

[제품명]

스티바가정40밀리그램(레고라페닙)

[원료약품 및 그 분량]

이 약 1정 (472.00밀리그램) 중

유효성분 : 레고라페닙일수화물(별규) 41.49 밀리그램 (레고라페닙으로서 40.00 밀리그램)

기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이프분홍색(85G35294), 콜로이드성 이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈

[성상]

밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정

[효능효과]

1. 이전에 플루오로피리미딘 계열 약물을 기본으로 하는 항암 화학 요법과 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(RAS 정상형 (wild type)의 경우)로 치료를 받은 적이 있는 전이성 직장결장암 환자의 치료
2. 이전에 이매티닙과 수니티닙으로 치료 받은 적이 있는 전이성 또는 절제불가능한 국소진행성 위장관기질종양(GIST) 환자의 치료
3. 이전에 소라페닙으로 치료 받은 적이 있는 간세포암 환자의 치료

[용법용량]

1 일 권장 투여 용량은 레고라페닙으로서 160 mg (이 약 40 mg 정제 4 정에 해당)이며, 1 일 1 회 경구 복용한다. 투여 주기는 4 주로, 3 주 투약하고 1 주 휴약한다.

이 약은 매일 같은 시간에 가벼운 식사 후 복용한다. 정제를 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 복용을 잊은 것을 기억하는 즉시 이 약을 복용하되, 전날의 투여량을 보충하기 위해 하루에 2 회 용량을 복용해서는 안된다. 이 약의 투여는 질병이 진행할 때까지 또는 수용할 수 없는 독성이 발생할 때 까지 지속되어야 한다.

환자 개개인의 안전성 및 내약성에 따라, 일시적 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수도 있다. 용량 변경은 40 mg 1 정씩 적용한다. 최소 1 일 권장 투여 용량은 80 mg 이다. 최대 1 일 투여 용량은 160 mg 이다.

용량 조절은 다음의 권고를 따른다.

다음의 경우 이 약 투여를 일시 중단한다:

- Grade 2 손발피부반응 (HFSR)이 재발하였거나 투여 용량 감량에도 불구하고 7 일 이내 개선되지 않는 경우; Grade 3 HFSR 의 경우 최소 7 일간 치료를 중단한다.
- Grade 2 증후성 고혈압
- Grade 3 또는 4 이상반응
- 모든 Grade 의 감염 악화

다음의 경우 이 약의 투여 용량을 120 mg 으로 낮춘다:

- Grade 2 HFSR 이 처음 발생한 경우
- Grade 3 또는 4 이상반응(감염 제외)으로부터 회복 후
- Grade 3 아스파라진산 아미노전이효소 또는 알라닌 아미노전이효소(AST 또는 ALT) 상승시; 잠재적인 유익성이 간독성의 위험성을 상회하는 경우 이 약 투여를 다시 시작한다.

다음의 경우 이 약의 투여 용량을 80 mg 으로 낮춘다:

- 120 mg 투여 용량에서 Grade 2 HFSR 이 재발한 경우
- 120 mg 투여 용량에서 Grade 3 또는 4 이상반응으로부터 회복 후 (동일 등급의 간독성의 경우 영구중단 항목 참조, 감염의 경우 일시중단 항목 참조)

다음의 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다:

- 80 mg 투여 용량에 내약성을 보이지 않는 경우
- 아스파라진산 아미노전이효소 또는 알라닌 아미노전이효소(AST 또는 ALT) 수치가 정상 최대치 (ULN)의 20 배를 초과하는 경우
- 아스파라진산 아미노전이효소 또는 알라닌 아미노전이효소(AST 또는 ALT) 수치 이상과 (정상 최대치의 3 배 초과) 빌리루빈 수치 이상 (정상 최대치의 2 배 초과)이 동반된 경우
- 120 mg 투여 용량에서 아스파라진산 아미노전이효소 또는 알라닌 아미노전이효소(AST 또는 ALT) 정상 최대치의 5 배 초과가 재발한 경우
- Grade 4 이상 반응 발생시; 잠재적인 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 이 약 투여를 다시 시작한다.

이상반응의 등급은 NCI CTCAE Version 3.0 의 평가기준에 따른다.

간 기능 장애 환자

정상 간 기능을 가진 환자와 경증의 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh A) 및 중등도 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh B) 사이에 노출에 있어 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 경증 또는 중등도 간 기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

이러한 환자들에 대해서는 전반적인 안전성에 대한 면밀한 모니터링이 권고된다.

중증 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh C)를 대상으로 한 이 약의 연구는 실시되지 않았으므로, 이러한 환자에게 이 약의 사용은 권고되지 않는다.

신 기능 장애 환자

이용가능한 임상 자료에 따르면 경증 신기능 장애 환자와 정상 신기능 환자 사이에 이 약과 관련된 노출의 차이는 관찰되지 않았다. 경증, 중등증 신기능 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

- 1) 임상시험에서 이 약으로 치료 받은 환자에서 치명적인 결과를 동반한 심각한 약물유발 간손상이 발생했다. 대부분의 사례에서, 간 기능 부전은 치료 시작 후 2 개월 이내에 발생했으며 간세포 손상 양상으로 특징지어졌다.

치명적인 간부전은 전이성 직장결장암 환자 대상 시험(CORRECT)의 이 약 투여군의 1.6%, 위약 투여군의 0.4%, 위장관 기질종양 환자 대상 시험(GRID)의 이 약 투여군의 0.8%에서 발생했으며, 간세포암 환자 대상 시험(RESORCE)에서는 위약군과 비교하였을 때 치명적인 간부전 발생률의 증가는 보이지 않았다.

