의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.7.29.</td><td>접수번호</td><td>20240135466, 20240142819</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국로슈</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">이토베비정3밀리그램(이나볼리십), 이토베비정9밀리그램(이나볼리십)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">이나볼리십(수188-6-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">3mg: 이 약 1정(104.00밀리그램) 중 이나볼리십 3mg
9mg: 이 약 1정(312.00밀리그램) 중 이나볼리십 9mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.7.29.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(24.10.10.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김송이 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장
(기시) 권혁진 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장
(RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>김혜민 심사원, 정수경 주무관, 정명훈 사무관, 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능・효과

수술 후 보조내분비요법 중 또는 완료 후 12개월 이내 재발한 호르몬 수용체(HR)-양성, 사람상피세포성장인자수용체 2(HER2)-음성 및 PIK3CA 변이가 확인된 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에서 팔보시클립 및 풀베스트란트와의 병용투여 보조요법으로 CDK4/6 억제제 치료 경험이 있는 경우 CDK4/6 억제제 치료 종료 후 12개월을 초과하여야 한다.

○ 용법・용량

1. 환자 선택 호르몬 수용체(HR)-양성, 사람상피세포성장인자수용체 2(HER2)-음성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전에 충분히 검증된 시험방법으로 PIK3CA 변이 양성임을 확인하여야 한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 항 3. 일반적 주의'를 참고한다. 2. 이 약을 투여하기 전에 권장되는 검사 이 약의 투여를 시작하기 전, 모든 환자에서 공복 혈장 포도당(Fasting Plasma Glucose, FPG)/공복 혈중 포도당(Fasting Blood Glucose, FBG) 및 HbA_{1C}수치를 검사해야 하고, 혈장/혈중 포도당 수치가 최적화되어야 한다. 이 약을 투여하는 동안, 환자의 공복 혈당(FPG 또는 FBG) 수치는 정기적으로 모니터링하여야 한다(사용상의 주의사항 3. 일반적 주의 항 참고). 3. 권장용량 이 약의 권장용량으로 식사와 관계없이 1일 1회 9 mg을 경구 투여한다. 이 약은 가능하면 매일 동일한 시간에 복용한다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여하는 것이 권장된다. 이 약은 물과 함께 통째로 삼켜야 하며, 씹거나 부수거나 분할해서는 안 된다. 만약 이 약의 복용을 잊은 경우, 평소 복용하는 시간으로부터 9시간 이내에 복용할 수 있다. 9시간을 초과한 후에는 해당 일에 복용을 건너뛰고 그 다음 날 이 약을 평소 복용하는 시간에 복용해야 한다. 만약 환자가 이 약을 복용한 후 구토를 한 경우, 해당 일에 추가 용량을 복용해서는

안되고, 그 다음 날 평소 복용하는 시간에 복용을 재개해야 한다.
이 약은 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여해야 한다. 팔보시클립의 권장용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 125 mg을 21일간 연속하여 경구 투여하고, 7일간 휴약한다. 팔보시클립 및 풀베스트란트의 투여용량은 허가사항을 참조한다.

폐경 전/폐경이행기 여성의 경우, 임상진료지침(local clinical practice)에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제도 함께 투여하여야 한다.
남성의 경우, 임상진료지침에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제의 투여를 고려한다.

4. 이상반응에 대한 용량 조절
이상반응의 관리를 위해 이 약의 일시 중단, 용량 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다. 환자가 1일 3 mg 용량에 내약성이 없다면, 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다(표1 참고).
이상반응에 대해 권장되는 용량 감량 지침은 표1에 제시되어 있다.
표 1. 이상반응에 대한 용량 감량 지침

용량 감량 일정	**용량 조절**
시작 용량	1일 9 mg
첫 번째 용량 감량	1일 6 mg
두 번째 용량 감량	1일 3 mg

고혈당증
이 약의 투여를 시작한 후, 환자의 공복 혈당(FPG 또는 FBG) 수치는 권장 일정에 따라 모니터링 하거나 자가 모니터링 해야 한다(사용상의 주의사항 3. 일반적 주의 항 참고).

표 2. 고혈당증에 대한 용량 조절 및 관리

공복 혈당 수치[a]	**권장사항**
>ULN-160mg/dL (8.9 mmol/L)	• 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. • 식단 조절을 고려하고 충분한 수분을 공급해야 한다. • 고혈당증에 대한 위험인자가 있는 환자[b]는 경구 혈당강하제 치료를 시작하거나 강화하는 것을 고려한다.
>160-250 mg/dL (>8.9-13.9 mmol/L)	• 공복 혈당 수치가 ≤160 mg/dL(≤8.9 mmol/L)로 감소할 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 혈당강하제 치료를 시작하거나 강화한다. • 동일한 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다. • 만약 적절한 혈당강하제 치료에도 불구하고 공복 혈당 수치가 7일 동안 계속해서 >200-250 mg/dL(>11.1-13.9 mmol/L)이면, 고혈당증 치료 경험이 있는 의사와 상담한다.
>250-500 mg/dL (>13.9-27.8 mmol/L)	• 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 혈당강하제 치료를 시작하거나 강화한다.

	• 필요한 경우, 적절한 수분 공급을 해야 한다. • 만약 공복 혈당 수치가 7 일 이내에 ≤160 mg/dL(≤8.9 mmol/L)로 감소한다면, 동일한 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다. • 만약 공복 혈당 수치가 8일 이후에 ≤160 mg/dL(≤8.9 mmol/L)로 감소한다면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표1 참고). • 만약 공복 혈당 수치가 30일 이내에 다시 >250-500 mg/dL(>13.9-27.8 mmol/L)가 된다면, 공복 혈당 수치가 ≤160 mg/dL(≤8.9 mmol/L)로 감소할 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표1 참고).
>500 mg/dL (>27.8 mmol/L)	• 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 혈당강하제 치료를 시작하거나 강화한다. • 체액용적고갈 및 케톤증을 평가하고 적절한 수분 공급을 해야 한다. • 만약 공복 혈당 수치가 ≤160 mg/dL(≤8.9 mmol/L)로 감소한다면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표1 참고). • 만약 공복 혈당 수치가 30일 이내에 다시> 500 mg/dL(>27.8 mmol/L)가 된다면, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
ULN = Upper Limit of Normal(정상 상한치) [a] 투여 전 공복 혈당(FPG 또는 FBG) 수치를 확인해야 한다. 이 표의 공복 혈당 수치는 이상사례 공통용어기준(CTCAE) 버전 4.03에 따른 고혈당증 등급을 반영한다. [b] 고혈당증에 대한 위험 인자는 당뇨(전단계), 5.7%≤HbA_{1C}<6.5%,BMI≥30 kg/m^2, 연령≥45세, 임신성 당뇨의 이력 및 당뇨병 가족력을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다(사용상의 주의사항 3. 일반적 주의 항 참고).	

구내염

표 3. 구내염에 대한 용량 조절 및 관리

등급[a]	권장사항
1등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 임상적 필요에 따라 적절한 치료(예, 코르티코스테로이드 함유 구강청결제)를 시작하거나 강화한다.
2등급	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 적절한 치료를 시작하거나 강화한다. 동일한 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다. 2등급 구내염이 재발한 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단하고, 이후 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표1 참고).
3등급	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다.

	적절한 치료를 시작하거나 강화한다. 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표1 참고).
4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
[a]CTCAE 버전 5.0기준.	

설사

표 4. 설사에 대한 용량 조절 및 관리

등급[a]	권장사항
1등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 임상적 필요에 따라 적절한 치료와 모니터링을 시작한다.
2등급	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단하고, 이후 동일한 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다. 임상적 필요에 따라 적절한 치료와 모니터링을 시작하거나 강화한다. 2등급 설사가 재발한 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단하고, 이후 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고).
3등급	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단하고, 이후 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고). 임상적 필요에 따라 적절한 치료와 모니터링을 시작하거나 강화한다.
4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
[a]CTCAE 버전 5.0기준.	

혈액학적 이상

표5. 혈액학적 이상에 대한 용량 조절 및 관리

등급[a]	권장사항
1, 2 또는 3등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 임상적 필요에 따라 전혈구 수와 혈액학적 이상의 징후 또는 증상을 모니터링 한다.
4등급	2등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 임상적 필요에 따라 동일한 용량 수준 또는 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표1 참고).
[a]CTCAE 버전 5.0기준.	

기타 이상반응

표6. 기타 이상반응에 대한 용량 조절 및 관리

등급[a]	권장사항
1등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
2등급	임상적으로 필요한 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여 일시 중단을 고려한다. 동일한 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
3등급, 첫 번째 사례	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 임상적 판단에 따라 동일한 용량 수준 또는 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표1 참고).
3등급, 재발	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표1 참고).
4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
[a]CTCAE 버전 5.0기준.	

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민성이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 이상반응

임상시험

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 HR-양성, HER2-음성 및 PIK3CA 변이 양성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자 324명을 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 제3상 임상시험(INAVO120)에 대한 자료를 바탕으로 한다. 이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여한 환자는 162명이었으며, 이 약 투여 기간의 중앙값은 9.2개월(범위: 0-38.8개월)이었다.

이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여한 환자의 24.1%에서 중대한 이상반응이 발생하였으며, 1% 이상에서 발생한 중대한 이상반응에는 빈혈 (1.9%), 설사(1.2%), 요로 감염(1.2%) 등이 포함되었다.

이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여한 환자의 3.7%에서 치명적인 이상반응이 발생했으며, 급성 관상동맥 증후군, 뇌출혈, 뇌혈관 사고, COVID-19 감염 및 위장관 출혈 등이 포함되었다(각각 0.6%).

이상반응으로 인해 이 약을 영구 중단환 환자는 6.2%였다. 이 약을 영구 중단하게 된 이상반응에는 고혈당증 (1.2%), 구내염, 위궤양, 장 천공, 항문 농양, ALT 증가, 체중 감소, 골 통증, 근골격 통증, 이행 세포 암종, 급성 신 손상 (각각 0.6%)이 포함되었다.

이상반응으로 인해 이 약을 일시 중단한 환자는 69.1%였다. 환자의 2% 이상에서 일시 중단해야 했던 이상반응으로 고혈당증 (28%), 중성구 감소증 (23%), COVID-19 감염 (16%), 구내염 (10%), 설사 (7%), 혈소판 감소증 (4.9%), 빈혈 (4.3%), 상기도 감염 (4.3%), 백혈구 수 감소 (3.7%), 발열 (3.1%), 구역 (2.5%), 피로 (2.5%)가 있었다.

이상반응으로 인해 이 약의 용량을 감량한 환자는 14%였다. 환자의 2% 이상에서 이 약의 용량을 감량해야 했던 이상반응은 구내염 (3.7%), 고혈당증 (2.5%)이 있었다.

가장 흔한(≥20%) 이상반응은 실험실적 검사 이상을 포함하여 중성구 감소, 헤모글로빈 감소, 공복 혈당 증가, 혈소판 감소, 림프구 감소, 구내염, 설사, 칼슘 감소, 피로, 칼륨 감소, 크레아티닌 증가, ALT 증가, 구역, 나트륨 감소, 마그네슘 감소, 발진, 식욕 감소, COVID-19 감염 및 두통이 있었다.

임상시험(INAVO120)에서 발생한 약물이상반응은 표 7에 MedDRA 기관계 대분류에 따라 나열하였다. 각 약물이상반응의 빈도 분류는 다음 기준에 따른다: 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).

표 7. 임상시험(INAVO120)에서 발생률이 이 약 투여군에서 ≥5%(모든 등급) 또는 ≥2%(3-4등급) 더 높은 약물이상반응

기관계 대분류 이상반응	이 약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 N=162			위약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 N=162	
	빈도 분류 (모든 등급)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
감염 및 기생충 감염					
요로 감염	매우 흔하게	13	1.2*	7.4	0
혈액 및 림프계 장애					
혈소판 감소증[a]	매우 흔하게	48.1	14.2	45.1	4.3
빈혈[b]	매우 흔하게	37	6.2*	36.4	1.9*
대사 및 영양 장애					
고혈당증[c]	매우 흔하게	59.9	5.6*	9.9	0
식욕 감소	매우 흔하게	23.5	0	8.6	0
저칼륨 혈증	매우 흔하게	16	2.5	6.2	0
저칼슘 혈증	흔하게	8.6	1.2*	2.5	0.6*
각종 신경계 장애					
두통	매우 흔하게	21	0	13.6	0
각종 눈 장애					
눈 건조	흔하게	8.6	0	3.1	0
각종 위장관 장애					
구내염[d]	매우 흔하게	51.2	5.6*	26.5	0
설사	매우 흔하게	48.1	3.7*	16	0
오심	매우 흔하게	27.8	0.6*	16.7	0
구토	매우 흔하게	14.8	0.6*	4.9	1.2*
소화불량	흔하게	8	0	2.5	0
피부 및 피하 조직 장애					
발진[e]	매우 흔하게	25.3	0	17.3	0
탈모	매우 흔하게	18.5	0	5.6	0
건성 피부[f]	매우 흔하게	13	0	4.3	0
전신 장애 및 투여 부위 병태					
피로	매우 흔하게	37.7	1.9*	25.3	1.2*
임상 검사					
알라닌 아미노전이 효소 증가	매우 흔하게	17.3	3.7*	13	1.2*
체중 감소	매우 흔하게	17.3	3.7*	0.6	0
혈액 인슐린 증가	흔하게	6.2	0	0.6	0

CTCAE 버전 5.0에 따라 등급 지정.
* 4등급 사례는 관찰되지 않음.
[a] 혈소판 수 감소 및 혈소판 감소증 포함.
[b] 빈혈 및 헤모글로빈 감소 포함.
[c] 고혈당증, 혈당 증가, 고혈당성 위기, 당화 혈청 단백질 증가, 당부하 장애, 당뇨병, 2형 당뇨병 및 당화 혈색소 증가 포함.
[d] 아프타성 궤양, 설염, 설통, 입술 궤양 형성, 입 궤양 형성, 점막 염증 및 구내염 포함.
[e] 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 홍반, 모낭염, 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진 및 농포성 발진 포함.
[f] 건성 피부, 피부 열창, 건조증 및 피부 건조 포함.

위약군보다 이 약 투여군의 환자에서 <5%(모든 등급) 또는 <2%(3-4등급) 더 높은 발생률로 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
각종 위장관 장애: 복통, 상복부 통증, 하복부 통증을 포함한 복통(모든 등급: 15.4%; 3등급: 0.6%; 4등급 사례 없음); 미각 이상, 미각 소실 및 미각 저하를 포함한 미각 이상(모든 등급: 8.6%; 3-4등급: 0%)

2) 고혈당증
임상시험(INAVO120)에서, 등급에 관계없이 고혈당증은 이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자의 59.9%에서 보고되었다. 2등급 및 3등급 사례는 각각 환자의 38.3% 및 5.6%에서 보고되었고, 4등급 사례는 보고되지 않았다(CTCAE 버전 5.0 기준). 고혈당증을 경험한 환자에서 고혈당증의 발현율은 치료 초기 2개월 동안에 가장 높았고(범위: 1-32개월) 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 7일(범위: 2-955일)이었다.
이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자 중 43.8%가 메트포르민 단독요법 또는 다른 혈당강하제(즉, 인슐린, DPP-4 억제제 및 술포닐우레아)와의 병용 요법, SGLT2 억제제, 치아졸리딘디온 및 DPP-4 억제제와 같은 혈당강하제로 관리되었다. 공복 혈당 수치가 >160 mg/dL(> 8.9 mmol/L)인데 최소 한 단계 이상(표 2 참조)의 공복 혈당 수치 개선을 보인 환자(n=52)에서, 첫 번째 사례로부터 개선까지 걸린 시간의 중앙값은 8일이었다(범위: 2-43일).
고혈당증은 환자의 27.8%에서 이 약의 일시 중단, 환자의 2.5%에서 이 약의 용량 감량, 환자의 1.2%에서 이 약의 투여 중단으로 이어졌다.

3) 실험실적 검사 이상
임상시험(INAVO120)에서 투여 이후 발생한 실험실적 검사 이상의 베이스라인으로부터의 변화를 표 8에 요약하였다.

표 8. 임상시험(INAVO120)에서 발생률이 이 약 투여군에서 ≥2%(모든 등급 또는 3-4등급) 더 높은 실험실적 검사 이상

실험실적 검사 이상	이 약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트[a]		위약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트[b]	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)

혈액학적 수치				
(총, 절대) 중성구 수 감소	95.1	82	97	78.8
헤모글로빈 감소	87.5	7.5*	85.1	2.5*
혈소판 감소	83.8	15.6	71.4	3.7
(절대) 림프구 감소	72.1	9	68.2	14.4
생화학적 수치				
(공복) 혈당 증가[c]	85.4	12.1	42.9	0
칼슘 감소	41.9	3.1	31.7	3.7
칼륨 감소	37.5	6.2	20.5	0.6*
크레아티닌 증가	37.5	1.9*	29.8	1.2*
ALT 증가	34.4	3.1*	28.6	1.2*
나트륨 감소	27.5	2.5*	18.6	2.5
마그네슘 감소	26.9	0.6	20.5	0
알부민 감소	25	0.6*	18.1	0
(공복) 리파아제 증가	16	1.4*	6.9	0
(공복) 혈당 감소[c]	6.4	0	3.2	0

ALT = 알라닌 아미노 전이 효소

* 4등급 사례는 관찰되지 않음.

[a] 비율을 계산하는데 사용된 분모는 베이스라인 값과 최소 하나 이상의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 122에서 160까지 다양했음.

[b] 비율을 계산하는데 사용된 분모는 베이스라인 값과 최소 하나 이상의 치료 후 값이 있는 환자의 수를 기준으로 131에서 161까지 다양했음.

[c] CTCAE 버전 4.03에 따라 등급 지정.

3. 일반적 주의

1) 이 약은 PIK3CA 변이가 있는 환자에서만 치료적 이익을 보였으므로, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 PIK3CA 변이 양성인 유방암의 진단이 필요하다. 임상시험(INAVO120)에서는 PIK3CA 변이 양성 유방암을 진단하기 위해, 대부분의 환자가 중앙 실험실에서 혈장 유래 순환 종양 DNA(ctDNA)에 대해 Foundation Medicine, Inc.(FMI) 사의 FoundationOne® Liquid CDx(F1LCDx, 차세대염기서열분석(NGS))을 이용하였다.

2) 고혈당증

이 약을 투여받은 환자에서 고혈당증 사례가 보고되었다.

고혈당증은 혈당강하제 치료로 관리되었다(2. 이상반응 2) 고혈당증 항 참고).

이 약의 투여를 시작하기 전, 모든 환자에서 공복 혈당(FPG 또는 FBG) 및 HbA_{1C} 수치를 검사해야 하고, 공복 혈당 수치가 최적화되어야 한다. 또한 환자들에게 고혈당증의 징후 및 증상(예, 과도한 갈증, 잦은 배뇨, 시야 흐림, 정신 혼돈, 호흡 곤란, 체중 감소를 동반한 식욕 증가)에 대해 알리고, 이러한 증상이 발생할 경우 즉시 의사에게 연락하도록 권고해야 한다. 투여 전 및 투여 기간 동안 최적의 수분 공급을 유지해야 한다.

이 약의 투여를 시작한 후, 첫 번째 주(1-7 일차)에는 3 일에 한 번, 그 다음 3 주(8-28 일차)동안은 매주 한 번, 그 다음 8 주 동안은 2 주에 한 번, 그 이후에는 4 주에 한 번, 그리고 임상적 필요에 따라 공복 혈당 수치를 모니터링 하거나 자가 모니터링 해야 해야 한다. HbA_{1C} 는 의사의 지시에 따라 3 개월마다, 그리고 임상적 필요에 따라 모니터링 해야 한다.

당뇨(전단계), $5.7\% \leq HbA_{1C} < 6.5\%$, $BMI \geq 30\ kg/m^2$, 연령≥45 세, 임신성 당뇨의 이력 및 당뇨병 가족력을 포함하지만 이에 국한되지는 않는 고혈당증에 대한 위험 인자가 있는 환자의 경우, 임상적 필요에 따라 매일 공복 혈당 수치를 모니터링 하거나 자가 모니터링 해야 한다. 필요에 따라 혈당강하제 치료를 시작하거나 조절해야 한다(용법•용량 항 참고). 임상시험(INAVO120) 에서 고혈당증에 대한 위험 인자가 있는 환자에 대해 메트포르민 예방요법이 권장되었다.

조절이 잘 되는 2 형 당뇨병의 이력이 있는 환자는 임상적 필요에 따라 혈당강하제 치료를 강화하고 공복 혈당 수치의 면밀한 모니터링이 필요할 수 있다. 제 1 형 당뇨병 환자 또는 지속적인 전신 요법이 필요한 제 2 형 당뇨병 환자에서 이 약의 안전성은 연구되지 않았다.

환자가 이 약의 투여를 시작한 후 고혈당증을 경험하는 경우, 임상적 필요에 따라 공복 혈당 수치를 더 면밀하게 모니터링 해야 한다. 혈당강하제 투여 기간 동안 공복 혈당 수치를 첫 번째 주(1-7 일차)에는 3 일에 한 번, 8 주 동안 최소 매주 한 번 이상, 그 이후에는 2 주에 한 번, 그리고 임상적 필요에 따라 모니터링을 지속해야 한다.

고혈당증에 대한 위험 인자가 있거나 고혈당증을 경험한 환자는 고혈당증 치료 경험이 있는 의사와의 상담과 가정에서 공복 혈당 모니터링을 시작하는 것을 고려해야 한다.

고혈당증의 중증도에 따라 표 2 에 기술된 바와 같이 이 약의 투여 일시 중단, 용량 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다(용법•용량 항 참고). 모든 환자에게 생활양식 변경(예, 식이 조절, 신체 활동)에 대한 지침을 제공해야 한다.

3) 구내염

구내염은 이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자의 51.2%에서 보고되었다. 1 등급 사례는 환자의 32.1%, 2 등급 사례는 환자의 13.6%, 3 등급 사례는 환자의 5.6%에서 보고되었다. 4 등급 구내염 사례는 보고되지 않았다. 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 13 일이었다(범위: 1-610 일).

구내염은 환자의 9.9%에서 이 약의 일시 중단, 환자의 3.7%에서 이 약의 용량 감량, 환자의 0.6%에서 이 약의 투여 중단으로 이어졌다.

이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자 중 24.1%가 구내염 관리를 위해 덱사메타손이 포함된 구강청결제를 사용했다.

코르티코스테로이드 구강청결제가 임상시험(INAVO120) 에서 구내염 예방을 위해 권장되었다. 이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자 중, 덱사메타손 또는 트리암시놀론을 포함한 예방요법이 각각 환자의 19.1% 및 1.2%에서 사용되었다.

환자에게 구내염 징후 및 증상이 있는지 모니터링 한다. 구내염의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중단, 용량 감량 또는 영구 중단한다(용법•용량 항 참고).

4) 설사

설사는 이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자의 48.1%에서 보고되었다. 1 등급 사례는 환자의 27.8%, 2 등급 사례는 환자의 16.7%, 3 등급 사례는 환자의 3.7%에서 보고되었다. 4 등급 설사 사례는 보고되지 않았다. 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 15 일이었다(범위: 2-602 일).
설사는 환자의 6.8%에서 이 약의 일시 중단, 환자의 1.2%에서 이 약의 용량 감량으로 이어졌으나, 이 약의 투여 중단으로 이어진 환자는 없었다.
이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자의 28.4%가 증상을 관리하기 위해 지사제(예, 로페라미드)를 사용했다.
환자에게 설사 징후 및 증상이 있는지 모니터링 한다. 이 약을 복용하는 동안 설사의 첫 징후가 나타나면 환자에게 수분 섭취를 늘리고 지사제를 시작하도록 권장한다. 설사의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중단, 용량 감량 또는 영구 중단한다(용법•용량 항 참고).
5) 배태자 독성
이 약의 동물시험 및 약리학적 활성에 따르면, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 위해를 유발할 수 있다(12. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보 (3) 생식발생 독성 항 참고).
임부에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성, 남성 및 그 파트너에게 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 이후 2주 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고해야 한다(5. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성에 대한 투여 3) 가임 여성 및 남성 항 참고).
6) 약물 남용 및 의존성
이 약이 약물 남용 및 의존 가능성이 있다는 근거는 없다.
7) 운전 및 기계조작
이 약은 운전이나 기계조작 능력에 영향을 미치지 않거나 무시할 만한 영향을 미친다.

4. 상호작용
1) CYP450
시험관 내(In vitro) 시험에 따르면, 이 약은 CYP3A 및 CYP2B6을 유도한다. 이 약은 CYP3A4의 시간 의존적 억제제이다. 이 약은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6을 억제하지 않는다.
2) 수송체
시험관 내 시험에서 이 약은 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT2, MATE1 또는 MATE2K의 기질은 아니지만, P-gp 및 BCRP의 기질인 것으로 나타났다.
시험관 내 시험에서 이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 수송체(P-당단백질[P-gp], 유방암 저항성 단백질[BCRP], OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, OAT1 또는 OAT3)를 억제할 가능성이 없는 것으로 나타났다.
3) 제산제
임상시험에서 프로톤 펌프 억제제(란소프라졸, 오메프라졸, 에스오메프라졸, 판토프라졸 또는 라베프라졸)와의 병용 투여는 이 약의 항정상태에서의 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않았다.

5. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임신 중 권장되지 않는다.

임부에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 이 약의 동물시험 및 약리학적 활성에 따르면, 이 약은 임부에게 투여 시 기형 유발성 및 유산을 포함하여 태아에게 위해를 유발할 수 있다(12. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보 (3) 생식발생 독성 항 참고).

출산 및 분만을 하는 동안 이 약의 사용은 확립되지 않았다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.

이 약이 모유 생산에 미치는 영향 또는 모유에서의 존재 여부를 평가하는 시험은 수행되지 않았다. 수유하는 영아에서의 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 이후 1주일 동안 여성에게 수유를 하지 않도록 권고해야 한다.

3) 가임 여성 및 남성

(1) 수태능

이 약의 생식능력에 대한 영향을 평가하기 위해 수행된 임상시험은 없다. 동물시험에 따르면, 이 약은 가임 여성 및 남성의 생식능력에 영향을 줄 수 있다(12. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보 (3) 생식발생 독성 항 참고).

(2) 임신검사

가임 여성의 임신 여부는 이 약의 투여를 시작하기 전에 확인해야 한다. 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 명확히 알려야 한다.

(3) 피임

① 여성

환자에게 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 이후 2주 동안 효과적인 비호르몬성 피임법을 사용하도록 권고해야 한다(3. 일반적 주의 항 참고).

② 남성

이 약이 정액에 존재하는지 여부는 알려져 있지 않다. 임신 중 태아 노출 가능성을 피하기 위해, 가임 여성 파트너 또는 임신한 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 이후 2주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다(3. 일반적 주의 항 참고).

6. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

임상시험(INAVO120)에서 이 약을 투여받은 162명의 환자 중, 14.8%가 65세 이상이었고 3%가 75세 이상이었다.

65세 이상의 환자에서 이 약의 유효성에 대한 이용 가능한 자료는 더 낮은 연령의 환자와 비교했을 때 전반적으로 차이를 나타내지 않았다. 65세 이상의 환자에서 이 약의 안전성을 더 낮은 연령의 환자와 비교 분석한 결과, 이 약의 용량 조절/일시 중단 발생률이 더 높은 것으로 나타났다(79.2% vs 68.1%). 65세 이상의 환자 수는 안전성 또는 유효성 차이를

평가하기에 충분하지 않았다.
65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석에 따르면, 경증 신장애 환자(60≤CrCl<90 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도에서 중증의 신장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 (5) 특수 집단에서의 약동학 항 참고).
이 약은 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있으며, 신기능이 손상된 환자에서 이상반응의 위험성이 더 클 수 있다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애 환자(ULN < 총 빌리루빈 ≤ 1.5x ULN, 또는 AST > ULN 및 총 빌리루빈 ≤ ULN)에서 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도에서 중증의 간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 (5) 특수 집단에서의 약동학 항 참고).

10. 과량 투여 시의 처치

임상시험에서 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 제한적이다.
과량 투여를 경험한 환자는 면밀히 감독하고 지지 요법을 실시해야 한다. 이 약에 대해 알려진 해독제는 없다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

이나볼리십은 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스포네이트 3-키나아제(PI3K) 촉매 아단위 알파 동형 단백질(p110α; PIK3CA 유전자에 의해 암호화됨)에 대한 매우 강력하고 선택적인 억제제이다. 또한, 시험관 내에서 이나볼리십은 돌연변이 p110α의 분해를 촉진한다(돌연변이 분해제). PI3K 신호전달 경로는 일반적으로 HR 양성 유방암에서 조절되지 않는데, 이는 흔히 PIK3CA 변이 활성화로 인해 발생한다. 이중 작용 기전으로 이나볼리십은 AKT를 포함한 하류 PI3K 경로 표적의 활성을 억제하여 PIK3CA 변이 유방암 세포주에서 세포 증식을 감소시키고 세포 자멸사를 유도한다. PIK3CA 변이가 있는 에스트로겐 수용체 양성, 유방암 이종이식 모델에서 이나볼리십은 종양 성장을 감소시켰는데, 이는 팔보시클립 및 풀베스트란트와의 병용 투여 시 종양 성장 억제 정도가 증가하였다.

2) 약동학적 정보

이나볼리십의 항정상태에서의 AUC는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 6-12 mg의

용량 범위에서 용량 비례성을 나타냈다.
이나볼리십의 유효성에 대한 노출-반응 상관관계는 관찰되지 않았다. 노출-반응 관련성은 3-12 mg의 용량에서 고혈당증(CTCAE 2등급 이상)에 대해, 그리고 9 mg의 권장용량에서 빈혈(CTCAE 2등급 이상)에 대해 관찰되었다.
(1) 흡수
이나볼리십을 공복 상태에서 1일 1회 9 mg 투여한 후 항정상태에서 최고혈중농도 도달시간(T_{max})의 중앙값은 3시간(범위: 0.5-4시간)이었다.
1일 1회 9 mg 투여 시 기하평균 축적 비율은 2.04였다.
이나볼리십의 절대 생체이용률은 76%였다.
음식이 이나볼리십의 노출에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 고지방(50% 지방 함유, 약 1,000 칼로리) 식후 상태를 공복 상태와 비교한 AUC_{0-24}의 기하평균비(GMR)(90% CI)는 단회 투여 후 0.895(0.737-1.09)였고 항정상태에서 0.876(0.701-1.09) 이었다. 식후 상태를 공복 상태와 비교한 C_{max}의 GMR(90% CI)은 단회 투여 후 0.925(0.748-1.14)였고 항정상태에서 0.910(0.712-1.16)이었다.
(2) 분포
이나볼리십의 혈장 단백 결합은 27%-75%(마우스 75%, 랫드 40%, 토끼 47%, 개 31%, 원숭이 27%, 사람 37%)였고, 시험한 농도 범위(0.1-10 mM)에서 농도 의존성이 없는 것으로 나타났다. 사람에서 항정상태에서의 추정된 경구 분포용적은 155 L이고 혈액 대 혈장 비는 약 0.794이다.
(3) 대사
이나볼리십은 주로 가수분해에 의해 대사된다. 시험관 내 시험에서 이나볼리십은 CYP3A에 의해 최소한으로 대사되었다.
건강한 성인에게 방사선으로 표지된 이나볼리십 9 mg을 단회 경구 투여했을 때, 혈장과 소변에서 가장 두드러진 약물 관련 화합물은 모약물(parent drug)이었다. 배설물에서 총 대사체는 투여량의 42%(대변에서 35% 및 소변에서 7%)를 차지했다.
(4) 배설
건강한 성인에게 방사선으로 표지된 이나볼리십 9 mg을 단회 경구 투여했을 때, 투여한 용량의 48.5%가 소변(40.4% 미변화체)에서, 48%가 대변(10.8% 미변화체)에서 배설되었다.
임상시험에서, 9 mg 단회 투여한 후 이나볼리십에 대한 추정된 개별 소실 반감기의 기하평균은 16.4 시간이었다. 이나볼리십의 추정된 총 청소율은 8.83 L/hr이다.
(5) 특수 집단에서의 약동학
① 소아
소아 환자에서 이나볼리십의 약동학에 대한 시험은 수행되지 않았다.
② 고령자
집단 약동학 분석에 따르면, 65세 이상인 환자와 65세 미만인 환자 간에 이나볼리십 약동학에서 차이가 없는 것으로 나타났다.
③ 신장애

집단 약동학 분석은 경증 신장애가 이 약 노출에 대해 유의한 공변량이 아님을 나타냈다. 경증 신장애(60≤CrCl<90 mL/min) 환자에서 이나볼리십 약동학은 신기능이 정상인 환자와 유사했다. 중등도에서 중증의 신장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 확립되지 않았다.

④ 간장애

집단 약동학 분석은 경증 간장애가 이 약 노출에 대해 유의한 공변량이 아님을 나타냈다. 경증 간장애(ULN<총 빌리루빈≤1.5xULN, 또는 AST>ULN 및 총 빌리루빈≤ULN)가 있는 환자에서 이나볼리십 약동학은 간 기능이 정상인 환자와 유사했다. 중등도에서 중증의 간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.

3) 임상시험 정보

국소 진행성 또는 전이성 유방암

INAVO120

이 약과 팔보시클립 및 풀베스트란트의 병용 투여에 대한 유효성은 보조 내분비요법 중 또는 완료 후 12개월 이내에 질병이 진행되었고 이전에 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 전신 요법을 받은 적이 없는 PIK3CA 변이 양성, HR 양성, HER2 음성(IHC 0, 1+, 또는 IHC 2+/ISH-), 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에 대한 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서 평가되었다. 수술 전 또는 수술 후 보조요법의 일부로 CDK4/6 억제제가 포함된 경우, CDK4/6 억제제 완료 후 12개월이 경과된 이후에 질병의 진행이 나타났어야 했다. 시험대상자는 HbA1C < 6% 및 공복 혈당 < 126 mg/dL이 확인되었어야 하며, 제1형 당뇨병 또는 시험 치료 시작 시점에 지속적인 전신 요법을 받아야 하는 제2형 당뇨병 환자는 시험에서 제외되었다.

PIK3CA 변이 양성 유방암을 진단하기 위해, 대부분의 환자가 중앙 실험실에서 혈장 유래 순환 종양 DNA(ctDNA)에 대해 Foundation Medicine, Inc.(FMI) 사의 FoundationOne® Liquid CDx(F1LCDx, 차세대염기서열분석(NGS))을 이용하였다. 일부 환자는 현지 실험실에서 종양 조직 또는 혈장에 대해 검증된 다양한 중합효소연쇄반응(PCR) 또는 차세대염기서열분석(NGS)이 허용되었다.

총 325명의 환자가 1:1의 비율로 무작위 배정되어 질환이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 9 mg(n=161) 또는 위약(n=164)을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용하여 1일 1회 경구 투여하였다. 팔보시클립은 각 28일 주기의 제1~21일에 125mg 1일 1회 투여하였으며, 풀베스트란트는 제1주기의 제1일 및 제15일과 각 후속 28일 주기의 제1일에 500mg을 근육내 투여하였다.

또한, 폐경 전/폐경이행기 여성 및 남성은 치료 전반에 걸쳐 LHRH 작용제를 투여 받았다. 무작위 배정은 내장 질환 존재(유 또는 무), 내분비 저항성(일차 또는 이차) 및 지리적 지역(북미/서유럽, 아시아, 기타)에 따라 층화되었다.

일차 내분비요법 저항성은 보조 내분비요법 시작 첫 2년 중 재발로 정의한다. 이차 내분비요법 저항성은 보조 내분비요법 시작 첫 2년 후 보조 내분비요법 중 재발 또는 보조 내분비요법 완료 후 12개월 이내 재발로 정의한다.

인구학적 및 베이스라인 질환 특성으로 연령의 중앙값은 54세(범위: 27-79세), 98.2%는 여성, 그 중 38.2%는 폐경 전/폐경이행기, 58.8%는 백인, 38.2%는 아시아인, 2.5%는 알려지지 않음, 0.6%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 6.2% 히스패닉계 또는 라틴아메리카계, 동부종양학협력그룹(ECOG) 수행 능력 상태는 0(63.4%) 또는

1(36.3%)이었다. 타목시펜(56.9%) 및 아로마타제 억제제(50.2%)가 가장 흔하게 사용된 보조 내분비 요법이었다. 인구학적 및 베이스라인 질환 특성은 시험군 간에 유사하였다.

일차 유효성 평가변수는 고형종양 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1에 따른 시험자(INV) 평가 기반 무진행 생존기간(PFS)이었다. 이차 유효성 평가변수는 전체 생존율(OS), 객관적 반응률(ORR), 최적 반응률(BOR), 반응지속기간(DOR) 등이었다.

