

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2013년 5월 일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국아스트라제네카(주)	② 문서번호	20120154082(2012.11.14) 20120154096(2012.11.14)
③ 제 품 명	카프렐사정 100밀리그램(반데타닙) 카프렐사정 300밀리그램(반데타닙)	④ 구분	의약품, 수입(제조사: 스웨덴 푸에르토리코, 영국), 전문, 희귀, 421
⑤ 원료약품분량 (주성분)	이 약 1정 중		
	배합 목적	원료명	규 격
		분 량 약 1정	분량 약 1정
	주성분	반데타닙	별규
	100	300	밀리그램
		263.15mg	789.4mg
		단 위	제조원
			비고
			Lonza AG, Walliser Werke, Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Switzerland
⑥ 성 상	카프렐사정 100mg :흰색의 양면이 불록한 원형의 필름 코팅정 카프렐사정 300mg :흰색의 양면이 불록한 타원형의 필름 코팅정		
⑦ 신청효능·효과	증상이 있거나 진행이 된, 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암의 치료. 이 약은 통증 및 증상이 없거나, 천천히 진행되는 질환을 가진 환자에게는 이 약의 치료와 연관된 위험이 있을 수 있으므로 주의해서 사용하여야 한다.		
⑧ 신청용법·용량	<p>이 약의 1일 권장 용량은 300 mg으로 경구 투여 한다. 치료는 더 이상 치료 이익이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속되어야만 한다.</p> <p>이 약은 음식과 상관없이 복용할 수 있다.</p> <p>환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 전 12시간 이내에 다시 복용하지 않는다.</p> <p>고체를 삼키기 어려운 환자들</p> <p>이 약은 분쇄되지 않도록 한다. 온전한 상태로 복용이 불가능 한 경우, 이 약을 2 온스의 비탄산수에 녹여 정제가 봉해될 때까지(완전해 용해되지는 않음) 약 10분간 젓는다.</p> <p>그 외 다른 액체가 사용되어서는 안된다. 약액을 즉시 삼키도록 한다.</p> <p>이 약의 용량을 모두 투여하기 위하여는 유리잔에 남은 액체에 물 반 잔을 더해 잘 섞은 후 마신다. 약액을 비위관이나 위조루관으로 투여할 수도 있다.</p> <p>파쇄된 정제를 피부 혹은 점막과 직접적으로 접촉하지 않도록 한다. 직접 접촉하게 되는 경우, 철저히 씻어내도록 하며 파쇄된 정제에의 노출을 피하도록 한다.</p> <p>용량 조절</p> <p>500 ms 이상으로 Fridericia (QTcF) QT 간격이 발생한 경우, QTcF가 450 ms 미만으로 돌아올 때까지 투여를 중단하고 감량된 용량으로 투여를 재개한다.</p>		

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

	<p>CTCAE 3등급 이상 독성인 경우, 독성이 해소되거나 CTCAE 1등급으로 개선될 때까지 투여를 중단하고 감량된 용량으로 투여를 재개한다.</p> <p>반감기가 19일이므로 QT 간격 연장을 포함한 이상반응은 신속히 해결되지 않을 수 있으며 적절히 관찰하여야 한다.</p> <p>300mg/일은 200mg/일로(100mg, 2정) 감량될 수 있으며 CTCAE 3등급 혹은 그 이상 독성의 경우 100mg/일로 감량될 수 있다.</p> <p>고령자</p> <p>65세 이상의 환자에게 초기 용량을 조정할 필요는 없다. 75세 이상 환자에 대한 데이터는 제한적이다.</p> <p>강력한 CYP3A4 유도제와의 병용 투여</p> <p>강력한 CYP3A4 유도제(덱사메타손, 페니토인, 카바마제핀, 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈)와의 병용투여를 피하도록 한다. St. John's Wort와의 병용투여도 피하도록 한다.</p> <p>신장장애 환자</p> <p>중등증(크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상, 50 mL/min 미만) 혹은 중증(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) 신장장애 환자는 초기 용량을 200 mg으로 감량해야 한다</p> <p>간장애 환자</p> <p>800mg를 투여받고 간장애를 가진 지원자로부터의 단회 투여 약동학 데이터에 의하면, 정상 의 간기능을 가진 환자들에 비하여 약동학에서의 차이가 없는 것으로 나타났다. 간장애 환자(혈청 빌리루빈 정상상한치의 1.5배 초과)에 대한 데이터는 제한적이다. 이 약은 안전성과 유효성이 확립되지 않았기 때문에 중등증(Child-Pugh B) 혹은 중증(Child-Pugh C) 간장애 환자에서의 사용에 권장되지 않는다.</p>			
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 48개월			
⑩ 기원 및 개발경위				
⑪ 약리작용기전	Kinase inhibitor로서 EGFR, VEGFR, RET, BRK TIE2 등을 포함한 Multiple tyrosine kinase를 저해함으로써 tumor 세포 성장 및 전이를 감소시킴			
⑫ 국내외 사용현황	<p>* 국외</p> <p>-미국 Caprelsa 100 & 300mg film-coated tablets (허가일 2011.04.06).</p> <p>* 국내 : 희귀의약품지정에 관한 규정[별표]149.반데타닙(Vandetanib)(경구제)</p> <table border="1" data-bbox="411 1512 1433 1608"> <tr> <td data-bbox="411 1512 518 1608">149</td> <td data-bbox="518 1512 922 1608">반데타닙(vandetanib)(경구제)</td> <td data-bbox="922 1512 1433 1608">절제 불가능하고 국소적으로 진행되었거나 전이된 갑상선 수질암</td> </tr> </table>	149	반데타닙(vandetanib)(경구제)	절제 불가능하고 국소적으로 진행되었거나 전이된 갑상선 수질암
149	반데타닙(vandetanib)(경구제)	절제 불가능하고 국소적으로 진행되었거나 전이된 갑상선 수질암		
⑬ 관련조항	<p>*의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약청고시 제2012-103호, 2012.09.26.)</p> <p>-제28조제1항 희귀의약품</p> <p>-제28조제2항 외국의약품집수제 : 독성 및 약리자료 면제</p>			
⑭ 검토결과	시정적합			
<p>붙임 1. 시정사항</p> <p>2. 안전성·유효성 검토 요약</p>				

붙임. 시정사항

가. 효능효과 및 사용상주의사항을 다음과 같이 시정하였음

■ 효능 효과

증상이 있는, 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암의 치료

■ 용법 용량

1일 1회 300 mg을 경구 투여 한다. 치료는 더 이상 치료 이익이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속해야 한다.

이 약은 음식과 상관없이 복용할 수 있다

환자가 이 약의 복용을 잊은 경우, 다음 복용 전 12시간 이내에 다시 복용하지 않는다.

