의약품 품목허가 보고서

접수일자		2025. 1. 31.	접수번호	20240237197
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		한국릴리(유)		
제 품 명		인루리오정200밀리그램(임루네스트란트토실산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		임루네스트란트토실산염(수253-14-ND)		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		필름코팅정/이 약 1정(551.2밀리그램) 중 임루네스트란트토실산염 265.66밀리그램(임루네스트란트로서 200.00밀리그램)		
최종 허가 사항	허가일자	2026. 2. 13.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국('25.9.25.), 유럽('26.1.9.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장
심사부서		종양항생약품과 사전상담과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김송이 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장, 강주혜 부장 (임상통계) 이민규 심사원, 김문신 연구관, 김희성 과장 (기시) 김신영 주무관, 임대곤 심사원, 이나영 심사원, 최정윤 연구관, 고용석 과장 (RMP) 김보라 심사원,주진영 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김종민 심사원, 이현우 주무관, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

에스트로겐 수용체-양성(ER+) 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2-음성(HER2-) 및 에스트로겐 수용체1(ESR1) 변이가 있는, 이전에 내분비 요법을 받은 이후 질병이 진행된 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에서 단독투여

○ 용법·용량

이 약의 치료는 항암요법 사용에 경험이 있는 의사가 처방하고 모니터링한다. 1. 환자 선택 에스트로겐 수용체-양성(ER+) 및 HER2-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 혈장 검체를 이용하여 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험 방법으로 ESR1 변이 양성임을 확인하여야 한다(사용상의 주의사항 3. 일반적 주의항 참고). 2. 권장 용량 및 용법 이 약의 권장 용량으로 400 mg(200mg 정제 2정)을 1일 1회 경구 투여한다. 이 약은 질병이 진행하거나, 허용 불가능한 독성이 나타날 때까지 치료를 지속하는 것을 권장한다. 매일 거의 동일한 시간에 이 약을 복용해야 한다. 최소 식전 2시간 또는 식후 1시간 공복에 복용한다. 정제는 통째로 삼켜야 한다. 삼키기 전에 정제를 쪼개거나 으깨거나 씹어서는 안 된다. 정제를 쪼개거나 으깨거나 씹어서 복용하는 경우의 영향은 평가되지 않았으며, 이 약의 안전성, 유효성 또는 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 유효 성분에 노출되는 경우 간병인에게 유해할 수 있다. 환자가 이 약의 복용을 잊은 경우, 평소 복용 시간으로부터 6시간 이내에는 해당 용량을 복용할 수 있다. 6시간이 넘은 경우, 그 날은 이 약을 복용하지 않는다. 추가 용량을 복용하지 말고 다음날 평소 복용 시간에 다음 용량을 복용한다. 환자가 이 약을 복용한 후 구토를 한 경우, 해당일에 추가 용량을 복용하지 말고 다음날 평소 복용 시간에 다음 용량을 복용한다. 여성의 경우 자연적 폐경 혹은 외과적 수술이나 난소기능 억제에 의해 폐경 후 상태여야 한다. 폐경 전/폐경 이행기 여성에서 현행 임상 진료 지침에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 작용제와 병용해야 한다. 남성에서 현행 임상 진료 지침에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제와 병용해야 한다.

3. 용량 조절

용량 조절이 필요한 경우 200mg 1일 1회 용량으로 감량한다.

특정 이상반응의 관리를 위해 표1, 2에 제시한대로 이 약의 투여 중단 및/또는 용량 감소가 요구된다. 환자가 200mg 1일 1회 용량에 내약성을 나타내지 못하는 경우 이 약 투여를 중단한다.

표1: 간 독성(ALT 및 AST 증가)에 따른 이 약의 권장 용량 조절

임상적으로 필요시 이 약을 투여하는 동안 ALT 및 AST를 모니터링한다.	
독성[a]	이 약 용량 조절
베이스라인이 정상인 경우, 지속적 또는 재발성 2등급 AST 또는 ALT	베이스라인이 정상인 경우, 베이스라인 또는 1등급 이하로 독성이 회복될 때까지 투여를 보류한다. 용량 감소는 필요하지 않다.
베이스라인이 정상인 경우, 3등급 AST 또는 ALT 또는 베이스라인이 비정상인 경우, 2등급 또는 그 이상 AST 또는 ALT 또는 AST 또는 ALT > 8 × ULN (더 낮은 기준 적용)	베이스라인이 정상인 경우, 베이스라인 또는 1등급 이하로 독성이 회복될 때까지 투여를 보류한다. 회복 후 200mg 1일 1회 용량으로 투여를 재개하거나, 200mg 1일 1회 복용중인 경우, 투여를 중단한다.
베이스라인이 정상인 경우, 4등급 AST 또는 ALT	이 약 투여를 중단한다.
담즙 정체가 없는 상태에서 베이스라인이 정상인 경우, AST 또는 ALT ≥ 3 × ULN이면서 총 빌리루빈(TBL) ≥ 2 × ULN 또는 담즙 정체가 없는 상태에서 베이스라인이 비정상인 경우, AST 또는 ALT ≥ 2 × 베이스라인이면서 총 빌리루빈(TBL) ≥ 2 × ULN	이 약 투여를 중단한다.

a NCI CTCAE v5.0

약어: ALT = 알라닌 아미노전이효소, AST = 아스파르트산 아미노전이효소, ULN = upper limit of normal (정상 범위 상한)

표2: 이상반응에 따른 이 약의 권장 용량 조절(ALT 및 AST 증가 제외)

독성[a]	이 약 용량 조절
최선 지지 치료에도 불구하고 7일 이내 베이스라인 또는 1등급으로 회복되지 않는 지속적 또는 재발성 2등급 독성	베이스라인 또는 1등급 이하로 독성이 회복될 때까지 투여를 보류한다. 용량 감소는 필요하지 않다.
3 등급 (간 이외 무증상 실험실 검사 이상 제외)	베이스라인 또는 1등급 이하로 독성이 회복될 때까지 투여를 보류한다. 회복 후 200mg 1일 1회 용량으로 투여를 재개하거나, 200mg 1일 1회 복용중인 경우, 투여를 중단한다.

4 등급 (간 이외 무증상 실험실 검사 이상 제외)	베이스라인 또는 1 등급 이하로 독성이 회복될 때까지 투여를 보류한다. 회복 후 200mg 1 일 1 회 용량으로 투여를 재개하거나, 200mg 1 일 1 회 복용중인 경우, 투여를 중단한다. 치료를 재개할 경우 면밀히 모니터링한다.

a NCI CTCAE

4. 간장애 환자에서 용량 조절
중등도 (Child-Pugh B) 또는 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에서 이 약 200mg 1일 1회 투여를 권장한다. 이상반응을 적절히 모니터링한다.

5. 강력한 CYP3A 유도제 또는 억제제와 병용
1) 강력한 CYP3A 유도제
강력한 CYP3A 유도제의 병용은 피해야 한다. 강력한 CYP3A 유도제와 병용을 피할 수 없는 경우, 이 약의 용량은 600mg 1일 1회로 증량한다.
2) 강력한 CYP3A 억제제
강력한 CYP3A 억제제의 병용은 피해야 한다. 강력한 CYP3A 억제제와 병용을 피할 수 없는 경우, 이 약의 용량은 200mg 1일 1회로 감량한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 임부 및 수유부(5. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
표 3은 무작위 배정, 공개, 다기관 제3상 시험(EMBER-3) 및 공개, 다기관, 용량 증량 및 용량 확장 제1a/1b상 시험(EMBER)에서 이 약 400 mg 1일 1회를 투여받은 환자 378명의 통합 데이터를 바탕으로 이상반응의 통합 빈도 및 중증도를 나타낸다.
임상적으로 관련성이 있는 가장 흔한 이상반응(≥10%)은 ALT 증가(34.3%), AST 증가(33.2%), 피로(25.7%), 설사(22.5%), 구역(20.1%), 구토(9.0%)였다.
이 약 투여 중 또는 투여 중단 후 30일 이내에 이상반응으로 인한 사망은 환자의 1.3%에서 발생했으며, 이는 급성 심근경색, 심정지, 저혈량성 쇼크, 우심실 부전, 상부 위장관 출혈(각 0.3%)을 포함한다.
중대한 이상반응은 이 약을 투여받은 환자의 10.1%에서 발생했으며, 1% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상반응은 흉막 삼출(1.1%)이었다.
이상반응으로 인해 이 약 투여를 영구 중단한 환자는 3.7%였으며, 2명 이상의 환자에서 발생한 투여 중단 사유는 ALT 증가(0.8%)이었다.
이상반응으로 인해 용량을 감량한 환자는 2.6%였으며, 2명 이상의 환자에서 발생한 경우는 AST 증가(0.5%)과 구역(0.5%)이었다.

이 약을 투여받은 환자의 11.4%는 이상반응으로 인해 투여를 일시 중지하였고, 1% 이상의 빈도로 발생한 이상반응은 구토(1.3%), COVID-19(1.1%), 중성구 수 감소(1.1%)였다.

빈도: 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100-< 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000-1/100), 드물게(≥ 1/10,000 - < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 알려지지 않음(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음). 각 빈도 그룹 내에서 이상 반응은 중증도가 높은 순서대로 제시된다.

표 3. 이 약을 투여한 환자에서 이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게
대사 및 영양장애		식욕 감소[a]
각종 신경계 장애		두통
각종 혈관 장애		정맥혈전색전증[a] 열감 홍조[a]
호흡기, 흉곽 및 종격장애		기침[a]
위장관 장애	설사 구역	구토 변비 복통[a]
근골격 장애	관절 및 근골격통증[b] 등허리 통증	
전신 장애 및 투여부위 병태	피로[a]	
임상검사치 이상[c]	ALT 증가 AST 증가 중성지방 증가	

a 유사한 선호 용어들을 통합한 용어.

b 선호 용어들을 통합한 용어: 관절통, 근육통, 근골격계 불편감, 근골격계 흉통, 근골격계 통증, 팔다리 통증, 목 통증

c 실험실 평가를 기반으로 작성됨.

3. 일반적 주의

1) 이 약은 ESR1 변이가 있는 환자에서만 치료적 이익을 보였으므로, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 ESR1 변이 양성인 유방암의 진단이 필요하다. 임상시험(EMBER-3)에서는 ESR1 변이가 양성임을 확인하기 위해, 중앙 실험실에서 혈장 유래 순환 종양 DNA(ctDNA)에 대해 Guardant360 CDx 분석 검사를 사용하였다.

2) 식이 영향

고지방 식사와 함께 복용 시 이 약의 노출은 알려져 있지 않다. 음식 섭취 시 노출이 높아질 수 있으므로 공복 상태에서 복용해야 한다.

3) 배태자 독성

이 약의 작용 기전 및 동물을 대상으로 한 배태자 독성시험 결과에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 임신한 랫드에 대한 생식독성시험에서 기관형성 기간 동안 임루네스트란트 투여 시 사람 최대 권장용량에서의 노출 보다 낮은 모체의 노출에서 배태자 사망 및 태자 기형 등이 확인되었다. 임부 및 임신할 가능성이 있는 여성에게 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 최소 1주 동안 매우 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성의 파트너가 있는 남성은 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 최소 1주 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하여야 한다

(5. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).
4) 운전 및 기계조작에 대한 영향
이 약은 운전 및 기계조작에 대한 영향이 없거나 미미하다. 그러나 이 약 복용시 피로와 무기력이 보고된 경우가 있으므로, 운전이나 기계조작 시 이러한 이상반응을 경험한 환자는 주의가 필요하다

4. 상호작용
1) 다른 의약품이 이 약에 영향을 미칠 가능성
① 강력한 CYP3A 억제제
이트라코나졸(강력한 CYP3A 억제제)과 이 약의 병용투여시 이 약의 AUC 및 Cmax가 각각 2.11배 및 1.87배 증가하였다. 임루네스트란트는 CYP3A의 기질이므로, 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시 임루네스트란트의 노출이 증가하여 약물 관련 이상반응 발생의 위험성이 증가할 수 있다. 그러므로, 강력한 CYP3A 억제제와의 병용은 피해야 한다. 강력한 CYP3A 억제제를 피할 수 없는 경우, 이 약의 용량은 200mg 1일 1회로 감량한다.
② 강력한 CYP3A 유도제
카르바마제핀(강력한 CYP3A 유도제)과 이 약의 병용투여시 이 약의 AUC 및 Cmax가 각각 42% 및 29% 감소하였다. 임루네스트란트는 CYP3A의 기질이므로, 강력한 CYP3A 유도제와 병용투여 시 임루네스트란트의 노출이 감소하여 이 약의 유효성이 감소할 수 있다. 그러므로, 강력한 CYP3A 유도제와 이 약의 병용은 피해야 한다. 강력한 CYP3A 유도제와 병용을 피할 수 없는 경우, 이 약의 용량은 600mg 1일 1회로 증량한다.
③ 위산 억제제
오메프라졸(프로톤 펌프 억제제)과 이 약의 병용투여시 이 약의 약동학은 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다.
2) 이 약이 다른 의약품에 영향을 미칠 가능성
① CYP2D6 기질
덱스트로메토르판(CYP2D6 기질)과 이 약의 병용투여시 덱스트로메토르판의 AUC 및 Cmax는 각각 1.33배 및 1.43배 증가하였다. 약간의 농도 증가로 중대한 이상반응이 나타날 수 있다고 알려진 경우, 이 약과의 병용은 피해야 한다.
② P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp) 기질
디곡신(P-gp 기질)과 이 약의 병용투여시 AUC 및 Cmax는 각각 1.39배 및 1.6배 증가하였다. 임루네스트란트는 p-gp를 억제한다. 임루네스트란트는 P-gp 기질 약물의 노출을 증가시켜 약물 관련 이상반응 발생의 위험성이 증가할 수 있다. 그러므로, 약간의 농도 증가로 중대한 이상반응이 나타날 수 있다고 알려진 경우, 이 약과의 병용은 피해야 한다.
③ BCRP 기질
로수바스타틴(BCRP 기질)과 이 약의 병용투여시 AUC 및 Cmax는 각각 1.49배 및 1.65배 증가하였다. 임루네스트란트는 BCRP를 억제한다. 임루네스트란트는 BCRP 기질 약물의 노출을 증가시켜 약물 관련 이상반응 발생의 위험성이 증가할 수 있다. 그러므로, 약간의 농도 증가로 중대한 이상반응이 나타날 수 있다고 알려진 경우, 이 약과의 병용은 피해야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임신한 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없다. 이 약의 작용 기전과 동물을 대상으로 한 배태자 독성 시험 결과에 따르면, 이 약은 임신한 여성에게 투여할 경우 태아에게 유해할 수 있다. 임신 중이거나 피임을 하지 않는 가임기 여성에서 이 약을 사용해서는 안 된다. 이 약을 복용하는 동안 임

신하는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험 및 유산의 잠재적 위험에 대해 환자에게 알려야 한다.
2) 수유부
이 약 또는 그 대사물이 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유 수유 중인 영아에서 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유 중인 여성은 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 모유 수유를 해서는 안 된다.
3) 가임 여성/남성의 피임
이 약 투여를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인해야 한다. 가임 여성 및 남성에게 이 약 투여기간 동안과 마지막 투여 후 최소 1주 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하여야 한다.
4) 생식능
동물시험 결과 및 그 작용 기전에 근거하여, 이 약은 가임 여성 및 남성의 생식능을 손상시킬 수 있다.

6. 소아에 대한 투여
18세 이하 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 75세 이상 환자에 대한 자료는 제한적이다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등도 신장애가 있는 환자에게 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 신장애, 말기 신장 질환 환자 또는 투석 중인 환자에서 이 약의 노출이 증가할 수 있다는 데이터가 제한적으로 있으나, 확립되지는 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 간장애(Child-Pugh A) 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등증(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C) 간장애 환자에서 이 약은 200mg 1일 1회로 감량한다.

10. 과량투여 시의 처치
이 약의 과량투여에 따른 증상은 알려지지 않았다. 권장 용량보다 높은 용량 투여로 보고된 약물이상반응은 알려진 안전성 프로필과 일치했다. 고용량에서 가장 흔하게 나타난 약물이상반응은 설사, 구역, 피로 및 관절통이었다. 이 약 과량 복용에 대해 알려진 해독제는 없다. 환자를 면밀히 모니터링하고 지지 치료를 제공해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약력학적 특성
① 작용 기전
임루네스트란트는 에스트로겐 수용체 α (estrogen receptor α, ER α)에 결합하는 에스트로겐 수용체 α (ER α)의 길항제이다. 생체 외(in vitro) 시험에서 임루네스트란트는 ER α 를 분해하여 ER+ 유방암 세포에

서 에스트로겐 수용체 의존적 유전자 전사 및 세포 증식을 억제시켰다. 임루네스트란트는 ESR1 돌연변이가 있는 모델을 포함하여 ER+ 유방암 이종이식 모델에서 생체 내(in vivo) 항종양 활성을 보였다.

② 약력학적 효과

심장 전기생리학

QTc 간격에 대한 임루네스트란트의 영향을 임상시험(EMBER)에서 약동학 검체 및 QTcF 결과 확인이 가능한 79명의 환자를 대상으로 평가하였다. 연구 결과, 200 mg ~ 1200 mg 용량 범위 전반에서 임루네스트란트 농도는 QTc 간격에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났으며, 400 mg 투여시의 C_{max}에서 평균 △QTc의 90% 신뢰구간 상한값은 10 ms 미만이었다(베이스라인 대비 변화 1.72 ms, 90% 신뢰구간: -0.43, 3.87).

2) 약동학적 특성

임루네스트란트 400 mg 1일 1회 권장 용량 투여 후 임루네스트란트의 항정상태 평균(CV%) 최대 농도(C_{max})는 141 ng/mL(45%)이고 농도-시간 곡선하면적(AUC_{0-24h})은 2,400 ng*h/mL(46%)이다. 1일 1회 200 mg ~ 1200 mg 용량 범위(권장용량의 0.5 ~ 3배)에서 임루네스트란트의 C_{max} 및 AUC는 용량 비례적으로 증가한다.

① 흡수

임루네스트란트 400 mg 단회 경구투여 후 임루네스트란트의 평균(CV%) 절대 생체이용률은 10.5%(32%)이다. 최고 혈장 농도 도달 시간(t_{max}) 중앙값은 약 4시간이다.

저지방 식사(지방100 ~ 125칼로리를 포함하는 약400 ~ 500칼로리)와 함께 임루네스트란트 400 mg 투여는 공복 투여에 비해 C_{max}를 3.55배, $AUC_{(0-\infty)}$를 2.04배 증가시켰다. 고지방 식사가 있는 상태에서의 임루네스트란트 노출은 알려져 있지 않다.

② 분포

진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 임루네스트란트의 평균(CV%) 겉보기 중심 분포용적은 4310 L(69%)이다. 임상적으로 유의미한 농도에서 임루네스트란트의 사람단백질 결합은 99.93 ~ 99.96%이다.

③ 대사

임루네스트란트는 황산화, CYP3A4 산화, 직접 글루쿠로니드화에 의해 대사된다.

생체 외 시험에서 임루네스트란트는 P-gp의 기질이지만 BCRP, OCT1, OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질은 아닌 것으로 나타났다.

임루네스트란트와 퀴니딘(P-gp 억제제)의 병용투여는 임루네스트란트의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았다.

④ 배설

임루네스트란트의 소실 반감기는 약 30시간이고 평균(CV%) 겉보기 청소율은 166 L/h(51%)이다. 건강한 시험대상자에게 방사성 표지한 임루네스트란트를 400 mg 용량으로 단회 투여 후, 용량의 97.3%가 대변에서, 0.278%가 소변에서 회수되었다.

⑤ 신장애

집단 약동학 분석에서, 경증 신장애(60 mL/min ≤ eGFR <90 mL/min) 및 중등증 신장애(30 mL/min ≤ eGFR <60 mL/min)는 임루네스트란트 노출에 영향을 미치지 않았다. 중증 신장애(15 mL/min ≤ eGFR <30 mL/min)에서 영향은 임상시험에 참여한 2명의 제한적인 데이터를 기반으로 노출이 증가할 수 있음을 보여주었다. 투석 중인 환자에서 임루네스트란트의 약동학은 알려져 있지 않다.

⑥ 간장애

경증 간장애(Child-Pugh A) 시험대상자에서 임루네스트란트의 약동학에 임상적으로 유의한 차이는 없었다. 중등증 간장애(Child-Pugh B) 시험대상자에서 임루네스트란트의 비결합 AUC는 1.82배 증가

했고, 중증 간장애(Child-Pugh C) 시험대상자에서 용량 정규화 비결합 AUC는 2.33배 증가했다.
⑦ 기타
집단 약동학 분석에서, 연령(범위: 28세 ~ 95세), 인종 및 체중(범위: 36 kg ~ 145 kg)은 임루네스트란트의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다.

3) 임상시험
이 약의 유효성 및 안전성은 아로마타제 억제제(aromatase inhibitor, AI) 단독 또는 CDK4/6 억제제와의 병용요법으로 치료받은 ER+, HER2- 국소 진행성(수술에 의한 근치적 치료에 적합하지 않음) 또는 전이성 유방암(metastatic breast cancer, mBC) 성인 환자를 대상으로 한 제3상 다국가, 무작위배정, 공개 임상시험인 EMBER-3에서 평가되었다.
시험대상자는 이전에 보조요법 또는 전이성 환경에서 아로마타제 억제제(AI)를 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용하여 투여받았고 다음 중 하나에 해당하는 ER-양성, HER2-음성 진행성 유방암이 있는 폐경 전/폐경 이행기, 폐경 후 여성 또는 남성(≥18세)을 선정하였다:
· 조기 유방암에 대해 아로마타제 억제제(AI) 단독 또는 CDK4/6 억제제를 병용하여 보조요법을 받는 동안 또는 완료한 후 12개월 이내에 재발을 경험한 경우,
· 보조요법 완료 후 > 12개월 시점에 재발 후 아로마타제 억제제(AI) 단독 또는 CDK4/6 억제제를 병용하여 투여 중 또는 투여 후 질병 진행을 경험한 경우, 또는
· 새로운 전이성 질환을 진단받았고 아로마타제 억제제(AI) 단독 또는 CDK4/6 억제제를 병용하여 투여 중 또는 투여 후 질병 진행을 경험한 경우
모든 환자는 동부종양학협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 전신 수행상태가 0 또는 1이고 고형암 반응평가기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 버전 1.1에 따라 평가 가능한 병변, 즉 평가 가능한 병변이 있는 측정 가능한 질병 또는 골 단독 질병이 있어야 했다. 임상적으로 필요시 폐경 전/폐경 이행기 여성과 남성에게 LHRH 작용제를 투여하였다. 증상이 있는 전이성 내장 질환이 있는 환자와 심장 질환을 동반한 환자는 제외되었다. 환자들은 ESR1 돌연변이 상태와 관계없이 등록되었다. ESR1 돌연변이 상태는 혈장 검체로 Guardant360 CDx 분석 검사를 사용하여 순환 종양 데옥시리보핵산(circulating tumour deoxyribonucleic acid, ctDNA)으로 측정했다.
시험대상자 총 874명이 다음 3개 군으로 1:1:1 무작위배정되었다: 이 약 400 mg 1일 1회 경구 투여(A군), 시험자가 선택한 표준치료(standard of care, SOC)(풀베스트란트 또는 엑스메스탄)(B군) 또는 이 약 400 mg과 아베마시클립 병용요법(C군). 시험자가 선택한 내분비 요법에 무작위배정된 330명의 환자(B군) 중 292명은 풀베스트란트(90%)를 투여받았고 32명은 엑스메스탄(10%)을 투여받았다.
무작위배정은 CDK4/6 억제제를 사용한 이전 치료(유 vs 무), 내장 전이의 존재(유 vs 무), 지역(동아시아 vs 북미/서유럽 vs 기타)에 따라 층화되었다.
인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 투여군 간에 균형을 잘 이루었다. 전체 시험 모집단의 베이스라인 인구통계는 다음과 같았다: 연령 중앙값은 61세(범위: 27~89세), 13%는 75세 이상, 99%는 여성, 56%는 백인, 30%는 아시아인, 3%는 흑인, 11%는 기타 또는 결측이었다. 대다수의 환자는 1차 요법 환경(33%)과 비교하여 2차 요법 진행성 환경(67%)에서 치료를 받았으며, 대다수는 이전에 CDK4/6 억제제를 투여받았다(60%). 베이스라인 ECOG 전신수행상태는 0(65%) 또는 1(35%)이었다. ESR1 변이 양성인 하위집단의 인구통계는 일반적으로 보다 광범위한 시험 모집단을 대표했다.
일차 유효성 평가변수는 시험자가 평가한 무진행 생존(progression-free survival, PFS)이었다. 주요 이차 평가변수는 전체 생존(overall survival, OS)이었다.

EMBER-3: ESR1 변이 양성인 환자에 대한 이 약 단독요법

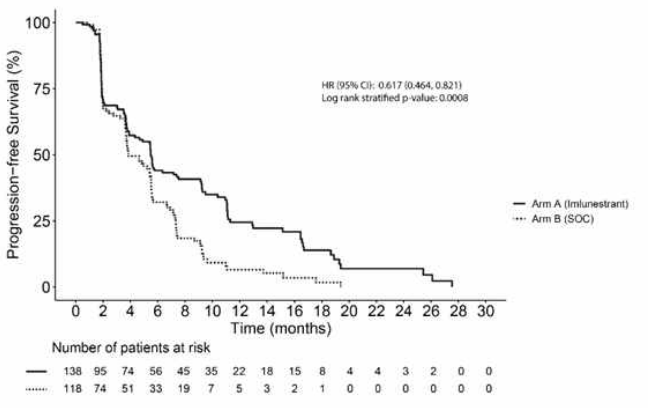
일차 분석 시점(2024 년 6 월 24 일 자료마감)에 ESR1 변이 양성인 하위집단 중 이 약 단독요법군에서 표준 치료(SOC) 투여군 대비 통계적으로 유의한 PFS 개선이 관찰되었다. 시험자 평가 기반의 PFS 결과는 눈가림된 독립적 중앙 평가(BIRC)와 일치하였다. ESR1 변이 유무와 관계없이 전체 분석 대상군(ITT)에서 이 약 단독요법과 표준 치료(SOC)의 비교는 통계적으로 유의하지 않았다. 일차 분석 시점에 전체 사망률은 31%로, 전체 생존기간을 평가할 수준에 도달하지 않았다.

표4: 임상시험(EMBER-3)에서 ESR1 변이 양성인 하위집단 중, 이 약 단독요법을 투여받은 환자에서의 유효성 자료 요약

	이 약 N=138	표준 치료 N=118
무진행 생존(Progression-free Survival)		
사건 발생 수, n (%)	109 (79)	102 (86.4)
PFS 중앙값, 개월(95% CI)*	5.5 (3.9,7.4)	3.8 (3.7,5.5)
위험비(95% CI)**	0.617 (0.464, 0.821)	
p-값(양측 검정)**	0.0008	

CI=신뢰구간; ESR1 = 에스트로겐 수용체 1.
* Kaplan-Meier 추정치; 95% 신뢰구간은 Brookmeyer-Crowley 방법에 기반함.
** Cox 비례위험 모델 및 CDK4/6 억제제 이전 치료 여부(예 vs 아니오)와 내장 전이 유무(예 vs 아니오)에 따라 층화된 로그 순위 검정 결과.
자료 마감일: 2024 년 6 월 24 일
CDK4/6 억제제 치료 경험이 없는 환자군에서, 이 약 투여군의 PFS 중앙값은 11.1 개월(95% CI: 5.5, 16.5)이었고, 표준치료(SOC)군의 PFS 중앙값은 5.7 개월(95% CI: 3.8, 7.4)이었다(HR = 0.42; 95% CI: 0.25, 0.72). CDK4/6 억제제 이전 치료 경험이 있는 환자군에서, 이 약 투여군의 PFS 중앙값은 3.9 개월(95% CI: 2.0, 5.6)이었고, 표준치료(SOC)군의 PFS 중앙값은 3.7 개월(95% CI: 2.2, 4.6)이었다(HR = 0.72; 95% CI: 0.52, 1.0).

그림 1: 임상시험(EMBER-3)에서 ESR1 변이 양성인 하위집단 중, 이 약 단독요법을 투여받은 환자에서의 Kaplan-Meier 곡선



4) 비임상 안전성 자료

① 반복 투여 독성
랫드 및 원숭이 대상 반복투여 시험결과, 임상적으로 유의미한 노출 수준에서 관찰된 이상 반응으로는 원숭이에서 난소 낭종 및 난소 무게의 현저한 증가, 자궁 내막 및 자궁근육의 위축, 자궁경부의 상피 및 기질의 위축, 그리고 질 상피의 위축이 있었다. 원숭이의 장간막 림프절과 회장에서 대식세포의 경미하고 유해하지 않은 공포화 현상이 나타났으며, 이는 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24})에 비해 각각 0.8 배 및 11 배 높은 노출 수준에서 발생했다. 랫드에서도 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24}) 대비 4 배 높은 노출 수준에서 유사한 영향이 관찰되었다. 랫드에서 나타난 다른 중요한 영향으로는 방광 이행 상피의 과형성, 경미하거나 경증의 신장 세뇨관 변성, 경미한 신우 염증, 경미하거나 경증의 수정체 섬유 변성, 독성으로 간주되지 않는 암컷에서의 뇌하수체 원위부 비대, 뇌하수체 무게 감소, 부신 피질 위축 또는 비대가 있으며, 이러한 영향은 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24}) 대비 최소 4 배 이상 높은 노출 수준에서 발생했다.
② 유전독성
유전독성 가능성에 대한 기존 연구를 바탕으로 볼 때 사람에게 특이적인 위해성은 없음을 보여준다.
③ 생식 및 발달 독성
동물에서의 결과와 그 작용 기전에 근거하여, 임루네스트란트는 남성 및 여성의 생식 능력에 영향을 미칠 수 있으며, 이러한 영향은 일반적으로 가역적이다. 또한 임신 중 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 랫드와 원숭이에서 난소 낭종 및 질, 자궁경부 또는 자궁 위축이 관찰되었으며, 이는 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24}) 대비 각각 4 배 및 0.8 배 높은 노출 수준에서 나타났다. 랫드에서는 추가적인 생식 관련 이상 소견으로 발정 주기 중단, 암컷 유선 상피의 소엽 증식 또는 비대, 정자 잔류, 부고환 내강의 세포 파편 축적이 관찰되었으며, 이는 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24}) 대비 최소 4 배 높은 노출 수준에서 발생하였다.
동물시험에서, 기관형성 기간 동안 임신한 랫드에서 임루네스트란트 0.3, 3, 30 mg/kg/day를 투여하였다. 임루네스트란트 ≥ 0.3 mg/kg/day에서(사람 권장용량 400mg에서 노출의 약 0.1배) 배태자 사망 증가(재흡수 증가 및 살아있는 태자 수 감소), ≥ 3 mg/kg/day(사람 권장용량 400mg에서 노출의 약 1 배)에서 조기 분만, 태자 기형(작은 턱, 돌출된 혀, 부적절하게 회전되고 과신전된 뒷다리 포함) 및 변이(피하 국소 부종)가 확인되었다.
④ 발암성
발암성 시험은 수행되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30° C)보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국릴리(유), 대한민국, 서울특별시 중구 후암로 110 17층, 18층 일부
전공정위탁제조(제조의뢰자), Eli Lilly Nederland B.V., 네덜란드, Papendorpseweg 83, Utrecht, 3528 BJ
전공정위탁제조(제조자), Recipharm Leganes S.L.U., 스페인, Calle Severo Ochoa 13, Leganes, Madrid, 28914, Spain

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 임루네스트란트토실산염

- 등록번호 : 수253-14-ND
- 문서번호(연계심사문서번호) : v1.0.0
- 제조소 명칭 : Eli Lilly Kinsale Limited
- 소재지 : Dunderrow, Kinsale, Co. Cork

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(시판 후 임상시험)** '이전에 내분비 요법을 받은 에스트로겐 수용체 양성, HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자들에서 Imlunestrant, 시험자가 선택한 내분비 요법, 및 Imlunestrant + Abemaciclib을 비교하는 제 3상, 무작위 배정, 공개 시험'의 최종 생존기간(OS)분석을 포함한 임상시험보고서 제출

* '의약품의 품목허가신고심사규정' 제7조(심사자료의 요건) 제6호마목

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2025.1.31.	-	-	-	2025.1.31.
보완요청 일자	2025.4.22. 2026.1.26.	2025.4.22.	2025.4.22. 2026.1.26.	2025.5.26.	2025.4.22.
보완접수 일자	2025.12.22. 2026.2.5.	2025.12.22.	2025.12.22. 2026.2.5.	2026.1.8.	2025.12.22.
최종처리 일자	2026.2.13.	2025.12.27.	2026.2.12.	2026.1.9.	2026.2.13.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																					
	1	2																3				4						5				6		7	8	비고
		가								나								가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)		1)	2)	1)	2)																
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	×	○	○	○	×	△	○	○	○	○	○	○	○	○	
면제사유																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 구조결정에 관한 자료
      2) 물리화학적 성질에 관한 자료
      3) 제조방법에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
      7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      8) 용기 및 포장에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
      6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
      7) 용기 및 포장에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
      2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료
  가. 단회투여독성시험자료
  나. 반복투여독성시험자료
  다. 유전독성시험자료
  라. 생식발생독성시험자료
  마. 발암성시험자료
  바. 기타독성시험자료
    1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
    2) 의존성
    3) 항원성 및 면역독성
    4) 작용기전독성
    5) 대사물
    6) 불순물
    7) 기타
5. 약리작용에 관한 자료
  가. 효력시험자료
  나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
  다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
    1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
    2) 흡수
    3) 분포
    4) 대사
    5) 배설
  라. 약물상호작용 등에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
  가. 임상시험자료집
    1) 생물약제학 시험보고서
    2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
    3) 약동학(PK) 시험보고서
    4) 약력학(PD) 시험 보고서
    5) 유효성과 안전성 시험 보고서
    6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
    7) 증례기록서와 개별 환자 목록
  나. 가교자료
  다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품의 품목허가 신청 건임
- 신청품목에 대해 총 9건(1상 8건, 3상 1건)의 임상시험 결과가 제출되었음.
  - 신청 효능효과를 뒷받침하기 위한 핵심임상시험으로 아로마타제 억제제(AI) 단독 또는 CDK4/6 억제제와의 병용요법으로 치료받은 ER+, HER2- 국소 진행성(수술에 의한 근치적 치료에 적합하지 않음) 또는 전이성 유방암(metastatic breast cancer, mBC) 성인 환자를 대상으로 한 제3상 다국가, 무작위배정, 공개 임상시험인 제3상 임상시험(EMBER-3)이 제출되었음.
  - ESR1 변이 양성인 하위집단 중 임루네스트란트 단독요법군에서 표준치료 투여군 대비 통계적으로 유의한 PFS 개선이 관찰되었으며(HR 0.617, p=0.0008), PFS가 약 1.64개월 연장되었음(임루네스트란트 단독요법군은 5.49개월(95%CI 3.91, 7.39) vs 3.84개월(95%CI 3.68, 5.52). 아울러 전체 생존(OS)에 대해 OS에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않는 것으로 보이며 안전성 프로파일이 다른 항암 ESR1 변이가 있는 환자에서 임루네스트란트의 유익성이 위해성을 상회함. 현재까지 확보된 자료에 근거할 때 OS에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않는 것으로 보이나, 사전에 정의한 통계적 유의성이 확인되지 않았으며 ESR1m 집단에서 일차 분석(PO) 및 중간분석 시 전체생존(OS)이 성숙하지 않으므로(약 43%), 전체 생존(OS)의 최종 결과에 대하여 추후 확인 필요
- 가교자료와 관련하여,
  - ICH E5 부록 D에 따른 약물 감수성 평가 결과, 동 품목은 민족적 감수성이 높을 것으로 예상되지 않았음. 집단 약동학 분석 결과에서도 인종에 따른 차이가 관찰되지 않았음. 추가로 분석된 동아시아 인종(한국, 일본, 중국, 타이완)과 비아시아 인종 간 비교 결과에서도 유의미한 PK 경향은 관찰되지 않았음
  - 한국인이 포함된 다국가 제3상 임상시험(EMBER-3)에서 한국인, 동아시아 및 전체 집단 간 안전성 및 유효성 프로파일 비교자료를 제시하였으며, 한국인에서의 안전성과 유효성은 동아시아 집단 및 전체 집단과 유사할 것으로 예측되며 한국인에서 별도 용량 설정은 불필요할 것으로 사료됨
- 비임상시험자료와 관련하여, 동 규정의 [별표 1]에서 요구하는 신약에 대한 독성시험자료 중 반복, 유전, 생식(Seg II) 및 기타 독성(국소, 광독성) 자료, 안전성약리시험자료 및 ADME자료를 제출하였으며 핵심시험을 포함하여 대부분 GLP를 준수함
  - 랫드(최대 6개월) 및 원숭이(최대 3개월) 대상 반복투여독성시험 결과, 원숭이에서 난소 낭종 및 난소 무게의 현저한 증가, 자궁 내막 및 자궁근육의 위축, 자궁경부의 상피 및 기질의 위축, 그리고 질 상피의 위축이 있었음. 원숭이의 장간막 림프절과 회장에서 대식세포의 경미하고 유해하지 않은 공포화 현상이 나타났으며, 이는 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24})에 비해 각각 0.8배 및 11배 높은 노출 수준에서 발생했음. 랫드에서도 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24}) 대비 4배 높은 노출 수준에서 유사한 영향이 관찰되었음. 랫드에서 나타난 다른 중요한 영향으로는 방광 이행 상피의 과형성, 경미하거나 경증의 신장 세뇨관 변성, 경미한 신우 염증, 경미하거나 경증의 수정체 섬유 변성, 독성으로 간주되지 않는 암컷에서의 뇌하수체 원위부 비대, 뇌하수체 무게 감소, 부신 피질 위축 또는 비대가 있으며, 이러한 영향은 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24}) 대비 최소 4배 이상 높은 노출 수준에서 발생했음
  - 배·태자 발생시험 결과, 사람에서 권장용량 투여시 노출 대비 낮은 노출수준에 배태자 사망 증가, 태자 기형 및 변이가 확인되었으며, NOAEL은 확립되지 않았음. 이 약의 작용 기전과 동물을 대상으로 한 배태자 독성 시험 결과에 따르면, 이 약은 임신한 여성에게 투여할 경우 태아에게 유해할 수 있다. 임신 중이거나 피임을 하지 않는 가임기 여성에서 이 약 투여는 피해야 하며 이에 대하여 허가사항에 반영되었음
  - 유전독성 시험의 경우, *in vitro* 시험 중 복귀 돌연변이 시험 음성, TK6 림프구에서 생체 외 소핵시험 양성이 관찰되었으나, *in vivo* 시험 중 소핵시험 및 코멧시험 2종에서 음성으로 확인되어 시험약의

