



넥사바® 정 200mg

미분화 소라페닙 토실레이트 전문약약품

Bayer Schering Pharma

바이엘 넥사바는 진행성 신장세포암에 대해 전세계적으로 2005년 12월 미국에서 최초로 허가를 취득하였습니다. 넥사바는 암세포와 암세포에 혈액을 공급하는 혈관내피세포를 선택적으로 저해하는 표적 항암제입니다. 즉, 종양의 증식과 암세포에 영양을 공급하는 주변 혈관의 증식에 관여하는 두 계열의 키나제 (kinase)를 저해하는 이른바 멀티키나제 억제제 (Oral Multikinase Inhibitor)이며, 억제대상은 암세포의 증식에 관여하는 RAF 키나제 및 암세포 증식 및 생성에 관여하는 VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, KIT and FLT-3 등입니다. 실제로 넥사바의 주성분인 소라페닙은 in vitro에서 종양세포의 증식을 저해했으며, 특히 마우스 유래 신장 세포암 세포주인 RENCA의 증식을 억제했습니다. 또한 무흉선 마우스에 사람종양을 이식한 이종이식체 (xenograft) 시험에서 종양세포의 신혈관생성억제를 통해 광범위한 항암활성 (broad spectrum)을 나타내는 것으로 확인되었습니다. 따라서 넥사바는 종양의 증식 및 신혈관 생성을 효과적으로 차단하고, 기존의 항암제가 정상세포까지 영향을 미쳐 생겼던 부작용들을 어느 정도 줄여 상대적으로 내약성이 좋습니다.

원료약품 및 그 분량

1정 [350.85 밀리그램] 중 미분화 소라페닙 토실레이트 (별규) 274.0밀리그램 (소라페닙으로서 200 밀리그램) 함유.

성상

빨간색의 원형 필름코팅정

효능·효과

간세포성 암
이전의 cytokine 치료에 실패 경험이 있거나 이러한 치료요법이 적절치 않은 진행성 신장세포암

용법·용량

권장투여용량은 1회 400mg, 1일 2회이며, 공복상태 (최소 식전 1시간 또는 식후 2시간 쯤)에 복용한다. 본 약제는 환자에게 더 이상 임상적인 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속 투여해야 한다. 의심되는 이상반응을 관리하기 위해서는 이 약을 일시적으로 투여중단하거나 용량을 감소 시킬 필요가 있다. 용량 감소가 필요할 경우 이 약의 투여용량을 1일 1회 400mg으로 감소시키며 만약 추가적인 용량감소가 요구되면, 2일마다 이 약400mg을 1회 투여한다. 피부학적 독성에 따른 권장용량의 예시는 다음 표와 같다.

표 : 피부독성에 대한 권장 투여량 변경

피부독성단계	발생상황	권장되는 투여량 변경
Grade 1 : 무감각, 이상감각, 간각이상, 저림, 무통증창, 홍반 또는 환자의 정상 활동을 방해하지 않는 손 또는 발의 불쾌감	모든 발생	이 약을 계속 투여하며 증상완화를 위한 국소치료를 고려합니다.
Grade 2 : 환자의 정상 활동에 영향을 주는 손 또는 발의 통증성 홍반 및 종창 또는 불쾌감	1차 발생	이 약을 계속 투여하며 증상완화를 위한 국소치료를 고려합니다. 7일 이내 개선되지 않으면 아래 항목을 참고합니다.
	7일 이내 개선이 없거나 또는 2차 또는 3차 발생	독성증상이 Grade 0~1으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단합니다. 다시 투약 할때에는 이 약의 투여용량을 낮춥니다. (1일 1회 400mg 또는 2일 마다 1회 400mg 투여).
	4차 발생	이 약의 투여를 중단합니다.
Grade 3 : 손발의 습성 표피 박리, 궤양, 심한 통증 또는 일상 활동하기 힘든 심한 불쾌감	1차 또는 2차 발생	독성증상이 Grade 0~1으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단합니다. 다시 투약 할때에는 이 약의 투여용량을 낮춥니다. (1일 1회 400mg 또는 2일 마다 1회 400mg 투여).
	3차 발생	이 약의 투여를 중단합니다.

환자의 나이, 성별, 체중 또는 Child-Pugh A나 B의 간기능 장애에 근거하여 용량을 조절할 필요는 없다. Child-Pugh C 간기능 장애 또는 투석중인 환자를 포함한 중증의 신장애 환자에 대한 임상연구는 실시되지 않았다.

사용상의 주의사항

1. 경고

랫트 및 토끼에서 이 약은 기형 및 배태아 독성(착상 후 손실 증가, 재흡수 골격 지연, 태아의 체중 증가(지연 포함)을 유발하는 것으로 나타났다. 이러한 현상은 사람에서의 권장용량인 1일 2회, 1회 400mg(체표면적으로 환산시 약 500 mg/m²/일 용량)이하의 투여량에서도 발생했다. 랫트에서 ≥ 1.2 mg/m²/일 용량 그리고 토끼에서 3.6 mg/m²/일 용량(이는 암환자의 권장용량에서 볼 수 있는 AUC의 약 0.008배)으로 투여시 자궁내 발달의 부작용이 확인되었다. 저용량으로 시험하지 않았기 때문에, 두 동물종에서 무독성량(NOAE^L : No observed adverse effect level)은 결정되지 않았다. 랫트에서 이 약과 그 대사체는 태반을 통과 하는 것으로 밝혀졌으며 이 약은 태아에서 혈관신생을 억제할 것으로 예측된다. 이 약의 멀티키나아제(multikinase)억제 기전 및 임상 사용량보다 훨씬 적은 용량을 투여한 동물에서 관찰된 부작용에 근거할 때, 이 약을 임부에 투여했을 때 태아에 유해할 것으로 예측된다. 임신부에서는 이 약에 대한 적절한 임상연구를 실시하지 않았다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여하는 동안에는 임신하지 않도록 해야 한다. 임신 중에 이 약을 사용하려면 태아에 미치는 유익성이 위험성 보다 더 클 때에만 투여토록 한다. 임신 중에 이 약을 사용하거나 이 약을 복용하는 동안 임신이 되면, 태아에 미치는 잠재적 위험에 대해 환자에게 알려주어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분이나 부형제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