정제를 삼키기 어려운 환자

이 약은 씹거나 부수어서는 안 된다. 이 약을 삼키기 어려운 경우, 약 반 잔의 물(비탄산수, 다른 액체를 사용하면 안 됨)에 잘 녹을 때까지(완전히 녹지는 않음) 약 10분간 저어 즉시 삼키도록 한다. 이 약의 용량을 모두 투여하기 위하여 유리잔에 남은 잔여물에 물 반잔을 더해 잘 섞은 후 마신다.

직접마시기 어려운 경우, 비위관 또는 위조루관을 통해 투여할 수 있다.

이 약의 부스러기가 피부 혹은 점막과 직접적으로 접촉하지 않도록 하고, 만약 접촉한 경우 철저히 씻어낸다.

용량 조절

QTcF 간격이 500msec 이상인 경우 투여를 중단하고, QTcF 간격이 450msec 미만으로 회복되면 감량된 용량으로 투여를 재개한다.

CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 3등급 또는 그 이상의 독성일 경우, 투여를 중단하고, 독성이 없어지거나, CTCAE 1등급으로 회복되면 감량된 용량으로 투여를 재개한다.

1일 투여량 300mg을 200mg 으로 감량할 수 있으며 독성이 다시 나타나면 1일 100mg으로 감량할 수 있다.

반감기가 19일로, QT 간격 연장을 포함한 이상반응은 신속히 소실되지 않을 수 있으므로 적절히 관찰하여야 한다.

고령자

만65세 이상의 환자에게 초기용량을 조정할 필요는 없다. 75세 이상의 환자를 대상으로 한 투여 경험은 제한적이다.

강력한 CYP3A4 유도제와의 병용 투여

강력한 CYP3A4 유도제(텍사메타손, 페니토인, 카바마제핀, 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈)와의 병용투여를 피하도록 한다. St. John's Wort와의 병용투여도 피하도록 한다.

신장애 환자

중등증(크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상, 50 mL/min 미만) 신장애 환자는 초기 용량을 200mg 으로 감량해야 한다.

간장애 환자

혈청 빌리루빈이 정상 상한치의 1.5배를 초과하는 간장애 환자에서의 사용이 권장되지 않는다. 이 약은 간장애 환자에서의 투여경험이 제한적이므로, 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

QT 연장, Torsades de pointes 및 갑작스러운 사망

이 약은 QT 간격을 연장시킬 수 있다. 이 약을 투여 받는 환자들에게서 Torsades de pointes 및 갑작스러운 사망이 보고되었다. 이 약은 저칼슘혈증, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 혹은 QT 연장 증후군 환자가 복용하면 안 되며, 저칼슘혈증, 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증은 이 약 투여 전 치료해야하며, 정기적으로 모니터링 해야 한다. QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물의 복용은 피하고, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 반드시 복용하여야 할 경우, 더 자주 심전도를 모니터링 할 것을 권장한다. 반감기가 19일임을 고려하였을 때, 심전도는 기저치와 치료를 시작한 지 1, 3, 6, 12주째 및 그 이후 최소 1년 이상 매 3개월마다 관찰되어야만 한다. QT 연장으로 인하여 용량을 감량한 경우 혹은 2주 넘게 투여를 중지한 경우에도 상기에 기술된 대로 QT 평가가 이루어져야만 한다. 반감기가 19일로 QT 간격 연장을 포함한 이상반응은 신속히 소실되지 않을 수 있으므로 적절히 관찰하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 선천성 QT 연장 증후군 환자
- 2) 이 약의 성분에 과민증의 병력이 있는 환자
- 3) QT 간격이 480msec를 초과하는 환자
- 4) 수유부

3. 이상반응

가장 흔히 보고된 이상반응(>20%)은 설사, 발진, 여드름, 오심, 고혈압, 두통, 피로, 식욕감소, 복통이다. 가장 흔한 실험실 검사 이상소견(>20%)은 칼슘 수치 감소, ALT 증가, 글루코스 수치 감소이다.

임상시험이 다양한 상태에서 진행되었기 때문에, 이 약의 임상시험에서 나타난 임상시험의 비율을 다른 약의 임상시험에서 나타난 비율로 직접적으로 비교할 수는 없으며, 실제 투여시의 비율을 반영하지 않을 수도 있다

임상시험

절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암 환자에게 이 약(300mg, 231명) 및 위약(99명)을 투여한 임상에서 보고된 이상반응은 표 1과 같다.

표 1. 무작위 치료기간 동안 위약 대비 이 약을 투여받은 환자에 있어서의 이상반응(5%이

이상반응	이약(300mg) N=231		위약 N=99	
	All Grades	Grade 3-4	All Grades	Grade 3-4
위장관 이상				
설사/대장염	132 (57%)	26 (11%)	27 (27%)	2 (2%)
오심	77 (33%)	2 (1%)	16 (16%)	0
복통 ¹	48 (21%)	6 (3%)	11 (11%)	0
구토	34 (15%)	2 (1%)	7 (7%)	0
소화불량	25 (11%)	0	4 (4%)	0
구갈	20 (9%)	0	3 (3%)	0
피부 및 피하조직 이상				
발진 ²	123 (53%)	11 (5%)	12 (12%)	0
여드름성피부염/여드름	81 (35%)	2 (1%)	7 (7%)	0
피부 건조	35 (15%)	0	5 (5%)	0
광민감성 반응	31 (13%)	4 (2%)	0	0
소양증	25 (11%)	3 (1%)	4 (4%)	0
손발톱 이상 ³	20 (9%)	0	0	0
탈모증	18 (8%)	N/A	0	N/A
혈관 이상				
고혈압/고혈압 위기/ 가속성 고혈압	76 (33%)	20 (9%)	5 (5%)	1 (1%)
신경계 이상				
두통	59 (26%)	2 (1%)	9 (9%)	0
미각이상	19 (8%)	0	3 (3%)	0
일반적 이상				

피로 ⁴	55 (24%)	13 (6%)	23 (23%)	1 (1%)
감염				
상기도감염 ⁵	54 (23%)	0	16 (16%)	0
대사 및 영양 이상				
식욕감소	49 (21%)	10 (4%)	12 (12%)	0
저칼슘혈증	25 (11%)	4 (2%)	3 (3%)	0
조사				
심전도 QT 연장 ⁶	33 (14%)	18 (8%)	1 (1%)	1 (1%)
안구 이상				
각막 이상 ⁷	31 (13%)	0	1 (1%)	0
시야 흐림	21 (9%)	0	1 (1%)	0
신장 이상				
단백뇨	23 (10%)	0	2 (2%)	0
정신 이상				
우울증	22 (10%)	4 (2%)	3 (3%)	0
내분비계 이상				
갑상선기능저하증	15 (6%)	0	0	0
근골격계 이상				
근육연축	15 (6%)	0	1 (1%)	0