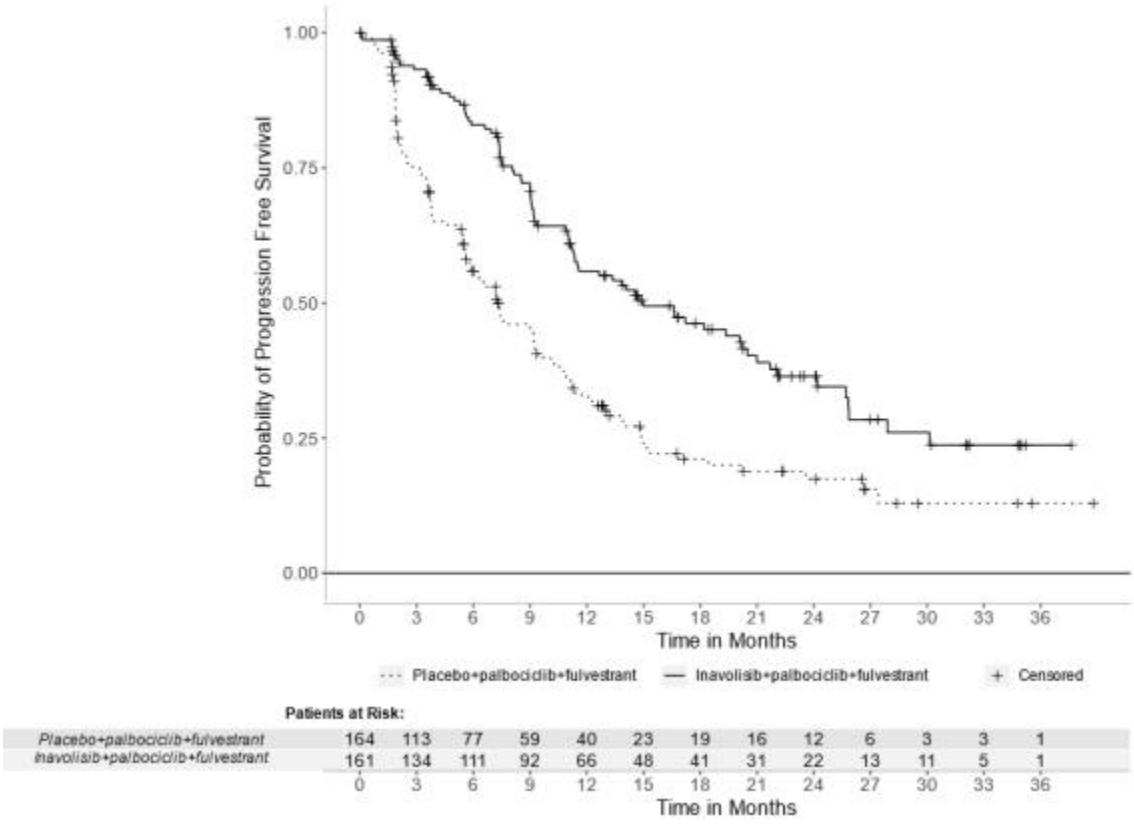
유효성 결과를 표 9, 그림 1 및 그림 2에 요약하였다. INV 평가 기반 PFS 결과는 눈가림된 독립적 중앙 평가(BICR)의 일관된 결과에 의해 뒷받침되었다.

표 9. INAVO120에서 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 유효성 결과

유효성 평가변수	**이 약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 N=161**	**위약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 N=164**
일차 평가변수		
INV 평가 기반 무진행 생존기간[a]		
사건이 발생한 환자, n (%)	82 (50.9)	113 (68.9)
중앙값, 개월 (95% CI)	15 (11.3, 20.5)	7.3 (5.6, 9.3)
위험비 (95% CI)	0.43 (0.32, 0.59)	
p-값	< 0.0001	
이차 평가변수		
전체 생존율[b]		
사건이 발생한 환자, n (%)	42 (26.1)	55 (33.5)
중앙값, 개월 (95% CI)	NE (27.3, NE)	31.1 (22.3, NE)
위험비 (95% CI)	0.64 (0.43, 0.97)	
p-값	0.0338	
객관적 반응률[a,c]		
CR 또는 PR인 환자, n (%)	94 (58.4)	41 (25)
95% CI	(50.4, 66.1)	(18.6, 32.3)
최적 반응률[a,d]		
CR 또는 PR인 환자, n (%)	103 (64)	49 (29.9)
95% CI	(56, 71.4)	(23, 37.5)
반응지속기간		
중앙값 DOR, 개월 (95% CI)	18.4 (10.4, 22.2)	9.6 (7.4, 16.6)

CI = 신뢰구간; CR = 완전 반응; NE = 평가 불가; PR = 부분 반응
[a] RECIST 버전 1.1에 따름.
[b] 중간 분석을 기준으로 함. 중간 분석의 중단 경계($p \leq 0.0098$) 하에서는 통계적 유의성에 도달하지 못함.
[c] ORR은 시험자가 최소 4주 이상 간격으로 두 번 연속 CR 또는 PR로 평가한 환자의 비율로 정의됨.
[d] BOR은 시험자가 CR 또는 PR로 평가한 환자의 비율로 정의됨.

그림 1. INAVO120의 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 INV가 평가한 무진행 생존



사전에 명시된 시험자 평가에 따른 PFS 분석에서 연령, 성별, 민족성, 인종, ECOG 수행능력 상태, 폐경 상태, 내장 질환 존재(유 또는 무), 간 전이 존재(유 또는 무), 전이성 장기 부위 수 및 내분비 저항성(일차 또는 이차)을 포함한 환자 하위군에서 대체로 이 약 투여군에 유리한 일관된 치료 효과를 보였다.

4) 독성시험 정보

(1) 유전독성 및 변이원성

이나볼리십은 박테리아를 이용한 변이원성 시험에서 변이원성이 없었다.

이나볼리십은 시험관 내에서 염색체 이상유발성(clastogenicity)을 보였으나, 랫드의 소핵 및 간 코멧(comet) 시험에서 이나볼리십에 의한 생체 내(in vivo) 유전독성에 대한 증거는 없었다.

(2) 발암성

이나볼리십에 대한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(3) 생식발생 독성

Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 한 배태자 발생시험에서 태자 체중 및 태반 무게 감소, 착상 후 소실, 태자 생존율 감소 및 최기형성(태자의 외형, 내장 및 골격 기형)을 포함한 배태자 발생에 대한 이나볼리십 관련 용량 의존적 영향(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 0.8 배 이상에서)이 확인되었다.

이나볼리십으로 생식능에 대한 별도 시험이 수행되지 않았다.

수컷 랫드에서, 전립선 및 정낭 용량 의존적인 위축과 전립선, 정낭, 부고환 및 고환에서의 중량 감소(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 0.4 배 이상에서)가 관찰되었다. 개를 대상으로 한 1 개월 독성시험에서, 정세관 내용물의 국소 농축, 고환 내 다핵 정세포 및 부고환의 상피 변성/괴사(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 2 배 이상에서)가 관찰되었다.
개를 대상으로 한 3 개월 독성시험에서 정자 수의 감소(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 1.2 배 이상에서)를 보였으나, 회복기 이후에는 관찰되지 않았다.
암컷 랫드에서, 자궁 및 질 위축과 난소의 난포 감소, 발정 주기의 중단/변화를 나타내는 결과(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 1.2 배 이상에서)가 최대 3 개월까지 투여 후 관찰되었다. 4 주 독성시험에서 관찰된 자궁, 질, 발정 주기에 대한 소견은 회복기 이후 관찰되지 않았다. 3 개월 독성시험에서 회복성은 평가되지 않았다.
(4) 기타
랫드에서 수청체섬유 팽윤, 수정체섬유 분리 및/또는 피막하 단백질 물질 축적을 특징으로 하는 수정체 변성(임상 용량인 9mg 에서의 노출의 6.3 배)에서 관찰되었다. 개에서 수정체섬유 팽윤(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 0.5 배 이상에서)과 수정체 피질 공포화(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 1.2 배 이상에서)가 각각 관찰되었다. 수정체 변성은 4 주 회복기간 후 랫드에서 관찰되었지만, 12 주 회복기간 후 개에서는 관찰되지 않았다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1 ~ 30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

수입(수입자), ㈜한국로슈, 대한민국, 서울특별시 서초구 서초대로 411 17층(서초동,지티타워(이스트))
전공정위탁제조(제조의뢰자), F. Hoffmann-La Roche Ltd, 스위스, Grenzacherstrasse 124, CH-4058 Basel, Switzerland
전공정위탁제조(제조자), 전공정위탁제조(제조의뢰자), F. Hoffmann-La Roche Ltd, 스위스, Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 이나볼리십

- 등록번호 : 수188-6-ND
- 제조소 명칭 : F. Hoffmann-La Roche Ltd
- 제조소 소재지 : Grenzacherstrasse 124, CH-4058 Basel, Switzerland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 신약

○ PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 환자에서 이나볼리십 + 팔보시클립 및 풀베스트란트를 위약 + 팔보시클립 및 풀베스트란트와 비교하여 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험’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)

○ 그 밖에 의약품등의 품목허가·신고 등에 관한 자료 사전검토(접수번호 : 20240027398)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준 및 시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	위해성관리 계획 관련 자료	원료의약품 등록 관련 자료
신청일자	2024.7.25.	2024.7.25.	2024.7.25.	2024.7.25.	2024.7.25.	2024.7.25.
보완요청 일자	2024.11.1. 2025.7.2.	2024.11.1. 2025.7.2.	2024.11.1. 2025.7.2.	-	2024.11.1. 2025.7.2.	2024.11.1. 2025.7.2.
보완접수 일자	2025.3.4. 2025.7.14.	2025.3.4. 2025.7.14.	2025.3.4. 2025.7.14.	-	2025.3.4. 2025.7.14.	2025.3.4. 2025.7.14.
최종처리 일자	2025.7.29.	2025.7.29.	2025.7.29.	2025.7.29.	2025.7.29.	2025.7.29.

[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

바. 기타독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(이나볼리십)은 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스포네이트 3-키나아제(PI3K) 촉매 아단위 알파 동형 단백질(p110α; PIK3CA 유전자에 의해 암호화됨)에 대한 매우 강력하고 선택적인 억제제 및 돌연변이 p110α의 분해를 촉진하는 돌연변이 분해제로, 수술 후 보조내분비요법 중 또는 완료 후 12개월 이내 재발한 호르몬 수용체(HR)-양성, 사람상피세포성장인자수용체 2(HER2)-음성 및 PIK3CA 변이가 확인된 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에서 팔보시클립 및 풀베스트란트와의 병용투여 목적으로 개발됨.
- 신청 효능효과를 입증하는 핵심임상시험(INAVO120)을 근거로, 수술 후 보조내분비요법 중 또는 완료 후 12개월 이내 재발한 HR-양성, HER2-음성 및 PIK3CA 변이가 확인된 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에서 팔보시클립 및 풀베스트란트와의 병용투여는 인정가능하나, 제3상 임상시험의 대상환자군과 일치하게 신청 효능효과를 시정하였음. 아울러, 신청 용법용량(고혈당증, 설사, 구내염, 혈액학적 이상, 기타 이상반응에 따른 용량조절 및 관리 포함)은 제3상 임상시험에서의 용량조절 및 시험약의 규명된/잠재적 위해성 등을 고려하여 인정 가능함
  - 제출한 제3상 임상시험은 보조 내분비요법 중 또는 완료 후 12개월 이내에 질병이 진행되었고 이전에 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 전신 요법을 받은 적이 없는 PIK3CA 변이 양성, HR 양성, HER2 음성, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 제3상 임상시험(INAVO120)이었음. 동 임상시험에 참여한 시험대상자는 수술 전 또는 수술 후 보조요법의 일부로 CDK4/6 억제제가 포함된 경우, CDK4/6 억제제 완료 후 12개월이 경과된 이후에 질병의 진행이 나타났어야 했음
  - 일차 유효성 평가변수는 시험자가 평가한 PFS로서 최종분석 결과 PIK3CA 변이가 있는 HR+/HER2- 유방암 환자에서 시험군(이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트)의 시험자가 평가한 PFS는 대조군(위약+팔보시클립+풀베스트란트)의 시험자가 평가한 PFS 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선(층화된 HR =0.43; 95% CI: 0.32, 0.59; 로그 순위 p 값 <0.0001)이 확인되었음. 눈가림된 독립된 평가위원회의 평가결과 주 분석결과와 동일한 경향을 보였음
  - 계획된 OS 중간 분석에서 총 97건(약 30%)의 사건이 발생하였으며, HR 0.64(95%CI 0.43, 0.97)였음. 시험군(이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트)의 OS 중앙값은 추정할 수 없었고(95%CI 27.3, NE) 대조군(위약+팔보시클립+풀베스트란트)의 OS 중앙값은 31.1개월(95%CI 22.3, NE)이었음. 현재까지 확보된 자료에 근거할 때 OS에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않는 것으로 보이나, 사전에 정의한 중간분석 종료 경계를 기준으로 통계적 유의성을 확인하지 않았으며 전체생존(OS)이 성숙하지 않으므로(약 30%), 전체 생존(OS)의 최종 결과에 대하여 추후 확인 필요(업체 제출계획 2025년 하반기)
  - 안전성 결과와 관련하여, 가장 흔한 이상사례는 중성구감소증, 고혈당증, 설사, 빈혈, 구내염 등이었으며, 이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트군에서 3~4 등급 또는 투여 중지를 초래하는 이상반응으로 고혈당증, 설사, 구내염/구강 점막염, 혈소판 감소증, 빈혈 등이 다소 높게 나타나는 경향을 보였음
- 가교자료와 관련하여, 한국인이 포함된 핵심임상시험에서의 전체 집단, 아시아인 하위집단, 한국인 하위집단에 대한 안전성·유효성 비교 분석 결과를 제출하였음(한국인 23명(약 7%), 한

국인을 포함한 아시아인 120명(약 37%) 참여).

- 제3상 임상시험의 기술통계 및 집단 약동학 분석결과 한국인 하위집단은 대상자 수가 적어 한국인에서의 결과해석에 제한점이 있으나, 한국인 및 전체 집단의 약동학 파라미터에 대해 명확한 차이는 확인되지는 않았음. 참고로, 한국인을 포함한 아시아 집단과 전체 집단 간 노출이 전반적으로 유사한 경향을 보였음
- 제3상 임상시험의 주요 유효성 평가변수인 PFS 및 OS에 대해 전체 집단, 아시아 하위집단, 한국인 하위집단 간 전반적으로 유사한 경향을 보였음. 다만, 한국인 및 아시아 하위집단에서 혈소판수 감소, 중성구수 감소, 구내염, 발진 등의 발현빈도가 전체 집단과 비교 시 높은 점, 한국인에서의 안전성 및 유효성 자료가 제한적인 점 등을 고려하여 위해성관리계획의 의약품 감시활동의 일환으로 시판후 조사를 통해 혈액학적 이상, 중성구 수 감소, 구내염, 발진 등 이상반응 면밀하게 모니터링 필요

비임상시험자료

- 비임상시험자료는 랫드 및 비글견 대상 최대 13주 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식발생독성시험, 효력시험, 안전성약리시험 및 ADME에 대한 자료가 제출되었으며 독성시험 및 안전성 약리시험은 GLP에 따라 수행되었음.

- 랫드 및 비글견 대상 최대 13주 반복투여독성시험이 제출되었음. 랫드 및 비글견에서 주로 나타난 안구 병변(염증성 변화), 혈당 수치 증가, 림프구 소실, 체중 감소 등은 기존의 PI3K 억제제에서 보고된 안전성 프로파일과 일치함. 고용량 투여 시 골수 생산 감소로 인한 혈소판 감소 및 빈혈이 관찰되었으나, 가역적인 경향을 보였음
- 이나볼리십은 복귀돌연변이시험에서 변이원성은 없었음. in vitro 염색체 이상유발성(clastogenicity)을 보였으나, in vivo 랫드 소핵 및 간 코멧(comet) 시험에서 이나볼리십에 의한 유전독성은 없었음. 발암성시험은 수행되지 않았음
- 이나볼리십의 생식능에 대한 별도 시험은 수행되지 않았으나, 랫드 및 비글견에서 생식기관의 위축 등이 나타났음
- 랫드를 대상으로 한 배태자 발생시험에서 태자 체중 및 태반 무게 감소, 착상 후 소실, 태자 생존율 감소 및 최기형성(태자 생존률 감소, 높은 빈도의 외부 기형(13.63%), 내장 기형(13.34%), 내장 변이(28.45%), 골격 기형(50.95%), 골격 변이(83.03%))이 확인되었음
- 광독성은 음성이었음
- 안전성 약리시험 결과 심박수 감소로 인한 QTc연장이 관찰되었으나 반복투여 독성시험에서 추가적인 심혈관계 관련 유의한 소견이 확인되지 않았음. 호흡기계, 중추신경계에 대한 영향은 관찰되지 않음
- 생체이용률(F)은 57.5%(원숭이), 57.6%(랫드), 66.1%(개), 100%(마우스)였고, 반감기는 0.72~4.75시간이었음. 대부분 모체 형태로 배설(8명의 건강한 시험대상자의 통합 혈장 분석에서 95.1%가 모체 형태로 배설, M5(이미다졸 고리 절단) 및 M8(아미드 가수분해)은 1.3% 및 1.5%로 미미하였음

[약어 및 정의]

- AE adverse event; 이상사례
- ADC antibody-drug-conjugate; 항체-약물 복합체
- AST aspartate aminotransferase; 아스파르테이트 아미노 전이효소
- BC breast cancer; 유방암
- BCRP breast cancer resistance protein; 유방암 내성 단백질
- BICR blinded independent central review; 눈가림된 독립적 중앙 검토
- BPI-SF Brief Pain Inventory－Short Form; 간이 통증 평가-축약본
- BOR best objective response; 최적 반응률
- BSA body surface area; 체표면적
- CBR clinical benefit rate; 임상적 이익률
- CCOD clinical cutoff date; 임상 마감일
- CDK cyclin-dependent kinases; 사이클린-의존성 키나아제
- CDK4/6 cyclin-dependent kinase 4 and 6; 사이클린-의존성 키나아제 4 및 6
- CDx companion diagnostic; 동반 진단
- CR complete response; 완전 관해
- CT computed tomography; 전산화 단층 촬영술
- ctDNA circulating tumor DNA; 순환 종양 DNA
- DOR duration of response; 반응 지속기간
- ECOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group; 동부 종양학 협력 그룹
- EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 유럽 암 연구 및 치료 기구
- EQ-5D-5L European Quality of Life 5 Dimension, 5-Level questionnaire; 유럽 삶의 질 5차원, 5-수준 설문
- EHR electronic health record; 전자 건강 기록
- ER estrogen receptor; 에스트로겐 수용체
- ET endocrine therapy; 내분비 요법
- F1CDx FoundationOne® Companion Diagnostic; 파운데이션원® 동반 진단
- HbA1C glycosylated haemoglobin; 당화 혈색소
- HER2 human epidermal growth factor receptor 2; 사람 표피 성장 인자 수용체 2
- HR hazard ratio; 위험비
- HRQoL health related quality of life; 건강 관련 삶의 질
- LA/mBC locally advanced or metastatic breast cancer; 국소 진행성 또는 전이성 유방암
- LHRH luteinizing hormone-releasing hormone; 황체형성 호르몬-분비 호르몬
- MATE multidrug and toxic compound extrusion; 다중약물 및 독성 화합물 유출
- mBC metastatic breast cancer; 전이성 유방암
- MRI magnetic resonance imaging; 자기 공명 영상
- MTD maximum tolerated dose; 최대 내약 용량
- NGS next-generation sequencing; 차세대 염기서열 분석
- OAT organic anion transporter; 유기 음이온 수송체
- OCT organic cation transporter; 유기 양이온 수송체
- ORR objective response rate; 객관적 반응률
- OS overall survival; 전체 생존
- p110 α catalytic subunit of PI3K α complex; PI3K α 복합체의 촉매 소단위
- PBPK physiologically based pharmacokinetic; 생리학 기반 약동학
- PI3K phosphatidylinositol 3-kinase; 포스파티딜이노시톨 3-키나아제
- *PIK3CA* phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform (gene name/acronym); 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나아제 촉매 소단위 알파 동종형 (유전자명/약어)
- PR partial response; 부분 반응
- QOL quality of life; 삶의 질
- SD Stable disease; 안정 병변
- SERD selective estrogen receptor degrader; 선택적 에스트로겐 수용체 분해제
- TDI time-dependent inhibition; 시간-의존적 억제
- TMB tumor mutational burden; 종양 변이 부담
- TTCD time to confirmed deterioration; 악화가 확정되기까지의 시간

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

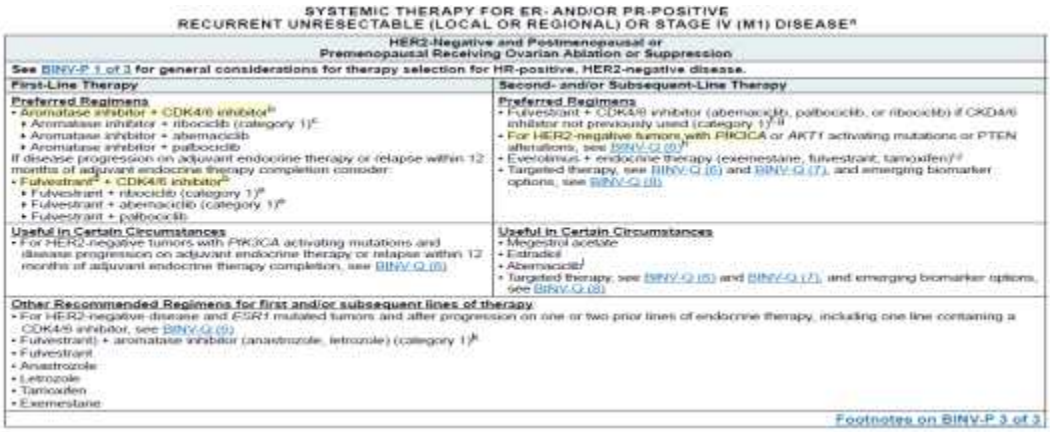
- 제품명: 이토베비정3밀리그램(이나볼리십), 이토베비정9밀리그램(이나볼리십)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): PI3K α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform) 억제제
- 약리작용 기전: 이나볼리십은 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스포네이트 3-키나아제(PI3K) 촉매 아단위 알파 동형 단백질(p110 α; PIK3CA 유전자에 의해 암호화됨)에 대한 매우 강력하고 선택적인 억제제이며, 시험관 내에서 이나볼리십은 돌연변이 p110 α의 분해를 촉진함(돌연변이 분해제). PI3K 신호전달 경로는 일반적으로 HR 양성 유방암에서 조절되지 않는데, 이는 흔히 PIK3CA 변이 활성화로 인해 발생함. 이중 작용 기전으로 이나볼리십은 AKT를 포함한 하류 PI3K 경로 표적의 활성을 억제하여 PIK3CA 변이 유방암 세포주에서 세포 증식을 감소시키고 세포 자멸사를 유도함. PIK3CA 변이가 있는 에스트로겐 수용체 양성, 유방암 이종이식 모델에서, 이나볼리십은 종양 성장을 감소시켰는데, 이는 팔보시클립(CDK4/6 억제제) 및 풀베스트란트와의 병용 투여 시 종양 성장 억제 정도가 증가하였음

1.2. 기원 및 개발경위

- 유방암은 여성에서 가장 흔하게 진단되는 암으로, 2020년에 전세계 추정 신규 사례 발생 건수는 2200만 건, 사망 건 수는 70만 건으로 보고되었다. 유럽과 미국에서, 5-년 유병률은 여성 10만명 당 각각 552.2건 및 640.3건이었음. HR-양성, HER2-음성 BC가 가장 흔한 유방암 하위 유형이며, 전체 유방암 중 약 70%를 차지함. HR-양성 BC에서는 종종 *PIK3CA* 돌연변이 활성화로 인해 PI3K 신호전달 경로가 일반적으로 이상 조절(dysregulate)됨. HR-양성 BC 환자 중 약 35-40%가 PI3K 복합체의 알파 동종형(즉, p110 α) 촉매 소단위를 암호화하는 유전자인 *PIK3CA*에 돌연변이가 있는 종양을 가지고 있음. *PIK3CA* 돌연변이는 부정적인 예후 인자임. 종양에 한 가지 또는 그 이상의 *PIK3CA HR*-양성, *HER2*-음성 돌연변이가 있는 mBC 환자는 이러한 돌연변이가 없는 환자에 비해 약 2개월 더 짧은 PFS와 8개월 더 짧은 OS를 나타내는 것으로 추정되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- NCCN 가이드라인 (version 2025.3.)



SYSTEMIC THERAPY FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE
RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE[a]

HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression

See BINV-P 1 of 3 for general considerations for therapy selection for HR-positive, HER2-negative disease.

First-Line Therapy	Second- and/or Subsequent-Line Therapy
Preferred Regimens • Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor[b] ▸ Aromatase inhibitor + ribociclib (category 1)[c] ▸ Aromatase inhibitor + abemaciclib ▸ Aromatase inhibitor + palbociclib If disease progression on adjuvant endocrine therapy or relapse within 12 months of adjuvant endocrine therapy completion consider: • Fulvestrant[d] + CDK4/6 inhibitor[b] ▸ Fulvestrant + ribociclib (category 1)[e] ▸ Fulvestrant + abemaciclib (category 1)[e] ▸ Fulvestrant + palbociclib	**Preferred Regimens** • Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CKD4/6 inhibitor not previously used (category 1)[f,g] • For HER2-negative tumors with *PIK3CA* or *AKT1* activating mutations or PTEN alterations, see BINV-O (6)[h] • Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)[f,i] • Targeted therapy, see BINV-O (6) and BINV-O (7), and emerging biomarker options, see BINV-O (8)
Useful in Certain Circumstances • For HER2-negative tumors with *PIK3CA* activating mutations and disease progression on adjuvant endocrine therapy or relapse within 12 months of adjuvant endocrine therapy completion, see BINV-O (6)	**Useful in Certain Circumstances** • Megestrol acetate • Estradiol • Abemaciclib[j] • Targeted therapy, see BINV-O (6) and BINV-O (7), and emerging biomarker options, see BINV-O (8)

Other Recommended Regimens for first and/or subsequent lines of therapy
• For HER2-negative disease and *ESR1* mutated tumors and after progression on one or two prior lines of endocrine therapy, including one line containing a CDK4/6 inhibitor, see BINV-O (9)
• Fulvestrant) + aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)[k]
• Fulvestrant
• Anastrozole
• Letrozole
• Tamoxifen
• Exemestane

Footnotes on BINV-P 3 of 3

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 고혈당증, 구내염, 설사, 배태자독성(이나볼리십 허가사항 참조)

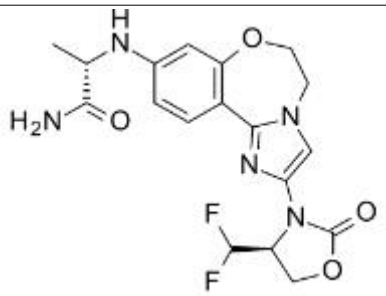
1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

구분	접수번호 승인일	계획서	제목
최초	20190167010 (2019.12.19.)	WO41554	PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 환자에서 **이나볼리십 + 팔보시클립 및 풀베스트란트**를 **위약 + 팔보시클립 및 풀베스트란트와 비교**하여 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험
추가	20210061707 (2021.04.29.)	CO42800	국소 진행성 또는 전이성 고형 종양 환자에서 표적 요법 포함 또는 비포함 이나볼리십과 파클리탁셀 병용요법의 안전성, 내약성, 약동학 및 예비 항종양 활성을 평가하는 제 1B 상 공개, 용량 증가 및 용량 확장 시험
추가	20220068839 (2021.05.24.)	WO42758	전이성 대장암 환자 하위모집단에서 표적요법의 안전성과 유효성을 평가하는 제 1/1b 상 전세계, 다기관, 공개 우산형 시험 (INTRINSIC)
추가	20220250531 (2023.02.07.)	WO43919	CDK4/6 억제제 및 내분비 병용요법 도중 또는 이후에 진행된 호르몬 수용체 양성, HER2 음성, PIK3CA 돌연변이, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자를 대상으로 이나볼리십+풀베스트란트와 알펠리십+풀베스트란트의 유효성과 안전성을 비교 평가하는 제3상, 다기관, 무작위배정, 공개 임상시험 (INAVO121)
추가	20230025968 (2023.02.07.)	WO44263	PIK3CA 돌연변이 HER2 양성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 시험대상자에서 일차 치료 유도요법 후 유지요법으로 위약 + 페스코® 병용요법과 비교한 이나볼리십 + 페스코® 병용요법의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험
추가	20230003111 (2023.02.28.)	CO43909	PIK3CA 돌연변이 암에서 단일제제 이나볼리십과 이나볼리십 + 아테졸리주맙 병용요법을 평가하는 제1/1b상 시험

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
이나볼리십	inavolisib	$C_{18}H_{19}F_2N_5O_4$ (MW: 407.37 g/mol)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 이나볼리십 (별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 ■ 기타) 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)

- 해당없음

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(재용해 용액, 용해시간) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 이나볼리십

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75%RH	LDPE bag + metal drum	기준 내 적합
가속시험	40℃/75%RH		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75%RH	PTP Blister (Alu-Alu)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75%RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1 ~ 30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여 경로	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
단회투여 독성시험	15-0896	랫드/SD	경구	단회	5, 15, 30	×	MTD 최소 30mg/kg
	15-1140	개/비글	경구	단회	0.1, 0.3, 1	×	MTD 최소 1mg/kg
	15-2688	개/비글	경구	단회	1, 3, 10	×	MTD 10mg/kg
반복투여 독성시험	15-1221	랫드	경구	7일	1.5, 5, 15	×	MTD 15mg/kg/day
	15-3303	랫드	경구	4주+ 4주 회복기	1, 3, 10	○	STD_{10}: 10 mg/kg/day
	18-2456	랫드	경구	13주	1.5, 5	○	NOAEL: 1.5 mg/kg/day
	15-1315	개	경구	2주	0.05, 0.15, 0.5	×	MTD: 0.5 mg/kg/day
	15-3288	개	경구	4주+ 4주 회복기	0.5, 1.5, 5/3	○	HNSTD: 1.5 mg/kg/day
	18-2455	개	경구	13주+ 12주 회복기	0.3, 1.5/1.0	○	NOAEL: 0.3 mg/kg/day
유전독성	15-3356	살모넬라, E.coli 등	복귀 돌연변이	in vitro	5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000ug/plate	○	음성
	15-3357	림프구	염색체 이상	in vitro	40~407.4ug/mL	○	24+24hr 처리시 micronucleus 유도

시험종류	Study No.	종 및 계통	투여 경로	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP 준수	결과
	16-0989	랫드	경구(소핵, 간 comet)	in vivo (3일)	5, 15, 40	○	음성
생식발생독성	19-0593	랫드	경구	임신(GD 7-17)	0.6, 2, 6	○	모체 체중 감소, 배아 사망, 골격 기형 NOAEL: 6 mg/kg/day(모체 독성) NOAEL: 0.6 mg/kg/day(배태자 독성)
광독성	16-1227	Mouse fibroblasts 3T3 세포	자외선 스펙트럼	in vitro	0.562－31.6 ug/mL	○	음성

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 반복투여독성시험

- **(랫드 13주)** 이 시험에서 빈사나 사망은 발생하지 않았음. ≥ 1.5 mg/kg에서 체중 증가가 이나볼리십과 관련하여 용량 의존적으로 감소되었으며(평균 체중은 1.5 및 5 mg/kg에서 각각 대조군보다 최대 7% 및 18% 낮았다), 이는 약간의 사료 섭취 감소에 부합했음. 5 mg/kg에서 수컷과 암컷에서 골수 세포성의 매우 경미한 감소와 췌장 선방 세포 내 자이모겐 관립의 매우 경미하거나 경미한 확산성 고갈, 및 암컷에서만 비장 속질 내 적혈구 세포성의 매우 경미한 감소(비장 무게 감소와 관련), 난소 내 난포의 매우 경미한 감소(특히, 동난포 및/또는 배란 전 난포), 및 질 점막의 매우 경미한 위축이 포함되었음. 발정 주기 단계는 3마리 암컷에서 결정할 수 없었고 나머지는 발정 휴지기 또는 발정 전기였으며, 이는 발정 주기의 중단/변화를 시사함. 현미경 상 상관관계가 없는 통계적으로 감소된 장기 무게가 부신, 간, 신장(수컷만 해당) 및 고환에서 관찰되었음. 1.5 mg/kg이 NOAEL로 간주되었음.
- **(비글 13주)** 이 시험에서 빈사나 사망은 발생하지 않았음. 1.5 mg/kg에서, 1마리의 암컷이 체중 감소(시험 59일에 최대 -15.3%), 뚜렷한 일시적 고혈당증, 및 시험 59 - 61일에 붉은 결막 등의 약화 상태를 나타냈음. 1마리의 수컷도 유의한 체중 감소(시험 14 - 45일 사이에 최대 -13.7%)를 나타냈음. 이러한 소견에 기초하여, 3군의 용량을 수컷은 시험 58일부터, 암컷은 시험 60일차부터 1.5 mg/kg에서 1.0 mg/kg으로 감량하기로 결정하였음. 1.5/1.0 mg/kg에서, 이나볼리십 관련 효과는 붉은 결막, 이상 대변, 체중 감소, 고혈당증, 당뇨 및 염증과 일치하는 임상 병리학적 변화를 동반한 혀, 직장 및 눈의 국소 염증의 현미경 소견을 포함했음. 0.3 mg/kg에서의 소견은 유해하지 않은 경증 혈소판 수 증가 및 안구 수정체의 매우 경미한 변화로 제한되었음. 따라서, 0.3 mg/kg이 NOAEL로 간주되었음.

