간세포성암, 갑상선암,
신장세포암 치료제

전문의약품

소라닙정 200mg

(소라페닙토실레이트(미분화))

【원료약품의 분량】 1정 중
유효성분 : 소라페닙토실레이트(미분화)(별규) ······ 274mg(소라페닙으로서 200mg)
기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B94633), 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈, 히프로멜로오스

【성 상】 분홍색의 원형 필름코팅정

【효능 · 효과】
- 이전의 cytokine 치료에 실패 경험이 있거나, 이러한 치료 요법이 적절치 않은 진행성 신장세포암
- 간세포성 암
- 방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선 암

【용법 · 용량】
권장투여용량은 1회 400mg, 1일 2회이며, 공복상태(최소 식전 1시간 또는 식후 2시간 째)에 복용한다. 본 약제는 환자에게 더 이상 임상적인 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속 투여해야 한다.

1) 진행성 신장세포암과 간세포성암에서의 용량 감소
의심되는 이상반응을 관리하기 위해서는 이 약을 일시적으로 투여중단하거나 용량을 감소시킬 필요가 있다. 진행성 신장세포암과 간세포성암의 치료 중 용량감소가 필요할 경우 이 약의 투여용량을 1일 1회 400mg으로 감소시키며 만약 추가적인 용량감소가 요구되면, 2일마다 이 약 400mg을 1회 투여한다.
진행성 신장세포암과 간세포성암에서의 피부학적 독성에 따른 권장용량의 예시는 다음 표와 같다.
표: 진행성 신장세포암과 간세포성암에서의 피부독성에 따른 권장 투여량 변경

피부독성단계	발생상황	권장되는 투여량 변경
Grade 1: 무감각, 이상감각, 감각이상, 저림, 무통종창, 홍반 또는 환자의 정상 활동을 방해하지 않는 손 또는 발의 불쾌감	모든 발생	이 약을 계속 투여하며 증상 완화를 위한 국소치료를 고려한다.
Grade 2: 환자의 정상 활동에 영향을 주는 손 또는 발의 통증성 홍반 및 종창 또는 불쾌감	1차 발생	이 약을 계속 투여하며 증상 완화를 위한 국소치료를 고려한다. 7일 이내 개선되지 않으면 아래 항목을 참고한다.
	7일 이내 개선이 없거나 또는 2차 또는 3차 발생	독성증상이 Grade 0~1으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투약할 때에는 이 약의 투여용량을 낮춘다(1일 1회 400mg 또는 2일 마다 1회 400mg 투여)
	4차 발생	이 약의 투여를 중단한다.
Grade 3: 손발의 습성 표피박리, 궤양, 심한 통증 또는 일상 활동하기 힘든 심한 불쾌감	1차 또는 2차 발생	독성증상이 Grade 0~1으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투약할 때에는 이 약의 투여용량을 낮춘다(1일 1회 400 mg 또는 2일 마다 1회 400mg 투여)
	3차 발생	이 약의 투여를 중단한다.

2) 분화 갑상선암에서의 용량 감소
의심되는 이상반응을 관리하기 위해서는 이 약을 일시적으로 투여중단하거나 용량을 감소시킬 필요가 있다. 분화 갑상선암의 치료 중 용량감소가 필요할 경우 이 약의 투여용량을 1일 600mg(200mg 2정 투여 후 12시간 간격으로 200mg 1정 투여)으로 감소시키며 만약 추가적인 용량감소가 요구되면, 1일 400mg(200mg 1일 2회 복용)을 투여하며 이후 추가 감량 필요시 이 약 200mg을 1일 1회 투여한다.
비혈액학적 이상반응이 호전되면 용량을 증량 할 수 있다.
분화 갑상선암에서의 피부학적 독성에 따른 권장용량의 예시는 다음 표와 같다.
표: 분화 갑상선암에서의 피부독성에 대한 권장 투여량 변경

피부독성단계	발생상황	권장되는 투여량 변경
Grade 1: 무감각, 이상감각, 감각이상, 저림, 무통종창, 홍반 또는 환자의 정상 활동을 방해하지 않는 손 또는 발의 불쾌감	모든 발생	이 약을 계속 투여하며 증상 완화를 위한 국소치료를 고려한다.
Grade 2 : 환자의 정상 활동에 영향을 주는 손 또는 발의 통증성 홍반 및 종창 또는 불쾌감	1차 발생	즉시 국소치료를 시작하고 이 약의 투여용량을 1일 600mg(400mg과 200mg 12시간 간격)으로 낮춘다. 7일 이내 개선되지 않으면 아래 항목을 참고한다.
	감소된 용량에서 7일 이내 개선이 없거나 또는 2차 발생	독성증상이 Grade 0~1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투약할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.
	3차 발생	독성증상이 Grade 0~1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투약할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.
	4차 발생	이 약의 투여를 중단한다.
Grade 3 : 손발의 습성 표피박리, 궤양, 심한 통증 또는 일상 활동하기 힘든 심한 불쾌감	1차 발생	독성증상이 Grade0~1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투약할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.
	2차 발생	독성증상이 Grade0~1로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 다시 투약할 때에는 이 약의 투여용량을 기존용량보다 한 단계 낮춘다.
	3차 발생	이 약의 투여를 중단한다.

* Grade 2 또는 3 피부독성으로 인해 용량 조절이 요구되는 환자에 대해서 감소된 용량으로 28일 이상 투여 후 피부독성이 Grade 0~1로 개선되면 이 약의 용량을 증가시킬 수 있다.

3) 환자의 나이, 성별, 체중에 근거하여 용량을 조절할 필요는 없다.

4) 간기능 장애 환자
Child-Pugh A나 B의 간기능 장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. Child-Pugh C 간기능 장애 환자에 대한 임상연구는 실시되지 않았다.

