

항악성종양제 (421)

티에스원 캡슐 20,25

(Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsule)

TS-1 Cap. 20,25

【개요 및 특징】^{1)~14)}

티에스원은 일본 大鵬薬品工業株式会社에서 개발한 세가지 성분의 신약으로 테가푸르(Tegafur), 기메라실(Gimeracil), 오테라실칼륨(Oteracil Potassium)을 첨단 생화학적 조절기술(Biochemical Modulation Technology)로 결합시켜 항암치료 효과를 극대화 시키고 소화기계 부작용을 획기적으로 줄인 항암치료제입니다. 기존 항암제에 비해 높은 유효율을 보이며, 기증약품인 테가푸르 단일제에 비하여 티에스원은 10분의1 이하 수준으로 투여량을 줄임으로써 부작용을 획기적으로 줄인 약물입니다.

【원료약품 및 그 분량】

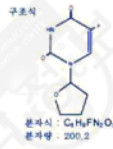
1. 티에스원 캡슐 20
이 약 1캡슐(139.4mg) 중
테가푸르(약전) 20mg
기메라실(별규) 5.8mg
오테라실칼륨(별규) 19.6mg
2. 티에스원 캡슐 25
이 약 1캡슐(174.25mg) 중
테가푸르(약전) 25mg
기메라실(별규) 7.25mg
오테라실칼륨(별규) 24.5mg

【성상】

티에스원 캡슐 20: 이 약은 백색의 분말 및 입자를 함유한 백색의 불투명한 경질 캡슐제입니다.
티에스원 캡슐 25: 이 약은 백색의 분말 및 입자를 함유한 상부 주황색, 하부 백색의 불투명한 경질 캡슐제입니다.

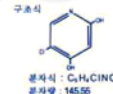
일반명 : 테가푸르(Tegafur)

화학명 : 5-Fluoro-1-[(RS)tetrahydrofuran-2-yl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione



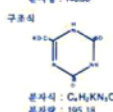
일반명 : 기메라실(Gimeracil)

화학명 : 5-Chloro-2,4-dihydroxypyridine



일반명 : 오테라실칼륨(Oteracil Potassium)

화학명 : Monopotassium-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate



【효능·효과】

- 1) 위암
진행성 및 전이성 또는 재발성 위암, 위암의 수술 후 보조화학요법
- 2) 두경부암
진행성 또는 재발성 두경부암
- 3) 결장, 직장암
수술이 불가능한 전이성 또는 재발성 결장, 직장암 치료의 1차 요법제

【용법·용량】

보통, 성인에게 초회 투여량(1회량)을 체표면적 기준으로, 1일 2회 아침 및 저녁 식사 후, 28일간 연일 경구투여하고 그 이후 14일간 휴약합니다. 이것을 1사이클로 하여 반복투여하십시오. 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 휴약합니다.

체표면적	초회 기준량(테가푸르 상당량)
1.25㎡ 미만	40mg/회
1.25㎡ 이상~1.5㎡ 미만	50mg/회
1.5㎡ 이상	60mg/회

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

※ 보통, 환자의 상태에 따라 증감하는 경우, 다음의 용량을 참고로 하십시오. 다만, 증감하는 경우는 1사이클마다 하고, 1단계 증량에서 멈춥니다.

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 합니다. 암화학요법을 받고 있는 환자의 선택은 각 병용약물의 첨부문서를 참조하여 충분히 주의하십시오. 치료 개시 전 환자 또는 그 가족에서 유효성 및 위험성을 충분히 설명한 후 동의를 얻고 투여하십시오.

2) 이 약은 종래의 경구 fluorouracil제 약제와는 달리 용량제한독성(Dose Limiting Toxicity, DLT)이 골수억제인 점에서 다르므로(「이상반응」항 참조), 특히 임상검사치에 충분히 주의할 필요가 있습니다. 임상검사를 자주 실시할 수 있고, 응급 시에 충분한 처치가 가능한 의료시설 및 암화학요법에 충분한 경험을 가진 의사의 지도 아래, 용법·용량을 준수하여 이 약의 투여가 적절하다고 판단되는 증례에 대해서만 투여하십시오.

