

사용상의주의사항

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 암화학요법에 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.
- 6) B형 간염 바이러스 보유자 및 과거감염자(HBs항원 음성, HBc 항체 또는 HBs 항체 양성)가 이 약을 투여할 경우 B형 간염 바이러스가 재활성화됨으로써 간염이 나타날 수 있다. 따라서 이 약 투여에 앞서 간염 바이러스의 감염 여부를 확인한다.

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) 디히드로피리미딘 탈수소효소가 완전히 결핍된 환자
- 9) 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) 디히드로피리미딘 탈수소효소가 부분적으로 결핍된 환자(독성유발 증가 위험이 있다.)

4. 이상반응

이상반응	발현율	이상반응	발현율
백혈구 감소	45.8%	호중구 감소	43.9%

(2000/ mm^3 미만)	(2.8%)	(1000/ mm^3 미만)	(8.5%)
헤모글로빈 감소 (8g/dL 미만)	38.1% (5.7%)	혈소판 감소 ($5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 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 이상 반응 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

일본과 중국, 대만, 싱가포르, 홍콩에서의 이전에 백금화학요법으로 치료경험이 있는 진행성 비소세포폐암 환자에 대한 3상 임상시험(EAST-LC)에서 이 약 단독 투여군의 이상반응 평가 가능 증례는 569례였다.

이 약을 투여받은 환자에서 보고된 이상반응 및 임상검사치 이상을 아래 표 1, 2에 나타냈다.

표 1. 이 약을 투여한 환자의 5%이상에서 발생한 이상반응(임상시험 EAST-LC)

이상반응*	TS-1 (N = 569명)	
	모든 등급	3등급 이상
	명 (%)	
혈액 및 림프계 이상		
빈혈	69 (12.1)	15 (2.6)
눈 이상		
눈물분비증가	32 (5.6)	2 (0.4)
위장관계 이상		
변비	70 (12.3)	1 (0.2)
설사	204 (35.9)	36 (6.3)
오심	207 (36.4)	5 (0.9)
구내염	133 (23.4)	14 (2.5)
구토	106 (18.6)	9 (1.6)
전신 이상 및 투여부위 상태		
피로	95 (16.7)	7 (1.2)
권태감	105 (18.5)	1 (0.2)
발열	44 (7.7)	0 (0.0)
대사 및 영양장애		
식욕부진	287 (50.4)	37 (6.5)
신경계 이상		
미각이상	36 (6.3)	0 (0.0)
피부 및 피하조직 이상		
피부 건조	42 (7.4)	0 (0.0)
반구진 발진	59 (10.4)	5 (0.9)
색소침착	178 (31.3)	0 (0.0)

*CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) 기준

표 2. 이 약을 투여한 환자의 5%이상에서 발생한 임상검사치 이상(임상시험 EAST-LC)

임상검사	TS-1 (N = 569명)	
	모든 등급	3등급 이상
	명 (%)	
혈중빌리루빈 증가	42 (7.4)	1 (0.2)
호중구 수 감소	85 (14.9)	31 (5.4)
혈소판 수 감소	63 (11.1)	7 (1.2)
백혈구 수 감소	54 (9.5)	7 (1.2)
체중 감소	69 (12.1)	3 (0.5)

*CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) 기준

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 나타날 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 혈떡임, 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 신손상 및 신장증후군 : 급성 신손상 및 신장증후군 (빈도 불명) 등의 심각한 신장해가 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 장애, 소뇌성 운동실조, 치매 증상 등을 주증상으로 한다)나 의식장애, 지각상실, 졸음, 기억력 저하, 추체외로계장애, 언어 장애, 사지 마비, 보행 장애, 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 급성 신손상이 나타나지 않도록 주의한다.

(14) 후각 상실 : 후각 장애(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.

