

안전성·유효성 검토서

(최초, 변경)

2006년 2월 21일

담당자	연구관	팀 장
임화경	박창원	김인규

① 신청자	쉐링푸라우코리아	② 문서번호	434270, 3, 4, 6 (2005.12.14.)
③ 제품명	테모달캡셀5,20,100,250mg	④ 분류번호	수입(벨기에), 전문, 421
⑤원료약품분량 (주성분)	1캡슐중 테모졸로미드 (별규) 5, 20, 100, 250 mg		
⑥ 성상	기허가사항과 동일		
⑦ 신청 효능·효과	1) 새로이 진단된 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme)의 치료 ; <u>초기에는 방사선 치료와 병용 하며, 이후 단독으로 투여한다.</u> 2) 표준요법에 실패한 재발성, 진행성 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme) 및 미분화성상세포종(Anaplastic astrocytoma)의 치료		
⑧ 신청 용법·용량	<u>아래 참조</u>		
⑨ 신청 저장방법 및 유효기간	기허가사항과 동일		
⑩ 기원 및 개발경위	“새로이 진단된 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme)의 치료” 적 응증 추가에 따른 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항 추가변경		
⑪ 약리작용 기전	-		
⑫ 국내외 사용현황	미국(2005. 3. 15.), EMEA (2005. 6. 3.) 허가		
⑬ 관련조항	제3조제2항제7호 (효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경)		
⑭ 검토결과	시정적합 (외국 허가사항에 따라 시정함)		
※ 참고사항			

[신청 용법·용량]

1) 성인의 새로이 진단된 다형성 교아종의 치료 :

새로이 진단된 다형성 교아종의 경우 초기에는 방사선 치료와 병용하여 이 약을 투여하며, 이 후 이 약을 6주기까지 반복 단독 투여할 수 있다.

- 병용 치료 시 : 1일 75 mg/m²를 42일간 국소 방사선 치료(임상시험 시 60Gy in 30 fractions 사용하였음)와 병용하면서 경구 투여한다. 용량 감량은 없으나 대신 혈액학적 및 비혈액학적 독성 기준에 의거, 매주 테모졸로미드 치료의 연기 혹은 중단을 평가한다. 다음 기준을 모두 충족할 경우에만 이 약은 병용 치료 기간인 42일(최대 49일까지) 동안 투여를 지속할 수 있다.

① 절대 호중구 수치(Absolute Neutrophil Count ; ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$

② 혈소판 수치 $\geq 100 \times 10^9/L$

③ 일반적 독성 기준(CTC : Common Toxicity Criteria) 중 비혈액학적 독성 수준 1 이하 (탈모, 오심, 구토는 제외)

투여기간 중 매주 완전혈구수치측정(complete blood count ; CBC)을 실시한다. 표1에 제시된 혈액학적 및 비혈액학적 독성 기준에 따라, 병용 치료 기간 중 이 약 투여를 연기하거나 중단하도록 한다.

<표1>

독성	테모졸로미드 투약 연기*	테모졸로미드 투약 중단
절대 호중구 수치(ANC)	≥ 0.5 이고 $<1.5 \times 10^9/L$	$<0.5 \times 10^9/L$
혈소판 수치	≥ 10 이고 $<100 \times 10^9/L$	$<10 \times 10^9/L$
일반적 독성 기준(CTC : Common Toxicity Criteria)	CTC grade 2	CTC grade 3 또는 4

*다음 조건을 모두 충족할 때 테모조롤미드 투약을 재개할 수 있음 : 총 호중구 수치 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 혈소판 수치 $\geq 100 \times 10^9/L$, CTC 비혈액학적 독성 수준 1 이하(탈모, 오심, 구토는 제외).