유전독성에 대한 위험성은 비교적 낮은 것으로 판단됨
- 발암성 시험은 수행되지 않음
- 임루네스트란트는 에스트로겐 수용체 α(estrogen receptor α, ER α)에 결합하는 에스트로겐 수용체 α(ER α)의 길항제로, 생체 외(in vitro) 시험에서 임루네스트란트는 ER α를 분해하여 ER+ 유방암 세포에서 에스트로겐 수용체 의존적 유전자 전사 및 세포 증식을 억제시켰음. 임루네스트란트는 ESR1 돌연변이가 있는 모델을 포함하여 ER+ 유방암 이종이식 모델에서 생체 내(in vivo) 항종양 활성을 보였음
- 임루네스트란트의 hERG에 대한 IC_{50}값은 > 1 μM로 추정되었으며, 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계에 미치는 영향은 관찰되지 않음

- 제출된 핵심임상시험 결과, 전반적 임상시험에서 발생한 안전성 및 비임상시험 결과, 가교자료를 종합적으로 검토하였을 때 신청 질환에 대하여 임상적 유익성이 있을 것으로 사료됨

[약어 및 정의]

- AI : aromatase inhibitor, 아로마타제 억제제
- ABC : advanced breast cancer, 진행성 유방암
- CBR : clinical benefit rate, 임상적 이익률
- CDK : cyclin-dependent kinase, 사이클린-의존성 키나제
- CDK4/6i : CDK4/6 inhibitor, CDK4/6 억제제
- CSF : chemotherapy-free survival, 항암화학요법 없는 생존
- CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events, 이상반응 공통 용어 기준
- ctDNA : Circulating tumor DNA, 순환 종양 DNA
- DoR : duration of response, 반응 지속 기간
- EBC : early breast cancer, 조기 유방암
- ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, 동부 종양학 협력 그룹
- EORTC IL 19 : European Organization for Research and Treatment of Cancer Item Library 19, 유럽 암 연구 및 치료 기구 Item Library 19
- EORTC QLQ-C30 : European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, 유럽 암 연구 및 치료 기구 삶의 질 질문지 핵심 30
- EQ-5D-5L : 5-level- EuroQol, 5-수준-EuroQoL
- ER : estrogen receptor, 에스트로겐 수용체
- ET : endocrine treatment, 내분비 요법
- GnRH : gonadotropin-releasing hormone, 성선자극호르몬-방출 호르몬
- HER2- : human epidermal growth factor receptor 2-negative, 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2-음성
- HR+ : hormone receptor-positive, 호르몬 수용체 양성
- HRQOL : Health Related Quality of Life, 건강과 관련된 삶의 질
- MBC : metastatic breast cancer, 전이성 유방암
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network, 국립 종합 암 네트워크
- NRS : numeric rating scale, 수치 평가 척도
- SERD : selective oestrogen receptor degrader, 선택적 에스트로겐 수용체 분해제
- ORR : objective response rate, 객관적 반응률
- OS : overall survival, 전체 생존
- OFS : ovarian function suppression, 난소 기능 억제제

- PFS : progression-free survival, 무진행 생존
- PGIS : Patient's Global Impression of Symptoms, 증상에 대한 환자의 전반적 인상
- PROs : patient-reported outcomes, 환자가 보고한 결과
- PS : performance status, 일상생활 수행상태
- SRE : skeletal-related event, 골격과 관련된 사건
- TTC : time to chemotherapy, 항암화학요법까지 걸린 시간

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 인루리오정200밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제
- 약리작용 기전 : 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD) 및 에스트로겐 수용체 α(estrogen receptor α, ERα)의 완전 길항제

1.2. 기원 및 개발경위

- 임루네스트란트는 경구용 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(SERD) 및 에스트로겐 수용체 α(ERα)의 완전 길항제로 에스트로겐 수용체-양성(ER+) 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2-음성(HER2-), 에스트로겐 수용체1(ESR1) 변이가 있는, 이전에 내분비 요법을 받은 성인 환자의 진행성 또는 전이성 유방암 치료를 위한 단독투여 목적으로 개발함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대상 모집단은 에스트로겐 수용체-양성(ER+) 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2-음성(HER2-) 환자로서 이전에 내분비 요법을 받은 성인 환자의 진행성 또는 전이성 유방암 치료를 위한 단독(에스트로겐 수용체1(ESR1) 변이 있음) 및 아베마시클립과의 병용요법임
- NCCN 가이드라인 (ver 1. 2025.)
  - HR+, HER2- 재발성/IV 기 BC 인 폐경 후 여성에게 선호되는 요법에는 AI 와 병용하는 CDK4/6i, CDK4/6i를 병용하거나, 병용하지 않는 풀베스트란트 또는 비스테로이드성 AI(아나스트로졸, 레트로졸)를 병용하는 풀베스트란트가 포함됨. 기타 권장 요법으로는 비스테로이드성 AI, 엑스메스탄, 타목시펜 또는 토레미펜이 포함됨
  - 폐경 전 여성에 대한 1차 ET에는 폐경 후 여성을 위한 이전에 기재된 ET 중 하나 또는 선택적 ER 조절제와 함께 난소 억제 또는 절제를 포함함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 이 성분 또는 이 성분계열의 알려진 일반적인 부작용이나 특성 : 간독성, 위장관계 독성, 혈액학적 변화, 여성 생식 기관에의 영향, 골다공증, 골절(관절통, 근육통 포함) 발생 위험 증가, 배태자 독성 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

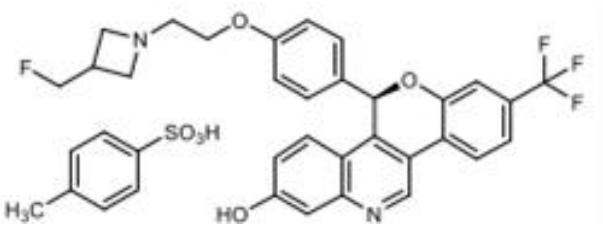
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 임루네스트란트토실산염
- 일반명 : Imlunestrant Tosylate
- 분자식 : Free Base $C_{29}H_{24}F_4N_2O_3$ (524.52 g/mol)

  염형태 $C_{29}H_{24}F_4N_2O_3.C_7H_8O_3S$, (696.71 g/mol)
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타 (결정형, 입도)) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 안정성시험을 안정성 배치와 상용배치를 모두 제출하였음

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	LLDPE(linear	기준 내 적합

가속시험	40℃/75% RH	low-density polyethylene)	기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치는 신청품목과 원료약품 및 그 분량이 동일함.
- Primary 안정성 시험 장기 24개월 및 가속 6개월 안정성시험 자료를 제출하였으며, 실생산 크기의 장기 6개월 및 가속 6개월 안정성 시험을 제출하였음. 원료약품 및 그 분량, 포장용기는 동일함.

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	PCTFE-PVC/Al-Foil 블리스터	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합
가혹시험	1,200,000 lux	Open	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1 ~ 30°C)보관, 제조일로부터 36개월
- FDA: 20~25°C 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- Primary 안정성 시험 장기 24개월 및 가속 6개월 안정성시험 자료를 제출하였으며, 실생산 크기의 장기 6개월 및 가속 6개월 안정성 시험을 제출하였음. 해당 시험 결과 기준 내에 적합하였으며, 유연물질이나 함량을 외삽한 결과 신청한 사용기간을 만족할 수 있기 때문에 해당 자료를 바탕으로 제조일로부터 36개월의 사용기간 설정이 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

●독성시험 요약표

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (NOAEL)	GLP 준수	study #	주요 결과
반복투여 독성시험	SD랫드 (암수 각 5마리/군)	경구	14일, QD	0, 30, 300, 1000 mg/kg/day	×	130-699	· LD_{50} 1000 추정 (사망 개체 있음)
	SD랫드 (암수 각 10마리/군)	경구	4주, QD (2주 회복)	0, 30, 100(♂), 300 mg/kg/day	○	8002568	· 300 용량에서 사망 발생 · 모든 용량에서 암컷 생식기계 영향 관찰, 일부 회복 경향 확인
	SD랫드 (암수 각 10마리/군)	경구	3개월, QD (6주 회복)	0, 10, 30, 150 mg/kg/day	○	8003221	· 비생식기계 독성 NOAEL 150 · 모든 용량에서 암컷 생식기계 영향 관찰, 일부 회복 경향 확인 · ≥30에서 수컷

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (NOAEL)	GLP 준수	study #	주요 결과
								생식기계 영향 관찰
		SD랫드 (암수 각 15마리/군)	경구	6개월, QD (3개월 회복)	0, 10, 30, 60, 150 mg/kg/day	○	8003353	· 비생식기계 독성 NOAEL 30 · 150에서 비뇨기계 영향, 사망 발생 · 모든 용량에서 암컷 생식기계 영향 관찰, 일부 회복 경향 확인 · ≥30에서 수컷 생식기계 영향 관찰 · 150에서 비가역적 안구독성 관찰
		시노몰구스 원숭이 (암수 각 1마리/군)	경구	7일, QD	100, 1000 mg/kg/day	×	130-698	· LD_{50} >600 추정 (사망 개체 없음)
		시노몰구스 원숭이 (암수 각 3마리/군)	경구	4주, QD	0, 30, 150, 600 mg/kg/day	○	8002569	· 비생식기계 독성 NOAEL 600 · 모든 용량에서 암컷 생식기계 영향 관찰, 일부 회복 경향 확인
		시노몰구스 원숭이 (암수 각 4마리/군)	경구	3개월, QD	0, 15, 100, 600 mg/kg/day	○	8003147	· 비생식기계 독성 NOAEL 600 · 모든 용량에서 암컷 생식기계 영향 관찰, 일부 회복 경향 확인
유전독성시험	복귀돌연변이	*S. typhimurium* (TA98, 100, 1535, TAP1537), *Escherichia coli* (WP2 uvrA)	-	-	0.16, 5.00, 16.0, 50.0, 160, 500, 1600, 5000 ug/plate ± S9	○	00353453	· 음성
	체외 소핵	TK6 cells (human peripheral blood lymphocytes)	-	4h, ±S9 27h, -S9	3.31~20 ug/mL	○	AG12ER.361CRESTICH.BTL	· 염색체 손상 양성 · +S9, 용량 의존적 소핵 증가 관찰
	체내 소핵	SD랫드	경구	2일	0, 500, 1000,	○	AG12ER.	· 음성

시험종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (NOAEL)	GLP 준수	study #	주요 결과
		(암수 각 6마리/군)			2000 mg/kg/day		125021ICH.BTL	
	체내 코멧	SD랫드 (암컷 6마리/군)	경구	2일	0, 500, 1000, 2000 mg/kg/day	○	130-1137	· 음성
생식·발생 독성 시험	Seg II	SD랫드 (암컷 10마리/군)	경구	GD 6~17	0, 0.3, 3.0, 30 mg/kg/day	○	9001840	· NOAEL <0.3 · 모든 용량에서 모자 독성 및 배자 치사율 관찰 · ≥3.0에서 태자 기형 관찰
국소독성시험		SD랫드 (암수 각 5마리/군)	피부	단회(24h)	BSA 10%, 2000 mg/kg/day	○	20183102	· 피부 자극은 매우 낮거나 없음
		Bovine Corneal	-	32±1℃, 4h	20%(w/v)	○	19ad29-350055	· 안구 비자극성
기타 독성	광독성	BALB/c 3T3 마우스 섬유아세포	-	UVA 5J/㎠ UVB 20mJ/㎠	0.316~17.8 ug/mL	○	20183318	· 광독성 가능성 있음(PIF >5)
		Crl:LE pigmneted 암컷 랫드 (5마리/군)	경구	4일, QD (UVR 8h)	0, 5, 60, 1000 mg/kg/day	○	20405711	· NOEL 60 · 광독성 가능성 낮음

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 미제출

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

- **(130-699)** SD 랫드, 14일, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험 (non-GLP)
  - NOAEL 용량은 30mg/kg/day(해부학적 병리 결과 기반), MTD 용량은 300mg/kg/day
  - 1000mg/kg/day 용량에서 사망이 관찰되었으며, 생존 기간 동안 두 성별 모두 평균 체중 감소, 활동 감소, 얕은 호흡, 비정상적인 대변, 피부 탄력 감소, 마른 체형 등 임상적 변화가 관찰되었음. 9일차에 조기종료 후 부검을 수행함
  - ≥300mg/kg/day에서 두 성별 모두 평균 음식 소비량 감소 및 미세한 간세포의 변화를 동반하는 ALT/AST 증가가 용량 반응과 함께 관찰됨(ALT 94~1810%, AST 28~950%). ≥30mg/kg/day에서는 두 성별 모두 적혈구 질량 감소가 관찰되고, 300mg/kg/day에서 두 성별 모두 혈소판 수 감소가 관찰됨
  - 사후 검사 소견으로는 1000mg/kg/day에서 위 편평세포의 과형성, ≥300mg/kg/day에서 두 성별 모두 위궤양, 흉선 및 비장의 림프계 고갈이 관찰되었음. ≥30mg/kg/day 암컷에서는 난소 무게 증가(난소 난포낭 및 전체적 비대 동반) 및 자궁경부와 질 위축이 관찰됨. 300mg/kg/day 수컷에서는 전립선

위축과 전립선 무게의 감소가 관찰됨
- 1일차 기준 두 성별 모두 투여 용량 범위에서 암수 모든 성별에서 용량 비례성이 관찰됨. 14일차(1000mg/kg/day의 경우 8일차)에 두 성별 모두 C_{max}의 용량 비례성이 관찰되며, AUC의 경우 30~300mg/kg/day 범위에서는 용량 비례를 초과하고 300~1000mg/kg/day 범위에서는 용량 비례성이 관찰됨. AUC/dose 및 C_{max}/dose는 1일차 대비 14일차(또는 8일차)에 증가하는 결과로, 약간의 축적의 경향으로 판단됨. 암수 간 성별의 차이는 관찰되지 않았음

• **(8002568)** SD 랫드, 4주(2주 회복기), 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험 (GLP)
- 수컷에 한하여 NOAEL 용량은 100mg/kg/day (암컷은 생식 독성으로 인해 결정 불가, 비생식 독성으로서는 100mg/kg/day)
- 300mg/kg/day 용량에서 수컷 3마리의 사망 개체가 발견되었으며, 한 마리는 좋지 않은 상태로 17일차에 안락사가 수행됨
- 임상 관찰 결과 300mg/kg/day에서 14일차 이후부터 두 성별 모두 탈수, 타액 분비, 마른 체형, 현저한 척추 두드러짐 등이 관찰되었으며, 이와 같은 변화는 수컷에서 더 일찍 시작됨. 14일차 이후부터 300mg/kg/day 수컷에서 대조군 대비 낮은 평균 체중이 유지되었으며 투여 기간 내내 유지됨. 이와 같은 체중 감소는 회복기에 회복의 경향이 관찰되었음
- 수컷의 경우 ≥30mg/kg/day에서, 암컷의 경우 300mg/kg/day에서 적혈구 생성 및/또는 거대핵 생성이 감소하였으며, 이는 골수의 조혈 세포충실도 감소와 관련된 것으로 판단됨
- ≥30mg/kg/day에서 모든 암컷 개체에서 난소의 경미하거나 중등증의 난포낭이 관찰되고 자궁, 자궁경부, 질 상피 및 벽의 경미한 위축이 관찰됨. 자궁과 자궁경부의 위축은 자궁 무게의 감소와 연관되었으며, 난소 난포낭은 난소 무게 증가와 연관되었음. 모든 소견에서 부분적인 회복이 관찰됨
- 300mg/kg/day 수컷에서 작은 전립선 및 정낭선이 관찰되었으며, 세뇨관 변성 및 공포성 변화가 비뇨기계 영향으로 관찰되었으나 회복 경향이 관찰됨
- 모든 용량에서 안과학적 변화는 관찰되지 않았음
- T_{max}는 약 4~8시간이었음. 1일차 및 24일차에 성별에 따른 노출의 변화는 관찰되지 않음. 1일차의 $AUC_{(0-24)}$ 및 C_{max}는 용량 비례 미만이었으며, 28일차의 $AUC_{(0-24)}$ 및 C_{max}는 용량 비례였으나, 28일차에 $AUC_{(0-144)}$는 용량 비례 이상이었음. 100mg/kg/day 복용에서 성별 평균 C_{max}는 2180±697mg/mL, $AUC_{(0-24)}$는 38300±3000hr*ng/mL에 해당함

• **(8003221)** SD 랫드, 3개월(6주 회복기), 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험 (GLP)
- NOAEL 용량은 생식 독성으로 인해 결정 불가 (비생식 독성으로서는 150mg/kg/day)
- 모든 개체는 연구 종료까지 생존하였음
- 임상적 변화로 ≥10mg/kg/day에서 비정상적 대변 및 평균 체중 및 평균 체중 증가량 감소(수컷), 음식 소비 감소가 관찰되었으나 회복되는 경향이 관찰됨. 150mg/kg/day에서 경증 및 중등증의 침 흘림이 관찰됨. 발정 주기 관찰에서 모든 암컷은 장기간의 발정 휴지기(14일 연속)가 관찰되지 않았으며, 회복기 중 일부 회복되는 경향이 관찰됨
- 임상 화학적 변화로서 ≥10mg/kg/day에서 혈액, 비장 및 흉선의 총 림프구 수 증가가 관찰되었으나 회복기 말단에 완전히 또는 부분적으로 회복되었음
- 염증 과정 등을 추정할 수 있는 경미한 혈액학적 변화가 관찰되었으며, ≥30mg/kg/day에서 관찰된 망상 적혈구 수의 변화는 일관되지 않았음(수컷은 감소, 암컷은 증가)
- ≥10mg/kg/day에서 암컷의 난소 무게 증가, 자궁경부 및 자궁 무게 감소와 함께 암수 모두 부신 및 뇌하수체 무게 감소가 관찰됨. ≥150mg/kg/day에서 신장 및 비장 무게 증가가 관찰되었으나, 이는 주로 체중 증가에 따른 이차적 변화로 판단되었음
- ≥30mg/kg/day 암컷, ≥150mg/kg/day 수컷에서 세뇨관 변성이 관찰되었으나, 소변검사 결과에의 변

화는 관찰되지 않았으며 시험약의 영향이 아닌 것으로 판단되었음
- 현미경적 소견으로 ≥10mg/kg/day 암컷에서 중증의 난포/황체낭종과 최소한의 황체 수 증가와 질, 자궁 및 자궁경부의 위축이 관찰됨. 이와 같은 결과는 난소, 자궁 및 자궁경부 거시적 소견에서 낭종, 비대, 결절이 관찰된 것과도 상관성이 있음. 150mg/kg/day에서는 난소 과립세포의 과형성이 관찰됨. 다양한 조직(장간막, 하악, 액와 및 장간막 림프절 등)에서 대식세포의 공포화가 관찰되었고, 수컷의 부고환 상피에서는 ≥30mg/kg/day에서 관찰됨. 회복기 말단에도 난소(암컷), 체중(수컷 감소), 뇌하수체(암컷 감소), 부고환(수컷 상피의 공포화) 등의 병리학적 변화가 유지되었으나 부분적 회복이 관찰됨
- 모든 용량에서 안과학적 변화는 관찰되지 않았음
- T_{max}는 1일차와 91일차에 2~12시간이었음. 1일차와 9일차에 전신 노출(C_{max}, $AUC_{(0-24)}$)은 복용량의 증가에 따라 증가하였으나 투여 용량에 따른 일관된 비례성은 관찰되지 않았음. 성별의 차이는 관찰되지 않았음. 91일까지 반복투여 후 관찰한 약동학적 결과에서 축적의 경향은 관찰되지 않았음(평균 축적 비(R_{AUC}) 범위 1.22~1.87). 150mg/kg/day 투여 시 91일차 수컷 및 암컷의 각각 평균 C_{max}는 3990±1030mg/mL 및 4940±588mg/mL, $AUC_{(0-24)}$는 75900hr*ng/mL, 85500*ng/mL에 해당함

- **(8003353)** SD 랫드, 6개월(3개월 회복기), 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험 (GLP)
- NOAEL 용량은 생식 독성으로 인해 결정 불가 (안과학적 독성이 60mg/kg/day에서 관찰됨에 따라 비생식 독성으로서는 30mg/kg/day)
- 150mg/kg/day에서 3마리가 82-176일차 사이 상태의 악화로 인해 조기 안락사되었으며, 그 중 암컷 2마리는 시험 약물에 의한 사망으로 판단되었음. 염증의 증거로서 호중구 및 백혈구 수 증가, 탈수의 증거로 적혈구 수, 헤모글로빈 증가와 함께 혈소판 수의 현저한 감소가 임상적 징후로 관찰되었으며, 급성 신부전을 의미하는 염화물 및 나트륨의 현저한 증가가 관찰됨. 2마리의 사망 원인은 모두 상행성 방광 염증 및 신우염을 동반하는 요로 폐쇄였으며, 요로 및 신장 염증에 따른 변화로 림프 괴사, 흉선 및 비장, 림프 세포충실도 감소, 비장의 골수외 조혈 및 골수의 조혈 세포충실도 증가 등이 관찰되었음. 그 외에 추가로 난소 낭종 및 자궁 위축, 폐포 대식세포 증가도 관찰됨. 다른 수컷 1마리의 경우 시험약물 투여와 무관한 사망으로 판단됨(흉선 내 덩어리가 관찰되었으나, 주 시험 동물에서 유사한 흉선 변화 없음)
- 60mg/kg/day에서 1마리가 258일차에 사망한 채로 발견되었음. 일주일 전부터 음식 섭취 감소와 창백한 피부가 관찰되었으며, 사망 원인은 조직구 육종으로 인한 흉선 및 비장의 이차적 변화임. 랫드에서의 조직구 육종은 자연 발생적이므로 시험약물의 투여와는 무관한 사망으로 판단됨
- 예정된 부검까지 모든 용량의 생존한 랫드에서 시험약물과 관련된 임상적 징후는 없었고 요분석 매개변수의 변화도 관찰되지 않았음
- 수컷의 용량별 체중 변화를 관찰한 결과 명확한 용량 의존적 증거는 없었으나 -1일차에서 182일차까지 군 평균값은 10, 30, 60, 150mg/kg/day에서 각각 -37.6%, -49.4%, -41.2%, -44.9%로 대조군 대비 낮게 관찰되었으며, 182일차 군 평균 체중은 대조군 대비 각각 18%, 26%, 21%, 25% 낮게 관찰됨. 암컷의 경우 ≥10mg/kg/day에서 체중 증가량이 증가하였으며 -1일차에서 182일차 까지 군 평균값은 10, 30, 60, 150mg/kg/day에서 각각 40.1%, 52.2%, 57.3%, 59.1%로 182일차 군 평균 체중은 대조군 대비 각각 14%, 20%, 22%, 19% 높게 관찰됨. 회복기 기간 중 ≥60mg/kg/day에서 체중 변화의 방향성이 소실되었음
- ≤60mg/kg/day에서는 안과적 변화가 관찰되지 않았음. 150mg/kg/day에서 중앙 및 국소 후방 피질 수정체의 불투명도가 증가함(12%). 이와 같은 변화는 모든 용량 수준에서 현미경적 관찰 결과에서 확인된 수정체 변성과 연관성이 있으며, ≥60mg/kg/day에서 경증 수준의 부작용으로 판단됨. 후방 피질 수정체의 불투명도는 회복기에도 동일한 중증도로 관찰되어 비가역적인 것으로 판단되며, 수정체 변성은 완전히 회복되었음

- 염증 과정을 의미하는 가역적이고 경미한 수준의 백혈구, 림프구, 단핵구, 호염구 수 증가 등의 혈액학적 변화가 관찰되었음. ≥60mg/kg/day에서 공포성 림프구가 관찰되었으며, 150mg/kg/day에서는 발생률이 증가하였음. 전반적으로 혈액학적 매개변수의 변화 정도가 경미하고 일관된 경향성이 없으며 용량 반응이 없으므로 시험약과의 연관성은 낮은 것으로 판단됨
- ≥10mg/kg/day에서 적혈구 수, 헤모글로빈의 증가와 망상 적혈구 수 감소가 관찰되었으며, 모든 용량 수준에서 골수에서 관찰되는 조혈 세포충실도 감소가 드물게 관찰됨
- 150mg/kg/day에서 ALT, 모든 용량에서 ALP의 경미한 증가가 관찰되었으나 간세포에서의 현미경적 소견은 관찰되지 않았음
- ≥10mg/kg/day에서 암컷의 난소 낭종, 비대, 병소 또는 덩어리가 관찰되었으며, 현미경적 소견에서 관찰된 난소 낭종과 관련이 있었음. 거의 모든 암컷에서 작은 자궁이 관찰되었음
- 150mg/kg/day 두 성별 모두에서 장간막 림프절 비대 발생률이 증가하였는데, 이는 장간막 림프절에 공포성 대식세포가 관찰된 현미경적 소견과 관련이 있었음
- 통계적으로 의미있는 장기 무게 변화가 ≥10mg/kg/day에서 암컷의 부신(감소), 뇌하수체(감소), 신장(증가, 골반 염증, 세뇨관 변성, 사구체병증 등 관련), 난소(증가, 낭종 등 관련), 자궁 및 자궁경부(감소, 위축과 관련)에서 관찰되었음
- ≥10mg/kg/day에서 암컷의 생식기계 변화는 용량 관계 경향이 관찰되었으며, 황체/난포낭 발생률 증가와 난소 과립세포의 과형성 등이 포함되었음. 대부분의 개체에서 질, 자궁경부, 자궁에서 상피 또는 벽의 위축이 관찰되었고, 유선에서 폐포 및 관 상피의 비대/과형성이 관찰됨(남성화). 수컷의 생식기계 변화는 ≥30mg/kg/day에서 부고환 체부의 세관 상피의 경미한 공포화와, ≥10mg/kg/day에서 고환의 경미한 정자 세포 저류와 부고환 내강의 경미한 세포 파편이 드물게 관찰되었음
- 두 성별 모두 비장에서 림프 세포충실도 감소 발생률이 증가하였으며, 모든 용량 수준에서 골수의 조혈 세포충실도 감소가 드물게 관찰됨(암컷 30mg/kg/day 제외). 장간막 림프절의 대식세포 공포화는 수컷 ≥10mg/kg/day, 암컷 ≥30mg/kg/day에서 관찰되었음
- 비뇨기계에서 관찰된 변화로서 신 세뇨관 변성, 이행세포 과형성은 ≥10mg/kg/day에서 관찰되었으며 용량 의존적인 방식으로 증가하였으나, 회복기에 회복의 경향이 관찰되어 가역적으로 판단됨. 신 세뇨관 변성의 현저한 변화는 150mg/kg/day에서 관찰됨
- 다양한 조직(장간막 림프절, 소장, 부고환 상피, 순환 림프구 세포질 등)에서 대식세포 공포화가 관찰되었으며, 현미경적으로 소장, 비장, 골수, 자궁, 자궁경부, 질, 폐, 유선 및 뇌하수체에서 관찰된 변화는 회복기에 완전히 회복되었음. 난소, 눈, 고환, 부고환, 신장, 방광, 장간막 림프절 및 비장에서의 변화는 존재하였으나 낮은 중증도로 관찰되어 회복의 과정으로 판단되었음
- 혈액 면역 표현형 검사 결과, 세포 독성 T 세포의 경미한 증가가 관찰되었으나 시험약과의 연관성은 명확하지 않았음. 수컷의 10, 30mg/kg/day에서 T 림프구 하위군의 감소 경향이 관찰되었으나, 회복기에 완전히 소실되었음
- 모든 용량에서 KLH 면역에 대해 측정 가능한 1차 및 2차 IgM 및 IgG 반응을 보였음에 따라 온전한 체액 면역이 확인됨. T세포 의존 항체 반응(TDAR)의 변화는 두 성별에서 모두 관찰되었음. 30 및 150mg/kg/day의 암컷과 ≥60mg/kg/day의 수컷에서 1차 항 KLH IgM 반응의 감소가 KLH의 첫 번째 주사 후 7~14일에 관찰되었으나, 21일에는 더 이상 관찰되지 않았음. ≥10mg/kg/day의 암컷에서도 1차 항 KLH IgG 반응의 감소가 관찰되었으나, IgM 반응과 유사하게 주사 후 7일 시점에만 관찰됨. 2차 반응에서는 암컷은 항 KLH IgM 및 IgG 반응 영향은 관찰되지 않았으며, 수컷의 경우 ≥60mg/kg/day에서 2차 IgM 반응이 증가하고 150mg/kg/day에서 IgG 생성이 증가하는 것으로 관찰됨
- 1일차 및 182일차 성별 평균 $AUC_{(0-24)}$ 및 182일차의 $AUC_{(0-144)}$를 관찰한 결과, 전신 노출은 10-150mg/kg/day에서 용량 비례 미만으로 증가하였음. 성별의 차이는 관찰되지 않았으며 평균 축적 비(R_{AUC}) 약 1.95~2.42 범위였음. 182일차의 60mg/kg/day 성별 평균 C_{max}는 1430±374mg/mL, $AUC_{(0-24)}$는 23900±1290hr*ng/mL에 해당함

• **(130-698)** 시노몰구스 원숭이, 7일, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험 (non-GLP)
- NOAEL 및 MTD 용량은 100mg/kg/day (체중 감소 기반)
- 모든 개체는 연구 종료까지 생존하였음
- 주요 변화는 1000mg/kg/day 군에 한하여 관찰되었으며, 체중 감소(수컷과 암컷 모두 각각 13.5%, 8.1%)와 최소한의 간세포 괴사를 동반하는 ALT의 경미한 증가(76-164%)였음. 체중 감소의 경우 시험기간 동안 일관된 연변을 동반하여 부작용으로 판단되었으나, ALT 증가의 정도가 매우 적고 간 괴사 정도가 미세했기 때문에 간에서 관찰된 변화는 시험약에 의한 부작용이 아닌 것으로 판단함
- 혈액학, 응고, 요분석 결과에서 유의적인 변화는 관찰되지 않았음
- 1일과 7일차의 독성동태학 관찰 결과, 투여 용량 범위에서 암수 모든 성별에서 용량 비례 미만으로 증가하였음. AUC/dose 및 C_{max}/dose는 1일차 대비 7일차에 증가하는 결과가 관찰되어 약간의 축적의 경향으로 판단됨. 암수 간 성별의 차이는 관찰되지 않았음

• **(8002569)** 시노몰구스 원숭이, 4주, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험 (GLP)
- NOAEL 용량은 생식 독성으로 인해 결정 불가 (비생식 독성으로서는 600mg/kg/day)
- 모든 개체는 연구 종료까지 생존하였음
- 임상적 변화로 모든 군에서 비정상적인 대변과 털 두께의 감소가 관찰되었으며, 600mg/kg 군에서 가장 높은 빈도와 심각한 중증도로 관찰되었음. 평균 체중, 음식 소비 등 시험약에 의한 변화는 관찰되지 않음
- ECG 검사에서 심박수, PR, QSR, QT 및 QTc에서 시험약에 의한 영향은 관찰되지 않음
- 현미경적 소견으로 ≥30mg/kg/day 암컷에서 난소 난포낭 및 난소 무게 증가가 관찰되었음. ≥150mg/kg/day에서 위장관, 장간막 림프절 및 폐에서 경미한 대식세포 공포화가 관찰됨. 암컷 생식기계 관련 관찰은 발견 자체의 특성과 중증도로 인해 부작용으로 판단되었음
- 암컷의 경우 ≥150mg/kg/day, 수컷의 경우 600mg/kg/day에서 ALT 증가가 관찰되었으며, 암컷의 경우 600mg/kg/day에서 AST 증가가 관찰되었으나 일시적인 증가로서 현미경적 소견이 동반되지는 않았음
- 모든 용량에서 안과학적 변화는 관찰되지 않았음
- T_{max}는 1일차에 4~12시간, 28일차에 ~8시간이었음. 용량 범위에서 전신 노출의 비례성은 관찰되지 않았으며, 성별에 따른 차이도 관찰되지 않았음. 반복투여 후 전신 노출은 1일차 대비 28일차에 유사하여 축적의 경향은 없었음. 600mg/kg/day에서 28일차의 성별 평균 C_{max}는 893±183mg/mL, $AUC_{(0-24)}$는 12700±1480hr*ng/mL에 해당함

• **(8003147)** 시노몰구스 원숭이, 3개월, 1일 1회, 경구 반복투여 독성시험 (GLP)
- NOAEL 용량은 생식 독성으로 인해 결정 불가 (비생식 독성으로서는 600mg/kg/day)
- 모든 개체는 연구 종료까지 생존하였음
- 임상적 변화로서 ≥100mg/kg/day에서 산발적 구토가 관찰되었음. 100mg/kg/day에서는 초기 투여 4주 이내에 일부 시험 동물에서 관찰되고 600mg/kg/day에서는 투여 기간 내내 지속되었음. 600mg/kg/day에서 침 흘림, 식욕 감소(암컷), 복부 팽창(~5주), 비정상적 대변, 구토 등이 관찰되었음. 평균 체중 및 체중 변화에서 시험약에 의한 변화는 관찰되지 않음
- ECG 검사에서 심박수, PR, QSR, QT 및 QTc에서 시험약에 의한 영향은 관찰되지 않음
- 임상 화학적 변화로서 4주 및 15주 시점 600mg/kg/day에서 경미한 ALT 증가(약 2배)가 관찰되었으나, 용량 반응 관계가 없으며 변화의 범위가 대조군 및 베이스라인 수준과 겹치는 점 등을 고려하여 시험약과의 연관성은 낮은 것으로 평가됨
- 면역 표현형 검사 결과, 혈액 세포 하위집단에서 의미있는 변화는 관찰되지 않았음

- 모든 용량에서 KLH 면역에 대해 측정 가능한 1차 및 2차 IgM 및 IgG 반응을 보였음에 따라 온전한 체액 면역이 확인됨. T 세포 의존 항체 반응(TDAR) 검사에서 26일차의 KLH 주사 이전에 항 KLH IgM 및 IgG 반응이 관찰된 개체는 없었으며, 1차 투여 시 항 KLH IgM 및 IgG 반응이 관찰되었고, 2차 투여 시 증가된 IgG 반응이 일관되게 관찰됨
- 현미경적 소견으로 ≥15mg/kg/day 암컷에서 난소 난포낭 및 난소 무게 증가가 관찰되었음. 자궁경부, 자궁 및 질에서 경미한 위축이 관찰되었음. 600mg/kg/day에서 위장관의 경미한 대식세포 공포화가 있었으며 폐에서 폐포 대식세포의 발생률이 증가함. ≥15mg/kg/day 장간막 림프절의 경미한 대식세포 공포화가 관찰되었으나, 비생식기계 효과는 공포성 대식세포가 영향을 받는 조직의 전반적인 기능에 영향을 주지 않는 특성과 낮은 중증도로 인해 부작용으로는 간주되지 않았음
- 모든 용량에서 안과학적 변화는 관찰되지 않았음
- 전신 노출은 1일차와 105일차에 성별에 무관하게 15~600mg/kg/day으로 용량 증가에 따라 증가하였음. 노출도(C_{max}, $AUC_{(0-24)}$)는 15~100mg/kg/day 사이에서는 용량 비례적 관계는 없었으나 100~600mg/kg/day 사이에서 용량 비례적이었음. 성별의 차이는 관찰되지 않았음. 105일까지 반복투여 후 관찰한 약동학적 결과에서 축적의 경향은 일관되지 않았음(15, 100, 600mg/kg/day에서 평균 축적비(R_{AUC}) 각각 1.20~2.88, 1.01~3.28, 0.776~10.3). 105일차의 600mg/kg/day 성별 평균 C_{max}는 1400±782mg/mL, $AUC_{(0-24)}$는 25800±14200hr*ng/mL에 해당함

4.2.3. 유전독성시험 (CTD 4.2.3.3)

- **(00353453)** 복귀 돌연변이시험(Ames)
  - S9 대사 활성화 여부와 무관하게 시험약의 돌연변이 활성 음성을 확인함

- **(AG12ER.361CRESTICH.BTL)** 체외 소핵시험
  - S9 대사 비활성화 군에서는 모든 용량에서 통계적으로 유의미하거나 용량 의존적인 소핵 유도의 증가가 관찰되지 않았음
  - S9 대사 활성화 군에서는 4h 노출에서 소핵 유도의 용량 의존적 증가(14, 16, 20㎍/mL에서 각각 대조군 대비 0.75%, 1.25%, 1.05%)가 관찰되었음. 양성 반응이 관찰된 농도와 양성 대조군(시클로포스파마이드, 빈블라스틴)과 비교한 CREST 염색에서 시험약의 소핵 시험 양성의 결과는 주로 K+MN을 유도, 14, 16, 20㎍/mL에서 각각 64.0%, 63.0%, 62.0%임.

