의약품 품목변경허가 보고서

접수일자		2022.06.15.	접수번호	20220114584
변경신청사항		효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항		
신 청 인 (회사명)		(주)사노피-아벤티스코리아		
제 품 명		엘록사틴주5밀리그램/밀리리터(옥살리플라틴)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		옥살리플라틴 (DMF 등록번호 : 20120323-197-I-32-03)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		주사제 이 약 1mL 중 옥살리플라틴 5.0mg		
기 허가 사항	허가일자	2005.12.29.		
	효능·효과	1. 전이성 결장, 직장암에 1차 치료제로써 5-fluorouracil 및 folinic acid(leucovorin)와 병용 투여한다. 2. 원발 종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)한 stage III (Duke's C) 결장암에 5-fluorouracil과 folinic acid(leucovorin)를 병용하여 보조적 요법(adjuvant treatment)으로 사용 3. 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 4. 카페시타빈과 병용하여 stage Ⅱ, Ⅲ 위암의 수술 후 보조요법		
	용법·용량	1. 전이성 결장, 직장암에 1차 치료제로써 5-fluorouracil 및 folinic acid(leucovorin)와 병용 투여 : 권장용량은 85mg/m^2으로 매 2주마다 정맥내투여한다. 2. 원발 종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)한 stage III (Duke's C) 결장암에 5-fluorouracil과 folinic acid(leucovorin)를 병용하여 보조적 요법(adjuvant treatment)으로 사용 : 권장 용법·용량은 다음과 같이 매 2주마다 투여하며, 12주기(6개월)동안 지속한다. 투여 1일: 이 약 85mg/m^2를 점적정주하고 동시에 leucovorin 200mg/m^2을 다른 bag으로 2시간에 걸쳐 점적정주한 후, 5-fluorouracil 400mg/m^2을 bolus로 정맥주사하고, 5-fluorouracil 600mg/m^2을 22시간에 걸쳐 점적정주한다. 투여 2일: leucovorin과 5-fluorouracil를 투여 1일과 동일하게 투여한다 (leucovorin 200mg/m^2을 2시간에 걸쳐 점적정주한 후, 5-fluorouracil 400mg/m^2을 bolus로 정맥주사하고, 5-fluorouracil 600mg/m^2을 22시간에 걸쳐 점적정주한다) 3. 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 : 권장 용량은 이 약 100mg/m^2로 특별한 독성이 나타나지 않은 경우, 매 2주마다 점적주입으로 투여된 5-fluorouracil 및 folinic acid(leucovorin)와 병용투여한다. 4. stage Ⅱ, Ⅲ 위암의 수술 후 보조요법 : 이 약의 권장 용량은 130 mg/m^2로, 매		

		3주마다 2시간에 걸쳐 정맥주입하며, 병용투여하는 카페시타빈은 3주를 1주기로하여 2주 동안 1일 2회 1000 mg/m^2을 경구투여하고 1주 휴약한다. 용량은 내약성에 따라 조절되어야 한다. 이 약은 5-fluorouracil 보다 항상 먼저 투여되어야 한다. 이 약은 희석한 후 투여한다. 이 약은 반드시 권장 용매를 이용하여 희석되어야 한다. 최종농도가 0.2mg/ml이상이 되도록 5% 포도당 용액 250-500ml로 희석한 후 말초정맥 혹은 중심 정맥선을 통해 2-6시간 동안 점적투여한다. 이 약은 투여 부위에 설치된 Y-line을 이용하여, 5% 포도당 용액에 희석한 folinic acid와 동시에 투여할 수 있다. 이 약물들은 동일한 주입용 bag 안에서 혼합되어서는 안되며, folinic acid는 트로메타몰을 첨가제로 포함해서는 안된다. 이 약은 주로 5-fluorouracil의 연속 점적주입을 기본으로 하는 요법과 병용하여 투여되었다. 매 2주마다 투여시, 5-fluorouracil을 bolus로 투여하고, 연속 정주하는 투여요법이 사용되었다. 이 약 투여시 hydration 할 필요는 없다. 일혈(extravasation)이 발생하는 경우에는 즉각 투여를 중지한다('10. 적용상의 주의' 항 참조). 신장애 환자 : 이 약은 중증의 신장애 환자에게 투여해서는 안된다. 중등증의 신장애 환자에게 투여할 때 정상적인 권장용량으로 투여를 시작할 수 있으며, 경증의 신장애 환자에게 투여할 때는 용량을 조절할 필요가 없다(사용상 주의사항 중 '1. 경고' 항 참조). 간장애 환자 : 간장애 환자를 대상으로 한 1상 임상시험에서, 간담도계 이상의 빈도 및 중증도는 진행된 질환 및 기저 간기능 검사 이상과 관련된 것으로 보였다. 개발도중 간기능 검사결과가 비정상적인 환자에서 특별한 용량조절은 없었다. 고령자 : 이 약을 단독 혹은 5-fluorouracil 과 병용투여한 경우 65세 이상의 환자에서 중증 독성은 증가하지 않았다. 따라서 고령자를 대상으로 특별한 용량조절은 필요하지 않다.
변경 허가 사항	변경허가일자	2023.03.13
	효능·효과	붙임 참조(변경된 경우)
	용법·용량	붙임 참조(변경된 경우)
	사용상의 주의사항	붙임 참조(변경된 경우)
	허가조건	기 허가사항과 동일
국외 허가현황		• 미국 Eloxatin, Sanofi Aventis, 2002.08.09. 승인 • 프랑스 Eloxatine 5mg/mL, Sanofi Aventis Fr., 1996.04.12. 승인

허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 이수정
심사부서	종양항생약품과	심사담당자	(안유) 서정원, 백주현, 정주연 과장(代)
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-

* 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

1. 전이성 결장, 직장암에 1차 치료제로써 5-fluorouracil 및 folinic acid(leucovorin)와 병용 투여한다. 2. 원발 종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)한 stage Ⅲ (Duke's C) 결장암에 5-fluorouracil과 folinic acid(leucovorin)를 병용하여 보조적 요법(adjuvant treatment)으로 사용 3. 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 4. 카페시타빈과 병용하여 stage Ⅱ, Ⅲ 위암의 수술 후 보조요법 5. 도세탁셀 및 S-1(테가푸르, 기메라실, 오테라실칼륨)과 병용하여 절제가능한 국소 진행성 위암의 수술 전 보조요법

○ 용법·용량

1. 전이성 결장, 직장암에 1차 치료제로써 5-fluorouracil 및 folinic acid(leucovorin)와 병용 투여 : 권장용량은 85mg/m^2으로 매 2주마다 정맥내투여한다. 2. 원발 종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)한 stage Ⅲ (Duke's C) 결장암에 5-fluorouracil과 folinic acid(leucovorin)를 병용하여 보조적 요법(adjuvant treatment)으로 사용 : 권장 용법·용량은 다음과 같이 매 2주마다 투여하며, 12주기(6개월)동안 지속한다. 투여 1일: 이 약 85mg/m^2를 점적정주하고 동시에 leucovorin 200mg/m^2을 다른 bag으로 2시간에 걸쳐 점적정주한 후, 5-fluorouracil 400mg/m^2을 bolus로 정맥주사하고, 5-fluorouracil 600mg/m^2을 22시간에 걸쳐 점적정주한다. 투여 2일: leucovorin과 5-fluorouracil를 투여 1일과 동일하게 투여한다 (leucovorin 200mg/m^2을 2시간에 걸쳐 점적정주한 후, 5-fluorouracil 400mg/m^2을 bolus로 정맥주사하고, 5-fluorouracil 600mg/m^2을 22시간에 걸쳐 점적정주한다) 3. 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암 : 권장 용량은 이 약 100mg/m^2로 특별한 독성이 나타나지 않은 경우, 매 2주마다 점적주입으로 투여된 5-fluorouracil 및 folinic acid(leucovorin)와 병용투여한다. 4. stage Ⅱ, Ⅲ 위암의 수술 후 보조요법 : 이 약의 권장 용량은 130 mg/m^2로, 매 3주마다 2시간에 걸쳐 정맥주입하며, 병용투여하는 카페시타빈은 3주를 1주기로하여 2주 동안 1일 2회 1000 mg/m^2을 경구투여하고 1주 휴약한다.

5. 도세탁셀 및 S-1과 병용하여 절제가능한 국소 진행성 위암의 수술 전 보조요법: 제1일에 도세탁셀 50 mg/m^2을 최소 1시간 동안 정맥주입 후 이 약 100 mg/m^2을 최소 2시간 동안 정맥주입하며, 제1일부터 제14일까지 1일 2회 S-1 40 mg/m^2을 경구투여로 병용한다. 이를 1주기로 하여 매 3주마다 투약하고, 이 병용요법은 수술 전 3주기동안 시행된다. 수술 전 보조요법을 시행하는 동안 혈액학적 독성의 위험을 완화하기 위하여 1주기부터 예방적 G-CSF를 사용할 수 있다. 수술 전 보조요법을 시행하는 대상환자는 최신 위암 진료 지침에 따른 정확하고 면밀한 수술 전 병기 진단이 필요하다.(사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 참고)

용량은 내약성에 따라 조절되어야 한다.

이 약은 5-fluorouracil 보다 항상 먼저 투여되어야 한다.

이 약은 희석한 후 투여한다. 이 약은 반드시 권장 용매를 이용하여 희석되어야 한다.

최종농도가 0.2mg/ml이상이 되도록 5% 포도당 용액 250-500ml로 희석한 후 말초정맥 혹은 중심 정맥선을 통해 2-6시간 동안 점적투여한다.

이 약은 투여 부위에 설치된 Y-line을 이용하여, 5% 포도당 용액에 희석한 folinic acid와 동시에 투여할 수 있다. 이 약물들은 동일한 주입용 bag 안에서 혼합되어서는 안되며, folinic acid는 트로메타몰을 첨가제로 포함해서는 안된다.

이 약은 주로 5-fluorouracil의 연속 점적주입을 기본으로 하는 요법과 병용하여 투여되었다. 매 2주마다 투여시, 5-fluorouracil을 bolus로 투여하고, 연속 정주하는 투여요법이 사용되었다.

이 약 투여시 hydration 할 필요는 없다.

일혈(extravasation)이 발생하는 경우에는 즉각 투여를 중지한다('10. 적용상의 주의' 항 참조).

신장애 환자 : 이 약은 중증의 신장애 환자에게 투여해서는 안된다. 중등증의 신장애 환자에게 투여할 때 정상적인 권장용량으로 투여를 시작할 수 있으며, 경증의 신장애 환자에게 투여할 때는 용량을 조절할 필요가 없다(사용상 주의사항 중 '1. 경고' 항 참조).

간장애 환자 : 간장애 환자를 대상으로 한 1상 임상시험에서, 간담도계 이상의 빈도 및 중증도는 진행된 질환 및 기저 간기능 검사 이상과 관련된 것으로 보였다. 개발도중 간기능 검사 결과가 비정상적인 환자에서 특별한 용량조절은 없었다.

고령자 : 이 약을 단독 혹은 5-fluorouracil 과 병용투여한 경우 65세 이상의 환자에서 중증 독성은 증가하지 않았다. 따라서 고령자를 대상으로 특별한 용량조절은 필요하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 항암제를 전문으로 사용하는 과에서만 사용되어야 하며, 항암제의 사용 경험이 있는 전문의의 감독하에서 투여되어야 한다.

2) 경증 내지 중등증의 신장애 환자에 투여할 경우, 신기능을 주의깊게 모니터링해야 하며, 독성에 따라 용량을 조절하여야 한다.

3) 다른 백금제제에 대한 알러지반응의 기왕력이 있는 환자의 경우 특별한 관찰 및 주의가 있어야 한다. 이 약 투여 후 수 분 이내의 발진, 소양, 기관지경련, 호흡곤란, 혈압저하 등을 동반하는 쇼크, 아나필락시스 반응이 보고되고 있으므로, 환자의 상태를 충분히 관찰하고, 아나필락시스 증상이 발생한 경우에는 투약은 즉각 중지되어야 되며, 적절한 대증요법을 시작하여야 한다. 이 경우 이 약의 재투여는 금기이다. 다른 백금제제와 교차반응(때로는 치명적인)이 보고된 바 있다.

4) 약액이 혈관 밖으로 노출되는 경우 주사부위에 경결 · 괴사가 일어날 수 있으므로, 즉각 투약을 중지하고 국소 대증요법을 시작하여야 한다.

5) 이 약의 신경학적 독성은 주의깊게 모니터링되어야 하며 특히, 특이적인 신경학적 독성을 일으키는 약물과의 병용투여의 경우 주의하여야 한다. 신경학적 검사를 매 투여전 및 주기적으로 실시하여야 한다.

6) 2시간의 투여 중 또는 투여 후 몇 시간 이내에 급성 인후두이감각증 (laryngopharyngeal dysesthesias)이 발병한 환자의 경우, 이 약의 다음 투여는 6시간 동안 지속하여 투여되어야 한다.

7) 신경학적 증상(지각이상, 감각이상)이 발생하는 경우 증상의 지속기간 또는 중증도에 따라 다음과 같이 용량을 조절하는 것이 권장된다.

- 증상이 7일 이상 지속되고, 동통이 있는 경우, 다음회 이 약의 투여량은 85mg/m^2에서 65mg/m^2 (전이성 결장직장암) 또는 75mg/m^2(대장암의 보조 요법)으로 감소시켜야 한다.
- 기능적인 손상 없이 지각이상이 다음 주기까지 지속되면, 다음 회 이 약의 투여량은 85mg/m^2에서 65mg/m^2(전이성 결장직장암) 또는 75mg/m^2(대장암의 보조 요법)으로 감소시켜야 한다.
- 기능적인 손상이 있고 지각이상이 다음 주기까지 지속되면 이 약 투여를 중단하여야 한다.
- 만약 이러한 증상이 이 약 투여 중지 후 개선된다면, 투약 재개를 고려할 수 있다.
- 위암에서 이 약과 5-fluorouricil과 folinic acid를 병용투여받은 환자에서 통증을 수반한 감각이상 또는 기능 손상을 수반한 감각이상이 나타나는 경우, 독성이 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단하고, 회복 후 이 약의 투여량은 100mg/m^2에서 75mg/m^2으로 감량한다.

8) 치료가 끝난 후 말초 감각 신경병증의 증상이 지속될 가능성이 있음을 환자에게 알려주어야 한다. 국소의 중등도의 지각이상 또는 기능적 활동을 방해할 수 있는 지각이상이 대장암의 보조 요법으로 투여 중단 후 3년째에도 지속될 수 있다.

9) 병용화학요법으로 이 약을 투여받은 환자에서 가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS, Reversible Posterior Leukoencephalopathy syndrome 또는 PRES, Posterior Reversible Encephalopathy syndrome)의 사례가 일부 보고되었다. RPLS는 가역적이고 드물게 발생하며

빠르게 전개되는 신경학적 상태로 경련, 고혈압, 두통, 혼란, 시력상실 및 기타 시각적・신경학적 장애를 증상으로 할 수 있다. RPLS는 뇌영상, 되도록이면 MRI를 통한 확인에 기초하여 진단된다.(“4. 이상반응“항 참조)

10) 오심, 구토와 같은 위장관 독성은 예방적 및/ 또는 치료 의미의 항구토약으로 처치될 수 있다.

11) 특히 이 약과 5-fluorouracil의 병용투여시 심한 설사/구토로 인해 탈수, 마비성 장폐색증, 장폐색, 저칼륨혈증, 대사성산증, 신기능 손상이 유발될 수 있다.

12) 치명적 결과를 포함하여, 장허혈의 사례들이 보고된 바 있다. 장허혈의 경우, 이 약의 치료를 중단하고 적절한 처치를 시작한다.

13) 만약 혈액학적 독성(호중구수 <1.5 x 10^9/L 또는 혈소판수 <50 x 10^9/L) 이 발생하면, 다음회 투여는 혈액학적 수치가 수용가능한 수치로 돌아갈 때까지 연기하여야 한다. 백혈구분획을 포함하는 모든 혈구수는 치료시작전과 매회 투여전 검사해야 한다.

14) 이 약과 5-fluorouracil 투여후 설사/구토, 점막염/구내염, 호중구감소증의 발생 위험이 있음을 환자에게 알려주어야 하고, 이러한 증상이 있는 경우, 즉시 의사에게 연락하고 적절한 조치를 하여야 한다.

15) 호중구감소증의 유무에 관계없이, 비신경독성(점막염/구내염 등)이 발생할 경우, 최소한 1등급으로 회복되고/거나, 호중구 수치가 1.5×10^9/L 이상으로 회복될 때까지 다음회 투여를 연기하여야 한다.

16) 5-fluorouracil과 병용투여할 경우, folinic acid 와 병용투여 유무와 상관없이, 5-fluorouracil 독성으로 인해 5-fluorouracil의 용량을 조절하여야 한다.

17) WHO 4등급 설사, 3-4등급 호중구 감소증(호중구 <1 x 10^9/L), 열성 호중구 감소증, 3-4등급 혈소판감소증(혈소판수 <50 x 10^9/L)이 발생하면, 5-fluorouracil 의 용량감소와 함께 이 약의 용량을 85mg/m^2에서 65mg/m^2(전이성 결장직장암) 또는 75mg/m^2(대장암의 보조 요법)으로 감소시켜야 한다.

18) 치명적 결과를 포함하는, 패혈증, 호중구감소성 패혈증 및 패혈성 쇼크가 보고된 바 있다. 이들 중 어느 사례라도 발생하면 이 약의 투여를 중단한다.

19) 치명적 경우를 포함하는 파종혈관내응고(disseminated intravascular coagulation, DIC)가 보고된 바 있다. DIC가 나타나면, 이 약의 치료를 중단하고 적절한 치료를 시작한다.

20) 마른기침, 호흡곤란, 수포음, 방사선으로 증명된 폐의 침윤물과 같은 미지의 호흡기계 증상이 발생하면, 폐 검사를 실시하여 간질성폐질환의 가능성을 배제할 수 있을 때까지 이 약 투여를 중단하여야 한다.

21) 용혈성 요독 증후군(Haenolytic Uraemic Syndrome, HUS)은 생명을 위협할 수 있는 이상반응이다. 미세혈관병증 용혈 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia) 증상의 어떤 징후라도 나타날 경우(예: 혈소판 감소증을 동반하는 헤모글로빈 수치의 급격한 감소, 혈청 빌리루빈 수치 증가, 혈청 크레아티닌 증가, BUN 증가 또는 LDH 증가), 이 약의 투여를 중단한다. 이 약의 치료 중단에도 불구하고 비가역적 신부전이 발생할 수 있고, 투석이 필요할 수 있다.

22) 간기능검사 결과에 이상이 있거나 간 전이에 의한 것인지 명확하지 않은 문맥고혈압이 발생하면, 매우 드물게 나타날 수 있는 약물에 의한 간혈관 이상의 가능성을 고려하여야 한다.

23) QT 간격 연장이 심실성 빈맥(Torsade de Pointes 포함)으로 이어질 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 이러한 병력 또는 QT 간격 연장의 소인이 있는 환자(QT 간격 연장시키는 것으로 알려진 약물을 투여 중인 환자, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증 또는 저마그네슘혈증과 같은 전해질 불균형 상태인 환자)에게 이 약을 투여할 경우 주의한다. QT 간격 연장이 발생한 경우, 이 약의 투여를 중단한다.
24) 이 약을 투여받는 환자에게서 치명적 결과를 포함하여 횡문근융해증이 보고된 바 있다. 근육 약화, 발열 또는 어두운 소변색을 동반하는 근육의 통증 및 부종이 있는 경우, 이 약의 치료를 중단한다. 만약 횡문군융해증으로 확정될 경우, 적절한 조치를 취한다. 횡문근융해증과 관련된 약물과 이 약을 병용투여할 경우 주의가 권장된다.
25) 이 약의 투여는 십이지장 궤양 그리고 잠재적 합병증(예: 십이지장 궤양성 출혈, 천공)의 원인이 될 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 십이지장 궤양이 발생한 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 조치를 취한다.
26) 시판 후 경험에서 급성 관상동맥 증후군(심근경색, 관상동맥 연축, 심정지 포함) 및 심부정맥(서맥성 부정맥, 심계항진, 심방세동 포함)이 보고되었다. 급성 관상동맥 증후군 및 심부정맥이 발생한 경우 환자의 유익성-위해성 평가에 따라 이 약의 투여를 조절하거나 중단하여야 한다.

2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 기타 백금을 함유하는 약제에 과민증의 기왕력이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
3) 첫번째 투여주기이전에 호중구수 <2 x 10^9/L 이고/이거나 혈소판수< 100 x 10^9/L로써 골수억제가 있는 환자
4) 첫번째 투여주기 이전에 기능적 손상이 있는 말초감각신경병증이 있는 환자(말초신경증상이 악화될 우려가 있다.)
5) 신기능이 심하게 손상된 환자(크레아티닌 청소율이 30ml/min 이하)(일반적 주의항 참조)

3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심질환이 있는 환자(심질환이 악화될 우려가 있다)
2) 감염증이 있는 환자(이 약의 골수기능 억제작용에 의해 감염증이 악화될 우려가 있다)
3) 수두환자(치명적인 전신 장애가 나타날 우려가 있다)
4) 고령자(고령자에 대한 투여 참조)

4. 이상반응

<5-fluorouracil/folinic acid(5-FU/FA)와 병용투여>
이 약을 5-fluorouracil/folinic acid(5-FU/FA)와 병용투여 하였을 때, 가장 빈번한 이상반응은 위장관계(설사, 오심, 구토, 점막염), 혈액계(호중구감소증, 혈소판감소증), 신경계(급성 및 용량축적 말초감각 신경병증) 이상반응이었다. 전반적으로, 이러한 이상반응은 5-FU/FA 단독투여시보다 이 약과 5-FU/FA를 병용투여할 때 더 빈번하고 정도가 심하였다.
아래 나타낸 빈도는 전이성 결장직장암 및 대장암의 수술후 보조 요법에서의 임상시험(이 약

+ 5-FU/FA 투여군 각각 416명과 1108명의 환자를 포함)과 시판후 경험에서 얻어진 결과이다.

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

발현부위별 이상반응			
매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게
주사부위 장애			
주사부위 반응+			
+국소 통증, 발적, 부종, 혈전증을 포함하는 주사부위반응이 보고되었다. 또한, 일혈로 인해 국소 통증 및 염증이 나타날 수 있고, 특히 이 약을 말초정맥으로 점적주입시 그 정도가 심해질 수 있고, 괴사를 포함한 합병증을 일으킬 수 있다.			
자율신경계 장애			
	홍조		
전신 장애*			
발열 및 경직(떨림)+++, 피로, 알러지/알러지 반응++ 무력증, 통증, 체중증가(보조적요법)	흉통, 체중감소(전이성 결장직장암), 언어장애		
++ 매우 흔하게 : 피부발진(특히, 두드러기), 결막염, 비염과 같은 일반적인 알러지 반응 흔하게 : 기관지경련, 흉통, 혈관부종, 저혈압, 아나필락시스 쇼크를 포함하는 일반적인 아나필락시 반응 +++ 감염(열성 호중구감소증을 동반하거나 하지 않음)으로 인하거나 면역학적 기전으로 인한 발열 및 경직(떨림)			
신경계 장애*			
말초감각 신경병증 두통, 감각장애	어지러움, 졸음 운동성 신경염, 수막증		구어장애, 가역적 후백질 뇌병증 증후군
위장관계 장애*			
설사, 오심, 구토 구내염/점막염, 복통, 변비	소화불량, 위식도관역류, 위장관 출혈	장폐색증(Ileus), 장폐색	Clostridium difficile로 인한 설사를 포함한 대장염, 췌장염
대사 및 영양 장애			
식욕부진, 고혈당	탈수증	대사성 산증	
근골격계 장애			
요통(요통이 나타나는 경우, 드물게 보고되는 용혈에 대해 검사해야 한다.)	관절통, 골격통, 근육약화, 치주염		
혈소판, 출혈/응고 및 혈관 장애			
비출혈	출혈, 혈뇨, 객혈, 질출혈, 혈변, 치질, 혈전증, 심부 혈전성정맥염, 폐색전증, 직장 출혈, 프로트롬빈 시간 연장, 고혈압		

발현부위별 이상반응				
매우 흔하게	흔하게	때때로	드물게	매우 드물게
정신계 장애				
	우울증, 불면증	신경과민증		
저항 기전 장애				
감염	호중구 감소성 패혈증(치명적 결과 포함)	패혈증(치명적 결과 포함)		
호흡기계, 흉부 및 종격 장애				
호흡곤란, 기침	비염, 상기도감염, 딸꾹질		간질성 폐질환 (때로 치명적), 폐섬유증	
피부 및 피하조직 장애				
피부장애, 탈모	피부박탈 (즉, 수족증후군), 홍반성 발진, 발진, 발한증가, 손톱장애			
특수 감각, 기타 장애				
미각도착		이독성	청각상실	
비뇨기계 장애				
뇨침사 이상	배뇨곤란, 요실금, 배뇨빈도 이상			급성 세뇨관 괴사, 급성 간질성 신장염 및 급성 신부전
시각 장애				
	결막염, 시각이상, 눈물분비 이상		일시적 시력저하, 시야장해, 시신경염, 일시적 시각 상실 (투여 중단으로 회복 가능)	
검사치 이상				
혈액학적* 빈혈, 호중구감소증, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 림프구감소증 화학 알칼리성포스파타제 증가 빌리루빈 증가, 이상 혈당증, LDH증가, 저칼륨혈증, 간효소증가 (SGPT/ALAT, SGOT/ASAT) 비정상 나트륨혈증	혈액학적* 열성 호중구감소증/ 호중구감소성 패혈증(즉, 3,4등급의 호중구 감소증 및 감염) 화학 크레아티닌 증가			

* 아래 자세한 내용 참조

시판후 경험(빈도불명): 패혈성 쇼크(치명적 결과 포함), 범혈구감소증(자가면역성 포함), 이차

성 백혈병, 경련, 허혈성/출혈성 뇌혈관 장애, 후두경련, 폐렴(치명적 결과 포함), 횡문근융해증(치명적 결과 포함), 지연형 과민반응, 과민성 혈관염, 급성 관상동맥 증후군(심근경색, 관상동맥 연축, 심정지 포함), 심부정맥 (서맥성 부정맥, 심계항진, 심방세동 포함), 식도염, 낙상 및 이로 인한 부상

국내에서 위암환자 23명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약과 5-fluorouracil 과 folinic acid 를 병용투여받은 환자에서 나타난 이상반응을 분석한 결과를 함께 나타내었다.

1) 혈액계 및 림프계

① 전이성 결장직장암 및 대장암의 보조 요법에서 혈액계 이상반응

등급별 발생빈도(환자 %)

옥살리플라틴과 5-FU/FA 병용투여 85mg/m^2 매 2주마다 투여	전이성 결장직장암			대장암의 보조요법		
	모든 등급	3등급	4등급	모든등급	3등급	4등급
빈혈	82.2	3	<1	75.6	0.7	0.1
호중구감소증	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
혈소판감소증	71.6	4	<1	77.4	1.5	0.2
열성 호중구감소증	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0
호중구감소성 패혈증	1.1	0.7	0.4	1.1	0.6	0.4

② 위암에서의 혈액계 이상반응

등급별 발생빈도(환자 %)

5-fluorouracil 및 folinic acid 과 병용투여 100mg/m^2 매 2주마다 투여	모든 등급	3등급	4등급
빈혈	17	-	4
호중구감소증	57	17	4
혈소판감소증	44	4	-

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

③ 기타

드물게(>1/10000, ≤1/1000) : 면역알러지성 혈소판감소증, 면역알러지성 용혈성 빈혈, 치명적 경우를 포함하는 파종성혈관내응고(DIC)

시판 후 사용경험(빈도불명) : 용혈성요독증후군

2) 소화기계

① 전이성 결장직장암 및 대장암의 보조 요법에서 소화기계 이상반응

등급별 발생빈도(환자 %)

옥살리플라틴과 5-FU/FA 병용투여 85mg/m^2 매 2주마다 투여	전이성 결장직장암			대장암의 보조요법		
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급	4등급
오심	69.9	8	<1	73.7	4.8	0.3
설사	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
구토	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
점막염/구내염	39.9	4	<1	42.1	2.8	0.1

② 위암에서의 소화기계 이상반응

등급별 발생빈도(환자 %)

5-fluorouracil 및 folinic acid 과 병용투여 100mg/m^2 매 2주마다 투여	모든 등급	3등급	4등급
오심/ 구토	87	17	-
설사	30	-	-

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

③ 예방적 및/또는 치료적 목적으로 강력한 항구토제가 투약된다.

④ 특히 전이성 직장결장암 및 대장암의 보조요법 또는 위암에서 이 약과 5-FU 병용시 중증의 설사 및 구토에 의하여 탈수, 마비성 장폐색증, 장폐색증, 저칼륨증, 대사성산증 및 신장애가 유발될 수 있다.

⑤ 시판후 경험(빈도불명) : 치명적 결과를 포함하여 장허혈, 십이지장 궤양 및 십이지장 궤양성 출혈이나 천공과 같은 합병증(때로 치명적일 수 있다).

3) 신경계

이 약의 용량제한 독성은 신경학적 이상반응이다. 그 주 이상반응은 말초감각 신경병증이며 그 증상은 사지말단의 이상감각증과/ 또는 지각이상이며, 이는 경련을 수반하거나 하지 않을 수도 있고 종종 추위에 의해 촉발된다. 이러한 증상은 이 약물을 투여받은 95%의 환자에서 나타난다. 이 증상은 치료주기사이에는 보통 줄어들지만, 증상의 지속기간은 치료주기가 증가함에 따라 증가한다. 통증 및/ 혹은 기능적 이상이 발생하는 경우, 증상의 지속기간에 따라 용량을 조절하거나 치료를 중지하여야 한다.

기능적 이상은 미세한 동작행위(손발 저림, 연하곤란, 보행장애 등)의 곤란을 포함하며 이는 감각손상의 후유증일 수 있다. 850mg/㎡(10주기)의 축적용량에서 지속적인 증상이 발생할 위험은 약 10%이며, 축적용량이 1,020mg/m^2 (12주기)일 때 20%에 달한다.