3) 중증간염 등의 심각한 간장애가 일어난 경험이 있는 경우에는, 정기적으로 간기능 검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 하여, 간장애의 조기 발견에 노력하십시오.

간장애의 전조 또는 자각증상으로 생각되는 식욕부진을 수반한 권태감 등의 발현에 충분히 주의하여, 황달(안구 황색)이 일어난 경우에는 바로 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오.

4) 다른 불화피리미딘계 항악성 종양제, 이들 약제와의 병용요법(플리네이트·테가푸르·우라실요법 등), 또는 항진균제 플루시토신의 병용에 의해 심각한 혈액장애 등의 이상반응이 발현할 우려가 있기 때문에, 병용을 실시하지 않습니다.(「상호작용」의 항 참조)

5) 이 약을 사용하기 전 첨부문서를 주의 깊게 읽고 용법·용량을 엄격히 준수하여 투여하십시오.

2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.

- 1) 본제의 성분에 대하여 심각한 과민증의 기왕력이 있는 환자
- 2) 심각한 골수억제제가 있는 환자(골수억제제가 증강할 우려가 있습니다.)
- 3) 심각한 신장애가 있는 환자(플루오로우라실(5-FU)의 이화대사 효소저해제인 기메라실의 신배설이 현저히 감소하여 혈중 플루오로우라실 농도가 상승합니다. 이러한 결과로 골수억제 등의 이상반응이 증가할 우려가 있습니다.)
- 4) 심각한 간장애가 있는 환자(간장애가 악화될 우려가 있습니다.)
- 5) 다른 불화피리미딘계 항악성 종양제(이들과의 병용요법을 포함)를 투여 중인 환자(「상호작용」의 항 참조)
- 6) 플루시토신을 투여 중인 환자(「상호작용」의 항 참조)
- 7) 임신 또는 임신할 가능성이 있는 부녀자(「임부, 산부, 수유부 등에 대한 투여」의 항 참조)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.

- 1) 골수억제제가 있는 환자(골수억제제가 증강할 우려가 있습니다.)
- 2) 신장애가 있는 환자(플루오로우라실(5-FU)의 이화대사효소저해제인 기메라실의 신배설이 현저히 감소하여 혈중 플루오로우라실 농도가 상승합니다. 이러한 결과로 골수억제 등의 이상반응이 증가할 우려가 있습니다.)

- 3) 간장해가 있는 환자
- 4) 감염증을 합병하고 있는 환자(골수억제에 의한 감염증이 악화될 우려가 있습니다.)
- 5) 혈당조절기능 이상이 있는 환자(혈당조절 기능 이상이 악화될 우려가 있습니다.)
- 6) 간질성 폐렴 환자(증상이 악화될 우려가 있습니다.)
- 7) 심질환 또는 다른 기왕력이 있는 환자(증상이 악화될 우려가 있습니다.)
- 8) 소화관계양 또는 출혈이 있는 환자(증상이 악화될 우려가 있습니다.)
- 9) 고령자(「고령자에 대한 투여」항 참조)

4. 이상반응

이상반응	발현율	이상반응	발현율
백혈구 감소 (2000/mm 미만)	45.8% (2.8%)	호중구 감소 (1000/mm 미만)	43.9% (8.5%)
헤모글로빈 감소 (8g/dL 미만)	38.1% (5.7%)	혈소판 감소 ($5 \times 10^4/\text{mm}$ 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 578례였고, 이상반응 발현율은 87.2%(504례)였습니다. 임상상 중요하게 생각되는 이상반응은 다음과 같습니다.

