사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응이 있는 환자

2) 폐경 전 내분비 상태인 여성

3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 크레아티닌청소율이 10 mL/min미만인 여성 환자(이러한 환자에 대한 연구는 시행되지 않았으므로 이 약 치료의 잠재적 유익성 및 위험성을 투여 전에 신중히 고려해야 한다.)

2) 중증 간기능장애 환자(Child-Pugh score C)(투여시 전신노출 및 소실반감기가 건강한 사람에 비하여 약 두 배정도 증가하는 것으로 나타났으므로 이러한 환자에서는 치료적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에 한하여 용량을 감량하여 세심한 관찰 하에 투여하는 것이 권장된다. 반복투여에 대한 임상경험은 없다.)

3)골다공증 병력 환자 그리고/또는 골절, 골다공증 위험이 높은 환자(이 약은 강력하게 에스트로겐을 저하시키기 때문에, 골밀도 저하를 일으키는 것이 예측된다. 특히 보조요법(연장 보조요법 포함)으로 장기간 투여 시 골다공증 환자 또는 골다공증 위험이 높은 여성 환자는 정기적으로 골밀도 검사(예, DEXA scanning)를 실시하며, 골다공증에 대한 적절한 예방 및 치료를 시작하고 주의 깊게 관찰한다.)

4)폐경이 확실하지 않은 환자(이 약을 복용하기 전에 황체형성호르몬(LH)와 난포자극호르몬(FSH) 그리고/또는 에스트라디올 수치를 측정해야한다. 폐경 후 내분비 상태인 것으로 확인된 여성만 이 약을 복용해야 한다.)

3. 이상반응

지금까지 진행된 모든 연구들의 결과, 이 약은 조기 유방암의 보조요법 및 이전 표준 타목시펜 요법을 받았던 적이 있는 여성에서의 연장 보조요법으로써 뿐만 아니라 진행성 유방암에 대한 1차 치료제 및 2차 치료제로서 대체로 내약성이 우수한 것으로 나타났다. 연장보조요법을 받은 환자들의(치료기간의 중앙값 : 60개월, 이 약 투여군)의 약 80 %, 보조요법을 받은 환자들(치료기간의 중앙값 : 60개월, 이 약 투여군)의 약 81 %, 그리고 전이성 및 수술전 보조 치료로서 이 약을 투여 받은 환자들의 약 1/3 정도가 이상반응을 경험하였다. 일반적으로 관찰된 이상반응은 경증이거나 중등도의 증상이며 많은 경우 에스트로겐 결핍과 관련된 것이다. 전이성 및 수술전 보조요법에서 매우 흔하게 보고된 이상반응은 안면홍조, 관절통, 구역, 피로였다. 많은 이상반응들이 에스트로겐 결핍으로 인한 정상적인 약물학적 결과로 나타났다(예, 안면 홍조, 탈모증 및 질 출혈).

〈표 1〉의 이상반응들은 임상시험들 및 시판 후 경험으로부터 보고된 것이었다.

〈표 1〉 임상시험들 및 시판후 경험으로부터 보고된 약물과 관련된 이상반응

이상반응의 빈도수에 따라 열거되었다. 즉 첫 번째로 가장 흔히 나타난 순서대로 나열되어 있는 것으로서, 다음의 규정이 적용되고 있다 : 매우 흔하게≥10 %, 흔하게≥1 %에서 〈10 %, 흔하지 않게≥0.1 %에서 〈1 %, 드물게≥0.01 %에서 〈0.1 %, 매우 드물게〈0.01 %, 빈도불명

