

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2017.02.13	접수번호	20170034197 20170034376 20170034391
신청구분	희귀의약품		
신청인 (회사명)	입센코리아(주)		
제품명	카보메틱스정20밀리그램(카보잔티닙),카보메틱스정40밀리그램(카보잔티닙),카보메틱스정60밀리그램(카보잔티닙)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	카보잔티닙(S)-말산염		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	필름코팅정 / 20mg: 이 약 1정 중 카보잔티닙 (S)-말산염(별규) 25.34 mg 40mg: 이 약 1정 중 카보잔티닙 (S)-말산염(별규) 50.69 mg 60mg: 이 약 1정 중 카보잔티닙 (S)-말산염(별규) 76.03 mg (카보잔티닙으로서 각각 20, 40, 60 밀리그램)		
신청 사항	효능효과	이전에 치료 받은 적이 있는 성인의 진행성 신장세포암 환자의 치료	
	용법용량	<p>이 약을 이용한 치료는 항암제 투여에 숙련된 전문가에 의해 시작되어야 한다.</p> <p>카보메틱스(카보잔티닙) 정제와 코메트릭(카보잔티닙) 캡슐은 생물학적 동등성을 가지지 않으므로, 교체 사용하지 않아야 한다(전문가용 사용상주의사항 2. 약동학적특성 참조). 만약 환자가 카보잔티닙 캡슐에서 카보잔티닙 정제로 전환해야 하는 경우, 환자는 60mg를 초과하지 않는 카보메틱스 또는 현재 코메트릭 복용량(둘 중 낮은 쪽)을 계속 복용해야 한다.</p> <p>권장투여용량은 1일 1회 60mg이다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적 유의성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여한다.</p> <p>의심되는 이상반응 관리를 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하거나 용량 감소가 요구될 수 있다(표 1 참조). 투여용량감소가 필요한 경우, 이 약의 투여용량을 1일 40mg으로 감소시킨 후, 1일 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. 투약중단은 CTCAE 3등급 또는 그 이상의 독성, 또는 참을 수 없는 2등급 독성의 경우 권장된다. 투여용량감소는 심각하거나 또는 견딜 수 없는 경우가</p>	

지속된다면 권장된다.

만약 환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 12시간 이내에 누락된 복용량은 투여하지 않아야 한다.

표1: 약물이상반응 시 권장되는 용량 조정

약물이상반응 및 심각성	용량조정
1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 제시된 보조치료 추가를 고려한다.
2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료로 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 제시된 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작하는 것을 고려한다.
3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 제시된 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작한다.
4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재 시작한다. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 중단한다.

주: 독성등급은 국가 암 연구소의 이상반응에 대한 공통용어기준 4.0판 (NCI-CTCAE v4)에 따른다.

병용의약품

CYP3A4의 강력한 저해제인 병용 의약품은 신중히 사용되어야 하고, CYP3A4의 강력한 유도제인 병용 의약품의 만성적인 사용은 금지해야 한다(사용상주의사항의 '1.다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

CYP3A4을 유도하거나 저해할 잠재력이 없거나 거의 없는 대체의약품의 선택은 고려되어야 한다.

특수 환자군

고령자에 대한 투여

		<p>65세 이상 고령자에서 이 약의 사용을 위한 구체적인 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p><u>신장애 환자</u></p> <p>이 약은 경증 또는 중등도 신장애 환자에게 주의하여 사용되어야 한다. 이 약은 심각한 신장손상 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 사용이 권장하지 않는다.</p> <p><u>간장애 환자</u></p> <p>경증 또는 중등도 간장애 환자에게 추천되는 투여량은 1일 1회 40mg 이다. 환자는 약물이상반응이 모니터링 되어야 하며 필요에 따라 용량 조정 또는 투약 중단이 고려되어야 한다(용법용량 참조). 카보잔티닙은 심각한 간장애 환자에게 안전성과 효능이 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다.</p> <p><u>심장장애 환자</u></p> <p>심장장애 환자에 대한 한정적인 자료가 있다. 특정 투여 권장량을 작성할 수 없다.</p> <p><u>소아 및 청소년</u></p> <p>소아와 18세 미만 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 가용한 자료가 없다.</p> <p><u>투여 방법</u></p> <p>경구로 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 부수어서는 안 된다. 환자는 적어도 이 약을 복용 전 2시간, 복용 후 1시간 동안은 음식물 섭취를 하여서는 안 된다.</p>
최종 허가 사항	허가일자	2017.09.26
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> ○ FDA CABOMETYX(cabozantinib s-malate) 2016.04.25. 허가 ○ EMA CABOMETYX(cabozantinib s-malate) 2016.09.09. 허가 	

허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	정욱진,이윤숙,최영주
심사부서	중앙약품과	심사담당자	(안유) 승호선,김소희,오호정 (기시) 김동환,윤경은,오호정
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	손명완

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장 세포암의 치료

○ 용법·용량

이 약을 이용한 치료는 항암제 투여에 숙련된 전문가에 의해 시작되어야 한다.

권장 투여용량은 1일 1회 60mg이다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적 유의성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여한다.

의심되는 이상반응 관리를 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하거나 용량 감소가 요구될 수 있다 (표 1 참조). 투여용량 감소가 필요한 경우, 이 약의 투여용량을 1일 40mg으로 감소시킨 후, 1일 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. 투약 중단은 CTCAE 3등급 또는 그 이상의 독성, 또는 참을 수 없는 2등급 독성의 경우 권장된다. 투여용량 감소는 심각하거나 또는 견딜 수 없는 경우가 지속된다면 권장된다.

만약 환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 12시간 이내에 누락된 복용량은 투여하지 않아야 한다.

표1: 약물이상반응 시 권장되는 용량 조정

약물이상반응 및 중증도	용량 조정
1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 적절한 보조치료 추가를 고려한다.
2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료로 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작하는 것을 고려한다.
3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 적절한 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작한다.
4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 의학적 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재 시작한다. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 영구 중단한다.

주: 독성등급은 국가 암 연구소의 이상반응에 대한 공통용어기준 4.0판(NCI-CTCAE v4)에 따른다.

다음과 같은 이상반응의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

- 위장관 천공 또는 적절히 관리되지 않은 누공
- 중증의 출혈
- 동맥 혈전색전 사례(예; 심근경색, 뇌경색)
- 고혈압 위기나 적절한 치료에도 불구하고 중증의 고혈압
- 신증후군
- 가역적 후백질 뇌병증 증후군

병용 의약품

CYP3A4의 강력한 저해제인 병용 의약품은 신중히 사용되어야 하고, CYP3A4의 강력한 유도제인 병용 의약품의 만성적인 사용은 피해야 한다(사용상주의사항의 '1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

CYP3A4을 유도하거나 저해할 잠재력이 없거나 거의 없는 대체의약품의 선택이 고려된다.

특수 환자군

신장에 환자

이 약은 경증 또는 중등도 신장에 환자에게 주의하여 사용되어야 한다. 이 약은 중증 신장에 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 사용이 권장하지 않는다.

간장에 환자

경증 또는 중등도 간장에 환자에게 권장되는 투여량은 1일 1회 40mg 이다. 환자는 약물이상반응이 모니터링 되어야 하며 필요에 따라 용량 조정 또는 투약 중단이 고려되어야 한다(용법용량 참조). 카보잔티닙은 중증 간장에 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다.

투여 방법

경구로 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 부수어서는 안 된다. 환자는 적어도 이 약을 복용 전 2시간, 복용 후 1시간 동안은 음식물 섭취를 하여서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증 (Lapp lactase deficiency), 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption)와 같은 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안 된다.

2. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 요약

이 약과 관련된 일반적인 중대한 약물이상반응은 복통(3%), 흉막 삼출(3%), 설사(2%), 메스꺼움(2%)이다.

모든 등급에서(적어도 환자의 25%가 경험) 가장 빈번한 약물이상반응은 설사(74%), 피로(56%),

메스꺼움(50%), 식욕 감소(46%), 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES)(42%), 고혈압(37%), 구토(32%), 체중 감소(31%), 변비(25%)이다.

2) 약물이상반응 표

약물이상반응은 MedDRA 시스템의 장기 분류 및 빈도 카테고리에 따라 표1에 나열되었다. 빈도는 모든 등급을 기준으로 하여 다음과 같이 정의된다. 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않음 ($\geq 1/1000 \sim < 1/100$). 빈도군 내에서 심각성이 감소하는 순서로 약물이상반응들이 제시되어 있다.

[표1] 보고된 약물이상반응

MedDRA 시스템 장기 등급	매우 흔함	흔함	흔하지 않음
감염 및 감염증		농양	
혈액 및 림프계 이상	빈혈		
내분비 이상	갑상선 기능 저하증		
대사 및 영양 장애	식욕 감소, 저산소혈증, 저알부민혈증, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 고칼슘혈증, 저칼륨혈증, 고빌리루빈혈증	탈수	
신경계 이상	미각장애, 두통, 현기증		경련
청각과 미로이상		이명	
혈관 질환	고혈압 (출혈1)	폐색전증	동맥혈전색전증
호흡기, 흉부 및 종격동 이상	언어장애, 호흡 곤란, 기침		
위장 장애	설사, 오심, 구토, 구내염, 변비, 복통, 소화 불량	상복부 통증, 위식도역류질환, 치질	위장관 천공, 항문 누공, 궤양
간담도계 이상	손-발바닥 홍반성감각이상증후군, 발진, 건성 피부	소양감, 탈모	
피부 및 피하 조직 이상	말단 통증, 근육 경련, 관절통		턱뼈괴사
신장 및 비뇨기 이상	단백뇨		
일반 장애 및 투여 부위 장애	피로, 점막 염증, 무력증	말초 부종, 상처 합병증	
검사	체중 감소, 혈청 ALT, AST 및 ALP 증가, 크레아티닌 증가, 중성지방 증가, 고혈당증, 저혈당증, 림프구 감소증, 호중구 감소증, 혈소판 감소증, GGT 증가, 아밀라아제 증가, 혈중콜레스테롤 증		

¹ 출혈에는 코피, 직장 출혈, 잇몸 출혈, 대변 출혈, 위 출혈, 궤양 출혈, 출혈성 관절증, 출혈성 빈혈 등의 이상반응이 포함됨

3) 선별된 약물이상반응에 대한 기술

다음 반응에 대한 자료는 중추성 신장세포암(Renal cell carcinoma; RCC) 임상시험에서 이 약 60mg을 1일 1회(qd) 투여 받은 환자를 기준으로 한다(10. 전문가를 위한 정보에서 1) 약력학적 특성 절 참조).

(1) 위장관(GI) 천공

위장관(GI) 천공은 이 약을 투여 받은 신장세포암(RCC) 환자의 0.9% (3/331) 에서 보고되었다. 약물이상반응은 2등급 또는 3등급이었다. 발병시기의 중간값(median time)은 10.0주였다. 이 약의 임상에서 치명적인 천공이 발생하였다.

(2) 누공

누공은 이 약을 투여 받은 환자의 1.2% (4/331) 에서 보고되었으며, 0.6% (2/331)의 항문 누공도 포함되었다. 하나의 약물이상반응은 3등급이었고, 나머지는 2등급의 약물이상반응이었다. 발병시기의 중간값은 30.3주였다.

(3) 출혈

중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 이 약을 투여 받은 신장세포암(RCC) 환자에서 2.1% (7/331)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 20.9주였으며, 치명적인 출혈은 이 약의 임상에서 발생하였다.

(4) 가역적 후백질 뇌병증 증후군(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome ; RPLS)

이 시험에서 RPLS의 사례는 보고되지 않았지만, 다른 임상시험에서 보고되었다.

3. 일반적 주의

이 약에 대한 대부분의 약물이상반응은 치료의 과정에서 조기 발생할 수 있기 때문에, 전문가는 용량 조정의 필요를 결정하기 위해 치료의 첫 8주 동안 환자를 면밀히 평가해야 한다. 일반적으로 조기 발병하는 증상에는 저칼슘혈증, 저칼륨혈증, 혈소판 감소증, 고혈압, 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES), 단백뇨, 위장관(GI)증상(복통, 점막 염증, 변비, 설사, 구토)이 포함된다.

이상반응으로 인한 투여량 감량과 투약 중단은 중추적 임상시험에서 이 약의 치료 환자들의 각각 59.8% 및 70%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 19.3%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중간값은 55일, 첫 번째 투약 중단까지는 시간의 중간값은 38일 이었다.

1) 천공 및 누공

치명적이고 심각한 위장관(GI) 천공 및 누공이 이 약의 치료에서 관찰되었다. 염증성 장 질환이 있거나(예: 크론병, 궤양성대장염, 복막염, 계실염 또는 충수염), 위장관에서 종양침윤 또는 위장 수술에 의한 합병증(지연 또는 불완전한 치유)을 가진 환자들은 이 약의 투약을 시작하기 전, 환자 상태를 확인해야 하며, 농양을 포함한 천공 및 누공 증상에 대해 모니터링 되어야 한다. 치료하는 동안 지속적이고 반복적인 설사는 항문 누공 발생의 요인이 될 수 있다. 위장관 천공 또는 적절히 관리될 수 없는 누공을 겪은 환자는 이 약의 치료를 중단해야 한다.

2) 혈전색전증

폐색전증을 포함한 정맥 혈전색전증과 동맥 혈전색전증의 약물이상반응이 이 약의 치료에서 관찰되었다. 이 약은 위 증상의 약물이상반응의 위험이 있거나 병력이 있는 환자의 경우에

주의하여 투여되어야 한다. 이 약은 급성심근경색증이 나타난 환자 또는 다른 임상적으로 유의한 동맥혈전색전증 합병증이 나타난 환자의 경우 투여를 중단해야 한다.

3) 출혈

이 약의 치료에서 중증의 출혈이 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전에 중증 출혈의 병력이 있는 환자는 상태를 주의 깊게 확인해야 한다. 중증 출혈을 보이거나 발생할 위험이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

4) 상처 합병증

이 약의 치료에서 상처 합병증이 관찰되었다. 이 약의 치료는 치과 수술을 포함하여, 예정된 수술의 최소 28일 전에 중단해야 한다. 수술 후 이 약의 치료 재개의 결정은 적절한 상처 치유에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다. 의료적 치료를 필요로 하는 상처 치료 합병증을 가진 환자에게는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

5) 고혈압

이 약의 치료에서 고혈압이 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전에 혈압이 관리되어야 한다. 이 약으로 치료하는 동안, 환자의 고혈압이 모니터링 되어야 하고, 필요에 따라 표준 항고혈압 요법으로 치료해야 한다. 항고혈압제를 사용하였음에도 불구하고 고혈압이 지속되는 경우, 이 약의 투여 용량을 줄여야 한다. 항고혈압 치료와 이 약의 투여량 감소에도 불구하고 고혈압이 중증으로 지속되는 경우, 투여를 중단해야 한다. 고혈압 위기의 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

6) 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(Palmar-plantar Erythrodysesthesia Syndrome; PPES)

이 약의 치료에서 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES)이 관찰되었다. PPES이 중증이라면, 이 약의 치료 중단을 고려해야 한다. PPES가 1등급 수준으로 낮아지면, 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재 시작해야 한다.

7) 단백뇨

이 약의 치료에서 단백뇨가 관찰되었다. 이 약으로 치료 중에는 요단백을 정기적으로 모니터링 해야 한다. 신증후군이 있는 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

8) 가역적 후백질 뇌병증 증후군(Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS)

이 약의 치료에서 가역적 후두부 뇌병증 증후군(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; PRES)으로도 알려져 있는 가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 관찰되었다. 발작, 두통, 시각장애, 혼란 또는 정신기능의 변화를 포함하여 여러 증상을 보이는 모든 환자에서는 고려되어야 한다. RPLS 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

9) QT 간격의 연장

이 약은 QT 간격 연장의 병력이 있는 환자, 항부정맥제를 복용하는 환자, 심장질환, 서맥 및 전해질장애가 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 이 약을 투여하는 경우, 치료 중 ECG 및 전해질(칼슘 혈청, 칼륨 및 마그네슘)의 정기적인 모니터링이 고려되어야 한다.

10) CYP3A4 유도제 및 저해제

강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 이 약의 동시 투여는 이 약의 혈장 노출을 증가시켰다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해 약물을 동시에 투여하는 경우 주의가 필요하다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신을 동시에 투여하는 것은 이 약의 혈장 노출을 감소시키는 결과를 보였다. 따라서 강력한 CYP3A4 유도제와 함께 이 약의 장기 투여는 피해야 한다.(용법용량 및 4. 상호작용 항 참조)

11) P-당단백(P-glycoprotein) 기질

이 약은 MDCK-MDR1 세포를 사용하는 양방향 분석시스템에서 P-당단백(P-gp) 저해물질(IC₅₀ =

7.0 μM)이었으나, 기질은 아니었다. 따라서 이 약은 P-당단백(P-gp)의 병용 투여된 기질의 혈장농도를 증가시킬 수 있는 잠재력을 가질 수 있다. 이 약을 투여 하는 동안 환자는 P-당단백(P-gp)(예: 펙소페나딘, 알리스키렌, 암브리센탄, 다비가트란에텍실레이트, 디곡신, 콜키신, 마라비록, 포사코나졸, 라놀라진, 삭사글립틴, 시타글립틴, 탈리놀롤, 톨밥탄)의 투여에 대하여 주의해야 한다(4. 상호작용 항 참조).

12) MRP2 저해제

MRP2 저해제를 투여하면 이 약의 치료에서 혈장농도가 증가할 수 있다. MRP2 저해제(예: 사이클로스포린, 에파비렌즈, 엠트리시타빈)의 병용 투여는 주의해야 한다.(4. 상호작용 항 참조)

13) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

이 약은 기계의 운전 및 사용 능력에 미미한 영향을 미친다. 피로 및 무력감과 같은 약물이상반응은 이 약과 관련이 있다. 그러므로 기기를 운전하거나 조작할 때 주의를 해야 한다.

4. 상호작용

1) 카보잔티닙에 대한 다른 의약품의 영향

(1) CYP3A4 저해제 및 유도제

건강인에게 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸(400mg/일, 27일간) 투여로 이 약의 청소율이 감소(29%)하고, 단일 용량의 혈장노출(AUC)이 38% 증가했다. 그러므로 강력한 CYP3A4 저해제(예: 리토나비어, 이트라코나졸, 에리스로마이신, 클레리스로마이신, 자몽주스)와 이 약의 병용 투여는 주의를 기울여야 한다.

강력한 CYP3A4 효소유도제인 리팜피신(600mg/일, 31일간)의 병용 투여로 이 약의 청소율이 4.3배 증가하고, 단일 용량의 이 약의 혈장노출(AUC)이 77% 감소했다. 그러므로 강력한 CYP3A4 유도제(예: 페니토인, 카르바마제핀, 리팜피신, 페노바르비탈 또는 St. John's wort (Hypericum perforatum))와 이 약의 병용 투여는 피해야 한다.

(2) 위 pH 조절제(Gastric pH modifying agents)

건강인에게 양성자 펌프 억제제(Proton Pump Inhibitor)인 에스오메프라졸(40mg/일, 6일간)과 이 약 100mg을 병용 투여한 결과, 혈장 카보잔티닙 노출(AUC)에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 위 pH 조절제(즉, PPIs, H₂ 수용체 길항제 및 제산제)를 이 약과 병용 투여 시 투여량 조절은 필요하지 않다.