이 약의 치료를 시작하기 전에 간기능검사(ALT, AST, 빌리루빈)를 하고 치료 첫 2 달 동안 적어도 2 주마다 모니터링한다. 그 이후에는 월 1 회 또는 임상적 증상이 나타날 때는 더 빈번한 모니터링을 수행한다. 상승된 간 기능검사를 경험한 환자는 그 값이 정상 상한치의 3 배 이하 혹은 기준으로 향상될 때까지 매주 간 기능 검사를 하여 모니터링한다. 상승된 간 기능 검사결과 또는 간세포 괴사로 나타나는 간독성의 심각도 및 지속성에 따라 약물투여를 일시중단하고 투여용량을 감소하거나 영구 중단한다.

- 2) 임신한 여성에게 이 약 투여 시 태아에게 해로운 영향을 미칠 수 있다. 랫트 및 토끼에서 이 약은 사람의 권장 노출량보다 적은 용량에서 기형 및 배태자 독성을 유발하는 것으로 나타났다. 임신 가능성이 있는 여성 및 남성은 이 약 투여 중 및 투여 후 8 주 까지 효과적인 피임법을 실시하여야 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

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간 기능 장애 환자(1. 경고항 참조)

이 약을 투여 받은 환자에게 간 기능 검사 (ALT, AST 및 빌리루빈) 이상이 빈번히 관찰되었다. 소수의 환자에서 중증의 간 기능 수치 이상 (Grade 3-4) 및 임상적 증상을 동반한 간 기능 부전 (치명적 결과 포함)이 보고되었다.

이 약 투여 시작 전 및 시작 후 2 개월 동안 최소 2 주 마다 간 기능 검사 (ALT, AST 및 빌리루빈)를 수행할 것이 권고된다. 그 이후에는 최소 월 1 회 또는 임상적인 증상이 나타날 때는 더 빈번한 모니터링이 수행되어야 한다.

레고라페닙은 UGT1A1 저해제로, Gilbert's syndrome 환자에서 경증의 간접적 (비포합형) 고빌리루빈혈증이 일어날 수 있다.

이 약 투여와 관련된 것으로 간주되는 간 기능 검사 수치 악화가 관찰된 환자 (즉, 투여 후 간담즙 정체 또는 질환 진행과 같이 다른 명백한 원인이 없는 경우)에게는, 용법, 용량 항에서 제시된 간 기능 악화시의 용량 조절 방법에 따른 조치 및 모니터링이 수행되어야 한다.

레고라페닙은 주로 간 경로를 통해 제거 된다.

경증 또는 중등도 간 장애 환자에 대해서는 전반적인 안전성에 대한 긴밀한 모니터링이 권고된다. 중증 간 기능 장애 환자 (Child-Pugh C)를 대상으로 한 연구 결과는 없으므로, 이러한 환자들에 대한 이 약 사용은 권고되지 않는다.

573 명의 간세포암 환자들에게 무작위 2:1 비율로 1 일 1 회 160 mg 레고라페닙 투여 및 최적 보조요법(n=379)과 위약 및 최적보조요법(n=194)으로 3 주 투여 후 1 주 휴약하였다. 이 약의 1 일 중간 투여 용량은 144 mg 이었다. 소라페닙으로 치료하는 동안 방사선 질병의 진행을 경험하였거나 Child-Pugh A 의 간기능을 가진 경우 연구에 참여할 수 있었다. 소라페닙 연관 독성으로 소라페닙을 영구 중단하였거나 철수 전에 소라페닙 1 일 1 회 400 mg 이하 용량에 내약성을 보였던 환자는 제외되었다. 소라페닙으로 마지막 치료를 받은 후 10 주 이내에 무작위로 배정되었다. 환자들은 임상적 혹은 방사선 질병의 진행 혹은 받아들여지지 않는 독성이 있을 때까지 이 약으로 치료를 지속하였다. 그러나 연구자의 재량에 따라 진행이 있더라도 이 약으로 치료를 지속할 수 있었다.

2) 감염

이 약은 감염 발생 증가와 관련이 있고, 이 중 몇몇 사례는 치명적이었다. 감염이 악화된 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

이 약은 감염의 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. (4. 이상반응 5) 항 참조)

3) 출혈

이 약은 출혈 발생 증가와 관련이 있고, 이 중 몇몇 사례는 치명적이었다. 출혈의 소인이 있는 환자, 항 응고제 (와파린, 펜프로쿠몬)를 투여 받는 환자 또는 출혈 위험을 증가시키는 병용 약제를 투여 받는 환자에게는 혈구 계산 및 혈액 응고 파라미터에 대한 모니터링이 수행되어야 한다. 응급 의학 처치를 필요로 하는 중증 출혈이 발생하였을 때는, 이 약 투여의 영구 중단이 고려되어야 한다.(4. 이상반응 5) 항 참조)

4) 심장 허혈 및 경색

이 약은 심장 허혈 및 경색의 발생 증가와 관련이 있다.

허혈성 심장 질환의 과거 병력이 있는 환자는 심근 허혈의 징후 및 증상을 모니터링하여야 한다. 심장 허혈 및 또는 심근 경색이 발생한 경우, 회복될 때 까지 이 약의 일시 투여 중단이 권고된다. 이 약 투여 재개 여부에 대한 결정은 환자 개개인별로 잠재적 유익성 및 위험성에 대한 주의 깊은 고려를 바탕으로 결정되어야 한다. 회복되지 않을 경우 이 약 투여를 영구 중단하여야 한다.

이 약과 위약 사이에 임상적으로 관련된 심장 부정맥이나 심부전의 발생 정도의 차이는 관찰되지 않았다.

