위암 치료제 〈전문의약품〉

테고캡슐 20 25

분류번호 : 421

【원료약품 및 그 분량】

20 : 1캡슐(182.8mg) 중
- 유효성분: 테가푸르(JP) ······ 20.0mg
  기메라실(별규) ······ 5.8mg
  오테라실칼륨(별규) ······ 19.6mg
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유)
- 기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 캡슐

25 : 1캡슐(219.0mg) 중
- 유효성분: 테가푸르(JP) ······ 25.0mg
  기메라실(별규) ······ 7.25mg
  오테라실칼륨(별규) ······ 24.5mg
- 첨가제(타르색소): 황색5호
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유)
- 기타 첨가제: 스테아르산마그네슘, 캡슐

【성 상】

20 : 흰색의 가루 및 입자를 함유한 흰색의 불투명한 경질 캡슐제
25 : 흰색의 가루 및 입자를 함유한 상부 주황색, 하부 흰색의 불투명한 경질 캡슐제

【효능 • 효과】

1) 위암
   진행성 및 전이성 또는 재발성 위암, 위암의 수술 후 보조화학요법
2) 두경부암
   진행성 또는 재발성 두경부암

【용법 • 용량】

보통, 성인에게 초회 투여량 (1회량)을 체표면적 기준으로, 1일 2회 아침, 저녁 식사 후 28일간 연일 경구투여하고 그 이후 14일간 휴약한다. 이것을 1 사이클로 하여 반복투여한다. 다만, 이 약의 투여에 의한 것으로 판단되는 임상 검사치 이상 (혈액검사, 간 • 신기능 검사) 및 소화기 증상이 발현하지 않아, 안전성에 문제가 없는 경우에는 휴약을 단축할 수 있으나, 그 경우에도 적어도 7일간은 휴약한다.

체표면적	초회 기준량 (테가푸르 상당량)
1.25m^2 미만	40mg/회
1.25m^2이상 ~ 1.5m^2 미만	50mg/회
1.5m^2 이상	60mg/회

다만, 환자의 상태에 따라 적절히 증감한다. 증감량의 단계는 40,50,60,75mg/회로 한다. 증량은 위와 마찬가지로 안전성에 문제가 없어 증량이 가능한 것으로 판단되는 경우에 초회 기준량으로부터 한 단계 까지, 75mg/회를 한도로 한다. 다만, 감량은 보통, 한 단계씩 행하고, 최저투여량은 40mg/회로 한다.

* 보통, 환자의 상태에 따라 증감하는 경우, 다음의 용량을 참고로 한다.
다만, 증량하는 경우는 1사이클마다 하고, 1단계 증량에서 멈춘다.

감량	초회기준량	증량
휴약	40mg/회	50mg/회
휴약 ← 40mg/회	50mg/회	60mg/회
휴약 ←40mg/회←50mg/회	60mg/회	75mg/회

