

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.05.24	접수번호	20180106563 20180106564 20180106565 20180106566
신청구분	신약		
신 청 인 (회사명)	한국릴리(유)		
제 품 명	버제니오정50밀리그램(아베마시클립) 버제니오정100밀리그램(아베마시클립) 버제니오정150밀리그램(아베마시클립) 버제니오정200밀리그램(아베마시클립)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	아베마시클립 (수253-10-ND)		
제 조/수입 품목	☐ 제조 ☒ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제 형/함량	필름코팅정 1정 중, 아베마시클립 50mg, 100mg, 150mg, 200mg		
신 청 사 항	효능효과	· 호르몬 수용체 (HR)-양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 사용. · 내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료를 위해 풀베스트란트와의 병용 사용. · 내분비 요법과 전이성 조건에서 이전의 항암화학요법 이후 질병이 진행된 HR양성, HER2-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 성인 환자의 치료에 있어서 단독 요법으로 사용.	
	용법용량	1. 권장 용량 및 용법 · 풀베스트란트 또는 아로마타제 억제제와의 병용 요법에서 이 약의 권장 용량은 150 mg을 1일 2회 경구 투여하는 것이다. · 이 약과 병용 투여 시 사용되는 아로마타제 억제제의 권장 용량은 허가 사항을 참고한다. · 이 약과 병용 투여 시 풀베스트란트의 권장 용량은 제 1일, 제 15일, 제 29일에 그리고 그 이후 한 달에 한 번 500mg 투여이다. 풀베스트란트에 대한 허가사항을 참고한다. 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 폐경 전 및 폐경 이행기 여성들은 현재 임상진료지침(clinical practice standards)에 따라 생식샘자극 분비 호르몬 작용제를 투여 받아야 한다.	

단독 요법으로 사용 시, 이 약의 권장 용량은 200 mg 1일 2회 경구 투여이다.

질병 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 계속한다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

매일 거의 동일한 시간에 이 약을 투여하도록 환자를 지도한다.

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

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

2. 용량 조절

이상반응에 따른 용량 조절

이상반응에 따른 권장되는 이 약의 용량 조절은 표 1~5에 제시하였다. 환자가 50 mg 1일 2회 용량에 내약성을 나타내지 못하는 경우 이 약 투여를 중단한다.

표 1: 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절

용량 수준	폴베스트란트 또는 아로마타제 억제제와 병용 시 이 약의 용량	이 약 단독 요법 용량
권장되는 시작 용량	150 mg 1일 2회	200 mg 1일 2회
1차 용량 감소	100 mg 1일 2회	150 mg 1일 2회
2차 용량 감소	50 mg 1일 2회	100 mg 1일 2회
3차 용량 감소	해당사항 없음	50 mg 1일 2회

표 2: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 혈액학적 독성^a

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

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

약어: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응에 대한 공통 용어 기준).

a 혈구 성장 인자가 필요한 경우, 혈구 성장 인자의 마지막 투여 후 최소 48 시간 동안 그리고 독성이 등급 2 이하로 소실될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 성장 인자의 사용으로까지 이어진 독성에 대해 이미 실시된 경우가 아니라면 그 다음 낮은 용량으로 재개한다. 성장 인자 사용은 현재 치료 가이드라인을 따른다.

표 3: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 설사

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

			를 보류한다. 용량 감소는 필요하지 않다.
	최대 지지 치료에도 불구하고 동일한 용량을 재개한 후 지속되거나 재발한 2 등급		1 등급 이하로 독성이 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
	3 또는 4 등급 또는 입원을 요하는 경우		1 등급 이하로 독성이 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
표 4: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 간 독성			
이 약 투여를 시작하기 전, 처음 2개월간 2주마다, 다음 2개월간 매달, 그리고 임상적으로 필요할 때마다 ALT, AST 및 혈청 빌리루빈을 모니터링한다.			
ALT 및 AST에 대한 CTCAE 등급	이 약 용량 조절		
1 등급 (>ULN-3.0 x ULN) 2등급 (>3.0-5.0 x ULN), 총 빌리루빈이 > 2 x ULN로 상승하지 않음	용량 조절이 필요하지 않다.		
지속적 또는 재발성 2 등급, 또는 3 등급 (>5.0-20.0 x ULN), 총 빌리루빈이 > 2 x ULN로 상승하지 않음	독성이 베이스라인 또는 1 등급 수준으로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.		
AST 및/또는 ALT >3 x ULN의 상승과 총 빌리루빈 >2 x ULN 상승, 단, 담즙 정체는 없음	이 약 투여를 중단한다.		
4 등급 (>20.0 x ULN)	이 약 투여를 중단한다.		
약어: ALT = 알라닌 아미노전이효소, AST = 아스파르테이트 아미노전이효소, ULN = upper limit of normal(정상범위 상한).			
표 5: 기타 독성a에 대한 이 약 용량 조절 및 관리			
CTCAE 등급	이 약 용량 조절		
1 또는 2 등급	용량 조절이 필요하지 않음.		
최대 지지 치료에도 7일 이내에 베이스라인 또는 1 등급으로 소실되지 않는 지속적 또는 재발성 2 등급 독성	독성이 베이스라인 또는 1 등급 이하로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.		
3 또는 4 등급	독성이 베이스라인 또는 1 등급 이하로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.		
a 설사, 혈액학적 독성 및 간독성 제외			
병용 투여되는 아로마타제 억제제 또는 폴베스트란트에 대한 용량 조절 및 기타 관련된 안전성 정보는 허가사항을 참고한다.			
강력한 CYP3A 억제제 사용시 용량 조절 강력한 CYP3A 억제제인 케토코나졸의 병용 사용은 피한다. 권장되는 시작 용량이 200mg 1일 2회 또는 150mg 1일 2회인 환자들에서 기타 강력한 CYP3A 억제제의 병용 사용시, 이 약의 용량을 100 mg 1일 2회로 줄인다. 이상반응으로 인해 용량을 100mg 1일 2회로 줄였던 환자들의 경우, 이 약의 용량을 50mg 1일 2회로 더 줄인다. 이 약을 투여 중인 환자가 강력한 CYP3A 억제제를 중단하는 경우, 이 약의 용량(억제제의 3-5반감기			

		경과 후) 강력한 억제제를 시작하기 전에 사용한 용량까지 증량한다. 중증 간 장애 환자에 대한 용량 조절 중증 간 장애 (Child Pugh-C) 환자의 경우, 이 약의 투여 빈도를 1일 1회로 줄인다. 중증 간 장애에 대한 병용 투여되는 아로마타제 억제제 또는 폴베스트란트에 대한 용량 조절 요건은 허가사항을 참고한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2019.5.1		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월		
	허가조건	1. 신약 2. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임 - 재심사기간 : 2019.05.01. ~ 2025.04.30.(6년) - 재심사신청기간: 2025.05.01. ~ 2025.07.31 3. 「신약 등의 재심사 기준」을 준수할 것 4. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 5. ‘호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로 아로마타제 억제제와 병용’에 대한 치료적확증 임상시험(MONARCH 3)의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 임상시험보고서의 중간 결과 보고서를 2023.2.28. 까지 제출할 것. - 최종 결과보고서 제출 가능일자를 동 중간 결과 보고서 제출 시 제시하고, 해당일자까지 그 자료를 제출할 것. - 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음. 6. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음.		
국외 허가현황		FDA 허가 : 2017.09.28. EMA 허가 : 2018.09.27.		
허가부서		융복합혁신제품지원단 허가총괄팀	허가담당자	박병길, 도원임, 오정원, 김상봉
심사부서		종양약품과 의약품규격과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 전설희, 최인근, 정명아, 박창원 (기시) 김지예, 강현경, 장정운 (위해성) 전설희, 김유경, 정명아, 박창원 엄소영, 조창희, 문은희
GMP*		의약품품질과	GMP	이혜민, 김예름, 김강현, 이수정

평가부서		담당자	
------	--	-----	--

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

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

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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

○ 용법·용량

1. 권장 용량 및 용법
 - 풀베스트란트 또는 아로마타제 억제제와의 병용 요법에서 이 약의 권장 용량은 150 mg을 1일 2회 경구 투여하는 것이다.
 - 이 약과 병용 투여 시 사용되는 아로마타제 억제제의 권장 용량은 허가 사항을 참고한다.
 - 이 약과 병용 투여 시 풀베스트란트의 권장 용량은 제 1일, 제 15일, 제 29일에 그리고 그 이후 한 달에 한 번 500mg 투여이다. 풀베스트란트에 대한 허가사항을 참고한다. 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 폐경 전 및 폐경 이행기 여성들은 현재 임상진료지침(clinical practice standards)에 따라 생식샘자극 분비 호르몬 작용제를 투여 받아야 한다.

질병 진행 또는 허용될 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 계속한다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

매일 거의 동일한 시간에 이 약을 투여하도록 환자를 지도한다.

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

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

이상반응에 따른 용량 조절

이상반응에 따른 권장되는 이 약의 용량 조절은 표 1~5에 제시하였다. 환자가 50 mg 1일 2회 용량에 내약성을 나타내지 못하는 경우 이 약 투여를 중단한다.

표 1: 이상반응에 대한 이 약의 용량 조절

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

표 2: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 혈액학적 독성^a

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

약어: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응에 대한 공통 용어 기준).

a 혈구 성장 인자가 필요한 경우, 혈구 성장 인자의 마지막 투여 후 최소 48시간 동안 그리고 독성이 등급 2 이하로 소실될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 성장 인자의 사용으로까지 이어진 독성에 대해 이미 실시된 경우가 아니라면 그 다음 낮은 용량으로 재개한다. 성장 인자 사용은 현재 치료 가이드라인을 따른다.

표 3: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 설사

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

표 4: 이 약의 용량 조절 및 관리 — 간 독성

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

약어: ALT = 알라닌 아미노전이효소, AST = 아스파르테이트 아미노전이효소, ULN = upper limit of normal(정상범위 상한).

표 5: 기타 독성^a에 대한 이 약 용량 조절 및 관리

CTCAE 등급	이 약 용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절이 필요하지 않음.

최선 지지 치료에도 7일 이내에 베이스라인 또는 1 등급으로 소실되지 않는 지속적 또는 재발성 2 등급 독성	독성이 베이스라인 또는 1 등급 이하로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
3 또는 4 등급	독성이 베이스라인 또는 1 등급 이하로 소실될 때까지 투여를 보류한다. 다음 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

a 설사, 혈액학적 독성 및 간독성 제외

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

강력한 및 보통의 CYP3A 억제제 사용시 용량 조절

강력한 CYP3A 억제제인 케토코나졸의 병용 사용은 피한다.

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

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

중증 간 장애 환자에 대한 용량 조절

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

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

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 호중구 감소증

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

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

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

2) 배태자 독성

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

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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

3. 이상반응

1) 임상시험

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

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

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

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

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약과 병용으로 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자의 43%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소로 이어진 이상반응은 설사 및 호중구 감소증이였다. 등급에 관계없이 설사로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자의 13%에서 발생한 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서는 2%에서 발생하였다. 등급에 관계없이 호중구 감소증으로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자의 11%에서 발생한 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서는 0.6%에서 발생하였다.

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

투여 기간 중 또는 30일의 추적관찰 기간 중 사망은 원인에 관계없이 이 약과 아로마타제 억제제를

병용한 환자 중 11명(3%)에서 보고된 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서는 3명(2%)에서 보고되었다. 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서 사망의 원인은 다음을 포함하였다: 기저 질병으로 인한 3명(0.9%), 폐 감염으로 인한 3명 (0.9%), 정맥혈전색전 사례로 인한 3명(0.9%), 간질성 폐렴으로 인한 1명(0.3%), 및 뇌경색증으로 인한 1명(0.3%)의 사망.

이 약 군에서 보고되고 위약군에 비해 2% 이상 더 많이 보고된 가장 흔한 이상반응(20% 이상)은 설사, 호중구 감소증, 피로, 감염, 오심, 복통, 빈혈, 구토, 탈모, 식욕 감소, 및 백혈구 감소증이었다(표 1). 가장 빈번하게 보고된($\geq 5\%$) 3 또는 4 등급의 이상반응은 호중구 감소증, 설사, 백혈구 감소증, ALT 상승, 및 빈혈이었다. 설사 발생률은 이 약 투여 시작 후 첫 달에 가장 높았다.

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

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

표 1: MONARCH 3에서 이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생하고, 위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 이상반응

	이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=327			위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=161		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
위장관 이상						
설사	81	9	0	30	1	0
오심	39	<1	0	20	1	0
복통	29	1	0	12	1	0
구토	28	1	0	12	2	0
변비	16	<1	0	12	0	0
감염 및 기생충 감염						
감염 ^a	39	4	<1	29	2	<1
혈액 및 림프계 이상						
호중구 감소증	41	20	2	2	<1	<1
빈혈	28	6	0	5	1	0
백혈구 감소증	21	7	<1	2	0	<1
혈소판 감소증	10	2	<1	2	<1	0
전신 이상 및 투여 부위 이상						
피로	40	2	0	32	0	0
인플루엔자 유사 질병	10	0	0	8	0	0
피부 및 피하 조직 이상						
탈모	27	0	0	11	0	0
발진	14	<1	0	5	0	0
가려움증	13	0	0	9	0	0
대사 및 영양 이상						
식욕 감소	24	1	0	9	<1	0

검사						
혈중 크레아티닌 상승	19	2	0	4	0	0
알라닌 아미노전이효소 (ALT) 증가	16	6	<1	7	2	0
아스파르테이트 아미노 전이효소(AST) 증가	15	3	0	7	1	0
체중 감소	10	<1	0	3	<1	0
호흡, 흉부 및 종격 이상						
기침	13	0	0	9	0	0
호흡곤란	12	<1	<1	6	<1	0
신경계 이상						
현기증	11	<1	0	9	0	0

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

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

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

	이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=327			위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=161		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
실험실적 검사 이상						
크레아티닌 상승	98	2	0	84	0	0
백혈구 감소	82	13	0	27	<1	0
빈혈	82	2	0	28	0	0
호중구 수 감소	80	19	3	21	3	0
림프구 감소	53	7	<1	26	2	0
혈소판 수 감소	36	1	<1	12	<1	0
알라닌 아미노전이효소 (ALT) 증가	48	6	<1	25	2	0
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	37	4	0	23	<1	0

크레아티닌 상승

아베마시클립은 사구체 기능에는 영향을 미치지 않으면서 신세뇨관 분비 수송체의 억제에 의해 혈청 크레아티닌을 증가시키는 것으로 확인되었다. 임상시험들에서 혈청 크레아티닌 상승(평균 증가,

0.2-0.3 mg/dL)은 이 약 투여 첫 28일 주기 이내에 발생하였으며, 투여 기간 동안 상승된 수준을 유지하였으나 안정적이었고, 투여 중단 시 회복되었다. 크레아티닌에 근거하지 않는 BUN, 시스타틴 C, 또는 계산된 GFR과 같은 대체 마커들은 신 기능이 손상되었는지 여부를 알아내기 위해 고려될 수 있다.

MONARCH 2: 이 약과 풀베스트란트 병용 요법

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

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

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

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약과 풀베스트란트를 투여 받은 환자의 43%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소로 이어진 이상반응은 설사 및 호중구 감소증이었다. 등급에 관계없이 설사로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자의 19%에서 발생한 반면, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 0.4%에서 발생하였다. 등급에 관계없이 호중구 감소증으로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자의 10%에서 발생한 반면, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 발생하지 않았다.

이상반응으로 인한 영구 투여 중단은 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자의 9%에서 보고되었고, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 3%에서 보고되었다. 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서 영구 중단으로 이어진 이상반응은 감염(2%), 설사(1%), 간독성(1%), 피로(0.7%), 오심(0.2%), 복통(0.2%) 급성 신장 손상(0.2%), 뇌경색(0.2%)이었다.

투여 기간 중 또는 30일의 추적관찰 기간 중 사망은 원인에 관계없이 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자 중 18명(4%)에서 보고된 반면, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 10명(5%)에서 보고되었다. 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서 사망의 원인으로는 다음을 포함하였다: 기저 질병으로 인한 7명(2%), 패혈증으로 인한 4명(0.9%), 간질성 폐렴으로 인한 2명(0.5%), 간독성으로 인한 2명(0.5%), 뇌경색으로 인한 1명(0.2%).

이 약 군에서 보고된 가장 흔한 이상반응은($\geq 20\%$) 설사, 피로, 호중구 감소증, 오심, 감염, 복통, 빈혈, 백혈구 감소증, 식욕 감소, 구토, 및 두통이었다 (표 3). 가장 빈번하게 보고된($\geq 5\%$) 3 또는 4 등급의 이상반응은 호중구 감소증, 설사, 백혈구 감소증, 빈혈, 및 감염이었다.

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

	이 약과 풀베스트란트 병용 N=441			위약과 풀베스트란트 병용 N=223		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %

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

a 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 복부 긴장감 포함.

b 상기도 감염, 요로 감염, 폐 감염, 인두염, 결막염, 부비동염, 질염, 패혈증 포함.

c 호중구 감소증, 호중구 수 감소 포함.

d 빈혈, 헤마토크릿 감소, 헤모글로빈 감소, 적혈구 수 감소 포함.

e 백혈구 감소증, 백혈구 수 감소 포함.

f 혈소판 수 감소, 혈소판 감소증 포함.

g 무기력증, 피로 포함.

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

자에서는 0.9%에서 보고되었다.

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

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

크레아티닌 상승

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

4. 일반적 주의

1) 설사

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

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

무른 변의 징후가 처음 나타날 때 로페라마이드와 같은 지사제 치료를 시작하고, 음료 섭취를 늘려야

하며, 추가 지침 및 적절한 추적관찰을 위해 담당 의료인에게 알리도록 환자를 지도한다. 3 또는 4 등급의 설사 또는 입원을 요하는 설사가 발생하는 경우 독성이 1 등급 이하로 소실될 때까지 이 약의 투여를 중단하고, 이후 그 다음 낮은 용량으로 이 약의 투여를 다시 시작해야 한다.

2) 간 독성

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

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

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

3) 정맥혈전색전증

MONARCH 3에서 정맥혈전색전 사건은 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여한 환자의 5%에서 보고된 반면, 아로마타제 억제제와 위약을 병용 투여한 환자에서는 0.6%에서 보고되었다. MONARCH 2에서 정맥 혈전색전 사건은 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여한 환자의 5%에서 보고된 반면, 풀베스트란트와 위약을 병용 투여한 환자에서는 0.9%에서 보고되었다. 정맥 혈전색전 사건은 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 골반 정맥 혈전증, 뇌 정맥동 혈전증, 쇄골하 및 액와 정맥 혈전증 및 하대정맥 혈전증을 포함하였다. 임상 개발 프로그램에서 정맥 혈전색전증으로 인한 사망이 보고되었다.

정맥 혈전증 및 폐 색전증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고, 의학적으로 적절히 치료한다.

5. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

CYP3A 억제제

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

케토코나졸

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

기타 강력한 CYP3A 억제제

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

억제제를 시작하기 전에 사용한 용량까지 증량한다.

환자들은 자몽 제품들을 피해야 한다.

보통의 CYP3A 억제제

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

강력한 및 보통의 CYP3A 유도제

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

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험 요약

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

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

자료

동물 자료

배-태자 발달 시험에서, 임신한 랫드의 기관 형성 기간에 아베마시클립 최대 15mg/kg/day를 경구 투여하였다. 4 mg/kg/day 이상의 용량은 태자 체중을 감소시켰고, 심혈관계 및 골격 기형 및 변화의 발생률을 증가시켰다. 이러한 결과들은 무명동맥 및 대동맥궁의 부재, 변위 된 쇄골하 동맥, 비 골화된 복장뼈 분절, 흉추 중심의 양측성 골화 및 흔적 상태 또는 결절화 된 늑골을 포함하였다. 랫드에서 4mg/kg/day 투여 시 모체 전신 노출은 권장 용량에서의 인체 노출(AUC)과 거의 동등하였다.

2) 수유부

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

3) 가임 여성 및 남성

임신 검사

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

피임

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

수태능(남성)

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

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 신장에 환자에 대한 투여

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

10. 간장에 환자에 대한 투여

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

11. 과량투여시의 처치

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

12. 보관 및 취급상의 주의사항

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

13. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리

(1) 작용 기전

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

(2) 약력학

심장 전기생리학

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

(3) 약동학

아베마시클립의 약동학은 전이성 유방암을 포함한 고형암 환자 및 건강한 시험대상자들에서 확인되었다.

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

흡수

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

음식의 영향

건강한 시험대상자가 고지방, 고열량식(약 800-1000 칼로리로, 단백질 150 칼로리, 탄수화물 250 칼로리, 지방 500-600 칼로리)을 섭취하였을 때, 아베마시클립 및 그 활성 대사체의 AUC가 9% 증가하였고, Cmax는 26% 증가하였다.

분포

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

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

소실

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

대사

간 대사는 아베마시클립에 대한 주요 클리어런스 경로이다. 아베마시클립은 주로 시토크롬 P450

(CYP)3A에 의해 여러 대사체로 대사되며, 주요 대사 경로를 대표하는 N-desethyl abemaciclib (M2)을 형성한다. 추가 대사체로는 hydroxylabemaciclib (M20), hydroxy-N-desethylabemaciclib(M18) 및 산화 대사체(M1)이다. M2, M18 및 M20은 아베마시클립과 동등한 효력이며, 이들의 AUC는 혈장에서 순환하는 총 분석 성분의 각각 25%, 13%, 26%를 차지하였다.

배설

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

특수 집단

연령, 성별 및 체중

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

신 장애 환자

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

간 장애 환자

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

약물 상호작용 시험

아베마시클립에 대한 기타 약물의 영향

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

클래리스로마이신(강력한 CYP3A 억제제) 1일 2회 500mg을 단회 50mg 용량(승인된 권장 150mg 용량의 0.3배)의 이 약과 병용 투여한 결과, 암 환자에서 아베마시클립 단독 투여에 비해 아베마시클립과 그 활성 대사체(M2, M18, M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC₀-INF를 1.7배 증가시켰다. 보통의 CYP3A 억제제: 베라파밀 및 딜티아젠프(보통의 CYP3A 억제제)은 아베마시클립과 그 활성 대사체(M2, M18, M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC를 각각 1.6배와 2.4배 증가시킬 것으로 예측된다.

강력한 CYP3A 유도제: 건강한 시험대상자들에서 리팜핀(강력한 CYP3A 유도제) 1일 600mg 용량을 단회 200 mg 용량의 이 약과 병용 투여는 아베마시클립과 그 활성 대사체(M2, M18, M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC₀-INF를 67% 감소시켰다.

보통의 CYP3A 유도제: 에파비렌즈, 보센탄, 및 모다피닐(보통의 CYP3A 유도제들)은 아베마시클립과

그 활성 대사체들(M2, M18, 및 M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC를 각각 53%, 41% 및 29% 씩 감소시킬 것으로 예측된다.

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

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

다른 약물에 대한 아베마시클립의 영향

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

메트포르민: 건강한 지원자에 대한 임상 약물 상호작용 시험에서 신장 OCT2, MATE1 및 MATE2-K 수송체의 임상적으로 관련된 기질인 메트포르민 단 회 100mg 용량을 단 회 400mg 용량(승인된 권장 용량인 150mg의 2.7배) 아베마시클립과의 병용 투여는 메트포르민만 투여한 경우에 비해 메트포르민 AUC₀-INF를 37% 그리고 C_{max}를 22% 증가시켰다. 아베마시클립은 메트포르민만 투여하는 경우에 비해 메트포르민의 신장 클리어런스와 신장 배설을 각각 45% 및 62% 감소시켰으며, 이오헥솔 클리어런스 및 혈청 시스타틴 C에 의해 측정된 사구체 여과율(GFR)에는 영향을 미치지 않았다.

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

In Vitro 시험

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

아베마시클립은 P-gp 및 BCRP의 기질이다. 아베마시클립 및 그 주요 활성 대사체, M2 및 M20는 간 흡수 수송체 OCT1, 유기 음이온 수송 폴리펩타이드 1B1(OATP1B1) 또는 OATP1B3의 기질이 아니다.

