

# 사용상의주의사항

## 1. 경고

### 1) 출혈

이 약은 중증 및 경우에 따라 치명적인 출혈 사건을 포함한 출혈 및 위장관 출혈 위험을 증가시킨다. 임상시험 1에서 중증 출혈의 발생률은 이 약의 경우 3.4%였으며 위약의 경우 2.6%였다. 임상시험 2에서 중증 출혈의 발생률은 이 약과 파클리탁셀 병용투여군에서 4.3%였으며 위약과 파클리탁셀 병용투여군에서 2.4%였다. 비스테로이드성 항염증제(NSAID)를 투여받고 있는 위암 환자들은 임상시험 1 및 2에서 제외되었다. 따라서 NSAID를 투여받은 위암 환자에서 이 약 투여 시 위장관 출혈의 위험은 알려지지 않았다.

임상시험 3에서 중증 출혈의 발생률은 이 약과 도세탁셀 병용투여군에서 2.4%였으며 위약과 도세탁셀 병용투여군에서 2.3%였다. 항응고약물을 투여 받고 있는 환자들은 임상시험 3의 비소세포폐암 연구에서 제외되었으며, 비스테로이드성 항염증제(NSAID) 또는 항혈소판 약물의 만성치료를 받고 있는 환자들은 임상시험 3 및 6의 비소세포폐암 연구에서 제외되었다. 1일 1회 아스피린 요법을 제외한 다른 항혈소판제를 투여 받거나 주요 기도나 혈관의 침습 또는 중양 내 공동화(cavitation)에 대한 방사선 촬영 상의 증거가 있는 비소세포폐암 환자들 또한 임상시험 3에서 제외되었다. 따라서 이러한 해당 그룹의 환자들에 대한 폐출혈 위험은 알려지지 않았다.

임상시험 4에서 중증 출혈의 발생률은 이 약과 FOLFIRI 병용투여군에서 2.5%였으며 위약과 FOLFIRI 병용투여군에서 1.7%였다. 중증 출혈을 경험한 환자들에서 이 약의 투여는 영구 중단되어야 한다.

문맥 고혈압의 증거가 있거나, 식도 정맥류 출혈의 과거 병력이 있는 간세포암 환자의 경우, 라무시루맙 투여 시작 전 표준 치료에 따라 식도 정맥류에 대한 스크리닝 및 치료가 실시되어야 한다.

## 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

### 1) 동맥혈전색전증(arterial thromboembolic events, ATE)

임상시험 1에서 위암 치료에 대해 이 약을 단독요법으로 투여받았던 236명 중 1.7%의 환자를 포함하여 임상 시험에서 심근경색, 심정지, 뇌혈관 사고, 뇌허혈을 포함하여 중대하며 때때로 치명적인 동맥혈전색전증(ATE)이 발생하였다. 중증의 동맥혈전색전증을 경험하는 환자에 대해서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

### 2) 고혈압

위약 투여군(3%)과 비교했을 때 이 약을 단독요법으로 투여받은 환자(8%)에서, 위약과 파클리탁셀 투여군(3%)과 비교했을 때 이 약과 파클리탁셀 병용투여군(15%)에서, 위약과 도세탁셀 투여군(2%)과 비교했을 때 이 약과 도세탁셀 병용투여군(6%)에서, 그리고 위약과 FOLFIRI 투여군(3%)과 비교했을 때 이 약과 FOLFIRI 병용투여군(11%)에서 중증 고혈압의 발생이 증가하였다.

이 약 치료를 시작하기 전에 고혈압을 조절한다. 치료 기간 동안 지시된 대로 2주마다 또는 더 자주 혈압을 모니터링한다.

중증의 고혈압에 대해서는 의학적으로 조절될 때까지 이 약의 투여를 일시적으로 중단한다. 임상적으로 의미 있는 고혈압을 항고혈압제로 조절할 수 없는 경우 또는 고혈압 위기 또는 고혈압성 뇌병증이 있는 환자들에서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

### 3) 주입 관련 반응

중증 및 생명을 위협하는 주입 관련 반응을 포함한 주입 관련 반응들이 이 약 임상 시험에서 발생했다. 주입 관련 반응의 대부분은 이 약의 첫 번째 또는 두 번째 주입 도중에 또는 주입 후에 발생했다. 주입 관련 반응 증상으로는 경직/떨림, 요통/경련, 흉통 및/또는 흉부 압박감, 오한, 안면홍조, 호흡곤란, 천명, 저산소증 및 감각 이상이 포함되었다. 중증의 경우 기관지 연축, 심실상 빈맥 및 저혈압 증상이 포함되었다.

이 약 주입 전에 전처치를 한다(용법용량의 전처치 항 참조). 정맥 주입 동안 소생기구 사용이 가능한 환경에서 주입 관련 반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터한다. 3 또는 4등급의 주입 관련 반응에 대해서는 이 약의 투여를 즉시 그리고 영구적으로 중단한다.

#### 4) 위장관 천공

이 약은 잠재적으로 치명적인 사례인 위장관 천공의 위험을 증가시키는 항혈관형성 치료제이다. 임상시험에서 이 약을 단독요법으로 투여받았던 570명의 환자 중 4명(0.7%)이 위장관 천공을 경험하였다. 임상시험 2에서 위약과 파클리탁셀 투여 환자에 비해(0.3%) 이 약과 파클리탁셀 병용투여 환자에서(1.2%) 위장관 천공의 발생률이 증가하였다.

임상시험 3에서 위장관 천공의 발생률은 이 약과 도세탁셀 병용투여군에서 1%였으며 위약과 도세탁셀 병용투여군에서 0.3%였다. 임상시험 4에서 위장관 천공의 발생률은 이 약과 FOLFIRI 병용투여군에서 1.7%였고 위약과 FOLFIRI 병용투여군에서 0.6%였다.

위장관 천공을 경험한 환자에 대해서는 이 약의 투여를 영구 중단한다.

#### 5) 동맥류 및 동맥 해부

고혈압이 있거나 없는 환자에서 VEGF 경로 억제제의 사용은 동맥류 형성 및/또는 동맥 박리를 촉진할 수 있다. 고혈압이나 동맥류 병력과 같은 위험 요인이 있는 환자에게는 이 약의 투여를 시작하기 전에 위험을 신중하게 고려해야 한다.