1) 중대한 이상반응

- (1) 골수억제, 용혈성 빈혈: 백혈구 감소, 무과립구증(증상: 발열, 인두통, 권태감 등), 백혈구 감소, 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 행하십시오.
- (2) 파중성혈관내응고증후군(DIC): 파중성혈관내응고증후군(DIC)(0.4%)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 혈소판수, 혈청FDP치, 혈장 피브리노겐농도 등의 혈액검사로 이상이 인정되었을 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오.
- (3) 중증간염 등의 심각한 간장해(빈도 불명)(「경고」항 참조)
- (4) 탈수증상: 격렬한 설사가 일어나면 탈수증상(빈도 불명)까지 이를 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이러한 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 보충액 등의 적절한 처치를 행하십시오.
- (5) 심각한 장염: 심각한 장염(0.5%)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하여 격렬한 복통·설사 등의 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오.
- (6) 간질성 폐렴: 간질성 폐렴(0.3%)(초기증상: 기침, 숨이 차, 혈액, 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 행하십시오.
- (7) 심각한 구내염, 소화관 장애, 소화관 출혈, 소화관 천공: 심각한 구내염(빈도 불명), 소화관 장애(0.5%), 소화관 출혈(0.3%), 소화관 천공(빈도 불명)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오.
- (8) 급성 신부전: 급성 신부전 등의 심각한 신장해(빈도 불명)가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오.
- (9) 피부점막만증후군(Stevens-Johnson 증후군), 중독성 표피괴사증(Lyell 증후군): 피부점막만증후군, 중독성 표피괴사증(빈도 불명)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오.
- (10) 백질뇌증 등을 포함한 정신 신경장애: 백질뇌증(의식장애, 소뇌성 운동실조, 치매증상 등을 주증상으로 합니다)나 의식장애, 지각상실, 졸음, 기억력저하, 추체외로계장애, 언어장애, 사지마비, 보행장애, 요실금, 지각장애(모두 빈도 불명) 등이 나타나는 일이 있으므로 관찰을 충분히 행하고, 이러한 증상이 나타났을 경우에는 투여를 중지하십시오.
- (11) 급성 췌장염: 급성 췌장염(빈도 불명)이 나타나는 일이 있으므로, 관찰을 충분히 하여 복통, 혈청 아밀라제 상승 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오.

시오.

- (12) 횡문근융해증: 근육통, 탈진감, creatine kinase(creatine phosphokinase) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 등을 특징으로 하는 횡문근융해증(빈도 불명)이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오. 또한, 횡문근융해증에 의한 급성신부전이 나타나지 않도록 주의하십시오.
 - (13) 후각 상실: 후각 장애(0.1%)가 나타나면 후각 상실(빈도 불명)까지 이를 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오.
- 2) 중대한 이상반응(유사약)
테가푸르에 대한 다음의 이상반응 보고가 있으므로 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오.
- (1) 간경변(프로트롬빈 시간 연장, 알부민 저하, 콜린에스테라제 저하 등)
 - (2) 백질뇌증 등의 심각한 정신신경장애[백질뇌증(초기증상: 원기증·휘청거림, 마비감, 허운동장애, 보행장애, 건망증 등), 사지마비, 추체외로증상, 지각장애, 의식장애, 방향각각 상실, 경면, 기억력 저하, 언어장애, 보행장애, 요실금 등]
 - (3) 협심증, 심근경색, 부정맥(심실성 빈맥 등을 포함)[흉통, 실신, 의식장애, 동계, 심전도 이상 등]
 - (4) 신증후군
 - (5) 급성 췌장염(복통, 혈청 아밀라제 상승 등)

3) 기타의 이상반응

다음의 이상반응이 나타나므로 이상이 확인되는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 행하십시오. 또한, 과민증이 나타난 경우에는 투여를 중지하고, 적절한 처치를 행하십시오.

분류	빈도	5% 이상	0.1%~5% 미만	빈도 불명
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, ALP상승	황달		
신장		BUN상승, 크레아티닌 상승, 단백뇨, 혈뇨		
소화기	식욕부진, 오심·구토, 하리, 구내염, 미각이상	복통, 복부 팽만감, 심부름, 위염, 복통, 백색변, 변비, 구각염, 구순염, 설염, 구갈		
피부	색소침착	홍반, 낙설, 조홍, 수포, 수주, 중후군, 피부괴상, 피부발진, 발모, 손톱의 이상, 손발톱주위염, 단손조진, 피부의 건조·거칠어짐	광선과민증, 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, 안진조	각막 껍막	
기타	LDH 상승, 총단백질 상승, 알부민 저하	발열, 전신열감, 비명, 인두염, 가래, 당뇨, 혈당치 상승, 부종, 근육통, OK(CPK)상승, 관절염, 전두골 이상(혈청나트륨 상승, 혈청나트륨 저하, 혈청칼륨 상승, 혈청칼륨 저하, 혈청칼슘 상승, 혈청칼슘 저하, 체중 감소)	혈청 아밀라제 상승	

