SIZE 170 X 550mm (인쇄 제작 : Accord)

ACCORD DOCETAXEL INJ.
Docetaxel Anhydrous

accord

항암성종양제 〈전문의약품〉

어코드도세탁셀주
(도세탁셀무수물)

분류번호 : 421

[원료약품 및 그 분량] 1밀리리터 중
도세탁셀무수물(EP) 20,0mg
첨가제 : 시트르산 4,0mg, 무수에탄올 395,0mg, 폴리소르베이트80 520,0mg

[성 상]
미황색 또는 황갈색의 투명한 액이 무색투명한 바이알에 든 주사제

[효능·효과]
1. 유방암
○ 국소적으로 진행된 또는 전이성 유방암
1) 독소루비신과 병용하여 국소적으로 진행된 또는 전이된 유방암의 1차 치료
2) HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein)가 과발현(IHC3+ 또는 FISH 양성)되고 화학요법 치료를 받은 경험이 없는 전이성 유방암에 트라스투주맙과 병용요법
3) 이전의 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암
4) 카페시티빈과 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≤원발종양크기 (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
7. 식도암
진행성 또는 재발성 식도 편평세포암

[용법·용량]
1. 유방암
○ 국소적으로 진행된 또는 전이성 유방암
1) 유방암에 대한 1차 요법에서 독소루비신(50 mg/m²)과 병용시 도세탁셀로서 75 mg/m²을 투여한다.
2) 화학요법 치료를 받은 적이 없는 HER2 과발현 전이성 유방암에는 트라스투주맙과 병용요법제로 사용하는 경우, 이 약으로서 100 mg/m² 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 mg을 90분에 걸쳐 점적정맥주사한 후 다음 주부터는 매주 체중 kg당 2 mg을 투여한다(트라스투주맙 제품의 용법·용량 참조).
3) 이전 화학요법에 실패한 유방암에서는 이 약 75 ~ 100 mg/m²을 매 3주마다 1시간 동안 정맥 투여한다.
4) 카페시티빈과 병용하여 안트라사이클린계 약물을 포함한 화학요법에 실패한 국소적으로 진행된 유방암 또는 전이성 유방암에서는 3주마다 이 약 75 mg/m² 투여하면서 카페시티빈을 2주간 1일 2회, 1회 1,250 mg/m² 투여하고(식후 30분 이내) 1주간 휴약하는 것(3주를 주기로 함.)이 권장된다. 카페시티빈 용량은 카페시티빈의 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/m² 과 시클로포스파미드 500 mg/m² 투여 1시간 후 이 약 75 mg/m²를 6주기 투여한다(TAC regimen). 혈액학적 독성 위험을 줄이기 위해서는 예방적으로 G-CSF를 투여할 수 있다(용량조절항 참고).
2) 독소루비신과 시클로포스파미드 사용 후, 트라스투주맙과 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, 트라스투주맙 (H)은 매주 아래와 같은 일정으로 투여한다.
• 트라스투주맙: 5주기의 1일차에 초기부하용량으로 트라스투주맙 4 mg/kg을 90분간 투여한다. 이후 1주마다 유지용량으로 2 mg/kg을 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 600 mg/m²을 30~60분간 정맥 주입한다. 도세탁셀 투여 1일 전, 전처치로 경구용 덱사메타손 8mg, 1일 2회 투여를 시작하여, 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 언급되었다.