3. 이상반응
이 약에 대한 이상반응 자료는 간세포암 환자 297명과 신장세포암 환자 451명을 대상으로 하여 총 748명의 환자에 대한 위약 대조 시험한 임상연구의 결과이다. 이 약과 관련되어 가장 흔한 이상반응(≥20%) 은 피로, 체중 감소, 홍조/박리, 손발피부 이상, 탈모증, 설사, 식욕부진, 구역, 복통이다. 임상연구는 다양한 상황에서 진행되기 때문에, 임상연구에서 나온 이상반응율은 다른 약물의 임상연구에서의 이상반응율과 직접적으로 비교 될 수 없으며 실제 상황에서 관찰되는 이상반응율과는 다를 수 있다.

1) 간세포암 연구에서 이상반응
다음 표는 제3상 임상연구에서 이 약을 투여 받은 환자의 최소 10%에서 보고된 모든 치료 후 발생한(treatment emergent) 이상반응이다. 위약을 투여 받은 환자보다는 이 약을 투여 받은 환자에서 발생률이 높다. 치료 후 발생 이상반응 중 CTCAE grade 3의 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 39%에서 보고된 반면, 위약을 투여 받은 환자에서는 24%보고되었으며 CTCAE grade 4의 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 6%에서, 위약을 투여 받은 환자의 8%에서 보고되었다.

	넥사바정 N=297			위약 N=302		
이상반응 NCI-CTCAE v3 Category / Term	모든 Grade %	Grade 3 %	Grade 4 %	모든 Grade %	Grade 3 %	Grade 4 %
모든 이상반응	98	39	6	96	24	8
전신증상 - 피로 - 체중감소	46 30	9 2	1 0	45 10	12 1	2 0
피부 - 홍조/박리 - 가려움증 - 수족피부반응 - 피부건조 - 탈모증	19 14 21 10 14	1 <1 8 0 0	0 0 0 0 0	14 11 3 6 2	0 <1 0 0 0	0 0 0 0 0
위장관계 - 설사 - 식욕부진 - 구역 - 구토 - 변비	55 29 24 25 24	10 3 1 2 0	<1 0 0 0 0	25 18 20 11 10	2 3 3 2 0	0 <1 0 0 0
간담도계 - 간기능이상	11	2	1	8	2	1
통증 - 복통	31	9	0	26	5	1

고혈압은 이 약을 투여 받은 환자에서 9%가 보고되고, 위약을 투여 받은 환자에서 4%가 보고되었다. CTCAE grade 3의 고혈압은 이약을 투여 받은 환자에서 4%이고 위약을 투여 받은 환자에서 1% 이다. CTCAE grade 4의 고혈압은 각 투여군에서 보고되지 않았다. 출혈은 이 약을 투여 받은 환자에서 18%가 보고되고, 위약을 투여 받은 환자에서 20%가 보고되었다. CTCAE grade 3과 4의 출혈은 위약을 투여 받은 환자에서 더 높았다(CTCAE grade 3은 이 약을 투여 받은 환자에서 3%, 위약을 투여 받은 환자에서 5%이고, CTCAE grade 4는 각각 2%, 4% 이다). 식도정맥류 출혈은 이 약을 투여 받은 환자에서 2.4%이고, 위약을 투여 받은 환자에서 4% 이다. 신기능 이상은 이약 투여군에서는 0.3% 미만인 위약군에서는 2.6%가 보고되었다. 약물 투여를 영구히 중단하게 하는 이상반응율은 이 약을 투여 받은 환자와 위

약을 투여 받은 환자에서 각각 32%와 35%로 비슷하게 나왔다.

2) 신장세포암 연구에서 이상반응
다음 표는 제 3상 임상연구에서 이 약을 투여 받은 환자의 최소 10%에서 보고된 모든 치료 후 발생한(treatment emergent) 이상반응이다. 치료 후 발생 이상반응 중 CTCAE grade 3 이상 반응은 이 약을 투여 받은 환자의 31%에서 보고된 반면, 위약을 투여 받은 환자에서는 22%에서 보고되었으며, CTCAE Grade 4의 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 7%에서, 위약을 투여 받은 환자의 6%에서 보고되었다.

표, 환자의 최소 10%에서 보고된 치료 후 발생 이상반응-신장세포암 임상연구(3상)

이상반응 NCI-CTCAE v3 Category / Term	넥사바정 N=451			위약 N=451		
	모든 Grade %	Grade 3 %	Grade 4 %	모든 Grade %	Grade 3 %	Grade 4 %
모든 이상반응	95	31	7	86	22	6
심혈관계 - 고혈압	17	3	<1	2	<1	0
전신증상 - 피로감 - 체중감소	37 10	5 <1	<1 0	28 6	3 0	<1 0
피부 - 발진/표피박리 - 수족 피부반응 - 탈모증 - 가려움증 - 피부건조	40 30 27 19 11	<1 6 <1 <1 0	0 0 0 0 0	16 7 3 6 4	<1 0 0 0 0	0 0 0 0 0
위장관계 증상 - 설사 - 구역 - 식욕부진 - 구토 - 변비	43 23 16 16 15	2 <1 <1 <1 <1	0 0 0 0 0	13 19 13 12 11	<1 <1 1 1 <1	0 0 0 0 0
출혈 - 출혈(모든 부위)	15	2	0	8	1	<1
신경계 - 신경병증(감각)	13	<1	0	6	<1	0
통증 - 복통 - 관절통 - 두통	11 10 10 10	2 2 <1 <1	0 0 0 0	9 6 6 6	2 <1 <1 <1	0 0 0 0
호흡기계 - 호흡곤란 - 기침	14 13	3 <1	<1 0	12 14	2 <1	<1 0

연구적 투약중단을 초래하는 이상반응의 발생률은 이 약과 위약을 투여 받은 환자에서 유사한 것으로 나타났다(시험군 10% 및 위약군 8%).

