의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.11.05.		**접수번호**	20180243747
신청구분	신약			
신 청 인 (회사명)	한국노바티스(주)			
제 품 명	키스칼리정200밀리그램(리보시클립숙신산염)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	리보시클립숙신산염(수196-18-ND)			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	이 약 1정 (447.20mg) 중, 리보시클립숙신산염(별규) 254.4mg			
신청 사항	**효능효과**	이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암환자에서 다음과 같이 병용한다. · 폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 · 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서, 혹은 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용		
	용법용량	1. 권장 용량 및 투여 일정 이 약의 권장 용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 600 mg을(200mg 필름코팅정 3정)을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약 한다. 이 약은 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다. 이 약과 아로마타제 억제제를 투여 시, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다. 이 약과 풀베스트란트를 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 500mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다. 이 약과 아로마타제 억제제 혹은 풀베스트란트를 병용하는 폐경 전 및 폐경이행기(perimenoposal) 여성은 최신 임상진료지침에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 효능제를 투여 받아야 한다. 되도록이면 아침에, 매일 대략의 정해진 시간대에 이 약을 복용하는 것이 권장된다. 환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약을 추가로 투여해서는 안된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용 시간에 이루어져야		

한다. 이 약은 통째로 삼켜야 한다(삼키기 전 씹거나 부수거나 쪼개지 말 것). 알약이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안된다.

2. 용량 조절

1) 이상 반응에 따른 용량 조절

이상반응에 따른 용량 조절은 [표1]을 따른다.

[표 1] 이상반응에 따른 용량 조절

용량 단계	투여 용량	정제의 개수
시작 용량	600 mg/day	200mg 3정
1차 용량 감소	400 mg/day	200mg 2정
2차 용량 감소	200 mg/day*	200mg 1정
*200 mg/day 이하로 용량 감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.		

특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표 2], [표3], [표4], [표5]를 따른다.

이 약의 용량 조절은 개인의 안전성과 내약성에 근거할 것을 권고한다.

[표 2] 용량 조절 및 관리 - 호중구 감소증

이 약 투여를 시작하기 전 전혈구검사(Complete Blood Counts)를 수행한다. 처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4 주기의 각 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수(CBC)를 모니터링 한다.		
	CTCAE 등급	용량 조절
호중구 감소증	1또는 2등급 (ANC 1000/mm^3 -< LLN)	용량 조절 필요 없음.
	3등급 (ANC 500 -< 1000/mm^3)	2등급 이하로 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우, 이전과 동일한 용량으로 재개한다. 3등급의 독성이 재발하면, 회복될 때까지 일시중단한 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	3등급 열성* 호중구감소증	2등급 이하로 호중구감소증이 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우,한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
	4 등 급 (ANC<500/mm^3)	2등급 이하로 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
* 3등급 호중구 감소증 중, 38.3℃를 넘는 단회성발열이 있거나 38℃를 넘는 열이 1		

시간 이상 지속되는 경우 및/또는 동시감염을 동반하는 경우.
CTCAE 4.03에 따라 등급 지정.
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준)
ANC= absolute neutrophil count(절대 호중구수)
LLN= lower limit of normal(정상 하한치)

[표3] 용량 조절 및 관리 - 간담도독성

<table>
<tr><td colspan="3">이 약 투여를 시작하기 전, 간 기능 검사를 수행한다.
처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4주기의 각 시작 시 및 임상적으로 요구 되는 경우 간 기능 검사를 모니터링 한다.
2등급 이상의 이상수치가 관찰되면 더 잦은 모니터링이 권장된다.</td></tr>
<tr><td></td><td>CTCAE 등급</td><td>용량 조절</td></tr>
<tr><td rowspan="4">AST 및/또는 ALT 가 베이스라인보다 증가*하고, 총 빌리루빈이 ULN 2배를 초과하지 않는 경우</td><td>1등급 (>ULN ~ 3 ULN)</td><td>용량 조절 필요 없음.</td></tr>
<tr><td>2 등급 (> 3 ~ 5 ULN)</td><td>베이스라인*이 2등급 미만인 경우: 베이스라인등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단 한 후, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 2등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 이 약을 투여 재개한다.
베이스라인*이 2등급인 경우: 투여 중단 없음.</td></tr>
<tr><td>3 등급(> 5 ~ 20 ULN)</td><td>베이스라인*등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단 한 후 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 이 약의 투여를 중단한다.</td></tr>
<tr><td>4등급(> 20 ULN)</td><td>이 약의 투여를 중단한다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">담즙 정체가 없는 상태에서 총 빌리루빈 증가를 동반한 AST 및/또는 ALT증가</td><td>베이스라인*등급과 관계없이 총 빌리루빈이 >2 ULN이면서 ALT 및/또는 AST이 >3 ULN이면 이 약의 투여를 중단한다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">* 베이스라인=치료 개시 전
CTCAE 4.03에 따라 등급 지정
ULN = 정상 상한
AST = 아스파르테이트아미노전달효소
ALT = 알라닌아미노전달효소</td></tr>
</table>

[표4] 용량 조절 및 관리 - QT 연장

ECG결과 QTcF* >480ms	이 약의 투여를 중단한다. 만약 QTcF 연장이 481ms미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다. 만약 QTcF이 481ms 이상으로 재발한다면 QTcF가 481ms 미만으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 그 다음 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다.
ECG결과 QTcF >500ms	만약 QTcF이 500ms보다 크다면 이 약의 투여를 중단한다. 만약 QTcF 연장이 481ms미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다. 만약 QTcF 간격 연장이 500ms보다 크거나 베이스라인으로부터

	60ms보다 크게 변화하면서 다음과 같은 증상이 나타나는 경우 이 약을 영구적으로 중단한다. Torsades de Pointes, 다형성 심실성 빈맥, 원인 불명의 실신, 또는 중증 부정맥의 증후/ 증상
심전도(ECG)는 치료 시작 전에 평가 되어야한다. 첫 번째 주기의 약 14 일 째, 두 번째 주기 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 ECG를 재실시한다. 치료 중 어느 때라도 (QTcF)연장이 나타나는 경우, 더 잦은 ECG 모니터링을 권고한다. * QTcF = Fridericia의 공식으로 보정한 QT 간격	

[표 5] 용량 조절 및 관리 - 기타 독성*

기타 독성	
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다.
3등급	1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.
4등급	이 약의 투여를 중단한다.
* 호중구 감소증, 간 독성 및 QT 간격 연장을 제외. CTCAE 4.03에 따라 등급 지정	

병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 관련해서는 해당 약물의 허가사항(독성 발생 시 용량조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보)을 참조한다.

2) 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절

이 약과 강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 가능성이 적은 대체 병용 약물을 고려한다. 환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 용량을 1일 1회 400 mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 이 약의 용량을 강력한 CYP3A 저해제 시작 이전의 용량으로 변경한다. (강력한 CYP3A 저해제의 반감기의 최소 5배가 지난 이후이어야 한다.)

3) 간장애에서의 용량 조절

경증의 간장애 환자(Child-Pugh class A)에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도(Child-Pugh class B) 및 중증(Child-Pugh class C)의 간장애 환자에 있어서 이 약의 권장하는 시작 용량은 1일 1회 400mg이다.

병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트의 간장애와 연관된 용량 조절에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

4) 신장애에서의 용량 조절

경증에서 중등도의 신장애 환자에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의

		신장애 환자에 있어서 권장시작 용량은 1일 1회 200mg이다.		
최종 허가 사항	허가일자	2019.10.30.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		FDA 허가 : 2017.03.13 EMA 허가 : 2017.08.22		
허가부서		융복합혁신제품지원단	허가담당자	엄숙현, 도원임, 오정원
심사부서		종양약품과 소화계약품과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 전설희, 최인근, 정명아, 박창원 (기시) 구민지, 송영미, 김영림 (위해성) 전설희, 정명아, 박창원 엄소영, 조창희, 문은희
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	이영재, 한혜진, 최희정, 이수정

* 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

이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람 상피세포성장인자 수용체2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암환자에서 다음과 같이 병용한다. · 폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 · 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법 또는 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용

○ 용법·용량

1. 권장 용량 및 투여 일정
이 약의 권장 용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 600 mg을(200mg 필름코팅정 3정)을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다.
이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 시, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다(허가사항 참조).
이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 500mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다(허가사항 참조).
이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용하는 폐경 전 및 폐경이행기(perimenoposal) 여성은 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 효능제를 투여 받아야 한다.
되도록이면 아침에, 매일 대략의 정해진 시간대에 이 약을 복용하는 것이 권장된다.
환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약을 추가로 투여해서는 안 된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용 시간에 이루어져야 한다. 이 약은 삼키기 전 씹거나 부수거나 쪼개지 말고 통째로 삼켜야 한다. 알약이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안 된다.
2. 용량 조절
1) 이상 반응에 따른 용량 조절
이상반응에 따른 용량 조절은 [표1]을 따른다.
[표 1] 이상반응에 따른 용량 조절

용량 단계	투여 용량	정제의 개수
시작 용량	600 mg/day	200mg 3정
1차 용량 감소	400 mg/day	200mg 2정
2차 용량 감소	200 mg/day*	200mg 1정
*200 mg/day 이하로 용량 감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.		

특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표 2], [표 3], [표4], [표5], [표6]를 따른다.
[표 2] 용량 조절 및 관리 - 호중구 감소증

이 약 투여를 시작하기 전 전혈구검사(Complete Blood Counts)를 수행한다. 처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4 주기의 각 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구

수(CBC)를 모니터링 한다.		
	CTCAE 등급	용량 조절
호중구 감소증	1또는 2등급 (ANC 1000/mm3 -< LLN)	용량 조절 필요 없음.
	3등급 (ANC 500 -< 1000/mm3)	2등급 이하로 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우, 이전과 동일한 용량으로 재개한다. 3등급의 독성이 재발하면, 회복될 때까지 일시 중단한 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	3등급 열성* 호중구감소증	2등급 이하로 호중구감소증이 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우,한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
	4등급 (ANC<500/mm3)	2등급 이하로 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
* 3등급 호중구 감소증 중, 38.3℃를 넘는 단회성발열이 있거나 38℃를 넘는 열이 1시간 이상 지속되는 경우 및/또는 동시감염을 동반하는 경우. CTCAE 4.03에 따라 등급 지정. CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준) ANC= absolute neutrophil count(절대 호중구수) LLN= lower limit of normal(정상 하한치)		

[표3] 용량 조절 및 관리 - 간담도독성

이 약 투여를 시작하기 전, 간 기능 검사를 수행한다. 처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4주기의 각 시작 시 및 임상적으로 요구 되는 경우 간 기능 검사를 모니터링 한다. 2등급 이상의 이상수치가 관찰되면 더 잦은 모니터링이 권장된다.		
	CTCAE 등급	용량 조절
AST 및/또는ALT가 베이스라인보다 증가*하고, 총 빌리루빈이 ULN 2배를 초과하지 않는 경우	1등급 (>ULN ~ 3 ULN)	용량 조절 필요 없음.
	2 등급 (> 3 ~ 5 ULN)	베이스라인*이 2등급 미만인 경우: 베이스라인등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단 한 후, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 2등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 이 약을 투여 재개한다. 베이스라인*이 2등급인 경우: 투여 중단 없음.
	3 등급(> 5 ~ 20 ULN)	베이스라인*등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단 한 후 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 이 약의 투여를 중단한다.
	4등급(> 20 ULN)	이 약의 투여를 중단한다.
담즙 정체가 없는 상태에서 총 빌리루빈 증가를 동반한 AST 및/또는 ALT증가		베이스라인*등급과 관계없이 총 빌리루빈이 >2 ULN이면서 ALT 및/또는 AST이 >3 ULN이면 이 약의 투여를 중단한다.
* 베이스라인=치료 개시 전 CTCAE 4.03에 따라 등급 지정 ULN = 정상 상한 AST = 아스파르테이트아미노전달효소 ALT = 알라닌아미노전달효소		

[표4] 용량 조절 및 관리 - QT 연장

ECG결과 QTcF* >480ms	이 약의 투여를 중단한다. 만약 QTcF 연장이 481ms미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다. 만약 QTcF이 481ms 이상으로 재발한다면 QTcF가 481ms 미만으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 그 다음 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다.
ECG결과 QTcF >500ms	만약 QTcF이 500ms보다 크다면 이 약의 투여를 중단한다. 만약 QTcF 연장이 481ms미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다. 만약 QTcF 간격 연장이 500ms보다 크거나 베이스라인으로부터 60ms보다 크게 변화하면서 다음과 같은 증상이 나타나는 경우 이 약을 영구적으로 중단한다. Torsades de Pointes, 다형성 심실성 빈맥, 원인 불명의 실신, 또는 중증 부정맥의 증후/ 증상
심전도(ECG)는 치료 시작 전에 평가 되어야한다. 첫 번째 주기의 약 14 일 째, 두 번째 주기 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 ECG를 재실시한다. 치료 중 어느 때라도 (QTcF)연장이 나타나는 경우, 더 잦은 ECG 모니터링을 권고한다. * QTcF = Fridericia의 공식으로 보정한 QT 간격	

[표5] 용량 조절 및 관리 - 간질성폐질환/폐렴

CTCAE 등급	용량 조절
1등급(무증상)	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다.
2등급(증상있음)	1등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단하고, 한 단계 낮은 용량*수준으로 투여 재개를 고려한다. 2등급으로 재발하면, 이 약의 투여를 중단한다.
3등급(중증) 혹은 4등급(생명을 위협함)	이 약의 투여를 중단한다.
CTCAE 4.03에 따라 등급 지정 *이 약의 투여재개를 고려할 때에는 개별화된 이익-위험분석이 수행되어야 한다.	

[표6] 용량 조절 및 관리 - 기타 독성*

기타 독성	
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다.
3등급	1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.
4등급	이 약의 투여를 중단한다.
* 호중구 감소증, 간 독성 및 간질성 폐질환/폐렴, QT 간격 연장을 제외. CTCAE 4.03에 따라 등급 지정	

병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 관련해서는 해당 약물의 허가사항(독성 발생 시 용량조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보)을 참조한다.

2) 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절

이 약과 강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 가능성이 적은 대체 병용 약물을 고려한다. 환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 용량을 1일 1회 400 mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 이 약의 용량을 강력한 CYP3A 저해제 시작 이전의 용량으로 변경한다. 강력한 CYP3A 저해제의 반감기의 최소 5배가 지난 이후이어야 한다.

3) 간장애에서의 용량 조절

경증의 간장애 환자(Child-Pugh class A)에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도(Child-Pugh class B) 및 중증(Child-Pugh class C)의 간장애 환자에 있어서 이 약의 권장하는 시작 용량은 1일 1회 400mg이다.

병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트의 간장애와 연관된 용량 조절에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

4) 신장애에서의 용량 조절

경증에서 중등도의 신장애 환자에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 있어서 권장시작 용량은 1일 1회 200mg이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간질성폐질환/폐렴

중증,생명을 위협하거나, 치명적인 간질성폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD) 및/또는 폐렴이 이 약 혹은 다른 CDK4/6억제제를 복용하는 환자에게서 발생할 수도 있다.

전체 임상시험을 모두 분석하였을 때(MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7), 이 약을 투여받은 환자군 중 간질성폐질환/폐렴이 나타난 경우는 모든등급 1.1%, 3등급 또는 4등급 0.3% 이었고 0.1%는 치명적이었다.

저산소증, 기침, 호흡곤란 등 간질성폐질환/폐렴을 시사하는 폐증상이 환자에게 나타나는지 모니터링한다. 간질성폐질환이나 폐렴으로 인한 것으로 의심되는 호흡기증상이 새롭게 발생하거나 악화된 환자의 경우, 이 약을 즉시 일시중단하고 환자의 상태를 평가한다. 중증이거나 재발하는 경우에는 이 약을 영구중단한다.

2) QT 간격 연장

이 약은 QT 간격을 농도 의존적으로 연장시키는 것으로 나타났다. 치료 중 관찰된 QT 연장에 근거하여 이 약은 [용법ž용량 표4]에 설명된 대로 일시중단, 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자에게 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 임상 시험 MONALEESA-2, MONALEESA-7 및 MONALEESA-3에서, 1054 명의 환자 중 14명(1%)이 500ms를 초과하는post-baseline QTcF 값을 보였고, 1054 명의 환자 중 59 명(6%)은 베이스라인에 비해 60ms가 넘는 QTcF간격증가를 보였다.

이러한 ECG 변화는 투약을 일시적으로 중단함으로써 되돌릴 수 있었고 대부분은 치료 첫 4 주 이내에 발생했다. Torsades de Pointes 증례는 보고된 바 없다.

임상 시험 MONALEESA-2에서, 이 약과 레트로졸을 병용투약한 환자 중 1명(0.3%)에게서 갑작스런 사망이 발생했고 3등급 저칼륨혈증 및 2 등급 QT 연장을 동반하였다. 임상 시험 MONALEESA-3 또는 MONALEESA-7에서 갑작스런 사망 증례는 보고된 바 없다.

치료 시작 전 ECG를 평가해야 한다. QTcF 값이 450ms 미만인 환자에게만 이 약의 치료를 시작해야한다. 첫 번째 주기의 약 14 일째와 두 번째 주기의 시작시점 및 임상적으로 요구되는 경우 ECG를 반복한다.

치료 시작 전, 첫 6주기의 시작시점 및 임상적으로 요구되는 경우, 치료 시작 전에 혈청 전해질(칼

륨, 칼슘, 인산, 마그네슘 포함)을 모니터링 한다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 전해질이상을 교정한다.
다음의 질환을 가진 자를 포함하여, QT 연장이 있거나 QT 연장이 발생할 유의미한 위험성을 가진 환자에게는 이 약의 사용을 피해야 한다.
● QT연장 증후군
● 조절되지 않거나 유의한 심장 질환(최근 발생한 심근 경색, 울혈성 심부전, 불안정 협심증 및 서맥성 부정맥을 포함)
● 전해질 이상
QT 간격을 연장시키는 약 및/또는 QTcF 간격의 연장을 야기할 수도 있는 강력한CYP3A 저해제와는 병용투여해서는 안 된다.
3) 타목시펜 병용투여 시 QT 연장의 증가
이 약과 타목시펜과의 병용투여는 승인되지 않았다. 임상 시험 MONALEESA-7에서, 베이스라인보다 증가된 QTcF의 평균값은 타목시펜+ 위약군이 비스테로이드성 아로마타제억제제 (NSAI)+ 위약군보다 >10ms 만큼 높았다.
위약군에서, 베이스라인보다 60 ms 초과하여 증가한 경우는 타목시펜을 투여받은 환자 90명 중 6명(7%)에서 나타났으며, NSAI를 투여받은 환자에서는 나타나지 않았다. QTcF 간격이 베이스라인으로부터 60ms 초과하여 증가한 경우는 이 약+ 타목시펜 투여군 87명 중 14명(16%)에서 나타났으며 이 약+ NSAI투여군 245명 중 18명(7%)에게서 나타났다.
4) 간담도 독성
임상시험 MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONALEESA-3에서 아미노전이효소의 증가가 관찰되었다. 연구 전반적으로, 3 또는 4등급의 ALT(10% vs 2%)와 AST(7% vs 2%) 증가가 이 약과 위약에서 각각 관찰되었다.
3등급 이상의 ALT/AST 증가를 보이는 환자에서, 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 환자군에서 증상이 나타나는데 걸린 시간의 중앙값은 85일이었다. 2등급 이하로 완화되는데 걸린 시간의 중앙값은 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 환자군에서 22일이었다. 임상시험 MONALEESA-2와 MONALEESA-3에서, 담즙 정체의 증상이 없고 정상 알칼리인산분해효소를 가지는 경우에서 'ALT/or AST >3 ULN' 과 '총 빌리루빈 >2 ULN'의 동반 상승은 6명(1%)의 환자에게서 나타났으며 모든 환자는 이 약의 투여 중단 후 회복되었다. MONALEESA-7 연구에서는 일어나지 않았다.
이 약으로 치료를 시작하기 전에 간기능검사를 수행해야 한다. 첫 2주기동안은 매 2주마다, 이어지는 4 주기 동안은 각 주기의 시작 시점에, 그리고 임상적으로 요구되는 경우 간기능을 모니터링해야 한다.
아미노전이효소 증가의 중증도에 따라 이 약은 [표3] '용량 조절 및 관리 – 간담도독성'에 기술한 대로 일시 중단, 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다.
베이스라인에서3등급 이상으로 증가된 AST / ALT를 가진 환자에 대한 권장 사항은 확립되지 않았다.
5) 호중구감소증
임상시험 MONALEESA-2, MONALEESA-7, MONALEESA-3에서 호중구감소증은 가장 빈번히 보고된 이상 반응이었으며(74%), 3/4 등급의 호중구 수치 감소(검사실 소견에 근거)는 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 환자의 58%에서 보고되었다. 2, 3, 4등급의 호중구감소증 환자에 있어서 2등급 이상의 호중구감소증이 발생하기까지 걸린 기간의 중앙값은 16일이었다. 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 환자군에서, 3등급 이상에서 소실

까지 걸린 기간(3등급 미만 또는 정상화)의 중앙값은 12일이었다. 열성 호중구감소증은 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 환자의 1%에서 보고되었다. 호중구감소증으로 인한 투여 중단은 0.8%였다.
이 약 투여를 시작하기 전 전혈구(CBC) 검사를 수행한다. 첫 2 주기동안은 매 2주마다, 이어지는 4주기 동안은 각 주기의 시작시점, 그리고 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수를 모니터링 한다.
호중구 감소증의 중등도에 따라, [표 2]에 기술된 바와 같이 이 약의 일시 중단, 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다.
6) 배-태아 독성
동물시험 및 이 약의 작용 기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.
동물의 생식독성시험에서, 임신한 랫드 및 토끼에 이 약을 투여 시, 각각 사람노출량 0.6배와 1.5배에 상응하는 모체노출량(곡선 하 면적,AUC에 근거함)에서 배태자 독성이 나타났다. 임부에게는 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알려야 한다.
가임 여성에게는 이 약의 치료기간동안, 그리고 마지막 용량 투여 후 최소 3주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.
2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 간질성 폐질환이 있는 환자 또는 간질성 폐질환 기왕력이 있는 환자(간질성 폐질환이 악화될 가능성이 있음)
3. 이상 반응
이 약의 전반적인 안전성프로파일은 HR-양성, HER2-음성의 진행성 또는 전이성 유방암환자에서 진행한 이중맹검, 위약대조, 3상임상시험(MONALEESA-2, MONALEESA-7-NSAI군, MONALEESA-3)에서 이 약과 내분비요법을 병용한 환자 총 1065명의(아로마타제 억제제와 병용 582명, 풀베스트란트와 병용 483명) 통합데이터셋 자료를 기반으로 하여 아래와 같이 보고되었다.
3상 임상시험에서 이 약 투여 기간의 중앙값은 16.53 개월이었으며, 61.7%의 환자가 12개월 이상 이 약을 투여받았다.
원인과 관계없이 이상반응으로 인한 용량 감량은 병용 약제와 무관하게 이 약을 투여 받은 환자의 37.3%, 위약군의 3.4%로 나타났다. 이상반응으로 인한 영구적인 중단은 병용 약제와 무관하게 이 약을 투여 받은 환자의 7.0%, 위약군에서는 2.9%로 나타났다. 영구 중단에 이르게 하는 가장 흔한 부작용은 ALT 상승(2.0%), AST 상승(1.4%) 그리고 구토 (0.8%) 이다.
임상3상 시험의 통합 분석에서, 치료 도중 사망한 경우는 병용 약제와 무관하게 이 약 투여군에서 21 건(2.0%), 위약군에서는 16 건(2.0%)이며, 사망의 주요 원인인 질병 진행을 제외하면, 병용 약제와 무관하게 이 약 투약군 중 3 명에게서 치료와 관련한 사망이 발생했다. 사망의 원인은 급성 호흡곤란 증후군 1 건(0.1%), 급성 호흡 부전 1건 (0.1%) 그리고 갑작스러운 사망 (3 등급 저칼륨혈증 및 2 등급 QT 연장) 1 건(0.1%) 이었다. 3상 임상시험에서 가장 많이 나타난 이상반응 (20% 이상의 빈도와 위약군 보다 이 약 투여군에서 더 잦은 빈도로 보고된 반응들)은 감염, 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 두통, 기침, 구역, 피로, 설사, 구토, 변비, 탈모 및 발진이다.
가장 흔하게 나타난 3/4 등급 이상반응 (2% 이상의 빈도로 보고되었으며, 위약군 보다 이 약 투여군에서 더 잦은 빈도로 보고된 반응들)은 감염, 호중구감소증, 백혈구감소증, 빈혈, 간 기능 수치 이상, 림프구감소증, 저인산혈증 그리고 구토가 있다.
3상 임상시험을 통해 보고된 이상반응은 아래 표7에 기술되어 있다. 임상시험을 통해 분석된 이상반응은 MedDRA 기관분류별로, 빈도에 따라 나열하였으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 각 빈도 내에서 이상반응은 중증도가 감소하는 순서로 기재되었다. 또한, 각 이상반응의 빈도수는 CIOMS III 에 따라 다음의 용어를 사용하였다. : 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)

표7. 3상 임상시험 통합 자료를 기반으로 한 이상반응

이상반응	이 약 N=1065 n (%) 모든 등급	위약 N=818 n (%) 모든 등급	이 약 N=1065 n (%) 3/4 등급	위약 N=818 n (%) 3/4등급	빈도수 모든등급
감염					
감염[1]	434(0.8)	245(30.0)	41(3.8)	8(1.0)	매우 흔하게
혈액 및 림프계					
호중구감소증	785(73.7)	41(5.0)	624(58.6)	11(1.3)	매우 흔하게
백혈구감소증	314(29.5)	24(2.9)	165(15.5)	4(0.5)	매우 흔하게
빈혈	200(18.8)	51(6.2)	30(2.8)	12(1.5)	매우 흔하게
림프구감소증	95(8.9)	18(2.2)	56(5.3)	5(0.6)	흔하게
혈소판감소증	95(8.9)	11(1.3)	8(0.8)	1(0.1)	흔하게
발열성호중구감소증	15(1.4)	2(0.2)	15(1.4)	2(0.2)	흔하게
눈					
눈물증가	59(5.5)	9(1.1)	0	0	흔하게
안구 건조	54(5.1)	18(2.2)	0	0	흔하게
대사 및 영양					
식욕부진	163(15.3)	101(12.3)	6(0.6)	1(0.1)	매우 흔하게
저칼슘혈증	45(4.2)	14(1.7)	11(1.0)	0	흔하게
저칼륨혈증	33(3.1)	21(2.6)	12(1.1)	5(0.6)	흔하게
저인산혈증	34(3.2)	11(1.3)	22(2.1)	7(0.9)	흔하게
신경계					
두통	253(23.8)	177(21.6)	5(0.5)	4(0.5)	매우 흔하게
어지러움	125(11.7)	83(10.1)	1(0.1)	0	매우흔하게
현기증	46(4.3)	10(1.2)	1(0.1)	0	흔하게
심장					
실신	19(1.8)	9(1.1)	12(1.1)	7(0.9)	흔하게
호흡기, 흉곽 및 중격					
호흡곤란	132(12.4)	81(9.9)	15(1.4)	7(0.9)	매우 흔하게
기침	218(20.5)	132(16.1)	0	0	매우 흔하게
근골격, 결합 조직					
요통	211(19.8)	153(18.7)	20(1.9)	7(0.9)	매우 흔하게
소화기계					
구역	475(44.6)	219(26.8)	15(1.4)	4(0.5)	매우 흔하게
설사	317(29.8)	176(21.5)	16(1.5)	5(0.6)	매우 흔하게
구토	284(26.7)	128(15.6)	21(2.0)	3(0.4)	매우 흔하게
변비	253(23.8)	129(15.8)	8(0.8)	0	매우 흔하게
구내염	122(11.5)	53(6.5)	3(0.3)	1(0.1)	매우 흔하게
복통[2]	182(17.1)	107(13.1)	14(1.3)	4(0.5)	매우 흔하게
미각장애	71(6.7)	36(4.4)	1(0.1)	0	흔하게
소화불량	88(8.3)	35(4.3)	1(0.1)	0	흔하게
간 및 담도계					
간독성[3]	19(1.8)	7(0.9)	15(1.4)	4(0.5)	흔하게
피부 및 피하조직					
탈모	256(24.0)	97(11.9)	0	0	매우 흔하게
발진[4]	227(21.3)	70(8.6)	10(0.9)	0	매우 흔하게

가려움증	177(16.6)	48(5.9)	3(0.3)	0	매우 흔하게
홍반	43(4.0)	8(1.0)	2(0.2)	0	흔하게
피부 건조	88(8.3)	18(2.2)	0	0	흔하게
백반증	16(1.5)	0	0	0	흔하게
일반적 장애 및 투여부위 상태					
피로	348(32.7)	249(30.4)	20(1.9)	4(0.5)	매우흔하게
말초부종	147(13.8)	71(8.7)	1(0.1)	0	매우 흔하게
무기력증	145(13.6)	103(12.6)	7(0.7)	3(0.4)	매우 흔하게
발열	139(13.1)	52(6.4)	4(0.4)	0	매우 흔하게
입마름	74(6.9)	44(5.4)	1(0.1)	0	흔하게
구강인두 통증	67(6.3)	33(4.0)	0	0	흔하게
검사치					
간수치이상[5]	184(17.3)	66(8.1)	93(8.7)	16(2.0)	매우 흔하게
혈중 크레아티닌 상승	67(6.3)	15(1.8)	4(0.4)	0	흔하게
심전도 QT 연장	69(6.5)	13(1.6)	13(1.2)	2(0.2)	흔하게

감염[1]: 요로 감염, 호흡기계 감염, 위장염, 패혈증(<1%)

복통[2]: 복통, 상복부통

간독성[3]: 간세포성 손상, 약물로 인한 간 손상, 간 독성, 간 부전, 자가면역 간염(단일사례)

발진[4]: 발진, 반구점 발진, 소양증 발진

간수치이상[5]: ALT 상승, AST 상승, 혈중 빌리루빈 상승

1) 임상 검사치의 이상

아래 표8에 3상 임상시험을 통해 분석된 치료와 연관있는 비정상적 혈액학적, 생화학적 검사치가 기술되어 있다.

표8. 3상 임상시험 통합자료를 기반으로 한 이상 임상 검사치

이상 임상 검사치	이 약 N=1065 n (%) all grade	위약 N=818 n (%) all grade	이 약 N=1065 n (%) Grade 3/4	위약 N=818 n (%) Grade 3/4	빈도수 All grade
혈액학적 수치					
백혈구 수 감소	1002(94.1)	243(29.7)	336(31.5)	8(1.0)	매우 흔하게
호중구 수 감소	985(92.5)	207(25.3)	622(58.4)	13(1.6)	매우 흔하게
헤모글로빈 감소	698(65.5)	309(37.8)	36(3.4)	13(1.6)	매우 흔하게
림프구 감소	649(60.9)	209(25.6)	163(15.3)	30(3.7)	매우 흔하게
혈소판 감소	332(31.2)	73(8.9)	12(1.1)	3(0.4)	매우 흔하게
생화학적 수치					
ALT 상승	466(43.8)	291(35.6)	103(9.7)	12(1.5)	매우 흔하게
AST 상승	498(46.8)	308(37.7)	71(6.7)	17(2.1)	매우 흔하게
크레아티닌 상승	409(38.4)	107(13.1)	7(0.7)	1(0.1)	매우 흔하게
인산 감소	165(15.5)	66(8.1)	44(4.1)	8(1.0)	매우 흔하게
칼륨 감소	95(8.9)	68(8.3)	17(1.6)	9(1.1)	흔하게
γ-GTP 상승	357(48.8)	220(45.1)	53(7.3)	47(9.6)	매우 흔하게
알부민 감소	112(0.5)	45(5.5)	1(0.1)	1(0.1)	매우 흔하게
혈당 감소	184(17.3)	100(12.2)	1(0.1)	1(0.1)	매우 흔하게
빌리루빈 증가	54(5.1)	44(5.4)	9(0.8)	9(1.1)	흔하게

2) 특정 이상반응

- 호중구 감소증

호중구 감소증은 3상 임상시험 중 가장 빈번하게 보고된 임상검사치 이상이다. 그 중증도에 따라 검사치 모니터링, 용량 개입 및/또는 조절이 이루어졌다. 병용 약제와 무관하게이 약 투여군에서 호중구 감소증으로 인한 치료 중단은 적었다(0.8%).

- 간담도 독성
3상 임상시험에서 각각 병용 약제와 무관하게 이 약 투여군에서 위약군보다 간담도 독성 발생률이 더 높았으며 (23.2% vs 16.5%) 3/4단계 이상반응 또한 이 약 투여군에서 더 높았다. (11.4 % vs 5.4 %) 이 약 투여군에서 간담도 독성으로 인한 용량 조절은 10.4% 이며, 주로 ALT 상승 (6.9%) 및 AST 상승 (6.1%) 상승이 그 원인이었다. 이 약 군에서 간수치 이상 및 간 독성으로 인한 치료 중단은 각각 2.3%, 0.4% 였다.
- QT 연장
임상 3상 시험에서 이 약 투여군의 8.4% 와 위약군의 3.2% 의 환자에서 적어도 한 번 이상의 QT 간격 연장이 일어났다. (ECG QT 연장 및 실신 포함) 심전도(ECG) QT 연장 및 실신으로 인한 치료 중단은 이 약 투여군에서 2.3% 로 보고되었다.
ECG 자료에 대한 central 분석 결과 (평균 3배) 이 약 투여군과 위약군의 각각 52명(4.9%), 11 명(1.4%)의 환자가 적어도 한 번 이상 480 msec를 초과하는 post-baseline QTcF를 보였다. 이 환자들의 발현까지 중앙값은 15일이며, 병용약제와는 무관하고, 용량 개입 및/또는 조절을 통해 되돌릴 수 있었다
4. 일반적 주의
1) 간질성 폐질환
간질성 폐질환이 나타날 수 있으므로 이 약 투여 시 초기증상(호흡곤란, 기침, 발열 등) 확인, 흉부 X선 검사 실시 등을 통해 환자 상태를 잘 관찰한다. 또한 환자에게 이상사례에 대해 알리고 간질성 폐질환의 초기증상이 나타나는 경우, 즉시 의료기관의 검진을 받도록 안내한다.
5. 상호작용
1) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물
① CYP3A4 저해제
강력한 CYP3A4 저해제(리토나비르)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장 노출을 3.2배까지 증가시켰다. 강력한 CYP3A 저해제(예: 보세프레비르, 클라리트로마이신, 코니밥탄, 자몽 주스, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르 및 보리코나졸)와의 병용 투여를 피하고 CYP3A를 저해할 가능성이 적은 대체 약물로 병용 투여하는 것을 고려하여야 한다.
만약 이 약과 강한 CYP3A 저해제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 투여 용량을 하루 400mg로 줄인다.
시토크롬 CYP3A 효소를 억제하고 이 약의 혈장 노출을 증가시킬 수 있는 것으로 알려진 자몽이나 자몽 주스의 섭취를 피하는 것이 권장된다.
2) 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물
① CYP3A4 유도제
강력한 CYP3A 유도제(리팜핀)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장 노출을 89%까지 감소시켰다. 강력한 CYP3A 유도제(예: 페니토인, 리팜핀, 카바마제핀, 세인트존스워트St John's Wort(Hypericum perforatum))와의 병용 투여를 피하고 CYP3A를 유도할 수 있는 가능성이 최소한이거나 없는 대체 약물과의 병용 투여를 고려해야 한다.
3) 다른 약에 대한 이 약의 효과
① 좁은 치료 계수를 가지는 CYP3A 기질
미다졸람(민간함 CYP3A4 기질)과 이 약(400mg)의 다회 투여는 미다졸람 단독 투여에 비해 건강한 시험대상자에서 미다졸람 혈장 노출이 3.8배 증가했다. 임상적으로 연관된600mg 용량으로 주어진 이 약은 미다졸람의 AUC를 5.2배 증가시킬 것으로 예측된다. 따라서, 좁은 치료 계수를 가지는

CYP3A 기질과 이 약을 병용 투여 할 때는 주의가 필요하다. 이 약이 다음과 같은 약의 혈장 노출을 증가시킬 수 있기 때문에 좁은 치료 계수를 가지는 민감한 CYP3A 기질(알펜타닐, 사이클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 에베로리무스, 펜타닐, 피모짓, 퀴니딘, 시로리무스, 타크로리무스를 포함하나 이에 국한되지 않음)의 용량 감량이 필요할 수도 있다.