상)

1. 복통, 상복부통, 하복부통, 복부불쾌감을 포함한다.
2. 발진, 홍반성 발진, 전신발진, 반점발진, 반구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 박리성 발진, 피부염, 수포성 피부염, 전신홍반, 습진을 포함한다.
3. 손발톱 장애, 손발톱바닥 염증, 손발톱바닥 누름통증, 손발톱주위염, 손발톱바닥 감염, 손발톱 감염을 포함한다.
4. 위약군 대비 이 약 투여군에서 중증 피로의 보고가 증가되어 포함되었다.
5. 후두염, 코인두염, 인두염, 부비동염, 상기도감염, 급성 부비동염, 비염 및 기관염을 포함한다.
6. 심전도 검사(ECG)에서 QT 연장(Fridericia correction)이 다음과 같이 관찰되었다. 심전도 연장 이상반응의 69%는 >450msec, 7%는 >500msec.
7. 각막 부종, 각막 혼탁, 각막 이상증, 각막 색소침착, 각막병증, 각막침전, 후천성 각막 이상증을 포함한다.

이 약을 투여 받은 환자에서 사망에 이르게 한 이상반응(N=5)은 호흡부전, 호흡정지, 흡인성 폐렴, 부정맥을 포함한 심부전증, 패혈증이다. 위약을 투여 받은 환자에서 사망에 이르게 한 이상반응은 위장출혈(1%), 위장염(1%)이다. 추가적으로, 자료수집 중단시점 이후, 이 약을 투여 받은 환자에 있어서 1건의 급사 및 심폐정지에 의한 1건의 사망이 있었다. 이 약을 투여 받은 환자 중 2명 이상의 환자에서 투여를 중단한 환자의 중단요인으로는 무력증, 피로, 발진, 관절통, 설사, 고혈압, 심전도 연장, 크레아티닌 상승, 발열이 포함된다. 이 약을 투여 받은 환자 중 2% 이상의 환자에서 보고된 심각한 이상반응은 설사, 폐렴, 고혈압을 포함한다. 위약 투여군에 비해 이 약을 투여한 환자에서 발생한 임상적으로 중요한 흔하지 않은 이상반응은 채장염(0.4% vs 0%), 심부전(0.9% vs 0%)이 있다. 통합된 안전성 자료 요약에서, 이 약을 투여 받은 환자에 있어서 사망에 이르게 한 주요 원인은 폐렴이다.

무작위 갑상선 수질암 연구에 있어서 Grade 1-2의 출혈반응 발생 정도는 이 약을 투여 받은 환

자에 있어서 14%, 위약을 투여 받은 환자에 있어서 7% 이다. 이 발생률은 단독요법의 안전성 프로그램의 일환으로 300mg를 투여하였을 때 보여지는 발생율인 13%로 비슷한 정도를 보였다.

갑상선 수질암에 대해 이 약을 투여 받은 환자는 위약을 투여 받은 환자에 비해 시야혼탁이 더 흔하게 발생되었다(9% vs 1%). 치료받은 환자의 세극등 검사(scheduled slit lamp examination)에서 각막혼탁(vortex keratopathies)이 관찰되었으며, 이는 혼란 및 시력감소로 진행될 수 있다. 이러한 증상이 약물 투여 중단 시 개선될지 여부는 알려진 바가 없다. 시력에 변화가 생긴 환자는 세극등 검사를 포함한 안과검사를 받는 것이 권장된다. 시야혼탁이 발생한 환자는 운전 및 기계조작을 하지 않도록 한다.

이 약 또는 위약을 무작위 투여 받은 갑상선 수질암 환자에 있어서 보고된 실험실 검사 이상 소견은 표 2와 같다.

표 2 갑상선 수질암 환자에 있어서의 실험실 검사 이상소견

실험실 검사 이상소견	이약(300mg) N=231		위약 N=99	
	All Grades	Grade 3-4	All Grades	Grade 3-4
화학적 검사				
칼슘 감소	132 (57%)	13 (6%)	25 (25%)	3 (3%)
ALT 증가	118 (51%)	4 (2%)	19 (19%)	0
글루코오스 감소	55 (24%)	0	7 (7%)	1 (1%)
크레아티닌 증가	38 (16%)	0	1 (1%)	0
빌리루빈 증가	29 (13%)	0	17 (17%)	0
마그네슘 감소	17 (7%)	1 (<1%)	2 (2%)	0
칼슘 감소	16 (7%)	2 (1%)	9 (9%)	1 (1%)
칼륨 감소	15 (6%)	1 (<1%)	3 (3%)	0
칼륨 증가	13 (6%)	1 (<1%)	4 (4%)	2 (2%)
글루코오스 증가	12 (5%)	4 (2%)	7 (7%)	0
마그네슘 증가	6 (3%)	0	4 (4%)	0
혈액학적 검사				
백혈구 감소	45 (19%)	0	25 (25%)	0
헤모글로빈 감소	31 (13%)	1 (<1%)	19 (19%)	2 (2%)
호중구 감소	21 (10%)	1 (<1%)	5 (5%)	2 (2%)

무작위 갑상선 수질암 연구에 있어서 이 약을 투여 받은 환자의 51%에서 알려진 아미노전이 효소 상승이 발생했다. Grade 3-4의 ALT 상승은 환자의 2%에서 관찰되었으며, 이 중 빌리루빈 상승을 동반한 환자는 없었다. ALT 상승시 일시적으로 이 약의 투여를 중단했다. 그러나, Grade 2의 ALT 상승을 보인 22명의 환자 중 16명의 환자에 있어서는 이 약 300mg 투여를 지속했다. 투여를 지속한 환자 중 7명의 환자는 6개월 내에 정상적인 ALT 수치를 보였다. 계획서에서는, ALT 수치는 3개월마다 관찰되었고, 필요시 더 자주 관찰되었다.

4. 일반적 주의

1) QT 연장 및 Torsades de pointes

이 약은 QT 간격을 농도 의존적으로 연장시킨다.

Torsades de pointes, 심실 빈맥 및 갑작스러운 사망은 이 약을 투여 받는 환자들에게서 보고되었다.

QTcF 간격이 450 msec 이상인 환자들에게는 치료가 개시되어서는 안 된다. 이 약은 Torsades de pointes의 이력, 선천성 QT 연장 증후군, 서맥성 부정맥 혹은 보상부전심부전(uncompensated heart failure) 이 있는 환자에게는 투여되어서는 안 된다. 이 약은 심실 부정맥 또는 최근의 심근경색 기왕력이 있는 환자에 대하여 연구되지 않았다. 신기능장애 환자들에게서 노출이 증가되었다. 중등증의 신장장애를 가진 환자들에게는 200mg까지 초기용량을 감소시켜야만 하며 QT 간격을 면밀히 관찰해야만 한다.