(3) MRP2(Multidrug resistance-associate protein 2) 억제제

생체 외에서 이 약이 MRP2의 기질이라는 것이 입증되었다. 따라서 MRP2 억제제의 투여는 이 약의 혈장농도를 증가시키는 결과가 나타날 수 있다.

(4) 담즙산 격리제(봉쇄제)(Bile salt-sequestering agents)

콜레스티라민과 콜레스타겔(cholestagel)과 같은 담즙산 격리제는 이 약과 상호작용할 수 있으며, 잠재적으로 노출량이 감소하는 결과를 가져오고 흡수(또는 재흡수)에 영향을 줄 수 있다(10. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적 특성 항 참조). 이러한 잠재적인 상호작용의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

2) 카보잔티닙이 다른 의약품에 미치는 영향

경구 피임제의 약동학에 대한 이 약의 효과는 조사되지 않았다. 따라서 피임 효과를 보장할 수 없으므로, 차단 피임법과 같은 추가적인 피임법을 권장한다.

(1) P-당단백 (P-glycoprotein) 기질

이 약은 MDCK-MDR1 세포를 사용하는 양방향 분석시스템에서 P-당단백(P-gp) 수송활동의 저해제 (IC₅₀ = 7.0 μM)이나, 기질은 아니었다. 따라서 이 약은 P-당단백(P-gp)의 병용 투여된 기질의 혈장농도를 증가시킬 가능성이 있다. 이 약의 치료를 받는 동안 시험대상자는 P-당단백(P-gp)

기질(예: 펙소페나딘, 알리스키렌, 암브리센탄, 다비가트란 에텍실레이트, 디곡신, 콜키신, 마라비록, 포사코나졸, 라놀라진, 삭사글립틴, 시타글립틴, 탈리놀롤, 톨밥탄)의 투여에 대하여 주의해야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성/남성과 여성의 피임

임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여 받는 동안 임신을 피해야 하고, 이 약을 투여 중인 남성 환자의 여성 파트너 또한 임신을 피해야 한다. 효과적인 피임법은 남성 및 여성 환자와 파트너는 투여 중 또는 투약 종료 후 적어도 4개월 동안 사용하도록 조언하여야 한다. 경구 피임약은 “효과적인 피임법”으로 간주되지 않을 수 있기 때문에, 차단 피임법과 같은 다른 방법과 함께 사용되어야 한다(4. 상호작용 항 참조).

2) 임부

임신 여성에서 이 약을 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물 실험에서 배아독성, 태아독성 및 기형유발 영향이 나타났다(10. 전문가를 위한 정보 중 3) 특수 환자군에서의 약동학 항 참조). 사람에게 대한 잠재적 위험은 알려진 바가 없다. 임신 여성의 임상적 상태가 이 약의 치료를 필요로 하지 않는 한, 이 약은 임신 여성에게 투여되어서는 안 된다.

3) 수유부

카보잔티닙 또는 그 대사체가 모유로 배출되는지 여부는 알려진 바 없으며, 모유 수유에 대한 잠재적인 위험을 배제할 수 없다. 따라서 이 약을 투여하는 여성은 이 약의 투여 중 또는 완전히 투약을 종료한 후 적어도 4개월 동안은 모유 수유를 해서는 안 된다.

4) 생식능력

사람을 대상으로 한 생식능력에 관한 자료는 없다. 비임상 안전성 결과에 근거하여, 남성과 여성의 생식능력은 이 약의 투여로 인해 부정적인 영향을 받을 수 있다(10. 전문가를 위한 정보 중 3) 특수 환자군에서의 약동학 항 참조). 남성과 여성 모두 치료 전 생식능력 보전을 고려하고 조언을 구할 것을 권고되어 진다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료가 없다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에서 이 약의 사용을 위한 구체적인 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 과량 투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없으며, 과량 투여로 발생할 수 있는 증상은 입증되지 않았다.

과량 투여 시, 이 약의 투약을 보류하고 보조적 치료를 실시해야 한다. 신진대사 임상실험 변수는 적어도 매주 또는 가능한 변화 추세를 평가하기 위해, 임상적으로 적절하다고 판단되는 경우 모니터링 해야 한다. 과량 투여 시, 약물이상반응은 증상에 따라 치료를 실시해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 의약품은 특별한 보관 조건을 필요로 하지 않는다.
- 2) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

카보잔티닙은 종양의 성장과 혈관 형성, 병리학적 골 재형성, 약물 내성 및 암의 전이성 진행에 관여하는 다중 수용체 티로신 키나제(RTKs)를 저해하는 저분자이다. 카보잔티닙은 다양한 키나아제를 저해하는 것으로 평가되며, 간세포 증식 인자 수용체(Hepatocyte growth factor receptor protein: MET) 및 혈관 내피 증식 인자(Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) 수용체의 저해제로 확인되었다. 또한 카보잔티닙은 GAS6 수용체(AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, 줄기 세포 인자 수용체(KIT), TRKB, Fms-유사 티로신 키나제-3(FLT3) 및 TIE-2와 같은 티로신 키나제를 저해한다.

(2) 약력학적 효과

카보잔티닙은 광범위한 전임상 종양 모델에서 용량과 관련된 종양 성장억제, 종양 퇴행 또는 전이를 억제하는 것을 확인하였다.

(3) 심장 전기생리학

갑상선수질암 환자의 임상시험에서 이 약을 투여(140mg 1일 1회 용량) 후, 29일째(그러나 1일째는 아닌)에 10-15ms의 Fridericia에 의해 수정된 QT 간격(QTcF)의 기준선으로부터 증가가 관찰되었다. 이 효과는 심장 과형의 형태 또는 새로운 리듬의 변화와 관련이 없었다. 이 시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 QTcF가 500ms를 초과하는 환자는 없었으며, 신장세포암(RCC) 시험에서 이 약을 투여를 받은 환자(60mg의 용량)에서도 확인되지 않았다.

(4) 임상적 유효성 및 안전성

신장세포암에서의 임상자료

이 약의 안전성과 유효성은 무작위, 공개, 다기관 제 3상 시험에서 평가되었다.

이전에 적어도 1개의 기존 VEGFR TKI(VEGF 수용체 티로신 키나제 저해제)를 투여 받았던 투명 세포를 가진 진행성 신장세포암(RCC)의 환자(N=658)를 무작위(1:1) 배정하여 이 약(N=330) 또는 에베로리무스(N=328)를 투여하였다. 환자는 사이토카인 및 VEGF 표적요법 항체, 세포 사멸 수용체-1(PD-1) 또는 그것의 리간드를 포함하는 다른 선행 치료를 받을 수 있었다. 치료된 뇌전이 환자는 허용되었다. 무진행 생존율(PFS)은 눈가림된 방사선 검토 독립위원회(independent radiology review committee)에 의해 평가되었으며, 일차 분석은 무작위 배정된 첫 375명의 환자 중에서 실시되었다. 이차 유효성 평가 변수(secondary efficacy endpoints)는 객관적 반응률(ORR)과 전체 생존율(OS)이었다. 종양 평가는 처음 12개월 동안은 8주마다, 그 후에는 12주마다 실시되었다.

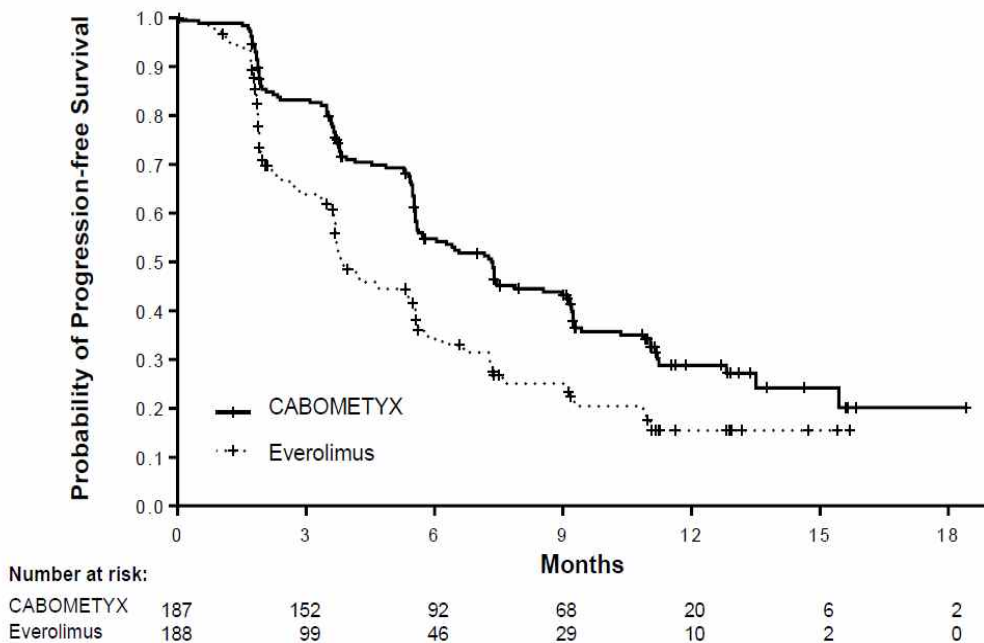
베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성은 이 약과 에베로리무스 군에서 유사했다. 환자의 대다수는 남성(75%)이었고, 평균 나이는 62세였다. 71%는 이전에 VEGFR TKI를 한번만 투여받았고, 환자의 41%는 유일하게 이전에 VEGFR TKI 로서 수니티닙을 투여받았다. 메모리얼 슬로언 케터링 암 센터(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)의 전조 위험 범주에 대한 기준에 따르면 46%가 양호(0 위험인자), 42%가 중간(1 위험인자), 13%가 부실(극도)(2 또는 3 위험인자)이었다. 환자의 54%가 폐(63%), 림프절(62%), 간(29%), 골(22%) 등 3군데 또는 그 이상의 장기에 전이성 질환이 있었다. 치료기간의 중간값(median duration)은 이 약을 투약 한 환자들의 경우 7.6개월(0.3~20.5 범위), 에베로리무스를 투약 한 환자의 경우에는 4.4개월(0.21~18.9 범위)이었다.

이 약의 PFS에서 통계적으로 유의한 개선은 에베로리무스와 비교하여 입증되었다(그림 1 및 표 2). OS의 계획된 중간 분석은 PFS 분석 시 수행되었으며, 통계적 유의성을 가지는 중간 경계치에 도달하지 못했다(HR = 0.68 [0.51, 0.90], p = 0.006). 차후의 계획되지 않은 OS 중간 분석에서 에베로리무스와 비교하여, 이 약에 무작위 배정된 환자에서 통계적으로 유의한 개선이 입증되었다(중간기간 21.4개월 vs. 16.5개월; HR=0.66 [0.53, 0.83], p=0.0003; 그림 2).

ITT 집단의 PFS와 OS에 대한 탐색적 분석은 연령에 따른(<65 vs. ≥65, 성별, MSKCC 위험군(양호, 중간, 부실(극도)), 다른 하위 그룹에 걸쳐 에베로리무스와 비교하여 ECOG 상태(0 vs. 1), 진단에서 무작위 배정까지의 시간(<1년 vs. ≥1년), 종양 MET 상태(높음 vs. 낮음 vs. 알수없음), 골 전이(부재 vs. 존재), 내장전이(부재 vs. 존재), 내장 및 골전이(부재 vs. 존재), 이전 VEGFR-TKIs의 수(1 vs. ≥2), 첫 VEGFR-TKI의 지속기간(≤6개월 vs. >6개월)에서 이 약에 유리한 일관된 결과를 보였다.

객관적인 반응을 결과는 [표 3]에 요약되었다.

[그림 1] 방사선 검토 독립위원회에 의한 무진행 생존(progression-free survival)의 카플란마이어 곡선(첫 무작위 배정된 375명)(Kaplan-Meier curve)

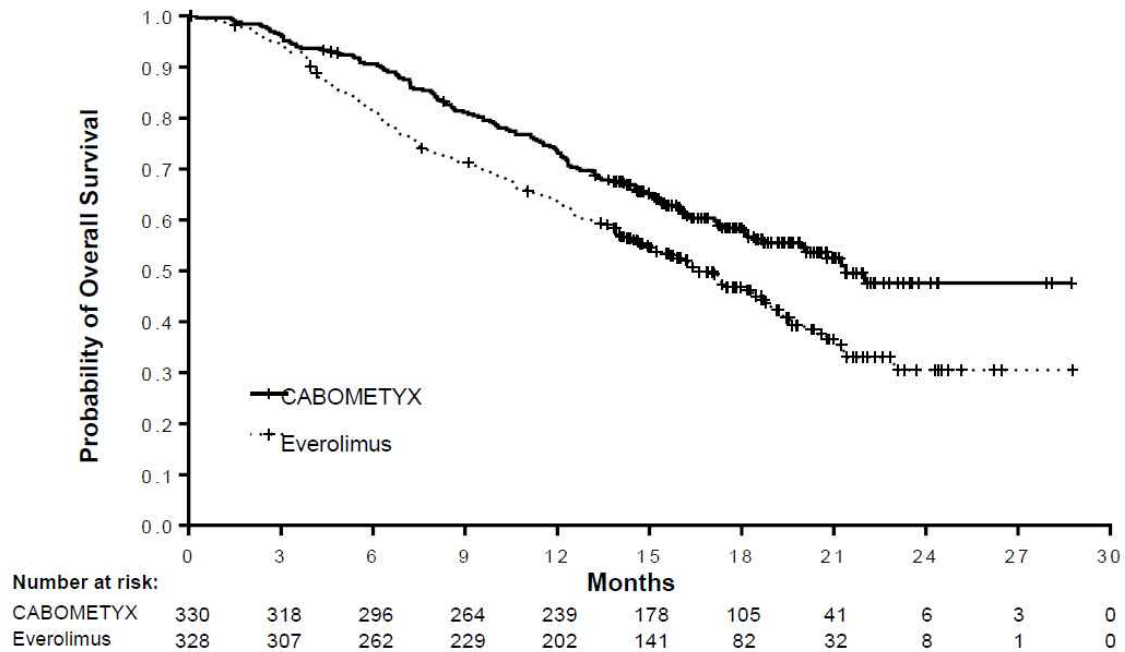


[표 2] 방사선 검토 독립위원회에 의한 PFS 결과 요약

평가변수	1차 PFS 분석군	
	이 약	에베로리무스
	N = 187	N = 188
중간값 PFS (95% CI), 개월	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
HR (95% CI), p-값 ¹	0.58 (0.45, 0.74), p<0.0001	

¹ 층화된 로그순위 검정(stratified log-rank test)

[그림 2] 전체 생존의 카플란마이어 곡선(Kaplan-Meier curve)



[표 3] 방사선 검토 독립위원회 검토 및 조사자 검토 당 ORR 결과 요약

평가변수	일차 분석 ORR 배정된 대로 분석 대상군 (IRC)	
	카보메텍스 N = 330	에베로리무스 N = 328
ORR (부분 반응만) (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)
p-값 ¹	p<0.0001	
부분 반응	17%	3%

¹ 카이제곱검정(chi-squared test)

2) 약동학적 특성

(1) 흡수

이 약의 경구 투여 후, 카보잔티닙의 혈장농도는 투여 후 2~3시간 후에 최고에 도달한다. 혈장-농도 시간 프로파일은 투여 후 약 24시간 후에 두 번째 최고 혈장농도를 나타내며, 이는 카보잔티닙이 장간 재순환(enterohepatic recirculation)을 거칠 수 있음을 암시한다.

카보잔티닙 140mg을 19일간 반복 투여한 결과, 단회 투여에 비교하여 평균 약 4~5배의 카보잔티닙이(AUC 기준)이 축적되었고, 정상 상태는 약 15일째에 도달한다.

고지방 식사는 경구용 카보잔티닙을 140mg의 단일 투여한 건강인의 공복 상태와 비교하여 C_{max}와 AUC_{0-24h}(각각 41%와 57%)을 증가시켰다. 이 약의 투여 1시간 후에 정확한 음식 섭취의 효과에 대한 정보는 없다.

(2) 분포

카보잔티닙은 생체의 시험(in vitro)에서 사람 혈장 단백질에 높은 결합력(≥99.7%)을 보였다. 집단-약동학(population pharmacokinetic; PK) 모델에 근거하여, 분포용적(V_d)은 약 319L(SE: ±2.7%)이다. 경증 또는 중등도의 신장애나 간장애를 가진 환자는 단백질 결합력이 변경되지 않았다.

(3) 생체 내 변화

카보잔티닙은 체내에서 대사된다. 4 개 대사체는 모체의 10% 이상의 노출(AUC)로 혈장에 존재한다; XL184-N-옥사이드, XL184 아미드 분해산물, XL184 모노하이드록시 설페이트(monohydroxy sulfate) 및 6-데스메틸 아미드 분해산물. 모체 카보잔티닙의 표적인 키나아제 저해효능이 1% 미만인 2개의 비결합 대사체(XL184-N-옥사이드 및 XL184 아미드 분해산물)는 총 혈장 노출의 10% 미만이다.

카보잔티닙은 생체의 시험(in vitro)에서 CYP3A4 대사 기질이며, CYP3A4에 대한 중화항체로서, NADPH에 의해 촉매 반응된 사람의 간 마이크로솜(HLM) 배양기에서 대사체인 XL184 N-옥사이드의 형성을 80% 이상 저해했다; 대조적으로, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1에 대한 중화항체는 이 약의 대사체 형성에 영향을 미치지 않았다. CYP2C9에 대한 중화 항체는 이 약의 대사체 형성에 최소한의 영향을 나타냈다(즉, <20% 감소).

(4) 소실

60mg, 40mg, 20mg를 경구 투여 후에, 신장세포암(RCC) 환자 318명과 건강인 63명으로부터 수집된 자료를 사용한 카보잔티닙의 모집단 PK분석에서, 이 약의 혈장 최종 반감기(terminal half-life)는 약 99시간이었다. 정상 상태에서의 평균 청소율(CL/F)은 2.2L/hr로 추정되었다. 건강한 시험대상자에게 14C-카보잔티닙의 단일 투여 후 48일간의 수집기간 동안, 투여된 총 방사능량의 약 81%가 회수되었고, 대변에서 54% 및 소변에서 27%가 회수되었다.

3) 특수 환자군에서의 약동학

(1) 신장애

신장애 환자를 대상으로 한 시험 결과, 정상 신장기능을 가진 사람과 비교하여 혈장 카보잔티닙에 대한 기하학적 LS 평균 비율은 경증 신장애 환자에서 Cmax 및 AUC0-inf가 19% 및 30% 더 높았으며(Cmax 91.60%의 90%CI에서 155.51%; AUC0-inf 98.79%에서 171.26%), 중등도의 신장애 시험대상자의 경우 2%와 6-7% 더 높았다(Cmax 78.64%의 90%CI에서 133.52%; AUC0-inf 79.61%에서 140.11%). 중증의 신장애 환자는 아직 연구되지 않았다.

(2) 간장애

간장애 환자를 대상으로 한 시험 결과, 경증 및 중등도 간장애 환자에서 노출(AUC0-inf)이 각각 81% 및 63% 증가한 것으로 나타났다 (AUC0-inf에 대한 90% CI: 경증 인 경우 121.44%에서 270.34%, 중등도의 경우 107.37%에서 246.67%). 중증 간장애 환자는 아직 연구되지 않았다.

