

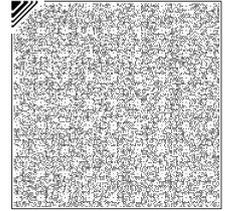


[허가사항 변경명령에 따른 공고]

스티바가정 40 밀리그램(레고라페닙)

레고라페닙 성분제제에 대한 식약처 변경명령(의약품안전평가과-5570, 2023.08.02)으로 아래와 같이 의약품 허가사항이 변경되었으며, 이에 따라 해당 제품의 제품설명서가 2023.11.02.자로 변경되었음을 알려드리고자 합니다.

- 해당제품: 스티바가정 40 밀리그램(레고라페닙)
- 허가변경일: 2023.11.02 (식약처 변경명령일로부터 3 개월 후)
- 변경내용: 사용상의 주의사항 '3. 이상반응' 및 '5. 일반적 주의' 항에 혈전성 미세혈관병증(TMA) 추가
- 첨부자료: 식약처 허가사항 변경지시 공문, 변경사항



식품의약품안전처

수신 바이엘코리아(주) 대표이사 귀하
(경유)

제목 의약품 허가사항 변경명령(레고라페닙 성분 제제)

1. 관련: 의약품안전평가과-5098호('23.7.14.)
2. 우리 처(의약품안전평가과)에서는 유럽 의약품청(EMA)의 "레고라페닙" 성분 제제에 대한 국외 안전성 정보와 관련하여, 국내·외 허가 현황 등을 토대로 허가사항 변경(안)을 마련하고 의견조회 및 사전예고를 실시한 바 있습니다.
3. 이에, 「약사법」 제31조제15항, 제76조제1항, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제8조제3항제5호, 제12조, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제53조에 따라 "레고라페닙" 성분 제제에 대한 사용상의 주의사항을 붙임과 같이 변경명령하니,
4. 귀 업체에서는 해당 품목에 대하여 변경명령 일자로부터 3개월 이내에 다음 방법에 따라 품목 허가사항 변경 등 필요한 조치를 취하여 주시기 바랍니다.

가. 품목허가(신고)증 원본 이면(변경 및 처분사항 등)에 다음과 같이 기재할 것

변경 및 처분사항 등		
연 월 일	내 용	
2023.11.2. ↑ 변경일자	사용상의 주의사항 ↑ 변경명령 항목 기재	(의약품안전평가과- , 2023.8.2.) ↑ 변경(행정)명령 문서번호 및 시행일자

※ 별도로 사용상의 주의사항이 설정된 첨가제를 함유한 품목에 대하여는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제17조제1항에 따라 최신의 안전성 관련 사항이 모두 기재될 수 있도록 자체적으로 관리할 것

나. 품목허가(신고)증 원본에 변경명령한 내용을 첨부한 후 자체 보관·관리할 것
(다만, 전자허가증의 경우 변경반영일 이후 허가사항을 확인할 것)

다. 기타 품목허가증의 관리 등에 대하여는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」
[별표 4의3] 제13호에 따를 것

5. 본 행정처분에 이의가 있을 경우 「행정심판법」에 따라 처분이 있음을 안 날로부터 90

일 이내 또는 처분이 있었던 날로부터 180일 이내에 우리 처 또는 중앙행정심판위원회에 행정 심판을 청구하거나, 「행정소송법」에 따라 처분이 있음을 안 날로부터 90일 이내 또는 처분이 있었던 날로부터 1년 이내에 관할 행정 법원에 행정소송을 제기할 수 있습니다.

6. 참고로, 동 기간 내에 상기 명령 사항을 이행하지 아니할 경우에는 관련 법령에 따라 행정 조치됨을 알려드리니 이점 양지하여 주시기 바랍니다.