2상 임상연구에 참여한 총 638명 환자(신장세포암 환자 202명, 간세포암 환자 137명, 기타 암 환자 299명)에 대한 안전성 평가를 실시한 결과 가장 흔하게 보고된 약물관련 이상반응으로는 발진(38%), 설사(37%), 수족 피부반응(35%) 그리고 피로감(33%) 이었다. 이 약 투여 시 CTC(v2.0) Grade 3 및 4 약물관련 이상반응의 발생률은 각각 37% 및 3%였다.

여러 임상연구로부터 추가 안전성 데이터 :

이 약을 투여한 1,286명의 암환자에서 실시한 임상연구에서 다음과 같은 약물관련 이상반응 및 임상 검사치 이상이 보고되었다(매우 흔하게 : 10% 이상, 흔하게 : 1~10%, 때때로 : 0.1~1%, 알려지지 않음: 가용한 자료로부터 판단할 수 없는 경우 로 구분함).

	매우 흔하게 (10% 이상)	흔하게 (1~10%)	때때로 : 0.1~1%	알려지지 않음 (시판후 보고)
심혈관계		울혈성 심부전 ²	고혈압성 긴급증 (crisis) ² 심근허혈 또는 경색 ²	
피 부	홍 반	탈락성 피부염, 여드름, 홍조	모낭염, 습진, 다형홍반, 피부 편평 상피세포암, 스티븐스-존슨 증후군	
소화기계	리파아제 증가*, 아밀라제 증가	점막염, 구내염 (구내건조 및 허통증 포함) 소화불량, 연하곤란	췌장염, 위장관 역류, 위염, 위장관천공 ²	방사선 회상피부염
일반적 장애	출혈 ² (위장관, 호흡기계) 무력증, 통증 (구강통증, 뼈통증, 근육통 포함)	식욕감퇴, 독감유사질환, 발열	감염, 출혈 ² (뇌출혈)	
혈액학적	백혈구 감소증, 림프구 감소증	빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증	INR 치 비정상	
과민성			과민반응 (피부반응 및 두드러기 포함)	혈관부종
대사 및 영양계	저인산혈증	트랜스아미나제의 일시적 증가	탈수증, 저나트륨혈증, 알카라인포스토파타아제의 일시적 상승, 빌리루빈치 상승 (황달 포함), 갑상선 기능저하증, 갑상선 기능 항진증	약물성간염 ³
골격근계		관절통, 근육통		
신경계 및 정신증상		우울증	이명, 가역성 후면 백질뇌병증 ²	
신장/비뇨생식기계		신부전증		
생식기계		발기부전	여성유방증	
호흡기계		선목소리	비루, 간질성폐질환 유사사례	

* 1 주 : 흔하게 41%의 환자에서 리파아제 증가가 나타났다. 따라서 단지 임상 검사치 이상만으로 췌장염을 진단해서는 안된다.
* 2 주 : 이런 이상반응은 생명을 위협하거나 치명적인 결과를 가져 올수 있다. 그런 이상반응은 때때로 나타난다.
* 3 주 : 생명을 위협하거나 치명적인 사례가 관찰되었다.

추가로 다음과 같은 의학적으로 유의한 이상반응이 임상연구 중 드물게 발생한 것으로 보고되었다 : 뇌출혈, 일과성 뇌허혈 발작, 심부전, 부정맥, 혈전색전증, 그러나 이러한 이상반응이 이 약과 인과 관계가 있는지는 확립되지 않았다.

4. 일반적 주의

- 이 약의 신장세포암에 관한 치료적 확증시험의 대상 환자는 절제불가능한 또는 전이성 신장세포암 환자로서 이전에 최소 1회의 전신적 또는 면역 치료요법을 받은 경험이 있는 환자이다. (이 가운데는 신장세포암이 전이성이 된 후 어떠한 치료를 받지 않는 환자가 포함되어 있다.)
- 피부학적 독성 : 수족 피부반응 및 발진은 이 약을 투여했을 때 가장 보편적으로 발생하는 이상반응이다. 3상 임상연구에서 이러한 이상반응의 누적 발생률을 분석한 결과, 발진 및 수족 피부 반응은 일반적으로 CTCAE Grade 1 및 2였으며, 보통 이 약 처음 투여 후 6주 동안 발생하는 것으로 나타났다. 피부학적 독성을 관리하기 위해서는 대증적 완화를 위한 국소요법, 이 약의 일시적인 투여 중단 또는 투여량 감소를 고려할 수 있으나, 증상이 중증이거나 지속되는 경우에는 투여를 영구적으로 중단한다. 간세포암 연구에서 이 약을 투여 받은 환자 297명 중 4명이, 신장세포암 연구에서는 이 약을 투여 받은 환자 451명 중 3명이 수족 피부 반응으로 인해 투여를 영구적으로 중단해야 했다.
- 고혈압 : 간세포암 연구에서 이 약을 투여 받은 환자의 약 9.4% 에서 그리고 위약을 투여 받은 환자에서 약 4.3%가 보고되었고, 신장세포암 연구에서는 이 약을 투여 받은 환자의 약 16.9%에서 그리고 위약을 투여 받은 환자의 약 1.8%에서 고혈압이 보고되었다. 고혈압은 일반적으로 경증 ~중등도였으며 투여 초기에 발생했고 표준적인 항고혈압 치료요법으로 잘 관리되었다. 이 약을 최초 투여 후 6주 동안 매주 혈압을 측정해야 하며, 이 후 혈압의 변화를 관찰하고 필요할 경우 표준 치료방법에 따라 치료한다. 항고혈압치료에도 불구하고 중증 또는 지속적인 고혈압의 경우, 이 약의 일시적 또는 영구적 투여중단을 고려해야 한다. 간세포암 연구에서 이 약을 투여 받은 환자 297명 중 1명이, 신장세포암 연구에서 이 약을 투여 받은 환자 451명 중 1명이 고혈압으로 인해 이 약의 투여를 영구적으로 중단해야 했다.
- 출혈 : 이 약 투여 후 출혈 발생의 위험성이 증가할 수 있다. 간세포암 연구에서 인과관계와 상관없는 출혈은 이 약을 투여 받은 환자에서 2.4%, 위약을 투여 받은 환자에서 4%가 발생한 것으로 나타났으며, 어느 부위에서든 치명적인 출혈이 보고된 환자는 이 약을 투여 받은 환자에서 2.4%이고 위약을 투여 받은 환자에서 4% 이다. 신장세포암 연구에서 인과관계와 상관없는 출혈이 이 약을 투여 받은 환자에서 15.3%, 위약을 투여 받은 환자에서 8.2%에서 발생하는 것으로 나타났다. CTCAE grade 3 및 4의 출혈 발생 빈도는 이 약을 투여 받은 환자에서 각각 2% 및 0%였으며 위약을 투여 받은 환자에서 각각 1.3% 및 0.2%였다. 치명적인 출혈은 각 투여군에서 1건씩 발생했다. 어떠한 출혈이라도 의학적 처치가 필요한 경우에는 이 약의 영구적 투여중단을 고려해야 한다.
- 심장 허혈 및 경색 : 간세포암 연구에서 치료 후 발생한 심장허혈/경색증은 이 약을 투여 받은 환자에서 2.7%이고 위약을 투여 받은 환자에서 1.3%가 나타났다. 신장세포암 연구에서 치료 후 발생한 심장 허혈/경색증은 이 약을 투여 받은 환자에서 2.9%, 위약을 투여 받은 환자에서 0.4%로 이 약을 투여 받은 환자에서 좀 더 높게 나타났다. 불안정성 관상동맥질환 또는 최근에 심근경색이 있었던 환자들은 이 임상연구에서 제외되었다. 심장 허혈 또는 경색이 발생한 환자는 이 약의 투여를 일시적 또는 영구적으로 중단할 것을 고려해야 한다.