#### 6) 상처 치유 장애

상처 치유 장애는 VEGF 또는 VEGFR 경로를 저해하는 약물을 투여 받는 환자들에게 발생할 수 있다. VEGFR2 길항제인 이 약은 잠재적으로 상처 치유에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 충대한 또는 치유되지 않는 상처가 있는 환자들에게서 이 약은 연구되지 않았다.

주요 수술적 절차 후 적절히 상처 치유가 될 때까지 최소 2 주 동안 이 약을 투여하지 않는다. 상처 치유 합병증 해결 후 이 약 재개에 대한 안전성은 명확히 확립되지 않았다.

#### 7) Child-Pugh B 또는 C 간경변을 가진 환자에서 임상적 악화

이 약을 단독요법으로 투여받았던 Child-Pugh B 또는 C 간경변을 가진 환자들에서 뇌병증, 복수 또는 간신증후군의 새로운 발생 또는 악화로 인한 임상적 악화가 보고되었다. Child-Pugh B 또는 C 간경변을 가진 환자들에 대한 이 약의 사용은 치료의 잠재적 유익이 임상적 악화의 위험을 상회하는 것으로 판단되는 경우에만 사용한다. 이들 환자에 대한 유효성 및 안전성 자료는 매우 제한적이다. 치료의 잠재적 이익이 진행성 간부전의 잠재적 위험을 상회한다고 판단되는 경우에만 이 환자들에게 라무시루맙이 사용되어야 한다.

간세포암 환자들에서, 간성 뇌 병증은 라무시루맙 투여 환자에서 위약 투여 환자에 비해 더 높은 발생률로 보고되었다. 환자들은 간성 뇌 병증의 임상적 징후 및 증상에 대해 모니터링되어야 한다. 간성 뇌 병증 또는 간신 증후군이 발생하면 라무시루맙은 영구 중단되어야 한다.

#### 8) 가역적 후뇌 병증 증후군(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)(또한 가역성 후두부 백질뇌병증 증후군(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS)으로 알려진)은 이 약을 사용한 5개의 임상시험들에서 1916명의 환자들 중 0.1% 미만의 비율로 보고되고 있다. PRES 증상은 관련 고혈압의 유무에 관계없이 발작, 두통, 오심/구토, 실명 또는 의식 변화를 포함한다. MRI로 PRES를 확진하고 PRES가 발생한 환자들에서는 이 약의 투여를 중단한다. 증상은 수일 내 해소되거나 개선될 수 있으나 PRES를 보인 환자 중 일부는 지속적인 신경학적 후유증 또는 사망을 경험할 수도 있다.

#### 9) 신증후군을 포함한 단백뇨

임상시험 4에서 중증 단백뇨의 발생은 위약과 FOLFIRI 병용투여군에 비해 이 약과 FOLFIRI 병용투여군에서 더 자주 일어났다. 중증 단백뇨는 위약과 FOLFIRI 병용투여군에서 0.2%에 비해 이 약과 FOLFIRI 병용투여군에서는 3% (3건[0.6%]의 신증후군을 포함)로 보고되었다. 이 약을 투여하는 도중에는 요딥스틱(urine dipstick) 및/또는 요단백 크레아티닌 비를 통해 단백뇨가 악화되는지 여부를 모니터 한다. 요단백 수치가  $\geq 2$  g/24 h인 경우 이 약의 투여를 중단한다. 일단 요단백 수치가  $< 2$  g/24 h로 회복되면 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 요단백 수치가  $> 3$  g/24 h인 경우 또는 신증후군이 있는 경우 이 약을 영구적으로 중단한다(용법용량, 용량 조절항 참조).

#### 10) 갑상선 이상

이 약을 투여하는 도중에는 갑상선 기능을 모니터한다. 임상시험 4에서 이상사례로 보고된 갑상선 기능 저하증의 발생률은 이 약과 FOLFIRI 병용투여군에서 2.6%였고 위약과 FOLFIRI 병용투여군에서 0.9%였다.

## 11) 태아 독성

이 약의 작용기전에 근거하여 이 약은 임신한 여성에 투여되었을 때 태아 독성을 유발할 수 있다. 동물 모델에서 혈관형성, 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 및 VEGF 수용체 2 (VEGFR2)는 암컷 생식, 배태자 발생 및 출생 후 발생의 중요한 측면과 연관이 있다. 임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 조언해야 한다. 임신 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 이 약의 마지막 용량 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언해야 한다.

## 3. 이상반응

### 1) 임상시험 경험

임상시험이 매우 다양한 조건하에서 시행되기 때문에 약물에 대한 임상시험에서 관찰된 이상사례의 발생률을 다른 약물의 임상시험에서의 발생률과 직접 비교할 수 없으며, 실제 진료 시에 관찰되는 발생률을 반영하지 못할 수도 있다.

#### <위암>

2개의 무작위 배정, 위약 대조 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자로부터 안전성 자료가 확보되었다. 임상시험 1(무작위배정(2:1) 이중 눈가림 임상시험, 이 약 8 mg/kg 또는 위약을 매 2주마다 정맥으로 투여받은 351명의 환자) 및 임상시험 2(무작위배정(1:1) 이중 눈가림 임상시험, 각 28일 주기의 1, 8, 15일 째에 파클리탁셀 80 mg/m<sup>2</sup>을 투여받고 매 2주마다 이 약 8 mg/kg 또는 위약을 정맥 내 투여받은 656명의 환자)

#### 단독요법으로서 이 약 투여

임상시험 1에서 이 약을 투여받은 236명 환자들(safety population)의 연령 중앙값은 60세이었고, 여성이 28%, 백인이 76%, 아시아인이 16%이었다. 임상시험 1에서 환자들의 이 약 투여 횟수 중앙값은 4회였으며 노출 기간 중앙값은 8주였고, 32명(236명 중 14%)의 환자들이 최소 6개월간 이 약을 투여받았다.

임상시험 1에서 이 약을 투여받은 환자의 10% 이상에서 그리고 위약 투여군보다 2% 이상 높은 비율로 관찰된 가장 흔한 이상사례(모든 등급)는 설사 및 고혈압이었다. 이 약의 가장 흔한 중대한 이상사례는 빈혈(3.8%) 및 장폐색(2.1%)였다. 적혈구 수혈은 이 약 투여 환자의 11%에서 있었던 반면 위약 투여 군은 8.7%였다.