- **(AG12ER.125021ICH.BTL)** 체내 소핵시험
  - 랫드에서 시험약은 모든 용량에서 소핵 다염색성 적혈구를 유도하지 않음을 확인함

- **(130-1137)** 체내 코멧시험
  - 랫드에서 시험약은 모든 용량에서 DNA 손상을 유발하지 않음을 확인함

4.2.4. 생식·발생독성시험 (CTD 4.2.3.5)

- **(9001840)** SD 랫드, 배・태자 발생시험
  - 임신한 랫드에서 투여 기간(GD 6-17) 동안 예상되지 않은 사망 개체는 없었음
  - 임상적 변화로서 GD 15 및/또는 16에 ≥0.3mg/kg/day에서 붉은 액체의 질 분비물이 관찰되었으며, 이는 GD 21에서 30mg/kg/day의 3마리에서도 동일하게 관찰됨. 대조군 대비 각 용량 수준에서 일시적인 체중 변화가 있었음
  - 태반의 비대 및 변색은 각각 ≥0.3mg/kg/day 및 ≥3.0mg/kg/day에서 관찰되었으며, 자궁 내 체액 축적과 벽 두께의 비후가 ≥3.0mg/kg/day에서 관찰되었음. 발생률은 용량 관계가 관찰되었음.

3.0mg/kg/day에서 두 마리의 자궁과 한 마리의 질에서 어두운 체액 축적이 관찰되었고, 30mg/kg/day에서는 여러개의 난소 낭종이 관찰됨. 3.0mg/kg/day에서 G21의 조기 분만이 관찰되었음

- 모든 개체는 임신하였으며 황체 수와 착상 수, 성비 또는 착상 전 손실에서 시험약에 의한 변화는 관찰되지 않았음. ≥0.3mg/kg/day에서 관찰된 시험약에 의한 변화는 조기 및 후기 재흡수 수의 증가와 한배 새끼의 총 재흡수 수 증가, 0.3 및 3.0mg/kg/day에서 사망한 태자 수 증가로 관찰되었음. 이와 같은 변화로 ≥3.0mg/kg/day에서 암컷 태자 수와 생존 태자 수 감소가 관찰되었으며, ≥0.3mg/kg/day에서 착상 후 손실 비율이 증가하였음. 최소 제곱 평균값을 고려하여 환산할 때, ≥3.0mg/kg/day에서 태자 무게 감소가 관찰되었음
- 기형 태자는 ≥3.0mg/kg/day에서 관찰되었음. 신체 전반, 목, 두개 안면 부위, 사지, 꼬리, 몸통에 영향이 관찰되었음. 용량에 의존하지 않은 발생률이나 이는 중간 및 고용량 군에서 착상 후 손실로 인해 태자 수가 적은 영향을 배제할 수 없음
- 종합적으로 고려할 때, ≥0.3mg/kg/day에서의 배자 치사율, ≥3.0mg/kg/day에서의 태자 기형으로 인해 배・태자 NOAEL은 결정되지 않았음

4.2.5. 발암성시험 (CTD 4.2.3.4)

- 미제출

4.2.6. 기타독성시험 (CTD 4.2.3.7)

- **(20183102)** SD 랫드, 피부, 단회투여 독성시험 (GLP)
  - 시험약을 피부로 BSA 10% 부위에 24시간 패치로 폐쇄 투여한 뒤 14일 관찰 결과, 시험물질 관련 임상 징후, 체중에 미치는 영향 또는 병리학적 소견이 관찰되지 않았음. 피부에는 매우 경증의 홍반, 피부 박리, 붉은 피부만이 제한적으로 관찰되었으며, 이와 같은 변화는 해당 연령대의 랫드에서 흔하게 발생하는 바, 시험약에 의한 피부 자극은 매우 적거나 없는 것으로 판단되었음

- **(20183318)** BALB/c 3T3 마우스 섬유아세포, NRU 광독성 시험 (GLP)
  - 2회의 시험에서 관찰된 시험약의 광자극성 인자(Photoirritancy factor, PIF)는 각각 25.093, 20.761으로 광독성 가능성(PIF >5)이 관찰됨

- **(20405711)** Crl:LE pigmneted 암컷 랫드, 광독성 시험 (GLP)
  - NOEL 용량은 60mg/kg/day로 판단됨 (1000mg/kg/day에서 매우 경미한 홍반을 동반하는 광독성 물질로 판단됨)
  - 4일간 시험약을 경구투여하고 시험약 투여 후 8h 동안 고선량 자외선(UVR)을 노출한 결과, 1000mg/kg/day에서 5마리 중 4마리에서 밝은 색소 침착 및 어두운 색소 침착 부위에서 1등급의 홍반 피부 반응이 관찰되었음. 남은 1마리의 경우 어두운 색소 침착 부위에서만 1등급의 홍반이 관찰됨
  - 모든 용량에서 안과학적 변화는 관찰되지 않았음
  - 4일 투여 후 관찰된 전신 노출(C_{max}, $AUC_{(0-24)}$)은 용량에 따라 증가하였으나 용량 비례성은 관찰되지 않음

- **(19ad29-350055)** 소 각막 불투명도 및 투과성(BCOP) 시험 (GLP)
  - 시험약의 IVIS(*in vitro* scrore)는 -0.9로, 시험약은 안자극 또는 심각한 안구 손상에 대해 비자극성 물질로 판단됨

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 전반적으로 제출된 독성시험 항목은 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식약처 고시) 제7조 및 [별표 1]에 적합함. 대부분의 핵심 비임상시험을 포함하여 GLP를 준수함
- 반복투여 독성시험
  - 랫드 및 원숭이 대상 반복투여 시험결과, 임상적으로 유의미한 노출 수준에서 관찰된 이상 반응으로는 원숭이에서 난소 낭종 및 난소 무게의 현저한 증가, 자궁 내막 및 자궁근육의 위축, 자궁경부의 상피 및 기질의 위축, 그리고 질 상피의 위축이 있었음. 원숭이의 장간막 림프절과 회장에서 대식세포의 경미하고 유해하지 않은 공포화 현상이 나타났으며, 이는 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24})에 비해 각각 0.8배 및 11배 높은 노출 수준에서 발생했음. 랫드에서도 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24}) 대비 4배 높은 노출 수준에서 유사한 영향이 관찰되었음. 랫드에서 나타난 다른 중요한 영향으로는 방광 이행 상피의 과형성, 경미하거나 경증의 신장 세뇨관 변성, 경미한 신우 염증, 경미하거나 경증의 수정체 섬유 변성, 독성으로 간주되지 않는 암컷에서의 뇌하수체 원위부 비대, 뇌하수체 무게 감소, 부신 피질 위축 또는 비대가 있으며, 이러한 영향은 사람에서 권장용량 400mg 투여시 노출(AUC_{0-24}) 대비 최소 4배 이상 높은 노출 수준에서 발생했음
  - 생식기계 관련 독성은 3개월 및 6개월 반복투여 독성시험에서 일관된 결과로 관찰됨. 암컷 난소 낭종 및 난소 무게 증가 등의 변화는 랫드 및 원숭이에서 동일하게 관찰되었으며, 수컷 생식기계 영향은 랫드에서만 관찰되었음
  - 6개월 랫드 반복투여 독성시험에서 신장 관련 독성(신세뇨관 변성, 염증, 방광 세포 과형성 등)이 관찰되었으며, 안과학적 독성으로 비가역적인 후방 피질 수정체의 불투명도 증가가 관찰되었음. 원숭이에서는 유사한 변화가 관찰되지 않았음
  - 반복투여 독성시험에서 관찰된 NOAEL 및 MTD 용량은 아래와 같음

Table 2.4.2. NOAELs and MTDs in Repeat-Dose Studies of Imlunestrant

Study	Key Dose Levels (mg/kg)			
	Reproductive LOAEL	Non-Reproductive NOAEL	MTD	Highest Dose Tested
Rat 1-month repeat-dose (GLP Study 8002568)	30	100	100	300
Rat 3-month repeat-dose (GLP Study 8003221)	10	150	150	150
Rat 6-month repeat-dose (GLP Study 8003353)	10	30	60	150
Monkey 7-day repeat-dose (Non-GLP Study 130-698)	No adverse reproductive effects	100	1000	1000
Monkey 1-month repeat-dose (GLP Study 8002569)	30	600	600	600
Monkey 3-month repeat-dose (GLP Study 8003147)	15	600	600	600

Abbreviations: LOAEL = lowest-observable adverse- effect level; MTD = maximum tolerated dose; NOAEL = no-observed-adverse-effect level.

  - 반복투여 독성시험에서 관찰된 TK 자료에 따르면 전반적으로 용량 증량에 따라 증가하는 노출도가 관찰되었으나, 용량 비례성은 관찰되지 않았음. 성별에 따라 유의미한 노출도 차이는 없었으며, 일관된 축적의 경향도 관찰되지 않았음. TK 자료를 통해 요약한 비임상 노출과 사람 노출도를 비교하여 요약하면 아래와 같음. 비임상시험에서 생식기계 영향을 제외하고 유의미한 변화로서 랫드에서 비뇨기계 및 안구 관련 변화가 관찰된 농도인 60 및 150mg/kg/day 용량은 사람 노출도(EMBER-3, 400mg QD 항정상태 PK 기준) 대비 약 10배 이상의 안전역이 확보되었음

Table 2.4.3. Steady-State Exposure Multiples for Oral Administration of Imlunestrant

Species and Effect Level	QD Dose	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Exposure Multiples	
				C_{max}	AUC_{0-24}
Human					
Recommended dose	400 mg	141[a]	2400[a]	-	-
Rat					
LOAEL maternal, embryo-fetal toxicity[b]	0.3 mg/kg	9.25	180	0.1	0.1
LOAEL reproductive toxicity[c]	10 mg/kg	606	9570	4	4
Nonreproductive NOAEL[c]	30 mg/kg	1430	23900	10	10
STD_{10}[c]	150 mg/kg	4240	72200	30	30
NOEL low-grade dermal phototoxicity[d]	60 mg/kg	1540	n/a	11	n/a
Monkey					
LOAEL reproductive toxicity[e]	15 mg/kg	117	1800	0.8	0.8
Nonreproductive NOAEL/HNSTD[e]	600 mg/kg	1400	25800	10	11

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve over the last 24-hour dosing interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; HNSTD = highest non-severely toxic dose; LOAEL = lowest-observable adverse-effect level; N = number of patients; n/a = not applicable; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; NOEL = no-observed-effect level; QD = once daily; STD_{10} = severely toxic dose in 10% or less of animals.

a Steady-state human PK parameters for patients who received 400 mg QD in EMBER-3, estimated using population PK methods (JZLC Pop PK/PD Report).

b Determined in enhanced rat embryo-fetal development pilot study (Study 9001840).

c Determined in 6-month rat toxicity study (Study 8003353); male-female average exposures.

d Determined in a 4-day phototoxicity study of female Long-Evans rats (Study 20405711).

e Determined in 3-month monkey toxicity study (Study 8003147); male-female average exposures.

- 유전독성시험
  - *in vitro* 시험 중 복귀 돌연변이 시험 음성, TK6 림프구에서 생체 외 소핵시험 양성임
  - *in vivo* 시험 중 소핵시험 및 코멧시험 2종에서 음성으로 확인되어 시험약의 유전독성에 대한 위험성은 비교적 낮은 것으로 판단됨
- 생식・발생독성시험
  - 배・태자 발생시험으로 기관형성 기간 동안 임신한 랫드에서 임루네스트란트 0.3, 3, 30 mg/kg/day를 투여한 결과, 임루네스트란트 ≥ 0.3 mg/kg/day에서(사람 권장용량 400mg에서 노출의 약 0.1배) 배태자 사망 증가(재흡수 증가 및 살아있는 태자 수 감소), ≥ 3 mg/kg/day(사람 권장용량 400mg에서 노출의 약 1배)에서 조기 분만, 태자 기형(작은 턱, 돌출된 혀, 부적절하게 회전되고 과신전된 뒷다리 포함) 및 변이(피하 국소 부종)가 확인되었으며, NOAEL 용량은 확립되지 않았음
  - 배・태자 발생시험에서 관찰된 결과는 반복투여 독성시험에서 관찰된 난소 낭종 발생, 난소 무게 증가 및 자궁・자궁경부・질 상피 위축 결과와 시험약의 약리학적 작용기전을 고려할 때 시험약에 의한 영향으로 판단됨
- 기타 독성
  - 경피에 직접 적용 시 피부 자극의 가능성은 낮음
  - *in vitro* 시험 중 광독성의 가능성이 관찰되었으나, *in vivo* 시험을 통해 광독성의 영향은 NOEL 농도인 60mg/kg/day 용량은 사람 노출도 대비 약 10배의 안전역이 확보된 점을 고려할 때 인체 영향은 미미한 것으로 판단됨
  - 소 각막 불투명도 및 투과성(BCOP) 시험에서 비자극성 물질로 판단됨

5. 약리작용에 관한 자료 (CTD 4.2.1 및 4.2.2)

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

- 임루네스트란트는 경구 선택적인 에스트로겐 수용체 분해제(SERD)이며, 에스트로겐 수용체 1(ESR1) 유전자에 의해 암호화되는 야생형 및 돌연변이 ER α 의 완전 길항제임이 *in vitro* 및 *in vivo* 시험에서 재현성 있게 관찰됨

- 야생형 및 돌연변이 ER α에 높은 선택성으로 결합하여 분해하고, ER α의 직접적인 하위 전사 표적인 PGR의 발현을 감소시켰음. 또한, ESR1 야생형 및 돌연변이 유방암 세포주 전반에서 세포 증식 억제 활성을 나타냄
- ESR1 야생형 및 돌연변이 유방암 이종이식 마우스 모델에서 단독 투여 시 종양 성장 억제 및 퇴행 효과를 보였으며, CDK4/6 억제제인 아베마시클립과 임루네스트란트 병용투여 시 임루네스트란트 단독투여 또는 아베마시클립과 풀베스트란트의 병용투여 대비 효과적인 항종양 활성이 관찰됨

- 안전성 약리시험의 경우 GLP에 따라 수행되었으며, 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계에 대한 위험은 관찰되지 않았음

- 흡수・분포・대사・배설에 관한 자료는 다양한 비임상 동물종에서 관찰된 결과가 제출됨
  - 마우스 및 원숭이에서 경구 생체이용률은 약 8-44% 범위였음
  - 랫드와 원숭이에서 용량 의존적으로 노출이 증가하고 축적은 관찰되지 않았으며, 성별에 따른 차이는 관찰되지 않음
  - 모든 동물 종에서 ~99.8%의 높은 단백결합률이 관찰되며, 광범위한 조직 분포와가 관찰됨. 마우스에서는 혈액-뇌 장벽을 통과함
  - 마우스, 랫트, 개, 원숭이 및 사람의 *in vitro* 간세포 배양에서 주요 대사 경로가 직접적인 글루쿠로니드화 및 황산화로 관찰되었으며, 주요 대사물인 글루쿠로니드 접합체, 황산염 접합체와 4개의 미량 산화 대사물이 확인됨. 이러한 대사물은 랫드 및 원숭이와 동일하게 사람에서도 검출됨
  - 소변을 통한 제거는 미미했으며, 주요 배설 경로는 대변 및 담즙이었음

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

- **(QSB111)** ER α 야생형, ER α 돌연변이 및 ER β 수용체에 대한 평균 결합 친화도(Ki)는 각각 0.64nM, 2.80nM, 0.11nM로 높은 결합 활성이 관찰됨 (ER α은 유방 및 자궁, ER β는 난소 및 폐, 혈관에 분포하며, 뼈 및 심혈관계에는 유사하게 분포)
- **(QSB112)** MCF7 유방암 세포에서 ER α 야생형 단백질의 분해에 대한 임루네스트란트의 IC_{50}은 3 nM였음. MCF7 ESR1 야생형 및 Y537N 돌연변이 유방암 세포에서 ER α의 직접적인 전사 표적인 PGR에 대한 IC_{50}이 각각 41 nM, 13 nM로 나타나, ER α 분해를 통한 PGR 억제 활성을 확인함(Y537N 돌연변이는 Y537S, D538G와 함께 가장 흔한 ESR1 돌연변이 도메인 중 하나에 해당)
- **(ONCO149)** ESR1 야생형 및 돌연변이(ESR1-Y537N, ESR1-Y537S) 유방암 세포주 패널에서 기허가 SERD 유방암 치료제인 풀베스트란트와 ER α 분해능을 비교한 결과, 용량 의존적인 ER α를 분해능 및 풀베스트란트와 같이 ER α 분해 활성을 갖는 SERD임이 관찰됨
- **(ONCO150)** MCF7 ESR1 야생형 유방암 세포에서 17 β-estradiol에 의해 발현이 촉진된 PGR, PDZK1, AREG, RASGRP1, WISP2, GREB1 유전자가 임루네스트란트의 처리 후 용량 의존적으로 감소함.
- **(QSB113)** ESR1 야생형 및 돌연변이 MCF7 유방암 세포, ESR1 야생형 및 돌연변이 T47D 유방암 세포에서 세포 증식 억제 활성을 보였으며, 이와 같은 결과는 임루네스트란트 유리 염기와 토실레이트염에서 유사하게 관찰됨
- **(QSB129)** 유방암 Onco-Panel 스크리닝에서 임루네스트란트에 감수성을 관찰한 결과 ER+ 유방암 세포주 12개 중 11개가 감수성이 관찰되었으며(IC_{50}<100 nM), 시험된 모든 ER- 세포주(N=22)는 감수성이 관찰되지 않음(IC_{50}>2000 nM). 임루네스트란트에 높은 감수성을 보인 5개 ER+ 유방암 세포주에 대해 임루네스트란트와 CDK4/6 억제제 아베마시클립을 함께 처리한 결과, 4개에서 상승적(synergistic)으로 세포 증식을 억제하고, 나머지 한 개의 세포주에서 부가적(additive)으로 억제함이 관찰됨
- **(ONCO204)** 임루네스트란트 토실레이트(LSN3513322)의 주 대사체인 LSN3517019(M1) 및

LSN3527840(M2)의 ERα 분해, PGR 억제 및 세포 증식 억제 약리 활성을 비교한 결과, 모두 임루네스트란트 토실레이트 대비 매우 낮은 활성이 관찰됨

- **(ONCO151)** ESR1 야생형 MCF7 유방암세포 이종이식 마우스에 3, 10, 또는 30mg/kg을 3일간 1일 1회(QD) 경구 투여한 결과, 10mg/kg QD 투여는 MCF7 종양의 PGR 발현을 지속적이고 장기적으로 억제하는 것으로 관찰됨(최대 96h까지 PGR 전사의 >75% 억제). 혈장 TEC_{50}과 TEC_{80}은 각각 18.2 nM, 72.8 nM, 종양의 TEC_{50}과 TEC_{80}은 각각 617 nM, 2468 nM 이었으며, 임루네스트란트 노출은 혈장 대비 종양에서 24~56배 더 높게 관찰됨. ST941/C ESR1-Y537S 돌연변이 PDX(patient-derived xenograft) 이종이식 마우스 모델에 3, 10, 또는 30mg/kg을 3일간 QD 경구 투여한 결과, 10mg/kg QD 투여는 PGR 발현을 지속적이고 장기적으로 억제하였음(최대 96h까지 PGR 전사의 >75% 억제). 혈장 TEC_{50}과 TEC_{80}은 각각 7.91 nM, 31.6 nM, 종양의 TEC_{50}과 TEC_{80}은 각각 428 nM, 1712 nM 이고, 임루네스트란트 노출은 혈장 대비 종양에서 12~175배 더 높게 관찰됨
- **(ONCO152)** ESR1 야생형 및 돌연변이 유방암 이종이식 마우스 모델에 3, 10, 30mg/kg을 28일 또는 42일간 QD로 경구 투여한 결과, 4개 CDX(cell-derived xenograft) 모델에서 통계적으로 유의한 종양 성장 억제 또는 퇴행이 관찰됨. MCF7 및 HCC1428 모델에서는 시험된 용량 모두 임루네스트란트가 종양 퇴행을 유도했으며, T47D 모델은 10mg/kg 및 30mg/kg 용량에서 유의한 종양 퇴행을 유도함이 관찰됨
  - 임루네스트란트의 효력을 풀베스트란트 5mg 주 1회 주사와 비교한 결과, MCF7, T47D 및 HCC1428 CDX 모델에서 두 제제는 유사한 효력으로 관찰되었으나 ZR-75-1 모델에서는 임루네스트란트만이 종양 성장 억제 활성을 유지함. 모든 모델에서 모든 임루네스트란트 용량은 시험 동물의 체중 감소를 유도하지 않았음
  - ESR1 돌연변이 유방암 PDX 이종이식 마우스 모델에 3, 10, 30mg/kg을 28일간 QD로 경구 투여한 결과, 용량 의존적인 종양 성장 억제 효과가 관찰되었음. 모든 용량은 시험 동물의 체중 감소를 유도하지 않았음
- **(ONCO167)** ESR1 야생형, 형광 표지 MCF7(MCF7-fLuc) 유방암 세포를 뇌에 이식한 마우스 마우스 모델에 10, 30, 60mg/kg을 28일간 QD로 경구 투여한 결과, 모든 용량에서 두개 내 종양 성장이 억제되고, 시험 동물의 생존 기간이 연장된 것으로 관찰됨
- **(ONCO220)** ESR1 야생형, ER+ 유방암 세포주(T47D) 이종이식 마우스 모델에서 임루네스트란트 토실레이트 또는 아베마시클립의 단독요법은 각각 81.5% 및 66%의 종양 성장 억제(TGI)가 관찰된 반면, 임루네스트란트 토실레이트와 아베마시클립의 병용요법은 7.3%의 종양 퇴행(tumor regression, TR)을 유도하여, 각 단독요법 대비 항종양 활성이 통계적으로 유의적인 효과가 관찰됨($p=0.005$, $p<0.001$). 병용요법은 시험 동물의 체중 감소를 유도하지 않았음
  - 투여군 당 개별 동물 개체에 따른 waterfall plot에서도 각 단독요법 대비 병용 시 종양 성장 억제 효과가 관찰되었음
- **(ONCO228)** 다양한 ER+ 유방암 세포주 PDX 이종이식 마우스 모델에서 임루네스트란트 단독요법 및 아베마시클립과의 병용요법의 항종양 활성을 관찰함
  - 팔보시클립의 내성이 유도된 ER+, HER2-, ESR1-Y537S 돌연변이(ST941/PBR) 모델에서 28일간 임루네스트란트 토실레이트 15mg/kg PO QD, 풀베스트란트 5mg/dose Q7D SC, 아베마시클립 50mg/kg PO QD 단일제 투여는 각각 46.9%, 42.1%, 56.7%의 TGI를, 임루네스트란트와 아베마시클립의 병용투여는 95.2%의 TGI를 나타냈고, 풀베스트란트와 아베마시클립의 병용은 75%의 TGI 만이 관찰된 바, 임루네스트란트과 아베마시클립의 병용요법에 한하여 상가적 효과가 관찰됨
  - 초기에 레트로졸 및 풀베스트란트에 반응한 후 종양이 진행된 ER+, HER2-, ESR1-D538G 및 PIK3CA H1047R 돌연변이(CTG-1260) 모델에서 56일간 임루네스트란트 토실레이트 5mg/kg PO QD, 풀베스트란트 5mg/dose Q7D 6회 SC, 아베마시클립 50mg/kg PO QD 단일제 투여는 각각 88.4%, 65.3%, 90.3%의 TGI를, 풀베스트란트과 아베마시클립의 병용은 94.6%의 TGI를 유도한 반면,

임루네스트란트와 아베마시클립의 병용은 39.9%의 TR을 초래하여 강력한 항종양 활성이 관찰됨

- **(QSB111, *in vitro* 2차 약력학)** 임루네스트란트 10 μM 조건에서 다른 핵 호르몬 수용체와 경쟁 결합 분석을 통해 ERα에 대한 선택성을 평가함
  - ERα에 대한 임루네스트란트의 Ki는 0.637 nM로 관찰되었으며, 안드로겐 수용체(AR, Ki 5250 nM), 글루코코르티코이드 수용체(GR, Ki 1110 nM), 무기질코르티코이드 수용체(MR, Ki ≥6550 nM) 및 프로게스테론 수용체(PGR, Ki ≥6870 nM) 대비 >1734배 높은 선택성을 보임
- **(QSB128, *in vitro* 2차 약력학)** 33개 인간 키나아제에 대해 임루네스트란트의 모든 농도(0.2, 2, 20 μM)에서 30%를 초과하는 억제는 관찰되지 않음(IC_{50} > 20 μM)
  - 8개의 인간 GPCR(G protein-coupled receptor)에 대해 임루네스트란트 1 μM 또는 1.4 μM 농도에서 시험된 수용체 중 어느 것에서도 유의미한 활성(50% 이상)은 관찰되지 않음
- **(8393708, *in vivo* 2차 약력학)** 미성숙 암컷 랫트에 에스트라디올 0.01mg/kg, 타목시펜 10mg/kg, 임루네스트란트 30, 75, 또는 200 mg/kg를 QD, 4일 경구 투여한 후 관찰한 자궁 무게에서 양성 대조군인 타목시펜 및 에스트라디올은 대조군에 비해 자궁 중량이 각각 247% 및 452% 통계적으로 유의하게 증가한 반면, 임루네스트란트 투여군은 자궁 무게가 약간 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았음
  - 현미경적 관찰 결과에서도 양성 대조군인 타목시펜 및 에스트라디올 투여군은 자궁과 자궁경부, 질에서 유해한 현미경적 소견이 확인된 반면, 임루네스트란트 투여군은 현미경적 소견이 관찰되지 않았음

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

- 임루네스트란트는 *in vitro* hERG 및 인간 심장 나트륨 통로에 영향이 관찰되지 않았으며, *in vivo* 시험에서 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계에 미치는 영향이 관찰되지 않음

시험항목	세부종류	종 및 계통	투여방법	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	GLP 여부	study #	주요 결과
중추신경계	운동 및 신경기능, 자세 반응에 대한 신경학적 검사	시노몰구스 원숭이 (암수 각 4마리/군)	3개월, QD	0, 15, 100, 600 mg/kg/day	○	8003147	· 일반적인 태도, 운동기능, 자세 반응, 뇌신경/척수 신경기능에 영향이 없음 · 체온에 변화 없음
호흡기계	호흡수 평가	시노몰구스 원숭이 (암수 각 4마리/군)	3개월, QD	0, 15, 100, 600 mg/kg/day	○	8003147	· 호흡수에 미치는 영향 없음
심혈관계	*in vivo* (Telemetry)	시노몰구스 원숭이 (암수 각 4마리/군)	3개월, QD	0, 15, 100, 600 mg/kg/day	○	8003147	· 부정맥이 관찰되지 않았으며, 심박수 및 심전도에 변화 관찰되지 않음
		시노몰구스 원숭이 (암수 각 3마리/군)	4주, QD	0, 30, 150, 600 mg/kg/day	○	8002569	· 600 mg/kg/day 투여 3일째 심박수가 대조군 대비 증가, 의미 있는 수준은 아님 · 부정맥이 관찰되지 않았으며, 심박수 및

시험항목	세부종류	종 및 계통	투여방법	투여량(mg/kg)/적용농도(mole)	GLP 여부	study #	주요 결과
							심전도에 변화 관찰되지 않음
	in vitro (hERG assay)	인간 배아 신장(HEK293) 세포	-	0, 0.3, 1.0, 3.0 μM	○	190112. FMD	· 0.3μM에서 4.0% 억제, 1μM에서 27.8% 억제(3μM에서 giga-ohm seal 파괴로 전류 측정 불가) · hERG에 대한 IC_{50} >1 μM
	in vitro (Nav1.5 ion channel assay)	인간 배아 신장(HEK293) 세포	-	~10 μM	×	QSB128	· IC_{50} >10 μM

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.4.1. 흡수 (CTD 4.2.2.2)

- **(MACC18)** CD-1 마우스 대상 단회투여 약동학에서 1mg/kg IV bolus 투여 시 청소율은 3.19 mL/min/kg, V_{dss}는 3.89 L/kg, 반감기는 20.5h이었으며, 10mg/kg 경구투여 시 T_{max} 3.5h, 반감기 22.2h, 절대 경구 생체이용률은 44.2%이었음
- **(RACU18)** SD 랫드 대상 단회투여 약동학에서 1mg/kg IV bolus 투여 시 혈장 청소율은 15.5 mL/min/kg, V_{dss}는 10.0 L/kg, 반감기는 9.88h이었음. 3mg/kg 경구 단회투여 시 T_{max} 4.0h, 생체이용률은 62.3%이었으며, 30mg/kg 경구 단회투여 시 T_{max} 7.3h, 생체이용률은 32.3%이었음. 반감기는 두 경구 용량에서 모두 ~15h 정도였음
- **(PAAI19)** 시노몰구스 원숭이 대상 단회투여 약동학에서, 0.5mg/kg IV bolus 투여 시 혈장 청소율은 23.7 mL/min/kg, V_{dss}는 12.1 L/kg, 반감기는 8.3h이었음. 30mg/kg 경구 단회투여 시 T_{max}는 평균 8h, 반감기는 10.6h이었으며, 경구 생체이용률은 8.4%이었음
- **(TK)** 랫드 대상 최대 6개월 10~150mg/kg QD 경구 반복투여, 원숭이 대상 최대 3개월 15~600mg/kg QD 경구 반복투여 독성동태학 시험 결과, C_{max} 및 AUC_{0-24h}로 측정한 전신 노출은 일반적으로 용량이 증가함에 따라 증가했음
  - 두 종 모두 반복투여 시 혈장 축적 양상을 보이지 않았으며, 노출에는 성별 차이가 없었음(2배 미만 차이). 임신 랫드에서도 축적은 관찰되지 않음

5.4.2. 분포 (CTD 4.2.2.3)

- **(LY3484356-fu)** 모든 시험 동물 종에서 높은 단백 결합이 관찰되었으며, 평균 혈장 단백질 결합 정도는 >99% (최저 마우스 99.83%)
- **(191148)** 평균 혈액 대 혈장 비율은 개별 농도에서 각각 0.94, 0.95, 1.11이며, 평균 적혈구 대 혈장 비율은 0.86, 0.88, 1.26으로 적혈구 친화적인 분배는 관찰되지 않음
- **(00353512)** 색소 침착 Long Evans 암컷 및 수컷 랫트에 100mg/kg(200 μCi/kg) 경구 투여 후 관찰한 [^{14}C]-임루네스트란트 유래 방사능의 조직 분포는 광범위하게 나타났음
  - 방사능 농도가 가장 높은 조직은 위장관, 간, 폐였음. 조직 방사능의 최대 관찰 농도 (C_{max})는 수

컷과 암컷의 눈/포도막, 수컷의 하더샘과 생식 조직(부고환, 포피선, 고환)을 제외한 대부분의 조직에서 투여 후 8시간 이내에 도달했음. 눈/포도막에서 방사능의 T_{max}는 수컷에서 24h, 암컷에서 120h이었으며, 투여 후 672h 시점(연구 종료 시점)까지 방사능 농도가 높게 유지되었음

- 중추신경계 조직인 뇌 및 척수에서 낮은 농도의 방사능이 검출되었으며(뇌의 C_{max} 수컷 12700 ng equiv/g, 암컷 13600 ng equiv/g. 척수의 C_{max} 수컷 10300 ng equiv/g, 암컷 13600 ng equiv/g), 수컷과 암컷 모두 투여 후 48h 만에 정량 한계 미만으로 감소함

- **(MTVE18_8396397)** 수컷 CD-1 마우스에서 1mg/kg IV bolus 투여 후 뇌, 간, 비장으로의 분포를 조사한 결과, 투여 0.5h 및 2h 후 뇌에서 비결합 혈장 농도에 대한 비결합 조직 비(K_{puu})가 각 0.117, 0.209 정도로 관찰된 바, 임루네스트란트의 BBB 통과가 예상됨

5.4.3. 대사 (CTD 4.2.2.4)

- **(LY3484356PrelimMetab)** 간 마이크로솜, 장 마이크로솜 및 간세포에서 시험약의 인체 및 비임상 동물 대사체를 평가한 결과, 임루네스트란트의 생체 외 대사는 주로 직접적인 페놀 글루쿠로니드화 및 모 약물의 황산화에 의해 매개되었으며, 주요 대사체는 황산염 접합체(M2)와 글루쿠로니드 접합체(M1)였음

- **(353512ME)** 담관 무손상 암컷과 수컷 랫트 및 담관 삽입(BDC) 수컷 랫트를 대상으로 [^{14}C]-임루네스트란트 단회 경구 투여 후 생체 내 대사를 평가한 결과, 혈장, 뇌조직, 대변, 담즙 검체에서 임루네스트란트와 6가지 대사물(글루쿠로니드 접합체, 황산염 접합체 및 4가지 산화 대사물(M3~M6)이 확인됨

  - 담관 무손상 랫트의 경우 두 성별 모두에서 M1은 가장 큰 비중을 차지하는 대사물이었고, 혈장 내 총 방사능의 1%를 초과하는 다른 대사물은 검출되지 않았음. 수컷 무손상 랫트 대변에서는 4가지 대사물(M2, M4, M5, M6)이, 암컷 무손상 랫트 대변에서는 1가지 대사물(M5)이 검출되었음
  - 수컷 BDC 랫트 담즙에서는 M1, M2, M3, M4의 4가지 대사물이 검출되었음. 수컷 BDC 랫트의 담즙에는 M1이 존재하지만, 무손상 수컷 랫트의 대변에는 M1이 존재하지 않는 점을 고려할 때, M1이 대변으로 배설되기 전에 장에서 임루네스트란트로 다시 가수분해되는 것으로 추정됨

5.4.4. 배설 (CTD 4.2.2.5)

- **(00353512)** [^{14}C]-임루네스트란트 토실레이트 30mg/kg (150 μCi/kg)를 담관 무손상 수컷 및 암컷 랫트에 단회 경구 투여한 결과, ~120h 채취 방사능은 암수 모두에서 평균 102%를 초과하여 회수되었고, 회수 방사능 용량의 대부분은 대변이었음(수컷 101.7%, 암컷 97.3%). 소변에서는 투여된 방사능의 1% 미만이 회수됨

  - [^{14}C]-임루네스트란트 토실레이트 100mg/kg (150 μCi/kg)를 수컷 BDC 랫트에 단회 경구투여한 경우, 투여된 방사능 용량의 회수는 주로 대변과 담즙에서 이루어졌으며, 소변에서는 투여된 방사능의 1% 미만이 회수됨

