

의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2022.06.15.	접수번호	20220114140
변경신청사항	효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항		
신청인 (회사명)	(주)사노피-아벤티스코리아		
제품명	탁소텔1-바이알주(도세탁셀수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	도세탁셀수화물		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	주사제 이 약 1mL 중 도세탁셀수화물 21.34mg (도세탁셀무수물로서 20.0mg)		
기 허가 사항	허가일자	2010.5.24.	
	효능·효과	<p>1. 유방암</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 국소적으로 진행된 또는 전이성 유방암 1) 독소루비신과 병용하여 국소적으로 진행된 또는 전이된 유방암의 1차치료 2) HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein)가 과발현 (IHC 3+ 또는 FISH 양성)되고 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 전이성 유방암에 트라스투주맙과 병용요법 3) 이전의 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암 4) 카페시타빈과 병용하여 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암 <p>○ 수술 후 보조요법</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용하여 다음 환자의 수술 후 보조요법 (TAC regimen) (1) 림프절 양성의 수술 가능한 유방암 (2) 림프절 음성의 수술 가능한 유방암(고위험인자가 하나 이상 있는 환자(종양크기 > 2 cm, 연령 < 35세, 호르몬수용체음성, 종양분화도 2 ~ 3)) 2) 독소루비신과 시클로포스파미드 사용 후, 트라스투주맙과 병용하여, HER2가 과발현된 수술 가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법 (AC-TH regimen) 3) 카보플라틴과 트라스투주맙과 병용하여, HER2가 과발현된 수술 가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법 (TCH regimen) 4) 시클로포스파미드와 병용하여 수술가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법(1cm≤원발종양크기<7cm) (TC regimen) <p>2. 비소세포 폐암</p> <p>백금화학요법제로 치료효과를 얻지 못한 환자들을 포함한 국소적으로 진행된 비소세포폐암 또는 전이성 비소세포폐암</p>	

		<p>3. 전립샘암 프레드니솔론과 병용하여 안드로겐 비의존성(호르몬불응성) 전이성 전립샘암</p> <p>4. 난소암 카보플라틴과 병용하는 1차요법제로서 진행된 또는 전이된 상피성 난소암</p> <p>5. 두·경부암 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 국소진행성 두경부 편평세포암의 유도화학요법</p> <p>6. 위암 1) 진행성 및 전이성 또는 국소재발성 위암의 단독요법 2) 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 전이성 또는 국소재발성 위암의 1차 치료</p> <p>7. 식도암 진행성 또는 재발성 식도 편평세포암</p>
	<p>용법·용량</p>	<p>1. 유방암</p> <p>○ 국소적으로 진행된 또는 전이성 유방암</p> <p>1) 유방암에 대한 1차 요법에서 독소루비신(50 mg/m^2)과 병용시 도세탁셀로서 75 mg/m^2을 투여한다.</p> <p>2) 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 과발현 전이성 유방암에 트라스투주맵과 병용요법제로 사용하는 경우, 이 약으로서 100 mg/m^2 를 3주마다 60분에 걸쳐 점적정맥주사한다. 트라스투주맵 첫 투여 다음날 이 약 투여를 시작할 수 있고, 이전 투여한 트라스투주맵의 내약성이 좋았다면 트라스투주맵 투여 직후 이 약 투여를 시작할 수도 있다.</p> <p>* 트라스투주맵은 초기용량으로 체중 kg 당 4 mg을 90분에 걸쳐 점적정맥주사한 후 다음 주부터는 매주 체중 kg당 2 mg을 투여한다(트라스투주맵 제품의 용법·용량 참조).</p> <p>3) 이전 화학요법에 실패한 유방암에서는 이 약 $75 \sim 100 \text{ mg/m}^2$을 매 3주마다 1시간 동안 정맥 투여한다.</p> <p>4) 카페시타빈과 병용하여 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에서는 3주마다 이 약 75 mg/m^2 투여하면서 카페시타빈을 2주간 1일 2회, 1회 $1,250 \text{ mg/m}^2$ 투여하고 (식후 30분 이내) 1주간 휴약하는 것(3주를 주기로 함.)이 권장된다. 카페시타빈 용량은 카페시타빈의 제품설명서를 참조하여 체표면적에 따라 결정한다.</p> <p>○ 수술 후 보조요법</p> <p>1) 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용하여 림프절 양성 및 림프절 음성의 수술 가능한 유방암환자에서 수술 후 보조요법으로 3주마다 독소루비신 50 mg/m^2 과 시클로포스파미드 500 mg/m^2 투여 1시간 후 이 약 75 mg/m^2를 6주기 투여한다(TAC regimen). 혈액학적 독성 위험을 줄이기 위해서는 예방적</p>

으로 G-CSF를 투여할 수 있다(용량조절항 참고).

2) 독소루비신과 시클로포스파미드 사용 후, 트라스투주맵과 병용하여, HER2가 과발현된 수술 가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법(AC-TH regimen)

(1) AC: 1~4 주기(3주/1주기)동안 매 3주마다, 독소루비신 (A) 60 mg/m²를 투여하고, 시클로포스파미드 (C) 600 mg/m²를 투여한다.

(2) TH: 5~8 주기(3주/1주기)동안 매 3주마다 도세탁셀 (T) 100 mg/m²를 1시간 동안 투여하고, 트라스투주맵 (H)은 매주 아래와 같은 일정으로 투여한다.

● 트라스투주맵: 5주기의 1일차에 초기부하용량으로 트라스투주맵 4 mg/kg을 90분간 투여한다. 이후 1주마다 유지용량으로 2 mg/kg를 30분간 투여한다.(5주기의 8일차부터, 8주기까지)

● 도세탁셀: 5주기의 2일차에 투여한다. 6~8주기에는 1일차에 투여한다.

(3) 보조화학요법이 완료된 후에 트라스투주맵 6 mg/kg를 단독요법으로 3주마다 30분간 투여한다.

트라스투주맵은 총 1년간 투여한다.

3) 카보플라틴과 트라스투주맵과 병용하여, HER2가 과발현된 수술 가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법 (TCH regimen)(1-6주기)

(1) 도세탁셀 및 카보플라틴: 3주마다 도세탁셀 (T) 75 mg/m²를 1시간 동안 투여 및 카보플라틴 (C) AUC 6 mg/mL/min를 30~60분간 투여하며, 1주기에는 2일차에 투여, 2~6주기에는 1일차에 투여한다.

(2) 트라스투주맵: 1일차에 초기부하용량으로 트라스투주맵 4 mg/kg을 90분간 투여한다. 이후 1주마다 유지용량으로 2 mg/kg를 30분간 투여한다.

(3) 보조화학요법이 완료된 후에 트라스투주맵 6 mg/kg를 3주마다 30분간 투여한다. 트라스투주맵은 총 1년간 투여한다.

4) 시클로포스파미드와 병용하여 수술가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법 (TC regimen)에서는, 3주를 1주기로 하여 4주기 동안, 매 주기의 1일차에 도세탁셀 75 mg/m²을 1시간 이상 주입 하고, 시클로포스파미드 600mg/m²을 30~60분간 정맥 주입한다. 도세탁셀 투여 1일 전, 전처치로 경구용 텍사메타손 8mg, 1일 2회 투여를 시작하며, 총 5회 동안 계속 복용 한다.

2. 비소세포폐암

이 약 75 mg/m²을 3주마다 1시간동안 정맥 주사한다. 백금 유도체와 복합화학요법으로 치료시 최대 75 mg/m²으로 정맥 투여한다.

이전에 화학요법으로 치료받은 경험이 있는 환자에게 이 약 100 mg/m²를 투여한 무작위 배정 임상시험에서 치료-관련 사망률, 감염, 혈액학적 독성의 증가가 연관되었다.

3. 전립샘암

프레드니솔론과 병용시 이 약 75 mg/m²을 3주마다 1시간동안 정맥주사한다. 프레드니솔론은 1일 2회, 1회 5 mg을 지속적으로 경구투여한다.

4. 난소암

진행된 또는 전이된 상피성 난소암에 대한 1차 요법으로 카보플라틴과 병용

하여 3주마다 이 약 75 mg/m² 1시간동안 정맥 주사 후 즉시 카보플라틴 AUC 6.0 mg/mL·min 을 30 ~ 60분간 정맥주사한다.

* 카보플라틴 용량은 Calvert의 식을 이용하여 구한다.

$$\text{용량(mg)} = \text{tAUC}^* \times (\text{GFR} + 25)$$

GFR 사구체여과율(glomerular filtration rate, mL/min) : Cockcroft and Gault 식 또는 Jelliffe의 식을 이용하여 구한다.

* tAUC 5.0 mg/mL·min (51CrEDTA 을 이용하여 GFR을 구할 경우)

5. 두·경부암

시스플라틴 투여 전후에 항구토제 전치료 및 적절한 수화요법(hydration)을 받도록 한다. 혈액학적 독성의 위험을 완화하기 위하여 예방적으로 G-CSF를 투여하여야 한다. 두경부암에 대한 임상시험 TAX323 및 TAX324에서 이 약을 투여 받은 환자들은 모두 예방적으로 항생제를 투여 받았다.

1) 방사선 요법 전의 유도화학요법(TAX323) : 수술이 불가능한 국소 진행성 두경부 편평세포암의 유도화학요법시 이 약 75 mg/m²을 1시간동안 정맥주사한 후, 시스플라틴 75 mg/m²을 1시간 이상 정맥주사한다(제1일). 그 후 플루오로우라실을 750 mg/m²/day로 5일 동안 연속 정맥주사한다. 3주를 1주기로 하여 4주기 동안 투여한다. 화학요법을 받은 후 방사선 요법을 받도록 한다.

2) 화학방사선 요법 전의 유도화학요법(TAX324) : 국소 진행성(절제 불가능한, 낮은 외과적 치료 및 장기 보존) 두경부 편평세포암의 유도화학요법시 이 약 75 mg/m²을 1시간동안 정맥주사한 후, 시스플라틴 100 mg/m²을 30분 ~ 3시간동안 정맥주사한다(제1일). 그 후 플루오로우라실을 1,000 mg/m²/day로 연속 정맥주사한다(제1일 ~ 제4일). 3주를 1주기로 하여 3주기 동안 투여한다. 화학요법을 받은 후 화학방사선 요법을 받도록 한다.

6. 위암

1) 상용량은 단독요법으로 이 약 75 mg/m² 3주마다 1시간동안 정맥 주사한다.

2) 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용투여시 이 약 75 mg/m²을 1시간 동안 정맥주사 후, 시스플라틴 75 mg/m²을 1 ~ 3시간 동안 정맥주사한다. 시스플라틴 정맥주사가 끝난 후부터 플루오로우라실을 750 mg/m²/day 용량으로 5일 동안 연속주입한다(1주기). 3주마다 같은 방법으로 투여한다. 시스플라틴 투여전에 항구토제의 투여와 적절한 수화(hydration)가 필요하다. 혈액학적 독성의 위험을 줄이기 위한 예방적 요법으로 G-CSF를 투여하여야 한다.

7. 식도암

상용량은 성인에게 1일 1회 이 약 70 mg/m²을 1시간 이상 3 ~ 4주 간격으로 정맥 주사하며, 환자의 상태에 따라 적절히 감량한다.

8. 전치료(Premedication Regimen)

이 약 투약 시 발현될 수 있는 중증의 과민반응 및 체액저류를 최소화 하기 위해 전치료를 해야 하며 전치료는 급기사항이 아닌 한, 이 약 투약 하루 전부

터 3일 동안 경구용 코르티코스테로이드(덱사메타손의 경우 매일 16 mg(예, 8 mg씩 2회)을 투여)를 투여한다. 혈액학적 독성의 위험을 완화하기 위하여 예방적으로 G-CSF를 투여할 수 있다.

호르몬 불응성 전이성 전립샘암에서 프레드니손 또는 프레드니솔론과 병용하는 경우, 전치료로서 이 약 투여 12시간, 3시간, 1시간 전에 경구용 덱사메타손을 8 mg씩 투여하는 것이 권장된다.

9. 용량조절

이 약 투여시 다른 화학요법제와 마찬가지로 호중구수를 면밀히 측정해야 하며(투여전 혈액 소견에서) 호중구수가 $1,500/\text{mm}^3$ 미만일 경우, 이 수치 이상으로 회복 될 때까지 투여를 연기한다.

열성 호중구감소증, 중증의 호중구감소증(1주 이상 호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 미만), 중증 또는 축적된 피부반응이나 중증의 말초신경증이 나타날 경우 이 약의 용량을 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에서 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, 또는 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에서 $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ 로 감량해야 하며, 이러한 반응이 지속될 경우 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에서 $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ 로 추가 감량하거나 투여를 중단한다.

1) 유방암

유방암에서 이 약 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 초기용량으로 투여한 환자에서 열성 호중구감소증, 중증의 호중구감소증(1주 이상 호중구수가 $500/\text{mm}^3$ 미만), 중증 및 축적된 피부반응, 중증의 말초신경증이 나타날 경우 이 약의 용량을 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에서 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, 또는 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에서 $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ 로 감량해야 하며, 이러한 반응이 지속될 경우 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에서 $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ 로 추가 감량하거나 투여를 중단한다. 중증의 말초신경증(Grade 3 이상)이 나타날 경우 이약의 치료를 전부 중단한다.

유방암에서 이 약과 카페시타빈 병용시, 카페시타빈의 용량 조절을 위하여, 카페시타빈의 제품설명서를 참고한다. 환자에게 처음으로 2도 독성(Grade 2 toxicity)이 발현되어 다음 투여 전까지 지속되면 0 ~ 1도(Grade 0 ~ 1)로 완화될 때까지 병용투여를 연기하고, 투여 재개시에는 이전과 동일한 용량을 투여한다. 2도 독성(Grade 2 toxicity)이 두번째로 발현되는 경우 또는 3도 독성(Grade 3 toxicity)이 처음으로 발현되는 경우에는 투여주기 중 어느 때라도 0 ~ 1도(Grade 0 ~ 1)로 독성이 완화될 때까지 투여를 연기하고, 투여 재개시에는 도세탁셀 $55 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 투여한다. 독성이 거듭해서 나타나거나, 4도 독성(Grade 4 toxicity)이 발현하는 경우에는 투여를 중단한다.

유방암 보조요법에서 이 약과 독소루비신, 시클로포스파미드와의 병용(TAC regimen)은 호중구수가 $1,500/\text{mm}^3$ 이상인 경우에만 시작한다. 열성 호중구감소증 그리고/또는 호중구감소로 인한 감염을 경험하는 환자에게는 이후 모든 주기에서 이 약의 용량을 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 으로 감량하여 투여한다. 중증 또는 축적된 피부반응, 중등도의 감각신경 징후 및 증상 또는 3 ~ 4도(Grade 3 ~ 4) 구내염이 나타나는 경우, 이 약의 용량을 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$ 에서 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 으로 감량한다. 이 약 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 을 투여하는 동안에도 이러한 반응이 계속되면 투여를 중단한다.

트라스투주맙의 용량 조절을 위해서는 트라스투주맙의 제품설명서를 참고한

다.

유방암 보조요법으로 AC-TH 혹은 TCH 요법으로 이 약을 투여받는 환자 중, 열성호중구감소증이나 감염을 보이는 환자에게는 이후 모든 주기에서 예방적 G-CSF를 투여하여야 한다. 열성호중구감소증이나 감염이 두번째로 발견되는 경우 환자에게는 예방적 G-CSF를 계속 투여하여야 하며, 도세탁셀의 용량을 AC-TH요법에서는 100 mg/m²에서 75 mg/m²으로, TCH 요법에서는 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다.

그러나, 실제 임상에서 호중구감소증은 1주기에 발생할 수 있다. 따라서, 환자의 열성호중구감소증 위험성 및 최신의 권고사항을 고려하여 G-CSF가 사용되어야 한다. 치료 요법에 따라서, 3~4도(Grade 3~4) 구내염을 보이는 환자에서는 도세탁셀의 용량을 AC-TH요법에서는 100 mg/m²에서 75 mg/m²으로, TCH 요법에서는 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다.

2) 비소세포폐암

비소세포폐암에서 단독요법으로 이 약 75 mg/m²을 초기용량으로 투여한 환자에서 열성 호중구감소증, 또는 중증의 호중구감소증(1주 이상 호중구수가 500/mm³ 미만), 중증 및 축적된 피부반응 또는 3 ~ 4도 비혈액학적 독성이 나타나는 경우 독성이 해결될 때까지 치료를 연기해야 하고 55 mg/m²로 감량한다. 3도 이상의 말초신경병증이 나타난 환자는 치료를 완전히 중단해야 한다.

비소세포폐암에서 시스플라틴 또는 카보플라틴과 이 약 75 mg/m²을 병용한 환자에서, 이전 치료로 혈소판 수치가 25,000/mm³ 미만(시스플라틴 병용시) 또는 75,000/mm³ 미만(카보플라틴 병용시) 으로 나타나는 경우 또는 열성 호중구감소증, 중대한 비혈액학적 독성이 나타나는 경우, 다음 주기에 이 약 용량을 65 mg/m²으로 감량한다. 시스플라틴의 용량 조절을 위하여, 시스플라틴의 제품설명서를 참고한다.

3) 전립샘암

전립샘암에서 이 약과 프레드니솔론의 병용은 호중구수가 1,500/mm³ 이상인 경우에만 시작한다. 열성호중구감소증, 중증의 호중구감소증(1주 이상 호중구수가 500/mm³ 미만), 중증의 피부반응, 중등도의 말초신경증/증후가 나타날 경우 이 약의 용량을 75 mg/m²에서 60 mg/m²로 감량해야 하며, 이러한 반응이 지속될 경우 투여를 중단한다.

4) 난소암

난소암에서 시스플라틴 또는 카보플라틴과 병용하여 도세탁셀 75 mg/m² 초기 용량으로 하는 환자에서 이전 치료로 혈소판 수치가 25,000/mm³(시스플라틴), 75,000/mm³(카보플라틴) 미만일 경우 또는 열성호중구감소증, 중증의 비혈액학적 독성이 나타날 경우, 다음 주기에 도세탁셀 용량을 65 mg/m²으로 감량한다. 시스플라틴의 용량 조절을 위하여, 시스플라틴의 제품설명서를 참고한다.

5) 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용투여시(위암, 두경부암)

시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 이 약을 투여받은 환자는 항구토제의 투여와 적절한 수화(hydration)가 필요하다. 복합적 호중구감소증의 위험을

완화시키기 위해 G-CSF를 투여하여야 한다.

G-CSF 투여에도 불구하고 열성호중구감소증, 지속형호중구감소증 또는 호중구 감소성 감염이 나타나는 경우, 도세탁셀의 용량을 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다. 복합적호중구감소증이 나타나는 경우에는 도세탁셀의 용량을 60 mg/m²에서 45 mg/m²으로 감량한다. Grade 4의 혈소판감소증이 나타나는 경우에는 이 약의 용량을 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다. 호중구수가 1,500/mm³ 초과로 회복되고 혈소판수가 100,000/mm³ 초과로 회복되어야 이 약의 다음 주기 투여를 재개할 수 있다. 독성이 지속되는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 이 약을 투여 받은 환자에서 위장관계 독성에 따른 용량 조절은 다음과 같이 권장된다.

독성	용량 조절
설사 (grade 3)	첫 번째 발현시 : 플루오로우라실의 용량 20 % 감량 두 번째 발현시: 이 약의 용량 20 % 감량
설사 (grade 4)	첫 번째 발현시 : 이 약과 플루오로우라실의 용량 20 % 감량 두 번째 발현시: 투약 중단
구내염/점막염 (grade 3)	첫 번째 발현시 : 플루오로우라실의 용량 20 % 감량 두 번째 발현시 : 플루오로우라실의 투여중단(모든 주기에서) 세 번째 발현시 : 이 약의 용량 20 % 감량
구내염/점막염 (grade 4)	첫 번째 발현시 : 플루오로우라실의 투여중단(모든 주기에서) 두 번째 발현시 : 이 약의 용량 20 % 감량

시스플라틴 및 플루오로우라실의 용량 조절을 위해서는 시스플라틴 및 플루오로우라실의 제품설명서를 참고한다.

국소 진행성 두경부 편평세포암의 유도화학요법시 지속형호중구감소증, 열성호중구감소증 또는 감염과 같은 복합적인 호중구감소증이 나타난 경우 모든 투여주기 동안 예방적으로 G-CSF를 투여하는 것(예, 제 6 ~ 15일 동안)이 권장되었다.

○ 간장애 환자에 대한 투여

이 약 100 mg/m²을 단독으로 투여 받은 환자의 약동학적 자료에 근거하여, 혈청 아미노전달효소(ALT 또는/그리고 AST)가 ULN보다 1.5배 이상 높고, 혈청 ALP가 ULN보다 2.5배 이상 높은 경우에는 이 약 75 mg/m²을 투여하는 것이 권장된다. 혈청 빌리루빈 수치가 ULN보다 높거나, ALT, AST가 ULN보다 3.5배 이상 높고 동시에 ALP가 ULN보다 6배 이상 높은 경우에는 용량 감량이 권장되지 않고 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. 간부전 환자에서 다른 약물과 병용투여 한 자료는 없다.

<주사용액(수액) 조제법>(1-바이알 제제에 한함.)

이 약의 조제 시, 본액바이알과 용매바이알로 구성된 다른 도세탁셀 제제를 함께 사용해서는 안 된다.

이 약은 용매에 희석할 필요 없이, 바로 수액 조제가 가능하다.

각 바이알은 단회 사용해야 하며, 개봉 후 즉시 사용한다.

1. 이 약을 냉장 보관한 경우에는, 바이알을 꺼내어 5분간 상온에서 보관한다.
2. 이 약 1 mL에는 이 약 20 mg이 함유되어 있다. 눈금이 있는 주사기(calibrated syringe)를 이용하여 무균 상태에서 주사액을 적량 취하여 생리식염 주사액 또는 5 % 포도당 주사액 250 mL 수액 백 또는 병에 1회에 주입(1 shot injection) 한다. 이 약 200 mg보다 많은 용량의 사용이 필요한 경우에는 최종 희석 농도가 0.74 mg/mL를 넘지 않도록 한다.
3. 수액이 완전히 혼합되도록 흔들어 준다.
4. 수액 조제 후 상온에서 1시간의 주사시간을 포함하여 6시간 이내에 정맥으로 주사하여야 한다.
5. 이 약의 투약전 반드시 육안으로 입자확인 및 변색여부를 관찰하고, 용액이 변색되거나 침전물이 생길 경우 용액을 버려야 한다.
6. 다른 약물과 혼합하여 사용해서는 안된다.

<주사 용액 조제법>(1-바이알 제제 이외)

1. Pre-mix 용액(10 mg 도세탁셀/1 mL)의 조제

- 1) 이 약 바이알을 냉장 보관한 경우에는 본액 바이알과 용매 바이알을 꺼내어 5분간 상온에서 보관한다.
- 2) 용매 바이알을 거꾸로 하여 기울이고 주사기로 용매를 남김없이 뽑은 다음 본액 바이알에 옮겨 담는다.
- 3) 두 용액이 완전히 혼합되도록 적어도 45초 동안 Pre-mix 용액을 상하를 뒤집어 반복적으로 섞는다. 흔들어 섞지 않도록 한다.
- 4) Pre-mix 용액의 성상은 투명해야 하며 폴리소르베이트 80 때문에 용액 상층부에 거품이 생길 수도 있다. 거품이 소거될 때까지 5분간 Pre-mix 용액을 방치해 둔다.
- 5) Pre-mix 용액은 이 약을 10 mg/mL 함유하고 있으며, 즉시 수액 조제에 사용되어야 한다. 사용전 Pre-mix용액은 2 ~ 8 °C 또는 실온에서 보관하는 경우 물리·화학적으로 8시간 동안 안정하다.

2. 수액 조제

- 1) 눈금이 있는 주사기(calibrated syringe)에 Pre-mix 용액을 적량 취하여 생리식염 주사액 또는 5 % 포도당 주사액 250 mL 수액 백 또는 병에 주입한다. 200 mg보다 많은 용량의 사용이 필요한 경우에는 최종 희석 농도 0.74 mg/mL를 넘지 않도록 한다.
- 2) 수액이 완전히 혼합되도록 흔들어 준다.
- 3) 이 약의 투약전 반드시 육안으로 입자확인 및 변색여부를 관찰해야 하며

		<p>용액이 변색되거나 침전물이 생길 경우 용액을 버려야 한다.</p> <p>4) 수액 조제 후 상온 및 보통의 조명하에서(normal lighting condition)에서 1시간의 주사시간을 포함하여 4시간 이내에 정맥으로 주사하여야 한다.</p> <p>5) 다른 약물과 혼합하여 사용해서는 안된다.</p> <p>* 나녹셀엠주20밀리그램(도세탁셀무수물)(삼양바이오팜), 나녹셀엠주80밀리그램(도세탁셀무수물)(삼양바이오팜)</p> <p><주사 용액 조제법></p> <p>1. Pre-mix 용액 (2 mg 도세탁셀/mL)의 조제 이 약의 조제 시, 본액바이알과 용매바이알로 구성된 다른 도세탁셀 제제를 함께 사용해서는 안 된다.</p> <p>1) 이 약을 냉장 보관한 경우에는 바이알을 꺼내어 5분간 상온에서 보관한다.</p> <p>2) 멸균 주사기와 바늘을 사용하여 바이알에 생리식염 주사액 9.5 mL(20 mg 제품) 또는 38 mL(80 mg 제품)를 넣는다.</p> <p>3) 동결건조분말이 완전히 녹아 투명한 용액이 될 때까지 적어도 1분 동안 Pre-mix 용액을 흔들어서 섞는다.</p> <p>4) Pre-mix 용액의 성상은 투명해야 하며 고분자 때문에 용액 상층부에 거품이 생길 수도 있다. 거품이 소거될 때까지 5분간 Pre-mix 용액을 방치해 둔다</p> <p>5) Pre-mix 용액은 이 약을 2 mg/mL 함유하고 있으며, 즉시 수액 조제에 사용되어야 한다. 사용전 Pre-mix 용액은 2 ~ 8 °C에서 보관하는 경우 물리·화학적으로 8시간 안정하고 상온(15 ~ 25 °C)에서 보관하는 경우 물리·화학적으로 4시간 동안 안정하다.</p> <p>2. 수액 조제</p> <p>1) 눈금이 있는 주사기(calibrated syringe)에 Pre-mix 용액을 적량 취하여 생리식염 주사액 200 mL 수액 백 또는 병에 주입한다.</p> <p>2) 수액이 완전히 혼합되도록 흔들어 준다.</p> <p>3) 이 약의 투약전 반드시 육안으로 입자확인 및 변색여부를 관찰해야 하며 용액이 변색되거나 침전물이 생길 경우 용액을 버려야 한다.</p> <p>4) 수액 조제 후 상온 및 보통의 조명하에서(normal lighting condition)에서 1시간의 주사시간을 포함하여 4시간 이내에 정맥으로 주사하여야 한다.</p> <p>5) 다른 약물과 혼합하여 사용해서는 안된다.</p>
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.03.13
	효능·효과	불임 참조(변경된 경우)
	용법·용량	불임 참조(변경된 경우)
	사용상의 주의사항	불임 참조(변경된 경우)
	허가조건	기 허가사항과 동일
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> • 미국 Taxotere, Sanofi Aventis, 1996.05.14. 승인 • 유럽 Taxotere, Sanofi Mature, 1995.11.27. 승인 	

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 이수정
심사부서	종양항생약품과	심사담당자	(안유) 서정원, 백주현, 정주연
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

1. 유방암

○ 국소적으로 진행된 또는 전이성 유방암

- 1) 독소루비신과 병용하여 국소적으로 진행된 또는 전이된 유방암의 1차치료
- 2) HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein)가 과발현(IHC 3+ 또는 FISH 양성)되고 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 전이성 유방암에 트라스투주맙과 병용요법
- 3) 이전의 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암
- 4) 카페시타빈과 병용하여 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암

○ 수술 후 보조요법

- 1) 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용하여 다음 환자의 수술 후 보조요법 (TAC regimen)
 - (1) 림프절 양성의 수술 가능한 유방암
 - (2) 림프절 음성의 수술 가능한 유방암(고위험인자가 하나 이상 있는 환자(종양크기 > 2 cm, 연령 < 35세, 호르몬수용체음성, 종양분화도 2 ~ 3))
- 2) 독소루비신과 시클로포스파미드 사용 후, 트라스투주맙과 병용하여, HER2가 과발현된 수술 가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법 (AC-TH regimen)
- 3) 카보플라틴과 트라스투주맙과 병용하여, HER2가 과발현된 수술 가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법 (TCH regimen)
- 4) 시클로포스파미드와 병용하여 수술가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법(1cm≤원발종양 크기<7cm) (TC regimen)

2. 비소세포 폐암

백금화학요법제로 치료효과를 얻지 못한 환자들을 포함한 국소적으로 진행된 비소세포폐암 또는 전이성 비소세포폐암

3. 전립샘암

프레드니솔론과 병용하여 안드로겐 비의존성(호르몬불응성) 전이성 전립샘암

4. 난소암

카보플라틴과 병용하는 1차요법제로서 진행된 또는 전이된 상피성 난소암

5. 두·경부암

시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 국소진행성 두경부 편평세포암의 유도화학요법

6. 위암

1) 진행성 및 전이성 또는 국소재발성 위암의 단독요법

2) 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 전이성 또는 국소재발성 위암의 1차 치료

3) 옥살리플라틴 및 S-1(테가푸르/기메라실/오테라실칼륨)과 병용하여 절제가능한 국소 진행성 위암(LAGC)의 수술 전 보조요법

7. 식도암

진행성 또는 재발성 식도 편평세포암

○ 용법·용량

1. 유방암

○ 국소적으로 진행된 또는 전이성 유방암

1) 유방암에 대한 1차 요법에서 독소루비신(50 mg/m^2)과 병용시 도세탁셀로서 75 mg/m^2 을 투여한다.

2) 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 과발현 전이성 유방암에 트라스투주맙과 병용요법제로 사용하는 경우, 이 약으로서 100 mg/m^2 를 3주마다 60분에 걸쳐 점적정맥주사한다. 트라스투주맙 첫 투여 다음날 이 약 투여를 시작할 수 있고, 이전 투여한 트라스투주맙의 내약성이 좋았다면 트라스투주맙 투여 직후 이 약 투여를 시작할 수도 있다.

* 트라스투주맙은 초기용량으로 체중 kg 당 4 mg 을 90분에 걸쳐 점적정맥주사한 후 다음 주부터는 매주 체중 kg당 2 mg 을 투여한다(트라스투주맙 제품의 용법·용량 참조).

3) 이전 화학요법에 실패한 유방암에서는 이 약 $75 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ 을 매 3주마다 1시간 동안 정맥 투여한다.

4) 카페시타빈과 병용하여 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에서는 3주마다 이 약 75 mg/m^2 투여하면서 카페시타빈을 2주간 1일 2회, 1회 $1,250 \text{ mg/m}^2$ 투여하고(식후 30분 이내) 1주간 휴약하는 것(3주를 주기로 함.)이 권장된다. 카페시타빈 용량은 카페시타빈의 제품설명서를 참조하여 체표면적에 따라 결정한다.

○ 수술 후 보조요법

1) 독소루비신과 시클로포스파미드와 병용하여 림프절 양성 및 림프절 음성의 수술 가능한 유방암환자에서 수술 후 보조요법으로 3주마다 독소루비신 50 mg/m^2 과 시클로포스파미드 500 mg/m^2 투여 1시간 후 이 약 75 mg/m^2 를 6주기 투여한다(TAC regimen). 혈액학적 독성 위험을 줄이기 위해서는 예방적으로 G-CSF를 투여할 수 있다(용법용량 9. 용량조절 참조).

2) 독소루비신과 시클로포스파미드 사용 후, 트라스투주맙과 병용하여, HER2가 과발현된 수

술 가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법(AC-TH regimen)

(1) AC: 1~4 주기(3주/1주기)동안 매 3주마다, 독소루비신 (A) 60 mg/m²를 투여하고, 시클로포스파미드 (C) 600 mg/m²를 투여한다.

(2) TH: 5~8 주기(3주/1주기)동안 매 3주마다 도세탁셀 (T) 100 mg/m²를 1시간 동안 투여하고, 트라스투주맙 (H)은 매주 아래와 같은 일정으로 투여한다.

- 트라스투주맙: 5주기의 1일차에 초기부하용량으로 트라스투주맙 4 mg/kg을 90분간 투여한다. 이후 1주마다 유지용량으로 2 mg/kg를 30분간 투여한다.(5주기의 8일차부터, 8주기까지)

- 도세탁셀: 5주기의 2일차에 투여한다. 6~8주기에는 1일차에 투여한다.

(3) 보조화학요법이 완료된 후에 트라스투주맙 6 mg/kg를 단독요법으로 3주마다 30분간 투여한다.

트라스투주맙은 총 1년간 투여한다.

3) 카보플라틴과 트라스투주맙과 병용하여, HER2가 과발현된 수술 가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법 (TCH regimen)(1-6주기)

(1) 도세탁셀 및 카보플라틴: 3주마다 도세탁셀 (T) 75 mg/m²를 1시간 동안 투여 및 카보플라틴 (C) AUC 6 mg/mL/min를 30~60분간 투여하며, 1주기에는 2일차에 투여, 2~6주기에는 1일차에 투여한다.

(2) 트라스투주맙: 1일차에 초기부하용량으로 트라스투주맙 4 mg/kg을 90분간 투여한다. 이후 1주마다 유지용량으로 2 mg/kg를 30분간 투여한다.

(3) 보조화학요법이 완료된 후에 트라스투주맙 6 mg/kg를 3주마다 30분간 투여한다. 트라스투주맙은 총 1년간 투여한다.