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 이 약을 포함한 암화학요법은 긴급 시 충분한 대응이 가능한 의료시설에서, 암화학요법에 대하여 충분한 지식 및 경험이 있는 의사의 지도하에 투여가 적절하다고 판단되는 환자에 한하여 이루어져야 한다. 암화학요법을 받고 있는 환자의 선택은 각 병용약물의 첨부문서를 참조하여 충분히 주의한다. 치료개시 전 환자 또는 그 가족에서 유효성 및 위험성을 충분히 설명한 후 동의를 얻고 투여한다.
2) 이 약은 종래의 경구 fluorouracil계 약제와는 달리 용량제한독성(Dose Limiting Toxicity, DLT)이 골수억제인 점에서 다르므로(「이상반응」 항 참조), 특히 임상검사치에 충분히 주의할 필요가 있다. 임상검사를 자주 실시할 수 있고, 응급시에 충분한 처치가 가능한 의료시설 및 암화학 요법에 충분한 경험을 가진 의사의 지도 아래, 용법 • 용량을 준수하여 이 약의 투여가 적절하다고 판단되는 증례에 대해서만 투여한다.
3) 중증 간염 등의 심각한 간장해가 일어난 경험이 있는 경우에는, 정기적으로 간기능 검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 하여, 간장해의 조기 발견에 노력할 것. 간장해의 전조 또는 자각증상으로 생각되는 식욕부진을 수반한 권태감 등의 발현에 충분히 주의하여, 황달(안구 황염)이 일어난 경우에는 바로 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
4) 다른 불화피리미딘계 항악성 종양제, 이들 약제와의 병용요법(폴리네이트 • 테가푸르 • 우라실 요법 등), 또는 항진균제 플루시토신과의 병용에 의해 심각한 혈액장해 등의 이상반응이 발현할 우려가 있기 때문에, 병용을 실시하지 않는다. (「상호작용」 항 참조)
5) 이 약을 사용하기 전 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 용법 • 용량을 엄격히 준수하여 투여한다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 본제의 성분에 대하여 심각한 과민증의 기왕력이 있는 환자
2) 심각한 골수억제가 있는 환자 (골수억제가 증강할 우려가 있다.)
3) 심각한 신장해가 있는 환자(플루오로우라실(5-FU)의 이화대사효소저해제인 기메라실의 신배설이 현저히 감소하여 혈중 플루오로우라실 농도가 상승한다. 이러한 결과로 골수억제 등의 이상반응이 증가할 우려가 있다)
4) 심각한 간장해가 있는 환자 (간장해가 악화될 우려가 있다.)
5) 다른 불화피리미딘계 항악성 종양제(이들과의 병용요법을 포함)를 투여중인 환자 (「상호작용」 의 항 참조)
6) 플루시토신을 투여중인 환자 (「상호작용」 의 항 참조)
7) 임신 또는 임신할 가능성이 있는 부녀자 (「임부, 산부, 수유부 등에 대한 투여」 의 항 참조)
8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
1) 골수억제가 있는 환자(골수억제가 증강할 우려가 있다.)
2) 신장해가 있는 환자(플루오로우라실(5-FU)의 이화대사효소저해제인 기메라실의 신배설이 현저히 감소하여 혈중 플루오로우라실 농도가 상승한다. 이러한 결과로 골수억제 등의 이상반응이 증가할 우려가 있다)
3) 간장해가 있는 환자
4) 감염증을 합병하고 있는 환자 (골수억제에 의한 감염증이 악화될 우려가 있다.)
5) 혈당조절기능 이상이 있는 환자 (혈당조절 기능 이상이 악화될 우려가 있다.)
6) 간질성 폐렴 또는 이에 대한 과거 병력이 있는 환자 (간질성 폐렴이 발현되거나 증상이 악화될 우려가 있다.)
7) 심질환 또는 다른 기왕력이 있는 환자 (증상이 악화될 우려가 있다.)
8) 소화관궤양 또는 출혈이 있는 환자 (증상이 악화될 우려가 있다.)
9) 고령자 (「고령자에 대한 투여」 항 참조)
10) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(테고캡슐25에 한함)

4. 이상반응

이상반응	발현율	이상반응	발현율
백혈구 감소(2000/㎣ 미만)	45.8%(2.8%)	호중구 감소(1000/㎣ 미만)	43.9%(8.5%)
헤모글로빈 감소(8g/dL 미만)	38.1%(5.7%)	혈소판 감소(5×10^4/㎣미만)	10.9%(1.6%)
AST(GOT) 상승	11.1%	ALT(GPT) 상승	11.1%
식욕부진	33.9%	오심	22.3%
구토	7.8%	설사	18.7%
전신권태감	22.3%	구내염	17.1%
색소침착	21.3%	발진	11.8%

일본에서의 허가 승인 때까지의 임상시험에서의 이상반응 평가 가능 증례는 578예였고, 이상반응 발현율은 87.2%(504예)였다.
일본과 대만에서의 국소 진행성 또는 전이성 췌장암 환자에 대한 3상 임상시험에서 이 약 단독투여군의 이상반응 평가 가능 증례는 272예였다. 췌장암 환자는 식욕 부진, 오심, 구토, 설사와 같은 위장장애에서 높은 확률로 심각한 이상반응을 나타냈다(아래 표 참조).