4) 비임상 안전성 자료

임상시험에서는 관찰되지 않았으나 임상 노출 수준과 유사하고 임상적 사용과의 관련성이 있는 노출 수준에서 동물에서 관찰된 이상 반응은 다음과 같았다.

랫드 및 개에서 실시한 6 개월 반복투여 독성시험에서 표적 장기는 위장관, 골수, 림프 조직, 신장, 부신 및 생식관 조직이었다. 이 결과에 대한 무독성용량(NOEL, No Observed Adverse Effect Level)은 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준보다 낮았다.

카보잔티닙은 표준 유전독성시험에서 돌연변이 또는 염색체이상은 확인되지 않았다. rasH2 마우스에서 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준보다 약간 더 높은 노출에서 발암성은 없었다.

랫드의 생식능력 연구 결과 수컷과 암컷에서 생식능력의 감소를 나타냈다. 또한, 수컷 개의 연구 결과 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준 이하의 노출 수준에서 정자형성저하증(hypospermatogenesis)이 관찰되었다.

배아-태아의 발육 연구는 랫드와 토끼에서 수행되었다. 랫드에서, 카보잔티닙은 이식 후 손실,

태아 부종(foetal oedema), 구개열/구순열(cleft palate/lip), 피부 무형성(dermal aplasia), 비틀린 또는 미성숙한 꼬리를 유발하였다. 토끼에서는 이 약이 태아의 연조직 변화(비장 크기 감소, 중간 폐엽이 작거나 결손) 및 총 기형의 태아 발병 증가를 보였다. 배아독성, 태아독성 및 기형유발 결과에 대한 NOAEL은 의도된 치료 용량의 임상 노출 수준보다 낮았다.

카보잔티넵을 투여 한 어린 랫드(2세 이상 소아군과 비교)는 WBC 증가, 조혈감소, 사춘기/미성숙한(pubescent/immature) 여성 생식계(질개구 발달 지연 없음), 치아이상, 골 무기질 및 골밀도 감소, 간 색소침착 및 림프절 림프 증식증을 보였다. 자궁/난소에서의 결과 및 조혈감소가 일시적으로 보였으나 골 매개변수(parameter) 및 간 색소침착에 대한 영향은 지속되었다. 어린 랫드(2세 이하 소아군과 관련이 있는)는 유사한 치료 관련 결과를 보였으나, 유사한 투여량 수준에서 이 약과 관련된 독성에 더 민감한 것으로 나타났다. 끝.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1~30° C7), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ (위해성 관리계획) 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1. 희귀의약품
2. 약사법 제32조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제2호 나목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2017. 9. 26. ~ 2021. 9. 25. (4년)
 - 재심사신청기간 : 2021. 9. 26. ~ 2021. 12. 25. (3개월)
3. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
4. 위해성관리계획(의약품심사조정과-6477, 2017. 9. 26.)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

5. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2017.02.13				
보완요청 일자		1차: 2017.05.15	1차: 2017.05.15. 2차: 2017.09.11	2017.04.28	
보완접수 일자		1차: 2017.07.25	1차: 2017.07.25. 2차: 2017.09.21	2017.09.07	
최종처리 일자	2017.09.26				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호 [별표1] I. 신약 1. 화학 구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분	제출자료																												비고									
	자료 번호 ^{주1)}																																					
	2								3				4					5				6		7	8													
	가																나				가		나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나	
	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나							
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○					
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○					
면제사유	1. 제28조제2항에 의거 개발국 이외 사용국이 있는 품목으로서 외국제의약품집(미국의약품집, 영국의약품집) 수재된 품목으로 제5조제1항제4호 및 제5호 자료 면제 2. 제7조제6호가목 [별표 6]에 따라 가교자료면제대상 중 '가. 희귀의약품 또는 희귀의약품 지정이 해제된 품목'에 해당하여 가교자료 제출 면제																																					

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 구조결정에 관한 자료
 - 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 8) 용기 및 포장에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료

- 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가속시험자료
- 4. 독성에 관한 자료
 - 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
 - 바. 기타독성시험자료
 - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 2) 의존성
 - 3) 항원성 및 면역독성
 - 4) 작용기전독성
 - 5) 대사물
 - 6) 불순물
 - 7) 기타
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
 - 2) 흡수
 - 3) 분포
 - 4) 대사
 - 5) 배설
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
 - 나. 가교자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 입센코리아(주)에서 카보메틱스정(카보잔티닙)을 ‘이전에 치료 받은 적이 있는 성인의 진행성 신장세포암 환자의 치료’에 대하여 희귀의약품 허가 신청하였다.
 - 카보잔티닙은 ‘이전에 혈관형성억제제로 치료받은 적이 있는 진행성 신장세포암’에 대하여 희귀의약품으로 지정고시 되었다.
- 신장세포암 환자의 1차 치료제로 수니티닙(sunitinib), 파조파닙(pazopanib) 또는 베바시주맙(bevacizumab)과 IFN- α 의 병용과 같은 신생혈관생성억제제의 투여, 예후가 불량한 환자는 템시로리무스(temsirolimus)의 투여를 권장한다. 수니티닙(Sunitinib)은 신장세포암 환자의 1차 치료제로 가장 많이 사용되는 약물이고, 1차 TKI 투여 이후 진행성 신장세포암에 표준치료법은 에베로리무스(everolimus) 또는 액시티닙(axitinib)을 투여하는 것이다(NCCN, 2016).
- 주성분인 카보잔티닙은 종양 성장 및 혈관 신생, 병리학적 뼈 재형성, 약물 내성 및 암의 전이성 진행과 연관된 다중 수용체 티로신 키나제(receptor tyrosine kinase, RTK) 저해제이다.
- 카보메틱스는 VEGFR-TKI를 이전에 투여 받은 적이 있는 신장세포암 환자를 대상으로 에베로리무스와 비교하여 카보잔티닙의 안전성과 유효성을 평가한 3상 임상시험 결과를 제출하였다.
 - 카보메틱스는 에베로리무스 대비 1차 유효성 평가변수인 무진행 생존 기간(PFS)의 유의한 개선을 입증하였다. 무진행 생존 기간 중간값은 카보잔티닙 투여군이 7.4개월 vs 에베로리무스 3.8개월이었다. 층화인자에 대해 보정된 HR은 0.59(95% CI: 0.46, 0.76; p-value <0.001)이었다.
 - 전체 생존에 대하여 계획된 중간 분석을 1차 PFS 분석시점에 수행한 결과, 중간 분석의 통계학적 유의성을 보이지 않았다. (HR=0.68 (95% CI: 0.51, 0.90; p-value=0.006)
 - 업데이트된 OS 분석에서 카보메틱스는 에베로리무스 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다. OS 중간값은 카보잔티닙 투여군이 21.4개월 vs 에베로리무스 16.5개월이었다. 층화인자에 대해 보정된 HR은 0.66(95% CI: 0.53, 0.83; p-value=0.0003)이었다.
 - IRC 평가에 의한 ORR은 카보잔티닙군은 17%, 에베로리무스군 3.0%에 비해 유의한 개선을 나타냈다.
 - 흔하게 발생하는 이상반응은 설사, 피로, 오심, 식욕 감소, 손-발바닥 홍반 증후군(palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES)), 고혈압, 구토, 체중 감소, 변비였다.
 - 약물계열 특이적 작용기전으로 인해 두 투여군 간의 안전성 프로파일은 서로 달랐지만 기존에 알려진 계열 특이적 이상반응과 양상과 유사했다. 이상반응은 용량을 감소하거나 투여 중단을 통해 관리되어야 한다.

[약어 및 정의]

- 동 내용에 사용되는 약어에 대하여 설명하며 필요시 작성한다.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 카보메티스정40밀리그램(카보잔티닙)
- 신청사항 요약

	최초 신청사항
효능 효과	이전에 치료 받은 적이 있는 성인의 진행성 신장세포암 환자의 치료
용법 용량	권장투여용량은 1일 1회 60mg이다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적 유의성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여한다. 의심되는 이상반응 관리를 위해 일시적으로 이 약의 투여를 중단하거나 용량감소가 요구될 수 있다 (표 1 참조). 투여용량감소가 필요한 경우, 이 약의 투여용량을 1일 40mg으로 감소시킨 후, 1일 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. 투약중단은 CTCAE 3등급 또는 그 이상의 독성, 또는 참을 수 없는 2등급 독성의 경우 권장된다. 투여용량감소는 심각하거나 또는 견딜 수 없는 경우가 지속된다면 권장된다. 만약 환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 12시간 이내에 누락된 복용량은 투여하지 않아야 한다.

- 약리작용 기전
 - MET, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, AXL을 표적으로 하는 경구용 TKI 신약으로 종양의 성장, 전이, 혈관신생에 영향을 주는 RTK(Receptor Tyrosine Kinase)를 억제함

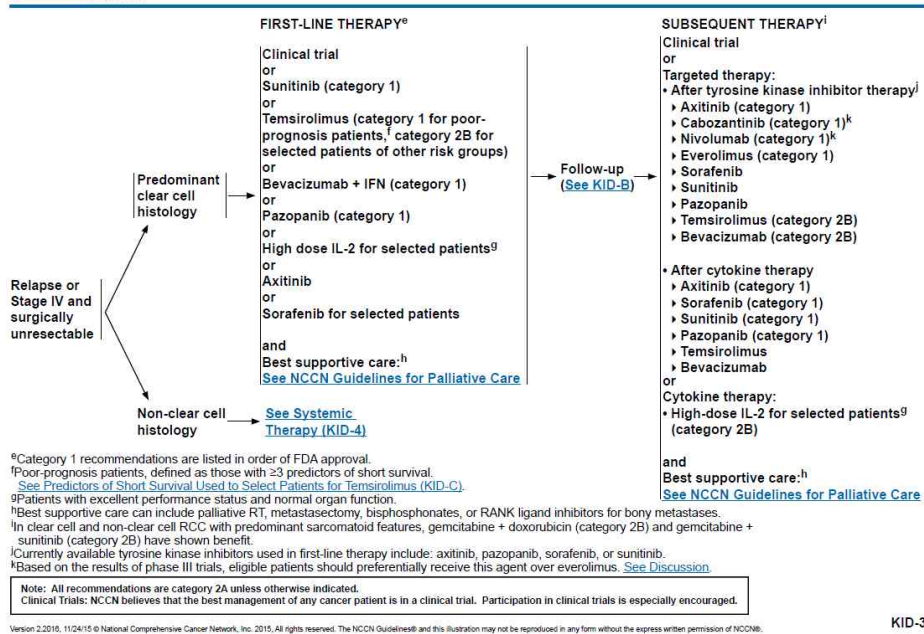
1.2. 기원 및 개발경위

- 카보잔티닙은 종양 성장 및 혈관 신생, 병리학적 뼈 재형성, 약물 내성 및 암의 전이성 진행과 연관된 다중 수용체 티로신 키나아제(RTK)를 억제하는 작은 분자다. 카보잔티닙은 다양한 키나아제에 대한 억제 활성을 평가 받았으며 MET(hepatocyte growth factor receptor protein, 간세포 성장 인자 수용체 단백질) 및 VEGF(vascular endothelial growth factor, 혈관과 내피 성장 인자) 수용체의 억제제로 확인되었다. 또한 카보잔티닙은 GAS6 수용체 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, 줄기 세포 인자 수용체(KIT), TRKB, Fms-유사 티로신 키나아제-3(FLT3) 및 TIE-2를 비롯한 다른 티로신 키나아제를 억제한다.
- 카보잔티닙에 대한 제안된 적응증은 이전의 치료법을 한번 받은 환자의 진행성 신장세포암(RCC) 치료를 위한 것이다. 1차 진행성 RCC 치료의 표준인 적어도 하나의 이전의 VEGFR-티로신 키나아제 억제제(VEGFR-TKI)에 실패한 진행성 RCC를 가진 시험대상자에게 무작위 배정 3상 임상시험이 수행되었다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 전체 신장암 중 약 85-90%가 신장세포암(renal cell carcinoma, RCC)이며, 이 중 70-90%는 조직학적으로 투명세포암(clear cell tumor)으로 알려져 있음. 신장세포암의 치료는 초기의 국소성 병변일 경우 근치적 신적출술과 같은 수술요법이 표준 치료임. 하지만 신장세포암 환자의 25~30%가 진단 당시 이미 전이성 질환을 나타내며, 국소성 신장세포암으로 신적출술을 시행받은 환자에서도 20-50%가 추적관찰 기간 중 재발, 진행 또는 전이성 질환을 나타냄
- 신장암 세포형에 따른 분류
 - 투명세포암(Clear cell type) : 전체 신장암의 70-80%를 차지하며, 혈관이 풍부하고 다른 장기로의 전이를 잘 일으킴
 - 비투명세포암(Non-clear cell type) : 투명 세포 외의 암을 칭하며 전체 신장세포암의 약 20-30%를 차지함. 투명 세포암에 비해 혈관이 풍부하지 않고, 젊은 연령층에서 다발성으로 발생하며 좀 더 공격적임
- 신장세포암 치료 가이드라인(NCCN 가이드라인)
 - 신장세포암 환자의 치료에서는 예후가 우수하거나 중간 정도인 환자는 1차 치료제로 sunitinib, pazopanib, 또는 bevacizumab과 IFN-α의 병용과 같은 신생혈관생성억제제의 투여. 예후가 불량한 환자는 temsirolimus의

- 투여를 권장함. Sunitinib은 신장세포암 환자의 1차 치료제로 가장 많이 사용되는 약제임
- 질병이 진행된 상태이거나 VEGFR-TKI 치료에 잘 반응하지 않는 진행성 신장세포암 환자에 대한 최신 표준 치료법은 에베로리무스(everolimus) 또는 axitinib을 투여함. Sorafenib 역시 이전에 전신(주로 cytokine-기반) 치료를 받았지만 진행이 된 환자를 대상으로 실시한 시험을 근거로 권장됨. 에베로리무스(everolimus)는 이전에 VEGFR-TKI 치료를 받은 신장세포암 환자의 2차 치료제로 가장 많이 사용됨



- 진행성 신장세포암에 대해 새로운 치료제들이 승인되기는 했지만 현재 허가된 치료제에 반응하지 않는 많은 환자들에 대해 2차 치료제가 필요함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

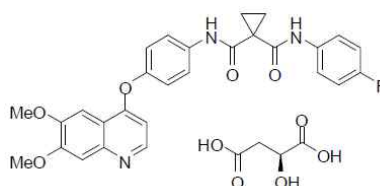
- 해당사항 없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: Cabozantinib(5)-malate
- 일반명: 카보잔티닙(5)-말산염
- 분자식: C₂₈H₂₄FN₃O₅ · C₄H₆O₅: 635.6 Daltons (L-말산염)/501.5 Daltons (유리염기)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 해당사항 없음

<input type="checkbox"/> 정상 <input type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다</i>
--

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 정상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (<input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>
제제시험 <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험 <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input checked="" type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용량	배치	용기형태/재질	수행기간	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	20	GDCT	병	36	적합
		20	HCSZ	병	36	
	또는 30℃/60% RH	20	HSMN	병	36	
		20	KGZW	병	36	
		20	KKDM	병	24	
		20	MMZM	병	24	
		20	MMSG	병	24	
		20	MVPY	블리스터	24	
		20	MSMH	병	18	
		20	MVPZ	블리스터	18	
	20	MSMK	병	24		
	20	MVSB	블리스터	24		
20	NFXZ	병	24			

		20	NTBW	병	24	
		20	PFKC	병	18	
		40	PFKF	병	18	
		60	GDCW	병	36	
		60	HCTD	병	36	
		60	HSMF	병	36	
		60	KBFT	병	36	
		60	KKDP	병	24	
		60	MMZP	병	24	
		60	MSMS	병	18	
		60	MSMT	병	12	
		60	MSMV	병	18	
		60	NFYG	병	24	
		60	NTBY	병	24	
		60	PFKG	병	18	
		100	DXNH	병	36	
		100	GDCY	병	36	
		100	MSMZ	병	24	
		100	MVPV	블리스터	24	
		100	MSNB	병	18	
		100	MVPW	블리스터	18	
		100	MSNC	병	18	
		100	MVPX	블리스터	18	
가속시험	40℃/75% RH	20	GDCT	병	6	적합
		20	HCSZ	병	6	
		20	HSMN	병	6	
		20	KGZW	병	6	
		20	KKDM	병	6	
		20	MMZM	병	6	
		20	MMSG	병	6	
		20	MVPY	블리스터	6	
		20	MSMH	병	3	
		20	MVPZ	블리스터	3	
		20	MSMK	병	6	
		20	MVSB	블리스터	6	
		20	NFXZ	병	6	
		20	NTBW	병	6	
		20	PFKC	병	6	
		40	PFKF	병	6	
		60	GDCW	병	6	
		60	HCTD	병	6	
		60	HSMF	병	6	
		60	KBFT	병	6	
		60	KKDP	병	6	
		60	MMZP	병	6	
		60	MSMS	병	6	
		60	MSMT	병	3	
		60	MSMV	병	6	
		60	NFYG	병	6	
		60	NTBY	병	6	
		60	PFKG	병	6	
		100	DXNH	병	6	

		100	GDCY	병	6	
		100	MSMZ	병	3	
		100	MVPV	블리스터	3	
		100	MSNB	병	3	
		100	MVPW	블리스터	3	
		100	MSNC	병	6	
		100	MVPX	블리스터	6	
광안정성	전체 120만 룩스시 이상 UV 200 와트시/m ² 이상	20 100	MMFK MMGH	시험군: 노출 대조군: 차광	-	빛에 안정

* 기타 가속시험 결과 산, 열, 열-습기 조건에서 분해생성물이 관찰되었고 알칼리와 산화 조건에서 현저한 분해가 확인되었음.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기 실온보관(1~30°C), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 수행한 결과 6개월 가속시험에서 유의적인 변화가 없었고 36개월 포함된 장기보존시험에서 기준에 적합하게 품질이 유지되므로 신청한 사용기간(36개월)이 인정되며 광안정성 결과 빛에 안정한 것으로 확인됨. 제품은 용량(strength) 간 첨가제 비율 및 안정성프로파일이 유사하므로 신청한 품목(20, 40, 60 mg 용량)은 동일한 사용기간(36개월)이 인정되는 것으로 사료됨
*참고: 신청품목은 병포장 제품만 신청함.

4. 독성에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제28조제2항에 의거하여 개발국 이외 사용국이 있는 품목으로서 외국의 의약품집(미국의약품집(제품명 : Cabometyx), 영국의약품집(제품명 : Cabometyx))에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 '독성에 관한 자료'를 면제함.

