

# 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2020-02-27	<b>접수번호</b>	20200025662
<b>신청구분</b>	신약		
<b>신청인 (회사명)</b>	한국노바티스(주)		
<b>제품명</b>	피크레이정50밀리그램(알펠리십), 피크레이정150밀리그램(알펠리십), 피크레이정200밀리그램(알펠리십)		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	알펠리십(수196-21-ND)		
<b>제조/수입 품목</b>	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	<b>전문/일반</b>	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
<b>제형/합량</b>	(50mg정) 1정(127.00mg) 중, 알펠리십(별규) 50.0mg (150mg정) 1정(376.00mg) 중, 알펠리십(별규) 150.0mg (200mg정) 1정(500.00mg) 중, 알펠리십(별규) 200.0mg		
<b>신청 사항</b>	<b>효능효과</b>	<p>이 약은 호르몬 수용체(HR) 양성, 사람 상피세포성장인자수용체 2 (HER2) 음성 및 PIK3CA(<math>\alpha</math>-specific class I phosphatidylinositol-3-kinasePhosphatidyl Inositol Kinase) 변이가 양성인 진행성의 유방암에서 다음과 같이 병용한다.</p> <p>· 폐경 후 여성 및 남성에서 내분비 기반 요법 후 질환이 진행된 경우 폴베스트란트와 병용</p> <p><b>대상 환자 집단</b></p> <p>호르몬 수용체(HR) 양성, HER2 음성의 진행성 유방암에서 유효성이 검증된 시험법으로 종양 혹은 혈장 검체를 이용하여 PIK3CA 변이 여부를 검사 후 이 약의 치료가 결정되어야 한다. 만약 혈장 검체에서 변이가 확인되지 않을 경우, 가능하다면 종양 조직을 이용하여 시험하여야 한다.</p> <p>3상 임상시험에서 PIK3CA 변이가 없는 환자에서는 치료적 유의성이 확인되지 않았다.</p>	
	<b>용법용량</b>	<p>1. 환자 선택</p> <p>이 약을 PIK3CA변이 양성인 진행성의 유방암 환자에게 투여 시, PIK3CA 양성 진단 검사는 식품의약품안전처에서 허가 받은 체외 진단용 의료기기를 사용하여 평가한다.</p> <p>2. 권장 용량 및 투여 일정</p> <p>이 약의 권장 용량으로 300mg (150mg 필름코팅정 2정)을 1일 1회 경구투여한다. 이 약은 음식 섭취 직후 복용하여야 하며, 매일 대략 비슷한 시간대에 복용해야 한다. 이 약의 1일 최대 권장 용량은 300mg이다.</p> <p>복용을 잊었을 경우, 음식 섭취 직후 및 평소 복용하던 시간에서 9시간 이내에 복용 가능하다. 9시간이 지났다면, 해당 일은 복용을 건너 뛰어야 하며, 다음 날 정상시의 시간대에 복용해야 한다. 환자가 이 약 복용 후 구토를 할 경우, 해당</p>	

일에 이 약을 추가 복용해서는 안 되며, 그 다음 날의 평소 복용 시간대에 복용을 재개해야 한다.

이 약과 병용 시, 폴베스트란트의 권장 용량은 1 회 500mg으로 1일, 15일, 29일차 및 그 이후로 한 달에 1번, 근육 내 주사로 투여한다. 치료적 이익이 관찰되거나, 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 지속해야한다. 환자의 내약성 향상을 위한 용량 조절이 필요할 수 있다.

### 3. 용량 조절

#### 1) 이상 반응에 따른 용량 조절

이 약의 1일 권장 용량은 300 mg이다. 심각하거나 견딜 수 없는 이상반응의 경우 이 약의 투약 일시 중단, 용량 감량 그리고/또는 중단이 필요할 수 있다. 만약 용량 감량이 필요한 경우, 이상반응에 따른 용량 조절은 [표 1]을 따른다. 최대 2 단계의 용량 감량이 추천되며, 그 후에는 이 약으로의 치료를 중단하여야 한다. 용량 감량은 이전에 선행했던 가장 심각한 독성에 기반하여 이루어져야 한다.

[표1]. 이상반응에 따른 용량 조절<sup>1</sup>

용량 단계	투여 용량 및 일정	정제의 개수
시작 용량	300mg/day 연속 투여	150mg 2정
1차 용량 감소	250mg/day 연속 투여	200mg 1정 및 50mg 1정
2차 용량 감소	200mg/day 연속 투여	200mg 1정

<sup>1</sup>췌장염의 경우 1차 용량감량 까지만 가능.

특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표2], [표3], [표4]를 따른다. 의사의 치료적 판단 및 필요시 실험실적 수치 확인을 통해 각 환자의 이 약 치료에 대한 개별적인 이익/위험 분석에 맞춰 관리 방안을 세워야 한다.

### 고혈당

[표2]. 용량 조절 및 관리 - 고혈당<sup>1</sup>

공복 혈당(Fasting Plasma Glucose, FPG)/혈당치 <sup>2</sup>	용량조절
FPG(>ULN)	고혈당 치료 경험이 있는 의사와의 상담이 항상 고려되어야 하며, FPG>250mg/dL 의 환자에서는 특히 권고된다. 환자들에게 혈당을 낮추기 위한 생활 습관 변화를 지도해야 한다.
FPG (> ULN - 160 mg/dL) 또는 (> ULN - 8.9 mmol/L)	이 약의 용량 조절 필요 없음. 경구용 항 당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화한다. <sup>3</sup>
FPG (> 160 - 250 mg/dL) (> 8.9 - 13.9 mmol/L)	이 약의 용량 조절 필요 없음. 경구용 항 당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화한다. <sup>3</sup> 만약 적절한 경구용 항 당뇨약 치료에도FPG가 21일 이내에 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L로 감소하지 않으면, 이 약의 용량을 1단계 감량하며, FPG 값 특이적 용량조절을 따른다.
FPG (> 250 - 500 mg/dL) 또는(>13.9 -	이 약의 투여를 일시 중단. 경구용 항 당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화하며 <sup>3</sup> ,

<p>27.8 mmol/L)</p>	<p>고혈당이 해결될 때까지 1-2일간 추가적인 항당뇨약사용 (인슐린 등3)을 고려한다. 정맥을 통해 수액을 보충하고, 적절한 치료가 고려되어야 한다 (전해질/케토산증/고삼투압성 이상에 대한 증세 등). 만약 적절한 항 당뇨 치료를 통해FPG가3-5일 이내에 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L로 감소한다면, 이 약을 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다. 만약 적절한 항 당뇨 치료에도 불구하고FPG가3-5일 이내에 ≤160 mg/dL or 8.9 mmol/L로 감소하지 않는다면, 고혈당 치료 전문 의사와 상담하는 것이 권고된다.</p> <p>만약 적절한 항 당뇨 치료에도 불구하고FPG가 21일 이내에 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L로 감소하지 않으면, 이 약의 투약을 영구 중단한다.</p>
<p>FPG (&gt; 500 mg/dL) 또는 (&gt;= 27.8 mmol/L)</p>	<p>이 약의 투여를 일시 중단.</p> <p>적절한 항 당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화하며<sup>3</sup> [정맥을 통한 수액 보충 및 적절한 치료를 고려한다(전해질/케토산증/고삼투압성 이상에 대한 증세 등)], 24시간 이내 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 재검사한다.</p> <p>만약 FPG 가 ≤ 500 mg/dL 또는 ≤ 27.8 mmol/L로 감소한다면, &lt;500 mg/dL에 맞는 FPG값 특이적 용량 조절을 따른다. 만약 FPG가 &gt; 500 mg/dL 또는 ≥ 27.8 mmol/L인 것으로 확인되면, 이 약의 투약을 영구적으로 중단한다.</p>
<p>이 약의 치료를 시작하기 전에 FPG 그리고/또는 HbA1c검사를 실시한다. 혈당 수치는 이 약의 투여 시작 전, 당뇨 전단계 혹은 당뇨 단계의 비정상적인 혈당 수치를 보이는 환자들에서 교정되어야 하며, 고혈당의 조기 발견 및 조기 치료를 가능케 하기 위해 면밀히 모니터링되어야 한다.</p> <p>이 약의 투여를 시작한 후 첫 2주동안은 최소 1주일에 한 번 혈당 그리고/또는 FPG를 모니터링해야 하며, 그 후에는 매 4주마다 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 모니터링해야 한다. HbA1c는 임상적으로 요구되는 바에 따라 3개월 마다 한 번씩 모니터링되어야 한다. 만약 이 약 투여 후 고혈당이 나타난 경우 임상적으로 요구되는 바에 따라 혈당 그리고/또는 FPG를 모니터링해야 하며, 혈당 그리고/또는FPG가≤ 160 mg/dL로 감소할 때까지 적어도 일주일에 2회 이상 모니터링해야 한다. 항 당뇨약을 이용한 치료 중에는 혈당 그리고/또는 FPG를 최소 1주일에 1회 이상, 8주간 모니터링해야 하며, 그 후에는 2주에 한 번 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 모니터링한다.</p> <p><sup>1</sup> FPG/혈당 수치는 CTCAE version 4.03 에 따른 고혈당 등급을 따른다. CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준)</p> <p><sup>2</sup> 메트포르민 및 인슐린 반응 개선제(예. 티아졸리디네디온 또는 DPP-4저해제) 등의 적용 가능한 항 당뇨약이 시작되어야 하며, 각각의 처방 정보는 국내 당뇨 치료 지침을 포함한 용량 조절 지침에 따라 검토되어야 한다. 메트포르민은 임상 3상 시험에서 아래와 같은 가이드에 따라 사용이 권고되었다: 메트포르민 개시용량은 1일 1회 500mg이다. 내약성에 따라 메트포르민은 1일 2회 500mg으로 증량 가능하며, 그 후 아침 식사 시 500mg, 저녁 식사 시 1000mg, 그 후로는 필요시 1일 2회 1000mg로 추가 증량이 가능하다. (사용상의 주의사항 참고)</p> <p><sup>3</sup> 3상 임상시험에 따르면, 인슐린은 고혈당이 해결될 때까지 1-2일간 사용 가능하다. 그러나, 이 약의 반감기가 짧고 이 약의 중단 이후 혈당 수치가 정상화될 것으로 기대되는바, 이 약으로 인한 고혈당의 대부분에서 필수적이지 않을 수 있다.</p> <p><b>발진</b></p> <p>이 약의 치료 시작 시점에서 경구 항히스타민제의 예방적 사용이 고려될 수 있다. 발진의 심각성에 따라 [표3] 에 따른 이 약의 일시 중단, 감량 혹은 영구 중단이 필요할 수 있다. (3. 이상반응 항 참조)</p>	

[표3] 용량 조절 및 관리 - 발진<sup>1</sup>

CTCAE등급	용량조절
모든 등급	피부 전문의와의 상담이 항상 고려되어야 한다.
1등급 (체표면적 <10% 이하의 활성 피부 독성)	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 국소 코르티코스테로이드 치료를 개시한다. 증상을 조절하기 위해 경구 항히스타민제 투여를 고려한다.
2 등급 ( 체 표 면 적 10-30% 의 활성 피부 독성)	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 국소 코르티코스테로이드 및 경구 항히스타민제 치료를 개시 혹은 강화한다. 저용량 경구 코르티코스테로이드 투여를 고려한다.
3등급(예, 약제에 반응하지 않는 중증의 발진) (체표면적 >30%의 활성 피부 독성)	발진이 1등급 이하가 될 때까지 이 약을 일시 중단한다. 국소/경구 코르티코스테로이드 및 항히스타민제를 개시 혹은 강화한다. 1등급 이하까지 호전될 경우 발진이 처음 나타났을 때의 용량으로 재개한다. 두번째 발생의 경우, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
4등급(예, 중증의 천포창, 물집 및 피부 박리 상태) (체표면적과 무관하게 광범위한 균 교대감염 및 IV 항생제 투여; 생명을 위협하는 수준의 결과)	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

<sup>1</sup> CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정  
기타 독성

[표4] 용량 조절 및 관리 - 기타 독성 (고혈당 및 발진 제외)<sup>1</sup>

CTCAE 등급	용량 조절
1 또는 2등급	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학적 치료를 시작하고 임상적 필요에 따라 모니터링한다. <sup>2,3</sup>
3 등급	1등급 이하로 회복될 때까지 일시 중단한 다음, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다. <sup>2</sup>
4등급	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. <sup>3</sup>

<sup>1</sup> CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정

<sup>2</sup> 2 또는 3등급의 체장염의 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 중단하고 다음 낮은 단계의 용량으로 이 약을 재개한다. 한 단계의 용량 조절만이 허용된다. 독성이 재발할 경우, 이 약을 영구 중단한다.

<sup>3</sup> 2등급의 설사의 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 중단하고 동일한 용량 단계로 재개한다. 4등급의 설사의 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 중단하고 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.

폴베스트란트의 독성 발생에 따른 용량 조절 가이드 및 기타 관련 안전성 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

2) 신장애 환자

집단 약물동력학 분석을 기반으로, 경증에서 중등도의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에서는 이 약의 투여 경험이 없으므로 주의가 필요하다.

3) 간장애 환자

암환자가 아닌 간장애 환자를 대상으로 한 시험을 기반으로, 경증, 중등도 및 중증의 간장애 환자(각각 Child-Pugh class A, B 또는 C)에서 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애와 연관된 폴베스트란트의 용량 조절에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

		<p>4) 소아 환자 18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>5) 노인 환자 65세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.</p> <p>6) 투여 방법 이 약은 통째로 삼킨다 (정제는 삼키기 전에 씹거나, 부수거나, 쪼개지 않는다). 부서지거나, 금이 가거나, 기타 온전하지 않은 상태의 정제는 복용해서는 안된다.</p>	
최종 허가 사항	허가일자	2021.05.13.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FDA, PIQRAY® 50,150,200mg, 노바티스, 2019.5.24.</li> <li>• 스위스, PIQRAY® 50,150,200mg, 노바티스, 2020.3.24.</li> <li>• EMA, PIQRAY® 50,150,200mg, 노바티스, 2020.7.30.</li> </ul>		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 김지선, 이수정
심사부서	종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 지정은, 안미령, 정명아, 김영립, 서경원 (기시) 이희진, 김선미, 김희성, 오일웅 (위해성) 김보라, 엄소영, 문성은, 김정연
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이영재, 박미자, 오정원

\* 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

호르몬 수용체(HR) 양성, 사람 상피세포성장인자수용체 2 (HER2) 음성 및 PIK3CA 변이가 양성인 폐경 후 여성 및 남성의 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 팔레스트란트와 병용투여

### ○ 용법·용량

#### 1. 환자 선택

호르몬 수용체(HR) 양성, HER2 음성의 진행성 또는 전이성 유방암에서, 유효성이 검증된 시험법으로 종양 혹은 혈장 검체를 이용하여 PIK3CA 변이 여부를 검사 후 이 약의 치료가 결정되어야 한다. PIK3CA 양성 진단 검사는 식품의약품안전처에서 허가 받은 체외 진단용 의료기기를 사용하여 평가한다. 만약 혈장 검체에서 변이가 확인되지 않을 경우, 가능하다면 종양 조직을 이용하여 시험하여야 한다.

#### 2. 권장 용량 및 투여 일정

이 약의 권장 용량으로 300mg (150mg 필름코팅정 2정)을 1일 1회 경구투여 한다. 이 약은 음식 섭취 직후 복용하여야 하며, 질환이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 지속해야 한다. 이 약은 매일 대략 비슷한 시간대에 복용해야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 (정제는 삼키기 전에 씹거나, 부수거나 쪼개지 않는다) 부서지거나, 금이 가거나, 기타 온전하지 않은 상태의 정제는 복용하지 않는다.

복용을 잊었을 경우, 음식 섭취 직후 및 평소 복용하던 시간에서 9시간 이내에 복용 가능하다. 9시간이 지났다면, 해당일은 복용을 건너뛰어야 하며, 다음 날 정상시의 시간대에 복용해야 한다. 환자가 이 약 복용 후 구토를 할 경우 해당 일에 이 약을 추가 복용해서는 안 되며, 그 다음 날의 평소 복용 시간대에 복용을 재개해야 한다.

이 약과 병용 시 팔레스트란트의 권장 용량은 1 회 500mg으로 1일, 15일, 29일차 및 그 이후로 한 달에 1번, 근육 내 주사로 투여한다.

#### 3. 용량 조절

##### 1) 이상 반응에 따른 용량 조절

용량 감량이 필요한 경우, 이상반응에 따른 용량 조절은 [표 1]을 따른다.

[표 1]. 이상반응에 따른 용량 조절<sup>1</sup>

용량 단계	투여 용량 및 일정	정제의 개수
시작 용량	300mg/day 연속 투여	150mg 2정
1차 용량 감소	250mg/day 연속 투여	200mg 1정 및 50mg 1정
2차 용량 감소	200mg/day 연속 투여	200mg 1정

<sup>1</sup>체장염의 경우 1차 용량 감소까지만 가능.

<sup>2</sup>200mg 미만으로 1일 투여 용량을 감량해야 할 경우 이 약의 투여를 중단한다.

특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표2], [표3], [표4], [표5] 를 따른다.

**① 중증 피부 이상반응**

**[표 2]. 용량 조절 및 관리 - 중증 피부 이상반응 및 발진**

중증 피부 이상반응이 확인될 경우 이 약의 투여를 중단한다. 이 약 치료 중 중증 피부 이상반응을 경험한 환자에서는 이 약의 투여를 재개하지 않는다.

CTCAE등급 <sup>1,2</sup>	용량 조절 <sup>3</sup>
1등급 (체표면적 <10% 미만의 활성 피부 독성)	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 국소 코르티코스테로이드제 치료를 시작한다. 증상을 조절하기 위해 경구 항히스타민제 투여를 고려한다.  만약 병인이 중증 피부 이상반응으로 확인될 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
2등급 (체표면적10-30%의 활성 피부 독성)	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 국소 코르티코스테로이드제 및 경구 항히스타민제 치료를 시작 혹은 강화한다. 저용량 전신 코르티코스테로이드제 투여를 고려한다.  만약 병인이 중증 피부 이상반응으로 확인될 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
3등급 (예, 약제에 반응하지 않는 중증의 발진) (체표면적 >30%의 활성 피부 독성)	이 약을 일시 중단한다. 국소/경구 코르티코스테로이드제 및 항히스타민제 치료를 시작 혹은 강화한다.  만약 병인이 중증 피부 이상반응으로 확인될 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.  만약 병인이 중증 피부 이상반응이 아닐 경우 ≤1등급까지 이 약을 일시 중단한다. ≤ 1등급까지 발진이 호전될 경우 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
4등급(예, 중증의 천포창, 물집 및 피부 박리 상태) (체표면적과 무관하게 광범위한 균교대감염 및 IV 항생제 투여; 생명을 위협하는 수준의 결과)	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.
<sup>1</sup> CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정 <sup>2</sup> 모든 등급의 발진에서 피부과 전문의와 상담을 고려한다. <sup>3</sup> 임상시험(SOLAR-1)에 따르면 발진이 나타나기 이전에 항히스타민제를 투여하는 것이 발진의 발생 및 심각성을 가라앉힐 수 있다.	

**② 고혈당**

**[표 3]. 용량 조절 및 관리 - 고혈당<sup>1</sup>**

공복 혈당 (Fasting Glucose, FG) <sup>1</sup>	용량 조절
공복 혈당(혈장/혈액)에 따라 용량 조절 및 관리되어야 한다.	
> ULN - 160 mg/dL) 또는	이 약의 용량 조절 필요 없음.

(> ULN - 8.9 mmol/L)	항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화한다. <sup>2</sup>
(> 160 - 250 mg/dL) 또는 (> 8.9 - 13.9 mmol/L)	이 약의 용량 조절 필요 없음. 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화한다. <sup>2</sup> 만약 적절한 경구용 항당뇨약 치료에도 21일 이내에 FG가 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L로 감소하지 않으면, 이 약의 용량을 1단계 감량하며, FG값 특이적 용량조절을 따른다.
(> 250 - 500 mg/dL) 또는 (>13.9 - 27.8 mmol/L)	이 약의 투여를 일시 중단. 경구용 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화하며 <sup>2</sup> , 임상적으로 고혈당이 해결될 때까지 1-2일간 추가적인 항당뇨약사용 <sup>3</sup> 을 고려한다. 정맥을 통해 수액을 보충하고, 적절한 치료가 고려되어야 한다 (전해질/케토산증/고삼투압성 이상에 대한 증세 등). 만약 적절한 항당뇨 치료를 통해 FG가 3-5일 이내에 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L로 감소한다면, 이 약을 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다. 만약 적절한 항당뇨 치료에도 불구하고 FG가 3-5일 이내에 ≤160 mg/dL or 8.9 mmol/L 로 감소하지 않는다면 고혈당 치료 전문 의사와 상담하는 것이 권고된다. 만약 적절한 항당뇨 치료에도 불구하고 FG가 21일 이내에 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L 로 감소하지 않으면 <sup>2</sup> 이 약의 투약을 영구 중단한다.
(> 500 mg/dL) 또는 (≥ 27.8 mmol/L)	이 약의 투여를 일시 중단. 적절한 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화하며, <sup>2</sup> [정맥을 통한 수액 보충 및 적절한 치료를 고려(전해질/케토산증/고삼투압성 이상에 대한 증세 등)] 24시간 이내 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 재검사한다. 만약 FG 가 ≤ 500 mg/dL 또는 ≤ 27.8 mmol/L로 감소한다면, <500 mg/dL에 맞는 FG값 특이적 용량 조절을 따른다. 만약 FPG가 > 500 mg/dL 또는 ≥ 27.8 mmol/L인 것으로 확인되면 이 약의 투약을 영구적으로 중단한다.
<p><sup>1</sup>FG/혈당 수치는 CTCAE version 4.03 에 따른 고혈당 등급을 따른다. CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준)</p> <p><sup>2</sup> 메트포르민, SGLT-2 저해제 및 인슐린 반응 개선제(예. 치아졸리딘디온 또는 DPP-4저해제) 등의 적용 가능한 항당뇨약이 시작되어야 하며, 각각의 처방 정보는 국내 당뇨 치료 지침을 포함한 용량 조절 지침에 따라 검토되어야 한다. 메트포르민은 3상 임상시험에서 아래와 같은 가이드에 따라 사용이 권고되었다: 메트포르민 시작용량은 1일 1회 500mg이다. 내약성에 따라 메트포르민은 1일 2회 500mg으로 증량 가능하며, 그 후 아침 식사 시 500mg, 저녁 식사 시 1000mg, 그 후로는 필요시 1일 2회 1000mg로 추가 증량이 가능하다. (사용상의 주의사항 참고)</p> <p><sup>3</sup> 3상 임상시험에 따르면, 인슐린은 고혈당이 해결될 때까지 1-2일 간 사용 가능하다. 그러나, 이 약의 반감기가 짧고 이 약의 중단 이후 혈당 수치가 정상화될 것으로 기대되는 바, 이 약으로 인한 고혈당의 대부분에서 필수적이지 않을 수 있다.</p>	

### ③ 설사

[표 4]. 용량 조절 및 관리 - 설사

CTCAE등급 <sup>1</sup>	용량 조절
1등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 적합한 치료를 시작하며, 임상적 필요에 따라 모니터링 한다.
2등급	적합한 치료를 시작 또는 강화하며, 임상적 필요에 따라 모니터링 한다. 1등급 이하로 회복될 때까지 일시 중단하며, 동일한 용량으로 시작한다.
3등급, 4등급	적합한 치료를 시작 또는 강화하며, 임상적 필요에 따라 모니터링 한다. 1등급 이하로 회복될 때까지 일시 중단하며, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.