4) 기타의 이상반응(유사약)

테가푸르에 대한 다음의 이상반응 정보가 있으므로 이상이 확인되는 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 행하십시오. 지방간, 연하곤란, 이명, 흥분, 혈청 요산치 상승, 여성형 유방

5. 일반적 주의

- 1) 이 약의 유효성은 반응물에 근거를 두고 있으며 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험보고는 없었습니다.
- 2) 골수억제, 중증감염 등의 심각한 부작용을 피하기 위해서는 각 사이클 개시 전 및 투여기간 중에 2주에 1회 이상, 임상검사(혈액검사, 간·신기능 검사 등)를 실시하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하십시오. 이상이 확인되는 경우에는 휴약 기간의 연장, 상기에 준하는 감량, 투약중지 등의 적절한 처치를 실시하십시오. 특히, 1사이클째 및 중량 시에는 자주 임상검사를 실시하십시오.
- 3) 동물시험(랫트)에서, 공복 투여 시 오테라실 칼륨의 생체이용률이 변화하여 플루로우라실의 인산화가 억제되어 항종양 효과 감소가 일어나는 것이 예상되므로 식후 투여하십시오.
- 4) 이 약 투여 중지 후, 다음 불화피리미딘계 항암성 종양제 또는 항진균계 플루시토신 투약을 실시하는 경우에는 최소한 7일 이상의 간격을 두십시오.(「상호작용」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 개시하십시오. (「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 주의하십시오.
- 7) 생식 가능한 연령의 환자에 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려하십시오.
- 8) 본제와의 인과관계를 부정할 수 없는 진행성 간질성 폐렴의 악화에 의해 사망에 이른 사례가 보고되었으므로, 투여 전 간질성 폐렴의 유무 등을 확인하십시오. 투여 중 호흡 상태, 기침, 발열의 유무 등의 임상 증상을 충분히 관찰하고 흉부 X선검사 등을 실시하여 간질성 폐렴의 발현 및 악화에 주의하십시오. 이상이 인정되었을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시하십시오.
- 9) 위암을 제외한 수술 후의 보조요법에 대해서는 유효성, 안전성이 확립되어 있지 않습니다.
- 10) 위암의 수술 후 보조화학요법은 stage II, III의 위암치유절제제를 대상으로 TS-1투여군과 수술단독군을 비교한 임상시험결과를 근거로 설정한 것입니다.
6. 상호작용
- 1) 병용하지 마십시오.

약제명 등	임상증상·처치방법	기전·위험인자
불화피리미딘계 항악성 종양제 플루오로우라실 테가푸르·우라실 배합제 테가푸르 독시플루리딘 카페시타빈(셀로다) 카모푸르	병용에 의해 조기에 심각한 혈액장애와 하리, 구내염 등의 소환관장애 등이 발현할 우려가 있습니다. 또한 이 약 투여 중지 후에도 최소한 7일간은 이들 약제를 투여하지 마십시오. 추가로, 이들 약제의 투여중지 후 이 약을 투여하는 경우에는 이들 약제의 영향을 고려하여 적절한 간격을 두고 이 약의 투여를 개시하십시오.	이 약 중의 기메라실에 의해 약제와 하리, 구내염 등의 소환관장애 등이 발현할 우려가 있습니다. 또한 이 약 투여 중지 후에도 최소한 7일간은 이들 약제를 투여하지 마십시오. 추가로, 이들 약제의 투여중지 후 이 약을 투여하는 경우에는 이들 약제의 영향을 고려하여 적절한 간격을 두고 이 약의 투여를 개시하십시오.
폴리네이트·테가푸르·우라실 오일(UZEL/UF 등) 레보폴리네이트·플루오로우라실 오일(아이스보린/5-FU 등)		
불화피리미딘계 항진균제 플루시토신		

2) 병용 시 주의하십시오.

