

사용상의주의사항

1. 다음 환자는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 빈카알칼로이드계 약물, 또는 기타 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 약물 흡수에 유의한 영향을 줄 수 있는 소화기계 질환자
- 3) 위나 소장외과적 절제술을 받은 적이 있는 환자
- 4) 종양 진행과는 별개의 중증 간부전 환자
- 5) 임부 및 수유부
- 6) 황열 백신과 병용 투여
- 7) 예방적으로 사용되는 phenytoin과의 병용 투여
- 8) 약독화 생백신 및 itraconazole 과의 병용 투여
- 9) 과당 불내증을 가진 환자(이 약은 소르비톨을 함유한다.)
- 10) 호중구수가 $1,500/\text{mm}^3$ 미만인 환자 또는 심각한 감염을 현재 앓고 있거나 최근 2주 이내에 앓았던 환자
- 11) 혈소판수가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만인 환자
- 12) 장기 산소요법을 필요로 하는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 허혈성 심질환 병력을 가진 환자
- 2) 수행상태가 좋지 않은 환자
- 3) 간장애 환자
- 4) 신장애 환자

3. 이상반응

임상시험에서 허가사항에 따라 이 약을 복용한 316명의 환자 (비소세포폐암환자 132명, 유방암환자 184명)로부터 약물이상반응 발생률이 산출되었다 (초회 3회, 60mg/m²/week 용량으로 투여. 이 후 80mg/m²/week 용량으로 투여).

약물이상반응은 기관계 분류(SOC; System Organ Class), 빈도별로 구분하였다. 시판 후 조사에서 발생한 추가적인 약물이상반응의 경우 MedDRA 분류에 따라 빈도불명으로 표시하였다.

약물이상반응은 NCI CTC 중증 분류에 의하여 다음과 같이 정의하였다.

매우 흔하게(≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1000, <1/100), 드물게(≥1/10000, <1/1000), 매우 드물게 (<1/10000), 빈도불명 (시판후 조사 보고)

이 약(캡슐)으로부터 보고된 약물이상반응

이상 반응 기관계 분류	모든 등급(%)	3-4등급(%)	빈도 구분
감염 및 감염증			
다른 기관계(호흡기계, 위장관계, 비뇨기계)에 영향을 주는, 호중구감소증을 동반하지 않은 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염	12.7	4.4	매우 흔하게
골수기능억제 또는 면역계 이상에 따른 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염(호중구감소증과 관련된 감염)		3.5	흔하게
패혈성 호중구감소증			빈도불명*
합병성 패혈증(때때로 치명적임)			빈도불명*
중증 패혈증(때때로 장기 부전을 동반함)			빈도불명*
패혈증			빈도불명*
혈액 및 림프계			
골수억제(특히 호중구감소증을 유발)	71.5	47.7	매우 흔하게
백혈구감소증	70.6	30.7	매우 흔하게
빈혈	67.4	3.8	매우 흔하게
혈소판감소증	10.8		매우 흔하게
38℃ 이상의 발열과 관련된 4등급 호중구감소증			흔하게
혈소판 감소증(G3-4)			빈도불명*
범혈구 감소증			빈도불명*
내분비계			
하이뇨 호르몬 부비 이상			

