의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.1.31.</td><td>접수번호</td><td>20250016441</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건 변경</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">한국세르비에(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">오니바이드주(나노리포좀이리노테칸)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">나노리포좀이리노테칸(해당없음)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1밀리리터 중 이리노테칸염산염 5mg(이리노테칸으로서4.33mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2017.8.29.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">젬시타빈을 기반으로 하는 항암요법 이후 진행된 환자에 대한 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암의 치료.
이 약을 전이성 췌장암 환자의 치료에 단독으로 사용해서는 안 된다.</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">이 약을 이리노테칸염산염을 포함한 제제의 대체제로 사용해서는 안 된다.
1. 권장용량
- 플루오로우라실 및 류코보린을 투여하기 전에 이 약을 투여한다.
- 이 약의 권장용량은 무수물로서 70 mg/m^{2}이며, 매 2주마다 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다.
병용투여하는 플루오로우라실과 류코보린의 용법용량은 각 제품의 허가사항에 따를 것을 권장한다. 이 약의 임상시험에서 매 2주마다 이 약을 투여한 다음 류코보린 400 mg/m^{2}을 30분에 걸쳐 정맥투여하였고, 그 다음 플루오로우라실 2400 mg/m^{2}을 46시간에 걸쳐 정맥투여하였다.
- UGT1A1*28 대립유전자에 동형접합체인 환자에 대한 권장 시작용량은 무수물로서 50 mg/m^{2}으로 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 약물 관련 독성이 없을 경우 다음 주기부터 이 약을 70 mg/m^{2}로 증량할 수 있다.
- 혈청 빌리루빈이 정상 상한치 이상인 환자에 대한 권장용량은 없다.
- 전처치: 이 약 투여 30분 전 코르티코스테로이드 및 항구토제를 투여한다.
2. 이상반응 발생 시의 용량조절
- 이상반응이 나타날 경우 추천되는 용량조절은 다음과 같다(이리노테칸 무수물 기준).
<table>
<tr><td>독성
NCI CTCAE v4.0 [1)]</td><td>발 생 차수</td><td>이 약 70 mg/m^2 투여 중인 환자에서의 용량조절</td><td>이전에 70 mg/m^{2}로 증량한 적이 없는 UGT1A1*28 대립유전자에 동형접합체인 환자에서의 용량조절</td></tr>
<tr><td>3등급 또는 4등급의 이상반응</td><td colspan="3">- 투여를 보류한다.
- 중증도와 상관없이 지연 발현 설사[2)]에는 로페라마이드 투여를 시작한다.</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td colspan="3">- 임상적으로 금기가 아닌 이상, 중증도와 상관없이 조기 발현 설사[3]의 경우, 아트로핀 0.25 mg ~ 1 mg을 정맥 또는 피하 투여한다.
- 이상반응 1등급 이하로 회복되면 아래의 용량으로 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>1차</td><td>50 mg/m^2</td><td>43 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>2차</td><td>43 mg/m^2</td><td>35 mg/m^2</td></tr>
<tr><td>3차</td><td>이 약 투여 중단</td><td>이 약 투여 중단</td></tr>
<tr><td>간질성 폐질환</td><td>1차</td><td>이 약 투여 중단</td><td>이 약 투여 중단</td></tr>
<tr><td>아나필락시스 반응</td><td>1차</td><td>이 약 투여 중단</td><td>이 약 투여 중단</td></tr>
</table>
[1]NCI CTCAE v4.0 : NCI 이상반응 공통용어 기준 버전 4.0
[2]지연 발현 설사 : 이 약 투여 1일 후 발현
[3]조기 발현 설사 : 이 약 투여 24 시간 이내 발현
</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="2">2025.7.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="2">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>나종덕 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김송이 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장
(위해성) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

-옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암 성인환자에서의 1차 치료. -젬시타빈을 기반으로 하는 항암요법 이후 진행된 환자에 대한 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암 성인환자에서의 치료. 이 약을 전이성 췌장암 환자의 치료에 단독으로 사용해서는 안 된다.

○ 용법·용량

이 약을 이리노테칸염산염을 포함한 제제의 대체제로 사용해서는 안 된다. 이 약을 단독요법으로 투여해서는 안 되며, 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 치료를 지속해야 한다. 1. 권장용량 및 용법 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암 환자에서의 1차 치료: - 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린을 투여하기 전에 이 약을 투여한다. - 이 약의 권장용량은 UGT1A1*28 대립유전자형과 관계없이 무수물로서 50 mg/m^2이며, 매 2주마다 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 이 약을 투여한 다음 옥살리플라틴 60mg/m^2을 120분에 걸쳐 정맥투여, 그 다음 류코보린 400mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥투여, 이후 플루오로우라실 2400mg/m^2을 46시간에 걸쳐 정맥투여한다. 이 병용요법은 2주마다 투여한다. - 혈청 빌리루빈이 정상 상한치 이상인 환자에 대한 권장용량 및 용법은 없다. 젬시타빈을 기반으로 하는 항암요법 이후 진행된 환자에 대한 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암 환자에서의 치료: - 플루오로우라실 및 류코보린을 투여하기 전에 이 약을 투여한다. - 이 약의 권장용량은 무수물로서 70 mg/m^2이며, 매 2주마다 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 병용투여하는 플루오로우라실과 류코보린의 용법용량은 각 제품의 허가사항에 따를 것을 권장한다. 이 약의 임상시험에서 매 2주마다 이 약을 투여한 다음 류코보린 400 mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥투여하였고, 그 다음 플루오로우라실 2400 mg/m^2을 46시간에 걸쳐 정맥투여하였다. - UGT1A1*28 대립유전자에 동형접합체인 환자에 대한 권장 시작용량은 무수물로서 50 mg/m^2으로 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 약물 관련 독성이 없을 경우 다음 주기부터 이 약을 70 mg/m^2로 증량할 수 있다. - 혈청 빌리루빈이 정상 상한치 이상인 환자에 대한 권장용량 및 용법은 없다. 전처치: 이 약 매 투여 30분 전 코르티코스테로이드 및 항구토제를 투여한다.

2. 이상반응 발생 시의 용량 및 용법 조절

- 이상반응이 나타날 경우 추천되는 용량 및 용법 조절은 다음의 표1, 표2와 같다(이리노테칸 무수물 기준).

옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과의 병용요법:

표1. 이 약과 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린 병용 시 권장 용량 및 용법조절

독성[a)]	발생 차수	이 약 50 mg/m^2 투여 중인 환자에서의 용량 조절
3등급 또는 4등급의 이상반응[b]	이 약의 투여를 보류한다. 이상반응[c,d,e] 1등급 이하로 회복되면 아래의 용량으로 투여를 재개한다	
	1차	40 mg/m^2
	2차	32.5 mg/m^2
	3차	25 mg/m^2
	4차	이 약 투여 중단
3등급 또는 4등급의 수족증후군	1차	이 약 투여 중단
모든 등급의 신경소뇌 독성	1차	이 약 투여 중단
2등급 이상의 심독성	1차	이 약 투여 중단
간질성 폐질환	1차	이 약 투여 중단
아나필락시스 반응	1차	이 약 투여 중단

[a] NCI CTCAE v5.0에 따른 독성 등급

[b] 무력증, 탈모, 3등급의 식욕부진에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

[c] 절대 중성구수가 ≥2,000 mm^3 (2x10^9/L) 이고 혈소판수가 ≥100,000/ mm^3 (100x10^9/L)이 될 때까지 투여를 재개하면 안된다.

[d] 3등급 이상의 구역 및 구토의 경우, 최적의 항구토 요법에도 불구하고 발생하는 경우에만 감량한다.

[e] 플루오로우라실 및 옥살리플라틴의 허가사항을 참조한다. 이 약의 용량을 이상반응으로 인해 감량하는 경우, 플루오로우라실(FU) 및 옥살리플라틴 용량을 다음과 같이 감량한다. 1차 발생 시에는 초기용량의 80%로, 2차 발생 시에는 초기용량의 65%로, 3차 발생시에는 초기용량의 50%로 감량한다. 4차 발생 시에는 투여를 중단한다. 옥살리플라틴은 내약성이 좋지 않을 경우 중단할 수 있으며, 이 경우 이 약과 플루오로우라실 및 류코보린의 치료를 계속할 수 있다. 류코보린은 1,2,3차의 독성 발생에도 초기 용량을 유지한다.

플루오로우라실 및 류코보린과의 병용요법:

표2. 이 약과 플루오로우라실 및 류코보린 병용 시 권장 용량조절

독성 NCI CTCAE v4.0 [1)]	발생 차수	이 약 70 mg/m^{2}투여 중인 환자에서의 용량 조절	이전에 70 mg/m^{2}로 증량한 적이 없는 UGT1A1*28 대립유전자에 동형접합체인 환자에서의 용량조절
3등급 또는 4등급의 이상반응	- 투여를 보류한다. - 이상반응 1등급 이하로 회복되면 아래의 용량으로 투여를 재개한다		
	1차	50 mg/m^2	43 mg/m^2
	2차	43 mg/m^2	35 mg/m^2
	3차	이 약 투여 중단	이 약 투여 중단
간질성 폐질환	1차	이 약 투여 중단	이 약 투여 중단

아나필락시스 반응	1차	이 약 투여 중단	이 약 투여 중단

1) NCI CTCAE v4.0: NCI 이상반응 공통용어 기준, 버전 4.0

2) 조기 발현 및 지연 발현 설사에 대해 지지요법은 사용상의 주의사항을 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 치명적인 중성구 감소성 패혈증과 치명적인 중성구 감소성 발열을 포함한 중증 또는 생명을 위협하는 중성구 감소증이 이 약을 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용 투여하거나 플루오로우라실 및 류코보린과 병용 투여한 환자에서 발생하였다. 절대 중성구수가 1500/mm^3 이하 또는 중성구 감소성 발열이 있으면 이 약의 투여를 보류한다. 치료 중에는 전체 혈구 수를 주기적으로 모니터링하도록 한다.

2) 이 약을 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용 투여하거나 플루오로우라실 및 류코보린과 병용하여 이 약을 투여 받은 환자에서 중증 및 생명을 위협하는 설사가 발생하였다. 장폐색이 있는 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다. 이상반응 2-4등급의 설사가 발생하면 이 약의 투여를 보류한다. 지연 발현 설사가 발생한 경우에는 중증도와 상관없이 로페라마이드를 투여한다. 조기 발현 설사가 발생한 경우, 사용이 금지되어 있지 않은 경우에 한하여 아트로핀을 투여한다.

3) 이리노테칸염산염은 중증 및 치명적인 간질성 폐질환을 일으킬 수 있으므로 신규 또는 진행성 호흡곤란, 기침, 발열이 나타난 환자에서는 간질성 폐질환 진단평가가 완료될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 간질성 폐질환의 진단이 확정된 환자는 이 약의 투여를 중단한다.

4) 이 약은 폐색전증, 정맥 혈전증 및 동맥성 혈전증과 같은 혈전색전증과 관련이 있다. 기저 종양뿐만 아니라 여러 위험인자가 있는 환자를 확인하기 위하여 병력을 철저히 확인해야 한다. 환자에게 혈전색전증의 징후와 증상에 대하여 알려주어야 하며, 이러한 징후와 증상이 발생할 경우, 즉시 전문의 또는 간호사에게 알리도록 권고해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 아나필락시스/아나필락시스양반응 및 혈관부종을 포함하는 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

이 항에서 기술되는 이상반응은 폐길화된 리포좀화 이리노테칸의 연구 데이터 및 시판 후 조사결과에서 나왔다.

옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 1차 치료요법:

이전에 화학요법을 받지 않은 전이성 췌장암 환자들을 대상으로 NAPOLI- 3 임상시험에서 이 약의 안전성이 평가되었다.(‘13.전문가를 위한 정보’ 항 참조) 환자들은 이 약 50mg/m^2을 옥살리플라틴 60mg/m^2, 류코보린 400mg/m^2및 플루오로우라실 2400mg/m^2과 46시간에 걸쳐 매 2주마다 투여 받거나 (NALIRIFOX: N=383) 또는 nab-paclitaxel 125 mg/m^2을 35분에 걸쳐 젬시타빈 1000 mg/$m^2$30분과 함께 28일 주기 중 1일, 8일, 15일에 투여 받았다. 이 약과 옥살리플라틴, 플루오로우라실, 류코보린 병용 투여의 노출기간 중앙값은 24주였다.(범위: 0~101주)

이 약을 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 환자의 54%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상반응은 COVID-19(14%), 설사(9%), 구토(6%), 구역(4.9%) 피로(3.8%), 색전증(3.5%), 위장관 협착 또는 폐쇄(3.5%), 출혈(3%), 복통(2.7%), 뇌혈관 사고

(2.7%), 탈수(2.7%), 간 기능 시험 이상(2.2%) 및 발열(2.2%)이었다. 이 약을 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 환자의 6%에서 발생한 치명적인 이상반응은 뇌혈관 사고(1.1%), 출혈(0.5%), 폐렴(0.5%), 패혈증(0.5%) 및 급사(0.5%)였다.

이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응은 환자의 17%에서 발생하였다. 1% 이상의 환자에서 이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응은 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 설사, 피로, 감염 및 뇌혈관 사고였다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 감소는 52%의 환자에서 발생하였다. 1% 이상의 환자에서 용량 감소를 초래한 이상반응은 빈혈, 식욕 감소, 설사, 피로, 발열성 중성구 감소증, 저칼륨혈증, 간 기능 시험 이상, 구역, 점막 염증, 중성구 감소증, 말초 신경 병증, 구토, 혈소판 감소증 및 체중감소였다.

이상 반응으로 인한 이 약 투여의 일시중지는 1.9%의 환자에서 발생하였다. 0.5% 이상의 환자에서 투여의 일시중지를 초래한 이상반응은 과민성 및 주입 관련 반응이었다.

이 약의 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용 시 가장 흔한 이상반응(발생률이 20%이상이고, Gem+NabP군 대비 두 군 간의 차이가 모든 등급에서 5% 이상이거나 3 또는 4등급에서 2% 이상 차이를 보인 이상반응)은 설사, 피로, 구역, 구토, 식욕 감소, 복통, 점막 염증, 변비 및 체중감소였다. 가장 흔한 실험실 검사 비정상 수치 항목(3 또는 4등급에서 10% 이상)은 중성구 감소, 칼륨 감소, 림프구 감소 및 헤모글로빈 감소였다.

NAPOLI-3 임상시험의 이상반응과 실험실 검사 비정상 수치 항목은 아래 표3과 표4와 같다.

표3. NAPOLI-3*임상시험에서 NALIRIFOX**를 투여받은 전이성 췌장암 환자에서 나타난 이상반응*(발생률이 20%이상이고, Gem+NabP군 대비 두 군 간의 차이가 모든 등급에서 5% 이상이거나 3 또는 4등급에서 2% 이상 차이를 보인 이상반응)

이상반응	NALIRIFOX N=370		Gem+NabP N=379	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
각종 위장관 장애				
설사[1]	72	22	37	5
구역	59	12	43	2.6
구토[1]	40	7	27	2.1
복통[1]	35	4.3	25	4.7
변비	25	0.8	30	2.1
전신 장애 및 투여부위 상태				
피로[1]	62	15	63	10
점막 염증[1]	28	3.8	17	0.8
말초 부종[1]	16	0.3	34	2.4
발열[1]	11	0.8	24	1.6
임상검사				
체중 감소	22	3	9	0.3
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	37	9	28	2.6
탈수	11	3.2	9	1.1
피부 및 피하 조직 장애				
탈모	14	0	31	0.5
발진[1]	11	0.3	22	1.6
손발톱 장애	0.3	0	7	0.3
각종 혈관 장애				
출혈[1]	11	2.4	18	3.4
색전증[1]	11	7	11	5
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				

호흡곤란[1]	8	0.5	13	2.1
근골격 및 결합 조직 장애				
근골격 통증[1]	18	1.6	27	1.1
감염 및 기생충 감염				
폐렴	2.4	1.6	6	4
패혈증[1]	1.6	1.1	6	3.4

*NCI CTCAE v5.0

**NALIRIFOX=이 약+oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin; Gem+NabP=gemcitabine+nab-paclitaxel

[1]여러 관련 용어를 포함한다

표4. NAPOLI-3**임상시험에서 Gem+NabP군 대비 NALIRIFOX*를 투여받은 전이성 췌장암 환자에서 두 군 간의 차이가 5% 이상인 실험실 검사 비정상 수치 항목

실험실검사 비정상 수치	NALIRIFOX		Gem-NabP	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
혈액				
헤모글로빈 감소	91	10	96	15
림프구 감소	64	11	76	19
백혈구 감소	62	8	77	28
중성구 감소	56	26	65	37
혈소판 감소	55	1.7	75	7
간				
알칼리 인산 분해효소 증가	45	2.9	35	2.7
알라닌 아미노 전이 효소 증가	40	2.6	56	4.6
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	38	2	49	2.4
대사				
칼륨 감소	62	22	29	8
나트륨 증가	11	0	5	0.3
칼륨 증가	8	0.6	21	3

*NALIRIFOX=이 약+oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin; Gem+NabP=gemcitabine+nab-paclitaxel

** 각 검사 항목의 발생률은 베이스라인과 베이스라인 이후 최소 1회 이상의 실험실 검사 수치값이 모두 확인된 환자 수를 기준으로 산출되었다. NALIRIFOX군(범위: 294~351명), Gem+NabP군(범위: 303~373명)

젬시타빈을 기반으로 하는 항암요법 이후 진행된 환자에 대한 플루오로우라실 및 류코보린과의 병용요법:

안전성 프로파일은 NAPOLI-1 임상시험에 근거한다.

NAPOLI-1 임상시험(젬시타빈을 투여 받은 적이 있는 전이성 췌장암 환자 대상 치료적확증 임상시험)에서 노출기간의 중앙값은 이 약/FU/LV 시험군이 9주, 이 약 단독군이 9주, FU /LV군이 6주였다.

이 약과 플루오로우라실 및 류코보린을 병용투여시의 가장 흔한 이상반응(20% 이상)은 설사, 피로/무력증, 구토, 구역, 식욕감소, 구내염, 발열이었다. 가장 흔하고 중증 비정상 수치를 보인 실험실 검사 항목(이상반응 3 또는 4등급에서 10% 이상)은 림프구 감소증과 중성구 감소증이었다. 가장 흔한 중대한 이상반응(2% 이상)은 설사, 구토, 중성구 감소성 발열 또는 중성구 감소성 패혈증, 구역, 발열, 패혈증, 탈수, 패혈성 쇼크, 폐렴, 급성 신부전, 혈소판 감소증이었다.

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 11%는 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 영구적으로 중단하였다. 이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응 중 발생 빈도가 가장 높은 이상반응은 설사, 구토, 패혈증이었다. 33%의 환자가 용량 감량을 경험하였는데 감량의 원인이 된 빈발하는 이상반응은 중성구 감소증, 설사, 구역, 빈혈이었다. 시험군의 62%는 이상반응으로 인해 이 약의 투여를 보류하거나 투여를 지연시켰다. 투여 중단이나 지연을 요하는 이상반응 중 발생 빈도가 높은 가장 이상반응은 중성구 감소증, 설사, 피로, 구토, 혈소판 감소증이었다.

NAPOLI-1에서 FU/LV군과 비교하여 이 약/FU/LV 시험군에서 발생률이 더 높았던 이상반응(이상반응 1-4등급에서 5% 이상 또는 이상반응 3-4등급에서 2% 이상 차이)의 빈도 및 중증도는 표5과 같다.

표5: 이 약/FU/LV 시험군에서 더 높은 발생률을 나타낸 이상 반응(이상반응 1-4[a]등급에서 5% 이상 또는 이상반응 3-4등급에서 2% 이상 차이)

이상반응	이 약/FU/LV (N=117)		FU/LV (N=134)	
	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)
각종 위장관 장애				
설사	59	13	26	4
조기 발현 설사[b]	30	3	15	0
지연 발현 설사[c]	43	9	17	4
구토	52	11	26	3
구역	51	8	34	4
구내염[d]	32	4	12	1
감염 및 기생충 감염	38	17	15	10
패혈증	4	3	2	1
중성구 감소성 발열/ 중성구 감소성 패혈증[e]	3	3	1	0
위장염	3	3	0	0
정맥 카테터 관련 감염	3	3	0	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로/무력증	56	21	43	10
발열	23	2	11	1
대사 및 영양 장애				
식욕감소	44	4	32	2
체중감소	17	2	7	0
탈수	8	4	7	2
피부 및 피하조직 장애				
탈모	14	1	5	0

[a] NCI 이상반응 공통용어 기준(CTCAE) 버전 4.0에 따름

[b]조기 발현 설사: 이 약 투여 24 시간 이내 발현

[c]지연 발현 설사: 이 약 투여 1일 후 발현

[d] 구내염, 아프타성 구내염, 입 궤양 형성, 점막염증 포함

[e] 발열성 중성구 감소증 포함

그 외 이상반응

호흡기, 흉부 및 종격동 장애: 이 약 투여 중 흔한 빈도로 폐색전증이 보고되었다. (≥1/100 ~ <1/10)

혈관 질환: 이 약 투여 중 흔한 빈도로 색전증, 심부 정맥 혈전증이 보고되었다. (≥1/100 ~ <1/10)

혈관 질환: 흔하게(≥1/100 ~ <1/10): 저혈압

면역계 질환: 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100): 과민성/ 빈도불명: 아나필락시스/아나필락시스양반응*, 혈관부종*

피부 및 피하조직 질환: 매우 흔하게(≥1/10): 탈모/ 흔하게(≥1/100 ~ <1/10): 소양증†/ 흔하지 않게

(≥1/1,000 ~ <1/100): 두드러기†, 발진†, 반상-구진 발진 손발톱변색/ 빈도 불명: 홍반*

* 시판 후 조사로부터 보고된 이상반응

† NAPOLI-1 임상시험과 시판 후 조사에서도 보고된 이상반응

5% 미만의 환자에서 발생한 임상적으로 유의한 이상반응:

콜린성 반응: 이 약은 비염, 타액 분비 증가, 홍조, 서맥, 축동, 눈물분비, 발한, 복부경련을 수반한 장 연동항진, 조기 발현 설사 증상을 보이는 콜린성 반응을 일으킬 수 있다. NAPOLI-1에서 조기 발현 설사 외 이상반응 1 또는 2등급의 콜린성 증상은 이 약을 투여 받은 환자 12명(4.5%)에서 발생하였다. 이들 12명 중 6명은 아트로핀을 투여 받았고, 이 6명 중 1명은 설사 이외의 콜린성 증상으로 인해 아트로핀을 투여 받았다.

주입반응: 이 약의 투여 당일에 발생한 발진, 두드러기, 안와 주위 부종 또는 소양증과 같은 주입반응은 이 약을 단독투여한 환자 또는 이 약과 FU/LV을 병용투여한 환자의 3%에서 보고되었다.

FU/LV 투여군과 비교하여 이 약/FU/LV 시험군에서 5% 이상 발생률이 더 높게 나타난 실험실 검사 수치 비정상 항목은 아래 표와 같다.

표6: 이 약/FU/LV 시험군에서 5% 이상 발생률이 더 높게 나타난 실험실 검사 비정상 수치 항목[a,b]

실험실검사 비정상 수치	이 약/FU/LV (N=117)		FU/LV (N=134)	
	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)
혈액검사				
빈혈	97	6	86	5
림프구 감소증	81	27	75	17
중성구 감소증	52	20	6	2
혈소판 감소증	41	2	33	0
간				
ALT 증가	51	6	37	1
저알부민혈증	43	2	30	0
대사				
저마그네슘혈증	35	0	21	0
저칼륨혈증	32	2	19	2
저칼슘혈증	32	1	20	0
저인산혈증	29	4	18	1
저나트륨혈증	27	5	12	3
신장				
크레아티닌 증가	18	0	13	0

[a] NCI 이상반응 공통용어 기준(CTCAE) 버전 4.0에 따름. 최저 등급 표시.

[b]베이스라인과 베이스라인 이후 측정치가 최소 1개 이상 있는 환자의 수를 근거로 한 %.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 91명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 84.62%(77/91명, 총 287건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

표7. 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

	기관계	중대한 약물이상반응 6.59%(6/91명, 8건)	예상하지 못한 약물이상반응 29.67%(27/91명, 41건)
흔하게	각종 위장관 장애	복통	복통, 변비, 복부팽창, 토혈, 공기배증

(≥1%이고 <10%)	임상검사		혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 백혈구수 감소
	대사 및 영양 장애	식욕 감소	고칼륨혈증, 섭식 저하, 고혈당증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		기침, 호흡 곤란
	각종 신경계 장애		어지러움
	감염 및 기생충 감염	폐렴, 클로스트리듐 디피실레 감염, 위장염	클로스트리듐 디피실레 감염
	간담도 장애		고빌리루빈 혈증
	근골격 및 결합 조직 장애		근육통
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열	투여 부위 혈관 외 유출, 말초 부종
	각종 눈 장애		백내장, 결막 출혈
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)		암성 통증
	신장 및 요로 장애		급성 신 손상
	혈액 및 림프계 장애	발열성 중성구 감소증	백혈구증
	각종 심장 장애		심실 위 빈맥

4. 일반적 주의

1) 중성구 감소증

이 약은 중증 내지 생명을 위협하는 중성구 감소증 및 치명적인 중성구 감소성 패혈증을 일으킬 수 있다. NAPOLI-3 임상시험에서 이 약을 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용하는 환자 중 26%에서 이상반응 3 또는 4등급의 중성구 감소증이 발생하였고 0.3%에서 치명적인 중성구 감소성 발열이 발생하였다. NAPOLI-1에서 이 약을 플루오로우라실 및 류보코린과 병용하는 환자 중 20%에서 이상반응 3 또는 4등급의 중성구 감소증이 발생하였다. 중성구 감소성 패혈증은 3%, 치명적인 중성구 감소성 패혈증은 0.8% 발생하였다.

NAPOLI-3 임상시험에서 이 약을 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용 투여 시 이상반응 3 또는 4등급의 중성구 감소증의 발생률이 아시아인 환자들[20명 중 6명(30%)]과 백인 환자들[289명 중 76명(26%)]에서 유사하였다. 중성구 감소성 발열은 백인 환자의 2.3%(306명 중 7명)에서 보고된 것에 비해 아시아인 환자의 5%(20명 중 1명)에서 보고되었다. NAPOLI-1 임상시험에서 이 약/FU/LV 시험군에서 이상반응 3 또는 4등급의 중성구 감소증의 발생률은 백인 환자[73명 중 13명(18%)]에 비해 아시아인 환자[33명 중 18명 (55%)]에서 더 높았다. 중성구 감소성 발열 및 중성구 감소성 패혈증은 백인 환자의 1%에서 보고된 것에 비해 아시아인 환자의 6%에서 보고되었다.

매 투여주기의 1일차와 8일차에 전혈구수를 모니터링하고, 만약 임상적으로 필요할 경우, 더 자주 모니터링한다. 절대 중성구수(ANC)가 1500/mm^3 미만이거나, 중성구 감소성 발열이 발생한 경우, 이 약의 투여를 보류한다. 절대 중성구수가 1500/mm^3 이상이 되면 이 약 투여를 재개한다. 이상반응 3-4등급의 중성구 감소증 또는 중성구 감소성 발열이 발생한 경우, 회복 후 투여 시 용법용량의 용량조절 표에 따라 감량한다.

2) 중증 설사
이 약은 중증 및 생명을 위협하는 설사를 일으킬 수 있다. 장폐색이 있는 환자에게는 이 약을 투여해서는 안 된다.
중증 내지 생명을 위협하는 설사는 지연 발현 설사(항암화학요법 후 24시간 이후 발현)와 조기 발현 설사(항암화학요법 24시간 이내 발현, 때때로 콜린성 반응의 다른 증상과 함께 발생) 중 하나를 나타낸다. 한 환자가 조기 및 지연 발현 설사를 모두 경험할 수도 있다.
NAPOLI-3 임상시험에서 이 약과 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 환자군(NALIRIFOX)의 20%에서 이상반응 3 또는 4 등급의 설사(조기 및 지연 발현)가 발생하였다. NAPOLI-1에서 이상반응 3 내지 4등급의 설사는 이 약/FU/LV 시험군의 13%에서 발생하였다. 이상반응 3 내지 4등급의 지연 발현 설사의 발생률은 이 약/FU/LV 시험군에서는 9%였다. 이상반응 3 내지 4등급의 조기 발현 설사의 발생률은 이 약/FU/LV 시험군에서 3%였다.
구토, 구역 또는 중증의 설사로 인해 수분이 손실된 환자에서 급성신부전증이 보고되었다(이 약/FU/LV 시험군의 5.1%).
NAPOLI-1에서 이 약/FU/LV 시험군 중 34%는 지연 발현 설사로 로페라마이드를 투여 받았고, 26%는 조기 발현 설사로 아트로핀을 투여 받았다.
중증 설사를 피하기 위해 이 약의 치료기간 동안 유당 함유 제품을 중단하고 저지방 식단과 수분 공급을 유지한다. 이상반응 2-4등급의 설사가 발생하면 이 약의 투여를 보류한다. 모든 중증도의 조기 발현 설사는 임상적으로 사용이 금지되지 않은 경우, 아트로핀 0.25 mg ~ 1 mg을 정맥 또는 피하 투여한다. 모든 등급의 지연 발현 설사에 대해 로페라마이드를 투여한다. 48시간 이내에 호전되지 않는 설사의 치료에는 의료기관의 치료 지침을 따라야 하며, 디페녹실레이트염산염과 아트로핀 황산염 또는 옥트레오티드를 추가할 수 있다. 이상반응 1등급의 설사로 회복된 후에는 용법용량의 용량조절표에 따라 감량한다.
3) 간질성 폐질환
이 약은 폐염증을 포함한 중증 및 치명적인 간질성 폐질환을 일으킬 수 있다. 이 약의 시판 후 사용에서 중증 및 치명적인 간질성 폐질환이 보고되었다. 위험인자로 기존 폐 질환, 폐 독성 의약품의 사용, 집락자극인자 또는 이전의 방사선 치료가 포함된다. 위험인자가 있는 환자들은 이 약의 투여 전 및 투여기간 동안 호흡기계 증상이 면밀히 관찰되어야 한다. 신규 또는 진행성 호흡곤란, 기침 및 발열이 나타난 환자에서는 간질성 폐질환 진단평가가 완료될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 간질성 폐질환이 확정된 환자는 이 약의 투여를 중단한다.

5. 상호작용
1) 비리포좀화 이리노테칸의 투여 시, 항경련제 페니토인과 같은 강력한 CYP3A4 유도제를 병용하여 투여한 성인환자와 소아환자에서 이리노테칸이나 그 활성 대사산물인 SN-38에 대한 노출이 상당히 감소하였다. 가능하다면 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜핀, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈, St. John’s wort 함유제제)의 병용을 피한다. 이 약 치료를 시작하기 최소 2주 전에 효소를 유도하지 않는 치료법으로 대체한다.
2) 비리포좀화 이리노테칸의 투여 시, CYP3A4 및 UGT1A1 저해제인 케토코나졸을 병용하여 투여 받은 환자는 이리노테칸과 그 활성대사물인 SN-38에 대한 노출이 증가하였다. 이 약을 다른 CYP3A4 저해제 (예, 클래리트로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 로피나비어, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔라프리비어, 보리코나졸) 또는 UGT1A1 저해제(예, 아타자나비어, 겜피브로질, 인디나비어, 레고라페닙)와 병용 투여하면 이리노테칸이나 그 활성대사물인 SN-38에 대한 전신노출이 증가될 수 있다. 가능하면 강력한 CYP3A4 또는 UGT1A1 저해제의 사용을 피한다. 이 약 치료를 시작하기 최소 1주 전에 강력한 CYP3A4 저해제 투여를 중단한다.