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제28조제2항에 의거하여 개발국 이외 사용국이 있는 품목으로서 외국의 의약품집(미국의약품집(제품명 : Cabometyx), 영국의약품집(제품명 : Cabometyx))에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제5호 '약리에 관한 자료'를 면제함.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- EMA 자료제출 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 1상 11건, 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

단계	임상시험제목 (번호/지널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가 항목	결과
§ 생물약제							
1상	XL184-010 건강한 성인 시험대상자들 을 대상으로 한 카보잔티닙 (cabozantini b) (XL184) 정 및 캡슐 제제에 대한 제 1상, 공개, 무작위배정, 단회 투여, 2가지 치료, 2방향 교차 생물학적동등 성 시험	공개, 무작위배정, 단회 투여, 2가지 치료, 2방향 교차	건강한 성인 77명				<p>[투여군] 시험약 : 140mg 용량의 카보잔티닙 정제 (유리염기 상당량) (100mg 1정과 20mg 2정), 공복투여 대조약 : 140mg 용량의 카보잔티닙 캡슐제 (유리염기 상당량) (80mg 1캡슐과 20mg 3캡슐), 공복투여</p> <p>[결과] AUC_{0-t} 및 AUC_{0-∞}에 대한 기하 LS평균과 정제와 캡슐제 간에 유사했으며 (<10% 차이), LS 평균비의 90% 신뢰구간(CIs)이 두 AUC 값 모두에 대해 80.00% - 125.00%의 권장된 생물학적 동등성 범위 내였다. 기하 LS 평균 C_{max} 값은 캡슐제(치료 B)에 비해 정제 투여(치료 A) 이후에 약 19% 더 컸고, LS 평균비의 90% CI 상한치인 80.00% -125.00% 범위를 벗어났다.</p>
1상	XL184-016 건강한 성인 시험대상자들 을 대상으로 한 XL184 (카보잔티닙) 캡슐에 대한 제 1상, 공개, 무작위배정, 단회 투여, 2가지 치료, 2방향 교차 생물학적동등 성 시험		건강한 성인 53				<p>[투여군] 시험약 : N-1/N-2 결정형의 약 1:1 비율 혼합물을 함유한 경질의 젤라틴 캡슐 (100mg L-말산염)로 공급 대조약 : XL184는 주로 N-2 결정형을 함유한 경질의 젤라틴 캡슐 (100mg L-말산염)로 공급</p> <p>[결과] 치료 A와 B는 공복상태 하의 AUC 지표들에 대해 임상시험계획서에 정의된 생물학적동등성 허용기준을 충족했다 (아래 표에 작성된 바와 같이). 하지만, 치료 A와 B는 C_{max}에 대한 임상시험계획서에 정의된 생물학적동등성 허용기준을 충족하지 못했는데, 그 이유는 C_{max}에 대한 90% CI의 상한 (128.3%)이 임상시험계획서에 정의된 생물학적동등성 허용 한계(125%)를 약간 초과했기 때문이다.</p>

1상	XL184-004 건강한 성인 시험대상자들을 대상으로 음식물 이 XL184 (카보잔티닙, cabozantinib)의 생체이용률에 미치는 영향을 평가하기 위한 제 1상, 공개, 무작위배정, 단회 투여, 2가지 치료, 2방향 교차 임상시험	공개, 무작위배정, 단회 투여, 2가지 치료, 2방향 교차	건강한 성인 56명	[투여군] 치료 A (시험 치료): 고지방 아침식사 섭취 30분 후에 투여된 XL184 L-말산염 175mg (100mg 캡슐 1개와 25mg 캡슐 3개) 치료 B (대조 치료): 공복상태 하에 투여된 XL184 L-말산염 175mg (100mg 캡슐 1개와 25mg 캡슐 3개) [결과] XL184의 최고혈중농도 도달시간 (Tmax)의 중간값은 음식물이 존재할 때 더 크다 (4시간 [공복]에서 6시간 [음식섭취]으로 증가). 시험 (음식섭취) 및 대조 (공복) 치료 간의 Cmax (117.93- 167.41), AUC0-t (135.75 - 182.44) 및 AUC0-inf (135.13 - 182.31)의 기하 평균비에 대한 90% CIs는 80% - 125%의 경계 내에 있지 않아, 고지방 식사가 XL184의 약물동력학에 미치는 영향이 있음을 입증했다. Cmax 및 AUCs (AUC0-t 및 AUC0-inf)는 음식섭취 상태 하에 각각 중등도로 41%와 57% 증가했다.
----	--	----------------------------------	------------	---

6.4. 임상약리시험

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ 임상약리							
1상	XL184-020 건강한 성인 시험대상자들을 대상으로 한 단회 경구용량으로 투여된 카보잔티닙 (XL184) 정제에 대한 제 1상, 공개, 무작위배정, 단회 투여, 3가지 치료, 평행 약물동력학 시험	공개, 무작위배정, 단회 투여, 3가지 치료	건강한 성인 63명			[투여방법] 제 1일 아침에 카보잔티닙정 함량(20, 40, 또는 60mg free base equivalent(FBE)), 공복 투여 [시험결과] -단회-투여 후 평가된 카보잔티닙정 함량들 (20, 40, and 60mg [FBE])의 용량비 (dose ratios)는 1:2:3이다; 따라서, 이 용량들을 투여한 후에 Cmax, AUC0-t, 및 AUC0-inf 지표 평균값에 대한 예측 비율이 그 비율과 유사해야 한다. 관측된 비율은: Cmax, AUC0-t, 및 AUC0-inf에 대해 각각 1:2.0:2.9, 1:2.1:3.2 및 1:2.0:3.1이었다. 종합적으로, 평균 Cmax, AUC0-t, 및 AUC0-inf 값이 20, 40 및 60mg (FBE) 함량의 카보잔티닙정을 단회 투여한 후에 용량-비례적으로 증가했다.	
1상	XL184-012 건강한 남성	단회 투여	건강한 성인 8명			[투여방법] ¹⁴ C]-XL184 (100 µCi) 175mg을 단회 경구투여	

	<p>시험대상자들을 대상으로 [¹⁴C]-XL184 (100 μCi) 175mg을 단회 경구투여한 후 XL184 (L-말산염)에 대한 제 1 상 질량 균형 시험</p>			<p>[시험결과]</p> <p>-81.09%의 평균 방사능 회수가 48일 이내에 이루어졌으며, 방사능은 주로 대변으로 배설되었고 (53.79%) 나머지는 소변으로 배설되었다 (27.29%). 총 평균 방사능의 1% 미만이 투약 후 제 28일 후에 대변 및 소변으로 회수되었다.</p> <p>- 혈장 내 주요 순환 화합물은, 경구 투여 후 빨리 흡수되고 상대적으로 천천히 배설된, XL184였다. 단회 경구 투여 후, XL184, XL184-반-이합체, XL184-N-산화물 및 XL184-황산염의 혈장 내 평균 최고 농도는 각각 평균 C_{max} 1250, 52.9, 118 및 236 ng/mL로 대략 1.49, 18.99, 13.50 및 24.00 시간 (중간값)에 도달되었다. XL184, XL184-반-이합체, XL184-N-산화물 및 XL184-황산염의 추정 평균 소실반감기는 각각 102, 91.8, 89.2 및 86.0 시간이었다.</p> <p>대사물질 XL184-반-이합체, XL184-N-산화물 및 XL184-황산염의 모체 (parent)인 XL184에 비례한 평균 대사물질 노출비율 (AUC_{0-t} [대사물질]/AUC_{0-t} [모체]) 은 각각 9.93%, 15.0% 및 42.9%였다. 총 노출비율에 비례한 모화합물 및 대사물질 XL184-반-이합체 및 XL184-N-산화물, XL184-황산염의 평균 노출비율 (AUC_{0-t} (각 분해물질)/AUC_{0-t} [모화합물 + 3가지 측정된 대사물질])은 각각 60.2%, 5.97% 및 8.82%, 25.0%였다.</p>
1상	<p>XL184-003 간장애가 있는 성인 시험대상자들을 대상으로 XL184</p>	<p>공개, 평행</p>	<p>간장애 환자 및 간기능 정상인 총 26명</p>	<p>[투여방법]</p> <p>카보잔티닙 L-말산염 (cabozantinib L-malate salt, 카보잔티닙 60mg 유리염기 상당량 [free base equivalent, FBE]) 75mg 캡슐</p> <p>그룹 1. 간 기능 정상: 비교를 위해 필요한 건강한 정상적 성</p>

	(카보잔티닙) 캡슐의 약물동력학을 평가하기 위한 제 1상, 공개, 평행군, 단회 투여시험			<p>인 시험대상자 10명</p> <p>그룹 2. 경도 간장애: Child-Pugh (CP) 등급 A (5.6점)의 시험대상자 8명</p> <p>그룹 3. 중등도 간장애: Child-Pugh (CP) 등급 B (7.9점)의 시험대상자 8명</p> <p>[시험결과]</p> <p>상응하는 건강한 시험대상자들에 비해 중등도의 간기능 장애가 있는 시험대상자들 (CP-B 그룹)이 카보잔티닙에 대한 혈장 AUC_{0-inf} 이 63% 더 큰 [GLS 평균비 (%): 162.74; 90% CI: 107.37, 246.67] 반면, 경중의 간기능 장애가 있는 시험대상자들 (CP-A 그룹)은 상응하는 건강한 시험대상자들에 비해 카보잔티닙에 대한 혈장 AUC_{0-inf} 이 81% 더 컸다 [GLS mean 평균비 (%): 181.19; 90% CI: 121.44, 270.34].</p>
1상	XL184-017 신기능장애가 있는 시험대상자들을 대상으로 카보잔티닙 (cabozantinib, XL184) 캡슐의 약물동력학을 평가하기 위한 제 1상, 공개, 평행-코호트, 단회 투여 시험	공개, 평행	<p>신장애 환자 및 신기능 정상인 총 32명</p>	<p>[투여방법]</p> <p>카보잔티닙 L-말산염 (cabozantinib L-malate salt, 카보잔티닙 60mg 유리염기 상당량 [free base equivalent, FBE]) 캡슐</p> <ul style="list-style-type: none"> . 건강한 시험대상자 (코호트 A) . 경도의 신기능장애가 있는 시험대상자 (코호트 B) . 중등도 신기능장애가 있는 시험대상자 (코호트 C) <p>[시험결과]</p> <p>혈장 카보잔티닙에 대한 기하 LS 평균비를 근거로, C_{max} 및 AUC 수치는 정상 신기능을 가진 시험대상자들에 비해 경도의 신기능장애를 가진 시험대상자들에 대해 C_{max} 및 AUC 수치가 각각 19% 및 30% 더 컸다. C_{max} 및 AUC 모두 중등도 장애와 대조군 코호트 간에 유사한 것으로 나타났다 (차이: 각각 3%와 7% 미만).</p>
1상	XL184-006 건강한 성인 시험대상자들을 대상으로 리팜핀 (rifampin)에 의한 CYP3A4 유도기 XL184 (카보잔티닙, cabozantinib)의 단회 투여 혈장 약물	공개, 2가지 치료, 단일 순서	<p>건강한 성인 총 28명</p>	<p>[투여방법]</p> <p>기간 1: XL184 175mg (100mg 캡슐 1개와 25mg 캡슐 3개)을 제 1일 시간 0에 단독 투여</p> <p>기간 2:</p> <p>-XL184 175mg (100mg 캡슐 1개와 25mg 캡슐 3개)을 제 11일 시간 0에 리팜핀과 병용 투여</p> <p>-제 1-31 일: 각각의 시험일 시간 0 에 리팜핀 600mg (300mg 캡슐 2 개) 용량 투여</p> <p>[시험결과]</p> <p>XL184 의 C_{max} 에 대한 기하평균비의 90% CIs (+ vs. - 리팜핀)는 80-125% 경계 이내여서, XL184 의 흡수비율 (C_{max})이</p>

	동력학에 미치는 영향을 조사하기 위한 제 1상, 공개, 2가지 치료, 단일 순서 약물-약물 상호작용 시험			리팜핀에 의해 영향을 받지 않았음을 보여주었다. 하지만, XL184의 AUC _{0-t} 및 AUC _{0-inf} 에 대한 기하평균비의 90% CIs (+ vs. - 리팜핀)는 80-125% 경계 이내를 벗어나, 리팜핀이 XL184의 노출 정도에 영향을 미쳐 리팜핀과의 병용투여 후에 AUCs가 76-77% 감소되었음을 보여주었다.
1상	XL184-007 건강한 성인 시험대상자들을 대상으로 케토코나졸 (ketoconazole)의 CYP3A4 억제제가 XL184 (카보잔티닙, cabozantinib)의 단회 투여 혈장 약물 동력학 (PK)에 미치는 영향을 조사하기 위한 제 1상, 공개, 2가지 치료, 단일 순서, 약물-약물 상호작용 임상 시험	공개, 2가지 치료, 단일 순서	건강한 성인 총 28명	[투여방법] 제 1주기: 제 1일 0시에 XL184 175mg (100mg 1 캡슐 및 25mg 3 캡슐)이 단독 투여 제 2주기: 제 7일 0시에 XL184 175mg (100mg 1 캡슐 및 25mg 3 캡슐)이 케토코나졸과 병용 투여 *제 2주기의 케토코나졸 투여는 제 1주기에 대한 휴약기간 마지막 7일 중에 시작 (즉, 제 2주기의 제 1-7일) [시험결과] XL184 C _{max} 의 기하평균비에 대한 90% CI (케토코나졸과 병용 vs. 단독)가 80.125% 범위 내에 속해, XL184의 흡수율이 케토코나졸의 영향을 받지 않았음을 보여주었다. 하지만, XL184의 AUC _{0-t} 및 AUC _{0-inf} 의 기하평균비에 대한 90% CI (케토코나졸과 병용 vs. 단독)는 80~125% 범위에 속하지 않아, 케토코나졸이 XL184의 노출 (AUC 값) 정도에 영향을 미친다는 것을 나타냈다. XL184의 C _{max} 는 XL184 단독투여 (대조치료)에 비해 케토코나졸과의 병용투여 (시험치료) 후에 비슷했다. XL184의 AUC 값들 (AUC _{0-t} 및 AUC _{0-inf})은 케토코나졸과의 병용투여 (시험) 후 XL184 단독투여 (대조) 했을 때와 비교하여 34% - 38% 상승하였다. 단독투여 (대조치료)에 비해 케토코나졸과의 병용투여 (시험치료) 후에 34-38% 증가되었다.
1상	XL184-018 건강한 성인 시험대상자들을 대상으로 에소메프라졸 (esomeprazole)(파트 1)과 파모티딘 (famotidine) (파트 2)이 카보잔티닙 (XL184)의 단회 투여 혈장 약동학 (PK)에 미치는 영향을 조사하	공개, 2가지 치료, 단일 순서	건강한 성인 총 22명	[투여방법] 제 1주기: 단회 용량의 카보잔티닙 100mg FBE 정을 단독으로 투여 제 2주기: 제 1일 -1시에, 시험대상자들은 에소메프라졸 40mg 캡슐을 단회 투여 받았고, 이어서 제 1일 0시에 카보잔티닙 100mg 정을 단회 투여 받았다 (시험치료). [시험결과] C _{max} , AUC _{0-t} 및 AUC _{0-inf} 에 대한 기하 평균비는 치료들 간에 비슷하여, 기하평균비의 값이 소메프라졸과 병용투여된 카보잔티닙 vs. 카보잔티닙 단독 투여에 대해 약 108 ~ 111% 사이였다. LS 평균비의 90% CI는, C _{max} 에 대한 90% CI의 상한은 125.1%로 측정되었지만, AUC _{0-t} 및 AUC _{0-inf} 지표들에 대해서는 80% - 125% 범위 내였다. AUCs 및 C _{max} 에 대한 시험대상자 내 변동성이 추정되었다 (AUC _{0-t} 및 AUC _{0-inf} : 20%, C _{max} : 24%).

기 위한 제 1 상, 공개, 2 개 파트, 고 정 순서 약물 -약물 상호작 용 시험			
---	--	--	--

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 카보잔티닙정 20, 40 및 60mg(FBE) 함량을 단회 투여시 평균 혈장 카보잔티닙 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-inf은 아래 표와 같으며 용량 비례적으로 증가하였다.
- [¹⁴C]-XL184 (100 μCi) 175mg을 단회 경구투여 후 48일 이내에 총 방사능의 평균 81.09%가 회수되었다. 방사능은 주로 대변으로 배설되었고(53.79%) 나머지는 소변으로 배설되었다(27.29%). 총 평균 방사능의 1% 미만은 투약 후 제 28일 후에 대변 및 소변으로 회수되었다.
혈장 내 주요 순환 화합물은, 경구 투여 후 빨리 흡수되고 상대적으로 천천히 배설된, XL184였다. 단회 경구 투여 후, XL184, XL184-반-이합체, XL184-N-산화물 및 XL184-황산염의 혈장 내 평균 최고 농도는 각각 평균 Cmax 1250, 52.9, 118 및 236 ng/mL로 대략 1.49, 18.99, 13.50 및 24.00 시간(중간값)에 도달되었다. XL184, XL184-반-이합체, XL184-N-산화물 및 XL184-황산염의 추정 평균 소실반감기는 각각 102, 91.8, 89.2 및 86.0 시간이었다.
대사물질 XL184-반-이합체, XL184-N-산화물 및 XL184-황산염의 모체(parent)인 XL184에 비례한 평균 대사물질 노출비율(AUC0-t [대사물질]/AUC0-t [모체]) 은 각각 9.93%, 15.0% 및 42.9%였다. 총 노출비율에 비례한 모화합물 및 대사물질 XL184-반-이합체 및 XL184-N-산화물, XL184-황산염의 평균 노출비율(AUC0-t (각 분해물질)/AUC0-t [모화합물 + 3가지 측정된 대사물질])은 각각 60.2%, 5.97% 및 8.82%, 25.0%였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 간장애가 있는 시험대상자들에게 60mg(FEB) 함량의 카보잔티닙 캡슐 용량을 단회 경구 투여한 후에, 카보잔티닙에 대한 노출량(AUC0-inf)이 경증 및 중등도 간장애가 있는 시험대상자들에서 각각 약 81% 및 63% 증가하였다. [경증 간장애 환자 AUC0-inf 90% CI: 121.44 % - 270.34%, 중등도 간장애 환자 AUC0-inf 90% CI: 107.37% - 246.67%].
→ 검토의견 : 경증 또는 중등도의 간장애 환자에게 용량을 감소하여 권장 투여 용량은 40mg이 적절하다. 간장애 환자에 대해 이상반응 모니터링이 권장되며 필요시 용량 조정 또는 일시 중단을 고려해야 한다.
- 신장애가 있는 시험대상자들에게 60mg(FEB) 함량의 카보잔티닙 캡슐 용량을 단회 경구 투여한 후에, 혈장 카보잔티닙에 대한 Cmax 및 AUC(AUC0-t 및 AUC0-inf)는 정상 신기능을 가진 시험대상자들에 비해 경증의 신장애를 가진 시험대상자들에 대해 각각 19% 및 30% 증가하였다. 중등도의 신장애를 가진 시험대상자에서 카보잔티닙의 Cmax 및 AUC(AUC0-t 및 AUC0-inf)는 정상 신기능 시험대상자(대조군)과 유사하게 나타났다(차이: 각각 3%와 7% 미만).
→ 검토의견 : 카보잔티닙의 혈장 노출량은 경증 또는 중등도 신장애에 의해 임상적으로 유의한 정도의 영향을 받지 않으므로 용량 조절은 필요하지 않으나, 주의하여 사용하여야 한다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

<음식>

- 카보잔티닙 단독투여 시 Cmax 및 AUC는 공복상태에 비해 음식섭취상태에서 중등도로 각각 41% 및 57% 증가했다. Tmax의 중간값은 음식물 존재 시 더 컸다(공복상태 4시간에서 음식섭취상태 6시간으로 증가).