이상반응	발현율	이상반응	발현율
헤모글로빈 감소	185(68.0%)	백혈구 감소	116(42.6%)
호중구 감소	91(33.5%)	혈소판 감소	126(46.3%)
ALT(GPT) 상승	115(42.3%)	AST(GOT) 상승	132(48.5%)
빌리루빈 증가	145(33.9%)	크레아티닌 증가	52(19.1%)
피로	144(52.9%)	식욕부진	180(66.2%)
탈모	8(2.9%)	색소침착	93(34.2%)
발진	51(18.8%)	설사	105(38.6%)
구내염	68(25.0%)	오심	147(54.0%)
구토	86(31.6%)		

이 약 단독투여군에서 다음과 같은 3등급 이상의 이상반응이 관찰되었다.

빈도 분류	5% 이상	0.1~5% 미만
혈액학적 독성	빈혈, 호중구 감소	백혈구 감소
비혈액학적 독성	식욕부진	설사, 오심, 피로

임상상 중요하게 생각되는 이상반응은 다음과 같다.
1) 중대한 이상반응
(1) 골수억제, 용혈성 빈혈 : 범혈구 감소, 무과립구증(증상 : 발열, 인두통, 권태감 등), 백혈구감소, 빈혈, 혈소판 감소 등의 심각한 골수억제(빈도는 상기항 참조), 용혈성 빈혈(빈도 불명)이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하여 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
(2) 파종성혈관내응고증후군(DIC): 파종성혈관내응고증후군(DIC)(0.4%)이 나타탈 수 있으므로, 충분히 관찰하여 혈소판수, 혈청 FDP치, 혈장 피브리노겐농도 등의 혈액검사로 이상이 인정되었을 경우, 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
(3) 중증 간염 등의 심각한 간장해(빈도 불명)(「경고」 항 참조)
(4) 탈수증상 : 격렬한 설사가 일어나면, 탈수증상(빈도불명)까지 이를 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이러한 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 보충액 등의 적절한 처치를 행한다.
(5) 심각한 장염(0.5%) : 출혈성, 허혈성, 괴사성 전장염(소장,결장)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하여 격렬한 복통 • 설사 등의 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
(6) 간질성 폐렴 : 간질성 폐렴(0.3%)(초기증상 : 기침, 숨이 차 헐떡임, 호흡곤란, 발열 등)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고, 흉부 X선 등의 검사를 실시하고, 부신피질 호르몬제 투여 등 적절한 처치를 행한다.
(7) 심근경색, 협심증, 부정맥, 심부전 : 심근경색, 협심증, 부정맥(심실성 빈맥 포함), 심부전(모두 빈도 불명)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 흉통, 실신, 동계, 심전도 이상, 호흡곤란 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
(8) 심각한 구내염, 소화관 궤양, 소화관 출혈, 소화관 천공 : 심각한 구내염 (빈도 불명), 소화관 궤양(0.5%), 소화관 출혈(0.3%), 소화관 천공(빈도 불명)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
(9) 급성 신부전 및 신장증후군 : 급성 신부전 및 신장증후군 등의 심각한 신장해 (빈도 불명) 가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
(10) 피부점막안증후군(Stevens-Johnson 증후군), 중독성 표피 괴사증(TEN) : 피부점막안증후군, 중독성 표피 괴사증(빈도 불명)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
(11) 백질뇌증 등을 포함한 정신 신경장애 : 백질뇌증(의식 장해, 소뇌성 운동실조, 치매 증상 등을 주증상으로 한다)나 의식장애, 지각상실, 졸음, 기억력 저하, 추체외로계장애, 언어 장애, 사지 마비, 보행 장해, 요실금, 지각장애(모두 빈도불명) 등이 나타나는 일이 있으므로, 관찰을 충분히 행하고, 이러한 증상이 나타났을 경우에는 투여를 중지한다.
(12) 급성 췌장염 : 급성 췌장염(빈도 불명)이 나타나는 일이 있으므로, 관찰을 충분히 하여 복통, 혈청 아밀라제 상승 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 행한다.
(13) 횡문근융해증 : 근육통, 탈진감, creatine kinase(creatine phosphokinase) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 등을 특징으로 하는 횡문근융해증(빈도불명)이 나타날 수 있으므로, 이러한 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 행한다. 또한, 횡문근융해증에 의한 급성신부전이 나타나지 않도록 주의한다.
(14) 후각 상실 : 후각 장해(0.1%)가 나타나면 후각상실(빈도불명)까지 이를 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
(15) 눈물관폐색 : 눈물관폐색(빈도불명)이 나타날 수 있으며, 일부 환자는 수술을 받아야 하는 것으로 보고되었다. 눈물 등이 나타났을 경우에는 안과검사 등 적절한 처치를 행한다.
2) 중대한 이상반응 (유사약)
테가푸르에 대한 다음의 이상반응 보고가 있으므로, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.
(1) 간경변(프로트롬빈 시간 연장, 알부민 저하, 콜린에스테라제 저하 등)
(2) 신증후군
3) 기타의 이상반응
다음의 이상반응이 나타나므로 이상이 확인되는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 행한다. 또한, 과민증이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 행한다.