감염증 및 (기생충 등의) 체내 침입	
흔하지 않게	요로 감염
양성, 악성 및 비특이성 신생물(낭종과 폴립을 포함)	
흔하지 않게	종괴의 통증(전이성에서만)
혈액 및 림프계	
흔하지 않게	백혈구감소증
면역계	
빈도불명	아나필락시스모양 반응
대사 및 영양	
매우 흔하게	고콜레스테롤혈증
흔하게	식욕부진, 식욕 증가
정신계	
흔하게	우울증
흔하지 않게	불안감(신경과민 포함), 과민성
신경계	
흔하게	두통, 어지럼, 현기증
흔하지 않게	졸림, 불면증, 기억력 손상, 감각 이상(지각이상, 지각감퇴 포함), 미각 장애, 뇌혈관 질환, 손목터널증후군
눈	
흔하지 않게	백내장, 눈의 자극감, 시야흐림
심장	
흔하게	두근거림
흔하지 않게	심계 항진, 빈맥, 허혈성심장사건(협심증발생 또는 악화, 수술이 요구되는 협심증, 심근경색증, 심근허혈 포함)
혈관계	
매우 흔하게	안면홍조
흔하게	고혈압
흔하지 않게	혈전성 정맥염(표재성 및 심재 혈전성 정맥염포함)
드물게	폐색전, 동맥 혈전증, 뇌혈관 경색
호흡기계, 흉곽 및 종격	
흔하지 않게	호흡 곤란, 기침

위장관계	
흔하게	구역, 구토, 소화 불량, 변비, 설사, 복통
흔하지 않게	구내염, 구강 건조
간담도계	
흔하지 않게	간효소 증가, 고빌리루빈혈증, 황달
매우 드물게	간염
피부 및 피하 조직	
매우 흔하게	다한증
흔하게	탈모증, 피부건조, 발진(홍반성, 반점구진성, 건선형 및 수포성 발진 포함)
흔하지 않게	가려움, 두드러기
빈도불명	혈관부종, 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형 홍반
근골격계, 결합조직 및 뼈	
매우 흔하게	관절통
흔하게	근육통, 뼈의 통증, 골다공증, 골절, 관절염, 등통증
흔하지 않게	건염
드물게	건 파열
빈도불명	방아쇠 손가락
신장 및 비뇨기계	
흔하지 않게	빈뇨증
생식기계 및 유방	
흔하게	질 출혈
흔하지 않게	질 분비물, 외음질 건조, 유방통
전신 및 투약 부위	
매우 흔하게	피로(무력감, 권태감 포함)
흔하게	말초 부종, 가슴통증
흔하지 않게	전신부종, 발열, 점막 건조, 갈증
기타	
흔하게	체중 증가
흔하지 않게	체중 감소, 아미노전달효소 수치의 증가
상해, 중독 및 시술후 합병증	
흔하게[1]	추락[2]

[1] 빈도수는 FACE 연구 자료에 기초하여 결정됨.

[2] 몇몇 경우에서, 추락은 어지럼, 현기증과 같은 다른 이상반응의 결과로 보고됨.

보조요법 임상시험에서 이 약과 타목시펜 두 약물의 안전성 프로파일에 근거하여 전향적으로 기술한 이상반응은 다음과 같다. 이 중 약 3/4는 CTC기준으로 1급 내지 2급이었으며, 치료 중 또는 치료종료 30일 안에 발생한 1 ~ 4급의 이상반응은 아래 표2와 같다.

타목시펜군보다 이 약 투여군에서 유의하게 더 흔하게 발생한 이상반응은 고콜레스테롤혈증(페마라 투여군 52.3 % vs 타목시펜 투여군 28.6 %), 관절통/관절염(25.2 % vs 20.5 %), 골다공증(5.1 % vs 2.7 %), 질 자극(4.5 % vs. 3.1 %)이었다. 타목시펜군에서는 이 약 투여군보다 안면 홍조/홍조(이 약 투여군 33.5 % vs 타목시펜 투여군 38.0 %), 야간 발한 (14.6 % vs 17.4 %), 질 출혈(5.2 % vs 13.1 %), 변비(2.0 % vs 2.9 %), 자궁내막 증식 장애(0.6 % vs 3.5 %)이 더 유의하게 흔하게 보고되었다.