- 6) 위장관 천공 : 위장관 천공은 이 약을 복용하는 환자 중에 1% 미만으로 보고되는 드문 사례이다. 일부 케이스에서는 이것은 명백하게 복강내 종양과 관련이 없다. 이 경우 약물 치료는 중단해야 한다.
- 7) 와파린 병용 투여 : 이 약을 투여 받은 기간 동안 와파린을 병용 투여 받은 환자의 일부에서는 드물게 출혈 또는 INR(International Normalized Ratio)이 증가하는 것으로 보고되었다. 와파린을 병용 투여 받은 환자들에 대해서 프로트롬빈 시간 변화, INR 또는 임상적 출혈소견에 대해 정기적으로 검사를 해야 한다.
- 8) 상처회복 : 이 약이 상처회복에 어떤 영향을 미치는지에 대한 별도의 연구는 실시되지 않았다. 중대한 수술을 받는 환자에 대해서는 이 약의 투여를 일시적으로 중단할 것을 권장한다. 외과적 수술 후 재투여 시기에 대한 임상적인 경험은 제한적이다. 따라서 중대한 외과적 수술 후 이 약의 재투여에 대한 결정은 적절한 상처회복에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다.
- 9) 간 기능 장애환자 : in vivo 및 in vitro 시험결과 이 약은 간을 통해 1차적으로 대사되는 것으로 나타났다. 경증(Child-Pugh A, n=14) 또는 중등도(Child-Pugh B, n=8) 간기능 장애를 갖는 간세포성암 환자에서 이 약의 AUC가 정상 간기능의 환자보다 23~65% 낮게 나타났다. 경증 및 중등도의 간기능 장애를 갖는 간세포성암 환자에서 전신노출과 안전성 자료는 유사하다. 중증(Child-Pugh C)의 간기능 장애 환자에서의 이 약의 약물동태학 연구는 실시하지 않았다. 간기능 장애를 갖는 간세포성암이 아닌 환자에서 신의 적정 용량은 확립되지 않았다.
- 10) 신 장애 환자 : 방사선동위원소로 표시된 이 약을 건강한 피험자에 단회 경구투여 한 후 실시한 약물 분포연구에서 이 약 투여량의 19%가 뇨로 배설되었다. 4개의 1상 임상연구에서 정상 신기능 환자(n=71), 경증 신장애 환자(CrCl > 50 ~ 80 mL/min, n=24) 및 중등도 신장애 환자(CrCl 30 ~ 50 mL/min, n=4)를 대상으로 이 약을 1회 400mg, 1일 2회 투여한 결과 신기능과 이 약의 항상 상태의 AUC와 관련성은 없는 것으로 관찰되었다. 중증 신장애(CrCl < 30 mL/min)환자 또는 투석환자에서는 이 약에 대한 약물 동태학 연구를 실시하지 않았다. 신부전의 위험에 있는 환자에서 수분 및 전해질 평형의 모니터링이 권장된다.
- 11) 연령 또는 성별에 따라 용량을 조절할 필요는 없다.
- 12) 급성 폐장애, 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로, 동 제제 투여시 호흡곤란, 발열, 기침 등의 임상증상을 충분히 관찰해 이상이 인정될 경우, 신속히 흉부 X-선 검사 등을 실시한다. 또한 급성 폐장애, 간질성 폐렴이 의심될 경우 동 제제 투여 중지 및 부신피질호르몬제제 투여 등의 적절한 조치를 취한다.