- 붙임 1. 허가사항 변경명령(안) 및 변경대비표 1부
- 2. 품목 및 업체 현황 1부

※ 붙임의 자료는 의약품안전나라 누리집(<http://nedrug.mfds.go.kr>)의 상단메뉴 '고시/공고/알림' → 의약품 허가·승인 → 변경명령'에서 내려 받으실 수 있습니다. 끝.

식품의약품안전처장



약무주사보 권효선 사무관 박선임 의약품안전평가과장 전결 2023.8.2
최희정

협조자

시행 의약품안전평가과-5570 (2023. 8. 2.) 접수

우 28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 / www.mfds.go.kr

전화번호 043-719-2713 팩스번호 043-719-2700 / hkwon282@korea.kr / 비공개(5)

힘내라 대한민국!

사용상의주의사항

1. 경고

1) 임상시험에서 이 약으로 치료 받은 환자에서 치명적인 결과를 동반한 심각한 약물유발 간손상이 발생했다. 대부분의 사례에서, 간 기능 부전은 치료 시작 후 2개월 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 간 부전 발생율의 증가는 보이지 않았다.

이 약의 치료를 시작하기 전에 간기능검사(ALT, AST, 빌리루빈)를 하고 치료 첫 2달동안 적어도 2주마다 모니터링한다. 그 이후에는 월 1회 또는 임상적 증상이 나타날 때는 더 빈번한 모니터링을 수행한다. 상승된 간기능검사를 경험한 환자는 그 값이 정상 상한치의 3배 이하 혹은 기준치로 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 8주 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 2개월 동안 최소 2주 마다 간 기능 검사 (ALT, AST 및 빌리루빈)를 수행할 것이 권고된다. 그 이후에는 최소 월 1회 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.

573명의 간세포암 환자들에게 무작위 2:1 비율로 1일 1회 160 mg 레고라페닙 투여 및 최적 보조요법 (n=379)과 위약 및 최적보조요법(n=194)으로 3주 투여 후 1주 휴약하였다. 이 약의 1일 중간 투여 용량은 144 mg 이었다. 소라페닙으로 치료하는 동안 방사선 질병의 진행을 경험하였거나 child-Pugh A의 간기능을 가진 경우 연구에 참여할 수 있었다. 소라페닙 연관 독성으로 소라페닙을 영구 중단하였거나 철수 전에 소라페닙 1일 1회 400 mg 이하 용량에 내약성을 보였던 환자는 제외되었다. 소라페닙으로 마지막 치료를 받은 후 10주 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 636명의 전이성 직장결장암 환자, 132명의 위장관 기질 종양(GIST) 환자 및 374명의 간세포암(HCC) 환자를 대상으로 한 3상 위약 대조 임상 시험을 포함한 임상 시험에서 이 약을 투여 받은 4,800명 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	백혈구감소 증		혈전성미세혈관병증
내분비계		갑상선기능 저하증		
대사 및 영양계	식욕 및 음식섭 취 감소	저칼륨혈증 저인산혈증 저칼슘혈증 저나트륨혈 증 저마그네슘 혈증 고요산혈증 탈수		
		두통		

신경계		떨림 말초신경병 증		가역적 후백질 뇌병증 증 후군 (RPLS)
심장계			심근허혈 심근경색	
혈관계	출혈* 고혈압		고혈압 위 기	
호흡, 흉부 및 종격	발성장애			
위장관계	설사 구내염 구토 오심	미각이상 입안건조 위식도역류 질환 위장염	위장관 천 공* 위장관 누 공 췌장염	
간담도계	고빌리루빈혈 증 트랜스아미나 아제 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 상 승 INR치 비정 상		
* 치명적 사례가 보고된 경우				
** 손발바닥 홍반성 감각장애 (MedDRA 용어)				
*** 2014년 3월 26일자 기준 임상시험 및 통제 접근 프로그램에서 이 약을 투여 받은 5,500여명 이상 의 환자에서의 자료를 기초로 하여 작성되었다.				
# 약인성 간 손상 국제 기준 (DILI criteria)				

5) 개별 약물 이상 반응에 대한 상세 정보

출혈

위약 대조 제3상 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 제3상 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 제3상 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 HFSR이 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 제3상 임상 시험에서 고혈압의 전체 발생률은 이 약 투여군에서 29.6%, 위약 투여군에서 7.5%였다.