<표 2> 이 약(레트로졸) 투여군과 타목시펜 투여군 간의 이상반응 발생 환자 수(%) 비교 표

이상반응	레트로졸 (2,448명) 환자수(%)	타목시펜 (2,447(명) 환자수(%)
고콜레스테롤혈증	1,280 (52.3)	700 (28.6)
안면 홍조/홍조	821 (33.5)	929 (38.0)
관절통/관절염	618 (25.2)	501 (20.5)
야간 발한	357 (14.6)	426 (17.4)
구역	283 (11.6)	277 (11.3)
피로(졸음, 권태, 무력)	235 (9.6)	250 (10.2)
근육통	217 (8.9)	212 (8.7)
질 출혈	128 (5.2)	320 (13.1)
부종	164 (6.7)	160 (6.5)
두통	105 (4.3)	94 (3.8)
골다공증	124 (5.1)	66 (2.7)
질 자극	111 (4.5)	77 (3.1)
골감소증	87 (3.6)	74 (3.0)
어지럼	84 (3.4)	84 (3.4)
구토	80 (3.3)	80 (3.3)
변비	49 (2.0)	71 (2.9)
자궁내막 증식 장애	14 (0.6)	86 (3.5)
백내장	49 (2.0)	54 (2.2)
유방 통증	37 (1.5)	43 (1.8)
식욕부진	20 (0.8)	20 (0.8)
난소 낭	11 (0.4)	18 (0.7)
다른 자궁내막 장애	2 (<0.1)	3 (0.1)

선택적 이상반응 기술

- 심장계 이상반응:보조요법에서 다음의 이상반응들이 이 약과 타목시펜군에서 각각 보고되었다(평균치료기간 5년). : 수술이 요구되는 협심증(1.0 % vs 1.0 %): 심부전(1.1 % vs 0.6 %): 고혈압(5.6 % vs 5.7 %): 뇌혈관 질환/일시적인 허혈성 발작(2.1 % vs 1.9 %)연장보조요법에서 다음의 이상반응들이 이 약(평

균치료기간 5년)과 위약(평균치료기간 3년)군에서 각각 보고되었다. : 수술이 요구되는 협심증(0.8 % vs 0.6 %), 협심증 발생 또는 악화(1.4 % vs 1.0 %), 심근경색증(1.0 % vs 0.7 %): 혈전색전사건*(0.9 % vs 0.3 %): 뇌졸중/ 일시적 허혈성 발작*(1.5 % vs 0.8 %) 이 보고되었다.

* 표시가 된 것은 두 치료 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것이다.

- 골격계 이상반응:연장요법에서 이 약을 치료받은 환자들은 위약을 투여 받은 환자(골절 5.8 %, 골다공증 6.4 %, 평균치료기간 3년)보다 유의성 있게 골절 또는 골다공증이 발생했다(골절 10.4 %, 골다공증 12.2 %, 평균치료기간 5년).

1) 국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 764명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현 증례율은 인과관계와 상관없이 6.68 %(51/764명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 4.32 %(33/764명)이다. 이 약과 인과관계가 있는 것 중 안면홍조가 0.79 %(6/764명)로 가장 많았고, 그 다음으로 근육통, 관절통 각 0.39 %(3/764명), 말초부종, 탈모증, 땀과다증, 두통, 체중증가 각 0.26 %(2/764명), 피곤, 발진, 어지럼, 말초신경병증, 구역, 설사, 소화불량, 부정맥, 기침, 과민반응, 식욕부진, 불면증, 혈뇨, 빈뇨, 질출혈 각 0.13 %(1/764명) 순으로 나타났다. 이 중 예상하지 못한 약물이상반응은 말초신경병증, 부정맥, 기침, 혈뇨 각 1명씩 보고되었다.