빈도분류	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, ALP 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	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, 안건조	각막 궤양, 각막 혼탁, 각막윤부(각막의 가장자리)출기 세포결핍
기타	LDH 상승, 총단백감소, 알부민 저하	발열, 전신열감, 비염, 인두염, 가래, 당뇨, 혈당치 상승, 부종, 근육통, CK(CPK) 상승, 관절통, 전해질 이상(혈청나트륨 상승, 혈청나트륨 저하, 혈청칼륨 상승, 혈청칼륨 저하, 혈청칼슘 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, 흥분, 혈청 뇨산치 상승, 여성형 유방

5) 절제가능한 국소 진행성 위암에서 수술 전 보조요법으로 도세탁셀 및 옥살리플라틴과 이 약 1일 2회 40mg/m² 병용 투여 국소 진행성 위암의 수술 전 보조요법으로서 이 약을 도세탁셀 및 옥살리플라틴과 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 ADR은 주로 1등급 또는 2등급의 중등도였다.

수술 전 보조 DOS 요법시, 수술 전에 중대한 ADR이 22.41%의 환자에서 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 3등급이상의 ADR은 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 ADR이 있었고, 51.04%의 환자에서 설사 (9.54%) 및 발열성 중성구 감소증 (9.13%)으로 인해 투여 중단 및 용량조절로 이어지는 ADR을 보고하였다.

수술 전 보조 요법으로서 이 약과 도세탁셀 및 옥살리플라틴을 최대 3주기까지 병용 투여 받은 국소 진행성 위암 환자에서 수술 전에 보고된 모든 등급 ($\geq 10\%$ 환자) 및 3등급 이상 ($\geq 5\%$ 환자)의 ADR

수술 전 보조 요법으로서 최대 3주기까지 동안 이 약과 도세탁셀 및 옥살리플라틴의 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
임상 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 중대한 ADR이 5.34%의 환자에서 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 3등급이상의 ADR은 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 ADR이 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 ADR을 보고하였다.

수술 전 보조 요법으로서 이 약과 도세탁셀 및 옥살리플라틴을 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 도세탁셀 및 옥살리플라틴의 병용+수술+수술 후 이 약의 보조 화학요법 (n=241)		수술+수술 후 이 약의 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

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 5,016명의 위암 또는 두경부암 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, 355건),

명, 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, 위장관마힘, 음식과 관련있는 명치 통증, 위장관출혈, 복막염
전신	권태, 열, 전신쇠약, 병의 악화	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, 쇠소리
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, 핏뇨, 수신증, 얼굴부종, 급성신손상, 혈뇨, 야간뇨
근골격계		목어깨통증, 목의통증, 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, 위장관마힘, 복막염
전신	병의 악화, 복수, 등통증, 사망, 통증, 옆구리통증, 다발기관부전, 오한, 사지통증, 허리통증
정신신경계	불면증, 불안, 우울증, 신경병증, 말초신경병증, 쇠소리
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, 핏뇨, 수신증, 야간뇨
근골격계	목어깨통증, 몸의 통증, 골격통
면역계	대상포진
혈관계 (심혈관계 제외)	뇌출혈
생식기계	질출혈

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 663명을 취장암 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 50.83%(337/663명, 956건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 2.56%(17/663명, 33건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.36%(9명, 9건)
흔하게			

(≥1% 이고 < 10%)	위장관계 장애	구토	
흔하지 않게 (≥0.1% 이고 < 1%)	위장관계 장애	복통, 설사, 오심, 구강궤양형성	구강통증, 삼키기통증
	전신적 질환	전신쇠약, 열, 오한, 손바닥-발바닥홍반감각이상증	
	간 및 담도계 질환		알칼리인산분해효소증가
	정신 질환	식욕부진	
	대사 및 영양 질환	고칼륨혈증	
	근육·골격계 장애		근위약
	시각장애		결막질환, 눈곱, 시각장애

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 비소세포폐암 환자 13명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 61.54%(8/13명, 17건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	중대한 약물이상반응 7.69%(1/13명, 1건)	예상하지 못한 약물이상반응 15.38%(2/13명, 2건)
흔하게 (1~10% 미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증	-
	피부 및 피하 조직 장애	-	여드름양 피부염, 약물 발진

5. 일반적 주의

- 1) 이 약의 유효성은 반응율에 근거를 두고 있으며 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상 시험 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(패혈증 등)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) 절제가능한 국소 진행성 위암 환자의 치료를 위한 표준 치료에 3주기의 수술 전 DOS 보조요법(도세탁셀, 옥살리플라틴 및 이 약) 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 병기별로)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) 위암을 제외한 수술후의 보조요법에 대해서는 유효성, 안전성이 확립되어 있지 않다.