<sup>1</sup> CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정

<sup>2</sup> 환자들은 표준치료지침 (예, 전해질 모니터링, 항구토제 및 항설사약물 투여 및/또는 체액 대체 및 전해질 보충 등) 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 추가적으로 관리되어야 한다.

#### ④ 기타 독성

##### [표 5]. 용량 조절 및 관리 - 기타 독성 (고혈당, 발진 및 설사 제외)<sup>1</sup>

CTCAE 등급 <sup>1</sup>	용량 조절
1 또는 2등급	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학적 치료를 시작하고 임상적 필요에 따라 모니터링한다. <sup>2,3</sup>
3 등급	1등급 이하로 회복될 때까지 일시 중단한 다음, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.
4등급	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. <sup>3</sup>

<sup>1</sup> CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정

<sup>2</sup> 2 또는 3등급의 체장염의 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 중단하고 다음 낮은 단계의 용량으로 이 약을 재개한다. 한 단계의 용량 조절만이 허용된다. 독성이 재발할 경우, 이 약을 영구 중단한다.

<sup>3</sup> 2등급의 total bilirubin 상승에서, 14일 이내에 회복될 경우 1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여를 재개한다. 14일 이후 회복될 경우, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.

폴베스트란트의 독성 발생에 따른 용량 조절 가이드 및 기타 관련 안전성 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

#### ○ 사용상의 주의사항

### 1. 경고

#### 1) 과민반응 (아나필락시스성 반응 포함)

아나필락시스성 반응 및 쇼크를 포함한 심각한 과민반응이 이 약을 투약한 환자들에서 보고되었다. 심각한 과민반응은 호흡곤란, 홍조, 발진, 열 또는 빈맥 등을 포함한 증상들로 나타났다. 3, 4 등급의 과민반응의 발생률은 0.7% 이다.

환자들에게 심각한 과민반응의 증상에 대해 알려야하며, 심각한 과민반응이 나타날 경우 영구 중단되어야 하며 다시 재개해서는 안된다.

#### 2) 중증 피부 이상반응

스티브 존슨 신드롬(SJS) 및 다형 홍반(EM), 독성 표피 괴사용해(TEN), 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진 증후군(DRESS)을 포함한 중증 피부 이상반응이 이 약을 투약한 환자들에서 보고되었다.

SOLAR-1 임상시험에서, 스티브 존슨 신드롬(SJS) 및 다형 홍반(EM)은 각각 0.4% 및 1.1%에서 보고되었다. 이 약으로의 치료에 따른 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진 증후군(DRESS)은 시판 후 조사 환경에서 보고되었다.

만약 중증 피부 이상반응의 징후나 증상이 있을 경우, 이 약은 반응의 병인이 확실해질 때까지 중단되어야 한다. 피부과 전문의와의 상담이 권고된다.

만약 중증 피부 이상반응이 확진되었을 경우 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 이 약으로의 치료에서 이전에 중증 피부 이상반응을 경험한 환자에서는 투여를 재개하지 않는다.

만약 중증 피부 이상반응이 확진되지 않았을 경우 이 약은 용법·용량 항의 [표 2] 용량 조절 및 관리 - 중증 피부 이상반응 및 발진에 따라 일시 중단, 용량 감량 또는 영구 중단되어야 한다.

### 3) 고혈당

심각한 고혈당증, 일부 환자에서는 고혈당성 고삼투압 비케톤성 증후군 또는 케토산증을 동반한 심각한 고혈당증이 나타났다. 치명적인 결과를 동반한 케토산증 사례는 시판 후 조사에서 보고되었다.

케토산증을 동반한 심각한 고혈당이 이 약을 투여한 환자의 65%에서 보고되었다. 3등급(FPG>250-500 mg/dL) 또는 4등급(FPG >500 mg/dL)의 고혈당이 각각 33% 및 3.9%의 환자에서 보고되었다. 케토산증은 이 약을 투약한 환자 중 2명(0.7%)에서 보고되었다.

2등급(FPG 160-250 mg/dL) 이상의 고혈당이 발생한 환자에서 고혈당의 첫 발생까지의 중앙값은 15일이었다(범위: 5일 - 517일)

고혈당이 있는 환자들 187명 중 87%(163/187)가 항당뇨약제로 조절되었으며, 76% (142/187)의 환자에서 메트포르민이 단독 사용되거나 혹은 다른 항당뇨약제와 병용되었다(예, 인슐린, DPP- 저해제 및 설포닐우레아). 최소 2등급의(FPG 160-250 mg/dL)의 고혈당을 보이는 환자에서 적어도 1등급으로 호전되기까지 첫 발생부터 걸린 시간의 중앙값은 8일이다(범위 : 2-65일).

FPG가 상승된 환자들에서 이 약 중단 후 폴베스트란트를 지속하였는데(54명), 96%의 환자들에서(52명) FPG가 기저치(정상)로 돌아왔다.

이 약의 치료를 시작하기 전에 FPG 그리고/또는 HbA1c검사를 실시한다. 이 약의 투여를 시작한 후 첫 2주 동안은 최소 1주일에 한 번 혈당 그리고/또는 FPG를 모니터링 해야 하며, 그 후에는 매 4주마다 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 모니터링해야 한다. HbA1c는 임상적으로 요구되는 바에 따라 3개월 마다 한 번씩 모니터링 되어야 한다.

만약 이 약 투여 후 고혈당이 나타난 경우 임상적으로 요구되는 바에 따라 혈당 그리고/또는 FPG를 모니터링해야 하며, 혈당 그리고/또는 FPG가 정상 수치로 감소할 때까지 적어도 일주일에 2회 이상 모니터링해야 한다. 항당뇨약을 이용한 치료 중에는 혈당 그리고/또는 FPG를 최소 1주일에 1회 이상, 8주간 모니터링해야 하며, 그 후에는 2주에 한 번 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 모니터링한다. 고혈당 치료 경험이 있는 의사와의 상담이 고려되어야 하며, 환자들에게 생활 습관 변화를 지도해야 한다.

1형 및 조절되지 않는 2형 고혈당 환자들은 임상시험에서 제외되었으며, 따라서 이 환자에서 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 2형 당뇨 병력이 있는 환자들은 포함되었다. 당뇨 병력이 있는 환자들은 강화된 항당뇨약제가 필요할 수 있다. 면밀한 모니터링이 권고된다.

이 약은 용법·용량 항의 [표 3] 용량 조절 및 관리 - 고혈당에 따라 일시 중단, 용량 감량 혹은 영구 중단되어야 한다.

환자들에게 고혈당의 징후와 증상(예, 과도한 갈증, 평소보다 잦은 배뇨 횟수 또는 평소보다 많은 소변량, 체중 감소와 동반된 식욕 증진)에 대해 조언해야 한다.

### 4) 폐렴(Pneumonitis)

이 약을 투여한 환자에서 급성 간질성 폐렴(pneumonitis) 및 간질성 폐질환을 포함한 심각한 폐렴(pneumonitis)이 발생하였다.

이 약을 투약한 환자군 중 1.8%에서 폐렴이 보고되었다.

새로운 또는 악화된 호흡기 증상 또는 폐렴(pneumonitis)이 발생한 것으로 의심되는 환자에서 이 약의 투약은 즉시 중단되어야 하며, 폐렴(pneumonitis)에 대해 환자를 평가해야 한다. 저산소증, 기침, 호흡곤란, 또는 방사선 검사상으로 보여지는 간질성 침투 등의 비특이적 호흡기 징후 및 증상을 나타내는 환자 및 감염, 종양 및 다른 원인들이 적절한 조사에 따라 배제된 환자들에서 비-감염성 폐렴의 진단이 고려되어야 한다. 이 약은 폐렴(pneumonitis)으로 확진된 모든 환자에서 영구

적으로 중단해야 한다.

환자들에게는 새로운 또는 악화된 호흡기 증상에 대해 즉시 보고하도록 조언해야 한다.

#### 5) 설사(Diarrhea)

탈수, 급성 신손상을 포함한 심각한 설사가 이 약을 투약한 환자군에서 보고되었다. 대부분의 환자(58%)는 이 약 투약 기간 중 설사를 경험했다. 3등급의 설사는 7%(19명)의 환자에서 발생했다. 2등급 또는 3등급의 설사를 경험한 환자(71명)에서 발현까지의 중앙값은 46일 이었다 (범위: 1-442일). 6%의 환자에서 이 약의 용량 감량이 필요하였으며, 2.8%의 환자는 설사로 인해 이 약을 영구 중단하였다. 설사를 경험한 164명의 환자 중 63%의 환자(104/164) 에서 증상 완화를 위해 지사제 (예. 로페라마이드)를 사용하였다.

설사의 중증도에 따라 이 약은 용법·용량항의 [표 4] 용량 조절 및 관리 - 설사에 따라 일시중단, 용량감량 혹은 영구 중단되어야 한다.

#### 6) 태아독성

동물 시험 자료와 작용 기전에 따르면, 이 약은 임부에 투여 시 태아에 위험을 가할 수 있다. 동물 배태자 발생시험에서 랫드 및 토끼의 기관 형성기에 이 약을 경구 투여 시 배태자 사망(착상 후 상실), 태자 체중 감소 및 태자 기형 발생 증가가 관찰되었으며 모체의 전신적인 노출량(AUC)은 사람 최대 권장 용량 300mg에 따른 노출량의 0.8배 이상이었다.

임부 또는 가임 여성에게 태아에 대한 이 약의 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성 및 가임 여성인 파트너가 있는 남성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 일주일 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

#### 7) 턱뼈괴사

이 약과 비스포스포네이트 또는 데노수맙을 동시에 또는 연달아 복용할 경우 주의가 필요하다. 이전 또는 현재의 비스포스포네이트 또는 데노수맙 치료로 인한 턱뼈괴사가 있는 환자에서 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 새로운 또는 악화된 구강 증상(치아 동요, 통증 또는 붓기, 구내염이 낫지 않거나, 분비물이 있을 경우) 에 대해 즉시 보고하도록 조언해야 한다.

턱뼈괴사가 나타난 환자에서는 표준 치료 지침에 따라 치료가 시작되어야 한다.

### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약은 이 약의 주성분 또는 부형제에 과민증이 있는 환자에게 투여하면 안된다.

### 3. 이상반응

#### 1) 안전성 프로파일의 요약

이 약의 전반적인 안전성 평가는 572명의 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(571명의 폐경 후 여성 및 1명의 남성) 자료를 바탕으로 한다. 이 환자들은 1:1의 비율로 이 약과 플베스트란트 병용군 또는 위약과 플베스트란트 병용군으로 무작위 배정되었고, 이 약을 투여 받는 환자 중 284명은 300 mg의 권장 시작 용량을 플베스트란트와 병용하였으며 제시된 치료 요법을 따랐다.

이 약과 플베스트란트 병용군의 노출 기간의 중앙값은 8.2개월이었으며, 59.2%의 환자가 6개월 이상 이 약에 노출되었다. 이상사례로 인한 이 약의 용량 감량은 인과 관계에 상관없이 이 약과 플베스트란트를 병용하는 환자 중 57.7%에서 발생하였으며, 위약과 플베스트란트를 병용하는 환자

중 4.5%에서 발생하였다. 이상반응으로 인한 영구적인 중단은 위약 및/또는 폴베스트란트 환자군에서 4.5%였던 반면, 이 약 및/또는 폴베스트란트 환자군에서는 25%에서 보고되었다. 이 약 및/또는 폴베스트란트 모두의 영구적인 투여 중단에 이르게 하는 가장 흔한 이상사례는 고혈당(6.3%), 발진(3.2%), 설사(2.8%) 그리고 피로(2.1%) 였다.

치료 중 사망은 인과관계에 상관없이 이 약과 폴베스트란트를 병용한 환자 중 7명(2.5%) 및 위약과 폴베스트란트를 병용한 환자 중 12명(4.2%)에서 보고되었다. 이 약과 폴베스트란트를 병용한 환자에서 질병의 진행(5명, 1.8%)은 사망의 가장 흔한 원인이었으며, 다른 원인으로서는 심폐정지 및 2차 원 발암이 각각 1건 있었으나, 둘 다 이 약의 치료와는 연관이 없는 것으로 여겨졌다. 이 약과 폴베스트란트를 병용하는 환자에서 가장 흔하게 나타나는 약물이상반응(ADR)은(이 약과 폴베스트란트 병용 군에서 20%를 초과하는 빈도이며, 위약과 폴베스트란트 병용군보다 더 높은 빈도로 보고됨) 고혈당, 설사, 발진, 오심, 피로 및 무력증, 식욕 감소, 구내염 및 체중 감소였다.

가장 흔한 3/4등급의 약물이상반응은 (이 약과 폴베스트란트 병용 군에서 2% 이상 발생하였으며, 위약과 폴베스트란트 병용군보다 더 높은 빈도로 보고됨) 고혈당, 발진 및 반점구진발진, 피로, 설사, 리파아제 상승, 고혈압, 저칼륨혈증, 빈혈, 체중감소, 감마 글루타밀전이효소 상승, 림프구 감소증, 오심, 구내염, 알라닌 아미노전이효소 상승 및 점막 염증이였다.

## 2) 임상시험에서의 약물이상반응 요약표

3상 임상시험을 통해 보고된 약물이상반응은 아래 [표 1]에 MedDRA 기관계 분류에 따라 기술되어 있다. 각 기관계 분류 내에서 부작용은 빈도에 따라 나열하였으며, 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 각 빈도군 내에서 약물이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 기재되었다. 또한, 각 약물이상반응의 빈도 구분은 CIOMS III 에 따라 다음의 용어를 사용하였다. : 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ), 흔하게( $\geq 1/100 - <1/10$ ), 흔하지 않게( $\geq 1/1,000 - <1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000 - <1/1,000$ ), 매우 드물게 ( $<1/10,000$ )

[표 1] 3상 임상시험에서 나타난 약물이상반응

이상반응	이 약 + 폴베스트란트 N=284 n(%) 모든등급	위약 + 폴베스트란트 N=287 n(%) 모든등급	이 약 + 폴베스트란트 N=284 n(%) 3/4등급	위약+ 폴베스트란트 N=287 n(%) 3/4	이 약+ 폴베스트란트 빈도구분 모든등급
혈액 및 림프계					
빈혈	29 (10.2)	15 (5.2)	11 (3.9)	3 (1.0)	매우 흔하게
림프구감소증	14 (4.9)	3 (1.0)	7 (2.5)	3 (1.0)	흔하게
혈소판감소증	6 (2.1)	0	2 (0.7)	0	흔하게
눈					
시야흐림	14 (4.9)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	흔하게
안구건조	10 (3.5)	1 (0.3)	0	0	흔하게
소화기계					
설사	164 (57.7)	45 (15.7)	19 (6.7)	1 (0.3)	매우흔하게
구역	127 (44.7)	64 (22.3)	7 (2.5)	1 (0.3)	매우흔하게
구내염 <sup>1</sup>	85 (29.9)	18 (6.3)	7 (2.5)	0	매우흔하게
구토	77 (27.1)	28 (9.8)	2 (0.7)	1 (0.3)	매우흔하게
복통	47 (16.5)	32 (11.1)	4 (1.4)	3 (1.0)	매우흔하게
소화불량	32 (11.3)	16 (5.6)	0	0	매우흔하게
치통	12 (4.2)	6 (2.1)	1 (0.4)	0	흔하게
치은염	10 (3.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	흔하게

입술염	8 (2.8)	0	0	0	혼하게
잇몸통증	8 (2.8)	0	0	0	혼하게
취장염	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	혼하지않게
일반적 장애 및 투여부위 상태					
피로 <sup>2</sup>	120 (42.3)	83 (28.9)	15 (5.3)	3 (1.0)	매우 혼하게
점막염증	54 (19.0)	3 (1.0)	6 (2.1)	0	매우 혼하게
말초부종	43 (15.1)	15 (5.2)	0	1 (0.3)	매우 혼하게
발열	41 (14.4)	14 (4.9)	2 (0.7)	1 (0.3)	매우 혼하게
점막건조 <sup>3</sup>	33 (11.6)	12 (4.2)	1 (0.4)	0	매우 혼하게
부종 <sup>4</sup>	17 (6.0)	1 (0.3)	0	0	혼하게
면역계					
과민반응 <sup>5</sup>	10 (3.5)	0	2 (0.7)	0	혼하게
감염 및 기생충감염					
요로감염증 <sup>6</sup>	29 (10.2)	15 (5.2)	2 (0.7)	3 (1.0)	매우 혼하게
검사치					
체중 감소	76 (26.8)	6 (2.1)	11 (3.9)	0	매우 혼하게
혈중 크레아티닌 상승	29 (10.2)	4 (1.4)	5 (1.8)	0	매우 혼하게
감마-글루타밀 전이효소 상승	27 (9.5)	20 (7.0)	11 (3.9)	14 (4.9)	혼하게
ALT상승	23 (8.1)	16 (5.6)	7 (2.5)	6 (2.1)	혼하게
리파아제 상승	18 (6.3)	11 (3.8)	14 (4.9)	10 (3.5)	혼하게
당화헤모글로빈 상승	9 (3.2)	0	0	0	혼하게
대사 및 영양					
고혈당	184 (64.8)	29 (10.1)	105 (37.0)	2 (0.7)	매우 혼하게
식욕저하	101 (35.6)	30 (10.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	매우 혼하게
저칼륨혈증	28 (9.9)	5 (1.7)	12 (4.2)	1 (0.3)	혼하게
저칼슘혈증	12 (4.2)	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.3)	혼하게
탈수	10 (3.5)	4 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.0)	혼하게
케토산증 <sup>7</sup>	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	혼하지 않게
근골격계 및 결합조직					
근육경련	19 (6.7)	11 (3.8)	0	0	혼하게
근육통	19 (6.7)	8 (2.8)	1 (0.4)	0	혼하게
턱뼈괴사	12 (4.2)	4 (1.4)	4 (1.4)	2 (0.7)	혼하게
신경계					
두통	51 (18.0)	38 (13.2)	2 (0.7)	0	매우 혼하게
미각이상 <sup>8</sup>	51 (18.0)	10 (3.5)	1 (0.4)	0	매우 혼하게
정신계					
불면증	21 (7.4)	12 (4.2)	0	0	혼하게
신장 및 비뇨계					
급성 신손상	15 (5.3)	2 (0.7)	5 (1.8)	1 (0.3)	혼하게
호흡기, 흉곽 및 중격					
폐렴 (pneumonitis) <sup>9</sup>	5 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.3)	혼하게
피부 및 피하조직					
발진 <sup>10</sup>	147 (51.8)	21 (7.3)	56 (19.7)	1 (0.3)	매우 혼하게

탈모	56 (19.7)	7 (2.4)	0	0	매우 흔하게
소양감	52 (18.3)	17 (5.9)	2 (0.7)	0	매우 흔하게
피부건조 <sup>11</sup>	51 (18.0)	11 (3.8)	1 (0.4)	0	매우 흔하게
홍반 <sup>12</sup>	17 (6.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	흔하게
피부염 <sup>13</sup>	10 (3.5)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	흔하게
손발바닥 홍반성 감각이상	5 (1.8)	1 (0.3)	0	0	흔하게
다형 홍반	3 (1.1)	0	2 (0.7)	0	흔하게
스티브 존슨 신드롬	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	흔하지 않게
혈관계					
고혈압	24 (8.5)	15 (5.2)	13 (4.6)	9 (3.1)	흔하게
림프부종	15 (5.3)	6 (2.1)	0	0	흔하게

<sup>1</sup> 구내염: 아프타궤양, 구강 궤양 포함

<sup>2</sup> 피로: 무기력증 포함

<sup>3</sup> 점막건조: 구강 건조, 외음질 건조 포함

<sup>4</sup> 부종: 안면 붓기, 안면 부종, 눈꺼풀 부종 포함

<sup>5</sup> 과민반응: 알레르기성 피부염 포함

<sup>6</sup> 요로감염증: 한 건의 요로성패혈증 포함

<sup>7</sup> 케토산증 : 당뇨병성 케토산증 포함

<sup>8</sup> 미각이상 : 미각상실 및 미각감퇴증 포함

<sup>9</sup> 폐렴(pneumonitis) : 간질성 폐질환 포함

<sup>10</sup> 발진 : 반점구진성 발진, 반점성 발진, 전신성 발진, 구진성 발진, 소양증 발진 포함

<sup>11</sup> 피부 건조 : 피부 갈라짐, 건조증, 피부 건조증 포함

<sup>12</sup> 홍반: 전신성 홍반 포함

<sup>13</sup> 피부염: 여드름성 피부염 포함

[표 2] 3상 임상시험에서 나타난 임상 검사치의 이상

이상반응	이 약 + 폴베스트라트 N=284 n(%) 모든등급	위약 + 폴베스트라트 N=287 n(%) 모든등급	이 약 + 폴베스트라트 N=284 n(%) 3/4등급	위약+ 폴베스트라트 N=287 n(%) 3/4	이약+폴베스트라트 빈도구분 모든등급
혈액학적 수치					
림프구 수 감소	147 (51.8)	116 (40.4)	23 (8.1)	13 (4.5)	매우 흔하게
헤모글로빈 감소	118 (41.5)	83 (28.9)	12 (4.2)	3 (1.0)	매우 흔하게
활성 부분트롬보플라스틴 시간 상승	60 (21.1)	45 (15.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	매우 흔하게
혈소판 수 감소	39 (13.7)	17 (5.9)	3 (1.1)	0	매우 흔하게
생화학적 수치					
혈당 상승	223 (78.5)	99 (34.5)	110 (38.7)	3 (1.0)	매우 흔하게
크레아티닌 상승	190 (66.9)	71 (24.7)	8 (2.8)	2 (0.7)	매우 흔하게
감마-글루타밀전이효소 상승	148 (52.1)	127 (44.3)	30 (10.6)	29 (10.1)	매우 흔하게
ALT상승	124 (43.7)	99 (34.5)	10 (3.5)	7 (2.4)	매우 흔하게
리파아제 상승	119 (41.9)	73 (25.4)	19 (6.7)	17 (5.9)	매우 흔하게
교정 칼슘수치 감소	76 (26.8)	57 (19.9)	6 (2.1)	4 (1.4)	매우 흔하게
혈당 감소	73 (25.7)	40 (13.9)	1 (0.4)	0	매우 흔하게
알부민 감소	39 (13.7)	22 (7.7)	0	0	매우 흔하게
칼륨 감소	39 (13.7)	8 (2.8)	16 (5.6)	2 (0.7)	매우 흔하게

마그네슘 감소	31 (10.9)	12 (4.2)	1 (0.4)	0	매우 흔하게
---------	-----------	----------	---------	---	--------

### 3) 자발적 보고 및 문헌 사례를 통한 약물 이상 반응

이 약의 시판 후 경험에서 자발적 보고 및 문헌 사례를 통해 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다. 이러한 반응은 불확실한 크기의 집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에 그 빈도수를 신뢰성 있게 추정하는 것이 가능하지 않아 빈도수를 알 수 없음으로 분류하였다.