위장관 기질종양(GIST) 위약 대조 제 3상 임상시험에서 고혈압의 전체 발생률은 이 약 투여군에서 60.6%, 위약 투여군에서 25.8%였다. 간세포암 위약 대조 제3상 임상 시험에서 고혈압의 전체 발생률은 이 약 투여군에서 31.0%, 위약 투여군에서 6.2%였다. 이 약을 투여받은 환자에게서 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 1건이 위장관 기질종양(GIST)연구에서 보고되었다.

중증의 간 손상

대부분 중증의 간 손상에서, 간 기능 부전은 치료 시작 후 2개월 이내에 발생했으며 아미노전이효소 수치가 정상 최대치 (ULN)의 20배를 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 제3상 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 3.0에 따른 Grade 4는 나타나지 않았다.						

주로(~80%) 백인 환자가 참여한 글로벌 임상 3상 CRC 시험 (CORRECT)과 비교했을 때, 대부분 (>90%)동 아시아인 환자가 참여한 아시아 임상 3상 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 제3상 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 제3상 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 4.0에 따른 Grade 4는 나타나지 않았다.						

다음 표에 간세포암 환자를 대상으로 한 위약 대조 이중 맹검 제3상 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 4.0에 따른 Grade 4는 나타나지 않았다.						

7) 시판 후 추가로 보고된 이상반응

· 혈관 장애 : 빈도불명의 동맥류 및 동맥 박리

○ 사용상의 주의사항 '4. 이상반응' 항목에 다음과 같이 '※ 국내 시판 후 조사 결과'를 추가하여 주시기 바랍니다.

8) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 301명의 환자(전이성 직장결장암 환자 254명, 위장관 기질 종양 환자 14명, 간세포암 환자 33명)를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 84.39%(254/301명, 857건)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 불명의 신 생물(낭종 및 용종 포함)	대장직장암, 대장암	대장직장암
	위장관 장애	복통, 복부팽만, 구토	-
	감염 및 기생충 감염	폐렴	-
	전신 장애 및 투여 부위 상태	무력증	무력증
	피부 및 피하 조직 장애	손바닥-발바닥홍반감각이상증	손바닥-발바닥홍반감각이상증
	임상 검사	아스파르테이트아미노전이효소증가, 빌리루빈증가	아스파르테이트아미노전이효소증가
	근골격 및 결합 조직 장애	등통증	-
	양성, 악성 및 상세 불명의 신 생물(낭종 및 용종 포함)	전이성대장직장암, 대장직장선암증, 간전이, 폐전이, 전이성난소암, 척추전이, 직장암증	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

흔하지 않게 (≥0.1% 이고 <1%)	호흡기, 흉곽 및 종격장애	기침, 흉막삼출, 기흉, 호흡기능상실	-
	피부 및 피하 조직 장애	발진, 반점구진발진	반점구진발진
	임상 검사	알라니아미노전이효소증가, 결합빌리루빈증가	알라니아미노전이효소증가, 결합빌리루빈증가, 빌리루빈증가
	근골격 및 결 합 조직 장애	근위약, 병적골절	-
	혈액 및 림프 계 장애	빈혈, 발열성호중구감소증, 혈소판감소증	빈혈, 발열성호중구감소증, 혈소판감소증
	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 합병증	방사선피부손상	-

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

	기관계	인과관계와 상관없이 보고된 예상하지 못한 이상사례 43.19%(130/301명, 233건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 16.28%(49/301명, 64건)
흔하게 (≥1%이 고 <10%)	위장관 장애	변비, 소화불량, 복부팽만, 복부불쾌감, 복수	소화불량
	양성, 악성 및 상세 불명의 신 생물(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 결 합 조직 장애	근위약	-
	위장관 장애	연하곤란, 장폐색증, 식도정맥류, 대장염, 명치불편, 위염, 설염, 장폐쇄, 입이상감각	변비, 장폐색증, 복부불쾌감, 복부팽만, 대장염, 연하곤란, 설염, 입이상감각

흔하지 않게 (≥0.1% 이고 <1%)	양성, 악성 및 상세 불명의 신 생물(낭종 및 용종 포함)	전이성대장직장암, 척추전이, 대장직 장선암종, 간전이, 폐전이, 전이성난소 암, 직장암종, 피부전이	간전이
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	콧물, 저호흡, 저산소증, 기흉, 폐색전 증, 호흡기능상실	호흡곤란, 가래, 기침
	피부 및 피하 조직 장애	홍반, 각화과다증, 두드러기, 여드름모 양피부염, 수포성피부염, 습진, 건조습 진, 피부궤양	각화과다증, 두드러기, 여드름모양피 부염, 수포성피부염, 건조습진, 홍반, 피부궤양
	전신 장애 및 투여 부위 상태	오한, 상태악화, 국소부종, 부종	국소부종, 말초부종
	신장 및 요로 장애	급성신손상, 배뇨곤란, 수신증, 질소혈 증, 신장손상, 요도협착, 요종	배뇨곤란, 급성신손상, 질소혈증
	정신 장애	착란상태, 우울한기분, 우울증	불안, 불면증
	간담도 장애	만성담낭염, 간신증후군, 담즙정체성 황달	황달
	신경계 장애	어지러움, 자세고정불능, 소뇌경색, 간 성뇌증, 감각이상, 신경뿌리병증, 출 림, 성대마비	자세고정불능, 어지러움, 감각이상
	대사 및 영양 장애	고칼륨혈증, 산증	산증, 저알부민혈증
	근골격 및 결 합 조직 장애	관절통, 병적골절	관절통, 근위약
	임상 검사	알칼리인산분해효소증가, 혈중부신피 질자극호르몬증가, 혈중크레아티닌증 가, C반응단백질증가	알칼리인산분해효소증가, 혈중크레아 티닌증가, C반응단백질증가
	혈관 장애	심부정맥혈전증, 저혈압, 저혈량성쇼 크	-
	감염 및 기생 충 감염	충수농양, 살부위농양, 신장주위농양	
	혈액 및 림프 계 장애	발열성호중구감소증	발열성호중구감소증
	심장 장애	심방세동, 상심실성빈맥	-
	눈 장애	눈건조, 안건조증	-
	손상, 중독 및 시술 합병증	방사선피부손상	-
	생식계 및 유 방 장애	외음부질불편감	-

5. 일반적 주의

1) 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (RPLS)

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

RPLS의 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. RPLS의 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 6주동안 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 2주 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 3상 임상시험에서 환자들은 이전에 소라페닙으로 치료받았다. 소라페닙과 관련된 독성이거나 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 고려해야 한다.

8) 혈전성 미세혈관병증(TMA) 레고라페닙 사용 관련하여 혈전성 미세혈관병증(혈전성 혈소판감소성 자색반(TTP) 포함)이 보고되었다. 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 피로, 불안정한 신경학적 소견, 신장애, 열 발현 환자에 대해 TMA 진단이 고려되어야 한다. TMA가 발생하여 신속한 치료를 요하는 환자는 레고라페닙 치료를 중단해야 한다. 투여 중단 후 TMA 효과의 반전이 관찰되었다.

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 18일간 투여) 투여 후 5일 째에 레고라페닙을 1일 1회 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-desmethly)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 9일간 투여) 투여 후 7일 째에 레고라페닙을 1일 1회 160 mg 투여하였을 때, 레고라페닙의 평균 노출 (AUC)은 약 50% 감소하였고, 활성 대사체인 M-5의 평균 노출은 3~4배 증가하였으며, 활성 대사체인 M-2의 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

생체의 실험 결과 레고라페닙 및 대사체 M-2, M-5는 UGT1A1 및 UGT1A9의 경쟁적 저해제인 것으로 나타났다.