빈도 분류	5% 이상	0.1~5% 미만	빈도불명
혈액	백혈구 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소, 적혈구 감소, 헤모글로빈 감소, 헤마토크리트 값 감소, 림프구 감소	출혈경향(피하 출혈반, 비출혈, 응고인자 이상), 호산구 증가, 백혈구 증가	
간장	AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승, 빌리루빈 상승, Al-P 상승	황달, 우로빌리노겐 뇨 양성	
신장		BUN 상승, 크레아티닌 상승, 단백뇨, 혈뇨	
소화기	식욕부진, 오심 • 구토, 하리, 구내염, 미각 이상	장폐색, 일레우스, 복통, 복부 팽만감, 심와부통, 위염, 복명, 백색변, 변비, 구각염, 구순염, 설염, 구갈	
피부	색소침착	홍반, 낙설, 조홍, 수포, 수족 증후군, 피부궤양, 피부염, 탈모, 손톱의 이상, 손발톱주위염, 단순포진, 피부의 건조 • 거칠어짐	광 선 과 민 증, DLE양 피진
과민증	발진	소양	
정신신경계	전신 권태감	마비감, 두통, 두중감, 현기증	휘청거림
순환기		혈압저하, 혈압상승, 심전도 이상, 레이노드 증후군	동계
눈		눈물 흘림, 결막염, 각막염, 각막미란, 안통, 시력저하, 안건조	각막 궤양, 각막 윤부(각막의 가장자리)줄기세포결핍
기타	LDH 상승, 총단백감소, 알부민저하	발열, 전신열감, 비염, 인두염, 가래, 당뇨, 혈당치 상승, 부종, 근육통, CK(CPK) 상승, 관절통, 전해질 이상(혈청나트륨 상승, 혈청나트륨 저하, 혈청칼륨 상승, 혈청칼륨 저하, 혈청 칼슘 상승, 혈청칼슘 저하, 혈청 염소 상승, 혈청 염소 저하), 체중 감소	혈청 아밀라제 상승

4) 기타의 이상반응 (유사약)
테가푸르에 대한 다음의 이상반응 정보가 있으므로, 이상이 확인되는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 행한다.
지방간, 연하곤란, 이명, 홍분, 혈청 뇨산치 상승, 여성형 유방
5) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 5,016명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 62.48%(3,134명/5,016명, 16,474건)로 보고되었다. 식욕부진 26.36%(1,322명/5,016명, 2,189건), 오심 21.95%(1,101명/5,016명, 1,742건), 구토 17.19%(862명/5,016명, 1,442건), 권태 15.93%(799명/5,016명, 1,534건), 설사 12.74%(639명/5,016명, 917건), 빈혈 12.60%(632명/5,016명, 712건), 전신쇠약 9.65%(484명/5,016명, 549건), 구내염 8.45%(424명/5,016명, 720건), 병의 악화 8.05%(404명/5,016명, 411건), 복통 7.08%(355명/5,016명, 422건), 열 6.68%(335명/5,016명, 530건), 호중구감소 5.84%(293명/5,016명, 344건) 등이었다.
이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 59.85%(3,002명/5,016명, 15,496건)로 0.1% 이상 발생한 이상반응을 기관계별로 구분하면 다음과 같다.

