사용상의주의사항

1. 경고

1) 간기능에 이상이 있고, 고용량을 투여 받는 경우, 이전 백금을 기본으로 한 치료경험이 있는 비소세포폐암 환자 중 단독으로 100 mg/m^2을 투여 받는 경우 이 약과 관련된 사망 건수가 증가하였다.

2) 간장애 환자 : 이 약 100 mg/m^2을 단독으로 투여 받은 환자 중에서 혈청 아미노전달효소(ALT 또는/그리고 AST)가 ULN보다 1.5배 이상 높고, 혈청 ALP가 ULN보다 2.5배 이상 높은 경우에는 사망으로 이어질 수 있는 치명적인 패혈증, 위장관 출혈과 열성 호중구감소증, 감염, 혈소판감소증, 구내염, 무력증과 같은 중증의 이상반응이 나타날 위험이 높다. 따라서 간 기능 검사치가 높은 사람에게는 이 약 75 mg/m^2을 투여한다. 이 약을 투여하기 전 및 매 주기 투여전에 LFTs를 측정하는 것이 권장된다. 혈청 빌리루빈 수치가 ULN보다 높거나, ALT, AST가 ULN보다 3.5배 이상 높고 동시에 ALP가 ULN보다 6배 이상 높은 경우는 4등급의 호중구감소증, 열성 호중구감소증, 감염, 중증 혈소판감소증, 중증 구내염, 중증 피부독성, 독성으로 인한 사망의 위험이 높으므로 투여를 중지하는 것이 바람직하다. 시스플라틴, 플루오로우라실과 병용하여 위암환자의 치료 시, 주요 임상시험에서 ALT, AST가 ULN보다 1.5배 이상 높으면서 ALP치가 ULN보다 2.5배 이상 높고, 빌리루빈이 UNL보다 높은 경우는 제외하였다. 이러한 환자들에게 추천되는 감량 기준이 없으며, 반드시 요구되는 경우가 아닌 한 투여를 중지해야 한다.

간장애 환자에서 다른 약물과 병용투여 한 자료는 없다.

간장애 환자에 이 약 투여시 이 약에 함유된 에탄올의 함량이 고려되어야 한다.

3) 호중구수가 1,500 cells/mm^3 미만인 경우 이 약을 투여해서는 안 된다. 심각하거나 감염을 야기할 수 있는 호중구감소증 발생을 모니터링 하기 위해 투약 후 혈액 검사를 자주 시행해야 한다.

4) 과민반응 : 이 약 투여시 환자가 과민반응을 나타내는지, 특히 첫번째 또는 두번째 투여시, 주의 깊게 관찰해야 한다. 과민반응은 이 약 투여후 수분 내에 나타날 수 있으므로, 저혈압이나 기관지 연축을 처치할 수 있는 장비를 갖추어야 한다. 중증의 저혈압, 기관지 연축, 전신 발진/홍반, 또는 드물게 치명적인 아나필락시스와 같은 중증의 과민반응이 권장용량으로 3일간의 덱사메타손 전치료를 받은 환자에게서 보고된 바 있다. 과민반응이 나타나는 경우 즉시 투여를 중단하고 적절한 처치를 해야 한다. 중증의 과민반응이 나타난 환자에게 이 약을 재투여하지 않는다. 이전에 파클리탁셀에 대한 과민반응을 경험한 환자는 이 약에 대해 아나필락시스와 같이 심각하거나 치명적일 수 있는 과민반응을 나타낼 수 있으므로 이 약 투여 시 면밀하게 모니터링 해야 한다. 과민반응은 이 약 투여 후 수분 내에 나타날 수 있다. 홍조나 국소적인 피부반응 등의 경증의 반응인 경우 이 약의 중단이 필요하지 않다. 이 약 치료 전 경구용 코르티코스테로이드 전치료를 받아야 한다

5) 3일 동안 덱사메타손 전치료를 받았음에도 불구하고 중증의 체액저류가 6.5 %(6/92) 발생하였다. 견디기 힘든 말초부종, 전신부종, 긴급한 배출이 필요한 흉막삼출, 심낭삼출, 휴식시 호흡곤란, 복부팽창(복수에 의한)과 같은 이상반응이 발생하였다(4. 이상반응 참조).

6) 이 약을 포함한 요법 이후에 이차성 원발 악성종양이 보고된 바 있다. 이차성 원발 악성종양 (급성 골수성 백혈병, 골수형성이상 증후군, 비호지킨 림프종 및 신장암 포함)은 이 약을 포함하는 치료 후 수 개월 또는 수 년 후에 발생할 수 있다. 환자들은 반드시 이차성 원발 악성종양에 대해 모니터링을 받아야 한다. 투여와 관련된 급성 골수성 백혈병, 골수형성이상 증후군이 유방암 보조요법에서의 사용을 포함한 안트라사이클린 및/또는 시클로포스파미드를 투여받은 환자에서 발생하였다 (4. 이상반응 참조).

7) G-CSF 투여에도 불구하고, 이 약을 단독투여 및 다른 화학요법과 병용투여한 환자에게서 소장결장염 및 호중구감소성 장염(맹장염)이 발생하였다. 호중구 감소증(neutropenia) 환자에 투여 시, 특히 위장관계 합병증 발생의 위험에 주의한다. 소장결장염(enterocolitis) 및 호중구감소성 장염은 언제든지 발생할 수 있으며, 징후 발생 첫날부터 사망에 이를 수 있다. 환자의 소화기계 독성에 대한 모든 징후를 면밀히 관찰하여야 한다. 소화기계 독성의 징후가 새롭게 발생하거나 악화된 경우 의사에게 연락하도록 환자에게 알려주어야 한다.

8) 종양용해증후군(Tumor lysis syndrome)이 도세탁셀과 관련하여 보고되었다. 신장애, 고요산혈증, 큰 종양 크기 등의 종양용해증후군의 위험이 있는 환자는 이를 적절히 관리하기 위해 면밀히 관찰되어야 한다. 이 약 투여 개시 이전에 탈수를 교정하고 높은 요산 수치를 치료하는 것이 권장된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 중증의 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 호중구수가 1,500 cells/mm^3 미만인 환자

3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부(7. 임부, 수유부 및 임신할 가능성이 있는 환자에 대한 투여 참조)

4) 중증 간기능장애 환자

5) 병용투여시, 병용약물에 금기인 환자(중증 신기능장애 환자, 파라플라틴, 백금화합물, 만니톨에 과민반응이 있는 환자 등)

6) 감염증의 합병증이 있는 환자(감염증이 악화 되고, 치명적이 될 수 있다.)

7) 감염성 발열이 의심되는 환자(감염증이 악화 되고, 치명적이 될 수 있다.)

8) 중증의 골수 억제가 있는 환자(중증 감염증 등을 유발하고, 치명적이 될 수 있다.)

9) 폴리소르베이트 80에 대해 중증의 과민반응의 병력이 있는 환자(폴리소르베이트 80 함유제제에 한함.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 골수억제가 있는 환자(골수억제가 악화되고, 중증 감염증 등을 유발할 우려가 있다.)

2) 간기능장애 환자(약물의 혈중농도가 상승되고, 이상반응이 강하게 나타날 우려가 있다.)(5. 일반적 주의 참조)

3) 신기능장애 환자(신장애를 악화시킬 우려가 있다.)

4) 간질성폐렴 또는 폐섬유증이 있는 환자(증상을 악화시킬 우려가 있다.)

5) 부종이 있는 환자(부종을 악화시킬 우려가 있다.)

6) 여성은 이 약의 치료 중 및 치료를 중지한 후 2개월 동안 피임법을 사용해야 한다. 남성은 이 약의 치료 중 및 치료를 중지한 후 4개월 동안 피임법을 사용해야 한다(7. 임부, 수유부 및 임신할 가능성이 있는 환자에 대한 투여 참조).

4. 이상반응

이상반응의 발현빈도는 매우 자주(≥ 10 %), 자주(≥ 1 %, <10 %), 때때로(≥ 0.1%, <1 %), 드물게(≥ 0.01 %, <0.1 %), 매우 드물게(< 0.01 %)로 나타냈다.

1) 혈액 및 림프계 : 골수억제와 기타 혈액학적 이상반응이 나타날 수 있다. 가장 빈번하게 호중구 감소(G-CSF 투여 받지 않은 경우)가 관찰되었으나, 가역적이며 축적되지 않았다. 호중구수의 최저치는 이 약을 투여한 후 7일째에(중앙값) 나타났으며, 중증의 호중구 감소(< 500 cells/mm^3)는 7일간(중앙값) 지속되었다. 혈액검사를 실시하여 호중구수가 1,500 cells/mm^3 이하일 경우 정상 수준으로 회복될 때까지 투약을 중단하여야 한다.

호중구 감소(< 500 cells/mm^3)와 관련된 열성호중구 감소 및 중증감염, 감염(패혈증 및 폐렴을 포함한 중증의 경우, 치명적인 경우 포함)이 나타났다. 또한, 혈소판감소증(< 100,000 cells/mm^3), 출혈(드물게 중증 혈소판감소증(< 50,000 cells/mm^3)과 관련된), 빈혈, 범혈구 감소, 백혈구 감소, 헤모글로빈감소가 보고된 바 있다.

파종혈관내응고(DIC)이 보고되었고, 자주 패혈증 또는 다기관부전과 연관되었다.

급성 골수성 백혈병, 골수형성이상 증후군, 비호지킨 림프종 및 신장암을 포함한 이차성 원발 악성종양과 관련있다고 보고된 바 있다 (빈도불명).

독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 주기중 1 %에서 혈액학적 독성으로 인해 이 약을 감량투여했다. 패혈증에 의한 사망은 보고되지 않았다. TAX316 연구에 대한 10년 간의 추적관찰 결과, 이 약과 독소루비신, 시클로포스파미드를 병용투여한(TAC군) 744명의 환자 중 3명(0.4 %)과 플루오로우라실과 독소루비신, 시클로포스파미드를 병용투여한(FAC군) 736명의 환자 중 1명(0.1 %)에서 급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia)이 나타났다. 추적관찰기간동안 TAC군과 FAC군에서 각각 환자 1명이 급성 골수성 백혈병으로 사망했다(추적관찰기간의 중간값 8년). 이 약과 독소루비신, 시클로포스파미드를 병용투여한(TAC군) 744명의 환자 중 2명(0.3%)과 플루오로우라실, 독소루비신, 시클로포스파미드를 병용투여한(FAC군) 736명의 환자 중 1명(0.1%)에서 골수이형성증(Myelodysplatic Syndrome)이 나타났다. 급성 골수성 백혈병은 방사선 치료와 이 약 병용투여시 더 높은 빈도로 나타났다.

트라스투주맙과 병용시 이 약 단독투여와 비교하여 혈액학적 독성이 증가하였다(3/4도 호중구감소증 : 32 % vs 22 %). 열성호중구 감소/호중구감소성 패혈증의 빈도 또한 병용투여시 증가하였다(23 % vs 17 %)

(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

		발생율(%)		
		단독투여		독소루비신과 병용투여시
		100 mg/m^2	75 mg/m^2	75 mg/m^2
호중구감소증	총	96.6	89.8	99.2
	중증 (4도)	76.4	54.2	91.7
열성 호중구감소증		11.8	8.3	34.1
혈소판감소증	총	7.8	10	28.1
	중증 (4도)	0.2	1.7	0.8
빈혈	총	90.4	93.3	96.1
	중증(3 ~ 4도)	8.9	10.8	9.4
감염	총	20	10.7	35.3
	중증(3 ~ 4도)	5.7	5	7.8

(2) 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 유방암 환자에 카페시타빈과 병용투여한 경우 : 호중구감소증(3-4도;63%), 빈혈(3-4도;10%), 혈소판감소증(3-4도;3%)이 나타났다.

(3) 비소세포폐암환자에 백금화합물과 병용투여한 경우

	발생율(%)	
	도세탁셀 75 mg/m^2 + 시스플라틴 75 mg/m^2	도세탁셀 75 mg/m^2 + 카보플라틴 AUC 6 mg/mL·min

호중구감소증*	총	91.1	85.8
	중증(3 ~ 4도)	74.8	74.4
빈혈	총	88.6	89.5
	중증(3 ~ 4도)	6.9	10.5
혈소판감소증*	총	14.9	25.1
	중증(3 ~ 4도)	2.7	7.0
감염	총	14.3	19.5
	중증(3 ~ 4도)	5.7	7.7
감염없이 나타난 발열	총	17.2	16.5
	중증(3 ~ 4도)	1.2	0.5
열성호중구감소증*		4.9	3.7

* 인과관계 여부와 관련 없이 기술

(4) 전립샘암 환자에 대한 임상시험(TAX327)에서 프레드니솔론과 병용투여한 경우 : 빈혈(66.5%, 3-4도; 4.9%), 감염(32.2%, 3-4도;5.7%), 호중구감소증(40.9%, 3-4도;32.0%), 혈소판감소증(3.4%, 3-4도; 0.6%), 열성호중구감소증(2.7%)이 나타났다.

(5) 수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 : 빈혈(92.1 %, 3 ~ 4도 ; 4.2 %), 호중구감소증(71.8 %, 3 ~ 4도 ; 65.3 %), 혈소판감소증(39.5 %, 3 ~ 4도 ; 2.0 %), 감염 없이 나타난 발열(36.6 %), 감염(29.2 %, 3 ~ 4도 ; 3.2 %), 열성호중구감소증(24.6 %), 호중구감소성 감염(17.3 %, 3 ~ 4도 ; 3.6 %)이 나타났다.

(6) 전이성 유방암 환자에 트라스투주맙과 병용투여한 경우 : 매우 자주 호중구감소증(3 ~ 4도 ; 32 %), 열성호중구감소증(발열 및 항생제 사용과 관련된 호중구감소증) 또는 호중구감소성 패혈증(23 %), 비인두염(15 %)이 나타났다.

(7) 위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 빈혈(96.8 %, 3 ~ 4도 18.2 %), 호중구감소증(95.5 %, 3 ~ 4도 82.3 %), 감염 없이 나타난 발열(35.7 %, 3 ~ 4도 1.8 %), 혈소판감소증(25.5 %, 3 ~ 4도 7.7 %), 감염(29.4 % 3 ~ 4도 16.3 %), 열성호중구감소증(16.4 %), 호중구감소성감염(15.9 %)이 나타났다.