[표 3] 자발적 보고 및 문헌 사례를 통해 확인된 이상반응

이상반응	빈도구분
대사 및 영양	
고혈당성 고삼투압 비케톤성 증후군(HHNS)	알 수 없음
피부 및 피하 조직	
호산구 증가와 전신성 증상을 동반하는 약물 반응 (DRESS)	알 수 없음

### 4) 특정 이상반응에 대한 설명 및 치료 권고 사항

#### ① 고혈당

3상 임상시험에서, 184명(68.4%)의 환자에서 고혈당(FPG>160mg/dL)이 보고되었다. 187명 중 166명의 환자(88.8%)에서 1 등급 (FPG<160mg/dL) 이하로 고혈당이 완화되었다. 고혈당으로 인한 투여 일시 중단 및 용량 조절은 이 약과 폴베스트란트를 병용하는 환자군 중 각각 26.8% 및 28.9%에서 보고되었다. 고혈당의 발생으로 인한 이 약 및/또는 폴베스트란트의 중단은 19명(6.7%)의 환자에서 보고되었다.

#### ② 발진

임상 3상시험에서 발진(반구진성, 반점성의 발진, 전신 발진, 구진, 소양증의 발진, 피부염, 여드름 형태의 피부염 등을 포함)은 153명(53.9%)의 환자에서 보고되었다. 발진은 일부 사례에서 소양증 및 건조한 피부를 동반하였다. 발진은 대부분 경도와 중등도였으며 (1등급 혹은 2등급), 치료에 반응을 보였다. 최대 2등급 및 3등급의 발진은 각각 13.7% 및 20.1%의 환자에서 보고되었다. 4등급의 발진은 보고된 바가 없다. 2 혹은 3등급의 발진을 보인 환자들 중에서, 2 혹은 3등급 첫 발생까지 기간의 중앙값은 12일이었(범위: 2일 ~ 220일). 발진으로 인한 일시 투여 중단 및 용량 조절은 이 약과 폴베스트란트를 병용하는 환자군에서 각각 21.8% 및 9.2%였다. 국소 코르티코스테로이드제 치료는 첫 발진의 징후 시 시작되어야 하며, 중등도 및 중증의 발진에서는 경구 코르티코스테로이드제가 고려되어야 한다. 또한, 항히스타민제는 발진의 증상을 관리하기 위해 권고된다. 3상 임상시험에서 발진이 발생한 환자들 중 73.9%(113/153)에서 최소 1개의 국소 코르티코스테로이드제 사용, 67.3%(103/153)에서 최소 1개의 경구 항히스타민제의 사용을 보고하였다. 전신 코르티코스테로이드제는 23%(66/284)의 환자에 투여되었다. 전신 코르티코스테로이드제를 투여 받은 환자 중 55%(36/66)가 발진으로 인해 경구 코르티코스테로이드제를 복용하였다. 대부분의 환자에서 최소한 한 번의 발진이 완화되었으며, 그 수는 153명 중 141명(92%)이다. 이 약 및/또는 폴베스트란트의 중단에 이르는 발진은 12명(4.2%)의 환자에서 발생했다. 86명의 하위 그룹의 환자들 발진이 발생 이전에, 항발진치료(항히스타민제 포함)를 받았다. 전체 환자군보다 이 환자들에서 모든 등급의 발진(26.7% vs 53.9%), 3등급 발진(11.6% vs 20.1%) 및 이 약의 중단에 이르게 한 발진(3.5% vs 4.2%)의 발생이 적었다. 따라서 이 약의 치료를 시작하는 시점에서 예방적으로 항히스타민제를 시작할 수 있다. 발진의 중증도에 따라 이 약은 투약

일시 중단, 용량 감량 혹은 중단이 필요 할 수 있으며 용법·용량의 [표 2]용량 조절 및 관리 - 중증 피부 이상반응 및 발진에 따른다.

### ③ 소화관계 독성(구역, 설사, 구토)

3상 임상시험에서 설사, 구역 및 구토는 각각 57.7%, 44.7%, 27.1%의 환자에서 보고되었으며, (이상반응항 [표 1] 참조) 각각 8(2.8%), 5(1.8%), 3(1.1%)의 환자에서 이 약 및/또는 폴베스트란트의 치료가 중단되었다.

최대 2등급 및 3등급의 설사가 각각 18.3%, 6.7%의 환자에서 보고되었다. 3상 임상시험에서 4등급의 설사는 보고된 바 없다. 2등급 이상의 설사가 나타난 환자들 중 발생까지 기간의 중앙값은 46일 이었다(범위: 1~442일).

탈수 및 급성 신손상 등과 같은 중증의 설사 및 그에 따른 임상적인 결과가 이 약의 치료기간 동안 보고되었으며 적절한 중재를 통해 해결되었다. ([표 1] 이상반응항 참조) 환자들은 국가별 표준 치료 지침에 따라 관리되어야 하며, 임상적인 필요에 따라 전해질 모니터링, 항구토제 및 지사제 등의 투여 및/또는 수액 보충, 전해질 보충 등이 포함된다. 3상 임상시험에서 항구토제(예. 온단세트론) 및 지사제(예. 로페라마이드) 등이 27/149(18.1%), 104/164(63.4%)의 환자에서 증상을 다루기 위해 사용되었다.

### ④ 턱뼈괴사(Osteonecrosis of the jaw, ONJ)

3상 임상시험에서 이 약과 폴베스트란트 병용군의 환자 중 4.2%(12/284)에서 턱뼈 괴사가 보고되었으며, 위약과 폴베스트란트 병용 군에서는 1.4%(4/287)의 환자에서 보고되었다. 턱뼈 괴사를 경험한 모든 환자들은 이전 혹은 동시에 비스포스포네이트 (예. 졸레드론산) 또는 RANK 리간드 저해제(예, 데노수맙)에 노출된 경험이 있었다. 따라서 이 약과 비스포스포네이트 또는 RANK 리간드 저해제를 투여 받는 환자에서는 턱뼈 괴사의 위험성이 증가함을 배제할 수 없다.

## 4. 일반적 주의

이 약은 PIK3CA 변이 양성 진행성의 유방암 환자에서만 치료 이익을 보였으므로, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 PIK3CA 변이 양성인 유방암의 진단이 필요하다. 임상시험 (CBYL2301, SOLAR-1) 에서는 PIK3CA 유전자 변이 양성 유방암을 확인하는데 퀴아젠사의 Therascreen kit를 사용하였다.

## 5. 상호작용

### 1) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

#### ① BCRP(Breast cancer resistance protein) 저해제

이 약은 시험관 내에서 BCRP의 기질이다. BCRP는 이 약의 간담도 수송 및 소장에서의 분비에 관여하며, 이 약의 소실 과정 중 간 및 소장의 BCRP 저해는 이 약의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서, BCRP 저해제(예, 엘트롬보팍, 라파티닙, 판토프라졸)와 동시에 투여할 경우 독성에 대한 주의가 필요하다.

### 2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물

#### ① 산을 감소시키는 약물

H2 수용체 길항제인 라니티딘과 이 약을 300mg 단회 경구 용량으로 병용 투여 시 이 약의 생체 이용률이 약간 감소하였으며, 전체적인 노출량이 감소하였다. 저지방 저칼로리 식사(LFLC) 상태에



서 라니티딘과 투여 시 평균적으로 AUCinf 은 21%, Cmax는 36% 감소하였다. 공복 시 더욱 큰 차이를 보였으며 라니티딘을 병용하지 않은 공복상태와 비교하여, 공복 상태에서 라니티딘을 병용한 경우 AUCinf 은 30%, Cmax는 51% 감소하였다. 집단 약동학 분석에서 산을 감소시키는 약물(프로톤 펌프 저해제, H2수용체 길항제, 제산제 등을 포함)이 이 약의 약동학에 유의한 영향을 끼치지 않음을 보였다. 따라서 이 약은 식사 직후 복용 시 산을 감소시키는 약물과 병용이 가능하다.

### 3) 다른 약에 대한 이 약의 효과

시험관 내 대사 유도 및 저해 시험 결과에 따라, 이 약은 CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A 에 의해 대사되는 병용 약물의 소실을 유도할 수 있으며, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10 및 CYP3A4(시간 의존적)에 의해 대사되는 병용 약물의 소실을 저해할 수 있다. (생체 내에서 충분한 농도에 도달하였을 경우)

#### ① CYP3A4 기질

이 약과 CYP3A4 기질(예, 에베로리무스, 미다졸람) 을 병용 투여할 경우, 용량 조절은 필요하지 않다.

약물 상호작용 시험에서 이 약과 민감한 CYP3A4 기질인 에베로리무스를 병용하였으며, 이 약과 CYP3A4 기질 사이에 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 (AUC가 11.2% 증가) 없음을 확인하였다. 이 약의 용량 250mg - 300mg 범위에서, 에베로리무스의 노출량에는 변화가 없었다.

CYP3A4 기질 중 CYP3A4에 대한 추가적인 시간 의존적 저해 및 유도 효과로 인해 자체 대사에 영향을 미치는 약물(예, 리팜피신, 리보시클립, 엔코라페넵) 등과 병용 투여 시 주의가 필요하다.

#### ② 치료지수가 좁은 CYP2C9 기질

CYP2C9에 대한 임상 자료가 부족함에 따라 주의가 필요하다. 시험관 내 평가에서 와파린과 같이 치료지수가 좁은 CYP2C9 기질의 약리학적 활성이 이 약의 CYP2C9에 대한 유도 효과로 인해 감소할 수 있음을 보였다.

#### ③ CYP2B6에 민감한, 치료지수가 좁은 기질

CYP2B6에 민감하거나(예, 부프로피온) 치료 지수가 좁은 CYP2B6 기질은 이 약으로 인해 임상적 활성이 감소할 수 있으므로 주의가 필요하다.

#### ④ 수송체의 기질인 약물

시험관 내 평가에서, 이 약(및/또는 그 대사체 BZG791)의 OAT3 약물 수송체 및 소장 내 BCRP, P-gp 의 활성 저해의 가능성이 나타났다. 이 약이 기질의 전신 노출량을 증가시킬 수 있음에 따라 이러한 수송체에 대하여 민감하며 좁은 치료 지수를 보이는 기질과 병용 시 주의해야 한다.

## 6. 임부, 수유부, 가임여성, 남성에 대한 투여

### 1) 임부

#### ① 위험성 요약

이 약은 플레스트란트와 병용하여 사용한다. 임부에 대한 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

동물 시험 자료와 작용 기전에 따르면 이 약은 임부에 투여 시 태아에 위험을 가할 수 있다. 동물 배태자 발생시험에서, 랫드 및 토끼의 기관 형성기에 이 약을 경구 투여 시 배태자 사망(착상 후 상실), 태자 체중 감소 및 태자 기형 발생 증가가 관찰되었으며, 모체의 전신적인 노출량(AUC)

은 사람 최대 권장 용량 300mg에 따른 노출량의 0.8배 이상이다. 임부 및 가임기의 여성에게 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려야 한다.

특정 인구 집단에 대한 선천성 기형 발생에 대한 기저 위험은 알려지지 않았다.

## ② 자료

동물 자료:

랫드 및 토끼를 대상으로 한 배태자 발생 시험에서 기관 형성기에 있는 임신한 동물에 이 약을 경구 30mg/kg/day까지 투여하였다.

랫드에서 이 약 30mg/kg/day의 경구 투여(최대 권장 용량인 300mg에서 사람에게 노출되는 양의 3배(AUC 기준))에서 모체 독성(체중 감소 혹은 정체, 음식 섭취 감소) 및 착상 후 상실 등이 나타났다. 10mg/kg/day(사람 최대 권장 용량의 0.9배)에서 태아 체중 감소, 골격 기형(굽은 견갑골, 두 겹거나 굽은 장골) 및 태아 변형(뇌실 크기 증가, 뼈 골화 감소) 등의 독성이 나타났다.

토끼를 대상으로 한 파일릿 배태자 발생 시험에서 30mg/kg/day 투여 시 착상 후 상실 등이 발생하였다. 15mg/kg/day 이상의 용량에서 배태자 사망률 증가 및 태아 체중 감소, 기형(주로 꼬리 및 머리 관련) 등이 발생하였다. 토끼에서 15mg/kg/day의 용량은 사람 최대 권장 용량에 따른 노출량의 약 5.5배(AUC에 기반)에 상응한다.

## 2) 수유부

### ① 위험성 요약

이 약은 폴베스트란트와 병용하여 사용한다. 수유에 대한 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

이 약의 투여 후 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유 생성 및 수유한 유아에 미치는 이 약의 효과에 대한 정보는 없다.

수유중인 유아에서 이 약으로 인해 중대한 이상 반응의 발생 가능성이 있으므로 이 약의 투여 기간 및 마지막 용량 투여 후 최소 일주일 동안은 수유를 중단하도록 한다.

## 3) 가임 여성 및 남성

이 약은 폴베스트란트와 병용하여 사용한다. 가임 및 불임에 대한 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다

### ① 임신 테스트

가임 여성의 임신 여부는 이 약의 치료를 시작하기 이전에 확인되어야 한다.

### ② 피임

여성

이 약은 임부에 투여 시 태아에 위험을 끼칠 수 있다.

남성

가임 여성인 파트너 있는 남성 환자의 경우 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 일주일 동안 콘돔을 사용하여야 한다.

### ③ 수태능

동물 시험 자료에 따르면 이 약은 가임기의 여성 및 남성의 수태능을 손상시킬 수 있다.

## 7. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 8. 고령자에 대한 투여

임상시험 SOLAR-1에서 이 약을 투여받은 284명의 환자 중 65세 이상은 117명, 75세 이상은 34명이 었다. 이 약과 플베스트란트를 투여받은 환자 중 3, 4등급의 고혈당 발생률이 65세 이상에서(44%) 65세 미만에 비해(32%) 높았다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자간 차이는 전반 적으로 없었다. 75세 이상의 환자군에서는 안전성 및 유효성의 차이점을 평가하기에 환자수가 적었 다.

## 9. 신장에 환자에 대한 투여

경증에서 중등도의 신장에 환자(CLcr 30 - <90 mL/min)에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신 장에 환자(CLcr<30mL/min)에서 이 약의 약동학적 정보는 확인되지 않았다.

## 10. 과량 투여시의 처치

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

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 습기로부터 보호하기 위해 원래의 용기에 보관한다.

## 12. 전문가를 위한 정보

이 약(알펠리십)은 키나아제 억제제이다.

이 약의 화학적 이름은 다음과 같다:

(2S)-N1-[4-Methyl-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)-4-pyridinyl]-2-thiazolyl]-1,2-pyrrolidinedicar boxamide. 이 약은 백색의 분말이다.

이 약의 분자식은 $C_{19}H_{22}F_3N_5O_2S$ 이고 분자량은441.47 g/mol이다.

이 약은 경구제제이고, 각 용량별로 알펠리십 50mg, 150mg 및 200mg을 함유한다. 정제는 또한 히 프로멜로오스, 마그네슘 스테아레이트,만니톨, 미결정 셀룰로오스 및 전분글리콜산 나트륨을 함유한 다. 필름 코팅은 히프로멜로오스, 흑색산화철, 적색 산화철, 마크로골/폴리에틸렌글리콜(PEG)400, 텔 크 및 이산화티타늄을 함유한다.

### 1) 임상약리

#### ① 작용 기전

알펠리십은 class I 포스파티딜 이노시톨 3 키나아제 (PI3K $\alpha$ ) 저해제로, 특히 PI3K $\alpha$  특이적 저 해 활성을 나타낸다. PI3K 촉매 작용의  $\alpha$  subunit(PIK3CA)을 암호화 하는 유전자의 형질 획득 변이는 PI3K $\alpha$ 의 활성화를 일으키고 lipid 키나아제 활성, 성장 인자와 무관한 Akt 활성 - 신호화, 세포 형질 전환 및 종양 발생이 생체 내/외 모델에서 나타났다.

유방암 세포주에서, 알펠리십은 Akt를 포함한 PI3K하류 표적의 인산화를 저해하였으며, PIK3CA 변이를 가지는 세포들에 대해 선택성을 보였다. 생체 내(In vivo)에서 알펠리십은 PI3K/Akt 신호 체계에 대한 저해 효과와 유방암 모델을 포함한 종양 이종이식 모델에서 종양 성장 억제 작용을 보였다.

알펠리십의 PI3K 저해는 유방암 세포에서 에스트로젠 수용체(ER)의 전사 증가를 유도했다. 알펠

리십과 폴베스트란트의 병용투여는 ER+, PIK3CA 변이 유방암 세포 라인에서 유래된 이중 이식 모델에 단일 투여 시보다 항종양 효과를 증가 시키는 것으로 나타났다.

## ② 약력학

### 심장 전기생리학

진행된 암환자의 QTcF간격에 대한 알펠리십의 효과를 평가하기 위해 단일 투여 후 및 정상 상태 도달 후의 연속적인 ECG를 수집했다.

분석을 통해 폴베스트란트와 병용 혹은 병용하지 않을 시 권장 용량인 300mg 에서 임상적으로 뚜렷한 QTcF 연장(예 >20ms)이 없었다.

## ③ 약동학

이 약의 약동학은 건강한 대상자 및 고형암 환자에서 연구되었다. 식후 정상상태에서 이 알펠리십의 최대 혈중 농도(Cmax) 와 AUC는 30mg 과 450 mg (권장용량의 0.1 에서 1.5배) 사이의 용량에서 비례하게 증가하였다. 이 약은 1.3 에서 1.5배의 평균 축적률을 보이며, 치료 시작 후 3일 이내에 혈장 농도 항정 상태에 도달 하였다. SOLAR-1 임상시험에서 이 약 300 mg을 투약한 성인 환자에서 평균 알펠리십 항정 상태 (변동계수(CV%))는 Cmax 2480ng/mL(23%), AUC<sub>0-24hr</sub> 33224 ng\*h/mL (21%) 이다.

### (1) 흡수

Cmax(Tmax)에 도달하는 중앙값은 이 약 투여 후 2시간에서 4시간 사이이다.

### (2) 음식의 영향

식사 후 이 약을 단회 투여 하였으며, 고지방 고칼로리(HFHC) 식사(985 칼로리, 58.1g 지방)시 AUC<sub>inf</sub>은 73%, Cmax는 84%가 증가하였으며 저지방 저칼로리(LFLC)식사 (334 칼로리, 8.7g의 지방)시 AUC<sub>inf</sub> 77%, Cmax 145% 증가하였다. 전체적인 칼로리 섭취량이 흡수에 큰 영향을 끼치지 않는 것을 볼 수 있다.

### (3) 분포

정상 상태에서 이 약의 평균 분포 용적은 114L이었다 (CV% 46%). 단백 결합률은 89%이며, 농도와는 무관하였다.

### (4) 소실

이 약의 반감기는 8시간에서 9시간 사이로 예상된다. 평균 청소율은 식후 상태에서 9.2L/hr(CV% 21%)이다.