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 1 차 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.
용량(mg) = tAUC* × (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 국소진행성 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(절제불가능한, 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 정맥주사한다.
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. 전처치(Premedication Regimen)
이 약 투약 시 발현될 수 있는 중증의 과민반응 및 체액저류를 최소화 하기위해 전처치를 해야 하며 전처치는 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.
흐르몬 불응성 전이성 전립샘암에서 프레드니손 또는 프레드니솔론과 병용하는 경우, 전처치로서 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 스캔에서) 호중구수가 1,500/mm³ 미만일 경우, 이 수치 이상으로 회복 될 때까지 투여를 연기한다.
열성 호중구감소증, 중증의 호중구감소증(1주 이상 호중구수가 500/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/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 카페시티빈 병용시, 카페시티빈의 용량 조절을 위하여, 카페시티빈의 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 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/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 투여하여야 한다. 열성호중구감소증이나 감염이 두번째로 발현되는 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 말초신경증증후가 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 호중구감소성 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 환자에 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 ULN보다 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.
3) 호중구수가 1,500/mm³ 미만인 경우 이 약을 투여해서는 안 된다. 심각하거나 감염을 야기할 수 있는 호중구감소증 발생을 모니터링하기 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, 적절한 아나 기려지 연속을 처치할 수 있는 장비를 갖추어야 한다. 중증의 저혈압, 기관지연축, 전신 발진/홍반, 또는 드물게 치명적인 아나필락시스와 같은 중증의 과민반응이 권장용량으로 3일간의 덱사메타손 전처료를 받은 환자에게서 보고된 바 있다. 과민반응이 나타나는 경우 즉시 투여를 중단하고 적절한 처치를 해야 한다. 중증의 과민반응이 나타난 환자에게 이 약을 재투여하지 않는다. 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 전처료를 받아야 한다
5) 3일 동안 덱사메타손 전처료를 받았음에도 불구하고 중증의 체액저류가 6.5 %(6/92) 발생하였다. 건디기 힘든 말초부종, 전신부종, 긴급한 배출이 필요한 흉막삼출, 심낭삼출, 휴식시 호흡곤란, 복부팽창(복수에 의한)과 같은 이상반응이 발생하였다(이상반응항 참고).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 중증의 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 호중구수가 1,500/mm³ 미만인 환자
3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성. 수유부(임부 및 수유부에 대한 투여항 참고)
4) 중증 간기능장애 환자
5) 병용투여시, 병용약물에 금기인 환자(중증 신기능장애 환자, 파라플라틴, 백금화합물, 만니틀에 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 함유제제에 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.)(일반적 주의항 참고)
3) 신기능장애 환자(신장애를 악화시킬 우려가 있다.)
4) 간질성폐렴 또는 폐섬유증이 있는 환자(중상을 악화시킬 우려가 있다.)
5) 부종이 있는 환자(부종을 악화시킬 우려가 있다.)
6) 임신할 가능성이 있는 환자(남성 및 여성)(효과적인 피임법을 사용하여야 하며, 남자의 경우 치료를 중지한 후 최소한 6개월은 피임을 한다. 임부, 수유부 및 임신할 가능성이 있는 환자에 대한 투여항 참고)

4. 이상반응
이상반응의 발현빈도는 매우 자주(≥ 10 %), 자주(≥ 1 %, (10 %), 때때로(≥ 0.1%, (1 %), 드물게(≥ 0.01 %, (0.1 %), 매우 드물게 ((0.01 %)로 나타냈다.
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(중앙값) 나타났으며, 중증의 호중구 감소(500/mm³는 7일간(중앙값) 지속되었다. 혈액검사를 실시하여 호중구수가 1,500/mm³ 이하일 경우 정상 수준으로 회복될 때까지 투약을 중단하여야 한다.
호중구 감소(500/mm³와 관련된 열성호중구 감소 및 중증감염, 감염패혈증 및 패혈을 포함한 중증의 경우, 치명적인 경우 포함)이 나타났다. 또한, 혈소판감소증((100,000/mm³), 출혈(드물게 중증 혈소판감소증(50,000/mm³)과 관련된), 빈혈, 범혈구 감소, 백혈구 감소, 혈모글로빈감소가 보고된 바 있다.
이 약을 다른 화학요법제나 방사선요법과 병용하였을 때 이 약과 관련하여 급성 골수성 백혈병과 골수이형성 증후군이 매우 드물게 보고되었다. 파종혈관내응고증(DIC)이 보고되었고, 자주 패혈증 또는 다기관부전과 연관되었다.
독소루비신, 시클로포스파미드와 병용투여한 경우 주기중 1 %에서 혈액학적 독성으로 인해 이 약을 감량투여했다. 패혈증에 의한 사망은 보고되지 않았다. 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. TAC군에서 추적관찰기간동안 환자 1명이 급성 골수성 백혈병으로 사망했다. 유방암 보조요법으로 치료받는 환자에서, 지연형 골수이형성증 또는 골수성 백혈병의 위험은 혈액학적으로 추적관찰 되어야 한다.
트라스투주맙과 병용시 이 약 단독투여와 비교하여 혈액학적 독성이 증가하였다(3/4도 호중구감소증 : 32 % vs 22 %). 열성호중구감소/호중구감소성 패혈증의 빈도 또한 병용투여시 증가하였다 (23 % vs 17 %)
수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 중앙값 77개월의 추적관찰기간 동안 이 약, 독소루비신 및 시클로포스파미드를 투여 받는 환자(1/532, 0.2 %)에서 급성백혈병이 발생하였다.
(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

		발생율(%)		
		단독투여		독소루비신과 병용투여시
		100 mg/m²	75 mg/m²	75 mg/m²
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 카페시티빈과 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/m² + 시스플라틴 75 mg/m²	도세탁셀 75 mg/m² + 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, 시클로포스파미드와 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 %)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(65.5 %, 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.
(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 이틀 투여 받은 환자들에서 Grade 4의 호중구감소증, 열성호중구감소증, 호중구감소성감염 발생이 감소되었으며, 발생률은 다음과 같다.