열성호중구감소증 및/또는 호중구감소성 감염은 G-CSF 사용에 관계없이, 환자의 32.3 %에서 발생하였다. G-CSF는 2차적 예방목적으로 TCF 투여군 환자의 18.6 %(총 주기의 10 %)에서만 사용되었다. 열성호중구감소증 및/또는 호중구감소성 감염은 예방적으로 G-CSF를 투여 받지 않은 환자(26.9 %)보다 예방적 G-CSF를 투여 받은 환자에서 더 낮은 비율(12.2 %)로 발생하였다.

(8) 수술 불가능한 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX323)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 호중구감소증(93.1 %, 3 ~ 4도 76.3 %), 빈혈(89.1 %,

3 ~ 4도 9.2 %), 혈소판감소증(23.6 %, 3 ~ 4도 5.2 %), 감염 없이 나타난 발열(31.6 %, 3 ~4도 0.6 %), 감염(27.0 % 3 ~ 4도 8.6 %), 호중구감소성감염(13.9 %)이 나타났다. 자주 열성호중구감소증(5.2 %)이 나타났다.

(9) 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX324)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 매우 자주 호중구감소증(94.8 %, 3 ~ 4도 83.5 %), 빈혈(90.0 %, 3 ~ 4도 12.4 %), 혈소판감소증(27.5 %, 3 ~ 4도 4.0%), 감염 없이 나타난 발열(29.5 %, 3 ~ 4도 3.6 %), 감염(23.1 %, 3 ~ 4도 6.4 %), 호중구감소성 감염(11.7 %), 열성호중구감소증(12.1 %)이 나타났다.

(10) 수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 독소루비신 및 시클로포스파미드와 이 약 75 mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 매우 자주 빈혈(94.7 %, 3 ~ 4도 ; 1.3 %), 호중구감소증(71.1 %, 3 ~ 4도 ; 65.5 %), 감염 없이 나타난 발열(17.9 %), 혈소판감소증(12.0 %, 3 ~ 4도 ; 1.1 %), 감염(15.4 %, 3 ~ 4도 ; 1.1 %), 자주 열성호중구감소증(9.6 %), 호중구감소성감염(6.6 %, 3 ~ 4도 ; 1.3 %)이 나타났다.

TAC 군에서 예방적인 G-CSF 투여가 의무화 된 후 이를 투여 받은 환자들에서 Grade 4의 호중구감소증, 열성호중구감소증, 호중구감소성감염 발생이 감소되었으며, 발생률은 다음과 같다.

	예방적 G-CSF 전치료 안한 경우 (n=111) n (%)	예방적 G-CSF 전치료 한 경우 (n=421) n (%)
호중구감소증(Grade 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
열성호중구감소증	28 (25.2)	23 (5.5)
호중구감소성 감염	14 (12.6)	21 (5.0)
호중구감소성 감염(Grade 3 ~ 4)	2 (1.8)	5 (1.2)

수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 중앙값 10년 5개월의 추적관찰 기간 동안 TAC군 환자(1/532, 0.2 %)에서 급성백혈병이 발생하였다.

(11) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 AC-TH 요법을 사용한 임상시험에서 이 약 100mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 매우 자주 헤모글로빈감소(97.0%, 3-4도;3.2%), 백혈구감소증(87.0%, 3-4도;60.2%), 호중구감소증(86.3%, 3-4도;71.3%), 혈소판감소증(32.8%, 3-4도;1.2%), 감염(호중구감소증 동반안함)(12.6%, 3-4도;1.9%), 열성호중구감소증(10.9%, 3-4도;10.9%), 발열(호중구감소증 동반안함)(10.9%, 3-4도;0.4%), 자주 감염(3-4도 호중구감소증 동반)(9.2%, 3-4도;9.2%), 감염(호중구감소증 불명)(5.5%, 3-4도;5.5%)이 나타났다.

수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 TCH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 75mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 매우 자주 헤모글로빈감소(96.3%, 3-4도;5.8%), 백혈구감소증(83.0%, 3-4도;48.0%), 호중

구감소증(81.3%, 3-4도;65.9), 혈소판감소증(63.2%, 3-4도;5.4%), 자주 감염(호중구감소증 동반안함)(9.3%, 3-4도;1.5%), 열성호중구감소증(9.8%, 3-4도;9.8%), 감염(3-4도 호중구감소증 동반)(7.7%, 3-4도;7.7%), 발열(호중구감소증 없음)(6.6%, 3-4도;0.3%), 감염(ANC불명)(3.6%, 3-4도;3.6%)이 나타났다.

2) 과민반응 : 과민반응은 대개 이 약을 투여한 후 수분 내에 경증~중등도로 나타났다. 홍조, 가려움증을 동반한/동반하지 않은 발진, 흉부조임, 요통, 호흡곤란, 약물열 또는 약물오한이 자주 나타났다. 중증의 저혈압, 기관지연축, 전신발적/홍반과 같은 중증의 과민반응이 나타날 경우에는 투약을 중단하고 적절한 처치를 한다. 중증의 과민반응은 약물을 중단하거나 적절한 처치를 한 후 소실되었으나, 중증의 과민반응이 나타나는 환자에게 약물을 재투여해서는 안된다.

이전에 파클리탁셀에 대한 과민반응을 경험한 환자는 이 약에 대해 아나필락시스와 같이 심각하거나 치명적일 수 있는 과민반응을 나타낼 수 있다.

전립샘암 환자에 대한 임상시험(TAX327)에서 프레드니솔론과 병용투여한 경우 : 알레르기 반응(8.4 %, 중증(3 ~ 4도) 0.6 %)이 나타났다.

수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 : 투여환자 중 9.0 %(3 ~ 4도 ; 0.9 %)에서 과민반응이 나타났다.

위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용투여한 경우 : 과민반응이(10.4 %, 3 ~ 4도 ; 1.8 %) 발생하였다. 아나필락시스 쇼크가 몇 건 보고되었으며, 전치료를 받은 환자에서 때때로 치명적이었다.

수술 불가능한 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX323)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용투여한 경우 : 과민반응(6.3 %)이 발생하였다.

국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX324)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 과민반응(2.0 %)이 발생하였다.

수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 독소루비신 및 시클로포스파미드와 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 과민반응이(3.6 %, 3 ~ 4도 ; 0.2 %) 발생하였다.

수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법에 대한 임상시험에서 AC-TH 요법으로 이 약 100mg/m^2를 병용투여한 경우 과민반응(9.8% 3-4도;1.4%), TCH 요법으로 이 약 75mg/m^2를 병용투여한 경우 과민반응(13.2% 3-4도;2.5%)이 나타났다.

(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

	발생율(%)		
	단독투여		독소루비신과 병용투여
	100 mg/m^2	75 mg/m^2	75 mg/m^2
총	25.9	2.5	4.7
중증(3 ~ 4도)	5.3	0	1.2

(2) 백금화합물과 병용투여한 경우

	발생율(%)	
	도세탁셀 75 mg/m^2 + 시스플라틴 75 mg/m^2	도세탁셀 75 mg/m^2 + 카보플라틴 AUC 6 mg/mL·min
총	10.6	10.2
중증(3 ~ 4도)	2.5	2.0

3) 피부 : 가역적인 피부반응은 대개 경증 ~ 중등도로 나타났다. 이 약을 투여한 후 주로 일주일 이내에 손과 발(중증 수족증후군 포함), 또한 팔, 얼굴, 흉곽 등에서 국소발진이 나타났으며, 자주 가려움을 동반했다. 드물게 피부박리가 수반된 발진과 같은 중증의 증상이 나타났으며, 이로 인해 드물게 이 약 투여를 중단하였다. 색소침착저하증, 과다색소침착증과 통증, 손발톱박리/변형/변색, 손발톱 아래 출혈/혈종/농양 등 손발톱이상이 나타났다. 다형홍반 혹은 중증의 피부 이상반응인 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 급성 전신성 발진성 농포증 등의 물집성 발진과 피부홍반루푸스가 이 약 투여와 관련 있다고 보고되었다. 이것은 수반된 감염, 다른 약물의 병용 그리고 잠재적인 병 등의 복합적 요인에서 기인될 수 있다. 또한, 말초림프부종 후 피부경화모양 변화(sclerodermal-like changes)가 보고되었다. 환자에게 심각한 피부 소견의 징후 및 증상을 알려주고 면밀히 관찰해야 한다. 중증의 피부 이상반응이 관찰되면, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

이외에도 카페시타빈과 병용시 수족증후군이 매우 자주 관찰되었다.

(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

		발생율(%)		
		단독투여		독소루비신과 병용투여
		100 mg/m^2	75 mg/m^2	75 mg/m^2
피부	총	56.6	15.7	13.6
	중증(3 ~ 4도)	5.9	0.8	0
손발톱 변화	총	27.9	9.9	20.2
	중증	2.6	0.8	0.4

(2) 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 유방암 환자에 카페시타빈과 병용투여한 경우 : 수족증후군(63%, 3도;24%), 손발톱이상(14%, 3-4도;2%), 피부염(8%), 홍반성 발진(8%, 3-4도;<1%), 손발톱 변색(6%), 손발톱 박리(5%, 3-4도;1%)가 나타났다.

(3) 비소세포폐암환자에 백금화합물과 병용투여한 경우

		발생율(%)	
		도세탁셀 75 mg/m^2 + 시스플라틴 75 mg/m^2	도세탁셀 75 mg/m^2 + 카보플라틴 AUC 6 mg/mL·min
손발톱이상	총	13.3	9.7
	중증	0.7	0.0
피부	총	11.1	14.0
	중증(3 ~ 4도)	0.2	0.2

(4) 전립샘암 환자에 대한 임상시험(TAX327)에서 프레드니솔론과 병용투여한 경우 : 손발톱변화(29.5%, 3-4도;0.0%), 발진/박리(6.0%, 3-4도;0.3%)가 나타났다.

(5) 수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신 및 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 : 피부이상(16.1 %, 3 ~ 4도 ; 0.7 %), 손발톱이상(18.4 % 3 ~ 4도 ; 0.4 %)이 나타났다.

(6) 전이성 유방암 환자에 트라스투주맙과 병용투여한 경우 : 홍반(23 %), 발진(24 %), 손발톱이상(17 %), 손상과 관련된 손발톱독성(11 %)이 나타났다.

(7) 위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 발진/가려움(11.8 %, 3 ~ 4도 ; 0.9 %), 손발톱 변화(8.1 %, 3 ~4도 ; 0 %), 피부 박리(1.8 %, 3 ~ 4도 ; 0 %)가 나타났다.

(8) 수술 불가능한 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX323)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 발진/가려움(11.5 %)이 나타났고, 자주 피부건조(5.7 %), 피부박리(4.0 %, 3 ~ 4도 0.6 %)가 나타났다.

(9) 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX324)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 발진/가려움(19.9 %)이 나타났고, 자주 피부건조(4.8 %, 3 ~ 4도 0.4 %), 피부박리(2.4 %)가 나타났다.

(10) 수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 독소루비신 및 시클로포스파미드와 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 손톱이상(19.7 %, 3 ~ 4도 ; 0.6 %), 피부이상(16.5 %, 3 ~ 4도 ; 0.6 %), 안면 홍조(13.3 %, 3 ~ 4도 ; 0 %)가 나타났다.

(11) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 AC-TH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 100mg/m2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 손톱변화(39.6%), 발진(25.9%, 3-4도;1.3%), 홍조(21.5%), 자주 수족증후군(6.7%, 3-4도;1.4%), 피부 건조(6.5%)가 나타났다.

수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 TCH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 75mg/m2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 손톱변화(23.3%), 발진(22.8%, 3-4도;0.4%), 홍조(18.2%), 자주 피부 건조(3.9%), 수족증후군(2.7%)이 나타났다.

4) 신경계 : 환자의 50 %에서 경증 또는 중등도의 감각신경이상 징후 및 증상이 나타났다. 중증의 감각신경이상 증상(감각이상, 지각부전, 화끈감을 동반한 통증)이 전이성 유방암 환자의 4.1 %에서 나타났으며 이중 2 %는 치료를 중단하였다. 운동신경이상(환자의 13.8 %, 이중 4 %는 중증)으로는 주로 무력증이 관찰되었다. 이러한 증상이 나타나면 용량을 조절해야 하며 지속될 경우 치료를 중단해야 한다. 임상시험 기간 동안 신경독성이 나타난 환자들을 추적 조사한 결과 발병일로부터 81일(중앙값)(0 ~ 741)내에 자발적으로 증상이 회복되었다. 카페시타빈과 병용투여시 어지럼(9 %), 두통(7 %, 이중 1 %미만이 중증), 말초 신경병증(5 %), 감각이상(11 %, 이중 1 %미만이 중증)이 나타났다. 이 약을 투여하는 동안 드물게 경련 혹은 일시적인 의식소실이 나타나며 이러한 반응은 때때로 약물 주입시에 나타난다. 또한 미각이상(taste perversion), 방향감각 장애, 어지럼, 혼미, 난청, 이명, 수명, 불면 등의 이상반응이 나타날 수도 있다.

(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

		발생율(%)		
		단독투여		독소루비신과 병용투여
		100 mg/m^2	75 mg/m^2	75 mg/m^2
감각신경이상	총	50	24	30.2
	중증(3도)	4.1	0.8	0.4
운동신경이상	총	13.8	9.9	2.3
	중증(3도)	4	2.5	0.4

(2) 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 유방암 환자에 카페시타빈과 병용투여한 경우 : 미각이상(15%, 3-4도;<1%), 감각이상(11%, 3-4도;<1%), 어지러움(9%), 두통(7%, 3-4도;<1%), 말초신경병증(5%)이 나타났다.

(3) 비소세포폐암환자에 백금화합물과 병용투여한 경우

	발생율(%)

		도세탁셀 75 mg/m^2 + 시스플라틴 75 mg/m^2	도세탁셀 75 mg/m^2 + 카보플라틴 AUC 6 mg/mL·min
감각신경이상	총	40.4	22.9
	중증(3 ~ 4도)	3.7	0.7
운동신경이상	총	12.8	10.2
	중증(3 ~ 4도)	2.0	2.0

(4) 전립샘암 환자에 대한 임상시험(TAX327)에서 프레드니솔론과 병용투여한 경우 : 미각이상(18.4%, 3-4도;0.0%), 감각신경이상(30.4%, 3-4도;1.8%), 운동신경이상(7.2%, 3-4도;1.5%)이 나타났다.

(5) 수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 : 미각이상(Dysgeusia)(27.3 %, 3 ~ 4도; 0.7 %), 말초 감각 신경병증(23.1 %, 3 ~ 4도; 0.0 %), 말초 운동 신경병증(2.7 % 3 ~ 4도; 0.0 %), 실신(0.4 % 3 ~ 4도; 0.0 %), 졸음(0.3 % 3 ~ 4도; 0.0 %)이 나타났다.