5) 신기능 장애 환자
경증 및 중등도 및 투석이 필요하지 않은 중증의 신기능 장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 투석 중인 환자에 대한 임상연구는 실시되지 않았다. 신기능 장애의 위험이 있는 환자에서 수분 평형 및 전해질의 모니터링이 권장된다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
이 약의 작용 기전 및 임상 사용량보다 훨씬 적은 용량을 투여한 동물시험에서의 관찰 사항에 근거할 때, 이 약을 임부에 투여했을 때 태아에 유해할 것으로 예측된다.
임산부에서는 이 약에 대한 적절한 임상연구를 실시하지 않았다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여하는 동안에는 임신하지 않도록 해야 한다.
임신 가능성이 있는 환자에게는 중증의 기형(최기형성), 성장 장애, 태아 사망(배아독성)을 포함하여 이 약의 태아에 미치는 잠재적 위험성에 대해 알려주어야 한다.
이 약은 임신 중에는 투여하지 않는다.
임신 중에 이 약을 사용하려면, 이 약 투여의 유익성이 태아에 미치는 위험성 보다 더 클 때에만 투여토록 한다.
이 약을 투여 받는 동안 수유를 중단해야 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 451명과 분화갑상선암 환자 207명을 대상으로 하여 총 955명의 환자에 대한 위약 대조 임상연구의 결과이다.
가장 흔한 이상반응은 설사, 피로, 탈모증, 감염, 수족피부반응, 발진이다.
임상연구는 다양한 상황에서 진행되기 때문에, 임상연구에서 나온 이상반응률은 다른 약물의 임상연구에서의 이상반응률과 직접적으로 비교 될 수 없으며 실제 상황에서 관찰되는 이상반응률과는 다를 수 있다.

1) 간세포암 연구에서의 이상반응
다음 표는 제3상 임상연구에서 이 약을 투여 받은 환자의 최소 10%에서 보고되었으며 위약군보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생한 이상반응이다. CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) 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.

표. 환자의 최소 10%에서 보고되었으며 위약군보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생한 이상반응– 간세포암 임상연구 (3상)

	넥사바정 N=297			위약 N=302		
이상반응NCI-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	46	9	1	45	12	2
–체중감소	30	2	0	10	1	0
피부						
–홍조/박리	19	1	0	14	0	0
–가려움증	14	<1	0	11	<1	0
–수족피부반응	21	8	0	3	<1	0
–피부건조	10	0	0	6	0	0
–탈모증	14	0	0	2	0	0
위장관계						
–설사	55	10	<1	25	2	0
–식욕부진	29	3	0	18	3	<1
–구역	24	1	0	20	3	0
–구토	25	2	0	11	2	0
–변비	24	0	0	10	0	0
간담도계						
–간기능이상	11	2	1	8	2	1
통증						
–복통	31	9	0	26	5	1

NCI: National Cancer Institute
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 3 과 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 이 약 투여군에서는 0.3% 미만이 위약군에서는 2.6%가 보고되었다.
약물 투여를 영구히 중단하게 하는 이상반응률은 이 약을 투여 받은 환자와 위약을 투여 받은 환자에서 각각 32%와 35%로 비슷하게 나왔다.

2) 신장세포암 연구에서의 이상반응
다음 표는 제 3상 임상연구에서 이 약을 투여 받은 환자의 최소 10%에서 보고되었으며 위약군 보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생한 이상반응이다. CTCAE grade 3 이상반응은 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 보고되었으며 위약군보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생한 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	37	5	〈1	28	3	〈1
–체중감소	10	〈1	0	6	0	0
피부						
–발진/표피박리	40	〈1	0	16	〈1	0
–수족 피부반응	30	6	0	7	0	0
–탈모증	27	〈1	0	3	0	0
–가려움증	19	〈1	0	6	0	0
–피부건조	11	0	0	4	0	0
위장관계 증상						
–설사	43	2	0	13	〈1	0
–구역	23	〈1	0	19	〈1	0
–식욕부진	16	〈1	0	13	1	0
–구토	16	〈1	0	12	1	0
–변비	15	〈1	0	11	〈1	0
출혈						
–출혈(모든 부위)	15	2	0	8	1	〈1
신경계						
–신경병증(감각)	13	〈1	0	6	〈1	0
통증						
–복통	11	2	0	9	2	0
–관절통	10	2	0	6	〈1	0
–두통	10	〈1	0	6	〈1	0
호흡기계						
–호흡곤란	14	3	〈1	12	2	〈1

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

3) 분화갑상선암 연구에서의 이상반응
다음 표는 제 3상 임상연구에서 이 약을 투여 받은 환자의 최소 10%에서 보고되었으며 위약군 보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생한 이상반응이다. CTCAE grade 3 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 53%에서 보고된 반면, 위약을 투여 받은 환자에서는 23%에서 보고되었으며, CTCAE Grade 4의 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자의 12%에서, 위약을 투여 받은 환자의 7%에서 보고되었다.

표. 환자의 최소 10%에서 보고되었으며 위약군보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생한 이상반응–분화갑상선암 임상연구 (3상)

이상반응 Category/Term	넥사바정 N=207			위약 N=209		
	모든 Grade %	Grade 3 %	Grade 4 %	모든 Grade %	Grade 3 %	Grade 4 %
심혈관계						
–고혈압	41	10	0	12	2	0
전신증상						
–피로감	50	5	〈1	25	1	0
–체중감소	47	6	0	14	1	0
–발열	11	1	〈1	5	0	0
피부						
–수족 피부반응	76	20	0	10	0	0
–탈모증	67	0	0	8	0	0
–발진/표피박리	50	5	0	11	0	0
–가려움증	21	1	0	11	0	0
–피부건조	14	〈1	0	6	0	0
위장관계 증상						
–설사	69	5	〈1	15	1	0
–식욕부진	32	2	0	5	0	0
–점막염, 구강	23	〈1	〈1	3	0	0
–구역	21	0	0	11	0	0
–변비	15	0	0	8	〈1	0
– 구토	11	〈1	0	6	0	0
감염						
–감염(모든부위)	32	4	0	19	2	0
통증						
–두통	18	0	0	7	0	0
–팔다리	14	〈1	0	9	〈1	0
–복통	14	1	0	4	〈1	0
–기타	11	〈1	0	8	〈1	0
–목, 인두, 후두	10	0	0	4	0	0
대사/실험실적 수치						
–저칼슘혈증	19	6	3	5	〈1	1
–ALT 증가	13	2	〈1	4	0	0
–AST 증가	11	1	0	2	0	0
신경계						
–신경병증(감각)	14	1	0	6	0	0
폐/상기도						
–목소리 변화	12	〈1	0	3	0	0

4) 여러 임상연구 및 시판 후 조사로부터 추가 안전성 데이터 :
임상연구 및 시판 후 조사에서 다음과 같은 이상반응 및 임상 검사치 이상이 보고되었다.
각 빈도 그룹에서 이상 반응의 정도가 심한 것부터 순서 대로 나열 하였다.