심전도와 혈청 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘 수치, 갑상선 자극호르몬(TSH) 수치를 기저치와 치료를 시작한 지 1, 3, 6, 12주째, 및 그 이후 최소 1년 이상 매 3개월마다 측정해야 한다. 설사의 경우 전해질과 심전도는 더 자주 모니터링해야 한다. QT 연장으로 인한 용량 감소 혹은 2주 이상 투여를 중단한 경우에도 상기의 일정을 따라야 한다. 이 기간과 그 이후에 심전도와 혈액 검사 역시 임상적으로 필요한 대로 실시해야 한다. 심전도를 통한 빈번한 QTc 간격 모니터링을 지속해야 한다. 혈청 칼륨수치는 4 mEq/L 혹은 그 이상(정상범위이내)에서 유지되어야만 하고 혈청 마그네슘 및 혈청 칼슘은 심전도 QT 연장의 위험성을 감소시키기 위하여 정상 범위 이내에서 유지되어야만 한다.

심전도 QT 기간을 연장시키는 것으로 알려진 약물과의 사용은 피하도록 한다. 이 약을 투여중인 환자들에게 이러한 약물이 요구되고, 대체 요법이 없는 경우 QT 간격에 대한 심전도 관찰이 더 빈번히 수행되어야만 한다.

500msec 이상으로 QTcF가 발생한 환자는 QTcF 가 450msec 미만으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 이 약의 투여는 감량된 용량으로 재개될 수 있다.

2) 피부반응 및 스티븐슨 존스 증후군

이 약을 투여 시 중증 피부반응(스티븐슨 존스 증후군 포함)이 보고되었고, 일부는 사망으로 이어졌다. 중증 피부 반응의 치료로는 전신 부신피질호르몬제 투여 및 이 약의 영구적인 중단이었다. 경증에서 중등증 피부 반응은 발진, 여드름, 피부 건조, 피부염, 소양증 외 피부 반응(광민감성 반응과 손발바닥 홍반성감각이상 증후군 포함)으로 나타날 수 있다. 경증 및 중등증 피부 반응은 국소 및 전신 부신피질호르몬제, 경구 항히스타민제, 국소 및 전신 항생제로 치료한다. CTCAE 3등급 이상의 피부반응이 발생하는 경우, 증상이 호전될 때까지 이 약의 사용을 중단하도록 한다. 이상반응이 호전되면 감량된 용량으로 사용을 재개하거나 영구 중단하는 것을 고려해야 한다.

이 약 투여 시 광민감성 반응이 증가하였다. 햇볕에 노출될 때 자외선차단제를 바르고 긴소매 옷을 입

도록 환자들에게 조언해야 한다. 이 약은 반감기가 길기 때문에 치료를 중단한 후 4개월 동안에도 지속적으로 보호 복장과 자외선차단제를 사용 하도록 한다.

3) 간질성 폐질환

이 약 투여 시 간질성 폐질환 또는 폐렴이 관찰되었으며 사망이 보고되었다. 저산소증, 폐삼출, 기침, 또는 호흡곤란 등 비특이적 호흡기 징후와 증상을 나타내고 적절한 검사를 통해 감염, 신생물, 및 기타 원인이 배제된 환자는 간질성 폐질환 진단을 고려해야 한다. 호흡기 증상이 새로 발생하거나 악화되면 즉시 보고하도록 환자를 교육해야 한다.

간질성 폐질환이 의심되는 방사선 소견의 변화가 발생했으나 증상이 거의 또는 전혀 없는 환자는 치료 담당 의사의 판단에 따라 면밀한 모니터링을 지속하면서 치료를 계속 실시할 수 있다.

증상이 중등증이면, 증상이 호전될 때까지 치료 일시중단을 고려한다. 부신피질호르몬제와 항생제의 사용이 필요할 수도 있다.

간질성 폐질환 증상이 중증인 경우, 임상적 증상이 해소될 때까지 이 약 투여를 중지해야 하며 부신피질호르몬제와 항생제의 사용이 필요할 수도 있다. 중증 간질성 폐질환이 해소되더라도 이 약 사용의 영구중단을 고려해야 한다.

4) 허혈성 뇌혈관 사건

이 약을 투여 시 허혈성 뇌혈관 사건이 관찰되었고 일부는 치명적이었다. 갑상선 수질암에 대한 무작위 배정 임상시험에서는 이 약 투여군에서 허혈성 뇌혈관 사건이 위약군에 비해 더 빈번하게 관찰되었고 (1.3% vs. 0%) 사망은 보고되지 않았다. 허혈성 뇌혈관 사건이 해소된 후 투여를 재개했을 때의 안전성은 평가되지 않았다. 중증 허혈성 뇌혈관 사건을 경험하는 환자는 이 약을 중단해야 한다.

5) 출혈

이 약 투여 시 중대한 출혈 사건이 관찰되었고 일부는 치명적이었다. 갑상선 수질암의 무작위배정 임상 시험에서는 치명적인 출혈 사건이 발생하지 않았다. 환자 3명이 임상시험 치료 중에 치명적 출혈 사건으로 사망하였다. 객혈에 1/2티스푼 이상의 적혈이 포함된 최근 기왕력이 있는 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다. 중증 출혈이 발생한 환자는 이 약을 중단해야 한다.

6) 심부전

이 약 투여 시 심부전이 관찰된 바 있으며 일부는 치명적이었다. 심부전 환자는 투여 중단이 필요할 수도 있다. 투여를 중단했을 때 심부전이 회복되지 않을 수도 있다. 심부전의 징후와 증상을 모니터링 해야 한다.

7) 설사

이 약을 투여 받는 환자들에게서 설사가 관찰되었다. 정기적인 지사제 사용이 권장된다. 설사가 전해질 불균형을 초래할 수도 있다. 이 약 투여 시 QT 연장이 관찰되기 때문에, 설사가 발생한 환자는 혈청 전해질과 심전도를 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 설사가 발생하는 경우 설사가 호전될 때까지 이 약의 사용을 중지해야 한다. 증상이 호전되면 감량된 용량으로 이 약의 사용을 재개해야 한다.

8) 갑상선 기능저하증

등록된 환자의 90%가 갑상선절제술을 받기 전이었던 갑상선 수질암에 대한 무작위배정 임상시험에서는

갑상선대체요법의 용량을 증량해야 했던 환자가 이 약 투여군에서 49%였던 데 비해 위약 투여군에서 17%였다. 베이스라인, 이 약 투여 시작 후 1, 3, 6주째, 12주째, 및 그 이후 적어도 1년 동안 매 3개월마다 갑상선 자극 호르몬(TSH)을 측정해야 한다. 갑상선 기능 저하증의 징후나 증상이 발생하는 경우, 갑상선 호르몬 수치를 측정하고 갑상선대체요법을 적절하게 조정해야 한다.