4.2.2. 유전독성시험

- 이나볼리십은 복귀돌연변이시험에서 변이원성은 없었음. in vitro 염색체 이상유발성(clastogenicity)을 보였으나, in vivo 랫드 소핵 및 간 코멧(comet) 시험에서 이나볼리십에 의한 유전독성은 없었음. 발암성시험은 수행되지 않았음

4.2.3. 생식발생독성시험

- Crl:CD(SD) 랫드의 배태자 발달에 대한 이나볼리십의 영향을 평가하고자, 기관 형성 기간(수태 일수 [GD] 7에서 17까지) 1일 1회 투여했을 때, ≥ 2mg/kg에서 어미에 대한 이나볼리십 관련 효과에는 모든 간격에서 어미의 체중 증가의 용량 의존적 감소와 포도당의 일시적인 증가가 관찰, 태자에서 2mg/kg의 이나볼리십 관련 효과는 태자 체중과 태반 무게의 유의한 감소 관찰됨. 6mg/kg에서 이나볼리십 관련 효과에는 높은 착상 후 손실률, 낮은 태자 생존율, 태자 체중 및 태반 무게 감소, 높은 빈도의 외부 기형(13.63%), 내장 기형(13.34%), 내장 변이(28.45%), 골격 기형(50.95%), 골격 변이(83.03%), 흉골과 천골 및 꼬리 척추의 지연성 골격 골화가 포함되었음. 태자의 외형, 내장형, 골격 기형의 가장 빈번한 소견은 부종, 전신 부종, 안구 돌출 부재, 소안구증, 흉추궁 융합, 척추 후만증이었음. 모체 독성에 대한 NOAEL은 6mg/kg(최고 시험 용량)으로 간주된다. 배자 태자 발달에 대한 최대 무작용량(NOEL) 및 NOAEL은 0.6mg/kg으로 간주됨

4.2.4. 기타 독성

- **(광독성)** 이나볼리십에 대한 자외선 스펙트럼은 212nm-316nm 범위의 흡수 대역을 나타냈으며 몰 흡광 계수는 > 1,000 L · mol 1 · cm 1 이었음(CTD Module 3.2.S.3.1 구조 및 기타 특성 참조). 따라서, BALB/c 3T3 마우스 섬유아세포(3T3 세포)의 중성 적색 흡수 광독성 분석에서 이나볼리십의 광독성 가능성을 시험했음. 이나볼리십은 자외선이 없을 때와 비교하여 자외선에 노출된 3T3 세포의 생존율을 감소시키지 않았음. 따라서 이나볼리십은 3T3 분석에서 광독성 가능성을 나타내지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 랫드 및 비글견 대상 최대 13주 반복투여독성시험이 제출되었음. 랫드 및 비글견에서 주로 나타난 안구병변(염증성 변화), 혈당 수치 증가, 림프구 소실, 체중 감소 등은 기존의 PI3K억제제에서 보고된 안전성 프로파일과 일치함. 고용량 투여 시 골수 생산 감소로 인한 혈소판 감소 및 빈혈이 관찰되었으나, 가역적이었음
- 이나볼리십은 복귀돌연변이시험에서 변이원성은 없었음. in vitro 염색체 이상유발성(clastogenicity)을 보였으나, in vivo 랫드 소핵 및 간 코멧(comet) 시험에서 이나볼리십에 의한 유전독성은 없었음. 발암성시험은 수행되지 않았음
- 이나볼리십의 생식능에 대한 별도 시험은 수행되지 않았음. 수컷 랫드에서, 전립선 및 정낭 용량 의존적인 위축과 전립선, 정낭, 부고환 및 고환에서의 중량 감소가 관찰되었음. 개를 대상으로 한 1개월 독성시험에서, 정세관 내용물의 국소 농축, 고환 내 다핵 정세포 및 부고환의 상피 변성/괴사가 관찰되었음. 개를 대상으로 한 3개월 독성시험에서 정자 수의 감소를 보였으나, 회복기 이후에는 관찰되지 않았음. 암컷 랫드에서, 자궁 및 질 위축과 난소의 난포 감소, 발정 주기의 중단/변화를 나타내는 결과가 최대 3개월까지 투여 후 관찰되었음. 4주 독성시험에서 관찰된 자궁, 질, 발정 주기에 대한 소견은 회복기 이후 관찰되지 않았음. 3개월 독성시험에서 회복성은 평가되지 않았음
- 배태자 독성시험은 ICH S5(R2)에 따라 두 종에서 실시해야 하나, 배태자 치사율 또는 기형 발생이 양성인 경우에는 ICH S9에 따라 두 번째 종에서의 확증연구는 필요로 요구되지 않음. 랫드의 배태자 독성시험에서 기형 발생이 관찰됨에 따라 랫드 한 종에서 실시한 자료로 인정 가능함. 랫드를 대상으로 한 배태자 발생시험에서 태자 체중 및 태반 무게 감소, 착상 후 소실, 태자 생존율 감소 및 최기형성(태자 생존률 감소, 높은 빈도의 외부 기형(13.63%), 내장 기형(13.34%), 내장 변이(28.45%), 골격 기형(50.95%), 골격 변이(83.03%))이 확인되었음

- 광독성은 음성이었음
- 1상 임성시험(용량 증량)에서 이나볼리십 9mg 반복투여 시 산출된 AUC 값과 비교하였을 때, 랫드에서 산출된 STD10은 3.6배(수컷), 6.0배(암컷)의 안전성 마진과 비글에서 산출된 HNSTD에서는 1.9배의 안전성 마진이 확보됨. 다만, 이나볼리십 9mg 반복투여 시 배태자 독성에 대한 우려가 있음

Table 3 Exposure Multiples in Pivotal Toxicology Studies

Species	Study Number	NOAEL, STD_{10}, HNSTD as Indicated	Dose (mg/kg)	AUC (ng•hr/mL)	Exposure Multiple[a]
Sprague Dawley rat	18-2456	NOAEL	1.5	443	0.42×
	15-3303	STD_{10}	10	3850 (M), 6320 (F)	3.6×, 6.0×
Beagle dog	18-2455	NOAEL	0.3	563	0.53×
	15-3288	HNSTD	1.5	2050	1.9×
Sprague Dawley rat	19-0593	NOAEL (embryo-fetal development)	0.6	256	0.24×

[a] Based on AUC = 1060 ng•hr/mL at the 9 mg human dose (Study GO39374;

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 효력시험

- in vitro 작용기전 확인
  - 이나볼리십(GDC-0077)은 PI3K α 의 강력한 억제제인 것으로 나타났음. 이나볼리십(GDC-0077)은 PI3K β 보다 PI3K α 에 대해 2,676배 강력하고, PI3K δ 보다 PI3K α 에 대해 337배 강력하며, PI3K γ 보다 PI3K α 에 대해 574배 강력하였음.

표 1 **PI3K 동종형에 대한 GDC-0077 의 생화학 역가**

	PI3Kα	PI3Kβ	PI3Kδ	PI3Kγ
IC_{50} (nM)	0.038±0.003	101.7±12.1	12.8±2.15	21.8±1.16
Selectivity (relative to PI3Kα)	—	2676-fold	337-fold	574-fold

  - 이나볼리십(GDC-0077)은 SW48 세포에서 강력한 PI3K 억제제이며 PIK3CA 돌연변이를 포함하도록 설계된 SW48 세포주에서 더욱 강력한 효과를 나타냈음. pPRAS40 분석으로 분석 시 GDC-0077은 PIK3CA-WT 모세포 대비 E545K 세포에서 2.4배 강력하고 H1047R 세포에서 2.6배 강력했음

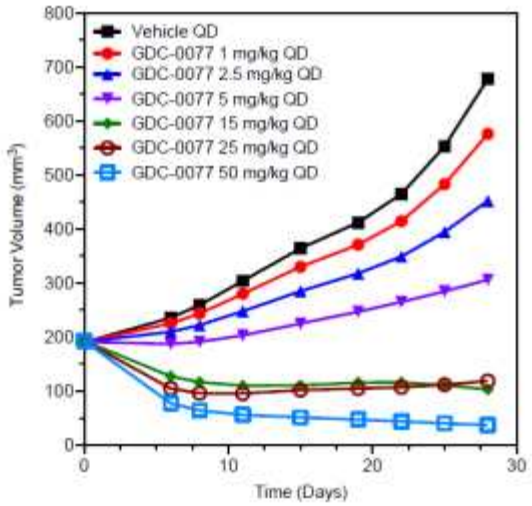
표 3 **pPRAS40 분석에서 SW48 *PIK3CA* 돌연변이 동종 세포 내 GDC-0077 의 역가 증가**

	SW48 WT (Parental)	SW48 E545K	SW48 H1047R
EC_{50} (nM)	7.8±1.4	3.2±0.28	3.0±0.2
Selectivity (WT/mutant)	—	2.4-fold	2.6-fold

• in vivo 효력시험

- 이나볼리십은 중증 복합면역결핍(SCID) 베이지 마우스에서 동소 성장한 KPL4 *PIK3CA* 돌연변이 인간 유방암 이종이식 종양의 종양 성장을 억제했음. 이나볼리십을 매일 경구 투여한 후 50% 유효용량(ED50, 최대 반응의 50% 유도 용량)은 2.91mg/kg으로 결정되었음. 50mg/kg의 최대 내약용량(MTD)인 최고 용량의 이나볼리십으로 치료한 결과, 최대 153%의 종양 성장 억제(TGI) 및 100%의 객관적 반응률(ORR)이 나타났음(10마리 중 9마리의 부분 반응[PR]

그림 4 **GDC-0077 단일제제 투여에 대한 KPL-4 *PIK3CA* 돌연변이 유방암 이종이식의 반응**



및 1마리의 완전 반응[CR])(시험 133399-L).

- 누드 마우스 MCF7 *PIK3CA*-돌연변이 유방암 이종이식 모델에서 이나볼리십과 팔보시클립 및 풀베스트란트의 병용요법은 단독 제제 또는 이중 병용요법으로 투여된 이나볼리십, 팔보시클립 또는 풀베스트란트보다 더 큰 TGI를 보였음. 20일째 치료 종료 시점에서, 25mg/kg 이나볼리십 PO QD는 61% TGI를 보인 반면, 50mg/kg 팔보시클립 PO QD는 49% TGI를, 5mg 풀베스트란트 SC QW는 20% TGI를 나타냈음. 팔보시클립과 풀베스트란트의 병용요법은 62% TGI를 나타냈고, 이나볼리십과 풀베스트란트의 병용요법은 79% TGI를 나타냈으며, 이나볼리십과 팔보시클립의 병용요법은 102% TGI를 나타냈음. 이나볼리십, 팔보시클립, 풀베스트란트의 삼중 병용요법은 119% TGI를 나타냈음(시험 162204).

5.2. 안전성약리시험(또는 일반약리시험)

	종(study)	투여 경로	용량(mg/kg)	GLP	결과	시험 번호
심혈관계	hERG	in vitro	10, 200 uM	○	임상적으로 유의한 농도에서 in vitro 심장 hERG, 나트륨 또는 칼슘 채널의 유의한 억제를 나타내지 않음	15-3355
	나트륨 채널	in vitro	1, 10 uM	X		15-0486
	칼슘 채널	in vitro	1, 10 uM	X		15-0487
	비글	경구 (단회)	0.3, 1, 3	○	NOAEL 3mg/kg 심박수 감소, QTc 연장(+11 msec)이 나타남. QTc 연장은 부분적으로는 심박수 감소에 기인할 가능성이 높았고, 유해하지 않다고 간주되었음	15-3293
중추신경계	랫드	경구 4주	1, 3, 10	○	영향 없음	15-3303

	비글	경구 4주	0.5, 1.5, 5/3	○	영향 없음	15-3288
호흡기계	비글	경구 4주	0.5, 1.5, 5/3	○	영향 없음	15-3288
		경구 13주	0.3, 1.5/1.0	○		18-2455

5.3. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.3.1. 흡수

- 이나볼리십(GDC-0077)의 생체이용률(F)은 57.5%(원숭이), 57.6%(랫드), 66.1%(개), 100%(마우스)였고(14-3676, 15-0063, 15-3384, 15-0630), 흡수 분획 범위는 약 45%~50%(랫드)였다(17-2251). 말단 반감기(t1/2) 범위는 전임상 종 전반에 걸쳐 0.72~4.75시간이었음

표 3 마우스, 랫드, 개 및 원숭이에 단회 IV 및 PO 투여 후 이나볼리십의 약동학(평균±SD) (시험 14-3676, 15-0785, 15-0063, 15-3384, 및 15-0630)

Parameters	CD-1 Mice (Female)	Sprague-Dawley Rats (Male)	Beagle Dogs (Male)	Cynomolgus Monkeys (Male)
Dose (mg/kg)	1 [a]	5 [b]	1 [a]	1 [b]
CL (mL/min/kg)	37.3±4.24	86.2±10.0	6.32±1.69	10.2±1.98
$t_{1/2}$ (hr)	0.727±0.629	2.05±0.664	4.75±0.574	3.81±1.45
V_{SS} (L/kg)	1.36±0.454	3.74±0.734	2.01±0.571	1.96±0.0239
Renal clearance (mL/min/kg)	ND [c]	15.6±1.56	1.79±0.0611	3.11±0.657
Dose (mg/kg)	25 [d]	5 [a]	1 [a]	1 [b]
C_{max} (μM)	7.95±3.83	0.641±0.567	0.684±0.123	0.270±0.0956
t_{max} (hr)	0.833±0.289	0.417±0.144	1.67±1.15	4.00 ± 1.73
AUC_{inf} (μM•hr)	32.8±13.0	1.38±0.985	4.53±0.740	2.37±0.311
F (%)	100±47	57.6±41.1	66.1±10.9	57.5±7.46

- 이나볼리십(GDC-0077)은 간 혈류량 대비 마우스, 원숭이 및 개에서 낮거나 중간 정도의 혈장 CL을 보였고 랫드에서 높은 혈장 CL을 보였으며(Davies et al. 1993), 모든 비임상 종 전반에 걸쳐 총 체액 대비 중간 정도 용적의 분포를 보였음(14-3676, 15-0785, 16-0165 및 15-0630).
- 이나볼리십(GDC-0077)의 독성동태는 랫드와 개에서 평가되었음. 일반적으로 노출은 용량 비례적으로 증가되었고 제1일 및 13주 시험 중 다회 투여 후 유사하게 나타났다. 랫드의 경우 노출은 수컷 대비 암컷에서 2배 넘게 높았으며 개의 경우에는 노출에 대한 성별 관련 차이가 없었음(18-2456 및 18-2455).

표 10 13 주 동안 1.5 또는 5 mg/kg 을 매일 경구 투여한 후 제 1, 43 및 86 일에 랫드에서 이나볼리십의 평균 TK 파라미터(시험 18-2456)

Day	Sex	Dose (mg/kg)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng•hr/mL)
1	M	1.5	4.00	62.6	288
	F		1.00	94.5	537
43	M		4.00	68.8	375
	F		2.00	106	568
86	M		4.00	63.3	325
	F		2.00	150	545
1	M	5	1.00	212	902
	F		2.00	257	1700
43	M		1.00	244	1300
	F		1.00	454	2150
86	M		1.00	275	1260
	F		1.00	281	1790

표 12 13 주 동안 0.3 또는 1.5 (1 로 감량) mg/kg 을 매일 경구 투여한 후 제 1, 46 및 91 일에 개에서 이나볼리십의 평균 TK 파라미터(시험 18-2455)

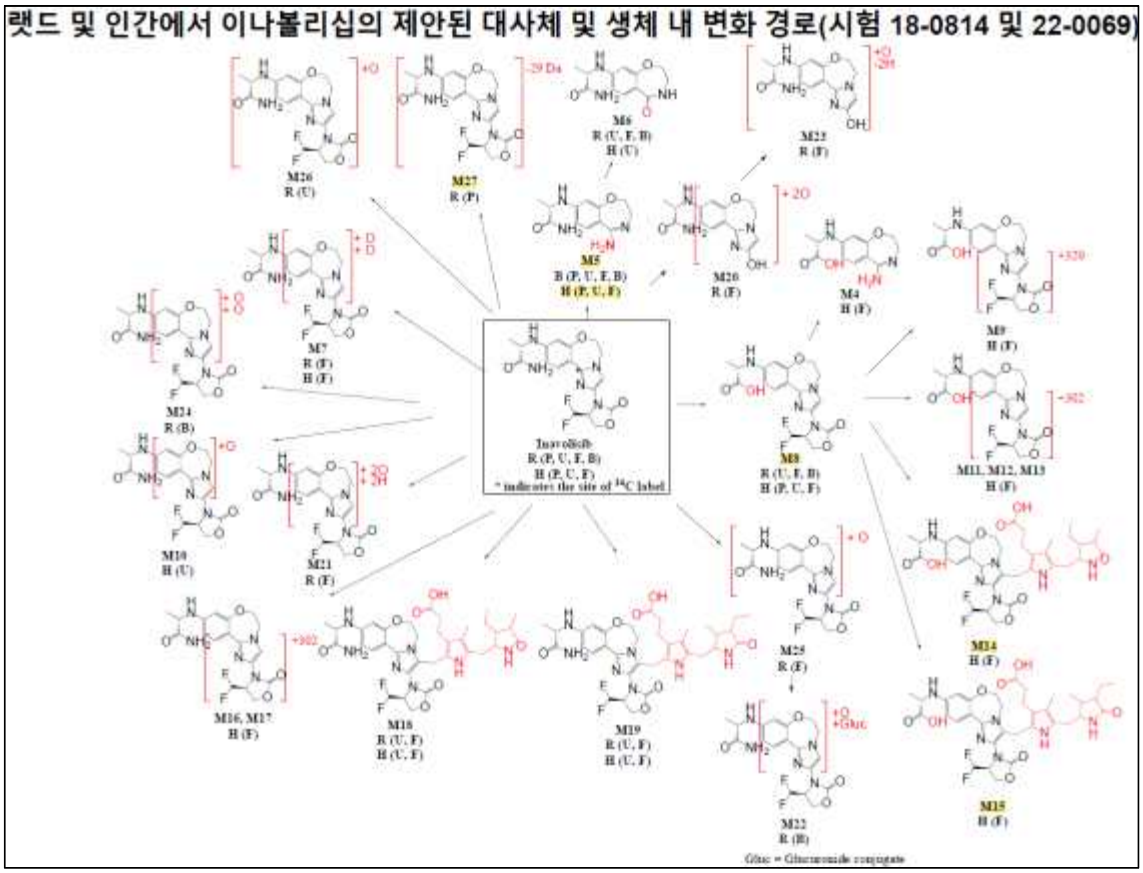
Day	Dose Level (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)
1	0.3	M	82.5	1.00	439
		F	84.3	1.67	514
	1.5	M	413	1.33	2470
		F	401	1.00	2460
46	0.3	M	72.4	1.67	403
		F	99.7	1.00	567
	1.5	M	332	1.67	1720
		F	535	1.67	2870
91	0.3	M	74.6	1.67	456
		F	93.9	1.67	670
	1.0	M	147	2.33	1100
		F	269	1.67	1560

5.3.2. 분포

- GDC-0077의 혈장 단백질 결합 범위는 27%~75%(마우스 75%; 랫드 40%; 토끼 47%; 개 31%; 원숭이 27%; 인간 37%)이며 검사한 농도 범위(0.1~10 μM)에서 농도 의존적이지 않은 것으로 나타났음. 인간 AAG 1mg/mL 및 인간 혈청 알부민 40mg/mL에 대한 GDC-0077 평균 결합은 같은 농도 범위 전반에서 각각 약 2% 및 26%였음(15-3820). 랫드에서 평균 혈액-혈장 농도 비 범위는 0.75~0.84였음(17-2251).
- GDC-0077 관련 방사능은 랫드 조직 및 장기에 광범위하게 분포되었음. 투여 후 672시간에 모든 조직 내 방사능 수준은 정량 가능한 수준 미만이었으나, 부신, 수질과 피질 및 포도막의 경우 투여 후 1,344시간까지 정량 가능한 농도를 유지했음. CNS 조직 내 농도는 시험 전체 기간 중 낮거나 정량 제한 미만이었음(18-2298).

5.3.3. 대사

- 랫드의 in vivo 대사체 확인(시험 18-0814)
  - 랫드에 방사선 표지 [14C]이나볼리십을 단회 경구 투여한 후, 이나볼리십이 혈장에서 가장 많은 약물-관련 물질(총 약물-관련 노출의 80.6%)이었으며, 순환 대사체는 M5(이미다졸 고리 절단) 및 M27(−29 amu)로 총 약물-관련 노출의 각각 7.3% 및 3.6%를 차지했음
  - 이나볼리십은 소변(투여량의 21.9%), 대변(투여량의 31.9%), 담즙(투여량의 3.7%)에서 가장 많은 약물 관련 물질이었음. 소변에서 M5는 투여량의 평균 2.5%를 차지했음. 대변에서 M20(N-탈알킬화 및 산화)과 M5는 수컷 랫드에서 분리할 수 없었고 함께 투여량의 7%를 차지한 반면, M20과 M5는 암컷 랫드에서 각각 투여량의 2.2%와 5.2%를 차지했음. 담즙에서 M5는 투여량의 평균 1.6%를 차지했음. 전반적으로, 랫드에서 이나볼리십의 대사는 주로 산화, 글루쿠로니드화 및 이미다졸 고리 절단을 통해 이루어졌음. 제안된 대사체 및 생체 내 변화 경로가 그림 1에 제시됨



- 인간의 in vivo 대사체 확인(시험 22-0069)
  - 질량 균형, 배설 경로, 정량적 대사 산물 프로파일 및 인간 혈장, 소변 및 대변에서 이나볼리십의 주요 대사체의 식별이 8명의 건강한 시험대상자 (1 명의 남성 및 7명의 여성)에게 [14C] 이나볼리십 9 mg(약 200 uCi)을 단회 경구 투여한 후 결정되었음. 8명의 시험대상자의 통합 혈장에서 6시간 시점에서 이나볼리십은 추출 가능한 방사능의 95.1%를 차지하는 주요 약물 관련 화합물이었고, 2개의 비교적 소량 대사체인 M5(이미다졸 고리 절단) 및 M8(아미드 가수분해)은 각각 추출 가능한 방사능의 1.3% 및 1.5%를 차지했음
  - 대변 배설이 투여된 14C 용량의 48.0%를 차지했고 이나볼리십은 투여량의 10.8%를 차지했다. M8(가수분해), M14(가수분해 및 +304 Da), 및 M15(가수분해 및 +304 Da)가 각각 투여량의 6.4%, 7.9%, 및 6.8%를 차지했음. 소변 배설이 투여량의 48.6%를 차지했음. 이나볼리십은 소변에서 가장 두드러진 약물 관련 화합물로 용량의 40.4%를 차지했음. M5는 투여량의 2.0%를 차지했음

5.3.4. 배설

- 랫드에서 질량 균형 및 배설 경로(시험 17-2251)
  - 랫드에서 이나볼리십의 질량 균형 및 배설 경로가 3 mg/kg [14C]이나볼리십을 단회 경구 투여한 후 시험되었음
  - 무손상 랫드에서, 방사능의 주요 소실 경로는 대변으로 수컷 및 암컷 랫드에서 각각 투여량의 평균 61.9%와 60.5%를 차지했음. 수컷 및 암컷 랫드의 소변에서 각각 투여량의 평균 25.5% 및 32.0%가 회수되었음. 방사능의 평균 총 회수율은 수컷과 암컷 랫드에 대해 투여량의 각각 89.4%와 95.2%였음. 담관-삽입(BDC) 랫드에서, 방사능의 주요 소실 경로는 대변

으로, 수컷에서 투여량의 평균 43.6% 및 암컷에서 평균 37.7%를 차지했음. 투여량의 평균 13.1%와 10.8%가 BDC 수컷과 암컷 랫드의 담즙에서 각각 회수되었음. BDC 수컷과 암컷 랫드의 소변에서 투여된 용량의 평균 32.2%와 39.9%가 각각 회수되었음. BDC 랫드의 소변과 담즙에서 회수된 방사능의 합은 경구 투여량의 최소 45.3%와 50.7%가 수컷과 암컷 랫드에서 각각 흡수되었음을 나타냈음.

5.3.5. 약물상호작용

- In Vitro CYP 억제 평가(시험15-2967 및 16-0806) : 이나볼리십은 CYP3A4의 시간 의존적 억제제이며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6을 억제하지 않음

Table 15 CYP Inhibition Evaluation with Inavolisib (Study 15-2967)

		Direct inhibition		Metabolism-dependent inhibition				
		Zero-min preincubation		30-min preincubation without NADPH		30-min preincubation with NADPH		
Enzyme	Substrate	IC_{50} (μM) [a]	Inhibition observed at 50 μM (%) [b]	IC_{50} (μM) [a]	Inhibition observed at 50 μM (%) [b]	IC_{50} (μM) [a]	Inhibition observed at 50 μM (%) [b]	Potential for metabolism-dependent inhibition [c]
CYP1A2	Phenacetin	>50	NA	>50	NA	>50	4.8	No
CYP2B6	Bupropion	>50	1.1	>50	6.8	>50	10	No
CYP2C8	Amodiaquine	>50	10	>50	15	>50	26	No
CYP2C9	Diclofenac	>50	2.4	>50	5.8	>50	19	No
CYP2C19	*S*-Mephenytoin	>50	NA	>50	NA	>50	12	No
CYP2D6	Dextromethorphan	>50	2.4	>50	6.2	>50	12	No
CYP3A	Midazolam	>50	3.3	>50	3.9	18 ± 1	73	Yes [d]
CYP3A	Testosterone	>50	18	>50	19	14 ± 1	84	Yes [d]

[a] Average data (i.e., percent of control activity) obtained from quadruplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC_{50} values.

[b] Inhibition observed (%) is calculated with the following formula (results are rounded to 2 significant figures):
Inhibition observed (%) = 100% - Percent solvent control.

[c] Metabolism-dependent inhibition was determined by comparison of IC_{50} values for samples preincubated with and without NADPH-generating system present in the preincubation, by comparison of the observed inhibition (%) for all preincubation conditions and by visual inspection of the IC_{50} plots.

[d] After further evaluation, the k_{inact} and K_I values for inactivation of CYP3A-mediated midazolam 1'-hydroxylation were extrapolated to be 0.077 ± 0.006 min^{-1} and 88 ± 10 μM, respectively, for midazolam. The efficiency of inactivation (i.e. k_{inact}/K_I) was determined to be 0.88 $min^{-1}mM^{-1}$. The k_{inact} and K_I values for testosterone could not be calculated and are not reported.

Table 1 Evaluation of GDC-0077 as a Direct or Time- and NADPH-Dependent Inhibitor of CYP Isozymes in HLM

		Direct Inhibition	Time- and NADPH-Dependent Inhibition		
		IC_{50} (μM)	IC_{50} (μM)		
Isoform	Substrate	No Preincubation	30-minute Preincubation −NADPH	30-minute Preincubation +NADPH	Fold Shift
CYP1A2	Phenacetin	>50	>50	>50	NA
CYP2B6	Bupropion	>50	>50	>50	NA
CYP2C8	Amodiaquine	>50	>50	>50	NA
CYP2C9	Diclofenac	>50	>50	>50	NA
CYP2C19	S-Mephenytoin	>50	>50	>50	NA
CYP2D6	Dextromethorphan	>50	>50	>50	NA
CYP3A	Midazolam	>50	>50	18±1	>2.8
CYP3A	Testosterone	>50	>50	14±1	>3.6

CYP=cytochrome P450; HLM=human liver microsome; IC_{50}=half maximal inhibitory concentration; NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase.

Taken together, the kinetic parameters determined in both HLM and pHEP assays indicate that GDC-0077 is a time- and NADPH-dependent inactivator of CYP3A, with a K_I from 49.9–88 μM and a k_{inact} from 0.007–0.077 min^{-1}.

- 일차 인간 간세포에서 이나볼리십에 의한 CYP 유도(시험 16-0131) : 냉동 보존된 인간 간세포를 이용한 시험에서 이나볼리십은 시험관 내(In vitro) 시험에서 이나볼리십은 CYP3A 및 CYP2B6을 유도함.

Table 1 Percent mRNA Level (±SD) of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 Compared with Vehicle Control in Hepatocytes following 48-Hour Incubation with GDC-0077

CYP Isoform	Test Material	Conc (μM)	Percent mRNA Level (%) HU1198	FOS	HU1421
CYP1A2	GDC-0077	0.01	155±65	131±66	121±30
	GDC-0077	0.1	185±52	119±27	113±25
	GDC-0077	1	167±37	166±45	97.8±29.0
	GDC-0077	3	180±42	156±32	94.9±16.8
	GDC-0077	10	252±50	205±57	114±26
	GDC-0077	30	249±71	202±63	134±33
	GDC-0077	100[a]	261±79	277±57	146±42
	0.1% DMSO[b]	NA	100±50	100±36	100±20
	3-Methylcholanthrene[c]	1	893	1530	1730
CYP2B6	GDC-0077	0.01	192±38	131±39	167±2
	GDC-0077	0.1	237±14	207±2	232±10
	GDC-0077	1	272±10	283±18	282±26
	GDC-0077	3	285±15	294±42	334±11
	GDC-0077	10	313±32	327±21	336±19
	GDC-0077	30	330±30	311±54	397±48
	GDC-0077	100[a]	134±25	267±25	284±18
	0.1% DMSO[b]	NA	100±21	100±9	100±13
	Phenobarbital[c]	1000	407	414	410
CYP3A4	GDC-0077	0.01	227±51	182±51	241±9
	GDC-0077	0.1	757±128	532±59	632±63
	GDC-0077	1	1262±97	1130±62	1009±23
	GDC-0077	3	1745±327	1632±71	1620±146
	GDC-0077	10	2718±247	2435±369	2368±198
	GDC-0077	30	3814±219	3097±363	3903±281
	GDC-0077	100[a]	2661±280	3821±629	3285±274
	0.1% DMSO[b]	NA	100±22	100±7	100±23
	Rifampicin[c]	10	8300	8000	5260

[a] Crystallization observed from cell morphology, data excluded from analysis
[b] DMSO was used as the vehicle control.
[c] 3-methylcholanthrene, phenobarbital, or rifampicin was used as the positive control.

Table 2 Percent Activity (±SD) of CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A Compared with Vehicle Control in Hepatocytes following 48-Hour Incubation with GDC-0077

CYP Isoform/ Substrate	Test Material	Conc (μM)	Percent Activity (%) HU1198	FOS	HU1421
CYP1A2/ Phenacetin	GDC-0077	0.01	131±9	133±18	136±2
	GDC-0077	0.1	118±11	134±7	135±10
	GDC-0077	1	93.9±4.9	125±10	127±5
	GDC-0077	3	89.8±3.7	119±3	123±9
	GDC-0077	10	87.6±11.8	112±4	122±3
	GDC-0077	30	81.0±7.9	104±13	140±7
	GDC-0077	100[a]	76.4±2.2	93.2±14.8	176±4
	0.1% DMSO[b]	NA	100±4	100±10	100±12
	3-Methylcholanthrene[c]	1	2590	7140	4140
CYP2B6/ Bupropion	GDC-0077	0.01	137±8	124±17	141±9
	GDC-0077	0.1	126±3	135±15	174±3
	GDC-0077	1	109±8	136±19	189±22
	GDC-0077	3	114±5	138±22	187±22
	GDC-0077	10	108±6	134±25	154±9
	GDC-0077	30	93.0±5.6	113±12	187±20
	GDC-0077	100[a]	49.8±2.2	100±11	136±4
	0.1% DMSO[b]	NA	100±12	100±12	100±14
	Phenobarbital[c]	1000	579	671	690
CYP3A/ Testosterone	GDC-0077	0.01	142±8	121±17	173±18
	GDC-0077	0.1	288±37	243±16	385±33
	GDC-0077	1	335±15	324±14	405±55
	GDC-0077	3	292±13	318±22	355±69
	GDC-0077	10	247±11	298±20	299±55
	GDC-0077	30	264±17	276±19	374±31
	GDC-0077	100[a]	197±40	267±12	271±25
	0.1% DMSO[b]	NA	100±6	100±10	100±8
	Rifampicin[c]	10	1243	1800	2210

[a] Crystallization observed from cell morphology, data excluded from analysis
[b] DMSO was used as the vehicle control.
[c] 3-methylcholanthrene, phenobarbital, or rifampicin was used as the positive control.

- 수송체 평가(시험 19-1182) : 시험관 내 시험에서 이나볼리십은 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT2, MATE1 또는 MATE2K의 기질은 아니지만, P-gp 및 BCRP의 기질인 것으로 나타났음. 시험관 내 시험에서 이나볼리십은 임상적으로 관련된 농도에서 수송체(P-당단백질[P-gp], 유방암 저항성 단백질[BCRP], OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, OAT1 또는 OAT3)를 억제할 가능성이 없는 것으로 나타났음

5.4. 약리에 대한 심사자 의견

- 이나볼리십은 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스포네이트 3-키나아제(PI3K) 촉매 아단위 알파 동형 단백질(p110α; PIK3CA 유전자에 의해 암호화됨)에 대한 매우 강력하고 선택적인 억제제이며, 시험관 내에서 이나볼리십은 돌연변이 p110α의 분해를 촉진함(돌연변이 분해제). PI3K 신호전달 경로는 일반적으로 HR 양성 유방암에서 조절되지 않는데, 이는 흔히 PIK3CA 변이 활성화로 인해 발생함. 이중 작용 기전으로 이나볼리십은 AKT를 포함한 하류 PI3K 경로 표적의 활성을 억제하여 PIK3CA 변이 유방암 세포주에서 세포 증식을 감소시키고 세포 자멸사를 유도함. PIK3CA 변이가 있는 에스트로겐 수용체 양성, 유방암 이종이식 모델에서, 이나볼리십은 종양 성장을 감소시켰는데, 이는 팔보시클립(CDK4/6 억제제) 및 풀베스트란트와의 병용 투여 시 종양 성장 억제 정도가 증가하였음

- 안전성 약리시험 결과 심박수 감소로 인한 QTc연장이 관찰되었으나 반복투여 독성시험에서 추가적인 심혈관계 관련 유의한 소견이 확인되지 않았음. 호흡기계, 중추신경계에 대한 영향은 관찰되지 않음
- 시험관 내(In vitro) 시험에서 이나볼리십은 CYP3A 및 CYP2B6을 유도함. 이나볼리십은 CYP3A4의 시간 의존적 억제제이며, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는

CYP2D6을 억제하지 않음.

- 시험관 내 시험에서 이나볼리십은 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT2, MATE1 또는 MATE2K의 기질은 아니지만, P-gp 및 BCRP의 기질인 것으로 나타났음. 시험관 내 시험에서 이나볼리십은 임상적으로 관련된 농도에서 수송체(P-당단백질[P-gp], 유방암 저항성 단백질[BCRP], OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, OAT1 또는 OAT3)를 억제할 가능성이 없는 것으로 나타났음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 미국 허가 당시 제출자료 증명서

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 2건, 3상 1건

6.3. 생물약제학시험 : 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ ADME시험(GP42652)				
건강한 지원자에게 [^{14}C] 이나볼리십 단회 경구투여와 [$^{13}C_6$] 이나볼리십 단회 정맥투여 후 이나볼리십의 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)를 조사하기 위한 단일기관, 공개라벨 임상시험				
1상	건강한 지원자 8명(여성 7명, 남성 1명)	단회 9 mg (약 200 μCi) 경구용 캡슐 용량의 [^{14}C]-이나볼리십이 공복 상태에서 투여되고 약 3시간 후 단회 100 μg 정맥 내(IV) 용량의 [$^{13}C_6$]이나볼리십이 2분 동안 IV 급속 투여로 투여	안전성 AEs, SAEs, 신체검사, vital signs등 약물동태학 Cmax, Tmax, T1/2, AUClast, AUCinf, Vz/F, CL/F 등	• 이나볼리십은 혈장 내 tmax의 중앙값이 4.50시간이고 개별 추정치는 2.00에서 10.0시간 사이로 전신 순환으로 꾸준히 흡수되는 특징이 있었다. 소실 t1/2는 약 17.5시간(개별 범위: 13.4에서 22.8시간)이었다. • 이나볼리십의 절대 생체이용률은 76% (90% CI: 69-83%)로, 이나볼리십의 절대 생체이용률이 높다는 것을 시사했다. 개별 대상자에 대한 절대 생체이용률은 61.0%에서 87.5% 사이였다. • 소변 및 대변 검체에서 총 방사능의 전체적인 평균 회수율은 336시간 시험에 걸쳐 96.5%로, 개별 대상자의 회수율은 92.6%에서 99.2% 사이였다. 투여된 방사능의 대부분이 투여후 처음 120시간에 회수되었다(87.8%). 소변 및 대변으로 배설된 총 방사능의 양(용량의 백분율로 표시)은 평균(SD) 값이 각각 48.5% (8.18) 및 48.0% (7.22)로 유사했다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				<대사체 분석> • 모화합물이 혈장에서 추출 가능한 방사능의 99.5%를 차지했다. 통합한 혈장에서 6시간째에, 이나볼리십이 추출 가능한 방사능의 95.1%를 차지한 한편, M5 (이미다졸 고리 분리) 및 M8 (가수분해)이 각각 1.3% 및 1.5%를 차지했다. • 요중 배설이 투여량의 48.5%를 차지했다. 이나볼리십이 소변에서 가장 두드러진 약물 관련 화합물로, 투여량의 40.4%를 차지했다. 소변에서 관찰된 미량의(minor) 대사체는 M5 (투여량의 2.0%), M6 (투여량의 1.3%), M8 (투여량의 1.0%) 및 M10 (투여량의 1.5%)을 포함했으며, M18 및 M19가 합쳐서 투여량의 1.3%를 차지했다. • 대변 배설이 투여량의 48.0%를 차지했다. 이나볼리십은 대변에서 투여량의 10.8%를 차지했고 M8, M14 및 M15가 각각 투여량의 6.4%, 7.9% 및 6.8%를 차지했다.

