

원료자체합성 국산화 항암제

리프라틴®

주 5mg/mL

(옥살리플라틴)

전문약품

의 약 품

421

분류번호

항악성종양제

리프라틴 주는 한미약품의 독자기술력으로 원료와약물을 국산화한 항암제입니다. 리프라틴 주는 새로운 3세대 백금제류, 전이성 결장, 직장암에 1차 치료방법 및 stage III 결장암의 림프 종양 절제 수술 후 보조 요법으로 5-fluorouracil 및 lincolic acid와 병용투여하여 우수한 치료효과를 나타냅니다.

【원료약품의 분량】1mL 중 옥살리플라틴(EP) 5mg

【성 성】무색의 맑은 액을 함유하는 무색의 비아닐

- 【용법·효과】
- 전이성 결장, 직장암에 1차 치료제로서 5-fluorouracil 과 lincolic acid(leucovorin) 과 병용 투여한다.
 - 항결종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)한 stage III(Duke's C)의 결장암에 5-fluorouracil과 lincolic acid (leucovorin)를 병용하여 보조적 요법(ajuvant treatment)으로 사용
 - 수술이 불가능한 전립선 또는 전이성 위암

- 【용법·용량】
- 전이성 결장, 직장암에 1차 치료제로서 5-fluorouracil 과 lincolic acid(leucovorin) 과 병용 투여
 - 전립선암은 85mg/m²을 매 2주마다 정례내 투여한다.
 - 항결종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)한 stage III(Duke's C)의 결장암에 5-fluorouracil과 lincolic acid (leucovorin)를 병용하여 보조적 요법(ajuvant treatment)으로 사용
 - 관장 용량범람은 다음과 같이 매 2주마다 투여하며, 12주(6개월)동안 지속한다.
 - 투여 1일 : 이 약 85mg/m²을 정적정장주에 등시에 leucovorin 200mg/m²을 다른 bag으로 2시간에 걸쳐 점적정장후 후, 5-fluorouracil 400mg/m²을 bolus로 정맥주사하고, 5-fluorouracil 600mg/m²을 22시간에 걸쳐 점적정장한다.
 - 투여 2일 : leucovorin과 5-fluorouracil을 투여 1일과 동일하게 투여한다.(leucovorin 200mg/m²을 2시간에 걸쳐 점적정장후 후, 5-fluorouracil 400mg/m²을 bolus로 정맥주사 후, 5-fluorouracil 600mg/m²을 22시간에 걸쳐 점적정장한다.)
 - 수술이 불가능한 전립선 또는 전이성 위암 : 관장 용량은 이약 100mg/m²로 특별한 독성 나타나지 않는 경우, 매 2주마다 점적주입으로 투여된 5-fluorouracil 및 lincolic acid(leucovorin)과 병용투여한다.
 - 용량은 내성상에 따라 조절되어야 한다.
 - 5-fluorouracil 보다 항상 먼저 투여하여야 한다.
 - 이 약은 관장용액으로 재구성하고, 희석한 후 투여한다.
 - 5% glucose 용액 250~500mL에 배 희석하여 2~6시간 동안 밀포 정맥 혹은 종신정맥선을 통해 점적투여한다.
 - 이 약은 주로 5-fluorouracil의 연속 정적주입을 기본으로 하는 요법과 병용하여 투여되지만,
 - 매 2주마다 투여시, 5-fluorouracil을 bolus로 하하고, 연속 정적주입은 투여요법에 사용되었다.
 - 일회(extravasation)이 발생하는 경우에는 즉각 조치를 중지한다.
 - 신선한 수송 : 이 약은 신선한 신선수송 용액으로 투여해야 하며, 중증도의 신선수 환자에게 투여할 때 정성적인 권장용량으로 투여를 시작할 수 있으며, 약한 신부전환자에게 투여할 때는 용량을 조절할 필요가 없다.
 - 간기능 부전환자 : 이 약은 신선한 간기능 손상 환자를 대상으로 연구된 바 없다. 그러나 이 약 투여전 비정상적인 간기능 검사결과를 보인 소그들의 환자에서 금성독성은 증가하지 않았다. 개별도중 간기능 검사결과가 비정상적인 환자에서 특별한 용량조절은 없었다.
 - 고환자 : 이 약물 단독 혹은 5-fluorouracil 과 병용투여한 경우 65세이상의 환자에서 중증 독성은 증가하지 않았다. 따라서 고령자를 대상으로 특별한 용량조절은 필요하지 않다.