### (5) 대사

알펠리십은 주로 화학 및 효소적 가수분해를 통해 대사체인 BZG791로 대사되었으며, 그 보다 적은 정도로 시험관 내(in vitro)에서 CYP3A4 를 통해 대사되었다.

### (6) 배설

공복 상태에서 방사성 표지한 이 약400mg을 단회 경구 투여하였을 때, 투여 용량의 81%가 대변에서(36% 미 변화체, 32% BZG791) 확인되었으며, 14%(2% 미변화체, 7.1% BZG791) 이 소변에서

확인되었다. CYP3A4-대사체(12%) 및 글루쿠로니드는 용량의 15%를 차지했다.

(7) 특정 인구집단

나이(21세-87세), 성별, 인종(일본 또는 백인), 체중(31kg - 181kg), 경증 에서 중등도(CLcr 30 - < 90mL/min) 및 경증에서 중증의 간장애(Child-Pugh 등급 A, B, C)에 따른 알펠리십의 임상적으로 유의미한 약력학적 차이는 없었다. 중증의 신장애(CLcr<30mL/min)에 대한 이 약의 약동학적 정보는 알려지지 않았다.

(8) 약물상호작용

가. 이 약의 혈장 농도에 영향을 끼치는 약물

- 산을 감소시키는 약물

이 약은 식사 후 복용 시 산을 감소시키는 약물과 병용 가능하다. 위장의 pH보다, 음식이 이 약의 용해도에 더 큰 영향을 끼쳤다.

H2 수용체 길항제인 라니티딘과 이 약을 300mg 단회 경구 용량으로 병용 투여 시 이 약의 흡수 및 전체 노출량이 감소하였다. 저지방 저칼로리(LFLC) 식사에서 라니티딘과 병용 시 평균적으로 AUCinf은 21%, Cmax는 36% 감소하였다. 공복 상태에서 라니티딘과 병용 시 AUC inf 30%, Cmax 51% 감소하였다.

나. 이 약에 의해 영향을 받는 약물

- CYP3A4 기질

이 약과 CYP3A4에 민감한 기질인 에베로리무스를 병용 투여 하였으며, 이 약과 CYP3A4 기질 사이에서 임상적으로 중요한 약동학적 차이는 없었다.

다. 시험관내 연구

- CYP 효소에 대한 알펠리십의 효과:

알펠리십은 시간 의존적으로 CYP3A4를 저해하며, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4를 유도한다.

- 알펠리십에 대한 전달체(Transporters)의 효과:

알펠리십은 BCRP의 기질이다.

- 전달체에 대한 알펠리십의 효과:

알펠리십은 P-gp 저해제 이다. 임상적으로 관계된 농도에서, 알펠리십은 BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K 에 대해 약한 저해 가능성이 있다.

2) 비임상 독성학

① 발암성, 돌연변이 유발, 수태능 장애

알펠리십의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

알펠리십은 시험관 내 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 변이원성을 보이지 않았으며, 사람 세포 소핵 시험 및 생체 내 염색체 변이 시험에서 수 적 및 염색체 이상을 보이지 않았다. 랫드의 세포 내 소핵 시험에서 유전자 독성을 보이지 않았다.

동물에서 수태능 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 13주 동안 반복 독성 시험에서 수컷 및 암컷의 생식 기관의 이상 반응이 관찰되었으며 랫드에서6mg/kg/day 혹은 이상(AUC기준 300mg/day의 최고 권장 용량에서 환자의 임상적 노출량의 약0.6배)으로 투여 시 질 위축, 발정 주기 변화가 나타났다. 개에서15mg/kg/day 이상 투여 시 전립선 위축(AUC에 기초하여 사람 최대 권장량인 300mg/day에서 사람 노출량의 약 2.6배의 혈장 노출량) 등이 나타났다.

### 3) 임상시험

이 약은 국소적으로 진행된 유방암 환자 중 아로마타제 저해제를 기반으로 한 치료 후 진행 혹은 재발한 남성 및 HR+, HER2- 폐경 후 여성을 대상으로 이 약 및 풀베스트란트를 병용하는 주요 3상 임상, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조를 통해 평가되었다(CDK4/6 와 병용 혹은 병용하지 않음).

염증성 유방암, 1형 당뇨 및 조절되지 않는 2형 당뇨 또는 폐렴이 있는 환자는 제외 되었다. 무작위 배정은 폐 또는/그리고 간의 전이 유무와 CDK4/6 저해제를 이용한 이전 치료 경험을 통해 층화되었다. 전체적으로 60%의 등록된 환자가 조직에 한 개 이상의 PIK3CA 변이가 있었으며, 50%는 간/폐 전이가 있었고, 6%는 CDK4/6 저해제를 이용한 이전 치료 경험이 있었다.

341명의 환자가 암 조직을 통해 PIK3CA 변이가 있는 코호트에 등록되었으며, 231명의 환자가 PIK3CA 변이가 없는 코호트에 등록되었다. 등록된 환자들은 이 약 300mg 또는 위약을 연속적으로 매일 투여 받았으며, 풀베스트란트는 근육 내에 첫번째 주기의 1일, 15일 그리고 매 28일 주기의 1 일째에 병용 투여받았다. 등록된 환자들 나이의 중앙값은 63세(25세부터 92세)이었으며, 대부분의 환자는 여자(99.8%) 였으며, 백인(66%), 아시아(22%), 기타(10%), 흑인 및 미국계 흑인(1.4%), 인디안 또는 알래스카 (0.9%) 순 이었다. ECOG 수행 능력은 0점(68%) 또는 1점(32%) 였다.

이 약 + 풀베스트란트 군의 노출 기간의 중앙값은 8.2개월로, 59%의 환자들 이 6개월 이상 노출되었다.

대부분의 환자(98%)가 이전의 가장 마지막 치료로서 호르몬 치료를 받았다(48% 변이 단계, 52% 보조 요법 단계). 일차적인 내분비 저항성은 보조 내분비 요법에서 24개월 이내에 재발하거나, 진행된 질환에서 내분비 요법에서 6개월 이내에 질환의 진행으로 정의되며 13%의 환자에서 관찰되었다. 이차적인 내분비 저항성은 보조 내분비 요법 완료 이후 12개월 이내의 재발 또는 진행된 질환에서 내분비 요법 후 6개월 이후 질환 진행으로 정의되며 72%의 환자에서 관찰되었다.

이 시험의 주요 유효성 결과는 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 버전 1.1 을 이용하여 PIK3CA 변이가 있는, 진행된 유방암 환자를 대상으로 한 시험자 평가 기반의 무진행 생존기간 (PFS) 이다. 또 다른 유효성 평가 척도는 PIK3CA 변이가 있는 환자들의 전체 생존율(overall survival, OS), 전체 반응률(overall response rate, ORR)이다.

PIK3CA 변이가 있는 코호트 군의 유효성 결과는 [표 4] 및 [그림 1]에 나타나 있다. PIK3CA 변이가 있는 코호트 군의 맹검 독립 검토 위원회 (blinded independent review committee, BIRC) 에 근거한 일관된 무진행 생존 기간은 시험자 평가에 따른 평가를 뒷받침하였다. 조직 또는 혈장으로 PIK3CA 변이가 확인된 환자에서 일관된 결과를 보였다. 최종 무진행 생존기간 분석 시점에서 27% (92/341)의 사망이 발생하였으며, 전체 생존률에 대한 정보는 아직 완성되지 않았다.

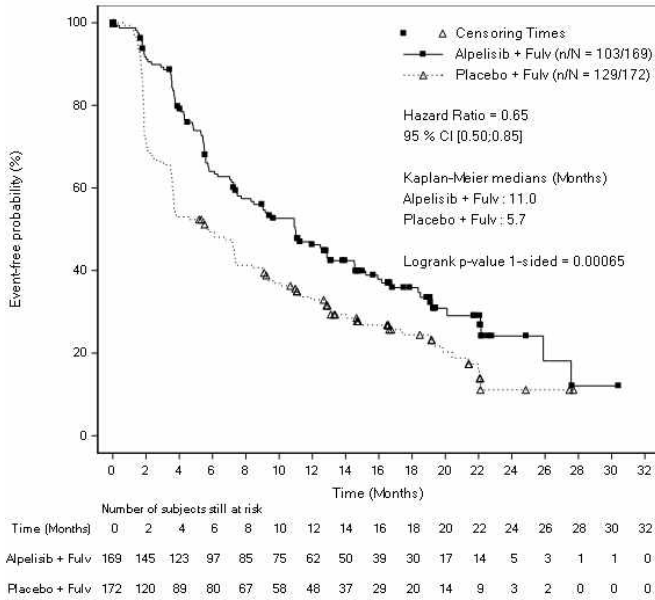
PIK3CA 변이가 없는 환자에서는 무진행 생존기간의 이익이 확인되지 않았다(HR = 0.85; 95% CI: 0.58, 1.25).

[표 4] SOLAR-1 유효성 결과 (시험자 평가, PIK3CA 변이군)

분석	이 약 + 풀베스트란트	위약 + 풀베스트란트
모든 분석 대상자군 (Full Analysis Set)	N=169	N=172
무진행 생존기간- n(%)	103(61)	129(75)
무진행 생존기간 중간값 (95% CI)	11.0 (7.5-14.5)	5.7 (3.7-7.4)
위험비	0.65 (0.50, 0.85)	
p-value <sup>1</sup>	0.0013	
전체 반응률(기저치에서 측정)	N=126	N=136

가능한 질환을 가진 환자)		
전체 반응률 (ORR) <sup>2</sup>	35.7 (27.4, 44.7)	16.2 (10.4, 23.5)
<sup>1</sup> 로그 순위 검정 및 Cox 비례 위험 모형은 이전 CDK4/6 저해제 사용 간/폐 전이에 따라 층화되었다. p-값은 전-특성화된 Haybittle-Peto stopping boundary와 비교되었다. (two sided $p \leq 0.0398$ ) <sup>2</sup> 전체 반응률(ORR, Overall response rate) = 기저치에서 측정 가능한 질환을 가진 환자 중 완전 관해 또는 부분 관해를 보인 환자의 비율		

[그림 1] SOLAR-1 무진행생존기간 (시험자 평가, PIK3CA 변이군)



○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 30°C 이하보관, 제조일로부터 36개월

### 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 알펠리십

등록번호 : 수196-21-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Lek Pharmaceuticals d.d.,

Kolodvorska cesta 27,1234 Menges, Slovenia

### 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (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」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사 대상의약품임
  - 재심사기간 : 2021.05.13.~2027.05.12.(6년)
  - 재심사신청기간 : 2027.05.13.~2027.08.12.
3. ‘신약 등의 재심사 기준’ (식품의약품안전처 고시)을 준수할 것
4. 위해성관리계획을 승인 받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고 하고, 이후 매년 보고할 것
5. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조 제6호 마목에 의거 ‘호르몬 수용체 양성, HER2 음성 및 PIK3CA 변이가 양성인 폐경 후 여성 및 남성의 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 폴베스트란트와 병용투여한 제3상, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 시험(SOLAR-1)’ 의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 임상 시험보고서를 2022.10.31.까지 제출할 것.
6. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않거나 적합한 결과가 제출되지 아니할 경우에는 동 허가를 취소할 수 있음

#### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

#### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

#### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

#### 1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.02.27.			2020.02.27.	2020.02.27.
보완요청 일자		2020.06.05.	2020.06.05.	2020.04.27.	2020.03.20. 2020.05.15.
보완접수 일자		2020.12.11.	2020.12.11.	2020.09.17.	2020.03.26. 2020.11.20.
최종처리 일자	2021.05.13.				2021.05.13.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약





#### 4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 마. 발암성시험자료
- 바. 기타독성시험자료
  - 1) 국소독성시험(국소내성시험포함)
  - 2) 의존성
  - 3) 항원성 및 면역독성
  - 4) 작용기전독성
  - 5) 대사물
  - 6) 불순물
  - 7) 기타

#### 5. 약리작용에 관한 자료

- 가. 효력시험자료
- 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
- 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
  - 1) 분석방법과 밸리데이션 보고서
  - 2) 흡수
  - 3) 분포
  - 4) 대사
  - 5) 배설

#### 라. 약물상호작용 등에 관한 자료

#### 6. 임상시험성적에 관한 자료

- 가. 임상시험자료집
  - 1) 생물약제학 시험보고서
  - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
  - 3) 약동학(PK) 시험보고서
  - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
  - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
  - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
  - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록

#### 나. 가교자료

#### 다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

#### 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

#### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 비임상시험에 대해 규정에 따라 미국, 스위스의약품집 수재근거로 면제 가능함.
- 본 안유심사 검토 결과, 신청한 적응증(신청한 적응증(호르몬수용체(HR) 양성, 사람상피세포성장인자수용체 2(HER2)음성 및 PIK3CA( $\alpha$ -specific class I phosphatidylinositol-3-kinase)변이가 양성인 폐경 후 여성 및 남성의 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 폴베스트란트와 병용투여)에 이 약을 투여했을 때 위약대비 PFS가 유의적으로 연장되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨(단, OS의 경우, 현재 충분한 사망자 수 발생이 충족되지 않아 최종분석이 이루어지지 않았으며, 추후 최종결과보고서 제출 필요함).
- 안전성 측면에서 과민반응(아나필락시스정 반응 포함), 중증의 피부반응, 고혈당, 폐렴, 설사, 태아독성, 턱뼈괴사가 약물관련 이상반응으로 경고항에 반영되어 있으며, 그에 따른 위해성관리계획 등 위해성 저감조치(시판후조사계획서, 환자용 사용설명서)를 마련하였음
- 가교자료에서 한국인 19명이 참여(약 6%)하였으며, 안전성· 유효성, 약동학적 측면에서 전체 환자군과 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 사료됨.

## 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 약리작용 기전: PIK3CA( $\alpha$ -specific class I phosphatidylinositol-3-kinase) 억제제

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 알펠리십 (Alpelisib; BYL719)은 경구제로,  $\alpha$  특이적 클래스 1 포스파티딜 이노시톨 3 키나아제 (phosphatidylinositol-3-kinase; PI3K) 억제제이며 2-aminothiazole 계열의 화합물에 속한다. PI3K/AKT/mTOR 경로는 세포 증식, 세포 물질 대사, 성장, 생존 및 세포 사멸 (apoptosis)을 조절하는 핵심 종양 유발 경로로 추측된다. PI3K 신호 전달 체계의 구성 요소 활성화는 다양한 종양 유형에서 종양 유전자 및 종양 억제 인자의 변형 가능성을 매개하는 중요한 단계로 알려져 있다. PI3K 경로 활성화에 대한 이상 유도 반응은 수용체 티로신 키나아제 (receptor tyrosine kinases; RTK)의 상류 (upstream) 유전자 변형, 종양 억제 유전자 (예, PTEN)의 기능 소실 돌연변이 (loss of function mutation), PI3K  $\alpha$  를 암호화하는 유전자인 PIK3CA의 돌연변이를 비롯한 여러 사건을 통해 발생할 수 있다. 특히 체세포 PIK3CA 과오 돌연변이 (missense mutation)는 전반적으로 유방암의 36 %까지, 호르몬 수용체 양성 (HR 양성) 유방암의 45 %까지 발견되었다. PI3K/AKT/mTOR와 에스트로겐 수용체 (ER) 신호 경로 사이의 광범위한 신호 간섭 (cross-talk)은 PI3K와 ER 억제제의 병용 저해 치료 대상인 HR 양성, HER2 음성 유방암을 유발한다. 생화학적 분석에서 알펠리십은 선택적이고 유효하게 PI3K의 p110  $\alpha$  subunit을 억제하고, 대부분의 다른 키나아제에 대해서는 비활성을 나타낸다. 단일 약제로서 알펠리십은 PIK3CA 돌연변이를 보이는 다양한 암세포주 및 이종이식 모델에서 항암 활성을 나타냈다. 이러한 항 증식 효과는 알펠리십이 선택적 에스트로겐 수용체 저해제인 폴베스트란트와 병용되었을 때 증폭되어 병용 시너지 효과를 나타냈다.
- 국내·외 개발현황에 관한 자료: 미국허가(2019.5.24.), 스위스(2020.3.24.), 유럽(2020.7.27.)

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 내분비 치료는 HR 양성 진행 유방암 환자의 치료법이다. 내분비 치료제는 선택적 ER 조절제 (예: 타목시펜), 선택적 비스테로이드 아로마타제 억제제 (NSAI, 예를 들어 레트로졸 및 아나스트로졸), 스테로이드 AIs (예를 들어, 엑스메스탄) 및 ER 길항제 (예 : 폴베스트란트)를 포함한다 (Cardoso et al 2017 ). 여성과 달리 HR 양성 HER2 음성 유방암을 지닌 남성 피험자들은 에스트로겐 생산의 성별 차이로 인해 승인된 치료법이 거의 없고,

따라서 여성 유방암 치료 지침을 따름에도 불구하고 내분비계 치료법은 제한적이다 (Giordano et al 2002 , Agrawal et al 2007 , Patten et al 2013 , Foerster et al 2014 ).

- 내분비 치료는 진행성 유방암 치료를 위한 첫 번째, 두 번째 또는 그 이후의 치료제로 치료 시 시행될 수 있다 (NCCN 2018). 진행성 질환은 1 차 내성 (de novo resistance) 또는 재발/진행 이후 초기 반응 (획득 내성)으로 인해 모든 피험자에서 궁극적으로 다음 단계로 발달한다. HR 양성 유방암으로 치료받는 환자에서 유의적인 차도가 있음에도 불구하고, 내분비 내성이 발달하여 질병의 진행되는 것은 중요한 문제로 남아있다 (Shah and Dickler 2014 ).
- 새로운 두 클래스의 화합물들 (mTOR 억제제 [everolimus] 및 cyclin dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors [palbociclib, ribociclib, abemaciclib])은 내분비계 치료법과 병용 시 임상적 효능을 나타냈고, HR 양성, HER2 음성 유방암에 대한 규제 허가를 획득했다 (Baselga et al 2012 , Finn et al 2015 , Hortobagyi et al 2016b , Dickler et al 2017 , Loibl et al 2017 , Sledge et al 2017 ).
- 내분비 치료와 병행하는 CDK4/6 또는 mTOR 억제제의 사용은 전이성 HR 양성, HER2 음성 유방암 환자의 치료법을 변화시켰고, 그럼으로써 1 차 선택 약제로서 뿐만 아니라 사전 치료받았던 피험자들에 대한 새로운 치료법 표준이 되었다. 그러나 이러한 치료법으로 가장 많은 혜택을 볼 수 있는 피험자를 선택하기 위한 어떤 예측 생물지표도 현재까지 확인되지 않았다 (Hortobagyi et al 2016a , Pernas et al 2018 , Shah et al 2018 ).

#### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

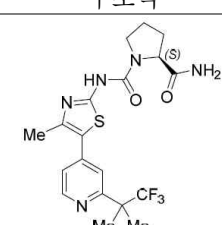
- 과민반응(아나필락시스성 반응 포함), 중증의 피부반응, 고혈당, 폐렴, 설사, 태아독성, 턱뼈괴사

#### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당사항 없음

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

#### 2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
알펠리시브	Alpelisib	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> F <sub>8</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S (MW 441.47)	

#### 2.1.2 원료의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성상 <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타 ) 순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질 <input checked="" type="checkbox"/> 잔류용매시험 <input type="checkbox"/> 중금속 <input type="checkbox"/> 기타 ) <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/강열감량/수분 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input checked="" type="checkbox"/> 기타시험 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/> 로 기재한다
--

#### 2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

<p> <input checked="" type="checkbox"/> 성상    <input checked="" type="checkbox"/> 확인시험    시정치 ( <input type="checkbox"/> pH   <input type="checkbox"/> 비중   <input type="checkbox"/> 기타 )                  순도시험 ( <input checked="" type="checkbox"/> 유연물질   <input type="checkbox"/> 기타 )    <input checked="" type="checkbox"/> 건조감량/수분  <input type="checkbox"/> 특수시험   <input type="checkbox"/> 기타시험    <input checked="" type="checkbox"/> 함량시험        <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액                  *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.             </p>
<p>                 제제시험  <input checked="" type="checkbox"/> 봉해/용출시험   <input checked="" type="checkbox"/> 질량(용량)편차/제제균일성시험   <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험  <input type="checkbox"/> 금속성이물시험   <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험  <input type="checkbox"/> 무균시험        <input type="checkbox"/> 미생물한도시험   <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험   <input type="checkbox"/> 불용성이물시험  <input type="checkbox"/> 알코올수시험   <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험   <input type="checkbox"/> 점착력시험   <input type="checkbox"/> 형상시험        <input type="checkbox"/> 기타시험                  *시험항목이 설정된 경우 <input checked="" type="checkbox"/>로 기재한다.             </p>

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

## 3. 안정성에 관한 자료

### 3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/75% RH	이중 PE/Drum	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

- 가속시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건-온도, pH 포함)

### 3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PVC/PCTFE 블리스터	기준에 적합함
가속시험	40℃/75% RH		

- 가속시험: 제출(온도, 습도, 광)

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간:  
- 기밀용기, 30℃ 이하 보관, 제조일로부터 36개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 24개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월) 설정 타당함

#### 4. 독성에 관한 자료

- 미국, 스위스의약품집 수재근거 면제

#### 5. 약리작용에 관한 자료

- 미국, 스위스의약품집 수재근거 면제

#### 6. 임상시험성적에 관한 자료

##### 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국)

##### 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 7건, 1상 6건, 3상 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BYL719C2301(SOLAR-1)임

##### 6.3. 생물약제학시험

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 식이영향평가(BYL719A2103)				
건강한 지원자를 대상으로 음식 및 히스타민 H2 수용체 길항제 라니티딘이 경구투여한 alpelisib의 약물동태학(PK)에 단독으로 또는 복합적으로 미치는 영향을 조사하기 위한 단일기관, 공개라벨, 무작위배정, 5가지 기간, 10가지 순서 교차 임상시험				
1상	건강한 지원자	BYL719 50, 200mg 라니티딘 150mg  용량1 A: 300mg 용량2 A: 300mg, 라니티딘: 150mg 94일(스크리닝~안전성 시험완료시까지)	약물동태학 Cmax, Tmax, AUCinf 등 안전성 AEs, SAEs, 신체검사, vital signs 등	<음식이 미치는 영향> • LFLC식사와 함께 A투여시 Cmax(GMR=2.45, 90% CI: 2.08,2.89)는 145%, AUCinf(GMR=1.77, 90% CI: 2.08,2.89)는 77%증가함 →음식이 알펠리시브의 흡수를 증가시키는 것을 확인함. LFLC식사와 비슷한 가벼운 식사와 함께 투여되어야 함 • 지방함량이나 칼로리 섭취가 BA에 전반적으로 영향을 미치지 않음 <히스타민 H2수용체 길항제 라니티딘효과> • LFLC 식사하면서 라니티딘 투여 시 AUCinf는 21% (GMR = 0.791, 90% CI: 0.708, 0.884) 감소하였고 Cmax는 36% (GMR = 0.639, 90% CI : 0.542, 0.754) 감소하였음 • 음식 안 먹고 라니티딘 투여 시, 절식 상태에서 라니티딘 공동 복용 안 했을 때와 비교해 그 효과는 AUCinf (GMR = 0.699, 90% CI : 0.624, 0.782)가 30% 감소하고, Cmax가 51% 감소 (GMR = 0.494, 90% CI : 0.418, 0.583)하였음. →라니티딘이 알펠리시브의 노출량을 유의하게 감소시키지 않았고, 공복상태에서는 제산제 병용투여에 의한 노출 감소가 현저하게 나타났음
§ ADME시험(BYL719X2107)				
건강한 남성 지원자에게 [ <sup>14</sup> C]BYL719 400mg 단회 경구투여 후 BYL719의 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)를 조사하기 위한 단일기관, 공개라벨 임상시험				
1상	건강한 남성지원자	200mg 함량의 BYL719겔라틴 캡슐2정의 형태로 400mg용량의 [ <sup>14</sup> C]BYL719를 단회 경구투여	안전성 AEs, SAEs, 신체검사, vital signs 등 약물동태학 Cmax, Tmax, T1/2, AUClast, AUCinf, Vz/F, CL/F 등	• 뇨 회수량과 대변 중 방사성표지 대사체 평균에 근거할 때 [ <sup>14</sup> C]BYL719의 흡수율은 약 56.1%였음. • 혈장, 뇨, 대변에서 총 9가지 대사체가 검출되었고, 그 중 8가지(M4>M12,M3,M9>M1,M8,M2,M19)가 확인 가능했음. BZG719(M4)는 배설량의 39.1%를 차지하며, 약리활성 없고, 유전독성 없음 • BYL719와 그 대사체들은 주로 대변(78.8%)을 통해 배설되

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
				<ul style="list-style-type: none"> <li>있고 뇨 배설은 미미했으며(13.1%) 모약물과 대사체 BZG719이 배설된 약물관련 성분의 약 77%를 차지했음</li> <li>• 뇨에서는 BYL719의 배설만 소량(약2%) 감지됨에 따라, 인체내 BYL719 신장배설의 비중은 무시할 만한 수준인 것으로 확인됨</li> <li>• 임상적으로 의미있는 이상반응은 관찰되지 않음</li> </ul>

## 6.4. 임상약리시험

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

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 용량증량시험(BYL719X1101)				
진행성 악성 고형암을 앓는 성인 환자를 대상으로 BYL719를 평가하기 위한 공개, 다기관, 1상 임상시험				
1상	진행성 악성 고형암 환자	BYL719: 10, 50, 200mg 대조약물: NA <b>파트1(용량증량파트) 25명</b> :5가지용량수준(90v/d, 180mg/d, 270mg/d, 350mg/d, 400mg/d) 중 하나 투여, 28일/주기 <b>파트2(투여확장파트) 8명</b> :RP2D 350mg/d  종양내 PIK3CA 유전자돌연변이 존재가 입증된 시험자는 총 7명이었음.	<b>유효성</b> 중앙반응 평가, ORR <b>안전성</b> AEs, SAEs, 신체검사, vital signs등 <b>약물동태학</b> Cmax, Tmax, T1/2, AUClast, AUCinf, Vz/F, CL/F 등 <b>생체표지자</b> BYL719작용기전과 관련된 여러 가지 생체표지자 조사	<b>유효성</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험대상자 1명(3.0%)이 PR에 도달했음</li> <li>• 18명(54.5%)은 SD를 그리고 10명(30.3%)은 질병진행(PD)을 나타냈음</li> <li>• ORR은 3.0% (95% CI: 0.1 - 15.8)였음</li> <li>• DCR은 전체적으로는 57.6% (33명 중 19명)였고, RP2D 투여확장 파트(350 mg/d)만 따지면 75% (8명 중 6명) 그리고 350 mg/d 용량(모든시험대상자)을 따지면 78.6% (14명 중 11명)였음</li> <li>• 350 mg/d 용량(모든 시험대상자)만 따졌을 때 PFS 중앙값은 3.4개월(95% CI: 2.8 - 5.6)이었음</li> </ul> <b>약물동태학</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tmax 1.5~3.6시간, T1/2 5.0~6.7시간, 제8일째 정상상태에 도달했으며, 가벼운 아침식사 후 투여했을 때 용량정상화 Cmax 및 AUC0-24의 기하평균이 공복투여시와 비교하여 각각 56%, 78% 더 높음</li> </ul> <b>안전성</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 시험약과의 인과관계가 의심되는 이상반응은 시험대상자 33명 중 31명(93.9%)으로부터 보고되었음. 가장 빈번하게(&gt; 30%) 보고된 치료 관련 이상반응은 설사(45.5%), 고혈당(48.5%), 식욕감퇴(33.3%), 반구진성 발진(48.5%)이었음</li> <li>• 시험대상자 33명 중 19명(57.6%)이 SAE를 경험했음. 시험대상자 9명의 SAE 10건이 시험약과 인과관계가 있을 것으로 의심되었음</li> </ul>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 용량증량평가(BYL719X2101)				
종양내 PIK3CA유전자 이상이 존재하는 진행성 악성 고형암을 앓는 성인 환자에게 BYL719를 경구투여한 제IA상, 다기관, 공개라벨, 용량증량 임상시험				
1A상	종양내 PIK3CA유전자 이상이 존재하는 진행성 악성고형암을 앓는 성인환자	BYL719 1일1회 또는 1일2회 일정으로 경구투여, 폴베스트란트는 월1회 근육주사 <BYL719 단독투여> 용량증량파트76명 투여확장파트58명 <BYL719+폴베스트란트> 용량증량파트28명 투여확장파트59명	<b>MTD추정</b> <b>유효성</b> CT 또는 MRI 평가 <b>안전성</b> 모든이상반응, SAE, 실험실적검사 등 <b>약물동태학</b> <b>생물분석</b> ELISA등	<b>MTD</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 단독투여 400mg 1일1회, 단독투여 150mg 1일2회</li> <li>• 폴베스트란트와 병용투여한 400mg 1일1회</li> </ul> <b>유효성</b> <BYL719 단독투여> ORR 6%, DCR 58.2%, PFS 중앙값 5.5개월 <BYL719+폴베스트란트 병용투여> ORR28.6%, DCR 79.6%, PFS 중앙값 5.5개월 <b>안전성</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 사망, (BYL719 단독투여 후) SAE, 시험치료 영구중단의 새로운 발생은 1건도 보고되지 않았음. 이상반응의 발생률과 중증도 분포는 1차 분석 결과와 일치했음. 가장 빈번하게(≥ 40%) 보고된 이상반응은 오심, 식욕감퇴, 설사, 고혈당, 구토, 피로였음</li> <li>• BYL719의 작용기전과 관련 있는 특별 관심대상 사건 범주들 중 오심, 구토, 설사'는 SAE 카테고리에 속했으며,</li> </ul>

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
				BYL719 단독투여 시(110명, 82.1%)와 BYL719+폴베스트란트 병용투여 시(67명, 77.0%) 모두 인과관계와 무관하게 이상반응이 빈번하게 보고되었음. 첫 번째 중간 CSR에 보고된 것처럼, '고혈당/당뇨병 신규 발현' 이상반응은 특별 관심대상 사건이다. 고혈당 이상반응이 발생한 시험대상자의 수는 BYL719 단독투여 군 76명(56.7%)과 BYL719+폴베스트란트 병용투여 군 44명(50.6%)이었음 또한, BYL719 단독투여 시 '과민성' 카테고리 안에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 흉반성 발진과 반구진성 발진(각각 18명, 13.4%)과 발진(16명, 11.9%)인데 비해 BYL719+폴베스트란트 병용투여 시 가장 빈번하게 보고된 해당 이상반응은 반구진성 발진(19명, 21.8%)과 발진(17명, 19.5%)이었음

#### 6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

##### <나이, 성별, 체중, 민족성>

- 집단 PK분석결과 alpelisib노출은 체중감소와 함께 증가하였으나, 이는 임상적으로 관련있다고 간주되지 않으므로 체중에 대해서 복용량 조정은 필요하지 않음.
- 임상1상 및 3상 자료의 집단 분석을 통해서 코카시안 및 일본 암환자간 alpelisib PK에서 임상적으로 의미있는 차이는 나타나지 않았으므로 이 결과에 근거하여 민족성, 또는 인종간 알펠리십의 용량 조절은 권장되지 않음.
- study C2301는 25~87세에 걸쳐 연구가 진행되었고, 나이는 알펠리십의 노출에 미미한 영향을 보였으므로 임상적으로 관련있다고 판단되지 않으므로 65세 이상의 피험자에 대한 복용량 조정은 필요치 않음.
- 같은 양의 알펠리십이 남성 및 여성에게 투여될 수 있으며, 집단 PK분석은 여성에 비해 남성의 노출이 감소했음을 보여주었지만, 그 감소는 제한된 임상이므로 용량조절은 필요치 않음.

##### <간장애 환자>

###### 3) 간장애 환자

암환자가 아닌 간장애 환자를 대상으로 한 시험을 기반으로, 경중, 중등도 및 중증의 간장애 환자(각각 Child-Pugh class A, B 또는 C)에서 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애와 연관된 폴베스트란트의 용량 조절에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
§ 간장애환자평가(BYL719A2105)				
Alpelisib의 약물동태학(PK)과 안전성을 간장애 환자와 건강한 지원자간 비교평가하기 위한 제1상, 공개라벨, 단회 투여, 다기관, 평행군 임상시험				
1상	중등(Child-Pugh B) 내지 중증(Child-Pugh C)간장애 환자와 건강한 지원자	단회 알펠리십 300mg 경구투여	약물동태학 Cmax, Tmax, AUCinf 등 안전성 AEs, SAEs, 사망, 실험실적 안전성 검사, 활력징후, EGG 등	약물동태학 • Cmax는 중등도의 간장애 피험자에서 건강한 대조군에 비해 약17%감소(GMR=0.833; 90%CI:0.530, 1.31), 중증 간장애 피험자에서 건강한 대조군과 비교 동등했음.(GMR=1.00; 90%CI:0.636, 1.58) • AUClast는 중등도의 간장애 피험자에서 건강한 대조군에 비해 27%감소(GMR=0.730;90%CI:0.487, 1.08), 중증의 간장애환자에서 건강한 대조군에 비해 AUClast는 약 26%높음(GMR=1.26;90%CI:0.487, 1.08). AUCinf는 AUClast와 유사했음. →Cmax는 참효과라기 보다 변동효과로 보이며, 알펠리십은 중등도 또는 중증 간장애에 끼치는 영향은 없는 것으로 보임 <b>안전성</b> • 사망, SAE, 또는 기타 유의한 이상반응은 나타나지 않음

##### <신장애 환자>

###### [용법용량]

###### 2) 신장애 환자

집단 약물동태학 분석을 기반으로, 경중에서 중등도의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에서는 이 약의 투여 경험이 없으므로 주의가 필요하다.

- 신장애는 기준선에서 크레아티닌 클리어런스에 기초한 집단 PK 분석에 의해 평가되었다. 제 1 상 약동학 분석 세



트는 크레아티닌 클리어런스를 기반으로, 신장 기능 정상 (CLCr  $\geq 90$  mL / min)인 피험자 151 명 (61.9 %), 경도의 신장 장애(CLCr 60 ~ 90 mL / min)를 가진 피험자 72 명 (29.5 %), 중등도의 신장 장애(CLCr 30 ~ 60 mL / min)를 가진 피험자 20 명 (8.2 %), 중증의 신장 장애(CLCr <30 mL/min)를 가진 피험자 1 명 (0.4 %)을 포함하였다 (Phase I PopPK Report).

- 임상 3 상 자료 세트는 신장 기능 정상 (CLCr  $\geq 90$  mL / min)인 암 피험자 117 (43.2%), 경도의 신장 장애(CLCr 60 ~ 90 mL / min)를 가진 암 피험자 108 (39.9%), 중등도의 신장 장애(CLCr 30 ~ 60 mL / min)를 가진 암 피험자 45 (16.6%)을 포함하였다(Phase III PopPK Report).
- 공변량 탐색 도중, 어느 쪽의 분석에서도 청소율이나 부피에 대한 신장 장애의 정도에 의한 영향의 증거는 발견되지 않았다.

### 6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물-약물 상호작용(DDI)

#### [5. 상호작용]

이 약의 제거는 주로 간 이외의 가수분해(45%)에 의해 이루어지며, 여러 효소(에스터라제, 아미다제, 콜린 에스터라제)에 의해 매개되고, 간 담즙성 및 장내 분비(40%)에 의해 배설된다. 사람에서 이 약의 전반적인 대사 및 제거에 CYP3A4가 기여하는 정도는 낮은 것으로 보이며( $\leq 15\%$ ) 따라서 이 약은 CYP3A4 저해제 또는 유도제인 약제와 용량 조절 없이 병용 가능하다.

1) 이 약의 혈장 농도를 상승시킬 수 있는 약물들

- BCRP저해제

이 약은 생체 외 BCRP(유방암 저항 단백질) 특이적인 기질이며, 주로 간, 소장 및 혈액뇌관문에서 발견되어 있다. 이 약의 흡수는 소장 운반체의 포화 때문에 BCRP 저해에 영향을 받지 않는다. 그러나, 간담즙성 수송의 BCRP 관여 및 이 약의 장내 분비로 인해 흡수 이후 간 및 소장에서의 BCRP 저해가 이 약의 전신 노출을 증가시킬 수 있기 때문에 BCRP 저해제(예, 엘트롬보프, 라파티닙, 판토프라졸)와 이 약 병용 시에는 주의해야 한다.

2) 이 약으로 인해 혈장 농도가 변화할 수 있는 약물들

- CYP3A4 기질

이 약과 CYP3A4 기질(예, 에베로리무스, 미다졸람)을 병용 할 때, 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약을 CYP3A4에 대한 추가적인 시간 의존적 저해 혹은 유도 가능성이 있어 스스로의 대사에 영향을 끼칠 수 있는 CYP3A4의 기질과 병용할 경우 주의가 권고된다. (예, 리팜피신, 리보시클림, 엔코라페닐)

이 약과 병용 시, 이러한 CYP3A4 자가 저해제 및 자가 유도제의 전신 노출은 PBPK(physiologically based pharmacokinetic) 시뮬레이션에 따라 각각 감소 및 상승 될 수 있다.

- 좁은 치료 계수를 가지는 CYP2C9 기질

생체 외 평가에 따르면 이 약의 CYP2C9 유도 효과로 인해 약리학적 효과가 감소될 수 있다. PBPK 모델링 자료에 따르면 CYP2C9 특이적 기질인 와파린과 이 약 병용 후(20일 간 300mg, 1일 1회), 와파린의 AUC 및 Cmax 비율이 각각 0.91, 0.99 였으며, 이는 이 약의 CYP2C9에 대한 유도 효과가 약하거나 거의 없음을 의미한다. 이 약을 좁은 치료 계수를 가지는 CYP2C9 기질(예, 와파린)과 병용할 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 임상 자료가 부족하므로 주의가 필요하다.

- 좁은 치료 계수를 가지는 CYP2B6 특이적 기질

CYP2B6 특이적 기질(예, 부프로피온)에 대한 통계 역학적 평가에 따르면, 생체 외 평가에서 이 약과 병용하였을 경우 노출이 3배 이상 감소할 수 있으며, 임상적인 시험은 실시되지 않았다. CYP2B6 특이적 기질(예, 부프로피온) 혹은 치료역이 좁은 CYP2B6 기질의 경우, 그 약제들의 임상적인 활성이 이 약에 의해 감소할 수 있으므로 주의해야 한다.

### 6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 임상1상 집단 PK분석(Phase I PopPK)

-단일 약제에 대한 경구 약물 청소율(CL/F)은 9.5L/h(27%CV), 경구분포용적(V/F)은 123L(41% CV), 최종배설반감기는 8.9h이었다. 최종 모델에는 체중, 연령, 성별(남성), 일본인 및 fulvestrant의 공동투여에 대한 통계적으로 유의한 공변량만 포함되었다.

- 임상3상 집단 PK분석(Phase III PopPK)

-임상1상 집단 PK모델은 연구C2301의 PK농도 데이터를 분석하기 위한 기초로 사용되었으며, 공변량검색은 임상1상 모델에서 유의미한 것으로 발견된 공변량에 국한되었으며, 최종 SOLAR-1 집단 PK모델은 지연시간(0.43시간) 및 직선형 배설과 함께 1차흡수가 있는 1구획모델이었다. 경구 약물 청소율(CL/F)은 9.2L/h(21%CV), 경구분포용적(V/F)은 114L(49% CV), 최종배설반감기는 8.6h이었다. 최종모델은 체중과 나이에 통계적으로 유의미한 공변량만 포함했다. 민족성의 영향은 중요하지 않았으므로 최종모델에서 유지되지 않았다. 신장 또는 간장애 또는 산성 환원제의 동시 투여로 인한 영향의 증거는 나타나지 않았다.

## 6.5. 유효성 및 안전성

### 6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험 (번호/ 지널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여 기간	평가항목	결과															
3상	BYL719C2 301(SOLAR- R-1)	무작위배 정 이중맹검, 위약대조	아로마타제 저해 제로 치료종 또는 이후 진행된 HR+, HER2-진행 성 유방암을 앓고 있는 폐경 후 남 성 및 여성환자 (총 572명) *PIK3CA 돌연변 이 코호트 알+폴:169명 폴+폴:172명 *PIK3CA 비돌연 변이 코호트 알+폴:115명 폴+폴:116명	<투여용량> ·알렐리십 300mg/day ·폴베스트란트	연구 치료 중단 시점 까지 투여 됨	1차 유효성평가 PFS(PIK3CA돌연변이)  2차 유효성평가 OS(PIK3CA돌연변이), ORR, CBR, ECOG활동도 상태, 베이스라인의 ctDNA내 PI3CA돌연변이 상태와 PFS간 상관관계, PK등  안전성 AE, SAE, 혈청화학, 활 력징후, 신체검사등	<ul style="list-style-type: none"> <li>1차 유효성결과 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>시험군</th> <th>대조군</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">무진행 생존기간(PFS)</td> </tr> <tr> <td>중간값(개 월수) (95% CI)</td> <td>11.0 (7.49,14.52)</td> <td>5.7 (3.65,7.36)</td> </tr> <tr> <td>위험비 (95% CI)</td> <td colspan="2">0.65(0.50,0.85)</td> </tr> <tr> <td>p-값</td> <td colspan="2">0.00065</td> </tr> </tbody> </table> </li> <li>안전성 결과 알렐리십 + 폴베스트란트 그룹의 피험자들이 폴베스트란트 대조군보다 더 높은 비율로 AE (99.3 % 대 92.0 %), 3/4 등급 AE (76.1 % 대 35.5 %), SAE (34.9 % 대 16.7 %), 치료 중지로 이어진 AE (25.0% vs. 4.5%), 용량 조절/치료 중단으로 이어진 AE (78.5% vs. 22.6%)를 나타냄</li> </ul>		시험군	대조군	무진행 생존기간(PFS)			중간값(개 월수) (95% CI)	11.0 (7.49,14.52)	5.7 (3.65,7.36)	위험비 (95% CI)	0.65(0.50,0.85)		p-값	0.00065	
	시험군	대조군																				
무진행 생존기간(PFS)																						
중간값(개 월수) (95% CI)	11.0 (7.49,14.52)	5.7 (3.65,7.36)																				
위험비 (95% CI)	0.65(0.50,0.85)																					
p-값	0.00065																					

### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [BYL719C2301(SOLAR-1)]: 호르몬 수용체(HR) 양성, 사람 상피세포성장인자수용체2(HER2)음성 및 PIK3CA변이가 양성인 폐경후 여성 및 남성의 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 폴베스트란트와 병용투여

#### ① 환자군 분석

-선정기준:

<선정기준>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 시험대상자 동의 시점에 ≥ 18 세의 성인이고, 임상시험 관련 활동 전에 현지 가이드라인에 따라 시험대상자 동의서에 서명한 환자.</li> <li>2. 노바티스 지정 임상검사에서 <i>PIK3CA</i> 돌연변이 상태를 분석하기 위해 적절한 FFPE 종양 조직이 있는 환자. 1 개의 종양 블록 (선호됨) 또는 15 - 20 개의 슬라이드 (수술용 시료로부터 최소 15 개, 생검으로부터 최소 20 개)가 요구된다.</li> <li>3. <b>확인된 <i>PIK3CA</i> 상태</b> (돌연변이 또는 비-돌연변이 FFPE 검체 또는 슬라이드에 대해 노바티스 지정 임상검사에서 결정)가 있는 환자.</li> <li>4. 여성인 경우, 폐경 후인 환자. 폐경 후 상태는 다음 중 어느 하나로 정의한다: 이전의 양측성 난소절제술 연령 ≥60 세 연령 &lt;60 세이고 화학요법, tamoxifen, toremifene 또는 난소 억제 없이 12 개월 이상 무월경이며, 난포 자극 호르몬 (FSH) 및 에스트라디올이 현지 정상 범위에 따라 폐경 후 범위에 속함. 참고: 치료-유발성 무월경이 있는 여성의 경우, 폐경 후 상태를 보증하기 위해 FSH 및/또는 에스트라디올의 연속 측정이 요구된다 (NCCN.2.2015). 난소 방사선 또는 황체형성 호르몬 방출 호르몬 작용제 (LH-RHa) (goserelin acetate 또는 leuprolide acetate) 치료는 이 임상시험에서 난소 억제의 유도를 위해 허용되지 않는다.</li> <li>5. 재발이나 진행의 방사선적 또는 객관적 증거가 있는 환자.</li> <li>6. 현지 임상검사에서 조직학적 및/또는 세포학적으로 확인된 ER+ 및/또는 PgR+ 유방암의 진단이 있는 환자.</li> <li>7. 동소부합법 검사 음성 또는 IHC 상태 0, 1+ 또는 2+로 정의한, <b>HER2-음성</b> 유방암이 있는 환자. IHC 2+인 경우, 현지 임상검사실 검사에 의해 동소부합법 (FISH, CISH 또는 SISH) 검사 음성이 요구된다.</li> <li>8. 다음 중 어느 하나가 있는 환자: 측정 가능한 질병, 즉 RECIST 1.1 기준에 따라 적어도 1 개 이상의 측정 가능한 병변 (이전에 방사선 조사를 받은 부위의 병변은 방사선 조사 이후로 진행의 명백한 징후가 있는 경우에만 표적 병변으로 간주할 수 있다) 또는 측정 가능한 질병이 없다면, 주로 용해성인 골 병변이 반드시 1 개 이상 존재해야 한다 (측정 가능한 질병이 없고 이전에 방사선 조사를 받은 주로 용해성인 골 병변이 단 1 개만 있는 환자는 방사선 조사 후에 골 병변의 진행의 기록된 증거가 있는 경우에 적합하다).</li> <li>9. 진행성 (완전히 요법에 듣지 않는 국소 재발성 또는 전이성) 유방암이 있는 환자. 환자는 다음과 같을 수 있다: 전이성 질병에 대한 치료를 받지 않고 수술 후 (전) 보조 내분비 요법의 완료로부터 12 개월 이후에 진행의 기록된 증거가 있는 재발 전이성 질병에 대한 치료를 받지 않고 수술 후 (전) 보조 내분비 요법의 완료로부터 12 개월 시점 또는 12 개월 이내에 진행의 기록된 증거가 있는 재발 수술 후 보조 내분비 요법의 완료로부터 12 개월 이후에 진행의 기록된 증거가 있는 재발 및 이후 전이성 질병에 대해 1 차의 내분비 요법 후 진행의 기록된 증거가 있는 진행</li> </ol>

새롭게 진단된 진행성 유방암, 이후 1 차의 내분비 요법 후 진행의 기록된 증거가 있는 재발  
 참고: i) 새롭게 진단된 내분비 치료 경험이 없는 진행성 유방암 환자 및 ii) 수술 후 보조 내분비 요법의 완료로부터 12 개월 시점/또는 12 개월 이내에 진행의 기록된 증거가 있는 재발 및 이후 전이성 질병에 대해 1 차의 내분비 요법 (항에스트로겐 또는 AD) 후 진행의 기록된 증거가 있는 재발한 환자는 이 임상시험에 포함되지 않을 것이다.  
 10. AI 요법 (즉, letrozole, anastrozole, exemestane) 도중 또는 이후에 질병의 재발 또는 진행이 있는 환자.  
 11. 동부 중앙학 협력 그룹 (ECOG) 수행 상태가 0 또는 1 인 환자.  
 12. 다음과 같은 임상검사실 수치로 정의한 적절한 골수 및 기관 기능을 지닌 환자 (적합성을 위해 중앙 임상검사실에서 평가):

- 등록된 환자: 군간 차이를 나타내지 않음

② 1차 유효성 결과

• 위약과 폴베스트란트 군에 비해 알펠리십 + 폴베스트란트 군에서 병의 진행 또는 사망 위험 감소가 35 %로 예측되었다 (HR = 0.65, 95 % CI : 0.50, 0.85, p = 0.00065 단측 층화 [one-sided stratified] log-rank test 기반). PFS 중간값은 임상적으로 의미 있는 5.3 개월까지 연장되었는데, 위약 + 폴베스트란트 군의 5.7 개월부터 알펠리십 + 폴베스트란트 군의 11.0 개월까지 나타났다 (Table 4-2 ).

이전의 CDK4/6 억제제 치료를 받은 피험자의 수는 제한적이었지만, 연구자 평가에 의한 PFS 치료 효과는 층화 인자 (stratification factor; 폐 그리고/또는 간 전이 및 이전 CDK4/6 억제제 사용)에 따라 균일하고 일반적으로 일관되었다 (Table 4-3 ).

**Table 4-2 PIK3CA 돌연변이 중앙을 지닌 피험자 대상 임상시험자 평가 무진행 생존률 분석 - 연구 C2301 (FAS)**

	Alpelisib plus fulvestrant N = 169	Placebo plus fulvestrant N = 172
<b>Progression-free survival<sup>a</sup></b>		
Number of PFS events – n (%)	103 (60.9)	129 (75.0)
Progression	99 (58.6)	120 (69.8)
Death	4 (2.4)	9 (5.2)
Number censored – n (%)	66 (39.1)	43 (25.0)
Median PFS (95% confidence interval) <sup>b</sup> – months	11.0 (7.49, 14.52)	5.7 (3.65, 7.36)
Hazard ratio (95% confidence interval) <sup>c</sup>	0.65 (0.50, 0.85)	
p-value	0.00065	

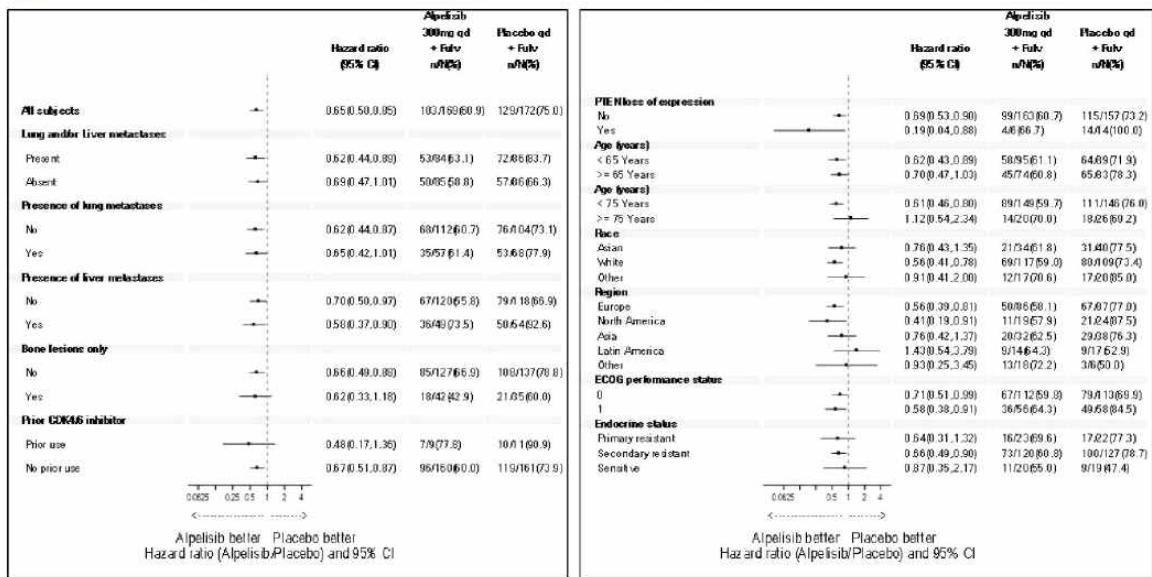
FAS full analysis set, PFS 무진행 생존률  
<sup>a</sup> log-rank test와 Cox 비례 위험 모델은 모두 이전의 CDK4/6 억제제 사용 및 폐/간 전이의 여부에 의해 분류된다. P 값은 미리 지정된 Haybittle-Peto 장치 경계 (one-sided p ≤ 0.0199)와 비교.  
<sup>b</sup> 중간값 (시간에 따른 발생)과 95 % 신뢰 구간은 Kaplan-Meier 추정치에 의해 생성.  
<sup>c</sup> alpelisib + fulvestrant vs. 위약 + fulvestrant (placebo + fulvestrant가 대조군)의 위험비  
 Source: [Study C2301-Table 14.2-1.1a], [Study C2301-Table 14.2-1.3a]

**Table 4-3 계층별 인자에 의한 PIK3CA 돌연변이 중앙을 지닌 피험자 대상 임상시험자 평가 무진행 생존률 분석 - 연구 C2301 (FAS)**

	Hazard ratio (95% CI)	n	Median PFS (mo) (95% CI)	
			Alpelisib plus fulvestrant	Placebo plus fulvestrant
<b>All subjects</b>	<b>0.65 (0.50, 0.85)</b>	<b>169</b>	<b>11.0 (7.49, 14.52)</b>	<b>5.7 (3.65, 7.36)</b>
Prior CDK4/6 inhibitor use	0.48 (0.17, 1.36)	9	5.5 (1.58, 16.76)	1.1 (1.68, 3.58)
No prior CDK4/6 inhibitor use	0.67 (0.51, 0.87)	160	11.0 (8.31, 14.55)	6.8 (3.68, 9.00)
Presence of lung/liver metastases	0.62 (0.44, 0.89)	84	9.0 (5.55, 14.52)	3.7 (2.86, 6.11)
Absence of lung/liver metastases	0.69 (0.47, 1.01)	85	11.0 (8.31, 19.12)	9.0 (3.65, 11.17)

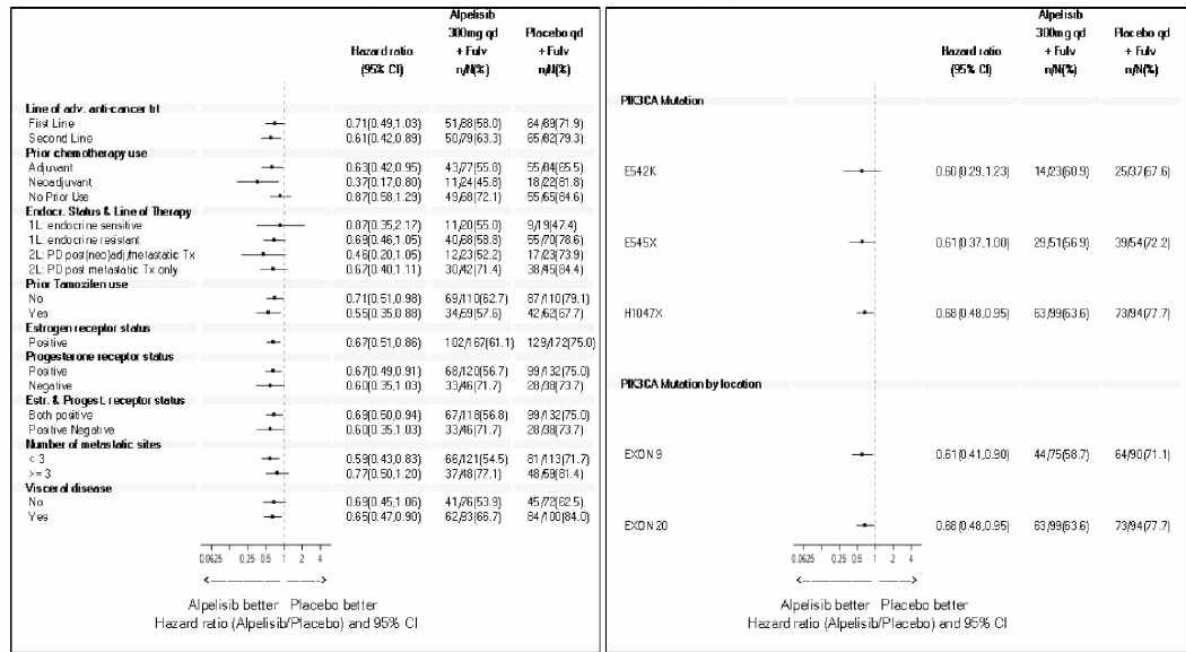
CDK4/6 cyclin-dependent kinase 4/6, CI 신뢰 구간 (confidence interval)  
 각 분류 내에서 Cox PH 모델은 다른 분류 (CDK4/6 억제제 사용 이전 - 폐/간 전이 존재, 이전 CDK4/6 억제제 사용에 의해 분류된 폐/간 전이의 존재)에 의해 분류된다.  
 중간값 (시간에 따른 발생)과 95 % 신뢰 구간은 Kaplan-Meier 추정치에 의해 생성  
 alpelisib + fulvestrant vs. 위약 + fulvestrant (placebo + fulvestrant가 대조군)의 위험비  
 Source: [Study C2301-Table 14.2-1.1a]

Figure 4-3 하위 그룹의 무진행 생존률에 대한 임상시험자 평가 (Forest 그래프) - 연구 C2301 (FAS)



Source: [Study C2301-Figure 14.2-1.8a]

Figure 4-4 하위 그룹의 무진행 생존률에 대한 임상시험자 평가 (Forest 그래프) - 연구 C2301 (FAS)



Source: [Study C2301-Figure 14.2-1.8a]

③ 2차 유효성 결과

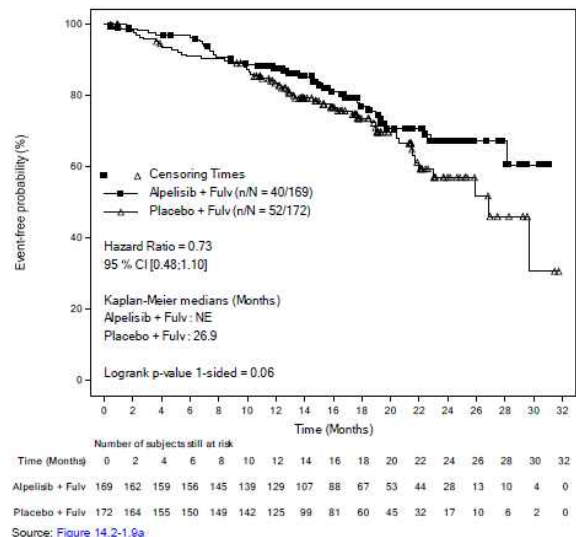
- 2018년 6월 12일 데이터 컷오프 날짜까지 알펠리시브 + 풀베스트란트 군을 지지하는 OS에 대한 양의 방향 경향이 첫 번째 중간 분석에서 관찰되었다 (HR = 0.73, 95% CI : 0.48, 1.10, p = 0.06). 미리 지정된 중간 지점인 O'Brien-Fleming 정지 경계 (단측 p ≤ 0.00121)는 교차하지 못했다. OS 데이터는 92명의 사망자가 보고되어 불충분 (immature)했고 (alpelisib + fulvestrant 군에서 40명 [23.7%], 위약 + fulvestrant 군에서 52명 [30.2%]), 51.7%의 정보 척도를 나타냈다 (최종 OS 분석을 위한 178 발생 중). OS 중간값은 alpelisib + fulvestrant 군 (95% CI: 28.1, NE)에 아직 도달하지 않았고, Fulvestrant 대조군에 대해서는 26.9개월 (95% CI : 21.9, NE)이었다

Table 11-7 Analysis of OS (FAS, PIK3CA mutant cohort)

	Events/N (%)	Stratified log-rank test <sup>1</sup> Median time (95% CI) (months) <sup>2</sup>	p-value	Stratified Cox model <sup>1</sup> Hazard ratio <sup>3</sup>	95% CI
Alpelisib + fulvestrant	40/169 (23.7)	NE (28.12, NE)	0.06	0.73	(0.48, 1.10)
Placebo + fulvestrant	52/172 (30.2)	26.9 (21.91, NE)			

<sup>1</sup>Both Log-rank test and Cox PH model were stratified by Prior CDK4/6 inhibitor usage and presence of lung/liver metastases. P-value was one tailed and compared to pre-specified significance levels defined by the study.  
<sup>2</sup>Median (time to event) and its 95% CI were generated by KM estimation.  
<sup>3</sup>Hazard Ratio of alpelisib plus fulvestrant vs. placebo plus fulvestrant (placebo plus fulvestrant is the control)  
 NE: Not estimable  
 Source: Table 14.2-2.11a

Figure 11-4 Kaplan-Meier plot of OS (FAS, PIK3CA mutant cohort)



- alpelisib와 fulvestrant의 병합 요법은 PIK3CA 돌연변이 집합에 속한, FAS 및 기준선에서 측정 가능한 질병이 있는 피험자 모두에서 ORR (전체 반응 비율)와 CBR (임상적 이득률)에 있어 위약 + fulvestrant에 비해 현저히 개선되었다 (Table 4- 4). 측정 가능한 질병이 있는 대상자의 기준선에서 ORR은 35.7% (95% CI : 27.4, 44.7) vs. 16.2% (95% CI: 10.4, 23.5) (p = 0.0002); CBR은 57.1% (95% CI: 48.0, 65.9) vs. 44.1% (95% CI: 35.6, 52.9) (p =

0.02). 알펠리십 + 풀베스트란트 군 vs 위약 + 풀베스트란트로 기재(Table 4-4 ).

**Table 4-4** 임상시험자 평가에 따른 최고의 전체 반응 - 연구 C2301 (FAS)

	PIK3CA mutant tumors		PIK3CA non-mutant tumors	
	Alpelisib plus fulvestrant N = 169 n (%)	Placebo plus fulvestrant N = 172 n (%)	Alpelisib plus fulvestrant N = 115 n (%)	Placebo plus fulvestrant N = 116 n (%)
<b>Best overall response</b>				
Complete response (CR)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.9)	0
Partial response (PR)	44 (26.0)	20 (11.6)	14 (12.2)	12 (10.3)
Stable disease (SD)	58 (34.3)	63 (36.6)	57 (49.6)	52 (44.8)
Non-CR/non-PD	38 (22.5)	25 (14.5)	19 (16.5)	19 (16.4)
Progressive disease (PD)	16 (9.5)	53 (30.8)	19 (16.5)	26 (22.4)
Unknown (UNK)	12 (7.1)	9 (5.2)	5 (4.3)	7 (6.0)
<b>Overall response rate (ORR: CR + PR)</b>	<b>45 (26.6)</b>	<b>22 (12.8)</b>	<b>15 (13.0)</b>	<b>12 (10.3)</b>
95% confidence interval	20.1, 34.0	8.2, 18.7	7.5, 20.6	5.5, 17.4
P value	0.0006		0.27	
<b>Clinical benefit rate (CBR: CR + PR + SD + non-CR/non-PD ≥ 24 weeks)</b>				
95% confidence interval	53.8, 68.9	37.8, 53.1	30.2, 48.7	22.8, 40.3
P value	0.002		0.10	
<b>Subjects with measurable disease</b>				
	<b>126 (74.6)</b>	<b>136 (79.1)</b>	<b>91 (79.1)</b>	<b>94 (81.0)</b>
<b>Best overall response</b>				
Complete response (CR)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.1)	0
Partial response (PR)	44 (34.9)	20 (14.7)	14 (15.4)	12 (12.8)
Stable disease (SD)	58 (46.0)	63 (46.3)	57 (62.6)	52 (55.3)
Progressive disease (PD)	13 (10.3)	45 (33.1)	15 (16.5)	24 (25.5)
Unknown (UNK)	10 (7.9)	8 (4.4)	4 (4.4)	6 (6.4)
<b>Overall response rate (ORR: CR + PR)</b>	<b>45 (35.7)</b>	<b>22 (16.2)</b>	<b>15 (16.5)</b>	<b>12 (12.8)</b>
95% confidence interval	27.4, 44.7	10.4, 23.5	9.5, 25.7	6.8, 21.2
P value	0.0002		0.25	
<b>Clinical benefit rate (CBR: CR + PR + SD + non-CR/non-PD ≥ 24 weeks)</b>				
95% confidence interval	48.0, 65.9	35.6, 52.9	30.5, 51.5	18.9, 37.8
P value	0.02		0.03	

ORR과 CBR 테스트를 위한 다중도 조정이 이루어지지 않았으므로 여기에 언급된 p value는 nomial p value이다.  
Source: [Study C2301-Table 14.2-2.15a], [Study C2301-Table 14.2-2.15.1a], [Study C2301-Table 14.2-2.15b], [Study C2301-Table 14.2-2.15.1b]

- PIK3CA 비돌연변이 종양을 지닌 피험자의 PFS

연구자 평가에 따라 PFS에 대한 PoC (proof-of-concept) 기준 (즉, 관찰된 HR ≤ 0.60 그리고 최종 HR <1인 사후 확률 [posterior probability]은 90 % 이상)은 비돌연변이 PIK3CA 집단에서 충족되지 않았다 (예상 HR = 0.85; 95 % CI: 0.58, 1.25, HR <1인 사후 확률 79.4 %). Alpelisib + fulvestrant 및 위약 + fulvestrant 치료군에서 PFS 중간값은 각각 7.4 개월 (95 % CI: 5.4, 9.3)과 5.6 개월 (95 % CI : 3.9,9.1)이었다. 이 결과는 이 집단에서 임상적 효능이 부족하다는 것을 나타내며, PIK3CA 돌연변이를 가진 피험자에서 알펠리십 + 풀베스트란트에 대한 유효성 주장을 뒷받침한다.