	매우 흔하게 (10% 이상)	흔하게 (1~10%)	때때로 (0.1~1%)	드물게 (0.01~0.1%)	알려지지 않음 (가용한 자료로부터 판단할 수 없음)
감염	감염	모낭염			
혈관 및 림프계	림프구감소증	백혈구감소증 호중구감소증 빈혈 혈소판감소증			
면역기계			아나필락시스반응 과민반응 (피부반응 및 두드러기 포함)		혈관부종
내분비계		갑상선기능저하증	갑상선기능항진증		
대사 및 영양계	식욕부진 저인산혈증	저칼슘혈증 저칼륨혈증 저나트륨혈증	탈수증		
정신증상		우울			
신경계		말초감각신경병증 미각이상	가역성후면백질뇌병증[2]		
귀 및 미로		이명			
심장계		울혈성심부전[2] 심근허혈 또는 경색[2]		QT연장	
혈관계	출혈 (위장관계, 호흡기계 및 뇌출혈 포함[2]) 고혈압	홍조	고혈압성긴급증[2]		동맥류 및 동맥박리
호흡, 흉부 및 종격		비루 발성장애	간질성폐질환유사사례[2] (폐렴, 방사성폐렴, 급성호흡곤란증후군, 간질폐렴 및 폐 염증 포함)		
위장관계	설사 오심 구토 변비	구내염 (구내건조 및 구내염 포함) 소화불량 연하곤란 위식도역류질환	췌장염 위염 위장관천공[2]		
간담도계			빌리루빈수치상승 및 황달 담낭염 담관염	약물성간염[2]	
피부 및 피하조직	피부건조 발진 탈모증 수족피부반응 가려움 홍반	각질극세포종/피부편평상피암 탈락성피부염 여드름 표피탈락 과각화증 (hyperkeratosis)	습진 다형홍반		방사성회상피부염 스티븐스존슨증후군 백혈구파쇄성맥관염 독성표피괴사용해[2]
근골격계, 결합조직 및 뼈	관절통	근육통 근육연축			횡문근융해
신장 및 비뇨생식기계		신부전증 단백뇨		신증후군	
생식기계 및 유방		발기부전	여성유방증		
일반적 장애	피로 통증(구강, 상복부, 뼈, 암 통증 및 두통 포함) 발열	무력증 독감유사질환 점막 감염			
기타 연구	체중 감소 아밀라아제 증가 리파아제 증가[1]	트랜스아미나제의 일시적 상승	알칼라인포스파타아제의 일시적 상승 INR치 비정상 프로트롬빈치 비정상		

* 주1 : 매우 흔하게 41%의 환자에서 리파아제 증가가 나타났다. 따라서 단지 임상 검사치 이상만으로 췌장염을 진단해서는 안된다.
* 주2 : 이런 이상반응은 생명을 위협하거나 치명적인 결과를 가져 올수 있다. 그런 이상반응은 때때로, 혹은 그보다 낮은 빈도로 나타난다.
추가로 다음과 같은 의학적으로 유의한 이상반응이 임상연구 중 드물게 발생한 것으로 보고되었다: 뇌출혈, 일과성 뇌허혈 발작, 심부전, 부정맥, 혈전색전증. 그러나 이러한 이상반응이 이 약과 인과관계가 있는지는 확립되지 않았다. 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.