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 효력시험
  - 임루네스트란트는 SERD로서 ER α에 선택적으로 결합하여 분해하고, 하위 신호 전달 체계를 억제함. ER α의 직접적인 하위 신호 전달 표적인 PGR의 유도는 관찰되지 않았으며, 따라서 임루네스트란트는 ER α의 순수한 길항제로 확인됨
  - *in vitro* 시험에서 ER+유방암 세포주의 증식을 선택적으로 억제하고, 야생형 및 돌연변이 ESR1 세포주 모두에서 일관된 효능이 관찰됨
  - *in vivo* 시험에서 ESR1 야생형 및 돌연변이 CDX 또는 PDX 이종이식 마우스 모델에서 임루네스트

란트의 단독 투여 시 용량 의존적인 종양 성장 억제 및 퇴행 효과가 관찰됨. 또한 임루네스트란트와 아베마시클립의 병용투여 시 효능을 평가한 결과, 각각의 단일제 대비 향상된 종양 억제 활성이 관찰됨

- 안전성약리시험
  - 임루네스트란트의 hERG에 대한 IC_{50}값은 > 1 μM로 추정되었으며, 심혈관계, 호흡기계 및 중추신경계에 미치는 영향은 관찰되지 않음
- ADME
  - 마우스와 랫드에 비해 원숭이에서 낮은 생체이용률이 관찰됨
  - 랫드와 원숭이 모두에서 노출은 비교적 용량 의존적으로 증가했으며, 축적의 경향은 미미했고, 성별에 따른 유의한 약동학 차이는 관찰되지 않았음
  - 혈장 내 단백 결합률은 매우 높은 편으로(>99%), 조직으로 광범위하게 분포됨. 가장 오랜 기간 분포가 유지된 기관은 눈 포도막(672h)으로 관찰됨
  - 주로 글루쿠로니드화와 황산화를 통해 대사되었으며, 주요 대사체는 M1, M2이었음
  - 대변과 담즙을 통해 주로 배설되었으며, 용량의 1% 미만만이 소변으로 제거됨

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험(J2J-OX-JZLC(JZLC))에 대해 임상시험 관리기준(GCP) 실태조사가 수행되었음

1. 국내 기관(연세대학교 의과대학 세브란스병원): 2025년 5월 20일 ~ 22일
2. 의뢰자(한국릴리): 2025년 6월 2, 4, 5일
3. 해외 기관(Institute Curie(프랑스)): 2025년 6월 16일 ~ 18일

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 9건 (1상 8건, 3상 1건)
  - 1상 시험으로 단독 투여(용량 증량) 및 병용 투여(JZLA=EMBER) 평가
  - 간장애(JZLG), 인종(중국인, JZLF)의 영향을 평가
  - 절대 생체이용률(JZLE) 평가
  - 식이영향 및 약물 상호작용 시험 3건(JZLD, JZLI, JZLK)
  - 1상 시험으로 시험약의 약력학적 영향(JZLB=EMBER-2) 평가
  - 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상 1건임(JZLC=EMBER-3)
- 인간 생체 시료를 이용한 *in vitro*, *in vivo*, 및 *ex vivo* 시험자료 : 총 18건 (CTD 5.3.2)
  - 혈장단백결합 시험 보고서: 4건 (LY3484356-fu, 221774, 230388, 191148)
  - *in vitro*, *in vivo* 대사 보고서: 2건 (LY3484356PrelimMetab, J2J-MC-JZLA-clinmet)
  - *in vitro* 약물 상호작용 시험 보고서: 7건 (191311, LY3484356-IV-E001, XT195069, 201449, 140357-02232018, 191934, 1905242)
  - *in vitro* 수송체 상호작용 시험 보고서: 4건 (20ELIP19 Report, LY3484356-2022TP-SLC-Sub, LY3484356-2021TP-BCRP-Pgp-In, 20ELIP20 Report)
  - 내인성 인자 시험 보고서: 1건 (ly3484356-exp-pgx)

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 임상시험성적자료 요약표

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험							
1상	JZLE '21.08.16.~'22.05.11.	건강한 여성에서 절대 생체이용률(BA) 평가	공개, 무작위 배정, 교차 시험	임신 가능성이 없는 건강한 여성	·파트 1(n=8) - 400mg, 용액(^{14}C, 100μCi 함유) ·파트 2(n=8) - 200mg×2정, 투여 후 4h 시점에 100μg iv 주입(^{14}C, ~1μCi 함유)	단회 단회	**<약동학>** ·주성분의 절대 생체 이용률 ·PK 프로파일 ·대사체 연구 및 분포 확인 **<안전성>** ·안전성 및 내약성	·일차 제거 경로는 대변이며 소변 배설은 미미함(<1%) ·대변 배설의 주 대사체는 M2이며 M1은 관찰되지 않음(혈장 내 M1은 다시 위장관 배설 및 모체로 가수분해 추정) ·주성분의 경구 투여 절대 생체이용률은 10.5%
1상	JZLD '21.04.26.~'22.04.14.	건강한 여성에서 식이 영향 및 약물 상호작용 평가	공개, 무작위 배정, 교차 시험	임신 가능성이 없는 건강한 여성	·코호트 1(n=8) - 200mg×2정 * 코호트 2~5는 DDI	단회	**<약동학>** ·PK 프로파일 **<안전성>** ·안전성 및 내약성	·시험약은 공복 투여 대비 식사 후 투여 시 $AUC_{0-tlast}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}가 각각 99%, 104%, 255% 증가, 식이 영향이 확인됨

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

- 임상시험성적자료 요약표

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	임상약리 시험							
1상	JZLG '22.07.05.~'24.02.28.	정상 또는 간장애 여성에서 약동학 평가	공개, 무작위 배정, 교차 시험	임신 가능성이 없는 건강한 또는 간장애 여성	·군 1(정상, n=9) ·군 2(경증, n=6) ·군 3(중등증, n=6) - 200mg×2정 ·군 4(중증, n=6) - 200mg×1정	단회	**<약동학>** ·PK 프로파일 **<안전성>** ·안전성 및 내약성	·중등증-중증 간장애 환자에서 시험약의 약동학적 변화가 유의적으로 관찰됨 (AUC는 중등증 2배, 중증 3배 증가, C_{max}는 약 50-60% 증가)
1상	JZLF '22.10.09.~'24.02.18. (DCO)	중국인 환자에서 약동학, 안전성 및 예비 유효성 평가	공개, 무작위 배정, 다기관, 교차 시험	중국인 ER+, HER2- 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자	1:1 배정 - 200mg×2정(n=9) 또는 200mg×1정(n=8), QD	투여 중앙값 8.29 주	**<약동학>** ·PK 프로파일 **<안전성>** ·안전성 및 내약성 **<유효성>** ·예비 유효성(ORR, DCR, PFS)	·시험약의 t_{max}는 단회 경구투여 후 약 4h, 평균 반감기는 약 20-22h ·정상 상태 도달 시점은 투여 7일, 단회투여 대비 반복투여 후 축적 비율은 약 2.3배 ·EMBER 시험에서 관찰된 PK 범위와 유사했음
1상	JZLD	건강한	공개,	임신	·코호트 2(n=10)	단회	**<약동학>**	·시험약은 PPI와 병용 시

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	'21.04.26.~'22.04.14.	여성에서 식이 영향 및 약물 상호작용 평가	무작위 배정, 교차 시험	가능성이 없는 건강한 여성	- 200mg×2정, 오메프라졸 DDI ·코호트 3(n=21) - 200mg×1정, 이트라코나졸 DDI ·코호트 4(n=29) - 200mg×2정, 카바마제핀 DDI ·코호트 5(n=15) - 카바마제핀 + 미다졸람 DDI	단회 단회 단회	·PK 프로파일 **<안전성>** ·안전성 및 내약성	노출도의 변화가 관찰되지 않았음 ·시험약은 CYP3A 억제제 이트라코나졸과 병용 시 통계적으로 유의한 노출도의 증가가 관찰됨 ·시험약은 CYP3A 유도제 카바마제핀과 병용 시 통계적으로 유의한 노출도의 감소가 관찰됨
1상	JZLI '22.07.07.~'22.11.02.	건강한 여성에서 약물 상호작용 평가	공개, 무작위 배정, 교차 시험	임신 가능성이 없는 건강한 여성	·코호트 1(n=27) - 200mg×4정, 레파글리니드 DDI ·코호트 2(n=27) - 200mg×4정, 오메프라졸 및 덱스트로메토르판 DDI ·코호트 3(n=32) - 200mg×2정, 퀴니딘 DDI ·코호트 4(n=27) - 200mg×2정, 로수바스타틴 및 디곡신 DDI	단회 단회 단회 단회	**<약동학>** ·PK 프로파일 **<안전성>** ·안전성 및 내약성	·시험약은 CYP2C8 기질인 레파글리니드의 노출도에 영향을 주지 않음 ·시험약은 CYP2C19 기질인 오메프라졸의 C_{max}를 28% 증가, CYP2D6 기질인 덱스트로메토르판의 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}를 각각 33% 및 43% 증가시킴 ·시험약은 P-gp 억제제인 퀴니딘과 병용 시 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}를 각각 13.1%, 13.0% 감소시킴 ·시험약은 BCRP 기질인 로수바스타틴의 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}를 각각 49%, 65% 증가시킴 ·시험약은 P-gp 기질인 디곡신의 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}를 각각 39%, 60% 증가시킴
1상	JZLK '22.09.12.~'23.01.05.	건강한 여성에서 약물 상호작용 평가	공개, 무작위 배정, 교차 시험	임신 가능성이 없는 건강한 여성	- 200mg×2정, 미다졸람 DDI (n=20)	7일	**<약동학>** ·PK 프로파일 **<안전성>** ·안전성 및 내약성	·시험약은 CYP3A 기질인 미다졸람의 노출도에는 영향이 없었고, 미다졸람 대사체의 $AUC_{0-\infty}$를 17.9% 감소시킴
1상	JZLA (EMBER) *DCO 23.03.0	호르몬 요법이 적절한 유방암 또는	<1a상> 공개, 용량 증량	ER+, HER2- 국소 진행성 유방암	<1a상> (n=81) ·코호트 A1-6 - MBC 및 EEC 환자 - 200→400→600→800→1200mg, QD	-	**<유효성>** ·DLT 확인 및 RP2D 결정 ·항종양 활성 확인(ORR,	·RP2D는 400mg로 판단 ·시험약은 200-1200mg 용량 범위에서 MTD에 도달하지 않았으며 내약성이 관찰되었음

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	9.	자궁내막암 환자 중 시험약의 단독 또는 기허가 항암제와 병용 시 안전성 및 유효성	<1b상> 공개, 용량 확장	또는 전이성 유방암(MBC), ER+ 재발성, 지속성 또는 전이성 자궁내막암(EEC) 환자	<1b상> (n=304) ·코호트 E1-7 및 E10 - MBC 환자 - 400mg QD 단독 또는 기허가 항암제와 병용투여 ·코호트 E8-9 - EEC 환자 - 400mg QD 단독 또는 아베마시클립 병용투여		DoR, DCR, CBR, PFS) **<안전성>** ·안전성 및 내약성 **<약동학>** ·PK 프로파일	·시험약과 다른 SOC의 병용투여 시 유의적인 약동학적 변화는 관찰되지 않았음
1상	JZLB (EMBER-2) '21.04.21.~'23.01.30.	폐경기 이후의 ER+, HER2- 조기 유방암 환자에서 수술 전 시험약의 생물학적 효과 평가	공개, 무작위 배정	근치적 목적의 수술이 예정된 폐경기 이후의 ER+, HER2- 조기 유방암 환자	·코호트 1(n=30) - 400mg QD ·코호트 2(n=29) - 800mg QD ·코호트 3(n=28) - 200mg QD	15일	**<유효성>** ·시험약 개별 용량에서 약력학적 효과 **<안전성>** ·안전성 및 내약성 **<약동학>** ·PK 프로파일	·시험약의 15일 투여는 ER, PR 및 Ki-67 수치 감소를 유도함 ·조기 유방암 환자에서 시험약의 수술 전 투여는 내약성이 확인되 ·이전 임상시험에서 관찰된 약동학적 결과와 유사한 수준이 관찰됨

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- ER+, HER2- 국소 진행성 또는 전이성 유방암 및 ER+ 재발성, 지속성 또는 전이성 자궁내막암 환자에서 노출도(C_{max}, AUC_{0-24})은 1일 단회 용량 범위인 200-1200mg(정제 제형의 도입 전까지 일부 환자에서 캡슐제 투여)에서 용량 비례 방식으로 증가하였음(임상시험 중 투여된 두 제형 간 PK 프로파일은 유사한 경향으로 관찰됨)(JZLA-EMBER)
  - 시험약 단독투여 후 최대 혈장 농도는 투여 후 약 4h 시점이며, 평균 반감기는 약 25-30h임
  - 최대 1200mg 용량까지 DLT가 관찰되지 않아 MTD에 도달하지 않았으며, 내약성이 관찰되었음. AEs의 대부분은 2등급 이하로서 가장 빈번하게 관찰된 AEs는 오심(38.3%), 설사(32.1%), 피로(30.9%)였으며 5등급의 사건은 관찰되지 않았음. 용량 증량에 따라 AEs의 빈도 변화 경향도 관찰되지 않았음
  - 1200mg 용량(n=3)까지 DLT가 관찰되지 않았으나 1600mg 용량 단계의 증량은 중단되었음
  - 활력징후, 혈액학, 실험실적 검사 및 ECG 분석에서 유의미한 변화가 관찰되지 않았음
- 건강한 성인 여성에서 평가한 주성분의 경구 투여 시 절대 생체이용률은 10.5%임(JZLE)
  - 400mg 단회 경구 투여 후 소변 및 대변에서 총 방사능의 전체 평균 회수율은 97.5%였음
  - 주요 제거 경로는 대변 배설이었으며, 평균 회수율은 97.3%(범위 90.0-101.0%)였음. 소변 배설의 평균 회수율은 0.278%(범위 0.109-0.497%) 이었음
  - 주성분은 경구 투여 후 빠르게 흡수되었으며, t_{max} 중앙값은 2.00h(범위 1.00-3.00h), 평균 반감기는 33.4h(범위 24.0-65.3h)로 관찰됨

- 총 방사능의 t_{max} 중앙값은 2.00h(범위 1.50-3.00h), 평균 반감기는 110h(범위 84.7-184h)로 모체 대비 긴 시간 정량 가능하였음
- iv로 주입된 주성분(^{14}C, ~1 μCi 함유, ^{14}C-주성분으로서 44.55-45.95 μg 범위)의 C_{max}는 주입 후 15분(t_{max} 중앙값 0.25h, 범위 0.08-0.32), 평균 반감기는 29.6h(범위 15.8-70.1h)로 관찰됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 간장애 환자(JZLG)
  - 임신 가능성이 없는 건강 또는 간장애 여성에서 평가한 약동학 시험 결과, 경증 간장애 환자에서 주성분의 노출에 유의한 변화는 관찰되지 않았음). 중등증 간장애(Child-Pugh B) 시험대상자에서 임루네스트란트의 비결합 AUC는 1.82배 증가했고, 중증 간장애(Child-Pugh C) 시험대상자에서 용량 정규화 비결합 AUC는 2.33배 증가했음
- 인종에 관한 영향으로,
  - 중국인 환자에서 약동학을 평가한 결과, 최대 혈장 농도는 투여 후 약 4h 시점이며, 평균 반감기는 약 20-22h로 관찰되고, 항정상태에서의 노출로 환산한 축적비는 약 2.3배로 관찰됨. 전반적으로 EMBER 시험에서 관찰된 PK 범위와 유사하게 관찰되었음(JZLF)
  - popPK 분석 결과, 인종(백인 vs 흑인 또는 아프리카계 미국인 vs 아시아인 vs 그 외)에 따른 주성분의 영향은 관찰되지 않았음
- 유전적 다형성(UGT1A1)에 대한 영향(ly3484356-exp-pgx)
  - 환자 대상 임상시험(JZLA=EMBER) 및 건강한 여성 대상 임상시험(JZLD=DDI 시험)에서 시험약을 투여받은 시험대상자에 대해 UGT1A1 다형성과 시험약의 약동학(혈장 AUC_{0-24}, C_{max})을 평가한 결과, 임상적으로 의미 있는 영향은 관찰되지 않았음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 저지방 식사(지방100 ~ 125칼로리를 포함하는 약400 ~ 500칼로리)와 함께 임루네스트란트 400 mg 투여는 공복 투여에 비해 C_{max}를 3.55배, $AUC_{(0-\infty)}$를 2.04배 증가시켰음. 고지방 식사가 있는 상태에서의 임루네스트란트 노출은 알려져 있지 않음
- 다양한 약물과의 약물 상호작용을 평가하였음(JZLD, JZLI, JZLK)
  - *in vitro* 시험 결과, 시험약은 CYP3A4, UGTs, P-gp의 기질이나 BCRP, OCT1, OATP1B1, OATP1B3의 기질은 아니며, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4의 억제제로 평가됨
  - 대사 효소와 관련하여,
    1) 시험약은 단독투여 대비 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸과 병용투여 시 $AUC_{0-\infty}$, C_{max}는 각각 111%, 87% 증가하였으며, 강력한 CYP3A4 유도제인 카바마제핀과 병용투여 시 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}는 각각 42.2% 및 29.0% 감소하였음
    2) UGT1A1 다형성이 시험약의 PK 프로파일에 미치는 영향을 조사하는 후향적 분석 결과(ly3484356-exp-pgx), 시험약의 노출에 미치는 영향은 관찰되지 않았음
    3) 시험약은 단독투여 대비 P-gp의 억제제인 퀴니딘과의 병용투여 시 임상적으로 의미 있는 약동학적 변화는 관찰되지 않았음(노출도 약 13% 감소)
    4) 시험약은 CYP2C8 기질인 레파글리니드의 노출도에 대해 임상적으로 의미 있는 변화를 유도하지 않음
    5) 시험약은 CYP2C19 기질인 오메프라졸의 노출도에 대해 임상적으로 의미 있는 변화를 유도하지 않음
    6) 시험약은 CYP2D6 기질인 덱스트로메토르판의 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}를 각각 33% 및 43% 증가시킴
    7) 시험약은 CYP3A4 기질인 미다졸람의 노출도에 대해 임상적으로 의미 있는 변화를 유도하지 않음
  - 수송체와 관련하여,
    1) 시험약은 BCRP 기질인 로수바스타틴의 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}를 각각 49%, 65% 증가시킴

2) 시험약은 P-gp 기질인 디곡신의 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max}를 각각 39%, 60% 증가시킴

- 위산 억제제 및 식이 영향에 대한 평가 결과(JZLD),
  - 임신 가능성이 없는 건강한 여성에서 공복 투여 대비 식사 후 투여 시 $AUC_{0-tlast}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max}가 각각 99%, 104%, 255% 증가한 바, 통계적으로 유의한 변화가 관찰됨
  - 시험약은 단독투여 대비 오메프라졸과 병용투여 시 약동학적 변화는 관찰되지 않았은 바, 위산 분비 억제제와 관계 없이 투여 가능할 것으로 판단됨

6.4.4. 집단 약동학시험

- EMBER 시험 중 popPK 모델링 분석을 통해 관찰한 200-1200mg 1일 용량 범위에서 C_{max} 및 AUC_{0-24}를 평가한 결과, 투여량은 흡수율 또는 흡수 범위에 영향을 미치지 않았으며, 체내 분포 또는 청소율에 영향을 주지 않는 것으로 판단됨
  - 반복투여(제15일) 후 평가한 주성분의 축적비는 단회투여(제1일) 대비 약 2-3배 범위로 관찰됨

- 건강한 성인 여성 및 암환자에서 관찰된 결과에 대한 집단 약동학 분석을 수행함
  - 동 집단 약동학 분석에는 JZLA(EMBER), JZLB(EMBER-2), JZLC(EMBER-3) 및 JZLD 포함됨
  - 시험약의 약동학 분석 결과, 1주기부터 4주기까지 4개월간 관찰된 PK는 전반적으로 중첩되는 것으로 관찰됨
  - 약동학 Final Model에서 환산한 평균 겉보기 경구 청소율은 166L/h로 평가됨. 건강한 성인 및 mBC, EEC 환자 집단에서 예측된 농도 곡선은 아래와 같음. 비교적 건강한 성인 대비 환자집단에서 투여 시 높은 노출도가 관찰됨(평균 겉보기 분포용적(Vc/F)은 mBC 환자에서 4317.72L, EEC 환자에서 2947.56L)
  - 400mg QD 단독요법 환경에서 환자 평균 노출 대비 PFS(개월)의 경향을 평가한 결과, 노출도는 PFS에 미치는 영향이 확인되지 않음
  - 400mg QD 단독요법 환경에서 환자 평균 노출 대비 CBR 경향을 평가한 결과, 노출도는 CBR에 영향이 없는 것으로 관찰됨
  - 노출도에 따른 안전성 영향을 평가하기 위해 평균 노출도를 기준으로 이상반응을 평가한 결과, 시험약의 노출도 증가는 투여 후 발생한 AEs(SAEs, 오심, 설사, 피로)의 빈도 수준과 연관성이 관찰되지 않음. 다만, 이전 CDK4/6 억제제 투여는 오심 AEs의 발생 빈도 16% 증가 영향으로 관찰되었음
  - 4개 시험에서 관찰된 PK 파라미터를 통해 평가한 각 용량에 따른 $C_{min,ss}$는 아래와 같이 대체로 용량 비례적인 경향으로 관찰됨. 또한 400mg QD의 $C_{min,ss}$는 비임상시험 중 관찰된 프로게스테론 수용체 α에 대한 TEC_{80} 범위(31.6-72.78nM)를 대부분 초과하는 것이 관찰됨
  - 내인성 인자에 대한 영향을 평가하기 위해 체중(36-145kg), 환자 질병 상태, 인종/민족, 연령, 신 기능, 간 기능, 혈청 알부민 수치에 대해 평가한 결과, 대상 질환(mBC vs EEC vs 건강한 성인)과 체중 변수에서의 영향이 관찰되었음. 대상 질환의 경우 건강한 성인에서 만 연장 PK 검체를 채취한 점과 대상 질환이 한정된 점을 고려할 때 특이점이 없을 것으로 판단되며, 체중의 경우 popPK 분석 중 다양한 체중 범위가 포함되었고 분석 모집단의 PK 변동성이 비교적 높은 점(~51%)을 고려할 때 임상적으로 의미있는 영향은 적을 것으로 평가됨
  - 인종(백인 vs 흑인 또는 아프리카계 미국인 vs 아시아인 vs 그 외)에 대한 영향을 평가한 결과에서 통계적으로 유의적인 영향이 관찰되지 않았으며, 전체 연령(28-95세)의 중앙값 60세와 고령자(65~74세가 272명, 75~84세 94명, 85세 이상 14명 포함) 간의 분석에서도 통계적인 영향이 관찰되지 않았음
  - 신기능 장애 환자(eGFR 기준, 정상 448명 vs 경증 482명 vs 중등증 108명 vs 중증 2명)에 대한 비교 결과, 이전 시험 결과에서 예측된 바와 같이(신장 배설 <1%) 영향이 관찰되지 않았음. 간기능 장애 환자(NCI 기준, 정상 842명 vs 경증 201명 vs 중등증 1명, 중증 0명에 대한 비교 결과, 영향이 관찰되지 않았음. 다만, 중증 신장애와 중등증~중증 간장애 환자의 경우 적은 례수로 인해 결과 해석에 제한이

있음
- 동아시아 인종(한국, 일본, 중국, 타이완)과 비아시아 인종 간 비교 결과에서도 유의미한 영향은 관찰되지 않았음(한국 vs 비한국인 분석 포함)
- 외인성 인자에 대한 영향을 평가하기 위해 시험 제형, 아베마시클립의 병용투여 여부에 대해 평가한 결과, 통계적인 영향이 관찰되지 않았음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 임상시험(EMBER)에서 약동학 검체 및 QTcF 결과 확인이 가능한 79명의 환자를 대상으로 평가한 결과, 200 ~ 1200 mg 용량 범위 전반에서 임루네스트란트 농도는 QTc 간격에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났음. 400 mg 투여시의 Cmax에서 평균 △QTc의 90% 신뢰구간 상한값은 10 ms 미만이었음(베이스라인 대비 변화 1.72 ms, 90% 신뢰구간: -0.43, 3.87).

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	시험 번호	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	안전성·유효성 시험							
3상	JZLC (EMBER-3) *FPFV 21.10.15. *DCO 24.06.24.	시험약의 안전성 및 유효성의 확증	공개, 무작위 배정	이전 내분비 요법(AI±CDK4/6i) 이후 질병이 진행한 ER+, HER2- 국소 진행성 전이성 유방암 환자	·군 A(n=331) - 400mg QD ·군 B(n=330) - 풀베스트란트 500mg IM 또는 엑스메스탄 25mg QD ·군 C(n=213) - 400mg QD, 아베마시클립 150mg BID 병용	-	**<유효성>** ·PFS, OS, ORR, DoR, CBR, PROs **<약동학>** ·PK 프로파일 **<안전성>** ·안전성 및 내약성	·ITT 그룹에서 군 A vs 군 B의 PFS 분석 결과, HR=0.867, 95% CI 0.724, 1.039, p=0.1158 ·ITT 그룹 중 ESR1 돌연변이 환자의 군 A vs 군 B의 PFS 분석 결과, HR=0.617, 95% CI 0.464, 0.821, p=0.0008 ·ITT 그룹에서 군 C vs 군 A의 PFS 분석 결과, HR=0.569, 95% CI 0.441, 0.733, p<0.0001

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 시험 목적
  - 1차:
    1) ITT 집단에서 시험약(군 A)의 PFS를 시험자가 선택한 내분비 요법 SOC(풀베스트란트 또는 엑스메스탄, 군 B)과 비교
    2) ESR1-돌연변이가 확인된 집단에서 군 A와 B의 PFS를 비교
    3) ITT 집단에서 시험약과 아베마시클립의 병용(군 C)의 PFS를 군 A와 비교
  - 주요 2차:
    1) ITT 집단에서 군 A와 B의 OS를 비교
    2) ESR1-돌연변이가 확인된 집단에서 군 A와 B의 OS를 비교

3) ITT 집단에서 군 C와 A의 OS를 비교

- 2차:
  1) 기타 유효성 평가변수(ORR, DoR, CBR 및 BIRC에 의한 PFS)
  2) 안전성 및 내약성(AEs, SAEs, 사망, 실험실적 검사 등)
  3) 최악의 통증 NRS로 평가한 PROs
  4) 군 A와 C에서 시험약과 아베마시클립의 악동학적 프로파일
- 탐색적:
  1) 추가적인 임상적 평가 결과(진행성 골 전이까지 걸린 시간, 최초 병리학적 골절, 척수 압박, 뼈 방사선 또는 뼈 수술로 정의되는 SRE까지 걸린 시간, TTC, CFS, PFS2 및 ECOG PS ≥2 악화까지의 시간)
  2) 추가적인 PRO 및 HRQOL 평가 결과(EORTC IL 19 중 신체 기능 점수에 의해 평가된 신체 기능 악화까지의 시간, 베이스라인 대비 EORTC QLQ-C30 및 EQ-5D-5L 변화량, PRO-CTCAE 설사 AE 발생률, 베이스라인 대비 PGIS-암 증상 평가 변화량)
  3) 군 C의 PFS 및 OS를 군 B와 비교
  4) 잠재적 생체 표지자에 대한 탐색

- 시험 설계 및 투여군
  - 이전 치료로서 AI 단독요법 또는 또는 AI와 CDK4/6 억제제와의 병용요법을 받은 ER+, HER2- 국소 진행성 또는 전이성 환자에 대한 무작위 배정, 다국가, 공개, 임상 3상
  - 3개 투여군에 1:1:1 무작위 배정되며(군 A, B, C), 질병의 진행 또는 그 외 중단 기준에 만족할 때 까지 투여를 지속함
    1) 군 A: 시험약 400mg을 1일 1회, 28일 주기로 경구 투여
    2) 군 B: 시험자가 선택한 내분비요법으로서
       - 엑스메스탄 25mg을 1일 1회, 28일 주기로 경구 투여하거나 또는,
       - 풀베스트란트 500mg을 1주기의 D1과 D15에, 이후 2주기 부터는 D1에 근육 투여
    3) 군 C: 시험약 400mg을 1일 1회, 아베마시클립 150mg을 1일 2회, 28일 주기로 경구 투여

- 시험대상자 수 설정
  - 전체 시험대상자 수 표본 크지는 860명(군 A 320명, 군 B 320명, 군 C 220명)
  - 군 A 및 B에 대한 전체 시험대상자 수는 약 640명(1:1)으로 ITT 집단에서 PFS에 대한 1차 분석은 약 480건의 사건이 발생한 시점에 계획됨(amendment c, 총 480건 사건 발생 시점 기준에 목표 HR은 0.74로 가정하면 유의수준 0.005에서 검정력은 89%. B군 PFS 중앙값은 4.3개월로 가정되며, A군의 1.5개월 PFS 개선에 해당. H_1)
  - ESR1 돌연변이 집단에서 PFS에 대한 1차 분석은 약 192건의 사건이 발생한 시점임(목표 HR은 0.57로 가정하면 유의수준 0.02에서 검정력은 97%. B군 FPS 중앙값은 3.6개월로 가정되며, A군의 2.7개월 PFS 개선에 해당. H_2)
  - 군 C와 A의 PFS에 대한 1차 분석은 약 248건의 사건이 발생한 시점임(목표 HR은 0.70로 가정하면 유의수준 0.025에서 검정력은 80%. A군 FPS 중앙값은 5.8개월로 가정되며, C군의 2.5개월 PFS 개선에 해당. H_3)

- 1차 유효성 평가 변수 분석계획
  - 시험자 평가 PFS로, 질병 진행이 최초로 기록된 날짜 또는 질병 진행 없이 원인에 무관한 사망일까지의 기간으로 정의
    1) ITT 집단에서 군 A vs B: 무익성으로 인한 임상 시험의 조기 중단을 허용하기 위해 약 192건의

사건이 관찰되는 시점에 중간 분석이 계획되었으며, 최종 분석은 총 480건 사건 발생 시점에 수행. 중간 분석(약 40% 정보 해당) 결과에서 HR 1.128 초과 시 시험 중단 권고

2) ESR1-돌연변이가 확인된 집단에서 군 A vs B: 무익성 평가 목적의 중간 분석은 계획되있지 않으며, 최종 분석은 총 192건 사건 발생 시점에 수행. ITT 집단에 대한 최종 PFS 분석 시 동 세트에서 목표 사건수에 도달하지 않은 경우, ITT 최종 분석 시점에 1회의 중간 분석 허용 가능

3) ITT 집단에서 군 C vs A: 무익성으로 인한 임상 시험의 조기 중단을 허용하기 위해 약 100건의 사건이 관찰되는 시점에 중간 분석이 계획되었으며, 최종 분석은 총 248건 사건 발생 시점에 수행. 중간 분석(약 40% 정보 해당) 결과에서 HR 1.126 초과 시 시험 중단 권고

4) PFS 중도 절단 계획은 아래와 같음

- 종양 진행 또는 사망 발생: 최초 PD 날짜 또는 사망일로 사건 발생 처리
- 종양 진행 또는 사망 미발생: RECIST 1.1 기준에 따른 마지막 적절한 종양 평가일 또는 무작위 배정일(이후 시점 기준)로 중도 절단
- 베이스라인 종양 평가 결과가 없는 경우: 무작위 배정일로 중도 절단
- 새로운 전신 항암 요법을 받으면서 종양 진행 또는 사망 없음: 새로운 요법 시작 전 RECIST 1.1 기준에 따른 마지막 적절한 종양 평가일 또는 무작위 배정일(이후 시점 기준)로 중도 절단
- 마지막 적절한 종양 평가 후 2회 이상 스캔 간격을 놓친 직후(immediately) 또는 무작위 배정 직후 기록된 종양 진행 또는 사망: RECIST 1.1 기준에 따른 2회 이상 스캔 누락 전 마지막 적절한 종양 평가일 또는 무작위 배정일(이후 시점 기준)로 중도 절단

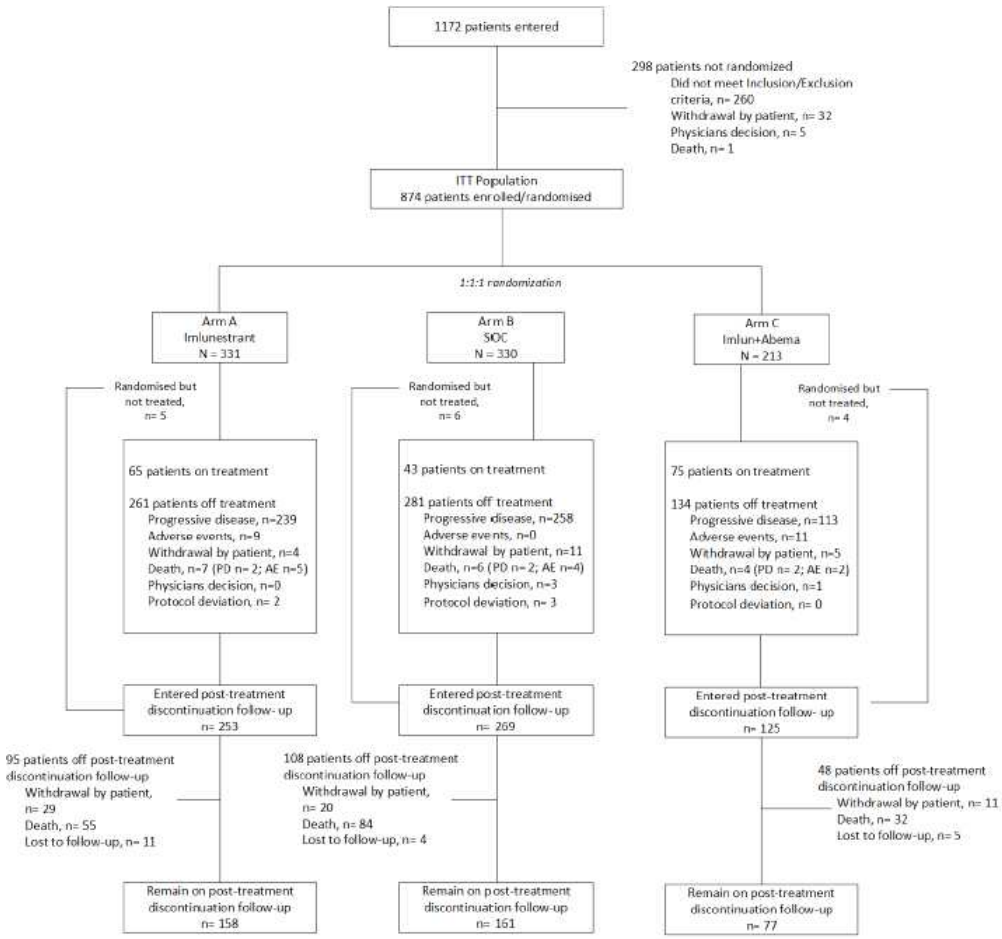
• 주요 선정기준

- 18세 이상 성인
- ER+, HER2- 수술에 의한 근치적 수술로 치료되지 않는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 진단을 받은 환자
- 이전 치료요법으로 아래 중 하나에 해당하는 환자
  1) (선행) 보조요법으로서 AI를 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용으로 투여하는 동안 또는 투여 후 12개월 이내에 질병의 진행 증거가 있으며, 전이성 질환에 대한 치료 이력 없음(보조요법으로서 타목시펜 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용으로 투여하는 동안 또는 투여 후 12개월 이내에 질병의 진행 증거가 있는 경우는 제외)
  2) (선행) 보조요법으로서 ET(ET, 타목시펜 또는 AI)의 완료 후 12개월 이후에 질병의 진행 증거가 있고, AI를 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용으로 1차 요법을 투여하는 동안 또는 그 이후 질병의 진행 증거가 있음((선행) 보조요법으로서 ET 중 또는 완료 후 12개월 이내 질병 진행은 없어야 하며, 진행성/전이성 단계에서 AI를 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용 외에 다른 요법을 받지 않음)
  3) 새로운(de novo) 전이성 질환 진단 후 AI를 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용으로 1차 요법을 투여하는 동안 또는 그 이후 질병의 진행 증거가 있음(진행성/전이성 단계에서 AI를 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용 외에 다른 요법을 받지 않음)
- ET 치료에 적합한 환자
- 여성인 경우 수술 또는 자연적 폐경 상태이거나, 또는 고세렐린이나 류프로렐린과 같은 성선자극호르몬 방출 호르몬(GnRH) 효능제를 이용한 난소 기능 억제(OFS로 인한 폐경 후 상태, 주기의 제1일 전 적어도 28일 이전에 시작)
- 여성이고 폐경 후 상태가 난소 억제에 의한 것인 경우, 베이스라인 혈청 임신 검사에서 음성이 나타나야 하며, 피임을 위해 시험 기간 중 그리고 시험약의 마지막 투여 후 6개월(풀베스트란트 투여 환자의 경우 2년) 동안 매우 효과적이고 의학적으로 승인된 피임법을 사용하는 것에 동의한 경우
- 남성인 경우 고세렐린이나 류프로렐린과 같은 GnRH 효능제를 이용한 호르몬 억제(1주기의 제1일 전

적어도 28일 이전에 시작)와 피임을 위해 시험 기간 중 그리고 시험약의 마지막 투여 후 6개월(풀베스트란트 투여 환자의 경우 2년) 동안 매우 효과적이고 의학적으로 승인된 피임법을 사용하고 정자를 기증하지 않는 것에 동의한 경우
- ECOG PS 0 또는 1인 경우
- 적절한 장기 기능을 가진 경우(크레아티닌 청소율 ≥50mL/min 포함)
- 시험약 투여 이전의 항암 치료를 중단하고, 탈모 및 말초 신경병증을 제외한 치료의 급성 영향이 1등급 이하로 회복된 경우

• 주요 제외기준
- (선행) 보조요법을 제외하고, 이전 항암화학요법, 풀베스트란트, 연구용 ER 표적 요법제, 모든 PI3K-, mTOR-, 또는 AKT-억제제를 투여받은 경험이 있는 환자
- PARP 억제제의 치료에 적합한 생식세포 계열 변이를 나타내는 환자
- 내장 전이, 폐 내로 림프관성 확산 또는 연수막 질병의 증거가 있는 경우(증상 및 징후, 임상실험실적 껌사, 질병의 급속한 진행에 따라 평가된 심각한 장기 기능 장애)
- 증상이 있거나 치료되지 않은 뇌 전이 환자(치료된 뇌 전이가 있는 환자는 방사선적으로 안정적인 경우에 한하여 등록 가능)
- 무작위 배정 전 28일 이내 대수술을 받은 경우
- 중대한 심장질환(울혈성 심부전, 불안정형 협심증, 3개월 이내 심근경색 등)이 있는 경우
- 최소 3년 이상 치료 없이 완전 관해가 관찰된 경우를 제외한 기타 암 병력이 있는 경우(비흑색종 피부암 또는 자궁경부 상피내암 제외)
- 활성 세균 또는 진균 감염이 있(400mg QD)거나, 바이러스 감염이 확인되는 경우
- 계획된 시험 기간, 스크리닝 방문부터 시작하여 시험약의 마지막 투여 후 180일까지 임신, 수유 중이거나, 임신이 예상되는 경우

• 시험대상자 분포



Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; ITT = intention-to-treat; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

[a] 1:1:1 randomization occurred after implementation of Arm C.