- 돌연변이 하위 그룹에서 PFS 평가 (ctDNA에 의해 측정)

혈장 돌연변이 그룹에서, 알펠리십 + 풀베스트란트 치료군에서 임상적으로 의미 있는 45 %의 질병 진행 또는 사망 위험 감소가 관찰되었으며 (HR = 0.55, 95 % CI : 0.39, 0.79), 위약 + 풀베스트란트 군의 PFS 3.7 개월로부터 알펠리십 + 풀베스트란트 군의 PFS 10.9 개월로 PFS 중간값은 7.2 개월 연장되었다 [Study C2301-Table 14.2-2.10a] (Figure 4-5). 혈장 비돌연변이 그룹에서, PFS의 중간값은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 8.8 개월이었고, 위약 + 풀베스트란트 군에서 7.3 개월이었다 (HR = 0.80; 95 % CI : 0.60, 1.06)

- PIK3CA 돌연변이 상태(ctDNA로 측정) 피험자에서 종양반응

PIK3CA 돌연변이 집단에서, 혈장 ctDNA를 이용하여 돌연변이 상태를 측정한 피험자 하위 집단의 ORR은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 28.3 %이고 (95% CI: 19.4, 38.6), 이와 대조해 위약 + 풀베스트란트 군에서는 9.6 %였다 (95% CI: 4.5, 17.4) (p = 0.0004). Alpelisib + fulvestrant 군 및 위약 + fulvestrant 군에서 관찰된 CBR은 각각 64.1 % (95 % CI : 53.5, 73.9) 및 36.2 % (95 % CI : 26.5, 46.7)였다 (p = 0.0001) [Study C2301-Table 14.2-2.18a].

- PFS2

데이터가 충분한 것은 아니지만, PFS2 분석의 결과는 풀베스트란트 대조군에 비해 알펠리십 + 풀베스트란트 치료에 유리한 수치 경향을 보였다 (HR = 0.73, 95 % CI : 0.53, 1.01). PFS2까지 걸린 시간 중간값은 Alpelisib + fulvestrant 군에서는 22.8 개월 (95 % CI : 19.0, 28.1)이었고, 위약 + fulvestrant 군에서는 18.5 개월 (95.9 % CI : 13.9, 23.6)이었다 [Study C2301-Section 11.4.3].

- 병원 자원 이용

입원 환자의 비율이 alpelisib + fulvestrant 군에서 더 높았으나 (37.3 % vs. 20.9 % 위약 + 풀베스트란트 군), 입원 기간의 중간값은 유사했다. alpelisib + fulvestrant 군은 6 일이었고 위약 + fulvestrant 치료군은 7.5 일이었다. 대부분 입원은 일반 병동의 이용과 관련이 있다 [Study C2301-Table 14.2-5.1a].

#### ④ 안전성 결과

- 고혈당 (alpelisib + fulvestrant 군에서 63.7 %, 위약 + fulvestrant 군에서 9.8 %), 설사 (57.7 % vs. 15.7 %), 오심 (44.7 % vs. 22.3 %), 식욕 감소 (35.6% vs. 10.5%), 피부 발진 (35.6% vs. 5.9%), 구토 (27.1 % 대 9.8 %), 체중 감소 (26.8 % 대 2.1 %), 구내염 (24.6 % 대 6.3 %), 피로감 (24.3 % vs. 17.1 %), 무력증 (20.4% vs. 12.9%)이 C2301의 알펠리십 + 풀베스트란트 치료군에서 나타난 가장 흔한 AE였고, 각각은 20 % 이상의 시험자에서 발생했다 (Table 5-1). 이러한 증상은 alpelisib의 작용 기전 및 안전성 프로파일과 일치하며, 임상적 환경에서 관리 가능하고 가역적이다. 위약 + fulvestrant 군의 AE 프로파일은 HR 양성 진행성 유방암 환자의 fulvestrant 표시 정보 (500mg 용량의 경우)와 일치했다.

- 이상 반응의 심각성 (Severity of AEs): 심각도 3 등급 (64.4 % 대 30.3 %) 또는 4 등급 (11.6 % 대 5.2 %)의 이상 반응은 알펠리십 + 풀베스트란트 그룹 (Table 5-2 )에서 더 자주 나타났다. 불균형은 주로 고혈당에 의해 유발되었다 (3 등급: 32.7 % 대 0.3 %; 4 등급: 3.9 % vs. 0.3 %). 주목할 점은 모든 4 등급 고혈당증이 회복되었고, 모든 4 등급 칼륨과 나트륨 수치의 감소 (실험실 자료에 근거)가 설사를 앓은 환자에서 보고되었다. 4 등급의 발진 또는 설사는 보고되지 않았다 [SCS-Section 2.1.2].

- 죽음 및 다른 심각하거나 임상 관련 이상 반응

Study C2301 (표 5-3)에서 위약 + 풀베스트란트 대조군에 비해 alpelisib + fulvestrant 군에서 더 높은 빈도로 연구 약물 투여 중지 (하나 또는 둘다) 시키는 SAEs와 AEs의 전체 발병률이 보고되었고, 3 개 연구의 안전성 연구 집단 825 명 시험자 중 40 명 (4.8 %)이 '치료 중' (즉, 연구 약물 치료를 받는 동안 또는 연구 치료 중단 28/30 일 이내) 사망했다. 이 치료 중 사망 인원 40 명의 중 31 명은 기저 질환에 기인했으며, 나머지 9 명은 질병 진행으로 분류되지 않는 다른 이차적 원인에 의해 사망했다 (Table 5-3).

- 심각한 이상반응

- 연구 C2301에서 알펠리십 + 풀베스트란트 그룹에서 위약 + 풀베스트란트 군에 비해 더 심각한 AE가 더 자주 보고되었다 (34.9% vs. 16.7%). alpelisib + fulvestrant 군에서 가장 흔한 SAE인 고혈당증 (9.9 %)을 제외; 특정 개별 SAE의 발생률은 두 그룹 모두 낮았다. alpelisib + fulvestrant 군에서 최소 2 %의 시험자가 나타내어 보고된 기타 SAE는 설사 (2.8 %)와 복통 (2.1 %)이었다 [SCS-Table 2-11].

- SAE의 빈도와 유형은 PIK3CA 돌연변이와 비돌연변이 집단 사이에서 일반적으로 유사했다. alpelisib + fulvestrant 군에서 PIK3CA 돌연변이 집단 (시험자의 1 % 이상)에서만 보고된 SAE는 턱뼈의 괴사 (5 명, 3.0 %), 구내염 (4 명, 2.4 %), 탈수 3 명, 1.8 %), 폐렴 (3 명, 1.8 %)이었다. 턱뼈의 괴사 및 폐렴은 비돌연변이 집단에 대한 위약 + 풀베스트란트 그룹에서도 (각각 1 개씩) SAE로 보고되었다 [Study C2301-Table 14.3.1- 1.6].

- Alpelisib + fulvestrant 군의 시험자 중 25.0 %와 위약 + fulvestrant 군의 대상자 중 4.5 %에서 AE 결과로 인한 연구 C2301의 치료 중지 (한 가지 또는 두 가지 연구 약물 모두)가 보고되었다. Alpelisib (± fulvestrant) (발병률 2 % 이상)의 치료 중지로 이어지는 가장 흔하게 보고된 AE는 고혈당 (6.3 %), 피부 발진 (3.2 %), 설사 (2.8 %) 및 피로 (2.1 %)였다 [SCS-Table 2-13]. PIK3CA 돌연변이 및 비돌연변이 집단에서 개별적 AE의 전체 빈도 및 형태는 비슷했고 전체 집단에서 일관성을 나타냈다. alpelisib + fulvestrant 치료 군에서 피부 발진 (4.7 % 대 0.9 %)과 설사 (3.6 % 대 1.7 %)로 인한 투여 중지는 PIK3CA 돌연변이 집단에서 비돌연변이 집합에서보다 빈번했다 [Study C2301-Table 14.3.1-1.8].

- 연구 C2301의 알펠리십 + 풀베스트란트 그룹 (피험자의 78.5 % vs. 위약 + 풀베스트란트 그룹의 22.6 %)에서 투여 중단 그리고/또는 감량을 필요로 하는 이상 반응이 빈번했다. alpelisib + fulvestrant의 병용 요법 중 가장 흔하게 발생하는 AE는 고혈당 (38.4 %), 설사 (13.7 %), 피부 관련 사건 (발진 (12.7 %)과 반구진발진 (maculo-papular) (10.2 %))으로 나타났다 [SCS-Table 2-14] [Study C2301-Table 14.3.1-1.10].

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당사항 없음

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당사항 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 연구 C2301은 PIK3CA 돌연변이를 가진 피험자에서 1 차 평가 항목을 충족했다 (추적 관찰 기간의 중간값 20.2 개월). Fulvestrant 대조군의 효과를 넘어선 alpelisib + fulvestrant 병용 투여의 효과에 대한 연구자 평가로 PFS에서 통계적으로 유의한 향상이 입증되었다.
- Alpelisib + fulvestrant 군에서 질병 진행이나 사망의 위험이 35 % 감소한 것으로 나타났다 (HR = 0.65, 95 % CI: 0.50, 0.85, p = 0.00065). PFS 중간값은 위약 + 풀베스트란트 군에서 5.7 개월 (95% CI: 3.7, 7.4)이고 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 11.0 개월 (95% CI: 7.5, 14.5)을 나타내, 5.3 개월 연장된 것으로 나타났다. 이 유의성의 정도는 이 집단에서 임상적으로 유의하게 나타났다.
- PIK3CA 돌연변이 (HR = 0.48, 95 % CI : 0.32, 0.71)를 나타내는 종양을 가진 집단의 약 50 %를 구성하는 무작위로 추출한 하위 집합의 BIRC 평가에 따른 PFS 결과는, 연구자에 따른 관찰된 PFS 유의성이 견고하고 일관적이어서 PFS 중간값 7.4 개월 연장 (위약 + 풀베스트란트 군의 3.7 개월에서 알펠리십 + 풀베스트란트 군의 11.1 개월로)로 나타났다.
- PFS의 유의성은 사전 계획된 민감도, 하위 그룹 및 주요 결과의 견고성을 나타내는 추가 분석에 걸쳐 균질하고 일반적으로 일관되었다.
- fulvestrant와 병용 투여하는 Alpelisib은 현재 치료 환경 (특히 내분비 저항성 집단 [1 차 및 2 차 모두], 내장 전이가 있는 환자, 이전 CDK4/6 억제제 사용 환자 및 2 차 요법을 받는 피험자)에서 대상이 되는 걸로 간주되는 하위 그룹에서 풀베스트란트 단독 요법 효과를 뛰어 넘어 PFS에서 중대한 개선을 나타냈다.
- 92 명의 사망자가 보고됐는데, 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 40 명 (23.7 %), 위약 + 풀베스트란트 군에서 52 명 (30.2 %)이었다. p ≤ 0.00121의 미리 설정된 O'Brien-Fleming 중단 경계는 교차하지 않았다 (HR = 0.73, 95 % CI : 0.48, 1.10, p = 0.06). OS 중간값은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 아직 도달하지 않았고, fulvestrant 대조군에서는 26.9 개월 (95 % CI: 21.9, NE)이었다.
- alpelisib + fulvestrant의 치료를 받은 피험자에서 35.7 % (95 % CI : 27.4, 44.7)의 ORR (RECIST 1.1 기준)이, 위약 + fulvestrant로 치료 받은 환자에서 16.2 % (95 % CI : 10.4, 23.5) (p = 0.0002)이 나타났다. alpelisib + fulvestrant 및 위약 + fulvestrant 군에서 관찰된 CBR은 각각 57.1 % (95 % CI : 48.0, 65.9)와 44.1 % (95 % CI : 35.6, 52.9, p

= 0.02)이었다. 두 치료군 간의 ORR과 CBR의 차이는 PFS에서 관찰된 것과 일치했다.

- 2 차 평가 변수로 PoC 기준을 사용하여 PIK3CA 비돌연변이 집단에 대한 연구자 평가 당 PFS가 평가되었다. 이 PoC 기준은 돌연변이가 없는 PIK3CA 집단에서 충족되지 않는데 (예상 HR = 0.85, 95 % CI: 0.58, 1.25, HR <1의 사후 확률은 79.4 %), 이는 이 집단에서 임상적 유효성이 부족한 것을 나타냈으며, PIK3CA 돌연변이를 가진 대상에서 알렐리십 + 풀베스트란트에 대한 유효성 주장을 제시한다.

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 연구 C2301에서, 알렐리십 + 풀베스트란트 그룹의 피험자들이 풀베스트란트 대조군보다 더 높은 비율로 AE (99.3 % 대 92.0 %), 3/4 등급 AE (76.1 % 대 35.5 %), SAE (34.9 % 대 16.7 %), 치료 중지로 이어진 AE (25.0% vs. 4.5%), 용량 조절/치료 중단으로 이어진 AE (78.5% vs. 22.6%)를 보고했고, 이것은 내분비 '백본 치료 (backbone therapy)'에 표적 약물을 추가할 때 예상되는 독성 증가와 일치한다.
- 이상 반응은 일시적이며 적절한 개입 (약물 투여 및/또는 alpelisib 용량 조절)을 통해 관리가 가능하고, 치료 중단 시 가역적이다.
- 연구 C2301, X2101 및 X1101의 사망자에 대한 검토에서는 대부분의 피험자가 그들의 질병과 관련된 합병증 및 합병증 기저 요인을 가지고 있었기 때문에 어떤 패턴도 확인하지 못했다.
- 고혈당, 폐렴, 과민성 및 심한 피하 반응이 확인된 중요 위험성으로서 간주되었다; 모두 PI3K 억제제류 (class)가 나타내는 효과로 알려져 있다. 이 모든 것은 적절한 모니터링 (고혈당의 경우 FPG), 보완 치료 그리고/또는 임상적으로 명시된 표준 의료로 관리 가능하고 조절되며, alpelisib의 용량 감소 그리고/또는 일시적 복용 중단 또는 치료 중지 시 가역적이다.
- 나이, 인종이 있어서 75 세 이상 피험자에서 모든 등급의 GI 독성 및 3/4 등급의 고혈당증 발생률이 증가하는 추세였다. 피부 발진 AESI 및 과민 반응과 아나필락시스 반응 AESI 발병은 다른 인종에 비해 아시아인에서 더 흔했다.
- 결론적으로, alpelisib plus fulvestrant는 HR 양성, HER2 음성 진행성 유방암 환자인 폐경기 여성과 남성에서 관리 가능한 안전성 프로파일을 갖고 있다. AE 프로파일은 예측 가능하고, 주로 낮은 등급의 증상들로 특징된다. 이러한 증상은 일반적으로 가역적이었다(표준 의료 그리고/또는 alpelisib 용량 감소 또는 치료 중단을 통해).

### 6.5.9. 유의성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유의성
  - 유의한 효과  
호르몬 수용체 양성, HER2 수용체 음성, PIK3CA 돌연변이가 있는 진행성 유방암을 지닌 폐경기 여성 및 남성에서 내분비계 요법 이후 병이 진행된 경우, fulvestrant와 alpelisib의 병용 투여는 fulvestrant 단독 투여에 비해 PFS를 유의하게 연장시키는 효과가 있음이 입증되었다. 뿐만 아니라 2차 목표였던 전체 반응 비율 및 임상적 이득률 역시 fulvestrant 단독 치료에 비하여 유의하게 개선하였다.
  - 유의한 효과에 대한 정보의 불확실성  
OS 분석에 충분한 사망자 수 발생이 충족되지 않아 OS에 대한 최종 분석이 이루어지지 않았다. 그러나 PFS는 OS보다 사망 원인에 영향을 덜 받으며, 후속 치료의 영향을 받지 않는다는 점에서 의미있는 유의성 지표로 받아들여지고 있다.
- 위해성
  - 바람직하지 않은 효과  
약물 병용투여에 따라 더 높은 빈도로 발생하는 유해반응으로 고혈당증, 설사, 오심, 식욕 저하, 피부 발진 등



이 있었으나, 고혈당증과 피부 발진을 제외하고는 전반적으로 grade 3 이상의 유해반응 발생 빈도는 낮았다. 영구적 약물 중단을 고혈당증을 경험한 환자가 6.3%로 보고되었기 때문에 1형 당뇨병 또는 조절되지 않는 2형 당뇨병이 있는 환자에서는 alpelisib 병용 투여에 주의가 필요하며, alpelisib 치료 중에는 적극적 혈당 모니터링 및 치료적 개입이 필요하다.

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 내분비 치료 저항성을 갖는 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 유방암 환자가 PIK3CA 변이를 지닌 경우 fulvestrant-alpelisib 병용 요법은 이전 Phase 1b study에서 높은 반응률(29%)을 보였고, 나아가 이번 Phase 3 study를 통해 fulvestrant 단독군과 비교하여 PFS를 11.0 대 5.7 개월로 유의미하게 연장하였다. (위험비 0.65, P < 0.001) 위해성으로는 위장관계 및 피부 부작용의 빈도가 증가하지만 대부분 경증이며 가역적으로 조절 가능한 것으로 확인된다. 반면, 고혈당증은 60% 이상에서 매우 흔하게 나타나며 6.3%의 환자는 이로 인해 alpelisib의 중단이 필요하였다. 그러나 PFS이 전반적으로 유의하게 연장된다는 점을 고려하면 안전성(benefit)이 위해성(risk)보다 높다고 판단된다. 다만 조절되지 않는 당뇨병 환자에서는 alpelisib 투여에 주의가 필요하며, fulvestrant-alpelisib 병용 요법 중에 혈당에 대한 적극적인 모니터링 및 조절이 필요할 것으로 보인다.

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 검정력 모델결과에서 알펠리십의 PK는 조사대상용량범위(30-450mg)의 식후조건하에서 대략 용량에 비례하는 것으로 나타났다.</li> <li>· 노출-안전성 분석에서 알펠리십 농도와 고혈당증 또는 발진간의 관련성이 나타났다. 노출-유효성 분석에서 더 높은 용량의 알펠리십으로 유효성이 개선되는 경향을 나타냈다.</li> </ul>
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	고형암에서 단일 약제로 최저 임상 활성 용량은 180-270 mg 일일 용량 투여(식후조건에서)이다(SCP-2.3.1항). 따라서, 단일 약제로 투여했을 때 알펠리십에 대한 용량 범위는 $\geq 200$ mg~400 mg(MTD)로 간주된다. 폴베스트란트와의 병용요법에서 <300 mg의 시작 용량(가능한 250 및 200 mg까지 용량 감량)은 연구되지 않았다. 그러나 연구 C2301에서 알펠리십의 안전성 프로파일을 고려했을 때, 치료 지수가 좁은 약일 가능성이 있다.
Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	알펠리십의 생체 내 일차 대사 경로는 아마이드 가수분해로, 이 경로를 통해 혈장 내 주요 순환 대사물인 BZG791로 대사된다. BZG791의 형성은 여러 보편적으로 발견되는 높은 성능의 효소(에스테라제, 아마이드제 및 콜린 에스테라제)에 의해 이루어지며, 약물-약물 상호작용이 발생할 가능성은 거의 없다. 따라서 알펠리십의 대사는 대체로 간에 의한 것이 아니며, 이는 간장에 연구 A2105의 결과로 추가로 확인되었다. 연구 A2105에서 중증 간장애 (Child-Pugh class C) 환자에서의 알펠리십 노출이 유의하게 증가하지 않은 것으로 나타났다. 전체적으로 시토크롬 P450 계열 3A4(CYP3A4) 매개 산화 대사, 특히 C-수산화에 의한 M3로의 대사가 기여하는 정도는 낮으며, 이를 통해 대사되는 추정 분율(fm CYP3A4)은 ~12%이다. 글루코코르티코이드의 기여도는 미미하며, 전체 간 매개 대사(CYP 매개 제1상 및 제2상 대사 종합)가 제거에 기여하는 정도는 $\leq 15\%$ 였다.
Bioavailability	High-moderate	Low	건강한 피험자에게 단회투여시 300mg은 68.7%, 400mg은 50-60%의 흡수율을 나타냈다. 음식 섭취시 생체이용률은 복용량에 관계없이(30-450mg)완전히 흡수되었다(>99%)
Protein Binding	Low-moderate	High	알펠리십은 중등도의 혈장 단백질 결합률을 보인다. 생체 외에서, 알펠리십은 혈장과 적혈구 사이에서 동등하게 분포했으며, 생체 외 평균 혈액 대 혈장 비는 $1.03 \pm 0.03$ 이고 혈장 내 분획(fp)은 0.54였다. 생체 외 비결합 유리 분획은 0.108(10.8%)로 추정되었으며, 이는 간장애 연구의 대조군과 중등도 장애군에서 측정된 값과 가깝다(각각 9.45% 및 9.72%). 중증 간장애 시험대상자에서 현저히 증가한 변이와 관련된 약간의

			증가(12.8%)가 관찰되었으며, 이는 임상적으로 관련이 없었다.
Drug-Food interaction	Not susceptible to dietary effects	<u>Susceptible</u>	알펠리십의 흡수는 음식의 영향을 받는다. 알펠리십의 안전성, 유효성 및 PK(용량 비례성 포함)는 암이 있는 시험대상자의 식후 상태에서 확립되었다. 긍정적인 음식의 영향과 식후 상태 대비 공복 상태에서 현저하게 낮은 노출에 기초하여, 알펠리십은 식사 직후 복용한다.
Drug-disease interaction	<u>Low-medium</u>	High	유방암의 경우 병용 약물과 병용 요법이 빈번하게 사용된다. 병용 약물(특정 CYP로 대사되는 약물 및 계산제 모두) 중 알펠리십과 병용 투여가 금지되는 약물은 없다. DDI 위험도 평가에 기초하여, 특정 약물은 주의한다.
Mode of Action	Non-systemic	<u>Systemic</u>	경구투여
Inappropriate Use	<u>Low</u>	High	전문의약품
Multiple-Co-medication	Low	<u>High</u>	항종양제제