(6) 전이성 유방암 환자에 트라스투주맙과 병용투여한 경우 : 매우 자주 감각이상(32 %), 두통(21 %), 미각이상(14 %), 감각저하(11 %)가 나타났다.

(7) 위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 매우 자주 졸음증(62.9 %, 3 ~ 4도 21.3 %), 감각신경 이상(38.0 %, 3 ~ 4도; 7.7 %), 어지럼(15.8 %, 3 ~ 4도; 4.5 %), 자주 운동신경 이상(8.6 %, 3 ~ 4도; 3.2 %)이 나타났다.

(8) 수술 불가능한 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX323)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 매우 자주 졸음증(40.8 %, 3 ~ 4도 3.4 %), 말초 감각 신경병증(17.8 %, 3 ~ 4도 0.6 %), 미각 및 후각이상(10.3 %)이 나타났고, 자주 말초 운동 신경병증(2.3 %, 3 ~ 4도 1.1 %), 어지러움(2.3 %)이 나타났다.

(9) 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX324)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 매우 자주 졸음증(61.4 %, 3 ~ 4도 4.8 %), 미각 및 후각이상(20.3 %, 3 ~ 4도 0.4 %), 어지럼(15.9 %, 3 ~ 4도 4.0 %), 말초 감각 신경병증(13.9 %, 3 ~ 4도 1.2 %)이 나타났고, 자주 말초 운동 신경병증(8.8 %, 3 ~ 4도 0.4 %)이 나타났다.

(10) 수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 독소루비신 및 시클로포스파미드와 이 약 75 mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 매우 자주 미각이상(15.8 %, 3 ~ 4도 ; 0.6 %), 말초신경병증(14.7 %, 3 ~ 4도 ; 0.2 %), 자주 말초 운동 신경병증(2.3 %, 3 ~ 4도 ; 0 %), 때때로 졸음증(0.2 %, 3 ~ 4도 ; 0 %), 신경독성(0.6 %, 3 ~ 4도 ; 0 %), 실신(0.6 %, 3 ~ 4도 ; 0 %)이 나타났다.

(11) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 AC-TH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 100mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 감각 신경병증(44.8%, 3-4도;1.9%), 미각이상(27.2%), 두통(16.4%, 3-4도;0.6%), 불면(11.1%, 3-4도;0.1%), 자주 어지러움(7.3%, 3-4도;0.7%), 운동 신경병증(5.3%, 3-4도;0.4%)이 나타났다.

수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 TCH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 75mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 감각 신경병증(29.9%, 3-4도;0.6%), 미각이상(29.5%), 두통(15.2%, 3-4도;0.3%), 자주 불면(8.8%), 어지러움(6.6%, 3-4도;0.4%), 운동 신경병증(3.6%, 3-4도;0.3%)이 나타났다.

5) 소화기계 : 위장관출혈이 나타날 수 있으므로 복통, 토혈, 혈변 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 행한다. 또한 장천공이 나타날 수 있으므로 복통 등이 나타나는 경우 투여를 중지하는 등 적절히 처치한다. 구역, 설사, 구토, 구내염 등이 관찰되었으며 이러한 증상은 경미하거나 중등도로 나타났다. 변비, 복부팽만감, 설염, 구내건조증, 식욕부진, 식도염, 위·십이지장궤양, 변잠혈, 딸꾹질 등이 나타났다. 잠재적으로 치명적인 소장결장염(대장염(colitis), 허혈성 대장염(ischemic colitis), 호중구 감소성 소장결장염(neutropenic enterocolitis) 포함)이 보고되었다. 드물게 소장결장염, 위장관천공을 포함한 위장관 이상반응에 의한 탈수가 발생했다. 드물게 장폐쇄증과 장폐색이 보고되었다. 이 약 투여시 식욕부진이 나타날 수 있고, 카페시타빈과 병용투여시에는 식욕부진뿐만 아니라 체중 감소도 일어날 수 있다. 이외에도 카페시타빈과 병용시 소화불량, 상복부통증, 구갈, 체중감소 등이 보고된 바 있다.

급성췌장염이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰하고 혈청 아밀라아제 수치 등의 이상이 확인되는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용시, 744명 중 7명에서 결장염, 장염, 대장천공이 관찰되었으며, 이 중 2명은 이로 인하여 투약을 중단했다. 하지만 이와 관련한 사망은 보고되지 않았다.

(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

		발생율(%)		
		단독투여		독소루비신과 병용투여
		100 mg/m^2	75 mg/m^2	75 mg/m^2
구역	총	40.5	28.9	64
	중증(3 ~ 4도)	4	3.3	5
구토	총	24.5	16.5	45
	중증(3 ~ 4도)	3	0.8	5
설사	총	40.6	11.6	45.7
	중증(3 ~ 4도)	4	1.7	6.2

식욕부진 (Anorexia)		16.8	19.0	8.5
변비		9.8	6.6	14.3
구내염	총	41.8	24.8	58.1
	중증(3 ~ 4도)	5.3	1.7	7.8

(2) 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 유방암 환자에 카페시타빈과 병용투여한 경우 : 구내염(67%, 3-4도;18%), 설사(64%, 3-4도;14%), 구역(43%, 3-4도;6%), 구토(33%, 3-4도;4%), 변비(14%, 3-4도;1%), 복통(14%, 3-4도;2%), 소화불량(12%), 상복부 통증(9%), 구갈(5%), 식욕부진(Anorexia)(12%, 3-4도;1%), 식욕감퇴(Appetite decreased)(10%), 탈수(8%, 3-4도;2%), 체중감소(6%)가 나타났다.

(3) 비소세포폐암환자에 백금화합물과 병용투여한 경우

		발생율(%)	
		도세탁셀 75 mg/m^2 + 시스플라틴 75 mg/m^2	도세탁셀 75 mg/m^2 + 카보플라틴 AUC 6 mg/mL·min
구역/구토	총	73.9	55.6
	중증(3 ~ 4도)	12.1	7.0
설사	총	41.1	29.7
	중증(3 ~ 4도)	6.4	4.5
식욕 부진	총	28.8	19.7
	중증	4.9	2.5
구내염	총	23.4	24.7
	중증(3 ~ 4도)	2.0	0.2
변비		9.4	6.5

(4) 전립샘암 환자에 대한 임상시험(TAX327)에서 프레드니솔론과 병용투여한 경우 : 구역(41.0%, 3-4도;2.7%), 설사(31.6%, 3-4도;2.1%), 구내염/인후염(19.6%, 3-4도;0.9%), 구토(16.9%, 3-4도;1.5%), 식욕부진(16.6%, 3-4도;1.2%)이 나타났다.

(5) 수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 : 구역(80.4 %, 3 ~ 4도 ; 5.1 %), 구내염(68.4 % 3 ~ 4도 ; 7.1 %), 구토(42.5 % 3 ~ 4도 ; 4.3 %), 설사(30.9 % 3 ~ 4도 ; 3.2 %), 변비(24.5 % 3 ~ 4도 ; 0.4 %), 식욕부진(19.9 % 3 ~ 4도 ; 2.2 %), 복통(6.5 % 3 ~ 4도 ; 0.5 %)이 나타났다.

(6) 전이성 유방암 환자에 트라스투주맙과 병용투여한 경우 : 매우 자주 구역(43 %), 설사(43 %), 구토(29 %), 변비(27 %), 구내염(20 %), 소화불량(14 %), 복통(12 %)이 나타났다. 또한 식욕부진(22 %) 및 체중증가(15 %)가 나타났다.

(7) 위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 설사(77.8 %, 3 ~ 4도 ; 20.4 %), 구역(73.3 %, 3 ~ 4도; 15.8 %), 구토(66.5 %, 3 ~ 4도 ; 14.9 %), 구내염(59.3 %, 3 ~ 4도 ; 20.8 %), 식욕부진(50.7 %, 3 ~ 4도 ; 13.1 %), 변비(25.3 %, 3 ~ 4도 ; 1.8 %), 식도염/연하곤란/연하통(16.3 %, 3 ~ 4도 ; 1.8 %), 위장관 통증/경련(11.3 %, 3 ~ 4도 ; 1.8 %)이 나타났다.

(8) 수술 불가능한 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX323)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 구역(47.1 %, 3 ~ 4도 ; 0.6 %), 구토(26.4 %, 3 ~ 4도 ; 0.6 %), 구내염(42.5 %, 3 ~ 4도 ; 4.0 %), 설사(32.8 %, 3 ~ 4도 ; 2.9 %), 변비(16.7 %, 3 ~ 4도 ; 0.6 %), 식욕부진(16.1%, 3 ~ 4도 ; 0.6%), 식도염/연하곤란/연하통(12.6 %, 3 ~ 4도 ; 1.1 %)가 나타났고, 자주 복부통증/위경련(7.5 %, 3 ~ 4도 ; 0.6 %), 소화불량/가슴쓰림(6.3 %), 위장관 출혈(4.0 %, 3 ~ 4도 ; 1.7 %)이 나타났다.

(9) 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX324)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 구역(76.5 %, 3 ~ 4도 ; 13.9 %), 구토(56.2 %, 3 ~ 4도 ; 8.4 %), 구내염(65.7 %, 3 ~ 4도 ; 21.1 %), 설사(47.8 %, 3 ~ 4도 ; 7.2 %), 식욕부진(40.2 %, 3~ 4도 ; 12.4 %), 변비(27.1 %, 3 ~ 4도 ; 1.2 %), 식도염/연하곤란/연하통(25.1 %, 3 ~ 4도 ; 12.7 %), 복부통증/위경련(14.7 %, 3 ~ 4도 ; 4.8 %), 소화불량/가슴쓰림(12.7 %, 3 ~ 4도 ; 1.6 %)이 나타났고, 자주 위장관 출혈(5.2 %, 3 ~ 4도 ; 0.4 %)이 나타났다.

(10) 수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 독소루비신 및 시클로포스파미드와 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 구역(70.7 %, 3 ~ 4도 ; 4.9 %), 구내염(54.5 %, 3 ~ 4도 ; 4.5 %), 구토(54.3 %, 3 ~ 4도 ; 4.1%), 설사(26.3 %, 3 ~ 4도 ; 3.6 %), 변비(19.7 %, 3 ~ 4도 ; 0.8 %), 식욕부진(16.2 %, 3 ~ 4도 ; 0.6 %), 복통(12.0 %, 3 ~ 4도 ; 0.2 %)이 나타났다.

(11) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 AC-TH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 100mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 구역(87.2%, 3-4도;5.3%), 구내염(65.0%, 3-4도;3.0%), 구토(55.3%, 3-4도;6.4%), 설사(45.3%, 3-4도;5.1%), 변비(27.1%, 3-4도;0.9%), 식욕부진(19.2%, 3-4도; 0.5%), 소화불량(19.0%, 3-4도;0.3%), 복통(12.4%, 3-4도;0.4%), 자주 구갈(4.0%)이 나타났다.

수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 TCH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 75mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 구역(80.8%, 3-4도;4.6%), 설사(55.8%, 3-4도;4.9%), 구내염(51.8%, 3-4도; 1.4%), 구토(39.4%, 3-4도;3.0%), 변비(22.0%, 3-4도;0.6%), 식욕부진(21.0%, 3-4도;0.5%), 소화불량(20.0%, 3-4도;0.4%), 복통(13.4%, 3-4도;0.5%), 자주 구갈(2.7%)이 나타났다.

6) 심혈관계 : 저혈압, 심부전, 발작성 심방성 빈맥, 심방조동, 부정맥, 고혈압이 발현되었다. 드물게 정맥혈전색전증과 심근경색이 보고된 바 있다. 단독투여 또는 독소루비신, 플루오로우라실 및/또는 시클로포스파미드를 포함하는 도세탁셀 병용 요법으로 치료를 받은 환자에서 심실 빈맥, 심실 세동, 기외수축을 포함한 심실부정맥 (빈도는 알려지지 않음)이 보고되었으며 치명적인 경우도 있었다. 카페시타빈과 병용시, 하지부종(14 %, 중증(3 ~ 4도) 1 %)이 나타날 수 있다.

프레드니솔론과 병용시, 좌심실기능저하(9.6 %, 중증(3 ~ 4도) 0.3 %)가 나타날 수도 있다.

수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여시, 다음의 심혈관계 사건이 보고되었다; 부정맥(6.2 %, 모든 grade), 저혈압(1.9 %, 모든 grade), 울혈심부전(CHF)(3.5 %). 연구기간 동안 TAC 군 환자 중 26명에서 울혈심부전(CHF)가 발생하였으며, 대부분 추적관찰기간 동안 보고되었다. 울혈심부전(CHF)로 인하여 TAC 군에서 2명, FAC군에서 4명이 사망하였다. 첫해에는 TAC군에서 CHF의 위험성이 더 높았다.

이 약을 단독투여한 환자에서는 증상성 심부전증이 나타나지 않은 반면, 트라스투주맙과 병용시에는 투여환자 중 2.2 %에서 증상성 심부전증이 나타났다. 이 약 투여전 보조요법으로 안트라사이클린을 사용했던 경험이 있는 환자는 단독투여 환자 중 55 %였던 것에 반면 트라스투주맙과 병용투여한 환자 중에는 64 %였다.

(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

		발생율(%)		
		단독투여		독소루비신과 병용투여
		100 mg/m^2	75 mg/m^2	75 mg/m^2
저혈압		3.8	1.7	0.4
부정맥	총	4.1	2.5	1.2
	중증	0.7	0	0
심부전		0.5	0	2.3

(2) 수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 : 안면홍조(21.4 % 3 ~ 4도 ; 0.9 %), 심부정맥(2.8 % 3 ~ 4도 ; 0.3 %), 저혈압(1.5 % 3 ~ 4도 ; 0.0 %), 정맥염(0.9 % 3 ~ 4도 ; 0.0 %)가 나타났다.

(3) 위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 부정맥(4.5 %, 3 ~ 4도 ; 2.3 %), 심근허혈(0.9 %)이 나타났다.

(4) 수술 불가능한 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX323)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 자주 정맥이상(3.4 %, 3 ~ 4도 ; 2.3 %), 심근허혈(1.7 %, 3 ~ 4도 ; 1.7 %), 부정맥(1.7 %, 3 ~ 4도 ; 1.7 %)이 나타났다.