표 5 생체이용률 약동학 결과

Parameter	Plasma Inavolisib After Oral Administration (N=8)		Plasma [$^{13}C_6$]-Inavolisib After IV Administration (N=8)	
	Assessment of Absolute Bioavailability (Fabs)			
	Value	Units	Value	Units
Dose	9	mg	100	µg
AUC_{0-t}/Dose*	75.1 (32.9) [8]	h*ng/mL/mg	90.8 (31.4) [7]	h*pg/mL/µg
$AUC_{0-\infty}$/Dose*	75.5 (32.6) [8]	h*ng/mL/mg	98.7 (30.1) [7]	h*pg/mL/µg
F_{abs}	0.756 (12.6) [7]		NA	
	Additional Parameters*			
	Value	Units	Value	Units
Dose	9	mg	100	µg
C_{max}	33.316 (52.2) [8]	ng/mL	3170 (69.9) [8]	pg/mL
AUC_{0-t}	695 (32.3) [8]	h*ng/mL	8930 (33.1) [7]	h*pg/mL
$AUC_{0-\infty}$	699 (32.0) [8]	h*ng/mL	9710 (31.9) [7]	h*pg/mL
t_{max}	4.50 (2.00-10.0) [8]	h	0.0917 (0.0333-0.117) [8]	h
$t_{1/2}$	17.5 (16.7) [8]	h	13.7 (20.1) [8]	h
CL_R	5.54 (29.4) [8]	L/h	NA	NA

§ 용량증량시험(GO39374)

유방암 포함 국소 진행성 또는 전이성 PIK3CA 돌연변이 고형 종양이 있는 환자를 대상으로 GDC-0077 단일제제 또는 병합요법으로서 이나볼리십의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 공개, 다기관, 1상 임상시험

1상	유방암 포함	**파트1(용량증량) 50명**	유효성	유효성

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	국소 진행성 또는 전이성 PIK3CA 돌연변이 고형 종양이 있는 환자 **B군(33명), E군(20명)은 확증 3상 임상시험과 동일**한 환자군으로 진행 - 조직학적으로 입증된, 국소 진행성 또는 전이성 *PIK3CA*-돌연변이 HR-양성, HER2-음성 유방암 환자 F군(21명)도 확증 3상 임상시험과 동일한 환자군이면서 BMI가 ≥ 30 kg/m2이고/또는 HbA1C가 ≥ 5.7% (즉, 고혈당증에 대한 위험 인자)	**Arm A(단독요법) 20명** :3가지 용량수준 (6, 9, 12mg, QD) **Arm B 13명 (팔보시클립 및 레트로졸과의 병용요법)** :3가지 용량수준 (3, 6, 9mg, QD) **Arm C 17명 (레트로졸과의 병용요법)** :2가지 용량수준 (6, 9mg, QD) ⇒ MTD 9mg QD **파트2(용량확장) 141명** **Arm B 20명** (팔보시클립 및 레트로졸과의 병용요법) **Arm C 20명** (레트로졸과의 병용요법) **Arm D 60명** (풀베스트란트와의 병용요법) **Arm E 20명** (팔보시클립, 풀베스트란트와의 병용요법) **Arm F 21명** (팔보시클립, 풀베스트란트, 메트포르민과의 병용요법) **<병용약제 용법용량>** **팔보시클립**: 28일 주기, 125mg QD 1~21일 경구투여, 7일 휴약 **레트로졸**: 2.5mg QD 1~28일 경구투여 **풀베스트란트**: 1주기에 Day 1과 Day 15에 500mg 근육 주사, 이후에는 4주 간격으로 Day 1에 500mg 근육 주사 **메트포르민**: 1일 투	종양반응 평가, ORR 안전성 AEs, SAEs, 신체검사, vital signs등 약물동태학 Cmax, Tmax, T1/2, AUClast, AUCinf, Vz/F, CL/F 등	**<반응자 비율>** • **Arm A**: 19명 중 4명(21.1%), 모두 PR • **Arm B: 25명 중 13명(52%), 1명 CR, 24명 PR** • **Arm C**: 31명 중 3명(9.7%), 모두 PR • **Arm D**: 54명 중 14명(25.9%), 모두 PR • **Arm E: 15명 중 6명(40.0%), 모두 PR** • **Arm F**: 18명 중 3명(16.7%), 모두 PR **<PFS>** • **Arm A**: 17명/20명(85.0%) PFS event 보고, PFS 중앙값 3.7개월(95% CI: 3.5, 7.3) • **Arm B: 24명/33명(72.7%) PFS event 보고, PFS 중앙값 23.3개월(95% CI: 9.2, 44.4)** • **Arm C**: 31명/37명(83.8%) PFS event 보고, PFS 중앙값 3.7개월(95% CI: 2.8, 10.9) • **Arm D**: 52명/60명(86.7%) PFS event 보고, PFS 중앙값 7.3개월(95% CI: 5.4, 10.9) • **Arm E: 9명/20명(45.0%) PFS event 보고, PFS 중앙값 35개월(95% CI: 17.7, NE)** • **Arm F**: 14명/20명(70.0%) PFS event 보고, PFS 중앙값 10.8개월(95% CI: 3.4, 12.5) 약물동태학 • (**단독요법**) Tmax 약 3시간(중앙값), T1/2 약 16시간(13.5~32.8), 제1일에 대비 제15일의 개별 노출(AUC0-24hr)을 바탕으로 추정했을 때, 9 mg QD 투여로 약 2배의 축적이 있었음 • (**병용요법**) 이나볼리십의 용량 정상화 항정상태 AUC0-24, Cmax 및 Cmin이 단일 제제와 병합요법군 간에 유사함(DDI 없음) 안전성 **<Arm A~F 통합 190명의 안전성 결과>** • 190명 중 188명(98.9%)에서 이상반응 보고, 7명 사망(3.7%), 6명 이상사례로 시험중단(3.2%), 125명 3~4등급 AE 보고(65.8%), 52명 SAE 보고(27.4%) **<Arm B, 33명의 안전성 결과>** • 33명 중 33명(100%)에서 이상반응 보고, 사망사례 없음, 2명 이상사례로 시험중단(6.1%), 30명 3~4등급 AE 보고(90.9%), 14명 SAE 보고(42.4%) **<Arm E, 20명의 안전성 결과>** • 20명 중 20명(100%)에서 이상반응 보고, 사망사례 없음, 2명 이상사례로 시험중단(10.0%), 17명 3~4등급 AE 보고(85.0%), 6명 SAE 보고(30.0%)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
		여량 500mg으로 시작해서 점진적으로 용량을 증가하여 1일 최대 2000mg까지 투여 **⇒ 병용약제는 국내 허가된 용법용량과 동일**		**<Arm F, 20명의 안전성 결과>** • 20명 중 19명(95.0%)에서 이상반응 보고, 1명 사망(5.0%), 2명 이상사례로 시험중단(10.0%), 17명 3~4등급 AE 보고(85.0%), 8명 SAE 보고(40.0%)

[단독요법]

■ 단회투여(C1D1) 및 반복투여(C1D15)에 대한 약동학 파라미터는 아래와 같음

표 3 A 군(시험 GO39374)에서 단일 제제로 투여된 이나볼리십의 단회 투여 후(C1D1) 이나볼리십에 대한 약동학 파라미터 요약

Cohort (Dose)	N	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
6 mg	4	4 (3-8)	21.6 (35%)	343 (29%)	590[a] (31%)	16.4 (16%)
9 mg	6	3 (2-8)	38.3 (22%)	570 (21%)	941[a] (27%)	16.4[b] (16%)
12 mg	4	4 (4-4)	44.6 (53%)	683 (39%)	1430 (20%)	19.3 (37%)

표 4 A 군(시험 GO39374)에서 단일 제제로 투여된 이나볼리십의 1 일 1 회 투여 후 항정상태에서(C1D15) 이나볼리십에 대한 약동학 파라미터 요약

Cohort (Dose)	N	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	Accumulation Ratio (AR)
6 mg	6	3.5 (2-8)	34.7 (27%)	15.3 (33%)[a]	576[a] (26%)	1.70 (21.6)
9 mg	9	3.0 (0.5-4)	75.1 (22%)	23.7 (42%)	1060[c] (23%)	2.04 (20.3%)
12 mg	2	1.75 (0.5-3)	131[d]	29.9[e]	1810[d]	2.33[d]

■ (용량 비례성) 항정상태에서 Cmax를 제외하고 6~12mg 범위에서 용량 비례성이 있는 것으로 확인됨 (용량 비례성 곡선의 기울기의 90% CI가 허멜 기준에서 정의된 임계 구간인 0.50-2.00 사이로, 용량 비례성 시사)

표 5 검정력 방법을 사용한 용량 비례성 평가

Visit	Exposure variable	Dose range (mg)	β_{est} (90%CI)	Hummel criteria *	Conclusion
Single Dose	C_{max}	6 - 12	1.078 (0.5, 1.65)	0.5 - 2	Dose-proportional
	AUC_{0-24}	6 - 12	1.016 (0.55, 1.48)		Dose-proportional
Steady-State	C_{max}	6 - 12	1.908 (1.5, 2.31)		Inconclusive
	AUC_{0-24}	6 - 12	1.481 (1.09, 1.87)		Dose-proportional

[병용요법]

■ (이나볼리십) 이나볼리십 단독투여(Arm A)과 레트로졸과 팔보시클립, 레트로졸 단독, 풀베스트란트 단독 또는 팔보시클립과 메트포르민과 병용/병용하지 않은 풀베스트란트(B, C, D, E, F)와 병용 투여 시에서 이나볼리십의 노출을 비교하였을 때, 이나볼리십의 용량 정상화 항정상태 AUC0-24, Cmax 및 Cmin이 단일 제제와 병합요법 간 유사함

⇒이나볼리십의 약동학에 미치는 영향이 없음을 나타내며 이나볼리십이 영향을 받는 물질로서 DDI가 없음을 시사함

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

표 6 이나볼리십 노출에 대한 레트로졸, 팔보시클립 및 풀베스트란트의 효과의 통계 분석

Arm	Dose-Normalized AUC_{0-24} [a] (ng·hr/mL)	Geometric Mean Ratio (90% CI)	Dose Normalized C_{max} [a] (ng/mL)	Geometric Mean Ratio (90% CI)	Dose Normalized C_{min} [a] (ng/mL)	Geometric Mean Ratio (90% CI)
A	111 (25%)	-	7.57 (33%)	-	2.70 (50%)	-
B	81.5 (146%)	73.6 (52.6 - 103)	5.60 (161%)	74.0 (52.1 - 105)	2.31 (52%)	85.7 (65.9 - 112)
C	107 (30%)	96.3 (69.4 - 134)	7.40 (34%)	97.9 (69.5 - 138)	2.51 (63%)	93.07 (72.0 - 120)
D	104 (38%)	93.7 (65.3 - 134)	7.44 (41%)	98.3 (67.1 - 144)	2.28 (59%)	84.5 (66.4 - 107)
E	NE	NE	NE	NE	2.54 (34%)	94.1 (68.8 - 129)
F	NE	NE	NE	NE	3.20 (44%)	119 (84.5 - 166)

* E와 F는 Cycle 1 Day 1, 2, 15, 각 Cycle별 Day 1에 채혈을 실시함에 따라 AUC0-24와 Cmax는 산출되지 않음

■ (팔보시클립) 기 알려진 허가정보와 임상 결과를 비교하였을 때, 이나볼리십이 팔보시클립의 약동학에 미치는 효과가 없음을 나타내며 이나볼리십이 영향을 주는 물질로서 DDI가 없음을 시사함

표 7 기존 자료와 비교한 9 mg 이나볼리십과 병합한 팔보시클립의 혈장 항정상태 PK 파라미터

Study	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	C_{min} (ng/mL)
Study GO39374 Arm B (9 mg Inavolisib + Palbociclib + Letrozole)[a,b]	22	90.7 (60%)	8.0 (0-8)	1650 (61%)	48.3 (107%)
Study GO39374 Arm E (9 mg Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant)[a,b]	20	NE	NE	NE	61.0 (58%)
Study GO39374 Arm F (9 mg Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant + Metformin)[a,b,e]	18	NE	NE	NE	71.0 (56%)
Palbociclib FDA Clinical Pharmacology Review (NDA 20,7103 Review)- Study 1001 [a,c,d]	13	94.9 (48%)	4.2 (2.0-9.8)	1633 (59%)	47.0 (49%)
Palbociclib FDA Clinical Pharmacology Review (NDA 20,7103 Review)- Study 1003 [a,c,d]	12	116 (28%)	7.9 (2.2-8.2)	1982 (29%)	60.8 (42%)
PALOMA-3 (Palbociclib+fulvestrant) Masuda et al., 2019	179	--	-	-	74.8 (57%)

■ (풀베스트란트) 풀베스트란트 허가사항에 기재된 정보와 동 임상 결과를 비교하였을 때, 이나볼리십이 풀베스트란트의 약동학에 미치는 효과가 없음을 나타내며 이나볼리십이 영향을 주는 물질로서 DDI가 없음을 시사함

■ (레트로졸) 레트로졸 문헌에 기재된 정보와 동 임상 결과를 비교하였을 때, 이나볼리십이 레트로졸의

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

약동학에 미치는 효과가 없음을 나타내며 이나볼리십이 영향을 주는 물질로서 DDI가 없음을 시사함

표 8 기존 단일제 자료와 비교한 이나볼리십과 병합한 플베스트란트의 혈장 농도

Fulvestrant Steady-State C_{min} (ng/mL) at Month 3 [a]		
Study GO39374		Faslodex drug label N =unknown
Arm D (N=43)	14.8 (39.2%)	12.2 (22%)
Arm E (N=16)	13.3 (36.8%)	
Arm F (N=12)	13.1 (43.8%)	

표 9 기존 단일제 자료와 비교한 9 mg 이나볼리십과 병합한 레트로졸의 혈장 항정상태 농도

PK parameter	Study GO39374 Arm B[b] N=26	Study GO39374 Arm C[b] N=26	Historical Data[a,b] N=4	Historical Data[a,b] N=10
C_{max} (μM)	-	0.416 (39%)	0.406 (33%)	0.495 (61%)
T_{max} (hr)	-	1 (0-24)	1.5 (1-2)	1 (1-2)
AUC_{0-24} (μM·hr)	-	7.80 (46%)	7.8 (33%)	10.1 (65%)
C_{min} (μM)	0.334 (45%)	0.287[c] (39%)	0.308 (28%)	0.409 (67%)

[유효성 평가결과]

Table 17 Overview of Study GO39374 Efficacy: Arm B, Arm E and Arm F

	Inavo+Palbo+Letro Arm B	Inavo+Palbo+Fulv Arm E	Inavo+Palbo+Fulv+Metf Arm F
ORR [a]	25	15	18
Responders, n (%)	13 (52.0%)	6 (40.0%)	3 (16.7%)
95% CI	30.42, 73.58	11.87, 68.13	0.00 33.66
DOR [a]	13	6	3
Patients with event, n (%)	8 (61.5%)	5 (83.3%)	3 (100%)
Median (months) (95% CI)	42.3 (14.7, NE)	11.9 (7.6, 33.4)	9.2 (9.1, NE)
BOR rate [a]	25	15	18
Responders, n (%)	15 (60.0%)	6 (40.0%)	3 (16.7%)
95% CI	38.80, 81.20	11.87, 68.13	0.00, 36.66
CBR [a]	33	20	20
Responders, n (%)	24 (72.7%)	18 (90.0%)	10 (50.0%)
95% CI	57.53, 87.92	76.85, 100.00	28.09, 71.91
PFS [a]	33	20	20
Patients with event (%)	24 (72.7%)	9 (45.0%)	14 (70.0%)
Median (months) (95% CI)	23.3 (9.2, 44.4)	35.0 (17.7, NE)	10.8 (3.4, 12.5)

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

- 이나볼리십을 공복 상태에서 1일 1회 9 mg 투여한 후 항정상태에서 최고혈중농도 도달시간(T_{max})의 중앙값은 3시간(범위: 0.5-4시간)이었음. 1일 1회 9 mg 투여 시 기하평균 축적 비율은 2.04였음. 이나볼리십의 절대 생체이용률은 76%였음.
- 음식이 이나볼리십의 노출에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았음. 고지방 식후 상태를 공복 상태와 비교한 AUC_{0-24}의 기하평균비(GMR)(90% CI)는 단회 투여 후 0.895(0.737-1.09)였고 항정상태에서 0.876(0.701-1.09) 이었음. 식후 상태를 공복 상태와 비교한 C_{max}의 GMR(90% CI)은 단회 투여 후 0.925(0.748-1.14)였고 항정상태에서 0.910(0.712-

1.16)이었음

- 이나볼리십의 혈장 단백 결합은 27%-75%(마우스 75%, 랫드 40%, 토끼 47%, 개 31%, 원숭이 27%, 사람 37%)였고, 시험한 농도 범위(0.1-10 mM)에서 농도 의존성이 없는 것으로 나타났음. 사람에서 항정상태에서의 추정된 경구 분포용적은 155 L이고 혈액 대 혈장 비는 약 0.794였음
- 임상시험에서, 9 mg 단회 투여한 후 이나볼리십에 대한 추정된 개별 소실 반감기는 16.4 시간이었음. 이나볼리십의 추정된 총 청소율은 8.83 L/hr임
- 건강한 성인에게 방사선으로 표지된 이나볼리십 9 mg을 단회 경구 투여했을 때, 혈장과 소변에서 가장 두드러진 약물 관련 화합물은 모약물(parent drug)이었음. 배설물에서 총 대사체는 투여량의 42%(대변에서 35% 및 소변에서 7%)를 차지했음
- 건강한 성인에게 방사선으로 표지된 이나볼리십 9 mg을 단회 경구 투여했을 때, 투여한 용량의 48.5%가 소변(40.4% 미변화체)에서, 48%가 대변(10.8% 미변화체)에서 배설되었음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 연령 : 집단 약동학 분석에 따르면, 65세 이상인 환자와 65세 미만인 환자 간에 이나볼리십 약동학에서 차이가 확인되지 않았음
- 신장애 : 집단 약동학 분석에서 경증 신장애가 이 약 노출에 대해 유의한 공변량이 아니었음. 경증 신장애(60≤CrCl<90 mL/min) 환자에서 이나볼리십 약동학은 신기능이 정상인 환자와 유사했음. 중등도에서 중증의 신장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 확립되지 않았음
- 간장애 : 집단 약동학 분석은 경증 간장애가 이 약 노출에 대해 유의한 공변량이 아니었음. 경증 간장애(ULN<총 빌리루빈≤1.5xULN, 또는 AST>ULN 및 총 빌리루빈≤ULN)가 있는 환자에서 이나볼리십 약동학은 간 기능이 정상인 환자와 유사했다음. 중등도에서 중증의 간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 식이영향 : 음식이 이나볼리십의 노출에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았음. 고지방 식후 상태를 공복 상태와 비교한 AUC_{0-24}의 기하평균비(GMR)(90% CI)는 단회 투여 후 0.895(0.737-1.09)였고 항정상태에서 0.876(0.701-1.09) 이었음. 식후 상태를 공복 상태와 비교한 C_{max}의 GMR(90% CI)은 단회 투여 후 0.925(0.748-1.14)였고 항정상태에서 0.910(0.712-1.16)이었음

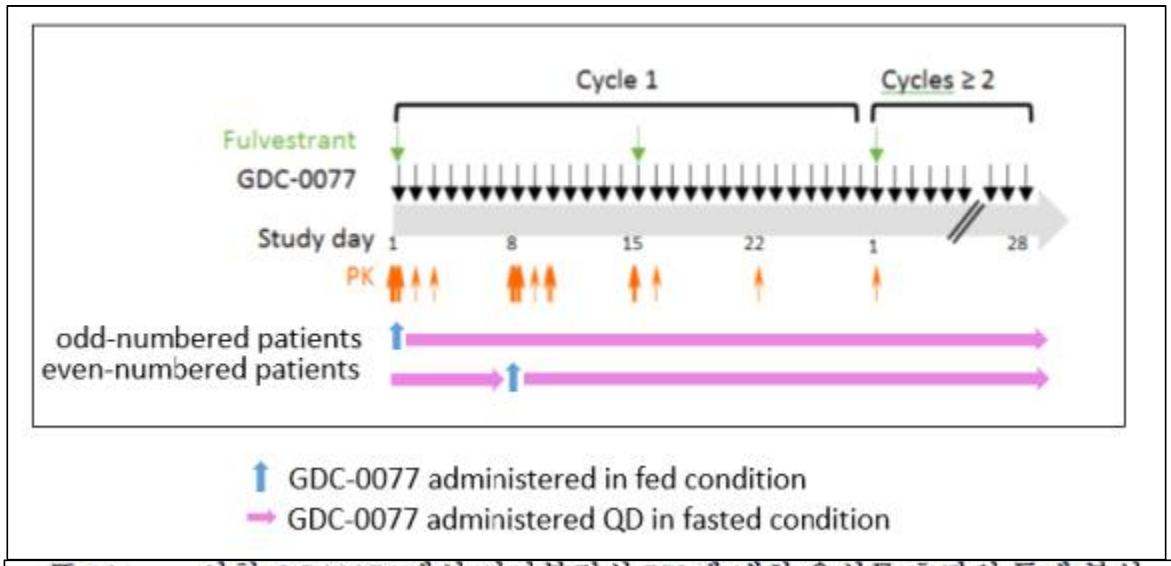


표 10 시험 GO39374에서 이나볼리십 PK에 대한 음식물 효과의 통계 분석

Inavolisib Dosing	PK Parameter	Treatment	n	GMR (90% CI) Test vs. Reference
9 mg Single Dose	C_{max}	Fasted group (reference)	11	0.925 (0.748-1.14)
		Fed group (test)	9	
	AUC_{0-24}	Fasted group (reference)	9	0.895 (0.737-1.09)
		Fed group (test)	9	
9 mg QD Dosing	C_{max}	Fasted group (reference)	8	0.910 (0.712-1.16)
		Fed group (test)	10	
	AUC_{0-24}	Fasted group (reference)	9	0.876 (0.701-1.09)
		Fed group (test)	10	

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 제3상 임상시험(핵심 임상시험) 1건

- PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 환자에서 이나볼리십 + 팔보시클립 및 풀베스트란트를 위약 + 팔보시클립 및 풀베스트란트와 비교하여 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험 (2020.01.29.~2023.09.29.)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ pivotal 시험(WO41554)				
PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 환자에서 이나볼리십 + 팔보시클립 및 풀베스트란트를 위약 + 팔보시클립 및 풀베스트란트와 비교하여 유효성과 안전성을 평가하는 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험(2020.01.29.~2023.09.29., 데이터마감일)				
3상	**보조내분비치료 중 또는 완료 후 12개월 이내**	**이나볼리십 및 위약**: 9mg을 시작용량으로 28일 이상사례 발생	1차 유효성 PFS	1차 유효성평가 Inavo+Palbo+Fulv군 / Pbo+Palbo+Fulv군

<table>
<tr><th>단계</th><th>대상환자</th><th>투여약물/투여용량/
투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td>질병이 진행한 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성, HER2음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 남성 및 폐경 전/후 여성환자 (총 325명)

시험군(161명): 이나볼리십+ 팔보시클립+ 풀베스트란트
대조군:(164명): 위약+ 팔보시클립+ 풀베스트란트</td>
<td>에 따라 감량할 수 있음

팔보시클립: 28일 주기, 125mg QD 1~21일 경구투여, 7일 휴약

풀베스트란트: 1주기에 Day 1과 Day 15에 500mg 근육 주사, 이후에는 4주 간격으로 Day 1에 500mg 근육 주사</td>
<td>2차 유효성
OS, ORR, BOR, DOR, 임상 유익률, 통증 악화까지 시간(TTD), 신체 기능 TTD, 역할 기능 TTD, 전반적 건강 상태

안전성
AE, SAE, 활력징후, 신체검사, 임상실험실 검사, ECG 등</td>
<td>
<table>
<tr><th></th><th>(161명)</th><th>(164명)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">PFS</td><td>15.0개월</td><td>7.3개월</td></tr>
<tr><td colspan="2">HR 0.43
[95% CI 0.32, 0.59], p<0.0001</td></tr>
</table>
2차 유효성평가
<table>
<tr><th></th><th>Inavo+Palbo+Fulv군
(161명)</th><th>Pbo+Palbo+Fulv군
(164명)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">OS</td><td>42명</td><td>55명</td></tr>
<tr><td colspan="2">HR 0.64
[95%CI 0.43, 0.97], p=0.0338</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ORR</td><td>58.4%</td><td>25.0%</td></tr>
<tr><td colspan="2">Δ33.4% 증가[95%CI 23.3, 43.5]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">BOR</td><td>64.0%</td><td>29.9%</td></tr>
<tr><td colspan="2">Δ34.1%의 증가[95%CI 23.9, 44.3]</td></tr>
<tr><td>DOR</td><td>18.4개월</td><td>9.6개월</td></tr>
</table>
안전성
• 두 치료군 모두에서 환자 중 대다수(Inavo+Palbo+Fulv군 98.8% vs. Pbo+Palbo+Fulv군 100.0%)가 적어도 한 건의 AE를 보고했음. 가장 높은 등급 별로 3-4등급 AE의 발생률은 Inavo+Palbo+Fulv군(85.8%)과 Pbo+Palbo+Fulv군(82.1%) 간에 비슷했음. Inavo+Palbo+Fulv군 환자 6명(3.7%)과 Pbo+Palbo+Fulv군 환자 2명(1.2%)에서 사망을 유발한 AE가 보고되었으나, 시험약과 관련성은 없는 것으로 판단했음. Pbo+Palbo+Fulv군(10.5%)에 비해 Inavo+Palbo+Fulv군(24.1%)에서 SAE를 경험한 환자의 비율이 수치적으로 더 높았음
</td>
</tr>
</table>

[임상 설계]

■ 보조 내분비 요법 중 또는 완료 후 12개월 이내에 질병이 진행되었고 이전에 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 전신 요법을 받은 적이 없는 PIK3CA 변이 양성, HR 양성, HER2 음성, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에서 이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트 병용투여 시 유효성 및 안전성을 위약+팔보시클립+풀베스트란트 병용투여와 비교하는 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험

■ 시험군 또는 대조군으로 1:1 층화 무작위배정

* 층화인자 : 내장 질환 유무, 내분비 내성(유럽 의학종양학회 진행성 유방암 4[ESMO ABC4 가이드라인] 기준 일차 또는 이차[Cardoso et al. 2018]), 지리적 지역(북미/서유럽, 아시아, 기타)

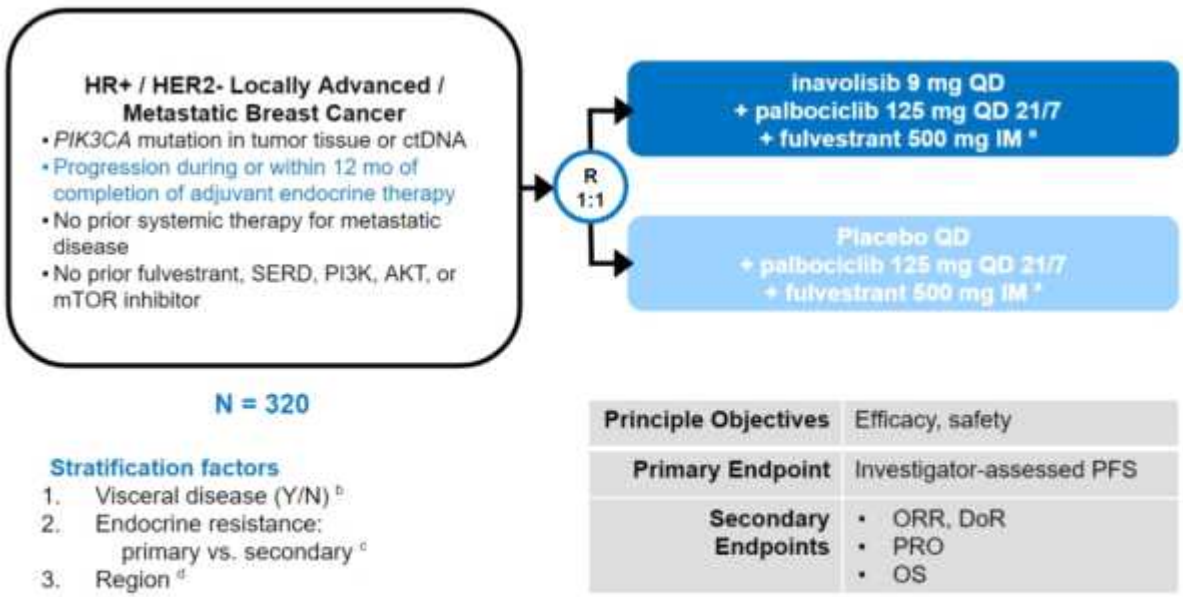
1) 시험군(이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트)

- 이나볼리십 : 제1주기 제1일부터 시작하여 각 28일 주기의 제1~28일에 9mg 정제 PO QD 투여
- 팔보시클립: 제1주기 제1일부터 시작하여 각 28일 주기의 제1~21일에 125mg 캡슐 또는 정제 PO QD 투여
- 풀베스트란트: 제1주기의 제1일 및 제15일과 각 후속 28일 주기의 제1일에, 또는 약 4주마다 500mg IM 투여

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

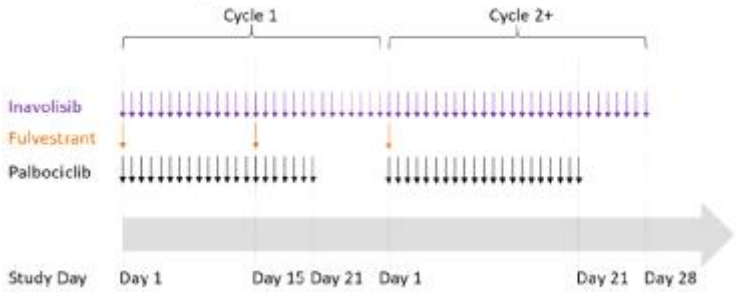
2) 대조군(위약+팔보시클립+풀베스트란트)

- 이나볼리십의 위약: 제1주기 제1일부터 시작하여 각 28일 주기의 제1~28일에 정제 PO QD 투여
- 팔보시클립: 제1주기 제1일부터 시작하여 각 28일 주기의 제1~21일에 125mg 캡슐 또는 정제 PO QD 투여
- 풀베스트란트: 제1주기의 제1일 및 제15일과 각 후속 28일 주기의 제1일에, 또는 약 4주마다 500mg IM 투여



a 풀베스트란트는 제1주기의 제1일 및 제15일과 각 후속 28일 주기의 제1일에, 또는 약 4주마다 투여한다.
b "내장"(예/아니요)이란 폐, 간, 뇌, 흉막 및 복막 병변을 지칭한다.
c 일차 내분비 요법 내성은 보조 내분비 요법 시작 첫 2년 중 재발로 정의된다. 이차 내분비 요법 내성은 보조 내분비 요법 시작 첫 2년 후 요법 지속 중 재발 또는 보조 내분비 요법 완료 후 12개월 이내 재발로 정의된다(4th ESO– European Society for Medical Oncology [ESMO] International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer [ABC 4]. Cardoso et al. 2018).
d 지역은 시험기관 위치에 따라 i) 북미/남유럽, ii) 아시아/태평양, iii) 기타로 층화된다.

그림 3 이나볼리십, 팔보시클립 및 풀베스트란트 투여 일정



■ 스크리닝 기간, 투여기간, 투여후 추적관찰 기간 및 생존 추적관찰기관으로 구성

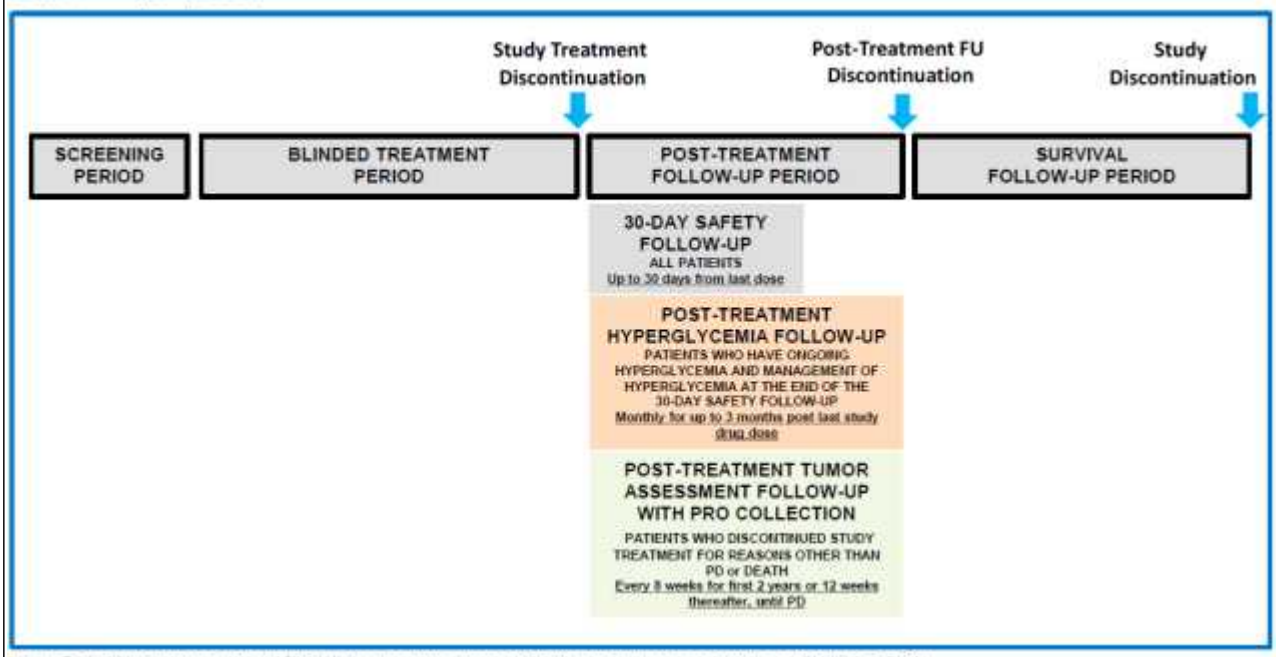
- 스크리닝 기간
- 투여기간 : 배정된 군에 따라 시험자의 판단상 명백한 질병 진행, 허용 불가능한 독성 발생, 환자의 동의 철회, 또는 시험 종료시까지 지속되었음
- 30일 안전성 추적관찰기간 : 시험요법 중단 후, 환자는 마지막 시험 요법 후 30일간(30일 추적관찰 방문 포함 30일 안전성 추적관찰) 또는 다른 항암 요법 시작 시까지(먼저 발생하는 시점 기준) 안전성 추적관찰을 받았음
- 투여 후 고혈당증 추적관찰 : 시험 요법 기간 중 고혈당증 치료를 위한 항고혈당제 투여 환자 및 30일

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

안전성 추적관찰 종료 시점에 고혈당증이 진행 중인 환자는 시험 요법 중단 이후 다른 항암 요법을 시작하는 경우에도, 매달 추가 안전성 추적관찰 평가("투여 후 고혈당증 추적관찰")를 공복 혈당의 베이스라인 수준 회복, 항고혈당제의 완전 하향 적정, 또는 시험 요법 마지막 투여 후 약 3개월까지 수행하였음

- PRO 수집과 함께 투여 후 종양 평가 추적관찰 : 질병 진행이나 사망 외의 사유로 활성 시험 요법을 중단하는 환자는 질병 진행 문서화 또는 다른 항암 요법 시작 시까지(먼저 발생하는 시점 기준) 무작위배정부터 첫 2년간 8주(±7일)마다 그리고 이후 12주(±7일)마다 수행되는 종양 평가를 지속하며, 해당 시점에 PRO 평가를 작성하였음("PRO 수집을 통한 투여 후 종양 평가 추적관찰").
- 생존 추적관찰 : 모든 환자는 이후 사망, 환자의 동의 철회, 추적관찰 실패, 또는 임상시험 종료 시까지 생존 추적관찰 기간에 진입하였음

그림 1 시험 기간 도식



FU=추적관찰(follow up); PD=진행 질병(progressive disease); PRO=patient-reported outcome(환자 보고 결과).