대부분의 경우, 신경학적 징후 및 증상은 투여를 중단한 후 개선되거나 완전히 회복된다. 대장암의 수술후 보조요법에서, 투여를 중단하고 6개월 후, 환자의 87%에서 증상이 전혀 없거나 경미하였다. 3년간의 추적조사 이후에는 약 3%의 환자가 지속적인 중등도의 국소의 지각이상을 보이거나 (2.3%), 기능적 활동을 방해하는 지각이상(0.5%)을 나타내었다.

급성 신경감각 증상이 보고된 바 있다. 이러한 증상은 일반적으로 2시간 동안의 투여 후 또는 수시간 이내에 시작되며 수시간 또는 수일 이내에 저절로 감소되며, 흔히 다음 투여주기에 다시 나타날 수 있다. 종종 차가운 온도나 물체에 노출되었을 때 발생하거나 악화될 수

있다. 이러한 증상은 주로 일시적 지각이상, 감각이상, 지각감퇴를 나타낸다. 인후두 감각이상의 급성 증후군은 1%-2%의 빈도로 발생하는 것으로 추정되며, 이 증후군의 특징은 호흡곤란의 객관적 징후(청색증, 저산소증)나 후두경련 또는 기관지경련(협착음, 천명) 없이, 주관적으로 연하곤란과 호흡곤란/질식을 느끼는 것이다. 때때로 다른 증상, 특히 뇌신경 이상이 관련되거나, 별개로 나타나는 증상으로 안검하수, 복시, 발성불능/발성장애/쉰소리가 관찰되며, 간혹 성대마비, 혀의 감각이상, 또는 구어장애로 표현되기도 하며, 간혹 언어상실증, 삼차신경통/안면통/안구통, 시력감퇴, 시야이상으로 표현되기도 한다. 또한 턱경련/근경련/불수의 근수축/근육단일수축/간대성근경련, 근협동장애/보행장애/조화운동불능/평형장애, 기관지 또는 가슴의 긴장/압박감/불쾌감/통증이 관찰되었다.
심부 건반사의 소실, Lhermitte ‘s sign과 같은 신경학적 증상도 이 약 투여중 보고되었다. 시신경염이 단독으로 보고된 바 있다.
4) 알러지 반응
① 전이성 결장직장암 및 대장암의 보조 요법에서 알러지 반응
등급별 발생빈도 (환자 %)

옥살리플라틴과 5-FU/FA 병용투여 85mg/m^2 매 2주마다 투여	전이성 결장직장암			대장암의 보조요법		
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급	4등급
알러지 반응/알러지	9.1	1	<1	10.3	2.3	0.6

5) 간-담도계
간효소의 상승(1-2등급)은 이 약 투여시 빈번하게 발견되었다. 5-fluorouracil, folinic acid의 두 약물을 병용투여한 군과 5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin의 세 약물을 병용투여한 군을 비교한 무작위 비교임상실험에서 3-4등급의 간효소상승이라는 이상반응 발현율은 양군에서 상호 필적할 만하다. 국내위암환자 23명을 대상으로 이 약과 5-fluorouracil 와 folinic acid 를 병용투여한 임상시험에서 3등급의 SGPT 상승이 1례 보고되었다.
매우 드물게 간 정맥폐색성 질환으로도 알려져 있는 간 시누소이드 폐색 증후군, 또는 간 자색반병, 결절증식증, 시누소이드 섬유증, 문맥고혈압 및/또는 아미노전이효소 증가 등과 같은 간 이상과 관련된 병리학적 징후가 보고되었다.
6) 신장 및 비뇨기계
매우 드물게 급성 신부전으로 발전할 수 있는 급성 세뇨관간질 신장해가 보고되었다.
7) 심혈관계
혈전색전증이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
심실성 부정맥, 심근경색이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 있을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
시판후 경험(빈도불명) : 심실성 빈맥(Torsade de Pointes 포함)으로 이어질 수 있는 QT 간격 연장. 치명적일 수 있다.
8) 대사 및 영양 장애 : 저칼슘혈증이 보고되었다.
9) 기타 이상반응
① 비이글개에 대한 아급성 · 만성독성시험결과 130mg/㎡용량에서 시험물질과 관련된 사망이

관찰되었다.
② 국내에서 위암환자 23명을 대상으로 실시한 임상시험에서 이 약과 5-fluorouracil 과 folinic acid 를 병용투여받은 환자에게서 2등급의 이상반응으로 발열 4례, 체중감소 3례, 감각신경독성 3례, 탈모 3례, 오한 2례, 쇠약 2례 이외에 체중증가, 두통, 인후통, 고혈압, 관절통, 무력증 및 전신통(general bodyache) 가 각각 1례씩 연구자에 의해 약물과 관련이 있는 것으로 보고되었다.
③ 전이성 결장직장암 환자 71명에게 이 약과 5-FU/FA (FOLFOX) 및 베바시주맙을 함께 병용투여한 임상시험을 실시한 결과, FOLFOX 요법에 대하여 예상된 이상반응에 부가적으로 출혈 (45.1%; 3/4등급: 2.8%), 단백뇨 (11.3%; 3/4등급: 0%), 상처치유 장애 (5.6%), 위장관 천공 (4.2%) 그리고 고혈압 (1.4%; 3/4등급: 1.4%)이 FOLFOX/베바시주맙을 병용 투여 시에 보고되었다.

<위암에서 수술 후 보조요법으로 카페시타빈과 병용투여>
Stage Ⅱ, Ⅲ 위암 환자를 대상으로 수술 후 보조요법으로서 이 약과 카페시타빈을 병용투여하는 3상 임상시험(안전성 분석군으로서 이 약과 카페시타빈을 병용투여 받은 496명)에서 확인된 치료와 관련있을 것으로 생각되는 이상반응(5% 이상 발생)은 다음 표와 같다.

신체계통기관/이상반응		모든 등급(%)	3/4등급(%)
소화기계	오심	66	8
	설사	46	2
	구토	38	7
	복통	14	1
	점막염/구내염	12	<1
	변비	11	0
신경계	말초 신경병증	56	2
	어지러움	10	<1
	말초 감각신경병증	10	<1
혈액 및 림프계	호중구감소증	60	21
	혈소판감소증	26	8
	빈혈	7	<1
	백혈구감소증	5	<1
대사 및 영양	식욕저하	59	5
전신 및 투여부위	피로	31	5
	무력증	17	2
	발열	5	<1
피부 및 피하조직	수족증후군	19	1
	색소침착	8	0
	발진	5	0

검사치 이상	체중감소	11	<1
	간효소(ALT/AST) 상승	12	<1
정신계	불면증	6	<1

1% 이상, 5% 미만으로 보고된 치료와 관련있을 것으로 생각되는 이상반응(%)은 아래와 같다.

- 소화기계: 소화불량(4), 상복부 통증(4), 복부 불편감(2), 장폐색(1),
- 신경계: 두통(4), 미각이상(1)
- 대사 및 영양: 연하저하(2), 고혈당증(1),
- 전신 및 투여부위: 주사부위 반응(1)
- 피부 및 피하조직: 가려움(3), 탈모(3), 색소과다침착(2)
- 감염: 비인두염(3), 상기도 감염(2)
- 호흡기계, 흉부 및 종격: 기침(2), 딸국질(2), 콧물(1), 젖은 기침(1), 구인두 통증(1), 호흡곤란(1)
- 근골격계: 근육통(4), 요통(1)
- 정신계: 불안감(1)
- 간담도계: 고빌리루빈혈증(3), 간독성(2)
- 면역계: 과민반응(2)
- 심장: 빈맥(1)

<절제가능한 국소 진행성 위암에서 수술 전 보조요법으로 도세탁셀 및 S-1과 이 약 100mg/m^2 병용 투여>

국소 진행성 위암의 수술 전 보조요법으로서 이 약을 도세탁셀 및 S-1과 병용(DOS) 요법으로 최대 3주기까지 동안 투여받은 241명의 환자(PRODIGY 연구) 중 수술 전 거의 모든 환자(93.36%)에서 그리고 수술 후 연구 종료시까지 86.89%의 환자에서 약물이상반응(ADR)이 보고되었다. 수술 전 및 수술 후 ADR 은 주로 1등급 또는 2등급의 중등도였다.

수술 전 보조 DOS 요법시, 수술 전에 중대한 ADR 이 22.41%의 환자에서 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 3등급이상의 ADR 은 발열성 중성구 감소증 (9.54%), 중성구 수 감소 (8.71%) 및 설사 (4.56%)였다.

전체적으로 1.66%의 환자에서 수술 전 보조 DOS 요법의 영구 중단으로 이어지는 ADR 이 있었고, 51.04%의 환자에서 설사 (9.54%) 및 발열성 중성구 감소증 (9.13%)으로 인해 투여 중단 및 용량조절로 이어지는 ADR 을 보고하였다.

수술 전 보조 요법으로서 이 약과 도세탁셀 및 S-1을 최대 3주기까지 병용 투여 받은 국소 진행성 위암 환자에서 수술 전에 보고된 모든 등급 (≥10% 환자) 및 3등급 이상 (≥5% 환자)의 ADR

수술 전 보조 요법으로서 최대 3주기까지 동안 이 약과 도세탁셀 및 S-1의 병용(n=241)		
	전체 n (%)	3등급 이상 n (%)
각종 위장관 장애		
설사	115 (47.72)	11 (4.56)
오심	86 (35.68)	6 (2.49)
구내염	62 (25.73)	5 (2.07)
복통	61 (25.31)	5 (2.07)
구토	42 (17.43)	6 (2.49)
변비	36 (14.94)	0
피부 및 피하 조직 장애		
탈모	116 (48.13)	0
피부 과다 색소 침착	28 (11.62)	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	123 (51.04)	4 (1.66)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
피로	90 (37.34)	4 (1.66)
각종 신경계 장애		
말초 감각 신경 병증	25 (10.37)	0
임상 검사		
중성구 수 감소	25 (10.37)	21 (8.71)
혈액 및 림프계 장애		
발열성 중성구 감소증	23 (9.54)	23 (9.54)
근골격 및 결합 조직 장애		
근육통	25 (10.37)	0

최대 3주기까지 수술 전 보조 DOS 요법시, 수술 후에 중대한 ADR 이 5.34%의 환자에서 보고되었고, 가장 빈번하게 보고된 3등급이상의 ADR 은 중성구 수 감소 (4.37%), 중성구 감소증 (2.91%), 피로 (3.4%) 및 설사 (2.91%)였다.
전체적으로 4.37%의 환자에서 치료의 영구 중단으로 이어지는 ADR 이 있었고, 40.78%의 환자에서 중성구 수 감소 (11.17%), 설사 (8.25%), 설사 (8.25%), 피로 (6.8%) 및 중성구 감소증 (6.8%)으로 인해 투여 중단 및 용량조절로 이어지는 ADR 을 보고하였다.

수술 전 보조 요법으로서 이 약과 도세탁셀 및 S-1을 최대 3주기까지 병용 투여 받은 국소 진행성 위암 환자에서 수술 후에 보고된 모든 등급 (≥10% 환자) 및 3등급 이상 (≥5% 환자)의 ADR

	수술 전 보조 요법으로서 최대 3주기까지 동안 이 약과 도세탁셀 및 S-1의 병용+수술+수술 후 S-1 보조 화학요법 (n=241)		수술+수술 후 S-1 보조 화학요법 (n=241)	
	전체 n (%)	3등급 이상 n (%)	전체 n (%)	3등급 이상 n (%)
각종 위장관 장애				
설사	77 (37.38)	6 (2.91)	98 (50.26)	6 (3.08)
오심	23 (11.17)	0	43 (22.05)	2 (1.03)
복통	26 (12.62)	0	33 (16.92)	1 (0.51)
구내염	23 (11.17)	2 (0.97)	26 (13.33)	0
소화 불량	22 (10.28)	0	20 (10.26)	0
피부 및 피하 조직 장애				
피부 과다 색소 침착	23 (11.17)	0	51 (26.15)	0
소양증	19 (9.22)	1 (0.49)	22 (11.28)	0
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	17 (8.25)	1 (0.49)	23 (11.79)	1 (0.51)
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	72 (34.95)	3 (1.46)	79 (40.51)	5 (2.56)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	58 (28.16)	7 (3.40)	62 (31.79)	2 (1.03)
각종 신경계 장애				
어지러움	34 (16.50)	1 (0.49)	35 (17.95)	1 (0.51)
말초 감각 신경병증	21 (10.19)	0	7 (3.59)	0
임상 검사				
중성구 수 감소	27 (13.11)	9 (4.37)	20 (10.26)	6 (3.08)
각종 눈 장애				
눈물증가	17 (8.25)	0	21 (10.77)	0

<기타 이상반응>

1) 국내에서 췌장암 환자를 대상으로 실시된 치료적 탐색 임상시험 결과, 혈관통, 구강건조, 사지통증이 흔하게 추가로 보고되었다.

2) 시판 후 경험에서 저칼슘혈증이 보고되었다.

<국내 시판 후 조사결과>

1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 674명의 전이성 결장·직장암 환자를 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 57.01%(374/656례)였다. 이 중 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 52.29%(343/656례)로 다음 표와 같다.

기관계 / 발현빈도	10% 이상	1% ~ 10% 미만	0.1% ~ 1% 미만
위장관계 이상	구역, 구토, 설사	식욕부진, 복통, 구내염, 변비, 점막염	딸꾹질, 소화불량증, 장폐색증, 항문질환, 인공항문출혈, 결장출혈, 고창, 궤양성 구내염, 연하곤란
백혈구 및 세망내피계 이상	백혈구감소증, 과립구감소증		백혈구증가증, 과립구증가증
중추 및 말초신경계 이상	신경병증	지각이상, 두통	말초신경병, 현기증, 음성장애, 인후두이감각증
혈소판, 적혈구, 출혈 및 응고 이상	혈소판감소증	혈뇨증, 빈혈	
간 및 담도계			간효소증가, 빌리루빈감소
전신 이상		열, 무력	체중감소, 동통, 흉통, 경직, 말초성 부종, 전신성 부종, 실신
피부 및 부속기계, 투여부위		탈모증, 피부박탈	소양감, 발진, 발한증가, 피부염, 주사부위 반응
대사 및 영양 이상		알칼리성포스파타제치 증가	저단백혈증
호흡기계 이상			호흡곤란, 인두염, 비염, 폐렴
비뇨생식기계			알부민뇨, 비단백질소증가, 요로감염, 회음통(남성)
정신신경계 이상			불면, 신경과민증, 조병, 혼미
심혈관계 이상			고혈압, 저혈압, 심계항진, 부정맥
기타			요통, 근육통, 상지통증, 대상포진,시각이상, 청력저하

2) 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 633명의 위암 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 49.02%(299/610례)로 보고되었고, 이 중 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 43.93%(268/610례)로 다음 표와 같다.

기관계 / 발현빈도	10% 이상	1% ~ 10% 미만	0.1% ~ 1% 미만
백혈구 및 세망내피계 이상	백혈구감소증(18.2 %)		열성 호중구감소증, 호중구감소증
위장관계 이상		오심, 식욕부진, 구토, 설사, 구내염	복통, 고창, 변비, 딸꾹질, 점막염, 복부불쾌감
전신 이상		무력, 피로, 열	오한, 안면홍조, 전신성 부종, 동통, 흉통
적혈구 이상		빈혈	범혈구감소증
혈소판, 출혈 및 응고이상		혈소판감소증	종양부위 출혈, 위장관출혈, 정맥염

간 및 담도계 이상		간효소 증가, SGOT상승, SGPT 상승	빌리루빈혈증
중추 및 말초신경계 이상		신경병증, 지각이상	말초신경병, 현기증, 두통, 뇌위축, 척수염
호흡기계 이상			폐렴, 호흡곤란, 흉막유출, 기침
신생조직물			간신생물, 골육종
대사 및 영양 이상			알칼리성포스파타제치증가
근골격계 이상			근육통
정신신경계 이상			불면, 착란, 경면, 기억상실
요로계 이상			비단백질소증가
피부 및 부속기관 이상			두드러기, 발한증가, 소양감, 탈모증
콜라겐 이상			맥관염

3) 이 약에 대한 국내 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인되 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유하사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 위장관계 장애 : 혀부종
- 대사 및 영양 질환 : 고암모니아혈증

5. 일반적 주의

1) 원발 종양을 수술로 완전히 절제(complete resection)한 stage Ⅲ (Duke's C)의 결장암에 5-fluorouracil과 folinic acid(leucovorin)를 병용하는 보조적 요법(adjuvant treatment)에 대한 이 약의 유효성은 disease-free survival의 개선에 근거를 두고 있으며 4년(중앙값)의 추적관찰기간 후 overall survival에서 이 약의 이점은 입증되지 않았다.

2) 수술이 불가능한 진행성 또는 전이성 위암에 대한 효능·효과는 반응률을 근거로 허가된 것으로 생존기간의 증가 등과 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험 보고는 없었다.

3) 골수기능 억제 등의 중대한 이상반응이 일어나는 일이 있어, 때로 치명적인 경과에 이르는 경우가 있으므로, 정기적으로 임상검사(혈액검사, 간기능 검사, 신기능 검사 등)를 하는 등, 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약, 중지 등 적절한 처치를 한다.

4) 신장애 환자에서는 이 약의 한외여과혈장 중 백금의 클리어런스가 감소하므로 충분히 관찰하고 이상반응이 나타나는 경우 적절한 처치를 한다.

5) 수술 전 보조요법으로 이 약과 도세탁셀 및 S-1 (테가푸르/기메라실/오테라실 칼륨) (DOS)을 병용투여받는 환자에서 중성구 감소증 및 그 합병증 증가의 위험이 있다. 환자는 이러한 위험을 완화하기 위하여 1주기부터 예방적 G-CSF 를 투여받을 수 있다. 수술 전 보조 DOS 요법을 투여받는 환자는 면밀히 모니터링되어야 한다.

6) 절제 가능한 국소 진행성 위암 환자의 치료를 위한 수술 전 보조요법에서, 수술전 보조항암요법을 통한 전체 생존율이 평가되지 않았으므로, 시행 전 잠재적 부작용의 위험성과 이점에 대해 충분히 고려되어야 한다. 또한 최신 위암 진료 지침에 따른 정확하고 면밀한 수술 전 병기 진단을 통해 적절한 대상환자군 선별이 필요하며, 환자의 신체수행능력이나 기저질환 같은 전신 상태를 고려하여야 한다.
7) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 시험은 행해진 바 없다. 그러나 이 약을 투여하였을 때, 어지러움, 구역, 구토, 기타 신경계 증상이 나타날 위험이 증가하며, 그로인해 보행이나 평형유지에 경미하거나 중증도의 영향을 미칠 수 있다. 시각 이상, 특히 일시적 시각 상실 (투여중단으로 회복 가능)이 운전 및 기계조작능력에 영향을 미칠 수 있다. 그러므로 환자에게 운전 및 기계 조작 능력에 이러한 증상이 나타날 가능성에 대하여 알려주어야 한다.
8) 이 약을 복막내 투여하지 않는다. 허가범위를 벗어난 투여경로인 복막내 투여시, 복막출혈이 발생할 수 있다.

6. 약물상호작용

1) 5-fluorouracil 의 투여직전, 이 약 85mg/㎡를 단회 투여받은 환자에서 5- fluorouracil에 대한 영향의 정도는 변하지 않았다. 3주마다 이 약 130mg/㎡을 투여받은 그룹에서 5-fluorouracil의 혈장농도가 약 20% 증가했다.
2) 이 약과 QT 간격 연장의 원인으로 알려진 다른 약물을 병용투여할 경우, 주의를 기울이며 면밀히 모니터링한다.
3) 이 약과 횡문근융해증과 관련된 것으로 알려진 다른 약물을 병용투여할 경우 주의를 기울인다.
4) In vitro에서, 다음 화합물들과 병용투여시, 옥살리플라틴의 단백결합의 유의한 변화는 관찰되지 않았다. : 에리스로마이신, 살리실레이트, 그라니세트론, 파클리탁셀, 발프로산 나트륨.
5) 기타 항악성종양제, 방사선조사 : 세포독성이 증가되어 골수기능 억제 등을 증강하는 일이 있으므로 병용요법을 하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하고 필요에 따라 감량 또는 투약간격을 연장한다.
6) 백금 함유 화합물은 주로 신장을 통해 배설되기 때문에 신독성을 지닌 화합물의 병용에 의해 클리어런스가 감소될 수 있다. 이에 대해 구체적으로 연구된 바는 없다.

7. 임부 및 수유부

권장용량에서 임부에 대한 옥살리플라틴의 안전성에 대한 정보는 현재까지 밝혀진 바 없다. 비임상시험자료에 따르면 권장용량에서 옥살리플라틴은 태아에게 치명적이거나 기형을 유발시킬 것이라고 예상된다. 따라서 이 약은 임신하고 있는 동안에는 권장되지 않으며 태아위험에 대한 적절한 평가와 환자의 동의하에서만 사용되어야 한다. 모유를 통한 전달에 대해서는 연구되지 않았다. 옥살리플라틴 치료중 수유는 금기이다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에서는 일반적으로 생리기능(골수기능, 간기능, 신기능 등)이 저하되어 있으므로, 용량 및 투여 간격에 유의하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
결장암 보조치료의 무작위 임상시험 결과, 이 약을 투여받은 65세 이상 환자에서 65세 미만

의 환자에서보다 설사, 탈수, 저칼륨혈증, 백혈구 감소증, 피로, 실신 등의 발생률이 더 높았다. 시작용량의 조절은 필요하지 않았다.

9. 과량투여

옥살리플라틴의 해독제는 알려져 있지 않다. 과량투여의 경우, 혈소판 감소 등의 골수기능 억제, 과민반응, 오심, 구토, 설사 등 이상반응들의 악화가 나타날 수 있다. 혈액학적 파라미터의 모니터링을 시작하여야 하며, 대증요법을 실시하여야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 배합금기

- 염기성 약물 또는 용액(특히, 5-fluorouracil, 염기성 용액, 트로메타몰, 첨가제로 트로메타몰을 함유하는 folinic acid 약물)과 함께 사용하지 말 것.
- 생리식염수 또는 염소를 함유하는 다른 용액으로 재구성하거나 희석하지 말 것(화합물 함유용액에 의해 분해된다.)
- 동일한 주입용 bag 또는 주입 라인에서 다른 약물과 섞지 말 것.
- 이 약은 알루미늄과 접촉시 분해될 수 있으므로 알루미늄을 함유한 투여장치를 사용하지 말 것.

2) 취급시 주의사항

다른 독성 물질과 마찬가지로 옥살리플라틴 용액 제조 및 취급시는 특별히 주의하여야 한다. 이 약물을 취급할 때에는 항상 작업자와 작업환경이 보호될 수 있도록 주의를 기울여야 한다.

세포독성 물질의 주사용액은 사용되는 약에 대하여 지식을 가지고 있는 전문가에 의해 조제되어야 하며, 작업환경과 작업자가 보호될 수 상태에서 수행되어야 한다. 따라서 이러한 목적의 준비 구역이 필요하며, 이 곳에서는 흡연 및 음식을 먹거나 마시는 것이 금지되어야 한다.

적절한 보호용 장비, 특히 소매가 긴 가운, 보호용 마스크, 모자, 보안경, 멸균된 1회용 장갑, 작업장 보호덮개, 용기, 폐기물 용기가 제공되어야 한다.

배설물 및 구토물은 주의하여 처리해야 한다.

임산부는 세포독성 약물을 취급하지 않도록 주의해야 한다.

깨진 용기는 오염된 폐기물로 간주하여 반드시 주의를 기울여 처리해야 한다. 오염된 폐기물은 레이블링된 견고한 용기에 넣어 태워야 한다.

이 약, 점적투여용 용액이 피부 또는 점막에 묻은 경우, 즉시 물로 철저하게 씻어낸다.

3) 투여시 주의사항

- 알루미늄을 함유하는 투여장치를 사용하지 말 것
- 희석하지 않은 채로 투여하지 말 것
- 희석 용매로는 5% 포도당 용액을 사용한다. 염화나트륨 또는 염소를 함유한 용액으로 희석하지 말 것
- 동일한 주입용 bag에서 다른 약과 혼합하거나 동일한 투여선으로 동시에 투여하지 말 것(특히, 5-fluorouracil, 염기성 용액, 트로메타몰, 첨가제로 트로메타몰을 함유하는 folinic acid 약물). 다른 약물과 병용투여하는 경우에는 옥살리플라틴 투여후, 5% 포도당 용액으로 주입

선을 세척한다.
- 주사부위 직전에 Y-line을 끼우고, 이 약과 folinic acid를 동시에 투여할 수 있다. 이 약물들은 동일한 infusion bag에 섞으면 안된다. Folinic acid는 5% 포도당 등장액으로 희석해야 하며, 염기성 용액 또는 염화나트륨이나 염소를 함유하는 용액으로 희석해서는 안된다.
- 권장용매만을 사용할 것
4) 점적주사용 농축액
- 사용전 육안으로 확인하고 입자가 없는 깨끗한 용액만을 사용한다.
- 이 약은 1회 사용을 위한 것이므로 사용하지 않은 농축액은 폐기한다.
5) 점적주사전의 희석
바이알에서 필요한 양의 농축액을 취하여 250-500ml의 5% 포도당 용액으로 희석하여 이 약 농도가 0.2mg/ml 이상이 되도록 한다.
6) 점적주입
이 약 투여시 미리 hydration 할 필요가 없다.
이 약은 최종농도가 0.2mg/ml 이상이 되도록 5% 포도당 용액 250-500ml에 희석한 후 말초정맥 혹은 중심 정맥선으로 2-6시간 동안 점적주사 하여야 한다. 5-fluorouracil과 병용투여할 경우, 옥살리플라틴은 5-fluorouracil 보다 먼저 투여되어야 한다. 옥살리플라틴 투여 후, 투여선을 세척하고 5-fluorouracil을 투여한다.
7) 폐기
사용하고 남은 주사용액 및 희석, 투여에 사용된 모든 물질은 세포독성제에 관한 병원내 표준 처리기준 및 위험 폐기물 처리에 관한 현행 법에 따라 폐기되어야 한다.
8) 안정성
5% 포도당 용액으로 희석한 용액은 화학적 및 물리학적 관점에서 볼 때, 2-8℃에서 48시간 동안 또는 25℃에서 24시간 동안 안정하다.
미생물학적 관점에서, 주사용액은 즉시 사용하여야 한다.
즉시 사용하지 않는다면 사용전의 저장 기간 및 조건은 사용자의 책임이다. 그러나 통제되고 인정된 무균조건하에서 희석을 실시한 경우 이외에는 2-8℃에서 24시간 이상 보관하여서는 안된다.

11. 기타

1) 이전에 치료경험이 없는 결장 직장암 환자를 대상으로 실시한 다국가, 다기관, 무작위 3상 임상시험에서 5-FU와 folinic acid(210명, 투여 1일 ; folinic acid 200mg/m^2을 2시간에 걸쳐 점적 투여후 5-FU 400mg/m^2을 bolus로 투여하고, 5-FU 600mg/m^2을 22시간에 걸쳐 점적 투여. 투여 2일째 반복)을 2주 간격으로 투여하는 군과 5-FU와 folinic acid를 동일하게 투여하고 옥살리플라틴(85mg/m^2을 매2주마다 투여)을 병용하는 군(210명)을 비교한 결과, 투여된 주기의 중간값은 5-FU/folinic acid 투여군에서 11주기, 옥살리플라틴/5-FU/folinic acid 투여군에서 12주기로 나타났다. 독립된 방사선학적 검토(n=420, intent to treat 분석)후, 5-FU/folinic acid에 옥살리플라틴을 병용하여 투여하였을 때 반응율(49% vs 22%)이 유의하게 높았으며 질병 관해 생존기간(8.2개월 vs 6개월)에서도 유의한 차이가 나타났다. 그러나 두 군간 전체 생존기간의 중간값(16개월 vs 14.7개월)에서는 유의한 차이가 없었다. 이 시험은 전체 생존의

차이를 조사하기 위한 것은 아니었다. 또한, 두 군에서 시험 후 다른 약물로 치료한 것이 생존에 영향을 미쳤을 수도 있다.
2) 세균을 이용한 복귀돌연 변이시험, 포유류 배양 세포를 이용한 염색체 이상시험 및 마우스 골수세포를 이용한 소핵시험에서 모두 양성 효과가 보고되고 있다.
3) 단독정맥 내 투여에 의한 원숭이 안전성약리시험 및 독성시험에서 9.1mg/kg 이상의 용량으로, 투여 후 QTc 연장이나 심근괴사가 관찰되었다는 보고가 있다.
4) 절제가능한 국소 진행성 위암 환자의 치료를 위한 표준 치료에 3주기의 수술 전 DOS 보조요법(도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1) 추가시의 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 전향적, 다기관, 공개 라벨, 무작위 배정 임상 시험(PRODIGY – EFC13833)이 실시되었다. 일차 평가변수는 무진행 생존기간(PFS), 이차 평가변수는 전체 생존기간(OS), 수술 후 병리학적 병기, 완전 절제율(R0 resection rate) 및 안전성이 포함되었다. 무작위 배정은 시험기관 및 TNM staging(T2/N+, T3-4/N+, T4/N-)에 따라 층화되었다. 전체적으로 T2-3N+ 또는 T4N의 임상 stage를 보유한 241명의 환자들이 수술 전 DOS 보조요법과 표준 치료를 받았고, 195명의 환자들은 표준 치료를 받았다. 표준치료에 수술 전 DOS 보조화학요법을 추가함으로써 무진행 생존기간(PFS)이 유의하게 연장되었으며(HR=0.68 [95% CI 0.50-0.93], p=0.015), 3년 무진행 생존률은 66.82% 대 60.24% 였다. 병리학적 병기는 유의하게 낮아졌다: 완전 종양 관해(stage 0)는 10.36% 대 0%에 도달했고(p<0.0001) 완전 절제율(R0 resection rate)은 95.5% 대 83.74%로 유의하게 증가했다(p<0.0001). 선정시점에 임상 병기가 높은 환자들에서 가장 큰 이점이 관찰되었다. (T3-4/N+ 환자군에서 HR 0.72 (95% CI, 0.53, 0.98)) 3년 시점에 두 군 중 어느 군에서도 전체 생존 기간(OS) 중앙값에 도달하지 않았고, 2차 시점(추적관찰 중앙값 67.38개월)에서 FAS군에서 층화요인에 따라 보정된 OS에 대한 HR(기관과 TNM 병기별로)은 0.77 (95% CI 0.56-1.17; Cox proportional hazard model p=0.1177)이었다.