(5) 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX324)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 자주 부정맥(6.0 %, 3 ~ 4도 ; 2.8 %), 정맥이상(3.6 %, 3 ~ 4도 ; 2.4 %), 심근허혈(1.6 %, 3 ~ 4도 ; 1.2 %)이 나타났다.

(6) 수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 독소루비신 및 시클로포스파미드와 이 약 75 mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 자주 부정맥(2.1 %, 3 ~ 4도 ; 0.2 %), 정맥염(1.1 %, 3 ~ 4도 ; 0 %), 때때로 저혈압(0.8 %, 3 ~ 4도 ; 0 %)이 나타났다.

수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 추적관찰기간 동안 TAC군과 FAC군에서 각각 3명(0.6%)의 환자가 울혈심부전(CHF)을 보고하였다. 추적관찰기간의 종료 시점에(추적관찰기간 중간값 10년 5개월) TAC군에는 울혈심부전을 가진 환자가 없었고, 1명은 확장성 심근병증(dilated cardiomyopathy)으로 사망하였다.

(7) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 AC-TH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 100mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 자주 좌심실기능장애(3.5%, 3-4도;0.5%), 심계항진(3.4%), 동성빈맥(1.8%), 때때로 저혈압(0.9%)이 나타났다.

수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 TCH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 75mg/m^{2}를 병용투여한 경우 : 자주 심계항진(4.5%), 동성빈맥(2.2%), 좌심실기능장애(1.4%, 3-4도;0.1%), 저혈압(1.2%, 3-4도;0.2%)이 나타났다.

모든 증상이 동반된 심장성 사건에 대한 3년 누적 발생율은 AC-TH군과 TCH군에서 각각, 2.36% 및 1.16%였다(대조군 AC-T군에서는 0.52%). 울혈성심부전(CHF) 사건(3-4도)의 3년 누적 발생율은 AC-TH군과 TCH군에서 각각, 1.9% 및 0.4%였다(대조군 AC-T군에서는 0.3%).

7) 간장 : 이 약 100 mg/m^2 단독투여시 환자의 5 % 미만에서 혈청중의 ALT, AST, ALP, 빌리루빈치가 ULN(Upper Limit of Normal for that institution)의 2.5배 이상 상승하였으므로 간기능 검사치를 주의 깊게 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 황달, 간부전, LDH 상승 등이 관찰된 바 있으며, 매우 드물게 간염(주로 기존 간질환을 갖고 있는 환자에서 나타나며 때때로 치명적임)이 보고되었다.

(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

		발생율(%)		
		단독투여		독소루비신과 병용투여
		100 mg/m^2	75 mg/m^2	75 mg/m^2

AST 증가	중증(3 ~ 4도)	<3.0	0	<1.0
ALT 증가	중증(3 ~ 4도)	<2.0	0	<1.0
빌리루빈증가	중증(3 ~ 4도)	<5.0	<2.0	<2.5
ALP 증가	중증(3 ~ 4도)	<4.0	0	<2.5

(2) 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 유방암 환자에 카페시타빈과 병용투여한 경우 : 고빌리루빈혈증 (중증(3 ~ 4도) 9 %)이 나타났다.

(3) 시스플라틴과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 빌리루빈 증가(3 ~ 4도 ; 2.1 %), ALT 증가(3 ~ 4도 ; 1.3 %), AST 증가(3 ~ 4도 ; 0.5 %), ALP 증가(3 ~ 4도 ; 0.3 %)가 나타났다.

(4) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 AC-TH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 100mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 ALT 증가(54.2%, 3-4도;1.8%), AST 증가(42.5%, 3-4도;0.8%), ALP 증가(19.3%, 3-4도;0.3%), 자주 빌리루빈 증가(5.1%, 3-4도;0.4%)가 나타났다.

수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 TCH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 75mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 ALT 증가(53.1%, 3-4도;2.4%), AST 증가(38.0%, 3-4도;1.0%), ALP 증가(20.4%, 3-4도;0.3%), 자주 빌리루빈 증가(5.8%, 3-4도;0.4%)가 나타났다.

8) 신장 : 급성 신부전 등의 중증의 신장애가 나타날 수 있으므로 신기능 검사치를 주의 깊게 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 단백뇨, K·Na·Cl·Ca이상, BUN, 크레아티닌 상승, 당뇨, 혈뇨, 핍뇨, 빈뇨, 총단백·알부민·알부민/글로불린 비·크레아틴키나아제(CK) 이상 등이 나타날 수 있다.

항이뇨호르몬부적절분비증후군(SIADH)이 나타날 수 있으므로, 저삼투압혈증에 따르는 저나트륨혈증, 요중 나트륨배설, 의식장애 등의 증상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 수분섭취의 제한 등 적절한 처치를 한다.

(1) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법에 대한 임상시험에서 AC-TH 요법으로 이 약 100mg/m^2를 병용투여한 경우 크레아티닌 상승(6.7%, 3-4도;0.5%), TCH 요법으로 이 약 75mg/m^2를 병용투여한 경우 크레아티닌 상승(9.7%, 3-4도;0.6%)이 나타났다.

9) 체액저류 : 단독요법으로 이 약 100 mg/m^2을 3일간의 전처치와 함께 투여 받은 이전 치료 경험이 있는 전이성 유방암 환자 92명을 대상으로, 체액저류 이상반응의 발현율을 후향적으로 조사했다. 체액저류는 3일 동안 전처치를 받은 환자의 64.1 %(중등도 27.2 %, 중증 6.5 %)에서 나타났다. 말초부종, 드물게 복수, 흉막 및 심낭삼출, 체중증가(4 cycle 이후 혹은 축적 용량 >400 mg/m^2 일 경우 3 kg 증가)가 있었으며 이로 인해 약물 투약을 중단한 경우가 있었다. 말초부종은 보통 다리부터 시작되어 전신으로 퍼지며 몸무게가 2 kg 이상 증가한다. 말초부종이 나타나는 환자들은 염류섭취 제한, 경구용 이뇨제 등의 표준치료를 받아야 한

다. 체액저류는 투여용량이 누적됨에 따라 발생빈도 및 심각성이 증가된다. 9.8 %(9/92)가 체액저류 때문에 약을 중단하였다. 4명은 중증의 체액저류로 약을 중단하였고, 5명은 경증과 중등도의 체액저류이다. 이 약 단독용법으로 100 mg/m^2을 투여 받은 환자의 경우 치료중단시의 축적용량 중앙값은 1,021 mg/m^2이며 체액저류 반전에 소요되는 시간의 중앙값은 16.4 주(0 ~ 42 주)이다. 전처치를 받은 환자(축적용량 중앙값 818.9 mg/m^2)의 경우 전처치를 받지 않은 환자(축적용량 중앙값 489.7 mg/m^2)에 비해 중등도 내지 중증의 체액저류 발현이 지연되었다. 그러나 이것은 치료초기 일부 환자에서만 보고되었다. 체액저류는 급성 빈뇨나 저혈압이 동반되지 않는다. 드물게 탈수와 폐부종이 보고되었다. 체액저류 증상은 이 약 투약 중지 후 서서히 회복되었다.

(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

	발생율(%)		
	단독투여		독소루비신과 병용투여
	100 mg/m^2	75 mg/m^2	75 mg/m^2
총	64.1	24.8	35.7
중증	6.5	0.8	1.2

(2) 비소세포폐암환자에 백금화합물과 병용투여한 경우

	발생율(%)	
	도세탁셀 75 mg/m^2 + 시스플라틴 75 mg/m^2	도세탁셀 75 mg/m^2 + 카보플라틴 AUC 6 mg/mL·min
총	25.9	18.7
중증	0.7	1.0

(3) 전립샘암 환자에 대한 임상시험(TAX327)에서 프레드니솔론과 병용투여한 경우 : 체액저류(24.4%, 3-4도;0.6%), 체중증가(7.5%, 3-4도;0.3%), 말초부종(18.1%, 3-4도;0.3%)이 나타났다.

(4) 수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 : 말초부종(26.6 % 3 ~ 4도 ; 0.4 %), 체중증가(12.5 % 3 ~ 4도 ; 0.3 %), 체중감소(2.6 % 3 ~ 4도 ; 0.3 %), 림프부종(0.3 % 3 ~ 4도 ; 0.0 %)이 나타났다.

(5) 전이성 유방암 환자에 트라스투주맙과 병용투여한 경우 : 매우 자주 말초부종(40 %), 림프부종(11 %)이 나타났다.

(6) 위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 체액저류(14.9 %, 중증 ; 0 %), 부종 (13.1 %) 나타났다.

(7) 수술 불가능한 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX323)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 부종(12.6 %), 체중증가(5.7 %)와 같은 체액저류(20.1 %)가 나타났다.

(8) 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX324)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 부종(12 %, 3 ~ 4도 ; 1.2 %), 체중증가(0.4 %)와 같은 체액저류(13.1 %, 3 ~ 4도 ; 1.2 %)가 나타났다.

(9) 수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 독소루비신 및 시클로포스파미드와 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 말초부종(16.4 %, 3 ~ 4도 ; 0 %), 자주 체중증가(3.4 %, 3 ~ 4도 ; 0 %), 때때로 림프부종(0.8 %, 3 ~ 4도 ; 0 %), 체중감소(0.8 %, 3 ~ 4도 ; 0 %)가 나타났다.

(10) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 AC-TH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 100mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 체액저류(52.2%, 3-4도;1.5%), 체중증가(14.9%, 3-4도;0.3%), 자주 체중감소(6.6%)가 나타났다.

수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 TCH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 75mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 체액저류(51.0%, 3-4도;1.4%), 체중증가(14.6%, 3-4도;0.2%), 자주 체중감소(5.3%, 3-4도;0.1%)가 나타났다.

10) 호흡기계 : 급성호흡곤란증후군이 나타날 수 있으므로 호흡장애 등이 보여지는 경우에는 관찰을 충분히 하고 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 이외에도 카페시타빈과 병용시 인후통, 기침, 비출혈 등이 관찰되었다. 혈담이 관찰된 바 있으며, 드물게 간질성폐렴(Pneumonia 및 Pneumonitis), 간질성 폐질환, 폐섬유증, 호흡부전이 보고되었다. 방사선요법을 병용한 환자에서 방사선 폐렴이 드물게 보고되었다. 병용 요법을 하는 경우에는 환자의 상태를 관찰하여, 폐 음영 등이 확인된 경우에는 이 약의 투여 및 방사선 조사를 중지하는 등, 적절한 처치를 한다.

(1) 카페시타빈과 병용투여한 경우 : 인후통(11%, 3-4도;2%), 호흡곤란(7%, 3-4도;1%), 기침(6%, 3-4도;<1%), 비출혈(5%, 3-4도;<1%)이 나타났다.

(2) 전립샘암 환자에 대한 임상시험(TAX327)에서 프레드니솔론과 병용투여한 경우 : 비출혈(5.7%, 3-4도;0.3%), 기침(12.3%, 3-4도;0.0%), 호흡곤란(15.1%, 3-4도;2.7%)이 나타났다.

(3) 수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 : 투여환자의 3.0 %(중증 0.0 %)에서 기침이 나타났다.

(4) 전이성 유방암 환자에 트라스투주맙과 병용투여한 경우 : 비출혈(18 %), 인후통(16 %), 호흡곤란(14 %), 기침(13 %), 콧물(12 %)이 나타났다.

(5) 수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 독소루비신 및 시클로포스파미드와 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 기침(2.1 %, 3 ~ 4도 ; 0 %)이 나타났다.

(6) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 AC-TH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 100mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 호흡곤란(15.5%, 3-4도;1.5%), 자주 비출혈(6.7%), 기침(6.2%, 3-4도;0.2%), 비염(6.0%, 3-4도;0.1%)이 나타났다.

수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 TCH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 75mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 호흡곤란(14.9%, 3-4도;1.7%), 자주 비출혈(9.8%, 3-4도;0.4%), 기침(3.4%), 비염(4.5%)이 나타났다.

11) 귀 및 미로

(1) 위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 청각 변화(6.3 %, 3 ~ 4도 ; 0 %)가 나타났다. 이독성, 청각장애 및/또는 청각소실 등이 이독성을 나타내는 다른 약물들과 관련한 경우를 포함하여 드물게 보고되었다.

(2) 수술 불가능한 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX323)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75mg/m^2를 병용투여한 경우 : 자주 청각장애(5.7 %)가 나타났다.

(3) 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX324)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 청각장애(12.7 %, 3 ~ 4도 1.2 %)가 나타났다.

12) 눈 : 결막염을 동반하거나 동반하지 않는 눈물이 드물게 보고되었으며, 주로 다른 항암제와 병용투여한 환자에게서 누관폐쇄로 인한 과도한 눈물이 매우 드물게 관찰되었다.

이 약을 투여하는 동안에 과민반응과 관련한 일시적인 시각장애(섬광, 암점)가 드물게 보고되었으며, 투여를 중단할 경우 회복되었다.

다른 탁센류와 마찬가지로 이 약을 투여한 환자에서도 낭포황반부종(CMO)의 예가 보고되었다.

13) 대사 및 영양계 : 전해질 불균형의 예가 보고되었다. 저나트륨혈증의 예가 보고되었으며, 대부분 탈수, 구토, 폐렴과 관련있었다. 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증 및 저칼슘혈증이 관찰되었으며, 대개 위장관 장애, 특히 설사와 관련있었다. 치명적인 종양용해증후군이 보고되었다.

14) 근골격계: 도세탁셀과 관련된 근육염이 보고되었다.

15) 기타 : 탈모, 점막염, 관절통, 근육통, 무력, 피로감, 쇠약, 경련, 가슴통증(심장 및 호흡기가 관여하지 않는)을 포함하는 전신 또는 부분 통증, 요통(카페시타빈과 병용시)이 보고되었다.

영구적인 탈모의 사례가 보고된바 있다.

주사부위에 과다색소침착, 염증, 국소홍반, 피부건조증, 혈관외 유출, 정맥부종, 정맥염, 침윤반응이 나타났다.

이전에 혈관외유출이 발생하였던 부위에서 주사 부위의 상기 반응(recall reaction)이 관찰되었다.

방사선 상기현상(radiation recall phenomina)이 드물게 보고 되었고, 치명적 결과와 연관이 있을 수 있다.

이외에도 카페시타빈과 병용시 발열, 사지통증, 졸음증, 구강칸디다증 등이 나타날 수 있다. 파종혈관내응고(DIC)가 나타날 수 있으므로 혈소판수, 혈청, FDP값, 혈장 피브리노겐 농도 등의 혈액검사를 해야 한다. 이러한 증상이 나타나면, 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 해야 한다.

