찰된 항-종양 활성은 미세혈관 밀도, 종양 증식뿐 아니라 내피 및 종양 세포 자멸사 증강의 유의한 감소와 관련되었다. 항-혈관신생 작용 기전과 일치하게, 종양의 RTK 발현 상태와 관련 없이 엑시티닙은 유의한 항-종양 및 항-전이 효과를 유발하였다. 엑시티닙은 베바시주맵 치료에 저항성이 있는 사람의 결장 암종 이종이식 종양 모델에서 유효성을 입증하였다.

5.2. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 엑시티닙은 30 mg/kg까지 기능 관찰 종합 검사 또는 보행 기능 평가에서 중추신경계에 어떠한 영향도 없었다.
- 호흡기계에 대한 잠재적 영향을 평가에서, 엑시티닙은 최대 500 mg/kg까지 호흡 수, 일회 호흡량 또는 분당 호흡량에 대한 영향을 나타내지 않았다.
- 심혈관 효과에 대한 in vivo 평가에서 의식 있는 원격 조정 개에 엑시티닙을 단회 투여 후 30 mg/kg 용량까지 심박수, 혈압, 또는 심전도의 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 마우스에서는 30 mg/kg/day 투여 후 유의한 동맥 혈압 증가 및 일시적으로 관련된 심박수 감소 및 증가가 관찰되었

으나, 비치료 회복 기간의 제3일에 회복되었다. 랫트에서는 300 mg/kg/day에서 약간의 수축기 혈압 상승, 하루 중 피크 혈압 시간의 변화 및 심박 수 변화의 증가가 관찰되었다. 이러한 영향은 치료 중단 후 48시간 내에 회복되었다. 개에서는, 부형제 치료와 비교하여 엑시티닙의 반복 투여 후 동맥 혈압 파라미터가 전반적으로 증가하는 경향이 있었다. 그러나, 이 시험에서는 동물 간 및 동물 내에서 큰 노출의 변화가 발생하였다.

- 엑시티닙은 위장관 운동에 대한 영향을 나타내지 않았다.

5.3. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

- 마우스, 랫트, 개, 및 원숭이에서 엑시티닙은 정맥 투여 후, 중간 또는 높은 청소율과 중간 또는 큰 분포 용적을 나타냈다. 각 종에 대한 반감기는 0.8 - 9.5시간이었다. 마우스, 랫트, 개, 및 사람에서 엑시티닙은 혈장 단백질에 $\geq 97\%$ 결합되며 혈액과 혈장 구획 사이에 대체로 동등한 분포를 나타냈다.
- In vitro 및 in vivo 자료에서 엑시티닙은 주로 간을 통해 대사된다. 엑시티닙의 일차 대사 경로는 산화 및 직접 글루쿠론산화/글루코실화 이후 일차 대사체의 이차 산화 및 글루쿠론산화/글루코실화를 포함하였다.
- 경구 투여 후 $[^{14}C]$ -엑시티닙의 배설을 평가시, 투여된 방사능량의 80% 이상이 대변으로 소실되었으며 10% 미만이 요에서 회수되었다.
- CYP효소, UGT1A1, P-당단백 수송체, 기타 수송체와의 상호작용시험이 시행되었다.

6. 임상시험에 관한 자료

- 신청 효능·효과 : 이전 한 가지 전신요법 치료에 실패한 진행성 신세포암
- 신청 용법·용량 : 권장 개시용량은 5 mg 1일 2회 경구 투여입니다. 음식과 관계없이 복용할 수 있습니다. 환자가 이 약 복용 후 구토하였거나, 복용을 잊은 경우, 추가 용량을 복용해서는 안됩니다. 다음 처방 용량은 기존 복용시간에 그대로 복용해야 합니다. (하략)

6.1. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

6.1.1. 개요

- pivotal 제 3상 시험 1건 (A4061032) 및 보조적 제 2상 시험 3건 (A4061012, A4061023, A4061035)을 포함한 4건이 완료되었다.