(SIADH)			빈도불명*
대사 및 영양계			
식욕부진	38.6	4.1	매우 흔하게
중증 저나트륨혈증			빈도불명*
정신계			
불면증	2.8		흔하게
중추신경계			
감각신경이상	11.1		매우 흔하게
신경운동이상	9.2	1.3	흔하게
두통	4.1	0.6	흔하게
어지러움	6	0.6	흔하게
미각이상	3.8		흔하게
운동실조		0.3	흔하지 않게
가역적 후뇌병증 증후군			빈도불명
눈			
시각 장애	1.3		흔하게
심장계			
심부전 및 심장부정맥			흔하지 않게
심장질환 병력이나 위험 인자가 있는 환자에서의 심근경색			빈도불명*
심혈관계			
동맥고혈압	2.5	0.3	흔하게
동맥저혈압	2.2	0.6	흔하게
호흡기, 흉부, 종격계			
호흡곤란	2.8	0.3	흔하게
기침	2.8		흔하게
폐 색전증			빈도불명
위장관계			
오심	74.7	7.3	매우 흔하게
구토	54.7	6.3	매우 흔하게
설사	49.7	5.7	매우 흔하게
구내염	10.4	0.9	매우 흔하게
복통	14.2		매우 흔하게
변비	19	0.9	매우 흔하게
위장애	11.7		매우 흔하게
식도염	3.8	0.3	흔하게
연하곤란	2.3		흔하게
마비성장폐색		0.9	흔하지 않게
위장관 출혈			빈도불명*
간담도계			
간장애	1.3		흔하게
간기능 시험 일시적 상승			빈도불명*
피부, 피하조직			
탈모	29.4		매우 흔하게
피부 반응	5.7		흔하게
근골격계 및 결합조직			

관절통(특히 턱 통증)			흔하게
근육통	7	0.3	흔하게
신장 및 비뇨기계			
배뇨곤란	1.6		흔하게
기타 비뇨생식기증상	1.9		흔하게
전신 및 투여 부위			
피로/권태	36.7	8.5	매우 흔하게
발열	13.0	12.1	매우 흔하게
통증(특히 종양 부위)	3.8	0.6	흔하게
오한	3.8		흔하게
조사			
체중 감소	25	0.3	매우 흔하게
체중 증가	1.3		흔하게

* 시판 후 조사에서 발생한 추가적인 약물이상반응

이 약의 정맥주사 제형에 대하여 다음과 같은 추가적인 약물 이상 반응이 보고되었다:

전신 알레르기 반응, 중증 지각 이상, 하지 쇠약, 심장 리듬 장애, 홍조, 말초 냉감, 허탈, 협심증, 기관지 연축, 급성 호흡 곤란 증후군, 간질성 폐 병증, 체장염, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 세포독성을 모니터링할 수 있는 설비가 갖춰진 기관에서 화학요법치료에 자격과 경험이 있는 의사의 감독 하에서만 투여한다.
- 2) 캡슐 안의 내용물은 자극적이므로, 실수로 이 약을 씹거나 빨았을 경우 물이나 생리식염수로 입을 헹구어야 한다.
- 3) 캡슐이 갈라졌거나 손상된 경우, 자극적인 내용물이 피부, 점막 또는 눈에 닿았을 때 약물이상반응을 일으킬 수 있다. 손상된 약을 삼켜서는 안 되며 적절하게 폐기하도록 약사나 의사에게 반납해야 한다. 약이 몸에 닿았을 경우 즉시 물 또는 생리식염수로 철저히 세척한다.
- 4) 이 약을 복용한 후 몇 시간 이내에 구토했다면 이 약을 다시 복용해서는 안 된다. 이 약 복용 시 오심 및 구토가 발생할 수 있으므로 예방적 요법으로 항구토제의 복용을 추천한다. 5HT3 저해제(예. 온단세트론, 그라니세트론)와 같은 항구토제의 예방적 요법은 구토의 발생을 감소시킬 수 있다.
- 5) 이 약은 소르비톨을 함유하고 있으므로 선천적인 과당 불내증 (fructose intolerance)를 가진 환자에게는 이 약을 투여하면 안 된다.
- 6) 이 약은 엄격한 혈액학적 모니터링 하에서 투여되어야 한다. (이 약을 투여하기 전 헤모글로빈, 백혈구, 호중구, 혈소판 수치를 확인하여야 한다.)