4) QT 간격을 연장시키는 약물

이 약과 항부정맥 약제(아미오다론, 디소피라미드, 프로케인아미드, 퀴니딘, 소타롤을 포함하나 이에 국한되지 않음)와 같은 QT 간격을 연장할 수 있는 가능성이 있다고 알려진 약물과 QT 간격을 연장하는 것으로 알려진 다른 약물(클로로퀸, 할로판트린, 클래리트로마이신, 할로페리돌, 메타돈, 목시플록사신, 베프리딜, 피모짓, 온단세트론을 포함하나 이에 국한되지 않음)와의 병용 투여를 피한다.

6. 임부, 수유부, 가임여성·남성에 대한 투여

1) 임부

① 위험성 요약

동물시험 및 이 약의 작용 기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

약물 관련 위험성을 알리는 임상 자료는 없다. 동물 생식 독성 시험에서, 이 약을 임신한 동물의 기관형성기에 투여 시, AUC에 근거한 하루 600mg의 최고 권장 용량에서 사람 노출량의 각각 0.6 또는 1.5배 정도로 랫드에서 착상 후 유산의 발생률 증가와 태아 체중 감소, 토끼에서 태아 기형의 발생률이 증가한다는 결과가 나왔다. 태아에 대한 잠재적 위험성을 임부에게 알려야 한다.

해당 군(indicated population)에서 주요 선천성 기형과 유산의 배경 위험성(background risk)에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나 미국 일반 모집단에서 주요 선천성기형의 배경 위험성 및 유산의 배경위험성은 임상적으로 인지된 임부의 2-4% 및 15-20%이다.

② 자료

동물 자료: 랫드와 토끼를 대상으로 한 배아-태아 발달 시험에서, 임신한 동물은 기관 형성기에 각각 이 약을 1000mg/kg/day 또는 60mg/kg/day 용량으로 경구투여 받았다.

랫드에서, 300mg/kg/day는 감소된 모체 체중 증가와 태아 저체중과 관련된 골격 변형을 동반한 태아 체중 감소를 가져왔다. 50mg/kg/day 또는 300mg/kg/day에서 배아-태아 생존력이나 태아 형태에 유의한 영향은 없었다.

토끼에서 30mg/kg/day 이상 투여 시, 증가한 태아 기형 발생률(기형, 외형, 내장 및 골격 변형)과 태아 성장(태아 저체중)을 포함하여 배아-태아 발달에 있어 유해 효과가 있었다. 이 연구 결과는 축소된/작은 폐엽, 하행 대동맥의 추가 혈관, 대동맥 궁의 추가 혈관, 작은 눈, 횡격막 탈장, 부폐엽의 결손 또는 (부분) 폐엽 접합, 축소된/작은 부폐엽, 축소된/ 작은 추가/흔적 13 번 갈비뼈, 목뿔뼈의 변형, 치골 목뿔뼈 날개의 구부러짐, 엄지 손가락뼈 수 감소를 포함한다. 배/태자 사망률을 증가시킨다는 증거는 없었다. 30mg/kg/day에서 모체 독성은 관찰되지 않았다.

랫드에서 300mg/kg/day, 토끼에서 30mg/kg/day의 모체 전신 노출량(AUC)은 최고 권장 용량인 600mg/day으로 노출된 환자의 각각 대략적으로 0.6배와 1.5배 정도였다.

2) 수유부

① 위험성 요약

이 약이 모유 생성 또는 수유한 유아에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약과 이 약의 대사체는 수유한 랫드의 모유로 잘 이행되었다. 이 약으로 인해 수유 중인 유아에게서 중대한 이상 반응의 가능성이 있으므로, 이 약의 투여 기간 및 마지막 용량 투여 후 3주 동안은 수유를 중단하도록 한다.

② 자료

50mg/kg 단회 용량으로 투여 받은 수유한 랫드에서, 이 약의 노출은 모체 혈장 대비 모유에서 3.56배 높게 나타났다.

3) 가임 여성 및 남성

① 임신 테스트

동물 시험에 근거하여, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 가임 여성은 이 약의 치료를 시작하기 전 임신 테스트를 실시해야 한다.

② 피임(여성)

동물 시험에 근거하여, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있다. 가임 여성은 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 3주 동안은 효과적인 피임법(임신가능성이 1% 미만인 방법)을 사용하도록 한다.

③ 수태능(남성)

수컷 생식기조직에 대한 비임상 안전성자료에 근거하면, 이 약의 투여가 남성의 수태능을 약화시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다

8. 고령자에 대한 투여

임상 시험 MONALEESA-2에서 이 약을 투여 받은 334명의 환자 중 150명의 환자(45%)가 만 65세 이상, 35명의 환자(11%)가 만 75세 이상이었다. 임상시험 MONALEESA-3에서 이 약을 투여 받은 484명의 환자 중 226명(47%)이 만 65세 이상이었고 65명(14%)이 만 75세 이상이었다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자 간 차이는 전반적으로 없었다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(Child-Pugh A). 중등도(Child Pugh B) 및 중증(Child-Pugh C)의 간장애 환자에 있어서는 400mg로 감량한 시작 용량이 권장된다. 간장애 환자에서의 약동학 연구에 근거하여, 경증의 간장애는 이 약의 노출에 영향을 주지 않았다. 이 약의 노출 평균은 중등도(기하 평균 비율[geomatric mean ratio]: C_{max}에 대하여1.44; AUC_{inf}에 대하여 1.28)와 중증(GMR: C_{max}에 대하여1.32; AUC_{inf}에 대하여 1.29)의 간장애 환자에 있어서 2배 미만의 증가를 보였다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

집단 약동학 분석 자료에 근거하면, 경증의 신장애 (60mL/min/1.73m^2≤eGFR<90mL/min/1.73m^2) 또는 중등도의 신장애 (30mL/min/1.73m^2≤eGFR<60 mL/min/1.73m^2) 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 건강한 시험대상자와 중증의 신장애(15mL/min/1.73m^2≤eGFR<30mL/min/1.73m^2)를 앓으면서 암에 걸리지 않은 시험대상자를 포함한 신장애 임상 시험에 근거하여, 200mg의 시작 용량이 권장된다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

11. 과량투여시의 처치

사람에 대한 이 약의 과량 투여 경험이 제한적이다. 필요하다면 과량 투여의 모든 경우에 일반적인 증상 및 보조 요법들을 시작해야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

이 약(ribociclib)은 키나아제 억제제이다.

이 약의 화학적 이름은 다음과 같다: Butanedioic acid—7-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-{[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxamide (1/1).

이 약은 밝은 황색에서 황갈색을 띠는 결정형 분말이다. 이 약의 분자식은$C_{23}H_{30}N_8O·C_4H_6O_4$ 이고 분자량은552.64 g/mol(유리 염기: 434.55 g/mol)이다.

이 약은 경구 제제이고 유리 염기로 리보시클립 200mg을 함유한다(리보시클립 숙신산염 254.40mg

와 동량). 정제는 또한 콜로이드 이산화 규소, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트 및 미결정 셀룰로오스를 함유한다. 필름 코팅은 비활성 물질로 흑색 산화철, 적색 산화철, 레시틴(콩), 폴리 비닐 알코올(부분적으로 가수 분해됨), 탈크, 이산화 티타늄 및 잔탄 검을 함유한다.

1) 임상 약리

① 작용 기전

리보시클립은 사이클린-의존성 키나아제(CDK) 4 및 6의 저해제이다. 이들 키나아제는 D-사이클린과 결합하여 활성화되고 세포 주기 진행과 세포 증식을 일으키는 신호전달체계에서 중요한 역할을 한다. 사이클린 D-CDK4/6 복합체는 망막세포종 단백질(pRb)의 인산화를 통하여 세포 주기 진행을 조절한다.

시험관 내(In vitro)에서, 리보시클립은 pRb의 인산화를 감소시켜 세포 주기를 G1기에 붙잡아두고 유방암 세포주에서 세포 증식 감소를 야기한다. 생체 내(In vivo)에서, 인간 종양 세포를 갖는 랫드 이종 이식 모델에서 리보시클립으로 단일 제제 치료 시 종양 부피가 감소되었으며, 이는 pRb 인산화의 저해와 상관 관계가 있다. 환자 유래 에스트로겐 수용체 양성 유방암 이종 이식 모델을 이용한 연구에서, 리보시클립 및 항에스트로겐(예: 레트로졸)의 병용 투여는 각 약물 단독에 비해 증가한 종양 성장 억제를 입증하였다. 또한, 리보시클립과 풀베스트란트의 병용 투여는 에스트로겐 수용체 양성 유방암 이종 이식 모델에서 종양 성장 억제 결과를 보였다.

② 약력학

심장 전기생리학 :

진행성 암 환자에서 QTcF 간격에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위해 단회 투여 후와 정상 상태에서 ECG를 연속 3회 수집했다. 약동학 - 약력학 분석에는 이 약 50mg에서 1200mg 범위 용량으로 치료받은 총 997 명의 환자를 포함했다. 분석 결과, 이 약은 농도 의존적으로 QTcF 간격을 증가시킨다. 아로마타제 저해제 또는 풀베스트란트와 이 약 600mg을 병용 투여했을 때 QTcF의 베이스라인으로부터 평균 변화는 각각 22.0ms(90% 신뢰 구간: 20.6, 23.4) 및 23.7ms(90% 신뢰구간: 22.3, 25.1)이었고, 항정 상태에서 기하학적 평균 C_{max}는 타목시펜과 병용 투여했을 때 34.7ms(90% 신뢰 구간: 31.6, 37.8)이었다.

③ 약동학

이 약은 단회 투여와 반복 투여 후에 50mg에서 1200mg의 용량 범위에서 노출(혈장 최고 농도(C_{max}) 및 시간-농도 곡선 하 면적(AUC))에 대해 과도한 비례 증가를 나타냈다. 1일 1번 600mg으로 반복 투여 후, 항정 상태는 일반적으로 8 일 후에 도달하였고, 이 약은 기하 평균 축적 비2.51 (범위: 0.972~6.40)로 축적되었다.

(1)흡수

C_{max}(T_{max})에 도달하는 시간은 이 약 투여 후1-4시간 사이다.

- 음식물의 영향: 공복 상태와 대조하여, 이 약 필름코팅정 600mg 단회 용량을 고지방 고칼로리 식이(약 800~1000 칼로리, 지방: ~50%, 탄수화물: ~35%, 단백질: ~15%)와 함께 복용했을 때 이 약의 흡수 정도 및 비율에 대해서 영향이 없었다(C_{max} GMR: 1.00, 90% CI 0.898, 1.11; AUC_{inf}GMR: 1.06; 90% CI: 1.01, 1.12).

(2)분포

시험관(in vitro)에서 이 약과 사람 혈장 단백질 결합은 약 70 % 였고 농도와 무관하였다(10-10,000ng/mL). 이 약은 적혈구와 혈장 사이에 균등하게 분포되어 있으며 평균 생체 내 혈액 대 혈장 비는 1.04이다. 항정 상태(Vss/F)에서의 겉보기 분포 용적은 집단 PK 분석에 근거하여 1090 L이었다.

(3)대사

시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 연구에 따르면, 이 약은 주로 사람에서 CYP3A4를 통해 광범위한 간 대사를 거치는 것으로 나타났다. 사람에게 방사성 표지한 이 약 600mg 용량 단일 경구 투여 후, 이 약의 주 대사 경로는 산화(탈 알킬화, C 및/또는 N- 산화, 산화(-2H)) 및 이들의 조합을 포함했다. 이 약의 1 상 대사물질의 2 상 결합체는 N- 아세틸화, 황화, 시스테인 접합, 당화 및 글루크론산화를 포함했다. 약물에서 유래된 혈장 내 주요 순환체는 리보시클립이었다(44%). 주요 순환대사체는 총 방사능의 약 9 %, 9 % 및 8 %과 이 약 노출의 22%, 20%, 18%를 대표하는 대사산물 M13(CCI284, N-히드록실화), M4(LEQ803, N-탈메틸화) 및 M1(2 차 글루쿠로니드)를 포함했다. 이 약의 임상적 활성(약리학적 및 안전성)은 주로 모체 약물에 기인한 것으로, 순환 대사체의 기여도는 무시할 수 있다.

이 약은 대변과 소변에서 각각 17 %와 12 %의 미변화체로 광범위하게 대사되었다. 대사체 LEQ803은 배설물에서 주요 대사체였으며, 대변과 소변에서 각각 투여량의 약 14 %와 4 %를 나타냈다. 대변과 소변 둘 다에서 소량(투여량의 3 % 이하)으로 다수의 다른 대사체가 검출되었다.

(4)소실

진행성 암 환자에서 600mg을 투여했을 때 혈장 유효 반감기의 기하 평균(축적비 기준)은 32.0 시간(63 % CV)이었고 겉보기 경구 클리어런스(CL / F)의 기하 평균은 항정 상태에서 25.5 L/hr(66 % CV)였다. 건강한 시험대상자에게 시험 전반에 걸쳐 600mg을 투여했을 때 리보시클립의 겉보기 혈장 종점 반감기($t_{1/2}$)의 기하 평균은 29.7~54.7 시간 범위에 걸쳐 있었고 리보시클립의 CL/F 기하 평균은 39.9~77.5 L/hr범위였다.

대변은 리보시클립의 주요 배설 경로였고, 소변은 작은 부분을 차지했다. 6명의 건강한 남성 피험자에게 다음의 방사선 표지한 리보시클립을 단회 경구 투여했을 때, 총 투여한 방사능 용량의 92%가 22일 내로 발견되었다. 대변은 배설의 주요 경로였고(69%), 복용량의 23%는 소변에서 발견되었다.

(5)특정 인구 집단

가. 간장애 환자

간장애 환자에서 약물 동태 시험을 한 결과, 경증의 간장애(Child-Pugh class A)는 리보시클립의 노출에 영향을 미치지 않았다. 리보시클립의 노출 평균은 중등도(Child-Pugh class B, 기하 평균 비(GMR): C_{max}가 1.44, AUC_{inf}가 1.28)와 중증(Child-Pugh class C, GMR : C_{max}가 1.32, AUC_{inf}가 1.29) 환자에서 2 배 미만으로 증가했다. 정상적인 간 기능을 가진 160 명의 환자와 경증의 간 장애를 가진 47 명의 환자를 포함하는 집단 약동학 분석을 토대로 경증의 간 장애는 리보시클립의 노출에 아무런 영향을 끼치지 않았고, 더 나아가 간 기능 장애 연구 결과를 뒷받침했다.

나. 신장애 환자

경증(60 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR <90 mL/min/1.73m^2)및 중등도(30 mL/min/1.73m^2 ≤ eGFR <60 mL/min/1.73m^2)의 신장애는 집단 PK 분석에 근거하여 리보시클립의 노출에 영향을 끼치지 않는다.

정상 신기능(eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m^2), 중증 신장애(15≤ eGFR <30mL/min/1.73m^2), 말기 신장질환(ESRD; eGFR <15 mL/min/1.73 m^2) 을 가진 비-암 환자의 신장애 연구에서 신장애가 리보시클립의 약동학에 미치는 영향을 평가했다. 중증의 신부전증 환자에서 정상 신기능을 가진 환자와 비교하여 AUC_{inf}는 1.96 배 증가하였고 C_{max}는 1.51 배 증가했다.

다. 연령, 체중, 성별, 인종 영향

리보시클립의 전신 노출에 있어서 연령, 체중, 성별, 또는 인종은 임상적으로 관련 있는 영향을 주지 않는 것으로 집단 약동학 분석은 밝혔다.

(6)약물 상호 작용 연구

가. 리보시클립의 혈장 농도에 영향을 끼치는 약물

-CYP3A 저해제: 건강한 시험대상자에 대한 약물 상호 작용 시험은 리토나비르(강력한 CYP3A 저해제)를 사용하여 수행되었다. 리보시클립 단독 투여에 비해 리토나비르(100 mg 2 회/일, 14일간)는 400 mg 리보시클립 단회 투여 후 리보시클립의 C_{max}와 AUC_{inf}를 각각 1.7 배와 3.2 배 증가시켰다. LEQ803(모체 노출의 10 % 미만을 차지하는 LEE011의 현저한 대사체)에 대한 C_{max} 및 AUC는 각각 96 % 및 98 % 감소했다. 중등도의 CYP3A4 저해제(에리스로마이신)는 리보시클립의 C_{max} 및 AUC를 각각 1.3 배 및 1.9 배 증가시킬 것으로 예상된다.

-CYP3A 유도제: 건강한 시험대상자에서의 약물 상호 작용 시험은 리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제)으로 수행되었다. 리보시클립 단독 투여에 비해 리팜피신(매일 600mg, 14 일간)은 600mg의 단일 리보시클립 투여 후 리보시클립의 C_{max}와 AUC_{inf}를 각각 81 %와 89 % 감소시켰다. LEQ803 C_{max}는 1.7 배 증가하였고, AUC_{inf}는 27 % 감소했다. 중등도의 CYP3A 유도제(에파비렌즈)는 리보시클립 C_{max}와 AUC를 각각 37 %와 60 % 감소시킬 것으로 예상된다.

나. 이 약에 의해 영향 받는 약물

-CYP3A4와 CYP1A2 기질: 건강한 시험대상자에서 약물 상호 작용 시험은 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)과 카페인(민감한 CYP1A2 기질)을 사용한 칵테일 연구로 수행되었다. 미다졸람과 카페인 단독 투여에 비해 리보시클립을 다회(400mg 1 일 1 회, 8 일간) 투여하면 미다졸람의 C_{max}와 AUC_{inf}가 각각 2.1 배와 3.8 배 증가했다. 1 일 1 회 리보시클립 600 mg의 투여는 미다졸람의 C_{max}와 AUC를 각각 2.4 배와 5.2 배 증가시킬 것으로 예상된다. 10% 감소한 C_{max}와20% 증가한 AUC_{inf}를 보이며, 카페인에 대한 400mg 리보시클립의 다회 투여 효과는 적었다. CYP1A2 기질에 대한 약한 저해 작용은 리보시클립 1 일 1 회 600 mg 용량에서 예상된다.

-위 pH 상승 약물: 위산 pH를 상승시키는 약물과 리보시클립의 병용 투여는 임상 시험에서 평가되지 않았다. 그러나, 변화한 리보시클립 흡수는 집단 PK 분석에서 확인되지 않았고, 생리학 기반 PK 모델을 사용하여 예측되지 않았다.

-레트로졸: 유방암 환자에 대한 임상 시험 자료와 집단 PK 분석에 따르면 리보시클립과 레트로졸 병용투여 시 두 약물 간 상호 작용은 없었다.

-아나스트로졸: 유방암 환자에 대한 임상 시험 자료에 따르면 리보시클립과 아나스트로졸 병용투여 시 두 약물 간 상호 작용은 없었다.

-엑스메스테인: 유방암 환자에 대한 임상 시험 자료에 따르면 리보시클립과 엑스메스테인 병용투여 시 두 약물 간 상호 작용은 없었다.

-풀베스트란트: 유방암 환자에 대한 임상 시험 자료에 따르면 리보시클립과 풀베스트란트 병용투여 시 리보시클립의 노출에 대한 풀베스트란트의 임상적으로 연관된 효과는 없었다.

-타목시펜: 이 약은 타목시펜과 병용투여에 관한 적응증이 없다. 유방암 환자에 대한 임상 시험 자료에 따르면 타목시펜의 C_{max}와 AUC는 리보시클립 600mg 병용 투여 후 약 2배 정도로 증가했다.

다. 시험관 내 연구

-CYP 효소에 대한 리보시클립 효과: 시험관 내에서, 리보시클립은 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, CYP2E1 및 CYP3A4/5의 가역적 저해제 및 CYP3A4/5의 시간 의존적 저해제였다. 시험관 내 평가 결과는 이 약이 임상적으로 연관된 농도에서 CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6의 활성을 억제할 잠재력을 가지고 있지 않음을 시사했다. 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, CYP2C9 및 CYP2D6의 시간 의존적 저해 가능성 및CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A4의 유도 가능성은 없다.

-전달체(Transporters)에 대한 리보시클립의 효과: 시험관 내 평가는 이 약이 임상적으로 연관된 농도에서 약물 전달체 P 당단백질(P-gp), 유기 음이온 전달 폴리펩티드(OATP1B1 / B3), 유기 음이

온 수송체(OCT1), MATEK2의 활성을 저해할 가능성이 낮음을 보여 주었다. 이 약은 유방암 저항성 단백질(BCRP), 유기 양이온 전달체(OCT2), MATE1 및 인간 BSEP를 임상적으로 연관된 농도에서 저해할 수 있다.
-리보시클립에 대한 전달체의 효과: 시험관 내 자료에 따르면, P-gp 및 BCRP 매개 전달은 치료용량에서의 리보시클립 경구 흡수 정도에 영향을 미칠 가능성이 낮다. 리보시클립은 시험관 내에서 간 흡수 전달체 OARP1B1/1B3 또는 OCT-1의 기질이 아니다.
2) 비임상 독성학
① 발암성, 돌연변이 유발, 수태능 장애
리보시클립의 발암성 시험은 수행되지 않았다.
리보시클립은 시험관 내 세균 역 돌연변이 분석법(Ames assay)에서 돌연변이 유발성이 아니었고, 시험관 내 인간 림프구 염색체 변형 분석법 또는 생체 내 랫드 골수 미세핵 분석법에서 염색체 이상 유발성이 아니었다.
수태능 및 초기 배아 발달 연구에서, 암컷 랫드는 임신 첫 주까지 교미하기 앞서 14 일 동안 리보시클립을 경구 투여 받았다. 리보시클립은 최대 300mg/kg/day(AUC 기준 600mg/day의 최고 권장 용량에서 환자의 임상적 노출량의 약 0.6 배)까지 생식 기능, 수태능 또는 초기 배아 발달에 영향을 미치지 않았다.
수컷 랫드에서 리보시클립의 수태능 연구는 수행되지 않았다. 랫드에서 최대 26 주, 개에서 최대 39 주간 리보시클립을 매일 경구 투여로 3 주간 투약/ 1 주 휴약 하는 반복 투여 독성 시험에서 고환의 위축성 변화가 보고되었다. 연구 결과는 랫드와 개에서 고환 정세관 상피의 퇴화, 정액저하증 및 부고환에서 관강내 세포 잔해를 포함하고, 랫드에서 부고환의 상피 세포 공포화를 포함한다. 이러한 결과는 랫드의 경우 75 mg/kg 이상, 개의 경우 1 mg/kg 이상에서 관찰되었는데 AUC 기준으로 권장 최고 일일 투여량 600 mg/day인 인간 노출량의 각각 1.4 배와 0.03 배인 전신 노출 결과를 나타냈다. 이러한 효과는 정세관의 위축을 초래하는 고환 생식 세포에 대한 직접적인 항 증식 효과와 관련될 수 있으며 4 주간 비-투여 기간 후 랫드 및 개에서 가역적인 경향을 보여주었다.
② 동물 독성 및/또는 약리학
개를 대상으로 한 생체 내 심장 안전성 시험에서 600 mg의 권장 용량을 받는 환자와 유사한 노출 수준에서 QTc 간격 연장과 관련된 용량 및 농도가 입증되었다. 상승한 노출량(예상되는 임상 C_{max}의 약 5 배)에서 조기 심실 수축(PVC) 발생을 유발할 가능성이 있다.
3) 임상 시험
① MONALEESA-2: 레트로졸과 이 약의 병용
호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 후 여성에서의 일차 내분비 요법
이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 후 여성에서 일차 요법으로 투여된 레트로졸 + 이 약 또는 레트로졸 단독의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관 3상 임상 시험을 통해 평가되었다.
총 668 명의 환자가 간 또는 폐의 전이 유무에 따라 (전이된 경우 n=292(44%), 전이 되지 않은 경우 n =376 (56%)) 층화되어 1:1의 비율로 이 약 600mg + 레트로졸 (n=334) 또는 위약 + 레트로졸 (n=334) 로 각각 무작위 배정되었다. 인구 통계학 및 베이스라인 질병 특성은 각 군이 균형을 이루었고 비교 가능하다. 이 약은 21일간 하루 600mg 경구 투여 후 7일간 휴약기를 가졌으며, 레트로졸은 하루 2.5mg, 28일간 병용하였다. 시험 도중 또는 질병의 진행 후에 위약군에서 이 약 투여군으로의 변경은 허용되지 않았다.
등록한 환자들 나이의 중앙값은 62세 (23세부터 91세) 이었으며 44.2 %의 환자들이 65세 이상, 그

중 69 명의 환자들은 75세 이상이었다. 포함된 환자들은 백인 (82.2%), 아시아인(7.6%), 흑인 (2.5%) 이었다. 모든 환자들의 ECOG 수행 상태는 0점 또는 1점이었다. 임상시험에 참여하기 전 43.7 %의 환자가 보조요법 또는 신 보조요법 단계에서 항암화학요법을 받았고, 52.4%의 환자는 항호르몬요법을 받았다. 34.1 %의 환자는 첫 치료였다. 20.7%의 환자는 뼈 질환을 앓았으며 59.0%의 환자는 내장 질환을 앓고 있었다. 이전 (신)보조 요법에서 아나스트로졸 또는 레트로졸 치료를 받은 환자들은, 무작위 배정 12개월 전에 이 치료가 끝났어야 했다. 임상 시험의 일차평가변수는 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 버전 1.1을 이용하여 모든 환자군을 대상으로 한 시험자의 평가를 바탕으로 무진행 생존기간(PFS) 목표치의 80%에 도달한 이후 계획된 중간분석이며, 독립적인 중앙, 맹검의 방사성 평가를 통해 확인 되었다. 유효성 결과에서 이 약 + 레트로졸 투약군을 위약 + 레트로졸 투약군과 비교한 모든 분석 대상자군에서 무진행 생존기간이 통계학적으로 의미있게 향상되었으며, 의미있는 치료 효과를 보였다. (위험비 0.556, 95% CI: 0.429, 0.720, 단측 층화 로그 순위 검정 p-값 0.00000329)

전반적인 건강 상태/ 삶의 질 에서는 이 약 + 레트로졸 투여군과 위약 + 레트로졸 투여군에서 의미있는 차이를 보이지 않았다. 더 업데이트된 유효성 자료 (2017. 01. 02 기준)는 표9, 10에 나타나 있다.

무진행 생존기간의 중앙값은 리보시클립 + 레트로졸 투약군에서 25.3 개월(95% CI: 23.0, 30.3), 위약 + 레트로졸 투여군에서 16.0 개월 (95% CI: 13.4, 18.2) 이었으며 리보시클립 + 레트로졸 투여군의 54.7%의 환자가 24개월 동안 무진행이었던 것에 반해 위약 + 레트로졸 투여군은 35.9% 였다.

이 약 + 레트로졸 투여군과 위약 + 레트로졸 투여군 사이의 전체 생존률에 대한 통계학적으로 유의미한 차이는 없었다. (HR 0.746 [95% CI: 0.517, 1.078]), 전체 생존률에 대한 정보는 아직 완성되지 않았다.

표9. MONALEESA-2 일차 유효성 결과: 무진행 생존기간(PFS) (2017년 1월 2일 cut off)

	이 약+ 레트로졸 N=334	위약+ 레트로졸 N=334
무진행 생존기간		
중간값(개월수) (95% CI)	25.3(23.0-30.3)	16.0(13.4-18.2%)
위험비(95% CI)	0.568(0.457-0.704)	
p-값*	9.63×10-8	
CI = 신뢰구간, N = 환자수 *p-값은 단측 층화 로그 순위 검정을 통해 얻어진 값이다.		

그림 1. 무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프 – MONALEESA-2 (2017년 1월 2일 cut off)

미리 명시된 하위 그룹의 무진행 생존기간(PFS)은 치료 효과의 내적 일관성을 알기 위해 예후 인자 및 베이스라인 특성을 바탕으로 분석되었다. 나이, 인종, 이전의 보조 혹은 신 보조요법으로의 화학 혹은 내분비 요법, 간 및/또는 폐의 연관성, 뼈로만의 전이의 개별적인 환자 하위 그룹에서 리보시클립 + 레트로졸 투약군의 질병 진행 및 사망에 대한 위험이 감소한 것이 관찰되었다. 이는 간 및/또는 폐로 전이된 환자군과 (HR 0.561 [95% CI: 0.424, 0.743], 리보시클립 + 레트로졸 투약군에서 평균 무진행 생존기간은 24.8개월, 레트로졸 단독 투약군에서 13.4 개월) 간 및/또는 폐로 전이되지 않은 환자군에서 더욱 명확했다. (HR 0.597 [95% CI: 0.426, 0.837] 평균 무진행 생존기간 27.6 개월 / 18.2 개월)

표 10. MONALEESA-2 유효성 결과 : ORR, CBR (2017년 1월 2일 cut off)

분석	이약 + 레트로졸	위약 + 레트로졸	p-값[c]

	(%, 95% CI)	(%, 95% CI)	
모든 분석 대상자군	N=334	N=334	
전체 반응률(ORR)[a]	42.5(37.2,47.8)	28.7(23.9,33.6)	9.18×10^{-5}
임상적 이점 비율(CBR)[b]	79.9(75.6,84.2)	73.1(68.3,77.8)	0.018
측정 가능한 질환 가진 환자	N=257	N=245	
전체 반응률 (ORR)	54.5(48.4,60.6)	38.8(32.7,44.9)	2.54×10^{-4}
임상적 이점 비율 (CBR)	80.2(75.3,85.0)	71.8(66.2,77.5)	0.018

[a] 전체반응률 (ORR, Overall response rate) = 완전 관해 및 부분 관해를 보인 환자의 비율

[b] 임상적 이점 비율(CBR, clinical benefit rate) = 완전 관해를 보인 환자 + 부분 관해(+ 안정 병변 혹은 불완전반응/질환 무진행 24주 이상) 보인 환자의 비율

[c]p-값은 단측 Cochran-Mantel_Haenszel 카이 스퀘어 테스트를 통해 얻어졌다.

② MONALEESA-7: 아로마타제 저해제와 이 약의 병용

(호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 전/이행기 환자에서의 일차 내분비 요법)

임상 시험 MONALEESA-7은 진행성 질병에 대해 이전에 내분비 요법을 받은 적이 없는 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 유방암 가진 폐경 전/이행기 여성에서 수행된 이 약+ 비스테로이드성 아로마타제 저해제(NSAI) 또는 타목시펜+ 고세렐린 vs 위약+ NSAI 또는 타목시펜+ 고세렐린의 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 시험이다.

총 672명의 환자가 이 약+ NSAI 또는 타목시펜+ 고세렐린(n=335) 또는 위약+ NSAI 또는 타목시펜+ 고세렐린(n=337)로 무작위 배정되었으며 간 및/또는 폐 전이의 유무, 진행성 질환에 대한 이전 항암 화학요법, 내분비 조합 파트너(타목시펜+ 고세렐린 vs NSAI+ 고세렐린)에 따라 층화되었다. NSAI(레트로졸 2.5mg 또는 아나스트로졸 1mg) 또는 타목시펜 20mg는 연속적인 일일 일정에 따라 하루 한번 경구로 투여 받았고, 고세렐린은 피하주사로 28일 주기 중 첫날에 투여 받았으며, 이 약 600mg 또는 위약은 질병이 진행되거나 받아들이기 어려운 독성이 나타날 때까지 21일 연속으로 하루 한번 경구 투여하고 7일 간의 휴약 기간을 가졌다. 임상 시험의 주요 유효성 결과 측정은 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST) 버전 1.1을 이용한 시험자 평가 무진행 생존 기간(PFS)이었다.

임상시험 MONALEESA-7에 등록한 환자의 연령 중앙값은 44세(범위: 25~58세)였고 주로 백인(58%), 동양인(29%), 흑인(3%)이었다. 거의 모든 환자들(99%)의 ECOG 수행 상태는 0점 또는 1점이었다. 672명의 환자 중 33%가 보조 요법에서 항암화학요법을 받은 것에 비해 18%에서 신 보조요법으로 항암화학요법을 받았고, 임상 시험 시작 전에 40%는 보조 요법에서 내분비 요법을, 0.7%는 신 보조요법에서 내분비 요법을 받았다.

40%의 환자는 신생 전이 질환을 앓았고, 24%는 뼈 질환을 앓았으며, 57%는 내장 질환을 앓고 있었다. 인구 통계학 및 베이스라인 질병 특성은 임상 시험 군과 내분비 조합 파트너 간에 균형을 이루고 비교 가능하다.