- 【사용상의 주의사항】
- 경고
 - 이 약은 항암제를 전문으로 사용하는 과에서만 사용되어야 하며, 항암제의 사용 경험이 있는 전문의의 감독하에서 투여되어야 한다.
 - 중증도의 신기능손상환자에 대한 안전성에 관한 정보가 제한적이기 때문에, 환자의 이질/위험에 대한 적절한 평가 후에만 투여가 고려되어야 한다. 이 경우, 신기능을 주의깊게 모니터링해야 하며, 독성에 따라 용량을 조절하여야 한다.
 - 다른 백금제에 대한 알러지반응의 기원력이 있는 환자의 경우 알러지반응을 모니터링하여야 한다. 이 약 투여 후 수 분 이내의 발진, 소진, 기관지경련, 호흡곤란, 협착자 등을 동반하는 쇼크, 아나필락시스 반응이 보고되고 있으며, 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 과민증상(기관지경련, 호흡곤란, 혈압 저하) 등이 확인된 경우에는 투약은 즉시 중지하여야 하며, 적절한 대증요법을 시작하여야 한다. 이 경우 이 약의 재투여는 금기이다. 백금 화합물의 아나필락시스 반응에 의한 약물 관련 사망이 보고되어 왔다.
 - 약액이 혈관 밖으로 노출되는 경우 주사부위에 경증~중증의 자극이 나타날 수 있으며, 즉각 투약을 중지하고 국소 대증요법을 시작하여야 한다.
 - 이 약의 신장학적 독성은 주의깊게 모니터링되어야 하며 특히, 혈액이온 신장학적 독성을 일으키는 약물과의 병용투여의 경우 주의하여야 한다. 신장학적 감사를 매 투여전 및 주기로 실시하여야 한다.
 - 24시간의 투여 중 또는 투여 후 몇 시간 이내에 급성 인두두이강직증 (laryngopharyngeal dysesthesias)이 발생하는 환자의 경우, 이 약의 다음 투여는 6시간 동안 지속하여 투여되어야 한다.
 - 신장학적 증상(지각이상, 감각이상)이 발생하는 경우 증상의 지속기간 또는 중증도에 따라 다음과 같이 용량을 조절하는 것이 권장된다.
 - 증상이 7일 이상 지속되고, 통일이 있는 경우, 최대치 이의 투여량은 85mg/m²에서 65mg/m² (전이성 결장직장암) 또는 75mg/m²(대장암의 보조 요법)으로 감소시켜야 한다.
 - 기능적인 손상 없이 지각이상이 다음 주까지 지속되면, 다음 회 이 약의 투여량은 85mg/m²에서 65mg/m²(전이성 결장직장암) 또는 75mg/m²(대장암의 보조 요법)으로 감소시켜야 한다.
 - 기능적인 손상이 있고 지각이상이 다음 주까지 지속되면 이 약 투여를 중단하여야 한다.
 - 만약 이러한 증상이 이 약 투여 중지 후 개선된다면, 투여 재개를 고려할 수 있다.
 - 위암에서 이 약과 5-fluorouracil과 lincolic acid를 병용투여받은 환자에서 중증의 흉통을 수반한 감각이상 또는 기능 손상을 수반한 감각이상이 나타나는 경우, 독성이 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단하고, 회복 후 이 약의 투여량은 100mg/m²에서 75mg/m²으로 감량한다.
 - 혈장중에서 이 약과 젠티타민을 병용투여받은 환자에서 신독성이 나타나는 경우.
 - NCI CTC 2등급 신장독성(신기능이 나타나는 경우, 혈투비 배(배)중)까지 투여를 연기하고, 이후에 신장독성이 재발하는 경우 이 약의 용량을 100mg/m²에서 85mg/m²으로 감량한다. 다음번 재투시, 2주 이내에 회복되면 85mg/m²로 투여를 지속한다. 2주 이내에 회복되지 않을 경우 이 약 투여를 중단한다.