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

CYP 대사 경로: 아베마시클립 및 이것의 주요 활성 대사체인 M2 및 M20은 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A를 유도하지 않는다. 아베마시클립 및 이것의 주요 활성 대사체인 M2 및 M20은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 및 CYP3A4를 포함한 CYPs의 mRNA를 하향 조절한다. 이러한 하향 조절 기전과 그것의 임상적 관련성은 알려지지 않았다. 하지만 아베마시클립은 CYP3A4의 기질이며, 이 대사의 자동 억제로 인한 아베마시클립 약동학의 시간 의존적 변화는 관찰되지 않았다.

P-gp 및 BCRP 억제제: In vitro에서 아베마시클립은 P-gp 및 BCRP의 기질이다. P-gp 또는 BCRP

억제제의 아베마시클립 약동학에 대한 영향은 연구되지 않았다.

2) 비임상 독성

(1) 발암성, 돌연변이성, 수태력 손상

아베마시클립으로 발암성 시험은 실시되지 않았다.

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

수태력에 대한 아베마시클립의 영향을 평가하기 위한 시험은 실시되지 않았다. 3개월까지의 반복 투여 독성 시험에서 랫드의 경우 10mg/kg/day 이상 및 개의 경우 0.3 mg/kg/day 이상 용량에서 아베마시클립과 관련된 고환, 부고환, 전립선 및 정낭에서의 결과는 장기 중량 감소, 세뇨관 내 세포 파편, 정액 감소증, 세뇨관 확대, 위축, 및 퇴행/괴사를 포함하였다. 랫드와 개에서 이러한 용량들은 권장되는 인체 최대 용량에서 인체 노출(AUC)의 각각 약 2배 및 0.02배였다.

3) 임상시험

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

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

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

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

유효성 결과를 표 5과 그림 1에 요약하였다. PFS는 RECIST version 1.1에 따라 평가되었으며, 눈가림 된 독립적 방사선 검토에 근거한 PFS 평가는 연구자의 평가와 일관되었다.

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

표 5: MONARCH 3 의 유효성 결과(시험자 평가, Intent-to-Treat 집단)

	이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 요법	위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 요법
무진행 생존	N=328	N=165
이상반응사례를 나타낸 환자 수 (n, %)	138 (42.1)	108 (65.5)
중앙값 (개월, 95% CI)	28.2 (23.5, NR)	14.8 (11.2, 19.2)

위험비 (95% CI)	0.540 (0.418, 0.698)	
p-값	<0.0001	
측정가능한 질병이 있는 환자에서의 객관적 반응	N=267	N=132
객관적 반응율a,b (n, %)	148 (55.4)	53 (40.2)
95% CI	49.5, 61.4	31.8, 48.5

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

a완전 반응 + 부분 반응

b확인된 반응에 근거함.

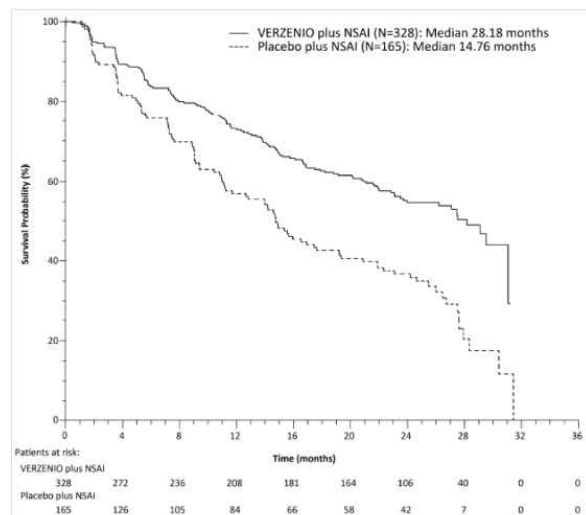


그림 1. 무진행 생존의 Kaplan-Meier 곡선: 이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 요법 대 위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 요법(MONARCH 3)

이 약과 풀베스트란트 병용 요법(MONARCH 2)

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

MONARCH 2(NCT02107703)는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받은 경험이 없는 내분비 요법 후 질병이 진행된 환자들에서 풀베스트란트와 병용한 HR-양성, HER2-음성 전이성 유방암이 있는 여성에 대한 무작위 배정, 위약 대조, 다기관 시험이었다. 무작위 배정은 질병 부위(내장, 뼈 단독 또는 기타) 및 이전의 내분비 요법(1차 또는 2차 내성)에 대한 민감성에 따라 층화되었다. 일차 내분비 요법 내성은 보조 내분비 요법 시작 후 처음 2년간 재발 또는, 전이성 유방암에 대한 일차 내분비 요법 시작 후 처음 6개월 이내의 진행 병변으로 정의되었다. 총 669명의 환자들이 무작위 배정되어 이 약 또는 위약을 1일 2회 경구 투여하고, 첫 번째 주기의 제 1일과 15일 그리고 두 번째 주기부터는 제 1일(28일 주기)에 풀베스트란트 500mg을 근육내 주사로 투여 받았다. 폐경 전/폐경 이행기 여성들이 이 시험에 등록되었고, MONARCH 2 시작 전 최소 4주간 및 시험 기간 중 생식샘자극호르몬 방출 호르몬 작용제 인 고세렐린을 최소 4주간 투여 받았다. 환자들은 진행 병변 또는 관리되지 않는 독성이 나타날 때까지 계속 치료를 받았다.

환자 연령의 중앙값은 60세였고(범위, 32-91 세), 환자의 37%는 65세보다 연령이 높았다. 대부분은

백인이었고(56%), 환자의 99%는Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 기능상태 지수 0 또는 1이었다. 환자의 20%는 신규 전이성 질병을 나타내었고, 27%는 뼈 단독 질병을 나타내었으며, 56%는 내장 질병을 나타내었다.

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

MONARCH 2 시험의 유효성 결과는 표 6과 그림 2에 요약되어 있다. 눈가림 된 독립적 방사선 검토에 근거한 PFS 중앙값 평가는 연구자의 평가와 일치하였다.

질병 부위 및 내분비 요법 내성의 환자 층화 하위군 간에 일관된 결과가 관찰되었다. PFS 1차 분석 시점에 전체 생존 자료는 충분하지 않았다(환자의 20%가 사망함).

표 6: MONARCH 2 의 유효성 결과(시험자 평가, Intent-to-Treat 집단)

	이 약과 풀베스트란트 병용요법	위약과 풀베스트란트 병용요법
무진행 생존	N=446	N=223
이상반응사례를 나타낸 환자 수 (n, %)	222 (49.8)	157 (70.4)
중앙값 (개월, 95% CI)	16.4 (14.4, 19.3)	9.3 (7.4, 12.7)
위험비 (95% CI)	0.553 (0.449,0.681)	
p-값	p<.0001	
측정 가능 한 질병이 있는 환자에서의 객관적 반응	N=318	N=164
객관적 반응율a (n, %)	153 (48.1)	35 (21.3)
95% CI	42.6, 53.6	15.1, 27.6

약어: CI = confidence interval(신뢰 구간)

a완전 반응 + 부분 반응

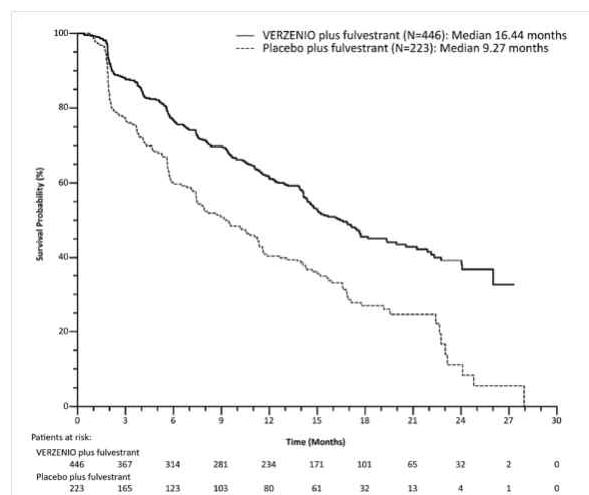


그림 2. 무진행 생존의 Kaplan-Meier 곡선: 이 약과 풀베스트란트 병용 요법 대 위약과 풀베스트란트 병용 요법(MONARCH 2)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

- 아베마시클립, 수253-10-ND, Eli Lilly Kinsale Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, P17 NY71, Ireland

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2019.05.01. ~ 2025.04.30.(6년)
- (위해성 관리계획) 의약품의 품목허가 신고 심사 규정 제7조의2 제1항 제1호
<붙임 2 참조>
- (기타) ‘호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로 아로마타제 억제제와 병용’에 대한 치료적확증 임상시험(MONARCH 3)의 최종 생존기간(OS) 분석을 포함한 임상시험보고서의 중간 결과 보고서를 2023.2.28. 까지 제출할 것.
 - 최종 결과보고서 제출 가능일자를 동 중간 결과 보고서 제출 시 제시하고, 해당일자까지 그 자료를 제출할 것.
 - 동 결과에 따라 허가사항이 변경될 수 있음.

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당사항 없음

1.7 사전검토

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.05.24				

보완요청 일자		2018.07.30	2018.07.30	2018.08.20.	
보완접수 일자		2019.02.28	2019.02.28	2019.02.28	
최종처리 일자	2019.05.01.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2017-77호, 2017.9.29.) 별표1. I. 신약 중
1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																	
		1	2														3				4				5				6		7	8	비 고		
			가							나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가	나	다				라	가
제출자료		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○		
제출여부		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	△	×	△	○	○	○	○	○	○	○	○	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

- 가. 단회투여독성시험자료
- 나. 반복투여독성시험자료
- 다. 유전독성시험자료
- 라. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

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

6. 임상시험성적에 관한 자료

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 비임상시험 검토 시, 반복(설치류 3개월, 비설치류 3개월), 유전, 생식(Seg, II), 기타(광독성) 독성시험자료를 제출하였음
- 제28조2항에 따라 면제(미국, 유럽, 일본)
- 본 안임상시험 검토결과, ‘호르몬 수용체 (HR)-양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 사용’ 및 ‘내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료를 위해 풀베스트란트와의 병용 사용’으로 이 약을 투여하였을 때, 위약 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가

방법 등에 대한 타당성이 인정됨

- 1차 요법제로 사용했을 때(AI 병용) OS에 대한 최종결과보고서 제출이 요구됨(조건 부관)

- 안전성 측면에서 3, 4등급의 설사 및 호중구감소증이 발생하였으며 이에 대한 용량조절기준, 위해성 저감조치를 설정하였음
- 호중구감소증의 경우, 동일계열 약물에서 기보고된 이상반응으로 제시된 용량조절기준 및 초기 모니터링으로 관리가능할 것으로 예상됨
- 용량조절 항에서 강력한 CYP 억제제와의 병용 시 투여 감량 관련하여 신청한 용법용량은 타당함(임상심사위원 김유경)
- 가교자료에서, 한국인, 전체 환자군에 대한 유효성, 안전성 비교 시 한국인, 아시아인, 전체 환자군에 대한 유효성, 안전성 비교 시 한국인, 아시아인, 전체 환자군에 대한 유효성, 안전성 비교 시 가교자료에서 한국인에 대하여 3등급 이상의 백혈구 감소증 독성의 증가가 있었고, Monarch 2에서 투약 중단이후 1개월 이내 발생한 전체 사망 3건 중 2건이 한국인으로 보고되어 이들 사망의 백혈구 감소증과의 관련 및 사망원인 분석을 하였으나 아베마시클립과 상관관계는 없는 것으로 판단됨(임상심사위원 검토 의견)

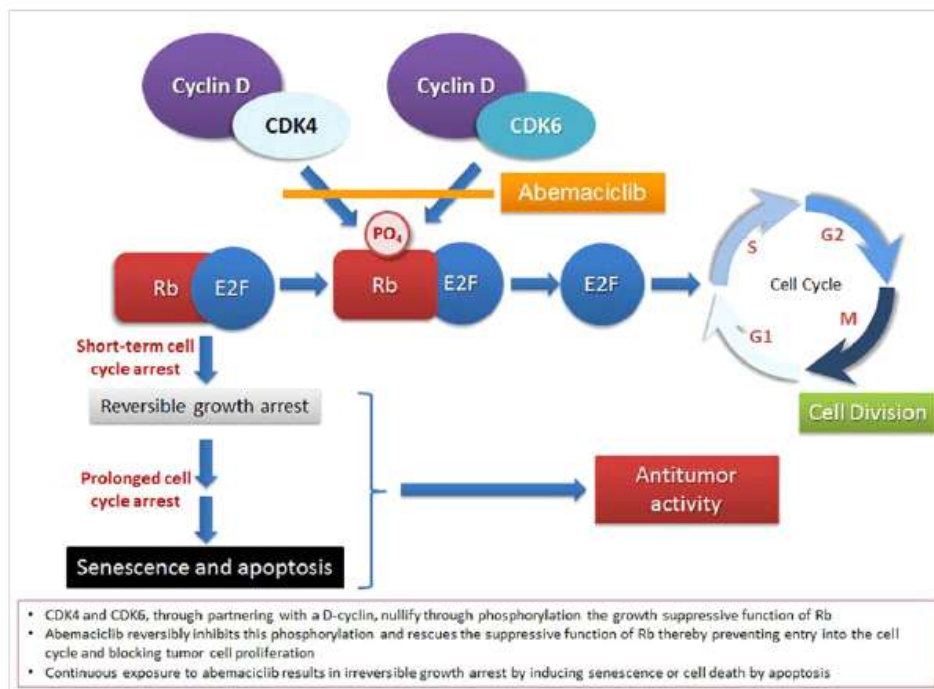
[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전: CDK 4/6 억제제



1.2. 기원 및 개발경위

- 국내의 개발현황에 관한 자료: 미국허가 (2017.09.28.)

허가 국가	허가 제품 군	허가 승인 일	출시 여부
미국	1. Verzenio(Abemaciclib) 50mg/tablet 2. Verzenio(Abemaciclib) 100mg/tablet 3. Verzenio(Abemaciclib) 150mg/tablet 4. Verzenio(Abemaciclib) 200mg/tablet	2017년 9월 28일 최초 허가 2018년 2월 26일 Monarch 3 적응증 에 대한 승인	출시 됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- HR+ 초기 유방암에 대한 현재 치료 패러다임에도 불구하고, 환자의 약 30%가 질병의 재발을 나타낸다 (Reinert and Barrios 2015). 환자가 보조 요법을 마친 후 질병이 없는 기간(DFI)의 연장 후 재발하였거나, 그들의 최초 유방암 소견이 초기 병기가 아니라 전이 상태인 경우(denovo disease), 이 질병은 더 이상 완치 목적의 요법으로 치료되지 않으며, 일반적으로 전체 생존이 평균 2-3년으로 제한되는 치명적인 질병이 된다. 환자들은 그들의 진행성 질병의 최초 치료로 내분비 요법을 받는 경우가 많다. 내분비 요법은 유방암에 대한 에스트로겐의 자극 활성을 막는다. 이러한 치료는 에스트로겐 농도를 감소시키거나 (즉, aromatase 억제제[AI]), 이것의 핵 수용체에 대한 에스트로겐 결합을 막음으로써 (즉, SERM/SERD) 이를 치료할 수 있다. European School of Oncology-European Society of Medical Oncology (ESO-ESMO) 3rd International Consensus Guidelines for Advanced 유방암 (ABC3)는 내분비 내성의 문제 또는 증거가 있거나 신속한 반응이 요구되지 않는 한, 내장 질환의 존재 하에서도 내분비 요법이 HR+ 질병에 대한 선호되는 선택이라고 규정한다. AI가 고려되는 tamoxifen 내성이 입증된 경우가 아니라면, 폐경 전 여성에서, 전형적으로 tamoxifen의 내분비 요법과 함께 난소 억제/절제를 실시하는 것이 표준이 된다. 폐경 후 여성에서는 AI 요법이 HR+ 질병에 대한 최초 치료로서의 기준이 된다. 또한 1차 조건에서 fulvestrant가 연구되었으며, anastrozole 에 비해 PFS의 개선을 나타내었다(Robertson et al. 2016). 마지막으로, CDK4 및 CDK6 억제제는 최근에 HR+ (HER2-) 전이성 질병에 대하여 AIs와 병용하는 최초 내분비 기반 요법으로 떠올랐으며, 지난 30년간 가장 유의한 치료적 진보를 나타낸다.

최초 내분비 요법에서 환자의 질병이 진행하였거나, 환자가 계속해서 보조 내분비 요법을 받고 있는 동안 또는 보조 내분비 요법을 마친 후 얼마 지나지 않아서 재발한 경우, 이들의 질병은 내분비 요법에 내성인 것으로 분류된다 (Cardoso et al. 2014). 환자들은 다양한 내분비 요법으로 치료를 받으며, 내성이 발생함에 따라 치료의 이익은 점차적으로 감소하게 된다: letrozole의 최초 치료시 객관적 반응률(ORR)은 32%이며, 내분비 내성 조건에서 fulvestrant의 ORR은 14%이며, AI 불응성 조건에서 exemestane의 ORR은 1.7%이다. 내분비 기반 요법은 더 이상 치료의 이익이 없을 때까지 계속될 것이다. 제 3상 시험에서(BOLERO-2), FDA 의학 검토는 everolimus + exemestane를 투여한 여성의 대부분이 내장 질환의 존재를 나타내었고, 마지막 내분비 요법에서 크지 않은 임상적 활성에도 불구하고 첫 번째 시험 후 치료로 또 다른 내분비 요법을 받았다고 명시하였다. 이는 가능한 한 세포 독성 항암화학요법의 처방을 연기하고자 하는 바람을 시사한다. 내분비 요법에 대한 내성의 극복 및 항암화학요법의 연기는 이러한 임상 조건의 환자들에서 중요한 요구이다. CDK 4 및 CDK 6은 환자들이 최초 내분비 요법 후 질병 진행을 나타낼 때 내분비 요법의 유효성을 개선시킬 수 있음을 보여주었다. 이 환자들이 사용하는 추가 선택은 AI와 병용하는 tamoxifen, fulvestrant, megestrol acetate, 및 everolimus를 포함하며 이에 한정되지 않는다 (Cardoso et al. 2017).

다양한 내분비 기반 요법 중 진행한 후의 환자에 대한 상황은 매우 힘들어진다. 이 질병은 불응성으로 불리며

(즉, 종양이 3개의 내분비 요법 후 반응하지 않거나, 증상이 있는 내장 질환이 있는 경우[NCCN 2016]), 이 시기는 내분비 요법이 더 이상 적절한 치료 선택이 되지 못한다. 이후 단일 성분 세포 독성 항암화학요법의 후속 사용이 치료의 표준이 된다. 의학적 금기 또는 환자의 문제가 없는 조건에서, anthracycline- 또는 taxane-기반 요법들을 보조 치료로 받은 적이 없고, 항암화학요법이 적절한 환자에 대하여 이러한 요법들을 가능하면 단일 성분으로서 HER2-mBC에 대한 1차 항암화학 요법으로 사용하는 것이 일반적으로 고려된다. Anthracycline 및 taxane의 치료 경험이 있는(보조 요법 또는 전이 조건), 병용 항암화학요법이 필요하지 않은 환자들에서, 단일 성분 capecitabine, vinorelbine, 또는 eribulin이 선호되는 선택이 된다. 추가 선택으로는 gemcitabine, platinum 제제, taxanes, 및 liposomal anthracyclines이 있다 (Cardoso et al. 2017). 환자가 세포 독성 항암화학요법을 계속할 수 있는 경우, 완화를 위해 승인되지 않은 단일 성분들이 도입될 수 있다. 전이성 조건에서 실시한 1-2개의 세포독성 항암화학요법에서 진행을 나타낸 후 기대 여명은 약 12-15개월이다 (O'Shaughnessy et al. 2002; Cortes et al. 2011; Krop et al. 2014; Kaufman et al. 2015).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 설사, 골수억제(호중구감소증), 간독성, 감염

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 수행 중인 주요 임상시험 목록(유방암)

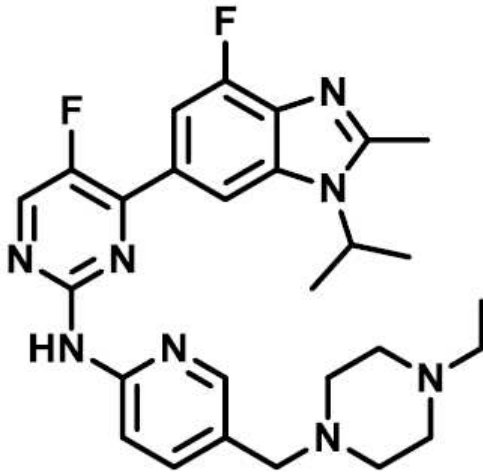
임상시험계획서 No.	Title	Phase	IND 승인 일련 번호
I3Y-MC-JPBL (I3Y-MC-JPBL(d)_20160426)	호르몬수용체양성, HER2 음성국소진행성 또는 전이성유방암이 있는 여성에 대한 풀베스트란트 ± CDK4/6 억제제 아베마시클립의 무작위배정, 이중 눈가림, 위약대조, 제3상 임상시험	3	201400326 (2014.04.01.)
I3Y-MC-JPBM (I3Y-MC-JPBM(b)_ver.16Dec2016)	호르몬 수용체 양성, HER2 음성 국소지역 재발성 또는 전이성 유방암이 있고 이 질병 조건에 대한 이전 전신 요법의 경험이 없이 폐경후 여성에서 비스테로이드성 아로마타제 억제제 (Anastrozole 또는 Letrozole) 및 CKDK4/6 억제제 LY2835219 또는 위약의 무작위 배경, 이중 눈가림, 위약 대조, 제3상 임상시험	3	201400595 (2014.11.25.)
I3Y-MC-JPBZ (I3Y-MC-JPBZ(b)_23 May2016)	국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 여성에서 풀베스트란트를 병용하거나 병용하지 않는 아베마시클립+트라스투주맙의 유효성을 의사가 선택한 표준치료화학요법+트라스투주맙과 비교하는 제2상, 무작위배정, 다기관, 3개군, 공개시험	2	201600086 (2016.09.08.)
I3Y-MC-JPCF (I3Y-MC-JPCFV_10 Mar 2017 (동의서 V1_20170418))	고위험, 림프절 양성, 초기 병기, 호르몬 수용체 양성, 인간 표피 성장인자 수용체 2 음성, 유방암 환자에 대하여 표준 보조 내분비 요법과 병용한 아베마시클립 치료를 표준 보조 내분비 요법만 실시한 경우와 비교하는 무작위 배정, 공개, 제 3상 시험	3	201700355 (2017.12.15.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 아베마시클립
- 일반명 : abemaciclib
- 분자식 : $C_{27}H_{32}F_2N_8$ (mw 506.59)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH ☐ 비선광도 ☐ 굴절률 ☐ 융점 ☐ 기타)
순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☐ 기타)		
■ 건조감량/강열감량/수분	■ 강열잔분/회분/산불용성회분	
☐ 특수시험	■ 기타시험(미생물한도, 입자도)	■ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다		

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상	■ 확인시험	시정치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타)
순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분		
☐ 특수시험	☐ 기타시험	■ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액
*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.		
제제시험		
■ 봉해/용출시험	■ 질량(용량)편차/제제균일성시험	☐ 입도시험/입자도시험
☐ 금속성이물시험	☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험	
☐ 무균시험	☐ 미생물한도시험	☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험

☐ 알코올수시험 ☐ 엔도톡신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항: 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료, 5. 약리작용에 관한 자료

- 제28조2항에 따라 면제(미국, 유럽, 일본)

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가당시 자료제출증명서(미국)를 제출함

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 17건, 1상 11건, 2상 4건, 3상 2건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 JPBM, JPBL, JPN임

6.3. 생물약제학시험

- 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험
 - 지금까지 임상 프로그램에서의 투여는 50mg 함량으로 공급되는 C3 캡슐 제형의 배수를 이용하여 수행되었다. 이를 사용한 시험은 절대 생체 이용률 시험(I3Y-MC-JPBS [JPBS]), 및 등록을 위한 시험 I3Y-MC-JPBN (MONARCH 1), I3Y-MC-JPBL (MONARCH 2), 및 I3Y-MC-JPBM (MONARCH 3)을 포함한다.
 - 정제 제형(T1 정제 제형; 제안된 시판 제형)은 제형의 크기뿐 아니라 환자가 투여해야 할 투여 단위의 수를 줄이기 위해 개발되었다. T1 정제 제형은 35.71% 원료의약품 농도를 포함하며, 비례적으로 유사한 제형을 이용하여 다양한 정제 중량 및 크기로 50-mg, 100-mg, 150-mg, 및 200-mg 함량을 제공한다. T1 정제 제형(50-mg 및 150-mg 함량)과 C3 캡슐 제형 (50-mg 함량)을 비교한 생물학적 동등성 시험이 실시되었다 (시험 I3Y-MC-JPCC [JPCC]). 생물학적 동등성 시험에 사용된 정제 배치는 최소 100,000 단위였으며, 계획된 상업적 크기의 1/10 이상이었다. 또한, 생물학적 동등성 시험 배치를 제조하기 위해 사용된 T1 정제 제형 및 공정은 정제 1차 안정성 배치 및 계획된 상업 제형 및 공정을 제조하는데 사용된 것과 동일하다.