- 단독 투여 시 :

이 약과 방사선 치료와 병용 기간이 끝나고 4주 경과 후, 이 약을 6주기까지 단독투여 할 수 있다. 1주기 때 투여 용량은 150mg/m²를 5일간 투여하고, 이 후 23일간 휴약한다. 2주기 시작 시 CTC 비혈액학적 독성 수준이 2 이하(탈모, 오심, 구토는 제외)이고, 총 호중구 수치 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 혈소판 수치 $\geq 100 \times 10^9/L$ 일 경우 투여 용량을 200mg/m²로 증량한다. 만약 2주기 시작 시 용량이 증량되지 않았다면, 이후 주기에서도 증량시키지 않는다. 200mg/m²로 증량된 후에는 독성이 나타나지 않는 한, 매 주기의 최초 5일 동안 이 용량을 유지한다. 단독 투여 기간 중 용량 감량 및 중단은 표2 및 표3을 기준으로 결정한다.

투여 시작 22일째(최초 투여한 날로부터 21일 경과) 되는 날 완전혈구수치측정(complete blood count ; CBC)을 실시하고, 표3에 의해 이 약의 감량 또는 투여 중단을 결정한다.

<표2>

용량 수준	용량(mg/m ² /일)	설명
-1	100	이전의 독성으로 인해 감량
0	150	1주기에 투약하는 용량
1	200	독성이 없을 경우 2-6주기에 투약하는 용량

<표3>

독성	테모졸로미드 용량 수준을	테모졸로미드 투약 중단
----	---------------	--------------

	한 단계 낮춤	
절대 호중구 수치(ANC)	$<1.0 \times 10^9/L$	** 참고
혈소판 수치	$<50 \times 10^9/L$	
일반적 독성 기준(CTC : Common Toxicity Criteria)	CTC grade 3	CTC grade 4**

** • 용량 수준 -1($100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$)에서도 허용 불가능한 독성이 나타날 때

• 테모졸로미드 감량 후에도 grade 3(탈모, 오심, 구토는 제외)의 독성이 나타날 때

2) 표준요법에 실패한 재발성, 진행성 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme) 및 미분화성상세포종(Anaplastic astrocytoma)의 치료 :

성인 - 전치료로 화학요법제 치료를 받지 않은 환자의 경우, 1일 1회 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 을 5일간 경구투여하며 그 후 23일간 휴약, 총 28일을 한 주기로 한다. 전치료로 화학요법제 치료를 받은 환자의 경우, 초회용량은 1일 1회 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 로 하고 혈액학적 독성이 없을 경우 두 번째 주기부터 1일 1회 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 로 증량, 5일간 투여한다.

소아 - 3세 이상의 환자에게 1일 1회 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 을 5일간 경구투여하며 그 후 23일간 휴약, 총 28일을 한 주기로 한다. 전치료로 화학요법제 치료를 받은 환자의 경우, 초회용량은 1일 1회 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 로 하고 혈액학적 독성이 없을 경우 두 번째 주기부터 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 로 증량한다.

* 이 약은 절식상태에서 복용해야 한다.

* 이 약은 물과 함께 복용하고 열거나 씹어서는 안 된다. 처방용량을 복용 시 캡셀 수를 최소한으로 하여 복용해야 한다.

* 항구토제는 이 약의 복용 전, 후에 복용할 수 있다. 이 약의 복용 후 구토가 일어나면, 두 번째 용량을 바로 그 날 복용해서는 안 된다.

[붙임] 시정사항

효능·효과

- 1) 새로이 진단된 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme)의 치료 ; 초기에는 방사선 치료와 병용 하며, 이후 단독으로 투여한다.
- 2) 표준요법에 실패한 재발성, 진행성 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme) 및 미분화성상세포종(Anaplastic astrocytoma)의 치료

용법·용량

- 1) 성인의 새로이 진단된 다형성 교아종의 치료 :

새로이 진단된 다형성 교아종의 경우 초기에는 방사선 치료와 병용하여 이 약을 투여하며, 이 후 이 약을 6주기까지 반복 단독 투여할 수 있다.

- 병용 치료 시 : 1일 75 mg/m²를 42일간 국소 방사선 치료(총 60Gy를 30회로 분할)와 병용하면서 경구 투여한다. 용량 감량은 없으나 대신 혈액학적 및 비혈액학적 독성 기준에 의거, 매주 테모졸로미드 치료의 연기 혹은 중단을 평가한다. 다음 기준을 모두 충족할 경우에 한해 이 약은 병용 치료 기간인 42일(최대 49일까지) 동안 투여를 지속할 수 있다.

