

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2023.06.29.	접수번호	20230114209 20230114204
신청구분	신약		
신청인 (회사명)	한국아스트라제네카(주)		
제품명	티루캡 정 200밀리그램(카피바설텁) 티루캡 정 160밀리그램(카피바설텁)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	카피바설텁(DMF 등록번호 : 수248-20-ND)		
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 수입	<input checked="" type="checkbox"/> 전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	필름코팅정 (160mg) 1정(416mg) 중 카피바설텁 160mg (200mg) 1정(519mg) 중 카피바설텁 200mg		
최종 허가 사항	허가일자	2024.04.29.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	제조원	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
국외 허가현황	미국허가(2023.11.16.), 일본허가(2024.3.26.)		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김남윤, 이근아, 김영주, 김상봉, 김유미
심사부서	신속심사과(혁신제품심사팀) 의약품안전평가과	심사담당자	(안유, 기시) 김지예, 김지현, 정주연, 박재현, 김영립, 박윤주 (위해성) 김보라, 박선임, 최희정
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	고은지, 정수경, 김정연

* 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, 사람상피세포성장인자수용체2 (HER2) 음성이고, 한 가지 이상의 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 있는 성인의 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비 요법 중 또는 이후 진행되거나 보조요법 완료 후 12개월 이내 재발된 경우 풀베스트란트와의 병용투여

○ 용법·용량

1. 환자 선택

이 약을 투여하는 경우 치료 시작 전에 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 여부가 확인되어야 한다. 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 한 가지 이상의 PIK3CA/AKT1/PTEN 유전자 변이가 양성임을 확인하여야 하며, 보다 정확한 진단을 위해서는 임상시험 시 사용된 진단방법(FoundationOne®CDx next generation sequencing)을 사용하여 분석하는 것이 권장된다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 항의 3. 일반적 주의'를 참고한다.

2. 이 약을 투여하기 전에 권장되는 검사

이 약 투여 전 공복혈당(FG) 및 당화혈색소(Hb1AC)를 평가하고, 치료 중 일정한 간격으로 실시한다(사용상의 주의사항 중 '3. 일반적 주의' 참조).

3. 권장 용량 및 투여방법

이 약의 권장용량으로 400 mg (200 mg정 2정)을 1일 2회 (약 12시간 간격) 식사와 관계 없이 4일 동안 복용한 후 3일간 휴약한다(표 1 참조). 이 약은 매일 일정한 시간에 복용해야 한다. 이 약의 투여는 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 발생하기 전까지 지속되어야 한다.

표1 매주의 이 약 투여 일정

	제 1 일	제 2 일	제 3 일	제 4 일	제 5 일*	제 6 일*	제 7 일*
아침	2 x 200 mg						
저녁	2 x 200 mg	2 x 200mg	2 x 200 mg	2 x 200mg			

* 제5, 6, 7일에는 투여하지 않음

이 약은 물과 함께 통째로 삼켜야 하며, 씹거나 부수거나 녹이거나 분할해서는 안 된다. 만약 이 약이 깨져 있거나 균열이 있거나 온전한 상태로 있지 않다면, 복용해서는 안 된다.

만약 이 약의 복용을 잊은 경우, 평소 복용하는 시간으로부터 4시간 이내에 복용할 수 있다. 4시간을 초과한 후에는 복용을 건너뛰고 이 약의 그 다음 복용을 평소 시간에 복용해야 한다.

만약 환자가 토한 경우, 추가 용량을 복용해서는 안되고 이 약의 그 다음 복용을 평소 시간에 복용해야 한다.

이 약과 병용하는 풀베스트란트의 권장용량은 500 mg를 1일, 15일차 및 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한 달에 한 번 투여한다.

폐경전/폐경이행기 (peri-menopausal) 여성의 경우, 이 약과 풀베스트란트 병용투여시 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제와 함께 투여하여야 한다. 보다 자세한 정보는 풀베스트란트의 허가사항을 참조한다.

남성의 경우, 최신 임상지침에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제 투여를 고려한다.

용량 조절

이 약의 이상반응을 관리하기 위해 일시중지될 수 있으며 용량 감량이 고려될 수 있다. 용량 감량이 고려되는 경우, 용량 감량 지침은 표 2와 같다. 이 약의 용량은 최대 2회까지 감량될 수 있다. 환자가 두 번째 감량 용량을 견디지 못할 경우 이 약 투여를 영구적으로 중단한다. 특정 이상반응에 대한 용량 조절 지침은 표 3~5와 같다.

표2 이상반응에 대한 이 약의 용량 감량 지침

이 약	용량 및 일정	정제의 개수 및 함량
시작 용량	400 mg 1일 2회 4일 동안 투여 후 3일 투여 휴약	200 mg정 2정
첫 번째 용량 감량	320 mg 1일 2회 4일 동안 투여 후 3일 투여 휴약	160 mg정 2정
두 번째 용량 감량	200 mg 1일 2회 4일 동안 투여 후 3일 투여 휴약	200 mg정 1정

고혈당증

당뇨 치료제를 선택할 때 당뇨전문의/내분비전문의와 상담을 고려한다. 이 약을 투여하지 않는 날에 당뇨 치료제 투여에 따른 저혈당 가능성이 고려되어야 한다.

표3 고혈당증에 대한 이 약의 권장 용량 조절

CTCAE 등급 ^a 및 이 약 투여전 공복혈당 (FG) ^b 수치	용량조절 권장사항 ^c
1등급 > ULN-160 mg/dL 또는 > ULN-8.9 mmol/L 또는 HbA1C > 7%	이 약의 용량 조절이 필요하지 않다. 경구 당뇨 치료의 시작 또는 강화를 고려한다.
2등급 > 160-250 mg/dL 또는 > 8.9-13.9 mmol/L	이 약의 용량 조절 없이 경구 당뇨 치료를 시작하거나 강화한다. 만약 치료에 따라 FG가 ≤ 160 mg/dL (또는 ≤ 8.9 mmol/L)로 감소하지 않는다면, FG 수치가 ≤ 160 mg/dL (또는 ≤ 8.9 mmol/L)로 감소할 때까지 최대 28일 동안 이

	약을 일시중지한다. 만약 28일 이내에 $\leq 160 \text{ mg/dL}$ (또는 $\leq 8.9 \text{ mmol/L}$)로 개선되면, 동일한 용량 수준으로 이 약을 재개하고, 시작했거나 강화된 당뇨 치료를 유지한다. 만약 28일 이후에 $\leq 160 \text{ mg/dL}$ (또는 $\leq 8.9 \text{ mmol/L}$)로 개선되는 경우, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개하고 시작했거나 강화된 당뇨 치료를 유지한다.
3등급 $> 250-500 \text{ mg/dL}$ 또는 $> 13.9-27.8 \text{ mmol/L}$	FG $\leq 160 \text{ mg/dl}$ (또는 $\leq 8.9 \text{ mmol/L}$)로 감소할 때 까지 이 약을 중단하고 당뇨전문의/내분비전문의와 상담한다. 경구 당뇨 치료를 시작하거나 강화한다. 임상적으로 필요한 대로 인슐린과 같은 추가적 당뇨 치료제를 고려한다. 정맥 수분공급을 고려하고 최신 가이드라인에 따라 적절한 임상적 관리를 제공한다. 만약 28일 이내에 FG가 $\leq 160 \text{ mg/dL}$ (또는 $\leq 8.9 \text{ mmol/L}$)로 감소한다면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약을 재개하고, 시작했거나 강화된 당뇨 치료를 유지한다. 만약 28일 이후에 적절한 치료에도 FG가 $\leq 160 \text{ mg/dl}$ (또는 $\leq 8.9 \text{ mmol/L}$)로 감소하지 않는다면, 이 약을 영구적으로 중단한다.
4등급 $> 500 \text{ mg/dL}$ 또는 $> 27.8 \text{ mmol/L}$ 또는 어떤 공복혈당수치라도 고혈당증으로 인한 생명을 위협하는 후유증 발생시	이 약을 중단하고 당뇨전문의/내분비전문의와 상담한다. 적절한 당뇨 치료를 시작하거나 강화한다. 인슐린 (임상적으로 필요한 용량 및 기간), 정맥 수분공급을 고려하고 최신 가이드라인에 따라 적절한 임상적 관리를 제공한다. 만약 FG가 24시간 이내에 $\leq 500 \text{ mg/dl}$ (또는 $\leq 27.8 \text{ mmol/l}$)로 감소한다면, 그 후 이 표의 관련된 등급에 대한 지침을 따른다. 만약 고혈당증으로 인한 생명을 위협하는 후유증 발생시 또는 24시간 이후에 FG가 $> 500 \text{ mg/dl}$ (또는 $> 27.8 \text{ mmol/l}$)로 확인된다면, 이 약을 영구적으로 중단한다.

^a 미국 국립암연구소(National Cancer Institute, NCI) 이상반응 공통용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 5.0에 따른 등급 평가.

^b HbA1C 증가에 대한 고려도 함께 이루어져야 한다.

^c 고당혈증 및 기타 대사 파라미터의 모니터링에 대한 추가적인 권장사항은 사용상의 주의 사항 '3. 일반적 주의사항'을 참조한다.

설사

재발성 설사가 있는 환자의 경우 이차적 예방을 고려한다.

표4 설사에 대한 이 약의 권장 용량 조절

CTCAE 등급 ^a	권장사항
1등급	이 약의 용량 조절이 필요하지 않다. 적절한 지사제 요법을 시작하고, 지지적 치료를 극대화하고, 임상적으로 필요한 대로 모니터링한다.

2등급	<p>이 약을 ≤ 1등급으로 회복될 때까지 일시중지한다.</p> <p>적절한 지사제 치료를 시작하거나 강화하고 임상적으로 필요한 대로 모니터링한다.</p> <p>만약 증상이 28일 이내에 개선될 경우 임상적으로 필요한 대로 동일한 용량 또는 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약을 재개한다.</p> <p>만약 증상이 28일 이내에 개선되지 않으면 임상적으로 필요한 대로 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약을 재개한다.</p> <p>만약 2등급 설사가 지속되거나 재발한다면, 적절한 약물 요법을 유지하고 임상적으로 필요한 대로 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.</p>
3등급	<p>이 약을 ≤ 1등급으로 회복될 때까지 일시중지한다.</p> <p>적절한 지사제 치료를 시작하거나 강화하고 임상적으로 필요한 대로 모니터링한다.</p> <p>만약 증상이 28일 이내에 ≤ 1등급으로 개선되면 임상적으로 필요한 대로 동일 용량 또는 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약을 재개한다.</p> <p>만약 증상이 28일 이내에 ≤ 1등급으로 개선되지 않으면 이 약을 영구적으로 중단한다.</p>
4등급	이 약을 영구적으로 중단한다.

^a NCI CTCAE 버전 5.0에 따른 등급 평가.

발진 및 기타 피부 이상반응

모든 등급의 피부 이상반응에 대해 중증도와 상관없이 피부과전문의와 상담을 고려한다. 지속성 발진 및/또는 3등급 발진이 있는 환자의 경우, 경구용 항히스타민제 및/또는 외용 스테로이드제를 계속 투여함으로써 이차적 예방을 고려한다.

표5 발진 및 기타 피부 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량 조절

CTCAE 등급 ^a	권장사항
1등급	<p>이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.</p> <p>피부연화제 사용을 시작하고 증상을 관리하기 위해 임상적으로 필요한 대로 진정 작용이 없는 경구 항히스타민 치료를 추가하는 것을 고려한다.</p>
2등급	<p>이 약을 ≤ 1등급으로 회복될 때까지 일시중지한다.</p> <p>외용 스테로이드 치료를 시작하거나 강화하고 진정 작용이 없는 경구 항히스타민제를 고려한다.</p> <p>발진이 임상적으로 견딜 수 있는 정도가 되면 동일한 용량 수준으로 재개한다.</p> <p>만약 증상이 지속되거나 재발한다면, 임상적으로 필요한 대로 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약을 감량한다.</p>
3등급	<p>이 약을 ≤ 1등급으로 회복될 때까지 일시중지한다.</p> <p>높은 함량의 외용 스테로이드제, 진정 작용이 없는 경구 항히스타민제 및/또는 전신 스테로이드제로 적절한 피부과적 치료를 시작한다.</p> <p>만약 증상이 28일 이내에 ≤ 1등급으로 개선되면, 동일한 용량 수준으로 이 약을 재개한다.</p> <p>만약 증상이 28일 이내에 ≤ 1등급으로 개선되지 않는다면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약을 재개한다.</p> <p>3등급의 발진이 재발한 환자의 경우, 이 약을 영구적으로 중단한다.</p>
4등급	이 약을 영구적으로 중단한다.

^a NCI CTCAE 버전 5.0에 따른 등급 평가.

기타 이상반응

표6 기타 이상반응(고혈당증, 설사 및 피부 이상반응 제외)에 대한 용량 조절 및 관리

CTCAE 등급 ^a	권장사항
1등급	이 약의 용량 조절이 필요하지 않으며, 적절한 약물 요법을 시작하고 임상적으로 필요한 대로 모니터링한다.
2등급	증상이 ≤ 1등급으로 개선될 때까지 이 약을 일시중지한다. 동일한 용량으로 이 약을 재개한다.
3등급	증상이 ≤ 1등급으로 개선될 때까지 이 약을 일시중지한다. 만약 증상이 28일 이내에 개선되면, 이 약을 동일한 용량으로 재개한다. 만일 증상이 28일 이내에 개선되지 않으면 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약을 재개한다.
4등급	이 약을 영구적으로 중단한다

^a CTCAE 버전 5.0에 따른 등급 평가

강력한 또는 중등도 CYP3A 억제제와의 병용 투여

강력한 또는 중등도 CYP3A 억제제와 병용 투여를 피할 수 없을 때, 이 약의 용량은 320 mg 1일 2회 (총 1일 용량 640 mg과 동등)로 감량해야 한다(사용상의 주의사항 4. 상호작용 참조). 강력한 또는 중등도 CYP3A 억제제를 중단한 후(억제제 반감기의 3~5배 시간 후)에는 이 약의 용량을 CYP3A 억제제 병용 개시 전 투여하던 용량으로 재개한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효성분이나 첨가제에 대해 이전에 중증 과민증이 있는 환자.

2. 이상반응

1) 안전성 프로파일의 전반적인 요약

이 약의 안전성 프로파일은 3상, 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(CAPItello-291)에서 이 약 또는 위약과 풀베스트란트를 투여 받은 HR 양성, HER2 음성인 진행성 또는 전 이성 유방암 환자 705명의 자료를 대상으로 평가되었다.

시험대상자는 풀베스트란트와 병용하여 이 약(n=355) 400mg 또는 위약(n=350)을 1일 2회, 4일 동안 경구투여한 후 3일간 휴약하였다. 풀베스트란트 500mg은 1주기 1일 및 15일에, 이후 치료 각 28일 주기 중 1일째에 근육주사로 투여하였다. 이 약과 풀베스트란트에 대한 노출기간 중앙값은 5.4개월이었으며 위약과 풀베스트란트 투여군에서는 3.6개월이었다. 카피바실립과 풀베스트란트 투여군 355명의 52%는 6개월 이상 노출되었고 27%는 12개월 이상 노출되었다.

가장 흔한 이상반응 ($\geq 20\%$ 의 빈도로 보고)은 설사 (72.4%), 발진 (40.3%), 오심 (34.6%), 피로 (20.8%) 및 구토 (20.6%)였다. 가장 흔한 CTCAE 3 또는 4등급 이상반응 ($\geq 2\%$ 의 빈도로 보고)은 발진 (12.4%), 설사 (9.3%), 고혈당증 (2.3%), 빈혈 (2.0%) 및 구내염 (2.0%)이었다.

이 약과 풀베스트란트를 투여 받은 환자 23명 (6.5%)에서 중대한 이상반응 (SAR)이 나타났다. 이 약과 풀베스트란트를 투여 받은 환자의 ≥ 1%에서 보고된 중대한 이상반응은 발진 8건 (2.3%), 설사 6건 (1.7%) 및 구토 4건 (1.1%)을 포함했다.

이상반응으로 인한 용량 감량이 62명 (17.5%)의 환자에서 보고되었다. 이 약의 용량 감량으로 이어진 가장 흔한 이상반응 ($\geq 2\%$ 의 빈도로 보고)은 설사 28건 (7.9%)와 발진 16건 (4.5%)이었다.

이상반응으로 인한 치료 중단이 33명 (9.3%)의 환자에서 발생했다. 치료 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응 ($\geq 2\%$ 의 빈도로 보고)은 발진 16건 (4.5%), 설사 7건 (2.0%) 및 구토 7건 (2.0%) 이었다.

2) 약물이상반응

약물이상반응 (ADR)은 MedDRA 기관계 대분류 (SOC)에 따라 나열된다. 각 SOC 내에서, 대표 용어는 빈도 감소 순으로 그리고 나서 중대성 감소 순으로 나열된다. 이상반응의 발생 빈도는 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$) 그리고 빈도 불명 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)으로 정의된다.

표 7 약물이상반응

MedDRA SOC	MedDRA 용어	모든 등급 (%)	3 또는 4등급 (%)
감염 및 기생충 감염	요로 감염 ¹	매우 흔하게 48 (13.5)	6 (1.7)
혈액 및 림프계 장애	빈혈	매우 흔하게 37 (10.4)	7 (2.0)
면역계 장애	과민성 ²	흔하지 않게 3 (0.8)	0
대사 및 영양 장애	고혈당증 ³	매우 흔하게 60 (16.9)	8 (2.3)
	식욕 감소	매우 흔하게 59 (16.6)	1 (0.3)
신경계 장애	미각 이상	흔하게 21 (5.9)	0
위장관 장애	설사 ⁴	매우 흔하게 257 (72.4)	33 (9.3)
	오심	매우 흔하게 123 (34.6)	3 (0.8)
	구토	매우 흔하게 73 (20.6)	6 (1.7)
	구내염 ⁵	매우 흔하게 61 (17.2)	7 (2.0)
	소화 불량	흔하게 18 (5.1)	0
피부 및 피하조직 장애	발진 ⁶	매우 흔하게	44 (12.4)

		143 (40.3)	
	소양증	매우 흔하게 44 (12.4)	2 (0.6)
	건성 피부	흔하게 25 (7.0)	0
	다형성 홍반	흔하게 6 (1.7)	3 (0.8)
	약물 발진	흔하게 4 (1.1)	4 (1.1)
	피부염	흔하지 않게 3 (0.8)	0
	전신 탈락 피부염	흔하지 않게 2 (0.6)	2 (0.6)
	독성 피부 발진	흔하지 않게 1 (0.3)	0
전신 장애 및 투여 부위 병태	파로	매우 흔하게 74 (20.8)	2 (0.6)
	점막 염증	흔하게 11 (3.1)	1 (0.3)
임상 검사	혈액 크레아티닌 증가	흔하게 16 (4.5)	1 (0.3)
	당화 혈색소 증가	흔하게 5 (1.4)	0

¹ 요로감염은 요로감염 및 방광염을 포함한다.

² 과민성은 과민성 및 약물 과민성을 포함한다.

³ 고혈당증은 고혈당증 및 혈당 증가를 포함한다.

⁴ 설사는 설사 및 배변 잦음을 포함한다.

⁵ 구내염은 구내염, 아프타성 궤양 및 입 궤양 형성을 포함한다.

⁶ 발진은 홍반, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진 및 소양성 발진을 포함한다.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

① 고혈당증

등급을 불문한 고혈당증이 환자 60명 (16.9%)에게 발생했고 3 또는 4등급은 이 약을 투여 받은 환자 8명(2.3%)에게 발생했다. 임상시험에서, 고혈당증으로 인해 환자 2명 (0.6%)에게 용량 감량이 필요했고, 환자 1명(0.3%)이 치료를 중단했다. 고혈당증이 있었던 환자 60명 중, 환자 28명(46.7%)이 고혈당증 치료제 [환자 18명(30%)에서 메트포르민, 10명(16.7%)에서 인슐린 포함]를 이용하여 치료받았다.

② 설사

이 약을 투여 받은 환자 257명 (72.4%)에게 설사가 발생했다. 3 및/또는 4등급 설사가 환자 33명 (9.3%)에게 발생했다. 설사로 인해 환자 28명 (7.9%)에게 용량 감량이 필요했고, 환자 7명(2.0%)이 이 약을 중단했다. 설사가 있었던 환자 257명 중에서, 59% (151/257)의

환자에게 설사 증상을 관리하기 위해 지사제가 필요했다.

③ 발진

발진 (홍반, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진 및 소양성 발진 포함)이 환자 143명 (40.3%)에서 보고되었다. 카피바설크를 투여 받은 환자 중 44명 (12.4%)에게 3 및/또는 4등급이 발생했다. 발진으로 인해 환자 16명 (4.5%)에게 용량 감량이 필요했고, 환자 16명 (4.5%)이 이 약을 중단했다. 발진이 있었던 135명의 환자 중 68%(92/135)가 코르티코스테로이드 치료가 필요했다. 이를 중 47%(64/135)는 국소 코르티코스테로이드로 치료를 받았고 21%(28/135)는 전신 코르티코스테로이드로 치료를 받았다.

3. 일반적 주의

1) 이 약은 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 있는 환자에서만 치료적 이익을 보였으므로, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 양성인 유방암의 진단이 필요하다. 임상시험(CAPitello-291)에서는 PIK3CA/AKT1/PTEN 유전자 변이 양성 유방암을 진단하기 위해, FoundationOne®CDx next generation sequencing을 사용하여 대부분 FFPE 종양 검체로 확인하였다.

2) 고혈당증

이 약으로 치료받은 환자에게서 케톤산증과 관련된 중증 고혈당증이 발생했다. 제1형 당뇨병이나 인슐린이 필요한 당뇨병 환자에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 인슐린 의존성 당뇨병 환자는 CAPitello-291에서 제외되었다.

이 약을 투여하기 전 공복 혈당(FG)과 당화혈색소(HbA1C)를 측정하고 혈당 수치를 최적화 시킨다. 이 약 치료를 시작하기 전, 환자들에게 이 약의 고혈당증 유발 가능성과 만약 고혈당증 증상 (예, 과도한 갈증, 평소보다 잦은 배뇨 또는 평소보다 많은 소변량, 체중 감소와 함께 식욕 증가)이 발생한다면 즉시 담당 의료 전문가에게 연락할 것을 알린다. 환자는 카피바설크으로 치료받기 전과 치료 기간 동안 규칙적인 간격으로 공복 혈당 (FG) 수치와 HbA1C에 대한 검사를 받아야 한다. FG 검사는 이 약의 정기적인 투여 전에 실시되어야 한다. 치료 첫 번째 달에는 적어도 2주마다, 두 번째 달부터는 적어도 1개월마다 FG를 검사하고 3개월마다 HbA1C를 검사할 것이 권장된다. 이 약을 투여하는 동안 당뇨병 병력이 있는 환자, 이전 당뇨병 병력이 없으면서 고혈당증의 위험인자, 즉 비만(BMI \geq 30), 공복 혈당 수치가 160 mg/dl (ULN-8.9 mmol/L) 이상으로 증가, HbA1C가 정상 범위의 상한치 또는 그 이상, 전신 코르티코스테로이드의 투여, 또는 병발성 감염이 있는 환자의 경우, 더 빈번한 FG 모니터링이 필요하다. 이러한 환자들의 경우, FG에 추가로 HbA1C, 케톤 (가급적 혈중) 및 기타 대사 파라미터 (필요한 대로)의 모니터링이 권장된다.

이 약 치료를 시작한 후 고혈당증이 발생한 경우, FG를 임상적으로 필요한 대로 모니터링하고, FG가 정상 수준으로 감소될 때까지는 일주일에 최소 2회 모니터링한다. 당뇨 치료제를 투여하는 동안 8주 동안은 최소 주1회 이상 지속적으로 FG를 모니터링하고, 이후에는 2주에 한번, 그리고 임상적으로 필요한 대로 실시한다. 고혈당증 치료와 생활 방식 변경에

대한 환자 관리에 전문성 있는 의료 전문가와 상담할 것을 고려한다.

고혈당증의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시중지, 감량 또는 영구적으로 중단할 수 있다 (용법·용량 표 3 참조).

인슐린을 필요로 하는 제1형 및 제2형 당뇨병 환자들은 시험에서 제외되었기 때문에 이 환자들에 대한 이 약의 안전성은 연구된 바 없다. 당뇨병 이력이 있는 환자는 강화된 당뇨 치료가 필요할 수 있으며 면밀히 모니터링되어야 한다.

3) 설사

탈수와 연관된 중증 설사가 이 약을 투여한 환자에서 발생하였다.

설사가 이 약으로 치료받은 환자에서 빈번하게 보고되었다 (2. 이상반응 참조).

환자에게 설사의 증상 및 징후가 있는지 모니터링한다. 환자에게 이 약을 복용하는 동안 설사 증상이 발생하는 경우 처음 설사 징후가 나타났을 때 수분 섭취를 늘리고 지사제 치료를 시작하라고 조언한다.

설사의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시중지, 감량 또는 영구적으로 중단할 수 있다 (용법·용량 표 4 참조).

4) 발진 및 기타 피부 이상반응

이 약을 투여받은 환자에게서 다행성 흉반(EM), 손바닥-발바닥 적혈구감각이상, 호산구 증가증 및 전신 증상을 동반한 약물 반응(DRESS)을 포함하는, 심각할 수 있는 피부 이상반응이 보고되었다 (2. 이상반응 참조).

피부 이상반응의 징후와 증상이 있는지 환자를 모니터링한다. 피부과 전문의와의 조기 상담이 권장된다. 피부 이상반응의 중증도에 따라 이 약의 투여가 일시중지, 감량 또는 영구적으로 중단될 수 있다 (용법·용량 표 5 참조).

5) 배아-태아 독성

동물 연구 결과와 작용 기전을 토대로 볼 때, 이 약을 임신한 여성에게 투여하면 태아에 해를 끼칠 수 있다 [12. 전문가를 위한 정보 중 1) 약리작용 참조]. 동물 생식독성시험에서, 기관 형성 기간 동안 임신한 랫들에게 카피바설립을 경구 투여하면 배·태자 사망률을 포함한 유해한 발달 결과가 발생하고, 권장 복용량인 400mg 하루 두 번 투여시 모체 노출 (AUC)의 0.7배에서 태아 체중이 감소했다. 임산부와 가임 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 조언한다. 가임 여성에게 이 약 치료 기간과 마지막 투여 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다. 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자에게 이 약 치료 기간과 마지막 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다 [특정 집단에서의 사용(5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여 항 참조) . 이 약은 풀베스트란트와 함께 사용된다. 임신 및 피임 정보는 풀베스트란트의 허가사항을 참조한다.

6) 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향이 없다. 그러나 카피바설립으로 치료받는 동

안 피로가 보고되었고 이 증상을 경험하는 환자들에게 운전이나 기계를 조작할 때 주의를 기울이라고 조언해야 한다.

4. 상호작용

약물-약물 임상적 상호작용의 기전 및 연구 결과는 12. 3) 약동학적 정보에 기술되어 있다.

표8. 카피바설립에 영향을 주는 다른 약물의 약물 상호작용

강력한 CYP3A 억제제 ^a	
임상적 영향	카피바설립은 CYP3A의 기질이다. 강력한 CYP3A 억제제와의 병용은 카피바설립 농도를 증가시키고, 이는 이 약의 독성을 증가시킬 수 있다 [12. 3) 약동학적 정보 참조]
예방 및 관리	강력한 CYP3A 억제제와 병용을 피한다. 병용을 피할 수 없는 경우 이 약의 용량을 감량하고 환자의 이상반응 여부를 모니터링한다(용법 · 용량 참조).
증등도 CYP3A 억제제	
임상적 영향	카피바설립은 CYP3A의 기질이다. 중등도 CYP3A 억제제와의 병용은 카피바설립의 농도를 증가시키고 이는 이 약의 독성을 증가시킬 수 있다[12. 3) 약동학적 정보 참조]
예방 및 관리	증등도 CYP3A 유도제와 병용할 경우, 이 약의 용량을 감량하고 환자의 이상반응 여부를 모니터링한다(용법 · 용량 참조).
강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제 ^b	
임상적 영향	카피바설립은 CYP3A의 기질이다. 강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제와의 병용은 카피바설립 농도를 감소시키고, 이는 이 약의 유효성을 감소시킬 수 있다([12. 3) 약동학적 정보 참조]
예방 및 관리	강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제와의 병용을 피한다.

^a강력한 억제제는 CYP3A에 민감한 기질(예:미다졸람)의 AUC를 5배 이상 증가시킨다

^b강력한 유도제는 CYP3A에 민감한 기질(예: 미다졸람)의 AUC를 80% 이상 감소시키고 중등도 유도제는 CYP3A에 민감한 기질(예: 미다졸람)의 AUC를 50%~80% 감소시킨다.

5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

① 위험성 요약

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

동물 시험자료와 작용기전에 따르면, 이 약은 임부에게 투여시 태아에 위험을 일으킬 수 있다.

이 약을 임부에게 사용한 자료는 없다. 동물 생식독성시험에서, 기관형성기 동안 이 약을 임신한 랫트에 경구투여시 배태자 사망, 태자 체중 감소를 포함한 유해한 발달 결과가 사람 최대 권장용량인 400mg 1일 2회 투여에 따른 모체의 전신 노출량(AUC)의 0.7배에서 나타났다. 임부 및 가임기의 여성에게 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려야 한다. 그러므로 이 약은 임신 중과 피임을 사용하지 않는 가임여성에게는 권장되지 않는다.

② 동물 시험자료

배태자 발달 연구에서, 임신한 쥐에게 기관 형성 기간 동안 카피바설텁을 최대 150mg/kg/일까지 경구 투여했다. 카피바설텁 투여로 인해 모체 독성(체중 증가 감소 및 음식 섭취 감소, 혈당 증가)과 배태자 사망(착상 후 손실), 태아 체중 감소, 사소한 태아 내장 변형을 포함하는 유해한 발달 결과가 150mg/kg/일(AUC를 기준으로 권장 용량인 400mg 1일 2회 투여시 인체 노출의 0.7배) 용량에서 나타났다.

출생 전후 평가에서 임신한 쥐는 임신 6일부터 적어도 수유 6일까지 카피바설텁을 최대 150mg/kg/일까지 경구 투여받았다. 150mg/kg/day 투여시 새끼의 체중이 감소했다.

2) 수유부

① 위험성 요약

이 약은 풀베스트란스와 병용하여 사용한다. 수유부에 대한 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

카피바설텁이나 그 대사체가 사람의 모유로 배설되는지 또는 모유 생성에 대한 영향, 또는 젖먹이 어린이에 대한 영향 여부는 알려져 있지 않다. 카피바설텁에 대한 노출이 랫드 젖먹이 새끼의 혈장에서 확인되었는데 이는 카피바설텁의 모유로의 배설을 나타내는 것일 수 있다. 젖먹이 어린이에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 이 약의 치료 기간 동안 수유는 중단되어야 한다.

② 동물 시험자료

출생 전후 평가에서, 수유 기간 동안 어미 쥐에게 카피바설텁을 투여했을 때, 수유 7~8일 차에 젖먹이 새끼의 혈장에서 카피바설텁이 검출되었다. 새끼의 혈장 농도는 150mg/kg/day 그룹에서 모체 혈장 농도의 최대 0.6%였다.

3) 가임 여성 및 남성

이 약은 풀베스트란스와 병용하여 사용한다. 피임과 생식능에 대한 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

이 약은 임부에게 투여 시 태아에 위험을 끼칠 수 있다.

가임여성에게 이 약을 투여하는 동안 임신을 피하라고 조언해야 한다. 치료를 시작하기 전 가임여성에 대해 임신 검사를 실시하여 치료 시작 전 음성으로 확인되어야 하고, 치료 기간 전반에 걸쳐 재검사를 고려해야 한다.

환자에게 이 약의 치료 동안 및 이 약의 치료를 완료한 후 다음 기간 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언해야 한다: 여성의 경우 최소 4주 그리고 남성의 경우 최소 16주.

6. 고령자에 대한 투여

고령 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다 (12.2 약동학적 정보 참조).

CAPitello-291에서 이 약을 투여받은 355명의 환자 중 115명(32%)의 환자가 65세 이상이었고 24명(7%)의 환자는 75세 이상이었다. 65세 이상 환자와 젊은 성인 환자 사이에서 이

약 효능의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 65세 이상 환자와 젊은 성인 환자를 비교한 이 약의 안전성 분석에 따르면 3~5등급 이상반응(57% 대 36%), 용량 감소(30% 대 15%), 투여 중단(57% 대 30%), 영구 중단(23% 대 8%) 발생률이 65세 이상 환자군에서 더 높았다. 75세 이상인 환자에 대한 자료는 제한적이다.

7. 신장애 환자에 대한 투여

경증 또는 중등도 [크레아티닌청소율 (CLcr) 30~89mL/min] 신장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 [CLcr 15~29mL/min] 신장애가 있는 환자에 대한 안전성 및 약동학이 연구되지 않았기 때문에 이러한 환자에게는 권장되지 않는다 (12.2 약동학적 정보 참조).

8. 간장애 환자에 대한 투여

경증 간장애[빌리루빈≤정상범위상한치(ULN) 이고 AST > ULN 또는 빌리루빈 > 1~1.5배 ×ULN 이고 모든 AST 결과] 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

중등도 간장애 환자[빌리루빈 > 1.5~3배×ULN 이고 모든 AST 결과]에 대한 자료는 제한적이다. 카피바설텁 노출이 잠재적으로 증가할 수 있으므로 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 이 약을 중등도 간장애 환자에게 투여해야 하고 독성 징후에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약은 중증[빌리루빈 > 3배×ULN 이고 모든 AST 결과] 간장애 환자에 대한 안전성과 약동학이 연구되지 않았기 때문에 이러한 환자에게 권장되지 않는다 (12.2 약동학적 정보 참조).

9. 소아에 대한 투여

어린이와 청소년에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 특별한 치료는 현재 없으며, 과량 투여 시 나타날 수 있는 증상이 확립되어 있지 않다. 의사는 일반적인 지지적 조치를 따라야 하며 환자를 대증적으로 치료해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 30°C 이하에서 원래 포장 상태로 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 작용 기전

카피바설텁은 세린/트레오닌 키나아제 AKT의 3가지 동형 (AKT1, AKT2 및 AKT3) 모두의 키나아제 활성에 대한 억제제이며 하류 AKT 기질의 인산화를 억제한다. AKT는 세포 생존, 증식, 세포 주기, 대사, 유전자 전사 및 세포 이동을 포함한 여러 세포 과정을 조절하는 포

스파티딜이노시톨 3-키나아제 (PI3K) 신호전달 연쇄반응에서 중추적인 결절이다. 종양의 AKT 활성화는 상류 신호전달 경로의 활성화, AKT의 돌연변이, 인산분해효소 및 텐신 동족체 (PTEN) 기능의 상실 및 PI3K의 촉매 서브유닛 알파 (PIK3CA)의 돌연변이의 결과이다. 카피바설립은 글리코겐 합성효소 키나아제 3-β (GSK3β) 및 40 킬로달톤의 프롤린이 풍부한 AKT 기질 (PRAS40)과 같은 하류 AKT 기질의 인산화를 억제한다. 시험관 내에서 카피바설립은 관련된 PIK3CA 또는 AKT1 돌연변이 또는 PTEN 변이가 있는 세포주를 포함하여 유방암 세포주의 성장을 감소시킨다.

생체 내(*In vivo*)에서, 카피바설립 단독요법 및 풀베스트란트와의 병용요법은 PIK3CA, AKT1, PTEN에 변이가 있는 에스트로겐 수용체 양성 (estrogen receptor positive, ER+) 유방암 모델을 포함한 마우스 이종이식 모델의 종양 성장을 억제한다.

2) 약력학적 정보

노출-반응 관계

Capivasertib의 효과에 대한 노출-반응 관계 및 약력학적 반응의 시간 경과는 완전히 특성화되지 않았다. 80~800mg(승인된 권장 용량의 0.2~2배) 용량에서 설사(CTCAE 2~4등급), 발진(CTCAE 2~4등급) 및 고혈당증(CTCAE 3~4등급)에 대한 노출-반응 관계가 관찰되었다.

심장 전기생리학

이 약 권장용량에서 QTc 간격 평균 증가가 > 20ms인 경우는 관찰되지 않았다.

3) 약동학적 정보

카피바설립의 약동학 변수는 달리 명시하지 않는 한 평균[%변동계수(%CV)]로 표시한다. 항정 상태에서 카피바설립의 AUC는 8,069 h·ng/mL(37%)이고 Cmax는 1,371 ng/mL(30%)이다. 환자에게 투여했을 때 카피바설립의 전신 노출 (AUC 및 Cmax)이 80~800 mg(승인된 권장 용량의 0.2~2배) 용량 범위에서 용량에 대략 비례적으로 증가했다. 항정 상태 농도는 카피바설립 400 mg를 1일 2회 4일 동안 투여하고 3일 동안 휴약하는 간헐적 투여 후, 2주차부터 시작하여 매주 3일째 및 4일째 투여일에 도달할 것으로 예측된다. 카피바설립의 투여 중단일 동안 혈장 농도는 항정 상태 Cmax의 약 0.5%~15%이다.

흡수

카피바설립은 환자에서 빠르게 흡수되어 Tmax는 약 1~2 시간이다. 절대 생체이용률은 29%이다.

음식물의 영향

고지방, 고칼로리 식사 (약 1000 kcal; 지방 60%) 또는 저지방, 저칼로리 식사 (약 400 kcal; 지방 26%) 후 카피바설립을 투여했을 때 카피바설립의 약동학에 임상적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았다.

분포

항정상태의 경우 분포용적은 1,847L(36%)이다. 카피바설립의 혈장 단백질 결합율은 22%이고 혈장 대 혈액 비는 0.71이다.

제거

반감기는 8.3시간이고 신장 청소율은 총 청소율의 21%였다.

대사

카피바설립은 주로 CYP3A4 및 UGT2B7 효소에 의해 대사된다.

배설

400 mg의 단회 경구 투여 후, 방사성 용량의 평균 총 회수율은 소변으로부터 45%, 그리고 분변으로부터 50%였다.

특수 집단

인종, 연령, 성별 및 체중의 영향

인종/민족성 (백인 및 아시아인 환자 포함), 성별(88% 여성), 체중(32~150kg) 또는 연령 (26~87세), 경증 간장애(빌리루빈 \leq ULN 이고 AST>ULN 또는 빌리루빈 $>1\sim 1.5\times$ ULN), 또는 경증에서 중등증 신장애(CLcr 30~89mL/min)에 따라 카피바설립 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

중등도 간장애(빌리루빈 $> 1.5\sim 3\times$ ULN 이고 모든 AST 수치)로 인한 영향은 완전히 확인되지 않았다.

중증 간장애(빌리루빈 $> 3\times$ ULN 이고 모든 AST) 또는 중증 신장애(CLcr 15~29mL/min) 환자에 대해 연구되지 않았다.

약물-약물 상호작용 연구

임상시험과 모델-정보 접근 방법

카피바설립에 대한 강력한 또는 중등도 CYP3A 억제제의 영향 : 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 억제제)은 카피바설립의 AUC를 1.7배까지, Cmax를 1.4배까지 증가시킬 것으로 예측된다. 에리스로마이신과 베라파밀(중등도 CYP3A4 억제제)은 카피바설립의 AUC를 1.5배까지, Cmax를 1.3배까지 증가시킬 것으로 예측된다.

카피바설립에 대한 강력한 또는 중등도 CYP3A 유도제의 영향 : 리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제)은 카피바설립의 AUC를 70%, Cmax를 60% 감소시킬 것으로 예측된다. 에파비렌즈(중등도 CYP3A4 유도제)는 카피바설립의 AUC를 60%, Cmax를 50% 감소시킬 것으로 예측된다.

카피바설립에 대한 UGT2B7 억제제의 영향 : 프로베네시드(UGT2B7억제제)는 카피바설립의

약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 줄 것으로 예측되지 않는다.

카피바설립에 대한 위산감소제의 영향 : 라베프라졸(위산감소제)은 카피바설립의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 줄 것으로 예측되지 않는다.

CYP3A 기질에 대한 카피바설립의 영향 : 이 약과 병용시 미다졸람(CYP3A 기질) AUC가 4일째 1.8배, 7일째 1.2배 증가하였다.

CYP2D6 기질에 대한 카피바설립의 영향 : 이 약과 병용시 데시프라민(CYP2D6 기질) AUC가 4일째 2.1배까지 증가할 것으로 예측되었다.

CYP2C9 기질에 대한 카피바설립의 영향 : 이 약과 병용시 와파린(CYP2C9 기질)의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 줄 것으로 예측되지 않는다.

UGT1A1 기질에 대한 카피바설립의 영향 : 이 약과 병용시 랠테그라비르(UGT1A1 기질) AUC가 4일째 1.7배까지 증가할 것으로 예측되었다.

In Vitro 시험

카피바설립은 BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 및 MATE2-K 약물 수송체를 억제했다.

4) 임상시험 정보

이 약과 풀베스트란트 병용의 유효성은 핵심 임상시험(CAPItello-291), 즉 국소 진행성 (수술 불가) 또는 전이성 HR 양성 및 HER2 음성(IHC 0 또는 1+, 또는 IHC 2+/ISH-) 유방암이 있는 폐경 전 또는 폐경 후 성인 여성과 성인 남성 708명에서 아로마타제 억제제 (AI) 기반 치료 중 또는 치료 후 재발 또는 진행한 이후 풀베스트란트와 병용한 이 약의 유효성과 안전성을 입증하기 위해 설계된 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서 평가되었다. 이 중 289명의 환자가 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 있는 종양을 가지고 있었으며 FoundationOne®CDx next generation sequencing (n=686)을 사용하여 FFPE 종양표본에서 적격한 PIK3CA/AKT1 활성화 돌연변이 또는 PTEN 기능 손실 변이가 확인되었다. 모든 환자는 전이 상태에서 아로마타제(AI) 기반 치료시 질병이 진행되거나, AI로 보조치료를 완료한 후 12개월 이내에 재발한 환자였다. 환자는 이전에 국소 진행성 (수술 불가) 또는 전이성 질병에 대한 최대 2차의 내분비요법과, 최대 1차의 화학요법을 받을 수 있었다. 이전에 AKT, PI3K, mTOR 억제제, 풀베스트란트 및/또는 기타 SERD 치료, 임상적으로 유의한 포도당 대사 이상 (인슐린 치료를 요하는 제1형 또는 제2형 당뇨병 또는 $HbA1c \geq 8.0\%$ (63.9 mmol/mol)인 환자로 정의), 임상적으로 유의한 심장질환 병력, 그리고 증상이 있는 내장 질병이나 내분비요법에 부적합한 질병 부담이 있었던 환자는 제외되었다.

총 708명의 환자가 1:1로 무작위배정되어 28일 치료 주기의 매주마다 이 약 400 mg (N=355) 또는 위약 (N=353)을 1일 2회 4일 동안 투여 받은 후 3일 동안 휴약했다. 풀베스트란트 500 mg은 제1주기 제1일과 제15일에, 그리고 다음 각 28일 주기의 제1일에 투여되었다. 폐경이행기/폐경전 여성은 LHRH 작용제를 투여 받았다. 무작위배정은 간 전이 유무(예 vs 아니오), 이전 CDK4/6 억제제 치료 유무(예 vs 아니오), 그리고 지리적 지역 (지역 1: 미국, 캐나다, 서유럽, 호주 및 이스라엘 vs 지역 2: 라틴아메리카, 동유럽 및 러시아

vs 지역 3: 아시아)에 의해 층화되었다. 치료는 질병 진행, 사망, 동의 철회 또는 수용할 수 없는 독성이 있을 때까지 투여되었다. 중앙 검사에 의해 후향적으로 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 상태를 확인하기 위해 무작위배정 전 종양 검체가 수집되었다.

인구통계학 및 베이스라인 특성은 군 간에 균형을 잘 이루었다. 708명의 환자 중, 289명의 환자에서 PIK3CA/AKT1/PTEN-변이 종양이 있었고 연령 중앙값은 만 59세 (만 34~90세 범위); 여성 (99%); 백인 (52%), 아시아인 (29%), 히스패닉/라틴계(9%), 흑인 (1%) 등; 동부협력종양학그룹 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 활동도 상태 0 (66%), 1 (34%)였고, 18%가 폐경전/폐경이행기였다. 76% 환자가 PIK3CA 변이가 있었고, 13%가 AKT1 변이, 17%가 PTEN에 변이가 있었다. 모든 환자가 이전에 내분비 기반 요법을 받았다 (AI 기반 치료 100% 및 타목시펜 투여 받은 44%). 이전 CDK4/6 억제제 치료는 환자의 71%에서 보고되었다. 국소 진행성 (수술 불가) 또는 전이성 질병에 대한 화학요법이 18%의 환자에서 보고되었다.

주요 유효성 평가변수는 고형종양반응평가기준 (RECIST) v1.1에 따라 연구자가 평가한 전체 모집단에서의 무진행 생존 (PFS)과 종양에 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 하위그룹에서의 PFS였다. 추가적인 유효성 평가변수는 전체 생존기간 (OS)과 연구자가 평가한 객관적 반응률 (ORR) 및 반응기간(DoR)이었으며 이 향후 자료 마감 시점에 공식적으로 분석될 것이다.

전체 모집단과 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 하위그룹 둘 다에서 이 약과 풀베스트란트를 받은 환자의 PFS가 위약과 풀베스트란트를 받은 환자 대비 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다. 연구자 평가에 의한 PFS 결과는 눈가림된 독립적 중앙 검토위원회 (BICR) 평가로부터 나온 일치된 결과에 의해 뒷받침되었다. 종양에 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 없는 것으로 확인된 환자 313명(44%)의 PFS에 대한 탐색적 분석에서 HR은 0.79(95% CI: 0.61, 1.02)로 나타났으며, 이는 전체 집단에서 관찰된 차이가 주로 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 있는 환자집단에서 나타난 결과에서 기인했음을 의미했다.

일차 PFS 분석 시점에서 전체 모집단과 변이된 모집단 전체 생존 기간 데이터는 28%, 30%의 성숙도로 전체 생존기간을 평가할 수준에 도달하지 않았다.

PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 하위그룹의 유효성 결과는 표 10 및 그림 1과 같다.

표 10. PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 하위 그룹에서 연구자 평가에 의한 무진행생존기간

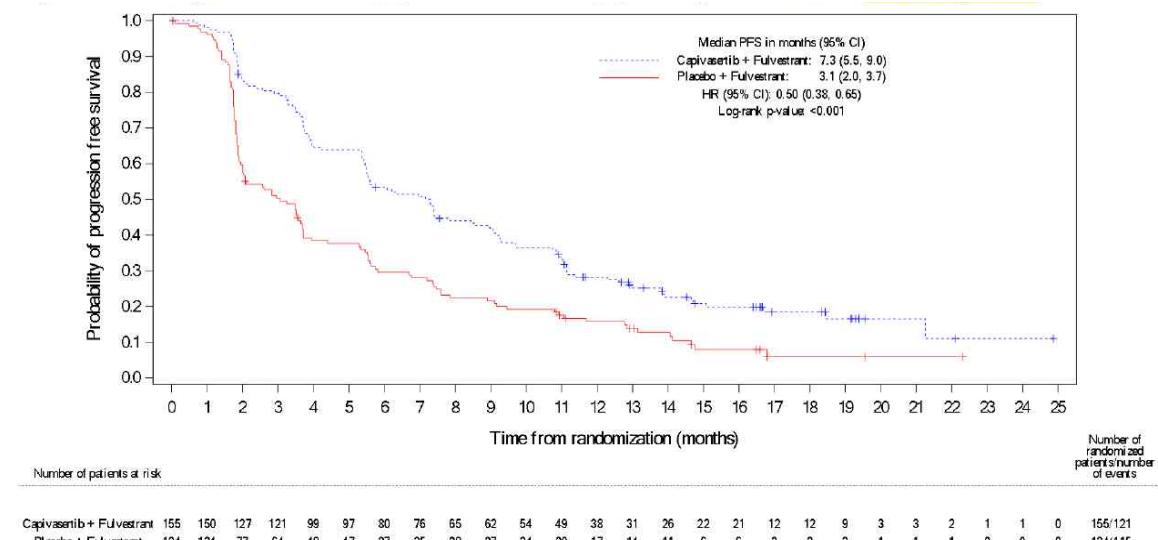
	이 약 + 풀베스트란트 N=155	위약 + 풀베스트란트 N=134
연구자가 평가한 무진행생존기간(PFS)		
PFS 사건 수 (%)	121 (78%)	115 (86%)
중앙값, 개월	7.3	3.1

(95% 신뢰구간)	(5.5, 9.0)	(2.0, 3.7)
위험비*	0.50 (0.38, 0.65)	
(95% 신뢰구간)		
p 값 ⁺	p<0.0001	

* 간 전이 여부, 이전 CDK4/6 억제제 사용 여부에 따라 총화된 콕스(Cox) 비례위험 모델

⁺ 간 전이 여부, 이전 CDK4/6 억제제 사용 여부에 따라 총화된 log rank test

그림1. CAPItello-291 시험에서 무진행 생존기간의 카플란 마이어 도표(연구자 평가, PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 하위 그룹)



5) 비임상독성시험정보

① 수태능 장애

랫트에 최대 26주, 개에서 최대 39주간의 반복투여 독성시험에서, 랫트의 경우 100mg/kg/일, 개의 경우 15mg/kg/일(AUC를 기준으로 1일 2회 400mg 권장용량에서 사람노출의 약1배)의 경우 카피바설립 용량에서 고환의 세뇨관 변성과 부고환의 세포 잔해가 관찰되었다. 수컷 수태능 연구에서 카피바설립은 10주간 최대 100mg/kg/일까지 경우 투여시 수컷 랫트의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 암컷의 수태능에 대한 카피바설립의 영향은 동물에서 연구되지 않았다.

② 돌연변이원성 및 발암성

카피바설립은 *in vitro* 박테리아복귀돌연변이(Ames) 시험 또는 마우스 림포마 유전자 돌연변이 시험에서 돌연변이원성을 나타내지 않았다. 랫트에게 경구로 투여했을 때, 카피바설립은 이수체유발성 작용기전(aneugenic mode of action)을 통해 유전독성을 나타내었다.

카피바설립에 대한 발암성 연구는 수행되지 않았다.