시험 번호	디자인	시험 대상 자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과																																																																																																																																																		
J P C C	3 파트, 다기관, 제 1 상, 공개, 무작위 배정, 다시기, 교차 시험	건강한 성인, 89명	150 mg의 abemaciclib을 정제 제형 (T1, 1 × 150 mg 용량), (T1, 3 × 50 mg 용량) 및 캡슐 제형 (C3, 3 × 50 mg 용량)으로 단회 경구 투여	C _{max} AUC	정제와 캡슐 제형은 생물학적으로 동등함 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter (units)</th><th>Treatment</th><th>N</th><th>Geometric LS Mean</th><th>Ratio of Geometric LS Means</th><th>90% CI</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Abemaciclib</td></tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{0-12hr} (ng hr/mL)</td><td>C3 (3 × 50-mg strength)</td><td>76</td><td>3026</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T1 (1 × 150-mg strength)</td><td>76</td><td>3071</td><td>1.01</td><td>(0.975, 1.06)</td></tr> <tr> <td>T1 (3 × 50-mg strength)</td><td>76</td><td>3092</td><td>1.02</td><td>(0.981, 1.06)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{0-∞} (ng hr/mL)</td><td>C3 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>3123</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T1 (1 × 150-mg strength)</td><td>77</td><td>3170</td><td>1.02</td><td>(0.976, 1.06)</td></tr> <tr> <td>T1 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>3180</td><td>1.02</td><td>(0.979, 1.06)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">C_{max} (ng/mL)</td><td>C3 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>97.2</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T1 (1 × 150-mg strength)</td><td>77</td><td>97.2</td><td>1.00</td><td>(0.951, 1.05)</td></tr> <tr> <td>T1 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>100.0</td><td>1.03</td><td>(0.979, 1.08)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">t_{max} (hr)</td><td>C3 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>8.00^a</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T1 (1 × 150-mg strength)</td><td>77</td><td>8.00^a</td><td>0^b</td><td>(0, 0)</td></tr> <tr> <td>T1 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>8.00^a</td><td>0^b</td><td>(0, 0)</td></tr> <tr> <td colspan="6">Total Active Species</td></tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{0-12hr} (nM hr)</td><td>C3 (3 × 50-mg strength)</td><td>73</td><td>13735</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T1 (1 × 150-mg strength)</td><td>73</td><td>13730</td><td>1.00</td><td>(0.967, 1.03)</td></tr> <tr> <td>T1 (3 × 50-mg strength)</td><td>73</td><td>14059</td><td>1.02</td><td>(0.990, 1.06)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">AUC_{0-∞} (nM hr)</td><td>C3 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>13998</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T1 (1 × 150-mg strength)</td><td>77</td><td>14025</td><td>1.00</td><td>(0.971, 1.03)</td></tr> <tr> <td>T1 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>14286</td><td>1.02</td><td>(0.989, 1.05)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">C_{max} (nM)</td><td>C3 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>338</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T1 (1 × 150-mg strength)</td><td>77</td><td>334</td><td>0.99</td><td>(0.943, 1.04)</td></tr> <tr> <td>T1 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>347</td><td>1.03</td><td>(0.981, 1.08)</td></tr> <tr> <td rowspan="3">t_{max} (hr)</td><td>C3 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>8.00^a</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T1 (1 × 150-mg strength)</td><td>77</td><td>8.00^a</td><td>0^b</td><td>(0, 0.0167)</td></tr> <tr> <td>T1 (3 × 50-mg strength)</td><td>77</td><td>8.00^a</td><td>0^b</td><td>(0, 0)</td></tr> </tbody> </table> Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC_{0-12hr} = area under the plasma concentration time curve from time 0 to last quantifiable plasma concentration; C3 = capsule formulation, 50-mg strength (reference treatment); CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; T1 = tablet formulation (150-mg strength and 50-mg strength; test treatments); t_{max} = time of maximum observed drug concentration. Model: Log(PK) = Period + Sequence + Treatment + Subject (Sequence*Site) + Random Error. t_{max} was analyzed using the SAS procedure PROC UNIVARIATE. ^a Medians. ^b Median of differences (Test – Reference).	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means	90% CI	Abemaciclib						AUC _{0-12hr} (ng hr/mL)	C3 (3 × 50-mg strength)	76	3026			T1 (1 × 150-mg strength)	76	3071	1.01	(0.975, 1.06)	T1 (3 × 50-mg strength)	76	3092	1.02	(0.981, 1.06)	AUC _{0-∞} (ng hr/mL)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	3123			T1 (1 × 150-mg strength)	77	3170	1.02	(0.976, 1.06)	T1 (3 × 50-mg strength)	77	3180	1.02	(0.979, 1.06)	C _{max} (ng/mL)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	97.2			T1 (1 × 150-mg strength)	77	97.2	1.00	(0.951, 1.05)	T1 (3 × 50-mg strength)	77	100.0	1.03	(0.979, 1.08)	t _{max} (hr)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	8.00 ^a			T1 (1 × 150-mg strength)	77	8.00 ^a	0 ^b	(0, 0)	T1 (3 × 50-mg strength)	77	8.00 ^a	0 ^b	(0, 0)	Total Active Species						AUC _{0-12hr} (nM hr)	C3 (3 × 50-mg strength)	73	13735			T1 (1 × 150-mg strength)	73	13730	1.00	(0.967, 1.03)	T1 (3 × 50-mg strength)	73	14059	1.02	(0.990, 1.06)	AUC _{0-∞} (nM hr)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	13998			T1 (1 × 150-mg strength)	77	14025	1.00	(0.971, 1.03)	T1 (3 × 50-mg strength)	77	14286	1.02	(0.989, 1.05)	C _{max} (nM)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	338			T1 (1 × 150-mg strength)	77	334	0.99	(0.943, 1.04)	T1 (3 × 50-mg strength)	77	347	1.03	(0.981, 1.08)	t _{max} (hr)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	8.00 ^a			T1 (1 × 150-mg strength)	77	8.00 ^a	0 ^b	(0, 0.0167)	T1 (3 × 50-mg strength)	77	8.00 ^a	0 ^b	(0, 0)
Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means	90% CI																																																																																																																																																		
Abemaciclib																																																																																																																																																							
AUC _{0-12hr} (ng hr/mL)	C3 (3 × 50-mg strength)	76	3026																																																																																																																																																				
	T1 (1 × 150-mg strength)	76	3071	1.01	(0.975, 1.06)																																																																																																																																																		
	T1 (3 × 50-mg strength)	76	3092	1.02	(0.981, 1.06)																																																																																																																																																		
AUC _{0-∞} (ng hr/mL)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	3123																																																																																																																																																				
	T1 (1 × 150-mg strength)	77	3170	1.02	(0.976, 1.06)																																																																																																																																																		
	T1 (3 × 50-mg strength)	77	3180	1.02	(0.979, 1.06)																																																																																																																																																		
C _{max} (ng/mL)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	97.2																																																																																																																																																				
	T1 (1 × 150-mg strength)	77	97.2	1.00	(0.951, 1.05)																																																																																																																																																		
	T1 (3 × 50-mg strength)	77	100.0	1.03	(0.979, 1.08)																																																																																																																																																		
t _{max} (hr)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	8.00 ^a																																																																																																																																																				
	T1 (1 × 150-mg strength)	77	8.00 ^a	0 ^b	(0, 0)																																																																																																																																																		
	T1 (3 × 50-mg strength)	77	8.00 ^a	0 ^b	(0, 0)																																																																																																																																																		
Total Active Species																																																																																																																																																							
AUC _{0-12hr} (nM hr)	C3 (3 × 50-mg strength)	73	13735																																																																																																																																																				
	T1 (1 × 150-mg strength)	73	13730	1.00	(0.967, 1.03)																																																																																																																																																		
	T1 (3 × 50-mg strength)	73	14059	1.02	(0.990, 1.06)																																																																																																																																																		
AUC _{0-∞} (nM hr)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	13998																																																																																																																																																				
	T1 (1 × 150-mg strength)	77	14025	1.00	(0.971, 1.03)																																																																																																																																																		
	T1 (3 × 50-mg strength)	77	14286	1.02	(0.989, 1.05)																																																																																																																																																		
C _{max} (nM)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	338																																																																																																																																																				
	T1 (1 × 150-mg strength)	77	334	0.99	(0.943, 1.04)																																																																																																																																																		
	T1 (3 × 50-mg strength)	77	347	1.03	(0.981, 1.08)																																																																																																																																																		
t _{max} (hr)	C3 (3 × 50-mg strength)	77	8.00 ^a																																																																																																																																																				
	T1 (1 × 150-mg strength)	77	8.00 ^a	0 ^b	(0, 0.0167)																																																																																																																																																		
	T1 (3 × 50-mg strength)	77	8.00 ^a	0 ^b	(0, 0)																																																																																																																																																		

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

<용법용량>
이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.

시험	디자인	시험	투여방법, 기간	평가	시험결과
----	-----	----	----------	----	------

번호		대상자		변수																																											
J P B U	공개, 무작위, 2시기, 교차 시험	건강한 성인, 30명	200 mg 용량 (C3 캡슐 제형, 100 mg 용량), 1회 투여	Cmax AUC	abemaciclib의 AUC_{0-∞} 및 Cmax에 대해 각각 통계적으로 유의한 27% 및 35% 증가가 관찰됨 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter (units)</th><th>Treatment</th><th>N</th><th>Geometric LS Mean</th><th>Ratio of Geometric LS Means</th><th>90% CI</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">AUC_{0-∞} (ng·hr/mL)</td><td>Fasted</td><td>27</td><td>3905</td><td rowspan="2">1.27</td><td rowspan="2">(1.18, 1.36)</td></tr> <tr> <td>Fed</td><td>29</td><td>4941</td></tr> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td><td>Fasted</td><td>28</td><td>116</td><td rowspan="2">1.35</td><td rowspan="2">(1.25, 1.46)</td></tr> <tr> <td>Fed</td><td>29</td><td>157</td></tr> <tr> <td rowspan="2">t_{max} (hr)</td><td>Fasted</td><td>27</td><td>8.0 (6.00-12.00)^a</td><td rowspan="2">0.00b*</td><td rowspan="2">(0.00, 2.00)</td></tr> <tr> <td>Fed</td><td>27</td><td>8.0 (6.00-12.00)^a</td></tr> </tbody> </table> Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration. Model: Log(PK) = Sequence + Period + Treatment + Subject + Random error, where Subject was fitted as a random effect. Note: t_{max} was analyzed using Wilcoxon signed rank test. ^a Median (range). ^b Median difference. * p<.05. 암 환자에서 abemaciclib PK의 높은 개인 간 변동성 (200 mg 단회 투여 후 77% 및 59%, 각각 Cmax 및 AUC_{0-∞}에 대해; PopPK 분석)을 고려할 때 건강한 시험대상자를 대상으로 한 이번 시험에서 고지방 고열량 식사 후 abemaciclib의 노출이 약 30% 증가한 것은 임상적 유의성이 있는 것으로 판단되지 않음	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means	90% CI	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Fasted	27	3905	1.27	(1.18, 1.36)	Fed	29	4941	C _{max} (ng/mL)	Fasted	28	116	1.35	(1.25, 1.46)	Fed	29	157	t _{max} (hr)	Fasted	27	8.0 (6.00-12.00) ^a	0.00b*	(0.00, 2.00)	Fed	27	8.0 (6.00-12.00) ^a									
Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means	90% CI																																										
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Fasted	27	3905	1.27	(1.18, 1.36)																																										
	Fed	29	4941																																												
C _{max} (ng/mL)	Fasted	28	116	1.35	(1.25, 1.46)																																										
	Fed	29	157																																												
t _{max} (hr)	Fasted	27	8.0 (6.00-12.00) ^a	0.00b*	(0.00, 2.00)																																										
	Fed	27	8.0 (6.00-12.00) ^a																																												
J P C C	3파트, 다기관, 제1상, 공개, 무작위 배정, 다시기, 교차 시험	건강한 성인, 89명	150 mg의 abemaciclib을 정제 제형 (T1, 1 × 150 mg 용량), (T1, 3 × 50 mg 용량) 및 캡슐 제형 (C3, 3 × 50 mg 용량)으로 단회 경구 투여	Cmax AUC	고지방 고열량 식사 후 투여한 시험대상자는 abemaciclib 노출이 증가하여 abemaciclib AUC_{0-∞} 및 Cmax가 각각 13 % 및 29% 증가했다. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter (units)</th><th>Treatment</th><th>N</th><th>Geometric LS Mean</th><th>Ratio of Geometric LS Means</th><th>90% CI</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">AUC_{0-12hr} (ng·hr/mL)</td><td>Fasted (Reference)</td><td>23</td><td>3612</td><td rowspan="2">1.13</td><td rowspan="2">(1.05, 1.22)</td></tr> <tr> <td>Fed</td><td>23</td><td>4086</td></tr> <tr> <td rowspan="2">AUC_{0-∞} (ng·hr/mL)</td><td>Fasted (Reference)</td><td>23</td><td>3684</td><td rowspan="2">1.13</td><td rowspan="2">(1.05, 1.21)</td></tr> <tr> <td>Fed</td><td>23</td><td>4157</td></tr> <tr> <td rowspan="2">C_{max} (ng/mL)</td><td>Fasted (Reference)</td><td>23</td><td>100</td><td rowspan="2">1.29</td><td rowspan="2">(1.20, 1.40)</td></tr> <tr> <td>Fed</td><td>23</td><td>130</td></tr> <tr> <td rowspan="2">t_{max} (hr)</td><td>Fasted (Reference)</td><td>23</td><td>8.00^a</td><td rowspan="2">0^b</td><td rowspan="2">(-2.00, 0)</td></tr> <tr> <td>Fed</td><td>23</td><td>8.00^a</td></tr> </tbody> </table> Abbreviations: AUC_{0-∞} = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC_{0-12hr} = area under the plasma concentration time curve from time 0 to last quantifiable plasma concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration. Model: Log(PK) = Period + Sequence + Treatment + Subject (Sequence) + Random Error. t_{max} was analyzed using SAS procedure PROC UNIVARIATE. ^a Median. ^b Median of differences (test – reference).	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means	90% CI	AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	Fasted (Reference)	23	3612	1.13	(1.05, 1.22)	Fed	23	4086	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Fasted (Reference)	23	3684	1.13	(1.05, 1.21)	Fed	23	4157	C _{max} (ng/mL)	Fasted (Reference)	23	100	1.29	(1.20, 1.40)	Fed	23	130	t _{max} (hr)	Fasted (Reference)	23	8.00 ^a	0 ^b	(-2.00, 0)	Fed	23	8.00 ^a
Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means	90% CI																																										
AUC _{0-12hr} (ng·hr/mL)	Fasted (Reference)	23	3612	1.13	(1.05, 1.22)																																										
	Fed	23	4086																																												
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Fasted (Reference)	23	3684	1.13	(1.05, 1.21)																																										
	Fed	23	4157																																												
C _{max} (ng/mL)	Fasted (Reference)	23	100	1.29	(1.20, 1.40)																																										
	Fed	23	130																																												
t _{max} (hr)	Fasted (Reference)	23	8.00 ^a	0 ^b	(-2.00, 0)																																										
	Fed	23	8.00 ^a																																												

6.4. 임상약리시험

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

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
JPBA	1상 용량 증량/코호트 확장	표준요법이 없는 진행성 고형암 환자 용량-증가 기간(파트 A): 50 mg Q24H에 4명, 100 mg Q24H에 3명, 150 mg Q24H에 3명, 225 mg Q24H에 3명, 75 mg Q12H에 3명, 100 mg Q12H에 4명, 150 mg Q12H에 3명, 200 mg Q12H에 7명, 275 mg Q12H에 3명, 총33명 6개의 중앙 특이 연장 단계: 150 mg 또는 200 mg Q12H, 192명		MTD Cmax AUC	- LY2835219 275 mg Q12H를 투여한 3명 중 2명이 Grade 3 피로의 DLTs를 나타내었고, 따라서, MTD를 초과하였다. 시험 계획서에 명시된 바에 따라, 이 코호트에 대한 등록은 중단되었고, 추가 용량 증가는 실시되지 않았다. 그 다음으로 낮은 용량 수준인 200 mg Q12H에서, 7명 중 1명만 DLT (Grade 3 피로)를 나타내었다. 따라서, 1일 2회 용법에 대한 MTD는 200 mg Q12H로 확립되었다 50 mg ~ 275 mg 용량 범위 단회 투여 후 abemaciclib의 혈장 내 시간 경과에 따른 추이는 느린 흡수를 특징으로 했으며 tmax 중앙값은 투여 후 4 시간 ~ 6 시간, 200 mg abemaciclib 단회 투여 후 기하 평균 반감기 (t1/2)는 약 21 시간이었다. 약동학적 변동성의 특징으로서 CV 값이 37% ~ 86%, 및 43% ~ 90% 범위였다. 150 mg 및 200 mg 단회 경구 투여 후 도달된 노출 범위가 상당 부분 겹쳐 흡수에 제한 가능성이 있음을 시사했다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과																																																																																																																											
					- abemaciclib 50 mg ~ 275 mg 단회 투여 후 시간 경과에 따른 혈장 M2 변화는 모약물과 비슷한 tmax를 특징으로 한다. 가장 풍부한 순환 대사체인 M20은 tmax 중앙값이 더 길어 150 mg 및 200 mg 용량에서 약 10시간 시점에 도달되었다. 두 활성 대사체의 t1/2 은 abemaciclib보다 길었으며 200 mg 용량에서 M2 및 M20에 대한 평균 수치는 각각 36 시간 및 32 시간 정도였다. - 확장 코호트의 유효성 결과 <table><thead><tr><th rowspan="2">Cohort</th><th colspan="3">Best Overall Response</th><th rowspan="2">Duration of Overall Response^a</th><th rowspan="2">Median PFS</th></tr><tr><th>Response Rate</th><th>DCR</th><th>CBR^b</th></tr></thead><tbody><tr><td>NSCLC (Part B; N = 68)</td><td>2.9%</td><td>48.5%</td><td>—</td><td>7.5 and 7.4 months (2 pts)</td><td>2.0 months</td></tr><tr><td>KRAS mutant (N = 29)</td><td>3.4%</td><td>55.2%</td><td>—</td><td>7.4 months (1 pt)</td><td>2.8 months</td></tr><tr><td>KRAS wild type (N = 33)</td><td>3.0%</td><td>39.4%</td><td>—</td><td>7.5 months (1 pt)</td><td>1.9 months</td></tr><tr><td>EGFR mutant (N = 6)</td><td>0%</td><td>50.0%</td><td>—</td><td>—</td><td>2.4 months</td></tr><tr><td>EGFR wild type (N = 55)</td><td>3.6%</td><td>45.5%</td><td>—</td><td>7.5 and 7.4 months (2 pts)</td><td>2.0 months</td></tr><tr><td>LY2835219 dose 150 mg Q12H (N = 26)</td><td>3.8%</td><td>42.3%</td><td>—</td><td>7.5 months (1 pt)</td><td>2.0 months</td></tr><tr><td>LY2835219 dose 200 mg Q12H (N = 42)</td><td>2.4%</td><td>52.4%</td><td>—</td><td>7.4 months (1 pt)</td><td>2.6 months</td></tr><tr><td>GBM (Part C; N = 17)^c</td><td>0%</td><td>17.6%</td><td>—</td><td>—</td><td>1.1 months</td></tr><tr><td>Breast cancer (Part D; N = 47)^d</td><td>33.4%</td><td>70.3%</td><td>48.9%</td><td>13.4 months</td><td>5.8 months</td></tr><tr><td>HR+ (N = 36)</td><td>30.6%</td><td>80.6%</td><td>61.1%</td><td>13.4 months</td><td>8.8 months</td></tr><tr><td>HR+, HER2+ (N = 11)</td><td>36.4%</td><td>100%</td><td>54.5%</td><td>4.60, 9.95, 9.23, and 5.32 months (4 pts)</td><td>7.2 months</td></tr><tr><td>HR+, HER2- (N = 25)</td><td>28.0%</td><td>72.0%</td><td>64.0%</td><td>13.4 months</td><td>8.8 months</td></tr><tr><td>LY2835219 dose 150 mg Q12H (N = 25)</td><td>28.0%</td><td>68.0%</td><td>56.0%</td><td>Not reached</td><td>8.8 months</td></tr><tr><td>LY2835219 dose 200 mg Q12H (N = 22)</td><td>18.2%</td><td>72.7%</td><td>40.9%</td><td>10.05, 3.68, 5.32, and 13.37 months (4 pts)</td><td>4.1 months</td></tr><tr><td>Melanoma (Part E; N = 26)</td><td>3.8%</td><td>26.9%</td><td>—</td><td>5.5 months (1 pt)</td><td>2.0 months</td></tr><tr><td>BRAF mutant (N = 3)</td><td>0%</td><td>0%</td><td>—</td><td>—</td><td>2.0 months</td></tr><tr><td>BRAF wild type (N = 19)</td><td>5.3%</td><td>36.8%</td><td>—</td><td>5.5 months (1 pt)</td><td>2.0 months</td></tr><tr><td>Colorectal cancer (Part F; N = 15)</td><td>0%</td><td>13.3%</td><td>—</td><td>—</td><td>1.9 months</td></tr><tr><td>HR+ Breast cancer (Part G; N = 19)</td><td>21.1%</td><td>78.9%</td><td>63.2%</td><td>1.91, 5.13, 3.94, and 1.87 months (4 pts)</td><td>8.8 months</td></tr></tbody></table> Abbreviations: CBR = clinical benefit rate; DCR = disease control rate; EGFR = epidermal growth factor receptor; GBM = glioblastoma multiforme; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR+ = hormone receptor positive; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival; pt = patient; PR = partial response; Q12H = every 12 hours; SD = stable disease. ^a Median duration of response is reported if ≥ 5 patients had a response in each category. If less than 5 patients had a response, individual values are presented. ^b CBR (percentage of patients with a PR or SD ≥ 24 weeks) is reported for the breast cancer cohorts (Part D and Part G) only. ^c Notably, 1 patient who received 19 cycles of treatment and 1 patient who received 24 cycles of treatment remained on treatment with SD at data cutoff. ^d Patients progressing on an endocrine therapy prior to study entry were allowed to continue that specific endocrine therapy upon which progression had occurred with the addition of LY2835219. Ten of the 47 patients in Part D continued an endocrine therapy upon which progression had occurred including letrozole (3 patients), fulvestrant (2 patients), tamoxifen (2 patients), exemestane (2 patients), and anastrozole (1 patient). Four of these ten patients had a best response of PR (40%) and 6 had a best response of SD (60%).	Cohort	Best Overall Response			Duration of Overall Response ^a	Median PFS	Response Rate	DCR	CBR ^b	NSCLC (Part B; N = 68)	2.9%	48.5%	—	7.5 and 7.4 months (2 pts)	2.0 months	KRAS mutant (N = 29)	3.4%	55.2%	—	7.4 months (1 pt)	2.8 months	KRAS wild type (N = 33)	3.0%	39.4%	—	7.5 months (1 pt)	1.9 months	EGFR mutant (N = 6)	0%	50.0%	—	—	2.4 months	EGFR wild type (N = 55)	3.6%	45.5%	—	7.5 and 7.4 months (2 pts)	2.0 months	LY2835219 dose 150 mg Q12H (N = 26)	3.8%	42.3%	—	7.5 months (1 pt)	2.0 months	LY2835219 dose 200 mg Q12H (N = 42)	2.4%	52.4%	—	7.4 months (1 pt)	2.6 months	GBM (Part C; N = 17) ^c	0%	17.6%	—	—	1.1 months	Breast cancer (Part D; N = 47) ^d	33.4%	70.3%	48.9%	13.4 months	5.8 months	HR+ (N = 36)	30.6%	80.6%	61.1%	13.4 months	8.8 months	HR+, HER2+ (N = 11)	36.4%	100%	54.5%	4.60, 9.95, 9.23, and 5.32 months (4 pts)	7.2 months	HR+, HER2- (N = 25)	28.0%	72.0%	64.0%	13.4 months	8.8 months	LY2835219 dose 150 mg Q12H (N = 25)	28.0%	68.0%	56.0%	Not reached	8.8 months	LY2835219 dose 200 mg Q12H (N = 22)	18.2%	72.7%	40.9%	10.05, 3.68, 5.32, and 13.37 months (4 pts)	4.1 months	Melanoma (Part E; N = 26)	3.8%	26.9%	—	5.5 months (1 pt)	2.0 months	BRAF mutant (N = 3)	0%	0%	—	—	2.0 months	BRAF wild type (N = 19)	5.3%	36.8%	—	5.5 months (1 pt)	2.0 months	Colorectal cancer (Part F; N = 15)	0%	13.3%	—	—	1.9 months	HR+ Breast cancer (Part G; N = 19)	21.1%	78.9%	63.2%	1.91, 5.13, 3.94, and 1.87 months (4 pts)	8.8 months
Cohort	Best Overall Response			Duration of Overall Response ^a	Median PFS																																																																																																																											
	Response Rate	DCR	CBR ^b																																																																																																																													
NSCLC (Part B; N = 68)	2.9%	48.5%	—	7.5 and 7.4 months (2 pts)	2.0 months																																																																																																																											
KRAS mutant (N = 29)	3.4%	55.2%	—	7.4 months (1 pt)	2.8 months																																																																																																																											
KRAS wild type (N = 33)	3.0%	39.4%	—	7.5 months (1 pt)	1.9 months																																																																																																																											
EGFR mutant (N = 6)	0%	50.0%	—	—	2.4 months																																																																																																																											
EGFR wild type (N = 55)	3.6%	45.5%	—	7.5 and 7.4 months (2 pts)	2.0 months																																																																																																																											
LY2835219 dose 150 mg Q12H (N = 26)	3.8%	42.3%	—	7.5 months (1 pt)	2.0 months																																																																																																																											
LY2835219 dose 200 mg Q12H (N = 42)	2.4%	52.4%	—	7.4 months (1 pt)	2.6 months																																																																																																																											
GBM (Part C; N = 17) ^c	0%	17.6%	—	—	1.1 months																																																																																																																											
Breast cancer (Part D; N = 47) ^d	33.4%	70.3%	48.9%	13.4 months	5.8 months																																																																																																																											
HR+ (N = 36)	30.6%	80.6%	61.1%	13.4 months	8.8 months																																																																																																																											
HR+, HER2+ (N = 11)	36.4%	100%	54.5%	4.60, 9.95, 9.23, and 5.32 months (4 pts)	7.2 months																																																																																																																											
HR+, HER2- (N = 25)	28.0%	72.0%	64.0%	13.4 months	8.8 months																																																																																																																											
LY2835219 dose 150 mg Q12H (N = 25)	28.0%	68.0%	56.0%	Not reached	8.8 months																																																																																																																											
LY2835219 dose 200 mg Q12H (N = 22)	18.2%	72.7%	40.9%	10.05, 3.68, 5.32, and 13.37 months (4 pts)	4.1 months																																																																																																																											
Melanoma (Part E; N = 26)	3.8%	26.9%	—	5.5 months (1 pt)	2.0 months																																																																																																																											
BRAF mutant (N = 3)	0%	0%	—	—	2.0 months																																																																																																																											
BRAF wild type (N = 19)	5.3%	36.8%	—	5.5 months (1 pt)	2.0 months																																																																																																																											
Colorectal cancer (Part F; N = 15)	0%	13.3%	—	—	1.9 months																																																																																																																											
HR+ Breast cancer (Part G; N = 19)	21.1%	78.9%	63.2%	1.91, 5.13, 3.94, and 1.87 months (4 pts)	8.8 months																																																																																																																											
JPBH	1상, 병용 용량 결정	- abemaciclib과 letrozole, anastrozole, tamoxifen, 또는 exemestane 병용의 안전성 및 내약성을 HR+ 및 HER2-mBC 환자에서 평가 67명의 여성 환자가 시험 파트 A부터 D까지 참여해 200 mg abemaciclib Q12H + 배경된 병용 요법을 28일 주기의 제1일부터 제28일까지 1일 1회 투여: 20 명이 파트 A (letrozole 2.5 mg 1일 1회), 16 명이 파트 B (anastrozole 1 mg 1일 1회), 16 명이 파트 C (tamoxifen 20 mg 1일 1회), 및 15 명이 파트 D (exemestane 25 mg 1일 1회)에 등록해 최소 1회 시험 투여	MTD Cmax AUC	- 이 시험에서 abemaciclib, 대사체, 및 병용 제제 anastrozole, letrozole, tamoxifen, 및 exemestane의 PK를 평가했다. abemaciclib 및 대사체의 노출은 이 시험에서 평가한 다양한 병용 요법에서 일정했으며 과거 제1상 시험 Study I3Y-MC-JPBA (JPBA)에서 단일 제제로서 관찰된 abemaciclib 150 mg 및 200 mg의 노출과도 일치했다. Study JPBA 결과와 마찬가지로 150 mg 및 200 mg Q12H 용량으로 도달된 노출은 서로 겹쳤다. - abemaciclib을 letrozole, anastrozole, tamoxifen, 또는 exemestane과 병용하여 HR+, HER2- mBC 여성에게 투여할 경우 권장 시작 용량은 실사 빈도 및 중증도, 그리고 시험에서 관찰된 실사에 따른 감량 횟수를 바탕으로 할 때 150 mg Q12H이다. Abbreviation: hr = hour.																																																																																																																												
JPBC	1상, 용량 증량	표준요법이 없는 진행성 고형암 일본인 환자, 총12명 제1코호트, 100 mg abemaciclib Q12H (n=3); 제2코호트, 150 mg abemaciclib Q12H (n=3); 및 제3코호트, 200 mg abemaciclib (n=6).	MTD Cmax AUC	200 mg Q12H의 코호트에서 1건의 DLT(오심)가 관찰되었다. - 단회 경구 투여 후 abemaciclib의 PK 프로파일은 느린 흡수를 특징으로 하며 tmax 중앙값은 투여 후 약 5 ~ 6 시간 범위였다. t1/2 범위는 14.2 ~ 27.5 시간이었다. 약동학적 변동성이 큰 폭으로 나타나 CV가 최대값 87% 및 94%에 이르렀다 (각각 Cmax 및 AUC0-tlast에 대해).																																																																																																																												