약제명 등	임상증상·처치방법	기전·위험인자
페니토인	페니토인 중독(오심·구토, 눈떨림, 운동 장애 등)이 발현할 때, 환자의 증상을 충분히 관찰하십시오. 이상이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하십시오.	테가푸르에 의하여 페니토인의 대사가 저해되어 페니토인의 혈중농도가 상승합니다.
와파린 칼륨	와파린칼륨의 작용을 증강하는 경향이 있어 응고능의 변동에 주의하십시오.	기전 불명
기타 항악성 종양제, 방사선 조사 등	혈액장애, 소화관장애 등의 이상반응이 증가하는 경향이 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하십시오. 이상이 확인된 경우는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 행하십시오.	이상반응이 서로 증강됩니다.

7. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있는 경우가 많으므로, 환자의 상태를 관찰하며 신중히 투여하십시오.
8. 임부, 산부, 수유부 등에 대한 투여
- 1) 임부 및 임신할 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 마십시오. [테가푸르·우라실이 투여된 부인에게서 기형을 출산했다는 보고가 있습니다. 또한 임신 랫트 및 토끼(테가푸르 상당량 7mg/kg, 1.5mg/kg)의 연일 경구투여에서 태아의 내장 이상, 골격 이상, 화골 지연 등이 보고되었습니다.]
- 2) 수유부에 투여한 경우에는 수유를 중지하십시오.[사용경험이 없습니다. 동물실험(랫트)에서 유즙 중 이행이 보고되었습니다.]
9. 소아 등에 대한 투여
저체중 출생아, 신생아, 수유아, 유아 및 소아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다.[사용경험이 없습니다. 소아 등에 투여할 필요가 있는 경우에는 성선에 대한 영향을 고려하여 이상반응의 발현에 특히 주의하십시오.]
10. 적용상의 주의
약제 교부 시: PTP포장의 약제는 PTP시트로부터 꺼내어 복용하도록 지도하십시오. [PTP시트를 잘못하여 삼켜버려 시트의 날카로운 모서리가 식도 점막을 찢어 종격동염 등의 심각한 합병증을 일으킨 보고가 있습니다.]

11. 기타
- 1) TS-1을 투여한 환자에서 급성백혈병(전백혈병상을 수반한 경우도 있습니다.), 골수이형성증후군(MDS)이 발생한 보고가 있습니다.
- 2) 플루오로우라실의 이화 대사 효소인 dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)결핍된 극소수의 환자에 플루오로우라실계 약제가 투여된 경우, 투여 초기에 구내염, 설사, 혈액장애, 신경장애 등의 심각한 이상반응이 발현한 보고가 있습니다.
- 3) 본 약제와의 인과성이 알려지지 않았으나 뇌경색증이 일어났다는 보고가 있습니다.
- 4) 오테라실칼륨은 과산산태에서 분해되었고(개), 오테라실칼륨의 배합량이 작을 때 소화관 독성 경감효과가 감약했기 때문에(랫트), 고도의 위내 pH저하에 의해 설사가 발생할 가능성이 있다는 보고가 있습니다.
- 5) 개에 반복투여한 경우에 안구결막·각막의 색소 침착, 각막의 백탁이 일어났다는 보고가 있습니다.

【약물동태】

1. 약물동태

- 1) 티에스원(TS-1)을 암환자 12명에게 32~40mg/m²로 식후 단회 경구투여를 한 후 혈장내 농도로부터 얻은 약물동태학적 파라미터는 다음 표에서 보는 바와 같습니다. 또, 투여량에 대하여 요중으로 72시간 이내에 gimeracil(CDHP)52.8%, tegafur(FT)7.8%, oteracil potassium(Oxo)2.2%, 대산물에 있는 cyanuric acid(CA)11.4%, fluorouracil(5-FU)7.4%가 배설되었습니다.