임상시험 1에서의 이상사례의 빈도와 중증도가 표 1에 제시되어 있다.

표 1: 임상시험 1에서 이 약을 투여받은 환자에서 5% 이상 발생하고 군 간 2% 이상의 차이를 보인 이상사례

이상사례(MedDRA) <sup>a</sup> 기관계 분류 (System Organ Class)	이 약 (8 mg/kg) N=236		위약 N=115	
	모든 등급 (빈도 %)	3-4등급 (빈도 %)	모든 등급 (빈도 %)	3-4등급 (빈도 %)
<b>위장 장애</b>				
설사	14	1	9	2
<b>대사 및 영양 장애</b>				
저나트륨혈증	6	3	2	1
<b>신경계 장애</b>				
두통	9	0	3	0
<b>혈관 장애</b>				
고혈압	16	8	8	3

임상시험 1에서 이 약으로 치료받은 환자의 1% 이상, 5% 미만에서 보고된 임상적으로 관련있는 약물이상반응은 다음과 같았다. 호중구감소증(이 약 4.7% vs. 위약 0.9%), 비출혈(이 약 4.7% vs. 위약 0.9%), 발진(이 약 4.2% vs. 위약 1.7%), 장폐색(이 약 2.1% vs. 위약 0%), 동맥혈전색전증(이 약 1.7% vs. 위약 0%).

이 약을 단독요법으로 투여한 임상시험들 전반에서 이 약을 투여받은 환자들에서 보고된 임상적으로 관련있는 약물이상반응(≥3등급 포함)은 단백뇨, 위장관 천공 및 주입 관련 반응을 포함하였다.

임상시험 1에서 이 약 치료 환자의 8%가 단백뇨를 보인 반면 위약 치료 환자는 3%였다. 2명의 환자가 단백뇨로 인해 이 약의 투여를 중단하였다. 임상시험 1에서 위장관 천공의 비율은 0.8%였으며 주입 관련 반응의 비율은 0.4%였다.

### 파클리탁셀과 병용으로 이 약 투여

임상시험 2에서 이 약을 투여받은 327명 환자들(safety population)의 연령 중앙값은 61세, 여성이 31%, 백인이 63%, 아시아인이 33%이었다. 임상시험 2에서 환자들의 이 약 투여 횟수 중앙값은 9회였으며 노출 기간 중앙값은 18주였고, 93명(327명 중 28%)의 환자들이 최소 6개월간 이 약을 투여받았다.

임상시험 2에서 이 약과 파클리탁셀을 투여받은 환자의 30% 이상에서 위약과 파클리탁셀 병용투여군보다 2% 이상 높은 비율로 관찰된 가장 흔한 이상사례(모든 등급)는 피로, 호중구감소증, 설사 및 비출혈이었다. 이 약과 파클리탁셀의 병용요법 시 가장 흔한 중대한 이상사례는 호중구감소증(3.7%)과 발열성 호중구감소증(2.4%)이었다. 과립구콜로니형성자극인자 제제는 이 약과 파클리탁셀 병용투여 환자의 19%에서 사용되었다. 임상시험 2에서 2% 이상의 환자들에서 이 약과 파클리탁셀 병용요법 중 어떤 약물이든 중단되는 결과를 가져온 이상사례는 호중구감소증(4%)과 혈소판감소증(3%)이었다.

임상시험 2에서의 이상사례의 빈도와 중증도가 표 2에 제시되어 있다.

표 2: 임상시험 2에서 이 약과 파클리탁셀을 병용투여받은 환자들에서 5% 이상 발생하고 군간 2% 이상의 차이를 보인 이상사례

이상사례(MedDRA) 기관계 분류 (System Organ Class)	이 약 + 파클리탁셀 (N=327)		위약 + 파클리탁셀 (N=329)	
	모든 등급 (빈도 %)	≥3등급 (빈도 %)	모든 등급 (빈도 %)	≥3등급 (빈도 %)
<b>혈액 및 림프계 장애</b>				
호중구감소증	54	41	31	19
혈소판감소증	13	2	6	2
<b>위장 장애</b>				
설사	32	4	23	2
위장관 출혈 사례	10	4	6	2
구내염	20	1	7	1
<b>전신 장애 및 투여 부위 장애</b>				
피로/무력감	57	12	44	6
말초 부종	25	2	14	1
<b>대사 및 영양 장애</b>				
저알부민혈증	11	1	5	1
<b>신장 및 비뇨기계 장애</b>				
단백뇨	17	1	6	0
<b>호흡, 흉부 및 종격 장애</b>				
비출혈	31	0	7	0
<b>혈관 장애</b>				
고혈압	25	15	6	3

임상시험 2에서 이 약과 파클리탁셀 병용요법으로 치료받은 환자의 1% 이상 및 5% 미만에서 보고된 임상적으로 관련된 약물이상반응은 패혈증(이 약과 파클리탁셀 병용투여군 3.1% vs. 위약과 파클리탁셀 병용투여군 1.8%)과 위장관 천공(이 약과 파클리탁셀 병용투여군 1.2% vs. 위약과 파클리탁셀 병용투여군 0.3%)이었다.

임상시험 2에서 백인과 아시아인 환자 간에 단백뇨 및 호중구감소증의 발생률에 있어 차이가 관찰되었다. 이 약과 파클리탁셀 병용투여군에서 단백뇨의 전체 발생률은 백인 환자에 비해(12.1%) 아시아인 환자에서(26.6%) 더 높았다. 위약과 파클리탁셀 병용투여군에서 단백뇨의 발생률은 백인(5.1%)과 아시아인(6.7%) 환자 간에 유사하였다. 3등급 이상의 단백뇨 발생률은 낮았으나(n=4, 3.7%) 이 약과 파클리탁셀을 병용투여한 아시아인 환자에서만 보고되었다. 또한 이 약 투여군과 위약 투여군에 관계없이 전체 등급의 호중구감소증

발생률은 백인에 비해 아시아인에서 더 높았다(표 3 참고). 3등급 이상의 호중구감소증의 발생률은 이 약과 파클리탁셀 병용투여군에서 더 높았으며 아시아인(59.6%)에서 백인(31.6%)보다 더 높게 나타났다. 그러나 호중구감소성 감염 합병증 및 발열성 호중구감소증의 발생률은 투여군에 관계없이 낮았으며 백인과 아시아인 환자 간에 유사하였다. 아래의 하위군 분석 결과는 해당 임상연구 프로토콜에서 미리 계획되지 않았으며 분석 대상 환자 수가 적으로 통계적 검정력을 가지지 않은 결과임을 유의하여 해석이 필요하다.