3) 항종양제(5-FU의 전구약물인 플루사이토신 포함) : 골수억제와 같은 이리노테칸의 이상반응은 유사한 부작용 프로파일을 가진 다른 항종양제에 의해 악화될 수 있다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여, 수태능

1) 남성 및 여성에서의 피임

이 약을 가임기 여성에게 투여 시, 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 7 개월 동안 효과적인 피임을 해야한다. 이 약은 유전 독성의 가능성이 있기 때문에, 남성이 가임기 여성과 성관계를 가질 경우, 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 4개월 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부: 이 약이 명백히 필요하지 않는 한 임부에게 투여하지 않는다. 만약, 임신 중에 사용하거나 치료 중, 임신되는 경우, 태아에 미치는 잠재적 위험성에 대해 알려주어야 한다.

이리노테칸염산염의 동물실험 자료와 이 약의 작용기전에 따르면, 이 약을 임부에게 투여 시 태아에게 위험을 초래할 수 있다. 임부에게 투여한 정보는 없지만, 사람에게 이 약 무수물로써 70 mg/m^2을 투여 시의 이리노테칸 노출보다 더 낮은 이리노테칸 노출용량에서 기관 형성이 진행 중인 임신한 랫드 및 토끼에서 배태자독성 및 최기형성이 관찰되었다.

나노리포좀이리노테칸이 생식 및 태아 발달에 미치는 영향을 평가한 동물 연구는 실시된 바 없지만, 이리노테칸염산염으로 실시한 연구는 있다. 이리노테칸은 정맥 투여 후 랫드의 태반을 통과한다. 기관형성기 동안 이리노테칸을 랫드와 토끼에게 1일 6 mg/kg 용량으로 정맥 투여한 결과, 착상 후 손실이 증가하였고, 생존 태자수가 감소하였다. 랫드에 대한 다른 연구에서 이 용량은 이 약을 70 mg/m^2용량으로 투여 받은 환자에서 곡선하면적(AUC)에 근거한 이리노테칸 노출의 약 0.002배의 이리노테칸 노출이었다. 이리노테칸염산염을 1일 1.2 mg/kg(이 약 투여 시, AUC에 근거한 이리노테칸에 대한 임상 노출의 약 0.0002배)보다 높은 용량으로 투여한 결과, 랫드에서 구조 이상과 성장 지연이 발생하였다. 기형발생 효과는 외표이상, 내장기형 및 골격기형을 포함하였다. 기관형성기부터 이유기까지 이리노테칸염산염을 랫드 어미에게 1일 6 mg/kg 용량으로 투여한 결과, 차세대에서 학습능력 저하 및 암컷 체중감소가 나타났다.

3) 수유부: 이 약을 수유부에게 투여 시 모유수유 중인 유아에게 중대한 이상반응이 발생할 가능성이 있기 때문에, 이 약을 투여 중 및 마지막 투여 후 1 개월 동안 모유수유를 중단하도록 한다.

이 약, 이리노테칸 또는 그 활성대사물인 SN-38이 모유에 존재하는지, 또는 수유 중인 유아나 모유의 생산에 영향을 미치는지에 관한 정보는 없지만 동물실험에서 이리노테칸이 랫드의 유즙에 존재하는 것이 보고되었다 (방사성표지된 이리노테칸염산염을 정맥 투여한지 5분 이내에 랫드 유즙에서 방사능이 나타났으며, 투여 4시간 후 혈장 농도 대비 최대 65배 농축되었다).

4) 수태능: 페길화된 리포좀화 이리노테칸의 투여를 시작하기 전에 환자에게 배자(gamete) 보존에 대한 조언을 고려한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성 · 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

임상시험 NAPOLI-1과 NAPOLI-3에서 이 약을 단독으로 투여 받거나, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용 또는 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용하여 투여 받은 환자 634명 중 49%가 65세 이상이었고, 10%가 75세 이상이었다. 고령자에서 전반적인 안전성 및 유효성의 차이가 관찰되지 않았다.

9. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

간장애 및 신장애 환자에서 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다. ('13.전문가를 위한 정보' 항 참조)

10. 과량투여시의 처치
이 약 과량투여 시 효과적인 치료방법으로 알려진 치료는 없다.

11. 적용상의 주의
1) 조제
- 바이알에서 이 약의 계산된 용량을 취한다. 이 약을 21게이지보다 얇은 바늘을 사용하여 5% 포도당 주사액이나 0.9% 염화나트륨 주사액 500mL에 희석한 후, 위아래로 부드럽게 뒤집으며 혼합한다. 사용하지 않고 남은 바이알 내용물은 폐기한다.
- 희석된 용액은 차광하여 보관한다.
- 희석된 용액은 실온에서 보관 시 조제 4시간 이내에 투여하고, 냉장조건(2℃ - 8℃)에서 보관 시 조제 24시간 이내에 투여한다. 투여 시에는 희석 용액이 실온이 되도록 한 다음 투여한다.
- 얼리지 않는다.
2) 투여
- 희석 용액은 90분에 걸쳐 점적 정맥주사한다. 인라인 필터를 사용해서는 안 된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
이 약은 세포독성이 있기 때문에 규정에 따라 취급하고 임부는 이 약을 취급해서는 안된다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
- 작용기전
리포좀화 이리노테칸 주사는 지질 이중층 소포 또는 리포좀에 캡슐화된 토포이소머라제1 억제제이다. 토포이소머라제1은 DNA 단일가닥 손상을 유도하며 비틀림 무리(torsional strain)를 완화한다. 이리노테칸과 그 활성대사체인 SN-38은 토포이소머라제1 효소-DNA복합체에 가역적으로 결합하고 단일 가닥 절단 부위의 재결합을 방지하고, 그 결과 노출시간에 의존적인 DNA 이중가닥 손상과 세포사를 유도한다. 인간 종양 이종이식 마우스에서, 이리노테칸염산염 동등 용량 기준 5배 더 낮은 용량의 리포좀화 이리노테칸을 투여하였을 때, 종양 내 SN-38의 노출 수준은 유사하였다.
2) 약동학적 정보
총 이리노테칸과 총 SN-38의 혈장 약동학이 이 약을 단일요법 또는 병용화학요법으로 35mg/m^2에서 155mg/m^2의 용량을 투여 받은 암 환자들을 대상으로 평가되었으며, 용량에 비례한 농도 증가가 관찰되었다.
이 약 70 mg/m^2을 단일요법 또는 병용화학요법으로 투여한 경우의 총 이리노테칸과 총 SN-38의 약동학적 매개변수는 표 8과 같다.
표8. 총 이리노테칸 및 총 SN-38의 기하학적 평균(CV) 요약

용량 (mg/m^2)	기술 통계	총 이리노테칸				총SN-38		
		C_{max} [μg/mL]	AUC_{SS} [day•μg/mL]	$t_{1/2}$ [day]	V [L]	C_{max} [ng/mL]	AUC_{SS} [day•ng/mL]	V [L]
50	기하평균	25.1	37.8	1.93	3.63	2.09	12.1	3.46
	CV (%)	18.5	73.6	14	33.5	42.1	46.6	35.5
70	기하평균	30.8	50.4	1.87	4.23	2.64	14.7	4.06
	CV (%)	19.7	75.3	26.4	28.1	64.5	58	29.4

AUC_{SS}: 항정 상태에서 시간-혈장농도 곡선하 면적
$t_{1/2}$: 말기 소실 반감기
V: 분포 용적
-분포
리포좀화 이리노테칸의 직접 측정에 따르면, 이리노테칸의 95%가 리포좀 캡슐화 상태로 유지되었으며, 총 이리노테칸과 캡슐화 형태 간의 비율은 투여 후 0시간부터 170시간까지 시간 경과에 따라 변하지 않았다. 평균 분포용적은 표8과 같다. 이 약의 혈장 단백질 결합은 총 이리노테칸의 0.44%미만이다.
-제거
대사
이 약의 대사는 평가되지 않았다. 이리노테칸은 다양한 효소 시스템에 의해 광범위한 대사 변환이 이루어지며 이는 카복실에스터레이스 효소에 의해 활성 대사물질인 SN-38로의 전환과, SN-38이 UGT1A1 효소에 의해 비활성 대사물질인 글루쿠로니드 대사물질인 SN-38G로 전환되는 과정을 포함한다. 또한 이리노테칸은 CYP3A4 매개 산화적 대사를 통해 여러 비활성 산화 대사물질로 산화될 수 있으며, 이 중 하나는 카복실에스터레이스 효소에 의해 가수분해되어 SN-38을 방출할 수 있다. 리포좀화 이리노테칸에 대한 집단약동학 분석에서, UGT1A1*28 7/7 비동형접합체인 환자와 비교한 결과 UGT1A1*28 7/7 동형접합 상태(10.6%)는 SN-38 제거율에 영향을 미치지 않았다.
-특수 환자군
연령, 성별, 인종, 신장 및 간기능 장애:
집단 약동학 분석에 따르면, 연령(20~87세) 및 체표면적(BSA, 1.15~2.88m^2)이 이리노테칸 및 SN-38의 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다.
여성에서 이리노테칸 AUC와 SN-38의 AUC가 남성환자에 비해 각각 28% 및 32% 높게 나타났다. 아시아인에서 이리노테칸 AUC가 비아시아인에 비해 32% 낮게 나타났다. 경증 또는 중등도의 신기능 장애가 있는 환자에서 체표면적 보정 후 비교 시, 정상 신기능 환자와 이리노테칸 및 SN-38의 노출 수준이 유사하였다. 경증 간기능 장애(NCI 기준에 따름)가 있는 환자에서 정상 간기능 환자와 이리노테칸 및 SN-38의 노출 수준이 유사하였다. 중증의 신기능 장애 환자(CLcr <30ml/min) 또는 중등도 및 중증의 간기능 장애 환자에서의 이리노테칸 및 SN-38 노출 영향을 평가하기에는 데이터가 충분하지 않았다. AST/ALT 수치 상승은 이리노테칸의 청소율에 영향을 미치지 않으나, 빌리루빈 수치 증가가 SN-38 청소율 감소와 관련이 있었다. 빌리루빈 수치가 1.14 mg/dL(전체 인구의 95번째 백분위수)인 경우, 빌리루빈 수치 중앙값 0.44 mg/dL인 경우에 비해 SN-38의 AUC가 32% 증가했다. 빌리루빈 수치가 2.8 mg/dL를 초과하는 환자에 대한 데이터는 없다.
-약물 상호작용
집단 약동학 분석에 따르면 플루오로우라실 및 류코보린과의 병용투여는 총 이리노테칸 및 총 SN-38의 약동학에 영향을 미치지 않았다. MM-398-07-02-03 연구 및 NAPOLI-3 임상시험에서 옥살리플라틴 병용 투여 시 이리노테칸의 AUC는 33% 감소하고 SN-38 C_{max}는 23% 증가하였다.
3) 임상시험 정보
옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암 성인환자에서의 1차 치료:
이 약의 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류보코린과 병용요법에서의 유효성은 이전에 전이성 질환에 대해 화학요법을 받지 않은 전이성 췌장암 환자 770명을 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 공개, 활성대조군 임상시험 NAPOLI-3에서 평가되었다. 무작위 배정은 환자의 지역, 간 전이 여부 및 ECOG 수행능력 상태에 따라 층화되었다. 환자들은 다음 치료군 중 하나를 받도록 1:1 무작위 배정되었다.
- NALIRIFOX: 이 약을 90분에 걸쳐 50mg/m^2을 정맥주사하고, 옥살리플라틴 60mg/m^2을 120분에 걸

쳐 정맥투여, 류코보린 400mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥투여, 이후 플루오로우라실 2400mg/m^2을 46시간에 걸쳐 정맥투여한다. 이 병용요법은 매 2주마다 투여한다.

- Gem+NabP: Nab-paclitaxel 125 mg/m^2를 35분에 걸쳐 정맥주사한 후, 젬시타빈 1000 mg/m^2를 30분에 걸쳐 정맥주사로 28일 주기 중 1일, 8일, 15일에 투여하였다.

UGT1A1*28 대립유전자에 대해 동형접합인 환자들에서 동일한 용량(50mg/m^2)으로 이 약을 시작하였다. 치료는 RECIST v1.1에 의해 정의된 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속되었다. 종양 상태 평가는 베이스라인에서 수행되었으며, 이후에는 8주간격으로 연구자에 의해 RECIST v1.1에 따라 평가되었다.

주요 유효성 평가변수는 전체생존(OS)이었다. 추가적인 유효성 평가변수는 연구자 평가에 따른 무진행생존(PFS) 및 객관적 반응률(ORR)이었다.

기본 인구통계 및 환자 특성은 다음과 같다. 환자의 연령 중앙값은 65세(범위: 20-85세), 65세 이상 50%, 남성 56%, 백인 83%, 아시아인 4.9%, 흑인 또는 아프리카계 미국인 2.5%, 다인종 0.4%, 아메리카 인디언 또는 알래스카 원주민 0.3%, 하와이 원주민 및 기타 태평양 제도 주민 0.1%, 기타 1.7%, 미보고 7%였으며, 비히스패닉계 82%, 히스패닉계 10%, 미보고 8%, 그리고 ECOG 전신 활동도는 각각 44%의 환자에서 0, 56%에서 1이었으며 80%는 간 전이가 있었다.

NAPOLI-3 임상시험에서 NALIRIFOX군이 Gem+NabP군에 비해 전체생존(OS)과 무진행생존(PFS)의 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, 이는 표9 및 그림1과 같다.

표9. NAPOLI-3 임상시험의 무작위 배정된 전체 환자의 유효성 결과

	NALIRIFOX* (N=383)	Gem+NabP (N=387)
전체생존(OS)		
사망, n (%)	259 (68)	285 (74)
OS 중앙값(개월)	11.1	9.2
(95% CI)	(10.0, 12.1)	(8.3, 10.6)
위험비 (95% CI) *	0.84 (0.71, 0.99)	
p-value †	0.0403	
무진행생존(PFS)		
사망 또는 질병진행, n (%)	249 (65)	259 (67)
PFS 중앙값(개월)	7.4	5.6
(95% CI)	(6.0, 7.7)	(5.3, 5.8)
위험비 (95% CI)*	0.70 (0.59, 0.85)	
P-값 †	0.0001	
객관적 반응률 #		
ORR (95% CI)	41.8 (36.8, 46.9)	36.2 (31.4, 41.2)
CR, n (%)	1 (0.3)	1 (0.3)
PR, n (%)	159 (41.5)	139 (35.9)

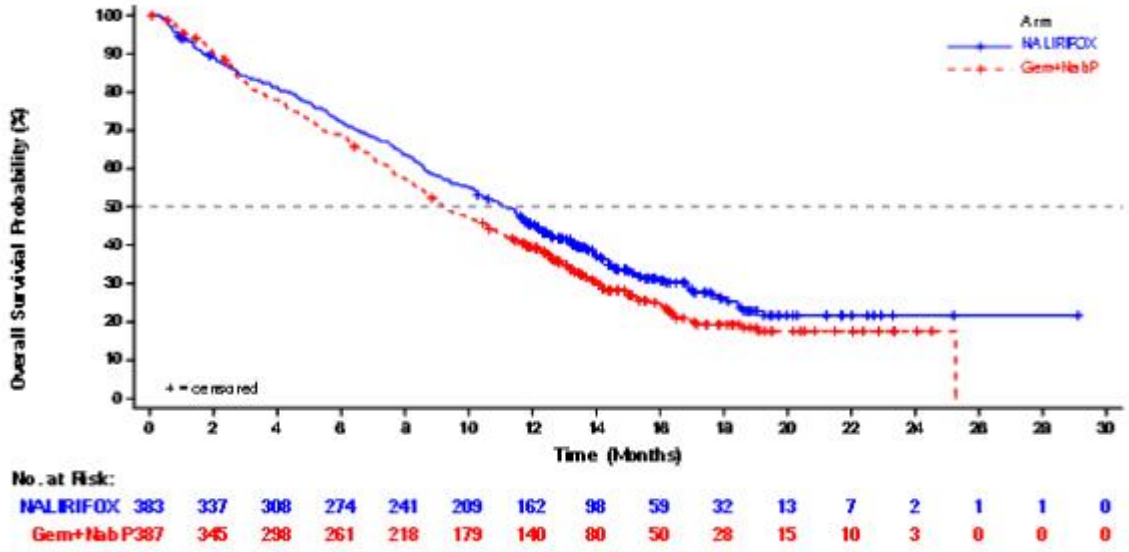
* NALIRIFOX= 이 약+oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin; Gem+NabP=gemcitabine+nab-paclitaxel; CI=신뢰구간

** 층화된 Cox 비례위험 모형에 기반함; ECOG 전신활동도(0 vs. 1), 지역(북미, 동아시아 및 기타 지역) 및 간 전이여부에 따라 층화하여 상호작용 웹 응답 시스템을 통해 분석함

† 층화된 로그 순위 검정에 기반함.

ORR 결과는 통계적으로 유의하지 않았음.

그림1. NAPOLI-3 임상시험에서 무작위 배정된 전체 환자의 전체생존(OS)에 대한 Kaplan Meier 곡선



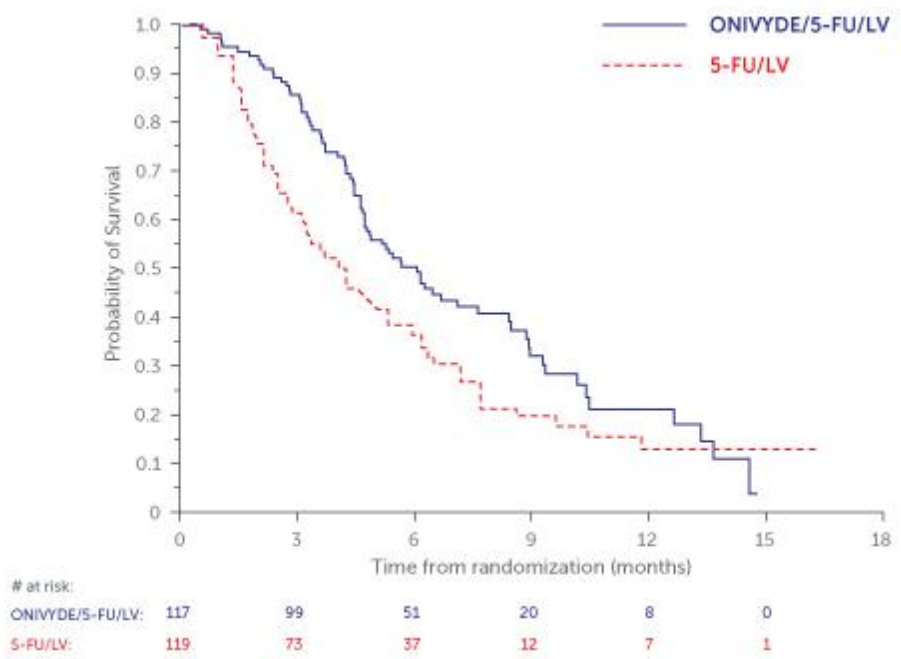
이전 치료 경험이 있는 전이성 췌장암에 대한 플루오로우라실 및 류코보린과의 병용요법:
젬시타빈 또는 젬시타빈을 포함하는 항암요법 이후 질병 진행이 문서화된 전이성 췌장암 환자에 대한 이 약의 유효성이 3군, 무작위배정, 공개 임상시험 NAPOLI-1에서 평가되었다.
주요 선정기준은 Karnofsky 수행 상태(KPS) ≥70, 기관에서 정한 정상 범위 내의 혈청 빌리루빈 수치 그리고 알부민 ≥ 3.0 g/dl이 포함되었다. 환자들은 이 약의 플루오로우라실 및 류코보린과의 병용요법군(이 약/FU/LV), 이 약의 단독요법군, 플루오로우라실 및 류코보린군(FU/LV)으로 무작위 배정되었다. 무작위 배정은 환자의 인종(백인 vs 동아시아인 vs 기타), KPS(70-80 vs 90-100), 기저 알부민 수치(≥4 g/dL vs. 3.0-3.9 g/dL)에 따라 층화되었다.
이 약의 플루오로우라실 및 류코보린과의 병용요법으로 무작위 배정된 환자들은 매 2주마다 이 약 70 mg/m^2을 90분에 걸쳐 정맥주사 한 후, 류코보린 400 mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥주사하고, 그 다음 플루오로우라실 2400 mg/m^2을 46시간에 걸쳐 정맥투여 받았다. 이 약 70 mg/m2 용량은 이리노테칸 유리염기 기준이다(이리노테칸 염산염 삼수화물 기준 80mg/m^2에 해당). 이 약 단독요법군으로 무작위 배정된 환자들은 이 약 100mg/m^2을 90분에 걸쳐 정맥주사로 3주마다 1회 투여 받았다. FU/LV 투여군으로 무작위 배정된 환자들은 류코보린 200mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥주사하고, 플루오로우라실 2000mg/m^2을 24시간에 걸쳐 정맥투여 받았으며, 이는 6주 주기 중 1,8,15,22일에 시행되었다. UGT1A1*28 대립유전자에 동형접합체인 환자들은 이 약의 초기용량을 감량하여 투여받았다(FU/LV 병용 시에는 50mg/m2, 단독 투여 시에는 70mg/m2). 이상반응으로 인해 이 약을 중단 또는 투여 보류한 경우, FU도 함께 중단 또는 투여 보류되었다. 이상반응으로 이 약의 용량이 감량된 경우, FU의 용량도 25% 감량하였다. 치료는 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속되었다.
주요 유효성 평가변수는 전체생존(OS)이었으며, 이 약 단독군 대비 FU/LV, 이 약/FU/LV 대비 FU/LV의 두 쌍별 비교를 통해 평가하였다. 추가 유효성 평가변수로는 무진행생존(PFS) 및 객관적 반응률(ORR)이 포함되었다. 종양 상태 평가는 베이스라인에서 수행되었으며, 이후에는 6주 간격으로 실시되었다. 본 임상시험은 2군 연구로 시작되었으며, 이후 제3군(이 약/FU/LV)이 추가되었다. 이 약/FU/LV군과 FU/LV군 간의 비교는 프로토콜 수정 이후 FU/LV군에 등록된 환자에 한하여 이루어졌다. 총 417명의 환자가 이 약의 플루오로우라실 및 류코보린과의 병용요법군(N=117), 단독요법군(N=151), 플루오로우라실 및 류코보린군(N=149)으로 무작위 배정되었다.
NAPOLI-1 임상시험은 이 약/FU/LV군이 FU/LV군에 비해 전체 생존(OS)을 통계적으로 유의하게 개선

함을 나타냈으며, 이는 표 10과 그림 2와 같다.
이 약 단독군은 FU/LV군 대비 전체생존의 개선을 보이지 않았다(위험비=1.00, p값=0.97(양측 로그 순위 검정)).

표10. NAPOLI-1 임상시험 유효성 결과

	이 약/5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
전체생존[1]		
사망, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS 중앙값 (개월)	6.1	4.2
(95% 신뢰구간(CI))	(4.8, 8.9)	(3.3, 5.3)
위험비 (95% CI)[3]	0.67 (0.49-0.92)	
p-값[4]	0.0122	
무진행생존[1,2]		
사망 또는 질병 진행, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS 중앙값 (개월)	3.1	1.5
(95% 신뢰구간 (CI))	(2.7, 4.2)	(1.4, 1.8)
위험비(95% CI)[3]	0.56 (0.41-0.75)	
p-값[4]	0.0001	
객관적 반응률[2]		
n	19	1
ORR (%)	16.2	0.8
(95% 신뢰구간(CI))[5]	(9.6, 22.9)	(0.0, 2.5)
반응률 차이 (95% CI)[5]	15.4 (8.5, 22.3)	
p-값[6]	< 0.0001	

[1] 중앙값은 Kaplan-Meier 추정치에 따른 생존 기간 중앙값
[2] RECIST 1.1에 근거함
[3]Cox 회귀 모델 분석
[4] 비층화 로그 순위 테스트
[5] 정규 근사를 기반으로 함
[6] 피셔 정확 검정
FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=신뢰구간
그림2. NAPOLI-1 임상시험에서 무작위 배정된 전체 환자의 전체생존(OS)에 대한 Kaplan Meier 곡선



약물유전체학

UGT1A1*28 대립유전자가 동형접합인 환자는 이리노테칸 염산염으로 인한 중성구 감소증의 위험이 증가하였다. NAPOLI-1 임상시험에서 UGT1A1*28 대립유전자가 동형접합인 환자(N=7)는 이 약의 FU/LV과 병용 투여시 감량된 용량(50 mg/m²)으로 시작하였다. 해당 환자들에서의 3 또는 4등급 중성구 감소증 발생률은 28.6%(7명 중 2명)로 나타났으며, 이는 이 약을 70 mg/m² 용량으로 시작한 비동형접합 환자군(N=110)의 발생률 27.3%(110명 중 30명)와 유사하였다. NAPOLI-3 임상시험에서 UGT1A1*28 대립유전자가 동형접합인 환자(N=39)는 비동형접합인 환자(N=328)와 동일하게 이 약을 모두 동일한 시작 용량(50 mg/m²)으로 투여받았다. 3 또는 4등급 중성구 감소증의 발생률은 UGT1A1*28 대립유전자 동형접합 환자군에서 23%, UGT1A1*28 대립유전자 비동형접합 환자군에서 13%로 나타났다. 또한, 치료 중 발생한 이상반응으로 인한 이 약의 용량을 감량한 빈도는 UGT1A1*28 대립유전자 동형접합 환자군과 비동형접한 환자군에서 각각 59% 및 51%로 보고되었다.

4) 독성시험 정보

이리노테칸 염산염은 시험관 내(in vitro) 실험(중국 햄스터 난소 세포에서의 염색체 이상)과 생체 내(in vivo) 실험(쥐 소핵시험) 모두에서 염색체의 구조적 이상(clastogenic) 작용이 알려져 있다. 리포좀화 이리노테칸 주사제를 3주 간격으로 총 6회에 걸쳐 개에게 15mg/kg이상의 용량(이 약 70mg/m^2 투여 시 이리노테칸의 임상노출량의 약 3배에 해당함) 투여 시, 수컷 및 암컷 생식기관의 위축이 관찰되었다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2025.1.31.	-
보완요청일자	2025.4.30.	2025.4.30.
보완접수일자	2025.7.29.	
최종처리일자	2025.7.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료

   가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이전에 췌장의 전이성 선암종에 대한 항암화학요법을 받지 않은 시험대상자에서 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암의 1차 요법에 대한 효능효과를 추가하고자 임상자료 2건을 제출하였음(제3상 임상시험(NAPOLI-3) 포함).
- 이전에 화학요법을 받지 않은 전이성 췌장암 환자에서 이리노테칸 리포좀 주사제, 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류보코린과 병용요법(NALIRIFOX 투여군)의 안전성 및 유효성을 Nab-파클리탁셀 + 젬시타빈 투여군(Gem+NabP)과 비교하는 무작위배정, 다기관, 공개, 활성대조군의 제3상 임상시험(NAPOLI-3)에서, NALIRIFOX 투여군이 Gem+NabP 투여군에 비해 전체생존(OS)과 무진행생존(PFS)에서 통계적으로 유의한 개선을 보여주었음. 안전성 프로파일은 개개 주성분에서 기 알려진 프로파일과 유사하였으며, 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음.
  - (OS) NALIRIFOX 투여군은 Gem+NabP 투여군과 OS에 대해 통계적으로 유의한 차이를 보였음(stratified HR 0.84[95%CI 0.71-0.99]. stratified log-rank test p-value 0.04). NALIRIFOX 투여군의 OS 중앙값은 11.1개월[95%CI 10.0-12.1개월]이었으며, Gem+NabP 투여군의 경우 9.2개월[95%CI 8.3-10.6개월]이었으로, OS 중앙값에 대한 군 간 차이는 1.9개월이었음. NALIRIFOX 투여군 및 Gem+NabP 투여군의 12개월 시점의 생존율은 각각 45.6%, 39.5%였으며, 18개월 시점의 생존율은 각각 26.2%, 19.3%였음
  - (PFS) PFS 사건은 508건 보고되었음. NALIRIFOX 투여군은 Gem+NabP 투여군과 PFS에 대해 통계적으로 유의한 차이를 보였음(stratified HR 0.70[95%CI 0.59-0.84], stratified log-rank test p-value = 0.0001). NALIRIFOX 투여군의 PFS 중앙값은 7.4개월[95%CI 6.0-7.7]인 반면 Gem+NabP 투여군은 5.6개월[95%CI 5.3-5.8]이었으며, PFS 중앙값에 대한 군 간 차이는 1.8개월이었음

[약어 및 정의]

- 5-FU: 5-Fluorouracil
- ADR: Adverse Drug Reaction
- AE: Adverse event
- BOR: Best overall response
- CA 19-9: Carbohydrate Antigen 19-9
- CR: Complete response
- DOR: Duration of response
- EPR: Enhanced permeability and retention
- FOLFIRINOX: (Regimen) 5-fluorouracil/leucovorin, irinotecan(non-liposomal) + oxaliplatin
- Gem+NabP: (Regimen) gemcitabine + nanoparticle albumin-bound paclitaxel
- HR: Hazard ratio
- ILD: Interstitial Lung Disease
- LV: Leucovorin

- Nab-paclitaxel: Nanoparticle albumin-bound paclitaxel
- NALIRIFOX: (Regimen) irinotecan liposome injection, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin
- ORR: Objective response rate
- OS: Overall survival
- PD: Progressive disease or disease progression
- PFS: Progression-free survival
- PR: Partial response

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

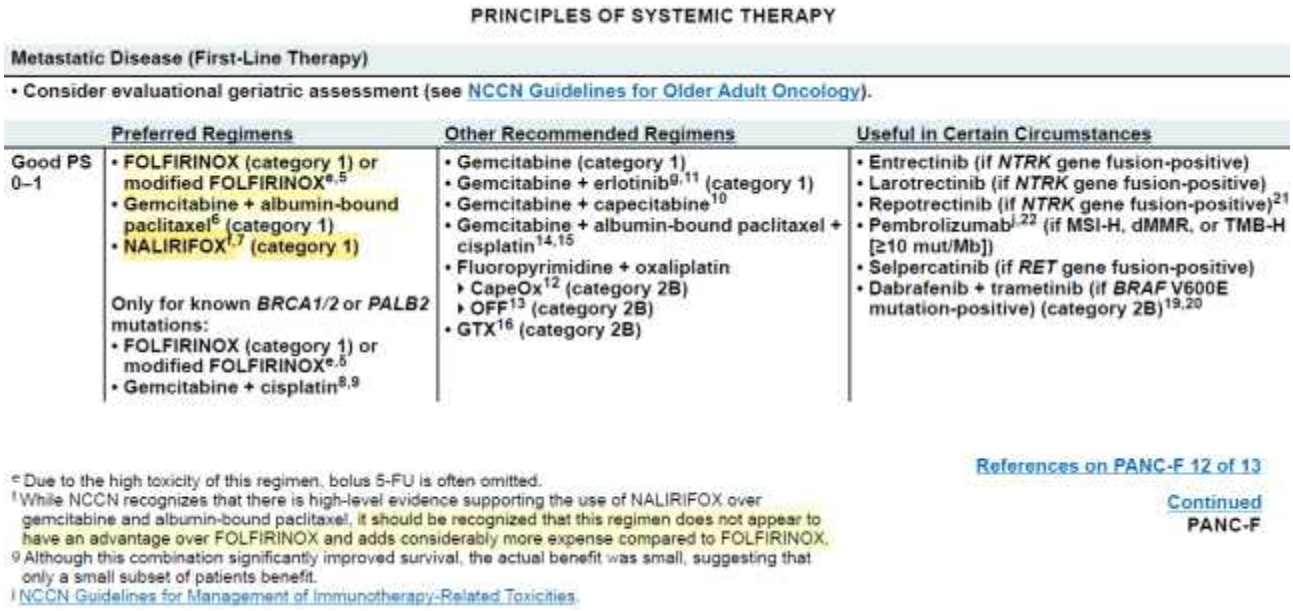
- 제품명 : 오니바이드주(나노리포좀이리노테칸)
- 약리작용 : 토포이소머라제1 억제제
  - 리포좀화 이리노테칸 주사는 지질 이중층 소포 또는 리포좀에 캡슐화된 토포이소머라제1억제제임. 토포이소머라제1은 DNA 단일가닥 손상을 유도하며 비틀림 무리(torsional strain)를 완화함. 이리노테칸과 그 활성대사체인 SN-38은 토포이소머라제1 효소-DNA복합체에 가역적으로 결합하고 단일 가닥 절단 부위의 재결합을 방지하고, 그 결과 노출시간에 의존적인 DNA 이중가닥 손상과 세포사를 유도함. 인간 종양 이종이식 마우스에서, 이리노테칸염산염 동등 용량 기준 5배 더 낮은 용량의 리포좀화 이리노테칸을 투여하였을 때, 종양 내 SN-38의 노출 수준은 유사하였음

1.2. 기원 및 개발경위

- 전이성 췌장 선암종 환자가 이용할 수 있는 1차 요법으로 젬시타빈 + Nab-파클리탁셀 또는 FOLFIRINOX 요법(irinotecan (non-liposomal) + oxaliplatin + 5-FU/LV)이 권고되고 있음. 다만 이러한 치료에도 불구하고, 예후가 좋지 않고 OS 중앙값이 1년 미만인 점 등을 고려할 때, 전이성 췌장 선암종 환자의 1차 요법은 제한적임
- 신청사는 이전에 화학요법 경험이 없는 전이성 췌장 선암종 환자를 대상으로 이리노테칸 리포좀 주사제(Onivyde® Pegylated Liposomal)과 옥살리플라틴 및 5-fluorouracil/leucovorin(5-FU/LV) 병용(NALIRIFOX 요법)을 평가하는 제3상 핵심 임상시험을 근거로, 전이성 췌장암의 1차 요법을 신청하고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- NCCN 가이드라인(2025. v2 2025.02.03.), 전이성 단계에서 1차 요법(First-Line Therapy)



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Consider evaluational geriatric assessment (see NCCN Guidelines for Older Adult Oncology).