7) 임상시험에서, 초기에 $80\text{mg}/\text{m}^2$ /주 용량을 투여한 일부 환자들에게서 과도한 호중구감소증의 형태로 합병증이 발생하였다. 여기에는 수행상태가 좋지 않은 환자가 포함되었다. 따라서 $60\text{mg}/\text{m}^2$ /주 용량으로 복용을 시작하고 그 후 초기용량이 내약성이 좋았다면 $80\text{mg}/\text{m}^2$ /주 용량으로 증량시키는 것이 추천된다.

8) 감염을 의심할 만한 징후와 증상이 있다면 지체 없이 검사를 해야 한다.

9) 치료부위가 간을 포함하는 경우 방사선요법 실시와 동시에 이 약을 투여해서는 안 된다.

5. 상호작용

1) 이 약에 특이적인 상호작용

- ① 이 약과 골수 독성이 있는 것으로 알려진 다른 약물과의 병용은 골수억제 이상반응을 악화시킬 수 있다.
- ② 이 약과 시스플라틴 병용의 몇 주기의 항암치료 동안, 약물간의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 그러나 시스플라틴과의 병용투여시 이 약의 단독투여시보다 과립백혈구감소증의 발현이 높았다.
- ③ 이 약과 다른 몇몇의 항암제 (파클리탁셀, 도세탁셀, 카페시타빈, 경구용 시클로포스파미드)의 병용투여시, 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.
- ④ 이 약의 대사에 주로 관여하는 효소는 CYP3A4이므로, CYP3A4의 강력한 저해제와의 병용은 이 약의 혈중 농도를 높일 수 있고, 이 효소의 강력한 유도제와의 병용으로 이 약의 혈중농도가 감소할 수 있다.
- ⑤ 5HT3 저해제(예. 온단세트론, 그라니세트론)와 같은 항구토제는 이 약의 약동학에 영향을 주지 않는다.
- ⑥ 1상 임상시험에서 정맥주사용 비노렐빈과 라파티닙과의 병용투여로 3/4등급의 호중구감소증 빈도 증가가 시사되었으므로 이러한 형태의 병용투여시 주의를 기울여야 한다. 이 병용연구에서 정맥주사용 비노렐빈은 $22.5\text{mg}/\text{m}^2$ 용량이 3주마다 1일 및 8일째에 투여되었고, 라파티닙은 매일 $1,000\text{mg}$ 이 경구로 투여되었다.
- ⑦ 음식물과의 상호작용 : 음식과 함께 복용하는 것이 이 약 노출에 영향을 주지 않는다.

2) 빈카 알칼로이드에 특이적인 상호작용

① 병용이 추천되지 않는 약물

- 아줄계 항진균제 (이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸): 이 약은 CYP3A4에 의해 대사된다. 아줄계 항진균제는 CYP3A4를 저해하므로 빈카알칼로이드계의 신경 독성을 증가시킨다.

② 병용주의 약물

- 프로테아제 저해제: 프로테아제 저해제에 의한 간 대사 감소로 인하여 세포분열억제제의 독성이 증가할 수 있다. 면밀한 모니터링과 세포분열억제제의 용량조절이 요구된다.

③ 병용시 고려되어야 할 사항

- 미토마이신 C: 미토마이신 C와 빈카알칼로이드계 약물 병용 시 폐독성 증가 위험이 있다.
- 빈카알칼로이드는 P-glycoprotein의 기질로 알려져 있으므로, 관련 시험으로 확인되지 않은 경우 이 약과 P-glycoprotein의 강력한 조절제와의 병용투여시 주의를 기울여야 한다.

3) 세포독성항암제에 공통으로 적용되는 상호작용

① 병용금기 약물

- 황열병 백신: 백신과 관련된 치명적인 질병의 위험성이 있다.

② 병용이 추천되지 않는 약물

- 약독화 생백신: 백신과 관련된 치명적인 질병의 위험성이 있다. 이 위험은 이미 질환으로 인해 면역계가 약화된 환자에서 더 크다. 가능하면 비활성화 백신(소아마비)을 사용한다.
- 페니토인(포스페니토인): 세포독성약물에 의한 페니토인의 소화관 흡수 감소로 경련의 위험 증가 또는 페니토인(포스페니토인)에 의한 간 대사 증가로 인해 세포 독성 약물의 유효성 상실의 위험이 있다.