추가적으로, 진행성 RCC 환자에서 2건의 진행 중인 시험이 있다: 제 3상 시험 A4061051 및 제 2상 시험 A4061046이 치료 경험이 없는 RCC 환자에서 수행 중

단계	임상시험제목 (번호/자널명)	대상환자(N)	투여용량 투여기간	결과
§ Clinical Pharmacology				
1상	[A4060010] 진행성 고형암 환자를 대상으로 VEGFR-2의 타이로신 카이네이즈 억제제인 AG-013736의 공개, 다기관, Dose-Escalation, 1상 임상시험	진행성고형암 - 총 36명	Cohort 1(Various doses ^{d)} Cohort 2(20 mg BID fed) Cohort 3(5 mg BID fed) Cohort 4(15 mg QD fed) Cohort 5(5 mg BID fasted) Cohort 6(5 mg BID fasted) ^{f)}	- 최대허용용량은 식후 5 mg BID - 일차 DLT는 고혈압

1상	[A4061004] 건강한 피험자를 대상으로 AG013736 과 케토코나졸의 약물상호 반응을 평가하기 위한 단일-눈가림, 1상 임상 시험	건강한 성인 34명	치료A 기간 동안에는 5mg의 AG-013736을 단회 경구 투여 받으며 치료B 기간 동안에는 1일에서 7일 동안 400mg의 케토코나졸 경구투여 받다가 Day 4에는 케토코나졸과 함께 5mg의 AG-013736을 경구투여 받는 교차설계(crossover) 디자인	건강한 자원자에서 케토코나졸 병용투여시 AG-013736의 AUC _{0-∞} 및 Cmax 기하평균값이 각각 2배 및 1.5배 증가하였다
1상	[A4061006] 건강한 자원자를 대상으로 음식물 흡수와 AG-013736 투여 사이에 다양한 시간대에서의 AG-013736의 혈장 약동학적 특징을 비교 평가하기 위한 공개, 1상 임상 시험	건강한 성인 42명	5mg 경구투여 4가지 코호트군으로 진행	공복시 AUC 값에 대한 식후 AUC 비율의 90% CI 값 (0.58, 1.02)이 임상시험계획서에 명시된 범위 (0.8-1.25)에 완전히 포함되지 않았다. Overnight(투여 전 10시간/투여 후 4시간 공복) 요법에 비해 AUC 평균값은 23%, Cmax 평균값은 39% 감소하였다.
1상	[A4061007] 건강한 자원자를 대상으로 경구 및 정맥투여시 AG-013736의 약동학적 특징을 비교하기 위한 공개, 2-way 교차, 1상 임상 시험	건강한 성인 16명	AG-013736 1mg 정맥투여와 5mg 경구투여	AG 013736 경구투여시 약동학적 변이는 대사와 흡수에 영향을 받았으나 대사가 더 큰 영향을 미쳤다. AG-013736 경구투여시 정대 생체이용률은 공복 및 식후상태에서 유사하였으며 기하평균값은 각각 58%, 55%이었다.