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC(0-48h) (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
FT	1971.0±269.0	2.4±1.2	28216.9±7771.4	13.1±3.1
5-FU	128.5±41.5	3.5±1.7	723.9±272.7	1.9±0.4
CDHP	284.6±116.6	2.1±1.2	1372.2±573.7	3.0±0.5
Oxo	78.0±58.2	2.3±1.1	365.7±248.6	3.0±1.4
CA	117.9±184.4	3.4±1.0	892.0±1711.7	3.8±1.6

(n = 12, mean ± S.D.)

TS-1을 25~200mg/body 경구투여한 후 FT, CDHP, Oxo 및 5-FU의 AUC, C_{max}는 거의 용량의존적으로 상승했습니다. TS-1을 32~40mg/m²로 1일 2회 28일간 연속투여 시 1, 7, 14, 28일의 혈장 중 농도를 측정된 결과, 신속하게 정상상태에 이르렀습니다. 또한, 연일 투여 후에도 내인성uracil(Ura)은 신속히 감소했고, CDHP에 의거한 DPD저해는 가역적이어서 증강작용을 나타내지 않았습니다.^{15,16)}

- 2) (참고)TS-1 단독 또는 다른 불화피리미딘계 약물과 병용으로 랫트(rat)에게 7일간 반복 경구투여 시 최종투여 2시간 후의 혈장 중 5-FU농도를 측정했습니다. 그 결과 단독투여 시와 비교해서 5-FU와 병용 시 4.1배, FT와 병용 시 8.1배, FT·Ura과 병용 시 2.8배, carmofur과 병용 시 5.7배, doxifluridine과 병용 시 6.9배, flucytosine과 병용 시 2.3배의 높은 농도를 나타냈기 때문에 TS-1과 다른 불화피리미딘계 약물과의 병용은 부작용이 강하게 나타날 우려가 있습니다.¹⁷⁾
- 3) (참고)신장 장애 토끼모델에 TS-1을 투여한 경우, 신장배설형인 CDHP의 클리어런스(Clearance)가 저하되고, 5-FU혈중농도의 현저한 상승을 나타내기 때문에 이상반응이 강하게 나타날 우려가 있습니다.¹⁸⁾

2. 단백질결합¹⁹⁾

각 배합성분 및 5-FU의 사람 혈청에서의 단백질결합률은 FT 49~56%, CDHP 32~33%, Oxo 7~10%, 5-FU 17~20%였습니다.(in vitro)

3. 대사효소²⁰⁾

FT에서 5-FU로의 대사에 관여하는 사람 간(肝)microsome의 cytochrome P450 분자종으로서 CYP2A6가 주요하다고 보고되었습니다.

【임상성적】

※ TS-1(FT80~150mg 상당량/일) 1일 2회 분할 경구투여에 의한 임상성적을 집계한 결과 유효율은 위암이 46.5%(60/129예)¹⁾⁻³⁾, 결장·직장암이 32.6%(42/129예)^{1),3),22)}, 두경부암이 34.1%(29/85예)^{2),22)}였습니다. 이상반응은 『「사용상 주의사항」 4.이상반응』을 참조하십시오.

【약효학리】

1. 항종양효과²¹⁾⁻²⁵⁾

요시다 육종, 복수 간암 AH-130, 사토 폐암(랫트) 및 Sarcoma-180, 루이스 폐암, Colon 26(마우스) 등의 각종 피하이식종양 및 사람 위암, 대장암, 유방암, 폐암, 췌장암, 신장암 피하이식종양(누드 랫트 혹은 누드 마우스)에 대해 종양증식 억제효과를 나타냈습니다. 또, 루이스 폐암의 폐전이 모델 및 L5178Y의 간전이 모델(마우스)에 대해 연병효과를 나타내며, 나아가 사람 위암 및 대장암주를 동소재건(同所再建)한 모델(누드 랫트)에 대해서도 TS-1은 종양증식억제효과를 나타냈습니다.