- 군 A, B, C에 각각 331명, 330명 및 213명 모집되었으며, 임상시험용 의약품을 1회 이상 투여받은 환자는 326명(98.5%), 324명(98.2%) 및 209명(98.1%) 이었음
- DCO 기준으로 각 군에서 투여를 유지하고 있는 환자는 65명(19.6%), 43명(13.0%) 및 75명(35.2%)이며, 투여 중단 원인의 대부분은 질병의 진행(각각 72.2%, 78.2% 및 53.1%)이었음

Table JZLC.4.1. Summary of Patient Disposition in the ITT Population

Category, n (%)	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330	Arm C Imlun+Abema N=213
Enrolled (randomized)			
Treated	326 (98.5)	324 (98.2)	209 (98.1)
Never treated	5 (1.5)	6 (1.8)	4 (1.9)
Discontinuation of all study treatment			
Progressive disease	239 (72.2)	258 (78.2)	113 (53.1)
Adverse event	9 (2.7)	0	11 (5.2)
Withdrawal by subject	4 (1.2)	11 (3.3)	5 (2.3)
Death	7 (2.1)	6 (1.8)	4 (1.9)
Physician decision	0	3 (0.9)	1 (0.5)
Protocol deviation	2 (0.6)	3 (0.9)	0
On post treatment discontinuation follow up	158 (47.7)	161 (48.8)	77 (36.2)
Off post treatment discontinuation follow up	95 (28.7)	108 (32.7)	48 (22.5)
Death	55 (16.6)	84 (25.5)	32 (15.0)
Lost to follow up	11 (3.3)	4 (1.2)	5 (2.3)
Withdrawal by subject	29 (8.8)	20 (6.1)	11 (5.2)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

Source: Table JZLC.8.1

- 베이스라인 시점에 ESR1 돌연변이 환자의 경우 층화 요건은 아니었으므로 무작위 배정 전 돌연변이 상태의 확인은 필수 요건이 아니었음. 다만, 혈장 검체를 사용하여 Guardant360 CDx 분석을 ESR1 변이 양성 진단을 수행하였음
- 총 323명(37%)의 환자가 첫 번째 투여일 시점에 수집된 치료 전 검체에서 ESR1 돌연변이 존재가 확인되었으며, 551명(63%)은 ESR1 돌연변이 미검출로 판단되었음. ESR1 돌연변이가 확인된 환자는 치료군 전체에서 대체로 균형을 이뤘으며, 군 A에서 41.7%로 가장 높은 빈도가 관찰되었음

Table JZLC.4.4. Summary of Populations Analyzed

Category, n (%)	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330	Arm C Imlun+Abema N=213	Total N=874
ITT Population	331 (100)	330 (100)	213 (100)	874
Arm A vs. Arm B	331 (100)	330 (100)	0	661
Arm C vs. Arm A in the Concurrently Randomized	213 (64.4)	0	213 (100)	426
Arm C vs. Arm B in the Concurrently Randomized	0	213 (64.5)	213 (100)	426
***ESR1*m-detected population**	138 (41.7)	118 (35.8)	67 (31.5)	323
***ESR1*m-not-detected (ITT)**	193 (58.3)	212 (64.2)	146 (68.5)	551
Safety Population	327 (98.8)[a]	324 (98.2)	208 (97.7)	859
ORR Evaluable Population	262 (79.2)	251 (76.1)	167 (78.4)	680
Per-protocol	300 (90.6)	301 (91.2)	199 (93.4)	800
PRO Population	313 (94.6)	317 (96.1)	204 (95.8)	834
PK Population	324 (97.9)	0 (0)	206 (96.7)	530

Abbreviations: Abema = abemaciclib; *ESR1*m = estrogen receptor 1 mutation; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; ORR = objective response rate; PRO = patient-reported outcomes; PK = pharmacokinetics; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

[a] One patient who was assigned to the **imlun+abema** arm did not receive abemaciclib and was included in the **imlunestrant** arm for safety analyses.

Category, n (%)	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330	Arm C Imlun+Abema N=213
Number of Patients with at least 1 IPD	105 (31.7)	107 (32.4)	60 (28.2)

- 동 시험에 포함된 인구 통계 요약은 아래와 같음

Table JZLC.4.5. Summary of Patient Demographics

Category	ITT Population			*ESR1*m-detected Population		
	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330	Arm C Imlun+Abema N=213	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118	Arm C Imlun+Abema N=67
Age (years)						
Median	61.0	62.0	62.0	61.0	59.5	63.0
Range	28-87	27-89	36-87	28-85	33-85	37-80
< 65	211 (63.7)	197 (59.7)	122 (57.3)	91 (65.9)	78 (66.1)	38 (56.7)
≥65	120 (36.3)	133 (40.3)	91 (42.7)	47 (34.1)	40 (33.9)	29 (43.3)
65-74	82 (24.8)	83 (25.2)	64 (30.0)	31 (22.5)	24 (20.3)	21 (31.3)
75-84	32 (9.7)	44 (13.3)	23 (10.8)	14 (10.1)	15 (12.7)	8 (11.9)
≥85	6 (1.8)	6 (1.8)	4 (1.9)	2 (1.4)	1 (0.8)	0
Sex, n (%)						
Female	327 (98.8)	329 (99.7)	211 (99.1)	138 (100)	118 (100)	67 (100)
Male	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.9)	0	0	0
Weight, kg						
Median	66.95	67.45	65.30	69.40	69.80	65.90
Range	37.0-142.7	38.0-129.1	38.9-122.1	42.5-111.0	38.0-127.3	47.0-114.8
Race, n (%)						
White	186 (56.2)	191 (57.9)	111 (52.1)	80 (58.0)	76 (64.4)	42 (62.7)
Black or African American	11 (3.3)	7 (2.1)	8 (3.8)	7 (5.1)	3 (2.5)	1 (1.5)
Asian	92 (27.8)	96 (29.1)	72 (33.8)	35 (25.4)	31 (26.3)	18 (26.9)
American Indian or Alaska native	23 (6.9)	16 (4.8)	3 (1.4)	7 (5.1)	3 (2.5)	0
Multiple	2 (0.6)	7 (2.1)	3 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
Missing	17 (5.1)	13 (3.9)	16 (7.5)	8 (5.8)	4 (3.4)	6 (9.0)

Table JZLC.4.5. Summary of Patient Demographics

Category	ITT Population			*ESR1*m-detected Population		
	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330	Arm C Imlun+Abema N=213	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118	Arm C Imlun+Abema N=67
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	79 (23.9)	80 (24.2)	37 (17.4)	25 (18.1)	23 (19.5)	9 (13.4)
Not Hispanic or Latino	218 (65.9)	216 (65.5)	148 (69.5)	98 (71.0)	83 (70.3)	48 (71.6)
Not Reported	33 (10.0)	34 (10.3)	27 (12.7)	14 (10.1)	12 (10.2)	9 (13.4)
Region, n (%)						
East Asia	83 (25.1)	84 (25.5)	66 (31.0)	30 (21.7)	26 (22.0)	17 (25.4)
North America/Western Europe	127 (38.4)	127 (38.5)	95 (44.6)	63 (45.7)	54 (45.8)	36 (53.7)
Other	121 (36.6)	119 (36.1)	52 (24.4)	45 (32.6)	38 (32.2)	14 (20.9)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; Imlun = imlunestrant; *ESR1*m = estrogen receptor 1 mutation; ITT = intention to treat; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

Sources: Table JZLC.8.12 and Table JZLC.8.13

- 동 시험에 포함된 환자의 베이스라인 시점에서 질병 상태는 아래와 같음. 전반적으로 개별 군에 포함된 환자의 질병 부담은 군 간 균형을 이뤘음

Table JZLC.4.6. Summary of Key Baseline Disease Characteristics

Category	ITT Population			*ESR1*m-detected Population		
	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330	Arm C Imlun+Abema N=213	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118	Arm C Imlun+Abema N=67
Median duration of disease, months (Q1-Q3)	45 (24, 95)	46 (22, 103)	44 (25, 105)	40 (24, 98)	46 (22, 128)	39 (25, 82)
Initial pathological diagnosis type, n (%)						
Carcinoma Ductal Breast	235 (71.0)	229 (69.4)	141 (66.2)	103 (74.6)	87 (73.7)	46 (68.7)
Carcinoma Lobular Breast	32 (9.7)	34 (10.3)	30 (14.1)	11 (8.0)	12 (10.2)	7 (10.4)
Adenocarcinoma, Breast	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Carcinoma, Breast	54 (16.3)	64 (19.4)	38 (17.8)	21 (15.2)	18 (15.3)	14 (20.9)
Other	9 (2.7)	2 (0.6)	4 (1.9)	3 (2.2)	1 (0.8)	0
Disease stage at study entry, n (%)						
I	0	0	0	0	0	0
II	0	0	0	0	0	0
IIIB/IIIC	14 (4.2)	9 (2.7)	4 (1.9)	4 (2.9)	1 (0.8)	2 (3.0)
IV	317 (95.8)	321 (97.3)	209 (98.1)	134 (97.1)	117 (99.2)	65 (97.0)
Initial Histopathological diagnosis: Grade, n (%)						
1	30 (9.1)	26 (7.9)	18 (8.5)	11 (8.0)	5 (4.2)	6 (9.0)
2	159 (48.0)	180 (54.5)	125 (58.7)	68 (49.3)	69 (58.5)	36 (53.7)
3	77 (23.3)	68 (20.6)	33 (15.5)	34 (24.6)	26 (22.0)	14 (20.9)
Not assessed	54 (16.3)	46 (13.9)	28 (13.1)	22 (15.9)	16 (13.6)	8 (11.9)
ECOG PS, n (%)						
0	219 (66.2)	208 (63.0)	142 (66.7)	85 (61.6)	77 (65.3)	44 (65.7)
1	112 (33.8)	122 (37.0)	71 (33.3)	53 (38.4)	41 (34.7)	23 (34.3)
Baseline Menopausal Satus						
Post menopausal	278 (84.0)	284 (86.1)	184 (86.4)	122 (88.4)	105 (89.0)	60 (89.6)
Pre menoposal	49 (14.8)	45 (13.6)	27 (12.7)	16 (11.6)	13 (11.0)	7 (10.4)
Missing	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.9)	0	0	0
***ESR1* mutation status, n (%)**						
Detected	138 (41.7)	118 (35.8)	67 (31.5)	138 (100)	118 (100)	67 (100)
Not detected	193 (58.3)	212 (64.2)	146 (68.6)	0	0	0
ER Status, n (%)						
Positive	331 (100)	330 (100)	213 (100)	138 (100)	118 (100)	67 (100)
Negative	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	0	0	0	0

Table JZLC.4.6. Summary of Key Baseline Disease Characteristics

Category	ITT Population			*ESR1*m-detected Population		
	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330	Arm C Imlun+Abema N=213	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118	Arm C Imlun+Abema N=67
HER2 status per ASCO guidelines[a], n (%)						
Negative	331 (100)	330 (100)	212 (99.5)	138 (100)	118 (100)	66 (98.5)
Positive	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.5)
HER2 IHC status[b], n (%)						
Negative (IHC 0)	143 (43.2)	159 (48.2)	82 (38.5)	55 (39.9)	59 (50.0)	23 (34.3)
Low (IHC 1+, IHC 2+/FISH-)	139 (42.0)	125 (37.9)	96 (45.1)	60 (43.5)	40 (33.9)	31 (46.3)
Unknown	5 (1.5)	2 (0.6)	3 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.8)	2 (3.0)
Missing	44 (13.3)	44 (13.3)	32 (15.0)	21 (15.2)	18 (15.3)	11 (16.4)
PgR Status, n (%)						
Positive	257 (77.6)	260 (78.8)	158 (74.2)	109 (79.0)	97 (82.2)	58 (86.6)
Negative	70 (21.1)	67 (20.3)	53 (24.9)	26 (18.8)	21 (17.8)	9 (13.4)
Unknown	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.4)	0	0
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.5)	0	0	0

Abbreviations: Abema = abemaciclib; ASCO = American Society of Clinical Oncology; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER = estrogen receptor; *ESR1*m = estrogen receptor 1 mutation; FISH = fluorescence in situ hybridization; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IHC = immunohistochemistry; Imlun = imlunestrant; ITT = intention to treat; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PgR = progesterone receptor; Q = quartile; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

[a] As reported by investigators.

[b] Derived from IHC score when reported. A total of 130 patients had tumors with missing/unknown IHC scores.

Sources: Table JZLC.8.14, Table JZLC.8.15, Table JZLC.8.16, and Table JZLC.8.17

- 이전 항암 치료 경험
  - EBC 단계에서 이전에 AI 요법을 투여: 모집된 환자 중 282명(32.3%)이 AI 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용한 호르몬 보조요법을 받는 중 또는 종료 후 12개월 이내에 질병의 재발 후 등록되었으며, 해당 환자는 SOC 수술, 방사선 및 수술전 보조요법을 받은 후 보조요법으로 ET를 받았음
  - ABC 단계에서 이전에 AI 요법: 모집된 환자 중 561명(64.2%)이 ABC 치료 중 질병이 진행된 후 등록되었음
    1) 205명(23.5%)의 환자가 보조요법 ET를 완료한 후 12개월 이상 후에 질병이 재발하였으며, ABC에 대해 AI 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용요법을 받는 중 또는 종료 후 질병이 진행함
    2) 356명(40.7%)의 환자가 새로 진단된 MBC에 대해 AI 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용요법을 받는 중 또는 종료 후 질병이 진행함
  - 전체 환자 중 CDK4/6 억제제를 병용한 환자는 59.8%로, 전반적으로 치료군 전체에서 균형을 이루었음. 대부분 환자는 전이성 단계에서 CDK4/6 억제제를 투여받았으며(55.7%), 투여 받은 약물은 팔보시클립(36.5%), 리보시클립(15.4%), 아베마시클립(3.4%), 달피시클립(0.2%)의 순서로 확인됨

- 노출도 및 용량 조절
  - 전반적으로 군 A 및 B 대비 군 C에서의 투여 중단 또는 감량 빈도가 높게 관찰되었으며, 대부분은 AEs로 인하였음. 상대 용량 강도는 전반적으로 높게(~97%) 관찰되었음
  - 매주기 방문 시점에 평가된 복약 순응도는 매우 높게 관찰됨(~98%)

- 유효성 평가 결과 1-① ITT 그룹에서 군 A vs 군 B의 PFS 분석
  - 시험자에 의한 ITT 그룹에서 군 A vs 군 B의 PFS 분석(1차 유효성 평가) : DCO 시점을 기준으로 총 490명 환자의 질병 진행 또는 사망 발생을 기준으로 조사자가 평가한 PFS는 아래와 같음. 1차 종료점을 충족하지 못했으며, 통계적으로 유의하지 않음(HR=0.867, 95% CI 0.724, 1.039, p=0.1158). 두 군에서 추적 관찰기간은 모두 약 17개월임

Table JZLC.5.2. INV-Assessed PFS ITT Population Imlunestrant versus SOC

Category	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330
Number of events, n (%)	237 (71.6)	253 (76.7)
Disease progression	231 (69.8)	244 (73.9)
Death without disease progression	6 (1.8)	9 (2.7)
Number of patients censored, n (%)	94 (28.4)	77 (23.3)
Progression-free survival (months)		
Median PFS, months (95% CI)[a,b]	5.55 (5.32, 7.26)	5.52 (4.60, 5.62)
HR (95% CI) stratified[c]	0.867 (0.724, 1.039)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified[c]	0.1158	
Restricted Mean (95%CI) with restriction time = 27.66 month[d]		
Months (95% CI)	9.69 (8.61, 10.76)	8.33 (7.38, 9.27)
Difference (95% CI)	1.36 (-0.07, 2.79)	
Nominal p-value (2-sided)[e]	0.0629	
Duration of follow-up (months)		
Median, months (95% CI)	16.62 (13.77, 19.38)	16.76 (13.93, 22.08)
Rate (%) of progression-free survival[f]		
6 months (95% CI)	45.3 (39.7, 50.8)	42.6 (37.0, 48.2)
12 months (95% CI)	29.5 (24.2, 34.9)	21.5 (16.9, 26.5)

Abbreviations: CDK6/4i = cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; INV = investigator; ITT = intention to treat; IWRS = interactive web response system; n = number of patients in the specific category; N = total number of patients in the population within the treatment group; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

a Estimate based on the Kaplan-Meier method.

b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

c Stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK6/4i treatment from IWRS, region.

d Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates is ≤0.075.

e 2-sided p-value based on normal approximation.

f 95% CI and 2-sided p-value for the difference between rates were calculated based on normal approximation.

Source: Table JZLC.8.52

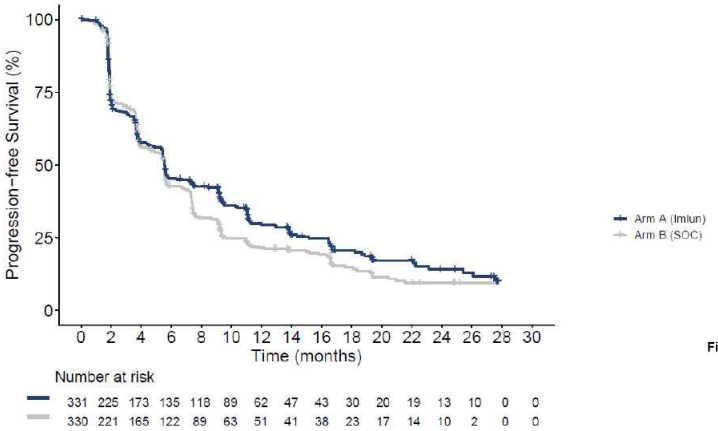


Figure JZLC.5.1. Kaplan-Meier plot of INV-assessed PFS, ITT Population Imlunestrant versus SOC.

- BIRC에 의한 PFS 분석 결과(2차 유효성 평가변수)에서도 시험자 평가 결과와 유사한 분석 결과가 재현성 있게 관찰되었음.

Table JZLC.5.4. BIRC-Assessed PFS ITT Population Imlunestrant versus SOC

Category	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330
Number of events, n (%)	160 (48.3)	159 (48.2)
Disease progression	152 (45.9)	146 (44.2)
Death without disease progression	8 (2.4)	13 (3.9)
Number of patients censored, n (%)	171 (51.7)	171 (51.8)
Progression-free survival (months)		
Median PFS, months (95% CI)[a,b]	9.23 (7.33, 11.07)	7.36 (5.55, 9.40)
HR (95% CI) stratified[c]	0.928 (0.742, 1.160)	
Nominal p-value (2 sided) Log-rank stratified[c]	0.4994	
Rate (%) of progression-free survival[d]		
6 months (95% CI)	57.6 (51.6, 63.2)	53.3 (47.0, 59.2)
12 months (95% CI)	43.6 (37.0, 50.0)	38.3 (31.6, 44.9)

[a] Estimate based on the Kaplan-Meier method.
[b] 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
[c] Stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK6/4i treatment from IWRS, region.
[d] 95% CI and 2-sided p-value for the difference between rates were calculated based on normal approximation.
Source: Table JZLC.8.53

- 시험자와 BIRC에 의한 PFS 평가의 일치도는 군 A이 69.5%, 군 B이 65.5%로 관찰됨.

Table JZLC.5.5. Summary of Concordance between INV and BIRC-Assessed PFS, ITT Population Imlunestrant versus SOC

Category	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330
PFS event by both Investigator and BIRC, n (%)	148 (44.7)	149 (45.2)
PFS event at the same time[a]	96 (29.0)	105 (31.8)
Investigator event date later than BIRC event date	40 (12.1)	39 (11.8)
Investigator event date earlier than BIRC event date	12 (3.6)	5 (1.5)
Censored by both Investigator and BIRC, n (%)	82 (24.8)	67 (20.3)
Event by Investigator but censored by BIRC, n (%)	89 (26.9)	104 (31.5)
Censored by Investigator but event by BIRC, n (%)	12 (3.6)	10 (3.0)
Early discordance rate[b], %	42.6	43.1
Differential discordance (EDR of imlunestrant-EDR of SOC)	-0.5	
Late discordance rate[c], %	34.0	31.0
Differential discordance (LDR of imlunestrant-LDR of SOC)	3.0	

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; EDR = early discordance rate; INV = investigator; ITT = intention to treat; LDR = late discordance rate; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.
[a] Absolute difference in progression call times between investigator and BIRC ≤3 days was considered concordant.
[b] EDR: early discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression early relative to BIRC within each treatment arm.
[c] LDR: late discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression later relative to BIRC within each treatment arm.

- 민감도 분석 결과에서 PFS 결과는 0.824~0.878 사이의 일관된 HR 결과로 관찰되었음

Analysis Description	Hazard Ratio (95% CI)
Progression-free survival per Investigator (primary)	0.867 (0.724, 1.039)
Progression-free survival per BIRC (secondary)	0.928 (0.742, 1.160)
Sensitivity analyses per different censoring rules[a]	
Ignoring new anticancer therapy prior to tumor progression or death[b]	0.869 (0.726, 1.039)
Ignoring absence of adequate postbaseline tumor assessment[c]	0.874 (0.730, 1.046)
Ignoring missing tumor assessments[d]	0.874 (0.730, 1.046)
Ignoring all censoring rules defined in the PFS Censoring Scheme table[e]	0.865 (0.724, 1.033)
Unstratified analysis	0.857 (0.718, 1.024)
Stratified analysis based on CRF data	0.867 (0.724, 1.039)
Stratified analysis including randomization scheme as another stratification factor[f]	0.878 (0.730, 1.055)
Multivariate Cox regression[g]	0.824 (0.689, 0.986)
Progression-free survival based on the per-protocol population	0.842 (0.700, 1.013)

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CDK4/6 = cyclin-dependent kinase 4/6; CI = confidence interval; CRF = case report form; ITT = intention to treat; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

a Stratified by Visceral Metastases Status from IWRS, Prior CDK 4/6 Inhibitor Treatment from IWRS, Region

b Disease progression or death occurred after the start date of the new therapy were counted as events.

c No postbaseline tumor assessment available, but deaths reported after 2-scan intervals were counted as events.

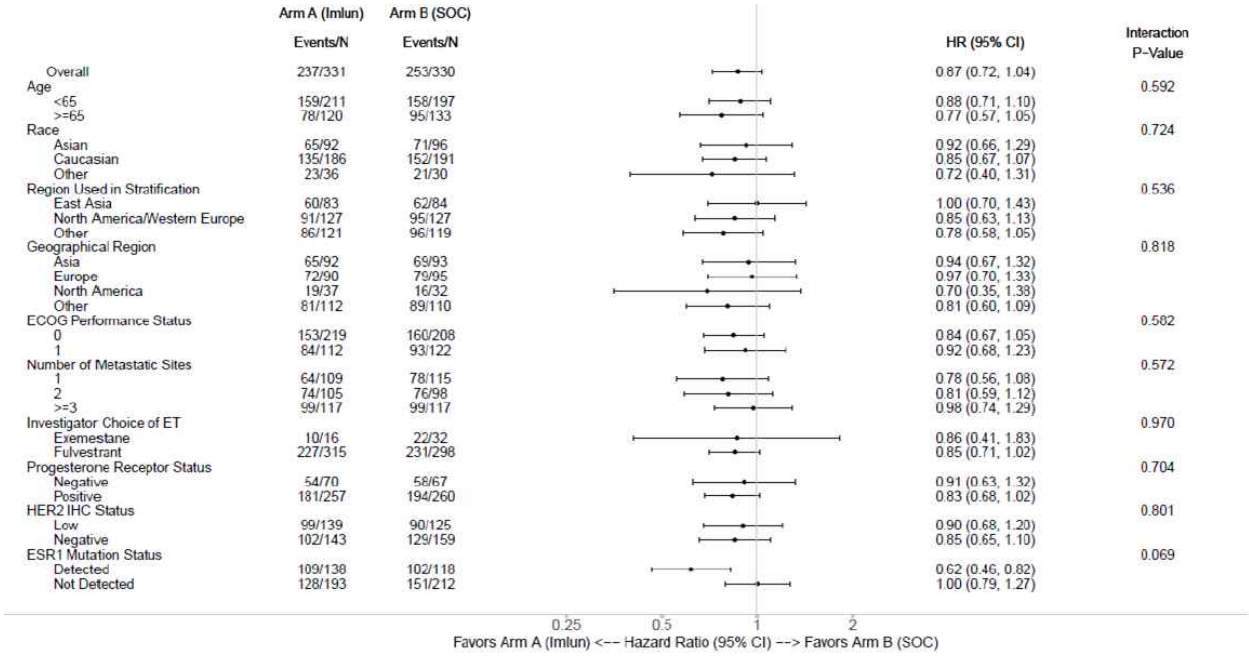
d Disease progression or death documented after 2 or more missing scan intervals following the last adequate tumor assessment were counted as events.

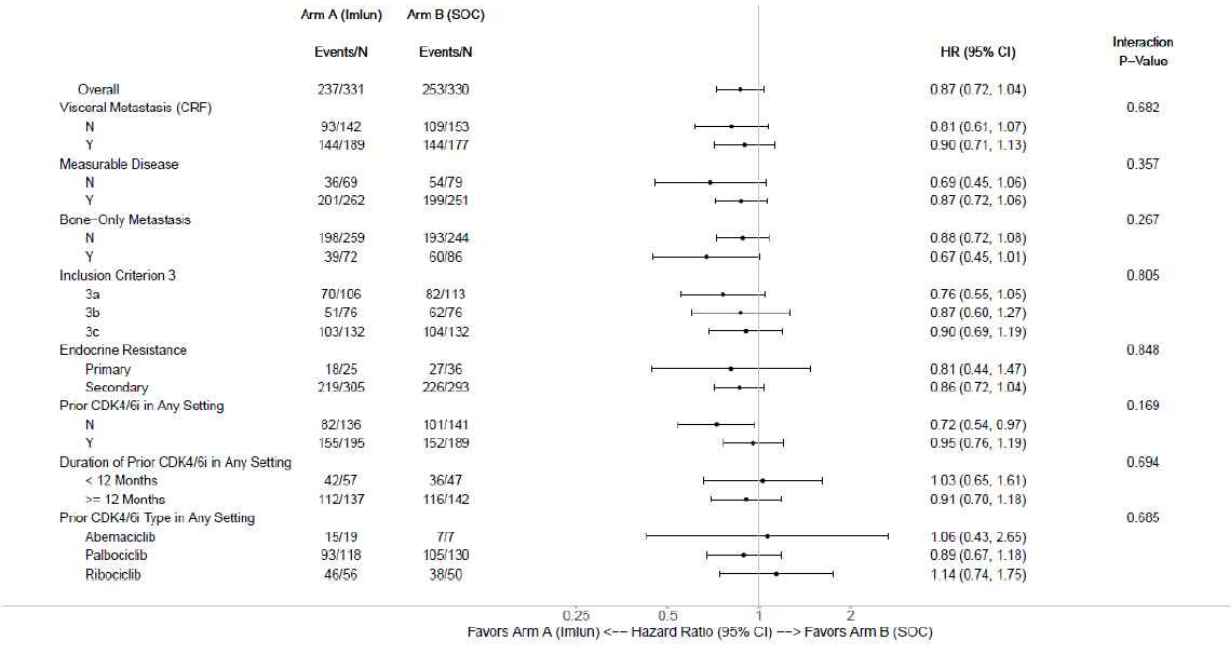
e All disease progression or death were counted as events, unless there was no baseline tumor assessment.

f Stratified analyses by including randomization scheme (patients randomized 1:1 under the original protocol versus 1:1:1 under amendment (a))

g Multivariate Cox regression model adjusting for prior CDK4/6 inhibitor, age group, progesterone receptor status, measurable disease, visceral metastases, number of metastatic sites.

- 하위군 분석 결과는 아래와 같음. 인종에 따른 경향을 관찰할 때, 아시아 인종에서 가장 군 간 차이가 작았음. 전이 부위의 숫자가 클수록, 3기 후반일수록 효과 차이가 적게 관찰되었으며, 이전 CDK4/6 억제제의 투여 경험 여부에 따라 효과 차이가 관찰되었음





Abbreviations: CDK4/6i = cyclin dependent kinase 4/6 inhibitor; CI = confidence interval; CRF = case report form; HR = hazard ratio; Imlun = imlunestrant; N = number of patients; N/Y = no/yes; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

Source: Table JZLC.8.56

- 유효성 평가 결과 1-② ITT 그룹에서 군 A vs 군 B의 OS 분석(interim, 주요 2차)
  - 군 A에서 62건(18.7%), 군 B에서 90건(27.3%)의 사망 사건 발생으로, 자료 미성숙 상태임
  - 수치적으로 군 A에 유리한 경향은 관찰되었으나, 통계적 유의성은 확인되지 않았음

Table JZLC.5.7. Overall Survival ITT Population Imlunestrant versus SOC

Status	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330
Survival status, n (%)		
Died	62 (18.7)	90 (27.3)
Censored	269 (81.3)	240 (72.7)
Reason censored, n (%)		
Alive	229 (69.2)	216 (65.5)
Lost to follow-up	11 (3.3)	4 (1.2)
Withdrawal	29 (8.8)	20 (6.1)
Overall survival (months)		
Median, months (95% CI)	NR (-, -)	26.84 (25.82, -)
HR (95% CI) stratified	0.690 (0.498, 0.956)	
Nominal p-value (2 sided) Log-rank stratified	0.025	
Duration of follow-up (months)		
Median, months (95% CI)	16.13 (14.36, 17.02)	16.92 (15.44, 17.81)
Rate (%) of overall survival		
12 months (95% CI)	87.8 (83.4, 91.0)	86.7 (82.2, 90.1)
24 months (95% CI)	70.0 (61.7, 76.8)	58.7 (50.5, 66.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; HR =hazard ratio; ITT = intention to treat; n = number of patients in the specified category; N = number of patients; NR = not reached; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

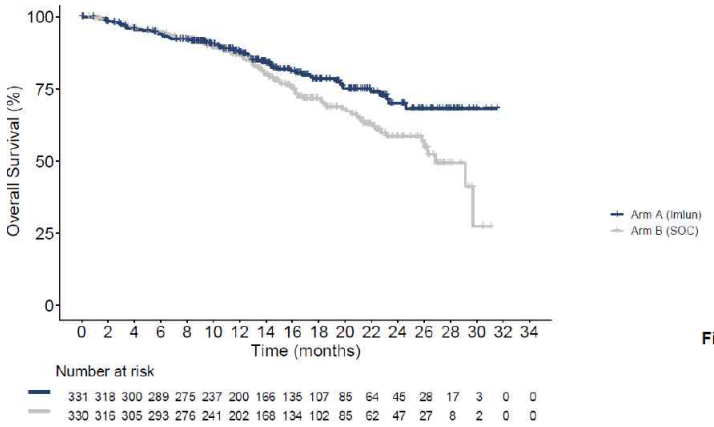


Figure JZLC.5.4. **Kaplan-Meier plot of overall survival, ITT population imlunestrant versus SOC.**

- 유효성 평가 결과 1-③ ITT 그룹에서 군 A vs 군 B의 ORR, DoR, CBR 분석(2차)
  - ITT 중 군 A의 262명, 군 B의 251명에 대해 ORR 평가가 가능하였음
  - 시험자 평가 기준으로,
    1) 각각의 ORR은 군 A에서 12.2%(95% CI 8.2, 16.2), 군 B에서 8.4%(95% CI 4.9, 11.8)로 비교적 낮은 반응률이 관찰되었음(p=0.1869)
    2) DoR 중앙값은 군 A에서 11.10개월, 군 B에서 7.39개월로, 군 A에서 3.71개월 연장된 반응 지속이 관찰되었음
    3) 각각의 CBR은 군 A에서 46.8%, 군 B에서 45.5%로 군 간 차이는 관찰되지 않았음

Table JZLC.5.8. **Summary of INV-assessed Tumor Response ITT Population Imlunestrant versus SOC**

	Arm A Imlunestrant N=331	Arm B SOC N=330
Number of ORR-evaluable[a] patients, n	262	251
ORR, n (%)	32 (12.2)	21 (8.4)
95% CI for ORR, %	8.2-16.2	4.9-11.8
Stratified risk difference, % (95% CI)[b]	3.8 (-1.5, -9.0)	
Nominal p-value[c]	0.1869	
Median DoR, months (95% CI)	11.10 (7.43, 23.92)	7.39 (5.59, 15.67)
BOR in all patients, n (%)		
CR	5 (1.5)	1 (0.3)
PR	29 (8.8)	20 (6.1)
SD	125 (37.8)	139 (42.1)
Non-CR/Non-PD[d]	59 (17.8)	67 (20.3)
PD	98 (29.6)	85 (25.8)
NE	15 (4.5)	18 (5.5)
CBR (CR + PR + SD ≥24 weeks or Non-CR/Non-PD ≥24 weeks), n (%)	155 (46.8)	150 (45.5)

Abbreviations: BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CDK6/4i = cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; CI = confidence interval; CR = complete response; DoR = duration of response; Imlun = imlunestrant; INV = investigator; ITT = intention to treat; IWRS = interactive web response system; n = number of patients per category; N = number of patients in the population; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD = stable disease; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

a Per RECIST v1.1.

b Risk difference is defined as the incidence rate in Arm A (Imlun) minus that in Arm B (SOC), stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK6/4i treatment from IWRS, region.

c p-value is calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS, region.

d For patients without measurable disease at baseline.