③ 병용주의 약물

- 비타민K 길항제: 종양 환자는 혈전증 및 출혈의 위험이 증가한다. 이러한 질환에서 비타민K 길항제와 종양화학요법간의 상호작용이 일어날 수 있기 때문에 INR (International Normalized Ratio) 검사 횟수를 늘려야 한다.
- 마크로라이드계 항생제 (클래리스로마이신, 에리스로마이신): 마크로라이드계 약물에 의한 간 대사 감소로 인해 세포분열억제제의 독성이 증가할 위험이 있다. 면밀하게 모니터링 해야 하며, 가능하면 다른 계열의 항생제를 사용하여야 한다.
- 코비시스타트: 코비시스타트에 의한 간 대사 감소로 세포분열억제제의 신경독성이 증가할 수 있다. 면밀한 모니터링과 세포조절억제제의 용량조절이 요구된다.

④ 병용시 고려되어야 할 사항

- 면역억제제 (사이클로스포린, 에베로리무스, 시롤리무스, 타크로리무스): 림프증식증의 위험과 함께 과도한 면역억제가 일어날 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신여성에서 이 약의 사용에 대한 자료는 불충분하다. 이 약은 동물에서의 생식시험에서 배자독성과 기형을 유발하였다. 따라서 이 약은 임신기간동안 투여해서는 안된다. 환자가 치료 중 임신한 경우, 의사는 환자에게 태아에 대한 위해성을 알려야 하며, 신중히 모니터링 해야 하고, 유전자 상담을 고려해야 한다. 임신할 가능성이 있는 치료 기간동안 및 투여종료 후 3개월까지 효과적인 피임을 해야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유 중으로 배설되는지는 알려져 있지 않으며, 동물에서도 평가된 바 없다. 모유수유 중의 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약 투여 시작 전에 수유를 중단해야 한다.

3) 이 약을 투여 받은 남성도 치료 기간 동안 및 투여종료 후 최소 3개월까지 효과적인 피임을 해야 한다. 이 약 치료 후의 비가역적인 불임 위험성 때문에 치료 전에 정자 보관을 추천한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

일부 고령자에서 더 큰 감수성을 나타내는 것을 배제할 수는 없지만, 임상적 경험에서 반응률에 대하여 고령자에서의 유의한 차이는 보이지 않았다. 또한 임상시험에서 나이에 따른 이 약의 약동학적 차이는 보이지 않았다. 하지만 고령자들은 취약하므로, 이 약의 용량 증량 시 주의가 필요하다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경도의 간장애 환자의 경우는 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{week}$ 의 용량으로 투여하며, 중등도 및 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 안전성 및 유효성을 입증할 충분한 정보가 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장 배설률이 낮다. 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여 시 골수형성부전이 발생할 수 있으며, 때때로 감염, 발열, 마비성장폐색, 간 이상과 관련되었다. 의사가 판단하여 필요 시 수혈, 성장 인자 및 광범위 항생제 투여와 함께 일반적인 대증요법을 시작해야 한다. 간기능에 대한 면밀한 검사가 추천된다. 과량 투여 시 이 약에 대해 알려진 해독제는 없다.

12. 적용상의 주의

- 1) 이 약은 경구로 투여하여야 하며, 식사 직후 복용한다.
- 2) 캡슐을 씹거나 빨아서 복용하지 말고, 그대로 물과 함께 복용한다.
- 3) 손상된 캡슐을 복용하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 차광하여 냉장보관(2-8℃) 한다.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 정보

이 약은 빈카알칼로이드계열에 속하는 세포증식억제 항암제로, 다른 빈카알칼로이드와 달리 catharanthine 부분이 구조적으로 변경되어 있다. 분자 수준에서 세포의 미세소관 내의 튜불린의 동적 평형에 작용한다.