 - NCI CTC 3등급 이상(신 기능의 신장독성이 나타나는 경우, 중증이 회복될 때까지 투여를 연기)하면, 이 약의 용량을 85mg/m²으로 감량한다. 이후에 신장독성이 재발하는 경우 이 약 투여를 중단한다.
 - 치료기 끝난 후 말초 신장병증의 증상이 지속될 가능성 있음을 환자에게 알려주어야 한다. 국소의 중증도의 신장기능 또는 기능적 활동량 방해수 있는 지각이상이 대장암의 보조 요법으로 투여 중증 후 3개월내에 지속될 수 있다.
 - 병용투여요법으로 이 약을 투여받은 환자에서 기억력 후속질 뇌병증 증후군(RPLS, Reversible Posterior Leukoencephalopathy syndrome 또는 PRES, Posterior Reversible Encephalopathy syndrome)의 사례가 일부 보고되었다. RPLS는 가역적이고 드물게 발생하여 치료된 전제되는 신장학적 상태로 경련, 고혈압, 두통, 혼란, 시력상실 및 기타 시각적-신장학적 장애의 증상으로 할 수 있다. RPLS는 뇌영상, 뇌도플러인 MRI를 통한 환자에서 치료와 진단된다.(4, 5, 이상항암제 항 참조)
 - 오심, 구토와 같은 위장군 독성(메스 및) 또는 치료 이외의 항구독성으로 발생할 수 있다.
 - 특히 이 약과 5-fluorouracil의 병용투여시, 신선한 살시나과로 인해 메스, 오심, 구토, 구역, 구토, 설사, 구내염, 전립선염, 장폐색, 지혈불충족, 대장신생증, 신기능 손상이 유발될 수 있다.
 - 만약 혈액학적 독성(호중구수 < 15 x 10³/L 또는 혈소판수 < 50 x 10³/L)이 발생하면, 다음회 투여는 혈액학적 수치가 수용가능한 수치로 돌아갈 때까지 연기하여야 한다. 백혈구 분획을 포함하는 모든 혈구수는 림프사이전과 함께 투여하면 검사해야 한다.
 - 이 약과 5-fluorouracil 투여후 설사나과, 전립선/구내염, 호중구감소증의 발생 위험이 있음을 환자에게 알려주어야 하고, 이러한 증상의 경우, 즉시 의사에게 연락하고 적절한 조치를 취하여야 한다.
 - 호중구감소증의 유무에 관계없이, 비정상적독성(혈구/구내염)이 발생할 경우, 최소한 1등급으로 회복되고가나, 호중구 수치가 1.5x10³/L 이상으로 회복될 때까지 다음과 투여를 연기하여야 한다.
 - 5-fluorouracil과 병용투여할 경우, lincolic acid와 병용투여 유무와 상관없이, 5-fluorouracil 독성으로 인해 5-fluorouracil의 용량을 조절하여야 한다.
 - WHO 4등급 설사, 3~4등급 호중구 감소증(호중구 (1 x 10³/L), 3~4등급 혈소판감소증(혈소판수 (50 x 10³/L)이 발생하면, 5-fluorouracil 의 용량정착률과 함께 이 약의 용량을 85mg/m²에서 65mg/m²(전이성 결장직장암) 또는 75mg/m²(대장암의 보조 요법)으로 감소시켜야 한다.
 - 혈장중에서 이 약과 젠티타민을 병용투여받은 환자에서 신독성이 나타나는 경우, 호중구 수치가 1.5x10³/L 이하로 떨어지면, 호중구 수치가 1.5x10³/L 이상으로 회복될 때까지 다음과 투여를 중단한다.
 - 마른기침, 호흡곤란, 수모음, 방사선으로 증진된 폐의 침윤물과 같은 미지의 호흡기계 증상이 발생하면, 매 검사를 실시하여 간질성폐질환의 가능성을 배제할 수 있을 때까지 이 약 투여를 중단하여야 한다.
 - 간기능검사 결과에 이상일 있거나 간 전이에 의한 것인지 명확하지 않은 문맥고혈압이 발생하면, 매우 드물게 나타날 수 있는 약력에 의한 간혈관 이상의 가능성을 고려하여야 한다.