- 유효성 평가 결과 1-④ 탐색적 평가 변수

- 골 전이까지의 시간 중앙값은 군 A에서 22.24개월, 군 B에서 16.62개월로, HR=0.731
- 첫 번째 골격계 관련 사건(병리학적 골절, 척수 압박, 뼈 방사선 또는 수술) 발생까지의 시간 중앙값은 사건의 발생률이 낮은 이유로 평가되지 않음(군 A 6.9%, 군 B 5.5%)
- 항암화학요법까지의 시간 중앙값은 군 A에서 26.97개월, 군 B에서 21.42개월로, HR=0.912
- 항암화학요법 없는 생존 중앙값은 군 A에서 15.61개월, 군 B에서 14.52개월로, HR=0.836
- PFS2의 경우 중앙값은 군 A에서 19.61개월, 군 B에서 16.39개월로, HR=0.841

• 유효성 평가 결과 2-① ITT 그룹 중 ESR1 돌연변이 환자의 군 A vs 군 B의 PFS 분석
- 시험자에 의한 ITT 중 ESR1 돌연변이 환자에서 군 A vs 군 B의 PFS 분석(1차 유효성 평가) : DCO 시점을 기준으로 총 211명 환자의 질병 진행 또는 사망 발생을 기준으로 조사자가 평가한 PFS는 아래와 같음. 1차 종료점을 충족했으며, 통계적으로 유의적임(HR=0.617, 95% CI 0.464, 0.821, p=0.0008). 추적관찰기간은 군 A는 16.69개월, 군 B는 13.80개월임
- DCO 시점에 질병의 진행 또는 사망이 발생한 환자는 군 A에서 109명(79.0%), 군 B에서 102명(86.4%)였음. 대부분은 질병의 진행이었으며, 질병의 진행 없이 사망한 환자는 각각의 군에 4명씩 포함되었음
- PFS 중앙값은 군 A는 5.49개월(95% CI 3.91, 7.39), 군 B는 3.84개월(95% CI 3.68, 5.52)로 약 1.64개월의 연장에 해당하였음

Table JZLC.5.10. INV-Assessed PFS *ESR1*m-detected Population Imlunestrant versus SOC

Category	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118
Number of events, n (%)	109 (79.0)	102 (86.4)
Disease progression	105 (76.1)	98 (83.1)
Death without disease progression	4 (2.9)	4 (3.4)
Number of patients censored, n (%)	29 (21.0)	16 (13.6)
Progression-free survival (months)		
Median PFS, months (95% CI)[a,b]	5.49 (3.91, 7.39)	3.84 (3.68, 5.52)
HR (95% CI) stratified[c]	0.617 (0.464, 0.821)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified[c]	0.0008	
Restricted mean (95%CI) with restriction time = 19.38[d]		
Months (95% CI)	7.93 (6.81, 9.05)	5.37 (4.58, 6.15)
Difference (95% CI)	2.56 (1.19, 3.93)	
Nominal p-value (2-sided)[e]	0.0002	
Duration of follow-up (months)		
Median, months (95% CI)	16.69 (13.70, -)	13.80 (9.40, -)
Rate (%) of progression-free survival[f]		
6 months (95% CI)	44.1 (35.5, 52.4)	32.1 (23.4, 41.1)
12 months (95% CI)	24.5 (16.9, 32.9)	6.6 (2.7, 13.0)

Abbreviations: CDK4/6i = cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; CI = confidence interval; *ESR1*m = estrogen receptor 1 mutation; HR = hazard ratio; INV = investigator; IWRS = interactive web response system; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

a Estimate based on the Kaplan-Meier method.
b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
c Stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK4/6i treatment from IWRS.
d Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are ≤0.075.
e 2-sided p-value based on normal approximation.
f 95% CI and 2-sided p-value for the difference between rates were calculated based on normal approximation.

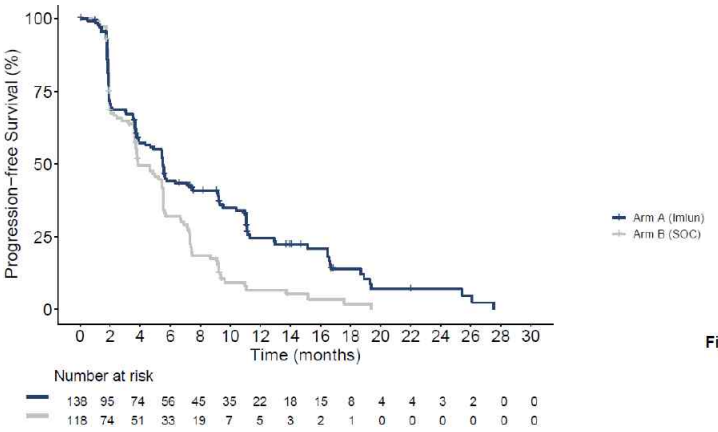


Figure JZLC.5.5. Kaplan-Meier plot of PFS, *ESR1*m-detected population imlunestrant versus SOC.

- BIRC에 의한 PFS 분석 결과(2차 유효성 평가변수)에서도 시험자 평가 결과와 유사한 분석 결과가 재현성 있게 관찰되었음(군 간 PFS 차이 1.94개월. 시험자 대비 PFS 기간은 연장).

Table JZLC.5.12. BIRC-Assessed PFS, *ESR1*m-detected Population Imlunestrant versus SOC

Category	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118
Number of events, n (%)	74 (53.6)	71 (60.2)
Disease progression	69 (50.0)	65 (55.1)
Death without disease progression	5 (3.6)	6 (5.1)
Number of patients censored, n (%)	64 (46.4)	47 (39.8)
Progression-free survival (months)		
Median PFS, months (95% CI)[a,b]	7.43 (4.83, 11.07)	5.49 (3.84, 6.70)
HR (95% CI) stratified[c]	0.657 (0.469, 0.92)	
Nominal p-value (2 sided) Log-rank stratified[c]	0.0129	
Rate (%) of progression-free survival[d]		
6 months (95% CI)	53.4 (44.0, 62.0)	40.0 (29.6, 50.1)
12 months (95% CI)	37.2 (27.2, 47.2)	12.8 (5.0, 24.4)

Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; CDK6/4i = cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; CI = confidence interval; *ESR1*m = estrogen receptor 1 mutation; HR = hazard ratio; IWRS = interactive web response system; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

[a] Estimate based on the Kaplan-Meier method.
[b] 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
[c] Stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK6/4i treatment from IWRS.
[d] 95% CI and 2-sided p-value for the difference between rates were calculated based on normal approximation.

- 시험자와 BIRC에 의한 PFS 평가의 일치도는 군 A에서 65.9%, 군 B에서 68.6%로 관찰되었으나, 시험자 평가에서 BICR에 비해 조기 또는 후기에 진행을 선언하는 비율인 초기 불일치율early discordance rate, EDR), 후기 불일치율(late discordance rate, LDR)에 근거할 때, ITT군 및 ESRm 집단에서 EDR 또는 LDR 비율은 문헌 근거 경계치(threshold 7.5~10%)를 넘지 않아 시험군에 유리하게 시험자 평가에 대한 편향(bias)이 발생하지 않았음

Table JZLC.5.13 Summary of Concordance between INV and BIRC-Assessed PFS, *ESR1*m-detected Population Imlunestrant versus SOC

Category	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118
PFS event by both Investigator and BIRC, n (%)	68 (49.3)	68 (57.6)
PFS event at the same time[a]	41 (29.7)	49 (41.5)
Investigator event date later than BIRC event date	20 (14.5)	16 (13.6)
Investigator event date earlier than BIRC event date	7 (5.1)	3 (2.5)
Censored by both Investigator and BIRC, n (%)	23 (16.7)	13 (11.0)
Event by Investigator but censored by BIRC, n (%)	41 (29.7)	34 (28.8)
Censored by Investigator but event by BIRC, n (%)	6 (4.3)	3 (2.5)
Early discordance rate[b], %	44.0	36.3
Differential discordance (EDR of imlunestrant-EDR of SOC)	7.8	
Late discordance rate[c], %	35.1	33.9
Differential discordance (LDR of imlunestrant -LDR of SOC)	1.2	

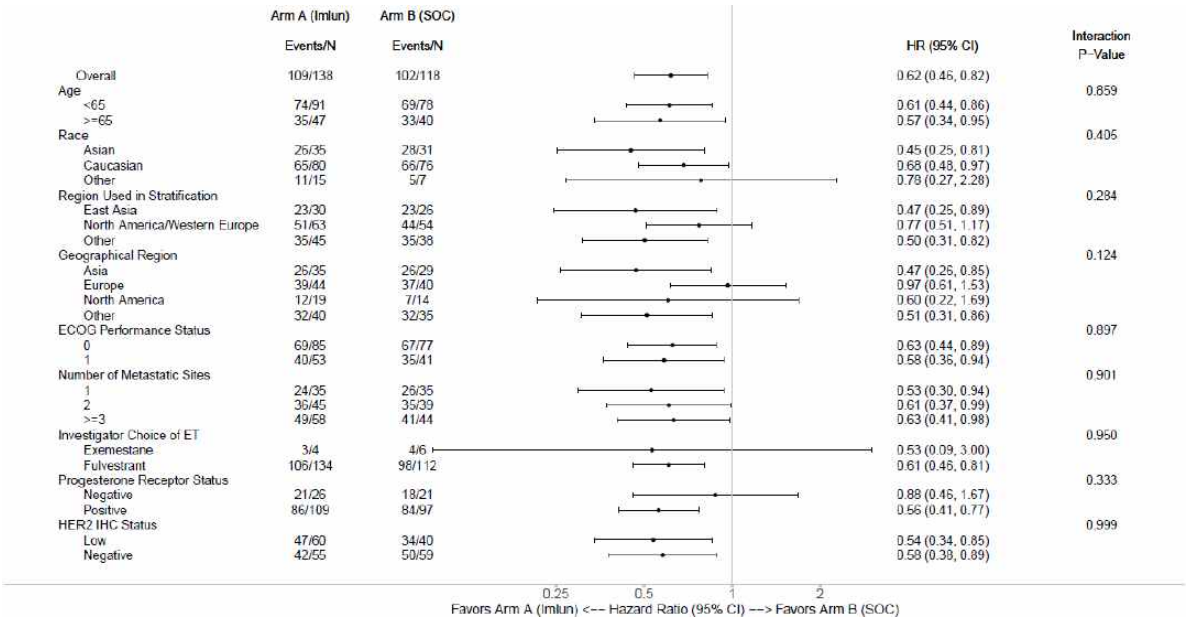
Abbreviations: BIRC = blinded independent review committee; EDR = early discordance rate; *ESR1*m = estrogen receptor 1 mutation; INV = investigator; LDR = late discordance rate; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PFS = progression-free survival; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

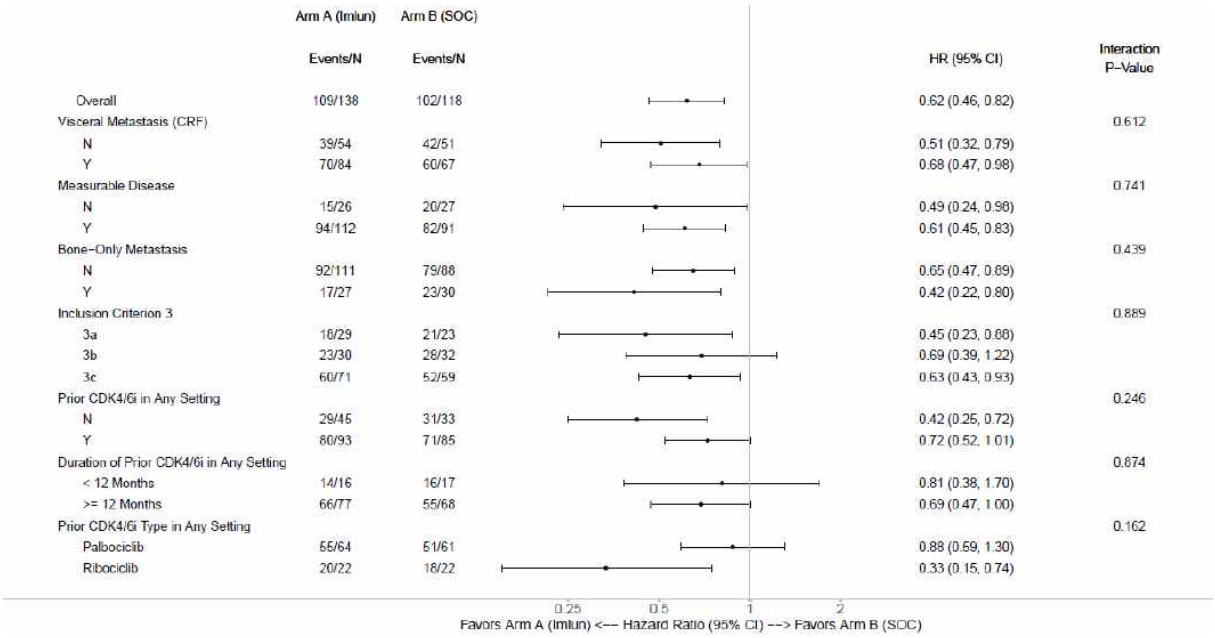
[a] Absolute difference in progression call times between investigator and BIRC ≤3 days was considered concordant.

[b] EDR: early discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression early relative to BIRC within each treatment arm.

[c] LDR: late discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression later relative to BIRC within each treatment arm.

- 하위군 분석 결과는 아래와 같음. 전체 ITT군에서 관찰된 하위군 분석 결과와 유사하게 이전 CDK4/6 억제제의 투여 경험 여부에 따라 효과 차이가 크게 관찰되었음





- 민감도 분석 결과에서 PFS 결과는 0.532~0.637 사이의 일관된 HR 결과로 관찰되었음

Table JZLC.5.14. Prespecified Sensitivity Analyses for PFS, *ESR1*m-detected population Imlunestrant versus SOC

Analysis Description	Hazard Ratio (95% CI)
Progression-free survival per Investigator (primary)	0.617 (0.464, 0.821)
Progression-free survival per BIRC (secondary)	0.657 (0.469, 0.920)
Sensitivity analyses per different censoring rules[a]	
Ignoring new anticancer therapy prior to tumor progression or death[b]	0.611 (0.461, 0.809)
Ignoring absence of adequate postbaseline tumor assessment[c]	0.637 (0.481, 0.844)
Ignoring missing tumor assessments[d]	0.637 (0.481, 0.844)
Ignoring all censoring rules defined in the PFS Censoring Scheme tables[e]	0.623 (0.472, 0.822)
Unstratified analysis	0.605 (0.457, 0.801)
Stratified analysis based on CRF data	0.612 (0.460, 0.815)
Stratified analysis including randomization scheme as another stratification factor[f]	0.602 (0.450, 0.805)
Stratified analysis including the same stratification factors as in ITT analysis	0.623 (0.465, 0.833)
Multivariate Cox regression[g]	0.591 (0.445,0.784)
Progression-free survival based on the per-protocol population	0.532 (0.395, 0.716)

[a] Stratified by Visceral Metastases Status from IWRS, Prior CDK 4/6 Inhibitor Treatment from IWRS.
[b] Disease progression or death occurred after the start date of the new therapy were counted as events.
[c] No postbaseline tumor assessment available, but deaths reported after 2-scan intervals were counted as events.
[d] Disease progression or death documented after 2 or more missing scan intervals following the last adequate tumor assessment were counted as events.
[e] All disease progression or death were counted as events, unless there was no baseline tumor assessment.
[f] Stratified analyses by including randomization scheme (patients randomized 1:1 under the original protocol versus 1:1:1 under amendment (a)).
[g] Multivariate Cox regression model adjusting for prior CDK4/6 inhibitor, age group, and bone-only metastasis.

- 유효성 평가 결과 2-② ITT 그룹 중 ESR1 돌연변이 환자의 군 A vs 군 B의 OS 분석(interim, 주요 2차)
  - 군 A에서 32건(23.2%), 군 B에서 48건(40.7%)의 사망 사건 발생으로, 자료 미성숙 상태임
  - 수치적으로 군 A에 유리한 경향은 관찰되었으나, 통계적 유의성은 확인되지 않았음

Table JZLC.5.15. Overall Survival, *ESR1*m-detected Population Imlunestrant versus SOC

Status	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118
Survival status, n (%)		
Died	32 (23.2)	48 (40.7)
Censored	106 (76.8)	70 (59.3)
Reason censored, n (%)		
Alive	91 (65.9)	63 (53.4)
Lost to follow-up	5 (3.6)	0
Withdrawal	10 (7.2)	7 (5.9)
Overall survival (months)		
Median, months (95% CI)	NR (23.20, -)	21.22 (16.23, 26.84)
HR (95% CI) stratified	0.546 (0.348, 0.856)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified	0.0076	
Duration of follow-up (months)		
Median, months (95% CI)	16.36 (14.42, 18.20)	17.41 (16.03, 19.38)
Rate (%) of overall survival		
12 months (95% CI)	86.6 (79.2, 91.4)	80.4 (71.1, 87.0)
24 months (95% CI)	57.4 (41.4, 70.5)	42.5 (29.5, 54.9)

Abbreviations: CI = confidence interval; *ESR1*m = estrogen receptor 1 mutation; HR = hazard ratio; n = number of patients in the specified category; N = number of patients; NR = not reached; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

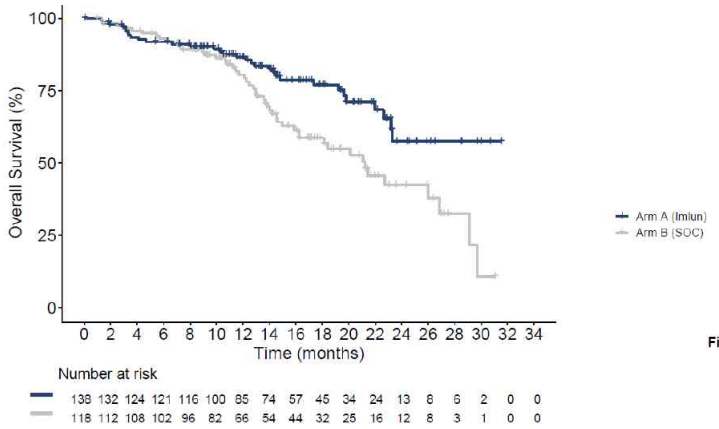


Figure JZLC.5.8. Kaplan-Meier plot of overall survival, *ESR1*m-detected population imlunestrant versus SOC.

- OS 곡선은 7개월 시점 이후에 분리되는 경향으로 관찰됨

Table JZLC.5.16. Overall Survival Events by Time Interval *ESR1*m Population Imlunestrant versus SOC

Time Interval	Number of OS Events within Time Interval	
	Arm A Imlunestrant	Arm B SOC
0-3 months	4	3
3-7 months	8	7
>7 months	20	38

Abbreviations: *ESR1*m = estrogen receptor 1 mutation; OS = overall survival; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

- 유효성 평가 결과 2-③ ITT 그룹 중 ESR1 돌연변이 환자의 군 A vs 군 B의 ORR, DoR, CBR 분석(2차)
  - ITT 중 군 A의 112명, 군 B의 91명에 대해 ORR 평가가 가능하였음
  - 시험자 평가 기준으로,
    1) 각각의 ORR은 군 A에서 14.3%(95% CI 7.8, 20.8), 군 B에서 7.7%(95% CI 2.2, 13.2)로 비교적 낮은 반응률이 관찰되었음(p=0.1811)
    2) DoR 중앙값은 군 A에서 10.02개월, 군 B에서 5.59개월로, 군 A에서 4.43개월 연장된 반응 지속이 관찰되었음
    3) 각각의 CBR은 군 A에서 46.4%, 군 B에서 36.4%로 군 A에서 10% 높게 관찰됨

Table JZLC.5.17. Summary of INV-assessed Tumor Response, *ESR1*m-detected population Imlunestrant versus SOC

	Arm A Imlunestrant N=138	Arm B SOC N=118
Number of ORR-evaluable patients[a]	112	91
ORR, n (%)	16 (14.3)	7 (7.7)
95% CI for ORR, %	7.8-20.8	2.2-13.2
Stratified risk difference, % (95% CI)[b]	6.3 (-2.3-14.9)	
Nominal p-value[c]	0.1811	
Median DoR, months (95% CI)	10.02 (3.98, 14.59)	5.59 (2.92, 7.79)
BOR in all patients, n (%)		
CR	1 (0.7)	0
PR	15 (10.9)	7 (5.9)
SD	54 (39.1)	47 (39.8)
Non-CR/Non-PD[d]	22 (15.9)	21 (17.8)
PD	40 (29)	35 (29.7)
NE	6 (4.3)	8 (6.8)
CBR (CR + PR + SD ≥24 weeks or Non-CR/Non-PD ≥24 weeks), n (%)	64 (46.4)	43 (36.4)

Abbreviations: BOR = best overall response; CDK4/6i = cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor; CI = confidence interval; CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; DoR = duration of response; *ESR1*m = estrogen receptor 1 mutation;; Imlun = imlunestrant; INV = investigator; IWRS = interactive web response system; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the population; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD = stable disease; SOC = standard of care investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

[a] Per RECIST v1.1.

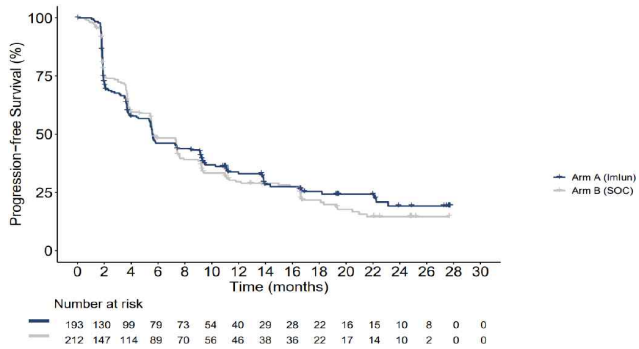
[b] Risk difference is defined as the incidence rate in Arm A (Imlun) minus that in Arm B (SOC), stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS.

[c] p-value is calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS.

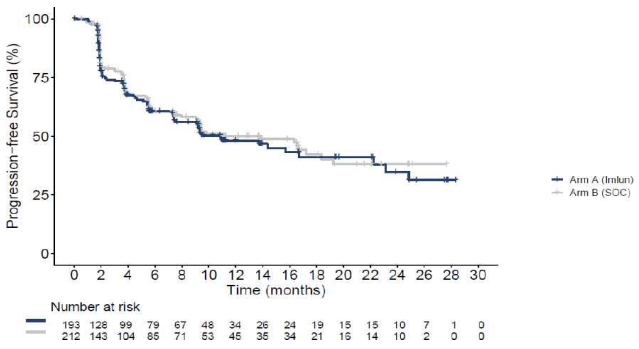
[d] For patients without measurable disease at baseline.

- 유효성 평가 결과 2-④ 탐색적 평가 변수
  - 골 전이까지의 시간 중앙값은 군 A에서 16.56개월, 군 B에서 11.07개월로, HR=0.629
  - 첫 번째 골격계 관련 사건(병리학적 골절, 척수 압박, 뼈 방사선 또는 수술) 발생까지의 시간 중앙값은 사건의 발생률이 낮은 이유로 평가되지 않음(군 A 7.2%, 군 B 6.8%)
  - 항암화학요법까지의 시간 중앙값은 군 A에서 16.62개월, 군 B에서 10.28개월로, HR=0.672
  - 항암화학요법 없는 생존 중앙값은 군 A에서 14.69개월, 군 B에서 8.28개월로, HR=0.651
  - PFS2의 경우 중앙값은 군 A에서 19.22개월, 군 B에서 12.94개월로, HR=0.600

- 유효성 평가 결과 2-⑤ ITT 그룹 중 ESR1 돌연변이가 없는 환자의 군 A vs 군 B의 분석
  - 시험자에 의한 PFS 중앙값은 군 A에서 5.59개월, 군 B에서 5.56월로, HR=1.004
  - BIRC에 의한 PFS 중앙값은 군 A에서 10.87개월, 군 B에서 11.04월로, HR=1.173



Kaplan-Meier plot of investigator's-assessed progression-free survival, ESR1-mutation-not-detected (ITT including ESR1 mutation unknown) population imlunestrant versus SOC.



Kaplan-Meier plot of progression-free survival by BIRC, ESR1-mutation-not-detected (ITT including ESR1 mutation unknown) population imlunestrant versus SOC.

- OS 사건은 군 A에서 30명(15.5%), 군 B에서 42명(19.8%)로, 미성숙 상태임
- ORR은 군 A에서 10.7%(95% CI 5.7, 15.6), 군 B에서 8.8%(95% CI 4.4, 13.1)로 비교적 낮은 반응률이 관찰되었음(p=0.5641)
- DoR 중앙값은 군 A에서 중앙값 미도달, 군 B에서 11.07개월로 관찰되었음(p=0.2662)
- 각각의 CBR은 군 A에서 47.2%, 군 B에서 50.5%로 군 간 유사하게 관찰됨

- 유효성 평가 결과 3-① ITT 그룹에서 군 C vs 군 A의 PFS 분석
  - 시험자에 의한 ITT 그룹에서 군 C vs 군 A의 PFS 분석(1차 유효성 평가) : DCO 시점을 기준으로 총 263명 환자의 질병 진행 또는 사망 발생을 기준으로 조사자가 평가한 PFS는 아래와 같음. 1차 종료점을 충족했으며, 통계적으로 유의적임(HR=0.569, 95% CI 0.441, 0.733, p<0.0001). 추적 관찰기간은 두 군에서 약 14개월임

Table JZLC.5.20. INV-Assessed PFS, Concurrent ITT Population Imlun+Abema versus Imlunestrant

Category	ITT Population	
	Arm C Imlun+Abema N=213	Arm A imlunestrant N=213
Number of events, n (%)	114 (53.5)	149 (70.0)
Disease progression	105 (49.3)	148 (69.5)
Death without disease progression	9 (4.2)	1 (0.5)
Number of patients censored, n (%)	99 (46.5)	64 (30.0)
Progression-free survival (months)		
Median PFS, months (95% CI)[a,b]	9.36 (7.49, 11.86)	5.49 (3.78, 5.62)
HR (95% CI) stratified	0.569 (0.441, 0.733)	
p-value (2 sided) Log-rank stratified[c]	<0.0001	
Restricted Mean (95%CI) with restriction time = 19.25[d]		
Months (95% CI)	10.80 (9.78, 11.82)	8.02 (7.05, 8.99)
Difference (95% CI)	2.78 (1.37, 4.19)	
Nominal p-value (2-sided)[e]	0.0001	
Duration of follow-up (months)		
Median, months (95% CI)	13.54 (11.07, 13.86)	13.70 (11.07, 14.06)
Rate (%) of progression-free survival[f]		
6 months (95% CI)	65.9 (58.8, 72.2)	40.3 (33.4, 47.0)
12 months (95% CI)	41.8 (34.1, 49.3)	27.2 (20.7, 34.2)

a Estimate based on the Kaplan-Meier method.
b 95% CI was calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
c Stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK6/4i treatment from IWRS, region.
d Restriction time is defined by the latest time where the standard error of the survival estimates are ≤0.075.
e 2-sided p-value based on normal approximation.
f 95% CI and 2-sided p-value for the difference between rates were calculated based on normal approximation.

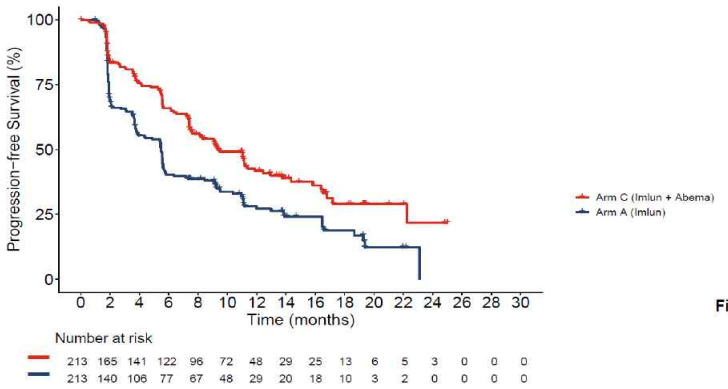


Figure JZLC.5.9. **Kaplan-Meier plot of PFS, concurrent ITT population Imlun+abema versus imlunestrant.**

- BIRC에 의한 PFS 분석 결과(2차 유효성 평가변수)에서도 시험자 평가 결과와 유사한 분석 결과가 재현성 있게 관찰됨(PFS 중앙값 군 C 14.52개월, 군 A 9.23개월, HR=0.617, p=0.002)

	Arm C (Imlun + Abema) (N=213)	Arm A (Imlun) (N=213)	Arm C (Imlun + Abema) vs. Arm A (Imlun) Treatment Effect /Difference /p-value*d
Number of Events, n (%)	81 (38.0)	97 (45.5)	
PD, n (%)	72 (33.8)	94 (44.1)	
Death without PD, n (%)	9 (4.2)	3 (1.4)	
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	5.45(3.61, 6.51)	1.97(1.87, 3.61)	
Median (95% CI)	14.52(11.37, -)	9.23(5.49, 13.70)	5.29
75th percentile (95% CI)	- (- , -)	23.13(19.29, -)	
Maximum	25.03+	23.13	
p-value (2-sided) - Log Rank Stratified*b			p = 0.0021
Hazard Ratio (95% CI) - Stratified*b			0.617(0.453, 0.841)

- BIRC에 의해 평가된 PFS 분석에서도 중도 절단의 개별 항목에서 수치적 불균형이 관찰됨

	Arm C (Imlun + Abema) (N=213)	Arm A (Imlun) (N=213)	Arm C (Imlun + Abema) vs. Arm A (Imlun) Treatment Effect /Difference /p-value*d
Number of Events, n (%)	81 (38.0)	97 (45.5)	
PD, n (%)	72 (33.8)	94 (44.1)	
Death without PD, n (%)	9 (4.2)	3 (1.4)	
Number of Patients Censored, n (%)	132 (62.0)	116 (54.5)	
No Post-Baseline Tumor Assessment, n (%)	9 (4.2)	6 (2.8)	
Start of New Anti-Cancer Therapy, n (%)	39 (18.3)	57 (26.8)	
No documented PD with regular assessment, n (%)	80 (37.6)	51 (23.9)	
Death or PD after two or more missed tumor Assessments, n (%)	1 (0.5)	0	
Withdrawal by Subject, n (%)	3 (1.4)	2 (0.9)	

- 시험자와 BIRC에 의한 PFS 평가의 일치도는 군 C에서 79.8%, 군 A에서 69%로 관찰됨

Table JZLC.5.22. Summary of Concordance between INV and BIRC-Assessed PFS, Concurrent ITT Population Imlun+abema versus Imlunestrant

Category	Arm C imlun+abema N=213	Arm A imlunestrant N=213
PFS event by both Investigator and BIRC, n (%)	76 (35.7)	90 (42.3)
PFS event at the same time[a]	50 (23.5)	63 (29.6)
Investigator event date later than BIRC event date	22 (10.3)	22 (10.3)
Investigator event date earlier than BIRC event date	4 (1.9)	5 (2.3)
Censored by both Investigator and BIRC, n (%)	94 (44.1)	57 (26.8)
Event by Investigator but censored by BIRC, n (%)	38 (17.8)	59 (27.7)
Censored by Investigator but event by BIRC, n (%)	5 (2.3)	7 (3.3)
Early discordance rate[b], %	36.8	43.0
Differential discordance (EDR of imlun+abema-EDR of imlunestrant)	-6.1	
Late discordance rate[c], %	39.1	31.2
Differential discordance (LDR of imlun+abema -LDR of imlunestrant)	7.9	

Abbreviations: Abema = abemaciclib; BIRC = blinded independent review committee; EDR = early discordance rate; Imlun = imlunestrant; INV = investigator; ITT = intention to treat; LDR = late discordance rate; n = number of patients in the specific category; N = number of patients; PFS = progression-free survival.

a Absolute difference in progression call times between investigator and BIRC ≤3 days was considered concordant.

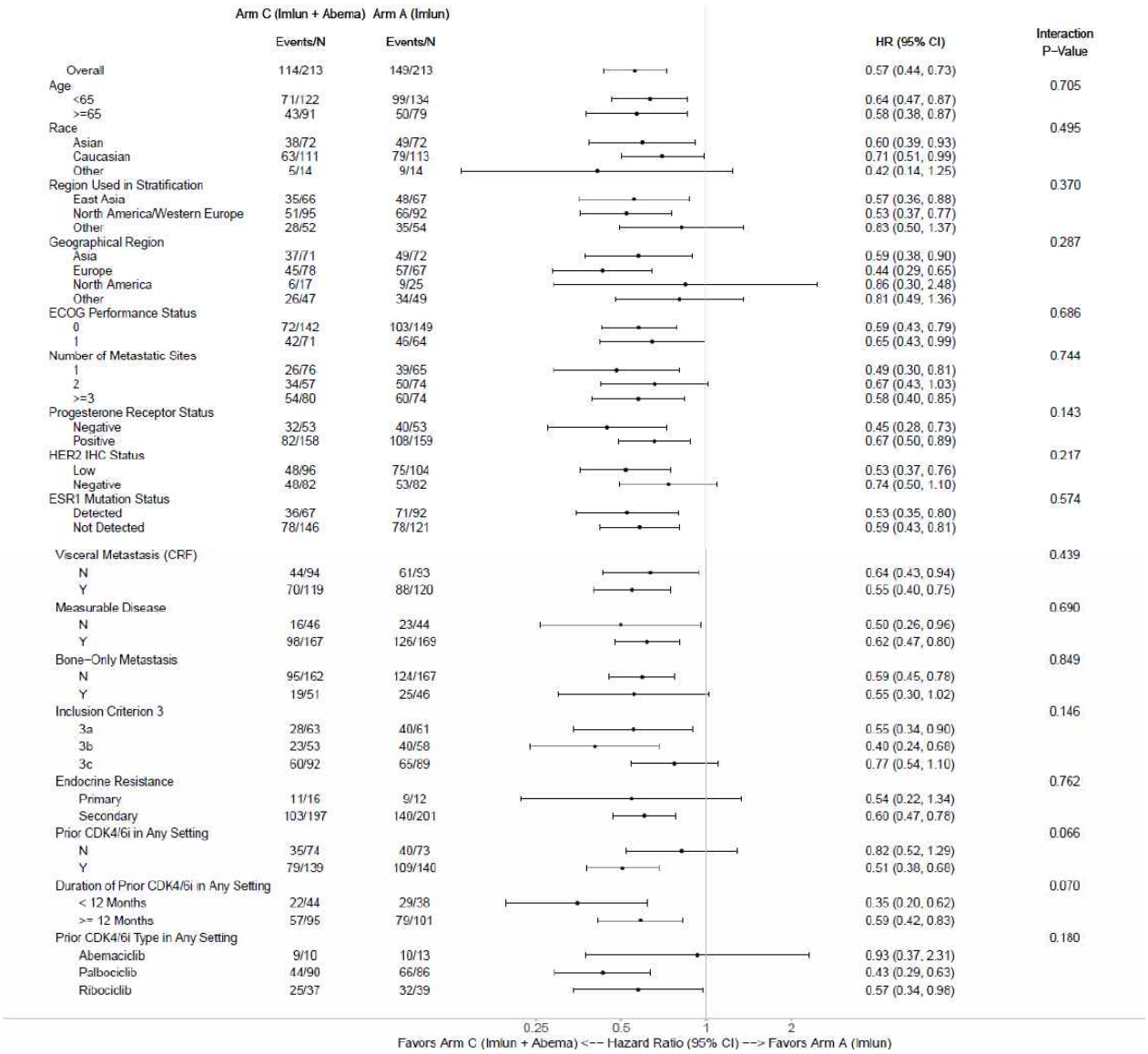
b EDR: early discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression early relative to BIRC within each treatment arm.

c LDR: late discrepancy rate quantifies the frequency with which the investigator assessment declares progression later relative to BIRC within each treatment arm.