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 신장에 환자

3. 일반적 주의사항

1) 신 장애

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

Abemaciclib 및 대사체는 신장을 통해 유의한 수준으로 제거되지 않는다. PopPK 데이터셋에 483명 (베이스라인 시 정상 신 기능 233명, 경증 신 장애 186명, 또는 중등도 신 장애 64명 포함)의 자료에 대한 PK 및 베이스라인 크레아티닌 클리어런스 정보가 포함되었다. 크레아티닌 클리어런스는 최종 PopPK 모델에서 유의한 공변량이 아니었으며 abemaciclib 노출에 영향을 미치지 않았다. 중증 신 장애 환자 또는 투석 환자에 대한 자료는 없다.

• 간장애 환자

중증 간 장애 환자에 대한 용량 조절

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

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

3. 일반적 주의사항

2) 간 장애

경도 또는 중등도 간 장애 (Child-Pugh A 또는 B) 환자들에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

중증의 간 장애 (Child-Pugh C) 환자들에게 이 약을 투여할 때는 투여 빈도를 줄인다.

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방 법, 기간	평가 변수	시험결과																																																																																															
JPBV	1 상, 단 회 투여, 공개	35명 제1군, 정상 간 기능 (n=10); 제2군, 경증 간 장애 시험대상자 (Child-Pugh A, n=9); 제3군, 중등증 간 장애 시험대상자 (Child-Pugh B, n=10); 및 제4군, 중 증 간 장애 시험대상 자 (Child-Pugh C, n=6).	abemaci clib 200 mg 단회 경구 투 여	Cmax AUC	abemaciclib의 AUC는 대조 시험대상자와 경증 또는 중등증 간 장애 시험대상자에서 비슷했다. 중증 간 장애 시험대상자의 기하 최소 제곱 (least square, LS) 평균 $AUC_{0-\infty}$ 는 대조 시험대상자에서 관찰된 것보다 2.09 배 더 높았다 (90% CI: 1.33, 3.28). 중증 간 장애 시험대상자에서 기하 LS 평균 $t_{1/2}$ 은 대조 시험대상자에서 관찰된 값보다 최대 2.30 배 더 길었다 (90% CI: 1.78, 2.98). <table><thead><tr><th>Parameter (Units)</th><th>Hepatic Function Group</th><th>N</th><th>Geometric LS mean (90% CI)</th><th>Ratio of Geometric LS Means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="4">$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)</td><td>Normal</td><td>10</td><td>4412 (3364, 5787)</td><td></td></tr><tr><td>Mild</td><td>9</td><td>4181 (3141, 5565)</td><td>0.948 (0.639, 1.41)</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>10</td><td>4761 (3630, 6245)</td><td>1.08 (0.735, 1.58)</td></tr><tr><td>Severe</td><td>6</td><td>8255 (5816, 11717)</td><td>1.87 (1.20, 2.91)</td></tr><tr><td rowspan="4">AUC_{0-24} (ng·hr/mL)</td><td>Normal</td><td>10</td><td>4463 (3383, 5886)</td><td></td></tr><tr><td>Mild</td><td>9</td><td>4275 (3193, 5724)</td><td>0.958 (0.641, 1.43)</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>10</td><td>4939 (3744, 6514)</td><td>1.11 (0.748, 1.64)</td></tr><tr><td>Severe</td><td>6</td><td>9307 (6509, 13306)</td><td>2.09 (1.33, 3.28)</td></tr><tr><td rowspan="4">C_{max} (ng/mL)</td><td>Normal</td><td>10</td><td>133 (100, 176)</td><td></td></tr><tr><td>Mild</td><td>9</td><td>109 (80.7, 146)</td><td>0.818 (0.543, 1.23)</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>10</td><td>83.9 (63.3, 111)</td><td>0.632 (0.425, 0.940)</td></tr><tr><td>Severe</td><td>6</td><td>156 (109, 225)</td><td>1.18 (0.744, 1.86)</td></tr><tr><td rowspan="4">$t_{1/2}$ (hr)</td><td>Normal</td><td>10</td><td>23.9 (20.4, 27.9)</td><td></td></tr><tr><td>Mild</td><td>9</td><td>33.1 (28.1, 39.1)</td><td>1.39 (1.10, 1.74)</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>10</td><td>38.0 (32.4, 44.4)</td><td>1.59 (1.27, 1.99)</td></tr><tr><td>Severe</td><td>6</td><td>55.0 (44.9, 67.4)</td><td>2.30 (1.78, 2.98)</td></tr></tbody></table> <table><thead><tr><th>Parameter (Units)</th><th>Hepatic Function Group</th><th>N</th><th>Median (min, max)</th><th>Median of Differences (hepatic impairment group - normal hepatic function) (approximate 90% CI) [p-Value]</th></tr></thead><tbody><tr><td rowspan="4">t_{max} (hr)</td><td>Normal</td><td>10</td><td>7.0 (3.0, 8.0)</td><td></td></tr><tr><td>Mild</td><td>9</td><td>8.0 (6.0, 10.0)</td><td>0.1 (0, 2.0) [p=1724]</td></tr><tr><td>Moderate</td><td>10</td><td>9.0 (3.0, 24.0)</td><td>2.0 (0, 4.0) [p=0985]</td></tr><tr><td>Severe</td><td>6</td><td>24.0 (3.0, 24.1)</td><td>16.0 (-2.0, 18.0) [p=2206]</td></tr></tbody></table> Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; AUC_{0-24} = AUC from time zero to 24 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; LS = least squares; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in noncompartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed concentration. Model: Log(PK) = group + random error. t_{max} analyzed using Wilcoxon rank-sum test.	Parameter (Units)	Hepatic Function Group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	Normal	10	4412 (3364, 5787)		Mild	9	4181 (3141, 5565)	0.948 (0.639, 1.41)	Moderate	10	4761 (3630, 6245)	1.08 (0.735, 1.58)	Severe	6	8255 (5816, 11717)	1.87 (1.20, 2.91)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Normal	10	4463 (3383, 5886)		Mild	9	4275 (3193, 5724)	0.958 (0.641, 1.43)	Moderate	10	4939 (3744, 6514)	1.11 (0.748, 1.64)	Severe	6	9307 (6509, 13306)	2.09 (1.33, 3.28)	C_{max} (ng/mL)	Normal	10	133 (100, 176)		Mild	9	109 (80.7, 146)	0.818 (0.543, 1.23)	Moderate	10	83.9 (63.3, 111)	0.632 (0.425, 0.940)	Severe	6	156 (109, 225)	1.18 (0.744, 1.86)	$t_{1/2}$ (hr)	Normal	10	23.9 (20.4, 27.9)		Mild	9	33.1 (28.1, 39.1)	1.39 (1.10, 1.74)	Moderate	10	38.0 (32.4, 44.4)	1.59 (1.27, 1.99)	Severe	6	55.0 (44.9, 67.4)	2.30 (1.78, 2.98)	Parameter (Units)	Hepatic Function Group	N	Median (min, max)	Median of Differences (hepatic impairment group - normal hepatic function) (approximate 90% CI) [p-Value]	t_{max} (hr)	Normal	10	7.0 (3.0, 8.0)		Mild	9	8.0 (6.0, 10.0)	0.1 (0, 2.0) [p=1724]	Moderate	10	9.0 (3.0, 24.0)	2.0 (0, 4.0) [p=0985]	Severe	6	24.0 (3.0, 24.1)	16.0 (-2.0, 18.0) [p=2206]
Parameter (Units)	Hepatic Function Group	N	Geometric LS mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means (hepatic impairment group : normal hepatic function) (90% CI)																																																																																																
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	Normal	10	4412 (3364, 5787)																																																																																																	
	Mild	9	4181 (3141, 5565)	0.948 (0.639, 1.41)																																																																																																
	Moderate	10	4761 (3630, 6245)	1.08 (0.735, 1.58)																																																																																																
	Severe	6	8255 (5816, 11717)	1.87 (1.20, 2.91)																																																																																																
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Normal	10	4463 (3383, 5886)																																																																																																	
	Mild	9	4275 (3193, 5724)	0.958 (0.641, 1.43)																																																																																																
	Moderate	10	4939 (3744, 6514)	1.11 (0.748, 1.64)																																																																																																
	Severe	6	9307 (6509, 13306)	2.09 (1.33, 3.28)																																																																																																
C_{max} (ng/mL)	Normal	10	133 (100, 176)																																																																																																	
	Mild	9	109 (80.7, 146)	0.818 (0.543, 1.23)																																																																																																
	Moderate	10	83.9 (63.3, 111)	0.632 (0.425, 0.940)																																																																																																
	Severe	6	156 (109, 225)	1.18 (0.744, 1.86)																																																																																																
$t_{1/2}$ (hr)	Normal	10	23.9 (20.4, 27.9)																																																																																																	
	Mild	9	33.1 (28.1, 39.1)	1.39 (1.10, 1.74)																																																																																																
	Moderate	10	38.0 (32.4, 44.4)	1.59 (1.27, 1.99)																																																																																																
	Severe	6	55.0 (44.9, 67.4)	2.30 (1.78, 2.98)																																																																																																
Parameter (Units)	Hepatic Function Group	N	Median (min, max)	Median of Differences (hepatic impairment group - normal hepatic function) (approximate 90% CI) [p-Value]																																																																																																
t_{max} (hr)	Normal	10	7.0 (3.0, 8.0)																																																																																																	
	Mild	9	8.0 (6.0, 10.0)	0.1 (0, 2.0) [p=1724]																																																																																																
	Moderate	10	9.0 (3.0, 24.0)	2.0 (0, 4.0) [p=0985]																																																																																																
	Severe	6	24.0 (3.0, 24.1)	16.0 (-2.0, 18.0) [p=2206]																																																																																																

• 고령자

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

MONARCH 2 PopPK 메타 분석에서 평가한 연령 범위 24 ~ 91세에서 (334명이 65세 초과) 연령은 암 환자에서 abemaciclib의 PK에 유의한 영향을 미치지 않았다 (MONARCH 2 Meta PopPK Report, Section 11).

• QT 간격 연장

(2) 약리학

심장 전기생리학

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

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
JPCA	무작위 배정, 단일눈 가림, 위약대조	건강한 사람, 1코호트 19명, 2코호트 15명	1코호트 : 아베마시클립 200, 300, 400, 600 단회 경구투여, QT 간격과 노출간 관계 평가 2코호트 : P-gp 기질인 loperamide 간 약물 상호작용 및 증량과 QT 간격 간 관계를 평가	QT 간격 연 장 여부	- 건강한 시험대상자에서 abemaciclib 최대 400 mg 단회 증량 투여는 안전성 및 내약성을 나타냈다. 600 mg 용량 수준에서 위장관 반응의 빈도 및 중증도가 증가했다. 따라서 건강한 시험대상자에서 파악된 단회 경구 투여 MTD는 400 mg이다. - 이 시험에서 평가한 최고 가능 단회 투여 레벨에서 (600 mg) abemaciclib의 기하 평균 Cmax는 308 ng/mL (45% CV)로서 Study JPBA에서 암 환자에 200 mg 1일 2회 반복 투여 후에 관찰된 값과 비슷했다 (정상 상태 기하 평균 Cmax 298 ng/mL [72% CV]). $\Delta\Delta\text{QTcF}$와 abemaciclib, M2, M20, 및 총 분석 물질 농도의 적합화 기울기는 0과 통계적으로 다르지 않았으며 (p 값 >0.05) 각 용량 Cmax에서 예상 평균 $\Delta\Delta\text{QTcF}$에 대한 90% CI 상한은 10 msec 미만이었다. QTc 간격 자료에 대한 범주 분석에 따르면 QTcF 간격 >480 msec인 시험대상자나 QTcF 간격 최대 증가 >60 msec인 시험대상자는 없었다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

• 약물-약물상호작용(DDI)

강력한 CYP3A 억제제 사용시 용량 조절

강력한 CYP3A 억제제인 케토코나졸의 병용 사용은 피한다.

권장되는 시작 용량이 200mg 1일 2회 또는 150mg 1일 2회인 환자들에서 기타 강력한 CYP3A 억제제의 병용 사용시, 이 약의 용량을 100 mg 1일 2회로 줄인다. 이상반응으로 인해 용량을 100mg 1일 2회로 줄였던 환자들의 경우, 이 약의 용량을 50mg 1일 2회로 더 줄인다. 이 약을 투여 중인 환자가 강력한 CYP3A 억제제를 중단하는 경우, 이 약의 용량을(억제제의 3-5반감기 경과 후) 강력한 억제제를 시작하기 전에 사용한 용량까지 증량한다.

4. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

강력한 CYP3A 억제제

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

케토코나졸

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

다.

기타 강력한 CYP3A 억제제

권장 시작 용량이 200 mg 1일 2회 또는 150 mg 1일 2회 인 환자들에서 기타 강력한 CYP3A 억제제와 병용 사용 시 이 약의 용량을 100mg 1일 2회까지 감소시킨다. 이상반응으로 인해 용량을 100 mg 1일 2회로 줄인 환자들에서, 기타 강력한 CYP3A 억제제와 병용 사용 시 이 약의 용량을 50mg 1일 2회까지 추가로 감소시킨다. 이 약을 투여하고 있는 환자가 강력한 CYP3A 억제제 투여를 중단하는 경우 이 약의 용량을(억제제의 3-5반감기 경과 후) 강력한 억제제를 시작하기 전에 사용한 용량까지 증량한다.

강력한 CYP3A 유도제

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

로페라마이드: 건강한 시험대상자에게 단회 8 mg의 로페라마이드와 단회 400 mg의 아베마시클립 병용 투여는 아베마시클립과 그 활성 대사체(M2 및 M20)의 상대 역가가 조절된 비결합 AUC_{0-INF}를 12% 증가시켰으며, 이는 임상적으로 관련이 없는 것으로 고려된다.