9) 고혈압

이 약 투여 시 고혈압 위기를 포함한 고혈압이 관찰되었다. 모든 환자는 고혈압에 대하여 모니터링되어야 하며 적절히 조절되어야 한다. 용량 감량이나 일시 중단이 필요할 수 있다. 고혈압이 조절되지 않으면, 이 약은 재 투여 될 수 없다.

10) 가역적 후두백질 뇌병증 증후군

이 약 투여 시, 뇌 MRI 상으로 진단되는 피질하 혈관성 부종 증후군인 가역적 후두백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 관찰되었다. 발작, 두통, 시력 장애, 혼란, 또는 정신기능 이상을 나타내는 환자에 대해서는 이 증후군이 고려되어야 한다. 임상시험들에서는 이 약 투여 중에 후두백질 뇌병증 증후군이 발생한 환자 4명 중 3명(소아 환자 1명 포함)이 고혈압도 함께 나타내었다. 후두백질 뇌병증 증후군이 발생한 환자들은 투여중단이 고려되어야 한다.

11) 이 약은 치료에 관한 위험이 있으므로, 통증 및 증상이 없거나, 천천히 진행되는 질환을 가진 환자에게는 주의하여야 한다.

5. 약물상호작용

1) CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제인 약물은 혈장 농도를 변화시킬 수 있다. 이 약을 투여 중에는 잘 알려진 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용을 피해야 한다. St. John's Wort 는 노출량을 예측할 수 없는 수준으로 감소시킬 수 있으므로 사용을 피해야 한다.

2) CYP3A4 저해제 : 건강한 지원자에서, 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제인 이트라코나졸 간의 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다.

3) QT 간격을 연장하는 약물 : QT 간격을 연장시킬 수 있는 것으로 알려진 약물들과 함께 투여하는 것은 피해야한다, 이 약을 항부정맥제(아미오다론, 디소피라미드, 프로카인아미드, 소타롤, 도페틸리드 등, 이에 국한되지 않음) 및 QT 간격을 연장시킬 수 있는 기타 약물(에리트로마이신(IV), 토레미펜, 미졸라스틴, 비소, 아미של프리드, 클로르프로마진, 설프리드, 주클로펜치솔, 할로판트린, 루메판트린, 펜타미딘, 클로로퀸, 클래리트로마이신, 돌라세트론, 그라니세트론, 할로페리돌, 메타돈, 목시플록사신 및 피모짓 등, 이에 국한되지 않음)들과 함께 투여해서는 안 된다

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

① 이 약을 임산부에게 투여했을 때 태아에게 해를 입힐 수 있다. 임산부를 대상으로 적절한 통제 하에 수행된 이 약에 대한 임상시험은 존재하지 않는다. 반데타닙은 인체 권장 용량인 300 mg/day 투여 시에 예상되는 수준 또는 그 이하의 양에 노출된 랫드에서 배자 독성, 태아 독성과 최기형성을 나타낸다. 반데타닙을 암컷 랫드에게 교미 전과 수태 첫 1주 동안 투여했을 때, 착상 전 소실이 증가하였고 착상 후 소실로 인해 생존 배자의 수가 유의하게 감소하였다. 기관형성기 동안 랫드에게 이 용량을 투여했을 때는 배태자 사망을 포함하여 착상 후 소실이 증가하였다. 반데타닙을 기관형성기 동안과 출산 예

정일까지 25 mg/kg/day 용량으로 투여했을 때, 전체 한배 새끼 소실이 발생하였다. 반데타닙 1, 10, 및 25 mg/kg/day 용량(인체 권장 용량을 투여한 암환자에서의 Cmax, 각각 약 0.03, 0.4, 및 1.0배에 해당)을 기관형성기 동안 투여했을 때, 심장혈관의 기형이 발생하고 두개골, 척추, 흉골의 골화지연을 포함한 골격근 변형으로 태자 발달 지연이 시사되었다. 본 연구에서 이러한 기형에 대한 독성을 나타내지 않는 농도는 결정되지 않았다. 랫드 출생 전후 발달 연구에서는 수태 및/또는 수유 기간 동안 모체 독성을 일으키는 용량(1 및 10 mg/kg/day)으로 반데타닙을 투여했을 때 새끼 생존율이 감소하거나 출생 후 성장이 저하되었다. 출생 후 성장 저하 시 신체 발달 지연이 동반되었다.

② 이 약을 임신 중에 사용하거나 사용 중에 환자가 임신하는 경우, 태아에게 미칠 수 있는 위험성을 환자에게 알려야 한다. 가임 여성에게는 이 약 투여 중에 임신하지 않아야 하며, 이 약 투여 후 최소 4 달의 휴약기가 있어야 함을 교육해야 한다.

2) 수유부

비임상 연구들에서는 모유수유 중인 랫드에게 투여 시 반데타닙이 랫드의 모유로 배설되었고 새끼의 혈장에서도 검출되었다. 반데타닙은 반감기가 길기 때문에 모유를 통해 전달되어 새끼들이 비교적 일정하게 노출되게 된다. 이 약이 사람의 모유로도 배설되는지는 확인되지 않았다. 사람의 모유로 배설되는 약물이 많고 이 약이 모유 수유하는 영아에게 중대한 약물 이상 반응을 일으킬 잠재성이 있으므로, 산모에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 수유와 이약 투여 중 어느 것을 중단할지 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약을 투여 받은 갑상선 수질암 환자의 총 18%가 65세 이상이었고 3%는 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자 사이에는 전반적으로 안전성과 유효성의 차이가 없었다. 65세 이상 환자에게 초기 용량을 변경할 필요는 없다. 75세 이상 환자에 대한 데이터는 제한적이다.

9. 신장애 환자

신기능 손상을 가진 환자들에게서 이 약의 노출이 증가되었다. 중등증 신장 손상을 가진 환자들은 초기 용량은 200mg으로 감량되어야만 하며 QT 간격을 면밀히 모니터링 해야 한다.

중증 신장애 환자에서의 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

투석을 요구하는 말기 신장 질환을 가진 환자들에게는 가능한 정보가 없다.

10. 간장애 환자

800mg를 투여 받고 간장애를 가진 지원자로부터의 단회 투여 약동학 데이터에 의하면, 정상의 간기능을 가진 환자들에 비하여 약동학에서의 차이가 없는 것으로 나타났다. 이 약의 안전성과 유효성이 확립되지 않았으므로, 간기능 장애를 갖는 환자들에게는 사용이 권장되지 않는다.