빈도 분류	5% 이상	0.1~5% 미만
위장관계	오심, 구토, 설사, 구내염, 복통	변비, 소화불량, 명치불편, 복부불편감, 복부팽만, 점막염증, 흑색변, 연하곤란, 장폐쇄, 딸꾹질, 구강건조, 구강궤양형성, 대변내 혈액, 토혈, 가슴쓰림, 묽은 변, 위장관막힘, 음식과 관련있는 명치 통증, 위장관출혈, 복막염
전신	권태, 열, 전신쇠약, 병의악화	복수, 피로, 등통증, 팔다리부종, 통증, 부종, 옆구리통증, 가슴통증, 오한, 다발기관부전, 사지통증, 말초부종, 무력증, 허리통증, 사망, 가슴 불편함
정신신경계	식욕부진	불면증, 우울증, 불안, 어지러움, 두통, 감각이상, 신경병증, 의식저하, 말초신경병증, 쉰소리
혈액계	빈혈, 호중구감소	혈색소감소, 혈색소이상, 적혈구감소증, 범혈구감소증, 백혈구감소증, 백혈구이상, 백혈구증가증, 호중구이상, 발열성호중구감소증, 림프구감소증, 혈소판감소증, 혈소판이상
호흡기계		호흡곤란, 기침, 폐렴, 가래증가, 인후통, 콧물, 흉막삼출, 코피, 감기, 상기도감염, 객혈, 혈액가래, 흡인성폐렴
피부 및 부속기관		가려움증, 과다색소침착피부, 발진, 수족증후군, 탈모, 피부탈락, 두드러기, 가려운발진, 피부마름증, 손발톱변화, 홍반, 피부염
신생물		전이성신생물, 암종증, 탄수화물항원 19-9 증가, 종양출혈, 암종배아항원증가, 재발암
간 및 담도계		AST증가, ALT증가, 빌리루빈증가, 황달, AST이상, 빌리루빈이상, 간기능이상, 간효소증가, ALT이상
대사 및 영양		체중감소, ALP증가, ALP이상, 체중증가, 저알부민혈증, 고혈당증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저혈당증, 고칼륨혈증, 젖산탈수소효소증가, 건성안, 갈증
비뇨기계		혈중크레아티닌증가, 배뇨곤란, BUN증가, 핍뇨, 수신증, 얼굴부종, 급성신부전, 혈뇨, 야간뇨
근골격계		목어깨통증, 몸의통증, 근육통, 관절통, 골격통
면역계		패혈증, 패혈성쇼크, 대상포진
감각기관		눈물분비증가, 안통, 미각변화
심혈관계		저혈압
혈관계(심혈관계 제외)		뇌출혈
생식기계		질출혈

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.26%(565명/5,016명, 1,067건)이었으며, 전신쇠약 1.46%(73명/5,016명, 78건), 복통 1.32%(66명/5,016명, 68건), 식욕부진 1.26%(63명/5,016명, 65건)등이었다.
이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응의 발현율은 9.83%(493명/5,016명, 922건)로 0.1% 이상 발생한 이상반응을 기관계별로 구분하면 다음과 같다.

빈도 분류	0.1~5% 미만
위장관계	복통, 구토, 설사, 오심, 장폐쇄, 구내염, 복부팽만, 명치불편, 연하곤란, 복부불편감, 토혈
전신	전신쇠약, 병의 악화, 사망, 열, 다발기관부전, 복수
정신신경계	식욕부진, 어지러움
혈액계	호중구감소, 백혈구감소증, 발열성호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈
호흡기계	호흡곤란, 폐렴
피부 및 부속기관	발진
신생물	전이성신생물
간 및 담도계	황달, ALT증가, AST증가, 빌리루빈증가
면역계	패혈증, 패혈성쇼크
혈관계(심혈관계 제외)	뇌출혈