■ 외부 독립자료 모니터링 위원회(iDMC) :

- 첫 번째 환자 무작위배정부터 PFS의 일차 분석까지 안전성 자료를 평가하고 중간 분석을 수행하였음
- iDMC의 일차 책임은 이용 가능한 누적 안전성 자료를 면밀히 검토하고 임상시험 수행 조정, 등록 중단, 추가 중간 안전성 분석 수행, 선정/제외 기준 또는 안전성 평가 변경, 또는 시험대상자에게 부당한 위험 증거 발생 시 시험 종료에 대한 권고사항을 제공하는 역할을 하였음

■ 눈가림 독립 중앙 영상검토(BICR)

- 베이스라인 시점, 요법 기간 중, 질병 진행 시점, 시험 요법 중단 시점(질병 진행 시점과 다른 경우) 등에 입수한 모든 방사선 자료(예: 컴퓨터 단층촬영[CT] 스캔, 자기공명영상[MRI], 골 스캔) 및 피부 병변 사진을 촬영 2주 이내에 중앙 영상 공급자에게 보내 PFS에 대한 눈가림 독립 중앙 검토(BICR)를 하였음

[임상시험용의약품의 병용약물]

■ LHRH 작용제 :

- 폐경전/폐경 전후 여성 : LRHR 작용제 시험요법 시작 전 최소 2주 시점에 시작해야 했음
- 남성 : LHRH 작용제는 시험 시작 전 최소 2주 시점에 시작하는 것이 권장됨

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

- 허용 가능한 제제는 고세렐린 또는 류프롤라이드가 포함되며, 트립토렐린 또한 허용됨

■ 덱사메타손 구강 세정제 :

- 구내염/점막염 예방 및 치료에 혼합조제 무알코올 덱사메타손(0.5mg/5mL) 구강세정제 권장
- 시험요법과 동시 시작 및/또는 증상 첫 발생 시 대응적으로 8주간 하루 4회(10mL 2분간 헹군후 뱉음) 사용
- 추가 구강세정제제(예: 국소 마취, 항히스타민, 코르티코스테로이드, 제산제, 항진균 및/또는 항생제 병용) 또는 국소 코르티코스테로이드(예: 트리암시놀론 아세토나이드 0.05~0.5%, 플루오시놀론 아세토나이드 0.025~0.05%, 클로베타솔 프로피오네이트 0.025%)를 사용할 수 있음

■ 메트포르민 :

- 고혈당증을 경험하는 환자는 항고혈당제가 필요할 수 있다. 첫 번째로 선호되는 제제는 메트포르암
- 시험자의 재량에 따라 고혈당증 고위험 환자에 대해 제1주기 제1일에 예방적 메트포르민 사용을 시작할 수 있음

[주요 선정기준]

- 시험대상자 동의서 서명
- 시험대상자 동의서 서명 시점에 ≥만 18세 여성 또는 남성
- 여성의 경우, 다음 정의 중 하나 이상 충족 필요:
  - 다음 기준 중 하나 이상으로 정의되는 폐경 후 상태(Postmenopausal):
    ≥만 60세
    <만 60세이며 12개월의 무월경 기간 + 경구 피임제, 호르몬 대체 요법, 또는 고나도르핀 방출 호르몬 작용제나 길항제의 부재 상태에서 현지 실험실 평가를 통한 폐경 후 범위 내에 해당하는 난포자극 호르몬 및 혈장 또는 혈청 에스트라디올 수치
    Age < 60 years and 12 months of amenorrhea plus follicle-stimulating hormone and plasma or serum estradiol levels within postmenopausal range by local laboratory assessment in the absence of oral contraceptive pills, hormone replacement therapy, or gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist
    문서화된 양측 난소절제술(제1주기 제1일 첫 투여 및 베이스라인 수준으로의 회복 전 ≥14일)
    Documented bilateral oophorectomy (≥14 days prior to first treatment on Day 1 of Cycle 1 and recovery to baseline)
  - 폐경 전(Premenopausal) 또는 폐경 전후(perimenopausal)(즉, 폐경 후 기준 미충족) 및 다음 기준 충족:
    제1주기 제1일 최소 2주 전에 시작하여 시험 요법 기간 중 지속적으로 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH) 작용제 요법(예: 고세렐린 또는 류프롤라이드) 투여
    Treatment with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist therapy (e.g., goserelin or leuprolide) beginning at least 2 weeks prior to Day 1 of Cycle 1 and continuing for the duration of study treatment
  - 남성의 경우, 제1주기 제1일 최소 2주 전에 시작하여 시험 요법 기간 중 지속적으로 LHRH 작용제 요법(예: 고세렐린 또는 류프롤라이드) 투여 권장
    If male, recommendation of treatment with LHRH agonist therapy (e.g., goserelin or leuprolide) beginning at least 2 weeks prior to Day 1 of Cycle 1 and continuing for the duration of study treatment
- 수술 또는 근치적 방사선 요법으로 치유 불가능하며 조직학 또는 세포학적으로 확인된 국소 진행성 또는 전이성의 유방 선암종
  Histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the breast that is locally advanced or metastatic and is not amenable to surgical or radiation therapy with curative intent
- 미국 임상종양학회/미국 병리학회(ASCO/CAP) 가이드라인에 따라 문서화된 에스트로겐 수용체 양성 및/또는 프

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
로게스테론 수용체 양성 종양: 최근 종양 생검 및 현지 평가를 기초로 하여 종양 세포 염색 양성 ≥1%로 정의 Documented estrogen receptor-positive and/or progesterone receptor-positive tumor according to American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) guidelines, defined as ≥1% of tumor cells stained positive based on the most recent tumor biopsy and assessed locally ▪ ASCO/CAP 가이드라인에 따라 문서화된 HER2 음성 종양: HER2 면역조직화학(IHC) 점수 0 또는 1+, 또는 HER2 유전자 증폭 부재를 나타내는 음성 형광, 색소, 은 제자리 부합화 검사 동반 IHC 점수 2+, 또는 최근 종양 생검 및 현지 평가를 기초로 한 HER2/CEP17 비율 <2.0 Documented HER2-negative tumor according to ASCO/CAP guidelines, defined as a HER2 immunohistochemistry (IHC) score of 0 or 1+, or an IHC score of 2+ accompanied by a negative fluorescence, chromogenic, or silver in situ hybridization test indicating the absence of HER2 gene amplification, or a HER2/CEP17 ratio of < 2.0 based on the most recent tumor biopsy and assessed locally ▪ 생체표지자 적합성 확인: PIK3CA 돌연변이 종양 상태를 문서화한 혈액의 중앙 검사 또는 혈액 또는 종양 조직의 현지 검사 중 하나의 유효한 결과 Confirmation of biomarker eligibility: valid results from either central testing of blood or local testing of blood or tumor tissue documenting PIK3CA-mutant tumor status			

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

적합한 *PIK3CA* 돌연변이는 다음과 같이 정의된다.
Eligible *PIK3CA* mutations are defined as follows:

H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y	**G1049**A/C/D/R/S
E545A/D/G/K/L/Q/R/V	**E453**A/D/G/K/Q/V
E542A/D/G/K/Q/R/V	**K111**N/R/E
Q546E/H/K/L/P/R	**G106**A/D/R/S/V
N345D/H/I/K/S/T/Y	**G118**D
C420R	**R88**Q
M1043I/T/V	

적합한 *PIK3CA* 돌연변이 확인을 위한 중앙 검사는 Foundation Medicine, Inc.에서 수행되는 F1LCDx 분석이다. 이를 이용할 수 없는 지역에서는 의뢰자가 지정한 대체 중앙 검사 실험실로 검체가 제출된다.
The central test for identification of eligible *PIK3CA* mutations is the *F1LCDx* Assay performed at Foundation Medicine, Inc.. In localities where this is not available, samples will be submitted to an alternative, Sponsor-designated central testing laboratory.

모든 환자는 등록 요인이 현지 검사 결과든 중앙 검사 결과든 상관없이 새롭게 채취한 투여 전 혈액 검체를 제출해야 한다.
All patients are required to submit a freshly collected pre-treatment blood sample, whether patients are enrolled by local or central test results.

혈액 또는 종양 조직의 현지 검사는 CLIA 인증 또는 동등한 실험실에서 의뢰자 사전 승인 PCR 또는 NGS 기반 분석을 사용하는 방식으로만 수행될 수 있다. *PIK3CA* 돌연변이 결과의 전체 실험실 보고서를 이용 가능해야 하며 확인을 위해 제출해야 한다.
Local tests of blood or tumor tissue may only be performed using a Sponsor pre-approved PCR- or NGS–based assay at a CLIA–certified or equivalent laboratory. The full laboratory report of the *PIK3CA* mutation result must be available and submitted for confirmation.

혈액에 대해 보고된 현지 검사 결과는 환자의 최근 항암 요법 종료 후 채취한 환자의 전이성 질병 상태를 나타내는 혈액 검체를 바탕으로 해야 한다.
Local test results reported from blood should be from a blood specimen representative of patient's metastatic disease state, collected after conclusion of patient's most recent anti-cancer therapy.

종양 조직에 대해 보고된 현지 검사 결과는 가능한 한 환자의 전이성 질병 상태를 바탕으로 해야 한다.
Local test results reported from tumor tissue should be from the patient's metastatic disease state whenever possible.

- 신선(선호) 또는 보관 종양 조직 검체 제공 동의. 최근 채취 및 이용 가능 종양 조직에서 채취하고, 가능한 한 질병의 전이성 부위에서 채취한 검체가 선호된다. 검체 요건은 실험실 매뉴얼을 참조한다.
  Consent to provide fresh (preferred) or archival tumor tissue specimen. It is preferred that the specimen be from the most recently collected and available tumor tissue, and whenever possible, from a metastatic site of disease. See the laboratory manual for specimen requirements.
- 환자는 보조 내분비 요법 중 또는 아로마타제 억제제 또는 타목시펜을 이용한 보조 내분비 요법 완료 후 12개월 이내에 진행을 보였어야 한다.
  Patients must have progressed during adjuvant endocrine treatment or within 12 months of completing adjuvant endocrine therapy with an aromatase inhibitor or tamoxifen
  수술 전 또는 수술 후 보조요법의 일부로 사이클린 의존성 키나아제(CDK) 4/6 억제제가 포함된 경우, 진행 사례는 수술 전 또는 수술 후 보조요법의 CDK4/6 억제제 부분 완료 후 >12개월에 나타나야 한다.
  If a cyclin-dependent kinase (CDK4/6) inhibitor was included as part of neoadjuvant or adjuvant therapy, progression event must be > 12 months since completion of CDK4/6 inhibitor portion of neoadjuvant or adjuvant therapy.
- RECIST v1.1에 따른 측정 가능 질병 Measurable disease per RECIST v1.1

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

평가 가능한 골 한정 질병이 있는 환자는 적합하지 않으나, 골 한정 질병이지만 용균성 또는 용균성/분쇄형 혼합 병변이 있고, RECIST v1.1 기준으로 하나 이상의 측정 가능한 연조직 요소가 있는 환자는 적합할 수 있다.
Patients with evaluable bone-only disease are not eligible; disease that is limited to bone but has lytic or mixed lytic/blastic lesions and at least one measurable soft-tissue component per RECIST v1.1 may be eligible.

- 내분비 기반 요법(예: 팔보시클립 및 풀베스트란트) 치료는 국내 또는 현지 치료 가이드라인에 따라 시험 등록 시점에 권장된다.
  Treatment with endocrine-based therapy (e.g., palbociclib and fulvestrant) is recommended at time of entry into the study, as per national or local treatment guidelines
- 가임 여성의 경우: 아래 설명된 대로 금욕(이성 성교 금지)하거나 피임법을 사용하는 데 동의하고 난자를 기증하지 않는다는 데 동의: For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraception, and agreement to refrain from donating eggs, as defined below:
- 여성은 투여 기간 동안 그리고 시험 요법 마지막 투여 후 60일 이상 금욕을 유지하거나 연간 실패율 <1%의 비호르몬 피임법을 사용해야 한다. 풀베스트란트의 현지 처방 정보를 기준으로 환자는 풀베스트란트 마지막 투여 후 최대 2년간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고될 수 있다. 여성은 해당 기간 동안 난자를 기증하지 않아야 한다.
  - 초경을 했으며 폐경 후 상태(폐경 이외의 식별된 원인이 없는 연속 ¤12개월의 무월경)에 도달하지 않았고 수술(즉, 난소, 난관 및/또는 자궁 제거)을 통하거나 시험자가 판단하는 다른 원인(예: 뮐러관 무발생[Müllerian agenesis])에 의해 영구 불임이 아닌 여성은 가임 여성으로 간주된다. 가임에 대한 정의는 현지 가이드라인 또는 규정에 따라 수정될 수 있다.
  - 연간 실패율 <1%인 비호르몬 피임법의 예는 양측 난관 결찰술, 남성 불임술 및 코퍼 자궁내 장치 등이다.
  - 임상시험 기간 및 환자가 선호하는 평상시의 생활습관을 고려하여 성적인 금욕의 신뢰 가능성을 평가해야 한다. 주기적 금욕(예: 날짜, 배란, 증상-체온, 또는 배란 후 금욕법) 및 체외사정은 허용되는 피임법이 아니다. 현지 가이드라인 또는 규정에 따라 요구되는 경우, 현지에서 인정되는 허용 가능 피임법 및 금욕의 신뢰 가능성에 대한 정보가 현지 시험대상자 동의서에 설명될 것이다.
- 남성의 경우: 아래 설명된 대로 금욕(이성 성교 금지)하거나 콘돔을 사용하는 데 동의하고 정자를 기증하지 않는다는 데 동의
  가임 여성 파트너 또는 임신한 여성 파트너가 있는 남성은 배아에 대한 노출을 피하기 위해 투여 기간 중 및 시험 요법 마지막 투여 후 98일 이상 금욕을 유지하거나 콘돔을 사용해야 한다. 풀베스트란트의 현지 처방 정보를 기준으로 환자는 풀베스트란트 마지막 투여 후 최대 2년간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고될 수 있다. 남성은 해당 기간 동안 정자를 기증하지 않아야 한다.
  임상시험 기간 및 환자가 선호하는 평상시의 생활습관을 고려하여 성적인 금욕의 신뢰 가능성을 평가해야 한다. 주기적 금욕(예: 날짜, 배란, 증상-체온, 또는 배란 후 금욕법) 및 체외사정은 허용되는 피임법이 아니다. 현지 가이드라인 또는 규정에 따라 요구되는 경우, 금욕의 신뢰 가능성에 대한 정보가 현지 시험대상자 동의서에 설명될 것이다.
- 동부협력종양학그룹(ECOG) 수행 상태 0 또는 1
- 기대 수명 > 6개월 Life expectancy of > 6 months
- 아래 설명된 대로 시험 요법 시작 전 14일 이내의 적합한 혈액학 또는 장기 기능:
  - 절대 호중구수 ≥ 1500/μL
  - 헤모글로빈 ≥ 9g/dL
  - 혈소판수 ≥ 100,000/μL
  - 공복 혈당 < 126mg/dL(<7.0mmol/L) 및 HbA1c < 6.0%(< 42 mmol/mol)
    베이스라인의 공복 혈당이 ≥100mg/dL(≥5.5mmol/L)(즉, 전당뇨병 역치)인 환자는 미국 당뇨병협회 가이드라인에 따른 생활습관 변경 즉, 식이 개선(예: 빈번한 소식, 저탄수화물식, 고섬유질, 균형 잡힌 일일 탄수화물 섭취, 대식 1회 대신 소식 3회와 가벼운 간식 2회) 및 운동이 권장된다. 내분비 전문의 또는 당뇨

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

병 전문의 상담이 매우 권장된다.
- 총 빌리루빈 ≤ 1.5x 정상 상한(ULN)(길버트병의 경우 < 3x ULN)
- 혈청 알부민 ≥ 2.5g/dL(25g/L)
- AST 및 ALT ≤ 2.5x ULN; 단, 다음은 예외:
  간 전이가 문서화된 환자의 경우 AST 및/또는 ALT ≤ 5.0xULN 가능
- 알칼린 포스파타아제(ALP) ≤ 2.5xULN; 단, 다음은 예외:
  간 또는 골 전이가 문서화된 환자의 경우 ALP ≤ 5.0x ULN 가능
- Cockcroft-Gault 사구체 여과율 추정 기준 크레아티닌 청소율 ≥50mL/min
  Creatinine clearance ≥ 50 mL/min on the basis of the Cockcroft-Gault glomerular filtration rate estimation

$$\frac{(140 - age) \text{ x } (weight\ in\ kg) \text{ x } (0.85\ if\ female)}{72 \text{ x } (serum\ creatinine\ in\ mg/dL)}$$

- INR < 1.5 x ULN 및 aPTT < 1.5
  와파린 또는 유사 제제(비타민 K 길항제 등과 같은)를 이용한 항응고 요법이 필요한 환자의 경우 안정 INR 2~3이 요구된다. 인공심장판막에 대해 항응고 요법이 필요한 경우 안정 INR 2.5~3.5가 허용된다. 풀베스트란트의 현지 처방 정보를 참조한다.

▪ 시험자가 판단하기에 모든 시험 관련 절차(환자 보고 평가변수 완료 포함)를 준수할 능력이 있고 그러한 의향이 있음
▪ 중국에서 등록하는 환자: 현재 중국 본토 거주자이고 중국인 후손임

[주요 제외기준]

▪ 화생 유방암 Metaplastic breast cancer
▪ 모든 연수막 질병 또는 암종수막염 이력
  Any history of leptomeningeal disease or carcinomatous meningitis
▪ 모든 이전 전이성 유방암 전신 요법
  Any prior systemic therapy for metastatic breast cancer
▪ 풀베스트란트 또는 모든 선택적 에스트로겐 수용체 분해제를 이용한 이전 치료.
  단, 수술 전 보조 요법의 일부인 경우에 한해 6개월 이하의 기간 동안 풀베스트란트 또는 다른 선택적 에스트로겐 수용체 분해제를 투여받은 환자는 예외로 함
  Prior treatment with fulvestrant or any selective estrogen-receptor degrader, with the exception of patients that have received fulvestrant or any selective estrogen-receptor degrader as part of neoadjuvant therapy only and with treatment duration of no longer than 6 months
▪ 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(PI3K), 단백질 키나아제 B (AKT) 또는 포유류 라파마이신 표적(mTOR) 억제제, 또는 PI3K-AKT-mTOR 경로 억제 작용기전이 있는 모든 제제를 이용한 이전 치료
  Prior treatment with any phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), protein kinase B (AKT), or mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor, or any agent whose mechanism of action is to inhibit the PI3K-AKT-mTOR pathway
▪ 국내 또는 현지 치료 가이드라인(예: 내장발증 환자)에 따라 시험 참여 시점에서 세포독성 화학요법 치료에 적합 Appropriate for treatment with cytotoxic chemotherapy at time of entry into the study, as per national or local treatment guidelines (e.g., patients with visceral crisis)
▪ 시험 참여 시점에 진행 중인 전신 요법을 요하는 제2형 당뇨병; 또는 모든 제1형 당뇨병 이력
  Type 2 diabetes requiring ongoing systemic treatment at the time of study entry; or any history of Type 1 diabetes

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

3.3.3 당뇨병 환자 제외에 대한 이론적 근거

전신 치료가 필요한 제1형 당뇨병 또는 제2형 당뇨병 환자는 본 시험에서 제외되며 공복 혈당 수치(<126mg/dL [<7.0mmol/L]) 및 당화헤모글로빈(HbA_{1c})(< 6.0%[<42 mmol/mol])을 기준으로 당뇨병 위험이 있는 환자는 추가적으로 등록이 제한된다.

PI3K/AKT/mTOR 경로의 억제가 인슐린 신호 경로를 저해하므로, 당 흡수 및 글리코겐 합성은 주요 경로 결절(PI3Kα 포함) 억제 요법으로 빈번하게 저해된다(Saltiel and Kahm 2001). 또한 PI3Kα는 당 항상성 유지에 중요한 역할을 한다(Engelman et al. 2006; Foukas et al. 2006; Luo et al. 2006). 결과적으로, PI3K/AKT/mTOR 경로의 억제는 환자에서 고혈당증으로 발현되는 당 조절 소실로 이어질 수 있다. PI3K/AKT/mTOR 경로 표적 임상시험의 고혈당증 발생 및 중증도 메타분석(Geuna et al. 2015)은 mTOR, AKT 또는 PI3K 표적 억제제 이용 시 중증(≥3등급) 고혈당증 유병률을 설명하였다. PI3Kα 억제에 대한 임상 경험은 고혈당증이 일반적으로 조기 발병하고(PI3Kα 억제제 투여 첫 1~2주 이내) 경구 항고혈당제(예: 메트포르민)로 관리 가능하며, 가끔 짧은 투여 일시중단을 동반함을 제시하였다. 제1형 또는 제2형 당뇨병 환자를 포함하여 PI3K 억제제 요법 시작 전 고혈당증 소인이 있는 환자에 대한 유익-위험은 자세히 알려져 있지 않다. 지금까지 의뢰자가 이나볼리십을 이용한 당뇨병 환자 치료에 대해 수집한 임상 자료는 제한적이기 때문에, 그러한 환자는 동일한 시기에 수행되는 여러 시험에서 더 많은 임상 정보가 수집되고 검토될 때까지 제3상 시험에서 제외된다.

- 알약 복용 또는 IM 주입 불가능 또는 거부
  Inability or unwillingness to swallow pills or receive IM injections
- 흡수장애 증후군 또는 장관 흡수를 간섭하는 기타 상태
  Malabsorption syndrome or other condition that would interfere with enteral absorption
- 알려지고 치료되지 않은, 또는 활성 CNS 전이(진행 중이거나 증상 조절을 위한 항경련제 또는 코르티코스테로이드가 필요한 경우). 치료된 CNS 전이 이력이 있는 환자는 다음 기준에 모두 부합하는 경우 적합하다.
  Known and untreated, or active CNS metastases (progressing or requiring anticonvulsants or corticosteroids for symptomatic control). Patients with a history of treated CNS metastases are eligible, provided they meet all of the following criteria:
  - CNS 외부의 측정 가능 질병 Measurable disease outside the CNS
  - CNS 전이에 대한 요법으로서의 코르티코스테로이드와 관련하여 진행 중인 요건이 없고, 등록 전 ≥2주 동안 코르티코스테로이드를 중단했으며 CNS 전이에 기인하여 진행 중인 증상 없음
    No ongoing requirement for corticosteroids as therapy for CNS metastases, with corticosteroids discontinued for ≥ 2 weeks prior to enrollment and no ongoing symptoms attributed to CNS metastases
  - CNS 대상 요법 완료 시 방사선적으로 개선이 나타나고 CNS 대상 요법 완료와 스크리닝 방사선 평가 사이 중간 진행의 증거가 없음
    Radiographic demonstration of improvement upon the completion of CNS-directed therapy and no evidence of interim progression between the completion of CNS-directed therapy and the screening radiographic assessments
  - 방사선요법 완료 후 ≥4주 동안 스크리닝 CNS 방사선 평가
    Screening CNS radiographic assessments ≥ 4 weeks since completion of radiotherapy
  - 두개내 출혈 또는 척수 출혈 이력 없음
    No history of intracranial hemorrhage or spinal cord hemorrhage
- 조절되지 않는 흉막 삼출이나 심막 삼출, 격주 간격 또는 보다 빈번한 반복 배액술을 요하는 복수
  Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures biweekly or more frequently
  - 환자가 절차에서 적절하게 회복되고 혈역학적으로 안정적이며 증상이 개선된 경우 유치 흉막 또는 복부 카

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

테터가 허용될 수 있다.
Indwelling pleural or abdominal catheters may be allowed, provided the patient has adequately recovered from the procedure, is hemodynamically stable and symptomatically improved.

- 제1주기 제1일 전 7일 이내에 정맥내(IV) 항생제를 요하는 중대한 감염
  Serious infection requiring intravenous (IV) antibiotics within 7 days prior to Day 1 of Cycle 1
- 시험자의 판단상 시험 기간 중 해당 상태에 기인한 시력 상실 예방 또는 치료를 위한 의학적 또는 수술적 중재를 요하는 모든 병발 안구 또는 안내 질환(예: 백내장 또는 당뇨병성 망막병증)
  Any concurrent ocular or intraocular condition (e.g., cataract or diabetic retinopathy) that, in the opinion of the investigator, would require medical or surgical intervention during the study period to prevent or treat vision loss that might result from that condition
- 어느 쪽 눈에서든 활성 염증성(예: 포도막염 또는 유리체염) 또는 감염성(예: 결막염, 각막염, 공막염, 또는 안구내염) 질환 발생 또는 어느 쪽 눈에서든 특발성 또는 자가면역 관련 포도막염 이력 존재
  Active inflammatory(e.g., uveitis or vitritis) or infectious(e.g., conjunctivitis, keratitis, scleritis, or endophthalmitis) conditions in either eye or history of idiopathic or autoimmune-associated uveitis in either eye
- 일일 보충 산소 필요 Requirement for daily supplemental oxygen
- 폐렴을 포함한 증상성 활성 폐 질환 Symptomatic active lung disease, including pneumonitis
- 활성 염증성 장 질환(예: 크론병 또는 궤양성 대장염) 또는 그 이력 History of or active inflammatory bowel disease (e.g., Crohn's disease or ulcerative colitis)
  - 현재 염증성 장 질환으로 인해 면역억제제(예: 술파살라진계)를 투여 중인 환자는 활성 질병이 있는 것으로 간주되므로 부적합하다. Patients currently receiving immunosuppressants for inflammatory bowel disease (e.g., sulfasalazines) are considered to have active disease and are thus ineligible.
- 모든 활성 장 염증(게실염 포함) Any active bowel inflammation (including diverticulitis)
- 지속적 비스포스포네이트 또는 데노수맙 요법 사용을 요하는 증상성 고칼슘혈증
  Symptomatic hypercalcemia requiring continued use of bisphosphonate or denosumab therapy
- 골 전이 또는 골감소증/골다공증을 위한 비스포스포네이트 및 데노수맙 요법은 허용된다.
  Bisphosphonate and denosumab therapy for bone metastases or osteopenia/osteoporosis is allowed.
- 중증 간장애(Child-Pugh Class B/C)를 포함한 임상적으로 유의한 활성 간 질환(바이러스성 또는 기타 간염, 현재 알코올 남용, 또는 간경변증 포함)
  Clinically significant and active liver disease, including severe liver impairment (Child-Pugh Class B/C), viral or other hepatitis, current alcohol abuse, or cirrhosis
- 알려진 HIV 감염 Known HIV infection
  시험기관은 현지 규정에 따라 허용되는 경우 스크리닝 중 HIV 검사를 포함시켜야 한다. Sites should include an HIV test during screening, as allowed per local regulations.
- 임상시험용 의약품 사용에 금기가 되거나 결과 해석에 영향을 미치거나 환자의 치료 합병증 위험을 높일 수 있는 질병이나 상태라고 합리적으로 의심할 수 있는 현재 중증이며 조절되지 않는 전신 질환(예: 임상적으로 유의한 심혈관, 폐, 대사 또는 감염성 질환) 또는 다른 모든 질병, 활성 또는 조절되지 않는 폐 기능장애, 대사 기능장애, 신체 검사 관찰결과, 또는 임상 실험실 관찰결과가 있는 경우
  Current severe, uncontrolled systemic disease (e.g., clinically significant cardiovascular, pulmonary, metabolic, or infectious disease) or any other diseases, active or uncontrolled pulmonary dysfunction, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding giving reasonable suspicion of a disease or condition that contraindicates the use of an investigational drug, that may affect the interpretation of the results, or that renders the patient at high risk from treatment complications
- 무작위배정 전 2주 이내에 화학요법, 방사선요법, 또는 모든 기타 항암 요법 수행
  Chemotherapy, radiotherapy, or any other anti-cancer therapy within 2 weeks before randomization
- 무작위배정 전 4주 이내에 임상시험용 의약품 투여

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Investigational drug(s) within 4 weeks before randomization

- 골수의 ≥25%에 대한 이전 방사선요법, 또는 조혈 줄기세포 또는 골수 이식
  Prior radiotherapy to ≥ 25% of bone marrow, or hematopoietic stem cell or bone marrow transplantation
- 이전 요법에서 해결되지 않은 독성(얼굴 홍조, 탈모 및 ≤2등급 말초신경병증 제외) Unresolved toxicity from prior therapy, except for hot flashes, alopecia, and Grade ≤2 peripheral neuropathy
- 스크리닝 전 5년 이내의 다른 악성종양 병력(적절히 치료된 자궁경부 제자리암종, 비흑색종 피부세포암종 또는 1기 자궁암을 포함하나 이에 국한되지 않는 재발 위험이 매우 낮은 암 제외). 의학 모니터와 상의할 수 있다.
  History of other malignancy within 5 years prior to screening, except for cancers with very low risk of recurrence including, but not limited to, appropriately treated carcinoma in situ of the cervix, non-melanoma skin carcinoma, or Stage I uterine cancer. The Medical Monitor is available for consultation.
- 다음을 비롯하여 임상적으로 유의한 활성 심혈관 기능장애 또는 그 이력:
  History of or active clinically significant cardiovascular dysfunction, including the following:
  - 시험 요법 첫 투여 전 6개월 이내의 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작 이력
    History of stroke or transient ischemic attack within 6 months prior to first dose of study treatment
  - 시험 요법 첫 투여 전 6개월 이내의 심근경색 이력
    History of myocardial infarction within 6 months prior to first dose of study treatment
  - 뉴욕 심장학회 3등급 또는 4등급 심장 질환 또는 약물을 요하는 울혈성 심부전
    New York Heart Association Class III or IV cardiac disease or congestive heart failure requiring medication
  - 조절되지 않는 부정맥, 약물을 요하는 활성 심실 부정맥 또는 그 이력
    Uncontrolled arrhythmias, history of or active ventricular arrhythmia requiring medication
  - 증상성 또는 불안정 부정맥인 관상동맥 심장 질환
    Coronary heart disease that is symptomatic or unstable angina
  - 선천성 긴 QT 증후군 또는 >30분 간격의 ECG 최소 2회로 입증된 Fridericia 공식 >3470ms로 보정된 QT 간격, 또는 돌발성 급사 또는 긴 QT 증후군 가족력
    Congenital long QT syndrome or QT interval corrected through use of Fridericia's formula > 470 ms demonstrated by at least two ECGs > 30 minutes apart, or family history of sudden unexplained death or long QT syndrome
- 임상적으로 유의한 전해질 이상(예: 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘혈증)
  Clinically significant electrolyte abnormalities (e.g., hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia)
- 프레드니손 일일 ≥10mg 또는 상응 용량의 기타 항염 코르티코스테로이드제 또는 만성 질환용 면역억제제를 이용한 만성 코르티코스테로이드 요법
  Chronic corticosteroid therapy of ≥ 10 mg of prednisone per day or an equivalent dose of other anti-inflammatory corticosteroids or immunosuppressants for a chronic disease
- GDC-0077/위약, 팔보시클립, 또는 풀베스트란트 제형 성분에 대한 알레르기 또는 과민반응
  Allergy or hypersensitivity to components of the GDC-0077/placebo, palbociclib, or fulvestrant formulations
- 시험 요법 시작 전 1주일 또는 약물 제거 반감기 5배 기간 이내에(긴 기간 기준) 강력한 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 유도제 또는 강력한 CYP3A4 억제제 투여
  Treatment with strong cytochrome P450 (CYP) 3A4 inducers or strong CYP3A4 inhibitors within 1 week or 5 drug-elimination half-lives, whichever is longer, prior to initiation of study treatment
- 임상시험 기간 중 또는 시험 요법 마지막 투여 후 60일 이내에 임신, 수유 또는 모유수유 중이거나 임신 계획이 있는 여성(풀베스트란트의 현지 처방 정보를 기준으로 환자는 풀베스트란트 마지막 투여 후 최대 2년간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고될 수 있음)
  Pregnant, lactating, or breastfeeding, or intending to become pregnant during the study or within 60 days after the final dose of study treatment (based on local prescribing information for fulvestrant, patients may be advised to use an effective means of contraception for up to 2 years after the last

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

dose of fulvestrant)

- 가임 여성(난관 결찰술 수행 여성 포함)은 시험 요법 시작 전 14일 이내에 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.
  Women of childbearing potential (including those who have had a tubal ligation) must have a negative serum pregnancy test result within 14 days prior to initiation of study treatment.
- 제1주기 제1일 전 28일 이내에 대수술 또는 유의한 외상성 손상을 겪었거나, 시험 요법 과정에서 대수술이 필요할 것으로 예상됨
  Major surgical procedure, or significant traumatic injury, within 28 days prior to Day 1 of Cycle 1 or anticipation of the need for major surgery during the course of study treatment
- 시험 요법 첫 투여 전 <7일 이내의 소수술
  Minor surgical procedures < 7 days prior to first dose of study treatment
- 환자는 적절한 상처 치유를 포함하여 수술에서 충분히 회복되어야 한다.
  Patients must have sufficiently recovered from surgery, including adequate wound healing.

[목표 시험대상자] 320명

■ 유의수준 0.05 수준에서 양측 log-rank 검정, 시험군 vs 대조군의 Hazard ratio 0.65를 확인(중앙값 PFS 11-16.9 개월 개선)하기 위해 85% 검정력, PFS 지수 분포, 연간 중도탈락률 15% 가정

⇒ 일차 분석을 위한 85% 검정력을 달성하려면 PFS 194건 필요함.

PFS 위험비에 대한 최소 검출 가능한 차이는 0.754(즉 중앙값 PFS 11~14.6개월 개선)

■ 320명 중 PIK3CA 돌연변이가 중앙 중앙 F1LCDx 분석으로 확인되지 않은 환자는 최대 60명까지 허용됨. PIK3CA 돌연변이(하나 이상)의 존재가 중앙 F1LCDx 분석으로 확인된 환자는 260명 이상으로 계획

[평가변수]

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Endpoint	Definition	Assessment Time Points
Primary Endpoint		
INV-PFS	Time from randomization to the first occurrence of disease progression or death from any cause (whichever occurred first), as determined by the investigator according to RECIST v1.1	**Tumor assessment:** Post-baseline tumor assessments were performed every 8 weeks (±7 days) during the first 2 years of study treatment and every 12 weeks (±7 days) thereafter. At screening: bone scans or other institutional standard bone imaging were acquired.
Key Secondary Endpoints		
OS	Time from randomization to death from any cause	Every 3 months until death, loss to follow-up, withdrawal of consent, or study termination by the Sponsor, whichever occurred first.
ORR	Proportion of patients with a CR or PR on two consecutive occasions ε 4 weeks apart, as determined by the investigator according to RECIST v1.1	Same as tumor assessments above
BOR rate	Proportion of patients with a CR or PR, as determined by the investigator according to RECIST v1.1	Same as tumor assessments above
DOR	Time from the first occurrence of a CR or PR to the first occurrence of disease progression or death from any cause (whichever occurred first), as determined by the investigator according to RECIST v1.1	Same as tumor assessments above
CBR	Proportion of patients with a CR, PR, and/or stable disease for at least 24 weeks, as determined by the investigator according to RECIST v1.1	Same as tumor assessments above

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Supportive Secondary Endpoints		
TTCD in Pain	Time from randomization to the first documentation of a ≥ 2-point increase from baseline on the "worst pain" item from the BPI-SF held for at least two consecutive cycles, or an initial increase followed by death or treatment discontinuation within three weeks from the last assessment	**BPI-SF:** At baseline (i.e., Day 1 of Cycle 1), on planned Day 1 of Cycles 2 and 3, at planned Day 1 of every other cycle starting at Cycle 5 (i.e., Cycle 5, Cycle 7, etc.), at the treatment discontinuation visit; Post-treatment follow-up: every 8 weeks during the first 2 years, then every 12 weeks thereafter until PD; 90-day/3-month mark following PD.
Supportive Secondary Endpoints		
TTCD in Physical Function, Role Function and HRQoL	Time from randomization to the first documentation of a ≥ 10-point decrease from baseline in the EORTC QLQ-30 function and GHS/QoL scales (items 1-5; items 6 and 7; and items 29 and 30, respectively) held for at least two consecutive cycles, or an initial increase followed by death or treatment discontinuation within three weeks from the last assessment	**EORTC QLQ-C30:** At baseline (i.e., Day 1 of Cycle 1), on planned Day 1 of Cycles 2 and 3, at planned Day 1 of every other cycle starting at Cycle 5 (i.e., Cycle 5, Cycle 7, etc.), at the treatment discontinuation visit; Post-treatment follow-up: every 8 weeks during the first 2 years, then every 12 weeks thereafter until PD; 90-day/3-month mark following PD.
Exploratory Endpoints		
Proxy for PFS2	Time from randomization to end or discontinuation of next-line treatment, or death from any cause (whichever occurred first)	Same as OS
Time to first SRE	Time from randomization to the first occurrence of an SRE. An SRE is a pathologic fracture, radiation therapy to bone, cancer-related surgery to bone, or spinal cord compression.	At the clinical visits
Mean and mean change from baseline scores in PRO endpoints [a]	--	**EORTC QLQ-C30, BPI-SF:** Same as above **EORTC QLQ-BR23** At baseline, planned Day 1 of Cycles 5, 11, 17 and every 6 cycles thereafter (e.g., Cycle 23, Cycle 29) through planned Cycle 47 Day 1, at the treatment discontinuation visit; Post-treatment follow-up: every 8 weeks during the first 2 years, then every 12 weeks thereafter until PD; 90-day/3-month mark following PD.

[일차 유효성 평가변수 분석방법]

■ PFS : RECIST v1.1에 따라 무작위배정부터 질병 진행 첫 발생 또는 모든 원인에 의한 사망 시점까지(먼저 발생하는 시점 기준)의 시간으로 정의

- 질병 진행 또는 사망 발생이 없는 환자의 자료는 마지막 종양 평가 시점(또는 베이스라인 방문 후 종양 평가가 수행되지 않은 경우 무작위배정일)에 중도절단됨

■ 일차 평가변수 분석은 PFS 분포의 동등성을 확인함

H0: PFS inavolisib plus palbociclib and fulvestrant = PFS placebo plus palbociclib and fulvestrant

versus

H1: PFS inavolisib plus palbociclib and fulvestrant ≠ PFS placebo plus palbociclib and fulvestrant

- 투여군은 양측 층화 로그순위 검정을 사용하여 비교됨. 비층화 로그순위 검정결과도 제시됨
- 각 투여군의 생존 곡선은 Kaplan-Meier 추정법으로 추정됨/ 또한 Kaplan-Meier 접근법을 사용해 각 투여군의 RFS 중앙값을 추정함. 요법 영향은 층화된 Cox 비례-위험 회귀에서 산출된 위험비를 통해 정

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

량됨.

- 민감성 분석은 독립적 중앙 반응 검토를 기초로 종양 PIK3CA 돌연변이 상태가 혈액 중앙 검토에서 확인된 환자에서만 수행됨

[이차 유효성 평가변수 분석방법]

■ OS 중간 분석은 PFS 일차 분석 시점에 실시됨.이전에 고정 순차 검정 접근법과 더불어 그룹 순차 설계(Lan-DeMets에 O'Brien-Fleming 중단 경계 적용)를 사용하여 OS 중간 및 최종 분석(약 19개월 후 실시)의 전체 제1종 오류율을 통제함(Lan and DeMets 1983).

■ 대조군의 OS 중앙값은 35개월로 가정하고 시험약 투여군의 예상 OS 중앙값은 50개월로 가정하여 위험비는 0.7이 됨. 상기 가정을 기초로 할 때, 일차 PFS 분석 시점에는 OS 사례 105건이 발생했을 것으로 예상됨.