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1	• FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX[e,5] • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel[6] (category 1) • NALIRIFOX[f,7] (category 1) Only for known *BRCA1/2* or *PALB2* mutations: • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX[e,5] • Gemcitabine + cisplatin[8,9]	• Gemcitabine (category 1) • Gemcitabine + erlotinib[9,11] (category 1) • Gemcitabine + capecitabine[10] • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin[14,15] • Fluoropyrimidine + oxaliplatin ▸ CapeOx[12] (category 2B) ▸ OFF[13] (category 2B) • GTX[16] (category 2B)	• Entrectinib (if *NTRK* gene fusion-positive) • Larotrectinib (if *NTRK* gene fusion-positive) • Repotrectinib (if *NTRK* gene fusion-positive)[21] • Pembrolizumab[i,22] (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Selpercatinib (if *RET* gene fusion-positive) • Dabrafenib + trametinib (if *BRAF* V600E mutation-positive) (category 2B)[19,20]

[e] Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.
[f] While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over gemcitabine and albumin-bound paclitaxel, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX and adds considerably more expense compared to FOLFIRINOX.
[9] Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.
[i] NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities

References on PANC-F 12 of 13

Continued

PANC-F

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 오니바이드주 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 희귀의약품 지정(접수번호 20240177601(2024.09.23.))

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

• 기허가사항과 동일

3. 안정성에 관한 자료 : 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• EU 허가 당시 제출자료 증명서 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

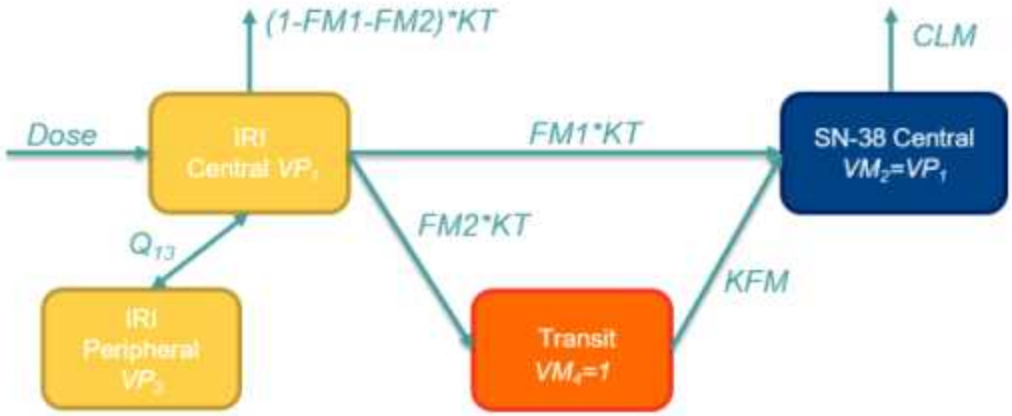
• 임상자료 : 2건(제2상 1건, 제3상 1건)

6.3. 생물약제학시험 : 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험 : 해당사항 없음

- NAPOLI-3 임상시험을 포함한 집단 약동학 모델은 총 이리노테칸의 약동학은 1차 소실을 포함하는 2구획(2-compartment), SN-38은 1구획(1-compartment)으로 구성되고, 두 성분 모두 1차 소실을 거쳤고 이리노테칸에서 SN-38로 가는 2개의 병렬 대사 경로(직접 경로와 추가 전달(transit) 구획에 의해 지연되는 경로)를 사용하였음. SN-38의 분포용적은 이리노테칸의 추정치와 동일하다고 가정하였음

Figure 1. Structural PopPK Model for Irinotecan and SN-38



Abbreviations: CLP=irinotecan elimination clearance; FR1 = fraction of parent metabolized via 1st order process; FR2 = fraction of parent metabolized via transit; CLM=SN-38 elimination clearance; FM1=fraction of total rate of elimination accounting for direct transformation of irinotecan into SN-38; FM2=fraction of total rate of elimination accounting for delayed transformation of irinotecan into SN-38; KT=total rate of irinotecan elimination; KFM=rate of SN-38 formation out of transit compartment; Q13=irinotecan apparent inter-compartmental clearance to the peripheral compartment; VM_2=SN-38 central compartment volume; VM4=transit compartment volume; VP1=irinotecan central compartment volume; VP3=irinotecan peripheral compartment volume.

Note: FM1 = FR1 / (1+FR1+FR2), FM2 = FR2 / (1+FR1+FR2)

- 이리노테칸의 AUC에 주요하게 영향을 미치는 공변량은 여성, 옥살리플라틴 병용 약물 및 아시아계 등이었으며, SN-38의 AUC에 주요하게 영향을 미치는 공변량은 여성 및 빌리루빈 농도이었음

Figure 10. Parametric Forest Plot to Assess the Effect of Relevant Covariates on AUC of Plasma Irinotecan

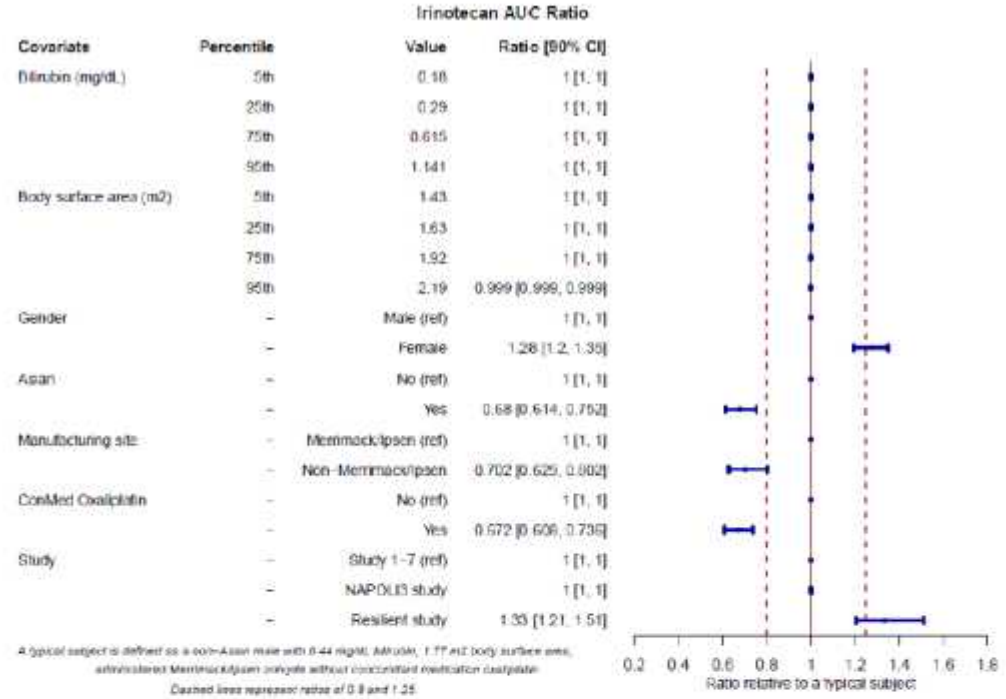
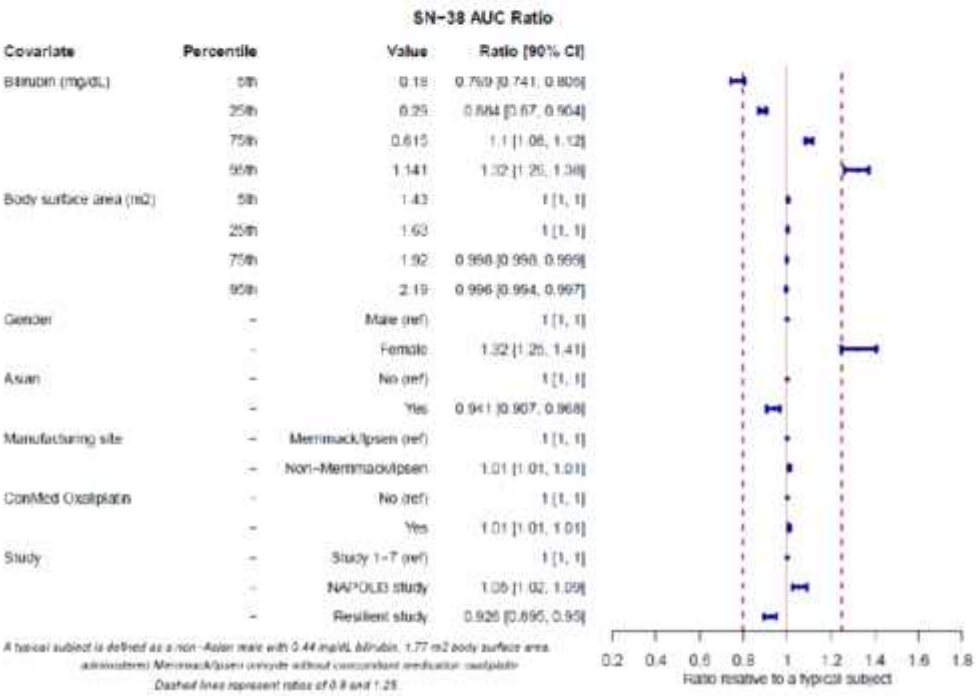


Figure 12. Parametric Forest Plot to Assess the Effect of Relevant Covariates on AUC of Plasma SN-38



- UGT1A1*28 7/7 유전자형은 이리노테칸 리포좀 주사제의 약동학적 특성에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았음
- 노출-반응(호중구 감소증 및 3등급 이상 설사) 분석 시 이리노테칸 및 SN-38 전신 노출 증가가 3등급 이상 설사 발생률 증가와 유의미한 상관성을 나타냈음

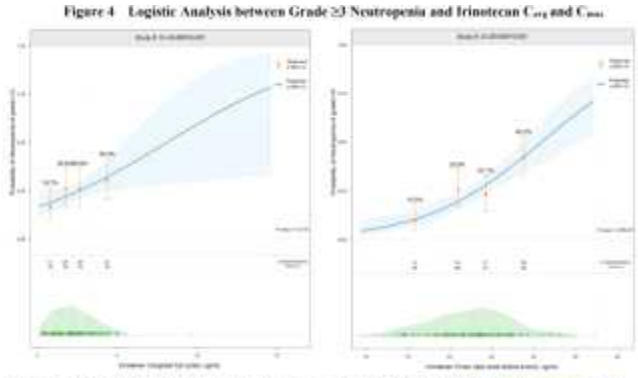


Figure 4 Logistic Analysis between Grade ≥3 Neutropenia and Irinotecan C_{avg} and C_{max}

Data source: Module 5.3.3.5 Population PK Analysis for Onivyde (NAPOLI 3), NP42414 Figures 13 and 14

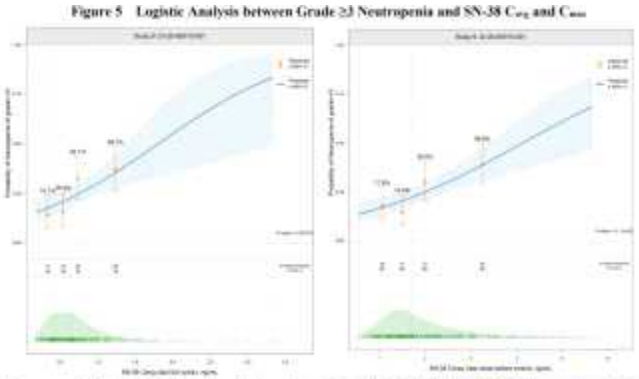


Figure 5 Logistic Analysis between Grade ≥3 Neutropenia and SN-38 C_{avg} and C_{max}

Data source: Module 5.3.3.5 Population PK Analysis for Onivyde (NAPOLI 3), NP42414 Figures 15 and 16

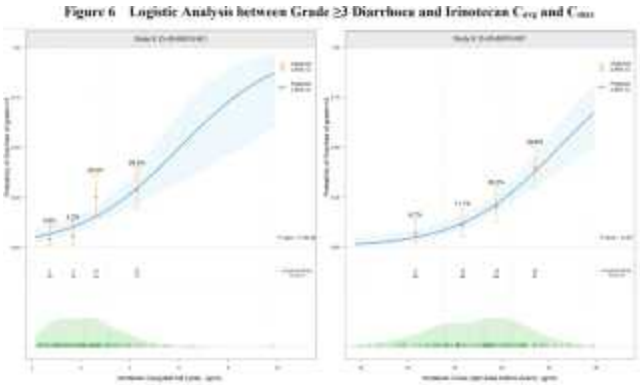


Figure 6 Logistic Analysis between Grade ≥3 Diarrhoea and Irinotecan C_{avg} and C_{max}

Data source: Module 5.3.3.5 Population PK Analysis for Onivyde (NAPOLI 3), NP42414 Figures 17 and 18

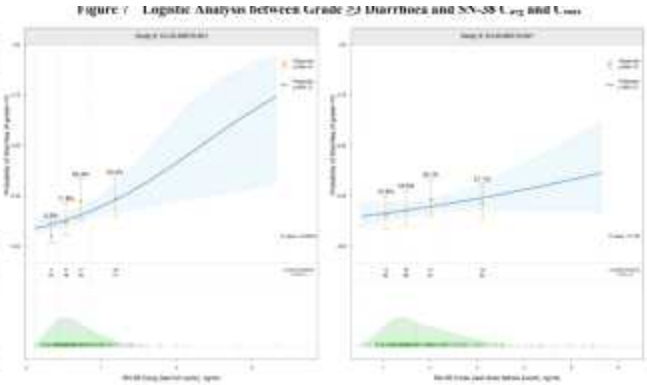


Figure 7 Logistic Analysis between Grade ≥3 Diarrhoea and SN-38 C_{avg} and C_{max}

Data source: Module 5.3.3.5 Population PK Analysis for Onivyde (NAPOLI 3), NP42414 Figures 19 and 20

- NAPOLI-3 임상시험을 대상으로 이리노테칸 및 SN-38의 유효성 평가변수(ORR, OS, PFS)와 다양한 전신 노출 지표(Cavg 및 Cmax 포함) 상관성 확인 결과, 의미있는 상관성 확인 되지 않았음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>대상환자군</th><th>설계</th><th>투여약물 및 투여방법</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td colspan="6">§ 제2상 임상시험</td></tr>
<tr><td colspan="6">MM-398-07-02-03: 이전 치료 경험이 없는 전이성 췌장 선암 환자에 대한 Nab-파클리탁셀 및 젬시타빈 대비 나노리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 병용 용법의 무작위 배정, 라벨 공개 제2상 임상시험(2015.10.19.-2021.02.15.)</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>전이성 췌장선암종 치료경험이 없는 시험대상자를 대상으로 이리노테칸 리포좀 주사제와 5-플루오로우라실/류코보린 및 옥살리플라틴 병용 투여의 안전성, 내약성, 예비 유</td><td>전이성 췌장 선암종 치료 경험이 없는 절제 불가능한 국소 진행성 및 전이성 췌장 선암종 56명
(동 일 한 NALIRIFOX 요법을 투여한 32명)</td><td>비대조, 공개, 비무작위배정, 다기관</td><td>시험군
NALIRIFOX 요법
이리노테칸 리포좀 주사 +5-FU/LV+옥살리플라틴 iv 주입 q2W
<table><tr><th></th><th>Nal-IRI</th><th>5-FU/LV</th><th>OX</th></tr><tr><td>1</td><td>70</td><td>2400/400</td><td>60</td></tr><tr><td>-1</td><td>50</td><td>2400/400</td><td>60</td></tr><tr><td>-2B</td><td>50</td><td>2400/400</td><td>85</td></tr><tr><td>-3</td><td>55</td><td>2400/400</td><td>70</td></tr></table>mg/m^2</td><td><u>유효성</u>
PFS, BOR, ORR, Disease control rate(16주), OS, DOR

<u>안전성</u>
DLT, 이상반응, 실험실적 검사이상 등

<u>약물동태학</u>
이리노테칸 약동학</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험목적</th><th>대상환자군</th><th>설계</th><th>투여약물 및 투여방법</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td></td><td>효성 조사
이리노테칸(리포좀)+5-FU/LV+옥살리플라틴</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="6">[NAPOLI 3(D-US-60010-001)] 이전에 췌장의 전이성 선암종에 대한 항암화학요법을 받지 않은 시험대상자에서 이리노테칸 리포솜 주사, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실/류코보린 vs. 납-파클리탁셀 + 젬시타빈에 대한 공개군, 무작위배정, 다기관, 제3상 임상시험(2020.02.11.-2022.07.23.)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>일차 전이성 췌장 선암종의 화학 치료 경험이 없는 피험자를 대상으로 OS 개선과 관련한 Gem+NabP 및 NALIRIFOX의 유효성 비교 평가

*DCO
‘22.07.23.</td><td>이전에 췌장의 전이성 선암종에 대한 항암화학요법을 받지 않은 시험대상자
-층화: ECOG (0 vs 1), 지역(북미 vs 동아시아 vs 그 외 지역), 간 전이 여부</td><td>공개,
다기관,
무작위 배정</td><td>시험군
NALIRIFOX 요법
이리노테칸 리포좀 주사+5-FU/LV+옥살리플라틴
28일 주기의 제1, 15일 iv 투여
<table><tr><td>Nal-IRI</td><td>5-FU/LV</td><td>OX</td></tr><tr><td>50</td><td>2400/400</td><td>60</td></tr></table>mg/m^2

대조군
Gem+NabP
젬시타빈+Nab-파클리탁셀
28일 주기의 제1, 8, 15일 시점 iv 투여</td><td><u>유효성</u>
▪ 일차 : OS
▪ 이차 : 시험자 평가에 따른 RECIST 1.1 기준 PFS, ORR

전이성 췌장 선암종의 화학 치료 경험이 없는 피험자를 대상으로 OS 개선과 관련한 Gem+NabP 및 NALIRIFOX의 유효성 비교 평가

<u>안전성</u>
DLT, 이상반응, 실험실적 검사이상 등

<u>약물동태학</u>
이리노테칸 약동학</td></tr>
</table>

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

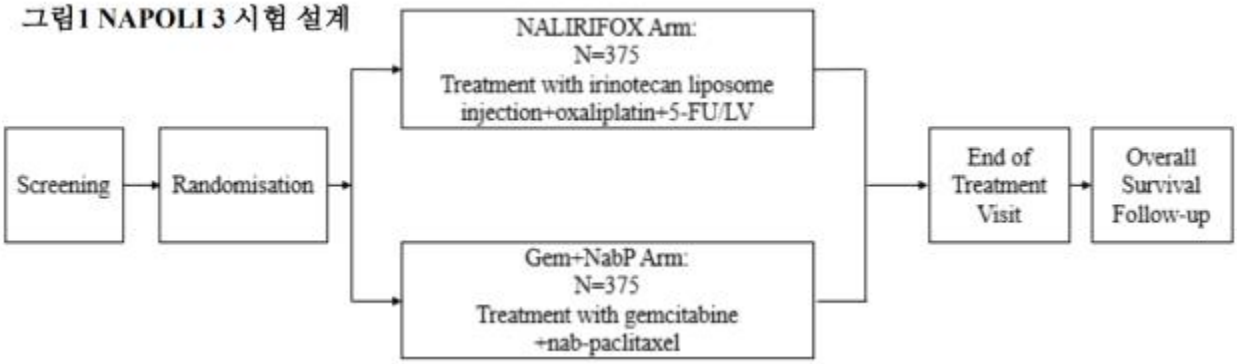
6.5.2.1. 이전에 췌장의 전이성 선암종에 대한 항암화학요법을 받지 않은 시험대상자에서 이리노테칸 리포솜 주사, 옥살리플라틴, 5-플루오로우라실/류코보린 vs. 납-파클리탁셀 + 젬시타빈에 대한 공개군, 무작위배정, 다기관, 제3상 임상시험 * 18개국, 187개 기관 참여

- 시험방법 : NAPOLI-3은 성인 전이성 췌장 선암종 환자의 1차 치료로서 NALIRIFOX 요법과 Gem+NabP 요법의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 공개, 무작위 배정, 다기관 3상 시험임. 동의서를 획득한 후, 스크리닝에 적합한 시험대상자 750명을 약 375명씩 1:1로 층화 무작위배정하였음

* 층화요인 : 미 동부 종양연구단체(ECOG) 전신수행능력(0점/1점), 지역(북미/동아시아/기타 지역[ROW]), 간 전이 여부(있음/없음)

- NALIRIFOX 투여군 : irinotecan liposome injection + 5-FU/LV + oxaliplatin
- Gem+NabP 투여군 : Gemcitabin + Nab-paclitaxel

그림1 NAPOLI 3 시험 설계



- 방사선 평가에서 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST) 1.1 버전에 의거하여 질병 진행(PD)이 결정되거나, 시험약과 관련된 수용 불가능한 독성 또는 시험약 투여 철회가 발생하기 전까지 28일 주기로 투여를 지속하는 방식으로 구성되었음.
- 시험대상자는 시험자의 평가에 따라 RECIST 1.1 기준 PD가 발생한 이후에도 임상적 유익성이 있다면 시험의뢰자나 그 위임인의 서면 승인을 받은 경우 시험약을 계속 투여할 수 있었음
- 시험약 최종 투여일로부터 약 30일 이후에 투여 단계의 최종 안전성 평가를 위해 투여 종료(EoT) 임상 방문(clinic visit)이 요구되었음. 이후 피험자들은 사망 또는 시험 종료 중 더 빠른 날짜까지 2개월에 한 번씩 전화, 이메일 또는 임상 방문을 통해 생존을 추적했음
- 아래와 같은 시점에 피험자의 동 시험의 투여 단계 참여가 종료되었다고 간주했음
  1) EoT 방문 시점
  2) 피험자가 EoT 방문에 참석하지 않은 경우, 시험약 최종 투여일로부터 30일이 경과한 시점 (단, 시험 의뢰자의 승인에 따라 피험자가 전반적인 유익성을 증명하여 허용된 투여 중단 기간을 초과한 후에도 시험약 투여를 지속하기로 한 경우는 제외)
  3) 피험자 사망 시(시험약 최종 투여 후 30일 이내에 발생한 경우)
- 시험자(investigator)가 RECIST 1.1[Eisenhauer 2009]에 따라 종양 반응을 평가하여 질병 진행 여부를 판단했으며, 이를 위해 무작위 배정 후 8주(±7일)마다 컴퓨터 단층 촬영법 (CT)나 자기 공명 영상(MRI) 검사를 진행했음
- 피험자가 RECIST 1.1 기준 PD에 해당한다고 결정될 때까지 종양 평가를 수행했음
- 투여 종료 시점에 RECIST 1.1 기준 질병 진행이 기록되지 않은 피험자의 경우 방사선 평가에 따른 질병 진행 기록과 후속 항암 치료 시작 중 먼저 발생하는 시점까지 추적 기간(follow-up period)에도 8주마다 영상 검사를 계속 진행했음

• 주요 선정기준 :
- 병리조직학적 또는 세포학적으로 췌장 선암종이 확진되었으며 전이 조건에서 치료 받은 경험이 없음
- 전이 병변 중 한 곳 이상을 CT 검사(또는 RECIST 1.1 버전 기준에 따라 MRI)로 측정 가능함
- 신장, 간, 혈액 파라미터가 적합함

[선정기준]

일반적 선정기준

▪ 시험대상자가 시험의 성격에 대하여 설명을 듣고, 시험참여에 동의하였으며, 어떠한 시험관련 활동에라도 참여하기 전에 시험대상자 동의서(ICF)에 서명함.

▪ 18 세 이상의 남성이나 임신 중이 아니고 모유수유 중이 아닌 여성:

- 가임기 여성(즉, 임신할 수 있음, 초경을 했고 폐경 전이며 영구적 불임이 아님. 영구적 불임 방법에는 자궁절제술, 양측 난관절제술과 양측 난소절제술이 포함된다)은 스크리닝 시 소변 또는 혈청 임신 검사에 기반하여 임신 검사 결과 음성이어야 한다. 폐경 후 상태는 다른 의학적 원인이 없는 상태에서 12 개월 동안 생리를 하지 않는 것으로 정의된다.

  호르몬 피임이나 호르몬 대체 요법을 사용하고 있지 않은 여성에서 폐경 후 상태를 확인하기 위해 폐경 후 범위의 높은 난포 자극 호르몬(FSH) 수준을 이용할 수 있다. 그러나, 12 개월의 무월경에 해당되지 않는 상태에서 FSH 측정만으로는 불충분하다. 가임기 여성 시험대상자는 시험기간 동안과 시험약물 마지막 투여 후 7 개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하는 데 동의해야 한다(부록 4 및 4.3.3 항도 참조한다).
- 남성 시험대상자는 시험기간 동안과 시험약물 마지막 투여 후 6 개월 동안 콘돔을 사용하는 데 동의해야 한다.

<u>질병 특이적 선정기준</u>

▪ 전이성 상황에서 이전에 치료를 받지 않은 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 췌장 선암종.

▪ 전이성 질병의 최초 진단은(미국공동암위원회(AJCC) 8th Edition 에 따라[AJCC 2017]) 스크리닝 전 6주 이내에 받아야 한다.

▪ RECIST 버전 1.1 기준에 따라 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔(또는 자기공명영상(MRI - 시험대상자가 CT 조영제에 알레르기가 있는 경우)으로 측정가능한 하나 이상의 전이성 병변이 있는 시험대상자.

▪ 스크리닝 시와 무작위배정 전 7 일 이내 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 수행능력 상태 0 또는 1.

<u>혈액학적, 생화학적 및 기관 기능 선정기준</u>

▪ 다음의 혈구수로 증명되는 적절한 생물학적 파라미터를 나타내는 시험대상자:

- 무작위배정 전 7일 안에 조혈 성장인자의 사용 없이, 절대 호중구수(ANC) ≥2000/mm^3
- 혈소판수 ≥100,000/mm^3
- 무작위배정 전 14일 안에 얻은 헤모글로빈(Hgb) ≥9 g/dL

▪ 다음으로 증명되는 적절한 간 기능:

- 혈청 총 빌리루빈 ≤1.5x 정상 상한(ULN) (담도 폐쇄에 대한 담즙 배액은 허용됨), 그리고
- 아스파르트산 아미노기 전이효소(AST) 및 알라닌 아미노기 전이효소(ALT) ≤2.5x ULN (간 전이가 있을 경우 ≤5x ULN 허용가능).

▪ 크레아티닌 청소율(CLCR) >30 mL/min 인 적절한 신장기능. Cockcroft-Gault 식을 이용하여 CLCR 계산 시 실제 체중을 사용해야 한다:

CLCR (mL/min) = ((140-나이 [세]) * (체중 [kg]/(혈청 크레아티닌 [mg/dL]*72).

여성 시험대상자는 결과에 0.85 를 곱한다. 체질량지수(BMI) >30 kg/m2 인 시험대상자의 경우, 보정 체중을 대신 사용해야 한다.

▪ 임상적으로 유의한 결과가 없고(Fridericia 식 보정 QT 간격(QTcF) ≤450 msec 이고 알려진 부정맥이 없음) 시험자의 평가에 따른 심전도(ECG).

▪ 정상 한계 이내의(≤1.5 x ULN) 프로트롬빈 시간 및 부분 트롬보플라스틴 시간으로 증명되는 적절한 응고 시험(무작위배정 전 14 일 이내에 얻음) (와파린 또는 기타 비타민 K 길항제 투여 중인 시험대상자는 의뢰자와 상의해야 한다).

▪ 시험자의 평가에 따라, 요분석 결과에(무작위배정 전 7 일 이내에 얻음) 임상적으로 유의한 비정상이 없는 시험대상자.

▪ 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 감염된 시험대상자는 다음의 기준을 모두 충족할 경우 적합하다:

- CD4 수 ≥350 cells/uL, 바이러스 부하가 검출 불가능하며, 금지되는 사이토크롬(CYP) 상호작용 약물을 투여하고 있지 않음
- 암이 없을 경우 HIV 감염 상태로 장기 생존 가능성이 높음
- 4 주 이상 고활성 항레트로바이러스 요법(HAART) 요법을 안정적으로 받고 있으며 이 시험의 임상시험 제제와 중복되는 독성 및 약물 상호작용이 최소한인 HAART 요법을 준수할 의사가 있음
- HIV 가 다제 내성을 보이지 않음

- 시험약물과 상호작용하거나 독성이 중복되지 않는 약물 및/또는 항레트로바이러스 요법을 투여하거나 받고 있음.

- 주요 제외기준 :
  - 전이 조건에서 수술, 방사선 치료, 화학요법, 탐색적 치료(investigational therapy) 등 췌장암 치료 경험이 있는 경우(단, 고식적 방사선 치료[palliative radiotherapy]와 담관 스텐트/삽관은 허용)
  - 보조 요법 조건으로 췌장 선암종 화학 요법을 경험한 경우(단, 최종 투약 시점으로부터 12개월 이상이 경과했고 지속적인 투여 관련 독성이 존재하지 않는 경우는 예외)
  - 국소 진행 질병만 있는 경우
  - 알려진 중추신경계(CNS) 전이 병력이 있는 경우(단, 시험자의 평가에 따라 스테로이드를 안정적인 용량으로 투여하거나 용량을 줄이고 있는 피험자는 자격 요건에 해당됨)
  - 간 장애, 출혈, 염증, 폐색(occlusion), 2등급 이상의 설사, 흡수 장애 증후군(malabsorption syndrome), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease) 또는 부분 장 폐색(partial bowel obstruction) 등 임상적으로 유의미한 위장관 장애
  - 최근 2년 내 이차 악성종양(second malignancy) 병력 보유(단, 상피내암, 기저세포암, 편평세포암 병력을 보유한 피험자는 자격 요건에 해당됨. 다른 악성 종양 병력이 있으며 선별 검사 전 2년 이상 지속적으로 무질병(disease free) 상태인 피험자는 자격 요건에 해당됨. 동시성 악성 종양[concurrent malignancy] 있지만 임상적으로 안정적이며 종양 관련 치료가 요구되지 않는 피험자는 자격 요건에 해당됨)
  - 신경내분비(유암종, 섬세포) 또는 선방세포(acinar cell) 췌장 선암종
- 시험군 :
  - 시험약(Nal-IRI, BAX2398, PEP02, 리포솜 이리노테칸 및 MM-398) : 이리노테칸 리포좀 주사는 정맥 내 (i.v.) 주입용 리포좀에 캡슐화(encapsulated)된 수크로소페이트 염(sucrosofate salt) 형태의 이리노테칸임.
  - 시험군 : 매28일 주기의 제1, 15일에 이리노테칸 리포좀 주사, 옥살리플라틴, 5-FU/LV 병용투여
    1) 이리노테칸 리포좀 주사 : 90분(±10분) 동안 50 mg/m^2 i.v. 투여
    2) 옥살리플라틴 : 이리노테칸 리포좀 주사 완료 후, 옥살리플라틴 120 분(±10 분) 동안 60 mg/m^2 i.v. 투여
       * 독성으로 인해 옥살리플라틴이 누락될 수 있음
    3) LV (l+d 라세미 형태-일반 형태) : 옥살리플라틴 투여 완료 후 30분(+10분)에 LV 30분(±5 분) 동안 400 mg/m^2, i.v. 투여
    4) 5-FU : LV 투여 완료 후 60분 안에 시작되고, 46시간(±120분) 동안 2400 mg/m^2 i.v. 투여
       * 5-FU은 46시간 동안 투여하므로, 대상자는 투여 펌프를 단 채로 귀가할 수 있도록 허용되었음. 대상자는 펌프를 제거하기 위해 주입이 끝날 때 시험기관에 돌아와야 하거나, 대신에 가능하다면 시험대상자의 자택에서 펌프를 제거하도록 조치를 취할 수 있도록 하였음(제1주기 제3일 제외).
  - 시험군의 용량조절

부록 2 1 군(이리노테칸 리포솜 주사+옥살리플라틴+5-FU/LV) 용량변경

각 투여 전에 시험대상자는 반드시 다음과 같아야 한다:

- ANC ≥2000/mm^3
- 혈소판 수 ≥100,000/mm^3
- 설사 ≤ 1 등급.