5. 상호 작용

- 1) UGT1A1과 UGT1A9의 기질
UGT1A1 경로(예 : 이리노테칸)로 주로 대사 배설되는 약물과 이 약을 병용 투여할 경우 주의를 요한다. 이 약은 UGT1A1(Ki 수치 : 1 μM)과 UGT1A9(Ki 수치 : 2 μM) 경로로 글루쿠로니드화를 억제한다. UGT1A1과 UGT1A9 기질에 대한 전신적 노출이 이 약과 병용 투여 시 증가할 수 있다. 이리노테칸과 이 약을 병용 투여 시에는 이리노테칸의 활성 대사산물인 SN-38이 UGT1A1 대사경로를 통해 더 나아가 대사되기 때문에 SN-38의 AUC가 67~120% 증가하였고 이리노테칸의 AUC가 26~42% 증가했다. 하지만, 이러한 결과의 임상적 유의성은 밝혀지지 않았다.
- 2) 도세탁셀
이 약(200, 400mg 하루에 두 번 복용)과 도세탁셀(75 나 100mg/m² 을 21일마다 투여)을 병용 투여시에도세탁셀 투여 전후에 이 약을 3일간의 휴약기를 두어 투여할 때 도세탁셀의 AUC 가 36~80% 증가하였고 Cmax 가 16~32% 증가되었다. 이 약과 도세탁셀을 병용 투여시에 주의를 요한다.
- 3) 독소루비신
이 약과 독소루비신을 병용 투여할 경우 독소루비신의 AUC가 21% 증가한 것으로 나타났다. 따라서 이 약과 독소루비신을 병용 투여할 경우에는 주의를 요한다.
- 4) 플루오로우라실
이 약과 플루오로우라실을 병용 투여시에 플루오로우라실의 AUC 증가(21~47%)와 감소(10%)가 관찰되었다. 이 약과 플루오로우라실/류코보린을 병용 투여시에 주의를 요한다.
- 5) CYP2B6과 CYB2C8 기질
이 약은 in vitro에서 CYP2B6의 Ki 수치를 6 μM, CYP2C8의 Ki 수치를 1~2μM로 억제 시킨다. 이 약과 병용 투여할 때 CYP2B6 및 CYP2C8의 기질에 대한 전신적 노출이 증가할 수 있으므로 주의한다. 이 약과 CYP2B6나 CYP2C8의 기질을 병용 투여시에 주의를 요한다.
별도의 임상연구에서, 이 약을 파클리탁셀과 병용할 때 CYP2C8에 의해 생성되는 파클리탁셀의 대사체인 6-OH 파클리탁셀의 농도가 감소하지 않고 증가하였는데 이는 이 약이 in vivo에서 CYP2C8의 억제제가 아닐 수도 있음을 시사한다.
- 6) CYP3A4 유도제(inducer)
이 약과 리팜피신의 계속적인 병용 투여는 이 약의 평균 AUC를 37% 감소시킨다. CYP3A4 활성을 유도하는 다른 물질(예 : 리팜피신, St. John's wort, 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 텍사메타손)은 이 약의 대사를 증가시켜 이 약의 농도를 감소시킬 수 있다.
- 7) CYP3A4 억제제와 CYP 이성체-선택적 기질(isoform-selective substrates)
in vitro 시험결과 이 약은 CYP3A4 및 UGT1A9 경로를 통해 대사되는 것으로 나타났다. 건강한 지원자에서 CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸(400 mg)을 1일1회 7일 간 투여했을 때 50 mg의 용량으로 단회 투여한 이 약의 평균 AUC를 변화시키지 않았다. 따라서 CYP3A4 억제제는 이 약의 대사를 변화시키지 않을 것으로 판단된다. 사람 간 미크로솜(microsome)에 대한 연구결과 CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4는 각각 Ki치가 17 μM, 22 μM, 29 μM으로 나타나 이 약의 경쟁적 억제제인 것으로 밝혀졌다. 이 약을 1일 2회, 1회 400 mg으로 28일간 투여할 경우 병용 투여한 미다졸람(CYP3A4 기질) 텍스트로메토르판(CYP2D6 기질), 오메프라졸(CYP2C19 기질)의 약물 노출량은 변화하지 않았다. 이러한 사실은 이 약이 in vivo에서 이러한 종류의 시토크롬 P450 이소엔자임의 억제제 또는 유도제가 아님을 의미한다. 따라서 in vivo에서 이 약은 이러한 효소의 기질의 대사를 변화시키지 않을 것으로 판단된다. 사람 간 미크로솜 연구결과 Ki 수치가 7~8 μM로 나타난 CYP2C9에 대해 이 약은 경쟁적 억제제인 것으로 밝혀졌다. 이 약이 CYP2C9 기질인 와파린의 대사에 미칠 수 있는 영향을 PT-INR를 측정하여 간접적으로 평가했다. PT-INR상의 평균변화율은 위약 투여군에 비해 이 약을 투여한 경우 더 높지 않았으므로 이 약이 in vivo에서 와파린의 대사를 억제하지 않는 것으로 확인되었다.
- 8) In vitro CYP 효소 유도 연구 :
CYP1A2 및 CYP3A4의 활성은 배양한 사람 간세포에 이 약을 투여한 후 변화되지 않았으며, 이 사실은 이 약이 CYP1A2 및 CYP3A4의 유도제가 아닐 수 있음을 의미한다.