이 약은 튜불린 중합을 억제한다. 이 약은 유사분열 미세소관에 우선적으로 작용하고, 고농도에서만 축삭 미세소관에 영향을 미친다. 이 약의 튜불린 나선화(spiralization) 유도는 빈크리스틴에 의한 것보다 적다.

이 약은 G2-M 단계에서 유사분열을 억제하고, 간기 또는 그 후의 유사분열에서 세포 사멸을 유발한다.

소아에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 횡문근육종, 연조직육종, 유잉육종(Ewing Sarcoma), 지방육종, 활막육종, 섬유육종, 중추신경계암, 골육종, 신경모세포종을 포함하는 재발성 고형암을 가진 33명, 46명의 소아 환자에서 비노렐빈 주사제를 30 또는 33.75mg/m² 용량으로 3주마다 1일

제와 8일째에 또는 6주 동안 매주 1회 씩 8주마다 투여한 2개의 비대조 2상 시험(단일군)으로부터의 임상 자료는 유의한 임상적 유효성을 보이지 않았다. 독성 프로파일은 성인 환자에서 보고된 것과 유사하다.

2) 약동학적 정보

이 약의 약동학적 파라미터는 혈액에서 평가되었다.

① 흡수

경구 투여 후 이 약은 신속히 흡수되며, $80\text{mg}/\text{m}^2$ 로 투여한 이후 Tmax는 1.5 - 3시간, Cmax는 약 $130\text{ng}/\text{mL}$ 이었다. 이 약의 절대 생체이용률은 약 40%이고, 체내 노출은 음식 섭취에 영향 받지 않는다.

이 약은 60 및 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 로 투여했을 때, 정맥주사로 각각 25 및 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 투여한 것과 유사한 혈액 노출을 나타낸다.

이 약에 대한 혈액 노출은 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 까지 용량에 비례적으로 증가한다.

정맥주사 및 경구 투여 후의 시험대상자 간 노출의 변동성은 유사하다.

② 분포

이 약은 혈구, 특히 혈소판(78%)에 많이 결합하지만, 혈장 단백 결합은 낮다(13.5%).

정상 상태의 분포 용적은 평균 21.2 l.kg^{-1} (범위 $7.5 - 39.7\text{ l.kg}^{-1}$)으로 크고, 이는 광범위한 조직 분포를 나타낸다.

외과적 폐 생검에서 발견된, 300이 넘는 평균 조직/혈청 농도비에서 보여지는 것과 같이, 이 약의 아주 많은 양이 폐 조직으로 들어간다.

이 약은 중추신경계에서 검출되지 않았다.

③ 생체내 변환

이 약의 모든 대사체들은 carboxylesterase에 의해 형성되는 것으로 보이는 4-O-디아세틸비노렐빈을 제외하면, 모두 cytochrome P450 CYP3A4에 의하여 생성된다. 4-O-디아세틸비노렐빈은 유일한 활성 대사체이며, 혈액에서 발견되는 주요 대사체이다.

설페이트 접합체 또는 글루쿠로니드 접합체는 검출되지 않았다.

④ 배설

이 약의 배설 반감기는 약 40시간이다. 혈액 청소율은 간 혈류와 유사하게 높으며, $0.72 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ (범위 : $0.32 - 1.26 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$)이다.

신장 배설은 낮으며(투여량의 5% 미만), 대부분 미변화 상태로 발견된다. 담즙을 통한 배설이 대사체 및 미변화 비노렐빈(주요 검출 물질)의 주요 배설경로이다.

⑤ 특수 집단

- 신기능 장애

신기능 장애가 이 약의 배설에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 이 약의 낮은 신장 배설의 관점에서 볼 때, 신장 배설이 낮은 환자에서 용량 감량은 요구되지 않는다.