11. 과량투여시의 처치

1) 이 약을 과량투여 하였을 때 특별한 치료법은 없으며 과량투여 시 발생 가능한 증상이 확립되지도 않았다. 반감기가 19일 이므로, 이상반응이 즉시 회복되지 않을 수도 있다. 1상 임상시험에서 제한적인

수의 환자들에 대하여 1일 600mg까지, 건강한 지원자들을 대상으로 1일 1200mg까지 투여되었다. 건강한 지원자 및 환자를 대상으로 하는 임상시험들에서 300 mg 이상 용량을 다회 투여했을 때 발진, 설사, 고혈압과 같은 몇몇 이상약물반응의 빈도와 중증도가 증가하는 것으로 관찰되었다. 또한, QT 연장과 Torsade de pointes의 가능성도 고려해야 한다.

2) 과량투여로 발생한 이상약물반응은 증상에 따라 치료해야 한다. 특히, 중증 설사는 적절하게 관리되어야 한다. 과량투여 시, 이 약의 추가적인 투여를 중지해야 하며 24시간 이내에 QTc 연장 확인을 위한 심전도를 실시하는 등 유해사례가 발생하지 않도록 적절한 조치를 취해야 한다.

12. 기타

1) 발암성, 변이원성, 생식능 손상

반데타닙의 발암성 연구는 수행되지 않았다.

반데타닙은 복귀돌연변이시험에서 돌연변이를 유발하지 않았으며 사람의 림프구를 이용한 체외세포유전 시험 혹은 랫드의 체내소핵시험에서 염색체의 이상을 유발하지 않았다. 비임상 시험에서의 결과에 근거하였을 때, 남성과 여성의 생식능이 이 약의 투여에 의하여 손상될 수 있다. 수컷 랫드의 생식능 연구에서, 반데타닙 1, 5, 혹은 20 mg/kg/day(사람 권장 용량인 300mg/day에서 암환자의 AUC의 각각 0.03, 0.22, 0.40배)의 용량이 투여된 수컷과 투여되지 않은 암컷과 교미 시 수컷 랫드의 교미율 혹은 생식율에 영향을 미치지 않았다. 암컷 수태능 연구에서는 발정주기의 불규칙성이 증가하는 경향이 있었고, 임신 발생률이 약간 감소하였고, 착상 소실이 증가하였다. 랫드 반복투여 독성 연구에서는 반데타닙을 1개월 간 투여한 랫드의 난소에서 황체 수가 감소하였다 (사람 권장 용량에서 암환자 AUC의 1.8배).

2) 동물 약리학과 독성학

상처회복 동물모델에서는 마우스에게 반데타닙을 투여했을 때 대조군에 비해 피부 파단강도가 감소하였다. 이는 이 약이 상처 회복 속도를 늦추지만 완전히 방해하지는 않음을 시사한다. 상처 치유력 손상의 위험성을 줄이기 위해 필요한 이 약의 사용 중단 시점과 선택적 수술 사이의 적절한 기간이 얼마인지는 결정되지 않았다.

이 약에 관한 임상시험들에서는 소수의 환자가 이 약 투여 중에 수술을 받았으며 상처 회복 합병증은 보고되지 않았다.

반데타닙 5 mg/kg/day이상(사람 권장 용량인 300mg/day에서 암환자의 AUC의 각각 0.22, 0.40배)을 투여 중인 랫드의 6개월간의 반복독성시험에서 결절 덩어리들이 발견되었다. 이 덩어리들은 초기 13주의 임상평가에서 만져질 수 있었고, 다양한 기관에서 발견되었으며 출혈성 혹은 염증성 관찰과 관련이 있었다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 온도, 햇빛, 습도 등에 관하여 주의하여 보관 한다

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약 -카프렐사정, 아스트라제네카

- 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정(식품의약품안전처 고시 제2013-145호(2013. 4. 5.))
 -제28조제1항 희귀의약품
 -제28조제2항 PDR 수재품목 (독성약리자료 면제)

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

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의 안정성시험

- 1) 장기보존시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 제품의 안정성시험

- 1) 장기보존시험자료(48개월), 가속시험자료(6개월)
- 2) 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료 : 면제
5. 약리작용에 관한 자료 : 면제
6. 임상시험에 관한 자료

가. 임상시험자료집(Clinical Data Package, CDP)

- 임상시험성적자료집: 1상 20여편, 2상 5편, 3상 1편 (다른 암종에서의 2상 3편)

고형암 환자에서 용량 결정 임상시험	임상시험 D4200C00001	1상, MTD finding in cancer patients
대상 MTC 환자에서 PK	임상시험 D4200C00008	2상, Monotherapy in MTC patients
	임상시험 D4200C00068	3상, Monotherapy in MTC patients
	임상시험 D4200C00058	3상, Monotherapy in MTC patients 내약성에 근거한 용량 변경 스케줄 적용. 부작용 발생시 300mg -> 200mg -> 100mg
특수 환자군에서 PK	임상시험 D4200C00016	1상, Hepatic impairment trial, 800mg
	임상시험 D4200C00022	1상, renal impairment trial, 800mg
QT 임상시험	임상시험 D4200C00008	2상QT study in cancer patients with advanced MTC
	임상시험 D4200C00058	2상, QT study in cancer patients with advanced MTC
	임상시험 D4200C00068	3상, QT study in cancer patients with advanced MTC

식이영양	임상시험 D4200C00024	1상, 건강인, 300mg
------	------------------	----------------

7. 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

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

9. 기타

- 미국 제출자료증명서 제출

<안전성 유효성 검토 요약>

[검토자의 검토의견]

- 신청 품목은 증상이 있는, 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암을 적응증으로 하는 신물질의약품으로, 희귀의약품으로 검토함
- 동규정 제28조제2항에 따라 독성 약리자료는 면제함