4) 시클로포스파미드와 병용하여 수술가능한 유방암 환자의 수술 후 보조요법(TC regimen)에서는, 3주를 1주기로 하여 4주기 동안, 매 주기의 1일차에 도세탁셀 75 mg/m²을 1시간 이상 주입 하고, 시클로포스파미드 600mg/m²을 30~60분간 정맥 주입한다. 도세탁셀 투여 1일 전, 전처치로 경구용 텍사메타손 8mg, 1일 2회 투여를 시작하며, 총 5회 동안 계속 복용 한다.

2. 비소세포폐암

이 약 75 mg/m²을 3주마다 1시간동안 정맥 주사한다. 백금 유도체와 복합화학요법으로 치료 시 최대 75 mg/m²으로 정맥 투여한다.

이전에 화학요법으로 치료받은 경험이 있는 환자에게 이 약 100 mg/m²를 투여한 무작위 배정 임상시험에서 치료-관련 사망률, 감염, 혈액학적 독성의 증가가 연관되었다.

3. 전립샘암

프레드니솔론과 병용시 이 약 75 mg/m²을 3주마다 1시간동안 정맥주사한다. 프레드니솔론은 1일 2회, 1회 5 mg을 지속적으로 경구투여한다.

4. 난소암

진행된 또는 전이된 상피성 난소암에 대한 1차 요법으로 카보플라틴과 병용하여 3주마다 이 약 75 mg/m² 1시간동안 정맥 주사 후 즉시 카보플라틴 AUC 6.0 mg/mL · min 을 30 ~

60분간 정맥주사한다.

* 카보플라틴 용량은 Calvert의 식을 이용하여 구한다.

$$\text{용량(mg)} = \text{tAUC}^* \times (\text{GFR} + 25)$$

GFR 사구체여과율(glomerular filtration rate, mL/min) : Cockcroft and Gault 식 또는 Jelliffe의 식을 이용하여 구한다.

* tAUC 5.0 mg/mL · min (51CrEDTA 을 이용하여 GFR을 구할 경우)

5. 두 · 경부암

시스플라틴 투여 전후에 항구토제 전치료 및 적절한 수화요법(hydration)을 받도록 한다. 혈액학적 독성의 위험을 완화하기 위하여 예방적으로 G-CSF를 투여하여야 한다. 두경부암에 대한 임상시험 TAX323 및 TAX324에서 이 약을 투여 받은 환자들은 모두 예방적으로 항생제를 투여 받았다.

1) 방사선 요법 전의 유도화학요법(TAX323) : 수술이 불가능한 국소 진행성 두경부 편평세포암의 유도화학요법시 이 약 75 mg/m²을 1시간동안 정맥주사한 후, 시스플라틴 75 mg/m²을 1시간 이상 정맥주사한다(제1일). 그 후 플루오로우라실을 750 mg/m²/day로 5일 동안 연속 정맥주사한다. 3주를 1주기로 하여 4주기 동안 투여한다. 화학요법을 받은 후 방사선 요법을 받도록 한다.

2) 화학방사선 요법 전의 유도화학요법(TAX324) : 국소 진행성(절제 불가능한, 낮은 외과적 치료 및 장기 보존) 두경부 편평세포암의 유도화학요법시 이 약 75 mg/m²을 1시간동안 정맥주사한 후, 시스플라틴 100 mg/m²을 30분 ~ 3시간동안 정맥주사한다(제1일). 그 후 플루오로우라실을 1,000 mg/m²/day로 연속 정맥주사한다(제1일 ~ 제4일). 3주를 1주기로 하여 3주기 동안 투여한다. 화학요법을 받은 후 화학방사선 요법을 받도록 한다.

6. 위암

1) 상용량은 단독요법으로 이 약 75 mg/m² 3주마다 1시간동안 정맥 주사한다.

2) 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용투여시 이 약 75 mg/m²을 1시간 동안 정맥주사 후, 시스플라틴 75 mg/m²을 1 ~ 3시간 동안 정맥주사한다. 시스플라틴 정맥주사가 끝난 후부터 플루오로우라실을 750 mg/m²/day 용량으로 5일 동안 연속주입한다(1주기). 3주마다 같은 방법으로 투여한다. 시스플라틴 투여전에 항구토제의 투여와 적절한 수화(hydration)가 필요하다. 혈액학적 독성의 위험을 줄이기 위한 예방적 요법으로 G-CSF를 투여할 수 있다.

3) 옥살리플라틴 및 S-1과 병용하여 절제가능한 국소 진행성 위암에 대한 수술 전 보조 요법: 제1일에 이 약 50 mg/m²을 최소 1시간 동안 정맥주입 후 옥살리플라틴 100 mg/m²을 최소 2시간 동안 정맥주입하며, 제1일부터 제14일까지 1일 2회 S-1 40 mg/m²을 경구투여로 병용한다. 이를 1주기로 하여 매 3주마다 투약하고, 이 병용요법은 수술 전 3주기동안 시행된다. 수술 전 보조요법을 시행하는 동안 혈액학적 독성의 위험을 완화하기 위하여 1주기부터 예방적 G-CSF를 사용할 수 있다. 수술 전 보조요법을 시행하는 대상환자는 최신 위암 진료 지침에 따른 정확하고 면밀한 수술 전 병기 진단이 필요하다.(사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 참고)

7. 식도암

상용량은 성인에게 1일 1회 이 약 70 mg/m²을 1시간 이상 3 ~ 4주 간격으로 정맥 주사하며, 환자의 상태에 따라 적절히 감량한다.

8. 전치료(Premedication Regimen)

이 약 투약 시 발현될 수 있는 중증의 과민반응 및 체액저류를 최소화 하기위해 전치료를 해야 하며 전치료는 금기사항이 아닌 한, 이 약 투약 하루 전부터 3일 동안 경구용 코르티코스테로이드(덱사메타손의 경우 매일 16 mg(예, 8 mg씩 2회)을 투여)를 투여한다. 혈액학적 독성의 위험을 완화하기 위하여 예방적으로 G-CSF를 투여할 수 있다.

호르몬 불응성 전이성 전립샘암에서 프레드니손 또는 프레드니솔론과 병용하는 경우, 전치료로서 이 약 투여 12시간, 3시간, 1시간 전에 경구용 덱사메타손을 8 mg씩 투여하는 것이 권장된다.

9. 용량조절

이 약 투여시 다른 화학요법제와 마찬가지로 호중구수를 면밀히 측정해야 하며(투여전 혈액 소견에서) 호중구수가 1,500 cells/mm³ 미만일 경우, 이 수치 이상으로 회복 될 때까지 투여를 연기한다.

열성 호중구감소증, 중증의 호중구감소증(1주 이상 호중구수가 500 cells/mm³ 미만), 중증 또는 축적된 피부반응이나 중증의 말초신경증이 나타날 경우 이 약의 용량을 100 mg/m²에서 75 mg/m², 또는 75 mg/m²에서 55 mg/m²로 감량해야 하며, 이러한 반응이 지속될 경우 75 mg/m²에서 55 mg/m²로 추가 감량하거나 투여를 중단한다.

1) 유방암

유방암에서 이 약 100 mg/m²을 초기용량으로 투여한 환자에서 열성 호중구감소증, 중증의 호중구감소증(1주 이상 호중구수가 500 cells/mm³ 미만), 중증 및 축적된 피부반응, 중증의 말초신경증이 나타날 경우 이 약의 용량을 100 mg/m²에서 75 mg/m², 또는 75 mg/m²에서 55 mg/m²로 감량해야 하며, 이러한 반응이 지속될 경우 75 mg/m²에서 55 mg/m²로 추가 감량하거나 투여를 중단한다. 중증의 말초신경증(Grade 3 이상)이 나타날 경우 이약의 치료를 전부 중단한다.

유방암에서 이 약과 카페시타빈 병용시, 카페시타빈의 용량 조절을 위하여, 카페시타빈의 제품설명서를 참고한다. 환자에게 처음으로 2도 독성(Grade 2 toxicity)이 발현되어 다음 투여 전까지 지속되면 0 ~ 1도(Grade 0 ~ 1)로 완화될 때까지 병용투여를 연기하고, 투여 재개 시에는 이전과 동일한 용량을 투여한다. 2도 독성(Grade 2 toxicity)이 두번째로 발현되는 경우 또는 3도 독성(Grade 3 toxicity)이 처음으로 발현되는 경우에는 투여주기 중 어느 때라도 0 ~ 1도(Grade 0 ~ 1)로 독성이 완화될 때까지 투여를 연기하고, 투여 재개시에는 도세탁셀 55 mg/m²을 투여한다. 독성이 거듭해서 나타나거나, 4도 독성(Grade 4 toxicity)이 발현하는 경우에는 투여를 중단한다.

유방암 보조요법에서 이 약과 독소루비신, 시클로포스파미드와의 병용(TAC regimen)은 호중구수가 1,500 cells/mm³ 이상인 경우에만 시작한다. 열성 호중구감소증 그리고/또는 호중구감소로 인한 감염을 경험하는 환자에게는 이후 모든 주기에서 이 약의 용량을 60 mg/m²으로

감량하여 투여한다. 중증 또는 축적된 피부반응, 중등도의 감각신경 징후 및 증상 또는 3 ~ 4도(Grade 3 ~ 4) 구내염이 나타나는 경우, 이 약의 용량을 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다. 이 약 60 mg/m²을 투여하는 동안에도 이러한 반응이 계속되면 투여를 중단한다. 트라스투주맙의 용량 조절을 위해서는 트라스투주맙의 제품설명서를 참고한다.

유방암 보조요법으로 AC-TH 혹은 TCH 요법으로 이 약을 투여받는 환자 중, 열성호중구감소증이나 감염을 보이는 환자에게는 이후 모든 주기에서 예방적 G-CSF를 투여할 수 있다. 열성호중구감소증이나 감염이 두번째로 발견되는 경우 환자에게는 예방적 G-CSF를 계속 투여하여야 하며, 도세탁셀의 용량을 AC-TH요법에서는 100 mg/m²에서 75 mg/m²으로, TCH 요법에서는 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다.

그러나, 실제 임상에서 호중구감소증은 1주기에 발생할 수 있다. 따라서, 환자의 열성호중구감소증 위험성 및 최신의 권고사항을 고려하여 G-CSF를 사용할 수 있다. 치료 요법에 따라서, 3~4도(Grade 3~4) 구내염을 보이는 환자에서는 도세탁셀의 용량을 AC-TH요법에서는 100 mg/m²에서 75 mg/m²으로, TCH 요법에서는 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다.

2) 비소세포폐암

비소세포폐암에서 단독요법으로 이 약 75 mg/m²을 초기용량으로 투여한 환자에서 열성 호중구감소증, 또는 중증의 호중구감소증(1주 이상 호중구수가 500 cells/mm³ 미만), 중증 및 축적된 피부반응 또는 3 ~ 4도 비혈액학적 독성이 나타나는 경우 독성이 해결될 때까지 치료를 연기해야 하고 55 mg/m²로 감량한다. 3도 이상의 말초신경병증이 나타난 환자는 치료를 완전히 중단해야 한다.

비소세포폐암에서 시스플라틴 또는 카보플라틴과 이 약 75 mg/m²을 병용한 환자에서, 이전 치료로 혈소판 수치가 25,000 cells/mm³ 미만(시스플라틴 병용시) 또는 75,000 cells/mm³ 미만(카보플라틴 병용시) 으로 나타나는 경우 또는 열성 호중구감소증, 중대한 비혈액학적 독성이 나타나는 경우, 다음 주기에 이 약 용량을 65 mg/m²으로 감량한다. 시스플라틴의 용량 조절을 위하여, 시스플라틴의 제품설명서를 참고한다.

3) 전립샘암

전립샘암에서 이 약과 프레드니솔론의 병용은 호중구수가 1,500 cells/mm³ 이상인 경우에만 시작한다. 열성호중구감소증, 중증의 호중구감소증(1주 이상 호중구수가 500 cells/mm³ 미만), 중증의 피부반응, 중등도의 말초신경증/증후가 나타날 경우 이 약의 용량을 75 mg/m²에서 60 mg/m²로 감량해야 하며, 이러한 반응이 지속될 경우 투여를 중단한다.

4) 난소암

난소암에서 시스플라틴 또는 카보플라틴과 병용하여 도세탁셀 75 mg/m² 초기 용량으로 하는 환자에서 이전 치료로 혈소판 수치가 25,000 cells/mm³(시스플라틴), 75,000 cells/mm³(카보플라틴) 미만일 경우 또는 열성호중구감소증, 중증의 비혈액학적 독성이 나타날 경우, 다음 주기에 도세탁셀 용량을 65 mg/m²으로 감량한다. 시스플라틴의 용량 조절을 위하여, 시스플라틴의 제품설명서를 참고한다.

5) 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용투여시(위암, 두경부암)

시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 이 약을 투여받은 환자는 항구토제의 투여와 적절한 수화(hydration)가 필요하다. 복합적 호중구감소증의 위험을 완화시키기 위해 G-CSF를 투여할 수 있다.

예방적 G-CSF 투여에도 불구하고 열성호중구감소증, 지속형호중구감소증 또는 호중구감소성 감염이 나타나는 경우, 도세탁셀의 용량을 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다. 복합적 호중구감소증이 나타나는 경우에는 도세탁셀의 용량을 60 mg/m²에서 45 mg/m²으로 추가로 감량한다. Grade 4의 혈소판감소증이 나타나는 경우에는 이 약의 용량을 75 mg/m²에서 60 mg/m²으로 감량한다. 호중구수가 1,500 cells/mm³ 초과로 회복되고 혈소판수가 100,000 cells/mm³ 초과로 회복되어야 이 약의 다음 주기 투여를 재개할 수 있다. 독성이 지속되는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 이 약을 투여 받은 환자에서 위장관계 독성에 따른 용량 조절은 다음과 같이 권장된다.

독성	용량 조절
설사 (grade 3)	첫 번째 발현시 : 플루오로우라실의 용량 20 % 감량 두 번째 발현시: 이 약의 용량 20 % 감량
설사 (grade 4)	첫 번째 발현시 : 이 약과 플루오로우라실의 용량 20 % 감량 두 번째 발현시: 투약 중단
구내염/점막염 (grade 3)	첫 번째 발현시 : 플루오로우라실의 용량 20 % 감량 두 번째 발현시 : 플루오로우라실의 투여중단(모든 주기에서) 세 번째 발현시 : 이 약의 용량 20 % 감량
구내염/점막염 (grade 4)	첫 번째 발현시 : 플루오로우라실의 투여중단(모든 주기에서) 두 번째 발현시 : 이 약의 용량 20 % 감량

시스플라틴 및 플루오로우라실의 용량 조절을 위해서는 시스플라틴 및 플루오로우라실의 제품설명을 참고한다.

국소 진행성 두경부 편평세포암의 유도화학요법시 지속형호중구감소증, 열성호중구감소증 또는 감염과 같은 복합적인 호중구감소증이 나타난 경우 모든 투여주기 동안 예방적 G-CSF를 사용하는 것(예, 제 6 ~ 15일 동안)이 권장되었다.

○ 간장애 환자에 대한 투여

이 약 100 mg/m²을 단독으로 투여 받은 환자의 약동학적 자료에 근거하여, 혈청 아미노전달 효소(ALT 또는/그리고 AST)가 ULN보다 1.5배 이상 높고, 혈청 ALP가 ULN보다 2.5배 이상 높은 경우에는 이 약 75 mg/m²을 투여하는 것이 권장된다. 혈청 빌리루빈 수치가 ULN보다 높거나, ALT, AST가 ULN보다 3.5배 이상 높고 동시에 ALP가 ULN보다 6배 이상 높은 경우에는 용량 감량이 권장되지 않고 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. 간부전 환자에서 다른 약물과 병용투여 한 자료는 없다.

6) 이 약과 옥살리플라틴 및 S-1을 병용 투여 받은 실제 가능한 국소 진행성 위암 환자에서

중증의 호중구감소증이 1주기부터 발생할 수 있다. 따라서, 이러한 위험을 완화하기 위하여 1주기부터 예방적 G-CSF를 사용할 수 있다.

<주사용액(수액) 조제법>

이 약의 조제 시, 본액바이알과 용매바이알로 구성된 다른 도세탁셀 제제를 함께 사용해서는 안 된다.

이 약은 용매에 희석할 필요 없이, 바로 수액 조제가 가능하다.

각 바이알은 단회 사용해야 하며, 개봉 후 즉시 사용한다.

1. 이 약을 냉장 보관한 경우에는, 바이알을 꺼내어 5분간 상온에서 보관한다.

2. 이 약 1 mL에는 이 약 20 mg이 함유되어 있다. 눈금이 있는 주사기(calibrated syringe)를 이용하여 무균 상태에서 주사액을 적량 취하여 생리식염 주사액 또는 5 % 포도당 주사액 250 mL 수액 백 또는 병에 1회에 주입(1 shot injection) 한다. 이 약 200 mg보다 많은 용량의 사용이 필요한 경우에는 최종 희석 농도가 0.74 mg/mL를 넘지 않도록 한다.

3. 수액이 완전히 혼합되도록 흔들어 준다.

4. 수액 조제 후 상온에서 1시간의 주사시간을 포함하여 6시간 이내에 정맥으로 주사하여야 한다.

5. 이 약의 투약전 반드시 육안으로 입자확인 및 변색여부를 관찰하고, 용액이 변색되거나 침전물이 생길 경우 용액을 버려야 한다.

6. 다른 약물과 혼합하여 사용해서는 안된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간기능에 이상이 있고, 고용량을 투여 받는 경우, 이전 백금을 기본으로 한 치료경험이 있는 비소세포폐암 환자 중 단독으로 100 mg/m²을 투여 받는 경우 이 약과 관련된 사망 건수가 증가하였다.

2) 간장애 환자 : 이 약 100 mg/m²을 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/m²을 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/mm³ 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 3일 간의 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 모니터링해야 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 수년 후에 발생할 수 있다. 환자들은 반드시 이차성 원발 악성종양에 대해 모니터링을 받아야 한다. 투여와 관련된 급성 골수성 백혈병, 골수형성이상 증후군이 유발암 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 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 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 함유제에 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($\geq 10\%$), 자주($\geq 1\%$, $<10\%$), 때때로($\geq 0.1\%$, $<1\%$), 드물게($\geq 0.01\%$, $<0.1\%$), 매우 드물게($<0.01\%$)로 나타났다.

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(중양값) 나타났으며, 중증의 호중구 감소($< 500 \text{ cells/mm}^3$)는 7일간(중양값) 지속되었다. 혈액검사를 실시하여 호중구수가 $1,500 \text{ cells/mm}^3$ 이하 일 경우 정상 수준으로 회복될 때까지 투약을 중단하여야 한다.

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

파중혈관내용고(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. 추적관

찰기간동안 TAC군과 FAC군에서 각각 환자 1명이 급성 골수성 백혈병으로 사망했다(추적관찰 기간의 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.

트라스트주맙과 병용시 이 약 단독투여와 비교하여 혈액학적 독성이 증가하였다(3/4도 호중구 감소증 : 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, 시클로

포스파미드와 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/m²를 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 예방 목적으로 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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 추적관찰기간 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%), 호중구감소증(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 ² 를 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 ² 를 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 ² 를 병용투여한 경우 과민반응(9.8% 3-4도:1.4%), TCH 요법으로 이 약 75mg/m ² 를 병		

용투여한 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), 독성표피괴사증(리엘증후군), 급성 전신성 발진성 농포증 등의 물질성 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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, 변잡혈, 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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. 첫째에는 TAC군에서 CHF의 위험성이 더 높았다.

이 약을 단독투여한 환자에서는 증상성 심부전증이 나타나지 않은 반면, 트라스투주맵과 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 트라스투주맵과 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m² 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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, 핏뇨, 빈뇨, 총단백·알부민·알부민/글로불린 비·크레아티닌치나아제(CK) 이상 등이 나타날 수 있다.

항이노호르몬부적절분비증후군(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/m²를 병용투여한 경우 크레아티닌 상승(6.7%, 3-4도;0.5%), TCH 요법으로 이 약 75mg/m²를 병용투여한 경우 크레아티닌 상승(9.7%, 3-4도;0.6%)이 나타났다.

9) 체액저류 : 단독요법으로 이 약 100 mg/m²을 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/m² 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 이노제 등의 표준치료를 받아야 한다. 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 단독요법으로 100 mg/m²을 투여 받은 환자의 경우 치료중단시의 축적용량 중앙값은 1,021 mg/m²이며 체액저류 반전에 소요되는 시간의 중앙값은 16.4 주(0 ~ 42 주)이다. 전처치를 받은 환자(축적용량 중앙값 818.9 mg/m²)의 경우 전처치를 받지 않은 환자(축적용량 중앙값 489.7 mg/m²)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
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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 병용투여한 경우 : 자주 청각장애(5.7 %)가 나타났다.

(3) 국소진행성 두경부암에 대한 임상시험(TAX324)에서 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m²를 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 환자에서 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 타센류와 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 관찰되

있으며, 대개 위장관 장애, 특히 설사와 관련있었다. 치명적인 중앙용해증후군이 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, 혈관의 유출, 정맥부종, 정맥염, 침윤 반응이 나타났다.

이전에 혈관의유출이 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 %), 인플루엔자 유사 질환(12 %), 가슴통증(11 %), 경직(11 %), 졸음증(7 %)이 나타났다.

(7) 위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m²를 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/m²를 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/m²를 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/m²를 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 n(%)	추적관찰기간 종료시에 계속 진행 중 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/m²를 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/m²를 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/m²를 단독투여시 보고된 이상반응은 다음과 같다.

인과관계를 배제할 수 없는 이상반응으로 호중구 감소 및 백혈구 감소가 모든 레(49레)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 혈액독성은 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 9레에서 13건이 발현되었다. 중대한 이상반응은 폐렴이나 발열성호중구 감소 등의 호중구 감소와 관련된 것으로 생각되는 것이 6건, 식욕부진, 하혈, 혈소판 감소, 장관천공, 수양성 설사, 발작성 심방세동 및 골수 억제가 각 1건이었다.

17) 수술가능한 유방암환자의 수술 후 보조요법으로 시클로포스파미드와 병용하여 이약 75mg/m²를 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/m²를 투여한 임상에서, 이상반응은 다음과 같이 보고되었다.

이상반응	도세탁셀 + 카보플라틴 (n=539)		파클리탁셀 + 카보플라틴 (n=533)	
	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/표피과열	10.2	0.4	10.5	0.6
---------	------	-----	------	-----

19) 절제가능한 국소 진행성 위암에서 수술 전 보조요법으로 옥살리플라틴 및 S-1과 이 약 50mg/m² 병용 투여

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 ADR 은 주로 1등급 또는 2등급의 중등도였다.

수술 전 보조 DOS 요법시, 수술 전에 중대한 ADR 이 22.41%의 환자에서 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 3등급이상의 ADR 은 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 ADR 이 있었고, 51.04%의 환자에서 설사 (9.54%) 및 발열성 중성구 감소증 (9.13%)으로 인해 투여 중단 및 용량조절로 이어지는 ADR 을 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
입상 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 증대한 ADR 이 5.34%의 환자에서 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 3등급이상의 ADR 은 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 ADR 이 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 ADR 을 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 ($\geq 10\%$ 환자) 및 3등급 이상 ($\geq 5\%$ 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 · 비소세포폐 암 (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, 파종혈관내용고(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, 소화불량증, 식욕부진, 구역, 위장관질환, 위장관출혈, 이급후증, 장폐색증, 점막염, 치아질환, 치	구역, 식욕부진, 설사, 구토, 내염, 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

				은출혈, 치통, 토혈, 항문출혈, 허부종, 혈변		구내염, 치은출혈
간 및 담도계		AST 상승, ALT상승, 간기능이상	AST 상승, ALT상승, 간기능이상, 빌리루빈혈증	ALP상승, AST상승, 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, 패혈성속
심혈관계	심전도이상, 심계항진, 심장비대, 패혈성색전, 혈전성정맥염	심계항진, 심정지, 고혈압	실신, 심전도이상, 저혈압, 심계항진, 심방세동	고혈압, 저혈압, 정맥혈전색전증, 혈전성정맥염, 혈관염	세동, 심방성, 고혈압, 기외수축, 빈맥, 실실상성	심방세동, 심부전
요로계	혈뇨, 배뇨곤란, 혈중요소질소증가	신부전, 배뇨장애	배뇨장애, 신기능이상, 크레아티닌제거율 감소, 혈중요소질소증가	배뇨곤란, 배뇨장애, 신부전, 급성신부전, 요독증, 혈중요소감염, 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,	신경병증, 어지럼, 두통, 지각이상, 신경통, 불면증, 졸음	신경병증, 어지럼, 감각감퇴증, 말초신경병, 지각이상, 불면, 우울증, 신경과

				불안		민중
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, 홍반성 발진, 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, 주사부위염증		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, 과칼슘혈증, 저칼슘혈증, 저칼슘혈증, 전해질이상	BUN 증가, NPN 증가, 부종, 말초성 부종, 안면부종, 저단백질혈증, 저칼륨혈증, 전해질이상	얼굴부종, 크레아티닌 상승, 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, 흥부동통, 경직, 통증, 눈물증가, 이명	통증, 피로, 열, 전신성부종, 체중증가, 무력, 가슴통증, 안면홍조, 두통, 다리 감각둔화, 인플루엔자성증후군, 미각도착, 악화성 악성종양, 혈전성정

						맥 염(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 유의성을 입증하는 임상시험 결과는 없었다.

2) 이 약의 식도암에 대한 유효성은 반응율에 근거를 두고 있으며 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유의성을 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 유의성이 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 36

개월), 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 무질병 생존(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 트라스투주맵과 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 유의성을 입증하는 임상시험(controlled randomized trial) 보고는 없었다. 다만, 무작위배정 제2상 비교임상시험에서 도세탁셀 단독군(94명)에 비하여 도세탁셀과 트라스투주맵 병용군(92명)은 1차 변수인 반응율(34 % vs 61 %)뿐만 아니라 2차 변수인 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 트라스투주맵과 병용요법으로 TTP를 1차 평가변수로 하는 비교 무작위배정 임상시험에서 단독요법에 비해 TTP가 유의하게 연장됨을 보여주었다.

9) 절제 가능한 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 병기별)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/m²을 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/m²을 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 패혈증이였다.

(2) 비소세포폐암 : 이전 백금을 기본으로 한 치료경험이 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에게 단독으로 100 mg/m²을 투여 받은 경우 이 약과 관련된 사망 건수가 증가하였다(14 %와 5 % 두개의 무작위배정 비교 임상시험). 75 mg/m²을 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 텍사메타손(16 mg/day, 8 mg 1일 2회)과 같은 경구용 스테로이드로 전치료를 실시한다. 전립샘암 환자에서 전치료로서 이 약 투여 12시간, 3시간, 1시간 전에 경구용 텍사메타손 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/mm³ 이상으로 회복되어야 이 약의 투여를 재개할 수 있다.이 약의 투여 동안 중증의 호중구감소증(< 500 cells/mm³, 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. 유방

암의 보조요법으로 TAC를 투여 받는 환자는 복합적 호중구감소증(열성 호중구감소증, 지연형 호중구감소증 또는 호중구감소성 감염)의 위험을 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 병용투여받는 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^3 이상으로, 혈소판수가 $100,000 \text{ cells/mm}^3$ 이상으로 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 : 트라스투주맵과 병용한 환자에서, 특히 안트라사이클린을 포함한(독소루비신 또는 에피루비신) 화학요법을 투여 받았던 환자에서 심부전이 관찰되었다. 이는 중등도 및 중증이었으며, 사망과도 관련이 있었다. 따라서 트라스투주맵과 병용투여하기 전에는 기초 심기능검사를 해야 하며, 치료기간 중에는(예, 매 3개월마다) 심기능 이상으로의 발전가능성을 체크하기 위하여 심기능을 모니터링 해야 한다. 자세한 사항은 트라스투주맵의 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) 울혈성심부전 : 이 약의 투여기간 및 추적관찰기간 동안 울혈성 심부전의 증상을 모니터링

해야 한다.

23) 4개 이상의 림프절 양성 유방암 환자 : 4개 이상의 림프절 양성인 유방암 환자에게 TAC 요법의 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 탁셀류와 마찬가지로 도세탁셀을 투여한 환자에서 낭포황반부종(CMO)이 보고된 바 있다. 시야손상이 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 텍사메타손은 이 약의 단백결합율에 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 미

치지 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 확인해야 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 투여 중에 임신이 확인된 경우 또는 의심되는 경우에는 즉시 투여를 중지해야 한다.

2) 여성은 이 약의 치료 중 및 치료를 중지한 후 2개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 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 시스플라틴 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 성인과 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 성인과 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/m², 다른 환자는 200 mg/m²를 1시간 동안 정맥투여 받았다. 두 환자 모두 중증의 호중구감소증을 나타내었으며 경미한 무력감, 피부반응, 지각이상도 발생하였으나 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 유의성이 사람에게 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 °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 °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.

1.3 허가조건 (해당없음)

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당없음)

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

- 「약사법」 제35조의2에 따른 사전검토 진행
 - 안전성·유효성에 관한 자료(용법용량, 사용상의 주의사항 변경)
 - 검토결과 : 적합

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2022.06.15.	2022.06.15.
보완요청일자	2022.08.10.	2022.08.10.
보완접수일자	2023.02.03.	2023.02.03.
최종처리일자	2023.03.13	2023.03.08.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

[심사자 종합의견]

- 국내에서만 실시된 핵심 3상 임상시험 결과를 근거로 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 변경신청하는 것임
- 국내에서는 절제 가능한 국소 진행성 위암의 경우에는 수술 및/또는 보조항암화학요법이 권장요법이나, 3상 임상시험에서 수술 후 보조화학요법(S-1)에 수술전 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1(DOS) 항암화학요법을 실시하여 치료 결과를 개선하는 유효성을 입증하고자 하였음.
- FAS군에서 중앙값 3년의 PFS가 발생한 시점에서 분석되었음. 3년 PFS의 결과, 수술전 요법을 추가한 시험군은 66.82%의 무진행 생존을 보이며, 수술 후 보조요법(60.24%)과 비교할 때, 위험비(HR)로 0.68로 32%의 위험 감소 효과를 보임($p=0.0159$, Cox 비례위험 모델 분석).
- 1차 유효성 평가변수는 FAS군에서 3년 및/또는 약 244건의 사건 발생 시점에서 PFS 분석하도록 계획되었으며, PFS를 뒷받침할 수 있는 이차 유효성 평가변수로 OS 및 수술후 병기(병리학적 완전반응, pCR), R0 절제율을 군간 비교하였고, OS의 경우, 두군 모두 중앙값에 도달하지는 못하였으며, 통계적으로 위험 감소를 입증하지는 못하였음. 수술후 병리학적 병기를 평가한 결과, CSC군에서 10.36%의 완전반응률을 보여 유효성 경향을 확인하였고, FAS군에서 병리학적 병기 1기 이하인 대상자가 CSC군에서 35.1%로 SC군 11%보다 많았음. 근치적 절제(curative resection)를 의미하는 R0 절제율은 좋은 예후와 관련이 있으며, 1차 시점에서 CSC군이 95.50%로 SC군 83.76%보다 통계적으로 유의하게 높았음. 연구참여기관의 모든 병리학자들이 참여하여 AJCC 병기 매뉴얼을 기반으로 병리학적 stage 결정을 위한 참조 매뉴얼을 작성하였고, 병기 판정 및 조직검사 등 평가방법의 객관성을 확보하였음.
- 수술전 요법을 받은 CSC군 환자 중 2명이 시험약물과 관련되어 사망하였고, 열성 호중구 감소증과 관련된 사망사례가 발생하였음. ADR에 따른 사망사례가 발생하였고, ASCO 및 EORTC 가이드라인에서 고령의 환자에서는 예방적 G-CSF가 권고되고 있으므로 용법용량 및 사용상의 주의사항에 예방적 G-CSF 사용의 허용이 타당하다고 사료됨.
- OS 분석결과에의 경우, 2차 자료마감일에서도 미성숙 상태였으며, 3년 및 5년 OS 분석의 결과, 두 군간 차이가 없었음. 최종 OS를 포함한 결과보고서를 제출하지 않았으나, 중간분석 OS의 추적관찰기간 중앙값이 권장되는 추가적 추적관찰기간보다 길었던 점을 고려하였을 때 추가적인 OS 관찰은 필요하지 않을 것으로 사료됨. 다만, 해당 요법의 위험성 대비 유익성을 판단할 수 있는 추가적 정보로 사용상의 주의사항 '11. 기타'에 이와 관련한 사항을 추가하였으며 인정가능함.
- 아울러, 하위군 분석에서 선정시점의 임상병기가 높은 환자들(예 T3-4/N+)에게서 치료요법의 이점이 더 크게 관찰되었으므로 동 정보를 사용상의 주의사항에 포함하였음.
- 그 외, 용법용량 및 사용상의 주의사항 중 사전검토 결과 회신사항(중앙항생약품과-4234 (2022.11.09.))에 따라 일부 문구 수정함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 제품명 : 탁소텔1-바이알주(도세탁셀수화물)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421 항악성종양제
- 신청 효능효과:
 6. 위암
 - 1) 진행성 및 전이성 또는 국소재발성 위암의 단독요법
 - 2) 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용하여 전이성 또는 국소재발성 위암의 1차 치료
 - 3) 옥살리플라틴 및 S-1(테가푸르/기메라실/오테라실칼륨)과 병용하여 절제가능한 국소 진행성 위암의 수술 전 보조요법
- 신청 용법용량:
 6. 위암
 - 1) 상용량은 단독요법으로 이 약 75 mg/m² 3주마다 1시간동안 정맥 주사한다.
 - 2) 시스플라틴 및 플루오로우라실과 병용투여시 이 약 75 mg/m²을 1시간 동안 정맥주사 후, 시스플라틴 75 mg/m²을 1 ~ 3시간 동안 정맥주사한다. 시스플라틴 정맥주사가 끝난 후 부터 플루오로우라실을 750 mg/m²/day 용량으로 5일 동안 연속주입한다(1주기). 3주마다 같은 방법으로 투여한다. 시스플라틴 투여전에 항구토제의 투여와 적절한 수화(hydration)가 필요하다. 혈액학적 독성의 위험을 줄이기 위한 예방적 요법으로 G-CSF를 투여하여야 한다.
 - 3) 옥살리플라틴 및 S-1과 병용하여 절제가능한 국소 진행성 위암에 대한 수술 전 보조 요법: 제1일에 이 약 50 mg/m²을 최소 1시간 동안 정맥주입 후 옥살리플라틴 100 mg/m²을 최소 2시간 동안 정맥주입하며, 제1일부터 제14일까지 1일 2회 S-1 40 mg/m²을 경구투여로 병용한다. 이를 1주기로 하여 매 3주마다 투약하고, 이 병용요법은 수술 전 3주기 동안 시행된다. 수술 전 보조요법을 시행하는 동안 혈액학적 독성의 위험을 완화하기 위하여 1주기부터 예방적 G-CSF를 사용할 수 있다. 수술 전 보조요법을 시행하는 대상환자는 최신 위암 진료 지침에 따른 정확하고 면밀한 수술 전 병기 진단이 필요하다.(사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 참고)
- 약리작용 기전: 미세소관 탈중합화(depolymerization)를 억제하여 세포 주기의 M기에서 세포를 차단함으로써 암세포 증식을 억제

1.2. 기원 및 개발경위

- 여러 무작위 배정 시험에 근거하여 S-1 단독요법 또는 SOX (S-1 + 옥살리플라틴) 또는 CAPOX (카페시타빈 + 옥살리플라틴) 또는 도세탁셀과 병용한 S-1을 이용한 보조 화학요법은 아시아에서의 표준 치료이다. 2018년에 출판된 위암에 대한 한국의 진료 가이드라인에 따르면, 병리학적 병기가 II기 또는 III기인 위암 환자에 치료적 수술 후 D2 림프절 절제 후에 보조 화학요법 (S-1 단독요법 또는 카페시타빈 + 옥살리플라틴)이 권장된다(권장 정도: 강력, 근거 수준: 높음).
최근에, 수술-전후(D2 위 절제술 전 및 후) SOX가 LAGC 환자에서 CAPOX 보조요법에 비해 3년 무-질병 생존을 유의하게 개선한 것으로 입증되었다. 보조 화학요법과 비교했을 때, 수술 전후 SOX는 종양의 병기도 크게 감소시켰고(≤ pT1, 14% 대 3%) R0 절제율도 개선시켰다. 서양 국가에서, 수술 전후 화학요법(수술 전 및 후)은 종양의 병기를 감소시키고 근치적 절제 가능성을 증가시키며, 현미경학적 확산을 제거하고 치료에 대한 반응의 생체 내 평가가 가능하도록 하기 때문에 선호되는 접근법이다. 영국 의료 연구 위원회 임상시험(MAGIC)에서, LAGC 환자에서 ECF

(에피루비신, 시스플라틴 및 주입용 플루오로우라실)를 수술 전에 3회 주기 투여하고 수술 후에 3회 주기 투여한 경우, 수술만을 한 경우보다 종양의 크기와 병기를 유의하게 감소시켰고 무진행 생존(PFS) 및 전체 생존(OS)을 유의하게 개선했다. 나중에, 수술 전후에 투여된 FLOT 용법(플루오로우라실, 류코보린 옥살리플라틴, 도세탁셀) (수술 전 4회 주기 및 수술 후 4회 주기)은 LAGC이 있는 독일 환자에서 ECF (에피루비신, 시스플라틴 및 주입용 플루오로우라실) 또는 ECX (에피루비신, 시스플라틴, 카페시타빈)에 비해 더 우수한 병리학적 반응률(\leq pT1, 25% 대 15%), 더 높은 R0 절제율 (85% 대 78%) 및 더 긴 OS (중앙값 50개월 대 35개월)를 나타냈다.