최종 분석 시점에는 153건의 OS 사례가 발생했을 것으로 예상되며, 이는 약 19개월 후로 예상됨

■ 최종 분석 시점에 전체 OS가 성숙되지 않을 수 있음 OS의 탐색적 분석이 최종 분석 후 추가로 수행될 수 있음

표 14 중간 또는 최종 OS 분석 시 유효성에 대한 중단 경계

분석	p 값 중단 경계(효과 척도)	정보 분율
일차 중간 분석	0.0132 (또는 위험비 0.615)	68% (105/153)
19 개월 후 최종 분석	0.0460 (또는 위험비 0.724)	100% (153/153)

[유효성 평가변수의 통계분석]

■ PFS가 일차 PFS 분석에서 통계적으로 유의한 경우에만 다음 평가변수 순서에 따라 검정되었음

1) 전체 생존(OS)
2) 객관적 반응률(ORR)
3) 최적 반응률(BOR)
4) 임상적 이익률(CBR)
5) 통증에서 확증된 악화까지의 경과 시간(TTCD)
6) 신체적 기능 수행(PF)에서 TTCD
7) 역할 측면의 기능 수행(RF)에서 TTCD
8) 종합 건강 상태/건강 관련 삶의 질(GHS/HRQoL)에서 TTCD

[분석군]

Analysis Population	Inavo+Palbo+Fulv	Pbo+Palbo+Fulv	All Patients
Full Analysis Set (FAS)	161	164	325
Safety Analysis Set (SAS)	162	162	324

[인구통계학적 특성]

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
■FAS에서 인구통계학 및 베이스라인 특성은 치료 군간 유사하였음 - 연령 중앙값 54세(27-79세)였으며, 거의 모든 환자가 여성(98.2%)이었으며, 남성은 1.8%(6명)이었음 - 폐경 전/폐경이행기 여성은 38.2%, 폐경후 여성은 60.0%였음 - 대다수가 백인(58.8%), 아시아인(38.2%)이었으며, 알려지지 않음 2.5%, 흑인/아프리카계 미국인 0.6% 이었음 - 히스패닉계 또는 라틴아메리카계 6.2% 포함됨 - ECOG 수행능력 0 63.4%, 36.3%였음 - 일차 및 이차 내분비 요법의 저항성을 보인 환자는 각각 35.7%, 64.3%였음 - 대다수 환자(82.8%)가 이전에 (선행)보조 화학요법을 받았으며, 1.2%가 이전 CDK4/6 저해제를 투여받았음				

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

표 5 시험 WO41554 인구통계학 및 베이스라인 특성, 전체 분석군

	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N=164)	All Patients (N=325)
Age (years)			
n	161	164	325
Mean (SD)	53.8 (10.9)	54.1 (11.2)	54.0 (11.1)
Median	53.0	54.5	54.0
Min - Max	27 - 77	29 - 79	27 - 79
Age group (years)			
n	161	164	325
< 65	136 (84.5%)	130 (79.3%)	266 (81.8%)
65 - 74	19 (11.8%)	28 (17.1%)	47 (14.5%)
>= 75	6 (3.7%)	6 (3.7%)	12 (3.7%)
Sex			
n	161	164	325
Male	5 (3.1%)	1 (0.6%)	6 (1.8%)
Female	156 (96.9%)	163 (99.4%)	319 (98.2%)
Race			
n	161	164	325
Asian	61 (37.9%)	63 (38.4%)	124 (38.2%)
Black or African American	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
White	94 (58.4%)	97 (59.1%)	191 (58.8%)
Unknown	5 (3.1%)	3 (1.8%)	8 (2.5%)
Ethnicity			
n	161	164	325
HISPANIC OR LATINO	10 (6.2%)	10 (6.1%)	20 (6.2%)
NOT HISPANIC OR LATINO	145 (90.1%)	149 (90.9%)	294 (90.5%)
NOT REPORTED	2 (1.2%)	3 (1.8%)	5 (1.5%)
UNKNOWN	4 (2.5%)	2 (1.2%)	6 (1.8%)
Geographic region (per IxRS)			
n	161	164	325
Asia	58 (36.0%)	62 (37.8%)	120 (36.9%)
North America/Western Europe	62 (38.5%)	63 (38.4%)	125 (38.5%)
Other	41 (25.5%)	39 (23.8%)	80 (24.6%)
Baseline ECOG			
n	161	164	325
0	100 (62.1%)	106 (64.6%)	206 (63.4%)
1	60 (37.3%)	58 (35.4%)	118 (36.3%)
Missing	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)
Post-menopausal status at randomization			
n	161	164	325
NOT POST-MENOPAUSAL	65 (40.4%)	59 (36.0%)	124 (38.2%)
POST-MENOPAUSAL	91 (56.5%)	104 (63.4%)	195 (60.0%)
Missing	5 (3.1%)	1 (0.6%)	6 (1.8%)
Visceral Disease (per IxRS)			
n	161	164	325
Yes	127 (78.9%)	126 (76.8%)	253 (77.8%)
No	34 (21.1%)	38 (23.2%)	72 (22.2%)
Endocrine Resistance (per IxRS)			
n	161	164	325
PRIMARY	57 (35.4%)	59 (36.0%)	116 (35.7%)
SECONDARY	104 (64.6%)	105 (64.0%)	209 (64.3%)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

표 6 시험 WO41554 유방암 이력 및 베이스라인 질병 특성, 전체 분석군

	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N=164)	All Patients (N=325)
Status of disease at Study entry			
n	161	164	325
Locally Advanced	1 (0.6%)	2 (1.2%)	3 (0.9%)
Metastatic	160 (99.4%)	162 (98.8%)	322 (99.1%)
Number of Organ Sites***			
n	161	164	325
1	21 (13%)	32 (19.5%)	53 (16.3%)
2	59 (36.6%)	46 (28%)	105 (32.3%)
>=3	81 (50.3%)	86 (52.4%)	167 (51.4%)
Visceral Disease (eCRF)**			
n	161	164	325
Yes	132 (82%)	128 (78%)	260 (80%)
No	29 (18%)	36 (22%)	65 (20%)
Liver**			
n	161	164	325
Yes	77 (47.8%)	91 (55.5%)	168 (51.7%)
No	84 (52.2%)	73 (44.5%)	157 (48.3%)
Lung**			
n	161	164	325
Yes	66 (41%)	66 (40.2%)	132 (40.6%)
No	95 (59%)	98 (59.8%)	193 (59.4%)
CNS**			
n	161	164	325
Yes	0	2 (1.2%)	2 (0.6%)
No	161 (100%)	162 (98.8%)	323 (99.4%)
Bone**			
n	161	164	325
Yes	107 (66.5%)	94 (57.3%)	201 (61.8%)
No	54 (33.5%)	70 (42.7%)	124 (38.2%)
Bone Only**, $			
n	161	164	325
Yes	5 (3.1%)	6 (3.7%)	11 (3.4%)
No	156 (96.9%)	158 (96.3%)	314 (96.6%)
Prior (neo)-adjuvant chemotherapy			
n	161	164	325
Yes	132 (82%)	137 (83.5%)	269 (82.8%)
No	29 (18%)	27 (16.5%)	56 (17.2%)
Prior (neo)-adjuvant CDK 4/6 inhibitor			
n	161	164	325
Yes	3 (1.9%)	1 (0.6%)	4 (1.2%)
No	158 (98.1%)	163 (99.4%)	321 (98.8%)
Prior (neo)-adjuvant Endocrine Therapy			
n	161	164	325
Yes	160 (99.4%)	163 (99.4%)	323 (99.4%)
No	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
HER2 Status			
n	161	164	325
HER2-	161 (100%)	164 (100%)	325 (100%)
Hormone receptor status			
n	161	164	325
ER+/PR-	45 (28%)	45 (27.4%)	90 (27.7%)
ER+/PR+	113 (70.2%)	113 (68.9%)	226 (69.5%)
Other	3 (1.9%)	6 (3.7%)	9 (2.8%)
Endocrine Resistance (eCRF)			
n	161	164	325
Primary	53 (32.9%)	58 (35.4%)	111 (34.2%)
Secondary	108 (67.1%)	105 (64%)	213 (65.5%)
Missing	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)

[병용요법]

- **PIK3CA 돌연변이 결과**: 87.4%는 중앙 검사로 확인, 12.6%는 현지 검사를 통해 확인함

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N=164)	All Patients (N=325)
Enrolled by Central or Local Test for PIK3CA Mutation Result			
n	161	164	325
By central test	141 (87.6%)	143 (87.2%)	284 (87.4%)
By local test	20 (12.4%)	21 (12.8%)	41 (12.6%)

■ **수술** : 대다수의 환자(93.8%)가 이전에 유방암으로 인한 수술을 1회 이상 받았음

- 근치적 유방절제술(27.3 vs 25.6%), 변형 근치적 유방절제술(21.7% vs 18.3%), 단순 유방절제술(23.6% vs 16.5%)

■ **동반질환** : 대다수의 환자(86.5%)에서 시험 참여 시에 1가지 이상의 동반질환이 있음. 동반질환의 유형 및 빈도에 대한 군 간 주목할 만한 차이는 확인되지 않음

■ **병용약물**

1) 무작위배정시 투여중인 병용약물(Ongoing at Randomization) :

- 베이스라인 시점에 73.5%의 환자가 1가지 이상의 이전 병용 약물을 투여 중이었으며 군간 유사하였음
- 빈번하게 보고된 병용약물은 고서렐린(8.7% vs 9.8%), 초산 고서렐린(8.1% vs 7.9%), 파라세타몰(9.3% vs 7.9%).

2) 무작위배정 이후에 개시된 병용약물(Concomitant Medications Initiated after Randomization)

- 임상시험 기간 동안 1가지 이상의 병용약물 투여를 시작한 시험대상자는 90.8%였음
- 10% 이상 가장 빈번하게 보고된 병용을 시작한 약물은 덱사메타손(33.5% vs 20.1%), 파라세타몰(26.7% vs 18.9%), 메트포르민(28.0% vs 3.7%), 로페라미드(17.4% vs 4.9%), 데노수맙(11.2% vs 10.4%), 염산메트포르민(19.9% vs 1.2%), 염화칼륨(14.3% vs 6.1%), 졸레드론산(9.9% vs 10.4%)이었음

[유효성 평가결과(data cut off; 2023.09.29.)]

(1) 일차 평가변수 – 시험자 평가 무진행 생존(PFS)

■ FAS군에서 위약+팔보시클립+풀베스트란트 대비 이나볼리십팔보시클립+풀베스트란트에서 시험자가 평가한 PFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선으로 일차 평가변수가 충족되었음

stratified HR 0.43 [95%CI 0.32, 0.59], log-rank p-value < 0.0001).

median PFS 15.0 개월 vs 7.3 개월 (7.7개월 개선, 두 배이상)

- BICR에 결과와 동일한 경향을 보였음

stratified HR 0.50 [95%CI 0.36, 0.68], log-rank p-value < 0.0001)

median PFS 16.4개월 vs 7.4 개월

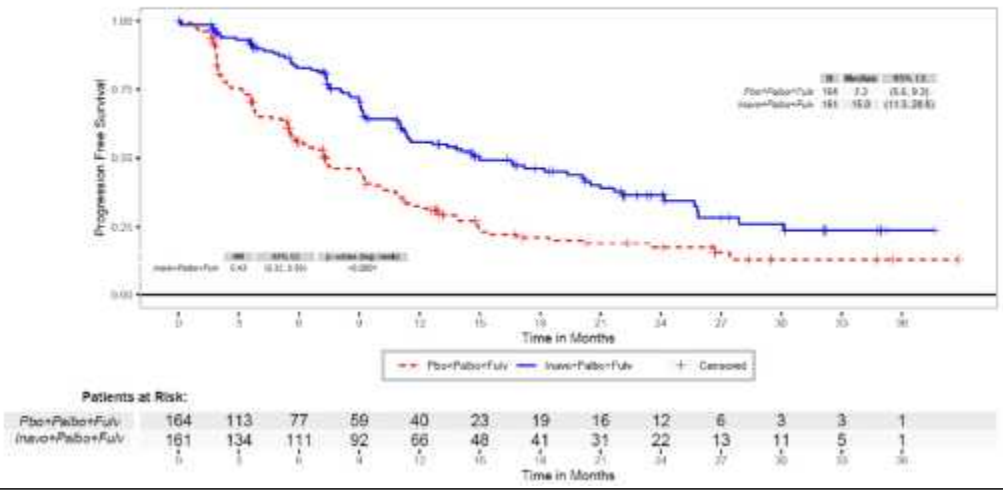
시험자 평가	

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 17 Time to Event Summary for Progression-Free Survival by Investigator, Full Analysis Set

	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N=164)
Patients with event (%)	82 (50.9%)	113 (68.9%)
Earliest contributing event		
Death	7 (8.5%)	8 (7.1%)
Disease Progression	75 (91.5%)	105 (92.9%)
Patients without event (%)	79 (49.1%)	51 (31.1%)
Time to Event (months)		
Median	15.0	7.3
95% CI	(11.3, 20.5)	(5.6, 9.3)
25% and 75%-ile	8.0, 30.1	3.2, 14.9
Range (censored)	0.0 to 37.6	0.0 to 38.8
Range (event)	0.1 to 30.1	0.1 to 27.4
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)	<0.0001	
Hazard Ratio	0.43	
95% CI	(0.32, 0.59)	
Unstratified Analysis		
p-value (log-rank)	<0.0001	
Hazard Ratio	0.50	
95% CI	(0.38, 0.67)	
6 months		
Patients remaining at risk	111	77
Event Free Rate (%)	82.93	55.92
95% CI	(75.60, 88.23)	(47.55, 63.48)
Difference in Event Free Rate	27.01	
95% CI	(16.87, 37.15)	
p-value (Z-test)	<0.0001	
12 months		
Patients remaining at risk	66	40
Event Free Rate (%)	55.89	32.61
95% CI	(46.87, 63.98)	(24.86, 40.57)
Difference in Event Free Rate	23.28	
95% CI	(11.59, 34.97)	
p-value (Z-test)	<0.0001	
18 months		
Patients remaining at risk	41	19
Event Free Rate (%)	46.24	21.10
95% CI	(37.07, 54.90)	(14.26, 28.84)
Difference in Event Free Rate	25.14	
95% CI	(13.52, 36.76)	
p-value (Z-test)	<0.0001	

Figure 4 Kaplan-Meier Plot for Progression-Free Survival Assessed by Investigator, Full Analysis Set

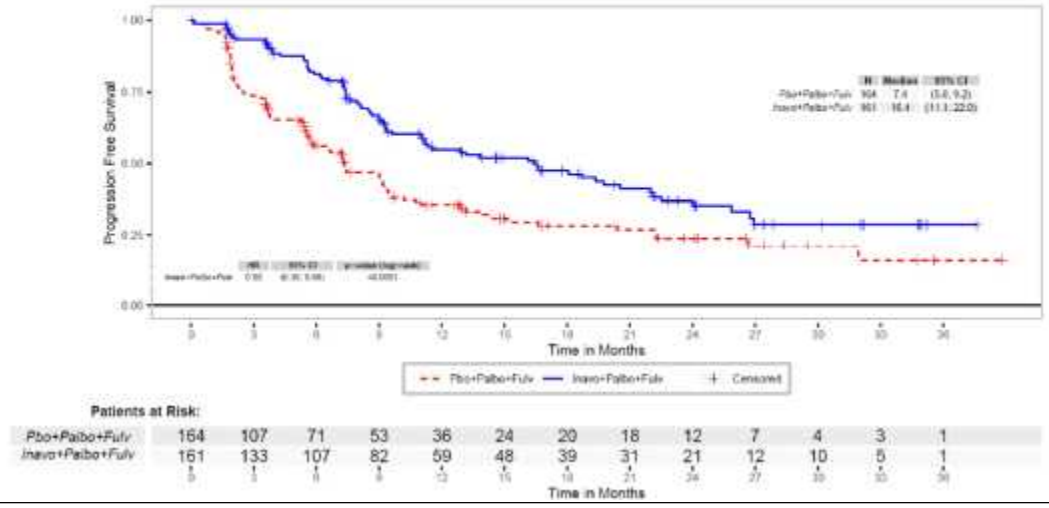


단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
BICR 평가				

Table 18 Time to Event Summary for Progression-Free Survival by Independent Assessor (BICR), Full Analysis Set

	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N=164)
Patients with event (%)	77 (47.8%)	98 (59.8%)
Earliest contributing event		
Death	17 (22.1%)	15 (15.3%)
Disease Progression	60 (77.9%)	83 (84.7%)
Patients without event (%)	84 (52.2%)	66 (40.2%)
Time to Event (months)		
Median	16.4	7.4
95% CI	(11.1, 22.0)	(5.8, 9.2)
25% and 75%-ile	7.4, NE	2.5, 22.3
Range (censored)	0.0 to 37.6	0.0 to 38.8
Range (event)	0.1 to 26.9	0.1 to 31.9
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)	<0.0001	
Hazard Ratio	0.50	
95% CI	(0.36, 0.68)	
Unstratified Analysis		
p-value (log-rank)	0.0001	
Hazard Ratio	0.56	
95% CI	(0.41, 0.75)	

Figure 5 Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival Assessed by Independent Assessor (BICR-Assessed), Full Analysis Set



Patients at Risk:

Pbo+Palbo+Fulv	164	107	71	53	36	24	20	18	12	7	4	3	1
Inavo+Palbo+Fulv	161	133	107	82	59	48	39	31	21	12	10	5	1

Time in Months

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

연구자 vs BICR 평가 결과의 일치도

Concordance between Investigator- and BICR- Assessed PD Occurrence and Timing

	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N=164)	All Patients (N=325)
Number of patients evaluable for concordance	147	152	299
PD occurrence			
Concordance	124 (84.4%)	119 (78.3%)	243 (81.3%)
PD per investigator and PD per BICR	56 (38.1%)	77 (50.7%)	133 (44.5%)
No PD per investigator and no PD per BICR	68 (46.3%)	42 (27.6%)	110 (36.8%)
Discordance	23 (15.6%)	33 (21.7%)	56 (18.7%)
PD per investigator and no PD per BICR	19 (12.9%)	27 (17.8%)	46 (15.4%)
No PD per investigator and PD per BICR	4 (2.7%)	6 (3.9%)	10 (3.3%)
PD occurrence and timing of PD			
Concordance	96 (65.3%)	89 (58.6%)	185 (61.9%)
PD per investigator and PD per BICR, dates within 28 days	28 (19.0%)	47 (30.9%)	75 (25.1%)
No PD per investigator and no PD per BICR	68 (46.3%)	42 (27.6%)	110 (36.8%)
Discordance	51 (34.7%)	63 (41.4%)	114 (38.1%)
PD per investigator and no PD per BICR	19 (12.9%)	27 (17.8%)	46 (15.4%)
No PD per investigator and PD per BICR	4 (2.7%)	6 (3.9%)	10 (3.3%)
PD per investigator and PD per BICR, dates differ by > 28 days	28 (19.0%)	30 (19.7%)	58 (19.4%)
Differences in timing between investigator and BICR PD dates > 28 days			
Investigator PD later than BICR PD	28 (19.0%)	30 (19.7%)	58 (19.4%)
> 28 to 42 days	2 (1.4%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
> 42 to 84 days	10 (6.8%)	17 (11.2%)	27 (9.0%)
> 84 days	16 (10.9%)	11 (7.2%)	27 (9.0%)

1) 중앙 실험실(F1LCDx) 결과에 따른 PIK3CA 변이 양성인 하위집단에서의 결과

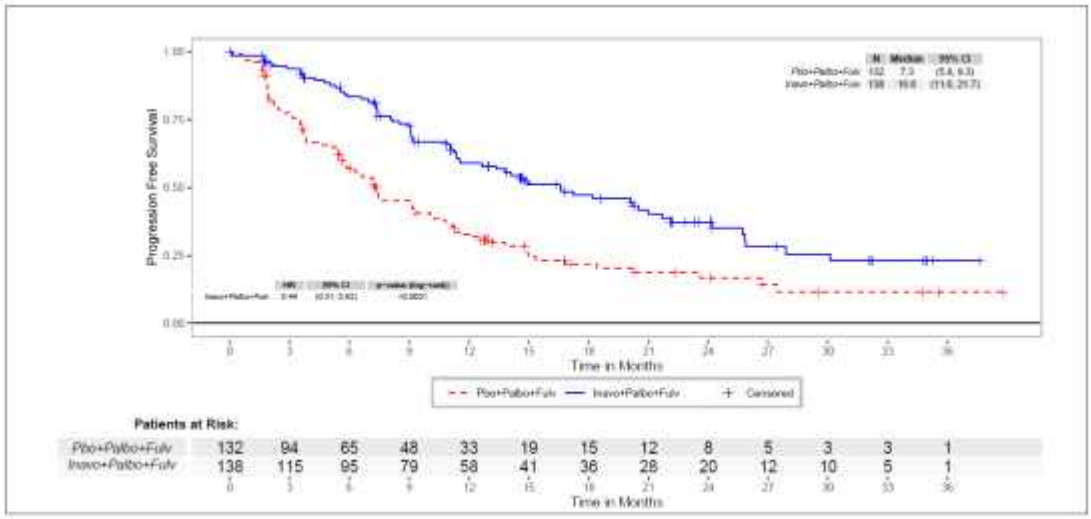
- (시험자 평가) stratified HR 0.44 [95%CI 0.31, 0.62], median PFS 16.6 개월 vs 7.3 개월

시험자 평가

Time to Event Summary for Progression-Free Survival Assessed by Investigator in Pat
PIK3CA Mutation-Positive Status by the Central F1LCDx Test, Full Analysis Set

	Inavo+Palbo+Fulv (N=138)	Pbo+Palbo+Fulv (N=132)
Patients with event (%)	69 (50%)	92 (69.7%)
Earliest contributing event		
Death	5 (7.2%)	7 (7.6%)
Disease Progression	64 (92.8%)	85 (92.4%)
Patients without event (%)	69 (50%)	40 (30.3%)
Time to Event (months)		
Median	16.6	7.3
95% CI	(11.6, 21.7)	(5.8, 9.3)
25% and 75%-ile	8.1, 30.1	3.3, 15.0
Range (censored)	0.0 to 37.6	0.0 to 38.8
Range (event)	0.1 to 30.1	0.1 to 27.4
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)	<0.0001	
Hazard Ratio	0.44	
95% CI	(0.31, 0.62)	
Unstratified Analysis		
p-value (log-rank)	<0.0001	
Hazard Ratio	0.49	
95% CI	(0.36, 0.67)	

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과



2) 시험자 평가 기반의 PFS에 대한 민감도 및 보충 분석

- 민감도분석 및 보조 분석결과는 일차 분석결과와 동일한 경향을 보였음

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 20 Other Sensitivity/Supplemental Analyses of Progression-Free Survival by Investigator, Full Analysis Set

	Inavo + Palbo + Fulv N = 161	Pbo + Palbo + Fulv N = 164
Primary analysis of INV-PFS		
Median PFS (95% CI), months	15.0 (11.3, 20.5)	7.3 (5.6, 9.3)
Stratified HR (95% CI)	0.43 (0.32, 0.59)	
Unstratified analysis		
Unstratified HR (95% CI)	0.50 (0.38, 0.67)	
Impact of Patients missing two or more tumor assessments prior to PD		
Median PFS (95% CI), months	15.0 (11.3, 20.5)	7.4 (5.6, 9.3)
Stratified HR (95% CI)	0.44 (0.32, 0.60)	
Impact of Use of NPT based on Hypothetical Strategy		
Median PFS (95% CI), months	16.6 (11.4, 20.5)	7.4 (5.6, 9.3)
Stratified HR (95% CI)	0.44 (0.32, 0.60)	
Impact of Use of NPT based on Composite Strategy		
Median PFS (95% CI), months	14.6 (11.2, 19.4)	7.3 (5.6, 9.2)
Stratified HR (95% CI)	0.46 (0.34, 0.63)	

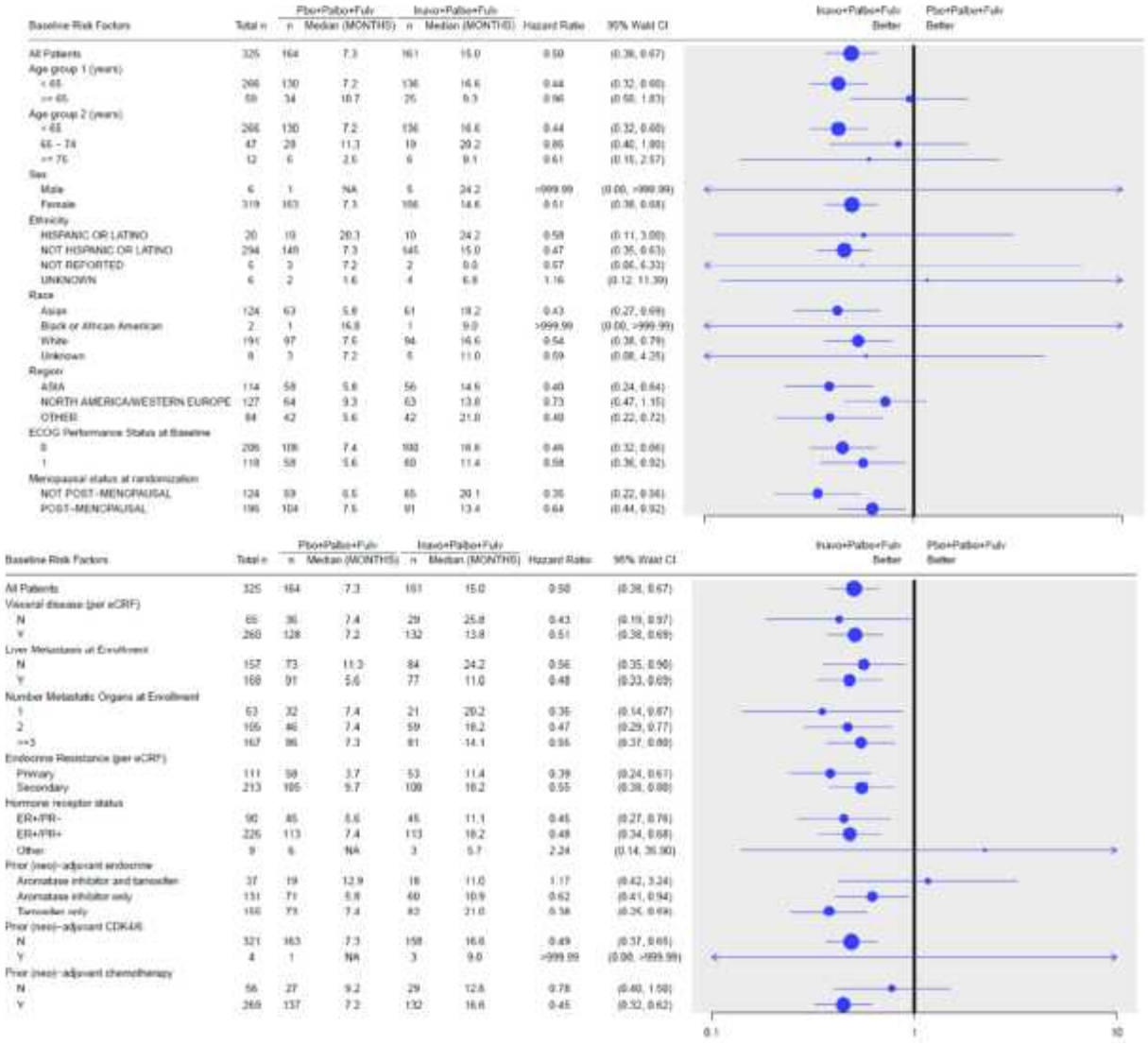
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; INV = investigator; NPT = non-protocol therapy;

3) 하위군 분석

- 사전에 정의된 환자 하위군(연령, 성별, 인종, ECOG, 폐경 여부, 내장 질환 여부, 전이된 기관 개수, 내분비 요법 저항성, HR 양성, 이전 보조 항암요법, 이전 보조 내분비요법)에 걸쳐 시험군에 우호적인 경향을 보였음

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Figure 6 Forest Plot of Hazard Ratio for Progression-Free Survival in Key Subgroups in Baseline Demographics and Disease Characteristics



(2) 이차 평가변수

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 7 Overview of Study WO41554 Efficacy, Full Analysis Set

	Inavo+Palbo+Fulv N=161	Pbo+Palbo+Fulv N=164
Primary Efficacy Endpoints		
Progression-Free Survival (Investigator) per RECIST v1.1		
Patients with event (%)	82 (50.9%)	113 (68.9%)
Median (months) (95% CI)	15.0 (11.3, 20.5)	7.3 (5.6, 9.3)
Stratified HR (95% CI)	0.43 (0.32, 0.59)	
p-value (log-rank)	<0.0001	
Secondary Efficacy Endpoints		
Overall Survival		
Patients with event (%)	42 (26.1%)	55 (33.5%)
Median (months) (95% CI)	NE (27.3, NE)	31.1 (22.3, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.64 (0.43, 0.97)	
p-value (log-rank) [a]	0.0338	
Objective Response Rate (Investigator)		
Responders (n) (%)	94 (58.4%)	41 (25.0%)
95% CI (Clopper-Pearson)	50.4, 66.1	18.6, 32.3
Difference in Response rate (%) (95% CI)	33.4 (23.3, 43.5)	
Best Overall Response (Investigator)		
Responders (n) (%)	103 (64.0%)	49 (29.9%)
95% CI (Clopper-Pearson)	56.0, 71.4	23.0, 37.5
Difference in Response rate (%) (95% CI)	34.1 (23.9, 44.3)	
Clinical Benefit Rate (Investigator)		
Responders (n) (%)	121 (75.2%)	77 (47.0%)
95% CI (Clopper-Pearson)	67.7, 81.6	39.1, 54.9
Difference in Response rate (%) (95% CI)	28.2 (18.1, 38.3)	
Duration of Response (Investigator)		
Number of evaluable patients	94	41
Patients with event (%)	46 (48.9%)	27 (65.9%)
Median (months) (95% CI)	18.4 (10.4, 22.2)	9.6 (7.4, 16.6)
TTCD in Worst Pain Severity		
Patients with event (%)	44 (27.3%)	48 (29.3%)
Median (months) (95% CI)	30.9 (16.6, NE)	18.1 (13.1, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.74 (0.48, 1.13)	
TTCD in Physical Functioning		
Patients with event (%)	55 (34.2%)	48 (29.3%)
Median (months) (95% CI)	23.7 (18.4, 28.4)	22.7 (13.3, 27.4)
Stratified HR (95% CI)	0.94 (0.63, 1.42)	
TTCD in Role Functioning		
Patients with event (%)	53 (32.9%)	58 (35.4%)
Median (months) (95% CI)	25.7 (18.4, NE)	24.2 (7.4, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.78 (0.53, 1.14)	
TTCD in GHS/HRQoL		
Patients with event (%)	48 (29.8%)	49 (29.9%)
Median (months) (95% CI)	29.0 (15.8, NE)	27.4 (15.0, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.80 (0.53, 1.20)	

① 전체 생존(OS)

■ 주요이차 평가변수인 OS에 대한 중간 분석 시점에서, 총 97건의 사건이 발생했음(계획된 OS 사건의

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
63%). - 이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트 42건 vs 위약+팔보시클립+풀베스트란트 55건 사망 - stratified HR 0.64 [95% CI 0.43-0.97, p=0.0338] 중간 분석 중단 경계(p≤0.0098) 하에서, 통계적 유의성에 도달하지 않았으나, OS 중간분석 결과는 카플란-마이어 OS 곡선은 치료 이익을 추가적으로 나타내면서 일차 평가결과를 뒷받침함				

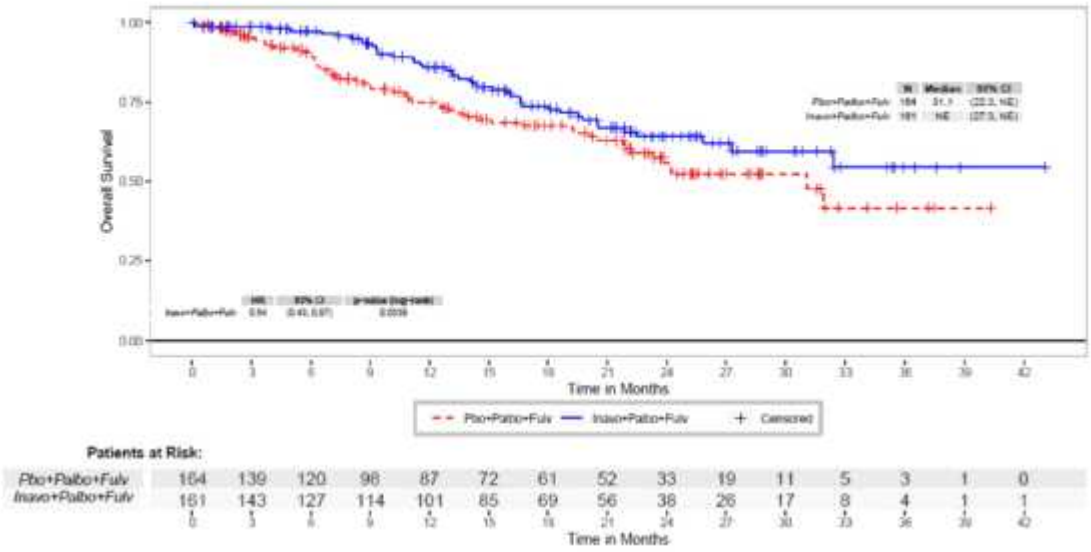
단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 21 Time to Event Summary for Overall Survival, Full Analysis Set

	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N=164)
Patients with event (%)	42 (26.1%)	55 (33.5%)
Earliest contributing event		
Death	42 (100%)	55 (100%)
Patients without event (%)	119 (73.9%)	109 (66.5%)
Time to Event (months)		
Median	NE	31.1
95% CI	(27.3, NE)	(22.3, NE)
25% and 75%-ile	16.6, NE	11.1, NE
Range (censored)	0.0 to 43.1	0.6 to 40.3
Range (event)	0.1 to 32.4	0.1 to 31.9
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)	0.0338	
Hazard Ratio	0.64	
95% CI	(0.43, 0.97)	
Unstratified Analysis		
p-value (log-rank)	0.0583	
Hazard Ratio	0.68	
95% CI	(0.45, 1.02)	
6 months		
Patients remaining at risk	127	120
Event Free Rate (%)	97.30	89.87
95% CI	(92.93, 98.96)	(83.73, 93.78)
Difference in Event Free Rate	7.43	
95% CI	(1.89, 12.97)	
p-value (Z-test)	0.0086	
12 months		
Patients remaining at risk	101	87
Event Free Rate (%)	85.90	74.85
95% CI	(78.50, 90.90)	(66.52, 81.39)
Difference in Event Free Rate	11.05	
95% CI	(1.47, 20.63)	
p-value (Z-test)	0.0237	
18 months		
Patients remaining at risk	69	61
Event Free Rate (%)	73.73	67.49
95% CI	(64.64, 80.83)	(58.47, 74.97)
Difference in Event Free Rate	6.24	
95% CI	(-5.30, 17.78)	
p-value (Z-test)	0.2892	
24 months		
Patients remaining at risk	38	33
Event Free Rate (%)	64.11	55.72
95% CI	(53.88, 72.65)	(45.33, 64.90)
Difference in Event Free Rate	8.40	
95% CI	(-5.22, 22.01)	
p-value (Z-test)	0.2268	

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Figure 7 Kaplan-Meier Plot for Overall Survival, Full Analysis Set



② 객관적 반응률(ORR)

■ 시험자 평가에 근거하여 ORR은 시험군에서 대조군 대비 두 배 이상이었음(25.0 % vs 58.4%)

- 시험군에 유리한 ORR의 ⊿33.4% 증가(95% CI: 23.3, 43.5)는 임상적으로 의미 있음

Table 22 Objective Response Rate Assessed by Investigator, Full Analysis Set

	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N=164)
Responders	94 (58.4%)	41 (25.0%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(50.4, 66.1)	(18.6, 32.3)
Stratified Analysis		
Difference in Response rate (%)	33.4	
95% CI (Wald, without correction)	(23.3, 43.5)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel Test)	<0.0001	
Complete Response (CR)	7 (4.3%)	1 (0.6%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(1.77, 8.75)	(0.02, 3.35)
Partial Response (PR)	87 (54.0%)	40 (24.4%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(46.02, 61.91)	(18.03, 31.70)
Stable Disease (SD)	46 (28.6%)	79 (48.2%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(21.74, 36.21)	(40.31, 56.10)
Progressive Disease (PD)	7 (4.3%)	34 (20.7%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(1.77, 8.75)	(14.81, 27.75)
Missing	14 (8.7%)	10 (6.1%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(4.84, 14.16)	(2.96, 10.93)

95% CI for rate was constructed using Clopper-Pearson.
95% CI for difference in rate was constructed using the normal approximation to the binomial distribution (Wald) without continuity correction method.