5) 국내 시판 후 조사결과
① 간세포성 암 : 국내에서 재심사를 위하여 8년 동안 간세포성암 환자 2,966명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 64.16%(1,903/2,966명, 5,705건)로 보고되었다. 중대한 이상사례는 인과관계와 상관없이 17.36%(515/2,966명, 746건)로 복통 1.42%(42/2,966명, 43건), 무력증 1.31%(39/2,966명, 40건), 간기능상실 1.05%(31/2,966명, 31건), 간세포암 0.98%(29/2,966명, 29건), 발열 0.81%(24/2,966명, 25건), 간성뇌증, 설사 각 0.81%(24/2,966명, 24건), 복수 0.74%(22/2,966명, 24건), 토혈 0.71%(21/2,966명, 23건), 식도정맥류출혈 0.61%(18/2,966명, 20건), 병의악화 0.61%(18/2,966명, 18건), 복부팽만 0.54%(16/2,966명, 18건), 발진, 폐렴 각 0.47%(14/2,966명, 14건), 흑색변 0.37%(11/2,966명, 13건), 간신증후군 0.37%(11/2,966명, 11건), 상태악화 0.34%(10/2,966명/10건), 사망, 흉막삼출 각 0.30%(9/2,966명/9건), 구토 0.27%(8/2,966명, 9건), 간암, 간암파열, 고빌리루빈혈증, 등통증, 세균성복막염, 호흡곤란 각 0.27%(8/2,966명, 8건), 황달 0.24%(7/2,966명, 8건), 간기능이상, 수족피부반응 각 0.24%(7/2,966명, 7건), 급성간기능상실, 상세불명의간기능검사이상, 위장관출혈, 저혈당증, 혈변 각 0.20%(6/2,966명, 6건), 빌리루빈증가 0.17%(5/2,966명, 5건), 객혈, 급성신부전, 종양통증 각 0.13%(4/2,966명, 4건), AST증가, 근육골격통증, 뇌경색, 뇌출혈, 다발기관부전, 복부불쾌감, 빈혈, 상복부통, 식욕부진, 패혈성쇼크, 폐렴, 호중구감소증 각 0.10%(3/2,966명, 3건), 오심, 의식변화 각 0.10%(3/2,966명, 4건), 근위약 0.10%(3/2,966명, 5건), ALT증가, 가려움증, 간성혼수, 간세포성황달, 간파열, 건강악화, 고칼륨혈증, 고혈압, 권태, 근육통, 급성담낭염, 급성호흡곤란증후군, 기침, 담관염, 담도장애, 대상포진, 두드러기, 말초부종, 목/어깨통증, 발열성호중구감소증, 변비, 백혈구감소증, 사지통증, 신생물진행, 악성신생물진행, 어지러움, 옆구리통증, 저나트륨혈증, 착란상태, 패혈증, 폐전이, 혈액담즙증, 호흡기능부전 각 0.07%(2/2,966명, 2건), 요로감염, 종양출혈, 코피, 항문출혈 각 0.03%(1/2,966명, 2건), 간농양, 간독성, 간성수흉, 간세포손상, 간신장기능부전, 간외폐쇄성황달, 간질환, 감각이상, 감염성흉막삼출, 경련, 경막하출혈, 관절통, 괴사성폐렴, 균혈증, 급성담관염, 급성췌장염, 기관지폐렴, 기흉, 뇌병증, 뇌손상(출생전후기제외), 뇌전이, 다리골절, 담관폐쇄, 담석, 담즙정체성황달, 두개강내출혈, 두통, 마이코플라즈마폐렴, 만성간부전, 만성신부전, 만성위염, 말더듬증, 말초운동신경병증, 반부전마비, 배뇨곤란, 백혈구증가증, 복강배액/배출, 복막염, 복시, 불완전샛길, 뼈의감마방사선치료, 뼈전이, 뼈통증, 상부위장관출혈, 세균성관절염, 세균성패혈증, 소화불량, 수술후통증, 수포, 승모판기능부전, 식도협착, 신부전, 심근경색증, 약물발진, 약물중독, 위궤양, 위선암, 위출혈, 음낭부종, 의도적약물과다복용, 이식거부, 자살, 자세고정불능, 저혈량성쇼크, 전신가려움증, 점액질 종괴, 종양파열, 척수압박, 척추압박골절, 출혈성복수, 출혈성식도궤양화, 출혈성위염, 출혈성정맥류, 충수절제술, 충치, 치주염, 탈모증, 통증, 통풍, 폐부종, 피로, 피부질환, 핍뇨, 항문주위농양, 항문통, 허혈성대장염, 혈복강, 혈색소감소, 혈소판감소증, 혈소판수감소, 혈액성설사, 혈전증, 혈청칼륨증가, 호중구수감소, 호흡정지, 홍반, 흉막통증 각 0.03%(1/2,966명, 1건)으로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 4.45%(132/2,966명, 180건)로 설사 0.78%(23/2,966명, 23건), 발진 0.47%(14/2,966명, 14건), 무력증 0.44%(13/2,966명, 13건), 복통 0.34%(10/2,966명, 10건), 발열, 수족피부반응 각 0.24% (7/2,966명, 7명), 구토 0.17%(5/2,966명, 6건), 오심, 토혈 각 0.10%(3/2,966명, 4건), 간성뇌증, 급성신부전, 빌리루빈증가, 상세불명의간기능검사이상, 상태악화 각 0.10%(3/2,966명, 3건), 근위약 0.07%(2/2,966명, 4건), 가려움증, 간기능상실, 간세포성황달, 간암, 고빌리루빈혈증, 고혈압, 근육통, 급성간기능상실, 발열성호중구감소증, 백혈구감소증, 복부팽만, 세균성복막염, 식욕부진, 저나트륨혈증, 혈변, 호중구감소증, 황달 각 0.07%(2/2,966명, 2건), ALT증가, AST증가, 간독성작용, 간세포암, 간신증후군, 간질성폐렴, 감염성흉막삼출, 관절통, 근육골격통증, 기침, 뇌출혈, 담석, 대상포진, 두드러기, 등통증, 변비, 병의악화, 복강배액/배출, 복부불쾌감, 복수, 빈혈, 사망, 소화불량, 수포, 식도정맥류출혈, 약물발진, 위장관출혈, 위출혈, 저혈당증, 전신가려움증, 점액질, 탈모증, 폐렴, 피부질환, 혈소판수감소, 혈액성설사, 혈전증, 홍반, 흉막삼출 각 0.03% (1/2,966명, 1건)이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례는 인과관계와 상관없이 7.42%(220/2,966명, 279건)로 가슴통증 0.67%(20/2,966명, 20건), 배뇨곤란 0.47%(14/2,966명, 14건), 오한 0.34%(10/2,966명, 11건), 사망, 착란상태 각 0.30%(9/2,966명, 9건), 가슴불편함 0.20%(6/2,966명, 6건), 비인두염, 식도정맥류, 알레르기피부염, 진전, 비인두염 각 0.17%(5/2,966명, 5건), 의식변화 0.17%(5/2,966명, 6건), 혈뇨 0.13%(4/2,966명, 4건), 알칼리인산분해효소증가 0.10%(3/2,966명, 4건), 뇨저류, 다발기관부전, 대상포진, 빈뇨, 치질, 패혈성쇼크, 폐결핵 각 0.10%(3/2,966명, 3건) 등이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.25%(37/2,966명, 41건)로 알레르기피부염 0.17%(5/2,966명, 5건), 가슴통증 0.10%(3/2,966명, 3건), 대상포진, 혈뇨 각 0.07%(2/2,966명, 2건), 혈관염, 혈액성설사 각 0.03%(1/2,966명, 2건), B형간염DNA증가, 가래질환, 가슴불편함, 나쁜호흡냄새, 단마비, 담석, 배뇨곤란, 부신피질기능장애, 사망, 소변이상, 손발톱불편, 손발톱주위염, 손발톱질환, 수신증, 식도궤양형성, 알칼리인산분해효소증가, 자색반, 질소혈증, 청력감소, 치아불편감, 폐색전증, 항문손상, 혀마취, 혀변색, 호산구증가증 각 0.03% (1/2,966명, 1건)이 보고되었다.