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 25.28%(1,268명/5,016명, 2,148건)이었으며, 병의 악화 8.03%(403명/5,016명, 410건), 전이성신생물 4.31%(216명/5,016명, 223건), 복수 1.89%(95명/5,016명, 102건), 소화불량 1.83%(92명/5,016명, 107건), 등통증 1.20%(60명/5,016명, 66건), 사망 1.12%(56명/5,016명, 56건) 등이었다.
이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응의 발현율은 25.28%(1,268명/5,016명, 2,148건)로 0.1% 이상 발생한 이상반응을 기관계별로 구분하면 다음과 같다.

빈도 분류	0.1~5% 미만
위장관계	소화불량, 점막염증, 흑색변, 딸꾹질, 토혈, 대변내혈액, 가슴쓰림, 위장관막힘, 복막염
전신	병의 악화, 복수, 등통증, 사망, 통증, 옆구리통증, 다발기관부전, 오한, 사지통증, 허리통증
정신신경계	불면증, 불안, 우울증, 신경병증, 말초신경병증, 쉰소리
혈액계	혈색소 이상, 혈소판 이상
호흡기계	인후통, 콧물, 흉막삼출, 감기, 상기도감염, 객혈, 혈액가래, 흡인성 폐렴
피부 및 부속기관	두드러기
신생물	전이성 신생물, 암종증, 암종배아항원증가, 종양출혈, 탄수화물항원19-9증가, 재발암
대사 및 영양	ALP 이상, 체중증가, 저혈당증
비뇨기계	배뇨곤란, 핍뇨, 수신증, 야간뇨
근골격계	목어깨통증, 몸의 통증, 골격통
면역계	대상포진
혈관계(심혈관계 제외)	뇌출혈
생식기계	질출혈

5. 일반적 주의
1) 이 약의 유효성은 반응율에 근거를 두고 있으며 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 보고는 없었다.
2) 골수억제, 중증 간염 등의 심각한 이상반응을 피하기 위해서는 각 사이클 개시 전 및 투여기간 중에 2주에 1회 이상, 임상검사(혈액검사, 간 • 신기능 검사 등)를 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 이상이 확인된 경우에는 휴약 기간의 연장, 상기에 준하는 감량, 투약중지 등의 적절한 처치를 실시한다. 특히, 1사이클 째 및 증량시에는 자주 임상검사를 실시한다.
3) 동물시험(랫트)에서, 공복 투여시 오테라실 칼륨의 생체이용율이 변화하여 플로루우라실의 인산화가 억제되어 항종양 효과 감소가 일어나는 것이 예상되므로 식후 투여한다.
4) 이 약 투여 중지 후, 다른 불화피리미딘계 항악성 종양제 또는 항진균제 플루시토신 투약을 실시하는 경우에는 최소한 7일 이상의 간격을 둔다. (「상호작용」 의 항 참조)
5) 다른 불화피리미딘계 항악성종양제 또는 항진균제 플루시토신 투여중지 후 이 약을 투여하는 경우에는 이들 약제의 영향을 고려하여, 적절한 간격을 두고 이 약의 투여를 개시한다. (「상호작용」 의 항 참조)
6) 골수억제에 기인하는 중대한 감염증(패혈증등)으로부터 패혈증성쇼크나 파종성 혈관내 응고에 의해 사망에 이른 사례가 보고되었으므로, 감염증 • 출혈경향의 발현 또는 악화에 충분히 주의한다.
7) 생식 가능한 연령의 환자에 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려한다.
8) 이 약의 투여로 인해 간질성 폐렴이 발현되거나 증상이 악화되는 일이 있어, 사망에 이르기도 하므로, 투여 전 간질성 폐렴의 유무 등을 확인한다. 투여 중 호흡 상태, 기침, 발열의 유무 등의 임상 증상을 충분히 관찰하고, 흉부 X선검사 등을 실시하여 간질성 폐렴의 발현 및 악화에 주의한다. 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시한다. (「이상반응」 항 참조)
9) 위암을 제외한 수술후의 보조요법에 대해서는 유효성, 안전성이 확립되어 있지 않다.
10) 위암의 수술 후 보조화학요법은 '일본 위암취급규약 제13판'에 따라 분류된 위암의 병기 stage II (T1제외), III의 위암치유절제증례를 대상으로 TS-1투여군과 수술단독군을 비교한 임상시험결과를 근거로 설정한 것이다. 대상을 미국암협의회(AJCC 7th) TNM 분류법에 따라 재분류하면 stage II(T2N1, T2N2, T3N1, T4aN0)와 stage III (T2N3, T3N2, T3N3, T4bN0, T4N1, T4N2, T4N3)에 해당한다.