4. 이상반응

1) 이 약에 대한 전체 안전성 프로파일은 636 명의 전이성 직장결장암 환자, 132 명의 위장관 기질 종양(GIST) 환자 및 374 명의 간세포암(HCC) 환자를 대상으로 한 3 상 위약 대조 임상 시험을 포함한 임상 시험에서 이 약을 투여 받은 4,800 명 이상의 환자에 대한 자료를 기초로 하여 작성되었다.

2) 이 약을 투여 받은 환자에서 가장 빈번히 관찰된 약물 이상 반응 (30% 이상)은 통증, 손발 피부반응, 무력증/피로감, 설사, 식욕 및 음식 섭취 감소, 고혈압 및 감염이었다.

- 3) 이 약의 가장 중대한 약물 이상 반응은 중증의 간 손상 및 출혈, 위장관 천공 및 감염이었다.
- 4) 다음 표에 이 약을 투여 받은 환자에서 보고된 약물 이상 반응을 체내 기관별로 분류하여 정리하였다. 개별 반응 및 그 동의어, 관련 상태를 기술하는데 있어 가장 적절한 MedDRA 용어를 사용하였다.

임상시험에서 나타난 약물 이상 반응을 빈도에 따라 분류하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 10% 이상 - 매우 흔하게, 1% 이상 10% 미만 - 흔하게, 0.1% 이상 1% 미만 - 때때로, 0.01% 이상 0.1% 미만 - 드물게

각 빈도 그룹에서 이상 반응의 정도가 심한 것부터 순서대로 나열하였다.

기관	매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게
감염	감염*			
양성, 악성 및 분류되지 않은 신생물 (물혹 및 폴립 포함)				각질가시세포종/피부편평세포암종
혈관 및 림프계	저혈소판증 빈혈	백혈구감소증		
내분비계		갑상선기능저하증		
대사 및 영양계	식욕 및 음식섭취 감소	저칼륨혈증 저인산혈증 저칼슘혈증 저나트륨혈증 저마그네슘혈증 고요산혈증 탈수		
신경계		두통 떨림 <u>말초신경병증</u>		가역적 후백질뇌병증 증후군 (RPLS)
심장계			심근허혈 심근경색	
혈관계	출혈* 고혈압		고혈압 위기	
호흡, 흉부 및 종격	발성장애			
위장관계	설사 구내염	미각이상 입안건조	위장관 천공* 위장관 누공	

	구토 오심	위식도역류질환 위장염	취장염	
간담도계	고빌리루빈혈증 트랜스아미나아제 상승		중증 간 손상*#	
피부 및 피하조직	손발피부반응** 발진	탈모 피부건조 박리성 발진	손톱이상 다형홍반	스티븐스-존슨 증후군 독성표피괴사
근골격계 및 결합조직		근육 경련		
신장 및 비뇨생식기계		단백뇨증		
면역계			과민 반응***	
일반적 장애 및 투여 부위	무력증/피로 통증 고열 근육염증			
기타 연구	체중 감소	아밀라아제 상승 리파아제 상승 INR 치 비정상		

* 치명적 사례가 보고된 경우

** 손발바닥 홍반성 감각장애 (MedDRA 용어)

*** 2014 년 3 월 26 일자 기준 임상시험 및 통제 접근 프로그램에서 이 약을 투여 받은 5,500 여명 이상의 환자에서의 자료를 기초로 하여 작성되었다.

약인성 간 손상 국제 기준 (DILI criteria)

5) 개별 약물 이상 반응에 대한 상세 정보

출혈

위약 대조 제 3 상 임상 시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 18.2%, 위약을 투여 받은 환자의 9.5% 에서 출혈이 발생하였다. 대부분의 경우 경증 및 중등도였는데 (Grade 1 및 2: 15.2%), 코피가 가장 많이 나타났다 (6.1%). 이 약 투여군에서 grade 3 이상의 출혈 발생은 3.0 % 였다. 때때로 (0.7%) 치명적인 결과가 발생하였는데, 이는 뇌, 호흡기계, 위장관계 및 비뇨 생식기계와 관련되었다.

감염

위약 대조 제 3 상 임상 시험에서, 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 감염이 더 자주 관찰되었다 (모든 grade: 31.6% vs 17.2%). 이 약을 투여 받은 환자군에서 나타난 감염은 대부분

경증 내지 중등도였고 (Grade 1 및 2: 23.0%), grade 3 이상의 감염 발생률은 9 % 였다. 가장 흔한 감염은 요로 감염 (5.7%), 비인두염 (4.0%), 점막 피부 및 전신 곰팡이 감염 (3.3%), 폐렴 (2.6%)을 포함하였다. 감염과 관련되어 나타난 치명적 결과에 있어서는 위약군(0.3%)과 비교하여 치료군(1.0%)에서 더 자주 관찰되었고, 주로 호흡기계(이 약 투여군 0.6% vs 위약 투여군 0.2%)와 관련되었다.

손발 피부 반응

위약 대조 제 3 상 임상 시험에서, 위약 투여군에 비해 이 약 투여군에서 손발 피부 반응(HFSR)이 더 자주 관찰되었다 (모든 grade: 전이성 결장직장암 연구에서 51.4% vs. 6.5%, 위장관 기질종양(GIST)연구에서 66.7% vs. 15.2%, 간세포암 연구에서 51.6% vs. 7.3%).