② 이전의 cytokine 치료에 실패 경험이 있거나, 이러한 치료 요법이 적절치 않은 진행성 신장세포암 : 국내에서 재심사를 위하여 8년 동안 진행성 신장세포암 환자 273명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 54.58%(140/273명, 512건)로 보고되었다. 중대한 이상사례는 인과관계와 상관없이 12.45%(34/273명, 36건)로 발열 1.10%(3/273명, 3건), 등통증, 무력증, 발진, 상세불명의간기능검사이상, 상태악화, 심부전, 약물발진, 폐렴 각 0.73%(2/273명, 2건), 경련, 골밀도증가, 급성신우신염, 기억이상, 도로교통사고, 빈혈, 신장암, 심장정지, 운동성호흡곤란, 위장염, 저혈당쇼크, 패혈증, 폐전이, 폐출혈, 협심증, 황달, 흉막삼출 각 0.37%(1/273명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 4.76%(13/273명, 13건)으로, 발진, 상세불명의간기능검사이상, 약물발진 각 0.73%(2/273명, 2건), 무력증, 발열, 신장암, 심장정지, 위장염, 폐렴, 황달 각 0.37%(1/273명, 1건)이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례는 인과관계와 상관없이 9.16%(25/273명, 27건)으로 배뇨곤란, 섬망 각 1.10%(3/273명, 3건), 모발색변화 0.73%(2/273명, 2건), BUN증가, TSH감소, 가슴불편함, 건성안, 경련, 고콜레스테롤혈증, 골밀도증가, 급성신우신염, 기억이상, 도로교통사고, 말더듬증, 비심인성가슴통증, 신장암, 심장정지, 안면연축, 양성전립선비대증, 지남력장애, 패혈증, 폐전이 각 0.37%(1/273명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 4.40%(12/273명, 12건)으로, 모발색변화 0.73%(2/273명, 2건), TSH감소, 가슴불편함, 건성안, 말더듬증, 배뇨곤란, 비심인성흉통, 신장암, 심장정지, 안면연축, 지남력장애 각 0.37%(1/273명, 1건)이 보고되었다.

6) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료(1989–2014.4.30)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
· 피부와 부속기관 장애 : 물집발진, 농포성발진, 피부궤양 · 중추 및 말초신경계 장애 : 보행이상, 자세고정불능 · 위장관계 장애 : 위창자내공기참, 복막염, 혀질환, 혀궤양형성, 충치, 십이지장궤양
· 대사 및 영양 질환 : 고칼륨혈증 · 일반적 심혈관 질환 : 고혈압악화 · 호흡기계 질환 : 흉막삼출 · 적혈구 장애 : 비장질환
· 비뇨기계 질환 : 야간뇨 · 생식기능 장애(남성) : 고환질환 · 전신적 질환 : 복수, 복부비대 · 방어기전 장애 : 농양.

4. 일반적 주의
1) 이 약의 신장세포암에 관한 치료적 확증시험의 대상 환자는 절제 불가능한 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.)
2) 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.
3) 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~중등도 였으며 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.
4) 출혈 : 이 약 투여 후 출혈 발생의 위험성이 증가할 수 있다. 간세포암 연구에서 인과관계와 상관없이 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 상관없이 출혈은 이 약을 투여 받은 환자에서 15.3%, 위약을 투여 받은 환자에서 8.2%에서 발생하는 것으로 나타났다. CTCAE grade 3 및 4의 출혈 발생빈도는 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.
출혈에 대한 잠재적 위험으로 인해 분화갑상선암환자에게 이 약을 투여하기 전에 기관(tracheal), 기관지(bronchial), 식도 침윤 치료는 국소 요법으로 이루어져야 한다.
5) 동맥류 및 동맥박리
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) 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 4.9%, 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.
7) 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.
8) 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 받는 환자들에 대해서 프로트롬빈 시간 변화, INR 또는 임상적 출혈소견에 대해 정기적으로 검사를 해야 한다.
9) 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.
10) 간 기능 장애환자 : in vivo 및 in vitro 시험결과 이 약은 간을 통해 1차적으로 대사되는 것으로 나타났다. 경증(Child-Pugh A) 또는 중등도(Child-Pugh B) 간기능 장애를 가진 간세포성암 환자에서의 이 약의 약물동태학적 특성은 건강한 지원자에서와 유사하게 나타났다. 중증(Child-Pugh C)의 간기능 장애 환자에서의 이 약의 약물동태학 연구는 실시하지 않았다.
11) 신 장애 환자 : 방사선동위원소로 표지된 이 약을 건강한 피험자에 단회 경구투여 한 후 실시한 약물 분포연구에서 이 약 투여량의 19%가 뇨로 배설되었다. 정상 신기능환자, 경증신장애환자(CrCl 〉 50 – 80 mL/min) 및 중등도 신장애 환자(CrCl 30 – 50 mL/min), 투석이 요구되지 않는 중증의 신장애 환자(CrCl 〈30mL/min)를 대상으로 이 약을 1회 400mg투여 후 약동학을 평가한 결과 신기능과 이 약의 항상 상태의 AUC와의 관련성은 없는 것으로 관찰되었다. 경증, 중등도 및 투석이 필요하지 않은 중증의 신기능 장애 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다.
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.
13) QT간격 연장: 이 약은 QT/QTc 간격을 연장시키는 것으로 나타났는데 이는 심실성부정맥의 위험을 증가시킬 수 있다(약물동태학적 특성 참조). QT연장 증상을 가지고 있거나, QT간격을 연장시킬 수 있는 환자(예를 들어, 선천적 긴 QT증후군 환자, 높은 누적용량의 안스라싸이클린치료(anthracycline therapy)를 받고 있는 환자, 항부정맥치료제 또는 QT 연장을 유도할 수 있는 다른 약물을 투여 받고 있는 환자, 전해질불균형(예:저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증 등) 환자 등)에게 이 약을 주의해서 사용해야 한다. 이러한 환자들에게 이 약을 투여할 때는 투여기간 동안 심전도검사 및 전해질(마그네슘, 칼륨, 칼슘) 치료등의 정기적인 모니터링이 고려되어야 한다.
14) 저칼슘혈증 : 분화 갑상선암 환자에게 투여 시 혈중칼슘농도의 긴밀한 모니터링이 권장된다. 임상 시험 동안 간세포성암 또는 신장 세포암 환자에 비해 특히 부갑상선 기능저하증의 병력을 가진 분화 갑상선암환자에서 저칼슘혈증이 더 심각하며 빈번히 발생하였다.
15) 분화 갑상선암에서의 TSH 억제(Thyroid Stimulating Hormone suppression) 장애 : 분화 갑상선암의 임상시험 중 이 약 투여 군에서 0.5mU/L를 초과하는 TSH 수치 증가가 관찰되었다. 분화 갑상선암 환자에게 이 약 투여 시 TSH수치의 긴밀한 모니터링이 권장된다.