6.4.4. 집단 약동학 시험 (신약만 해당)

- 작성사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 작성사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항 목	결과
§ 효능효과: 호르몬 수용체 (HR)-양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 사용.						
3상 JPB M	호르몬 수용체 양성, HER2 음성 국소구역 재발성 또는 전이성 유방암이 있고 이 질병 조건에 대한 이전 전신 요법의 경험 이 없는 폐경후 여성에서 비스테로이드성 아로마타제 억제제 (Anastrozole 또는 Letrozole) 및 CDK4/6 억제제 아베마시클립 또는 위약의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제3상 임상시험	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조	18세 이상의 폐경 후 여성, 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 국소구역 재발성 또는 전이성 유방암 아베마시클립 + NSAI 327명, 위약 + NSAI 161명	아베마시클립: 28-일 주기의 제1-28일에 12시간마다 150 mg을 경구 투여	PFS OS ORR 안전성	- 유효성 PFS 중앙값은 abemaciclib + NSAI 군에서 도달되지 않았고, 위약 + NSAI 군에서 14.73개월이었다(HR = 0.543 [95% CI: 0.409, 0.723]; 2-sided p=.000021) 이러한 결과는 abemaciclib + NSAI 군 환자에서 질병 진행 또는 사망의 위험 45.7%의 임상적으로 의미 있는 감소에 해당한다. - 안전성 시험자에 의해 평가되었을 때, 총 467명이(95.7%) 시험 기간 중 1회 이상 TEAE를 나타내었고, 여기에는 A+ NSAI 군 322명 (98.5%) 및 P+NSAI 군 145명 (90.1%)이 포함되었다. 어떤 군이든 환자의 25% 이상에서 보고된 TEAEs는 (각각 A+NSAI 및 P+NSAI 군) 설사 (81.3% 및 29.8%), 호중구 감소증 (41.3% 및 1.9%), 피로 (40.1% 및 31.7%), 오심 (38.5% 및 19.9%), 복통(29.1% 및 11.8%), 빈혈(28.4% 및 5.0%), 구토 (28.4% 및 11.8%), 및 탈모 (26.6% 및 10.6%)를 포함하였다.
§ 효능효과: 내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료를 위해 폴베스트란트와의 병용 사용.						
3상 JPBL	호르몬 수용체 양성, HER2 음	다기관, 무작위	내분비 요법 후 질병 진	아베마시클립: 28-	PFS OS	유효성 PFS 중앙값은 A+F 군에서 16.44 개월, P+F 군에서

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항 목	결과
	성 국소 진행성 또는 전이성 유 방암이 있는 여 성에 대한 폴베 스트란트 ± CDK4/6 억제제 아베마시클립의 무작위 배정, 이 중 눈가림, 위약 대조, 제3상 임 상시험	배 정, 이 중 눈 가 림, 위 약 대 조	행을 나타낸 H R + , HER2- 국 소 진행성 또는 전이성 유방암이 있 는 여성, 441명 활성 약, 223명 위약	일 주기의 제1-28일 에 12시간 마다 150 mg 을 경 구 투여	ORR 안전성	9.27개월이었다(위험비 = 0.553 [95% CI: 0.449, 0.681]; $p < .0000001$). 이러한 결과들은 A+F를 투여받 은 환자들에서 질병 진행 또는 사망 위험 44.7% 감소 및 PFS 중앙값 7.2개월 개선에 해당한다. 통계적 유 의성, 치료 효과의 크기 및 주요 PFS 분석의 완전성 은 .053과 .055 사이의 일관된 HRs을 나타내고 모든 p 값 $< .0001$ 로 입증된 4개의 전제된 민감도 분석에 의해 뒷받침되었다. 독립적 검토에 의한 PFS의 분석 은 시험자 평가와 일치하였다(HR = 0.460 [95% CI: 0.363, 0.584], $p < .000001$). • 안전성 총 634명의 환자들(95.5%) 시험 중 1회 이상의 TEAE를 나타내었으며, 여기에는 A+F 군 435명 (98.6%) 및 P+F 군 199명(89.2%)이 포함되었다. 어떤 군에서든 환자의 25% 이상에서 보고된 TEAEs는 (A+F군 및 P+F 군에서 각각) 설사(86.4% 및 24.7%), 호중구 감소증 (46.0% 및 4.0%), 오심(45.1% 및 22.9%), 피로 (39.9% 및 26.9%), 복통 (35.4% 및 15.7%), 빈혈(29.0% 및 3.6%), 백혈구 감소증(28.3% 및 1.8%), 식욕 감소 (26.5% 및 12.1%), 및 구토 (25.9% 및 10.3%)를 포함하였다.
§ 효능효과: 내분비 요법과 전이성 조건에서 이전의 항암화학요법 이후 질병이 진행된 HR양성, HER2-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 성인 환자의 치료에 있어서 단독 요법으로 사용.						
2상 JPBN	이전에 치료 경 험이 있는 호르 몬 수용체 양성, HER2 음성 전 이성 유방암 환 자에 대한 LY2835219의 제 2상 시험	다기관, 비-무작 위 배 정, 공 개	2가지 이상 의 화학요법 및 내분비 요법 후 질 병 진행 을 나 타 낸 H R + , HER2- 국 소 진행성 또는 전이성 유방암이 있 는 여성, 132명	Abemaci clib 200 mg을 28 일 주기 제1일부터 28일까지 12시간마 다 경구 투여	ORR 안전성	• 유효성 임상시험자 평가 시 확정 CR이 0건, PR이 26건으로 서 확정 ORR 19.7% (95% 신뢰 구간 [confidence interval, CI]: 13.3, 27.5)였다. • 안전성 임상시험자 평가를 바탕으로 할 때 132 명 (100.0%) 전원이 1건 이상의 TEAE를 경험했다. 25% 이상 환자 가 보고한 TEAE에는 설사 (90.2%), 피로 (65.2%), 구 역 (64.4%), 식욕 감퇴 (45.5%), 복통 (38.6%), 호중 구 감소증 (37.1%), 구토 (34.8%), 및 빈혈 (25.0%)이 포함되었다. 4 등급 TEAE에는 호중구 감소증 (5.3%) 및 급성 신장 손상, 호흡 곤란, 간질, 열성 호중구 감 소증, gamma-glutamyltransferase (GGT) 증가, 고 중성지방혈증, 및 백혈구 감소증 (각 0.8%)이 포함되 었다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

• JPBM

- 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 국소구역 재발성 또는 전이성 유방암이 있고 이 질병 조건에 대한 이
전 전신 요법의 경험이 없는 폐경후 여성에서 비스테로이드성 아로마타제 억제제 (Anastrozole 또는
Letrozole) 및 CDK4/6 억제제 아베마시클립 또는 위약의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제3
상 임상시험

① 환자군 분석

- 선정.제외기준:

환자들은 과거 cyclin-dependent kinase (CDK) 4 및 CDK6 억제제 또는 everolimus, 또는 과거 (neo)보조 내
분비 요법을 받은 경험이 없어야 했고, 무질병 기간이 내분비 치료 종료후 12개월 이하여야 했다. Committee
for Medicinal Products for Human Use (CHMP) in Scientific Advice의 의견에 따라, 내장 위기 환자는

MONARCH 3에서 제외되었다.

- 등록된 환자: 군간 차이를 나타내지 않음

총 493명의 환자가 ITT 집단에 무작위 배정되었으며, abemaciclib + NSAI 군에 배정된 328명 (2명은 투여를 받지 않음), 및 위약 + NSAI 군에 무작위 배정된 165명 (3명은 투여를 받지 않음)을 포함하였다. 두 군 모두, 환자의 약 80% 는 letrozole을, 20% 는 anastrozole을 투여받았다.

Demographic Parameter	Abemaciclib + NSAI N=328	Placebo + NSAI N=165	Total N=493
Sex, n (%)	328	165	493
Female	328 (100.0)	165 (100.0)	493 (100.0)
Age (years), n	328	165	493
Mean (Std dev)	63.13 (9.92)	62.92 (9.96)	63.05 (9.92)
Median (min, max)	63.0 (38.0, 87.0)	63.0 (32.0, 88.0)	63.0 (32.0, 88.0)
Pooled age group, n (%)	328	165	493
Age <65	180 (54.9)	91 (55.2)	271 (55.0)
Age ≥65 to <75 years	106 (32.3)	54 (32.7)	160 (32.5)
Age ≥75 to <85 years	37 (11.3)	18 (10.9)	55 (11.2)
Age ≥85 years	5 (1.5)	2 (1.2)	7 (1.4)
Race, n (%)	328	165	493
American Indian or Alaska Native	4 (1.2)	3 (1.8)	7 (1.4)
Asian	103 (31.4)	45 (27.3)	148 (30.0)
Black or African American	5 (1.5)	3 (1.8)	8 (1.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.6)	1 (0.2)
Caucasian	186 (56.7)	102 (61.8)	288 (58.4)
Multiple	2 (0.6)	0	2 (0.4)
Ethnicity, n (%)	328	165	493
Hispanic or Latino	32 (9.8)	12 (7.3)	44 (8.9)
Not Hispanic or Latino	230 (70.1)	125 (75.8)	355 (72.0)
Not reported	66 (20.1)	28 (17.0)	94 (19.1)
Region, n (%)	328	165	493
Europe	166 (50.6)	93 (56.4)	259 (52.5)
Asia	102 (31.1)	42 (25.5)	144 (29.2)
North America	60 (18.3)	30 (18.2)	90 (18.3)
ECOG performance status	328	165	493
0	192 (58.5)	104 (63.0)	296 (60.0)
1	136 (41.5)	61 (37.0)	197 (40.0)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; max = maximum; min= minimum; N = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of patients within category; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; Std Dev = standard deviation.

Source: c_dm_summary_2_p156369_t156440.rtf, smagegrp.rtf, t_subgrp_sm.rtf, smdissechar_a.rtf.

② 유효성

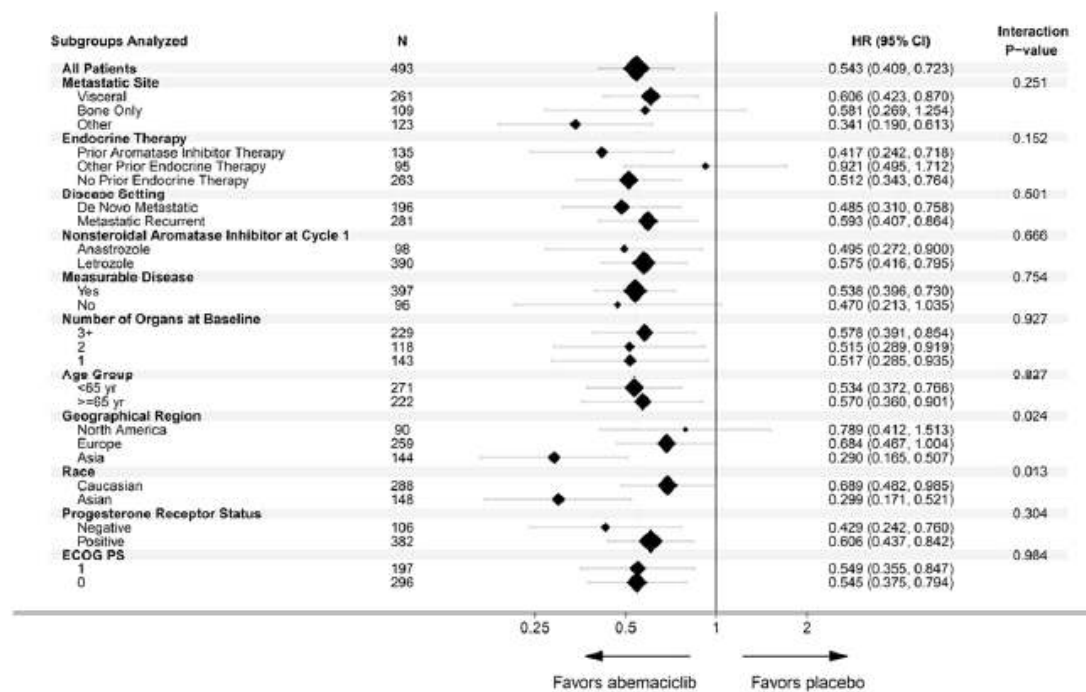
- PFS

총 194 명이 (최종 PFS 분석에 대해 계획된 이상반응의 약 80%) PFS 사건을 나타내었으며, 여기에는 abemaciclib + NSAI 군 108 명 (32.9%) 및 위약 + NSAI 군 86 명이 (52.1%) 포함되었다. PFS 자료는 abemaciclib + NSAI 군 220명(67.1%)에 대해 그리고, 위약 + NSAI 군 79 명 (47.9%)에 대해 중도절단되었다. PFS는 abemaciclib + NSAI 군에서 유의하게 연장되었으며, HR은 0.543 (95% CI, 0.409 - 0.723, 2-sided p=.000021)이었다. 이는 양성 시험 결과를 판명하기 위한 전제된 기준을 만족하였다(2-sided p 값 <.0005, HR <0.56, 이는 독립적 검토 결과와 일치한다). abemaciclib + NSAI 군에서 PFS 중앙값에는 도달되지 않았으며 (NR), 위약 + NSAI 군에서는 14.73 개월이었다. 이러한 결과는 abemaciclib + NSAI 군 환자에서 질병 진행 또는 사망의 위험 45.7%의 임상적으로 의미있는 감소에 해당한다.

- OS 조건

abemaciclib + NSAI 군에서 총 32명(9.8%; 사망), 위약 + NSAI 군에서 17명(10.3%; 사망)이 사망하였다. 높은 중도절단율로 인해, 두 군에서 OS 중앙값은 NR이었으며, HR은 0.972(95% CI: 0.539, 1.751)였고, 총화된 log-rank test p 값은 0.9242였다. O'Brien Fleming-like spending function (O'Brien and Fleming 1979)에 근거한 이러한 미리 계획된 중간 분석에서 단측 경계 p 값은 4×10^{-9} 였다. 2년과 3년 OS율은 성숙하지 않았으며, OS의 중간 및 최종 분석시 분석될 것이다. 추가 OS 분석은 240건의 PFS 사건에서 실시될 것이며, 이후 189건, 252건 및 315건의 OS 사건 발생 시 실시될 것이다.

- ORR



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; N = number of patients in the specified population; PS = performance status; yr = year.
Source: t_tte_subgrp_pf_forest_prespecified.rtf.

ORR (CR+PR)은 abemaciclib + NSAI 군에서 위약 + NSAI 군에 비해 유의하게 더 높았다. ORR은 abemaciclib + NSAI 군에서 48.2% (95% CI: 42.8, 53.6), 위약 + NSAI 군에서 34.5% (95% CI: 27.3, 41.8)였다 (확률비 = 1.8, p=.002). abemaciclib + NSAI 군에 등록된 328명에서, 5 건의 완전 반응 (CRs, [1.5%]) 및 153건의 부분 반응 (PRs, [46.6%])이 관찰되었다. 위약 + NSAI 군에 등록된 165명에서는 CRs이 없었고, 57건의 PRs (34.5%)이 관찰되었다.

Best Overall Response ^a	Abemaciclib + NSAI N=328		Placebo + NSAI N=165		Unstratified Odds Ratio (95% CI)	p-Value ^c
	n (%)	95% CI ^b	n (%)	95% CI ^b		
Complete response (CR)	5 (1.5)	0.2, 2.9	0	N/A		
Partial response (PR)	153 (46.6)	41.2, 52.0	57 (34.5)	27.3, 41.8		
Stable disease (SD)	133 (40.5)	35.2, 45.9	86 (52.1)	44.5, 59.7		
≥6 months	98 (29.9)	24.9, 34.8	61 (37.0)	29.6, 44.3		
Progressive disease (PD)	14 (4.3)	2.1, 6.5	12 (7.3)	3.3, 11.2		
Not evaluable ^d	23 (7.0)	4.2, 9.8	10 (6.1)	2.4, 9.7		
Overall response rate (CR + PR)	158 (48.2)	42.8, 53.6	57 (34.5)	27.3, 41.8	1.8 (1.3 – 2.3)	.002
Disease control rate (CR + PR + SD)	291 (88.7)	85.3, 92.1	143 (86.7)	81.5, 91.9	1.2 (0.8 – 1.9)	.503
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	256 (78.0)	73.6, 82.5	118 (71.5)	64.6, 78.4	1.4 (1.0 – 2.0)	.101

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in the intent-to-treat population; n = number of patients within category; NA = not applicable; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.

^a Response criteria used was RECIST version 1.1.

^b CIs were based on the normal approximation.

^c p-Value was calculated by Exact Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the randomization strata IWRS Endocrine Therapy, IWRS Nature of Disease. Where a p-value was "NA," the computations were not done because there were fewer than 2 nonmissing levels in the data.

^d Patients without adequate tumor assessment prior to treatment discontinuation +30 days or starting new anticancer therapy.

Source: o_rs_best_resp_sum_mult_3_p156369_t156407.rtf and o_rs_best_resp_sum_mult_3_p248001_t248037.rtf.

- 약물에 대한 노출

총 327명이 (99.7%) 최소 1회 용량 이상 abemaciclib을 투여받았고, 161명이 (100.0%) 최소 1회 용량 이상 위약을 투여받았다.

Abemaciclib 상대적 용량 강도의 중앙값은 85.67%였고, 위약 상대적 용량 강도 중앙값은 98.11%였다. Letrozole 및 anastrozole 상대적 용량 강도 중앙값은 두 군 모두 각각 약 99%였다.

미리 계획된 중간 분석 시점에, 환자 1인당 투여받은 abemaciclib 주기 수 중앙값은(16 주기) 위약군의 주기 수 중앙값(15주기)과 동등하였다.

Abemaciclib 또는 위약 투여 기간 중앙값은 abemaciclib 군에서 65.71 주, 위약군에서 60.29 주였다.

- 안전성 요약

Abemaciclib + NSAI 군의 거의 모든 시험대상자가(98.5%) 시험 중 1건 이상의 TEAE를 나타내었다(환자의 93.9%는 시험자에 의해 평가되었을 때 투여와 관련된 TEAE를 나타내었다). 위약 + NSAI 군에서, 환자의 90.1%는 시험 중 ≥ 1 TEAE 를 나타내었다 (환자의 54.7%는 투여와 관련된 TEAEs를 나타내었다). 두 군에서 TEAE는 주로 낮은 등급이었으나, abemaciclib + NSAI 군에서 보고된 Grade ≥ 3 TEAEs의 발생률은 위약 + NSAI 군에 비해 더 높았다 (모든 Grade 3 이상의 TEAE에 대해 57.7% vs 23.0%, 투여와 관련된 Grade 3 이상의 TEAE에 대해 47.4% vs 5.6%). SAEs는 abemaciclib + NSAI 군에서 위약 + NSAI 군에 비해 더 많은 환자들에서 보고되었다 (90 명 [27.5%] vs 24 명 [14.9%]); 이들 중, abemaciclib + NSAI 군 36 명(11.0%)과 위약 + NSAI 군 4 명(2.5%)이 시험자 평가에 따라 시험약 투여와 관련된 SAE를 나타내었다.

abemaciclib + NSAI 군에서 투여와 관련된 가장 흔하게 보고된 ($\geq 10\%$) TEAEs는 설사 (78.9%), 호중구 감소증 (39.1%), 피로 (31.8%), 오심 (30.3%), 빈혈 (24.2%), 탈모 (20.8%), 복통 (19.9%), 식욕 감소 (19.9%), 백혈구 감소증 (19.6%), 구토 (18.7%), ALT 상승 (12.5%), aspartate aminotransferase (AST) 상승 (12.2%), 및 혈중 크레아티닌 상승 (12.2%)을 포함하였다. 위약 + NSAI 군에서 투여와 관련된 가장 흔하게 보고된 ($\geq 10\%$) TEAEs는 피로 (21.7%), 설사 (18.6%), 및 홍조(12.4%)를 포함하였다.

abemaciclib + NSAI 군에서, 호중구 감소증은 시험대상자의 10% 이상에서 보고된 시험약과 관련된 유일한 Grade 3 TEAE였다(18.3%). 시험약 투여와 관련된 Grade 4 TEAEs는 호중구 감소증 (1.5%); 저나트륨혈증 및 폐 감염 (각각 0.6%); 및 ALT 상승, 만성 신장병, GGT 상승, 및 백혈구 감소증 (각각 0.3%)이었다. 시험약 투여와 관련된 Grade 5 TEAEs는 뇌 허혈, 간질성 폐렴, 호흡 부전(각각 0.3%)이었다. 1명의 추가 환자는 LSS 데이트베이스에서 시험자에 의해 시험약 투여와 관련된 것으로 평가된 Grade 5 폐감염을 나타내었다. 위약 + NSAI 군에서, 시험약 투여와 관련된 Grade 3 TEAEs는 설사, 구토, 및 ALT 상승 (각각 2 명 [1.2%])을 포함하였다. 시험약 투여와 관련된 1건의 Grade 4 TEAE가 보고되었다 (색전증 [0.3%; 폐 색전증으로 보고됨]). 시험약 투여와 관련된 Grade 5 TEAEs는 없었다.

Number of Patients ^a	Number (%) of Patients	
	Abemaciclib + NSAI N=327	Placebo + NSAI N=161
Patients with ≥ 1 TEAE	322 (98.5)	145 (90.1)
Related to study treatment ^b	307 (93.9)	88 (54.7)
Patients with ≥ 1 CTCAE $\geq$ Grade 3 TEAE	188 (57.7)	37 (23.0)
Related to study treatment ^b	155 (47.4)	9 (5.6)
Patients with ≥ 1 SAE	90 (27.5)	24 (14.9)
Related to study treatment ^b	36 (11.0)	4 (2.5)
Patients who discontinued study treatment due to an AE ^c	42 (12.8)	4 (2.5)
Related to study treatment ^b	28 (8.6)	0
Patients who discontinued study treatment due to an SAE ^c	17 (5.2)	3 (1.9)
Related to study treatment ^b	9 (2.8)	0
Patients who died due to an AE on study treatment ^d	7 (2.1)	2 (1.2)
Related to study treatment ^b	2 (0.6)	0
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment ^d	1 (0.3)	0
Related to study treatment ^b	1 (0.3)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety population; NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

^a Patients may be counted in >1 category.

^b Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

^c Patients who died on study treatment with primary cause as AE or SAE were also included as discontinuations.

^d Deaths were also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

Source: o_ae_overview_2_old.rtf

- 치료중단 및 용량조절

AEs 또는 SAEs로 인해 시험약 투여를 중단한 환자의 비율은 abemaciclib + NSAI 군에서 위약 + NSAI 군에 비해 더 높았다 (AEs: 12.8% vs 2.5%; SAEs: 5.2% vs 1.9%).

AEs로 인한 용량 감소: abemaciclib +NSAI 군에 142명(43.4%), 위약 + NSAI 군에 10 명(6.2%)이 AEs로 인해 눈가림 시험약의 용량을 줄였다. 환자의 5% 이상에서 보고된 AE로 인한 abemaciclib 용량 감소는 설사 (42 명 [12.8%]) 및 호중구 감소증 (37 명 [11.3%])을 포함하였다. 위약군 환자의 5% 이상에서 발생한 AEs로 인한 용량 감소는 없었다.

AE로 인한 투여 생략: abemaciclib + NSAI 군 203 명(62.1%)이 최소 1회 이상 abemaciclib 투여 생략을 하였고, 여기에는 AE로 인해 투여를 생략한 184명(56.3%)이 포함되었다. 환자의 5% 이상에서 보고된 AE로 인한 abemaciclib 투여 생략은 호중구 감소증 (51 명 [15.6%]) 및 설사 (50 명 [15.3%])를 포함하였다. AE로 인해 투여를 생략한 환자들에서, AEs로 인해 생략된 abemaciclib 용량의 백분율 중앙값은 낮았고(6.1%), 이는 높은 용량 강도에 해당한다. abemaciclib + NSAI 군에서 78명이(23.9%) letrozole 투여를 생략하였고, 18 명이(5.5%) anastrozole 투여를 생략하였으며, 주로 AE에 의한 것이었다. 위약 + NSAI 군 44 명(27.3%)은 최소 1회 이상 위약 투여를 생략하였고, 여기에는 AE로 인해 투여를 생략한 31 명(19.3%)이 포함되었다. AE로 인해 투여를 생략한 환자들에서, AE로 인해 생략된 위약 용량 백분율 중앙값은 1.8%였다. 위약 + NSAI 군에서 16명(9.9%)이 letrozole 투여를 생략하였고, 9 명이(5.6%) anastrozole 투여를 생략하였다.

Parameter	Abemaciclib + NSAI N=327			Placebo + NSAI N=161		
	Abemaciclib	Letrozole	Anastrozole	Placebo	Letrozole	Anastrozole
Patients with ≥1 dose adjustment, n (%) ^a	212 (64.8)	78 (23.9)	18 (5.5)	46 (28.6)	16 (9.9)	9 (5.6)
Number (%) of patients with dose reduction	143 (43.7)	N/A	N/A	11 (6.8)	N/A	N/A
1 dose reduction	91 (27.8)	–	–	11 (6.8)	–	–
2 dose reductions	51 (15.6)	–	–	0	–	–
3 dose reductions	1 (0.3) ^b	–	–	0	–	–
Reasons leading to dose reductions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	142 (43.4)	–	–	10 (6.2)	–	–
Diarrhea	42 (12.8)	–	–	3 (1.9)	–	–
Neutropenia	37 (11.3)	–	–	1 (0.6)	–	–
Number (%) of patients with dose omission	203 (62.1)	78 (23.9)	18 (5.5)	44 (27.3)	16 (9.9)	9 (5.6)
1 dose omission	89 (27.2)	56 (17.1)	9 (2.8)	36 (22.4)	13 (8.1)	7 (4.3)
2 dose omissions	47 (14.4)	13 (4.0)	2 (0.6)	4 (2.5)	2 (1.2)	1 (0.6)
≥3 dose omissions	67 (20.5)	9 (2.8)	7 (2.1)	4 (2.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
Reasons leading to dose omissions reported for ≥5% of patients, n (%)						
Adverse events	184 (56.3)	52 (15.9)	16 (4.9)	31 (19.3)	10 (6.2)	4 (2.5)
Diarrhea	50 (15.3)	9 (2.8)	3 (0.9)	3 (1.9)	0	2 (1.2)
Neutropenia	51 (15.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Other reasons ^c	56 (17.1)	37 (11.3)	6 (1.8)	14 (8.7)	6 (3.7)	5 (3.1)

- 사망

시험 중 또는 투여 중단 후 30일 이내의 AEs로 인한 사망은 abemaciclib + NSAI 군 8 명(2.4%) 및 위약 + NSAI 군 2 명(1.2%)에서 보고되었다. 선호 용어별로(PT) abemaciclib + NSAI 군에서 사망의 결과를 나타낸 가장 흔한 AE는 폐 감염이었다(3 명 [0.9%]). 또한, 3건의 사망은(0.9%) 정맥 혈전색전증에 의한 것이었다; 하지만, 이 3명 중 2명에서, 진단은 확인되지 않았다. 진행성 유방암 환자 집단에서, 사망 원인은 일반적으로 다양한 동반 인자들에 의해 혼동되었으며, 어떠한 패턴도 관찰되지 않았다.

	Abemaciclib + NSAI N=327 n (%)	Placebo + NSAI N=161 n (%)
All deaths	32 (9.8)	16 (9.9)
Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	11 (3.4)	3 (1.9)
Reasons for death		
Adverse events	8 (2.4)	2 (1.2)
Cerebral ischemia	1 (0.3)	0
Embolism ^a	2 (0.6)	0
General physical health deterioration	0	1 (0.6)
Lung infection	3 (0.9)	0
Pneumonitis	1 (0.3)	0
Respiratory failure ^b	1 (0.3)	0
Sudden death	0	1 (0.6)
Study disease	3 (0.9)	1 (0.6)

Abbreviations: N = number of patients in the safety population; n = number of patients within category.