표 3: 임상시험 2에서 이 약과 파클리탁셀을 병용투여받은 아시아인 환자에서 더 높은 발생률을 나타낸 이상사례

이상사례(MedDRA) 기관계 분류 (System Organ Class)	이 약 + 파클리탁셀		위약 + 파클리탁셀	
	백인 환자 N=206	아시아인 환자 N=109	백인 환자 N=196	아시아인 환자 N=119
<b>단백뇨</b>				
모든 등급 (빈도 %)	12.1%	26.6%	5.1%	6.7%
≥3등급 (빈도 %)	0%	3.7%	0%	0%
<b>호중구감소증</b>				
모든 등급 (빈도 %)	43.7%	77.1%	23.5%	44.5%
≥3등급 (빈도 %)	31.6%	59.6%	14.3%	26.1%

#### <비소세포폐암>

##### 엘로티닙과 병용으로 이 약 투여

표 4는 EGFR 활성 변이가 있는 비소세포폐암(NSCLC)에서 라무시루맙과 엘로티닙 병용 요법의 위약 대조 제 3상 시험인 RELAY에서 라무시루맙 투여 환자의 5 % 이상에서 보고된 약물이상반응(ADR)의 중증도 및 빈도를 기재한 것이다.

약물이상반응의 빈도 - 매우 흔함 ≥10 %; 흔함 ≥1 % 및 <10 %. 각 독성 등급에 대한 NCI CTCAE 기준 (버전 4.0)을 참조.

표 4: 비소세포폐암(NSCLC)에 대해 엘로티닙과 병용하여 라무시루맙을 투여받은 환자에서 5 % 이상 발생하는 이상 반응

기관계 분류	빈도	사례	이 약 + 엘로티닙 (N=221)		위약 + 엘로티닙 (N=225)	
			모든 등급 (%)	≥3등급 (%)	모든 등급 (%)	≥3등급 (%)
혈액 및 림프계 이상	매우 흔함	혈소판 감소증	16.3	1.4	2.7	0.0
	매우 흔함	중성구 감소증	12.7	2.7	8.0	1.3
	매우 흔함	빈혈	10.0	1.8	4.9	0.4
위장관 이상	매우 흔함	설사	70.1	7.2	71.1	1.3
	매우 흔함	구내염	41.6	1.8	36.4	1.3
	매우 흔함	위장관 출혈 사례들 <sup>a</sup>	10.4	1.4	2.7	0.4
	흔함		8.6	0.0	1.3	0.0
전신 이상 및 투여 부위 이상	매우 흔함	말초 부종	22.6	0.9	4.4	0.0
감염 및 기생충 감염	매우 흔함	감염 <sup>b</sup>	80.5	17.2	76.0	6.7
신경계 이상	매우 흔함		14.9	0.9	7.1	0.0

신장 및 비뇨계 이상	매우 흔함	단백뇨	34.4	2.7	8.4	0.0
호흡, 흉부, 종격 이상	매우 흔함	비출혈	33.5	0.0	12.0	0.0
	흔함	폐출혈 사례들 <sup>c</sup>	6.8	0.5	1.8	0.4
피부 및 피하 조직 이상	매우 흔함	탈모증 <sup>d</sup>	33.9	N/A	19.6	N/A
혈관 이상	매우 흔함	고혈압	45.2	23.5	12.0	5.3

약어 : N/A = 해당 사항 없음(not applicable).

<sup>a</sup> MedDRA 우선 용어에는 항문 출혈, 치핵성 출혈 혈변 배설, 하부 위장관 출혈, 직장 출혈, 소장 출혈, 흑색변, 십이지장 궤양 출혈, 상부 위장관 출혈이 포함된다.

<sup>b</sup> 감염에는 기관계 분류 감염 및 기생충 감염의 일부인 모든 우선 용어가 포함된다. 가장 흔한(≥1 %) 3등급 이상의 감염에는 폐렴, 연조직염, 손발톱 주위염, 피부 감염, 요로 감염이 포함된다.

<sup>c</sup> MedDRA 우선 용어에는 객혈, 후두 출혈, 혈흉, 폐출혈이 포함된다.

<sup>d</sup> 3등급 이상은 CTCAE에 존재하지 않는다.

## 도세탁셀과 병용으로 이 약 투여

임상시험 3은 1개의 백금을 포함한 요법 도중이나 이후에 질병이 국소적으로 진행/전이된 비소세포폐암 환자들을 대상으로 실시된 다국적, 무작위 배정, 이중 눈가림 시험이었다. 환자들은 이 약 10 mg/kg와 도세탁셀 75 mg/m<sup>2</sup>를 3주마다 정맥 내 주입으로 투여 받거나 위약과 도세탁셀 75 mg/m<sup>2</sup>를 3주마다 정맥 내 주입으로 투여 받았다. 동아시아 지역에서 등록한 환자들에서 호중구감소증과 발열성 호중구감소증의 발생이 증가하여 임상시험 3은 개정되었고, 동아시아지역 24명의 환자들(그 중 11명은 이 약과 도세탁셀 투여군이었고, 13명은 위약과 도세탁셀 투여군이었다.)은 3주마다 시작용량인 60 mg/m<sup>2</sup>의 도세탁셀을 투여 받았다.

아래의 데이터는 임상시험 3에서 이 약과 도세탁셀을 병용한 627명의 환자들의 노출을 반영한다. 두 치료군에서의 인구통계학적 및 기저특징들은 유사했다. 연령 중앙값은 62세였고 환자의 67%는 남성이었다. 84%는 백인이었고 12%는 아시아인이었으며 33%의 ECOG PS가 0이었다. 조직검사 결과 74%의 환자는 non-squamous타입, 25%는 squamous타입이었다. 환자들이 투여 받은 이 약의 중앙값은 4.5회 용량이었다. 노출 기간의 중앙값은 3.5개월이고 195명(627명의 31%)의 환자들이 이 약을 적어도 6개월 이상 투여 받았다.