1상	[A4061018] 건강한 자원자를 대상으로 AG-013736 경구 제형의 SDD (Spray-Dried Dispersion) 와 SEDDS(Self-Emulsifying Drug Delivery System) 의 상대 생체이용률을 평가하기 위한 pilot 1상 임상 시험	건강한 성인 FCIR 20 SDD 21 SEDDS 20	FCIR 5mg SDD 1mg SEDDS 1mg	새로운 2개 제형(SDD 및 SEDDS)의 AG-013736 혈장 약동학의 피험자간, 피험자 내 변이는 현재 임상 시험 제형(FCIR 정제)와 유사하여 약동학적 변이 측면에서 SDD 및 SEDDS 제형이 현재 FCIR 정제 대비 유리함을 보이지 않아 이후 임상 개발시 새로운 2개의 경구 제형의 사용을 권고하지 않는다
1상	[A4061021] 건강한 피험자를 대상으로 5mg 의 임상시험용 정제(습식 과립형)와 5mg 의 후보 신제형(건식 과립형)의 AG-013736 투여시 약동학적 특징을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 1상 임상 시험 2006.07.06~2006.08.15	건강한 성인 40명	치료A: Polymorph Form IV 습식 과립형 제형의 5mg AG-013736 정제 치료 B: Polymorph Form IV 건식 과립형 제형의 5mg AG-013736 정제	AG-013736 Form IV 습식 과립형 AG 5mg 정제 와 AG-013736 Form IV 건식 과립형 AG5mg 정제는 생물학적으로 동등
1상	[A4061026] 건강한 백인 및 일본인 피험자를 대상으로 AG-013736 와 리팜핀(Rifampin)의 약동학적 상호작용을 연구하기 위한 무작위배정, 공개, 1상 임상 시험	건강한 성인 32명	치료A에서는 5mg의 AG013736 를 Day1에 경구 투여하였다. 치료B에서는 Day1에서 Day 9 동안 600 mg의 리팜핀을 매일 1일 1회, 경구 투여하였으며 Day 8에 5mg의	- 리팜핀을 매일 반복 투여로 인한 강력한 CYP3A4 유도도 인해 AG-013736 AUC _{last} , AUC _{inf} 는~79%의 감소를 AG 013736 Cmax 는 ~71%의 감소를 나타내었다. 백인과 일본인에서의 AG-013736와 리팜핀의 PK 상호 작용은 비슷한 정도를 보였다. AG-013736 PK 값은 백인과 일본인에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