(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

		발생율(%)		
		단독투여		독소루비신과 병용투여
		100 mg/m^2	75 mg/m^2	75 mg/m^2
탈모증		79	38	94.6
무력감	총	62.6	48.8	54.7
	중증	11.2	12.4	8.1
근육통	총	20	5.8	8.5
	중증	1.4	0	0
주사부위반응		5.6	0	3.1
통증		16.5	10.7	17.1

(2) 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 유방암 환자에 카페시타빈과 병용투여한 경우 : 탈모(41%, 3-4도;6%), 무력(23%, 3-4도;3%), 발열(21%, 3-4도;1%), 피로감(21%, 3-4도;4%), 쇠약(13%, 3-4도;1%), 사지통(9%, 3-4도;<1%), 기면증(6%), 통증(6%), 눈물증가(12%), 근육통(14%, 3-4도;2%), 관절통(11%, 3-4도;1%), 요통(7%, 3-4도;1%), 구강칸디다증(6%, 3-4도;<1%)이 나타났다.

(3) 비소세포폐암환자에 백금화합물과 병용투여한 경우

		발생율(%)	
		도세탁셀 75 mg/m^2 + 시스플라틴 75 mg/m^2	도세탁셀 75 mg/m^2 + 카보플라틴 AUC 6 mg/mL·min

탈모	총	73.6	68.3
	중증(3 ~ 4도)	0.7	1.0
무력	총	51.5	45.9
	중증	9.9	6.7
근육통	총	13.8	12.2
	중증	0.5	0.5
주사부위반응		6.2	6.7
통증		5.4	6.2

(4) 전립샘암 환자에 대한 임상시험(TAX327)에서 프레드니솔론과 병용투여한 경우 : 탈모(65.1%), 피로감(53.3%, 3-4도;4.5%), 근육통(14.5%, 3-4도;0.3%), 눈물(9.9%, 3-4도;0.6%), 관절통(8.1%, 3-4도;0.6%)이 나타났다.

(5) 수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에 대한 임상시험(TAX316)에서 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 : 탈모증(97.7 %), 무월경증(26.2 %), 무력(79.2 % 3 ~ 4도 ; 11.0 %), 근육통(22.8 % 3 ~ 4도 ; 0.8 %), 관절통(15.1 % 3 ~ 4도 ; 0.4 %), 눈물분비배설증가(10.1 % 3 ~ 4도 ; 0.1 %), 결막염(3.8 % 3 ~ 4도 ; 0.0 %)이 나타났다.

TAX316 연구 중 TAC군에서 치료 기간 중 시작되어 추적관찰기간까지 지속된 가장 흔한 이상반응은 아래 표와 같다.(추적관찰기간 중간값 8년) 지속된 대부분의 이상반응은 추적관찰기간동안 회복되었다:

	도세탁셀 75 mg/m^2 + 독소루비신 50 mg/m^2 + 시클로포스파미드 500 mg/m^2 n = 744	
	치료기간부터 추적관찰기간까지 지속됨 n(%)	추적관찰기간 종료시에 계속 진행 중 n(%)
탈모증	687 (92.3)	29 (3.9)
무력	236 (31.7)	29 (3.9)
무월경	202 (27.2)	121 (16.3)
림프부종	11 (1.5)	6 (0.8)
말초부종	119 (16.0)	19 (2.6)
말초 감각 신경병증	84 (11.3)	10 (1.3)

TAX316 연구 중 FAC군에서 치료 기간 중 시작되어 추적관찰기간까지 지속된 가장 흔한 이상반응은 아래 표와 같다.(추적관찰기간 중간값 8년) :

	플루오로우라실 500 mg/m^2 + 독소루비신 50 mg/m^2 + 시클로포스파미드 500 mg/m^2 n = 736	
	치료기간부터 추적관찰기간까지 지속됨 n(%)	추적관찰기간 종료시에 계속 진행 중 n(%)

탈모증	645 (87.6)	16 (2.2)
무력	180 (24.5)	16 (2.2)
무월경	125 (17.0)	86 (11.7)
림프부종	1 (0.1)	1 (0.1)
말초부종	23 (3.1)	4 (0.5)
말초 감각 신경병증	15 (2)	2 (0.3)

(6) 전이성 유방암 환자에 트라스투주맙과 병용투여한 경우 : 탈모(67 %), 눈물증가(21 %), 결막염(12 %), 불면증(11 %), 근육통(27 %), 관절통(27 %), 사지통(16 %), 뼈통증(bone pain, 14 %), 요통(10 %), 무력증(45 %), 발열(29 %), 피로(24 %), 점막감염증(23 %), 통증(12 %), 인플루엔자유사질환(12 %), 가슴통증(11 %), 경직(11 %), 졸음증(7 %)이 나타났다.

(7) 위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 탈모(66.5 %, 3 ~ 4도 ; 5.0 %), 눈물(8.1 %, 3 ~ 4도 ; 0 %)이 나타났다.

(8) 수술 불가능한 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX323)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 탈모(81.0 %, 3 ~ 4도 ; 10.9 %), 암으로 인한 통증(20.7 %, 3 ~ 4도 ; 4.6 %), 눈물(1.7 %), 결막염(1.1 %), 정맥이상(3.4 %, 3 ~ 4도 ; 2.3 %), 근육통(9.8 %, 3 ~ 4도 ; 1.1 %), 체중증가(5.7 %) 혹은 감소(20.7 %, 3 ~ 4도 ; 0.6 %)가 나타났다.

(9) 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX324)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 탈모(67.7 %, 3 ~ 4도 ; 4.0 %), 암으로 인한 통증(17.1 %, 3 ~ 4도 ; 8.8 %), 눈물(1.6 %), 결막염(1.2 %), 정맥이상(3.6 %, 3 ~ 4도 ; 2.4 %), 근육통(6.8 %, 3 ~ 4도 ; 0.4 %), 체중증가(0.4 %) 혹은 감소(14.3 %, 3 ~ 4도 ; 1.6 %)가 나타났다.

(10) 수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 독소루비신 및 시클로포스파미드와 이 약 75 mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 탈모(95.3 %, 3 ~ 4도 ; 0.2 %), 무력(72.0 %, 3 ~ 4도 ; 8.5 %), 무월경(20.3 %), 결막염(20.1 %, 3 ~ 4도; 0.2 %), 근육통(19.4 %, 3 ~ 4도 ; 0.6 %), 관절통(16.4 %, 3 ~ 4도; 0 %), 자주 눈물 증가(5.1 %, 3 ~ 4도 ; 0 %)가 나타났다.

수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805) 중 TAC군에서 치료 기간 중 시작되어 추적관찰기간까지 지속된 가장 흔한 이상반응은 아래 표와 같다.(추적관찰기간 중간값 10년 5개월) 지속된 대부분의 이상반응은 추적관찰기간동안 회복되었다:

	도세탁셀 75 mg/m^2 + 독소루비신 50 mg/m^2 + 시클로포스파미드 500 mg/m^2 n = 532	
	치료기간부터 추적관찰기간까지 지속됨	추적관찰기간 종료시에 계속 진행 중

	n(%)	n(%)
탈모증*	49 (9.2)	3 (0.6)
무력	12 (2.3)	2 (0.4)
무월경	18 (3.4)	7 (1.3)
림프부종	5 (0.9)	4 (0.8)
말초부종	4 (0.8)	0 (0)
말초 감각 신경병증	10 (1.9)	3 (0.6)

* 약물과 관련된 탈모(42명, 7.9%)는 추적관찰기간동안 시작되거나 더 악화되었다.

수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805) 중 FAC군에서 치료 기간 중 시작되어 추적관찰기간까지 지속된 가장 흔한 이상반응은 아래 표와 같다.(추적관찰기간 중간값 10년 5개월):

	플루오로우라실 500 mg/m^2 + 독소루비신 50 mg/m^2 + 시클로포스파미드 500 mg/m^2 n = 521	
	치료기간부터 추적관찰기간까지 지속됨 n(%)	추적관찰기간 종료시에 계속 진행 중 n(%)
탈모증	35 (6.7)	1 (0.2)
무력	4 (0.8)	2 (0.4)
무월경	5 (1.0)	4 (0.8)
림프부종	2 (0.4)	1 (0.2)
말초부종	2 (0.4)	1 (0.2)
말초 감각 신경병증	4 (0.8)	1 (0.2)

* 약물과 관련된 탈모(30명, 5.8%)는 추적관찰기간동안 시작되거나 더 악화되었다.

(11) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 AC-TH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 100mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 탈모(98.0%), 피로(81.3%, 3-4도;6.6%), 근육통(50.9%, 3-4도;4.9%), 관절통(39.7%, 3-4도;3.0%), 불규칙한 월경(29.1%, 3-4도;19.9%), 눈물(21.3%, 3-4도;0.3%), 자주 골통(9.7%, 3-4도;0.4%), 통증(8.1%, 3-4도;0.4%), 결막염(8.1%), 오한(5.9%), 주사부위반응(4.7%, 3-4도;0.1%)이 나타났다.

수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 TCH 요법을 투여한 임상시험에서 이 약 75mg/m^2를 병용투여한 경우 : 매우 자주 탈모(95.8%), 피로(80.4%, 3-4도;6.9%), 근육통(33.4%, 3-4도;1.4%), 불규칙한 월경(32.2%, 3-4도;21.4%), 관절통(21.8%, 3-4도;1.0%), 눈물(10.3%), 자주 골통(6.3%, 3-4도;0.1%), 주사부위반응(5.8%, 3-4도;0.2%), 통증(5.4%), 오한(5.1%), 결막염(3.3%)이 나타났다.

16) 식도암에서 이 약 70 mg/m^2를 단독투여시 보고된 이상반응은 다음과 같다.

인과관계를 배제할 수 없는 이상반응으로 호중구 감소 및 백혈구 감소가 모든 례(49례)에서 확인되었고, Grade 3 이상의 발현율은 호중구 감소 87.8 %, 백혈구 감소 73.5 %였다. 열성호중구 감소 및 Grade 3 이상의 호중구감소성 감염의 발현율은 18.4 %, 8.2 %였다. 다른 혈액 독성은 헤모글로빈감소 및 림프구감소가 각각 67.3 %, 65.3 %로 확인되었으나, Grade 3 이상의 발현율은 12.2 %, 36.7 % 였다. 혈소판 감소의 발현율은 28.6 %로 혈액학적 독성 중에서는 낮았고, Grade 3 이상은 4.1 %였다.

발현율이 높은 기타 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 탈모 93.9 %, 피로 87.8 %, 식욕부진 73.5 %, 발진/피부박리 46.9 %, 설사 40.8 %, CRP 증가 40.8 %, 발열 36.7 %, 구역 36.7 %, 구내염/인두염 36.7 %, 저알부민혈증 34.7 %, AST 상승 34.7 %, 및 ALT 상승 32.7 % 등이었다. 비혈액 독성으로 Grade 3 이상의 발현율이 10 %를 초과한 것은 식욕부진 18.4 %와 피로 12.2 %였다.

임상시험에서는 전치료(premedication)를 실시하지 않았지만, 부종, 흉수(비악성) 및 체중 증가의 발현율은 각각 14.3 %, 8.2 % 및 8.2 %로 낮았고, Grade 3 이상은 나타나지 않았다. 알레르기반응/과민반응, 마비감 등의 감각신경이상증상 발현율은 모두 20.4 %였으나, Grade 3 이상은 나타나지 않았다.

중대한 이상반응은 9례에서 13건이 발현되었다. 중대한 이상반응은 폐렴이나 발열성호중구 감소 등의 호중구 감소와 관련된 것으로 생각되는 것이 6건, 식욕부진, 하혈, 혈소판 감소, 장관 천공, 수양성 설사, 발작성 심방세동 및 골수 억제가 각 1건이었다.

17) 수술가능한 유방암환자의 수술 후 보조요법으로 시클로포스파미드와 병용하여 이약 75mg/m^2를 투여한 임상에서, 이상반응은 다음과 같이 보고되었다.

도세탁셀 75 mg/m^2 + 시클로포스파미드 600 mg/m^2 (n=506)				
이상반응	Grade (%)			
	1	2	3	4
혈액학적 독성				
빈혈	3	2	<1	<1
호중구감소증	<1	1	10	51
혈소판감소증	<1	<1	0	<1
비혈액학적 독성				
무력증	43	32	3	<1
부종	27	7	<1	0
발열	14	5	3	2
감염	8	4	7	<1
근육통	22	10	1	<1
구역	38	13	2	<1
정맥염	8	3	<1	0
구내염	23	10	<1	<1
구토	9	5	<1	<1

18) 진행된 또는 전이된 상피성 난소암 환자에게 1차요법제로 카보플라틴과 병용하여 이약 75mg/m^2를 투여한 임상에서, 이상반응은 다음과 같이 보고되었다.

	도세탁셀 + 카보플라틴 (n=539)		파클리탁셀 + 카보플라틴 (n=533)	
이상반응	Grade (%)		Grade (%)	
	전체 (%)	3-4 등급 (%)	전체 (%)	3-4 등급 (%)
혈액학적 이상반응				
호중구감소증	98.0	94.4	96.0	83.8
백혈구감소증	97.6	70.3	95.5	40.5
혈소판감소증	57.6	8.6	61.0	9.6
빈혈	94.4	10.6	93.8	7.7
비혈액학적 이상반응				
알레르기반응/과민증	19.2	3.7	8.1	1.5
피로	70.2	8.2	64.7	7.9
거식증	17.1	0.9	13.3	0.8
변비	53.1	5.6	58.6	5.8
설사	52.1	6.0	38.9	3.0
소화불량/가슴쓰림	18.1	1.5	15.2	0.4
오심	77.5	8.6	69.9	5.1
기타 분류되지 않는 위장질환	10.6	0.9	8.3	1.5
구내염	48.8	1.9	32.1	0.0
미각장애	31.3	1.9	20.9	0.2
구토	37.2	8.0	38.9	4.2
호중구감소 없는 감염	13.8	2.0	10.7	1.7
어지러움	14.0	0.4	12.8	0.8
불면	12.7	0.0	13.3	0.4
기분변형 - 우울증	10.4	1.5	12.2	1.1
말초 운동신경병증	8.9	1.3	15.6	2.4
말초 감각신경병증	45.4	1.9	78.4	8.5
부종	27.7	4.5	16.5	2.1
복통 또는 복부경련	31.3	5.0	27.8	6.0
두통	12.3	1.3	13.2	0.6
관절통	19.2	0.7	32.3	2.4
근육통	20.5	1.5	32.9	2.6
기타통증	18.6	0.6	17.9	1.3
짧은 호흡	16.6	2.4	17.3	1.7
탈모	93.5	-	96.4	-
손톱변화	16.0	0.0	0.9	0.0
기타 피부독성	13.0	1.3	11.8	0.2
발진/표피파열	10.2	0.4	10.5	0.6

19) 절제가능한 국소 진행성 위암에서 수술 전 보조요법으로 옥살리플라틴 및 S-1과 이 약 50mg/m^2 병용투여

국소 진행성 위암의 수술 전 보조요법으로서 이 약을 옥살리플라틴 및 S-1과 병용(DOS) 요법으로 최대 3주기까지 동안 투여받은 241명의 환자(PRODIGY 연구) 중 수술 전 거의 모든 환자 (93.36%)에서 그리고 수술 후 연구 종료시까지 86.89%의 환자에서 약물이상반응(ADR)이 보고되었다. 수술 전 및 수술 후 ADR은 주로 1등급 또는 2등급의 중등도였다.