임상시험 3의 결과, 30%이상의 비율로 발생하고, 위약과 도세탁셀 투여군보다 2% 이상 높게 나타난, 이 약과 도세탁셀 투여군에서 관찰된 가장 흔한 이상사례(모든 등급)는 호중구감소증, 피로/무력감, 구내염/점막 염증이었다. 이상사례로 인한 투여의 중단은 위약과 도세탁셀 투여군(5%)보다 이 약과 도세탁셀 투여군(9%)에서 더 자주 일어났다. 이 약의 투여를 중단하게 하는 가장 흔한 이상사례는 주입 관련 반응(0.5%)과 비출혈(0.3%)이었다. Non-squamous타입 폐암 환자들의 경우, 이 약과 도세탁셀 투여군에서 폐출혈의 전반적인 발생률은 7%, 3등급 이상의 폐출혈 발생률은 1%였고, 위약과 도세탁셀 투여군에서 폐출혈의 전반적인 발생률은 6%, 3등급 이상의 폐출혈 발생률은 1%였다. Squamous타입 폐암 환자들의 경우, 이 약과 도세탁셀 투여군에서 폐출혈의 전반적인 발생은 10%, 3등급 이상의 폐출혈 발생은 2%였고, 위약과 도세탁셀 투여군에서 폐출혈의 전반적인 발생은 12%, 3등급 이상의 폐출혈 발생은 2%였다. 이 약과 도세탁셀 투여군에서 나타난 가장 흔한 중대한 이상사례는 발열성 호중구감소증(14%), 폐렴(6%), 호중구감소증(5%)이었다. GCSF (granulocyte colony-stimulating factors)의 사용은 이 약과 도세탁셀 투여군에서 42%, 위약과 도세탁셀 투여군에서 37%였다. 65세 이상의 환자들 중 이 약과 도세탁셀 투여군에서 18명(8%)이 투여 중 혹은 투여를 중단한지 30일 이내에 사망하였고, 위약과 도세탁셀 투여군에서는 9명(4%)이 사망하였다. 65세 미만의 환자들 중 이 약과 도세탁셀 투여군에서 13명(3%)이 투여 중 혹은 투여를 중단한지 30일 이내에 사망하였고, 위약과 도세탁셀 투여군에서는 26명(6%)이 사망하였다.

표 5는 임상시험 3에서 나타난 이상사례의 빈도와 중증도를 나타내고 있다.

표 5: 임상시험 3에서 이 약을 투여 받은 환자들에서 5% 이상 발생하고 군간 2% 이상의 차이를 보인 이상사례

이상사례(MedDRA) 기관계 분류 (System Organ Class)	이 약 + 도세탁셀 (N=627)		위약 + 도세탁셀 (N=618)	
	모든 등급 (빈도 %)	3~4등급 (빈도 %)	모든 등급 (빈도 %)	3~4등급 (빈도 %)
<b>혈액 및 림프계 장애</b>				
발열성 호중구감소증	16	16	10	10
호중구감소증	55	49	46	40
혈소판감소증	13	3	5	<1
<b>위장 장애</b>				
구내염/점막 염증	37	7	19	2
<b>눈 장애</b>				
눈물분비 증가	13	<1	5	0
<b>전신 장애 및 투여 부위 장애</b>				
피로/무력감	55	14	50	11
말초 부종	16	0	9	<1
<b>호흡, 흉부 및 종격 장애</b>				
비출혈	19	<1	7	<1
<b>혈관 장애</b>				
고혈압	11	6	5	2

임상시험 3에서 이 약과 도세탁셀 투여를 받은 환자의 1% 이상 및 5% 미만에서 보고된 임상적으로 관련된 약 물이상반응은 저나트륨혈증(이 약과 도세탁셀 투여군 4.8% vs. 위약과 도세탁셀 투여군 2.4%)과 단백뇨(이 약과 도세탁셀 투여군 3.3% vs. 위약과 도세탁셀 투여군 0.8%)이었다.

#### 〈대장암〉

##### FOLFIRI 병용으로 이 약 투여

임상시험 4는 베바시주맙, 옥살리플라틴, 플루오로피리미дин을 포함한 요법 도중이나 이후에 질병이 진행된 전 이성 대장암 환자들을 대상으로 시행된 다국적, 무작위 배정, 이중 눈가림 시험이었다. 환자들은 이 약 8 mg/kg 와 FOLFIRI를 병용하여 2주마다 정맥 내 주입으로 투여 받거나 위약과 FOLFIRI를 병용하여 2주마다 정맥 내 주입으로 투여 받았다.

임상시험 4는 다음의 환자들을 제외하였다: ECOG PS가 2 이상, 조절되지 않는 고혈압을 지닌 환자, 28일 이내에 주요 수술을 받은 환자, 베바시주맙을 포함한 1차 치료 시 다음 중 어느 하나라도 경험한 환자: 동맥 혈전/색 전성 사건, 4등급의 고혈압, 3등급의 단백뇨, 3-4등급의 출혈, 장천공.

두 치료군(n=1057)에서의 인구통계학적 및 기저특징들은 유사했다. 연령 중앙값은 62세이었고 환자의 57%는 남성이었다. 76%는 백인이었고 20%는 아시아인이었으며 48%의 ECOG PS가 0이었다.

이 부분의 데이터는 임상시험 4에서 이 약과 FOLFIRI를 병용한 529명의 환자들의 노출을 반영한다. 환자들이 투여 받은 이 약의 중앙값은 8회 용량(범위는 1-68)이었다. 노출 기간의 중앙값은 4.4개월이고 169명(529명 중 32%)의 환자들이 이 약을 적어도 6개월 이상 투여 받았다. 이 약과 FOLFIRI 투여군에서, 30% 이상 발생하고 위약과 FOLFIRI 투여군보다 2% 이상 높게 나타난, 가장 흔한 이상사례(모든 등급)는 설사, 호중구감소증, 식욕 부진, 비출혈, 구내염이었다. 이 약과 FOLFIRI 투여군의 20%가 GCSF(granulocyte colony-stimulating factors)를 투여 받았다. 이상사례로 인한 투여 중단은 위약과 FOLFIRI 투여군(13%)보다 이 약과 FOLFIRI 투여군(29%)에서 더 자주 나타났다.