2. 다른 환자에는 투여하지 말 것
- 이 약 또는 기타 백금을 함유하는 약제에 과민증의 기원력이 있는 환자
 - 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부

- 첫번째 투여주기 이전에 호중구수 < 2 x 10³/L 이고/이거나 혈소판수< 100 x 10³ /L로써 골수 억제가 있는 환자
- 첫번째 투여주기 이전에 기능적 손상이 있는 말초감각신경병증이 있는 환자(말초신경증상이 악화될 우려가 있다)
- 신기능이 심하게 손상된 환자(크레아티닌 청소율이 30mL/min 이하)(말반적 주의할 참조)

3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것

- 신장기능이 있는 환자(신장질환) 악화될 우려가 있다)
- 결명증이 있는 환자가 이의 골수기능 억제작용에 의해 결명증이 악화될 우려가 있다)
- 수두대상(지창)인 전신 전체가 나타날 우려가 있다)
- 고령자(신경장애)에 대한 투여 참조)

4. 이상반응

이 약물 5-fluorouracil/linolic acid(5-FU/F-A)와 병용투여 하였을 때, 가장 빈번한 이상반응은 위장관(설사, 오심, 구토, 전립염, 혈액계(호중구감소증, 혈소판감소증), 신장(금성 및 용량속적 말초감각 신경병증) 이상반응이었다. 전반적으로, 이러한 이상반응은 5-FU/F-A 단독 투여보다 이 약과 5-FU/F-A를 병용투여할 때 더 빈번하고 정도가 심하였다.

아래 표에 나타난 빈도는 전이성 결장직장암 및 대장암의 수술후 보조 요법에서의 임상시험(이 약 + 5-FU/F-A 투여군 각각 416명과 1108명의 환자)를 포함하고, 치환후 곁합염에 얻어졌 결과이다.

아래 표의 빈도는 다음과 같이 정의한다 : 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, ≤1/10), 때때로(≥1/1000, ≤1/100), 드물게(≥1/10000, ≤1/1000), 매우 드물게 (≤1/10000)(단독보고 포함).

매우 흔하게		흔하게		때때로		드물게	
주사부위 장애							
주사부위 반응+							
+ 국소 통증, 발적, 부종, 혈전증을 포함하는 주사부위염이 보고되었다. 또한, 일혈로 인해 국소 통증 및 염증이 나타날 수 있고, 특히 이 약을 말초정맥으로 정적주 입시 그 정도가 심해질 수 있고, 괴사를 포함한 합병증을 일으킬 수 있다.							
자율신경 장애							
흔조							
전신 장애*							
발열 및 경직(떨림)++ 피로, 일라지/일리지 반응++ 무력증, 통증 체중증가(보조적요법)		총동 체중감소(전이성 결장직장암) 얻어짐		면역알러지성 혈소판감소증, 면역알러지성 용혈성 빈혈			
++ 매우흔하게 : 피부발진(특히, 두드러기), 결막염, 비염과 같은 일발적인 알러지 반응 흔하게 : 기관지경련, 홍통, 혈관부종, 지혈할, 아나필락시스 쇼크를 포함하는 일발적인 아나필락시스 반응 +++ 감열(열성 호중구감소증을 동반하거나 하지 않음)으로 인하거나 면역학적 기전으로 인한 발열 및 경직(떨림)							
신경계 장애*							
말초감각 신경병증, 두통, 감각장애		어지러움, 졸음, 운동성 신경염, 수막증		구여지움, 경련(빈도 불명), 기억력 후백질 뇌병증 증후군			
위장관계 장애*							
설사, 오심, 구토 구내염/전막염, 복통, 변비		소화불량, 식도관역류, 위장관 출혈		장폐색증(ileus), 장폐색		Clostridium difficile로 인한 설사를 포함한 대장염, 회장염	
대사 및 영양 장애							
식욕부진		탈수증		대사성 산증			
근골격계 장애							
요통(요통이 나타나는 경우, 드물게 보 고되는 용혈에 대해 검사해야 한다.)		관절통, 골격통, 근육약화, 치주염					
혈소판, 출혈/응고 및 혈관 장애							
비출혈		출혈, 객혈, 지출혈, 혈변, 치질, 혈전증, 심부 혈전성정맥염, 폐색전증, 직장 출혈, 프로트롬빈 시간 연장, 고혈압					
발현부위별 이상반응							
매우 흔하게		흔하게		때때로		드물게	
정신계 장애							
		우울증, 불안증		신경과민증			
저항 가진 장애							
감염							
호흡기계, 흉부 및 종격 장애							
호흡곤란, 기침		비염, 상기도염, 말초질환		간질성 폐질환 (때로 치명적), 폐색성유증			
피부 및 피하조직 장애							
피부장애, 탈모		피부박탈 (즉, 수족증후군), 홍반성 발진, 발진, 발한증, 손등장애					
특수 감각, 기타 장애							
미각도착		이독성		청각상실			
비뇨기계 장애							
노침사 이상		배뇨곤란, 요설감, 배뇨빈도 이상		금성 세뇨관 괴사, 금성 간질 성 신장염 및 금성 신부전 용 혈성요독증후군 (빈도불명)			
시각 장애							
		결막염, 시각이상, 눈물분비 이상		일시적 시력저하, 시야장애, 시신경염, 일시적 시각 상실 (투여 중단으로 회복 가능)			
검사치 이상							
혈액학적*		혈액학적*					
빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 림프구감소증		열성 호중구감소증/호중구감 소성 폐혈증 (즉, 3,4등급의 호중구 감소증 및 감염)					
화학		화학					
알칼리성포스파티제 증가, 빌리루빈 증가, 이상 혈당증, LDH증가, 지질불혈증, 간효소 증가 (SGPT/ALAT, SGOT/ASAT) 비정상 나트륨혈증		크레아티닌 증가					