표 9 에 1 군의 혈액학적 독성으로 인한 용량변경을 요약하고, 표 10 에 1 군의 설사로 인한 용량변경을 요약하고, 표 11 에 설사, 무력증과 3 등급 식욕부진 이외의 비-혈액학적 독성으로 인한 용량변경을 요약하였다.

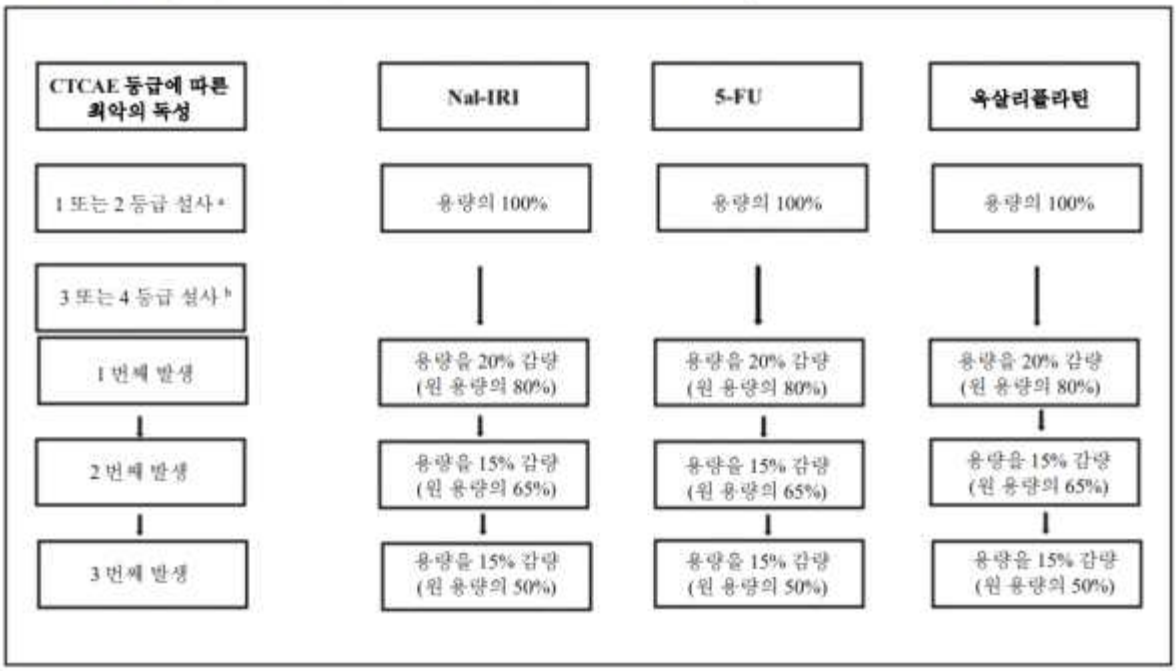
표 9 1 군(이리노테칸 리포솜 주사+옥살리플라틴+5-FU/LV)의 혈액학적 독성으로 인한 용량변경

<table>
<tr><th>CTCAE 등급에 따른
최악의 독성</th><th>이리노테칸
리포솜 주사</th><th>5-FU</th><th>옥살리플라틴</th><th>LV</th></tr>
<tr><td>2 등급 혈액독성</td><td colspan="3">이전 용량의 100%</td><td rowspan="3">전체 시험
동안 동일한
용량 수준을
유지해야 함</td></tr>
<tr><td>3-4 등급 호중구 감소증
(ANC <1000/mm3) 또는 열성
호중구 감소증 및/또는
혈소판 감소증</td><td colspan="3">1 차 발생:
원 용량을 20% 감량
(원 용량의 80%)
2 차 발생: 원 용량을 15% 더 감량
(원 용량의 65%)
3 차 발생: 원 용량을 15% 더 감량
(원 용량의 50%)</td></tr>
<tr><td>특이적으로 위에 나열되지
않은 기타 3 또는 4 등급
혈액학적 독성</td><td colspan="3">1 차 발생:
원 용량을 20% 감량
(원 용량의 80%)
2 차 발생: 원 용량을 15% 더 감량
(원 용량의 65%)
3 차 발생: 원 용량을 15% 더 감량
(원 용량의 50%)</td></tr>
</table>

5-FU=5-플루오로우라실(5-fluorouracil), ANC=절대 호중구수(absolute neutrophil count), CTCAE=이상반응 공통용어기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events), G-CSF= 과립구 집락 자극인자(Granulocyte-colony stimulating factor), LV=류코보린 (leucovorin)

주: 위의 지침에 따라 2 등급 이상의 모든 독성은 의학적으로 필요할 경우 용량 감량을 정당화할 수 있다. 열성 호중구 감소증/호중구 감소증의 잠재적 재발 위험이 너무 높다고 생각되는 경우, 세 번 용량 감량을 하기 전에 시험자의 재량에 따라, 시험을 중단할 수 있다. 세 번 넘게 용량감량이 요구되는 시험대상자는 시험치료를 중단해야 한다. 시험자의 의견에 따르면 시험대상자가 고위험군이라고 생각되면 G-CSF 의 일차 예방적 사용을 고려해야 한다. 열성 호중구 감소증, 호중구 감소증과 관련된 감염 및 호중구감소성 패혈증의 한 번의 삽화 후 G-CSF 의 이차 예방적 사용을 고려해야 한다.

표 10　　1 군(이리노테칸 리포솜 주사+옥살리플라틴+5-FU/LV)의 설사로 인한 용량변경



주: 위의 지침에 따라 2 등급 이상의 모든 독성은 의학적으로 필요할 경우 용량 감량을 정당화할 수 있다. 세 번 넘게 용량감량이 요구되는 시험대상자는 시험치료를 중단해야 한다. 콜린성 증상(nal-IRI 투여 중이나 투여 후 24 시간 이내 급성 설사와 복부 경련)이 발생하는 시험대상자에서는 아트로핀의 예방적 또는 치료적 투여를 고려해야 한다.

LV 는 전체 시험 기간 동안 동일한 용량 수준을 유지해야 한다.

a　　1 등급 설사: <4 대변/day > 치료 전; 2 등급 설사: 4-6 대변/day > 치료 전.

b　　3 등급 설사: ≥7 대변/day > 치료 전; 4 등급 설사: 생명을 위협하는 결과.

표 11 설사, 무력증 및 3 등급 식욕부진 이외의 비-혈액학적 독성으로 인한 용량변경

CTCAE 등급에 따른 최악의 독성	이리노테칸 리포솜 주사	5-FU	옥살리플라틴	LV
항구토제 치료에도 불구하고 3 또는 4 등급 오심 및/또는 구토 [a]	항구토제 치료 최적화, 그리고 1 차 발생: 원 용량을 20% 감량 (원 용량의 80%) 2 차 발생: 원 용량을 15% 더 감량 (원 용량의 65%) 3 차 발생: 원 용량을 15% 더 감량 (원 용량의 50%)			전체 시험 동안 동일한 용량 수준을 유지해야 함
2 등급 수족 증후군	이전 용량의 100%[b]	1 차 발생: 원 용량을 20% 감량 (원 용량의 80%) 2 차 발생: 원 용량을 15% 더 감량 (원 용량의 65%) 3 차 발생: 원 용량을 15% 더 감량 (원 용량의 50%)	이전 용량의 100%[b]	
3 또는 4 등급 수족 증후군	시험 치료 중단			
모든 등급의 신경소뇌 또는 ≥ 2 등급 심장 독성	시험 치료 중단			
감각 신경병증	이전 용량의 100%[b]	이전 용량의 100%[b]	2 등급, 지속적: 원 용량을 20% 감량 (원 용량의 80%) 3 등급, 다음 주기 전 회복: 원 용량을 35% 감량 (원 용량의 65%) 3 등급, 재발: 원 용량을 15% 더 감량[c] (원 용량의 50%) 3 등급 지속적 또는 4 등급: 치료 중단[d]	
3 또는 4 등급 간, 신장, 호흡기 또는 기타 독성	1 차 발생: 원 용량을 20% 감량 (원 용량의 80%) 2 차 발생: 원 용량을 15% 더 감량 (원 용량의 65%) 3 차 발생: 원 용량을 15% 더 감량 (원 용량의 50%)			

5-FU=5-플루오로우라실(5-fluorouracil), LV=류코보린(leucovorin)

주: 무력증과 3 등급 식욕부진에는 용량변경이 요구되지 않는다. 세 번 넘게 용량감량이 요구되는 시험대상자는 시험치료를 중단해야 한다. 무력증과 탈모를 제외하고, 2 등급 이상의 모든 독성은 의학적으로 필요할 경우 용량 감량을 정당화할 수 있다.

a 최대 5 일의 i.v. 항구토제 치료 후 1 또는 2 등급으로 회복되지 않는다면 용량 감량이 권고됨

b 무력증과 탈모를 제외하고, 2 등급 이상의 모든 독성은 의학적으로 필요할 경우 용량 감량을 정당화할 수 있다.

c 시험자의 재량에 따라, 3 등급 지속적 감각 신경병증이 발생하면 시험대상자는 옥살리플라틴 요법을 중단할 수 있다.

d 옥살리플라틴과 관련된 신경병증으로 인해 치료를 중단하는 시험대상자는 시험에 남아 이리노테칸 리포솜 주사+5-FU/LV 를 계속 투여할 수 있다

- 대조군 : 매28일 주기의 제1, 8, 15일에 Nab-파클리탁셀 및 젬시타빈 병용투여
  1) Nab-파클리탁셀 : 35분(±5 분) 동안 125 mg/m^2 i.v. 투여
  2) 젬시타빈 : 30분(±5 분) 동안 1000 mg/m^2 i.v. 투여
- 시험목적 및 평가변수 :

목적	평가변수
일차	OS는 무작위 배정일로부터 원인을 불문한 사망일까지의 기

전이성 췌장 선암종의 화학 치료 경험이 없는 피험자를 대상으로 OS 개선과 관련한 Gem+NabP 및 NALIRIFOX의 유효성 비교 평가	간으로 정의합니다.
이차 • 시험자 판단에 따른 RECIST 1.1 기준 PFS 평가 • 시험자 평가에 따른 RECIST 1.1 기준 ORR 평가	• PFS는 무작위 배정일부터 시험자가 RECIST 1.1을 기준으로 처음 기록한 객관적 질병 진행과 원인을 불문한 사망 중 먼저 발생한 시점까지의 기간으로 정의합니다. • ORR은 CR 또는 PR을 BOR 특징으로 보고한 피험자의 비율로 정의합니다.
탐색적 • EORTC QLQC30을 사용하여 수집한 PRO 데이터를 이용해 피험자 신체 기능 저하(deterioration) 또는 질병 관련 증상 및 투여 관련 관심 증상의 악화(worsening) 시간을 평가(참고로, PRO 목표는 주요 CSR에서만 분석했습니다) • 투여군 간 TTF 비교 • 투여군 간 DOR 비교 • 투여군 간 TTR 비교	• PRO 탐색적 평가변수: o 저하 또는 악화 시간 o QoL 점수 안정, 개선, 악화 비율 • TTF는 무작위 배정부터 이유를 불문한 투여 중단까지 걸린 시간으로 정의하며, 투여 중단의 이유로는 질병 진행, 투여 독성, 피험자 선호 또는 사망이 있습니다. • DOR은 최초 반응(CR 또는 PR)부터 RECIST 1.1 기준 시험자 평가에 따른 종양 진행의 문서화 또는 원인을 불문한 사망까지의 시간으로 정의합니다. • TTR은 무작위 배정부터 RECIST 1.1 기준 시험자 평가에 따른 첫 객관적 종양 반응까지의 시간으로 정의됩니다. CR 또는 PR에 도달한 피험자의 경우에만 TTR을 계산했습니다.

- 유효성 평가방법(종양 평가) : 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 시험대상자가 CT 조영제에 알레르기가 있을 경우 자기공명영상(MRI)으로 질병진행을 확립하기 위하여 고형암의 반응평가 기준(RECIST) 버전 1.1 [Eisenhauer 2009]에 따라 종양 반응을 평가하였음. 종양 평가는 시험대상자에게 질병진행이 있다고(RECIST 버전 1.1 에 따라) 결정될 때까지 실시해야 함. 치료 종료 시 RECIST 버전 1.1에 따른 문서화된 질병진행이 없는 시험대상자의 경우, 추적관찰 기간에도 방사선학적 질병진행이 문서화되거나 다른 항암 치료를 시작하거나, 이 중 선행하는 사건 발생 시까지 8 주마다 영상검사를 계속 실시하였음
- 통계분석방법 : Gem+NabP 투여군의 OS 중앙값이 9개월, NALIRIFOX 투여군은 12개월이라고 가정했을 때 피험자 750명을 기준으로 전체 단측 유의 수준(alpha level) 2.5%에서 90% 검정력으로 위험비(HR) 0.75를 검출하려면 543건 이상의 사건이 필요했음. 일차 분석은 배정된 대로 분석(intent-to-treat) 집단에 수행한 층화된 로그 순위 검정이었음. 사건 272건(50%) 이상이 발생했을 때 무용성(눈가림 해제) 또는 유효성을 목적으로, 543건 이상 발생했을 때 유효성 주장(efficacy claim)을 위해 사전에 계획한 중간 분석 및 최종 분석을 수행했음. Hwang-Shi Decani법(γ alpha = -4 및 γ beta = -1)을 활용했으며, 단측 유의 수준을 각각 0.003 및 0.024로 배정했음. 계획에 따른 중간 분석 기준을 표3에서 제시함

표3 계획된 분석을 위한 1종(α) 및 2종(β) 오류 분배 기준(α = 0.025)

		무용성				유효성			
분석	D	$Z_{boundary}$	$p_{boundary}$	Cum β spend	HR_{crit}	$Z_{boundary}$	$p_{boundary}$	Cum α spend	HR_{crit}
중간	272	-0.592	0.277	0.038	0.931	-2.750	0.003	0.003	0.716
최종	543	-1.981	0.024	0.100	0.844	-1.981	0.024	0.025	0.844

D = 분석 시 OS 사건 수. Z boundary: 무용성(<Z) 또는 유효성(>Z)을 결정할 수 있는 핵심 검정 통계값. P boundary: 비교를 위한 핵심 단측 p값 기준. Cum α-spend 및 cum β-spend: 각각 매회 분석의 제 1종 및 제 2종 누적 오류 분배를 의미. HRcrit: 관측된 위험비(hazard ratio) 기준(무용성: > HR, 유효성: < HR).
자료 출처: 통계 분석 계획서 부록 16.1.9 표1

- 일차 유효성 분석 : 일차 평가변수는 OS이며, 이는 시험대상자 무작위배정일부터 사망일 또는 생존한 것으로 마지막으로 알려진 날짜까지의 시간으로 정의됨. 특정 분석에 대한 데이터 포함 중도절단일 당시 사망하였다고 알려지지 않은 각 시험대상자에 대해, OS 는 데이터 중도절단일 전 마지막 연락일에 해당 분석을 위해 중도절단되었음. 각 치료군의 OS는 카플란-마이어 추정으로부터 구한 중위수 생존 시간(95% CI 포함)에 따라 요약되었음. 각 치료군에 대한 카플란 마이어 생존 곡선을 제시되었음. ITT 집단에 대한 치료 비교를 위하여 모든 층화 분석에서 IWRS 데이터로부터의 무작위배정 층화 인자에 기반한 층화 분석을 이용되었음. OS 곡선의 차이를 층화 로그순위 검정으로 검정하였음. 시험군에 대한 추정 치료효과를 층화 콕스 회귀 분석으로부터 구한 HR (95% CI 포함)로 요약하였음

Table 2 Primary Efficacy Endpoint in Estimand Framework

Statistical category	**Estimand:** **Treatment:** Randomized Arm 1 (irinotecan liposome injection+oxaliplatin+5-FU/LV) or Arm 2 (nab-paclitaxel+gemcitabine). **Population:** Subjects who have not previously received chemotherapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas as specified in the inclusion and exclusion criteria (Protocol Section 4.1 and Section 4.2), respectively. **Endpoint (Variable)**: Overall survival, defined as the time from randomization date to the date of death. **Intercurrent events:** 1. Start of subsequent anti-cancer therapy (drug therapy, curative radiotherapy, curative surgery) including new antineoplastic treatment 2. Permanently discontinuation from study treatment due to any reasons		
	Analysis set	**Intercurrent event handling strategy**	**Population-level summary (Analysis):**
Primary	ITT	1. Treatment policy strategy: ICE 1 and 2 will not affect the assessment of OS.	Treatment comparison using a stratified log-rank test and HR estimated by stratified Cox regression model.
Sensitivity 1	PP	As primary	As primary
Sensitivity 2	ITT	1. Hypothetical strategy: Patients with ICE 1 will be censored at the date when any post-treatment anti-cancer therapy (drug therapy, curative radiotherapy, curative surgery) is first administered 2. Treatment policy strategy: ICE 2 will not affect the assessment of OS.	As primary

- 이차 유효성 분석 : 이차 유효성 평가변수 (PFS 및 ORR)는 일차 유효성 평가변수가 우월성을

증명할 경우에만 평가될 예정이었음. 이차 유효성 분석에는 시험자 평가 종양 반응을 이용하였음.

1) PFS 분석

- PFS는 무작위배정일부터 사망 또는 진행일, 이 중 선행하는 사건 발생 시까지의 시간으로 정의되었음(RECIST 버전 1.1 에 따라). 사망이나 진행이 모두 관찰되지 않는 경우, 마지막 평가가능 종양 평가일에 데이터를 중도절단되었음 PFS 분석을 위한 일반적 중도절단 규칙은 다음과 같음
- PFS 사건(문서화된 진행 또는 사망) 전에 임상시험계획서 외의 요법을 받는 시험대상자는 이후의 요법 시작/수술일 전의 마지막 평가가능 종양 평가일에 우측 중도절단(right censored)
- 데이터 중도절단 시 PFS 사건이 발생하지 않은(그러나 달리 중도절단되지 않은) 시험대상자는 데이터 중도절단일이거나 그 전의, 무작위배정 후 마지막 평가가능 종양 평가일에 우측 중도절단(right censored)됨. 무작위배정 후 이러한 종양 평가를 실시하지 않았다면, 시험대상자를 무작위배정일에 우측 중도절단(right censored)됨
- 두 번 이상 계획된 종양 평가를 누락하고 그 후 PFS 사건이 발생한 시험대상자는 누락 평가 전 가장 최근의 종양 평가일에 우측 중도절단(right censored)됨

Table 3 Date of Event or Censoring for PFS

Situation	Date of progression or censoring	Outcome	Description in TLFs
No evaluable baseline tumour assessment No evaluable post-baseline tumour assessment	Date of randomisation	Censored	Censored on Day 1
Documented disease progression or death after missing ≥2 consecutive scheduled tumour assessments* of baseline or the last non-PD tumour assessment	Date of last evaluable tumour assessment prior to the first missed assessment or Date of randomisation	Censored	≥2 consecutive missing tumour assessments
Documented disease progression within 2 consecutive scheduled tumour assessments* of baseline or the last non-PD tumour assessment	The Earliest of: • date of tumour assessment showing new lesion (if progression based on new lesion) or • date of tumour assessment of target/non-target lesions in which progression is documented	Event	Progression disease
Death within 2 consecutive scheduled tumour assessments of last the non-PD tumour assessment	Date of death	Event	Death
Withdrawal of study consent and/or lost to follow-up without documented disease progression or death	Date of the last evaluable tumour assessment prior to withdrawal of study consent and/or lost to follow-up or Date of randomisation if no post-baseline tumor assessment	Censored	Withdrawal of study consent and/or lost to follow up
Subsequent anti-cancer therapy (drug therapy, curative radiotherapy, curative surgery including subsequent antineoplastic treatment) started without disease progression or death	Date of the last evaluable tumour assessment prior to starting subsequent anti-cancer therapy (drug therapy, curative radiotherapy, curative surgery) including new antineoplastic treatment or	Censored	Subsequent anti-cancer therapy
None of the following: • disease progression or death • 2 consecutive missing scheduled tumour assessments • Withdrawal of study consent and/or lost to follow-up • Subsequent anti-cancer therapy	Date of the last evaluable tumour assessment or Date of randomisation if no post-baseline tumor assessment	Censored	Censored on last tumour assessments

*Two consecutive post-baseline tumor assessments are based on protocol scheduled tumor assessments. The window of the tumor assessment is considered. Subjects are expected to have scans every 8 weeks, a subject who goes more than 18 weeks (16 weeks + 2 week) without a scan is considered missing 2 consecutive scheduled tumour assessments. If patients had subsequent anti-cancer therapy, missing 2 consecutive scheduled tumour assessments and withdrawal of study consent or lost to follow-up on same date, censored reason will be assigned in the order of 2 consecutive scheduled tumour assessments > anti-cancer therapy > withdrawal of study consent or lost to follow-up.

Table 4 Secondary Efficacy Endpoint (PFS) in Estimand Framework

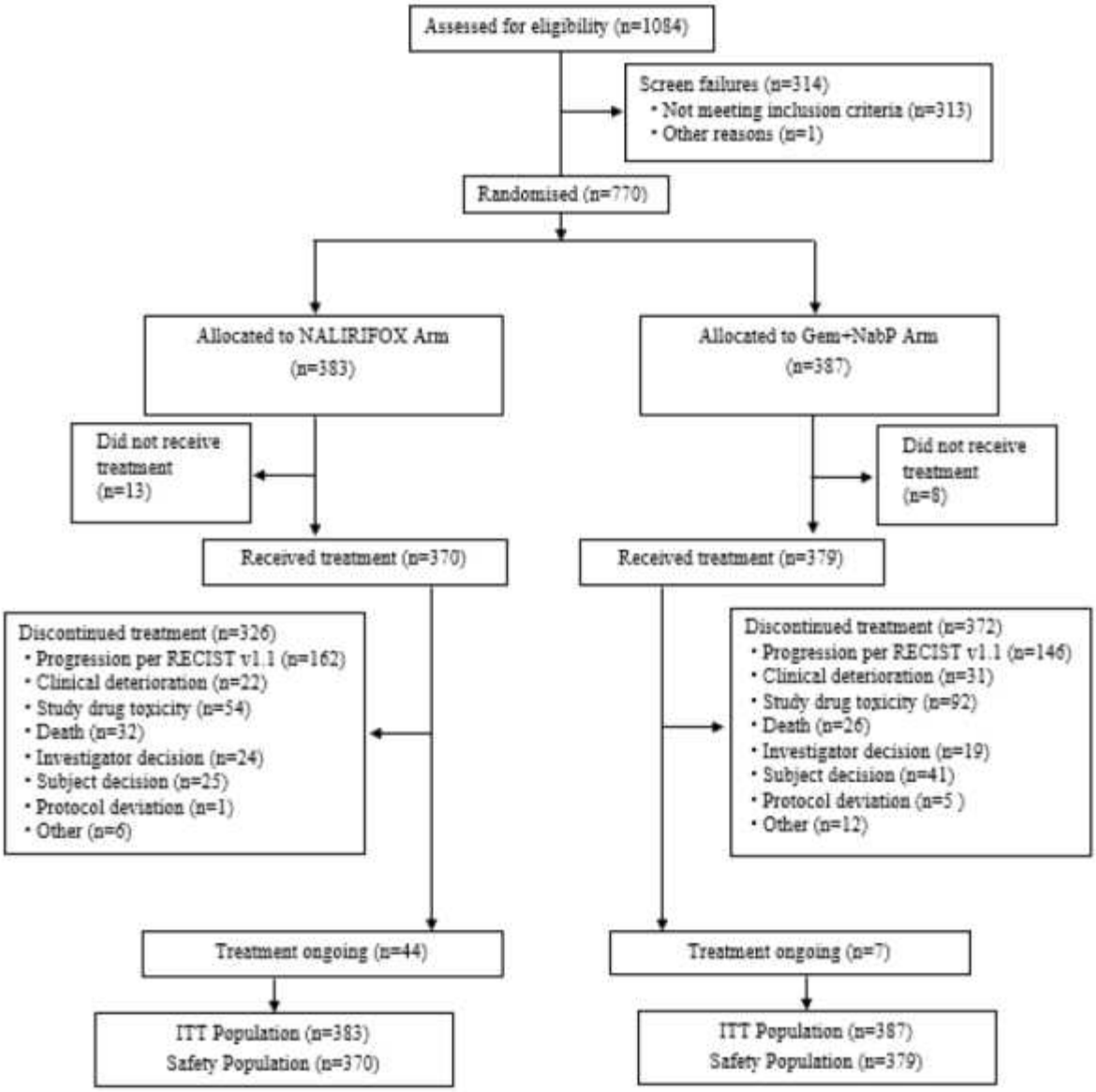
Statistical category	**Estimand:** **Treatment:** Randomized Arm 1 (irinotecan liposome injection+oxaliplatin+5-FU/LV) or Arm 2 (nab-paclitaxel+gemcitabine). **Population:** Subjects who have not previously received chemotherapy for metastatic adenocarcinoma of the pancreas as specified in the inclusion and exclusion criteria (Protocol Section 4.1 and Section 4.2), respectively. **Endpoint (Variable)**: PFS, defined as the time from randomization date to the date of death or disease progression per RECIST v1.1. **Intercurrent events:** 1. Start of subsequent anti-cancer treatment(drug therapy, curative radiotherapy, curative surgery) including new antineoplastic treatment 2. Withdrawal of study consent and/or lost to follow-up without documented disease progression or death 3. Two and more consecutively missing scheduled tumor assessments		
	Analysis set	**Intercurrent event handling strategy**	**Population-level summary (Analysis):**
Secondary	ITT	Hypothetical strategy: Patients with ICE 1, 2 and 3 will be censored at last evaluable tumour assessment prior to starting subsequent anti-cancer therapy (drug therapy, curative radiotherapy, curative surgery) including new antineoplastic treatment, withdrawal of study consent and/or lost to follow-up or the first missed tumour assessment, respectively	Treatment comparison using a stratified log-rank test and HR estimated by stratified Cox regression model.
Sensitivity 1	PP	As secondary	As secondary
Sensitivity 2	ITT	1. Hypothetical strategy: Patients with ICE 1 and 3 will be censored at last evaluable tumour assessment prior to starting subsequent anti-cancer therapy (drug therapy, curative radiotherapy, curative surgery) including antineoplastic treatment or the first missed tumour assessment, respectively 2. Treatment policy: ICE 2 will not affect the analysis of PFS (i.e. tumor assessment or death after ICE 2 will be used in the analysis)	As secondary

- 시험대상자 참여현황 :
  - 총 770명이 NALIRIFOX 투여군(N=383) 또는 Gem+NabP 투여군(N=387)에 무작위 배정되었음. 두 투여군에서 OS 사건이 543건 이상 관측되었을 때 최종 분석을 진행하도록 계획했음. 해당 날짜까지 사건을 경험하지 않은 대상자는 시험에서 파악한 최종 생존일을 기준으로 중도 절단되었음. 자료 기준일(2022년 7월 23일) 당시 OS 사건은 544건 발생했음(그 중 2건이 2022년 7월 23일에 발생).
  - ITT 분석군에서 자료 기준일 시점에 무작위 배정되었으나 투여를 진행하지 않은 대상자는 21명(2.7%), 시험약 투여를 중단한 대상자는 698명(90.6%), 시험약 투여를 진행하고 있는 대상자는는 51명(6.6%)이었음(44명(11.5%) vs 7명(1.8%)). 주요 투여 중단 이유는 PD(RECIST 1.1 또는 임상 평가 기준)였음

Table 7 Participant Disposition

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	Total (N=770) n (%)
Randomised	383 (100.0)	387 (100.0)	770 (100.0)
Never Treated	13 (3.4)	8 (2.1)	21 (2.7)
Treated as Randomised	370 (96.6)	379 (97.9)	749 (97.3)
Ongoing Study Treatment	44 (11.5)	7 (1.8)	51 (6.6)
Discontinued from Study Treatment	326 (85.1)	372 (96.1)	698 (90.6)
Entered Long-term Follow-up	225 (58.7)	255 (65.9)	480 (62.3)
Discontinued from Long-term Follow-up	165 (43.1)	175 (45.2)	340 (44.2)
Ongoing Long-term Follow-up	60 (15.7)	80 (20.7)	140 (18.2)
Discontinued from Study	267 (69.7)	295 (76.2)	562 (73.0)
Primary Reason for Treatment Discontinuation			
Progressive Disease	184 (48.0)	177 (45.7)	361 (46.9)
Progressive Disease Per RECIST	162 (42.3)	146 (37.7)	308 (40.0)
Progressive Disease Clinical	22 (5.7)	31 (8.0)	53 (6.9)
Adverse Event	54 (14.1)	92 (23.8)	146 (19.0)
Withdrawal by Participant	25 (6.5)	41 (10.6)	66 (8.6)
Death	32 (8.4)	26 (6.7)	58 (7.5)
Physician Decision	24 (6.3)	19 (4.9)	43 (5.6)
Other	6 (1.6)	12 (3.1)	18 (2.3)
Protocol Deviation	1 (0.3)	5 (1.3)	6 (0.8)
Treatment Discontinuation Due To COVID-19 Pandemic	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
Primary Reason for End of Study			
Death	252 (65.8)	277 (71.6)	529 (68.7)
Withdrawal by Participant	13 (3.4)	17 (4.4)	30 (3.9)
Lost To Follow-up	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Does Not Meet Entry Criteria	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
End Of Study Due To COVID-19 Pandemic	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
Survival Status at Data Cut-off			
Alive	123 (32.1)	101 (26.1)	224 (29.1)
Dead	259 (67.6)	285 (73.6)	544 (70.6)
Lost To Follow Up	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

Figure 2 Participant Disposition (All Screened Participants)



- 분석군 :

Table 8 Summary of Data Sets Analysed (Intent-to-Treat Population)

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	Total (N=770) n (%)
Intent-to-Treat Population	383 (100.0)	387 (100.0)	770 (100.0)
Per-Protocol Population	363 (94.8)	372 (96.1)	735 (95.5)
Reason for Exclusion	20 (5.2)	15 (3.9)	35 (4.5)
Randomised but Not Dosed	11 (2.9)	8 (2.1)	19 (2.5)
Eligibility Violation	6 (1.6)	7 (1.8)	13 (1.7)
Eligibility Violation, Randomised but Not Dosed	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
Prohibited Concomitant Medication	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Safety Population	370 (96.6)	379 (97.9)	749 (97.3)
Did not receive study treatment	13 (3.4)	8 (2.1)	21 (2.7)
Withdrawal by Participant	6 (1.6)	3 (0.8)	9 (1.2)
Other	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (0.5)
Adverse Event	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)
Protocol Deviation	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
Death	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Physician Decision	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
Progressive Disease Clinical	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
PRO Population[a]	208 (54.3)	200 (51.7)	408 (53.0)
No Baseline or Post-Baseline Pro Assessment	175 (45.7)	187 (48.3)	362 (47.0)
Pharmacokinetic Population	367 (95.8)	NA	NA
Excluded from Pharmacokinetic Population	16 (4.2)	NA	NA
Not Treated	13 (3.4)	NA	NA
Participant Excluded As No Valid PK Result Available For Irinotecan (C1D1/C1D3/C1D15)	2 (0.5)	NA	NA
No Valid Numerical Irinotecan Concentration Available	1 (0.3)	NA	NA

C=Cycle, D=Day, ITT=intent-to-treat, PK=pharmacokinetics, PRO=patient reported outcome,

a PRO population: All participants of the randomised ITT population that have provided baseline and at least one subsequent assessment on each PRO instrument. PRO population might be used in future PRO sensitivity analyses only.