1.3 허가조건 (해당없음)

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당없음)

1.5 사전검토 (해당없음)

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2022.06.15.	2022.06.15.
보완요청일자	2022.08.10.	2022.08.10.
보완접수일자	2023.02.03.	2023.02.03.
최종처리일자	2023.03.13	2023.03.08.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

[심사자 종합의견]

- **국내에서만 실시**된 핵심 3상 임상시험 결과를 근거로 효능효과, 용법용량 및 사용상의 주의사항을 변경신청하는 것임
- 국내에서는 절제 가능한 국소 진행성 위암의 경우에는 **수술 및/또는 보조항암화학요법이 권장요법**이나, 3상 임상시험에서 수술 후 보조화학요법(S-1)에 **수술전 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1(DOS) 항암화학요법을 실시하여 치료 결과를 개선**하는 유효성을 입증하고자 하였음.
- **FAS군**에서 중앙값 **3년의 PFS**가 발생한 시점에서 분석되었음. 3년 PFS의 결과, **수술전 요법을 추가한 시험군은 66.82%의 무진행 생존을 보이며, 수술 후 보조요법(60.24%)**과 비교할 때, **위험비(HR)로 0.68**로 32%의 위험 감소 효과를 보임(**p=0.0159**, Cox 비례위험 모델 분석).
- 1차 유효성 평가변수는 **FAS군에서 3년 및/또는 약 244건의 사건 발생 시점에서 PFS 분석**하도록 계획되었으며, PFS를 뒷받침할 수 있는 **이차 유효성 평가변수로 OS 및 수술후 병기(병리학적 완전반응, pCR), R0 절제율**을 군간 비교하였고, OS의 경우, 두군 모두 중앙값에 도달하지는 못하였으며, 통계적으로 위험 감소를 입증하지는 못하였음. **수술후 병리학적 병기**를 평가한 결과, **CSC군에서 10.36%의 완전반응률**을 보여 유효성 경향을 확인하였고, FAS군에서 **병리학적 병기 1기 이하인 대상자가 CSC군에서 35.1%**로 SC군 11%보다 많았음. 근치적 절제(curative resection)를 의미하는 **R0 절제율**은 좋은 예후와 관련이 있으며, 1차 시점에서 **CSC군이 95.50%로 SC군 83.76%**보다 통계적으로 유의하게 높았음. 연구참여기관의 모든 병리학자들이 참여하여 AJCC 병기 매뉴얼을 기반으로 병리학적 stage 결정을 위한 참조 매뉴얼을 작성하였고, 병기 판정 및 조직검사 등 평가방법의 객관성을 확보하였음.
- **수술전 요법을 받은 CSC군 환자 중 2명이 시험약물과 관련되어 사망하였고, 열성 호중구 감소증과 관련된 사망사례가 발생하였음.** ADR에 따른 사망사례가 발생하였고, ASCO 및 EORTC 가이드라인에서 고령의 환자에서는 예방적 G-CSF가 권고되고 있으므로 용법용량 및 사용상의 주의사항에 예방적 G-CSF 사용의 허용이 타당하다고 사료됨.
- **OS 분석결과의 경우, 2차 자료마감일에서도 미성숙 상태**였으며, 3년 및 5년 OS 분석의 결과, 두 군간 차이가 없었음. 최종 OS를 포함한 결과보고서를 제출하지 않았으나, **중간분석 OS의 추적관찰기간 중앙값이 권장되는 추가적 추적관찰기간보다 길었던 점을 고려**하였을 때 추가적인 OS 관찰은 필요하지 않을 것으로 사료됨. 다만, 해당 요법의 위험성 대비 유익성을 판단할 수 있는 추가적 정보로 사용상의 주의사항 '5. 일반적주의'에 이와 관련한 사항을 추가하였으며 인정가능함.
- 아울러, 하위군 분석에서 선정시점의 임상병기가 높은 환자들(예 T3-4/N+)에게서 치료요법의 이점이 더 크게 관찰되었으므로 동 정보를 사용상의 주의사항에 포함하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 엘록사틴주5밀리그램/밀리리터(옥살리플라틴)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 421 항악성종양제
- 신청 효능효과:
  5. 도세탁셀 및 S-1(테가푸르, 기메라실, 오테라실칼륨)과 병용하여 절제가능한 국소 진행성 위암의 수술 전 보조요법
- 신청 용법용량:
  5. 절제가능한 국소 진행성 위암의 수술 전 보조요법: 제1일에 도세탁셀 50 mg/m^{2}을 최소 1시간 동안 정맥주입 후 이 약 100 mg/m^{2}을 최소 2시간 동안 정맥주입하며, 제1일부터 제14일까지 1일 2회 S-1 40 mg/m^{2}을 경구투여로 병용한다. 이를 1주기로 하여 매 3주마다 투약하고, 이 병용요법은 수술 전 3주기동안 시행된다. 수술 전 보조요법을 시행하는 동안 혈액학적 독성의 위험을 완화하기 위하여 예방적 G-CSF를 사용해야 한다.
- 약리작용 기전: 백금 기반 항암제

1.2. 기원 및 개발경위

- 여러 무작위 배정 시험에 근거하여 **S-1 단독요법 또는 SOX (S-1 + 옥살리플라틴) 또는 CAPOX (카페시타빈 + 옥살리플라틴) 또는 도세탁셀과 병용한 S-1을 이용한 보조 화학요법**은 **아시아에서의 표준 치료**이다. 2018년에 출판된 위암에 대한 한국의 진료 가이드라인에 따르면, 병리학적 병기가 Ⅱ기 또는 Ⅲ기인 위암 환자에 **치료적 수술 후 D2 림프절 절제 후에 보조 화학요법 (S-1 단독요법 또는 카페시타빈 + 옥살리플라틴)이 권장된다(권장 정도: 강력, 근거 수준: 높음).**
  최근에, 수술-전후(D2 위 절제술 전 및 후) SOX가 LAGC 환자에서 CAPOX 보조요법에 비해 3년 무-질병 생존을 유의하게 개선한 것으로 입증되었다. 보조 화학요법과 비교했을 때, 수술 전후 SOX는 종양의 병기도 크게 감소시켰고(≤ pT1, 14% 대 3%) R0 절제율도 개선시켰다. 서양 국가에서, 수술 전후 화학요법(수술 전 및 후)은 종양의 병기를 감소시키고 근치적 절제 가능성을 증가시키며, 현미경학적 확산을 제거하고 치료에 대한 반응의 생체 내 평가가 가능하도록 하기 때문에 선호되는 접근법이다. 영국 의료 연구 위원회 임상시험(MAGIC)에서, LAGC 환자에서 ECF (에피루비신, 시스플라틴 및 주입용 플루오로우라실)를 수술 전에 3회 주기 투여하고 수술 후에 3회 주기 투여한 경우, 수술만을 한 경우보다 종양의 크기와 병기를 유의하게 감소시켰고 무진행 생존(PFS) 및 전체 생존(OS)을 유의하게 개선했다. 나중에, 수술 전후에 투여된 FLOT 용법(플루오로우라실, 류코보린 옥살리플라틴, 도세탁셀) (수술 전 4회 주기 및 수술 후 4회 주기)은 LAGC이 있는 독일 환자에서 ECF (에피루비신, 시스플라틴 및 주입용 플루오로우라실) 또는 ECX (에피루비신, 시스플라틴, 카페시타빈)에 비해 더 우수한 병리학적 반응률(≤ pT1, 25% 대 15%), 더 높은 R0 절제율 (85% 대 78%) 및 더 긴 OS (중앙값 50개월 대 35개월)를 나타냈다.
  진행성 위암이 있는 한국인 환자 9명을 대상으로 DOS (도세탁셀 + 옥살리플라틴 +S-1)에 대한 용량-탐색 시험이 수행되었다. 각 21일 주기의 1일차에 도세탁셀 52.5 mg/m^{2}과 옥살리플라틴 105 mg/m^{2}를 투여하고 1일차부터 14일차까지 S-1 80 mg/m^{2}을 투여하는 것이 DOS 용법에 대한 권장 용량으로 보고되었다. 용량-제한 독성은 중성구 감소증이었고 전체 반응률(ORR)은 67%였다.

위에 기술된 권장 용량에서 DOS 용법의 유효성 및 투여 가능성이 이후 전이성 위암이 있는 44명의 한국인 환자가 포함된 Ⅱ상 시험에서 연구되었다. 호중구 감소성 사례를 치료하기 위해 과립구 집락 자극 인자(G-CSF)가 투여되었으나, 이전 주기에서 호중구 감소성 사례를 경험했던 환자에서 예방적 G-CSF와 예방적 항생제는 허용되지 않았다. 투여된 주기의 횟수 중앙값은 8회(1-36회 범위)였다. 주요 독성은 3/4등급 중성구 감소증(37.2 %) 및 백혈구 감소증(27.9 %)이었다. ORR은 54.5 %였고, PFS 중앙값은 7.6개월이었고 OS 중앙값은 12.0개월이었다.

두번째 파일럿 Ⅱ상 시험에서는, 41명의 한국인 LAGC 환자에 수술 전 보조요법인 DOS (DOS에 대하여 선정된 용량은 각 21일 주기의 1일차에 도세탁셀 50 mg/m^2, 1일차에 옥살리플라틴 100 mg/m^{2}을 투여하고, 1-14일차에 S-1 80 mg/m^{2}을 투여하는 것이었음)을 3회 주기 동안 투여한 후, 수술을 하고 보조요법인 S-1 (1년 동안 6주마다 1-28일차에 80 mg/m^2 투여)을 투여했다. 예방적 G-CSF와 예방적 항생제는 허용되지 않았다. 모든 환자가 3회의 DOS 수술 전 보조요법 주기를 완료했다. 전체적으로, 환자 중 97.6%가 R0 절제율을 달성했고, 6명의 환자(14.6%)가 병리학적인 완전 반응을 나타냈으며 DFS 중앙값에는 도달하지 못했다(1년 및 2년 DFS는 각각 94.9% 및 89.7%였다). DOS 수술 전 보조요법을 받는 동안 주요 독성은 ≥3등급 중성구 감소증(65.9%)이었고 4명의 환자(9.8%)가 열성 중성구 감소증을 경험했다.

후자의 투여 용법(각 21일 주기의 1일차에 도세탁셀 50 mg/m^2, 1일차에 옥살리플라틴 100 mg/m^{2}을 투여하고, 1-14일차에 S-1 80 mg/m^{2}을 투여)은 절제 가능 LAGC이 있는 한국인 환자에서 DOS를 이용한 선행 보조 화학요법 후 수술 및 S-1 보조 화학요법(CSC)을 실시하는 것이 바로 수술한 후 S-1 (SC) 보조요법을 실시한 경우에 비해 결과를 개선할 수 있는 지를 연구하기 위해 설계된 Ⅲ상 시험인 PRODIGY에 대하여 유지되었다.

- 국내외 허가현황

▸ 국내:

제품명	업소명	허가일
엘록사틴주5밀리그램/밀리리터(옥살리플라틴)	㈜사노피-아벤티스 코리아	2006.4.20.

▸ 국외

국가명	제품명	업소명	허가일
미국	Eloxatin	Sanofi Aventis	2002.8.9.
프랑스	Eloxatine	Sanofi Aventis	1996.04.12.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 위암은 2020년에 백만 건 이상 신규 증례가 발생했으며 이로 인한 사망 건 수는 769,000건(전세계적으로 암으로 인한 사망 13건 중 1건에 해당)으로 추정되며, 전세계 발생률 5위 및 사망 원인 4위를 차지한다. 한국에서는 위암이 가장 흔하게 진단되는 암이며 암으로 인한 사망 원인 중 4위이다.
- 수술(D2 위 절제술)은 원위 전이가 없는 LAGC에서 R0 절제가 달성되는 경우 근치 가능성이 있을 수 있는 필수 기본 요법이다. 그러나, 이러한 환자에 대한 예후는 5년 생존률이 겨우 30%로 여전히 좋지 않다.
- 플루오로피리미딘(S-1 또는 카페시타빈)을 단독요법으로 투여하거나 옥살리플라틴 [S-1 +옥

살리플라틴(SOX) 또는 카페시타빈 + 옥살리플라틴(CAPOX)] 또는 도세탁셀(11)과 병용 투여하는 보조 화학요법이 아시아에서 LAGC 환자에 대한 표준 치료이다. 최근에, 수술-전후(D2 위 절제술 전 및 후) SOX가 이러한 환자에서 CAPOX 보조요법에 비해 3년 무-질병 생존을 유의하게 개선한 것으로 입증되었다. 보조 화학요법과 비교했을 때, 수술 전후 SOX는 종양의 병기도 크게 감소시켰고 (≤ pT1, 14% 대 3%) R0 절제율도 개선시켰다 (93% 대 87%). FLOT 용법(플루오로우라실, 류코보린, 옥살리플라틴, 도세탁셀)을 이용한 수술-전후 화학요법이 종양의 병기를 감소시키고(≤ pT1, 25%), R0 절제 확률을 증가시키고, 초기의 현미경학적 확산을 제거하고, 치료 반응에 대한 생체 내 평가가 가능하도록 하기 때문에, 유럽과 미국에서는 이 용법이 표준 치료이다.

- 도세탁셀(탁소텔®)은 미세소관의 탈중합을 억제함으로써 세포 주기 중 M 기간에서 세포를 차단하여 암세포 증식을 억제하는 물질인 탁소이드 계열 중 하나이다. 도세탁셀은 정맥 내 주입으로 투여되며 한국에서는 유방암, 비소세포폐암, 위암, 전립선암, 난소암, 식도암, 및 두경부암의 치료에 대하여 허가되어 있다.
- 옥살리플라틴(엘록사틴®)은 백금-기반 화합물 계열에 속하는 항암제이다. 옥살리플라틴은 시스플라틴이나 카보플라틴과 다른 활성 스펙트럼을 가지며 플루오로피리미딘을 포함하는 다른 여러 가지 세포독성 화합물과 병용 시 부가적인 및/또는 상승적인 활성을 나타낸다. 옥살리플라틴은 정맥 내 주입으로 투여되며 한국에서는 결장 직장암 및 위암의 치료에 대하여 허가되어 있다.
- S-1 (TS-1으로도 알려져 있음, 일본, 도쿄의 Taiho Pharmaceutical Co. Ltd. 소유)은 테가푸르(5-FU의 전구 약물)와 병용하는 경구용 플루오로피리미딘으로, 기메라실과 오테라실의 몰비가 1:0.4:1이다. 기메라실은 5-FU의 분해에 관여하는 디히드로피리미딘 탈수소효소의 상경적 억제제로, 혈장 및 종양 조직 내 5-FU의 유효 농도를 유지한다. 오테라실은 위장관 내에서 5-FU의 인산화를 억제하여 5-FU와 관련된 위장관 독성을 감소시키는 데 기여한다. 이 약은 한국에서 진행성 위암의 치료에 대하여 허가되어 있다.

*** 국내 위암 진료지침(2018)**

보조 요법

권고안 13. D2 림프절 절제술을 포함한 근치적 수술 후 병리학적 II기 또는 III기 위암 환자에 대해 보조 항암화학요법(S-1 또는 capecitabine + oxaliplantin)이 권고된다(근거: 높음, 권고: 강한 권고).

D2 림프절 절제를 포함한 수술적 절제는 위암의 표준치료이다. 그러나 진행성 위암의 경우 근치적 절제 후에도 국소 및 원위 재발의 빈도가 높으며, 그 예후도 대체로 매우 저조하다[133].

유럽의 제3상 연구에서 보조 항암화학요법을 포함한 수술 전후 항암화학요법은 절제가능한 위 식도암 환자에 대해 수술만 단독으로 시행하는 것보다 생존율에 있어서 우월한 것으로 입증되었다 [134,135]. 이러한 유럽의 연구들에서는 D2 림프절 절제가 포함되는 경우가 30% - 50%에 불과하기 때문에, D2 림프절 절제가 표준적으로 이루어지는 동아시아에서 수술 전후 항암화학요법은 표준적인 치료로 받아들여지지 않았다. 최근 아시아 환자들을 대상으로 수행된 2개의 대규모 무작위배정 3상 임상연구에서 절제가능한 위암 환자에서 D2 림프절 절제를 포함한 근치적 수술 후 관찰 대비 보조 항암화학요법의 유의한 생존율의 개선이 확인되었다 [136,137]. 일본의 TS-1 보조 항암화학요법 임상연구(ACTS-GC)에서, 2기(T1 제외) 또는 3기 위암(by Japanese classifcation, 2nd English edition [138]) 환자 1.059명에게 D2 위절제술 후 경

선행 요법

권고안 15. D2 림프절 절제가 고려되는 경우, 잠재적으로 절제 가능한 위암의 선행 항암화학요법에 대한 유효성의 근거는 결정적이지 않다(근거: 높음, 권고: 권고없음).

유럽의 제3상 연구에서 선행 항암화학요법을 포함한 수술 전후 항암화학요법은 잠재적으로 절제가 가능한 위암에서 수술 단독 대비 그 생존율이 우월한 것으로 입증되었다. MAGIC 임상연구에서 수술로만 치료받은 환자의 생존율을 수술 전후 epirubicin, cisplatin 및 주입용 5-fluorouracil (5-FU)이 투여된 환자와 비교하였으며, FNCLCC/FFCD 임상연구에서는 수술 전후 cisplatin 및 주입용 5-FU이 투여된 환자의 생존율을 비교하였다[135,163]. 이들 연구에서, 수술 전후 항암화학요법은 전체생존율와 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS) 또는 무병생존율을 유의하게 연장시켰다. FLOT-4 연구에서는 5-FU, leucovorin, oxaliplatin 및 docetaxel로 이루어진 수술 전후 항암화학요법이 수술 전후 epirubicin, cisplatin 및 5-FU 또는 capecitabine 보다 우월한 생존율을 보였다[134]. 그러나 이들 유럽 연구들에서는 환자의 30%~50%에서만 D2 림프절 절제가 실시되었으므로, D2 림프절 절제가 표준 치료인 우리나라의 환자에게는 이러한 수술 전후 항암화학요법이 적용되지 못할 수 있다. 최근, 일본의 3상 JCOG 0501 연구에서 진행된 국소진행성 위암 환자를 대상으로 수술전 S1과 cisplatin병용요법을 2주기 투여 후 D2 수술과 수술후 S-1을 투여한 수술 전후 항암화학요법을 D2 수술 후 보조 S-1 요법과 비교하였다. 이 임상연구의 두 군간 전체생존율과 무진행생존기간에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다 [164].

따라서 잠재적으로 절제가능한 위암에서 선행 항암화학요법은 현재 우리나라에서는 그 유효성에 대한 근거가 결정적이지 않다(그림 1).

과관찰만을 실시하거나 수술 후 1년 동안 S-1을 투여하였다[136]. 3년 시점의 무재발 생존율은 S-1군에서 72.2%, 수술 단독군에서 59.6%였으며(HR, 0.62; 95% CI, 0.50–0.77; P<0.001), 3년 전체 생존율은 각각 80.1%와 70.1%였다 (HR, 0.68; 95% CI, 0.52–0.87; P=0.003). 아시아 환자들을 대상으로 한 보조 항암화학요법에 대한 또 다른 3상 임상연구는 한국, 중국 및 대만에서 수행된 capecitabine과 oxaliplantin 보조 항암화학요법 연구(CLASSIC)로서, 수술후 II-IIIB기 위암(AJCC 6판[139] 기준) 환자 1.035명이 D2 위절제술 후 6개월 동안 경과관찰만을 시행받거나 capecitabine과 oxaliplantin을 투여받았다 [137]. 3년 무병생존율은 보조 항암화학요법군에서 74%였으며 수술 단독군에서는 59%였다(HR, 0.56; 95% CI, 0.44–0.72; P<0.001). 이들 두 연구의 5년 추적관찰 데이터로 보조 항암화학요법의 생존율 개선에 대한 결과가 다시 한번 확인되었다 [140,141].

이 연구들의 결과에 기초하여, 두 항암화학요법 모두(S-1 또는 capecitabine + oxaliplantin) 현재 동아시아에서 D2 위절제술 이후 병리학적 II 또는 III기 위암의 표준 치료로 받아들여지고 있다 (**그림 1**).

완화 요법

일차 전신항암요법

> 권고안 18-1. 환자의 전신 수행상태 및 주요 장기 기능이 보존된 경우, 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암 환자에게 완화적 1차 platinum+fluoropyrimidine 병용요법이 권고된다 (근거: 높음, 권고: 강한 권고).

진행성 위암에 효과적인 세포독성 항암제에는 주입용 5-FU, 경구용 fluoropyrimidine, platinum 제제, taxane계, irinotecan 및 anthracycline계 약제들이 포함된다. 무작위 배정 연구들에서 국소적으로 진행된 절제불가능 또는 전이성 위암의 치료를 위한 다양한 5-FU 기반의 요법들이 평가되었다[195-197]. 이러한 연구들을 종합한 메타분석에서, 최선의 지지치료 대비 항암화학요법으로 유의한 생존기간의 증가를 보였으며, 그 기간은 약 6개월 증가한 것으로 나타났다. 또한, 병용요법은 단일 약제 대비 통계적으로 유의한 생존기간의 증가를 보였다 [198](**그림 4**).

주입용 5-FU가 진행성 위암에 가장 일반적으로 사용되는 세포독성 항암제 중 하나이지만, 연속 정맥 내 주입 투여는 입원 기간을 연장하고 혈전증 및 감염을 유발할 수 있다. 무작위 배정 3상 연구들에서 경구용 fluoropyrimidine 약제인 capecitabine [199-201]과 S-1[202, 203]이 주입용 5-FU에 비해 열등하지 않음이 입증되었다. 따라서 경구용 fluoropyrimidine (capecitabine 또는 S-1)은 진행성 위암 환자에서 platinum화학물과의 병용요법으로 5-FU를 편리하게 대체할 수 있는 약제이다. 여러 해 동안, cisplatin은 진행성 위암 환자들의 치료에 가장 많이 사용되는 세포독성 항암제였다. 그러나 cisplatin의 구역, 구토, 신독성 및 이독성과 같은 관련 일부 부작용을 피하기 위해, 다른 platinum 제제들이 연구되었다. REAL-2 연구 결과, oxaliplatin 기반 병용요법은 전체생존율 측면에서 cisplatin 기반 병용요법 대비 열등하지 않은 것으로 보고되었다[199]. 독일에서 수행된 무작위 배정 임상연구에서 나이가 많은 환자에서 oxaliplatin은 cisplatin보다 우수한 유효성을 보였으며, 전체적인 독성의 발생빈도는 더 낮은 것으로 나타났다[204]. 일본에서의 G-SOX 연구와 한국에서의 SOPP 연구에서는 S-1과 oxaliplatin 이 진행성 위암 치료에 대해 S-1과 cisplatin만큼 효과적이며, 안전성면에서는 보다 우수한 것으로 보고되었다[205,206]. 따라서 oxaliplatin은 생존 기간 연장에 있어서 적어도 cisplatin 만큼 효과적이며 대체로 내약성은 더 우수하다고 하겠다.

세포독성 항암제의 병용요법과 관련하여, 2제보다 3제 병용요법이 더 이점이 있는지 여부는 여전히 확실하지 않다. 3상 V325 연구에서 docetaxel, cisplatin, 5-FU (DCF)의 병용요법이 cisplatin+5FU의 경우보다 전체 반응률, 무진행 생존기간 및 전체 생존율을 증가시키는 것으로 나타났다[207]. 그러나 V325 연구는 비교적 젊은 환자군을 대상으로 하였고(연령 중앙값 55세), 그 생존의 득이 크지않았던 반면(9.2 [DCF] vs. 8.6개월[CF]), 혈액 및 위장관 독성을 현저하게 증가시키기 때문에 실제 진료현장에서 DCF 3제 병용요법을 치료하는 데는 어려움이 있다. 다양한 임상연구들에서, 용량이나 일정을 조정한 수정된 DCF 요법으로 진행성 위암 환자의 안전성 프로파일 향상과 함께 유효성이 입증되었다. 따라서, 일부 위암 환자들은 docetaxel을 포함한 3제 병용요법이 이로울 수 있지만, 이에 따른 부작용 증가를 반드시 고려해야 한다(높음, 약하게 권고됨).

이차 전신항암요법

> 권고안 19. 환자의 전신 수행상태 및 주요 장기 기능이 보존된 경우, 국소적으로 진행된 절제 불가능 또는 전이성 위암 환자에게 완화적 2차 전신항암요법이 권고된다. Ramucirumab + paclitaxel 이 우선적으로 권고되며 irinotecan, docetaxel, paclitaxel, 또는 ramucirumab의 단독요법 역시 고려할 수 있다 (근거: 높음, 권고: 강한 권고).

무작위배정 임상연구 및 메타분석에서 완화적 2차 항암화학요법(irinotecan 또는 taxane 병합)은 최선의 지지치료 단독과 비교하여 국소적으로 진행된 절제불가능 또는 전이성 위암 환자에게서 유의한 생존율의 증가를 입증하였다(HR, 0.64; 95% CI, 0.52–0.79; P<0.001) [209-212](**그림 4**). 약제별로 보면 3상 임상연구들에서 주 1회 paclitaxel 투여와 irinotecan 투여는 유사한 전체 생존기간을 보였다[213,214]. 또한 VEGFR-2를 표적으로 하는 단클론 항체인 ramucirumab 역시 2개의 3상 이중 눈가림 위약 대조 임상연구들에서 유의한 생존율의 향상을 보였다. REGARD 연구에서 ramucirumab을 투여받은 환자는 위약을 투여받은 환자군과 비교하여 전체생존율와 무진행생존율 모두의 개선을 보였다[215]. 이와 유사하게, RAINBOW 연구에서 주1회 paclitaxel요법에 비하여 ramucirumab+paclitaxel 병용요법은 전체 생존기간을 유의하게 연장시켰다(9.6 vs. 7.4개월; HR, 0.807; 95% CI, 0.678–0.962; P=0.017) [216].

완화적 2차 전신항암요법에 관련된 임상연구들의 결과에 근거하여, paclitaxel+ ramucirumab 병용요법은 가장 선호되는 2차 전신항암요법으로 권고된다. Irinotecan, docetaxel, paclitaxel, ramucirumab 또한 환자가 완화적 1차 전신항암요법으로 이 약제들을 투여받지 않았었다면, 단일 약제로 고려될 수 있다.

최근 anti-programmed cell death (PD-1) 항체인 pembrolizumab이 초기 완화적 전신항암요법 후 질병이 진행된 현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(deficient mismatch repair, MMR) 고형암의 치료에 대해 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받았다. 따라서, pembrolizumab은 MSI-H 혹은 dMMR 위암 환자에게 완화적 2차 또는 그 이후의 전신항암요법으로 고려해볼 수 있다[217].

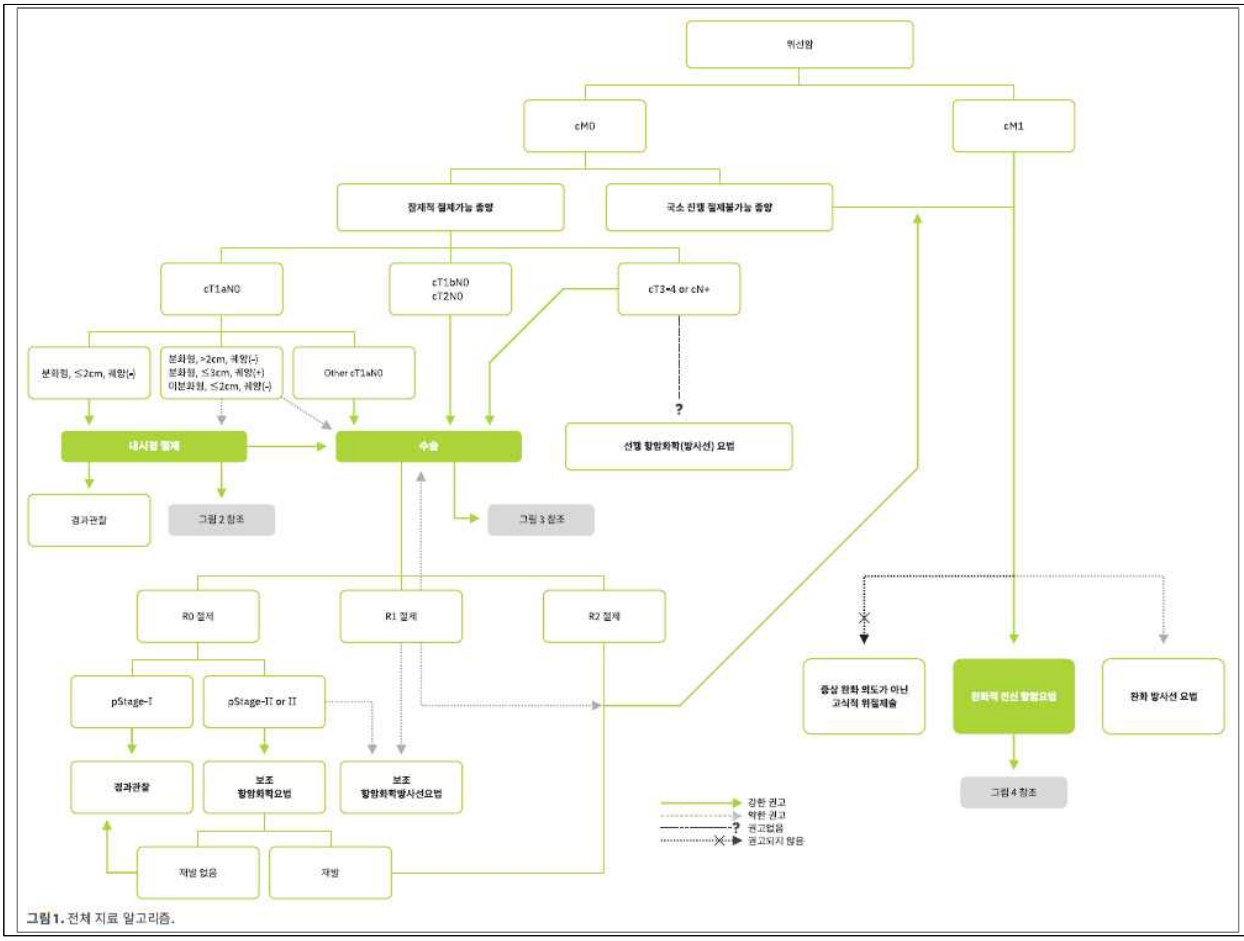


그림 1. 전체 지료 알고리즘.