	2006.09.18~2007.02.04		AG013736을 병용 투여하였다.	
1상	[A4061033] 건강한 지원자를 대상으로 식후 투여 시 AG-013736의 다형 제형 4 정제 대비 다형 제형 41 및 분무 건조 분산 (SDD) 정제를 비교하는 상대 생체 이용률 임상 시험 2008.1.2~2008.2.21	건강한 성인 56명	다형 제형 4 정제, 다형 제형 41 정제, 다형 제형 41 정제, SDD 정제로 AG를 투여	건강한 지원자를 대상으로 하는 본 시험에서의 AUCinf 기하 평균 비 (시험/기준)에 기초할 때, 표준 제형 4 대비 제형 41, 제형 41, SDD 제형의 상대 생체 이용률은 각각 84.3%, 88.1%, 97.9%로 나타났다. 이에 해당하는 Cmax의 기하 평균 비는 제형 41, 제형 41, SDD제형에서 각각 84.2%, 89.2%, 99.7%로 나타났다. 또한 제형 41 및 SDD 시험 제형에 대한 AUCinf 및 Cmax 의 기하 평균 비의 90% 신뢰 구간은 전형적인 생물학적 동등성 한계 이내였다. 식후 투여 시 다형 제형 41과 SDD 제형의 AG-013736 혈장 PK에 있어서 피험자 간 변동성은 다형 제형 4와 유사한 것으로 나타났다. AG-013736 혈장 AUCinf 의 피험자 간 변동성(%CV)은 제형 4, 제형 41, 제형 41, SDD에서 각각 53%, 55%, 54%, 52%였다.
1상	[A4061036] 간기능 장애가 있는 피험자를 대상으로 AG-013736의 약동학을 평가하기 위한 제 1상 임상 시험 2008년 5월 16일 ~2008년 10월 26일	정상 간기능 (1군, 대조군), 경증 간기능 장애 (2군 ChildClass A, 5점) 또는 중등증 간기능 장애 (3군, ChildClass B, 7-9점)의 3개 군의 피험자 (군당 8명)	AG 속방형 건조 과립 5 mg 정제 1정	경증 간기능 장애 (Child Pugh A)는 정상 간기능과 비교 시 AG-013736 혈장 노출 (AUCinf 및 Cmax)을 변경시키지 않았다. 그러나 정상 간기능 피험자 대비 중등증 간기능 장애 피험자 (Child Pugh B)의 AG-013736 AUCinf 는 2배, AG-013736 Cmax 는 1.3배 증가하였다.
1상	[A4061037] 임상 시험 계획서 제목: 건강한 지원자를 대상으로 AG-013736 의 3가지 방출 제어 제형을 AG-013736의 속방형 정제와 비교하는 약동학 파일럿 시험 2008년 6월 25일 2008년 7월 24일	건강한 성인 20명(군당 5명)	치료 A: 5AGFCIR 치료 B: 5AG10% 활성 SDD, 단기 작용 SCT 정제를 함유한 CR 제형 I. 치료 C: 5AG10% 활성 SDD, 장기 작용 SCT 정제를 함유한 CR 제형 II 치료 D: 5AG013736, 5% 활성 SDD, 장기 작용 SCT 정제를 함유한 CR 제형 III	- 건강한 피험자를 대상으로 하는 본 임상 시험에서 AUCinf 의 보정된 기하 평균 비 (시험/표준)에 기초할 때, 기준 제형인 FCIR 대비 CR I, CR II, CR III의 상대 생체 이용률은 각각 56.0%, 48.7%, 50.7%였다. - 시험 대상인 CR 제형의 AG-013736 혈장 PK에 있어서 피험자 간 변동성은 식후 상태에서 FCIR 제형보다 높았다. AG-013736 혈장 AUCinf 에 대한 피험자 간 변동성 (%CV)은 FCIR, CR I, CR II, CR III 제형에서 각각 34%, 63%, 71%, 58%였다.
1상	[A4061044] 진행성 고형암 환자를 대상으로 5 mg, 7 mg, 10 mg 단회 투여 및 다회 투여 시 AG-013736의 약동학 및 안전성을 평가하기 위한 제 1상 임상 시험 2008년 7월 29일 2010년 4월 26일 -일본	진행성고형암	5 mg, 7 mg, 10 mg의 단회 투여 및 5 mg BID의 다회 투여	- 용량의존적 PK 증가
1상	[A4061047] 건강한 지원자를 대상으로	건강한 성인 68명	AG(다형 제형 IV 또는XLI 중 하나로 투여됨) 5 mg 의	- 다형 제형 IV 를 함유한 AG 013736 FCIR 5 mg 정제와 다형 제형 XLI 를 함유한 AG 013736 FCIR 5