NSAI = nonsteroidal aromatase inhibitor.

^a Reported terms for embolism were thromboembolism no further information (1 patient) and pulmonary embolism (1 patient).

^b The patient with respiratory failure had also a possible pulmonary embolism as cause of death in the Lilly Safety System database.

Source: o_ds_death_by_reason_4_p156369_t156430.rtf

- 내인성 인자에 따른 분석

Grade ≥ 3 호중구 감소증의 발생률은 abemaciclib + NSAI 를 투여받은 아시아인 환자 및 기타 환자들에서 백인 환자들에 비해 더 높았다(호중구 감소증: 아시아인 환자에서 27.2%, 기타 환자들에서 27.3% 및 백인 환자들에서 16.8%). 실험실 결과에 근거할 때, Grade ≥ 3 호중구 수 감소는 아시아인 환자들에서 다른 2개의 인종 하위군에 비해 더 높았다(아시아인 환자 31%, 기타 20%, 및 백인 환자 18.3%). TEAE Grade ≥ 3 빈혈의 발생률은 아시아인 시험대상자(9.7%) 및 기타 시험대상자에서(9.1%) 백인(3.8%)에 비해 더 높았다. 전체적으로, 3 명(아시아인 2 명, 백인 1명)이 호중구 감소증의 AE로 시험약 투여를 중단하였다.

Grade ≥ 3 비정상의 간검사 (ALT 상승 및 AST 상승) 발생률은 아시아인 환자에서 비-아시아인 시험대상자에 비해 더 높았다(ALT TEAEs: 아시아인 환자 12.6%, 백인 환자 3.2%, 및 기타 환자 0%; ALT 실험실 비정상: 아시아인 환자 14.9%, 백인 환자 2.9%, 및 기타 환자 0%5; AST TEAEs: 아시아인 환자 7.8%, 백인 환자 1.6%, 및 기타 환자 0%; AST 실험실 비정상: 아시아인 환자 9.9%, 백인 환자 1.1%, 및 기타 환자 0%).

인종 하위군 간에 빌리루빈 상승의 TEAE에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 전체적으로, 7 명이(아시아인 환자 6명, 백인 1명) 비정상의 간검사 AE로 인해 시험약 투여를 중단하였다.

Grade ≥ 3 설사에 대한 위장관 이상 SOC에서 차이가 있었으며, 백인(11.9%) 및 기타 인종은(9.1%) 아시아인 시험대상자에 비해(4.9%) 약 2배 더 높은 발생률을 나타내었다. 하지만, 백인(4 명 [2.2%])과 아시아인 (2 명 [1.9%]) 환자들 간에 시험약 투여 또는 abemaciclib 중단에 관한 차이는 없었다. 설사로 인해 중단한 기타 환자는 없었다.

• JPBL

- 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 여성에 대한 풀베스트란트 ± CDK4/6 억제제 아베마시클립의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 제3상 임상시험

① 환자군 분석

- 주요 선정기준 :

등록 적합성은 mBC에 대한 (neo)보조 내분비 요법 중 진행, 또는 보조내분비 요법 종료 후 ≤ 12 개월 또는 1차 내분비 요법 중 진행이 요구되었다. 환자들은 수술/자연 폐경 또는 난소 억제로 인한 폐경 후 상태여야 했다. Section 2.7.3A.1.3.1에 기술된 바와 같이 내장 위기 환자도 MONARCH 2에서 제외되었다.

- 등록된 환자 : 군간 차이를 나타내지 않음

Demographic Parameter	Abemaciclib N=446	Placebo N=223	Total N=669
Sex, n (%)	446	223	669
Female	446 (100.0)	223 (100.0)	669 (100.0)
Age (years), n	446	223	669
Mean (Std Dev)	59.3 (11.2)	61.1 (11.7)	59.9 (11.4)
Median (min, max)	59.0 (32.0, 91.0)	62.0 (32.0, 87.0)	60.0 (32.0, 91.0)
Pooled age group, n (%)	446	223	669
Age <65	291 (65.3)	133 (59.6)	424 (63.4)
Age ≥65 to <75 years	114 (25.6)	60 (26.9)	174 (26.0)
Age ≥75 to <85 years	38 (8.5)	28 (12.6)	66 (9.9)
Age ≥85 years	3 (0.7)	2 (0.9)	5 (0.8)
Race, n (%)	446	223	669
White	237 (53.1)	136 (61.0)	373 (55.8)
Asian	149 (33.4)	65 (29.1)	214 (32.0)
American Indian or Alaska Native	18 (4.0)	8 (3.6)	26 (3.9)
Black or African American	9 (2.0)	5 (2.2)	14 (2.1)
Missing ^a	33 (7.4)	9 (4.0)	42 (6.3)
Ethnicity, n (%)	443	223	669
Not Hispanic or Latino	303 (68.4)	162 (72.6)	465 (69.8)
Not reported	83 (18.7)	36 (16.1)	119 (17.9)
Hispanic or Latino	57 (12.9)	25 (11.2)	82 (12.3)
Region, n (%)			
Europe	179 (40.1)	100 (44.8)	279 (41.7)
Asia	147 (33.0)	65 (29.1)	212 (31.7)
North America	120 (26.9)	58 (26.0)	178 (26.6)
ECOG performance status			
0	264 (59.2)	136 (61.0)	400 (59.8)
1	176 (39.5)	87 (39.0)	263 (39.3)
2	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Missing	5 (1.1)	0	5 (0.7)
Menopausal status			
Postmenopausal	371 (83.2)	180 (80.7)	551 (82.4)
Natural	297 (66.6)	148 (66.4)	445 (66.5)
Surgical	74 (16.6)	32 (14.3)	106 (15.8)
Pre or perimenopausal (ovarian suppression)	72 (16.1)	42 (18.8)	114 (17.0)
Missing	3 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.6)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the population; n = number of patients within category (numerator for percent calculations); Std Dev = standard deviation.

^a France does not allow the collection of race information.

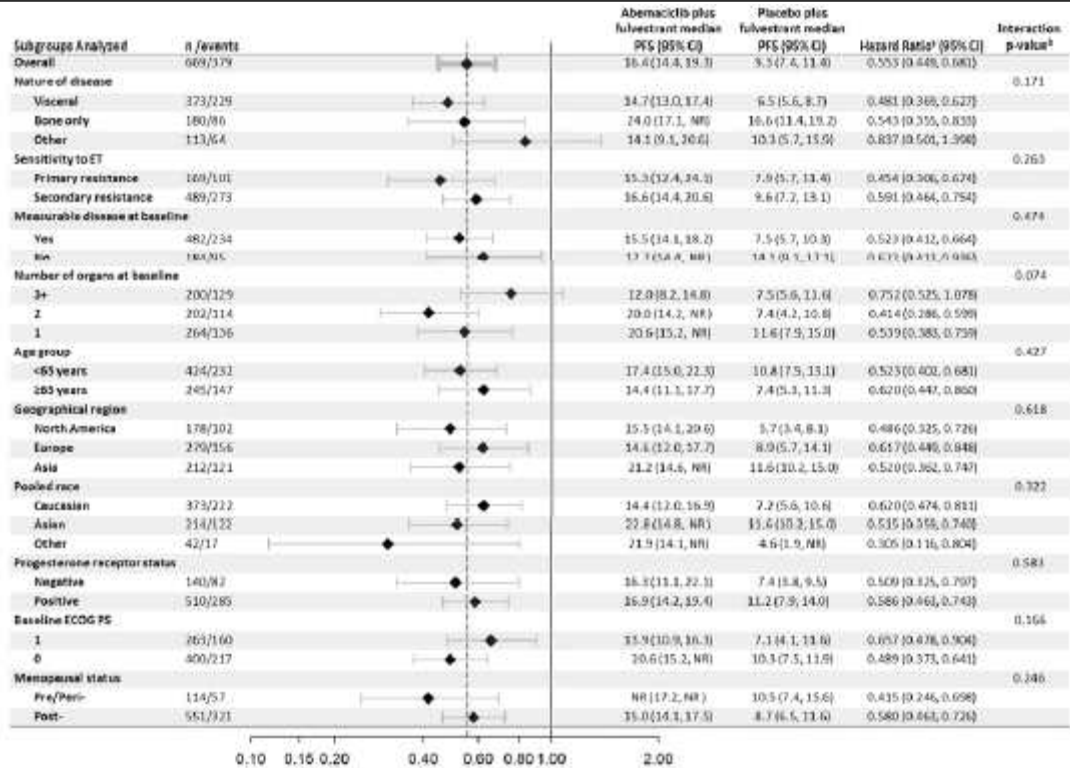
Source: c_dm_summary_2_itt_ly.rtf, smdischar_ly.rtf, smagegrp.rtf, and t_tte_subgrp_pfs.rtf

② 유효성

- PFS

PFS 사건은 379명에서 관찰되었으며, 이 중 222명(49.8%)이 abemaciclib + fulvestrant 군, 157명이(70.4%) 위약 + fulvestrant 군에 속하였다. PFS 자료는 abemaciclib + fulvestrant 군에서 224명(50.2%) 및 위약 +

fulvestrant 군에서 66명(29.6%)에서 중도 절단되었다. PFS 중앙값은 abemaciclib + fulvestrant 군에서 16.44 개월, 위약 + fulvestrant 군에서 9.27개월이었으며, 이는 PFS에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선이었다 (HR of 0.553 [95% CI: 0.449, 0.681], 2-sided $p < 0.000001$). 이러한 결과들은 + fulvestrant 군에서 질병 진행 또는 사망 위험 44.7% 감소 및 PFS 중앙값 7.2개월 개선에 해당한다



Note: PFS HRs and 95% CIs are indicated by diamonds and the crossing horizontal lines, respectively. HRs are unstratified and estimated with the adjustment of arm*subgroup interaction, except the overall PFS. The overall PFS estimates were stratified by nature of disease and ET resistance. The factor levels that consisted less than 5% of randomized patients were omitted from the analysis.

Abbreviations: CI = confidence interval; CRF = case report form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ET = endocrine therapy; HRs = hazard ratios; n = number of patients in the specified category; PFS = progression-free survival; PS = performance status.

^a Abemaciclib versus placebo.

^b p-Value for interaction term from a model with arm, the subgroup variable and arm*subgroup interaction term.

Nature of disease and sensitivity to endocrine therapy were based on CRF values.

Source: t_tte_subgrp_pfs.rtf, t_tte_subgrp_pfs_add.

<투여시작용량에 따른 유효성 하위분석>

MONARCH 2에서 최초 200 mg Q12H 용량(28-일 주기의 제 1-28일까지)은 abemaciclib 200 mg Q12H를 fulvestrant와 병용 평가한 제 1상 시험 JPBA 코호트 G로부터의 자료에 근거하여 선택되었다. 이 시험에서, 독성으로 인해 중단한 환자는 없었고, Grade 4 이상반응은 보고되지 않았다. 용량 감소 및 누락이 자주 관찰되었지만, 이러한 병용법의 활성은 고무적이었고, 따라서 이 용량이 선택되었다.

이후, abemaciclib를 letrozole 또는 anastrozole과 병용하여 평가한 제 1b상 시험인 시험 JPBH의 예비 자료가 입수되었다. 시험 JPBH에서, 설사로 인해 투여를 조기 중단한 환자들과 있었고, 대부분의 환자들은 200 mg Q12H 용량 수준에서 1 주기의 투여를 마치지 못하고 용량을 줄이거나 중단하였다. 이러한 결과로 인해, MONARCH2 시험 집단에서 200mg Q12H 용량의 내약성을 평가하기 위한 초기 시험 수준의 안전성 검토가(TLSR) MONARCH 2에 포함되어 있다. 최초 눈가림 TLSR 분석 후, MONARCH 2 시험 계획서를 150 mg Q12H(변경 [a])로 변경하기로 결정하였다. 변경계획서 (a)는 눈가림된 시험약의 시작 용량을 200 mg Q12H에서 150 mg Q12H로 변경하였고, 200 mg Q12H 시작 용량으로 진행 중인 모든 환자들은 그들의 용량을 150 mg Q12H로 변경하였다. 총 178명의 환자들이 변경계획서 (a) 적용 전에 등록되었다; 121명이 abemaciclib 200 mg 시작 용량에 무작위 배정되었고, 57명은 해당하는 위약군에 무작위 배정되었다.

Abemaciclib + fulvestrant 군 환자들은 (N=121) 용량 감소 또는 중단 전 34일간(중앙값) 200 mg으로 투여를 받았다. 이에 비해, abemaciclib + fulvestrant 군에서 150 mg 시작 용량으로 투여한 환자들의 abemaciclib 투여 기간 중앙값은 54.7주였다. 결과적으로, 총 약물 노출은 200 mg Q12H (중앙값: 278.9 mg/day)로 시작한 환자와 150 mg Q12H로 시작한 변경계획서 이후 등록된 환자들 간에 (중앙값: 272.4 mg/day) 거의 동일하였다. 이러한 용량 강도에 근거할 때, 변경 전과 변경 후 집단 간에 유효성의 차이는 예상되지 않는다. 그럼에도 불구하고, 시작 용량군별 유효성 분석을 검토하였다. 유효성과 관련하여, PFS, ORR, 처음 6개월간의 PFS 및 처음 6개월간의 ORR 결과는 변경전 집단과 변경 후 집단에서 유사하였다. 따라서, 전제된 분석에 하위군 뿐 아니라 전체 집단에 대한 안전성 및 유효성 평가를 위해 가장 많은 수의 환자들을 포함하고, 가장 완전하다는 점에서 ITT 원칙에 따른 분석이 적합하다.

	Preamendment (a) Population		Postamendment (a) Population		Intent-to-Treat Population	
	Abemaciclib 200 mg	Placebo 200 mg	Abemaciclib 150 mg	Placebo 150 mg	Abemaciclib	Placebo
Key baseline characteristics (N)	121	57	325	166	446	223
Median age (min, max)	58.0 (36.0, 83.0)	61.0 (35.0, 87.0)	60.0 (32.0, 91.0)	62.0 (32.0, 85.0)	59.0 (32.0, 91.0)	62.0 (32.0, 87.0)
Race ≥10%, n (%)						
White	53 (43.8)	32 (56.1)	184 (56.6)	104 (62.7)	237 (53.1)	136 (61.0)
Asian	58 (47.9)	23 (40.4)	91 (28.0)	42 (25.3)	149 (33.4)	65 (29.1)
Menopausal status, n (%)						
Postmenopausal	101 (83.5)	47 (82.5)	270 (83.1)	133 (80.1)	371 (83.2)	180 (80.7)
Pre or perimenopausal (ovarian suppression)	20 (16.5)	10 (17.5)	52 (16.0)	32 (19.3)	72 (16.1)	42 (18.8)
Missing	1 (4.8)	0	3 (0.1)	1 (0.6)	3 (0.7)	1 (0.4)
Primary resistance	34 (28.1)	13 (22.8)	77 (23.7)	45 (27.1)	111 (24.9)	58 (26.0)
Visceral disease	75 (62.0)	37 (64.9)	170 (52.3)	91 (54.8)	245 (54.9)	128 (57.4)
Bone-only disease	26 (21.5)	10 (17.5)	97 (29.8)	47 (28.3)	123 (27.6)	57 (25.6)
Exposure (N)	121	57	320	166	441	223
Median dose intensity (Q1-Q3) (mg/day)	278.9 (220.79-311.29)	337.6 (310.49-373.08)	272.4 (200.77-294.08)	294.7 (285.17-299.79)	273.1 (202.90-296.22)	298.2 (289.39-314.97)
Overall efficacy (N)	121	57	325	166	446	223
Progression-free survival						
Median (months)	19.4	7.5	15.3	10.5	16.4	9.3
Hazard ratio (95% CI)	0.450 (0.303, 0.668)		0.588 (0.458, 0.754)		0.553 (0.449, 0.681)	
ORR in measurable disease (%)	41.9	26.1	50.7	19.5	48.1	21.3
CBR in measurable disease (%)	66.7	58.7	76.0	49.2	73.3	51.8
Efficacy in 1st 6 months						
PFS HR	0.540 (0.312, 0.933)		0.488 (0.346, 0.688)		0.503 (0.376, 0.673)	
ORR in measurable disease (%)	35.5	19.6	42.2	12.7	40.3	14.6

Abbreviations: CBR = clinical benefit rate; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the respective population; NA = not applicable; ORR = overall response rate; PFS = progression-free survival; Q1-Q3 = interquartile range.

<1차 요법제로서 아베마시클립과 풀베스트란트의 병용>

Abemaciclib을 fulvestrant에 추가한 결과, 이 집단에서 질병 진행 또는 사망의 위험을 54.6%까지 감소시켰다 (HR = 0.454, 95% 신뢰구간 [CI]: 0.179, 1.154). 통계적 유의성에는 도달되지 않았으나(p=.0891), 통계적 유의성 부족은 관찰된 사건의 수가 적었기 때문에(18) 예상된 결과였다. Abemaciclib + fulvestrant 군에서는 PFS 중앙값에 도달되지 않았고, 위약 + fulvestrant 군에서는 23.1개월이었다.

	Abemaciclib N=28 n (%)	Placebo N=16 n (%)	Total N=44 n (%)
Disposition			
Randomized, but never treated	1 (3.6)	0	1 (2.3)
Treated	27 (96.4)	16 (100.0)	43 (97.7)
On treatment ^a	13 (46.4)	5 (31.3)	18 (40.9)
Off treatment ^a	14 (50.0)	11 (68.8)	25 (56.8)
Reason for discontinuation of treatment			
Progressive disease	7 (25.0)	10 (62.5)	17 (38.6)
Adverse event	2 (7.1)	0	2 (4.5)
Withdrawal by patient	3 (10.7)	1 (6.3)	4 (9.1)
Physician decision	1 (3.6)	0	1 (2.3)
Death	1 (3.6)	0	1 (2.3)
Post-treatment discontinuation follow-up ^{a,b}			
No	3 (10.7)	2 (12.5)	5 (11.4)
Yes	12 (42.9)	9 (56.3)	21 (47.7)
On post-treatment discontinuation follow-up ^{a,b}	8 (28.6)	4 (25.0)	12 (27.3)
Off post-treatment discontinuation follow-up ^{a,b}	4 (14.3)	5 (31.3)	9 (20.5)
Reasons for end of postdiscontinuation follow-up			
Death	4 (14.3)	4 (25.0)	8 (18.2)
Lost to follow-up	0	1 (6.3)	1 (2.3)

Abbreviations: N = number of patients in the population; n = number of patients within category.

^a At the time of data cutoff on 14 February 2017.

^b Includes patients who were off treatment as well as patients who were randomized but never treated.

Source: o_ds_studydisp_etnp.rtf.

	Abemaciclib N=28	Placebo N=16	Treatment Effect /Difference/p-Value ^a
Number of events, n (%)	9 (32.1)	9 (56.3)	
Death without PD	1 (3.6)	0	
PD	8 (28.6)	9 (56.3)	
Number of patients censored, n (%)	19 (67.9)	7 (43.8)	
No postbaseline tumor assessment	2 (7.1)	0	
No documented PD with regular assessment	17 (60.7)	7 (43.8)	
Median (95% CI) months	NR (19.7, NR)	23.1 (2.01, NR)	
p-Value (2-sided) log rank stratified ^b			p=.0891
Hazard ratio (95% CI) – stratified ^b			0.454 (0.179, 1.154)
PFS survival rate, % (95% CI)^c			
6 months	84.3 (63.3, 93.8)	68.8 (40.5, 85.6)	15.5 (-11.2, 42.3); p=.2554
12 months	80.3 (58.9, 91.3)	62.5 (34.9, 81.1)	17.8 (-10.6, 46.1); p=.2192
18 months	76.0 (54.2, 88.5)	55.6 (28.6, 75.9)	20.5 (-9.4, 50.3); p=.1784

Abbreviations: CI = confidence interval; IWRS = interactive web response system; N = total number of patients in the population within the treatment group; n = number of patients; NR = not reached; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

Note: PFS rates were estimated using the [Kaplan-Meier](#) method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of [Brookmeyer and Crowley](#) and [Greenwood](#).

^a Treatment difference/effect/p-values are computed based on comparator placebo.

^b Stratified by IWRS nature of disease.

^c 95% CIs and 2-sided p-values for the difference between rates were calculated based on normal approximation.

Source: o_rte_summ_pfs_2_etnp.rtf.

- ORR

ITT 집단에서, ORR (CR+PR)은 abemaciclib + fulvestrant 군에서 위약 + fulvestrant 군에 비해 유의하게 더 높았다. ORR은 abemaciclib + fulvestrant 군에서 35.2% (95% CI: 30.8, 39.6), 위약 + fulvestrant 군에서 16.1% (95% CI: 11.3, 21.0)였다 (확률비 = 2.82, p<.001). CR의 발생률은 abemaciclib + fulvestrant 군에서 위약 + fulvestrant 군에 비해 3.1% vs 0.4%로 더 높았다.

Best Overall Response ^a	Abemaciclib (N=446)		Placebo (N=223)		Difference	Odds Ratio	p-Value ^c
	n (%)	95% CI ^b	n (%)	95% CI ^b			
Complete response (CR)	14 (3.1)	1.5, 4.8	1 (0.4)	-0.4, 1.3			
Partial response (PR)	143 (32.1)	27.7, 36.4	35 (15.7)	10.9, 20.5			
Stable disease (SD)	213 (47.8)	43.1, 52.4	133 (59.6)	53.2, 66.1			
≥6 months	165 (37.0)	32.5, 41.5	89 (39.9)	33.5, 46.3			
Progressive disease (PD)	40 (9.0)	6.3, 11.6	45 (20.2)	14.9, 25.4			
Not evaluable ^d	36 (8.1)	5.5, 10.6	9 (4.0)	1.5, 6.6			
Overall response rate (CR + PR)	157 (35.2)	30.8, 39.6	36 (16.1)	11.3, 21.0	19.1	2.82	<.001
Disease control rate (CR + PR + SD)	370 (83.0)	79.5, 86.4	169 (75.8)	70.2, 81.4	7.2	1.56	.025
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	322 (72.2)	68.0, 76.4	125 (56.1)	49.5, 62.6	16.1	2.04	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; IWRS = interactive web response system; N = number of patients in population; n = number of patients; NA = not applicable; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease.

^a Response criteria used was RECIST version 1.1.

^b CIs were based on the normal approximation.

^c p-value was calculated by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by the randomization strata IWRS sensitivity to endocrine therapy, IWRS nature of disease. Where a p-value was "NA," the computations were not done because there were fewer than 2 nonmissing levels in the data.

^d Patients without adequate tumor assessment prior to treatment discontinuation +30 days or starting new anticancer therapy.

Source: o_rs_best_resp_sum_mult_3.rtf.

- OS

OS 자료는 자료 마감 시점에 충분하지 않았고, 총 85명이 (19.1%) (사망) abemaciclib + fulvestrant 군에서 48 명이(21.5%) (사망) 위약 + fulvestrant 군에서 발생하였다. HR은 0.854 (95% CI: 0.598, 1.221)였고, 총화된 log-rank 검정 p-값은 0.3886이었다. 12개월에 OS율은 abemaciclib + fulvestrant 군에서 92.5% (95% CI: 89.6, 94.6), 위약 + fulvestrant 군에서 90.2% (95% CI: 85.3, 93.5)였다. 2년 및 3년에 OS율은 성숙하지 않았고, OS최종 분석에서 분석될 것이다.

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

총 441명이 최소 1회 용량 이상 abemaciclib+ fulvestrant 를 투여받았고, 223명이 위약 + fulvestrant 를 투여받았다. Abemaciclib + fulvestrant 군에서, 환자당 투여한 abemaciclib 주기 수 중앙값은 13 주기였다. 위약 + fulvestrant 군에서 환자당 위약의 주기 수 중앙값은 9 주기였다. Abemaciclib 용량 강도 중앙값은 abemaciclib +fulvestrant 군에서 273.06mg/day였다. 위약 + fulvestrant 군에서 위약 용량 강도 중앙값은 298.22 mg/day였다. Abemaciclib +fulvestrant 군과 위약 + fulvestrant 군에서 fulvestrant 용량 강도 중앙값은 각각 130.95 mg/week 및 135.42 mg/week였다.