11) 위암의 수술 후 보조화학요법은 '일본 위암치료규약 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.

12) B형 간염 바이러스 보유자 및 과거감염자는 이 약의 투여 기간 동안 지속적으로 간 기능 검사와 간염 바이러스 마커의 모니터링을 하는 등, B형 간염 바이러스 재활성화의 징후와 증상의 발현에 주의한다.('경고'항 참조)

13) 디히드로피리미딘 탈수소효소(dihydro-pyrimidine dehydrogenase, DPD) 결핍

5-플루오로우라실 분해 속도는 DPD 활성에 따라 결정된다. 따라서 DPD 결핍 환자에서는 플루오로피리미딘 관련 독성(예: 구내염, 설사, 점막 염증, 중성구 감소증, 신경 독성 등)의 위험이 증가한다.

DPD 결핍으로 인한 독성은 보통 치료 첫 주기 투여 중 또는 용량 증가 후 나타난다.

DPD의 완전한 결핍

DPD의 완전한 결핍은 드물다.(코카시안의 0.01-0.5%) DPD가 완전히 결핍된 환자는 생명을 위협하거나 치명적인 독성의 위험이 높으며, 이 약으로 치료받아서 안 된다.

DPD의 부분 결핍

코카시안의 3~9%가 DPD의 부분 결핍을 갖는다고 추정된다. DPD의 부분 결핍 환자에서 중증 및 생명을 위협할 가능성이 있는 독성의 위험이 증가될 수 있다. 이러한 독성을 제한하기 위하여 초회 용량의 감량을 고려해야 한다. DPD 결핍은 용량 감량을 위하여 다른 일반적 조치와 함께 고려해야 하는 요인으로 간주한다. 초회 용량 감소는 치료 효과에 영향을 미칠 수 있다. 심각한 독성이 나타나지 않는 경우, 주의 깊게 모니터링하며 이후 용량을 증가시킬 수 있다.

DPD 결핍 검사

최적의 치료-전 검사 방법의 불확실성에도 불구하고 이 약의 치료를 시작하기에 앞서 표현형 및/또는 유전형 검사가 권고된다. 적용 가능한 임상 가이드라인들을 고려해야 한다.

DPD 결핍의 유전형 특성화

DPYD 유전자의 희귀 돌연변이에 대한 치료-전 검사를 통해 DPD 결핍 환자를 파악할 수 있다.

네 가지 DPYD 변이 c.1905+1G>A (DPYD*2A라고도 알려짐), c.1679T>G (DPYD*13), c.2846A>T, 그리고 c.1236G>A/HapB3는 DPD 효소 활성의 완전 결여 또는 감소를 유발할 수 있다. 다른 희귀 변이도 중증 내지 생명을 위협하는 독성의 위험 증가와 연관이 있을 수 있다.

DPYD 유전자 좌위의 일부 동형접합 돌연변이와 복합 이형접합 돌연변이(예: c.1905+1G>A 또는 c.1679T>G 대립유전자 중 적어도 하나가 포함되는 상기 4종 변이의 조합)가 완전 또는 거의 완전한 DPD 효소 활성 결핍을 유발한다고 알려져 있다.

일부 이형접합 DPYD 변이(c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T, c.1236G>A/HapB3 변이 등)를 가진 환자들은 플루오로피리미딘계열로 치료받으면 심각한 독성의 위험이 증가될 수 있다.

코카시안 환자에서 DPYD 유전자의 이형접합 c.1905+1G>A 유전형의 빈도는 약 1%이고, c.2846A>T의 빈도는 1.1%, c.1236G>A/HapB3 변이는 2.6~6.3%, c.1679T>G는 0.07~0.1%이다.