* 아래 자세한 내용 참조

국내에서 위암환자 23명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약과 5-fluorouracil 과 lincolic acid를 병용투여받은 환자에서 나타난 이상반응을 분석한 결과 및 국내에서 회장암환자 48명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약과 젠티타민을 병용투여받은 환자에서 나타난 이상반응을 분석한 결과를 함께 나타내었다.

1) 혈액계

- 전이성 결장직장암 및 대장암의 보조 요법에서 혈액계 이상반응

옥살리플라린과 5-FU/FA 병용투여 85mg/m ² 매 2주마다 투여	등급별 발생빈도(환자 %)				
	전이성 결장직장암	대장암의 보조요법			
빈혈	모든 등급 82.2	3등급 3	4등급 3	모든 등급 75.6	3등급 0.7
호중구감소증	71.4	28	14	78.9	28.8
혈소판감소증	71.6	4	(1	77.4	1.5
열성 호중구감소증	5.0	3.6	1.4	0.7	0.0
혈소판감소증	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6

- 위암에서의 혈액계 이상반응

5-fluorouracil 및 lincolic acid 와 병용투여 100mg/m ² 매 2주마다 투여	등급별 발생빈도(환자 %)		
	모든 등급	3등급	4등급
빈혈	17	-	4
호중구감소증	57	17	4
혈소판감소증	44	4	-

국내에서 위암환자 23명을 대상으로 이 약과 5-fluorouracil 과 lincolic acid 를 병용투여한 임상시험에서, 그 이외의 이상반응으로 4등급의 백혈구감소증이 1례와, 2등급의 이상반응으로 빈혈이 약화가 1례, 백혈구 감소증이 4례가 보고되었다.

③ 회장암에서의 혈액계 이상반응

국내에서 회장암환자 48명을 대상으로 이 약과 젠티타민을 병용투여한 임상시험에서 나타난 약물과 관련된 이상반응은 다음과 같다.

젠티타민과 병용투여 100mg/m ² 매 2주마다 투여	등급별 발생빈도(환자 %)	
	모든 등급	3-5등급
백혈구감소증	31.3	0
빈혈	91.7	6.3
혈소판감소증	62.5	2.1
호중구감소증	16.7	6.3

2) 소화기계

- 전이성 결장직장암 및 대장암의 보조 요법에서 소화기계 이상반응

옥살리플라린과 5-FU/FA 병용투여 85mg/m ² 매 2주마다 투여	전이성 결장직장암				
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급
오심	69.8	8	(1	73.7	4.8
설사	60.8	9	2	56.3	8.3
구토	48.0	6	1	47.2	5.3
전막염/구내염	39.9	4	(1	42.1	2.8

- 위암에서의 소화기계 이상반응

5-fluorouracil 및 lincolic acid 와 병용투여 100mg/m ² 매 2주마다 투여	등급별 발생빈도(환자 %)		
	모든 등급	3등급	4등급
오심/ 구토	87	17	-
설사	30	-	-

국내에서 위암환자 23명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약과 5-fluoruracil과 lincolic acid를 병용투여 받은 환자에서 그 이외의 2등급의 이상반응으로 식욕부진 7례, 구내염 3례, 혈막질 1례가 보고되었다.