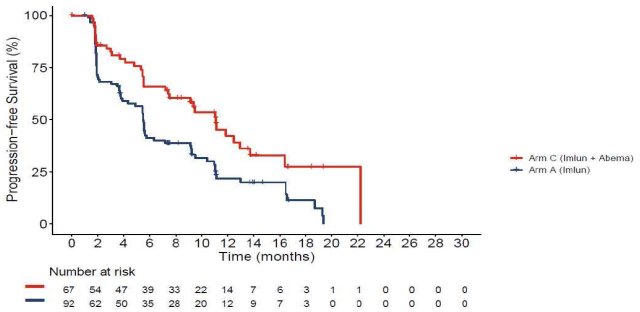
- 민감도 분석 결과에서 PFS 결과는 0.561~0.613 사이의 일관된 HR 결과로 관찰되었음

Analysis Description	Hazard Ratio (95% CI)
Progression-free survival per Investigator (primary)	0.569 (0.441, 0.733)
Progression-free survival per BIRC (secondary)	0.617 (0.453, 0.841)
Sensitivity analyses per different censoring rules[a]	
Ignoring new anticancer therapy prior to tumor progression or death[b]	0.578 (0.449, 0.744)
Ignoring absence of adequate postbaseline tumor assessment[c]	0.569 (0.441, 0.733)
Ignoring missing tumor assessments[d]	0.566 (0.439, 0.729)
Ignoring all censoring rules defined in the PFS Censoring Scheme tables[e]	0.588 (0.459, 0.754)
Unstratified analysis	0.602 (0.471, 0.769)
Stratified analysis based on CRF data	0.561 (0.435, 0.723)
Stratified analysis including randomization scheme as another stratification factor[f]	0.572 (0.444, 0.737)
Multivariate Cox regression[g]	0.570 (0.444, 0.731)
Progression-free survival based on the per-protocol population	0.613 (0.477, 0.789)
Progression-free survival based on the full ITT population	0.601 (0.475, 0.760)

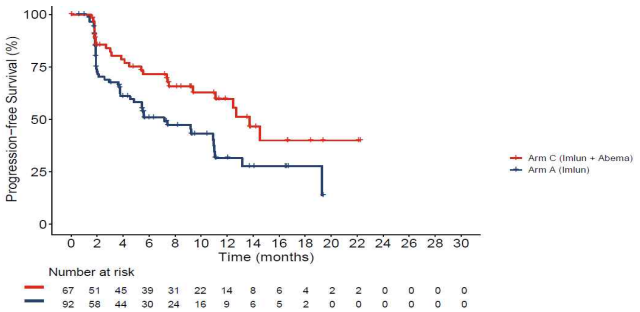
- 하위군 분석 결과는 아래와 같음. 전체 ITT군에서 관찰된 하위군 분석 결과와는 반대로 이전 CDK4/6 억제제의 투여 경험이 있는 환자에서 효과가 관찰되었음



- 유효성 평가 결과 3-② ITT 그룹 중 ESR1 돌연변이가 있는 환자의 군 C vs 군 A의 분석
  - 시험자에 의한 PFS 중앙값은 군 C에서 11.10개월, 군 A에서 5.49월로, HR=0.531(p=0.0025)
  - BIRC에 의한 PFS 중앙값은 군 C에서 13.73개월, 군 A에서 7.16월로, HR=0.497(p=0.0044)
  - OS 사건은 군 C에서 11명(16.4%), 군 A에서 13명(14.1%)로, 미성숙 상태임
  - ORR은 군 C에서 35.2%(95% CI 22.4, 47.9), 군 A에서 14.9%(95% CI 6.8, 23.0)로 비교적 군 C에서 높은 반응률이 관찰되었음(p=0.0110)
  - DoR 중앙값은 군 C에서 10.15개월, 군 A에서 10.02개월로 관찰되었음(p=0.7032)
  - 각각의 CBR은 군 C에서 65.7%, 군 A에서 45.7%로 군 C에서 20.0% 높게 관찰됨

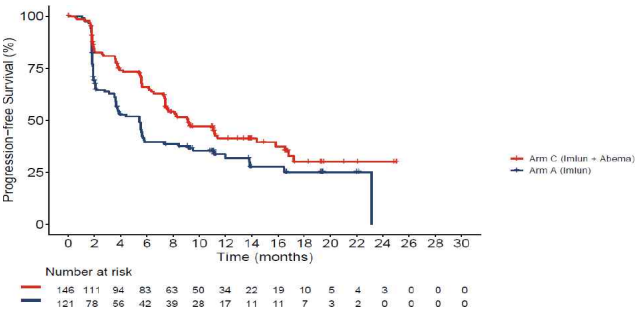


Kaplan-Meier plot of investigator's-assessed progression-free survival, concurrent-*ESR1*-mutation-detected population
imlun+abema versus imlunestrant.

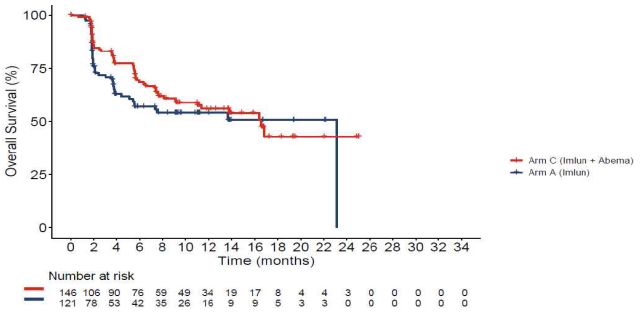


Kaplan-Meier plot of progression-free survival by BIRC, concurrent-*ESR1*-mutation-detected population
imlun+abema versus imlunestrant.

- 유효성 평가 결과 3-③ ITT 그룹 중 ESR1 돌연변이가 없는 환자의 군 C vs 군 A의 분석
  - 시험자에 의한 PFS 중앙값은 군 C에서 9.13개월, 군 A에서 5.45개월로, HR=0.590(p=0.0012)
  - BIRC에 의한 PFS 중앙값은 군 C에서 16.53개월, 군 A에서 23.13개월로, HR=0.692(p=0.0689)
  - OS 사건은 군 C에서 25명(17.1%), 군 A에서 15명(12.4%)로, 미성숙 상태임
  - ORR은 군 C에서 23.0%(95% CI 15.2, 30.8), 군 A에서 9.5%(95% CI 3.6, 15.4)로 비교적 군 C에서 높은 반응률이 관찰되었음(p=0.0076)
  - DoR 중앙값은 군 C 및 군 A 모두에서 중앙값 미도달
  - 각각의 CBR은 군 C에서 61.6%, 군 A에서 43.0%로 군 C에서 18.6% 높게 관찰됨



Kaplan-Meier plot of investigator's-assessed progression-free survival, *ESR1*-mutation-not-detected (concurrent-ITT including *ESR1* mutation unknown) population
imlun+abema versus imlunestrant.



Kaplan-Meier plot of progression-free survival by BIRC, *ESR1*-mutation-not-detected (concurrent-ITT including *ESR1* mutation unknown) population
imlun+abema versus imlunestrant.

- 유효성 평가 결과 3-④ ITT 그룹 중 군 C vs 군 A의 OS 분석(interim, 주요 2차)
  - 군 A에서 36건(16.9%), 군 C에서 28건(13.1%)의 사망 사건 발생으로, 자료 미성숙 상태임

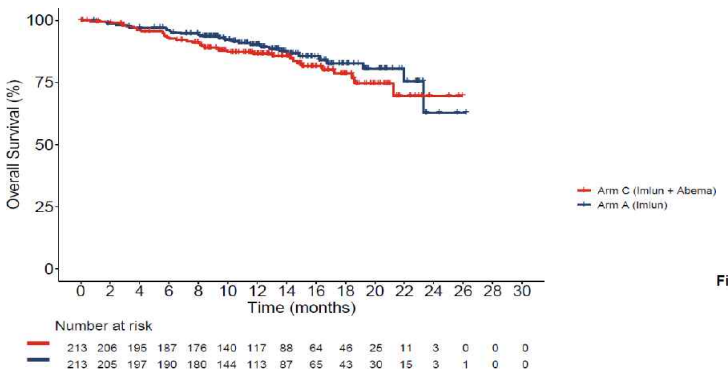


Figure JZLC.5.12. **Kaplan-Meier plot of OS concurrent ITT population imlun+abema versus imlunestrant.**

- 유효성 평가 결과 3-⑤ ITT 그룹 중 군 C vs 군 A의 ORR, DoR, CBR 분석(2차)
  - ITT 중 군 C의 167명, 군 A의 169명에 대해 ORR 평가가 가능하였음
  - 시험자 평가 기준으로,

  1) 각각의 ORR은 군 C에서 26.9%(95% CI 20.2, 33.7), 군 A에서 11.8%(95% CI 7.0, 16.7)로 군 간 차이가

관찰됨(p=0.0011)

2) DoR 중앙값은 군 C에서 11.07개월, 군 A에서 10.02개월로, 두 군에서 유사하게 관찰됨

3) 각각의 CBR은 군 C에서 62.9%, 군 A에서 44.1%로 군 C에서 18.8% 높게 관찰됨

Table JZLC.5.27. Summary of INV-Assessed Tumor Response, Concurrent ITT Population Imlun+Abema versus Imlunestrant

	Arm C Imlun+Abema N=213	Arm A Imlunestrant N=213
Number of ORR-evaluable patients[a], n	167	169
ORR, n (%)	45 (26.9)	20 (11.8)
95% CI for ORR, %	20.2-33.7	7.0-16.7
Stratified risk difference, % (95% CI)[b]	14.0 (5.9-22.2)	
Nominal p-value[c]	0.0011	
Median DoR, months (95% CI)	11.07 (9.13, -)	10.02 (6.57, 15.01)
BOR in all patients, n (%)		
CR	3 (1.4)	2 (0.9)
PR	42 (19.7)	18 (8.5)
SD	84 (39.4)	78 (36.6)
Non-CR/Non-PD[d]	38 (17.8)	37 (17.4)
PD	33 (15.5)	69 (32.4)
NE	13 (6.1)	9 (4.2)
CBR (CR + PR + SD ≥24 weeks or Non-CR/Non-PD ≥24 weeks), n (%)	134 (62.9)	94 (44.1)

Abbreviations: Abema = abemaciclib; BOR = best overall response; CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; CDK6/4i = cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor:; CR = complete response; DoR = duration of response; Imlun = imlunestrant; INV = investigator; ITT = intention to treat; IWRS = interactive web response system; n = number of patients in the specified category; N = number of patients in the population; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD = stable disease.

[a] Per RECIST v1.1.

[b] Risk difference is defined as the incidence rate in Arm C (Imlun+Abema) minus that in Arm A (Imlun), stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK6/4i treatment from IWRS, region.

[c] p-value is calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata visceral metastases status from IWRS, prior CDK 4/6i treatment from IWRS, region.

[d] For patients without measurable disease at baseline.

Sources: Table JZLC.8.169, Table JZLC.8.170, and Table JZLC.8.171

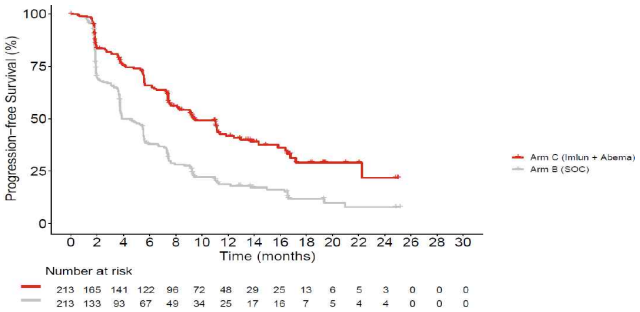
- 유효성 평가 결과 3-⑥ 탐색적 평가 변수
  - 골 전이까지의 시간 중앙값은 군 C에서 중앙값 미도달, 군 A에서 16.66개월로, HR=0.483
  - 첫 번째 골격계 관련 사건(병리학적 골절, 척수 압박, 뼈 방사선 또는 수술) 발생까지의 시간 중앙값은 사건의 발생률이 낮은 이유로 평가되지 않음(군 C 3.8%, 군 A 7.0%)
  - 항암화학요법까지의 시간 중앙값은 군 C에서 중앙값 미도달, 군 A에서 17.02개월로, HR=0.639
  - 항암화학요법 없는 생존 중앙값은 군 C에서 중앙값 미도달, 군 A에서 15.54개월로, HR=0.752
  - PFS2의 경우 중앙값은 군 C에서 중앙값 미도달, 군 A에서 19.22개월로, HR=0.735

- 탐색적 유효성 평가 결과 -ITT 그룹에서 군 C vs 군 B의 분석
  - 시험자에 의한 PFS 중앙값은 군 C에서 9.36개월, 군 B에서 3.88개월로, HR=0.464(p<0.001)

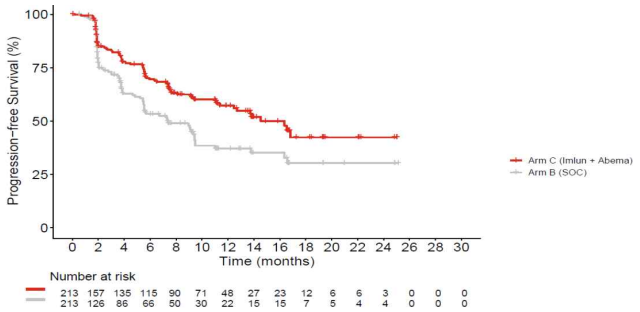
	Arm C (Imlun + Abema) (N=213)	Arm B (SOC) (N=213)	Arm C (Imlun + Abema) vs. Arm B (SOC) Treatment Effect /Difference /p-value*f
Number of Events, n (%)	114 (53.5)	160 (75.1)	
PD, n (%)	105 (49.3)	155 (72.8)	
Death without PD, n (%)	9 (4.2)	5 (2.3)	
Number of Patients Censored, n (%)	99 (46.5)	53 (24.9)	
No Post-Baseline Tumor Assessment, n (%)	9 (4.2)	10 (4.7)	
Start of New Anti-Cancer Therapy, n (%)	11 (5.2)	14 (6.6)	
No documented PD with regular assessment, n (%)	75 (35.2)	27 (12.7)	
Death or PD after two or more missed tumor Assessments, n (%)	2 (0.9)	2 (0.9)	
Withdrawal by Subject, n (%)	2 (0.9)	0	
Progression-Free Survival summary			
Minimum *a, month	0.03+	0.03+	
25th percentile (95% CI)	4.17(3.09, 5.59)	1.91(1.87, 2.14)	
Median (95% CI)	9.36(7.49, 11.86)	3.88(3.71, 5.52)	5.49
75th percentile (95% CI)	22.24(16.79, -)	9.23(7.43, 11.30)	

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group; n = number of patients; - = not calculable; PD = progressive disease; Imlun = imlunestrant; Abema = abemaciclib; SOC = investigator's choice endocrine therapy of fulvestrant or exemestane.

- BIRC에 의한 PFS 중앙값은 군 C에서 14.52개월, 군 B에서 7.36월로, HR=0.556

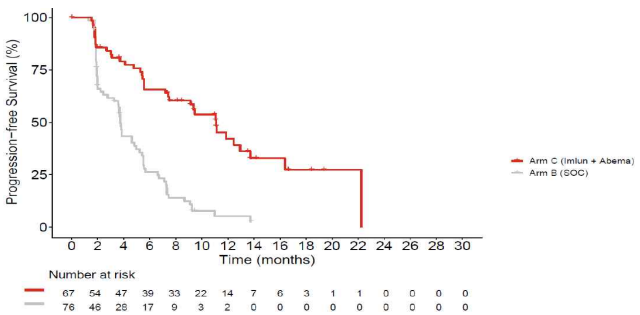


Kaplan-Meier plot of investigator's-assessed progression-free survival, concurrent-intention-to-treat population imlun+abema versus SOC.

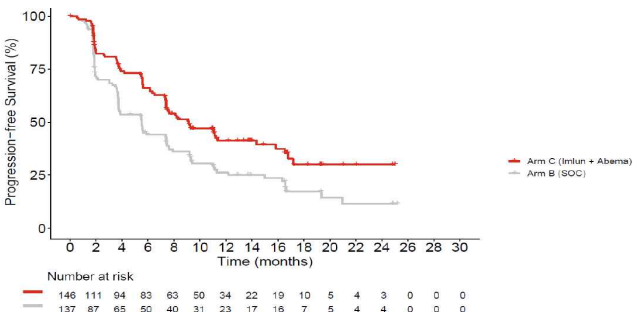


Kaplan-Meier plot of progression-free survival by BIRC, concurrent-intention-to-treat population imlun+abema versus SOC.

- OS 사건은 군 C에서 36명(16.9%), 군 B에서 40명(18.8%)로, 미성숙 상태임
- ORR은 군 C에서 26.9%(95% CI 20.2, 33.7), 군 B에서 4.9%(95% CI 1.6, 8.3)로 비교적 군 C에서 높은 반응률이 관찰되었음(p<0.0001)
- 각각의 CBR은 군 C에서 62.9%, 군 B에서 39.0%로 군 C에서 13.9% 높게 관찰됨
- ESR1 돌연변이가 있는 환자에서 PFS 중앙값은 군 C에서 11.10월, 군 B에서 3.75월로, HR=0.267(p<0.0001)
- ESR1 돌연변이가 없는 환자에서 PFS 중앙값은 군 C에서 9.13월, 군 B에서 5.52월로, HR=0.574(p=0.0004)



Kaplan-Meier plot of investigator's-assessed progression-free survival, concurrent-ESR1-evaluable: ESR1-mutation-detected population imlun+abema versus SOC.



Kaplan-Meier plot of investigator's-assessed progression-free survival, ESR1-Mutation-Not-Detected (Concurrent-ITT including ESR1 Mutation Unknown) Population. Imlun+Abema versus SOC.

[두번째 중간 OS 분석(OS IA2, DCO 2025년 1월 30일)]

- 두번째 중간 OS 분석에서 추가적인 7개월 추적조사 결과, ESR1m 집단에서 단독요법 및 ESR1 상태와 관계없이 병용요법의 OS는 다음과 같음

  임루네스트란트 vs SOC :

  - ITT OS stratified HR 0.811[95%CI 0.620, 1.061]
  - ESR1m 집단 stratified HR 0.601[95%CI 0.410, 0.881] (OS 개선 경향성)

  임루네스트란트 vs 임루네스트란트+아베마시클립 : ITT OS HR 0.967[95%CI 0.661, 1.416]

Table 4.3. Summary of INV-assessed PFS, BIRC-assessed PFS and OS at PO and OS IA2 Imlunestrant versus SOC ITT and *ESR1*m-detected Population

Category	PO Data Cutoff: 24 Jun 2024		OS IA2 Data Cutoff: 30 Jan 2025		PO Data Cutoff: 24 Jun 2024		OS IA2 Data Cutoff: 30 Jan 2025	
	ITT				*ESR1*m-detected			
	Arm A Imlun N=331	Arm B SOC N=330	Arm A Imlun N=331	Arm B SOC N=330	Arm A Imlun N=138	Arm B SOC N=118	Arm A Imlun N=138	Arm B SOC N=118
Primary Analysis: Investigator-Assessed PFS								
Events, n (%)	237 (71.6)	253 (76.7)	259 (78.2)	266 (80.6)	109 (79.0)	102 (86.4)	119 (86.2)	103 (87.3)
Median PFS, months (95% CI)	5.55 (5.32, 7.26)	5.52 (4.60, 5.62)	5.55 (5.32, 7.16)	5.52 (4.60, 5.62)	5.49 (3.91, 7.39)	3.84 (3.68, 5.52)	5.49 (3.91, 7.39)	3.84 (3.68, 5.52)
HR[a] (95% CI)	0.867 (0.724, 1.039)		0.895 (0.752, 1.066)		0.617 (0.464, 0.821)		0.620 (0.468, 0.820)	
p-value[a] (2-sided)	0.1158		0.2054[b]		0.0008		0.0008[b]	
Key Secondary Endpoint: OS								
Events, n (%)	62 (18.7)	90 (27.3)	100 (30.2)	122 (37.0)	32 (23.2)	48 (40.7)	49 (35.5)	60 (50.8)
Median OS, months (95% CI)	NR (-, -)	26.84 (25.82, -)	34.40 (32.62, -)	30.72 (26.28, -)	NR (23.20, -)	21.22 (16.23, 26.84)	34.40 (24.97, -)	22.70 (18.43, 28.91)
HR[a] (95% CI)	0.690 (0.498, 0.956)		0.811 (0.620, 1.061)		0.546 (0.348, 0.856)		0.601 (0.410, 0.881)	
p-value[a] (2-sided)	0.025[b]		0.1265[b]		0.0076		0.0083	
Median follow-up time, months (95% CI)	16.13 (14.36, 17.02)	16.92 (15.44, 17.81)	22.37 (21.22, 24.08)	23.10 (22.08, 24.71)	16.36 (14.42, 18.20)	17.41 (16.03, 19.38)	22.18 (20.93, 25.10)	24.25 (21.75, 27.40)
Secondary Endpoint: BIRC-Assessed PFS								
Events, n (%)	160 (48.3)	159 (48.2)	167 (50.5)	164 (49.7)	74 (53.6)	71 (60.2)	75 (54.3)	70 (59.3)
Median PFS, months (95% CI)	9.23 (7.33, 11.07)	7.36 (5.55, 9.40)	9.23 (7.26, 13.14)	7.39 (5.62, 9.40)	7.43 (4.83, 11.07)	5.49 (3.84, 6.70)	7.43 (4.83, 11.01)	5.52 (3.84, 6.70)
HR[a] (95% CI)	0.928 (0.742, 1.160)		0.944 (0.758, 1.175)		0.657 (0.469, 0.920)		0.689 (0.493, 0.963)	

[a] Stratified analyses: For Arm A vs Arm B in ITT and Arm C vs Arm A in concurrent ITT, stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK4/6i treatment from IWRS and region; for Arm A vs Arm B in *ESR1*m-detected, stratified by visceral metastases status from IWRS, prior CDK4/6i treatment from IWRS.

[b] Nominal p-value.

• 안전성 평가 결과 1 - ITT 그룹에서 군 A vs 군 B의 AEs 분석

- 대부분의 환자(군 A의 82.6%, 군 B의 84.3%)에서 최소 1회 이상 AEs가 관찰되었음
- 보고된 AEs 중 3등급 이상 AEs는 군 A가 17.1%, 군 B가 20.7%로 유사하게 관찰되었음
- 1회 이상 보고된 SAEs는 군 A가 10.4%, 군 B가 11.7%로 유사하게 관찰되었음
- PT 용어에 따라 개별 군에서 5% 이상 빈도로 관찰된 AEs는 아래와 같음
- 전반적으로 군 B 대비 군 A에서 5% 빈도 이상 높게 관찰되었거나, 2배 이상 빈도로 관찰된 AEs는 피로, 설사, 오심 및 식욕 감소였음. 해당 AEs는 대부분 경증 또는 중등증에 해당하는 것으로 판단되며, 3등급 이상에 해당하는 빈도는 매우 낮게 관찰되었음
- 전반적으로 군 A 대비 군 B에서 5% 빈도 이상 높게 관찰되었거나, 2배 이상 빈도로 관찰된 AEs는 주사부위 관련 AEs였음

Table JZLC.5.32. Summary of TEAEs by Maximum CTCAE Grade Occurring in 5% Patients in Either Treatment Arm, Preferred Term by Decreasing Frequency in the Imlunestrant Arm, Safety Population Imlunestrant versus SOC

Preferred or Consolidated Terms	Arm A Imlunestrant N=327		Arm B SOC N=324	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	270 (82.6)	56 (17.1)	273 (84.3)	67 (20.7)
Fatigue	74 (22.6)	1 (0.3)	43 (13.3)	2 (0.6)
Diarrhoea	70 (21.4)	1 (0.3)	38 (11.7)	0
Nausea	56 (17.1)	1 (0.3)	42 (13.0)	0
Arthralgia	46 (14.1)	2 (0.6)	46 (14.2)	1 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased	41 (12.5)	3 (0.9)	41 (12.7)	3 (0.9)
Back pain	35 (10.7)	2 (0.6)	23 (7.1)	1 (0.3)
Alanine aminotransferase increased	34 (10.4)	1 (0.3)	33 (10.2)	2 (0.6)
Anemia	33 (10.1)	7 (2.1)	41 (12.7)	9 (2.8)
Constipation	32 (9.8)	0	18 (5.6)	1 (0.3)
Abdominal pain	29 (8.9)	1 (0.3)	18 (5.6)	2 (0.6)
Vomiting	29 (8.9)	2 (0.6)	16 (4.9)	1 (0.3)
Cough	28 (8.6)	0	15 (4.6)	0
Headache	28 (8.6)	0	29 (9.0)	0
Decreased appetite	26 (8.0)	1 (0.3)	12 (3.7)	1 (0.3)
Dyspnoea	25 (7.6)	2 (0.6)	18 (5.6)	3 (0.9)
Hot flush	22 (6.7)	0	22 (6.8)	0
COVID-19	21 (6.4)	0	25 (7.7)	1 (0.3)
Blood alkaline phosphatase increased	18 (5.5)	3 (0.9)	23 (7.1)	2 (0.6)
Thrombocytopenia	18 (5.5)	3 (0.9)	16 (4.9)	4 (1.2)
Leukopenia	17 (5.2)	2 (0.6)	15 (4.6)	0
Neutropenia	17 (5.2)	7 (2.1)	15 (4.6)	6 (1.9)
Pyrexia	17 (5.2)	1 (0.3)	11 (3.4)	0
Pain in extremity	15 (4.6)	2 (0.6)	24 (7.4)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	14 (4.3)	5 (1.5)	17 (5.2)	6 (1.9)
Hyperglycaemia	13 (4.0)	0	19 (5.9)	1 (0.3)
Injection site reaction	0	0	26 (8.0)	0

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse

Note: Table JZLC.8.194 provides a by-grade summary of TEAEs
Sources: Table JZLC.8.196, Table JZLC.8.197

- 3등급 이상의 AEs로서 군 A에서 ≥2% 빈도로 관찰된 AEs는 빈혈, 호중구감소증이었음. 군 B에서 ≥2% 빈도로 관찰된 AEs는 빈혈이었음
- 투여군 간 등급별 관찰된 AEs의 빈도에서 유의적인 수치 차이는 관찰되지 않음
- 가장 빈번하게 보고된 SAEs(>2명)는 군 A에서 흉막 삼출(1.2%) 및 군 B에서 골절(1.5%) 및 폐렴(0.9%)이었음. 군 A에서 흉막 삼출이 보고된 환자의 경우 과거 흉막 삼출의 병력이 있거나, 질병의 진행 또는 패혈증이 동반하였음
- DCO 시점에 군 A에서 62건, 군 B에서 90건의 사망이 발생하였음. 발생한 사망 사건 중 임상시험용

의약품 투여 중 또는 투여 중단 후 30일 이내에 발생한 사망은 군 A에서 3.7%, 군 B에서 4.9%로 관찰됨. 전반적으로 발생한 사망에 대한 일관된 경향성은 관찰되지 않으며 대부분 질병의 진행으로 인한 사망이었음

- 일시 중단의 원인이 된 AEs로 군 A에서 10.4%, 군 B에서 7.1%로 두 군 모두 낮은 빈도 수준으로 관찰되었음. 군 A에서 발생한 일시 중단 원인 AEs는 구토(1.5%), AST 증가, COVID-19 감염(각 0.9%), ALT 증가, 빈혈, 설사, 호중구 수 감소 및 발열(각 0.6%)이었고, 군 B에서 발생한 일시 중단 원인은 COVID-19 감염(1.5%), 상기도 감염(0.9%) 및 AST 증가(0.6%)였음
- 용량 감량의 원인이 된 AEs로 군 A에서 2.4% 관찰되었음(군 B의 경우 용량 감량이 허용되지 않았음). 용량 감량의 원인이 된 AEs는 AST 증가(0.6%)를 제외하고 모든 AEs가 1명(0.3%)에서 관찰되었음
- 투여 중단의 원인이 된 AEs는 군 A에서 4.3%, 군 B에서 1.2%로 관찰됨. 투여 중단 원인 AEs의 대부분(군 A에서 2.8%, 군 B에서 1.2%)은 SAEs에 의했으며, 2명 이상 투여 중단의 원인이 된 AEs는 군 A에서 ALT 증가(0.9%), 군 B에서 심정지(0.6%)였음. 그 외의 모든 AEs는 1명(0.3%)에서 관찰되었음
- 특별 관심대상 이상반응(AESI)으로서 실험실적 검사 항목 중 간수치 증가에 대해 평가함. 발생한 간수치 변화를 비교할 때, 군 간 유의적인 차이나 경향성은 관찰되지 않았으며, 대부분은 경증 또는 중등증으로 3등급 이상에 해당하는 빈도는 매우 낮게 관찰되었음
- ALT/AST >3×ULN 및 TB >2×ULN에 해당하는 환자의 경우 군 A에서만 3명이 관찰되었음. 3명의 환자 모두 간 전이가 동반되었으며, ALP >3×ULN가 관찰되어 Hy's law에 제외됨

• 안전성 평가 결과 2 - ITT 그룹에서 군 C vs 군 A의 AEs 분석

- 대부분의 환자(군 C의 98.1%, 군 A의 82.6%)에서 1회 이상 AEs가 관찰되었음
- 보고된 AEs 중 3등급 이상 AEs는 군 C가 48.6%, 군 A가 17.1%로 군 C에서 유의적으로 증가한 경향이 관찰됨(그 중 대부분이 3등급으로 군 C가 44.7%, 군 A가 14.1%)
- 1회 이상 보고된 SAEs는 군 C가 16.8%, 군 A가 10.4%로 관찰되었음
- PT 용어에 따라 개별 군에서 5% 이상 빈도로 관찰된 AEs는 아래와 같음
- 전반적으로 군 A 대비 군 C에서 5% 빈도 이상 높게 관찰되었거나, 2배 이상 빈도로 관찰된 AEs는 설사, 오심, 호중구감소증, 빈혈, 피로, 구토, 백혈구감소증, 고크레아티닌혈증, 복부 통증, 식욕 감소, 혈소판감소증, AST 증가 및 발진이었음. 해당 AEs는 대부분 경증 또는 중등증에 해당하는 것으로 판단되며, 3등급 이상이 군 A 대비 군 C에서 5% 빈도 이상 높게 관찰된 AEs는 설사 및 호중구감소증이었음
- 전반적으로 군 C 대비 군 A에서 5% 빈도 이상 높게 관찰되었거나, 2배 이상 빈도로 관찰된 AEs는 관절통 및 등 통증이었음
- 3등급 이상의 AEs로서 군 C에서 군 A 대비 불균형이 관찰된 AEs는 설사와 혈액학적 사건(주로 호중구감소증, 빈혈)이었음
- 가장 빈번하게 보고된 SAEs(>2명)는 군 C에서 폐렴, 복통(각 1.4%), 군 A에서 흉막 삼출(1.2%)이었음
- DCO 시점에 군 C에서 36건, 군 A에서 62건의 사망이 발생하였음. 발생한 사망 사건 중 임상시험용 의약품 투여 중 또는 투여 중단 후 30일 이내에 발생한 사망은 군 C에서 3.8%, 군 A에서 3.7%로 관찰됨. 전반적으로 발생한 사망에 대한 일관된 경향성은 관찰되지 않으며 대부분 질병의 진행으로 인한 사망이었음
- 일시 중단의 원인이 된 AEs로 군 C에서 55.3%, 군 A에서 10.4%로 군 간 불균형이 관찰됨. 군 C에서 ≥5% 일시 중단의 원인이 된 AEs로 설사, 호중구감소증, 호중구 수 감소, 오심이 관찰되었음
- 용량 감량의 원인이 된 AEs로 군 C에서 39.4%, 군 A에서 2.4% 관찰되었음. 용량 감량의 원인이 된 AEs는 전반적으로 일시 중단의 원인이 된 AEs의 프로파일과 유사한 경향으로 관찰되었음(≥3% 설사, 오심, 호중구감소증, 호중구 수 감소)
- 투여 중단의 원인이 된 AEs는 군 C에서 6.3%, 군 A에서 4.3%로 관찰됨. 각 군에서 2명 이상 투여 중

단의 원인이 된 AEs는 두 군 모두 ALT 증가였음(군 당 3명). 그 외의 모든 AEs는 1명에서 관찰되었음

- 특별 관심대상 이상반응(AESI)으로서 실험실적 검사 항목 중 간수치 증가에 대해 평가함. 발생한 간수치 변화를 비교할 때, 군 간 유의적인 차이나 경향성은 관찰되지 않았으며, 대부분은 경증 또는 중등증으로 3등급 이상에 해당하는 빈도는 비교적 낮게 관찰되었음
- 군 C에서도 ALT/AST >3×ULN 및 TB >2×ULN에 해당하는 환자가 3명이 관찰되었음. 3명 환자 모두 ALP >3×ULN가 관찰되어 Hy's law에 제외됨. 3명은 각각 담관 결석, 간 전이 및 지방간을 동반하는 비만이 있었음
- 아베마시클립의 특별 관심대상 이상반응(AESI)으로서 호중구감소증에 대해 평가함. 투여 중단의 원인이 된 AEs는 없었으며, 일시 중단 또는 용량 감량을 통해 조절되었음. 군 C에서 SAEs에 해당하는 호중구감소증 또는 열성 호중구감소증은 관찰되지 않았음
- 아베마시클립과의 병용인 군 C에서 군 A 대비 유의적으로 증가한 AEs로서 설사의 경우 아래와 같음. 대부분의 환자가 단 1회의 설사 사건을 경험하였으며, 투여 중단의 원인이 된 AEs는 1건이었음. 3등급 이상의 사건에서 설사 지속 시간의 중앙값은 9일이었음
- 아베마시클립과의 병용인 군 C에서 군 A 대비 유의적으로 증가한 AEs로서 오심의 경우 아래와 같음. 대부분의 환자가 단 1회의 오심 사건을 경험하였으며, 투여 중단의 원인이 된 AEs는 1건이었음(아베마시클립을 투여 중단). 3등급 이상의 사건에서 오심 지속 시간의 중앙값은 7일이었음
- 시간에 따른 실험실적 검사 수치의 경향을 관찰한 결과, 군 C에서 투여 초기(C2)에 관찰되는 호중구 및 백혈구, 헤모글로빈 수치의 감소가 투여 기간 전반에 유지되는 경향이 관찰되었음

• 약동학적 평가 결과

- 아베마시클립과의 병용 투여 시, 약물 상호작용은 관찰되지 않았음
- 비임상시험에서 관찰된 EC_{80}의 범위(17-38ng/mL)를 포함하는 항정상태 약동학이 관찰됨
- 아베마시클립의 약동학 결과는 아베마시클립의 기수행 핵심 임상시험(MONARCH3, HR-양성, HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성에서 AIs와 병용)에서 관찰된 결과와 유사하였음

• 환자-보고 결과 및 삶의 질 평가 결과

- 군 A와 B에서 최악의 통증 NPS로 최악의 통증 악화 시간을 평가한 결과, 군 간 차이는 관찰되지 않았음(HR=1.040, 95% CI 0.706, 1.532). 전반적으로 적은 빈도 환자에서 최악의 통증이 지속적 악화가 보고됨(군 A 55명(17.6%), 군 B 50명(15.8%))
- 군 A와 B에서 EORTC QLQ-C30으로 환자의 신체 기능 및 삶의 질을 평가한 결과, 군 간 유사한 경향으로 관찰됨
- 군 C와 A에서 최악의 통증 NPS로 최악의 통증 악화 시간을 평가한 결과, 군 간 차이는 관찰되지 않았음(HR=1.013, 95% CI 0.643, 1.598). 전반적으로 적은 빈도 환자에서 최악의 통증이 지속적 악화가 보고됨(군 C 41명(20.1%), 군 B 36명(18.2%))
- 군 C와 A에서 EORTC QLQ-C30으로 환자의 신체 기능 및 삶의 질을 평가한 결과, 군 간 유사한 경향으로 관찰됨
- 환자가 보고한 설사 빈도를 5가지의 단계(never, rarely, occasionally, frequently, almost constantly)로 평가한 결과, almost constantly로 평가한 환자의 비율은 군 A에서 2.7%, 군 B에서 2.3%로 유사하였으나, 군 C에서 21.7%로 높게 보고됨