<CYP3A4 유도제>

- 카보잔티닙 단독투여 시 및 리팜핀 존재 시 각각 Tmax의 중간값은 4시간과 3.02시간이었다. 리팜핀과 병용투여 시, 카보잔티닙에 대한 CL/F는 카보잔티닙 단독투여 시에 나타난 것보다 4.3배 더 컸다. CL/F값의 변화와 일관되게 카보잔티닙에 대한 평균 t1/2은 리팜핀과 병용투여 후에 111시간에서 27.7시간으로 감소했다.
카보잔티닙 Cmax에 대한 기하평균비의 90% CI(리팜핀과 병용 vs. 단독)는 80~125% 범위 내였다. 하지만 카보잔티닙의 AUC0-t 및 AUC0-inf의 기하평균비의 90% CI는 80~125% 범위를 벗어났다. 리팜핀은 카보잔티닙의 AUC 값을 76.77% 감소시켰다.

<CYP3A4 억제제>

- 카보잔티닙의 Cmax에 대한 기하평균비의 90% CI(케토코나졸과 병용 vs. 단독)는 80~125% 범위 내였다. 하지만 카보잔티닙의 AUC0-t 및 AUC0-inf 에 대한 기하평균비의 90% CI(케토코나졸과 병용 vs. 단독)는 80~125% 범위를 벗어났다. 케토코나졸과 병용투여시 카보잔티닙의 AUC(AUC0-t 및 AUC0-inf)는 34%-38%까지 상승했다.

<pH 조절제>

- 카보잔티닙은 pH-의존적 용해도 프로파일을 갖는다. pH 증가에 따라 용해도가 감소한다. 프로톤 펌프 저해제로써 에소메프라졸은 위산 분비를 억제한다. 단위 용량의 카보잔티닙 100mg과 다량 용량의 에소메프라졸(40mg qd)을 병용투여하는 것이 카보잔티닙의 혈장 노출을 감소시키지는 않았다. AUC0-t 및 AUC0-inf에 대한 기하평균비의 90% CI(에소메프라졸과 병용 vs. 단독)는 80% - 125%의 범위였으나, Cmax에 대한 90% CI의 상한은 125.1%로 나타났다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자 시험대상자 수	투여용량	투여 기간	평가항목	결과
§ Efficacy 1상							
1상	[XL184-008] 고형 종양이 있는	단일군 공개 단일순서	[대상환자] • 고형 종양 (분화 갑상선 암 [differentiated thyroid cancer, DTC] 및 신장세포암종 [renal cell carcinoma, RCC] 포함) 환자				

<p>시험대상자들을 대상으로 XL184 (카보잔티닙)가 단회 경구투여된 로시글리타존의 약물동력학에 미치는 영향에 대한 제 1상, 약물-약물 상호작용 임상시험</p>		<ul style="list-style-type: none"> • 40명(15 DTC; 25 RCC) <p>[투여용량 및 투여기간]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 제1일, 22일 로시글리타존 4mg 제2일 이후 Cabozantinib 140mg 1일1회 투여(qd) <p>[평가항목]</p> <p>pk, 안전성, 유효성(OS)</p> <p>[결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> • AUC₀₋₂₄, AUC_{0-inf} 및 C_{max} 기하평균비에 대한 90% CI가 80%와 125% 범위인 경우, 로시글리타존에 대한 카보잔티닙의 약물상호작용 영향이 없었다. • 카보잔티닙은 기존에 상당한 치료를 받은 시험대상자들로 25명의 시험대상자들로 이루어진 전이성 RCC 집단에서도 항암작용을 입증했다. ORR (CR + PR)은 28%였다.
<p>§ Efficacy 3상</p>		
<p>3상</p> <p>[XL184-308] 이전의 VEGFR 티로신 키나아제 저해제 (VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor) 치료 후에 진행된 전이성 신장세포암종 (Metastatic Renal Cell Carcinoma)이 있는 시험대상자들을 대상으로 한 카보잔티닙 (XL184)과 에베롤리무스 (Everolimus)의 비교 제 3상, 무작위배정, 대조시험 2015.5.22. 자료마감</p>	<p>무작위배정 라벨-공개 시험</p>	<p>[대상환자]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 투명세포 성분이 있는 신장세포암의 조직학적 또는 세포학적 진단 확정 - VEGFR-표적 TKI(예, sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib 또는 tivozanib)를 1회 이상 반드시 투여 받은 이후 질병의 진행 <ul style="list-style-type: none"> • 계획: 650명, 등록: 658명 - ITT군: 658명(cabozantinib 330명, everolimus 328명) - PITT(Primary Endpoint Intent-to-Treat)군: 최초 무작위배정된 375명(cabozantinib 187명, everolimus 188명) - 안전성 분석군: 653명(cabozantinib 331명, everolimus 322명) <p>[투여용량 및 투여기간]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cabozantinib 투여군: 경구 Cabozantinib 60mg 1일1회 투여(qd) • Everolimus 투여군: 경구 Everolimus 10mg 1일1회 투여(qd) <p>[평가항목]</p> <p>1차 유효성 평가변수 : PFS 2차 유효성 평가변수 : OS, ORR(objective response rate)</p> <p>[Efficacy 결과]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 일차 평가변수는 처음 무작위배정된 375명(PITT 군)을 대상으로 IRC에 의해 판정된 PFS였다. 분석 결과, cabozantinib 투여군이 everolimus 투여군에 비해 PFS가 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다. 총화인자에 대해 보정된 HR은 0.59였다(95% CI: 0.46, 0.76; 총화 로그-순위 p-value <0.001). PFS 기간의 중간값에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 cabozantinib 투여군이 7.4개월 vs. everolimus 투여군이 3.8개월로, 중간값 차이는 3.6개월로 추정되었다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 1) [XL184-308] 이전의 VEGFR 티로신 키나아제 저해제(VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor) 치료 후에 진행된 전이성 신장세포암종(Metastatic Renal Cell Carcinoma)이 있는 시험대상자들을 대상으로 한 카

보잔티닙(XL184)과 에베로리무스(Everolimus)의 비교 제 3상, 무작위배정, 대조시험

- 진단 및 주요 선정기준 : 투명한 세포 구성요소를 가진 신장세포암에 대한 조직학적 또는 세포학적 진단 기록, 적어도 1가지의 VEGFR 표적 TKI(예, 소라페닙[sorafenib], 수니티닙[sunitinib], 엑시티닙 [axitinib], 파조파닙[pazopanib] 또는 티보자닙[tivozanib])를 투여
- 투여용량
 - 카보잔티닙 투여군: 경구 카보잔티닙 60mg 1일1회 투여(qd)
 - 에베로리무스 투여군: 경구 에베로리무스 10mg 1일1회 투여(qd)
- 시험대상자 분포
 - 총 658명의 시험대상자들(카보잔티닙 330명, 에베로리무스 328명)이 무작위로 배정된 치료를 받았다 (치료의향 집단, Intent-to-Treat [ITT] population). 일차 평가변수 치료의향 (Primary Endpoint Intent-to-Treat, PITT) 집단은 처음에 무작위배정된 375명의 시험대상자들(카보잔티닙 187명, 에베로리무스 188명)로 구성되었다. 안전성 집단은 최소한 1회 용량의 시험치료를 받은 653명(카보잔티닙 331명, 에베로리무스 322명)의 시험대상자들로 이루어졌다.

	시험군(카보잔티닙)	대조군(에베로리무스)	총
무작위배정 (ITT)	330	328	658
ITT SA	331	322	
무작위배정 (PITT)	187	188	375
PITT SA	187	185	
처음 무작위배정된 375명만이 일차 PFS 분석을 위한 집단에 포함되었다 (일차 평가변수 치료의향 [Primary Endpoint Intent-to-Treat [PITT] 집단]).			

- 인구통계학
 - 베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성은 카보잔티닙과 에베로리무스 군에서 유사했다. 시험대상자의 대다수는 남성(75%)이었고, 평균 나이는 62세였다. 71%는 이전에 VEGFR TKI를 한번만 투여 받았고, 시험대상자의 41%는 유일하게 이전에 VEGFR TKI로서 수니티닙을 투여 받았다. 46%의 시험대상자들이 RCC에 대한 MSKCC 기준으로 정의된 유리한 위험범주에 속했고, 42%가 중등도 위험범주, 13%가 나쁜 위험범주에 속했다. 대부분의 시험대상자들(> 80%)에게 단계 4의 질환이 있었고, 50%에서 ≥ 3개의 장기가 연루되었다. 신장 이외에 가장 흔한 질병부위는 빈도가 감소하는 순으로 폐, 림프절, 간 및 뼈였다.

Table 15: Baseline Demographic Characteristics (ITT and PITT populations)

Subject Characteristic	ITT Population		PITT Population	
	Cabozantinib N = 330	Everolimus N = 328	Cabozantinib N = 187	Everolimus N = 188
Age (years)				
Mean (standard deviation)	61.7 (9.51)	61.1 (10.50)	61.2 (9.29)	61.1 (10.39)
Median (range)	62.5 (32, 86)	62.0 (31, 84)	62.0 (36, 83)	61.0 (31, 84)
Age Category (years), n (%)				
< 65	196 (59)	198 (60)	118 (63)	116 (62)
≥ 65	134 (41)	130 (40)	69 (37)	72 (38)
65 to < 75	107 (32)	94 (29)	56 (30)	54 (29)
75 to < 85	26 (7.9)	36 (11)	13 (7.0)	18 (9.6)
≥ 85	1 (0.3)	0	0	0
Sex, n (%)				
Male	253 (77)	241 (73)	142 (76)	130 (69)
Female	77 (23)	86 (26)	45 (24)	57 (30)
Missing	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)

Subject Characteristic	ITT Population		PITT Population	
	Cabozantinib N = 330	Everolimus N = 328	Cabozantinib N = 187	Everolimus N = 188
Randomization Stratification Factors per CRF ^b , n (%)				
Prior VEGFR-TKI = 1	235 (71)	229 (70)	137 (73)	136 (72)
Prior VEGFR-TKI ≥ 2	95 (29)	99 (30)	50 (27)	52 (28)
MSKCC risk factors = 0 (favorable) (Motzer et al 2004) ^f	150 (45)	150 (46)	80 (43)	83 (44)
MSKCC risk factors = 1 (intermediate)	139 (42)	135 (41)	80 (43)	75 (40)
MSKCC risk factors = 2 or 3 (poor)	41 (12)	43 (13)	27 (14)	30 (16)
Prior VEGFR-TKI = 1, MSKCC risk factors = 0	102 (31)	100 (30)	55 (29)	59 (31)
Prior VEGFR-TKI = 1, MSKCC risk factors = 1	107 (32)	103 (31)	64 (34)	58 (31)
Prior VEGFR-TKI = 1, MSKCC risk factors = 2 or 3	26 (7.9)	26 (7.9)	18 (9.6)	19 (10)
Prior VEGFR-TKI ≥ 2, MSKCC risk factors = 0	48 (15)	50 (15)	25 (13)	24 (13)
Prior VEGFR-TKI ≥ 2, MSKCC risk factors = 1	32 (9.7)	32 (9.8)	16 (8.6)	17 (9.0)
Prior VEGFR-TKI ≥ 2, MSKCC risk factors = 2 or 3	15 (4.5)	17 (5.2)	9 (4.8)	11 (5.9)

Table 16: Cancer History and Baseline Status (ITT and PITT populations)

Characteristic	ITT Population		PITT Population	
	Cabozantinib N = 330	Everolimus N = 328	Cabozantinib N = 187	Everolimus N = 188
Diagnosis of RCC with a clear cell component by histology or cytology, n (%)	330 (100)	327 (100) ^a	187 (100)	187 (99) ^a
Time since initial histological/cytological diagnosis to randomization				
< 1 year, n (%)	59 (18)	76 (23)	34 (18)	44 (23)
≥ 1 year, n (%)	271 (82)	251 (77)	153 (82)	143 (76)
Median (range) (years)	2.8 (0, 30)	2.5 (0, 33)	2.6 (0, 30)	2.4 (0, 33)
Current disease stage, n (%)				
Stage IV	272 (82)	287 (88)	153 (82)	166 (88)
Stage III	34 (10)	24 (7.3)	20 (11)	13 (6.9)
Unknown	24 (7.3)	16 (4.9)	14 (7.5)	8 (4.3)
Extent of baseline disease by IRC, n (%)				
Visceral	241 (73)	245 (75)	139 (74)	142 (76)
Lung	204 (62)	212 (65)	115 (61)	126 (67)
Liver	88 (27)	103 (31)	52 (28)	58 (31)
Brain	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (1.1)	1 (0.5)
Lymph Node	206 (62)	199 (61)	124 (66)	110 (59)
Kidney	70 (21)	66 (20)	46 (25)	36 (19)
Bone (CT or MRI)	77 (23)	65 (20)	39 (21)	32 (17)
Other	23 (7)	21 (6.4)	16 (8.6)	10 (5.3)

Table 18: Prior Systemic Anticancer Therapies (ITT and PITT Populations)

	ITT Population		PITT Population	
	Cabozantinib N = 330	Everolimus N = 328	Cabozantinib N = 187	Everolimus N = 188
Number of prior systemic non-radiation treatment agents per subject				
Mean (Standard Deviation)	1.6 (0.84)	1.7 (0.91)	1.5 (0.78)	1.6 (0.93)
Median (Range)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 7)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 7)
Number of prior VEGFR-TKI agents per subject, n (%)				
1	235 (71)	229 (70)	137 (73)	136 (72)
2	84 (25)	91 (28)	42 (22)	49 (26)
≥ 3	11 (3.3)	8 (2.4)	8 (4.3)	3 (1.6)
Median (Range)	1.0 (1, 3)	1.0 (1, 4)	1.0 (1, 3)	1.0 (1, 4)
Type of prior VEGFR-TKI, n (%)				
Sunitinib	210 (64)	205 (63)	114 (61)	113 (60)
Pazopanib	144 (44)	136 (41)	87 (47)	78 (41)
Axitinib	52 (16)	55 (17)	28 (15)	28 (15)
Sorafenib	21 (6.4)	31 (9.5)	11 (5.9)	19 (10)
Other VEGFR-TKI agents	8 (2.4)	10 (3.0)	4 (2.1)	6 (3.2)
Other prior systemic anticancer therapies (non VEGFR-TKI), n (%)				
Interleukins (Interleukin 2)	19 (5.8)	29 (8.8)	10 (5.3)	13 (6.9)
Interferons ^a	19 (5.8)	23 (7.0)	6 (3.2)	12 (6.4)
Bevacizumab	5 (1.5)	11 (3.4)	1 (0.5)	7 (3.7)
Temsirolimus	0	2 (0.6)	0	0
Anti-PD-1/PD-L1/L2 targeting agents	18 (5.5)	14 (4.3)	9 (4.8)	11 (5.9)
Nivolumab ^b	17 (5.2)	14 (4.3)	9 (4.8)	11 (5.9)
Atezolizumab/MDPL3280A ^b	1 (0.3)	0	0	0
First VEGFR-TKI treatment duration, n (%)				
≤ 6 months	88 (27)	102 (31)	54 (29)	62 (33)
> 6 months	242 (73)	224 (68)	133 (71)	126 (67)
Missing	0	2 (0.6)	0	0
Radiographic progression during treatment or within 6 months after last dose of most recent VEGFR-TKI therapy, n (%)				

<유효성 시험결과>

- 1차 평가변수 : IRC에 의한 PFS(무진행 생존) (1차 분석 데이터 마감일 2015.05.22.)

일차 평가변수는 처음 무작위배정된 375명(PITT 군)을 대상으로 IRC에 의해 판정된 PFS였다. cabozantinib 투여군이 everolimus 투여군에 비해 PFS가 통계적으로 유의하게 개선되었다. 총화인자에 대해 보정된 HR은 0.59였다(95% CI: 0.46, 0.76; 층화 로그-순위 p-value <0.001). PFS 기간의 중간값에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 cabozantinib 투여군이 7.4개월 vs. everolimus 투여군이 3.8개월로, 중간값 차이는 3.6개월로 추정되었다.

Table 21: Progression-Free Survival through the 22 May 2015 Cutoff Date (IRC-Determined, PITT Population)

	Cabozantinib N = 187	Everolimus N = 188
Number (%) of subjects		
Censored	66 (35)	62 (33)
2 or more missed ATA prior to event	1 (0.5)	5 (2.7)
Anticancer therapy	24 (13)	31 (16)
No event by last ATA	39 (21)	23 (12)
No post-baseline ATA ^a	0	3 (1.6)
Surgery	2 (1.1)	0
Event	121 (65)	126 (67)
Death	8 (4.3)	13 (6.9)
Documented progression	113 (60)	113 (60)
Duration of progression free survival (months)		
Median (95% CI)	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)
25 th percentile, 75 th percentile ^b	3.7, 13.5	1.9, 9.1
Range	0.03+, 18.4+	0.03+, 15.7+
Log-rank p-value (stratified ^c /unstratified)	< 0.001/< 0.001	
Hazard ratio (95% CI; stratified ^d /unstratified)	0.59 (0.46, 0.76)/0.59 (0.46, 0.76)	

+ indicates a censored observation; ATA, adequate tumor assessment; CI, confidence interval; IRC, Independent Radiology Committee; PITT, primary endpoint intent-to-treat

^a Two of the subjects on the everolimus arm with no post-baseline ATA did not receive study treatment.

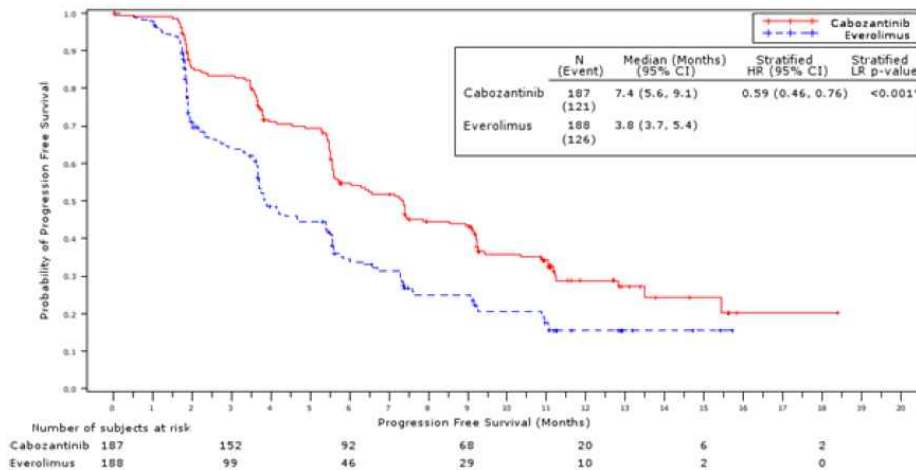
^b Median and percentiles are based on Kaplan-Meier survival estimates.

^c Stratification factors include Prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more) and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3) (Motzer et al 2004).

^d Estimated using the Cox proportional hazard model adjusted for stratification factors. Hazard ratio < 1 indicates progression-free survival (PFS) in favor of cabozantinib.

Source: Table 14.2.1.1

Figure 3: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival through the 22 May 2015 Cutoff Date (IRC-Determined, PITT Population)



Source: Figure 14.2.1.1

- 무작위배정 이후 6개월과 12개월 기준 시점에서 무사건(event-free) 시험대상자의 비율에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 cabozantinib 투여군이 everolimus 투여군보다 더 높았다. 6개월 기준 시점에서 무진행(progression-free) 추정치는 cabozantinib 투여군이 55%, everolimus 투여군이 34%였으

며, 12개월 기준 시점에서 무진행(progression-free) 추정치는 cabozantinib 투여군이 29%, everolimus 투여군이 15%였다.