이 약과 FOLFIRI 투여군에서 위약과 FOLFIRI 투여군에 비해 해당 약의 투여를 중단하게 하는 가장 흔한 이상사례는 호중구감소증(12.5% vs 5.3%)과 혈소판감소증(4.2% vs 0.8%)이었다. 이 약의 투여를 중단하게 하는 가장 흔한 이상사례는 단백뇨(1.5%)와 위장천공(1.7%)이었다.

이 약과 FOLFIRI 병용투여군에서 가장 흔한 중대한 이상사례는 설사(3.6%), 장폐색(3.0%), 발열성 호중구감소증(2.8%)이었다.

표 6은 임상시험 4에서 나타난 이상사례의 빈도와 중증도를 나타내고 있다.

표 6: 임상시험 4에서 이 약을 투여 받은 환자들에서 5% 이상 발생하고 군간 2% 이상의 차이를 보인 이상사례

이상사례(MedDRA) 기관계 분류 (System Organ Class)	이 약 + FOLFIRI (N=529)		위약 + FOLFIRI (N=528)	
	모든 등급 (빈도 %)	≥3등급 (빈도 %)	모든 등급 (빈도 %)	≥3등급 (빈도 %)
<b>혈액 및 림프계 장애</b>				
호중구감소증	59	38	46	23
혈소판감소증	28	3	14	<1
<b>위장 장애</b>				
식욕 부진	37	2	27	2
설사	60	11	51	10
위장출혈	12	2	7	1
구내염	31	4	21	2
<b>전신 장애 및 투여 부위 장애</b>				
말초 부종	20	<1	9	0
<b>대사 및 영양 장애</b>				
저알부민혈증	6	1	2	0
<b>신장 및 비뇨기계 장애</b>				
단백뇨 <sup>a</sup>	17	3	5	<1
<b>호흡, 흉부 및 종격 장애</b>				
비출혈	33	0	15	0
<b>피부 및 피하조직 장애</b>				
손-발의 홍반성 증후군(Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)	13	1	5	<1
<b>혈관 장애</b>				
고혈압	26	11	9	3

<sup>a</sup> 이 약과 FOLFIRI 투여군에서 신증후군환자 3명을 포함한다.

임상시험 4에서 이 약과 FOLFIRI 요법으로 치료받은 환자의 1% 이상 및 5% 미만에서 보고된 임상적으로 관련된 약물이상반응으로 위장천공(이 약과 FOLFIRI 투여군 1.7% vs. 위약과 FOLFIRI 투여군 0.6%)이 있었다.

갑상선 자극 호르몬(TSH)의 농도는 224명의 경상 기저 수치를 지닌 환자들(이 약과 FOLFIRI 투여군에서 115명, 위약과 FOLFIRI 투여군에서 109명)에서 평가되었다. 환자들은 마지막 용량 투여 후 30일까지 주기적으로 TSH를 측정하였다. 이 약과 FOLFIRI 투여군에서 53명(46%), 그리고 위약과 FOLFIRI 투여군에서 4명(4%)의 TSH 수치가 상승하였다.

#### 〈간세포암〉

간세포암에 대한 라무시루맙 단일 투여

표 7은 REACH-2 (n=197) 및 REACH (alpha fetoprotein이 400 ng/mL 이상인 환자, n=119)에서 라무시루맙 치료 환자의 5 % 이상에서 보고된 약물이상반응(ADR)의 빈도와 심각도를 제공한다. REACH-2 및 REACH는 모두 간세포암에 대한 단일 제제, 위약 대조군 3 상 연구였다.

약물이상반응의 빈도 - 매우 흔함 ≥10 %; 흔함 ≥1 % 및 <10 %. 각 독성 등급에 대한 NCI CTCAE 기준 (버전 4.0)을 참조.

표 7: REACH-2 및 REACH(alpha fetoprotein이 400 ng/mL 이상인 환자)의 통합 자료(pooled data)에 기반하여 라무시루맙 단일 제제를 투여받은 환자에서 5 % 이상 발생하는 이상 반응

기관계 분류	빈도	사례	이 약 (N=316)		위약 (N=223)	
			모든 등급 (%)	≥3등급 (%)	모든 등급 (%)	≥3등급 (%)
혈액 및 림프계 이상	흔함	중성구 감소증	7.0	2.5	0.9	0.4
	매우 흔함	혈소판 감소증	14.9	5.1	4.5	0.9
전신 이상 및 투여 부위 이상	흔함	주입 관련 반응	9.2	0.3	3.1	0
	매우 흔함	말초 부종	29.1	0.9	17.0	0
대사 및 영양 장애	매우 흔함	저알부민혈증	12.7	0.6	4.9	0.4
신경계 이상	매우 흔함	두통	16.8	0.3	6.3	0.4
신장 및 비뇨계 이상	매우 흔함	단백뇨 <sup>a</sup>	18.7	1.3	5.4	0
호흡, 흉부 및 종격 이상	매우 흔함	비출혈	12.3	0.3	5.4	0
혈관 이상	매우 흔함	고혈압	21.5	12.7	9.0	3.6

<sup>a</sup> 신장 증후군 1건을 포함한다.

간성 뇌 병증은 간세포암에 대해 라무시루맙 단일 제제를 투여 받은 라무시루맙 치료 환자(라무시루맙 4.7 % vs 위약 0.9 %)에서 1% 이상 및 5% 미만으로 보고된 약물이상반응(ADR)이다.

## 2) 면역원성

모든 치료 단백질들과 마찬가지로 이 약에 대한 면역반응의 가능성성이 있다. 임상시험들에서 이 약 치료 환자 중 86/2890명(3.0%)이 항-라무시루맙 항체에 대해 양성으로 평가되었다. 항-라무시루맙 항체에 대해 양성으로 평가된 86명의 환자들 중 14명에서 중화항체가 검출되었다.