이 약 또는 위약과 NSAI+ 고세렐린을 투여 받은 495명의 환자를 대상으로 한 전-특성화 하위군 분석으로부터의 유효성 결과는 표 11과 그림 2에 요약되어 있다. 진행성 질병에 대한 질병 부위와 이전 화학 요법에 대한 층화 계수 하위 군에서 일관된 결과가 관찰되었다. 전체 생존 자료는 13%의 사망을 보였고, 한정되어 있었다.

표 11: 유효성 결과-MONALEESA-7(NSAI, 시험자 평가)

	이 약+ NSAI+ 고세렐린	위약+ NSAI+ 고세렐린
무진행 생존기간	N=248	N=247
사건(n, %)	92(37.1%)	132(53.4%)

중앙값(개월, 95% CI)	27.5(19.1, NR)	13.8(12.6, 17.4)
위험비(95% CI)	0.569(0.436-0.743)	
전체 반응률*	N=192	N=199
측정가능한 질병을 가진 환자(95% CI)	50.5(43.4, 57.6)	36.2(29.5, 42.9)
NR=도달하지 못함 *확정된 반응에 근거		

그림 2무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프 – MONALEESA-7(NSAI, 시험자 평가)

③ MONALEESA-3: 풀베스트란트와 이 약의 병용

(호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 폐경 후 여성에서의 일차 내분비 요법 또는 질환이 진행된 여성에서의 내분비 요법)

임상 시험 MONALEESA-3은 이전에 내분비 요법을 받은 적이 없거나 일차 내분비 요법만 받은 호르몬 수용체 양성, HER-2 음성 진행성 유방암을 가진 폐경기 여성을 대상으로 리보시클립과 풀베스트란트를 병용투여하는 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상 시험이다.

총 726명의 환자가 2:1의 비율로 무작위 배정되어 이 약 600mg+ 풀베스트란트(n=484)를, 위약+ 풀베스트란트(n=242)를 투여 받았고, 간 및/또는 폐 전이의 유무, 진행성 또는 전이성 질환에 대한 이전 내분비 요법 치료에 따라 층화되었다. 풀베스트란트 500mg은 1, 15, 29일, 그리고 이후 달에 1번씩 근육 내 투여 받았으며, 이 약 600mg 또는 위약은 질병이 진행되거나 받아들이기 어려운 독성이 나타날 때까지 21일 연속으로 하루에 한번 경구로 투여 받고 이후 7일 동안 휴약 기간을 가졌다. 임상 시험의 주요 유효성 결과 측정은 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, RECIST) 버전 1.1을 이용한 시험자 평가 무진행 생존기간(PFS)이었다.

임상시험 MONALEESA-7에 등록한 환자의 연령 중앙값은 63세(범위: 31~89세)였다. 등록한 환자 중, 만 75세 이상인 14%를 포함하여 47%의 환자는 만 65세 이상이었다. 환자들은 주로 백인(85%), 동양인(9%), 흑인(0.7%)였다. 거의 모든 환자들(99.7%)의 ECOG 수행상태는 0점 또는 1점이었다. 1차 및 2차 요법 환자들은 이 시험에 등록하였다(이들 중 19%는 신생 전이 질환). 보조요법 받는 환자의 43%는 항암화학요법을 받은 반면 신보조요법에서는 13%만이 항암화학요법을 받았고, 임상 시험에 들어가기 전 59%는 보조요법으로 내분비 요법을 받은 반면 신보조요법을 받는 1%만이 내분비요법을 받았다. 21%의 환자는 뼈에만 전이 되었고 51%는 내장기관에까지 전이되었다. 인구통계학과 베이스라인 질병 특성은 임상 시험 군에서 모두 균형을 이루고 비교 가능하다.

MONALEESA-3의 유효성 결과는 표 12와 그림 3에 요약되었다. 진행성 질병에 대한 질병 부위와 이전 내분비 요법에 대한 층화 계수 하위 군에서 일관된 결과가 관찰되었다. 무진행 생존기간(PFS) 분석 시점에서, 17%의 환자는 사망하였고 전체 생존 자료는 한정되어 있었다.

표 12: 유효성 결과 – MONALEESA-3(시험자 평가, Intention-to-Treat 집단)

	이 약+ 풀베스트란트	위약+ 풀베스트란트
무진행 생존기간	N=484	N=242
사건(n, %)	210(43.4%)	151(62.4%)
중앙값(개월, 95% CI)	20.5(18.5, 23.5)	12.8(10.9, 16.3)
위험비(95% CI)	0.593(0.480~0.732)	
p-값[a]	<0.0001	
전체 반응률*	N=379	N=181
측정가능한 질병을 가진 환자(95% CI)	40.9(35.9, 45.8)	28.7(221.1, 35.3)
[a] p-값은 단측 로그 순위 검정에 근거한다 * 확정된 반응에 근거		

그림 3무진행 생존기간에 대한 카플란-마이어 그래프 – MONALEESA-3(시험자 평가)

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 리보시클립숙신산염
등록번호 : 수196-18-ND
제조소명칭 및 소재지 :
. Novartis Grimsby Limited
. Pyewipe, Grimsby DN 31 2SR, United Kingdom

1.4 허가조건

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

1. 신약 2. 「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호 가목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임. - 재심사 기간 : 2019.10.30. ~ 2025.10.29.(6년) - 재심사 신청기간 : 2025.10.30. ~ 2026.01.29. 3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것. 4. 위해성관리계획을 승인(융복합혁신제품지원단-8629, 2019.10.30.) 받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 5. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조 제6호 마목에 의거 '진행성 질병에 대한 과거 치료를 받은 적이 없는 호르몬 수용체(HR)-양성, HER2-음성인 진행성 유방암을 앓고 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 LEE011과 letrozole 병용요법에 대한 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조 임상시험(MONALEESA-2)'의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 임상시험보고서를 2022년3월31일까지 제출할 것.

6. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.11.05.			2018.11.05.	2018.08.20
보완요청 일자		2018.12.19.(1차) 2019.08.19.(2차)	2018.12.19.(1차) 2019.08.19.(2차)	2019.01.31	2018.12.19. 2019.07.19
보완접수 일자		2019.06.10.(1차) 2019.08.29(2차)	2019.06.10.(1차) 2019.08.29(2차)	2019.09.10	2019.07.18. 2019.07.29
최종처리 일자	2019.10.30.				2019.10.30

<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 품목허가신고심사 규정(식약처 고시)

[별표1] I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호																																			
	1	2															3				4						5				6		7	8		
		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)																	
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	△	X	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○ 제출자료 목록

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

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

• 비임상시험에 대해 규정에 따라 미국, 독일, 스위스의약품집 수재근거로 면제 신청함
• 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용, 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서, 혹은 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용)에 이 약을 투여하였을 때, 위약 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
• 안전성 측면에서 3, 4등급의 호중구감소증, 간독성이 발생하였으며 이에 대한 용량조절기준, 위해성 저감조치를 설정하였음, 용량의존적인 QT간격 연장이 발생함
  - 호중구감소증과 간독성 경우, 동일계열 약물에서 기보고된 이상반응으로 용량조절기준 및 경고항에 명시함
  → 용량의존적으로 호중구감소증이 발생하며 한국인에서 발생빈도가 높고 감량비율이 높아 위해성 관리계획에 이에 대한 안전조치로 환자용사용설명서를 추가하고 환자용 및 전문가용(의사용) 교육자료를 제작, 배포하기로 함
  - QT간격 연장은 이 약물에 특이적으로 발생하는 이상반응으로 용량조절기준 및 경고항에 명시함
• lee011-population-pk-(A2301) 및 lee011-population-pk- (E2301_F2301) 모델링 결과가 타당하다는 전제 하에 이것을 근거로 경증 및 중등증 신장애 환자에서 경증 및 중등증 신장애 환자에서 용량 조절 불필요함은 타당함. 모델링 결과의 타당성이 인정됨
• 가교자료에서 한국인 76명이 참여하여 15.3%의 비율을 보임
  - 용량조절이나, 치료중단에 있어 한국인의 비율이 높게 나타나 체중에 따른 공변량 분석을 수행하였으나 체중과 이상반응과의 관계가 입증되지 않았음
  - 나타난 호중구감소증이 가역적이며 실험실학적 검사수치 이상의 경우, 의료진의 면밀한 관찰과 제시된 용량조절 기준에 따라 관리가능하므로 이를 환자용 사용설명서, 교육자료에 명시하고 위해성 관리 계획 내에 포함하였음
• 간독성, 호중구감소증의 경우, 용법용량에 빈번한 모니터링이 계획되어 있으며 QT간격 연장은 경고항에 포함되어 있는 바, 환자용 사용설명서를 제출함
  - 중앙약사심의위원회 결과에 따라, 위해성관리계획 중 호중구감소증을 모니터링할 수 있는 구체적인 혈액검사계획을 포함하고 이를 전문가용설명자료 등에 반영하였음

[약어 및 정의]

• 해당사항없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제 (421)
- 약리작용 기전 : CDK(Cyclin-dependent kinase) 4 및 6의 매우 선택적이며 가역적인 억제제
- 기타 약물의 간단한 설명
- 당해 의약품의 간단한 특장점

1.2. 기원 및 개발경위

- 국내외 개발현황에 관한 자료

  - FDA 허가 : 2017.03.13
  - EMA 허가 : 2017.08.22.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

• 내분비 제제를 이용한 에스트로겐 고갈 요법은, 당장 생사의 기로에 있는 환자는 제외하고, HR 양성, 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 표준 1차 선택 치료이다. 폐경 후 여성 환자가 사용할 수 있는 1차 선택 내분비 제제로는 선택적 비스테로이드 아로마타제 저해제(letrozole과 anastrozole, 상호호환 가능함), 스테로이드 아로마타제 저해제(exemestane), 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(tamoxifen)가 있다(Cardoso et al 2014). 이 호르몬 제제들은 반응률과 질병 진행까지의 시간을 적지 않게 개선했으며(표 1-2) 무작위배정 임상시험 23건(시험대상자 N=8504)을 취합하여 2006년에 수행된 메타 분석에서는 전체 생존 기간(overall survival, OS)의 혜택이 있는 것으로도 추가로 입증되었다. 아로마타제 저해제는 tamoxifen(위험비[hazard ratio, HR] 0.89; 95% 신뢰구간[confidence interval, CI]: 0.80, 0.99)나 기타 내분비 제제(HR 0.87; 95% CI: 0.82, 0.93)에 비해 OS를 더 개선했다(Mauri et al 2006).

• 수 년 동안 이 호르몬 기반 제제들이 HR 양성 진행성 유방암 여성 환자의 일차적인 치료제로 사용되어 왔다. 하지만 내분비 내성 발생과 그에 따른 질병 재발이 이 환자 집단이 치료적 혜택을 받는 데 큰 걸림돌이 된다. 처음부터 내분비요법에 반응하지 못하든(원발성 또는 신생 내성) 처음에 반응에 도달한 후 재발/진행하든(내성 획득) 결국은 모든 환자의 질환이 언젠가 진행하게 된다(Finn et al 2015). 유방암 환자의 사망률이 감소 추세이긴 하지만, 진행성 유방암은 완치법이 없고 폐경 후 HR 양성, HER2 음성 진행성 유방암 여성 환자의 1차 선택 치료는 의학적으로 보완할 부분이 아직 많다.

• 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)와 다른 주요 세포내 증식 및 세포 생존 신호전달 경로를 동시에 표적으로 삼는 것은 이들 특정 경로의 차단을 통해 내성 발생을 예방하거나 지연시킴으로써 1차 선택 내분비 요법의 치료 반응을 높일 유망한 전략이다. 세포주기 진행에 영향을 주어 종양 성장을 정지시키는 사이클린 의존적 키나제 4/6 저해제는 HR 양성 유방암의 치료에 새 돌파구가 될 수 있다. 이에 따라 미국에서는 그런 CDK4/6 저해제 중 하나인 palbociclib과 letrozole 병용요법이 폐경 후 HR 양성, HER2 음성 진행성 유방암 여성 환자의 1차 선택 내분비 기반 치료로서 2015년에 (Code of Federal Regulations의 subpart-H 하에서) 가속승인되었다. 이 승인의 근거가 된 연구는 공개라벨, 제II상 무작위배정 임상시험(1003; PALOMA-1) (Finn et al 2015)이었는데, 확증적 제III상 임상시험(1008; PALOMA-2) (Finn et al 2016)의 결과도 곧 나올 예정이었다. 2016년 2월에는 내분비 요법 치료 후 질

병 진행이 발생한 진행성 유방암에 대해 palbociclib과 fulvestrant 병용요법이라는 적응증 확장도 승인되었다(Turner et al 2015).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- QT연장, 간독성, 혈액학적 독성(호중구감소증)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 사전검토(접수번호 : 20170102639, 접수일 : 2017.05.12.) : 의견서 미접수로 사전검토 종료

- 질의사항

1. 제출한 자료(민족적 요인에 차이가 없음에 대한 근거)로 가교자료를 면제받을 수 있는지 여부 2. 가교 조건부 허가를 받을 수 있는지 여부

- 회신사항(보완요청)

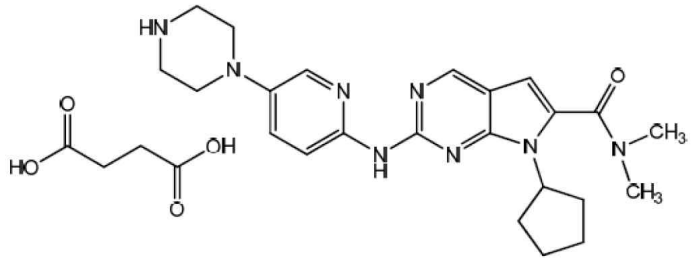
• 추가자료 제출요청 : 가교자료 면제의 타당성을 입증할 수 있는 자료로서 민족적 요인에 차이가 없음을 입증할 수 있는 자료 [redacted]

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 리보시클립숙신산염
- 일반명 : Ribociclib succinate
- 분자식 : 유리 염기: $C_{23}H_{30}N_8O$ (mw 434.55) 숙신산염: $C_{23}H_{30}N_8O$.$C_4H_6O_4$ (mw 552.64)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 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
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 안정성시험 자료에 근거하여 30℃ 이하에서 제조일로부터 24개월의 재시험 기간 확보
- 안정성 뱃치 정보

Batch	Date of manufacture	Batch size (kg)	Manufacture site	Process	Type of batch
1010006445	5th Feb. 2015	31.832	Novartis Pharma AG, Basel (CH)	B	Pilot-scale batch (Prototype campaign)
1010006483	10th Feb. 2015	31.672	Novartis Pharma AG, Basel (CH)	B	Pilot-scale batch (Prototype campaign)
1010006493	11th Feb. 2015	31.512	Novartis Pharma AG, Basel (CH)	B	Pilot-scale batch (Prototype campaign)

- 시험조건 및 주기

Temperature	Relative humidity	Packaging	Testing intervals (months)
-20°C ± 5°C	Ambient RH	C	For comparison: (3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48), 60
5°C ± 3°C	Ambient RH	C	For reference: (6), 12, 24
25°C ± 2°C	60% RH ± 5% RH	K	(3), 6, (9, 12, 18, 24, 36, 48, 60)
30°C ± 2°C	75% RH ± 5% RH	K	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60
40°C ± 2°C	75% RH ± 5% RH	K	(1) 3, 6

- 결론
  - 안정성시험 자료에 근거하여 30℃ 이하에서 Water permeation이 0.5 mg X d-1 X L-1 미만인 포장 용기에 넣어 보관 시, 24개월의 re-test period 확보 가능.
  - G004 ~ G007 배치에 대하여 6개월의 가속시험 및 12개월의 장기보존시험 결과 제출.
    : 설정한 허용기준에 적합.
  - 1010006445, 1010006483, 1010006493 배치에 대하여 6개월의 가속시험 및 24개월의 장기보존시험 결과 제출.
    : 설정한 허용기준에 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1 ~ 30℃), 제조일로부터 36개월
- 안정성 뱃치 정보

Batch	Date of manufacture	Batch type	Site of manufacture	Batch size [units]	Packaging
1010006019[1)]	11-Dec-2014	Pilot	Novartis Pharma AG, Basel (CH)	120,000 film-coated tablets	Aclar, ALU
1010006547	27-Feb-2015	Pilot	Novartis Pharma AG, Basel (CH)	100,000 film-coated tablets	Aclar, ALU
1010007028	18-May-2015	Pilot	Novartis Pharma AG, Basel (CH)	100,000 film-coated tablets	Aclar, ALU

Strength	Description	Abbreviation
200mg	PCTFE/PVC blister packs (multi-layer PCTFE/PVC Film: 102 µm/254 µm) backed with a heat sealable lacquered 20 µm aluminum foil.	Aclar
200mg	PA/AL/PVC blister packs (3-layer PA/AL/PVC-Film; Film thickness 25 µm/45 µm/60 µm) backed with a heat sealable lacquered 20 µm aluminum foil.	ALU

- 시험조건 및 주기

		Packaging	
Batch	Dosage strength	Aclar	ALU
1010006019	200mg	F_2	F_2
1010006547	200mg	F_2	F_2
1010007028	200mg	F_1	F_1

Code	Storage conditions	Test times [months][1]										
		0	1	3	6	9	12	18	24	36	48	60
F_1	- 20°C/ambient RH	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
	5°C/ambient RH	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
	25°C/60% RH	1	-	2	2	2	1	2	1	1	[1]	[1]
	30°C/65% RH[2]	-	-	[2]	[2]	[2]	[1]	-	-	-	-	-
	30°C/75% RH[3]	-	-	2	2	2	1	2	1	1	[1]	[1]
	40°C/75% RH	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-
F_2	25°C/60% RH	1	-	2	2	2	1	2	1	1	[1]	[1]
	30°C/65% RH[2]	-	-	[2]	[2]	[2]	[1]	-	-	-	-	-
	30°C/75% RH[3]	-	-	2	2	2	1	2	1	1	[1]	[1]
	40°C/75% RH	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-

- 결론
  - 사용기간 36개월 설정을 위한 장기보존시험 및 가속시험 결과 제출. 변동성을 보이는 시험항목에 대하여 통계분석 시, 60개월까지 사용기간 확보됨을 확인.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 신청된 사용기간 까지 적합한 안정성 시험 자료가 제출됨

4. 독성에 관한 자료

- 미국, 독일, 스위스의약품집 수재근거 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 미국, 독일, 스위스의약품집 수재근거 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 15건, 1상 9건, 2상 3건, 3상 3건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 A2301, E2301, F2301임

6.3. 생물약제학시험

- 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험
  - Ribociclib DiC 제형은 현재 임상시험에서 사용중인 제형으로서 10 mg, 50 mg, 200 mg 용량 강도를 가진다. 보다 유용한 용량 강도를 얻기 위해 롤러 압착기술을 사용하여 200 mg 용량 강도의 FCT 제형도 개발되었다. 또한 임상시험에서는 ribociclib 30 mg/mL 농도의 경구 액상 제형도 사용되었다.
  - 200 mg FCT 제형은 원료성분과 일반적으로 사용되는 공정서 등급의 부형제 (미세결정형 셀룰로오

스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아린산마그네슘). 필름 코팅은 공정서 품질을 가진 폴리비닐 알코올, 이산화티타늄, 산화철, 탈크, 레시틴 및 잔탄검의 혼합물이었다 [CTD 3.2.P.2-Section 2]. 중추적 시험에 사용된 DiC 제형이 FCT 제형을 위한 가교 역할을 하였다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
A21103	1상, 무작위 배정, 공개 라벨, 교차투여	건강한 성인, 31명	FCT (3x200 mg)과 DiC (3x200 mg) 제형 치료기간 사이에 12주 체외 배출기를 두고 두 제형 간의 BE를 평가	AUC Cmax	두 제형 모두에서, 흡수 속도는 유사하였고 Tmax 중앙값은 3시간이었다 (표 4-2). 이 임상시험에서는 주요 PK 파라미터들(Cmaxlastinf의 90% 신뢰구간(CI)이 모두 사전-정의된 생물학적 동등성 경계인 0.80-1.25 안에 포함되었기 때문에 FCT 제형과 DiC 제형이 생물학적으로 동등한 것으로 입증되었다. , AUC, AUC) **표 2-3 혈장 중 Ribociclib 의 주요 PK 파라미터에 대한 통계적 분석 요약 – 파트 1 (PAS 1)** Treatment Comparison 90% CI PK Parameter (unit) / Treatment / N[1] / Adjusted Geo-mean / Comparison / Geo-mean Ratio / Lower / Upper Cmax (ng/mL) A 31 596 B 31 601 B:A 1.01 0.869 1.17 AUClast (hr·ng/mL) A 31 10600 B 31 10600 B:A 1.00 0.881 1.14 AUCinf (hr·ng/mL) A 30 11500 B 31 10800 B:A 0.937 0.885 0.991 Tmax (hr) A 31 3 B 31 3 B-A 0 -4 3

• (식이영향평가) BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 대한 시험

<용법용량>
이 약은 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
A21211	1상, 무작위 배정, 단회투여, 2개 치료기(식후, 공복)	건강한 성인, 24명	고지방, 고칼로리 식이 vs 공복, 단회투여, 600 mg	AUC Cmax	Ribociclib DiC 600 mg (3x200 mg)을 고지방, 고칼로리 식이와 함께 단회 경구투여한 결과, ribociclib의 C는 공복 조건과 비교할 때 23% 감소하고 T중앙값은 2시간 증가하였기 때문에, 흡수 속도는 감소한 것으로 나타났다. 그러나 총 노출량 (AUC및 AUC으로 측정됨)은 식후 상태에서도 영향을 받지 않았으므로 ribociclib의 흡수 정도에 미치는 효과는 존재하지 않았다. Treatment Comparison 90% CI PK Parameter (unit) / Treatment / N[1] / Adjusted Geo-mean / Comparison / Geo-mean Ratio / Lower / Upper Cmax (ng/mL) A 24 729 B:A 0.775 0.700 0.858 B 23 584 AUClast (ng·hr/mL) A 24 11900 B:A 0.993 0.924 1.070 B 23 11800 AUCinf (ng·hr/mL) A 24 12100 B:A 0.994 0.925 1.070 B 23 12000 Tmax (hr)[2] A 24 3.000 B:A 2.000 -2.000 7.000 B 23 6.000

6.4. 임상약리시험

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

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
A2102	1상, 공개	단회 경구투여한 [14C]ribociclib 600 mg(0.37 MBq)의 ADME를 조사 , 건강한 성인 6명		약동학	Ribociclib은 사람 혈장 중 가장 많은 약물 성분이었으며, 네 시점(투여 후 1, 3, 24, 48시간째)의 데이터로 도출한AUCinf에 근거할 때 혈장 중 총 방사성활성의 약 23% 또는 대사체 프로파일에 근거할 때 [14C]AUC0-48h의 43.5% 이하를 차지했다 [PK Written SummarySection 5.2]. 혈장에 가장 많은 대사체는 CCI284 (N-히드록실기결합반응), LEQ803 (N-메틸기탈락반응), M1(이차 글루쿠로니드)로, 총 [14C]AUC0-48h의 각각 9.39%, 8.60%, 7.78% 또는 대사체 프로파일에 근거한 ribociclib AUC0-48h의 각각 21.6%, 19.8%, 17.9%를 차지했다. 배설물 중 가장 많은 약물 성분 역시 ribociclib 모약물로, 뇨와 대변에서 각각 총 투여 용량의 12.1%와 17.3%였다(대사체 프로파일에 근거함). 검증된 생물분석법으로 측정했을 때 ribociclib의 뇨 회수량은 총 투여 용량의 6.75%였다. 대사체 LEQ803 역시 주된 약물 성분이었으며 뇨와 대변에서 각각 총 투여 용량의 3.74%와 13.8%를 차지했다. 대변에서 다음으로 높은 방사성활성 프로파일 피크를 기록한 대사체는 총 네 가지(M8 [CQM386],M20 [미량], M33,M52[미량])였고 총 투여 용량의 5.21%를 차지했다. 대변과 뇨 모두 다른 여러 가지 대사체가 검출되었으나 모두 전체 투여 용량의 2.78% 이하로 미량이었다.
X1101	1상, 공개	아시아인 고형암 환자, 17명 400(4명), 600(13명) mg		MTD	• 일본인 고형암 환자에서 LEE011의 RDE는 21일 간 600 mg 1일 1회 투여 후 7일 간의 휴약(28일 주기)으로 결정되었다 • 21일 간 1일 1회 LEE01을 최대 600 mg까지 투여하고 7일 간 휴약한 결과, 일본인 고형암 환자에서 수용할 수 있는 안전성과 내약성 프로파일이 관찰되었다. 독성은 용량조정 또는 일시중단을 통해 조절 가능하였다 • LEE011의 T는 3.0 – 5.0 hr이었다. LEE011의 AUC와 C는 400 mg에서 600 mg으로 용량이 증가함에 따라 증가하였다. 반복투여 후의 누적비(ACU비; 1차주기 제21일/1차주기 제1일)는 400 mg군과 600 mg군에서 각각 4.36과 4.01이었고 T는 각각 63.6 hr 및 53.6 hr이었다. 경구 청소율은 400 mg군에서 14.4 L/hr이고 600 mg군에서 11.6 L/hr이었다. QTcF는 LEE011 혈장 농도에 따라 변화하였다.
X2101	1상, 공개	진행성 고형암 및 림프종 환자, 134명, 50, 70, 140, 260, 290, 300, 350, 400, 600, 750, 900, 1200 mg		MTD	• Ribociclib 의 MTD 는 3 주간 1 일 1 회/1 주간 휴약 요법을 실시한 환자에서 900 mg 으로 정의되었다. Ribociclib 900 mg 용량에서 DLT 발생률, Grade 3/4 AE, SAE 발생률 및 AE 로 인해 감량을 필요로 했던 빈도가 더 높았던 점을 포함한 전반적 안전성 프로파일로 인해, RDE 는 이후에 ribociclib 600 mg 3 주간 1 일 1 회 투여/1 주간 휴약 요법으로 결정되었다. • 3 주간 1 일 1 회 투여/1 주간 휴약 요법군에서 가장 빈번하게 관찰된(≥ 1%) ribociclib DLT 는 혈소판감소증 (3.2%), 호중구감소증 (2.4%), QT 연장 및 열성 호중구감소증 (각각 1.6%)이었다. • 3 주간 1 일 1 회 투여/1 주간 휴약 요법군에서 ORR 은 낮았다 (3.0% [90% CI: 1.0, 6.7]). 4 명의 환자에서 PR 이 달성되었다. DCR 은 38.1% [90% CI: 31.0, 45.5]이었다. • Ribociclib 은 신속히 흡수되어, ribociclib 600 mg 을 RDE 요법으로 투여한 후의 반감기 산술평균 (축적비를 토대로 함)은 37.3 hr 으로 계산되었다. QD (1 일 1 회) 투여 후의 축적은 대략 2-3 배로서, 정상 상태는 약 제 8 일 경에 도달되었다.
X2107	1, 2상, 공개	ER+ 유방암 환자, 47명, 레트로졸과 병용, 300, 400, 600 mg		병용 MTD	안전성 및 PK 데이터와 BLRM 권고사항을 토대로, ribociclib과 letrozole 병용요법의 RP2D는 ribociclib 600 mg/day (3주간 투여/1주간 휴약)과 letrozole 2.5 mg/day (지속투여)로 결정되었다. 이 병용요법의 안전성 프로파일은 용량증가 단계에서 관찰된 DLT와 용량증가 단계 및 투여확장 단계 모두에서 관찰된 AE 및 기타 안전성 데이터를 토대로 판단할 때, 수용 가능하였다. Letrozole과의 병용요법에서 관찰된 ribociclib 노출량은 임상시험 CLEE011X2101에서 얻어진 단독투여 노출량과 일치하여, 약물동태학적 약물-약물 상호작용이 존재하지 않음을 보여주었다. Ribociclib과의 병용요법 중 C1D21에 관찰된 letrozole 노출량은 letrozole에 대한 과거 임상시험에서 보고된 수치와 일치하거나 수적으로 더 낮았다. Ribociclib과 letrozole 병용요법은 종양 수축의 정도, 높은 전체

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
					반응률(ORR) 및 임상적 혜택률(CBR)에서 입증되듯이, ER+/HER2-음성인 진행성 또는 전이성 유방암을 앓고 있는 폐경 후 여성, 특히 일차요법 환자(투여확장 단계)에서 임상적 활성을 증명하였다. ORR은 용량증가 단계에서 5.3%, 투여확장 단계에서 39.3%였으며 CBR은 각각 31.6%와 78.6%였다. 베이스라인에서 측정 가능한 질병 상태였던 환자 하위군의 경우, ORR은 용량증가 단계에서 9.1%였고 투여확장 단계에서 45.8%였다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 신장애 환자 - 김유경 임상심사위원 검토서 참조

집단 약동학 분석 자료에 근거하면, 경증의 신장애 (60mL/min/1.73m2≤eGFR<90mL/min/1.73m2) 또는 중등도의 신장애 (30mL/min/1.73m2≤eGFR<60 mL/min/1.73m2) 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 건강한 시험대상자와 중증의 신장애(15mL/min/1.73m2≤eGFR<30mL/min/1.73m2)를 앓으면서 암에 걸리지 않은 시험대상자를 포함한 신장애 임상 시험에 근거하여, 200mg의 시작 용량이 권장된다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

• 간장애 환자 - 김유경 임상심사위원 검토서 참조

경증의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(Child-Pugh A). 중등도(Child Pugh B) 및 중증(Child-Pugh C)의 간장애 환자에 있어서는 400mg로 감량한 시작 용량이 권장된다. 간장애 환자에서의 약동학 연구에 근거하여, 경증의 간장애는 이 약의 노출에 영향을 주지 않았다. 이 약의 노출 평균은 중등도(기하 평균 비율[geomatric mean ratio]: Cmax에 대하여1.44; AUCinf에 대하여 1.28)와 중증(GMR: Cmax에 대하여1.32; AUCinf에 대하여 1.29)의 간장애 환자에 있어서 2배 미만의 증가를 보였다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
A2109	1상, 공개, 평행	평가가능한 시험대상자 24명 (코호트당 평가가능한 시험대상자 6명) 등록: 30명 (정상 간기능 12명, 간 기능 손상 시험대상자 18명 [경증 6명, 중등도 6명, 중증 6명])	리보시클립 400 mg	Cmax, AUClast, AUCinf	정상 코호트와 비교하여, 경증 코호트는 ribociclib 노출과 유사하였고, 중등도 및 중증 코호트는 AUCinf가 약 30% 높았다. AUClast에 대해서는 유사한 결과가 관찰되었다. Cmax는 정상 코호트와 비교하여 경증 코호트에서 유사하게 나타났다. 중등도 및 중증 코호트는 정상 코호트와 비교하여 Cmax에서 44% 및 32%의 증가가 있었다. 정상, 경증, 중등도 및 중증 코호트에 대한 ribociclib Tmax 중앙값은 각각 4시간, 3시간, 2시간 및 1시간이었다. Ribociclib의 Cmax, AUClast, AUCinf의 기하평균비 . 경증 vs. 정상 코호트 비교 . 각각 1.07, 1.02, 1.03 . 중등도 vs. 정상 코호트 비교 . 1.44, 1.29, 1.28 . 중증 vs. 정상 코호트 비교 . 1.32, 1.29, 1.29 LEQ803의 Cmax, AUClast, AUCinf의 기하평균비 . 경증 vs. 정상 코호트 비교 . 각각 0.811, 0.666, 0.673 . 중등도 vs. 정상 코호트 비교 . 0.958, 0.925, 0.925 . 중증 vs. 정상 코호트 비교 . 0.349, 0.445, 0.525

• 고령자

임상 시험 MONALEESA-2에서 이 약을 투여 받은 334명의 환자 중 150명의 환자(45%)가 만 65세 이상, 35명의 환자(11%)가 만 75세 이상이었다. 임상시험 MONALEESA-3에서 이 약을 투여 받은 484명의 환자 중 226명(47%)이 만 65세 이상이었고 65명(14%)이 만 75세 이상이었다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자 간 차이는 전반적으로 없었다.

임상시험 A2301의 ribociclib + letrozole 투여군에서 65세 미만으로 '혈액학적' 이상반을 경험한 시험대상자에서

가장 빈번하게 보고된 이상반응 (20% 이상의 발생률)은 호중구감소증 (57.1%), 호중구수 감소 (25.0%) 및 백혈구수 감소 (22.8%)였던 반면 '비혈액학적' 이상반응은 오심 (50.0%), 피로 (36.4%), 탈모 (33.7%), 설사 (30.4%), 관절통 (29.3%), 안면홍조 (26.1%), 두통 (25.5%), 변비와 구토 (각각 24.5%) 및 요통 (23.4%)이었다 (표 6-2).
임상시험 A2301의 ribociclib + letrozole 투여군에서 65세 이상으로 '혈액학적' 이상반응을 경험한 시험대상자에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응 (20% 이상의 발생률)은 호중구감소증 (65.3%) 및 빈혈 (25.3%)이었던 반면 '비혈액학적' 이상반응은 오심 (53.3%), 설사 (40.7%), 피로 (36.7%), 구토 (35.3%), 탈모 (32.7%), 변비 (25.3%), 관절통 (24.7%) 및 요통 (23.4%)이었다 (표 6-2).