6. 상호작용
1) 병용하지 말 것

약제명 등	임상증상 • 처치방법	기전 • 위험인자
불화피리미딘계 항악성 종양제 플루오로우라실 테가푸르 • 우라실 배합제 테가푸르 독시플루리딘 카페시타빈(젤로다) 카모푸르	병용에 의해 조기에 심각한 혈액장해와 하리, 구내염 등의 소화관장해 등이 발현할 우려가 있다. 또한, 이 약 투여중지 후에도 최소한 7일간은 이들 약제를 투여하지 말 것. 추가로, 이들 약제의 투여중지 후 이 약을 투여하는 경우에는 이들 약제의 영향을 고려하여 적절한 간격을 두고 이 약의 투여를 개시할 것.	이 약 중의 기메라실에 의하여, 병용된 플루오로우라실 또는 병용된 이들 불화피리미딘으로부터 생성된 플루오로우라실의 이화대사가 저해되어, 확연하게 혈중 플루오로우라실 농도가 상승한다.
폴리네이트 • 테가푸르 • 우라실 요법(UZEL/UFT 등) 레보폴리네이트 • 플루오로우라실 요법(아이소보린/5-FU 등)		
불화피리미딘계 항진균제 플루시토신		

2) 병용시 주의할 것

약제명 등	임상증상 • 처치방법	기전 • 위험인자
페니토인	페니토인 중독(오심 • 구토, 눈떨림, 운동 장해 등)이 발현할 때, 환자의 증상을 충분히 관찰할 것. 이상이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.	테가푸르에 의하여 페니토인의 대사가 억제되어 페니토인의 혈중농도가 상승한다.
와파린 칼륨	와파린칼륨의 작용을 증강하는 경향이 있어 응고능의 변동에 주의한다.	기전 불명
기타 항악성 종양제, 방사선 조사 등	혈액장해, 소화관장해 등의 이상반응이 증가하는 경향이 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰할 것. 이상이 확인된 경우는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 행한다.	이상반응이 서로 증강된다.

7. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로, 환자의 상태를 관찰하며 신중히 투여한다.

8. 임부, 산부, 수유부 등에 대한 투여
1) 임부 및 임신할 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는다. [테가푸르 • 우라실이 투여된 부인에게서 기형을 출산했다는 보고가 있다. 또한 임신 랫트 및 토끼(테가푸르 상당량 7mg/kg, 1.5mg/kg)의 연일 경구투여에서 태아의 내장 이상, 골격 이상, 화골 지연 등이 보고되었다.]
2) 수유부에 투여한 경우에는 수유를 중지한다. [사용경험이 없음. 동물실험(랫트)에서 유즙중 이행이 보고되었다.]

9. 소아 등에 대한 투여
저체중 출생아, 신생아, 수유아, 유아 및 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. [사용경험이 없음. 소아 등에 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려하여 부작용의 발현에 특히 주의한다.]

10. 적용상의 주의
약제 교부시 : PTP 포장의 약제는 PTP 시트로부터 꺼내어 복용하도록 지도한다. [PTP 시트를 잘못하여 삼켜버려 시트의 날카로운 모서리가 식도 점막을 찔러 종격동염 등의 심각한 합병증을 일으킨 보고가 있다.]