2. TS-1의 작용기전^{25)~30)}

TS-1은 FT, CDHP 및 Oxo의 성분을 함유하는 제제이며, 경구투여 후의 항종양 효과는 체내에서 FT로부터 서서히 변환되는 5-FU에 근거하고 있습니다. CDHP는 주로 간에 많이 분포하는 5-FU 이화대사 효소인 DPD를 선택적으로 길항저해하는 것에 의해, FT에서 파생하는 5-FU농도를 상승시킵니다. 이러한 생체내 5-FU 농도상승에 수반해 종양내에서는 5-FU의 인산화 대사물인 5-fluorouridine-5' triphosphate가 고농도로 지속되어 항종양 효과가 증강합니다. 또, Oxo는 경구투여에 의해 주로 소화관조직에 분포해 orotate phosphoribosyltransferase를 선택적으로 길항저해하여 5-FU로부터 5-fluorouridine-5' triphosphate의 생성을 선택적으로 억제합니다. 그 결과 TS-1 투여에 의해 5-FU의 강한 항종양효과와 저해없이 소화기 독성이 경감하는 것으로 생각됩니다. 5-FU의 작용기전은 주로 황산화대사물인 FdUMP(2'-Deoxy-5-fluorouridine-5'-monophosphate)가 dUMP(2'-Deoxyuridine-5'-monophosphate)와 대항해, thymidylate synthase 및 환원엽산과 ternary complex를 형성하여 DNA생합성을 저해하는 것입니다. 또한, FUTP(5-fluorouridine-5'-triphosphate)로 변환되어 RNA기능에 장애를 준다고 보고되었습니다.

【유효성분에 관한 이화학적 지견】

성분명	테가푸르	기메라실	오테라실칼륨
구조식			
일반명	테가푸르(Tegafur)	기메라실(Gimeracil)	오테라실칼륨(Oteracil Potassium)
화학명	5-Fluoro-1-[(RS)-tetrahydrofuran-2-yl]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione	5-Chloro-2,4-dihydropyridine	Monopotassium-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-1,3,5-triazine-6-carboxylate
분자식	C ₈ H ₈ FN ₂ O ₃	C ₅ H ₄ ClNO ₂	C ₄ H ₂ KN ₃ O ₄
분자량	200.17	145.55	195.18
용점	166~171℃	약262℃(분해)	300℃ 이상
성질과 상태	백색의 결정성의 분말입니다. 메탄올에 녹고, 물 또는 에탄올(95)에 조금 녹으며, 에테르에 녹기 어렵습니다. 묽은 수산화나트륨시액에 녹습니다.	백색의 결정성의 분말입니다. 수산화나트륨시액 또는 N, N-디메틸포름아이드에 녹고, 메탄올에 조금 녹으며, 에탄올(99.5)에 녹기 어렵고, 물에 매우 녹기 어렵고, 디에틸에테르에 거의 녹지 않습니다.	백색의 결정성의 분말입니다. pH8.0인산염 완충액 또는 물에 녹기 어렵고, 에탄올(99.5) 또는 디에틸에테르에 거의 녹지 않습니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

【사용기간】 제조일로부터 36개월

【포장단위】 자사포장단위

【참고문헌】

- Sugimachi, K. et al.: Oncology, 57: 202, 1999.
- Sakata, Y. et al.: Eur. J. Cancer, 34(11): 1715, 1998.
- Koizumi, W. et al.: Oncology, 58(3): 191, 2002.
- 小山善之: 共同研究による新抗癌剤 1-Hexycarbonyl-5-fluorouracil(HCFU) 錠의 Phase II Study, 癌と化学療法 7(7), 1181-1190(1980).
- UFT申請資料概要 P.140
- 石弓久彌, 熊井浩一郎, 小平進 他: 進行胃癌・大腸癌に対するCisplatin의 Phase II Study, 癌と化学療法 vol 16, 3185-3193(1989).
- 杉町圭蔵: 胃癌藏に対する(CDDP)의 Phase II Study, 癌と化学療法 vol 16, 341-347(1989).
- 仁井谷久暢, 木村禧代二, 劑藤達夫他: 5'-deoxy-5-fluorouridine(5'-DFUR)의 各種惡性腫瘍에對する第2相多施設共同研究, 癌と化学療法 vol 12, 2044-2051(1985).
- 中尾 功 他: 進行・再發胃癌に對する(2'R)-4'-O-Tetrahydropyran-ladriamycin(THP)의 Phase II Study, 癌と化学療法 vol 18, 1325-1332

(1991).