- PFS 분석은 ITT 군(658명)에 대해서도 실시되었고, 그 결과는 PITT 군의 결과와 유사하였다. 증화인자에 대해 보정된 HR은 0.52(95% CI:0.43, 0.64)였다. 이 분석은 비-PITT군(283명; 375번째 시험대상자 이후 무작위배정된 모든 시험대상자 포함)에 대해서도 실시되었고, 그 결과는 유사하였다. 증화 HR은 0.44였다(95% CI:0.31, 0.61).

• 2차 평가변수 : Overall survival(전체 생존)

- 사전에 정한 OS의 중간 분석은 ITT군을 대상으로 PFS의 1차 분석 시점인 2015년 5월 22일 데이터베이스 확정된 기점에 수행되었다. 이 날짜까지 총 202건의 사망이 있었으며, 이는 사전에 정한 OS의 일차 분석에 필요한 총 사망건수의 49% (202/408)였다. 이 분석 결과, cabozantinib 투여군이 everolimus 투여군에 비해 OS가 더 긴 경향을 보였으며, 증화인자에 대해 보정된 HR은 0.68이었다(95% CI: 0.51, 0.90; 증화 로그순위 p-value = 0.006). 중간분석 시점에 통계적 유의성을 달성하기 위해 필요한 ≤ 0.0019 의 p-value에 도달하지 못하였다. PITT군에 대해 실시한 OS의 중간 분석 결과도 이와 유사하였다. 증화인자에 대해 보정된 HR은 0.71이었다 (95% CI: 0.51, 1.00).

- OS 분석 업데이트 (분석 데이터 마감일 31 December 2015)

두 번째 OS의 중간 분석은 2015년 12월 31일 데이터 마감일에 수행되었다. 이 날짜까지 총 320건의 사망이 있었으며, 이는 사전에 정한 OS의 일차 분석에 필요한 총 사망건수의 78% (320/408)였다. 이 분석 결과, cabozantinib 투여군이 everolimus 투여군에 비해 OS가 더 긴 경향을 보였으며, 증화인자에 대해 보정된 HR은 0.67이었다(95% CI: 0.53, 0.83; 증화 로그순위 p-value = 0.0003). OS 기간의 중간값에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 cabozantinib 투여군이 21.4개월 vs. everolimus 투여군이 16.5개월로, 중간값 차이는 4.9개월로 추정되었다.

- OS 분석 업데이트 (분석 데이터 마감일 02 October 2016)

OS의 follow-up 분석으로 2016년 10월 02일 데이터 마감일에 수행되었다. 이 분석 결과, cabozantinib 투여군이 everolimus 투여군에 비해 OS가 더 긴 경향을 보였으며, 증화인자에 대해 보정된 HR은 0.70이었다(95% CI: 0.58, 0.85; 증화 로그순위 p-value =0.0002). OS 기간의 중간값에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 cabozantinib 투여군이 21.4개월 vs. everolimus 투여군이 17.1개월로, 중간값 차이는 4.3개월로 추정되었다.

• 2차 평가변수 : Objective Response Rate

- ITT군을 대상으로 ORR의 1차 분석(IRC에 의해 판정)을 실시하였다. ORR은 cabozantinib과 everolimus 투여군 각각 17%(95% CI:13, 22) 및 3%(95% CI:2, 6)였다(비증화 p-value <0.001). DOR 중간값에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 cabozantinib 투여군의 경우 추정불가(NE)(95% CI:7.2, NE)하였고, everolimus 투여군의 경우 7.4개월(95% CI:1.9, NE)이었다. 최상의 반응 지표인 진행 병변(PD)의 발생률은 cabozantinib 투여군이 더 낮았으며(cabozantinib 12%, everolimus 27%), 이는 본 시험 인구집단에서 cabozantinib 치료에 대한 일차 불응성 질병의 발생률이 낮다는 의미이다. cabozantinib 투여군의 시험대상자 대다수는 표적 병변의 중앙 크기가 베이스라인 이후 감소하였다(cabozantinib 75%, everolimus 48%). 시험연구자에 의한 ORR의 결과는 IRC에 의해 판정된 것과 유사하였다. 시험연구자에 의한 ORR은 cabozantinib 투여군이 24%(95% CI:19, 29) everolimus 투여

군이 4%(95% CI:2,7)였다.

Table 33: Tumor Response per RECIST 1.1 as of the 22 May 2015 Cutoff Date (IRC-Determined, ITT Population)

Subjects in ITT Population	Cabozantinib N = 330	Everolimus N = 328
Subjects with any tumor reduction compared with baseline, n (%)	249 (75)	158 (48)
Best overall response, n (%)		
Confirmed complete response (CR)	0	0
Confirmed partial response (PR)	57 (17)	11 (3)
Stable disease (SD) ^a	216 (65)	203 (62)
Progressive disease	41 (12)	88 (27)
Unable to evaluate	2 (0.6)	2 (0.6)
Missing ^b	14 (4)	24 (7)
Objective response rate (ORR) ^c		
n (%)	57 (17)	11 (3)
95% confidence interval, %	(13, 22)	(2, 6)
Stratified CMH test p-value ^d	< 0.001	
Unstratified chi-squared test p-value	< 0.001	

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel ; IRC, independent radiology committee; ITT, intent-to-treat; MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; RCC, renal cell carcinoma; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

^a Includes subjects for whom the overall response result is stable disease or non-CR/non-PD.

^b No qualifying post-baseline assessment for overall response.

^c ORR is defined as the proportion of subjects achieving an overall response of CR or PR confirmed by a subsequent scan at least 28 days later.

^d p-value from CMH test with stratification factors of prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more), and MSKCC prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3) (Motzer et al 2004).

Source: Table 14.2.3.2

Table 34: Tumor Response per RECIST 1.1 as of the 22 May 2015 Cutoff Date (Investigator-Determined, ITT Population)

Subjects in ITT Population	Cabozantinib N = 330	Everolimus N = 328
Best overall response, n (%)		
Confirmed complete response (CR)	0	0
Confirmed partial response (PR)	78 (24)	14 (4)
Stable disease (SD) ^a	209 (63)	205 (63)
Progressive disease	29 (9)	87 (27)
Unable to evaluate	3 (0.9)	5 (2)
Missing ^b	11 (3)	17 (5)
Objective response rate (ORR) ^c		
n (%)	78 (24)	14 (4)
95% confidence interval, %	(19, 29)	(2, 7)
Stratified CMH test p-value ^d	< 0.001	
Unstratified chi-squared test p-value	< 0.001	

CMH, Cochran-Mantel-Haenszel ; IRC, independent radiology committee; ITT, intent-to-treat; MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; RCC, renal cell carcinoma; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

^a Includes subjects for whom the overall response result is stable disease or non-CR/non-PD.

^b No qualifying post-baseline assessment for overall response.

^c ORR is defined as the proportion of subjects achieving an overall response of CR or PR confirmed by a subsequent scan at least 28 days later.

^d p-value from CMH test with stratification factors of prior VEGFR-targeting TKI therapy (1 vs 2 or more), and MSKCC prognostic criteria for previously treated patients with RCC (0 vs 1 vs 2 or 3) (Motzer et al 2004).

Source: Table 14.2.3.4

<안전성 시험결과>

- 총 331명의 시험대상자들이 카보잔티닙을 투여받았고, 322명이 에베로리무스를 투여받았다 (안전성 집단). 에베로리무스군에 무작위배정된 시험대상자 1명이 카보잔티닙을 투여받아서 안전성 집단을

위해서는 카보잔티닙군에서 평가되었다.

노출기간의 중간값은 카보잔티닙군과 에베로리무스군에서 각각 32주와 19주였다. 1일 용량의 중간값은 카보잔티닙군과 에베로리무스군에서 각각 45mg 및 9.2mg이었다; 상응하는 용량 강도의 중간값은 각각 76% 및 92%였다.

카보잔티닙군의 총 59.8%와 에베로리무스군의 24.2%의 시험대상자들에서 AE로 인해 용량이 감소되었다; 최초 감량까지의 시간의 중간값은 각각 55일과 60일이었다. AE로 인한 2차 감량은 각 투여군의 19.3% 및 1.6%의 시험대상자들에서 발생했다. AE로 인한 투약 일시중단은 카보잔티닙군과 에베로리무스군의 각각 63%와 42%의 시험대상자들에서 발생했다. 최초의 투약 일시중단까지 걸린 시간의 중간값은 각각 37일과 41.5일이었다. AE로 인한 용량변경(감량 또는 일시중단)은 각각 70%와 45%의 시험대상자들에서 발생했다.

• (이상반응 요약)

Table 51: Summary of Adverse Events (Safety Population)

	Cabozantinib N = 331 n (%)	Everolimus N = 322 n (%)
AE	331 (100)	321 (100)
Related AE	322 (97)	293 (91)
Serious AE	131 (40)	139 (43)
Serious and related AE at any time	50 (15)	41 (13)
Worst AE, Grade 3 or 4	226 (68)	186 (58)
Worst related AE, Grade 3 or 4	195 (59)	131 (41)
Worst AE, Grade 4	26 (7.9)	26 (8.1)
Worst related AE, Grade 4	11 (3.3)	10 (3.1)
Grade 5 AE at any time ^{a,b}	23 (6.9)	28 (8.7)
Grade 5 AE ≤ 30 days after last dose of study treatment	15 (4.5)	23 (7.1)
Grade 5 AE > 30 days after last dose of study treatment	8 (2.4)	5 (1.6)
Related Grade 5 AE at any time	1 (0.3)	2 (0.6)
Deaths ^a	90 (27)	110 (34)
Death ≤ 30 days after last dose of study treatment	15 (4.5)	23 (7.1)
Death > 30 days after last dose of study treatment	75 (23)	87 (27)

AE, adverse event.

A small fraction of the total AEs reported could not be coded in MedDRA at the time of the database snapshot. These uncoded AEs included some high-grade events and clinically important events (Section 12.3.4.5); a review revealed that the uncoded events do not meaningfully impact the frequencies of AEs described herein. Subjects are counted only once in each category but may be counted in multiple categories.

Includes only events within the AE observation period defined as the time from first dose date until the earlier of 30 days after the date of decision to discontinue study treatment, date of death, date of consent withdrawal, or the data cutoff date except where indicated 'at any time.'

^a The Grade 5 AE and death summary information reflects data as of the May 22, 2015 cutoff date.

^b Grade 5 AEs were not necessarily reported for subject deaths due to progressive disease.

Source: Table 14.3.1.3 (AE summary data) and Table 14.3.2.5 (death summary data)

- cabozantinib 투여군 시험대상자 전부와 everolimus 투여군 시험대상자 1명을 제외한 전부에서 이상반응이 발생하였다. cabozantinib 투여군에 속한 시험대상자의 ≥20%에서 보고된 이상반응은 설사, 피로, 오심, 식욕감소, 손바닥-발바닥홍반성감각이상증후군 (PPES), 고혈압, 구토, 체중 감소, 변비, 미각이상, 구내염, 갑상선 기능저하증, 발성장애의 빈도순으로 발생하였다. everolimus 투여군에 속한 시험대상자의 ≥ 20%에서 보고된 이상반응은 피로, 빈혈, 식욕감소, 기침, 호흡곤란, 발진, 설사, 오심, 구내염, 점막염증, 말초부종의 빈도순으로 발생하였다.

- Grade 3 또는 4의 이상반응은 cabozantinib 투여군에서는 시험대상자의 68%, everolimus 투여군에서는 58%에서 보고되었다. 발생률이 cabozantinib 투여군에서 더 높은 이유는 주로 고혈압, 설사, PPES의 비율이 더 높기 때문이었다. cabozantinib 투여군에서 시험대상자의 $\geq 5\%$ 에서 보고된 Grade 3 또는 4의 이상반응은 고혈압, 설사, 피로, PPES, 빈혈의 빈도순으로 발생하였다. everolimus 투여군에서 시험대상자의 $\geq 5\%$ 에서 보고된 Grade 3 또는 4의 AE는 빈혈, 피로, 고혈당증의 빈도순으로 발생하였다. Grade 4의 이상반응 발생률은 cabozantinib에서 7.9%, everolimus 투여군에서 8.1%였다.
- 2015년 5월 22일 자료 마감일까지 관찰된 사망 건수는 카보잔티닙군과 에베로리무스군에서 각각 90건(27%) 및 110건(34%)이었다. 마지막 투여 후 30일까지의 사망은 카보잔티닙군과 에베로리무스군의 각각 15명(4.5%) 및 23명(7.1%)의 시험대상자들에서 발생했다. 사망원인은 질병 진행(카보잔티닙 8명 [2.4%], 에베로리무스 11명 [3.4%]) 및 기타 원인들(카보잔티닙 7명 [2.1%], 에베로리무스 12명 [3.7%])에 기인했다. 시험치료의 마지막 투여 후 > 30일 후의 사망은 카보잔티닙군과 에베로리무스군의 각각 75명(23%) 및 87명(27%)의 시험대상자들에서 발생했다; 사망은 주로 질병 진행(카보잔티닙 65명 [20%], 에베로리무스 80명 [25%])에 기인했다.
- 시험치료의 마지막 투여 후 30일까지 등급 5의 이상반응은 카보잔티닙군과 에베로리무스군의 각각 4.5%와 7.1%의 시험대상자들에 대해 보고되었다. 카보잔티닙군에서 보고된 질병 진행과 관련되지 않은 등급 5의 이상반응은 심부전, 전신건강 악화, 폐렴, 시술 후 출혈 및 요로성 패혈증이였다(각 1명 [0.3%]). 에베로리무스군에서 보고된 질병 진행과 관련되지 않은 등급 5의 이상반응은 흡인 폐렴(3명 [1.9%]), 수흉증(2명 [0.6%]) 및 아스페르길루스 감염, 순환허탈, 위장천공, 다기관 부전 및 호흡부전(각 1명 [0.3%])이었다. 카보잔티닙군과 에베로리무스군에서 각각 1건(PT: 달리 명시되지 않은 사망) 및 2건 (PT: 아스페르길루스 감염 및 흡인 폐렴)의 치료와 관련된 등급 5의 이상반응이 있었다.
 시험치료의 마지막 투여 후 > 30일 후의 등급 5의 이상반응은 카보잔티닙군과 에베로리무스군의 각각 2.4%와 1.6%의 시험대상자들에 대해 보고되었다. 카보잔티닙군에 대해 보고된 질병의 진행과 관련되지 않은 등급 5의 이상반응은 경막외 혈종 및 호흡곤란이었다(각 1명 [0.3%]). 울혈성 심부전의 질병 진행과 관련되지 않은 등급 5의 이상반응 1건이 에베로리무스군에 대해 보고되었다. 마지막 투여 후 > 30일 후의 치료와 관련된 등급 5의 이상반응은 없었다.
- 중대한 이상반응(SAE)의 발생은 cabozantinib 투여군에서 40%, everolimus 투여군에서 43%였다. cabozantinib 투여군에서 시험대상자의 $\geq 1.5\%$ 에서 보고된 중대한 이상반응은 신장세포암, 복통, 흉막삼출, 설사, 오심, 빈혈, 등통증, 호흡곤란, 피로, 폐렴(pneumonia), 폐색전증, 구토, 통증의 빈도순으로 발생하였다. everolimus 투여군에서 시험대상자의 $\geq 1.5\%$ 에서 보고된 중대한 이상반응은 호흡곤란, 폐렴(pneumonia), 빈혈, 신장세포암, 폐렴(pneumonitis), 탈수, 전반적 신체 건강 악화, 흉막삼출, 피로, 중추신경계 전이, 급성신부전의 빈도순으로 발생하였다.
- 약물-관련 SAE의 전체 발생률은 cabozantinib 투여군 15%, everolimus 투여군 13%였다. cabozantinib 투여군에서 시험대상자의 $\geq 1\%$ 에서 보고된 약물-관련 SAE는 설사, 폐색전증, 피로, 저마그네슘혈증의 빈도순으로 발생하였다. everolimus 투여군에서 시험대상자의 $\geq 1\%$ 에서 보고된 약물-관련 SAE는 폐렴(pneumonitis), 빈혈, 탈수, 호흡곤란의 빈도순으로 발생하였다.

- 용량 감소, 투여 일시중지, 용량 조절을 초래한 가장 자주 발생한 이상반응은 본 시험에서 각 투여군별로 보고된 가장 자주 발생한 이상반응과 일치하였고, 설사, PPES, 피로, 고혈압이었다.
- 이상반응으로 인한 치료 중단 (질병 진행 AE는 제외)은 cabozantinib 투여군에서 시험대상자의 9.7%, everolimus 투여군에서 시험대상자의 9.6%에서 보고되었다.

<카보잔티닙 관련 관심 이상반응>

- 카보잔티닙군에서 급성 신부전(모든 등급 0.6%; 등급 3 또는 4는 없음), 신부전 및 급성 신전성 신부전(각각: 모든 등급 0.3%, 등급 3은 0.3%, 등급 4는 없음)이 보고되었다. 에베로리무스군에서 신부전(모든 등급 1.6%; 등급 3은 0.3%), 급성 신부전(모든 등급 1.6%, 등급 3은 0.6%) 및 만성 신부전(모든 등급 0.3%; 등급 3 또는 4는 없음)이 보고되었다. 각 투여군에서 등급 5의 신부전 사건은 없었다. 단백뇨가 카보잔티닙군과 에베로리무스군의 12%와 9.3%의 시험대상자들에 대해 각각 보고되었다; 2.4%와 0.3%의 시험대상자들이 각각 등급 3의 AE를 나타냈다. 각 투여군에서 등급 4 또는 5의 단백뇨 사건은 없었다.
- 간담도 SOC에서의 이상반응은 카보잔티닙군과 에베로리무스군의 4.2%와 3.1%의 시험대상자들에 대해 각각 보고되었다. 카보잔티닙군에서의 등급 3 또는 4의 AE는 담관폐쇄 및 문정맥 혈전증(각 0.6%) 및 담관염, 급성 담관염, 급성 담낭염 및 담즙정체 간염(각 0.3%)이었다. 에베로리무스군에서의 등급 3 또는 4의 AE는 담관염, 담낭염, 급성 담낭염(각 0.3%) 및 문정맥 혈전증(각 0.3%)이었다. 각 투여군에서 등급 5의 간담도 사건은 없었다.
- QT 연장 AE는 각 투여군에서 1명의 시험대상자(0.3%)에 대해 보고되었다; 카보잔티닙군의 시험대상자 1명은 등급 2의 중대하지 않은 AE를 나타냈고, 에베로리무스군의 시험대상자 1명은 등급 3의 중대하지 않은 AE를 나타냈다.
- 동맥 혈전증의 발생률은 두 투여군 모두에서 낮았다(카보잔티닙군 3명 [0.9%], 에베로리무스군 1명 [0.3%]). 두 투여군의 모든 사건들은 ≤등급 3이었다.
- 카보잔티닙군의 가장 흔한($\geq 1\%$) 정맥 및 혼합 혈전성 사건은 폐색전증(카보잔티닙 3.6%, 에베로리무스 0.3%)과 심부정맥 혈전증(카보잔티닙 1.5%, 에베로리무스 0.6%)이었다. 등급 3 또는 4의 폐색전증은 카보잔티닙군(등급 4의 AE 1건이 보고되었다)과 에베로리무스군(등급 3의 AE 1건이 보고되었다)의 시험대상자 각각 2.4%와 0.3%에 대해 보고되었다. 등급 3의 심부정맥 혈전증은 카보잔티닙군의 시험대상자 0.3%에서 발생했고, 에베로리무스군에서는 없었다. 각 투여군에서 등급 5의 정맥 또는 혈전성 사건은 없었다.
- 턱 골괴사(Osteonecrosis of the Jaw, ONJ)는 카보잔티닙군의 시험대상자 2명(0.6%)에 대해 보고되었다; 1명의 시험대상자는 등급 3의 SAE를 경험했다. 두 명의 시험대상자 모두 무작위배정 전에 ONJ의 기왕력이 있었다. ONJ는 에베로리무스군의 시험대상자 2명 (0.6%)에 대해 보고되었고, 이 시험대상자들 모두 등급 3의 SAEs를 경험했다. 각 투여군에서 등급 4 이상으로 보고된 ONJ의 AE는 없었다.
- 카보잔티닙군의 3명(0.9%)과 에베로리무스군의 2명(0.6%)의 시험대상자들에 대해 위장관 천공이 보고되었다. 카보잔티닙군의 2명은 등급 3의 사건(위장관 천공 및 장 천공)을 나타냈다. 에베로리무스

군의 경우, 1명은 등급 4의 위장관 천공을 나머지 1명은 등급 5의 위장관 천공을 나타냈다. 카보잔티넵군에서는 등급 4 또는 5의 GI 천공 사건은 없었다.