* 국외 진료지침

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Gastric Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

CONCLUSIONS OF MULTIDISCIPLINARY REVIEW		FINAL STAGE[i]	PRIMARY TREATMENT	
cTis or cT1a	Non-surgical candidate[k]		ER[a]	Endoscopic surveillance[a]
	Medically fit [f,j]		ER[a] or Surgery[f,j]	Surgical Outcomes for Patients Who Have Not Received Preoperative Therapy (see GAST-4)
Locoregional disease (cM0)	Medically fit, [f,j] potentially resectable	cT1b	Surgery[d,f,n]	
			Surgery[d,f,n] or	
		cT2 or higher, Any N	Perioperative chemotherapy[o] (category 1) or Preoperative chemoradiation[o,p] (category 2B)	See Response Assessment (GAST-3)
	Medically fit, surgically unresectable[f]		Chemoradiation[o,p] or Systemic therapy[o]	Post-Treatment Assessment/ Additional Management (see GAST-6)
	Non-surgical candidate[f,k]		Palliative Management (see GAST-9)	
Metastatic disease (cM1)			Palliative Management (see GAST-9)	

[a] See Principles of Endoscopic Staging and Therapy (GAST-A).
[d] See Principles of Pathologic Review and Biomarker Testing (GAST-B).
[f] See Principles of Surgery (GAST-C).
[i] See Staging (ST-1) for tumor classification.
[j] Medically able to tolerate major surgery.
[k] Medically unable to tolerate major surgery or medically fit patients who decline surgery.
[n] Surgery as primary therapy is appropriate for ≥T1b cancer or actively bleeding cancer, or when postoperative therapy is preferred.
[o] See Principles of Systemic Therapy (GAST-F).
[p] See Principles of Radiation Therapy (GAST-G).

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Gastric Cancer

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Perioperative Chemotherapy

Preferred Regimens
- Fluorouracil,[b] leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT)[c] (category 1)[1]
- Fluoropyrimidine and oxaliplatin[b,d]

Other Recommended Regimens
- Fluorouracil and cisplatin (category 1)[2]

Preoperative Chemoradiation
(Infusional fluorouracil[b] can be replaced with capecitabine)

Preferred Regimens
- None

Other Recommended Regimens
- Paclitaxel and carboplatin (category 2B)[3]
- Fluorouracil[b] and oxaliplatin (category 2B)[4,5]
- Fluorouracil and cisplatin (category 2B)[6,7]
- Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) (category 2B)

Postoperative Chemoradiation
(For patients who received less than a D2 lymph node dissection [See Principles of Surgery (GAST-C)])

- Fluoropyrimidine (infusional fluorouracil[b] or capecitabine) before and after fluoropyrimidine-based chemoradiation[8]

Postoperative Chemotherapy
(For patients who have undergone primary D2 lymph node dissection [See Principles of Surgery (GAST-C)])

Preferred Regimens
- Capecitabine and oxaliplatin[e] (category 1)[9]
- Fluorouracil[b] and oxaliplatin[e]

Chemoradiation for Unresectable Disease
(Infusional fluorouracil[b] can be replaced with capecitabine)

Preferred Regimens
- Fluorouracil[b] and oxaliplatin [4,5]
- Fluorouracil and cisplatin [6,7]

Other Recommended Regimens
- Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) and paclitaxel (category 2B)[10]

[b] Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see Discussion.
[c] Due to toxicity, three-drug regimens are recommended only in select patients who are medically fit.
[d] The use of this regimen and dosing schedules is based on extrapolations from published literature and clinical practice.
[e] Cisplatin may not be used interchangeably with oxaliplatin in this setting.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Gastric Cancer

NCCN Guidelines Index
Table of Contents
Discussion

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY—REGIMENS AND DOSING SCHEDULES[l]

PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY

PREFERRED REGIMENS

Fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT)[b]
(4 cycles preoperative and 4 cycles postoperative)
Fluorouracil 2600 mg/m² IV continuous infusion
over 24 hours on Day 1
Leucovorin 200 mg/m² IV on Day 1
Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Docetaxel 50 mg/m² IV on Day 1
Cycled every 14 days[1]

Fluoropyrimidine and oxaliplatin[b]
(4 cycles preoperative and 4 cycles postoperative)
Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Leucovorin 400 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 400 mg/m² IV Push on Day 1
Fluorouracil 1200 mg/m² IV continuous infusion
over 24 hours daily on Days 1 and 2
Cycled every 14 days[14]

Oxaliplatin 85 mg/m² IV on Day 1
Leucovorin 200 mg/m² IV on Day 1
Fluorouracil 2600 mg/m² IV continuous infusion
over 24 hours on Day 1
Cycled every 14 days[13]

Capecitabine 1000 mg/m² PO BID on Days 1–14
Oxaliplatin 130 mg/m² IV on Day 1
Cycled every 21 days[15]

OTHER RECOMMENDED REGIMENS

Fluorouracil and cisplatin
(4 cycles preoperative and 4 cycles postoperative)
Fluorouracil 2000 mg/m² IV continuous infusion
over 48 hours on Days 1–2
Cisplatin 50 mg/m² IV on Day 1
Cycled every 14 days

[b] Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see Discussion.
[l] Systemic therapy regimen and dosing schedules are based on extrapolations from published literature and clinical practice.

The selection, dosing, and administration of anticancer agents and the management of associated toxicities are complex. Modifications of drug dose and schedule and initiation of supportive care interventions are often necessary because of expected toxicities and because of individual patient variability, prior treatment, nutritional status, and comorbidity. The optimal delivery of anticancer agents therefore requires a health care delivery team experienced in the use of anticancer agents and the management of associated toxicities in patients with cancer.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued
References

※위암의 수술후 보조항암화학요법(병용요법)의 regimen 비교

	국내	NCCN
regimen	도세탁셀, 시스플라틴, 플루오로우라실 병용요법	Preferred ① 카페시타빈+옥살리플라틴 ② 플루오로피리미딘+옥살리플라틴
용법용량	도세탁셀 75 mg/m2을 1시간	① 카페시타빈+옥살리플라틴

	IV 후 시스플라틴 75 mg/m2을 1~3시간 IV, 이후 플루오로우라실 750mg/m2/day 용량으로 5일간 연속주입(1주기). 3주마다 같은 방법으로 투여	카페시타빈 1000 mg/m2 PO BID 1~14일 옥살리플라틴 130 mg/m2 IV 1일차 21일 주기, 8주기 반복 ② 플루오로피리미딘+옥살리플라틴 옥살리플라틴 85 mg/m2 IV 1일차 류코보린 400 mg/m2 IV 1일차 플루오로우라실 400 mg/m^2 IV Push 1일차 플루오로우라실 1200 mg/m2 IV정주, 24시간 이상 1~2일 14일 주기 또는 옥살리플라틴 85 mg/m2 IV 1일차 류코보린 200 mg/m2 IV 1일차 Fluorouracil 2600 mg/m2 IV정주, 24시간 이상, 1일차 14일 주기

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 백금제제에 대한 알레르기 반응이 알려져 있으며, 반응이 일어나는 경우, 재투여는 금지됨. 다른 백금제제와 교차반응(때로는 치명적인)이 보고된 바 있음. 신장애 환자의 경우 용량조절이 필요할 수 있음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험 승인

구분	승인번호	승인일	제목
3상	10031	임상제도과-1864 (2011.10.17)	[DOCET_R_05153] 근치적 절제수술이 가능한 진행성 위암 환자에서 수술 전 보조항암화학요법 도세탁셀/옥살리플라틴/S-1(DOS) + 수술 + 수술 후 보조항암 화학요법 S-1을 수술 + 수술 후 보조항암화학요법 S-1과 비교하는 제3상, 공개형, 무작위배정 임상시험 (PRODIGY)

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

- 해당사항 없음

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)

- 실태조사 해당 없음: 임상정책과-9902(2022.08.25.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험 성적자료: 총 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 PRODIGY(EFC13833) 시험임

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수 (모집/완료)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">§ 안전성·유효성: 위암의 수술전 선행화학요법</td></tr>
<tr><td colspan="6">[PRODIGY] 근치적 절제수술이 가능한 진행성 위암 환자에서 수술 전 보조항암화학요법 도세탁셀/옥살리플라틴/S-1(DOS) + 수술 + 수술 후 보조항암화학요법 S-1을 수술 + 수술 후 보조항암화학요법 S-1과 비교하는 제3상, 공개형, 무작위배정 임상시험(최초등록: 2011.12.30.~마지막 환자 마지막 방문 2021.12.13.)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>EFC13833</td><td>수술전 보조항암화학요법(도세탁셀/옥살리플라틴/S-1)의 유효성, 안전성 및 내약성을 비교</td><td>근치적 절제수술이 가능한 진행성 위암 환자</td><td>530/ 479
CSC 264/ 246
SC: 266/ 233</td><td rowspan="2"><1차 유효성>
<u>FAS군에서 무진행생존(PFS)</u>
• 3년 PFS
- 층화인자: TMN 병기(T2/N+, T3-4/N+, T4/N-), 나이(65세 이상/이하), 성별, Primary Tumor(T), Lymph node(N), 조직학적 유형(intestinal, diffuse, mixed), 2차 항암요법 완료여부, 선행 보조화학요법에 대한 반응(CSC군)
- 결과: CSC군 66.82%, SC군 60.24%
HR 0.68 [0.50-0.93], p=0.0159 (Cox 분석)
PFS 중앙값 CSC군 미도달, SC군 77.40개월(95% CI 53.19-NR),
• 5년 PFS
- 결과: CSC군 60.95%, SC군 55.57%
<table>
<tr><td>FAS군의 무진행 생존(PFS)</td><td>SC (n=246)</td><td>CSC (n=233)</td></tr>
<tr><td>사건 발생 환자수</td><td>101 (41.06)</td><td>80 (34.33)</td></tr>
<tr><td>중도절단 환자수</td><td>145 (58.94)</td><td>153 (65.67)</td></tr>
<tr><td>중앙값</td><td>77.40 [53.19, NR]</td><td>NR [NR, NR]</td></tr>
<tr><td>위험비(HR)</td><td colspan="2">0.68</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td colspan="2">0.50, 0.93</td></tr>
<tr><td>p-value [Cox]</td><td colspan="2">.0159</td></tr>
<tr><td>p-value [log rank]</td><td colspan="2">.0152</td></tr>
<tr><td>2년 PFS</td><td>66.56 [60.12, 72.20]</td><td>71.36 [64.93, 76.82]</td></tr>
<tr><td>3년 PFS</td><td>60.24</td><td>66.82</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="5"><평가>
공개시험, 독립적 자료 모니터링 위원회(DMC)에서 안전성 및 유효성(중간분석) 평가

<선정기준>
- 새로 조직학적으로 확진된 원발성 위 또는 위식도 접합부위의 선암 중 근치적 절제수술이 가능한 환자
- TNM 병기로 T2, 3/N(+), T4/Nany 인 환자 (AJCC 7판 기준) (림프절 양성기준: 림프절 모양에는 관계없이 단경(short axis) 8 mm이상인 경우를 림프절 전이 양성 판독 기준으로 정함)

<제외기준>
- 연령 만20세 미만, 만76세 이상
- ECOG 일상생활 수행지수 ≥2
- 과거 위암 병력이 있는 자(위암으로 수술받은 자, 위암 치료를 위해 수술후 보조항암화학요법 또는 선행요법 and/or 방사선치료 and/or 면역요법 치료</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

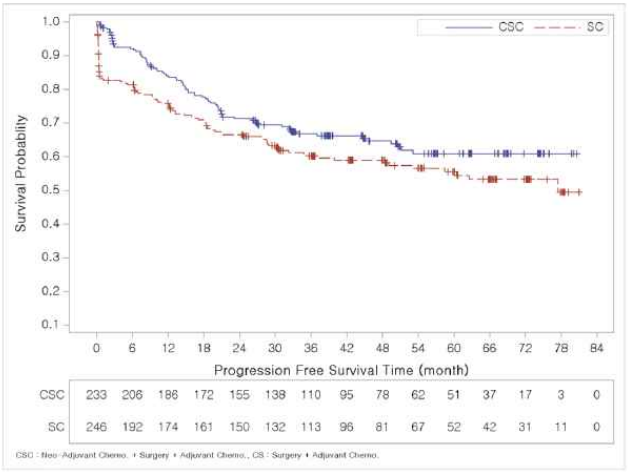
를 받은 자)

<투여량>

- 수술전요법(CSC군만 해당): 도세탁셀 제1일 50mg/m^2 IV+옥살리플라틴 제1일 100mg/m^2 IV +S-1 1~14일 40mg/m^2 BID PO, 3주마다 3주기 반복
- 수술: CSC군 선행요법 후 1~3주, SC군 무작위배정 후 2주 이내 실시, D2 위절제술
- 수술후요법: S-1 1~28일 BSA에 따라 40~60mg을 BID로 경구투여, 매 6주마다, 8주기 반복

	[53.55, 66.28]	[60.13, 72.65]
5년 PFS	55.57 [48.37, 62.17]	60.95 [53.45, 67.61]

Figure 8.2.1
The Kaplan-Meier Curve for PFS
FAS Population

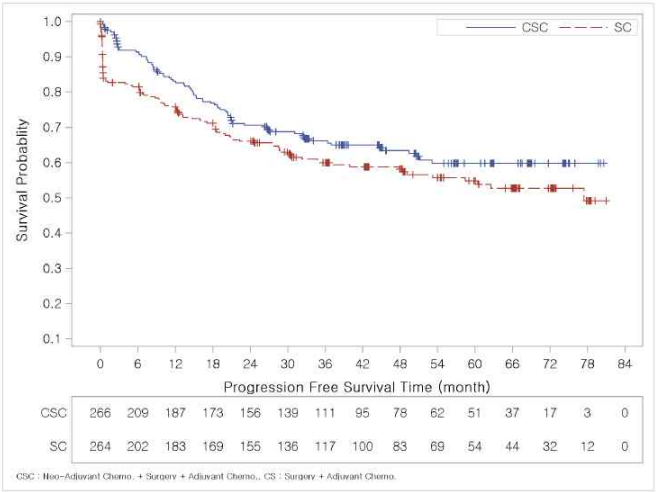


** ITT군 분석 결과

ITT군의 무진행 생존(PFS)	SC (n=264)	CSC (n=266)
사건 발생 환자수	107 (40.53)	84 (31.58)
중도절단 환자수	157 (59.47)	182 (68.42)
중앙값	77.40 [49.08, NR]	NR [NR, NR]
위험비(HR)	0.69	
95% CI	0.51, 0.93	
p-value [Cox]	0.0162	
p-value [log rank]	0.0155	
2년 PFS	66.07 [59.78, 71.62]	70.62 [64.23, 76.08]
3년 PFS	59.98 [53.44, 65.90]	66.16 [59.52, 71.97]
5년 PFS	54.82 [47.76, 61.33]	59.80 [52.37, 66.46]

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

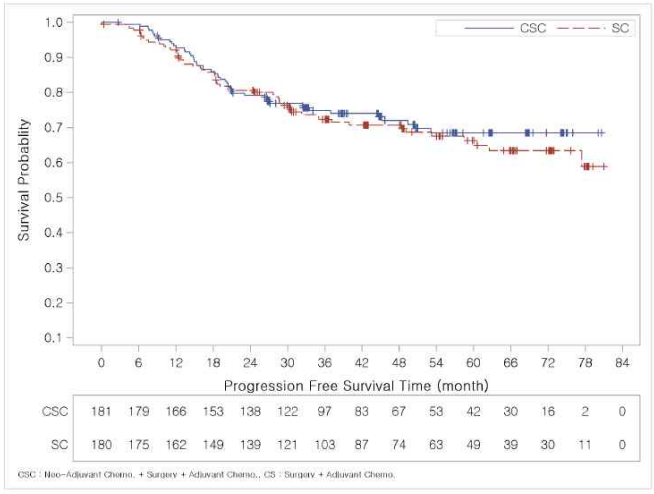
Figure 4 - The Kaplan-Meier Curve for PFS (ITT Population)



** PP군 분석 결과

PP군의 무진행 생존(PFS)	SC (n=180)	CSC (n=181)
사건 발생 환자수	56 (31.11)	50 (27.62)
중도절단 환자수	124 (68.89)	131 (72.38)
중앙값	NR [77.40, NR]	NR [NR, NR]
위험비(HR)	0.84	
95% CI	0.55, 1.26	
p-value [Cox]	0.3956	
p-value [log rank]	0.3939	
2년 PFS	80.61 [73.94, 85.74]	79.23 [72.50, 84.49]
3년 PFS	72.31 [64.87, 78.45]	74.83 [67.66, 80.64]
5년 PFS	66.30 [57.87, 73.43]	68.48 [60.08, 75.48]

Figure 5 - The Kaplan-Meier Curve for PFS (PP Population)



하위군 분석

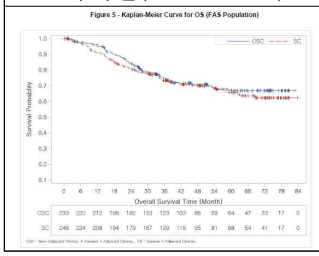
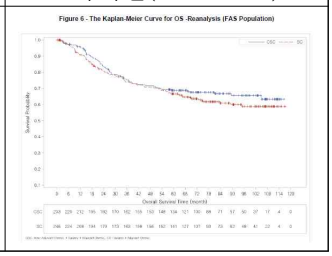
SAP에 사전 명시된 베이스라인 층화 및 예후 인자별로 Cox

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수
(모집/
완료)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td>
비례 위험 모델을 이용해 FAS 집단에서 분석, 전반적으로, 치료 효과는 CSC 투여군에 유리하였고(CSC 투여군에서 34.3% vs. SC 투여군에서 41.1%; HR 0.68 [95% CI 0.50-0.93]) 대부분의 하위군에서 일치

<2차 유효성>
• 전체생존(FAS군): 미성숙
- 자료마감일 1차 2019.1.21., 추가(2차) 2022.2.3.
- 추적관찰 중앙값:
1차 37.75개월(IQR: 24.31~62.16 mo.)
2차 67.38개월(IQR: 24.38~89.30 mo.)
<1차 시점>
- 1차 시점에서 중앙값 도달 못함.
1차 HR 0.82 [0.57-1.16] p=0.2532 (Cox 분석)
3년 OS: CSC군 74.82%, SC군 73.35%
5년 OS: CSC군 66.95%, SC군 65.71%
<table>
<tr><td>FAS군의 전체 생존(OS)</td><td>SC
(n=246)</td><td>CSC
(n=233)</td></tr>
<tr><td>사건 발생 환자수</td><td>72 (29.27)</td><td>63 (27.04)</td></tr>
<tr><td>중도절단 환자수</td><td>174 (70.73)</td><td>170 (72.96)</td></tr>
<tr><td>중앙값</td><td>NR [NR, NR]</td><td>NR [NR, NR]</td></tr>
<tr><td>위험비(HR)</td><td colspan="2">0.82</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td colspan="2">0.57, 1.16</td></tr>
<tr><td>p-value [Cox]</td><td colspan="2">.2532</td></tr>
<tr><td>p-value [log rank]</td><td colspan="2">.2523</td></tr>
<tr><td>2년 PFS</td><td>80.72
[74.98, 85.28]</td><td>84.12
[78.58, 88.33]</td></tr>
<tr><td>3년 PFS</td><td>73.35
[66.95, 78.70]</td><td>74.82
[68.30, 80.19]</td></tr>
<tr><td>5년 PFS</td><td>65.71
[58.25, 72.17]</td><td>66.95
[59.27, 73.51]</td></tr>
</table>
<2차 시점>
- 2차 시점에서도 두군 모두 중앙값 도달 못함.
1차 HR 0.77 [0.56-1.07] p=0.1177 (Cox 분석)
3년 OS: CSC군 75.36%, SC군 73.94%
5년 OS: CSC군 68.79%, SC군 66.68%
<table>
<tr><td>FAS군의 전체 생존(OS)</td><td>SC
(n=246)</td><td>CSC
(n=233)</td></tr>
<tr><td>사건 발생 환자수</td><td>87 (35.37)</td><td>73 (31.33)</td></tr>
<tr><td>중도절단 환자수</td><td>159 (64.63)</td><td>160 (68.67)</td></tr>
<tr><td>중앙값</td><td>NR [NR, NR]</td><td>NR [NR, NR]</td></tr>
<tr><td>위험비(HR)</td><td colspan="2">0.77</td></tr>
<tr><td>95% CI</td><td colspan="2">0.56, 1.07</td></tr>
<tr><td>p-value [Cox]</td><td colspan="2">.1177</td></tr>
<tr><td>p-value [log rank]</td><td colspan="2">.1167</td></tr>
<tr><td>2년 PFS</td><td>80.72
[74.98, 85.28]</td><td>83.69
[78.11, 87.95]</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

3년 PFS	73.94 [67.69, 79.17]	75.36 [69.09, 80.55]
5년 PFS	66.68 [60.10, 72.44]	68.79 [62.17, 74.50]

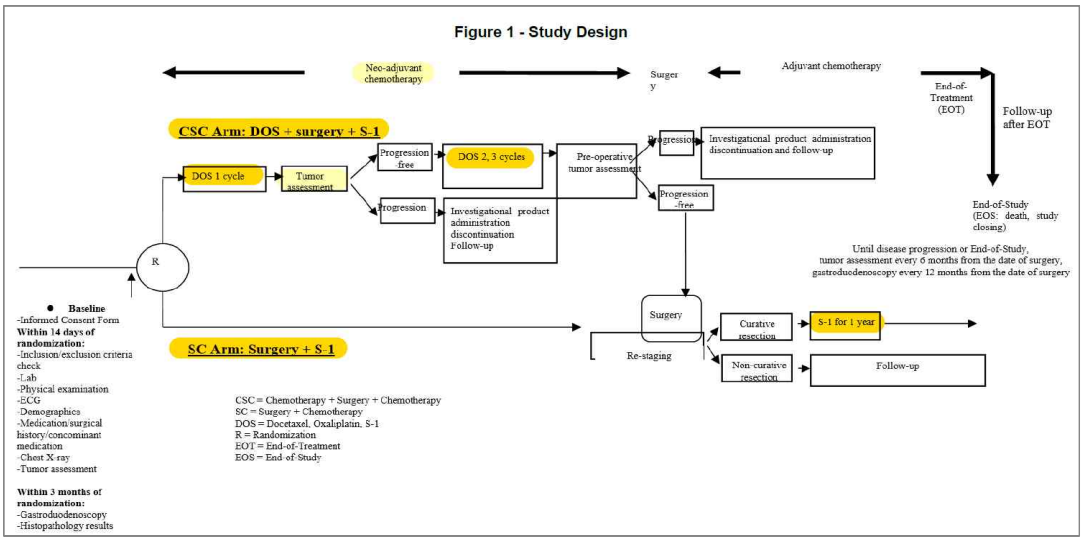
1차시점(2019.1.21.)	2차시점(2022.2.3.)
	

- **수술후 병리학적 병기**(FAS군)
  - 병리학적 완전 반응률(pCR) CSC군 10.36%(23/222명), SC군 0명, p<0.0001
  - 병리학적 병기 1기 이하인 대상자 CSC군 35.1%(78명), SC군 11%(27명)
- **R0 절제율**(FAS군)
  - 1차 시점에서 **CSC군 95.50%**(212/222명), CS군 83.76%(206/246명), p<0.0001

하위군 분석

전반적으로, 치료 효과는 CSC 투여군에 유리하였고(CSC 투여군에서 27.0 % vs. SC 투여군에서 29.3% ; HR 0.82 [95% CI 0.57-1.16]) 대부분의 하위군에서 일치

[시험 디자인]



<환자군 개요>

- 분석군
  - FAS: 참여/제외 기준 충족, 베이스라인 및 이후 한번의 종양평가를 받은 무작위배정된 모든 환자로 CSC군에는 수술전 DOS 요법을 한번 이상 투여받은 환자 포함, CS군에는 수술 받은 모든 환자 포함
  - ITT: 배정된 모든 환자
  - PP: 주요 위반사항이 없고, CSC군의 경우 선행 DOS 요법 3주기를 모두 완료하고, 수술 및 수술

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

후 보조화학요법(S-1)을 시작한 모든 환자가 포함, SC군은 수술 및 수술 후 보조화학요법을 시작한 모든 환자 포함됨. 수술후 보조화학요법 투여받을 계획이었으나, 독성과 같은 환자의 의학적 상태 때문에 시험자 판단에 따라 치료받지 않은 환자도 PP군에 포함됨

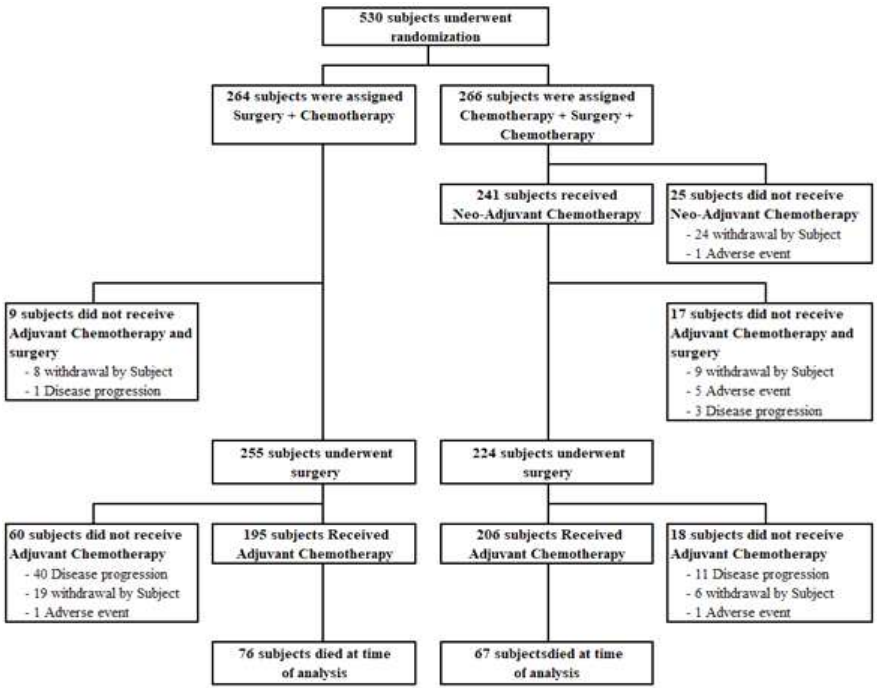


Table 13 - Analysis Set (ITT Population)

	SC	CSC	Total
Efficacy Population			
Intent-to-treat Set	264	266	530
Full Analysis Set	246	233	479
Per Protocol Set	180	181	361
Reasons for Exclusion from Full Analysis Set			
Never received DOS IP (for CSC) / Never had surgery (for SC)	9	24	33
Violation of Inclusion/Exclusion criteria	9	4	13
No post-baseline result	0	5	5
Reasons for Exclusion from Per Protocol Set			
Never received S-1 IP	59	40	99
Never received DOS IP (for CSC) / never had surgery (for SC)	9	24	33
Out of dose modification error range	7	10	17
Violation of Inclusion/Exclusion criteria	9	4	13
Out of dose modification error range, never received S-1 IP	0	7	7
Safety Population	195	241	436
Reason for Exclusion from Safety Set			
Never received DOS IP (for CSC) / Never received S-1 IP (for SC)	69	25	94

• 베이스라인 특성

- 전체 요약(ITT)

· 총 530명 무작위배정(CSC군 266명, SC군 264명)

: 안전성 집단 - 436명(530명 중 94명 제외)

CSC군 25명-수술전 DOS요법 받지 않음

SC군 69명-9명 수술 받지 않음, 60명 수술후요법 받지 않음

: 시험 중단 - 79명(주로 참여자 요청에 따라)

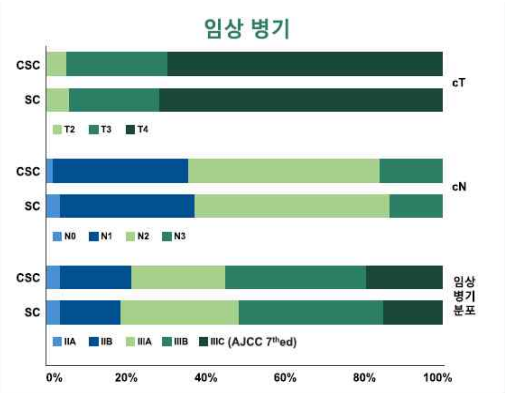
단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

: 시험 완료: 276명(CSC군 132명, SC군 144명, 2019.1.21. 자료마감일)