	<65 years			≥ 65 years			<75 years			≥ 75 years		
	Study A2301		Pool	Study A2301		Pool	Study A2301		Pool	Study A2301		Pool
	RIBO+ LET	PBO+ LET	RIBO+ LET	RIBO+ LET	PBO+ LET	RIBO+ LET	RIBO+ LET	PBO+ LET	RIBO+ LET	RIBO+ LET	PBO+ LET	RIBO+ LET
	N=184	N=186	N=220	N=150	N=144	N=161	N=299	N=297	N=344	N=35	N=33	N=37
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hematological AEs												
Neutropenia	105 (57.1)	8 (4.3)	132 (60.0)	98 (65.3)	6 (4.2)	105 (65.2)	182 (60.9)	14 (4.7)	214 (62.2)	21 (60.0)	0	23 (62.2)
Neutrophil count decreased	46 (25.0)	2 (1.1)	51 (23.2)	17 (11.3)	1 (0.7)	21 (13.0)	59 (19.7)	2 (0.7)	68 (19.8)	4 (11.4)	1 (3.0)	4 (10.8)
White blood cell count decreased	42 (22.8)	3 (1.6)	45 (20.5)	21 (14.0)	2 (1.4)	23 (14.3)	56 (18.7)	4 (1.3)	61 (17.7)	7 (20.0)	1 (3.0)	7 (18.9)
Leukopenia	25 (13.6)	5 (2.7)	30 (13.6)	27 (18.0)	4 (2.8)	27 (16.8)	45 (15.1)	9 (3.0)	50 (14.5)	7 (20.0)	0	7 (18.9)
Anaemia	23 (12.5)	6 (3.2)	34 (15.5)	38 (25.3)	9 (6.3)	40 (24.8)	46 (15.4)	12 (4.0)	59 (17.2)	15 (42.9)	3 (9.1)	15 (40.5
Non-hematological AEs												
Nausea	92 (50.0)	52 (28.0)	109 (49.5)	80 (53.3)	42 (29.2)	85 (52.8)	153 (51.2)	82 (27.6)	174 (50.6)	19 (54.3)	12 (36.4)	20 (54.1)
Fatigue	67 (36.4)	64 (34.4)	76 (34.5)	55 (36.7)	35 (24.3)	62 (38.5)	106 (35.5)	95 (32.0)	121 (35.2)	16 (45.7)	4 (12.1)	17 (45.9)
Alopecia	62 (33.7)	26 (14.0)	71 (32.3)	49 (32.7)	25 (17.4)	51 (31.7)	101 (33.8)	46 (15.5)	111 (32.3)	10 (28.6)	5 (15.2)	11 (29.7)
Diarrhoea	56 (30.4)	36 (19.4)	69 (31.4)	61 (40.7)	37 (25.7)	64 (39.8)	100 (33.4)	63 (21.2)	116 (33.7)	17 (48.6)	10 (30.3)	17 (45.9)
Arthralgia	54 (29.3)	55 (29.6)	63 (28.6)	37 (24.7)	40 (27.8)	40 (24.8)	79 (26.4)	89 (30.0)	91 (26.5)	12 (34.3)	6 (18.2)	12 (32.4)
Hot flush	48 (26.1)	51 (27.4)	56 (25.5)	22 (14.7)	27 (18.8)	24 (14.9)	65 (21.7)	74 (24.9)	75 (21.8)	5 (14.3)	4 (12.1)	5 (13.5)
Headache	47 (25.5)	42 (22.6)	54 (24.5)	27 (18.0)	21 (14.6)	29 (18.0)	70 (23.4)	58 (19.5)	79 (23.0)	4 (11.4)	5 (15.2)	4 (10.8)
Constipation	45 (24.5)	40 (21.5)	50 (22.7)	38 (25.3)	23 (16.0)	42 (26.1)	74 (24.7)	58 (19.5)	82 (23.8)	9 (25.7)	5 (15.2)	10 (27.0)
Vomiting	45 (24.5)	24 (12.9)	53 (24.1)	53 (35.3)	27 (18.8)	56 (34.8)	85 (28.4)	44 (14.8)	94 (27.3)	13 (37.1)	7 (21.2)	15 (40.5)
Back pain	43 (23.4)	28 (15.1)	50 (22.7)	23 (15.3)	30 (20.8)	26 (16.1)	58 (19.4)	49 (16.5)	67 (19.5)	8 (22.9)	9 (27.3)	9 (24.3)
Cough	36 (19.6)	31 (16.7)	41 (18.6)	29 (19.3)	28 (19.4)	33 (20.5)	61 (20.4)	52 (17.5)	69 (20.1)	4 (11.4)	7 (21.2)	5 (13.5)
Rash	33 (17.9)	14 (7.5)	41 (18.6)	24 (16.0)	12 (8.3)	25 (15.5)	55 (18.4)	25 (8.4)	63 (18.3)	2 (5.7)	1 (3.0)	3 (8.1)
ALT increased	28 (15.2)	7 (3.8)	34 (15.5)	24 (16.0)	6 (4.2)	26 (16.1)	46 (15.4)	12 (4.0)	53 (15.4)	6 (17.1)	1 (3.0)	7 (18.9)
AST increased	28 (15.2)	5 (2.7)	35 (15.9)	22 (14.7)	7 (4.9)	23 (14.3)	43 (14.4)	11 (3.7)	50 (14.5)	7 (20.0)	1 (3.0)	8 (21.6)
Decreased appetite	28 (15.2)	25 (13.4)	33 (15.0)	34 (22.7)	25 (17.4)	35 (21.7)	47 (15.7)	43 (14.5)	52 (15.1)	15 (42.9)	7 (21.2)	16 (43.2)
Pruritus	28 (15.2)	10 (5.4)	33 (15.0)	17 (11.3)	9 (6.3)	20 (12.4)	43 (14.4)	17 (5.7)	49 (14.2)	2 (5.7)	2 (6.1)	4 (10.8)
Dizziness	25 (13.6)	25 (13.4)	27 (12.3)	17 (11.3)	18 (12.5)	18 (11.2)	36 (12.0)	35 (11.8)	39 (11.3)	6 (17.1)	8 (24.2)	6 (16.2)
Pyrexia	22 (12.0)	13 (7.0)	24 (10.9)	20 (13.3)	5 (3.5)	22 (13.7)	34 (11.4)	17 (5.7)	38 (11.0)	8 (22.9)	1 (3.0)	8 (21.6)
Insomnia	21 (11.4)	15 (8.1)	23 (10.5)	18 (12.0)	16 (11.1)	20 (12.4)	32 (10.7)	28 (9.4)	34 (9.9)	7 (20.0)	3 (9.1)	9 (24.3)
Pain in extremity	21 (11.4)	21 (11.3)	27 (12.3)	14 (9.3)	19 (13.2)	15 (9.3)	27 (9.0)	35 (11.8)	34 (9.9)	8 (22.9)	5 (15.2)	8 (21.6)
Stomatitis	21 (11.4)	14 (7.5)	24 (10.9)	20 (13.3)	8 (5.6)	21 (13.0)	38 (12.7)	21 (7.1)	41 (11.9)	3 (8.6)	1 (3.0)	4 (10.8)
Upper respiratory tract infection	21 (11.4)	26 (14.0)	22 (10.0)	14 (9.3)	9 (6.3)	17 (10.6)	32 (10.7)	31 (10.4)	35 (10.2)	3 (8.6)	4 (12.1)	4 (10.8)
Hypertension	20 (10.9)	21 (11.3)	20 (9.1)	28 (18.7)	28 (19.4)	29 (18.0)	40 (13.4)	42 (14.1)	41 (11.9)	8 (22.9)	7 (21.2)	8 (21.6)
Dyspnoea	19 (10.3)	12 (6.5)	22 (10.0)	20 (13.3)	17 (11.8)	20 (12.4)	31 (10.4)	21 (7.1)	34 (9.9)	8 (22.9)	8 (24.2)	8 (21.6)
Asthenia	18 (9.8)	17 (9.1)	26 (11.8)	25 (16.7)	21 (14.6)	27 (16.8)	39 (13.0)	31 (10.4)	48 (14.0)	4 (11.4)	7 (21.2)	5 (13.5)
Oedema peripheral	18 (9.8)	16 (8.6)	20 (9.1)	23 (15.3)	17 (11.8)	25 (15.5)	36 (12.0)	27 (9.1)	40 (11.6)	5 (14.3)	6 (18.2)	5 (13.5)
Musculoskeletal pain	15 (8.2)	21 (11.3)	18 (8.2)	11 (7.3)	18 (12.5)	13 (8.1)	22 (7.4)	31 (10.4)	27 (7.8)	4 (11.4)	8 (24.2)	4 (10.8)
Abdominal pain	14 (7.6)	19 (10.2)	15 (6.8)	21 (14.0)	6 (4.2)	22 (13.7)	27 (9.0)	25 (8.4)	29 (8.4)	8 (22.9)	0	8 (21.6)
Bone pain	14 (7.6)	16 (8.6)	15 (6.8)	10 (6.7)	19 (13.2)	11 (6.8)	21 (7.0)	30 (10.1)	22 (6.4)	3 (8.6)	5 (15.2)	4 (10.8)
Urinary tract infection	12 (6.5)	13 (7.0)	16 (7.3)	24 (16.0)	14 (9.7)	27 (16.8)	32 (10.7)	24 (8.1)	38 (11.0)	4 (11.4)	3 (9.1)	5 (13.5)

Sorted in descending order of frequency in column <65 years of age within 'hematological' AEs followed by 'non-hematological AEs
Source: [SCS-Appendix 1-Table 3-2.1a] and [SCS-Appendix 1-Table 3-2.2a]

75세 미만 및 75세 이상의 하위군 시험대상자를 대상으로 한 추가 분석에서 제기된 분명한 안전성 우려는 없었다 [SCS-Appendix 1-Table 3-17.2a] 및 [SCS-Appendix 1-Table 3-18.2a]. 하지만, 75세 이상 시험대상자 수가 제한적임을 고려하면 이 하위군에서 이상반응에 관한 확정적 결론에 도달할 수 없다.

• QT 간격 연장

1. 경고
1) QT 간격 연장

이 약은 QT 간격을 농도 의존적으로 연장시키는 것으로 나타났다. 치료 중 관찰된 QT 연장에 근거하여 이 약은 [용법용량 표4]에 설명된 대로 일시중단, 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다.
진행성 또는 전이성 유방암 환자에게 이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용 투여한 임상 시험 MONALEESA-2, MONALEESA-7 및 MONALEESA-3에서, 1054 명의 환자 중 14명(1%)이 500ms를 초과하는 post-baseline QTcF 값을 보였고, 1054 명의 환자 중 59 명(6%)은 베이스라인에 비해 60ms가 넘는 QTcF간격 증가를 보였다.
이러한 ECG 변화는 투약을 일시적으로 중단함으로써 되돌릴 수 있었고 대부분은 치료 첫 4 주 이내에 발생했다. Torsades de Pointes 증례는 보고된 바 없다.
임상 시험 MONALEESA-2에서, 이 약과 레트로졸을 병용투약한 환자 중 1명(0.3%)에게서 갑작스런 사망이 발생했고 3등급 저칼륨혈증 및 2 등급 QT 연장을 동반하였다. 임상 시험 MONALEESA-3 또는 MONALEESA-7에서 갑작스런 사망 증례는 보고된 바 없다.
치료 시작 전 ECG를 평가해야 한다. QTcF 값이 450ms 미만인 환자에게만 이 약의 치료를 시작해야한다. 첫 번째 주기의 약 14 일째와 두 번째 주기의 시작시점 및 임상적으로 요구되는 경우 ECG를 반복한다.
치료 시작 전, 첫 6주기의 시작시점 및 임상적으로 요구되는 경우, 치료 시작 전에 혈청 전해질(칼륨, 칼슘, 인산, 마그네슘 포함)을 모니터링 한다. 이 약의 치료를 시작하기 전에 전해질이상을 교정한다.
다음의 질환을 가진 자를 포함하여, QT 연장이 있거나 QT 연장이 발생할 유의미한 위험성을 가진 환자에게는 이 약의 사용을 피해야 한다.
QT연장 증후군
조절되지 않거나 유의한 심장 질환(최근 발생한 심근 경색, 울혈성 심부전, 불안정 협심증 및 서맥성 부정맥을 포함)
전해질 이상
QT 간격을 연장시키는 약 및/또는 QTcF 간격의 연장을 야기할 수도 있는 강력한CYP3A 저해제와는 병용투여해서는 안 된다.

2) 타목시펜 병용투여 시 QT 연장의 증가
이 약은 타목시펜과의 병용 투여 적응증이 없다. 임상 시험 MONALEESA-7에서, 베이스라인보다 증가된 QTcF의 평균값은 타목시펜+위약군이 비스테로이드성 아로마타제억제제 (NSAI)+위약군보다 >10ms 만큼 높았다.
위약군에서, 베이스라인보다 60 ms 초과하여 증가한 경우는 타목시펜을 투여받은 환자 90명 중 6명(7%)에서 나타났으며, NSAI를 투여받은 환자에서는 나타나지 않았다. QTcF 간격이 베이스라인으로부터 60ms 초과하여 증가한 경우는 이 약+타목시펜 투여군 87명 중 14명(16%)에서 나타났으며 이 약+NSAI투여군 245명 중 18명(7%)에게서 나타났다.

QT 연장은 NDA/MAA 원본에서 기술된 ribociclib에서 확인된 중요한 위험이다. Ribociclib을 투여한 종양이 있는 환자와 건강한 대상자에서 QTc 간격의 농도- 의존성 변화가 관찰되었다. [SCS Study A2301]. 종양 환자에서 ribociclib 노출과 QT 간격 연장 간의 관계는 NDA/MAA 원본에서 로그 변형된 농도의 선형 혼합 모델을 사용하여 그 특징이 잘 규명되었다 [SCP Study A2301].
업데이트된 PK-QTcF 분석 결과는 병용 파트너가 유의한 공변임을 입증하였다. ribociclib 600 mg 투여시, 정상 상태에서 Cmax 기하 평균에서 추정된 QTcF는 NSAI 또는 fulvestrant와 ribociclib 병용 투여시와 유사하였고, 각각 22.00 ms (90% CI: 20.56, 23.44) 및 23.7 ms (90% CI: 22.31, 25.08) 이었다. 그러나 tamoxifen과 병용 투여시 ribociclib의 추정 평균 QTcF는 상당히 더 높아서 34.7 ms (90% CI: 31.64, 37.78)였다. 병용 파트너의 모델 - 추정된 평균 ΔQTcF 값은 관찰된 자료와 일관되었다 [QT/QTcF Safety Analysis Report Study E2301/F2301-Section 5]. 병용 파트너로써 NSAI 및 fulvestrant의 추정 평균 ΔQTcF 또한 NDA/MAA 원본에 보고된 자료와 일관되었다 [QT/QTcF Safety Analysis Report Study E2301/F2301-Section 5].
연구 E2301에서, tamoxifen plus 위약 하위군의 환자에서 관찰된 평균 ΔQTcF 값은 NSAI plus 위약 하위군의 환자에 비해 약 10 ms 더 높았고, 이는 tamoxifen이 QTcF 연장 효과를 가진다는 것을 암시하였다 [Study E2301-Section 12.3.4.2.1]. Ribociclib 600 mg은 tamoxifen 노출을 약 2 배 증가시켰다. Tamoxifen은 ribociclib 정상 상태 노출 (AUC)을 26.7 %까지 감소시키는 것으로 추정된다. Ribociclib과 NSAI 사이에 명백한 DDI는 관찰되지 않았다.

연구 E2301에서 관찰된 ΔQTcF 및 PK 자료를 기반으로, NSAI 또는 fulvestrant에 비해 tamoxifen plus ribociclib을 투여하는 환자에서 더 높은 ↑QTcF 값을 갖는 것은 tamoxifen의 QTcF 연장 효과에 의한 것일 수 있다. (Section 3.4.1.3.1). ribociclib plus tamoxifen 하위군에서 관찰된 QTcF 값 증가 및 더 높은 ΔQTcF의 불균형을 기반으로, Novartis는 제안된 적응증에 ribociclib와 tamoxifen 병용을 포함할 것을 제안하지 않는다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 약물-약물상호작용(DDI) – 김유경 임상심사위원 검토서 참조

3. 상호작용
1) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물
① CYP3A4 저해제
강력한 CYP3A4 저해제(리토나비르)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장 노출을 3.2배까지 증가시켰다. 강력한 CYP3A 저해제(예: 보세프레비르, 클라리트로마이신, 코니밥탄, 자몽 주스, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르 및 보리코나졸)와의 병용 투여를 피하고 CYP3A를 저해할 가능성이 적은 대체 약물로 병용 투여하는 것을 고려하여야 한다.
만약 이 약과 강한 CYP3A 저해제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 투여 용량을 하루 400mg로 줄인다.
시토크롬 CYP3A 효소를 억제하고 이 약의 혈장 노출을 증가시킬 수 있는 것으로 알려진 자몽이나 자몽 주스의 섭취를 피하는 것이 권장된다.
2) 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물
① CYP3A4 유도제
강력한 CYP3A 유도제(리팜핀)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장 노출을 89%까지 감소시켰다. 강력한 CYP3A 유도제(예: 페니토인, 리팜핀, 카바마제핀, 세인트존스워트St John's Wort(Hypericum perforatum))와의 병용 투여를 피하고 CYP3A를 유도할 수 있는 가능성이 최소한이거나 없는 대체 약물과의 병용 투여를 고려해야 한다.
3) 다른 약에 대한 이 약의 효과
① 좁은 치료 계수를 가지는 CYP3A 기질
미다졸람(민간함 CYP3A4 기질)과 이 약(400mg)의 다회 투여는 미다졸람 단독 투여에 비해 건강한 시험대상자에서 미다졸람 혈장 노출이 3.8배 증가했다. 임상적으로 연관된600mg 용량으로 주어진 이 약은 미다졸람의 AUC를 5.2배 증가시킬 것으로 예측된다. 따라서, 좁은 치료 계수를 가지는 CYP3A 기질과 이 약을 병용 투여 할 때는 주의가 필요하다. 이 약이 다음과 같은 약의 혈장 노출을 증가시킬 수 있기 때문에 좁은 치료 계수를 가지는 민감한 CYP3A 기질(알펜타닐, 사이클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 에베로리무스, 펜타닐, 피모짓, 퀴니딘, 시로리무스, 타크로리무스를 포함하나 이에 국한되지 않음)의 용량 감량이 필요할 수도 있다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
§ **효능효과:** 폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용						
3상	[A2301] MONALEESA-2 진행성 질병에 대한 과거 치료를 받은 적이 없는 호르몬 수용체(HR)-양성, HER2-음성인 진행성 유방암을	3상, 이중맹검, 위약대조	진행성 질병에 대한 과거 치료를 받은 적이 없는 호르몬 수용체(HR)-양성, HER2-음성인 진행성	리보시클립 600mg, 1일 1회, 연속 경구투여	PFS OS ORR CBR	• 유효성 시험군 / 대조군 무진행 생존기간(PFS) 중간값(개월수) (95% CI): 25.3(23.0-30.3) / 16.0(13.4-18.2) 위험비(95% CI): 0.568(0.457-0.704) p-값*: 9.63×10-8 전체 반응률: 42.5(37.2,47. / 28.7(23.9,33.6)

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상시험제목 (번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상환자</th><th>투여용량 및 일정</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td>앓고 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 LEE011과 letrozole 병용 요법에 대한 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조 임상시험</td><td></td><td>유방암을 앓고 있는 폐경 후 여성, 668명(군당 334명)</td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>(ORR)</td><td>8)</td><td></td></tr>
<tr><td>임상적 이득율 (CBR)</td><td>79.9(75.6,84.2)</td><td>73.1(68.3,77.8)</td></tr>
</table>
• 안전성
- 두 치료군 모두에서 다수의 환자들은 적어도 1건의 AE를 경험하였다 (98.5% vs. 97%); Ribociclib + letrozole군에서 가장 흔히 (≥ 30%) 보고된 AE는 호중구감소증(60.8%), 오심(51.5%), 피로감(36.5%), 설사(35%) 및 탈모증(33.2%)이었다.
- Ribociclib + letrozole군에서 가장 흔히 (≥ 20%) 보고된 관련성-의심 AE는 호중구감소증(59.6%), 오심(43.1%), 탈모증(28.4%), 피로감 (27.5%), 설사(21.6%)였다.
</td></tr>
<tr><td colspan="7">§ 효능효과: 폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>[E2301] MONALEESA-7: 호르몬 수용체 양성, HER2 음성, 진행성 유방암이 있는 폐경전 여성의 치료를 위해 tamoxifen + goserelin 또는 비스테로이드성 아로마타제 저해제 (non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI) + goserelin과 병용 투여한 LEE011 vs 위약을 비교 평가하기 위한 제III상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험</td><td>3상, 이중맹검, 위약대조</td><td>호르몬 수용체 양성, HER2 음성, 진행성 유방암, 672명 (시험군 335명, 위약군 337명)</td><td>리보시클립 600 mg, 1일 1회, 연속 경구투여</td><td>PFS
OS
ORR</td><td>
• 유효성
<table>
<tr><th></th><th>이 약+NSAI+고세렐린</th><th>위약+NSAI+고세렐린</th></tr>
<tr><td>무진행 생존기간</td><td>N=248</td><td>N=247</td></tr>
<tr><td>사건(n, %)</td><td>92(37.1%)</td><td>132(53.4%)</td></tr>
<tr><td>중앙값(개월, 95% CI)</td><td>27.5(19.1, NR)</td><td>13.8(12.6, 17.4)</td></tr>
<tr><td>위험비(95% CI)</td><td colspan="2">0.569(0.436-0.743)</td></tr>
<tr><td>전체 반응률*</td><td>N=192</td><td>N=199</td></tr>
<tr><td>측정가능한 질병을 가진 환자(95% CI)</td><td>50.5(43.4, 57.6)</td><td>36.2(29.5, 42.9)</td></tr>
</table>
• 안전성
- E2301 연구에서 내분비요법 및 난소 억제요법과 병용하는 ribociclib의 안전성 프로파일은 tamoxifen 하위군에서 관찰된 ΔQTcF 상승을 제외하고, (CDK4/6 저해제의 알려진 계열 효과인 호중구감소증을 제외한) Grade 3 및 Grade 4 이상반응의 발생률이 낮은 점에서 확인되는 것처럼 수용 가능하였다. Ribociclib + tamoxifen에서 관찰된 QTcF 증가 및 ΔQTcF 상승은 ribociclib + NSAI 하위군보다 주로 tamoxifen 자체의 QT 연장 효과에 기인하였다.
</td></tr>
<tr><td colspan="7">§ 효능효과: 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서, 혹은 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>[F2301] MONALEESA-3 과거 내분비 치료를 받지 않았거나 1차 요법만 받은 호르몬 수용체-양성, HER2-음성, 진행성 유방암이 있는 남성 및 폐경후 여성의 치료에서 fulvestrant와 병용 투여한</td><td>3상, 이중맹검, 위약대조</td><td>과거 내분비 치료를 받지 않았거나 1차 요법만 받은 호르몬 수용체-양성, HER2-음성, 진행성 유방암이 있는 남성 및 폐경후 여성, 484명 (군당 242명)</td><td>리보시클립 600 mg, 1일 1회, 연속 경구투여</td><td>PFS
OS
ORR</td><td>
• 유효성
<table>
<tr><th></th><th>이 약+풀베스트란트</th><th>위약+풀베스트란트</th></tr>
<tr><td>무진행 생존기간</td><td>N=484</td><td>N=242</td></tr>
<tr><td>사건(n, %)</td><td>210(43.4%)</td><td>151(62.4%)</td></tr>
<tr><td>중앙값(개월, 95% CI)</td><td>20.5(18.5, 23.5)</td><td>12.8(10.9, 16.3)</td></tr>
<tr><td>위험비(95% CI)</td><td colspan="2">0.593(0.480~0.732)</td></tr>
<tr><td>p-값a</td><td colspan="2"><0.0001</td></tr>
</table>
• 안전성
- 치료와 관련이 있는 것으로 의심되는 가장 흔한 AE(20% 이상의 발생률 및 빈도 낮은 순으로 나열)는 ribociclib + fulvestrant에 대해 이미 보고된 것과 일치하였다: 호중구감소증, 구역 및 피로
</td></tr>
</table>

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
	ribociclib을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험					- grade 3-4의 AE가 ribociclib + fulvestrant 군 환자의 78.3%에서 위약 + fulvestrant 군 29.5%에서 보고되었고, Ribociclib + fulvestrant 군에서 가장 흔한 Grade 3-4의 AE(발생률 ≥ 5%)는 호중구감소증(42.4%), 호중구수 감소(14.3%), ALT 상승(8.5%), 백혈구수 감소(7.0%), AST 상승(6.0%), 백혈구감소증(5.2%)이었다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• 폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용

- [A2301] 진행성 질병에 대한 과거 치료를 받은 적이 없는 호르몬 수용체(HR)-양성, HER2-음성인 진행성 유방암을 앓고 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 LEE011과 letrozole 병용요법에 대한 무작위배정, 이중-눈가림, 위약-대조 임상시험

① 환자군 분석

- 선정.제외기준:

이 시험에는 과거 진행성 유방암 치료를 위한 전신 항암치료 (호르몬요법과 화학요법 포함) 경험이 없는 HR+, HER2-음성, 재발성 또는 전이성 유방암을 앓고 있는 폐경 후 여성이 참여할 수 있었다. 각 시험기관 실험실에 의해 조직학적 및/또는 세포학적 방법으로 에스트로겐수용체-양성 및/또는 프로게스테론수용체-양성인 유방암으로 확진된 환자가 참여하였다. HER2-음성 유방암 환자는 in situ 잡종형성 (hybridization) 검사에서 음성이거나 IHC 상태가 0, 1+ 또는 2+ 상태로 정의되었다. 만약 IHC가 2+라면, 각 시험기관실험실에서 실시한 in situ 잡종형성(hybridization) (FISH, CISH 또는 SISH) 검사의 결과가 음성일 것이 요구되었다. 측정가능한 질병 (RECIST 1.1 기준에 따라 측정 가능한 병변이 1개 이상) 상태이거나 우세한 용해성 골병변이 적어도 1개 존재하는 환자가 참여하였다. 적절한 골수 기능과 장기 기능을 가지며 ECOG 수행상태가 0 또는 1인 환자가 참여 가능하였다.
유방암 치료를 위해 (선행) 보조화학요법을 받은 적이 있는 환자가 적합하였다. 만약 과거의 (선행) 보조화학요법에 letrozole이나 anastrozole이 포함된 경우, 해당 요법 완료 시점으로부터 무-질병 기간이 12개월보다 길어야 했다. 무작위배정 이전에 진행성 질병 치료를 위해 letrozole이나 anastrozole을 14일 이하 기간 동안 투여한 환자는 참여가능하였다. 과거 (선행) 보조화학요법이 있는 경우, 무작위배정으로부터 적어도 반감기 5배 기간 또는 7일 중 보다 더 긴 시간 이전에 중단되었을 것이 요구되었다.

- 등록된 환자: 군간 차이를 나타내지 않음

이 시험 환자 연령의 중앙값은 62세였다 (범위: 23-91세). 참가 가능 연령의 상한치는 없었다. 시험 환자들은 HR-양성, HER2-음성인 진행성 유방암 환자 전체에 대한 대표성이 있었다. 시험의 선정기준에 따르면, 모든 환자는 ECOG 활동상태 점수가 0 또는 1일것이 요구되었다 (표 3-1).
베이스라인 질병 특성은 두 치료군 간에 적절한 균형을 이루었다. 예후 인자와 위험군은 균등하게 분포하였다. 시험 환자들은 HR-양성, HER2-음성인 진행성 유방암 환자 집단에 대한 대표성이 있었다 (표 3-2).
거의 모든 환자들은 시험 등록 시점에 병기IV 질병을 갖고 있었으며 예외적으로 병기 III 질병은 3명에서 보고되었다. 대략적으로, 3개 이상의 전이부위를 갖는 환자는 1/3 (34.0%)에 해당하였고 대다수 환자들은 골 전이 (73.4%) 및/또는 내장 전이 (58.8%)를 보고하였으며 등록 시에 골 전이만 있었던 환자 비율은 22.0%였다. 환자 중 3/4 (75%)에서, 시험 등록 시의 환자 질병은 측정가능한 상태였다.
두 치료군은 과거 항암요법에 관해 적절한 균형을 보였다. 전체적으로, 선행 화학요법 또는 수술 후 보조요법 조건으로 화학요법을 실시한 환자 비율은 46.6%였고 이 시험 등록 전에 선행/보조화학요법 조건에서 항호르몬 치료를 받았던 환자 비율은 51.3%였다 (표 3-3).

② 유효성

- PFS

<1차 분석>
시험자 평가에 의한 PFS는 ribociclib+letrozole군에서 유의하게 더 길었고 이 치료군에서 PFS 중앙값은 도달되지 않았고(95% CI: 19.3-NE), 위약+letrozole군에서는 14.7개월(95% CI: 13.0-16.5)이었다. 이는 사망 또는 진행 위험의 감소가 44%로 추정된 것과 일맥상통한다 (위험비0.556; 95% CI: 0.429-0.720; 층화 로그-순위 p=3.29x10-6

표 3-10 Kaplan-Meier 법을 이용한 시험자 평가 및 독립 중앙 BIRC 평가에 따른 PFS 분석 – 임상시험 A2301 (FAS)

	Investigator review		BIRC review	
Category	Ribociclib plus letrozole N=334	Placebo plus letrozole N=334	Ribociclib plus letrozole N=334	Placebo plus letrozole N=334
Number of events - n (%)	93 (27.8)	150 (44.9)	50 (15.0)	72 (21.6)
Progression	89 (26.6)	150 (44.9)	46 (13.8)	72 (21.6)
Death[1]	4 (1.2)	0	4 (1.2)	0
Number censored - n (%)	241 (72.2)	184 (55.1)	284 (85.0)	262 (78.4)
Percentiles (95% CI)				
25th	11.1 (9.2, 13.1)	7.2 (5.6, 9.1)	22.9 (15.0,22.9)	14.5 (10.8, NE)
50th	NE (19.3, NE)	14.7 (13.0, 16.5)	22.9 (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th	NE (NE, NE)	21.0 (21.0, NE)	22.9 (NE, NE)	NE (NE, NE)
Kaplan-Meier estimate (95% CI)				
Month 6	85.8 (81.4, 89.2)	77.1 (72.1, 81.4)	91.8 (88.1, 94.4)	83.8 (79.1, 87.5)
Month 12	72.8 (67.3, 77.6)	60.9 (55.1, 66.2)	84.5 (79.7, 88.3)	77.3 (71.9, 81.9)
Month 18	63.0 (54.6, 70.3)	42.2 (34.8, 49.5)	80.7 (74.8, 85.4)	68.1 (59.6, 75.2)
P-value ribociclib vs. Placebo[2]	**3.29×10^{-6}**		**0.002**	
Hazard ratio (95% CI) ribociclib vs. Placebo[3]	**0.556 (0.429, 0.720)**		**0.592 (0.412, 0.852)**	

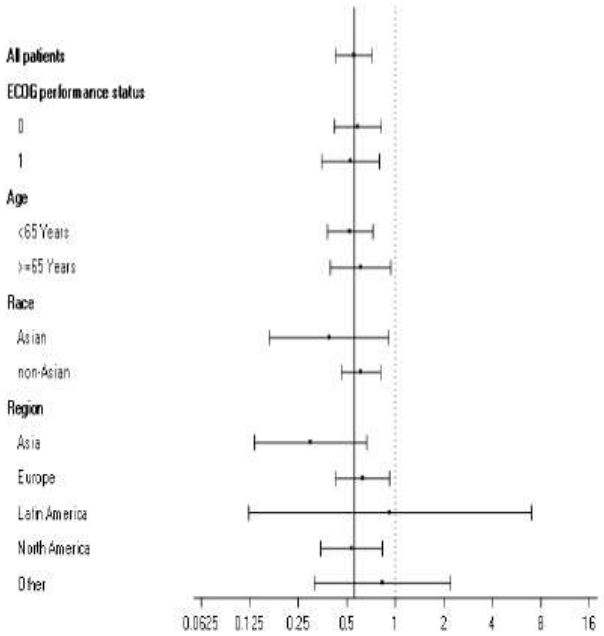
중앙 BIRC 검토에 의거한 PFS 분석결과는 이러한 1차 분석의 강건성을 확인해주었다; 상대적 위험감소 40.8% (HR 0.592; 95% CI: [0.412, 0.852]; 단측성 p값=0.002).

<2차 분석>
임상 이익은 다음의 형태로 위약 plus letrozole에 비해 지속적으로 명백하다:
• 연구자별 1 차 결과 변수 PFS에 대한 ribociclib plus letrozole 투여에서 유리한 43.2 % 위험 감소 (HR 0.568; 95% CI: 0.457, 0.704; p=9.63×10-8) (Table 1-2). 위험 비율의 이러한 감소는 위약 plus letrozole을 투여하는 환자의 16.0 개월에서 ribociclib plus letrozole 투여 환자에서 25.3 개월로 PFS 중앙값의 임상적으로 의미있는 9.3- 개월 연장 (1.6-배 증가에 해당)으로 해석된다.