- 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 48개월

- 제조원

(자사제조), AstraZeneca AB, Gartunavagen, Sodertalje, 152 57, Sweden

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 주성분명 : 카페바셀립
- 등록번호 : 수248-20-ND
- 제조소 명칭 및 소재지 : (명칭) Dottikon Exclusive Synthesis AG
(소재지) Hembrunnstrasse 17, 5605 Dottikon, Switzerland

1.4 허가조건

- (신약)
- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 가목에 따른 재심사대상 의약품에 해당(6년)
- (위해성 관리계획) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 <붙임2 참조>
- (기타) 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식품의약품안전처고시)」 제7호제6호마목에 근거하여 '아로마타제 억제제 치료 중 또는 치료 후 재발 또는 진행한 후 국소진행성(수술불가) 또는 전이성 호르몬 수용체 양성, 인간 표피성장인자 수용체2 음성(HR+/HER2-) 유방암 치료로 Capivasertib + 풀베스트란트의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상 이중눈가림 무작위배정 임상시험(CAPItello-291)'의 최종 생존기간(OS)분석을 포함한 임상시험보고서를 제출할 것

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.06.29.	-	-	-	2023.06.29.
보완요청 일자	(1차)2023.08.30. (2차)2024.03.13.	(1차)2023.08.30. (2차)2024.03.13.	(1차)2023.08.30.	2024.03.08.	(1차)2023.08.30. (2차)2024.03.13.
보완접수 일자	(1차)2024.02.02. (2차)2024.03.25.	(1차)2024.02.02. (2차)2024.03.25.	(1차)2024.02.02.	2024.03.28.	(1차)2024.02.02. (2차)2024.03.25.
최종처리 일자	2024.04.29.	2024.04.08.	2024.04.08.	2024.04.22	2024.04.03.

[불임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[불임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분	제출자료	자료번호 ^{주1)}																				비고				
		2								3								4				5		6		
		가				나				가		나		가		나		다		라		마		바		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	1)	2)	1)	2)
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	○	○	x	○	○	○	○
면제사유		ICH M3(R2)에 따라 단회독성시험 미제출, S9에 따라 발암성시험 미제출 가능																								

○ 제출자료 목록

- 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
- 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 구조결정에 관한 자료
- 물리화학적 성질에 관한 자료
- 제조방법에 관한 자료
- 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 시험성적에 관한 자료
- 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 제조방법에 관한 자료
- 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 시험성적에 관한 자료
- 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료
- 바. 기타 독성시험자료(불순물에 대한 독성시험, 광독성 시험)
- 5. 약리작용에 관한 자료
 - 가. 효력시험자료
 - 나. 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 라. 약물상호작용 등에 관한 자료
- 6. 임상시험성적에 관한 자료
- 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
- 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청 품목의 주성분인 카피바설텁은 항암성종양제로 혁신형제약기업에서 개발한 신약으로 2023.6.30.에 약사법 제35조의4에 따라 우선심사대상으로 지정되어 신속 심사를 진행함
- 신청 품목은 ‘내분비 기반 치료 중 또는 치료 후 재발 또는 진행한 HR 양성, HER2 음성 (IHC 0 또는 1+, 또는 IHC 2+/ISH-로 정의)인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자의 치료’ 목적으로 개발 및 허가 신청되었으며 풀베스트란트와 병용 투여하는 용법으로 신청되었음
 - 카피바설텁은 AKT의 3가지 isoform(AKT1/2/3)에 모두 작용할 수 있는 선택적 AKT 억제제로 작용하며,
 - 풀베스트란트는 에스트로겐 수용체에 결합하고 이를 차단하여 분해를 증가시킴으로써 에스트로겐 신호전달을 방해하여 암세포의 성장 및 증식을 억제함에 따라, 병용투여의 타당성이 인정되는 조합임
- 임상시험 자료는 총 13건(1상 9건, 1/2상 3건, 3상 1건)을 제출하였고, 신청 적응증을 뒷받침하는 핵심 임상시험은 CAPItello-291 시험임
 - CAPItello-291 시험에서 주분석결과인 1차 유효성 평가지표로 전체모집단과 PIK3CA/AKT1/PTEN 유전자 변이 모집단에서 위약+풀베스트란트군 대비 시험약(카피바설텁+풀베스트란트) 투여군에서 확인된 무진행생존기간 중앙값(mPFS) (1차 유효성 평가변수)의 우월성을 입증하였으나,
 - 하위군인 ‘PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 없는 모집단’에 대한 유효성 자료(BICR 평가 PFS, OS) 검토 결과 ‘변이가 없는 모집단’에서는 임상적 유의성이 부족한 것으로 판단됨에 따라, 이에 대하여 관련 학회 추천 전문가 대상 자문 결과, 이 약의 신청 효능·효과 중 동 모집단 (PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 확인되지 않은 모집단)에 대한 효능을 삭제하고 ‘변이가 있는 환자군’에 한정하여 허가하는 것이 타당한 것으로 결론 내렸으며 이에 따라 효능·효과, 용법·용량을 시정함 (동 변이 진단을 위한 동반진단의료기기에 대한 정보 추가 포함)
 - 안전성 자료 검토시 이 약 투여에 따라 특별한 주의가 필요한 이상사례는 고혈당증, 설사, 3등급 이상 피부 이상(발진) 등 이상반응이 관찰되었으며, 임상시험에서 확인된 약물이상반응에 따라 적절히 감량, 중단 및 조절계획이 용법·용량에 반영되어 있어 타당함
- 비임상시험결과는 본 품목허가를 위하여 설정한 대상 적응증 환자와 관련 규정 및 가이드라인에 따라 적절하게 실시되었고 적합함

[약어 및 정의]

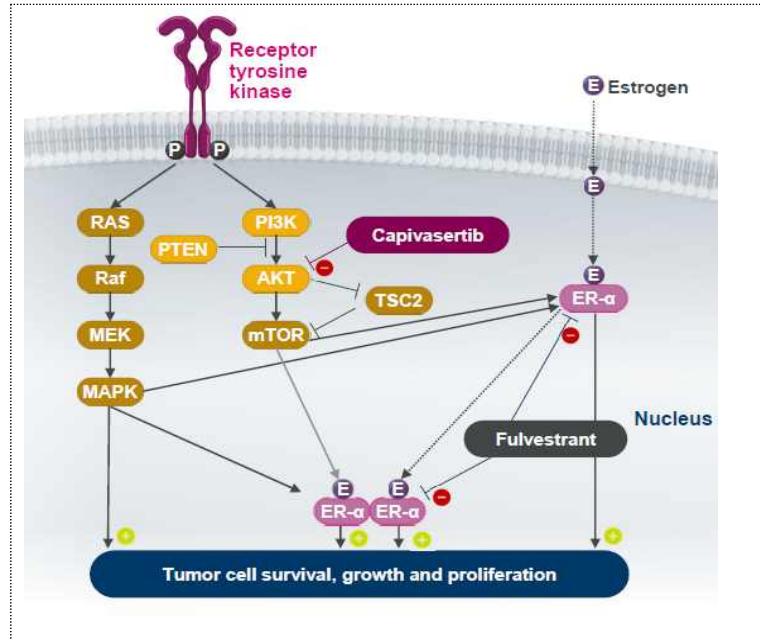
ADME	Absorption distribution metabolism excretion
ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse event
AESI	Adverse event of special interest
AKT	Serine/threonine specific protein kinase
AUC	Area under the plasma concentration-time curve
AUC _{0-12h}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to 12 hours
AUC _{12h,ss}	Area under the plasma concentration-time curve for 12 hours at steady state
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity
BD	Twice daily
BICR	Blinded Independent Central Review
CBR	Clinical benefit rate
CDK	Cyclin-dependent kinase
CDx	Companion diagnostic
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{max}	Maximum observed plasma (peak) drug concentration
C _{max,ss}	Maximum concentration at steady state
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls
CI	Confidence interval
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450
DCO	Data cut-off
DDI	Drug-drug interaction
DLT	Dose-limiting toxicity
DoR	Duration of response
ECG	Electrocardiogram
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30 items
ER	Estrogen receptor
ER+	Estrogen receptor positive

ESR	Externally sponsored research, ie, research that is initiated and managed by an external researcher who assumes the legal and regulatory responsibility for the conduct and management of the research as defined by applicable regulations and laws of the country involved
EU	European Union
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-fixed paraffin-embedded
FTIH	First time in human
GCP	Good clinical practice
GMR	Geometric mean ratio
HbA1C	Glycosylated haemoglobin
HER2-	Human epidermal growth factor receptor 2-negative
HR+	Hormone receptor-positive
HRQoL	Health-related quality of life
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IDMC	Independent data monitoring committee
IHC	Immunohistochemistry
IM	Intramuscular
ISH-	No evidence of amplification on in situ hybridisation
ITT	Intention to treat
IV	Intravenous
LHRH	Luteinizing hormone releasing hormone
MAA	Marketing Authorization Application
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer
MTD	Maximum tolerated dose
mTOR	Mammalian target of rapamycin
MTP	Multiple testing procedure
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDA	New Drug Application
NR	Not reported
OR	Odds ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
Overnight fast	Fast from 8 hours before to 4 hours after dosing
pAKT	Phosphorylated serine/threonine-specific protein kinase
Partially fasted	Fast from 2 hours before to 1 hour after dosing
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic modelling
PD	Pharmacodynamic(s)
PFS	Progression-free survival

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항암성종양제(421)
- 약리작용 기전: 3가지세린/트레오닌키나아제AKT 동형(AKT1, AKT2 및 AKT3) 억제제



1.2. 기원 및 개발경위

- 카피바설립은 3가지 세린/트레오닌 키나아제 AKT 동형 (AKT1, AKT2 및 AKT3)의 활성에 대한 강력하고 선택적인 억제제임. 유방암에서 AKT 경로 활성화는 주로 PI3K(PIK3CA) 촉매 서브유닛에서의 활성 변이 또는 PTEN에서 유해한 변이를 포함하여 AKT의 업스트림 신호로부터의 입력으로 인해 또는 PTEN 단백질 발현의 하향 조절 또는 수용체 티로신 키나아제의 강화된 활성화와 같은 비-유전체 기전을 통해 이루어짐
- ER+ 유방암 진행에 에스트로겐 수용체 신호전달은 중요하며, 병용약물인 풀베스트란트는 ER에 결합, 차단하여 분해를 증가시켜 에스트로겐 신호 전달을 억제하여 HR+ 진행성 유방암 적응증으로 승인된 약물임
- HR+, HER2- 진행성 유방암 환자에 대한 2차 요법에 사용할 수 있는 유사 기전 약물로 PI3K 억제제인 알펠리십(피크레이정, 노바티스)이 있으며 PIK3CA 변이가 있는 진행성 유방암 환자에게 허가되어 있음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HR+, HER- 진행성 유방암
 - 전세계적으로, 유방암은 2020년에 약 685000건의 사망이 보고된, 여성에서 암사망률의 주요 원인으로, 전체 유방암의 약 70%가 HR+, HER2-유방암으로 확인됨
 - 진행성 유방암은 국소진행성(수술불가) 유방암과 전이성 유방암으로 구성되며 사실상 완치불가능한 상태로 남아 있음
- HR+, HER- 진행성 유방암의 1차 표준치료

- 내분비요법과 CDK4/6 억제제와의 병용요법이 현재 대다수의 환자에서 1차 표준치료로 사용됨
- 1차 내분비 단일요법은 현재 드물게 사용되나 일부 임상 상황에서는 여전히 적합한 것으로 간주됨. 여성의 경우, CDK4/6 억제제와 병용하거나 병용하지 않은 내분비 요법이 전이성 질병이 있는 폐경 후 및 폐경 전 환자 모두에 대해 권장되는데, 후자의 환경에서는 난소 기능의 억제 또는 제거와 함께 제공됨. 남성의 경우, 진행성 유방암에 대한 치료 접근법은 여성에 대한 것과 유사하며, 몇 가지 특징이 있음 : 타목시펜이 HR+ 전이성 질병에 대해 선호되는 치료이며, 추가로, 아로마타제 억제제는 시상하부-뇌하수체 음성 피드백으로 인해 LHRH 작용제 또는 외과적 고환 절제술과 병용요법으로 사용되어야 함
- HR+, HER- 진행성 유방암의 2차 요법
 - 풀베스트란트 + PI3K 억제제 알렐리십 : 단일요법으로 내분비 요법을 받는 중이거나 마친 후 악화된 HR+, HER2-, PIK3CA-돌연변이 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 남성 및 폐경후 여성에 대해 승인됨. 이전에 CDK4/6 억제제로 치료받은 제한된 수의 환자들을 대상으로 한 무작위배정 임상자료가 있음
 - 엑스메스탄 + mTOR 억제제 에베로리무스 : 비스테로이드성 아로마타제 억제제 치료 후 재발이나 악화된 후 중상성 내장 질병이 없는 진행성 HR+, HER2- 유방암이 있는 폐경후 여성에 대해서만 승인됨. 에베로리무스+엑스메스탄은 이전에 CDK4/6 억제제로 치료받은 환자들을 대상으로 공식적으로 연구된 적이 없음
 - 풀베스트란트 + CDK4/6 억제제 : 아로마타제 억제제 보조 요법을 받던 중, 또는 아로마타제 억제제 보조 요법을 중단한 후 12개월 이내에 재발했던 환자에 권고됨
- 폐경 상태 및 종양 돌연변이 상태와 상관없이 CDK4/6 억제제와 병용하거나 병용하지 않은 내분비 요법 후 재발 또는 악화된 환자들에 대한 화학요법의 필요성을 지연시킬 수 있는 새로운 요법에 대한 미충족 수요가 있음

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 임상시험 중 안전성 평가 항목 중 주의깊게 확인할 이상반응으로 설정한 항목
 - 고혈당증, 피부 이상반응(발진 등)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신속(우선) 심사 대상 지정 현황

제품명(성분)	신청사	지정 사유	지정일	비고
카피바설텁	한국아스트라제네카	혁신형 제약기업 개발 신약	'23.6.30.	GIFT 8호

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

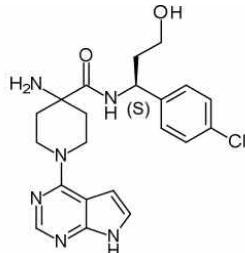
2.1.1. 일반정보

- 명칭 카피바설텁

- 일반명 Capivasertib

- 분자식 $C_{21}H_{25}ClN_6O_2$

- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 원제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 원제의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타)
순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타)	<input type="checkbox"/> 건조감량/수분	
<input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 <input type="checkbox"/> 함량시험	<input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액	
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다		

제제시험

■ 봉해/용출시험	■ 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"/> 엔도톡신/발열성물질시험	<input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다		

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	LDPE bags within a rigid outer container	유의적 변화 없음
가속시험	40°C/75% RH	LDPE bags within a rigid outer	유의적 변화 없음

		container	
--	--	-----------	--

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일함

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25°C/60% RH	블리스터 / Al/Al	유의적 변화 없음
가속시험	40°C/75% RH	블리스터 / Al/Al	유의적 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항

- 저장방법: 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관 (블리스터 포장, Al/Al)
- 사용기간: 제조일로부터 48 개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

4.2. 독성시험자료 개별 요약

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
반복 투여 독성 시험	마우스 (CByB6F1)	경구	단회 및 14일 (1회/일)	[용량증량] 0 ¹⁾ , 150, 300, 500, 750(수컷)/400(암컷), 850(수컷)/450(암컷) (암수컷 각 n=2) - ≥500에서 안락사 및 체중변화가 관찰되었기에 용량을 ≤ 300로 설정함 [14일 반복] 0 ¹⁾ , 75, 150, 300(암수컷 각 n=6) - MTD: 수컷 300, 암컷 150	x	2027928 2
				0, 25, 75(암컷), 150, 300(수컷) (암수컷 각 n=10, (TK군) 대조군 n=5, 실험군 n=3) - 300에서 고환 및 부고환의 크기 감소 및 조직학적 변화 - NOAEL 150		
	랫드 (Wistar)	경구	1개월 (1회/일)	0, 25, 75(암컷), 150, 300(수컷) (암수컷 각 n=10, (TK군) 대조군 n=5, 실험군 n=3) - 300에서 고환 및 부고환의 크기 감소 및 조직학적 변화 - NOAEL 150	○ Charles river 캐나다	8003410
			2일	0, 150, 300, 500 (암수컷 각 n=3) - 시험 조기 종료 - 300에서 사망례 및 일시적 체중감소, 인슐린 증가 등 - MTD 150	x	2239DR
		경구	2일 및 7일	[2일 MTD] 150(암컷 n=3) [7일 반복] 0, 50, 100, 150(암수컷 각 n=3) - 사료섭취량 감소, 간 및 췌장의 병리학적 변화, 인슐린 증가, NOEL 없음.	x	2374DR
		경구	28일	0, 10, 30, 100(암수컷 각 n=10) - 수컷에서 더 민감성, 혈당 및 인슐린 증가 - NOAEL 10	○ AZ 영국	2638AR

시험종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
비글견	경구	경구	6개월 (182일)	0, 10, 30, 100(수컷)/150(암컷)(암수컷 각 n=15) - 사료섭취량 및 체중 감소, 전해질, 포도당 인슐린 및 총 단백질 변화 - NOAEL (암컷)30, (수컷)10	○ Charles river 영국	527477
			3~4일 및 14일 (1회/일)	[3~4일] 0, 5, 15, 40(암컷은 13일 휴약후 3일동안 25), 60(수컷만), 90(수컷만)(암수컷 각 n=1) - 수컷의 경우 60, 암컷의 경우 25에서 내약성 있음 [14일] 0, 15, 30, 40(암수컷 각 n=1) - 표적장기는 GI관, 골수, 흉선, GALT 및 액와 및 장간막 림프절 - NOAEL 15	○ AZ 영국	1068DD
	경구	1개월 (1회/일)	0, 3, 10, 30(암수컷 각 n=3) - 체중 및 사료섭취량 감소, 고환 부고환의 병변이 관찰됨 - NOAEL 3	○ AZ 영국	1112AD	
		9개월 (1회/일)	0, 1.5, 5, 15(암수컷 각 n=4) - ≥5에서 포도당과 인슐린 증가와 상관있는 췌장조직에서 변화 - NOEL 1.5	○ Charles river 영국	527482	
유전독성 시험	복귀돌연변이 시험 (Ames)	48~72 시간	4.6 ~ 4,100 μ g/plate - 결과 : 음성	○ AZ 영국	2332BV	
	마우스 림포마 TK (L5178Y)	3 및 24시간	0.1 ~0.45(mmol/mL) - 결과 : 음성	○ AZ 영국	2333MV	
	소핵시험 (랫드)	2회 (1회/일)	0, 15, 75, 150(수컷 n=7) - NOEL 75 - 결과 : 양성	○ AZ 영국	2718QR	
	소핵시험 (랫드)	2회 (1회/일)	0, 100, 125, 150(수컷 n=7) - NOEL 125	○ Covanc 영국	8331243	
	소핵시험 (랫드)		[동원체 표지] 150 - 이수체 유발작용기전을 가짐	×	2759KV	
	코멧시험 (랫드)	2회 (1회/일)	0, 75, 150 - DNA 손상 증가를 유도하지 않음.	○ AZ 영국	3274BR	
생식 · 발생 독성시험	랫드 (Wistar)	경구	1회/일	[Phase1] 임신2~16일 0, 10, 30, 150 [Phase2] 임신6~수유6일 0, 10, 150 - 모체 체중 및 사료섭취량 감소, 혈당 증가, 배태자 생존 감소, 자궁 무게 및 태자 무게 감소 - 모체 및 배 · 태자 NOEL 30 - 모체 NOAEL 및 생식 NOEL 10	○ Charles river 영국	496879
발암성	• 진행중(CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous 마우스)					
기타독성시험	광독성	3T3 섬유모세포	in vitro	- 결과 : 음성	○ Charles river 영국	20065496

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- ICH M3(R2)에 따라 수행되지 않음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

4.2.2.1. 마우스 경구투여에 의한 용량 증량 및 반복투여독성시험(20279282, Non-GLP)

- (용량 증량시험) 군당 2마리의 암컷과 수컷 CByB6F1 마우스에 카피바설텁을 0, 150, 300, 500, 750(수컷)/400(암컷), 850(수컷)/450(암컷)mg/kg으로 단회 경구 투여한 결과 500mg/kg 암컷 1마리가 안락사 빈사상태(얕은 호흡, 굽은 자세, 차가운 촉감 및 활동 감소)였고, 위의 어두운 병소 및 소장의 비정상 내용물 등 육안 부검 소견이 관찰됨. 기타 임상 징후는 없으며, 체중 변화가 수컷 $\geq 750\text{mg/kg}$ 에서 제1~3일까지 최대 -8.7% 및 암컷 400mg/kg에서 제 1~3일까지 -4%로 관찰됨. 150, 300 또는 500mg/kg에서 변화 없음, 용량 증량 단계 결과를 근거로 14일 단계 동안 용량 수준은 75, 150 및 300mg/kg으로 결정됨
- (14일 반복시험) 군당 6마리의 암컷과 수컷 CByB6F1 마우스에 카피바설텁을 0, 75, 150, 300mg/kg으로 14일 동안 1회/일 경구 투여시 300mg/kg 암컷에서 2마리 및 300mg/kg TK 암컷에서 2마리가 사망함. 암컷 중 1마리만이 안락사 빈사상태였으며(탈수, 굽은 자세, 활동 감소 및 일부 감진 눈), 불량한 상태는 영양 사고가 원인이었음. 3마리가 죽은 채 발견되었음. 다른 암컷(주요)에 대한 사망의 확실한 원인은 조직병리학적으로 결정될 수 없었는데, 생리적 스트레스 및 쇠약에 따른 것으로 간주되었고 흉선의 현저한 림프구 세포충실성 감소, 골수의 현저한 세포충실성 감소 및 간의 최소 간세포 위축을 포함한 비특이적 현미경 소견 때문임. 다른 암컷에서는 카피바설텁 관련 임상 징후가 없었고 제3~15일까지 또는 제14~15일 각각에서 300mg/kg 수컷 2마리의 텔세움이 관찰됨. 그 외에는 수컷에서 300mg/kg까지, 암컷에서 150mg/kg까지의 용량에서 잘 내약되었음. 75mg/kg 이상 용량에서 혈액학과 임상 화학 검사결과에서 카피바설텁 관련 변화는 최소~경증이었고 유해하지 않다고 간주됨
- 하악 타액선(150mg/kg 이상), 간(75mg/kg 이상; 150mg에서 간중량 증가), 췌장(암컷에서 150mg/kg 이상, 수컷에서 300mg/kg), 흉선(75mg/kg 이상: 흉선 중량 감소)에서 나타난 카피바설텁과 관련된 현미경적 변화는 유해하지 않았음. 암컷에서 비장 중량 감소(75mg/kg 이상) 또는 수컷에서 150mg/kg 이상에서 현미경적 상관관계는 없는 고환 및 부고환 중량 감소 관찰되었으며 MTD는 수컷에서 300mg/kg, 암컷에서 150mg/kg로 판단됨

4.2.2.2. 유전자삽입 마우스에 1개월 반복 경구 반복투여시험 (8003410, GLP)

- 유전자 삽입 마우스에 카피바설텁 0, 25, 75, 150, 300mg/kg/day 용량으로 1개월 동안 경구투여한 결과, 혈장의 포도당, 인슐린 및 당화혈색소가 증가하였으며, 고환 및 부고환의 크기 감소 및 생식세포 고갈이 관찰됨. NOAEL은 150mg/kg/day이며, 임상용량으로 투여했을 때의 C_{max} 및 $AUC_{0-24\text{hr}}$ ($3.22\mu\text{mol/L}$ 및 $33.9\mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$)와 비교하여 본시험에서의 NOAEL에서의 평균 total C_{max} 및 AUC_{0-24} ($22.1\mu\text{mol/L}$ 및 $78.25\mu\text{mol} \cdot \text{hr/L}$)는 각각 6.86 및 2.3배에 해당함

4.2.2.3. 랫드 대상 2일 MTD 반복 경구 시험(2239DR, Non-GLP)

- 군당 3마리의 암컷과 수컷 랫드에 카피바설텁 0, 150, 300, 500mg/kg 용량으로 2일 동안 경구 투여후 6일 동안 관찰한 결과, 500mg/kg 단회투여는 내약성이 없었으며, 투여 제1일에 유해한 임상 징후로 인해 동물복지 이유로 종결되었음. 300mg/kg/day 용량은 2일 동안 투여되었으나, 동물 2/3마리는 제2일에 유해한 임상 징후로 인해 동물복지 이유로 종결되었음. 300mg/kg에서 사망 및 생존 동물에서 일시적 체중 감소, 인슐린 증가와 연관된 포도당 증가 및 위장관의 육안 병리학적 변화가 관찰됨. 2

일 동안 MTD는 150mg/kg/day였으며, 이 용량 수준에서 일시적 체중 감소 및 포도당과 인슐린 증가도 관찰됨.

4.2.2.4. 랫드 대상 MTD 및 7일 경구 시험(2374DR, Non-GLP)

- 군당 3마리의 암수컷 랫드에 카피바설텁 0, 50, 100, 150mg/kg 용량으로 7일 동안 경구 투여(MTD 시험으로 150mg/kg으로 2일간 투여)한 결과, 카피바설텁 1일 1회 50, 100 및 150mg/kg/day는 7일 동안 사료섭취량 감소 및 연관된 체중 변화를 나타내며 내약성이 우수함. 모든 용량 수준에서 혈당 변화 및 간(글리코겐 공포형성)과 췌장(섬세포의 비대/과다형성)에 대한 병리학적 변화와 연관된 인슐린 증가도 관찰됨. 신장의 변화 및 연관된 소변 매개변수의 병리학적 변화도 분명함. 고환의 변화는 100 및 150mg/kg/day에서 관찰되었지만 50mg/kg/day에서는 관찰되지 않음. 최저 용량에서 인슐린과 포도당 변화가 있었기 때문에 최대무작용량(NOEL, no observed effect level)은 본 시험에서 확인되지 않음.

4.2.2.5. 랫드 대상 회복 평가가 포함된 1개월 경구 시험(2638AR, GLP)

군당 10마리의 암수컷 랫드에 카피바설텁 0, 10, 30, 100mg/kg 용량으로 28일(1회/일) 동안 경구 투여(추가군은 투여 중지 후 4주 시점에 TK 및 회복군을 위해 포함됨)한 결과, 100mg/kg/day 카피바설텁 1일 1회 투여는 28일 동안 내약성이 있었으나, 암컷에 비해 수컷에 대한 소견이 더 큰 중증도 및 더 높은 빈도를 나타냈음. 체중 변화 및 수컷에 대한 연관된 사료섭취량 감소가 있었음. 소변 배출 증가는 암수컷 모두에서 나타났으며, 고용량 수컷에서만 음수량 증가와 연관성이 있었음. 혈당 증가(암수컷) 및 인슐린 수준 증가(수컷에서만 측정됨)와 연관된 인슐린 신호전달 변화 및 간과 췌장에 대한 조직병리학 소견이 있었음. 생식 기관(고환 및 전립선 또는 자궁 및 난소)에서 조직병리학적 및 조직 무게 변화가 있었으며, 조혈계(흉선, 골수, 비장 및 백혈구세포 변화)에 대한 영향과 뇌하수체(수컷), 갑상선(수컷) 및 부신(암수컷)에 대한 변화가 있었음. 이들 변화 대부분이 가역적이었음에도 고환과 골수에 대한 변화는 28일의 치료 중단 후에도 회복되지 않았음. 조직병리학적 변화와 혈당 변화는 100mg/kg/day에서 나타난 변화와 비슷했으나 대체로 100mg/kg/day에서 보다 더 낮은 중증도 또는 더 낮은 빈도로 나타났으며, 수컷 또는 암컷 생식 기관 또는 뇌하수체에 대한 영향은 없었음. NOAEL은 10mg/kg/day임.

4.2.2.6. 랫드에서 6개월 반복 경구 투여 독성시험(527477, GLP)

- 군당 15마리(TK 군은 암수컷 3마리씩 추가)의 암수컷 랫드에 카피바설텁 0, 10, 30, 100(수컷)/150(암컷)mg/kg/day 용량으로 6개월(1회/일) 동안 경구 투여한 결과, 대체로 내약성이 우수함. 시험 약물의 투여는 100/150mg/kg/day에서 체중 증체량 및 사료섭취량 감소와 연관성이 있었고, 30mg/kg/day에서 수컷에 대한 체중 증체량 감소와 연관성이 있었음. 임상 병리학적 변화는 $\geq 30\text{mg/kg/day}$ 에서 분명했으나, 100/150mg/kg/day에서 더 현저했으며, 전해질, 포도당, 인슐린 및 총 단백질 변화가 포함되었음. 수컷 $\geq 30\text{mg/kg/day}$ 에서 현미경적 소견이 신장, 간, 췌장, 부신 및 갑상선에서 관찰됨. 또한, 암컷 및 수컷 모두 100/150mg/kg/day에서 흉선, 대퇴골 및 흉골 골수에서 그리고 수컷의 뇌하수체, 고환 및 부고환에서도 현미경적 소견이 관찰됨. 확인된 현미경적 소견으로 인해 NOAEL은 암컷은 30mg/kg/day 및 수컷은 10mg/kg/day으로 간주됨.

4.2.2.7. 비글견 대상 MTD 및 14일 독성시험(1068DD, GLP)

- (용량 증량) 군당 1마리의 암수컷 비글견에 카피바설텁을 0, 5, 15, 25(암컷만), 40, 60(수컷만), 90(수컷만)mg/kg으로 3~4일(1회/일) 경구 투여함. 40mg/kg/day 용량후 암컷은 13일 휴약 기간을 가진 후 3일 동안 25mg/kg/day로 투여한 결과, 수컷 60mg/kg/day 3회 투여는 내약성이 있었음. 수컷 90mg/kg/day 단회투여는 내약성이 없었으며 동물은 구토와 식욕부진을 포함하는 유해한 임상 징후에 따라 동물복지 이유로 안락사함. 암컷 25mg/kg/day 3회 투여는 내약성이 있었음.
- (14일 반복시험) 군당 1마리의 암수컷 비글견에 카피바설텁을 0, 15, 30, 40mg/kg으로 14일 동안 1회/일 경구 투여(위의 MTD 시험 결과, 수컷의 경우 60mg/kg, 암컷의 경우 25mg/kg에서 내약성이 있었기에 최대 40mg/kg으로 설정하여 시험함)한 결과, 5일간 40mg/kg/day 1일 1회 투여 후 암컷과 수컷 비글견에 대한 유해한 임상 징후와 암컷의 사료섭취량이 감소함에 따라 동물복지 이유로 안락사함. 14일 동안 15 및 30mg/kg/day은 내약성이 있었음. 표적 기관에는 GI 관, 골수, 흉선, GALT 및 액와 및 장간막 림프절이 포함됨. NOAEL은 15mg/kg/day임.

4.2.2.8. 비글견 대상 회복 평가가 포함된 1개월 반복 경구 독성시험(1112AD, GLP)

- (용량 증량) 군당 3마리의 암수컷 비글견에 카피바설텁을 0, 3, 10, 30mg/kg으로 1개월(1회/일) 경구 투여후 1개월 시점에 회복을 평가한 결과, 1개월 동안 최대 30mg/kg/day 카피바설텁의 경구투여는 내약성이 있었으나 체중 감소 및 사료섭취량 감소와 연관성이 있었음. 인슐린 신호전달 변화는 모든 용량 수준에서 확인되었고, QTcR 증가는 30mg/kg/day에서 확인되었음. 조직병리학적 변화는 30mg/kg/day에서 수컷 생식관(고환, 부고환 및 전립선), 갑상선, 부신, 췌장, 간 및 흉선에서 관찰됨. 갑상선, 췌장 및 간 외에서 변화는 10mg/kg/day 및 3mg/kg/day(간 변화만)에서 확인됨. 효과는 전립선, 갑상선, 췌장, 간 및 흉선에서 병소는 가역적이었으며, 4주 회복기간 종료 시점에 분명하지 않았으나, 그럼에도 소견이 고환과 부고환에서 계속 존재하여 본 시험에 대한 NOAEL은 3mg/kg/day임.

4.2.2.9. 비글견 대상 9개월 경구 독성시험(527482, GLP)

- 군당 4마리의 암컷과 수컷 비글견에 카피바설텁을 0, 1.5, 5, 15mg/kg으로 9개월(1회/일) 경구 투여한 결과, 0, 1.5, 5 또는 15mg/kg/day 용량에서 9개월 동안 1일 1회 비글견에게 경구 투여한 카피바설텁은 $\geq 5\text{mg/kg/day}$ 에서 포도당과 인슐린 수준 증가와 상관관계가 있는 췌장(islet of Langerhans vacuolation)에 대한 현미경적 소견이 관찰되었으며, 15mg/kg/day에서 높은 당화혈색소 수준(high glycosylated hemoglobin level), 고환(tubular degeneration)과 부고환(cellular debris)의 현미경적 소견과 고환(감소), 부고환(감소), 간(증가) 및 부신(증가)의 조직 무게 변화와 연관성이 있었음. NOEL은 1.5mg/kg/day이었음

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

4.2.3.1. 세균을 이용한 복귀돌연변이시험(2332BV, GLP) (in vitro)

- 카피바설텁은 in vitro 복귀돌연변이 시험에서 음성으로 변이원성을 나타내지 않음

4.2.3.2. 마우스 림프종 세포 티미딘 활성 효소 유전자자리 분석법(2333MV, GLP) (in vitro)

- 카피바설텁은 마우스 림프종에 대해 L5178Y tk 마우스 림프종 세포 티미딘 활성효소 유전자자리 분석법에서 돌연변이를 유발하지 않았음

4.2.3.3. 랫드 소핵 시험 (2718QR, GLP) (in vivo)

- 카피바설텁 150mg/kg/day 경구투여 2회는 Wistar Han 랫드의 골수에서 소핵이 있는 미성숙 적혈구의 발생을 증가시킴.

4.2.3.4. 랫드의 소핵시험 (8331243, GLP) (in vivo)

- 카피바설텁은 최대 150mg/kg/day 용량으로 2회 경구투여 후 랫드의 골수에서 소핵이 있는 미성숙 적혈구의 생물학적으로 관련된 증가를 유도하지 않음.
- 랫드 소핵 시험 2건에서 입수된 자료를 고려하여 150mg/kg/day 용량은 MN 형성에 양성이라는 결론이 내려졌으며(study 2718QR), 랫드를 대상으로 한 MN 형성에 대한 전체적인 NOEL은 125mg/kg/day임.

4.2.3.5. 랫드 소핵 시험에서 입수된 슬라이드의 동원체 표지(2759KV, Non-GLP)

- 소핵 내 동원체의 존재는 전체 염색체 및 소핵이 이수체 유발 과정에 의해 형성된다는 것을 나타냄. MN의 대부분(86%)은 동원체 실마리정보를 포함하는 카피바설텁을 투여받은 랫드의 골수에서 유도되었고, 이로 인해 카피바설텁은 이수체 유발 작용기전을 가지는 것으로 확인됨

4.2.3.6. 코멧시험(3274BR, GLP) (in vivo)

- 카피바설텁은 MTD인 최대 150mg/kg까지 2회 경구투여된 경우 Wistar Han 랫드의 간에서 DNA 손상 증가를 유도하지 않음

4.2.4. 생식 · 발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수컷 생식력 시험

- 생식기관에 대한 시험은 6개월 반복시험으로 대체하고 랫드 대상 교배시험을 수행함
 - (6개월 랫드 독성시험) 100mg/kg/day에서 고환 무게 감소, 고환의 퇴행/위축, 부고환의 세포 잔해물 증가가 관찰되었음
 - (교배 시험) 카피바설텁 0, 10, 30, 100mg/kg/day로 투여한 수컷(n=15)을 10/11주 동안 투여 받지 않은 암컷과 1:1로 교배시킨 결과, 수컷에 대한 카피바설텁 투여는 궁정적 교미 징후의 날 수와 임신 동물 수에 의해 나타난 바와 같이 교미능 및 생식력에 대한 영향이 없었음. 착상 전과 후 소실 수는 모든 투여군에 걸쳐 유사함

4.2.4.2. 암컷 생식력 및 초기 배자 발생

- ICH S9 (2009)와 일관된 암컷 생식력 시험은 실시되지 않았음. 암컷 생식 기관(자궁 및 난소) 무게의 가역적 감소는 1개월 시험(Study 2638AR)에서 랫트에 대해 관찰되었으며, 어떠한 조직병리학 소견이 수반되지 않았음. 또한, 암컷 랫트가 임신 제2일(착상 전)부터 제6일까지 카피바설텁을 투여 받은 단계가 랫트 배 · 태자 발생 시험에 포함되어 제출됨(Study 496879).

4.2.4.2. 배 · 태자 발생시험

4.2.4.2.1. 랫트 대상 배 · 태자 발생 및 출생 전 · 후 시험(496879, GLP)

- 제2일부터 임신 제16일까지(Phase 1) 또는 임신 제6일부터 수유 최소 제6일까지(Phase 2) 투여된 경우 교미된 암컷에 대한 카피바설텁의 영향을 평가한 결과, 임신 제2~16일 또는 임신 제6일~수유 최

소 6일까지 동안 최대 150mg/kg/day까지 및 해당 용량을 포함하는 카페바설텁의 1일 1회 투여는 모체 체중 증체량 감소, 사료섭취량 감소 및 혈당 증가와 연관성이 있었음. 또한, 임신 제2일~제16일 동안 150mg/kg/day 투여도 배·태자 생존 감소 및 자궁 무게와 태자 무게 감소와 연관되어 있었음. 임신 제6일부터 수유 최소 제6일까지 동안 150mg/kg/day 투여도 모든 태자와 한배 새끼 무게 감소와 연관성이 있었음. 카페바설텁이 임신 제2~16일까지 투여된 본 시험의 결과에 따르면, 모체 NOEL 및 배·태자 NOEL은 30mg/kg/day으로 간주됨. 카페바설텁이 임신 제6일부터 수유 최소 제6일까지 투여된 경우, 모체 NOAEL 및 생식 NOEL은 10mg/kg/day임.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 업체에서 제시한 결과 보고 기한은 2024년임. ICH S9 가이던스에 따라 본 시험에서 입수될 자료는 현재 제안된 환자 대상으로는 요구되지 않음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

4.2.6.1. 국소내성

- 본 약물은 경구 투여경로가 반복투여 독성시험에서 사용되었고 의도된 임상 투여경로이기 때문에 전문 국소 내성 시험은 실시되지 않았으며 타당함

4.2.6.2. 항원성

- 반복투여 독성시험에서 카페바설텁의 면역학적 영향의 증거가 없었기 때문에 실시되지 않았으며 타당함

4.2.6.3. 면역원성

- 전신 독성시험의 설계 요소는 카페바설텁의 면역독성 가능성을 적절하게 평가하기에 충분하다고 간주되었고, 이로 인해 실시된 특정 면역독성학 시험은 없었으며 타당함

4.2.6.4. 기전독성시험

- 반복투여 독성시험에서 어떠한 맞춤형 기전 독성 시험을 유발할 만한 입수된 실마리정보가 없었기 때문에 실시되지 않았으며 타당함

4.2.6.5. 의존성

- 안전성 애리학 시험 또는 반복투여 독성시험에서 중추신경계 및 말초신경계에 대한 유해한 효과가 없었기 때문에 실시되지 않았으며 타당함

4.2.6.6. 대사체

- ICH S9에 따라 현재 제안된 대상 환자군에 대해서는 대사체에 대한 단독의 비임상 시험이 요구되지 않음

4.2.6.7. 불순물

- 이 약의 대상 환자군은 중증의 암환자로서 ICH S9 가이드라인이 적용되는 대상군에 해당하므로 카페

바설텁에 대해 ICH M7(R1) 2017에 정의된 한계까지 불순물 관리가 적절하다고 보이지 않으나, ICH M7(R1)에 기술된 접근법에 따라 카페바설텁에 대한 돌연변이 유발 불순물(MI, mutagenic impurity) 또는 잠재적 돌연변이 유발 불순물(PMI, potential mutagenic impurity)을 확인하기 위한 종합적 위해성 기반 접근법을 수행함

4.2.6.8. 광독성(20065496, GLP)

- 카페바설텁은 본 시험의 조건 하에서 광독성 가능성을 나타내지 않음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 임상 용법의 경우 간헐적 투여이나 비임상 시험의 경우 이와 대조적으로 1회/일 투여로 실시되었음. 이는 효력시험(Report 32 및 Report 38)인 BT474c 유방 종양 이종 이식 모델에서 간헐적 및 지속적 투여의 항종양 활성을 비교한 결과, 간헐적 및 지속적 투여에서 유사한 항종양 유효성을 보였으며, 독성시험의 경우 임상 용법인 간헐적 투여보다 지속적 투여로 가혹하게 수행되었기에 타당함.
- 마우스(최대 1개월), 랫트(최대 6개월), 비글견(최대 9개월)으로 경구로 시험한 결과, NOAEL은 각각 150, 30(암컷)/10(수컷), 1.5mg/kg/day이며, 대체로 혈장의 포도당, 인슐린 당화혈색소가 증가하였으며, 수컷의 고환 및 부고환의 변화가 관찰되었음. ICH S9에 따르면 반복투여기간을 3개월까지 실시한 자료를 제출 가능한 점 고려시 장기 투여 시험자료 제출에 문제는 없다고 판단됨. 또한, 임상용량과 노출 비교를 통한 안전성 마진을 확인하였을 때 임상 용량보다 매우 낮은 수준에서 독성반응 확인되나, 투여기간이 길어짐에 따라 관찰되는 독성의 변화가 뚜렷하고, 임상에서는 독성이 발생하기 전까지 지속되어야 하는 약물임을 고려하여 타당함
- 유전독성시험은 표준 조합1 및 2로 수행하였으며, 복귀돌연변이 및 마우스 림포마 TK 시험에서는 음성으로 나타났으나, 소핵시험(3건 수행)에서는 양성으로 나타났으며, 동원체 표지 시험 결과 이수체 유발작용 기전을 갖는다고 확인됨. 따라서, 사용상의주의사항 ‘5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여’란에 ‘환자에게 이 약의 치료 동안 및 이 약의 치료를 완료한 후 다음 기간 동안 효과적인 피임법을 사용할 것을 조언한다: 여성의 경우 최소 4주 그리고 남성의 경우 최소 16주’라고 기재하여 신청하였으며 EMA 가이드라인에 근거하여 피임 기간은 타당하게 설정된 것으로 사료됨
- 생식발생독성시험은 랫트로 배·태자 발생 및 출생 전·후 시험만 수행하였음. 수태능 및 초기배 발생시험은 6개월 랫트 반복투여 독성시험으로 대체하였으며, 고환의 무게 감소 및 자궁 및 난소의 무게 감소가 관찰되었으며, 고환의 세뇨관 퇴행 및 부고환의 정모세포조직에서 현미경적 소견이 관찰되었음. 또한 배·태자 발생 및 출생전·후 시험 결과, 모체 체중 감소, 사료섭취량 감소, 혈당 증가, 배·태자 생존 감소, 자궁 무게 및 태자 무게 감소가 임상용량과 비교시 AUC 값을 기준으로 낮은 안전역에서 관찰되었음. 사용상의주의사항의 5. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여의 남성과 여성의 피임을 실시하도록 설정하였으며, 수유항에는 ‘카페바설텁에 대한 노출이 랫트 젖먹이 새끼에서 확인되었는데 이는 카페바설텁의 모유로의 배설을 나타내는 것일 수 있다. 젖먹이 어린이에 대한 위험성을 배제할 수 없다’ 등의 생식독성에 대한 내용이 기재되어 있으나 상세한 정보 기재토록 시정하였음 (4.2.4.1. 해당 시험의 검토의견 참조)
- 발암성 시험은 현재 진행 중이나 현재 설정된 대상환자군에 대한 본 허가를 위해서 요구되지 않으며, 카페바설텁의 대한 광독성에 대한 우려는 낮다고 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 약력학					
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수	study #
<i>In vitro</i>					
Measurement of AZD5363 in In Vitro enzyme Assays	In vitro kinase assays	In Vitro	AZD5363은 IC50값이 10nM 미만인 AKT 1, 2, 3의 활성을 강력하게 억제했음. ROCK1 및 ROCK2는 AKT에 비해 약 39배 및 18배로 덜 강력했지만 PKA 및 P70S6K(IC50s <10nM) 모두 강력한 억제제임	×	Report 01
Characterisation of AZD5363 in vitro Enzyme Inhibition Profiles Using the Dundee Kinase Panel	In vitro kinase assays	In Vitro	Dundee University, Millipore corporation, Ambit에서 각각 75비글견, 223개, 402개의 키나제의 패널에서 1μM에서 AKT 1, 2, 3이 높은 억제율을 보임. 또한, p70S6K에 대한 활성을 분석한 결과, IC50값이 8.9nM으로 높은 활성 억제를 보임.	×	Report 02
Characterisation of AZD5363 in vitro Enzyme Inhibition profiles using the commercial Millipore 'Kinase Profiler' Service	In vitro kinase assays	In Vitro	글견, 223개, 402개의 키나제의 패널에서 1μM에서 AKT 1, 2, 3이 높은 억제율을 보임. 또한, p70S6K에 대한 활성을 분석한 결과, IC50값이 8.9nM으로 높은 활성 억제를 보임.	×	Report 03
Characterisation of AZD5363 In Vitro Enzyme Inhibition Profiles Using the Commercial 'KINOMEscanTM' at Ambit	In vitro kinase assays	In Vitro	과, IC50값이 8.9nM으로 높은 활성 억제를 보임.	×	Report 04
Effect of AZD5363 on the Phosphorylation of AKT Substrates and Selectivity over ROCK in MDAMB468 cells	Cell based assays	In Vitro	인산화된 GSK3β(S9), PRAS40(T246)(AKT 관련) 및 Cofilin(ROCK 관련)에 대한 활성이 강력하게 억제됨.	×	Report 05
Effect of AZD5363 on the Phosphorylation of AKT Substrates and Downstream Pathway Biomarker in BT474c cells, Measured by Western Blot	Cell based assays	In Vitro	인산화된 GSK3β(S9), PRAS40(T246) 및 S6(S235/236)에 대한 활성은 강력하게 억제됨.	×	Report 06
Effect of Capivasertib (AZD5363) on the Phosphorylation of VASP, a Substrate of PKA	Cell based assays	In Vitro	인산화된 Vasp(S157), PRAS40(T246) 및 S6(S235/236)에 대한 활성은 IC ₅₀ 값 1.44~10.38μM의 범위로 억제됨.	×	Report 07
The Anti- Proliferation Effects of AZD5363 in Cancer Cell Panel Screening	Cell based assays	In Vitro	5개의 위, 24개의 폐, 23개의 유방을 포함하여 약 180개 세포주가 시험되었으며, 이들 중 25개의 세포주에서 GI ₅₀ 이 <1μM임. PI3Kα 촉매 아단위를 부호화하는 유전자 돌연변이 PIK3CA 및 PTEN이 있는 상태와 카피바설립의 민감도 간에 유의한 상관관계가 있었음	×	Report 08
In Vitro Direct Cellular Inhibition of p70S6K by Capivasertib (AZD5363) in Endogenous TSC2 or TSC1 Null Cancer Cells	Cell based assays	In Vitro	SNU878, BT474 및 RT4세포에서 p70S6K의 활성화를 억제하지 않음.	×	Report 23
In Vitro Direct Cellular Inhibition of p70S6K by Capivasertib (AZD5363) in TSC Knockout Breast Cancer Cells	Cell based assays	In Vitro	TSC2 발현의 감소에 의해서 p70S6K 가 활성화되는 세포에서 카피바설립은 p70S6K 의 감소로 나타나는 세포 내 p70S6K에 대한 활성이 있지만, S6에 대한 AKT 활성화 p70S6K 인산화와 비교했을 때 S6의 직접적인 AKT 독립적 p70S6K 매개 인산화의 억제에서 효과가 덜함.	×	Report 24
Anti-Proliferative Activity of Capivasertib in Tumour Cell Panels	Cell based assays	In Vitro	단독요법 카피바설립 치료가 PIK3CA, AKT1 또는 PTEN의 돌연변이가 있는 세포와 이들 유전자의 돌연변이가 없는 세포의 성장을 억제할 수 있음을 보여주며, PIK3CA, AKT1	×	Report 25

			또는 PTEN의 돌연변이가 AKT 신호전달의 의존성을 유도하는 유일한 요인이 아님.		
Effect of the Capivasertib and Fulvestrant Combination in Palbociclib Resistant and Naïve Cells Lines 5 Day Proliferation	Cell based assays	In Vitro		×	Report 33
Effect of the Capivasertib and Fulvestrant Combination in Palbociclib Resistant and Naïve Cells Lines 18 Day Proliferation	Cell based assays	In Vitro	카피바설립 및 풀베스트란트 병용 시, 단기간 증식 분석에서 치료 미 경험 및 내성 세포에서 병용 활성의 증가가 관찰됨. 모든 세포에서 병용은 가장 효과적인 치료임.	×	Report 34
Effect of the Capivasertib and Fulvestrant Combination in Palbociclib Resistant and Naïve Cells Lines Western Characterisation	Cell based assays	In Vitro		×	Report 35
Effect of Capivasertib (AZD5363) on the Phosphorylation of AKT Substrates and Downstream Pathway Biomarkers in LNCaP Prostate Cancer Cells, Measured by Western Blot	Cell based assays	In Vitro	인산화된 S6(S235/236), PRAS40(T246) 및 GSK3b(S9)에 대한 활성은 강력하게 억제되었음.	×	Report 36
In Vitro Cellular Activity of AZ14102143 an Ether Glucuronide Metabolite of the AKT Inhibitor Capivasertib (AZD5363) Versus Capivasertib in HCC70 and LNCAP Cells	Cell based assays	In Vitro	카피바설립군에서 AKT 기질인 인산화된 S6(S235/236), PRAS40(T246) 및 GSK3b(S9)가 농도 의존적으로 감소하였나, Glucuronamid metabolite은 영향이 없음	×	BE002154-03
<i>In vivo</i>					
Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of AZD5363 in BT474c Xenografts Growing in Nude Mice	In vivo pharmacodynamics	Oral	300mg/kg 카피바설립의 단회 경구투여는 PRAS40의 인산화를 1시간 및 2시간에 약 90%, 8시간에 약 80%, 그리고 24시간에 약 70% 억제함. 300mg/kg 용량 후 최소 4시간 동안, 그리고 카피바설립 100mg/kg 용량 후 최소 1시간 동안 혈중 혈당 농도의 통계적으로 유의한 증가도 관찰됨	×	Report 09
Pharmacodynamics and Pharmacokinetics in PC3 Xenografts growing in Nude Rats	In vivo pharmacodynamics	Oral	PRAS40, GSK3β 및 S6 인산화의 억제는 250mg/kg에서 시간 의존적이었고, pPRAS40 수치는 24시간 후 대조군의 ~50%까지 회복됨. 250mg/kg에서 혈중 혈당의 통계적으로 유의한 시간 의존적 유도가 있었으며, 2시간에 대조군 값의 약 2배까지 증가했고 24시간 후 대조군 수치에 가깝게 다시 감소함	×	Report 10
Monotherapy Anti-Tumour Activity of AZD5363 in Xenograft Models Growing in Nude Mice	In vivo pharmacodynamics	Oral	BT474c 유방종양 이식모델 및 786-0(PTEN 무표지) 신장 종양 이식모델에서 용량의존적으로 tumor volume이 감소함.	×	Report 11
Dose Response of AZD5363 Alone and in Combination with Fulvestrant in the PDX Models ST3932, ST3632 and ST1799 PBR	In vivo tumour growth	Oral	60mg/kg, 100mg/kg 및 130mg/kg bid 4일 투여 3일 중단의 카피바설립 단독으로, 그리고 풀베스트란트 5mg/kg의 고정 매주 용량과 병용투여 한 결과, 카피바설립의 용량 반응이 있으며, 풀베스트란트와 병용하는 카피바설립의 용량 감량 시 유효성이 감소한다는 것을 보여줌.	×	Report 26
Response of AZD5363 Alone and in Combination With Fulvestrant Across a panel of ER+ Breast Models In Vivo	In vivo tumour growth	Oral	카피바설립 및 풀베스트란트에서 풀베스트란트 단독 대비 유의하게 개선된 종양 성장 억제를 보임	×	Report 28
Capivasertib (AZD5363): Pharmacodynamic Analysis of AKT and Cell Cycle Pathway Modulation in a Patient Derived Estrogen Receptor Positive Breast Cancer Xenograft	In vivo tumour	Oral	에스트로겐 수용체 양성 환자 유도 모델 CTC174(ESR1m D538G, PI3KCAm N345K)에서 풀베스트란트와 병용하는 카피바설립 치료는 AKT의 주요 경로 생체표지자 하위단계 표적과 포유류 라파마이신	×	Report 30