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/㎡ 을 21일마다 투여)을 병용 투여시에(도세탁셀 투여 전후에 이 약을 3일간의 휴약기를 두어 투여함) 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) CYP2B6와 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. 이 약을 사이클로포스파마이드와 병용투여하였을 때, 사이클로포스파마이드의 노출이 약간 감소하였으나, 주로 CYP2B6에 의해 생성된 활성 대사체인 4-OH 사이클로포스파마이드의 전신노출은 감소하지 않았다. 이는 이 약이 CYP2B6의 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, 덱사메타손)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 자원자에서 CYP3A4의 강력한 억제제인 케토코나졸(400 mg)을 1일1회 7일 간 투여했을 때 50mg의 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 Ki 치가 17 μM, 22 μM, 29 μM으로 나타나 이 약의 경쟁적 억제제인 것으로 밝혀졌다. 이 약을 1일 2회, 1회 400mg으로 28일간 투여할 경우 병용 투여한 미다졸람(CYP3A4 기질) 덱스트로메토르판(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-INR을 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, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 카보플라틴, 카페시타빈, 독소루비신, 도세탁셀, 이리노테칸, 사이클로포스파마이드와 같은 여러 항암제를 일반적인 상용량으로 이 약과 병용 투여했다. 이 약은 젬시타빈, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴 또는 사이클로포스파마이드의 약물학적 동태에 임상적으로 관련 있는 영향을 나타내지 않았다. 파클리탁셀(225mg/㎡)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/㎡, 매 3주마다 1회 투여)과 카보플라틴(AUC=6)을 이 약(400mg 하루에 두 번 휴약기 없이 투여함)과 병용 투여시에 이약의 노출은 47% 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/㎡ 1일 2회 투여, 21일 주기로 1–14일 투여)과 이 약(200mg 또는 400mg 하루 두 번 복용, 중단없이 연속적으로 복용)을 병용 투여 할 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) 항생제와의 병용 투여
① 네오마이신 : 네오마이신을 병용할 경우, 이 약의 생물학적 이용률이 감소될 수 있다. 장내균총을 제거하기 위해 사용되는 경구 투여된 네오마이신이 이 약물의 장간순환을 방해하여 이 약의 노출을 감소시킬 수 있다. 건강한 지원자를 대상으로 네오마이신을 5일간 투여 했을 때 이 약의 평균 생물학적 이용률이 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 : 랫트 및 토끼에서 이 약은 기형 및 배태자 독성(착상 후 손실 증가, 재흡수, 골격 지연, 태아의 체중 증가지연 포함)을 유발하는 것으로 나타났다. 이러한 현상은 사람에서의 권장용량인 1일 2회, 1회 400mg(체표면적으로 환산시 약 500mg/㎡/일 용량)이하의 투여량에서도 발생했다. 랫트에서 ≥ 1.2mg/㎡/일 용량 그리고 토끼에서 3.6mg/㎡/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(NOAEL : 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 치료 기간 동안 그리고 치료 완료 후 최소 2주 까지는 적절한 피임을 해야 한다.
2) 수유 : 이 약이 모유를 통해 이행되는지 여부는 밝혀지지 않았다. 수유 중 위스터 랫트에 14C-소라페닙을 투여한 후 약 27%의 방사능 활성이 모유를 통해 분비되었다. 모유 대 혈장의 비율은 4.9 : 1 이었다. 많은 약물이 모유로 분비되며, 영유아에 대한 이 약의 영향도 연구되지 않았기 때문에, 이 약을 투여 받는 동안 수유를 중단하는 것이 바람직하다.
3) 수정 능력 : 동물 연구의 결과는 이 약이 수컷, 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/㎡(사람의 권장 투여용량에서의AUC의 약 0.3 배)투여 시 대퇴부의 성장판의 불규칙적인 비후가 관찰되었으며, 200mg/㎡(사람의 권장 투여량에서의 AUC의 약 0.1 배)에서는 변화된 성장판에 인접한 골수의 저세포상태(hypocellularity), 그리고 600mg/㎡ 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 간암환자들의 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. 임상 검사치 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 리파아제의 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 투여군에서 2%의 환자에서 보고되었다. 이러한 리파아제 및 아밀라제의 상승은 일시적이었으며, 대부분에서는 투여중단과 같은 투여변경을 필요로 하지 않았다. 임상적인 췌장염은 297명의 이 약을 투여 받은 환자에서 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 환자 에서는 1% 미만으로 나타났다. ⑦ 저칼슘혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 26.5%와 위약을 투여 받은 환자의 14.8%에서 관찰되었고, 대부분 CTCAE grade 1 와 2 이었다. CTCAE grade 3의 저칼슘혈증(6.0–7.0mg/dL)은 이 약을 투여 받은 환자의 1.8%, 위약을 투여 받은 환자의 1.1%에서 발생하였고 CTCAE grade 4의 저칼슘혈증(〈6.0mg/dL)은 이 약을 투여 받은 환자의 0.4%, 위약을 투여 받은 환자의 0%에서 발생하였다. 저칼슘혈증의 병인이 이 약 투여와 관련되었는지는 알려지지 않았다. ⑧ 저칼륨혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 9.4%와 위약을 투여 받은 환자의 5.9%에서 보고되었다. 대부분 CTCAE grade 1이었다. CTCAE grade 3의 저칼륨혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 0.3%와 위약을 투여 받은 환자의 0.7%에서 발생하였다. Grade 4의 저칼륨혈증은 보고된 바 없다.