임상시험 모두에서 대부분 HFSR 은 첫 투여 주기에서 나타났고, 대부분 경증 내지 중등도였다 (Grade 1 및 2: 전이성 결장직장암 연구에서 34.3%, 위장관 기질종양(GIST)연구에서 44.7%, 간세포암 연구에서 39.3%). Grade 3 손발 피부 반응 발생률은 전이성 결장직장암 연구에서 17.1%, 위장관 기질종양(GIST)연구에서 22.0%, 간세포암 연구에서 12.3%였다.

이 약을 투여 받은 아시아인 환자에서 HFSR 이 더 높은 비율로 관찰되었다 (모든 grade: 전이성 결장직장암 연구에서 74.8%, 위장관 기질종양(GIST) 연구에서 88.2%, 간세포암 연구에서 67.1%, Grade 3: 전이성 결장직장암 연구에서 20.5%, 위장관 기질종양(GIST) 연구에서 23.5%, 간세포암 연구에서 13.5%).

피부독성의 심각도 및 지속성에 따라 이 약의 중단, 용량감소 또는 영구 중단한다.

고혈압

전이성 결장직장암 위약 대조 제 3 상 임상 시험에서 고혈압의 전체 발생률은 이 약 투여군에서 29.6%, 위약 투여군에서 7.5%였다. 위장관 기질종양(GIST) 위약 대조 제 3 상 임상시험에서 고혈압의 전체 발생률은 이 약 투여군에서 60.6%, 위약 투여군에서 25.8%였다. 간세포암 위약 대조 제 3 상 임상 시험에서 고혈압의 전체 발생률은 이 약 투여군에서 31.0%, 위약 투여군에서 6.2%였다. 이 약을 투여받은 환자에서 나타난 고혈압의 대부분은 첫 투여 주기에서 나타났고, 경증 내지 중등도였다 (Grade 1 및 2 : 전이성 결장직장암 연구에서 20.9%, 위장관 기질종양(GIST)연구에서 31.8%, 간세포암 연구에서 15.8%). Grade 3 고혈압의 발생률은 전이성 결장직장암연구에서 8.7%, 위장관 기질종양(GIST)연구에서 28.0%, 간세포암 연구에서 15.2%였다. Grade 4 고혈압 1 건이 위장관 기질종양(GIST)연구에서 보고되었다.

중증의 간 손상

대부분 중증의 간 손상에서, 간 기능 부전은 치료 시작 후 2 개월 이내에 발생했으며 아미노전이효소 수치가 정상 최대치 (ULN)의 20 배를 초과하고, 이후 빌리루빈 증가가 동반된 간세포 손상 양상으로 특징지어졌다. 임상시험에서, 비-일본인 환자군(<0.1%)에 비해 일본인 환자군에서 (~1.5%) 치명적인 사례를 포함한 중증의 간 손상 비율이 더 높았다.

6) 생화학적 및 대사 실험실 수치 이상

이 약은 저인산혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증 및 저칼륨혈증을 포함한 전해질 이상, 갑상선자극호르몬, 리파아제 및 아밀라아제 상승을 포함한 대사 이상의 발생 증가와 관련이 있다. 일반적으로 이는 경증 내지 중등도로 나타나며, 임상 증상 악화와 관련되지 않고, 일시 중단이나 용량 감소를 필요로 하지 않는다. 이 약 치료 동안 생화학적 및 대사 파라미터의 모니터링이 권고되며, 필요시 표준 치료 요법에 따른 적절한 대체 치료를 시작할 것을 권고한다. 수치 이상이 지속되거나 중대한 재발이 일어날 경우, 이 약 투여의 일시 중단이나 용량 감소, 또는 영구적 투여 중단이 고려되어야 한다.

다음 표에 전이성 직장결장암 환자를 대상으로 한 위약 대조 제 3 상 임상 시험(CORRECT)에서 치료 후 발생한 임상 검사치 이상을 정리하였다.

임상검사치 (in % of samples investigated)	이 약 및 최적 보조 요법 (N=500)			위약 및 최적 보조 요법 (N=253)		
	모든 Grade*	Grade 3*	Grade 4*	모든 Grade*	Grade 3*	Grade 4*
혈액 및 림프계 이상						
헤모글로빈 감소	78.5	4.7	0.6	66.3	2.8	0
혈소판 감소	40.5	2.4	0.4	16.8	0.4	0
호중구 감소	2.8	0.6	0	0	0	0
림프구 감소	54.1	9.3	0	34.8	3.6	0.4
대사 및 영양 장애						
칼슘 감소	59.3	1.0	0.2	18.3	1.2	0
칼륨 감소	25.7	4.3	0	8.3	0.4	0
인산 감소	57.4	30.5	0.6	11.1	3.6	0
간담도 이상						
빌리루빈 증가	44.6	9.6	2.6	17.1	5.2	3.2
AST 증가	65.0	5.3	0.6	45.6	4.4	0.8
ALT 증가	45.2	4.9	0.6	29.8	2.8	0.4
신장 및 요 장애						
단백뇨	83.6	1.8	0	61.0	0.8	0
기타 연구						
INR 증가**	23.7	4.2	-	16.6	1.6	-
리파아제 증가	46.0	9.4	2.0	18.7	2.8	1.6
아밀라아제 증가	25.5	2.2	0.4	16.7	2.0	0.4

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0

** International normalized ratio

- CTCAE version 3.0 에 따른 Grade 4 는 나타나지 않았다.

주요(~80%) 백인 환자가 참여한 글로벌 임상 3 상 CRC 시험 (CORRECT)과 비교했을 때, 대부분 (>90%)동아시아인 환자가 참여한 아시아 임상 3 상 CRC 시험 (CONCUR)에서 이 약을 투여 받았을 때 간 효소 수치 증가 발생 비율이 더 높았다.