- 坂田 優 他: Epirubicin(IMI-28)의 第2相試驗 -胃癌に對する效果-, 癌と化学療法 vol 13, 1887-1892(1986).
- ニシ木浩一 他: 再發・進行胃癌に對する鹽酸イリノテカン(CPT-11)後期第Ⅱ相臨床試驗, 癌と化学療法 vol 21, 1033-1038(1994).
- 竹田彬一, 田口鐵男, 太田潤 他: 多施設共同研究による1-Leucovorin-5-FU併用治療法の進行胃癌に對する後期第Ⅱ相試驗, 癌と化学療法 22(7), 903-910(1995).
- 赤澤修吾, 太田和雄, 栗原稔 他: 多施設共同研究による1-Leucovorin-5-FU併用治療法の進行胃癌に對する後期第Ⅱ相試驗, J. Jpn. Soc. Cancer Ther, 30(3), 569-583(1995).
- Ohtsu A., Shimada Y., Yoshida S., et al: Phase II study of protracted infusional 5-fluorouracil combined with cisplatin for advanced gastric cancer: Report from Japan Clinical Oncology Group(JCOG), Eur. J. Cancer, 30A, 2091-2093, 1994.
- Hirata, K. et al.: Clin. Cancer Res., 5: 2000, 1999.
- Taguchi, T. et al.: Gan-to-Kagakuryoho(Jpn J. Cancer Chemother.), 24(15): 2253, 1998.
- Yoshisue, K. et al.: In-house data, Research report No.135, 1999.
- Ikeda, K. et al.: In-house data, Research report No.138, 1999.
- Masuda, H. et al.: Yakubutsudotai(Xenobiotic Metabolism and Disposition), 12(4): 301, 1997.
- Ikeda, K. et al.: Clin. Cancer Res., 6: 4409, 2000.
- Inuyama, M. et al.: Gan-to-kagakuryoho(Jpn. J. Cancer Chemother.), 25(8): 1151, 1998.
- Inuyama, M. et al.: Gan-to-kagakuryoho(Jpn. J. Cancer Chemother.), 28(10): 1381, 2001.
- Takechi, T. et al.: Cancer Chemother. Pharmacol., 39: 205, 1997.
- Shirasaka, T. et al.: Cancer Res., 56: 2602, 1996.
- Fukushima, M. et al.: Int. J. Oncol., 13: 693, 1998.
- Shirasaka, T. et al.: Anti-Cancer Drugs, 7: 548, 1996.
- Tatsumi, K. et al.: Jpn. J. Cancer Res., 78(7): 748, 1987.
- Shirasaka, T. et al.: Cancer Res., 53: 4004, 1993.
- Spears, C.P. et al.: Cancer Res., 44: 4144, 1984.
- Wilkinson, D.S. et al.: Cancer Res., 35: 3014, 1975.
- Ohtsu, A. et al.: Br. J. Cancer, 83(2)141(2000)
- 社内資料, 研究報告書 No.219(2003)

“약국 등의 개설자에 한하여 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오손된 의약품 또는 부작용 등은 본사 마케팅부(수신자 부담:080-555-7171)에서 상담 및 교환, 교환해 드립니다. 그리고 제조과정과 관련된 제품의 품질에 대한 문의사항은 백암공장 품질보증부(전화:080-333-6312)로 연락바랍니다.”

작성일:2008.01.17,
TJ-B-0000-11-06

“이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jeilpharm.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.”



제조판매원

제일약품 주식회사

본사:서울특별시 서초구 반포동 745-5
공장:경기도 용인시 처인구 백암면 근곡리117-1



Licensed from

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Tokyo, Japan