- 안전성 요약

Abemaciclib + fulvestrant 군 총 435명(98.6%) 및 위약 + fulvestrant 군 199명(89.2%)을 포함하여 총 634 명 (95.5%)이 시험 기간 중 1회 이상 TEAE를 나타내었다. 시험자에 의해 평가된 TE시험약 투여와 관련된 AEs는 abemaciclib + fulvestrant 군 420 명(95.2%) 및 위약 + fulvestrant 군 134명(60.1%)에서 발생하였다. Grade 3 이상의 TEAEs는 abemaciclib + fulvestrant 군 276 명(62.6%) 및 위약 + fulvestrant 군 53 명(23.8%)에서 발생하였다. 투여 후 시험약 투여와 관련된 Grade 3 이상의 AEs는 abemaciclib + fulvestrant 군 232 명 (52.6%) 및 위약 + fulvestrant 군 13명(5.8%)에서 발생하였다. SAEs는 abemaciclib + fulvestrant 군에서 99명(22.4%) 및 위약 + fulvestrant 군 24명(10.8%)에서 발생하였다. 이들 중, abemaciclib + fulvestrant 군 39명(8.8%) 및 위약 + fulvestrant 군 3명(1.3%)이 시험약 투여와 관련된 SAEs를 나타내었다.

Number of Patients ^a	Number (%) of Patients	
	Abemaciclib + Fulvestrant N=441	Placebo + Fulvestrant N=223
Patients with ≥1 TEAE	435 (98.6)	199 (89.2)
Related to study treatment ^b	420 (95.2)	134 (60.1)
Patients with ≥1 CTCAE ≥Grade 3 TEAE	276 (62.6)	53 (23.8)
Related to study treatment ^b	232 (52.6)	13 (5.8)
Patients with ≥1 SAE	99 (22.4)	24 (10.8)
Related to study treatment ^b	39 (8.8)	3 (1.3)
Patients who discontinued study treatment due to an AE ^c	38 (8.6)	7 (3.1)
Related to study treatment ^b	30 (6.8)	4 (1.8)
Patients who discontinued study treatment due to an SAE ^c	18 (4.1)	3 (1.3)
Related to study treatment ^b	12 (2.7)	0
Patients who died due to an AE on study treatment ^d	6 (1.4)	1 (0.4)
Related to study treatment ^b	4 ^d (0.9)	0
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment ^e	3 (0.7)	1 (0.4)
Related to study treatment ^b	1 (0.2)	0

Abbreviations: AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the safety population; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse event.

^a Patients may be counted in >1 category.

^b Includes events that were considered related to study treatment (either abemaciclib/placebo or fulvestrant) as judged by the investigator.

^c Patients who died on study treatment with primary cause as AE or SAE are also included as discontinuations.

^d The death due to AE for Patient 1687 was not considered related by the investigator in the clinical database. However, in the information submitted to the Lilly Safety System database, the investigator indicated that this death was related to blinded study drug.

^e Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

Source: o_ae_overview_ly.rtf.

- 치료중단 및 용량조절

abemaciclib + fulvestrant 군 총 38명(8.6%) 및 위약 + fulvestrant 군 7명(3.1%)이 AE로 인해 시험약 투여를 중단하였다. 이들 중 abemaciclib + fulvestrant 군에서의 30명(6.8%) 및 위약 + fulvestrant 군에서의 4명(1.8%)은 시험약 투여와 관련된 것으로 보고된 AE에 의해 중단하였다. abemaciclib + fulvestrant 군에서 18명(4.1%) 및 위약 + fulvestrant 군 3명(1.3%)이 SAE로 인해 시험약 투여를 중단하였다 (abemaciclib + fulvestrant 군에서 12명[2.7%]에서 시험약 투여와 관련성이 있었고, 위약 + fulvestrant 군에서는 0명이었다).

abemaciclib + fulvestrant를 투여한 환자: 189 명(42.9%)이 AEs로 인해 abemaciclib 용량을 감소하였다.

환자의 5% 이상에서 보고된 AEs로 인한 abemaciclib 용량 감소는 설사 (83 명 [18.8%]) 및 호중구 감소증 (44 명 [10.0%])을 포함하였다. 256명(58.0%)이 적어도 1회 이상 abemaciclib 투여를 생략하였다. 환자의 5% 이상에서 보고된 AEs로 인한 abemaciclib 투여 생략은 설사 (83 명 [18.8%]) 및 호중구 감소증(72 명 [16.3%])을 포함하였다. AE로 인해 투여를 생략한 환자들에서, AE로 인해 생략된 abemaciclib 용량 백분율은 낮았으며(7.38%), 이는 높은 용량 강도에 따른 것이었다. 3명이(0.7%) 1회의 fulvestrant 용량 감소를, 21명이(4.8%) fulvestrant 투여를 생략하였다.

Parameter	Abemaciclib + Fulvestrant N=441		Placebo + Fulvestrant N=223	
	Fulvestrant	Abemaciclib	Fulvestrant	Placebo
Patients with ≥ 1 dose adjustment, n (%)	26 (5.9)	300 (68.0)	16 (7.2)	86 (38.6)
Number (%) of patients with dose reduction	3 (0.7)	218 (49.4)	1 (0.4)	47 (21.1)
1 dose reduction	3 (0.7)	132 (29.9)	1 (0.4)	46 (20.6)
2 dose reductions	0	65 (14.7)	0	1 (0.4)
3 dose reductions	0	21 (4.8)	0	0
Reasons leading to dose reductions reported for $\geq 5\%$ of patients, n (%)				
Adverse events	3 (0.7)	189 (42.9)	1 (0.4)	3 (1.3)
Diarrhea	2 (0.5)	83 (18.8)	0	1 (0.4)
Neutropenia	0	44 (10.0)	0	0
Other reasons ^a	0	42 (9.5)	0	44 (19.7)
Number (%) of patients with dose omission	21 (4.8)	256 (58.0)	15 (6.7)	49 (22.0)
1 dose omission	21 (4.8)	106 (24.0)	15 (6.7)	27 (12.1)
2 dose omissions	0	57 (12.9)	0	12 (5.4)
≥ 3 dose omissions	0	93 (21.1)	0	10 (4.5)
Reasons leading to dose omissions reported for $\geq 5\%$ of patients, n (%)				
Adverse events	4 (0.9)	229 (51.9)	1 (0.4)	26 (11.7)
Diarrhea	0	83 (18.8)	0	0
Neutropenia	0	72 (16.3)	0	1 (0.4)
Other reasons ^b	17 (3.9)	77 (17.5)	14 (6.3)	28 (12.6)
Percentage of doses omitted due to AEs (%)				
Median	29.17	7.38	16.67	2.23
Q1-Q3	15.63 – 33.33	3.01 – 16.00	16.67 – 16.67	1.19 – 9.29
Min, max	6.25, 33.33	0.22, 70.00	16.67, 16.67	0.10, 33.73
Mean (Std Dev)	24.48 (12.77)	12.05 (13.06)	16.67 (NC)	6.65 (8.75)
Number (%) of patients with dose increase	3 (0.7)	5 (1.1)	0	2 (0.9)
Reasons leading to dose increase				
Per protocol	3 (0.7)	5 (1.1)	0	2 (0.9)

Abbreviations: AE = adverse event; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the enrolled population; n = number of patients in the specified category; NC = statistics could not be calculated because only 1 patient with dose omission due to AE was present in the group; Q1-Q3 = interquartile range; Std Dev = standard deviation.

a Other reasons for dose reductions on the case report form are per protocol.

b Other reasons for dose omissions on the case report form include scheduling conflicts, treatment availability, and other.

Source: o_ex_adjustment_summary_2_ly.rtf.

- 사망

치료 중 및 투여 중단 후 30일 이내의 사망은 abemaciclib + fulvestrant 군 14명(3.2%)(AEs로 인한 사망 9명 [2.0%] 및 시험 질병으로 인한 사망 5명 [1.1%]) 및 위약 + fulvestrant 군 10명(4.5%)(AEs로 인한 사망 2명 [0.9%] 및 시험 질병으로 인한 사망 7명 [3.1%])에서 보고되었다. 사망으로 이어진 가장 흔한 AE는 패혈증(abemaciclib + fulvestrant 군에서 3명[0.7%])이었다.

	Abemaciclib + Fulvestrant N=441 n (%)	Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)
All deaths	84 (19.0)	48 (21.5)
Deaths on therapy or within 30 days of treatment discontinuation	14 (3.2)	10 (4.5)
Reasons for death		
Adverse events	9 (2.0)	2 (0.9)
Sepsis	3 (0.7)	0
Embolism ^a	1 (0.2)	0
Hepatic failure	1 (0.2)	0
Hepatic function abnormal	1 (0.2)	0
Lung infection ^b	1 (0.2)	0
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.2)	0
Pneumonitis	1 (0.2)	0
Decreased appetite	0	1 (0.4)
Cardiac arrest	0	1 (0.4)
Study disease	5 (1.1)	7 (3.1)
Not reported	0	1 (0.4) ^c

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of patients in the population; n = number of patients in the specified category.

^a Cerebral infarct coded as embolism per CTCAE term.

^b Cryptogenic organizing pneumonia coded as lung infection per CTCAE term.

^c The patient died after discontinuation from treatment due to progressive disease. No further information on the cause of death is available.

Source: o_ds_death_by_reason_4_ly.rtf.

- 내인성 인자에 따른 분석

특히 abemaciclib 프로그램에서, Grade ≥ 3 호중구 수 감소 및 Grade ≥ 3 호중구 감소증의 발생률은 아시아인 환자들에서 비-아시아인 시험대상자에 비해 더 높았다 (호중구 수 감소: 아시아인 환자 50.4%, 비-아시아인 환자 24.3%; 호중구 감소증: 아시아인 환자 44.6%, 비-아시아인 환자 17.6%). 하지만, 아시아인 환자 3명과 비-아시아인 환자 4명만 호중구 감소증으로 인해 abemaciclib을 중단하였다. Grade ≥ 3 간 트랜스아미나제 상승의 발생률은 아시아인 환자들에서 비-아시아인 시험대상자에 비해 더 높았다(ALT TEAEs: 아시아인 환자 6.8%, 비-아시아인 환자에서 2.7%; ALT 실험실 비정상: 아시아인 환자에서 7.6%, 비-아시아인 환자에서 2.7%; AST TEAEs: 아시아인 환자에서 4.7%, 비-아시아인 환자에서 1.1%; AST 실험실 비정상: 아시아인 환자에서 6.9%, 비-아시아인 환자에서 1.9%). 하지만, 아시아인 환자 5명과 비-아시아인 환자 5명만 간 transaminases, 빌리루빈, alkaline phosphatase, 또는 gamma-glutamyltransferase 상승의 AEs로 인해 abemaciclib 또는 모든 시험약 투여를 중단하였다(모든 시험약 투여를 중단한 2명은 위약 + fulvestrant 군에 속하였다). 설사, 혈중 크레아티닌 상승, 또는 전체 감염 및 기생충 감염 SOC의 AEs 발생률에 주요한 차이는 관찰되지 않았다. 크레아티닌 상승의 실험실 독성 발생률에서 차이는 관찰되지 않았다.

• JPBN

- 이전에 치료 경험이 있는 호르몬 수용체 양성, HER2 음성 전이성 유방암 환자에 대한 LY2835219의 제 2상 시험

① 환자군 분석

- 주요 선정기준 :

환자는 항 에스트로겐 요법 중 또는 이후 진행되었어야 한다. 환자는 과거 2개 이상 화학 요법으로 치료를 받았어야 한다; 이 요법 중 1개 이상을 전이성 배경에서 투여했어야 하고, 최소 1개 요법에 taxane이 포함되었어야 하며, 및 이 요법에 다음이 포함될 수 있다: capecitabine, eribulin, gemcitabine, anthracycline, 또는 vinorelbine. 환자가 전이성 배경에서 투여한 과거 화학 요법은 2가지 이하이어야 한다. 환자는 RECIST version 1.1로 정의한 측정 가능 질환이 존재해야 하고, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0 또는 1이어야 한다.

- 등록된 환자

Demographic Parameter	Abemaciclib 200 mg N=132
Sex, n (%)	
Female	132 (100.0)
Age (years)	
Mean (SD)	59.13 (10.33)
Median (range)	58.0 (36.0-89.0)
Pooled age group, n (%)	
Age <65 years	90 (68.2)
Age ≥65 years	42 (31.8)
Race, n (%)	
White	112 (84.8)
Black or African American	6 (4.5)
Asian	2 (1.5)
Missing	12 (9.1)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	112 (84.8)
Hispanic or Latino	8 (6.1)
Not reported	12 (9.1)
Country, n (%)	
USA	70 (53.0)
Belgium	28 (21.2)
Spain	23 (17.4)
France	11 (8.3)

Abbreviations: N = number of patients in the enrolled population; n = number of patients; SD = standard deviation;

USA = United States of America.

Source: o_dm_summary_p54281_t54291.rtf

② 유효성

- ORR

시험에 등록된 132명에서, CR은 없었고, PR은 26건 관찰되었으며, 확인된 ORR은 19.7% (95% CI: 13.3, 27.5)였다. 나머지 환자들 중, 63명은 (47.7%) 가장 우수한 전체 반응은 SD였으며, 33 명 (25.0%)이 SD <6 개월, 30 명이 (22.7%) SD ≥6 개월이었다. 총 34 명이 (25.8%) 가장 우수한 전체 반응으로 PD를 보고하였고, 9명에서의 반응은(6.8%) 평가 불가능하거나 평가되지 않았다(베이스라인 후 방사선 평가가 이용 가능하지 않음). 2016년 4월 30일 자료 마감일까지 MONARCH 1 환자들의 스캔에 대한 독립적 검토에 근거한 가장 우수한 전체 반응은 표 2.7.3.38에 나와 있다; 검토의 용이성을 위해 시험자 평가에 의한 가장 우수한 전체 반응도 표에 제시하였다. 독립적 검토에 의해 평가시, CR은 0건, PR은 23건 관찰되었으며, ORR은 17.4% (95% CI: 11.4, 25.0)였다.

Abemaciclib 200 mg N=132				
	n (%)	95% CI ^a	Null Hypothesis Rate (%)	p-value ^b
Best overall response ^c				
Complete response	0			
Partial response	26 (19.7)			
Stable disease	63 (47.7)			
<6 months	33 (25.0)			
≥6 months	30 (22.7)			
Progressive disease	34 (25.8)			
Not evaluable/not assessed ^d	9 (6.8)			
Objective response rate (CR + PR)	26 (19.7)	(13.3, 27.5)	15.0	0.1715
Disease control rate (CR + PR + SD)	89 (67.4)	(58.7, 75.3)		
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	56 (42.4)	(33.9, 51.3)		

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of patients in population;

n = number of patients in category; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD = stable disease.

^a Two-sided exact 95% CI, expressed as a percentage.

^b Two-sided exact test.

^c Using RECIST Version 1.1. Confirmation of CR or PR was required for determination of best overall response.

^d Nine patients did not have any postbaseline radiographic assessments.

Source: smbor.rtf

<시험결과의 임상적 의의 분석>

표본 크기 결정: 시험은 abemaciclib의 참 반응률이 15% 이하라는 귀무가설 (H0)을 참 반응률 >15%의 대립 가설 (Ha)에 대해 이항 정확 검정으로 검증하도록 설계되었다. H0 15%의 선택은 이 배경에서 사용될 수 있는 승인된 화학 요법에 대해 예상할 수 있는 수준을 대표하는 ORR로서 과거 자료를 바탕으로 했다. ORR 최종 유효성 분석은 최종 환자의 투여 시작 후 12개월 시점에 실시되었다. 참 반응률 25%를 가정했을 때 이 설계는 전체 단측 알파 수준 0.025의 82% 검정력을 제공한다.

- 전이성 유방암에 대한 승인된 특정 세포독성 항암화학요법 반응

Drug	DoR (months)	TTR (months)
Abemaciclib ^a	8.6	3.7
Capecitabine	5.1 ^d	2.8 ^c
Eribulin (67% ER+)	4.2 ^d	2.5 ^b
Ixabepilone (48% ER+)	6 ^d	1.4 ^a

Abbreviations: DoR = duration of response; ER+ = estrogen receptor positive; FDA = Food and Drug

Administration; TTR = time to response.

^a Data from United States prescribing information, TTR = 6.1 weeks.

^b Ayala et al. 2015, TTR = 74 days.

^c Thomas et al. 2007, TTR = 12 weeks.

^d Module 2, SCE, Table 2.7.3.5

^e Table 2.5.4.11.

- DoR

DoR 중앙값은 8.6 개월(95% CI: 5.8, 10.2)이었다. 반응이 6개월 이상 지속될 확률은(6 개월 DoR율) 70.4%였으며, 12 개월 이상(12-개월 DoR 율)은 28.2%였다.

MONARCH 1에서 반응까지 걸린 시간의 중앙값은 3.7 개월(범위: 1.1 - 14.2 개월)이었다. 임상적으로 관찰된 지연된 반응은 abemaciclib의 지속적 투여 기간 후 비가역적 세포 주기 정지(노화) 또는 아포토시스가 발생한 전임상 시험과 일치한다. 즉, abemaciclib 투여를 시작한 후, 반응한 많은 환자들이 유의한 종양 축소를 나타내기 전 연장된 안정 병변을 나타낸다. 따라서, 환자가 받을 수 있는 치료의 이익을 추가로 확인하기 위해, 최초 투여일부터 DoR 측정을 위한 추가 탐색적 분석이 실시되었다. 최초 투여일로부터의 DoR 중앙값은 12.9 개월이었다 (95% CI: 11.0, 15.7). 최초 투여일로부터 6개월 이상 반응 확률은 92.3%였으며, 최초 투여일로부터 12개월 이상 반응 확률은 60.9%였다.

<종양반응과 OS 간 상관성 분석>

MONARCH 1 시험에서 abemaciclib에 대해 이러한 상관성이 조사되었다. 반응여부에 따른 생존을 비교한 결과, 반응에 도달한 환자들은 비-반응자에 비해 더 우수한 OS를 나타내었다(HR 0.25; 95% CI: 0.10, 0.64). Figure 2.7.3.29 는 반응자 대 비-반응자의 KM 분석을 보여준다. 이러한 방식으로 반응자와 비-반응자를 비교하는 것은 반응자에 유리한 편향의 결과를 가져오며, 이러한 비교가 기술적으로 사용될 수 있지만, 추론을 위한 비교는 실시되지 않는다.

분석은 반응자와 비-반응자를 비교하는데 통계적으로 적절하고, 편향의 문제를 다루는 2가지 방법으로 실시되었다. 첫 번째 방법에서, 반응자 상태는 Cox 비례 위험 모델에서 시간 의존적 공변량으로 사용되었다. Table 2.7.3.42 는 시간-변화에 따른 설명적 변수로서 반응자를 비-반응자 상태와 비교한 위험비를 제공한다. 이 방법은 의미있는 생존 곡선을 나타내지 않으며, 따라서 KM plot은 제시되지 않는다. 또한, 알려진 예후 인자에 대해 조절하기 위해, 베이스라인 인자 (ECOG PS, 연령, PgR 상태, 간 전이 존재, 녹막/복막 전이 여부, 과거 항암화학요법 수, 과거 capecitabine 치료, 전이 부위 수) 및 반응 상태를 포함한 다변량 Cox regression 분석을 실시하였다. 결과는 표 2.7.3.42에 나와 있다.

Method	Group	Median in months		Hazard Ratio (95% CI)
		N	(95% CI)	
Time-dependent	Non-responder	106	-	0.31 (0.12, 0.77)
	Responder	26	-	
Multivariate analysis	Non-responder	106	-	0.31 (0.12, 0.79)
	Responder	26	-	
6-month landmark	Non-responder	96	23.3 (18.2, NR)	0.35 (0.13, 0.97)
	Responder	20	NR	
Multivariate analysis	Non-responder	96	23.3 (18.2, NR)	0.34 (0.12, 0.95)
	Responder	20	NR	

Abbreviations: CI = confidence interval; N= number of patients in group; NR = not reached.

Source: os_orr_tdep; os_orr_multiv_tdep.rtf; os_univ_landmark.rtf; os_multiv_landmark.rtf.

두 번째 방법에서, 종양 반응별 생존을 평가하기 위한 주요 분석이 사용되었다. 6개월에 생존해 있고 시험에 계속 참여하고 있는 환자들은 이 시점 전에 반응하였는지 여부에 따라 2개의 반응 카테고리(반응, 비반응)로 구분되었다. 그림 2.7.3.30 은 사망하였거나, 투여 시작 후 6개월 이내에 중도 절단된 환자들을 제외하고(N=16), 이 방법을 사용하였을 때 반응자와 비-반응자를 비교한 KM 분석 결과를 제공한다. 표 2.7.3.42 는 각 군에서 OS 중앙값을 제공하며, 반응자 상태를 설명적 변수로 사용하는 Cox 비례 위험 모델로 2개군을 비교하여 위험비를 제시한다. 위에 기술된 바와 같이 베이스라인 인자를 포함하는 다변량 Cox 회귀 분석도 실시되었다 (Table 2.7.3.42).

이러한 분석 결과, 불응성 mBC 조건에서 종양 반응에 도달한 abemaciclib 투여 환자들은 비-반응자에 비해 더 긴 OS를 나타내었다. 하지만, 이러한 분석 형태의 한계로 인해, 이 결론은 원인 분석보다는 상관성 분석이 된다.

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

등록된 집단에서 132명의 환자들은 모두 abemaciclib을 투여하였다. 환자당 투여한 주기 수 중앙값은 5.00이었고, 투여 기간 중앙값은 138.50 일이었다. 용량 강도의 중앙값은 356.79 mg/day, 상대적 용량 강도 중앙값은 89.20%였다.

- 안전성 요약

132 명 모두(100.0%) 시험 기간 중 한 가지 이상의 TEAE를 나타내었다. 시험자에 의해 평가된 Abemaciclib과 관련 가능성이 있는 TEAEs 는 129 명에서 발생하였다 (97.7%). ≥Grade 3 인 TEAE는 90명에서 발생하였다 (68.2%). Abemaciclib과 관련 가능성이 있는 ≥Grade 3의 TEAE는 76 명(57.6%)에서 발생하였다.

	Number (%) of Patients
	Abemaciclib 200 mg
Number of Patients ^a	N = 132
Patients with ≥ 1 TEAE	132 (100.0)
Related to study treatment ^b	129 (97.7)
Patients with ≥ 1 SAE	32 (24.2)
Related to study treatment ^b	13 (9.8)
Patients who discontinued study treatment due to an AE	10 (7.6)
Related to study treatment ^b	8 (6.1)
Patients who discontinued study treatment due to an SAE	2 (1.5)
Related to study treatment ^b	1 (0.8)
Patients who died due to an AE on study treatment ^c	2 (1.5)
Related to study treatment ^b	1 (0.8)
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment ^c	1 (0.8)
Related to study treatment ^b	0

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients in the Enrolled Population; n = number of patients in the specified category; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse events.

^a Patients may be counted in more than 1 category.

^b Includes events that were considered related to study treatment as judged by the investigator.

^c Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AEs.

Source: o_ae_overview_p54281_t54300.

- 치료중단 및 용량조절

10명(7.6%)이 AE로 인해 abemaciclib을 중단하였다; 이 중 8명은(6.1%) Abemaciclib과 관련 가능성이 있는 것으로 보고되었다. 10명 중 2명은(1.5%) SAE로 인해 abemaciclib을 중단하였다(1명[0.8%]에서 abemaciclib과 관련 가능성이 있음).

65 명이(49.2%) 총 85회 용량을 감소하였으며, 46명은 (34.8%) 1회 용량 감소, 18 명은(13.6%) 2회 용량 감소, 및 1명은(0.8%) 3회 용량 감소하였다. 모든 용량 감소는 AEs에 의한 것이었다; 환자의 5% 이상에서 보고된 AEs로 인한 용량 감소는 설사 (27 명[20.5%]), 호중구 감소증 (14 명 [10.6%]), 및 피로 (12 명 [9.1%])를 포함하였다.