- 인구학적 특성: 연령 중앙값 58세(26~75세), 남성 79.4%, ECOG PS 0 (67.55%), 1 (32.4%), 두 군 간 유의한 차이 없음
- **질병 특성**: 위식도 접합부 원발 종양은 흔하지 않음(5.3%), 종양은 대부분 위의 체부에 위치(50.75%), 동(antrum) 위치(35.1%), 종양유형은 대부분 **선암종(96.4%),** 참여자 중 **92.4%가 T3-T4/N+**였고, 대부분 **임상병기는 Ⅲ** (ⅢA 35.85%, ⅢB 36.2%, ⅢC 18.7%), 조직학적 하위 유형 분류(로렌 분류 근거) 시 미만성+혼합형이 CSC군 30.8%, SC군 41.7%로 차이남

** 피험자 베이스라인 특징(FAS) (품목 설명회 발표자료, 2022.8.3.)

N=484 (FAS)	SC N=246	CSC N=238
나이 (중앙값, 년)	58.0	58.0
범위	26–75	27–75
60세 이상 비율	41.5%	42.0%
남성 비율	81.3%	77.3%
원발암 위치		
위식도접합부암	4.5%	6.7%
위암	95.5%	93.3%
ECOG 평가점수		
0	72.0%	62.6%
1	28.0%	37.4%



단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

Table 3 – Baseline Disease Characteristics (ITT population)

	SC (N=264)	CSC (N=266)	Total (N=530)
Location, n (%)			
Gastroesophageal junction	12 (4.55)	16 (6.02)	28 (5.28)
P-value [2]			0.4495 (c)
Body	144 (54.55)	125 (46.99)	269 (50.75)
P-value [2]			0.0820 (c)
Pylorus	9 (3.41)	12 (4.51)	21 (3.96)
P-value [2]			0.5154 (c)
Greater curvature	38 (14.39)	42 (15.79)	80 (15.09)
P-value [2]			0.6536 (c)
Posterior wall	61 (23.11)	49 (18.42)	110 (20.75)
P-value [2]			0.1836 (c)
Fundus	10 (3.79)	6 (2.26)	16 (3.02)
P-value [2]			0.3026 (c)
Antrum	91 (34.47)	95 (35.71)	186 (35.09)
P-value [2]			0.7640 (c)
Duodenum	5 (1.89)	6 (2.26)	11 (2.08)
P-value [2]			0.7703 (c)
Lesser curvature	76 (28.79)	79 (29.70)	155 (29.25)
P-value [2]			0.8176 (c)
Anterior wall	31 (11.74)	26 (9.77)	57 (10.75)
P-value [2]			0.4647 (c)
Others	40 (15.15)	43 (16.17)	83 (15.66)
P-value [2]			0.7481 (c)
Histological type, n(%)			
Adenocarcinoma	253 (95.83)	258 (96.99)	511 (96.42)
Other	11 (4.17)	8 (3.01)	19 (3.58)
P-value [2]			0.4730 (c)
Tumor staging, n(%)			
T4/N-	9 (3.41)	4 (1.50)	13 (2.45)
T2/N+	13 (4.92)	13 (4.89)	26(4.91)
T3-4/N+	242 (91.67)	249 (93.61)	491 (92.64)
Others	0	0	0
P-value [2]			0.3651 (c)
Overall clinical stage, n (%)			
IA	0	0	0
IB	0	0	0
IIA	8 (3.03)	9 (3.38)	17 (3.21)
IIB	42 (15.91)	43 (16.17)	85 (16.04)
IIIA	75 (28.41)	62 (23.31)	137 (25.85)
IIIB	97 (36.74)	95 (35.71)	192 (36.23)
IIIC	42 (15.91)	57 (21.43)	99 (18.68)
IV	0	0	0
P-value [2]			0.4643 (c)
12-lead ECG, n(%)			
Normal	156 (59.09)	160 (60.15)	316 (59.62)
Abnormal; NCS	108 (40.91)	102 (38.35)	210 (39.62)
Abnormal; CS	0	2 (0.75)	2 (0.38)
P-value [2]			0.4189 (f)
Chest X-ray, n(%)			
Normal	190 (71.97)	194 (72.93)	384 (72.45)
Abnormal; NCS	74 (28.03)	70 (26.32)	144 (27.17)
Abnormal; CS	0	1 (0.38)	1 (0.19)
P-value [2]			0.7329 (f)
Lauren Classification, n (%)			
Intestinal	52 (19.70)	62 (23.31)	114 (21.51)
Diffuse plus Mixed	110 (41.67)	82 (30.83)	192 (36.23)
P-value [2]			0.0478 (c)

CS = Clinically Significant, NCS = Not Clinically Significant
[2] Difference between treatment groups (chi-square test or Fisher's exact test)
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in the column.
Missing: 12-lead ECG (Participant IDs 003001, 005001), Chest X-ray (Participant ID 003001), Lauren's Classification (224 participants).
Data Source: [Module 5.3.5.1, Section 8.1, Table 8.1.7].

· 병용약물: CSC군 94.4%, SC군 98.5%가 병용약물 복용중

- 약물노출

1) 수술전 시험약 노출도 및 순응도(안전성 집단)

90.04%(217/241명)이 계획된 DOS 3주기 투여를 완료함.

총 용량에 대한 중앙값은 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1에 대해 각각 150 mg/m^2(4.964~154.17), 300 mg/m^2 (98.73~308.33), 3071.43 mg/m^2(145.83~3987.73)이었음.

예상된 약물 강도에 대한 백분율 중앙값은 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1에 대해 각각 99.29%,

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

99.21% 및 90.70%이었음. 평균 백분율은 95.61%, 95.64%, 88.44%이었음.

Table 20 - Study Drug Exposure and Compliance before the Surgery (Safety Population)

	CSC (N=241)
Patients who started neoadjuvant chemotherapy, n (%)	
1 Cycle	241 (100.00)
2 Cycle	220 (91.29)
3 Cycle	217 (90.04)
Reasons for patients who did not receive all the 3 cycles, n(%)	
Adverse Event	13 (5.39)
Disease Progression or Death	2 (0.83)
Patient's request (Including both withdrawal by Subject with or without follow-up visit)	3 (1.24)
Other (Lost to Follow-up, Poor Compliance to Protocol, Other)	6 (2.49)
Total Dose(mg/m²)	
Docetaxel	
n	241
Mean (SD)	137.02 (28.78)
Median	150.00
Min, Max	49.64, 154.17
Oxaliplatin	
n	241
Mean (SD)	274.18 (57.64)
Median	300.00
Min, Max	98.73, 308.33
S-1	
n	241
Mean (SD)	2855.06 (833.12)
Median	3071.43
Min, Max	145.83, 3987.73
Dose Intensity(mg/m²/week)	
Docetaxel	
n	241
Mean (SD)	15.94 (1.35)
Median	16.55
Min, Max	9.57, 18.10
Oxaliplatin	
n	241
Mean (SD)	31.88 (2.70)
Median	33.07
Min, Max	19.09, 36.21
S-1	
n	241
Mean (SD)	330.16 (59.06)
Median	338.60
Min, Max	102.08, 436.16
Percentage of projected dose intensity(%)	
Docetaxel	
n	241
Mean (SD)	95.61 (8.12)
Median	99.29
Min, Max	57.39, 108.62
Oxaliplatin	
n	241
Mean (SD)	95.64 (8.11)
Median	99.21
Min, Max	57.28, 108.62
S-1	
n	241
Mean (SD)	88.44 (15.82)
Median	90.70
Min, Max	27.34, 116.83
Average percentage of projected drug intensity for all drugs (%)	
n	241
Mean (SD)	93.23 (9.33)
Median	95.97
Min, Max	60.76, 111.36

2) 수술

CSC군 95.28%, SC군 100%, 두 군간 수술절차는 유사하였음

Open and closure 수술의 경우 CSC군 1.35%, SC군 7%, p=0.0019로 차이

입원기간은 두 군 모두 10일, R0 절제된 참여자에서 3등급 이상 임상적으로 유의한 수술관련 합병증은 CSC군 13명(6.13%), SC군 20명(9.71%), 수술후 병원내 사망이 CSC군 1명 보고됨

Table 21 – Surgery (FAS)

	SC (N=246)	CSC (N=233)	Total (N=479)
Surgery performed	246 (100.00)	222 (95.28)	468 (97.70)
P-value [1]			0.0006 (c)
Open and closure	18 (7.32)	3 (1.35)	21 (4.49)
P-value [1]			0.0019 (c)
R2	8 (3.25)	0	8 (1.71)
P-value [1]			0.0079 (f)
R1	14 (5.69)	7 (3.15)	21 (4.49)
P-value [1]			0.1854 (c)
R0	206 (83.74)	212 (95.50)	418 (89.32)
P-value [1]			<.0001 (c)
Surgery Type(Gastrectomy)[Only underwent surgery], n(%)			
O&C	0	0	0
Bypass surgery	0	0	0
Total gastrectomy	116 (56.31)	120 (56.60)	236 (56.46)
Subtotal gastrectomy	90 (43.69)	92 (43.40)	182 (43.54)
No surgery	0	0	0
P-value [1]			0.9518 (c)
Number of Total gastrectomy [Only R0 resection]	116 (56.31)	120 (56.60)	236 (56.46)
P-value [1]			0.9518 (c)
Number of Subtotal gastrectomy [Only R0 resection]	90 (43.69)	92 (43.40)	182 (43.54)
P-value [1]			0.9518 (c)
Surgery Type(Lymphadenectomy)[only R0 resection], n(%)			
D1 resection	1 (0.49)	2 (0.94)	3 (0.72)
D2 resection	202 (98.06)	208 (98.11)	410 (98.09)
Others	3 (1.46)	2 (0.94)	5 (1.20)
No surgery	0	0	0
P-value [1]			0.8789 (f)

3) 수술 후 노출도 및 순응도

S-1은 수술 수 약 3~6주째 시작되었고, 수술후 48.14주(중앙값, 3.71~55.86주) 기간 동안 투여

8주기 투여 완료는 CSC군 70.54%, SC군 84.62%

보조화학요법 받지 않은 주요 사유는 AE 및 PD 또는 사망이었고(표 참고), 두 군 모두에서 절반 이상이 용량조절 없이 8회 투여를 완료함.

예상 용량 강도의 백분율 중앙값은 CSC군 85.97%, SC군 87.66%, 평균 백분율은 CSC군 83.47%, SC군 85.25%

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

Table 22 - Study Drug Exposure and Compliance after Surgery (Safety Population)

	SC (N=195)	CSC (N=241)	Total (N=436)
Total Number of Cycle			
1 Cycle	195 (100.00)	206 (85.48)	401 (91.97)
2 Cycle	191 (97.95)	202 (83.82)	393 (90.14)
3 Cycle	187 (95.90)	196 (81.33)	383 (87.84)
4 Cycle	185 (94.87)	193 (80.08)	378 (86.70)
5 Cycle	178 (91.28)	186 (77.18)	364 (83.49)
6 Cycle	175 (89.74)	182 (75.52)	357 (81.88)
7 Cycle	172 (88.21)	175 (72.61)	347 (79.59)
8 Cycle	165 (84.62)	170 (70.54)	335 (76.83)
Reasons for participants who did not receive all the 8 cycles, n (%)			
Adverse Event	12 (6.15)	18 (7.47)	30 (6.88)
Disease Progression or Death	13 (6.67)	31 (12.86)	44 (10.09)
Patient's request (Including both withdrawal by participant with or without follow-up visit)	3 (1.54)	16 (6.64)	19 (4.36)
Other (Lost to Follow-up, Poor Compliance to Protocol, Other)	2 (1.03)	6 (2.49)	8 (1.83)

Duration of Treatment (weeks)			
n	195	206	401
Mean (SD)	45.37 (9.79)	44.58 (10.57)	44.97 (10.20)
Median	48.14	48.14	48.14
Min, Max	5.29, 55.86	3.71, 55.14	3.71, 55.86
P-value [1]			0.1769 (w)
Total Dose(mg/m²)			
n	195	206	401
Mean (SD)	14468.45 (3553.86)	13950.08 (3846.50)	14202.16 (3711.54)
Median	15661.02	15296.70	15453.95
Min, Max	698.11, 18480.00	883.44, 18437.09	698.11, 18480.00
P-value [1]			0.0772 (w)
Dose Intensity(mg/m²/week)			
n	195	206	401
Mean (SD)	318.25 (39.74)	311.61 (46.65)	314.84 (43.50)
Median	327.27	320.95	324.93
Min, Max	132.08, 387.31	75.69, 382.97	75.69, 387.31
P-value [1]			0.2227 (w)
Percentage of projected dose intensity (%)			
n	195	206	401
Mean (SD)	85.25 (10.64)	83.47 (12.50)	84.33 (11.65)
Median	87.66	85.97	87.03
Min, Max	35.38, 103.74	20.27, 102.58	20.27, 103.74
P-value [1]			0.2235 (w)

<평가변수>

- 1차 유효성 평가변수
  - 3년 PFS
    - ☞ 3년 및/또는 약 244건의 사건이 발생한 시점에 PFS 분석, 중간분석(50% 사건(122건) 발생 시)실시
- 2차 유효성 평가변수
  - OS
    - ☞ interim은 1회(135건 사건 발생 시), 최종 OS 분석은 추적기간 중앙값 3년 이후 및 244건 PFS가 발생한 후 계획됨
  - 수술 후 병기: 병리학적 완전 반응(pCR)
    - ☞ : AJCC 암 병기 판정 기준 (7차 개정)을 이용하여 수술 후 병리학적 병기를 결정하고 비교
  - R0 절제율
    - ☞ 수술 후 절제된 모든 조직을 현미경으로 조사, 완전 절제율(위의 주요 병변과 국소 림프절이 근치적으로 절제되고 원위 전이에 대한 근거 또는 전체적으로 및 절제연에 잔여 종양 세포가 없는 경우로 정의됨) 비교
- 안전성: TEAE 및 유형, 빈도, 중증도(NCI CTCAE v4.03), 중대성, 시험약과의 인과관계 평가, 임상실험실 자료, 활력징후 및 기타 관찰소견

** 임상계획 변경 시 IDMC 권고사항에 따라 1차 평가변수 변경됨

** 병기 판정 및 조직검사 등 평가방법의 객관성에 관한 추가자료를 보완자료로서 제출함

PRODIGY 연구는 blinded independent central review (BICR)이 아닌 local investigator review 평가 방법을 채택하였다. 이미 수술 후 조직을 가지고 병리학적인 병기를 평가하는 방법은 AJCC (American Joint Committee on cancer)에 의해 수년 전부터 이미 표준화되어 적용되고 있고, PRODIGY 연구 개시 당시 병리 판정 기준이 되었던 AJCC 7판[6]은 국내 위암 환자들의 대규모 코호트 연구에서 검증되었다.[7]

또한 PRODIGY 연구 센터들에서 국소 위암 조직 분석을 담당하는 모든 병리학자들이 2011년 12월 17일에 모여 AJCC 병기 매뉴얼-7판을 기반으로 **병리학적 stage 결정을 위한 참조 매뉴얼을 정의했다.** 이 회의에 병리학자들은 다음과 같은 결정을 내렸다.

- 오직 R0 절제율과 수술 중 병리학적 staging만 현지 병리학자에 의해 제공되었다.
- AJCC 병기 메뉴얼 7판을 참조로 사용하여 (1) 종양 세포의 존재유무와 (2) 나머지 종양 세포를 기반으로 한 TNM 병기 staging 하는데 대해 현지 병리학자들 간에 차이가 없음이 또한 확인되었기에, 따라서 BICR이 필요하지 않았다.

PRODIGY에서 국소 병리학적 병기 staging으로 인한 오류 위험은 다음 근거로 미미하다고 판단.

- BICR은 다양한 참여 국가들의 언어 차이로 인한 병기 staging 오류를 줄이기 위해 다국적 3상 시험에

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

서 중요하다. PRODIGY 연구는 대한병리학회의 가이드 하에 AJCC 병기 매뉴얼을 사용하는 한국 센터들만이 참여했다. 한국에서의 암의 병기 staging에서 센터간의 불일치 위험은 제한적이라는 것이 확인되었다.

- BICR 검토의 한계는 조직 보관 및 운송으로 인한 오류 위험이 있다는 점인데, PRODIGY에서는 local review를 사용했기 때문에, 이러한 위험은 존재하지 않았다.
- 연구가 개시되기 전, 2011년 12월 22일에 참여한 모든 병리학자들이 공통의 병리학 메뉴얼에 동의하여 PRODIGY의 암 병기 staging에서 병리학자 간 가변성(variability)의 위험을 더욱 줄이는 데 기여했다.

★ **PRODIGY의 종양 병기 staging에 대해 모든 병리학자가 동의한 참조 설명서 별도 제출됨**

<1차 유효성>

FAS군에서 무진행생존(PFS)

- **3년 PFS**
  - 층화인자: 시험기관, TMN 병기(T2/N+, T3-4/N+, T4/N-)
  - 결과: **CSC군 66.82%**, SC군 60.24%
    HR 0.68 [0.50-0.93], **p=0.0159** (Cox 분석)
    PFS 중앙값 CSC군 미도달, SC군 77.40개월(95% CI 53.19-NR)
- **5년 PFS**
  - 결과: **CSC군 60.95%**, SC군 55.57%

** 중간분석 결과(2016.5.31.): 사전 명시된 **유의성 기준인 0.0031에 도달하지 못하였으며**, 이후 임상시험 계획서 개정하여 3년의 추적 관찰 기간 중앙값 후 및/또는 244건의 PD 또는 사망 사건에 도달한 후에 최종 분석이 권고됨(계획서 v8.0, 2018.11.12.)

** FAS군 및 ITT군에서는 유효성을 통계적으로 입증하였으나, PP군에서는 통계적 유의성 없음

PP 모집단(표1)은 **CSC 군에는 3 cycle의 neoadjuvant DOS 요법을 모두 완료한 뒤 수술을 받은 환자로서, 수술 후 S-1 보조화학요법을 시작한 피험자를 포함**. SC 군에는 수술 후, S-1 보조 화학요법을 받고, **치료 순응도가 좋은(용량 범위 80 - 120%) 피험자를 포함**.

전반적으로, PP 모집단으로 분석된 피험자 수는 **총 361명**으로, 무작위 배정된 530명의 환자 중 **169명의 환자(31.1%)가 제외**되었는데, 이는 FAS 모집단(479명)과 비교하여 118명이 제외됨.

- 118명 중 99명은 S1 수술 후 보조화학제를 투여받지 않았으며 (SC군 59명, CSC군 40명) 그 주된 이유는 R0 절제술을 받지 못했기 때문이었음. 실제로 이러한 환자의 경우 NCCN 가이드라인에 따라 병용화학요법(performance status에 따라 2제 병용 또는 3제 병용)이 수술 수 보조요법으로서 S1 단일요법보다 선호됨 (**그림 1**).[3]
- PP 모집단 분석에서 또한 neoadjuvant DOS 요법을 투여 받아 **R0 절제율**을 보여 해당 치료에 유익성이 있었던 **30명의 환자들이 제외됨**.

수술 후 S-1 보조화학요법을 받은 대상자는 CSC군 85%(206/241명), SC군 74%(195/264명)으로 R0 절제율이 SC군에서 더 낮았기 때문이었다(83.74% vs. 95.5%, p<0.0001). 결과적으로 SC군에서 더 많은 환자가 병용화학요법으로 전환되었고 이후 PP 모집단에서 제외되었다.

PP 모집단에는 수술 후 R0 절제를 달성하고 S-1 보조화학요법을 받은 환자만 포함되었으므로, R0 절제율은 두 군 모두에서 100%였다. 결과적으로 두 군 사이의 PFS(1차 평가변수)에는 차이가 없었다.

3년 시점 PFS가 6% 향상된 것은 여전히 임상적으로 매우 중요하다. PFS의 hazard ratio는 FAS 모집단에서 0.68, ITT 모집단에서 0.69였으며, 이는 neoadjuvant DOS 요법으로 질병 진행 위험이 FAS

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

및 ITT 모집단에서 각각 32% 및 31% 감소했음을 의미한다. 이는 병리학적 stage 0인 환자(즉, neoadjuvant DOS 요법이후 남아 있는 암세포가 없는 환자)의 비율이 SC군에 비해 CSC군에서 유의하게 더 높았다는 점을 고려할 때 더욱 의미가 있다(12.71% 대 0%, p<0.0001). 병리학적 stage 0와 stage 1을 모두 고려했을 때 두 군 간의 차이는 훨씬 더 컸다(CSC군에서 40.9%, SC군에서 9.4%, p<0.0001). (표4)

표 4 – Key efficacy end-points by type of population (ITT, FAS, PP)

	PFS		Stage		Resection rate
	N events / NT (%)	HR [95% CI]	Stage 0 N events/ NT (%)	Stage ≤ 1 N events/ NT (%)	R0 N events/ NT (%)
ITT					
-CSC	84/266 (31.6%)	0.69	23/224 (10.27%)	78/224 (34.8%)	214/224 (95.5%)
-SC	107/264	[0.51-0.93]	0/255 (0%)	27/255 (10.6%)	215/255 (84.3%)
-P value	(40.5%)	P<0.05	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
FAS					
-CSC	80/233 (34.3%)	0.68	23/222 (10.36%)	78/222 (35.1%)	212/222 (95.5%)
-SC	101/246	[0.50-0.93]	0/246 (0%)	27/246 (11.0%)	206/246 (83.7%)
-P value	(41.1%)	P<0.05	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001
PP					
-CSC	50/181 (27.6%)	0.84	23/181 (12.71%)	74 (40.9%)	181/181 (100%)
-SC	56/180 (31.1%)	[0.55-1.26]	0/180 (0%)	17 (9.4%)	180/180 (100%)
-P value		P=0.39	P<0.0001	P<0.0001	NS

- 연구 모집단(FAS, ITT, PP)에 관계없이 수술 후 stage 0 및 수술 후 stage 0-1 비율이 모두 SC군에 비해 CSC군에서 유의하게 개선되었다.
- R0 절제율은 FAS 및 ITT 모집단에서 유의미한 개선이 있었으나, 오직 R0 절제된 환자만을 포함하기 때문에 PP 모집단에서 두 군에서의 R0 절제율은 비슷했다.
- R0 절제율은 FAS 및 ITT 모집단에서 SC군에 비해 CSC군에서 유의미하게 개선되었다. 그러나 PP 모집단에서는 너무 많은 환자가 제외되었고, 분석에 포함된 환자의 100%가 R0 절제술을 받았기 때문에 통계적 유의성을 보이기에는 부족했다(underpowered).

하위군 분석

SAP에 사전 명시된 베이스라인 층화 및 예후 인자별로 Cox 비례 위험 모델을 이용해 FAS 집단에서 분석, 전반적으로, 치료 효과는 CSC 투여군에 유리하였고(CSC 투여군에서 34.3% vs. SC 투여군에서 41.1% ; HR 0.68 [95% CI 0.50-0.93]) 대부분의 하위군에서 일치.

** 하위군 분석 결과 (품목 설명회 발표자료, 2022.8.3.)

<2차 유효성>

- **전체생존**(FAS군): 미성숙

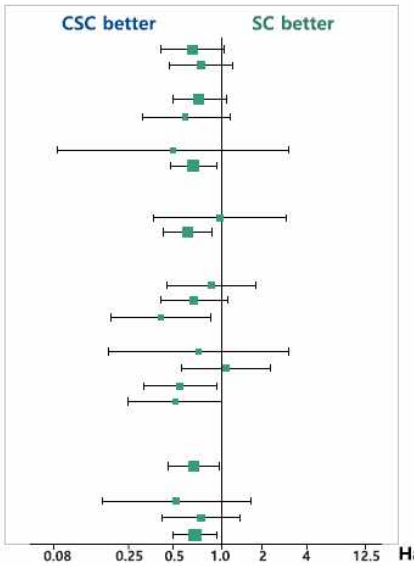
 - 자료마감일 1차 2019.1.21., 추가(2차) 2022.2.3.
 - 추적관찰 중앙값:
  1차 37.75개월(IQR: 24.31~62.16 mo.)
  2차 67.38개월(IQR: 24.38~89.30 mo.)

<1차 시점> *수집된 OS event 숫자의 observed power는 17%였음(품목 설명회 발표자료, 2022.8.3.)

 - 1차 시점에서 **중앙값 도달 못함.**
  1차 **HR 0.82** [0.57-1.16] p=0.2532 (Cox 분석)
  3년 OS: CSC군 74.82%, SC군 73.35%

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

SUBGROUP	HR (95% CI)
Age	
<60 years	0.68 (0.44, 1.05)
>60 years	0.78 (0.50, 1.20)
Sex	
Male	0.77 (0.54, 1.12)
Female	0.50 (0.27, 0.91)
Location	
GEJ	0.43 (0.08, 2.42)
Gastric	0.70 (0.51, 0.96)
cT stage	
T2	0.00
T3	0.98 (0.41, 2.32)
T4	0.67 (0.48, 0.93)
cN stage	
N0	0.00
N1	0.89 (0.49, 1.61)
N2	0.70 (0.45, 1.09)
N3	0.42 (0.20, 0.88)
cStage	
Stage II	0.66 (0.20, 2.18)
Stage IIIA	1.07 (0.58, 1.97)
Stage IIIB	0.58 (0.35, 0.96)
Stage IIIC	0.50 (0.26, 0.98)
cStage (strata)	
T4/N-	0.00
T2/N+	0.00
T3-4/N+	0.72 (0.53, 0.98)
Lauren Classification	
Intestinal	0.38 (0.16, 0.88)
Diffuse+Mixed	0.81 (0.48, 1.37)
Overall	0.70 (0.52, 0.95)



5년 OS: CSC군 66.95%, SC군 65.71%

<2차 시점>

- 2차 시점에서도 두군 모두 **중앙값 도달 못함.**

1차 **HR 0.77** [0.56-1.07] p=0.1177 (Cox 분석)

3년 OS: CSC군 75.36%, SC군 73.94%

5년 OS: CSC군 68.79%, SC군 66.68%

<보완 추가제출자료>

전체 생존 데이터는 완료되지 않았으며, 다음의 자료로 이를 갈음하고자 함

PRODIGY 연구의 1차 유효성 평가변수는 PFS였으며, 1차 유효성 평가변수로 선정된 사유는 다음과 같다.

① PRODIGY 연구에서 무작위배정된 환자는 할당된 치료에 반응할 수 있거나 반응하지 않을 수 있는 국소 진행성 위암 환자였다. 따라서 무질병 생존율(DFS)의 용어는 수술 수 보조요법에 대한 연구에 더 적합한 용어였으며, 무진행 생존률(PFS) 용어가 더 선호되었다.

- 실제로, 수술 후 보조화학요법의 유효성 평가 연구들에서 등록된 환자들은 무작위배정된 환자 모두 근치적 암 절체술(R0)을 받았기 때문에 모두 질병이 없는(disease-free) 것으로 간주되었다. 이러한 조건들에서 시간 경과에 따른 두군 간의 암의 재발율(cancer recurrence rates)을 측정하는 것은 의미가 있을 수 있다.
- 그러나, 수술 전 선행 화학요법의 유효성을 평가한 연구들에서는, 수술 전 선행 화학 요법 이후 절제로 모든 환자에게서 완치되지(curative) 않을 수 있고, 따라서 절제로 완치되지 않은 경우, '무질병(disease-free)'이라는 용어가 적합하지 않을 수 있다. 이러한 사유로 PRODIGY 임상 3상 연구에서 '무진행 생존률(PFS)'이 선정되었다.
- 국소적으로 진행된 위암 환자에서 수술 전 선행 화학요법을 평가한 발표된 무작위 연구들에서 용어의 사용(무진행 생존률(PFS) 또는 무질병 생존율(DFS))에 있어 일관성이 없었다. 아래 **표 7에서 볼 수 있듯이**, 비록 일부 연구들에서는 '무진행 생존률(PFS)'이라는 용어를 사용하고 다른 연구들에서는 '무질병 생존율(DFS)'이라는 용어를 사용하지만, 수집된 event의 정확한 정의는 매우 유사하였다. 예를 들어 FNCLLC/FFCD 연구12는 불완전 절제 (즉, 비근치적 절제) event를 수집하고 '무질병 생존율(DFS)'의 용어를 사용하였다. 이 경우 '무진행 생존률(PFS)'이라는 용어가 더 적합했다고 판단된다.

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

표 7 – Definition in Clinical studies on neoadjuvant chemotherapy

Study	Definition
PRODIGY[13]	PFS: PFS was defined as progressive disease (PD) or death, with PD defined as follows: (1) in the CSC arm only, RECIST PD during neoadjuvant chemotherapy, and (2) in both the CSC and SC arms, (a) finding of distant metastasis or reporting of distant metastasis from pathology irrespective of intraoperative curative resection; (b) persistence of visually observed cancer cells at resection margin (R2) or microscopic cancer cells at resection margin from postoperative histology (R1) that could not be further removed; or (c) recurrence, either local or at distant sites, during follow-up after R0 resection
RESOLVE[5]	DFS: Disease-free survival was defined as the time from randomization to the recurrence of primary cancer, new gastric cancer, distant metastases (assessed by each investigator), or death from any cause, whichever came first. For patients who did not undergo radical gastrectomy, disease-free survival was defined as the time from randomization to overt disease progression.
FLOT4[4]	DFS: Disease-free survival, defined as time from randomization to disease progression, relapse, or death Disease progression could be a progression of the primary or the lymph nodes or the occurrence of new lesions before surgery, or the discovery of metastatic disease during surgery (if this was not retrospectively judged as pre-existent by the investigator).
MAGIC[14]	PFS: Progression-free survival was calculated from randomization to the first event (i.e., local recurrence or progression, distant recurrence, or death from any cause).
FNCLCC and FFCD[12]	DFS: DFS was calculated from a landmark time of 6 months after the date of random assignment to allow the difference in the timing of surgery between the two treatment groups and a modification of the logrank procedure was used. Events, including incomplete resection, local and distant recurrence, and death, arising within the first 6 months were regarded as events at this landmark time.

2) 위암의 수술 전 선행 화학 용법에 있어서 PFS/DFS는 전체 생존(overall survival; OS)에 대한 대리 마커 surrogate marker로서 받아들여지고 있다.