(2) 다른 질환이 있는 환자군에서 이상반응 발현율이 그렇지 않은 환자군에서 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

2) 중요한 이상반응

(1) 혈전증, 색전증 : 폐색전증, 뇌경색, 동맥혈전증, 혈전정맥염, 심근경색이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

(2) 심부전, 협심증 : 심부전, 협심증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 나타되는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

(3) 간기능장애, 황달 : AST, ALT의 현저한 상승 등을 동반하는 간기능장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 나타되는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

(4) 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 : 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

4. 일반적 주의

1) 이 약 사용 시 골다공증 및/또는 골절이 보고되었다. 따라서 이 약 투여시 전반적인 골 건강을 모니터링할 것을 권고한다. 골다공증에 대한 치료 또는 방지는 적절하고 주의 깊은 모니터링에 따라 시작될 수 있다.

2) AST, ALT 및 γ-GTP의 정상상한치의 5배 이상, 빌리루빈의 정상 상한치의 1.5배 이상의 증가가 간 전이성 질환과 관련하여 가장 빈번히 연관되었다. 이 약 투여 환자의 3 %는 전이와 관련 없는 간화학검사치의 이상을 나타냈다. 이것은 약물치료와 연관되어 있을 수 있다. 메게스트롤아세테이트 비교 연구에서 메게스트롤아세테이트 투여 환자의 8 %에서 간전이와 관련 없는 간 화학치 이상을 나타냈다. 아미노글루테미드 비교 연구에서는 아미노글루테미드 투여 환자의 10 %에서 간전이와 관련 없는 간 화학치 이상을 나타냈다.

3)보조요법 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자들이 타목시펜을 투여 받은 환자들에 비해 혈청 총콜레스테롤치 상승이 더 많이 나타났다(CTC 1등급 이상 상승 환자 이 약 투여군 31.6 % vs 타목시펜 투여군 16.7 %). 그러나 이러한 경향에도 불구하고 고콜레스테롤혈증이 나타난 이 약 투여군 중 0.4 %만이 CTC 3등급 또는 4등급에 해당하였다.

4) 혈액학적 또는 임상 화학적 파라메타에 대한 이 약의 용량 관련 효과는 없었다. 임상적 유의성이 불분명한 림프구 수의 중등도 감소가 이 약 2.5 mg 투여환자에게서 나타났다. 증상이 나타난 환자의 절반에서 일시적이었다. 2명의 환자에게서 혈소판감소증이 나타났으나 이 약과의 연관성은 불분명하다. 연구약물과 관계가 있건 없건, 임상 검사치 이상에 의한 환자탈락은 거의 드물었다.

5) 이 약의 사용과 관련하여 피로, 어지럼이 관찰되었고 드물게 졸음이 보고되었으므로 운전이나 기계조작 시에는 주의를 요한다.

6) 폐경 상태가 불명확한 환자에서 이 약으로 치료를 시작하기 전 황체형성호르몬(LH), 난포자극호르몬(FSH) 및/또는 에스트라디올 레벨을 측정해야 한다. 폐경 후 내분비 상태의 여성에게만 이 약을 투여해야 한다.

7) 건염과 건 파열(드물게)이 발생할 수 있다. 환자에 대한 면밀한 모니터링 및 영향을 받는 건(힘줄)에 대한 적절한 조치(예. 고정)를 시작해야한다.

5. 상호작용 이 약은 주로 간에서 대사되고, CYP-P450효소인 CYP3A4와 CYP2A6가 이 약의 대사성 배설을 매개한다. 따라서 이 약의 배설은 CYP3A4와 CYP2A6에 영향을 주는 약물에 영향을 받는다. 이 약은 CYP3A4에 대해서 낮은 친화력을 나타낸다. 이 약은 CYP3A4에 의해 대사되는 약물에는 영향이 없는 것으로 여겨진다,

1) 레트로졸의 혈장농도를 높이는 약물CYP3A4와 CYP2A6억제제는 이 약의 대사를 감소시켜서 혈장내 농도를 증가시킬 수 있다. 이들 대사효소를 강력하게 억제하는 약물 즉 강력한 CYP3A4억제제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 리토나비르, 클래리트로마이신, 텔리트로마이신) 또는 강력한 CYP2A6 억제제(예, 메톡살렌))의 병용 투여는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 강력한 CYP3A4 와 CYP2A6 억제제가 처방된 환자들은 주의해야 한다.