- 9) 기타 항암제와의 병용투여
임상연구에서 젬시타빈, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 카보플라틴, 카페시타빈, 독소루비신, 도세탁셀, 이리노테칸 과 같은 여러 항암제를 일련적인 사용량으로 이 약과 병용 투여했다. 이 약은 젬시타빈 또는 옥살리플라틴의 약물학적 동태에 영향을 주지 않았다.
파클리탁셀 (225mg/m²)과 카보플라틴 (AUC=6)을 이 약 (100, 200, 400mg 하루에 두 번 복용)과 병용 투여시에(파클리탁셀과/카보플라틴의 투여 전후에 이 약을 3일간 휴약기를 두어 투약함) 파클리탁셀의 약물 동태학에 어떤 중대한 영향을 주지 않았다.
파클리탁셀(225mg/m²을 매 3주마다 1회 투여)과 카보플라틴(AUC=6)을 이 약(400mg 하루에 두 번 휴약기 없이 투여함)과 병용 투여시에 이 약의 노출은 35% 증가하였고, 파클리탁셀의 노출은 29% 증가하였으며, 6-OH파클리탁셀의 노출은 50% 증가하였다. 카보플라틴의 약물동태는 영향을 받지 않았다.
이 약의 휴약기 없이 병용투여할 경우, 이 약과 파클리탁셀의 노출이 증가하는 것에 대한 임상적 유의성은 알려지지 않았다.
카페시타빈(750~1050mg/m², 21일 주기로 1~14일 투 여)과 이 약(200mg 또는 400mg 하루 두 번 복용, 중단없이 연속적으로 복용)을 병용 투여할 때, 이 약의 노출은 유의한 변화가 없었지만 카페시타빈의 노출은 15~50% 증가하였고, 5-FU의 노출은 0~52% 증가하였다. 이러한 결과의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.
- 10) 네오마이신
네오마이신을 병용할 경우, 이 약의 생물학적 이용율이 감소될 수 있다. 장 내균총을 제거하기 위해 사용되는 경우 투여된 네오마이신이 이 약물의 장 간순환을 방해하여 이 약의 노출을 감소시킬 수 있다. 건강한 지원자를 대상으로 네오마이신을 5일간 투여 했을 때 이 약의 평균 생물학적 이용율이 54%로 감소하였다. 이것의 임상적 유의성은 알려지지 않았다. 다른 항생제들이 이 약에 미치는 영향은 연구되지 않았지만, 글루쿠로니다제(glucuronidase)의 활성을 감소시키는 정도에 따라 이 약에 미치는 영향이 달라질 것이다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 가임 여성
동물에서 이 약은 기형 독성이나 배아 독성을 보였다. 이 약은 치료 기간 동안 그리고 치료 완료 후 최소 2주까지는 적절한 피임을 해야 한다.
- 2) 수유
이 약이 모유를 통해 이행되는지 여부는 밝혀지지 않았다. 수유 중 위스터 랫트에게 14C-소라페닙을 투여한 후 약 27%의 방사성 활성이 모유를 통해 분비되었다. 모유 대 혈장의 비율은 4.9 : 1이었다.
많은 약물이 모유로 분비되며, 영아에 대한 이 약의 영향도 연구되지 않았기 때문에, 이 약을 투여 받는 동안 수유를 중단하는 것이 바람직하다.
- 3) 수정 능력
동물 연구의 결과는 이 약이 수정, 암컷의 수정 능력을 손상시킬 수 있다고 밝혀졌다.
7. 소아에 대한 투여
- 1) 소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
- 2) 성장 중인 개에게 이 약을 반복 투여한 결과, 1일 600mg/m² (사람의 권장 투여용량에서의 AUC의 약 0.3 배)투여 시 대퇴부의 성장판의 불규칙적인 비후가 관찰되었으며, 200mg/m² (사람의 권장 투여량에서의 AUC의 약 0.1 배)에서는 변화된 성장판에 인접한 골수의 저세포상태(hypocellularity), 그리고 600mg/m² 투여 시 상아질 조성의 변화가 관찰되었다. 성장한 개에서 4주 이하 동안 투여했을 때에는 유사한 현상이 발생하지 않았다.
8. 고령자에 대한 투여
이 약을 투여한 총 21암환자들의 59%가 65세 이상이었으며 19%가 75세 이상이었다. 이 약을 투여한 총 신장세포암 환자의 32%가 65세 이상이었으며, 4%가 75세 이상이었다. 연령에 따른 안전성 및 유효성의 차이는 관찰되지 않았으며, 고령자 및 젊은 환자 간에는 반응률의 차이가 없는 것으로 보고되었으나, 몇몇 고령자에서 감수성이 더 높은 점을 배제할 수는 없다.

9. 임상감사치 이상

임상연구를 통해 다음과 같은 임상 검사치 이상이 관찰되었다.

1) 간세포암 연구에서 관찰된 임상 검사치 이상

- ① 흔히 저인산혈증이 발생했으며, 그 발생빈도는 이 약을 투여 받은 환자의 35%, 위약을 투여 받은 환자의 11%였다. CTCAE grade 3의 저인산혈증(1~2mg/dL)은 이 약을 투여 받은 환자의 11%에서, 위약을 투여 받은 환자의 2%에서 발생했다. CTCAE grade 4의 저인산혈증(< 1mg/dL)은 1명이 위약을 투여 받은 환자에서 나타났다. 저인산혈증의 병인이 이 약 투여와 관련되었는지는 알려지지 않았다.
- ② 리파아제 수치 상승은 이 약을 투여 받은 환자에서 40%가 보고되고 위약을 투여 받은 환자에서 37%가 나타났다. CTCAE grade 3 또는 4의 리파아제 상승은 각 투여군에서 9%의 환자에서 나타났다. 아밀라아제 수치 상승은 이 약을 투여 받은 환자에서 34%가 보고되고, 위약을 투여 받은 환자에서 29%가 보고되었다. CTCAE grade 3 또는 4의 아밀리아제 상승은 각 투여

군에서 2%의 환자에서 보고되었다. 이러한 리파아제 및 아밀라제의 상승은 일시적이었으며, 대부분에서는 투여중단과 같은 투여변경을 필요로 하지 않았다. 임상적인 췌장염은 297명의 이 약을 투여 받은 환자서 1명(CTCAE grade 2)이 보고되었다.

- ③ 간 기능 수치 상승은 두 군에서 비교할 만한데 저알부민혈증은 이 약을 투여 받은 환자에서는 59%가 나타났고 위약을 투여 받은 환자에서는 47%가 나타났다. Grade 3 또는 4의 저알부민혈증은 각 투여군에서 나타나지 않았다.
- ④ INR 수치 증가는 이 약을 투여 받은 환자에서 42%가 나타나고 위약을 투여 받은 환자에서는 34% 가 나타났다. CTCAE grade 3의 INR 수치 증가는 이 약을 투여 받은 환자에서 4%가 나타났고, 위약을 투여 받은 환자에서는 2%가 나타났으며, CTCAE grade 4의 INR 수치 증가는 각 투여군에서 나타나지 않았다.
- ⑤ 림프구감소증은 이 약을 투여 받은 환자에서 47%가 나타났고 위약을 투여 받은 환자에서 42%가 나타났다.
- ⑥ 혈소판감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 46%와 위약을 투여 받은 환자의 41%에서 관찰되었다. CTCAE grade 3 또는 4의 혈소판감소증은 이 약을 투여 받은 환자에서 4%와 위약을 투여 받은 환자에서는 1% 미만으로 나타났다.
- 2) 신장세포암 연구에서 관찰된 임상감사치 이상