Data Source: Table 14.1.2.2a

- 계획서 위반 : 주요 계획서 위반(major protocol deviation)이 489명(63.5%)에서 보고됨(66.8% vs 60.2%). 가장 빈번하게 보고된 주요 계획서 위반은 시험치료 비순응(study treatment non-compliance)이었음

Table 14.1.2.1.1a: Summary of Major Protocol Deviation Intent-to-Treat Population

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	Total (N=770) n (%)
Number of Patients with Major Protocol Deviations	256 (66.8)	233 (60.2)	489 (63.5)
Study Treatment Non-Compliance	200 (52.2)	153 (39.5)	353 (45.8)
Safety Reporting Non-Compliance	36 (9.4)	43 (11.1)	79 (10.3)
Eligibility Criteria Deviation	28 (7.3)	48 (12.4)	76 (9.9)
Informed Consent Non-Compliance	38 (9.9)	29 (7.5)	67 (8.7)
Rando/Treat Allocation Process Deviation	20 (5.2)	13 (3.4)	33 (4.3)
Procedures Deviation	18 (4.7)	13 (3.4)	31 (4.0)
GCP Non-Compliance	18 (4.7)	9 (2.3)	27 (3.5)
Prohibited Medication/Therapy/Surgery	14 (3.7)	9 (2.3)	23 (3.0)
Time Window Deviation	8 (2.1)	8 (2.1)	16 (2.1)
Withdrawal Criteria Deviation	3 (0.8)	7 (1.8)	10 (1.3)
Combination of Minor Deviations	0 (0.0)	6 (1.6)	6 (0.8)
Number of Patients with Major Protocol Deviations Due to COVID-19	5 (1.3)	8 (2.1)	13 (1.7)
Study Treatment Non-Compliance	3 (0.8)	5 (1.3)	8 (1.0)
Combination of Minor Deviations	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
Safety Reporting Non-Compliance	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Procedures Deviation	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Time Window Deviation	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)

●인구학적 특성 :

- 무작위배정된 770명 중 대다수는 백인(83.0%, 아시아인은 4.9% 포함됨. 남성이 56.4% 포함됨.
- 지역별로 북미 242명(31.4%), 동아시아(한국) 22명(2.9%), 그 외 지역 506명(65.7%)이 포함되었음
- 연령(중앙값)은 65세였으며, 65세보다 연령이 높은 대상자는 50.1%였음(75세 이상 6.9%).
- 베이스라인 ECOG 수행 능력 상태 0점 또는 1점을 기록한 시험대상자는 각각 328명(42.6%), 441명(57.3%)이었음
- 베이스라인에서 간 전이가 있는 시험대상자는 618명(80.3%)이었음
- homozygous UGT1A1*28 allel status(TA7/7)는 85명(11.0%)가 포함되었음(10.4% vs 11.6%)

Table 9 Demographics and Baseline Characteristics (Intent-to-Treat Population)

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	Total (N=770) n (%)
Age (years)			
n	383	387	770
Mean (SD)	62.8 (9.71)	64.0 (8.34)	63.4 (9.06)
Median (Min, Max)	64.0 (20, 85)	65.0 (36, 82)	65.0 (20, 85)
Age Category			
<65 Years	193 (50.4)	191 (49.4)	384 (49.9)
≥65 Years	190 (49.6)	196 (50.6)	386 (50.1)
65-75 Years	163 (42.6)	170 (43.9)	333 (43.2)
>75 Years	27 (7.0)	26 (6.7)	53 (6.9)
Sex			
Male	204 (53.3)	230 (59.4)	434 (56.4)
Female	179 (46.7)	157 (40.6)	336 (43.6)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	49 (12.8)	30 (7.8)	79 (10.3)
Not Hispanic or Latino	305 (79.6)	328 (84.8)	633 (82.2)
Not Reported	29 (7.6)	29 (7.5)	58 (7.5)
Race			
White	315 (82.2)	324 (83.7)	639 (83.0)
Not Reported	26 (6.8)	29 (7.5)	55 (7.1)
Asian	20 (5.2)	18 (4.7)	38 (4.9)
Black or African American	12 (3.1)	7 (1.8)	19 (2.5)
Other	7 (1.8)	6 (1.6)	13 (1.7)
Multiple	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.4)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
Weight (kg)			
n	383	387	770
Mean (SD)	72.72 (17.559)	72.60 (15.940)	72.66 (16.754)
Median (Min, Max)	70.50 (30.0, 180.5)	71.60 (34.0, 122.0)	71.00 (30.0, 180.5)
BMI (kg/m²)			
n	383	387	770
Mean (SD)	25.592 (5.2506)	25.319 (4.6034)	25.455 (4.9346)
Median (Min, Max)	24.623 (13.33, 55.86)	24.641 (14.72, 45.58)	24.632 (13.33, 55.86)
BSA (m²)			
n	383	387	770
Mean (SD)	1.819 (0.2352)	1.824 (0.2269)	1.821 (0.2309)
Median (Min, Max)	1.800 (1.15, 2.88)	1.810 (1.20, 2.42)	1.800 (1.15, 2.88)

Albumin(g/dL)			
n	383	387	770
Mean (SD)	38.04 (4.139)	38.07 (4.188)	38.06 (4.161)
Median (Min, Max)	38.00 (24.0, 49.0)	38.00 (26.0, 52.0)	38.00 (24.0, 52.0)
CA 19-9(U/mL)			
n	381	387	768
Median (Min, Max)	1856.00 (0.6, 8000.0)	1544.00 (0.6, 8000.0)	1632.00 (0.6, 8000.0)
CA 19-9			
<37 U/mL	60 (15.7)	71 (18.3)	131 (17.0)
≥37 U/mL	321 (83.8)	316 (81.7)	637 (82.7)
>=8000 U/mL	126 (32.9)	104 (26.9)	230 (29.9)
Missing	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
UGT1A1*28 Allele Status			
Homozygous	40 (10.4)	45 (11.6)	85 (11.0)
Non-Homozygous	339 (88.5)	338 (87.3)	677 (87.9)
Missing	4 (1.0)	4 (1.0)	8 (1.0)
ECOG			
0	160 (41.8)	168 (43.4)	328 (42.6)
1	222 (58.0)	219 (56.6)	441 (57.3)
2	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Geographic Location			
North America	120 (31.3)	122 (31.5)	242 (31.4)
East Asia	11 (2.9)	11 (2.8)	22 (2.9)
ROW	252 (65.8)	254 (65.6)	506 (65.7)
Liver Metastases			
Yes	307 (80.2)	311 (80.4)	618 (80.3)
No	76 (19.8)	76 (19.6)	152 (19.7)

BMI = body mass index; BSA = body surface area, ECOG= Eastern Cooperation Oncology Group; eCRF=Electronic case report form PS = Performance Status; ROW = rest of the world, SD = standard deviation.
BSA is calculated based on Dubois equation.
CA 19-9 upper detection limit is 8000 U/mL.
UGT1A1*28 Allele Status: homozygous is defined as TA7/7 and non-homozygous as other genotypes (heterozygote – TA6/7; negative =wild type TA6/6).
Baseline ECOG performance status, geographic location and liver metastases are from eCRF data.
Data Source: Table 14.1.3.1a

- 베이스라인 질병 특성 :
  - 췌장 선암의 최초 진단부터 무작위배정까지 걸린 시간(중앙값)은 3.71주였으며(3.57주 vs 3.86주), 연구 시작 시 전이성 질환(4기) 진단부터 무작위 배정까지 걸린 시간(중앙값)은 3.43주(3.00주 vs 3.57주)였음
  - ITT 집단의 대다수(89.1%)는 최초 진단 시 전이성 질환이 있었음(89.8% vs 88.4%)
  - 290명(37.7%)는 3개 이상의 전이 부위를 보였음(38.9% vs 36.4%). 등록된 대상자 대부분은 간 전이(79.9%)가 있었고, 34.5%는 폐전이가 기록되었음.

Table 10 Baseline Disease Characteristics (Intent-to-Treat Population)

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	Total (N=770) n (%)
Time from Initial Diagnosis of Pancreatic Adenocarcinoma until Date of Randomisation (weeks)			
n	383	387	770
Mean (SD)	10.96 (43.808)	13.58 (41.683)	12.28 (42.746)
Median (Min, Max)	3.57 (0.6, 651.9)	3.86 (0.4, 323.4)	3.71 (0.4, 651.9)
Time from Diagnosis of Metastatic Disease (Stage IV) at Study Entry until Date of Randomisation (weeks)			
n	383	387	770
Mean (SD)	3.58 (1.839)	3.88 (1.858)	3.73 (1.854)
Median (Min, Max)	3.00 (0.6, 9.1)	3.57 (0.4, 10.9)	3.43 (0.4, 10.9)
Stage of Original Diagnosis			
Metastatic	344 (89.8)	342 (88.4)	686 (89.1)
Resectable	19 (5.0)	23 (5.9)	42 (5.5)
Locally Advanced	17 (4.4)	16 (4.1)	33 (4.3)
Borderline Resectable	3 (0.8)	6 (1.6)	9 (1.2)
Histological Grade			
Well Differentiated	28 (7.3)	29 (7.5)	57 (7.4)
Moderately Differentiated	111 (29.0)	105 (27.1)	216 (28.1)
Poorly Differentiated	62 (16.2)	85 (22.0)	147 (19.1)
Undifferentiated	4 (1.0)	8 (2.1)	12 (1.6)
Unknown	178 (46.5)	160 (41.3)	338 (43.9)
AJCC Prognostic Stage at Study Entry			
I-III	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
IV	383 (100.0)	386 (99.7)	769 (99.9)
Number of Metastatic Sites			
1	114 (29.8)	138 (35.7)	252 (32.7)
2	120 (31.3)	108 (27.9)	228 (29.6)
≥3	149 (38.9)	141 (36.4)	290 (37.7)
Selected Metastatic Site			
Liver	304 (79.4)	311 (80.4)	615 (79.9)
Lung	135 (35.2)	131 (33.9)	266 (34.5)
Main Pancreatic Cancer Tumour Location			
Head	147 (38.4)	156 (40.3)	303 (39.4)
Body	116 (30.3)	126 (32.6)	242 (31.4)
Tail	115 (30.0)	96 (24.8)	211 (27.4)
Unknown	5 (1.3)	9 (2.3)	14 (1.8)

AJCC=American Joint Committee on Cancer, eCRF=electronic case report form, SD = standard deviation.
Liver and lung metastases are derived from anatomical metastatic sites recorded in eCRF.
Data Source: Table 14.1.4.1a

- 이전 질병 특이적인 요법 : 췌장암에 대한 이전 항암 치료 경험이 있는 대상자는 49명(6.4%)이었음(5.7% vs 7.0%)
  - 이전에 항암화학요법을 받은 대상자 30명(3.9%), 방사선 요법을 받은 대상자 16명(2.1%), 수술을 받은 대상자 43명(5.6%)였음
  - 이전 화학요법, 호르몬 또는 면역요법을 받은 대상자는 30명(3.9%)이었음(3.7% vs 4.1%). 이전에 가장 많이 사용된 항암제(≥1%)는 젬시타빈(2.1% 및 1.8%), 플루오로우라실(0.8% 및

2.1%), 옥살리플라틴(0.8% 및 2.1%), 이리노테칸(0.5% 및 1.8%)이었음

Table 14.1.5.1a: Prior Anti-Cancer Therapy for Pancreatic Cancer

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	Total (N=770) n (%)
Time from Last Anticancer Treatment until Date of Randomization (weeks)			
n	22	27	49
Mean (SD)	85.58(131.976)	112.01(85.707)	100.14(108.515)
Median (Min, Max)	56.64 (1.6, 616.3)	102.00 (1.6, 309.7)	80.71 (1.6, 616.3)
Any prior Anti-Cancer Therapy	22 (5.7)	27 (7.0)	49 (6.4)
Prior Chemotherapy	14 (3.7)	16 (4.1)	30 (3.9)
Prior Radiotherapy	10 (2.6)	6 (1.6)	16 (2.1)
Prior Surgical Procedures	18 (4.7)	25 (6.5)	43 (5.6)

Table 14.1.7.1.2a Prior Chemotherapy, Hormonal and Immunotherapy for Pancreatic Cancer

Therapeutic Class Preferred Term	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	Total (N=770) n (%)
Any Prior Chemotherapy, Hormonal, or Immunotherapy for Pancreatic Cancer	14 (3.7)	16 (4.1)	30 (3.9)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	14 (3.7)	16 (4.1)	30 (3.9)
GEMCITABINE	8 (2.1)	7 (1.8)	15 (1.9)
FLUOROURACIL	3 (0.8)	8 (2.1)	11 (1.4)
OXALIPLATIN	3 (0.8)	8 (2.1)	11 (1.4)
IRINOTECAN	2 (0.5)	7 (1.8)	9 (1.2)
CAPECITABINE	3 (0.8)	2 (0.5)	5 (0.6)
FLUOROURACIL;FOLINIC ACID;IRINOTECAN;OXALIPLATIN	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.5)
PACLITAXEL NANOPARTICLE ALBUMIN-BOUND	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.5)
CALCIUM FOLINATE;FLUOROURACIL;IRINOTECAN HYDROCHLORIDE;OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
CAPECITABINE;GEMCITABINE	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
FLUOROURACIL;FOLINIC ACID;IRINOTECAN	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	2 (0.5)	7 (1.8)	9 (1.2)
FOLINIC ACID	2 (0.5)	7 (1.8)	9 (1.2)

- 층화요인 :
  - 무작위 배정된 시험대상자들을 베이스라인 ECOG 수행 능력 상태(0점 또는 1점), 지역(북미/동아시아/기타), 간 전이(있음/없음)라는 세 가지 층화요인으로 층화했음.

Table 14.1.7.3a: Summary of Stratification Factor per IRT and eCRF

		NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	Total (N=770) n (%)
ECOG Performance Status	0 in IRT	168 (43.9)	171 (44.2)	339 (44.0)
	0 in eCRF	158 (41.3)	162 (41.9)	320 (41.6)
	1 in eCRF	10 (2.6)	9 (2.3)	19 (2.5)
	1 in IRT	215 (56.1)	216 (55.8)	431 (56.0)
	1 in eCRF	212 (55.4)	210 (54.3)	422 (54.8)
	0 in eCRF	2 (0.5)	4 (1.6)	8 (1.0)
	2 in eCRF	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
Geographic Location	North America in IRT	120 (31.3)	122 (31.5)	242 (31.4)
	North America in eCRF	120 (31.3)	122 (31.5)	242 (31.4)
	East Asia in IRT	11 (2.9)	11 (2.8)	22 (2.9)
	East Asia in eCRF	11 (2.9)	11 (2.8)	22 (2.9)
	Rest of the World in IRT	252 (65.8)	254 (65.6)	506 (65.7)
	Rest of the World in eCRF	252 (65.8)	254 (65.6)	506 (65.7)
Liver Metastases	Yes in IRT	309 (80.7)	309 (79.8)	618 (80.3)
	Yes in eCRF	303 (79.1)	307 (79.3)	610 (79.2)
	No in eCRF	6 (1.6)	2 (0.5)	8 (1.0)
	No in IRT	74 (19.3)	78 (20.2)	152 (19.7)
	No in eCRF	70 (18.3)	74 (19.1)	144 (18.7)
	Yes in eCRF	4 (1.0)	4 (1.0)	8 (1.0)
Overall Discordance		22 (5.7)	21 (5.4)	43 (5.6)

일차 유효성 평가변수

•전체 생존기간 :

1) 계획서에 따른 분석결과(지역을 북미, 동아시아, 기타지역으로 층화 분석)

- 최종분석에서 NALIRIFOX 투여군, Gem+NabP 투여군의 follow-up 기간(중앙값은) 각각 16.0개월[95%CI 15.0-16.8], 16.3개월[95%CI 15.0-17.5]이었음 OS 사건은 총 544건(70.6%)이었음.
- NALIRIFOX 투여군은 Gem+NabP 투여군과 OS에 대해 통계적으로 유의한 차이를 보였음(stratified log-rank test p-value 0.04). NALIRIFOX의 OS 중앙값은 11.1개월[95%CI 10.0-12.1개월]이었으며, Gem+NabP의 경우 9.2개월[95%CI 8.3-10.6개월]이었음. stratified HR 0.84[95%CI 0.71-0.99]을 기준으로 OS 중앙값 차이는 1.9개월이었음.
- NALIRIFOX 투여군 및 Gem+NabP 투여군의 12개월 시점의 생존율은 각각 45.6%, 39.5%였으며, 18개월 시점의 생존율은 각각 26.2%, 19.3%였음

Table 14.2.1.1b: Overall Survival (OS)

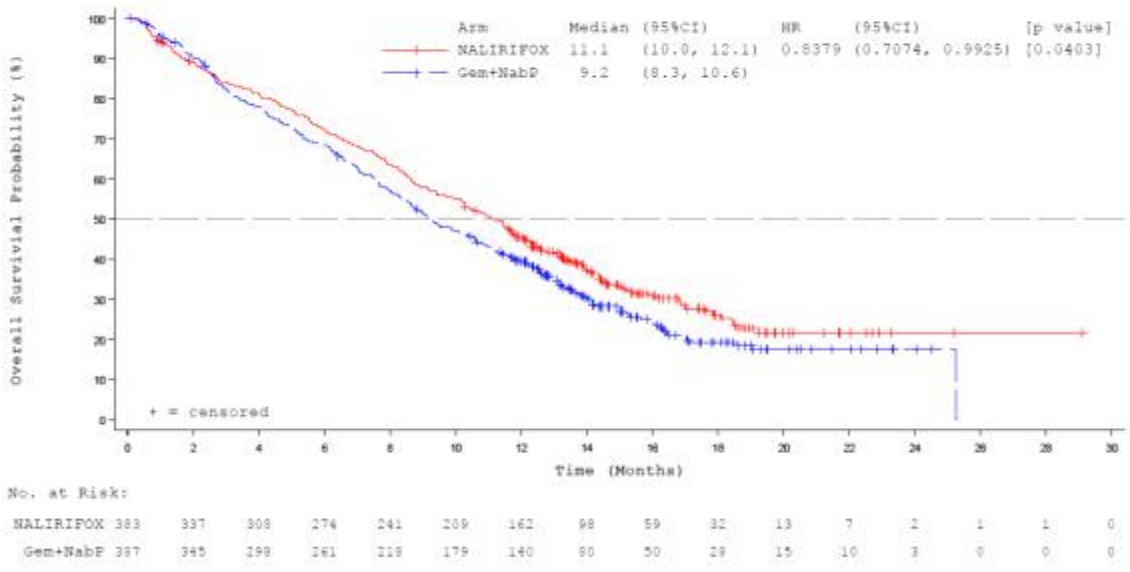
	NALIRIFOX (N=333) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)
Death	259 (67.6)	285 (73.6)
Censored	124 (32.4)	102 (26.4)
Median (95% CI) (months) [1]	11.1 (10.0, 12.1)	9.2 (8.3, 10.6)
Stratified HR (95% CI) [p value] [2]	0.8379 (0.7074, 0.9925) [0.0403]	
Unstratified HR (95% CI) [p value]	0.8362 (0.7066, 0.9895) [0.0370]	
Event free Probability, n, % (95% CI) [1]		
3 Months	319, 84.2 (80.2, 87.5)	315, 82.5 (78.3, 86.0)
6 Months	274, 72.4 (67.6, 76.6)	261, 68.4 (63.5, 72.8)
9 Months	220, 58.1 (53.0, 62.9)	196, 51.8 (46.7, 56.7)
12 Months	162, 45.6 (40.5, 50.5)	140, 39.5 (34.6, 44.6)
18 Months	92, 26.2 (20.9, 31.7)	68, 19.3 (14.8, 24.2)
Median (95% CI) follow up (months) [3]	16.0 (15.0, 16.8)	16.3 (15.0, 17.5)

Data source: Data listings: 16.2.6.1a Analysis dataset: ADTTE

[1] Kaplan-Meier Estimate.
[2] The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) are based on a stratified Cox proportional hazards regression model, stratified by baseline ECOG performance status, region and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
[3] Median follow up is calculated by patients censored at death.
Data cutoff date:23JUL2022

IPN60010 (D-US-60010-001) 1 of 1

Figure FORM2-01-UNP95-OS-ITT: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival (OS)
Intent-to-Treat Population



No. at Risk:

NALIRIFOX	333	337	308	274	241	209	162	98	59	32	13	7	2	1	1	0
Gem+NabP	387	345	298	261	218	179	140	80	50	28	15	10	3	0	0	0

Table 4 NAPOLI 3 Participant Disposition (ITT Population)

Participant Disposition		NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	Total (N=770) n (%)
Participant Discontinued Treatment				
Yes		326 (85.1)	372 (96.1)	698 (90.6)
No		44 (11.5)	7 (1.8)	51 (6.6)
Not treated		13 (3.4)	8 (2.1)	21 (2.7)
Primary Reason for Treatment Discontinuation				
Progressive Disease	Per RECIST 1.1	162 (42.3)	146 (37.7)	308 (40.0)
	Clinical	22 (5.7)	31 (8.0)	53 (6.9)
Adverse Event		54 (14.1)	92 (23.8)	146 (19.0)
Death		32 (8.4)	26 (6.7)	58 (7.5)
Withdrawal by Participant		25 (6.5)	41 (10.6)	66 (8.6)
Physician Decision		24 (6.3)	19 (4.9)	43 (5.6)
Other		6 (1.6)	12 (3.1)	18 (2.3)
Protocol Deviation		1 (0.3)	5 (1.3)	6 (0.8)
Survival Status at Data Cut-off[a]				
Alive		123 (32.1)	101 (26.1)	224 (29.1)
Dead		259 (67.6)	285 (73.6)	544 (70.6)
Lost to Follow-up		1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)

Data source: Module 5.3.5.1 CSR NP42379, Table 14.1.1.1a

a Data cut-off at 544 events. One additional event accumulated on the same day when 543 events reached

2) 새로운 지역분류 이용 분석결과(지역을 북미, 기타 지역(동아시아 포함)으로 층화 분석)

* IWRS 기준 동아시아계 층화군(stratum)의 샘플 규모가 작아(한국만 존재) 동아시아 하위군을 기타 지역 하위군과 통합했으며, 일차/이차 유효성 평가변수의 층화된 통계분석 시 새로운 지역 분류 사용됨

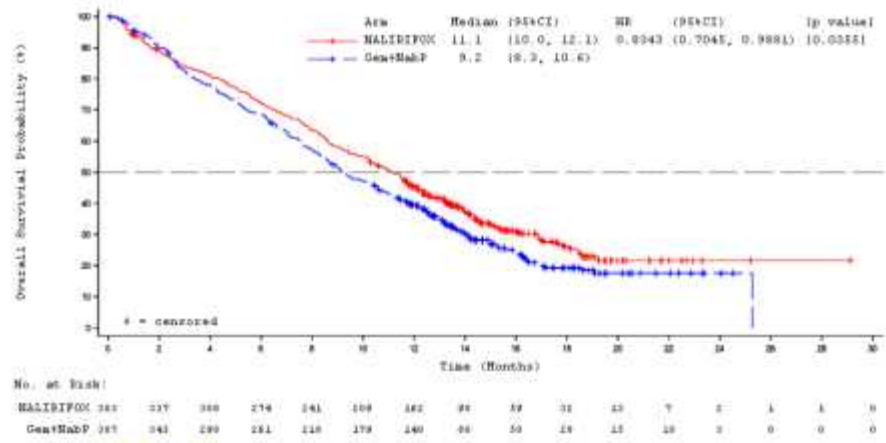
- OS 사건은 총 544건(70.6%)이었음. NALIRIFOX 투여군은 Gem+NabP 투여군과 OS에 대해 통계적으로 유의한 차이를 보였음(stratified log-rank test p-value 0.04). NALIRIFOX의 OS 중앙값은 11.1개월[95%CI 10.0~12.1개월]이었으며, Gem+NabP의 경우 9.2개월[95%CI 8.3~10.6개월]이었음. stratified HR 0.83[95%CI 0.70~0.99]을 기준으로 OS 중앙값 차이는 1.9개월이었음.
- NALIRIFOX 투여군 및 Gem+NabP 투여군의 12개월 시점의 생존율은 각각 45.6%, 39.5%였으며, 18개월 시점의 생존율은 각각 26.2%, 19.3%였음
- 이 결과는 층화된 지역 분석(북미와 기타 지역 비교)을 기초로 하며, SAP에 명시된 일차 분석에 기초한 결과(북미, 동아시아, 기타 지역 비교)와 매우 높은 일관성을 보였음

Table 12 Overall Survival (Intent-to-Treat Population)

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)
Death	259 (67.6)	285 (73.6)
Censored	124 (32.4)	102 (26.4)
Median (95% CI) (months) [a]	11.1 (10.0, 12.1)	9.2 (8.3, 10.6)
Stratified HR (95% CI) [p-value] [b]	0.83 (0.70, 0.99) [0.04]	
Unstratified HR (95% CI) [p-value]	0.84 (0.71, 0.99) [0.04]	
Event free Probability, n, % (95% CI) [a]		
3 Months	319, 84.2 (80.2, 87.5)	315, 82.5 (78.3, 86.0)
6 Months	274, 72.4 (67.6, 76.6)	261, 68.4 (63.5, 72.8)
9 Months	220, 58.1 (53.0, 62.9)	196, 51.8 (46.7, 56.7)
12 Months	162, 45.6 (40.5, 50.5)	140, 39.5 (34.6, 44.4)
18 Months	32, 26.2 (20.9, 31.7)	28, 19.3 (14.8, 24.2)
Median (95% CI) Follow up (months) [c]	16.0 (15.0, 16.8)	16.3 (15.0, 17.5)

[a] Kaplan-Meier Estimate.
[b] The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) are based on a stratified Cox proportional hazards regression model stratified by baseline ECOG performance status, region and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
[c] Median follow up is calculated by participants censored at death.
Data Source: Table 14.2.1.1a

Figure 3 Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Intent-to-Treat Population)



Data Source: Figure 14.2.1.3a

Table 14.2.1.1a: Overall Survival (OS)

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)
Death	259 (67.6)	285 (73.6)
Censored	124 (32.4)	102 (26.4)
Median (95% CI) (months) [1]	11.1 (10.0, 12.1)	9.2 (8.3, 10.4)
Stratified HR (95% CI) [p value] [2]	0.8343 (0.7045, 0.9881) [0.0355]	
Unstratified HR (95% CI) [p value]	0.8362 (0.7066, 0.9895) [0.0370]	
Event free Probability, n, % (95% CI) [1]		
3 Months	319, 84.2 (80.2, 87.5)	315, 82.6 (78.3, 86.0)
6 Months	274, 72.4 (67.6, 76.6)	261, 69.4 (63.5, 72.8)
9 Months	220, 59.1 (53.0, 62.9)	196, 51.8 (46.7, 56.7)
12 Months	162, 45.6 (40.5, 50.5)	140, 39.5 (34.6, 44.4)
18 Months	92, 26.2 (20.9, 31.7)	28, 15.3 (14.8, 24.2)
Median (95% CI) Follow up (months) [3]	16.0 (15.0, 16.8)	16.3 (15.0, 17.5)

Data source: Data listings: 16.2.6.1a Analysis dataset: ADTTE
[1] Kaplan-Meier Estimate.
[2] The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) are based on a stratified Cox proportional hazards regression model, stratified by baseline ECOG performance status, region and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
[3] Median follow up is calculated by patients censored at death.
Data cutoff date:23JUL2022

●전체 생존 기간 민감도 분석 :

- PPS 분석결과 ITT 분석 결과와 일관된 경향을 보였음

Table 14.2.1.2a: Sensitivity Analysis of Overall Survival (OS) - PP Population

	NALIRIFOX (N=363) n (%)	Gem+NabP (N=372) n (%)
Death	244 (67.2)	274 (73.7)
Censored	119 (32.8)	98 (26.3)
Median (95% CI) (months) [1]	11.5 (10.2, 12.3)	9.3 (8.5, 10.7)
Stratified HR (95% CI) [p value] [2]	0.8173 (0.6871, 0.9723) [0.0224]	
Unstratified HR (95% CI) [p value]	0.8241 (0.6934, 0.9794) [0.0278]	
Event free Probability, n, % (95% CI) [1]		
3 Months	307, 85.6 (81.5, 88.8)	305, 82.9 (78.7, 86.4)
6 Months	265, 73.9 (69.0, 78.1)	255, 69.3 (64.4, 73.8)
9 Months	212, 59.1 (53.8, 64.0)	192, 52.7 (47.5, 57.7)
12 Months	156, 46.2 (41.0, 51.3)	138, 40.2 (35.2, 45.2)
18 Months	92, 26.8 (21.6, 32.4)	27, 19.3 (14.7, 24.4)
Median (95% CI) Follow up (months) [3]	16.0 (14.9, 17.0)	16.3 (15.0, 17.8)

Data source: Data listings: 16.2.6.1a Analysis dataset: ADTTE
[1] Kaplan-Meier Estimate.
[2] The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) are based on a stratified Cox proportional hazards regression model, stratified by baseline ECOG performance status, region and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
[3] Median follow up is calculated by patients censored at death.
Data cutoff date:23JUL2022

- 민감도 분석에 따라 비층화 로그 순위 검정 시 ITT 분석결과와 유사한 경향을 보였음
- 후속 항암 치료를 기준으로 중도 절단(censored)한 대상자에 대한 민감도 분석 결과, ITT 일차 분석결과와 유사한 경향을 보였음
- 사후 분석(post-hoc analyses)으로 층화요인 중 지역을 제외한 분석결과, ITT 분석결과와 일관된 경향을 보였음

Table 13 Overall Survival Analysis Results (Intent-to-Treat Population)

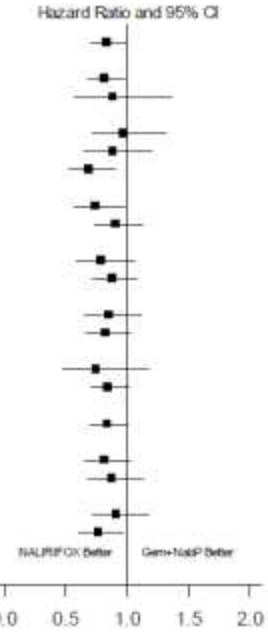
	Median OS (months) NALIRIFOX vs. Gem+NabP	HR (95% CI)	p-value
Primary Analysis [a]	11.1 vs. 9.2 (difference: 1.9)	0.83 (0.70, 0.99)	0.04
Sensitivity Analyses			
Per SAP [b]	11.1 vs. 9.2 (difference: 1.9)	0.84 (0.71, 0.99)	0.04
Unstratified	11.1 vs. 9.2 (difference: 1.9)	0.84 (0.71, 0.99)	0.04
Stratified (region omitted)[c]	11.1 vs. 9.2 (difference: 1.9)	0.84 (0.71, 0.99)	0.04
Censored at subsequent anti-cancer therapy [a]	15.1 vs. 9.2 (difference: 5.9)	0.71 (0.56, 0.90)	<0.01

a Stratified by ECOG PS (0 vs. 1), region (North America vs. ROW), and liver metastases (yes vs. no) per IWRS
b Stratified by ECOG PS (0 vs. 1), region (North America vs. East Asia vs. ROW), and liver metastases (yes vs. no) per IWRS
c Stratified by ECOG PS (0 vs. 1) and liver metastases (yes vs. no) per IWRS.
Data Source Table 14.2.1.1a, Table 14.2.1.5a, Table 14.2.1.9a