- PFS/DFS와 전체 생존(overall survival; OS)과의 상관 관계는 많은 암종에서[15,16,17,18,19] 위암을 포함)[20,21,22] 확인되었다.
- 36 건의 무작위 배정 연구들에 대한 종합 분석[23]을 통해, PFS의 Hazard Ratio와 전체 생존(OS)의 Hazard Ratio 간의 높은 정도의 관련성에 근거하여 PFS가 전체 생존(OS)에 대한 surrogate marker임을 확립하였다(아래 그림 3).

그림 3 – HR of PFS/TTP and OS in 36 trials

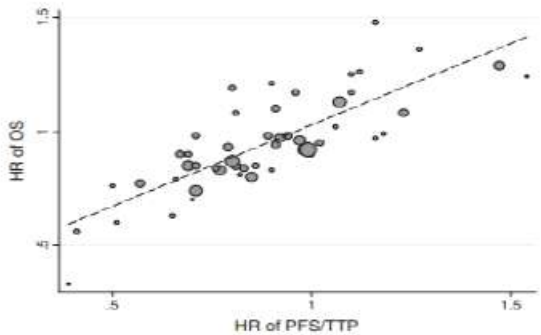


Fig. 4 HR of PFS/TTP and OS in 36 trials. A significant relationship is seen between HRs for PFS/TTF and OS, with the ρ value of 0.80 (95% CI, 0.68 to 0.92; $P<0.0001$)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

3) 즉각적인 수술과 비교하여 수술 전 선행 보조화학요법 투여시 관찰된 무진행 생존율(PFS)에서 현저한 개선은 또한 다음을 반영한다.

- 위암에 대한 7건의 수술전 선행 화학요법 연구에 대한 최근의 meta-analysis에 따르면, 연장된 생존(OS)은 유의미한 높은 병리학적 완전 반응률(pathological complete response)과 연관성이 있었다. (그림 4)[23]

그림 4 – Forest plot for pooled relative risk for five-year OS

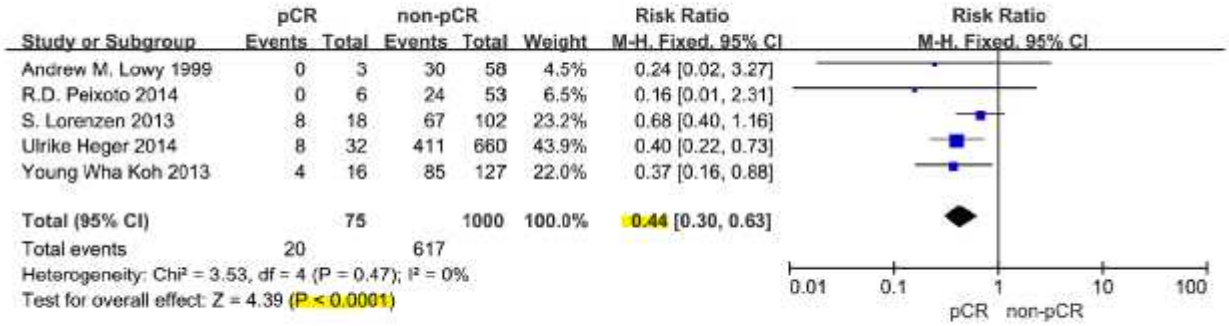


Fig 4. Forest plot of pooled relative risk for five-year OS from eligible studies. The area of each square represents the weighting, and the positions of each square demonstrate the risk ratio point estimate. Horizontal lines represent 95% confidence interval (CI). M-H = Mantel-Haenszel. Events = patients died from any cause within five years.

- 또한 위암에 대한 완전 절제(R0 resection)를 달성하지 못한 환자와 비교하여, 유의미한 종양 병기 낮춤(tumor downstaging)에 이은 유의미한 높은 완전 절제율(R0 resection rate)에 의해 임상 결과가 더 개선되었다.(그림 5)[2]

그림 5 – Survival in patients with resected locally advanced GC according to tumor downstaging and R0/R1/R2 resection

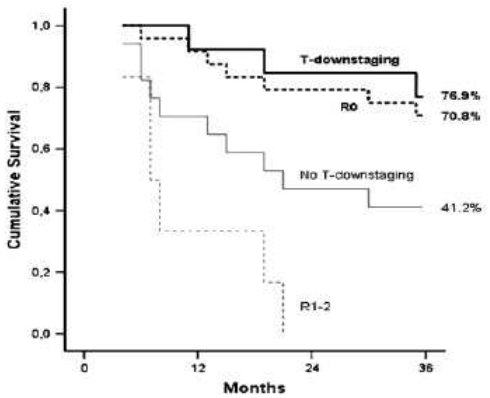


Figure 1. Cumulative survival in patients with resected locally advanced gastric cancer after preoperative chemotherapy: effect of R0 resection and T downstaging.

PRODIGY 연구에서 즉각적인 수술과 비교하여 수술 전 3 cycle의 neoadjuvant DOS 요법을 추가함으로써 유의적으로 개선된 완전 절제율(R0 resection rate)(95.50% versus 83.74%, p<0.0001), 높은 비율의 병리학적 완전 반응(pathological complete response)(10.36% vs 0%, p<0.0001), 유의적으로 감소된 수술 후 원격 전이로 인한 재발 비율(2.25% vs 13.82%, p<0.0001), 그리고 무작위 배정 이후 모든 시점에서의 유의미하게 연장된 PFS를 통해 그 이점을 입증하였다(개정된 CSR, CTD 2.5 및 2.7.3).

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

4) 마지막으로, 질병 재발 시 투여 받는 후속 치료 옵션도 전체 생존(OS)에 영향을 미칠 수 있으며, PRODIGY 계획서(protocol)는 질병 진행 시 선택 약물을 제한하지 않았고, 이는 분명히 통제할 수 없는 전체 생존(OS) 해석의 편향을 나타낸다. 이 경우, PFS가 임상적으로 더 관련성이 높은 결과 평가변수(end-point)로 간주될 수 있다.

<검토의견>

- 수술전 요법을 추가함으로써 **R0 절제율을 높일 수 있으며, 수술을 통해 R0 절제를 달성할 때, 환자의 예후(재발 감소)와 생존률이 향상되는 유익성**은 이미 여러 연구 및 메타분석 결과로 보고된 바 있으나, OS를 예측하기 위한 surrogate marker라는 과학적 근거는 불충분함.
- 또한 대한위암학회 전문가 검토의견에 따르면, 수술전 선행항암화학요법의 유효성이 확증시험으로 확인되었음에도 불구하고 우려사항이 있음 ① 수술전 병기 진단의 정확성의 한계로 수술전 항암요법 적용대상이 아닌 환자가 포함될 가능성이 있음, ② 전체 생존의 차이가 없음, ③ 수술전 항암요법으로 인한 3등급 이상 독성이 약 10%의 환자에서 나타났음 ④ SC군에서 수술 시 발견된 전이 소견이 PFS의 event로 포함되었는데, 이는 엄밀한 의미에서 질병 진행으로 볼 수 없으며, 이에 따라 초기 시점에서 PFS 차이를 보이고 두 군간의 생존곡선은 평행을 이루는 점(유효성이 수술 시점에서 벌어져서 계속 유지되므로 개선을 입증하지 못한 것으로 볼 수 있음)
- **전체 생존(OS)에서 군간 차이 없었으며,** 최종 OS를 포함한 결과보고서를 제출하지 않았음. 3년 및 5년 중간분석 OS 결과는 CS군과 SCS군이 차이가 없었으나, 이후 다른 치료약물 추가, 추적실패 등의 교란요인이 많고, 통계적 가설을 검정하는 것이 아니므로 이를 약물의 유효성이 없다고 해석하기는 어려움. 또한 자료마감일(2022.2.3.) 기준으로 **OS의 추적관찰기간 중앙값은 67.38개월**(IQR 24.38; 89.30)이며, FAS집단에서 5년 OS는 CSC군에서 68.79%, SC군 66.68%으로, 일반적으로 II~III기 **위암의 추적관찰기간**이 (위험요인과 comorbidity에 따라 다르지만) 추가적으로 **5년까지 실시**되는 것을 고려할 때, 인정 가능할 것으로 판단됨
  - 참고로, 국외 진료지침((NCCN Gastric cancer, v.2.2022)의 절제 가능한 위암 환자(cT2 또는 그 이상)를 포함한 전신 요법 중 수술전후치료(Perioperative therapy)로서 도세탁셀, 시스플라틴 및 5-FU(FLOT) 요법이 preferred regimen(category 1)로, 2/3상 임상시험(FLOT4)에서 OS는 ECF군(35개월) 보다 증가하였음(50개월, HR 0.77, 95% CI 0.63-0.94). 국내 위암 진료지침(2018)에서도 도세탁셀을 포함한 3제 요법은 전체반응률, 무진행 생존기간 및 전체 생존율을 증가시켰으며(V325 연구, 3상), 일부 환자들에서 이점을 확인한 바 있음.
  - 사용상의 주의사항 '5. 일반적 주의'에 임상시험 결과를 다음과 같이 추가함.

- **수술후 병리학적 병기**(FAS군)
  - 병리학적 완전 반응률(pCR) CSC군 10.36%(23/222명), SC군 0명, p<0.0001
  - 병리학적 병기 1기 이하인 대상자 CSC군 35.1%(78명), SC군 11%(27명)

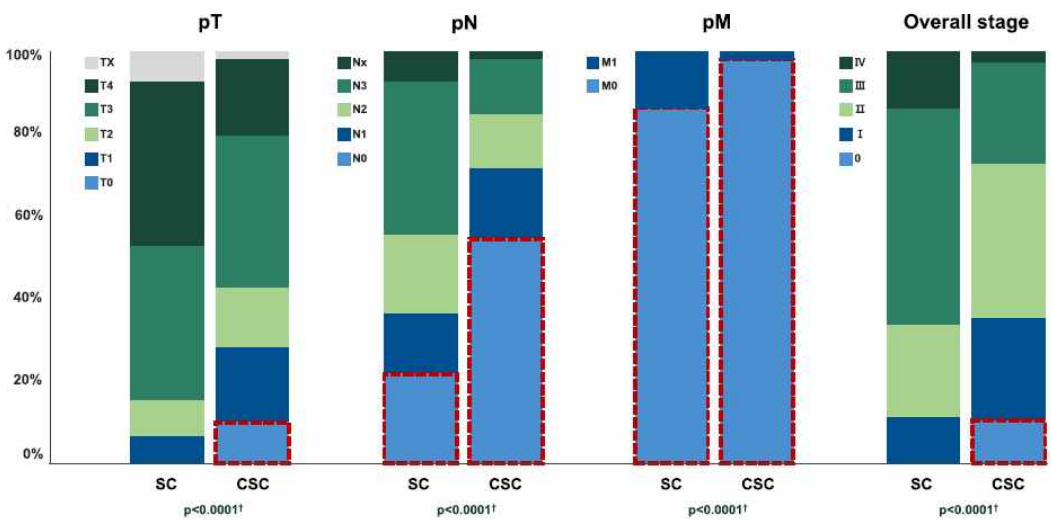
단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

Table 8.2.7
Postoperative Pathology Findings
FAS Population
[Subgroup: patients who underwent surgery]

Page 1 of 2

	SC (N=246)	CSC (N=222)	Total (N=468)
Pathologic stage, n(%)			
Primary Tumor			
T0	0	23(10.36)	23(4.91)
T1a	7(2.85)	18(8.11)	25(5.34)
T1b	9(3.66)	21(9.46)	30(6.41)
T2	22(8.94)	33(14.86)	55(11.75)
T3	92(37.40)	81(36.49)	173(36.97)
T4a	84(34.15)	41(18.47)	125(26.71)
T4b	14(5.69)	2(0.90)	16(3.42)
Tx	18(7.32)	3(1.35)	21(4.49)
P-value [1]			<.0001 (c)
P-value [2]			<.0001 (c)
P-value [3]			<.0001 (c)
Lymph Node			
N0	53(21.54)	121(54.50)	174(37.18)
N1	37(15.04)	39(17.57)	76(16.24)
N2	47(19.11)	30(13.51)	77(16.45)
N3a	50(20.33)	23(10.36)	73(15.60)
N3b	40(16.26)	6(2.70)	46(9.83)
Nx	19(7.72)	3(1.35)	22(4.70)
P-value [1]			<.0001 (c)
Distant Metastasis			
M0	212(86.18)	217(97.75)	429(91.67)
M1	34(13.82)	5(2.25)	39(8.33)
P-value [1]			<.0001 (c)
Overall pathologic stage			
Stage 0	0	23(10.36)	23(4.91)
Stage IA	9(3.66)	32(14.41)	41(8.76)
Stage IB	18(7.32)	23(10.36)	41(8.76)
Stage IIA	30(12.20)	47(21.17)	77(16.45)
Stage IIB	25(10.16)	36(16.22)	61(13.03)
Stage IIIA	35(14.23)	18(8.11)	53(11.32)
Stage IIIB	49(19.92)	24(10.81)	73(15.60)
Stage IIIC	46(18.70)	14(6.31)	60(12.82)
Stage Ⅳ	34(13.82)	5(2.25)	39(8.33)
P-value [1]			<.0001 (c)

** 임상병기 분석 결과 (품목 설명회 발표자료, 2022.8.3.)



• **R0 절제율**(FAS군)
- 1차 시점에서 **CSC군 95.50%**(212/222명), CS군 83.76% (206/246명), p<0.0001

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

Table 8.2.10
R0 Resection Rate
FAS Population

Page 1 of 1

	SC (N=246)	CSC (N=222)	Total (N=468)
Number of Subjects			
R0 Resection Rate	206(83.74)	212(95.50)	418(89.32)
95% Confidence Interval	[79.13, 88.35]	[92.77, 98.22]	[86.52, 92.11]
Compared to SC			
Difference vs. SC(SE)		12.81(2.82)	
95% Confidence Interval		[7.29, 18.33]	
P-value [1]		<.0001	

하위군 분석

전반적으로, 치료 효과는 CSC 투여군에 유리하였고(CSC 투여군에서 27.0 % vs. SC 투여군에서 29.3% ; HR 0.82 [95% CI 0.57-1.16]) 대부분의 하위군에서 일치

** CSC군에서 수술전 전체 반응 평가: CR 2.58%(6명), PR 13.73%(32명), SD or nonCR/nonPR 81.12%(189명)

<안전성>

• TEAE

- 수술전 TEAE
  : 95.85%(231/241명)에서 1849건 TEAE 발생
  : 대부분 중등도 1등급(1301건) 또는 2등급(386건), 3등급 이상 42.32%(102명, 162건)
  : 치명적인 TEAE는 1.66%(4명, 5건), SAE 27.39%(66명, 80건)
  : 영구적 치료중단 TEAE 2.49%(6명, 8건)
  : 투여 중지 및 용량조절(감량 또는 투여 지연)은 55.19%에서 이루어짐

Table 23 - Overall Summary of TEAEs before surgery in CSC arm (Safety Population)

	CSC (N=241)
Number of Subjects with TEAEs	**231 (95.85) [1849]**
95% Confidence Interval	[93.33, 98.37]
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 3-5)*	**102 (42.32) [162]**
95% Confidence Interval	[36.09, 48.56]
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 3)	96 (39.83) [137]
95% Confidence Interval	[33.65, 46.01]
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 4)	19 (7.88) [20]
95% Confidence Interval	[4.48, 11.29]
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 5)	4 (1.66) [5]
Exact 95% Confidence Interval	[0.45, 4.19]
Severity (No. of TEAEs)	
Grade 1	1301
Grade 2	386
Grade 3	137
Grade 4	20
Grade 5	5
Number of Subjects with Serious TEAEs (other than death)	**66 (27.39) [80]**
95% Confidence Interval	[21.76, 33.02]
Number of Subjects with TEAEs leading to Permanently IP Discontinuation	**6 (2.49) [8]**
Exact 95% Confidence Interval	[0.92, 5.34]
Number of Subjects with TEAEs leading to Death	**4 (1.66) [5]**
Exact 95% Confidence Interval	[0.45, 4.19]
Number of Subjects with TEAEs leading to Dose Interruption or Modification	**133 (55.19) [287]**
95% Confidence Interval	[48.91, 61.47]

IP = Investigational Product; TEAEs = Treatment-Emergent Adverse Events.
[1] Difference between treatment arms (chi-square test or Fishers exact test)
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in the column.
Severity is displayed as number of events and the other are displayed as number of subjects (percentage of subjects) [number of events].
* Participants are counted only once for the highest grade
Data Source: [Module 5.3.5.1, Section 8.3, Table 8.3.5].

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

- 수술후~시험종료시 TEAE
  : CSC군 95.63%, SC군 97.44%에서 TEAE 발생 (p=0.3251)
  : 대부분 중등도 1등급(CSC군 1056건, SC군 1297건) 또는 2등급(CSC군 323건, SC군 345건), 3등급 이상은 두 군 모두 약 35.4% 발생(CSC군 73명, 99건, SC군 69명, 102건)
  : 치명적인 TEAE는 SC군 0.51%(1명), SAE CSC군 19.90%(41명, 58건), SC군 29.23%(57명, 79건)
  : 영구적 치료중단 TEAE CSC군 8.74%(18명, 23건), SC군 5.64%(11명, 16건)
  : 투여 중지 및 용량조절(감량 또는 투여 지연)은 CSC군 49.51%, SC군 57.44%에서 이루어짐

Table 24 - Overall summary of TEAEs after the surgery till End of Study (Safety Population)

	SC (N=195)	CSC (N=206)	Total (N=401)
Number of Subjects with TEAEs	**190 (97.44) [1744]**	**197 (95.63) [1478]**	**387 (96.51) [3222]**
95% Confidence Interval	[95.22, 99.65]	[92.84, 98.42]	[94.71, 98.31]
P-value [1]			0.3251 (c)
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 3-5)*	**69 (35.38) [102]**	**73 (35.44) [99]**	**142 (35.41) [201]**
95% Confidence Interval	[28.67, 42.10]	[28.91, 41.97]	[30.73, 40.09]
P-value [1]			0.9913 (c)
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 3)	68 (34.87) [97]	72 (34.95) [98]	140 (34.91) [195]
95% Confidence Interval	[28.18, 41.56]	[28.44, 41.46]	[30.25, 39.58]
P-value [1]			0.9867 (c)
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 4)	3 (1.54) [4]	1 (0.49) [1]	4 (1.00) [5]
Exact 95% Confidence Interval	[0.32, 4.43]	[0.01, 2.67]	[0.27, 2.53]
P-value [1]			0.3599 (f)
Number of Subjects with TEAEs (CTCAE Grade 5)	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Exact 95% Confidence Interval	[0.01, 2.82]	[0.00, 1.77]	[0.01, 1.38]
P-value [1]			0.4863 (f)
Severity (No. of TEAEs)			
Grade 1	1297	1056	2353
Grade 2	345	323	668
Grade 3	97	98	195
Grade 4	4	1	5
Grade 5	1	0	1
Number of Subjects with Serious TEAEs (other than death)	**57 (29.23) [79]**	**41(19.90) [58]**	**98(24.44) [137]**
95% Confidence Interval	[22.85, 35.61]	[14.45, 25.36]	[20.23, 28.64]
P-value [1]			0.0298 (c)
Number of Subjects with TEAEs leading to Permanently IP Discontinuation	**11 (5.64) [16]**	**18 (8.74) [23]**	**29 (7.23) [39]**
95% Confidence Interval	[2.40, 8.88]	[4.88, 12.59]	[4.70, 9.77]
P-value [1]			0.2314 (c)
Number of Subjects with TEAEs leading to Death	**1 (0.51) [1]**	**0**	**1 (0.25) [1]**
Exact 95% Confidence Interval	[0.01, 2.82]	[0.00, 1.77]	[0.01, 1.38]
P-value [1]			0.4863 (f)
Number of Subjects with TEAEs leading to Dose Interruption or Modification	**112 (57.44) [259]**	**102 (49.51) [225]**	**214 (53.37) [484]**
95% Confidence Interval	[50.50, 64.38]	[42.69, 56.34]	[48.48, 58.25]
P-value [1]			0.1120 (c)

TEAEs = Treatment-Emergent Adverse Events
[1] Difference between treatment arms (chi-square test or Fishers exact test)
Note: Denominator of percentage is the number of subjects in the column.
Severity is displayed as number of events and the other are displayed as number of subjects (percentage of subjects) [number of events].
* Participants are counted only once for the highest grade.
Data Source: [Module 5.3.5.1, Section 8.3, Table 8.3.1].

• SOC 및 PT별 이상반응
- 기존에 알려진 안전성 프로파일과 비교할 때, 새로운 안전성 소견은 관찰되지 않았음.

수술전 요법	수술 후~EOS
- 95.85%(231/241명)에서 TEAE 1849건 발생	- CSC군 95.63%(197/206명), SC군 97.44%

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
- (SOC): 20% 이상에서 발생한 TEAE는 각종 위장관 장애(82.57%), 피부 및 피하조직 장애(56.43%), 대사 및 영양장애(56.02%), 전신장애 및 투여부위 병태(51.87%), 신경장애(25.31%), 임상검사(21.58%) - (PT): 20% 이상에서 발생한 TEAE는 식욕감소(53.94%), 설사(48.96%), 탈모(48.55%), 피로(38.59%), 피로(38.59%), 오심(36.93%), 복통(32.37%), 구내염(26.14%) - 5등급 독성 4명: 호흡곤란, 패혈증을 동반한 열성 호중구 감소증, 장허혈, 폐렴 - 4등급 독성 19명, 호중구 수 감소(11명, 4.56%), 호중구 감소증(5명, 2.07%), 열성 호중구감소증 (2명, 0.83%), 흡인(1명, 0.41%) - 3등급 독성 중 열성 호중구감소증, 설사, 호중구수 감소는 흔히 보고되었음(4%이상)					(190/195명) 발생, p=0.3251 - (SOC): 가장 자주 보고된 TEAE(20% 이상)은 각종 위장관장애(CSC군 77.18%, SC군 80.0%), 전신장애 및 투여부위 병태(CSC군 43.20%, SC군 49.74%), 대사 및 영양장애(CSC군 42.23%, SC군 49.74%), 피부 및 피하조직 장애(CSC군 38.83%, SC군 51.79%), 각종 신경장애(CSC군 36.41%, SC군 27.18%), 임상검사(CSC군 24.27%, SC군 33.85%), 감염 및 기생충감염(CSC군 22.82%, SC군 16.92%) - (PT) 20% 이상에서 보고된 TEAE는 설사(CSC군 46.60%, SC군 55.90%), 식욕감소(CSC군 38.35%, SC군 45.64%), 피로(CSC군 31.07%, SC군 33.33%), 복통(CSC군 27.18%, SC군 30.77%), 소화불량(CSC군 22.82%, SC군 22.05%), 어지럼증(CSC군 19.42%, SC군 21.54%) - 5등급 독성 SC군 1명: 패혈증 - 4등급 독성 CSC군 1명 다형성 홍반 1건(시험치료와 관련되었고, 자료마감시점에서 진행중), SC군 3명 혈중 빌리루빈 증가(치료와 관련되지 않음), 혈소판수 감소(치료와 관련됨, 치료 영구중단 및 회복됨), 폐장염 및 백혈구감소증(치료와 관련 있고, 시험치료는 영구중단, 자료마감 시점에 진행중) CSC 투여군에서 가장 자주 보고된(대상자의 ≥2%) TEAE는 호중구 수 감소(4.37%), 피로(3.88%), 설사(3.40%), 호중구감소증(2.91%)이었다. SC 투여군에서, 가장 자주 보고된 3등급 TEAE는 호중구 수 감소, 호중구감소증, 설사(각각 3.08%), 식욕 감소(2.56%)였다.

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

Table 10 - Incidence of TEAEs with Grade 3 or higher by SOC and PT before surgery

System Organ Class	CSC (N=241) n (%)		
Preferred Term	**G3**	**G4**	**G5**
Gastrointestinal disorders	**39 (16.18)**	**0**	**1 (0.41)**
Diarrhoea	12 (4.98)	0	0
Nausea	6 (2.49)	0	0
Abdominal pain	7 (2.90)	0	0
Stomatitis	5 (2.07)	0	0
Vomiting	6 (2.49)	0	0
Enteritis	3 (1.24)	0	0
Abdominal discomfort	1 (0.41)	0	0
Dental caries	2 (0.83)	0	0
Enterocolitis	2 (0.83)	0	0
Gastric haemorrhage	2 (0.83)	0	0
Obstruction gastric	1 (0.41)	0	0
Intestinal ischaemia	0	0	1 (0.41)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.83)	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0.41)	0	0
Rash	1 (0.41)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	11 (4.56)	0	0
Decreased appetite	5 (2.07)	0	0
Hypokalaemia	2 (0.83)	0	0
Hypophosphataemia	3 (1.24)	0	0
Diabetes mellitus	1 (0.41)	0	0
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.41)	0	0
General disorders and administration site conditions	7 (2.90)	0	0
Fatigue	4 (1.66)	0	0
Asthenia	3 (1.24)	0	0
Investigations	14 (5.81)	11 (4.56)	0
Neutrophil count decreased	10 (4.15)	11 (4.56)	0
White blood cell count decreased	3 (1.24)	0	0
Platelet count decreased	1 (0.41)	0	0
Urine output decreased	1 (0.41)	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	0	1 (0.41)	1 (0.41)
Dyspnoea	0	0	1 (0.41)
Aspiration	0	1 (0.41)	0
Blood and lymphatic system disorders	27 (11.20)	7 (2.90)	1 (0.41)
Febrile neutropenia	20 (8.30)	2 (0.83)	1 (0.41)
Neutropenia	4 (1.66)	5 (2.07)	0
Anaemia	1 (0.41)	0	0
Leukopenia	1 (0.41)	0	0
Thrombocytopenia	1 (0.41)	0	0
Infections and infestations	5 (2.07)	0	2 (0.83)
Herpes zoster	1 (0.41)	0	0
Appendicitis	2 (0.83)	0	0
Appendicitis perforated	1 (0.41)	0	0
Infection	1 (0.41)	0	0
Pneumonia	0	0	1 (0.41)
Sepsis	0	0	1 (0.41)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.41)	0	0
Neck pain	1 (0.41)	0	0
Psychiatric disorders	1 (0.41)	0	0
Anxiety	1 (0.41)	0	0
Vascular disorders	3 (1.24)	0	0
Embolism	3 (1.24)	0	0
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.41)	0	0
Tumour haemorrhage	1 (0.41)	0	0

Table 11 - Incidence of TEAEs with Grade 3 or higher by SOC and PT after surgery till End of Study visit

System Organ Class	SC (N=195) n (%)			CSC (N=206) n (%)		
Preferred Term	**G3**	**G4**	**G5**	**G3**	**G4**	**G5**
Gastrointestinal disorders	24 (12.31)	0	0	21 (10.19)	0	0
Diarrhoea	6 (3.08)	0	0	7 (3.40)	0	0
Abdominal pain	2 (1.03)	0	0	1 (0.49)	0	0
Nausea	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Stomatitis	0	0	0	2 (0.97)	0	0
Vomiting	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Ileus	4 (2.05)	0	0	3 (1.46)	0	0
Enteritis	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Ascites	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Mechanical ileus	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Enterocolitis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Intestinal obstruction	1 (0.51)	0	0	2 (0.97)	0	0
Colitis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Dental caries	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Intra-abdominal fluid collection	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Pneumoperitoneum	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Small intestinal obstruction	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Abdominal hernia	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Abdominal mass	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Intestinal ischaemia	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Intestinal stenosis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Ischaemic enteritis	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Large intestinal obstruction	1 (0.51)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	5 (2.56)	0	0	8 (3.88)	0	0
Fatigue	2 (1.03)	0	0	8 (3.88)	0	0
Asthenia	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Chills	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	7 (3.59)	0	0	7 (3.40)	0	0
Decreased appetite	5 (2.56)	0	0	4 (1.94)	0	0
Hyperglycaemia	1 (0.51)	0	0	2 (0.97)	0	0
Hypoglycaemia	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Hypophosphataemia	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (2.05)	0	0	3 (1.46)	1 (0.49)	0
Pruritus	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Urticaria	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	0	0	0	2 (0.97)	0	0
Dermatitis exfoliative generalised	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Drug eruption	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Erythema multiforme	0	0	0	0	1 (0.49)	0
Nervous system disorders	1 (0.51)	0	0	2 (0.97)	0	0
Dizziness	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Syncope	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Investigations	11 (5.64)	2 (1.03)	0	13 (6.31)	0	0
Neutrophil count decreased	6 (3.08)	0	0	9 (4.37)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Weight decreased	2 (1.03)	0	0	3 (1.46)	0	0
Blood bilirubin increased	2 (1.03)	1 (0.51)	0	0	0	0
Platelet count decreased	0	1 (0.51)	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.51)	0	0	0	0	0
International normalized ratio increased	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Neutrophil count abnormal	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Urine output decreased	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Psychiatric disorders	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Irritability	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	0	0	3 (1.46)	0	0
Hydronephrosis	0	0	0	2 (0.97)	0	0
Urinary tract obstruction	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Hepatobiliary disorders	2 (1.03)	0	0	1 (0.49)	0	0
Bile duct stone	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Cholecystitis acute	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Cholecystitis chronic	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Embolism	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Surgical and medical procedures	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Finger amputation	1 (0.51)	0	0	0	0	0

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (0.51)	1 (0.51)	0	2 (0.97)	0	0
Atelectasis	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Pneumonia aspiration	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Pneumonitis	0	1 (0.51)	0	0	0	0
Pneumothorax	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Infections and infestations	7 (3.59)	0	1(0.51)	6 (2.91)	0	0
Pneumonia	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Influenza	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Abdominal abscess	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Appendicitis	2 (1.03)	0	0	0	0	0
Parotitis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Pharyngitis	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Abdominal infection	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Peritonitis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Pyelonephritis acute	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Sepsis	0	0	1(0.51)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	11 (5.64)	1 (0.51)	0	9 (4.37)	0	0
Neutropenia	6 (3.08)	0	0	6 (2.91)	0	0
Anaemia	3 (1.54)	0	0	1 (0.49)	0	0
Leukopenia	0	1 (0.51)	0	1 (0.49)	0	0
Splenic infarction	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Febrile neutropenia	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Eye disorders	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Cataract	1 (0.51)	0	0	1 (0.49)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	7 (3.59)	0	0	8 (3.88)	0	0
Wound complication	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Gastrointestinal anastomotic leak	3 (1.54)	0	0	1 (0.49)	0	0
Anastomotic leak	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Anastomotic stenosis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Hand fracture	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Postoperative ileus	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Afferent loop syndrome	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Extradural haematoma	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Facial bones fracture	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal anastomotic stenosis	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Seroma	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Skull fracture	1 (0.51)	0	0	0	0	0
Subdural haematoma	0	0	0	1 (0.49)	0	0
Tooth fracture	1 (0.51)	0	0	0	0	0