수술 전 보조 DOS 요법시, 수술 전에 중대한 ADR이 22.41%의 환자에서 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 3등급이상의 ADR은 발열성 중성구 감소증 (9.54%), 중성구 수 감소 (8.71%) 및 설사 (4.56%)였다.

전체적으로 1.66%의 환자에서 수술 전 보조 DOS 요법의 영구 중단으로 이어지는 ADR이 있었고, 51.04%의 환자에서 설사 (9.54%) 및 발열성 중성구 감소증 (9.13%)으로 인해 투여 중단 및 용량조절로 이어지는 ADR을 보고하였다.

수술 전 보조 요법으로서 이 약과 옥살리플라틴 및 S-1을 최대 3주기까지 병용 투여 받은 국소 진행성 위암 환자에서 수술 전에 보고된 모든 등급 (≥10% 환자) 및 3등급 이상 (≥5% 환자)의 ADR

수술 전 보조 요법으로서 최대 3주기까지 동안 이 약과 옥살리플라틴 및 S-1의 병용(n=241)		
	전체 n (%)	3등급 이상 n (%)
각종 위장관 장애		
설사	115 (47.72)	11 (4.56)
오심	86 (35.68)	6 (2.49)
구내염	62 (25.73)	5 (2.07)
복통	61 (25.31)	5 (2.07)
구토	42 (17.43)	6 (2.49)
변비	36 (14.94)	0
피부 및 피하 조직 장애		
탈모	116 (48.13)	0
피부 과다 색소 침착	28 (11.62)	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	123 (51.04)	4 (1.66)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로	90 (37.34)	4 (1.66)
각종 신경계 장애		
말초 감각 신경 병증	25 (10.37)	0
임상 검사		
중성구 수 감소	25 (10.37)	21 (8.71)
혈액 및 림프계 장애		
발열성 중성구 감소증	23 (9.54)	23 (9.54)
근골격 및 결합 조직 장애		
근육통	25 (10.37)	0

최대 3주기까지 수술 전 보조 DOS 요법시, 수술 후에 중대한 ADR이 5.34%의 환자에서 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 3등급이상의 ADR은 중성구 수 감소 (4.37%), 중성구 감소증 (2.91%), 피로 (3.4%) 및 설사 (2.91%)였다.

전체적으로 4.37%의 환자에서 치료의 영구 중단으로 이어지는 ADR이 있었고, 40.78%의 환자에서 중성구 수 감소 (11.17%), 설사 (8.25%), 설사 (8.25%), 피로 (6.8%) 및 중성구 감소증 (6.8%)으로 인해 투여 중단 및 용량조절로 이어지는 ADR을 보고하였다.

수술 전 보조 요법으로서 이 약과 옥살리플라틴 및 S-1을 최대 3주기까지 병용 투여 받은 국소 진행성 위암 환자에서 수술 후에 보고된 모든 등급 (≥10% 환자) 및 3등급 이상 (≥5% 환자)의 ADR

	수술 전 보조 요법으로서 최대 3주기까지 동안 이 약과 옥살리플라틴 및 S-1의 병용+수술+수술 후 S-1 보조 화학요법 (n=241)		수술+수술 후 S-1 보조 화학요법 (n=241)	
	전체 n (%)	3등급 이상 n (%)	전체 n (%)	3등급 이상 n (%)
각종 위장관 장애				
설사	77 (37.38)	6 (2.91)	98 (50.26)	6 (3.08)
오심	23 (11.17)	0	43 (22.05)	2 (1.03)
복통	26 (12.62)	0	33 (16.92)	1 (0.51)
구내염	23 (11.17)	2 (0.97)	26 (13.33)	0
소화 불량	22 (10.28)	0	20 (10.26)	0
피부 및 피하 조직 장애				
피부 과다 색소 침착	23 (11.17)	0	51 (26.15)	0
소양증	19 (9.22)	1 (0.49)	22 (11.28)	0
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	17 (8.25)	1 (0.49)	23 (11.79)	1 (0.51)
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	72 (34.95)	3 (1.46)	79 (40.51)	5 (2.56)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	58 (28.16)	7 (3.40)	62 (31.79)	2 (1.03)
각종 신경계 장애				
어지러움	34 (16.50)	1 (0.49)	35 (17.95)	1 (0.51)
말초 감각 신경 병증	21 (10.19)	0	7 (3.59)	0
임상 검사				
중성구 수 감소	27 (13.11)	9 (4.37)	20 (10.26)	6 (3.08)
각종 눈 장애				
눈물증가	17 (8.25)	0	21 (10.77)	0

20) 국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 재심사를 위해 실시한 시판후 조사결과 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 이상반응을 신체기관별로 분류하면 다음과 같다(효능·효과에 해당 적응증이 포함된 경우에 한함.).

적응증 신체 기관	이상반응 종류					
	유방암 ·비소세포폐암 (n=3671)	난소암 (n=604)	두경부암 (n=670)	위암 (n=2,651)	식도암 (n=519)	전립샘암 (n=453)
	이상반응 52.9% (1942명, 5664건)	이상반응 37.1% (224명, 702건)	이상반응 54.2% (363명, 1288건)	이상반응 62.4% (1,654명, 6,007건)	이상반응 53.8% (279명, 803건)	이상반응 41.5% (188명, 506건)
혈액계	백혈구감소증, 백혈구증가증, 범혈구감소증, 용혈, 호중구증가증	골수기능억제, 백혈구감소증, 범혈구감소증, 열성호중구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈	과립구감소증, 백혈구감소증, 백혈구증가증, 범혈구감소증, 열성호중구감소증, 호중구감소증, 빈혈, 출혈, 혈소판감소증, 혈소판증가증	과립구감소증, 백혈구감소증, 백혈구증가증, 열성호중구감소증, 호중구감소증, 호중구증가증, 빈혈, 파종혈관내응고(DIC), 골수기능억제, 범혈구감소증, 출혈, 혈소판감소증	호중구감소증, 열성호중구감소증, 백혈구감소증, 과립구감소증, 빈혈, 혈소판감소증	호중구감소증, 백혈구감소증, 범혈구감소증, 골수증식성질환, 빈혈, 혈소판감소증, 혈소판증가증, 출혈, 자반병
소화기계	복부염, 식도궤양, 복부팽만, 연하곤란, 위염, 치아질환	구내염, 구역, 구토, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 식욕부진, 위식도역류질환, 장질루, 장폐색	구갈, 구내염, 구토, 딸꾹질, 변비, 복통, 설사, 소화불량증, 식욕부진, 연하곤란, 구역, 위궤양, 위장관출혈, 장폐색증, 점막염, 토혈증, 흑색변	구내염, 구토, 딸꾹질, 변비, 복통, 설사, 설염, 소화불량증, 식욕부진, 구역, 위장관질환, 위장관출혈, 이급후증, 장폐색증, 점막염, 치아질환, 치은출혈, 치통, 토혈, 항문출혈, 혀부종, 혈변	구역, 식욕부진, 설사 구내염, 구토, 점막염, 복통, 연하곤란, 변비, 소화불량증, 딸꾹질, 토혈증, 식도염, 복부불쾌	식욕부진, 구역, 구토, 설사, 점막염, 변비, 복통, 구내염, 소화불량증, 복부팽만, 장염, 혈변, 딸꾹질, 위염, 배변통, 치은염, 궤양성 구내염, 치은출혈
간 및 담도계		AST 상승, ALT상승, 간기능이상	AST 상승, ALT상승, 간기능이상, 빌리루빈혈증	ALP상승, AST 상승, ALT상승, 간기능이상, 간염, 빌리루빈혈증, 황달	간기능이상, ALT 상승, AST 상승	

호흡기계	비출혈, 객담, 객혈, 기흉, 상기도감염, 폐농양, 폐수종,	기침, 상기도감염, 인후통, 호흡곤란	객담, 기침, 인후염, 인후통, 폐렴, 폐부종, 호흡곤란, 흉막유출, 가슴통증	객담, 기침, 비출혈, 상기도감염, 인후통, 폐렴, 호흡곤란, 호흡장애, 흉막유출, 가슴통증	호흡곤란, 폐렴, 기침, 상기도감염, 비출혈, 인후통, 객혈, 비염, 객담증가, 흉막유출	폐렴, 호흡곤란, 기침, 객혈, 객담, 흉막유출, 인후염, 기관지염
근골격계	골격동통,	골격동통, 관절통, 근육통, 요통	관절통, 근육통, 요통	골격동통, 관절통, 근육통, 요통	근육통, 골격동통, 요통	근육통, 요통, 관절통, 병리적 골절, 골반통
방어기전		패혈증	감염, 농양	감염, 패혈증	구강칸디다증	농양, 패혈증, 상기도감염, 패혈성쇽
심혈관계	심전도이상, 심계항진, 심장비대, 패혈성색전, 혈전성정맥염	심계항진, 심정지, 고혈압	실신, 심전도이상, 저혈압, 심계항진, 심방세동	고혈압, 저혈압, 정맥혈전색전증, 혈전성정맥염, 혈전증, 맥관염	세동, 심방성, 고혈압, 기외수축, 빈맥, 실실상성	심방세동, 심부전
요로계	혈뇨, 배뇨곤란, 혈중요소질소증가	신부전, 배뇨장애	배뇨장애, 신기능이상, 크레아티닌제거율 감소, 혈중요소질소 증가	배뇨곤란, 배뇨장애, 신부전, 급성 신부전, 요독증, 요로감염, 혈뇨	비단백질소증가, 배뇨곤란, 요저류, 신증, 신사구체기능이상	비단백질소증가, 혈뇨, 급성신부전, 요로감염, 배뇨곤란
신경계	졸음, 섬망, 착란,	불면증, 두통, 말초신경병, 지각이상, 어지럼	불면증, 두통, 지각이상, 어지럼	섬망, 신경염, 신경통, 요저류, 음성장애, 지각이상, 진전, 어지럼, 졸음, 불면증, 불안	신경병증, 어지럼, 두통, 지각이상, 신경통, 불면증, 졸음	신경병증, 어지럼,감각감퇴증, 말초신경병, 지각이상, 불면, 우울증, 신경과민증
피부 및 부속기계	조갑주위염, 대상포진, 지루, 피부염, 여드름, 접촉성피부염, 피부박탈	두드러기, 발진, 소양감, 안면홍조, 탈모증, 홍조	광알레르기반응, 단순포진, 가려움, 습진, 탈모증	단순포진, 대상포진, 두드러기, 모낭염, 발진, 홍반성발진, 가려움, 손톱질환, 신경피부염, 탈모증, 피부변색, 피부질환, 다형홍반	탈모증, 소양감, 발진, 손톱질환, 홍반, 봉소염, 피부박탈, 대상포진, 발진, 홍반, 안면홍조	탈모증, 진균성 피부염, 발한증가, 두드러기, 가려움
투여부위 이상	주사부위반응	주사부위 반응, 주사부위 염증		봉소염, 주사부위반응		

생식계 이상						전립샘장애, 남성 회음통
대사 및 영양계	부종, 안면부종, 고삼투압성혼수, 과칼슘혈증, 과혈당증, 비단백질소증가, 저나트륨혈증		비단백성질소증가, 과혈당증, 당뇨, 부종(다리, 말초, 안와골), 안면홍조, 알칼리성포스파타제치 증가, 저나트륨혈증, 과칼륨혈증, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 전해질이상	BUN 증가, NPN 증가, 부종, 말초성 부종, 안면부종, 저단백질혈증, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 전해질이상	얼굴부종, 크레아티닌상승, 다리부종, 체중감소, 부종, 체중증가, 과칼슘혈증	부종, 다리부종, 안면부종
기타	월경장애, 발한, 인플루엔자성증후군, 점액낭염, 흉부불편, ADH 분비증가		통증, 무력, 약물열, 오한, 체중감소	결막염, 복시, 유루, 발한, 과민반응, 통증, 두통, 무력, 발열, 복수, 사망, 안면홍조, 오한, 체중감소, 체중증가, 피로, 홍조	무력, 열, 피로, 흉부동통, 경직, 통증, 눈물증가, 이명	통증, 피로, 열, 전신성 부종, 체중증가, 무력, 가슴통증, 안면홍조, 두통, 다리 감각둔화, 인플루엔자성 증후군, 미각도착, 악화성 악성종양, 혈전성정맥염(심부), 홍조

(2) 수술, 방사선 요법 또는 화학요법 등의 이전 항암치료력을 보유한 환자군에서의 이상반응 발현율이 그렇지 않은 환자군에서 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며, 총 투여 주기가 길어질수록 이상반응 발현율이 통계적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타났다.

5. 일반적 주의

1) 진행성 및 전이성 또는 국소재발성 위암의 단독요법은 반응율을 근거로 허가되었으며 질병과 관련된 증상의 개선 또는 생존기간의 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없었다.

2) 이 약의 식도암에 대한 유효성은 반응율에 근거를 두고 있으며 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험(controlled randomized trial) 보고는 없었다.

3) 이 약은 카보플라틴과 병용하는 1차요법제로서 진행된 또는 전이된 상피성 난소암에 대한 지금까지의 임상시험결과에서는 짧은 추적관찰기간으로 인하여 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성이 완전하게 입증되지 못하였으며, 카보플라틴과 병용한 환자군의 progression-free survival(PFS)의 중앙값은 15개월이었고, 2년 생존율은 64.2 %이었다.