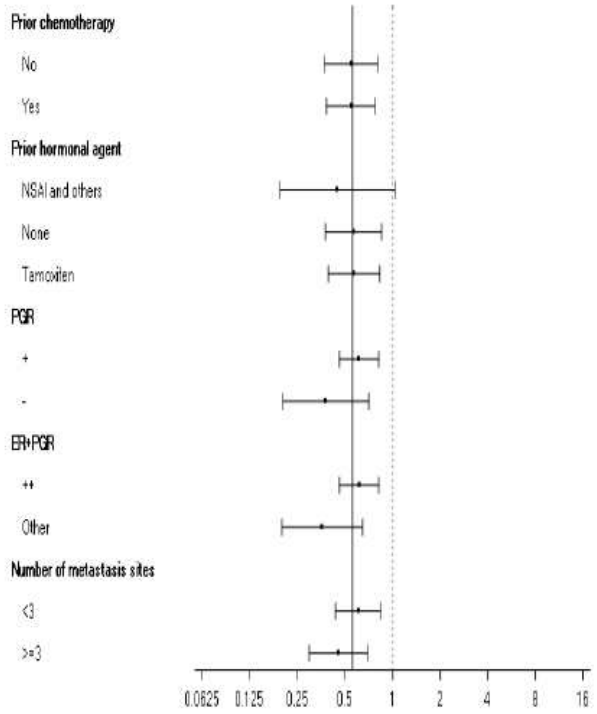
표 1-2 연구자별 PFS 분석 (완전 분석 세트)

	Interim PFS analysis: 29-Jan-2016 data cut-off		Updated PFS analysis: 02-Jan-2017 data cut-off	
Progression-free survival (PFS)	Ribociclib plus letrozole N=334	Placebo plus letrozole N=334	Ribociclib plus letrozole N=334	Placebo plus letrozole N=334
Number of PFS events – n (%)	93 (27.8)	150 (44.9)	140 (41.9)	205 (61.4)
Progression	89 (26.6)	150 (44.9)	135 (40.4)	204 (61.1)
Death before progression	4 (1.2)	0	5 (1.5)	1 (0.3)
Censored – n (%)	241 (72.2)	184 (55.1)	194 (58.1)	129 (38.6)
Median PFS (mo) (95% CI)	**NR (19.3, NE)**	**14.7 (13.0, 16.5)**	**25.3 (23.0, 30.3)**	**16.0 (13.4, 18.2)**
Improvement in median PFS (mo)	**NE**		**9.3**	
Hazard ratio (95% CI)	**0.556 (0.429, 0.720)**		**0.568 (0.457, 0.704)**	

Figure 11-3 Forest plot of PFS based on Investigator review (FAS)



	Hazard ratio (95% CI)	Ribociclib events n/N (%)	Placebo events n/N (%)
All patients	0.556(0.429, 0.720)	93/334(28%)	150/334(45%)
ECOG performance status			
0	0.588(0.422, 0.820)	57/205(28%)	91/202(45%)
1	0.528(0.348, 0.801)	36/129(28%)	59/132(45%)
Age			
<65 Years	0.523(0.378, 0.723)	59/184(32%)	98/189(52%)
>=65 Years	0.608(0.394, 0.937)	34/150(23%)	52/145(36%)
Race			
Asian	0.387(0.166, 0.906)	10/28(36%)	14/23(61%)
non-Asian	0.607(0.459, 0.804)	81/281(29%)	125/287(44%)
Region			
Asia	0.298(0.134, 0.662)	9/35(26%)	20/33(61%)
Europe	0.625(0.424, 0.921)	43/150(29%)	63/146(43%)
Latin America	0.928(0.123, 6.988)	2/7(29%)	2/7(29%)
North America	0.532(0.343, 0.827)	31/108(29%)	56/121(46%)
Other	0.827(0.314, 2.182)	8/34(24%)	9/27(33%)



	Hazard ratio (95% CI)	Ribociclib events n/N (%)	Placebo events n/N (%)
Prior chemotherapy			
No	0.548(0.373, 0.806)	41/188(22%)	72/189(38%)
Yes	0.548(0.384, 0.780)	52/146(36%)	78/145(54%)
Prior hormonal agent			
NSAI and others	0.448(0.193, 1.038)	10/30(33%)	13/23(57%)
None	0.570(0.380, 0.854)	38/159(24%)	62/163(38%)
Tamoxifen	0.570(0.393, 0.826)	45/145(31%)	75/148(51%)
PGR			
+	0.614(0.460, 0.821)	75/271(28%)	118/278(42%)
-	0.379(0.203, 0.706)	16/55(29%)	29/49(59%)
ER+PGR			
++	0.616(0.461, 0.823)	75/269(28%)	118/277(43%)
Other	0.358(0.198, 0.647)	18/65(28%)	32/57(56%)
Number of metastasis sites			
<3	0.607(0.437, 0.845)	58/220(26%)	92/221(42%)
>=3	0.456(0.298, 0.700)	35/114(31%)	58/113(51%)

- OS

<1차 분석>
시험 추적관찰 기간 (무작위배정 – 데이터 마감일) 중앙값은 15.3개월이었다. 사전에 계획된 대로, PFS상의 혜택이 통계적으로 유의하였기 때문에 전체 생존기간(OS)을 공식적으로 검정하였다. 데이터 마감 시점에 보고된 사망 사건이 총 43건에 불과하여, OS 데이터의 성숙도는 낮았으며 분석 결과는 통계적 유의성을 위한 사전-정의된 역치를 넘지 못하였다 (HR 1.128; 95% CI: 0.619, 2.055; 단측성 p값=0.653). 어느 치료군에서도 OS 중앙값에 도달하지 못하였다. 추정 12개월 생존율은 ribociclib+letrozole군에서 94.4% (95% CI: 91.2, 96.4), 위약+letrozole군에서 95.0% (95% CI: 92.0, 96.9)이었다 (표 3-14 및 그림 3-3).

<2차 분석>
연구 A2301 임상 연구 계획서에 따라, 116 건의 사망이 관찰된 (29 % 정보 분율) 2017 년 1 월 2 일 자료 마감일 까지의 2 차 OS 중간 분석이 실시되었다. (원본 제출 자료를 기반으로 한 PFS 중간 분석 대비 추가 11 개월 추적 조사에 해당).
전체 생존율 자료는 ribociclib plus letrozole과 위약 plus letrozole arms에서 각각 환자의 15.0 % 및 19.8 % 사망이 보고되어 불충분한 상태로 지속되고 (Table 1- 1), 결과 (HR 0.746; p=0.059) 또한 사전 규정한 중단 한계를 넘지 않았다.

표 1-1 OS 분석 (전체 분석 세트)

	First OS interim analysis: 29-Jan-2016 data cut-off		Second OS interim analysis: 02-Jan-2017 data cut-off	
	Ribociclib plus letrozole	Placebo plus letrozole	Ribociclib plus letrozole	Placebo plus letrozole
Overall survival (OS)	**N=334**	**N=334**	**N=334**	**N=334**
Number of events – n (%)	23 (6.9)	20 (6.0)	50 (15.0)	66 (19.8)
Censored – n (%)	311 (93.1)	314 (94.0)	284 (85.0)	268 (80.2)
Median OS (mo) (95% CI)	**NR (NE, NE)**	**NR (NE, NE)**	**NR (NE, NE)**	**33.0 (33.0, NE)**
Hazard ratio (95% CI)	**1.128 (0.619, 2.055)**		**0.746 (0.517, 1.078)**	
p-value	0.653		0.059	
Kaplan-Meier OS estimate (%) (95% CI)				
12 months	94.4 (91.2, 96.4)	95.0 (92.0, 96.9)	94.2 (91.0, 96.2)	94.8 (91.7, 96.7)
18 months	91.0 (85.4, 94.6)	91.3 (85.0, 95.1)	92.0 (88.4, 94.5)	90.7 (87.0, 93.4)
24 months			86.7 (82.3, 90.0)	84.8 (80.2, 88.4)
30 months			80.2 (73.6, 85.2)	69.2 (59.4, 77.0)

CI Confidence interval; NE Not estimable; NR Not reached
Source: OS IA 2-Appendix 1-Table 1-2 and [Study A2301-Table 11-12]

- ORR

Ribociclib과 letrozole을 함께 투여한 시험대상자의 40.7%(95% CI: 35.4, 46.0)에서 시험자 평가에 의한 객관적 반응이 관찰되었고 위약+letrozole 군에서는 이런 시험대상자의 비율이 27.5% (95% CI: 22.8, 32.3)였다. 이 차이는 통계적으로 유의하였다 (단측성 p값=1.55×10관찰된 CBR 역시 ribociclib+letrozole 군에서 79.6%로 위약+letrozole 군의 72.8%에 비해 우수했다(단측성 p값=0.018). -4).

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

시험약 투여기간은 두 치료군 간에 유사하였다. 시험약에 대한 노출기간 중앙값도 두 치료군에서 유사하였다: ribociclib+letrozole군에서 13.0개월 (범위 0-23개월), 위약+letrozole군에서 12.4개월 (범위 0-22개월) (표 3-7). 상대 용량강도(RDI) 중앙값은 ribociclib 투여 환자와 위약 투여 환자에서 각각 87.5%와 100%였다. Letrozole에 대한 노출은 두 치료군에서 동일하였고 이는 letrozole의 RDI에 의해 뒷받침된다 (두 군 모두에서 100%) (표 3-8).

- 안전성 요약

• 임상시험 A2301에서 이상반응(AE, 모든 등급)은 ribociclib + letrozole 투여군 시험대상자에서 더 높은 비율(letrozole 단독 투여와 10% 이상의 발생률 차이)로 발생하였고 다음을 포함하였다:

Hematological AEs	Non-hematological AEs
• Neutropenia (+56.6%)	• Nausea (+23.0%)
• Neutrophil count decreased (+18.0%)	• Alopecia (+17.7%)
• White blood cell count decreased (+17.4%)	• Vomiting (+13.8%)
• Anaemia (+13.8%)	• Diarrhoea (+12.9%)
• Leukopenia (+12.9%)	• Alanine aminotransferase increased (+11.7%)
	• Aspartate aminotransferase increased (+11.4%)

임상시험 A2301의 병용요법 취합 데이터세트에서 최소 한 가지 이상의 이상반응을 경험한 시험대상자는 ribociclib + letrozole 투여군에서 98.5%인 반면 위약 + letrozole 투여군에서는 97.0% 였다(표 2-1). 시험치료와 관련이 있다고 시험자가 판단한 이상반응의 대다수는 ribociclib + letrozole 투여군 시험대상자의 95.5%에서 보고된 반면 위약 + letrozole 투여군에서는 시험대상자의 75.5%에서 보고되었다. 3등급 및 4등급 이상반응을 ribociclib + letrozole 투여군에서 각각 시험대상자의 66.2% 및 15.0%가 경험한 반면 위약 + letrozole 투여군에서는 각각 시험대상자의 31.8% 및 0.9%가 경험하였다.

- 치료중단 및 용량조절

감량과 투여 일시중단은 위약보다 ribociclib에서 더 빈번하였고 ribociclib을 적어도 1회 감량해야 했던 환자 비율은 53.9% (1회 감량을 필요로 했던 33.2%와 2회 감량을 필요로 했던 19.2%)이었고 ribociclib을 적어도 1회 일시중단해야 했던 환자 비율은 77%였다 (대부분은 3회 이상의 일시중단을 함). 이러한 ribociclib의 감량과 일시중단은 일차적으로 AE에 기인하였다 (표 3-9).
임상시험 A2301에서 투여 일시중단을 초래한 이상반응은 '혈액 및 림프계 장애' (41.0%), '검사수치 이상' (21.0%) 및 '위장관 장애' (15.0%) SOC에서 가장 빈번하게 발생하였다 (표 2-22).
투여 일시중단을 필요로 하는 가장 빈번하게 발생한 '혈액학적' 이상반응 (5.0% 초과 발생률)은 호중구감소증 (39.2%), 호중구수 감소 (11.7%) 및 백혈구수 감소 (5.1%)이었고 가장 빈번하게 보고된 '비혈액학적' 이상반응은 구토 (6.0%), 오심 (5.4%) 및 ALT 상승 (5.1%) 이었다 (표 2-22). Ribociclib + letrozole 투여군에서 투여 일시중단을 필요로 하는 가장 빈번하게 보고된 이상반응 (위약 + letrozole 투여군에 비해 10% 이상의 발생률 차이)은 호중구감소증 (+38.6%) 및 호중구수 감소 (+11.7%)의 혈액학적 이상반응이었다.

- 사망

임상시험 A2301에서 전반적으로 사망은 ribociclib + letrozole 투여군에서 23명(6.9%) 및 위약 + letrozole 투여군에서 19명 (5.8%)이 보고하였다 [SCS-Appendix 1 Table 3.6a]. Ribociclib + letrozole 투여군에서 보고된 23건의 사망 중에서 18건 (5.4%)은 기저 암 때문이었고 5건 (1.5%)은 다음의 이상반응 때문이었다:
• 한 건의 돌연사 및 사인 불명의 사망이 시험치료 최종 투여 30일 이내에 발생하였다.
• 한 명의 시험대상자가 21일 동안 투여 받다가 (첫 16일 동안은 ribociclib 200 mg을 잘못 투여했음), 임상 진행으로 중단하였고 시험치료 최종 투여 40일 후에 심장마비로 사망하였다.
• 남은 2건의 사망은 시험치료 최종 투여 후 각각 186일 및 299일에 발생한 간부전 및 급성 호흡정지 때문이었다.

• 폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용

- [E2301] 호르몬 수용체 양성, HER2 음성, 진행성 유방암이 있는 폐경전 여성의 치료를 위해 tamoxifen + goserelin 또는 비스테로이드성 아로마타제 저해제(non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI) + goserelin과 병용투여한 LEE011 vs 위약을 비교 평가하기 위한 제III상, 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험

① 환자군 분석

- 주요 선정기준 :

본 연구에 등록한 인구군은 진행성 유방암에 대한 사전 호르몬 요법을 받지 않았고 약물이 의도하는 내분비 요법에 적합한 HR- 양성, HER2- 음성인, 국소적으로 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 전 또는 전후 여성이라는 표적 인구군을 반영하였다. 또한 진행성 유방암에 대해 1 line까지 화학 요법을 하고 무작위 배정 적어도 28일 이전에 이 요법을 중단한 여성은 포함하였다.

- 등록된 환자 : 군간 차이를 나타내지 않음

환자의 평균 연령은 44 세로 (범위: 25 ~ 58 세), 연구 선정 기준에서 규정한 연령 제한 이내였다 (Table 3-1). 모든 환자는 위약 arm의 1 명과 baseline ECOG PS를 결측한 6 명의 환자 (각 치료 arm에서 3 명씩)를 제외하고, baseline ECOG 활동도가 0 또는 1이었다, 이 환자의 ECOG 상태는 baseline 평가로써 무작위 배정일에 2였지만, 적합성을 평가하는 screening 동안 ECOG 상태는 1로 기록되었다. 전체적으로, 672 명의 환자가 30 개국 205 기관에서 등록되어, 연구에 참여한 국가 및 지역을 반영하는 광범위한 인종 및 민족을 나타내었다. ribociclib plus NSAI 및 ribociclib plus tamoxifen 하위 인구군 모두에서, ribociclib plus tamoxifen을 투여한 환자에 비해 상대적으로 더 높은 수의 아시아 인종 환자가 ribociclib plus NSAI를 투여한 것을 제외하고는 인구 통계학적 특징 또한 균형을 잘 이루었다. (33.5 % vs.18.1 %) [Study E2301-Table 14.1- 3.1a]. 전체적으로, 연구는 ribociclib arm에 29.5 %의 아시아 환자와 위약 치료 arm에서 29.4 %를 포함하였다 (Table 3-1). Baseline 질환 특징은 질환 정도 및 위치 면에서 두 치료 arms 간에 균형을 잘 이루었다. (Table 3-2). 2 명을 제외한 모든 환자가 (국소적으로 진행성 질환을 갖는 환자 각 arm에 1 명씩), 재발된 전이성 질환 연구를 시작하였다 (Table 3-2). 등록한 모든 환자 중에서, 40.2 %가 새로운 전이성 질환이었고 환자의 약 1/3이 (35.2 %) 전이 부위가 3 군데 이상이었다. 환자의 약 1/4이 (23.7 %) 골전이만 있는 전이성 질환이었다. 반 이상의 환자 (56.7 %)가 전이성 내장 질환이 있었다. 모든 환자는 HR-양성, HER2 음성 질환을 갖고 있었다. 환자 대부분은 (n = 404; 60.1 %) 사전에 어떠한 종양- 보조/ 보조 내분비 요법을 받지 않았다 (Table 3-3). 사전에 종양- 보조/ 보조 내분비 요법을 받은 환자에서 (n=268, 39.9 %), tamoxifen이 가장 흔히 사용된 제제였고 (39.1 %), 종양 대부분은 요법 종료 12 개월 또는 그 이내에 진행되었다 [Study E2301-Table 14.1- 3.10].

표 3-7 층화 인자 별 무작위 배정– 연구 E2301 (전체 분석 세트)

Stratification factor at randomization	Ribociclib 600 mg N = 335 n (%)	Placebo N = 337 n (%)	All patients N = 672 n (%)
Lung and/or liver metastases			
Yes	171 (51.0)	173 (51.3)	344 (51.2)
No	164 (49.0)	164 (48.7)	328 (48.8)
Prior chemotherapy for advanced disease			
Yes	60 (17.9)	60 (17.8)	120 (17.9)
No	275 (82.1)	277 (82.2)	552 (82.1)
Endocrine combination partner			
NSAI and goserelin	245 (73.1)	248 (73.6)	493 (73.4)
Tamoxifen and goserelin	90 (26.9)	89 (26.4)	179 (26.6)

Strata as entered in the IRT during randomization
Source: [Study E2301-Table 14.1-1.4]

② 유효성

- PFS

위약에 비해 ribociclib arm에서 사망 또는 진행 위험율의 상대적 위험 감소 추정치는 44.7 %로 (HR = 0.553; 95% CI: 0.441, 0.694) 단측 2.5 % 유의 수준에서 통계적으로 유의하였다 (p = 9.83×10-8) (Table 3-12) 및 [Study E2301-Section 11.4.1.1].
연구자 평가에 따른 PFS 중앙값은 위약 arm (13.0 개월; 95% CI: 11.0, 16.4)에 비해 ribociclib arm (23.8 개월; 95% CI: 95% CI: 19.2, NE)에서 더 길었다. ribociclib arm에서는 131 건의 PFS 반응이 있었고 (39.1 %) 위약 arm에서는 187 건의 반응이 있었다 (55.5 %).

표 3-12 지역 연구자 평가에 따른 PFS (전체 분석 세트)

Category	Ribociclib 600 mg N = 335	Placebo N = 337
Number of events - n (%)	**131 (39.1)**	**187 (55.5)**
Progression	128 (38.2)	183 (54.3)
Death[1]	3 (0.9)	4 (1.2)
Number censored - n (%)	**204 (60.9)**	**150 (44.5)**
p-value ribociclib vs. placebo[2]	**9.83×10^{-8}**	
Hazard ratio (95% CI) ribociclib vs. placebo[3]	**0.553 (0.441, 0.694)**	
Percentiles (95% CI)		
25th	10.6 (7.4, 12.8)	5.6 (3.6, 7.2)
Median	23.8 (19.2, NE)	13.0 (11.0, 16.4)
75th	NE (27.5, NE)	NE (24.2, NE)

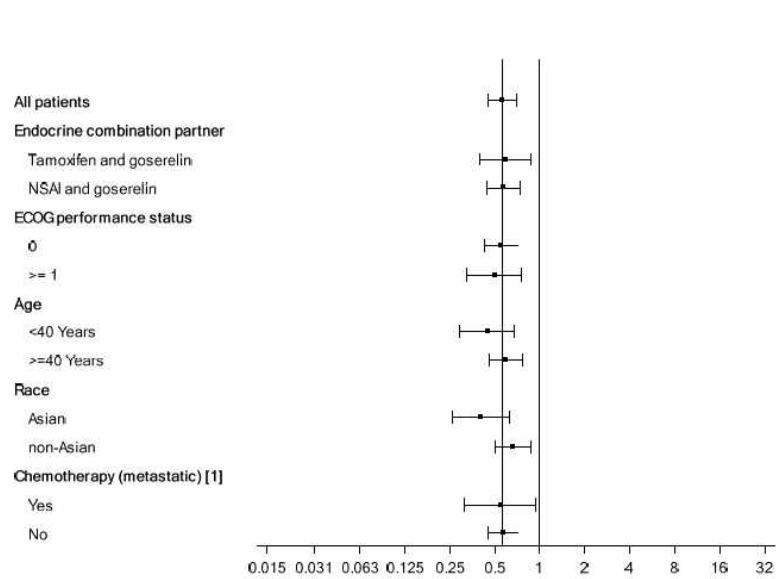
무작위 배정된 환자의 약 40 %의 영상 자료를 (n = 267) Section 1.1.4.2에 기술된, BIRC 철저한 감사를 기반으로 한 접근법을 사용하여 검토하였다. 100 % BIRC 검토가 실시되어야만 하는지 여부를 결정하기 위해 사용된 두 방법은 NCI 법 [Study E2301-Table 14.2-1.3] 및 PhRMA 법이었다 [Study E2301-Table 14.2-1.4]. NCI 법 HR 추정치는 0.465 였고 (90% CI: 0.36, 0.61), PhRMA 법을 기반으로 한 초기 및 후기 차이의 변별 불일치 비율은 각각 10.5 % 및 -14.7 %이었다. 이러한 결과를 기반으로, 모든 환자 자료의 전체 BIRC 리뷰에 대한 사전 규정된 동기는 충족되지 않았고, 따라서 전체 BIRC 리뷰는 실시되지 않았다 (더 세부 사항은 [Study E2301-Appendix 16.1.9] 및 [Study E2301-Section 9.7.5.2] 참조).
1 차 분석의 강건함은 중앙 BIRC 리뷰에 따른 PFS 분석 결과에 의해 확증되었다. BIRC 리뷰에 따른 PFS 분석 결과 상대 위험 감소는 ribociclib arm에 유리한 57 % 였고 (HR = 0.427; 95% CI: 0.288, 0.633), 이는 연구자가 평가한 PFS (Table 3-13) 및 [Study E2301-Section 11.4.1.2] 결과를 입증하였다.

<사용한 내분비요법제에 따른 하위군 분석>

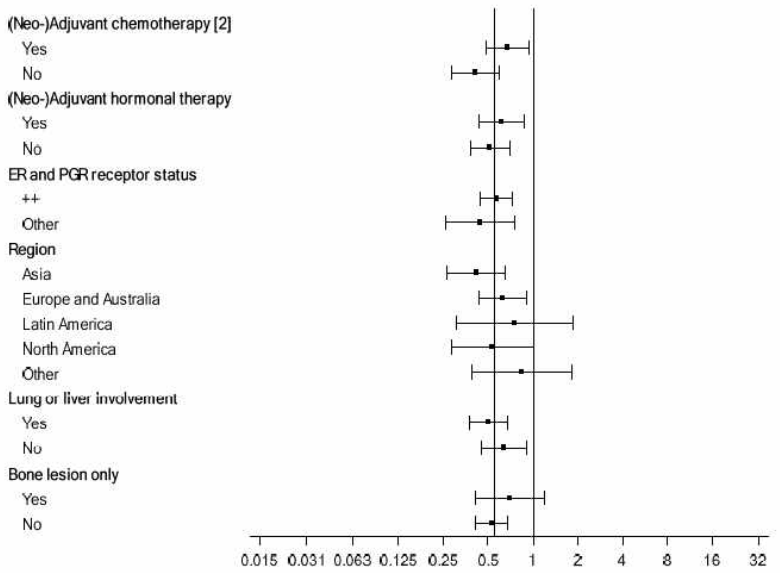
	Combination partner: NSAI and goserelin		Combination partner: tamoxifen and goserelin	
	Ribociclib 600 mg N=248	Placebo N=247	Ribociclib 600 mg N=87	Placebo N=90
Number of events – n (%)	**92 (37.1)**	**132 (53.4)**	**39 (44.8)**	**55 (61.1)**
Progression	92 (37.1)	129 (52.2)	36 (41.4)	54 (60.0)
Death [1]	0	3 (1.2)	3 (3.4)	1 (1.1)
Number censored – n (%)	**156 (62.9)**	**115 (46.6)**	**48 (55.2)**	**35 (38.9)**
Hazard ratio (95% CI) ribociclib vs. placebo [2]	**0.569 (0.436, 0.743)**		**0.585 (0.387, 0.884)**	
Percentiles (95% CI)				
25th percentile	11.0 (7.5, 13.0)	3.8 (3.3, 7.2)	7.5 (3.9, 12.8)	7.4 (5.6, 9.0)
Median	27.5 (19.1, NE)	13.8 (12.6, 17.4)	22.1 (16.6, 24.7)	11.0 (9.1, 16.4)
75th percentile	NE (27.5, NE)	NE (24.2, NE)	24.7 (23.0, NE)	19.4 (16.9, NE)

내분비 병용 파트너로써 NSAI를 투여한 환자에서, 진행/ 사망 위험율에서 43.1 % 상대 위험 감소가 관찰되었으며 (HR = 0.569; 95% CI 0.436, 0.743) PFS 중앙값이 13.7- 개월 연장되었다 . PFS 중앙값은 **ribociclib 및 위약 arms에서 각각 27.5개월 (95% CI: 19.1, NE) 및 13.8 개월 (95% CI: 12.6, 17.4) 이었다** (Table 3-22). K-M PFS 곡선은 2개월에서 조기 분기하였고 이는 ribociclib arm에서 유리한 조기의 일관된 분리를 암시하였다 (Figure 3-10). 이러한 경향은 전체 인구군에서 관찰된 바였다 (Figure 3-1). 이러한 결과는 [Study A2301]에서 관찰된 것과 유사하며, ribociclib plus letrozole arm에서 유리한 연구자 평가에 따른 1 차 PFS 결과 변수의 44.4% 위험 감소 추정치가 명백하였다 (HR=0.556, 95% CI: [0.429, 0.720]; 단측 p-value=3.29×10-6).

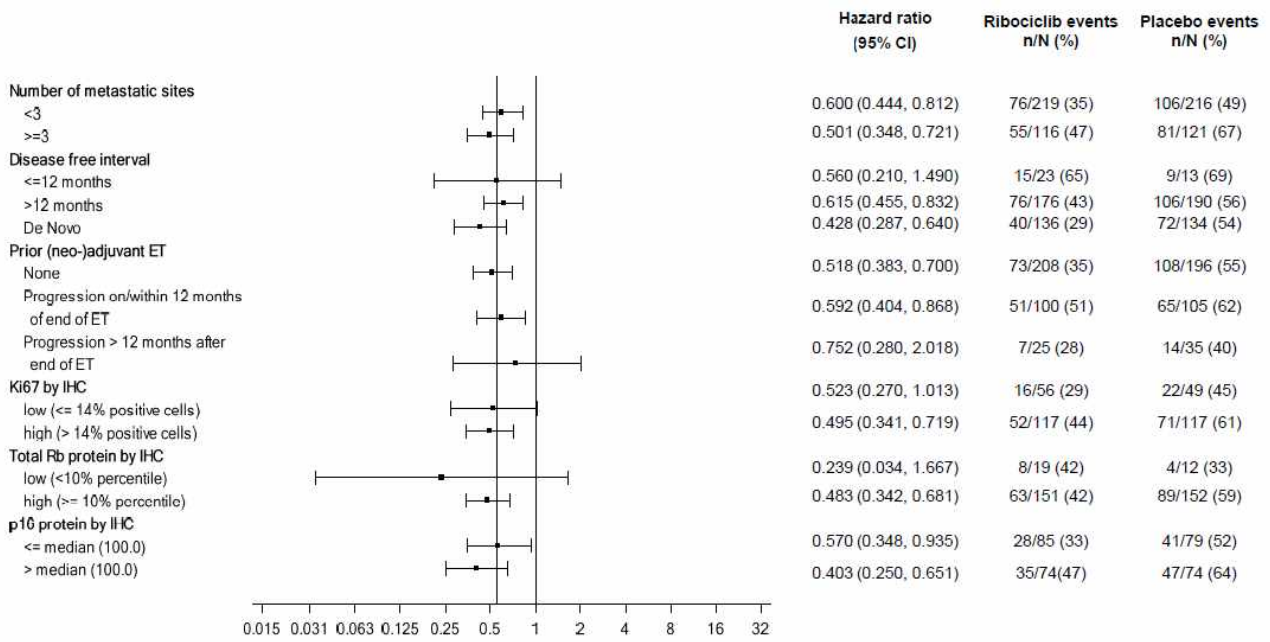
내분비 병용 파트너로써 tamoxifen를 투여한 환자에서, 진행/ 사망에 대한 위험율에서 41.5 % 상대 위험 감소가 관찰되었으며 (HR = 0.585; 95% CI 0.387, 0.884) ribociclib arm에서 유리한 PFS 중앙값의 11.1 개월 연장이 있었다. PFS 중앙값은 **ribociclib arm에서 22.1 개월이었고 (95% CI: 16.6, 24.7) 위약 arm에서 11.0 개월**이었다 (95% CI: 9.1, 16.4) (Table 3-22). K-M 곡선의 분리는 NSAI 군 환자에서 보다 tamoxifen 투여 환자에서 나중에 발생하였다 (Figure 3-11).



	Hazard ratio (95% CI)	Ribociclib events n/N (%)	Placebo events n/N (%)
All patients	0.553 (0.441, 0.694)	131/335 (39)	187/337 (55)
Endocrine combination partner			
Tamoxifen and goserelin	0.585 (0.387, 0.884)	39/87 (45)	55/90 (61)
NSAI and goserelin	0.569 (0.436, 0.743)	92/248 (37)	132/247 (53)
ECOG performance status			
0	0.549 (0.417, 0.721)	87/245 (36)	134/255 (53)
>= 1	0.495 (0.320, 0.765)	43/87 (49)	51/79 (65)
Age			
<40 Years	0.443 (0.293, 0.671)	42/98 (43)	61/88 (69)
>=40 Years	0.590 (0.449, 0.777)	89/237 (38)	126/249 (51)
Race			
Asian	0.401 (0.258, 0.625)	33/99 (33)	62/99 (63)
non-Asian	0.657 (0.492, 0.877)	84/200 (42)	112/213 (53)
Chemotherapy (metastatic) [1]			
Yes	0.547 (0.314, 0.954)	22/47 (47)	29/47 (62)
No	0.566 (0.443, 0.724)	109/288 (38)	158/290 (54)



	Hazard ratio (95% CI)	Ribociclib events n/N (%)	Placebo events n/N (%)
(Neo-)Adjuvant chemotherapy [2]			
Yes	0.681 (0.484, 0.957)	64/138 (46)	76/138 (55)
No	0.413 (0.284, 0.603)	45/150 (30)	82/152 (54)
(Neo-)Adjuvant hormonal therapy			
Yes	0.624 (0.440, 0.886)	58/127 (46)	79/141 (56)
No	0.518 (0.383, 0.700)	73/208 (35)	108/196 (55)
ER and PGR receptor status			
++	0.574 (0.446, 0.739)	105/286 (37)	149/286 (52)
Other	0.444 (0.258, 0.765)	26/49 (53)	38/51 (75)
Region			
Asia	0.419 (0.266, 0.659)	33/92 (36)	56/88 (64)
Europe and Australia	0.631 (0.438, 0.909)	55/136 (40)	75/139 (54)
Latin America	0.758 (0.308, 1.862)	12/31 (39)	11/25 (44)
North America	0.537 (0.285, 1.011)	19/47 (40)	27/50 (54)
Other	0.844 (0.392, 1.816)	12/29 (41)	18/35 (51)
Lung or liver involvement			
Yes	0.503 (0.375, 0.677)	75/173 (43)	109/170 (64)
No	0.642 (0.454, 0.907)	56/162 (35)	78/167 (47)
Bone lesion only			
Yes	0.703 (0.414, 1.194)	25/81 (31)	33/78 (42)
No	0.533 (0.415, 0.686)	106/254 (42)	154/259 (59)



- ORR

연구자 평가에 따르면 위약 arm (p = 9.80×10-4)에서 29.7 % (95% CI: 24.8, 34.6)에 비해 ribociclib arm에서 ORR (RECIST v1.1 기반)은 40.9 % (95% CI: 35.6, 46.2)로 관찰되었다. ribociclib arm에서 관찰된 CBR 79.1 % 또한 위약 arm에서 관찰된 69.7 % 보다 더 높았다 (p = 0.002) (Table 3-17).

표 3-17 연구자 평가에 따른 최고 전체 반응 (전체 분석 세트)

	Ribociclib 600 mg N = 335	Placebo N = 337	p-value
Best Overall Response– n (%)			
Complete response (CR)	8 (2.4)	7 (2.1)	
Partial response (PR)	129 (38.5)	93 (27.6)	
Stable disease (SD)	106 (31.6)	120 (35.6)	
Non-CR/Non-PD	60 (17.9)	53 (15.7)	
Progressive disease (PD)	24 (7.2)	52 (15.4)	
Unknown (UNK)	8 (2.4)	12 (3.6)	
Overall Response Rate (ORR) – n (%)	**137 (40.9)**	**100 (29.7)**	**9.80×10^{-4}**
95% CI	(35.6, 46.2)	(24.8, 34.6)	
Clinical Benefit Rate (CBR) – n (%)	**265 (79.1)**	**235 (69.7)**	**0.002**
95% CI	(74.8, 83.5)	(64.8, 74.6)	

- OS

자료 마감일 시점에서 총 사망은 89 건으로 전체 생존율 (Overall survival, OS) 자료는 불충분하였다 (최종 OS 분석을 위해 계획된 252 건 중). ribociclib arm 및 위약 arms에서 각각 43 명 (12.8 %) 및 46 명의 환자가 (13.6 %) 사망하였다. OS 분석 결과는 본 중간 분석 시점에서 사전 규정한 O'Brien Fleming 중단 한계를 넘지 않았다 (단측 층화 log-rank 검사 p = 0.341; HR = 0.916). OS 중앙값은 ribociclib arm에서 도달하지 않았고 위약 arm에서는 29.4 개월이었다 (95% CI: 28.2, NE) (Table 3-16). 생존율 자료 수집이 지속되고 있다.

표 3-16 log-rank 검사, Cox 모델 및 Kaplan-Meier 법을 사용하는 OS 분석 (전체 분석 세트)

Category	Ribociclib 600 mg N=335	Placebo N=337
Number of events - n (%)	**43 (12.8)**	**46 (13.6)**
Number censored - n (%)	292 (87.2)	291 (86.4)
p-value ribociclib vs. placebo[1]	0.341	
Hazard ratio (95% CI) ribociclib vs. placebo [2]	0.916 (0.601, 1.396)	
Percentiles (95% CI)		
25th	NE (23.4, NE)	28.2 (22.2, NE)
Median	NE (NE, NE)	29.4 (28.2, NE)
75th	NE (NE, NE)	NE (29.4, NE)

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

전체적으로, 연구 기간 중 연구 치료에 대한 환자 노출은 (ribociclib plus goserelin plus NSAI 또는 tamoxifen) 적절한 유효성 평가를 하기에 적합하였다.
연구 치료에 대한 노출 지속 기간 중앙값은 ribociclib 군 (15.2 개월; 범위: 0.0 ~ 30.1)에서 위약군에 비해 더 길었다 (12.0 개월; 범위: 0.5 ~ 30.1) (Table 3-8). ribociclib (15.05 개월; 범위: 0.3 ~ 30.1)에 대한 노출은 위약 (11.4 개월; 범위: 0.2 ~ 30.1)에 비해 더 길었고, 치료를 받은 환자 중 214 명 (64.3 %)이 ≥ 12 개월 동안 ribociclib를, 104 명 (31.2 %)이 ≥ 18 개월 동안 ribociclib을 투여하였다.
내분비 파트너 각각에 대한 노출 지속 기간 중앙값은 (letrozole, anastrozole, tamoxifen) ribociclib 군에서 위약 군 대비 더 길었다:
• Letrozole: 15.2 개월 (범위: 0.1 ~ 27.6) vs. 12.8 개월 (범위: 0.5 ~ 30.1)
• Anastrozole: 14.0 개월 (범위: 1.8 ~ 25.3) vs. 9.2 개월 (범위: 0.1 ~ 25.7)
• Tamoxifen: 15.1 개월 (범위: 0.5 ~ 30.1) vs. 10.7 개월 (범위: 0.5 ~ 29.3)
goserelin에 대한 노출 지속 기간 중앙값은 ribociclib 군 (범위: 0 ~ 29.5)에서 14.8 개월이었고 위약군에서 11.0 개월이었다 (범위: 0.5 ~ 29.8) [Study E2301- Table 14.3-1.2.].
Ribociclib과 위약에 대한 상대 용량 강도 (relative dose intensities, RDIs) 중앙값은 각각 94.0 % (범위: 27.9 ~ 104.8) 및 100 % (범위: 33.3 ~ 123.8)였다 (Table 3-9).
병용 파트너 각각에 대한 노출은 goserelin, letrozole, anastrozole, tamoxifen에 대한 RDI 중앙값이 두 군에서 100 %인 것에 의해 입증된 바와 같이 두 치료군에서 유사하였다 [Study E2301-Table 14.3-1.3].