- 전체 생존기간에 대한 하위분석 : 하위분석결과 일부 하위집단의 대상자 수 부족으로 결과해석에 어려움이 있으나, 전반적으로 NALIRIFOX 투여군에 우호적인 경향을 보였음

Figure 14.2.1.8.1b: Forest Plot of Overall Survival (OS) by Subgroup

Subgroup	HR (95% CI)	NALIRIFOX Events/Patients	Gem+NabP Events/Patients	NALIRIFOX Median(months)	Gem+NabP Median(months)
Overall	0.84 (0.71, 0.99)	259 / 383	285 / 387	11.1	9.2
Presence of Liver Metastases at Baseline					
Yes	0.82 (0.68, 0.98)	220 / 309	242 / 309	10.3	8.6
No	0.89 (0.57, 1.37)	39 / 74	43 / 78	15.0	13.8
Number of Metastatic Sites					
1	0.98 (0.72, 1.32)	75 / 114	92 / 138	11.5	11.3
2	0.89 (0.65, 1.20)	87 / 120	83 / 108	11.5	10.1
>=3	0.69 (0.52, 0.90)	97 / 149	110 / 141	10.9	7.7
Baseline ECOG Performance Status					
0	0.75 (0.57, 0.98)	97 / 168	112 / 171	13.9	11.4
1	0.91 (0.73, 1.13)	162 / 215	173 / 216	8.5	7.6
Region					
North America	0.79 (0.59, 1.06)	85 / 120	94 / 122	11.2	9.1
Rest of the World	0.88 (0.71, 1.08)	171 / 252	183 / 254	10.7	9.2
Main Pancreatic Tumour Location					
Head	0.86 (0.65, 1.12)	97 / 147	116 / 156	10.2	9.1
Other	0.83 (0.67, 1.02)	162 / 236	169 / 231	11.7	9.2
Baseline CA 19-9					
<37 U/mL	0.75 (0.48, 1.17)	34 / 60	45 / 71	13.2	10.9
>=37 U/mL	0.84 (0.70, 1.01)	223 / 321	240 / 316	11.1	9.1
Race					
White	0.84 (0.70, 1.01)	218 / 315	240 / 324	10.7	9.0
Sex					
Male	0.82 (0.66, 1.02)	139 / 204	175 / 230	10.9	9.0
Female	0.88 (0.68, 1.14)	120 / 179	110 / 157	11.6	9.5
Age					
<65 years	0.92 (0.72, 1.17)	127 / 193	130 / 191	11.5	9.9
>=65 years	0.77 (0.61, 0.97)	132 / 190	155 / 196	11.0	9.0



Data source: Data listings: 16.2.6.1a Analysis dataset: ADTTE, ADSL, ADBASE
The overall hazard ratio is based on stratified analysis and subgroup hazard ratios are based on unstratified analysis.
Data cutoff date:23JUL2022

이차 유효성 평가변수

(1) 무진행 생존 기간

1) 계획서에 따른 분석결과(지역을 북미, 동아시아, 기타지역으로 층화 분석)

- PFS 사건은 508건 보고되었음. NALIRIFOX 투여군은 Gem+NabP 투여군과 PFS에 대해 통계적으로 유의한 차이를 보였음(stratified log-rank test p-value = 0.0001)
- NALIRIFOX 투여군의 PFS 중앙값은 7.4개월[95%CI 6.0-7.7]인 반면 Gem+NabP 투여군은 5.6개월[95%CI 5.3-5.8]이었음. 층화된 HR 0.70[95%CI 0.59-0.84]를 기준으로 PFS 중앙값 차이는 1.8개월이었음

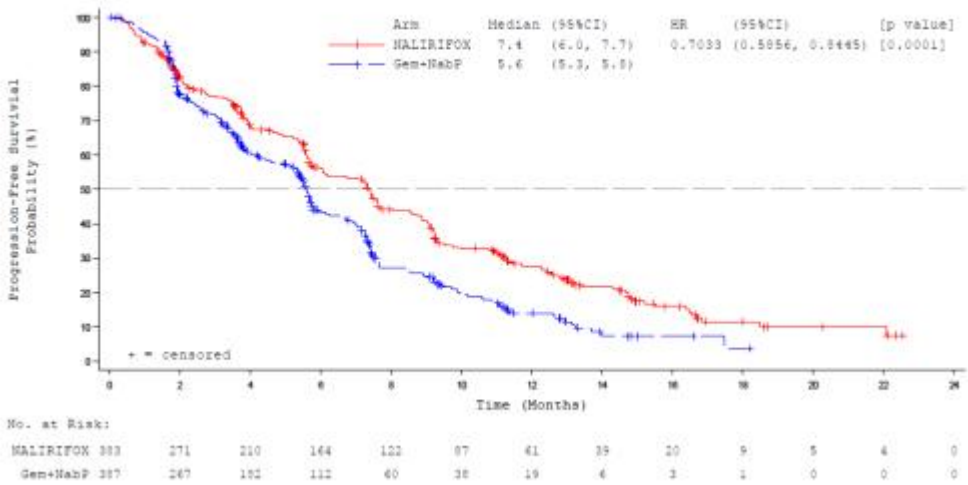
Table 14.2.2.1b: Progression-Free Survival (PFS) per Investigator Assessment

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)
Patients with PFS Event	249 (65.0)	259 (66.9)
Progressive Disease	183 (47.8)	176 (45.5)
Death	66 (17.2)	83 (21.4)
Patients Censored	134 (35.0)	128 (33.1)
Censored on Day 1	29 (7.6)	19 (4.9)
2 consecutive missing tumour assessments	5 (1.3)	2 (0.5)
Subsequent anti-cancer therapy	56 (14.6)	87 (22.5)
Withdrawal of study consent and lost to follow up	0 (0.0)	8 (2.1)
Censored on last tumour assessments	44 (11.5)	12 (3.1)
Median (95% CI) (months) [1]	7.4 (6.0, 7.7)	5.6 (5.3, 5.8)
Stratified HR (95% CI) [p value] [2]	0.7033 (0.5856, 0.8445) [0.0001]	
Unstratified HR (95% CI) [p value]	0.6916 (0.5796, 0.8265) [<.0001]	
Event free Probability, n, % (95% CI) [1]		
3 Months	249, 76.9 (72.1, 81.1)	240, 71.5 (66.5, 75.9)
6 Months	164, 56.4 (50.7, 61.6)	112, 43.2 (37.6, 48.6)
9 Months	113, 40.9 (35.3, 46.4)	55, 24.9 (19.8, 30.2)
12 Months	61, 27.4 (22.3, 32.7)	19, 13.9 (9.7, 18.9)
18 Months	9, 11.4 (7.1, 16.9)	1, 3.6 (0.5, 12.3)

Data source: Data listings: 16.2.6.2a Analysis dataset: ADTTE
[1] Kaplan-Meier Estimate.
[2] The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) are based on a stratified Cox proportional hazards regression model, stratified by baseline ECOG performance status, region and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
Data cutoff date:23JUL2022

IPS60010 (D-US-60010-001) 1 of 1

Figure FORM2-01-UNPP94-PFS-ITT: Kaplan-Meier Curve for Progression-Free Survival (PFS)
Intent-to-Treat Population



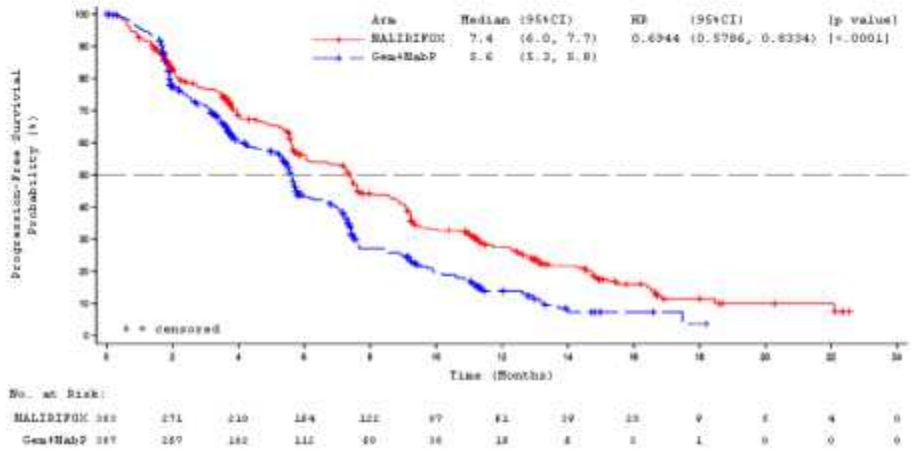
2) 새로운 지역분류 이용 분석결과(지역을 북미, 기타 지역(동아시아 포함)으로 층화 분석)

Table 14 Progression-Free Survival According to Investigator Assessment (Intent-to-Treat Population)

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)
Participants with PFS Event	249 (65.0)	259 (66.9)
Progressive Disease	183 (47.8)	176 (45.5)
Death	66 (17.2)	83 (21.4)
Participants Censored	134 (35.0)	128 (33.1)
Censored on Day 1	29 (7.6)	19 (4.9)
≥2 consecutive missing tumour assessments	5 (1.3)	2 (0.5)
Subsequent anti-cancer therapy	56 (14.6)	87 (22.5)
Withdrawal of study consent and lost to follow up	0 (0.0)	8 (2.1)
Censored on last tumour assessments	44 (11.5)	12 (3.1)
Median (95% CI) (months) [a]	7.4 (6.0, 7.7)	5.6 (5.3, 5.8)
Stratified HR (95% CI) [p-value] [b]	0.69 (0.58, 0.83) [<0.0001]	
Unstratified HR (95% CI) [p-value]	0.69 (0.58, 0.83) [<0.0001]	
Event free Probability, n, % (95% CI) [a]		
3 Months	248, 76.9 (72.1, 81.1)	240, 71.5 (66.5, 75.9)
6 Months	164, 56.4 (50.7, 61.6)	112, 43.2 (37.6, 48.6)
9 Months	113, 40.9 (35.3, 46.4)	55, 24.9 (19.8, 30.2)
12 Months	61, 27.4 (22.3, 32.7)	19, 13.9 (9.7, 18.9)
18 Months	9, 11.4 (7.1, 16.9)	1, 3.6 (0.5, 12.3)

CI=confidence interval, HR=hazard ratio, PFS=progression-free survival.
a Kaplan-Meier Estimate.
b The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) are based on a stratified Cox proportional hazards regression model, stratified by baseline ECOG performance status, region and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
Data Source: Table 14.2.2.1a

Figure 5 Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (Intent-to-Treat Population)



Data Source: Figure 14.2.2.4a

3) 민감도 분석결과

•PPS 분석군에서 PFS 분석결과 ITT 분석군과 유사한 경향을 보였음

•민감도 분석에 따라 비층화 로그 순위 검정 시 ITT 분석결과와 유사한 경향을 보였음

•사후 분석(post-hoc analyses)으로 층화요인 중 지역을 제외한 분석결과, ITT 분석결과와 일관된 경향을 보였음

Table 14.2.2.2a: Sensitivity Analysis of Progression-Free Survival (PFS)

	NALIRIFOX (N=363) n (%)	Gem+NabP (N=372) n (%)
Patients with PFS Event	239 (65.8)	251 (67.5)
Progressive Disease	181 (49.9)	173 (46.5)
Death	58 (16.0)	78 (21.0)
Patients Censored	124 (34.2)	121 (32.5)
Censored on Day 1	22 (6.1)	13 (3.5)
≥2 consecutive missing tumour assessments	5 (1.4)	2 (0.5)
Subsequent anti-cancer therapy	55 (15.2)	87 (23.4)
Withdrawal of study consent and lost to follow up	0 (0.0)	8 (2.2)
Censored on last tumour assessments	42 (11.6)	11 (3.0)
Median (95% CI) (months) [1]	7.4 (6.6, 8.5)	5.6 (5.4, 5.8)
Stratified HR (95% CI) [p value] [2]	0.6783 (0.5632, 0.8170) [<.0001]	
Unstratified HR (95% CI) [p value]	0.6764 (0.5640, 0.8111) [<.0001]	
Event free Probability, n, % (95% CI) [1]		
3 Months	243, 78.2 (73.3, 82.3)	235, 71.9 (66.8, 76.4)
6 Months	161, 57.5 (51.7, 62.8)	109, 43.4 (37.7, 48.9)
9 Months	111, 41.8 (36.0, 47.4)	59, 24.8 (19.7, 30.3)
12 Months	60, 27.7 (22.5, 33.2)	19, 14.0 (9.7, 19.1)
18 Months	9, 11.3 (6.9, 16.9)	1, 3.7 (0.5, 12.3)

Data source: Data listings: 16.2.6.2a Analysis dataset: ADTTE
[1] Kaplan-Meier Estimate.
[2] The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) are based on a stratified Cox proportional hazards regression model, stratified by baseline ECOG performance status, region and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
Data cutoff date:23JUL2022

Table 14.2.2.2a: Progression-Free Survival (PFS) per Investigator Assessment Summary

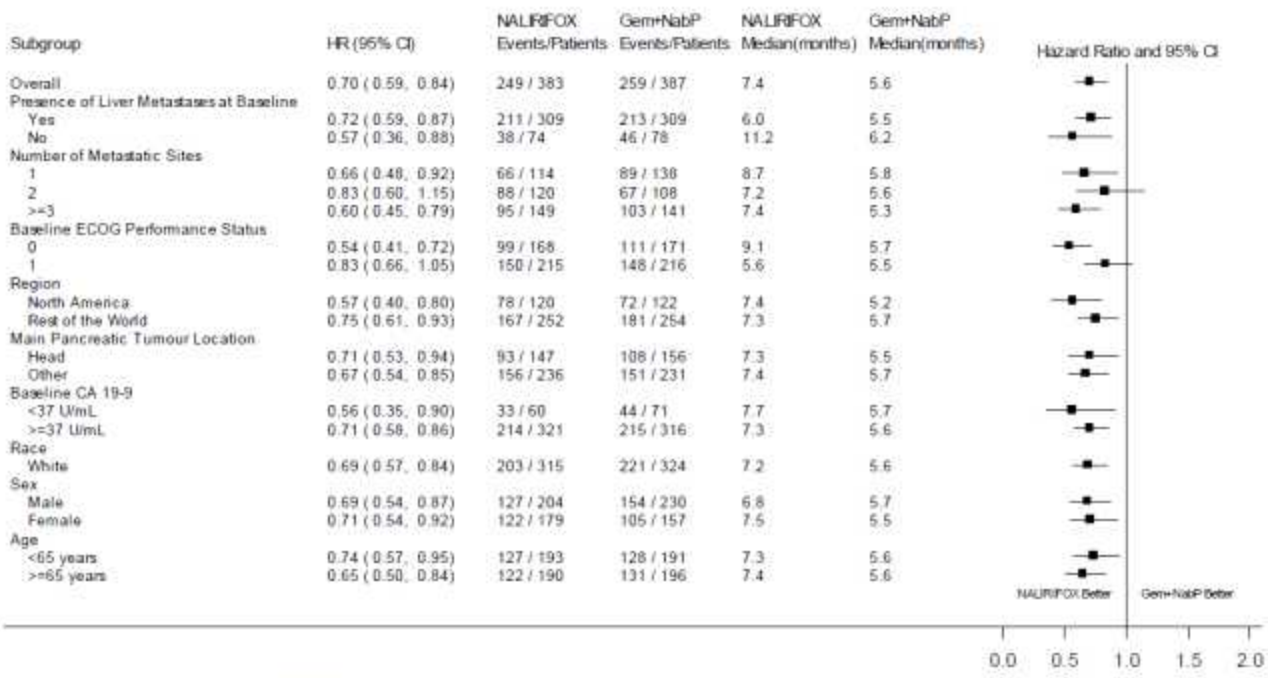
	Number of Events/Patients (NALIRIFOX vs. Gem+NabP)	mPFS (months) (NALIRIFOX vs. Gem+NabP)	PFS Improvement (months)	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Primary [1]	249/383 vs. 259/387	7.4 vs. 5.6	1.8	0.6944 (0.5786, 0.8334)	<.0001
Per SAP [2]	245/383 vs. 259/387	7.4 vs. 5.6	1.8	0.7033 (0.5856, 0.8445)	0.0001
Stratified (Region omitted) [3]	249/383 vs. 259/387	7.4 vs. 5.6	1.8	0.6993 (0.5844, 0.8367)	<.0001
Unstratified	249/383 vs. 259/387	7.4 vs. 5.6	1.8	0.6916 (0.5786, 0.8265)	<.0001

Data source: Data listings: 16.2.6.2a Analysis dataset: ADTTE, ADSL, ADBASE
[1] Stratified by ECOG PS (0 vs. 1), region (North America vs. ROW) and liver metastases (yes vs. no) per IRT. Gem+NabP is reference.
[2] Stratified by ECOG PS (0 vs. 1), region (North America vs. East Asia vs. ROW), and liver metastases (yes vs. no) per IRT. Gem+NabP is reference.
[3] Stratified by ECOG PS (0 vs. 1) and liver metastases (yes vs. no) per IRT. Gem+NabP is reference.

- **무진행 생존 기간에 대한 하위분석** : 하위분석결과 일부 하위집단의 대상자 수 부족으로 결과해석에 어려움이 있으나, 전반적으로 NALIRIFOX 투여군에 우호적인 경향을 보였음

Figure 14.2.2.8b: Forest Plot of Progression Free Survival (PFS) by Subgroup

Subgroup	HR (95% CI)	NALIRIFOX Events/Patients	Gem+NabP Events/Patients	NALIRIFOX Median(months)	Gem+NabP Median(months)
Overall	0.70 (0.59, 0.84)	249 / 383	259 / 387	7.4	5.6
Presence of Liver Metastases at Baseline					
Yes	0.72 (0.59, 0.87)	211 / 309	213 / 309	6.0	5.5
No	0.57 (0.36, 0.88)	38 / 74	46 / 78	11.2	6.2
Number of Metastatic Sites					
1	0.66 (0.48, 0.92)	66 / 114	89 / 138	8.7	5.8
2	0.83 (0.60, 1.15)	88 / 120	67 / 108	7.2	5.6
>=3	0.60 (0.45, 0.79)	95 / 149	103 / 141	7.4	5.3
Baseline ECOG Performance Status					
0	0.54 (0.41, 0.72)	99 / 168	111 / 171	9.1	5.7
1	0.83 (0.66, 1.05)	150 / 215	148 / 216	5.6	5.5
Region					
North America	0.57 (0.40, 0.80)	78 / 120	72 / 122	7.4	5.2
Rest of the World	0.75 (0.61, 0.93)	167 / 252	181 / 254	7.3	5.7
Main Pancreatic Tumour Location					
Head	0.71 (0.53, 0.94)	93 / 147	108 / 156	7.3	5.5
Other	0.67 (0.54, 0.85)	156 / 236	151 / 231	7.4	5.7
Baseline CA 19-9					
<37 U/mL	0.56 (0.35, 0.90)	33 / 60	44 / 71	7.7	5.7
>=37 U/mL	0.71 (0.58, 0.86)	214 / 321	215 / 316	7.3	5.6
Race					
White	0.69 (0.57, 0.84)	203 / 315	221 / 324	7.2	5.6
Sex					
Male	0.69 (0.54, 0.87)	127 / 204	154 / 230	6.8	5.7
Female	0.71 (0.54, 0.92)	122 / 179	105 / 157	7.5	5.5
Age					
<65 years	0.74 (0.57, 0.95)	127 / 193	128 / 191	7.3	5.6
>=65 years	0.65 (0.50, 0.84)	122 / 190	131 / 196	7.4	5.6



Data source: Data listings: 16.2.6.2a Analysis dataset: ADTTE, ADSL, ADBASE
The overall hazard ratio is based on stratified analysis and subgroup hazard ratios are based on unstratified analysis.
Data cutoff date:23JUL2022

(2) 객관적 반응률

1) 계획서에 따른 분석결과(지역을 북미, 동아시아, 기타지역으로 층화 분석)

Table FORM2-01-UNP71-ORR-ITT: Best Overall Response (BOR) and Overall Response Rate (ORR)
Intent-to-Treat Population

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)
ORR (CR or PR)	160 (41.8)	140 (36.2)
95% CI [1]	(36.8, 46.9)	(31.4, 41.2)
Odds Ratio (95% CI) [2]	1.26 (0.94, 1.68)	
P-value [2]	0.1223	
BOR		
Complete Response (CR)	1 (0.3)	1 (0.3)
Partial Response (PR)	159 (41.5)	139 (35.9)
Stable Disease (SD)	99 (25.8)	101 (26.1)
Progressive Disease (PD)	38 (9.9)	56 (14.5)
Not Evaluable (NE)	86 (22.5)	90 (23.3)

Data source: Data listings: 16.2.6.3a Analysis dataset: ADSL, ADRS

[1] 95% confidence intervals (CIs) are using Clopper-Pearson method.
[2] Odds ratio, 95% confidence interval and p-value are obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting by baseline ECOG performance status, region (North America, East Asia and Rest of the World) and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
Patients with Non-CR/Non-PD as BOR are categorized into SD.
Data cutoff date: 23JUL2022

2) 새로운 지역분류 이용 분석결과(지역을 북미, 기타 지역(동아시아 포함)으로 층화 분석)

Table 15 Best Overall Response and Overall Response Rate (Intent-to-Treat Population)

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	**Gem+NabP (N=387) n (%)**
ORR (CR or PR)	160 (41.8)	140 (36.2)
95% CI [1]	(36.8, 46.9)	(31.4, 41.2)
Odds Ratio (95% CI) [2]	1.26 (0.95, 1.69)	
P-value [2]	0.11	
BOR		
Complete Response	1 (0.3)	1 (0.3)
Partial Response	159 (41.5)	139 (35.9)
Stable Disease	99 (25.8)	101 (26.1)
Progressive Disease	38 (9.9)	56 (14.5)
Not Evaluable	86 (22.5)	90 (23.3)

[1] 95% confidence intervals (CIs) are using Clopper-Pearson method.
[2] Odds ratio, 95% confidence interval and p-value are obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting by baseline ECOG performance status, region and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
Participants with Non-CR/Non-PD as BOR are categorised into SD.
Data Source: Table 14.2.3.1a

탐색적 유효성 평가변수

(1) 반응 지속 기간(Duration of Response)

- NALIRIFOX 투여군 및 Gem+NabP 투여군의 DOR(중앙값)은 각각 7.3개월[95%CI 5.8-7.6], 5.0개월[95%CI 3.8-5.6]이었으며, stratified HR은 0.67[95%CI 0.48-0.93]였음

Table 17 Summary of Duration of Response (Intent-to-Treat Population)

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)
Participants with CR or PR	160	140
Participants with DOR Events	102 (63.8)	75 (53.6)
Progressive Disease	93 (58.1)	61 (43.6)
Death	9 (5.6)	14 (10.0)
Participants Censored	58 (36.3)	65 (46.4)
Median (95% CI) (months) [1]	7.3 (5.8, 7.6)	5.0 (3.8, 5.6)
Stratified HR (95% CI) [p-value] [2]	0.67 (0.48, 0.93) [0.02]	

Percentage is calculated using the number of participants with CR or PR as the denominator.
[1] Kaplan-Meier Estimate.
[2] The HR and 95% CI are based on a stratified Cox proportional hazards regression model, stratified by baseline ECOG performance status, region and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
Data Source: Table 14.2.4.1a

(2) 반응 발현 시간(Time to Response, TTR)

- NALIRIFOX 투여군 및 Gem+NabP 투여군의 TTR(중앙값)은 각각 3.58개월(1.5~13.0개월), 3.43개월(0.8~9.5개월)이었음

Table 18 Summary of Time to Response (Intent-to-Treat Population)

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Time to Response (months)		
n	160	140
Median	3.58	3.43
Range	(1.5, 13.0)	(0.8, 9.5)

Data Source: Table 14.2.9.1a

(3) 치료 실패 시간(Time to Treatment Failure, TTF)

- NALIRIFOX 투여군 및 Gem+NabP 투여군의 TTF(중앙값)은 각각 5.6개월[95%CI 4.5-5.9], 4.0개월[95%CI 3.7-4.9]이었으며, stratified HR은 0.64[95%CI 0.55-0.74]였음

Table 16 Summary of Time to Treatment Failure (Intent-to-Treat Population)

	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)
Participants with Treatment Failure	339 (88.5)	380 (98.2)
Participants Censored	44 (11.5)	7 (1.8)
Median (95% CI) (months) [1]	5.6 (4.5, 5.9)	4.0 (3.7, 4.9)
Stratified HR (95% CI) [nominal p-value] [2]	0.64 (0.55, 0.74) [<0.0001]	

[1] Kaplan-Meier Estimate.
[2] The hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) are based on a stratified Cox proportional hazards regression model, stratified by baseline ECOG performance status, region and liver metastases per IWRS. Gem+NabP is reference.
Data Source: Table 14.2.8.1a

(4) EORTC QLQ-C30

- NALIRIFOX 투여군 및 Gem+NabP 투여군의 EORTC QLQ-C30 기준 전반적 건강 상태 저하가 나타난 시간(중앙값)은 각각 15.7개월, 12.2개월이었으며, stratified HR은 0.74[95%CI 0.53-1.04]였음. 다만, 누락된 평가 비율이 높았으므로 이 결과는 신중하게 해석해야 함

안전성 평가결과 개요

- 약물의 노출 정도 :
  - DCO 기준, 치료 기간(중앙값)은 시험군 24.29주(범위 0.4-100.9주, 치료 주기 중앙값 5.0 cycle), 대조군 17.57주(범위 0.4-81.7주, 치료 주기 중앙값 4.0 cycle)였음

Table 11 Study Exposure and Compliance by Treatment Arm (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370) n (%)	Gem+NabP (N=379) n (%)
Duration in weeks		
n	370	379
Median	24.29	17.57
Q1, Q3	(8.43, 42.14)	(8.14, 30.14)
Range	(0.4, 100.9)	(0.7, 81.7)
Number of Cycles Administered		
n	370	379
Mean	6.5	5.1
SD	5.11	3.68
Median	5.0	4.0
Q1, Q3	(2.0, 10.0)	(2.0, 7.0)
Range	(1, 24)	(1, 20)
Any Dose Reductions	220 (59.5)	204 (53.8)
Any Dose Delays	260 (70.3)	200 (52.8)
Any Infusion Interruptions	43 (11.6)	8 (2.1)
Any Drug Withdrawals/Discontinuation	92 (24.9)	77 (20.3)
Any Dose Omitted	50 (13.5)	163 (43.0)

Data Source: Table 14.1.10.1a

Table 14.1.10.2a: Study Exposure and Compliance by Each Study Treatment

	NALIRIFOX (N=370)				Gem+NabP (N=379)	
	Irinotecan Liposome Injection (N=370) n(%)	Oxaliplatin (N=370) n(%)	Leucovorin (N=369) n(%)	5-FU (N=367) n(%)	Nab-Paclitaxel (N=379) n(%)	Gemcitabine (N=379) n(%)
Duration of Exposure(weeks)						
n	370	370	369	367	379	379
Mean	28.09	24.64	28.16	28.54	19.87	20.47
SD	22.760	19.450	22.729	22.677	15.596	15.931
Median	24.00	22.14	24.00	24.43	17.14	17.57
Q1, Q3	(8.14, 41.86)	(8.14, 35.43)	(8.14, 41.86)	(8.57, 42.14)	(8.14, 28.14)	(8.14, 30.14)
Range	(0.4, 100.9)	(0.4, 98.7)	(1.3, 100.9)	(1.3, 100.9)	(0.7, 81.7)	(0.7, 81.7)
Total Number of Treatment Cycles Started						
n	370	370	369	367	379	379
Mean	6.46	5.66	6.47	6.50	4.84	5.09
SD	5.113	4.299	5.113	5.111	3.595	3.677
Median	5.00	5.00	5.00	5.00	4.00	4.00
Q1, Q3	(2.00, 10.00)	(2.00, 8.00)	(2.00, 10.00)	(2.00, 10.00)	(2.00, 7.00)	(2.00, 7.00)
Range	(1.0, 24.0)	(1.0, 24.0)	(1.0, 24.0)	(1.0, 24.0)	(1.0, 20.0)	(1.0, 20.0)

- 이상반응 발현상황 :

Table 19 Overall Summary of Adverse Events (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370) n (%) event	Gem+NabP (N=379) n (%) event
AEs	370 (100.0) 6341	376 (99.2) 6003
TEAEs	369 (99.7) 6160	376 (99.2) 5830
Related to Any Study Medication	352 (95.1) 3870	352 (92.9) 3351
Grade 3/4/5 TEAEs	322 (87.0) 1042	326 (86.0) 1064
Related to Any Study Medication	262 (70.8) 633	258 (68.1) 593
Serious TEAE	201 (54.3) 384	195 (51.5) 366
Related to Any Study Medication	98 (26.5) 170	72 (19.0) 112
Due to COVID-19	19 (5.1) 19	26 (6.9) 26
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	118 (31.9) 156	112 (29.6) 140
Related to Any Study Medication	94 (25.4) 113	88 (23.2) 110
TEAEs Leading to Discontinuation of Irinotecan Liposome Injection	63 (17.0) 70	-
Related to Any Study Medication	40 (10.8) 45	-
TEAEs Leading to Reduction of Any IMP	208 (56.2) 396	190 (50.1) 307
Related to Any Study Medication	198 (53.5) 371	184 (48.5) 290
TEAEs Leading to Reduction of Irinotecan Liposome Injection	194 (52.4) 366	-
Related to Any Study Medication	183 (49.5) 343	-
TEAEs Leading to Interruption of Any IMP	16 (4.3) 21	4 (1.1) 5
Related to Any Study Medication	12 (3.2) 14	3 (0.8) 3
TEAEs Leading to Interruption of Irinotecan Liposome Injection	7 (1.9) 9	-
Related to Any Study Medication	6 (1.6) 6	-
TEAEs Leading to Death	22 (5.9) 22	23 (6.1) 23
Related to Any Study Medication	6 (1.6) 6	8 (2.1) 8
Due to COVID-19	0	1 (0.3) 1

Data Source: Table 14.3.1.1a

이상반응(TEAE)

- 이상반응(TEAE) : 안전성 분석군 749명 중 745명(99.5%)이 TEAE를 경험하였음. 투여군별로, NALIRIFOX 투여군 369명(99.7%), Gem+NabP 투여군 376명(99.2%)에서 보고되었음.