2) 신장세포암 연구에서 관찰된 임상검사치 이상
① 흔히 저인산혈증이 발생했으며, 그 발생빈도는 이 약을 투여 받은 환자의 45%, 위약을 투여 받은 환자의 11%였다. CTCAE Grade 3의 저인산혈증(1–2mg/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%에서 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. ⑥ 저칼슘혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 12%와 위약을 투여 받은 환자의 7.5%에서 관찰되었고, 대부분 CTCAE grade 1 와 2 이었다. CTCAE grade 3의 저칼슘혈증(6.0–7.0mg/dL)은 이 약을 투여 받은 환자의 1.1%, 위약을 투여 받은 환자의 0.2%에서 발생하였고 CTCAE grade 4의 저칼슘혈증(〈6.0mg/dL)은 이 약을 투여 받은 환자의 1.1%, 위약을 투여 받은 환자의 0.5%에서 발생하였다. 저칼슘혈증의 병인이 이 약 투여와 관련되었는지는 알려지지 않았다. ⑦ 저칼륨혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 5.4%와 위약을 투여 받은 환자의 0.7%에서 보고되었다. 대부분 CTCAE grade 1이었다. CTCAE grade 3의 저칼륨혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 1.3%와 위약을 투여 받은 환자의 0.2%에서 발생하였다. Grade 4의 저칼륨혈증은 보고된 바 없다.
3) 분화갑상선암 연구에서 관찰된 임상 검사치 이상
① 저인산혈증은 이 약을 투여 받은 환자에서 19.3%, 위약을 투여 받은 환자에서 2.4%가 나타났다. CTCAE grade 3(1–2 mg/dL)의 저인산혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 12.6%에서, 위약을 투여 받은 환자의 1.4%에서 발생했다. CTCAE grade 4의 저인산혈증은 보고된 바 없다. 저인산혈증의 병인이 이 약 투여와 관련되었는지는 알려지지 않았다. ② 아밀라제 수치 상승은 이 약을 투여 받은 환자에서 12.6%, 위약을 투여 받은 환자에서 6.2%가 나타났다. CTCAE grade 3 또는 4의 아밀라제의 상승은 이 약을 투여 받은 환자에서 3.8%가 나타났고 위약을 투여 받은 환자에서 1.0%가 나타났다. 리파아제 수치 상승은 이 약을 투여 받은 환자에서 11.1%가 보고되고, 위약을 투여 받은 환자에서 2.4%가 보고되었다. CTCAE grade 3 의 리파아제 상승은 이 약을 투여 받은 환자에서 2.4%가 보고되고 위약을 투여 받은 환자에서 0.5%가 보고되었다. CTCAE Grade 4의 리파아제 상승은 보고되지 않았다. ③ ALT증가는 이 약을 투여 받은 환자에서 58.9%가 보고되고 위약을 투여 받은 환자에서 24.4%가 보고되었다. CTCAE Grade 3또는 4의 ALT 증가는 이 약을 투여 받은 환자에서 각각 3.4%, 1.0%에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. AST증가는 이 약을 투여 받은 환자에서 53.6%가 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서 14.8%가 보고되었다. CTCAE Grade 3또는 4의 AST 증가는 이 약을 투여 받은 환자에서 각각 1.0, 1.0%에서 보고되고 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. 빌리루빈 증가는 이 약을 투여 받은 환자에서 8.7%가 보고되고 위약을 투여 받은 환자에서 4.8%가 보고되었다. CTCAE Grade 3또는 4의 빌리루빈 증가는 보고되지 않았다. ④ 림프구감소증은 이 약을 투여 받은 환자에서 42.0%가 나타났고 위약을 투여 받은 환자에서 25.8%가 나타났다. CTCAE Grade 3 또는 4의 림프구감소증은 이 약을 투여 받은 환자에서 각각 9.7%, 0.5%에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서 각각 5.3%,0%가 보고되었다. 호중구감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 19.8%와 위약을 투여 받은 환자의 12%에서 관찰되었다. CTCAE Grade 3또는 4의 호중구 감소증은 이 약을 투여 받은 환자에서 각각 0.5%, 0.5%에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. ⑤ 빈혈은 이 약을 투여 받은 환자에서 30.9%가 나타났고 위약을 투여 받은 환자에서 23.4%가 나타났다. CTCAE Grade 3의 빈혈은 이 약을 투여 받은 환자에서 0.5%에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서 0.5% 보고되었다. CTCAE Grade 4의 빈혈은 보고되지 않았다 ⑥ 혈소판감소증은 이 약을 투여 받은 환자의 18.4%와 위약을 투여 받은 환자의 9.6%에서 관찰되었다. CTCAE grade 3 또는 4의 혈소판감소증은 보고되지 않았다. ⑦ 저칼슘혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 35.7%와 위약을 투여 받은 환자의 11.0%에서 관찰되었고, 대부분은 낮은 grade였다. CTCAE grade 3의 저칼슘혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 6.8%, 위약을 투여 받은 환자의 1.9%에서 발생하였고 CTCAE grade 4의 저칼슘혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 3.4%, 위약을 투여 받은 환자의 1.0%에서 발생하였다. ⑧ 저칼륨혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 17.9%와 위약을 투여 받은 환자의 2.4%에서 보고되었다. CTCAE grade 3의 저칼륨혈증은 이 약을 투여 받은 환자의 1.9%에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. Grade 4의 저칼륨혈증은 보고된 바 없다.