① 절대 호중구 수치(Absolute Neutrophil Count ; ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$

② 혈소판 수치 $\geq 100 \times 10^9/L$

③ 일반적 독성 기준(CTC : Common Toxicity Criteria) 중 비혈액학적 독성 수준 1 이하(탈모, 오심, 구토는 제외)

투여기간 중 매주 완전혈구수치측정(complete blood count ; CBC)을 실시한다. 표1에 제시된 혈액학적 및 비혈액학적 독성 기준에 따라, 병용 치료 기간 중 이 약 투여를 연기하거나 중단하도록 한다.

<표1>

독성	테모졸로미드 투약 연기*	테모졸로미드 투약 중단
절대 호중구 수치(ANC)	≥ 0.5 이고 $< 1.5 \times 10^9/L$	$< 0.5 \times 10^9/L$
혈소판 수치	≥ 10 이고 $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
일반적 독성 기준(CTC : Common Toxicity Criteria)	CTC grade 2	CTC grade 3 또는 4

*다음 조건을 모두 충족할 때 테모조롤미드 투약을 재개할 수 있음 : 총 호중구 수치 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 혈소판 수치 $\geq 100 \times 10^9/L$, CTC 비혈액학적 독성 수준 1 이하(탈모, 오심, 구토는 제외).

- 단독 투여 시 :

이 약과 방사선 치료와 병용 기간이 끝나고 4주 경과 후, 이 약을 6주기까지 단독투여 할 수 있다. 1주기 때 투여 용량은 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 를 5일간 투여하고, 이 후 23일간 휴약한다. 2주기 시작 시 CTC 비혈액학적 독성 수준이 2 이하(탈모, 오심, 구토는 제외)이고, 총 호중구 수치 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$, 혈소판 수치 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 일 경우 투여 용량을 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 로 증량한다. 만약 2주기 시작 시 용량이 증량되지 않았다면, 이후 주기에서도 증량시키지 않는다. $200\text{mg}/\text{m}^2$ 로 증량된 후에는 독성이 나타나지 않는 한, 매 주기의 최초 5일 동안 이 용량을 유지한다. 단독 투여 기간 중 용량 감량 및 중단은 표2 및 표3을 기준으로 결정한다.

투여 시작 22일째(최초 투여한 날로부터 21일 경과) 되는 날 완전혈구수치측정(complete blood count ; CBC)을 실시하고, 표3에 의해 이 약의 감량 또는 투여 중단을 결정한다.

<표2>

용량 수준	용량($\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$)	설명
-1	100	이전의 독성으로 인해 감량
0	150	1주기에 투약하는 용량
1	200	독성이 없을 경우 2-6주기에 투약하는 용량

<표3>

독성	테모졸로미드 용량 수준을 한 단계 낮춤	테모졸로미드 투약 중단
절대 호중구 수치(ANC)	$<1.0 \times 10^9/\text{L}$	** 참고
혈소판 수치	$<50 \times 10^9/\text{L}$	
일반적 독성 기준(CTC : Common Toxicity Criteria)	CTC grade 3	CTC grade 4**

** • 용량 수준 -1($100\text{mg}/\text{m}^2/\text{일}$)에서도 허용 불가한 독성이 나타날 때

• 테모졸로미드 감량 후에도 grade 3(탈모, 오심, 구토는 제외)의 독성이 나타날 때

2) 표준요법에 실패한 재발성, 진행성 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme) 및 미분화성상세포종(Anaplastic astrocytoma)의 치료 :

성인 - 전치료로 화학요법제 치료를 받지 않은 환자의 경우, 1일 1회 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 을 5일간 경구투여하며 그 후 23일간 휴약, 총 28일을 한 주기로 한다. 전치료로 화학요법제 치료를 받은 환자의 경우, 초회용량은 1일 1회 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 로 하고 혈액학적 독성이 없을 경우 두 번째 주기부터 1일 1회 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 로 증량, 5일간 투여한다.(4.일반적 주의 참고)

* 이 약은 절식상태에서 복용해야 한다.