4) 수술 가능한 림프절 양성 유방암 환자에서 이 약의 유효성과 안전성을 평가한 다기관, 공개, 무작위배정 임상시험(TAX316)의 최종분석 결과, 이 약은 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여(TAC) 시 플루오로우라실과 독소루비신, 시클로포스파미드 병용투여(FAC)군에 비해 무병생존기간(DFS)이 유의하게 더 길었다. 10년의 추적기간이 종료되는 시점에서 재발 위험이 FAC군(45 %)에 비해 TAC군(39 %)에서 유의하게 더 낮았고, 전체생존률(OS) 또한 TAC군에서 유의하게 더 높았다(76 %, FAC군 68 %).

5) 수술 가능한 림프절 음성인 고위험군 유방암 환자에서 이 약의 유효성과 안전성을 평가한 다기관, 공개, 무작위배정 임상시험(GEICAM9805) 결과(추적기간의 중앙값은 77개월), TAC투여군에서 FAC군에 비해 무병생존기간(DFS)이 유의하게 더 길었다. 이 약은 TAC시 FAC군에 비해 32 %정도 재발 위험 감소효과를 나타내었으며, FAC를 투여한 환자군에 비해 24 %정도 사망을 감소시켰으나 전체생존률(OS)은 두 군간 유의하지 않았다. 중앙값 10년 5개월의 추적관찰 결과, 이 약은 TAC군이 FAC군에 비해 16 %정도 재발 위험이 감소하였으나, 통계적으로 유의하지 않았다. (hazard ratio[HR] = 0.84, 95% CI(0.65-1.08), p=0.1646). TAC를 투여한 환자군에서 FAC를 투여한 환자군에 비해 9 %정도 사망위험이 감소하였다.(hazard ratio[HR] = 0.91, 95% CI(0.63-1.32))

TAC를 투여한 532명의 환자 중, 28.2 % 가 중증의 투약 후 이상반응(TEAE)을 경험하였다. 혈액학적 독성으로 인한 용량 감량이 투여주기 중 1.5 %에서 발생했다. 4.7 %의 환자가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다; 감염 없는 발열 및 호중구 감소증이 투약중단의 가장 흔한 원인이었다. 임상 연구의 마지막 투약 후 30일 이내에 사망한 환자는 없었으며, 이 약의 투약과 관련 있는 것으로 판단되는 사망은 없었다.

6) 수술 가능한 HER2 양성의 유방암 환자의 수술 후 보조요법으로 AC-TH요법 및 TCH요법으로 이 약의 유효성과 안전성을 평가한 임상시험의 2차 중간분석 결과(추적기간의 중간값 36개월), 대조군인 AC-T요법에 비해 무질병생존(DFS) 및 전체생존률(OS)이 통계학적으로 유의하게 증가되었다. 대조군에 비하여 재발 위험의 상대적인 감소는 AC-TH군에서 39%(p<0.0001), TCH군에서 33%(p=0.0003)이었다. 대조군에 비하여 사망 위험의 상대적인 감소는 AC-TH군에서 42%(p=0.0024), TCH군에서 34%(p=0.0182)이었다. DFS와 OS에 있어서, AC-TH군과 TCH군 간에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

7) 수술 가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법으로 TC요법으로 이 약의 유효성과 안전성을 평가한 임상시험의 결과(추적기간의 중간값 5년), 대조군인 AC군에 비하여 TC군에서 무질병생존(DFS)의 유의한 개선을 보였다. 무질병생존률은 TC군에서 86%(435/506), AC군에서 80%(408/501) 이었다(HR=0.67; 95% CI 0.50-0.94; p=0.015).

8) 이 약의 트라스투주맙과 병용요법제로 HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein)가 과발현(IHC 3+ 또는 FISH 양성)되고 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 전이성 유방암에 대한 유효성은 반응율에 근거를 두고 있으며 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험(controlled randomized trial) 보고는 없었다. 다만, 무작위배정 제2상 비교임상시험에서 도세탁셀 단독군(94명)에 비하여 도세탁셀과 트라스투주맙 병용군(92명)은 1차변수인 반응율(34 % vs 61 %)뿐만 아니라 2차변수인 TTP(Time to progression, 5.7 vs 10.6개월) 및 생존기간(22.1 vs 30.5개월)에서 모두 통계적으로 유의한 결과를 나타내었다. 참고적으로 이 약과 같은 Taxane계 약물로 파클리탁셀의 경우 동질환에 대하여 트라스투주맙과 병용요법으로 TTP를 1차 평가변수로 하는 비교 무작위배정 임상시험에서 단독요법에 비해 TTP가 유의하게 연장됨을 보여주었다.

9) 절제가능한 국소 진행성 위암 환자의 치료를 위한 표준 치료에 3주기의 수술 전 DOS 보조요법(도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1) 추가시의 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 전향적, 다기관, 공개 라벨, 무작위 배정 임상 시험(PRODIGY - EFC13833)이 실시되었다. 일차 평가변수는 무진행 생존기간(PFS), 이차 평가변수는 전체 생존기간(OS), 수술 후 병리학적 병기, 완전 절제율(R0 resection rate) 및 안전성이 포함되었다. 무작위 배정은 시험기관 및 TNM staging(T2/N+, T3-4/N+, T4/N-)에 따라 층화되었다. 전체적으로 T2-3N+ 또는 T4N의 임상 stage를 보유한 241명의 환자들이 수술 전 DOS 보조요법과 표준 치료를 받았고, 195명의 환자들은 표준 치료를 받았다. 표준치료에 수술 전 DOS 보조화학요법을 추가함으로써 무진행 생존기간(PFS)이 유의하게 연장되었으며(HR=0.68 [95% CI 0.50-0.93], p=0.015), 3년 무진행 생존률은 66.82% 대 60.24% 였다. 병리학적 병기는 유의하게 낮아졌다: 완전 종양 관해(stage 0)는 10.36% 대 0%에 도달했고(p<0.0001) 완전 절제율(R0 resection rate)은 95.5% 대 83.74%로 유의하게 증가했다(p<0.0001). 선정시점에 임상 병기가 높은 환자들에서 가장 큰 이점이 관찰되었다. (T3-4/N+ 환자군에서 HR 0.72 (95% CI, 0.53, 0.98)) 3년 시점에 두 군 중 어느 군에서도 전체 생존 기간(OS) 중앙값에 도달하지 않았고, 2차 시점(추적관찰 중앙값 67.38개월)에서 FAS군에서 층화요인에 따라 보정된 OS에 대한 HR (기관과 TNM 병기별로)은 0.77 (95% CI 0.56-1.17; Cox proportional hazard model p=0.1177)이었다. 절제 가능한 국소 진행성 위암 환자의 치료를 위한 수술 전 보조요법에서, 수술전 보조항암요법을 통한 전체 생존율이 평가되지 않았으므로, 시행 전 잠재적 부작용의 위험성과 이점에 대해 충분히 고려되어야 한다. 또한 최신 위암 진료 지침에 따른 정확하고 면밀한 수술 전 병기 진단을 통해 적절한 대상환자군 선별이 필요하며, 환자의 신체수행능력이나 기저질환 같은 전신 상태를 고려하여야 한다.

10) 이 약물의 용량 규제 인자(Dose Limiting Factor, DLF)는 호중구 감소이며, 이는 G-CSF 예방요법에 의해 완화될 수 있다. 이 약물의 사용에 의해 중증의 골수억제(주로 호중구 감소), 중증 감염증 등의 중요한 이상반응 및 이 약물과의 인과 관계를 부정할 수 없는 사망 예가 확인되었으므로, 긴급시 충분히 처치할 수 있는 의료 시설 및 항암제 사용경험이 풍부한 의사의 감독 하에서, 이 약의 투여가 적절하다고 판단되는 증례에 대해 투여한다. 심각한 과민반응이 나타날 수 있으므로 이에 대한 적절한 조치를 취할 수 있는 장비 등을 준비하여야 한다. 이 약을 주입하는 동안 환자의 상태를 주의 깊게 관찰하여야 한다.

11) 독성으로 인한 사망

(1) 유방암 : 이전 치료경험 있거나 없는 전이성 유방암 환자에서 100 mg/m^2을 투여 받은 환자 중 정상적인 간기능을 갖는 경우 이 약과 관련된 사망은 2.0 %(19/965) 였다. 간기능 이상을 가진(ALT, AST가 ULN보다 1.5배 이상 높고 동시에 ALP가 ULN보다 2.5배 이상 높음) 다양한 암 상태 환자 경우 이 약과 관련된 사망은 11.5 %(7/61) 였다. 60 mg/m^2을 투여 받은 환자 중 간기능 정상인 경우 이 약과 관련된 사망은 0.6 %(3/481)이고, 간기능 이상을 가진 경우 7명 중 3명이 사망하였다. 사망의 반 정도가 투여 첫 주기에 발생했다. 사망의 주요 원인은 패혈증이었다.

(2) 비소세포폐암 : 이전 백금을 기본으로 한 치료경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에게 단독으로 100 mg/m^2을 투여 받은 경우 이 약과 관련된 사망 건수가 증가하였다(14 %와 5 % 두개의 무작위배정 비교 임상시험). 75 mg/m^2을 투여 받은 경우 176명의 환자 중 2.8 % 이 약과 관련된 사망 이였고, 사망 5명 중 3명이 시험초기에 performance status 2였다.

12) 이 약의 투약시 체액저류 및 과민반응으로 인한 이상반응이 발현될 수 있으므로 금기사항이 아닌 한, 이 약 투약 하루 전부터 3일 동안 덱사메타손(16 mg/day, 8 mg 1일 2회)과 같은 경구용 스테로이드로 전치료를 실시한다. 전립샘암 환자에서 전치료로서 이 약 투여 12시간, 3시간, 1시간 전에 경구용 덱사메타손 8 mg을 투여한다.

13) 이 약의 투약 후 임상검사(심기능 검사) 등을 실시하여 면밀히 관찰 후 이상이 있을 경우 감량 또는 휴약 등의 적절한 조치를 취한다.

14) 혈액계 : 호중구수 최저치는 이 약 투여 후 7일째(중앙값)에 나타내나, 이전에 강도 높은 치료를 받은 환자의 경우에는 더 빨리 호중구감소증이 나타날 수 있다. 이 약을 투여 받는 모든 환자에서 자주 전혈구 모니터링을 해야 한다. 호중구수가 1,500 cells/mm^3 이상으로 회복되어야 이 약의 투여를 재개할 수 있다.이 약의 투여 동안 중증의 호중구감소증(< 500 cells/mm^3, 7일 이상)이 나타날 경우 또는 열성호중구감소증, 4등급의 감염이 나타나는 경우에는 다음 주기에서의 용량 감소 또는 적절한 대응적 조치가 권장된다.

- 이 약과 시스플라틴 및 플루오로우라실(TCF)을 병용투여받는 환자에서 열성 호중구감소증 및/또는 호중구감소성 감염이 G-CSF를 미리 투여 받는 경우 낮은 비율로 나타났다. TCF를 투여받는 환자는 복합적 호중구감소증(열성호중구감소증, 지연형 호중구감소증 또는 호중구감소성 감염)의 위험을 완화하기 위해 미리 G-CSF를 투여 받을 수 있다. TCF를 투여 받는 환자는 면밀히 모니터링되어야 한다.

- 이 약과 독소루비신 및 시클로포스파미드(TAC)를 병용투여받는 환자에서 열성 호중구감소증 및/또는 호중구감소성 감염이 G-CSF를 미리 투여 받는 경우 낮은 비율로 나타났다. 유방암의 보조요법으로 TAC를 투여 받는 환자는 복합적호중구감소증(열성호중구감소증, 지연형호중구감소증 또는 호중구감소성 감염)의 위험

을 완화하기 위해 G-CSF의 1차적인 예방투여가 반드시 고려되어야 한다. TAC를 투여 받는 환자는 면밀히 모니터링되어야 한다.

- 수술 전 보조요법으로 이 약과 옥살리플라틴 및 S-1 (테가푸르/기메라실/오테라실 칼륨) (DOS)을 병용투여 받는 환자에서 중성구 감소증 및 그 합병증 증가의 위험이 있다. 환자는 이러한 위험을 완화하기 위하여 1주기부터 예방적 G-CSF를 투여받을 수 있다. 수술 전 보조 DOS 요법을 투여받는 환자는 면밀히 모니터링되어야 한다.

15) 피부반응 : 손바닥 및 발바닥에 부종을 동반한 국소적인 홍반이 나타나고, 이어 박리가 관찰된 바 있다. 피부박리가 수반된 발진과 같은 중증의 증상이 나타났으며, 이로 인해 드물게 이 약 투여를 중단하였다.

16) 체액저류 : 흉막삼출, 심낭삼출, 복수와 같은 중증의 체액저류가 나타나는 경우, 세심하게 모니터링을 해야 한다. 치료전에 삼출을 가진 경우 처음 투여부터 철저하게 모니터링 해야 한다.

17) 신경계 : 중증의 말초 신경독성 징후 또는/및 증상이 나타나는 경우, 이 약 투여 용량을 줄여야 한다.

18) 중증의 골수억제가 높은 빈도로 나타나므로 아래의 사항에 유의한다.

(1) 투여 후 여러 번 임상 검사(혈액 검사 등)를 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 이상반응이 나타난 경우 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다.

(2) 골수독성의 발현을 모니터링하기 위해 이 약을 투여하는 모든 환자는 말초 혈구수를 자주 측정하는 것이 권장된다. 이 약은 호중구수가 1500 cells/mm^3이상으로, 혈소판수가 100,000cells/mm^3이상으로 회복될 때 까지 다음 주기 투여를 계속해서는 안 된다.

(3) 특히 감염증의 발현에 주의하고 호중구 감소, CRP 상승, 발열 등의 유무를 관찰한다. 증상이 발현되거나 악화되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.

19) 이 약과 독소루비신 및 시클로포스파미드를 병용한 환자에서 급성 골수성 백혈병의 위험은 다른 안트라사이클린 및 시클로포스파미드를 포함하는 요법에서 관찰된 위험성과 유사했다.

20) 심장 독성 : 트라스투주맙과 병용한 환자에서, 특히 안트라사이클린을 포함한(독소루비신 또는 에피루비신) 화학요법을 투여 받았던 환자에서 심부전이 관찰되었다. 이는 중등도 및 중증이었으며, 사망과도 관련이 있었다. 따라서 트라스투주맙과 병용투여하기 전에는 기초 심기능검사를 해야 하며, 치료기간 중에는(예, 매 3개월마다) 심기능 이상으로의 발전가능성을 체크하기 위하여 심기능을 모니터링 해야 한다. 자세한 사항은 트라스투주맙의 제품설명서를 참고한다.