	AG-013736 다형 제형 4 대비 다형 제형 4의 약동학을 비교하는 제 1상 생물학적 동등성 임상 시험 : 2008년 9월 12일 ~ 2008년 12월 3일		단회 투여로 구성	mg 정제는 공복 상태에서 생물학적으로 동등하지 않았다. - 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로 4개의 시험 기간 동안 2가지 제형 (제형 IV 및 제형 XLI)로 단회 경구 투여했을 때 AG 013736 5 mg의 내약성은 양호했다.
1상	[A4061052] 건강한 지원자를 대상으로 AG-013736 1 mg 정제 5정과 5 mg 정제 1정의 혈장 약동학을 비교하는 제 1상 생물학적 동등성 시험 2009년 7월 13일 ~ 2009년 9월 2일	건강한 성인 60명	공복 상태에서 AG정제의 두 가지 함량 (1 mg FCIR 정제 5정 및 5 mg FCIR 정제 1정)의 투여를 이용한 공개형, 무작위배정, 4개 기간, 2개 순차, 교차, 반복 (replicate) 시험	1 mg 정제 5정으로 투여된 AG-013736 (제형 XL1 FCIR)은 5 mg 정제 1정과 비교하여 생물학적으로 동등
1상	[A4061053] 건강한 피험자를 대상으로 공복 및 식후 상태에서 다형 제형 XLI AG-013736의 혈장 약동학을 비교하는 제 1상 공개형 임상 시험 2009년 7월 1일 ~ 2009년 7월 18일	건강한 성인 총 30명	1) 야간 공복 상태에서 2) 고지방 고칼로리 식사(20% 지방)의 시작 후 30분에 AG5 mg (다형 제형 IV 또는 XLI로 투여됨)의 단회 투여	- 전체적으로 식후 상태 투여 시 AG-013736의 혈장 노출 (AUC) 또는 Cmax 에서의 임상적으로 유의한 변화는 없었다. 본 임상 시험의 고지방 고칼로리 식사는 야간 공복 (투여 전 10 시간/ 투여 후 4시간 공복) 요법과 비교하여 AG 013736의 노출을 약 19% 증가시켰다. 본 임상 시험의 저지방, 표준 칼로리 식사는 공복 상태 AG-013736 과 비교하여 AG 013736의 노출을 약 10% 감소시켰다.
1상	[A4061063] 건강한 지원자를 대상으로 식후 상태에서 AG-013736 다형 제형 IV 대비 시판용 다형 제형 XLI 정제의 혈장 약동학을 비교하는 제 1상 생물학적 동등성 임상 시험 2010년 1월 6일 ~ 2010년 2월 26일	건강한 성인 총 42명	4개의 시험 기간이 있었으며, 각각의 기간은 500 - 700 kcal 로 구성된 식사(20% 지방) 의 시작 후 30분에 AG5 mg (다형 제형 IV 또는 XLI로 투여됨)의 단회 투여로 구성	- 식후 상태에서 AG 013736 다형 제형 XLI의 5 mg 시판용 정제는 AG 013736 다형 제형 IV의 5 mg 정제와 생물학적으로 동등하였다.
단계	임상시험제목 (번호/지널명)	대상환자	투여용량 투여기간	결과
§ Efficacy & Safety				
2상	[A4061012] 전이성 신장 세포암 환자에서 이차 치료제로써 AG의 2상 연구	이전에 한번 cytokine based therapy를 받았던 전이성 신장 세포암(mRCC) 피험자 52명	5 mg 으로 1일 2회 공복상태 투여	일차 평가변수인 ORR을 살펴보면, 전체 ORR은 44.2%(52명 중 2명 CR, 21명 PR), 95% CI는 30.5%에서 58.7%으로 기존의 cytokine-refractory mRCC 환자 치료 결과에 비해 높은 ORR를 보였다. 이차 평가변수 평가결과는 개선된 ORR 결과를 뒷받침하였다. TTP 중앙값은 477 일 (약 16개월, 95% CI: 255일에서 712일), DR 중앙값은 700일(약23개월, 95% CI: 635일에서 not determined [ND]), OS중앙값은 911일 (약 30개월, 95% CI: 619일에서 ND). 사후 유효성 평가변수로 분석된 PFS 중앙값은 417일 (약14개월, 95% CI: 296일에서 699일)이었다.
2상	[A4061023] 치료를 불응하는 전이성 신장암 환자에서의 항혈관 생성성 AG의 2상 임상시험 2006년 03월08일 에서 2009년 1월 16일(분석을 위	전이성 RCC를 진단받고 신절제술을 받은 환자로, 이전에 소라페닙 기반 치료를 받았으나	5 mg 으로 1일 2회 공복상태 투여	AG 치료시 ORR 결과는 이전에 소라페닙 단독 치료를 받았던 피험자에서 25.0%(95% CI: 7.3%에서52.4%), 이전에 사이토카인과 소라페닙 치료를 받았던 피험자의 경우 27.6%(95% CI: 12.7%에서47.2%), 이전에 수니티닙과 소라페닙 치료를 받았던 피험자에서 7.1%(95% CI: 0.2%에서 33.9%) 이었다. 전체적으로