- 안전성 요약

최근 연구에서 관찰된 리보시클립+고서렐린+타목시펜 또는 NSAI 병용의 전체 안전성 프로파일은 위약군 대비 리보시클립군에서 QTcF 연장 비율 증가를 제외하고, 진행성 유방암이 있는 폐경 후 여성에서의 이전 리보시클립 경험과 일치했다. QTcF 연장은 NSAI 하위군 대비 타목시펜 하위군에서 더 빈번하게 발생했다.
리보시클립+고서렐린+타목시펜 또는 NSAI 군에서의 AE에 대한 간략한 요약이 아래에 제시되어 있으며, 상세한 안전성 결과는 [연구 E2301-12.2항]에서 확인할 수 있다. 본 SCS의 이후 항에 있는 안전성 자료는 연구 E2301(NSAI 하위군)과 NSAI 통합 데이터세트에 중점을 두고 있다.

• 호중구감소증, 안면홍조, 호중구 수 감소, 구역, 관절통, 피로, 두통 및 설사가 리보시클립군에서 보고된 가장 흔한 AE였으며, 각각 환자의 20% 이상에서 발생했다. 리보시클립군 환자에서 더 높은 비율(위약군 대비 ≥ 10% 차이)로 보고된 AE는 호중구감소증(+48.7%), 호중구 수 감소(+30.4%), 백혈구감소증(+13.1%), 백혈구 수 감소(+12.5%), 구역(+12.0%), 빈혈(+10.2%)이었다.
• 시험요법과 관련된 것으로 의심되는 이상반응(모든 등급)은 위약군에서의 70.3%와 비교하여 리보시클립군의 92.5%에서 보고되었다. 치료와 관련된 것으로 의심되는 가장 빈번하게 보고된 AE(위약군 대비 차이 10% 이상)는 호중구감소증(+47.2%), 호중구 수 감소(+30.1%), 백혈구감소증(+13.4%), 구역(+12.6%) 및 백혈구 수 감소(+12.5%)였다.
• 3/4등급 AE는 리보시클립군 환자에서 위약군 대비 더 높은 비율로 보고되었다(76.7% vs. 29.7%). 가장 빈번한 3등급 AE(≥ 10%)는 호중구감소증(41.5%)과 호중구 수 감소(26.3%)였다. 위약군에서는 호중구감소증(2.1%)이 가장 빈번하게 보고된 3/4등급 AE였으며, 다른 모든 3/4등급 AE는 환자의 2% 이하에서 보고되었다.

- 치료중단 및 용량조절

위약보다 ribociclib의 감량이 더 빈번하였다; 위약군의 6.3 %에 비해 환자의 35.1 %가 적어도 1 회 감량이 필요하였다. 연구에서 NSAI, tamoxifen, goserelin의 감량은 허용되지 않았다 (Table 3-10 및 [Study E2301-Table 14.3-1.4]).
ribociclib의 투여 중지 또한 위약에서보다 더 빈번하였다; 환자의 76.6 % 가 적어도 1 회 ribociclib 투여 중지가 필요하였다 (3 회 이상 투여 중지를 요하는 환자는 41.7 %). 비교하면, 환자의 37.6 %가 적어도 1 회 위약 투여 중지가 필요하였다 (대개 1 회 또는 2 회 중지) (Table 3-10). ribociclib 및 위약의 감량 및 투여 중지는 주로 AE로 인한 것이었다.
goserelin 및 letrozole 투여 중지 빈도는 ribociclib과 위약군에서 유사하였다. anastrozole 및 tamoxifen 투여 중지는 위약에 비해 ribociclib 군에서 더 높았다 (> 10 % 차이) [Study E2301-Table 14.3-1.4].

표 3-10 감량 그리고/ 또는 투여 중지 발생률 – 연구 E2301 (안전성 세트)

Exposure variable	Ribociclib 600 mg N=335	Placebo N=337
Total number of patients who received the components	**333**	**335**
Reductions-		
Number of reductions		
0	216 (64.9)	314 (93.7)
1	88 (26.4)	15 (4.5)
2	27 (8.1)	6 (1.8)
≥ 3	2 (0.6)	0
Number of patients with at least one dose reduction by reason		
Adverse event	104 (31.2)	17 (5.1)
Dosing error	6 (1.8)	4 (1.2)
Physician decision	10 (3.0)	1 (0.3)
Patient/guardian decision	1 (0.3)	0
Missing	1 (0.3)	0

표 2-10 인과관계와 상관없이 우선 용어별, 용량 조절을 요하는 이상반응(발생률 1.0% 이상 - '통합 리보시클립+NSAI')(안전성 분석대상군)

	Study E2301		Study A2301		Study X2107	Pooled data	
	RIBO+ LET/ANA[1] N=248	PBO+ LET/ANA[1] N=247	RIBO+ LET N=334	PBO+ LET N=330	RIBO+ LET N=47	RIBO+ NSAI[1] N=629	PBO+ NSAI[1] N=577
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	83 (33.5)	11 (4.5)	160 (47.9)	10 (3.0)	7 (14.9)	250 (39.7)	21 (3.6)
Neutropenia	42 (16.9)	1 (0.4)	83 (24.9)	0	2 (4.3)	127 (20.2)	1 (0.2)
Neutrophil count decreased	13 (5.2)	0	28 (8.4)	0	0	41 (6.5)	0
ALT increased	5 (2.0)	2 (0.8)	11 (3.3)	1 (0.3)	1 (2.1)	17 (2.7)	3 (0.5)
Nausea	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (1.8)	1 (0.3)	1 (2.1)	8 (1.3)	2 (0.3)
AST increased	4 (1.6)	0	5 (1.5)	1 (0.3)	0	9 (1.4)	1 (0.2)
Diarrhoea	3 (1.2)	0	6 (1.8)	1 (0.3)	0	9 (1.4)	1 (0.2)
Leukopenia	0	0	7 (2.1)	0	0	7 (1.1)	0
Fatigue	1 (0.4)	0	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (2.1)	6 (1.0)	2 (0.3)

- 사망

2017년 8월 20일 자료 마감일을 기준으로, 66건의 사망이 연구 중 NSAI 하위군에서 보고되었다: 리보시클립군에서 30건(12.1%) 및 위약군에서 36건(14.6%). 두 치료군 모두에서 이들 사망 대부분(리보시클립과 위약군에서 각각 27(10.9%)와 31(12.6%))이 연구 적응증 또는 기저암에 기인했다[SCS 연구 E2301-부록 1, 표 3-4.7].
치료 중 사망(즉, 시험요법 투여 중 또는 마지막 시험요법 투여 후 30일 이내 발생하는 사망)은 환자 6명에서 보고되었다: 리보시클립군에서 1명(0.4%), 위약군에서 5명(2.0%). 6건의 사망 모두 기저 유방암의 진행에 기인했다(표 2-6).

• 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서, 혹은 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용

- [F2301] 과거 내분비 치료를 받지 않았거나 1차 요법만 받은 호르몬 수용체-양성, HER2-음성, 진행성 유방암이 있는 남성 및 폐경후 여성의 치료에서 fulvestrant와 병용투여한 ribociclib을 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상시험

① 환자군 분석

- 주요 선정기준 :

본 연구에 등록된 인구군은 진행성/ 전이성 질환에 대해 이전에 전신 요법을 받은 경험이 없거나 단 1 회 이전에 내분비 요법을 하였고, 내분비 요법에 적합한 HR-양성, HER2- 음성인 (국소적으로) 진행성/ 전이성 유방암이 있는 폐경기 여성이라는 목표 인구군을 반영한다.

- 등록된 환자

두 치료 arms에서 연령 중앙값은 63 세였다 (범위: 31 ~ 89); ≥ 65 세 연령 환자의 분율은 두 arms에서 동일하였고 (46.7 %), ≥ 75 세 환자의 분율은 두 arms에서 유사하였다 (ribociclib plus fulvestrant 및 위약 plus fulvestrant arms에서 각각 13.4 % 및 14.5 %). 임상 연구 계획서에 의거하여 허용하였지만, 남성 환자는 등록하지 않았다 (Section 1.2.1 참조). 환자 대부분은 코카시안이었고 (85.3 %), 8.7 %는 아시안이었다 (Table 3-1). 두 arms에서 약 60%의 환자가 내장이 포함되었고 50 %는 폐 또는 간이 포함되었다. 약 21 %는 골 전이만 있었고, 36.8 % 가 ≥ 3 전이 부위를 가졌다 (Table 3-2). 주목할 것은 연구자가 내분비 요법에 적합하지 않다고 결정한 증상성 내장 질환이 있는 환자는 제외 기준에 따라 등록하지 않았다는 것이다 [Study F2301-Section 9.3.2]. 총 29.2 % 환자가 사전 내분비 요법을 경험하지 않았다 (주목할 것은, 시험 시작시 환자의 19.1 %가 새로운 질환이 있었다는 것이다). 사전 내분비 요법을 한 나머지 환자 중 (70.7 %), 50.0 %가 first-line 요법으로써 내분비 요법을 받았고 20.7 %가 second-line 요법으로써 내분비 요법을 받았다. first-line 내분비 요법을 받은 환자에서, 환자의 28.9 %가 보조 내분비 요법 종료시 또는 12 개월 이내에 진행되었고 환자의 나머지 21.1 %는 보조 내분비 요법 종료 > 12 개월에 진행되었다 (Table 3-2).

표 3-6 층화 인자 별 무작위 배정 – 연구 F2301 (FAS)

Stratification factor at randomization	Ribociclib + Fulvestrant N=484 n (%)	Placebo + Fulvestrant N=242 n (%)	All Patients N=726 n (%)
Lung and/or liver metastases			
Yes	234 (48.3)	117 (48.3)	351 (48.3)
No	250 (51.7)	125 (51.7)	375 (51.7)
Previous endocrine therapy for metastatic/advanced disease			
Treatment naive[1]	236 (48.8)	118 (48.8)	354 (48.8)
Up to 1 line of treatment[2]	248 (51.2)	124 (51.2)	372 (51.2)

② 유효성

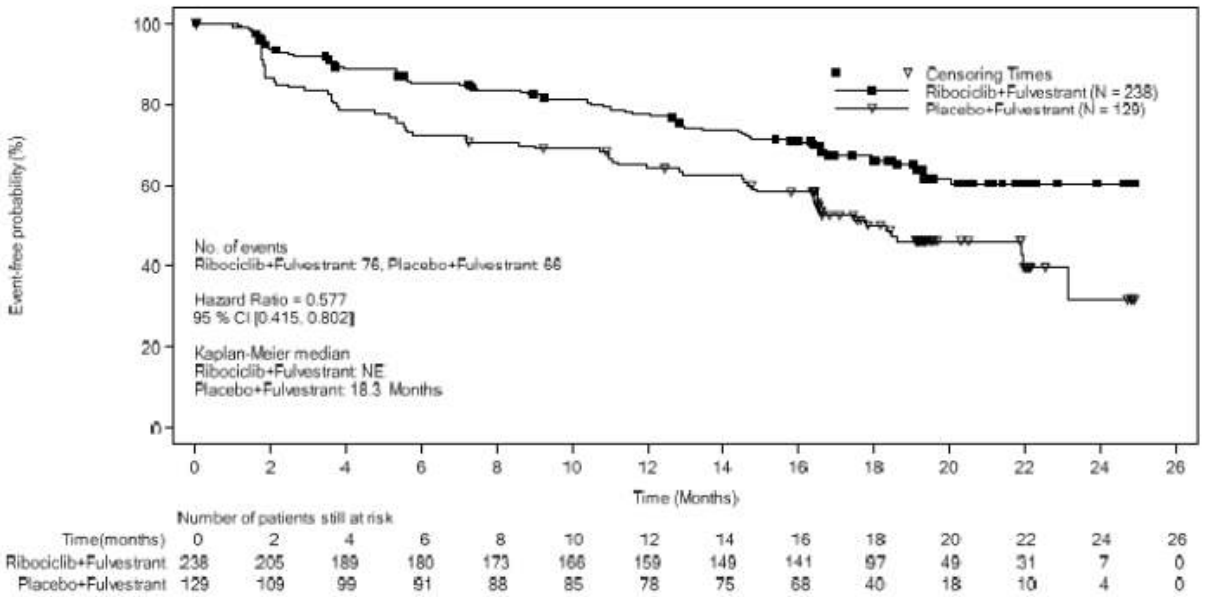
- PFS

PFS 중앙값은 위약 plus fulvestrant arm 12.8 개월 (95% CI: 10.9, 16.3)에서 ribociclib plus fulvestrant arm (95% CI: 18.5, 23.5) 20.5 개월까지 임상적으로 의미있는 7.7개월까지 연장되었다. ribociclib plus fulvestrant arm에서 210 반응 (43.4 %) 및 위약 plus fulvestrant arm에서 151 반응이 (62.4 %) 있었다 (Table 3-10). 1 차 유효성 분석의 강건성 및 일관성은 중앙 BIRC 평가의 PFS 분석 결과에 의해 확증되었다. 이러한 결과는 ribociclib plus fulvestrant arm (HR = 0.492; 95% CI: 0.345, 0.703)에서 유리한 50.8 % 상대 위험 감소를 암시하였다. PFS 지속 기간 중앙값은 ribociclib plus fulvestrant arm에서는 도달되지 않았고 위약 plus fulvestrant arm에서는 10.9 개월이었다 (95% CI: 3.8, 17.2) (Table 3-11).

Category	Ribociclib + Fulvestrant N = 484 n (%)	Placebo + Fulvestrant N = 242 n (%)
Number of events - n (%)	210 (43.4)	151 (62.4)
Progression	200 (41.3)	143 (59.1)
Death [1]	10 (2.1)	8 (3.3)
Number censored - n (%)	274 (56.6)	91 (37.6)
P-value ribociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant [2]	4.10x10^(-7)	
Hazard ratio (95% CI) ribociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant [3]	0.593 (0.480, 0.732)	
Percentiles (95% CI)		
25th percentile	8.6 (6.5, 10.8)	3.6 (2.5, 5.5)
Median	20.5 (18.5, 23.5)	12.8 (10.9, 16.3)
75th percentile	NE (NE, NE)	22.2 (21.9, NE)
Kaplan-Meier estimate (95% CI)		
6 months	79.4 (75.4, 82.8)	67.0 (60.6, 72.7)
12 months	67.4 (62.8, 71.6)	51.7 (45.1, 57.9)
18 months	55.5 (50.6, 60.1)	38.4 (31.9, 44.9)
24 months	39.6 (30.4, 48.6)	17.6 (8.3, 29.7)

<1차 요법제로서 리보시클립과 풀베스트란트의 병용>

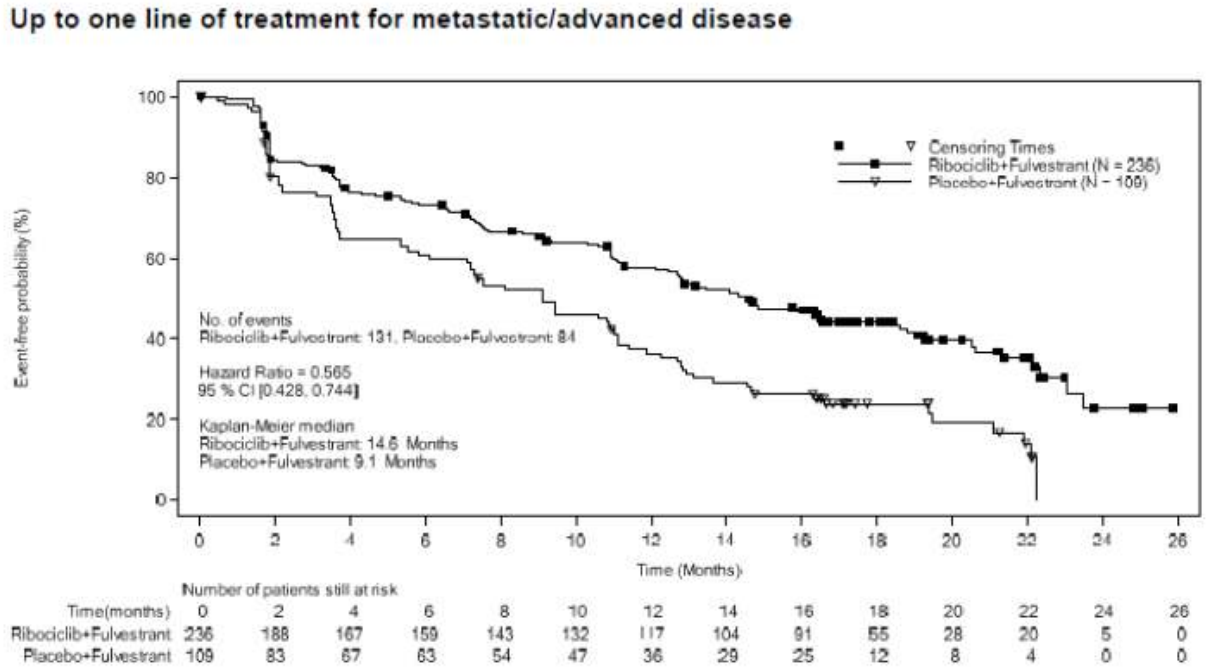
Treatment-naive in the metastatic setting



Number of patients still at risk

Time(months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Ribociclib+Fulvestrant	238	205	189	180	173	166	159	149	141	97	49	31	7	0
Placebo+Fulvestrant	129	109	99	91	88	85	78	75	68	40	18	10	4	0

<2차 요법제로서 리보시클립과 풀베스트란트의 병용>



- ORR

ribociclib plus fulvestrant arm에서 관찰된 CBR 70.2 % (95% CI: 66.2, 74.3) 또한 위약 plus fulvestrant arm에서 관찰된 CBR 62.8 % (95% CI: 56.7, 68.9) 보다 우월하였다 (p = 0.020) (Table 3-16). ribociclib plus fulvestrant arm에서 완전 반응 8 건 (1.7 %)이 관찰되었고, 위약 plus fulvestrant arm에서는 관찰되지 않았다. '미지의' 증례는 주로 유효한 baseline 이후 평가가 없는 환자로 인한 것이었다 [Study F2301-Table 14.2-1.25].

- OS

첫 OS 중간 분석 결과는 자료 마감 시점에서 총 사망 120 건으로 불충분하였다 (34.2 % 정보 불율): ribociclib plus fulvestrant arm에서 사망 70 건 (14.5 %) 및 위약 plus fulvestrant arm에서 사망 50 건 (20.7 %) (Table 3-15 및 Figure 3-3). OS 결과는 (단측 층화 log-rank 검정 p=0.015, HR=0.670; 95% CI: 0.465, 0.964) 본 첫 중간 OS 분석에서 사전 규정한 O'Brien-Fleming 중단 한계 0.00013을 넘지 않았다.
24- 개월 생존율 추정치는 ribociclib plus fulvestrant arm에서 80.4 % (95% CI: 75, 84.8), 위약 plus fulvestrant arm에서 72.1 % (95% CI: 63.1, 79.2)였다 (Table 3-15).
최종 OS 분석은 사망 351건이 보고되는 시점으로 계획하고 있다. 생존율 자료 수집은 진행 중이다.

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

2017 년 11 월 3 일 마감일까지 전체적으로, 연구 치료 (ribociclib plus fulvestrant 또는 위약 plusfulvestrant)에 대한 환자 노출은 적절한 유효성 평가를 하기에 적합하였다. 환자의 약 47 %가 ≥ 15 개월 동안 ribociclib에 노출되었고 환자의 약 36 %가 ≥ 18 개월 동안 노출되었다 (Table 3-7).
자료 마감일 까지, 연구 치료에 대한 노출 지속 기간 중앙값은 위약 plus fulvestrant group (12.0 개월; 범위: 0.9 ~ 25.9)에 비해 ribociclib plus fulvestrant 군 (15.8 개월; 범위: 0.9 ~ 27.4) 에서 더 길었다 (Table 3-7). ribociclib 및 위약의 상대적 용량 강도 (relative dose intensities, RDI, 용량 강도/ 계획된 용량 강도로 정의)는 각각 92.1 % (범위: 22.7 ~ 133.3 %) 및 100 %였다 (범위: 56.6 ~ 118.6 %). > 90 % RDI 가 ribociclib과 fulvestrant를 병용 투여한 256 명의 환자 (53.0 %) 위약과 fulvestrant를 병용 투여한 227 명의 환자에서 (94.2 %) 보고되었다. Fulvestrant에 대한 노출은 두 치료군에서 동일하였고 이는 fulvestrant의 RDI에 의해 입증되었다 (두 군의 모든 환자에서 > 90 %) (Table 3-8).

- 안전성 요약

710명(98.1%)의 환자에서 1건 이상의 AE가 발생했다[연구 F2301-표 14.3.1-1.2]. 이들 중 모든 등급의 환자는 리보시클립과 풀베스트란트 병용요법에서 99.2% vs. 위약과 풀베스트란트 병용요법에서 95.9%였다(표 2-1). 또한 최대 1/2 등급의 환자는 리보시클립과 풀베스트란트 병용요법에서 20.9% vs. 위약과 풀베스트란트 병용요법에서 66.4%였다[연구 F2301-표 14.3.1-1.2].
일반적으로, SAE, 중단을 야기한 AE, 투여 중지/용량 조절을 요하는 AE, 추가 요법을 요하는 AE 및 시험요법과의 관련성이 의심되는 AE의 빈도는 리보시클립과 풀베스트란트 병용 투여군에서 위약과 풀베스트란트 병용 투여군 대비 더 높았다. 그러나 사망은 리보시클립과 풀베스트란트 병용의 경우가 위약과 풀베스트란트 병용 대비 빈도가 낮았다(각각 14.5% vs. 20.7%) (표 2-1).
리보시클립과 풀베스트란트 병용 투여 환자에서 더 높은 비율(상응 위약 대비 ≥ 10% 차이)로 보고된 시험요법과의 관련성이 의심되는 AE는 호중구감소증(+54.9%), 호중구 수 감소(+20.5%), 구역(+20.5%), 호중구 수 감소(+16.6%), 백혈구감소증(+15.7%), 구토(+12.6%), 탈모(+12.2%), WBC 감소(+11.4%), 빈혈(+11.0%) 및 가려움증(+10.2%)이었다.

- 치료중단 및 용량조절

위약 plus fulvestrant 군에서 환자의 43.6 %에 비해 적어도 1 회 투여 중지를 요하는 환자가 75.4 %인 ribociclib plus fulvestrant 군에서 투여 중지가 더 빈번하였다 (Table 3-9).
감량 또한 위약 plus fulvestrant 군에서 환자의 4.1%에 비해 적어도 1 회 감량을 요하는 환자가 37.9 %인 ribociclib plus fulvestrant 군에서 더 빈번하였다 (Table 3-9).

- 사망

전체적으로 위약 투여군(20.7%)에서 리보시클립 투여군(14.5%) 대비 사망이 더 높은 비율로 관찰되었으며, 대부분의 증례가 유방암에 기인했다[연구 F2301-표 14.3.1-1.7].
치료 중 사망 빈도는 투여군간 비교동등했다(리보시클립과 풀베스트란트 병용군 2.7% vs. 위약과 풀베스트란트 병용군 3.3%)(표 2-9). 리보시클립과 풀베스트란트 투여군에서의 치료 중 사망 1건(0.2%)은 시험자가 평가했을 때 시험요법과 관련된 것으로 의심되었다(표 2-9): 이 80세 환자는 폐전이 상황에서 급성 호흡억제로 입원했으며, 리보시클립의 마지막 투여 후 17일에 사망했다. 이 환자에 대한 요약은 표 2-10에 기술되어 있다.

	Study F2301	
	RIBO + FULV	PBO + FULV
Primary cause of death Preferred term	N=483 n (%)	N=241 n (%)
Total	**13 (2.7)**	**8 (3.3)**
Study indication	7 (1.4)	7 (2.9)
Other	6 (1.2)	1 (0.4)
Pulmonary embolism	1 (0.2)	1 (0.4)
Acute respiratory distress syndrome	1 (0.2)	0
Cardiac failure	1 (0.2)	0
Pneumonia	1 (0.2)	0
Shock haemorrhagic	1 (0.2)	0
Ventricular arrhythmia	1 (0.2)	0

PTs are sorted by descending frequency, as reported in the ribociclib treatment column.
Deaths occurring up to 30 d, inclusive, after last dose of study treatment are included.
MedDRA Version 20.1 was used.
Source: [Study F2301-Table 14.3.1-1.6], [Study F2301-Listing 14.3.2-1.1]

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

	리보시클립		리보시클립	
STUDY	MONALEESA-2 A2301		MONALEESA-3 F2301	
투여용량	600 mg		600 mg	
투여용법	1일 1회		1일 1회	
이전치료	없음		AI	
병용요법	letrozole		Fulvestrant	
투여군	시험군	위약	시험군	위약

	리보시클립		리보시클립	
피험자수	334	334	484	242
추적기간 (month)	1차 분석 : 15.3 개월 2차 분석 : 22 개월		20.4	
연구자 PFS (month)	25.3 23.0, 30.3	16.0 13.4, 18.2	20.5 18.5, 23.5	12.8 10.9, 16.3
HR	0.57 0.46, 0.70		0.59 0.48, 0.73	
BRIC PFS (month)	22.9	NE	NE 18.2, NE	10.9 3.8, 17.2
HR	0.59 0.41, 0.85		0.49 0.35, 0.70	
OS (month)	NE	33.0 33.0, NE	NE	NE
ORR(%)	42.5	28.7	40.9 35.9, 45.8	28.7 22.1, 35.3
이상반응 [TEAE]	95.5	75.5	95.4	68.0
3/4등급 이상반응	72.5	8.5	67.5	7.8
호중구감소증(%)	전체 75 3/4 60	전체 5 3/4 1	전체 69 3/4 53	전체 2 3/4 0
설사	전체 12 3/4 1	전체 9 3/4 1	전체 29 3/4 <1	전체 20 3/4 <1
기타 이상반응	용량 의존적인 QT 간격 연장		용량 의존적인 QT 간격 연장	
특이사항	금번 허가 신청 건임		금번 허가 신청 건임	

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 특별 관심 이상반응

① 호중구 감소증

리보시클립군에서 호중구감소증 사례가 나타난 환자 비율과 호중구감소증 사례의 경향은 통합 데이터세트, 연구 E2301, 연구 A2301 사이에서 일치했으며, 이들 사례 대부분이 적절한 모니터링과 용량 조절로 관리가 가능했으며, 중단율이 낮았다(표 2-14). 중요한 점으로 호중구감소증 환자 비율(64.1% vs. 56.5%)은 연구 A2301에서 연구 E2301(NSAI 하위군) 대비 더 높았던 반면, 호중구 수 감소(33.5% vs. 21.6%)는 연구 E2301(NSAI 하위군)의 경우가 연구 A2301 대비 더 높았다.
3/4등급 호중구감소증 사례의 첫 번째 발생까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 중앙값은 연구 E2301의 경우는 1.9개월이었다. 이와 비교하여 연구 A2301에서는 4.6개월, 통합 데이터세트에서는 2.8개월이었다(그림 2-1, 그림 2-2, 그림 2-3).

② QT연장

리보시클립군에서 'QT 간격 연장' 사례의 빈도와 경향은 통합 데이터세트, 연구 E2301 및 연구 A2301 간에 일치했다. 중요한 점으로, 실신은 연구 E2301(1명) 대비 연구 A2301(12명)에서 더 빈번하게 보고되었다(표 2-19). 3/4등급 'QT 간격 연장' AESI 사례의 발현까지의 시간에 대한 Kaplan-Meier 중앙값은 연구 E2301(NSAI 하위군), 연구 A2301 및 통합 데이터세트에서 추정할 수 없었다(그림 2-2 , 그림 2-3 , 그림 2-4).
요약 통계량에 기초하여, 연구 E2301(NSAI 하위군), 연구 A2301 및 통합 데이터세트에서 ECG 자료에 기초한 2등급 이상 QTcF 연장 사례의 첫 번째 발생까지의 시간 중앙값은 2.14주였으며, 이들 사례의 기간 중앙값은 연구 E2301(NSAI 하위군), 연구 A2301 및 통합 데이터세트 전반의 리보시클립군에서 2.1주였다[SCS 연구 E2301 부록 1-표 3-7.5, SCS 연구 E2301 부록 1- 표 3-7.6]. 따라서 QT 자료에 대한 평가를 기준으로, 그리고 해당 사례가 가역적이고 관리가능하다는 것을 고려했을 때, 승인된 Kisqali 라벨에 포함된 현재 ECG 모니터링 일정은 적절하다.

<리보시클립과 타목시펜 병용요법의 안전성 >
심장 안전성 - QT 연장 사례
AESI 'QT 간격 연장' 사례는 리보시클립+타목시펜군 환자의 17.2%에서 보고되었으며, 위약+타목시펜군 환자의 12.2%에서 보고되었다. 두 치료군 모두에서 이들 사례 대부분(리보시클립+타목시펜 및 위약+타목시펜군에서 각각 17.2%와 11.1%)이 시험자에 의해 시험요법과 관련이 있다고 판단되었다. 위약+타목시펜군 환자 1명(1.1%)이 심전도상 QT 연장 사례로 인해 시험요법을 중단했다[연구 E2301-표 12-24].
이와 관련하여, 'QT 간격 연장' 사례는 리보시클립(타목시펜과 NSAI에서 각각 17.2%와 9.3%) 및 위약군(타목시펜과 NSAI에서 각각 12.2%와 3.2%) 모두에서 내분비 병용 약제로 타목시펜을 투여받은 환자에서 NSAI 대비 더 빈번하게 보고되었다[연구 E2301-표 12-24].
주목할 만한 QTcF값은 리보시클립+타목시펜군에서 위약+타목시펜군 대비 더 높은 환자 비율에서 관찰되었다. 베이스라인 후 QTcF>480 ms와 베이스라인 대비 >60 ms 증가가 리보시클립+타목시펜군 환자 각 10명(11.5%)과 14명(16.1%)에서 관찰되었다(표 2-23).

Category	RIBO + TAM N = 87 n/m (%)	PBO + TAM N = 90 n/m (%)
QTcF (ms)		
New >450	50/85 (58.8)	30/89 (33.7)
New >480	10/87 (11.5)	1/90 (1.1)
New >500	1/87 (1.1)	1/90 (1.1)
Increase from baseline >30	74/87 (85.1)	44/90 (48.9)
Increase from baseline >60	14/87 (16.1)	6/90 (6.7)

Baseline is defined as the average of last ECG measurements taken before start of study treatment.
n: Number of subjects who meet the designated criterion.
m: Number of subjects at risk for a specific category. For new abnormality post-baseline, this is the number of patients with both baseline and post-baseline evaluations, and baseline not meeting the criteria. For abnormal change from baseline, it is the number of patients with both baseline and post-baseline evaluations.
N: Total number of subjects in the treatment group in this analysis set.
Source: [Study E2301-Table 14.3-5.6a]

QT 연장은 위약+타목시펜군 대비 리보시클립+타목시펜군에서 더 많았으며, 리보시클립+타목시펜군(32.6 ms)에서 C3D15 2h의 ΔQTcF가 위약+타목시펜군(13.7 ms) 대비 더 높았다(표 2-24). ECG를 수집했을 때 최대 10주기까지 모든 시점 전반에서 NSAI+위약 하위군에서보다 타목시펜+위약 하위군에서 더 높은 평균 ΔQTcF(> 10 ms)가 관찰되었다. 이러한 결과는 타목시펜 자체에 QTcF 연장 효과가 있으며, 이로 인해 리보시클립+타목시펜 하위군에서 관찰된 QTcF 연장이 나타났음을 시사한다[연구 E2301-표 14.3-5.2], [연구 E2301-표 14.3-5.3].

Time point			Mean ΔQTcF values	
			RIBO + TAM	PBO + TAM
			N = 87	N = 90
C1D15	predose	n	84	87
		Mean (SD)	23.8 (19.30)	14.0 (14.65)
	2h post dose	n	80	84
		Mean (SD)	30.6 (21.21)	10.2 (14.03)
	4h post dose	n	46	46
		Mean (SD)	30.3 (26.73)	11.1 (15.62)
C3D15	predose	n	74	75
		Mean (SD)	27.6 (18.20)	17.6 (16.30)
	2h post dose	n	69	73
		Mean (SD)	32.6 (20.44)	13.7 (17.38)

Source: [Study E2301-Table 14.3-5.2]

연구 E2301에서, 현저한 QTcF 값의 더 높은 빈도가 위약 + 타목시펜 하위군과 비교하여 리보시클립 + 타목시펜 하위군에서 관찰되었다. 리보시클립 + 타목시펜 하위군의 경우, QTcF > 500 ms인 시험대상자 1.1%를 포함하여 시험대상자의 11.5%에서 베이스라인 후 QTcF > 480 ms가 관찰되었다. QTcF 간격의 베이스라인 대비 > 60 ms 증가가 시험대상자의 16.1%에서 관찰되었다. 리보시클립 + NSAI 하위군의 경우, QTcF > 500 ms인 시험대상자 1.6%를 포함하여 시험대상자의 5.3%에서 베이스라인 후 QTcF > 480 ms가 관찰되었다. QTcF 간격의 베이스라인 대비 > 60 ms 증가가 시험대상자의 7.3%에서 관찰되었다. 또한, 최대 10주기까지 모든 시점 전반에서 위약 + NSAI 보다 위약 + 타목시펜 하위군에서 더 높은 평균 ΔQTcF(대략 > 10 ms)가 관찰되었다. 이는 타목시펜 단독이 QT 연장 효과를 가지며 리보시클립 + 타목시펜 하위군에서 관찰된 더 높은 ΔQTcF에 기여했음을 시사한다(표 2-23 , 표 2-24 , 표 4-1 , 표 4-2).
종합적으로, 연구 E2301로부터의 타목시펜 하위군의 이들 데이터에 기초하여, Novartis는 수정된 Kisqali 적응증

에 리보시클립과 타목시펜 병용요법 사용은 제안하지 않는다.