- 약물이상반응(ADR)

수술전 요법	수술후 항암화학요법
- 93.36%에서 보고되었고, 대부분 1등급(1138건) 또는 2등급(324건) - 3등급 이상 ADR 37.34%(90명), 135건 보고됨. 이 중 3등급 113건, 4등급 19건, 5등급 3건 - 0.83%(2명)이 3건의 치명적 ADR 경험. 22.41%(54명)이 65건의 기타 중대한 ADR, 1.66%(4명)은 영구 투여중단을 초래한 ADR 6건 경험. 51.04%에서 ADR로 인해 투여 일시중지 또는 용량변경	- CSC군 86.89%, SC군 90.26%에서 ADR 보고, p=0.2908 - 대부분 1등급(CSC군 717건, SC군 919건), 2등급(CSC군 161건, SC군 196건) - 3등급 이상 CSC군 19.90%(53명), SC군 17.95%(47명) - SC군에서 사망 1건, 중대한 ADR 27명(CSC군 11명, SC군 16명), 35건 발생(CSC군 11건, SC군 24건) - 투여 영구중단 CSC군 9명(4.37%), 13건, SC군 10명(5.13%), 14건 - 투여 중지 및 용량변경 CSC군 84명(40.78%), SC군 84명(43.08%)
- 1849건 TEAE 중 1597건이 ADR - (SOC) 각종 위장관 장애 77.59%(670건), 피부 및 피하조직장애 55.60%(221건), 대사 및 영양장애 51.87%(196건), 전신장애 및 투여부위 병태 48.55%(183건), 각종 신경계장애 21.58%(85건) - (PT) 식욕감소 51.04%(193건), 탈모 48.13%(119건), 설사 47.72%(183건), 피로 37.34%(125건), 오심	- 3222건 TEAE 중 2093건이 ADR(88.53%) - (SOC) 각종 위장관 장애 CSC군 60.19%(316건), SC군 68.72%(448건), 전신장애 및 투여부위 병태 CSC군 33.01%(105건), SC군 37.95%(132건), 대사 및 영양장애 CSC군 35.44%(118건), SC군 40.51%(133건), 피하 및 조직장애 CSC군 35.92%(126건), SC군 49.23%(170건), 각종 신경계장애 CSC군 29.61%(80

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

35.68%(137건), 복통 25.31%(97건), 구내염 25.73%(97건)

건), SC군 22.05%(62건), 임상검사 CSC군 19.90%(77건), SC군 21.54%(77건)

- (PT) 설사 CSC군 37.38%(150건), CS군 50.26%(211건), 오심 CSC군 11.17%(29건), SC군 22.05%(64건), 피로 CSC군 28.16%(86건), SC군 31.79%(103건), 식욕감소 CSC군 34.95%(115건), SC군 40.51%(133건), 피부 과다 색소침착 CSC군 11.17%(23건), SC군 26.15%(53건)

• 사망 TEAE

- 수술전요법: 4명(호흡곤란, **열성 호중구감소증 및 패혈증, 폐렴, 장허혈**) *bold: 치료와 관련성 있음
- 수술 및 보조요법: SC군 1명(**패혈증**)

• 기타 중대한 TEAE

수술전 요법	수술후 항암화학요법
- 27.39%(66명)에서 보고됨 - 각종 위장관장애 SOC 9.96%(24명), - 혈액 및 림프계 장애 SOC는 주로 PT 열성 호중구감소증(21명, 8.71%)에서 도출됨. 전반적으로 3명이 G-CSF 투여받음(예방목적 2명, 치료목적 1명)	- CSC군(19.90%)에서 SC군(29.23%)보다 낮았음. p=0.0298 - PT 복통: CSC군 6명(2.91%), SC군 6명(3.08%) - 장폐색증: CSC군 4명(1.94%), SC군 6명(3.08%) - 소장염: SC군 6명(3.08%) - 설사: SC군 4명(2.05%) - 기계적 장폐색증: CSC군 2명(0.97%), SC군 4명(2.05%)

Table 14 - Incidence of other serious TEAEs (excluding death) by SOC and PT before surgery

	CSC (N=241) n (%) [events]
Number of Participants with Serious TEAEs	66 (27.39) [80]
95% Confidence Interval	[21.76, 33.02]
Gastrointestinal disorders	24 (9.96) [25]
Abdominal pain	6 (2.49) [6]
Enteritis	4 (1.66) [4]
Diarrhoea	3 (1.24) [4]
Gastric haemorrhage	2 (0.83) [2]
Stomatitis	2 (0.83) [2]
Vomiting	2 (0.83) [2]
Enterocolitis	1 (0.41) [1]
Haematochezia	1 (0.41) [1]
Intestinal ischaemia	1 (0.41) [1]
Nausea	1 (0.41) [1]
Obstruction gastric	1 (0.41) [1]
Blood and lymphatic system disorders	23 (9.54) [25]
Febrile neutropenia	21 (8.71) [23]
Leukopenia	1 (0.41) [1]
Neutropenia	1 (0.41) [1]
Infections and infestations	9 (3.73) [9]
Appendicitis	2 (0.83) [2]
Appendicitis perforated	1 (0.41) [1]
Atypical pneumonia	1 (0.41) [1]
Infection	1 (0.41) [1]

Table 15 - Incidence of other serious TEAEs (excluding death) by SOC and PT after the operation till End of Study visit

	SC (N=195) n (%) [events]	CSC (N=206) n (%) [events]	Total (N=401) n (%) [events]
Number of Participants with Serious TEAEs	57 (29.23) [79]	41 (19.90) [58]	98 (24.44) [137]
95% Confidence Interval	[22.85, 35.61]	[14.45, 25.36]	[20.23, 28.64]
P-value [1]			0.0298 (c)
Gastrointestinal disorders	30 (15.38) [39]	23 (11.17) [29]	53 (13.22) [68]
Abdominal pain	6 (3.08) [6]	6 (2.91) [7]	12 (2.99) [13]
Ileus	6 (3.08) [6]	4 (1.94) [4]	10 (2.49) [10]
Enteritis	6 (3.08) [7]	0	6 (1.50) [7]
Diarrhoea	4 (2.05) [4]	2 (0.97) [2]	6 (1.50) [6]
Mechanical ileus	4 (2.05) [4]	0	4 (1.00) [4]
Enterocolitis	1 (0.51) [1]	2 (0.97) [2]	3 (0.75) [3]

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

Oral candidiasis	1 (0.41) [1]			Intestinal obstruction	1 (0.51) [1]	2 (0.97) [2]	3 (0.75) [3]
Pneumonia	1 (0.41) [1]			Intra-abdominal fluid collection	2 (1.03) [2]	0	2 (0.50) [2]
Sepsis	1 (0.41) [1]			Nausea	2 (1.03) [2]	0	2 (0.50) [2]
Upper respiratory tract infection	1 (0.41) [1]			Small intestinal obstruction	1 (0.51) [1]	1 (0.49) [1]	2 (0.50) [2]
				Colitis	0	1 (0.49) [3]	1 (0.25) [3]
General disorders and administration site conditions	7 (2.90) [7]			Abdominal discomfort	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Pyrexia	3 (1.24) [3]			Abdominal hernia	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Asthenia	2 (0.83) [2]			Ascites	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Chills	1 (0.41) [1]			Constipation	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Fatigue	1 (0.41) [1]			Dysphagia	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
				Inguinal hernia	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Metabolism and nutrition disorders	5 (2.07) [5]			Intestinal ischaemia	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Decreased appetite	4 (1.66) [4]			Intestinal stenosis	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Metabolic acidosis	1 (0.41) [1]			Ischaemic enteritis	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				Oesophageal stenosis	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Vascular disorders	3 (1.24) [3]			Pneumoperitoneum	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Embolism	2 (0.83) [2]			Rectal obstruction	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Haemorrhage	1 (0.41) [1]			Vomiting	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (0.83) [2]			**Injury, poisoning and procedural complications**	11 (5.64) [13]	8 (3.88) [9]	19 (4.74) [22]
Aspiration	1 (0.41) [1]			Gastrointestinal anastomotic leak	3 (1.54) [3]	1 (0.49) [1]	4 (1.00) [4]
Dyspnoea	1 (0.41) [1]			Anastomotic stenosis	1 (0.51) [1]	1 (0.49) [2]	2 (0.50) [3]
				Anastomotic leak	2 (1.03) [2]	0	2 (0.50) [2]
Hepatobiliary disorders	1 (0.41) [1]			Postoperative ileus	1 (0.51) [1]	1 (0.49) [1]	2 (0.50) [2]
Bile duct stone	1 (0.41) [1]			Afferent loop syndrome	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
				Extradural haematoma	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Investigations	1 (0.41) [1]			Facial bones fracture	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Neutrophil count decreased	1 (0.41) [1]			Gastrointestinal anastomotic stenosis	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
				Hand fracture	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.41) [1]			Peripancreatic fluid collection	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Tumour haemorrhage	1 (0.41) [1]			Rib fracture	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				Seroma	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.41) [1]			Skull fracture	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0.41) [1]			Subdural haematoma	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
				Tooth fracture	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				Infections and infestations	9 (4.62) [9]	6 (2.91) [7]	15 (3.74) [16]
				Pneumonia	2 (1.03) [2]	2 (0.97) [2]	4 (1.00) [4]
				Abdominal abscess	1 (0.51) [1]	1 (0.49) [1]	2 (0.50) [2]
				Appendicitis	2 (1.03) [2]	0	2 (0.50) [2]
				Abdominal infection	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				Gastroenteritis	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
				Influenza	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				Large intestine infection	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
				Lung abscess	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
				Peritonitis	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
				Pharyngitis	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				Sepsis	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				General disorders and administration site conditions	3 (1.54) [3]	2 (0.97) [4]	5 (1.25) [7]
				Pyrexia	2 (1.03) [2]	1 (0.49) [1]	3 (0.75) [3]
				Asthenia	1 (0.51) [1]	1 (0.49) [3]	2 (0.50) [4]
				Investigations	2 (1.03) [2]	1 (0.49) [2]	3 (0.75) [4]
				Weight decreased	0	1 (0.49) [2]	1 (0.25) [2]
				Blood bilirubin increased	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				Platelet count decreased	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				Blood and lymphatic system disorders	2 (1.03) [2]	1 (0.49) [1]	3 (0.75) [3]
				Splenic infarction	1 (0.51) [1]	1 (0.49) [1]	2 (0.50) [2]
				Leukopenia	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				Nervous system disorders	2 (1.03) [2]	1 (0.49) [1]	3 (0.75) [3]
				Cerebral infarction	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
				Cerebrovascular accident	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
				Dizziness	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (1.03) [2]	1 (0.49) [1]	3 (0.75) [3]
Pneumonia aspiration	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Pneumonitis	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Pneumothorax	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Hepatobiliary disorders	1 (0.51) [1]	1 (0.49) [1]	2 (0.50) [2]
Bile duct stone	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Cholecystitis acute	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.03) [2]	0	2 (0.50) [2]
Decreased appetite	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Gout	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Renal and urinary disorders	0	2 (0.97) [2]	2 (0.50) [2]
Hydronephrosis	0	2 (0.97) [2]	2 (0.50) [2]
Surgical and medical procedures	2 (1.03) [2]	0	2 (0.50) [2]
Finger amputation	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Shoulder operation	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Eye disorders	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Cataract	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Intervertebral disc protrusion	1 (0.51) [1]	0	1 (0.25) [1]
Vascular disorders	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]
Embolism	0	1 (0.49) [1]	1 (0.25) [1]

• 기타 중대한 ADR
- 수술전요법: 65건, 22.41%(54/241명). 열성 호중구감소증과 복통이 가장 흔하게 보고됨. G-CSF 투여 3건 보고됨
- 수술 및 보조요법: CSC군 5.34%(11/206명), SC군 8.21%(16/195명), 가장 흔한 SADR은 설사, 소장염이었고, 특정 경향이나 그룹화는 발생하지 않았음

• 중도탈락을 초래한 TEAE
- 수술전요법: 2.49%(6명), 장허혈, 폐렴, 무력증, 호흡곤란각각 1명, 구내염 및 손발홍반성 감각둔감 1명, 패혈증 및 열성호중구감소증 1명
- 수술 및 보조요법: CSC군 8.74%(18/206명), SC군 5.64%(11/195명), p=0.2314, 피로, 복통, 설사

• 중도탈락을 초래한 ADR
- 수술전요법: 1.66%(4명), 폐렴, 무력증 각각 1명, 구내염 및 손발홍반성 감각둔감 1명, 패혈증 및 열성호중구감소증 1명
- 수술 및 보조요법: CSC군 4.37%(9/206명), SC군 5.13%(10/195명), 피로가 가장 흔함

• 투여 일시중지 및 용량변경 TEAE
- 수술전요법: 55.19%(133/241명, 287건), 각종 위장관 장애(설사 10.37%, 복통 7.47%, 오심 6.22%, 구내염 5.39%, 구토 4.98%), 혈액 및 림프계 장애(열성 호중구감소증 9.13%, 호중구 감소증 3.73%), 전신장애 및 투여부위 병태(피로 5.81%), 대사 및 영양장애(식욕감소 6.22%), 기타 TEAE <5%
- 수술 및 보조요법: CSC군 49.51%(102/206명, 225건), SC군 57.44%(112/195명, 259건), 각종 위장관 장애 CSC군 19.90% vs SC군 24.62%(설사 9.22% vs 12.82%, 복통 5.83% vs 9.74%), 임상검사 13.11% vs 16.41%(호중구수 감소 11.17% vs 9.23%), 전신장애 및 투여부위 병태 11.17% vs 9.74%(피로 7.77% vs 4.10%), 혈액 및 림프계 장애 7.77% vs 7.69%(호중구 감소증 7.28% vs 7.18%), 대사 및 영양장애(식욕감소 4.37% vs 6.15%), 기타 TEAE <5%

• 투여 일시중지 및 용량변경 ADR

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수 (모집/ 완료)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">- 수술전요법: 51.04%(123명), 가장 자주 보고된 SOC는 위장관장애 29.46%(71명, 106건)
- 수술 및 보조요법: 41.90%(168명), 가장 자주 보고된 SOC는 위장관장애 17.71%(CSC군 15.53%, SC군 20.00%)

• 특별 관심대상 이상반응(AESI): 증상을 동반한 과량투여 및 임신 모니터링하였고, 보고되지 않음

• 임상실험실 평가:
- 혈액검사: 모든 등급 혈액검사 이상은 두 투여군간 대체로 비슷하였고, 투여군간 10% 이상 차이를 보이는 매개변수는 없었음
- 간 및 신장기능: 두 투여군에 대해 비슷함. 두 투여군간 10% 이상 차이를 보이는 매개변수에는 ALP증가(CSC군 45.23%, SC군 34.87%), 저알부민혈증(CSC군 41.08%, SC군 14.87%)
- 생화학검사: 모든 등급의 고혈당증이 두 투여군의 80% 이상에서 보고됨(CSC군 87.14%, SC군 82.05%), 공복상태 고혈당증(CSC군 42.74%, SC군 33.85%)

• 활력징후, 신체소견, 기타소견: 신체검사(투여 전후 체중, SBP, DBP) 및 ECOG에서 관찰된 임상적으로 유의한 소견은 없음. 흉부 X-ray는 CSC군 1명에서 베이스라인 후 평가시 임상적으로 유의함으로 변동한 경우 1명, S-1 1주기 투여 시점에서 2명 확인됨. ECG는 유의한 변동 없음.

** 임신한 대상자는 없었고, 과량투여 사례는 없음</td></tr>
<tr><td colspan="6">[DOCET_R_03761] 수술 가능한 위선암 또는 위식도선암에서 도세탁셀, 옥살리플라틴 및 수술 전 보조화학요법의 단일군 제 II상 가능성 (Feasibility) 시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>DOCET_R_03761</td><td>수술전 보조항암화학요법(도세탁셀/옥살리플라틴/S-1)의 안전성 및 내약성, 유효성(R0 절제율, PFS 등)을 비교</td><td>근치적 절제수술이 가능한 진행성 위암 환자</td><td>41</td><td rowspan="2"><베이스라인 특성 및 노출>
• 연구완료 및 중단
표 1. 연구 완료 및 중단
<table>
<tr><th>연구완료 및 중단</th><th></th><th>피험자 수=41
피험자 수 (%)</th></tr>
<tr><td>연구완료</td><td></td><td>33(80.49)</td></tr>
<tr><td>중단</td><td></td><td>8(19.51)</td></tr>
<tr><td>연구중단 이유</td><td>질병의 진행</td><td>4(9.76)</td></tr>
<tr><td></td><td>이상반응</td><td>0(0.00)</td></tr>
<tr><td></td><td>피험자의 시험약 거부</td><td>0(0.00)</td></tr>
<tr><td></td><td>임상시험계획서 위반</td><td>0(0.00)</td></tr>
<tr><td></td><td>사망</td><td>0(0.00)</td></tr>
<tr><td></td><td>추적조사 위한 방문하지 않음</td><td>0(0.00)</td></tr>
<tr><td></td><td>동의철회</td><td>2(4.88)</td></tr>
<tr><td></td><td>기타</td><td>2(4.88)</td></tr>
</table>
• 인구학적 정보
표 2. 인구학적 정보
<table>
<tr><th>특성</th><th></th><th>평균±표준편차, 중앙치 (최소값-최대값)
피험자 수=41</th></tr>
<tr><td>성별</td><td></td><td>피험자 수 (%)</td></tr>
<tr><td></td><td>남성</td><td>28(68.29)</td></tr>
<tr><td></td><td>여성</td><td>13(31.71)</td></tr>
<tr><td>연령(세)</td><td></td><td>56.27±9.87, 57(29-73)</td></tr>
<tr><td>신장(cm)</td><td></td><td>163.88±8.97, 164(148-183)</td></tr>
<tr><td>체중(kg)</td><td></td><td>63.73±12.16, 64(40-94)</td></tr>
<tr><td>BSA(m^2)</td><td></td><td>1.70±0.20, 1.72(1.34-2.19)</td></tr>
<tr><td>신경학적 증상 (NCI CTCAE v.3 분류)</td><td></td><td>피험자 수 (%)</td></tr>
<tr><td></td><td>0</td><td>41(100.00)</td></tr>
<tr><td></td><td>1-5</td><td>0(0.00)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="5"><평가>
단일기관, 공개시험, 독립적 자료 모니터링 위원회(DMC)에서 안전성 및 유효성(중간분석) 평가

<주요선정기준>
• 조직학적으로 확진되고, 처음 진단된, 수술이 고려되는 국소 위선암 또는 위식도선암 환자
- 반드시 위 종양이 국소적으로 존재해야 하나, 위식도 접합부를 침범할 수 있다.
- 내시경 초음파 (EUS)로 평가한 국소 림프절 침범이 없는 (N0) T3 또는 T4 및 국소 림프절 침범이 있는 T2 또는 T3 혹은 T4 암종으로, 복부-골반 CT 에서 의심되는 복막 파종이 없</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과

거나, 복강경으로 확진 된 환자
- 18~75세, ECOG 0~1, 혈액학적, 간, 신장기능 확인된 환자

<제외기준>
- 원발 종양의 수술, 고식적 수술, 통로 형성 수술, 다른종류의 종양 과거력 있거나 원격전이 있는(M1) 환자
- 고식적, 수술 후 보조 또는 neoadjuvant 및/또는 방사선 요법 과거력
- 기타 항종양약물의 병용요법 등

<투여량>
- 수술전요법: 도세탁셀 제1일 50mg/m^2 IV + 옥살리플라틴 제1일 100mg/m^2 IV + S-1 1~14일 40mg/m^2 BID PO, 3주마다 3주기 반복
- 수술: D2 위절제술
- 수술후요법: S-1 40mg BID로 4주간 경구투여, 2주 휴약, 1년 동안(매 6주마다, 8주기 반복)

<평가항목>
- 유효성 평가변수:
- 관해율 (remission rate)
- 절제 가능성(resectability)
- 국소 재발 및 전이율
- 1 년 및 2 년 생존율
- 1 년 및 2 년 무진행 생존율
- 1 년 및 2 년 무병 생존율
- 안전성/내약성 평가변수:
- 안전성: 연구자에게 관찰된, 그리고 환자로부터 보고된 이상반응
- 혈액학적/혈액 화학적 검사를 포함한 실험실 데이터
- 기타 연구자에 의해 진행 기록된 특별 검사

- 질병특성

표 3. 현재위암진단

현재위암진단			피험자 수=41 피험자 수 (%)
위암유병기간 (달)	평균±표준편차 (SD)		0.53±0.25
	중앙치 최소값-최대값		0.52 0.07-1.21
진단방법	임상적		0(0.00)
	상부위장관 EUS + 위내시경 + CT scan		38(92.68)
	상부위장관 EUS + 위내시경 + CT scan + 복강경 검사		3(7.32)
	기타		0(0.00)
위치	국소적		34(82.93)
	위식도부근		7(17.07)
위암종류	선암 (Adenocarcinoma)		36(87.80)
	림프종 (Lymphomas)		0(0.00)
	위장관 간질종양 (Gastric stromal tumours)		0(0.00)
	유암종 (Carcinoid tumours)		0(0.00)
	Adenocanthomas		0(0.00)
	편평세포암종 (Squamous cell carcinoma)		0(0.00)
	기타-반지세포암종		5(12.20)
종양병기 -AJCC 분류법	원발성 종양	T0	0(0.00)
		T1	0(0.00)
		T2	5(12.20)
		T3	34(82.93)
		T4	2(4.88)
		TX	0(0.00)
	영역림프절 (Regional Lymph Nodes)	N0	2(4.88)
		N1	26(63.41)
		N2	12(29.27)
		N3	1(2.44)
		NX	0(0.00)
	원발종양 (Distant Metastasis)	M0	41(100.00)
		M1	0(0.00)
		MX	0(0.00)
림프절개수	평균±표준편차 (SD)		2.68±1.66
	중앙치 최소값-최대값		2 0-6
병리학적 분류 -AJCC 분류법	G1+G2		13(31.71)
	G3+G4		24(58.54)
	NA		4(9.76)
일상생활 수행능력 (ECOG status)	0		9(21.95)
	1		32(78.05)

<1차 유효성>

- **R0 절제와 3~4등급 이상반응**
- 첫 번째 단계 R0 절제 가능 피험자 12/12명, 독성 없는 피험자 4명 이상으로 41명까지 등록 진행
- 두 번째 단계에서 총 41명 등록, R0 절제 40명(97.56%), 무독성 13명(31.71%)
- 3상 진행 기준: 독성 없는 피험자 12명 이상, R0 절제 가능한 환자 29명 이상

표 4. 절제율 및 안전율

절제율 및 안전율	피험자 수=41 피험자 수(%)
R0 절제율 [95% 신뢰구간]	40(97.56) [87.14, 99.94]
안전율 [95% 신뢰구간]	13(31.71) [18.08, 48.09]

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

• **R0 절제율**

- R0 절제율 97.56%(40/41명), R1 절제율 2.44%(1/41명), R2 절제율 0

• **관해율**

표 6. 관해율

관해율	피험자 수=41 피험자 수 (%)
관해율 [95% 신뢰구간]	21(51.22) [35.13, 67.12]
완전관해	0(0.00)
부분관해	21(51.22)
안정상태	20(48.78)
질병진행	0(0.00)
평가불가능	0(0.00)

<2차 유효성>

• **DFS**

- 국소재발과 전이율 9.76%(4명)
- 1년 DFS 94.92%
- 2년 DFS 89.65%
- 추적기간(중앙값) 27.22개월 [95% CI 26.89, 27.75]

• **PFS**

- 사망 및 질병진행된 환자 없으며, OS와 PFS는 확인되지 않음

<안전성>

표 7. 이상반응 (Treatment emergency Adverse Event; TEAE)

		피험자 수=41 피험자 수 (%)	
		이상반응	이상약물반응
전 기간 (all period)			
이상반응 발생 피험자 수		**41(100.00)**	**41(100.00)**
비혈액학적 이상반응	grade 1	2(4.88)	10(24.39)
	grade 2	20(48.78)	21(51.22)
	grade 3	18(43.90)	10(24.39)
	grade 4	1(2.44)	0(0.00)
혈액학적 이상반응	grade 1	3(7.32)	2(4.88)
	grade 2	9(21.95)	9(21.95)
	grade 3	16(39.02)	16(39.02)
	grade 4	13(31.71)	13(31.71)
중대한 이상반응 발생 피험자 수		**12(29.27)**	**7(17.07)**
중대한 이상반응	grade 1	0(0.00)	0(0.00)
	grade 2	3(7.32)	2(4.88)
	grade 3	8(19.51)	5(12.20)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과			
						grade 4	1(2.44)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 사망한 피험자		0(0.00)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 중도탈락 한 피험자		0(0.00)	0(0.00)
					수술 전 보조화학요법			
					이상반응 발생 피험자 수		41(100.00)	41(100.00)
					비혈액학적 이상반응	grade 1	10(24.39)	14(34.15)
						grade 2	21(51.22)	19(46.34)
						grade 3	10(24.39)	8(19.51)
						grade 4	0(0.00)	0(0.00)
					혈액학적 이상반응	grade 1	2(4.88)	2(4.88)
						grade 2	11(26.83)	11(26.83)
						grade 3	14(34.15)	14(34.15)
						grade 4	13(31.71)	13(31.71)
					중대한 이상반응 발생 피험자 수		8(19.51)	7(17.07)
					중대한 이상반응	grade 1	0(0.00)	0(0.00)
						grade 2	2(4.88)	2(4.88)
						grade 3	6(14.63)	5(12.20)
						grade 4	0(0.00)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 사망한 피험자		0(0.00)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 중도탈락 한 피험자		0(0.00)	0(0.00)
					수술 후 보조화학요법			
					이상반응 발생 피험자 수		40(97.56)	38(92.68)
					비혈액학적 이상반응	grade 1	2(4.88)	20(48.78)
						grade 2	24(58.54)	15(36.59)
						grade 3	13(31.71)	3(7.32)
						grade 4	1(2.44)	0(0.00)
					혈액학적 이상반응	grade 1	8(19.51)	11(26.83)
						grade 2	21(51.22)	16(39.02)
						grade 3	10(24.39)	9(21.95)
						grade 4	1(2.44)	1(2.44)
					중대한 이상반응 발생 피험자 수		5(12.20)	0(0.00)
					중대한 이상반응	grade 1	1(2.44)	0(0.00)
						grade 2	1(2.44)	0(0.00)
						grade 3	2(4.88)	0(0.00)
						grade 4	1(2.44)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 사망한 피험자		0(0.00)	0(0.00)
					이상반응으로 인해 중도탈락 한 피험자		0(0.00)	0(0.00)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

• **(일차) 유효성 평가변수(3년 무진행 생존)**, 자료마감일 2019.1.21.

- FAS집단에서 PFS 중앙값(95% CI)은 CSC 투여군에서는 도달하지 않은 것에 비해 SC 투여군에서는 77.40개월[95% CI 53.19-NR]이었다. 층화 인자(시험기관 및 TNM 병기)에 대해 보정된 PFS에 대한 HR은 0.68이었다(95% CI 0.50-0.93; Cox 비례 위험 모델 및 로그 순위 검정 이용 시 각각 p = 0.0159 및 0.0152).
- FAS 집단에서, 3년 PFS 비율은 CSC 투여군에서 66.8% (95% CI, 60.1-72.7)였고 SC 투여군에서 60.2% (95% CI, 53.6-66.3)였다.
- CSC 투여군에 유리한 일차 평가변수 비교의 강건성은 ITT 집단에서 확인되었다:
  - o 층화 인자에 대해 보정된 PFS에 대한 HR은 0.69였다(95% CI 0.51-0.93; Cox 비례 위험 모델 및 로그 순위 검정 이용 시 각각 p=0.0162 및 0.0155).
  - o 3년 PFS 비율은 CSC 투여군에서 66.16% (95% CI, 59.52-71.97)였고 SC 투여군에서 59.98%

(95% CI, 53.44-65.90)였다.

- **(이차) 전체생존**, 자료마감일 2022.2.3.
  - 67.38개월의 추적관찰 중앙값 동안, FAS와 ITT 두 집단에서 OS 중앙값은 어느 투여군에서도 도달하지 못했다.
  - FAS 집단에서 5년 OS 비율은 CSC 투여군에서 68.79%였고 SC 투여군에서 66.68%였다.
- **(이차) 병리학적 완전 반응률(pCR)**
  - FAS 집단에서, pCR(0기)은 CSC 투여군에서 SC 투여군보다 상당히 더 높았다(10.36% vs 0.00%; p<0.0001).
  - FAS 집단에서, 병리학적 병기가 1 이하인 대상자도 SC 투여군(n=16, 6.5%)에 비해 CSC 투여군(n=62, 27.9%)에서 더 높은 비율로 관찰되었다(p<0.0001).
  - ITT 집단에서, pCR 및 병리학적 병기 1 이하도 SC 투여군에 비해 CSC 투여군에서 상당히 더 높았다.
- **(이차) R0 절제율**
  - FAS 집단에서, CSC 투여군은 SC 투여군에 비해 상당히 더 높은 R0 절제율을 보여주었다(95.50% vs 83.74%; p<0.0001).
  - ITT 집단에서, R0 절제율도 SC 투여군에 비해 CSC 투여군에서 상당히 더 높았다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

2019년 1월 21일 자료 마감 시점에, PRODIGY 시험의 CSC 투여군과 SC 투여군 간에 안전성에 있어 군-간 차이는 없었다. 게다가, 안전성 프로파일은 도세탁셀 및 옥살리플라틴의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다.