- 카보잔티넵군의 1.5%의 시험대상자들에 대해 누공이 보고되었고, 에베로리무스군에서는 없었다. 카보잔티넵군의 시험대상자 1명 (0.3%)은 등급 3의 항문루를 경험했다; 다른 모든 누공의 AE는 < 등급 3이었다.
- 보다 유의한 사건들에 초점을 맞추기 위해 \geq 등급 3의 중증도를 가진 출혈성 사건들이 요약하였다. \geq 등급 3의 출혈성 사건들은 카보잔티넵군과 에베로리무스군의 시험대상자 각각 6명(1.8%)과 4명(1.2%)에 대해 보고되었다. 각각 \geq 등급 3의 AE PT는 투여군당 단지 1명의 시험대상자에서 보고되었다. 카보잔티넵군에 대해 보고된 등급 3 또는 4의 AE는 대뇌혈종, 위장출혈 및 궤양 출혈(각각 등급 3)과 출혈성 관절증 및 출혈성 빈혈(동일한 시험대상자에서 보고됨; 모두 등급 4)이었다. 에베로리무스군에 대해 보고된 등급 3 또는 4의 AEs는 위장출혈, 상부 위장관 출혈(모두 등급 3) 및 신장출혈 및 코드화되지 않은 것이었다; 출혈성 뇌졸중(등급 3). 카보잔티넵군에서 보고된 등급 5의 출혈성 사건이 2건 있었다: 카보잔티넵의 마지막 투여 후 31일 후에 발생한 뼈 전이의 두개골로의 외장성 성장으로부터 유발된 경막외 혈종 및 말초 허혈의 수술치료와 동시에 혈전 예방을 위한 해파린 투여 후의 시술 후 출혈. 에베로리무스군에서는 등급 5의 출혈 사건은 없었다.
- 카보잔티넵군에서 등급 3 또는 4의 상처 합병증은 없었다. 에베로리무스군에서는 등급 3 또는 4의 상처 합병증 AE가 1건 있었다. 각 투여군에서 등급 5의 상처 합병증 사건은 없었다.

<실험실적 이상>

- 대부분의 치료에 따른 혈청화학 검사 이상은 두 투여군 모두에서 등급 1 또는 2의 중증도였다. 카보잔티넵군에서 보고된 모든 등급의 가장 흔한($\geq 40\%$) 치료에 따른 혈청화학 실험실 검사 이상은 빈도의 감소 순으로 AST 증가, ALT 증가, 크레아티닌 증가, 트리글리세리드 증가 및 인산염 감소였다. 에베로리무스군에서 보고된 모든 등급의 가장 흔한($\geq 40\%$) 치료에 따른 혈청화학 실험실 검사 이상은 빈도의 감소 순으로 트리글리세리드 증가, 크레아티닌 증가, 혈당 증가, GGT 증가 및 AST 증가였다. 카보잔티넵군의 $\geq 5\%$ 의 시험대상자들에 대해 보고된 \geq 등급 3의 중증도를 나타낸 혈청화학 실험실 검사 이상은 빈도의 감소 순으로 나트륨 감소, 인산염 감소, 마그네슘 감소 및 칼륨 감소였다. 에베로리무스군의 $\geq 5\%$ 의 시험대상자들에 대해 보고된 \geq 등급 3의 중증도를 나타낸 혈청화학 실험실 검사 이상은 빈도의 감소 순으로 트리글리세리드 증가, GGT 증가, 혈당 증가, 나트륨 감소 및 인산염 감소였다.

카보잔티넵군과 에베로리무스군의 각각 0.6% 및 1.9%의 시험대상자들에 대해 등급 3 또는 4의 고칼슘혈증 AE가 보고되었다.

카보잔티넵군에서 $\geq 40\%$ 의 발생률을 나타낸 혈액학적 이상은 없었다. 에베로리무스군에서, 가장 흔한 혈액학적 이상 ($\geq 40\%$ 의 발생률)은 헤모글로빈 감소(71%)였다. 카보잔티넵군에서 가장 흔한 ($\geq 5\%$) 등급 3 또는 4의 혈액학적 이상은 림프구 감소였다. 에베로리무스군에서 가장 흔한($\geq 5\%$) 등급 3 또는 4의 혈액학적 이상은 빈도의 감소 순으로 헤모글로빈 감소 및 림프구 감소였다. 카보잔티넵군에 대해 보고된 등급 4의 혈액학적 이상은 없었고, 에베로리무스군에 대해서는 2건 (0.6%)이 보고되었다.

베이스라인에 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH) 및 유리 티록신 (free thyroxine, FT4)이 정상이었던 시험대상자들 중에, 카보잔티넵군의 64%와 에베로리무스군의 8%의 시험대상자

들이 베이스라인 이후에 TSH 증가를 나타냈고, FT4는 정상이었다. 추가로 카보잔티닙군의 8%와 에베로리무스군의 0.5%의 시험대상자들이 베이스라인 이후에 TSH 증가와 FT4 감소를 나타냈다. 카보잔티닙으로 치료된 21%와 에베로리무스로 치료된 < 1%의 시험대상자들에서 AE로써 갑상선기능저하증이 보고되었다.

- 카보잔티닙군의 37%와 에베로리무스군의 7.1%의 시험대상자들에서 AE로 고혈압이 보고되었다. 등급 3 또는 4의 고혈압 발생률은 각각의 투여군에서 15%와 3.1%였고, 고혈압의 SAEs는 카보잔티닙으로 치료된 시험대상자들에서는 0.3%의 발생률을 나타냈고, 에베로리무스로 치료된 시험대상자들에서는 없었다. 고혈압의 이상반응은 결과적으로 카보잔티닙군 9.1%의 시험대상자들에서 용량변경을 초래했고 에베로리무스군에서는 없었다.
- 모든 베이스라인 이후 방문에서 베이스라인으로부터 $\geq 10\%$ 의 체중감소는 카보잔티닙군의 46%와 에베로리무스군의 19%의 시험대상자들에 대해 보고되었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

해당사항 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

해당사항 없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

해당사항 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

1) pivotal 3상 임상시험 유효성 결과

- 이전의 VEGFR-표적요법 중 또는 후에 질병 진행을 경험한 진행성 RCC가 있는 시험대상자들을 대상으로 카보잔티닙 vs. 에베로리무스에 대한 무작위배정, 공개, 대조 임상시험에서 처음 등록된 375명이 시험대상자들(PITT 집단) 중에서 IRC에 의한 PFS 기간 연장의 일차 평가변수가 충족되었다. 분석결과 PFS의 중간값이 에베로리무스군의 3.8개월과 비교하여 카보잔티닙군에서는 7.4개월로 통계적으로 유의했다(HR = 0.59, p-값 < 0.001).
- 이차 유효성 평가변수인 OS에 대해 예정된 중간분석은 ITT 집단의 모든 시험대상자들 중에서의 일차 PFS 분석 시점에 실시되었고, 최종분석에 필요한 49%의 사망이 포함되었다. 분석 결과, 에베로리무스군에 비해 카보잔티닙군에서 OS가 더 길었으나 통계적인 유의성에 도달하지 않았다(HR = 0.68, p-값 = 0.006).
2015년 12월 31일을 자료마감으로 2차의 계획되지 않았던 중간분석의 결과, cabozantinib 투여군이 everolimus 투여군에 비해 OS가 더 긴 경향을 보였으며, 증화인자에 대해 보정된 HR은 0.67이었다(95% CI: 0.53, 0.83; 증화 로그순위 p-value = 0.0003). OS 기간의 중간값에 대한 Kaplan-Meier 추정치는 cabozantinib 투여군이 21.4개월 vs. everolimus 투여군이 16.5개월로, 중간값 차이는 4.9개월로 추정되었다.
- 일차 PFS 분석 시점에 ITT 집단을 대상으로 IRC별 ORR이 실시되었고, 카보잔티닙 치료에 따른 통계적으로 유의한 유의성을 보여주었다: ORR은 카보잔티닙을 투여받은 시험대상자들의 경우엔 17%,

에베로리무스를 투여받은 시험대상자들의 경우엔 3%였다(p-값 < 0.001).

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험에서 카보잔티닙은 60mg 투여 및 에베로리무스 10mg 투여로 시작하였다. 노출기간의 중간값은 카보잔티닙군과 에베로리무스군에서 각각 32주와 19주였다. 1일 용량의 중간값은 카보잔티닙군과 에베로리무스군에서 각각 45mg 및 9.2mg이었다; 상응하는 용량 강도의 중간값은 각각 76% 및 92%였다.
- Grade 3 또는 4의 이상반응은 cabozantinib 투여군에서는 시험대상자의 68%, everolimus 투여군에서는 58%에서 보고되었다. 발생률이 cabozantinib 투여군에서 더 높은 이유는 주로 고혈압, 설사, PPES의 비율이 더 높기 때문이었다.
- 중대한 이상반응(SAE)의 발생은 cabozantinib 투여군에서 40%, everolimus 투여군에서 43%였다. cabozantinib 투여군에서 시험대상자의 $\geq 1.5\%$ 에서 보고된 중대한 이상반응은 신장세포암, 복통, 흉막삼출, 설사, 오심, 빈혈, 등통증, 호흡곤란, 피로, 폐렴(pneumonia), 폐색전증, 구토, 통증의 빈도순으로 발생하였다. everolimus 투여군에서 시험대상자의 $\geq 1.5\%$ 에서 보고된 중대한 이상반응은 호흡곤란, 폐렴(pneumonia), 빈혈, 신장세포암, 폐렴(pneumonitis), 탈수, 전반적 신체 건강 악화, 흉막삼출, 피로, 중추신경계 전이, 급성신부전의 빈도순으로 발생하였다.
- cabozantinib 투여군 시험대상자 전부와 everolimus 투여군 시험대상자 1명을 제외한 전부에서 이상반응이 발생하였다. cabozantinib 투여군에 속한 시험대상자의 $\geq 20\%$ 에서 보고된 이상반응은 설사, 피로, 오심, 식욕감소, 손바닥-발바닥홍반성감각이상증후군 (PPES), 고혈압, 구토, 체중 감소, 변비, 미각이상, 구내염, 갑상선 기능저하증, 발생장애의 빈도순으로 발생하였다. everolimus 투여군에 속한 시험대상자의 $\geq 20\%$ 에서 보고된 이상반응은 피로, 빈혈, 식욕감소, 기침, 호흡곤란, 발진, 설사, 오심, 구내염, 점막염증, 말초부종의 빈도순으로 발생하였다.
- 카보잔티닙의 노출량이 에베로리무스의 거의 2배였다. AE의 전반적 발생률은 비슷했지만, 약물계열 특이적 작용기전으로 인해 두 투여군 간의 안전성 프로파일은 서로 달랐다. 기존에 알려진 계열 특이적 이상반응과 양상과 유사했다.

6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 이전의 VEGFR-표적요법 중 또는 후에 질병 진행을 경험한 진행성 RCC가 있는 시험대상자들을 대상으로 카보잔티닙 vs. 에베로리무스에 대한 무작위배정, 공개, 대조 임상시험에서 IRC에 의한 PFS 기간 연장의 일차 평가변수가 충족되었다. 분석결과 PFS의 중간값이 에베로리무스군의 3.8개월과 비교하여 카보잔티닙군에서는 7.4개월로 통계적으로 유의했다(HR = 0.59, p-값 < 0.001).
- 카보잔티닙의 노출량이 에베로리무스의 거의 2배였다. AE의 전반적 발생률은 비슷했지만, 약물계열 특이적 작용기전으로 인해 두 투여군 간의 안전성 프로파일은 서로 달랐다. 기존에 알려진 계열 특이적 이상반응과 양상과 유사했다.
- 신청 질환에서 유의한 PFS 증가의 임상적 이익이 위해성을 상회하여 임상적 이익이 있을 것이다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

6.6.3. 가교자료평가

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 제7조제6호가목 [별표 6]에 따라 가교자료면제대상 중 ‘가. 희귀의약품 또는 희귀의약품 지정이 해제된 품목’에 해당하는 것으로 가교자료 제출 면제

6.7. 임상에 대한 심사자의견

(임상약리)

- 경증 및 중등도 간장애 환자에서 카보잔티닙 60mg 캡슐 단회 투여시 카보잔티닙 노출(AUC_{0-inf})이 각각 약 81% 및 63% 증가하였다. 그러므로 경증 또는 중등도의 간장애 환자에게 용량을 감소하여 권장 투여 용량은 40mg이 적절하다. 간장애 환자에 대해 이상반응 모니터링이 권장되며 필요시 용량 조정 또는 일시 중단을 고려해야 한다.
- 신장애 환자에서 카보잔티닙 60mg 캡슐 단회 투여시, 경증 신장애 환자에서 카보잔티닙의 C_{max} 및 AUC(AUC_{0-t} 및 AUC_{0-inf})는 각각 19% 및 30% 증가하였다. 중등도의 신장애 환자에서 카보잔티닙의 C_{max} 및 AUC(AUC_{0-t} 및 AUC_{0-inf})는 정상 신기능 시험대상자와 유사했다. 카보잔티닙의 노출량은 경증 또는 중등도 신장애에 의해 임상적으로 유의한 정도의 영향을 받지 않으므로 용량 조절은 필요하지 않으나, 주의하여 사용하여야 한다.
- 카보잔티닙 단독투여 시 C_{max} 및 AUC는 공복상태에 비해 음식섭취상태에서 중등도로 각각 41% 및 57% 증가했으므로 식사를 피해 공복에 투여해야 한다.
- 강력한 CYP3A4 효소유도제인 리팜핀과 병용투여로 카보잔티닙 혈장노출(AUC)이 77% 감소했다. 그러므로 강력한 CYP3A4 유도제와 이 약의 병용투여는 피해야 한다.
- 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 병용투여로 카보잔티닙 혈장노출(AUC)이 38% 증가했다. 그러므로 강력한 CYP3A4 저해제와 이 약의 병용 투여는 주의를 기울여야 한다.

(유효성 및 안전성)

- 이전에 VEGFR-TKI를 이전에 투여받은 적이 있는 신장세포암 환자를 대상으로 에베로리무스와 비교하여 카보잔티닙의 안전성과 유효성을 평가한 3상 임상시험 결과를 제출하였다.
- 총 658명의 시험대상자들(카보잔티닙 330명, 에베로리무스 328명)이 무작위로 배정된 치료를 받았다. 일차 평가변수 치료의향 집단은 처음에 무작위배정된 375명의 시험대상자(카보잔티닙 187명, 에베로리무스 188명)로 구성되었다.
- 베이스라인 인구통계학적 특성과 질병 특성은 카보잔티닙과 에베로리무스 군에서 유사했다.
- 카보메틱스는 에베로리무스 대비 1차 유효성 평가변수인 무진행 생존 기간(PFS)의 유의한 개선을 입증하였다. 무진행 생존 기간 중간값은 카보잔티닙 투여군이 7.4개월 vs 에베로리무스 3.8개월이었다. 총화인자에 대해 보정된 HR은 0.59(95% CI: 0.46, 0.76; p-value <0.001)이었다.
- 전체 생존에 대하여 계획된 중간 분석을 1차 PFS 분석시점에 수행한 결과, 중간 분석의 통계학적 유의성을 보이지 않았다. (HR=0.68 (95% CI: 0.51, 0.90; p-value=0.006)
이어진 업데이트된 OS 분석에서 카보메틱스는 에베로리무스 대비 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다. OS 중간값은 카보잔티닙 투여군이 21.4개월 vs 에베로리무스 16.5개월이었다. 총화인자에 대해 보정된 HR은 0.66(95% CI: 0.53, 0.83; p-value=0.0003)이었다.
- ORR은 카보잔티닙군은 17%, 에베로리무스군 3.0%에 비해 유의한 개선을 보였다.
- 또한 기허가된 진행성 신세포암 2차 치료제와 유효성 결과 비교시, 카보잔티닙의 임상적 유의성을 확인할 수 있다.

- 임상시험에서 카보잔티닙 투여군 시험대상자의 $\geq 20\%$ 에서 보고된 이상반응은 설사, 피로, 오심, 식욕감소, 손바닥-발바닥홍반성감각이상증후군(PPES), 고혈압, 구토, 체중 감소, 변비, 미각이상, 구내염, 갑상선 기능저하증, 발성장애의 빈도순으로 발생하였다.
- Grade 3 또는 4의 이상반응은 카보잔티닙 투여군에서는 시험대상자의 68%, 에베로리무스 투여군에서는 58%에서 보고되었다. 발생률이 카보잔티닙 투여군에서 더 높은 이유는 주로 고혈압, 설사, PPES의 비율이 더 높기 때문이었다. 카보잔티닙 투여군에서 시험대상자의 $\geq 5\%$ 에서 보고된 Grade 3 또는 4의 이상반응은 고혈압, 설사, 피로, PPES, 빈혈의 빈도순으로 발생하였다.
- 이상반응으로 인한 임상시험 중단 비율은 카보잔티닙 투여군(9.7%)과 에베로리무스 투여군(9.6%)에서 비슷하였다.
- 신부전, 단백뇨, 간담도질환, QT 연장, 정맥 및 동맥 혈전성 사건, 턱 골괴사(osteonecrosis of jaw, ONJ), GI 천공, 누공, 출혈 사건 및 상처 합병증과 같은 VEGFR-TKI와 관련된 카보잔티닙 관심 이상반응은 기존 유사 계열(VEGFR-TKI)에서 알려진 특이적 이상반응 양상과 일치하였다.
- 이상반응은 카보잔티닙 용량 감소 및 투여 중단을 통해 적절하게 관리될 수 있다.