표 4-1 주목할 만한 QTcF 값(안전성 분석대상군)

	Study E2301		Study A2301		Study X2107	Pooled data	
	RIBO+ LET/ANA N=248 n/m (%)	PBO+ LET/ANA N=247 n/m (%)	RIBO+ LET N=334 n/m (%)	PBO+ LET N=330 n/m (%)	RIBO+ LET N=47 n/m (%)	RIBO + NSAI N=629 n/m (%)	PBO + NSAI N=577 n/m (%)
QTcF (ms)							
New >450	112/241 (46.5)	40/232 (17.2)	97/323 (30.0)	30/327 (9.2)	25/46 (54.3)	234/610 (38.4)	70/559 (12.5)
New >480	13/245 (5.3)	3/245 (1.2)	12/329 (3.6)	2/330 (0.6)	4/47 (8.5)	29/621 (4.7)	5/575 (0.9)
New >500	4/245 (1.6)	0/245	2/329 (0.6)	0/330	0/47	6/621 (1.0)	0/575
Increase from baseline >30	130/245 (53.1)	41/245 (16.7)	102/329 (31.0)	31/330 (9.4)	33/47 (70.2)	265/621 (42.7)	72/575 (12.5)
Increase from baseline >60	18/245 (7.3)	0/245	10/329 (3.0)	1/330 (0.3)	3/47 (6.4)	31/621 (5.0)	1/575 (0.2)

③ 간독성

리보시클립군과 위약군 각 97/618명(15.7%)과 36.575명(6.3%)에서의 ALT 또는 AST 상승 > 3 × ULN을 포함하여 아미노전이효소 상승은 위약군 대비 리보시클립군에서 더 빈번하게 보고되었다. 아미노전이효소 상승(AST 또는 ALT 상승)은 연구 A2301에서 연구 E2301(NSAI 하위군) 대비 더 빈번하게 관찰되었으며, 환자의 19.6%와 11.5%에서 해당 연구의 ALT 또는 AST > 3 × ULN 상승이 관찰되었다(표 3-3).
eDISH 플롯 평가를 기준으로, 리보시클립군 환자 7명(연구 A2301 환자 5명과 연구 E2301(NSAI 하위군) 환자 2명)은 그림 3-7과 그림 3-8의 우측 사분위 상단에 위치한다. 이는 이들 환자가 각각 ALT 또는 AST > 3 × ULN 및 총 빌리루빈 > 2 × ULN으로 확인될 수 있음을 나타낸다.
통합 데이터세트에서, 투여 중 어느 시점에서든 생화학적 Hy's Law 기준(AST/ALT >3.0x ULN 및 TBL >2.0xULN 및 ALP <2.0xULN)을 충족하는 증례 5건이 관찰되었으며, 이중 4건은 연구 A2301에서 관찰되었고 1건은 연구 E2301(NSAI 하위군)에서 관찰되었다(표 3-3). 생화학적 기준을 충족하는 환자에 대한 시간 경과에 따른 플롯은 [SCS 연구 E2301-부록 1-그림 3-3.10]에서 제공된다.

④ 감염

'감염' 사례는 위약군(43.8%) 대비 리보시클립군(51.8%) 환자에서 더 높은 비율로 발생했다. 이들 사례는 연구 A2301(56.0%)에서 연구 E2301(NSAI 하위군)(45.6%) 대비 더 빈번하게 보고되었다. 리보시클립군에서, 이들 사례는 대부분 경증이었으며(1 또는 2등급), 3등급 및 4등급 사례는 각각 환자의 6.4%와 0.5%에서 보고되었다. 리보시클립군에서 가장 흔한 사례(환자의 ≥ 5%)의 특성은 주로 상기도감염(예: 상기도 감염, 바이러스성 상기도 감염), 요로 감염 및 인플루엔자였다. 리보시클립군의 환자 2명이 감염 사례로 인해 중단했으며, 이들 모두 연구 A2301의 환자였다(표 2-20).

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

• 이익-위험 결론

- 적응증의 중대성 : 진행성 유방암은 난치가 불가능한 질환이므로 중대하고 생명을 위협할 수도 있는 상태로 간주된다.
- 이 적응증에 대한 새로운 치료의 필요성 : 폐경 후 HR 양성, HER2 음성 진행성 유방암 여성 환자들이 현재 활용할 수 있는 치료법은 많지 않다. 종합적으로 ribociclib과 letrozole 병용요법은 혜택-위험 프로파일이 긍정적이어서 이런 환자들이 기댈 만한 새로운 치료로 여겨진다. Ribociclib과 letrozole 병용요법의 혜택은 잠재적 위험을 상회한다.
- 임상적 혜택 데이터 분석(바람직한 효과, 바람직한 효과의 불확실성) : 견고하고 뚜렷하며 일관성 있는 임상시험 결과는 letrozole 단일요법과 비교하여 PFS가 임상적으로 의미 있으면서 통계적으로 매

우 유의하게 개선됨을 입증한다. 2차 평가변수 데이터와 하위군 분석들도 일관성 있다.

- 임상적 위험 데이터 분석 : 종합적으로 폐경 후 HR 양성, HER2 음성 진행성 유방암 여성 환자에서의 안전성이 잘 규명되었다. Ribociclib과 letrozole 병용요법의 안전성 프로파일은 적절한 것으로 여겨지며 관련 독성은 일시적이고 가역적이다. Ribociclib을 함께 투여할 때 이상반응, 특히 호중구감소증(CDK4/6 억제의 알려진 부작용)의 발생률이 증가했지만, 본제의 내약성이 대체로 양호했고 이상반응은 투여 일시중단 및/또는 용량 감량으로 효과적으로 관리 가능했다.

• 검토의견 : 1차 선택 내분비 요법 치료 대상인 HR 양성, HER2 음성 진행성 유방암 환자의 치료제로서 ribociclib과 letrozole 병용요법의 혜택이 위험을 상회함

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

• 별도 가교시험 미실시, 제출한 3상시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	임상시험 X2101에서,암 환자에 시험 대상인 용량 범위 (50 mg에서 1200mg까지)에 걸쳐 1회 복용 및 다회 복용 이후 노출 (Cmax 및 AUC0-24h)에 있어서 ribociclib은 다소 과다한 비율 증가 양상을 나타내었다. 제곱함수(power) 모델을 사용하여 용량 비례 특성을 평가 하였다. 기울기 추정치는 1.0을 초과하여 용량 비례성이 부족 하였다. ln (Cmax)의 기울기 또는 ln (AUC) 대 ln (dose)의 기울기는 1회 복용 후 Cmax의 경우 1.19 (90 % CI : 1.06, 1.33), AUClast의 경우 1.26 (90 % CI : 1.14, 1.39) 이었으며, 다회 복용 후 Cmax의 경우 1.37 (90 % CI : 1.23, 1.51), AUClast의 경우 1.42 (90 % CI : 1.27, 1.57) 이었다. 투여 용량 범위가 제한되어 있다는 점 때문에, 다른 환자 대상 임상시험이나 건강한 피험자에서 용량 비례 특성은 평가되지 않았다 [임상시험 A2301 SCP 3.3 절], [임상시험 X2101-표 14.2-2.8a].
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	임상시험 A2301, E2301 및 F2301에서 600 mg의 시작 용량에서 임상적 유익성이 관찰 되었다. 임상시험 A2301에서, 치료 응급 독성을 관리하기 위하여 첫 번째 용량 감소 또는 두 번째 용량 감소가 허용 되었으며, 환자에서 각각 33.2 % 와 19.2 % 만큼 발생 하였 [임상시험 A2301 SCS 표 1-8]. Ribociclib 용량 강도 (DI)와 PFS의 분석에 의하면, 환자들은 임상시험 A2301 에서 연구된 DI 범위에 걸쳐 PFS 유익성을 얻었다 [임상시험 A2301 SCP 3.11.1.1.1 절]. 임상시험 E2301 및 F2301에서, 환자들은 넓은 범위의 용량 강도에 걸쳐 ribociclib 병용 요법으로 PFS 개선 결과를 얻었다. Ribociclib 노출과 유효성 평가 변수 사이에 명확한 상관 관계는 없었다 [임상시험 E2301 / F2301 CO 4.6 절]. 이는 600 mg에서 시작하여 400 mg 또는 추가로 200 mg까지 용량을 줄인 환자들을 포함하여, 다양한 ribociclib 노출 범위에 해당하는 환자들이 치료로 부터 계속하여 유익성을 얻는다는 관찰 결과와 일치하는 것이다 [임상시험 E2301 / F2301 SCP 3.4.1 절].
Metabolism	Minimal or Multiplepathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	시험관 내 및 생체 내 시험을 근거로 Ribociclib은 사람의 CYP3A를 통해 광범위한 간 대사를 한다. 시험관 내 시험결과, Ribociclib은 CYP3A4/5(약 78%) 및 플라빈 함유 일산소 첨가 효소 3(FMO-3)(약 20%)에 의해 대사된다. 유전자 다형성은 CYP3A4/5에 일반적이지 않지만, FMO3 기능에 일부 변이가 보고되었다. Ribociclib의 대사에 대한 CYP3A4/5의 주요 기여도를 고려하면, 유전자 다형성은 PK의 인종적 다양성에 기여하지 않을 것이다. 경구 투여 후, Ribociclib은 혈액 내 주요 순환 성분이었다. 혈장에서 순환하는 두 주요 대사산물인 LEQ803및 CCI284는 시험관 내 약리 활성 및 생체 내 노출을 바탕으로 사람에서 총 약리 활성에 기여하지 않았다 .
Bioavailability	High-moderate	Low	경구 생체 이용률은 생쥐에서 65 %, 수컷 쥐에서 37.1 에서 55 %, 개에서 63.8 에서 86.5 %, 원숭이에서 16.6 %였다 [약동학 서면 요약 – 3.1 절]. 사람에서 ribociclib 의 생체 이용률은[14C]ribociclib 600 mg 을 건강한 피험자에게 1 회 경구 투여 후 소변에서 회수된 방사능과 대변에서 방사성 표지된 대사 물질의 합으로부터 58.8% 으로 추정되었다 [임상시험 A2102 SCP 2.2.1 절]. Simcyp 을 이용한 생리학 기반 약동학 모델링에서는 추정 경구 흡수

			율 (Fa)은 0.96 , 그리고 추정 창자 추출율 (Fg)은 0.89 로서 사람 생체 이용률을 대략 50 %로 추정 하였다 [DMPK R1400619 및 DMPK R1500700]
Protein Binding	Low-moderate	High	시험관 내에서, ribociclib는 보통의 혈장 단백질 결합을 나타냈으며, 사람 혈장 내 비결합 분획은0.30 ± 0.02 으로서 10에서 10000 ng / mL까지의 농도와 무관하였다. [PK 서면 요약 - 4.1 절]. Ribociclib은 혈장과 적혈구 사이에 똑같이 분포 되어 있었고, 시험관내 혈액-대-혈장 비율이1.01 ± 0.08로서 [PK 서면 요약 4.1 절], 이는 생체 내에서 관찰된 값인 1.04와 유사하다 [A2102 임상시험 - 표 11 -4]. Ribociclib의 단백질 결합이 보통 수준이기 때문에, 단백질 결합에서의 약간의 변화는 ribociclib의 PK에 영향을 미치지 않아야 한다.
Drug-Drug interaction	Low-medium	High	약물-약물 상호작용 시험은 강력한 CYP3A4 억제제 또는 유도제의 동시 사용으로 인해 Ribociclib 노출에 중요한 영향이 있을 수 있음을 확인했다 (A2101 시험). 리토나비르(강력한 CYP3A4 억제제) 및 리팜핀(강력한 CYP3A4 유도제)는 Ribociclib 단독 사용과 비교했을 때, Ribociclib 400mg 단독 경구 투여 후 리토나비르(14일동안 100mg 1일 2회)가 Ribociclib의 Cmax 및 AUCinf을 각각 67% (1.7배) 및 221% (3.2배) 증가시켰음을 보여준다. 또한, Ribociclib 단독 사용과 비교 시, Ribociclib 600mg 단독 경구 투여 후 리팜핀(14일 동안 600mg 1일 1회)이 Ribociclib의 Cmax 및 AUCinf을 각각81% 및 89%으로 감소시켰다. Ribociclib은 CYP3A4의 중등도에서 강력한 억제제이지만, 사람의 CYP1A2 기질에 대한 실질적인 영향을 미치지 않는다. 그러므로 치료적 범위가 좁은 CYP3A4 기질과 Ribociclib은 함께 사용하지 않아야 한다. Ribociclib이 병용 약물의 노출을 증가시킬 수 있기 때문에, 치료 지수가 낮은 (안전역이 좁은) CYP3A4 기질의 용량을 줄여야 할 수도 있다. Midazolam (CYP3A4 기질)과 다회 용량의 ribociclib 을 병용 투여할 경우400mg 용량에서midazolam 노출을280% 만큼 증가 시켰고 (임상시험 A2106 약물 - 약물 상호 작용 (DDI) 기준), 600mg병용 투여시에는 420 % 까지 증가시켰다 (PBPK 모델을 이용한 시뮬레이션 기준). 다회 용량의 ribociclib이 caffeine노출에 미치는 영향은400mg에서 AUCinf 를 20 % 증가 시키는 등 (임상시험 A2106 DDI기준), 미미하였다.
Drug-Food interaction	Not susceptible to dietary effects	Susceptible	Ribociclib 은 음식물 흡수 영향에 취약하지 않다. 음식 섭취는 캡슐 또는 정제 제형으로 투여 된 ribociclib 의 PK 에 영향을 미치지 않는다. 임상시험 A2111 에서는 고지방, 고칼로리 식이가 ribociclib 의 PK 에 미치는 영향을 평가하였다: GMR 과 Cmax 의 90 % CI 는 0.775 (0.700, 0.858), AUClast 는 0.993 (0.924, 1.070), AUCinf 는 0.994 (0.925, 1.070) 이었다. [임상시험 A2111 11.4.1.1 절] [임상시험 A2301 SCP 표 2-1]. 임상시험 A2103 제 2 부에서는 고지방, 고 칼로리 식사와 함께 정제 복용의 영향을 평가 하였다 : GMR 및 Cmax의 90 % CI는 1.00 (0.898, 1.11)이었고, AUClast는 1.06 (1.01, 1.12) 이었고 AUCinf는 1.06 (1.01, 1.12).
Drug-disease interaction	Low-medium	High	약물-약물 상호작용 시험은 강력한 CYP3A4 억제제 또는 유도제의 동시 사용으로 인해 Ribociclib 노출에 중요한 영향이 있을 수 있음을 확인했다 (A2101 시험). 리토나비르(강력한 CYP3A4 억제제) 및 리팜핀(강력한 CYP3A4 유도제)는 Ribociclib 단독 사용과 비교했을 때, Ribociclib 400mg 단독 경구 투여 후 리토나비르(14일동안 100mg 1일 2회)가 Ribociclib의 Cmax 및 AUCinf을 각각 67% (1.7배) 및 221% (3.2배) 증가시켰음을 보여준다. 또한, Ribociclib 단독 사용과 비교 시, Ribociclib 600mg 단독 경구 투여 후 리팜핀(14일 동안 600mg 1일 1회)이 Ribociclib의 Cmax 및 AUCinf을 각각81% 및 89%으로 감소시켰다. Ribociclib은 CYP3A4의 중등도에서 강력한 억제제이지만, 사람의 CYP1A2 기질에 대한 실질적인 영향을 미치지 않는다. 그러므로 치료적 범위가 좁은 CYP3A4 기질과 Ribociclib은 함께 사용하지 않아야 한다. Ribociclib이 병용 약물의 노출을 증가시킬 수 있기 때문에, 치료 지수가 낮은 (안전역이 좁은) CYP3A4 기질의 용량을 줄여야 할 수도 있다. Midazolam (CYP3A4 기질)과 다회 용량의 ribociclib 을 병용 투여할 경우400mg 용량에서midazolam 노출을280% 만큼 증가 시켰고 (임상시험 A2106 약물 - 약물 상호 작용 (DDI) 기준), 600mg병용 투여시에는 420 % 까지 증가시켰다 (PBPK 모델을 이용한 시뮬레이션 기준). 다회 용량의 ribociclib이 caffeine노출에 미치는 영향은400mg에서 AUCinf 를 20 % 증가 시키는 등 (임상시험 A2106 DDI기준),

			미미하였다 [임상시험 A2301 SCP 1.2.1.4.2 절].
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	경구투여
Inappropriate Use	Low	High	전문의약품
Multiple-Co medication	Low	High	Ribociclib 을 anastrozole 또는 letrozole과 함께 사용하였을 경우에 DDI는 발견되지 않았다. Ribociclib 노출은 과거 단일 요법 데이터와 일치 하였다. Anastrozole 및 letrozole 노출 데이터는 ribociclib 600 mg과 위약 투여군 사이에서 유사 하였다. Fulvestrant와의 약물 상호 작용은 알려진 바 없다. 집단 PK 분석에 근거하여, letrozole, anastrozole 또는 fulvestrant 와의 병용은 ribociclib의 노출에 통계적으로 유의하거나 임상적으로 중요한 영향을 미치지 못했다 [임상시험E2301 / F2301 SCP - 3 절]

Abbreviations: API=Active Pharmaceutical Ingredient, CI=confidence interval; CYP= cytochrome P450, DDI=Drug-Drug Interaction; MTD=Maximum tolerated dose, PK=Pharmacokinetic; PK-PD=Pharmacokinetic Pharmacodynamic, QTcS=QT interval corrected according to study-specific correction factor.
Note: Bolded text in table above indicates the parameter "fit" for palbociclib

6.6.3. 가교자료평가

① 분석에 사용된 임상시험 개요

- E2301 : E2301 시험은 이전에 진행성 유방암에 대한 호르몬 요법을 받지 않은 HR 양성, HER2 음성 진행성 유방암 폐경전 여성 환자에서, Ribociclib + goserelin(goserelin) + tamoxifen 또는 NSAI(letrozole 또는 anastrozole)(이후 Ribociclib군)와 위약 + goserelin + tamoxifen 또는 NSAI(letrozole 또는 anastrozole)(이후 위약군)을 비교하는 위약 대조, 이중 눈가림, 무작위배정, 전세계 3상 연구이다.

NSAI 하위 그룹

• 한국인 - 한국의 모든 참여 센터 환자 - 환자 76 명이 NSAI를 받았다; ribociclib 투여군 35 명 그리고 위약 투여군 41 명.

• 아시아인 - 홍콩, 싱가포르, 대만, 한국, 말레이시아, 태국의 모든 참여 센터의 환자 - 환자 135 명이 NSAI를 받았다; ribociclib 투여군 68 명 그리고 위약 투여군 67 명.

• 전체 환자 - 환자 495 명이 NSAI를 받았다; ribociclib 투여군 248 명 그리고 위약 투여군 247 명.

Table 5-3 NSAI 를 병용 약물로 투여 받은 환자에 대한 분석 세트 (FAS)

	Koreans			Asians			All patients[1]		
Analysis set	Ribociclib 600 mg N=35 n (%)	Placebo N=41 n (%)	All Patients N=76 n (%)	Ribociclib 600 mg N=68 n (%)	Placebo N=67 n (%)	All Patients N=135 n (%)	Ribociclib 600 mg N=248 n (%)	Placebo N=247 n (%)	All Patients N=495 n (%)
Full analysis set	35 (100)	41 (100)	76 (100)	68 (100)	67 (100)	135 (100)	248 (100)	247 (100)	495 (100)
Safety set	35 (100)	41 (100)	76 (100)	68 (100)	67 (100)	135 (100)	248 (100)	247 (100)	495 (100)
Per-protocol set	35 (100)	41 (100)	76 (100)	68 (100)	67 (100)	135 (100)	245 (98.8)	244 (98.8)	489 (98.8)
Pharmacokinetic analysis set	35 (100)	41 (100)	76 (100)	60 (88.2)	56 (83.6)	116 (85.9)	193 (77.8)	169 (68.4)	362 (73.1)

② 유효성

- PFS

한국인 집단 (N = 76)에서는, 진행 / 사망의 위험률에서 상대적인 위험 감소가 71.5 % (HR = 0.285; 95 % CI 0.122, 0.665)로 추정되었다. ribociclib 투여군에서 PFS의 중간값은 (95 % CI: 19.2, NE) 추정할 수 없었던 반면에 위약 투여군에서는 14.5 개월 (95 % CI: 10.8, NE)이었다 (표 5-6).

아시아인 하위 집단 (N = 135)에서는, 진행 / 사망의 위험률에서 58.8 %의 상대적 위험 감소 (HR = 0.412, 95 % CI 0.245, 0.692)가 추정되었다. ribociclib 투여군에서 PFS 중간값은 (95.7 % CI: 19.2, NE) 추정할 수 없었

던 반면에 위약 투여군에서는 12.7 개월 (95 % CI: 7.4, 19.1)이었다 (표 5-6).
FAS (N = 495)에서는, 진행 / 사망의 위험률에서 43.1 %의 상대적 위험 감소 (HR = 0.569; 95 % CI 0.436, 0.743)가 추정되었다. Ribociclib 투여군과 위약 투여군에서 PFS 중간값은 각각 27.5 개월 (95 % CI: 19.1, NE) 및 13.8 개월 (95 % CI: 12.6, 17.4)로, PFS 중간값이 13.7 개월 연장되는 것으로 나타났다 (표 5-6).
한국인과 아시아 인 집단의 사례 및 환자 수가 작지만, 치료 효과는 일반적으로 전체 FAS와 일치하였다.

Table 5-6 NSAI 를 병용 약물로 투여 받은 환자에 대한 지역 연구자의 평가에 따른 무진행 생존 기간 (개월) 전체 요약 (FAS)

		Koreans		Asians		All patients[1]	
		Ribociclib 600 mg N=35 n (%)	Placebo N=41 n (%)	Ribociclib 600 mg N=68 n (%)	Placebo N=67 n (%)	Ribociclib 600 mg N=248 n (%)	Placebo N=247 n (%)
NSAI and goserelin	Number of events – n (%)	7 (20.0)	23 (56.1)	22 (32.4)	41 (61.2)	92 (37.1)	132 (53.4)
	Progression	7 (20.0)	23 (56.1)	22 (32.4)	41 (61.2)	92 (37.1)	129 (52.2)
	Death[2]	0	0	0	0	0	3 (1.2)
	Number censored – n (%)	28 (80.0)	18 (43.9)	46 (67.6)	26 (38.8)	156 (62.9)	115 (46.6)
	Hazard ratio (95% CI) ribociclib vs. placebo[3]	0.285 (0.122, 0.665)		0.412 (0.245, 0.692)		0.569 (0.436, 0.743)	
	Percentiles (95% CI)						
	25th	19.2 (11.0, NE)	9.0 (1.7,11.0)	12.9 (10.2,19.2)	3.5 (1.7, 7.2)	11.0 (7.5,13.0)	3.8 (3.3, 7.2)
	50th	NE (19.2, NE)	14.5 (10.8, NE)	NE (19.2, NE)	12.7 (7.4,19.1)	27.5 (19.1, NE)	13.8 (12.6, 17.4)
	75th	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE (NE, NE)	NE(19.1, NE)	NE (27.5, NE)	NE (24.2, NE)

- ORR

Ribociclib 치료는 모든 집단에서 위약보다 수치적으로 더 높은 ORR과 연관되어 있었다; 한국인 하위 집단: 48.6 % (95 % CI: 31.4, 66.0) 대 41.5 % (95 % CI: 26.3, 57.9); 아시아인 하위 집단: 47.1 % (95 % CI: 35.2, 58.9) 대 34.3 % (95 % CI: 23.0, 45.7); FAS: 39.1 % (95 % CI: 33.0, 45.2) 대 29.1 % (95 % CI: 23.5, 34.8) (표 5-7, 표 5-8, 표 5-9).
임상 유익성 비율은 양쪽 하위 집단 모두에서 ribociclib 투여군이 위약 투여군 대비 더 높았다 (한국인 하위 집단: 97.1 % (95 % CI: 85.1, 99.9) 대 78.0 % (95 % CI: 62.4, 89.4); 아시아인 하위 집단: 88.2 % (95 % CI: 80.6, 95.9) 대 68.7 % (95 % CI: 57.5, 79.8) 및 FAS: 80.2 % (95 % CI: 75.3, 85.2) 대 67.2 % (95 % CI: 61.4, 73.1)) (표 5-7, 표 5-8, 표 5-9).

Table 5-7 NSAI 를 병용 약물로 투여 받은 환자에 대한 지역 연구자/방사선 전문의 검토에 따른 최대 전체 반응 (한국인 - FAS)

	Ribociclib 600 mg N=35		Placebo N=41		Difference between treatment groups	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Difference	95% CI
Patients with measurable disease at baseline	27 (77.1)		38 (92.7)			
Patients with non-measurable disease only at baseline	8 (22.9)		3 (7.3)			
Best Overall Response						
Complete Response (CR)	1 (2.9)		0			
Partial Response (PR)	16 (45.7)		17 (41.5)			
<Non-CR/Non-PD>	8 (22.9)		3 (7.3)			
Stable Disease (SD)	9 (25.7)		16 (39.0)			
Progressive Disease (PD)	1 (2.9)		5 (12.2)			
Overall Response Rate (ORR: CR+PR)	17 (48.6)	(31.4, 66.0)	17 (41.5)	(26.3, 57.9)	7.11	(-15.3, 29.5)

③ 안전성
- 노출정도 및 용량강도

전반적으로, 임상 시험 중 시험약 투약에 대한 환자 노출 (ribociclib + goserelin + NSAI)은 환자 집단의 적절한 안전성 평가에 적합하다고 간주되었다.
NSAI (letrozole 또는 Anastrozole) 병용 환자에 대한 ribociclib 투여에 대한 노출 기간의 중간값은 세 환자 군에서 모두 유사하였다 (한국인 17.02 개월, 범위: 1.6 개월 ~ 26.4 개월; 아시아인: 15.57 개월, 범위: 1 개월 ~ 26.4 개월, 전체 집단: 15.08 개월, 범위: 0.3 개월 ~ 29.8 개월).
위약에 대한 노출 기간의 중간값도 한국인 (13.57 개월; 범위 : 0.7 개월 ~ 29.2 개월)과 전체 집단 (12.65 개월; 범위: 0.2 개월 ~ 30.1 개월)에서 유사했으나, 아시아인 집단에서는 더 낮았다 (10.81 개월; 범위: 0.7 개월에서 29.2 개월) (표 5-12, 표 5-13, 표 5-14).
Ribociclib의 상대적인 용량 강도 중간값은 아시아인 하위 집단 (82.60 %, 범위 : 27.9 ~ 100.0) 및 전체 집단 (93.49 %, 범위 : 27.9 ~ 104.8)에 비해 한국인 하위 집단 (67.60 %, 범위 : 27.9 ~ 100.0)에서 더 낮았다 (별첨 1 - 표 3-2a, 별첨 1 - 표 3-2b, 별첨 1 - 표 3-2c).
Ribociclib의 용량 강도 중간값은 아시아인 하위 집단 (495.58 mg / day)과 전체 집단 (560.97 mg / day)에 비해 한국인 하위 집단 (405.60 mg / day)에서 더 낮았다 (별첨 1 - 표 3-2a, 별첨 1 - 표 3-2b, 별첨 1 - 표 3-2c).

- 투여중지 및 용량감소

프로토콜에 명시된 투약 일정을 견딜 수없는 환자의 경우, 임상 시험에서 용량 조절을 허용하여 환자가 임상 시험에 계속 참여할 수 있도록 하였다. 전체적으로, 용량 감소 및 중단은 한국인 및 아시아인 하위 집단에서 더 빈도가 높았다.

임상 약물 치료 중단에 이르게 하는 AE가 나타난 환자 수 (모든 치료 구성 요소의 중단 포함)는 한국인 및 아시아인 하위 집단과 전체 집단의 ribociclib 투여군에서 유사하였다.
• 한국인 하위 집단: 약물에 의한 간 손상으로 인해 환자 1 명 (2.9 %)이 중단하였다.
• 아시아인 하위 집단: ALT 증가 (환자 2 명), AST 증가, 약물에 의한 간 손상 (각각 환자 1 명)으로 인해 환자 3 명 (4.4 %)이 중단하였다.
• 전체 집단: ALT 증가 (환자 6 명), AST 증가 (환자 4 명), 약물에 의한 간 손상 (환자 3 명), 호중구 감소증, 급성 심근 경색증, 연하 장애, hypertransaminasaemia, 척추 골절, 관절통, GGT 증가 및 심전도 상 QT 연장 (각각 환자 1 명)으로 인해 환자 16 명 (6.5 %)가 중단하였다.

용량 조절을 해야하는 모든 AE 환자의 빈도는 한국인과 아시아인 하위 집단과 전체 집단의 ribociclib 투여군에서 위약군 대비 더 높았다 (한국인 하위 집단: 60.0 % 대 4.9 %, 아시아인 하위 집단: 45.6 % 대 3.0 %; 전체 하위 집단: 33.5 % 대 4.5 %).
Ribociclib 투여 환자 10 % 이상에서 용량 조절을 해야 하는 PT에 의한 모든 등급의 AE 다음과 같았다:
• 한국인 하위 집단: 호중구 수 감소 (34.3 %), 호중구 감소증 (14.3 %)
• 아시아인 하위 집단: 호중구 수 감소 (17.6 %), 호중구 감소증 (11.8 %)
• 전체 집단: 호중구 감소증 (16.9 %) (별첨 1 - 표 4-9a, 별첨 1 - 표 4-9b 및 별첨 1 - 표 4-9c).

치료 중단을 해야하는 모든 AE가 나타난 환자의 빈도는 한국인과 아시아인 하위 집단 그리고 전체 집단의 ribociclib 투여군에서 위약 투여군 대비 더 높았다 (한국인 하위 집단: 97.1 % 대 12.2 %, 아시아인 하위 집단: 88.2 % 대 14.9 %; 전체 하위 집단: 72.6 % 대 19.0 %).
Ribociclib 투여 환자의 10 % 이상에서 치료 중단이 필요한, PT에 의한 모든 등급의 AE는 다음과 같았다:
• 한국인 하위 집단: 호중구 수 감소 (88.6 %), 호중구 감소증 (31.4 %)
• 아시아인 하위 집단: 호중구 수 감소 (60.3 %), 호중구 감소증 (33.8 %), 백혈구 수 감소 (13.2 %),
• 전체 집단: 호중구 감소증 (41.1 %), 호중구 수 감소 (26.2 %)

Exposure variable	Ribociclib/Placebo Ribociclib 600 mg N=248 n (%)	Placebo N=247 n (%)
Total number of patients received component	246	245
-Reductions Number of reductions		
0	155 (63.0)	227 (92.7)
1	66 (26.8)	14 (5.7)
2	23 (9.3)	4 (1.6)
>=3	2 (0.8)	0

Exposure variable	Ribociclib/Placebo Ribociclib 600 mg N=35 n (%)	Placebo N=41 n (%)
Total number of patients received component	35	41
-Reductions Number of reductions		
0	13 (37.1)	39 (95.1)
1	17 (48.6)	1 (2.4)
2	5 (14.3)	1 (2.4)

- 3/4등급 이상반응

전반적으로, ribociclib 투여군에서 3 등급 AE가 나타난 환자 수는 한국인 (62.9 %), 아시아 인 (69.1 %) 및 전체 인구 (63.7 %) 사이에 일정하였다. Ribociclib 투여군에서 4 등급 AE가 나타난 환자 수는 전체 집단 (13.3 %)에 비해서 한국인 (34.3 %)과 아시아인 (22.1 %)에서 더 높았다 (별첨 1 - 표 4-2a, 별첨 1 - 표 4-2b, 별첨 1 - 표 4-2c).

각 집단의 ribociclib 투여군에서 보고된 4 등급 AE는 다음과 같았다:

• 한국인 하위 집단: 호중구 수가 감소 (22.9 %), 호중구 감소증 (5.7 %), 혈소판 감소 및 고중성지방혈증 (각각 2.9 %).

• 아시아 하위 집단: 호중구 수가 감소 (13.2 %), 호중구 감소증 (4.4 %), 혈소판 감소, 고중성지방혈증, 두개 내 종양 출혈 (각각 1.5 %).

• 전체 집단: 호중구 감소증 (6.0 %), 호중구 수 감소 (4.4 %), 백혈구 감소증, 림프구 감소증, GGT 증가, 혈소판 감소, lipase 증가, 고중성지방혈증, 약물에 의한 간 손상, 급성 심근 경색, 두개 내 종양 출혈 (각각 0.4 %).

- 사망

전체적으로, 한국인과 아시아인 하위 집단 및 전체 집단의 ribociclib 투여군에서 보고된 사망은 다음과 같았다: 각각 환자 1 명 (2.9 %), 환자 6 명 (8.8 %), 환자 30 명 (12.1 %). 한국인 하위 집단에서 환자 1 명, 아시아인 하위 집단에서 환자 6 명, 전체 집단에서 환자 27 명가 주요 질환 또는 질환의 진행으로 사망하였다. 다른 환자 3 명의 경우, 사망 원인은 명확하지 않았는데, 그 환자들이 진료 기관 / 의사를 변경하여 진료를 받았기 때문에 추적 조사를 지속할 수 없었기 때문이었다. 이 환자들 중 2 명은 질환 진행으로 인해 임상 시험을 중단하였고 환자 1 명은 의사의 결정에 따라 임상 시험을 중단하였다 [임시험 E2301 - 12.3.1절] (별첨 1 - 표 4-8a, 별첨 1 - 표 4-8b, 별첨 1 - 표 4-8c).

- QT연장

'QT 간격 연장'로 분류된 사건에는 Torsade de Pointes 및 / 또는 QT 연장의 광범위한 SMQ가 포함되어 있다. 한국인 집단에서는 QT 연장 사건이 나타나지 않았다 (표 5-27, 표 5-28, 표 5-29). ribociclib 투여군과 위약 투여군을 비교했을 때, QT 연장 사례는 아시아 하위 집단 (14.7 % 대 4.5 %)과 전체 집단 (9.3 % 대 3.2 %)에서 더 자주 발생하였다. ribociclib 투여군과 위약 투여군을 비교했을 때, 3 / 4 등급 사례 발생은 다음과 같았다: 아시아 하위 집단 (2.9 % 대 0)과 전체 집단 (1.2 % 대 0).

Ribociclib 대비 위약 투여군에서 투여량 조정 또는 중단이 필요했던 비율은 다음과 같았다: 아시아인 집단 (4.4 % 대 1.5 %)과 전체 집단 (3.2 % 대 0.8 %). 전체 집단으로 봤을 때, ribociclib 투여군과 위약 투여군에서 각각 1 명 (0.4 %)의 환자가 QT 간격 연장으로 인해 치료를 중단했다. 어떤 사례도 SAEs로 보고되지 않았다 (표 5-31).