Model CTC174 after Treatment with AZD5363– Capivasertib in Combination with Fulvestrant			표적(mTOR), 그리고 주요 세포 주기 요소를 억제함. 세포 주기 생체표지자에 대한 영향은 병용 치료군에서 보다 뚜렷함		
Pharmacokinetic –Pharmacodynamics and Efficacy Modelling of AKT Inhibitor Capivasertib in BT474c Xenografts for the Characterization of the Efficacy of Different Schedules and the Relationship to AKT Pathway Biomarkers	In vivo tumour pharmacodynamics	Oral	지속적 일정보다 더 낮은 매주 용량으로(전체 약물 부담이 더 낮음) 간헐적 일정에서 유사한 항종양 유효성을 달성할 수 있음.	×	Report 32
Assessment of the Effect of Dose Scheduling of AZD5363 Alone and in Combination on In Vivo Tumour Growth Inhibition	In vivo tumour models	Oral	카피바실립을 간헐적 투여 일정으로 투여 할 수 있고, 지속적 투여와 비교했을 때 간헐적 일정의 치료 단계 동안 카피바실립 용량을 증량할 경우 유지가 가능함.	×	Report 38

(2) 2차 약력학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수	study #
AZD5363: Receptors, channels, transporters and enzyme activity	Various and recombinant cell lines	–	카피바실립은 가장 높은 시험 농도에서도 50%를 초과하여 <u>이온 채널</u> 을 억제하지 않았음	×	0895SY

(3) 안전성 약리학

시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수	study #
AZD5363: Central nervous system, respiratory system and gastrointestinal transit	Rat / Wistar	Oral	카피바실립은 투여 후 4시간까지 100 또는 150mg/kg에서 자발 활동 및 접촉 반응의 감소로 발현되는 운동 관련 부작용을 유발함. 체중은 100 및 150mg/kg에서 투여 후 24시간에 감소함. 신경계에 대한 효과의 NOEL은 30mg/kg임. 또한, 어느 용량에서도 호흡기 매개변수에 대한 영향이 없었으며, 호흡기에 대한 NOEL은 150mg/kg임. 위장관계 경우, 카피바실립은 100 및 150mg/kg에서 위 배출의 용량 의존적 억제를 유발했으며, 150mg/kg에서만 장내 통과의 감소가 있었고, NOEL은 30mg/kg임.	○ AZ 영국	2692SR
hERG expressing CHO cells		In vitro	10~100 μ M의 농도 범위에서 hERG-부호화 칼륨 채널에 대한 카피바실립의 영향이 시험된 결과, 카피바실립은 73 μ M의 IC ₅₀ 으로 hERG를 억제함	○ AZ 영국	0354SZ
AZD5363: Cardiovascular (action potential parameters)	Dog / Beagle: ventricular myocytes	In vitro	카피바실립은 활동전위기간(APD)에 대한 “종형” 농도-효과 곡선을 유도했으며, 3 및 30 μ M 카피바실립에서 APD90의 증가가 있었음. NOEL은 0.3 μ M임.	×	2192SV
AZD5363: Cardiovascular (vasoactivity)	Rat / Alderley Park Wistar: isolated aortae	In vitro	카피바실립은 사전에 수축된 대동맥의 직접적인 이완을 유도했고, 최소 활성 농도는 1 및 3 μ M 사이였으며, \geq 30 μ M에서 유의한 이완이 있었음	×	PH/E/120 09
AZD5363: Cardiovascular (prolongation of ventricular action potential, SCREENIT)	Rabbit / New Zealand White: isolated hearts	In vitro	심부정맥의 분명한 징후도 확인됨(예: 조기 후탈분극[EAD]). 카피바실립은 “종형” 농도-효과 곡선으로 APD60의 감소를 유발함. 삼각축정, 역사용 의존성 또는 불안정성은 낮은 빈도로 발생했으나 EAD는 없었음. μ M보다 더 높은 카피바실립의 일부 농도에서, 3/6 개 심장에서 심실 빈맥(VT)이 보고됨	×	0255SB
AZD5363: Cardiovascular	Rat / Wistar	In vitro	30 μ M에서, 카피바실립은 dP/dt	×	CO100101

(cardiac function)	isolated hearts		max로 정의된 심장 수축력의 증가를 유발함. $\geq 3\mu\text{M}$ 에서 관상동맥 혈류의 증가를 유발함. 심박수에 대한 영향이 없었으며, NOEL은 $0.3\mu\text{M}$ 임		(2820SR)
AZD5363: Cardiovascular (anaesthetised model)	Guinea pig / Dunkin Hartley	i.v.	35mg/kg에서 카피바설립은 혈압 및 심박수의 대폭적인 감소와 ECG의 유의한 ST 구역 상승을 유발했으며, 이는 2마리 동물의 사망을 초래한 것으로 여겨짐. AV 전도의 증가도 관찰됨. 카피바설립은 MAPD90에 영향을 미치지 않았음. 심장 재분극 및 전도에 대한 영향의 NOEL은 3.5mg/kg임.	×	0159SG
AZD5363: Cardiovascular (anaesthetised model)	Guinea pig / Dunkin Hartley	i.v.	동맥압, 심박수, 좌심실 압력 및 심전도가 기록됨. 카피바설립은 심박수, 혈압, 수축력 및 좌심실 수축기 압력의 용량 의존적 감소를 유발함	×	0209SG
AZD5363: Cardiovascular (conscious telemetry)	Rat / Alderley Park Wistar	Oral	생물학적 유의성 없음	×	PH/E/136 11
AZD5363: Cardiovascular (blood pressure, heart rate, QA interval)	Rat / Han Wistar	Oral	카피바설립은 QA 간격의 유의하지 않은 감소를 유발했으며, 이는 이 시험에서 심장 수축력이 증가했다는 것을 시사함	×	3316SR
AZD5363: Cardiovascular (conscious telemetry)	Dog / Beagle	Oral	심박수는 최대 8시간 동안 모든 용량에서 감소함(카피바설립 40mg/kg 투여 8시간 후에 22%의 피크 감소). 30 및 40mg/kg에서 수축기 (20~25%) 및 확장기 혈압(28~30%)의 피크 감소가 있었으며, 4시간 내에 회복됨. 30 및 40mg/kg에서 혈당 수치 상승(25 및 43%) 및 인슐린 수치 상승(31 및 32배 증가)과 함께, QTcR의 지속적 연장(9 및 12%, 19 및 27ms) 및 LVdP/dt+의 증가(45 및 56%)가 확인됨. NOAEL은 5mg/kg임	○ AZ 영국	1101ZD
AZD5363, Atenolol, Verapamil: Cardiovascular (conscious telemetry)	Dog / Beagle	Oral	동맥압, 심박수, 좌심실 매개변수, 유도 II 심전도(ECG) 및 체온이 기록됨. 카피바설립으로 유발되는 LV dP/dt+의 증가는 아테놀를 투여 후 감소했으며, 매개체 투여 8시간 후와 비교했을 때 주입 시작 후 4시간까지 수축력의 회복이 분명함. 베라파밀 주입은 LV dP/dt+에 대한 카피바설립(30mg/kg)의 영향도 감소시켰으나 아테놀보다 그 정도는 더 적었음. 혈당 및 인슐린은 아테놀 및 베라파밀 투여 후 감소했음.	○ AZ 영국	1167ZD
AZD5363: Renal function	Rat / Han Wistar	Oral	100 및 150mg/kg에서 동반 이뇨와 함께 뚜렷한 당뇨가 관찰되었음. 모든 농도에서 나트륨 및 염소, 그리고 100 및 150mg/kg에서 칼륨 및 인의 분획성 배설 증가가 있었음. 인 혈장 농도는 150mg/kg 후 약간 증가했으나, 칼륨 농도는 100 및 150mg/kg 후 약간 감소했음.	×	09-6713 (2751SR)
(4) 약력학적 약물간 상호작용					
시험 항목	시험계	투여 경로 및 기간	시험성적	GLP 준수	study #
- 미수행					

5.2. 효력시험

5.2.1. 1차 약력학(CTD 2.6.2.1)

• In Vitro 효소 분석에서 AZD5363 측정

- AZD5363은 IC_{50} 값이 10nM 미만인 AKT 1, 2, 3의 활성을 강력하게 억제했음. ROCK1 및 ROCK2는 AKT에 비해 약 39배 및 18배로 덜 강력했지만 PKA 및 p70S6K($IC_{50s} < 10nM$) 모두 강력한 억제제임

• AZD5363 in vitro 효소 억제 프로필의 특성화

- 카피바설립은 16개 키나제에 대해서 유의한 시험관내 활성(1 μ M에서 > 75% 억제)을 보였으며, 그 중 15개는 AGC 계열의 구성요소임
- 카피바설립은 1 μ M에서 7개 키나제(CLK2, KIT (D816V), LATS2, PKA, ROCKI, ROCKII 및 YSK4)에 유의한 결합을 보임

• AKT 억제

- [Report 5, Non-GLP] MDAMB-486 세포(유방암 세포주)에 AZD5363을 2시간 동안 배양 후 GSK3 β (S9), PRAS40(T246), cofilin(S3)을 측정한 결과, 인산화된 GSK3 β (S9) 및 PRAS40(T246)에 대한 활성은 강력하게 억제되었으나, 인산화된 Cofilin은 그렇지 않았음
- [Report 6, Non-GLP] BT474c 세포(유방암 세포주)에 AZD5363을 2시간 동안 인큐베이션후 GSK3 β (S9), PRAS40(T246), S6(S235/236)을 측정한 결과, 인산화된 GSK3 β (S9), PRAS40(T246) 및 S6(S235/236)에 대한 활성은 강력하게 억제되었음
- [Report 7, Non-GLP] LNCaP(전립선암), MCF-7(유방암), MCF10A(유방암) 및 MCF10A PIK3CA E545K(유방암) 세포에 AZD5363을 2시간 동안 인큐베이션후 Vasp(S157), PRAS40(T246), S6(S235/236)을 측정한 결과, 인산화된 Vasp(S157), PRAS40(T246) 및 S6(S235/236)에 대한 활성은 IC_{50} 값 1.44~10.38 μ M의 범위로 억제됨.
- [Report 36, Non-GLP] LNCaP(전립선암) 세포에 AZD5363을 2시간 동안 인큐베이션후 S6(S235/236), PRAS40(T246) 및 GSK3b(S9)을 측정한 결과, 인산화된 S6(S235/236), PRAS40(T246) 및 GSK3b(S9)에 대한 활성은 강력하게 억제되었음.
- [BE002154-03, Non-GLP] HCC70(유방암) 및 LNCaP(전립선암) 세포에 카피바설립의 에테르 글루쿠로나이드 대사산물인 AZ14102143의 in vitro 세포 활성을 평가한 결과, 카피바설립군에서 AKT 기질인 인산화된 S6(S235/236), PRAS40(T246) 및 GSK3b(S9)가 농도 의존적으로 감소하였으나, Glucuronamid metabolite은 영향이 없음. 따라서, 대사물이 최대 30 μ M농도에서 세포활성이 없음.

• p70S6K 활성 억제

- [Report 24, Non-GLP] TSC1 무표지세포에서 AKT는 더 이상 mTORC1/p70S6K 활성을 조절하지 못함.

• PKA 활성 억제

- [Report 7, Non-GLP] 카피바설립에 의한 PKA의 시험관내 세포 억제를 평가 결과 LNCaP, MCF-7, MCF10A 및 MCF10A PIK3CA E545K 세포에서, Vasp S157 인산화 억제의 평균 IC_{50} 은 각각 10.38 μ M(± 0.54), 3.89 μ M(± 2.52), 1.94 μ M(± 0.39) 및 1.44 μ M(± 0.18)임.

- **ROCK 활성 억제**

- ✓ [Report 5, Non-GLP] 세포 내 ROCK에 대해 카피바설립의 선택적으로 작용함

- **종양세포주 내 증식의 억제**

- ✓ [Report 8, Non-GLP] 증식의 억제는 확립된 종양 세포주의 패널에서 시험되었으며, 3일 성장 후 표준 비색 증식 평가변수가 사용됨. 25개의 위, 24개의 폐, 23개의 유방을 포함하여 약 180개 세포주가 시험되었으며, 이들 중 25개의 세포주에서 GI_{50} 이 $<1\mu M$ 임. PI3K α 촉매 아단위를 부호화하는 유전자 돌연변이 PIK3CA 및 PTEN이 있는 상태와 카피바설립의 민감도 간에 유의한 상관관계가 있었음($p=0.03$).

- **광범위 종양 세포 패널 내 세포 증식의 억제**

- ✓ [Report 25, Non-GLP] 302개 세포주의 Horizon 세포 패널을 사용하여 두 번째 광범위 세포 패널 검사가 수행됨. 카피바설립은 주요 PI3K 및 AKT 경로 유전자(PIK3CA/AKT1/PTEN)의 변화가 있는 50/75 개의 세포주(67%) 및 40/70개 미변화 세포주(57%)에서 활성이었음. 단독요법 카피바설립 치료가 PIK3CA, AKT1 또는 PTEN의 돌연변이가 있는 세포와 이들 유전자의 돌연변이가 없는 세포의 성장을 억제할 수 있음을 보여주며, PIK3CA, AKT1 또는 PTEN의 돌연변이가 AKT 신호전달의 의존성을 유도하는 유일한 요인이 아니라는 것을 뒷받침함.

- **유방세포 패널 내 세포 증식의 억제**

- ✓ [Report 25, Non-GLP] 카피바설립에 대한 유방암 종양 세포의 민감도를 평가하기 위해 GDSC(Genomics of Drug Sensitivity in Cancer) 패널의 44개 유방 세포주 세트의 성장 억제가 평가한 결과, PTEN만이 카피바설립 단독요법의 더 낮은 IC_{50} 과 유의하게 관련되어 있으며 이는 카피바설립에 대한 단독요법 민감도가 PIK3CA/AKT1/PTEN 돌연변이 세포주에서 강화되지만 민감도가 변이된 세포주에 제한되지 않는다는 것을 보여줌.

- **팔보시클립 치료 미경험 vs 내성 ER+ 유방암 세포주 내 카피바설립 및 풀베스트란트 병용의 활성**

- [Report 33~36, Non-GLP] 카피바설립이 팔보시클립 내성 세포주의 성장에 영향을 줄 수 있는지 시험한 결과, 카피바설립 및 풀베스트란트 병용 시, 단기간 증식 분석에서 치료 미경험 및 내성 세포에서 병용 활성의 증가가 관찰됨. 그러나 팔보시클립 치료 미경험 MCF7 세포와 비교하면 팔보시클립 내성 MCF-7 세포에서 병용의 유익성이 감소함. 카피바설립 및 풀베스트란트의 병용이 RB-의 손실 또는 다른 경로의 변화를 통해서 CDK4/6 억제에 내성이 있는 세포의 성장을 감소시킬 가능성이 있다는 것을 보여줌.

5.2.2. 이종이식 모델 내 카피바설립의 유효성

- [Report 11, Non-GLP, 이종이식 모델 내 단독요법 항종양 활성]

카피바설립 단독요법의 항종양 활성을 시험하기 위해 종양을 보유한 마우스에 카피바설립을 경구투여한 결과,

1) 누드 마우스에서 성장하는 BT474c 사람 유방 종양 이종이식 모델의 성장에 대한 카피바설립 100mg/kg bid, 200mg/kg bid 및 200mg/kg qd 용량을 비교한 결과, 카피바설립의 항종양 활성이 용량 의존적이라는 것을 나타냄.

2) 카피바설립 단독요법 활성을 786-0(PTEN 무표지) 신장 종양 이종이식 모델에서 평가한 결과 카피바

설립은 용량 의존적 방식으로 786-0 이종이식의 성장을 억제함. 이는 카피바설립이 생체내 종양 모델 패널 전반에서 광범위한 단독요법 활성을 가지지만, 활성이 용량 의존적이며, 약간의 용량 감량이 투여 용량 항종양 활성의 차이로 이어짐을 입증함

- [Report 38, Non-GLP, BT474c 유방 종양 이종이식에서 유효한 카피바설립 간헐적 및 지속적 투여의 항종양 활성]

카피바설립의 간헐적 투여가 지속적 투여와 유사한 항종양 활성을 제공할 수 있는지 시험하기 위해 지속적 150mg/kg 또는 100mg/kg bid 투여 일정이 300mg/kg qd 투여일정과 비교하여 시험한 결과 이 두 가지 실험은 카피바설립의 지속적 및 간헐적 투여 일정이 유사한 유효성을 제공할 수 있다는 것을 보여줌. 3개 용량 및 일정에서 제공되는 총 매주 용량은 각각 1,400, 1,040, 680mg/kg임. 각각의 투여 일정은 간헐적 일정으로 투여하는 치료 주기에 따랐을 때보다 전체 총 용량이 더 적었음에도 동등한 유효성을 제공함으로써 카피바설립을 간헐적 투여 일정으로 투여할 수 있고, 지속적 투여와 비교했을 때 간헐적 일정의 치료 단계 동안 카피바설립 용량을 증량할 경우 유지가 가능하다는 결론을 뒷받침함.

- [Report 26, Non-GLP, ER+ 유방암 PDX 모델 내 카피바설립 단독 및 풀베스트란트 병용의 생체내 용량 반응]

카피바설립의 생체내 용량 반응을 탐색하기 위해서 3개의 ER+ 유방 PDX 모델을 보유한 마우스가 60mg/kg, 100mg/kg 및 130mg/kg bid 4일 투여 3일 중단의 카피바설립 단독으로, 그리고 풀베스트란트 5mg/kg의 고정 매주 용량과 병용하여 치료를 받음. 3개의 ER+ 유방암 PDX 모델(ST3932, ST3632 및 ST1799 PBR)에서 풀베스트란트와 카피바설립의 병용투여 한 결과, 1차 치료제를 사용한 ST3932 및 ST1799 PBR(팔보시클립 내성)의 경우 병용투여에서 종양크기가 억제되었지만 ST3632(Naive)의 경우 그렇지 않음. 따라서, 1차 치료제를 사용한 군에서 효과가 더 좋음.

- [Report 28, Non-GLP, ER+ 유방 PDX 패널 내 풀베스트란트와 병용하는 카피바설립의 유효성]

아로마타제 억제제 또는 CDK4/6 억제제로 치료받은 환자를 대표하는 모델에서 카피바설립 단독과 카피바설립 및 풀베스트란트 병용보다 광범위한 영향을 파악하기 위해 확장된 수의 ER+ 종양 모델에서 병용을 시험한 결과, 카피바설립 및 풀베스트란트 병용은 이 모델 패널 전반에서 풀베스트란트 단독 또는 카피바설립 단독보다 우월함

5.3. 2차 약력학 시험(CTD 2.6.2.3.)

• [Report 0895SY, Non-GLP, 시험관내 방사리간드 결합, 효소 및 전기생리학적 분석의 선택성 검사]

카피바설립은 중복하여 10 μ M의 단일 농도에서 다양한 범위의 수용체, 이온 채널, 운반체 및 효소를 포괄하는 333개 시험관내 방사리간드 결합 및 효소 분석의 패널에서 시험한 결과 8/333개 표적에서 유의한 활성(> 30% 억제로 정의됨)이 감지되었음. 또한 카피바설립은 최대 100 μ M 농도 범위에서 시험관내 전기생리학적 분석을 사용하여 7개 심장 이온 채널의 패널에서 시험한 결과, 카피바설립은 가장 높은 시험 농도에서도 50%를 초과하여 이온 채널을 억제하지 않았음

5.4. 안전성 약리학(CTD 2.6.2.3)

• 중추신경계, 호흡기계 및 위장관 기능

- [Report 2692SR, GLP] 수컷 랫트에 카피바설립 0, 30, 100 또는 150mg/kg으로 단회 경구투여 후 최대 24시간 동안 평가한 결과, 카피바설립은 투여 후 4시간까지 \geq 100mg/kg에서 자발 활동 및 접촉 반응의 감소로 발현되는 운동 관련 부작용을 유발함. 체중은 \geq 100mg/kg에서 투여 후 24시간에 감소함. 신경계에 대한 효과의 NOEL은 30mg/kg임. 호흡기계의 경우 어느 용량에서도 호흡기 매개변수에 대한 영향이 없었으며,

호흡기에 대한 NOEL은 150mg/kg임. 위장관계 경우, 카피바설립은 $\geq 100\text{mg/kg}$ 에서 위 배출의 용량 의존적 억제를 유발했으며, 150mg/kg에서만 장내 통과의 감소가 있었고, NOEL은 30mg/kg임.

• 심혈관계

- [Report 0354SZ, GLP, hERG채널의 작용] 10~100 μM 의 농도 범위에서 hERG-부호화 칼륨 채널에 대한 카피바설립의 영향을 시험한 결과, 카피바설립은 73 μM 의 IC₅₀으로 hERG를 억제하였음
⇒ 이는 권장된 용량(400mg BD, 4일 투여/3일 휴약) 카피바설립 투여 후 항정상태에서 추정된 임상에서의 비결합 C_{max} 중앙값은 0.717 μM 이며, 이는 hERG IC₅₀값의 102배 낮은 값에 해당됨
- [Report 1101ZD, GLP, 비글견에 대한 심혈관 영향]
투여 전 1시간 및 투여 후 20시간 동안, 의식이 있는 4마리 수컷 원격측정 비글견에서 동맥압(수축기, 확장기 및 평균), 좌심실(LV) 수축기 및 확장기말 압력, LVdP/dt+(심근 수축력 지수), LVdP/dt-(심근 이완 지수), 심박수 및 ECG 매개변수(PR, QRS 및 QT)에 대한 카피바설립(5, 30 및 40mg/kg) 경구투여의 영향 평가한 결과, 원격측정 단계에서 투여 1시간 후 측정한 총(및 비결합) 군 평균 카피바설립 혈장 농도는 5, 30 및 40mg/kg 카피바설립에서 각각 1.45(0.28), 9.92(1.9) 및 12.0(2.3) μM 임. 심박수는 최대 8시간 동안 모든 용량에서 감소함(카피바설립 40mg/kg 투여 8시간 후에 22%의 피크 감소). 30 및 40mg/kg에서 수축기(20~25%) 및 확장기 혈압(28~30%)의 피크 감소가 있었으며, 4시간 내에 회복됨. 30 및 40mg/kg에서 혈당 수치 상승(25 및 43%) 및 인슐린 수치 상승(31 및 32배 증가)과 함께, QTcR의 지속적 연장(9 및 12%, 19 및 27ms) 및 LVdP/dt+의 증가(45 및 56%)가 확인됨. NOAEL은 5mg/kg임
- [Report 1167ZD, GLP, 비글견에 대한 심혈관 영향]
카피바설립으로 유발되는 LV dP/dt+의 증가는 아테놀롤 후 감소했으며, 매개체 투여 8시간 후와 비교했을 때 주입 시작 후 4시간까지 수축력의 회복이 분명함. 베라파밀 주입은 LV dP/dt+에 대한 카피바설립(30mg/kg)의 영향도 감소시켰으나 아테놀롤보다 그 정도는 더 적었음. 혈당 및 인슐린은 아테놀롤 및 베라파밀 투여 후 감소했음.

5.5. 흡수 · 분포 · 대사 · 배설에 관한 시험

(1) 흡수					
시험 항목	시험계	투여 경로	시험결과	GLP 준수	study #
AZD5363: Summary permeability assessment across human jejunum using the Ussing chamber technique	사람 공장	in vitro	사람 생체내에서 흡수된 낮음 내지 중간 수준의 분율(Fabs)을 나타냄	-	BE000747-32
(2) 분포					
시험 항목	시험계	투여 경로	시험결과	GLP 준수	study #
AZD5363: The in vitro binding of [¹⁴ C]-AZD5363 to the plasma proteins from mouse, rat, dog and human and determination of binding in human albumin and alpha 1-acid glycoprotein and plasma/blood cell partitioning in human	사람, 마우스, 랙트, 개	in vitro	마우스, 랙트 및 비글견의 혈장 단백질 결합에서 약간의 농도 의존적 변화가 있었으며, 비결합 백분율의 범위는 [¹⁴ C]-카피바설립 농도가 증가함에 따라 증가함. 그러나, 혈장 단백질 결합은 조사된 농도 범위의 사람 혈장 및 혈청 알부민에서 농도 독립적으로 나타남. 사람 α 1-AGP 결합에서 농도 의존적 영향이 관찰됨. 평균 혈장 대 혈	-	KPJ011

			액 비율은 0.714였고 혈구와 관련된 [¹⁴ C]-카피바설립의 평균 비율은 61%임.		
The determination of the in vitro protein binding of AZ14102143 to human plasma	사람 혈장	in vitro	AZ14102143의 사람 혈장 내 비결합 백분율은 36.8 ± 2.92%임(n=3).	-	BS003919-61
AZD5363: The tissue distribution of total radioactivity in the rat following oral administration of [¹⁴ C]-AZD5363 (quantitative whole-body autoradiography)	랫드	경구	가장 높은 농도는 일반적으로 담즙, 간, 신장, 맹장 벽, 소장 벽, 방광 및 포도막과 관련되어 있었으며 가장 낮은 농도는 골 표면, 뇌 및 척수(모든 조사 시점에서 정량 한계 미만의 농도), 눈 수정체, 정낭 및 고환임. 조직 내 방사능이 뚜렷하게 지속된 경우는 없었음.	○ Hunting don life sciences 영국	KMR012
The determination of the in vitro protein binding of AZD5363 (AZ12952302) to human liver microsomes	사람 간 마이크로솜	in vitro	사용된 실험 조건에 따른 HLM 내 카피바설립의 전체 평균 ± SD 비결합 분율은 0.622 ± 0.0310임	-	BS002913-71
The determination of the in vitro protein binding of AZD5363 (AZ12952302) to human hepatocytes	사람 간세포	in vitro	HH 내 카피바설립의 전체 평균±SD 비결합 분율은 0.647 ± 0.0196임.	-	BS003400-59

(3) 대사

시험 항목	시험계	투여 경로	시험결과	GLP 준수	study #
Metabolism of [¹⁴ C]-AZD5363 in rat, dog and human hepatocytes	랫트, 개, 사람 간세포	in vitro		-	KMN010
Determination of the human enzymes involved in the in vitro metabolism of [¹⁴ C]-AZD5363	사람 간 마이크로솜	in vitro	DH 및 HH에 의해서 형성된 주요 대사체는 직접 글루쿠로니드였으나 RH의 주요 대사체는 카피바설립의 황산염 접합체임	-	KMX013
Identification of human UDP-glucuronosyl-transferases (UGTs) involved in the metabolism of AZD5363 (AZ12952302)	상업용 킷트	in vitro		-	BS000901-99
AZD5363: Determination of the relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the metabolism of AZD5363	상업용 킷트	in vitro		-	BS002337-75
AZD5363: Assessing the Phase 1 and 2 enzyme contribution to the in vitro metabolism of AZD5363 in human hepatocytes	사람 간세포	in vitro		-	BS002337-76
AZD5363: Semi-quantification of AZD5363 ether glucuronide metabolite (M2) in human urine from clinical study D3610C00001	사람 (진행성 고형암 환자)	in vitro	AZ14102143(M2)은 소변 내 투여량의 19%-37%으로 추정	-	BE002560-11
Metabolite profiling and characterisation of [¹⁴ C]-AZD5363 following oral and intravenous administration to male and female rats	랫트	경구, iv	AZ14102143은 주로 담즙에서 검출되었으며 암수컷에서 투여량의 ≤2%에 해당함	-	4894KV
(보완 후 추가제출) Metabolite Profiling and Characterisation in Capivasertib following Oral administration in Male Human Volunteers in Study QSC205756	건강한 사람	경구 400mg	<ul style="list-style-type: none"> (혈장) 미변화체 AZD5363은 약물관련 AUC의 평균 9% 차지하였으며, 12가지 대사체 검출됨 : 주요 대사체는 M11(AZ14102143, glucuronide conjugation)으로 약물 관련 AUC의 평균 78% 차지. 기타 대사체는 1.3% 미만, 산화물인 M21과 M10은 1.2% (배설물) 미변화체가 투여량의 36%(소변 7%, 대변 29%)로 가장 높은 비율로 확인되었으며 22개의 대사체 확인됨 : 주요 대사체는 M11(28%)으로 소변에서만 확인됨. 기타 M17(2%), M8과 M18(glucuronide conjugate) 합산 2%, M5, M25, M26 합산 4% 등 확인되어 총 77%가 미변화체와 대사체로 회수됨(미확인 방사선 18%는 background peak) 	-	YFR-097- REPORT (QSC20575 6 관련)

(4) 배설

시험 항목	시험계	투여 경로	시험결과	GLP 준수	study #
AZD5363: The disposition of [¹⁴ C]-AZD5363	랫드	경구, IV	대변 : 경구 투여시 암수컷 각각 92%로 동일하	○	KMR016

in the rat		목표농도(10mg/kg, 1mg/kg)	며, 정맥 투여시 수컷에서 76%, 암컷에서 82%인 소변 경구 투여시 2-4%이며, 정맥투여시 15-17%임	Covance 영국	
The disposition of [¹⁴ C]-AZD5363 following oral and intravenous ad	랫드	경구, IV 목표농도(10mg/kg, 1mg/kg)	경구 및 정맥투여시 대부분 담도 소실이며, 경구 투여시 평균적으로 수컷 랙트에서 45%, 암컷에서 53%를 차지함. 소변 소실은 수컷 랙트에서 평균적으로 7.6%를 차지했고 암컷에서 13%를 차지했으나, 대변 배설은 수컷 및 암컷에서 투여된 용량의 각각 43% 및 33%를 차지함. 정맥 투여시 평균적으로 수컷 및 암컷에서 65% 및 64%를 차지함. 소변 소실은 각각 투여 용량의 26%(수컷) 및 24%(암컷)이며, 대변 배설은 수컷 및 암컷에서 투여 용량의 11% 및 13%임.	-	4330KR

(5) 약동학적 약물 상호작용

시험 항목	시험계	투여 경로	시험결과	GLP 준수	study #
Assessment of the cytochrome P450 inhibition potential of AZD5363 in human liver microsomes	사람 간마이크로솜	in vitro	카피바설립은 CYP3A4/5의 TDI를 유발함	-	KMX009
Assessment of the CYP3A4/5 time-dependent inhibition potential of AZD5363 in human liver microsomes	사람 간마이크로솜	in vitro	카피바설립은 시간 및 농도 의존적인 방식으로 CYP3A4/5를 억제함	-	KMX004
Evaluation of the potential of AZD5363 to activate human PXR in a reporter gene assay	PXR 발현된 HepG2 세포	in vitro	카피바설립 50μM(26μg/ml) 농도까지 유도가 관찰되지 않았음.	-	AZM10010 8-02
In vitro assessment of human CYP3A4/5 time-dependent inhibition potential of AZD5363 in human hepatocytes	사람 간세포	in vitro	카피바설립은 시간 및 농도 의존적 방식으로 CYP3A4/5(미다졸람 1'-수산화)를 억제함	-	KMX014
Evaluation of the potential induction of cytochrome P450 isoforms by AZD5363 in cultured human hepatocytes	사람 간세포	in vitro	사람 간세포에서 CYP3A4 mRNA의 ≥2배 증가가 관찰되었기 때문에 카피바설립에 의한 CYP3A4의 일상적으로 관련된 유도의 위험성을 배제할 수 없었음.	-	KMX018
AZD5363: Evaluation of the induction potential of AZD5363 on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 in qualified human cryopreserved hepatocytes	사람 간세포	in vitro	카피바설립이 중간 수준 CYP3A4 유도제임	-	ONC5363-0001 PK CYP
Assessment whether AZD5363 is a substrate and/or inhibitor of the human transporter protein OCT2	HEK293-OCT2세포	in vitro	카피바설립은 시험된 농도 범위에서 1.34μM의 IC ₅₀ 값으로 [¹⁴ C]-메트로포민의 OCT2 매개 흡수를 억제함.	-	KMN025
Assessment of the human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) inhibition potential of AZ12952302 (AZD5363) in MDCKII/MDR1 cells	MDCKII/MDR1 세포	in vitro	카피바설립은 시험된 농도 범위에서 [³ H]-디呱신의 P-gp 매개 운반을 억제하지 않았음.	-	P_g_p inhib_28Jun12 AZ12952302
Assessment of the OATP1B1 (SLC01B1) inhibition potential of AZ12952302 (AZD5363) in HEK293-OATP1B1 cells	HEK293 세포	in vitro	카피바설립은 시험된 농도 범위에서 [³ H]-에스토리다올 17β 글루코로니드의 OATP1B1 매개 흡수를 억제했으며, IC ₅₀ 값은 15μM임.	-	05102012_OA TP1B1_inhib AZ12952302
Assessment of the human BCRP (Breast cancer resistance protein, ABCG2) inhibition potential of AZ12952302 (AZD5363) in Caco-2 cells	Caco-2 cells	in vitro	카피바설립은 100.1μM의 IC ₅₀ 값으로, 시험된 농도 범위에서 [³ H]-로수바스타틴의 BCRP 매개 운반을 억제함.	-	BE000458-19_AZ12952302
Assessment of UGT1A1 and UGT2B7 inhibition potential of AZD5363 in human liver microsomes	사람 간마이크로솜	in vitro	85μM의 IC ₅₀ 에서 UGT1A1의 억제가 나타남. 300μM에서만 카피바설립에 의한 UGT2B7 활성의 억제가 관찰되었고 매개체 대조군 활성의 87%가 유지되었으나, 억제는 IC ₅₀ 을 측정하기에 충분하지 않았음.	-	BS001265-62
Assessment of AZD5363 as a substrate of human transporters P-gp and BCRP, and as an inhibitor of human transporters OAT1, OAT3, OATP1B3, MATE1, and MATE2K	MDCK 세포	in vitro	카피바설립은 시험된 농도 범위에서 OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 및 MATE2-K 매개 흡수를 억제함. P-gp기질이며, BCRP의 기질이 아님	-	16AZTrP3
Assessment of the cytochrome P450 inhibition potential of AZD5363 (AZ12952302) in human liver microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	사람 간마이크로솜	in vitro	카피바설립은 CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5(미다졸람 기질)를 억제했으며, 측정 가능한 IC ₅₀ 값은 각각 134, 75.7, 122, 15.2 및 54.7μM임.	-	BS001265-84
Assessment of the cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD5363 (AZ12952302) in human liver microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	사람 간마이크로솜	in vitro	카피바설립은 CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5(미다졸람 기질)를 억제했으며, 측정 가능한 IC ₅₀ 값은 각각 134, 75.7, 122, 15.2 및 54.7μM임.	-	BS001265-85

AZD5363: Assessing the potential of AZD5363 to inhibit <u>UGT1A9</u>	사람 간마이크로솜	in vitro	카티바서팁의 최대 1,000 μ M까지 UGT1A9의 활성에 대한 유의한 억제는 없음.	-	BS001705-69
Assessment of <u>UGT1A4</u> inhibition potential of AZD5363 (AZ12952302) in human liver microsomes	사람간 마이크로솜	in vitro	카피바설팁은 UGT1A4 활성에 대한 일부 억제 영향이 있음	-	BS003400-56
Interplay of transport and metabolism of AZD5363 in human hepatocytes in presence and absence of rifamycin SV and 1-aminobenztriazole	사람 간세포	in vitro	활성 운반은 시험관내 HH에서 카피바설팁의 총 흡수에 기여한 것으로 나타남.	-	BE000901-57
Assessment of the cytochrome P450 inhibition potential of AZ14102143 (metabolite of AZD5363) in human liver microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5	사람 간마이크로솜	in vitro	AZ14102143은 평가된 농도 범위에서 CYP2C8, CYP2C9 및 CYP3A4/5를 억제하지 않았음.	-	BS001884-52
Assessment of the cytochrome P450 inhibition potential of <u>AZ14102143</u> (metabolite of <u>AZD5363</u>) in human liver microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	사람 간마이크로솜	in vitro	AZ14102143은 평가된 농도 범위에서 CYP2C8, CYP2C9 및 CYP3A4/5를 억제하지 않았음.	-	BS001884-58
Assessment of the human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) inhibition potential of AZ14102143 (metabolite of AZD5363) in MDCKII-MDR1 cells	MDCKII-MDR1 세포	in vitro	AZ14102143은 시험된 농도 범위에서 디곡신 운반의 억제를 유발하지 않은 것으로 확인됨.	-	BS001884-49
Assessment of the human BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, ABCG2) inhibition potential of AZ14102143 (metabolite of AZD5363) in Caco-2 cells	Caco-2 세포	in vitro	AZ14102143은 >300 μ M의 겉보기 IC ₅₀ 값으로 시험된 농도 범위에서 로수바스타틴 운반의 억제를 거의 유발하지 않은 것으로 확인됨.	-	BS001884-50
Assessment of the OATP1B1 (SLCO1B1) inhibition potential of AZ14102143 (metabolite of AZD5363) in HEK293-OATP1B1 cells	HEK 293 세포	in vitro	AZ14102143에 의한 OATP1B1의 억제는 카피바설팁에서 이미 조망된 수준을 초과하여 잠재적 OATP1B1 DDI 위험을 증가시키지 않음	-	BS001884-51
In vitro substrate identification studies of AZD5363 with human OATP1B1 and OATP1B3 transporters	HEK 293 세포	in vitro	카피바설팁은 간 흡수 운반체 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 아님	-	19AZTrP7 (CYP0750 R106)

5.5.1. 흡수(CTD 2.6.4.3.)

- 마우스 독성동태 : 1개월 반복투여 시험에서 암컷(25, 75, 150mg/kg/day) 및 수컷(25, 150, 300mg/kg/day) 투여한 결과 수컷의 평균 C_{max}는 일반적으로 용량에 비례하여 증가했으나 AUC_{0-t}는 용량 비례를 초과하여 증가함. 암컷의 평균 C_{max} 및 AUC_{0-t}는 용량 비례를 초과하여 증가함. 용량 및 검체 채취 사례 전반에서 카피바설팁 및 AZ14102143의 TK 값에서 분명한 성별 차이 없음
- 랫트 독성동태
 - 랫트에게 투여한 카피바설팁은 신속하게 흡수되었고, 일반적으로 t_{max}는 모든 용량 수준에서 첫 번째 측정 시점인 투여 후 0.3시간에 관찰됨. 1개월 시험의 암수컷에서 단회 투여 후 및 항정상태 시 평균 C_{max} 및 AUC_{0-last}의 카피바설팁 노출은 일반적으로 카피바설팁의 용량 비례를 초과하여 증가함. 6개월 시험에서, 노출에서 용량 비례를 초과하는 증가 추세가 수컷에서 다시 관찰되었으나, 암컷에서 노출 증가는 용량 범위 전반에서 대체로 용량 비례적임. 암수컷 모두에서 각 용량 수준의 단회투여와 비교했을 때 반복투여 후 평균 1개월 시험 C_{max} 및 AUC_{0-last} 노출의 일부 증가가 있었지만, 이 증가는 일관되게 2배 미만이었기 때문에 자료의 변동성 내에 포함될 가능성이 큼.
 - 6개월 시험의 C_{max} 및 AUC_{0-last} 노출은 모든 용량 수준의 1개월 시험과 대체로 일치했으나, 예외적으로 6개월 시험의 암컷 30mg/kg AUC_{0-last} 노출 자료에서 높은 변동성이 나타났다. 1개월 시험의 자료에서 카피바설팁 노출의 잠재적 성별 차이가 나타났고, 일반적으로 수컷의 평균 AUC_{0-last} 노출이 암컷보다 더 높았음. 그러나, 6개월 시험에서 카피바설팁 노출의 확정적인 암수컷 차이 없음
- 비글견 독성동태
 - 초기 흡수는 신속하게 나타났고, 일반적으로 t_{max}는 0.3-4시간에 발생함. 단회투여 후 및 항정상태 시 평균 C_{max} 및 AUC_{0-last}의 카피바설팁 노출은 거의 용량 비례적으로 증가함. 각 용량 수준에서 단회투여에 비해 반복투여 후 평균 C_{max} 및 AUC_{0-last}의 일부 증가가 있었지만, 이러한 증가는 일관되게 2배 미만이었기 때문에 자료의 변동성 내에 포

합될 가능성이 큼. 9개월 시험의 C_{max} 및 AUC_{0-last} 노출은 모든 용량 수준에서 암수컷 비글견에 대한 1개월 시험과 대체로 일치하며 암수컷 차이 없음.

5.5.2. 분포(CTD 2.6.4.4.)

5.5.2.1. 카피바설텁의 시험관내 단백질 결합 및 혈구의 분포(KPJ011, Non-GLP)

- 사람 혈청 알부민(HSA), 사람 알파 1-산 당단백(α 1-AGP), 그리고 신선하게 준비된 사람 전혈 (남성 및 여성) 혈장, 사람 남성 냉동 혈장 및 마우스(수컷), 랫(수컷) 및 비글견(수컷) 냉동 혈장 내 단백질에 대한 [14 C]-카피바설텁의 결합 범위가 평형 투석으로 시험관내에서 측정한 결과, 마우스, 랫 및 비글견에서 조사된 범위의 혈장 단백질 결합에서 약간의 농도 의존적 변화가 있었으며, 비결합 백분율의 범위는 [14 C]-카피바설텁 농도가 증가함에 따라 증가함. 그러나, 혈장 단백질 결합은 조사된 농도 범위의 사람 혈장 및 혈청 알부민에서 농도 독립적으로 나타남. 사람 알파 1-산 당단백(AGP) 결합에서 농도 의존적 영향이 관찰됨. 평균 혈장 대 혈액 비율은 0.714였고 혈구와 관련된 [14 C]-카피바설텁의 평균 비율은 61%임

5.5.2.2. AZ14102143의 시험관내 사람 혈장 단백질 결합(BS003919-61, Non-GLP)

- AZ14102143의 사람 혈장 내 비결합 백분율은 $36.8 \pm 2.92\%$ 임($n=3$).

5.5.2.3. 사람 간세포에 대한 카피바설텁의 시험관내 단백질 결합(BS003400-59, Non-GLP)

- 96-well plate 내 평형 투석 조건에서 카피바설텁($1\mu M$)이 HH로 $37^\circ C$ 에서 4시간 동안 배양됨. 사용된 실험 조건에 따른 HH 내 카피바설텁의 전체 평균 \pm SD 비결합 분율은 0.647 ± 0.0196 임.

5.5.2.4. 조직분포

- 미수행

5.5.2.3. 태반전이시험

- 미수행

5.5.3. 대사(CTD 2.6.4.5.)

5.5.3.1. CYP 및 UGT 표현형 시험을 포함하는 카피바설텁의 시험관내 대사(KMN010, KMX013, BS000901-99, BS002337-75, BS002337-76, Non-GLP)

- RH(Rat hepatocyte) 및 DH(dog hepatocyte)에 의한 카피바설텁의 중간 수준 대사가 있었고 배양 180분 후 약 59% 및 62%의 모화합물이 각각 남아 있었음. HH(human hepatocyte)는 RH 또는 DH보다 카피바설텁을 더 느리게 대사했으며, ~78%가 배양 180분 후 모화합물로 남아 있었음. RH(Rat hepatocyte) 및 DH(dog hepatocyte)에 의한 카피바설텁의 중간 수준 대사가 있었고 배양 180분 후 약 59% 및 62%의 모화합물이 각각 남아 있었음. HH(human hepatocyte)는 RH 또는 DH보다 카피바설텁을 더 느리게 대사했으며, ~78%가 배양 180분 후 모화합물로 남아 있었음
- 카피바설텁은 UGT 동형 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9 및 UGT2B7의 기질이었으나, UGT2B7은 AZ14102143의 형성에 관여하는 주요 효소였으며 시험된 7개 동형에서 총 글루크론산화의 84%에 기여함. 카피바설텁은 UGT1A6 및 UGT2B15의 기질이 아님. HH에서, 카피바설텁 대사 청소는 CYP에 의해서 약 44% 매개되었고(주로 산화), 주로 UGT에 의해서 53% 매개되었으며, SULT의 미미한 기여가 있음

5.5.3.2. 사람 혈장 및 소변의 생체내 대사체(BE002560-11, Non-GLP)

- 카피바설립의 사람 혈장 대사체는 제 8일(400mg, BD) 사람 대상 최초 다중 상승 용량(MAD) study D3610C00001 코호트 4의 항정상태 AUC 통합 검체를 사용하여 NMR로 검출되고 정량화됨. 또한, UHPLC-UV-MS를 사용하여 혈장 및 소변 내 대사체를 반정량화하고 특성을 규명하고 AZ14102143(M2)(사람 소변 내)의 반정량화가 수행됨
- NMR에 의한 혈장 검체의 조사에서 2개의 대사체가 검출되고 정량화됨. 주요 대사체 AZ14102143(M2)은 총 모화합물 관련 물질의 82.7%에 존재했으며, 미미한 대사체(+3[O], M1)는 훨씬 더 낮은 수준으로 검출됨(총 모화합물 관련 물질의 1.9%). NMR로 혈장에서 검출된 그 외 정량화 가능한 반응은 모화합물(카피바설립)이 유일했으며, 총 순환 모화합물 관련 물질의 15.4%에 존재함(Table 14). 이 시험에서는 MAD AUC 통합 혈장 검체에서 카피바설립에 대한 모화합물 관련 물질을 UHPLC-UV-MS/MS 분석의 구조적 특성 규명 자료로 강화한 NMR 기법을 사용하여 확정적으로 정량화할 수 있음. 특성상 반정량적이지만, 보조적 UHPLC-UV 자료는 항정상태 혈장의 NMR에 의한 확정적 정량화와 적절히 일치했으며, UHPLC-UV-MS의 본질적으로 더 낮은 검출 한계로 인해 다수의 미량 수준 카피바설립 대사체와 함께 2 개의 대사체 M2, M1 및 카피바설립이 총 모화합물 관련 물질에서 각각 78.0, 1.2 및 17.0%에 존재함
- 소변(0-24시간) 내 카피바설립의 대사체에 대한 반정량적 UHPLC-UV-MS 자료에서 주요 반응은 AZ14102143(M2)으로 특성이 규명됨. AZ14102143의 UV 반응은 소변 내 미변화 카피바설립보다 거의 5 배 더 높게 측정됨. 소변 내 미변화 상태로 배설된 카피바설립 투여량의 평균 분율은 3.8%~7.4%의 범위였으며(Study D3610C00001), 따라서 AZ14102143(M2)은 study D3610C00001의 소변 내 투여량의 19%~37%에 해당한 것으로 추정할 수 있음.

5.5.3.3. 랫트의 [¹⁴C]-카피바설립 생체내 대사(4330KR, 4894KV, Non-GLP)

- 4330KR 시험에서 수집된 혈장, 소변, 대변 및 담즙 검체를 사용하여 4894KV 시험에서 대사가 조사됨
- (경구 투여) 미변화 카피바설립은 온전한 랫트에 대한 경구투여 후 주요 순환 약물 관련 화합물로서 확인되었으며 혈장 방사능 AUC의 평균 63%에 해당함. 수컷에서, 가장 풍부한 대사체는 분자의 피페리딘 고리의 단일산화(M17)와 피롤로피리미딘 영역의 단일산화(M9)에서 발생함. 암컷에서, 가장 풍부한 대사체는 황산염 접합(M12)에서 발생함. 최대 비율의 방사성 투여량은 배설물에서 미변화 상태로 배설되었고 (수컷 및 암컷 동물에서 각각 투여량의 33 및 49%), 가장 큰 비율은 대변에서 흡수되었으며(28% 및 46%), 이는 경구 흡수가 완전하지 않을 수 있다는 것을 시사함. 수컷에서 가장 풍부한 대사체는 피페리딘 고리의 단일산화(M17)와 피롤로피리미딘 부분의 단일산화(M9)에서 발생했으며, 두 대사체는 모두 암컷 배설물에서도 검출됨. 황산염 접합체 M12는 암컷 배설물에서 검출된 가장 풍부한 대사체였고, 대사체 M12는 암컷 투여량의 20%와 수컷 투여량의 1%를 차지함. 최대 비율의 방사성 투여량은 배설물에서 미변화 상태로 배설되었고(수컷 및 암컷에서 각각 투여량의 42% 및 39%), 가장 큰 비율은 대변에서 회수됨(36% 및 28%). 담즙에서는 낮은 비율의 미변화 카피바설립만이 회수됨. 수컷에서, 풍부한 대사체는 카르복실산을 형성하는 피페리딘의 산화와 피롤로피리미딘에 대한 산화(M1, M4 및 M7), 피롤로피리미딘 영역의 단일산화(M8) 및 M17에서 발생했으며, 투여량의 5~9%에 해당함. 황산염 접합체(M12)는 투여량의 6%에 해당함. 암컷에서, 황산염 접합체(M12)는 투여량의 39%에 해당했으며, 최대 비율은 담즙에서 회수됨(38%). 삼산화 M1 대사체는 투여량의 6%에 해당함. AZ14102143은 주로 담즙에서 검출되었으며 암수컷에서 투여량의 ≤2%에 해당함
- (정맥투여) 최대 비율의 방사성 투여량은 배설물에서 미변화 상태로 배설되었고(수컷 및 암컷에서 각각 투여량의 27 및 32%), 최대 비율은 소변에서 회수됨(18 및 19%). 수컷에서, 가장 풍부한 대사체는 투여량의 6~14%에 해당하는 산화 산물 M1, M4, M7 및 M8과 투여량의 5%에 해당하는 황산염 접합체(M12)임. 암컷에서 황산염 접합체(M12)는 배설된 가장 풍부한 약물 관련 화합물로서 투여량의 41%에 해당했

으며, 가장 큰 비율은 담즙에서 회수됨(39%). 삼산화 M1 대사체는 투여량의 7%에 해당함. AZ14102143은 주로 담즙에서 검출되었으며 수컷에서 투여량의 ≤2%에 해당함.