다음 표에 아시아인 전이성 직장결장암 환자를 대상으로 한 위약 대조 제 3 상 임상 시험(CONCUR)에서 치료 후 발생한 간 효소 검사치 이상을 정리하였다.

임상검사치 (in % of samples investigated)	이 약 및 최적 보조 요법 (N=136)			위약 및 최적 보조 요법 (N=68)		
	모든 Grade*	Grade 3*	Grade 4*	모든 Grade*	Grade 3*	Grade 4*
빌리루빈 증가	66.7	7.4	4.4	32.8	4.5	0.0
AST 증가	69.6	10.4	0.7	47.8	3.0	0.0
ALT 증가	54.1	8.9	0.0	29.9	1.5	0.0

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0

다음 표에 위장관 기질종양 환자를 대상으로 한 위약 대조 이중 맹검 제 3 상 임상 시험(GRID)에서 치료 후 발생한 임상 검사치 이상을 정리하였다.

임상검사치 (in % of samples investigated)	이 약 및 최적 보조 요법 (N=132)			위약 및 최적 보조 요법 (N=66)		
	모든 Grade*	Grade 3*	Grade 4*	모든 Grade*	Grade 3*	Grade 4*
혈액 및 림프계 이상						
헤모글로빈 감소	75.0	3.0	-	72.7	1.5	-
혈소판 감소	12.9	0.8	0	1.5	0	1.5
호중구 감소	15.9	2.3	0.8	12.1	3.0	0
림프구 감소	29.5	7.6	0	24.2	3.0	0
대사 및 영양 장애						
칼슘 감소	16.7	1.5	0	4.5	0	0
칼륨 감소	20.5	3.0	0	3.0	0	0
인산 감소	54.5	19.7	1.5	3.1	1.5	0
간담도 이상						
빌리루빈 증가	33.3	3.0	0.8	12.1	1.5	0
AST 증가	58.3	3.0	0.8	47.0	3.0	0
ALT 증가	39.4	3.8	0.8	39.4	1.5	0
신장 및 요 장애						
단백뇨	59.2	3.1	-	52.5	3.4	-

기타 연구						
INR 증가**	9.3	1.6	-	12.5	4.7	-
리파아제 증가	14.4	0	0.8	4.6	0	0

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0

** International normalized ratio

- CTCAE version 4.0 에 따른 Grade 4 는 나타나지 않았다.

다음 표에 간세포암 환자를 대상으로 한 위약 대조 이중 맹검 제 3 상 임상 시험(RESORCE)에서 치료 후 발생한 임상 검사치 이상을 정리하였다.

임상검사치 (in % of samples investigated)	이 약 및 최적 보조 요법 (N=374)			위약 및 최적 보조 요법 (N=193)		
	모든 Grade*	Grade 3*	Grade 4*	모든 Grade*	Grade 3*	Grade 4*
혈액 및 림프계 이상						
헤모글로빈 감소	72.5	6.0	-	71.3	4.8	-
혈소판 감소	63.1	4.6	0.8	50.0	0	0
호중구 감소	13.6	3.0	0	14.9	0.5	0.5
림프구 감소	67.8	15.5	1.9	58.5	11.2	0.5
대사 및 영양장애						
칼슘 감소	23.4	0.3	0	10.1	0	0
칼륨 감소	30.7	3.8	0.5	9.0	2.1	0
인산 감소	70.4	32.3	1.6	31.4	6.9	0
간담도 이상						
빌리루빈 증가	78.2	12.9	3.0	54.5	11.0	4.7
AST 증가	92.7	16.2	1.6	84.3	17.3	2.6
ALT 증가	70.4	5.7	0.5	58.6	4.7	0
신장 및 요장애						
단백뇨	51.0	16.7	-	36.5	3.1	-
기타 연구						
INR 증가**	44.4	0.7	-	35.4	2.1	-
리파아제 증가	40.5	11.2	3.0	27.0	7.6	1.1
아밀라아제 증가	23.0	2.5	0.3	19.0	2.2	0.5

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0

** International normalized ratio

- CTCAE version 4.0 에 따른 Grade 4 는 나타나지 않았다.

7) 시판 후 추가로 보고된 이상반응

- 혈관 장애 : 빈도불명의 동맥류 및 동맥 박리

8) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 301 명의 환자(전이성 직장결장암 환자 254 명, 위장관 기질 종양 환자 14 명, 간세포암 환자 33 명)를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 84.39%(254/301 명, 857 건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없이 보고된 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계와 상관없이 보고된 중대한 이상사례 32.89%(99/301명, 144건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 10.96%(33/301명, 41건)
흔하게 (≥1%이 고 <10%)	양성, 악성 및 상세 불명 의 신생물(낭 종 및 용종 포함)	대장직장암, 대장암	대장직장암
	위장관 장애	복통, 복부팽만, 구토	-
	감염 및 기생 충 감염	폐렴	-
	전신 장애 및 투여 부위 상 태	무력증	무력증
	피부 및 피하 조직 장애	손바닥-발바닥홍반감각이상증	손바닥-발바닥홍반감각이상증
	임상 검사	아스파르테이트아미노전이효소 증가, 빌리루빈증가	아스파르테이트아미노전이효소 증가