1. 기원 및 개발경위에 관한 자료

가. 기원 및 개발경위

- **갑상선수질암(Medullary Thyroid Cancer)**은 갑상선암의 약 5~10%를 차지하는 암(갑상선암의 대부분 85%는 잘 분화된 암(유두암, 여포암) 임)으로, 칼시토닌을 분비하는 갑상선 여포결세포 혹은 C 세포에서 기원하는 종양임, 갑상선 수질암 중 80%는 산발성으로, 나머지 20%는 MEN 2A, MEN2B 또는 가족성 갑상선수질암 같은 유전성 암 증후군의 일원으로 발생함.
 - 산발성 갑상선수질암은 특징적으로 40~50대에 발현되며 여성이 약간 많다. 진단 시 약 50%의 환자에서 경부 림프절전이 발견되며 약 15%에서 상부위장관 압박 또는 침범 증상이 동반되고 5~10%에서는 폐나 뼈로의 원격전이가 나타나는 것으로 보고되어 있어 갑상선 분화암에 비해 예후가 나쁘다.
 - 가족성 갑상선수질암은 대개 20대에 발현이 되고 성별에 따른 빈도의 차이는 없으며, 상염색체 우성으로 유전된다. 가족성 갑상선수질암의 경우 갈색세포종이나 부갑상선기능항진증이 동시에 혹은 이후에 발현이 될 가능성이 있다는 것을 고려해야한다
 - 유전성 갑상선수질암은 생식세포에 RET 돌연변이가 있으며, 산발성 갑상선 수질암은 RET 활성화가 핵심역할을 함. 갑상선수질암은 대부분의 경우 RET 암유전자가 활성화되는 것이 특징임. 산발성 갑상선 수질암 80% 및 2b형 MEN 95%에서 관찰되는 RET 유전자 돌연변이는 codon 918 mutation 이며, 2a형 MEN 85%에서 관찰되는 RET 유전자 돌연변이는 codon 634 mutation 이다.
 - 갑상선수질암세포에서 칼시토닌, 암배아항원등 여러 가지 생체아민을 분비하며, 칼시토닌 수치가 높으면 **설사**와 **안면홍조** 등이 나타나며, 이 증상들은 전이성 갑상선수질암 환자에서 흔한 증상임.
 - 전이성 갑상선 수질암은 국부 림프절과 간, 폐, 뼈로 흔하게 확산되며, 갑상선 수질암과 관련된 국소 증상으로는 연하곤란, 인후통, 애성, 호흡곤란이 있음, 뼈에 전이되면 통증이 마약류진통제가 필요할 만큼 심한 경우도 있음
 - 원위에 전이된 갑상선 수질암 환자는 5년 생존율이 약 40% 이고, 전반적 생존 중앙값이 2~3년임
 - Vandetanib(ZD6474)은 kinase inhibitor로서 EGFR, VEGFR, RET, BRK TIE2 등을 포함한 Multiple tyrosine kinase를 저해함으로써 tumor 세포 성장 및 전이를 감소시킴
- **현재 이용 가능한 치료법:** 수술로 절제 불가능한 국소 진행성 질환 또는 원위 전이가 존재하는 갑상선수질암환자에게는 **현재 효과적인 치료법 또는 승인된 치료법이 존재하지 않음**
NCCN 가이드라인에서도, 증상이 있거나 진행이 된, 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암의 치료에 이 약(반데타닙)의 사용을 권장(category1)함.(구조적인 질환의 진행이 없으나, tumor marker의 증가만 보이는 경우는 제외)

나. 약리작용기전

- 반데타닙은 kinase inhibitor로서 EGFR, VEGFR, RET, BRK TIE2 등을 포함한 Multiple tyrosine kinase를 저해함으로써 tumor 세포 성장 및 전이를 감소시킴

9. 3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의 안정성시험

- 제조원: Lonza AG, Walliser Werke, Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Switzerland
- 제품명: vandetanib
- 시험항목: 성상, 수분, 함량, 유연물질
- 시험개요:
 - ① 장기-48개월(primary stability data), 12개월 (supportive data), 가속(6개월), 가혹(3개월)
 - ② 광독성: ICH Option 2 light conditions(ME/1)
- 시험결과: 회사에서 설정한 기준에 적합, 기시 항목(성상, 확인시험, 함량시험(95~105%))

나. 제품의 안정성시험

- 제조원: IPR pharmaceuticals Inc. 푸에르토리코
- 제품명: vandetanib 100 and 300mg
- 용기형태/재질: PVC/PVdC blister
- 시험항목: 성상, 함량, 용출, 유연물질, 수분함량, 미생물한도(연간실시)
- 시험기간: 장기(48개월), 가속(6개월), 가혹(3개월)
- 시험조건:
 - 장기안정성(30°C/75% RH) 시험자료: (0), 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 개월
 - 가속안정성(40°C/75% RH) 시험자료: (0), 3, 6 개월
 - 가혹안정성(50°C/AH) 시험자료: (0), 1, 3 개월
 - 광안정성(Samples have been exposed to a minimum of 1.2 million lux hours visible light and 200 watt-hours/m² ultra-violet light)(batch TS26078, TS 27012)
 - Open container stability study(TS26078, TS 27012): (0), 1, 3 개월(25°C/60% RH)
(0), 1, 3, 6 개월(30°C/75% RH)
- 시험결과: 설정한 기준에 적합

10. 4. 독성에 관한 자료 : 면제

11. 5. 약리작용에 관한 자료 : 면제

12. 6. 임상시험에 관한 자료

13. • 신청 효능효과 : 증상이 있거나 진행이 된, 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 갑상선 수질암의 치료. 이 약은 통증 및 증상이 없거나, 천천히 진행되는 질환을 가진 환자에게는 이 약의 치료와 연관된 위험이 있을 수 있으므로 주의해서 사용하여야 한다.

가. 임상시험자료집

1) 개요

- 임상시험성적자료집

단계	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ Clinical Pharmacology						
(Protocol No. D4200C00001) 악성종양환자에서 1일 1회 중앙진행시까지 ZD6474를 경구투여하는 제 1상 공개 라벨, 다기관, 단회점증투여 및 반복투여 용량 증량 임상시험						
1상	PK	진행성 악성종양	50, 100, 200,	1일 1회 투여	Cmax, tmax,	