5.5.4. 배설(CTD 2.6.4.6.)

5.5.4.1. 랫트의 [¹⁴C]-카피바설텁 배설(KMR016, GLP)

- (시험방법) 암수컷 랫트에게 [¹⁴C]-카피바설텁을 단회 경구(10mg/kg) 또는 정맥내(1mg/kg) 투여한 후, 방사능의 배설과 혈장 및 혈액 간 분포가 평가한 결과, 대부분의 방사능은 투여 경로와 관계없이 48시간 내에 소실됨. 투여 1주일 후, 방사능은 완전하게 소실되었으며 투여된 용량의 <0.5%가 사체에 남아 있었음. 배설 경로와 속도는 암수컷에서 유사함. 경구투여 후, 수컷(92%) 대변 내 방사능의 회수량은 암컷(92%)과 동일함. 정맥 내 투여 랫트에서 방사능의 대변 회수량도 수컷이 76%, 암컷이 82%로 성별 간에 유사했으나, 경구투여 후보다 더 낮음. 경구 투여 후 소변 내 투여 방사능의 평균 회수량(2-4%)은 정맥 내 투여 후보다 더 낮았음(15-17%). 호기 시 방사능은 유의한 수준으로 검출되지 않았으며, 이는 분자 내 방사선 표지의 위치가 안정적이고 이러한 유형의 시험에 적합하다는 것을 보여줌. 경구투여 후, 혈액(수컷 및 암컷에서 각각 0.40 및 0.20nmol/g) 및 혈장(수컷 및 암컷에서 각각 0.45 및 0.25 nmol/g) 내 방사능의 최대 평균 농도는 투여 후 2시간에 관찰됨. 농도는 2 및 6시간 사이에 감소했으나(최종 검체 채취 시점), 각 기질에서 농도는 여전히 검출 가능했음. 경구투여 후, 혈액:혈장 방사능 농도 비는 수컷 및 암컷 동물에서 20분 및 2시간에 거의 일치함(0.81~0.90의 범위).

5.5.4.2. 랫트의 [¹⁴C]-카피바설텁 배설(4330KR, Non-GLP)

- 암수컷 BDC(Bile duct cannulated, 담관 케눌라 삽입) 랫트에게 경구(10mg/kg) 및 정맥내(1mg/kg) 투여 후 [¹⁴C]-카피바설텁 배설 동력학의 속도와 경로를 측정하고 온전한 랫트와 BDC 랫트에서 대사체 프로파일링 및 확인한 결과, 경구 투여시 담도 소실은 주요 소실 경로였으며, 평균적으로 수컷 랫트에서 45%, 암컷에서 53%를 차지함. 소변 소실은 수컷 랫트에서 평균적으로 7.6%를 차지했고 암컷에서 13%를 차지했으나, 대변 배설은 수컷 및 암컷에서 투여된 용량의 각각 43% 및 33%를 차지함. 정맥 투여시 담도 소실이 주요 소실 경로였으며, 평균적으로 수컷 및 암컷에서 65% 및 64%를 차지함. 소변 소실은 각각 투여 용량의 26%(수컷) 및 24%(암컷)이며, 대변 배설은 수컷 및 암컷에서 투여 용량의 11% 및 13%임.

• 모유 내 배설

- 카피바설텁은 젖먹이 랫트 새끼의 혈장에서 검출되었으며, 모유에 존재할 수 있는 것으로 나타남.

5.5. 약동학적 약물상호작용(CTD 2.6.4.7.)

5.5.1. CYP 억제(KMX009, BS001265-84 및 BS001265-85, Non-GLP)

- 카피바설텁이 CYP 효소의 가역적 및 시간 의존적 억제제로 작용할 가능성을 *in vitro*로 수행하여. 0.023~50μM 농도 범위에 걸쳐 카피바설텁이 HLM에서 CYP를 경쟁적으로 억제하는지 조사한 결과 카피바설텁은 CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5(미다졸람 기질)를 억제했으며, 측정 가능한 IC₅₀값은 각각 134, 75.7, 122, 15.2 및 54.7μM임.

5.5.2. 카피바설텁의 가역적 억제 자료에 대한 해석(BS002913-71, Non-GLP)

- study BS002913-71에서 사람 간 마이크로솜 배양의 비결합 분율($f_{u,inc}$)이 측정되었으며 0.622로 확인됨. FDA 2020 및 EMA 2012의 기본 통계 모델을 적용했을 때, 400mg BD 간헐적 4일 투여 3일 중단 임상

용량 일정에서 가역적 간 CYP 억제로 인한 카피바설립과 간 CYP2C9, CYP2D6 및 CYP3A4/5의 민감한 기질 간의 임상적으로 유의미한 약물 상호작용을 배제할 수 없음.

5.5.3. 수송체 기반 약물상호작용(CTD 2.4.7.2.)

• ATP 결합 카세트 유출 수송체의 억제

- 카피바설립은 시험된 농도 범위에서 [³H]-디곡신의 P-gp 매개 운반을 억제하지 않았음.
- 카피바설립은 100.1 μ M의 IC₅₀값으로, 시험된 농도 범위에서 [³H]-로수바스타틴의 BCRP 매개 운반을 억제함

• 간 흡수 약물 수송체

- 카피바설립은 시험된 농도 범위(0.3~100 μ M)에서 [³H]-에스트라디올 17 β 글루쿠로니드의 OATP1B1 매개 흡수를 억제했으며, IC₅₀값은 15 μ M임
- 카피바설립은 시험된 농도 범위(0.3~100 μ M)에서 25.2 μ M의 IC₅₀값으로 아트로바스타틴의 OATP1B3 매개 흡수를 억제함.

• 신장 흡수 약물 수송체

- [OAT1, OAT3, MATE1 및 MATE2-K의 억제, 16AZTrP3, Non-GLP]
 - 1) (OAT1 결과) 카피바설립에 의한 OAT1 활성의 억제는 시험된 최고 카피바설립 농도(100 μ M)에서 OAT1 매개 파라-아미노마뇨산염(PAH, 10 μ M) 흡수의 13.9% 억제만이 관찰되었기 때문에 IC₅₀을 측정하기에 충분하지 않았음.
 - 2) (OAT3 결과) 카피바설립은 더 낮은 농도(0.3~3 μ M)에서 OAT3 매개 푸로세미드(5 μ M) 흡수의 분명한 활성인자로 확인되었으며, 더 높은 농도(30~100 μ M)에서 푸로세미드(5 μ M) 흡수의 억제가 관찰됨.
- 3) 카피바설립은 각각 1.79 μ M 및 14.0 μ M의 IC₅₀값으로 메트로포민의 MATE1 및 MATE2-K 매개 운반을 억제함.
- [OCT2의 억제, KMN025, Non-GLP] 카피바설립이 HEK293 세포(HEK-OCT2)에서 발현된 사람 신장 흡수 수송체 OCT2의 시험관내 억제제로서 작용할 가능성을 조사한 결과 카피바설립은 시험된 농도 범위에서 1.34 μ M의 IC₅₀값으로 [¹⁴C]-메트로포민의 OCT2 매개 흡수를 억제함.

• UGT 억제

- [BS001265-62, Non-GLP] 0.3~300 μ M 농도의 카피바설립이 HLM(human liver microsomes)에서 UGT1A1 및 UGT2B7 효소를 억제할 가능성을 측정한 결과 85 μ M의 IC₅₀에서 UGT1A1의 억제가 나타남. 300 μ M에서만 카피바설립에 의한 UGT2B7 활성의 억제가 관찰되었고 매개체 대조군 활성의 87%가 유지되었으나, 억제는 IC₅₀을 측정하기에 충분하지 않았음.
- [BS003400-56, Non-GLP] 0.3~300 μ M 농도의 카피바설립이 HLM에서 UGT1A4를 억제할 가능성이 측정됨. 평가된 가장 높은 300 μ M에서 UGT1A4 활성의 거의 50% 억제(45.5%)가 관찰되었기 때문에, 결론적으로 카피바설립은 UGT1A4 활성에 대한 일부 억제 영향이 있음.

• CYP 억제(시험관내)

- [KMX018, Non-GLP] HH(n=3 공여자)의 일차 배양에서 카피바설립이 간 CYP 효소 1A1/2, 2B6 및 3A4/5를 유도할 가능성을 평가한 결과 평가된 모든 간세포 공여자에서 카피바설립의 잠재적 간 농도(15 x I_{max,u} (FDA 2020; FDA M12))에서 CYP3A4 mRNA의 ≥2배 증가가 관찰되었기 때문에 카피바설립에 의한 CYP3A4의 임상적으로 관련된 유도의 위험성을 배제할 수 없었음.

- [ONC5363-0001 PK CYP, Non-GLP] 카피바설팁에 의한 시험관내 CYP3A4 유도 DDI 가 추가로 평가되었으며, 상대 유도 점수(RIS) 접근법을 사용하여 특성이 규명된 단일 사람 간세포 공여자(HH1103)에서 정량적으로 평가(Fahmi and Ripp 2010)한 결과, 카피바설팁이 중간 수준 CYP3A4 유도제임을 보여줌.

- 수송체 기질 평가

- [16AZTrP3, Non-GLP] P-gp 억제제 발스포다르(valsopdar)가 있는 상태와 없는 상태에서 1, 10, 50 및 100 μ M, 그리고 1 μ M 농도로 카피바설팁이 MDCK-MDR1 세포에서 P-gp에 대한 기질로서 작용할 가능성을 평가한 결과, 1 μ M 및 10 μ M의 농도에서 카피바설팁이 P-gp의 기질임을 보여줌. 10, 50 및 100 μ M에서, 카피바설팁의 상대적 유출 비율은 각각 0.41, 0.12 및 0.24이며, 이는 카피바설팁이 BCRP의 기질이 아니라는 것을 나타냄.
- [BE000901-57, Non-GLP] HH 내 카피바설팁의 운반 특성이 평가됨. 활성 운반은 시험관내 HH에서 카피바설팁의 총 흡수에 기여한 것으로 나타남.

- [19AZTrP7, Non-GLP] 수송체를 발현하는 HEK293 세포를 사용하여 시험관내에서 시험했을 때 카피바설팁은 간 흡수 수송체 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 아닌 것으로 나타남.

- CYP의 가역적 억제

- [BS001884-52 및 BS001884-58, Non-GLP] 1~300 μ M 농도 범위에 걸쳐 AZ14102143이 HLM에서 CYP를 경쟁적으로 억제하는 능력을 조사한 결과, AZ14102143은 평가된 가장 높은 농도에서 CYP1A2(22%), CYP2A6(10.2%), CYP2B6(18.2%), CYP2C19(13.1%), CYP2D6(9.1%) 및 CYP2E1(11.4%)의 미미한 가역적 억제를 유도했으나 IC₅₀을 측정하기에 충분하지 않았으며(IC₅₀값 >300 μ M) AZ14102143은 평가된 농도 범위에서 CYP2C8, CYP2C9 및 CYP3A4/5를 억제하지 않았음.

- ATP 결합 카세트 유출 수송체의 억제

- [BS001884-49, Non-GLP] 다양한 농도의 AZ14102143(1~300 μ M)이 없는 상태와 있는 상태로 37° C에서 120분 배양 기간 동안 프로브 기질 디呱신의 기저부-심첨부 운반을 측정하여, MDCKII-MDR1 세포에서 발현된 AZ14102143이 사람 유출 수송체 PgP의 억제제로 작용할 가능성을 평가한 결과 AZ14102143은 시험된 농도 범위에서 디呱신 운반의 억제를 유발하지 않은 것으로 확인됨.
- [BS001884-50, Non-GLP] 다양한 농도의 AZ14102143(1~300 μ M)이 없는 상태와 있는 상태로 37° C에서 120분 배양 기간 후 Caco-2 세포 단층 전반에서 프로브 기질 로수바스타틴(1 μ M)의 기저부-심첨부 운반을 측정하여 AZ14102143이 Caco-2 세포에서 사람 유출 수송체 BCRP의 억제제로 작용할 가능성을 평가한 결과 AZ14102143은 >300 μ M의 겉보기 IC₅₀ 값으로 시험된 농도 범위에서 로수바스타틴 운반의 억제를 거의 유발하지 않은 것으로 확인됨.

- 간 흡수 수송체의 억제

- [BS001884-51, Non-GLP] 다양한 농도의 AZ14102143(1~300 μ M)이 없는 상태와 있는 상태에서 2분 배양 기간 후 HEK-OATP1B1 또는 빈 벡터(HEK-벡터 대조군) 내 프로브 기질 에스트라디올 글루쿠로니드(5 μ M)의 흡수를 측정하여, AZ14102143이 HEK293 세포(HEK-OATP1B1)에서 발현된 사람 OATP 단백질의 억제제로 작용할 가능성을 평가한 결과 AZ14102143은 65.8 μ M의 IC₅₀값에서 사람 OATP1B1의 억제제로 확인됨. 400mg BD 간헐적 4일 투여 3일 중단 임상 용량 일정에서 OATP1B1의 AZ14102143 억제로 인한 임상적으로 유의미한 약물 상호작용을 배제할 수 없으나, AZ14102143에 의한 OATP1B1의 억제는 카피바

설립에서 이미 조망된 수준을 초과하여 잠재적 OATP1B1 DDI 위험을 증가시키지 않는다고 간주할 수 있음.

5.6. 약리에 대한 심사자 의견

• 1차 효력시험

- 카피바설립은 임상적 용량 및 일정 환경에서 AKT1, AKT2, AKT3의 강한 선택적 억제제임을 확인하였고, 세포에서 카피바설립은 AGC 계열 외 키나제보다 우수한 AKT의 억제를 나타냈고, p70S6K, PKA 및 ROCK 등 AGC 키나제 계열의 일부 다른 구성요소보다 AKT 억제에 대한 더 큰 역할을 보이는 것을 확인함.
- 카피바설립은 글루쿠로니드 대사체(AZ14102143)로 대사되지만, 세포기반 분석에서 이 대사체는 LNCAP 및 HCC70 세포 내 AKT 기능을 감소시키지 않아 활성이 없는 것으로 사료됨

• 2차 효력시험

- 카피바설립은 일차 표적에 대한 선택성을 나타냈으며, AKT1,2,3의 IC_{50} 값의 50배 내에서 활성이 없었음. 이는 이온채널과 상호작용을 하지 않거나 이온채널의 기능에 영향을 미치지 않음으로 판단되므로 이로 인한 유해한 영향을 미칠 가능성성이 낮다고 사료됨

• 안전성 약리시험

- 확인된 주요 표적은 심혈관 및 신장계로 간주됨. 카피바설립은 $73\mu M$ 의 IC_{50} 으로 hERG-부호화 칼륨 채널에서 활성이었고, 분리된 토키 심장 부정맥 유발 모델에서 QT 관련 torsades de pointes 부정맥 저위험으로 분류되었으며 임상 용량에서 항정상태 추정 비결합 C_{max} 중앙값은 $0.717\mu M$ 임을 고려시 임상적 유의성이 낮다고 사료됨
- 심혈관 안전성 대해서는 사용상의주의사항의 12. 전문가를 위한 정보 1) 약리작용에 의하면 심장 전기생리학에 ‘부정맥 촉진 효과와 연관된 QT 연장에 대한 카피바설립의 임상적으로 유의미한 영향은 400mg 1일 2회의 권장 용량에서 관찰되지 않았다’라고 기재되어 있음. 이는 동물에서는 비정상적인 심혈관계 기능이 관찰되었으나 임상학적으로는 관련성이 없는 것으로 사료됨. 신장계에 대해서는 사용상의주의사항의 약물이상반응에 고혈당증이 포함되어 있으며, 이에 대한 이 약의 권장 용량 조절이 필요하며, 3. 일반적 주의에 적절히 기재되어 있음.

• ADME

- 카피바설립은 마우스, 랫트, 비글견 및 사람의 혈장 단백질에서 높은 수준으로 결합하지 않으며, 마우스, 랫트 및 비글견에서 혈장 단백질 결합의 범위가 카피바설립의 농도 증가에 따라 약간 감소한다는 것을 보여주는 일부 증거가 있었으나, 사람 혈장 내 혈장 단백질 결합은 카피바설립 농도로부터 독립적인 것으로 보임.
- 랫트에서 주요 제거 경로는 간 대사를 통한 것이며, 신장을 통한 배설은 주요 제거 경로는 아닌 것으로 판단됨
- 사람 혈장에서, 카피바설립과 2개 대사체(M2, M1)가 NMR로 검출 및 확인되었고, 이는 총 약물 관련 물질의 각각 15%, 83% 및 2%를 차지함. 동일한 시험에서 소변 내 미변화 상태로 배설된 카피바설립 투여량의 평균 분율은 3.8%~7.4%의 범위였으며 AZ14102143(M2)이 소변 내 투여량의 19%~37%에 해당함.
- 카피바설립이 전체 제거에서 CYP3A4 및 UGT2B7 모두의 역할을 뒷받침함. 카피바설립이 강한

CYP3A4/5 억제제 및 유도제이며, 약물 상호작용이 사용상의주의사항 4. 상호작용란에 적절히 기재되어 있음. 강한 CYP3A4에 민감한 기질은 AUC를 ≥ 5 배 증가시키며, 강한 유도제는 CYP3A4에 민감한 기질의 AUC를 $\geq 80\%$ 감소시킴.

- 카피바설텁은 BCRP 또는 간 흡수 수송체 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 아니라 P-gp의 기질이었으며, 따라서 P-gp 억제제와의 약물 상호작용에서 희생약물로서 잠재적 위험이 있음.
- 카피바설텁이 CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1, MATE2-K 및 OCT2의 민감한 기질과의 DDI에서 가해 약물이 될 가능성을 배제할 수 없음.
- AZ14102143(글루쿠로니드)은 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, P-gp 및 BCRP의 억제를 유발하지 않았으며, 사람 OATP1B1의 억제제로 확인되었으나 이는 카피바설텁의 OATP1B1의 억제에 비해 낮은 수준이기에 잠재적 DDI 위험을 증가시키지 않는다고 사료됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 제출한 임상시험결과보고서는 FDA 허가 당시 제출자료임을 공증하는 문서임을 공증하는 자료 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 13건 (1상 9건, 1-2상 3건, 3상 1건)
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 CAPItello-291 시험임.

6.3. 생물약제학시험

- 임상개발 프로그램에서 분석법은 밸리데이션되었음. (분석대상 카피바설텁과 대사체 AZ14102143)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																	
§ 식이영향평가																					
(D3614C00005) 건강한 지원자를 대상으로 음식 및 제산제가 Capivasertib의 약물동태학(PK)에 미치는 영향을 조사하기 위한 공개라벨, 무작위배정, 교차 임상시험																					
1상	건강한 성인 Part1: 23명 Part2: 24명	Capivasertib 200mg정제 라베프라졸 20mg정제 ·Part1 -A: 400mg(급식, overnight) -B:400mg(고지방·고칼로리식) -C: 라베프라졸 20mg BD, 3일간→라베프라졸 20mg+Capivasertib 400mg, 급식상태) ·Part2:DEF, DFE, EDF, EFD, FDE, FED순으로 투약 -D: 400mg(급식, overnight) -E:400mg(고지방·고칼로리식) -F:400mg(투여2시간전~투 여1시간후사이 급식)	·약동학	<p><음식이 미치는 영향></p> <p>•고지방·고칼로리식이는 급식상태와 비교시 AUC, Cmax를 약간 상승시킨다. 부분금식상태는 PK에 영향을 주지 않음(table3. ①, ③)</p> <p>•저지방·저칼로리식이는 급식상태 또는 부분금식상태와 관계없이 AUC, Cmax에 대한 영향은 없음.(table3. ②, ④)</p> <p>⇒ 급식상태와 비교시 고지방·고칼로리식의 경우, AUC, Cmax 수치가 다소 상승되나, 변동폭이 작으며, 부분금식과 상태의 경우와 비교시는 차이가 없음에 따라, 음식 섭취 유무와 관계없이 이 약의 복용은 가능한 것으로 판단됨.</p> <p>Table 3 Exposure to Capivasertib Under Fed and Fasted Conditions</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Comparison</th> <th colspan="2">GMR (90% CI)</th> </tr> <tr> <th>AUC_{inf}</th> <th>C_{max}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>① High-fat, high-calorie meal vs overnight fast</td> <td>1.32 (1.22, 1.43)</td> <td>1.23 (1.08, 1.41)</td> </tr> <tr> <td>② Low-fat, low-calorie meal vs overnight fast</td> <td>1.14 (1.05, 1.25)</td> <td>1.21 (0.99, 1.48)</td> </tr> <tr> <td>③ High-fat, high-calorie meal vs partially fasted</td> <td>1.13 (0.99, 1.29)</td> <td>0.85 (0.70, 1.04)</td> </tr> <tr> <td>④ Low-fat, low-calorie meal vs partially fasted</td> <td>0.96 (0.88, 1.05)</td> <td>0.86 (0.70, 1.06)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: Table 11-4, Table 11-6, Table 11-7, Food/PPI Study (D3614C00005) CSR, Module 5.3.3.4</p>	Comparison	GMR (90% CI)		AUC _{inf}	C _{max}	① High-fat, high-calorie meal vs overnight fast	1.32 (1.22, 1.43)	1.23 (1.08, 1.41)	② Low-fat, low-calorie meal vs overnight fast	1.14 (1.05, 1.25)	1.21 (0.99, 1.48)	③ High-fat, high-calorie meal vs partially fasted	1.13 (0.99, 1.29)	0.85 (0.70, 1.04)	④ Low-fat, low-calorie meal vs partially fasted	0.96 (0.88, 1.05)	0.86 (0.70, 1.06)
Comparison	GMR (90% CI)																				
	AUC _{inf}	C _{max}																			
① High-fat, high-calorie meal vs overnight fast	1.32 (1.22, 1.43)	1.23 (1.08, 1.41)																			
② Low-fat, low-calorie meal vs overnight fast	1.14 (1.05, 1.25)	1.21 (0.99, 1.48)																			
③ High-fat, high-calorie meal vs partially fasted	1.13 (0.99, 1.29)	0.85 (0.70, 1.04)																			
④ Low-fat, low-calorie meal vs partially fasted	0.96 (0.88, 1.05)	0.86 (0.70, 1.06)																			

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
				<p><제산제에 의한 영향></p> <p>• 금식상태에서 라베프라졸 복용은 Cmax를 약간 감소시키나 (GMR = 0.7323, 90 % CI: 0.6393, 0.8389), AUCinf (GMR = 0.9378, 90 % CI : 0.8656, 1.016) 대한 영향은 크지 않았음.(Table 11-4, C vs A)</p> <p>⇒ 제산제(라베프라졸)에 의한 Cmax 감소가 확인되나 AUC에 대한 영향은 미미함에 따라 제산제(라베프라졸) 복용 유무와 관계없이 복용 가능함.</p>

Table 11-4 Statistical Comparison of Key Pharmacokinetic Parameters - Part 1 (Pharmacokinetic Analysis Set)

Parameter ^a	Treatment Comparison	n	Comparison of treatment groups			
			Geometric LS mean	95% CI	GMR	GMR 90% CI
Cmax (ng/mL)	B versus A	22 vs 22	757.1 vs 614.0	(671.1, 854.1) vs (544.4, 692.6)	1.233	(1.078, 1.410)
	C versus A	21 vs 22	449.7 vs 614.0	(397.6, 508.5) vs (544.4, 692.6)	0.7323	(0.6393, 0.8389)
AUCinf (h*ng/mL)	B versus A	22 vs 22	4341 vs 3282	(3932, 4793) vs (2973, 3623)	1.323	(1.223, 1.431)
	C versus A	21 vs 22	3078 vs 3282	(2784, 3402) vs (2973, 3623)	0.9378	(0.8658, 1.016)
AUClast (h*ng/mL)	B versus A	22 vs 22	4250 vs 3203	(3851, 4689) vs (2903, 3534)	1.327	(1.226, 1.436)
	C versus A	21 vs 22	2984 vs 3203	(2701, 3297) vs (2903, 3534)	0.9316	(0.8597, 1.010)

^a For definitions of pharmacokinetic parameters see Section 4.

CI Confidence interval; GMR Geometric mean ratio; LS Least-squares; n Number of subjects in analysis.

Treatment A: Single oral dose of 400 mg capivasertib, fasted state (reference treatment).

Treatment B: Single oral dose of 400 mg capivasertib, fed state (after a high-fat, high-calorie meal).

Treatment C: Twice daily oral doses of 20 mg rabeprazole for 3 days (Days -3 to -1) and a single dose on the morning of Day 1 - a single oral dose of 400 mg capivasertib under fasted conditions on Day 1.

Result based on a mixed effects model of log transformation of PK parameter with treatment, sequence, period as fixed effects and subject within sequence as random effect. Geometric LS mean and corresponding 95% CI are back-transformed. Geometric mean ratio and corresponding CI are back-transformed. Treatment comparison B vs A and C vs A refers to Treatment A as the reference and thus the GMR refers to the ratio B/A and C/A respectively.

Data Source: Table 14.2.3.1

Table 11-6 Statistical Comparison of Key Pharmacokinetic Parameters - Part 2 (Pharmacokinetic Analysis Set)

Parameter ^a	Treatment Comparison	n	Comparison of treatment groups			
			Geometric LS mean	95% CI	GMR	GMR 90% CI
Cmax (ng/mL)	E versus D	23 vs 22	770.2 vs 637.8	(625.0, 949.3) vs (515.5, 789.1)	1.208	(0.9864, 1.479)
	E versus F	23 vs 21	770.2 vs 890.8	(625.0, 949.3) vs (716.6, 1107)	0.8647	(0.7024, 1.064)
	F versus D	21 vs 22	890.8 vs 637.8	(716.6, 1107) vs (515.5, 789.1)	1.397	(1.131, 1.724)
AUCinf (h*ng/mL)	E versus D	23 vs 22	3712 vs 3246	(3306, 4169) vs (2886, 3650)	1.144	(1.048, 1.249)
	E versus F	23 vs 21	3712 vs 3871	(3306, 4169) vs (3437, 4360)	0.9590	(0.8760, 1.050)
	F versus D	21 vs 22	3871 vs 3246	(3437, 4360) vs (2886, 3650)	1.193	(1.088, 1.307)
AUClast (h*ng/mL)	E versus D	23 vs 22	3625 vs 3152	(3220, 4081) vs (2796, 3554)	1.150	(1.050, 1.260)
	E versus F	23 vs 21	3625 vs 3785	(3220, 4081) vs (3351, 4274)	0.9578	(0.8719, 1.052)
	F versus D	21 vs 22	3785 vs 3152	(3351, 4274) vs (2796, 3554)	1.201	(1.091, 1.321)

^a For definitions of pharmacokinetic parameters see Section 4.

CI Confidence interval; GMR Geometric mean ratio; LS Least-squares; n Number of subjects in analysis.

Treatment D: Single oral dose of 400 mg capivasertib, overnight fasted state (reference treatment).

Treatment E: Single oral dose of 400 mg capivasertib under fasted conditions (after a low-fat, low-calorie meal).

Treatment F: Single oral dose of 400 mg capivasertib under partially fasted conditions (food restricted from 2 hours prior to dosing until 1 hour after dosing).

Table 11-7 Inter-part Statistical Comparison of Key Pharmacokinetic Parameters - high-fat meal versus partial fast (combined Pharmacokinetic Analysis Set)

Parameter ^a	Treatment Comparison	n	Comparison of treatment groups			
			Geometric LS mean	95% CI	GMR	GMR 90% CI
Cmax (ng/mL)	B versus F	22 vs 21	757.9 vs 887.9	(639.9, 897.6) vs (747.6, 1055)	0.8536	(0.6977, 1.044)
AUCinf (h*ng/mL)	B versus F	22 vs 21	4359 vs 3850	(3895, 4878) vs (3442, 4305)	1.132	(0.9917, 1.293)
AUClast (h*ng/mL)	B versus F	22 vs 21	4267 vs 3762	(3808, 4781) vs (3359, 4213)	1.134	(0.9919, 1.297)

^a For definitions of pharmacokinetic parameters see Section 4.

CI Confidence interval; GMR Geometric mean ratio; LS Least-squares; n Number of subjects in analysis.

Treatment B: Single oral dose of 400 mg capivasertib, fed state (after a high-fat, high-calorie meal).

Treatment F: Single oral dose of 400 mg capivasertib under partially fasted conditions (food restricted from 2 hours prior to dosing until 1 hour after dosing).

§ 제형 및 음식물에 의한 영향

(D3610C00007) 진행성 고형암 환자에서 2가지 제형 및 음식이 Capivasertib의 약물동태학(PK), 안전성, 내약성에 미치는 영향을 조사하기 위한 공개라벨, 다기관 임상시험

1상	진행성 고형암 환자 PartA: 18명 PartB: 12명	·PartA: 정제/캡슐제 비교 - 정제 480mg BD, 4일 투약, 3일 휴약 → 캡슐제 480mg BD, 4일 투약, 3일 휴약 * 투여 2시간전~투여 1시간 후 사이 금식 ·PartB: 음식에 의한 영향(정제) - 투약주기: 정제 480mg BD, 4일 투약, 3일 휴약	·약동학	<PartA: 정제/캡슐제 비교> • 정제의 Tmax가 캡슐제보다 1시간 가량 빠름(figure 8.) - 정제(1.03h), 캡슐제(2.0h) • 정제와 캡슐제의 Css,max and AUCss값 비교시 동등한 수준임(Table 23) ⇒ 임상시험시 3가지 제제(1상: 캡슐제, 2상: 정제, 3상: 시판용 정제)가 사용된 것으로 확인되나, 정제와 캡슐제 비교시, Tmax는 1시간 가량 차이가 있으나, Cmax 및 AUC는 동등한 수준으로 평가됨에 따라, 제제 변경이 노출에 미치는 영향은 미미할 것으로 판단됨.		

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																																																		
		-1주차 금식(1일차 투약전 최소 8시간~투약후 4시간 후 금식)상태 투약→2주차 600~700kcal음식섭취상태 투약		<p>Figure 8 Geometric mean (\pmsd) plasma concentration (ng/mL) of AZD5363 versus time by treatment – linear scale (Part A) (Pharmacokinetics analysis set)</p> <p>Table 23 Geometric mean and 90% CI for ratio of tablet to capsule – tablet formulation comparison (Part A) (Pharmacokinetics analysis set)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic parameter</th> <th colspan="2">Tablet</th> <th colspan="2">Capsule</th> <th rowspan="2">90% CI of geometric mean ratio of tablet to capsule</th> <th rowspan="2">Intra-patient variability (%)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>LS Mean</th> <th>n</th> <th>LS Mean</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{ss} (h*μg/mL)</td> <td>11</td> <td>9.05</td> <td>11</td> <td>9.15</td> <td>0.90</td> <td>0.77, 1.06</td> </tr> <tr> <td>C_{ss,max} (μg/mL)</td> <td>11</td> <td>7.48</td> <td>11</td> <td>7.46</td> <td>1.02</td> <td>0.86, 1.20</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: AUC_{ss}, area under the curve at steady state; CI, confidence interval; C_{ss,max}, maximum concentration study treatment in plasma at steady state after multiple dosing; LS, least squares. Source: Table 11.2.2.6a</p> <p><PartB: 음식에 의한 영향></p> <ul style="list-style-type: none"> • 음식의 섭취는 카피바설텁의 흡수를 지연시킴(Figure 11.) <ul style="list-style-type: none"> - Tmax : 음식 섭취시(2.00h), 금식상태 (0.57h) • 음식섭취/금식 비율의 Cmax는 0.67이었으며, AUC는 0.89였음(table 26.) <p>⇒ 음식물 섭취에 의한 Tmax의 지연 및 Cmax 감소가 확인되나, AUC 값은 유사한 것으로 확인되어 식이에 관계없이 복용가능한 제제임을 추가 확인함.</p> <p>Figure 11 Geometric mean (\pmsd) plasma concentration (ng/mL) of AZD5363 versus time by treatment – logarithmic scale (Part B) (Pharmacokinetics analysis set)</p> <p>Table 26 Geometric mean and 90% CI for ratio of fed to fasted – food effect (Part B) (Pharmacokinetics analysis set)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Pharmacokinetic parameter</th> <th colspan="2">Fed</th> <th colspan="2">Fasted</th> <th rowspan="2">90% CI of geometric mean ratio of Fed to Fasted</th> <th rowspan="2">Intra-patient variability (%)</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>LS Mean</th> <th>n</th> <th>LS Mean</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_{ss} (h*μg/mL)</td> <td>9</td> <td>9.00</td> <td>9</td> <td>9.12</td> <td>0.89</td> <td>0.76, 1.05</td> </tr> <tr> <td>C_{ss,max} (μg/mL)</td> <td>9</td> <td>7.12</td> <td>9</td> <td>7.52</td> <td>0.67</td> <td>0.55, 0.82</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: AUC_{ss}, area under the curve at steady state; CI, confidence interval; C_{ss,max}, maximum concentration study treatment in plasma at steady state after multiple dosing; LS, least squares. Source: Table 11.2.2.6b</p>	Pharmacokinetic parameter	Tablet		Capsule		90% CI of geometric mean ratio of tablet to capsule	Intra-patient variability (%)	n	LS Mean	n	LS Mean	AUC _{ss} (h* μ g/mL)	11	9.05	11	9.15	0.90	0.77, 1.06	C _{ss,max} (μ g/mL)	11	7.48	11	7.46	1.02	0.86, 1.20	Pharmacokinetic parameter	Fed		Fasted		90% CI of geometric mean ratio of Fed to Fasted	Intra-patient variability (%)	n	LS Mean	n	LS Mean	AUC _{ss} (h* μ g/mL)	9	9.00	9	9.12	0.89	0.76, 1.05	C _{ss,max} (μ g/mL)	9	7.12	9	7.52	0.67	0.55, 0.82
Pharmacokinetic parameter	Tablet		Capsule			90% CI of geometric mean ratio of tablet to capsule	Intra-patient variability (%)																																															
	n	LS Mean	n	LS Mean																																																		
AUC _{ss} (h* μ g/mL)	11	9.05	11	9.15	0.90	0.77, 1.06																																																
C _{ss,max} (μ g/mL)	11	7.48	11	7.46	1.02	0.86, 1.20																																																
Pharmacokinetic parameter	Fed		Fasted		90% CI of geometric mean ratio of Fed to Fasted	Intra-patient variability (%)																																																
	n	LS Mean	n	LS Mean																																																		
AUC _{ss} (h* μ g/mL)	9	9.00	9	9.12	0.89	0.76, 1.05																																																
C _{ss,max} (μ g/mL)	9	7.12	9	7.52	0.67	0.55, 0.82																																																

6.3.2 생체시료 분석법

- 사람의 혈장에 있는 카피바설텁과 대사체 AZ14102143, 사람의 소변에 있는 카피바설텁, 그리고 사람의 혈장에 있는 병용 약물의 측정을 위한 시험법의 밸리데이션 자료 제출

〈생체 분석법 및 밸리데이션〉

Table 2 Bioanalytical Methods for Capivasertib and AZ14102143 in Biological Samples

Method	Analyte	Matrix	Report no. ^a	LLOQ ng/mL	Linear range ng/mL
AZE416EL-104163B	Capivasertib	Plasma	AZE416EL-104163B/ AZE416EL-104163B Amendment 1	1.00	1.00 to 1000
AZE418EL-104183A	Capivasertib	Urine	AZE418EL-104183A/ AZE418EL-104183A Amendment 1	500	500 to 500,000
HB-12-042	Capivasertib	Plasma (K ₂ -EDTA)	8263055	1	1 to 1000
AZ5HPP	Capivasertib	Plasma (K ₂ -EDTA)	8256397	1	1 to 1000
AZ63HPP	Capivasertib	Plasma, EDTA	8406064	1	1 to 1000
	AZ14102143	Plasma, EDTA		5	5 to 5000
HB-12-042/ ASZ5HPP	Capivasertib	Plasma, EDTA	8422313 ^b / 8421328 ^c	1	1 to 1000
AZ536HUP	Capivasertib	Urine	8493535	550	550 to 440,000

^a Refers to Method Validation Report, located in Module 5.3.1.4.

^b Reference laboratory report for the HB-12-042 method.

^c Cross-validation of methods HB-12-042 (Labcorp, Harrogate, UK) and ASZ5HPP (Labcorp, Shanghai, China).

Table 10 Summary of Performance of Quality Control Samples by Study

Study number	Analyte	Matrix	Nominal QC concentration Plasma: ng/mL Urine: µg/mL	Accuracy (%)	Precision (%)
D3615C00001	Capivasertib	EDTA plasma	Samples from RoW: 3.00, 50.0, 800 Samples from China: 3.00, 40.0, 400, 800 and 8000	Samples from RoW: -0.3 to 5.6 Samples from China: -3.0 to 2.0	Samples from RoW: 6.4 to 6.9 Samples from China: 3.3 to 5.7
D3610C00001	Capivasertib	Plasma (K ₂ -EDTA)	3.00, 30.0, 800	-1.0 to 1.7	3.7 to 6.8
	Capivasertib	Urine diluted in 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	1.50, 15.0, 400	-1.3 to 2.0	3.6 to 4.9
D3610C00002	Capivasertib	Plasma (K ₂ -EDTA)	3.00, 50.0, 800, 80000	-1.9 to 3.0	3.8 to 6.8
D3610C00004	Capivasertib	Plasma (K ₂ -EDTA)	3.00, 30.0, 800	-1.6 to 54.0 ^a	7.0 to 242.4 ^a
	Capivasertib	Urine diluted in 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	1.50, 15.0, 400	-3.3 to 3.8	0.0 to 4.2
D3610C00007	Capivasertib	Plasma (K ₂ -EDTA)	3.00, 50.0, 800, 80000	-2.4 to 2.3	2.9 to 4.9
D3614C00003	Capivasertib	EDTA plasma	3.00, 35.0, 400, 800	-7.0 to -2.9	4.3 to 10.3
	AZ14102143	EDTA plasma	15.0, 175, 2000, 4000	-5.5 to -0.5	4.6 to 8.6
	Midazolam	Plasma (K ₂ -EDTA)	0.1500, 2.0000, 25.0000, 40.0000	-4.9 to 4.8	3.9 to 4.6
D3614C00004	Capivasertib	EDTA plasma	3.00, 50.0, 800	-2.0 to 0.5	2.5 to 7.4
	AZ14102143	EDTA plasma	15.0, 175, 2000, 4000	0.5 to 5.7	5.4 to 7.5
D3614C00005	Capivasertib	EDTA plasma	3.00, 50.0, 800	-2.0 to 1.0	6.9 to 8.8
D3614C00007	Capivasertib	EDTA plasma	3.00, 50.0, 800	-3.1 to 61.7 (-0.7) ^b	1.9 to 94.4 (2.9) ^b
		Urine treated with 0.250 M Citric Acid, Monohydrate (10 : 1 v/v)	1.65, 22.0, 220, 440	-4.1 to 2.7	2.1 to 6.4

^a The overall bias and/or CV was > 15.0%. This was caused by the last QC sample in batch ID 3.

^b The statistical calculations in parentheses exclude an outlier value.

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과																																																														
§ ADME																																																																		
(D3614C00007) 건강한 지원자를 대상으로 [¹⁴ C]AZD5363 (Capivasertib) 의 생체이용율, 흡수, 대사, 분포, 배설 연구																																																																		
1상	건강한 성인	<ul style="list-style-type: none"> Part1 <ul style="list-style-type: none"> -A: 정제 400mg, 경구(금식) -B: [¹⁴C]AZD5363 (Capivasertib) 100ug, IV Part2: <ul style="list-style-type: none"> -C: [¹⁴C]AZD5363 (Capivasertib) 경구 액제, 400 mg 단회, 금식상태 복용 	<ul style="list-style-type: none"> 생체이용율, ADME 	<ul style="list-style-type: none"> 흡수 <ul style="list-style-type: none"> - 400mg 경구투여시 생체이용율: 29%(90% CI: 24%, 34%) - 경구투여시 Tmax : 1.74h, T_{1/2} : 12.9h 소실 <ul style="list-style-type: none"> - 평균혈장 청소율: 건강한 성인 IV시(38.1L/h) - 분포용적: 건강한 성인 IV시(205L) 배설 (400mg [¹⁴C]AZD5363 (capivasertib) 단회 경구투여시) <ul style="list-style-type: none"> - 168시간후 95.1% 회수(44.7%, 50.4% 분변) - 투여용량의 7.4%, 전신 이용가능한 카피바설립의 21.1%는 소변을 통해 대사되지 않은 상태로 배설 - (혈장중) Tmax : 2.07h 대사 <ul style="list-style-type: none"> - (시험관내 대사) 카피바설립은 CYP3A4 및 UGT2B7에 의해 대사됨 혈장내 대사 시험 <ul style="list-style-type: none"> - 시료: D3610C00001 시험 400mg BD투여환자의 8일째 통합 혈장 - 주요대사체: 83% 에테르글루쿠로니드(AZ14102143) - 기타 산화대사체 2%, 원물질(카피바설립)은 총 순환물질의 15% - 활성 대사체는 확인되지 않음. <p>※ 소변중 에테르글루쿠로니드(AZ14102143) 비율은 19~37%, 미변화 상태 카피바설립 3.8~7.4%</p> 																																																														
				<p>Table 13 Geometric Mean (Geometric CV%) Plasma and Whole Blood Pharmacokinetic Parameters Following a Single Oral Dose of 400 mg [¹⁴C]AZD5363 (Capivasertib): Pharmacokinetic Analysis Set – Part 2</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th>Capivasertib</th> <th>Total Radioactivity</th> <th>Total Radioactivity</th> </tr> <tr> <th>Plasma</th> <th>Plasma</th> <th>Whole Blood</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N=5</td> <td>N=5</td> <td>N=5</td> </tr> <tr> <td>t_{lag}^a (h)</td> <td>0.000 (0.00-0.00)</td> <td>0.000 (0.00-0.00)</td> <td>0.000 (0.00-0.00)</td> </tr> <tr> <td>t_{max}^a (h)</td> <td>2.067 (1.37-3.00)</td> <td>2.067 (1.50-3.00)</td> <td>2.067 (2.00-4.00)</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)^c</td> <td>634 (10.2)</td> <td>6840 (20.7)</td> <td>4050 (36.7)</td> </tr> <tr> <td>AUC₀₋₄₈ (ng·h/mL)^c</td> <td>3330 (26.5)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>AUC_{0-t} (ng·h/mL)^c</td> <td>3400 (28.0)</td> <td>36500 (33.9)</td> <td>22800 (52.4)</td> </tr> <tr> <td>AUC (ng·h/mL)^c</td> <td>3430 (27.8)</td> <td>37700 (33.7)</td> <td>33600 (13.6)</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2} (h)</td> <td>12.313 (24.2)</td> <td>5.389 (31.2)</td> <td>4.781 (4.2)</td> </tr> <tr> <td>CL/F (L/h)</td> <td>114 (27.5)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>CL_R^b (L/h)</td> <td>8.30 (12.4)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>V_d/F (L)</td> <td>2030 (14.0)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>MRT_(0-t) (h)</td> <td>8.910 (21.6)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>MRT (h)</td> <td>9.584 (20.3)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>FE (%)</td> <td>21.145 (12.9)</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Median (range), ^b Calculated over 0-48 h post dose, ^c Units for TR are 'ng equivalent', NA: not applicable Source: Table 14.2.2.1, dated 20 Oct 2022 15:50; Table 14.2.2.3 and Table 14.2.2.4, dated 20 Oct 2022 15:51.</p>	Parameter	Capivasertib	Total Radioactivity	Total Radioactivity	Plasma	Plasma	Whole Blood	N=5	N=5	N=5	t _{lag} ^a (h)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)	t _{max} ^a (h)	2.067 (1.37-3.00)	2.067 (1.50-3.00)	2.067 (2.00-4.00)	C _{max} (ng/mL) ^c	634 (10.2)	6840 (20.7)	4050 (36.7)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL) ^c	3330 (26.5)	NA	NA	AUC _{0-t} (ng·h/mL) ^c	3400 (28.0)	36500 (33.9)	22800 (52.4)	AUC (ng·h/mL) ^c	3430 (27.8)	37700 (33.7)	33600 (13.6)	T _{1/2} (h)	12.313 (24.2)	5.389 (31.2)	4.781 (4.2)	CL/F (L/h)	114 (27.5)	NA	NA	CL _R ^b (L/h)	8.30 (12.4)	NA	NA	V _d /F (L)	2030 (14.0)	NA	NA	MRT _(0-t) (h)	8.910 (21.6)	NA	NA	MRT (h)	9.584 (20.3)	NA	NA	FE (%)	21.145 (12.9)	NA	NA
Parameter	Capivasertib	Total Radioactivity	Total Radioactivity																																																															
	Plasma	Plasma	Whole Blood																																																															
N=5	N=5	N=5																																																																
t _{lag} ^a (h)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)	0.000 (0.00-0.00)																																																															
t _{max} ^a (h)	2.067 (1.37-3.00)	2.067 (1.50-3.00)	2.067 (2.00-4.00)																																																															
C _{max} (ng/mL) ^c	634 (10.2)	6840 (20.7)	4050 (36.7)																																																															
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL) ^c	3330 (26.5)	NA	NA																																																															
AUC _{0-t} (ng·h/mL) ^c	3400 (28.0)	36500 (33.9)	22800 (52.4)																																																															
AUC (ng·h/mL) ^c	3430 (27.8)	37700 (33.7)	33600 (13.6)																																																															
T _{1/2} (h)	12.313 (24.2)	5.389 (31.2)	4.781 (4.2)																																																															
CL/F (L/h)	114 (27.5)	NA	NA																																																															
CL _R ^b (L/h)	8.30 (12.4)	NA	NA																																																															
V _d /F (L)	2030 (14.0)	NA	NA																																																															
MRT _(0-t) (h)	8.910 (21.6)	NA	NA																																																															
MRT (h)	9.584 (20.3)	NA	NA																																																															
FE (%)	21.145 (12.9)	NA	NA																																																															

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
Figure 3 Metabolic Scheme From UHPLC-MS Analysis of AUC (0 to 10h) Human Plasma Pool Extract and Urine (0 to 24h) Following Oral Dosing of Capivasertib (multiple dose, 400 mg BD)				
<p>M1: minor oxidative metabolite (+3[O]); M2: AZ14102143 (ether glucuronide metabolite).</p>				

§ PK				
FTIH study(D3610C00001) A & B 진행성 고형 악성 종양 환자에서 경구투여한 카피바설립의 안전성, 내약성, 예비 항종양 활성을 평가하고 PK 특성 규명을 위한 제1상, 공개, 다기관 시험				
1상	진행성 고형 암 A,B: 90명	PartA(용량증량) - 80mg BID ~600mg BID PartB(용량 확장) - 1: 320mg BID, 연속 - 2: 320mg BID(4일투약, 3일 휴약) PartC,D - 480mg BID(4일투약, 3일 휴약) PartE, F - 480mg BID(4일투약, 3일 휴약) + 풀 베스트 란트 500mg IM	안 전 성 내 약 용 량 확인	<ul style="list-style-type: none"> 내약용량(MWTD)확인 <ul style="list-style-type: none"> 연속요법: 320mg BID 4일투약, 3일휴약: 480mg BID 2일투약, 5일휴약: 640mg BID 다회 투여 PK <ul style="list-style-type: none"> 480mg BID(4일투약, 3일휴약) 용법 AUC_{0-12h} day4/day1 축적비율: 1.76배(0.71~1.77) day4 항정상태 도달 <p>⇒ 대상 모집단 대표 환자(66kg, 57tp) 4일투약, 3일휴약 400mg BID 투약시 예상 노출값($AUC_{12h,ss}$: 7280 $\mu\text{g.h/L}$ 및 $C_{\text{max},ss}$: 1380 $\mu\text{g/L}$)</p>

(D3610C00002) A Phase I/II, Multicentre, Study Comprising a Safety Run-In of AZD5363 when Combined with Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer; Followed by a Randomised Expansion of AZD5363 when Combined with Paclitaxel vs. Paclitaxel plus Placebo in Patients with ER-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer, Stratified by PIK3CA Mutation Status (BEECH)

1/2상	Part A : 진행성 또는 전이성 유방암 환자 Part B : 암 환자	PART A: capivasertib + paclitaxel로 run-in(n=38). 아래 각각의 schedule + weekly single IV infusion of paclitaxel	안 전 성 / Safety 내약성, 유효성(PFS, ORR, BOR,	<ul style="list-style-type: none"> (안전성/내약성) 내약용량 확인 (PK) Cmax는 용량 증가에 따라 비례적으로 증가경향 있음. 400mg BD의 경우 2일째 Cmax는 1031ng/ml (유효성) (Part A) 2명에서 확정 PR 확인, 12주 때 Schedule 1 또는 schedule 2에서 no PD 환자 비율 유사하게 나타남
------	---	---	---	--

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
	ER+/HER2- 인 진행성 또는 전이성 유방암 (PIK3CA 변 이 상태에 따라 층화)	90mg/m ² for 3 consecutive weeks + 1 week off treatment - schedule 1 : (2일간 560mg 또는 640mg 투여, 5일간 휴약) + paclitaxel - schedule 2 : (4일간 360, 400, 480mg 투약, 3일 휴약) + paclitaxel PART B: 무작위배정, 확 장기, multiple cycle - capivasertib (400mg BD 4일 투여 / 3일 휴약) + paclitaxel (N=54) - placebo(0mg BD 4일 투여/3일 휴약)+paclitaxel (n=56)	DoR, DRR, OS, QoL PK	(Part B) 전체 PFS 성숙도는 76% (84 progression events) - 전체집단(N=110)에서 PFS 중앙값이 위약군 대비 2.5개월 개선(HR 0.8, 95%CI 0.6-1.06)되었으나 20% 1차 오류(alpha) 수준에서 통계적으로 유의하지 않음(PIK3CA 변이 없는 환자 대상 분석결과도 이와 유사한 경향 나타남). - PIK3CA 변이 환자 대상 분석(51/110)시 카피바설립군과 위약군간 PFS에 차이 없었음(HR 1.11, 95%CI 0.73-1.68) - 2차 평가변수에 대해서도 치료군과 위약군간 의미있는 차이 관찰되지 않음 1) ORR의 경우 전체 모집단과 PIK3CA 변이상태에 따라 분석시 두 군 간 차이 없었음. 2) BOR의 경우 시험군에서 CR(complete response)은 위약보다 열등한 경향(5.6% vs 7.1%) 나타내었으며, PR(partial response)의 경우 유사함(53.7% vs 50%)

§ 일본인 안전성/PK

(D3610C00004) 진행성 고형 악성 종양이 있는 일본인 환자에서 안전성, 내약성, 예비 항종양 활성을 평가하고 PK 특성 규명을 위한 카피바설립 용량증량, 제1상, 공개, 다기관 시험

1상	진행성 고형 암 41명	PartA - 1(1주기): 21일): 80mg BID ~ - 2: 360, 480mg BID(4일투약, 3일 휴약) - 3: 640mg BID(2일투약, 5일 휴약)	안전성 안전성 내약성	• 일본인 진행성 고형암 환자에서의 내약성은 양호 - 연속요법보다 투약/휴약 요법이 내약성이 더 양호 • 유효성 - 480mg BD (4일투약, 3일 휴약) 및 680mg BD(2일투약, 5일 휴약) 2명 부분관해(PR) 반응을 확인되며 2명 모두 AKT1변이가 있었음. - 반응 지속기간: 379일(480mg BD), >2430일(640mg BD)
----	-----------------	---	-------------------	--

Geometric mean PK parameters (CV%)

Group	Dose (mg)	AUC (ng•h/mL)	AUC0-12 (ng•h/mL)	CL/F (L/h)	Cmax (ng/mL)	t1/2 λ z (h)	tmax a (h)	Vss/F (L)
Schedule 1 continuous	80 BD	1265 (26.31)	881.8 (37.77)	63.24 (26.31)	216.5 (101.2)	10.69 (20.24)	2 (1, 4)	715.1 (58.91)
	240 BD	3293 (39.22)	2501 (40.15)	72.89 (39.22)	627.7 (40.73)	9.731 (10.99)	1.9 (0.87, 2)	682.4 (41.46)
	320 BD	7109 (115.5)	5642 (107.7)	45.01 (115.5)	1582 (80.18)	9.141 (14.43)	1.98 (0.98, 2.08)	370.2 (96.99)
	400 BD	4666 (20.61)	3586 (21.73)	85.72 (20.61)	1062 (27.89)	10.21 (15.53)	1.97 (0.98, 2.17)	777 (34.07)
Schedule 2 intermittent 4 days on, 3 days off	360 BD	4772 (69.19)	3672 (65.07)	75.45 (69.19)	1008 (65.46)	9.184 (24.29)	1.99 (0.98, 2.03)	680.7 (58.34)
	480 BD	7208 (46.03)	5941 (49.81)	66.59 (46.03)	1907 (84.67)	9.401 (13.73)	1.025 (0.93, 1.98)	502.2 (63.59)
Schedule 3 intermittent 2 days on, 5 days off	640 BD	11390 (41.49)	8306 (38.77)	56.17 (41.49)	2099 (37.06)	10.81 (10.65)	2.015 (1, 4.02)	587.1 (44.16)

§ 이트라코나졸 DDI

(D3614C00004) 건강한 성인에서 카피바설립 단독 또는 이트라코나졸 병용투여의 PK 평가를 위한 공개라벨, 고정 서열 연구

1상	건강한 성인	- 80mg QD, 1일, 6일째 - 이트라코나졸 200mg BD, 3일째, 4일째 아침에 단회 투약	DDI	• 이트라코나졸의 반복투여 시 카피바설립 노출이 증가 - Cmax가 1.70배(90% CI: 1.56, 1.86), AUC _{inf} 가 1.95(90% CI: 1.82, 2.10)로 증가 ⇒ 카피바설립은 CYP3A4의 민감~중간정도 민감한 기질로 간주되지 않음 - 주요 비활성 대사체 AZ14102143에 대한 노출은 카피바설립 단독투여 시 카피바설립에 대한 노출보다 8.75배, 그리고 이트라코나졸과
----	--------	---	-----	---

단계	대상환자	투여약물/투여용량/ 투여기간	평가항목	결과
				병용투여 시 노출보다 5.77배 더 높았음
§ 미다졸람 DDI				
(D3614C00003) 진행성 고형암 환자에서 카피바설텁 반복투여가 미다졸람 PK에 미치는 영향 평가를 위한 공개라벨, 고정 서열 연구				
1상	진행성 고형암 21명	C1D1: single oral dose of midazolam (1 mg); C1D2 to C1D7: capivasertib 400 mg BD, 4 days on, 3 days off; C1D8 to C1D15: single oral doses of midazolam (1 mg, C1D8 and C1D12) during intermittent capivasertib treatment (400 mg BD, C1D9 to C1D12 on, C1D13 to C1D15 off). - 400mg BID(4일투약, 3일 휴약)	DDI	<ul style="list-style-type: none"> • 카피바설텁은 미다졸람의 노출을 소폭증가시켰음 - AUCinf 1.77 (90%CI:1.49, 2.10), Cmax에서 1.12(90%CI:0.95, 1.32)
§ STAKT NCT02077569 (ESR)				
새로 진단된 ER+ 침습적 유방암이 있는 환자에 대한 2단계, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조, '기회의 창' 시험				
1상 (문현: Roberts on et al.2020)	진행성 고형암 28명	카피바설텁 480 mg BD 또는 위약에, 그리고 단계 2에서 카피바설텁 360 mg BD 또는 240 mg BD에 무작위배정 00000	DDI	<ul style="list-style-type: none"> •(시험결과) 4.5일의 노출 후, 카피바설텁 480 mg BD(n = 17)는 위약(n =11)과 비교함 <ul style="list-style-type: none"> - pGSK3β(H-점수의 절대 변화: -55.3, p = 0.006) 및 pPRAS40(-83.8, p < 0.0001)의 베이스라인 대비 유의한 감소를, 그리고 Ki67의 감소를 초래함(백분율 양성 핵의 절대 변화: -9.6%, p = 0.031). - 이차 신호전달 생체표지자 pS6에서도 유의한 변화가 발생했으나 (-42.3, p = 0.004), 카피바설텁의 작용기전에 따라 pAKT(및 핵 FOXO3a)도 증가함 (pAKT: 81.3, p = 0.005). - 360 mg BD(n = 5) 및 240 mg BD(n = 6) 용량에서, 정도는 달했지만 일차 및 이차 생체표지자의 변화도 관찰됨. 바이오마커 조절은 용량 및 농도 의존적이었으며 새로운 안전성 관련 지표는 명확하지 않았음
§ FAKTION NCT01992952 (ESR)				
제1b상 안전성 도입기, 이후 3세대 AI로 이전에 치료를 받은 진행성 ER+ 유방암이 있는 폐경 후 여성에 대한 카피바설텁 + 풀베스트란트 vs 위약 + 풀베스트란트의 제2상 무작위배정, 이중눈가림 시험				
2상 (문현: Jones et al. 2016, Jones et al. 2020)	3세대 AI 투약경험이 있는 ER+/HER- 유방암이 있는 폐경후여성 69명/71명	카피바설텁 400 mg BD (4일 투약, 3일 휴약) 또는 위약과 풀베스트란트 500mg IM (day 1, 15, 29, 이후 월 1회)	DDI	<ul style="list-style-type: none"> •(Ib) 안전성 도입기에, 4일 투여 3일 중단으로 투여된 카피바설텁의 시작 용량은 400 mg BD였다. DLT는 관찰되지 않았지만, 480 mg BD는 장기간 투여에서 내약성이 있을 것으로 예상되지 않았기 때문에 탐색되지 않았으며, 400 mg BD가 RP2D로 확립됨

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 1~3상 임상시험에 참여한 대상자의 집단 약동학 분석 결과, 고령층에 대한 용량 조절은 필요하지 않음
- 1~3상 임상시험 참여 대상자에 대한 집단 약동학 분석 결과, 성별(여성 688명, 전체의 88.1%)은 카피바설텁의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않음
- 아시아인(D3610C00004)과 백인(D3610C00001) 진행성 고형 악성종양환자의 전신노출은 유사하였고 집단 약동

학 분석결과 인종별 전신노출은 유사하였음

용량보정비율	AUC	C _{max}
아시아인/백인	1.11(90% CI: 0.96, 1.28)	1.19(90% CI: 1.01, 1.41)

- 이 약은 신장을 통한 청소율이 낮아(총 청소율 대비 신장 기여율 21%) 신장애 환자에 대한 임상시험은 수행되지 않았음. 임상시험에서 경증~중등증 신장애 환자가 참여하였으며 중증 신장애 환자는 참여하지 않아 투여를 권장하지 않는 것으로 설정하였음
- 간기능 장애 환자에 대한 임상시험은 실시하지 않았으나 집단 약동학 분석결과 정상~경증 간장애 환자는 포함되어 있었고 중등증 간장애 환자 수는 매우 제한적이나 용량 조절이 필요한 정도로 노출에 유의한 차이는 없음

정상 간기능 대비비율	경증* 간기능장애	중등증** 간기능 장애
AUC _{ss}	1.05(95% CI: 1.01, 1.10)	1.17(95% CI: 0.94, 1.47)
C _{max,ss}	1.05(95% CI: 1.01, 1.09)	1.13(95% CI: 0.93, 1.36)

- 1~3상 집단 PK 분석 결과, CL_{ss}/F는 체중 증가시 증가하나, 20%범위 내에서 제한적인 변화만 유발됨에 따라 체중에 용량 조절은 필요하지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

1) 식이

- 카피바설텁은 음식 섭취유무와 관계없이 복용 가능함

2) 흡연

- 집단 PK 분석

- 흡연 유무에 따른 분포

흡연 상태	현재 흡연자	이전 흡연자	비흡연자	정보 누락
인원(비율)	38명(4.9%)	168명(21.5%)	337명(43.1%)	238명(30.5%)

- 흡연 상태에 따른 용량 조절은 필요하지 않음.

용량보정비율	AUC _{ss}	C _{max,ss}
현재흡연자/비흡연자	0.98(95% CI: 0.89, 1.08)	0.96(95% CI: 0.88, 1.05)

3) 약물-약물 상호작용(DDI)

- 시험관내 시험 및 정적 방정식에 의한 약물상호작용 결과

Assessment of the Clinical DDI Potential of Capivasertib Based on In Vitro Studies and Static Equations

System	Substrate ^a (capivasertib as victim)		Inhibition ^b (capivasertib as perpetrator)		Induction ^c (capivasertib as perpetrator)	
	Yes	No	DDI potential	No DDI potential	DDI potential	No DDI potential
CYP	2C9	1A1	2C9	1A2	2B6	1A2
	2D6	1A2	2D6	2A6	3A4	
	3A4/5	2A6	3A4/5	2B6		
		2B6		2C8		
		2C8		2C19		
		2C19		2E1		
		2E1				

Phase 2 Metabolism	UGT1A1 UGT1A3 UGT1A4 UGT1A9 UGT2B7	UGT1A6 UGT1A7 UGT1A8 UGT1A10 UGT2B4 UGT2B15 UGT2B17	UGT1A1 (intestinal/hepatic first pass) UGT1A4 (intestinal)	UGT1A9 UGT2B7	-	-
Transporters	OCT2 P-gp	BCRP OATP1B1 OATP1B3	BCRP (intestinal) MATE1 MATE2-K OAT3 OATP1B1 OATP1B3 OCT2	OAT1 P-gp	-	-

(1) 병용약물이 카페바설립에 미치는 영향

① CYP3A 유도 및 억제

• 강한 CYP3A4 억제제

- 건강한 성인, 카페바설립 80mg과 이트로코나졸(강한 CYP3A4 억제제) 병용시(D3614C00004 임상시험)시 카페바설립의 노출이 증가함.

카페바설립 노출 증가비율	AUC _{inf}	C _{max}
이트라코나졸 병용/카페바설립단독요법	95%(90% CI: 82%, 110%)	70%(90% CI: 56%, 86%)

• 약한 CYP3A4 억제제

- 집단 PK 분석에서, 카페바설립 PK에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 약한 CYP3A4 억제제(대부분 약함, 93명[11.9%]의 환자에서 존재)는 확인되지 않음.

• 강한 CYP3A4 유도제

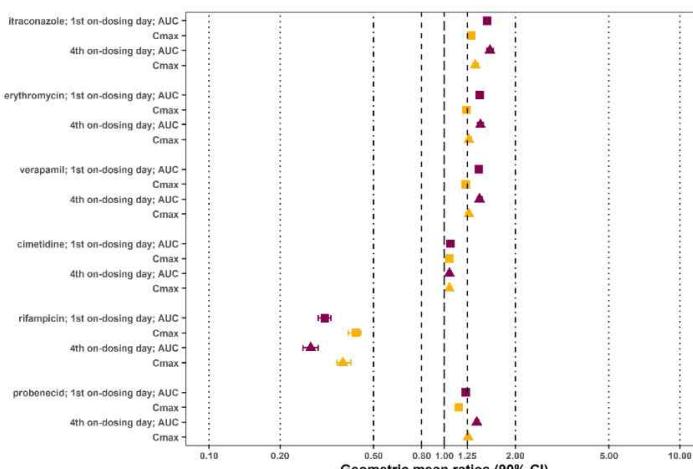
- 전립선암 환자에 대한 시험에서, 강한 CYP3A4 유도제인 엔잘루타미드는 카페바설립의 AUC를 약 40%~50% 감소시켰음(Kolinsky et al 2020)

• 약한 CYP3A4 유도제

- 집단 PK 분석에서 약한 CYP3A4 유도제(44명[5.6%]의 환자에서 존재)는 카페바설립 PK에 통계적으로 유의한 영향은 없었음

• PBPK 모델링 결과 : 400mg BD(4일 복용, 3일 휴약) 복용시 노출 변화 예상량은 아래와 같음

Figure 7 PBPK Modelling: Effect of Other Medicinal Products on Exposure of Capivasertib



- CYP3A4 유도제, 억제제에 대한 권고사항

- CYP3A4의 약한 수준 억제제 또는 약한 유도제가 있는 상태에서 용량 조정은 필요하지 않음
- 강력한 및 중등도 CYP3A4 억제제와 병용투여 시 카피바설텁 용량을 320 mg BD로 감량할 것
- 강력한 및 중등도 CYP3A4 유도제의 병용은 권장되지 않음

② UGT2B7 억제제

- UGT2B7 억제제는 카피바설텁 노출에 영향을 주지 않음.
 - PBPK 모델링 결과, 프로베네시드(probenecid)와 병용투여 시 카피바설텁 AUC는 일주일 투여 동안 23% 및 37% 사이 변동이 예측되어 임상적 유의성 낮을 것으로 사료됨

③ 위산 감소제

- 용량 조정의 필요 없이 산 억제제와 함께 카피바설텁을 복용할 수 있음.
 - 건강한 성인 대상 라베프라졸(rabeprazole) 병용투여 시험시, 카피바설텁 노출은 임상적으로 유의한 변화는 없었음.
 - 집단 PK 분석시, 위산 감소제로 치료받은 환자에서(26.0% 환자), AUC_{ss}의 비율은 0.98(95% CI: 0.93, 1.03), C_{max,ss}의 비율은 0.94(95% CI: 0.90, 0.98)로 유의한 차이가 없었음.
- 간(OATP1B1, OATP1B3) 및 신장 수송체(MATE1, MATE2K, OCT2)
 - PBPK 모델에 기반했을 때, 카피바설텁은 아트로바스타틴(OATP1B1 및 OATP1B3 프로브 기질, CYP3A4의 기질)의 노출을 4~23% 증가시킴
 - PBPK 모델에 기반했을 때, 카피바설텁은 로수바스타틴(BCRP, OATP1B1 및 OATP1B3 프로브 기질)의 노출을 1~3% 증가시킴
 - PBPK 모델에 기반했을 때, 카피바설텁은 메트포르민(MATE1, MATE2-K 및 OCT2 프로브 기질)의 노출을 2~40% 증가시킴

(2) 카피바설텁이 병용약물에 미치는 영향

- CYP2C9/CYP2D6 및 UGT1A1 기질
 - PBPK 모델에 기반했을 때, CYP2C9, CYP2D6 및 UGT1A1 기질의 AUC는 10% 미만으로 증가할 것으로 예측되어 임상적으로 유의미한 상호작용은 예측되지 않음
- CYP3A 기질
 - 카피바설텁은 약한 CYP3A4 억제제임
 - 미다졸람 DDI 시험(D3614C00003)에서, 카피바설텁 400 mg BD를 4일 투여 3일 중단으로 투여했을 때 민감한 CYP3A 기질인 미다졸람의 AUC는 세 번째 투여 중단일에 15%(90% CI: -3%, +36%), 네 번째 투여일에 77%(90% CI: 49%, 110%) 증가하였음.

(3) 카피바설텁 및 풀베스트란트의 상호작용

- 카피바설텁은 풀베스트란트 농도에 영향을 주지 않음(FAKTION study)

Table 5 FAKTION: PK Analysis of Mean Minimum Fulvestrant Concentration

Cycle and Day	Placebo			Capivasertib			n	
	Geometric mean C _{min}	95% CI (Geometric mean C _{min})	n	Geometric mean C _{min}	95% CI (Geometric mean C _{min})	n		
C1 D15	9.64	8.87	10.46	60	9.47	8.54	10.49	56
C2 D1	13.26	12.08	14.48	57	14.57	13.34	15.92	56
C3 D1	10.34	9.60	11.13	48	10.46	9.63	11.36	46

- 풀베스트란트는 카피바설텁 농도에 영향을 주지 않음[FTIH study(D3610C00001)]

FTIH Study (D3610C00001): Dose-normalised (to 400 mg) Capivasertib Plasma Concentrations in Patients With (Parts E and F) and Without (Parts C and D) Concomitant Fulvestrant

Concentration (ng/mL)	Pre-dose		2 hours		4 hours	
Study parts	C and D	E and F	C and D	E and F	C and D	E and F
N	103	59	100	56	100	55
Geometric mean	272	249	1085	1270	773	835
95% CI	238, 309	207, 301	942, 1250	1119, 1441	678, 883	732, 952

FTIH Study (D3610C00001) Visit 5 (Day 11).

Parts C and D: capivasertib 480 mg **without** concomitant fulvestrant.

Parts E and F: capivasertib 400 mg **with** concomitant fulvestrant.

- 집단 PK분석시, 풀베스트란트는 카피바설립의 PK에 관련된 영향을 미치지 않음

카피바설립 노출량	AUC _{ss}	C _{max,ss}
풀베스트란트 병용/카피바설립단독요법	1.05(95% CI: 1.01, 1.09)	1.06(95% CI: 1.02, 1.10)

⇒ 풀베스트란트, 카피바설립은 상호 노출값에 영향을 주지 않음

6.4.4. 집단 약동학 시험

- 2개의 집단약동학 분석이 실시됨

PK modelling analysis report	regimen	Data Source
CAPI-MS-2022-002	N=441, phase I, II monotherapy, capivasertib+fulvestrant, capivasertib+paclitaxel	FTIH study (D3610C00001) Japanese safety/PK study (D3610C00004) formulation/food study (D3610C00007) BEECH (D3610C00002)
CAPI-MS-2022-005	n=781, phase I, II + phase III	FTIH study (D3610C00001) Japanese safety/PK study (D3610C00004) formulation/food study (D3610C00007) BEECH (D3610C00002) CAPItello-291 (D3615c00001)

- 결과 : 카피바설립의 노출은 시험 전반에서 대등한 수준이었고, 건강한 자원자에서는 환자보다 낮은 노출 수준을 나타내었고 변동성이 낮았음
 - 카피바설립은 중등도 변동성이 있는 3-compartment model로 설명되는 약물로 간주됨.
 - 400mg BD 4일/3일 간헐적 투여시 절대 청소율(CL/F)은 60.0L로 측정되고 7일 후 8% 감소됨. 항정상태는 2주차부터 매주 3일 또는 4일째 도달하는 것으로 예측됨 : 항정상태 분포용적(volume of distribution)은 322L. AUC_{12h,ss} = 7280 ug.h/L, C_{max,ss} = 1380 ug/L (전형적인 환자 체중 66kg, 57세 기준)
 - 인종, 성별, 흡연 상태, 경증-중등증의 신장 및 간장애, 풀베스트란트 병용, 위산감소제 또는 CYP3A 약한 억제제 또는 유도제 등 공변량이 카피바설립의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않음
 - 체중, 연령, 음식과 투여 등은 카피바설립의 약동학에 통계적으로 유의한 영향을 주는 것으로 나타났으나 이는 20% 미만으로 임상적으로 유의할 것으로 기대되지 않음

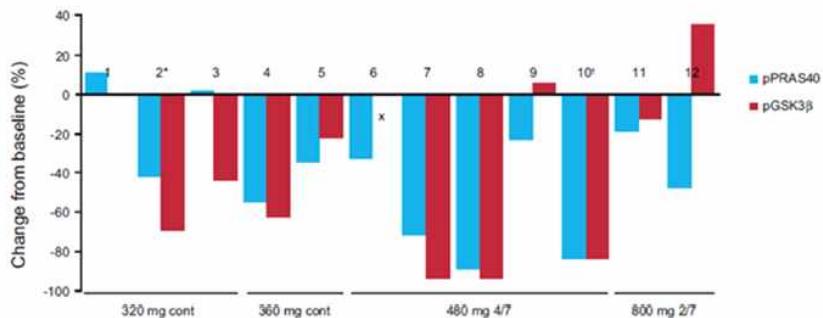
6.4.5. 약력학시험(PD)

1) PK/PD 상관관계

① 카피바설텁에 의한 AKT 억제1(Banerji et al 2018)

- 분석 시료: FTIH study (D3610C00001), the Japanese safety/PK study (D3610C00004), 12명 진행성 고형암 환자 샘플
- 결과 : 카피바설텁 치료후 최소 7일 치료후, PD 생체표지자 하향조절이 관찰됨
 - pPRAS40의 50% 초과 억제(4/12명), pGSK3 β 의 30% 초과 감소(6/11명), 두 변수 모두 충족(4/11명)
 - RP2D 및 일정(480 mg, 4일 투여 3일 중단, 간헐적)으로 치료를 받은 5명의 환자에서, pPRAS40에서 59%, pGSK3 β 에서 67%의 베이스라인 대비 평균 감소
 - 480mg BD, 4일투약/3일휴약 요법은 320mg BD 연속요법보다 효과가 더 좋았음.

Figure 9 FTIH Study (D3610C00001) Part A and Japanese Safety/PK Study (D3610C00004): Effect on pGSK3 β and pPRAS40 H Scores From Paired Tumour Biopsies



Cont = Continuous; 4/7 = 4 days on, 3 days off; 2/7 = 2 days on, 5 days off.

Percentage change is based on the average H score for individual biomarkers in baseline and on-treatment biopsies from 3 non-consecutive tissue sections. Each pair of bars represents data from an individual patient. X indicates missing data.

Tumour types: 1: clear-cell renal carcinoma; 2: colorectal adenocarcinoma (KRAS-mutant colorectal cancer);

3: hypopharyngeal cancer; 4: breast cancer; 5: mesothelioma; 6: mesothelioma; 7: colorectal adenocarcinoma; 8: medullary thyroid cancer; 9: liver metastasis from colorectal adenocarcinoma; 10: adenosquamous cervical carcinoma (PIK3CA E545K mutant cervical cancer); patient enrolled in Study D3610C00001 Part C); 11: adenocarcinoma, intestinal type; 12: melanoma.

Source: Figure 3B from Banerji et al 2018.

② 카피바설텁에 의한 AKT 억제2(Robertson et al 2020)

- 분석 시료: STAKT study(카피바설텁 단독/위약 단기노출 4.5일 n=17)
- 결과 : 카피바설텁 치료후 최소 7일 치료후, PD 생체표지자 하향조절이 관찰됨
 - 480mg BD 4.5일간 치료시, pGSK3 β : -39.0%(p = 0.006), pPRAS40: -50.2%(p < 0.0001)
 - 카피바설텁(360 mg BD 및 240 mg BD)에서, 분석된 검체 수는 적었지만(각각 n = 5 및 n = 6), 절대 및 백분율 pPRAS40 및 pGSK3 β 의 감소도 관찰되었으나 그 정도는 480 mg BD에서 관찰된 변화보다 더 작았음
 - 추가적인 PK/PD 분석에서 카피바설텁 단독요법의 생체표지자 조절은 용량 및 농도 독립적이었음

2) 환자에서 노출/반응 관계

① 유효성 결과와 노출의 영향

- CAPitello-291에서 시험된 용량 및 요법에서 관찰된 전체 모집단 및 변이 모집단의 카피바설텁 PK 노출과 이 집단에서 관찰된 PFS 또는 ORR 간에 연관성은 없었음.
 - 인종, 연령, 체중, 거주지역, 이전 화학요법 치료경험등은 PFS에 영향을 주지 않았음.

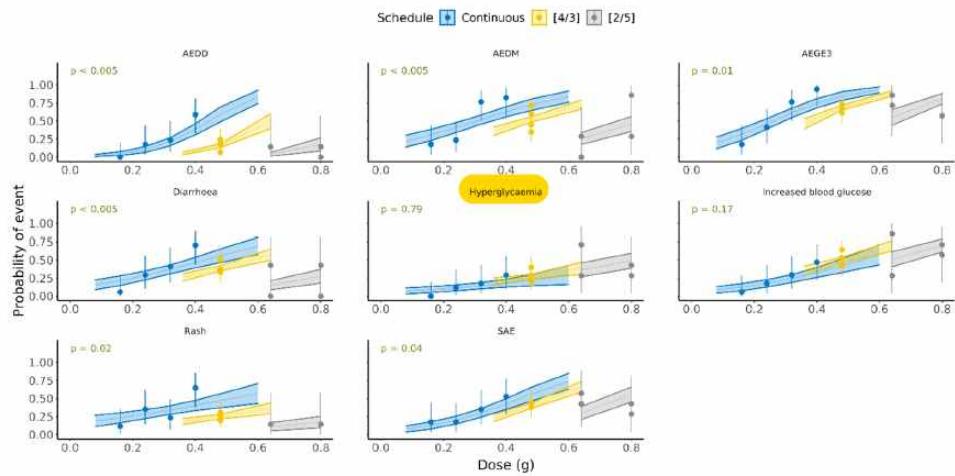
② 안전성 결과와 노출의 영향

- 카피바설텁 단독용법

* 3건의 제1상 시험(FTIH study[D3610C00001], 일본인 안전성/PK 시험[D3610C00004] 및 제형/음식물 시험[D3610C00007]) 통합 분석

- 카피바설립 간헐적(4일 투약/3일 휴약) 요법이 연속요법보다 내약성이 더 우수하나, 주어진 용량에서 고혈당증이 발생할 가능성은 연속투여 또는 간헐적 투여간에 차이가 있다고 보기 어려움.

Figure 11 Relationships Between Dose versus AEDD, AEDM, AE \geq Grade 3, Diarrhoea AEs, Rash AEs, SAEs, Hyperglycaemia AEs, and Increased Blood Glucose



Source: Figure S3, Exposure-Response Safety Modelling Report (CAPI-MS-2022-004, Module 5.3.4.2).

Dot and small vertical solid line: quartile of exposure metric with 95% CI; solid line and coloured area: E-R relationship with 95% CI; p-value represents the significance level of schedule.

- 카피바설립 + 풀베스트란트 병용요법

※ 제1상 FTIH study(D3610C00001)의 파트 E 및 F와 제3상 CAPItello-291 study(N = 414)의 통합 PK 및 안전성 자료에 기반하여 추가 분석

- 400 mg BD, 4일 투여/3일 휴약 요법시 카피바설립 노출과 투여 중단으로 이어진 AE, SAE, \geq 3등급 AE, \geq 1등급 AE, \geq 2등급 설사 AE, \geq 2등급 발진 AE, \geq 3등급 고혈당증 AE 또는 혈당 증가 > 13.9 mmol/L 간에 통계적으로 유의한 관련성은 확인되지 않음. 그러나, 카피바설립 노출과 용량 조절(일시중지 및/또는 감소)로 이어진 AE의 가능성 간에 통계적으로 유의한 노출-반응 관련성이 관찰됨
- 공변량의 단계적 분석에서 ≥ 65 세 환자는 용량 조절로 이어진 AE를 경험할 가능성이 < 65 세 환자보다 2.5배 더 높은 것으로 나타났으나, 환자의 AUC 중앙값은 12% 더 높은 수준이었음. 65세 이상 환자에서 용량 감량에 의한 용량 조절로 이어진 AE의 가능성에 대한 영향은 작을 것으로 예상됨
- 성별, 간기능, 신장 기능, 인종, 체중, 이전 AE 유무는 용량 조절에 영향을 주는 공변량이 아님
 ⇒ 노출반응간 상관관계 확인시, 공변량에 의한 용량조절은 필요하지 않음

3) QT 시험

- 80~800 mg 용량증량시험(D3610C00001), 400mg BD 투약시 예측된 QTcF : 3.87ms
 - 400mg BD(4일복용/3일휴약)은 QT 연장의 임상적으로 유의미한 위험은 예측되지 않음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	시험번호	시험목적	디자인	대상환자	투여용량 및 방법	평가변수
핵심 임상시험						
3	CAPItello-291 (n=708)	병용요법의 안전성, 유효성, HRQoL, PK 평가	다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정	재발 또는 전이성, 국소진행성의 HR+, HER- 유방암	1cycle(28일) - 카피바설립 400mg BD 또는 위약 (4일투약/3일휴약) - 풀베스트란트: 1주기(제1주 및 제3주차 1일 500mg IM) 이후 각주기의 1주 제1일 500mg IM	- 유효성 (1차) PFS (핵심 2차) OS, ORR (기타 2차) 반응까지의 시간(DoR), PFS2, 전반적인 건강 상태 /HRQoL 악화까지의 시간 - 안전성 : AE 빈도 및 중증도
보조 임상시험						
2 (문현: Jones et al 2016, Jones et al 2020)	FAKTION study (n=140)	유효성, 안전성, PK	다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정	재발 또는 전이성, 국소진행성의 HR+, HER- 유방암	1cycle(28일) - 카피바설립 400mg BD 또는 위약 (4일투약/3일휴약) - 풀베스트란트: 1주기(제1주 및 제3주차 1일 500mg IM) 이후 각주기의 1주 제1일 500mg IM	- 유효성 (1차) PFS (2차) PI3K/PTEN pathway 활성화 유무에 따른 상대적 유효성(PFS, OS, ORR)차이 - 안전성 : AE 빈도 및 중증도

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 핵심임상시험: 3상 1건(CAPItello-291)

제목 : 전이성 호르몬 수용체 양성, 인간 표피성장인자 수용체 2 음성(HR+/HER2-) 유방암 치료로 Capivasertib + 풀베스트란트 대 위약 + 풀베스트란트의 유효성과 안전성을 평가하는 제3상 이중 눈가림 무작위 배정 임상시험

1) 시험설계

(1) 대상자 선정기준

- ≥ 18 세(일본의 경우 ≥ 20 세).
- 폐경 전 또는 폐경 전후 여성, 또는 남성. 폐경 전 및 폐경 전후 여성은 LHRH 작용제 치료를 받을 수 있는 경우 등록될 수 있었다.
- 가장 최근의 종양 검체에서 조직학적으로 확인된 HR+, HER2- (IHC 0 또는 1+, 또는 IHC 2+/ISH-로 정의; 또는, IHC 를 실시하지 않은 경우, ISH 에서 증폭의 증거 부재로 정의) 유방암(원발성 또는 전이성). HR+ 질환의 요건을 충족하기 위해, 유방암은 프로게스테론 수용체 동시 발현과 관계없이 ER 을 발현해야 했다.
- 재발 또는 진행의 방사선학적 또는 객관적 증거가 있는 전이성 또는 국소 진행성 질환(암이 가장 최근의 치료 도중 또는 이후 진행을 보였어야 함); 국소 진행성 질환은 근치적 목적의 절제술에 적합하지 않아야 했다.
- AI 포함 요법(단일 제제 또는 병용요법)을 이용한 이전 치료:
 - AI (선행)보조 치료 도중 또는 종료 후 12개월 이내에 유방암 재발 또는 진행의 방사선학적 증거가 있음, 또는
 - 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 치료 차수로 이전 AI 투여 도중 진행의 방사선학적 증거가 있음
- RECIST v1.1 에 따라 측정 가능한 질병 및/또는 CT 또는 MRI 로 평가할 수 있는 최소 1 개의 파골성 또는 복합(파골성 + 경화성) 골 병변.
- PIK3CA/AKT1/PTEN 돌연변이 상태 중앙 검사를 위해 원발성 또는 재발성 암으로부터 FFPE 종양 검체.
- ECOG/WHO 전신수행상태 0 또는 1 및 지난 2 주간 악화 없음.

- 기대 여명 ≥ 12 주

(2) 제외기준

- 수술 불가 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대해 2 차 넘게 내분비 요법을 받음.
- 수술 불가 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대해 1 차 넘게 화학요법을 받음.
- AKT, PI3K, mTOR 억제제, 폴베스트란트 및/또는 기타 SERD로 이전에 치료를 받음.
- 질병 부담으로 인해 환자가 내분비 요법에 부적합함(예: 단기적으로 생명을 위협할 가능성이 있는 증상성 내장 질환)
- 다음 중 어느 것으로든 정의되는 임상적으로 유의한 포도당 대사 이상:
 - 인슐린 치료가 필요한 제 1형 당뇨병 또는 제 2형 당뇨병 환자
 - HbA1c $\geq 8.0\%(63.9 \text{ mmol/mol})$.

(3) 시험 정보

- 카바설립 + 폴베스트란트 또는 위약 + 폴베스트란트 치료군 1:1 무작위 배정 및 이중 눈가림 배정
- 용법 · 용량(28일 1주기)
 - 카피바설립: 매주 제1~4일 400mg BD, 경구
 - 위약: 매주 제1~4일 400mg BD, 경구
 - 폴베스트란트: 1주기(제 1주 및 제3주차 1일 500mg IM) 이후 각주기의 1주 제1일 500mg IM
- PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 진단

※ 무작위 배정은 PI3KCA/AKT1/PTEN 유전자 변이 상태에 따른 충화 없이 후향적 검사에 의해 변이상태를 판단함.

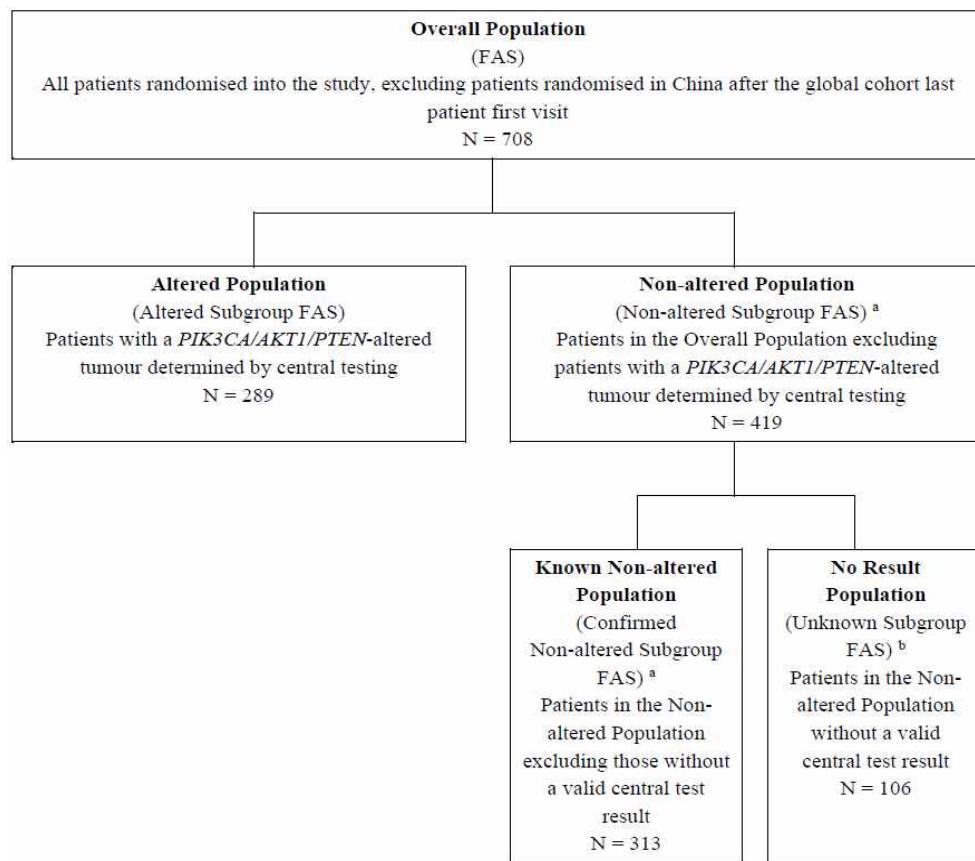
 - 중국본토 이외 : FoundationOne® CDx(F1CDx) 분석법 ('23.11.16 FDA 허가, 국내 3개 변이 동시 진단 가능한 CDx 허가 품목 없음)
 - 중국본토: Burning Rock OncoScreen + 임상시험 분석법
- 통계적 고려사항
 - **귀무가설** : 전체모집단과 PIK3CA/AKT1/PTEN-변이 모집단에서 진행 증례 확률이 카피바설립+폴베스트란트 군과 위약+폴베스트란트군 간에 차이가 없음
- 시험의도 : 전체 모집단과 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 모집단 중 한쪽 또는 양쪽에서 위약+폴베스트란트 대비 카피바설립+폴베스트란트의 우월성을 입증하는 것임
- **표본크기** : 5% 유의수준, 투여효과에 대한 12개월 지연 후 HR 0.64 가정시, 전체 모집단에서 평균 HR 0.74 효과를 검출할 90% 검정력을 달성하기 위해 총 492건의 OS 필요, 최종 분석시점에 70% 성숙도를 가정시 약 700명 환자 무작위배정 필요
- * PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 종양의 유병률은 약 40~45%이고 검정 실패율(20%) 가정시 최소 224명이 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 하위군에 속할 것으로 예상됨
- 유효성 평가변수

일차 평가변수	<ul style="list-style-type: none"> 전체 모집단의 PFS (총화 로그순위검정) PIK3CA/AKT1/PTEN-변이 하위군의 PFS
이차 평가변수	<ul style="list-style-type: none"> 전체 모집단의 OS PIK3CA/AKT1/PTEN-변이 하위군의 OS 전체 모집단과 변이 FAS 모집단의 PFS2 전체 모집단과 변이 FAS 모집단의 ORR 전체 모집단과 변이 FAS 모집단의 DoR 전체 모집단의 CBR 전체 집단 및 변이집단에서 위약과 비교한 카피바설텁군의 안전성 및 내약성 평가 PK 전체 모집단과 변이 모집단에서 환자의 질병관련 증상, 기능, HRQoL에 대한 카피바설텁군의 영향 평가(EORTC QLQ-C30 및 EORTC QLQ-BR23) 전체 모집단과 PIK3CA/AKT1/PTEN-변이 모집단에서 ECOG 전신 수행상태의 확정적 악화까지의 시간

- 분석집단

전체 모집단 : 전체 분석군(FAS)

PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 모집단 : 변이 하위군 FAS



^a Exploratory population.

^b Post hoc exploratory population.

※ 시험 시작 후 임상시험계획서 중요 변경사항

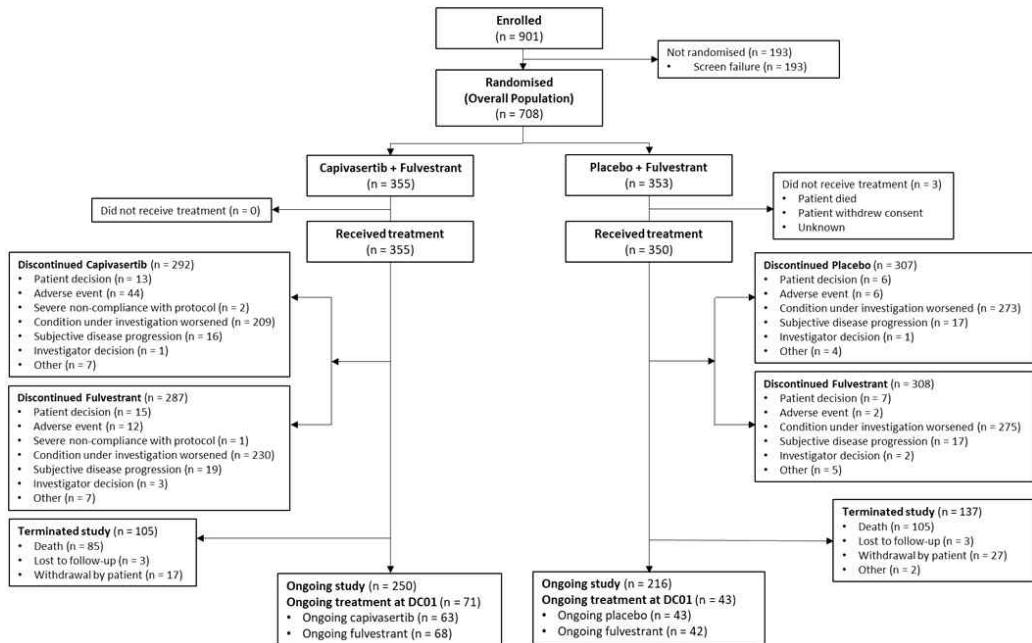
- 미국 규제 당국의 조언에 따라 눈가림 해제 없이 계획된 PFS 중간 분석(변이집단의 주요 2차평가변수) 삭제 후 1차 평가변수로 재분류함

2) 유효성 평가

(1) 환자 분포

- 901명 등록환자중 193명 스크리닝 후 탈락, 708명 참여
 - 카피바설립 + 풀베스트란트(n = 355) 또는 위약 + 풀베스트란트 (n = 353) 배정

Figure 3 Patient Disposition at DCO1 15 August 2022 - Pivotal CAPItello-291 Study (Overall Population)



• DCO1('22.08.15) 시점 정보

- 치료유지비율: 카피바설립 + 풀베스트란트군이 더 높았음
- PFS : 전체 551건

분류	카피바설립 + 풀베스트란트(n = 355)	위약 + 풀베스트란트 (n = 353)
치료 유지비율	20.0%	12.3%
치료 중단사유	질병악화(58.9%), AE(12.4%)	질병악화(78.0%)
PFS	258/355명 (72.7%)	293/353명 (83.0%)

(가) 유전자 변이 상태에 따른 분포

- PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 확인 비율: 40.8%(298명/708명)
 - 변이상태 미확인 환자(106명/708명) 제외시는 48.0%(298명/602명)

PIK3CA/AKT1/PTEN alteration status	Number (%) of patients		
	카피바설립 + 풀베스트란트 (N = 355)	위약+ 풀베스트란트 (N = 353)	Total (N = 708)
Altered			
PIK3CA only ^{a, b}	110 (31.0)	92 (26.1)	202 (28.5)
AKT1 only ^{a, b}	18 (5.1)	15 (4.2)	33 (4.7)
PTEN only ^{a, b}	21 (5.9)	16 (4.5)	37 (5.2)
PIK3CA and AKT1 ^{a, c}	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
PIK3CA and PTEN ^{a, c}	4 (1.1)	9 (2.5)	13 (1.8)
Non-altered	200 (56.3)	219 (62.0)	419 (59.2)
Confirmed non-altered ^d	142 (40.0)	171 (48.4)	313 (44.2)
Unknown	58 (16.3)	48 (13.6)	106 (15.0)
FFPE not provided	10 (2.8)	4 (1.1)	14 (2.0)
Not done (preanalytical failure)	39 (11.0)	34 (9.6)	73 (10.3)

Not evaluable (post analytical failure)	9 (2.5)	10 (2.8)	19 (2.7)
---	---------	----------	----------

a Mutually exclusive groups.

b Patients with co-occurring mutations are excluded from single gene count.

c Combinations do not include the third biomarker.

d All patients included in the Overall Population with no qualifying alterations in PIK3CA, AKT1 and TEN in their tumour, as determined by central testing. Patients with unknown PIK3CA/AKT1/PTEN alteration status were excluded from this subgroup.

FFPE : formalin-fixed, paraffin-embedded

(나) 인구학적 정보 및 기타 베이스라인 특성

- 대상자는 여성(99%), 백인(57.5%), 아시아인(26.7%), 연령중앙값 58.0세이었음

Table 18 Demographic and Patient Characteristics (Overall Population and Altered Population)

Demographic characteristic	Overall Population			Altered Population		
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Total (N = 708)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 155)	Placebo + Fulvestrant (N = 134)	Total (N = 289)
Age (years)	Mean (SD)	58.6 (11.25)	57.4 (11.91)	58.0 (11.59)	58.8 (10.26)	59.8 (11.61)
	Median	59.0	58.0	58.0	58.0	60.0
	Range	26-84	26-90	26-90	36-84	34-90
Age group (years) n (%)	< 50	76 (21.4)	99 (28.0)	175 (24.7)	27 (17.4)	29 (21.6)
	≥ 50 - < 65	164 (46.2)	152 (43.1)	316 (44.6)	83 (53.5)	60 (44.8)
	≥ 65 - < 75	91 (25.6)	76 (21.5)	167 (23.6)	37 (23.9)	28 (20.9)
	≥ 75	24 (6.8)	26 (7.4)	50 (7.1)	8 (5.2)	17 (12.7)
Sex n (%)	Male	3 (0.8)	4 (1.1)	7 (1.0)	2 (1.3)	0
	Female	352 (99.2)	349 (98.9)	701 (99.0)	153 (98.7)	134 (100)
Race n (%)	Black or African American	4 (1.1)	4 (1.1)	8 (1.1)	2 (1.3)	1 (0.7)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0
	American Indian or Alaska Native	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)
	Asian	95 (26.8)	94 (26.6)	189 (26.7)	48 (31.0)	35 (26.1)
	White	201 (56.6)	206 (58.4)	407 (57.5)	75 (48.4)	76 (56.7)
	Other ^a	52 (14.6)	47 (13.3)	99 (14.0)	29 (18.7)	21 (15.7)

(다) 선행 치료경험 등

- 모든 환자가 이전에 AI(Aromatase inhibitor)를 투여 받았음.
- CDK4/6 억제제 투여경험 있는 경우 : 70.1%
- 1차 치료 경험자 : 62.6%
- 환자의 67.5%가 내장 질병을, 43.2% 간전이, 14.5%가 뼈 전이 부위 존재

		Number (%) of patients					
		Overall Population			유전자 변이 집단		
		카피바세르티브 + 풀페스트란트(N = 355)	위약 풀페스트란트(N = 353)	Total (N = 708)	카피바세르티브 + 풀페스트란트(N = 155)	위약 풀페스트란트(N = 134)	Total (N = 289)
질병상태	Metastatic	349 (98.3)	346 (98.0)	695 (98.2)	155 (100)	132 (98.5)	287 (99.3)
	Locally advanced	6 (1.7)	6 (1.7)	12 (1.7)	0	2 (1.5)	2 (0.7)
	Missing	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0
폐경(여성만)	Pre/Peri-menopausal	65 (18.3)	89 (25.2)	154 (21.8)	23 (14.8)	29 (21.6)	52 (18.0)
	Post-menopausal	287 (80.8)	260 (73.7)	547 (77.3)	130 (83.9)	105 (78.4)	235 (81.3)
Type of endocrine resistance	Primary	127 (35.8)	135 (38.2)	262 (37.0)	60 (38.7)	55 (41.0)	115 (39.8)
	Secondary	228 (64.2)	218 (61.8)	446 (63.0)	95 (61.3)	79 (59.0)	174 (60.2)

CDK4/6 inhibitors 투여경험	Yes	247 (69.6)	249 (70.5)	496 (70.1)	113 (72.9)	93 (69.4)	206 (71.3)
	(Neo)adjuvant treatment only	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (1.0)	0	2 (1.5)	2 (0.7)
	국소 진행성 또는 전이성 유방암 치료	245 (69.0)	244 (69.1)	489 (69.1)	113 (72.9)	91 (67.9)	204 (70.6)
	No	108 (30.4)	104 (29.5)	212 (29.9)	42 (27.1)	41 (30.6)	83 (28.7)
화학요법 치료경험	(Neo)adjuvant treatment only	145 (40.8)	148 (41.9)	293 (41.4)	62 (40.0)	61 (45.5)	123 (42.6)
	국소 진행성 또는 전이성 유방암 치료	65 (18.3)	64 (18.1)	129 (18.2)	30 (19.4)	23 (17.2)	53 (18.3)
Prior (neo)adjuvant chemotherapy	Yes	180 (50.7)	170 (48.2)	350 (49.4)	79 (51.0)	67 (50.0)	146 (50.5)
	No	175 (49.3)	183 (51.8)	358 (50.6)	76 (49.0)	67 (50.0)	143 (49.5)
치료경험 차수(호르몬요법)	0	40 (11.3)	54 (15.3)	94 (13.3)	14 (9.0)	20 (14.9)	34 (11.8)
	1	286 (80.6)	252 (71.4)	538 (76.0)	130 (83.9)	96 (71.6)	226 (78.2)
	2	29 (8.2)	47 (13.3)	76 (10.7)	11 (7.1)	18 (13.4)	29 (10.0)
치료경험 차수(호르몬 또는 화학요법)	0	37 (10.4)	52 (14.7)	89 (12.6)	12 (7.7)	20 (14.9)	32 (11.1)
	1	235 (66.2)	208 (58.9)	443 (62.6)	107 (69.0)	79 (59.0)	186 (64.4)
	2	73 (20.6)	77 (21.8)	150 (21.2)	31 (20.0)	29 (21.6)	60 (20.8)
	3	10 (2.8)	16 (4.5)	26 (3.7)	5 (3.2)	6 (4.5)	11 (3.8)

(2) 일차 유효성 평가 결과

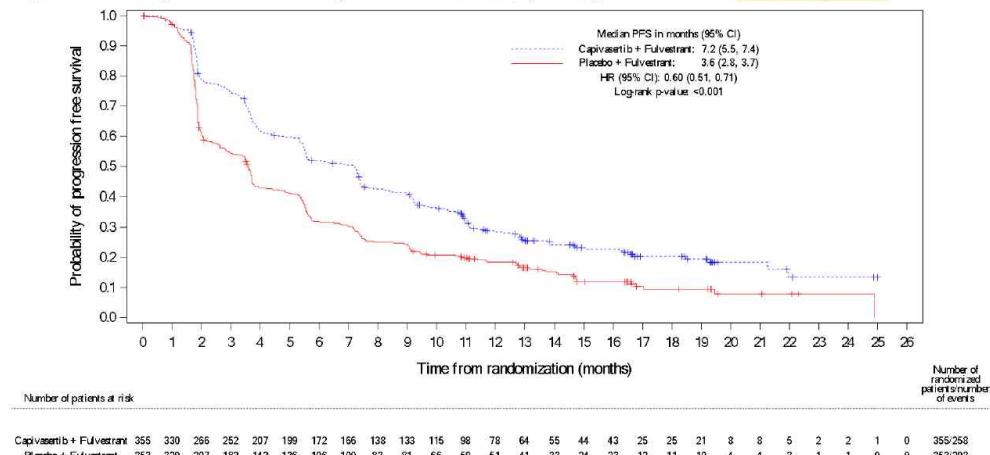
- 두 개의 일차 유효성 평가변수를 총족함 : 카피바설립+풀베스트란트 투여는 RECIST v1.1에 따른 시험자 평가 PFS에서 위약+풀베스트란트 투여군 대비 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 개선을 나타냄(전체 집단 및 변이 집단)

▶ 무진행 생존기간(PFS)

(가) 전체모집단(Overall population)

- PFS 보고 비율: 카피바설립 + 풀베스트란트(72.7%), 위약 + 풀베스트란트(83.0%)
- 카피바설립 + 풀베스트란트 투여군에서 진행 위험도 40%감소(HR 0.60, 95%CI: 0.51-0.71; p<0.001)
- PFS중앙값: 카피바설립 + 풀베스트란트(7.2개월), 위약 + 풀베스트란트(3.6개월)

Figure 6 Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival, by Investigator Assessment (Overall Population)

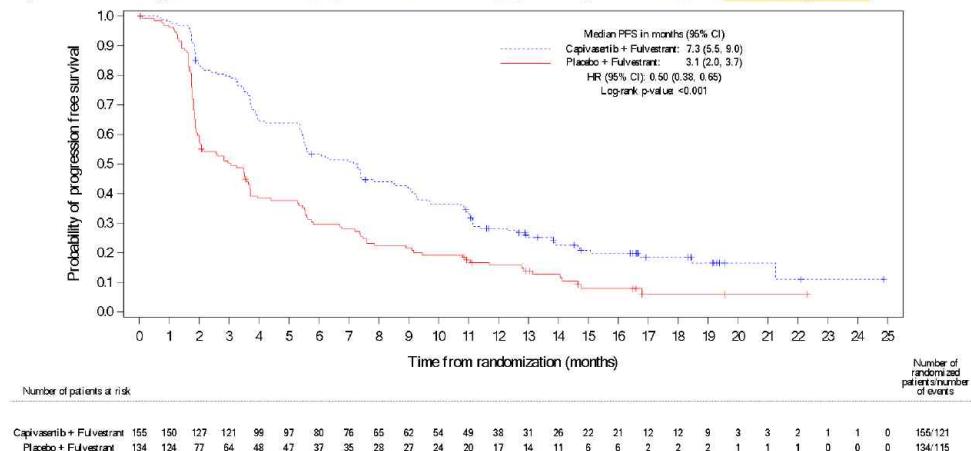


(나) 변이모집단(Altered population)

- PFS 보고 비율: 카피바설립 + 풀베스트란트(78.1%), 위약 + 풀베스트란트(85.8%)

- 카피바설립 + 풀베스트란트 투여군에서 진행 위험도 50% 감소
- PFS 중앙값: 카피바설립 + 풀베스트란트(7.3개월), 위약 + 풀베스트란트(3.1개월)

Figure 7 Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival, by Investigator Assessment (Altered Population)



Progression-free Survival, by Investigator Assessment (Overall Population and Altered Population)

	Overall Population		Altered Population	
	카피바설립 + 풀베스트란트 (N = 355)	위약 + 풀베스트란트 (N = 353)	카피바설립 + 풀베스트란트 (N = 155)	위약 + 풀베스트란트 (N = 134)
Progression or death				
Total number of patients with events, n (%) ^a	258 (72.7)	293 (83.0)	121 (78.1)	115 (85.8)
RECIST progression	249 (70.1)	281 (79.6)	115 (74.2)	108 (80.6)
Target lesions ^b	104 (29.3)	142 (40.2)	45 (29.0)	59 (44.0)
Non target lesions ^b	73 (20.6)	107 (30.3)	31 (20.0)	42 (31.3)
New lesions ^b	156 (43.9)	188 (53.3)	76 (49.0)	63 (47.0)
Death in the absence of progression	9 (2.5)	12 (3.4)	6 (3.9)	7 (5.2)
Median PFS (months) ^c	7.2	3.6	7.3	3.1
95% CI for median PFS ^c	5.5-7.4	2.8-3.7	5.5-9.0	2.0-3.7
Comparison between groups				
2-sided p-value ^d	< 0.001		< 0.001	
Hazard ratio ^e	0.60		0.50	
95% CI for hazard ratio ^e	0.51-0.71		0.38-0.65	
96.50% CI for hazard ratio ^e	0.50-0.72		-	
No progression or death				
Censored patients, n (%)	97 (27.3)	60 (17.0)	34 (21.9)	19 (14.2)
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months)	13.0 (0.0-25.0)	12.7 (0.0-22.3)	16.4 (0.0-24.9)	11.1 (0.0-22.3)

a Does not include RECIST progression events that occur after 2 or more missed visits or death after 2 visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment.

b Target lesions, non target lesions, and new lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

c Kaplan-Meier estimate.

d Stratified log-rank test.

e Stratified Cox proportional hazards model. A hazard ratio < 1 favours capivasertib + fulvestrant. For the Overall Population, the log-rank test and Cox model are stratified by liver metastases (yes vs no), prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no) and geographic region (Region 1: United States, Canada, Western Europe, Australia, and Israel, Region 2: Latin America, Eastern Europe and Russia vs Region 3: Asia). For the Altered Population, the log-rank test and Cox model are stratified by liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).

(다) 민감도 분석

- 전체 모집단(위험비: 0.61; 95% CI: 0.50, 0.73; $p < 0.001$) 및 변이 모집단(위험비: 0.51; 95% CI: 0.38, 0.68; $p < 0.001$) 모두에서, BICR에 의한 PFS에 대한 민감도 분석의 결과는 일차 PFS 분석의 결과와 일치하였음.

Table 25 Progression-free Survival Sensitivity Analyses (Overall Population and Altered Population)

Group	N	Number (%) of patients with events	Median (months) ^a	Comparison between groups		
				Hazard ratio ^{b, c}	95% CI ^{b, c}	2-sided p-value ^{c, d}
Overall Population						
Evaluation-time bias ^e						
Capivasertib + fulvestrant	355	258 (72.7)	6.3	0.60	0.51, 0.71	< 0.001
Placebo + fulvestrant	353	293 (83.0)	2.7			
Attrition bias ^f						
Capivasertib + fulvestrant	355	265 (74.6)	7.2	0.61	0.52, 0.72	< 0.001
Placebo + fulvestrant	353	296 (83.9)	3.6			
Ascertainment bias (BICR) ^g						
Capivasertib + fulvestrant	355	215 (60.6)	7.3	0.61	0.50, 0.73	< 0.001
Placebo + fulvestrant	353	238 (67.4)	3.7			
Altered Population						
Evaluation-time bias ^e						
Capivasertib + fulvestrant	155	121 (78.1)	6.4	0.50	0.39, 0.66	< 0.001
Placebo + fulvestrant	134	115 (85.8)	2.4			
Attrition bias ^f						
Capivasertib + fulvestrant	155	121 (78.1)	7.3	0.51	0.39, 0.66	< 0.001
Placebo + fulvestrant	134	117 (87.3)	3.3			
Ascertainment bias (BICR) ^g						
Capivasertib + fulvestrant	155	98 (63.2)	7.3	0.51	0.38, 0.68	< 0.001
Placebo + fulvestrant	134	88 (65.7)	3.3			

a Kaplan-Meier estimate.

b Cox proportional hazards model.

c Log-rank test and Cox model were stratified by presence of liver metastases (yes vs no), prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no).

d Stratified log-rank test.

e The midpoint between the time of progression and the previous evaluable RECIST v1.1 assessment was analysed.

f Patients who progressed or died in the absence of progression immediately following 2 or more missed assessments were included.

Patients who took subsequent therapy prior to progression or death were censored at their last evaluable assessment prior to taking the subsequent therapy.

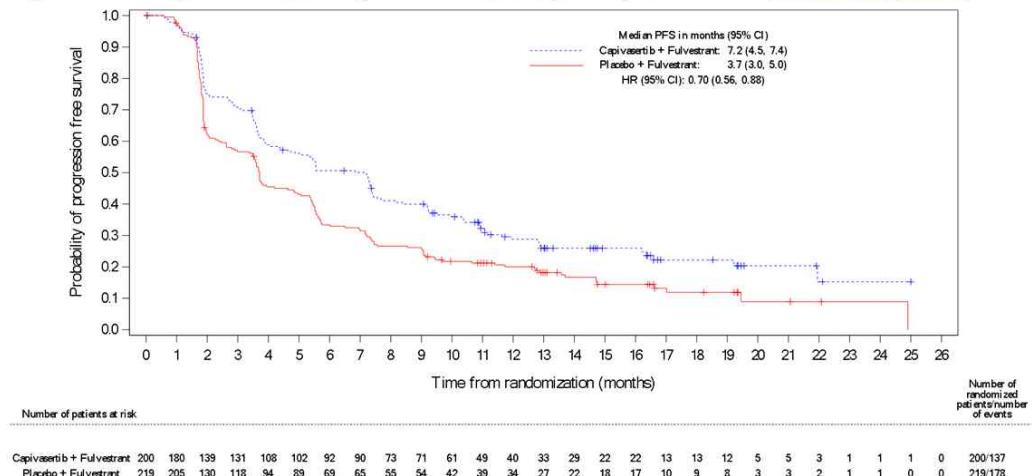
g Blinded Independent Central Review data based upon RECIST v1.1 was used.

(라) PFS 하위군 분석

a) 비변이 모집단

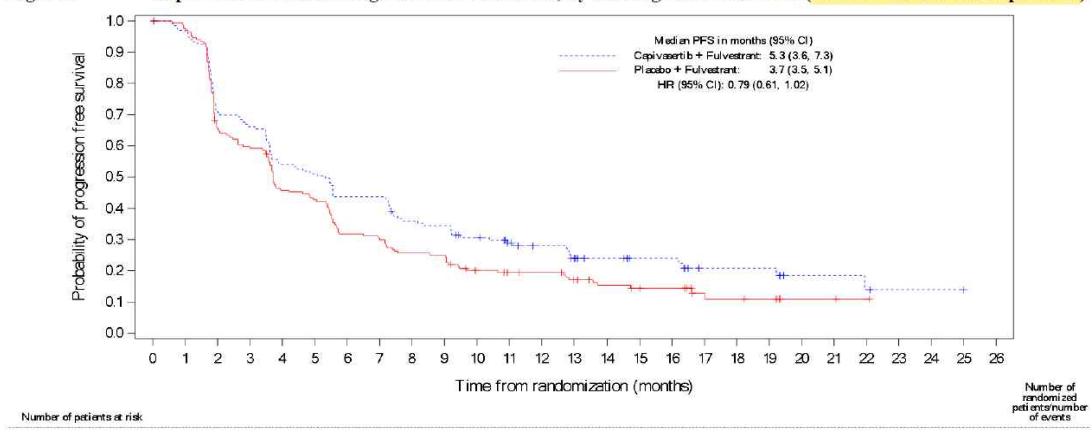
- 비-변이 모집단(non-altered population)에서 RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 PFS에서 위약 + 풀베스트란트 대비 임상적으로 의미 있는 개선이 확인됨
 - 카피바설립 + 풀베스트란트그룹은 진행 위험이 30% 감소됨 (위험비: 0.70; 95% CI: 0.56, 0.88)
 - PFS 중앙값: 카피바설립 + 풀베스트란트(7.2개월), 위약 + 풀베스트란트(3.7개월)

Figure 8 Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival, by Investigator Assessment (Non-altered Population)



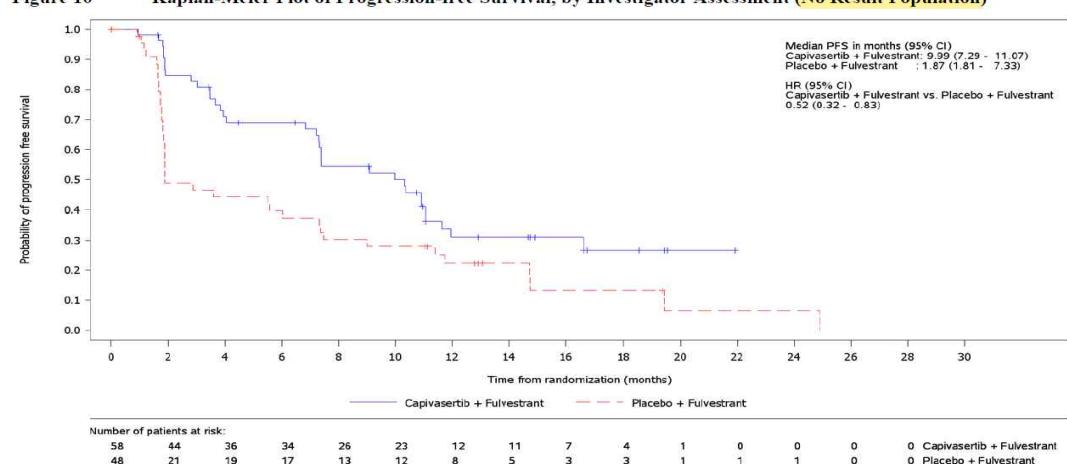
- 비-변이가 확인된 모집단(Known non-altered population)
 - 카피바설립 + 풀베스트란트그룹은 진행 위험이 21%감소됨 (HR 0.79; 95%CI: 0.61, 1.02)
 - PFS 중앙값: 카피바설립 + 풀베스트란트(5.3개월), 위약 + 풀베스트란트(3.7개월)

Figure 9 Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival, by Investigator Assessment (Known Non-altered Population)



- **변이 결과 부재 모집단(No result population)**
 - 카피바설립 + 풀베스트란트그룹은 진행 위험이 48%감소됨 (위험비:0.52; 95% CI: 0.32, 0.83)
 - PFS 중앙값: 카피바설립 + 풀베스트란트(10.0개월) 의약 + 풀베스트란트(1.9개월)

Figure 10 Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival, by Investigator Assessment (No Result Population)



■ (탐색적 분석) 비변이 집단에 대한 PFS 분석결과 요약

평가항목	비변이 모집단 (Non-altered)		비변이가 확인된 집단 (Known Non-altered)		변이가 확인되지 않은 집단(No result)	
	C+F (N=200)	P+F (N=219)	C+F (N=142)	P+F (N=171)	C+F (N=58)	P+F (N=48)
Progression or death						
Total number of patients with events, n (%)	137/200 (68.5)	178/219 (81.3)	103/142 (72.5)	141/171 (82.4)		
Median PFS (months) 95% CI	7.2 (4.5, 7.4)	3.7 (3.0, 5.0)	5.3 (3.6, 7.3)	3.7 (3.5, 5.1)	9.99 (7.29, 11.07)	1.87 (1.81, 7.33)
Comparison between groups						
Hazard ratio^e (95% CI)	0.70 (0.56, 0.88)		0.79 (0.61, 1.02)		0.52 (0.32, 0.83)	
2-sided p-value	-		-		-	

C+F : 카피바설립 + 풀베스트란트

P+F : 위약 + 풀베스트란트

- 비변이모집단(확인된 비변이집단+변이결과 부재집단)에서는 시험자 평가 PFS의 개선 관찰되었으나, 비변이가 확인된 집단에서는 개선 크기 감소됨

■ PFS에 대한 BICR 분석 결과

- 전체 모집단(위험비: 0.61; 95% CI: 0.50, 0.73; $p < 0.001$) 및 변이 모집단(위험비: 0.51; 95% CI: 0.38, 0.68; $p < 0.001$) 모두에서, BICR*에 의한 PFS에 대한 민감도 분석의 결과는 일차 PFS 분석의 결과와 일치하였으나, 확인된 비변이 환자에서는 위약투여군 대비 카피바설립 투여군의 개선 정도가 유의하게 감소하였음

* BICR : Blinded Independent Central Review(맹검된 독립적 중앙평가)

PFS (Progression or death)	시험자 평가						BICR평가	
	전체 집단		변이 집단		비변이가 확인된 집단 (Known Non-altered)		비변이가 확인된 집단 (Known Non-altered)	
	C + F (N=355)	P + F (N=353)	C + F (N=155)	P + F (N=134)	C+F (N=142)	P+F (N=171)	C+F (N=142)	P+F (N=171)
Total number of patients with events, n (%) ^a	258 (72.7)	293 (83.0)	121 (78.1)	115 (85.8)	103/142 (72.5)	141/171 (82.4)	103/142 (72.5)	141/171 (82.4)
Median PFS (months)^c (95% CI)	7.2 (5.5, 7.4)	3.6 (2.8, 3.7)	7.3 (5.5, 9.0)	3.1 (2.0, 3.7)	5.3 (3.6, 7.3)	3.7 (3.5, 5.1)	3.9 (3.6, 7.3)	3.7 (2.6, 3.8)
Hazard ratio^e (95% CI)^d	0.60 (0.51, 0.71)		0.50 (0.38, 0.65)		0.79 (0.61, 1.02)		0.85 (0.65, 1.12)	
2-sided p-value	< 0.001		< 0.001		-		-	

Figure 1 CAPITello-291: PFS by BICR (Non-altered Population)

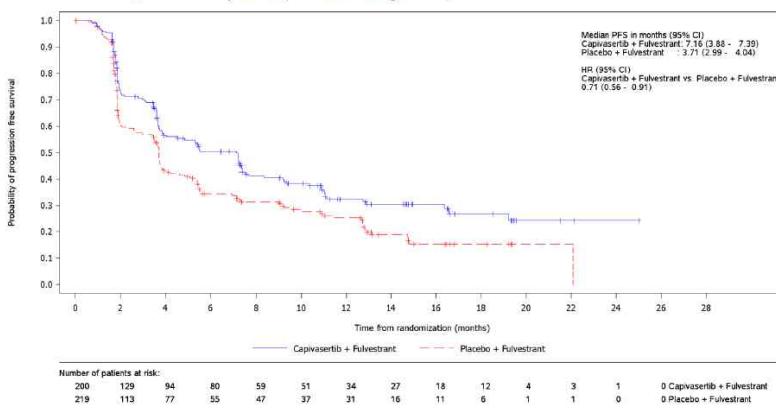
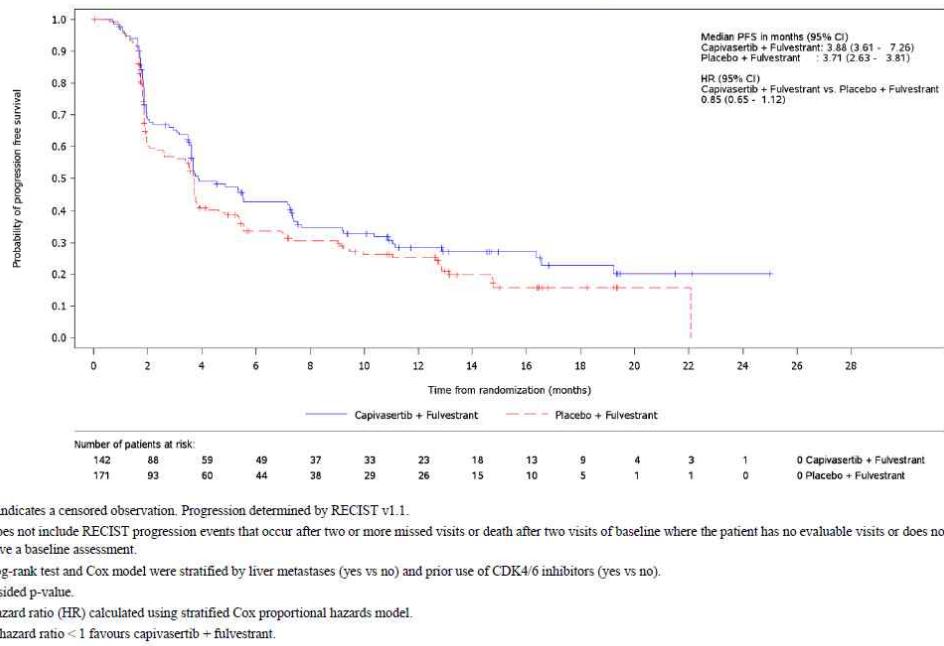


Figure 2 CAPItello-291: PFS by BICR (Known Non-altered Population)



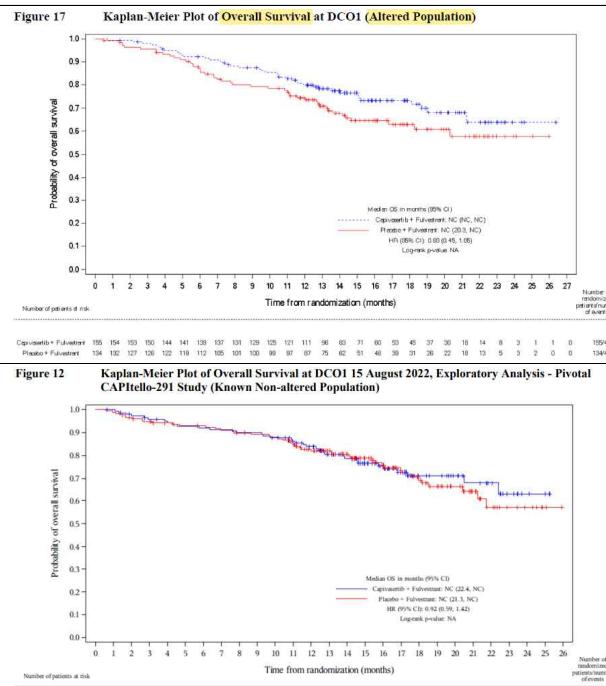
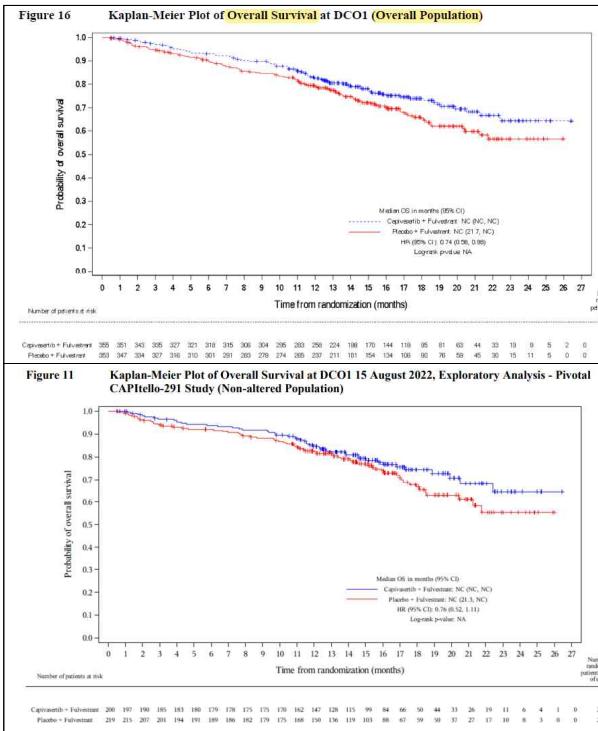
■ 2차 유효성 평가결과

- (OS) 위약 + 풀베스트란트와 비교하여 카피바설립 + 풀베스트란트 투여 시 생존에 대한 유해한 영향을 주지 않은 경향 관찰되나, 비변이가 확인된 집단에서는 위약군과 차이가 없는 경향 관찰 (DCO1기준: 성숙도 25~30%)

OS	전체 모집단		변이 집단		비변이 모집단 (Non-altered)		비변이가 확인된 집단 (Known Non-altered)	
	C+F (N=355)	P+F (N=353)	C+F (N=155)	P+F (N=134)	C+F (N=200)	P+F (N=219)	C+F (N=142)	P+F (N=171)
사망/대상자 수 (%)	87/355 (25%)	108/353 (30%)	41/155 (26%)	46/134 (34%)	46/200 (23%)	62/219 (28%)	36/142 (25%)	46/171 (27%)
OS HR (95% CI)	0.74 (0.56, 0.98)		0.69 (0.45, 1.05)		0.76 (0.52, 1.11)		0.92 (0.59, 1.42)	
OS rate at 18 months (95% CI)	73.9% (68.3, 78.7)	65.0% (58.7, 70.6)	73.2% (64.8, 80.0)	62.9% (53.1, 71.2)				

C+F : 카피바설립 + 풀베스트란트

P+F : 위약 + 풀베스트란트



- (ORR) RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 ORR은 전체 모집단 및 변이 모집단 모두에서 위약 + 풀베스트란트 투여군에 비해 카피바설립 + 풀베스트란트 투여군에서 더 높았으나, 비변이가 확인된 집단에서는 개선 효과가 작았음(2.6% 차이).

* ORR(Objective response rate): RECIST v1.1에 따른 최소 1건의 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 경험한 환자 백분율

ORR	전체 모집단		변이 모집단		비변이 집단 (Non-altered)		비변이가 확인된 집단 (Known Non-altered)	
	C+F (N=310)	P+F (N=320)	C+F (N=132)	P+F (N=124)	C+F (N=178)	P+F (N=196)	C+F (N=129)	P+F (N=152)
event수	71	39	38	12	33	27	22	22
ORR (%)	22.9	12.2	28.8	9.7	18.5	13.8	17.1	14.5
ORR OR (95% CI)	2.19 (1.42, 3.36)		3.93 (1.93, 8.04)		1.42 (0.82, 2.48)		1.2 (0.63, 2.29)	

C+F : 카피바설립 + 풀베스트란트 P+F : 위약 + 풀베스트란트

b) 기타 하위군

- 탐색적 하위군 분석은 카피바설립 + 풀베스트란트에 유리하게 균일하고 일관적인 치료 효과를 입증했으며, 전체 모집단 내 모든 하위군에서 위험비가 <1.0으로 관찰되었음
- 카피바설립 + 풀베스트란트는 CDK4/6 억제제의 사용경험, 변이상태와 관계없이 PFS에 대한 치료적 이익이 증대됨

* HR(위험비)

전체 모집단		변이 집단	
CDK4/6 억제제 경험군	CDK4/6 억제제 미경험군	CDK4/6 억제제 경험군	CDK4/6 억제제 미경험군
0.59 (95%CI: 0.48 – 0.72)	0.64 (95%CI: 0.45 – 0.90)	0.46 (95%CI: 0.34 – 0.63)	0.56 (95%CI: 0.32 – 0.96)

Figure 11 Progression-free Survival, Prior CDK4/6 Inhibitors Used, Kaplan-Meier Plot (Overall Population)

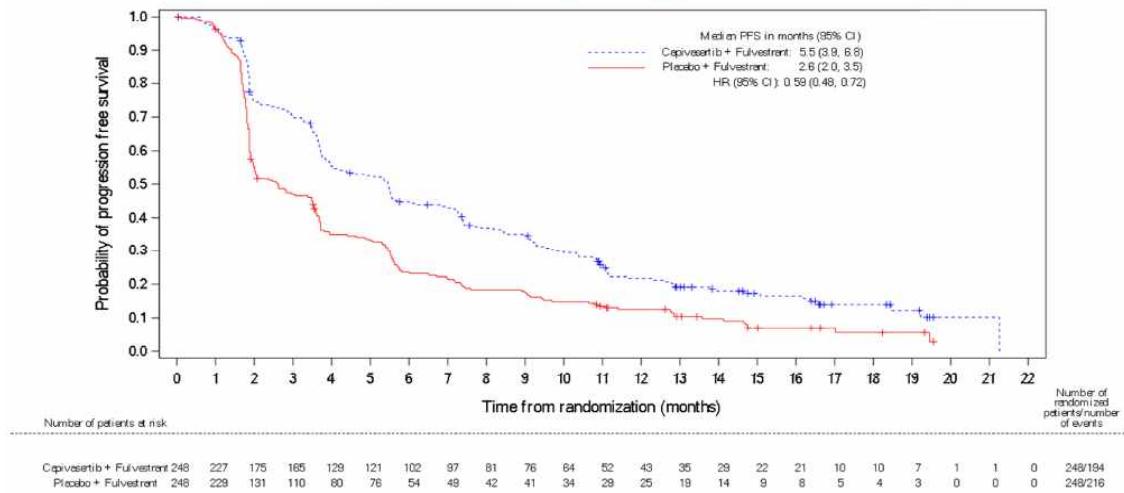
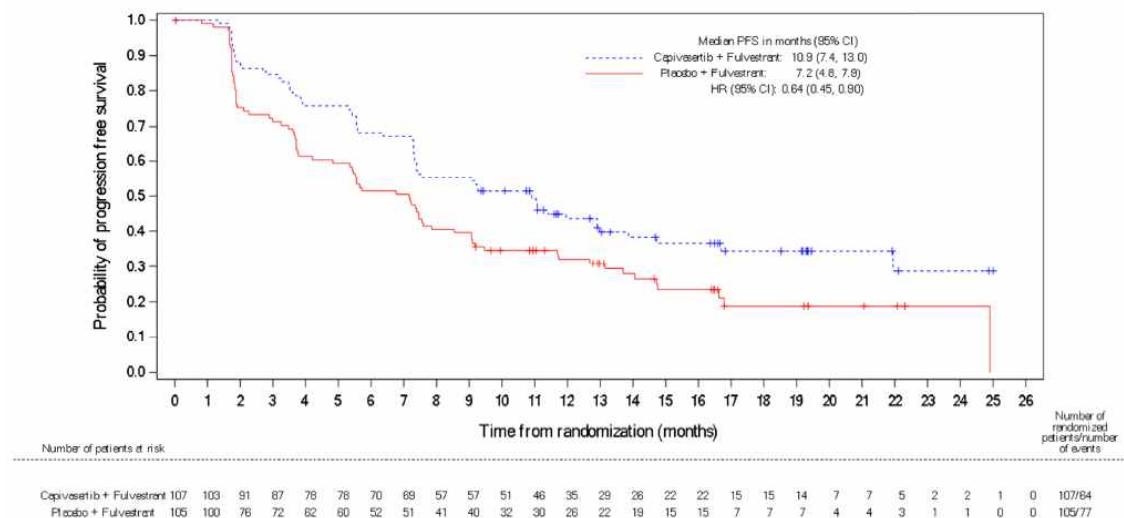
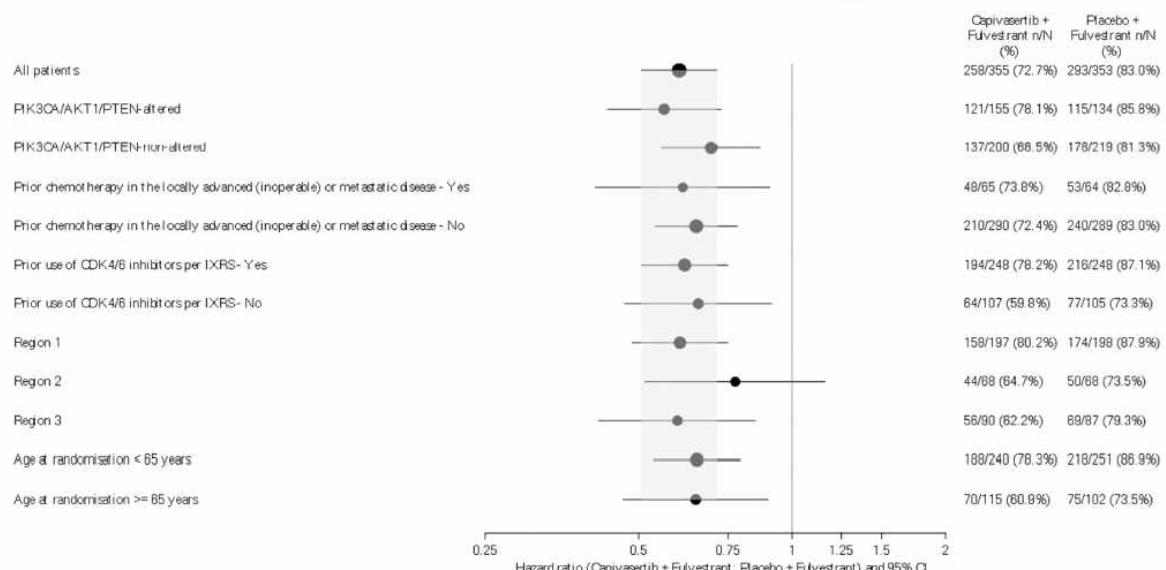


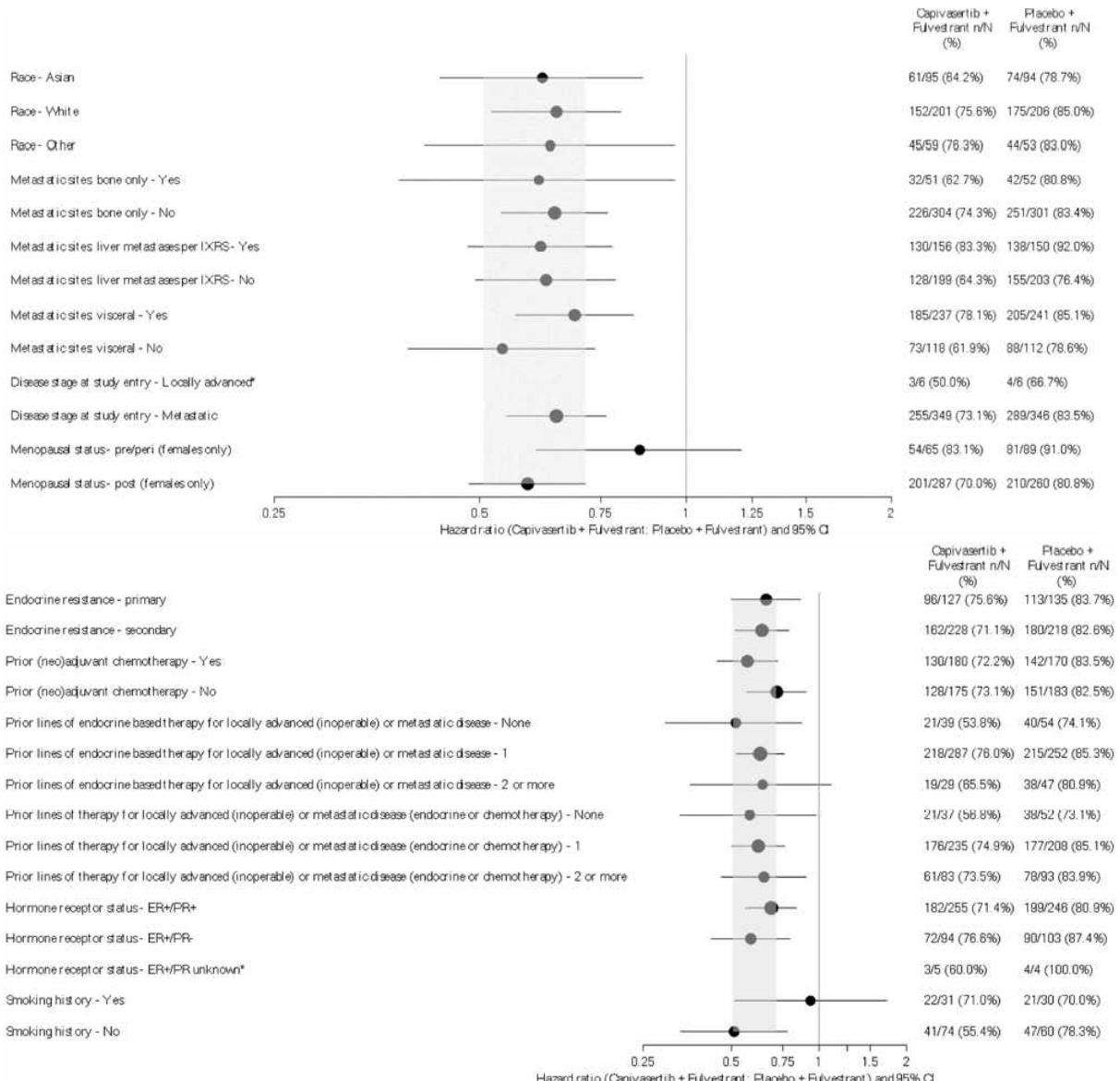
Figure 12 Progression-free Survival, Prior CDK4/6 Inhibitors Not Used, Kaplan-Meier Plot (Overall Population)



- 하위군 분석결과에 대한 Forest Plot (전체 모집단)

Figure 9 Forest Plot of Progression-free Survival by Investigator Assessment, by Subgroup (Overall Population)





- 이 약의 효능·효과는 남성을 적용 대상에 포함시키고 있으나, 남성례수가 너무 제한적이고, 성별차이로 약물의 AKT 매개 작용기전에 영향을 미친다는 사실이 알려져 있지 않으며, 4기 유방암 치료제인 점, 유방암 치료 지침에서 남성과 여성에 차이가 없는 점 등 고려 시 남성 대상자에 적용 가능

(3) 2차 유효성 평가

(가) 전체 생존 (OS, Overall survival)

*OS: 무작위 배정부터 사망일까지의 시간

- 위약 + 풀베스트란트와 비교하여 카피바설립 + 풀베스트란트 투여 시 생존에 대한 유해 영향을 주지 않음(DCO1기준)
 - 전체모집단에서 카피바설립 + 풀베스트란트 복용은 사망위험 26%감소
 - 변이모집단에서 카피바설립 + 풀베스트란트 복용은 사망위험 31%감소

	전체 모집단		변이 집단	
	카피바설립 + 풀베스트란트	위약 + 풀베스트란트	카피바설립 + 풀베스트란트	위약 + 풀베스트란트
OS HR	0.74 (95% CI: 0.56 - 0.98)		0.69 (95% CI: 0.45 - 1.05)	
OS rate at 18 months	73.9% (95% CI: 68.3 - 78.7)	65.0% (95% CI: 58.7 - 70.6)	73.2% (95% CI: 64.8 - 80.0)	62.9% (95% CI: 53.1 - 71.2)

Figure 16 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival at DCO1 (Overall Population)

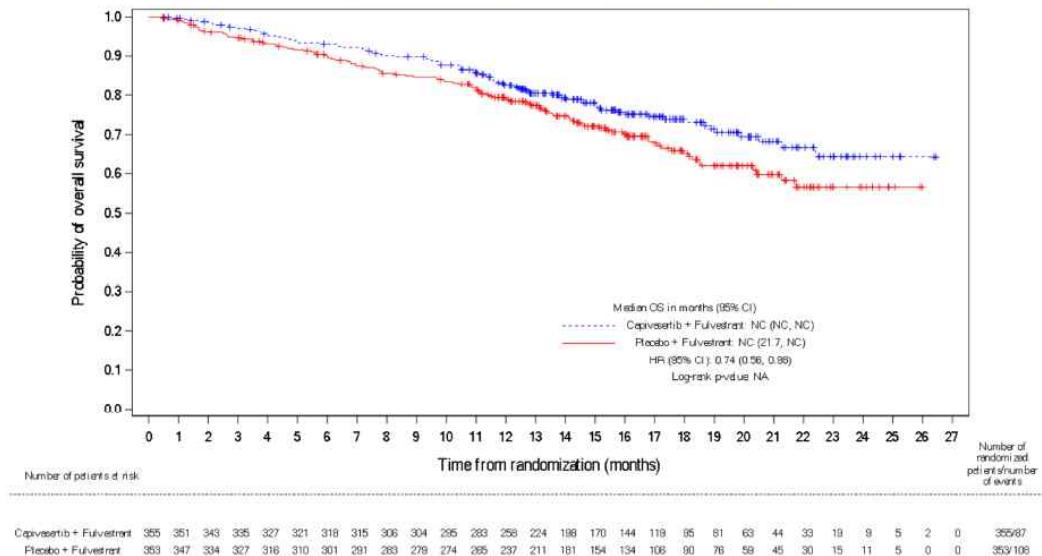


Figure 17 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival at DCO1 (Altered Population)

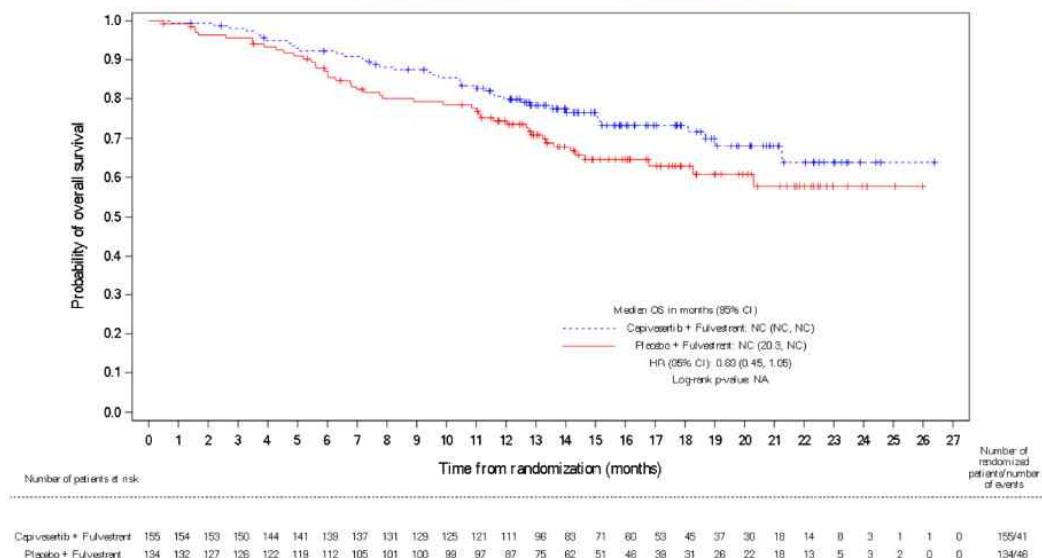


Figure 11 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival at DCO1 15 August 2022, Exploratory Analysis - Pivotal CAPitello-291 Study (Non-altered Population)

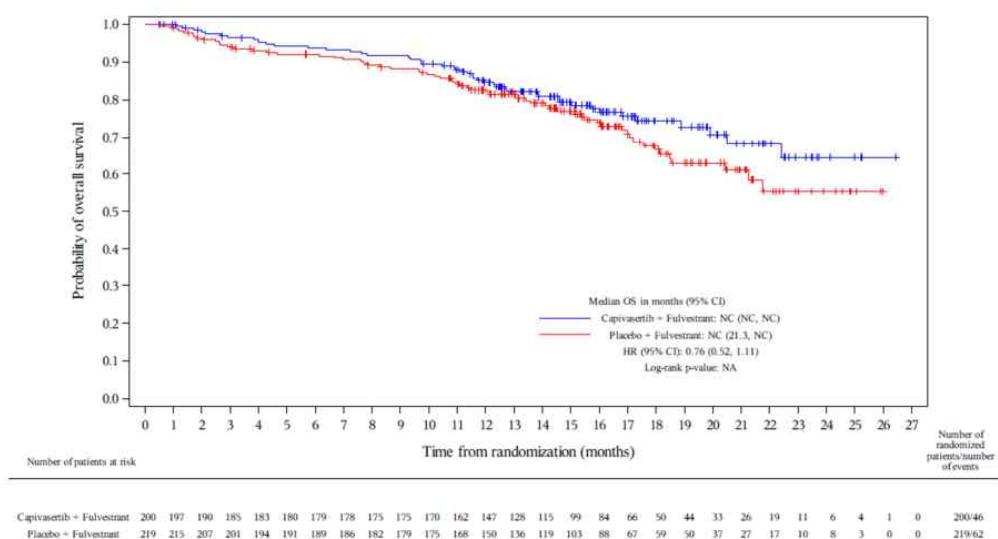


Figure 12 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival at DCO1 15 August 2022, Exploratory Analysis - Pivotal CAPitello-291 Study (Known Non-altered Population)

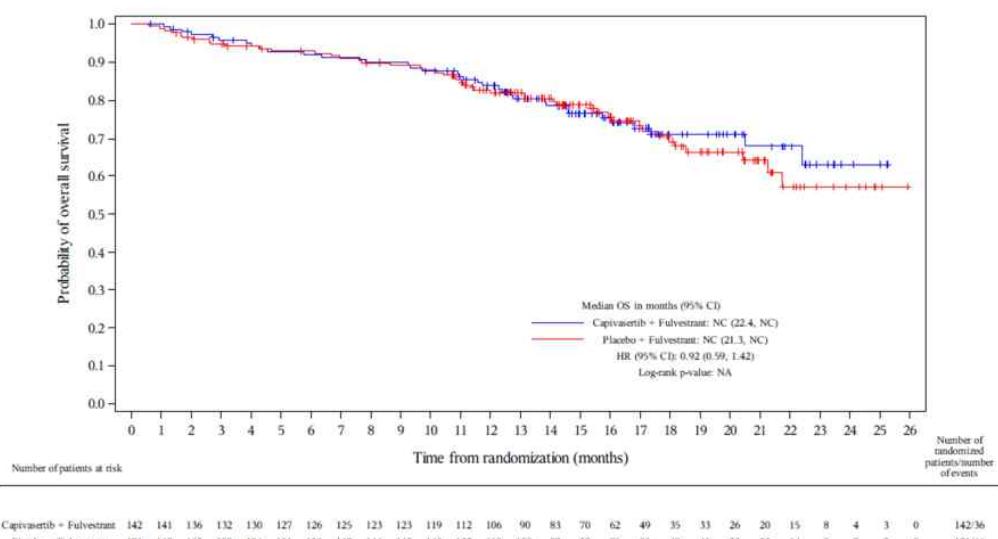
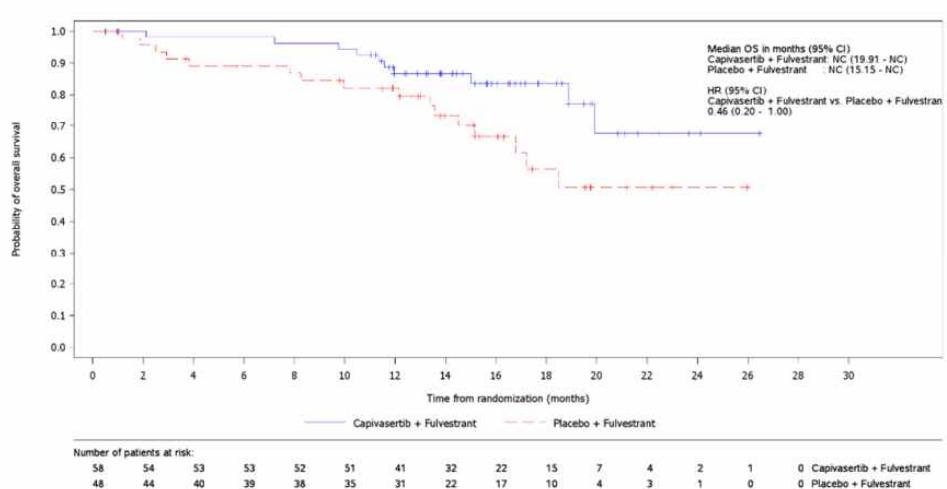


Figure 13 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival at DCO1 15 August 2022, Post Hoc Exploratory Analysis - Pivotal CAPitello-291 Study (No Result Population)



(나) PFS2

- * PFS2 : 무작위 배정이후 다음차수 투여중 두번째 질병의 진행 또는 사망까지의 시간
- 전체 모집단
 - 카피바설립 + 풀베스트란트그룹은 진행 위험이 30%감소됨 (위험비): 0.70; 95%CI: 0.57-0.86)
 - PFS2 중앙값: 카피바설립 + 풀베스트란트(14.7개월), 위약 + 풀베스트란트(12.5개월)
- 변이 모집단
 - 카피바설립 + 풀베스트란트그룹은 진행 위험이 48%감소됨 (위험비): 0.52; 95%CI: 0.38-0.71)
 - PFS2 중앙값: 카피바설립 + 풀베스트란트(15.5개월), 위약 + 풀베스트란트(10.8개월)

(다) 객관적 반응율(ORR, Objective response rate)

- * ORR : RECIST v1.1dp 따른 최소 1건의 완전반응(CR) 또는 부분반응(PR)을 경험한 환자 백분율
- RECIST v1.1에 따라 시험자가 평가한 ORR은 전체 모집단 및 변이 모집단 모두에서 위약 + 풀베스트란트 투여군에 비해 카피바설립 + 풀베스트란트 투여군에서 더 높았음.

Table 28 Objective Response Rate, Logistic Regression (Overall Population and Altered Population)

		N	Number (%) of patients with response	Adjusted response rate (%) ^a	Comparison between groups	
					Odds ratio	95% CI
Overall Population	Capivasertib + fulvestrant	310	71 (22.9)	24.2	2.19	1.42, 3.36
	Placebo + fulvestrant	320	39 (12.2)	12.7		
Altered Population	Capivasertib + fulvestrant	132	38 (28.8)	32.1	3.93	1.93, 8.04
	Placebo + fulvestrant	124	12 (9.7)	10.7		
Non-altered Population ^a	Capivasertib + Fulvestrant ^a	178 ^a	33 (18.5) ^a	19.4 ^a	1.42 ^a	0.82, 2.48 ^a
	Placebo + Fulvestrant ^a	196 ^a	27 (13.8) ^a	14.5 ^a		
Known Non-altered Population ^a	Capivasertib + Fulvestrant ^a	129 ^a	22 (17.1) ^a	17.7 ^a	1.20 ^a	0.63, 2.29 ^a
	Placebo + Fulvestrant ^a	152 ^a	22 (14.5) ^a	15.2 ^a		
No Result Population ^a	Capivasertib + Fulvestrant ^a	49 ^a	11 (22.4) ^a	22.4 ^a	2.26 ^a	0.72, 7.11 ^a
	Placebo + Fulvestrant ^a	44 ^a	5 (11.4) ^a	11.4 ^a		

a For the Overall Population, analysis was performed using logistic regression adjusted for liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no) in patients with measurable disease. For the Altered Population, analysis was performed using logistic regression adjusted for prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no) in patients with measurable disease

N = number of patients with measurable disease at baseline in treatment group

(라) 반응 지속기간(DoR, Duration of response)

- * DoR : 처음으로 반응(CR/PR)이 문서화된 날짜부터 질병 진행 문서화 날짜 또는 질병 진행이 없는 상태에서 사망일 까지의 시간
- 반응 지속시간은 전체 모집단 및 변이 모집단 모두에서 위약 + 풀베스트란트 투여군과 카피바설립 + 풀베스트란트 투여군간의 유의적 차이는 없음

Table 29 Duration and Onset of Response in Patients with Objective Response (Overall Population and Altered Population)

	Overall Population		Altered Population	
	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)	Placebo + Fulvestrant (N = 353)	Capivasertib + Fulvestrant (N = 158)	Placebo + Fulvestrant (N = 134)
Number of responders	71	39	38	12
Number of responders who subsequently progressed or died	38	24	22	8
Duration of response from onset of response (months) ^{a,b}				
25th percentile	5.8	5.0	6.1	5.0
Median	9.8	8.4	9.4	8.6
75th percentile	20.3	17.6	19.5	9.2

(파) 환자보고 결과

[EORTC QLQ-C30]

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items
- 기능검사 5종(physical, role, cognitive, emotional, and social) + 증상 3종(fatigue, pain, and nausea/vomiting) + 건강상태확인 2종(global health status/QoL scale) + 개인별 증상 5종(appetite loss, dyspnoea, insomnia, constipation, and diarrhoea)를 수치화하여 평가

- EORTC QLQ-C30을 사용해 측정된, 전반적인 건강 상태/HRQoL은 위약 + 풀베스트란트군보다 카피바설립 + 풀베스트란트군에서 더 길게 유지되었으나 임상적 의미 있는 변화는 없었음
- 카피바설립 + 풀베스트란트군은 설사 증상의 악화 확인됨

Table 33 EORTC QLQ-C30 – LS Mean Change from Baseline and Difference Between Treatment Arms, Mixed Model Repeated Measures (Overall Population)

Domain	Capivasertib + Fulvestrant (N = 355)		Placebo + Fulvestrant (N = 353)		Comparison between groups	
	n	LS Mean (95% CI)	n	LS Mean (95% CI)	LS Mean Difference	95% CI
Global health status/QoL	300	-2.52 (-4.49, -0.55)	287	-5.62 (-7.86, -3.37)	3.10	(0.21, 5.98)
Physical Function	300	-2.72 (-4.20, -1.23)	287	-2.30 (-3.97, -0.63)	-0.42	(-2.53, 1.70)
Role function	300	-5.61 (-8.08, -3.14)	287	-5.96 (-8.74, -3.17)	0.35	(-3.22, 3.91)
Cognitive function	300	-2.17 (-3.81, -0.53)	287	-4.05 (-5.91, -2.18)	1.87	(-0.48, 4.23)
Emotional function	300	-0.56 (-2.74, 1.62)	287	-3.05 (-5.50, -0.60)	2.49	(-0.67, 5.65)
Social function	300	-4.45 (-6.48, -2.41)	287	-5.39 (-7.64, -3.13)	0.94	(-1.93, 3.80)
Fatigue	300	4.26 (1.93, 6.59)	287	5.61 (2.98, 8.23)	-1.34	(-4.73, 2.04)
Pain	300	0.37 (-1.82, 2.55)	287	5.88 (3.38, 8.37)	-5.51	(-8.65, -2.37)
Nausea/vomiting	300	3.01 (1.77, 4.25)	287	2.28 (0.85, 3.71)	0.73	(-1.04, 2.50)
Dyspnoea	300	3.72 (1.21, 6.23)	287	6.45 (3.60, 9.30)	-2.73	(-6.40, 0.94)
Insomnia	300	-2.99 (-5.52, -0.45)	287	-1.21 (-4.12, 1.70)	-1.78	(-5.48, 1.93)
Loss of appetite	300	4.11 (1.96, 6.26)	287	0.90 (-1.54, 3.34)	3.21	(0.15, 6.27)
Constipation	300	-5.89 (-8.01, -3.78)	287	3.48 (1.01, 5.96)	-9.38	(-12.50, -6.25)
Diarrhoea	300	21.24 (18.80, 23.67)	287	2.75 (-0.04, 5.55)	18.49	(14.96, 22.01)

The model includes treatment, visit, treatment-by-visit interaction, and stratification factors as explanatory variables and the baseline score and baseline score by visit as covariates, and patient included as a random effect. An unstructured covariance matrix is used to model the within-patient error and the Kenward-Roger approximation is used to estimate the degrees of freedom. Patients with a baseline and at least one post-baseline score contributing to the model are included.

For global health status/QoL and the functional domains, a positive change from baseline value indicates improvement, and a positive difference between treatment arms in the LS mean change from baseline favours capivasertib + fulvestrant. For the symptom domains, a negative change from baseline value indicates improvement, and a negative difference between treatment groups in the LS mean change from baseline favours capivasertib + fulvestrant.

Source: Tables 14.2.9.1.1 to 14.2.9.1.14.

(파) PFS 하위그룹 분석

- CDK4/6 억제제 사용경험 유무에 따른 효과

분류	전체 모집단		변이 모집단	
	카피바설립 + 풀베스트란트	위약 + 풀베스트란트	카피바설립 + 풀베스트란트	위약 + 풀베스트란트
CDK4/6 I 사용 - 위험비(HR)	0.59 (95% CI: 0.48, 0.72)		0.46 (95% CI: 0.34, 0.63)	
- PFS 중앙값	5.5 개월 (95% CI: 3.9, 6.8)	2.6개월 (95% CI: 2.0, 3.5)	5.5 개월 (95% CI: 3.9, 7.4)	2.0개월 (95% CI: 1.8, 3.1)
CDK4/6 I 미사용 - 위험비(HR)	0.64 (95% CI: 0.45, 0.90)		0.56 (95% CI: 0.32, 0.96)	
- PFS 중앙값	10.9 개월 (95% CI: 7.4, 13.0)	7.2개월 (95% CI: 4.8, 7.9)	11.0 개월 (95% CI: 7.3, 13.9)	7.4개월 (95% CI: 3.7, 9.5)

- 유전자 변이에 따른 효과 분석 : AKT1, PIK3CA 및/또는 PTEN 유전자의 변이 여부와 관계없이 카피바설

팁 + 풀베스트란트 투여는 위약 + 풀베스트란트 투여대비 유효성 개선이 확인됨

변이 유전자	분류	카피바설팁 + 풀베스트란트	위약 + 풀베스트란트
AKT1	위험비(HR)	0.51 (95% CI: 0.22, 1.12)	
	PFS 중앙값	5.5 개월 (95% CI: 3.9, 6.8)	2.6개월 (95% CI: 2.0, 3.5)
PIK3CA	위험비(HR)	0.51, (95% CI: 0.37, 0.70)	
	PFS 중앙값	5.59 개월 (95% CI: 4.17, 7.39)	2.07개월 (95% CI: 1.87, 3.58)
PTEN	위험비(HR)	0.43 (95% CI, 0.21, 0.88)	
	PFS 중앙값	9.13 개월 (95% CI: 5.49, 11.07)	3.61개월 (95% CI: 1.81, 6.7)
PIK3CA/PTEN과 무관한(즉, 존재 여부와 무관) AKT1	위험비(HR)	0.55 (95% CI: 0.26, 1.17)	
	PFS 중앙값	9.07개월 (95% CI: 2.17, 18.46)	3.71개월 (95% CI: 1.84, 10.91)
AKT1/PTEN과 무관한 PIK3CA	위험비(HR)	0.51 (95% CI: 0.37, 0.69)	
	PFS 중앙값	5.63 개월 (95% CI: 5.36, 7.39)	2.10개월 (95% CI: 1.87, 3.58)
AKT1/PIK3CA과 무관한 PTEN	위험비(HR)	0.45 (95% CI: 0.24, 0.84)	
	PFS 중앙값	9.13 개월 (95% CI: 5.49, 11.01)	3.55개월 (95% CI: 1.84, 5.82)
PTEN과 무관한 PIK3A 및/ 또는 AKT1	위험비(HR)	0.50 (95% CI: 0.38, 0.66)	
	PFS 중앙값	6.21 개월 (95% CI: 5.42, 7.85)	2.83개월 (95% CI: 1.91, 3.71)
PTEN 없는(즉, 부재) PIK3CA 및/또는 AKT1	위험비(HR)	0.50 (95% CI: 0.38, 0.67)	
	PFS 중앙값	6.21 개월 (95% CI: 5.36, 7.85)	2.83개월 (95% CI: 1.91, 3.71)

Figure 20 Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival Based on Investigator Assessments, Per RECIST 1.1
15 August 2022, Patients with **AKT1 Mutation Only** - Pivotal CAPitello-291 Study

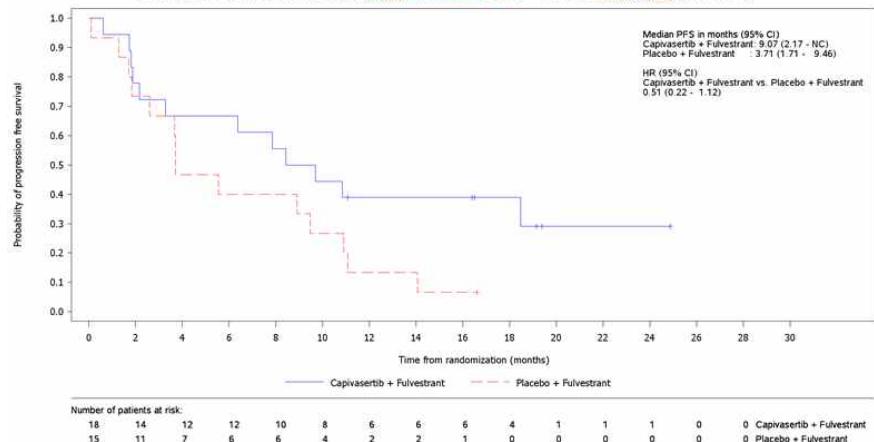
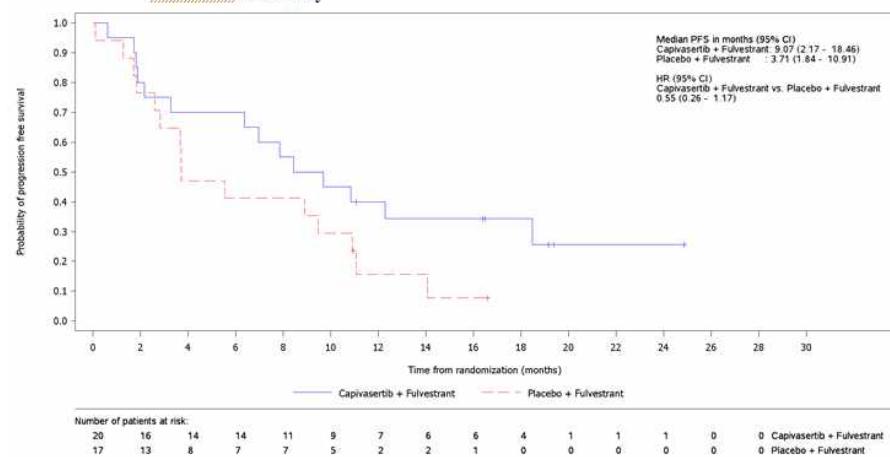


Figure 23 Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival Based on Investigator Assessments, Per RECIST 1.1
15 August 2022, Patients with **AKT1 mutation, independent of PIK3CA/PTEN mutations** - Pivotal CAPitello-291 Study

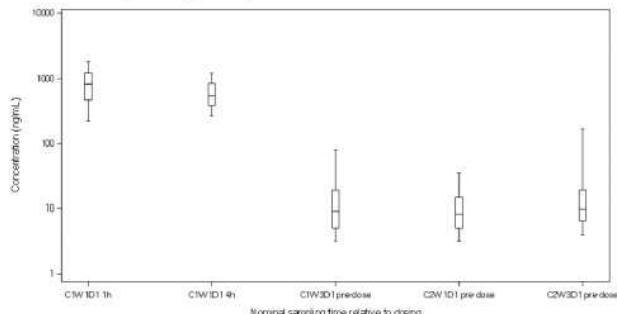


(바) PK

- 평균 혈장 농도

주기	Cycle 1 Week 1 Day1 투여1시간경과	Cycle 1 Week 1 Day1 투여4시간경과	Cycle 1 Week 3 Day1, 투여전	Cycle 2 Week 1 Day1, 투여전	Cycle 2 Week 3 Day1, 투여전
평균혈장농도 (ng/mL)	681	564	12.1	10.2	14.2

Figure 26 Box-Plot of Plasma Concentration (ng/mL) of Capivasertib Versus Time (PK Analysis Set)



The middle line in the box represents the median. Upper and lower border of the box represent upper and lower quartile, respectively.

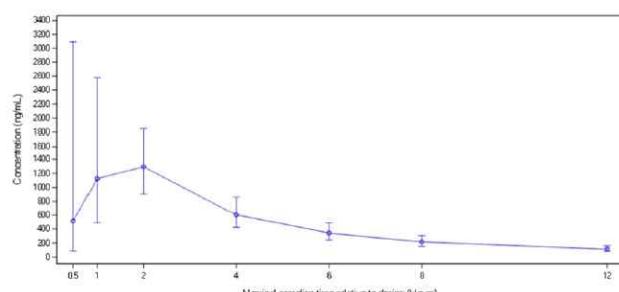
The whiskers represent the ranges for the bottom 25% and the top 25% of the data values, excluding outliers (values > 20 times the IQR).

All data from C1W1D1 Japanese Intensive PK patients are excluded.

• 일본인 대상 집중 PK 분석 결과 (n=7)

- Tmax : 1.49h
- Cmax : 1,697 ng/ml
- AUC_{0-12h} : 6,050 h*ng/mL

Figure 27 Geometric Mean (gSD) Plasma Concentration (ng/mL) of Capivasertib Versus Time (Japan Intensive PK Analysis Set)



※ 유효성 평가결과 종합 요약

구분	시험자 평가						BICR평가	
	전체 모집단 (Overall population)		변이 모집단 (Altered population)		비변이가 확인된 집단 (Known Non-altered population)		비변이가 확인된 집단 (Known Non-altered population)	
투여군	C+F	P+F	C+F	P+F	C+F	P+F	C+F	P+F
mPFS (95%CI)	7.2 (5.5, 7.4)	3.6 (2.8, 3.7)	7.3 (5.5, 9.0)	3.1 (2.0, 3.7)	5.3 (3.6, 7.3)	3.7 (3.5, 5.1)	3.9 (3.6, 7.3)	3.7 (2.6, 3.8)
PFS HR 2 - sided p-value	0.6 (0.51, 0.71)		0.5 (0.38, 0.65)		0.79 (0.61, 1.02)		0.85 (0.65, 1.12)	
18개월째 OS HR (95%CI)	0.74 (0.56, 0.98)		0.69 (0.45, 1.05)		0.92 (0.59, 1.42)		-	
ORR (%)	22.9	12.2	28.8	9.7	17.1	14.5	-	-
Odd Ratio (95%CI)	2.19 (95% CI: 1.42, 3.36)		3.93 (95% CI: 1.93, 8.04)		1.20 (95%CI: 0.63, 2.29)		-	-

C+F : 카피바설립 + 풀베스트란트

P+F : 위약 + 풀베스트란트

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

6.5.3.1. FAKTION 시험(ESR)

- 보조적, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 개념 증명, 제 2상 ESR 시험인 FAKTION (Jones et al 2020)은 아로마타제 억제제 치료 중 재발했거나 진행된 ER+, HER2- 전이성 또는 국소 진행성의 수술 불가 유방암이 있는 폐경 후 환자의 치료를 위한 카피바설립 + 풀베스트란트의 유효성을 위약 + 풀베스트란트와 비교

1) 시험정보

(1) 환자분포

- 183명 스크리닝 대상자중 140명 무작위배정
 - 카피바설립 + 풀베스트란트(n = 69) 또는 위약 + 풀베스트란트(n = 71)
- PFS : 112건
 - 카피바설립 + 풀베스트란트군, 49/69명[71%]
 - 위약 + 풀베스트란트군, 63/71명 [89%]

(2) 분석군

Analysis Populations – Supportive FAKTION Study

Population	Capivasertib + fulvestrant (n)	Placebo + fulvestrant (n)
ITT	69	71
PI3K/PTEN Pathway Altered	31	28
PI3K/PTEN Pathway Non-altered	38	43

(3) 인구통계학적 특성

- 이전에 CDK4/6 억제제 치료가 허용되었지만, 이전에 CDK4/6 억제제 치료를 받은 환자는 미등록

2) 유효성

(1) 일차 유효성 변수(시험자 평가에 따른 PFS)

- 분석 시점에, PFS사건은 112건으로 카피바설립 + 풀베스트란트군은 위약군대비 PFS 중앙값 증가되었음.

Table 15 Progression-free Survival - Supportive FAKTION Study (ITT Population, PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup and PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup)

	ITT Population		PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup		PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup	
	C + F (N = 69)	P + F (N = 71)	C + F (N = 31)	P + F (N = 28)	C + F (N = 38)	P + F (N = 43)
Number of patients with event (%)	49 (71)	63 (89)	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Median PFS (months) (95% CI)	10.3 (5.0, 13.2)	4.8 (3.1, 7.7)	9.5 (6.6, 13.7)	5.2 (3.1, 8.4)	10.3 (3.2, 13.2)	4.8 (3.0, 8.6)
Adjusted hazard ratio (95% CI)	0.58 (0.39, 0.85)		0.59 (0.34, 1.03)		0.56 (0.33, 0.96)	
2-sided p-value	0.0049		0.064		0.035	

C = capivasertib; F = fulvestrant; OR = odds ratio; P = placebo.

Source: Jones et al 2020.

(2) 이차 유효성 변수

(가) OS

- 카피바설립 + 풀베스트란트군 및 위약 + 풀베스트란트군의 환자 각 21/69명(30%) 및 31/71명(44%)이

사망하였음.

- 생존 추적관찰 중앙값: 12개월(자료 완결성 낮음)

Table 16 Overall Survival - Supportive FAKTION Study (ITT Population, PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup and PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup)

	ITT Population		PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup		PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup	
	C + F (n = 69)	P + F (n = 71)	C + F (n = 31)	P + F (n = 28)	C + F (n = 38)	P + F (n = 43)
Median OS (months) (95% CI)	26.0 (18.4, 32.3)	20.0 (15.1, 21.2)	30.5 (17.6, NR)	18.7 (14.1, 21.2)	23.7 (16.8, NR)	20.3 (13.3, 23.4)
Adjusted hazard ratio (95% CI)		0.59 (0.34, 1.05)		0.53 (0.21, 1.33)		0.62 (0.30, 1.28)
2-sided p-value		0.071		0.17		0.20

C = capivasertib; F = fulvestrant; P = placebo.

Source: Jones et al 2020.

(나) ORR (Objective Response Ratio)

- 카피바설립 + 풀베스트란트군 및 위약 + 풀베스트란트군의 환자 각 20/49명(41%) 및 6/50명(12%)이
객관적 반응을 달성

Table 17 Objective Response Rate - Supportive FAKTION Study (Subset of Patients with Measurable Disease in the ITT Population, PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup and PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup)

	ITT Population		PI3K/PTEN Pathway Altered Subgroup		PI3K/PTEN Pathway Non-altered Subgroup	
	C + F (N = 49)	P + F (N = 50)	C + F (N = 19)	P + F (N = 19)	C + F (N = 30)	P + F (N = 31)
Number (%) of patients with objective response (ORR)	20 (41)	6 (12)	9 (47)	2 (11)	11 (37)	4 (13)
OR (95% CI)		5.06 (1.81, 14.11)		7.65 (1.37, 42.71)		3.91 (1.08, 14.14)
2-sided p-value		0.0020		0.020		0.038

C = capivasertib; F = fulvestrant; P = placebo.

Source: Jones et al 2020.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당없음

6.5.5. 안전성 통합 분석

- 안전성 분석시 포함된 임상시험

분석 세트	대상자수	정의	목적
CAPitello-291 SAS	- 카피바설립 + 풀베스트란트(n=355) - 위약 + 풀베스트란트군(n=350)	- 카피바설립 또는 위약 + 풀베스트란트를 1회이상 투약받은 환자	- 카피바설립 + 풀베스트란트의 안전성 내약성 평가
FTIH study Pool	- 카피바설립 + 풀베스트란트(n=75)	- FTIH study(D3610C00001), Parts E and F: 카피바설립 1회이상 투약받은 환자	- CAPitello-291 SAS, Combined Pool의 안전성 차이 확인
Combined Pool	- 카피바설립 + 풀베스트란트(n=430)	- CAPitello-291 SAS: 카피바설립 또는 위약 + 풀베스트란트 투약받은 환자	- 혼한 AE의 특성에 대한 평가

분석 세트	대상자수	정의	목적
		- FTIH study: 카피바설립 투약받는 환자	
Monotherapy Pool	카피바설립 (n=165)	- FTIH study((D3610C00001), Parts A~D, the Japanese safety/PK study (D3610C00004), , formulation/food study (D3610C00007)의 1회이상 카피바설립 투약받는 환자(480mg BD, 4일 복용/3일 휴약)	- 풀베스트란트와 병용시, 카피바설립의 부작용 기여도 확인

1) 노출

(1) CAPItello-291, FTIH study, 복합 통합군

- 카피바설립 + 풀베스트란트군 환자의 186명(52.4%)과 위약 + 풀베스트란트군 환자의 136명(38.9%)은 ≥ 6개월 치료를 완료했고, 환자의 각각 96명(27.0%) 및 61명(17.4%)은 12개월 이상 치료를 완료하였음.

Population	CAPItello-291		FTIH study	복합 통합군
	Capivasertib + fulvestrant (n=355)	Placebo + fulvestrant (n=350)	Capivasertib + fulvestrant (n=75)	Capivasertib + fulvestrant (n=430)
총 치료기간(달) ^a	Median	5.4	3.6	4.0
	Min, max	0, 26	0, 25	0, 28
	총 치료 년	211.0	164.2	37.1
실제 치료기간(달) ^b	Median	5.3	3.5	2.3
	Min, max	0, 26	0, 24	0, 16
	총 치료 년	206.7	162.2	20.8
				248.1
				227.5

^a Total treatment duration = (min(date of last dose date where dose > 0 + scheduled off treatment days, date of death, date of DCO)- first dose date + 1)/(365.25/12).

^b Actual treatment duration = total treatment duration minus the total duration of dose interruptions (including any planned no dose periods occurring before the planned dose is resumed).

(2) 단일요법통합군

- 단일 통합군에는 480 mg 용량으로 BD 4일 투여, 3일 휴약하는 capivasertib 단일요법을 1회 이상 투여 받은 총 165명의 환자 포함

	FTIH 시험 (D3610C00001) (n=129)	일본의안전성/PK 시험(D3610C00004) (n=6)	제제/음식시험(D3610C00007) (n=30)
총 치료기간(일) Median	22.0일(파트A 및 B), 40.0일(파트C), 60.0일(파트D)	128.0일	24.0일(파트A) 47.5일(파트B)

2) 인구 통계학적 특성 등

(1) CAPItello-291, FTIH study, 복합 통합군

- 복합된 통합군에서 환자의 99.3%는 여성이었고, 59.3%는 백인, 그리고 70.2%는 65세 미만이었음.
 - 아시아인 환자의 비율은 FTIH 시험 통합군(16.0%)보다 CAPItello 291(capivasertib + 풀베스트란트 및 위약 + 풀베스트란트군 환자의 각각 26.8% 및 26.9%)에서 더 높았음
- CAPItello-291, FTIH Study Pool, and Combined Pool: Demographic Characteristics (SAS)

		CAPItello-291		FTIH study	복합 통합군
		Capivasertib + fulvestrant (n=355)	Placebo + fulvestrant (n=350)	Capivasertib + fulvestrant (n=75)	Capivasertib + fulvestrant (n=430)
Demographics					
Age (years)	Mean (SD)	58.6 (11.24)	57.3 (11.93)	55.1 (9.18)	58.0 (10.98)
	Median	59.0	58.0	55.0	58.0
	Min, max	26, 83	26, 90	31, 76	26, 83
Age group (years), n (%)	< 65	240 (67.6)	249 (71.1)	62 (82.7)	302 (70.2)
	65-74	91 (25.6)	76 (21.7)	12 (16.0)	103 (24.0)
	≥ 65	115 (32.4)	101 (28.9)	13 (17.3)	128 (29.8)
	≥ 75	24 (6.8)	25 (7.1)	1 (1.3)	25 (5.8)
Sex, n (%)	Female	352 (99.2)	346 (98.9)	75 (100.0)	427 (99.3)
	Male	3 (0.8)	4 (1.1)	0	3 (0.7)
Race, n (%)	Black or African American	4 (1.1)	4 (1.1)	3 (4.0)	7 (1.6)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
	American Indian or Alaska Native	2 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.5)
	Asian	95 (26.8)	94 (26.9)	12 (16.0)	107 (24.9)
	White	201 (56.6)	203 (58.0)	54 (72.0)	255 (59.3)
	Other ^a	52 (14.6)	47 (13.4)	4 (5.3)	56 (13.0)
	Missing	0	0	2 (2.7)	2 (0.5)
Ethnic group, n (%)	Hispanic or Latino	31 (8.7)	31 (8.9)	NA	31 (7.2)
	Not Hispanic or Latino	323 (91.0)	319 (91.1)	NA	323 (75.1)
	Missing	1 (0.3)	0	NA	1 (0.2)
Disease characteristics					
WHO/ECOG PS ^b , n (%)	0	219 (61.7)	237 (67.7)	27 (36.0)	246 (57.2)
	≥ 1	136 (38.3)	113 (32.3)	48 (64.0)	184 (42.8)
당뇨병상태HbA1C ^c , n (%)	≥ 6.5%	21 (5.9)	18 (5.1)	2 (2.7)	23 (5.3)
	< 6.5%	332 (93.5)	332 (94.9)	73 (97.3)	405 (94.2)

^a In CAPItello-291, race data for France, Hungary, and Belgium were not allowed to be collected and have been reported as 'other'.

^b Latest baseline WHO/ECOG PS on or before Day 1.

^c Of note, diagnosis of diabetes mellitus type 1 or 2 was an exclusion criterion in the FTIH study (D3610C00001).

(2) 단일요법통합군

- 단일요법 통합군에 포함된 환자 165명 중(모두 480 mg 용량으로 BD 4일 투여, 3일 휴약하는 capivasertib 단일요법을 1회 이상 투여받음), 31명은 남성, 134명은 여성이었음.

2) 이상사례(AE, Adverse Event)

(1) CAPItello-291, FTIH study, 복합 통합군

- CAPItello-291
 - 범주별 AE 발생률은 capivasertib + 풀베스트란트군에서 위약 + 풀베스트란트군보다 더 높았음
 - CAPItello-291에 대한 자료는 복합된 통합군, 단일요법 통합군, 및 FAKTION(ESR)과 비슷하였음.
- CAPItello-291, FTIH Study Pool, and Combined Pool: AEs in Any Category (SAS)

(2) 단일요법통합군

	Number (%) of patients ^a			
	CAPItello-291		FTIH study	복합 통합군
	Capivasertib + fulvestrant (n=355)	Placebo + fulvestrant (n=350)	Capivasertib + fulvestrant (n=75)	Capivasertib + fulvestrant (n=430)
AE	343 (96.6)	288 (82.3)	74 (98.7)	417 (97.0)
CTCAE Grade 3 이상	152 (42.8)	55 (15.7)	40 (53.3)	192 (44.7)
사망	4 (1.1)	1 (0.3)	0	4 (0.9)
SAE(사망 포함)	57 (16.1)	28 (8.0)	24 (32.0)	81 (18.8)
카피바설립/위약의 중단을 유발한 AE	46 (13.0)	8 (2.3)	6 (8.0)	52 (12.1)
카피바설립/위약의 일시 중단을 유발한 AE	138 (38.9)	43 (12.3)	29 (38.7)	167 (38.8)
카피바설립 / 위약의 용량감량을 유발한 AE	70 (19.7)	6 (1.7)	5 (6.7)	75 (17.4)

a Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories

- AE 발생률은 CAPItello-291의 단일요법 통합군보다 수적으로 더 낮았음
- Monotherapy Pool: AEs in Any Category (SAS)

	Number (%) of patients ^a	
	480 mg BD (4 days on, 3 days off)(N = 165)	
AE	165 (100.0)	
CTCAE Grade 3 이상 AE	115 (69.7)	
카피바설립 중단을 유발한 AE	28 (17.0)	
SAE(사망 포함)	71 (43.0)	
사망으로 이어진 AE	6 (3.6)	

Monotherapy 480 mg BD (4 days on 3 days off) intermittent dosing pool includes the following studies: FTIH study (D3610C00001; Parts A, B, C, D), Japanese safety/PK study (D3610C00004), and formulation/food study (D3610C00007).

3) 일반적인 이상사례

(1) CAPItello-291, FTIH study, 복합 통합군

① CAPItello 291

- capivasertib + 풀베스트란트군에서 가장 흔히 보고된 AE(PT별)
 - 설사(capivasertib + 풀베스트란트군 환자의 72.4% 대 위약 + 풀베스트란트군 환자의 20.0%), 오심(34.6% 대 15.4%), 및 발진(22.0% 대 4.3%).
- Capivasertib + 풀베스트란트군에서 더 흔히 발생한 다른 AE(치료군 간 > 10% 차이)
 - 구토(20.6% 대 4.9%), 식욕 감소(16.6% 대 6.3%), 고혈당증(16.3% 대 3.7%) 및 반구진성 발진(16.1% 대 3.7%)

	Number (%) of patients ^a			
	CAPItello-291		FTIH study	복합 통합군
	Capivasertib + fulvestrant (n=355)	Placebo + fulvestrant (n=350)	Capivasertib + fulvestrant (n=75)	Capivasertib + fulvestrant (n=430)
Patients with any AE	343 (96.6)	288 (82.3)	74 (98.7)	417 (97.0)
Diarrhoea	257 (72.4)	70 (20.0)	49 (65.3)	306 (71.2)
Nausea	123 (34.6)	54 (15.4)	37 (49.3)	160 (37.2)
Rash ^b	78 (22.0)	15 (4.3)	7 (9.3)	85 (19.8)

Fatigue	74 (20.8)	45 (12.9)	17 (22.7)	91 (21.2)
Vomiting	73 (20.6)	17 (4.9)	20 (26.7)	93 (21.6)
Headache	60 (16.9)	43 (12.3)	13 (17.3)	73 (17.0)
Decreased appetite	59 (16.6)	22 (6.3)	18 (24.0)	77 (17.9)
Hyperglycaemia	58 (16.3)	13 (3.7)	14 (18.7)	72 (16.7)
Rash maculo-papular ^b	57 (16.1)	9 (2.6)	15 (20.0)	72 (16.7)
Stomatitis	52 (14.6)	17 (4.9)	11 (14.7)	63 (14.7)
Asthenia	47 (13.2)	36 (10.3)	7 (9.3)	54 (12.6)
Pruritus	44 (12.4)	23 (6.6)	10 (13.3)	54 (12.6)
Anaemia	37 (10.4)	17 (4.9)	10 (13.3)	47 (10.9)
Urinary tract infection	36 (10.1)	23 (6.6)	6 (8.0)	42 (9.8)
Arthralgia	33 (9.3)	38 (10.9)	8 (10.7)	41 (9.5)
Aspartate aminotransferase increased	33 (9.3)	34 (9.7)	10 (13.3)	43 (10.0)
Alanine aminotransferase increased	32 (9.0)	30 (8.6)	7 (9.3)	39 (9.1)
Back pain	32 (9.0)	24 (6.9)	12 (16.0)	44 (10.2)
Pyrexia	32 (9.0)	14 (4.0)	9 (12.0)	41 (9.5)
Constipation	28 (7.9)	29 (8.3)	8 (10.7)	36 (8.4)
Dry skin	25 (7.0)	15 (4.3)	5 (6.7)	30 (7.0)
Dyspnoea	25 (7.0)	23 (6.6)	4 (5.3)	29 (6.7)
Pain in extremity	23 (6.5)	23 (6.6)	3 (4.0)	26 (6.0)
COVID-19	22 (6.2)	11 (3.1)	0	22 (5.1)
Insomnia	22 (6.2)	21 (6.0)	4 (5.3)	26 (6.0)
Abdominal pain	21 (5.9)	10 (2.9)	12 (16.0)	33 (7.7)
Dysgeusia	21 (5.9)	4 (1.1)	3 (4.0)	24 (5.6)
Dry mouth	19 (5.4)	9 (2.6)	2 (2.7)	21 (4.9)
Dyspepsia	18 (5.1)	7 (2.0)	1 (1.3)	19 (4.4)
Hot flush	18 (5.1)	19 (5.4)	5 (6.7)	23 (5.3)
Hypertension	18 (5.1)	13 (3.7)	5 (6.7)	23 (5.3)
Cough	17 (4.8)	13 (3.7)	7 (9.3)	24 (5.6)
Blood creatinine increased	16 (4.5)	2 (0.6)	4 (5.3)	20 (4.7)
Dizziness	16 (4.5)	12 (3.4)	12 (16.0)	28 (6.5)
Myalgia	16 (4.5)	18 (5.1)	3 (4.0)	19 (4.4)
Abdominal pain upper	13 (3.7)	11 (3.1)	4 (5.3)	17 (4.0)
Blood alkaline phosphatase increased	13 (3.7)	12 (3.4)	6 (8.0)	19 (4.4)
Weight decreased	12 (3.4)	8 (2.3)	8 (10.7)	20 (4.7)
Neutrophil count decreased	9 (2.5)	8 (2.3)	6 (8.0)	15 (3.5)
Oedema peripheral	7 (2.0)	9 (2.6)	4 (5.3)	11 (2.6)
Erythema	6 (1.7)	2 (0.6)	4 (5.3)	10 (2.3)
Hypomagnesaemia	5 (1.4)	2 (0.6)	4 (5.3)	9 (2.1)
Peripheral sensory neuropathy	4 (1.1)	6 (1.7)	5 (6.7)	9 (2.1)
Upper respiratory tract infection	4 (1.1)	2 (0.6)	6 (8.0)	10 (2.3)
Electrocardiogram QT prolonged	3 (0.8)	0	4 (5.3)	7 (1.6)
Flatulence	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (5.3)	5 (1.2)
Nasal congestion	1 (0.3)	0	6 (8.0)	7 (1.6)

^a Number (%) of patients with AEs, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291. Patients with multiple AEs are counted once for each PT.

^b These PTs are included in the AESI grouped term of rash.

(2) 단일요법통합군

- 가장흔한 AE(>5%)는 설사, 오심, 고혈당증이었음.

4) 중증도별 이상사례

(1) CAPItello-291, FTIH study, 복합 통합군

① CAPItello 291

- capivasertib + 풀베스트란트군에서 보고된 AE 3630건 중, 275건(7.6%)은 CTCAE 3등급이상이었음.
- capivasertib + 풀베스트란트군에서 가장 흔히 보고된 CTCAE 3등급 이상 AE(PT별)는 설사(9.3%), 반구진성발진(6.2%), 및 발진(5.4%)이었음.
- AEs of CTCAE Grade 3 or Higher (Frequency > 2% in Any Treatment Group) (SAS)

MedDRA PT	Number (%) of patients ^a			
	CAPItello-291		FTIH study	복합 통합군
	Capivasertib + fulvestrant (n=355)	Placebo + fulvestrant (n=350)	Capivasertib + fulvestrant (n=75)	Capivasertib + fulvestrant (n=430)
Patients with any CTCAE \geq Grade 3 AE	152 (42.8)	55 (15.7)	40 (53.3)	192 (44.7)
Diarrhoea	33 (9.3)	1 (0.3)	4 (5.3)	37 (8.6)
Rash maculo-papular ^b	22 (6.2)	0	8 (10.7)	30 (7.0)
Rash ^b	19 (5.4)	1 (0.3)	0	19 (4.4)
Hyperglycaemia	8 (2.3)	1 (0.3)	4 (5.3)	12 (2.8)
Hypokalaemia	8 (2.3)	0	1 (1.3)	9 (2.1)
Alanine aminotransferase increased	7 (2.0)	3 (0.9)	3 (4.0)	10 (2.3)
Aspartate aminotransferase increased	7 (2.0)	7 (2.0)	3 (4.0)	10 (2.3)
Vomiting	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (2.7)	8 (1.9)
Nausea	3 (0.8)	2 (0.6)	3 (4.0)	6 (1.4)
Dehydration	2 (0.6)	0	2 (2.7)	4 (0.9)
Back pain	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (4.0)	4 (0.9)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.3)	0	2 (2.7)	3 (0.7)
Hypercalcaemia	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (2.7)	3 (0.7)
Hypertransaminasaemia	0	0	2 (2.7)	2 (0.5)

^a Number (%) of patients with AEs of CTCAE Grade 3 or higher, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291. Patients with multiple AEs are counted once for each PT.

^b These PTs are included in the AESI grouped term of rash.

CTCAE Version 4.0 was used in the FTIH study (D3610C00001) and Version 5.0 in CAPItello-291.

MedDRA Version 25.0.

5) 사망

(1) CAPItello-291, FTIH study, 복합 통합군

① CAPItello 291

- CAPItello-291에서 DCO1에, capivasertib + 풀베스트란트군 환자 87명(24.5%) 및 위약 + 풀베스트란트군 환자 108명(30.6%)이 사망
 - 사망은 대부분 시험대상자의 질환과 관련있었음.
- CAPItello-291, FTIH Study Pool, and Combined Pool: AEs with an Outcome of Death by SOC and PT (SAS)

SOC MedDRA PT	Number (%) of patients ^a			
	CAPItello-291		FTIH study	복합 통합군
	Capivasertib + fulvestrant (n=355)	Placebo + fulvestrant (n=350)	Capivasertib + fulvestrant (n=75)	Capivasertib + fulvestrant (n=430)
Patients with AE with outcome of death	4 (1.1)	1 (0.3)	0	4 (0.9)
Infections and infestations	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (0.5)
Pneumonia aspiration	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Sepsis	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
COVID-19	0	1 (0.3)	0	0
Cardiac disorders	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Acute myocardial infarction	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Nervous system disorders	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)
Cerebral haemorrhage	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)

^a Number (%) of patients with AE with outcome of death, sorted in descending frequency of SOC and PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291.

6) 중대한 이상사례 (SAEs, Serious Adverse Events)

(1) CAPItello-291, FTIH study, 복합 통합군

① CAPItello 291

- capivasertib + 풀베스트란트군에서 가장 흔히 보고된 SAE(PT별)는 설사(1.7%), 반구진 성발진(1.4%), 및 구토(1.1%)였음.

(2) 단일요법통합군

- 가장 흔히 보고된 SAE(PT별)는 설사(6.7%), 구토(4.2%), 및 고혈당증(3.0%)였음.

7) 다른 유의한 이상사례

(1) Capivasertib 중단을 초래한 이상사례

① CAPItello 291

- capivasertib/위약의 중단을 초래한 AE의 발생률은 capivasertib + 풀베스트란트군(13.0%)이 위약 + 풀베스트란트군(2.3%)보다 더 높았음
 - 발진의 AESI(Adverse Event of Special Interest) 그룹화 용어의 경우, capivasertib의 중단을 초래한 AE는 capivasertib + 풀베스트란트군 환자의 4.5%에서 보고

SOC MedDRA PT	Number (%) of patients ^a			
	CAPItello-291		FTIH study	복합 통합군
	Capivasertib + fulvestrant (n=355)	Placebo + fulvestrant (n=350)	Capivasertib + fulvestrant (n=75)	Capivasertib + fulvestrant (n=430)
Patients with any AE leading to discontinuation of capivasertib/placebo	46 (13.0)	8 (2.3)	6 (8.0)	52 (12.1)
Rash ^b	11 (3.1)	0	0	11 (2.6)
Diarrhoea	7 (2.0)	0	0	7 (1.6)
Vomiting	7 (2.0)	2 (0.6)	0	7 (1.6)
Rash maculo-papular ^b	5 (1.4)	0	1 (1.3)	6 (1.4)

^a Number (%) of patients with AEs leading to discontinuation of capivasertib/placebo, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291.

^b These PTs are included in the AESI grouped term of rash.

(2) Capivasertib 용량 일시중지를 초래한 이상사례

① CAPItello 291

- 투여 일시 중지를 초래한 AE는 capivasertib + 풀베스트란트군 환자가 위약 + 풀베스트란트군보다

더 높은 비율로 보고했다(38.9% versus 12.3%)

- capivasertib + 풀베스트란트군에서 가장 흔히 보고된 투여 일시 중지를 초래한 AE(PT별)는 설사(9.9%), 반구진성 발진(6.8%), 및 발진(4.8%)이었음.

MedDRA PT	Number (%) of patients ^a			
	CAPItello-291		FTIH study	복합 통합군
	Capivasertib + fulvestrant (n=355)	Placebo + fulvestrant (n=350)	Capivasertib + fulvestrant (n=75)	Capivasertib + fulvestrant (n=430)
Patients with any AE leading to dose interruption of capivasertib/placebo	138 (38.9)	43 (12.3)	29 (38.7)	167 (38.8)
Diarrhoea	35 (9.9)	3 (0.9)	2 (2.7)	37 (8.6)
Rash maculo-papular ^b	24 (6.8)	0	7 (9.3)	31 (7.2)
Rash ^b	17 (4.8)	0	1 (1.3)	18 (4.2)

^a Number (%) of patients with AEs leading to dose interruption of capivasertib/placebo, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291.

^b These PTs are included in the AESI grouped term of rash.

(3) Capivasertib 용량 감량을 초래한 이상사례

① CAPItello 291

- Capivasertib + 풀베스트란트군에서 가장 흔히 보고된 용량 감량을 초래한 AE(PT별)는 설사(7.9%), 반구진성 발진(2.5%), 및 구토(1.7%)

MedDRA PT	Number (%) of patients ^a			
	CAPItello-291		FTIH study	복합 통합군
	Capivasertib + fulvestrant (n=355)	Placebo + fulvestrant (n=350)	Capivasertib + fulvestrant (n=75)	Capivasertib + fulvestrant (n=430)
Patients with any AE leading to dose reduction of capivasertib/placebo	70 (19.7)	6 (1.7)	5 (6.7)	75 (17.4)
Diarrhoea	28 (7.9)	0	2 (2.7)	30 (7.0)
Rash maculo-papular ^b	9 (2.5)	0	2 (2.7)	11 (2.6)
Vomiting	6 (1.7)	0	0	6 (1.4)

^a Number (%) of patients with AEs leading to dose reduction of capivasertib/placebo, sorted in descending frequency of PT in the capivasertib + fulvestrant arm of CAPItello-291.

^b These PTs are included in the AESI grouped term of rash.

8) 카피바셀립의 약물이상반응(ADR, Adverse drug reaction)

(1) CAPItello 291 시험시 확인 ADR

- 가장 유의한 ADR은 고혈당증, 설사, CTCAE 3등급이상의 피부 반응으로 평가됨
- 새로운 ADR
 - 점막 염증, 약물 발진, 독성 피부 발진, 피부염, 전신성 박탈 피부염, 당화혈색소 증가, 이상 미각, (요로감염과 방광염의 PT를 포함하는) 요로감염, 혈중 크레아티닌 증가, 피로 및 빈혈.
- 분석 이전에 알려진 ADR
 - (약물 과민성과 과민성의 PT를 포함하는) 과민성, (고혈당증과 혈당 증가의 PT를 포함하는) 고혈당증, 식욕 감퇴, (설사와 빈번한 배변의 PT를 포함하는) 설사, 오심, 구토, (구내염, 아프타성 궤양 및 구강 궤양의 PT를 포함하는) 구내염, (홍반, 발진, 홍반 발진, 반점 발진, 반구진 발진, 구진 발진 및 소양성 발진의 PT를 포함하는) 발진, 피부 건조, 소양증 및 다형 홍반.

CAPItello-291 SAS: Adverse Drug Reactions

MedDRA SOC	ADR grouped term	Capivasertib + fulvestrant (n=355)		Placebo + fulvestrant (n=350)	
		모든등급 n (%)	3등급 이상 n (%)	모든등급 n (%)	3등급 이상 n (%)
Infections and infestations	Urinary tract infection ^a	Very common 48 (13.5)	6 (1.7)	Common 24 (6.9)	0
Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	Very common 37 (10.4)	7 (2.0)	Common 17 (4.9)	4 (1.1)
Immune system disorders	Hypersensitivity ^b	Uncommon 3 (0.8)	0	NA 0	0
Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia ^c	Very common 60 (16.9)	8 (2.3)	Common 14 (4.0)	1 (0.3)
	Decreased appetite	Very common 59 (16.6)	1 (0.3)	Common 22 (6.3)	2 (0.6)
Nervous system disorders	Dysgeusia	Common 21 (5.9)	0	Common 4 (1.1)	0
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea ^d	Very common 257 (72.4)	33 (9.3)	Very common 70 (20.0)	1 (0.3)
	Nausea	Very common 123 (34.6)	3 (0.8)	Very common 54 (15.4)	2 (0.6)
	Vomiting	Very common 73 (20.6)	6 (1.7)	Common 17 (4.9)	2 (0.6)
	Stomatitis ^e	Very common 61 (17.2)	7 (2.0)	Common 19 (5.4)	0
	Dyspepsia	Common 18 (5.1)	0	Common 7 (2.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^f	Very common 143 (40.3)	44 (12.4)	Common 29 (8.3)	1 (0.3)
	Pruritis	Very common 44 (12.4)	2 (0.6)	Common 23 (6.6)	0
	Dry skin	Common 25 (7.0)	0	Common 15 (4.3)	1 (0.3)
	Erythema multiforme	Common 6 (1.7)	3 (0.8)	NA 0	0
	Drug eruption	Common 4 (1.1)	4 (1.1)	NA 0	0
	Dermatitis	Uncommon 3 (0.8)	0	Uncommon 1 (0.3)	0
	Dermatitis exfoliative generalised	Uncommon 2 (0.6)	2 (0.6)	NA 0	0
	Toxic skin eruption	Uncommon 1 (0.3)	0	NA 0	0
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Very common 74 (20.8)	2 (0.6)	Very common 45 (12.9)	2 (0.6)
	Mucosal inflammation	Common 11 (3.1)	1 (0.3)	Uncommon 1 (0.3)	0
Investigations	Blood creatinine increased	Common 16 (4.5)	1 (0.3)	Uncommon 2 (0.6)	0
	Glycosylated haemoglobin increased	Common 5 (1.4)	0	NA 0	0

- ^a Urinary tract infection includes PTs of Urinary tract infection and Cystitis.
- ^b Hypersensitivity includes PTs of Hypersensitivity and Drug hypersensitivity.
- ^c Hyperglycaemia includes PTs of Hyperglycaemia and Blood glucose increased.
- ^d Diarrhoea includes PTs of Diarrhoea and Frequent bowel movements.
- ^e Stomatitis includes PTs of Stomatitis, Aphthous ulcer, and Mouth ulceration.
- ^f Rash includes PTs of Erythema, Rash, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash papular, and Rash pruritic.

Number (%) of patients with ADRs, sorted by SOC and descending frequency for ADR grouped term in the capivasertib + fulvestrant group of the CAPItello-291 study.

9) 특별한 주의가 필요한 이상사례 (AESI, Adverse Event(s) of Special Interest)

(1) 고혈당증

① CAPItello 291

- capivasertib +풀베스트란트군
 - 60명 발생 환자중 52명(86.7%)은 최대CTCAE 1 또는 2등급이었음
 - CTCAE 4등급사례는 1명(1.7%)보고되었으며, 고혈당으로 인해 치료 중단
 - 발생자중 37/60명의 환자(61.7%)에서 회복되었거나 회복되고 있었고 28/60명의 환자(46.7%)에서 회복되지 못했음.
 - 치료가 필요한 28/60명의 환자(46.7%)에게 가장 흔하게 투여된 당뇨병 제제는 메트포르민이었음.
 - 고혈당증 사례 발생까지 걸린 시간의 중앙값: 15.0일(1-51)
 - 카피바설립 중단: 1명(CTCAE 4등급의 당뇨병성 케톤산증이 기존 제2형 당뇨병, 베이스라인 HbA1C 7.6%, 베이스라인 공복 혈당 9.546 mmol/L, 그리고 병발 UTI가 있었던 환자)
 - 카피바설립 투여 일시 중지 : CTCAE 3등급의 당뇨병성 대사성 대상부전 SAE 1건이 연속 14일 동안 카피바설립 400mg BD를 복용했던 한 환자에서 설사 및 신부전의 병발 SAE와 함께 보고되었다. 카피바설립 투여가 일시 중지되었고, 결과는 회복되었다.

Table 20 CAPItello-291, FTIH Study Pool, and Combined Pool: Characterisation of Hyperglycaemia Events (SAS)

	Number (%) of patients ^a			
	CAPItello-291		FTIH Study Pool	Combined Pool
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)	Capivasertib + fulvestrant (N = 75)	Capivasertib + fulvestrant (N = 430)
Patients experiencing hyperglycaemia ^a	60 (16.9)	14 (4.0)	16 (21.3)	76 (17.7)
SAEs	3 (0.8)	0	1 (1.3)	4 (0.9)
Maximum AE severity ^b				
CTCAE Grade 1	26 (7.3)	8 (2.3)	4 (5.3)	30 (7.0)
CTCAE Grade 2	26 (7.3)	5 (1.4)	8 (10.7)	34 (7.9)
CTCAE Grade 3	7 (2.0)	1 (0.3)	3 (4.0)	10 (2.3)
CTCAE Grade 4	1 (0.3)	0	1 (1.3)	2 (0.5)
CTCAE Grade 5	0	0	0	0
Median number of AEs of hyperglycaemia ^a per patient (IQR)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-2.0)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Median time to onset in days of first AE of hyperglycaemia ^a per patient (IQR)	15.0 (1.0-51.0)	47.5 (28.0-120)	11.0 (2.5-42.5)	15.0 (1.0-51.0)

(2) 설사

- 설사 정의: diarrhoea, frequent bowel movements, gastrointestinal hypermotility.
- 발생율: 257명의 환자(72.4%), 대부분의 증례에서 1등급.
- 카피바설텁 투여 일시중지: 35/257명의 환자(13.6%)
- 용량 감량: 28/257명의 환자(10.9%)
- 치료 중단: 7/257명의 환자[2.7%]
- 예후: 설사는 DCO 시점에 대부분의 환자(207/257명의 환자[80.5%])에서 회복

(3) CTCAE 등급≥3의 피부 ADR

- 정의: erythema multiforme, rash, rash maculo-papular, rash papular, rash erythematous, rash macular, rash pruritic, erythema, drug eruption, and dermatitis exfoliative generalised.,
- 발생율: 53명의 환자(14.9%)
 - 발현은 전형적으로 치료의 첫 번째 주기 동안에 일어났다.
- 치료가 필요한 환자 : 51/53명의 환자(96.2%)
 - 외용 코르티코스테로이드제(29/53명의 환자[54.7%]), 항히스타민제(37/53명의 환자[69.8%]), 전신 코르티코스테로이드제(27/53명의 환자 [50.9%]).
- 카피바설텁 투여 일시중지: 39/53명의 환자(73.6%)
- 카피바설텁 감량: 17/53명의 환자(32.1%)
- 치료중단: 총 13/53명의 환자(24.5%)
- 예후: DCO 시점에 대부분의 환자(47/53명의 환자[88.7%])에서 회복

Table 29 CAPItello-291: Characterisation of CTCAE Grade 3 or Higher Skin ADRs (SAS)

	Number (%) of patients ^a	
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)
Patients experiencing CTCAE Grade 3 or above skin ADR ^a	53 (14.9)	1 (0.3)
SAEs	11 (3.1)	0
Maximum ADR severity ^b		
CTCAE Grade 3	53 (14.9)	1 (0.3)
CTCAE Grade 4	0	0
CTCAE Grade 5	0	0
Median number of CTCAE Grade 3 or above skin ADRs ^a per patient (IQR)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Median time to onset in days of first CTCAE Grade 3 or above skin ADR ^a per patient (IQR)	11.0 (10.0-12.0)	73.0 (73.0-73.0)
ADR leading to capivasertib/placebo dose modification or discontinuation		
CTCAE Grade 3 or above skin ADR leading to capivasertib/placebo dose reduction ^a	17 (4.8)	0
CTCAE Grade 3 or above skin ADR leading to capivasertib/placebo dose interruption ^a	39 (11.0)	0
CTCAE Grade 3 or above skin ADR leading to capivasertib/placebo discontinuation ^a	13 (3.7)	0
Treatment required for CTCAE Grade 3 or above skin ADR ^{a,c}	51 (14.4)	1 (0.3)
Systemic corticosteroids ^d	27 (7.6)	0
Topical corticosteroids ^e	29 (8.2)	0
Antihistamines ^f	37 (10.4)	1 (0.3)
Outcome of CTCAE Grade 3 or above skin ADR ^{a,g} : recovered/recovering ^g	47 (13.2)	1 (0.3)

Table 29

CAPItello-291: Characterisation of CTCAE Grade 3 or Higher Skin ADRs (SAS)

	Number (%) of patients ^a	
	Capivasertib + fulvestrant (N = 355)	Placebo + fulvestrant (N = 350)
Outcome of CTCAE Grade 3 or above skin ADR ^a : not recovered	7 (2.0)	0

^a The skin ADR medical concept search included the following PTs: Erythema multiforme, Rash, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash erythematous, Rash macular, Rash pruritic, Erythema, Drug eruption, and Dermatitis exfoliative generalized.

^b In patients where more than one skin ADR occurred, the severity represented above is on a patient-level using the highest CTCAE grade skin ADR reported.

^c According to yes/no tick box on Adverse Event CRF page.

^d Includes patients receiving medication of systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins.

^e Includes patients receiving medication of corticosteroids, dermatological preparations.

^f Includes patients receiving medication of antihistamines for systemic use.

^g Includes terms of recovered, recovered with sequelae, and recovering. Each patient will only be counted once per category, a patient will be counted in more than one category if the outcomes are different.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

(4) QT 연장

① CAPItello 291

- AESI 기준에 따라 정의된 AE: 심전도QT 연장, 실신, 빨작, 및 심실부정맥
 - AESI 범주에서 환자 11명 중 8명(72.7%)의 AE는 CTCAE 3등급이었음.
 - CTCAE 4등급 또는 5등급 QT 연장사례는 없었음.
 - PT 심전도 QT 연장은 환자 11명 중 3명(27.3%)에서 보고
- QT 연장
 - 치료 중 어느 시점이든 베이스라인 대비 > 30 ms의 QTcF 증가를 보인 환자 비율: capivasertib + 풀베스트란트군에서 환자 355명 중 28명(7.9%)이었고 위약 + 풀베스트란트군에서는 350명 중 20명(5.7%)이었으나 임상적 의미 없다고 판단
 - 500 ms QTcF 초과 1명(0.3%)이 있었으나, ECG 오류로 판단(임상적 의미 없음)

② FTIH 시험(D3610C00001)

- AESI 기준에 따라 정의된 AE: 심전도 QT 연장, 실신
 - capivasertib + 풀베스트란트를 투여 받은 환자 75명 중 5명(6.7%)에서 보고
- QT 연장
 - 치료 중 어느 시점이든 베이스라인 대비 > 30 ms의 QTcF 증가를 보인 환자 비율: 파트 E에서 환자 44명 중 6명(13.6%), 파트 F에서는 31명 중 7명(22.6%)
- 노출 반응 분석
 - capivasertib 400 mg BD 투여 후 평균 항정상태 Cmax에서 평균 QTcF 연장: 3.87 ms(90% 신뢰 구간, 2.77~4.97 ms)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

1) 유효성 평가 결과 : CAPItello-291(3상)

- 1차 유효성 평가(PFS)
 - 1차 유효성평가지표로 무진행생존기간(PFS)을 확인하였으며, 전체모집단에서 PFS 중앙값은 카피바설텁 + 풀베스트란트 투여군 7.2개월(95% CI: 5.5-7.4), 위약 + 풀베스트란트 투여군 3.6개월(95% CI: 2.8-3.7)로 카피바설텁 + 풀베스트란트 병용의 유익성이 확인(2-sided p-value, < 0.001) 되며, 두 제제의 병용은 위험도를 40% 감소시켰음
 - PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 모집단에서의 카피바설텁 + 풀베스트란트 병용군의 PFS 중앙값은 7.3개월(95% CI: 5.5-9.0)로 위약 + 풀베스트란트 투여군의 3.1개월(95% CI: 2.0-3.7) 대비 개선 효과가 확인되었음.(2-sided p-value, < 0.001)
 - 하위 분석으로 카피바설텁 + 풀베스트란트 병용군에서 CDK4/6 억제제의 사용경험 및 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 상태에 따른 위험도 분석을 수행하였으며, CDK4/6 억제제의 사용 경험 및 변이상태 유무와 관계없이 치료적 유익성이 확인되었음.
 - AKT1, PIK3CA 및/또는 PTEN 유전자의 변이가 없는 모집단에서는 카피바설텁 + 풀베스트란트 투여는 위약 + 풀베스트란트 투여 대비 효과 개선 정도가 변이가 있는 모집단에 비해 작은 경향이 있는 것으로 관찰되었음
 - AKT1 변이된 집단의 카피바설텁 + 풀베스트란트 PFS 중앙값은 5.5 개월 (95% CI: 3.9, 6.8)로 위약 + 풀베스트란트군의 2.6개월 (95% CI: 2.0, 3.5)대비 우월하였으며, 위험비는 0.51 (95% CI: 0.22, 1.12)이었음.
- 2차 유효성 평가
 - 카피바설텁 + 풀베스트란트 투여군의 전체 생존기간(OS) 위험도 확인시, 전체 모집단 0.74 및 변이집단 0.69로 생존에 대한 유해한 영향은 확인되지 않았음.
 - 카피바설텁 + 풀베스트란트 투여군은 위약 + 풀베스트란트 투여군 대비 전체 모집단 및 변이집단에서 객관적 반응율(ORR)은 개선이 확인되나, 반응지속기간(DoR)은 두 집단간 유의적 차이는 없었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- CTCAE 3등급이상 AE발생율은 카피바설텁 + 풀베스트란트 투약군 42.8%, 위약 + 풀베스트란트 투약군 15.7%로 카피바설텁 + 풀베스트란트 투약군이 더 높음
- 카피바설텁 + 풀베스트란트 투약군에서 20%이상 발생된 AE는 위장관장애(설사, 오심, 구토), 발진, 피로였으며, 중등도는 2등급이하였으며, 10%이상 발생된 AE로, CTCAE 4등급에 해당하는 1명의 고혈당증 보고가 확인됨.
- 카피바설텁 투여에 따른 특별한 주의가 필요한 이상사례로는 고혈당증, 설사, CTCAE 3등급이상 피부 반응(발진)이 선택되었음.
 - 상기 3가지 이상반응은 PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase)억제제인 알펠리십 제제에도 동일하게 확인되는 이상반응으로, 카피바설텁의 표적인 AKT와 알펠리십의 표적인 PI3K는 tyrosine kinase 수용체의 하위 신호전달기전에 해당함에 따라 계열약물에 따른 부작용으로 판단됨.
- 고혈당증은 60명의 환자(16.9%)에서 보고되었고 대부분 2등급 이하였으나 4등급인 증례 1례가 투여 5일째 보고되어 이후 치명적인 결과로 이어진 사례가 있었음
 - 46.7%의 환자에서 고혈당증에 대한 치료가 필요했고 고혈당증의 치료가 필요한 환자가 가장 많이 선택된 당뇨병 제제는 메트포르민이었음. 메트포르민은 OCT2억제제와 병용시 메트포르민의 혈중농도를 상승시킬수 있는 것으로 확인되며, 카피바설텁은 OCT2 억제제로 평가되나, PBPK평가시 카피바설텁은 메트포르민(MATE1, MATE2-K 및 OCT2 프로브 기질)의 노출을 2~40% 증가가 예측되어, 의미있는 상호작용은 기대되지 않음.
- 설사의 경우 빈도는 높았으나 대부분 1등급이었고 지사제 치료와 용량 조절로 관리할 수 있었으며

소수의 환자에서만 치료 중단을 초래하여(7/257명, 2.7%) 핵심 위험으로 간주되지는 않음

- 대부분의 CTCAE 3등급 이상인 피부 ADR은 치료 초기에 발생했고, 지지적 치료 및 용량 조절로 관리되었음. 3등급 이상의 발진 또는 피부염의 증상 및 징후에 대한 환자 모니터링과 발진의 정확한 진단과 적절한 관리를 보장하기 위해 피부과 전문의와의 조기 상담이 권장되며 지속성 발진 및 /또는 이전에 CTCAE 3등급 발진이 있었던 환자의 경우 외용 스테로이드 및/또는 경구 항히스타민 제 지속적 사용에 의한 이차적 예방 고려를 포함한 다른 조치들과 함께, CAPItello-291에서와 같이, 증상의 중증도에 기반한 용량 조절을 사용하여 관리될 수 있음
- 또한 카피바설텁은 비임상, 심혈관계 안전성 평가시 QT간격에 영향을 주는 물질로 평가되었으나, FTIH 임상시험시 capivasertib 400 mg BD 투여 후 평균 항정상태 Cmax에서 평균 QTcF 연장 시간은 3.87 ms(90% 신뢰 구간, 2.77~4.97 ms) 이내였음.
 - 임상농도에서 QTcF 연장시간이 20ms미만임에 따라 정상 심혈관 기능환자에서의 부정맥 유발 가능성은 낮을 것으로 예측되고, 현재까지 인과관계가 명확하지 않아 AESI로 유지하여 지속적인 모니터링 중에 있음
- 결론적으로 통합 안전성 자료에 의해 뒷받침된 안전성 자료는 풀베스트란트와 병용투여한 카피바설텁이 목표한 환자 집단에서 수용할 수 있는 안전성과 내약성 프로파일을 가진다는 것을 입증함

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 유익성

- 유익한 효과

- CAPItello-291에서 카피바설텁+풀베스트란트 치료는 전체 집단과 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 집단에서 위약+풀베스트란트에 비해 임상적으로 유의미하고 통계적으로 유의한 PFS 개선 결과를 나타냄
- PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 상태별 하위군 전체에 걸친 PFS 결과는 전체 집단, 특히 변이 집단에서 임상적으로 유의한 효과를 입증하였고, 변이가 없는 환자에 대한 하위군 분석에서는 임상적 유의성이 부족한 것으로 나타나*, 이를 제외한 변이가 있는 환자에 대해서는 확실한 유의성이 있다고 인정됨.

※ 전문가 자문회의 결과(2024.4.02.) : PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 없는 환자집단에 대한 이 약의 임상적 유의성이 부족하여 동 변이가 있는 환자 대상으로 허가 타당함

- 특히, 2차 요법으로 선택 가능한 풀베스트란트+알펠리십 또는 내분비요법+에베로리무스 병용요법은 이전에 CDK4/6 억제제 노출 환자 대상 유효성을 확인할 수 있는 임상자료가 제한적으로 사용에 제한이 있으나, 카피바설텁은 현재 1차 표준요법으로 자리 잡은 풀베스트란트+CDK4/6 억제제 병용요법의 이전 사용 여부와 상관없이 PFS 측면의 유익성이 카피바설텁+풀베스트란트로 치료받은 환자들에 대해 확인되어 2차 요법이 필요한 환자에게 새로운 선택지를 제공할 수 있음

- 유익한 효과에 대한 정보의 불확실성

- PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 없는 것으로 확인된 환자군 대상 하위군 분석결과(연구자 및 BICR 평가 결과), mPFS 개선 정도(연구자 1.6개월, BICR 0.2개월)는 환자에 대한 임상적 유의성이 부족함. 따라서 의료현장에서 이 약을 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 정확히 확인되지 않은 환자에게 투여할 경우에는 유익성을 기대하기 어려움
- 일차 PFS 분석 시점에서 평가한 예비 OS 결과에서 위약+풀베스트란트에 비해 카피바설텁+풀베스트란트 치료가 생존기간에 대해 유해한 영향이 있음을 시사하지 않았으나, OS의 성숙도가 낮아 정확한 해석에 한계가 있으므로, 추후 최종 결과를 바탕으로 재평가 필요함

- 위험성

- 바람직하지 않은 효과

- CAPItello-291의 카피바설텁+풀베스트란트군에서 보고된 AE는 카피바설텁의 예상 독성, 풀베스트란트에 대해 알려진 안전성 프로파일과 일치함
 - 카피바설텁에 대한 핵심 위험은 고혈당증과 CTCAE≥3등급인 피부 ADR이었으며, 설사(72.4%)는 지사제 치료와 용량 조절로 관리할 수 있었고 7.9%의 환자에서 용량 감량, 소수의 환자에서만 시험 치료 중단을 초래했기 때문에(7/257명의 환자[2.7%]) 핵심 위험 요인으로 간주되지는 않았음
 - 고혈당증의 위험(3등급 이상의 이상반응 2.3% 발생)은 CAPItello-291에서와 같이 메트포르민 등 치료약물과 같은 의료적 중재, 이후 필요한 대로 중증도를 기반으로 한 약물 용량 조절을 사용하여 관리될 수 있음(28/60, 46.7%). CAPItello-291에는 인슐린이 필요한 제1형과 제2형 당뇨병 환자들이 포함되지 않았기 때문에, 당뇨병 병력이 있는 환자들은 이 약 투여시 면밀히 모니터링되어야 하고 강화된 당뇨병 치료를 필요로 할 수 있음
 - CTCAE 등급≥3인 피부 ADR 위험은 발진 또는 피부염의 증상 및 정후에 대한 환자 모니터링, 발진의 경우 더 큰 진단 정확성과 적절한 관리를 보장하기 위해 피부과 전문의와의 조기 상담이 권장되고, 지속성 발진 및/또는 CTCAE 3등급 발진의 이전 발생이 있었던 환자의 경우 외용 스테로이드 및/또는 경구 항히스타민제 지속적 사용에 의한 이차적 예방요법 고려(임상시험에서 68% (92/135)에서 치료)를 포함한 다른 조치들과 함께, 중증도에 기반한 용량 조절을 사용하여 관리될 수 있다고 간주됨

- 유익성-위험성 균형에 대한 고찰

- 임상시험을 통하여 확인된 카피바설텁+풀베스트란트 병용요법의 효과는 전체 집단과 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 집단에서 확인되었고, 이전에 CDK4/6 억제제를 받지 않은 환자들과 이전에 CDK4/6 억제제로 치료받은 환자들에서 일관된 유익성이 나타났으므로, 진행성 유방암 치료를 위해 이전에 내분비 요법과 CDK4/6 억제제를 받았던 환자에게 이전 CDK4/6 노출 여부에 상관 없이 사용이 가능한 2차 치료제로 볼 수 있음
 - 현재 의료 현장에서는 이전 CDK4/6 노출 여부에 상관없이 사용이 가능한 2차 치료제에 대한 옵션이 없어 의료 미충족 수요에 해당하나, 이 약의 치료 효과로 인한 유익성 대비 부작용으로 인한 위해성이 높아 임상적 유의성이 있는, 효과가 확실한 집단에 사용하도록 하는 것이 바람직하다고 사료됨
 - 다만, 핵심 임상시험 결과의 하위분석결과 ‘변이가 없는’ 환자집단에서는 mPFS, ORR 등 유효성 평가변수에 기반한 효과 크기가 작아 임상적 유의성이 부족한 것으로 판단되었으며, 전체 집단에서 관찰된 유의한 결과는 변이가 있는 환자군에서 관찰된 유의한 결과가 전체 결과에도 궁정적인 영향을 미친 것으로 사료되었음. 이에 대하여 종양내과 전문가 자문 결과(2024.4.2.) 등을 고려하여 전체 집단에 대한 유의한 결과를 인정할 수 없어 변이가 있는 환자 집단에 대해서만 유익성이 있다고 사료되어 동 환자군에 대해서만 사용하는 것이 타당하다고 사료됨
 - 4기 유방암 환자에서 남은 기대 여명 중에 약제로 인한 질병 부담을 고려 시 환자가 얻을 수 있는 효과 대비 삶의 질을 유의하게 저해하지 않을 만큼 감당할 수 있는 부작용이어야 함. 대체로 저등급이긴 하나 삶의 질과 밀접한 연관성이 있는 설사가 70% 이상으로 매우 빈번하게 발생하였고 탈수, 전해질 부족 등 2차 증상 발생의 우려가 있음
 - 임상시험에서 확인된 환자의 삶의 질(QoL) 평가를 통한 환자 선호도 조사 결과, EORTC QLQ-C30 을 사용해 측정한 전반적인 건강 상태/HRQoL은 카피바설텁+풀베스트란트군과 위약+풀베스트란트군 대비 설사 증상의 유의한 악화가 관찰된 바 있음.

- 의학적으로 중요한 부작용인 고혈당증(임상시험에서 3등급 이상 고혈당이 2.3% 발생), 피부발진(4.5% 발생)은 환자에게 용량 감량과 약물 중단까지 야기하여 효과를 기대하기 어려운 임상적 상황을 야기하고, 부작용 치료를 위한 의료적 중재(고혈당은 혈당강하제, 피부 부작용은 스테로이드제제)가 다수에서 필요할 정도로 환자에게 큰 의료 부담을 주는 위해성으로 간주될 수 있으므로 환자의 치료 순응도가 낮을 우려가 있음
- 상기 기술한 바와 같이 변이가 없는 환자에게 사용시 환자가 얻을 수 있는 효과 대비 부작용으로 인한 부담이 커 임상적 유의성이 부족한 점을 고려할 때 환자군에 대한 유익성이 명확하지 않은 상황에서는 사용을 제한하는 것이 바람직하다고 사료되며, 변이가 명확히 확인된 환자에게 유익성이 있을 것으로 사료됨

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험(CAPItello-291, 32728(임상승인번호), 2020-02-19)

- CAPItello-291 시험의 사후 탐색적 분석으로, 한국인 하위군의 임상적 안전성 및 유효성은 글로벌 코호트에서 한국인을 뺀 (이하 비-한국인) FAS 하위그룹과 비교하고, 한국인, 비-한국인, 아시아 및 글로벌 코호트 하는 분석이 수행되었음.

1) 환자 구성 및 인구학적 특성

가) 환자구성

- 한국은 아시아지역(Region3)에 속하며, 708명 중 한국인 56명(7.9%)이 국내 10개 임상시험기관에서 모집되었고, 이 중 삼성서울병원과 신촌세브란스병원이 전체 한국 대상자수의 과반수를 모집함

Region	Country	Number of patients (%)		
		Capi + Fulv	Plac + Fulv	Total
Region 3	Japan	37 (10.4)	41 (11.6)	78 (11.0)
	South Korea	26 (7.3)	30 (8.5)	56 (7.9)
	Taiwan	21 (5.9)	14 (4.0)	35 (4.9)
	China ^a	6 (1.7)	2 (0.6)	8 (1.1)

연번	기관번호	기관명	등록환자수
1	6001	삼성서울병원	17
2	6009	신촌세브란스병원	11
3	6006	인하대병원	7
4	6005	국립암센터	5
5	6008	서울아산병원	5
6	6010	분당서울대병원	4
7	6003	고대구로병원	3
8	6011	아주대병원	2
9	6004	계명대동산의료원	1
10	6007	부산대병원	1
11		가톨릭대학교 성빈센트병원	0
		소계	56

- 카피바설립 + 풀베스트란트 군에서 DCO에 계속 투여를 받는 환자의 비율은 한국인 하위군에서 비-한국인 하위군에 비해 더 높았음(34.6% vs 18.8%)
 - 한국인 및 비-한국인 환자에서 카피바설립/위약 투여를 중단한 가장 혼란 이유는 연구 중인 상태의 악화였음(65.4% vs 58.4%)

나) 치료 경험

- 시험에 등록한 모든 환자는 이전에 내분비 요법 치료경험이 있으며, 사용된 항암요법은 비-한국인 환자간 차이 없음

구분	한국인	비한국인
CDK4/6 억제제 투여경험자	43/56 명(76.8%)	453/652 명(69.5%)
화학요법 경험자	10/56 명(17.9%)	119/652 명(18.3%)
1차요법이상 치료경험자	40/56 명(71.4%)	403/652 명(61.8%)

다) 질병상태

- ECOG 상태 1인 환자의 비율은 한국인 환자가 높았으나, 다른 질병 특성은 비한국인과 유사하였음.

Table 5 Disease-Related Characteristics at Screening in Korean, Non-Korean, Asian, and Global Cohort (FAS and FAS Subgroups)

	Number (%) of patients							
	Korean		Non-Korean		Asian		Global cohort	
	Capi + Fulv (N = 26)	Plac + Fulv (N = 30)	Capi + Fulv (N = 329)	Plac + Fulv (N = 323)	Capi + Fulv (N = 90)	Plac + Fulv (N = 87)	Capi + Fulv (N = 355)	Plac + Fulv (N = 353)
Overall disease classification								
Metastatic ^a	26 (100)	29 (96.7)	323 (98.2)	317 (98.1)	88 (97.8)	84 (96.6)	349 (98.3)	346 (98.0)
Locally advanced ^b	0	1 (3.3)	6 (1.8)	5 (1.5)	2 (2.2)	3 (3.4)	6 (1.7)	6 (1.7)
Missing ^c	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)
WHO/ECOG performance status								
(0) Normal activity	8 (30.8)	11 (36.7)	216 (65.7)	230 (71.2)	61 (67.8)	59 (67.8)	224 (63.1)	241 (68.3)
(1) Restricted activity	18 (69.2)	19 (63.3)	113 (34.3)	92 (28.5)	29 (32.2)	28 (32.2)	131 (36.9)	111 (31.4)
(2) In bed less than or equal to 50% of the time	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)

라) PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 상태

- 종양 검체에 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 확인된 환자 비율은 비한국인과 대등한 경향

Table 6 Summary of PIK3CA/AKT1/PTEN Alteration Status in Korean, Non-Korean, Asian, and Global Cohort (FAS and FAS Subgroups)

PIK3CA/AKT1/PTEN alteration status	Number (%) of patients							
	Korean		Non-Korean		Asian		Global cohort	
	Capi + Fulv (N = 26)	Plac + Fulv (N = 30)	Capi + Fulv (N = 329)	Plac + Fulv (N = 323)	Capi + Fulv (N = 90)	Plac + Fulv (N = 87)	Capi + Fulv (N = 355)	Plac + Fulv (N = 353)
Altered	15 (57.7)	10 (33.3)	140 (42.6)	124 (38.4)	46 (51.1)	34 (39.1)	155 (43.7)	134 (38.0)
PIK3CA only ^{a,b}	10 (38.5)	7 (23.3)	100 (30.4)	85 (26.3)	31 (34.4)	22 (25.3)	110 (31.0)	92 (26.1)
AKT1 only ^{a,b}	2 (7.7)	2 (6.7)	16 (4.9)	13 (4.0)	8 (8.9)	8 (9.2)	18 (5.1)	15 (4.2)
PTEN only ^{a,b}	3 (11.5)	0	18 (5.5)	16 (5.0)	7 (7.8)	2 (2.3)	21 (5.9)	16 (4.5)
PIK3CA and AKT1 ^a	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
PIK3CA and PTEN ^a	0	1 (3.3)	4 (1.2)	8 (2.5)	0	2 (2.3)	4 (1.1)	9 (2.5)
Non-altered	11 (42.3)	20 (66.7)	189 (57.4)	199 (61.6)	44 (48.9)	53 (60.9)	200 (56.3)	219 (62.0)
Known non-altered (confirmed non-altered) ^c	7 (26.9)	17 (56.7)	135 (41.0)	154 (47.7)	31 (34.4)	45 (51.7)	142 (40.0)	171 (48.4)
No result (unknown)	4 (15.4)	3 (10.0)	54 (16.4)	45 (13.9)	13 (14.4)	8 (9.2)	58 (16.3)	48 (13.6)
FFPE not provided	1 (3.8)	1 (3.3)	9 (2.7)	3 (0.9)	1 (1.1)	1 (1.1)	10 (2.8)	4 (1.1)
Not done (preanalytical failure)	1 (3.8)	1 (3.3)	38 (11.6)	33 (10.2)	8 (8.9)	4 (4.6)	39 (11.0)	34 (9.6)
Not evaluable (post-analytical failure)	2 (7.7)	1 (3.3)	7 (2.1)	9 (2.8)	4 (4.4)	3 (3.4)	9 (2.5)	10 (2.8)

^a Mutually exclusive groups.

^b Patients with co-occurring mutations are excluded from the single gene count.

^c All patients included in the Overall Population with no qualifying alterations in PIK3CA, AKT1, and PTEN in their tumor, as determined by central testing.

Patients with unknown PIK3CA/AKT1/PTEN alteration status were excluded from this subgroup.

2) PK

- 아시아인 환자들에서 카페바설립에 대한 전신 노출(비컴파트먼트 분석으로 확인)은 FTIH 시험 (D3610C00001)의 파트 A 및 파트 B에서 진행성 고형 암성종양이 있는 백인 환자에서의 노출과 유사함.

- 반복 투여 후 비율(아시아인/백인)은 AUC_{ss} 및 C_{max,ss}에 대해 각각 1.00(95% CI: 0.95, 1.05) 및 1.03(95% CI: 0.99, 1.08)
- 한국인에서의 PK 결과는 제시되지 않음

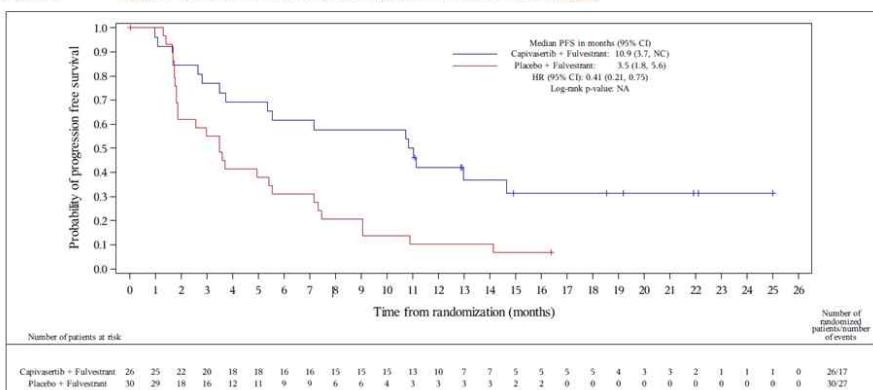
3) 유효성

(1) PFS(1차 유효성 평가 변수)

- 한국인은 유전자 변이여부와 관계없이 카피바설립 + 풀베스트란트에 의한 PFS 개선 경향 확인됨

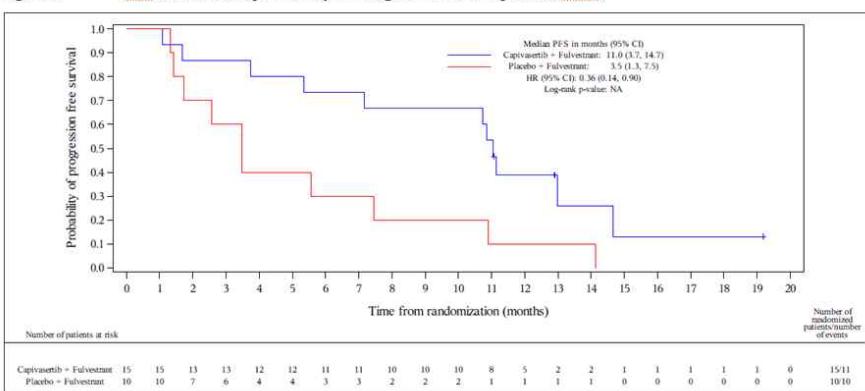
분류		한국인		비한국인	
		카피바설립 + 풀베스트란트 (n=26)	위약 + 풀베스트란트 (n=30)	카피바설립 + 풀베스트란트	위약 + 풀베스트란트
전체 집단	위험비(HR)	0.41 (95%CI: 0.21-0.75)			0.62 (95%CI: 0.52-0.74)
	PFS 중앙값	10.09 개월 (95% CI: 3.7, NC)	2.6개월 (95% CI: 1.8, 5.6)	6.8 개월 (95% CI: 5.5, 7.4)	3.6개월 (95% CI: 2.8, 3.7)
변이 집단	위험비(HR)	0.36 (95%CI: 0.14-0.90)			0.51 (95%CI: 0.39-0.67)
	PFS 중앙값	11.0 개월 (95% CI: 3.7, 14.7)	3.5개월 (95% CI: 1.7, 7.5)	6.2 개월 (95% CI: 5.5, 7.9)	3.0개월 (95% CI: 1.9, 3.7)

Figure 3 PFS in Overall Population by Investigator in Korean Patients (FAS)



+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST v1.1. CI, confidence interval; FAS, full analysis set; HR, hazard ratio; NA, not applicable; NC, not calculated; PFS, progression-free survival; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors. Does not include RECIST progression events that occur after two or more missed visits or death after two visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment. 2-sided p-value. HR was calculated using the stratified Cox proportional hazards model. An unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model were used. A HR < 1 favors capivasertib + fulvestrant. Source data: Figure 14.2.1.2kor, Korea-only outputs.

Figure 6 PFS in Altered Population by Investigator in Korean patients (FAS)



+ indicates a censored observation. Progression determined by RECIST v1.1. CI, confidence interval; NA, not applicable; FAS, full analysis set; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors. Does not include RECIST progression events that occur after two or more missed visits or death after two visits of baseline where the patient has no evaluable visits or does not have a baseline assessment. 2-sided p-value. HR was calculated using a stratified Cox proportional hazards model. An unstratified log-rank test and an unstratified Cox proportional hazards model were used. A HR < 1 favors capivasertib + fulvestrant. Source data: Figure 14.2.1.13kor, Korea-only outputs.

(2) 2차 유효성 평가 변수

(가) OS (Overall Survival)

- 한국인
 - 카피바설텁+풀베스트란트군 vs 위약+풀베스트란트군의 환자 각 4/26 명 vs 5/30명이 사망하였음.
 - 비한국인
 - 카피바설텁 + 풀베스트란트군 vs 위약 + 풀베스트란트군의 환자 각 83/329 vs 및 103/323명이 사망하였음.
- ※ 글로벌코호트와 같이 OS 자료는 충분하지 않음.

(나) ORR (Objective Response Rate)

※ ORR 자료의 공식 검정은 DCO1에서 실시되지 않았음

- 한국인
 - 반응을 나타낸 환자의 비율은 카피바설텁 + 풀베스트란트 투여군에서 위약 + 풀베스트란트 투여군에 비해 더 높았음(38.1% 대 22.2%)
 - 환자수가 적어 확률비는 계산하지 않음
- 비한국인
 - 카피바설텁 + 풀베스트란트 투여군은 위약 + 풀베스트란트 투여군에 비해 베이스라인 대비 측정 가능 병변이 있는 환자들에 대한 조정된 반응률이 더 높음(각각 21.8% 대 11.3%, 확률비: 2.23)

Table 13 ORR in Korean, Asian, Non-Asian, and Global Cohort (FAS and FAS Subsets)

		N	Number (%) of patients with response	Adjusted response rate (%) ^a	Comparison between groups	
					Odds ratio	95% CI
Korean	Capivasertib + fulvestrant	21	8 (38.1)	NC	NC	NC
	Placebo + fulvestrant	27	6 (22.2)	NC		
Non-Korean	Capivasertib + fulvestrant	289	63 (21.8)	23.2	2.23	1.41, 3.54
	Placebo + fulvestrant	293	33 (11.3)	11.9		
Asian	Capivasertib + fulvestrant	82	26 (31.7)	30.7	2.02	0.98, 4.17
	Placebo + fulvestrant	84	16 (19.0)	17.9		
Global cohort	Capivasertib + fulvestrant	310	71 (22.9)	24.2	2.19	1.42, 3.36
	Placebo + fulvestrant	320	39 (12.2)	12.7		

^a analysis was performed using logistic regression adjusted for liver metastases (yes vs no), and prior use of CDK4/6 inhibitors (yes vs no) in patients with measurable disease.

N = number of patients with measurable disease at baseline in the treatment group; CI = confidence interval; FAS = full analysis set

Odds ratio > 1 favors capivasertib + fulvestrant.

RECIST v1.1.

Source: Table 14.2.4.1kor, Table 14.2.4.1wo kor, Table 14.2.4.1a, Table 14.2.4.1, Korean, non-Korean, Asian, and Global cohort outputs, respectively.

3) 안전성

(1) 분석집단 노출기간

- 카피바설텁의 총(계획된) 투여 기간 중앙값 - 한국인(11.06개월), 비한국인(5.42개월)
- 풀베스트란트의 총(계획된) 투여 기간 중앙값 - 한국인(11.42개월), 비한국인(5.75개월)

(2) 이상반응

- 한국인과 비한국인간의 이상반응 발생율 비교(카피바설텁+풀베스트란트 투여군)
 - 모든 AE: 한국인(100%), 비한국인(96.4%)

- CTCAE 3등급이상 AE: 한국인(26.9%), 비한국인(44.1%)
- 사망결과를 나타낸 SAE: 한국인(23.1%), 비한국인(15.5%)
- 카피바설립 치료 중단으로 이어진 SAE: 한국인(3.8%), 비한국인(9.7%)
- 카피바설립 치료 일시 중지로 이어진 AE: 한국인(19.2%), 비한국인(36.2%)
- 카피바설립 치료 일시 중지로 이어진 SAE: 한국인(11.5%), 비한국인(5.2%)
- 카피바설립 용량 감소로 이어진 AE: 한국인(15.4%), 비한국인(20.1%)
- 카피바설립 용량 감소로 이어진 SAE: 한국인(3.8%), 비한국인(1.5%)
- 변이 집단 안전성 분석 세트에서 범주별 AE의 프로파일은 한국인, 비한국인, 아시아인 환자 및 전체 집단에서의 안전성 분석 세트 프로파일과 유사하였음.

(3) 혼한 이상반응

- 한국인과 비한국인 환자의 혼한 AE 발생률을 보고는 동등
- 한국인이 더 높은 발생률을 나타낸 이상반응(>5%): 발진·반구진, 구내염, 소화불량, 기침 및 근육통

(4) CTCAE Grade 3 이상의 이상반응

- CTCAE grade 3 이상의 가장 혼한 AE를 보고한 환자의 비율은 동등하며 한국인 환자에서 특별한 안전성 문제는 발견되지 않음
 - 한국인에서 CTCAE Grade 3 이상의 가장 혼한 이상반응: 반구진발진(11.5%, 3명)
 - 비한국인에서 CTCAE Grade 3 이상의 가장 혼한 이상반응: 설사(9.7%, 32명), 반구진 발진(5.8%, 19명), 발진(5.8%, 19명)

Table 18 Most Common Adverse Events of CTCAE Grade 3 or Higher with Frequency of > 2 % in the Capivasertib + Fulvestrant Arm in Korean, Non-Korean, Asian, and Global Cohort (SAS and SAS Subgroups)

Category	Number (%) of patients ^a							
	Korean		Non-Korean		Asian		Global cohort	
	Capi + Fulv (N = 26)	Plac + Fulv (N = 30)	Capi + Fulv (N = 329)	Plac + Fulv (N = 320)	Capi + Fulv (N = 90)	Plac + Fulv (N = 87)	Capi + Fulv (N = 355)	Plac + Fulv (N = 350)
Diarrhea	1 (3.8)	0	32 (9.7)	1 (0.3)	8 (8.9)	0	33 (9.3)	1 (0.3)
Rash maculopapular ^b	3 (11.5)	0	19 (5.8)	0	14 (15.6)	0	22 (6.2)	0
Rash ^b	0	0	19 (5.8)	1 (0.3)	-	-	19 (5.4)	1 (0.3)
Hyperglycemia	1 (3.8)	0	7 (2.1)	1 (0.3)	2 (2.2)	0	8 (2.3)	1 (0.3)
Hypokalemia	0	0	8 (2.4)	0	3 (3.3)	0	8 (2.3)	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	7 (2.1)	3 (0.9)	1 (1.1)	1 (1.1)	7 (2.0)	3 (0.9)
Anaemia	0	0	7 (2.1)	4 (1.3)	1 (1.1)	2 (2.3)	7 (2.0)	4 (1.1)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (3.3)	7 (2.1)	6 (1.9)	1 (1.1)	2 (2.3)	7 (2.0)	7 (2.0)
Stomatitis	0	0	7 (2.1)	0	-	-	-	-

(5) 사망

- 한국인
 - 카피바설립 + 풀베스트란트군에서 4명(15.4%), 위약 + 풀베스트란트군에서 5명(16.7%)
 - 사망 결과를 나타낸 AE는 없었음
- 비한국인
 - 카피바설립 + 풀베스트란트군에서 83명(25.2%), 위약 + 풀베스트란트군에서 103명(31.9%)

(6) 중대한 이상반응(SAE)

- 한국인
 - 카피바설립 + 풀베스트란트 군에서의 가장 혼한 SAE(≥ 2 명)는 반구진 발진

● 비한국인

- 카피바설립 + 풀베스트란트 군에서의 가장 흔한 SAE(≥ 2 명)는 설사, 반점구진 발진, 구토, 급성 신 손상, 고혈당, 패혈증

(7) 이상반응에 의한 치료 중단

① 카피바설립만 중단

- 한국인 : 카피바설립 + 풀베스트란트 병용군에서 1명(3.8%)
- 비한국인 : 카피바설립 + 풀베스트란트 병용군에서 32명(9.7%)

Table 22 Adverse Events Leading to Discontinuation of Capivasertib/Placebo Only, Reported in ≥ 2 Patients, by Preferred Term in Korean, Non-Korean, Asian, and Global Cohort (SAS and SAS Subgroups)

MedDRA preferred term	Number (%) of patients ^a							
	Korean		Non-Korean		Asian		Global cohort	
	Capi + Fulv (N = 26)	Plac + Fulv (N = 30)	Capi + Fulv (N = 329)	Plac + Fulv (N = 320)	Capi + Fulv (N = 90)	Plac + Fulv (N = 87)	Capi + Fulv (N = 355)	Plac + Fulv (N = 350)
Patients with any AE leading to discontinuation of capivasertib/placebo only	1 (3.8)	0	32 (9.7)	2 (0.6)	10 (11.1)	0	33 (9.3)	2 (0.6)
Rash ^b	0	0	10 (3.0)	0	1 (1.1)	0	10 (2.8)	0
Vomiting	0	0	7 (2.1)	2 (0.6)	2 (2.2)	0	7 (2.0)	2 (0.6)
Diarrhea	0	0	5 (1.5)	0	0	0	5 (1.4)	0
Rash maculopapular	1 (3.8)	0	4 (1.2)	0	2 (2.2)	0	5 (1.4)	0
Pyrexia	0	0	4 (1.2)	0	1 (1.1)	0	4 (1.1)	0
Nausea	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (1.1)	0	3 (0.8)	1 (0.3)
Paresthesia	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0
Drug eruption	0	0	2 (0.6)	0	2 (2.2)	0	2 (0.6)	0
Acute kidney injury	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0

^a Preferred terms of AE leading to discontinuation in ≥ 2 patients in Global cohort or any subgroup.

^b Rash as an AESI grouped term (including Rash, Rash macular, Rash maculopapular, Rash papular, and Rash pruritic) was reported at an incidence of 46.2% (Korean), 37.4% (non-Korean), 48.9% (Asian), 38.0% (Global cohort) in the capivasertib + fulvestrant arm, and 3.3% (Korean), 7.5% (non-Korean), 10.3% (Asian), 7.1% (Global cohort) in the placebo + fulvestrant arm (Table 27).

Patients with multiple AEs leading to discontinuation of study medication are counted once for each PT.

AE, adverse event; AESI, adverse events of special interest; Capi, capivasertib; Fulv, Fulvestrant; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities; N, number of patients in the treatment arm; Plac, Placebo; SAS, safety analysis set.

Source: Table 14.3.6.1.1kor, Table 14.3.6.1.1wo kor, Table 14.3.6.1.1a, and Table 14.3.6.1.1, Korean, non-Korean, Asian, and Global cohort outputs, respectively.

② 카피바설립과 풀베스트란트를 모두 중단

- 한국인 : 카피바설립 + 풀베스트란트 병용군에서 1명(3.8%)
- 비한국인 : 카피바설립 + 풀베스트란트 병용군에서 13명(4.0%)

Table 23 Adverse Events Leading to Discontinuation of Both Capivasertib/Placebo and Fulvestrant, Reported in ≥ 2 Patients in Any Treatment Arm, by Preferred Term in Korean, Non-Korean, Asian, and Global Cohort (SAS and SAS Subgroups)

MedDRA preferred term	Number (%) of patients ^a							
	Korean		Non-Korean		Asian		Global cohort	
	Capi + Fulv (N = 26)	Plac + Fulv (N = 30)	Capi + Fulv (N = 329)	Plac + Fulv (N = 320)	Capi + Fulv (N = 90)	Plac + Fulv (N = 87)	Capi + Fulv (N = 355)	Plac + Fulv (N = 350)
Patients with any AE leading to discontinuation of both capivasertib/placebo and fulvestrant	0	1 (3.3)	13 (4.0)	5 (1.6)	2 (2.2)	1 (1.1)	13 (3.7)	6 (1.7)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (3.3)	2 (0.6)	0	0	1 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)
Alanine aminotransferase increased	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0
Diarrhea	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0
Sepsis	0	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0

^a Preferred terms of AE leading to discontinuation in ≥ 2 patients in Global cohort or any subgroup.

Data are presented in order of frequency in the capivasertib + fulvestrant arm, and then alphabetically.

Patients with multiple AEs leading to discontinuation of study medication are counted once for each system organ class/preferred term.

AE, adverse event; Capi, capivasertib; Fulv, fulvestrant; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities; N, number of patients in the treatment arm; Plac, placebo; SAS, safety analysis set.

Source: Table 14.3.6.1.3kor, Table 14.3.6.1.3wo kor, Table 14.3.6.1.3a, and Table 14.3.6.1.3, Korean, non-Korean, Asian, and Global cohort outputs, respectively.

(8) 용량 조절로 이어진 이상반응

① 투여 일시중단

- 한국인
 - 카피바설텁 단독 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응(환자의 > 3%)은 설사, 반점구진성 발진, 고혈당, 발열, 무력증 및 급성 신장 손상이었음
- 비한국인
 - 카피바설텁 단독 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 AE(환자의 > 3%)는 설사, 반점 구진성 발진, 발진 및 구토였음

② 용량 감소

- 한국인
 - 카피바설텁의 용량 감소로 이어진 이상반응은 설사, 발진 반구진, 식욕 감퇴였음.
- 비한국인
 - 카피바설텁의 용량 감소(환자의 > 1%)로 이어진 가장 흔한 AE는 설사, 반점 구진성 발진, 구토, 오심, 발진 및 피로였음.

(9) 특별 관심 이상반응(AESI)

① 고혈당증

- 한국인 환자가 비-한국인 환자보다 낮았으며(7.7% vs 17.6%), 위약 + 풀베스트란트 병용군에서는 유사하였다(3.3% vs 4.1%)

② 설사

- 한국인 환자과 비-한국인 환자와 차이 없음.
 - 한국인 환자는 대부분 CATCAE 1등급에 해당하였으며, 치료중단으로 이어지지 않았음.

③ 발진

- 발진의 AESI 발생률은 한국인 환자가 비-한국인 환자보다 높았다(46.2% vs 37.4%)
- CTCAE Grade 3 의 발진 AESI
 - 한국인(카피바설텁 + 풀베스트란트 군) 3 명(11.5%)의 황반구진성 발진환자
 - 비한국인(카피바설텁 + 풀베스트란트 군) : 반구진성 발진(19 명, 5.8%), 발진(19 명, 5.8%), 구진성 발진(2 명, 0.6%)

• 치료중단

- 한국인, 카피바설텁 + 풀베스트란트 군 1 명(3.8%)이 반점구진성 발진으로 카피바설텁만 중단
- 비한국인, 카피바설텁 + 풀베스트란트 군에서 발진(10 명, 3.0%) 및 반점구진성 발진(4 명, 1.2%)으로 카피바설텁만 투여 중단

• 용량 변경

- 한국인: 반구진성 발진으로 인해 3명(11.5%)이 카피바설텁만 투여를 중단하였고, 카피바설텁 + 풀베스트란트 군 1 명(3.8%)에서 반구진성 발진으로 인해 카피바설텁만 용량 감소
- 비한국인:
 - 카피바설텁 + 풀베스트란트 군에서 반구진성 발진(19 명, 5.8%), 발진(16 명, 4.9%), 구진성 발진(2 명, 0.6%)으로 카피바설텁 투여 중단,
 - 카피바설텁 + 풀베스트란트 군에서 반구진성 발진(환자 2 명, 0.6%)과 발진(환자 1 명, 0.3%)으로 카피바설텁과 풀베스트란트의 용량 중단
 - 카피바설텁 + 풀베스트란트 군에서 황반구진 발진(8 명, 2.4%), 발진(5 명, 1.5%), 구진성 발진(2 명, 0.6%)으로 카피바설텁의 용량 감소

④ QT 연장

- QT 연장의 AESI 발생률은 카피바설텁 + 풀베스트란트 병용군에서 한국인 환자와 비-한국인 환자에서 유사(1 명, 3.8% vs 10 명, 3.0%)

- 한국인 환자의 경우, QT 연장의 AESI 중 임상시험용 의약품 투여 중단으로 이어진 사례 및 용량 조절은 보고되지 않았음.

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 임상시험 자료는 총13건(1상 9건, 1/2상 3건, 3상 1건)을 제출하였고, 신청 적응증을 뒷받침하는 핵심 임상시험은 CAPItello-291 시험임(PFS가 1차 유효성 평가변수임)
 - CAPItello-291 시험에서 주분석결과인 1차 유효성 평가지표로 전체모집단과 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이 모집단에서 위약+풀베스트란트군 대비 시험약(카피바설텁+풀베스트란트) 투여군에서 무진행 생존기간(PFS)의 우월성을 입증하였으나,
 - 업체에서 추가 제출한 ‘PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 확인되지 않은 모집단’에 대한 유효성 자료(BICR PFS, OS) 검토 결과, ‘변이가 확인되지 않은 모집단’에서는 유효성이 부족한 것으로 판단되었음
- 이로 인하여 전체 모집단에서 관찰된 유의한 개선 효과는 변이 모집단의 효과에 의해 유의한 방향으로 영향을 준 것으로 판단되므로, 임상적 유의성에 대해 관련 학회 추천한 전문가 자문을 거쳐 이 약의 효능효과를 “변이가 확인된 집단”에서만 사용하도록 하는 것으로 결정됨
- 집단 약동학 분석결과에 따라 신장기능에 따른 노출값 평가 결과, 경증/ 중등증 신기능 환자에서 노출값은 유사한 것으로 확인됨에 따라 용량 조절은 필요없으나, “중증” 환자에 대한 정보는 없어 투여를 권장되지 않는다고 설정한 것은 타당함
- 집단 약동학 분석결과에 따라 경증 간기능 장애 환자는 노출값이 정상 기능 환자와 유의한 차이가 있을 것으로 예상되지 않으므로 용량조절이 필요하지 않으나, “중증” 환자에 대한 정보는 없어 투여를 권장되지 않는다고 설정한 것은 타당함. 제한적인 데이터를 고려, 중등도 간장애 환자의 경우 유익성이 위해성을 상회하는 경우에만 투여하도록 설정하였고 독성징후를 면밀히 모니터링하도록 “사용상의 주의사항”에 반영됨
- 가교자료를 검토한 결과, 1차 유효성 평가변수인 PFS 결과 한국인은 전체군과 유전자 변이군에서 카피바설텁 + 풀베스트란트에 의한 치료효과가 확인됨(위험비 ; 전체집단(0.41), 변이집단(0.36))

전체모집단(Overall population) : 0.41(95%CI: 0.21–0.75)

변이모집단(Altered population) : 0.36(95%CI: 0.14–0.90)

비-변이 모집단(non-altered population) : 0.48 (95% CI: 0.17, 1.16) (N = 31)

코호트(non-altered population)	HR(95% CI)
한국인(N = 31)	0.48(0.17, 1.16)
아시안(N = 97)	0.60(0.35, 1.02)
전체(n = 419)	0.70(0.56, 0.88)

- OS 평가시, 한국인 집단에서 카피바설텁 + 풀베스트란트군 및 위약 + 풀베스트란트군의 환자 각 4/26 명 및 5/30명이 사망하였으나, 글로벌 코호트와 유사하게 OS 평가자료는 충분하지 않음.
- 특별 관심 이상반응(AESI)의 발생률의 경우 설사, 발진은 한국인과 비한국인의 차이가 없었으나, 고혈당은 한국인이 더 낮았음(7.7% vs 17.6%)
- 보완 후 제출된 민족 외적요인(병용약물, 치료관행등 의료행태)에 관한 자료 검토 결과 유의한 차이가 있을 것으로 판단되지 않음
- 따라서, 가교자료설명서 검토 결과, 핵심 임상시험의 안전성 · 유효성 결과를 한국인에게 적용할 수 없을 것으로 생각되는 유의미한 증거가 없고, 한국인의 유효성 및 안전성 결과가 전체적인 경향과 유의한 차이가 있을 것으로 예상되지 않아 대상 환자군에 동일한 용법 · 용량으로 적용 가능하다고 사료됨

- 따라서 신청품목의 안전성 및 유효성은 품목허가를 위하여 인정 가능함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 FDA 허가(2023.11.16.), 일본 허가(2024.3.26.) 등

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 한국노바티스, 피크레이징

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국아스트라제네카(주)	허가일	2024.4.29.
제품명	티루캡정160밀리그램(카피바설텁) 티루캡정200밀리그램(카피바설텁)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	버전 1.0
주성분 및 함량	카피바설텁		
효능·효과	호르몬 수용체 (HR) 양성, 사람상피세포성장인자수용체2 (HER2) 음성이고, 한 가지 이상의 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 있는 성인의 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비 요법 중 또는 이후 진행되거나 보조 요법 완료 후 12개월 이내 재발된 경우 풀베스트란트와의 병용투여		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 고혈당증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 고혈당증의 급성 합병증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자용사용설명서
3. 중요한 부족정보		
- 없음	- 해당없음	- 해당없음

끝.