	한 중단일)	RECIST 정의에 부합하는 병의 진행을 보였거나 치료관련 심각한 독성으로 인해 치료에 실패한 피험자를 대상 62명		PR이 확인된 피험자는 14명(22.6%)이었다. CR을 보인 피험자는 없었다.
2상	[A4061035] 전이성 신세포암 환자의 이차 치료로서 AG-013736의 제2상 임상 시험 : 2007년 12월 12일 2010년 2월 26일	조직학적으로 투명 세포암의 요소가 있는 mRCC로 진단받았고 진행성 병변 (PD) 또는 견딜 수 없는 독성으로 인해 일차 시토키인 요법 (인터페론-α [IFN-α] 및/또는 인터루킨-2 [IL-2]) 또는 시토키인 기반 요법에 대해 불응성을 보였으며 신장 절제술을 받은 적이 있는 피험자 64명	mg 1일 2회 (BID)를 시작 용량으로 하여 28 일을 1 주기로 하여 지속적으로 경구 투여되었다. 5 mg BID에서 본 약물의 내약성이 양호할 경우, AG-013736의 용량을 가능하면 7 mg BID로 적정한 후 최대 10 mg BID로 적정	- 일차 평가 변수인 ORR은 IRC 평가에 기초하여 50.0% (95% CI: 37.2% - 62.8%)였으며, 시험자 평가에 기초하여 54.7 % (95% CI: 41.7 % - 67.2 %)였다. 95% CI의 하한치는 귀무가설에서 가정된 반응률 (10%)을 초과하였으므로 이 귀무가설은 기각되었다.
3상 (pivotal study)	[A4061032] : 전이성 신세포암에 대한 이차 요법으로서 엑시티닙 (AG-013736): Axis 시험	1가지 이전 전신 일차 요법(수니티닙, 베바시주맙 + IFN-, 템시롤리무스, 또는 사이토카인)에 실패한 mRCC 환자 650명	시작 용량 5mg 1일 2회 (BID)로 엑시티닙, 또는 400mg BID의 용량으로 소라페닙을 투여 받도록 1:1로 무작위 배정	- PFS의 통계적으로 유의한 개선을 입증하였다. 엑시티닙 군 vs 활성 대조약인 소라페닙에 대하여 질병 진행 또는 사망의 위험비에 있어서 33.5% 감소 (HR = 0.665; p-값 <0.0001)는 임상적으로 의미 있다. - 이전-수니티닙 증화의 환자에 대하여, 엑시티닙 군 vs 활성 대조약인 소라페닙에 대하여 질병 진행 또는 사망의 위험에 있어서 25.9% 감소가 나타났다 (HR = 0.741; p-값 <0.0107). - 이전-사이토카인 증화의 환자에 대하여, 엑시티닙 군 vs 활성 대조약인 소라페닙에 대하여 질병 진행 또는 사망의 위험에 있어서 53.6% 감소가 나타났다 (HR = 0.464; p-값 <0.0001). - AE는 전반적으로 내약 가능하고 임상적으로 관리 가능하였다. 소라페닙 군과 비교했을 때 엑시티닙 군의 환자에서 고혈압, 오심, 발성 장애, 및 갑상선 기능저하증의 발생률이 증가하였으며, 엑시티닙 군과 비교했을 때 소라페닙 군의 환자에서 손발바닥 홍반성 감각 둔감 증후군, 발진, 및 탈모의 발생률이 증가하였다.

6.1.2. 검토의견

- pivotal 임상시험 결과, 1차 평가변수는 PFS로 유효성을 입증하였다.

6.2. 교과자료

- ICH E5 부록 D에 따른 약물의 민족적 감수성의 평가 자료
- 진행성 신세포암이 있는 전체 피험자, 한국인 피험자, 및 아시아인 피험자 사이의 유효성 비교 자료

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : INLYTA(2012.1.27)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 보트리엔트정 200mg, 400mg 과 비교표 제출

9. 기타

- 미국 자료제출 증명 제출. 끝.