	근골격 및 결합 조직 장애	등통증	-
흔하지 않게 (≥0.1% 이고 <1%)	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	전이성대장직장암, 대장직장선암종, 간전이, 폐전이, 전이성난소암, 척추전이, 직장암종	간전이
	위장관 장애	설사, 장폐색증, 장출혈, 직장천공, 식도정맥류, 복부불쾌감, 복수, 장폐쇄, 직장통, 직장요도누공	설사, 장폐색증, 장출혈, 직장통
	감염 및 기생충 감염	패혈증, 요로감염, 연조직염, 클로스트리듐디피실리대장염, 의료기기관련감염, 신장주위농양, 직장주위농양	연조직염, 의료기기관련감염, 패혈증
	전신 장애 및 투여 부위 상태	발열, 피로, 말초부종	피로, 발열
	간담도 장애	간염, 황달, 독성간염, 간신증후군	간염, 황달
	신장 및 요로 장애	수신증, 급성신손상, 질소혈증, 혈뇨, 요증	질소혈증
	호흡기, 흉곽	기침, 흉막삼출, 기흉, 호흡기능	-

및 종격장애	상실	
피부 및 피하 조직 장애	발진, 반점구진발진	반점구진발진
임상 검사	알라닌아미노전이효소증가, 결합 빌리루빈증가	알라닌아미노전이효소증가, 결합 빌리루빈증가, 빌리루빈증가
근골격 및 결 합 조직 장애	근위약, 병적골절	-
혈액 및 림프 계 장애	빈혈, 발열성호중구감소증, 혈소 판감소증	빈혈, 발열성호중구감소증, 혈소 판감소증
대사 및 영양 장애	식욕감소, 산증	산증
신경계 장애	간성뇌증, 졸림	-
생식계 및 유 방 장애	질직장누공, 질출혈	-
혈관 장애	고혈압, 저혈량성쇼크	고혈압
내분비 장애	갑상선기능저하증	갑상선기능저하증
손상, 중독 및 시술 합병 증	방사선피부손상	-

또한, 인과관계와 상관없이 보고된 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

기관계	인과관계와 상관없이 보고된 예상하지 못한 이상사례	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응
-----	--------------------------------	----------------------------------

		43.19%(130/301명, 233건)	16.28%(49/301명, 64건)
<p>흔하게 (≥1%이 고 <10%)</p>	위장관 장애	변비, 소화불량, 복부팽만, 복부불쾌감, 복수	소화불량
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	대장직장암, 대장암	대장직장암
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침, 호흡곤란, 가래, 딸꾹질, 흉막삼출	-
	피부 및 피하 조직 장애	수포, 가려움증	수포, 가려움증
	전신 장애 및 투여 부위 상태	말초부종	-
	정신 장애	불면증, 불안	-
	간담도 장애	황달	-
	대사 및 영양 장애	저알부민혈증	-

	근골격 및 결합 조직 장애	근위약	-
흔하지 않게 (≥0.1% 이고 <1%)	위장관 장애	연하곤란, 장폐색증, 식도정맥류, 대장염, 명치불편, 위염, 설염, 장폐쇄, 입이상감각	변비, 장폐색증, 복부불쾌감, 복부팽만, 대장염, 연하곤란, 설염, 입이상감각
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	전이성대장직장암, 척추전이, 직장선암종, 간전이, 폐전이, 전이성난소암, 직장암종, 피부전이	간전이
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	콧물, 저호흡, 저산소증, 기흉, 폐색전증, 호흡기능상실	호흡곤란, 가래, 기침
	피부 및 피하 조직 장애	홍반, 각화과다증, 두드러기, 여드름모양피부염, 수포성피부염, 습진, 건조습진, 피부궤양	각화과다증, 두드러기, 여드름모양피부염, 수포성피부염, 건조습진, 홍반, 피부궤양
	전신 장애 및 투여 부위 상태	오한, 상태악화, 국소부종, 부종	국소부종, 말초부종
	신장 및 요로 장애	급성신손상, 배뇨곤란, 수신증, 질소혈증, 신장손상, 요도협착, 요종	배뇨곤란, 급성신손상, 질소혈증

정신 장애	착란상태, 우울한기분, 우울증	불안, 불면증
간담도 장애	만성담낭염, 간신증후군, 담즙정체 성황달	황달
신경계 장애	어지러움, 자세고정불능, 소뇌경색, 간성뇌증, 감각이상, 신경뿌리병증, 졸림, 성대마비	자세고정불능, 어지러움, 감각이상
대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 산증	산증, 저알부민혈증
근골격 및 결합 조직 장애	관절통, 병적골절	관절통, 근위약
임상 검사	알칼리인산분해효소증가, 혈중부신피질자극호르몬증가, 혈중크레아티닌증가, C반응단백질증가	알칼리인산분해효소증가, 혈중크레아티닌증가, C반응단백질증가
혈관 장애	심부정맥혈전증, 저혈압, 저혈량성쇼크	-
감염 및 기생충 감염	충수농양, 살부위농양, 신장주위농양	
혈액 및 림프계 장애	발열성호중구감소증	발열성호중구감소증
심장 장애	심방세동, 상심실성빈맥	-

눈 장애	눈건조, 안건조증	-
손상, 중독 및 시술 합병증	방사선피부손상	-
생식계 및 유방 장애	외음부질 불편감	-

5. 일반적 주의

1) 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS)

이 약 투여와 관련하여 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS)이 보고되었다.

RPLS 의 징후 및 증상에는 발작, 두통, 심리상태 변화, 시각 장애 또는 피질 시각 상실(cortical blindness)을 포함하며, 고혈압이 동반되거나 동반되지 않을 수 있다. RPLS 진단시 뇌 영상으로 확인하여야 한다. RPLS 발병 환자에서, 고혈압 조절 및 다른 증상에 대한 보조 치료와 더불어 이 약의 투여중단이 권고된다. RPLS 의 기왕력이 있는 환자에 대하여 이 약 투여를 다시 시작하는 것에 대한 안전성은 알려지지 않았다.