		이 있는 환자(77명)	300, 500, 600mg		AUC, t1/2 CL/F 등																					
(Protocol No. D4200C00043) 고형 악성종양이 있는 일본인 환자를 대상으로 경구로 단회 또는 1일 1회 ZD6474를 반복 투여하는 제1상 공개, 반복점증투여 내약성 시험																										
1상	PK	고형, 악성종양이 있는 일본인 환자 (18명)	100, 200, 300, 400mg	1일 1회 투여 PD까지 투여	Cmax, tmax, AUC, t1/2 CL/F 등																					
(Protocol No. D4200C00016) 경중, 중등증 또는 중증의 간장애가 있는 피험자 및 건강한 피험자를 대상으로 반데타닙800mg 단회경구투여 후 반데타닙의 PK, 안전성 및 내약성에 대한 공개 비교 1상 임상시험																										
1상	PK	간장애환자(22) 및 건강인(8)	800mg	단회투여	Cmax, tmax, AUC, t1/2 CL/F 등	<table border="1"> <caption>Table S2 Analysis of C_{max} and AUC of vandetanib in subjects with hepatic impairment compared with healthy subjects (pharmacokinetic analysis set)</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th rowspan="2">Summary statistic</th> <th colspan="3">Cohort comparison^a</th> </tr> <tr> <th>Mild/Healthy</th> <th>Moderate/Healthy</th> <th>Severe/Healthy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC (ng·h/mL)</td> <td>geometric mean (90% CI)</td> <td>1.04 (0.86, 1.26)</td> <td>0.94 (0.78, 1.13)</td> <td>0.93 (0.76, 1.14)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>geometric mean (90% CI)</td> <td>0.87 (0.66, 1.15)</td> <td>0.81 (0.69, 1.20)</td> <td>0.71 (0.53, 0.96)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Treatment ratio= ratio of subjects with hepatic impairment/ healthy subjects (i.e., normal hepatic function) AUC: Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; CI: Confidence Interval; C_{max}: Maximum plasma (peak) drug concentration after single dose administration; geometric mean: Geometric least squares mean.</p>	Parameter	Summary statistic	Cohort comparison ^a			Mild/Healthy	Moderate/Healthy	Severe/Healthy	AUC (ng·h/mL)	geometric mean (90% CI)	1.04 (0.86, 1.26)	0.94 (0.78, 1.13)	0.93 (0.76, 1.14)	C _{max} (ng/mL)	geometric mean (90% CI)	0.87 (0.66, 1.15)	0.81 (0.69, 1.20)	0.71 (0.53, 0.96)		
Parameter	Summary statistic	Cohort comparison ^a																								
		Mild/Healthy	Moderate/Healthy	Severe/Healthy																						
AUC (ng·h/mL)	geometric mean (90% CI)	1.04 (0.86, 1.26)	0.94 (0.78, 1.13)	0.93 (0.76, 1.14)																						
C _{max} (ng/mL)	geometric mean (90% CI)	0.87 (0.66, 1.15)	0.81 (0.69, 1.20)	0.71 (0.53, 0.96)																						
(Protocol No. D4200C00022) 경중, 중등증 또는 중증의 신장애가 있는 피험자 및 건강한 피험자를 대상으로 반데타닙800mg 단회경구투여 후 반데타닙의 PK, 안전성 및 내약성에 대한 공개 비교 1상 임상시험																										
1상	PK	신장애환자(22) 및 건강인(10)	800mg	단회투여	Cmax, tmax, AUC, t1/2 CL/F 등	<table border="1"> <caption>Table S 4 AUC, C_{max} and CL/F GLS mean ratios (90% CIs): free vandetanib</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter (n)</th> <th rowspan="2">Statistic</th> <th>Mild/Normal</th> <th>Moderate/Normal</th> <th>Severe/Normal</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>GLS mean ratio (90% CI)</td> <td>1.46 (1.24, 1.72)</td> <td>1.62 (1.31, 1.99)</td> <td>1.79 (1.39, 2.31)</td> </tr> <tr> <td>AUC (ng·h/mL)</td> <td>GLS mean ratio (90% CI)</td> <td>1.07 (0.89, 1.29)</td> <td>1.09 (0.86, 1.38)</td> <td>1.11 (0.83, 1.48)</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/h)</td> <td>GLS mean ratio (90% CI)</td> <td>0.68 (0.58, 0.81)</td> <td>0.62 (0.50, 0.76)</td> <td>0.56 (0.43, 0.72)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter (n)	Statistic	Mild/Normal	Moderate/Normal	Severe/Normal	C _{max} (ng/mL)	GLS mean ratio (90% CI)	1.46 (1.24, 1.72)	1.62 (1.31, 1.99)	1.79 (1.39, 2.31)	AUC (ng·h/mL)	GLS mean ratio (90% CI)	1.07 (0.89, 1.29)	1.09 (0.86, 1.38)	1.11 (0.83, 1.48)	CL/F (L/h)	GLS mean ratio (90% CI)	0.68 (0.58, 0.81)	0.62 (0.50, 0.76)	0.56 (0.43, 0.72)
Parameter (n)	Statistic	Mild/Normal	Moderate/Normal	Severe/Normal																						
		C _{max} (ng/mL)	GLS mean ratio (90% CI)	1.46 (1.24, 1.72)	1.62 (1.31, 1.99)	1.79 (1.39, 2.31)																				
AUC (ng·h/mL)	GLS mean ratio (90% CI)	1.07 (0.89, 1.29)	1.09 (0.86, 1.38)	1.11 (0.83, 1.48)																						
CL/F (L/h)	GLS mean ratio (90% CI)	0.68 (0.58, 0.81)	0.62 (0.50, 0.76)	0.56 (0.43, 0.72)																						
(Protocol No. D4200C00024) 건강한 피험자를 대상으로 피험자내(intra-subject) variability 및 반데타닙 단회 경구 투여의 PK에 대한 음식물의 영향을 평가하기 위한 제1상, 무작위배정, 공개,3-기간 교차, 단일 기관 임상시험																										
1상	PK	건강인(16명)	300mg	단회투여 1. 공복상태에서 ZD6474 300mg 1회 경구투여 및 표준 고지방 식이 아침식사 30분 후 ZD6474 300mg 2회 경구 투여 2. 표준 고지방 식이 아침식사 30분 후 ZD6474 300mg 1회 경구투여 및 공복상태에서 300mg 2회 경구 투여	Cmax, tmax, AUC, t1/2 CL/F 등																					
§ 기타 2상 임상시험																										
(Protocol No.D4200C00008)] An Open-Label, Two-Stage, Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma																										
2상	안전성 유효성	측정 가능한 국소 진행성 또는 전이성 유전형 MTC 환자 : 30명	반 데 타 닙 300mg	반데타닙 1일 1회 (300mg)	ORR, PFS, CTN, CEA, DCR, DOR, WHO PS, 안전성 약동학등																					
(D4200C00068) A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™ 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer																										
2상	안전성 유효성	표준 치료 요법이 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 유전형 MTC 환	반 데 타 닙 100mg	-시험약 100mg 1정을 지정된 투약기간동안 투여 후 객관적인 질환 진행에 따라, 투여가 유익하였다고 판	ORR, PFS, C T N , Symptomatic response, TTP, DCR,																					

		자 피험자 수: 19명		단될 경우, 300mg 치 료를 시작	DOR, WHO PS, 안전성 약동학등	
(D4200C00058) 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 갑상선수질암 환자에서 ZD6474의 유효성을 위약 대비 평가하기 위한 국제적, 3상, 무작위배정, 이중 맹검, 위약-대조, 다기관 임상시험						
3상	안전성 유효성	기존에 조직학적 으로 진단된 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이 성의 유전적 또는 산발적 갑상선수 질암 환자 (시험군:231명, 대조군:100명)	반 데 타 닙 300mg, 위약	반데타닙 1일 1회 위약 1일 1회	PFS, ORR, DCR, DOR, OS, CTN, CEA 안전성 약동학등	

6.2. 가교자료

- [별표 6] 외국임상자료등에 대한 검토 및 가교시험 결정 방법 제1조제2항가목(회귀의약품에 해당)에 따라, 가교자료 제출 면제

14. 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- CAPRELSA (tablets for oral use) : FDA, 허가일 2011.04.06.
EMEA, 허가일 2012.02.17.
기타 캐나다, 스위스, 노르웨이, 멕시코 등에서 허가됨

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

- 갑상선수질암으로 승인받은 치료제 없음

9. 기타

- 미국 제출자료증명서 제출