## 3) 시판 후 경험

이 약의 승인 후 사용 중에 다음과 같은 이상반응들이 확인되었다. 이러한 반응들은 불확실한 규모의 인구에서 자발적으로 보고되기 때문에 빈도를 확실하게 추정하거나 약물 노출에 대한 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

- 혈액 및 림프계: 혈전성 미세혈관병증
- 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물: 혈관종
- 호흡, 흉부 및 종격: 발성장애
- 혈관: 동맥류(대동맥 포함), 박리, 파열
- 심장: 심장 부전

## 4) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1175명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과 관계와 상관없이 78.55%(923/1175명, 총 3,475건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	중대한 약물이상반응
--	------------

		2.98% (35/1175명, 53건)	예상하지 못한 약물이상반응 14.81% (174/1175명, 314건)
때때로 (0.1 ~ 5% 미만)	감염 및 기생충 감염	폐렴, 패혈성 쇼크	
	각종 위장관 장애	위장관 출혈	오심, 복통, 변비, 구토, 소화불량, 상복부통증, 잇몸통증
	각종 신경계 장애		말초신경병증, 말초감각신경병증, 어지러움, 지각이상
	임상검사		체중감소, 체중증가, 아스파르트산 아미노산 전이효소 증가, 알라닌 아미노전이효소 증가, 혈액 알칼리 인산 분해효소 증가, 백혈구 수 감소, 혈압증가, 동부 종양학 협력 그룹 수행 능력 상태 악화, 헤모글로빈 감소, 혈액 빌리루빈 이상
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열, 무력증	발열, 전신 건강상태 악화, 부종
	근골격 및 결합 조직 장애		근육통, 등허리 통증
	피부 및 피하조직 장애		소양증, 홍반, 손발톱 변색
	신장 및 요로 장애		혈뇨
	혈액 및 림프계 장애	발열성 중성구 감소증, 중성구 감소증, 백혈구 감소증	백혈구 감소증
	생식계 및 유방 장애		질 출혈
드물게 (0.01 ~ 0.1% 미만)	감염 및 기생충 감염	항문 농양, 패혈증	
	각종 위장관 장애	장폐색증, 위천공, 오심, 위 궤양 출혈, 위장관 염증, 토혈, 장천공, 직장염	하복부통증, 입술부종, 구강 통증, 직장염
	각종 신경계 장애		졸림
	임상검사	중성구 수 감소	C-반응 단백질 증가, 혈액 크레아티닌 증가, 혈액 알부민 감소, 프로트롬빈 시간 연장
	전신 장애 및 투여 부위 병태	수행능력 감소	통증, 국소부종, 안면 부종, 점막출혈, 수행능력 감소
	근골격 및 결합 조직 장애		관절통, 근육쇠약, 척추통증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	폐염증, 비출혈	습성 기침, 콧물, 구인두통증, 운동성 호흡고란, 딸꾹질, 고가 막힘
	피부 및 피하조직 장애		손발톱장애, 여드름양 피부염, 홍반성 발진, 육창 궤양, 건성 피부, 농포성 건선, 피부 궤양
	신장 및 요로 장애		급성 신손상, 질소 혈증
	각종 정신 장애		우울증
	대사 및 영양 장애		섭식 저하, 저칼슘 혈증, 저인산 혈증, 탈수
	혈액 및 림프계 장애		무과립구증

손상, 중독 및 시술 합병증		상처 벌어짐
각종 혈관 장애		저혈압
각종 심장 장애	심정지	심부전
각종 내분비 장애		부신 부전
각종 눈 장애		눈꺼풀 부종
귀 및 미로 장애		이명

#### 4. 상호작용

이 약과 파클리탁셀, 이 약과 도세티셀, 이 약과 이리노테칸/이리노테칸의 활성 대사체인 SN-38간의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 엘로티닙의 약동학은 라무시루맙 병용 투여시 영향을 받지 않았다.

#### 5. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여

##### 1) 임부

이 약의 작용기전에 근거하여 이 약은 태아 독성을 유발할 수도 있다. 동물 모델에서 혈관형성, 혈관내피세포성 장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 및 VEGF 수용체 2(VEGFR2)는 암컷 생식, 배태자 발생 및 출생 후 발생의 중요한 측면과 연관이 있다.

임부의 이 약 사용에 대한 약물과 연관된 위험을 알릴 적당한 자료가 없다.

생식 및 태자 발생에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위해 시행된 동물시험은 없다. 대상 적응증 집단에서 주요 기형과 유산에 대한 위험은 알려져 있지 않다.

임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 조언해야 한다.

생식 및 태자 발생에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위해 특별히 시행된 동물시험은 없다. 마우스에서 VEGF 수용체 2 유전자의 소실은 배태자 사망의 결과를 가져왔으며 이러한 태자는 조직화된 혈관 및 난황낭의 혈관성이 부족하였다. 다른 모델에서 VEGF 수용체 2 신호는 내막 및 태반 혈관 기능의 발달 및 유지, 성공적인 배반포 착상, 모체 및 태반 혈관 분화, 그리고 설치류와 비인간 포유류에서 임신 초기 동안 발생과 관련이 있었다. VEGF 신호의 파괴는 또한 뇌영역, 앞다리, 전두부, 심장 및 혈관의 불량한 발달을 포함하는 발달 이상과 관련이 있었다.

##### 2) 수유부

이 약이 사람의 모유에 존재하는지 여부 및 모유로 키운 영아에 미치는 영향, 모유 생성에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 사람의 면역글로불린 G(Immunoglobulin G, IgG)가 사람의 모유에 존재하지만, 발표된 자료들은 모유 항체가 신생아 및 유아 순환계로 상당한 양으로 이행되지 않음을 시사한다. 모유를 먹는 영아에서 이 약에 의한 중대한 유해반응의 잠재적 위험이 있으므로 여성에게 이 약을 투여 받는 중에는 모유 수유가 권장되지 않음을 조언해야 한다.

##### 3) 임신 가능성 있는 여성

###### 생식능력

이 약이 생식능력을 손상시킬 수 있다는 가능성에 대해 임신 가능성이 있는 여성에게 조언해야 한다.

###### 피임

작용기전에 근거하여, 이 약은 태아 독성을 유발할 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 이 약의 마지막 용량 투여 후 최소 3개월 동안 임신하지 않도록 조언해야 한다.

#### 6. 소아, 고령자, 신장애 환자, 간장애 환자에 대한 투여

## 1) 소아에서의 사용

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 동물시험에서 골단 성장판에 대한 영향이 확인되었다. 사이노몰거스 원숭이에서 시험된 모든 용량(5-50 mg/kg)에서 해부 병리학적으로 골단성장판에 유해한 영향을 보여주었다(비대 및 골연골병증). 사이노몰거스 원숭이에서 시험된 최저 주별 용량에서 이 약 노출은 단독요법 시 이 약 권장용량에서 사람 내 노출의 0.2배였다.