2) 위장관 천공 및 누공

이 약을 투여 받은 환자에게 위장관 천공(치명적 사례 포함) 및 누공이 발생하였다. 이러한 사례는 복강 내 종양 환자에게 흔히 나타나는 질병 관련 합병증으로도 알려져 있다. 위장관 천공 또는 누공이 발생한 환자에게는 이 약의 투여중단이 권고된다. 위장관 천공 또는 누공 후 이 약 투여 재개에 대한 안전성은 알려져 있지 않다.

3) 동맥 고혈압

이 약은 동맥 고혈압 발생 증가와 관련이 있다. 이 약 투여 전 혈압을 조절하여야 한다. 이 약 투여 동안 표준 치료 요법에 따른 혈압 모니터링이 권고된다. 혈압은 치료를 시작하고 첫 6 주 동안 매주 모니터링하고, 이후에는 매 사이클마다 또는 임상적 증상이 나타날 때는 더 빈번한 모니터링을 수행한다. 적절한 치료에도 불구하고 중증 또는 지속성 고혈압이 나타나는 경우, 담당 의사 재량에 따라 이 약의 일시적 투여 중단 및/또는 용량 감소가 고려되어야 한다. 고혈압 위기가 발생할 경우, 이 약 투여를 중단하여야 한다.

4) 상처 회복

이 약이 상처 회복에 미치는 영향에 대해 공식적으로 수행된 연구는 없다. 그러나, 신생 혈관 생성 저해 효과가 있는 약물은 상처 회복을 억제하거나 방해할 수 있으므로, 외과 대수술을 앞둔 환자에게는 적어도 수술 2 주 전에 예방 차원에서 이 약의 투여중단이 권고된다. 외과

대수술 후 이 약 투여 재개 시기에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 따라서, 외과 대수술 후 이 약 투여 재개에 대한 결정은 적절한 상처 회복에 대한 임상적 판단에 근거하여야 한다.

5) 피부학적 독성

손발 피부 반응 및 발진은 이 약 투여 시 가장 빈번하게 관찰되는 피부학적 약물 이상 반응이다. 손발 피부 반응을 예방하기 위한 조치로서 굳은 살 조절 및 발바닥과 손바닥에 가해지는 압력 스트레스 예방을 위한 신발 쿠션이나 장갑 사용을 고려할 수 있다. 손발 피부 반응의 증상 완화를 위해 케라톤 용해 크림 (예. 요소, 살리실산 또는 알파 히드록실산 기반 크림, 병변 부위에 조금 사용) 및 보습 크림 (충분히 사용)을 사용할 수 있다. 피부학적 독성의 중증도와 지속시간에 따라 이 약 투여의 일시 중단, 용량 감소 또는 영구 투여 중단이 고려되어야 한다.

6) 간세포암(HCC)

간세포암 위약 대조 3 상 임상시험에서 환자들은 이전에 소라페닙으로 치료받았다. 소라페닙과 관련된 독성이나 소라페닙 제제에 낮은 내약성 (< 400mg/일)을 보여 투여를 중단한 환자에 대한 자료는 충분하지 않다. 이들 환자에 대한 이 약의 내약성은 평가되지 않았다.

7) 동맥류 및 대동맥박리

고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및 동맥박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥박리의 위험을 주의 깊게 고려해야한다.

6. 상호작용

1) CYP3A4 저해제 및 유도제

생체 외 시험 결과 레고라페닙은 CYP3A4 및 UGT1A9 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase) 에 의해 대사되는 것으로 나타났다.

① 강력한 CYP3A4 저해제

강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸 (400 mg 18 일간 투여) 투여 후 5 일 째에 레고라페닙을 1 일 1 회 160 mg 투여하였을 때, 레고라페닙 평균 노출 (AUC)은 약 33% 증가하였고, 활성 대사체 M-2 (N-oxide)와 M-5 (N-oxide 및 N-desmethyl)의 평균 노출은 약 90% 감소하였다. 강력한 CYP3A4 저해제 (예; 클래리스로마이신, 자몽 주스, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 텔리스로마이신 및 보리코나졸)와의 병용투여를 피하는 것이 권고된다.

② 강력한 CYP3A4 유도제

강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀 (600 mg 9 일간 투여) 투여 후 7 일 째에 레고라페닙을 1 일 1 회 160 mg 투여하였을 때, 레고라페닙의 평균 노출 (AUC)은 약 50% 감소하였고, 활성 대사체인 M-5 의 평균 노출은 3~4 배 증가하였으며, 활성 대사체인 M-2 의 평균 노출은 변화가 없었다. 강력한 CYP3A4 유도제 (예; 페니토인, 카바마제핀, 페노바르비탈, 세인트존스 워트 (St. John's Wort))와의 병용투여를 피하는 것이 권고된다.

2) UGT1A1 및 UGT1A9 기질

생체 외 실험 결과 레고라페닙 및 대사체 M-2, M-5 는 UGT1A1 및 UGT1A9 의 경쟁적 저해제인 것으로 나타났다.

레고라페닙 (160 mg 7 일간 투여) 투여 후 5 일의 휴약 기간을 가진 뒤 이리노테칸을 투여한 결과, UGT1A1 기질인 이리노테칸의 활성 대사체 (SN-38)의 평균 노출 (AUC)이 약 44% 증가하였고, 이리노테칸의 평균 노출이 약 28% 증가하였다. 이는 레고라페닙의 병용 투여에 의해 UGT1A1 및 UGT1A9 기질의 전신 노출이 증가될 수 있음을 의미한다.

3) BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) 및 P-glycoprotein 기질

레고라페닙(14일 동안 160mg)을 투여한 후 BCRP의 기질인 로수바스타틴(5mg)을 단회 투여한 결과 로수바스타틴의 평균 노출(AUC)은 3.8배, Cmax는 4.6배 증가했다.