③ 최적 반응률(BOR)

■ 시험자 평가에 근거하여 BOR은 시험군에서 대조군 대비 두 배 이상이었음(29.9 % vs 64.0%)

- 시험군에 유리한 ⊿34.1%의 증가(95% CI: 23.9, 44.3)는 임상적으로 유의미함

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 23 Best Overall Response Rate Assessed by Investigator, Full Analysis Set

	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N=164)
Responders	103 (64.0%)	49 (29.9%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(56.0, 71.4)	(23.0, 37.5)
Stratified Analysis		
Difference in Response rate (%)	34.1	
95% CI (Wald, without correction)	(23.9, 44.3)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel Test)	<0.0001	
Complete Response (CR)	7 (4.3%)	1 (0.6%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(1.77, 8.75)	(0.02, 3.35)
Partial Response (PR)	96 (59.6%)	48 (29.3%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(51.62, 67.28)	(22.43, 36.87)
Stable Disease (SD)	37 (23.0%)	71 (43.3%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(16.73, 30.26)	(35.59, 51.24)
Progressive Disease (PD)	7 (4.3%)	34 (20.7%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(1.77, 8.75)	(14.81, 27.75)
Missing	14 (8.7%)	10 (6.1%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(4.84, 14.16)	(2.96, 10.93)

95% CI for rate was constructed using Clopper-Pearson.
95% CI for difference in rate was constructed using the normal approximation to the binomial distribution (Wald) without continuity correction method.

④ 반응지속기간(DoR)

■ 객관적 반응(CR 또는 PR)을 달성한 환자들에서, 반응 지속 시간 중앙값은 시험군에서 대조군에 비해 더 길었음 (18.4 개월 vs 9.6 개월)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

Table 24 Time to Event Summary for Duration of Response Assessed by Investigator

	Inavo+Palbo+Fulv (N=94)	Pbo+Palbo+Fulv (N=41)
Patients with subsequent event (%)	46 (48.9%)	27 (65.9%)
Earliest contributing event		
Death	3 (6.5%)	1 (3.7%)
Disease Progression	43 (93.5%)	26 (96.3%)
Patients without subsequent event (%)	48 (51.1%)	14 (34.1%)
Time to Event (months)		
Median	18.4	9.6
95% CI	(10.4, 22.2)	(7.4, 16.6)
25% and 75%-ile	7.4, NE	5.8, 23.8
Range (censored)	1.9 to 34.0	3.8 to 33.1
Range (event)	3.2 to 28.2	3.1 to 23.8
Stratified Analysis		
Hazard Ratio	0.57	
95% CI	(0.33, 0.99)	
Unstratified Analysis		
Hazard Ratio	0.62	
95% CI	(0.38, 1.00)	
6 months		
Patients remaining at risk	71	29
Event Free Rate (%)	86.92	74.45
95% CI	(77.61, 92.54)	(57.71, 85.36)
12 months		
Patients remaining at risk	43	12
Event Free Rate (%)	60.05	35.72
95% CI	(48.39, 69.89)	(20.65, 51.08)
18 months		
Patients remaining at risk	29	7
Event Free Rate (%)	52.29	31.26
95% CI	(40.39, 62.90)	(16.44, 47.28)

All randomized patients who had an objective response
Duration of response (DOR), defined as the time from the first occurrence of a CR or PR to the first occurrence of disease progression as determined by the investigator according to RECIST v1.1 or death from any cause (whichever occurs first)

⑤ 임상적 이익률(시험자 평가)

▪ RECIST v1.1에 따른 시험자 평가에 근거한 ≥24주 동안 CR, PR, 및/또는안정 병변(SD)을 달성한 환자의 비율은 시험군에서 대조군 보다 더 높았음(75.2% vs 47.0%, Δ28.2% (95% CI: 18.1, 38.3)

Table 25 Clinical Benefit Rate Assessed by Investigator, Full Analysis Set

	Inavo+Palbo+Fulv (N=161)	Pbo+Palbo+Fulv (N=164)
Responders	121 (75.2%)	77 (47.0%)
95% CI (Clopper-Pearson)	(67.7, 81.6)	(39.1, 54.9)
Stratified Analysis		
Difference in Response rate (%)	28.2	
95% CI (Wald, without correction)	(18.1, 38.3)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel Test)	<0.0001	

95% CI for rate was constructed using Clopper-Pearson.
95% CI for difference in rate was constructed using the normal approximation to the binomial distribution (Wald) without continuity correction method.

⑥ 환자 보고 평가

최악 통증 중증도 면에서의 TTCD	▪ BPI-SF 설문의 "최악 통증 항목"를 이용하여 평가시 통증 중증도가 베이스라인 대비 임상적으로 유의미한 악화: 27.3% vs 29.3%, stratified HR 0.74 [95% CI 0.48, 1.13]

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

(악화가 확정되기까지의 시간)	▪ 임상적으로 유의미한 통증 중증도 악화까지 경과 시간의 중앙값은 대조군에 비해 시험군에서 더 길었으며(30.9개월 vs 18.1개월), 이는 이나볼리십을 투여 받은 환자들이 통증 중증도가 악화되지 않는 기간을 더 길게 경험하고 있음을 시사함
신체기능, 역할기능, HRQoL에서의 TTCD(악화가 확정되기까지의 시간)	▪ 신체적 기능에 대한 TTCD : 23.7개월 vs 22.7 개월 ▪ 역할 측면의 기능 수행에 대한 TTCD : 25.7개월 vs 24.2 개월 ▪ HRQoL : 29.0개월 vs 27.4 개월 두 군 모두이 치료를 받는 유사한 기간동안 자신들의 일상 기능 수행 및 HRQoL을 유지했으며, 이나볼리십을 투여받은 환자에게 추가적인 손상은 없었음을 나타냄.

[안전성 평가결과]

(1) 노출

■ 시험군(Inavo+Palbo+Fulv) 중 99.4%(160/161명)이 임상시험용 의약품(이나볼리십, 팔보시클립 또는 풀베스트란트)을 투여받았음. 대조군(Pbo+Palbo+Fulv)은 모든 환자(100%, 164명)가 임상시험용의약품을 투여받았음

■ 대조군(Pbo+Palbo+Fulv)에 무작위배정된 환자 2명은 오류로 인해 이나볼리십을 1회 이상 투여받았으며 안전성 분석 목적을 위해 Inavo+Palbo+Fulv SAS 집단에 포함되었음

■ 시험군의 투여기간(중앙값)이 대조군에 비해 더 길었음.

- 이나볼리십/위약(9.2개월 vs 5.6개월), 팔보시클립(9.1개월 vs 5.6개월), 풀베스트란트(8.6개월 vs 5.6개월)
- 시험군 대다수가 6개월을 초과하는 기간 동안 투여 받았으나, 대조군 대다수는 6개월 미만으로 투여받았음

표 3 WO41554 시험: 이나볼리십, 위약, 팔보시클립, 풀베스트란트에 대한 노출(안전성 분석대상군)

	Inavo+Palbo+Fulv (N=162)			Pbo+Palbo+Fulv (N=162)		
	Inavolisib	Palbociclib	Fulvestrant	Placebo	Palbociclib	Fulvestrant
Treatment Duration (months)*	n=162	n=162	n=162	n=162	n=162	n=162
Mean (SD)	12.1 (9.6)	12.0 (9.5)	11.9 (9.5)	8.4 (8.0)	8.2 (8.0)	7.9 (8.2)
Median	9.2	9.1	8.6	5.6	5.6	5.6
Min-Max	0.0-38.8	0.0-38.8	0.0-38.3	0.1-40.3	0.1-40.2	0.0-39.6
Treatment Duration	n=162	n=162	n=162	n=162	n=162	n=162
0 to ≤3 months	31 (19.1%)	27 (16.7%)	32 (19.8%)	53 (32.7%)	53 (32.7%)	61 (37.7%)
>3 to ≤6 months	21 (13.0%)	27 (16.7%)	22 (13.6%)	33 (20.4%)	32 (19.8%)	24 (14.8%)
>6 to ≤12 months	45 (27.8%)	43 (26.5%)	43 (26.5%)	38 (23.5%)	41 (25.3%)	42 (25.9%)
>12 to ≤18 months	25 (15.4%)	27 (16.7%)	25 (15.4%)	19 (11.7%)	18 (11.1%)	18 (11.1%)
>18 months	40 (24.7%)	38 (23.5%)	40 (24.7%)	19 (11.7%)	18 (11.1%)	17 (10.5%)
Relative Dose Intensity (%)	n=162	n=162	n=162	n=162	n=162	n=162
Mean (SD)	87.3 (17.2)	84.0 (15.0)	99.0 (4.5)	0.0 (0.0)	84.4 (15.5)	98.8 (5.1)
Median	95.8	87.3	100.0	0.0	88.4	100.0
Min-Max	26.4-100.0	16.7-104.5	75.0-125.0	0.0-0.0	33.3-112.3	60.0-122.2

(2) 이상반응 요약

■ 시험군(Inavo+Palbo+Fulv) 에서 fetal outcome, SAE, 3~4등급 이상 AE, 임상시험 중단 등 비율이 높게

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

보고됨

	Inavo+Palbo+Fulv (N=162)	Pbo+Palbo+Fulv (N=162)
Total number of patients with at least one AE	160 (98.8%)	162 (100%)
Total number of AEs	3298	2050
Total number of deaths	43 (26.5%)	54 (33.3%)
Total number of patients with at least one treatment-related AE		
Inavolisib/Placebo	142 (87.7%)	116 (71.6%)
Palbociclib	152 (93.8%)	153 (94.4%)
Fulvestrant	84 (51.9%)	72 (44.4%)
Any Treatment	158 (97.5%)	153 (94.4%)
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	6 (3.7%)	2 (1.2%)
Serious AE	39 (24.1%)	17 (10.5%)
Grade 3-4 AE	143 (88.3%)	133 (82.1%)
AE leading to withdrawal from treatment		
Inavolisib/Placebo	10 (6.2%)	1 (0.6%)
Palbociclib	8 (4.9%)	0
Fulvestrant	5 (3.1%)	0
Any Treatment	11 (6.8%)	1 (0.6%)
AE leading to dose modification/interruption		
Inavolisib/Placebo	113 (69.8%)	57 (35.2%)
Palbociclib	125 (77.2%)	116 (71.6%)
Fulvestrant	52 (32.1%)	34 (21.0%)
Any Treatment	134 (82.7%)	121 (74.7%)

① 흔한 이상사례

■ 두 군 모두에서 대다수의 환자(98.8% vs 100.0%)가 1건 이상의 AE(모든 등급)를 보고했음.

- 가장 흔한 AE(어느 군에서든 ≥30%의 환자)는 다음과 같았음
  - 중성구 감소증(54.3% vs 54.9%)
  - 고혈당증(53.7% vs 7.4%)
  - 설사(48.1% vs 16.0%)
  - 중성구 수 감소(38.9% vs 39.5%)
  - 빈혈(36.4% vs 36.4%)
  - 구내염(32.7% vs 16.7%)
  - 혈소판 수 감소(25.9% vs 22.2%)
  - 혈소판 감소증(22.2% vs 25.3%)
  - 백혈구 수 감소(21.6% vs 21.6%)
  - 백혈구 감소증(17.3% vs 24.7%)

■ 골수 억제와 관련된 AE(중성구 감소증, 중성구 수 감소, 빈혈, 혈소판 수 감소, 혈소판 감소증, 백혈구 수 감소)는 투여군 간에 비슷했으며 팔보시클립에 대해 알려진 안전성 프로필과 일관성이 있었음

* 팔보시클립 허가사항을 참고할 때, 팔보시클립과 레트로졸 병용투여 시 중성구 감소증 80%, 백혈구 감소증 39%, 빈혈 24%, 혈소판감소증 16% 보고됨

■ 대조군에 비해 시험군에서 더 높은 빈도로 발생한 이상사례(어느 군에서든 ≥10% 환자에서 발생했고 투여군 간 차이가 ≥5%인 경우)는 고혈당증, 설사, 구내염, 오심, 피로, 식욕 부진, COVID-19, 두통, 점막 염증, 탈모증, 체중 감소, 저칼륨혈증, 구토, 요로 감염, 피부 건조증이었음. 이러한 사건의 대다수는 이나볼리십의 규명된 위해성(고혈당증, 구내염/구강 점막염, 위장관 독성[오심, 구토, 설사], 피부 장애)과 관련이 있었음. COVID-19 사건은 시험군에서 노출 기간이 더 길기 때문에 AE 수집 및 관찰 기간이 더 길었던 점과 관련하여 예상됨

② 약물 관련 이상사례

■ 시험자에 의해 보고된, 치료와 관련 있는 AE를 경험한 환자의 비율은 군 간 유사하였음(97.5% vs 94.4%).

이나볼리십/위약과 관련 있는 것으로 보고된 가장 흔한 AE(어느 군에서든 ≥20%)는 다음과 같았음

고혈당증(50.0% vs 6.2%), 설사(33.3% 대 8.0%), 구내염(27.2% 대 12.3%)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

이러한 AE는 이나볼리십의 규명된 위해성으로 알려진 것과 일관성이 있었다.

③ 3~4 등급 이상사례

■ 전반적으로, Grade 3~4의 AE를 경험한 환자의 비율은 군 간 유사하였으며(85.8% vs 82.1%),

- Grade 3~4 AE의 대다수가 중성구 감소증 및 중성구 수 감소였음
- Grade 3 AE 67.3% vs 59.3%, Grade 4 AE 18.5% vs 22.8%
- 두 군 모두에서 Grade 3~4 AE의 대다수는 골수 억제와 관련이 있었음.
  그 외의 흔한 Grade 3~4 AE는 고혈당증, 구내염/구강 점막염, 설사였음
- 시험 치료와 관련 있는 중성구 감소증, 중성구 수 감소, 백혈구 수 감소, 백혈구 감소증의 Grade 3~4 AE 모두에서, 시험자에 의해 팔보시클립과 관련 없는 것으로 평가된 사례는 단 한 건이었으며 나머지 사례는 모두 팔보시클립과 관련 있는 것으로 평가되었음.

④ 사망

■ 사망한 환자는 총 97명(29.9%)이었음. 시험군에서 사망한 환자의 비율이 대조군에 비해 더 낮았음(26.5%[43명] vs 33.3%[54명]). 두 군에서 가장 흔한 사망 원인은 질병 진행이었음(74.4%[32/43명] vs 87.0%[47/54명])

- 치명적 AE는 시험군 6명(3.7%)과 대조군 2명(1.2%)에서 보고되었음. 사망을 초래한 사건이 어느 군에서든 1명을 초과하는 환자에서 보고된 경우는 없었음. 시험자에 의해 약물과 관련 있는 치명적 AE(Grade 5)는 없었음
- 시험군에서 보고된 Grade 5 AE(PT 기준)는 다음과 같았음: 뇌출혈, 뇌혈관 사고, 위장관 출혈, 급성 관상동맥 증후군, 사망, COVID-19. 대조군에서 보고된 Grade 5 AE는 COVID-19 폐렴과 심정지였음
  · 시험군에서 보고된 치명적 AE(6건) - 관련 없음(시험자 평가)

⑤ 중대한 이상사례

■ SAE를 경험한 환자의 비율은 대조군에 비해 시험군에서 수치상으로 더 높았음(24.1% vs 10.5%)
군 간에 ≥2%의 차이가 있는 것으로 보고된 SAE는 없었으며, SAE 대다수가 Grade 3이었음(16.7% vs 7.4%)

- 감염 및 기생충 감염(SOC)의 SAE 발생률은 시험군에서 대조군에 비해 더 높았으며(11명[6.8%] vs 3명[1.9%]), 이는 COVID-19(4명[2.5%] vs 1명 [0.6%]), 폐렴(3명 [1.9%] vs 0명[0%]), 요로 감염(2명[1.2%] vs 0명[0%])이었고 모두 시험자에 의해 임상시험용 의약품과 관련 없는 것으로 평가되었음
- 어느 군에서든 ≥2명의 SAE는 다음과 같았음: COVID-19(4명[2.5%] vs 1명[0.6%]), 폐렴, 빈혈, 발열성 중성구 감소증(3명[1.9%] vs 0명[0%]), 요로 감염, 설사, 발열, 급성 관상동맥 증후군(각각 2명[1.2%] vs 0명[0%]), 구토(1명[0.6%] vs 2명[1.2%]), 폐색전증(0명 vs 2명[1.2%]).

⑥ 투여중단을 초래한 이상사례

■ 임상시험용 의약품의 중단을 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 시험군에서 대조군에 비해 수치상으로 더 높았음(11명[6.8%] vs 1명[0.6%])

- 이나볼리십/위약 중단을 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 시험군에서 대조군에 비해 수치상으로 더 높았음
  (10명[6.2%] vs 1명[0.6%])
- 어느 군에서도 ≥2명의 환자에서 보고된 사건 용어는 없었음
- 시험군(이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트)에서 이나볼리십의 중단을 초래한 AE는 급성 신장 손상, ALT 증가, 항문 농양, 뼈 통증, 위궤양, 고혈당증, 장 천공, 근골격 통증, 구내염, 이행세포암종, 제2형

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

당뇨병, 체중 감소(각각 1명[0.6%])였음

⑦ 용량감량을 초래한 이상사례

■ 임상시험용 의약품의 용량 감량을 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 시험군에서 대조군에 비해 수치상으로 더 높았으며(43.8% vs 31.5%), 이는 중성구 수 감소(17.3% vs 14.2%), 백혈구 수 감소(4.3% vs 1.9%), 혈소판 수 감소(3.1% vs 0%), 고혈당증(2.5% vs 0%)이었음

■ 이나볼리십/위약의 용량 감량을 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 시험군에서 대조군에 비해 수치상으로 더 높았으며(14.2% vs 3.1%), 이는 고혈당증으로 시험군의 ≥2%(4명[2.5%])에서 보고된 것에 비해 대조군에서는 보고되지 않았음. 시험군 환자 ≥2명에서 이나볼리십의 용량 감량을 초래한 AE는 고혈당증(4명 [2.5%]), 구내염(3명 [1.9%]), 설사, 구토, 중성구 수 감소, 혈소판 수 감소, 점막 염증(각각 2명[1.2%])이었음

■ 팔보시클립의 용량 감량을 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 Pbo+Palbo+Fulv군(30.2%)에 비해 Inavo+Palbo+Fulv군(37.7%)에서 수치상으로 더 높았으며, 이를 주도한 것은 골수 억제(팔보시클립의 알려진 위해성)와 관련된 AE였음

- 시험군의 환자 ≥2명에서 팔보시클립의 용량 감량을 초래한 AE는 중성구 수 감소(28명[17.3%]), 중성구 감소증(21명[13.0%]), 백혈구 수 감소(7명[4.3%]), 혈소판 수 감소, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 무기력(각각 3명[1.9%]), 발열성 중성구 감소증(2명[1.2%])이었음
- 대조군의 환자 ≥2명에서 팔보시클립의 용량 감량을 초래한 AE는 중성구 감소증(24명 [14.8%]), 중성구 수 감소(23명 [14.2%]), 백혈구 감소증(4명 [2.5%]), 백혈구 수 감소(3명 [1.9%]), 빈혈(2명 [1.2%])이었음

■ 풀베스트란트는 용량 감량을 허용하지 않음

⑧ 투여 중지를 초래한 이상사례

■ 투여 중지를 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 시험군에서 대조군 대비 수치상으로 더 높았으며(80.9% vs 65.4%), 이는 고혈당증(25.3% vs 0.6%), COVID-19(16.0% vs 7.4%), 설사(7.4% vs 0.6%) 현저한 차이에 기인함

■ 이나볼리십/위약의 투여 중지를 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 시험군에서 대조군 대비 수치상으로 더 높았으며(69.1% vs 34.6%), 어느 군에서든 ≥3%의 환자에서 이나볼리십/위약의 투여 중지를 초래한 AE는 다음과 같았음

- 고혈당증(24.7% vs 0.6%)
- COVID-19(16.0% vs 4.9%)
- 중성구 감소증(12.3% vs 9.9%)
- 중성구 수 감소(10.5% vs 4.9%)
- 설사(6.8% vs 0.6%)
- 점막 염증(4.9% vs 0%)
- 상기도 감염(4.3% vs 0.6%)
- 빈혈(4.3% vs 0.6%)
- 백혈구 수 감소(3.7% vs 1.2%)
- 구내염(3.7% vs 1.9%)
- 발열(3.1% vs 1.2%)

■ 팔보시클립의 투여 중지를 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 시험군에서 대조군 대비 수치상으로 더 높았으며(71.0% vs 61.1%), COVID-19 PT의 현저한 차이(14.2% vs 6.8%)가 이를 주도했음. PT별로, 팔보시클립의 투여 중지를 초래한 가장 흔한 AE는 중성구 감소증(32.1% vs 31.5%)과 중성구 수 감소(24.1% vs 19.8%)였음.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과

⑨ 특별관심 이상사례

■ 이나볼리십의 규명된 위해성(고혈당증, 구내염/구강 점막염, 위장관 독성[오심, 구토, 설사], 피부 장애[발진])에서 군 별 차이가 관찰되었으며, 고혈당증, 설사, 구내염/구강 점막염, 혈소판 감소증, 빈혈의 경우 Inavo+Palbo+Fulv군에서 다소 높은 3~4 등급 AE, 투여 중지를 초래함

(3) 실험실 검사 이상

■ 전반적으로, 시험 치료 기간 동안 혈액 화학, 응고, 혈액학의 임상적으로 유의한 변동(베이스라인 시에 Grade 0, 1, 2였다가 베이스라인 이후에 Grade 3 또는 4로 변동된 경우로 정의)은 드물었으며, 군 간 유사하였음

■ 혈액학에서 흔히 발생한(어느 군에서든 ≥5%) 임상적으로 유의한 베이스라인 대비 변동에는 낮은 총 절대 중성구(81.7% vs 78.5%), 낮은 총 백혈구 수(42.5% vs 49.7%), 낮은 혈소판 수(15.6% vs 3.7%), 낮은 헤모글로빈(7.5% vs 2.5%), 낮은 절대 림프구(7.3% vs 14.8%)가 포함되었음. 헤모글로빈과 혈소판 수에서 '낮은' 방향의 비정상은 대조군에 비해 시험군에서 더 많이 확인되었음

■ 혈액생화학검사에서 흔히 발생한(어느 군에서든 ≥5%) 임상적으로 유의한 베이스라인 대비 변동에는 높은 중성지방(6.7% vs 0%), 낮은 칼륨(6.3% vs 0.6%), 높은 콜레스테롤 및 높은 트리아실글리세롤 리파아제(각각 6.2% vs 0%), 높은 아밀라아제(0% vs 5.9%)가 포함되었음

■ 시험군 빌리루빈이 베이스라인 시에 정상이었다가 베이스라인 이후에 NCI CTC Grade 4 수치로 변동되었다고 보고한 환자가 1명 있었음

■ 대다수의 환자는 베이스라인 시에 공복 혈당이 '높지 않음'에 해당했으며, 이는 두 군 간에 비슷했다. 베이스라인 공복 혈당과 상관없이, Inavo+Palbo+Fulv군 환자의 대다수(64.8%)에서 공복 혈당이 <160 mg/dL로 유지되었음

■ 베이스라인 ECG 데이터는 군 간에 비슷했음. 어느 군에서도 평균 ECG 매개변수에서 베이스라인에 비해 베이스라인 이후에 임상적으로 유의한 경향은 확인되지 않았음

6.5.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 효능효과를 뒷받침하기 위해 보조 내분비요법 중 또는 완료 후 12개월 이내에 질병이 진행되었고 이전에 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 전신 요법을 받은 적이 없는 PIK3CA 변이 양성, HR 양성, HER2 음성(IHC 0, 1+, 또는 IHC 2+/ISH-), 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에 대한 제3상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험이 제출되었음. 동 임상시험에 참여한 시험대상자는 수술 전 또는 수술 후 보조요법의 일부로 CDK4/6 억제제가 포함된 경우, CDK4/6 억제제 완료 후 12개월이 경과된 이후에 질병의 진행이 나타났어야 했음. 시험대상자는 HbA1C < 6% 및 공복 혈당 < 126 mg/dL이 확인되었어야 하며, 제1형 당뇨병 또는 시험 치료 시작 시점에 지속적인 전신 요법을 받아야 하는 제2형 당뇨병 환자는 시험에서 제외되었음
- PIK3CA 변이 양성 유방암을 진단하기 위해, 대부분의 환자가 중앙 실험실에서 혈장 유래 순환 종양 DNA(ctDNA)에 대해 Foundation Medicine, Inc.(FMI) 사의 FoundationOne® Liquid CDx(F1LCDx, 차세대염기서열분석(NGS))을 이용하였음. 일부 환자는 현지 실험실에서 종양 조직 또는 혈장에 대해 검증된 다양한 중합효소연쇄반응(PCR) 또는 차세대염기서열분석

(NGS)이 허용되었음

- 총 325명의 환자가 1:1의 비율로 무작위 배정되어 질환이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 9 mg(n=161) 또는 위약(n=164)을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용하여 1일 1회 경구 투여하였음. 팔보시클립은 각 28일 주기의 제1~21일에 125mg 1일 1회 투여하였으며, 풀베스트란트는 제1주기의 제1일 및 제15일과 각 후속 28일 주기의 제1일에 500mg을 근육내 투여하였음
- 또한, 폐경 전/폐경이행기 여성 및 남성은 치료 전반에 걸쳐 LHRH 작용제를 투여받았음. 무작위 배정은 내장 질환 존재(유 또는 무), 내분비 저항성(일차 또는 이차) 및 지리적 지역(북미/서유럽, 아시아, 기타)에 따라 층화되었음
- 일차 내분비요법 저항성은 보조 내분비요법 시작 첫 2년 중 재발로 정의함. 이차 내분비요법 저항성은 보조 내분비요법 시작 첫 2년 후 보조 내분비요법 중 재발 또는 보조 내분비요법 완료 후 12개월 이내 재발로 정의함
- 인구학적 및 베이스라인 질환 특성으로 연령의 중앙값은 54세(범위: 27–79세), 98.2%는 여성, 그 중 38.2%는 폐경 전/폐경이행기, 58.8%는 백인, 38.2%는 아시아인, 2.5%는 알려지지 않음, 0.6%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 6.2% 히스패닉계 또는 라틴아메리카계, 동부종양학협력그룹(ECOG) 수행 능력 상태는 0(63.4%) 또는 1(36.3%)이었다. 타목시펜(56.9%) 및 아로마타제 억제제(50.2%)가 가장 흔하게 사용된 보조 내분비 요법이었다. 인구학적 및 베이스라인 질환 특성은 시험군 간에 유사하였음
- 일차 유효성 평가변수는 고형종양 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1에 따른 시험자(INV) 평가 기반 무진행 생존기간(PFS)이었음. 이차 유효성 평가변수는 전체 생존율(OS), 객관적 반응률(ORR), 최적 반응률(BOR), 반응지속기간(DOR) 등이었음
- 최종분석 결과 PIK3CA 변이가 있는 HR+/HER2- 유방암 환자에서 시험군(이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트)의 일차평가변수인 시험자가 평가한 PFS는 대조군(위약+팔보시클립+풀베스트란트)의 시험자가 평가한 PFS 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선(층화된 HR =0.43; 95% CI: 0.32, 0.59; 로그 순위 p값 <0.0001)이 확인되었으며, 눈가림된 독립적 중앙 평가위원회의 평가결과도 동일한 경향이 확인되었음. 계획된 OS 중간 분석에서 총 97건(약 30%)의 사건이 발생하였으며, HR 0.64(95%CI 0.43, 0.97)였음.

Table 7 Overview of Study WO41554 Efficacy, Full Analysis Set

	Inavo+Palbo+Fulv N=161	Pbo+Palbo+Fulv N=164
Primary Efficacy Endpoints		
Progression-Free Survival (Investigator) per RECIST v1.1		
Patients with event (%)	82 (50.9%)	113 (68.9%)
Median (months) (95% CI)	15.0 (11.3, 20.5)	7.3 (5.6, 9.3)
Stratified HR (95% CI)	0.43 (0.32, 0.59)	
p-value (log-rank)	<0.0001	
Secondary Efficacy Endpoints		
Overall Survival		
Patients with event (%)	42 (26.1%)	55 (33.5%)
Median (months) (95% CI)	NE (27.3, NE)	31.1 (22.3, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.64 (0.43, 0.97)	
p-value (log-rank) [a]	0.0338	
Objective Response Rate (Investigator)		
Responders (n) (%)	94 (58.4%)	41 (25.0%)
95% CI (Clopper-Pearson)	50.4, 66.1	18.6, 32.3
Difference in Response rate (%) (95% CI)	33.4 (23.3, 43.5)	
Best Overall Response (Investigator)		
Responders (n) (%)	103 (64.0%)	49 (29.9%)
95% CI (Clopper-Pearson)	56.0, 71.4	23.0, 37.5
Difference in Response rate (%) (95% CI)	34.1 (23.9, 44.3)	
Clinical Benefit Rate (Investigator)		
Responders (n) (%)	121 (75.2%)	77 (47.0%)
95% CI (Clopper-Pearson)	67.7, 81.6	39.1, 54.9
Difference in Response rate (%) (95% CI)	28.2 (18.1, 38.3)	
Duration of Response (Investigator)		
Number of evaluable patients	94	41
Patients with event (%)	46 (48.9%)	27 (65.9%)
Median (months) (95% CI)	18.4 (10.4, 22.2)	9.6 (7.4, 16.6)

6.5.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 이나볼리십의 전반적인 안전성 프로파일은 HR-양성, HER2-음성 및 PIK3CA 변이 양성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자 324명을 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 제3상 임상시험(INAVO120)에 대한 자료에서 확인되었음. 이나볼리십을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여한 환자는 162명이었으며, 이 약 투여 기간의 중앙값은 9.2개월(범위: 0-38.8개월)이었음.
- 이나볼리십을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여한 환자의 24.1%에서 중대한 이상반응이 발생하였으며, 1% 이상에서 발생한 중대한 이상반응에는 빈혈 (1.9%), 설사(1.2%), 요로감염(1.2%) 등이 포함되었음. 이나볼리십을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여한 환자의 3.7%에서 치명적인 이상반응이 발생했으며, 급성 관상동맥 증후군, 뇌출혈, 뇌혈관 사고, COVID-19 감염 및 위장관 출혈 등이 포함되었음.
- 이상반응으로 인해 이나볼리십을 영구 중단환 환자는 6.2%였으며, 영구 중단하게 된 이상반응에는 고혈당증 (1.2%), 구내염, 위궤양, 장 천공, 항문 농양, ALT 증가, 체중 감소, 골 통증,

근골격 통증, 이행 세포 암종, 급성 신 손상 (각각 0.6%)이 포함되었음. 이상반응으로 인해 이나볼리십을 일시 중단한 환자는 69.1%였다. 환자의 2% 이상에서 일시 중단해야 했던 이상반응으로 고혈당증 (28%), 중성구 감소증 (23%), COVID-19 감염 (16%), 구내염 (10%), 설사 (7%), 혈소판 감소증 (4.9%), 빈혈 (4.3%), 상기도 감염 (4.3%), 백혈구 수 감소 (3.7%), 발열 (3.1%), 구역 (2.5%), 피로 (2.5%)가 있었음. 이상반응으로 인해 이나볼리십의 용량을 감량한 환자는 14%였다. 환자의 2% 이상에서 이 약의 용량을 감량해야 했던 이상반응은 구내염 (3.7%), 고혈당증 (2.5%)이 있었음

- 가장 흔한(≥20%) 이상반응은 실험실적 검사 이상을 포함하여 중성구 감소, 헤모글로빈 감소, 공복 혈당 증가, 혈소판 감소, 림프구 감소, 구내염, 설사, 칼슘 감소, 피로, 칼륨 감소, 크레아티닌 증가, ALT 증가, 구역, 나트륨 감소, 마그네슘 감소, 발진, 식욕 감소, COVID-19 감염 및 두통이 있었음

임상시험(INAVO120)에서 발생률이 이 약 투여군에서 ≥5%(모든 등급) 또는 ≥2%(3-4등급) 더 높은 약물이상반응

기관계 대분류 이상반응	이나볼리십 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 N=162		위약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 N=162	
	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
감염 및 기생충 감염				
요로 감염	13	1.2	7.4	0
혈액 및 림프계 장애				
혈소판 감소증	48.1	14.2	45.1	4.3
빈혈	37	6.2	36.4	1.9
대사 및 영양 장애				
고혈당증	59.9	5.6	9.9	0
식욕 감소	23.5	0	8.6	0
저칼륨 혈증	16	2.5	6.2	0
저칼슘 혈증	8.6	1.2	2.5	0.6
각종 신경계 장애				
두통	21	0	13.6	0
각종 눈 장애				
눈 건조	8.6	0	3.1	0
각종 위장관 장애				
구내염	51.2	5.6	26.5	0
설사	48.1	3.7	16	0
오심	27.8	0.6	16.7	0
구토	14.8	0.6	4.9	1.2
소화불량	8	0	2.5	0
피부 및 피하 조직 장애				
발진	25.3	0	17.3	0
탈모	18.5	0	5.6	0
건성 피부	13	0	4.3	0
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로	37.7	1.9	25.3	1.2
임상 검사				

알라닌 아미노 전이 효소 증가	17.3	3.7	13	1.2
체중 감소	17.3	3.7	0.6	0
혈액 인슐린 증가	6.2	0	0.6	0

6.5.5. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

현재의 치료 선택 및 충족되지 않는 의학적 필요성

- 진행성 HR-양성, HER2-음성 유방암에 대한 현행 치료 패러다임은 대부분의 증례에서 질병을 조절하고 화학요법을 지연시키기 위한 순차적인 내분비-기반 요법이며, 이는 최근에 여러 가지 내분비-기반 치료 선택이 허가된 것에 의해 뒷받침됨. 내분비-저항성/불응성이거나 장기 부전이 임박한 것으로 고려되는 환자의 경우, 화학요법이 권장됨(ESMO 2023; NCCN 2023).
- 풀베스트란트 또는 아로마타제 억제제(AI)와 CDK4/6 억제제 병용은 국소 진행성 또는 전이성 BC에 대한 일차 및/또는 이차 표준 치료로 고려됨
- ET + CDK4/6 억제제 후 재발한 환자에 대하여 임상적(예, 질병 부담), 분자적(예, *PIK3CA*, *AKT1, PTEN,* 또는 *ESR1* 체세포 돌연변이의 존재), 이전 약제에 대한 반응(치료 내성), 환자의 기호, 및 치료의 이용 가능성을 포함하는 여러 가지 요인에 따라 치료 선택됨. 이러한 치료 선택은 내분비 단독요법(예, *ESR1* 돌연변이 종양의 경우 AI, 풀베스트란트, 및 엘라세스트란트)부터 알펠리십과 같은 표적 약물 + 풀베스트란트 (*PIK3CA*-돌연변이 종양의 경우), 카피바서팁 + 풀베스트란트 (*PIK3CA*/*AKT*1/*PTEN* 변형 종양의 경우), 2차 CDK4/6 억제제 + 내분비 약제까지 고려할 수 있음(ESMO 2023; NCCN 2024).
- *PIK3CA* 돌연변이가 있는 HR-양성, HER2-음성 LA/mBC 환자는 HR-양성, HER2-음성 LA/mBC에 대한 표준 요법으로 치료를 받을 수 있으나, *PIK3CA* 돌연변이가 없는 환자에 비해 유익성이 적을 수 있음. 알펠리십(PI3Kα 억제제) + 풀베스트란트는 AI-후 및 CDK4/6 억제제-후 상황에서 *PIK3CA*-돌연변이 HR-양성, HER2-음성 LA/mBC 환자에 대하여 허가된 치료 선택임. 알펠리십 병용의 좋지 않은 안전성 및 내약성 프로파일 때문에 임상 진료에서의 사용에 영향을 미칠 수 있음.
- 환자들의 치료 선택성을 높이기 위해서는 덜 까다로운 안전성과 내약성 및 더 우수한 병용 가능성을 통해 더 넓은 치료역을 보일 수 있는 PI3Kα 억제제에 대한 절실한 요구가 있음. 최적화된 PI3Kα-억제제는 CDK4/6 억제제 + ET와의 삼중 병용 요법이 가능하도록 할 것이며 *PIK3CA*-돌연변이 HR-양성, HER2-음성 BC의 발암 원인인 세 가지 주요 신호 전달 경로(PI3K, ER, 및 CDK4/6)의 동시적인 차단이라는 상승 효과를 나타내므로, 3제 병용으로 허용 가능한 안전성 및 내약성 프로파일을 가지고 상당한 임상적 유익성을 나타낼 것으로 예상됨

유익성

- 시험 WO41554는 팔보시클립과 풀베스트란트 병용에 이나볼리십을 추가한 경우 통계학적으로 유의하고 임상적으로 유의미한 시험자-평가 PFS 개선을 나타내어 일차 평가변수인 시험자-평가 PFS를 충족했음 이나볼리십을 팔보시클립 및 풀베스트란트라는 표준 치료 용법에 추가한 경우 질환 진행 또는 사망 위험이 57% 감소했고 PFS 중앙값이 거의 두 배 증가되었음(Inavo+Palbo+Fulv군에서 15.0개월 vs. Pbo+Palbo+Fulv군에서 7.3개월).
- 일관성 있는 유효성에 관한 추가적인 근거는 중간 OS 분석에 의해 뒷받침되며, 이 분석은 통계학적으로 유의하지는 않았지만, 일차 평가변수를 크게 뒷받침하고 Pbo+Palbo+Fulv에 비

해 Inavo+Palbo+Fulv 투여 시 초기의 지속 가능한 치료 유익성이 나타남을 시사함. 추가적으로, 확증된 객관적 반응 역시 지속 가능했음. 확증된 객관적 반응을 경험한 환자에서, 반응 지속 기간 중앙값은 Pbo+Palbo+Fulv군에 비해 Inavo+Palbo+Fulv에서 약 8.8개월 더 길었음.