- ① 흔히 저인산혈증이 발생했으며, 그 발생빈도는 이 약을 투여 받은 환자의 45%, 위약을 투여 받은 환자의 11%였다. CTCAE Grade 3의 저인산혈증(1~2 mg/dL)은 이 약을 투여 받은 환자의 13%에서, 위약을 투여 받은 환자의 3%에서 발생했다. CTCAE Grade 4의 저인산혈증(1 mg/dL)은 이 약 및 위약을 투여 받은 환자 모두에서 보고되지 않았다. 저인산혈증의 병인이 이 약 투여와 관련되었는지는 알려지지 않았다.
- ② 리파아제와 아밀라제 수치 상승은 매우 흔하게 보고되었다. 이 약을 투여 받은 환자의 41%와 위약을 투여 받은 환자의 30%에서 리파아제의 상승이 관찰되었다. CTCAE Grade 3 또는 4의 리파아제의 상승은 이 약을 투여 받은 환자의 12%에서, 위약을 투여 받은 환자의 7%에서 발생했다. 아밀라제 상승은 이 약을 투여 받은 환자의 30%에서, 위약을 투여 받은 환자의 23%에서 관찰되었다. CTCAE Grade 3 또는 4의 아밀라제 상승은 이 약을 투여 받은 환자의 1%와 위약을 투여 받은 환자의 3%에서 관찰되었다. 이러한 리파아제 및 아밀라제의 상승은 일시적이었으며, 대부분에서는 투여중단과 같은 투여변경을 필요로 하지 않았다. 이 약을 투여 받은 환자 451명 중 3명(1건의 CTCAE Grade 2 및 2건의 CTCAE Grade 4)과 위약을 투여 받은 환자 451명 중 1명(CTCAE Grade 2)에서 임상적인 췌장염이 보고되었다.
- ③ 림프구감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 23%, 위약을 투여 받은 환자의 13%에서 관찰되었다. CTCAE Grade 3 또는 4의 림프구감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 13%와 위약을 투여 받은 환자 7%에서 보고되었다. 호중구감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 18%, 위약을 투여 받은 환자의 10%에서 관찰되었다. CTCAE Grade 3 또는 4의 호중구감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 5%와 위약을 투여 받은 환자의 2%에서 보고되었다.
- ④ 빈혈은 이 약을 투여 받은 환자의 44%와 위약을 투여 받은 환자의 49%에 관찰되었다. CTCAE Grade 3 또는 4의 빈혈은 이 약을 투여 받은 환자의 2%와 위약을 투여 받은 환자의 4%에서 보고되었다.
- ⑤ 혈소판감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 12%와 위약을 투여 받은 환자의 5%에서 관찰되었다. CTCAE Grade 3 또는 4의 혈소판감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 1%와 위약을 투여 받은 환자의 0%에서 보고되었다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약의 과량투여시 특정 처치방법은 없다.
- 2) 이 약의 임상 최고 용량은 800 mg, 1일 2회(총 1,600 mg)이다. 이 투여량에서 관찰되는 이상 반응은 우선적으로 설사 및 피부학적 반응이었다. 동물에서급성 과량투여시 나타나는 증상에 대한 정보는 없다.
- 3) 과량투여가 의심되는 경우, 이 약의 투여를 중단하고 보존적 요법을 시행한다.

11. 운전 및 기계조작 주의

운전이나 기계조작 능력에 대한 이 약의 영향에 대한 연구는 행해진 적이 없다. 그래서 운전이나 기계조작 능력에 대한 이 약의 영향을 입증할 수 없다.