	예방적 G-CSF 전처료 안한 경우 (n=111) n (%)	예방적 G-CSF 전처료 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)

(11) 수술 가능한 유방암 환자에 대한 보조요법으로 AC-TH 요법을 사용한 임상시험에서 이 약 100mg/m²를 병용투여한 경우 : 매우 자주 혈모글로빈감소(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/m²를 병용투여한 경우 : 매우 자주 헤모글로빈감소(96.3%, 3-4도;5.8%), 백혈구감소증(83.0%, 3-4도;48.0%), 호중구감소증(61

기간 동안 보고되었다. 울혈심부전(CHF)로 인하여 TAC 군에서 2명, FAC군에서 4명이 사망하였다. 첫해에는 TAC군에서 CHF의 위험성이 더 높았다.
이 약을 단독투여한 환자에서는 중성성 심부전증이 나타나지 않은 반면, 트라스투주맙과 병용시에는 투여환자 중 2.2 %에서 중성성 심부전증이 나타났다. 이 약 투여전 보조요법으로 안트라사이클린을 사용했던 경험이 있는 환자는 단독투여 환자 중 55 %였던 것에 반면 트라스투주맙과 병용투여한 환자 중에는 64 %였다.
수술 가능한 림프절 음성 유방암 환자에 대한 임상시험(GEICAM9805)에서 중앙값 77개월의 추적관찰기간 동안, 한 환자가 울혈심부전(CHF)을 보고하였고, 상태는 회복되었다.
(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

		발생율(%)		
		단독투여		독소루비신과 병용투여
		100 mg/m²	75 mg/m²	75 mg/m²
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.
(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/m²	75 mg/m²	75 mg/m²
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(6.8%, 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, 핍뇨, 빈뇨, 총단백 • 알부민 • 알부민/글로불린 비 • 크레아틴키나아제(CK) 이상 등이 나타날 수 있다.
항이뇨호르몬부적절분비증후군(SIADH)이 나타날 수 있으므로, 저삼투압혈증에 따르는 자나트륨혈증, 오줌 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 이뇨제 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 패부종이 보고되었다. 체액저류 증상은 이 약 투약중지 후 서서히 회복되었다.
(1) 단독투여 및 독소루비신과 병용투여한 경우

		발생율(%)
		단독투여
		100 mg/m²
체액저류	총	64.1
	중증	6.5

(2) 비소세포폐암환자에 백금화합물과 병용투여한 경우

		발생율(%)	
		도세탁셀 75 mg/m² + 시스플라틴 75 mg/m²	도세탁셀 75 mg/m, + 카보플라틴 AUC 6 mg/mL· min
체액저류	총	25.9	18.7
	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(62.2%, 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 간질성 폐렴(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 환자에게서 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 탁센류와 마찬가지로 이 약을 투여한 환자에서도 낭포황반부종(CMO)의 예가 보고되었다.
13) 대사 및 영양계 : 저나트륨혈증의 예가 보고되었으며, 대부분 탈수, 구토, 폐렴과 관련있었다.
14) 기타 : 탈모, 점막염, 관절통, 근육통, 무력, 피로감, 쇠약, 경련, 가슴통증(심장 및 흉흉기)과 관여하지 않는)을 포함하는 전신 또는 부분 통증, 오통(카페시타빈과 병용시)이 보고되었다.
주사부위에 과다색소침착, 염증, 국소홍반, 피부건조증, 혈관외 유출, 정맥부종, 정맥염, 침윤반응이 나타났다.
방사선 상기현상(radiation recall phenomina)이 드물게 보고 되었고, 치명적 결과와 연관이 있을 수 있다.
이외에도 카페시타빈과 병용시 발열, 시지통증, 졸음증증, 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/m²	75 mg/m²	75 mg/m²
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%), 시지통(9%, 3-4도; (1%), 기면증(6%), 통증(6%), 눈물증가(12%), 근육통(14%, 3-4도;2%), 관절통(11%, 3-4도;1%), 오통(7%, 3-4도;1%), 구강칸디다증(6%, 3-4도; (1%)이 나타났다.
(3) 비소세포폐암환자에 백금화합물과 병용투여한 경우