11. 의약품동등성시험 정보
가. 시험약 테고캡슐25(명문제약㈜)과 대조약 티에스원캡슐25(제일약품㈜)를 2X2 교차시험으로 각 1캡슐씩 위암 환자 29명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 테가푸르, 오테라실과 기메라실을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 테가푸르와 기메라실의 AUC_t, C_{max} 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였으며, 오테라실의 AUC_t는 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내이며, C_{max}는 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25를 벗어났다. 다만, C_{max}의 평균치 차가 log 0.9에서 log 1.1 이내이고, 제출된 비교용출시험자료가 동등하므로 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈테가푸르〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng • hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	티에스원캡슐25 (제일약품㈜)	8217±2296	881.1±205.2	0.50(0.25~6.00)	12.88±3.88
시험약	테고캡슐25 (명문제약㈜)	7971±2156	950.6±273.5	0.50(0.25~5.00)	12.55±3.36
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9441~ 1.0014	log0.9725~ 1.1626	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=29)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈오테라실〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng • hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	티에스원캡슐25 (제일약품㈜)	323.0±147.6	72.22±35.49	2.0(1.0~6.0)	1.88±0.38
시험약	테고캡슐25 (명문제약㈜)	303.9±135.5	64.27±30.59	2.0(0.5~6.0)	2.09±0.60
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.8167~ 1.1159	log0.7518~ 1.1049	-	-
로그변환 한 평균치의 차		0.9547	0.9114		

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=29)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈기메라실〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng • hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	티에스원캡슐25 (제일약품㈜)	539.3±140.1	144.2±54.3	1.0(1.0~4.0)	2.73±0.44
시험약	테고캡슐25 (명문제약㈜)	529.3±143.3	143.1±51.4	1.0(0.5~5.0)	2.69±0.37
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.8898~ 1.0658	log0.8570~ 1.1696	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=29)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2) 의약품동등성시험기준 제17조제2항의 단서조항에 따라 제출된 시험약 테고캡슐25(명문제약㈜)과 대조약 티에스원캡슐25(제일약품㈜)과의 비교용출시험자료는 대조약과 용출양상이 동등하다.
3) 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 테고캡슐20(명문제약㈜)은 대조약 테고캡슐25(명문제약㈜)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

12. 기타
1) TS-1을 투여한 환자에서 급성백혈병(전백혈병상을 수반한 경우도 있다), 골수이형성증후군(MDS)이 발생한 보고가 있다.
2) 플루오로우라실의 이화 대사 효소인 dihydropyrimidine dyhydrogenase (DPD) 결핍된 극소수의 환자에 플루오로우라실계 약제가 투여된 경우, 투여 초기에 구내염, 설사, 혈액장해, 신경장해 등의 심각한 부작용이 발현한 보고가 있다.
3) 본 약제와의 인과성이 알려지진 않았으나 뇌경색증이 일어났다는 보고가 있다.
4) 오테라실 칼륨은 과산상태에서 분해되었고 (개), 오테라실 칼륨의 배합량이 작을 때 소화관 독성 경감효과가 감약했기 때문에 (랫트), 고도의 위내 pH 저하에 의해 설사가 발생할 가능성이 있다는 보고가 있다.
5) 개에 반복투여한 경우에 안구결막 • 강막의 색소 침착, 각막의 백탁이 일어났다고 보고가 있다.

【저장방법】
실온(1~30℃)보관, 기밀용기

【사용기간】
20 : 제조일로부터 18개월
25 : 제조일로부터 18개월

【포장단위】
20 : 56캡슐(14캡슐/PTP x 4)
25 : 56캡슐(14캡슐/PTP x 4)

※ 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입하셨을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 명문제약 홈페이지 또는 소비자 상담전화로 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 의약품과 함께 보관하십시오.

☎ 소비자 상담전화 : 080-022-5805 (무료전화서비스)

제조의뢰 • 수입자
명문제약주식회사
경기도 화성시 향남읍 제약공단 2길 26
www.mmpharm.co.kr

〈설명서작성년월일 : 17. 02. 09〉
〈설명서개정년월일 : 17. 11. 01〉
〈M02〉

제조자
Lotus Pharmaceutical Co.,
No.30, Chenggong 1st Rd., Sinsing Village, Nantou City,
Nantou County 54066, Made in Taiwan

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER