

의약품 품목 변경허가 보고서

접수일자	2022.06.09.	접수번호	20220111071 20220111102 20220111143 20220111188
신청구분	신약 변경허가		
신청인(회사명)	한국릴리(유)		
제품명	버제니오정50밀리그램(아베마시클립) 버제니오정100밀리그램(아베마시클립) 버제니오정150밀리그램(아베마시클립) 버제니오정200밀리그램(아베마시클립)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아베마시클립 (수253-10-ND)		
제조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제형/함량	이 약 1정(144.2mg) 중 아베마시클립(별규) 50.0mg 이 약 1정(291.2mg) 중 아베마시클립(별규) 100.0mg 이 약 1정(432.6mg) 중 아베마시클립(별규) 150.0mg 이 약 1정(291.2mg) 중 아베마시클립(별규) 100.0mg		
신청 사항	효능효과	조기 유방암 호르몬 수용체(hormone receptor, HR) 양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 음성, 림프절 양성의 재발 위험이 높은 조기 유방암이 있는 성인 환자의 보조 치료로서 내분비 요법과 병용 폐경 전 또는 폐경 이행기 여성에서, 아로마타제 억제제 내분비 요법은 황체형성호르몬분비호르몬(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 작용제와 병용해야 한다. 진행성 또는 전이성 유방암 - 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 - 내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용	
	용법용량	1. 권장 용량 및 용법 풀베스트란트 또는 아로마타제 억제제와의 병용 요법에서 이 약의	

	권장 용량은 150 mg을 1일 2회 경구 투여하는 것이다. • 이 약과 병용 투여 시 사용되는 아로마타제 억제제의 권장 용량은 허가 사항을 참고한다. • 이 약과 병용 투여 시 풀베스트란트의 권장 용량은 제 1일, 제 15일, 제 29일에 그리고 그 이후 한 달에 한 번 500mg 투여이다. 풀베스트란트에 대한 허가사항을 참고한다. 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 폐경 전 및 폐경 이행기 여성들은 현재 임상진료지침(clinical practice standards)에 따라 생식샘자극 분비 호르몬 작용제를 투여 받아야 한다. 치료 기간 조기 유방암 이 약은 2년 동안, 또는 질병이 재발하거나 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속해서 투여해야 한다. 진행성 또는 전이성 유방암 질병 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 계속한다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다. 매일 거의 동일한 시간에 이 약을 투여하도록 환자를 지도한다. 환자가 이 약을 토하거나 투여를 잊은 경우, 다음 계획된 시간에 다음 용량을 투여하도록 환자를 지도한다. 환자가 이 약 정제를 통째로 삼키게 하고 삼키기 전 정제를 씹거나, 부수거나 분할하지 않도록 지도한다. 환자가 깨졌거나 금이 갔거나, 온전하지 않은 이 약의 정제를 투여하지 않도록 지도한다. 2. 용량 조절 이상반응에 따른 용량 조절 이상반응에 따른 권장되는 이 약의 용량 조절은 표 1~7에 제시하였다. 환자가 50 mg 1일 2회 용량에 내약성을 나타내지 못하는 경우 이 약 투여를 중단한다. 표 1: 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절 <table> <tr> <th>용량 수준</th><th>풀베스트란트 또는 아로마타제 억제제와 병용 시 이 약의 용량</th></tr> <tr> <td>권장되는 시작 용량</td><td>150 mg 1일 2회</td></tr> <tr> <td>1차 용량 감소</td><td>100 mg 1일 2회</td></tr> <tr> <td>2차 용량 감소</td><td>50 mg 1일 2회</td></tr> <tr> <td>3차 용량 감소</td><td>해당사항 없음</td></tr> </table>	용량 수준	풀베스트란트 또는 아로마타제 억제제와 병용 시 이 약의 용량	권장되는 시작 용량	150 mg 1일 2회	1차 용량 감소	100 mg 1일 2회	2차 용량 감소	50 mg 1일 2회	3차 용량 감소	해당사항 없음
용량 수준	풀베스트란트 또는 아로마타제 억제제와 병용 시 이 약의 용량										
권장되는 시작 용량	150 mg 1일 2회										
1차 용량 감소	100 mg 1일 2회										
2차 용량 감소	50 mg 1일 2회										
3차 용량 감소	해당사항 없음										

표 2: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 혈액학적 독성^a

이 약 투여를 시작하기 전, 처음 2개월간 2주마다, 다음 2개월간 매달, 그리고 임상적으로 필요할 때마다 완전 혈구수를 모니터링한다.

CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절이 필요하지 않다.
3 등급	2 등급 이하로 독성이 소실될 때까지 투여를 보류한다. 용량 감소는 필요하지 않다.
3 등급 재발 또는 4 등급	2 등급 이하로 독성이 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

약어: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응에대한공통 용어기준).

a 혈구 성장인자가 필요한 경우, 혈구 성장인자의 마지막 투여 후 최소48시간동안 그리고 독성이 등급 이하로 소실될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 성장인자의 사용으로 까지 이어진 독성에 대해 이미 실시된 경우가 아니라면 그 다음 낮은 용량으로 재개한다. 성장인자 사용은 현재 치료 가이드라인을 따른다.

표 3: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 설사

무른 변의 징후가 처음 나타날 때 지사제 투여를 시작하고, 음료 섭취를 늘린다.	
CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 등급	용량 조절이 필요하지 않음.
2 등급	24시간 이내에 독성이 1 등급 이하로 소실되지 않으면, 소실될 때까지 투여를 보류한다. 용량 감소는 필요하지 않다.
최선 지지 치료에도 불구하고 동일한 용량을 재개한 후 지속되거나 재발한 2 등급	1 등급 이하로 독성이 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
3 또는 4 등급 또는 입원을 요하는 경우	1 등급 이하로 독성이 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

표 4: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 간 독성

이 약 투여를 시작하기 전, 처음 2개월간 2주마다, 다음 2개월간 매달, 그리고 임상적으로 필요할 때마다 ALT, AST 및 혈청 빌리루빈을 모니터링한다.

ALT 및 AST에 대한 CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 등급 ($>ULN-3.0 \times ULN$) 2 등급 ($>3.0-5.0 \times ULN$), 총 빌리루빈이 $> 2 \times ULN$ 로 상승하지 않음	용량 조절이 필요하지 않다.
지속적 또는 재발성 2 등급, 또는 3 등급 ($>5.0-20.0 \times ULN$), 총 빌리루빈이 $> 2 \times ULN$ 로 상승하지 않음	독성이 베이스라인 또는 1 등급 수준으로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
AST 및/또는 ALT $>3 \times ULN$ 의 상승과 총 빌리루빈 $>2 \times ULN$ 상승, 단, 담즙 정체는 없음	이 약 투여를 중단한다.
4 등급 ($>20.0 \times ULN$)	이 약 투여를 중단한다.

약어: ALT = 알라닌아미노전이효소, AST = 아스파르테이트아미노전이효소, ULN = upper limit of normal(정상범위상한).

표 5 : 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis)에 대한 이 약 용량 조절 및 관리

CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절이 필요하지 않음
최선 지지 치료에도 7일 이내에 베이스라인 또는 1 등급으로 소실되지 않는 지속적 또는 재발성 2 등급 독성	독성이 베이스라인 또는 1 등급 이하로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
3 또는 4 등급	이 약 투여를 중단한다.

표 6. 정맥 혈전색전성 사건(venous thromboembolic event, VTE)에 대한 관리 권장사항

독성 ^a	관리 권장사항
조기 유방암	
모든 등급(1, 2, 3, 4등급)	투여를 보류하고 임상적으로 필요한 대로 치료한다. 환자가 임상적으로 안정적인 경우 이 약의 투여가 재개될 수 있다.
진행성 또는 전이성 유방암	
1 또는 2등급	용량 변경이 필요하지 않다.
3 또는 4등급	투여를 보류하고 임상적으로 필요한 대로 치료한다. 환자가 임상적으로 안정적인 경우 이 약의 투여가 재개될 수 있다.

^a NCI CTCAE

표 7 : 기타 독성^a에 대한 이 약 용량 조절 및 관리

CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절이 필요하지 않음.
최선 지지 치료에도 7일 이내에 베이스라인 또는 1 등급으로 소실되지 않는 지속적 또는 재발성 2 등급 독성	독성이 베이스라인 또는 1 등급 이하로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
3 또는 4 등급	독성이 베이스라인 또는 1 등급 이하로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

^a 설사, 혈액학적독성, 간독성 및 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis) 및 VTE 제외

병용 투여되는 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 대한 용량 조절 및 기타 관련된 안전성 정보는 허가사항을 참고한다.

강력한 및 보통의 CYP3A 억제제 사용시 용량 조절
강력한 CYP3A 억제제인 케토코나졸의 병용 사용은 피한다.

		권장되는 시작 용량이 150mg 1일 2회인 환자들에서 케토코나졸 이외의 강력한 CYP3A 억제제의 병용 사용시, 이 약의 용량을 100 mg 1일 2회로 줄인다. 이상반응으로 인해 용량을 100mg 1일 2회로 줄였던 환자들의 경우, 이 약의 용량을 50mg 1일 2회로 더 줄인다. 이 약을 투여 중인 환자가 CYP3A 억제제를 중단하는 경우, 이 약의 용량(억제제의 3-5반감기 경과 후) 강력한 억제제를 시작하기 전에 사용한 용량까지 증량한다. 보통의 CYP3A 억제제를 병용 사용할 경우, 이상 반응에 대하여 모니터링하고 필요한 경우, 표 1 에 제시된 바와 같이 이 약의 용량을 50mg씩 감소시킬 것을 고려한다. 중증 간 장애 환자에 대한 용량 조절 중증 간 장애 (Child Pugh-C) 환자의 경우, 이 약의 투여 빈도를 1일 1회로 줄인다. 중증 간 장애에 대한 병용 투여되는 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 대한 용량 조절 요건은 허가사항을 참고한다.	
최종 허가 사항	(변경)허가 일자	2022.11.18.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황		FDA 2017.9.28. 허가, EU 2018.10.29. 허가	
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자 김남윤, 이근아, 이수정
심사부서		중앙항생약품과 의약품안전평가과	심사담당자 (안유) 구민지, 정주연, 김영림 (RMP) 박예정, 박선임, 신경승
GMP* 평가부서		-	GMP 담당자 -

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

조기 유방암

호르몬 수용체(hormone receptor, HR) 양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 음성, 림프절 양성의 재발 위험이 높은 조기 유방암이 있는 성인 환자의 보조 치료로서 내분비 요법과 병용

폐경 전 또는 폐경 이행기 여성에서, 아로마타제 억제제 내분비 요법은 황체형성호르몬분비 호르몬(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 작용제와 병용해야 한다.

진행성 또는 전이성 유방암

- 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용

- 내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용

○ 용법·용량

1. 권장 용량 및 용법

- 풀베스트란트 또는 아로마타제 억제제와의 병용 요법에서 이 약의 권장 용량은 150 mg을 1일 2회 경구 투여하는 것이다.
- 이 약과 병용 투여 시 사용되는 아로마타제 억제제의 권장 용량은 허가 사항을 참고한다.
- 이 약과 병용 투여 시 풀베스트란트의 권장 용량은 제 1일, 제 15일, 제 29일에 그리고 그 이후 한 달에 한 번 500mg 투여이다.

풀베스트란트에 대한 허가사항을 참고한다. 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 폐경 전 및 폐경 이행기 여성들은 현재 임상진료지침(clinical practice standards)에 따라 생식샘자극 분비 호르몬 작용제를 투여 받아야 한다.

치료 기간

조기 유방암

이 약은 2년 동안, 또는 질병이 재발하거나 허용될 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속해서 투여해야 한다.

진행성 또는 전이성 유방암

질병 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 계속한다.

이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다. 매일 거의 동일한 시간에 이 약을 투여하도록 환자를 지도한다.

환자가 이 약을 토하거나 투여를 잊은 경우, 다음 계획된 시간에 다음 용량을 투여하도록 환자를 지도한다.

환자가 이 약 정제를 통째로 삼키게 하고 삼키기 전 정제를 씹거나, 부수거나 분할하지 않도록 지도한다. 환자가 깨졌거나 금이 갔거나, 온전하지 않은 이 약의 정제를 투여하지 않도록 지도한다.

2. 용량 조절

이상반응에 따른 용량 조절

이상반응에 따른 권장되는 이 약의 용량 조절은 표 1~7에 제시하였다. 환자가 50 mg 1일 2회 용량에 내약성을 나타내지 못하는 경우 이 약 투여를 중단한다.

표 1: 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절

용량 수준	폴베스트란트 또는 아로마타제 억제제와 병용 시 이 약의 용량
권장되는 시작 용량	150 mg 1일 2회
1차 용량 감소	100 mg 1일 2회
2차 용량 감소	50 mg 1일 2회
3차 용량 감소	해당사항 없음

표 2: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 혈액학적 독성^a

이 약 투여를 시작하기 전, 처음 2개월간 2주마다, 다음 2개월간 매달, 그리고 임상적으로 필요할 때마다 완전 혈구수를 모니터링한다.	
CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절이 필요하지 않다.
3 등급	2 등급 이하로 독성이 소실될 때까지 투여를 보류한다. 용량 감소는 필요하지 않다.
3 등급 재발 또는 4 등급	2 등급 이하로 독성이 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

약어: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응에대한공통용어기준).

a 혈구 성장인자가 필요한 경우, 혈구 성장인자의 마지막 투여 후 최소48시간동안 그리고 독성이 등급 이하로 소실될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 성장인자의 사용으로까지 이어진 독성에 대해 이미 실시된 경우가 아니라면 그 다음 낮은용량으로 재개한다. 성장인자 사용은 현재 치료 가이드라인을 따른다.

표 3: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 설사

무른 변의 징후가 처음 나타날 때 지사제 투여를 시작하고 음료 섭취를 늘린다.	
CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 등급	용량 조절이 필요하지 않음.
2 등급	24시간 이내에 독성이 1 등급 이하로 소실되지 않으면, 소실될 때까지

	투여를 보류한다. 용량 감소는 필요하지 않다.
최선 지지 치료에도 불구하고 동일한 용량을 재개한 후 지속되거나 재발한 2 등급	1 등급 이하로 독성이 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
3 또는 4 등급 또는 입원을 요하는 경우	1 등급 이하로 독성이 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

표 4: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 간 독성

이 약 투여를 시작하기 전, 처음 2개월간 2주마다, 다음 2개월간 매달, 그리고 임상적으로 필요할 때마다 ALT, AST 및 혈청 빌리루빈을 모니터링한다.	
ALT 및 AST에 대한 CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 등급 ($>ULN-3.0 \times ULN$) 2 등급 ($>3.0-5.0 \times ULN$), 총 빌리루빈이 $> 2 \times ULN$ 로 상승하지 않음	용량 조절이 필요하지 않다.
지속적 또는 재발성 2 등급, 또는 3 등급 ($>5.0-20.0 \times ULN$), 총 빌리루빈이 $> 2 \times ULN$ 로 상승하지 않음	독성이 베이스라인 또는 1 등급 수준으로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
AST 및/또는 ALT $>3 \times ULN$ 의 상승과 총 빌리루빈 $>2 \times ULN$ 상승, 단, 담즙 정체는 없음	이 약 투여를 중단한다.
4 등급 ($>20.0 \times ULN$)	이 약 투여를 중단한다.

약어: ALT = 알라닌아미노전이효소, AST = 아스파르테이트아미노전이효소, ULN = upper limit of normal(정상범 위상한).

표 5 : 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis)에 대한 이 약 용량 조절 및 관리

CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절이 필요하지 않음
최선 지지 치료에도 7일 이내에 베이스라인 또는 1 등급으로 소실되지 않는 지속적 또는 재발성 2 등급 독성	독성이 베이스라인 또는 1 등급 이하로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
3 또는 4 등급	이 약 투여를 중단한다.

표 6. 정맥 혈전색전성 사건(venous thromboembolic event, VTE)에 대한 관리 권장사항

독성 ^a	관리 권장사항
조기 유방암	
모든 등급(1, 2, 3, 4등급)	투여를 보류하고 임상적으로 필요한 대로 치료한다. 환자가 임상적으로 안정적인 경우 이 약의 투여가 재개될 수 있다.
진행성 또는 전이성 유방암	

1 또는 2등급	용량 변경이 필요하지 않다.
3 또는 4등급	투여를 보류하고 임상적으로 필요한 대로 치료한다. 환자가 임상적으로 안정적인 경우 이 약의 투여가 재개될 수 있다.

a NCI CTCAE

표 7 : 기타 독성^a에 대한 이 약 용량 조절 및 관리

CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절이 필요하지 않음.
최선 지지 치료에도 7일 이내에 베이스라인 또는 1 등급으로 소실되지 않는 지속적 또는 재발성 2 등급 독성	독성이 베이스라인 또는 1 등급 이하로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
3 또는 4 등급	독성이 베이스라인 또는 1 등급 이하로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

a 설사, 혈액학적독성, 간독성 및 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis) 및 VTE 제외

병용 투여되는 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 대한 용량 조절 및 기타 관련된 안전성 정보는 허가사항을 참고한다.

강력한 및 보통의 CYP3A 억제제 사용시 용량 조절

강력한 CYP3A 억제제인 케토코나졸의 병용 사용은 피한다.

권장되는 시작 용량이 150mg 1일 2회인 환자들에서 케토코나졸 이외의 강력한 CYP3A 억제제의 병용 사용시, 이 약의 용량을 100 mg 1일 2회로 줄인다. 이상반응으로 인해 용량을 100mg 1일 2회로 줄였던 환자들의 경우, 이 약의 용량을 50mg 1일 2회로 더 줄인다. 이 약을 투여 중인 환자가 CYP3A 억제제를 중단하는 경우, 이 약의 용량을(억제제의 3-5반감기 경과 후) 강력한 억제제를 시작하기 전에 사용한 용량까지 증량한다.

보통의 CYP3A 억제제를 병용 사용할 경우, 이상 반응에 대하여 모니터링하고 필요한 경우, 표 1 에 제시된 바와 같이 이 약의 용량을 50mg씩 감소시킬 것을 고려한다.

중증 간 장애 환자에 대한 용량 조절

중증 간 장애 (Child Pugh-C) 환자의 경우, 이 약의 투여 빈도를 1일 1회로 줄인다.

중증 간 장애에 대한 병용 투여되는 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 대한 용량 조절 요건은 허가사항을 참고한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 호중구 감소증

이 약을 투여받은 환자에서 발열성 호중구 감소증 및 치명적인 호중구 감소성 패혈증을 포

합하는 호중구 감소증이 발생하였다.

3,691명의 유방암 환자를 대상으로 한 4건의 임상시험(MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3 및 MONARCH E 포함)에서 이 약을 투여받은 환자의 37~46%에서 호중구 감소증이 발생하였다. 3등급 이상의 호중구 수 감소(실험실 검사 결과에 근거)는 이 약을 투여받은 환자의 19~32%에서 발생하였다. 여러 시험에서 3등급 이상 호중구 감소증의 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 29일에서 33일 사이였으며, 3등급 이상의 호중구 감소증 기간의 중앙값은 11일에서 16일 사이였다.

호중구 감소증은 MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 받은 환자의 41%, MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 환자의 46%에서 발생하였다. 3 이상 등급의 호중구 수 감소(실험실 결과에 근거)는 MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 받은 환자의 22%, MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 환자의 32%에서 발생하였다. MONARCH 3에서 3이상 등급의 호중구 감소증의 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 33일이었고, MONARCH 2에서는 29일이었다. MONARCH 3에서 3 이상 등급의 호중구 감소증 기간의 중앙값은 11일이었고, MONARCH 2의 경우 15일이었다.

이 약 투여를 시작하기 전 처음 2개월간 2주마다, 다음 2개월간 매달, 그리고 임상적으로 필요할 때마다 전혈구 수를 모니터링한다. 3 또는 4 등급의 호중구 감소증을 나타내는 환자에 대해서는 투여의 일시 중단, 용량 감소 또는 치료 주기 시작의 연기가 권장된다.

발열성 호중구 감소증은 MONARCH 시험들에서 이 약에 노출된 환자의 1% 미만에서 보고되었다. MONARCH 2에서 호중구 감소성 패혈증으로 인한 사망이 2건 관찰되었다. 환자가 발열이 나타나는 경우 담당 의료인에게 즉시 보고하도록 지도한다.

2) 배태자 독성

동물 시험으로부터의 결과 및 작용 기전에 근거할 때 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 동물 생식 독성 시험에서 기관 형성 기간에 임신한 랫드에게 아베마시클립을 투여한 결과 인체 최대 권장 용량에서의 곡선하 면적(AUC)에 근거한 인체 임상 노출과 유사한 모체 노출에서 최기 형성 및 태자 체중 감소를 나타내었다.

임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알린다. 생식능력이 있는 여성에게 이 약을 투여하는 동안 그리고 마지막 투여 후 최소 3주 이상 효과적인 피임법을 사용하도록 지도한다.

3) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis)

이 약 또는 다른 CDK4/6 억제제로 치료받은 환자들에게 중증이거나, 생명을 위협하거나 치명적인 간질성 폐질환(ILD) 및/또는 간질성 폐렴(pneumonitis)이 발생할 수 있다. 조기 유방암 환자(MONARCH E, N=2,791)에서 이 약으로 치료받은 환자들 중 3%의 환자가 모든 등급의 ILD 또는 폐렴을 경험하였고, 0.4%가 3 또는 4등급이었으며, 사망자는 1명(1.0%)이었다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자임상시험(MONARCH 1, MONARCH 2 및 MONARCH 3, N=900)에서, 이 약으로 치료받은 환자들 중 3.3%가 모든 등급의 간질성 폐질환 및 간질성 폐렴을 경험하였고, 0.6%가 3 또는 4등급, 그리고 0.4%가 치명적인 결과를 나타내었다. 시판

후 조사에서 간질성 폐질환 및 간질성 폐렴의 추가 사례들이 관찰되었고, 사망 사례들이 보고되었다.

간질성 폐질환 및 간질성 폐렴을 나타내는 폐 증상이 있는지 관찰하여야 한다. 증상은 저산소증, 기침, 호흡곤란, 방사선 검사상 간질성 침윤물 등을 포함할 수 있다. 이러한 증상들에 있어서 감염성, 종양성, 그리고 그 밖의 원인들은 적절한 조사에 의하여 제외되어야만 한다. 지속적 또는 재발성 2등급의 간질성 폐질환 및 간질성 폐렴을 나타내는 환자들에 대해서는 투여의 중단 또는 용량 감소가 권장된다. 3등급 또는 4등급의 간질성 폐질환 또는 간질성 폐렴을 나타내는 모든 환자들은 영구적으로 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 간질성 폐질환이 있는 환자 또는 간질성 폐질환 기왕력이 있는 환자(간질성 폐질환이 악화될 가능성이 있음)

4. 이상반응

1) 임상시험

임상 시험들은 다양한 조건에서 실시되므로 한 약물의 임상 시험들에서 관찰된 이상반응 발생률을 다른 약물의 임상 시험에서의 발생률과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 못할 수도 있다.

조기 유방암(MONARCH E) : 재발 위험이 높은 HR-양성, HER2-음성, 절절 양성 조기 유방암 성인 환자에서 보조 치료로 내분비 요법을 이 약과 병용

MONARCH E는 이 약과 내분비 요법(타목시펜 또는 아로마타제 억제제)의 병용 또는 내분비 요법 단독을 투여받은 5,591명의 성인 환자를 대상으로 수행하였다. 환자들은 무작위로 2년 또는 중단 기준이 충족될 때 까지 이 약 150mg을 1일 2회 경구 투여하고 타목시펜 또는 아로마타제 억제제를 투여받았다. 이 약의 치료기간 중앙값은 24개월이었다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 44%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소로 이어진 이상반응은 설사, 호중구 감소증 및 피로였다.

이상반응으로 인한 이 약의 투여 중단은 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 62%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 이 약의 투여 중단으로 이어진 이상반응은 설사, 호중구 감소증, 백혈구 감소증 및 피로였다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 투여 중단은 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 19%에서 보고된 반면, 내분비 요법 단독을 투여받은 환자에서는 1%에서 보고되었다. 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자에서 영구 중단으로 이어진 가장 흔한

이상반응은 설사, 피로 및 호중구 감소증이였다.

이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 0.8%에서 심부전, 심정지, 심근경색, 심실 세동, 뇌출혈, 뇌혈관 사고, 폐렴, 저산소증, 설사 및 장간막 동맥 혈전증을 포함한 치명적인 이상반응이 발생하였다.

이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자군에서 내분비 요법 단독을 투여받은 환자군 대비 2% 이상 더 많이 보고된 가장 흔한 이상반응(20% 이상)은 설사, 감염, 호중구 감소증, 피로, 백혈구 감소증, 오심, 빈혈, 두통이었다.

표 1: MONARCH E에서 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 10% 이상 발생하고 내분비 요법 단독을 투여받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 이상반응

	이 약과 내분비요법 병용 N=2791			내분비요법 단독 N=2800		
	모든 등급 ^a %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 ^b %	3 등급 %	4 등급 %
위장관 이상						
설사	84	8	0	9	0.2	0
오심	30	0.5	0	9	<0.1	0
구토	18	0.5	0	4.6	0.1	0
구내염 ^c	14	0.1	0	5	0	0
감염 및 기생충 감염						
감염 ^d	51	4.9	0.6	39	2.7	0.1
전신 이상 및 투여 부위 이상						
피로 ^e	41	2.9	0	18	0.1	0
신경계 이상						
두통	20	0.3	0	15	0.2	0
어지러움	11	0.1	0	7	<0.1	0
대사 및 영양 이상						
식욕 감소	12	0.6	0	2.4	<0.1	0
피부 및 피하조직 이상						
발진 ^f	11	0.4	0	4.5	0	0
탈모	11	0	0	2.7	0	0

a 설사(n=1), 감염(n=4)과 같은 치명적인 이상반응 포함

b 감염(n=5)과 같은 치명적인 이상반응 포함

c 구강 궤양, 점막 염증, 구강 인두 통증, 구내염 포함

d 감염은 기관계 대분류 감염 및 기생충 감염의 일부인 모든 보고된 대표용어를 포함함. 가장 흔한 감염(>5%)은 상기도 감염, 요로 감염, 그리고 비인두염을 포함함

e 무기력증, 피로 포함

f 박리성 발진, 피부 점막 발진, 발진, 홍반성 발진, 여포성 발진, 전신성 발진, 황반 발진, 반점-구진성 발진,

반구진성 발진, 병상 발진, 구진성 발진, 구진성 편평 발진, 소양성 발진, 질성 반진 포함

이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응은 가려움증(9%), 소화불량(8%), 손발톱 장애(6%), 눈물 분비 증가(6%), 미각이상(5%), 간질성 폐질환(ILD)/폐렴(3%), 정맥 혈전색전증(VTE)(3%) 이었다.

표2 : MONARCH E에서 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 10% 이상 발생하고 내분비 요법 단독을 투여받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 실험실적 검사 이상

	이 약과 내분비요법 병용 N=2791			내분비 요법 단독 N=2800		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
실험실적 검사 이상						
크레아티닌 상승	99	0.5	0	91	<0.1	0
백혈구 감소	89	19	<0.1	28	1.1	0
호중구 수 감소	84	18	0.7	23	1.6	0.3
빈혈	68	1.0	0	17	0.1	0
림프구 수 감소	59	13	0.2	24	2.4	0.1
혈소판 수 감소	37	0.7	0.2	10	0.1	0.1
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	37	2.5	<0.1	24	1.2	0
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	31	1.5	<0.1	18	0.9	0
저칼륨혈증	11	1.2	0.1	3.8	0.1	0.1

MONARCH 3: 일차 내분비 기반 요법으로서 이 약과 아로마타제 억제제(아나스트로졸 또는 레트로졸)의 병용 사용

이 질병 조건에서 이전의 전신 요법을 받은 경험이 없는, HR-양성, HER2-음성 국소 재발성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성

MONARCH 3은 488명의 여성이 이 약과 아로마타제 억제제 또는 위약과 아로마타제 억제제 병용 요법을 받은 시험이었다. 환자들은 150 mg의 이 약 또는 위약을 1일 2회 경구 투여하고, 의사가 선택한 아나스트로졸 또는 레트로졸을 1일 1회 투여하도록 무작위 배정되었다. 투여 기간 중앙값은 이 약 군에서 15.1 개월 그리고 위약군에서 13.9개월이었다. 투여 순응도 중앙값은 이 약 군에서 98%, 위약군에서 99%였다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약과 병용으로 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자의 43%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소로 이어진 이상반응은 설사 및 호중구 감소증이였다. 등급에 관계없이 설사로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자의 13%에서 발생한 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한

환자에서는 2%에서 발생하였다. 등급에 관계없이 호중구 감소증으로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자의 11%에서 발생한 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서는 0.6%에서 발생하였다.

이상반응으로 인한 영구 투여 중단은 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자의 13%에서 보고된 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서는 3%에서 보고되었다. 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서 영구 중단으로 이어진 이상반응은 설사(2%), ALT 상승(2%), 감염(1%), 정맥혈전색전 사례(1%), 호중구 감소증(0.9%), 신 장애(0.9%), AST 상승(0.6%), 호흡곤란(0.6%), 폐 섬유증(0.6%) 및 빈혈, 발진, 체중 감소 및 혈소판 감소증(각 0.3%)이었다.

투여 기간 중 또는 30일의 추적관찰 기간 중 사망은 원인에 관계없이 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자 중 11명(3%)에서 보고된 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서는 3명(2%)에서 보고되었다. 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서 사망의 원인은 다음을 포함하였다: 기저 질병으로 인한 3명(0.9%), 폐 감염으로 인한 3명 (0.9%), 정맥혈전색전 사례로 인한 3명(0.9%), 간질성 폐렴(pneumonitis)으로 인한 1명(0.3%), 및 뇌경색증으로 인한 1명(0.3%)의 사망.

이 약 군에서 보고되고 위약군에 비해 2% 이상 더 많이 보고된 가장 흔한 이상반응(20% 이상)은 설사, 호중구 감소증, 피로, 감염, 오심, 복통, 빈혈, 구토, 탈모, 식욕 감소, 및 백혈구 감소증이였다(표 3). 가장 빈번하게 보고된($\geq 5\%$) 3 또는 4 등급의 이상반응은 호중구 감소증, 설사, 백혈구 감소증, ALT 상승, 및 빈혈이었다. 설사 발생률은 이 약 투여 시작 후 첫 달에 가장 높았다.

최초 설사 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 8일이었고, 2 및 3 등급에 대한 설사 지속 기간의 중앙값은 각각 11일과 8일이었다. 대부분의 설사는 지지 치료 및/또는 용량 감소로 회복 또는 소실되었다(88%).

설사를 나타낸 환자의 19%가 투여 생략을 필요로 하였고, 13%는 용량 감소를 필요로 하였다. 설사로 인한 최초 용량감소까지 걸린 시간의 중앙값은 38일이었다.

표 3: MONARCH 3에서 이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생하고, 위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 이상반응

	이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=327			위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=161		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
위장관 이상						
설사	81	9	0	30	1	0
오심	39	<1	0	20	1	0
복통	29	1	0	12	1	0
구토	28	1	0	12	2	0
변비	16	<1	0	12	0	0
감염 및 기생충 감염						

감염 ^a	39	4	<1	29	2	<1
혈액 및 림프계 이상						
호중구 감소증	41	20	2	2	<1	<1
빈혈	28	6	0	5	1	0
백혈구 감소증	21	7	<1	2	0	<1
혈소판 감소증	10	2	<1	2	<1	0
전신 이상 및 투여 부위 이상						
피로	40	2	0	32	0	0
인플루엔자 유사 질병	10	0	0	8	0	0
피부 및 피하 조직 이상						
탈모	27	0	0	11	0	0
발진	14	<1	0	5	0	0
가려움증	13	0	0	9	0	0
대사 및 영양 이상						
식욕 감소	24	1	0	9	<1	0
검사						
혈중 크레아티닌 상승	19	2	0	4	0	0
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	16	6	<1	7	2	0
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	15	3	0	7	1	0
체중 감소	10	<1	0	3	<1	0
호흡, 흉부 및 종격 이상						
기침	13	0	0	9	0	0
호흡곤란	12	<1	<1	6	<1	0
신경계 이상						
현기증	11	<1	0	9	0	0

a 감염 및 기생충 감염 신체 계통기관의 일부인 보고된 모든 선호 용어들을 포함한다. 가장 흔한 감염은 (>1%) 상기도 감염, 폐 감염, 인두염을 포함한다.

MONARCH 3에서 추가 이상반응은 정맥 혈전색전 사례(심재성 정맥 혈전증, 폐 색전증, 및 골반 정맥 혈전증)를 포함하며, 이는 이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자의 5%에서 보고되었고, 이에 비해 아나스트로졸 또는 레트로졸을 위약과 함께 투여 받은 환자에서는 0.6%에서 보고되었다.

표 4: MONARCH 3에서 이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생하고, 위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 실험실적 검사 이상

	이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=327			위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=161		
실험실적 검사 이상	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %

크레아티닌 상승	98	2	0	84	0	0
백혈구 감소	82	13	0	27	<1	0
빈혈	82	2	0	28	0	0
호중구 수 감소	80	19	3	21	3	0
림프구 감소	53	7	<1	26	2	0
혈소판 수 감소	36	1	<1	12	<1	0
알라닌 아미노전이효소 (ALT) 증가	48	6	<1	25	2	0
아스파르테이트 아미노전 이효소(AST) 증가	37	4	0	23	<1	0

크레아티닌 상승

아베마시클립은 사구체 기능에는 영향을 미치지 않으면서 신세뇨관 분비 수송체의 억제에 의해 혈청 크레아티닌을 증가시키는 것으로 확인되었다. 임상시험들에서 혈청 크레아티닌 상승(평균 증가, 0.2-0.3 mg/dL)은 이 약 투여 첫 28일 주기 이내에 발생하였으며, 투여 기간 동안 상승된 수준을 유지하였으나 안정적이었고, 투여 중단 시 회복되었다. 크레아티닌에 근거하지 않는 BUN, 시스타틴 C, 또는 계산된 GFR과 같은 대체 마커들은 신 기능이 손상되었는지 여부를 알아내기 위해 고려될 수 있다.

MONARCH 2: 이 약과 풀베스트란트 병용 요법

이전의 보조 요법 또는 전이성 내분비 요법 중 또는 후에 질병이 진행된 HR-양성, HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 여성

이 약(150 mg 1일 2회)과 풀베스트란트(500 mg) 병용 요법 대 위약과 풀베스트란트 병용 요법의 안전성이 MONARCH 2에서 평가되었다. 아래에 기술된 자료들은 MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 최소 1회 이상 투여 받은 HR-양성, HER2-음성 진행성 유방암 환자 441명에서 이 약에 대한 노출을 반영한다.

이 약과 풀베스트란트 병용 투여를 받은 환자에서 투여 기간 중앙값은 12개월이었고, 위약과 풀베스트란트 병용 투여를 받은 환자에서 8개월이었다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약과 풀베스트란트를 투여 받은 환자의 43%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소로 이어진 이상반응은 설사 및 호중구 감소증이었다. 등급에 관계없이 설사로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자의 19%에서 발생한 반면, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 0.4%에서 발생하였다. 등급에 관계없이 호중구 감소증으로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자의 10%에서 발생한 반면, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 발생하지 않았다. 이상반응으로 인한 영구 투여 중단은 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자의 9%에서 보고되었고, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 3%에서 보고되었다. 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서 영구 중단으로 이어진 이상반응은 감염(2%), 설사(1%), 간독성(1%), 피로(0.7%), 오심(0.2%), 복통(0.2%) 급성 신장 손상(0.2%), 뇌경색(0.2%)이었다.

투여 기간 중 또는 30일의 추적관찰 기간 중 사망은 원인에 관계없이 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자 중 18명(4%)에서 보고된 반면, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 10명(5%)에서 보고되었다. 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서 사망의 원인으로는 다

음을 포함하였다: 기저 질병으로 인한 7명(2%), 폐혈증으로 인한 4명(0.9%), 간질성 폐렴(pneumonitis)으로 인한 2명(0.5%), 간독성으로 인한 2명(0.5%), 뇌경색으로 인한 1명(0.2%). 이 약 군에서 보고된 가장 흔한 이상반응은($\geq 20\%$) 설사, 피로, 호중구 감소증, 오심, 감염, 복통, 빈혈, 백혈구 감소증, 식욕 감소, 구토, 및 두통이었다 (표 5). 가장 빈번하게 보고된($\geq 5\%$) 3 또는 4 등급의 이상반응은 호중구 감소증, 설사, 백혈구 감소증, 빈혈, 및 감염이었다.

표 5: MONARCH 2에서 이 약과 폴베스트란트를 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생하고, 위약과 폴베스트란트를 투여 받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 이상반응

	이 약과 폴베스트란트 병용 N=441			위약과 폴베스트란트 병용 N=223		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
위장관 이상						
설사	86	13	0	25	<1	0
오심	45	3	0	23	1	0
복통 ^a	35	2	0	16	1	0
구토	26	<1	0	10	2	0
구내염	15	<1	0	10	0	0
감염 및 기생충 감염						
감염 ^b	43	5	<1	25	3	<1
혈액 및 림프계 이상						
호중구 감소증 ^c	46	24	3	4	1	<1
빈혈 ^d	29	7	<1	4	1	0
백혈구 감소증 ^e	28	9	<1	2	0	0
혈소판 감소증 ^f	16	2	1	3	0	<1
전신 이상 및 투여 부위 이상						
피로 ^g	46	3	0	32	<1	0
말초 부종	12	0	0	7	0	0
발열	11	<1	<1	6	<1	0
대사 및 영양 이상						
식욕 감소	27	1	0	12	<1	0
호흡, 흉부 및 종격 이상						
기침	13	0	0	11	0	0
피부 및 피하 조직 이상						
탈모	16	0	0	2	0	0
가려움증	13	0	0	6	0	0
발진	11	1	0	4	0	0
신경계 이상						
두통	20	1	0	15	<1	0
미각 이상	18	0	0	3	0	0
현기증	12	1	0	6	0	0
검사						
알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승	13	4	<1	5	2	0
아스파르테이트 아미노전	12	2	0	7	3	0

이효소(AST) 상승						
크레아티닌 상승	12	<1	0	<1	0	0
체중 감소	10	<1	0	2	<1	0

- a 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 복부 긴장감 포함.
- b 상기도 감염, 요로 감염, 폐 감염, 인두염, 결막염, 부비동염, 질염, 패혈증 포함.
- c 호중구 감소증, 호중구 수 감소 포함.
- d 빈혈, 헤마토크릿 감소, 헤모글로빈 감소, 적혈구 수 감소 포함.
- e 백혈구 감소증, 백혈구 수 감소 포함.
- f 혈소판 수 감소, 혈소판 감소증 포함.
- g 무기력증, 피로 포함.

MONARCH 2에서 추가 이상반응은 정맥 혈전색전 사례(심재성 정맥 혈전증, 폐 색전증, 뇌 정맥동 혈전증, 쇄골하 정맥 혈전증, 액와 정맥 혈전증, DVT 하대정맥)를 포함하며, 이는 이 약과 폴베스트란트를 투여 받은 환자의 5%에서 보고되었고, 이에 비해 폴베스트란트를 위약과 함께 투여 받은 환자에서는 0.9%에서 보고되었다.

표6: MONARCH 2에서 이 약과 폴베스트란트를 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생하고, 위약과 폴베스트란트를 투여 받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 실험실적 검사 이상

	이 약과 폴베스트란트 병용 N=441			위약과 폴베스트란트 병용 N=223		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
크레아티닌 상승	98	1	0	74	0	0
백혈구 감소	90	23	<1	33	<1	0
호중구 수 감소	87	29	4	30	4	<1
빈혈	84	3	0	33	<1	0
림프구 감소	63	12	<1	32	2	0
혈소판 수 감소	53	<1	1	15	0	0
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	41	4	<1	32	1	0
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	37	4	0	25	4	<1

크레아티닌 상승

아베마시클립은 사구체 기능에는 영향을 미치지 않으면서 신세뇨관 분비 수송체의 억제에 의해 혈청 크레아티닌을 증가시키는 것으로 확인되었다. 임상시험들에서 혈청 크레아티닌 상승(평균 증가, 0.2-0.3 mg/dL)은 이 약 투여 첫 28일 주기 이내에 발생하였으며, 투여 기간 동안 상승된 수준을 유지하였으나 안정적이었고, 투여 중단 시 회복되었다. 크레아티닌

에 근거하지 않는 BUN, 시스타틴 C, 또는 계산된 GFR과 같은 대체 마커들은 신 기능이 손상되었는지 여부를 알아보기 위해 고려될 수 있다.

2) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 사용시 다음과 같은 이상반응들이 확인되었다. 이러한 반응들은 불확실한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 신뢰성있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

호흡기 질환: 간질성 폐질환(ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis).

5. 일반적 주의

1) 설사

이 약을 투여받은 환자에서 탈수 및 감염과 관련된 중증의 설사가 발생하였다.

3,691명의 유방암 환자를 대상으로 한 4건의 임상시험(MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3 및 MONARCH E 포함)에서 이 약을 투여받은 환자의 81~90%에서 설사가 발생하였다. 3등급의 설사는 이 약을 투여받은 환자의 8~20%에서 발생하였다.

대부분의 환자는 이 약의 치료 첫 달에 설사를 경험하였으며, 설사의 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 6일에서 8일 사이였다. 2등급 및 3등급 설사 기간의 중앙값은 각각 6~11일 및 5~8일 사이였다. 설사 환자의 19~26%는 이 약의 용량 중단이 필요했으며, 13~23%는 이 약의 용량 감량이 필요했다.

설사는 MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 받은 환자의 81%, MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 환자의 86%에서 발생하였다. 3등급의 설사는 MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 받은 환자의 9%, MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 환자의 13%에서 발생하였다. 설사 에피소드는 탈수 및 감염과 관련이 있었다.

설사 발생률은 이 약 투여를 시작한 첫 달에 가장 높았다. MONARCH 3에서 최초 설사 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 8일이었고, 2와 3 등급에 대한 설사 기간의 중앙값은 각각 11일과 8일이었다. MONARCH 2에서 최초 설사 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 6일이었고, 2와 3 등급에 대한 설사 기간의 중앙값은 각각 9일과 6일이었다. MONARCH 3에서 설사를 나타낸 환자의 19%는 투여 생략을, 13%는 용량 감소를 필요로 하였다. MONARCH 2에서 설사를 나타낸 환자의 22%는 투여 생략을, 22%는 용량 감소를 필요로 하였다. 설사 발현부터 소실까지 걸린 시간은 MONARCH 3, MONARCH 2간에 유사하였다.

무른 변의 징후가 처음 나타날 때 로페라마이드와 같은 지사제 치료를 시작하고, 음료 섭취를 늘려야 하며, 추가 지침 및 적절한 추적관찰을 위해 담당 의료인에게 알리도록 환자를 지도한다. 3 또는 4 등급의 설사 또는 입원을 요하는 설사가 발생하는 경우 독성이 1 등급 이하로 소실될 때까지 이 약의 투여를 중단하고, 이후 그 다음 낮은 용량으로 이 약의 투여를 다시 시작해야 한다.

2) 간 독성

이 약을 투여받은 환자에서 3등급 이상의 ALT(2~6%) 및 AST(2~3%) 상승이 보고되었다.

3,559명의 유방암 환자를 대상으로 한 3건의 임상시험(MONARCH 2, MONARCH 3 및 MONARCH E 포함)에서 3등급 이상의 ALT 상승의 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 57일에

서 87일 사이였으며 3등급 미만으로의 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 13일에서 14일이었다. 3등급 이상의 AST 상승의 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 71일에서 185일 사이였으며 3등급 미만으로의 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 11일에서 15일이었다.

MONARCH 3의 이 약군과 위약군에서 3 등급 이상의 ALT 상승 (6% 대 2%) 및 AST 상승이 (3% 대 1%) 보고되었다. MONARCH 2 의 이 약군과 위약군 각각에서, 3 등급 이상의 ALT 상승(4% 대 2%) 및 AST 상승 (2% 대 3%)이 보고되었다.

MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여한 환자 중 3 등급 이상의 ALT 상승을 나타낸 환자들에서 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 61일이었고, 3 등급 미만으로의 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 14일이었다. MONARCH 2에서 이 약과 폴베스트란트를 병용 투여한 환자 중 3 등급 이상의 ALT 상승을 나타낸 환자들에서 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 57일이었고, 3 등급 미만으로의 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 14일이었다. MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여한 환자 중 3 등급 이상의 AST 상승을 나타낸 환자들에서 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 71일이었고, 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 15일이었다. MONARCH 2에서 이 약과 폴베스트란트를 병용 투여한 환자 중 3 등급 이상의 AST 상승을 나타낸 환자들에서 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 185일이었고, 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 13일이었다.

이 약 요법을 시작하기 전, 처음 2개월간 2주마다, 다음 2개월간 매달, 그리고 임상적으로 필요할 때마다 간 기능 검사 (LFTs)를 모니터링한다. 지속적 또는 재발성 2 등급을 나타내거나, 3 또는 4 등급, 간 트랜스아미나제 상승을 나타내는 환자들에서 투여의 일시 중단, 용량 감소 또는 치료 주기 시작의 연기가 권장된다.

3) 정맥혈전색전증

3,559명의 유방암 환자를 대상으로 한 3건의 임상시험(MONARCH 2, MONARCH 3 및 MONARCH E 포함)에서 이 약을 투여받은 환자의 2~5%에서 정맥 혈전색전증이 보고되었다. MONARCH 3에서 정맥혈전색전 사건은 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여한 환자의 5%에서 보고된 반면, 아로마타제 억제제와 위약을 병용 투여한 환자에서는 0.6%에서 보고되었다. MONARCH 2에서 정맥 혈전색전 사건은 이 약과 폴베스트란트를 병용 투여한 환자의 5%에서 보고된 반면, 폴베스트란트와 위약을 병용 투여한 환자에서는 0.9%에서 보고되었다. 정맥 혈전색전 사건은 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 골반 정맥 혈전증, 뇌 정맥동 혈전증, 쇄골하 및 액와 정맥 혈전증 및 하대정맥 혈전증을 포함하였다. 임상 개발 프로그램에서 정맥 혈전색전증으로 인한 사망이 보고되었다.

이 약은 정맥 혈전색전증 병력이 있는 조기 유방암 환자에서 연구되지 않았다.

정맥 혈전증 및 폐 색전증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고, 의학적으로 적절히 치료한다. 모든 등급의 정맥 혈전색전증이 있는 조기 유방암 환자와 등급 3 이상의 정맥 혈전색전증이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 경우 이 약의 투여를 중단한다.

4) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis)

간질성 폐질환(ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis)에 대한 중증 및 치명적인 사례들이 보고되었다. 간질성폐질환(ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis)을 나타내는 임상적인 증상 또는 방사선적인 변화의 발현을 관찰한다.

6. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

CYP3A 억제제

강력한 및 보통의 CYP3A4 억제제는 아베마시클립 및 그 활성 대사체의 노출을 임상적으로 의미 있는 수준까지 증가시켰으며, 이로 인해 독성이 증가할 수 있다.

케토코나졸

케토코나졸과의 병용 사용을 피한다. 케토코나졸은 아베마시클립의 AUC를 최대 16배 증가시키는 것으로 예측된다.

기타 강력한 CYP3A 억제제

권장 시작 용량이 150 mg 1일 2회 인 환자들에서 케토코나졸 이외의 강력한 CYP3A 억제제와 병용 사용 시 이 약의 용량을 100mg 1일 2회까지 감소시킨다. 이상반응으로 인해 용량을 100 mg 1일 2회로 줄인 환자들에서, 강력한 CYP3A 억제제와 병용 사용 시 이 약의 용량을 50mg 1일 2회까지 추가로 감소시킨다. 이 약을 투여하고 있는 환자가 강력한 CYP3A 억제제 투여를 중단하는 경우 이 약의 용량을(억제제의 3-5반감기 경과 후) 억제제를 시작하기 전에 사용한 용량까지 증량한다.

환자들은 자몽 제품들을 피해야 한다.

보통의 CYP3A 억제제

보통의 CYP3A 억제제를 병용 사용할 경우, 이상 반응에 대하여 모니터링하고 필요한 경우, 용법용량의 표 1에 제시된 바와 같이 이 약의 용량을 50mg씩 감소시킬 것을 고려한다.

강력한 및 보통의 CYP3A 유도제

강력한 또는 보통의 CYP3A 유도제들을 병용 투여 하였을 때 아베마시클립 및 이것의 활성 대사체 혈장 농도를 감소시켰으며, 이는 활성 감소로 이어질 수 있다. 강력한 또는 보통의 CYP3A 유도제와의 병용 사용은 피해야 하며 대체 약제를 고려한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험 요약

동물 시험으로부터의 결과 및 작용 기전에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 이 약과 관련된 위험 정보를 제공하는 인체 자료는 없다. 임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알린다. 동물 생식 독성 시험에서, 기관 형성 기간에 아베마시클립을 투여한 결과, 인체 최대 권장 용량에서의 AUC에 근거한 인체 임상 노출과 유사한 모체 노출에서 초기 형성 및 태자 체중 감소를 나타내었다. 임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알린다.

대상 집단에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 알려지지 않았다. 하지만 미국 일반 인에서 주요 출생 결함의 배경 위험은 2-4%이며, 유산의 배경 위험은 임상적으로 확인된 임신의 15-20%이다.

자료

동물 자료

배-태자 발달 시험에서, 임신한 랫드의 기관 형성 기간에 아베마시클립 최대 15mg/kg/day를

경구 투여하였다. 4 mg/kg/day 이상의 용량은 태자 체중을 감소시켰고, 심혈관계 및 골격 기형 및 변화의 발생률을 증가시켰다. 이러한 결과들은 무명동맥 및 대동맥궁의 부재, 변위된 쇄골하 동맥, 비 골화 된 복장뼈 분절, 흉추 중심의 양측성 골화 및 혼적 상태 또는 결절화 된 늑골을 포함하였다. 랫드에서 4mg/kg/day 투여 시 모체 전신 노출은 권장 용량에서의 인체 노출(AUC)과 거의 동등하였다.

2) 수유부

인체 유즙에서의 아베마시클립 존재 또는 수유를 받는 영아 또는 유즙 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 수유를 받는 영아에서 이 약으로 인한 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유 중인 여성에게 이 약을 투여하는 동안 및 마지막 투여 후 최소 3주간 수유하지 않도록 지도한다.

3) 가임 여성 및 남성

임신 검사

동물 시험에 근거할 때 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 이 약 투여를 시작하기 전 생식 능력이 있는 여성에 대한 임신 검사가 권장된다.

피임

이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 생식 능력이 있는 여성에게 이 약 투여하는 동안 및 마지막 투여 후 최소 3주간 효과적인 피임법을 사용하도록 지도한다.

수태능(남성)

동물에서의 결과에 근거할 때 이 약은 생식능력이 있는 남성에서 수태력을 손상시킬 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

MONARCH 1, MONARCH 2 및 MONARCH 3에서 이 약을 투여 받은 900명 중 38%가 65세 이상이었고, 10%가 75세 이상이었다. MONARCH 1, 2, 3에서 65세 이상의 환자들에서 3 또는 4 등급의 가장 흔한 이상반응 ($\geq 5\%$)은 호중구 감소증, 설사, 피로, 오심, 탈수, 백혈구 감소증, 빈혈, 감염 및 ALT 상승이었다. 이 환자들과 연령이 더 낮은 환자들 간에 이 약의 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 없었다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경도 또는 중등도 신 장애($\text{CLcr} \geq 30\text{--}89 \text{ mL/min}$, Cockcroft-Gault [C-G]에 의해 추정) 환자들에 대한 용량 조절이 요구되지 않는다. 중증 신 장애($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, C-G), 말기 신장병 또는 투석을 받는 환자에서 아베마시클립의 약동학은 알려지지 않았다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

경도 또는 중등도 간 장애 (Child-Pugh A 또는 B) 환자들에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간 장애 (Child-Pugh C) 환자들에게 이 약을 투여할 때는 투여 빈도를 줄인다.

12. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 알려진 해독제는 없다. 이 약의 과량 투여에 대한 치료는 일반적인 지지 치료로 구성되어야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리

(1) 작용 기전

아베마시클립은 사이클린-의존성 키나제 4 및 6(CDK4 및 CDK6)의 억제제이다. 이 키나제들은 D-사이클린에 결합 시 활성화된다. 에스트로겐 수용체-양성(ER+) 유방암 세포주에서 cyclin D1 및 CDK4/6은 망막아세포종 단백질(Rb)의 인산화, 세포 주기 진행 및 세포 증식을 촉진한다. In vitro에서, 아베마시클립에 연속 노출시 Rb 인산화를 억제하였고, 세포 주기의 G1에서 S기로의 진행을 차단하여 노화 및 세포예정사를 나타낸다. 유방암 이종이식 모델에서 단일 성분으로 또는 항에스트로겐과 병용으로 중단 없이 매일 투여 한 아베마시클립은 종양 크기의 감소를 나타내었다.

(2) 약리학

심장 전기생리학

환자 및 건강한 지원자 시험에서 QTc 간격의 평가에 근거하였을 때 아베마시클립은 QTc 간격의 큰 평균 증가(즉, 20 ms)를 나타내지 않았다.

(3) 약동학

아베마시클립의 약동학은 전이성 유방암을 포함한 고형암 환자 및 건강한 시험대상자들에 서 확인되었다.

단회 및 1일 2회 반복 투여로 50 mg (승인된 권장 용량인 150mg의 0.3배) 내지 200 mg의 아베마시클립을 투여한 후 혈장 노출 (AUC) 및 Cmax 의 증가는 거의 용량에 비례하였다. 정상 상태는 1일 2회 반복 투여 후 5일 이내에 도달하였으며, 추정된 기하 평균 축적비는 Cmax와 AUC에 근거하였을 때 각각 2.3 (50% CV) 및 3.2 (59% CV)였다.

흡수

단회 200mg 경구 투여 후 아베마시클립의 절대 생체 이용률은 45% (19% CV)이다. 아베마시클립의 Tmax 중앙값은 8.0시간이다(범위: 4.1-24.0 시간).

음식의 영향

건강한 시험대상자가 고지방, 고열량식(약 800-1000 칼로리로, 단백질 150 칼로리, 탄수화물

250 칼로리, 지방 500-600 칼로리)을 섭취하였을 때, 아베마시클립 및 그 활성 대사체의 AUC가 9% 증가하였고, Cmax는 26% 증가하였다.

분포

In vitro에서 아베마시클립은 인체 혈장 단백질, 혈청 알부민 및 alpha-1-acid glycoprotein에 152 ng/mL 내지 5066 ng/mL로 농도 비-의존적으로 결합하였다. 임상 시험에서 평균(표준 편차, SD) 결합 분율은 아베마시클립의 경우 96.3%(1.1), M2의 경우 93.4%(1.3), M18의 경우 96.8%(0.8), M20의 경우 97.8%(0.6)였다. 기하 평균 전신 분포 용적은 약 690.3 L(49% CV)이다.

유방암을 포함한 진행성 암 환자에서 아베마시클립 및 그 활성 대사체 M2 및 M20의 뇌척수액 내 농도는 비결합 혈장 농도와 동등하다.

소실

환자에서 아베마시클립의 기하평균 간 청소율(CL)은 26.0 L/h (51% CV)였으며, 환자에서 아베마시클립의 평균 혈장 소실 반감기는 18.3 시간이었다(72% CV).

대사

간 대사는 아베마시클립에 대한 주요 클리어런스 경로이다. 아베마시클립은 주로 시토크롬 P450 (CYP)3A에 의해 여러 대사체로 대사 되며, 주요 대사 경로를 대표하는 N-desethyl abemaciclib (M2)을 형성한다. 추가 대사체로는 hydroxyabemaciclib (M20), hydroxy-N-desethylabemaciclib(M18) 및 산화 대사체(M1)이다. M2, M18 및 M20은 아베마시클립과 동등한 효력이며, 이들의 AUC는 혈장에서 순환하는 총 분석 성분의 각각 25%, 13%, 26%를 차지하였다.

배설

방사성 표지 아베마시클립을 단 회 150 mg 경구 투여한 후 용량의 약 81%가 분변으로 회수되었고, 약 3%가 소변으로 회수되었다. 분변으로 배설된 용량의 대부분은 대사체였다.

특수 집단

연령, 성별 및 체중

암 환자에 대한 모집단 약동학 분석에 근거하여 연령(범위 24-91세), 성별(남성 134명, 여성 856명) 및 체중(범위 36-175 kg)은 아베마시클립의 노출에 영향을 미치지 않았다.

신 장애 환자

990명에 대한 모집단 약동학 분석에서 381명은 경도의 신 장애($60 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 90 \text{ mL/min}$), 126명은 중등도 신 장애($30 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$)로 경도 및 중등도 신 장애는 아베마시클립의 노출에 영향을 미치지 않았다. 중증 신 장애($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$)가 아베마시클립의 약동학에 미치는 영향은 알려지지 않았다.

간 장애 환자

단 회 200 mg 아베마시클립을 경구 투여한 후, 혈장에서 아베마시클립과 그 활성 대사체(M2, M18, M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC₀-INF는 정상적인 간 기능을 가진 시험대상자(n=10)에 비해 경도의 간 장애 시험대상자에서(Child-Pugh A, n=9) 1.2배 증가하였고, 중등도 간 장애 시험대상자에서(Child-Pugh B, n=10) 1.1배 증가하였으며, 중증 간 장애 시험대상자에서(Child-Pugh C, n=6) 2.4배 증가하였다. 중증 간 장애가 있는 시험대상자들에서 아베마시클립의 평균 혈장 소실 반감기는 정상 간 기능을 가진 시험대상자들에서의 24시간에 비해 55시간까지 늘어났다.

약물 상호작용 시험

아베마시클립에 대한 기타 약물의 영향

강력한 CYP3A 억제제: 케토코나졸 (강력한 CYP3A 억제제)은 아베마시클립의 AUC를 최대 16배 증가시킬 것으로 예측된다.

클래리스로마이신(강력한 CYP3A 억제제) 1일 2회 500mg을 단 회 50mg 용량(승인된 권장 150mg 용량의 0.3배)의 이 약과 병용 투여한 결과, 암 환자에서 아베마시클립 단독 투여에 비해 아베마시클립과 그 활성 대사체(M2, M18, M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC₀-INF를 2.5배 증가시켰다.

보통의 CYP3A 억제제: 베라파밀 및 딜티아젬(보통의 CYP3A 억제제)은 아베마시클립과 그 활성 대사체(M2, M18, M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC를 각각 약 1.6배와 2.4배 증가시킬 것으로 예측된다.

강력한 CYP3A 유도제: 건강한 시험대상자들에서 리팜핀(강력한 CYP3A 유도제) 1일 600mg 용량을 단회 200 mg 용량의 이 약과 병용 투여는 아베마시클립과 그 활성 대사체(M2, M18, M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC₀-INF를 약 70% 감소시켰다.

보통의 CYP3A 유도제: 에파비렌즈, 보센탄, 및 모다피닐(보통의 CYP3A 유도제들)은 아베마시클립과 그 활성 대사체들(M2, M18, 및 M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC를 각각 53%, 41% 및 29%씩 감소시킬 것으로 예측된다.

로페라마이드: 건강한 시험대상자에게 단 회 8 mg의 로페라마이드와 단 회 400 mg의 아베마시클립 병용 투여는 아베마시클립과 그 활성 대사체(M2 및 M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC₀-INF를 12% 증가시켰으며, 이는 임상적으로 관련이 없는 것으로 고려된다.

내분비 요법: 유방암 환자에 대한 임상시험에서 풀베스트란트, 아나스트로졸, 레트로졸 또는 엑스메스탄의 아베마시클립 약동학에 대한 임상적으로 관련된 영향은 없었다.

다른 약물에 대한 아베마시클립의 영향

로페라마이드: 건강한 지원자에 대한 임상 약물 상호작용 시험에서 단 회 8 mg 용량의 로페라마이드와 단 회 400 mg 아베마시클립(승인된 권장 용량인 150mg의 2.7배)의 병용 투여는 로페라마이드만 투여한 경우에 비해 로페라마이드 AUC₀-INF를 9% 증가시켰고, C_{max}를 35% 증가시켰다. 이러한 로페라마이드 노출 증가는 임상적으로 관련이 있을 것으로 고려되지 않는다.

메트포르민: 건강한 지원자에 대한 임상 약물 상호작용 시험에서 신장 OCT2, MATE1 및 MATE2-K 수송체의 임상적으로 관련된 기질인 메트포르민 단 회 100mg 용량을 단 회

400mg 용량(승인된 권장 용량인 150mg의 2.7배) 아베마시클립과의 병용 투여는 메트포르민만 투여한 경우에 비해 메트포르민 AUC₀-INF 를 37% 그리고 C_{max} 를 22% 증가시켰다. 아베마시클립은 메트포르민만 투여하는 경우에 비해 메트포르민의 신장 클리어런스와 신장 배설을 각각 45% 및 62% 감소시켰으며, 이오핵솔 클리어런스 및 혈청 시스타틴 C에 의해 측정된 사구체 여과율(GFR)에는 영향을 미치지 않았다.

내분비 요법: 유방암 환자에 대한 임상시험에서 풀베스트란트, 아나스트로졸, 레트로졸 또는 엑스메스탄의 약동학에 대한 아베마시클립의 임상적으로 관련된 영향은 없었다.

CYP 대사 경로 : 암환자에 대한 임상 약물 상호작용 시험에서, 아베마시클립 다회 복용(7일 동안 1일 2회 200mg)은 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 기질의 약동학에 대해 임상적으로 의미있는 변화를 일으키지 않았다. 아베마시클립은 CYP3A4의 기질이며, 이 대사의 자동 억제로 인한 아베마시클립의 약동학에서 시간 의존적 변화는 관찰되지 않았다.

In Vitro 시험

수송체 시스템: 아베마시클립 및 이것의 주요 활성 대사체는 승인된 권장 용량에서 도달 가능한 농도에서 신장 수송체 OCT2, MATE1 및 MATE2-K를 억제한다. 아베마시클립 임상 시험에서 관찰된 혈청 크레아티닌 상승은 OCT2, MATE1 및 MATE2-K를 통한 크레아티닌의 세뇨관 배설의 억제에 의한 것으로 보인다. 임상적으로 관련된 농도에서 아베마시클립 및 이것의 주요 대사체는 간 흡수 수송체 OCT1, OATP1B1 및 OATP1B3 또는 신장 흡수 수송체 OAT1 및 OAT3를 억제하지 않는다.

아베마시클립은 P-gp 및 BCRP의 기질이다. 아베마시클립 및 그 주요 활성 대사체, M2 및 M20은 간 흡수 수송체 OCT1, 유기 음이온 수송 폴리펩타이드 1B1(OATP1B1) 또는 OATP1B3의 기질이 아니다.

아베마시클립은 P-gp 및 BCRP를 억제한다. 민감한 P-gp 및 BCRP 기질에 대한 이러한 발견의 임상적 결과는 알려지지 않았다.

P-gp 및 BCRP 억제제: In vitro에서 아베마시클립은 P-gp 및 BCRP의 기질이다. P-gp 또는 BCRP 억제제의 아베마시클립 약동학에 대한 영향은 연구되지 않았다.

2) 비임상 독성

(1) 발암성, 돌연변이성, 수태력 손상

아베마시클립은 랫트와 마우스에 대한 2년 시험에서 발암성에 대해 평가되었다. 수컷 랫트에서, 아베마시클립을 인간에 대한 임상 노출의 약 1.5배의 노출로 매일 경구 투여한 결과 양성 고환 간질성 세포 선종이 생겼다. 추가로, 인간에 대한 임상 노출의 약 0.1배의 노출에서 간질성 세포 과다 형성이 관찰되었다. 이러한 효과가 인간에게 나타날지는 알려져 있지 않다. 마우스나 암컷 랫트에서 아베마시클립 투여로 인한 신생물 소견은 없었다.

아베마시클립 및 이것의 인체 활성 대사체인 M2 및 M20은 세균 복귀 돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이성이 없었고, 차이니즈 햄스터 난소 세포 또는 사람 말초 혈액 림프구에서의 in vitro 염색체 이상 시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 아베마시클립은 in vivo 랫드 골수 소핵 시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

수태력에 대한 아베마시클립의 영향을 평가하기 위한 시험은 실시되지 않았다. 3개월까지의

반복 투여 독성 시험에서 랫드의 경우 10mg/kg/day 이상 및 개의 경우 0.3 mg/kg/day 이상 용량에서 아베마시클립과 관련된 고환, 부고환, 전립선 및 정낭에서의 결과는 장기 중량 감소, 세뇨관 내 세포 파편, 정액 감소증, 세뇨관 확대, 위축, 및 퇴행/괴사를 포함하였다. 랫드와 개에서 이러한 용량들은 권장되는 인체 최대 용량에서 인체 노출(AUC)의 각각 약 2배 및 0.02배였다.

3) 임상시험

조기 유방암

무작위배정 제3상 임상시험 MONARCH E : 이 약과 내분비 요법 병용

재발 위험이 높은 HR 양성, HER2 음성, 림프절 양성 조기 유방암이 있는 남녀에 대한 무작위배정, 라벨 공개, 두 코호트, 제3상 임상시험인 MONARCH E에서 보조 내분비 요법과 병용한 이 약의 유효성과 안전성이 평가되었다. 코호트 1에서 재발의 고위험은 임상적 및 병리학적 특성에 의해 정의되었다: ≥ 4 pALN(양성 액와 림프절), 또는 1-3 pALN 과 적어도 다음 기준 중 적어도 하나: 종양 크기 ≥ 5 cm 또는 조직학적 3 등급.

2년간 총 5637 명의 환자가 1:1 의 비율로 무작위 배정되어 이 약 150 mg 1일 2회와 의사 선택에 따른 표준 내분비 요법 병용, 또는 표준 내분비요법 단독을 투여받았다. 무작위 배정은 이전 화학요법, 폐경 상태 및 지역에 따라 층화되었다. 남성은 폐경후로서 층화되었다. 환자는 근치적 (수술전 보조 또는 보조 화학요법과 병용하거나 병용하지 않은) 국소 요법을 완료한 적이 있었다. 환자는 이전 화학요법 또는 방사선요법의 모든 급성 부작용으로부터 반드시 회복되었어야 했다. 무작위 배정 이전에 화학요법 후 21일 및 방사선요법 후 14일의 휴약기간이 필요했다. 환자는 무작위 배정 이전 최대 12주까지의 보조 내분비 요법을 받는 것이 허용되었다. 폴베스트란트에 의한 보조 치료는 표준 내분비요법으로 허용되지 않았다. 동부종양학협력그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 활동도 상태 0 또는 1 인 환자가 참여에 적합했다. VTE 의 이력이 있는 환자는 시험에서 제외되었다. 시험 투여기 종료 후, 의학적으로 적합한 경우 두 투여군 모두에서 환자는 적어도 5년의 누적 기간 동안 그리고 최대 10년까지 계속해서 보조 내분비요법을 받았다. 폐경 전 및 폐경 이행기 여성, 그리고 남성에게 임상적으로 필요한 경우, LHRH 작용제가 투여되었다.

5637명의 무작위 배정된 환자 중, ITT 집단의 91% 를 대표하는 5120명이 코호트 1에 등록되었다. 코호트 1에서, 환자 인구통계학과 베이스라인 종양 특성은 치료군 사이에서 균형을 이루었다. 등록된 환자의 나이 중앙값은 약 51세(범위, 22-89세)였고, 환자의 15% 가 65세 이상, 99% 가 여성, 71% 가 백인, 24% 가 아시아인, 그리고 5% 가 기타였다. 환자의 43% 가 폐경 전 또는 폐경 이행기였다. 대부분의 환자가 이전 화학요법(36% 수술전 보조, 62% 보조) 및 이전 방사선요법(96%)을 받았다. 환자가 받았던 최초 내분비 요법은 레트로졸(39%), 타목시펜(31%), 아나스트로졸(22%) 또는 엑스메스탄(8%)을 포함했다.

환자의 65% 가 4개 이상의 양성 림프절을 가지고 있었고, 41% 가 3등급 종양을 가지고 있었으며, 24% 가 수술 시 ≥ 5 cm 의 병리학적 종양 크기를 가지고 있었다.

일차 평가변수는 무작위 배정에서부터 동측성 침습성 유방 종양 재발, 국부 침습성 유방암

재발, 원격 재발, 대측성 침습성 유방암, 두 번째 원발성 비-유방 침습성 암의 첫 번째 발생 또는 모든 원인에 의한 사망까지 걸린 시간으로 정의된 ITT 집단에서의 침습성 질병이 없는 생존(invasive disease-free survival, IDFS)이었다. 핵심 이차 평가변수는 무작위 배정에서부터 첫 번째 원격 재발 발생 또는 모든 원인에 의한 사망까지 걸린 시간으로 정의된 ITT 집단에서의 원격 재발이 없는 생존(Distant relapse free survival, DRFS)이었다.

이 시험의 일차 목적은 사전에 계획된 중간 분석(마감일 2020년 3월 16일)에서 충족되었다. ITT 집단에서 내분비요법 단독 대비 이 약과 내분비 요법을 병용 투여받은 환자에서 통계적으로 유의한 IDFS 개선이 관찰되었다. 승인은 대규모 하위집단인, 코호트 1 에 대해 이루어졌다.

추가 분석에서(마감일 2021년 4월 1일), 코호트 1 의 환자 중 91% 가 2년의 시험 치료 기간에서 벗어났으며, 추적 관찰 기간의 중앙값은 27.7개월이었다.

코호트 1 의 유효성 결과가 표 6 및 그림 1 에 요약되어 있다.

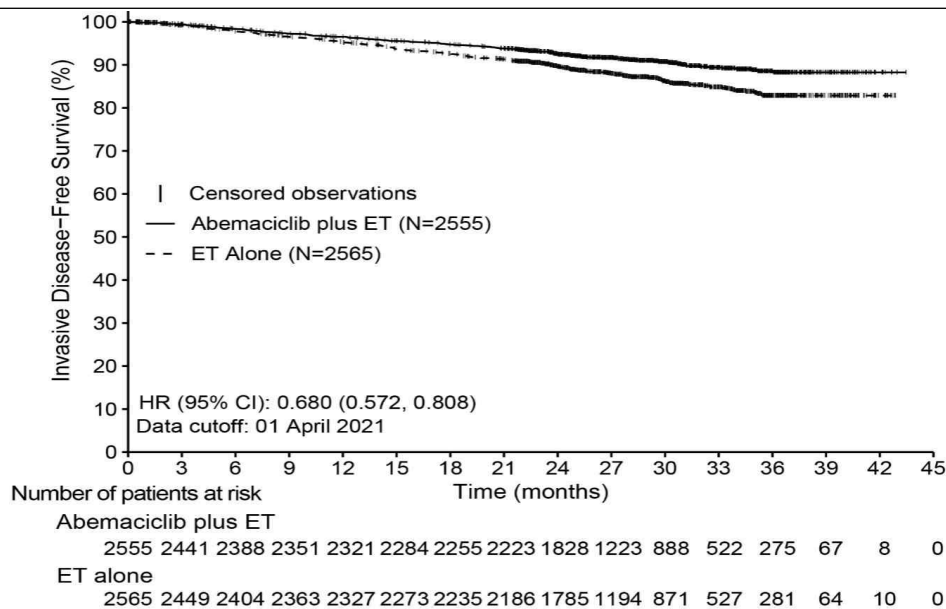
표 7. MONARCH E: 유효성 자료 요약(코호트 1 집단)

	이 약과 내분비 요법 병용 N=2555	내분비 요법 단독 N=2565
침습성 질병이 없는 생존(Invasive disease-free survival, IDFS)		
이상반응 사례를 나타낸 환자 수(n, %)	218 (8.5)	318 (12.4)
위험비(95% CI)	0.680 (0.572, 0.808)	
24개월째 IDFS (%; 95% CI)	92.6 (91.4, 93.5)	89.6 (88.3, 90.8)
원격 재발이 없는 생존(Distant relapse free survival, DRFS)		
이상반응 사례를 나타낸 환자 수(n, %)	179 (7.0)	266 (10.4)
위험비 (95% CI)	0.669 (0.554, 0.809)	
24개월째 DRFS (%; 95% CI)	94.1 (93.0, 95.0)	91.2 (90.0, 92.3)

약어: CI = confidence interval(신뢰구간).

자료마감일 2021년 4월 1일

그림 1. monarchE: IDFS 의 Kaplan-Meier 곡선(연구자 평가, 코호트 1 집단)



Abbreviations: CI = confidence interval; ET = endocrine therapy; HR = hazard ratio; IDFS = invasive disease-free survival; N = number of patients in the population.

자료마감일 2021년 4월 1일

코호트 1 내에서 지리학적 지역, 폐경 상태 및 이전 화학요법에 의해 정의된 환자 하위군에 걸쳐 유의성이 관찰되었다.

진행성 또는 전이성 유방암

이 약과 아로마타제 억제제(아나스트로졸 또는 레트로졸)의 병용(MONARCH 3)

이 질병 조건에서 이전의 전신 요법 사용 경험이 없는 HR-양성, HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성

MONARCH 3은 HR-양성, HER2-음성의 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성에 대한 일차 내분비 기반 요법으로서 비스테로이드성 아로마타제 억제제와 병용한 무작위 배정(2:1), 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 시험으로 이전에 유방암에 대한 전신 요법 치료 경험이 없는 환자들을 포함하였다.

무작위 배정은 질병 부위(내장, 뼈 단독 또는 기타) 및 이전의(선행) 보조 내분비 요법(아로마타제 억제제 대 기타 요법 대 이전의 내분비 요법 경험 없음)에 따라 층화되었다. 총 493 명의 환자들이 무작위 배정되어 150 mg의 이 약 또는 위약 1일 2회 경구 투여와 함께 의사가 선택한 레트로졸(환자의 80%) 또는 아나스트로졸(환자의 20%)을 투여 받았다. 환자의 연령 중앙값은 63세(범위, 32-88 세)였으며, 대부분 백인(58%) 또는 아시아인(30%)이었다. 총 51%가 이전의 전신 요법을 받은 경험이 있었고, 환자의 39%가 항암화학요법을 받았으며, 53%는 내장 질병을, 22%는 뼈 단독 질병을 갖고 있었다.

유효성 결과를 표 7과 그림 2에 요약하였다. PFS는 RECIST version 1.1에 따라 평가되었으며, 눈가림 된 독립적 방사선 검토에 근거한 PFS 평가는 연구자의 평가와 일관되었다.

질병 부위 및 이전의(선행) 보조 내분비 요법의 환자 층화 하위군 간에 일관된 결과가 관찰되었다. PFS 분석 시점에 환자의 19%가 사망하였고, 전체 생존 자료는 충분하지 않았다.

표 8: MONARCH 3 의 유효성 결과(연구자 평가, Intent-to-Treat 집단)

	이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 요법	위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 요법
무진행 생존	N=328	N=165
이상반응사례를 나타낸 환자 수 (n, %)	138 (42.1)	108 (65.5)
중앙값 (개월, 95% CI)	28.2 (23.5, NR)	14.8 (11.2, 19.2)
위험비 (95% CI)	0.540 (0.418, 0.698)	
p-값	<0.0001	
측정가능한 질병이 있는 환자에서의 객관적 반응	N=267	N=132
객관적 반응율 ^{a,b} (n, %)	148 (55.4)	53 (40.2)
95% CI	49.5, 61.4	31.8, 48.5

약어: CI = confidence interval(신뢰 구간), NR = not reached(도달되지 않음).

a 완전 반응 + 부분 반응

b 확인된 반응에 근거함.

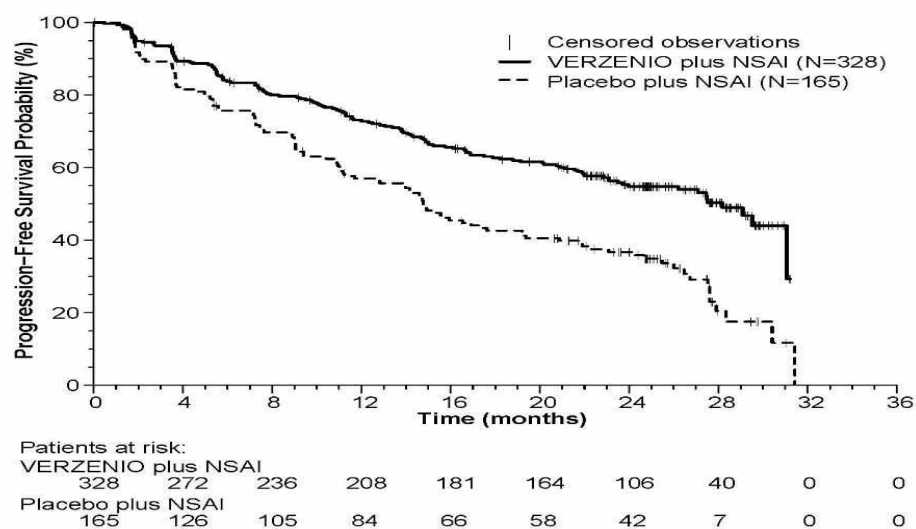


그림 2. 무진행 생존의 Kaplan-Meier 곡선: 이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 요법 대 위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 요법(MONARCH 3)

이 약과 풀베스트란트 병용 요법(MONARCH 2)

이전의 보조 요법 또는 전이성 내분비 요법 중 또는 후에 질병이 진행된 HR-양성, HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암 환자

MONARCH 2(NCT02107703)는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받은 경험이 없는 내분비 요법 후 질병이 진행된 환자들에서 풀베스트란트와 병용한 HR-양성, HER2-음성 전이성 유방암이 있는 여성에 대한 무작위 배정, 위약 대조, 다기관 시험이었다. 무작위 배정은 질병 부위(내장, 뼈 단독 또는 기타) 및 이전의 내분비 요법(1차 또는 2차 내성)에 대한 민감성에

따라 증화 되었다. 일차 내분비 요법 내성은 보조 내분비 요법 시작 후 처음 2년간 재발 또는, 전이성 유방암에 대한 일차 내분비 요법 시작 후 처음 6개월 이내의 진행 병변으로 정의되었다. 총 669명의 환자들이 무작위 배정되어 이 약 또는 위약을 1일 2회 경구 투여하고, 첫 번째 주기의 제 1일과 15일 그리고 두 번째 주기부터는 제 1일(28일 주기)에 풀베스트란트 500mg을 근육내 주사로 투여 받았다. 폐경 전/폐경 이행기 여성들이 이 시험에 등록되었고, MONARCH 2 시작 전 최소 4주간 및 시험 기간 중 생식샘자극호르몬 방출 호르몬 작용제 인 고세렐린을 최소 4주간 투여 받았다. 환자들은 진행 병변 또는 관리되지 않는 독성이 나타날 때까지 계속 치료를 받았다.

환자 연령의 중앙값은 60세였고(범위, 32-91 세), 환자의 37%는 65세보다 연령이 높았다. 대부분은 백인이었고(56%), 환자의 99%는 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 기능상태 지수 0 또는 1이었다. 환자의 20%는 신규 전이성 질병을 나타내었고, 27%는 뼈 단독 질병을 나타내었으며, 56%는 내장 질병을 나타내었다.

환자의 25%가 일차 내분비 요법 내성을 나타내었다. 환자의 17%가 폐경 전 또는 폐경 이행기였다.

MONARCH 2 시험의 유효성 결과는 표 9, 그림 3, 그리고 그림4에 요약되어 있다. 눈가림된 독립적 방사선 검토에 근거한 PFS평가는 연구자의 평가와 일치하였다.

PFS와 OS에 있어서 질병 부위 및 내분비 요법 내성의 환자 층화 하위군 간에 일관된 결과가 관찰되었다.

표 9: MONARCH 2 의 유효성 결과(Intent-to-Treat 집단)

	이 약과 풀베스트란트 병용요법	위약과 풀베스트란트 병용요법
무진행 생존 (연구자 평가)	N=446	N=223
이상반응사례를 나타낸 환자 수 (n, %)	222 (49.8)	157 (70.4)
중앙값 (개월, 95% CI)	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 12.7)
위험비 (95% CI) ^a	0.553 (0.449, 0.681)	
p-값 ^a	p<.0001	
전체 생존 ^b		
사망 수(n, %)	211 (47.3)	127 (57.0)
개월에 따른 OS 중앙값(95% CI)	46.7(39.2, 52.2)	37.3 (34.4, 43.2)
위험비 (95% CI) ^a	0.757 (0.606, 0.945)	
p-값 ^a	p=.0137	
측정 가능 한 질병이 있는 환자에서의 객관적 반응	N=318	N=164
객관적 반응율 ^a (n, %)	153 (48.1)	35 (21.3)
95% CI ^c	42.6, 53.6	15.1, 27.6

약어: CI = confidence interval(신뢰 구간)

OS = overall survival(전체 생존)

- a 질병부위(내장 전이 vs 뼈 단독 전이 vs 그 외)와 내분비 요법 내성(일차 내성 vs 이차 내성)에 의해 층화된
- b 0.021의 분배된 알파값과 비교한 p-값을 가진 사전에 정의된 중간 분석의 데이터(계획된 최종 분석에 필요한 레수들의 77%에 해당)
- c 완전 반응 + 부분 반응

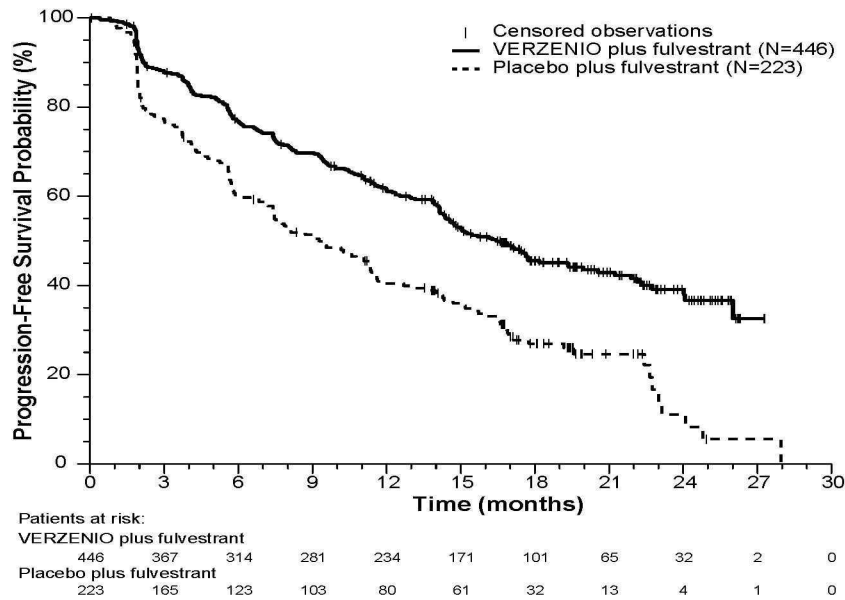


그림 3. 무진행 생존의 Kaplan-Meier 곡선: 이 약과 풀베스트란트 병용 요법 대 위약과 풀베스트란트 병용 요법(MONARCH 2)

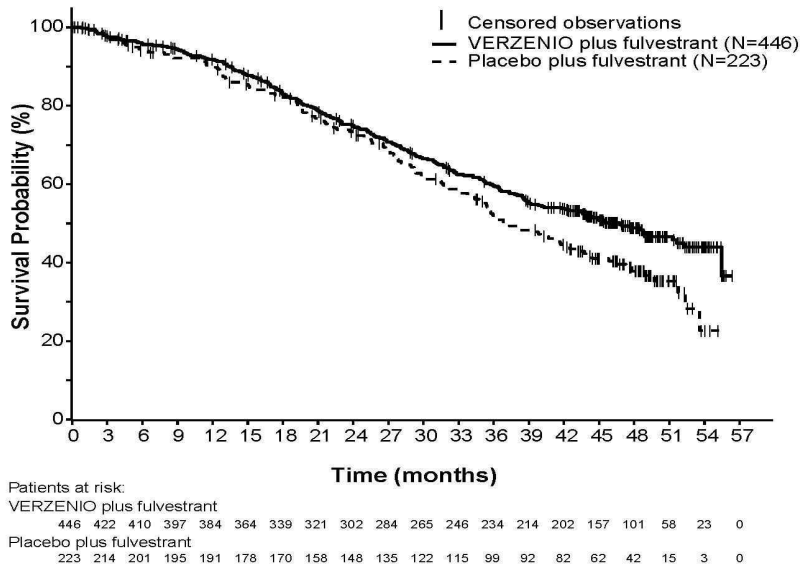


그림 4. 전체 생존의 Kaplan-Meier 곡선: 이 약과 풀베스트란트 병용 요법 대 위약과 풀베스트란트 병용 요법(MONARCH 2)

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

주성분명 : 아베마시클립

등록번호 : 수253-10-ND

제조소 명칭 및 소재지 : Eli Lilly Kinsale Limited / Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, P17 NY71, Ireland

1.4 허가조건

1. 신약
2. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2019.05.01. ~ 2025.04.30.(6년)
 - 재심사신청기간: 2025.05.01. ~ 2025.07.31.
3. 「신약 등의 재심사 기준」을 준수할 것
4. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
5. ‘호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로 아로마타제 억제제와 병용’에 대한 치료적확증 임상시험(MONARCH 3)의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 임상시험보고서의 중간 결과 보고서를 2023.2.28.까지 제출할 것.
 - 최종 결과보고서 제출 가능일자를 동 중간 결과 보고서 제출 시 제시하고, 해당일자까지 그 자료를 제출할 것.
 - 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.
6. 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조제6호 마목에 따라 ‘고위험, 림프절 양성, 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 조기 유방암 환자에서 내분비 요법과 병용’에 대한 치료적 확증 임상시험(MONARCH E)의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 임상시험보고서를 2025.9.30.까지 제출할 것.
7. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.

* ‘신약’에 해당하는 의약품으로 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 따른 재심사 대상 & 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호에 따른 RMP 대상 <RMP 상세 내용 붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목 변경허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.06.09.	-	2022.06.09.	-	-
보완요청 일자	2022.08.05.	-	2022.08.05.	-	-
보완접수 일자	2022.10.24.	-	2022.10.24.	-	-
최종처리 일자	2022.11.18.	-	2022.11.17.	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제25조제2항제7호에 따라 효능효과, 용법 용량 및 사용상의 주의사항을 변경하고자 하는 경우로, 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시) 제2조제7호 [별표1] II. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품

제출자료 구분		자료번호																						
		1	2*		3*				4							5			6		7	8	비고	
			가	나	가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가				나
					1)	2)	1)	2)						(1)	(2)	(3)								
제출범위	○	X	X	X	X	○	X	X	X	X	X	X	△	△	△	○	△	△	○	X	○	○		
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	X	X	X	X	○	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○		

※ 면제여부 : 미국, 유럽에 허가되어 독성, 약리 면제 가능(관련: 허가규정 제28조제2항)

*(-) : 기허가품목의 효능효과 추가 변경임에 따라 제출자료 해당 없음

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 원료의약품에 관한 자료
 - 완제의약품에 관한 자료
- 안정성에 관한 자료
 - 원료의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 가혹시험자료
 - 완제의약품에 관한 자료
 - 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 가혹시험자료
- 독성에 관한 자료
 - 단회투여독성시험자료
 - 반복투여독성시험자료
 - 유전독성시험자료
 - 생식발생독성시험자료
 - 발암성시험자료
 - 기타독성시험자료
 - 국소독성시험(국소내성시험포함)
 - 의존성
 - 항원성 및 면역독성

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 건은 HR+, HER2-의 전이성 또는 진행성 유방암 치료제로서 국내 기허가 된 의약품 ‘버제니오정 50, 100, 150, 200mg(아베마시클립)’의 새로운 효능·효과, 용법·용량 및 사용상 주의사항 변경허가 신청 건임
- 제출된 임상시험 중 [I3Y-MC-JPCF(monarchE)]은 HR+, HER2-, 림프절 양성의 재발 고위험 조기 유방암(eBC) 환자에서 아베마시클립+보조 ET 병용과 보조 ET의 단독요법에 대한 유효성 및 안전성을 비교한 3상 시험임
- 시험에서 정의된 재발 고위험은 ‘적어도 4개 이상의 겨드랑이 림프절(ALN) 양성’ 또는 ‘1 또는 3개의 ALN 양성’과 함께 ① 3등급 이상, ② 종양 크기 5cm 이상, ③ Ki-67 20% 이상 중 적어도 1개 이상이 확인되는 경우’로 정의함 (③번에 해당하는 Ki-67 20% 이상의 경우 코호트 2에 해당함)
- 시험 전반적으로 베이스라인은 특성은 균일하게 분포되었으며, 전체 중 59.6% 환자가 4개 이상의 림프절 전이가 있었으며 40.1% 환자가 1-3개의 림프절 전이가 있었음. 1-3개 림프절 전이가 있는 환자 중 1722명(전체 ITT 군 대비 30.5% 해당)이 3등급 이상 또는 종양 크기 5cm 이상에 해당하였으며, 465명(전체 ITT 군 대비 8.2%)이 Ki-67 지수 $\geq 20\%$ 에 해당함
- 동 시험의 1차 유효성 평가변수는 보조 ET 단독요법 대비 아베마시클립+보조 ET 병용의 침습적 질병이 없는 생존(IDFS)으로, The STEEP System(2007)을 근거로 설정하였으며 해당 평가변수는 인정 가능함. 2차 유효성 평가변수는 원격 재발이 없는 생존(DRFS) 및 전체 생존률(OS)임. 보조 시험에서 치료 후 전이성 재발이 있는 환자를 포함하여 환자의 예상 생존 기간이 비교적 길기 때문에 OS 개선이 확실하게 확인되기까지 수십 년이 걸릴 수 있는 점을 고려하면 대리변수를 사용하는 것이 합리적인 것으로 판단됨
- 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 아베마시클립+보조 ET의 병용은 보조 ET 단독요법 대비 침습적 질병이 없는 생존을 연장함(HR=0.713, 95%CI 0.583-0.871). 동 결과는 계획된 치료 효과 차이를 충족하였음. 코호트 1 중 Ki-67 지수 $\geq 20\%$ 이상인 환자에서의 군 간 차이가 가장 크게 관찰되었으며, 24개월 시점의 IDFS 비율을 비교할 때, 대조군에서 ITT(89.3%) > Ki-67H(87.1%) > C1-Ki-67H(86.1%)의 경향이 확인된 바, 높은 Ki-67 지수($\geq 20\%$)와 림프절 전이(≥ 1)는 유방암 재발의 위험도에 영향을 미치는 것으로 판단됨
- 조기 유방암의 최종 치료 목적은 근치적 수술 후 질병의 재발이 없는 완치로서, OS를 포함한 최종 결과보고서는 ‘25년 3분기에 제출될 계획임

[약어 및 정의]

- ALN : axillary lymph node(s)
- BC : breast cancer
- CDK : cyclin dependent kinase
- DRFS : distant relapse-free survival
- EBC : early breast cancer
- ET : endocrine therapy/treatment
- HER2 : human epidermal receptor 2
- HR : hormone receptor
- IDFS : invasive disease-free survival
- ILD : interstitial lung disease
- VTE : venous thromboembolic event

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 2019년 05월 01일 버제니오정 50, 100, 150, 200밀리그램은 HR 양성, HER2 음성의 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 내분비 요법과 병용요법으로서 국내 수입품목 허가

1.2. 기원 및 개발경위

- 아베마시클립은 매우 선택적이고 가역적인 CKD4/6 저해제로 국내 기허가 동일 작용기전 약물로서 팔보시클립(입랜스, 2016.08. 허가)과 리보시클립(키스칼리, 2019.10. 허가)이 있음
- 수년 동안 호르몬 기반 제제들이 HR 양성 진행성 유방암 여성 환자의 일차적인 치료제로 사용되었으나, 내분비 내성 발생과 그에 따른 질병 재발로 인해 새로운 계열 약물로서 CDK4/6 저해제가 등장함. 에스트로겐 수용체와 다른 주요 세포 내 증식 및 세포 생존 신호 전달 경로를 동시에 표적으로 삼는 것은 이들 특정 경로의 차단을 통해 내성 발생을 예방하거나 지연시킴으로써 1차 선택 내분비 요법의 치료 반응을 높이는 것으로 판단됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 조기 유방암
 - ER+, HER2-의 eBC 환자 대부분은 완치의 목적으로 유방 절제술을 진행하며, 재발 위험이 높은 환자의 경우 화학요법(선행 또는 보조) 및/또는 방사선 치료를 병행하는 더욱 공격적인 치료를 받음(NCCN 가이드라인)
 - 환자의 유방암 재발 위험을 평가하기 위해 다양한 인자가 고려되며, 일반적으로 해부학적, 임상적 및 병리적 특성을 이용함. 과거 '고위험' eBC의 정의를 위한 gold standard는 Nottingham 예후 지수였으며, 이 지수로 크기, 등급, 림프절이 재발 위험을 결정하는 가장 중요한 인자라는 개념이 처음 도입됨(Todd et al. 1987). 최근 질병 재발 위험을 평가에는 종양, 결절, 전이(TNM) 병기 분류법, 면역조직화학(IHC) 결과(예, 에스트로겐 수용체 [ER]/프로게스테론 수용체[PgR]/HER2), 종양 등급, 수술 소견과 결부된 생체표지자 자료 모두가 활용 가능하며, 림프절 양성의 환자가 대부분 화학요법의 후보자임. 표준 보조 화학요법은 안트라사이클린 및/또는 타산 기반 요법을 포함함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 호중구 감소증, 배태자 독성, 간질성 폐질환(ILD)/간질성 폐렴 등

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 해당 없음

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

- 해당 없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당 없음

4. 독성에 관한 자료

- 전문가를 위한 정보 항에서 변경 신청된 설치류 비임상 독성시험에 대한 근거자료로서 랫트와 마우스에 대한 2년 발암성시험(#8002068, 8002074) 결과보고서 제출

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
발암성시험	랫트, SD	PO	2년	M/F, 0, 0.3, 1, 3 (QD)
	마우스, CD-1	PO	2년	M: 0, 5, 15, 30 (QD) F: 0, 0.5, 1.5, 5 (QD)

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 2편의 설치류 발암성시험 결과가 제출되었으며, 수컷 랫트에서 3 mg/kg/day에서 고환 간질(라이디히) 세포 선종이 관찰되었으며, 0.3 mg/kg/day에서도 간질성 세포 과형성 관찰됨

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 상기 제출된 자료를 바탕으로 신청된 전문가 정보 항 중 비임상 독성에 대한 문구는 인정 가능함

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 제출(US)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 1건, 3상 1건

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증에 대한 안전성·유효성을 평가한 3상 시험은 I3Y-MC-JPCF(monarchE)임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[I3Y-MC-JPCF(monarchE)]

- 고위험, 림프절 양성, 초기 병기, 호르몬 수용체 양성, 인간 표피 성장인자 수용체 2 음성, 유방암 환자에 대하여 표준 보조 내분비 요법과 병용한 아베마시클립 치료를 표준 보조 내분비 요법만 실시한 경우와 비교하는 무작위 배정, 공개, 제 3상 시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
[I3Y-MC-JPCF(monarchE)] A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer								
3상	JPCF	HR+, HER2-, 림프절 양성의 재발 고위험 eBC 환자에서 아베마시클 립+보조 ET와 보조 ET의 단독요법에 대한 유효성 비교 평가	다기관, 무작위 배정, 활성약 대조, 공개시험	무작위 배정 5637명(ITT), 최종 투여 5591명 -코호트 1 (n=5120): A군 2555명, B군 2565명 -코호트 2 (n=517): A군 253명, B군 264명	1일 2회, 경구투여 -A군: ET + 아베마 시클립 150mg, BID -B군: ET	최소 2년~ -투여 중양값 : 약 24개월 -전체 상대 용량 강도는 85.2%	1차 평가변수 • 유효성 -IDFS 주요 2차 평가변수 • 유효성 -Ki-67 index ≥20%에서 IDFS -전체 OS 2차 평가변수 • 유효성 -DRFS, QoL 등 • 안전성 -안전성 및 내약성 등	<1차 평가변수> • 유효성 -IDFS 최종 분석 시점(DCO 2020.07.08.)에서 A군에서 163건, B군에서 232건의 IDFS 사건 발생 -B군 대비 A군은 침습성 질병 발생 위험을 28.7% 감소시킴 -HR 0.713, 95% CI 0.583-0.871 (p-value =0.0009) -OS 1차 중간분석 시점(DCO 2021.04.01.)에서 A군에서 232건, B군에서 333건의 IDFS 사건 발생 -B군 대비 A군은 침습성 질병 발생 위험을 30.4% 감소시킴 -HR 0.696, 95% CI 0.588-0.823 (p-value <0.0001) <주요 2차 평가변수> • 유효성 -(Ki-67 index ≥20%에서 IDFS) IDFS 최종 분석 시점에 코호트 1의 Ki-67H 환자에서 통계적 유익성 확인(HR 0.643, p=0.0042) 전체 환자 중 Ki-67H 환자에서도 일관성 있게 시험약에 유리한 효과가 관찰됨(HR 0.691, p=0.011) -(OS) IDFS 최종 유효성 분석 시점 ITT 군의 OS 성숙도가 낮았음 (A군 55건(2.0%), B군 51건(1.8%)) -(DRF) IDFS 최종 유효성 분석

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								시점(DCO 2020.07.08.)에서 A군에서 131건, B군에서 193건의 DRF 사건 발생 -B군 대비 A군은 침습성 질병 발생 위험을 31.3% 감소시킴 -HR 0.687, 95% CI 0.551-0.858
<선정기준> -18세 이상 성인 여성(폐경 여부와 무관) 또는 남성 -HR 수용체 양성, HER2 수용체 음성, 원거리 전이 증거가 없는 환자로서 침습성(invasive) 조기 유방암(EBC) -이전에 최초 유방암에 대한 근치적 수술(definitive surgery)이 수행된 경험이 있어야 하며, 유방암 수술 시점으로부터 16개월 이내에 무작위 배정 * 부분 유방 절제술을 받은 환자의 경우, 현지 병리학자가 확인하였을 때 검체의 절제면에서 조직학적으로 침습성 종양 및/또는 유관 상피내암종(ductal carcinoma in situ [DCIS])의 요소가 없어야 함. 명확한 경계면을 얻기 위해 추가적인 종양 절제가 필요할 수 있으며, 만약 종양 절제 후 종양이 남은 경우 유방 절제술이 수행되어야 함. 다만 절제면이 LCIS 양성으로 판단되는 경우에는 추가적인 resection이 없이 등록이 가능함 * 양측 유방 모두에 암이 확인되는 경우에는 동시에 또는 6개월 이내에 각각의 암이 침습성 종양으로 확인되고 양측 유방에서 모두 HR 수용체 양성, HER2 수용체 음성이 확인된 경우 등록 가능 -림프절 양성이 확인되는 경우로서 아래 중 하나를 충족하는 환자 i) ≥ 4개의 ipsilateral(동측성) 겨드랑이 림프절 양성 또는, ii) 1-3개의 ipsilateral(동측성) 겨드랑이 림프절 양성이면서 아래 중 적어도 하나 이상을 충족하는 환자 a) modified Bloom-Richardson(MBR) grading system에 따라 적어도 8점으로 등급 3에 해당하는 경우 b) 병리학적으로 primary 침습적 종양 크기가 ≥ 5 cm (neoadjuvant 요법을 투여받은 환자의 경우 초기 종양의 이미지 사진으로서 확인) c) Ki-67 index $\geq 20\%$인 경우 -마지막 비-내분비 치료(수술, 항암 화학요법 또는 방사선 요법)을 마친 후 반드시 12주 이내에 무작위 배정 -adjuvant 요법으로서 화학 요법제를 투여받고 있는 경우 최소 21일 이상 washout 기간이 요구되며, 화학 요법제 이후 CTCAE 등급 1 이하로 회복되어야 함(급성 독성으로 인한 탈모 제외, 말초 신경병증은 등급 2 이하) -가임기 여성의 경우 혈액 검사를 통해 무작위 배정 시점 ~14일에 임신 검사 결과 음성이 확인되며 시험 기간 및 마지막 투약 이후 12주 동안 피임이 요구됨. 가임기 남성의 경우 시험 기간 및 마지막 투약 이후 12주 동안 피임 및 정자 기증 금지가 요구됨 -혈액학적 검사 결과 ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$, platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, haemoglobin ≥ 8 g/dL -간 기능 검사 결과 Total bilirubin $\leq 1.5 \times ULN$, ALT and AST $\leq 3 \times ULN$ <제외기준> -전이성 유방암 또는 림프절 음성 유방암, 염증성 유방암 환자 -이전 CDK 4/6 저해제의 투여 경험이 있는 환자 -임부 또는 수유부 -외부 reproductive 호르몬 치료(birth control, hormone replacement therapy, or megestrol acetate 등) 중 환자 -VTE 병력이 있는 경우								

단 계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								-활성 상태의 전신 감염 또는 바이러스 부하 상태 <투여방법> -아베마시클립: 50mg 캡슐제 또는 정제로 제공, 150mg을 BID 용법으로 복용 후 AEs에 따라 - 50mg 씩 감량 -용량 조절 방법은 현재 국내 용법·용량 항과 동일하게 설정됨. 50mg, BID에 내약성이 없는 경우 투여 중지함 <분석군> -Intent-to-Treat (ITT): 코호트 1 및 코호트 2에 무작위 배정된 환자를 포함 -Ki-67 High (KI67H): -코호트 1 및 코호트 2에 무작위 배정된 환자 중 Ki-67 지수 $\geq 20\%$에 해당하는 환자(2차 유효성 평가변수 분석군) -Cohort 1 Ki-67 High (C1-KI67H): 코호트 1에 무작위 배정된 환자 중 Ki-67 지수 $\geq 20\%$에 해당하는 환자(2차 유효성 평가변수 분석군) -Cohort 1 Ki-67 Low (C1-KI67L): 코호트 1에 무작위 배정된 환자 중 Ki-67 지수 $< 20\%$에 해당하는 환자(탐색적 평가변수 분석군) -Cohort 2 (C2): 코호트 2에 무작위 배정된 환자(탐색적 평가변수 분석군) <베이스라인 특성> • 전체 요약(ITT) -총 5,637명이 무작위 배정됨(1:1) -임상에 참여한 환자의 연령 중앙값은 시험군 51.0세(23-89세), 위약군 51.0세(22-86세)로 유사하였으며, 연령 범위에 따른 분포도 균등하였음 -전체 환자 중 99.4%는 여성이었으며 0.6%(총 36명, 시험군 21명, 위약군 15명)이 남성 환자였음 -한국인은 4.3%(245명) 참여하였음 -전체 중 59.6% 환자가 4개 이상의 림프절 전이가 있었으며 40.1% 환자가 1-3개의 림프절 전이가 있었음. 1-3개 림프절 전이가 있는 환자 중 1722명(전체 ITT 군 대비 30.5% 해당)이 3등급 이상 또는 종양 크기 5cm 이상에 해당하였으며, 465명(전체 ITT 군 대비 8.2%)이 Ki-67 지수 $\geq 20\%$에 해당하였음 -전반적으로 군 간 베이스라인 특성은 균일하게 분포되었음 • 약물 노출 -시험 전체에서 아베마시클립의 상대 약물 강도는 85.2%, 투여 기간 중앙값은 17개월로서 DCO(2020.07.08.) 기준 절반 이상의 환자가 투약을 유지하고 있었음(시험군 58.0%, 위약군 58.4%) -전체 환자 중 25.5%가 2년 이상 투약을 유지하였음 -시험군 중 1회 이상 용량 조절이 발생한 환자는 70.2%(1958명), 용량 감량이 발생한 환자는 42.7%(1193명)으로 1회 감량은 29.9%, 2회 감량은 12.8%에 해당하였음. 용량 증량이 발생한 환자는 0.4%(11명)로 감량이 발생한 경우, 해당 용량으로 대부분(~80%)은 투여를 지속하였음 <결론> • 1차 유효성 평가 결과(IDFS) IDFS의 위험도 약 28.7% 감소(HR=0.713, 95%CI 0.583-0.871) -IDFS의 성숙도는 IA2 시점에 성숙도가 높게 관찰되었으며, 최종 분석 시점에 더 큰 군 간 차이가 관찰됨 -Subgroup 분석 결과 전반적으로 통계적 유의성은 관찰되지 않았으나 모든 하위군 전반적으로 1차 평가변수 판정 결과를 뒷받침함. 일부 하위군에서 HR >1이 관찰되었으나 적은 레수로 인한 영향으로 판단되며

단 계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								전체적인 유효성 결과에 영향은 미치지 않을 것으로 판단됨 • 2차 유효성 평가 결과 1) (Ki-67H 군에서의 IDFS) IDFS의 위험도 약 30.9% 감소(HR=0.691, 95%CI 0.519-0.920) 2) (C1-Ki-67H 군에서의 IDFS) IDFS의 위험도 약 35.7% 감소(HR=0.643, 95%CI 0.475-0.872) 3) (DRFS) DRFS의 위험도 약 31.3% 감소(HR=0.687, 95%CI 0.551-0.858) 4) (OS) 최종 자료는 미성숙, 허가 후 최종 OS 분석 후 제출 예정 ↳ 시험군 중 이 약의 투여 중 또는 중단 30일 이내에 일어난 사망사례 중에서 사망의 원인이 된 주된 SOC는 cardiac disorder로서 개별 사망사례를 확인할 때 기저질환으로서 고혈압, 울혈성 심부전, COPD, 2형 당뇨, 흡연의 병력 등이 혼재되어 있어 적은 n 수와 함께 약물에 의한 영향으로 판단하기 어렵다고 판단됨 * OS 1차 중간분석 시점(DCO 2021.04.01.) (ITT군) 총 186건(3.3%)의 사망 사건 발생(시험군 96건(3.4%), 대조군 90건(3.2%)), HR 1.091 (95% CI 0.818-1.455). IDFS 최종 분석 시점(DCO 2020.07.08.)의 결과 경향과 유의적인 차이는 관찰되지 않았음. 시험군 71명(2.5%)과 대조군 75명(2.7%)은 시험 질환으로 사망하였으며, 시험군 15명(0.5%)과 대조군 10명(0.4%)은 이상반응으로 인해 또는 시험 투약 30일 이내 발생함 • 탐색적 평가 결과 1) (C1-Ki-67L 군에서의 IDFS) IDFS의 위험도 약 31.5% 감소(HR=0.685, 95%CI 0.475-0.872, p=0.0472) ↳ 림프절 ≥4개 이상인 환자에서 약물 효과는 Ki-67 index가 낮은 상태에서도 군 간 효과 차이가 관찰됨 2) (C2 군에서의 IDFS) IDFS의 위험도 감소 경향 없음(n 수가 적음) 3) (Health Outcomes/QoL Analyses) -시험대상자의 대부분이 무작위 배정 시점 질병이 없는 상태로서, 임상시험의 종료까지 대부분의 환자에서 재발이 관찰되지 않음에 따라 동 약물의 OoL 차이는 관찰되지 않음 • 안전성 평가 -모든 등급 또는 3등급 이상의 AEs는 대조군 대비 시험군에서 높게 관찰됨 -AEs를 SOC에 따라 분류할 때 모든 등급의 AEs가 가장 높게 관찰된 SOC는 GI 장애였으며, 대조군(31.4%) 대비 시험군(89.4%)에서 58.0% 높게 관찰됨. GI 장애 중 가장 높은 빈도로 관찰된 이상반응은 설사(82.6% vs 7.8%)임 -시험군 중 가장 높은 등급의 AEs 중 빈번하게 보고(>2.0%)된 이상반응은 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 설사, 림프구 감소증 및 피로였음 -빈번하게 보고된 AEs는 아래와 같음. 대조군에서 높게 관찰된 AEs는 Arthralgia(관절통)와 Hot flush임 -SOC에 따라 B군 대비 A군에서 빈번하게(≥10% 차이) 보고된 AEs는 다음과 같음 1) GI disorders: 설사 (82.6% vs 7.8%), 복통 (34.4% vs 9.0%), 오심 (28.5% vs 8.3%), 구토 (16.7% vs 4.4%), 변비 (10.9% vs 5.5%), 소화불량 (7.6% vs 2.4%), 구내염 (5.9% vs 1.1%) 2) Blood and lymphatic disorders: 호중구 감소증 (45.2% vs 5.2%), 백혈구 감소증 (37.2% vs 6.3%), 빈혈 (23.5% vs 3.4%), 림프구 감소증 (13.5% vs 3.4%), 혈소판 감소증 (12.6% vs 1.6%) 3) General disorders and administration: 피로 (39.2% vs 16.6%), 발열 (9.1% vs 4.4%), 말초 부종 (6.6% vs 4.0%), influenza like illness (5.2% vs 4.2%)

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
								4) Infections and infestations: 상부 호흡기 감염 (10.5% vs 8.1%), 요로감염 (11.0% vs 6.8%), 비인두염 (8.7% vs 7.0%), influenza (4.3% vs 3.9%) 5) Skin and subcutaneous disorders: 발진 (10.3% vs 4.0%), 소양증 (8.1% vs 4.2%), 탈모 (10.0% vs 2.2%) 6) Nervous system disorders: 두통 (17.9% vs 13.8%), 어지러움증 (10.3% vs 6.2%), 미각이상 (3.8% vs 0.3%) 7) Investigations: ALT 증가 (10.4% vs 4.9%), AST 증가 (10.1% vs 4.3%), 혈중 크레아티닌 증가 (10.3% vs 0.7%), 혈중 ALP 증가 (3.4% vs 2.0%) 8) Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: 기침 (12.8% vs 7.4%), 호흡곤란 (5.4% vs 3.1%) 9) Metabolism and nutrition disorders: 식욕 감퇴 (11.5% vs 2.2%), 저칼륨혈증 (4.0% vs 0.9%) 10) Eye disorders: lacrimation increased (5.2% vs 0.3%), dry eye (2.8% vs 1.1%), vision blurred (1.8% vs 1.0%), cataract (0.8% vs 0.4%) -빈번하게(>2.0%) 보고된 3등급 이상의 AEs는 호중구 감소증, 백혈구 감소증, 설사, 림프구 감소증, 피로 순서임 -SAEs는 대조군(7.8%) 대비 시험군(13.3%)에서 높게 관찰되었으며, SAEs의 원인 중 가장 빈번한 것은 감염 및 GI. 시험군에서 가장 빈번한 SAEs는 VTE(33명, 1.2%)과 폐렴(25명, 0.9%) -AEs에 의한 투여 중단인 경우 시험군 481명(17.2%), 대조군 23명(0.8%). 시험군에서 가장 높은 빈도로 투여 중단인 원인이 된 AEs는 설사(141명, 5.1%), 피로(53명, 1.9%), 호중구 감소증(26명, 0.9%), VTE(13명, 0.5%), ILD/pneumonitis(19명, 0.7%), Elevated transaminases(22명, 0.8%) 등 -특별 관심 대상 이상반응 1) neutropenia: 호중구 감소 및 호중구 감소증 모두 시험군에서 높게 관찰되었음. 최초로 3등급 이상의 호중구 감소증이 관찰된 시간까지의 중앙값은 1달 이내로서 프로토콜에 따른 용량 조절로 잘 관리되었음. AEs가 발생한 환자의 대부분은 시험약의 투약을 지속하였음 2) infections: 모든 등급(시험군 47.7%, 대조군 36.4%) 및 3등급 이상(시험군 4.7%, 대조군 2.6%) AEs 모두 대조군 대비 시험군에서 높게 관찰됨. 가장 빈번하게(>5%) 보고된 PT는 상부 호흡기관 감염 (10.5% vs 8.1%), 요로감염 (11.0% vs 6.8%), 비인두염 (8.7% vs 7.0%)이었으나 대부분은 낮은 등급이었음 3) diarrhea: 시험군의 대다수의 환자(2304명, 82.6%)에서 설사 AEs가 관찰되었으나 대부분은 낮은 등급(등급 1: 44.8%, 등급 2: 30.1%, 등급 3 이상: 7.7%)이었음. 시험군에서 AEs 발생까지 중앙값은 8일로 등급 2와 등급 3의 AEs는 약 6일과 5일간 유지됨. 등급 2 및 3의 최초 사건은 초기 3개월 이내에 발생하며 빠르게 감소하지만 등급 1의 사건은 급격한 상승이 없이 이후 2년간 30% 정도가 남아서 지속됨. 전체 2304명 중 1580명(68.6%) 환자는 용량 조절 및 중지의 필요가 없었으며, 472명(20.5%)이 1회 이상의 용량 감량, 528명(22.9%)이 1회 이상의 투약 중지를 경험함. 140명(6.1%)은 투약을 중단하였으며, 22명은 등급 3이었음 4) hepatic events: 시험 기간 동안 약물에 의한 간 손상은 보고되지 않았음. 시험군 중 356명(12.8%)이 트랜스아미네이즈 증가, 87명(3.1%)은 3등급 이상이었음. 13명의 환자는 3등급 이상 사건의 재발을 경험함. SAEs는 시험군 중 11명(0.4%)에서 관찰되었음. 3등급 이상의 사건까지의 중앙값은 약 3개월이며, 6개월의 투약 후 3등급 이상의 사건 발생은 매우 드물었으며(0.5% 이하) 대조군과 유사한 수준이었음. 전반적으로 가역적이었으며 프로토콜에 따른 용량 조절로 인해 잘 조절되었음 5) VTEs: 시험군 중 67명(2.4%), 대조군 중 16명(0.6%)에서 보고되었음. 3등급 이상 사건은 시험군 37명(1.3%), 대조군 7명(0.3%)임. 대조군에서 1건의 치명적인 PE(폐 색전증)가 있었으며 시험군에서는 보고되지 않음. 전반적으로 높은 PE 사건의 발생과 등급 3/4의 VTE는 BMI와 비례하는 것으로 관찰됨 6) ILD/pneumonitis: 가장 빈번하게 보고된 PT는 pneumonitis로 시험군 43명(1.5%)와 대조군 10명(0.4%)에서 보고됨. 대부분은 저등급으로 3등급 이상은 시험군 11명(0.4%), 대조군 1명(<0.1%)이었음. 첫 사건 발생까지의 중앙값은 시험군 190.0일, 대조군 158.0일이었으며, 3등급 이상의 경우 시험군 131.0일, 대조군 72.0일이었음

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
		-하위군 분석 결과, 소수로 인해 통계적 의미를 확인하기 어려우나 남성에서 유의적인 AEs 변화는 관찰되지 않음						

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 임상시험 중 [I3Y-MC-JPCF(monarchE)]은 HR+, HER2-, 림프절 양성의 재발 고위험 조기 유방암(eBC) 환자에서 아베마시클립+보조 ET 병용과 보조 ET의 단독요법에 대한 유효성 및 안전성을 비교한 임상 3상 시험임
- 제출된 자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수로서 아베마시클립은 대조군 대비 통계적으로 유의한 개선을 보였으며, 다양한 2차 유효성 평가변수 결과에서도 임상적으로 의미 있고 통계적으로 유의하게 개선되는 치료 유익성이 확인됨
- 동 임상시험에서 확인된 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 아베마시클립의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인되며 새롭게 발견된 안전성 이슈는 관찰되지 않음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA, 유럽 EMA 품목허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사 작용기전 등)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국틸리(유)	(변경)허가일	2022.11.18.
제품명	버제니오정50밀리그램(아베마시클립) 버제니오정100밀리그램(아베마시클립) 버제니오정150밀리그램(아베마시클립) 버제니오정200밀리그램(아베마시클립)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	RMP V7.1 (2022.11.17.)
주성분 및 함량	이 약 1정(144.2mg) 중 아베마시클립(별규) 50.0mg 이 약 1정(291.2mg) 중 아베마시클립(별규) 100.0mg 이 약 1정(432.6mg) 중 아베마시클립(별규) 150.0mg 이 약 1정(291.2mg) 중 아베마시클립(별규) 100.0mg		
효능·효과 (추가)	조기 유방암 호르몬 수용체(hormone receptor, HR) 양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 음성, 림프절 양성의 재발 위험이 높은 조기 유방암이 있는 성인 환자의 보조 치료로서 내분비 요법과 병용 폐경 전 또는 폐경 이행기 여성에서, 아로마타제 억제제 내분비 요법은 황체형성호르몬분비호르몬(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 작용제와 병용해야 한다. 진행성 또는 전이성 유방암 - 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 - 내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료에 풀베스트란트와 병용		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
·간질성 폐질환 및/또는 간질성 폐렴	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 설명서 ·전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·생식 및 발달 독성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 설명서
3. 중요한 부족정보		
·중증 신장애 환자에 대한 노출 및 안전성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사	·첨부문서

끝.