- 간기능 장애

경구 비노렐빈의 약동학은 정도의 간장애(빌리루빈 $< 1.5 \times \text{ULN}$, $1.5 \times \text{ULN} \leq \text{AST}$ 및/또는 $\text{ALT} \leq 2.5 \times \text{ULN}$)에서 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{주}$, 중등도의 간장애(ALT 또는 AST 의 수치와 상관없이 $1.5 \times \text{ULN} \leq \text{빌리루빈} \leq 3 \times \text{ULN}$)에서 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{주}$ 용량으로 투여한 후에 변하지 않았다. 그러나, 일부 중등도의 간장애 환자에서는 충분한 채혈이 이루어지지 않았다. 나벨빈연질캡슐은 중증의 간장애 환자에서는 연구되지 않았으므로 사용이 권장되지 않는다.

- 고령자

이 약을 고령의 비소세포폐암 환자(70세 초과)에게 투여한 연구는 나이가 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않음을 보여주었다.

그러나 고령자들은 취약하므로, 이 약의 용량 증량 시 주의가 필요하다.

⑥ 약동학과 약력학의 관계

혈액 노출과 백혈구 또는 호중구 감소 간에 밀접한 상관관계가 발견되었다.

3) 임상시험 정보

고형암 환자 24명에게 공복 시에 정맥주사 비노렐빈 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 과 경구 비노렐빈 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 을 2x2 교차 설계로, 1일째에 투여 후 일주일의 휴약기간을 가지고 8일째에 투여하여 약물 노출을 비교한 1상 임상시험 및 고형암 또는 림프종 환자 48명에게 공복 시에 정맥주사 비노렐빈 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 과 경구 비노렐빈 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 을 2x2 교차 설계로, 1일째에 투여 후 이주일의 휴약기간을 가지고 15일째에 투여하여 약물 노출을 비

교한 1상 임상시험에서, $80\text{mg}/\text{m}^2$ 경구 투여 비노렐빈과 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 정맥주사 비노렐빈, $60\text{mg}/\text{m}^2$ 경구 투여 비노렐빈과 $25\text{mg}/\text{m}^2$ 정맥주사 비노렐빈 간의 생물학적동등성이 입증되었으며 이를 근거로 이 약은 단독으로 사용되거나 다른 항암제와의 병용요법으로 사용되었다.

4) 약리작용·독성시험 정보

① 돌연변이 및 발암성 시험

이 약은 유사분열 동안 비염색체 방추사에 결합하므로 비정상적인 염색체 분포를 일으킬 수 있다. 동물 실험에서, 비노렐빈을 정맥주사한 경우, 염색체이수성, 다배수체와 같은 염색체 이상이 발생하였다. 사람에게 투여 시 염색체 돌연변이가 발생할 가능성이 있다.

독성을 피하기 위해 2주마다 한 번씩 이 약을 정맥주사로 투여했을 때 발암성을 나타내지 않았다.

② 생식독성시험

동물에서의 생식시험에서 비노렐빈을 투여 시 배·태자치사와 초기형성이 발생하였다(랫드에서 매 3일마다 $0.26\text{mg}/\text{kg}$ 이하로 투여시에는 독성이 발생하지 않음). 생후 랫드에게 매 3일마다 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ 을 정맥투여 하였을 때, 7주 경과까지 체중증가의 지연이 나타났다.

③ 안전성 약리시험

혈역학적 영향은 비노렐빈을 최대 내성 용량으로 투여 받은 개에서 나타나지 않았다. 기니픽의 경우 다른 빈카알칼로이드 시험에서 관찰된 것과 같은, 경증의 유의하지 않은 재분극의 장애만 나타났다. 비노렐빈을 39주 동안 반복 투여한 영장류에서 심혈관계 영향은 나타나지 않았다.

④ 기타

동물에게 과량 투여시, 탈모, 비정상적 행동(탈진, 졸림), 폐병변, 체중감소, 골수형성부전증의 증상을 나타내었다.