(효능효과)

- 이전에 VEGFR-TKI 치료를 받은 환자를 대상으로 임상시험을 실시하였으므로, 이전 표준 치료를 명확히 하기 위해 효능효과를 ‘이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암의 치료’ 시정하였다.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- FDA CABOMETYX(cabozantinib s-malate) 2016.04.25. 허가

효능효과 : Treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior anti-angiogenic therapy

- EMA CABOMETYX(cabozantinib s-malate) 2016.09.09. 허가

효능효과 : Treatment of patients with advanced renal cell carcinoma in adults who have received prior vascular endothelial growth factor(VEGF)-targeted therapy

	국내 신청사항	미국 CABOMETYX™ (cabozantinib) tablets (최신 label 2016.04)	영국 Cabometyx 20mg, 40mg, 60mg (최신 SPC 2016.10.18)
효 능 효 과	이전에 치료 받은 적이 있는 성인의 진행성 신장세포암 환자의 치료	CABOMETYX is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior anti-angiogenic therapy	4.1 Therapeutic indications CABOMETYX is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in adults following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy
용 법 용 량	이 약을 이용한 치료는 항암제 투여에 숙련된 전문가에 의해 시작되어야 한다. 카보메틱스(카보잔티닙) 정제와 코메트릭(카보잔티닙) 캡슐은 생물학적 동등성을 가지지 않으므로, 교체 사용하지 않아야 한다(전문가용 사용상주의사항 2.약동학적 특성 참조). 만약 환자가 카보잔티닙 캡슐에서 카보잔티닙 정제로 전환해야 하는 경우, 환자는 60mg를 초과하지 않는 카보메틱스 또는 현재 코메트릭 복용량(둘 중 낮은 쪽)을 계속 복용해야 한다. 권장투여용량은 1일 1회 60mg이다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적 유의성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 투여한다. 의심되는 이상반응 관리를 위해 일시적으로 이 약의 투	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Dose Do not substitute CABOMETYX tablets with cabozantinib capsules. The recommended daily dose of CABOMETYX is 60mg. Do not administer CABOMETYX with food. Instruct patients not to eat for at least 2 hours before and at least 1 hour after taking CABOMETYX. Continue treatment until patient no longer experiences clinical benefit or experiences unacceptable toxicity. Swallow CABOMETYX tablets whole. Do not crush CABOMETYX tablets. Do not take a missed dose within 12 hours of the next dose. Do not ingest foods (e.g., grapefruit, grapefruit	4.2 Posology and method of administration Therapy with CABOMETYX should be initiated by a physician experienced in the administration of anticancer medicinal products. <u>Posology</u> CABOMETYX (cabozantinib) tablets and COMETRIQ (cabozantinib) capsules are not bioequivalent and should not be used interchangeably (see section 5.2). If a patient must switch from cabozantinib capsules to cabozantinib tablets, the patient should continue at a CABOMETYX dose not to exceed 60mg or the current COMETRIQ dose (whichever is lower). The recommended dose of CABOMETYX is 60mg once daily. Treatment should continue until the

국내 신청사항	미국 CABOMETYX™ (cabozantinib) tablets (최신 label 2016.04)	영국 Cabometyx 20mg, 40mg, 60mg (최신 SPC 2016.10.18)										
<p>여를 중단하거나 용량감소가 요구될 수 있다(표 1 참조). 투여용량감소가 필요한 경우, 이 약의 투여용량을 1일 40mg으로 감소시킨 후, 1일 20mg으로 감소시키는 것을 권장한다. 투약중단은 CTCAE 3등급 또는 그 이상의 독성, 또는 참을 수 없는 2등급 독성의 경우 권장된다. 투여용량감소는 심각하거나 또는 견딜 수 없는 경우가 지속된다면 권장된다.</p> <p>만약 환자가 복용을 잊은 경우, 다음 복용 12시간 이내에 누락된 복용량은 투여하지 않아야 한다.</p> <p>표1: 약물이상반응 시 권장되는 용량 조정</p>	<p>juice) or nutritional supplements that are known to inhibit cytochrome P450 during CABOMETYX treatment.</p> <p>2.2 Dosage Adjustments</p> <p><i>For Patients Undergoing Surgery</i></p> <p>Stop treatment with CABOMETYX at least 28 days prior to scheduled surgery, including dental surgery.</p> <p><i>For Adverse Reactions</i></p> <p>Withhold CABOMETYX for NCI CTCAE Grade 4 adverse reactions, and for Grade 3 or intolerable Grade 2 adverse reactions that cannot be managed with a dose reduction or supportive care.</p> <p>Upon resolution/improvement (i.e., return to baseline or resolution to Grade 1) of an adverse reaction, reduce the dose as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> • If previously receiving 60mg daily dose, resume treatment at 40mg daily • If previously receiving 40mg daily dose, resume treatment at 20mg daily • If previously receiving 20mg daily dose, resume at 20mg if tolerated, otherwise, discontinue CABOMETYX <p>Permanently discontinue CABOMETYX for any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • development of unmanageable fistula or GI 	<p>patient is no longer clinically benefiting from therapy or until unacceptable toxicity occurs.</p> <p>Management of suspected adverse drug reactions may require temporary interruption and/or dose reduction of CABOMETYX therapy (see Table 1). When dose reduction is necessary, it is recommended to reduce to 40mg daily, and then to 20mg daily. Dose interruptions are recommended for management of CTCAE grade 3 or greater toxicities or intolerable grade 2 toxicities. Dose reductions are recommended for events that, if persistent, could become serious or intolerable.</p> <p>If a patient misses a dose, the missed dose should not be taken if it is less than 12 hours before the next dose.</p> <p>Table 1: Recommended CABOMETYX dose modifications for adverse reactions</p> <table border="1" data-bbox="1527 1023 2132 1347"> <thead> <tr> <th>Adverse reaction and severity</th> <th>Treatment Modification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 1 and Grade 2 adverse reactions which are tolerable and easily managed</td> <td>Dose adjustment is usually not required. Consider adding supportive care as indicated.</td> </tr> <tr> <td>Grade 2 adverse reactions which are intolerable and cannot be managed with a dose reduction or supportive care</td> <td>Interrupt treatment until the adverse reaction resolves to Grade ≤1. Add supportive care as indicated. Consider re-initiating at a reduced dose.</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 adverse reactions (except clinically nonrelevant laboratory abnormalities)</td> <td>Interrupt treatment until the adverse reaction resolves to Grade ≤1. Add supportive care as indicated. Re-initiate at a reduced dose.</td> </tr> <tr> <td>Grade 4 adverse reactions (except clinically nonrelevant laboratory abnormalities)</td> <td>Interrupt treatment. Institute appropriate medical care. If adverse reaction resolves to Grade ≤1, re-initiate at a reduced dose. If adverse reaction does not resolve, permanently discontinue CABOMETYX.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: Toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)</p>	Adverse reaction and severity	Treatment Modification	Grade 1 and Grade 2 adverse reactions which are tolerable and easily managed	Dose adjustment is usually not required. Consider adding supportive care as indicated.	Grade 2 adverse reactions which are intolerable and cannot be managed with a dose reduction or supportive care	Interrupt treatment until the adverse reaction resolves to Grade ≤1. Add supportive care as indicated. Consider re-initiating at a reduced dose.	Grade 3 adverse reactions (except clinically nonrelevant laboratory abnormalities)	Interrupt treatment until the adverse reaction resolves to Grade ≤1. Add supportive care as indicated. Re-initiate at a reduced dose.	Grade 4 adverse reactions (except clinically nonrelevant laboratory abnormalities)	Interrupt treatment. Institute appropriate medical care. If adverse reaction resolves to Grade ≤1, re-initiate at a reduced dose. If adverse reaction does not resolve, permanently discontinue CABOMETYX.
Adverse reaction and severity	Treatment Modification											
Grade 1 and Grade 2 adverse reactions which are tolerable and easily managed	Dose adjustment is usually not required. Consider adding supportive care as indicated.											
Grade 2 adverse reactions which are intolerable and cannot be managed with a dose reduction or supportive care	Interrupt treatment until the adverse reaction resolves to Grade ≤1. Add supportive care as indicated. Consider re-initiating at a reduced dose.											
Grade 3 adverse reactions (except clinically nonrelevant laboratory abnormalities)	Interrupt treatment until the adverse reaction resolves to Grade ≤1. Add supportive care as indicated. Re-initiate at a reduced dose.											
Grade 4 adverse reactions (except clinically nonrelevant laboratory abnormalities)	Interrupt treatment. Institute appropriate medical care. If adverse reaction resolves to Grade ≤1, re-initiate at a reduced dose. If adverse reaction does not resolve, permanently discontinue CABOMETYX.											

국내 신청사항		미국 CABOMETYX™ (cabozantinib) tablets (최신 label 2016.04)	영국 Cabometyx 20mg, 40mg, 60mg (최신 SPC 2016.10.18)									
<table border="1"> <tr> <td>약물이상반응 및 심각성</td> <td>용량조정</td> </tr> <tr> <td>1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우</td> <td>보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 제시된 보조치료 추가를 고려한다.</td> </tr> <tr> <td>2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료를 관리될 수 없는 경우</td> <td>증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 제시된 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작하는 것을 고려한다.</td> </tr> <tr> <td>3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)</td> <td>증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 제시된 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작한다.</td> </tr> <tr> <td>4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)</td> <td>치료를 중단한다. 적절한 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재 시작한다. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 중단한다.</td> </tr> </table>	약물이상반응 및 심각성	용량조정	1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 제시된 보조치료 추가를 고려한다.	2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료를 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 제시된 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작하는 것을 고려한다.	3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 제시된 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작한다.	4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재 시작한다. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 중단한다.	<p>perforation</p> <ul style="list-style-type: none"> • severe hemorrhage • arterial thromboembolic event (e.g., myocardial infarction, cerebral infarction) • hypertensive crisis or severe hypertension despite optimal medical management • nephrotic syndrome • reversible posterior leukoencephalopathy syndrome <p><i>In Patients Concurrently Taking a Strong CYP3A4 Inhibitor</i></p> <p>Reduce the daily CABOMETYX dose by 20mg (for example, from 60mg to 40mg daily or from 40mg to 20mg daily). Resume the dose that was used prior to initiating the CYP3A4 inhibitor 2 to 3 days after discontinuation of the strong inhibitor [see Drug Interactions (7), Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p><i>In Patients Concurrently Taking a Strong CYP3A4 Inducer</i></p> <p>Increase the daily CABOMETYX dose by 20mg (for example, from 60mg to 80mg daily or from 40mg to 60mg daily) as tolerated. Resume the dose that was used prior to initiating the CYP3A4 inducer 2 to 3 days after discontinuation of the strong inducer. The daily dose of CABOMETYX</p>	<p><u>Concomitant medicinal products</u></p> <p>Concomitant medicinal products that are strong inhibitors of CYP3A4 should be used with caution, and chronic use of concomitant medicinal products that are strong inducers of CYP3A4 should be avoided (see sections 4.4 and 4.5). Selection of an alternative concomitant medicinal product with no or minimal potential to induce or inhibit CYP3A4 should be considered.</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Elderly patients</u></p> <p>No specific dose adjustment for the use of cabozantinib in older people (≥ 65 years) is recommended.</p> <p><u>Race</u></p> <p>There is little experience with cabozantinib in non-White patients.</p> <p><u>Patients with renal impairment</u></p> <p>Cabozantinib should be used with caution in patients with mild or moderate renal impairment. Cabozantinib is not recommended for use in patients with severe renal impairment as safety and efficacy have not been established in this population.</p>
약물이상반응 및 심각성	용량조정											
1등급 및 2등급 견딜 수 있으며 쉽게 관리되어지는 경우	보통, 투여용량 조정은 필요하지 않다. 제시된 보조치료 추가를 고려한다.											
2등급 견딜 수 없고 용량 감소 또는 보조치료를 관리될 수 없는 경우	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 제시된 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작하는 것을 고려한다.											
3등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	증상이 1등급 이하로 개선될 때까지 투약을 중단한다. 제시된 보조치료를 추가한다. 투여용량을 줄여 재 시작한다.											
4등급 (임상적으로 관련이 없는 실험실 이상 제외)	치료를 중단한다. 적절한 치료를 제공한다. 증상이 1등급 이하로 개선되면, 투여용량을 줄여 재 시작한다. 증상이 개선되지 않는다면, 이 약의 투여를 중단한다.											
<p>주: 독성등급은 국가 암 연구소의 이상반응에 대한 공통용어기준 4.0판(NCI-CTCAE v4)에 따른다.</p> <p><u>병용의약품</u></p> <p>CYP3A4의 강력한 저해제인 병용 의약품은 신중히 사용</p>												

국내 신청사항	미국 CABOMETYX™ (cabozantinib) tablets (최신 label 2016.04)	영국 Cabometyx 20mg, 40mg, 60mg (최신 SPC 2016.10.18)
<p>되어야 하고, CYP3A4의 강력한 유도제인 병용 의약품의 만성적인 사용은 금지해야 한다(사용상주의사항의 '1.다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).</p> <p>CYP3A4을 유도하거나 저해할 잠재력이 없거나 거의 없는 대체의약품의 선택은 고려되어야 한다.</p> <p><u>특수 환자군</u></p> <p><u>고령자에 대한 투여</u></p> <p>65세 이상 고령자에서 이 약의 사용을 위한 구체적인 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p><u>신장에 환자</u></p> <p>이 약은 경증 또는 중등도 신장애 환자에게 주의하여 사용되어야 한다. 이 약은 심각한 신장손상 환자에게 안전성과 유효성이 입증되지 않았으므로 사용이 권장하지 않는다.</p> <p><u>간장애 환자</u></p> <p>경증 또는 중등도 간장애 환자에게 추천되는 투여량은 1일 1회 40mg 이다. 환자는 약물이상반응이 모니터링 되어야 하며 필요에 따라 용량 조정 또는 투약 중단이 고려되어야 한다(용법용량 참조). 카보잔티닙은 심각한 간장애 환자에게 안전성과 효능이 입증되지 않았으므로 권장되지 않는다.</p> <p><u>심장장애 환자</u></p>	<p>should not exceed 80mg [see Drug Interactions (7), Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p><i>In Patients with Hepatic Impairment</i> Reduce the starting dose of CABOMETYX to 40mg once daily in patients with mild or moderate hepatic impairment. CABOMETYX is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [see Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)].</p>	<p><u><i>Patients with hepatic impairment</i></u> In patients with mild or moderate hepatic impairment the recommended dose is 40mg once daily. Patients should be monitored for adverse events and dose adjustment or treatment interruption should be considered as needed (see section 4.2). Cabozantinib is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment as safety and efficacy have not been established in this population.</p> <p><u><i>Patients with cardiac impairment</i></u> There is limited data in patients with cardiac impairment. No specific dosing recommendations can be made.</p> <p><u><i>Paediatric population</i></u> The safety and efficacy of cabozantinib in children and adolescents aged <18 years have not yet been established. No data are available.</p> <p><u><i>Method of administration</i></u> CABOMETYX is for oral use. The tablets should be swallowed whole and not crushed. Patients should be instructed to not eat anything for at least 2 hours before through 1 hour after taking CABOMETYX.</p>

	국내 신청사항	미국 CABOMETYX™ (cabozantinib) tablets (최신 label 2016.04)	영국 Cabometyx 20mg, 40mg, 60mg (최신 SPC 2016.10.18)
	<p>심장장애 환자에 대한 한정적인 자료가 있다. 특정 투여 권장량을 작성할 수 없다.</p> <p><u>소아 및 청소년</u></p> <p>소아와 18세 미만 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 가용한 자료가 없다.</p> <p><u>투여 방법</u></p> <p>경구로 투여한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 부수어서는 안 된다. 환자는 적어도 이 약을 복용 전 2시간, 복용 후 1시간 동안은 음식물 섭취를 하여서는 안 된다.</p>		

8. 국내 유사제 품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

구분	신청품목	기허가품목	기허가품목	기허가품목	기허가품목
제품명	카보메텍스 (카보잔티닙)	아피니토정 (에베로리무스) 한국노바티스(주)	인라이타정 (엑시티닙) 한국화이자제약(주)	넥사마정 (소라페닙) 바이엘코리아(주)	수텐 (수니티닙) 한국화이자제약(주)
허가일자	-	2009.06.26	2012.08.22	2008.01.07	2006.06.19
효능효과	<u>이전에 치료 받은 적이 있는 성인의 진행성 신장세포암 환자의 치료</u>	1. 비스테로이드성 아로마타제 저해제에 불응성인, 에스트로겐 수용체 양성, HER-2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있거나 폐경 후	이전 한 가지 전신요법 치료에 실패한 진행성 신세포암	- 이전의 cytokine 치료에 실패 경험이 있거나, 이러한 치료 요법이 적절치 않은 진행성 신장세포암 - 간세포성 암	1. 저항성 및 불내약성으로 인해 메실산 이매티닙 요법에 실패한 위장관 기저종양 2. 진행성 신세포암 3. 절제불가능하고, 고도로

		<p>여성에서 엑스메스탄과 병용 투여</p> <p>2. 췌장에서 기원한 진행성 신경내분비입양 (pNET)</p> <p>3. 위장관 또는 폐 기원의 진행성(절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성)의 고도로 분화된 비기능적 신경내분비입양 (GI/Lung NET)</p> <p>4. <u>VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암</u></p> <p>5. 치료적 중재가 필요하지만 근치적인 외과적 절제술을 받을 수 없는 결절성 경화증 (TSC)과 관련된 뇌실막 및 거대세포 성상세포종 (SEGA)</p> <p>이 약의 유효성은 SEGA 부피의 변화에 근거하였다.</p> <p>6. 즉각적인 수술이 요구되지 않는, 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종이 약의 유효성은 반응률에 근거하였다.</p>		<p>- 방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선 암</p>	<p>분화된 진행성 및/또는 전이성 췌장내분비종양</p>
--	--	---	--	--	---------------------------------

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	인셈코리아(주)	허가일	2017.09.26
제품명	카보메텍스정40밀리그램(카보잔티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	
주성분 및 함량	이 약 1정 중 카보잔티닙 (S)-말산염(별규) 50.69 mg		
효능·효과	이전에 VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법의 치료 받은 적이 있는 진행성 신장세포암의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> - 위장관(GI)천공 - 위장루 및 비위장루 - 혈전색전증 - 출혈 - 상처 합병증 - 고혈압 - RPLS - 설사 - PPES - 감상선 기능저하증 - 골 괴사 - 단백뇨 	<ul style="list-style-type: none"> - 제안된 일반적 및 추가적인 약물감시(PhV) 활동, 유도 설문지를 포함한 일반적인 약물감시(PhV) - 유도 설문지를 포함한 일반적인 약물감시(PhV) - 동맥 혈전색전증에 대한 유도 설문지를 포함한 일반적인 약물감시(PhV) - 유도 설문지를 포함한 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 유도 설문지를 포함한 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 유도 설문지를 포함한 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) 	<p>종류 해당자료 붙임 첨부</p>

2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> - QT 연장 - 신부전 - 간독성 - 생식능력장애 - 배아독성 - 의약품 사용과오 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) 	<p>종류 해당자료 붙임 첨부</p>
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> - 소아집단에서의 사용 - 임신 또는 수유 중인 여성들에서의 사용 - 심장애 집단에서의 사용 - 중증 간장애 환자들에 서의 사용 - 중증 신장애 환자들에 서의 사용 - 발암성 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) - 일반적인 약물감시(PhV) 추가 적인 약물감시(PhV)비임상 발 암성시험(XL184-036[랫드]) 	<p>종류 해당자료 붙임 첨부</p>

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방 하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)