레고라페닙 (160 mg 7일간 투여) 투여 후 5일의 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 BCRP기질(e.g. 메토크렉세이트, 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-glycoprotein기질과는 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 mg을 14일간 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 mg을 단회 병용 투여하였을 때, 로시글리타존 및 그 CYP2C8 대사산물의 평균 노출(AUC)에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으며, 레고라페닙과 CYP2C19 기질인 오메프라졸 40 mg을 단회 병용 투여하였을 때, 오메프라졸 및 그 CYP2C19 대사산물의 평균 노출에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 또한, 레고라페닙에 CYP2C9 기질인 S-와파린 10 mg을 단회 병용 투여하였을 때, S-와파린의 평균 노출이 약 25% 증가하였으며, 레고라페닙에 CYP3A4 기질인 미다졸람 2 mg을 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 8주까지 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 1일 최대 220 mg까지 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 때 까지 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 7주간 안정성이 유지됩니다. 개봉 후 7주가 지난 후에는 이 약을 폐기하여야 합니다.
- 5) 습기로부터 보호하기 위해 제공된 용기에 보관하십시오.
- 6) 용기로부터 방습제를 제거하지 마십시오.
- 7) 방습제를 섭취하지 마십시오.

레고라페닙 성분 제제 허가사항 변경(안)

사용상의 주의사항

4. '이상반응' 항

1) ~ 3) <생략>

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 이상반응을 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		혈전성 미세혈관병증
내분비계		갑상선기능저하증		
대사 및 영양계	식욕 및 음식섭취 감소	저칼륨혈증 저인산혈증 저칼슘혈증 저나트륨혈증 저마그네슘혈증 고요산혈증 탈수		
신경계		두통 떨림 말초신경병증		가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)
심장계			심근허혈 심근경색	
혈관계	출혈* 고혈압			
호흡, 흉부 및 종격	발성장애			
위장관계	설사 구내염 구토 오심	미각이상 입안건조 위식도역류질환 위장염	위장관 천공* 위장관 누공 췌장염	
간담도계	고빌리루빈혈증 트랜스아미나아제상승		중증 간손상**	
피부 및 피하조직	손발피부반응**	탈모	손톱이상	스티븐스-존슨 증후군

	발진	피부건조 박리성발진	다형홍반	독성표피괴사
근골격계 및 결합조직		근육경련		
신장 및 비뇨생식기계		단백뇨증		
면역계			과민반응***	
일반적 장애 및 투여부위	무력증/피로 통증 고열 근육염증			
기타 연구	체중 감소	아밀라아제상승 리파아제상승 INR치 비정상		
*치명적 사례가 보고된 경우				
**손발바닥 홍반성 감각장애(MedDRA 용어)				
***2014년 3월 24일자 기준 임상시험 및 통제 접근 프로그램에서 이 약을 투여 받은 5,500여명 이상의 환자에서의 자료를 기초로 하여 작성되었다.				
# 약인성 간손상 국제 기준(DILI criteria)				

5) ~ 8) <생략>

5. ‘일반적주의’ 항

1) ~ 7) <생략>

8) 혈전성 미세혈관병증(TMA)

레고라페닙 사용 관련하여 혈전성 미세혈관병증(혈전성 혈소판감소성 자색반(TTP) 포함)이 보고되었다. 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 피로, 불안정한 신경학적 소견, 신장애, 열 발현 환자에 대해 TMA 진단이 고려되어야 한다. TMA가 발생하여 신속한 치료를 요하는 환자는 레고라페닙 치료를 중단해야 한다. 투여 중단 후 TMA 효과의 반전이 관찰되었다.