* 이 약은 물과 함께 복용하고 열거나 씹어서는 안 된다. 처방용량을 복용 시 캡셀 수를 최소한으로 하여 복용해야 한다.

* 항구토제는 이 약의 복용 전, 후에 복용할 수 있다. 이 약의 복용 후 구토가 일어나면, 두 번째 용량을 바로 그 날 복용해서는 안 된다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 또는 다카바진(dacarbazine, DTIC)에 과민성의 병력이 있는 환자
- 2) 심각한 골수억제가 있는 환자
- 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 4) 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

수행상태 (Performance status)가 나쁘거나 다른 심각한 소모성 질환 또는 감염증이 있는 재발성 다형성 교아종 환자에게는 이 약의 유익성과 유해성을 비교하여 투여여부를 결정한다.

3. 이상반응

1) 새로이 진단된 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme)의 치료 :

테모졸로미드와 방사선 요법을 병용 시 및 단독 투여 시 치료약물과 관련되어 관찰된 이상반응 : 분류기준 : 매우 흔하게(>1/10), 흔하게(>1/100, <1/10), 때때로(>1/1000, <1/100) (CIOMS III)		
	테모달 투여군 + 방사선 치료 병용 (n=288)	테모달 단독 투여 (n=224)
감염 및 침습		
흔하게	구강칸디다증, 단순포진, 감염, 인두염, 상처 감염	구강 칸디다증, 감염
때때로		단순포진, 대상포진, 인플루엔자양증상
혈액 및 림프계		
흔하게	백혈구감소증, 림프구감소증, 중성구감소증, 혈소판감소증	비혈, 열성(febrile)백혈구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증
때때로	빈혈, 열성(febrile) 백혈구감소증	림프구감소증, 점상출혈
내분비계		
때때로	쿠싱양증상	쿠싱양증상
대사 및 영양		
매우 흔하게	식욕부진	식욕부진
흔하게	고혈당증, 체중감소	체중감소
때때로	저칼륨혈증, 알칼라인포스파타제 증가, 체중 증가	고혈당증, 체중 증가
정신신경계		
흔하게	불안, 감정불안, 불면증	불안, 우울증, 감정불안, 불면증
때때로	초조, 무감정, 행동장애, 우울증, 환각	환각, 기억상실
신경계		
매우 흔하게	두통	두통, 경련
흔하게	어지러움, 실어증, 균형감각 저하, 집중력 저하, 혼동, 의식 저하, 경련, 기억력 저하, 신경장애, 지각이상, 졸음, 언어장	어지러움, 실어증, 균형감각 저하, 집중력 저하, 혼동, 의식 저하, 경련, 기억력 저하, 신경계 이상, 말초신경장애, 지각이상, 졸

	애, 진전	음, 언어장애, 진전
때때로	운동실조, 인지능력 저하, 부전설어증, 추체외로 이상, 보행이상, 편측부전마비, 지각과민, 지각저하, 신경계 이상, 말초신경장애, 간질중첩증	운동실조, 조정능력이상, 보행이상, 반신마비, 지각과민, 지각저하, 감각장애
눈		
흔하게	시야 흐림	시야 흐림, 복시, 시야 이상
때때로	눈의 통증, 편측시야결손, 시각 이상, 시력 저하, 시야 이상	눈의 통증, 눈의 건조감, 시력 저하
귀 및 미로기관		
흔하게	청각 이상	청각 이상, 이명
때때로	귀의 통증, 청각과민, 이명, 중이염	난청, 귀의 통증, 현기증
심장		
때때로	심계항진	
혈관계		
흔하게	부종, 하지부종, 출혈	하지부종, 출혈, 심부정맥혈전증
때때로	고혈압, 뇌출혈	부종, 말초 부종, 폐색전
호흡기 및 흉부		
흔하게	기침, 호흡곤란	기침, 호흡곤란
때때로	폐렴, 상기도감염, 비충혈	폐렴, 부비동염, 상기도감염, 기관지염
소화기계		
매우 흔하게	변비, 오심, 구토	변비, 오심, 구토
흔하게	복통, 설사, 소화불량, 연하곤란, 구내염	설사, 소화불량, 연하곤란, 구내염
때때로		복부팽만, 변실금, 위장관계이상, 위장관염, 치질
피부 및 피하		
매우 흔하게	탈모, 발진	탈모, 발진
흔하게	피부염, 피부 건조, 홍반, 소양증	피부 건조, 소양증
때때로	광과민성 반응, 비정상적 피부 착색, 피부 박리	홍반, 비정상적 피부 착색, 발한 증가
근골격계 및 연체조직		
흔하게	관절통, 근무력증	관절통, 근골격 통증, 근육통, 근무력증
때때로	요통, 근골격 통증, 근육통, 근질환	배통, 근질환
신장 및 요로계		
흔하게	빈뇨, 뇨실금	뇨실금
때때로		배뇨곤란
생식기 및 유방		
때때로	발기불능	무월경, 유방통, 월경과다, 질출혈, 질염
일반 및 투약부위 이상		
매우 흔하게	피로	피로
흔하게	발열, 통증, 알러지 반응, 방사선손상, 안면부종, 미각이상	발열, 통증, 알러지 반응, 방사선손상, 미각 이상
때때로	홍조, 안면홍조, 무력증, 증상 악화, 경직, 혀의 착색, 이상후각, 갈증	무력증, 증상 악화, 통증, 경직, 치아 이상, 안면부종, 미각이상
실험실적 수치		
흔하게	ALT 증가	ALT 증가
때때로	감마 GT 증가, 간효소 수치 증가, AST 증가	

실험실적 검사결과 : 이 약을 포함, 대부분의 세포독성을 나타내는 약물의 용량 제한 독성인

골수억제(중성구감소증 및 혈소판감소증)이 관찰되었다. 병용 기간 및 단독 투여 기간 중 발생한 이상반응을 통합했을 때, 약 8%의 환자에서 호중구감소증을 포함하는 3 또는 4등급의 호중구 관련 이상이 관찰되었다. 이 약을 투여 받은 환자의 14%에서 혈소판 감소증을 포함하는 등급 3 또는 4의 혈소판 관련 이상이 관찰되었다.

2) 표준요법에 실패한 재발성, 진행성 다형성 교아종(Glioblastoma multiforme) 및 미분화성상세포종(Anaplastic astrocytoma)의 치료 : 임상시험에서 가장 흔하게 관찰된 투여 약물 관련 이상반응은 특히 오심(43%)과 구토(36%)를 포함하는 소화기계 장애였다. 이들 이상반응은 주로 1 또는 2등급(24시간 이내 0-5회의 구토 발생)이었고 자가 조절 혹은 표준 항구토 요법으로 충분히 조절되었다. 중증 오심 및 구토의 빈도는 4%였다.

재발성, 진행성 악성 교종 치료 시 치료약물과 관련되어 관찰된 이상반응 :	
분류기준 : 매우 흔하게(>1/10), 흔하게(>1/100, <1/10), 때때로(>1/1000, <1/100), 드물게(>1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000) (CIOMS III)	
감염 및 침습	
드물게	<i>Pneumocystis carinii</i> 폐렴(PCP)을 포함한 기회감염
혈액 및 림프계	
매우 자주	혈소판감소증, 호중구감소증 또는 림프구감소증(3-4등급)
자주	범혈구감소증, 백혈구감소증, 빈혈(3-4등급)
대사 및 영양	
매우 자주	식욕부진
자주	체중 감소
신경계	
매우 자주	두통
자주	졸음, 어지러움, 지각이상
호흡기계 및 흉부	
자주	호흡곤란
위장관계	
매우 자주	오심, 구토, 변비
자주	설사, 복통, 소화불량
피부 및 피하 조직	
자주	발진, 탈모, 소양증
매우 드물게	두드러기, 피진, 홍피증, 다형성 홍반
일반 및 투약부위 이상	
매우 자주	피로
자주	발열, 무력증, 통증, 경직, 권태, 입맛 변화
매우 드물게	아나필락시스를 포함하는 알러지 반응, 혈관부종

실험실적 검사결과 : 악성 교종 치료 시 3 또는 4등급의 혈소판감소증 또는 호중구감소증이 각각 19% 및 17%의 환자에서 관찰되었다. 이로 인한 긴급 입원 또는 이 약의 사용 중단 빈도는 각각 8% 및 4%였다. 골수억제는 예측 가능했으며(주로 초기 주기들 중 나타나며, 투여 시작 21일째에서 28일째 사이에 가장 빈번하게 발생) 일반적으로 1-2주 내에 신속히 회복되었다. 누적된 골수 억제 는 관찰되지 않았다. 혈소판감소증은 출혈 위험을 증가시킬 수 있으며, 호중구감소증 또는 백혈구감소증은 감염 위험을 증가시킬 수 있다. 항악성종양제, 특히 알킬화제의 경우 MDS(Myelodysplastic Syndrome) 및 백혈병과 같은 이차적 종양의 위험 가능성과 연관되었다. 이 약을 포함한 치료 방법으로 치료받던 환자들 중

매우 드물게 MDS 및 이차적 종양(골수성백혈병 포함)이 보고된 바 있다.

4. 일반적주의

1) 파일릿 연구에서 방사선 치료와 병용, 이 약을 42일 간 투여 받은 환자의 경우 *Pneumocystis carinii* 폐렴에 걸릴 위험이 있는 것으로 나타났다. 그러므로 42일간 방사선 치료와 병용하여 이 약을 투여 받는 환자는 림프구 수치와 상관없이 모두 *Pneumocystis carinii* 폐렴에 대한 예방 조치를 받아야 한다. 림프구 감소증이 나타날 경우 이들 환자에 대해서는 림프구 감소증이 Grade 1 이하로 회복될 때까지 예방 조치를 지속한다.

2) 간장애 또는 신장애 환자 : 경미-중등도의 간장애 환자에서의 이 약의 약동학은 정상 환자에서의 약동학과 유사하였으며, 중증의 간장애(Child's Class III) 또는 신장애 환자에 대한 자료는 없다. 이 약의 약동학적 성질을 고려할 때 중증의 간장애 또는 신장애 환자에서 용량감소는 필요하지 않으나 주의가 요구된다.

3) 이 약 투여 시 혼하게 오심 및 구토가 발생하므로 다음 기준에 따라 처치한다 ; 새로이 진단된 다형성 교아종의 치료 - 초기에 방사선 치료와 병용하여 투여할 경우 최초 투약 전 구토 예방 조치를 할 것을 권장된다. 이후 단독 투여 기간 중 구토 예방 조치가 강력히 권장된다.

표준요법에 실패한 재발성, 진행성 다형성 교아종 및 미분화성상세포종 - 최근 주기 중 중증의 (3-4등급) 구토를 일으킨 환자는 항구토제를 투여하는 것이 좋다.

4) 투여 전에 다음 실험실적 수치를 나타내어야 한다 :

절대 호중구 수치(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 혈소판 수 $\geq 100 \times 10^9/L$.

투여 시작 22일째(최초 투여한 날로부터 21일 경과) 또는 이 날의 48시간 이내에 일반혈액수치측정(complete blood count ; CBC)을 실시하고 또한 절대 호중구 수치(ANC)가 $1.5 \times 10^9/L$ 이상이고 혈소판 수가 $100 \times 10^9/L$ 를 초과할 때까지는 매주 일반혈액수치측정(complete blood count ; CBC)을 실시한다.

만약 절대 호중구 수치(ANC)가 $1.0 \times 10^9/L$ 이하로 떨어지거나 혈소판수가 $50 \times 10^9/L$ 이하로 떨어진다면 다음 주기에서는 한 단계 용량을 감소시켜야 한다. 용량 단계는 $100mg/m^2$, $150mg/m^2$ 및 $200mg/m^2$ 이다. 추천용량 중 가장 낮은 용량은 $100mg/m^2$ 이다.

5) 이 약 투여 시 피로나 졸음이 나타날 수 있으므로 운전이나 기계조작에 영향을 미칠 수 있다.

5. 상호작용

1) 라니티딘과의 병용투여시 이 약의 흡수에 미치는 영향은 없다.

2) 음식물과 함께 투여시 C_{max} 는 33%, AUC는 9% 감소하였다. 따라서 이 약을 음식물과 함께 투여하지 않는다.

3) 텍사메타손, 프로클로르페라진, 페니토인, 카르바마제핀, 온단세트론, H_2 수용체 차단제, 페

노바르비탈의 병용은 이 약의 청소율을 변화시키지 않았다. 발프론산과의 병용 시 경미하나 통계학적으로 유의적인 청소율의 감소가 나타났다.

4) 다른 약물의 대사 또는 배설에 이 약이 미치는 영향에 대한 다른 연구는 없다. 그러나, 이 약은 간대사가 일어나지 않고 단백결합이 약하기 때문에 다른 약물의 약동학에 영향을 미치지 않는 것이다.

5) 골수억제성 약물과의 병용투여는 골수억제를 증가시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신부에 대한 임상시험은 없으나, 랫트 및 토끼에게 150mg/m²을 투여한 전임상시험에서 기형발생 또는 태아독성이 나타났다. 따라서 이 약을 임신부에 투여해서는 안되며, 만일 임신 중에 사용이 요구되는 경우에는 환자에게 태아에 미칠 위험에 대해 알려준다. 가임여성은 이 약을 투여 받는 동안 임신을 피하도록 한다.

2) 이 약은 유전독성이 있으므로 이 약으로 치료받고 있는 남성은 치료 종료 6개월 후까지 부인이 임신을 해서는 안 되며, 이 약으로의 치료와 관련된 비가역적 불임의 가능성 때문에 치료 전 정자의 냉동보존에 대한 충고를 받아야 한다.

3) 이 약이 유즙으로 이행하는지는 알려지지 않았으므로 수유중인 여성에게 투여해서는 안 된다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서 안전성·유효성이 확보되지 않았다. 3세 미만의 유아에 대한 임상경험이 없으며, 3세 이상의 환자에 대한 투여경험은 매우 제한적이다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 연령에 따른 약동학적 성질의 차이는 없으나 70세 이상의 고령자의 경우 호중구감소증 및 혈소판감소증의 위험이 증가할 수 있으므로 주의한다.

9. 과량투여시의 처치

임상 중 500, 750, 1000 및 1250mg/m²까지 평가된 경험에 있다. 용량 제한적 독성 반응은 혈액학적 독성반응이었으며 모든 용량에서 보고 되었으나 고용량에서 더 심각할 것으로 예측된다. 한 환자에서 1회 주기 중 총량 10,000mg/m²가 5일에 걸쳐 투약된 적 있으며 범혈구감소증, 발열, 다수 장기 부전이 나타난 후 사망했다. 권장 용량을 5일을 초과하여(최장 64일까지) 복용한 환자들의 경우 이상반응으로 감염을 동반하거나 동반하지 않는 골수억제가 보고되었고 몇몇 경우 이는 중증이거나 장기간 지속되었으며 사망에 이르기도 했다. 과량 투여시 혈액학적 평가가 필요하다. 필요에 따라 지지 요법을 실시한다.

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

○ 관련규정 : 의약품등의안전성·유효성심사에관한규정 (식품의약품안전청고시 제2003-17호, 2003.4.14.) 제3조제2항제7호 (효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경)

구분 \ 자료번호			3	4								5			6		7	8
	1	2	가 나	가	나	다	라	마	바	사	아	가	나	다	가	나		
1. 제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×
2. 제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	×
3. 면제사유																		

○ 제출자료목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 임상시험성적에 관한 자료

2.1. Concomitant and Adjuvant Temozolomide (SCH52365) and radiotherapy for newly diagnosed Glioblastoma Multiform. A Randomized Phase 3 Study

3. 외국의 사용현황 등에 관한 자료 : EMEA CPP