2) 레트로졸의 혈장농도를 낮추는 약물CYP3A4유도제는 이 약의 대사를 증가시켜서 혈장내 농도를 감소시킨다. CYP3A4를 유도하는 약물(예, 페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 세인트존스워트)의 병용 투여는 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 그러므로 강력한 CYP3A4 유도제가 처방된 환자들은 주의가 요구된다. CYP2A6 유도제는 알려지지 않았다.이 약(2.5 mg)과 타목시펜(20 mg)을 매일 병용 시에는 이약의 혈장농도가 평균적으로 38 % 감소했다. 이 상호작용의 작용기전은 밝혀지지 않았다.

3) 레트로졸에 의해 전신혈장농도가 바뀌는 약물In vitro 실험에서 이 약은 CYP2A6를 억제하고, CYP2C19를 중등도 정도 억제하는 것으로 나타났으나 임상적인 연관성은 밝혀지지 않았다. 그러므로 체내대사가 이들 CYP2C19에 주로 의존되는 치료계수가 작은(narrow therapeutic index) 약물(예, 페니토인, 클로피도그렐)을 병용 투여하는 경우에는 주의해야 한다. CYP2A6에 대해서는 치료계수가 작은 기질이 밝혀지지 않았다.이 약과 시메티딘(CYP2C19와 CYP3A4의 비특이적 억제제), 와르파린(CYP2C9 기질)과의 병용투여시 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 없었다.임상시험데이터에서 주로 처방되는 다른 약물(벤조디아제핀류, 바르비튜레이트류, 디클로페낙나트륨, 이부프로펜과 같은 비스테로이드소염진통제, 아세트아미노펜, 푸로세미드, 오메프라졸)과 임상적으로 관련된 상호작용에 대해서는 밝혀지지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 임부와 수유부에 대해 금기이다. 이 약에 노출된 임부에서 자연유산과 선천성 기형아(음순유착, 모호한 생식기 등)의 출산에 대한 시판 후 보고가 있었다.

2) 임신한 랫트에 대해 이 약을 경구투여 했을 때, 태자 기형의 발생이 약간 증가되었다. 그러나 이것이 이 약의 약리학적 특성(에스트로겐 생합성 억제)의 간접적 결과에 의한 것인지 아니면 이 약에 의해 이차적으로 일어나는 직접적 효과인지 결정하는 것은 불가능했다.

3) 임부에 대한 연구는 없었다. 이 약은 폐경기 여성에게 적용된다. 만약 임신 중에 이 약에 노출되면 태아에 대한 잠재적인 위험성 및 임신소실에 대한 위험성을 알려야 한다.

4) 임신 가능성이 있는 여성(폐경전 여성 또는 최근에 폐경이 된 여성 포함)은 폐경 후 상태가 충분히 확립될 때까지 충분한 피임의 필요성에 대하여 의사와 상담해야 한다.

7. 소아에 대한 투여 이 약의 17세 이하 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

1) 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

2) 보조요법 임상시험에서 65세 이상이 36 %였으며, 75세 이상은 12 %였다. 투여군에 상관없이 고령자에서 골절 위험이 더 증가하는 것으로 나타났다.

9. 과량투여시의 처치

1)매우 드물게 몇 예가 보고되었다. 과량투여시 특별한 치료법은 알려져 있지 않고, 대증적인 보조치료가 행해져야 한다. 이들 중 가장 높은 1회 투여량은 62.5 mg 또는 25정 이었다. 제한된 데이터만을 얻을 수 있어서, 이들에서 어떤 심각한 이상반응도 보고되지 않았으므로, 치료에 대한 권고도 없었다. 그러나 환자가 위급한 상황에서는 최토를 유도할 수 있다. 일반적으로 보조치료와 활력징후의 잦은 관찰 등이 적절하다.