이는 레고라페닙과 병용투여 시 다른 병용하는 BCRP 기질(e.g. 메토티렉세이트, 플루바스타틴, 아토르바스타틴)의 혈중 농도를 증가시킬 수 있음을 의미한다. 그러므로 BCRP 기질의 노출 증가에 대한 징후와 증상에 대해 면밀한 모니터링이 권장된다. 임상 시험에서 레고라페닙은 디곡신의 약동학에 영향을 주지 않았으므로 디곡신과 같은 p-glycoprotein 기질과는 임상적으로 유의한 약물 상호 작용 없이 병용 될 수 있다.

4) CYP 이성체 선택적 기질

생체 외 시험에서 레고라페닙은 생체 내 시험 정상 상태 도달 농도 (최고 혈장 농도인 8.1 $\mu\text{mol/L}$)에서 CYP2C8 ($K_i = 0.6 \mu\text{mol/L}$), CYP2C9 ($K_i = 4.7 \mu\text{mol/L}$), CYP2B6 ($K_i = 5.2 \mu\text{mol/L}$)를 경쟁적으로 저해하였다. 생체 외 시험에서 CYP3A4 ($K_i = 11.1 \mu\text{mol/L}$) 및 CYP2C19 ($K_i = 16.4 \mu\text{mol/L}$)에 대한 저해 정도는 덜한 것으로 나타났다.

레고라페닙 160 mg 을 14 일간 투여시, CYP2C8 (로시글리타존), CYP2C9 (S-와파린), CYP2C19 (오메프라졸), CYP3A4 (미다졸람) 기질의 약동학에 미치는 영향을 평가하기 위한 약동학 시험 결과에 따르면, 레고라페닙과 CYP2C8 기질인 로시글리타존 4 mg 을 단회 병용 투여하였을 때, 로시글리타존 및 그 CYP2C8 대사산물의 평균 노출(AUC)에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으며, 레고라페닙과 CYP2C19 기질인 오메프라졸 40 mg 을 단회 병용 투여하였을 때, 오메프라졸 및 그 CYP2C19 대사산물의 평균 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 또한, 레고라페닙에 CYP2C9 기질인 S-와파린 10 mg 을 단회 병용 투여하였을 때, S-와파린의 평균 노출이 약 25% 증가하였으며, 레고라페닙에 CYP3A4 기질인 미다졸람 2 mg 을 단회 병용 투여하였을 때, 미다졸람의 평균 노출이 약 12% 증가한 것으로 나타났다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

이 약을 임신한 여성에게 투여한 자료는 없다.

작용 기전에 비추어 볼 때, 임신한 여성에게 이 약 투여 시 태아에 해로운 영향을 미칠 것으로 추정된다.

동물 실험에서 생식 독성이 나타났다.

임신부에 대한 이익과 태아에 미치는 위험을 신중히 고려하였을 때 명백히 필요한 경우를 제외하고는 이 약을 임신 기간 동안 사용해서는 안 된다.

2) 수유

이 약 및 그 대사체가 모유로 배출되는지에 대해서는 알려지지 않았다.

랫트에서 이 약 및 그 대사체는 모유로 배출되었다.

모유수유 영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약은 영아의 성장 및 발달에 해로운 영향을 미칠 수도 있다.

이 약 투여 중 모유 수유는 반드시 중단되어야 한다.

3) 수정 능력

이 약의 인간 수정 능력에 대한 영향에 대한 자료는 없다. 동물 실험 결과는 이 약이 남성 및 여성 수정 능력을 손상시킬 수 있음을 시사한다.

4) 임신 가능성이 있는 여성/피임

임신 가능성이 있는 여성에게는 레고라페닙이 태아에게 해를 끼칠 수 있음을 알려주어야 한다.

임신 가능성이 있는 여성 및 남성은 이 약 투여 중 및 투여 후 8 주까지 효과적인 피임법을 실시하여야 한다.

8. 운전 및 기계조작 주의

이 약이 운전이나 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다.

9. 과량투여시의 처치

1) 이 약은 임상 시험에서 1 일 최대 220 mg 까지 투여된 바 있다. 이 용량에서 가장 빈번히 관찰된 약물 이상 반응은 피부학적 반응, 발성 장애, 설사, 점막 염증, 입안 건조, 식욕 저하, 고혈압 및 피로였다.

2) 이 약의 과량투여 시 특정 처치 방법은 없다. 과량 투여가 의심되는 경우, 이 약 투여를 즉시 중단하고 의사에 의한 최적 보조 요법이 시행되어야 하며, 임상적으로 안정화될 때까지 환자를 관찰하여야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

2) 용기 뚜껑에 표시된 방법에 따라 뚜껑을 왼쪽으로 돌리면서 아래로 눌러 여십시오.

3) 용기를 개봉한 후에는 병을 밀폐하여 보관하십시오.

4) 이 약은 용기 개봉 후 7 주간 안정성이 유지됩니다. 개봉 후 7 주가 지난 후에는 이 약을 폐기하여야 합니다.

5) 습기로부터 보호하기 위해 제공된 용기에 보관하십시오.

6) 용기로부터 방습제를 제거하지 마십시오.

7) 방습제를 섭취하지 마십시오.

[저장방법]

기밀용기, 실온(1-30°C)보관

[포장단위]

28정

- ▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자나 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- ▶ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 www.bayer.co.kr 이나 (02) 829-6600에서 확인할 수 있습니다.
- ▶ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.
- ▶ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223)

첨부문서 개정년월일 : 2020.08.23