## 2) 고령자에서의 사용

2건의 무작위 배정 위암 임상시험에서 이 약으로 치료받은 563명의 환자 중 36%가 65세 이상이었으며 7%는 75세 이상이었다. 이를 시험대상자와 젊은 시험대상자들 간에 안전성 또는 유효성에 있어서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

임상시험 3의 1253명의 환자들 중 455명(36%)은 65세 이상이었고 84명(7%)은 75세 이상이었다. 임상시험 3에서 이 약과 도세탁셀을 병용투여 받은 627명의 환자들 중 237명(38%)은 65세 이상이었고 45명(7%)은 75세 이상이었다. 임상시험 3의 하위 그룹 분석에서 65세 미만 환자들의 OS(overall survival)의 hazard ratio은 0.74 (95% CI: 0.62, 0.87)이었고 65세 이상의 환자들에서는 1.10 (95% CI: 0.89, 1.36)이었다.

임상시험 4에서 이 약과 FOLFIRI를 투여 받은 529명의 환자들 중, 209명 (40%)은 65세 이상이었고 51명 (10%)은 75세 이상이었다. 고령자와 젊은 환자들 간의 안전성 또는 유효성에 있어서 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

EGFR 활성 변이가 있는 NSCLC 1차 치료를 위해 엘로티닙과 라무시루맙을 병용 사용하였을 때, 만 70세 이상의 환자들은 만 70세 미만의 환자들에 비해 등급 3 이상의 이상사례 및 전체 등급의 중대한 이상사례의 더 높은 발생률을 경험하였다.

간세포암 임상시험들(REACH, REACH-2)에서 통합(pooled)된 결과 AFP  $\geq 400 \text{ ng/mL}$ 의 라무시루맙 투여군에서 Grade  $\geq 3$  TEAE가 65세 이상 환자들에서 65세 미만 환자들에 비해 고혈압(16.7% vs. 8.1%), 저나트륨 혈증(9.0% vs. 1.7%), 피로 (4.2% vs. 1.2%), 무력증 (4.2% vs. 1.7%), 고칼륨혈증 (2.8% vs. 0.6%), 간 기능 이상 (2.1% vs. 0%), 저칼륨혈증 (2.1% vs. 0%)의 발생비율이 높은 결과를 보였다.

## 3) 신장애 환자

집단 약동학 분석에 근거할 때 신장애 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다.

## 4) 간장애 환자

집단 약동학 분석에 근거할 때 경증(총 빌리루빈이 정상상한치(ULN)이내이고 AST가 정상상한치를 초과하거나 AST 수치에 상관없이 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.0-1.5배보다 높을 때) 또는 중등도(AST수치에 상관없이 총 빌리루빈이 정상상한치보다 1.5-3.0배보다 높을 때)의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않는다. 이 약을 단독요법으로 투여받은 Child-Pugh B 또는 C 간경변 환자에서 임상증상의 악화가 보고되었다.

## 7. 과량투여 시의 처치

사람에서의 과량투여에 대한 자료가 없다. 이 약은 2주마다 최대 10 mg/kg 용량까지 투여되었으며 최대 내약 용량에 도달하지 않았다.

## 8. 적용상의 주의

희석하기 전에 입자 물질이나 변색이 없는지 바이알을 확인한다. 입자 물질 또는 변색이 확인된 경우, 그 바이알을 폐기한다. 바이알은 사용 전까지 2-8°C의 냉장고에 보관한다. 차광을 위해 바이알을 포장 상자 안에 보관한다.

- 주입 용액을 조제하는데 필요한 이 약의 용량 및 부피를 계산한다. 바이알에는 10 mg/mL 농도의 약액이 100 mg/10 mL 또는 500 mg/50 mL 담겨 있다.
- 이 약을 필요한 부피만큼 취하여, 정맥 내 주입 용기에서 0.9% 생리식염주사액만으로 최종 부피가 250 mL가 되도록 희석한다. 포도당 함유 용액을 사용하지 않는다.
- 적절히 혼합되도록 용기를 부드럽게 뒤집어 주어야 한다.

- 주입 용액을 얼리거나 흔들어서는 안 된다. 다른 용액으로 희석하거나 다른 전해질 또는 약물과 함께 주입해서는 안 된다.
- 희석된 주입 용액은 2-8°C에서 24시간 이하 또는 실온(25°C 미만)에서 4시간 이하로 보관한다.
- 사용되지 않고 바이알에 남은 약은 폐기한다.

## 9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 바이알은 사용 전까지 2-8°C의 냉장고에 보관한다. 차광을 위해 바이알을 포장 상자 안에 보관한다. 바이알을 얼리거나 흔들어서는 안 된다.

## 10. 기타

### 1) 작용기전

이 약은 VEGF 수용체 2 길항제로 VEGF 수용체 2에 특이적으로 결합해 VEGF 수용체 리간드인 VEGF-A, VEGF-C 및 VEGF-D의 결합을 차단한다. 결과적으로 이 약은 리간드로 자극된 VEGF 수용체 2의 활성화를 저해하며 이에 따라 리간드 유도 증식, 사람 내피세포의 이동을 저해한다. 이 약은 생체 내 동물 모델에서 혈관신생을 저해한다.

### 2) 비임상 독성학

#### 발암, 돌연변이 유발, 수태능 장애

이 약의 잠재적인 발암성 또는 유전독성을 평가하는 동물시험이 시행되지 않았다.

동물 모델에서 VEGFR2 신호 저해는 임신에 필수적인 호르몬 수치에 변화를 가져오는 것으로 나타났다. 그리고 원숭이에서 난포 주기의 기간 증가가 나타났다. 39주 동물시험에서 이 약으로 치료받은 암컷 원숭이는 난소의 난포 무기질 침착에서 용량 의존적인 증가를 나타내었다.

#### 동물 독성학 및/또는 약리학

16-50 mg/kg 용량(단독요법으로서 이 약 권장 용량에서 사람에 대한 노출의 0.7-5.5배)에서 원숭이의 신장에 대한 유해 효과(사구체 신염)가 발생했다.

이 약 권장 용량에서 사람에서보다 약 10배 더 높은 노출의 결과를 가져오는 이 약 단회 투여는 전총 절개 모델을 이용한 원숭이의 상처 치유를 유의하게 손상시키지 않았다.