1) 가장 빈번하게 보고된(≥20%) 이상반응은 다음과 같음

- NALIRIFOX 투여군: 설사 261명(70.5%), 오심 220명(59.5%), 구토 147명(39.7%), 식욕감소 136명(36.8%), 피로감 120명(32.4%), 저칼륨혈증 117명(31.6%), 무력증 114명(30.8%), 호중구 감소증 109명(29.5%) 및 호중구 수 감소 76명(20.5%)(발열성 호중구 감소증 9명[2.4%]), 복통 98명(26.5%), 빈혈 97명(26.2%), 변비 93명(25.1%), 체중 감소 82명(22.2%).
- Gem+NabP 투여군: 오심 162명(42.7%), 빈혈 153명(40.4%), 피로감 143명(37.7%), 설사 139명(36.7%), 호중구 감소증 121명(31.9%)(호중구 수 감소 71명(18.7%), 발열성 호중구 감소증 10명(2.6%)), 탈모 119명(31.4%), 변비 113명(29.8%), 말초 부종 108명(28.5%), 식욕감소 106명(28.0%), 무력증 104명(27.4%), 구토 100명(26.4%), 발열 87명(23.0%), 혈소판 감소증 86명(22.7%), 복통 77명(20.3%)이었음

2) 가장 빈번하게 보고된(≥10%) 3, 4등급 TEAE는 아래와 같음

- NALIRIFOX 투여군: 설사 75명(20.3%), 호중구 감소증 52명(14.1%)(호중구 감소 35명(9.7%) 및 발열성 호중구 감소증 9명(2.4%)), 저칼륨혈증 56명(15.1%), 오심 44명(11.9%), 빈혈 39명(10.5%)
- Gem+NabP 투여군: 호중구 감소증 93명(24.5%) 및 호중구 수 감소 51명(13.5%)(발열성 호중

구 감소증 9명(2.4%), 빈혈 66명(17.4%)

- 약물이상반응 : 안전성 분석군 749명 중 704명(94.0%)이 약물이상반응을 경험하였음. 투여군별로, NALIRIFOX 투여군 352명(95.1%), Gem+NabP 투여군 352명(92.9%)에서 보고되었음. 3등급 이상의 약물이상반응은 각각 262명(70.8%), 258명(68.1%)에서 보고되었음

Table 21 Summary of Treatment-emergent Adverse Events Related to Any Study Medication by System Organ Class and Preferred Term with an Incidence of 5% or More Participants in Either Arm

	NALIRIFOX (N=370)		Gem+NabP (N=379)	
	Any Grade n (%) event	Grade 3-4 n (%) event	Any Grade n (%) event	Grade 3-4 n (%) event
Any Treatment-emergent Adverse Events Related to Any Study Medication	352 (95.1) 3870	259 (70.0) 627	352 (92.9) 3351	255 (67.3) 585
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	238 (64.3) 532	72 (19.5) 88	101 (26.6) 168	12 (3.2) 12
Nausea	199 (53.8) 387	42 (11.4) 55	134 (35.4) 183	8 (2.1) 11
Vomiting	123 (33.2) 199	20 (5.4) 24	77 (20.3) 118	5 (1.3) 5
Stomatitis	44 (11.9) 74	5 (1.4) 6	41 (10.8) 50	2 (0.5) 2
Constipation	32 (8.6) 37	0	34 (9.0) 44	2 (0.5) 2
Abdominal pain	28 (7.6) 29	4 (1.1) 4	7 (1.8) 9	0
Dry mouth	20 (5.4) 21	0	8 (2.1) 9	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	106 (28.6) 156	20 (5.4) 21	114 (30.1) 150	14 (3.7) 14
Asthenia	91 (24.6) 133	27 (7.3) 32	77 (20.3) 133	14 (3.7) 15
Oedema peripheral	16 (4.3) 19	0	57 (15.0) 67	2 (0.5) 2
Mucosal inflammation	47 (12.7) 55	7 (1.9) 7	14 (3.7) 19	1 (0.3) 2
Pyrexia	12 (3.2) 13	0	42 (11.1) 69	2 (0.5) 2
Nervous system disorders				
Neuropathy peripheral	64 (17.3) 86	12 (3.2) 12	65 (17.2) 91	22 (5.8) 23
Dysgeusia	60 (16.2) 70	0	52 (13.7) 60	0
Peripheral sensory neuropathy	55 (14.9) 78	12 (3.2) 13	50 (13.2) 58	11 (2.9) 13
Paraesthesia	40 (10.8) 48	1 (0.3) 1	26 (6.9) 34	2 (0.5) 2
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia	103 (27.8) 253	52 (14.1) 66	116 (30.6) 267	88 (23.2) 139
Anaemia	76 (20.5) 106	27 (7.3) 35	127 (33.5) 168	55 (14.5) 63
Thrombocytopenia	46 (12.4) 85	2 (0.5) 2	81 (21.4) 161	13 (3.4) 15
Leukopenia	18 (4.9) 39	3 (0.8) 5	24 (6.3) 43	17 (4.5) 20
Investigations				
Neutrophil count decreased	76 (20.5) 207	36 (9.7) 54	68 (17.9) 125	50 (13.2) 75
Platelet count decreased	37 (10.0) 68	2 (0.5) 2	65 (17.2) 106	7 (1.8) 7
Weight decreased	50 (13.5) 56	6 (1.6) 6	14 (3.7) 14	1 (0.3) 1
ALT increased	30 (8.1) 35	6 (1.6) 6	28 (7.4) 37	5 (1.3) 6
AST increased	27 (7.3) 38	5 (1.4) 5	23 (6.1) 33	3 (0.8) 3
WBC count decreased	16 (4.3) 23	6 (1.6) 7	31 (8.2) 53	18 (4.7) 27
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	106 (28.6) 128	24 (6.5) 25	68 (17.9) 91	2 (0.5) 2
Hypokalaemia	58 (15.7) 95	27 (7.3) 34	23 (6.1) 31	6 (1.6) 7
Dehydration	28 (7.6) 34	9 (2.4) 11	20 (5.3) 23	3 (0.8) 3
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	50 (13.5) 51	0	117 (30.9) 118	2 (0.5) 2
Rash	4 (1.1) 4	0	25 (6.6) 28	1 (0.3) 1
Rash maculo-papular	2 (0.5) 2	0	22 (5.8) 25	1 (0.3) 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Epistaxis	7 (1.9) 7	0	26 (6.9) 29	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Myalgia	8 (2.2) 8	0	25 (6.6) 33	1 (0.3) 1

Data Source: Table 14.3.2.2a

- 중대한 이상반응 : 중대한 이상반응은 96명(52.9%)에서 보고되었으며, 투여군별로

NALIRIFOX 투여군 201명(54.3%), Gem+NabP 투여군은 195명(51.5%)에서 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된(≥2%) 중대한 이상반응은 아래와 같음

- NALIRIFOX 투여군: 설사 23명(6.2%), 구토 22명(5.9%), 오심 18명(4.9%), 코로나 18명(4.9%), 탈수 10명(2.7%), 폐 색전증(pulmonary embolism) 10명(2.7%), 복통 9명(2.4%), 발열 8명(2.2%)
- Gem+NabP 투여군: 패혈증 16명(4.2%), 코로나19 14명(3.7%), 폐렴 13명(3.4%), 발열 12명(3.2%), 급성 신 손상 및 설사 각 9명(2.4%), 빈혈, 심부 정맥 혈전증 및 복통 각 8명(2.1%)

- 중대한 약물이상반응 : 중대한 약물이상반응은 170명(22.7%)에서 보고되었으며, NALIRIFOX 투여군 및 Gem+NabP 투여군에서 중대한 약물이상반응을 경험한 대상자는 각각 98명(26.5%), 72명(19.0%)으로 NALIRIFOX 투여군에서 좀 더 높게 보고되었음. 가장 빈번하게 보고된(≥2%) 중대한 약물이상반응은 아래와 같음

- NALIRIFOX 투여군 : 설사 22명(5.9%), 구토 및 오심 각 15명(4.1%), 탈수 8명(2.2%)
- Gem+NabP 투여군 : 패혈증 9명(2.4%)

Table 26 Summary of Serious Treatment-Related Treatment Emergent Adverse Events Related to Any Study Medication by System Organ Class and Preferred Term Occurring in Two or More Participants in Either Arm (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370)		Gem+NabP (N=379)	
	Any Grade n (%) event	Grade 3-4 n (%) event	Any Grade n (%) event	Grade 3-4 n (%) event
Any Serious Treatment-emergent Adverse Events Related to Any Study Medication	98 (26.5) 170	84 (22.7) 138	72 (19.0) 112	60 (15.8) 90
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	22 (5.9) 27	19 (5.1) 23	6 (1.6) 6	6 (1.6) 6
Vomiting	15 (4.1) 19	12 (3.2) 14	4 (1.1) 4	3 (0.8) 3
Nausea	15 (4.1) 20	15 (4.1) 19	3 (0.8) 4	3 (0.8) 4
Colitis	6 (1.6) 6	2 (0.5) 2	3 (0.8) 3	2 (0.5) 2
Abdominal pain	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1	0	0
Constipation	0	0	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1
Gastrointestinal toxicity	2 (0.5) 2	2 (0.5) 2	0	0
Blood and lymphatic system disorders				
Febrile neutropenia	7 (1.9) 9	7 (1.9) 8	6 (1.6) 6	5 (1.3) 5
Anaemia	4 (1.1) 5	4 (1.1) 5	7 (1.8) 7	7 (1.8) 7
Neutropenia	2 (0.5) 2	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Thrombocytopenia	0	0	2 (0.5) 2	2 (0.5) 2
Infections and infestations				
Sepsis	4 (1.1) 4	3 (0.8) 3	9 (2.4) 10	4 (1.1) 5
Pneumonia	0	0	3 (0.8) 3	3 (0.8) 3
Urinary tract infection	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Metabolism and nutrition disorders				
Dehydration	8 (2.2) 9	8 (2.2) 9	3 (0.8) 3	3 (0.8) 3
Hypokalaemia	4 (1.1) 5	4 (1.1) 5	3 (0.8) 4	3 (0.8) 4
Decreased appetite	2 (0.5) 2	2 (0.5) 2	0	0
General disorders and administration site conditions				
Pyrexia	1 (0.3) 1	0	4 (1.1) 5	2 (0.5) 2
Asthenia	3 (0.8) 3	3 (0.8) 3	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Fatigue	4 (1.1) 4	4 (1.1) 4	0	0
General physical health deterioration	1 (0.3) 1	0	3 (0.8) 3	2 (0.5) 2
Malaise	2 (0.5) 2	2 (0.5) 2	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Pulmonary embolism	3 (0.8) 3	3 (0.8) 3	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Pneumonitis	0	0	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1
Renal and urinary disorders				
Acute kidney injury	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1	5 (1.3) 5	5 (1.3) 5
Vascular disorders				
Hypotension	2 (0.5) 2	2 (0.5) 2	3 (0.8) 3	3 (0.8) 3
Deep vein thrombosis	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1
Cardiac disorders				
Cardiac failure	0	0	2 (0.5) 2	2 (0.5) 2
Investigations				
Neutrophil count decreased	2 (0.5) 2	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1

Data Source: Table 14.3.2.5a

- 사망으로 이어진 이상반응 : 최종 투여일로부터 30일 이내에 45명(6.0%)에서 사망으로 이어진 이상반응이 보고되었음. NALIRIFOX 투여군 및 Gem+NabP 투여군의 각각 22명(5.9%), 23명(6.1%)에서 보고되었음. 사망으로 이어진 주요 이상반응(1명 이상) 은 다음과 같음
  - NALIRIFOX 투여군: 패혈증, 폐렴, 뇌혈관 사고(cerebrovascular accident), 허혈성 뇌졸중 각각 피험자 2명(0.5%)에게 발생
  - Gem+NabP 투여군: 패혈증 8명(2.1%), 폐렴 3명(0.8%), 출혈 2명(0.5%)

Table 23 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370) n (%) event	Gem+NabP (N=379) n (%) event
Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death	22 (5.9) 22	23 (6.1) 23
Infections and infestations	4 (1.1) 4	13 (3.4) 13
Sepsis	2 (0.5) 2	8 (2.1) 8
Pneumonia	2 (0.5) 2	3 (0.8) 3
COVID-19	0	1 (0.3) 1
Pneumonia aspiration	0	1 (0.3) 1
General disorders and administration site conditions	3 (0.8) 3	2 (0.5) 2
General physical health deterioration	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Condition aggravated	0	1 (0.3) 1
Sudden cardiac death	1 (0.3) 1	0
Sudden death	1 (0.3) 1	0
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.5) 2	2 (0.5) 2
Febrile neutropenia	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Disseminated intravascular coagulation	0	1 (0.3) 1
Pancytopenia	1 (0.3) 1	0
Nervous system disorders	4 (1.1) 4	0
Cerebrovascular accident	2 (0.5) 2	0
Ischaemic stroke	2 (0.5) 2	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1
Aspiration	1 (0.3) 1	0
Pneumonitis	0	1 (0.3) 1
Pulmonary embolism	1 (0.3) 1	0
Vascular disorders	0	3 (0.8) 3
Haemorrhage	0	2 (0.5) 2
Embolism	0	1 (0.3) 1
Cardiac disorders	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Cardiac arrest	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Gastrointestinal disorders	2 (0.5) 2	0
Ascites	1 (0.3) 1	0
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3) 1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0.5) 2	0
Peritumoural oedema	1 (0.3) 1	0
Tumour haemorrhage	1 (0.3) 1	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (0.3) 1
Cholangitis	0	1 (0.3) 1
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.3) 1	0
Head injury	1 (0.3) 1	0
Renal and urinary disorders	1 (0.3) 1	0
Renal failure	1 (0.3) 1	0

Data Source: Table 14.3.2.16a

- 사망으로 이어진 약물이상반응 : 사망으로 이어진 약물이상반응은 14명(1.9%)이었으며, 투여군별로 각각 6명(1.6%), 8명(2.1%)에서 보고되었음
  - NALIRIFOX 투여군 6명(1.6%): 패혈증, 발열성 호중구 감소증, 범혈구 감소증(pancytopenia), 전신 건강 상태 악화(general physical health deterioration), 종양 주위 부종(peritumoral oedema), 허혈성 뇌졸중 각 1명(0.3%)에게 발생
  - Gem+NabP 투여군 8명(2.1%): 패혈증 5명(1.3%), 발열성 호중구 감소증, 전신 건강 상태 악화, 폐염증(pneumonitis) 각 1명(0.3%)에게 발생

Table 24 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Related to Any Study Medication Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370) n (%) event	Gem+NabP (N=379) n (%) event
Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death Related to Any Study Medication	6 (1.6) 6	8 (2.1) 8
Infections and infestations	1 (0.3) 1	5 (1.3) 5
Sepsis	1 (0.3) 1	5 (1.3) 5
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1
Febrile neutropenia	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Pancytopenia	1 (0.3) 1	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
General physical health deterioration	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.3) 1	0
Peritumoural oedema	1 (0.3) 1	0
Nervous system disorders	1 (0.3) 1	0
Ischaemic stroke	1 (0.3) 1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (0.3) 1
Pneumonitis	0	1 (0.3) 1

Data Source: Table 14.3.2.17a

- 투여중단으로 이어진 이상반응 : 임상시험계획서에 따라 옥살리플라틴은 중단할 수 있었고 시험자의 재량에 따라 이리노테칸 리포좀 주사제 + 5-FU/LV를 계속 투여할 수 있었음. 시험요법에 포함된 약물의 투여 중단으로 이어진 TEAE를 경험한 시험대상자는 230명(30.7%)이었으며, 그 중 NALIRIFOX 투여군은 118명(31.9%), Gem+NabP 투여군은 112명(29.6%)이었음.

Table 27 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation of Any Study Medication by System Organ Class and Preferred Term Occurring in 1% or More Participants in Either Treatment Group (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370)		Gem+NabP (N=379)	
	Any Grade n (%) event	Grade 3-4 n (%) event	Any Grade n (%) event	Grade 3-4 n (%) event
Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Medication	118 (31.9) 156	72 (19.5) 79	112 (29.6) 140	87 (23.0) 102
Nervous system disorders				
Neuropathy peripheral	16 (4.3) 17	8 (2.2) 8	18 (4.7) 20	15 (4.0) 16
Peripheral sensory neuropathy	16 (4.3) 17	9 (2.4) 10	10 (2.6) 10	7 (1.8) 7
Neurotoxicity	8 (2.2) 8	6 (1.6) 6	3 (0.8) 3	2 (0.5) 2
Polyneuropathy	6 (1.6) 6	4 (1.1) 4	3 (0.8) 3	2 (0.5) 2
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia	9 (2.4) 15	6 (1.6) 6	12 (3.2) 12	12 (3.2) 12
Thrombocytopenia	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1	5 (1.3) 5	1 (0.3) 1
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	5 (1.4) 6	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Nausea	5 (1.4) 5	4 (1.1) 4	0	0
Investigations				
Platelet count decreased	8 (2.2) 8	1 (0.3) 1	4 (1.1) 4	1 (0.3) 1
Neutrophil count decreased	3 (0.8) 3	1 (0.3) 1	6 (1.6) 6	6 (1.6) 6
General disorders and administration site conditions				
Asthenia	4 (1.1) 4	3 (0.8) 3	3 (0.8) 3	2 (0.5) 2
Infections and infestations				
Sepsis	0	0	5 (1.3) 5	2 (0.5) 2
Renal and urinary disorders				
Acute kidney injury	0	0	4 (1.1) 4	4 (1.1) 4

Data Source: Table 14.3.2.7a

- 용량 감소로 이어진 이상반응 : 시험대상자 398명(53.1%)이 용량 감소로 이어진 이상반응을 1건 이상 경험하였음. 투여군 별로, NALIRIFOX 투여군 208명(56.2%), Gem+NabP 투여군 190명(50.1%)에서 보고되었음.

Table 28 Summary of Treatment Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Any Study Medication by System Organ Class and Preferred Term Occurring in 1% or More of Participants in Either Arm (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370)		Gem+NabP (N=379)	
	Any Grade n (%) event	Grade 3-4 n (%) event	Any Grade n (%) event	Grade 3-4 n (%) event
Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Any Study Medication	208 (56.2) 396	163 (44.1) 262	190 (50.1) 307	134 (35.4) 178
Blood and lymphatic system disorders				
Neutropenia	33 (8.9) 40	25 (6.8) 28	65 (17.2) 75	59 (15.6) 65
Thrombocytopenia	6 (1.6) 6	0	35 (9.2) 40	5 (1.3) 5
Anaemia	7 (1.9) 9	7 (1.9) 9	7 (1.8) 8	3 (0.8) 4
Febrile neutropenia	6 (1.6) 7	6 (1.6) 7	6 (1.6) 6	6 (1.6) 6
Leukopenia	1 (0.3) 1	0	4 (1.1) 4	3 (0.8) 3
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	73 (19.7) 90	56 (15.1) 64	5 (1.3) 5	4 (1.1) 4
Nausea	35 (9.5) 43	26 (7.0) 33	3 (0.8) 3	3 (0.8) 3
Vomiting	15 (4.1) 15	9 (2.4) 9	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1
Investigations				
Neutrophil count decreased	33 (8.9) 41	25 (6.8) 31	34 (9.0) 44	32 (8.4) 40
Platelet count decreased	4 (1.1) 5	1 (0.3) 1	23 (6.1) 27	1 (0.3) 1
White blood cell count decreased	1 (0.3) 2	1 (0.3) 2	7 (1.8) 8	6 (1.6) 7
Alanine aminotransferase increased	4 (1.1) 4	3 (0.8) 3	3 (0.8) 3	2 (0.5) 2
Weight decreased	5 (1.4) 6	1 (0.3) 1	0	0
Nervous system disorders				
Neuropathy peripheral	12 (3.2) 12	5 (1.4) 5	8 (2.1) 8	4 (1.1) 4
Peripheral sensory neuropathy	6 (1.6) 6	2 (0.5) 2	9 (2.4) 10	4 (1.1) 5
Neurotoxicity	3 (0.8)3	1 (0.3) 1	4 (1.1) 4	2 (0.5) 2
Paraesthesia	5 (1.4) 5	0	2 (0.5) 2	1 (0.3) 1
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	10 (2.7) 10	3 (0.8) 3	10 (2.6) 10	2 (0.5) 2
Asthenia	12 (3.2) 12	8 (2.2) 8	4 (1.1) 4	2 (0.5) 2
Mucosal inflammation	5 (1.4) 5	3 (0.8) 3	1 (0.3) 1	1 (0.3) 1
Oedema peripheral	0	0	6 (1.6) 6	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	11 (3.0) 11	7 (1.9) 7	0	0
Hypokalaemia	9 (2.4) 10	8 (2.2) 9	0	0

Data Source: Table 14.3.2.12a

- 일시 중지로 이어진 이상반응 : 시험대상자 20명(2.7%)에서 투여 요법 일지 중지로 이어진 TEAE를 1건 이상 경험하였음. 투여군 별로, NALIRIFOX 투여군 16명(4.3%), Gem+NabP 투여군 4명(1.1%)에서 보고되었음
- UGT1A1*28 유전자형 상태 : UGT1A1*28 대립유전자 상태를 가진 총 83명의 환자가 등록되었음(39명 vs 44명) 동형접합 UGT1A1*28 대립유전자 상태를 가진 모든 대상자는 최소 한 건의 이상반응(TEAE)을 보고했음(100%). NALIRIFOX 투여군에서 Gem+NabP 투여군 대비 중대

한 이상반응(61.5% vs 54.5%), 중대한 약물이상반응(38.5% vs 20.5%), 치료 중단으로 이어진 이상반응(38.5% vs 22.7%), 용량조절로 이어진 이상반응(59.0% vs 31.8%)이 더 높은 비율로 보고되었음

- NALIRIFOX 투여군 가장 빈번하게 보고된 TEAE(≥20%)군 : 설사(59.0%), 메스꺼움(56.4%), 구토(46.2%), 빈혈(41.0%), 저칼륨혈증(38.5%), 무력증(35.9%), 호중구 감소증(35.9%)(호중구 수 감소(20.5%)), 체중 감소(33.3%), 피로(28.2%), 식욕 감소(25.6%), 말초 신경병증(25.6%), 말초 부종(23.1%) 및 복통(20.5%)

Table 30 Overall Summary of Adverse Events for Participants Homozygous for UGT1A1*28 (TA7) Allele (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370) n (%) event	Gem+NabP (N=379) n (%) event
Participants homozygous for UGT1A1*28 (TA7) Allele	39	44
AEs	39 (100.0) 695	44 (100.0) 674
TEAEs	39 (100.0) 672	44 (100.0) 657
Related to Any Study Medication	39 (100.0) 446	41 (93.2) 385
Related to Irinotecan Liposome Injection	38 (97.4) 370	-
Grade 3/4/5 TEAEs	31 (79.5) 105	34 (77.3) 128
Related to Any Study Medication	27 (69.2) 70	30 (68.2) 76
Related to Irinotecan Liposome Injection	24 (61.5) 63	-
Serious TEAE	24 (61.5) 42	24 (54.5) 45
Related to Any Study Medication	15 (38.5) 25	9 (20.5) 17
Related to Irinotecan Liposome Injection	13 (33.3) 22	-
Serious TEAE due to COVID-19	0	3 (6.8) 3
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	15 (38.5) 18	10 (22.7) 11
Related to Any Study Medication	11 (28.2) 14	7 (15.9) 8
Related to Irinotecan Liposome Injection	4 (10.3) 6	-
TEAEs Leading to Discontinuation of Irinotecan Liposome Injection	7 (17.9) 7	-
Related to Any Study Medication	4 (10.3) 4	-
Related to Irinotecan Liposome Injection	3 (7.7) 3	-
TEAEs Leading to Reduction of Any IMP	23 (59.0) 60	14 (31.8) 22
Related to Any Study Medication	22 (56.4) 57	14 (31.8) 22
Related to Irinotecan Liposome Injection	21 (53.8) 55	-
TEAEs Leading to Reduction of Irinotecan Liposome Injection	23 (59.0) 58	-
Related to Any Study Medication	22 (56.4) 55	-
Related to Irinotecan Liposome Injection	21 (53.8) 54	-
TEAEs Leading to Interruption of Any IMP	1 (2.6) 1	1 (2.3) 2
Related to Any Study Medication	0	0
Related to Irinotecan Liposome Injection	0	-
TEAEs Leading to Interruption of Irinotecan Liposome Injection	0	-
Related to Any Study Medication	0	-
Related to Irinotecan Liposome Injection	0	-
TEAEs Leading to Death	2 (5.1) 2	4 (9.1) 4
Related to Any Study Medication	1 (2.6) 1	1 (2.3) 1
Related to Irinotecan Liposome Injection	1 (2.6) 1	-

Data Source: Table 14.3.3.1a

•실험실적 검사이상 :

Table 31 Selected Laboratory Parameters with ≥5% Difference in Incidence for Grade 1-4 Toxicity or ≥2% Difference in Incidence for Grade 3-4 Toxicity between Treatment Arms (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370)		Gem+NabP (N=379)	
	Grade 1-4 n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 1-4 n (%)	Grade 3-4 n (%)
Chemistry				
Albumin Decreased (g/L)	275 (74.3)	3 (0.8)	274 (72.3)	15 (4.0)
Alanine Aminotransferase Increased (IU/L)	141 (38.1)	9 (2.4)	205 (54.1)	17 (4.5)
Potassium Decreased (mmol/L)	217 (58.6)	77 (20.8)	107 (28.2)	28 (7.4)
Aspartate Aminotransferase Increased (IU/L)	133 (35.9)	7 (1.9)	182 (48.0)	9 (2.4)
Alkaline Phosphatase Increased (IU/L)	157 (42.4)	10 (2.7)	130 (34.3)	10 (2.6)
Potassium Increased (mmol/L)	27 (7.3)	2 (0.5)	78 (20.6)	11 (2.9)
Haematology				
Haemoglobin Decreased (g/L)	319 (86.2)	36 (9.7)	359 (94.7)	55 (14.5)
Leukocytes Decreased (10^9/L)	216 (58.4)	28 (7.6)	287 (75.7)	106 (28.0)
Lymphocytes Decreased (10^9/L)	219 (59.2)	37 (10.0)	275 (72.6)	69 (18.2)
Platelets Decreased (10^9/L)	194 (52.4)	6 (1.6)	281 (74.1)	26 (6.9)
Neutrophils Decreased (10^9/L)	195 (52.7)	93 (25.1)	243 (64.1)	139 (36.7)

Data Source: Table 14.3.9.3a

•ECG 검사결과 :

Table 32 ECG: Participants with Abnormal QTcF Postbaseline (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370) n (%)	Gem+NabP (N=379) n (%)	Total (N=749) n (%)
Absolute QTcF >450 msec	47 (12.7)	34 (9.0)	81 (10.8)
Absolute QTcF >480 msec	10 (2.7)	5 (1.3)	15 (2.0)
Absolute QTcF >500 msec	7 (1.9)	2 (0.5)	9 (1.2)
Change from Baseline QTcF Increased >30 msec	58 (15.7)	37 (9.8)	95 (12.7)
Change from Baseline QTcF Increased >60 msec	11 (3.0)	7 (1.8)	18 (2.4)

Data Source: Table 14.3.12.1a

Table 33 Summary of ECG Overall Interpretation by Visit (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370) n (%)	Gem+NabP (N=379) n (%)	Total (N=749) n (%)
Baseline – N'	367	378	745
Normal	216 (58.9)	202 (53.4)	418 (56.1)
Abnormal, Not Clinically Significant	150 (40.9)	176 (46.6)	326 (43.8)
Abnormal, Clinically Significant	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Worst Post-Baseline – N'	322	299	621
Normal	112 (34.8)	111 (37.1)	223 (35.9)
Abnormal, Not Clinically Significant	199 (61.8)	182 (60.9)	381 (61.4)
Abnormal, Clinically Significant	11 (3.4)	6 (2.0)	17 (2.7)

Data Source: Table 14.3.13.1a

Table 30 Overall Summary of Adverse Events for Participants Homozygous for UGT1A1*28 (TA7) Allele (Safety Population)

	NALIRIFOX (N=370) n (%) event	Gem+NabP (N=379) n (%) event
Participants homozygous for UGT1A1*28 (TA7) Allele	39	44
AEs	39 (100.0) 695	44 (100.0) 674
TEAEs	39 (100.0) 672	44 (100.0) 657
Related to Any Study Medication	39 (100.0) 446	41 (93.2) 385
Related to Irinotecan Liposome Injection	38 (97.4) 370	-
Grade 3/4/5 TEAEs	31 (79.5) 105	34 (77.3) 128
Related to Any Study Medication	27 (69.2) 70	30 (68.2) 76
Related to Irinotecan Liposome Injection	24 (61.5) 63	-
Serious TEAE	24 (61.5) 42	24 (54.5) 45
Related to Any Study Medication	15 (38.5) 25	9 (20.5) 17
Related to Irinotecan Liposome Injection	13 (33.3) 22	-
Serious TEAE due to COVID-19	0	3 (6.8) 3
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	15 (38.5) 18	10 (22.7) 11
Related to Any Study Medication	11 (28.2) 14	7 (15.9) 8
Related to Irinotecan Liposome Injection	4 (10.3) 6	-
TEAEs Leading to Discontinuation of Irinotecan Liposome Injection	7 (17.9) 7	-
Related to Any Study Medication	4 (10.3) 4	-
Related to Irinotecan Liposome Injection	3 (7.7) 3	-
TEAEs Leading to Reduction of Any IMP	23 (59.0) 60	14 (31.8) 22
Related to Any Study Medication	22 (56.4) 57	14 (31.8) 22
Related to Irinotecan Liposome Injection	21 (53.8) 55	-
TEAEs Leading to Reduction of Irinotecan Liposome Injection	23 (59.0) 58	-
Related to Any Study Medication	22 (56.4) 55	-
Related to Irinotecan Liposome Injection	21 (53.8) 54	-
TEAEs Leading to Interruption of Any IMP	1 (2.6) 1	1 (2.3) 2
Related to Any Study Medication	0	0
Related to Irinotecan Liposome Injection	0	-
TEAEs Leading to Interruption of Irinotecan Liposome Injection	0	-
Related to Any Study Medication	0	-
Related to Irinotecan Liposome Injection	0	-
TEAEs Leading to Death	2 (5.1) 2	4 (9.1) 4
Related to Any Study Medication	1 (2.6) 1	1 (2.3) 1
Related to Irinotecan Liposome Injection	1 (2.6) 1	-

Data Source: Table 14.3.3.1a

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당사항 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

6.5.4.1. (MM-398-07-02-03) 이전 치료 경험이 없는 전이성 췌장 선암 환자에 대한 냅-파클리탁셀 및 젬시타빈 대비 나노리포솜 이리노테칸(nal-IRI) 병용 용법의 무작위 배정, 라벨 공개 제2상 임상시험[Part 1]

- 시험목적(이리노테칸 나노리포좀 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴, Part 1) :

1) 일차목적

- 이리노테칸 나노리포좀 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴의 안전성 및 내약성 평가
- 이리노테칸 나노리포좀 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴의 용량 제한 독성(DLT)을 평가하고 후속 개발을 위해 3제 병용요법의 용량 결정

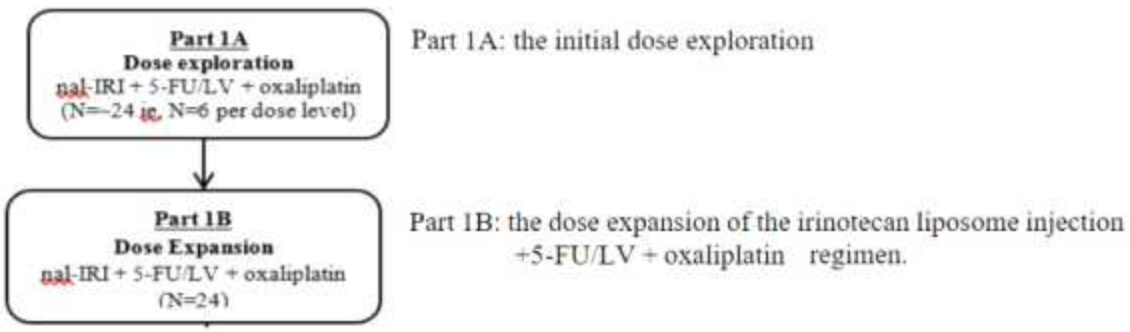
2) 이차목적 :

- 5-FU/LV 및 옥살리플라틴과 병용 투여되는 이리노테칸 나노리포좀의 약동학 평가
- 5-FU/LV 및 옥살리플라틴과 병용 투여되는 이리노테칸 나노리포좀의 객관적 반응률 (ORR; RECIST v1.1에 따른 CR + PR), Disease control rate(RECIST v1.1에 따른 CR + PR+ SD), 반응지속기간(DOR), PFS 및 OS의 예비 유효성 평가

3) 탐색적 목적 :

- 이리노테칸 나노리포좀 + 5-FU/LV + 옥살리플라틴 병용요법 시 이리노테칸 나노리포좀(총 이리노테칸, SN-38)의 혈장 약동학과 전이성 췌장암의 1차 요법의 안전성 및 유효성 평가변수 간 관련성 평가
- 혈액 검체 및 보관된 종양 조직을 사용하여 이리노테칸 나노리포좀의 약동학, 독성 및/또는 반응과 상관관계가 있을 수 있는 잠재적 바이오마커 평가

- 시험대상자 : 18세 이상의 이전에 전이성 환경에서 치료를 받은 경험이 없는 병리학적으로 확진된 췌장 선암 환자(6주 이내에 진단된 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 환자) 54명
- 시험 설계 : 절제 불가능, 국소 진행 및 전이성 췌장 선암이 있고 전이성 조건에서 화학 요법을 받은 경험이 없는 환자를 대상으로 이리노테칸 나노리포좀 주사제(nal-IRI) + 5-FU/LV + 옥살리플라틴의 안전성, 용량제한독성(DLT, Part 1A) 및 이후 용량 확장(Part 1B)을 평가하는 공개, 제2상 비교 임상시험임



- 시험대상자는 독성으로 인해 주기를 수정한 경우를 제외하고 28일 주기로 투여되었음.