		발생율(%)	
		도세탁셀 75 mg/m² + 시스플라틴 75 mg/m²	도세탁셀 75 mg/m² + 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.
TAC군에서 추적관찰기간동안 지속된, 가장 흔한 이상반응: 탈모증(92.3 %), 무력(31.7 %), 무월경증(27.2 %). 추적관찰기간동안 (1 %이상의 환자에서) 지속된 대부분의 이상반응은 회복되었으나, TAC군 환자 일부에서 무월경증(59.9 %), 림프부종(54.5 %)은 지속되었다.
(6) 전이성 유방암 환자에 트라스투주맙과 병용투여한 경우 : 탈모(67 %), 눈물증가(21 %), 결막염(12 %), 발면증(11 %), 근육통(27 %), 관절통(27 %), 사지통(16 %), 뼈통증(bone pain, 14 %), 요통(10 %), 무력증(45 %), 발열(29 %), 피로(24 %), 점막염염증(23 %), 통증(12 %), 인플루엔자유사질환(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 통증증(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(85.3 %, 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)에서 중앙값 77개월의 추적관찰기간 동안, 다음 이상반응이 지속되었다(n = 지속된 환자수/추적관찰 환자수): 탈모 (n = 3/49), 무월경 (n = 7/18), 림프부종 (n = 4/5), 말초신경병증 (n = 3/10).
(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;2.4%), 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.
15) 식도암에서 이 약 70 mg/m²를 단독투여서 보고된 이상반응은 다음과 같다.
인과관계를 배제할 수 없는 이상반응으로 호중구 감소 및 백혈구 감소가 모든 례(49례)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 혈액 독성은 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/안두염 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, 홍수(비상성) 및 체중 증가의 발현율은 각각 14.3 %, 8.2 % 및 8.2 %로 낮았고, Grade 3 이상은 나타나지 않았다. 알레르기 반응/과민반응, 미비감 등의 갑각신경이상증상 발현율은 모두 20.4 %였으나, Grade 3 이상은 나타나지 않았다.
중대한 이상반응은 9례에서 13건이 발현되었다. 중대한 이상반응은 폐렴이나 발열성호중구 감소 등의 호중구 감소와 관련된 것으로 생각되는 것이 6건, 식욕부진, 허혈, 혈소판 감소, 장관 천공, 수양성 설사, 발작성 심방세동 및 골수 억제가 각 1건이었다.
16) 수술가능한 유방암환자의 수술 후 보조요법으로 시클로포스파미드와 병용하여 이틀 75mg/m²를 투여한 임상에서, 이상반응은 다음과 같이 보고되었다.

도세탁셀 75 mg/m² + 시클로포스파미드 600 mg/m² (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
점막염		8	3	(1	0
구내염		23	10	(1	(1
구토		9	5	(1	(1