Table 5-30 NSAI 를 병용 약물로 투여 받은 환자에서 치료군 별 베이스라인 대비 두드러진 ECG 변화가 나타난 환자의 수 및 비율 (안전성 분석 세트

	Koreans		Asians		All patients	
	Ribociclib 600 mg N=35 n/m (%)	Placebo N=41 n/m (%)	Ribociclib 600 mg N=68 n/m (%)	Placebo N=67 n/m (%)	Ribociclib 600 mg N=248 n/m (%)	Placebo N=247 n/m (%)
QTcF (ms)						
New > 450	19/35 (54.3)	10/40 (25.0)	41/68 (60.3)	15/63 (23.8)	112/241 (46.5)	40/232 (17.2)
New > 480	3/35 (8.6)	1/41 (2.4)	7/68 (10.3)	1/67 (1.5)	13/245 (5.3)	3/245 (1.2)
New > 500	0/35 (0.0)	0/41 (0.0)	2/68 (2.9)	0/67 (0.0)	4/245 (1.6)	0/245 (0.0)
Increase from baseline > 30	22/35 (62.9)	5/41 (12.2)	41/68 (60.3)	8/67 (11.9)	130/245 (53.1)	41/245 (16.7)
Increase from baseline > 60	4/35 (11.4)	0/41 (0.0)	9/68 (13.2)	0/67 (0.0)	18/245 (7.3)	0/245 (0.0)

- 호중구감소증

AESI 대다수의 경우, ribociclib 투여군이 위약 투여군 대비 호중구 감소증으로 분류된 3 등급 및 4 등급 포함 AE 발생율이 더 높은 것으로 관찰되었다: 한국인 (모든 등급 97.1%, 3 등급 68.6% 및 4 등급 28.6%), 아시아인 (모든 등급 92.6%, 3 등급 66.2% 및 4 등급 17.6%) 그리고 전체 집단 (모든 등급 78.2%, 3 등급 54.8% 및 4 등급 10.1%) 대비 위약 투여군 한국인 (모든 등급 9.8%, 3 등급 7.3% 및 4 등급 2.4%), 아시아인 (모든 등급 9.0%, 3 등급 6.0% 및 4 등급 1.5%) 그리고 전체 집단 (모든 등급 7.7%, 3 등급 3.2% 및 4 등급 0.4%). 호중구 감소증 발생 비율이 더 높은 것으로 보고는 되었지만, 임상적으로 의미있는 결과로 이어지지는 않았고 용량 감소/조정으로 관리되었다. 한국인 및 아시아인 환자 중 호중구 감소증 관련 사례로 중단한 경우는 없었다. 이 AESI 범주에 들어가는 모든 사례는 호중구 감소증의 맞춤 MedDRA Queries (CMQs)에 속한다 (표 5-27, 표 5-28, 표 5-29).
이 사건들 대부분은 한국인 (97.1 %), 아시아 인 (92.6 %), 전체 집단 (76.6 %)의 ribociclib 투여군의 시험 약물과 연관이 있는 것으로 의심되었다. 호중구 감소증 SAE는 ribociclib 투여군에서 위약 대비 더 적은 환자들에 대해서 보고되었다: 한국인 (2.9 % 대 0 %); 아시아인 (1.5 % 대 1.5 %); 전체 집단 (1.6 % 대 0.4 %).
Ribociclib 투여군의 대다수 환자들: 한국인 (97.1 %), 아시아인 (82.4 %) 및 전체 집단 (62.9 %)가 용량 조절 또는 중단이 필요한 호중구 감소증 AE가 나타났다. 전체 집단에서 ribociclib 투여군 환자 1 명 (0.4%)가 호중구 감소로 인해 투약을 중단하였다 (표 5-32).

Table 5-32 NSAI 를 병용 약물로 투여 받은 환자에서 특별 관심 대상 이상 반응 (골수 억제 - 호중구 감소증)의 임상적 영향, 인과관계와 무관, 투여군 및 선호 용어 기준 (안전성 분석 세트)

	Koreans		Asians		All patients[1]	
	Ribociclib 600 mg N=35 n (%)	Placebo N=41 n (%)	Ribociclib 600 mg N=68 n (%)	Placebo N=67 n (%)	Ribociclib 600 mg N=248 n (%)	Placebo N=247 n (%)
Myelosuppression - Neutropenia						
ALL AEs	34 (97.1)	4 (9.8)	63 (92.6)	6 (9.0)	194 (78.2)	19 (7.7)
Neutrophil count decreased	31 (88.6)	3 (7.3)	46 (67.6)	3 (4.5)	83 (33.5)	5 (2.0)
Neutropenia	12 (34.3)	0	28 (41.2)	1 (1.5)	140 (56.5)	12 (4.9)
Febrile neutropenia	1 (2.9)	1 (2.4)	1 (1.5)	2 (3.0)	6 (2.4)	2 (0.8)
CTC grade 3/4 AEs	34 (97.1)	4 (9.8)	57 (83.8)	5 (7.5)	161 (64.9)	9 (3.6)
Neutrophil count decreased	31 (88.6)	3 (7.3)	41 (60.3)	3 (4.5)	69 (27.8)	3 (1.2)
Neutropenia	12 (34.3)	0	26 (38.2)	0	112 (45.2)	4 (1.6)
Febrile neutropenia	1 (2.9)	1 (2.4)	1 (1.5)	2 (3.0)	6 (2.4)	2 (0.8)

- 간담도계 독성

간담도계 독성으로 분류된 AE는 ribociclib 투여군과 위약 투여군에서 다음과 같이 보고되었다: 한국인 (28.6% 대 17.1%) 및 아시아인 (29.4% 대 14.9%)에서 전체 집단 (21.0 % 대 20.2 %)에 비해 더 높았다. (표 5-27, 표 5-28, 표 5-29). 간담도계 독성 사례는 임상적으로 의미있는 결과로 이어지지는 않았다. 한국인 하위 집단 내 ribociclib 투여군의 환자 1 명만 (2.9%)이 약물에 의한 간 손상 사례로 투약을 중단하였고, 아시아인 집단에서는 환자 3 명 (4.4%)가 간담도계 독성과 연관된 사례로 투약을 중단하였다.
약물 관련 간 연구, 지표 및 증상과 약물 관련 간 질환의 광범위한 SMQ를 포함한 포괄적 인 검색 후에 사례들이

포함되었다.

AESI 대다수의 경우, ribociclib 투여군이 위약 투여군 대비 간담도계로 분류된 (모든 grade) AE 발생율이 더 높은 것으로 관찰되었다: 한국인 (모든 등급 28.6% 및3 등급 11.4%), 아시아인 부분집단 (모든 등급 29.4% 및 3 등급 8.8%) 대비 위약 투여군: (한국인 모든 등급 17.1% 및 3 등급 7.3%), (아시아인 모든 등급 14.9% 및 3 등급 7.5%). 전체 집단에서는, 간담도계 AE의 발생이 ribociclib 투여 군 (모든 등급 21.0%, 3 등급 6.5% 및4 등급 0.8%)과 위약 투여군 (모든 등급 20.2 %, 3 등급 5.7% 및 4 등급 0.8%) 사이에 유사하였다 (표 5-27, 표 5-28, 표 5-29).

간담도계 AE로 인해 용량 조절 또는 중단이 필요했던 ribociclib 투여군의 환자 수는 다음과 같았다: 한국인 (11.4 %), 아시아인 (8.8 %) 및 전체 인구 (6.5 %). 한국인 부분집단의 ribociclib 투여군 환자 한 명 (2.9 %)이 약물에 의한 간 손상으로 중단하였다; 아시아인 부분집단에서는 ALT 증가 (환자 2 명), AST 증가 및 약물에 의한 간 손상 (각각 환자 1 명)으로 인해 3 명의 환자 (4.4 %)가 중단하였고 위약 투여군에서는 환자 1 명이 ALT 증가, AST 증가, 혈액 ALP 증가 및 GGT 증가로 인해 중단하였다. 전체 집단에서는, ribociclib 투여군의 환자 11 명 (4.4 %)가 간담도계 사례로 인해 중단하였다. Ribociclib 투여군 대비 위약 투여군에서 보고된 PT는 다음과 같았다: ALT 증가 (2.4% 대 0.8%), AST 증가 (1.6% 대 0.8%), 약물에 의한 간 손상 (1.2% 대 0.4%), GGT 증가 (0.4% 대 0.4%), 고 트랜스아미나제혈증 (0.4% 대 0%), 혈액 ALP 증가 및 고빌리루빈혈증 (각각 0% 대 0.4%) (표 5-34).

Table 5-34 **NSAI 를 병용 약물로 투여 받은 환자에서 특별 관심 대상 이상 반응 (간담도계 독성)의 임상적 영향, 인과 관계와 무관, 투여군 및 선호 용어 기준 (안전성 분석 세트)**

	Koreans		Asians		All patients[1]	
	Ribociclib 600 mg N=35 n (%)	Placebo N=41 n (%)	Ribociclib 600 mg N=68 n (%)	Placebo N=67 n (%)	Ribociclib 600 mg N=248 n (%)	Placebo N=247 n (%)
Hepatobiliary toxicity						
ALL AEs	10 (28.6)	7 (17.1)	20 (29.4)	10 (14.9)	52 (21.0)	50 (20.2)
Alanine aminotransferase increased	7 (20.0)	4 (9.8)	12 (17.6)	5 (7.5)	33 (13.3)	22 (8.9)
Aspartate aminotransferase increased	7 (20.0)	4 (9.8)	12 (17.6)	6 (9.0)	32 (12.9)	25 (10.1)
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	5 (7.4)	2 (3.0)	8 (3.2)	9 (3.6)
Drug-induced liver injury	2 (5.7)	0	2 (2.9)	0	4 (1.6)	1 (0.4)
Blood bilirubin increased	1 (2.9)	1 (2.4)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (1.2)	1 (0.4)
International normalised ratio increased	1 (2.9)	0	2 (2.9)	0	4 (1.6)	2 (0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (2.4)	2 (2.9)	3 (4.5)	10 (4.0)	18 (7.3)
Hyperbilirubinaemia	0	0	0	1 (1.5)	0	3 (1.2)
Hypoalbuminaemia	0	1 (2.4)	0	1 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)
CTC grade 3/4 AEs	4 (11.4)	3 (7.3)	6 (8.8)	5 (7.5)	18 (7.3)	16 (6.5)
Alanine aminotransferase increased	2 (5.7)	0	4 (5.9)	0	12 (4.8)	3 (1.2)
Aspartate aminotransferase increased	2 (5.7)	1 (2.4)	3 (4.4)	2 (3.0)	9 (3.6)	3 (1.2)
Drug-induced liver injury	2 (5.7)	0	2 (2.9)	0	3 (1.2)	1 (0.4)
International normalised ratio increased	1 (2.9)	0	1 (1.5)	0	1 (0.4)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (2.4)	0	3 (4.5)	2 (0.8)	9 (3.6)
Hyperbilirubinaemia	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.4)
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Blood bilirubin increased	0	0	0	0	1 (0.4)	0
Hypertransaminasaemia	0	0	0	0	1 (0.4)	0
Transaminases increased	0	0	0	0	1 (0.4)	0
Ascites	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Hepatic enzyme increased	0	0	0	0	0	1 (0.4)

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인 76명이 참여하여 15.3%의 비율을 보임
- 용량조절이나, 치료중단에 있어 한국인의 비율이 월등하게 높게 나타나 순응도의 문제점이 나타났으며 (용량조절이 필요한 AE의 경우 한국인은 60.0%, 전체 집단은 33.5%임.) 한국인에서 많이 발생하는 호중구감소증 등 혈액학적 독성을 관리하기 위한 조치로 위해성관리계획(첨부문서, 환자용 사용설명서 등)를 수립하였음

Ki67 level after treatment of 400 mg and 600 mg ribociclib

The Breast 28 (2016) 191–198

Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: A presurgical, window-of-opportunity study

A B S T R A C T

Objectives: Cyclin D–cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6–inhibitor of CDK4/6–retinoblastoma (Rb) pathway hyperactivation is associated with hormone receptor-positive (HR+) breast cancer (BC). This study assessed the biological activity of ribociclib (LEE011; CDK4/6 inhibitor) plus letrozole compared with single-agent letrozole in the presurgical setting.

Materials and methods: Postmenopausal women ($N = 14$) with resectable, HR+, human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2−) early BC were randomized 1:1:1 to receive 2.5 mg/day letrozole alone (Arm 1), or with 400 or 600 mg/day ribociclib (Arm 2 or 3). Circulating tumor DNA and tumor biopsies were collected at baseline and, following 14 days of treatment, prior to or during surgery. The primary objective was to assess antiproliferative response per Ki67 levels in Arms 2 and 3 compared with Arm 1. Additional assessments included safety, pharmacokinetics, and genetic profiling.

Results: Mean decreases in the Ki67-positive cell fraction from baseline were: Arm 1 69% (range 38–100%; $n = 2$), Arm 2 96% (range 78–100%; $n = 6$), Arm 3 92% (range 75–100%; $n = 3$). Decreased phosphorylated Rb levels and *CDK4*, *CDK6*, *CCND2*, *CCND3*, and *CCNE1* gene expression were observed following ribociclib treatment. Ribociclib and letrozole pharmacokinetic parameters were consistent with single-agent data. The ribociclib plus letrozole combination was well tolerated, with no Grade 3/4 adverse events over the treatment.

Conclusion: The results suggest absence of a drug–drug interaction between ribociclib and letrozole and indicate ribociclib plus letrozole may reduce Ki67 expression in HR+, HER2− BC (NCT01919229).

Table 5-7 Summary statistics for plasma PK parameters of ribociclib in Japanese patients with advanced solid tumors after single and repeat daily oral doses of ribociclib

일본인 PK 자료

	Tmax C1D1 [hr]	Cmax C1D1 [ng/mL]	AUC0-24hr C1D1 [ng*hr/mL]	Cmax C1D21 [ng/mL]	AUC0-24hr C1D21 [ng*hr/mL]	T1/2,acc C1D21 [hr]	CL/F C1D21 [L/hr]	Racc (AUC) C1D21
Dose = 400 mg								
n	4	4	3	4	4	3	4	3
Mean (SD)	N/A	606 (158)	6310 (1670)	2200 (344)	27900 (4380)	63.8 (5.84)	14.6 (2.27)	4.36 (0.350)
CV% mean	N/A	26.1	26.5	15.6	15.7	9.1	15.6	8.0
Geo-mean	N/A	591	6170	2180	27700	63.6	14.4	4.35
CV% geo-mean	N/A	26.4	25.9	15.8	15.8	9.2	15.8	8.1
Median	3.12	588	5700	2200	27700	64.2	14.6	4.38
[Min; Max]	[1.97 ; 6.00]	[433 ; 816]	[5020 ; 8200]	[1820 ; 2590]	[23600 ; 32800]	[57.8 ; 69.5]	[12.2 ; 17.0]	[4.00 ; 4.70]
Dose = 600 mg								
n	12	12	11	8	8	7	8	7
Mean (SD)	N/A	1340 (483)	15000 (5000)	3800 (2500)	59400 (36000)	58.0 (24.8)	13.1 (6.20)	4.01 (1.48)
CV% mean	N/A	36.1	33.4	65.7	60.7	42.8	47.4	36.9
Geo-mean	N/A	1260	14200	3280	51600	53.6	11.6	3.79
CV% geo-mean	N/A	38.3	35.1	59.9	59.2	44.8	59.2	37.6
Median	2.97	1180	14000	3350	47900	50.9	12.6	3.59
[Min; Max]	[1.92 ; 5.87]	[647 ; 2070]	[8230 ; 23700]	[1900 ; 9440]	[28000 ; 133000]	[32.3 ; 98.2]	[4.5 ; 21.4]	[2.49 ; 6.42]

Table 5-2 Summary statistics for plasma PK parameters of ribociclib in patients with advanced solid tumors and lymphomas after single and repeat daily oral doses of ribociclib (data cut-off: 15-Jun-2015)

Dose = 400 mg								
n	5	5	5	4	3	3	3	3
Mean (SD)		650 (329)	6760 (4170)	1140 (568)	14200 (9540)	29.8 (9.9)	36200 (18300)	2.34 (0.581)
CV% mean		50.7	61.7	49.8	67	33.2	50.6	24.8
Geo-mean		582	5840	1020	12400	28.8	32300	2.29
CV% geo-mean		58.3	66.3	63.2	68.4	33	70.2	24.4
Median	4	640	5680	1210	9490	26.8	42200	2.17
[Min; Max]	[1.17 ; 4]	[267 ; 1150]	[2680 ; 13500]	[486 ; 1660]	[8010 ; 25200]	[21.7 ; 40.8]	[15700 ; 50900]	[1.87 ; 2.99]
Dose = 400 mg 28d cont								
n	5	5	2	5	1	1	1	1
Mean (SD)		691 (288)	4640 (2540)	1260 (357)	8670	41.9	46400	3.05
CV% mean		41.7	54.8	28.3				
Geo-mean		630	4280	1210	8670	41.9	46400	3.05
CV% geo-mean		54.7	63	32.7				
Median	4	818	4640	1350	8670	41.9	46400	3.05
[Min; Max]	[0.583 ;	[287 ; 931]	[2840 ; 6440]	[730 ;	[8670 ; 8670]	[41.9 ;	[46400 ;	[3.05 ;

	Tmax C1D1 [hr]	Cmax C1D1 [ng/mL]	AUC0-24hr C1D1 [ng*hr/mL]	Cmax C1D18/21 [ng/mL]	AUC0-24hr C1D18/21 [ng*hr/mL]	T1/2,acc C1D18/21 [hr]	CL/F C1D18/21 [mL/hr]	Racc (AUC) C1D18/21
Dose = 600 mg and 600 mg 28d cont								
n	72	72	66	56	53	48	52	49
Mean (SD)		1160 (697)	11300 (6650)	2100 (1250)	28200 (18200)	38.5 (23.8)	30600 (18400)	2.83 (1.42)
CV% mean		60.2	59	59.3	64.7	61.8	60.1	50.2
Geo-mean		983	9650	1790	23600	32.3	25800	2.54
CV% geo-mean		64.2	62.9	61.8	66.2	67.1	65.9	48.8
Median	2.08	1010	10500	1680	23700	34.2	25700	2.58
[Min; Max]	[0.917 ; 7.95]	[176 ; 3270]	[1590 ; 35400]	[606 ; 6170]	[6770 ; 90600]	[8.06 ; 121]	[6630 ; 88600]	[0.972 ; 7.81]

Dose = 900 mg								
n	12	12	12	11	9	9	9	9
Mean (SD)		1880 (1220)	20800 (12600)	3460 (1960)	52600 (35600)	30.6 (7.02)	23200 (11900)	2.39 (0.409)
CV% mean		64.7	60.3	56.7	67.7	22.9	51.3	17.1
Geo-mean		1600	18200	3090	44600	29.8	20200	2.35
CV% geo-mean		62.8	54.7	49.9	64.4	25.9	64.5	18.4

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 안유심사 검토결과, 신청한 적응증(폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용, 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서, 혹은 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용)에 이 약을 투여하였을 때, 위약 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
- 안전성 측면에서 3, 4등급의 호중구감소증, 간독성이 발생하였으며 이에 대한 용량조절기준, 위해성 저감조치를 설정하였음, 용량의존적인 QT간격 연장이 발생함
  - 호중구감소증과 간독성 경우, 동일계열 약물에서 기보고된 이상반응으로 용량조절기준 및 경고항에 명시함

    → 용량의존적으로 호중구감소증이 발생하며 한국인에서 발생빈도가 높고 감량비율이 높은 바, 설정된 용량의 타당성에 대해 중앙약사심의위원회에 상정하여 논의하였으며 논의 결과에 따라 위해성관리계획 등 위해성 저감조치를 마련하였음
  - QT간격 연장은 이 약물에 특이적으로 발생하는 이상반응으로 용량조절기준 및 경고항에 명시함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

※ **허가조건(미국)** : 치료적 확증(3상) 임상시험자료 중, OS 자료 제출

POSTMARKETING COMMITMENTS SUBJECT TO REPORTING REQUIREMENTS UNDER SECTION 506B

We remind you of your postmarketing commitments:

3168-3 Submit the third overall survival (OS) interim data and analysis, and the final overall survival (OS) data and analysis from clinical trial entitled "MONALEESA-2" CLEE011A2301.

The timetable you submitted on March 1, 2017, states that you will conduct this study according to the following schedule:

Interim Report Submission (Third OS Interim Data and Analysis): 12/2019
Final Report Submission (OS Data and Analysis): 06/2022

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

항목	키스칼리정	입랜스캡슐
효능 효과	이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암환자에서 다음과 같이 병용한다. · 폐경전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 · 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서, 혹은 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용	이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 아래와 같이 병용한다: • 일차 내분비 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 또는 • 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용
용법 용량	1.권장 용량 및 투여 일정 이 약의 권장 용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 600 mg을(200mg 필름코팅정 3정)을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약 한다. 이 약은 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다. 이 약과 아로마타제 억제제를 투여 시, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다. 이 약과 풀베스트란트를 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 500mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다. 이 약과 아로마타제 억제제 혹은 풀베스트란트를 병용하는 폐경 전 및 폐경이행기(perimenoposal) 여성은 최신 임상진료지침에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 효능제를 투여 받아야 한다. 되도록이면 아침에, 매일 대략의 정해진 시간대에 이 약을 복용하는 것이 권장된다. 환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약을 추가로 투여해서는 안된다. 다음 용량의	1. 권장용량 및 투여일정 이 약의 권장용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 125 mg 캡슐을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식물과 함께 복용해야 한다. 이 약을 아로마타제 억제제와 투여할 경우, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다(투여할 아로마타제 억제제의 허가사항 참조). 이 약과 풀베스트란트를 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 1일 1회 500 mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다(풀베스트란트 허가사항 참조) 환자가 매일 같은 시간에 이 약을 복용하도록 독려해야 한다. 환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약 추가용량을 투여해서는 안된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용시간에 이루어져야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 한다(씹거나 으깨지 말 것, 삼키기 전 캡슐을 열지 말 것). 캡슐이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안된다. 이 약과 내분비 요법을 병용하는 폐경전 및 폐경이행

<table>
<tr><th>항목</th><th>키스칼리정</th><th>입랜스캡슐</th></tr>
<tr><td></td><td>투여는 예정된 복용 시간에 이루어져야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 한다(삼키기 전 씹거나 부수거나 쪼개지 말 것). 알약이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안된다.</td><td>기(perimenoposal) 여성은 임상진료지침(local clinical practice)에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제를 투여 받아야 한다.</td></tr>
<tr><td></td><td>2. 용량 조절
1) 이상 반응에 따른 용량 조절
이상반응에 따른 용량 조절은 [표1]을 따른다.
[표 1] 이상반응에 따른 용량 조절
<table>
<tr><th>용량 단계</th><th>투여 용량</th><th>정제의 개수</th></tr>
<tr><td>시작 용량</td><td>600 mg/day</td><td>200mg 3정</td></tr>
<tr><td>1차 용량 감소</td><td>400 mg/day</td><td>200mg 2정</td></tr>
<tr><td>2차 용량 감소</td><td>200 mg/day*</td><td>200mg 1정</td></tr>
<tr><td colspan="3">*200 mg/day 이하로 용량 감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.</td></tr>
</table>
특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표 2], [표3], [표4], [표5]를 따른다.
이 약의 용량 조절은 개인의 안전성과 내약성에 근거할 것을 권고한다.
[표 2] 용량 조절 및 관리 - 호중구 감소증
<table>
<tr><td colspan="3">이 약 투여를 시작하기 전 전혈구검사(Complete Blood Counts)를 수행한다.
처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4 주기의 각 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수(CBC)를 모니터링 한다.</td></tr>
<tr><td></td><td>CTCAE 등급</td><td>용량 조절</td></tr>
<tr><td>호중구감소증</td><td>1또는 2등급 (ANC 1000/mm3 -<LLN)</td><td>용량 조절 필요 없음.</td></tr>
<tr><td></td><td>3등급 (ANC 500 - < 1000/mm3)</td><td>2등급 이하로 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우, 이전과 동일한 용량으로 재개한다.
3등급의 독성이 재발하면, 회복될 때까지 일시 중단한 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td></td><td>3등급 열성* 호중구 감소증</td><td>2등급 이하로 호중구감소증이 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우,한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.</td></tr>
<tr><td></td><td>4등급 (ANC <500/mm3)</td><td>2등급 이하로 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.</td></tr>
<tr><td colspan="3">* 3등급 호중구 감소증 중, 38.3℃를 넘는 단회성발열이 있거나 38℃를 넘는 열이 1시간 이상 지속되는 경우 및/또는 동시감염을 동반하는 경우.
CTCAE 4.03에 따라 등급 지정.
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준)
ANC= absolute neutrophil count(절대 호중구수)
LLN= lower limit of normal(정상 하한치)</td></tr>
</table></td><td>2. 용량 조절
이상반응에 따른 권장 투여용량 조절은 아래의 표1, 표2, 표3과 같다.
<table>
<tr><td colspan="2">[표 1] 이상반응에따른권장투여용량조절</td></tr>
<tr><td>용량단계</td><td>투여용량</td></tr>
<tr><td>권장 시작용량</td><td>125 mg/day</td></tr>
<tr><td>1차 용량 감소</td><td>100 mg/day</td></tr>
<tr><td>2차 용량 감소</td><td>75 mg/day*</td></tr>
<tr><td colspan="2">* 75 mg/day 이하로 용량감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.</td></tr>
<tr><td colspan="2">[표 2] 용량 조절 및 관리 - 혈액학적 독성[a]</td></tr>
<tr><td colspan="2">[표 2] 용량조절및관리 - 혈액학적독성[a]</td></tr>
<tr><td colspan="2">이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 15일차, 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수를 모니터링 한다.</td></tr>
<tr><td>CTCAE 등급</td><td>용량조절</td></tr>
<tr><td>1 또는 2 등급</td><td>용량 조절 필요 없음</td></tr>
<tr><td>3 등급</td><td><u>주기의 1일차:</u>
· 이 약 투여를 일시 중단하고, 1주일 동안 전혈구 수 모니터링을 반복한다.
· 2등급 이하로 회복되는 경우, 동일한 용량으로 다음 주기를 시작한다.

<u>처음두주기의각 15일차:</u>
· 현재의 투여 용량으로 주기가 끝날 때까지 이 약 투여를 계속한다. 22일차에 전혈구 수 측정을 반복한다.
· 다음 주기의 1일차에 3등급 호중구감소증의 회복이 지연(>1주)된 경우 또는 3등급호중구감소증이 재발된 경우 투여용량의 감소를 고려한다.</td></tr>
<tr><td>38.5 °C 이상의 발열을 동반한 3등급의 호중구감소증[b] 및/또는 감염</td><td>2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다.
한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.</td></tr>
<tr><td>4 등급</td><td>2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

항목	키스칼리정	입랜스캡슐

[표3] 용량 조절 및 관리 - 간담도독성

이 약 투여를 시작하기 전, 간 기능 검사를 수행한다.
처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4주기의 각 시작 시 및 임상적으로 요구 되는 경우 간 기능 검사를 모니터링 한다.
2등급 이상의 이상수치가 관찰되면 더 잦은 모니터링이 권장된다.

	CTCAE 등급	용량 조절
AST 및/또는ALT 가 베이스라인보다 증가* 하고, 총 빌리루빈이 ULN 2배를 초과하지 않는 경우	1등급 (>ULN ~ 3ULN)	용량 조절 필요 없음.
	2 등급 (>3 ~ 5ULN)	베이스라인*이 2등급 미만인 경우: 베이스라인등급 이하로 회복될 때까지 투약을 일시 중단 한 후, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 2등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 이 약을 투여 재개한다. 베이스라인*이 2등급인 경우: 투여 중단 없음.
	3 등급 (>5 ~ 20ULN)	베이스라인*등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단 한 후 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 이 약의 투여를 중단한다.
	4 등급 (>20 ULN)	이 약의 투여를 중단한다.
담즙 정체가 없는 상태에서 총 빌리루빈 증가를 동반한 AST 및/또는 ALT증가		베이스라인*등급과 관계없이 총 빌리루빈이 >2 ULN이면서 ALT 및/또는 AST이 > 3 ULN이면 이 약의 투여를 중단한다.

* 베이스라인=치료 개시 전
CTCAE 4.03에 따라 등급 지정
ULN = 정상 상한
AST = 아스파르테이트아미노전달효소
ALT = 알라닌아미노전달효소

[표4] 용량 조절 및 관리 - QT 연장

ECG결과 QTcF* > 480ms	이 약의 투여를 중단한다. 만약 QTcF 연장이 481ms미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다. 만약 QTcF이 481ms 이상으로 재발한다면 QTcF가 481ms 미만으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 그 다음 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다.
ECG결과 QTcF >500ms	만약 QTcF이 500ms보다 크다면 이 약의 투여를 중단한다. 만약 QTcF 연장이 481ms미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다. 만약 QTcF 간격 연장이 500ms보다 크거나 베이스라인으로부터 60ms보다 크게 변화하면서 다음과 같은 증상이 나타나는 경우 이 약을 영구적으로 중단한다.

심전도(ECG)는 치료 시작 전에 평가 되어야한다.

	를 일시중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.

CTCAE 4.0에 따라 등급 지정
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준), LLN= lower limit of normal (정상 하한치).
[a] 위의 표는 림프구감소증을 제외한 모든 혈액학적 이상반응에 적용된다(단, 기회감염과 같은 임상적 사건과 관련되지 않은 경우).
[b] ANC= absolute neutrophil count (절대호중구수): 1등급: ANC <LLN - 1500/mm^3, 2등급: ANC 1000-<1500/mm^3, 3등급:ANC 500-<1000/mm^3, 4등급: ANC<500/mm^3

[표 3] 용량조절및관리 - 비혈액학적독성

CTCAE 등급	용량조절
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음
3등급 이상의 비혈액학적 독성(의학적 치료에도 불구하고 지속되는 경우)	증상이 다음과 같이 회복될 때까지 투여를 일시 중단한다. • 1등급 이하 • 2등급 이하 (환자 안전성에 위험이 있다고 판단되지 않는 경우) 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.

CTCAE 4.0에 따른 등급
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준)

병용 투여한 내분비 요법의 약물 관련해서는, 해당약물의 처방 정보(독성발생시 용량조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보 또는 금기)를 참고한다.

항목	키스칼리정	입랜스캡슐
	첫 번째 주기의 약 14 일 째, 두 번째 주기 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 ECG를 재실시한다. 치료 중 어느 때라도 (QTcF)연장이 나타나는 경우, 더 잦은 ECG 모니터링을 권고한다. * QTcF = Fridericia의 공식으로 보정한 QT 간격 [표 5] 용량 조절 및 관리 - 기타 독성* 기타 독성 1 또는 2 등급: 용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다. 3등급: 1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다. 4등급: 이 약의 투여를 중단한다. * 호중구 감소증, 간 독성 및 QT 간격 연장을 제외. CTCAE 4.03에 따라 등급 지정 병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 관련해서는 해당 약물의 허가사항(독성 발생 시 용량 조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보)을 참조한다.	
	2) 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절 이 약과 강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 가능성이 적은 대체 병용 약물을 고려한다. 환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 용량을 1일 1회 400 mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 이 약의 용량을 강력한 CYP3A 저해제 시작 이전의 용량으로 변경한다. (강력한 CYP3A 저해제의 반감기의 최소 5배가 지난 이후이어야 한다.) 3) 간장애에서의 용량 조절 경증의 간장애 환자(Child-Pugh class A)에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도(Child-Pugh class B) 및 중증(Child-Pugh class C)의 간장애 환자에 있어서 이 약의 권장하는 시작 용량은 1일 1회 400mg이다. 병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트의 간장애와 연관된 용량 조절에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다. 4) 신장애에서의 용량 조절 경증에서 중등도의 신장애 환자에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 있어서 권장시작 용량은 1일 1회 200mg이다.	3. 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절 강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 효과가 없거나 최소인 대체 병용약물을 고려한다. 환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약은 1일 1회 75 mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 저해제의 3-5 반감기 이후에 이 약을 강력한 CYP3A 저해제를 시작하기 이전의 용량으로 증가시킨다.

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	**허가일**	2019-10-30
제품명	키스칼리정200밀리그램(리보시클립숙신산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	ver1.0
주성분 및 함량	이 약 1정 (447.20mg) 중, 리보시클립숙신산염(별규) 254.4mg		
효능·효과	이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2) 음성인 진행성 또는 전이성 유방암환자에서 다음과 같이 병용한다. · 폐경 전, 폐경이행기, 또는 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 · 폐경 후 여성에서 1차 내분비요법으로서, 혹은 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
골수억제	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 검색	NPI의 용법용량, 사용상의 주의사항
간담도 독성	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 검색 이외의 일반적인 의약품 감시활동 : 약물이상반응에 대한 AE 추적조사 설문지	NPI의 용법용량, 사용상의 주의사항
QT 간격 연장	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 검색 이외의 일반적인 의약품 감시활동 : 약물이상반응에 대한 AE 추적조사 설문지	NPI의 용법용량, 사용상의 주의사항
생식독성	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 검색	NPI의 용법용량, 사용상의 주의사항
2. 중요한 잠재적 위해성		
신독성	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 검색	NPI의 용법용량, 사용상의 주의사항

3. 중요한 부족정보		
일본인 환자에서의 안전성	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 검색	현재 입수된 데이터가 제한적이며 위해성 완화의 필요성을 지지하지 않는다.
유방암이 있는 남성 환자에서의 안전성	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 검색	현재 입수된 데이터가 제한적이며 위해성 완화의 필요성을 지지하지 않는다.
장기간 사용	약물이상반응 보고 및 실마리 정보 검색 이외의 일반적인 의약품 감시 활동 : 임상시험 CLEE011A2301(Monaleesa-2)은 진행성 질병에 대해 선행 요법을 받지 않은 HR+, HER2-음성 진행성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료에 대해 ribociclib과 letrozole 병용 요법에 대해 진행중인 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조, 제Ⅲ상 임상시험이다. 임상시험 CLEE011F2301(MONALEESA-3)은 선행내분비 치료를 받지 않았거나 1차 치료만 받은 호르몬 수용체 양성, HER2-음성, 진행성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료에 대해 ribociclib과 fulvestrant병용 요법의 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약 대조 임상시험이다. 임상시험 CLEE011E2301(Monaleesa-7)은 호르몬 수용체 양성 HER2-음성, 진행성 유방암이 있는 폐경 전 여성의 치료에서 tamoxifen과 goserelin또는 비스테로이드성 아로마타제 억제제 (NSAI)와 goserelin과 병용한 LEE011 또는 위약의 제Ⅲ상 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조약 임상시험이다.	현재 입수된 데이터가 제한적이며 위해성 완화의 필요성을 지지하지 않는다.

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**