레고라페닙 경구제 허가사항 변경대비표

항목	허가사항	변경(안)																																																		
<p>4. 이상 반응</p>	<p>1) ~ 3) <생략> 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.</p> <p>임상시험에서 나타난 약물 이상반응을 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</p> <p>각 빈도 그룹에서 이상 반응의 정도가 심한 것부터 순서대로 나열하였다.</p> <table border="1" data-bbox="327 1070 847 1370"> <thead> <tr> <th>기관</th> <th>매우 흔하게</th> <th>흔하게</th> <th>때때로</th> <th>드물게</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>감염</td> <td>감염*</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>양성, 악성 및 분류되지 않은 신 생물(물혹 및 폴립 포함)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>각 질 가시 세포종 / 피부 편평 세포암 종</td> </tr> <tr> <td>혈관 및 림프계</td> <td>저혈소판증 빈혈</td> <td>백혈구 감소증</td> <td></td> <td><신설></td> </tr> <tr> <td>이하 생략</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>5)~8) <생략></p>	기관	매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게	감염	감염*				양성, 악성 및 분류되지 않은 신 생물(물혹 및 폴립 포함)				각 질 가시 세포종 / 피부 편평 세포암 종	혈관 및 림프계	저혈소판증 빈혈	백혈구 감소증		<신설>	이하 생략					<p>1) ~ 3) <좌동> 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.</p> <p>임상시험에서 나타난 약물 이상반응을 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</p> <p>각 빈도 그룹에서 이상 반응의 정도가 심한 것부터 순서대로 나열하였다.</p> <table border="1" data-bbox="890 1070 1410 1370"> <thead> <tr> <th>기관</th> <th>매우 흔하게</th> <th>흔하게</th> <th>때때로</th> <th>드물게</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>감염</td> <td>감염*</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>양성, 악성 및 분류되지 않은 신 생물(물혹 및 폴립 포함)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>각 질 가시 세포종 / 피부 편평 세포암 종</td> </tr> <tr> <td>혈관 및 림프계</td> <td>저혈소판증 빈혈</td> <td>백혈구 감소증</td> <td></td> <td>혈전성 미세혈관병증</td> </tr> <tr> <td>이하 생략</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>5)~8) <좌동></p>	기관	매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게	감염	감염*				양성, 악성 및 분류되지 않은 신 생물(물혹 및 폴립 포함)				각 질 가시 세포종 / 피부 편평 세포암 종	혈관 및 림프계	저혈소판증 빈혈	백혈구 감소증		혈전성 미세혈관병증	이하 생략				
기관	매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게																																																
감염	감염*																																																			
양성, 악성 및 분류되지 않은 신 생물(물혹 및 폴립 포함)				각 질 가시 세포종 / 피부 편평 세포암 종																																																
혈관 및 림프계	저혈소판증 빈혈	백혈구 감소증		<신설>																																																
이하 생략																																																				
기관	매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게																																																
감염	감염*																																																			
양성, 악성 및 분류되지 않은 신 생물(물혹 및 폴립 포함)				각 질 가시 세포종 / 피부 편평 세포암 종																																																
혈관 및 림프계	저혈소판증 빈혈	백혈구 감소증		혈전성 미세혈관병증																																																
이하 생략																																																				
<p>5. 일반적 주의</p>	<p>1) ~ 7) <생략> 8) <신설></p>	<p>1) ~ 7) <좌동> 8) 혈전성 미세혈관병증(TMA) <u>레고라페닙 사용 관련하여 혈전성 미세혈관병증(혈전성 혈소판감소성 자색반(TTP) 포함)이 보고되었다. 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 피로, 불안정한 신경학적 소견, 신장에, 열 발현 환자에 대해 TMA 진단이 고려되어야 한다. TMA가 발생하여 신속한 치료를 요하는 환자는 레고라페닙 치료를 중단해야 한다. 투여 중단 후 TMA 효과의 반전이 관찰되었다.</u></p>																																																		