1) 파트1A :

- 3 + 3 용량 증량 설계에 따라 이리노테칸 나노리포좀 주사제 및 옥살리플라틴의 여러 용량

범위에 대해 안전성과 내약성을 평가하였음

	Nal-IRI (mg/m^2)	5-FU/LV(mg/m^2)	옥살리플라틴 (mg/m^2)
Dose 1	70	2400/400	60
Dose -1	50	2400/400	60
Dose -2B	50	2400/400	85
Dose -3	55	2400/400	70

- 안전성 평가 기간(즉, 첫 번째 주기 28일 또는 투여지연이 발생한 경우 시험약 2차 투여일로부터 14일 후)에 이상반응이 발생하고 시험 투여요법과 관련된 것으로 간주 되는 경우 용량제한독성(DLT)으로 간주했음. DLT 검토위원회가 안전성 평가를 정기적으로 진행하여 각 피험자에게 발생한 모든 중대한 이상반응, 이상반응, 용량제한독성의 검토를 통해 각 코호트의 안전성과 내약성을 판단했음

2) 파트1B : 파트1A의 초기 용량 탐색을 완료한 후 용량 확장(파트1B)을 진행하였음

- 용량 탐색 결과 : 등록된 31명에서 용량 탐색결과, Dose -1군(이리노테칸 나노리포좀 주사제(nal-IRI) 50 mg/m^2 + 5-FU/LV 2400/400 mg/m^2 + 옥살리플라틴 60 mg/m^2)에서 내약성이 있으며, 항종양 활성이 있다고 간주되어 파트 1B 용량 확장단계의 용량으로 설정되었음
  - Dose 1(7명) : 대상자 2명(28.6%)이 DLT 사건을 경험하였음. 2명 중 1명은 호중구 감소성 감염, 나머지 1명은 호중구 감소성 패혈증을 보고하였음
  - Dose -1(7명) : 1명만 DLT(발열성 호중구 감소증)를 보고하여 안전성 및 내약성 있다고 간주됨
  - Dose -2B(10명) : 대상자 2명이 DLT 사건을 경험하여 내약성이 없다고 간주됨. 대상자는 설사, 구토, 치혈(anal fissure), 항문 염증, 직장 통증(proctalgia) 등을 보고하였음
  - Dose 3(7명) : DLT를 경험한 시험대상자는 없었음. 대상자 1명(14.3%)이 부분 반응(PR), 3명(42.9%) SD를 BOR로 보고했음. 하지만 3,4 등급 TEAE 검토에서 내약성이 없다고 간주되었음
- 유효성 평가결과(Dose -1 용량군 및 용량확장군의 통합 분석) :
  - 시험대상자 32명에 대한 통합분석군(파트1A Dose -1 7명, 파트 1B 25명)에서 등록당시 IIA기(locally confined) 1명, III기(국소 진행성) 3명(9.4%), IV기(전이성) 28명(87.5%)이 포함됨
  - 통합분석군에서 평가가 가능한 시험대상자 32명 중 CR+PR+SD를 최대 전체 반응(BOR)를 보로 보고한 대상자는 26명(81.3%)였음[완전 관해(CR) 1명(3.1%)(국소 진행성 3기 진단 대상자), 부분 반응(PR) 10명(31.3%), 안정 병변(SD) 15명(46.4%)]
  - 16주 평가에서 질병 조절을 달성한 대상자(DCR16)는 23명(71.9%[95%CI 53.3~86.3%])이었음
  - 통합분석군에서 평가가 가능한 시험대상자 32명의 ORR은 34.4%[95%CI 18.6-53.2]였으며, 추정 DOR 중앙값은 9.4개월이었음
  - 통합분석군에서 PFS 중앙값은 9.2개월이었음[95%CI 7.59-11.96개월]. PFS 사건을 보고한 환자는 17명(53.1%)이었으며, 그 중 15명(46.9%)이 질병 진행을 보고했고 2명(6.3%)은 사망했음
  - 통합분석군에서 추정 OS 중앙값은 12.6개월[95%CI 8.74-19.12개월]이었으며 12개월 OS 비율은 56.3%(95% CI: 37.7~73.6%)였음

Study MM-398-07-02-03 Cohorts Treated with NALIRIFOX Summary of Best Overall Response and Progression-Free Survival and Overall Survival (Safety Population)

	Dose Exploration Cohort -1 N = 7 n (%)	Dose Expansion Cohort N = 25 n (%)	50mg/60mg Pooled N = 32 n (%)
Complete Response (CR)	0	1 (4.0)	1 (3.1)
Partial Response (PR)	3 (42.9)	7 (28.0)	10 (31.3)
Stable Disease (SD)	3 (42.9)	12 (48.0)	15 (46.9)
Progressive Disease (PD)	0	3 (12.0)	3 (9.4)
Not Evaluable (NE)	1 (14.3)	2 (8.0)	3 (9.4)
Best CR + PR + SD	6 (85.7)	20 (80.0)	26 (81.3)
Progression-free Survival			
Median Progression-free Survival (months) (95% CI) [a]	32.3 (0.53, NE)	9.2 (7.59, 11.20)	9.2 (7.59, 11.96)
Progression-free Survival Rate % (95% CI) [b]			
12 Months	28.6 (3.7, 71.0)	12.0 (2.5, 31.2)	15.6 (5.3, 32.8)
Overall Survival			
Median Overall Survival (months) (95% CI) [c]	12.5 (0.53, 12.71)	12.7 (8.18, 23.66)	12.6 (8.74, 19.12)
Overall Survival Rate % (95% CI) [d]			
12 Months	57.1 (18.4, 90.1)	56.0 (34.9, 75.6)	56.3 (37.7, 73.6)

CI=confidence interval, KM=Kaplan-Meier, PD=progression of disease, OS=overall survival RECIST= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Data source: Module 5.3.5.2 CSR NP42373, Table 14.2.2.1, Tables 14.2.1.1 and 14.2.5.1

a Calculated using Kaplan-Meier technique. CI for median progression-free survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method.

b CIs are calculated using Clopper-Pearson method.

c Calculated using Kaplan-Meier technique. CIs for median OS were derived based on Brookmeyer-Crowley method.

d CIs were calculated using Clopper-Pearson method.

Note: Best Overall Response is based on RECIST v1.1 criteria. SD should be assessed at least 6 weeks from the first dose.

- 안전성 평가결과(Dose -1 용량군 및 용량확장군의 통합 분석) :
  - 안전성 분석군 56명 모두 TEAE를 보고하였음(100%). 그 중 선택된 용량을 투여받은 32명을 통합분석한 결과, 모든 환자가 요법에 포함된 시험약물(4성분) 중 한 가지 이상과 관련된 약물이상반응을 경험하였음. 가장 빈번하게 보고된(>40%) 약물이상반응은 오심(81.3%, 26/32명), 설사(78.1%, 25/32명), 호중구 감소중(40.6%(13/32명))(호중구 감소 12.5%(4명), 발열성 호중구 감소증 4명(12.5%) 포함), 식욕 감소(40.6%(13/32명) 등이 보고되었음.
  - 3등급 이상 이상반응을 경험한 대상자는 29명(90.6%)이었으며, 3명(9.4%)에서 마지막 시험약 투여일로부터 30일 이내에 치명적인(fatal) 결과로 이어진 TEAE 발생하였음.
  - 3등급 이상 약물 이상반응을 경험한 대상자는 22명(68.8%)이었으며, 가장 빈번하게 보고된 반응은 호중구 감소증(31.3%. 10/32명), 발열성 호중구 감소증(9.4%, 4/32명), 저칼륨혈증(9.4%, 4/32명), 설사, 오심, 호중구 수 감소는 모두 3명(9.4%) 등이었음. 호중구 감소증과 호중구 수 감소 통합시 총 13명(40.6%)에서 경험하였음
  - 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응은 각각 17명(53.1%), 10명(31.3%)에서 보고되었으며, 중대한 약물이상반응 중 오심, 발열성 호중구 감소증 각 3명(9.4%), 설사, 구토 각 2명(6.3%)이 보고되었음
  - 투여 중단으로 이어진 이상반응을 보고한 대상자는 8명(25.0%), 2명 에상에서 투여 중단으로 이어진 이상반응은 말초신경병증이었음.
  - 용량 조절로 이어진 이상반응은 26명(81.3%)이었으며, 가장 빈번하게 보고된 이상반응(10%

이상)은 호중구 감소증(12.5%, 11/32명)(호중구 감소 12.5%(4명), 발열성 호중구 감소증 12.5%(4명) 포함), 혈소판 감소증(25.0%, 8명/32명)(혈소판 수 감소 15.6%(5명) 포함), 설(15.6%, 5명/32명), 말초신경병증(12.5%, 4명/32명), 오심(12.5%, 4명/32명)이었음

- UGT1A1*28 대립 유전자에 동형 접합성을 나타낸 대상자 2명에서 시험약 관련 약물이상반응으로 발열성 호중구 감소증, 설사, 오심, 구내염, 저칼륨혈증이 보고되었음

Study MM-398-07-02-03 Cohorts Treated with NALIRIFOX Regimen Overview Adverse Events (Safety Population)

	Cohort -1 N = 7 n (%)	Dose Expansion N = 25 n (%)	Pooled Population N = 32 n (%)
Any AE			
Participants with at least one adverse event	7 (100)	25 (100)	32 (100)
Any TEAE [a]			
Participants with at least one treatment-emergent adverse event	7 (100)	25 (100)	32 (100)
Any treatment related TEAE [b]			
Participants with at least one treatment related TEAE	7 (100)	25 (100)	32 (100)
TEAE by Maximum Intensity [c]			
Mild	0	1 (4.0)	1 (3.1)
Moderate	1 (14.3)	1 (4.0)	2 (6.3)
Severe	4 (57.1)	17 (68.0)	21 (65.6)
Life-threatening	1 (14.3)	4 (16.0)	5 (15.6)
Fatal	1 (14.3)	2 (8.0)	3 (9.4)
Maximum CTCAE Grade			
Grade < 3	1 (14.3)	2 (8.0)	3 (9.4)
Grade ≥ 3	6 (85.7)	23 (92.0)	29 (90.6)
Any treatment-emergent Serious AE			
Participants with at least one treatment emergent serious adverse event	2 (28.6)	15 (60.0)	17 (53.1)
Any treatment related SAE			
Participants with at least one treatment related SAE	1 (14.3)	9 (36.0)	10 (31.3)
Any TEAE leading to dose discontinuation [d]			
Participants with at least one TEAE leading to dose discontinuation	1 (14.3)	7 (28.0)	8 (25.0)
Any TEAE leading to dose adjustment [e]			
Participants with at least one TEAE leading to dose adjustment	4 (57.1)	22 (88.0)	26 (81.3)
Any TEAE leading to Death			
Participants with at least one TEAE leading to Death	1 (14.3)	2 (8.0)	3 (9.4)

AE=adverse event; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event

a An AE was considered a TEAE if it began on or after study treatment dosing, or started prior to dosing and increased in severity after dosing. The period for TEAEs and safety findings were from the time of first study treatment administration to 30 days after the date of last study treatment administration. If an AE began on the date of first study treatment administration with no time recorded, the event was considered as treatment-emergent.

b Treatment-related TEAEs include those with a relationship to any of the 4 study medications of 'related' or if there was missing relationship in any of the 4 study drug on the AE page of the CRF.

c For participants with different events at different intensity levels, the maximum intensity (Fatal >Life-threatening >Severe >Moderate >Mild) out of all the events was chosen for each participant.

d Dose discontinuation includes dose discontinuation of any of the 4 study drugs.

e Dose adjustment includes dose adjustment (dose decreased, infusion delayed, infusion interrupted and infusion stopped) of any of the 4 study drugs.

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

6.5.5.1. 임상시험 간 결과 비교

- 제3상 임상(NAPOLI3) 및 제2상 임상(MM-398-07-02-03)의 Dose-1(이리노테칸 리포좀 주사제 50mg/m^2 + 5-FU/LV 2400/400mg/m^2 + 옥살리플라틴 60mg/m^2) 및 용량 확장군의 결과를 함께 비교하였음

임상시험 간 유효성 비교평가(제3상 임상시험 vs 제2상 임상시험)

- 제3상 임상시험에서 AJCC 제8판(2017) 기준 전이성 췌장암이 진단되었으나, 2상에서는 해당 기준이 사용되지 않은 점을 제외하면 두 시험은 유사한 기준을 적용했음

Table 19 Comparison of Inclusion and Exclusion Criteria for NAPOLI 3 and Study MM-398-07-02-03

NAPOLI 3 Criteria	**Study MM-398-07-02-03 Parallel Criteria to allow comparison of wording**
Inclusion criteria	
Disease Specific Inclusion Criteria	
(3) Histological or cytologically confirmed adenocarcinoma of the pancreas that has not been previously treated in the metastatic setting.	(a) Histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the pancreas that has not been previously treated in the metastatic setting: unresectable, locally advanced or metastatic disease is allowed, diagnosed within 6 weeks prior to Screening
(4) Initial diagnosis of metastatic disease (as per American Joint Committee on Cancer 8th Edition [AJCC 2017]) must have occurred ≤6 weeks prior to screening.	
(5a) Participant has one or more metastatic lesions measurable by CT scan (or MRI, if the participant is allergic to CT contrast media) according to RECIST Version 1.1 criteria.	(b) At least one tumour lesion measurable by CT or MRI scan (according to RECIST v1.1 criteria)
(6a) ECOG performance status of 0 or 1 at screening and within 7 days prior to randomisation.	(c) ECOG performance status of 0 or 1 at Screening, and within 72 hours prior to first dose if first dose occurs more than 72 hours post screening. Two observers will be required to assess ECOG. If different, the lowest assessment will be used for the eligibility evaluation at each assessment (criterion applicable only for Part 1A)
	(l) Participant has a KPS ≥ 70 at Screening, and within 72 hours prior to date of first dose if first dose occurs more than 72 hours after screening. Two observers will be required to assess KPS. If discrepant, the one with the lowest assessment will be considered true (criterion applicable only for Part 1B, added in protocol Version 6.0)
Exclusion Criteria	
Disease Specific Exclusion Criteria	
(3) Prior treatment of pancreatic cancer in the metastatic setting with surgery, radiotherapy, chemotherapy or investigational therapy: (a) Palliative radiotherapy is permitted (b) Placement of biliary stent/tube is permitted. (5) Participant has only localised advanced disease.	(a) Prior treatment of pancreatic cancer in the metastatic setting (or locally advanced setting) with surgery, radiotherapy, chemotherapy or investigational therapy (Note: palliative radiotherapy is permitted; placement of biliary stent is allowed) (r) Previous treatment with irinotecan-based, nab-paclitaxel-based or gemcitabine-based resulting in disease progression (added in protocol Version 6.0)
(4) Prior treatment of pancreatic adenocarcinoma with chemotherapy in the adjuvant setting, except those where at least 12 months have elapsed since completion of the last dose and no persistent treatment-related toxicities are present.	(b) Prior treatment of pancreatic adenocarcinoma with chemotherapy in the adjuvant setting, except those where at least 12 months have elapsed since completion of the last dose and no persistent treatment-related toxicities are present (modified in protocol Version 6.0)
(7) Known history of CNS metastases. (Participants on a stable or decreasing dose of steroids and deemed clinically stable as per the investigator's assessment are eligible).	(c) Uncontrolled CNS metastases (Note: Participants who require steroids should be on a stable or decreasing dose to be eligible)
(8) Clinically significant gastrointestinal disorder including hepatic disorders, bleeding, inflammation, occlusion, diarrhoea > Grade 1, malabsorption syndrome, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, or partial bowel obstruction.	(d) Clinically significant gastrointestinal disorder including hepatic disorders, bleeding, inflammation, occlusion, diarrhoea > grade 1, malabsorption syndrome, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, or partial bowel obstruction

- 제2상 임상시험에서 대상자 수가 적으나 유효성 평가결과는 제3상 임상결과를 뒷받침함
  NALIRIFOX 요법을 투여한 시험대상자
  - OS 중앙값 : 3상 임상시험 11.1개월 vs 2상 임상시험 12.6개월

Table 16 Overall Survival in Pivotal and Supportive Studies

	NAPOLI 3 (ITT)		MM-398-07-02-03 (Safety)
	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	NALIRIFOX (N=32) n (%)
Death	259 (67.6)	285 (73.6)	25 (78.1)
Censored	124 (32.4)	102 (26.4)	7 (21.9)
Median (95% CI) (months) [a]	11.1 (10.0, 12.1)	9.2 (8.3, 10.6)	12.6 (8.7, 19.1)
Event free Probability, % (95% CI) [a]			
3 Months	84.2 (80.2, 87.5)	82.5 (78.3, 86.0)	90.6 (75.0, 98.0)
6 Months	72.4 (67.6, 76.6)	68.4 (63.5, 72.8)	87.5 (71.0, 96.5)
9 Months	58.1 (53.0, 62.9)	51.8 (46.7, 56.7)	65.6 (46.8, 81.4)
12 Months	45.6 (40.5, 50.5)	39.5 (34.6, 44.4)	56.3 (37.7, 73.6)
18 Months	26.2 (20.9, 31.7)	19.3 (14.8, 24.2)	25.0 (11.5, 43.4)

CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat a Kaplan-Meier Estimate.

  - PFS 중앙값 : 3상 임상시험 7.4개월 vs 2상 임상시험 9.2개월

Table 17 Progression-free Survival in Pivotal and Supportive Studies

	NAPOLI 3 (ITT)		MM-398-07-02-03 (Safety)
Category	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	NALIRIFOX (N=32) n (%)
PFS events	249 (65.0)	259 (66.9)	17 (53.1)
PD	183 (47.8)	176 (45.5)	15 (46.9)
Death	66 (17.2)	83 (21.4)	2 (6.3)
Censored	134 (35.0)	128 (33.1)	15 (46.9)
Median (95% CI) (months)	7.4 (6.0, 7.7)	5.6 (5.3, 5.8)	9.2 (7.6, 12.0)

CI=confidence interval, ITT=intent-to-treat, PD=progressive disease, PFS=progression-free survival

  - ORR : 3상 임상시험 41.8% vs 2상 임상시험 34.4%

Table 18 Overall Response Rate in Pivotal and Supportive Studies

	NAPOLI 3 (ITT)		MM-398-07-02-03 (Safety)
Category	NALIRIFOX (N=383) n (%)	Gem+NabP (N=387) n (%)	NALIRIFOX (N=32) n (%)
Objective Response Rate (95% CI)	41.8 (36.8, 46.9)	36.2 (31.4, 41.2)	34.4 (18.6, 53.2)
Duration of Response (months), median (95% CI)	7.3 (5.8, 7.6)	5.0 (3.8, 5.6)	9.4 (3.5, NE)
Complete Response	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (3.1)
Partial Response	159 (41.5)	139 (35.9)	10 (31.3)
Stable Disease	99 (25.8)	101 (26.1)	15 (46.2)
Progressive Disease	38 (9.9)	56 (14.5)	3 (9.4)
Not Evaluated	86 (22.5)	90 (23.3)	3 (9.4)

  - DOR : 2상 임상시험 9.4개월 vs 3상 임상시험 7.3개월

통합 안전성 평가결과(제2상 및 제3상 임상의 ISS(NALIRIFOX) vs 제3상 대조군(Gem+NabP)

- 이상반응 발현현황 :

Table 12 Pooled Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events (ISS Safety Population)

	NAPOLI 3 NALIRIFOX (N=370) n (%)	Ph2 NALIRIFOX (N=32) n (%)	Total NALIRIFOX (N=402) n (%)	NAPOLI 3 Gem+NabP (N=379) n (%)
AEs	370 (100)	32 (100)	402 (100)	376 (99.2)
TEAEs	369 (99.7)	32 (100)	401 (99.8)	376 (99.2)
Related to Any Study Medication	352 (95.1)	32 (100)	384 (95.5)	352 (92.9)
Grade 3/4/5 TEAEs	322 (87.0)	29 (90.6)	351 (87.3)	326 (86.0)
Related to Any Study Medication	262 (70.8)	22 (68.8)	284 (70.6)	258 (68.1)
Serious TEAEs	201 (54.3)	17 (53.1)	218 (54.2)	195 (51.5)
Related to Any Study Medication	98 (26.5)	10 (31.3)	108 (26.9)	72 (19.0)
Any TEAEs Leading to treatment Discontinuation	118 (31.9)	8 (25.0)	126 (31.3)	112 (29.6)
Related to Any Study Medication	94 (25.4)	6 (18.8)	100 (24.9)	88 (23.2)
TEAEs Leading to Discontinuation of Irinotecan Liposome Injection	63 (17.0)	5 (15.6)	68 (16.9)	-
Related to Any Study Medication	40 (10.8)	2 (6.3)	42 (10.4)	-
TEAEs Leading to Reduction of Any Study Medication	208 (56.2)	18 (56.3)	226 (56.2)	190 (50.1)
Related to Any Study Medication	198 (53.5)	17 (53.1)	215 (53.5)	184 (48.5)
TEAEs Leading to Reduction of Irinotecan Liposome Injection	194 (52.4)	18 (56.3)	212 (52.7)	-
Related to Any Study Medication	183 (49.5)	17 (53.1)	200 (49.8)	-
TEAEs Leading to Interruption of Any Study Medication	16 (4.3)	1 (3.1)	17 (4.2)	4 (1.1)
Related to Any Study Medication	12 (3.2)	1 (3.1)	13 (3.2)	3 (0.8)
TEAEs Leading to Interruption of Irinotecan Liposome Injection	7 (1.9)	1 (3.1)	8 (2.0)	-
Related to Any Study Medication	6 (1.6)	1 (3.1)	7 (1.7)	-
TEAEs Leading to Death	22 (5.9)	3 (9.4)	25 (6.2)	23 (6.1)
Related to Any Study Medication	6 (1.6)	0	6 (1.5)	8 (2.1)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이 약의 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류보코린과 병용요법에서의 유효성은 이전에 전이성 질환에 대해 화학요법을 받지 않은 전이성 췌장암 환자 770명을 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 공개, 활성대조군 임상시험 NAPOLI-3에서 평가되었음. 무작위 배정은 환자의 지역, 간 전이 여부 및 ECOG 수행능력 상태에 따라 1:1로 층화 무작위배정되었음
  - NALIRIFOX: 이 약을 90분에 걸쳐 50mg/m^2을 정맥주사하고, 옥살리플라틴 60mg/m^2을 120분에 걸쳐 정맥투여, 류코보린 400mg/m^2을 30분에 걸쳐 정맥투여, 이후 플루오로우라실 2400mg/m^2을 46시간에 걸쳐 정맥투여하며, 이 병용요법은 매 2주마다 투여함
  - Gem+NabP: Nab-paclitaxel 125 mg/m^2를 35분에 걸쳐 정맥주사한 후, 젬시타빈1000 mg/m^2를 30분에 걸쳐 정맥주사로 28일 주기 중1일, 8일, 15일에 투여하였음
- UGT1A1*28 대립유전자에 대해 동형접합인 환자들에서 동일한 용량(50mg/m^2)으로 이 약을 시작하였음. 치료는 RECIST v1.1에 의해 정의된 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속되었음. 종양 상태 평가는 베이스라인에서 수행되었으며, 이후에는8주간격으로 연구자에 의해RECIST v1.1에 따라 평가되었음
- 주요 유효성 평가변수는 전체생존(OS)이었으며, 추가적인 유효성 평가변수는 연구자 평가에 따른 무진행생존(PFS) 및 객관적 반응률(ORR)이었음. NALIRIFOX군이 Gem+NabP군에 비해 전체생존(OS)과 무진행생존(PFS)의 통계적으로 유의한 개선을 보였음

	이 약/5-FU/LV (N= 117)	**5-FU/LV (N= 119)**
전체생존		
사망, n (%)	**75 (64)**	**80 (67)**
OS 중앙값 (개월)	6.1	4.2
(95% 신뢰구간(CI))	(4.8, 8.9)	(3.3, 5.3)
위험비 (95% CI)	0.67 (0.49-0.92)	
p-값	0.0122	
무진행생존		
사망 또는 질병 진행, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS 중앙값 (개월)	3.1	1.5
(95% 신뢰구간 (CI))	(2.7, 4.2)	(1.4, 1.8)
위험비(95% CI)	0.56 (0.41-0.75)	
p-값	0.0001	
객관적 반응률		
n	19	1
ORR (%)	16.2	0.8
(95% 신뢰구간(CI))	(9.6, 22.9)	(0.0, 2.5)
반응률 차이 (95% CI)	15.4 (8.5, 22.3)	
p-값	< 0.0001	

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이전에 화학요법을 받지 않은 전이성 췌장암 환자들을 대상으로 NAPOLI- 3 임상시험에서

이 약의 안전성이 평가되었음. 환자들은 이 약 50mg/m^2을 옥살리플라틴 60mg/m^2, 류코보린 400mg/m^2 및 플루오로우라실 2400mg/m^2과 46시간에 걸쳐 매 2주마다 투여 받거나 (NALIRIFOX: N=383) 또는 nab-paclitaxel 125 mg/m^2을 35분에 걸쳐 젬시타빈 1000 mg/$m^2$30분과 함께 28일 주기 중1일, 8일, 15일에 투여 받았음. 이 약과 옥살리플라틴, 플루오로우라실, 류코보린 병용 투여의 노출기간 중앙값은 24주였음(범위: 0~101주)

- 이 약을 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 환자의 54%에서 중대한 이상반응이 발생하였음. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상반응은 COVID-19, 설사, 구토, 구역, 피로, 색전증, 위장관 협착 또는 폐쇄, 출혈, 복통, 뇌혈관 사고, 탈수, 간 기능 시험 이상 및 발열이었음
- 이 약을 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 환자의 6%에서 발생한 치명적인 이상반응은 뇌혈관 사고(1.1%), 출혈(0.5%), 폐렴(0.5%), 패혈증(0.5%) 및 급사(0.5%)였음
- 이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응은 환자의 17%에서 발생하였다. 1% 이상의 환자에서 이 약의 투여 중단을 초래한 이상반응은 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 설사, 피로, 감염 및 뇌혈관 사고였음. 이상반응으로 인한 이 약의 용량 감소는 52%의 환자에서 발생하였음. 1% 이상의 환자에서 용량 감소를 초래한 이상반응은 빈혈, 식욕 감소, 설사, 피로, 발열성 중성구 감소증, 저칼륨혈증, 간 기능 시험 이상, 구역, 점막 염증, 중성구 감소증, 말초 신경 병증, 구토, 혈소판 감소증 및 체중감소였음. 이상 반응으로 인한 이 약 투여의 일시중지는1.9%의 환자에서 발생하였다. 0.5% 이상의 환자에서 투여의 일시중지를 초래한 이상반응은 과민성 및 주입 관련 반응이었음
- 이 약의 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용 시 가장 흔한 이상반응(발생률이 20%이상이고, Gem+NabP군 대비 두 군 간의 차이가 모든 등급에서 5% 이상이거나 3 또는 4 등급에서 2% 이상 차이를 보인 이상반응)은 설사, 피로, 구역, 구토, 식욕 감소, 복통, 점막 염증, 변비 및 체중감소였다. 가장 흔한 실험실 검사 비정상 수치 항목(3 또는4등급에서 10% 이상)은 중성구 감소, 칼륨 감소, 림프구 감소 및 헤모글로빈 감소였음

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 이전에 췌장의 전이성 선암종에 대한 항암화학요법을 받지 않은 시험대상자에서 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암의 1차 요법에 대한 효능효과를 추가하고자 임상자료 2건(제3상 임상시험(NAPOLI-3) 포함)을 제출하였음
- 이전에 화학요법을 받지 않은 전이성 췌장암 환자에서 이리노테칸 리포좀 주사제, 옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류보코린과 병용요법(NALIRIFOX 투여군)의 안전성 및 유효성을 Nab-파클리탁셀 + 젬시타빈 투여군(Gem+NabP)과 비교하는 무작위배정, 다기관, 공개, 활성대조군의 제3상 임상시험(NAPOLI-3)에서, NALIRIFOX 투여군이 Gem+NabP 투여군에 비해 전체생존(OS)과 무진행생존(PFS)에서 통계적으로 유의한 개선을 보여주었음. 동 시험 결과를 과거 수행된 별도의 임상시험과도 간접적으로 비교해 볼 경우에도 OS 및/또는 PFS, ORR 중앙값의 연장이 확인됨. 안전성 프로파일은 개개 주성분에서 기 알려진 프로파일과 유사하였으며, 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았음.

- (OS) NALIRIFOX 투여군은 Gem+NabP 투여군과 OS에 대해 통계적으로 유의한 차이를 보였음(stratified HR 0.84[95%CI 0.71-0.99]. stratified log-rank test p-value 0.04). NALIRIFOX 투여군의 OS 중앙값은 11.1개월[95%CI 10.0-12.1개월]이었으며, Gem+NabP 투여군의 경우 9.2개월[95%CI 8.3-10.6개월]이었으로, OS 중앙값에 대한 군 간 차이는 1.9개월이었음. NALIRIFOX 투여군 및 Gem+NabP 투여군의 12개월 시점의 생존율은 각각 45.6%, 39.5%였으며, 18개월 시점의 생존율은 각각 26.2%, 19.3%였음
- (PFS) PFS 사건은 508건 보고되었음. NALIRIFOX 투여군은 Gem+NabP 투여군과 PFS에 대해 통계적으로 유의한 차이를 보였음(stratified HR 0.70[95%CI 0.59-0.84], stratified log-rank test p-value = 0.0001). NALIRIFOX 투여군의 PFS 중앙값은 7.4개월[95%CI 6.0-7.7]인 반면 Gem+NabP 투여군은 5.6개월[95%CI 5.3-5.8]이었으며, PFS 중앙값에 대한 군 간 차이는 1.8개월이었음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국FDA : ONIVYDE® (irinotecan liposome injection), IPSEN
- 유럽EMA : ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/ml, Servier

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 오니바이드주 기허가사항 참조

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

<table>
<tr><td>회사명</td><td>한국세르비에(주)</td><td>허가일</td><td>2017.08.29.</td></tr>
<tr><td>제품명</td><td>오니바이드주
(나노리포좀이리노테칸)</td><td>위해성관리계획 번호
(버전, 날짜)</td><td>v3.0, 2025.01.25.</td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td colspan="3">(기허가사항과 동일)
<table>
<tr><td>기준단위</td><td colspan="4">이 약 1 밀리리터 중</td></tr>
<tr><td>배합목적</td><td>원료명</td><td>분량</td><td>단 위</td><td>비고</td></tr>
<tr><td>주성분</td><td>이리노테칸염산염
(이리노테칸으로서)</td><td>5.00
(4.33)</td><td>밀리그램</td><td>삼수화물</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">-옥살리플라틴, 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암 성인환자에서의 1차 치료.
-젬시타빈을 기반으로 하는 항암요법 이후 진행된 환자에 대한 플루오로우라실 및 류코보린과 병용한 전이성 췌장암 성인환자에서의 치료.
이 약을 전이성 췌장암 환자의 치료에 단독으로 사용해서는 안 된다.</td></tr>
</table>

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 급성 주입 반응을 포함한 과민반응 · 혈전 색전증 · 간질성 폐질환	·일반적인 약물감시	·첨부문서 ·전문가용 설명자료 ·환자용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 배아독성/기형 발생	·일반적인 약물감시	·첨부문서 ·전문가용 설명자료 ·환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
· 간 장애 환자에 사용	·일반적인 약물감시	·첨부문서 ·전문가용 설명자료
· 신장 장애 환자에 사용	·일반적인 약물감시	