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

• 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 품목은 이전에 내분비 요법을 받은 에스트로겐 수용체-양성(ER+) 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2-음성(HER2-)인 성인 환자의 진행성 또는 전이성 유방암 치료를 위한 새로운 경구용 SERD임 (ESR1 돌연변이가 있는 환자의 경우 단독요법, 그렇지 않은 환자의 경우 아베마시클립과 병용요법으로 투여)
- 동 품목의 유효성을 입증하기 위한 치료적 확증 임상시험(EMBER-3)에 참여한 시험대상자 특성을 확인한 결과, 전반적으로 치료군 전체에서 균형을 이루었음
  - 대상 환자군은 이전 내분비 요법에서 질병이 진행한 환자로서 AI의 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용요법의 이전 경험이 요구되었음. 전체 환자 중 CDK4/6 억제제를 병용한 환자는 59.8%로 확인됨
  - 대조군의 경우 풀베스트란트 또는 엑스메스탄 중 시험자가 선택할 수 있었으나, 대부분(90.1%) 풀베스트란트를 투여받았음
  - 베이스라인 시점에 ESR1 돌연변이 상태의 확인은 필수 요건이 아니었으나, Guardant360 CDx 분석을 통해 OncoKB 데이터베이스에서 종양 유발성 또는 종양 유발 가능성이 있는 것으로 주석이 달린 (annotated) 34개의 사전 지정된 특정 변이(ESR1의 단일 뉴클레오티드 변형 또는 소규모의 결손)를 검출하였음. 총 323명(37%)의 환자가 첫 번째 투여일 시점에 수집된 치료 전 검체에서 ESR1 돌연변이 존재가 확인되었으며, ESR1 돌연변이가 확인된 환자는 치료군 전체에서 대체로 균형을 이뤘음
- 시험자가 선택한 SOC(풀베스트란트 또는 엑스메스탄) 대비 동 품목의 단독요법의 경우,
  - 전체 ITT 분석에서 군 간 PFS 차이가 관찰되지 않았음(HR 0.867, p=0.1158)
  - 하위군 분석 결과에서 전이 부위의 숫자가 클수록, 3기 후반일수록 효과 차이가 적게 관찰되었으며, 이전 CDK4/6 억제제의 투여 경험 여부에 따라 효과 차이가 관찰되었음
  - OS 분석의 경우 중간분석 결과만이 제출되었으며, 통계적 유의성이 확인되지 않았으나 자료의 미성숙 상태임
  - 각각의 ORR은 군 A에서 12.2%, 군 B에서 8.4%로 비교적 낮은 반응률이 관찰되었음
- ESR1 돌연변이가 있는 환자에 대해 시험자가 선택한 SOC(풀베스트란트 또는 엑스메스탄) 대비 동 품목의 단독요법의 경우,
  - 군 간 PFS 차이가 관찰되었음(HR 0.617, p=0.0008). 해당 결과는 PFS 중앙값은 군 A는 5.49개월(95% CI 3.91, 7.39), 군 B는 3.84개월(95% CI 3.68, 5.52)로 약 1.64개월의 연장되었음
  - 하위군 분석 결과에서 ITT 군에서 관찰된 하위군 분석 결과와 유사하게 이전 CDK4/6 억제제의 투여 경험 여부에 따라 효과 차이가 관찰되었음
  - OS 분석의 경우 중간분석 결과만이 제출되었으며, 통계적 유의성이 확인되지 않았으나 자료의 미성숙 상태임
  - 각각의 ORR은 군 A에서 14.3%, 군 B에서 7.7%로 비교적 낮은 반응률이 관찰되었음
- 동 품목의 단독요법 대비 아베마시클립과의 병용요법의 경우,
  - 군 간 PFS 차이가 관찰되었음(HR 0.569, p=p<0.0001). 해당 결과는 PFS 중앙값은 군 C는 9.36개월(95% CI 7.49, 11.86), 군 A는 5.49개월(95% CI 3.78, 5.62)로 약 3.87개월의 연장에 해당함
  - 하위군 분석 결과에서 ITT 군에서 관찰된 하위군 분석 결과와 상이하게 이전 CDK4/6 억제제의 투여 경험이 있는 환자에서 효과가 관찰되었음
  - OS 분석의 경우 중간분석 결과만이 제출되었으며, 통계적 유의성이 확인되지 않았으나 자료의 미성숙 상태임
  - 각각의 ORR은 군 C에서 26.9%, 군 A에서 11.9%로 군 C에서 높은 반응률이 관찰되었음(p=0.0011)
  - 탐색적 평가로서 평가된 군 C와 군 B의 비교 결과, PFS 중앙값은 군 C에서 9.36개월, 군 B에서 3.88개월로 군 간 유의적인 차이가 관찰됨(HR=0.464, p<0.001)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 품목의 치료적 확증 임상시험(EMBER-3)에 참여한 시험대상자에서 시험약의 노출 정도 특성을 확인한 결과, 전반적으로 치료군 전체에서 균형을 이루었음
  - 상대 용량 강도는 전반적으로 높게(~97%) 관찰되었으며, 매주기 방문 시점에 평가된 복약 순응도 항목도 매우 높게 관찰됨(~98%)
- 대부분의 환자(군 A의 82.6%, 군 B의 84.3%, 군 C의 98.1%)에서 1회 이상 AEs가 관찰됨
  - AEs 중 3등급 이상의 AEs는 군 A가 17.1%, 군 B가 20.7%, 군 C가 48.6%로, 군 C에서 유의적으로 증가한 경향이 관찰됨
  - 군 C에서 3등급 이상이 군 A 대비 군 C에서 5% 빈도 이상 높게 관찰된 AEs는 설사 및 호중구감소증이었음. 호중구감소증의 경우 아베마시클립의 투여 후 발생할 수 있는 매우 잘 알려진 약물 이상반응으로서, 해당 품목의 치료적 확증 임상시험의 통합 분석 결과 해당 품목을 투여받은 환자의 37~46%에서 발생하였으며 3등급 이상이 19~32% 수준으로 확인됨(버제니오정 허가사항 중 경고 항 참고). 설사 역시 베마시클립의 투여 후 발생할 수 있는 매우 잘 알려진 약물 이상반응으로서, 해당 품목의 치료적 확증 임상시험의 통합 분석 결과 해당 품목을 투여받은 환자의 81~90%에서 발생하였으며 3등급 이상이 8~20% 수준으로 확인됨
  - 가장 빈번하게 보고된 SAEs(>2명)는 군 A에서 흉막 삼출(1.2%) 및 군 B에서 골절(1.5%) 및 폐렴(0.9%)이었으며, 군 C에서 폐렴, 복통(각 1.4%)이었음. 군 A에서 흉막 삼출이 보고된 환자의 경우 과거 흉막 삼출의 병력이 있거나 질병의 진행 또는 패혈증이 동반하였으며, 폐렴의 경우 아베마시클립의 투여 후 발생할 수 있는 매우 잘 알려진 약물 이상반응임
  - DCO 시점에 군 A에서 62건, 군 B에서 90건, 군 C에서 36건의 사망이 발생하였음. 발생한 사망 사건 중 임상시험용의약품 투여 중 또는 투여 중단 후 30일 이내에 발생한 사망은 군 A에서 3.7%, 군 B에서 4.9%, 군 C에서 3.8%로 관찰됨. 전반적으로 발생한 사망에 대한 일관된 경향성은 관찰되지 않으며 대부분 질병의 진행으로 인한 사망이었음
  - 특별 관심대상 이상반응(AESI)으로서 실험실적 검사 항목 중 간수치 증가에 대해 평가함. 발생한 간수치 변화를 비교할 때, 군 간 유의적인 차이나 경향성은 관찰되지 않았으며, 대부분은 경증 또는 중등증으로 3등급 이상에 해당하는 빈도는 비교적 낮게 관찰되었음
- 전반적인 안전성 프로파일을 고려할 때, 동 품목에서 관찰된 AEs는 대부분 경증-중등증 AEs이거나, 경구 투여에 따른 위장관계 이상반응 또는 아베마시클립의 병용요법으로 인한 AEs으로 해석이 가능함
  - 군 A 및 군 B 간 등급 별 관찰된 AEs의 빈도에서 유의적인 수치 차이는 관찰되지 않았으며, 시험 전반에 거쳐 높은 노출 강도를 유지할 수 있었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 에스트로겐 수용체 유도 유방암은 여전히 여성에서 가장 빈번하게 발생하는 암으로, 전세계암 관련 사망의 주요원인 중 하나임. 내분비요법의 발전으로 다양한 기전에 의한 지속적인 ER 표적화를 통해 결과가 점진적으로 개선되었지만, ER+, HER2- ABC는 짧은 PFS로 여전히 치료가 불가능하며, 이는 개선된 치료에 대한 충족되지 않은 의학적 요구를 나타냄. ER+, HER2- ABC의 치료에 사용되는 내분비기반 요법은 ET 내성을 빈번하게 유도하며, 그 중 하나는 ESR1 유전자의 체세포 돌연변이에 의해 유도됨. ESR1 돌연변이의 발생은 ABC 환자에서 보다 공격적인 질병 및 불량한 예후를 초래함(Turner et al. 2023). 이전에 ET를 투여 받은 환자의 최대 50%에서 ESR1 돌연변이가 발생함.
- 임루네스트란트는 ESR1 돌연변이 매개 ET 내성을 극복하기 위해 최적화된 치료 유익성을 제공하도록 개발된 경구 SERD임. EMBER-3 시험에서, 임루네스트란트 투여는 SOC와 비교하여 ESR1m 검출 모집단에서 시험자 평가 PFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 개선을 보였음. 임루네스트란트는 SOC와 비교해 종양진행을 38% 감소시켰음. 임루네스트란트는 지속적인 유익성을 보였으며 6개월 및 12개월시점에 PFS 유익성이 관찰되었음. 또한, OS, ORR, CBR의 이차분석결과, SOC군에 비해 임루

네스트란트군에서 개선이 나타났으며, 이는 일차분석의 완건성을 뒷받침함. OS 자료는 여전히 충분하지 않고 통계적으로 유의하지 않지만, 현재자료는 임루네스트란트에 유리한 HR과 함께 SOC 대비 임루네스트란트 단독요법을 투여 받은 환자에서 유해한 영향이 없음을 보여줌. 또한, 임루네스트란트 단독요법은 항암화학요법까지의 시간을 지연시켰으며 SOC에 비해 무항암화학요법 생존 유익성 을보였음. 또한, 임루네스트란트는 SOC와 비교하여 질병진행을 유의하게 지연시키면서 신체기능 및 전반적 건강상태/QOL을 개선했음.

- 임루네스트란트 단독요법 안전성 프로파일은 SOC와비교적 유사하였음. 관찰된 TEAE는 낮은 등급이었고, 일반적으로 예측 및 관리가 가능했고, 가역적이었으며, 중단 및 용량감량을 초래한 경우는 거의 없었음. 피로, 설사, 오심은 SOC에 비해 임루네스트란트를 투여받은 환자에서 더 흔하게 발생했음. 또한, 3등급 이상의 TEAE 발생률은 SOC군에 비해 임루네스트란트군에서 더 낮은 경향을 보였음. 주요 위해성인 ALT 및 AST 증가는 흔하지 않았고 대부분 낮은 등급이었으며, 모든 등급 및 ≥3등급은 둘 다 SOC와 유사한 발생률로 관찰되었음. 주요 위해성을 포함하여, 임루네스트란트에 대해 확인된 위해성은 다른 ABC 요법의 알려진 위해성임.
- 또한 EMBER-3 안전성 자료는 다른 SERD와 비교하여 임루네스트란트의 잠재적 이점이 있음. SOC군에서 풀베스트란트를 투여받은 환자 중 8.9%(통합용어)가 주사부위반응을 TEAE로보고했으며, 환자보고성과지표-CTCAE 자료에 따르면 환자의 72.3%가 주사부위통증, 발적 또는 부종을 보고했음. 풀베스트란트의 월1회 근육내 주사는 통증을 유발할 수 있으며 환자에게 부담이될 수 있으므로, 경구 ET 옵션은 일부 환자가 더 편리하고 바람직하다고 생각할 수 있는 가정에서의 치료옵션을 제공함
- 결론적으로, 이전 ET에서 진행된 ER+ HER2-, ESR1돌연변이 국소 진행성 또는 ABC 환자의치료에서 임루네스트란트의 유익성은 위해성을 상회함. 임루네스트란트는 이러한 환자들에게관리가능한 안전성 프로파일과 함께 유의하고 임상적으로 유의미한 유익성을 제공하며 대체경구 치료옵션을 제공함

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

• 국내에서 별도 가교시험은 수행되지 않았음

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	**Linear**	Non-linear	.200~1200mg 용량 범위 전반에서 용량-선형적 증가 관찰
Pharmacodynamic	**Flat**	Steep	.노출도-PFS 관계는 확인되지 않음 .노출도 증가에 따른 다른 유효성 지표 (CBR)에서는 영향이 관찰되지 않음 .노출도에 따른 안전성 분석 결과에서도 노출 증가에 따른 AEs 경향은 관찰되지 않았음
Therapeutic range	**Wide**	Narrow	.임상적 효과가 나타난 용량 범위는 투여된 용량 범위 전반에서 유사하게 관찰되었음 .EMBER 임상시험 중 용량 증량에 따른 반응을 평가한 결과, 권장 용량인 400mg QD부터 30% 이상의 질병 조절율이 관찰되었으며, 600mg QD 이상 용량은 모두 DCR이 50.0%로 유지됨
Metabolism	Minimal Multiple pathways	**Extensive** **Single pathway** **Genetic polymorphism**	.1차 대사 경로는 페놀 글루쿠로니드 접합체 상태(M1)와 함께 글루쿠로니드화를 포함하며, 다른 제거 경로로서 황산화 및 CYP3A4 매개 산화 과정이 있음 .혈장에서 순환 내 방사능의 주된 성분은 모체(19.8%)와 M1(19.9%)이었으며, 미량의 M2(황산염) 및 M12(O-황산염)이 각각 4.47%, 4.64%로 관찰됨 .대변에서 배설된 주요 대사체는 M2로서, M1이 대변 배설 이전에 장 내에서 가수분해 과정을 거치는 것으로 추정됨 .간과 장 내 각 대사 경로에 따른 상대적 기여도는 확인되지 않았음
Bioavailability	high	**Low**	.경구 투여시 절대 생체이용률(F)은 10.5%
Protein binding	Low	**High**	.인간 혈장 단백질에 대한 평균 결합률은 약 99.9%
Drug interaction	Little	**High**	.다양한 약물과의 약물 상호작용을 평가한 결과, 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸, 강력한 CYP3A4 유도제인 카바마제핀, CYP2D6 기질인 덱스트로메토르판, BCRP 기질인 로수바스타틴, P-gp 기질인 디곡신과 병용투여 시 약물 상호작용이 관찰됨
Mode of action	Non-systemic	**Systemic**	.전신작용을 나타냄
Inappropriate use	**Little potential**	High	.전문의약품으로 의사의 감독하에 사용됨

	Less	More likely	Comments
Multiple co-mediciation	Little	High	.적응증에 따라 단독 또는 아베마시클립과의 병용투여가 예상됨

6.6.3. 가교자료평가

- 한국인이 포함된 다국가 임상시험(EMBER-3)에서 관찰된 결과를 바탕으로 전체 임상시험 결과와 인종 하위군 결과를 비교하였음
  - 해당 임상시험에 포함된 ITT 군은 총 874명으로 군 A, B, C에 각각 331명, 330명 및 213명 모집되었으며, 임상시험용 의약품을 1회 이상 투여받은 환자는 326명(98.5%), 324명(98.2%) 및 209명(98.1%) 이었음
  - 전체 중 시험약을 1회 이상 투여받은 한국인은 총 67명으로, 시험약을 1회 이상 투여받은 환자는 66명이었으며 대부분의 환자(94.0%)는 국내 진료 지침에 따라 이전에 CDK4/6 억제제의 투여 경험이 있고, 투여 경험의 대부분(91.0%)이 국소 진행성 또는 전이성 단계에 해당하였음
  - 전체 중 시험약을 1회 이상 투여받은 동아시안인은 총 233명으로, 시험약을 1회 이상 투여받은 환자는 230명이었으며 그 중 ESR1 돌연변이가 확인된 동아시아인은 총 73명으로, 군 A에서 30명, 군 B에서 26명 및 군 C에서 17명이 포함되었음. 환자의 51.1%는 이전에 CDK4/6 억제제의 투여 경험이 있고, 투여 경험의 대부분(45.9%)이 국소 진행성 또는 전이성 단계에 해당하였음(전체 집단 수준과 유사함)
- 임루네스트란트 단독요법(군 A) vs 표준요법(군 B)의 PFS 분석에서 한국인 하위군의 결과는 전체 집단에서의 개선 효과와의 비교 분석이 제한적임. 이는 한국인의 제한된 대상자수, 대부분이 이전 CDK4/6 억제제 치료 경험이 있었던 점이 영향을 미쳤을 것으로 사료됨. 그러나 전체 집단에서 CDK4/6 억제제 이전 치료경험 유무에 관계없이 시험군은 대조군 대비 질병 진행 또는 사망의 발생 위험성을 감소시켰으며, PFS에 대해 CDK4/6 억제제 투여 여부에 따른 유의한 상호작용은 확인되지 않았음. 따라서 한국인 하위집단 분석결과 평가시 한국인에 대한 대상자 수가 비교적 적고 CDK4/6 억제제 이전 치료경험이 있는 환자군의 높은 비율이 PFS 중앙값에 미치는 영향을 명확하게 배제하기 어려우므로, 유효성 결과에 대해 한국인과 비-한국인 간 차이가 있다고 판단하기 어려움.
- 안전성 측면에서 한국인에서 전체 집단 등과의 안전성 프로파일 차이는 없었음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- ICH E5 부록 D에 따른 약물 감수성 평가 결과, 동 품목은 민족적 감수성이 높을 것으로 예상되지 않았음
- 집단 약동학 분석 결과에서도 동 품목은 투여 용량 범위 내에서 PK는 비교적 선형성을 보이며, 인종에 따른 차이가 관찰되지 않았음. 추가로 분석된 동아시아 인종(한국, 일본, 중국, 타이완)과 비아시아 인종 간 비교 결과에서도 유의미한 PK 경향은 관찰되지 않았음(한국 vs 비한국인 분석 포함)
- 한국인이 포함된 다국가 제3상 임상시험(EMBER-3)에서 한국인, 동아시아 및 전체 집단 간 안전성 및 유효성 프로파일 비교자료를 제시하였음. 한국인 시험대상자의 대부분(94.0%)은 국내 진료 지침에 따라 이전에 CDK4/6 억제제의 투여 경험이 있으며, 동아시아인 집단(51.1%), 비-동아시아인 집단(63.0%)보다 CDK4/6 억제제 이전 치료 경험이 있는 환자군의 비율이 높은 편이었음.
- 임루네스트란트 단독요법(군 A) vs 표준요법(군 B)의 PFS 분석에서 한국인 하위군 결과를 고려하였을 때 ESR1 돌연변이 양성인 전체 집단 중, CDK4/6 억제제 이전 치료 경험이 있는 환자군에서 치료 경험이 없는(naive) 환자군 대비 PFS 중앙값이 감소하고 HR가 다소 증가되는 경향을 보였으나, CDK4/6 억제제 이전 치료경험 유무에 관계없이 시험군은 대조군 대비 질병 진행 또는 사망의 발생 위험성을 감소시켰으며, PFS에 대해 CDK4/6 억제제 투여여부에 따른 유의한 상호작용은 확인되지 않았음. 따라서, 한국인 하위집단 분석결과 평가시 한국인에 대한 대상자 수가 비교적 적고 CDK4/6 억제제 이전 치료경험이 있는 환자군의 높은 비율이 PFS 중앙값에 미치는 영향을 명확하게 배제하기 어려우므로,

유효성 결과에 대해 한국인과 비-한국인 간 차이가 있다고 판단하기 어려움.

- 안전성에 대해 한국인, 아시아 및 전체 집단 간 비교시 한국인이 비교적 적은 례수로 통계적으로 의미있는 평가에 한계가 있으나, 전반적으로 유사한 경향으로 관찰되었음
- 전반적으로, 한국인이 포함된 동아시아인 및 전체 모집단은 PFS 및 전체 생존에 대해 유사한 경향을 보였음. 한국인에서의 안전성과 유효성은 동아시아 집단 및 전체 집단과 유사할 것으로 예측되며 한국인에서 별도 용량 설정은 불필요할 것으로 사료됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목에 대해 총 9건(1상 8건, 3상 1건)의 임상시험 결과가 제출되었음. 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 3상 1건임(JZLC=EMBER-3)

임루네스트란트의 약동학

- 임루네스트란트 400 mg 1일 1회 투여 후 임루네스트란트의 항정상태 평균(CV%) 최대 농도(C_{max})는 141 ng/mL(45%)이고 AUC_{0-24h}은 2,400 ng*h/mL(46%)임. 200 ~ 1200 mg 1일 1회범위(권장용량의 0.5 ~ 3배)에서 임루네스트란트의 C_{max} 및 AUC는 용량 비례적으로 증가함
- 임루네스트란트 400 mg 단회투여 후 평균(CV%) 절대 생체이용률은 10.5%(32%)임.최고 혈장 농도 도달 시간(t_{max}) 중앙값은 약 4시간임
- 저지방 식사와 함께 임루네스트란트 400 mg 투여시 공복투여에 비해 C_{max}를 3.55배, $AUC_{(0-\infty)}$를 2.04배 증가시켰음. 고지방 식사가 있는 상태에서의 노출은 알려져 있지 않음. 임루네스트란트는 식사와 함께 투여시 노출이 증가할 수 있으므로, 공복 투여가 권장됨
- 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 임루네스트란트의 평균(CV%) 겉보기 중심 분포용적은 4310 L(69%)임. 임루네스트란트의 사람 단백질 결합은 99.93 ~ 99.96%임
- 임루네스트란트는 황산화, CYP3A4 산화, 직접 글루쿠로니드화에 의해 대사됨
- 임루네스트란트의 소실 반감기는 약 30시간이고 평균(CV%) 겉보기 청소율은 166 L/h(51%)이었음. 건강한 시험대상자에게 방사성 표지한 임루네스트란트를 400 mg 용량으로 단회 투여 후, 용량의 97.3%(범위 90.0-101.0%)가 대변에서, 0.278%(범위 0.109-0.497%)가 소변에서 회수되었음

임루네스트란트의 상호작용

- 생체 외 시험에서 임루네스트란트는 P-gp의 기질이지만 BCRP, OCT1, OATP1B1 또는 OATP1B3의 기질은 아니었음.
- *in vitro* 시험 결과, 임루네스트란트는 CYP3A4, UGTs, P-gp의 기질이나 BCRP, OCT1, OATP1B1, OATP1B3의 기질은 아니며, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4의 억제제로 평가됨
- (강력한 CYP3A 억제제) 이트라코나졸(강력한 CYP3A 억제제)과 임루네스트란트의 병용투여시 임루네스트란트의 AUC 및 Cmax가 각각 2.11배 및 1.87배 증가하였음. 임루네스트란트는 CYP3A의 기질이므로, 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시 임루네스트란트의 노출이 증가할 수 있으므로, 강력한 CYP3A 억제제와의 병용은 피해야 함. 강력한 CYP3A 억제제를 피할 수 없는 경우, 임루네스트란트 200mg으로 감량이 권고됨
- (강력한 CYP3A 유도제) 카르바마제핀(강력한 CYP3A 유도제)과 임루네스트란트의 병용투여시 임루네스트란트의 AUC 및 Cmax가 각각 42% 및 29% 감소하였음. 임루네스트란트는 CYP3A의 기질이므로, 강력한 CYP3A 유도제와 병용투여 시 임루네스트란트의 노출이 감소할 수 있으므로, 강력한 CYP3A 유도제와 이 약의 병용은 피해야 함. 병용을 피할 수 없는 경우, 임루네스트란트 600mg으로 증량이 권고됨
- (CYP2D6 기질) 덱스트로메토르판(CYP2D6 기질)과 임루네스트란트 병용투여시 덱스트로메토르판의 AUC 및 Cmax는 각각 1.33배 및 1.43배 증가하였음. CYP2D6 기질 약물의 노출의 증가로 인해 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있는 경우, 임루네스트란트와의 병용은 권고되지 않음

- (P-gp 기질) 디곡신(P-gp 기질)과 이 약의 병용투여시 AUC 및 Cmax는 각각 1.39배 및 1.6배 증가하였음. 임루네스트란트는 p-gp를 억제하므로, P-gp 기질 약물의 노출 증가로 인해 중대한 이상반응이 나타날 수 있는 경우 임루네스트란트와의 병용은 권고되지 않음
- (BCRP 기질) 로수바스타틴(BCRP 기질)과 이 약의 병용투여시 AUC 및 Cmax는 각각 1.49배 및 1.65배 증가하였음. 임루네스트란트는 BCRP를 억제하므로, BCRP 기질 약물의 노출 증가로 인해 중대한 이상반응이 나타날 수 있다고 알려진 경우 임루네스트란트와의 병용은 권고되지 않음

특수환자군에서 투여

- 신장애 환자에 대한 별도의 임상시험이 수행되지 않았으나, 신장으로 배설되는 경로가 미미할 것으로 예상되며 집단 약동학 분석 결과에서 경중-중등증 신장애 환자에서 약동학적 영향은 관찰되지 않았으므로, 용량 조절이 필요하지 않음. 중증 신장애(15 mL/min ≤ eGFR <30 mL/min)에서 영향은 임상시험에 참여한 2명의 제한적인 데이터를 기반으로 노출이 증가할 수 있음을 보여주었으며 투석 중인 환자에서 임루네스트란트의 약동학은 알려져 있지 않음. 따라서, 중증 신장애, 말기 신장 질환 환자 또는 투석 중인 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았음
- 경증 간장애(Child-Pugh A) 시험대상자에서 임루네스트란트의 약동학에 임상적으로 유의한 차이는 없었으므로 용량 조절은 권장되지 않음. 중등증 간장애(Child-Pugh B) 시험대상자에서 임루네스트란트의 비결합 AUC는 1.82배 증가했고, 중증 간장애(Child-Pugh C) 시험대상자에서 용량 정규화 비결합 AUC는 2.33배 증가했으므로, 중등도~중증 간장애 환자에서 임루네스트란트 200mg으로 감량이 권고됨

환자 대상 임상시험

- QT 영향은 제1a상 및 단독요법 코호트(E3, E8)에서 평가되었으며(n=79), 그 결과 시험약이 200-1200mg 용량 범위에서 QTc 간격에 미치는 영향은 없는 것으로 관찰됨
- EMBER 시험 중 1a상 중 전체 환자군에서 ORR은 7.1%이나, RP2D인 400mg에서의 ORR은 21.4%으로 가장 높은 반응률이 관찰됨. DCR 평가 결과에서도 400mg은 85.7%로 가장 높게 관찰되었으며, 600mg 이상 용량은 모두 50.0%로 유지됨
  - 1b상 병용요법에서 가장 높은 유효성 결과는 파트 A(ER+, HER2- MBC 환자)에서 관찰됨
  - 1a상 및 1b상에 포함된 모든 모든 MBC 환자 중 시험약 단독요법의 CBR은 200mg에서 0%, 400mg에서 11.8%, 600mg 이상에서 7.1%로 관찰됨에 따라 400mg이 예비 항종양 활성이 관찰되는 용량으로 판단되었음. PFS의 경우에도 200mg에서 1.87개월, 400mg에서 7.16개월, 600mg 이상에서 3.75개월로 400mg의 예비 항종양 활성을 지지하였음
  - 1a상 중 최대 1200mg 용량까지 DLT는 관찰되지 않았으며, AEs의 대부분은 2등급 이하로 3등급 이상의 AEs는 23.5%에서 관찰되었음. 가장 빈번하게 관찰된 AEs는 오심(38.3%), 설사(32.1%), 피로(30.9%)였으며 5등급의 사건은 관찰되지 않았음. 용량 증량에 따라 AEs의 빈도 변화 경향도 관찰되지 않았음

제3상 임상시험

- 신청 효능효과를 뒷받침하기 위해 아로마타제 억제제(AI) 단독 또는 CDK4/6 억제제와의 병용요법으로 치료받은 ER+, HER2- 국소 진행성(수술에 의한 근치적 치료에 적합하지 않음) 또는 전이성 유방암(metastatic breast cancer, mBC) 성인 환자를 대상으로 한 제3상 다국가, 무작위배정, 공개 임상시험인 제3상 임상시험(EMBER-3)이 제출되었음.
  - 시험대상자는 이전에 보조요법 또는 전이성 환경에서 아로마타제 억제제(AI)를 단독 또는 CDK4/6 억제제와 병용하여 투여받았고 1)조기 유방암에 대해 아로마타제 억제제(AI) 단독 또는 CDK4/6 억제제를 병용하여 보조요법을 받는 동안 또는 완료한 후 12개월 이내에 재발을 경험한 경우, 2)보조요법 완료 후 > 12개월 시점에 재발 후 아로마타제 억제제(AI) 단독 또는 CDK4/6 억제제를 병용하여 투여 중 또는 투여 후 질병 진행을 경험한 경우, 또는 3) 새로운 전이성 질환을 진단받았고 아로마타제 억제제(AI) 단독 또는 CDK4/6 억제제를 병용하여 투여 중 또는 투여 후 질병 진행을 경험한 경우 중

하나에 해당하는 ER-양성, HER2-음성 진행성 유방암이 있는 폐경 전/폐경 이행기, 폐경 후 여성 또는 남성(≥18세)을 선정하였음

- 환자들은 ESR1 돌연변이 상태와 관계없이 등록되었으며, ESR1 돌연변이 상태는 혈장 검체로 Guardant360 CDx 분석 검사를 사용하여 순환 종양 데옥시리보핵산(circulating tumour deoxyribonucleic acid, ctDNA)으로 측정했음
- 시험대상자 총 874명이 다음 3개 군으로 1:1:1 무작위배정되었음: 임루네스트란트 400 mg 1일 1회 경구 투여(A군), 시험자가 선택한 표준치료(standard of care, SOC)(풀베스트란트 또는 엑스메스탄)(B군) 또는 임루네스트란트 400 mg과 아베마시클립 병용요법(C군). 시험자가 선택한 내분비 요법에 무작위 배정된 330명의 환자(B군) 중 292명은 풀베스트란트(90%)를 투여받았고 32명은 엑스메스탄(10%)을 투여받았음. 무작위배정은 CDK4/6 억제제를 사용한 이전 치료(유 vs 무), 내장 전이의 존재(유 vs 무), 지역(동아시아 vs 북미/서유럽 vs 기타)에 따라 층화되었음
- 인구통계 및 베이스라인 질병 특성은 투여군 간에 균형을 잘 이루었음
- 일차 유효성 평가변수는 시험자가 평가한 무진행 생존(progression-free survival, PFS)이었으며, 주요 이차 평가변수는 전체 생존(overall survival, OS)이었음
- 유효성 평가 결과,

· (전체 분석 대상군(ITT) 임루네스트란트 vs 표준치료) 일차 분석 시점(2024년 6월 24일 자료마감)에 ESR1 변이 유무와 관계없이 전체 분석 대상군(ITT)에서 임루네스트란트 단독요법군에서 시험자가 선택한 표준치료(풀베스트란트 또는 엑스메스탄) 투여군 대비 군 간 PFS 차이가 관찰되지 않았음(HR 0.867, p=0.1158).

· (ESR1m 임루네스트란트 vs 표준치료) ESR1 변이 양성인 하위집단 중 일차평가변수인 시험자 평가에 기반한 PFS(중앙값)은 임루네스트란트군 5.49개월(95%CI 3.91, 7.39), 표준요법(SOC)군 3.84개월(95%CI 3.68, 5.52)이었으며, 임루네스트란트군이 표준요법(SOC)군 대비 통계적으로 유의한 차이를 입증하였음(HR 0.62, 95% CI: 0.46-0.82; p-value 0.0008). 일차 평가변수의 HR와 이차 및 민감도 분석결과가 시험약의 유효성을 뒷받침함. 시험자와 BIRC에 의한 PFS 평가의 일치도는 군 A에서 65.9%, 군 B에서 68.6%로 관찰되었으나, 시험자 평가에서 BICR에 비해 조기 또는 후기에 진행을 선언하는 비율인 초기 불일치율early discordance rate, EDR), 후기 불일치율(late discordance rate, LDR)에 근거할 때, ITT군 및 ESRm 집단에서 EDR 또는 LDR 비율은 문헌 근거 경계치(threshold 7.5~10%)를 넘지 않아 시험군에 유리하게 시험자 평가에 대한 편향(bias) 영향은 미미할 것으로 사료됨

· (전체 분석 대상군(ITT) 임루네스트란트 vs 병용요법) ITT 집단에서 시험자 평가에 기반한 PFS에 대하여 임루네스트란트 단독요법은 표준요법 대비 통계적 및 임상적으로 유의한 개선을 입증하지 못하였으며, ESR1 돌연변이 음성 집단에서 임루네스트란트 단독요법의 임상적 유익성이 확인되지 않았음. 이에, ITT 집단(ESR1 돌연변이 음성 집단 포함)에서 임루네스트란트와 아베마시클립 병용요법의 치료효과 중 ESR1 돌연변이 유무와 관계 없이 진행성 또는 전이성 유방암 치료를 위한 아베마시클립과의 병용요법은 인정되지 않음. 2차 보완접수 시 신청 효능효과 중 아베마시클립과의 병용요법을 삭제함에 따라 검토대상에서 제외함

· 유효성 평가에 대한 종합적 결과, ESR1 변이 양성인 하위집단 중 임루네스트란트 단독요법군에서 표준치료 투여군 대비 통계적으로 유의한 PFS 개선이 관찰되었으며(HR 0.617, p=0.0008), PFS가 약 1.64개월 연장되었음(임루네스트란트 단독요법군은 5.49개월(95%CI 3.91, 7.39) vs 3.84개월(95%CI 3.68, 5.52). 아울러 전체 생존(OS)에 대해 OS에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않는 것으로 보이며 안전성 프로파일이 다른 항암 ESR1 변이가 있는 환자에서 임루네스트란트의 유익성이 위해성을 상회함. 현재까지 확보된 자료에 근거할 때 OS에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않는 것으로 보이나, 사전에 정의한 통계적 유의성이 확인되지 않았으며 ESR1m 집단에서 전체생존(OS)이 일차 분석(PO) 시점(약 31%)과 중간분석 시점(약 43%)에서 성숙하지 않으므로 전체 생존(OS)의 최종 결과에 대하여 추후 확

인 필요함

가교자료

- ICH E5 부록 D에 따른 약물 감수성 평가 결과, 동 품목은 민족적 감수성이 높을 것으로 예상되지 않았음
- 집단 약동학 분석 결과에서도 동 품목은 투여 용량 범위 내에서 PK는 비교적 선형성을 보이며, 인종에 따른 차이가 관찰되지 않았음. 추가로 분석된 동아시아 인종(한국, 일본, 중국, 타이완)과 비아시아 인종 간 비교 결과에서도 유의미한 PK 경향은 관찰되지 않았음(한국 vs 비한국인 분석 포함)
- 한국인이 포함된 다국가 제3상 임상시험(EMBER-3)에서 한국인, 동아시아 및 전체 집단 간 안전성 및 유효성 프로파일 비교자료를 제시하였음. 한국인 시험대상자의 대부분(94.0%)은 국내 진료 지침에 따라 이전에 CDK4/6 억제제의 투여 경험이 있으며, 동아시아인 집단(51.1%), 비-동아시아인 집단(63.0%) 보다 CDK4/6 억제제 이전 치료 경험이 있는 환자군의 비율이 높은 편이었음.
- 임루네스트란트 단독요법(군 A) vs 표준요법(군 B)의 PFS 분석에서 한국인 하위군의 결과는 전체 집단에서의 개선 효과와의 비교 분석이 제한적임. ESR1 돌연변이 양성인 전체 집단 중, CDK4/6 억제제 이전 치료 경험이 있는 환자군에서 치료 경험이 없는(naive) 환자군 대비 PFS 중앙값이 감소하고 HR가 다소 증가되는 경향을 보였으나, CDK4/6 억제제 이전 치료경험 유무에 관계없이 시험군은 대조군 대비 질병 진행 또는 사망의 발생 위험성을 감소시켰으며, PFS에 대해 CDK4/6 억제제 투여여부에 따른 유의한 상호작용은 확인되지 않았음. 따라서, 한국인 하위집단 분석결과 평가시 한국인에 대한 대상자 수가 비교적 적고 CDK4/6 억제제 이전 치료경험이 있는 환자군의 높은 비율이 PFS 중앙값에 미치는 영향을 명확하게 배제하기 어려우므로, 유효성 결과에 대해 한국인과 비-한국인 간 차이가 있다고 판단하기 어려움.
- 안전성에 대해 한국인, 아시아 및 전체 집단 간 비교시 한국인이 비교적 적은 례수로 통계적으로 의미있는 평가에 한계가 있으나, 전반적으로 유사한 경향으로 관찰되었음
- 전반적으로, 한국인이 포함된 동아시아인 및 전체 모집단은 PFS 및 전체 생존에 대해 유사한 경향을 보였음. 한국인에서의 안전성과 유효성은 동아시아 집단 및 전체 집단과 유사할 것으로 예측되며 한국인에서 별도 용량 설정은 불필요할 것으로 사료됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 품목허가(2025.09.25.), 일본 품목허가(2025.12.22.), 유럽 품목허가(2026.01.09.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 파슬로덱스주(풀베스트란트)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	허가일	2026.2.13.
제품명	인루리오정200밀리그램 (임루네스트란트토실산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성관리계획 ver1.2
주성분 및 함량	1정 551.2밀리그램 중 임루네스트란트토실산염(임루네스트란트(으)로서 200밀리그램) 265.66밀리그램		
효능·효과	에스트로겐 수용체-양성(ER+) 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2-음성(HER2-) 및 에스트로겐 수용체1(ESR1) 변이가 있는, 이전에 내분비 요법을 받은 이후 질병이 진행된 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에서 단독투여		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
-	-	-
2. 중요한 잠재적 위해성		
-배태자 독성	- 일반적인 의약품감시 - 추가적인 의약품감시 • 사용성적조사	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 중증 간장애 환자들에서의 노출 및 안전성	- 일반적인 의약품감시 - 추가적인 의약품감시 • 사용성적조사	- 첨부문서
- 국내 ESR1 돌연변이 진단 방법	- 추가적인 의약품감시 • 국내 적용방법 조사	- 첨부문서