단독투여 또는 독소루비신, 플루오로우라실 및/또는 시클로포스파미드를 포함하는 도세탁셀 병용 요법으로 치료를 받은 환자에서 심실 빈맥, 심실 세동, 기외수축을 포함한 심실부정맥 (빈도는 알려지지 않음)이 보고되었으며 치명적인 경우도 있었다. 베이스라인 심장 평가가 권장된다.

21) 위장관 반응 : 호중구감소증을 동반하거나 동반하지 않는 상복부 통증과 압통, 발열, 설사 등과 같은 증상은 중증의 위장관 독성의 초기 징후일 수 있으므로 빠른 진단과 처치를 요한다.

22) 울혈심부전 : 이 약의 투여기간 및 추적관찰기간 동안 울혈성 심부전의 증상을 모니터링해야 한다.

23) 4개 이상의 림프절 양성 유방암 환자 : 4개 이상의 림프절 양성인 유방암 환자에게 TAC요법의 효용/위험비는 최종분석에서 완전히 밝혀지지 않았다.

24) 뇌 전이병소 대한 효과는 확립되어 있지 않기 때문에, 뇌 전이병소에 대해서는 다른 치료법을 고려한다.

25) 심혈관계에 대한 관찰을 충분히 해야 한다(때때로 심부전, 혈압 저하, 부정맥, 빈맥 등이 나타나는 일이 있다.).

26) 다른 탁센류와 마찬가지로 도세탁셀을 투여한 환자에게서 낭포황반부종(CMO)이 보고된 바 있다. 시야 손상이 있는 환자는 즉각적이고 완전한 안과적 검사를 받아야한다. 낭포황반부종이 진단된 경우, 이 약의 투여는 중단하여야 하며, 적절한 치료를 시작하여야 한다.

27) 첨가제 : 이 약은 0.395 g/mL의 에탄올(무수)을 포함하고 있다. (20 mg/1 mL 바이알: 0.395 g, 80 mg/4 mL 바이알: 1.58 g)

(1) 알코올 중독증인 환자의 경우 해로울 수 있다.

(2) 간질환 또는 뇌전증 환자와 같은 고위험군 환자에 투여시 주의하여야 한다.

(3) 중추신경계에 영향을 미칠 가능성을 고려하여야 한다.

(4) 이 약에 포함된 알코올의 양은 다른 약물의 효과를 변화시킬 수 있다.

(5) 이 약에 포함된 알코올의 양은 운전 또는 기계 조작 능력을 저하시킬 수 있다.

6. 상호작용

1) In vitro 시험결과에 따르면, CYP3A4에 의해 유도, 억제 또는 대사되는 약물인 아졸계 항진균제(미코나졸, 케토코나졸 등), 시클로스포린, 테르페나딘, 에리트로마이신, 클래리트로마이신과 트롤레안도마이신이 이 약의 대사를 변화시킬 수 있으므로 이들 약물과 병용투여시 신중히 투여해야 한다.

CYP3A4 저해제와 병용하는 경우, 이 약의 대사 감소로 인하여 이상반응이 증가할 수 있다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리스로마이신, 인디나비어, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리스로마이신, 보리코나졸)와의 병용을 피해야 한다. 강력한 CYP3A4 저해제와 병용투여를 피할 수 없는 경우, 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 하는 동안 임상증상을 면밀히 모니터링하여야 하며, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸을 병용한 약물동태학시험 결과(N=7) 이 약의 청소율이 49% 감소하였다.

2) 독소루비신과의 이 약의 병용투여시 이 약의 청소율이 증가하였다.

3) 이 약의 단백결합율은 상당히 높다(> 95 %). In vivo에서 이 약과 병용약물의 상호작용은 공식적으로 조사된 바 없으나, In vitro 시험 결과, 단백결합력이 높은 에리트로마이신, 디펜히드라민, 프로프라놀롤, 프로파페논, 페니토인, 살리실레이트, 설파메톡사졸, 발프로에이트 나트륨과 같은 약물은 이 약의 단백결합율에 영향을 주지 않았다. 또한 덱사메타손은 이 약의 단백 결합율에 영향을 미치지 않았고, 이 약은 디기톡신의 단백결합율에 영향을 미치지 않았다.

4) 다른 항종양제 또는 방사선 조사 등과 같이 골수 억제 위험이 증가되는 경우, 환자 상태에 따라 감량 또는 투여간격 연장 등을 고려한다.

5) 이 약과 독소루비신 및 시클로포스파미드를 병용하였을 때 각각의 약물동태에 영향을 미치지 않았다. 1건의 비대조 임상시험에서 카보플라틴과의 상호작용 가능성이 시사되었다. 이 약과 병용하였을 때, 카보플라틴은 단독투여시 보고된 것보다 청소율이 50 % 높게 나타났다.

6) 전이성 전립샘암 환자를 대상으로 프레드니손 존재 하에서 이 약의 약물동태가 연구되었다. 이 약은 CYP3A4에 의해 대사되며 프레드니손은 CYP3A4를 유도하는 것으로 알려져 있다. 이 약의 약물동태에 대하여 프레드니손의 통계학적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았다.

7. 임부, 수유부 및 임신할 가능성이 있는 환자에 대한 투여

1) 이 약은 수적 이상(aneugenic) 작용기전에 의한 유전독성이 있는 것으로 나타났다. 동물 생식시험과 이 약의 작용기전에 따르면 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아 독성을 유발할 수 있다. 임부에서의 이 약 투여에 대한 이용가능한 문헌보고 및 약물 감시 데이터에 따르면, 이 약과 주된 선천성 기형, 유산 또는 모체와 태아 부작용과의 연관성은 충분히 알려져 있지 않다. 체표면적에 따른 이 약 사람 권장 용량의 0.003배와 0.02배를 각각 토끼, 랫트에게 임신 기간 중 투여했을 때 또한 배자 및 태자에 독성(배·태자 치사 작용, 태아 및 출생자의 발육·발달 지연, 기형발생, 자궁내 사망을 시사하는 소견이 확인되었다.)을 나타냈고, 랫트에서 수태력을 감소시켰다. 이 약은 임부가 복용하였을 때 태아독성을 유발할 수 있으므로, 전문의의 판단에 따라 반드시 필요한 경우가 아니면 임신 중에 투여하지 않는다. 임부 및 임신 가능한 연령의 여성에게 잠재적인 태아의 위험성에 대해 알려주어야 한다. 이 약 투여 개시 이전에 임신 가능한 연령의 여성에게 임신 여부를 확인

해야 한다. 임신 가능한 연령의 여성에 투여할 때는 반드시 임신을 피하고, 만약 임신한 경우에는 즉시 의사에게 알리도록 권고해야 한다. 또한 이 약의 치료 중 및 치료를 중지한 후 2개월 동안 임신을 피하여야 한다. 이 약 투여중에 임신이 확인된 경우 또는 의심되는 경우에는 즉시 투여를 중지해야 한다.

2) 여성은 이 약의 치료 중 및 치료를 중지한 후 2개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야한다. 남성은 이 약의 치료 중 및 치료를 중지한 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

비임상 연구들에서, 이 약은 수적 이상(aneugenic) 작용기전에 의한 유전독성 영향이 있으며 수컷의 수태력을 변화시킬 수 있다. 따라서, 이 약으로 치료받는 남성은 이 약의 치료 중 및 치료를 중지한 후 4개월 동안 아이를 가지지 않아야 하며, 이 약으로 치료전 정자 저장의 여부에 대해 조언을 구해야 한다.

3) 이 약은 지용성 물질이지만 모유 중으로의 이행여부가 밝혀지지 않았다. 따라서 수유기의 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 이 약 투여 중에는 수유를 중단해야 한다(동물실험(랫트)에서 유즙 중으로의 분비가 보고되었다.).

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 유효성과 안전성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 이전에 화학요법을 받지 않은 비소세포폐암을 대상으로 한 임상시험(TAX 326)에서, 이 약과 시스플라틴을 투여한 환자군 중 148명(36 %)이 65세 이상이었다. 이 약과 시스플라틴 투여군에서 65세 미만 환자와 비교하여 65세 이상의 환자에서 설사(55 % vs 43 %), 감염(42 % vs 31 %), 말초부종(39 % vs 31 %)과 구내염(28 % vs 21 %)이 더 많이 관찰되었다.

2) 이전에 화학요법을 받지 않은 진행성 비소세포폐암 환자 치료로 이 약과 카보플라틴과 병용하였을 때 65세 이상의 환자에서 이 약과 시스플라틴으로 치료받은 유사한 환자에서 보다 더 자주 감염이 발생하였다. 그리고 설사, 감염과 말초부종이 비노렐빈과 시스플타린 병용 투여된 고령 환자에서 보다 더 자주 발생하였다.

3) 이 약과 카페시타빈을 병용한 60세 이상 환자의 안전성 자료를 분석한 결과, 60세 이하 환자에 비하여 약물관련 3 ~ 4도 이상반응(Grade 3 ~ 4) 및 약물관련 중증 이상반응의 발현, 약물관련 조기 투여중단의 빈도가 증가하였다. 카페시타빈과 병용하는 고령자의 경우, 카페시타빈의 감량을 위해서는 카페시타빈의 제품설명서를 참고하여 카페시타빈의 초기용량을 75 %로 감량하여 투여하는 것을 권장한다.

4) 전립샘암 환자를 대상으로 한 임상시험(TAX 327)에서, 이 약을 3주마다 투여 받은 333명의 환자 중 209명이 65세 이상이었으며, 75세 이상은 68명이었다. 젊은 성인과 비교하여 65세 이상의 고령자에서 10 % 이상 증가한 약물과 관련된 이상반응으로 빈혈(71 % vs 56 %), 감염(37 % vs 24 %), 손발톱변화(34 % vs 23 %), 식욕부진(21 % vs 10 %), 체중감소(15 % vs 4 %)이었다.

5) 이 약을 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 221명의 위암환자에게 투여한 임상시험에서, 65세 이상은 54명, 70세 이상은 2명이었다. 이 시험에서 65세 이상의 환자 수는 젊은 성인과의 반응에 대한 차이를 확인하는데 충분치 않았다. 그러나 중대한 이상반응 발생은 젊은 성인에 비하여 고령자에서 보다 높았다. 졸음증, 구내염, 설사, 열성 호중구감소증/호중구감소성 감염의 발생은 젊은 성인에 비하여 65세 이상 환자에서 10 % 이상 높게 발생하였다. 이 약을 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용 투여한 고령자는 면밀히 모니터링하여야 한다.

6) 이 약을 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 174명 및 251명의 두경부암 환자에게 유도화학요법으로 투여한 임상시험(TAX323 및 TAX324)에서, 각각 18명(10 %) 및 32명(13 %)의 환자만이 65세 이상이었다. 이 임상시험에서 고령 환자의 수는 젊은 성인과의 차이를 판단하기에 불충분하다.

7) 70세 이상의 고령 환자에게 이 약을 독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 자료는 없다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량투여시 해독제로 알려진 약물은 없다. 과량 투여시 환자의 활력 징후를 면밀히 모니터링해야 하며 주의 깊게 특별관리를 해야 한다. 과량 투여시 예측 가능한 합병증으로는 골수억제작용, 말초신경독성과 점막염 등이 있다. 시험중 과량 복용에 대한 보고가 2건 있었으며 한 명은 150 mg/m^2, 다른 환자는 200 mg/m^2를 1시간 동안 정맥투여 받았다. 두 환자 모두 중증의 호중구감소증을 나타내었으며 경미한 무력감, 피부반응, 지각이상이 발현되었으나 회복되었다. 중성구 감소증의 합병증 위험을 줄이기 위해 과량 투여했음이 발견되는 즉시 환자는 G-CSF를 투여받을 수 있다. 필요한 경우 증상을 완화시키는 적절한 처치를 해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 이 약은 in vitro 유전 독성시험에서 세포분열 기구에 이상을 초래하고, 세포독성이 있는 항암제이므로 독성이 있는 다른 화합물에서와 같이 치료상의 유익성이 사람에 미치는 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 주의 깊게 투여한다.

2) 이 약은 항종양물질이므로, 주사용 약을 조제하거나 이 약을 다룰 때 주의를 기울여야 한다. 이 약 투약을 위해 약물을 조제할 경우 경험이 있는 사람이 제한된 구역에서 실시하여야 하며 임신한 사람이 이 약물을 취급하여서는 안된다.

3) 반드시 장갑을 착용해야 하며 약물(본액, 수액)이 피부에 접촉되었을 경우 즉시 비누와 다량의 흐르는 물로 세척하며 점막에 접촉시 다량의 흐르는 물로 세척해야만 한다. 조제시 오염된 물건들은 주의하여 폐기하여야 한다.

4) 각 바이알은 단회 사용해야 하며, 개봉 후 조속히 사용한다.

5) 수액 조제시 약액을 수액에 1회에 투여하며(1 shot injection), 수액은 조제 후 조속히 사용하며, 그렇지 않을 경우에는 25 ^{o}C 이하에서 1시간의 주사시간을 포함하여 6시간 이내에 사용한다.

6) 투여시 반드시 점적정맥내 투여하고 피하 근육내로 투여하지 않는다. 정맥내 투여할 때 약액이 혈관외로 유출될 경우 주사 부위에 괴사 등을 일으키는 경우가 있으므로 약액이 혈관외로 새지 않도록 주의한다.

7) 다른 약물과 혼합 주사를 하지 않는다.

8) 본액을 취할 때, 21 Gauge 바늘을 사용하는 것이 권장된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 차광하여 2 ~ 25 ^{o}C에서 보관한다.

2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 기타

1) 랫트의 0.3 mg/kg 투여, 토끼의 0.1 mg/kg 투여 용량의 기형발생 실험에서 태자의 사망률이 증가하였고, 골화지연이 관찰되었다.

2) 주산기, 수유기 실험의 랫트 0.2 mg/kg 투여군에서 신생자의 신체 발육 및 기능 발달 지연이 관찰되었다.

3) 수태 능력 및 일반생식 독성실험의 랫트 0.3 mg/kg 투여군에서 교미 완료기간(Duration of cohabitation)이 유의하게 연장되었다.

4) 이 약은 안전역이 매우 좁음(동물실험중 생식독성 발현용량 : 랫트 0.2 mg/kg/day, 토끼 0.1 mg/kg /day, 임상투여(예정)용량 : 160 mg/성인/3주 ≒ 2.7 mg/kg/day).

5) 동물실험(마우스, 랫트, 개)에 있어 정소 독성이 인정되므로, 생식 가능한 연령의 환자에게 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려해야 한다.