10. 과량 투여시의 처치
1) 이 약의 과량투여시 특정 처치방법은 없다.
2) 이 약의 임상 최고 용량은 800mg, 1일 2회(총 1,600mg)이다. 이 투여량에서 관찰되는 이상반응은 우선적으로 설사 및 피부학적 반응이었다. 동물에서 급성 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. 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

13. 의약품동등성시험 정보
가. 시험약 소라닙정 200밀리그램(소라페닙토실레이트(미분화))[한미약품(주)]과 대조약 넥사바정 200밀리그램(소라페닙토실레이트(미분화))[바이엘코리아(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 49명의 혈중 소라페닙을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-96hr} (μg · hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	넥사바정 200밀리그램 (소라페닙토실레이트(미분화)) [바이엘코리아(주)]	47.29±17.69	2.058±0.946	4.00 (2.00~24.00)	22.37±6.74
시험약	소라닙정 200밀리그램 (소라페닙토실레이트(미분화)) [한미약품(주)]	46.82±19.08	2.082±0.898	4.00 (2.00~24.00)	21.77±8.28
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8~log 1.25)		log 0.8642~1.0642	log 0.8831~1.1340	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=49)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

14. 기타
1) 이 약에 대한 발암성 연구는 실시되지 않았다.
2) in vitro 포유류(Chinese hamster ovary) 세포 염색체 이상시험결과, 대사활성계 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, 부고환, 전립선, 정낭의 퇴행, 황체의 중심괴사 및 난포형성정지 등이 관찰되었다. 랫트의 생식기관에 영향을 주는 이 약과 연관된 이상반응은 1일 경구투여량 ≥30 mg/㎡(사람 권장 투여량에서의 암환자의 AUC의 0.5 배)에서 명확하게 나타났다.
개의 경우 1일 용량 600mg/㎡(사람 권장 투여량에서의 ACU의 약 0.3 배)투여 시, 고환에서의 세뇨관 퇴화 그리고 1200mg/㎡으로 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 25–48 시간이었다. 7일간 이 약을 반복 투여하였을 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.
임상약리시험에서, 31명의 피험자에 대해 베이스라인(치료 전) 과 치료 후에 QT/QTc를 측정하였다. 1주기 치료 후 이 약의 최고 농도에서, 위약군의 베이스라인과 비교하여 QTcB 는 4 ±19 초 연장되었고, QTcF 는 9 ±18초 연장되었다. 치료 후 심전도 검사 동안 QTcB 또는 QTcF 가 500초를 초과하는 피험자는 없었다.
5) 흡수 및 분포 : 이 약의 경구 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 덜 비례적으로 증가했다. 이 약과 사람 혈장 단백의 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 이용률이 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 발견되었다. 주로 혈장에서 순환하는 이 약의 대사체인 피리딘 N-oxide는 in vitro 상에서 이 약의 효력과 유사하며 항상 상태에서 순환하는 분석체의 9–16%을 구성한다. 이 약 100mg 을 경구 투여시에 이 약의 96%가 14일 이내 확인 되었는데, 용량의 77%는 대변으로 배설되고 19%는 글루쿠로니드화된 대사체로 소변으로 배설되었다. 이 약의 활성되지 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/㎡으로 매일 투여시에 넓적다리 성장판의 불규칙한 비후가 나타났고 200mg/㎡/day 투여시에는 변형 성장판 근처 골수의 저세포질이 나타났고 600mg/㎡/day 투여시에는 상아질변형이 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 세균 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/㎡/day 경구 투여한 랫트와 36mg/㎡/day 투여한 토끼에서 관찰되었다.
8) 이 약과 이중 백금 화학요법 (doublet platinum-based chemotherapies, 카보플라틴/파클리탁셀 및 젬시타빈/시스플라틴)의 병용요법 및 이중 백금 화학요법의 단독요법을 항암화학요법을 받은 적이 없는 비소세포폐암 (NSCLC) 환자에 투여하여 안전성 및 유효성을 비교하기 위한 무작위배정 위약대조 임상시험 결과, 일차 유효성 평가변수인 전체 생존률을 개선하지 못하였다. 안전성 면에서는 기존의 다른 연구와 일반적으로 일치되는 결과를 보였다. 하지만, 두 임상시험에서, 폐 편평세포암종을 가진 환자그룹에서 이 약(소라페닙) 병용군이 비병용군에 비해 높은 사망률을 보였는데(파클리탁셀/카보플라틴: 위험률 1.81, 95% 신뢰구간 1.19–2.74, 젬시타빈/시스플라틴: 위험률 1.22, 95% 신뢰구간 0.82–1.80), 이러한 결과에 대해 명확한 원인은 밝혀지지 않았다.

【저장방법】 기밀용기, 1~25℃ 보관

【포장단위】 56 정/상자 (8정 /PTP X 7)

【제품문의처】 한미약품(주) 소비자상담실 : 080-916-9000 (수신자요금부담)
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)
※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다.
(구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질 · 변패 · 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)
※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

※ 주의
1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
2. 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 넣지 마십시오.
3. 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
4. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
5. 포장을 개봉하여 복용 시 가끔 정제에 포장물이 같이 따라오는 경우가 있으니 복용 시 정제에 포장물이 있는지 꼭 확인하고 복용하십시오.

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포자재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

설명서 작성연월일 : 2020. 10. 29

Hanmi 한미약품(주)
(본사)서울특별시 송파구 위례성대로 14
(공장)경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

※ 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는 설명서를 주의깊게 읽으시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하실 수 있습니다.

3930
Ver.02307001