위해성

- 고혈당증은 PI3K-AKT-mTOR 경로를 표적으로 하는 약물과 관련된, 초기에 발생하는 가역적인 표적 독성이며, 이나볼리십에 대한 중요한 규명된 위해성임. 고혈당증을 경험한 환자 중 대다수가 1등급 또는 2등급 사례를 경험했음. 모든 사례가 중대하지 않았으며, Inavo+Palbo+Fulv군에 등록된 당뇨 전단계 환자를 포함하는 모든 환자에서 경구용 항-고혈당 약물 및 용량 감소(2.5%) 또는 투여 중지(27.8%)로 관리가 가능했음. 3등급 고혈당증 사례는 Inavo+Palbo+Fulv군에서 환자 중 낮은 비율에서 보고되었고 4등급 또는 5등급 고혈당증 사례는 어느 시험군에서도 보고되지 않았음
- 두 시험 모두에 걸쳐 설사 AE 중 대다수가 1-2등급이었고 5등급 사례는 없었으며, SAE는 총 3건이었음(시험 WO41554에서 2건, 시험 GO39374에서 1건). 설사로 인한 시험약 용량 감소, 투여 중지 및 중단은 흔하지 않았고 이는 설사 AE가 관리 가능함을 뒷받침했음
- 두 시험 모두에 걸쳐, 발진 사례 중 대다수가 1-2등급이었고, 3등급 사례는 1건, 4등급 또는 5등급 사례는 없었으며, SAE는 총 2건(모두 시험 GO39374)이었음. 두 시험 모두에 걸쳐 발진으로 인해 시험약을 중단한 환자는 없었음. 발진 AE로 인해 투여 중지 또는 용량 감소가 필요했던 환자의 비율은 낮았음
- 시험 WO41554의 Inavo+Palbo+Fulv군에서 중성구 감소증 AE의 발생률은 시험 GO39374의 팔보시클립을 포함하는 B, E, 및 F군에서의 발생률과 일치했음. 두 시험 모두에 걸쳐, 중성구 감소증 사례 중 대다수가 3-4등급이었고 5등급 사례는 보고되지 않았음. 두 건의 SAE(시험 WO41554의 위약군에서 1건, 시험 GO39374의 B군에서 1건)가 보고되었음. 시험 WO41554에서 선정된 흔한 AE 중, 중성구 감소증의 발생률과 중증도는 두 치료군 간에 매우 균형적이었고 팔보시클립 투여 시 보고된 이 AE의 발생률과 일치했음
- 두 시험 모두에 걸쳐, 구내염 및 점막 염증 사례 중 대다수가 1-2등급이었고, 5등급 사례는 없었다. 시험 GO39374에서 SAE 한 건이 보고되었음. 구내염 및 점막 염증이라는 AE는 표준 임상 조치 및 용량 조절/투여 중지로 관리가 가능했음

유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트 투여군은 위약+팔보시클립+풀베스트란트 투여군과 비교할 때, 시험자가 평가한 PFS의 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선(층화된 HR =0.43; 95% CI: 0.32, 0.59; 로그 순위 p값 <0.0001) 확인되음
- 알펠리십과 같은 다른 PI3K 표적 약제의 사용은 까다로운 안전성과 좋지 않은 내약성 때문에 제한된 점과 비교할 때 이나볼리십의 내약성은 양호한 편임. 시험 WO41554에서 AE로 인한 이나볼리십 중단률은 6.2%로 SOLAR-1 시험에서 알펠리십에 대하여 보고된 중단률인 25%보다 현저히 더 낮음. 이나볼리십 투여 시 모든 등급의 고혈당증(표적 독성)의 발생률(58.6%)은 SOLAR-1에서 관찰된 고혈당증 발생률(63.7%)과 비슷했음. 핵심 시험인 WO41554 또는 보조 시험인 GO39374에서 당뇨성 케톤산증 증례가 보고되지 않았음을 주지함. 시험 WO41554에서 이나볼리십 투여 시 보고된 발진의 발생률은 25.3%였으며, 대다수의 사례가 1등급(21.0%)이었

고 3-4등급 사례는 보고되지 않았음. SOLAR-1에서는, 35.6%의 환자가 모든 등급의 발진을 경험했고, 10%의 환자가 3-4등급 발진을 경험했음. 이나볼리십 투여 시 발생률이 더 낮고 중증도가 더 경증으로 관찰되었다는 것은 이나볼리십의 p110α 동종형에 대한 우월한 선택성을 추가적으로 시사함

- AE로 인한 이나볼리십 중단률이 낮은 것, 삼중 약물 요법의 높은 용량 강도 중앙값, 및 관리 가능한 안전성 및 내약성 프로파일에 의해 뒷받침되는 강건한 유효성 자료에 근거할 때, PI3Kα 억제제 계열의 다른 약물들과 간접적으로 비교한 경우 이나볼리십을 개선된 유효성 및 내약성 프로파일은 임상적 유의성이 있을 것으로 판단됨

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시, 제출한 3상 시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	• 이나볼리십의 단독 약물 데이터는 단회 투여 후 Cmax 및 0~24시간의 농도-시간 곡선하면적(AUC0-24)과 항정상태에서의 AUC0-24 에 대해 평가한 용량 범위(6~12 mg) 내에서 용량 비례성이 있음을 시사하지만, 항정상태 Cmax 에 대한 데이터는 용량에 비례하는 것보다 높은 노출을 시사한다.
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	현재까지 이용 가능한 데이터는 이나볼리십의 치료 용량 범위가 적당하고 AE 가 임상적으로 관리된다는 것을 보여준다. 3~9 mg 용량 단계의 이나볼리십은 단독요법 및 팔보시클립, 레트로졸, 풀베스트란트와 병용요법으로써 내약성이 우수하다.
Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	In vitro 에서 랫드, 개, 사람의 간 마이크로솜 배양 시 최소 수준의 이나볼리십 대사가 확인되었다. 소량의 산화 대사산물 형성은 주로 시토크롬 P450(CYP) 3A4/3A5 에 의해 매개되었다. 순환 대사산물은 미량이었으며, 인체 질량 균형 시험에서 혈장 내 약물 관련 물질의 대부분(99.5%)이 이나볼리십이었다. 배설물 내 총 대사산물은 용량의 42%(대변 35% 및 소변 7%)를 차지했다. 주요 대사 경로는 1차 아미드를 카르복실산으로 가수분해하는 것이었으며, CYP 매개 대사산물은 ~2%에 불과했다. 이나볼리십은 유전적 다형성을 나타내는 효소에 의해 대사되지 않는다는 점을 고려할 때, 이나볼리십의 PK 가 민족적 차이에 감수성을 나타낼 것으로 예상되지 않는다.
Bioavailability	High-moderate	Low	9 mg 이나볼리십의 단회 경구 투여 후 이나볼리십의 절대 생체이용률은 높았다(경구용 이나볼리십 캡슐과 IV [13C6]-이나볼리십 간에 무한대 시간까지 외삽한 농도-시간 곡선하면적(AUC0-∞)을 비교한 GMR [90% CI] (n=8): 0.76 (0.69, 0.83)).
Protein Binding	Low-moderate	High	In vitro 에서 인간 혈장 단백과 결합한 이나볼리십의 비율은 낮았으며(37%), 평가한 농도 범위(0.1~10 mM) 전반에서 농도 의존적인 것으로 나타나지 않았다.

Drug-drug interaction	Not susceptible to dietary effects	Susceptible	이나볼리십의 경우, 약물-약물, 약물-식이, 약물-질병 상호작용의 위험이 낮다.
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	경구투여
Inappropriate Use	Low	High	전문의약품
Multiple-Co-medication	Low	High	항종양제제

6.6.3. 가교자료평가

- (다국가 제3상 임상시험 중 한국인 자료 제출)
- 분석대상군: 안전성과 유효성은 핵심 임상시험(WO41554) 결과 분석을 통해 실시하였으며, 약동학은 핵심 임상시험과 PopPK 분석(WO41554+GO39374) 결과 분석을 통해 실시함(한국인; 7.1%(23/325명)

Efficacy & Safety Analysis[a]	Observed PK[a]	PopPK Analysis[b]	Exposure-Response Analysis[b]
Study WO41554 (Inavo+Palbo+Fulv and Pbo+Palbo+Fulv arms): • Korean patients: N=23 • Asian patients: N= 120 • Global patients: N=325	Study WO41554 (Inavo+Palbo+Fulv arm): • Asian patients: N= 54 • Global patients: N=151	Study WO41554 (Inavo+Palbo+Fulv arm) + Study GO39374 (Arms A-F): • Asian patients: N= 62 – Study WO41554: 57 patients – Study GO39374: 5 patients • Global patients: N=336 – Study WO41554: 149 patients – Study GO39374: 187 patients	Study WO41554 (Inavo+Palbo+Fulv arm): • Asian patients: N= 57 • Non-Asian patients: N= 92 • Global patients: N=149

- 핵심 임상시험(WO41554)에서 아시아인 120명 중 가장 많은 비율을 차지하는 국가는 중국이며, 한국, 태국, 대만, 싱가포르, 홍콩, 말레이시아 순으로 많이 참여함
- 약동학 : 핵심 임상시험(WO41554)에서 아시아인은 투여 후 3시간 시점(C1D1-3hr post dose, C1D15-3hr post dose)에서는 약 20% 높은 노출을 보였으나, 투여 전(C1D8 pre dose, C1D15 pre dose, C2D15 pre dose) 시점에서는 약 15% 낮은 노출을 보임

Visit - Nominal Time	Population	n	No. of BLQs	Arithmetic Mean [ng/mL] (SD)	Geo Mean [ng/mL] (Geo CV%)	Median [ng/mL]
C1D1 - 3 hr post dose	Asian	54	1	60.6 (31.3)	47.6 (154)	56.4
	Global	151	5	49.4 (25.6)	36.0 (223)	47.4
C1D8 Predose	Asian	48	1	21.4 (14)	15.1 (190)	18
	Global	121	2	22.4 (11.9)	17.8 (134)	20.1
C1D15 Predose	Asian	42	1	21.9 (15.2)	15.1 (197)	17.4
	Global	117	2	20.8 (13.6)	13.6 (240)	19.0
C1D15 - 3 hr postdose	Asian	42	0	90.4 (39.1)	80.7 (55.5)	86.4
	Global	120	1	73.3 (36.7)	59.2 (119)	71.8
C2D15 Predose	Asian	42	2	16.1 (8.15)	11.1 (238)	16.1
	Global	115	2	21.2 (11.4)	16.9 (124)	18.5

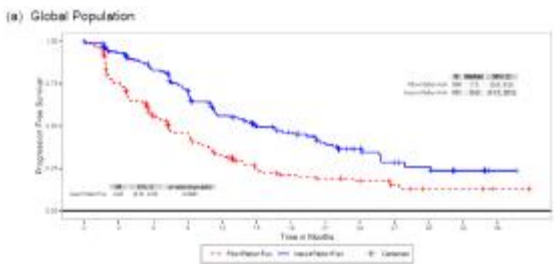
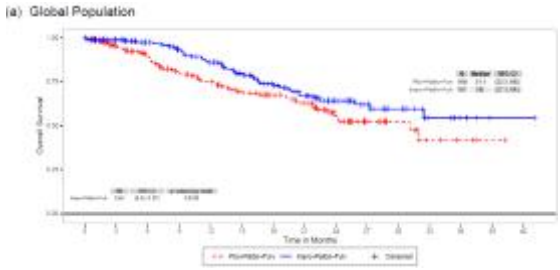
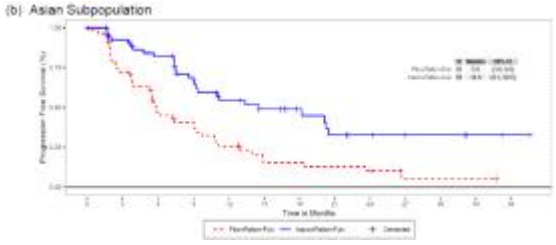
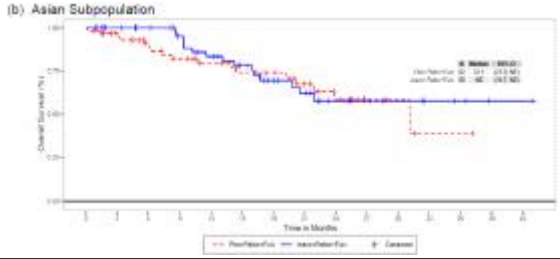
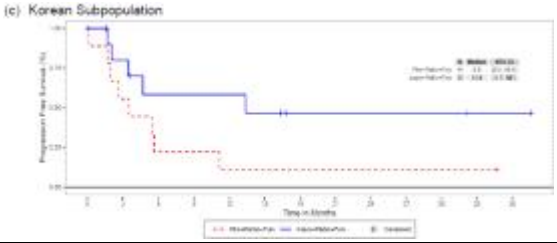
- PopPK 분석에서 아시아인은 다소 짧은 반감기와 함께 높은 Cmax와 낮은 Cmin과 AUC0-τ 축적지수가 산출됨

	Mean (CV%, SD) Median [Minimum, Maximum] Geometric Mean (geomCV%)	
	Asian (N=62)	Global (N=336)
C_{max} at Steady-State (ng/mL)	80.6 (28.4%,22.9)	69.4 (28.3%,19.6)
	77.4 [34.5,146]	65.2 [26.8,148]
	77.5 (29.1%)	66.8 (27.6%)
$AUC_{0-\tau}$ at Steady-State (ng.h/mL)	1090 (30.8%,337)	1060 (30.5%,324)
	995 [598,2110]	995 [405,2850]
	1048 (28.8%)	1019 (28.6%)
C_{min} at Steady-State (ng/mL)	23.2 (47.6%,11.0)	25.8 (41.9%,10.8)
	19.8 [10.6,56.3]	23.3 [8.27,94.0]
	21.2 (42.6%)	23.9 (39.3%)
Elimination Half-Life (h) at Day 1	13.9 (25.8%,3.57)	15.6 (21.8%,3.42)
	13.4 [6.63,24.4]	15.4 [5.95,26.7]
	13.5 (25.1%)	15.3 (23.6%)
Accumulation Index based on $AUC_{0-\tau}$	1.50 (19.7%,0.297)	1.67 (16.6%,0.277)
	1.42 [1.21,2.79]	1.62 [1.21,2.79]
	1.48 (17.1%)	1.65 (15.8%)

- 인구학적 정보 : 한국인은 전체 환자군과 유사한 경향을 보임. 한국인 하위 집단과 전체 집단 간의 주요 차이로는, 한국인 환자에서 폐경 후 상태의 비율이 더 낮았고(한국인 하위 집단 52.2% 대 전체 집단 60.0%) 체질량지수(BMI)가 정상 범위(≥18.5 kg/m2 ~ <25.0 kg/m2)에 속한 비율이 더 높고(한국인 하위 집단 73.9% 대 전체 집단 47.1%), ECOG 1의 비율이 높았다(한국인 하위 집단 56.5% 대 전체 집단 36.3%).
- 베이스라인 질병 특성 : 전반적으로, 한국인 하위집단은 전체 집단과 비슷한 유방암 병력 및 베이스라인 특성을 나타냈음
- 유효성 분석 : 전체적으로 아시아인 하위집단은 전체 집단과 비슷한 개선 효과(PFS, OS, ORR, CBR)를 보였으며, 한국인 하위집단에서는 다소 낮은 효과가 관찰되었으나, Inavo+Palbo+Fulv군과 Pbo+Palbo+Fulv군에서 모두 전체 집단보다 낮은 효과가 관찰됨에 따라 위약 대비 개선효과로 비교하였을 때에는 한국인 하위집단에서도 이나볼리십의 유효성을 보이는 것으로 판단됨

	Global Population		Asian Subpopulation		Korean Subpopulation	
	Inavo + Palbo + Fulv N = 161	Pbo + Palbo + Fulv N = 164	Inavo + Palbo + Fulv N = 58	Pbo + Palbo + Fulv N = 62	Inavo + Palbo + Fulv N = 12	Pbo + Palbo + Fulv N = 11
Primary Efficacy Endpoints						
Progression-Free Survival (Investigator) per RECIST v1.1						
Patients with event (%)	82 (50.9%)	113 (68.9%)	27 (46.6%)	45 (72.6%)	5 (41.7%)	8 (72.7%)
Median (months) (95% CI)	15.0 (11.3, 20.5)	7.3 (5.6, 9.3)	14.6 (9.1, 20.5)	5.8 (3.9, 9.0)	13.4 (1.7, NE)	3.5 (0.1, 11.1)
HR (95% CI)[a]	0.43 (0.32, 0.59)		0.41 (0.25, 0.67)		0.39 (0.12, 1.12)	
p-value (log-rank)	<0.0001		-		-	

	Global Population		Asian Subpopulation		Korean Subpopulation	
	Inavo + Palbo + Fulv N = 161	Pbo + Palbo + Fulv N = 164	Inavo + Palbo + Fulv N = 58	Pbo + Palbo + Fulv N = 62	Inavo + Palbo + Fulv N = 12	Pbo + Palbo + Fulv N = 11
Key Secondary Efficacy Endpoints						
Overall Survival						
Patients with event (%)	42 (26.1%)	55 (33.5%)	15 (25.9%)	17 (27.4%)	2 (16.7%)	3 (27.3%)
Median (months) (95% CI)	NE (27.3, NE)	31.1 (22.3, NE)	NE (19.7, NE)	31.1 (21.9, NE)	NE (13.1, NE)	NE (3.1, NE)
HR (95% CI)[a]	0.64 (0.43, 0.97)		0.85 (0.42, 1.71)		0.64 (0.11, 3.86)	
p-value (log-rank)[b]	0.0338		-		-	
Objective Response Rate (Investigator)						
Responders (n) (%)	94 (58.4%)	41 (25.0%)	31 (53.4%)	14 (22.6%)	5 (41.7%)	2 (18.2%)
95% CI (Clopper-Pearson)	50.4, 66.1	18.6, 32.3	39.9, 66.7	12.9, 35.0	15.2, 72.3	2.3, 51.8
Difference in Response rate (%) (95% CI)[a]	33.4 (23.3, 43.5)		30.9 (12.7, 49.1)		23.5 (-21.2, 68.2)	
Clinical Benefit Rate (Investigator)						
Responders (n) (%)	121 (75.2%)	77 (47.0%)	43 (74.1%)	23 (37.1%)	6 (50.0%)	2 (18.2%)
95% CI (Clopper-Pearson)	67.7, 81.6	39.1, 54.9	61.0, 84.7	25.2, 50.3	21.1, 78.9	2.3, 51.8
Difference in Response rate (%) (95% CI)[a]	28.2 (18.1, 38.3)		37.0 (18.9, 55.2)		31.8 (-13.2, 76.9)	

	PFS	OS
전체		
아시아		
한국인		사건 수 제한으로 Kaplan-Meier 곡선은 제시하지 않음

- 안전성 분석

- 노출 : 전체 집단의 이나볼리십 투여기간(9.2개월)과 비교할 때, 아시아인 하위집단은 유사한 기간(8.5개월)동안 노출되었으나, 한국인 하위집단은 노출기간이 짧음(4.8개월). 상대용량강도의 중앙값은 세 군에서 유사한 경향이 관찰됨.

	Global Population						Asian Subpopulation						Korean Subpopulation					
	Inavo + Palbo + Fulv (N=162)			Pbo + Palbo + Fulv (N=162)			Inavo + Palbo + Fulv (N=59)			Pbo + Palbo + Fulv (N=61)			Inavo + Palbo + Fulv (N=12)			Pbo + Palbo + Fulv (N=11)		
	Inavo	Palbo	Fulv	Inavo	Palbo	Fulv	Inavo	Palbo	Fulv	Inavo	Palbo	Fulv	Inavo	Palbo	Fulv	Inavo	Palbo	Fulv
Treatment Duration (months)																		
Mean (SD)	12.1 (9.6)	12.0 (9.5)	11.9 (9.5)	8.4 (8.0)	8.2 (8.0)	7.9 (8.2)	11.5 (9.4)	11.2 (9.2)	11.1 (9.4)	7.3 (7.6)	7.2 (7.6)	6.7 (7.6)	11.5 (12.7)	11.4 (12.7)	11.0 (12.8)	6.7 (10.6)	6.6 (10.6)	6.1 (10.7)
Median	9.2	9.1	8.6	5.6	5.6	5.6	8.5	8.1	8.3	5.3	5.1	4.6	4.8	4.8	4.7	2.8	2.6	1.9
Min– Max	0.0 - 38.8	0.0 - 38.8	0.0 - 38.3	0.1 - 40.3	0.1 - 40.2	0.0 - 39.6	0.0 - 38.8	0.7 - 38.8	0.0 - 38.3	0.1 - 37.2	0.1 - 37.2	0.0 - 36.8	1.4 - 38.8	1.4 - 38.8	1.0 - 38.3	0.1 - 37.2	0.1 - 37.2	0.0 - 36.8
Relative Dose Intensity (%)																		
Mean (SD)	87.3 (17.2)	84.0 (15.0)	99.0 (4.5)	0	84.4 (15.5)	98.8 (5.1)	86.7 (19.1)	80.2 (14.2)	99.4 (4.1)	0	83.4 (15.5)	98.8 (6.3)	90.2 (21.7)	83.0 (12.7)	100.4 (1.5)	0	71.0 (19.1)	98.9 (3.8)
Median	95.8	87.3	100.0	0	98.4	100.0	96.7	80.2	100.0	0	86.5	100.0	97.9	82.6	100.0	0	70.8	100.0
Min– Max	26.4 - 100.0	16.7 - 104.5	75.0 - 125.0	0-0	33.3 - 112.3	60.0 - 122.2	26.4 - 100.0	48.2 - 100.0	90.0 - 120.0	0-0	33.3 - 103.6	60.0 - 116.7	26.4 - 100.0	61.5 - 100.0	100.0 - 105.3	0-0	33.3 - 98.4	87.5 - 100.0

- 이상반응 : 아시아인 하위집단은 전체 집단과 유사한 경향 관찰. 한국인 하위 집단은 낮은 fetal AE, SAE 보고됨

	Global Population		Asian Subpopulation		Korean Subpopulation	
	Inavo + Palbo + Fulv (N=162)	Pbo + Palbo + Fulv (N=162)	Inavo + Palbo + Fulv (N=59)	Pbo + Palbo + Fulv (N=61)	Inavo + Palbo + Fulv (N=12)	Pbo + Palbo + Fulv (N=11)
Total number of patients with at least one AE	160 (98.8%)	162 (100%)	59 (100%)	61 (100%)	12 (100%)	11 (100%)
Total number of AEs	3298	2058	1294	713	167	119
Total number of deaths	43 (26.5%)	54 (33.3%)	16 (27.1%)	16 (26.2%)	2 (16.7%)	3 (27.3%)
Total number of patients with at least one						
AE with fatal outcome	6 (3.7%)	2 (1.2%)	2 (3.4%)	1 (1.6%)	0	1 (9.1%)
Serious AE	39 (24.1%)	17 (10.5%)	17 (28.8%)	5 (8.2%)	0	1 (9.1%)
Grade 3-4 AE	143 (88.3%)	133 (82.1%)	57 (96.6%)	51 (83.6%)	11 (91.7%)	9 (81.8%)

AE leading to withdrawal from treatment						
Inavolisib/ Placebo	10 (6.2%)	1 (0.6%)	2 (3.4%)	0	0	0
Palbociclib	8 (4.9%)	0	3 (5.1%)	0	0	0
Fulvestrant	5 (3.1%)	0	2 (3.4%)	0	0	0
Any Treatment	11 (6.8%)	1 (0.6%)	3 (5.1%)	0	0	0
AE leading to dose modification/ interruption						
Inavolisib/ Placebo	113 (69.8%)	57 (35.2%)	42 (71.2%)	15 (24.6%)	6 (50.0%)	0
Palbociclib	125 (77.2%)	116 (71.6%)	53 (89.8%)	46 (75.4%)	10 (83.3%)	9 (81.8%)
Fulvestrant	52 (32.1%)	34 (21.0%)	14 (23.7%)	8 (13.1%)	2 (16.7%)	1 (9.1%)
Any Treatment	134 (82.7%)	121 (74.7%)	54 (91.5%)	48 (78.7%)	10 (83.3%)	9 (81.8%)

- 3~4 등급 이상사례도 전체 집단, 아시아인 하위집단 간에 유사했으며, 한국인 하위집단은 다소 낮은 이상사례가 관찰됨

	Global Population		Asian Subpopulation		Korean Subpopulation	
MedDRA Preferred Term	Inavo + Palbo + Fulv (N=162)	Pbo + Palbo + Fulv (N=162)	Inavo + Palbo + Fulv (N=59)	Pbo + Palbo + Fulv (N=61)	Inavo + Palbo + Fulv (N=12)	Pbo + Palbo + Fulv (N=11)
Neutropenia	77 (47.5%)	78 (48.1%)	27 (45.8%)	23 (37.7%)	3 (25.0%)	2 (18.2%)
Neutrophil count decreased	56 (34.6%)	53 (32.7%)	29 (49.2%)	30 (49.2%)	9 (75.0%)	8 (72.7%)
White blood cell count decreased	23 (14.2%)	17 (10.5%)	17 (28.8%)	10 (16.4%)	1 (8.3%)	0
Platelet count decreased	15 (9.3%)	4 (2.5%)	14 (23.7%)	3 (4.9%)	4 (33.3%)	2 (18.2%)
Leukopenia	11 (6.8%)	17 (10.5%)	7 (11.9%)	7 (11.5%)	0	0
Anaemia	10 (6.2%)	3 (1.9%)	7 (11.9%)	1 (1.6%)	0	0
Hyperglycaemia	9 (5.6%)	0	1 (1.7%)	0	0	0
Thrombocytopenia	8 (4.9%)	3 (1.9%)	5 (8.5%)	1 (1.6%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	6 (3.7%)	2 (1.2%)	3 (5.1%)	1 (1.6%)	1 (8.3%)	0
Weight decreased	6 (3.7%)	0	3 (5.1%)	0	0	0
Febrile neutropenia	4 (2.5%)	1 (0.6%)	3 (5.1%)	0	0	0
Hypokalaemia	4 (2.5%)	0	4 (6.8%)	0	0	0
Asthenia	3 (1.9%)	0	1 (1.7%)	0	1 (8.3%)	0

- 전반적으로 모든 원인으로 사망한 환자의 비율은 전체 집단(29.9%), 아시아인 하위 집단(26.7%), 한국인 하위 집단(21.7%) 간에 비슷했다. 한국인 하위 집단에서는 총 5 명(21.7%)의 환자가 사망했으며, 이상사례로 인한 사망은 이 중 1명이었고 사유는 심정지였음(Pbo+Palbo+Fulv군)

	Global Population			Asian Subpopulation			Korean Subpopulation		
	Inavo + Palbo + Fulv (N=162)	Pbo + Palbo + Fulv (N=162)	All patients (N = 324)	Inavo + Palbo + Fulv (N=59)	Pbo + Palbo + Fulv (N=61)	All patients (N = 120)	Inavo + Palbo + Fulv (N=12)	Pbo + Palbo + Fulv (N=11)	All patients (N = 23)
Total number of deaths	43 (26.5%)	54 (33.3%)	97 (29.9%)	16 (27.1%)	16 (26.2%)	32 (26.7%)	2 (16.7%)	3 (27.3%)	5 (21.7%)
Primary Cause of Death									
n	43	54	97	16	16	32	2	3	5
Adverse Event	6 (14.0%)	2 (3.7%)	8 (8.2%)	2 (12.5%)	1 (6.2%)	3 (9.4%)	0	1 (33.3%)	1 (20.0%)
Progressive Disease	32 (74.4%)	47 (87.0%)	79 (81.4%)	11 (68.8%)	12 (75.0%)	23 (71.9%)	2 (100%)	2 (66.7%)	4 (80.0%)
Other	5 (11.6%)	5 (9.3%)	10 (10.3%)	3 (18.8%)	3 (18.8%)	6 (18.8%)	0	0	0

- 중대한 이상반응 : 1건 이상의 SAE를 경험한 환자의 비율은 전체 집단(Inavo+Palbo+Fulv 24.1% 대 Pbo+Palbo+Fulv 10.5%)과 아시아인 하위집단(28.8% 대 8.2%) 간에 비슷했음. 한국인 하위집단에서, 1 건 이상의 SAE를 경험한 환자는 Inavo+Palbo+Fulv 군에서 0 명이었고 Pbo+Palbo+Fulv 군에서 1 명(9.1%)이었음
- 임상시험용 의약품의 중단을 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 낮았고 전체 집단(Inavo+Palbo+Fulv 11 명[6.8%] 대 Pbo+Palbo+Fulv 1 명[0.6%])과 아시아인 하위집단(3 명[5.1%] 대 0 명) 간에 일관성이 있었으며, 두 집단 모두에서 Pbo+Palbo+Fulv 군에 비해 Inavo+Palbo+Fulv 군의 경우에 수치상으로 비율이 더 높았음. 한국인 하위집단에서 임상시험용 의약품의 중단을 초래한 AE를 경험한 환자는 없었음

- 임상시험용 의약품의 투여 중지를 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 전체 집단(Inavo+Palbo+Fulv 131 명[80.9%] 대 Pbo+Palbo+Fulv 106 명[65.4%])과 아시아인 하위집단(52 명[88.1%] 대 38 명[62.3%])에서 일관성이 있었으며, 두 집단 모두에서 Pbo+Palbo+Fulv 군에 비해 Inavo+Palbo+Fulv 군의 경우에 그 비율이 수치상으로 더 높았음. 한국인 하위집단의 경우, 임상시험용 의약품의 투여 중지를 초래한 AE를 경험한 환자의 비율은 Pbo+Palbo+Fulv 군(7 명[63.6%])에 비해 Inavo+Palbo+Fulv 군(10 명[83.3%])에서 수치상으로 더 높았음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인이 포함된 핵심임상시험에서의 전체 집단, 아시아인 하위집단, 한국인 하위집단에 대한 안전성·유효성 비교 분석 결과를 제출하였음(한국인 23명(약 7%), 한국인을 포함한 아시아인 120명(약 37%) 참여).
- 제3상 임상시험의 기술통계 및 집단 약동학 분석결과 한국인 하위집단은 대상자 수가 적어 한국인에서의 결과해석에 제한점이 있으나, 한국인 및 전체 집단의 약동학 파라미터에 대해 명확한 차이는 확인되지는 않았음. 참고로, 한국인을 포함한 아시아 집단과 전체 집단 간 노출이 전반적으로 유사한 경향을 보였음
- 제3상 임상시험의 주요 유효성 평가변수인 PFS 및 OS에 대해 전체 집단, 아시아 하위집단, 한국인 하위집단 간 전반적으로 유사한 경향을 보였음. 다만, 한국인 및 아시아 하위집단에서 혈소판수 감소, 중성구수 감소, 구내염, 발진 등의 발현빈도가 전체 집단과 비교 시 높은

점, 한국인에서의 안전성 및 유효성 자료가 제한적인 점 등을 고려하여 위해성관리계획의 의약품 감시활동의 일환으로 시판후 조사를 통해 혈액학적 이상, 중성구 수 감소, 구내염, 발진 등 이상반응 면밀하게 모니터링 필요

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 효능효과를 입증하는 핵심임상시험(INAVO120) 등을 근거로, 수술 후 보조내분비요법 중 또는 완료 후 12개월 이내 재발한 HR-양성, HER2-음성 및 PIK3CA 변이가 확인된 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에서 이나볼리십, 팔보시클립 및 풀베스트란트와의 병용투여는 인정가능함.
  - 제출한 제3상 임상시험은 보조 내분비요법 중 또는 완료 후 12개월 이내에 질병이 진행되었고 이전에 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 전신 요법을 받은 적이 없는 PIK3CA 변이 양성, HR 양성, HER2 음성, 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 제3상 임상시험(INAVO120)이었음. 동 임상시험에 참여한 시험대상자는 수술 전 또는 수술 후 보조요법의 일부로 CDK4/6 억제제가 포함된 경우, CDK4/6 억제제 완료 후 12개월이 경과된 이후에 질병의 진행이 나타났어야 했음.
  - 일차 유효성 평가변수는 시험자가 평가한 PFS로서 최종분석 결과 PIK3CA 변이가 있는 HR+/HER2- 유방암 환자에서 시험군(이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트)의 시험자가 평가한 PFS는 대조군(위약+팔보시클립+풀베스트란트)의 시험자가 평가한 PFS 대비 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선(층화된 HR =0.43; 95% CI: 0.32, 0.59; 로그 순위 p 값 <0.0001)이 확인되었음. 눈가림된 독립된 평가위원회의 평가결과 주 분석결과와 동일한 경향을 보였음
  - 계획된 OS 중간 분석에서 총 97건(약 30%)의 사건이 발생하였으며, HR 0.64(95%CI 0.43, 0.97)였음. 시험군(이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트)의 OS 중앙값은 추정할 수 없었고(95%CI 27.3, NE) 대조군(위약+팔보시클립+풀베스트란트)의 OS 중앙값은 31.1개월(95%CI 22.3, NE)이었음. 현재까지 확보된 자료에 근거할 때 OS에 바람직하지 않은 영향을 미치지 않는 것으로 보이나, 사전에 정의한 중간분석 종료 경계를 기준으로 통계적 유의성을 확인하지 않았으며 전체생존(OS)이 성숙하지 않으므로(약 30%), 전체 생존(OS)의 최종 결과에 대하여 추후 확인 필요(업체 제출계획 2025년 하반기)
  - 안전성 결과와 관련하여, 가장 흔한 이상사례는 중성구감소증, 고혈당증, 설사, 빈혈, 구내염 등이었으며, 이나볼리십+팔보시클립+풀베스트란트군에서 3~4 등급 또는 투여 중지를 초래하는 이상반응으로 고혈당증, 설사, 구내염/구강 점막염, 혈소판 감소증, 빈혈 등이 다소 높게 나타나는 경향을 보였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA(2024.10.10. 허가)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 국내 동일 기전(PI3KCA 저해제) 허가현황 : 피크레이정(알펠리십) 등

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국로슈	**허가일**	2025.7.29.
제품명	이토베비정3, 9밀리그램 (이나볼리십)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver 1.0.4
주성분 및 함량	이나볼리십 3.00, 9.00mg		
효능·효과	수술 후 보조내분비요법 중 또는 완료 후 12개월 이내 재발한 호르몬 수용체(HR)-양성, 사람상피세포성장인자수용체 2(HER2)-음성 및 PIK3CA 변이가 확인된 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에서 팔보시클립 및 풀베스트란트와의 병용투여 보조요법으로 CDK4/6 억제제 치료 경험이 있는 경우 CDK4/6 억제제 치료 종료 후 12개월을 초과하여야 한다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 고혈당증 • 설사 • 구내염 또는 점막 염증 • 발진	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서 - 환자용 교육자료 (고혈당증)
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 혈액학적 이상(호중구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈, 림프구 감소증) • 배태자 독성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
• 중등증 내지 중증 신장애 환자에서의 안전성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 추가적인 의약품감시활동: GP44944 - 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서
• 제 2형 당뇨병 환자에서의 안전성	- 일반적인 의약품 감시 활동	- 첨부문서

	- 추가적인 의약품감시활동: 제2형 당뇨병 환자에서 발생하는 이나볼리십과 관련된 고혈당증을 평가하는 연구 - 시판 후 조사(사용성적조사)	
• 중등증 내지 중증 간장애 환자에서의 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 추가적인 의약품 감시활동 ・GP45942 연구** 중등증 또는 중증 간 기능 장애가 이나볼리십의 약동학에 미치는 영향을평가하기 위한 연구(제1상) ・시판 후 조사 (사용성적조사, ML45584)	- 첨부문서