수술 전

- 전반적으로, 241명 중 217명(**90.0%**)이 모든 3주기의 DOS를 투여받았고 예상 용량 강도의 중앙값은 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1에 대해 각각 **99.3%, 99.2%, 90.7%**였다.
- 4명(1.66%)이 5건의 치명적인 TEAE(호흡곤란, 열성 호중구감소증, 패혈증, 폐렴, 장허혈)를 경험하였고 66명(27.39%)이 80건의 기타 중대한 TEAE를 경험하였다. 4등급 TEAE는 수술 전 19명에서 보고되었다: 호중구 수 감소(11명, 4.56%), 호중구감소증(5명, 2.07%), 열성 호중구감소증(2명, 0.83%), 흡인(1명, 0.41%). 가장 흔한 3등급 TEAE는 열성 호중구감소증(8.30%), 설사(4.98%), 호중구 수 감소(4.15%), 복통(2.90%), 오심 및 구토(각각 2.49%), 구내염 및 식욕 감소(각각 2.07%)였다.
- 사망(1.66%)과 기타 중대한 TEAE(27.39%)를 제외하고 유의한 TEAE는 없었다. 자주 보고된 기타 중대한 TEAE는 열성 호중구감소증(8.71%)이었고 뒤이어 복통(2.49%), 소장염(1.66%)이었다.
- 6명(2.49%)이 8건의 TEAE(장허혈, 폐렴, 무력증, 호흡곤란)를 경험하였다(각각 1명에서). 또한, 1명이 구내염과 손발바닥 홍반성감각둔감을 보고하였고, 다른 1명은 선행 DOS 영구 중단을 초래한 패혈증과 열성 호중구감소증을 보고하였다.
- 가장 자주(≥20%) 보고된 TEAE는 식욕 감소(53.94%), 설사(48.96%), 탈모(48.55%), 피로(38.59%), 오심(36.93%), 복통(32.37%), 구내염(26.14%)이었으며, 이 경우 거의 모든 대상자가 시험 치료와 관련되었다.
- TEAE로 인한 투여 일시 중지 또는 용량 변경은 대상자의 절반 이상(55.19%)에서 보고되었고, 이는 PT 설사(10.37%), 열성 호중구감소증(9.13%)에 의해 유발되었고 뒤이어 오심, 식욕

감소, 구내염, 피로, 구토, 호중구감소증(각각 대상자의 약 ≤6%에서)이었다. 특히, 예방 목적의 G-CSF는 임상시험 계획서에 따라 허용되지 않았다.

수술 후 EOS 방문까지

- 수술 후, 보조 S-1 화학요법을 시작한 CSC 투여군 대상자 241명 중 170명(70.54%)과 SC 투여군 대상자 195명 중 165명(84.62%)이 임상시험 계획서에 따라 예정된 8주기 모두를 투여받았다. 예상 용량 강도 중앙값은 CSC 및 SC 투여군에서 각각 83.47% 및 85.25%였다.
- CSC 투여군에서 TEAE로 인한 사망은 없었으며, SC 투여군에서 패혈증으로 인한 사망 1건(0.51%)이 있었다. 4등급 TEAE인 다형성 홍반 1건이 CSC 투여군에서 보고된 반면, SC 투여군에서는 혈중 빌리루빈 증가, 혈소판 수 감소, 폐장염, 백혈구감소증이 보고되었다(각각 1명).
- CSC 투여군에서 가장 자주 보고된 3등급 TEAE는 호중구 수 감소(4.37%), 피로(3.88%), 설사(3.40%), 호중구감소증(2.91%)이었고 SC 투여군에서 가장 자주 보고된 3등급 TEAE는 호중구 수 감소, 호중구감소증, 설사(각각 3.08%), 식욕 감소(2.56%)였다.
- 전반적으로, 98명(24.44%; CSC 투여군 41명 [19.90%] 및 SC 투여군 57명 [29.23%])은 137건의 중대한 TEAE를 경험하였다(CSC 투여군에서 TEAE 58건 vs. SC 투여군에서 TEAE 79건). 중대한 TEAE를 제외하고 유의한 군-간 차이를 시사한 TEAE는 없었다. 기타 중대한 TEAE는 SC 투여군에 비해 CSC 투여군에서 유의하게 더 낮았다(CSC에서 19.90% vs. SC에서 29.23%). 가장 흔히(어느 투여군에서든 ≥2%) 보고된 기타 중대한 TEAE는 복통(CSC에서 2.91% vs. SC에서 3.08%)이었고 뒤이어 장폐색증(CSC에서 1.94% vs. SC에서 3.08%), 소장염(CSC에서 0 vs. SC에서 3.08%), 설사(CSC에서 0.97% vs. SC에서 2.05%), 기계적 장폐색증(CSC에서 0 vs. SC에서 2.05%)이었다.
- 피로에 이어 복통, 설사로 유발된 TEAE로 인한 보고된 시험 중단은 적었다(CSC에서 8.74% vs. SC에서 5.64%). TEAE로 인한 투여 일시 중지 또는 용량 변경은 214명(53.37%)에서 보고되었다.
- 가장 자주(≥20%) 보고된 TEAE(CSC vs. SC)는 설사(46.60% vs. 55.90%), 식욕 감소(38.35% vs. 45.64%), 피로(31.07% vs. 33.33%), 복통(27.18% vs 30.77%), 소화불량(22.8% vs. 22.05%), 피부 과다색소침착(11.17% vs. 26.67%), 오심(14.08% vs. 25.13%), 어지럼증(19.42% vs. 21.54%)이었다.
- PT별로, 가장 흔히 보고된 관련 TEAE(즉, ADR)의 발생률(≥20%)(CSC vs. SC)은 설사(37.38% vs. 50.26%), 오심(11.17% vs. 22.05%), 피로(28.16% vs. 31.79%), 식욕 감소(34.95% vs. 40.51%), 피부 과다색소침착(11.17% vs. 26.15%)이었다.
- 복통 및 피로(각 투여군에서 <2%) TEAE는 시험 치료 중단으로 이어졌다. TEAE로 인한 투여 일시 중지 또는 용량 변경은 SC 투여군(57.44%)에 비해 CSC 투여군(49.51%0에서 약간 더 낮았고 가장 자주 보고된 PT(CSC vs SC)는 설사(9.22% vs. 12.82%) 및 복통(5.83% vs. 9.74%)이었다.

혈액검사 및 생화학검사 이상(간 및 신장 기능 이상 포함)은 두 투여군 간에 비슷하였다. 어느 한 투여군에서 화학요법으로 인한 5등급 혈액, 간 또는 신장 이상은 보고되지 않았다. 3/4등급 혈액검사 이상은 대체로 두 투여군에서 낮았으나(4%), SC 투여군(7.69%)보다 CSC 투여군(16.60%)에서 더 자주 보고된 호중구 수 감소는 예외였다. 3/4등급 생화학검사 이상은 어느 투여군이든 <2%의 대상자에서 보고되었다. PRODIGY 제2상 시험에서 선행 DOS의 안전성 프로파일은 관리 가능하였고, 개별 약물의 알려진 이상반응 프로파일과 일치하였다. 새로운 실마리 정보는 확인되지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

• 개요

1) 질환 또는 병태

전세계적으로, 위암은 2020년에 백만 건 이상 신규 증례가 발생했으며 추정 사망 건 수는 769,000건(전세계 사망 13건 중 1건에 해당)이고, 전세계 발생률 5위 및 사망 원인 4위를 차지한다. 한국에서, 위암은 가장 흔하게 진단되는 암이며 암으로 인한 사망 원인 중 4위이다.

2) 현행 치료 요법

수술(D2 위 절제술)은 원위 전이가 없는 LAGC에서 R0 절제가 달성되는 경우 필수 기본 요법이지만, 예후는 5년 생존률이 겨우 30%로 여전히 좋지 않다.

아시아에서는 플루오로피리미딘인 S-1을 단독요법, 옥살리플라틴과 병용(SOX), 카페시타빈과 옥살리플라틴 병용(CAPOX), 또는 S-1과 도세탁셀 병용요법이 보조 화학요법이 표준 치료이다. 이러한 요법의 유효성은 4건의 무작위 배정 시험에서 확립되었다.

최근에, 수술-전후 SOX(D2 위 절제술 전 및 후)가 LAGC이 있는 아시아인 환자에서 CAPOX 보조요법에 비해 3년 무-질병 생존을 유의하게 개선한 것으로 입증되었다. 보조 화학요법과 비교했을 때, 수술 전후 SOX는 종양의 병기도 감소시켰고 R0 절제율도 유의하게 개선시켰다. FLOT 용법을 이용하는 수술 전후 화학요법(수술 전 및 후)은 근치적 절제 가능성을 증가시키고, 현미경학적 확산을 제거하고 치료에 대한 반응의 생체 내 평가가 가능하도록 하기 때문에 이는 유럽과 미국에서 선호되는 접근법이다. 유럽 암학회(ESMO) 가이드라인, 미국 국가 종합암 네트워크(NCCN) 2022 가이드라인 및 미국 임상 암학회(ASCO) 2020 가이드라인은 이를 LAGC 환자에 대하여 수준 1의 근거로 권장한다.

• 유익성

수술 후 S-1 보조요법과 비교했을 때, DOS 수술 전 보조요법 치료 3회 주기를 추가한 것은 다음과 같은 유익성과 관련이 있었다.

- PFS가 유의하게 더 길었음 (HR=0.69 [95% CI, 0.51-0.93], p=0.015)
- 병리학적 완전 반응률이 유의하게 더 높았음 (10.36% vs 0%, p<0.0001)
- R0 절제율이 유의하게 더 높았음 (95.50% vs 83.74%, p<0.0001)
- 전체 생존은 아직 성숙하지 않았으나 DOS 수술 전 보조요법 치료에 유리한 경향을 보였음

치료 효과는 사전에 명시된 여러 하위군에 걸쳐 일관적이었다. FAS 집단에서 관찰된 DOS 수술 전 보조요법의 유익성은 ITT 집단에서 확증되었고, 이는 결과의 강건성을 입증하였다.

알려진 바와 같이, PRODIGY는 바로 수술을 하는 경우에 비해 선행 보조 화학요법을 투여한 경우 병리학적 완전 반응률(병기 0)이 더 높음(12.71% vs. 0%, p<0.001)을 보고한 현재 유일한 Ⅲ상 시험이다. MAGIC, RESOLVE 및 FLOT-4와 같이 LAGC에 대하여 수술 전후 화학요법을 평가한 출판된 Ⅲ상 시험은 1 이하의 병리학적 단계에 도달한 참여자의 백분율만을 보고했다(표 35). 임상 시험간 비교는 할 수는 없지만, PRODIGY에서 DOS 수술 전 보조요법 투여 시 병리학적 단계 ≤1 달성률(27.7%)은 옥살리플라틴과 도세탁셀을 병용한 FLOT 용법 투여 시 관찰된 것(25%)과 비슷한 것으로 보였으나, 도세탁셀이 포함되지 않은 SOX(14%) 또는 ECF/ECX (15%)을 투여한 경우에 비해 훨씬 더 높은 것으로 보였다. PRODIGY에서의 FPS 및 R0 절제율 중앙값 역시 FLOT-4, RESOLVE 및 MAGIC 시험에서의 결과와 매우 비슷했다(표 35).

Table 35 – Phase III studies evaluating neoadjuvant chemotherapy in LAGC

Trial	PRODIGY	FLOT-4 (13)	RESOLVE (12)	MAGIC (17)
Number of patients (N)	N=530	N=716	N=1022	N=503
Experimental arm	DOS (3 cycles) then surgery then adj. S-1 (8 cycles)	FLOT (4 cycles) then surgery then adj. FLOT (4 cycles)	SOX (3 cycles) then surgery then adj. SOX (5 cycles)	ECF (3 cycles) then surgery then adj. ECF (3 cycles)
Control arm(s)	Surgery then adj. S-1 (8 cycles)	ECF/ECX (4 cycles) then surgery then adj. ECF/ECX (4 cycles)	Surgery then adj. SOX (8 cycles) or adj. CAPOX (8 cycles)	Surgery alone
Follow-up duration	38.6 months (median)	43 months (median)	40.6 months (median)	4 years (median)
Primary end-point	PFS	OS	DFS	OS
PFS or DFS (ITT)	HR (PFS)=0.69 [95% CI 0.51-0.93] P=0.016	HR (DFS)=0.75 [95% CI 0.62-0.91] P=0.0036	HR (DFS) = 0.77 [95% CI 0.61-0.77] P=0.027 (vs CAPOX)	HR (PFS)=0.66 [95% CI 0.53-0.81] P<0.001
3-year PFS (ITT)	66.2% (DOS + adj. S-1) vs 60.0% (adj. S-1)	≈50% (FLOT) vs ≈ 40% (ECF/ECX)	59.4% (neoadj. SOX) vs 51.1% (adj. CAPOX) vs 56.5% (adj. SOX)	≈38% (ECF) vs ≈ 25% (surgery)
R0 resection rate (ITT)	95% (neoadj DOS) vs 84% (adj. S-1) P=0.0027	85% (neoadj. FLOT) vs 78% (neoadj ECF or ECX)	93% (neoadj. SOX) vs 87% (adj. CAPOX) vs 88% (adj. SOX) P=0.0075 (vs adj. CAPOX)	69.3% (ECF) vs 66.4% (surgery)
Pathological response (ITT)	pT0: 10.3% (DOS + adj. S-1) vs 0% (adj. S-1), p<0.001 ≤pT1: 27.7% (DOS + adj. S-1) vs 6.3% (adj. S-1), p<0.001	pT0: NA ≤pT1: 25% (FLOT) vs 15% (ECF/ECX)	pT0: NA ≤pT1: 14% (neoadj. SOX) vs 3% (adj. SOX) vs 4% (adj. CAPOX)	pT0: NA pT1: 15.7% (ECF) vs 8.3% (surgery)
OS (ITT)	HR = 0.77 [95% CI, 0.56-1.07] p=0.12	HR=0.77 [95% CI, 0.63-0.94] P=0.012	HR=0.81 [95% CI, 0.63-1.04] p=0.093	HR=0.75 [95% CI, 0.53-0.81] p<0.001
5-year OS (ITT)	59.8% (DOS+ adj S-1) 54.8% (adj S-1)	45.0% (FLOT) 36.0% (ECF/ECX)	NA	36.3% (ECF) vs 23.0% (surgery)

Abbreviations: Adj = adjuvant; CI = confidence interval; DFS = disease free survival; HR = hazard ratio; ITT = Inent-to-Treat; Neoadj = neoadjuvant; OS = overall survival; PFS = progression free survival; NA = not available.

- 위해성

전체적으로, 241명이 CSC군에서 DOS 수술 전 보조요법에 적어도 한 번 노출되었다:

- 대부분(217/241, 90.0%) 계획된 4회 주기의 DOS를 투여받았다.
- CSC군에서 수술 전 보조요법을 투여받은 후 4명(1.66%)이 폐렴, 열성, 중성구 감소증 및 패혈증, 장 허혈, 및 호흡 곤란으로 인해 사망했다. 장 허혈, 패혈증을 동반한 열성 중성구 감소증은 시험자에 의해 시험 치료와 관련된 것으로 판단하였다.
- 사망을 제외한 중대한 TEAE가 66명(27.39%)에서 보고되었고, 주로 열성 중성구 감소증(8.71%), 복통(2.49%) 및 장염(1.66%) 때문이었다.
- 주요 ≥3등급 TEAE는 열성 중성구 감소증(9.54%), 중성구 수 감소(8.71%), 설사(4.56%) 및 중성구 감소증(3.73%)이었다.
- 6명(2.49%)이 영구적인 치료 중단을 유발한 TEAE를 경험했다.
- 전체적으로, 55.19%가 용량 조절을 유발한 TEAE를 보고했고, 이는 주로 설사(10.4%) 및 열성

중성구 감소증(9.1%) 때문이었다. 임상시험 계획서에서 예방적 G-CSF는 허용되지 않았다.

수술 후, 401명이 수술 후 S-1 보조요법에 적어도 한 번 노출되었다(CSC군 206명, SC군 195명):

- S-1 보조 화학요법을 시작한 CSC군 206명 중 170명(82.52%)과 SC군 195명 중 165명(84.62%)이 임상시험 계획서에 따라 계획된 대로 8회 주기를 투여받았다.
- 수술 후부터 EOS 방문 시까지, CSC군에서 사망은 보고되지 않았다. 5등급 패혈증 한 건이 SC군에서 보고되었다.
- 중대한 TEAE(사망 제외)는 SC군(29.23%)에 비해 CSC군(19.90%)에서 발생률이 비교적 더 낮았다.
- 각 군에서 약 35%가 중증도가 3등급 이상인 TEAE를 보고했다.
- TEAE로 인한 시험 치료 중단 건 수는 적었다(CSC 8.74% vs. SC 5.64%).
- 각 군에서 약 절반(CSC 49.51% vs. SC 57.44%)이 TEAE로 인한 용량 조절을 보고했다. 설사(CSC 46.60% vs. SC 55.90%) 및 식욕 감소(CSC 38.35% vs. SC 45.64%)가 발생률이 가장 높은, 가장 빈번하게 보고된 TEAE였다.

혈액학 및 생화학 실험실 매개 변수 이상(간 및 신 기능 이상 포함)은 두 치료군 간에 비슷했다. 화학요법으로 인한 5등급 혈액학, 간 또는 신장 이상은 어느 치료군에서도 보고되지 않았다. 중성구 수 감소가 SC군 7.69%에서 보고되었던 것에 비해 CSC군에서는 16.60%에서 보고되었던 것을 제외하고, 3/4등급 혈액학 이상은 두 치료군 모두에서 전반적으로 낮았다(<4%).

PRODIGY 시험에서 DOS 수술 전 보조요법의 안전성 프로파일은 수술 전후 FLOT 투여 시 보고된 것과 일치한다. 수술 전후 화학요법 투여 시 수술 후 합병증 증가는 없었다. 3제 화학요법(도세탁셀, 옥살리플라틴, 플루오로피리미딘)과 관련된 주요 ≥3등급 AE는 중성구 감소증(PRODIGY에서 3.9% versus FLOT에서 51%), 열성 중성구 감소증(PRODIGY에서 9.5% versus FLOT에서 2.0%), 설사(PRODIGY에서 5.0% versus FLOT에서 10%) 및 말초 신경병증(PRODIGY에서 0% versus FLOT에서 7%)이었다. 말초 신경병증이 도세탁셀과 옥살리플라틴 모두의 누적 독성임을 고려할 때, PRODIGY에서 ≥3등급 신경병증이 없었던 것은 도세탁셀과 옥살리플라틴을 합한 주기의 횟수(DOS 3회 주기)가 FLOT(총 8회 주기)보다 낮았기 때문일 수 있다. 그러나, 열성 중성구 감소증의 발생률이 FLOT보다 PRODIGY에서 네 배 더 높게 나타났다. **FLOT과 PRODIGY 임상시험 계획서 모두는 예방적 G-CSF 사용을 권장하지 않았기 때문에,** PRODIGY에서 열성 중성구 감소증의 발생률이 더 높았던 것은 아시아인 환자가 도세탁셀에 의해 유도되는 골수 억제에 훨씬 더 취약함을 반영할 수도 있다. 화학요법 기간 중 ≥3등급 중성구 감소증 또는 백혈구 감소증은 위암을 포함하는 많은 고형암에서 OS 개선과 일관적으로 관련이 있으며 이는 암 진행 촉진에서의 중성구의 역할을 반영할 수도 있다. 각 탁산 주기에서 G-CSF의 예방적 사용은 OS에 해로운 영향을 미치지 않으며 호중구 감소성 합병증을 효과적으로 예방한다.

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

옥살리플라틴(엘록사틴주)과 도세탁셀(탁소텔주)의 전체적인 유익성-위해성 평가에서 고려된 주요 유익성 및 주요 위해성을 정확하고, 시각적으로 나타내는 가치 평가도(value tree)가 아래에 제시되어 있다(그림 12).

Figure 12 – Value tree of oxaliplatin and docetaxel for the benefit-risk assessment in the neoadjuvant treatment in combination with S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil potassium) of adult patients with resectable locally advanced gastric cancer

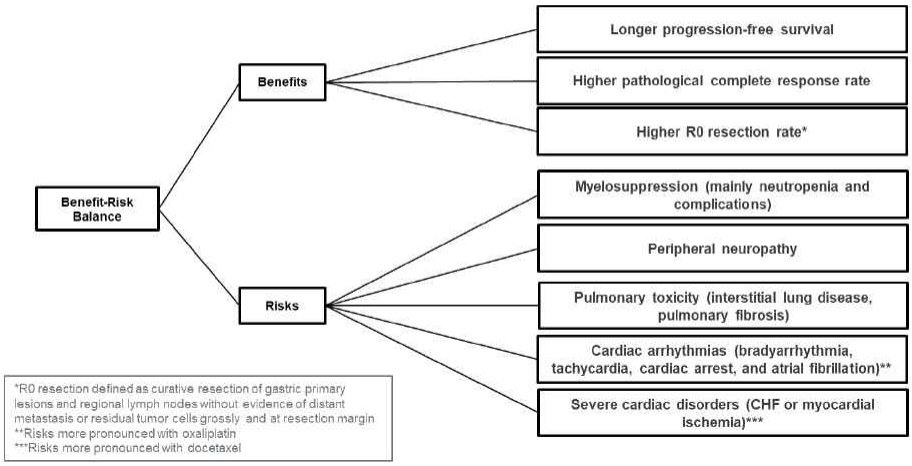


표 36에 제시되어 있는 유익성-위해성 평가 틀은 절제 가능 LAGC가 있는 성인 환자의 수술 전 보조요법 치료에서 S-1과 병용한 옥살리플라틴 및 도세탁셀의 유익성-위해성 평가를 위해 고려된 주요 결정 요소에 관한 전체적인 요약 및 설명을 제공한다.

표 1 - 절제 가능한 국소 진행성 위암가 있는 성인 환자의 수술 전 보조요법 치료에서 S-1 (테가푸르/기메라실/오테라실 칼륨)과 병용한 옥살리플라틴(엘록사틴®) 및 도세탁셀(탁소텔®)의 유익성-위해성 평가 표

항목	근거 및 불확실성	결론 및 사유
조건 분석	• 위암은 전세계 암 사망 원인 4 위이며, 2020 년 위암 사망 건 수는 769,000 건이었다. • 한국에서, 위암은 발생률 1 위, 암 사망 원인 4 위이다. 이는 여성에 비해 남성에서 두 배 더 흔하다.	위암은 한국을 포함하는 아시아에서 중요한 암 사망 원인이다.
현재의 치료 선택	• D2 위 절제술 후 보조 화학요법(S-1 단독 또는 S-1 + 옥살리플라틴 (SOX), 또는 S-1 + 도세탁셀 또는 카페시타빈 + 옥살리플라틴(CAPOX))이 아시아에서 국소 진행성 위암(LAGC)에 대한 표준 치료이다. 그러나 III 기 질환은 국소 또는 원위 부위에서의 재발 위험이 높기 때문에 예후가 여전히 좋지 않다. • 유럽과 USA 에서는 수술 전후 FLOT (플루오로우라실+류코보린+도세탁셀 l+도세탁셀)이 LAGC 에 대한 표준 치료이다. 최근에, 수술 전후 SOX 도 CAPOX 보조요법에 비해 우월한 무진행 생존(PFS)과 생존이 더 우수한 경향을 나타냈고) 현재 중국 가이드라인에 포함되어 있다.	아시아에서는 D2 위 절제술 후 보조 화학요법이 표준 치료이다. 수술 전후 SOX 는 최근에 아시아인 환자에서 CAPOX 보조 요법보다 우월한 유익성을 제공하는 것으로 나타났다.
유익성	• PRODIGY 시험에 근거할 때, DOS(도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1) 수술 전 보조요법 3 회 주기를 표준 치료(수술 후 S-1 보조요법)에 추가한 경우 다음을 나타냈다: ○ 더 긴 PFS(HR=0.69 [95% CI, 0.51-0.93], p=0.019) ○ 더 높은 R0 절제율(CSC 군 95.5% vs SC 군 83.7%, p<0.0001) ○ 더 높은 병리학적 완전 반응률(CSC 군 10.4% vs SC 군 0%, p<0.0001) • 불확실성: OS 는 아직 성숙하지 않으나 DOS 수술 전 보조요법에 유리한 경향이 있다.	절제 가능 LAGC 환자에서 DOS 수술 전 보조요법 후 수술 및 S-1 보조요법은 수술 후 S-1 보조요법보다 우월한 유익성을 제공한다.
위해성 및 위해성 관리	시판 후 자료, PRODIGY 시험 결과 및 문헌에 관한 검토에 근거하여, 다음과 같은 주요 위해성이 유익성-위해성 분석에 포함되었다: • 골수억제: 중성구 감소증 및 그 합병증(열성 중성구 감소증 9.54%)이 DOS 수술 전 보조요법 시 가장 빈번하게 보고된 AE 였다. G-CSF 의 예방적 사용은 PRODIGY 에서 허용되지 않았으나, 호중구 감소성 사례를 치료하기 위해 G-CSF 치료가 이용 가능했고 투여되었다. 이 위해성은 주로 1 차 주기에 발생하며 예방적 G-CSF 사용을 통해 완화될 수 있다.	전체적으로, 절제 가능 LAGC 환자에 3 회 주기 동안 투여되는 DOS 수술 전 보조요법(옥살리플라틴 + 도세탁셀 + S-1)의 안전성 프로파일은 옥살리플라틴 및 도세탁셀 모두에 대하여 확립된 안전성 프로파일과 일치한다.

전체적으로, 주요 유익성 및 주요 위해성에 관하여 이용 가능한 근거에 대한 정성적이고 구조적인 유익성-위해성 평가에 기반할 때, 3회 주기 동안 투여되는 DOS 수술 전 보조요법(옥살리플라틴 + 도세탁셀 + S-1)의 유익성-위해성 균형은 절제 가능한 LAGC이 있는 성인 환자라는 대상 적응증에서 긍정적인 것으로 고려된다.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 국내에서는 절제 가능한 국소 진행성 위암의 경우에는 **수술 및/또는 보조항암화학요법이 권장요법**이나, 3상 임상시험에서 수술 후 보조화학요법(S-1)에 **수술전 도세탁셀, 옥살리플라틴, S-1(DOS) 항암화학요법을 실시하여 치료 결과를 개선**하는 유효성을 입증하고자 하였음.
- **FAS군**에서 중앙값 **3년의 PFS**가 발생한 시점에서 분석되었음. 3년 PFS의 결과, **수술전 요법을 추가한 시험군은 66.82%의 무진행 생존을 보이며, 수술 후 보조요법(60.24%)**과 비교할 때, **위험비(HR)로 0.68**로 32%의 위험 감소 효과를 보임(**p=0.0159**, Cox 비례위험 모델 분석).
- 1차 유효성 평가변수는 **FAS군에서 3년 및/또는 약 244건의 사건 발생 시점에서 PFS 분석**하도록 계획되었으며, PFS를 뒷받침할 수 있는 **이차 유효성 평가변수로 OS 및 수술후 병기(병리학적 완전반응, pCR), R0 절제율**을 군간 비교하였고, OS의 경우, 두군 모두 중앙값에 도달하지는 못하였으며, 통계적으로 위험 감소를 입증하지는 못하였음. **수술후 병리학적 병기**를 평가한 결과, **CSC군에서 10.36%의 완전반응률**을 보여 유효성 경향을 확인하였고, FAS군에서 **병리학적 병기 1기 이하인 대상자가 CSC군에서 35.1%**로 SC군 11%보다 많았음. 근치적 절제(curative resection)를 의미하는 **R0 절제율**은 좋은 예후와 관련이 있으며, 1차 시점에서 **CSC군이 95.50%로 SC군 83.76%**보다 통계적으로 유의하게 높았음. 연구참여기관의 모든 병리학자들이 참여하여 AJCC 병기 매뉴얼을 기반으로 병리학적 stage 결정을 위한 참조 매뉴얼을 작성하였고, 병기 판정 및 조직검사 등 평가방법의 객관성을 확보하였음.
- **수술전 요법을 받은 CSC군 환자 중 2명이 시험약물과 관련되어 사망하였고, 열성 호중구 감소증과 관련된 사망사례가 발생하였음.** ADR에 따른 사망사례가 발생하였고, ASCO 및 EORTC 가이드라인에서 고령의 환자에서는 예방적 G-CSF가 권고되고 있으므로 용법용량 및 사용상의 주의사항에 예방적 G-CSF 사용의 허용이 타당하다고 사료됨.
- **OS 분석결과의 경우, 2차 자료마감일에서도 미성숙 상태**였으며, 3년 및 5년 OS 분석의 결과, 두 군간 차이가 없었음. 최종 OS를 포함한 결과보고서를 제출하지 않았으나, **중간분석 OS의 추적관찰기간 중앙값이 권장되는 추가적 추적관찰기간보다 길었던 점을 고려**하였을 때 추가적인 OS 관찰은 필요하지 않을 것으로 사료됨. 다만, 해당 요법의 위험성 대비 유익성을 판단할 수 있는 추가적 정보로 사용상의 주의사항 '11. 기타'에 이와 관련한 사항을 추가하였으며 인정가능함.
- 아울러, 하위군 분석에서 선정시점의 임상병기가 높은 환자들(예 T3-4/N+)에게서 치료요법의 이점이 더 크게 관찰되었으므로 동 정보를 사용상의 주의사항에 포함하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

국가명	제품명	업소명	허가일
미국	Eloxatin	Sanofi Aventis	2002.8.9.
프랑스	Eloxatine 5 mg/mL, concentrate solution for infusion	Sanofi Aventis Fr.	1996.04.12.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 진행성 위암의 수술전 요법에 대하여 허가받은 의약품 없음