코카시안 이외의 인구집단에서 DPYD 변이 4종의 빈도에 대한 데이터는 제한적이다. 현재로서는 아프리카계 (미국인) 또는 아시아계 인구에서는 DPYD 변이 4종(c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T, c.1236G>A/HapB3)이 사실상 존재하지 않는 것으로 간주된다.

DPD 결핍의 표현형 특성화

DPD 결핍의 표현형 특성을 파악하기 위해 DPD의 내인성 기질인 우라실(uracil, U)의 혈장농도를 치료-전 측정하는 것이 권고된다.

치료 전 높은 우라실 농도는 독성 위험 증가와 연관되어 있다. 완전 DPD 결핍과 부분적 DPD 결핍을 규정하는 우라실 역치는 불확실하지만, 우라실 농도 16 ng/ml 이상이고 150 ng/ml 미만이면 DPD 부분 결핍을 나타낸다고 고려하여야 하며, 플루오로피리미딘 독성 위험 증가와 연관되어 있다. 우라실 농도 150 ng/ml 이상이면 DPD의 완전한 결핍을 나타낸다고 고려하여야 하며, 생명을 위협하거나 치명적인 플루오로피리미딘 독성과 연관되어 있다.

14) 수술 전 보조요법으로 이 약과 도세탁셀 및 옥살리플라틴(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) 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.

6. 상호작용

1) 병용하지 말 것

약제명 등	임상증상 · 처치방법	기전 · 위험인자
불화피리미딘계 항악성 종양제 플루오로우라실		

테가푸르 · 우라실 배합제 테가푸르 독시플푸리딘 카페시타빈 (젤로다) 카모푸르	병용에 의해 조기에 심각한 혈액장애와 하리, 구내염 등의 소화관장애 등이 발현 할 우려가 있다. 또한, 이 약 투여 중지 후 에도 최소한 7일간은 이들 약제를 투여하 지 말 것. 추가로, 이들 약제의 투여중지 후 이 약 을 투여하는 경우에는 이들 약제의 영향 을 고려하여 적절한 간격을 두고 이 약의 투여를 개시할 것.	이 약 중의 기메라실에 의하여, 병용된 플루오 로우라실 또는 병용된 이들 불화피리미딘으로 부터 생성된 플루오로우라실의 이화대사가 저 해되어, 확연하게 혈중 플루오로우라실 농도가 상승한다.
폴리네이트 · 우 테가푸르 · 우 라실 요법 (UZEL/UFT 등) 레보폴리네이 트 · 플루오로 우라실 요법 (아이소보린 /5-FU 등)		
불화피리미딘 계 항진균제 플루시토신		

2) 병용시 주의할 것

약제명 등	임상증상 · 처치방법	기전 · 위험인자
페니토인	페니토인 중독(오심 · 구토, 눈떨림, 운동 장애 등)이 발현할 때, 환자의 증상을 충분히 관찰할 것. 이상이 확인된 경우에 는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 행한다.	테가푸르에 의하여 페니토인 의 대사가 억제되어 페니토인 의 혈중농도가 상승한다.
와파린 칼륨	와파린칼륨의 작용을 증강하는 경향이 있어 응고능의 변동에 주의한다.	기전 불명
기타 항악 성 종양제, 방사선 조 사 등	혈액장애, 소화관장애 등의 이상반응이 증가하는 경향이 있으 므로 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 투여
한다.

8. 임부, 산부, 수유부 등에 대한 투여

1) 임부 및 임신할 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는다. [테가푸르·우라실이 투여된 부인에게서 기형
을 출산했다는 보고가 있다. 또한 임신 랫트 및 토끼(테가푸르 상당량 7mg/kg, 1.5mg/kg)의 연일 경구투여
에서 태아의 내장 이상, 골격 이상, 화골 지연 등이 보고되었다.]

2) 수유부에 투여한 경우에는 수유를 중지한다. [사용경험이 없음. 동물실험(랫트)에서 유즙중 이행이 보고되
었다.]

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 삼켜 버려 시트의 날카로운 모서리가 식도 점막을 찢어 종격동염 등의 심각한 합병증을 일으킨 보고가 있다.]

11. 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, 혈액장애, 신경장애 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.