12. 기타

- 1) 이 약에 대한 발암성 연구는 실시되지 않았다.
- 2) in vitro 포유류(Chinese hamster ovary) 세포 염색체 이상시험결과, 대사 활성계 존재하에서 이 약은 염색체이상을 유발한 것으로 밝혀졌으나, in vitro 박테리아 세포시험(Ames test)에서 유전독성, 그리고 in vivo 마우스 소핵시험에서는 염색체 이상을 유발하지 않는 것으로 밝혀졌다. 최종 제품에서 발견되는(<0.15%) 제조공정의 중간물질 중 하나가 별도의 in vitro 박테리아 세포 시험(Ames test)에서 돌연변이성이 있는 것으로 밝혀졌다.
- 3) 이 약이 수정능에 미치는 영향을 평가하기 위한 특정 동물시험은 실시되지 않았으나, 일반적인 반복투여독성시험 결과 이 약은 생식능 및 수정능을 저해할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 수컷 및 암컷의 생식기관에서 이 약의 다양한 이상반응이 관찰되었으며, 마우스 또는 개보다 랫트에서 감수성이 더 높았다. 랫트에서 확인된 전형적인 변화는 고환위축 또는 퇴행, 무수정, 전립선, 정낭의 퇴행, 황체의 중심괴사 및 난포항상정지 등이 관찰되었다. 랫트와 생식기관에 영향을 주는 이 약과 연관된 이상반응은 1일 경구투여량 ≥ 30 mg/m²(사람 권장 투여량에서의 암환자의 AUC의 0.5 배)에서 명확하게 나타났다.
개의 경우 1일 용량 600mg/m²(사람 권장 투여량에서의 ACU의 약 0.3 배) 투여 시, 고환에서의 세노관 퇴화 그리고 1200 mg/m²으로 투여 시 정자부족증이 관찰되었다. 치료 기간 동안 및 치료 완료 후 최소 2주까지는 적절한 피임을 해야 한다.
- 4) 약물동태학적 특성 : 이 약(정제)을 투여한 후 평균 생체이용률(Bioavailability)은 용액으로 경구 투여했을 때의 38~49%였다. 이 약의 평균 제거 반감기는 약 25~48시간이었다. 7일간 이 약을 반복 투여했을 경우는 이 약을 단회 투여 했을 때보다 약물 축적이 2.5~7배 증가되는 것으로 나타났다. 이 약의 혈중농도는 투여 후 7일 이내 항상상태에 도달했으며 평균 농도의 최고점 대비 최저점(peak-to-trough) 비율은 2 미만이었다.
- 5) 흡수 및 분포 : 이 약의 경우 투여 후 약 3시간에 최고 혈중 농도에 도달했다. 보통의 지방 식사와 함께 이 약을 투여하게 되면, 생체이용률은 공복상태에 복용했을 때와 유사했다. 하지만 고지방식과 이 약을 함께 복용했을 경우 이 약의 생체이용률은 공복상태에 복용했을 때에 비해 약 29% 감소했다. 이 약은 공복상태에 투여할 것을 권장한다(최소 식사전 1시간 또는 식사후 2시간). 경구 1일 2회, 1회 복용량 400 mg보다 많은 용량으로 투여 시 평균 Cmax 및 AUC는 2배 비례적으로 증가했다. 이 약과 사람 혈장 단백질의 in vitro 결합률은 99.5%였다.
- 6) 대사 및 제거 : 이 약은 CYP3A4에 의해 조절되는 산화 대사 및 UGT1A9에 의해 조절되는 글루쿠로니드화(glucuronidation)를 거쳐 1차적으로 간에서 대사된다. 소라페닙 결합체는 위장관에서 세균에 의해 활성화된 글루쿠로니다제에 의해 분해되어 비결합약물이 재흡수 될 수 있다. 네오마이신의 병용은 이러한 과정을 방해하여 이 약의 평균 생물학적 이용율이 54%로 감소 될 수 있다. 항상상태에서 이 약은 혈장에 순환하는 분석물이 약 70~85%가 해당된다. 이 약의 대사체 8개가 밝혀졌으며 그 중 5개는 혈장에서 발견된다. 주로 혈장에서 순환하는 이 약의 대사체인 피리딘 N-oxide는 in vitro 상에서 이 약의 효력과 유사하며 항상 상태에서 순환하는 분석체의 9~16%를 구성한다. 이 약 100mg 을 경구 투여시에 이 약의 96%가 14일 이내 확인되었는데, 용량의 77%는 대변으로 배설되고 19%는 글루쿠로니드화된 대사체로 소변으로 배설되었다. 이 약의 활성화되지 않는 51%는 소변이 아니라 대변에서 발견되었다.
- 7) 전임상 자료
이 약의 전임상에서 안전성 자료는 쥐, 랫트, 토끼에서 평가되었다. 반복 투여 독성연구에서 다양한 기관들이 경증 및 중등도의 변화(퇴행 및 재생)를 보였다.성장 중인 어린 개에게 이 약을 반복 투여한 후에, 뼈와 이빨에 미치는 영향이 관찰되었다. 이 약을 체표면적당 600mg/m²으로 매일 투여시에 넓적다리 성장판의 불규칙한 비후가 나타났고 200mg/m²/day 투여시에 는 변형 성장판 근처 골수의 저세포질이 나타났고 600mg/m²/day 투여시에는 상악절변형이 나타났다. 이러한 반응은 성장한 개에서는 나타나지 않았다.

- 이 약은 실험실상의 대사 활성화 상태에서 염색체 변형을 보기 위한 포유동물 세포 분석(중국 햄스터 난소)에서 유전 독성(염색체 변형)을 보였다. 제조 과정에서 중간 물질이며 최종 물질에서도 0.15% 미만으로 존재하는 물질 또한 실험실상의 새곤 세포 분석(Ames test)에서 돌연변이를 일으켰다. 이 약은 Ames test(0.34%로 중간 물질을 포함하는 시료)와 쥐의 소핵 분석에서는 유전자 독성을 보이지 않았다.
발암성 연구는 이 약을 가지고 실시하지 않았다.
이 약을 가지고 동물에서 수정 능력을 평가하는 연구는 없었다. 그러나 동물의 반복투여 연구에서 수컷과 암컷의 생식기관 변화를 보였기 때문에 수컷과 암컷의 수정 능력에 대한 이상반응이 예상된다. 이 약은 랫트와 토끼 투여에서 배태아 독성과 최기형성을 보였다.
모체와 태아의 체중감소, 태아 흡수의 증가와 외부와 내장기형의 증가가 관찰되었다. 치명적 이상반응 결과는 6mg/m²/day 경구 투여한 랫트와 36mg/m²/day 투여한 토끼에서 관찰되었다.
- 8) 항암화학요법을 받은 적이 없는 stage IIIB~IV 비소세포폐암(NSCLC)환자에 대한 카보플라틴과 파클리탁셀에 소라페닙병용요법 또는 비병용요법의 안전성과 유효성을 비교하기 위한 무작위 배정 비교임상시험이, 시험의 일차유효성평가변수인 전체생존율 개선에 포함되지 못할 것이라는 독립된 자료검토 위원회의 결정에 따라 조기 종료되었다. 안전성면에서는 기존의 다른 연구와 일반적으로 일치되는 결과를 보였다. 하지만, 폐 편평세포암종을 가진 환자 그룹에서 소라페닙 병용군이 비병용군에 비해 높은 사망률을 보였는데(위험을 1.81, 95%신뢰구간 1.19~2.74), 이러한 결과에 대해 명확한 원인은 밝혀지지 않았다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

포장단위 : 60정

저장방법 : 기밀용기, 1~25℃ 보관

- ▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질·변패·오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자나 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.

- ▶ 이 첨부 문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 http://bsp.bayerhealthcare.co.kr이나 02-829-6600에서 확인할 수 있습니다.

- ▶ 본 제품은 재경부 고시에 의거 소비자의 정당한 피해를 보상에 드립니다.

제조사 : Bayer Schering Pharma AG, 51368 Leverkusen, Germany

수입및판매자 : 바이엘코리아(주), 서울시 동구구 신대방동 395-62

첨부문서 개정년월일 : 2010. 09. 24

0057558567/007