17) 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 / 신체기관	이상반응 종류					
	유방암 - 비소세포폐암 (n=3671)	난소암 (n=604)	두경부암 (n=670)	위암 (n=2,651)	식도암 (n=513)	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, 백혈구감소증, 백혈구감소증, 비혈구감소증, 호중구감소증, 열성호중구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 출혈	골수기능억제, 백혈구감소증, 백혈구감소증, 열성호중구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 출혈	과립구감소증, 백혈구감소증, 백혈구감소증, 열성호중구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 출혈	과립구감소증, 백혈구감소증, 백혈구감소증, 열성호중구감소증, 호중구감소증, 호중구감소증, 빈혈, 출혈, 파종혈관내응고증(DIC), 골수기능억제, 백혈구감소증, 출혈, 혈소판감소증	호중구감소증, 열성호중구감소증, 백혈구감소증, 빈혈, 출혈, 파종혈관내응고증(DIC)	호중구감소증, 백혈구감소증, 빈혈, 출혈, 혈소판감소증, 골수억제장애, 호중구감소증, 혈소판감소증, 출혈, 재생불량
소화기계	복부팽창, 식도궤양, 복부팽창, 변비, 연하곤란, 위염, 치아이질환	구내염, 구토, 변비, 복통, 설사, 소화불량, 식욕부진, 위식도역류질환, 장염, 장폐쇄	구내염, 구토, 설사, 식욕부진, 연하곤란, 구역, 위궤양, 위장관출혈, 장폐쇄증, 장염, 직장출혈, 토혈, 출혈, 혹색변	구내염, 구토, 설사, 식욕부진, 연하곤란, 복통, 변비, 복통, 설사, 설염, 소화불량증, 식욕부진, 위장관출혈, 위장관천공, 궤양, 장폐쇄증, 장염, 장염성장애, 치질출혈, 치통, 토혈, 항문출혈, 하부증증, 출혈,	구역, 식욕부진, 설사, 구토, 변비, 소화불량, 연하곤란, 위염, 복통, 식도염, 복부불쾌	식욕부진, 구토, 구역, 설사, 변비, 연하곤란, 복통, 위장관출혈, 장염, 장폐쇄, 직장출혈, 토혈, 출혈, 치아질환, 치통, 토혈, 항문출혈, 하부증증, 출혈,
간 및 담도계		AST 상승, ALT상승, 간기능이상	AST 상승, ALT상승, 간기능이상, 빌리루빈혈증	ALP상승, AST상승, ALT상승, 간기능이상, 빌리루빈혈증	간기능이상, ALT 상승, AST 상승	
호흡기계	비출혈, 객담, 객혈, 기침, 상기도감염, 인후통, 호흡곤란, 폐렴, 폐섬유증, 폐수종,	기침, 상기도감염, 인후통, 호흡곤란	기침, 기침, 인후염, 인후통, 비출혈, 폐렴, 폐부종, 호흡고란, 흉막유출, 가슴통증증	기침, 기침, 비출혈, 상기도감염, 인후기도감염, 비출혈, 인후통, 폐렴, 호흡곤란, 호흡통, 폐렴, 흉막유출, 폐섬증, 가슴통증증기, 흉막유출,	호흡곤란, 폐렴, 기침, 상기도감염, 인후기도감염, 비출혈, 인후통, 폐렴, 호흡통, 객혈, 비염, 폐섬증, 폐섬증, 가슴통증증기, 흉막유출,	폐렴, 호흡곤란, 기침, 객혈, 흉막유출, 인후통, 기관지염
신경계	말초신경증,	말초신경증,	말초신경증,	말초신경증,	말초신경증,	말초신경증,
눈	결막증증,	결막증증, 관결막염, 눈꺼풀염, 눈꺼풀증,	관결막염, 눈꺼풀증,	결막증증, 관결막염, 눈꺼풀염, 눈꺼풀증,	눈꺼풀염, 눈꺼풀증,	눈꺼풀염, 오통, 관결막염, 결막염, 눈꺼풀증, 결막염, 결막염, 눈꺼풀증,
생식기		질염증증,			질염,	질염,
전신	발열, 쇠약, 무력, 피로, 통증, 오통, 흉통, 오통,	발열, 쇠약, 무력, 피로, 통증, 오통,	발열, 쇠약, 무력, 피로, 통증, 오통,	발열, 쇠약, 무력, 피로, 통증, 오통,	발열, 쇠약, 무력, 피로, 통증, 오통,	발열, 쇠약, 무력, 피로, 통증, 오통,
기타	탈모증, 발한, 안홍부종, 지성증후군, 점막염, 염, 홍부발현, ADH분비증가	탈모증, 무력, 약물성 오한, 체중감소	탈모증, 무력, 약물성 오한, 체중감소	탈모증, 무력, 약물성 오한, 체중감소, 체중증가, 피로, 홍조	무력, 열, 피로, 홍부홍조, 통증, 오통증, 통증, 오한, 이명	탈모증, 피로, 열, 전신성 쇠약, 무력, 발한증가, 두드러기, 가려움

(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 유익성을 입증하는 임상시험 결과는 없었다.
2) 이 약의 식도암에 대한 유효성은 반응율에 근거를 두고 있으며 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 (controlled randomized trial) 보고는 없었다.
3) 이 약은 카보플라틴과 병용하는 1차요법제로서 진행된 또는 전이된 상피성 난소암에 대한 치료까지의 임상시험결과에서는 짧은 추적관찰기간으로 인하여 생존기간 증가 등과 같은 임상적 유익성이 완전하게 입증되지 못하였으며, 카보플라틴과 병용한