③ 회장암에서의 소화기계 이상반응

국내에서 회장암환자 48명을 대상으로 이 약과 젠티타민을 병용투여한 임상시험에서 나타난 약물과 관련된 이상반응은 다음과 같다.

젠티타민과 병용투여 100mg/m ² 매 2주마다 투여	등급별 발생빈도(환자 %)	
	모든 등급	3-5등급
오심	79.2	4.2
식욕부진	60.4	2.1
설사	60.4	4.2
구토	22.9	2.1
변비	8.3	0
비소분열/가소성	6.3	0

이외에도 구내염/구후염 2례, 구강건조, 연하곤란, 장폐색이 각 1례 보고되었다.

④ 예방 및/또는 치료적 목적으로 강력한 항구독제가 투약된다.

특히 전이성 결장직장암 및 대장암의 보조요법은 위암에서 이 약과 5-FU 병용시 중증의 설사 및 구토에 의하여 말미, 소화장 장애, 장폐색, 지혈불충, 대사성산증 및 신장애가 유발될 수 있다.

이 약의 용량제한 독성은 신장학적 이상반응이다. 그 주 이상반응은 말초감각 신경병증이며 그 증상은 사지말단의 이상감각증과/ 또는 지각이상도. 이는 증상을 수반하거나 하지 않을 수도 있고 중증 후위에 의해 촉발된다.

이러한 증상은 이 약물을 투여받은 95%의 환자에서 나타난다. 이 증상은 치료중지시기에는 보통 줄어들지만, 증상의 지속기간은 치료 주기가 증가함에 따라 증가한다. 통증 및/ 혹은 기능적 이상이 발생하는 경우, 증상의 지속기간에 따라 용량을 조절하거나 치료를 중지하여야 한다.

기능적 이상은 미세한 통각형(손발 저림, 연하곤란, 보행장애) 등의 곤란을 포함하여 이는 감각손상의 후유증일 수 있다. 850mg/m²(10x7차)의 축적용량에서 지속적인 증상이 발생할 위험은 약 10%이며, 축적용량 1,020mg/m² (12x7차) 및 20%에 달한다. 대부분의 경우, 신장학적 징후 및 증상은 투여를 중단한 후 개선되나 완전히 회복된다. 대장암의 수술후 보조요법에서, 투여를 중단하고 6개월 후, 환자의 87%에서 증상이 전연 없거나 제한되었다. 3차년도 추적조사 이후에는 약 3%의 환자가 지각적인 증후증도의 국소의 지각이상을 보이나(2.3%), 기능적 활동을 방해하는 지각이상(0.5%)을 나타내었다.

급성 신장장애 증상이 보고된 바 있다. 이러한 증상은 일반적으로 2시간 동안 투여 후 또는 수시간 이내에 시작되며 수시간 또는 수일 이내에 완전히 감소되며, 흔히 다음 투여주기에 다시 나타날 수 있다. 증종 차자로 온도가 상승하였을 때 발생할거나 발생할 수 있다. 이러한 증상은 주로 일시적 지각이상, 감각이상, 지각이상증 나타낸다. 인두두 감각이상의 급성 증후군은 1%~2%의 빈도로 발생하는 것으로 추정되며, 이 증후군의 특징은 호흡곤란의 객관적 징후(항중증, 저산소증)나 후두경련 또는 기관지경련(협착증, 천명) 없 이, 주관적으로 연하곤란과 호흡곤란/질식을 느끼는 것이다. 때때로 다른 증상, 특히 뇌신경 이상이 관련되거나, 별개로 나타나는 증상은 연하곤란, 복시, 발성불능/발성장애/산소기가 관통되고, 간혹 경직성, 혀의 감각이상, 또는 구내염으로 표지되기도 하며, 간혹 연하상실증, 삼킴신경통/연하불/구구통, 시력장애, 시야이상으로 표현되기도 한다. 또한 특발성/근경련/불수의 근육/근육단열/소금/치는근경련, 근관통증/보행장애/조화운동불능/병행장애, 기침지 또는 기침을 시작/잔액/복통/통증으로 유발된다.

신경, 간염/신장, 소실, Lhermitte's sign과 같은 신장학적 증상도 이 약 독성증 보고되었다. 시신경염이 단독으로 보고된 바 있다.

4) 알러지 반응

- 전이성 결장직장암 및 대장암의 보조 요법에서 알러지 반응

||
||
||