진행성 위암이 있는 한국인 환자 9명을 대상으로 DOS (도세탁셀 + 옥살리플라틴 +S-1)에 대한 용량-탐색 시험이 수행되었다. 각 21일 주기의 1일차에 도세탁셀 52.5 mg/m²과 옥살리플라틴 105 mg/m²를 투여하고 1일차부터 14일차까지 S-1 80 mg/m²을 투여하는 것이 DOS 용법에 대한 권장 용량으로 보고되었다. 용량-제한 독성은 중성구 감소증이었고 전체 반응률(ORR)은 67%였다.

위에 기술된 권장 용량에서 DOS 용법의 유효성 및 투여 가능성이 이후 전이성 위암이 있는 44명의 한국인 환자가 포함된 II상 시험에서 연구되었다. 호중구 감소성 사례를 치료하기 위해 과립구 집락 자극 인자(G-CSF)가 투여되었으나, 이전 주기에서 호중구 감소성 사례를 경험했던 환자에서 예방적 G-CSF와 예방적 항생제는 허용되지 않았다. 투여된 주기의 횟수 중앙값은 8회(1-36회 범위)였다. 주요 독성은 3/4등급 중성구 감소증(37.2 %) 및 백혈구 감소증(27.9 %)이었다. ORR은 54.5 %였고, PFS 중앙값은 7.6개월이었고 OS 중앙값은 12.0개월이었다.

두번째 파일럿 II상 시험에서는, 41명의 한국인 LAGC 환자에 수술 전 보조요법인 DOS (DOS에 대하여 선정된 용량은 각 21일 주기의 1일차에 도세탁셀 50 mg/m², 1일차에 옥살리플라틴 100 mg/m²을 투여하고, 1-14일차에 S-1 80 mg/m²을 투여하는 것이었음)을 3회 주기 동안 투여한 후, 수술을 하고 보조요법인 S-1 (1년 동안 6주마다 1-28일차에 80 mg/m² 투여)을 투여했다. 예방적 G-CSF와 예방적 항생제는 허용되지 않았다. 모든 환자가 3회의 DOS 수술 전 보조요법 주기를 완료했다. 전체적으로, 환자 중 97.6%가 R0 절제율을 달성했고, 6명의 환자(14.6%)가 병리학적인 완전 반응을 나타냈으며 DFS 중앙값에는 도달하지 못했다(1년 및 2년 DFS는 각각 94.9% 및 89.7%였다). DOS 수술 전 보조요법을 받는 동안 주요 독성은 \geq 3등급 중성구 감소증(65.9%)이었고 4명의 환자(9.8%)가 열성 중성구 감소증을 경험했다.

후자의 투여 용법(각 21일 주기의 1일차에 도세탁셀 50 mg/m², 1일차에 옥살리플라틴 100 mg/m²을 투여하고, 1-14일차에 S-1 80 mg/m²을 투여)은 절제 가능 LAGC이 있는 한국인 환자에서 DOS를 이용한 선행 보조 화학요법 후 수술 및 S-1 보조 화학요법(CSC)을 실시하는 것이 바로 수술한 후 S-1 (SC) 보조요법을 실시한 경우에 비해 결과를 개선할 수 있는지를 연구하기 위해 설계된 III상 시험인 PRODIGY에 대하여 유지되었다.

● 국내외 허가현황

▶ 국내:

제품명	업소명	허가일
탁소텔주(도세탁셀삼수화물)	(주)사노피-아벤티스 코리아	2006.04.27.
탁소텔1-바이알주(도세탁셀수화물)		2010.05.24.

▶ 국외

국가명	제품명	업소명	허가일
-----	-----	-----	-----

미국	Taxotere	Sanofi Aventis	1996.5.14.
유럽	Taxotere	Sanofi Mature	1995.11.27.
캐나다	Taxotere	Sanofi Aventis	1995.12.31.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 위암은 2020년에 백만 건 이상 신규 증례가 발생했으며 이로 인한 사망 건 수는 769,000건 (전세계적으로 암으로 인한 사망 13건 중 1건에 해당)으로 추정되며, 전세계 발생률 5위 및 사망 원인 4위를 차지한다. 한국에서는 위암이 가장 흔하게 진단되는 암이며 암으로 인한 사망 원인 중 4위이다.
- 수술(D2 위 절제술)은 원위 전이가 없는 LAGC에서 R0 절제가 달성되는 경우 근치 가능성이 있을 수 있는 필수 기본 요법이다. 그러나, 이러한 환자에 대한 예후는 5년 생존률이 겨우 30%로 여전히 좋지 않다.
- 플루오로피리미딘(S-1 또는 카페시타빈)을 단독요법으로 투여하거나 옥살리플라틴 [S-1 + 옥살리플라틴(SOX) 또는 카페시타빈 + 옥살리플라틴(CAPOX)] 또는 도세탁셀(11)과 병용 투여하는 보조 화학요법이 아시아에서 LAGC 환자에 대한 표준 치료이다. 최근에, 수술-전후(D2 위 절제술 전 및 후) SOX가 이러한 환자에서 CAPOX 보조요법에 비해 3년 무-질병 생존을 유의하게 개선한 것으로 입증되었다. 보조 화학요법과 비교했을 때, 수술 전후 SOX는 종양의 병기도 크게 감소시켰고 ($\leq pT1$, 14% 대 3%) R0 절제율도 개선시켰다 (93% 대 87%). FLOT 용법(플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴, 도세탁셀)을 이용한 수술-전후 화학요법이 종양의 병기를 감소시키고($\leq pT1$, 25%), R0 절제 확률을 증가시키고, 초기의 현미경학적 확산을 제거하고, 치료 반응에 대한 생체 내 평가가 가능하도록 하기 때문에, 유럽과 미국에서는 이 용법이 표준 치료이다.
 - 도세탁셀(탁소텔®)은 미세소관의 탈중합을 억제함으로써 세포 주기 중 M 기간에서 세포를 차단하여 암세포 증식을 억제하는 물질인 탁소이드 계열 중 하나이다. 도세탁셀은 정맥 내 주입으로 투여되며 한국에서는 유방암, 비소세포폐암, 위암, 전립선암, 난소암, 식도암, 및 두경부암의 치료에 대하여 허가되어 있다.
 - 옥살리플라틴(엘록사틴®)은 백금-기반 화합물 계열에 속하는 항암제이다. 옥살리플라틴은 시스플라틴이나 카보플라틴과 다른 활성 스펙트럼을 가지며 플루오로피리미딘을 포함하는 다른 여러 가지 세포독성 화합물과 병용 시 부가적인 및/또는 상승적인 활성을 나타낸다. 옥살리플라틴은 정맥 내 주입으로 투여되며 한국에서는 결장 직장암 및 위암의 치료에 대하여 허가되어 있다.
 - S-1 (TS-1으로도 알려져 있음, 일본, 도쿄의 Taiho Pharmaceutical Co. Ltd. 소유)은 테가푸르(5-FU의 전구 약물)와 병용하는 경구용 플루오로피리미딘으로, 기메라실과 오테라실의 몰비가 1:0.4:1이다. 기메라실은 5-FU의 분해에 관여하는 디히드로피리미딘 탈수소효소의 상경적 억제제로, 혈장 및 종양 조직 내 5-FU의 유효 농도를 유지한다. 오테라실은 위장관 내에서 5-FU의 인산화를 억제하여 5-FU와 관련된 위장관 독성을 감소시키는 데 기여한다. 이 약은 한국에서 진행성 위암의 치료에 대하여 허가되어 있다.

* 국내 위암 진료지침(2018)

보조 요법

권고안 13. D2 림프절 절제술을 포함한 근치적 수술 후 병리학적 II기 또는 III기 위암 환자에서 보조 항암화학요법(S-1 또는 capecitabine + oxaliplatin)이 권고된다(근거: 높음, 권고: 강한 권고).

D2 림프절 절제술을 포함한 수술적 절제는 위암의 표준치료이다. 그러나 진행성 위암의 경우 근치적 절제 후에도 국소 및 원위 재발의 빈도가 높으며, 그 예후도 대체로 매우 저조하다[133].

유럽의 제3상 연구에서 보조 항암화학요법을 포함한 수술 전후 항암화학요법은 절제가능한 위 식도암 환자에 대해 수술만 단독으로 시행하는 것보다 생존율에 있어서 우월한 것으로 입증되었다[134,135]. 이러한 유럽의 연구들에서는 D2 림프절 절제가 포함되는 경우가 30%~50%에 불과하기 때문에, D2 림프절 절제가 표준적으로 이루어지는 동아시아에서 수술 전후 항암화학요법은 표준적인 치료로 받아들여지지 않았다. 최근 아시아 환자들을 대상으로 수행된 2개의 대규모 무작위배정 3상 임상연구에서 절제가능한 위암 환자에서 D2 림프절 절제를 포함한 근치적 수술 후 관할 대비 보조 항암화학요법의 유의한 생존율의 개선이 확인되었다[136,137]. 일본의 TS-1 보조 항암화학요법 임상연구(ACTS-GC)에서, 2기(T1 제외) 또는 3기 위암(by Japanese classification, 2nd English edition [138]) 환자 1,059명에게 D2 위절제술 후 경과관찰만을 실시하거나 수술 후 1년 동안 S-1을 투여하였다[136]. 3년 시점의 무재발 생존율은 S-1군에서 72.2%, 수술 단독군에서 59.6%였으며(HR, 0.62; 95% CI, 0.50-0.77; P<0.001), 3년 전체 생존율은 각각 80.1%와 70.1%였다(HR, 0.68; 95% CI, 0.52-0.87; P=0.003). 아시아 환자들을 대상으로 한 보조 항암화학요법에 대한 또 다른 3상 임상연구는 한국, 중국 및 대만에서 수행된 capecitabine과 oxaliplatin 보조 항암화학요법 연구(CLASSIC)로서, 수술 후 II-IIIb기 위암(AJCC 6판[139] 기준) 환자 1,035명이 D2 위절제술 후 6개월 동안 경과관찰만을 시행받거나 capecitabine과 oxaliplatin을 투여받았다[137]. 3년 무병생존율은 보조 항암화학요법 군에서 74%였으며 수술 단독군에서는 59%였다(HR, 0.56; 95% CI, 0.44-0.72; P<0.001). 이들 두 연구의 5년 추적관찰 데이터로 보조 항암화학요법의 생존율 개선에 대한 결과가 다시 한번 확인되었다[140,141].

이 연구들의 결과에 기초하여, 두 항암화학요법 모두(S-1 또는 capecitabine + oxaliplatin) 현재 동아시아에서 D2 위절제술 이후 병리학적 II 또는 III기 위암의 표준 치료로 받아들여지고 있다(그림 1).

완화 요법

임차 전신항암요법

권고안 18.1. 환자의 전신 수행상태 및 주요 장기 기능이 보존된 경우, 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암 환자에게 완화적 1차 platinum+fluoropyrimidine 병용요법이 권고된다(근거: 높음, 권고: 강한 권고).

진행성 위암에 효과적인 세포독성 항암제에는 주입용 5-FU, 경구용 fluoropyrimidine, platinum 제제, taxane계, irinotecan 및 anthracycline계 약제들이 포함된다. 무작위 배정 연구들에서 국소적으로 진행된 절제불가능 또는 전이성 위암의 치료를 위한 다양한 5-FU 기반의 요법들이 평가되었다[195-197]. 이러한 연구들을 종합한 메타분석에서, 최선의 지지치료 대비 항암화학요법으로 유의한 생존기간의 증가를 보였으며, 그 기간은 약 6개월 증가한 것으로 나타났다. 또한, 병용요법은 단일 약제 대비 통계적으로 유의한 생존기간의 증가를 보였다[198](그림 4).

주입용 5-FU가 진행성 위암에 가장 일반적으로 사용되는 세포독성 항암제 중 하나이지만, 연속 정맥 내 주입 투여는 일일 기간을 연장하고 혈전증 및 감염을 유발할 수 있다. 무작위 배정 3상 연구들에서 경구용 fluoropyrimidine 약제인 capecitabine [199-201]과 S-1[202, 203]이 주입용 5-FU에 비해 덜독하지 않음이 입증되었다. 따라서 경구용 fluoropyrimidine (capecitabine 또는 S-1)은 진행성 위암 환자에서 platinum화합물과의 병용요법으로 5-FU를 편리하게 대체할 수 있는 약제이다. 여러 해 동안, cisplatin은 진행성 위암 환자들의 치료에 가장 많이 사용되는 세포독성 항암제였다. 그러나 cisplatin의 구역, 구토, 신독성 및 이독성과 같은 관련 일부 부작용을 피하기 위해, 다른 platinum 제제들이 연구되었다. REAL-2 연구 결과, oxaliplatin 기반 병용요법은 전체생존율 측면에서 cisplatin 기반 병용요법 대비 덜독하지 않은 것으로 보고되었다[199]. 독일에서 수행된 무작위 배정 임상연구에서 나이가 많은 환자에서 oxaliplatin은 cisplatin보다 우수한 유효성을 보였으며, 전체적인 독성의 발생빈도는 더 낮은 것으로 나타났다[204]. 일본에서의 G-SOX 연구와 한국에서의 SOPP 연구에서는 S-1과 oxaliplatin이 진행성 위암 치료에 대해 S-1과 cisplatin만큼 효과적이며, 안전성면에서는 보다 우수한 것으로 보고되었다[205,206]. 따라서 oxaliplatin은 생존 기간 연장에 있어서 적어도 cisplatin 만큼 효과적이며 대체로 내약성은 더 우수하다고 하겠다.

세포독성 항암제의 병용요법과 관련하여, 2제보다 3제 병용요법이 더 이점이 있는지 여부는 여전히 확실하지 않다. 3상 V325 연구에서 docetaxel, cisplatin, 5-FU (DCF)의 병용요법이 cisplatin+5FU의 경우보다 전체 반응률, 무진행 생존기간 및 전체 생존율을 증가시키는 것으로 나타났다[207]. 그러나 V325 연구는 비교적 젊은 환자군을 대상으로 하였으며(연령 중앙값 55세), 그 생존의 특이 크지 않았던 반면(9.2 [DCF] vs. 8.6개월[CF]), 혈액 및 위장관 독성을 현저하게 증가시키기 때문에 실제 진료현장에서 DCF 3제 병용요법을 치료하는 데는 어려움이 있다. 다양한 임상연구들에서, 용량이나 일정을 조정할 수 있는 DCF 요법으로 진행성 위암 환자의 안전성 프로파일 향상과 함께 유효성이 입증되었다. 따라서, 일부 위암 환자들은 docetaxel을 포함한 3제 병용요법이 이로운 수 있지만, 이에 따른 부작용 증가를 반드시 고려해야 한다(높음, 약하게 권고됨).

선행 요법

권고안 15. D2 림프절 절제가 고려되는 경우, 잠재적으로 절제 가능한 위암의 선행 항암화학요법에 대한 유효성의 근거는 결정적이지 않다(근거: 높음, 권고: 권고없음).

유럽의 제3상 연구에서 선행 항암화학요법을 포함한 수술 전후 항암화학요법은 잠재적으로 절제 가능한 위암에서 수술 단독 대비 그 생존율이 우월한 것으로 입증되었다. MAGIC 임상연구에서 수술로만 치료받은 환자의 생존율을 수술 전후 epirubicin, cisplatin 및 주입용 5-fluorouracil (5-FU)이 투여된 환자와 비교하였으며, FNCLCC/FFCD 임상연구에서는 수술 전후 cisplatin 및 주입용 5-FU가 투여된 환자의 생존율을 비교하였다[135,163]. 이들 연구에서, 수술 전후 항암화학요법은 전체생존율과 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS) 또는 무병생존율을 유의하게 연장시켰다. FLOT-4 연구에서는 5-FU, leucovorin, oxaliplatin 및 docetaxel로 이루어진 수술 전후 항암화학요법이 수술 전후 epirubicin, cisplatin 및 5-FU 또는 capecitabine 보다 우월한 생존율을 보였다[134]. 그러나 이들 유럽 연구들에서는 환자의 30%~50%에서만 D2 림프절 절제가 실시되었으므로, D2 림프절 절제가 표준 치료인 우리나라의 환자에게는 이러한 수술 전후 항암화학요법이 적용되지 못할 수 있다. 최근, 일본의 3상 JCOG 0501 연구에서 진행된 국소 진행성 위암 환자를 대상으로 수술전 S1과 cisplatin 병용요법을 2주기 투여 후 D2 수술과 수술 후 S1을 투여한 수술 전후 항암화학요법을 D2 수술 후 보조 S1 요법과 비교하였다. 이 임상연구의 두 군간 전체생존율과 무진행생존기간에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다[164].

따라서 잠재적으로 절제가능한 위암에서 선행 항암화학요법은 현재 우리나라에서는 그 유효성에 대한 근거가 결정적이지 않다(그림 1).

임차 전신항암요법

권고안 19. 환자의 전신 수행상태 및 주요 장기 기능이 보존된 경우, 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암 환자에게 완화적 2차 전신항암요법이 권고된다. Ramucirumab + paclitaxel이 우선적으로 권고되며 irinotecan, docetaxel, paclitaxel, 또는 ramucirumab의 단독요법 역시 고려할 수 있다(근거: 높음, 권고: 강한 권고).

무작위배정 임상연구 및 메타분석에서 완화적 2차 항암화학요법(irinotecan 또는 taxane 병합)은 최선의 지지치료 단독과 비교하여 국소적으로 진행된 절제불가능 또는 전이성 위암 환자에서 유의한 생존율의 증가를 입증하였다(HR, 0.64; 95% CI, 0.52-0.79; P<0.001) [209-212](그림 4). 약제별로 보면 3상 임상연구들에서 주 1회 paclitaxel 투여와 irinotecan 투여는 유사한 전체 생존기간을 보였다[213,214]. 또한 VEGFR-2를 표적으로 하는 단클론 항체인 ramucirumab 역시 2개의 3상 이중 눈가림 위약 대조 임상연구들에서 유의한 생존율의 향상을 보였다. REGARD 연구에서 ramucirumab을 투여받은 환자는 위약을 투여받은 환자군과 비교하여 전체생존율과 무진행생존율 모두의 개선을 보였다[215]. 이와 유사하게, RAINBOW 연구에서 주 1회 paclitaxel 요법에 비하여 ramucirumab+paclitaxel 병용요법은 전체 생존기간을 유의하게 연장시켰다(9.6 vs. 7.4개월; HR, 0.807; 95% CI, 0.678-0.962; P=0.017) [216].

완화적 2차 전신항암요법에 관련된 임상연구들의 결과에 근거하여, paclitaxel+ ramucirumab 병용요법은 가장 선호되는 2차 전신항암요법으로 권고된다. Irinotecan, docetaxel, paclitaxel, ramucirumab 또한 환자가 완화적 1차 전신항암요법으로 이 약제들을 투여받지 않았다면, 단일 약제로 고려될 수 있다.

최고 anti-programmed cell death (PD-1) 항체인 pembrolizumab이 초기 완화적 전신항암요법 후 질병이 진행된 현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(deficient mismatch repair, MMR) 고형암의 치료에 대해 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받았다. 따라서, pembrolizumab은 MSI-H 혹은 dMMR 위암 환자에게 완화적 2차 또는 그 이후의 전신항암요법으로 고려해볼 수 있다[217].

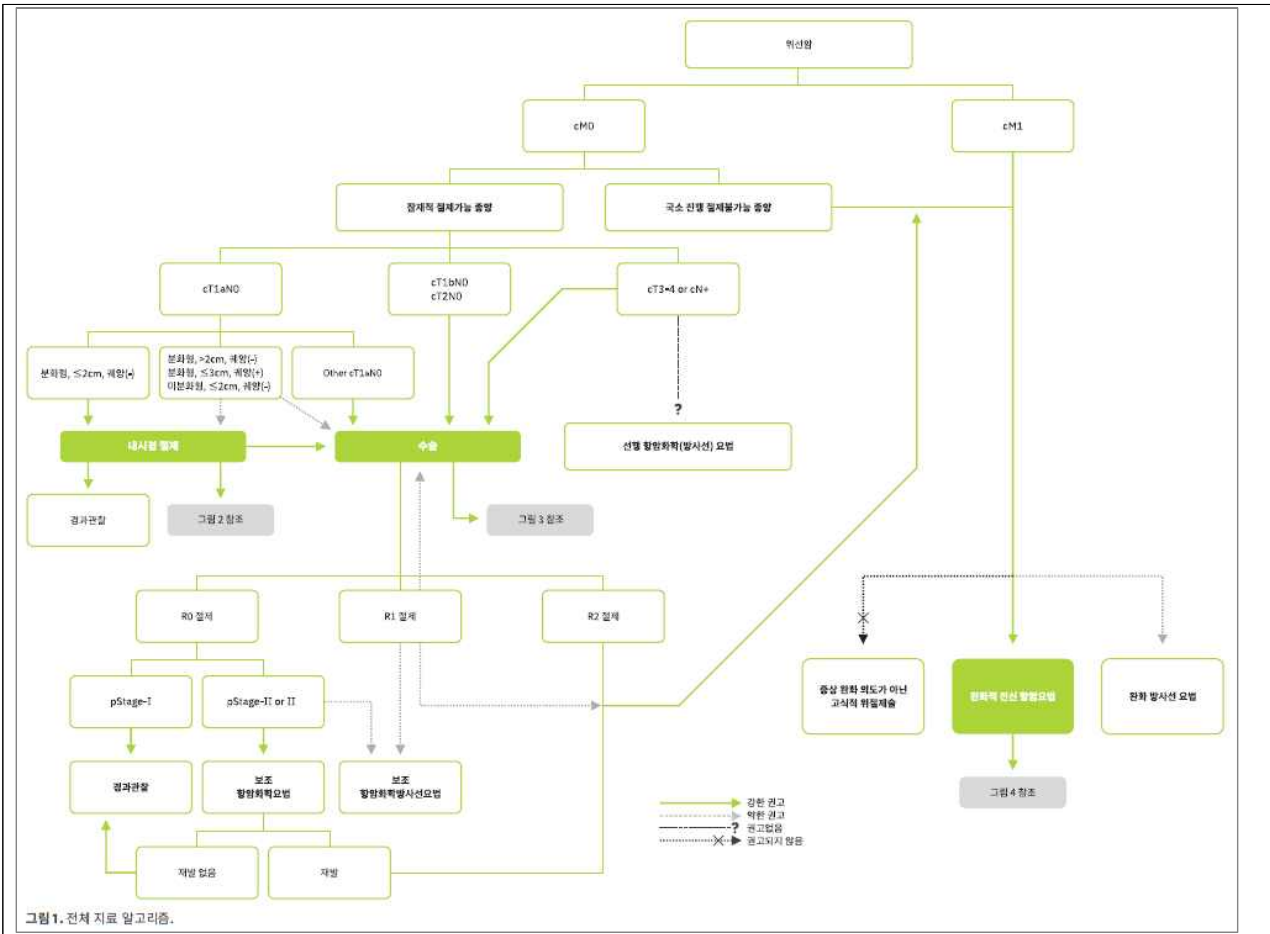


그림 1. 전체 치료 알고리즘.

* 국외 진료지침

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.022

Gastric Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

CONCLUSIONS OF MULTIDISCIPLINARY REVIEW	FINAL STAGE ⁱ	PRIMARY TREATMENT
cTis or cT1a	Non-surgical candidate ^k	ER ^a → Endoscopic surveillance ^a
	Medically fit ^{f,j}	ER ^a or Surgery ^{f,j} → Surgical Outcomes for Patients Who Have Not Received Preoperative Therapy (see GAST-4)
Locoregional disease (cM0)	Medically fit, potentially resectable	cT1b → Surgery ^{d,f,n} or Surgery ^{d,f,n} or Perioperative chemotherapy ^o (category 1) or Preoperative chemoradiation ^{o,p} (category 2B) → See Response Assessment (GAST-3)
	Medically fit, surgically unresectable ^f	Chemoradiation ^{o,p} or Systemic therapy ^o → Post-Treatment Assessment/Additional Management (see GAST-6)
	Non-surgical candidate ^{f,k}	Palliative Management (see GAST-9)
Metastatic disease (cM1)		Palliative Management (see GAST-9)

^a See Principles of Endoscopic Staging and Therapy (GAST-A).

^d See Principles of Pathologic Review and Biomarker Testing (GAST-B).

^f See Principles of Surgery (GAST-C).

ⁱ See Staging (ST-1) for tumor classification.

^j Medically able to tolerate major surgery.

^k Medically unable to tolerate major surgery or medically fit patients who decline surgery.

ⁿ Surgery as primary therapy is appropriate for ≥T1b cancer or actively bleeding cancer, or when postoperative therapy is preferred.

^o See Principles of Systemic Therapy (GAST-F).

^p See Principles of Radiation Therapy (GAST-G).



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Perioperative Chemotherapy

Preferred Regimens

- Fluorouracil,^b leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT)^c (category 1)¹
- Fluoropyrimidine and oxaliplatin^{b,d}

Other Recommended Regimens

- Fluorouracil and cisplatin (category 1)²

Preoperative Chemoradiation

(Infusional fluorouracil^b can be replaced with capecitabine)

Preferred Regimens

- None

Other Recommended Regimens

- Paclitaxel and carboplatin (category 2B)³
- Fluorouracil^b and oxaliplatin (category 2B)^{4,5}
- Fluorouracil and cisplatin (category 2B)^{6,7}
- Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) (category 2B)

Postoperative Chemoradiation

(For patients who received less than a D2 lymph node dissection [[See Principles of Surgery \(GAST-C\)](#)])

- Fluoropyrimidine (infusional fluorouracil^b or capecitabine) before and after fluoropyrimidine-based chemoradiation⁸

Postoperative Chemotherapy

(For patients who have undergone primary D2 lymph node dissection [[See Principles of Surgery \(GAST-C\)](#)])

Preferred Regimens

- Capecitabine and oxaliplatin^e (category 1)⁹
- Fluorouracil^b and oxaliplatin^e

Chemoradiation for Unresectable Disease

(Infusional fluorouracil^b can be replaced with capecitabine)

Preferred Regimens

- Fluorouracil^b and oxaliplatin^{4,5}
- Fluorouracil and cisplatin^{6,7}

Other Recommended Regimens

- Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) and paclitaxel (category 2B)¹⁰

^b Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see [Discussion](#).

^c Due to toxicity, three-drug regimens are recommended only in select patients who are medically fit.

^d The use of this regimen and dosing schedules is based on extrapolations from published literature and clinical practice.

^e Cisplatin may not be used interchangeably with oxaliplatin in this setting.



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY—REGIMENS AND DOSING SCHEDULES¹

PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY

PREFERRED REGIMENS

Fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT)^b

(4 cycles preoperative and 4 cycles postoperative)

Fluorouracil 2600 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours on Day 1
Leucovorin 200 mg/m² IV on Day 1
Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Docetaxel 50 mg/m² IV on Day 1
Cycled every 14 days¹

Fluoropyrimidine and oxaliplatin^b

(4 cycles preoperative and 4 cycles postoperative)

Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Leucovorin 400 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 400 mg/m² IV Push on Day 1
Fluorouracil 1200 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours daily on Days 1 and 2
Cycled every 14 days¹⁴

Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Leucovorin 200 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 2600 mg/m² IV continuous infusion over 24 hours on Day 1
Cycled every 14 days¹³

Capecitabine 1000 mg/m² PO BID on Days 1–14
Oxaliplatin 130 mg/m² IV on Day 1
Cycled every 21 days¹⁵

OTHER RECOMMENDED REGIMENS

Fluorouracil and cisplatin

(4 cycles preoperative and 4 cycles postoperative)

Fluorouracil 2000 mg/m² IV continuous infusion over 48 hours on Days 1–2
Cisplatin 50 mg/m² IV on Day 1
Cycled every 14 days

^b Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see [Discussion](#).

¹ Systemic therapy regimen and dosing schedules are based on extrapolations from published literature and clinical practice.

The selection, dosing, and administration of anticancer agents and the management of associated toxicities are complex. Modifications of drug dose and schedule and initiation of supportive care interventions are often necessary because of expected toxicities and because of individual patient variability, prior treatment, nutritional status, and comorbidity. The optimal delivery of anticancer agents therefore requires a health care delivery team experienced in the use of anticancer agents and the management of associated toxicities in patients with cancer.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

※위암의 수술 후 보조항암화학요법(병용요법)의 regimen 비교

	국내	NCCN
regimen	도세탁셀, 시스플라틴, 플루오로우라실 병용요법	Preferred ① 카페시타빈+옥살리플라틴 ② 플루오로피리미딘+옥살리플라틴
용법용량	도세탁셀 75 mg/m ² 을 1시간	① 카페시타빈+옥살리플라틴

	IV 후 시스플라틴 75 mg/m ² 을 1~3시간 IV, 이후 플루오로우라실 750mg/m ² /day 용량으로 5일간 연속주입(1주기). 3주마다 같은 방법으로 투여	카페시타빈 1000 mg/m ² PO BID 1~14일 옥살리플라틴 130 mg/m ² IV 1일차 21일 주기, 8주기 반복 ② 플루오로피리미딘+옥살리플라틴 옥살리플라틴 85 mg/m ² IV 1일차 류코보린 400 mg/m ² IV 1일차 플루오로우라실 400 mg/m ² IV Push 1일차 플루오로우라실 1200 mg/m ² IV정주, 24시간 이상 1~2일 14일 주기 또는 옥살리플라틴 85 mg/m ² IV 1일차 류코보린 200 mg/m ² IV 1일차 Fluorouracil 2600 mg/m ² IV정주, 24시간 이상, 1일차 14일 주기
--	--	--

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점: 사용상의 주의사항 중

- 위암에 시스플라틴 및 플루오로우라실과 이 약 75 mg/m²를 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.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험 승인

구분	승인번호	승인일	제목
3상	10031	임상제도과 -1864 (2011.10.17)	[DOCET_R_05153] 근치적 절제수술이 가능한 진행성 위암 환자에서 수술 전 보조항암화학요법 도세탁셀/옥살리플라틴/S-1(DOS) + 수술 + 수술 후 보조항암 화학요법 S-1을 수술 + 수술 후 보조항암화학요법 S-1과 비교하는 제3상, 공개형, 무작위배정 임상시험 (PRODIGY)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 실태조사 해당 없음: 임상정책과-9902(2022.08.25.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적자료: 총 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 PRODIGY(EFC13833) 시험임

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

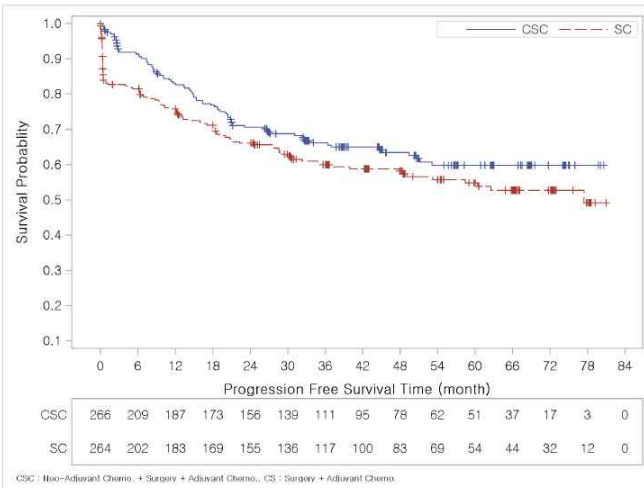
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과																		
§ 안전성 · 유효성: 위암의 수술전 선행화학요법																							
[PRODIGY] 근치적 절제수술이 가능한 진행성 위암 환자에서 수술 전 보조항암화학요법 도세탁셀/옥살리플라틴/S-1(DOS) + 수술 + 수술 후 보조항암화학요법 S-1을 수술 + 수술 후 보조항암화학요법 S-1과 비교하는 제3상, 공개형, 무작위배정 임상시험(최초등록: 2011.12.30.- 마지막 환자 마지막 방문 2021.12.13.)																							
3상	EFC13833	수술전 보조항암화학요법(도세탁셀/옥살리플라틴/S-1)의 유효성, 안전성 및 내약성을 비교	근치적 절제수술이 가능한 진행성 위암 환자	530/ 479 CSC 264/ 246 SC: 266/ 233	<1차 유효성> FAS군에서 무진행생존(PFS) <ul style="list-style-type: none"> • 3년 PFS <ul style="list-style-type: none"> - 총화인자: TMN 병기(T2/N+, T3-4/N+, T4/N-), 나이(65세 이상/이하), 성별, Primary Tumor(T), Lymph node(N), 조직학적 유형(intestinal, diffuse, mixed), 2차 항암요법 완료여부, 선행 보조화학요법에 대한 반응(CSC군) - 결과: CSC군 66.82%, SC군 60.24% HR 0.68 [0.50-0.93], p=0.0159 (Cox 분석) PFS 중앙값 CSC군 미도달, SC군 77.40개월(95% CI 53.19-NR), • 5년 PFS <ul style="list-style-type: none"> - 결과: CSC군 60.95%, SC군 55.57% 																		
<평가> 공개시험, 독립적 자료 모니터링 위원회(DMC)에서 안전성 및 유효성(중간분석) 평가					<table border="1"> <thead> <tr> <th>FAS군의 무진행 생존(PFS)</th> <th>SC (n=246)</th> <th>CSC (n=233)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>사건 발생 환자수</td> <td>101 (41.06)</td> <td>80 (34.33)</td> </tr> <tr> <td>중도절단 환자수</td> <td>145 (58.94)</td> <td>153 (65.67)</td> </tr> <tr> <td>중앙값</td> <td>77.40 [53.19, NR]</td> <td>NR [NR, NR]</td> </tr> <tr> <td>위험비(HR)</td> <td colspan="2">0.68</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2">0.50, 0.93</td> </tr> </tbody> </table>	FAS군의 무진행 생존(PFS)	SC (n=246)	CSC (n=233)	사건 발생 환자수	101 (41.06)	80 (34.33)	중도절단 환자수	145 (58.94)	153 (65.67)	중앙값	77.40 [53.19, NR]	NR [NR, NR]	위험비(HR)	0.68		95% CI	0.50, 0.93	
FAS군의 무진행 생존(PFS)	SC (n=246)	CSC (n=233)																					
사건 발생 환자수	101 (41.06)	80 (34.33)																					
중도절단 환자수	145 (58.94)	153 (65.67)																					
중앙값	77.40 [53.19, NR]	NR [NR, NR]																					
위험비(HR)	0.68																						
95% CI	0.50, 0.93																						
<선정기준> - 새로 조직학적으로 확진된 원발성 위 또는 위식도 접합부위의 선암 중 근치적 절제수술이 가능한 환자 - TNM 병기로 T2, 3/N(+), T4/Nany 인 환자 (AJCC 7 판 기준) (림프절 양성기준: 림프절 모양에는 관계 없이 단경(short axis) 8 mm이상인 경우를 림프절 전이 양성 판독 기준으로 정함)																							

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과																																	
					<table border="1"> <tr> <td>p-value [Cox]</td> <td colspan="2">.0159</td> </tr> <tr> <td>p-value [log rank]</td> <td colspan="2">.0152</td> </tr> <tr> <td>2년 PFS</td> <td>66.56 [60.12, 72.20]</td> <td>71.36 [64.93, 76.82]</td> </tr> <tr> <td>3년 PFS</td> <td>60.24 [53.55, 66.28]</td> <td>66.82 [60.13, 72.65]</td> </tr> <tr> <td>5년 PFS</td> <td>55.57 [48.37, 62.17]</td> <td>60.95 [53.45, 67.61]</td> </tr> </table>	p-value [Cox]	.0159		p-value [log rank]	.0152		2년 PFS	66.56 [60.12, 72.20]	71.36 [64.93, 76.82]	3년 PFS	60.24 [53.55, 66.28]	66.82 [60.13, 72.65]	5년 PFS	55.57 [48.37, 62.17]	60.95 [53.45, 67.61]																		
p-value [Cox]	.0159																																					
p-value [log rank]	.0152																																					
2년 PFS	66.56 [60.12, 72.20]	71.36 [64.93, 76.82]																																				
3년 PFS	60.24 [53.55, 66.28]	66.82 [60.13, 72.65]																																				
5년 PFS	55.57 [48.37, 62.17]	60.95 [53.45, 67.61]																																				
<p><제외기준></p> <ul style="list-style-type: none"> - 연령 만20세 미만, 만76세 이상 - ECOG 일상생활 수행지수 ≥ 2 - 과거 위암 병력이 있는 자(위암으로 수술받은 자, 위암 치료를 위해 수술후 보조항암화학요법 또는 선행요법 and/or 방사선치료 and/or 면역요법 치료를 받은 자) <p><투여량></p> <ul style="list-style-type: none"> • 수술전요법(CSC군만 해당): 도세탁셀 제1일 50mg/m² IV+옥살리플라틴 제1일 100mg/m² IV +S-1 1~14일 40mg/m² BID PO, 3주마다 3주기 반복 • 수술: CSC군 선행요법 후 1~3주, SC군 무작위배정 후 2주 이내 실시, D2 위절제술 • 수술후요법: S-1 1~28일 BSA에 따라 40~60mg을 BID로 경구투여, 매 6주마다, 8주기 반복 					<p>Figure 8.2.1 The Kaplan-Meier Curve for PFS FAS Population</p> <table border="1"> <tr> <td>CSC</td> <td>233</td> <td>206</td> <td>186</td> <td>172</td> <td>155</td> <td>138</td> <td>110</td> <td>95</td> <td>78</td> <td>62</td> <td>51</td> <td>37</td> <td>17</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>SC</td> <td>246</td> <td>192</td> <td>174</td> <td>161</td> <td>150</td> <td>132</td> <td>113</td> <td>96</td> <td>81</td> <td>67</td> <td>52</td> <td>42</td> <td>31</td> <td>11</td> <td>0</td> </tr> </table> <p>CSC : Neo-Adjuvant Chemo. + Surgery + Adjuvant Chemo., SC : Surgery + Adjuvant Chemo.</p>	CSC	233	206	186	172	155	138	110	95	78	62	51	37	17	3	0	SC	246	192	174	161	150	132	113	96	81	67	52	42	31	11	0	
CSC	233	206	186	172	155	138	110	95	78	62	51	37	17	3	0																							
SC	246	192	174	161	150	132	113	96	81	67	52	42	31	11	0																							
<p>** ITT군 분석 결과</p> <table border="1"> <tr> <td>ITT군의 무진행 생존(PFS)</td> <td>SC (n=264)</td> <td>CSC (n=266)</td> </tr> <tr> <td>사건 발생 환자수</td> <td>107 (40.53)</td> <td>84 (31.58)</td> </tr> <tr> <td>중도절단 환자수</td> <td>157 (59.47)</td> <td>182 (68.42)</td> </tr> <tr> <td>중앙값</td> <td>77.40 [49.08, NR]</td> <td>NR [NR, NR]</td> </tr> <tr> <td>위험비(HR)</td> <td colspan="2">0.69</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2">0.51, 0.93</td> </tr> <tr> <td>p-value [Cox]</td> <td colspan="2">0.0162</td> </tr> <tr> <td>p-value [log rank]</td> <td colspan="2">0.0155</td> </tr> <tr> <td>2년 PFS</td> <td>66.07 [59.78, 71.62]</td> <td>70.62 [64.23, 76.08]</td> </tr> <tr> <td>3년 PFS</td> <td>59.98 [53.44, 65.90]</td> <td>66.16 [59.52, 71.97]</td> </tr> <tr> <td>5년 PFS</td> <td>54.82 [47.76, 61.33]</td> <td>59.80 [52.37, 66.46]</td> </tr> </table>					ITT군의 무진행 생존(PFS)	SC (n=264)	CSC (n=266)	사건 발생 환자수	107 (40.53)	84 (31.58)	중도절단 환자수	157 (59.47)	182 (68.42)	중앙값	77.40 [49.08, NR]	NR [NR, NR]	위험비(HR)	0.69		95% CI	0.51, 0.93		p-value [Cox]	0.0162		p-value [log rank]	0.0155		2년 PFS	66.07 [59.78, 71.62]	70.62 [64.23, 76.08]	3년 PFS	59.98 [53.44, 65.90]	66.16 [59.52, 71.97]	5년 PFS	54.82 [47.76, 61.33]	59.80 [52.37, 66.46]	
ITT군의 무진행 생존(PFS)	SC (n=264)	CSC (n=266)																																				
사건 발생 환자수	107 (40.53)	84 (31.58)																																				
중도절단 환자수	157 (59.47)	182 (68.42)																																				
중앙값	77.40 [49.08, NR]	NR [NR, NR]																																				
위험비(HR)	0.69																																					
95% CI	0.51, 0.93																																					
p-value [Cox]	0.0162																																					
p-value [log rank]	0.0155																																					
2년 PFS	66.07 [59.78, 71.62]	70.62 [64.23, 76.08]																																				
3년 PFS	59.98 [53.44, 65.90]	66.16 [59.52, 71.97]																																				
5년 PFS	54.82 [47.76, 61.33]	59.80 [52.37, 66.46]																																				

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
----	-------	------	-----	------------	----

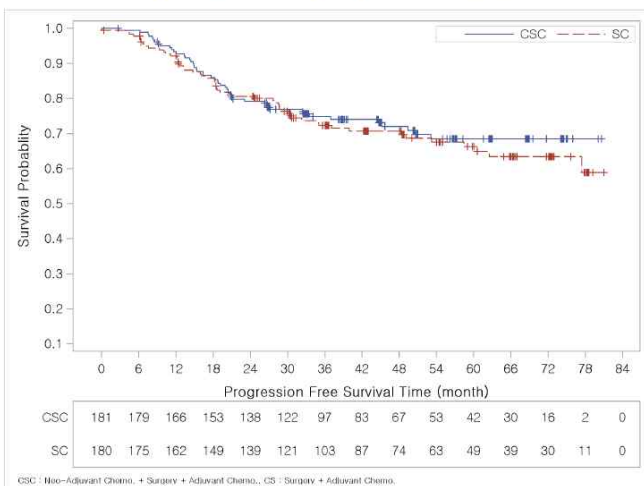
Figure 4 - The Kaplan-Meier Curve for PFS (ITT Population)



**** PP군 분석 결과**

PP군의 무진행 생존(PFS)	SC (n=180)	CSC (n=181)
사건 발생 환자수	56 (31.11)	50 (27.62)
중도절단 환자수	124 (68.89)	131 (72.38)
중앙값	NR [77.40, NR]	NR [NR, NR]
위험비(HR)	0.84	
95% CI	0.55, 1.26	
p-value [Cox]	0.3956	
p-value [log rank]	0.3939	
2년 PFS	80.61 [73.94, 85.74]	79.23 [72.50, 84.49]
3년 PFS	72.31 [64.87, 78.45]	74.83 [67.66, 80.64]
5년 PFS	66.30 [57.87, 73.43]	68.48 [60.08, 75.48]

Figure 5 - The Kaplan-Meier Curve for PFS (PP Population)



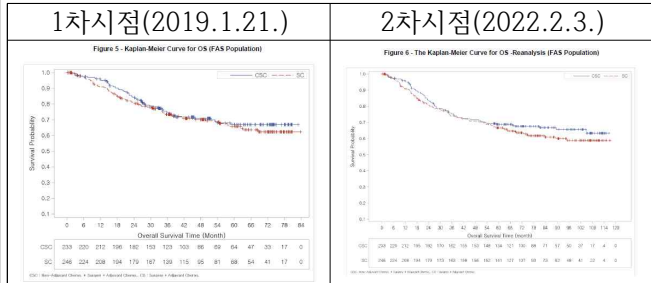
하위군 분석

SAP에 사전 명시된 베이스라인 층화 및 예후 인자별로 Cox

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과																																																												
					<p>비례 위험 모델을 이용해 FAS 집단에서 분석, 전반적으로 치료 효과는 CSC 투여군에 유리하였고(CSC 투여군에서 34.3% vs. SC 투여군에서 41.1%; HR 0.68 [95% CI 0.50-0.93]) 대부분의 하위군에서 일치</p> <p><2차 유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> • 전체생존(FAS군): 미성숙 <ul style="list-style-type: none"> - 자료마감일 1차 2019.1.21., 추가(2차) 2022.2.3. - 추적관찰 중앙값: <ul style="list-style-type: none"> 1차 37.75개월(IQR: 24.31~62.16 mo.) 2차 67.38개월(IQR: 24.38~89.30 mo.) <p><1차 시점></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1차 시점에서 중앙값 도달 못함. <ul style="list-style-type: none"> 1차 HR 0.82 [0.57-1.16] p=0.2532 (Cox 분석) 3년 OS: CSC군 74.82%, SC군 73.35% 5년 OS: CSC군 66.95%, SC군 65.71% <table border="1"> <thead> <tr> <th>FAS군의 전체 생존(OS)</th> <th>SC (n=246)</th> <th>CSC (n=233)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>사건 발생 환자수</td> <td>72 (29.27)</td> <td>63 (27.04)</td> </tr> <tr> <td>중도절단 환자수</td> <td>174 (70.73)</td> <td>170 (72.96)</td> </tr> <tr> <td>중앙값</td> <td>NR [NR, NR]</td> <td>NR [NR, NR]</td> </tr> <tr> <td>위험비(HR)</td> <td colspan="2">0.82</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2">0.57, 1.16</td> </tr> <tr> <td>p-value [Cox]</td> <td colspan="2">.2532</td> </tr> <tr> <td>p-value [log rank]</td> <td colspan="2">.2523</td> </tr> <tr> <td>2년 PFS</td> <td>80.72 [74.98, 85.28]</td> <td>84.12 [78.58, 88.33]</td> </tr> <tr> <td>3년 PFS</td> <td>73.35 [66.95, 78.70]</td> <td>74.82 [68.30, 80.19]</td> </tr> <tr> <td>5년 PFS</td> <td>65.71 [58.25, 72.17]</td> <td>66.95 [59.27, 73.51]</td> </tr> </tbody> </table> <p><2차 시점></p> <ul style="list-style-type: none"> - 2차 시점에서도 두군 모두 중앙값 도달 못함. <ul style="list-style-type: none"> 1차 HR 0.77 [0.56-1.07] p=0.1177 (Cox 분석) 3년 OS: CSC군 75.36%, SC군 73.94% 5년 OS: CSC군 68.79%, SC군 66.68% <table border="1"> <thead> <tr> <th>FAS군의 전체 생존(OS)</th> <th>SC (n=246)</th> <th>CSC (n=233)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>사건 발생 환자수</td> <td>87 (35.37)</td> <td>73 (31.33)</td> </tr> <tr> <td>중도절단 환자수</td> <td>159 (64.63)</td> <td>160 (68.67)</td> </tr> <tr> <td>중앙값</td> <td>NR [NR, NR]</td> <td>NR [NR, NR]</td> </tr> <tr> <td>위험비(HR)</td> <td colspan="2">0.77</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2">0.56, 1.07</td> </tr> <tr> <td>p-value [Cox]</td> <td colspan="2">.1177</td> </tr> <tr> <td>p-value [log rank]</td> <td colspan="2">.1167</td> </tr> <tr> <td>2년 PFS</td> <td>80.72 [74.98, 85.28]</td> <td>83.69 [78.11, 87.95]</td> </tr> </tbody> </table>	FAS군의 전체 생존(OS)	SC (n=246)	CSC (n=233)	사건 발생 환자수	72 (29.27)	63 (27.04)	중도절단 환자수	174 (70.73)	170 (72.96)	중앙값	NR [NR, NR]	NR [NR, NR]	위험비(HR)	0.82		95% CI	0.57, 1.16		p-value [Cox]	.2532		p-value [log rank]	.2523		2년 PFS	80.72 [74.98, 85.28]	84.12 [78.58, 88.33]	3년 PFS	73.35 [66.95, 78.70]	74.82 [68.30, 80.19]	5년 PFS	65.71 [58.25, 72.17]	66.95 [59.27, 73.51]	FAS군의 전체 생존(OS)	SC (n=246)	CSC (n=233)	사건 발생 환자수	87 (35.37)	73 (31.33)	중도절단 환자수	159 (64.63)	160 (68.67)	중앙값	NR [NR, NR]	NR [NR, NR]	위험비(HR)	0.77		95% CI	0.56, 1.07		p-value [Cox]	.1177		p-value [log rank]	.1167		2년 PFS	80.72 [74.98, 85.28]	83.69 [78.11, 87.95]
FAS군의 전체 생존(OS)	SC (n=246)	CSC (n=233)																																																															
사건 발생 환자수	72 (29.27)	63 (27.04)																																																															
중도절단 환자수	174 (70.73)	170 (72.96)																																																															
중앙값	NR [NR, NR]	NR [NR, NR]																																																															
위험비(HR)	0.82																																																																
95% CI	0.57, 1.16																																																																
p-value [Cox]	.2532																																																																
p-value [log rank]	.2523																																																																
2년 PFS	80.72 [74.98, 85.28]	84.12 [78.58, 88.33]																																																															
3년 PFS	73.35 [66.95, 78.70]	74.82 [68.30, 80.19]																																																															
5년 PFS	65.71 [58.25, 72.17]	66.95 [59.27, 73.51]																																																															
FAS군의 전체 생존(OS)	SC (n=246)	CSC (n=233)																																																															
사건 발생 환자수	87 (35.37)	73 (31.33)																																																															
중도절단 환자수	159 (64.63)	160 (68.67)																																																															
중앙값	NR [NR, NR]	NR [NR, NR]																																																															
위험비(HR)	0.77																																																																
95% CI	0.56, 1.07																																																																
p-value [Cox]	.1177																																																																
p-value [log rank]	.1167																																																																
2년 PFS	80.72 [74.98, 85.28]	83.69 [78.11, 87.95]																																																															

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------	----

3년 PFS	73.94 [67.69, 79.17]	75.36 [69.09, 80.55]
5년 PFS	66.68 [60.10, 72.44]	68.79 [62.17, 74.50]

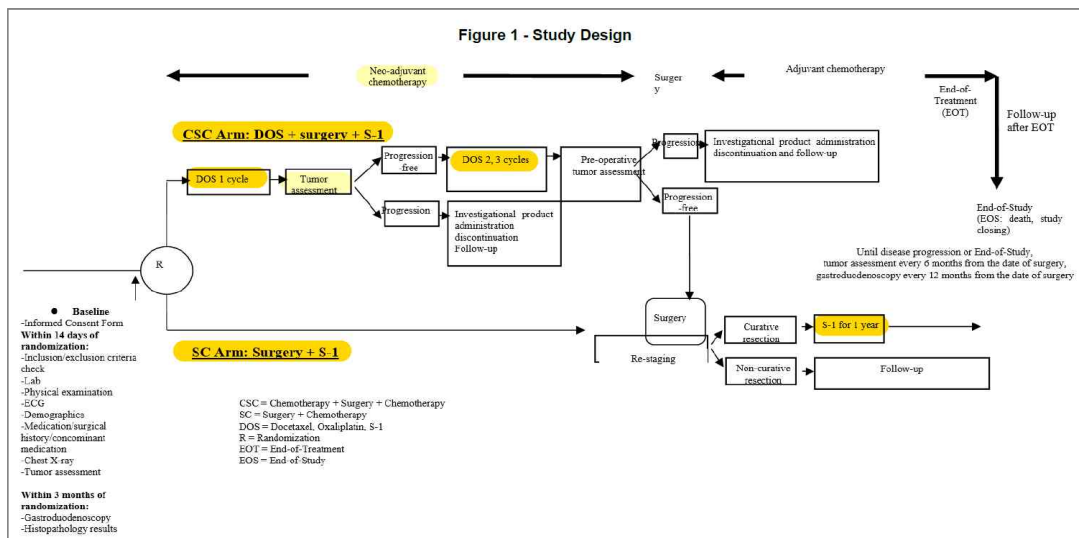


- **수술후 병리학적 병기(FAS군)**
 - 병리학적 완전 반응률(pCR) CSC군 10.36%(23/222명), SC군 0명, p<0.0001
 - 병리학적 병기 1기 이하인 대상자 CSC군 35.1%(78명), SC군 11%(27명)
- **R0 절제율(FAS군)**
 - 1차 시점에서 CSC군 95.50%(212/222명), SC군 83.76%(206/246명), p<0.0001

하위군 분석

전반적으로, 치료 효과는 CSC 투여군에 유리하였고(CSC 투여군에서 27.0 % vs. SC 투여군에서 29.3% ; HR 0.82 [95% CI 0.57-1.16]) 대부분의 하위군에서 일치

[시험 디자인]



<환자군 개요>

- 분석군
 - FAS: 참여/제외 기준 충족, 베이스라인 및 이후 한번의 중앙평가를 받은 무작위배정된 모든 환자로 CSC군에는 수술전 DOS 요법을 한번 이상 투여받은 환자 포함, SC군에는 수술 받은 모든 환자 포함
 - ITT: 배정된 모든 환자
 - PP: 주요 위반사항이 없고, CSC군의 경우 선행 DOS 요법 3주기를 모두 완료하고, 수술 및 수술

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

후 보조화학요법(S-1)을 시작한 모든 환자가 포함, SC군은 수술 및 수술 후 보조화학요법을 시작한 모든 환자 포함됨. 수술후 보조화학요법 투여받을 계획이었으나, 독성과 같은 환자의 의학적 상태 때문에 시험자 판단에 따라 치료받지 않은 환자도 PP군에 포함됨

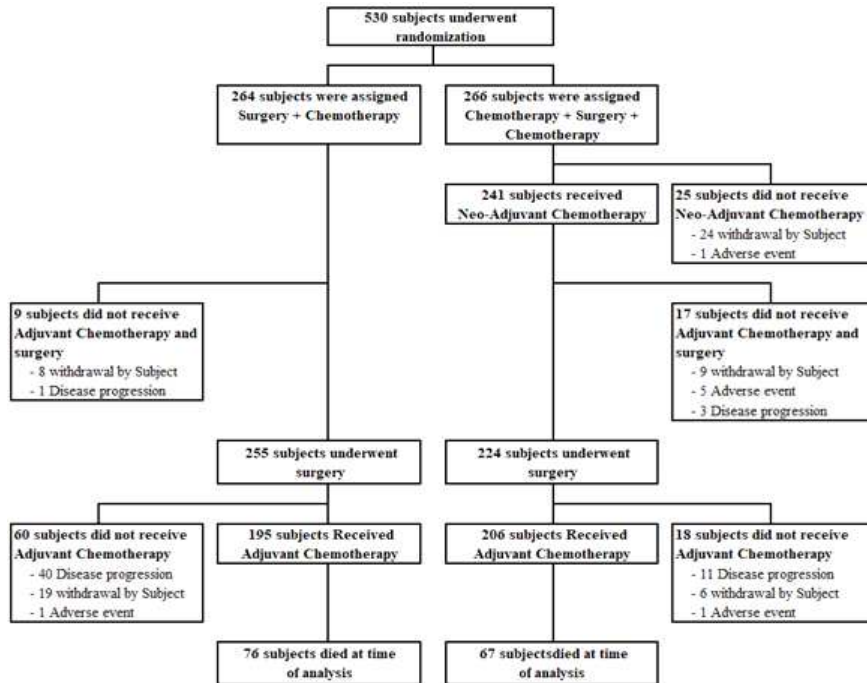


Table 13 - Analysis Set (ITT Population)

	SC	CSC	Total
Efficacy Population			
Intent-to-treat Set	264	266	530
Full Analysis Set	246	233	479
Per Protocol Set	180	181	361
Reasons for Exclusion from Full Analysis Set			
Never received DOS IP (for CSC) / Never had surgery (for SC)	9	24	33
Violation of Inclusion/Exclusion criteria	9	4	13
No post-baseline result	0	5	5
Reasons for Exclusion from Per Protocol Set			
Never received S-1 IP	59	40	99
Never received DOS IP (for CSC) / never had surgery (for SC)	9	24	33
Out of dose modification error range	7	10	17
Violation of Inclusion/Exclusion criteria	9	4	13
Out of dose modification error range, never received S-1 IP	0	7	7
Safety Population	195	241	436
Reason for Exclusion from Safety Set			
Never received DOS IP (for CSC) / Never received S-1 IP (for SC)	69	25	94

• 베이스라인 특성

- 전체 요약(ITT)

- 총 530명 무작위배정(CSC군 266명, SC군 264명)

: 안전성 집단 - 436명(530명 중 94명 제외)

CSC군 25명-수술전 DOS요법 받지 않음

SC군 69명-9명 수술 받지 않음, 60명 수술후요법 받지 않음

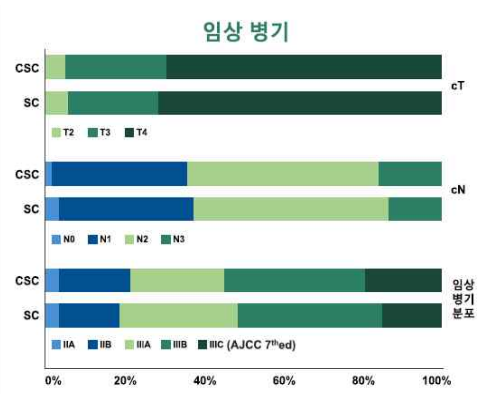
: 시험 중단 - 79명(주로 참여자 요청에 따라)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

- : 시험 완료: 276명(CSC군 132명, SC군 144명, 2019.1.21. 자료마감일)
- 인구학적 특성: 연령 중앙값 58세(26~75세), 남성 79.4%, ECOG PS 0 (67.55%), 1 (32.4%), 두 군 간 유의한 차이 없음
- **질병 특성:** 위식도 접합부 원발 종양은 흔하지 않음(5.3%), 종양은 대부분 위의 체부에 위치(50.75%), 동(antrum) 위치(35.1%), 종양유형은 대부분 **선암종(96.4%)**, 참여자 중 **92.4%가 T3-T4/N+**였고, 대부분 **임상병기는 III** (IIIA 35.85%, IIIB 36.2%, IIIC 18.7%), 조직학적 하위 유형 분류(로렌 분류 근거) 시 미만성+혼합형이 CSC군 30.8%, SC군 41.7%로 차이남

** 피험자 베이스라인 특징(FAS) (품목 설명회 발표자료, 2022.8.3.)

	N=484 (FAS)	SC N=246	CSC N=238
나이 (중앙값, 년)		58.0	58.0
범위		26-75	27-75
60세 이상 비율		41.5%	42.0%
남성 비율		81.3%	77.3%
원발암 위치			
위식도접합부암		4.5%	6.7%
위암		95.5%	93.3%
ECOG 평가점수			
0		72.0%	62.6%
1		28.0%	37.4%



단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

Table 3 – Baseline Disease Characteristics (ITT population)

	SC (N=264)	CSC (N=266)	Total (N=530)
Location, n (%)			
Gastroesophageal junction	12 (4.55)	16 (6.02)	28 (5.28)
P-value [2]			0.4495 (c)
Body	144 (54.55)	125 (46.99)	269 (50.75)
P-value [2]			0.0820 (c)
Pylorus	9 (3.41)	12 (4.51)	21 (3.96)
P-value [2]			0.5154 (c)
Greater curvature	38 (14.39)	42 (15.79)	80 (15.09)
P-value [2]			0.6536 (c)
Posterior wall	61 (23.11)	49 (18.42)	110 (20.75)
P-value [2]			0.1836 (c)
Fundus	10 (3.79)	6 (2.26)	16 (3.02)
P-value [2]			0.3026 (c)
Antrum	91 (34.47)	95 (35.71)	186 (35.09)
P-value [2]			0.7640 (c)
Duodenum	5 (1.89)	6 (2.26)	11 (2.08)
P-value [2]			0.7703 (c)
Lesser curvature	76 (28.79)	79 (29.70)	155 (29.25)
P-value [2]			0.8176 (c)
Anterior wall	31 (11.74)	26 (9.77)	57 (10.75)
P-value [2]			0.4647 (c)
Others	40 (15.15)	43 (16.17)	83 (15.66)
P-value [2]			0.7481 (c)
Histological type, n(%)			
Adenocarcinoma	253 (95.83)	258 (96.99)	511 (96.42)
Other	11 (4.17)	8 (3.01)	19 (3.58)
P-value [2]			0.4730 (c)
Tumor staging, n(%)			
T4/N-	9 (3.41)	4 (1.50)	13 (2.45)
T2/N+	13 (4.92)	13 (4.89)	26(4.91)
T3-4/N+	242 (91.67)	249 (93.61)	491 (92.64)
Others	0	0	0
P-value [2]			0.3651 (c)
Overall clinical stage, n (%)			
IA	0	0	0
IB	0	0	0
IIA	8 (3.03)	9 (3.38)	17 (3.21)
IIB	42 (15.91)	43 (16.17)	85 (16.04)
IIIA	75 (28.41)	62 (23.31)	137 (25.85)
IIIB	97 (36.74)	95 (35.71)	192 (36.23)
IIIC	42 (15.91)	57 (21.43)	99 (18.68)
IV	0	0	0
P-value [2]			0.4643 (c)
12-lead ECG, n(%)			
Normal	156 (59.09)	160 (60.15)	316 (59.62)
Abnormal; NCS	108 (40.91)	102 (38.35)	210 (39.62)
Abnormal; CS	0	2 (0.75)	2 (0.38)
P-value [2]			0.4189 (f)
Chest X-ray, n(%)			
Normal	190 (71.97)	194 (72.93)	384 (72.45)
Abnormal; NCS	74 (28.03)	70 (26.32)	144 (27.17)
Abnormal; CS	0	1 (0.38)	1 (0.19)
P-value [2]			0.7329 (f)
Lauren Classification, n (%)			
Intestinal	52 (19.70)	62 (23.31)	114 (21.51)
Diffuse plus Mixed	110 (41.67)	82 (30.83)	192 (36.23)
P-value [2]			0.0478 (c)

CS = Clinically Significant; NCS = Not Clinically Significant

[2] Difference between treatment groups (chi-square test or Fisher's exact test)

Note: Denominator of percentage is the number of subjects in the column.

Missing: 12-lead ECG (Participant IDs 003001, 005001), Chest X-ray (Participant ID 003001), Lauren's Classification (224 participants).

Data Source: [Module 5.3.5.1, Section 8.1, Table 8.1.7].

• 병용약물: CSC군 94.4%, SC군 98.5%가 병용약물 복용중

- 약물노출

1) 수술전 시험약 노출도 및 순응도(안전성 집단)

90.04%(217/241명)이 계획된 DOS 3주기 투여를 완료함.

총 용량에 대한 중앙값은 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1에 대해 각각 150 mg/m²(4.964-154.17), 300 mg/m²(98.73~308.33), 3071.43 mg/m²(145.83~3987.73)이었음.

예상된 약물 강도에 대한 백분율 중앙값은 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1에 대해 각각 99.29%,

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

99.21% 및 90.70%이었음. 평균 백분율은 95.61%, 95.64%, 88.44%이었음.

Table 20 - Study Drug Exposure and Compliance before the Surgery (Safety Population)		Dose Intensity(mg/m ² /week)	
		CSC (N=241)	
Patients who started neoadjuvant chemotherapy, n (%)			Docetaxel
1 Cycle	241 (100.00)		n
2 Cycle	220 (91.29)		Mean (SD)
3 Cycle	217 (90.04)		Median
			Min, Max
Reasons for patients who did not receive all the 3 cycles, n(%)			Oxalplatin
Adverse Event	13 (5.39)		n
Disease Progression or Death	2 (0.83)		Mean (SD)
Patient's request (Including both withdrawal by Subject with or without follow-up visit)	3 (1.24)		Median
Other (Lost to Follow-up, Poor Compliance to Protocol, Other)	6 (2.49)		Min, Max
			S-1
			n
			Mean (SD)
			Median
			Min, Max
Total Dose(mg/m²)			Percentage of projected dose intensity(%)
Docetaxel			Docetaxel
n	241		n
Mean (SD)	137.02 (28.78)		Mean (SD)
Median	150.00		Median
Min, Max	49.64, 154.17		Min, Max
Oxalplatin			Oxalplatin
n	241		n
Mean (SD)	274.18 (57.64)		Mean (SD)
Median	300.00		Median
Min, Max	98.73, 308.33		Min, Max
S-1			S-1
n	241		n
Mean (SD)	2855.06 (833.12)		Mean (SD)
Median	3071.43		Median
Min, Max	145.83, 3987.73		Min, Max
			Average percentage of projected drug intensity for all drugs (%)
			n
			Mean (SD)
			Median
			Min, Max

2) 수술

CSC군 95.28%, SC군 100%, 두 군간 수술절차는 유사하였음

Open and closure 수술의 경우 CSC군 1.35%, SC군 7%, p=0.0019로 차이

입원기간은 두 군 모두 10일, R0 절제된 참여자에서 3등급 이상 임상적으로 유의한 수술관련 합병증은 CSC군 13명(6.13%), SC군 20명(9.71%), 수술후 병원내 사망이 CSC군 1명 보고됨

Table 21 - Surgery (FAS)				Surgery Type(Gastrectomy)[Only underwent surgery], n(%)			
	SC (N=246)	CSC (N=233)	Total (N=479)	O&C			
Surgery performed	246 (100.00)	222 (95.28)	468 (97.70)	0	0	0	
P-value [1]			0.0006 (c)	0	0	0	
Open and closure	18 (7.32)	3 (1.35)	21 (4.49)	Bypass surgery	0	0	
P-value [1]			0.0019 (c)	Total gastrectomy	116 (56.31)	120 (56.60)	236 (56.46)
R2	8 (3.25)	0	8 (1.71)	Subtotal gastrectomy	90 (43.69)	92 (43.40)	182 (43.54)
P-value [1]			0.0079 (f)	No surgery	0	0	0
R1	14 (5.69)	7 (3.15)	21 (4.49)				0.9518 (c)
P-value [1]			0.1854 (c)	Number of Total gastrectomy [Only R0 resection]	116 (56.31)	120 (56.60)	236 (56.46)
R0	206 (83.74)	212 (95.50)	418 (89.32)				0.9518 (c)
P-value [1]			<.0001 (c)	Number of Subtotal gastrectomy [Only R0 resection]	90 (43.69)	92 (43.40)	182 (43.54)
							0.9518 (c)
				Surgery Type(Lymphadenectomy)[only R0 resection], n(%)			
				D1 resection	1 (0.49)	2 (0.94)	3 (0.72)
				D2 resection	202 (98.06)	208 (98.11)	410 (98.09)
				Others	3 (1.46)	2 (0.94)	5 (1.20)
				No surgery	0	0	0
							0.8789 (f)

3) 수술 후 노출도 및 순응도

S-1은 수술 수 약 3~6주째 시작되었고, 수술후 48.14주(중앙값, 3.71~55.86주) 기간 동안 투여 8주기 투여 완료는 CSC군 70.54%, SC군 84.62%

보조화학요법 받지 않은 주요 사유는 AE 및 PD 또는 사망이었음(표 참고), 두 군 모두에서 절반 이상이 용량조절 없이 8회 투여를 완료함.

예상 용량 강도의 백분율 중앙값은 CSC군 85.97%, SC군 87.66%, 평균 백분율은 CSC군 83.47%, SC군 85.25%

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
----	-------	------	-----	------------	----

	SC (N=195)	CSC (N=241)	Total (N=436)	Duration of Treatment (weeks)			
Total Number of Cycle				n	195	206	401
1 Cycle	195 (100.00)	206 (85.48)	401 (91.97)	Mean (SD)	45.37 (9.79)	44.58 (10.57)	44.97 (10.20)
2 Cycle	191 (97.95)	202 (83.82)	393 (90.14)	Median	48.14	48.14	48.14
3 Cycle	187 (95.90)	196 (81.33)	383 (87.84)	Min, Max	5.29, 55.86	3.71, 55.14	3.71, 55.86
4 Cycle	185 (94.87)	193 (80.08)	378 (86.70)	P-value [1]			0.1769 (w)
5 Cycle	178 (91.28)	186 (77.18)	364 (83.49)	Total Dose(mg/m²)			
6 Cycle	175 (89.74)	182 (75.52)	357 (81.88)	n	195	206	401
7 Cycle	172 (88.21)	175 (72.61)	347 (79.59)	Mean (SD)	14468.45 (3553.86)	13950.08 (3846.50)	14202.16 (3711.54)
8 Cycle	165 (84.62)	170 (70.54)	335 (76.83)	Median	15661.02	15295.70	15453.95
Reasons for participants who did not receive all the 8 cycles, n (%)				Min, Max	698.11, 18480.00	883.44, 18437.09	698.11, 18480.00
Adverse Event	12 (6.15)	18 (7.47)	30 (6.88)	P-value [1]			0.0772 (w)
Disease Progression or Death	13 (6.67)	31 (12.86)	44 (10.09)	Dose Intensity(mg/m²/week)			
Patient's request (Including both withdrawal by participant with or without follow-up visit)	3 (1.54)	15 (6.24)	19 (4.36)	n	195	206	401
Other (Lost to Follow-up, Poor Compliance to Protocol, Other)	2 (1.03)	6 (2.49)	8 (1.83)	Mean (SD)	318.25 (39.74)	311.61 (46.65)	314.84 (43.50)
				Median	327.27	320.95	324.93
				Min, Max	132.08, 387.31	75.69, 382.97	75.69, 387.31
				P-value [1]			0.2227 (w)
				Percentage of projected dose intensity (%)			
				n	195	206	401
				Mean (SD)	85.25 (10.64)	83.47 (12.50)	84.33 (11.65)
				Median	87.66	85.97	87.03
				Min, Max	35.38, 103.74	20.27, 102.58	20.27, 103.74
				P-value [1]			0.2235 (w)

<평가변수>

- 1차 유효성 평가변수
 - 3년 PFS
 - ☞ 3년 및/또는 약 244건의 사건이 발생한 시점에 PFS 분석, 중간분석(50% 사건(122건) 발생 시) 실시
- 2차 유효성 평가변수
 - OS
 - ☞ interim은 1회(135건 사건 발생 시), 최종 OS 분석은 추적기간 중앙값 3년 이후 및 244건 PFS가 발생한 후 계획됨
 - 수술 후 병기: 병리학적 완전 반응(pCR)
 - ☞ : AJCC 암 병기 판정 기준 (7차 개정)을 이용하여 수술 후 병리학적 병기를 결정하고 비교
 - R0 절제율
 - ☞ 수술 후 절제된 모든 조직을 현미경으로 조사, 완전 절제율(위의 주요 병변과 국소 림프절이 근치적으로 절제되고 원위 전이에 대한 근거 또는 전체적으로 및 절제연에 잔여 종양 세포가 없는 경우로 정의됨) 비교
- 안전성: TEAE 및 유형, 빈도, 중증도(NCI CTCAE v4.03), 중대성, 시험약과의 인과관계 평가, 임상 시험실 자료, 활력징후 및 기타 관찰소견

** 임상계획 변경 시 IDMC 권고사항에 따라 1차 평가변수 변경됨

** 병기 판정 및 조직검사 등 평가방법의 객관성에 관한 추가자료를 보완자료로서 제출함

PRODIGY 연구는 blinded independent central review (BICR)이 아닌 local investigator review 평가 방법을 채택하였다. 이미 수술 후 조직을 가지고 병리학적인 병기를 평가하는 방법은 AJCC (American Joint Committee on cancer)에 의해 수년 전부터 이미 표준화되어 적용되고 있고, PRODIGY 연구 개시 당시 병리 판정 기준이 되었던 AJCC 7판⁶은 국내 위암 환자들의 대규모 코호트 연구에서 검증되었다.⁷

또한 PRODIGY 연구 센터들에서 국소 위암 조직 분석을 담당하는 모든 병리학자들이 2011년 12월 17일에 모여 AJCC 병기 매뉴얼-7판을 기반으로 병리학적 stage 결정을 위한 참조 매뉴얼을 정의했다. 이 회의에 병리학자들은 다음과 같은 결정을 내렸다.

- 오직 R0 절제율과 수술 중 병리학적 staging만 현지 병리학자에 의해 제공되었다.
- AJCC 병기 매뉴얼 7판을 참조로 사용하여 (1) 종양 세포의 존재유무와 (2) 나머지 종양 세포를 기반으로 한 TNM 병기 staging 하는데 대해 현지 병리학자들 간에 차이가 없음이 또한 확인되었기에, 따라서 BICR이 필요하지 않았다.

PRODIGY에서 국소 병리학적 병기 staging으로 인한 오류 위험은 다음 근거로 미미하다고 판단.

- BICR은 다양한 참여 국가들의 언어 차이로 인한 병기 staging 오류를 줄이기 위해 다국적 3상 시험에

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

서 중요하다. PRODIGY 연구는 대한병리학회의 가이드 하에 AJCC 병기 매뉴얼을 사용하는 한국 센터 들만이 참여했다. 한국에서의 암의 병기 staging에서 센터간의 불일치 위험은 제한적이라는 것이 확인 되었다.

- BICR 검토의 한계는 조직 보관 및 운송으로 인한 오류 위험이 있다는 점인데, PRODIGY에서는 local review를 사용했기 때문에, 이러한 위험은 존재하지 않았다.
- 연구가 개시되기 전, 2011년 12월 22일에 참여한 모든 병리학자들이 공통의 병리학 메뉴얼에 동의하여 PRODIGY의 암 병기 staging에서 병리학자 간 가변성(variability)의 위험을 더욱 줄이는 데 기여했다.

★ PRODIGY의 중앙 병기 staging에 대해 모든 병리학자가 동의한 참조 설명서 별도 제출됨

<1차 유효성>

FAS군에서 무진행생존(PFS)

• 3년 PFS

- 층화인자: 시험기관, TMN 병기(T2/N+, T3-4/N+, T4/N-)
- 결과: CSC군 66.82%, SC군 60.24%
HR 0.68 [0.50-0.93], p=0.0159 (Cox 분석)
PFS 중앙값 CSC군 미도달, SC군 77.40개월(95% CI 53.19-NR)

• 5년 PFS

- 결과: CSC군 60.95%, SC군 55.57%

** 중간분석 결과(2016.5.31.): 사전 명시된 유의성 기준인 0.0031에 도달하지 못하였으며, 이후 임상 시험 계획서 개정하여 3년의 추적 관찰 기간 중앙값 후 및/또는 244건의 PD 또는 사망 사건에 도달한 후에 최종 분석이 권고됨(계획서 v8.0, 2018.11.12.)

** FAS군 및 ITT군에서는 유효성을 통계적으로 입증하였으나, PP군에서는 통계적 유의성 없음

PP 모집단(표1)은 CSC 군에는 3 cycle의 neoadjuvant DOS 요법을 모두 완료한 뒤 수술을 받은 환자 로서, 수술 후 S-1 보조화학요법을 시작한 피험자를 포함. SC 군에는 수술 후, S-1 보조 화학요법을 받고, 치료 순응도가 좋은(용량 범위 80 - 120%) 피험자를 포함.

전반적으로, PP 모집단으로 분석된 피험자 수는 총 361명으로, 무작위 배정된 530명의 환자 중 169명 의 환자(31.1%)가 제외되었는데, 이는 FAS 모집단(479명)과 비교하여 118명이 제외됨.

- 118명 중 99명은 S1 수술 후 보조화학제를 투여받지 않았으며 (SC군 59명, CSC군 40명) 그 주 된 이유는 R0 절제술을 받지 못했기 때문이었음. 실제로 이러한 환자의 경우 NCCN 가이드라인 에 따라 병용화학요법(performance status에 따라 2제 병용 또는 3제 병용)이 수술 수 보조요법 으로서 S1 단일요법보다 선호됨 (그림 1).³
- PP 모집단 분석에서 또한 neoadjuvant DOS 요법을 투여 받아 R0 절제술을 보여 해당 치료에 유익성이 있었던 30명의 환자들이 제외됨.

수술 후 S-1 보조화학요법을 받은 대상자는 CSC군 85%(206/241명), SC군 74%(195/264명)으로 R0 절제율이 SC군에서 더 낮았기 때문이었다(83.74% vs. 95.5%, p<0.0001). 결과적으로 SC군에서 더 많 은 환자가 병용화학요법으로 전환되었고 이후 PP 모집단에서 제외되었다.

PP 모집단에는 수술 후 R0 절제를 달성하고 S-1 보조화학요법을 받은 환자만 포함되었으므로, R0 절제율 은 두 군 모두에서 100%였다. 결과적으로 두 군 사이의 PFS(1차 평가변수)에는 차이가 없었다.

3년 시점 PFS가 6% 향상된 것은 여전히 임상적으로 매우 중요하다. PFS의 hazard ratio는 FAS 모 집단에서 0.68, ITT 모집단에서 0.69였으며, 이는 neoadjuvant DOS 요법으로 질병 진행 위험이 FAS

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

및 ITT 모집단에서 각각 32% 및 31% 감소했음을 의미한다. 이는 병리학적 stage 0인 환자(즉, neoadjuvant DOS 요법이후 남아 있는 암세포가 없는 환자)의 비율이 SC군에 비해 CSC군에서 유의하게 더 높았다는 점을 고려할 때 더욱 의미가 있다(12.71% 대 0%, p<0.0001). 병리학적 stage 0와 stage 1을 모두 고려했을 때 두 군 간의 차이는 훨씬 더 컸다(CSC군에서 40.9%, SC군에서 9.4%, p<0.0001). (표4)

표 4 - Key efficacy end-points by type of population (ITT, FAS, PP)

	PFS		Stage		Resection rate R0 N events/ NT (%)
	N events / NT (%)	HR [95% CI]	Stage 0 N events/ NT (%)	Stage ≤ 1 N events/ NT (%)	
ITT					
-CSC	84/266 (31.6%)	0.69	23/224 (10.27%)	78/224 (34.8%)	214/224 (95.5%)
-SC	107/264	[0.51-0.93]	0/255 (0%)	27/255 (10.6%)	215/255 (84.3%)
-P value	(40.5%)	P<0.05	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
FAS					
-CSC	80/233 (34.3%)	0.68	23/222 (10.36%)	78/222 (35.1%)	212/222 (95.5%)
-SC	101/246	[0.50-0.93]	0/246 (0%)	27/246 (11.0%)	206/246 (83.7%)
-P value	(41.1%)	P<0.05	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
PP					
-CSC	50/181 (27.6%)	0.84	23/181 (12.71%)	74 (40.9%)	181/181 (100%)
-SC	56/180 (31.1%)	[0.55-1.26]	0/180 (0%)	17 (9.4%)	180/180 (100%)
-P value		P=0.39	P<0.0001	P<0.0001	NS

- 연구 모집단(FAS, ITT, PP)에 관계없이 수술 후 stage 0 및 수술 후 stage 0-1 비율이 모두 SC군에 비해 CSC군에서 유의하게 개선되었다.
- R0 절제율은 FAS 및 ITT 모집단에서 유의미한 개선이 있었으나, 오직 R0 절제된 환자만을 포함하기 때문에 PP 모집단에서 두 군에서의 R0 절제율은 비슷했다.
- R0 절제율은 FAS 및 ITT 모집단에서 SC군에 비해 CSC군에서 유의미하게 개선되었다. 그러나 PP 모집단에서는 너무 많은 환자가 제외되었고, 분석에 포함된 환자의 100%가 R0 절제술을 받았기 때문에 통계적 유의성을 보이기에는 부족했다(underpowered).

하위군 분석

SAP에 사전 명시된 베이스라인 층화 및 예후 인자별로 Cox 비례 위험 모델을 이용해 FAS 집단에서 분석, 전반적으로, 치료 효과는 CSC 투여군에 유리하였고(CSC 투여군에서 34.3% vs. SC 투여군에서 41.1% ; HR 0.68 [95% CI 0.50-0.93]) 대부분의 하위군에서 일치.

** 하위군 분석 결과 (품목 설명회 발표자료, 2022.8.3.)

<2차 유효성>

• 전체생존(FAS군): 미성숙

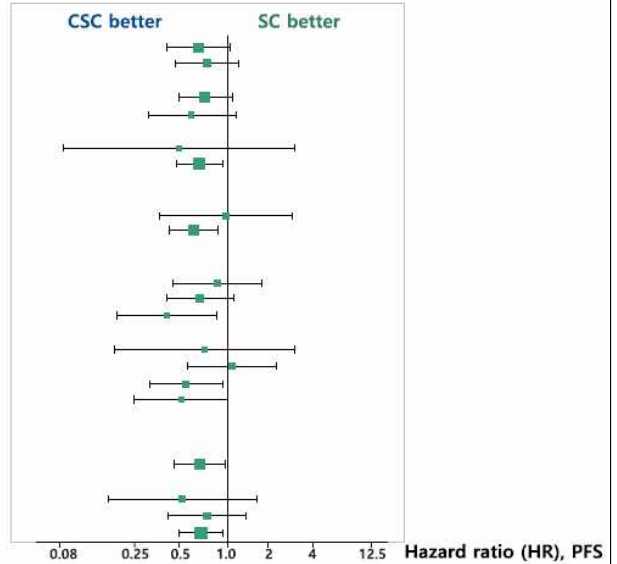
- 자료마감일 1차 2019.1.21., 추가(2차) 2022.2.3.
- 추적관찰 중앙값:
1차 37.75개월(IQR: 24.31~62.16 mo.)
2차 67.38개월(IQR: 24.38~89.30 mo.)

<1차 시점> *수집된 OS event 숫자의 observed power는 17%였음(품목 설명회 발표자료, 2022.8.3.)

- 1차 시점에서 중앙값 도달 못함.
1차 HR 0.82 [0.57-1.16] p=0.2532 (Cox 분석)
3년 OS: CSC군 74.82%, SC군 73.35%

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
----	-------	------	-----	------------	----

SUBGROUP	HR (95% CI)
Age	
<60 years	0.68 (0.44, 1.05)
>60 years	0.78 (0.50, 1.20)
Sex	
Male	0.77 (0.54, 1.12)
Female	0.50 (0.27, 0.91)
Location	
GEJ	0.43 (0.08, 2.42)
Gastric	0.70 (0.51, 0.96)
cT stage	
T2	0.00
T3	0.98 (0.41, 2.32)
T4	0.67 (0.48, 0.93)
cN stage	
N0	0.00
N1	0.89 (0.49, 1.61)
N2	0.70 (0.45, 1.09)
N3	0.42 (0.20, 0.88)
cStage	
Stage II	0.66 (0.20, 2.18)
Stage IIIA	1.07 (0.58, 1.97)
Stage IIIB	0.58 (0.35, 0.96)
Stage IIIC	0.50 (0.26, 0.98)
cStage (strata)	
T4/N-	0.00
T2/N+	0.00
T3-4/N+	0.72 (0.53, 0.98)
Lauren Classification	
Intestinal	0.38 (0.16, 0.88)
Diffuse+Mixed	0.81 (0.48, 1.37)
Overall	0.70 (0.52, 0.95)



5년 OS: CSC군 66.95%, SC군 65.71%

<2차 시점>

- 2차 시점에서도 두군 모두 중앙값 도달 못함.

1차 HR 0.77 [0.56-1.07] p=0.1177 (Cox 분석)

3년 OS: CSC군 75.36%, SC군 73.94%

5년 OS: CSC군 68.79%, SC군 66.68%

<보완 추가제출자료>

전체 생존 데이터는 완료되지 않았으며, 다음의 자료로 이를 갈음하고자 함

PRODIGY 연구의 1차 유효성 평가변수는 PFS였으며, 1차 유효성 평가변수로 선정된 사유는 다음과 같다.

① PRODIGY 연구에서 무작위배정된 환자는 할당된 치료에 반응할 수 있거나 반응하지 않을 수 있는 국소 진행성 위암 환자였다. 따라서 무질병 생존율(DFS)의 용어는 수술 수 보조요법에 대한 연구에 더 적합한 용어였으며, 무진행 생존률(PFS) 용어가 더 선호되었다.

- 실제로, 수술 후 보조화학요법의 유효성 평가 연구들에서 등록된 환자들은 무작위배정된 환자 모두 근치적 암 절제술(R0)을 받았기 때문에 모두 질병이 없는(disease-free) 것으로 간주되었다. 이러한 조건들에서 시간 경과에 따른 두군 간의 암의 재발율(cancer recurrence rates)을 측정하는 것은 의미가 있을 수 있다.

- 그러나, 수술 전 선행 화학요법의 유효성을 평가한 연구들에서는, 수술 전 선행 화학 요법 이후 절제로 모든 환자에게서 완치되지(curative) 않을 수 있고, 따라서 절제로 완치되지 않은 경우, '무질병(disease-free)'이라는 용어가 적합하지 않을 수 있다. 이러한 사유로 PRODIGY 임상 3상 연구에서 '무진행 생존률(PFS)'이 선정되었다.

- 국소적으로 진행된 위암 환자에서 수술 전 선행 화학요법을 평가한 발표된 무작위 연구들에서 용어의 사용(무진행 생존률(PFS) 또는 무질병 생존율(DFS))에 있어 일관성이 없었다. 아래 표 7에서 볼 수 있듯이, 비록 일부 연구들에서는 '무진행 생존률(PFS)'이라는 용어를 사용하고 다른 연구들에서는 '무질병 생존율(DFS)'이라는 용어를 사용하지만, 수집된 event의 정확한 정의는 매우 유사하였다. 예를 들어 FNCLLC/FFCD 연구12는 불완전 절제 (즉, 비근치적 절제) event를 수집하고 '무질병 생존율(DFS)'의 용어를 사용하였다. 이 경우 '무진행 생존률(PFS)'이라는 용어가 더 적합했다고 판단된다.

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

표 7 – Definition in Clinical studies on neoadjuvant chemotherapy

Study	Definition
PRODIGY ¹³	PFS: PFS was defined as progressive disease (PD) or death, with PD defined as follows: (1) in the CSC arm only, RECIST PD during neoadjuvant chemotherapy, and (2) in both the CSC and SC arms, (a) finding of distant metastasis or reporting of distant metastasis from pathology irrespective of intraoperative curative resection; (b) persistence of visually observed cancer cells at resection margin (R2) or microscopic cancer cells at resection margin from postoperative histology (R1) that could not be further removed; or (c) recurrence, either local or at distant sites, during follow-up after R0 resection
RESOLVE ⁵	DFS: Disease-free survival was defined as the time from randomization to the recurrence of primary cancer, new gastric cancer, distant metastases (assessed by each investigator), or death from any cause, whichever came first. For patients who did not undergo radical gastrectomy, disease-free survival was defined as the time from randomization to overt disease progression.
FLOT4 ⁴	DFS: Disease-free survival, defined as time from randomization to disease progression, relapse, or death Disease progression could be a progression of the primary or the lymph nodes or the occurrence of new lesions before surgery, or the discovery of metastatic disease during surgery (if this was not retrospectively judged as pre-existent by the investigator).
MAGIC ¹⁴	PFS: Progression-free survival was calculated from randomization to the first event (i.e., local recurrence or progression, distant recurrence, or death from any cause).
FNCLCC and FFCD ¹²	DFS: DFS was calculated from a landmark time of 6 months after the date of random assignment to allow the difference in the timing of surgery between the two treatment groups and a modification of the logrank procedure was used. Events, including incomplete resection, local and distant recurrence, and death, arising within the first 6 months were regarded as events at this landmark time.

- 2) 위암의 수술 전 선행 화학 용법에 있어서 PFS/DFS는 전체 생존(overall survival; OS)에 대한 대리 마커 surrogate marker로서 받아들여지고 있다.
- PFS/DFS와 전체 생존(overall survival; OS)과의 상관 관계는 많은 암종에서^{15,16,17,18,19} 위암을 포함^{20,21,22} 확인되었다.
 - 36 건의 무작위 배정 연구들에 대한 종합 분석²³을 통해, PFS의 Hazard Ratio와 전체 생존(OS)의 Hazard Ratio 간의 높은 정도의 관련성에 근거하여 PFS가 전체 생존(OS)에 대한 surrogate marker임을 확립하였다(아래 그림 3).

그림 3 – HR of PFS/TTP and OS in 36 trials

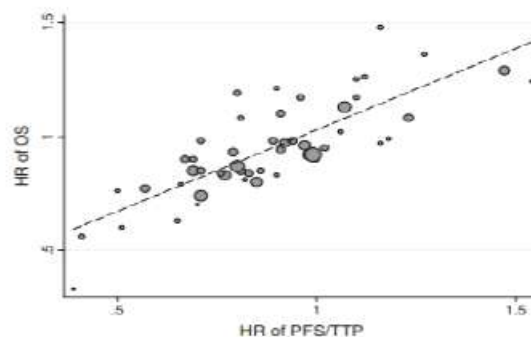


Fig. 4 HR of PFS/TTP and OS in 36 trials. A significant relationship is seen between HRs for PFS/TTP and OS, with the p value of 0.80 (95% CI, 0.68 to 0.92; $P < 0.0001$)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
----	-------	------	-----	------------	----

3) 즉각적인 수술과 비교하여 수술 전 선행 보조화학요법 투여시 관찰된 무진행 생존율(PFS)에서 현저한 개선은 또한 다음을 반영한다.

- 위암에 대한 7건의 수술전 선행 화학요법 연구에 대한 최근의 meta-analysis에 따르면, 연장된 생존(OS)은 유의미한 높은 병리학적 완전 반응률(pathological complete response)과 연관성이 있었다. (그림 4)²³

그림 4 – Forest plot for pooled relative risk for five-year OS

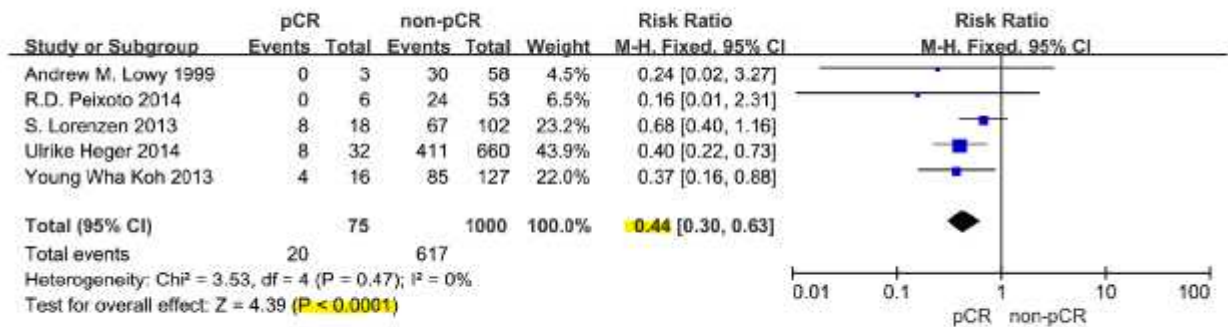


Fig 4. Forest plot of pooled relative risk for five-year OS from eligible studies. The area of each square represents the weighting, and the positions of each square demonstrate the risk ratio point estimate. Horizontal lines represent 95% confidence interval (CI). M-H = Mantel-Haenszel. Events = patients died from any cause within five years.

- 또한 위암에 대한 완전 절제(R0 resection)를 달성하지 못한 환자와 비교하여, 유의미한 종양 병기 낮춤(tumor downstaging)에 이은 유의미한 높은 완전 절제율(R0 resection rate)에 의해 임상 결과가 더 개선되었다.(그림 5)²

그림 5 – Survival in patients with resected locally advanced GC according to tumor downstaging and R0/R1/R2 resection

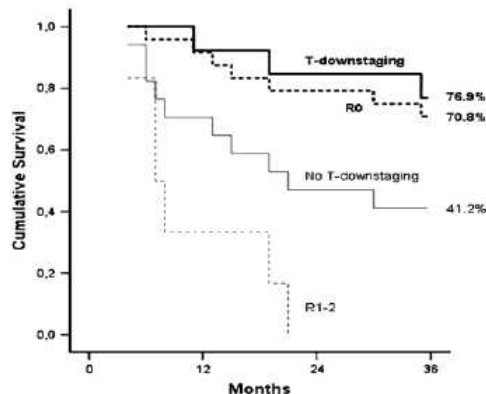


Figure 1. Cumulative survival in patients with resected locally advanced gastric cancer after preoperative chemotherapy: effect of R0 resection and T-downstaging.

PRODIGY 연구에서 즉각적인 수술과 비교하여 수술 전 3 cycle의 neoadjuvant DOS 요법을 추가함으로써 유의적으로 개선된 완전 절제율(R0 resection rate)(95.50% versus 83.74%, p<0.0001), 높은 비율의 병리학적 완전 반응(pathological complete response)(10.36% vs 0%, p<0.0001), 유의적으로 감소된 수술 후 원격 전이로 인한 재발 비율(2.25% vs 13.82%, p<0.0001), 그리고 무작위 배정 이후 모든 시점에서 유의미하게 연장된 PFS를 통해 그 이점을 입증하였다(개정된 CSR, CTD 2.5 및 2.7.3).

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
<p>4) 마지막으로, 질병 재발 시 투여 받는 후속 치료 옵션도 전체 생존(OS)에 영향을 미칠 수 있으며, PRODIGY 계획서(protocol)는 질병 진행 시 선택 약물을 제한하지 않았고, 이는 분명히 통제할 수 없는 전체 생존(OS) 해석의 편향을 나타낸다. 이 경우, PFS가 임상적으로 더 관련성이 높은 결과 평가변수(end-point)로 간주될 수 있다.</p>					
<p><검토의견></p>					
<ul style="list-style-type: none"> • 수술전 요법을 추가함으로써 R0 절제율을 높일 수 있으며, 수술을 통해 R0 절제를 달성할 때, 환자의 예 후(재발 감소)와 생존률이 향상되는 유의성은 이미 여러 연구 및 메타분석 결과로 보고된 바 있으나, OS를 예측하기 위한 surrogate marker라는 과학적 근거는 불충분함. • 또한 대한위암학회 전문가 검토의견에 따르면, 수술전 선행항암화학요법의 유효성이 검증시험으로 확인되었음에도 불구하고 우려사항이 있음 ① 수술전 병기 진단의 정확성의 한계로 수술전 항암요법 적용대상이 아닌 환자가 포함될 가능성이 있음, ② 전체 생존의 차이가 없음, ③ 수술전 항암요법으로 인한 3등급 이상 독성이 약 10%의 환자에서 나타났음 ④ SC군에서 수술 시 발견된 전이 소견이 PFS의 event로 포함되었는데, 이는 엄밀한 의미에서 질병 진행으로 볼 수 없으며, 이에 따라 초기 시점에서 PFS 차이를 보이고 두 군간의 생존곡선은 평행을 이루는 점(유효성이 수술 시점에서 벌어져서 계속 유지되므로 개선을 입증하지 못한 것으로 볼 수 있음) • 전체 생존(OS)에서 군간 차이 없었으며, 최종 OS를 포함한 결과보고서를 제출하지 않았음. 3년 및 5년 중간분석 OS 결과는 CSC군과 SC군에 차이가 없었으나, 이후 다른 치료약물 추가, 추적실패 등의 교란요인이 많고, 통계적 가설을 검정하는 것이 아니므로 이를 약물의 유효성이 없다고 해석하기는 어려움. 또한 자료마감일(2022.2.3.) 기준으로 OS의 추적관찰기간 중앙값은 67.38개월(IQR 24.38; 89.30)이며, FAS집단에서 5년 OS는 CSC군에서 68.79%, SC군 66.68%으로, 일반적으로 II-III기 위암의 추적관찰기간이 (위험요인과 comorbidity에 따라 다르지만) 추가적으로 5년까지 실시되는 것을 고려할 때, 인정 가능할 것으로 판단됨 - 참고로, 국외 진료지침(NCCN Gastric cancer, v.2.2022)의 절제 가능한 위암 환자(cT2 또는 그 이상)를 포함한 전신 요법 중 수술전후치료(Perioperative therapy)로서 도세탁셀, 시스플라틴 및 5-FU(FLOT) 요법이 preferred regimen(category 1)로, 2/3상 임상시험(FLOT4)에서 OS는 ECF군(35개월) 보다 증가하였음(50개월, HR 0.77, 95% CI 0.63-0.94). 국내 위암 진료지침(2018)에서도 도세탁셀을 포함한 3제 요법은 전체반응률, 무진행 생존기간 및 전체 생존율을 증가시켰으며(V325 연구, 3상), 일부 환자들에서 이점을 확인한 바 있음. - 사용상의 주의사항 ‘5. 일반적 주의’ 에 임상시험 결과를 다음과 같이 추가함. 					
<ul style="list-style-type: none"> • 수술후 병리학적 병기(FAS군) <ul style="list-style-type: none"> - 병리학적 완전 반응률(pCR) CSC군 10.36%(23/222명), SC군 0명, p<0.0001 - 병리학적 병기 1기 이하인 대상자 CSC군 35.1%(78명), SC군 11%(27명) 					

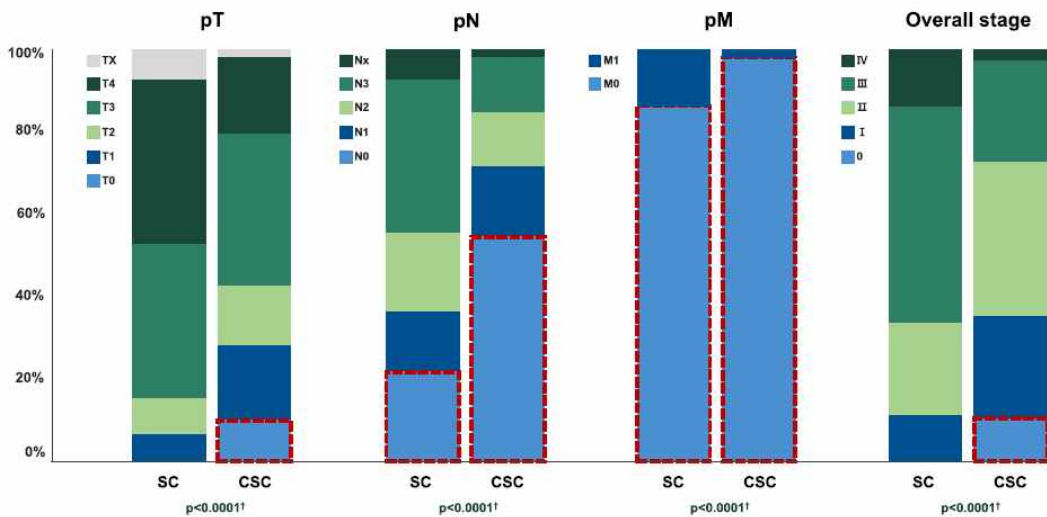
단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

Table 8.2.7
Postoperative Pathology Findings
FAS Population
[Subgroup: patients who underwent surgery]

Page 1 of 2

	SC (N=246)	CSC (N=222)	Total (N=468)
Pathologic stage, n(%)			
Primary Tumor			
T0	0	23(10.36)	23(4.91)
T1a	7(2.85)	18(8.11)	25(5.34)
T1b	9(3.66)	21(9.46)	30(6.41)
T2	22(8.94)	33(14.86)	55(11.75)
T3	92(37.40)	81(36.49)	173(36.97)
T4a	84(34.15)	41(18.47)	125(26.71)
T4b	14(5.69)	2(0.90)	16(3.42)
Tx	18(7.32)	3(1.35)	21(4.49)
P-value [1]			<.0001 (c)
P-value [2]			<.0001 (c)
P-value [3]			<.0001 (c)
Lymph Node			
N0	53(21.54)	121(54.50)	174(37.18)
N1	37(15.04)	39(17.57)	76(16.24)
N2	47(19.11)	30(13.51)	77(16.45)
N3a	50(20.33)	23(10.36)	73(15.60)
N3b	40(16.26)	6(2.70)	46(9.83)
Nx	19(7.72)	3(1.35)	22(4.70)
P-value [1]			<.0001 (c)
Distant Metastasis			
M0	212(86.18)	217(97.75)	429(91.67)
M1	34(13.82)	5(2.25)	39(8.33)
P-value [1]			<.0001 (c)
Overall pathologic stage			
Stage 0	0	23(10.36)	23(4.91)
Stage IA	9(3.66)	32(14.41)	41(8.76)
Stage IB	18(7.32)	23(10.36)	41(8.76)
Stage IIA	30(12.20)	47(21.17)	77(16.45)
Stage IIB	25(10.16)	36(16.22)	61(13.03)
Stage IIIA	35(14.23)	18(8.11)	53(11.32)
Stage IIIB	49(19.92)	24(10.81)	73(15.60)
Stage IIIC	46(18.70)	14(6.31)	60(12.82)
Stage IV	34(13.82)	5(2.25)	39(8.33)
P-value [1]			<.0001 (c)

** 임상병기 분석 결과 (품목 설명회 발표자료, 2022.8.3.)



• R0 절제율(FAS군)

- 1차 시점에서 CSC군 95.50%(212/222명), SC군 83.76% (206/246명), p<0.0001

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

Table 8.2.10
R0 Resection Rate
FAS Population

Page 1 of 1

	SC (N=246)	CSC (N=222)	Total (N=468)
Number of Subjects			
R0 Resection Rate	206(83.74)	212(95.50)	418(89.32)
95% Confidence Interval	[79.13, 88.35]	[92.77, 98.22]	[86.52, 92.11]
Compared to SC			
Difference vs. SC(SE)		12.81(2.82)	
95% Confidence Interval		[7.29, 18.33]	
P-value [1]		<.0001	

하위군 분석

전반적으로, 치료 효과는 CSC 투여군에 유리하였고(CSC 투여군에서 27.0 % vs. SC 투여군에서 29.3% ; HR 0.82 [95% CI 0.57-1.16]) 대부분의 하위군에서 일치

** CSC군에서 수술전 전체 반응 평가: CR 2.58%(6명), PR 13.73%(32명), SD or nonCR/nonPR 81.12%(189명)

<안전성>

• TEAE

- 수술전 TEAE

- : 95.85%(231/241명)에서 1849건 TEAE 발생
- : 대부분 중등도 1등급(1301건) 또는 2등급(386건), 3등급 이상 42.32%(102명, 162건)
- : 치명적인 TEAE는 1.66%(4명, 5건), SAE 27.39%(66명, 80건)
- : 영구적 치료중단 TEAE 2.49%(6명, 8건)
- : 투여 중지 및 용량조절(감량 또는 투여 지연)은 55.19%에서 이루어짐

Table 23 - Overall Summary of TEAEs before surgery in CSC arm (Safety Population)

	CSC (N=241)
Number of Subjects with TEAEs	231 (95.85) [1849]
95% Confidence Interval	[93.33, 98.37]
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 3-5)*	102 (42.32) [162]
95% Confidence Interval	[36.09, 48.56]
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 3)	96 (39.83) [137]
95% Confidence Interval	[33.65, 46.01]
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 4)	19 (7.88) [20]
95% Confidence Interval	[4.48, 11.28]
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 5)	4 (1.66) [5]
Exact 95% Confidence Interval	[0.45, 4.19]
Severity (No. of TEAEs)	
Grade 1	1301
Grade 2	386
Grade 3	137
Grade 4	20
Grade 5	5
Number of Subjects with Serious TEAEs (other than death)	66 (27.39) [80]
95% Confidence Interval	[21.76, 33.02]
Number of Subjects with TEAEs leading to Permanently IP Discontinuation	6 (2.49) [8]
Exact 95% Confidence Interval	[0.92, 5.34]
Number of Subjects with TEAEs leading to Death	4 (1.66) [5]
Exact 95% Confidence Interval	[0.45, 4.19]
Number of Subjects with TEAEs leading to Dose Interruption or Modification	133 (55.19) [287]
95% Confidence Interval	[48.91, 61.47]

IP = Investigational Product; TEAEs = Treatment-Emergent Adverse Events.

[1] Difference between treatment arms (chi-square test or Fishers exact test)

Note: Denominator of percentage is the number of subjects in the column. Severity is displayed as number of events and the other are displayed as number of subjects (percentage of subjects) [number of events].

* Participants are counted only once for the highest grade

Data Source: [Module 5.3.5.1, Section 8.3, Table 8.3.5].

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

- 수술후~시험종료시 TEAE
 - : CSC군 95.63%, SC군 97.44%에서 TEAE 발생 (p=0.3251)
 - : 대부분 중등도 1등급(CSC군 1056건, SC군 1297건) 또는 2등급(CSC군 323건, SC군 345건), 3등급 이상은 두 군 모두 약 35.4% 발생(CSC군 73명, 99건, SC군 69명, 102건)
 - : 치명적인 TEAE는 SC군 0.51%(1명), SAE CSC군 19.90%(41명, 58건), SC군 29.23%(57명, 79건)
 - : 영구적 치료중단 TEAE CSC군 8.74%(18명, 23건), SC군 5.64%(11명, 16건)
 - : 투여 중지 및 용량조절(감량 또는 투여 지연)은 CSC군 49.51%, SC군 57.44%에서 이루어짐

Table 24 - Overall summary of TEAEs after the surgery till End of Study (Safety Population)

	SC (N=195)	CSC (N=206)	Total (N=401)
Number of Subjects with TEAEs	190 (97.44) [1744]	197 (95.63) [1478]	387 (96.51) [3222]
95% Confidence Interval	[95.22, 99.65]	[92.84, 98.42]	[94.71, 98.31]
P-value [1]			0.3251 (c)
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 3-5)*	69 (35.38) [102]	73 (35.44) [99]	142 (35.41) [201]
95% Confidence Interval	[28.67, 42.10]	[28.91, 41.97]	[30.25, 39.58]
P-value [1]			0.9913 (c)
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 3)	68 (34.87) [97]	72 (34.95) [98]	140 (34.91) [195]
95% Confidence Interval	[28.18, 41.56]	[28.44, 41.46]	[30.25, 39.58]
P-value [1]			0.9867 (c)
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 4)	3 (1.54) [4]	1 (0.49) [1]	4 (1.00) [5]
Exact 95% Confidence Interval	[0.32, 4.43]	[0.01, 2.67]	[0.27, 2.53]
P-value [1]			0.3599 (f)
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 5)	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Exact 95% Confidence Interval	[0.01, 2.82]	[0.00, 1.77]	[0.01, 1.38]
P-value [1]			0.4863 (f)
Severity (No. of TEAEs)			
Grade 1	1297	1056	2353
Grade 2	345	323	668
Grade 3	97	98	195
Grade 4	4	1	5
Grade 5	1	0	1
Number of Subjects with Serious TEAEs (other than death)	57 (29.23) [79]	41(19.90) [58]	98(24.44) [137]
95% Confidence Interval	[22.85, 35.61]	[14.45, 25.36]	[20.23, 28.64]
P-value [1]			0.0298 (c)
Number of Subjects with TEAEs leading to Permanently IP Discontinuation	11 (5.64) [16]	18 (8.74) [23]	29 (7.23) [39]
95% Confidence Interval	[2.40, 8.88]	[4.88, 12.59]	[4.70, 9.77]
P-value [1]			0.2314 (c)
Number of Subjects with TEAEs leading to Death	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Exact 95% Confidence Interval	[0.01, 2.82]	[0.00, 1.77]	[0.01, 1.38]
P-value [1]			0.4863 (f)
Number of Subjects with TEAEs leading to Dose Interruption or Modification	112 (57.44) [259]	102 (49.51) [225]	214 (53.37) [484]
95% Confidence Interval	[50.50, 64.38]	[42.69, 56.34]	[48.48, 58.25]
P-value [1]			0.1120 (c)

TEAEs = Treatment-Emergent Adverse Events

[1] Difference between treatment arms (chi-square test or Fishers exact test)

Note: Denominator of percentage is the number of subjects in the column.

Severity is displayed as number of events and the other are displayed as number of subjects (percentage of subjects) [number of events].

* Participants are counted only once for the highest grade.

Data Source: [Module 5.3.5.1, Section 8.3, Table 8.3.1].

• SOC 및 PT별 이상반응

- 기존에 알려진 안전성 프로파일과 비교할 때, 새로운 안전성 소견은 관찰되지 않았음.

수술전 요법	수술 후~EOS
- 95.85%(231/241명)에서 TEAE 1849건 발생	- CSC군 95.63%(197/206명), SC군 97.44%

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
<ul style="list-style-type: none"> - (SOC): 20% 이상에서 발생한 TEAE는 각종 위장관 장애(82.57%), 피부 및 피하조직 장애(56.43%), 대사 및 영양장애(56.02%), 전신장애 및 투여부위 병태(51.87%), 신경장애(25.31%), 임상검사(21.58%) - (PT): 20% 이상에서 발생한 TEAE는 식욕감소(53.94%), 설사(48.96%), 탈모(48.55%), 피로(38.59%), 피로(38.59%), 오심(36.93%), 복통(32.37%), 구내염(26.14%) - 5등급 독성 4명: 호흡곤란, 패혈증을 동반한 열성 호중구 감소증, 장허혈, 폐렴 - 4등급 독성 19명, 호중구 수 감소(11명, 4.56%), 호중구 감소증(5명, 2.07%), 열성 호중구감소증 (2명, 0.83%), 흡인(1명, 0.41%) - 3등급 독성 중 열성 호중구감소증, 설사, 호중구수 감소는 흔히 보고되었음(4%이상) <p>(190/195명) 발생, p=0.3251</p> <ul style="list-style-type: none"> - (SOC): 가장 자주 보고된 TEAE(20% 이상)은 각종 위장관장애(CSC군 77.18%, SC군 80.0%), 전신장애 및 투여부위 병태(CSC군 43.20%, SC군 49.74%), 대사 및 영양장애(CSC군 42.23%, SC군 49.74%), 피부 및 피하조직 장애(CSC군 38.83%, SC군 51.79%), 각종 신경장애(CSC군 36.41%, SC군 27.18%), 임상검사(CSC군 24.27%, SC군 33.85%), 감염 및 기생충감염(CSC군 22.82%, SC군 16.92%) - (PT) 20% 이상에서 보고된 TEAE는 설사(CSC군 46.60%, SC군 55.90%), 식욕감소(CSC군 38.35%, SC군 45.64%), 피로(CSC군 31.07%, SC군 33.33%), 복통(CSC군 27.18%, SC군 30.77%), 소화불량(CSC군 22.82%, SC군 22.05%), 어지럼증(CSC군 19.42%, SC군 21.54%) - 5등급 독성 SC군 1명: 패혈증 - 4등급 독성 CSC군 1명 다형성 홍반 1건(시험치료와 관련되었고, 자료마감시점에서 진행중), SC군 3명 혈중 빌리루빈 증가(치료와 관련되지 않음), 혈소판수 감소(치료와 관련됨, 치료 영구중단 및 회복됨), 폐장염 및 백혈구감소증(치료와 관련 있고, 시험치료는 영구중단, 자료마감 시점에 진행중) <p>CSC 투여군에서 가장 자주 보고된(대상자의 $\geq 2\%$) TEAE는 호중구 수 감소(4.37%), 피로(3.88%), 설사(3.40%), 호중구감소증(2.91%)이었다. SC 투여군에서, 가장 자주 보고된 3등급 TEAE는 호중구 수 감소, 호중구감소증, 설사(각각 3.08%), 식욕 감소(2.56%)였다.</p>					

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
----	-------	------	-----	-------------------	----

Table 10 - Incidence of TEAEs with Grade 3 or higher by SOC and PT before surgery

System Organ Class	CSC (N=241) n (%)		
	G3	G4	G5
Preferred Term			
Gastrointestinal disorders	39 (16.18)	0	1 (0.41)
Diarrhoea	12 (4.98)	0	0
Nausea	6 (2.49)	0	0
Abdominal pain	7 (2.90)	0	0
Stomatitis	5 (2.07)	0	0
Vomiting	6 (2.49)	0	0
Enteritis	3 (1.24)	0	0
Abdominal discomfort	1 (0.41)	0	0
Dental caries	2 (0.83)	0	0
Enterocolitis	2 (0.83)	0	0
Gastric haemorrhage	2 (0.83)	0	0
Obstruction gastric	1 (0.41)	0	0
Intestinal ischaemia	0	0	1 (0.41)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.83)	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1 (0.41)	0	0
Rash	1 (0.41)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	11 (4.56)	0	0
Decreased appetite	5 (2.07)	0	0
Hypokalaemia	2 (0.83)	0	0
Hypophosphataemia	3 (1.24)	0	0
Diabetes mellitus	1 (0.41)	0	0
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.41)	0	0
General disorders and administration site conditions	7 (2.90)	0	0
Fatigue	4 (1.66)	0	0
Asthenia	3 (1.24)	0	0
Investigations	14 (5.81)	11 (4.56)	0
Neutrophil count decreased	10 (4.15)	11 (4.56)	0
White blood cell count decreased	3 (1.24)	0	0
Platelet count decreased	1 (0.41)	0	0
Urine output decreased	1 (0.41)	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	0	1 (0.41)	1 (0.41)
Dyspnoea	0	0	1 (0.41)
Aspiration	0	1 (0.41)	0
Blood and lymphatic system disorders	27 (11.20)	7 (2.90)	1 (0.41)
Febrile neutropenia	20 (8.30)	2 (0.83)	1 (0.41)
Neutropenia	4 (1.66)	5 (2.07)	0
Anaemia	1 (0.41)	0	0
Leukopenia	1 (0.41)	0	0
Thrombocytopenia	1 (0.41)	0	0
Infections and infestations	5 (2.07)	0	2 (0.83)
Herpes zoster	1 (0.41)	0	0
Appendicitis	2 (0.83)	0	0
Appendicitis perforated	1 (0.41)	0	0
Infection	1 (0.41)	0	0
Pneumonia	0	0	1 (0.41)
Sepsis	0	0	1 (0.41)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.41)	0	0
Neck pain	1 (0.41)	0	0
Psychiatric disorders	1 (0.41)	0	0
Anxiety	1 (0.41)	0	0
Vascular disorders	3 (1.24)	0	0
Embolicism	3 (1.24)	0	0
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.41)	0	0
Tumour haemorrhage	1 (0.41)	0	0

Table 11 - Incidence of TEAEs with Grade 3 or higher by SOC and PT after surgery till End of Study visit

System Organ Class	SC (N=195) n (%)			CSC (N=206) n (%)		
	G3	G4	G5	G3	G4	G5
Preferred Term						
Gastrointestinal disorders	24 (12.31)	0	0	21 (10.19)	0	0
Diarrhoea	6 (3.08)	0	0	7 (3.40)	0	0
Abdominal pain	2 (1.03)	0	0	1 (0.49)	0	0
Nausea	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Stomatitis	0	0	0	2 (0.97)	0	0
Vomiting	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Ileus	4 (2.05)	0	0	3 (1.46)	0	0
Enteritis	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Ascites	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Mechanical ileus	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Enterocolitis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Intestinal obstruction	1 (0.51)	0	0	2 (0.97)	0	0
Colitis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Dental caries	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Intra-abdominal fluid collection	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Pneumoperitoneum	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Small intestinal obstruction	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Abdominal hernia	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Abdominal mass	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Intestinal ischaemia	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Intestinal stenosis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Ischaemic enteritis	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Large intestinal obstruction	1 (0.51)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	5 (2.56)	0	0	8 (3.88)	0	0
Fatigue	2 (1.03)	0	0	8 (3.88)	0	0
Asthenia	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Chills	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	7 (3.59)	0	0	7 (3.40)	0	0
Decreased appetite	5 (2.56)	0	0	4 (1.94)	0	0
Hyperglycaemia	1 (0.51)	0	0	2 (0.97)	0	0
Hypoglycaemia	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Hypophosphataemia	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (2.05)	0	0	3 (1.46)	1 (0.49)	0
Furunculosis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Urticaria	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	0	0	0	2 (0.97)	0	0
Dermatitis exfoliative generalised	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Drug eruption	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Erythema multiforme	0	0	0	0	1 (0.49)	0
Nervous system disorders	1 (0.51)	0	0	2 (0.97)	0	0
Dizziness	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Syncope	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Investigations	11 (5.64)	2 (1.03)	0	13 (6.31)	0	0
Neutrophil count decreased	6 (3.08)	0	0	9 (4.37)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Weight decreased	2 (1.03)	0	0	3 (1.46)	0	0
Blood bilirubin increased	2 (1.03)	1 (0.51)	0	0	0	0
Platelet count decreased	0	1 (0.51)	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.51)	0	0	0	0	0
International normalized ratio increased	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Neutrophil count abnormal	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Urine output decreased	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Psychiatric disorders	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Irritability	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	0	0	3 (1.46)	0	0
Hydronephrosis	0	0	0	2 (0.97)	0	0
Urinary tract obstruction	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Hepatobiliary disorders	2 (1.03)	0	0	1 (0.49)	0	0
Bile duct stone	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Cholecystitis acute	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Cholecystitis chronic	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Embolicism	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Surgical and medical procedures	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Finger amputation	1 (0.51)	0	0	0	0	0

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
					<table border="1"> <tr> <td>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</td> <td>1 (0.51)</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>2 (0.91)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Atelectasis</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Pneumonia aspiration</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Pneumonitis</td> <td>0</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Pneumothorax</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Infections and infestations</td> <td>7 (3.59)</td> <td>0</td> <td>1 (0.51)</td> <td>6 (2.91)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Pneumonia</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Influenza</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Abdominal abscess</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Appendicitis</td> <td>2 (1.03)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Parotitis</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Pharyngitis</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Abdominal infection</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Gastroenteritis</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Peritonitis</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Pyelonephritis acute</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Sepsis</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Blood and lymphatic system disorders</td> <td>11 (5.64)</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>9 (4.37)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Neutropenia</td> <td>6 (3.08)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6 (2.91)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Anaemia</td> <td>3 (1.54)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Leukopenia</td> <td>0</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Splenic infarction</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Febrile neutropenia</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Eye disorders</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Cataract</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Musculoskeletal and connective tissue disorders</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Intervertebral disc protrusion</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Injury, poisoning and procedural complications</td> <td>7 (3.59)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>8 (3.88)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Wound complication</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Gastrointestinal anastomotic leak</td> <td>3 (1.54)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Anastomotic leak</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Anastomotic stenosis</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Hand fracture</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Postoperative ileus</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Afferent loop syndrome</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Extradural haematoma</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Facial bones fracture</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Gastrointestinal anastomotic stenosis</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Seroma</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Skull fracture</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Subdural haematoma</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0.49)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td> Tooth fracture</td> <td>1 (0.51)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table>	Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (0.51)	1 (0.51)	0	2 (0.91)	0	0	Atelectasis	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0	Pneumonia aspiration	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Pneumonitis	0	1 (0.51)	0	0	0	0	Pneumothorax	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Infections and infestations	7 (3.59)	0	1 (0.51)	6 (2.91)	0	0	Pneumonia	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0	Influenza	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Abdominal abscess	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0	Appendicitis	2 (1.03)	0	0	0	0	0	Parotitis	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Pharyngitis	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Abdominal infection	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Gastroenteritis	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Peritonitis	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Pyelonephritis acute	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Sepsis	0	0	1 (0.51)	0	0	0	Blood and lymphatic system disorders	11 (5.64)	1 (0.51)	0	9 (4.37)	0	0	Neutropenia	6 (3.08)	0	0	6 (2.91)	0	0	Anaemia	3 (1.54)	0	0	1 (0.49)	0	0	Leukopenia	0	1 (0.51)	0	1 (0.49)	0	0	Splenic infarction	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0	Febrile neutropenia	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Eye disorders	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0	Cataract	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Intervertebral disc protrusion	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Injury, poisoning and procedural complications	7 (3.59)	0	0	8 (3.88)	0	0	Wound complication	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Gastrointestinal anastomotic leak	3 (1.54)	0	0	1 (0.49)	0	0	Anastomotic leak	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Anastomotic stenosis	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Hand fracture	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Postoperative ileus	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Afferent loop syndrome	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Extradural haematoma	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Facial bones fracture	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Gastrointestinal anastomotic stenosis	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Seroma	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Skull fracture	1 (0.51)	0	0	0	0	0	Subdural haematoma	0	0	0	1 (0.49)	0	0	Tooth fracture	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (0.51)	1 (0.51)	0	2 (0.91)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Atelectasis	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Pneumonia aspiration	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Pneumonitis	0	1 (0.51)	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Pneumothorax	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Infections and infestations	7 (3.59)	0	1 (0.51)	6 (2.91)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Pneumonia	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Influenza	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Abdominal abscess	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Appendicitis	2 (1.03)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Parotitis	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Pharyngitis	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Abdominal infection	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Gastroenteritis	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Peritonitis	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Pyelonephritis acute	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Sepsis	0	0	1 (0.51)	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Blood and lymphatic system disorders	11 (5.64)	1 (0.51)	0	9 (4.37)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Neutropenia	6 (3.08)	0	0	6 (2.91)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Anaemia	3 (1.54)	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Leukopenia	0	1 (0.51)	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Splenic infarction	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Febrile neutropenia	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Eye disorders	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Cataract	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Intervertebral disc protrusion	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Injury, poisoning and procedural complications	7 (3.59)	0	0	8 (3.88)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Wound complication	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Gastrointestinal anastomotic leak	3 (1.54)	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Anastomotic leak	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Anastomotic stenosis	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Hand fracture	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Postoperative ileus	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Afferent loop syndrome	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Extradural haematoma	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Facial bones fracture	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Gastrointestinal anastomotic stenosis	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Seroma	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Skull fracture	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Subdural haematoma	0	0	0	1 (0.49)	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Tooth fracture	1 (0.51)	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																					

• 약물이상반응(ADR)

수술전 요법	수술후 항암화학요법
<ul style="list-style-type: none"> - 93.36%에서 보고되었고, 대부분 1등급(1138건) 또는 2등급(324건) - 3등급 이상 ADR 37.34%(90명), 135건 보고됨. 이 중 3등급 113건, 4등급 19건, 5등급 3건 - 0.83%(2명)이 3건의 치명적 ADR 경험. 22.41%(54명)이 65건의 기타 중대한 ADR, 1.66%(4명)은 영구 투여중단을 초래한 ADR 6건 경험. 51.04%에서 ADR로 인해 투여 일시중지 또는 용량변경 	<ul style="list-style-type: none"> - CSC군 86.89%, SC군 90.26%에서 ADR 보고, p=0.2908 - 대부분 1등급(CSC군 717건, SC군 919건), 2등급(CSC군 161건, SC군 196건) - 3등급 이상 CSC군 19.90%(53명), SC군 17.95%(47명) - SC군에서 사망 1건, 중대한 ADR 27명(CSC군 11명, SC군 16명), 35건 발생(CSC군 11건, SC군 24건) - 투여 영구중단 CSC군 9명(4.37%), 13건, SC군 10명(5.13%), 14건 - 투여 중지 및 용량변경 CSC군 84명(40.78%), SC군 84명(43.08%)
<ul style="list-style-type: none"> - 1849건 TEAE 중 1597건이 ADR - (SOC) 각종 위장관 장애 77.59%(670건), 피부 및 피하조직장애 55.60%(221건), 대사 및 영양장애 51.87%(196건), 전신장애 및 투여부위 병태 48.55%(183건), 각종 신경계장애 21.58%(85건) - (PT) 식욕감소 51.04%(193건), 탈모 48.13%(119건), 설사 47.72%(183건), 피로 37.34%(125건), 오심 	<ul style="list-style-type: none"> - 3222건 TEAE 중 2093건이 ADR(88.53%) - (SOC) 각종 위장관 장애 CSC군 60.19%(316건), SC군 68.72%(448건), 전신장애 및 투여부위 병태 CSC군 33.01%(105건), SC군 37.95%(132건), 대사 및 영양장애 CSC군 35.44%(118건), SC군 40.51%(133건), 피부 및 조직장애 CSC군 35.92%(126건), SC군 49.23%(170건), 각종 신경계장애 CSC군 29.61%(80

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
	35.68%(137건), 25.73%(97건)	복통	25.31%(97건),	구내염	건), SC군 22.05%(62건), 임상검사 CSC군 19.90%(77건), SC군 21.54%(77건) - (PT) 설사 CSC군 37.38%(150건), CS군 50.26%(211건), 오심 CSC군 11.17%(29건), SC군 22.05%(64건), 피로 CSC군 28.16%(86건), SC군 31.79%(103건), 식욕감소 CSC군 34.95%(115건), SC군 40.51%(133건), 피부 과다 색소침착 CSC군 11.17%(23건), SC군 26.15%(53건)

• 사망 TEAE

- 수술전요법: 4명(호흡곤란, **열성 호중구감소증 및 패혈증, 폐렴, 장허혈**) *bold: 치료와 관련성 있음
- 수술 및 보조요법: SC군 1명(**패혈증**)

• 기타 중대한 TEAE

수술전 요법	수술후 항암화학요법																																																																																												
<ul style="list-style-type: none"> - 27.39%(66명)에서 보고됨 - 각종 위장관장애 SOC 9.96%(24명), - 혈액 및 림프계 장애 SOC는 주로 PT 열성 호중구 감소증(21명, 8.71%)에서 도출됨. 전반적으로 3명이 G-CSF 투여받음(예방목적 2명, 치료목적 1명) 	<ul style="list-style-type: none"> - CSC군(19.90%)에서 SC군(29.23%)보다 낮았음. p=0.0298 - PT 복통: CSC군 6명(2.91%), SC군 6명(3.08%) - 장폐색증: CSC군 4명(1.94%), SC군 6명(3.08%) - 소장염: SC군 6명(3.08%) - 설사: SC군 4명(2.05%) - 기계적 장폐색증: CSC군 2명(0.97%), SC군 4명(2.05%) 																																																																																												
<p>Table 14 - Incidence of other serious TEAEs (excluding death) by SOC and PT before surgery</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CSC (N=241) n (%) [events]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of Participants with Serious TEAEs</td> <td>66 (27.39) [80]</td> </tr> <tr> <td>95% Confidence Interval</td> <td>[21.76, 33.02]</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal disorders</td> <td>24 (9.96) [25]</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>6 (2.49) [6]</td> </tr> <tr> <td>Enteritis</td> <td>4 (1.66) [4]</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoea</td> <td>3 (1.24) [4]</td> </tr> <tr> <td>Gastric haemorrhage</td> <td>2 (0.83) [2]</td> </tr> <tr> <td>Stomatitis</td> <td>2 (0.83) [2]</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>2 (0.83) [2]</td> </tr> <tr> <td>Enterocolitis</td> <td>1 (0.41) [1]</td> </tr> <tr> <td>Haematochezia</td> <td>1 (0.41) [1]</td> </tr> <tr> <td>Intestinal ischaemia</td> <td>1 (0.41) [1]</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>1 (0.41) [1]</td> </tr> <tr> <td>Obstruction gastric</td> <td>1 (0.41) [1]</td> </tr> <tr> <td>Blood and lymphatic system disorders</td> <td>23 (9.54) [25]</td> </tr> <tr> <td>Febrile neutropenia</td> <td>21 (8.71) [23]</td> </tr> <tr> <td>Leukopenia</td> <td>1 (0.41) [1]</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>1 (0.41) [1]</td> </tr> <tr> <td>Infections and infestations</td> <td>9 (3.73) [9]</td> </tr> <tr> <td>Appendicitis</td> <td>2 (0.83) [2]</td> </tr> <tr> <td>Appendicitis perforated</td> <td>1 (0.41) [1]</td> </tr> <tr> <td>Atypical pneumonia</td> <td>1 (0.41) [1]</td> </tr> <tr> <td>Infection</td> <td>1 (0.41) [1]</td> </tr> </tbody> </table>		CSC (N=241) n (%) [events]	Number of Participants with Serious TEAEs	66 (27.39) [80]	95% Confidence Interval	[21.76, 33.02]	Gastrointestinal disorders	24 (9.96) [25]	Abdominal pain	6 (2.49) [6]	Enteritis	4 (1.66) [4]	Diarrhoea	3 (1.24) [4]	Gastric haemorrhage	2 (0.83) [2]	Stomatitis	2 (0.83) [2]	Vomiting	2 (0.83) [2]	Enterocolitis	1 (0.41) [1]	Haematochezia	1 (0.41) [1]	Intestinal ischaemia	1 (0.41) [1]	Nausea	1 (0.41) [1]	Obstruction gastric	1 (0.41) [1]	Blood and lymphatic system disorders	23 (9.54) [25]	Febrile neutropenia	21 (8.71) [23]	Leukopenia	1 (0.41) [1]	Neutropenia	1 (0.41) [1]	Infections and infestations	9 (3.73) [9]	Appendicitis	2 (0.83) [2]	Appendicitis perforated	1 (0.41) [1]	Atypical pneumonia	1 (0.41) [1]	Infection	1 (0.41) [1]	<p>Table 15 - Incidence of other serious TEAEs (excluding death) by SOC and PT after the operation till End of Study visit</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SC (N=195) n (%) [events]</th> <th>CSC (N=206) n (%) [events]</th> <th>Total (N=401) n (%) [events]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of Participants with Serious TEAEs</td> <td>57 (29.23) [79]</td> <td>41 (19.90) [58]</td> <td>98 (24.44) [137]</td> </tr> <tr> <td>95% Confidence Interval</td> <td>[22.85, 35.61]</td> <td>[14.45, 25.36]</td> <td>[20.23, 28.64]</td> </tr> <tr> <td>P-value [1]</td> <td></td> <td></td> <td>0.0298 (c)</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal disorders</td> <td>30 (15.38) [39]</td> <td>23 (11.17) [29]</td> <td>53 (13.22) [68]</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>6 (3.08) [6]</td> <td>6 (2.91) [7]</td> <td>12 (2.99) [13]</td> </tr> <tr> <td>Ileus</td> <td>6 (3.08) [6]</td> <td>4 (1.94) [4]</td> <td>10 (2.49) [10]</td> </tr> <tr> <td>Enteritis</td> <td>6 (3.08) [7]</td> <td>0</td> <td>6 (1.50) [7]</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoea</td> <td>4 (2.05) [4]</td> <td>2 (0.97) [2]</td> <td>6 (1.50) [6]</td> </tr> <tr> <td>Mechanical ileus</td> <td>4 (2.05) [4]</td> <td>0</td> <td>4 (1.00) [4]</td> </tr> <tr> <td>Enterocolitis</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>2 (0.97) [2]</td> <td>3 (0.75) [3]</td> </tr> </tbody> </table>		SC (N=195) n (%) [events]	CSC (N=206) n (%) [events]	Total (N=401) n (%) [events]	Number of Participants with Serious TEAEs	57 (29.23) [79]	41 (19.90) [58]	98 (24.44) [137]	95% Confidence Interval	[22.85, 35.61]	[14.45, 25.36]	[20.23, 28.64]	P-value [1]			0.0298 (c)	Gastrointestinal disorders	30 (15.38) [39]	23 (11.17) [29]	53 (13.22) [68]	Abdominal pain	6 (3.08) [6]	6 (2.91) [7]	12 (2.99) [13]	Ileus	6 (3.08) [6]	4 (1.94) [4]	10 (2.49) [10]	Enteritis	6 (3.08) [7]	0	6 (1.50) [7]	Diarrhoea	4 (2.05) [4]	2 (0.97) [2]	6 (1.50) [6]	Mechanical ileus	4 (2.05) [4]	0	4 (1.00) [4]	Enterocolitis	1 (0.51) [1]	2 (0.97) [2]	3 (0.75) [3]
	CSC (N=241) n (%) [events]																																																																																												
Number of Participants with Serious TEAEs	66 (27.39) [80]																																																																																												
95% Confidence Interval	[21.76, 33.02]																																																																																												
Gastrointestinal disorders	24 (9.96) [25]																																																																																												
Abdominal pain	6 (2.49) [6]																																																																																												
Enteritis	4 (1.66) [4]																																																																																												
Diarrhoea	3 (1.24) [4]																																																																																												
Gastric haemorrhage	2 (0.83) [2]																																																																																												
Stomatitis	2 (0.83) [2]																																																																																												
Vomiting	2 (0.83) [2]																																																																																												
Enterocolitis	1 (0.41) [1]																																																																																												
Haematochezia	1 (0.41) [1]																																																																																												
Intestinal ischaemia	1 (0.41) [1]																																																																																												
Nausea	1 (0.41) [1]																																																																																												
Obstruction gastric	1 (0.41) [1]																																																																																												
Blood and lymphatic system disorders	23 (9.54) [25]																																																																																												
Febrile neutropenia	21 (8.71) [23]																																																																																												
Leukopenia	1 (0.41) [1]																																																																																												
Neutropenia	1 (0.41) [1]																																																																																												
Infections and infestations	9 (3.73) [9]																																																																																												
Appendicitis	2 (0.83) [2]																																																																																												
Appendicitis perforated	1 (0.41) [1]																																																																																												
Atypical pneumonia	1 (0.41) [1]																																																																																												
Infection	1 (0.41) [1]																																																																																												
	SC (N=195) n (%) [events]	CSC (N=206) n (%) [events]	Total (N=401) n (%) [events]																																																																																										
Number of Participants with Serious TEAEs	57 (29.23) [79]	41 (19.90) [58]	98 (24.44) [137]																																																																																										
95% Confidence Interval	[22.85, 35.61]	[14.45, 25.36]	[20.23, 28.64]																																																																																										
P-value [1]			0.0298 (c)																																																																																										
Gastrointestinal disorders	30 (15.38) [39]	23 (11.17) [29]	53 (13.22) [68]																																																																																										
Abdominal pain	6 (3.08) [6]	6 (2.91) [7]	12 (2.99) [13]																																																																																										
Ileus	6 (3.08) [6]	4 (1.94) [4]	10 (2.49) [10]																																																																																										
Enteritis	6 (3.08) [7]	0	6 (1.50) [7]																																																																																										
Diarrhoea	4 (2.05) [4]	2 (0.97) [2]	6 (1.50) [6]																																																																																										
Mechanical ileus	4 (2.05) [4]	0	4 (1.00) [4]																																																																																										
Enterocolitis	1 (0.51) [1]	2 (0.97) [2]	3 (0.75) [3]																																																																																										

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					Oral candidiasis 1 (0.41) [1]
					Pneumonia 1 (0.41) [1]
					Sepsis 1 (0.41) [1]
					Upper respiratory tract infection 1 (0.41) [1]
					General disorders and administration site conditions 7 (2.90) [7]
					Pyrexia 3 (1.24) [3]
					Asthenia 2 (0.83) [2]
					Chills 1 (0.41) [1]
					Fatigue 1 (0.41) [1]
					Metabolism and nutrition disorders 5 (2.07) [5]
					Decreased appetite 4 (1.66) [4]
					Metabolic acidosis 1 (0.41) [1]
					Vascular disorders 3 (1.24) [3]
					Embolism 2 (0.83) [2]
					Haemorrhage 1 (0.41) [1]
					Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders 2 (0.83) [2]
					Aspiration 1 (0.41) [1]
					Dyspnoea 1 (0.41) [1]
					Hepatobiliary disorders 1 (0.41) [1]
					Bile duct stone 1 (0.41) [1]
					Investigations 1 (0.41) [1]
					Neutrophil count decreased 1 (0.41) [1]
					Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps) 1 (0.41) [1]
					Tumour haemorrhage 1 (0.41) [1]
					Skin and subcutaneous tissue disorders 1 (0.41) [1]
					Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome 1 (0.41) [1]
					Intestinal obstruction 1 (0.51) [1]
					Intra-abdominal fluid collection 2 (1.03) [2]
					Nausea 2 (1.03) [2]
					Small intestinal obstruction 1 (0.51) [1]
					Colitis 0
					Abdominal discomfort 1 (0.51) [1]
					Abdominal hernia 0
					Ascites 0
					Constipation 0
					Dysphagia 0
					Inguinal hernia 1 (0.51) [1]
					Intestinal ischaemia 1 (0.51) [1]
					Intestinal stenosis 0
					Ischaemic enteritis 1 (0.51) [1]
					Oesophageal stenosis 1 (0.51) [1]
					Pneumoperitoneum 0
					Rectal obstruction 0
					Vomiting 0
					Injury, poisoning and procedural complications 11 (5.64) [13]
					Gastrointestinal anastomotic leak 3 (1.54) [3]
					Anastomotic stenosis 1 (0.51) [1]
					Anastomotic leak 2 (1.03) [2]
					Postoperative ileus 1 (0.51) [1]
					Afferent loop syndrome 0
					Extradural haematoma 1 (0.51) [1]
					Facial bones fracture 1 (0.51) [1]
					Gastrointestinal anastomotic stenosis 0
					Hand fracture 0
					Peripancreatic fluid collection 1 (0.51) [1]
					Rib fracture 1 (0.51) [1]
					Seroma 0
					Skull fracture 1 (0.51) [1]
					Subdural haematoma 0
					Tooth fracture 1 (0.51) [1]
					Infections and infestations 9 (4.62) [9]
					Pneumonia 2 (1.03) [2]
					Abdominal abscess 1 (0.51) [1]
					Appendicitis 2 (1.03) [2]
					Abdominal infection 1 (0.51) [1]
					Gastroenteritis 0
					Influenza 1 (0.51) [1]
					Large intestine infection 0
					Lung abscess 0
					Peritonitis 0
					Pharyngitis 1 (0.51) [1]
					Sepsis 1 (0.51) [1]
					General disorders and administration site conditions 3 (1.54) [3]
					Pyrexia 2 (1.03) [2]
					Asthenia 1 (0.51) [1]
					Investigations 2 (1.03) [2]
					Weight decreased 0
					Blood bilirubin increased 1 (0.51) [1]
					Platelet count decreased 1 (0.51) [1]
					Blood and lymphatic system disorders 2 (1.03) [2]
					Splenic infarction 1 (0.51) [1]
					Leukopenia 1 (0.51) [1]
					Nervous system disorders 2 (1.03) [2]
					Cerebral infarction 1 (0.51) [1]
					Cerebrovascular accident 0
					Dizziness 1 (0.51) [1]

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과																																																																																				
					<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</td> <td>2 (1.03) [2]</td> <td>1 (0.49) [1]</td> <td>3 (0.75) [3]</td> </tr> <tr> <td>Pneumonia aspiration</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Pneumonitis</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Pneumothorax</td> <td>0</td> <td>1 (0.49) [1]</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Hepatobiliary disorders</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>1 (0.49) [1]</td> <td>2 (0.50) [2]</td> </tr> <tr> <td>Bile duct stone</td> <td>0</td> <td>1 (0.49) [1]</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Cholecystitis acute</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Metabolism and nutrition disorders</td> <td>2 (1.03) [2]</td> <td>0</td> <td>2 (0.50) [2]</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Gout</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Renal and urinary disorders</td> <td>0</td> <td>2 (0.97) [2]</td> <td>2 (0.50) [2]</td> </tr> <tr> <td>Hydronephrosis</td> <td>0</td> <td>2 (0.97) [2]</td> <td>2 (0.50) [2]</td> </tr> <tr> <td>Surgical and medical procedures</td> <td>2 (1.03) [2]</td> <td>0</td> <td>2 (0.50) [2]</td> </tr> <tr> <td>Finger amputation</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Shoulder operation</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Eye disorders</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Cataract</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Musculoskeletal and connective tissue disorders</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Intervertebral disc protrusion</td> <td>1 (0.51) [1]</td> <td>0</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Vascular disorders</td> <td>0</td> <td>1 (0.49) [1]</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> <tr> <td>Embolism</td> <td>0</td> <td>1 (0.49) [1]</td> <td>1 (0.25) [1]</td> </tr> </tbody> </table>	Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (1.03) [2]	1 (0.49) [1]	3 (0.75) [3]	Pneumonia aspiration	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Pneumonitis	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Pneumothorax	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]	Hepatobiliary disorders	1 (0.51) [1]	1 (0.49) [1]	2 (0.50) [2]	Bile duct stone	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]	Cholecystitis acute	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Metabolism and nutrition disorders	2 (1.03) [2]	0	2 (0.50) [2]	Decreased appetite	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Gout	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Renal and urinary disorders	0	2 (0.97) [2]	2 (0.50) [2]	Hydronephrosis	0	2 (0.97) [2]	2 (0.50) [2]	Surgical and medical procedures	2 (1.03) [2]	0	2 (0.50) [2]	Finger amputation	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Shoulder operation	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Eye disorders	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Cataract	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Intervertebral disc protrusion	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]	Vascular disorders	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]	Embolism	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (1.03) [2]	1 (0.49) [1]	3 (0.75) [3]																																																																																						
Pneumonia aspiration	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Pneumonitis	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Pneumothorax	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]																																																																																						
Hepatobiliary disorders	1 (0.51) [1]	1 (0.49) [1]	2 (0.50) [2]																																																																																						
Bile duct stone	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]																																																																																						
Cholecystitis acute	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.03) [2]	0	2 (0.50) [2]																																																																																						
Decreased appetite	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Gout	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Renal and urinary disorders	0	2 (0.97) [2]	2 (0.50) [2]																																																																																						
Hydronephrosis	0	2 (0.97) [2]	2 (0.50) [2]																																																																																						
Surgical and medical procedures	2 (1.03) [2]	0	2 (0.50) [2]																																																																																						
Finger amputation	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Shoulder operation	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Eye disorders	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Cataract	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Intervertebral disc protrusion	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]																																																																																						
Vascular disorders	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]																																																																																						
Embolism	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]																																																																																						

• 기타 중대한 ADR

- 수술전요법: 65건, 22.41%(54/241명). 열성 호중구감소증과 복통이 가장 흔하게 보고됨. G-CSF 투여 3건 보고됨
- 수술 및 보조요법: CSC군 5.34%(11/206명), SC군 8.21%(16/195명), 가장 흔한 SADR은 설사, 소장염이었고, 특정 경향이나 그룹화는 발생하지 않았음

• 중도탈락을 초래한 TEAE

- 수술전요법: 2.49%(6명), 장허혈, 폐렴, 무력증, 호흡곤란 각각 1명, 구내염 및 손발홍반성 감각둔감 1명, 패혈증 및 열성호중구감소증 1명
- 수술 및 보조요법: CSC군 8.74%(18/206명), SC군 5.64%(11/195명), p=0.2314, 피로, 복통, 설사

• 중도탈락을 초래한 ADR

- 수술전요법: 1.66%(4명), 폐렴, 무력증 각각 1명, 구내염 및 손발홍반성 감각둔감 1명, 패혈증 및 열성호중구감소증 1명
- 수술 및 보조요법: CSC군 4.37%(9/206명), SC군 5.13%(10/195명), 피로가 가장 흔함

• 투여 일시중지 및 용량변경 TEAE

- 수술전요법: 55.19%(133/241명, 287건), 각종 위장관 장애(설사 10.37%, 복통 7.47%, 오심 6.22%, 구내염 5.39%, 구토 4.98%), 혈액 및 림프계 장애(열성 호중구감소증 9.13%, 호중구 감소증 3.73%), 전신장애 및 투여부위 병태(피로 5.81%), 대사 및 영양장애(식욕감소 6.22%), 기타 TEAE <5%
- 수술 및 보조요법: CSC군 49.51%(102/206명, 225건), SC군 57.44%(112/195명, 259건), 각종 위장관 장애 CSC군 19.90% vs SC군 24.62%(설사 9.22% vs 12.82%, 복통 5.83% vs 9.74%), 임상검사 13.11% vs 16.41%(호중구수 감소 11.17% vs 9.23%), 전신장애 및 투여부위 병태 11.17% vs 9.74% (피로 7.77% vs 4.10%), 혈액 및 림프계 장애 7.77% vs 7.69%(호중구 감소증 7.28% vs 7.18%), 대사 및 영양장애(식욕감소 4.37% vs 6.15%), 기타 TEAE <5%

• 투여 일시중지 및 용량변경 ADR

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					<ul style="list-style-type: none"> - 수술전요법: 51.04%(123명), 가장 자주 보고된 SOC는 위장관장애 29.46%(71명, 106건) - 수술 및 보조요법: 41.90%(168명), 가장 자주 보고된 SOC는 위장관장애 17.71%(CSC군 15.53%, SC군 20.00%) • 특별 관심대상 이상반응(AESI): 증상을 동반한 과량투여 및 임신 모니터링하였고, 보고되지 않음 • 임상실험실 평가: <ul style="list-style-type: none"> - 혈액검사: 모든 등급 혈액검사 이상은 두 투여군간 대체로 비슷하였고, 투여군간 10% 이상 차이를 보이는 매개변수는 없었음 - 간 및 신장기능: 두 투여군에 대해 비슷함. 두 투여군간 10% 이상 차이를 보이는 매개변수에는 ALP증가(CSC군 45.23%, SC군 34.87%), 저알부민혈증(CSC군 41.08%, SC군 14.87%) - 생화학검사: 모든 등급의 고혈당증이 두 투여군의 80% 이상에서 보고됨(CSC군 87.14%, SC군 82.05%), 공복상태 고혈당증(CSC군 42.74%, SC군 33.85%) • 활력징후, 신체소견, 기타소견: 신체검사(투여 전후 체중, SBP, DBP) 및 ECOG에서 관찰된 임상적으로 유의한 소견은 없음. 흉부 X-ray는 CSC군 1명에서 베이스라인 후 평가시 임상적으로 유의함으로 변동한 경우 1명, S-1 1주기 투여 시점에서 2명 확인됨. ECG는 유의한 변동 없음. <p>** 임신한 대상자는 없었고, 과량투여 사례는 없음</p>

[DOCET_R_03761] 수술 가능한 위선암 또는 위식도선암에서 도세탁셀, 옥살리플라틴 및 수술 전 보조화학요법의 단일군 제 II상 가능성 (Feasibility) 시험

2상	DOCET_R_03761	수술전 보조항암화학요법(도세탁셀/옥살리플라틴/S-1)의 안전성 및 내약성, 유효성(R0 절제율, PFS 등)을 비교	근치적 절제술이 가능한 진행성 위암 환자	41	<베이스라인 특성 및 노출> <ul style="list-style-type: none"> • 연구완료 및 중단 																																
표 1. 연구 완료 및 중단 <table border="1"> <thead> <tr> <th>연구완료 및 중단</th> <th>피험자 수=41 피험자 수 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연구완료</td> <td>33(80.49)</td> </tr> <tr> <td>중단</td> <td>8(19.51)</td> </tr> <tr> <td>연구중단 이유</td> <td>질병의 진행 4(9.76)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>이상반응 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>피험자의 시험약 거부 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>임상시험계획서 위반 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>사망 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>추적조사 위한 방문하지 않음 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>동의철회 2(4.88)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>기타 2(4.88)</td> </tr> </tbody> </table>					연구완료 및 중단	피험자 수=41 피험자 수 (%)	연구완료	33(80.49)	중단	8(19.51)	연구중단 이유	질병의 진행 4(9.76)		이상반응 0(0.00)		피험자의 시험약 거부 0(0.00)		임상시험계획서 위반 0(0.00)		사망 0(0.00)		추적조사 위한 방문하지 않음 0(0.00)		동의철회 2(4.88)		기타 2(4.88)											
연구완료 및 중단	피험자 수=41 피험자 수 (%)																																				
연구완료	33(80.49)																																				
중단	8(19.51)																																				
연구중단 이유	질병의 진행 4(9.76)																																				
	이상반응 0(0.00)																																				
	피험자의 시험약 거부 0(0.00)																																				
	임상시험계획서 위반 0(0.00)																																				
	사망 0(0.00)																																				
	추적조사 위한 방문하지 않음 0(0.00)																																				
	동의철회 2(4.88)																																				
	기타 2(4.88)																																				
<평가> 단일기관, 공개시험, 독립적 자료 모니터링 위원회(DMC)에서 안전성 및 유효성(중간분석) 평가																																					
<주요선정기준> <ul style="list-style-type: none"> • 조직학적으로 확진되고, 처음 진단된, 수술이 고려되는 국소 위선암 또는 위식도선암 환자 <ul style="list-style-type: none"> - 반드시 위 종양이 국소적으로 존재해야 하나, 위식도 접합부를 침범할 수 있다. - 내시경 초음파 (EUS)로 평가한 국소 림프절 침범이 없는 (N0) T3 또는 T4 및 국소 림프절 침범이 있는 T2 또는 T3 혹은 T4 암종으로, 복부-골반 CT 에서 의심되는 복막 파종이 없 																																					
표 2. 인구학적 정보 <table border="1"> <thead> <tr> <th>특성</th> <th>평균±표준편차, 중앙치 (최소값-최대값)</th> <th>피험자 수=41</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>성별</td> <td></td> <td>피험자 수 (%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>남성</td> <td>28(68.29)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>여성</td> <td>13(31.71)</td> </tr> <tr> <td>연령(세)</td> <td>56.27±9.87, 57(29-73)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>신장(cm)</td> <td>163.88±8.97, 164(148-183)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>체중(kg)</td> <td>63.73±12.16, 64(40-94)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BSA(m²)</td> <td>1.70±0.20, 1.72(1.34-2.19)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>신경학적 증상 (NCI CTCAE v.3 분류)</td> <td></td> <td>피험자 수 (%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>41(100.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1-5</td> <td>0(0.00)</td> </tr> </tbody> </table>					특성	평균±표준편차, 중앙치 (최소값-최대값)	피험자 수=41	성별		피험자 수 (%)		남성	28(68.29)		여성	13(31.71)	연령(세)	56.27±9.87, 57(29-73)		신장(cm)	163.88±8.97, 164(148-183)		체중(kg)	63.73±12.16, 64(40-94)		BSA(m ²)	1.70±0.20, 1.72(1.34-2.19)		신경학적 증상 (NCI CTCAE v.3 분류)		피험자 수 (%)		0	41(100.00)		1-5	0(0.00)
특성	평균±표준편차, 중앙치 (최소값-최대값)	피험자 수=41																																			
성별		피험자 수 (%)																																			
	남성	28(68.29)																																			
	여성	13(31.71)																																			
연령(세)	56.27±9.87, 57(29-73)																																				
신장(cm)	163.88±8.97, 164(148-183)																																				
체중(kg)	63.73±12.16, 64(40-94)																																				
BSA(m ²)	1.70±0.20, 1.72(1.34-2.19)																																				
신경학적 증상 (NCI CTCAE v.3 분류)		피험자 수 (%)																																			
	0	41(100.00)																																			
	1-5	0(0.00)																																			

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과																																																																																																																																										
					<p>거나, 복강경으로 확진 된 환자</p> <ul style="list-style-type: none"> 18~75세, ECOG 0~1, 혈액학적, 간, 신장기능 확인된 환자 <p><제외기준></p> <ul style="list-style-type: none"> 원발 종양의 수술, 고식적 수술, 통로 형성 수술, 다른종류의 종양 과거력 있거나 원격전이 있는(M1) 환자 고식적, 수술 후 보조 또는 neoadjuvant 및/또는 방사선 요법 과거력 기타 항종양약물의 병용요법 등 <p><투여량></p> <ul style="list-style-type: none"> 수술전요법: 도세탁셀 제1일 50mg/m² IV + 옥살리플라틴 제1일 100mg/m² IV + S-1 1~14일 40mg/m² BID PO, 3주마다 3주기 반복 수술: D2 위절제술 수술후요법: S-1 40mg BID로 4주간 경구투여, 2주 휴약, 1년 동안(매 6주마다, 8주기 반복) <p><평가항목></p> <ul style="list-style-type: none"> 유효성 평가변수: <ul style="list-style-type: none"> 관해율 (remission rate) 절제 가능성(resectability) 국소 재발 및 전이율 1년 및 2년 생존율 1년 및 2년 무진행 생존율 1년 및 2년 무병 생존율 안전성/내약성 평가변수: <ul style="list-style-type: none"> 안전성: 연구자에게 관찰된, 그리고 환자로 부터 보고된 이상반응 혈액학적/혈액 화학적 검사를 포함한 실험실 데이터 기타 연구자에 의해 진행 기록된 특별 검사 																																																																																																																																										
					<p>• 질병특성</p> <p style="text-align: center;">표 3. 현재위암진단</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>시험자 수=41</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>시험자 수 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>현재위암진단</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>위암유병기간 (달)</td> <td>평균±표준편차 (SD)</td> <td>0.53±0.25</td> </tr> <tr> <td></td> <td>중앙치</td> <td>0.52</td> </tr> <tr> <td></td> <td>최소값-최대값</td> <td>0.07-1.21</td> </tr> <tr> <td>진단방법</td> <td>임상적</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>상부위장관 EUS + 위내시경 + CT scan</td> <td>38(92.68)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>상부위장관 EUS + 위내시경 + CT scan + 복강경 검사</td> <td>3(7.32)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>기타</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td>위치</td> <td>국소적</td> <td>34(82.93)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>위식도부근</td> <td>7(17.07)</td> </tr> <tr> <td>위암종류</td> <td>선암 (Adenocarcinoma)</td> <td>36(87.80)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>림프종 (Lymphomas)</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>위장관 간질종양 (Gastric stromal tumours)</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>유암종 (Carcinoid tumours)</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Adenocanthomas</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>편평세포암종 (Squamous cell carcinoma)</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>기타-반지세포암종</td> <td>5(12.20)</td> </tr> <tr> <td>종양병기</td> <td>원발성 종양</td> <td>T0 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td>-AJCC 분류법</td> <td></td> <td>T1 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>T2 5(12.20)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>T3 34(82.93)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>T4 2(4.88)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>TX 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>영역림프절 (Regional Lymph Nodes)</td> <td>N0 2(4.88)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>N1 26(63.41)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>N2 12(29.27)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>N3 1(2.44)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>NX 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>원발종양 (Distant Metastasis)</td> <td>M0 41(100.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>M1 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>MX 0(0.00)</td> </tr> <tr> <td>림프절개수</td> <td>평균±표준편차 (SD)</td> <td>2.68±1.66</td> </tr> <tr> <td></td> <td>중앙치</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>최소값-최대값</td> <td>0-6</td> </tr> <tr> <td>병리학적 분류</td> <td>G1+G2</td> <td>13(31.71)</td> </tr> <tr> <td>-AJCC 분류법</td> <td>G3+G4</td> <td>24(58.54)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NA</td> <td>4(9.76)</td> </tr> <tr> <td>일상생활 수행능력 (ECOG status)</td> <td>0</td> <td>9(21.95)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>32(78.05)</td> </tr> </tbody> </table> <p><1차 유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> • R0 절제와 3~4등급 이상반응 <ul style="list-style-type: none"> - 첫 번째 단계 R0 절제 가능 시험자 12/12명, 독성 없는 시험자 4명 이상으로 41명까지 등록 진행 - 두 번째 단계에서 총 41명 등록, R0 절제 40명 (97.56%), 무독성 13명(31.71%) - 3상 진행 기준: 독성 없는 시험자 12명 이상, R0 절제 가능한 환자 29명 이상 <p style="text-align: center;">표 4. 절제율 및 안전율</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>시험자 수=41</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>시험자 수(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>절제율 및 안전율</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>R0 절제율 [95% 신뢰구간]</td> <td></td> <td>40(97.56) [87.14, 99.94]</td> </tr> <tr> <td>안전율 [95% 신뢰구간]</td> <td></td> <td>13(31.71) [18.08, 48.09]</td> </tr> </tbody> </table>			시험자 수=41			시험자 수 (%)	현재위암진단			위암유병기간 (달)	평균±표준편차 (SD)	0.53±0.25		중앙치	0.52		최소값-최대값	0.07-1.21	진단방법	임상적	0(0.00)		상부위장관 EUS + 위내시경 + CT scan	38(92.68)		상부위장관 EUS + 위내시경 + CT scan + 복강경 검사	3(7.32)		기타	0(0.00)	위치	국소적	34(82.93)		위식도부근	7(17.07)	위암종류	선암 (Adenocarcinoma)	36(87.80)		림프종 (Lymphomas)	0(0.00)		위장관 간질종양 (Gastric stromal tumours)	0(0.00)		유암종 (Carcinoid tumours)	0(0.00)		Adenocanthomas	0(0.00)		편평세포암종 (Squamous cell carcinoma)	0(0.00)		기타-반지세포암종	5(12.20)	종양병기	원발성 종양	T0 0(0.00)	-AJCC 분류법		T1 0(0.00)			T2 5(12.20)			T3 34(82.93)			T4 2(4.88)			TX 0(0.00)		영역림프절 (Regional Lymph Nodes)	N0 2(4.88)			N1 26(63.41)			N2 12(29.27)			N3 1(2.44)			NX 0(0.00)		원발종양 (Distant Metastasis)	M0 41(100.00)			M1 0(0.00)			MX 0(0.00)	림프절개수	평균±표준편차 (SD)	2.68±1.66		중앙치	2		최소값-최대값	0-6	병리학적 분류	G1+G2	13(31.71)	-AJCC 분류법	G3+G4	24(58.54)		NA	4(9.76)	일상생활 수행능력 (ECOG status)	0	9(21.95)		1	32(78.05)			시험자 수=41			시험자 수(%)	절제율 및 안전율			R0 절제율 [95% 신뢰구간]		40(97.56) [87.14, 99.94]	안전율 [95% 신뢰구간]		13(31.71) [18.08, 48.09]
		시험자 수=41																																																																																																																																													
		시험자 수 (%)																																																																																																																																													
현재위암진단																																																																																																																																															
위암유병기간 (달)	평균±표준편차 (SD)	0.53±0.25																																																																																																																																													
	중앙치	0.52																																																																																																																																													
	최소값-최대값	0.07-1.21																																																																																																																																													
진단방법	임상적	0(0.00)																																																																																																																																													
	상부위장관 EUS + 위내시경 + CT scan	38(92.68)																																																																																																																																													
	상부위장관 EUS + 위내시경 + CT scan + 복강경 검사	3(7.32)																																																																																																																																													
	기타	0(0.00)																																																																																																																																													
위치	국소적	34(82.93)																																																																																																																																													
	위식도부근	7(17.07)																																																																																																																																													
위암종류	선암 (Adenocarcinoma)	36(87.80)																																																																																																																																													
	림프종 (Lymphomas)	0(0.00)																																																																																																																																													
	위장관 간질종양 (Gastric stromal tumours)	0(0.00)																																																																																																																																													
	유암종 (Carcinoid tumours)	0(0.00)																																																																																																																																													
	Adenocanthomas	0(0.00)																																																																																																																																													
	편평세포암종 (Squamous cell carcinoma)	0(0.00)																																																																																																																																													
	기타-반지세포암종	5(12.20)																																																																																																																																													
종양병기	원발성 종양	T0 0(0.00)																																																																																																																																													
-AJCC 분류법		T1 0(0.00)																																																																																																																																													
		T2 5(12.20)																																																																																																																																													
		T3 34(82.93)																																																																																																																																													
		T4 2(4.88)																																																																																																																																													
		TX 0(0.00)																																																																																																																																													
	영역림프절 (Regional Lymph Nodes)	N0 2(4.88)																																																																																																																																													
		N1 26(63.41)																																																																																																																																													
		N2 12(29.27)																																																																																																																																													
		N3 1(2.44)																																																																																																																																													
		NX 0(0.00)																																																																																																																																													
	원발종양 (Distant Metastasis)	M0 41(100.00)																																																																																																																																													
		M1 0(0.00)																																																																																																																																													
		MX 0(0.00)																																																																																																																																													
림프절개수	평균±표준편차 (SD)	2.68±1.66																																																																																																																																													
	중앙치	2																																																																																																																																													
	최소값-최대값	0-6																																																																																																																																													
병리학적 분류	G1+G2	13(31.71)																																																																																																																																													
-AJCC 분류법	G3+G4	24(58.54)																																																																																																																																													
	NA	4(9.76)																																																																																																																																													
일상생활 수행능력 (ECOG status)	0	9(21.95)																																																																																																																																													
	1	32(78.05)																																																																																																																																													
		시험자 수=41																																																																																																																																													
		시험자 수(%)																																																																																																																																													
절제율 및 안전율																																																																																																																																															
R0 절제율 [95% 신뢰구간]		40(97.56) [87.14, 99.94]																																																																																																																																													
안전율 [95% 신뢰구간]		13(31.71) [18.08, 48.09]																																																																																																																																													

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과																																																																												
					<ul style="list-style-type: none"> • R0 절제율 <ul style="list-style-type: none"> - R0 절제율 97.56%(40/41명), R1 절제율 2.44%(1/41명), R2 절제율 0 • 관해율 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="2">표 6. 관해율</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>관해율</td> <td>피험자 수=41 피험자 수 (%)</td> </tr> <tr> <td>관해율 [95% 신뢰구간]</td> <td>21(51.22) [35.13, 67.12]</td> </tr> <tr> <td>완전관해</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td>부분관해</td> <td>21(51.22)</td> </tr> <tr> <td>안정상태</td> <td>20(48.78)</td> </tr> <tr> <td>질병진행</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td>평가불가능</td> <td>0(0.00)</td> </tr> </tbody> </table> <p><2차 유효성></p> <ul style="list-style-type: none"> • DFS <ul style="list-style-type: none"> - 국소재발과 전이율 9.76%(4명) - 1년 DFS 94.92% - 2년 DFS 89.65% - 추적기간(중앙값) 27.22개월 [95% CI 26.89, 27.75] • PFS <ul style="list-style-type: none"> - 사망 및 질병진행된 환자 없으며, OS와 PFS는 확인되지 않음 <p><안전성></p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="4">표 7. 이상반응 (Treatment emergency Adverse Event; TEAE)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>피험자 수=41</th> <th>피험자 수 (%)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>이상반응</th> <th>이상약물반응</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">전 기간 (all period)</td> </tr> <tr> <td>이상반응 발생 피험자 수</td> <td></td> <td>41(100.00)</td> <td>41(100.00)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">비혈액학적 이상반응</td> <td>grade 1</td> <td>2(4.88)</td> <td>10(24.39)</td> </tr> <tr> <td>grade 2</td> <td>20(48.78)</td> <td>21(51.22)</td> </tr> <tr> <td>grade 3</td> <td>18(43.90)</td> <td>10(24.39)</td> </tr> <tr> <td>grade 4</td> <td>1(2.44)</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">혈액학적 이상반응</td> <td>grade 1</td> <td>3(7.32)</td> <td>2(4.88)</td> </tr> <tr> <td>grade 2</td> <td>9(21.95)</td> <td>9(21.95)</td> </tr> <tr> <td>grade 3</td> <td>16(39.02)</td> <td>16(39.02)</td> </tr> <tr> <td>grade 4</td> <td>13(31.71)</td> <td>13(31.71)</td> </tr> <tr> <td>중대한 이상반응 발생 피험자 수</td> <td></td> <td>12(29.27)</td> <td>7(17.07)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">중대한 이상반응</td> <td>grade 1</td> <td>0(0.00)</td> <td>0(0.00)</td> </tr> <tr> <td>grade 2</td> <td>3(7.32)</td> <td>2(4.88)</td> </tr> <tr> <td>grade 3</td> <td>8(19.51)</td> <td>5(12.20)</td> </tr> </tbody> </table>	표 6. 관해율		관해율	피험자 수=41 피험자 수 (%)	관해율 [95% 신뢰구간]	21(51.22) [35.13, 67.12]	완전관해	0(0.00)	부분관해	21(51.22)	안정상태	20(48.78)	질병진행	0(0.00)	평가불가능	0(0.00)	표 7. 이상반응 (Treatment emergency Adverse Event; TEAE)						피험자 수=41	피험자 수 (%)			이상반응	이상약물반응	전 기간 (all period)				이상반응 발생 피험자 수		41(100.00)	41(100.00)	비혈액학적 이상반응	grade 1	2(4.88)	10(24.39)	grade 2	20(48.78)	21(51.22)	grade 3	18(43.90)	10(24.39)	grade 4	1(2.44)	0(0.00)	혈액학적 이상반응	grade 1	3(7.32)	2(4.88)	grade 2	9(21.95)	9(21.95)	grade 3	16(39.02)	16(39.02)	grade 4	13(31.71)	13(31.71)	중대한 이상반응 발생 피험자 수		12(29.27)	7(17.07)	중대한 이상반응	grade 1	0(0.00)	0(0.00)	grade 2	3(7.32)	2(4.88)	grade 3	8(19.51)	5(12.20)
표 6. 관해율																																																																																	
관해율	피험자 수=41 피험자 수 (%)																																																																																
관해율 [95% 신뢰구간]	21(51.22) [35.13, 67.12]																																																																																
완전관해	0(0.00)																																																																																
부분관해	21(51.22)																																																																																
안정상태	20(48.78)																																																																																
질병진행	0(0.00)																																																																																
평가불가능	0(0.00)																																																																																
표 7. 이상반응 (Treatment emergency Adverse Event; TEAE)																																																																																	
		피험자 수=41	피험자 수 (%)																																																																														
		이상반응	이상약물반응																																																																														
전 기간 (all period)																																																																																	
이상반응 발생 피험자 수		41(100.00)	41(100.00)																																																																														
비혈액학적 이상반응	grade 1	2(4.88)	10(24.39)																																																																														
	grade 2	20(48.78)	21(51.22)																																																																														
	grade 3	18(43.90)	10(24.39)																																																																														
	grade 4	1(2.44)	0(0.00)																																																																														
혈액학적 이상반응	grade 1	3(7.32)	2(4.88)																																																																														
	grade 2	9(21.95)	9(21.95)																																																																														
	grade 3	16(39.02)	16(39.02)																																																																														
	grade 4	13(31.71)	13(31.71)																																																																														
중대한 이상반응 발생 피험자 수		12(29.27)	7(17.07)																																																																														
중대한 이상반응	grade 1	0(0.00)	0(0.00)																																																																														
	grade 2	3(7.32)	2(4.88)																																																																														
	grade 3	8(19.51)	5(12.20)																																																																														

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과		
					grade 4	1(2.44)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 사망한 피험자	0(0.00)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 중도탈락 한 피험자	0(0.00)	0(0.00)
수술 전 보조화학요법							
					이상반응 발생 피험자 수	41(100.00)	41(100.00)
					비혈액학적 이상반응		
					grade 1	10(24.39)	14(34.15)
					grade 2	21(51.22)	19(46.34)
					grade 3	10(24.39)	8(19.51)
					grade 4	0(0.00)	0(0.00)
					혈액학적 이상반응		
					grade 1	2(4.88)	2(4.88)
					grade 2	11(26.83)	11(26.83)
					grade 3	14(34.15)	14(34.15)
					grade 4	13(31.71)	13(31.71)
					중대한 이상반응 발생 피험자 수	8(19.51)	7(17.07)
					중대한 이상반응		
					grade 1	0(0.00)	0(0.00)
					grade 2	2(4.88)	2(4.88)
					grade 3	6(14.63)	5(12.20)
					grade 4	0(0.00)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 사망한 피험자	0(0.00)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 중도탈락 한 피험자	0(0.00)	0(0.00)
수술 후 보조화학요법							
					이상반응 발생 피험자 수	40(97.56)	38(92.68)
					비혈액학적 이상반응		
					grade 1	2(4.88)	20(48.78)
					grade 2	24(58.54)	15(36.59)
					grade 3	13(31.71)	3(7.32)
					grade 4	1(2.44)	0(0.00)
					혈액학적 이상반응		
					grade 1	8(19.51)	11(26.83)
					grade 2	21(51.22)	16(39.02)
					grade 3	10(24.39)	9(21.95)
					grade 4	1(2.44)	1(2.44)
					중대한 이상반응 발생 피험자 수	5(12.20)	0(0.00)
					중대한 이상반응		
					grade 1	1(2.44)	0(0.00)
					grade 2	1(2.44)	0(0.00)
					grade 3	2(4.88)	0(0.00)
					grade 4	1(2.44)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 사망한 피험자	0(0.00)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 중도탈락 한 피험자	0(0.00)	0(0.00)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• (일차) 유효성 평가변수(3년 무진행 생존), 자료마감일 2019.1.21.

- FAS집단에서 PFS 중앙값(95% CI)은 CSC 투여군에서는 도달하지 않은 것에 비해 SC 투여군에서는 77.40개월[95% CI 53.19-NR]이었다. 층화 인자(시험기관 및 TNM 병기)에 대해 보정된 PFS에 대한 HR은 0.68이었다(95% CI 0.50-0.93; Cox 비례 위험 모델 및 로그 순위 검정 이용 시 각각 p = 0.0159 및 0.0152).
- FAS 집단에서, 3년 PFS 비율은 CSC 투여군에서 66.8% (95% CI, 60.1-72.7)였고 SC 투여군에서 60.2% (95% CI, 53.6-66.3)였다.
- CSC 투여군에 유리한 일차 평가변수 비교의 강건성은 ITT 집단에서 확인되었다:
 - o 층화 인자에 대해 보정된 PFS에 대한 HR은 0.69였다(95% CI 0.51-0.93; Cox 비례 위험 모델 및 로그 순위 검정 이용 시 각각 p=0.0162 및 0.0155).
 - o 3년 PFS 비율은 CSC 투여군에서 66.16% (95% CI, 59.52-71.97)였고 SC 투여군에서 59.98%

(95% CI, 53.44-65.90)였다.

• (이차) 전체생존, 자료마감일 2022.2.3.

- 67.38개월의 추적관찰 중앙값 동안, FAS와 ITT 두 집단에서 OS 중앙값은 어느 투여군에서도 도달하지 못했다.
- FAS 집단에서 5년 OS 비율은 CSC 투여군에서 68.79%였고 SC 투여군에서 66.68%였다.

• (이차) 병리학적 완전 반응률(pCR)

- FAS 집단에서, pCR(0기)은 CSC 투여군에서 SC 투여군보다 상당히 더 높았다(10.36% vs 0.00%; $p < 0.0001$).
- FAS 집단에서, 병리학적 병기가 1 이하인 대상자도 SC 투여군($n=16$, 6.5%)에 비해 CSC 투여군($n=62$, 27.9%)에서 더 높은 비율로 관찰되었다($p < 0.0001$).
- ITT 집단에서, pCR 및 병리학적 병기 1 이하도 SC 투여군에 비해 CSC 투여군에서 상당히 더 높았다.

• (이차) R0 절제율

- FAS 집단에서, CSC 투여군은 SC 투여군에 비해 상당히 더 높은 R0 절제율을 보여주었다 (95.50% vs 83.74%; $p < 0.0001$).
- ITT 집단에서, R0 절제율도 SC 투여군에 비해 CSC 투여군에서 상당히 더 높았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

2019년 1월 21일 자료 마감 시점에, PRODIGY 시험의 CSC 투여군과 SC 투여군 간에 안전성에 있어 군-간 차이는 없었다. 게다가, 안전성 프로파일은 도세탁셀 및 옥살리플라틴의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다.

수술 전

- 전반적으로, 241명 중 217명(90.0%)이 모든 3주기의 DOS를 투여받았고 예상 용량 강도의 중앙값은 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1에 대해 각각 99.3%, 99.2%, 90.7%였다.
- 4명(1.66%)이 5건의 치명적인 TEAE(호흡곤란, 열성 호중구감소증, 패혈증, 폐렴, 장허혈)를 경험하였고 66명(27.39%)이 80건의 기타 중대한 TEAE를 경험하였다. 4등급 TEAE는 수술 전 19명에서 보고되었다: 호중구 수 감소(11명, 4.56%), 호중구감소증(5명, 2.07%), 열성 호중구감소증(2명, 0.83%), 흡인(1명, 0.41%). 가장 흔한 3등급 TEAE는 열성 호중구감소증(8.30%), 설사(4.98%), 호중구 수 감소(4.15%), 복통(2.90%), 오심 및 구토(각각 2.49%), 구내염 및 식욕 감소(각각 2.07%)였다.
- 사망(1.66%)과 기타 중대한 TEAE(27.39%)를 제외하고 유의한 TEAE는 없었다. 자주 보고된 기타 중대한 TEAE는 열성 호중구감소증(8.71%)이었고 뒤이어 복통(2.49%), 소장염(1.66%)이었다.
- 6명(2.49%)이 8건의 TEAE(장허혈, 폐렴, 무력증, 호흡곤란)를 경험하였다(각각 1명에서). 또한, 1명이 구내염과 손발바닥 홍반성감각둔감을 보고하였고, 다른 1명은 선행 DOS 영구 중단을 초래한 패혈증과 열성 호중구감소증을 보고하였다.
- 가장 자주($\geq 20\%$) 보고된 TEAE는 식욕 감소(53.94%), 설사(48.96%), 탈모(48.55%), 피로(38.59%), 오심(36.93%), 복통(32.37%), 구내염(26.14%)이었으며, 이 경우 거의 모든 대상자가 시험 치료와 관련되었다.
- TEAE로 인한 투여 일시 중지 또는 용량 변경은 대상자의 절반 이상(55.19%)에서 보고되었고, 이는 PT 설사(10.37%), 열성 호중구감소증(9.13%)에 의해 유발되었고 뒤이어 오심, 식욕

감소, 구내염, 피로, 구토, 호중구감소증(각각 대상자의 약 ≤6%에서)이었다. 특히, 예방 목적의 G-CSF는 임상시험 계획서에 따라 허용되지 않았다.

수술 후 EOS 방문까지

- 수술 후, 보조 S-1 화학요법을 시작한 CSC 투여군 대상자 241명 중 170명(70.54%)과 SC 투여군 대상자 195명 중 165명(84.62%)이 임상시험 계획서에 따라 예정된 8주기 모두를 투여받았다. 예상 용량 강도 중앙값은 CSC 및 SC 투여군에서 각각 83.47% 및 85.25%였다.
- CSC 투여군에서 TEAE로 인한 사망은 없었으며, SC 투여군에서 패혈증으로 인한 사망 1건(0.51%)이 있었다. 4등급 TEAE인 다형성 홍반 1건이 CSC 투여군에서 보고된 반면, SC 투여군에서는 혈중 빌리루빈 증가, 혈소판 수 감소, 폐장염, 백혈구감소증이 보고되었다(각각 1명).
- CSC 투여군에서 가장 자주 보고된 3등급 TEAE는 호중구 수 감소(4.37%), 피로(3.88%), 설사(3.40%), 호중구감소증(2.91%)이었고 SC 투여군에서 가장 자주 보고된 3등급 TEAE는 호중구 수 감소, 호중구감소증, 설사(각각 3.08%), 식욕 감소(2.56%)였다.
- 전반적으로, 98명(24.44%; CSC 투여군 41명 [19.90%] 및 SC 투여군 57명 [29.23%])은 137건의 중대한 TEAE를 경험하였다(CSC 투여군에서 TEAE 58건 vs. SC 투여군에서 TEAE 79건). 중대한 TEAE를 제외하고 유의한 군-간 차이를 시사한 TEAE는 없었다. 기타 중대한 TEAE는 SC 투여군에 비해 CSC 투여군에서 유의하게 더 낮았다(CSC에서 19.90% vs. SC에서 29.23%). 가장 흔히(어느 투여군에서든 ≥2%) 보고된 기타 중대한 TEAE는 복통(CSC에서 2.91% vs. SC에서 3.08%)이었고 뒤이어 장폐색증(CSC에서 1.94% vs. SC에서 3.08%), 소장염(CSC에서 0 vs. SC에서 3.08%), 설사(CSC에서 0.97% vs. SC에서 2.05%), 기계적 장폐색증(CSC에서 0 vs. SC에서 2.05%)이었다.
- 피로에 이어 복통, 설사로 유발된 TEAE로 인한 보고된 시험 중단은 적었다(CSC에서 8.74% vs. SC에서 5.64%). TEAE로 인한 투여 일시 중지 또는 용량 변경은 214명(53.37%)에서 보고되었다.
- 가장 자주(≥20%) 보고된 TEAE(CSC vs. SC)는 설사(46.60% vs. 55.90%), 식욕 감소(38.35% vs. 45.64%), 피로(31.07% vs. 33.33%), 복통(27.18% vs. 30.77%), 소화불량(22.8% vs. 22.05%), 피부 과다색소침착(11.17% vs. 26.67%), 오심(14.08% vs. 25.13%), 어지럼증(19.42% vs. 21.54%)이었다.
- PT별로, 가장 흔히 보고된 관련 TEAE(즉, ADR)의 발생률(≥20%)(CSC vs. SC)은 설사(37.38% vs. 50.26%), 오심(11.17% vs. 22.05%), 피로(28.16% vs. 31.79%), 식욕 감소(34.95% vs. 40.51%), 피부 과다색소침착(11.17% vs. 26.15%)이었다.
- 복통 및 피로(각 투여군에서 <2%) TEAE는 시험 치료 중단으로 이어졌다. TEAE로 인한 투여 일시 중지 또는 용량 변경은 SC 투여군(57.44%)에 비해 CSC 투여군(49.51%)에서 약간 더 낮았고 가장 자주 보고된 PT(CSC vs SC)는 설사(9.22% vs. 12.82%) 및 복통(5.83% vs. 9.74%)이었다.

혈액검사 및 생화학검사 이상(간 및 신장 기능 이상 포함)은 두 투여군 간에 비슷하였다. 어느 한 투여군에서 화학요법으로 인한 5등급 혈액, 간 또는 신장 이상은 보고되지 않았다. 3/4등급 혈액검사 이상은 대체로 두 투여군에서 낮았으나(4%), SC 투여군(7.69%)보다 CSC 투여군(16.60%)에서 더 자주 보고된 호중구 수 감소는 예외였다. 3/4등급 생화학검사 이상은 어느 투여군이든 <2%의 대상자에서 보고되었다. PRODIGY 제2상 시험에서 선행 DOS의 안전성 프로파일은 관리 가능하였고, 개별 약물의 알려진 이상반응 프로파일과 일치하였다. 새로운 실마리 정보는 확인되지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 개요

- 1) 질환 또는 병태

전세계적으로, 위암은 2020년에 백만 건 이상 신규 증례가 발생했으며 추정 사망 건 수는 769,000건(전세계 사망 13건 중 1건에 해당)이고, 전세계 발생률 5위 및 사망 원인 4위를 차지한다. 한국에서, 위암은 가장 흔하게 진단되는 암이며 암으로 인한 사망 원인 중 4위이다.

- 2) 현행 치료 요법

수술(D2 위 절제술)은 원위 전이가 없는 LAGC에서 R0 절제가 달성되는 경우 필수 기본 요법이지만, 예후는 5년 생존률이 겨우 30%로 여전히 좋지 않다.

아시아에서는 플루오로피리미딘인 S-1을 단독요법, 옥살리플라틴과 병용(SOX), 카페시타빈과 옥살리플라틴 병용(CAPOX), 또는 S-1과 도세탁셀 병용요법이 보조 화학요법이 표준 치료이다. 이러한 요법의 유효성은 4건의 무작위 배정 시험에서 확립되었다.

최근에, 수술-전후 SOX(D2 위 절제술 전 및 후)가 LAGC이 있는 아시아인 환자에서 CAPOX 보조요법에 비해 3년 무-질병 생존을 유의하게 개선한 것으로 입증되었다. 보조 화학요법과 비교했을 때, 수술 전후 SOX는 종양의 병기도 감소시켰고 R0 절제율도 유의하게 개선시켰다. FLOT 용법을 이용하는 수술 전후 화학요법(수술 전 및 후)은 근치적 절제 가능성을 증가시키고, 현미경학적 확산을 제거하고 치료에 대한 반응의 생체 내 평가가 가능하도록 하기 때문에 이는 유럽과 미국에서 선호되는 접근법이다. 유럽 암학회(ESMO) 가이드라인, 미국 국가 종합 암 네트워크(NCCN) 2022 가이드라인 및 미국 임상 암학회(ASCO) 2020 가이드라인은 이를 LAGC 환자에 대하여 수준 1의 근거로 권장한다.

- 유익성

수술 후 S-1 보조요법과 비교했을 때, DOS 수술 전 보조요법 치료 3회 주기를 추가한 것은 다음과 같은 유익성과 관련이 있었다.

- PFS가 유의하게 더 길었음 (HR=0.69 [95% CI, 0.51-0.93], p=0.015)
- 병리학적 완전 반응률이 유의하게 더 높았음 (10.36% vs 0%, p<0.0001)
- R0 절제율이 유의하게 더 높았음 (95.50% vs 83.74%, p<0.0001)

- 전체 생존은 아직 성숙하지 않았으나 DOS 수술 전 보조요법 치료에 유리한 경향을 보였음
치료 효과는 사전에 명시된 여러 하위군에 걸쳐 일관적이었다. FAS 집단에서 관찰된 DOS 수술 전 보조요법의 유익성은 ITT 집단에서 확증되었고, 이는 결과의 강건성을 입증하였다.

알려진 바와 같이, PRODIGY는 바로 수술을 하는 경우에 비해 선행 보조 화학요법을 투여한 경우 병리학적 완전 반응률(병기 0)이 더 높음(12.71% vs. 0%, p<0.001)을 보고한 현재 유일한 III상 시험이다. MAGIC, RESOLVE 및 FLOT-4와 같이 LAGC에 대하여 수술 전후 화학요법을 평가한 출판된 III상 시험은 1 이하의 병리학적 단계에 도달한 참여자의 백분율만을 보고했다(표 35). 임상 시험간 비교는 할 수는 없지만, PRODIGY에서 DOS 수술 전 보조요법 투여 시 병리학적 단계 ≤1 달성률(27.7%)은 옥살리플라틴과 도세탁셀을 병용한 FLOT 용법 투여 시 관찰된 것(25%)과 비슷한 것으로 보였으나, 도세탁셀이 포함되지 않은 SOX(14%) 또는 ECF/ECX (15%)을 투여한 경우에 비해 훨씬 더 높은 것으로 보였다. PRODIGY에서의 FPS 및 R0 절제율 중앙값 역시 FLOT-4, RESOLVE 및 MAGIC 시험에서의 결과와 매우 비슷했다(표 35).

Trial	PRODIGY	FLOT-4 (13)	RESOLVE (12)	MAGIC (17)
Number of patients (N)	N=530	N=716	N=1022	N=503
Experimental arm	DOS (3 cycles) then surgery then adj. S-1 (8 cycles)	FLOT (4 cycles) then surgery then adj. FLOT (4 cycles)	SOX (3 cycles) then surgery then adj. SOX (5 cycles)	ECF (3 cycles) then surgery then adj. ECF (3 cycles)
Control arm(s)	Surgery then adj. S-1 (8 cycles)	ECF/ECX (4 cycles) then surgery then adj. ECF/ECX (4 cycles)	Surgery then adj. SOX (8 cycles) or adj. CAPOX (8 cycles)	Surgery alone
Follow-up duration	38.6 months (median)	43 months (median)	40.6 months (median)	4 years (median)
Primary end-point	PFS	OS	DFS	OS
PFS or DFS (ITT)	HR (PFS)=0.69 [95% CI 0.51-0.93] P=0.016	HR (DFS)=0.75 [95% CI 0.62-0.91] P=0.0036	HR (DFS) = 0.77 [95% CI 0.61-0.77] P=0.027 (vs CAPOX)	HR (PFS)=0.66 [95% CI 0.53-0.81] P<0.001
3-year PFS (ITT)	66.2% (DOS + adj. S-1) vs 60.0% (adj. S-1)	≈50% (FLOT) vs ≈ 40% (ECF/ECX)	59.4% (neoadj. SOX) vs 51.1% (adj. CAPOX) vs 56.5% (adj. SOX)	≈38% (ECF) vs ≈ 25% (surgery)
R0 resection rate (ITT)	95% (neoadj DOS) vs 84% (adj. S-1) P=0.0027	85% (neoadj. FLOT) vs 78% (neoadj ECF or ECX)	93% (neoadj. SOX) vs 87% (adj. CAPOX) vs 88% (adj. SOX) P=0.0075 (vs adj. CAPOX)	69.3% (ECF) vs 66.4% (surgery)
Pathological response (ITT)	pT0: 10.3% (DOS + adj. S-1) vs 0% (adj. S-1), p<0.001 ≤pT1: 27.7% (DOS + adj. S-1) vs 6.3% (adj. S-1), p<0.001	pT0: NA ≤pT1: 25% (FLOT) vs 15% (ECF/ECX)	pT0: NA ≤pT1: 14% (neoadj. SOX) vs 3% (adj. SOX) vs 4% (adj. CAPOX)	pT0: NA pT1: 15.7% (ECF) vs 8.3% (surgery)
OS (ITT)	HR = 0.77 [95% CI, 0.56-1.07] p=0.12	HR=0.77 [95% CI, 0.63-0.94] P=0.012	HR=0.81 [95% CI, 0.63-1.04] p=0.093	HR=0.75 [95% CI, 0.53-0.81] p<0.001
5-year OS (ITT)	59.8% (DOS+ adj S-1) vs 54.8% (adj S-1)	45.0% (FLOT) vs 36.0% (ECF/ECX)	NA	36.3% (ECF) vs 23.0% (surgery)

Abbreviations: Adj = adjuvant; CI = confidence interval; DFS = disease free survival; HR = hazard ratio; ITT = Intent-to-Treat; Neoadj = neoadjuvant; OS = overall survival; PFS = progression free survival; NA = not available.

• 위해성

전체적으로, 241명이 CSC군에서 DOS 수술 전 보조요법에 적어도 한 번 노출되었다:

- 대부분(217/241, 90.0%) 계획된 4회 주기의 DOS를 투여받았다.
- CSC군에서 수술 전 보조요법을 투여받은 후 4명(1.66%)이 폐렴, 열성, 중성구 감소증 및 패혈증, 장 허혈, 및 호흡 곤란으로 인해 사망했다. 장 허혈, 패혈증을 동반한 열성 중성구 감소증은 시험자에 의해 시험 치료와 관련된 것으로 판단하였다.
- 사망을 제외한 중대한 TEAE가 66명(27.39%)에서 보고되었고, 주로 열성 중성구 감소증 (8.71%), 복통(2.49%) 및 장염(1.66%) 때문이었다.
- 주요 ≥3등급 TEAE는 열성 중성구 감소증(9.54%), 중성구 수 감소(8.71%), 설사(4.56%) 및 중성구 감소증(3.73%)이었다.
- 6명(2.49%)이 영구적인 치료 중단을 유발한 TEAE를 경험했다.
- 전체적으로, 55.19%가 용량 조절을 유발한 TEAE를 보고했고, 이는 주로 설사(10.4%) 및 열성

- 중성구 감소증(9.1%) 때문이었다. 임상시험 계획서에서 예방적 G-CSF는 허용되지 않았다. 수술 후, 401명이 수술 후 S-1 보조요법에 적어도 한 번 노출되었다(CSC군 206명, SC군 195명):
- S-1 보조 화학요법을 시작한 CSC군 206명 중 170명(82.52%)과 SC군 195명 중 165명(84.62%)이 임상시험 계획서에 따라 계획된 대로 8회 주기를 투여받았다.
 - 수술 후부터 EOS 방문 시까지, CSC군에서 사망은 보고되지 않았다. 5등급 패혈증 한 건이 SC군에서 보고되었다.
 - 중대한 TEAE(사망 제외)는 SC군(29.23%)에 비해 CSC군(19.90%)에서 발생률이 비교적 더 낮았다.
 - 각 군에서 약 35%가 중증도가 3등급 이상인 TEAE를 보고했다.
 - TEAE로 인한 시험 치료 중단 건 수는 적었다(CSC 8.74% vs. SC 5.64%).
 - 각 군에서 약 절반(CSC 49.51% vs. SC 57.44%)이 TEAE로 인한 용량 조절을 보고했다. 설사(CSC 46.60% vs. SC 55.90%) 및 식욕 감소(CSC 38.35% vs. SC 45.64%)가 발생률이 가장 높은, 가장 빈번하게 보고된 TEAE였다.

혈액학 및 생화학 실험실 매개 변수 이상(간 및 신 기능 이상 포함)은 두 치료군 간에 비슷했다. 화학요법으로 인한 5등급 혈액학, 간 또는 신장 이상은 어느 치료군에서도 보고되지 않았다. 중성구 수 감소가 SC군 7.69%에서 보고되었던 것에 비해 CSC군에서는 16.60%에서 보고되었던 것을 제외하고, 3/4등급 혈액학 이상은 두 치료군 모두에서 전반적으로 낮았다(<4%).

PRODIGY 시험에서 DOS 수술 전 보조요법의 안전성 프로파일은 수술 후 FLOT 투여 시 보고된 것과 일치한다. 수술 후 화학요법 투여 시 수술 후 합병증 증가는 없었다. 3제 화학요법(도세탁셀, 옥살리플라틴, 플루오로피리미딘)과 관련된 주요 ≥ 3 등급 AE는 중성구 감소증(PRODIGY에서 3.9% versus FLOT에서 51%), 열성 중성구 감소증(PRODIGY에서 9.5% versus FLOT에서 2.0%), 설사(PRODIGY에서 5.0% versus FLOT에서 10%) 및 말초 신경병증(PRODIGY에서 0% versus FLOT에서 7%)이었다. 말초 신경병증이 도세탁셀과 옥살리플라틴 모두의 누적 독성임을 고려할 때, PRODIGY에서 ≥ 3 등급 신경병증이 없었던 것은 도세탁셀과 옥살리플라틴을 합한 주기의 횟수(DOS 3회 주기)가 FLOT(총 8회 주기)보다 낮았기 때문일 수 있다. 그러나, 열성 중성구 감소증의 발생률이 FLOT보다 PRODIGY에서 네 배 더 높게 나타났다. **FLOT과 PRODIGY 임상시험 계획서 모두는 예방적 G-CSF 사용을 권장하지 않았기 때문에**, PRODIGY에서 열성 중성구 감소증의 발생률이 더 높았던 것은 아시아인 환자가 도세탁셀에 의해 유도되는 골수 억제에 훨씬 더 취약함을 반영할 수도 있다. 화학요법 기간 중 ≥ 3 등급 중성구 감소증 또는 백혈구 감소증은 위암을 포함하는 많은 고형암에서 OS 개선과 일관적으로 관련이 있으며 이는 암 진행 촉진에서의 중성구의 역할을 반영할 수도 있다. 각 타산 주기에서 G-CSF의 예방적 사용은 OS에 해로운 영향을 미치지 않으며 호중구 감소성 합병증을 효과적으로 예방한다.

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

옥살리플라틴(엘록사틴주)과 도세탁셀(탁소텔주)의 전체적인 유익성-위해성 평가에서 고려된 주요 유익성 및 주요 위해성을 정확하고, 시각적으로 나타내는 가치 평가도(value tree)가 아래에 제시되어 있다(그림 12).

Figure 12 – Value tree of oxaliplatin and docetaxel for the benefit-risk assessment in the neoadjuvant treatment in combination with S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil potassium) of adult patients with resectable locally advanced gastric cancer

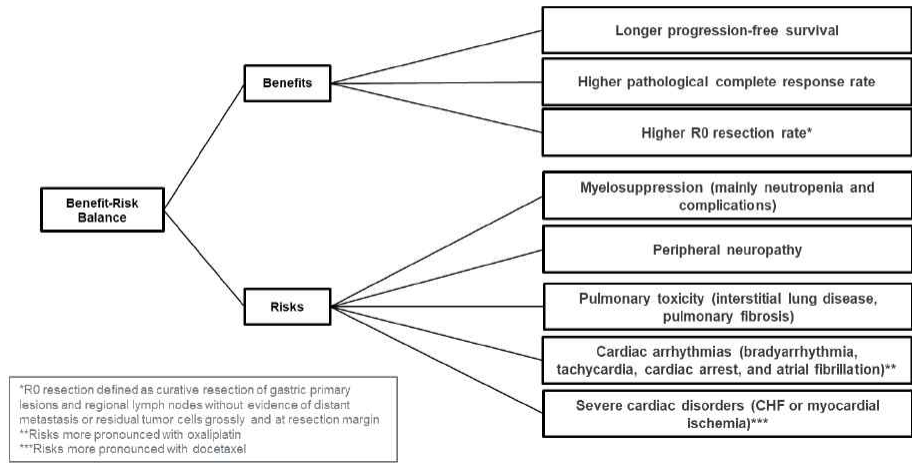


표 36에 제시되어 있는 유익성-위해성 평가 틀은 절제 가능 LAGC가 있는 성인 환자의 수술 전 보조요법 치료에서 S-1과 병용한 옥살리플라틴 및 도세탁셀의 유익성-위해성 평가를 위해 고려된 주요 결정 요소에 관한 전체적인 요약 및 설명을 제공한다.

표 1- 절제 가능한 국소 진행성 위암이 있는 성인 환자의 수술 전 보조요법 치료에서 S-1 (테가푸르/기메라실/오테라실 칼륨)과 병용한 옥살리플라틴(엘록사틴®) 및 도세탁셀(탁소텔®)의 유익성-위해성 평가 표

항목	근거 및 불확실성	결론 및 사유
조건 분석	<ul style="list-style-type: none"> 위암은 전세계 암 사망 원인 4 위이며, 2020 년 위암 사망 건 수는 769,000 건이었다. 한국에서, 위암은 발생률 1 위, 암 사망 원인 4 위이다. 이는 여성에 비해 남성에서 두 배 더 흔하다. 	위암은 한국을 포함하는 아시아에서 중요한 암 사망 원인이다.
현재의 치료 선택	<ul style="list-style-type: none"> D2 위 절제술 후 보조 화학요법(S-1 단독 또는 S-1 + 옥살리플라틴 (SOX), 또는 S-1 + 도세탁셀 또는 카페시타빈 + 옥살리플라틴(CAPOX))이 아시아에서 국소 진행성 위암(LAGC)에 대한 표준 치료이다. 그러나 III기 질환은 국소 또는 원위 부위에서의 재발 위험이 높기 때문에 예후가 여전히 좋지 않다. 유럽과 USA에서는 수술 전후 FLOT (플루오로우라실+류코보린+도세탁셀+도세탁셀)이 LAGC에 대한 표준 치료이다. 최근에, 수술 전후 SOX도 CAPOX 보조요법에 비해 우월한 무진행 생존(PFS)과 생존이 더 우수한 경향을 나타냈고 현재 중국 가이드라인에 포함되어 있다. 	아시아에서는 D2 위 절제술 후 보조 화학요법이 표준 치료이다. 수술 전후 SOX는 최근에 아시아인 환자에서 CAPOX 보조 요법보다 우월한 유익성을 제공하는 것으로 나타났다.
유익성	<ul style="list-style-type: none"> PRODIGY 시험에 근거할 때, DOS(도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1) 수술 전 보조요법 3 회 주기를 표준 치료(수술 후 S-1 보조요법)에 추가한 경우 다음을 나타냈다: <ul style="list-style-type: none"> 더 긴 PFS(HR=0.69 [95% CI, 0.51-0.93], p=0.019) 더 높은 R0 절제율(CSC 군 95.5% vs SC 군 83.7%, p<0.0001) 더 높은 병리학적 완전 반응률(CSC 군 10.4% vs SC 군 0%, p<0.0001) 불확실성: OS는 아직 성숙하지 않으나 DOS 수술 전 보조요법에 유리한 경향이 있다. 	절제 가능 LAGC 환자에서 DOS 수술 전 보조요법 후 수술 및 S-1 보조요법은 수술 후 S-1 보조요법보다 우월한 유익성을 제공한다.
위해성 및 위해성 관리	<p>시판 후 자료, PRODIGY 시험 결과 및 문헌에 관한 검토에 근거하여, 다음과 같은 주요 위해성이 유익성-위해성 분석에 포함되었다:</p> <ul style="list-style-type: none"> 골수억제: 중성구 감소증 및 그 합병증(열성 중성구 감소증 9.54%)이 DOS 수술 전 보조요법 시 가장 빈번하게 보고된 AE였다. G-CSF의 예방적 사용은 PRODIGY에서 허용되지 않았으나, 호중구 감소성 사례를 치료하기 위해 G-CSF 치료가 이용 가능했고 투여되었다. 이 위해성은 주로 1차 주기에 발생하며 예방적 G-CSF 사용을 통해 완화될 수 있다. 	전체적으로, 절제 가능 LAGC 환자에 3회 주기 동안 투여되는 DOS 수술 전 보조요법(옥살리플라틴 + 도세탁셀 + S-1)의 안전성 프로파일은 옥살리플라틴 및 도세탁셀 모두에 대하여 확립된 안전성 프로파일과 일치한다.

전체적으로, 주요 유익성 및 주요 위해성에 관하여 이용 가능한 근거에 대한 정성적이고 구조적인 유익성-위해성 평가에 기반할 때, 3회 주기 동안 투여되는 DOS 수술 전 보조요법(옥살리플라틴 + 도세탁셀 + S-1)의 유익성-위해성 균형은 절제 가능한 LAGC이 있는 성인 환자라는 대상 적응증에서 긍정적인 것으로 고려된다.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 국내에서는 절제 가능한 국소 진행성 위암의 경우에는 수술 및/또는 보조항암화학요법이 권장요법이나, 3상 임상시험에서 수술 후 보조화학요법(S-1)에 수술전 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1(DOS) 항암화학요법을 실시하여 치료 결과를 개선하는 유효성을 입증하고자 하였음.
- FAS군에서 중앙값 3년의 PFS가 발생한 시점에서 분석되었음. 3년 PFS의 결과, 수술전 요법을 추가한 시험군은 66.82%의 무진행 생존을 보이며, 수술 후 보조요법(60.24%)과 비교할 때, 위험비(HR)로 0.68로 32%의 위험 감소 효과를 보임($p=0.0159$, Cox 비례위험 모델 분석).
- 1차 유효성 평가변수는 FAS군에서 3년 및/또는 약 244건의 사건 발생 시점에서 PFS 분석하도록 계획되었으며, PFS를 뒷받침할 수 있는 이차 유효성 평가변수로 OS 및 수술후 병기(병리학적 완전반응, pCR), R0 절제율을 군간 비교하였고, OS의 경우, 두군 모두 중앙값에 도달하지는 못하였으며, 통계적으로 위험 감소를 입증하지는 못하였음. 수술후 병리학적 병기를 평가한 결과, CSC군에서 10.36%의 완전반응률을 보여 유효성 경향을 확인하였고, FAS군에서 병리학적 병기 1기 이하인 대상자가 CSC군에서 35.1%로 SC군 11%보다 많았음. 근치적 절제(curative resection)를 의미하는 R0 절제율은 좋은 예후와 관련이 있으며, 1차 시점에서 CSC군이 95.50%로 SC군 83.76%보다 통계적으로 유의하게 높았음. 연구참여기관의 모든 병리학자들이 참여하여 AJCC 병기 매뉴얼을 기반으로 병리학적 stage 결정을 위한 참조 매뉴얼을 작성하였고, 병기 판정 및 조직검사 등 평가방법의 객관성을 확보하였음.
- 수술전 요법을 받은 CSC군 환자 중 2명이 시험약물과 관련되어 사망하였고, 열성 호중구 감소증과 관련된 사망사례가 발생하였음. ADR에 따른 사망사례가 발생하였고, ASCO 및 EORTC 가이드라인에서 고령의 환자에서는 예방적 G-CSF가 권고되고 있으므로 용법용량 및 사용상의 주의사항에 예방적 G-CSF 사용의 허용이 타당하다고 사료됨.
- OS 분석결과에의 경우, 2차 자료마감일에서도 미성숙 상태였으며, 3년 및 5년 OS 분석의 결과, 두 군간 차이가 없었음. 최종 OS를 포함한 결과보고서를 제출하지 않았으나, 중간분석 OS의 추적관찰기간 중앙값이 권장되는 추가적 추적관찰기간보다 길었던 점을 고려하였을 때 추가적인 OS 관찰은 필요하지 않을 것으로 사료됨. 다만, 해당 요법의 위험성 대비 유익성을 판단할 수 있는 추가적 정보로 사용상의 주의사항 '11. 기타'에 이와 관련한 사항을 추가하였으며 인정가능함.
- 아울러, 하위군 분석에서 선정시점의 임상병기가 높은 환자들(예 T3-4/N+)에게서 치료요법의 이점이 더 크게 관찰되었으므로 동 정보를 사용상의 주의사항에 포함하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가명	제품명	업소명	허가일
미국	Taxotere	Sanofi Aventis	1996.05.14.
유럽	Taxotere	Sanofi Mature	1995.11.27.
캐나다	Taxotere	Sanofi Aventis	1995.12.31.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 진행성 위암의 수술전 요법에 대하여 허가받은 의약품 없음