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

- [BYL719C2301(SOLAR-1)]: 호르몬 수용체(HR) 양성, 사람 상피세포성장인자수용체2(HER2)음성 및 PIK3CA변이가 양성인 폐경후 여성 및 남성의 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 팔베스트란트와 병용투여

Disposition Reason	South Korean			Asian			Asian except Japanese			Non-Asian		
	Alpelisib + Fulv N=6 n (%)	Placebo + Fulv N=13 n (%)	All Subjects N=19 n (%)	Alpelisib + Fulv N=32 n (%)	Placebo + Fulv N=38 n (%)	All Subjects N=70 n (%)	Alpelisib + Fulv N=15 n (%)	Placebo + Fulv N=19 n (%)	All Subjects N=34 n (%)	Alpelisib + Fulv N=137 n (%)	Placebo + Fulv N=134 n (%)	All Subjects N=271 n (%)
Subjects randomized												
Untreated	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Treated	6 (100)	13 (100)	19 (100)	32 (100)	38 (100)	70 (100)	15 (100)	19 (100)	34 (100)	137 (100)	133 (99.3)	270 (99.6)

#### ② 유효성

-PFS

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 한국인 하위집단에서, PFS 중앙값은 위약 + 팔베스트란트 군의 경우 7.2개월에서 7.4개월까지(95% CI: 3.61, 14.06), 알펠리십 + 팔베스트란트 투여 시험대상자의 경우 14.6개월(95% CI: 3.48, NE)로 연장되었다.</li> <li>• 아시아인 하위집단에서, 위약 + 팔베스트란트 군과 비교하여 알펠리십 + 팔베스트란트 군에서 질병 진행 또는 사망의 추정 25% 위험도 감소가 관찰되었다(HR = 0.75; 95% CI: 0.42, 1.33). PFS 중앙값은 위약 + 팔베스트란트 군의 경우 9.0개월에서 2.0개월까지(95% CI: 4.63, 14.06), 알펠리십 + 팔베스트란트 투여 시험대상자의 경우 11.0개월(95% CI: 7.49, 14.52)로 연장되었다.</li> <li>• 일본인을 제외한 아시아인 하위집단에서, 위약 + 팔베스트란트 군과 비교하여 알펠리십 + 팔베스트란트 군에서 질병 진행 또는 사망의 추정 56% 위험도 감소가 관찰되었다(HR = 0.44; 95% CI: 0.17, 1.12). PFS 중앙값은 위약 + 팔베스트란트 군의 경우 9.0개월에서 5.5개월까지(95% CI: 3.75, 14.06), 알펠리십 + 팔베스트란트 투여 시험대상자의 경우 14.5개월(95% CI: 4.07, 16.76)로 연장되었다.</li> <li>• 비아시아인 하위집단에서, 위약 + 팔베스트란트 군과 비교하여 알펠리십 + 팔베스트란트 군에서 질병 진행 또는 사망의 추정 39% 위험도 감소가 관찰되었다(HR = 0.61; 95% CI: 0.45, 0.81). PFS 중앙값은 위약 + 팔베스트란트 군의 경우 3.7개월에서 7.2개월까지(95% CI: 3.55, 7.23), 알펠리십 + 팔베스트란트 투여 시험대상자의 경우 10.9개월(95% CI: 7.36, 12.94)로 연장되었다.</li> </ul>
---

표 6-7 현지 평가에 따른 무진행 생존 요약(전체 분석대상군, PIK3CA 돌연변이 코호트)

	South Korean		Asian		Asian except Japanese		Non-Asian	
	Alpelisib + Fulv N=6 n (%)	Placebo + Fulv N=13 n (%)	Alpelisib + Fulv N=32 n (%)	Placebo + Fulv N=38 n (%)	Alpelisib + Fulv N=15 n (%)	Placebo + Fulv N=19 n (%)	Alpelisib + Fulv N=137 n (%)	Placebo + Fulv N=134 n (%)
n/N (%)	4/6 (66.7)	10/13 (76.9)	20/32 (62.5)	29/38 (76.3)	9/15 (60.0)	14/19 (73.7)	83/137 (60.6)	100/134 (74.6)
Median PFS (months) (95% CI) <sup>1</sup>	14.55 (3.48, NE)	7.15 (3.61, 14.06)	11.04 (5.42, 16.76)	9.00 (4.53, 14.06)	14.52 (4.07, 16.76)	9.00 (3.75, 14.06)	10.91 (7.35, 12.94)	3.68 (3.55, 7.23)
% Event-free probability estimates (95% CI) <sup>2</sup>								
6 Months	80.00 (20.38, 96.92)	53.85 (24.77, 75.99)	62.14 (42.14, 76.96)	62.93 (45.54, 76.13)	69.23 (37.34, 87.18)	56.84 (31.71, 75.74)	64.46 (55.43, 72.12)	45.35 (36.64, 53.64)
12 Months	60.00 (12.57, 88.18)	26.92 (6.74, 52.81)	47.52 (28.58, 64.28)	42.91 (26.71, 58.14)	60.58 (29.43, 81.43)	37.89 (16.16, 59.65)	45.94 (36.91, 54.45)	30.00 (22.25, 38.10)
18 Months	NE	0.(NE)	26.66 (10.33, 46.32)	25.56 (12.09, 41.46)	0.(NE)	0.(NE)	37.84 (28.97, 46.66)	23.99 (16.38, 32.41)

<sup>1</sup> 백분위수와 95% CI는 Brookmeyer and Crowley (1982)의 방법을 사용하여 PROC LIFETEST로부터 산출하였다.  
<sup>2</sup> 무사태 확률 추정치는 시험대상자가 명시된 시점까지 무사태 상태를 유지할 것으로 추정되는 확률이다. 무사태 확률 추정치는 모든 요법군에 대한 Kaplan-Meier 생존 추정치로부터 얻었다. KM 추정치의 CI에 대해서는 Greenwood 공식을 사용하였다.  
<sup>3</sup> 분석에 포함된 총 사례 수; N: 분석에 포함된 총 시험대상자 수.  
 출처: 부록 1-표 14.2-1.2a\_SKKorea, 부록 1-표 14.2-1.2a\_SKAsia1, 부록 1-표 14.2-1.2a\_SKAsia2, 부록 1-표 14.2-1.2a\_SKNonAsia

-ORR, CBR

- 한국인 하위집단의 경우, ORR은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 50.0%(95% CI: 11.8, 88.2)였고 위약 + 풀베스트란트 군에서 7.7%(95% CI: 0.2, 36.0)였다. CBR은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 66.7%(95% CI: 22.3, 95.7)였으며, 위약 + 풀베스트란트 군에서 53.8%(95% CI: 25.1, 80.8)였다.
- 아시아인 하위집단의 경우, ORR은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 34.4%(95% CI: 18.6, 53.2)였고 위약 + 풀베스트란트 군에서 10.5%(95% CI: 2.9, 24.8)였다. CBR은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 65.6%(95% CI: 46.8, 81.4)였으며, 위약 + 풀베스트란트 군에서 60.5%(95% CI: 43.4, 76.0)였다.
- 일본인을 제외한 아시아인 하위집단의 경우, ORR은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 46.7%(95% CI: 21.3, 73.4)였고 위약 + 풀베스트란트 군에서 10.5%(95% CI: 1.3, 33.1)였다. CBR은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 73.3%(95% CI: 44.9, 92.2)였으며, 위약 + 풀베스트란트 군에서 52.6%(95% CI: 28.9, 75.6)였다.
- 비아시아인 하위집단의 경우, ORR은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 24.8%(95% CI: 17.8, 32.9)였고 위약 + 풀베스트란트 군에서 13.4%(95% CI: 8.2, 20.4)였다. CBR은 알펠리십 + 풀베스트란트 군에서 60.6%(95% CI: 51.9, 68.8)였으며, 위약 + 풀베스트란트 군에서 41.0%(95% CI: 32.6, 49.9)였다.

표 6-10 현지 평가에 따른 최상의 전체 반응 요약(FAS, PIK3CA 돌연변이 코호트)

	South Korean		Asian		Asian except Japanese		Non-Asian	
	Alpelisib 300mg qd + Fulv N=6 n (%)	Placebo qd + Fulv N=13 n (%)	Alpelisib 300mg qd + Fulv N=32 n (%)	Placebo qd + Fulv N=38 n (%)	Alpelisib 300mg qd + Fulv N=15 n (%)	Placebo qd + Fulv N=19 n (%)	Alpelisib 300mg qd + Fulv N=137 n (%)	Placebo qd + Fulv N=134 n (%)
Subjects with measurable disease at Baseline	6 (100)	13 (100)	27 (84.4)	35 (92.1)	12 (80.0)	19 (100)	99 (72.3)	101 (75.4)
Subjects with non-measurable disease only at Baseline	0	0	5 (15.6)	3 (7.9)	3 (20.0)	0	38 (27.7)	33 (24.6)
<b>Best overall response</b>								
Complete response (CR) [95% CI]	0 [0.0, 45.9]	0 [0.0, 24.7]	0 [0.0, 10.9]	1 (2.6) [0.1, 13.8]	0 [0.0, 21.8]	1 (5.3) [0.1, 26.0]	1 (0.7) [0.0, 4.0]	1 (0.7) [0.0, 4.1]
Partial response (PR)	3 (50.0)	1 (7.7)	11 (34.4)	3 (7.9)	7 (46.7)	1 (5.3)	33 (24.1)	17 (12.7)
Stable disease (SD)	2 (33.3)	10 (76.9)	13 (40.6)	24 (63.2)	2 (13.3)	14 (73.7)	45 (32.8)	39 (29.1)
Progressive disease (PD)	0	2 (15.4)	1 (3.1)	7 (18.4)	1 (6.7)	3 (15.8)	15 (10.9)	46 (34.3)
Non-CR/Non-PD (NCRNPD)	0	0	5 (15.6)	3 (7.9)	3 (20.0)	0	33 (24.1)	22 (16.4)
Unknown (UNK)	1 (16.7)	0	2 (6.3)	0	2 (13.3)	0	10 (7.3)	9 (6.7)
ORR: CR+PR [95% CI]	3 (50.0) [11.8, 88.2]	1 (7.7) [0.2, 36.0]	11 (34.4) [18.6, 53.2]	4 (10.5) [2.9, 24.8]	7 (46.7) [21.3, 73.4]	2 (10.5) [1.3, 33.1]	34 (24.8) [17.8, 32.9]	18 (13.4) [8.2, 20.4]
CBR (CR+PR+SD+NCRNPD ≥ 24 weeks) [95% CI]	4 (66.7) [22.3, 95.7]	7 (53.8) [25.1, 80.8]	21 (65.6) [46.8, 81.4]	23 (60.5) [43.4, 76.0]	11 (73.3) [44.9, 92.2]	10 (52.6) [28.9, 75.6]	83 (60.6) [51.9, 68.8]	55 (41.0) [32.6, 49.9]

CBR: Clinical Benefit Rate(임상적 이익률); ORR: Overall response rate(전체 반응률)  
 N: 요법군의 총 시험대상자 수. 백분율(%) 계산을 위한 분모이다. n: 해당 범주의 시험대상자 수.  
 각 범주의 빈도 분포에 대한 95% CI는 Clopper and Pearson (1934) 방법에 기초하여 계산하였다.  
 출처: 부록 1-표 14.2-2.15a\_SKKorea, 부록 1-표 14.2-2.15a\_SKAsia1, 부록 1-표 14.2-2.15a\_SKAsia2, 부록 1-표 14.2-2.15a\_SKNonAsia

③ 안전성

- 아시아인 하위집단에서, 시험요법에 대한 중위 노출기간은 알펠리십 + 풀베스트란트군(8.3개월)과 위약 + 풀베스트란트군(9.3개월) 모두에서 유사했다.

- 알펠리십 + 풀베스트란트 요법군에서 알펠리십에 대해 1회 이상 용량 감량 및/또는 중지를 실시한 시험대상자 비율은 한국인(62.5%), 아시아인(76.8%), 일본인을 제외한 아시아인(66.7%) 및 비아시아인(74.6%) 하위집단에서 유사했다. 이러한 용량 감량 및 투여 중지는 주로 AE에 기인했다.
- 알펠리십 + 풀베스트란트 요법군에서 AE, SAE, AESI의 전체적인 패턴은 전체적으로 하위집단 전반에서 비슷했다. 한국인 하위집단의 알펠리십 + 풀베스트란트군에서 더 높은 시험대상자 백분율로 보고된 AESI(모든 등급)는 시험대상자의 87.5%에서 GI 독성(구역, 구토, 설사), 시험대상자 75.0%에서 고혈당증, 시험대상자 75.0%에서 발진, 시험대상자 25.0%에서 과민반응 및 아나필락시스 반응이었다. 시험대상자의 25%에서 ≥3등급 GI 독성(구역, 구토, 설사), 발진 및 고혈당증이 각각 보고되었으며, 시험대상자의 12.5%에서 ≥3등급의 과민반응 및 아나필락시스 반응이 보고되었다.
- GI 독성(67.9% vs. 77.2%) 및 간질폐렴(각각 1.8%)을 제외하고, AESI(모든 등급)는 아시아인 하위집단의 알펠리십 + 풀베스트란트군의 시험대상자에서 비아시아인 하위집단과 비교하여 더 높은 비율로 보고되었으며, 발진(+24.1%)과 과민반응 및 아나필락시스 반응(+12.8%)의 경우 비아시아인 하위집단 대비 차이가 ≥ 10%였다.
- 고혈당증 사례는 알펠리십 + 풀베스트란트군의 한국인 하위집단 시험대상자의 75.0%에서 보고되었으며, 이중 시험대상자의 25.0%는 3등급 AE를 보고했다. 4등급 AE는 보고되지 않았다. 시험대상자의 62.5%에서 고혈당증이 요법 관련 AESI로 보고되었다. 고혈당증 관련 사례가 발생한 시험대상자 대부분 회복된 사례가 1건 이상이었다(5/6, 83.3%).
- 고혈당증 사례는 4개 하위집단 전반에서, 알펠리십 + 풀베스트란트군의 경우 위약 + 풀베스트란트군보다 더 빈번하게 보고되었다. 4개 하위집단의 알펠리십 + 풀베스트란트군에서 고혈당증(모든 등급)의 빈도 또는 중증도와 관련하여 의미있는 차이는 관찰되지 않았다. 3등급 및 4등급 고혈당증 사례는 4개 하위집단 모두에서 유사한 시험대상자 백분율로 보고되었다. 단, 한국인 하위집단과 일본인을 제외한 아시아인 하위집단에서는 4등급 고혈당증 사례가 관찰되지 않았다.
- 한국, 아시아인 및 일본인을 제외한 아시아인 하위집단의 알펠리십 + 풀베스트란트군에서 요법 중 사망은 발생하지 않았다. 비아시아인 하위집단의 알펠리십 + 풀베스트란트군에서, 7건의 요법 중 사망이 발생했다. 5명은 요법 적응증으로 인해, 1명은 심폐정지로 인해, 그리고 1명은 두번째 원발암으로 인해 발생했다. 이러한 사망 중 어느 것도 시험자에 의해 시험요법과 관련이 있는 것으로 간주되지 않았다.
- 베이스라인 후 혈액검사 및 생화학검사치 이상은 하위집단 전반에서 대체로 비슷했다. 알펠리십 + 풀베스트란트군의 아시아인 시험대상자에서 비아시아인 시험대상자 대비 ≥ 10% 차이를 보인 경우는 백혈구 감소, 호중구 감소, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 증가, 교정 칼슘 감소 및 알라닌 아미노전이효소 증가였으며, 아시아인 및 일본인을 제외한 아시아인 하위집단 사이에서 이들 값의 관련 차이는 관찰되지 않았다.
- 풀베스트란트와 병용한 알펠리십으로 QT 연장 증가 위험에 대한 증거는 관찰되지 않았다.

표 6-15 이상반응 개요(PIK3CA 돌연변이 및 비돌연변이 코호트를 종합한 안전성 분석대상군)

Category	South Korean				Asian				Asian except Japanese				Non-Asian			
	Alpelisib + Fulv N=8		Placebo + Fulv N=17		Alpelisib + Fulv N=66		Placebo + Fulv N=64		Alpelisib + Fulv N=24		Placebo + Fulv N=28		Alpelisib + Fulv N=228		Placebo + Fulv N=223	
	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Adverse events	8 (100)	4 (50.0)	16 (94.1)	4 (23.5)	55 (98.2)	42 (75.0)	57 (89.1)	19 (29.7)	24 (100)	17 (70.8)	27 (96.4)	9 (32.1)	227 (99.6)	174 (76.3)	207 (92.8)	83 (37.2)
Treatment-related	7 (87.5)	3 (37.5)	10 (58.8)	1 (5.9)	53 (94.6)	39 (69.6)	48 (75.0)	11 (17.2)	22 (91.7)	14 (58.3)	19 (67.9)	4 (14.3)	211 (92.5)	147 (64.5)	133 (59.6)	21 (9.4)
SAEs	1 (12.5)	0 (0)	3 (17.6)	3 (17.6)	19 (33.9)	12 (21.4)	8 (12.5)	8 (12.5)	8 (33.3)	6 (25.0)	4 (14.3)	4 (14.3)	80 (35.1)	70 (30.7)	40 (17.9)	35 (15.7)
Treatment-related	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18 (32.1)	11 (19.6)	2 (3.1)	2 (3.1)	7 (29.2)	5 (20.8)	0 (0)	0 (0)	46 (20.2)	42 (18.4)	3 (1.3)	2 (0.9)
Fatal SAEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)
Treatment-related	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)
AEs leading to discontinuation	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (11.8)	1 (5.9)	22 (39.3)	10 (17.9)	5 (7.8)	3 (4.7)	4 (16.7)	2 (8.3)	3 (10.7)	2 (7.1)	49 (21.5)	27 (11.8)	8 (3.6)	8 (3.6)
Treatment-related	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (5.9)	1 (5.9)	22 (39.3)	10 (17.9)	4 (6.3)	3 (4.7)	4 (16.7)	2 (8.3)	2 (7.1)	2 (7.1)	40 (17.5)	19 (8.3)	5 (2.2)	5 (2.2)
AEs leading to dose adjustment / interruption	4 (50.0)	3 (37.5)	2 (11.8)	2 (11.8)	43 (76.8)	38 (67.9)	12 (18.8)	10 (15.6)	16 (66.7)	14 (58.3)	6 (21.4)	4 (14.3)	180 (78.9)	140 (61.4)	53 (23.8)	31 (13.9)
AEs requiring additional therapy	8 (100)	3 (37.5)	9 (52.9)	4 (23.5)	55 (98.2)	38 (67.9)	42 (65.6)	12 (18.8)	24 (100)	15 (62.5)	17 (60.7)	5 (17.9)	222 (97.4)	147 (64.5)	159 (71.3)	59 (26.5)

#### 6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인 19명이 참여하여 6%의 비율을 보임
- 한국인과 외국인간의 유효성 평가결과 비교 시 한국인에서 효과가 유사한 것으로 나타났으며, 안전성평가결과 비교시 이상반응 발현율 및 내약성 측면에서 유사하게 나타난 바, 외국의 허가사항을 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 판단된다.

#### 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 안유심사 검토 결과, 신청한 적응증(신청한 적응증(호르몬수용체(HR) 양성, 사람상피세포성장인자수용체 2(HER2)음성 및 PIK3CA( $\alpha$ -specific class I phosphatidylinositol-3-kinase)변이가 양성인 폐경 후 여성 및 남성의 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용투여)에 이 약을 투여했을 때 위약대비 PFS가 유의적으로 연장되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨(단, OS의 경우, 현재 충분한 사망자 수 발생이 충족되지 않아 최종분석이 이루어지지 않았으며, 추후 최종결과보고서 제출 필요함).
- 안전성 측면에서 과민반응(아나필락시스정 반응 포함), 중증의 피부반응, 고혈당, 폐렴, 설사, 태아독성, 턱뼈괴사가 약물관련 이상반응으로 경고항에 반영되어 있음.

### 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

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

#### The FDA's Assessment:

*There were no postmarketing requirements. Three postmarketing commitments are as follows:*

#### **PMC #1:**

*Submit the final overall survival (OS) analysis and datasets with the final report from the ongoing clinical trial BYL719C2301, SOLAR-1, entitled "A Phase III randomized double-blind, placebo-controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with HR-receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer with progressed on or after aromatase inhibitor treatment".*

#### **PMC Schedule Milestones**

<b>Final Protocol Submission:</b>	<b>12/2017</b>
<b>Trial Completion:</b>	<b>08/2021</b>
<b>Final Report Submission:</b>	<b>02/2022</b>

### 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음

## [붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

회사명	한국노바티스(주)	허가일	2021.05.13.
제품명	피크레이정50밀리그램(알펠리십), 피크레이정150밀리그램(알펠리십), 피크레이정200밀리그램(알펠리십)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v1.1, 2020.09.24.
주성분 및 함량	(50mg정) 1정(127.00mg) 중, 알펠리십(별규) 50.0mg (150mg정) 1정(376.00mg) 중, 알펠리십(별규) 150.0mg (200mg정) 1정(500.00mg) 중, 알펠리십(별규) 200.0mg		
효능·효과	호르몬 수용체(HR) 양성, 사람 상피세포성장인자수용체 2 (HER2) 음성 및 PIK3CA 변이가 양성인 폐경 후 여성 및 남성의 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 폴베스트란트와 병용투여		

### □ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
<b>1. 중요한 규명된 위해성</b>		
- 고혈당 - 폐렴 - 중증피부반응 - 턱뼈괴사	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용 사용설명서
<b>2. 중요한 잠재적 위해성</b>		
해당없음	해당없음	해당없음
<b>3. 중요한 부족정보</b>		
- 장기사용 안전성	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서