2) 단회 투여 시험에서의 최대 투여량은 30 mg, 반복 투여 시험에서의 최고 투여량은 10 mg 이었으며 내약성은 좋았다.단회 투여 후 마우스와 랫트에서 치사는 2,000 mg/kg(mg/m^2에 근거한 사람의 1일 최대 투여용량의 4,000 ~ 8,000배)이상에서 관찰 되었다. 운동성 감소, 운동실조, 호흡곤란과 함께 사망했다. 단회 정맥투여 후 고양이에서의 치사는 10 mg/kg(mg/m^2에 근거한 사람의 1일 최대 투여용량의 50배) 이상에서 관찰되었다. 혈압 감소 및 부정맥 후 사망했다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 기타

1) 이 약은 임부에게 투여시 태아독성을 유발할 수 있다. 랫트에 대한 연구에서 0.003 mg/kg(mg/m^2 에 근거한 임상 최대 1일 투여량의 1/100)을 기관형성기에 투여했을 때, 자궁내 운동성, 재흡수 증가, 착상후 소실 증가, 생존 태자 수 감소, 신장유두가 없거나 짧아지고, 요관 확대, 부종 및 전두골 및 중족골의 불완전한 골화 등을 포함한 태자 기형 등으로 나타나는 배아독성 및 태아독성을 나타낸다.

2) 이 약은 랫트에서 기형발생을 나타낸다. 0.03 mg/kg(mg/m^2에 근거한 임상 최대 1일 투여량의 1/10)을 투여했을 때, 태자의 반구형머리 및 경추/추체 융합 등의 원인이 되었다.

3) 이 약은 토끼에게 0.002 mg/kg(mg/m^2에 근거한 임상 최대 1일 투여량의 1/100,000)를 투여했을 때, 배자독성을 나타냈고, 0.02 mg/kg(mg/m^2에 근거한 임상 최대 1일 투여량의 1/10,000)에서 태자독성을 나타냈다. 태자 기형으로는 두개골의 불완전한 골화, 흉골분절, 전각 및 후각 등이 있다.

4) 마우스에서 0.6 ~ 60 mg/kg/day (mg/m^2 기준으로 임상용량의 1일 최대권장용량의 약 1 ~ 100배) 용량으로 2년 이상 동안 경구로 강제 투여된 일반적인 발암연구에서 용량 의존적으로 양성 난소암 발생의 증가를 나타내었다. 복합성 간세포성 선종 및 암종의 발생은 고용량군이 낮은 생존률로 제외될 때 암컷에서 유의한 경향을 보였다. 또 다른 연구에서 60 mg/kg/day 용량의 마우스 혈장 AUC0-12hr 은 권장용량을 투여한 유방암환자의 AUC0-12hr보다 55배 더 높았다. 0.1 ~ 10 mg/kg/day(mg/m^2 기준으로 임상용량의 1일 최대권장용량의 약 0.4 ~ 40배) 경구용량을 2년 이상 동안 랫트에서 실시한 발암성 연구결과 또한 양성 난소암 발생의 증가를 나타내었다. 난소증식은 0.1 mg/kg/day 용량 이상으로 투여한 암컷에서 발견되었다. 10 mg/kg/day 용량에서 랫트의 혈장 AUC0-12hr는 권장용량의 유방암 환자에서보다 80배 더 높았다.

5)이 약은 in vitro 시험(Ames and E. coli 세균시험)에서 변이원성이 나타나지 않았으나 in vitro 시험(CHO K1 과 CCL 61 Chinese hamster ovary cells)에서 잠재적 염색체이상이 관찰되었다. 또한 in vivo 시험(랫트의 소핵실험)에서 염색체 이상이 나타나지 않았다.

6)수태능력에 대한 이 약의 영향은 나타나지 않았다. 그러나 마우스, 랫트와 개 각각의 0.6, 0.1과 0.03 mg/kg 용량(mg/m^2 기준으로 각각 임상용량의 1일 최대권장용량의 약 1, 0.4, 0.4배) 반복투여실험에서는 암컷에서 성적 저하와 수컷 및 암컷에서 생식계의 위축을 야기하였다.