첫 번째 용량 감소는 주기 1과 2에 더 흔하게 관찰되었고(19명[14.4%] 주기 1, 23 명 [17.4%] 주기 2), 이후 주기에서 첫 번째 용량 감소의 경우는 더 적었다. 첫번째 용량 감소까지 걸린 시간 중앙값은 39일이었다. 첫 번째 용량 감소의 주요 사유는 설사 (26 명 [19.7%])였다(MONARCH 1 CSR Table JPN.12.3).

95 명이(72.0%) 최소 1회 이상 투여를 생략하였다. 총 76 명(57.6%)이 AE로 인해 최소 1회 이상 투여를 생략하였다; 환자의 5% 이상에서 보고된 AEs로 인한 투여 생략은 설사 (32 명 [24.2%]), 호중구 감소증 (21 명 [15.9%]), 피로 (13 명 [9.8%]), 구토 (8 명 [6.1%]), 및 오심 (7 명 [5.3%])을 포함하였다. AEs로 인해 투여를 생략한 환자들에서, 생략된 용량의 백분율 중앙값은 6.50%였다 (Q1-Q3: 3.31-16.93). 환자의 총 14.4% 가 AE와 관련이 없는 기타 사유로 투여를 생략하였다.

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

- 작성사항 없음

6.5.4. 기타임상시험

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료 분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

	아베마시클립		아베마시클립		아베마시클립
STUDY	MONARCH3 JPBM		MONARCH2 JPBL		MONARCH1 JPBN
투여용량	150 mg		150 mg		200 mg
투여용법	1일 2회		1일 2회		1일 2회
이전치료	없음		AI		호르몬, 화학요법
병용요법	NSAI		Fulvestrant		-
투여군	시험군	위약	시험군	위약	시험군
피험자수	328	165	446	223	132
추적기간 (month)	17.8	17.6	-		-
연구자 PFS (month)	28.2 23.5, NE	14.8 11.2, 19.2	16.4 14.4, 19.3	9.3 7.4, 12.7	DoR 8.6 5.8, 10.2
HR	0.54 0.42, 0.70		0.55 0.45, 0.68		-
BRIC PFS (month)	NE	19.2	22.4	10.2	-
HR	0.51 0.36, 0.72		0.46 0.36, 0.58		-
OS (month)	NE	NE	NE	NE	NE
ORR(%)	55.4	40.2	48.1	21.3	19.7 13.3, 27.5
이상반응 [TEAE]	93.9	54.7	98.6	89.2	100
3/4등급 이상반응	47.4	5.6	60.5	22.8	68.2
호중구감소증(%)	전체 41 3/4 21	전체 2 3/4 1	전체 46 3/4 27	전체 4 3/4 2	전체 65 3/4 13
절사	전체 81 3/4 10	전체 30 3/4 1	전체 86 3/4 13	전체 25 3/4 0	전체 90 3/4 20
기타 이상반응	-		-		-
특이사항	금번 허가 신청 건임		금번 허가 신청 건임		금번 허가 신청 건임

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

• 특별 관심 이상반응

① 호중구 감소증

호중구 감소증의 TEAE가 다른 CDK4 및 CDK6 억제제에서 보고되었다. 이는 abemaciclib 단일 성분 및 내분비 요법과의 병용 요법 시험에서 관찰되었으며, 주로 낮은 등급의 중증도였다. 호중구 감소증은 제 1상 용량 증가 시험에서 용량 제한 독성이 아니었으며, 따라서 abemaciclib을 계속 투여할 수 있다. 등록을 위한 시험에서, 호중구 감소증은 치료 과정 초기, 처음 2개월 이내에 관찰되었으며, 투여 과정 전체에서 유지되었다. 중앙 실험실 분석에서, 베이스라인 방문에 비해 호중구 수 감소가 관찰되었으며, 평균 호중구 수는 이후 방문들에서 안정적으로 유지되었고, 환자가 투여를 중단하였을 때, 호중구 수 감소는 회복되었다. 열성 호중구 감소증은 흔하지 않았고, 중증 감염과도 관련이 없었다.

골수 억제, 주로 호중구 감소증은 높은 비율의 중증 감염과 관련이 없다. 등록을 위한 시험들에서, 실험실에서 확인된 호중구 수 감소는 치료 2개월 이내에 관찰되었고, 투여 과정 동안 유지되었다. TEAE로 보고된 중증의 호중구 감소증 (Grade 3 또는 Grade 4)은 각각 환자의 23.6% 및 5.3%에서 발생하였다. 투여 후 발생한 중앙 실험실 호중구 수 감소 비정상은 각각 환자의 28.6%와 4.6%에서 보고되었다. 중증의 호중구 감소증은 치료 시작 4개월 후에 발생할 가능성이 희박하였다. 호중구 감소증의 중증도에 근거할 때, abemaciclib은 용량 조절을 필요로 할 수 있다. 따라서, 처음 2개월간 2주마다, 다음 2개월간 매달, 그리고 임상적 필요에 따라 혈구 수 모니터링을 권장하는 것이 적합하다.

② 감염

감염 및 기생충 감염 SOC 에 속한 TEAEs는 주로 단일 성분 abemaciclib 시험 및 내분비 요법과의 병용 시험에서 낮은 등급의 감염이었다. 등록을 위한 시험에서 가장 흔한 감염은 상기도 감염 및 요로 감염이었다. 이용 가능한 자료에 근거할 때, 중증의 호중구 감소증 또는 림프구 감소증과 동반 중증 감염간의 관련성은 없는 것으로 보인다.

③ 설사

설사는 보고된 시험들에서 abemaciclib의 가장 흔하게 보고된 TEAE였다. 설사는 주로 낮은 중증도였다 (Grade 1 또는 2). Grade 4 또는 5 설사는 관찰되지 않았다. 설사는 흔하였지만, 중대한 결과는 흔하지 않았다. 설사의 특성 분석을 위해, 설사는 시간의 경과에 따라 여러 등급으로 발생하거나, 여러 등급과 관련이 없는 연속 AE로 정의되었다. 설사는 투여 과정 초기에 발생하였으며, 1주 이내에 시작되었다. 설사로 인한 abemaciclib 중단율은 낮았다. 노출-반응 분석 결과, 용량은 설사와 관련된 가장 중요한 인자로 확인되었다.

설사는 일반적으로 중대한 결과와 관련이 없었다. 지사제의 조기 사용 및 필요한 경우 용량 조절을 포함하여 제안된 처방 정보에서 설사에 대한 권장되는 관리 가이드라인은 등록을 위한 시험에서 설사의 중증도 및 기간을 제한하는데 효과적인 것으로 확인되었다.

④ 간독성

제 3상 시험 (MONARCH 3 및 MONARCH 2)에서, abemaciclib +내분비 요법 군에서 위약 + 내분비 요법 군에 비해 TEAEs 및 중앙 실험실 분석 모두에서 ALT 상승과 AST 상승의 발생률이 더 높았다. 이들은 주로 Grade 1 또는 Grade 2였으며, 혈중 빌리루빈의 동시 상승은 흔하지 않았다. 6건의 간 SAEs (MONARCH 3에서 2건, MONARCH 2에서 4건)가 발생하였고, ALT 상승은 유사한 패턴을 나타내었고, 처음 2 주기 이내에 발생하였으며, abemaciclib의 중단을 요하였다. 일반적으로, ALT 및 AST 상승은 용량 감소 또는 투여 생략으로 관리가 가능하였고, 시험약 투여 중단 시 회복되었다. 트랜스아미나제 상승의 잠재적 결과로 인해, 간 손상은 중요한 잠재적 위험으로 간주된다. ALT 상승은 AST 보다 간에 더 특이적인 것으로 판단된다. 따라서, 처방 정보에서 ALT 수준의 모니터링만 권장된다.

⑤ 정맥 혈전색전 사건

정맥 혈전색전 사건 (VTEs)은 폐 색전증 (PE) 및 심부 정맥 혈전증(DVT)으로 구성되며, 후자는 다리에서 가장 많이 발생하지만, 팔 및 뇌 정맥과 같은 다른 정맥도 영향을 받을 수 있다(Di Nisio et al. 2016). 제 3상 시험 (MONARCH 3 및 MONARCH 2)에서, abemaciclib +내분비 요법 군에서 위약 + 내분비 요법 군에 비해 VTE(PE 또는 DVT)를 나타낸 환자 수가 더 많았다.

두 시험군에 속한 환자들은 혈전색전증의 발생에 대한 소인이 될 수 있는 기존의 위험 인자가 있었다(기존의 mBC 외에). 위험 인자는 군간에 균형적이었다. 일반적으로, 이러한 이상반응은 시험약 중단으로 이어지지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 이익-위험 결론
- mBC 치료제로 승인을 받은 많은 약물이 있지만, ET(mBC에 대한 1차 치료)에 대한 내성 발현 및 결국 후속 치료에서의 진행이 종종 발생한다. 따라서, mBC는 치명적인 질병이며, OS는 평균 2-3년으로 제한된다. ET에 대한 내성 극복, ET 유효성 개선 및 이를 통한 세포독성 항암화학요법에 대한 요구를 연기하는 것이 의학적으로 상당히 요구되고 있다.
- Abemaciclib은 과거 전이성 질병으로 전신 요법을 받지 않은 환자 (MONARCH 3), 내분비 요법 중 또는 후 질병이 진행된 환자(MONARCH 2) 및 이미 세포독성 항암화학요법을 받은 환자(MONARCH 1)에서 mBC 과정 전체에서 임상적 이익을 나타내었다. MONARCH 3 및 MONARCH 2에서, abemaciclib + 내분비 요법의 위약 + 내분비 요법과 비교한 PFS의 개선은 상당히 통계적으로 유의하였고, 임상적으로 의미있는 것으로 판단되었다.
- 또한, MONARCH 2에서 PFS 및 ORR (대조군의 2배)은 내분비 요법 후 진행된 mBC 환자에서 가장 길게 보고되었다. 마찬가지로, MONARCH 1에서 관찰된 abemaciclib의 단일 성분 활성의 영향, 즉, 시험자가 평가한 지속적인 ORR은 불응성 HR+, HER2- mBC 환자에서 제한된 세포독성 항암화학요법 치료 선택과 동등한 것으로 확인되었다.
- MONARCH 3 및 MONARCH 2에서, abemaciclib을 내분비 요법과 병용시 abemaciclib 150 mg (연속 일정으로 투여)의 안전성 및 내약성은 각 환자 집단에서 적합하였다. MONARCH 2의 일부 환자들은 200mg 1일 2회 투여로 시작하였으나, 두 제 3상 시험에서 확인된 증거는 abemaciclib을 내분비 요법과 병용 사용시 150mg 1일 2회 용법이 적절한 시작용량임을 보여준다. MONARCH 1에서 확인된 안전성 프로파일은 불량한 예후를 가지고, 현재 세포 독성 항암화학요법에 제한된 치료 선택을 가진 이전에 치료 경험이 많은 이러한 환자 집단에서 연속 일정으로 시작 용량 1일 2회 200mg로 단일 성분 투여시 abemaciclib이 적절하다는 것을 시사한다.
- 모든 시험들에서, 관찰된 TEAEs는 대체로 관리가 가능하고, 가역적이며 예측이 가능하였다. 주요 위험으로부터의 중증 결과는 적었으며, 표준 약물감시 활동과 함께 라벨링은 적절한 위험 최소화 및 관리법을 제공한다. 안전성은 진행성 암이 있는 여성과 남성 환자 간에 유사하였다.
- Abemaciclib은 남성과 여성 암 환자에서 유사한 안전성 결과를 나타내었고, 성별에 근거한 PK에 차이가 없다는 점에서 진행성 유방암이 있는 남성에서 우수한 이익-위험 프로파일을 제공할 것이다.
- 결론적으로, MONARCH 3, MONARCH 2, 및 MONARCH 1로부터의 자료들은 abemaciclib을 내분비 요법과 병용시 (최초 또는 과거 ET 중 진행 후) 및 단일 성분으로 투여시 제한된 적응증에서 우수한 이익-위험 프로파일을 뒷받침한다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 별도 가교시험 미실시, 제출한 3상시험에서 한국인 결과 발췌

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

Pharmacokinetics	Linear	Nonlinear	암 환자에 75 mg ~ 200 mg 1일 2회 반복 투여 후 용량비 5.5에 대해 평균 abemaciclib C _{max} 및 0시점에서 투여 기간 종료시까지 농도-시간 곡선하 면적(AUC _{0-τ}) 값은 거의 용량에 비례해 증가했다. 용량 정규화 C _{max} 및 AUC _{0-τ} 비는 각각 0.84 (90% CI: 0.38, 1.83) 및 0.96 (90% CI: 0.43, 2.13)이다 (Table 5.3). 평균비가 1보다 약간 적기는 했으나 90% CI에 1이 포함되었다; 따라서 반복 투여 시 노출의 평균 증가는 용량에 비례한다는 결론을 내릴 수 있다.
Pharmacodynamics: exposure-response for efficacy	Flat	Steep	MONARCH 2에서, 개별 투여 기록, 변동 농도, 종양 크기의 변화 및 PFS를 포함한 역학적 PopPK/PD 모델이 구축되어 용량, 농도 및 유효성 간의 관련성을 기술하였다. Abemaciclib 노출과 종양 축소 및 PFS 간에 양의 선형의 관련성이 확인되었다. Abemaciclib 농도가 높을수록 더 큰 종양 크기 감소 및 더 긴 PFS를 나타내었다.
Pharmacodynamics: exposure-response for neutropenia	Flat	Steep	MONARCH 2에서, grade 1, 2, 3, 및 4 호중구 감소증은 abemaciclib + fulvestrant 군의 각각 5.2%, 14.3%, 23.6%, 및 2.9%에서 관찰되었다. 노출과 호중구 감소증 간의 관계는 대조군과 abemaciclib 투여군 모두에서 호중구 시간 과정 자료에 대한 Friberg model을 통해 평가되었다 (Friberg et al. 2002). Fulvestrant 및 abemaciclib은 모두 역학 모델의 호중구 progenitor pool compartment에 영향을 미쳤으나, fulvestrant 가 미치는 영향의 크기는 abemaciclib에 비해 더 적었다(각각 6% vs 17%로 추정됨). 호중구에 대한 fulvestrant와 abemaciclib의 이러한 통합적 영향으로 환자의 최대 23%가 투여 20일-35일 사이에 grade 3 또는 4 호중구 감소증을 나타낼 것으로 예측되었다. 이러한 모델 예측은 MONARCH2에서 grade 3/4 호중구 감소증 발생률과 일치한다.
Pharmacodynamics: exposure-response for diarrhea	Flat	Steep	MONARCH 2에서, 용량/노출과 설사 간에 명백한 관련성을 나타내었다. 시작 용량은 설사 가능성에 대한 유의한 예측 인자였다; 대조군은 150mg 시작 용량에 비해 설사 위험이 거의 100% 더 낮았으며, 200mg 시작 용량을 투여한 환자들은 150mg 시작 용량에 비해 설사 위험이 약 45% 더 높았다. 또한, 설사의 등급은 200-mg 시작 용량 군에서 150-mg 시작 용량에 비해 더 높았다. 이는 fulvestrant 병용시 150-mg 시작 용량의 적합성을 확인시켜 준다. 또한, 이러한 결과는 설사 관리에 있어서 용량 조절(감소 또는 누락)이 적절하다는 것을 보여준다.
Therapeutic Dose Range	Broad	Narrow	치료 범위는 좁지 않다. Abemaciclib은 암환자에 대한 단일 성분으로 50 - 225 mg Q24H 및 75 mg - 200 mg Q12H에서 내약성이 양호하였다. 또한, <<Source: JPBA CSR>>abemaciclib 시작 용량 150 mg Q12H를 fulvestrant, anastrozole, 또는 letrozole과 병용시 우수한 이익/위험 프로파일을 나타내었다. 용량, 노출, 종양 크기의 변화와 PFS 간의 관련성은 MONARCH 2 및 MONARCH 3에서 모두 관찰되었다.
Metabolism	Minimal or Multiple pathways	Extensive, single pathway-genetic polymorphism	Abemaciclib은 주로 CYP3A에 의해 광범위하게 대사되어 M2를 형성한다. 이것이 주요 생체 변환 경로를 대표한다. CYP3A에 의해 대사되는 abemaciclib 분율은 약 0.89로 추정된다. 혈장에서 abemaciclib (34%), M2 (13%), M18 (5%), 및 M20 (26%)은 대부분의 약물 관련 노출을 구성한다. In vitro에서 M2, M18, 및 M20은 abemaciclib과 비슷한 역가의 활성을 나타낸다.
Bioavailability	High-moderate	Low	Abemaciclib 200mg 경구 용량의 절대 생체 이용률은 45%이다. 시험 JPBS에서 단회 200mg의 abemaciclib 경구 투여 (C3 캡슐 제형, 50-mg 함량) 후 경구 투여 후 약 6시간에 시작하여 단회 0.4-mg IV 용량의 [13C8]-abemaciclib을 15분간 주입하였다. 기하 최소자승(LS) 평균 비에 대한 90% CI는 약 40% - 51%였다. 시험대상자간 변동성 정도는 낮음 내지 중등도였고, 절대 생체 이용률 및 AUC _{0-∞} 에 대한 분산상관계수 백분율(CV%)은 각각 19% 및 31%였다.
Protein Binding	Low-moderate	High	Abemaciclib은 인체 혈장 단백질에 높은 결합력을 나타내었으며, 평균 결합률은 약 96% - 98%였다. 결합은 0.3 μM (152 ng/mL) 내지 10 μM (5066 ng/mL)의 농도에서 농도와 무관한 것으로 보였다. 1.0 mM의 농도에서 (M2에 대해 478.6 ng/mL, M20에 대해 522.6 ng/mL), 단백질 결합은 대사체 M2 및 M20에서 유사하였고, 평균 결합 분율은 각각 89% 및 94%였다.

Drug-Drug interaction	Low-medium	High	in vivo, 및 in vitro 자료에 따르면 CYP3A4가 주로 abemaciclib, M2, M18, 및 M20의 대사를 담당한다. 따라서 clarithromycin (CYP3A 억제제) (Study JPBE) 및 rifampin (CYP3A 유도제) (Study JPBF)으로 임상 약물 상호작용 시험을 실시해 상호작용 강도를 결정했다. 임상 시험 (Study JPBE) 및 PBPK 시뮬레이션을 바탕으로 할 때 CYP3A 억제제를 피할 수 없는 환자에 대해서는 abemaciclib 용량을 조절해야 한다 (Table 5.7). 권장 용량 조절은 총 분석 물질에 대한 AUC 비를 바탕으로 했다. 노출 반응 분석에서 abemaciclib, M2, M20, 및 총 분석 물질이 안전성 및 유효성에 동등하게 기여한다는 사실이 입증되었기 때문이다.
Drug-Food interaction	Not susceptible to dietary effects	Susceptible	Abemaciclib은 음식 섭취와 관계없이 경구 투여될 수 있다. 표준식 또는 고지방식과 함께 abemaciclib을 투여한 결과, 공복 상태에 비해 abemaciclib PK에 대한 임상적으로 관련된 영향은 없었다 (Table 5.11). 시험 JPBG 및 JPBU에서, 고지방식은 AUC _{0-∞} (시험 JPBG에서 13% 증가, 시험 JPBU에서 27% 증가) 및 C _{max} (시험 JPBG에서 약 25%, 시험 JPBU에서 35% 증가)에 근거하였을 때, 단위 200mg 용량의 abemaciclib에 대한 노출 증가를 나타내었다.
Drug-disease interaction	Low-medium	High	Abemaciclib 및 대사체는 신장을 통해 유의한 수준으로 제거되지 않는다. Abemaciclib은 간에서 대사되며 주요 배설 경로는 간 클리어런스다. 따라서 간 장애는 abemaciclib의 클리어런스에 영향을 미치고 abemaciclib 노출을 증가시킬 것으로 예상된다. Study JPBV에서 200 mg abemaciclib을 정상 간 기능, 또는 경증, 중등증, 중증 간 장애 시험대상자에 투여했다. 간 장애는 abemaciclib의 전신 클리어런스, 대사, 및 단백질 결합에 영향을 미쳤다. 고려해야 할 임상적으로 가장 중요한 요인은 미결합 총 분석 물질의 AUC _{0-∞} 변화다. 경증 및 중등증 간 장애에서 미결합 총 분석 물질의 AUC _{0-∞} 비는 1.16 및 1.14이며 90% CI에 1이 포함되어 (Table 5.11), 경증 및 중등증 간 장애가 용량 조절이 필요할 정도로 임상적으로 유의한 노출 변화를 야기하지 않음을 시사했다. 그러나 Child-Pugh 중증 간 장애에서 총 분석 물질 미결합 AUC _{0-∞} 는 정상 간 기능 시험대상자의 2.69배로 증가했다 (90% CI: 1.91, 3.78). Child-Pugh 분류를 이용했을 때 중증 간 장애인 환자는 클리어런스가 낮고, 미결합 노출이 높으며, t _{1/2} 이 길기 때문에 감량이 필요하다. .
Mode of Action	Non-systemic	Systemic	전신작용하는 경구제제임
Inappropriate Use	Low	High	Abemaciclib의 부적절한 사용 가능성은 낮다. Abemaciclib과 관련된 운전 또는 기계 사용 능력에 미치는 영향의 증거는 관찰되지 않았다; 공식적인 시험은 실시되지 않았다. Abemaciclib 과량 투여에 대한 임상 시험 경험은 제한적이다. Abemaciclib 과량 투여의 알려진 해독제는 없다. Abemaciclib 과량 투여의 치료는 일반적인 대증 치료로 구성되어야 한다.
Multiple-Co medication	Low	High	Abemaciclib은 HR+, HER2- 진행성 또는 mBC의 치료에 있어서 최초 내분비 기반 요법으로서 aromatase 억제제 또는 fulvestrant와 병용 투여되거나, 내분비 요법 후 투여된다.

Abbreviations: API=Active Pharmaceutical Ingredient, CI=confidence interval; CYP= cytochrome P450, DDI=Drug-Drug Interaction; MTD=Maximum tolerated dose, PK=Pharmacokinetic; PK-PD=Pharmacokinetic Pharmacodynamic, QTcS=QT interval corrected according to study-specific correction factor.

Note: Bolded text in table above indicates the parameter “fit” for palbociclib

6.6.3. 가교자료평가

① 분석에 사용된 임상시험 개요

	Phase 3: Combination Therapy		Phase 2: Single-Agent Therapy
Study	I3Y-MC-JPBM (JPBM; MONARCH 3)	I3Y-MC-JPBL (JPBL; MONARCH 2)	I3Y-MC-JPBN (JPBN; MONARCH 1)
Population	HR+, HER2- mBC with no prior endocrine treatment for advanced disease (endocrine sensitive) ITT population N=493 Korean Patients = 59	HR+, HER2- mBC with endocrine therapy resistance ITT population: N=669 Korean Patients =78	HR+, HER2- mBC following disease progression after endocrine therapy and 1 or 2 chemotherapy regimens Enrolled population N=132 Korean Patients =0
Background Therapy	NSAI (Letrozole or Anastrozole)	Fulvestrant	None
Treatment Arms	Abemaciclib plus AI Placebo plus AI	Abemaciclib plus Fulvestrant Placebo plus Fulvestrant	Abemaciclib
Primary Endpoint	PFS (investigator)	PFS (investigator)	ORR (Investigator)
Key Secondary	ORR, OS, DoR, DCR, CBR	ORR, OS, DoR, DCR, CBR	OS, DoR, PFS, DCR, CBR
Stratification Factors	Nature of disease (visceral metastases versus bone-only metastases versus other); prior (neo)adjuvant ET (AI therapy versus other versus no prior ET)	ITT: nature of disease (visceral metastases vs bone only metastases versus other), sensitivity to ET (primary vs secondary) EN: nature of disease (visceral metastases vs. bone only metastases versus other)	NA

	Korean Patients		All Patients	
	Abemaciclib + Fulvestrant N=58 n (%)	Placebo + Fulvestrant N=20 n (%)	Abemaciclib + Fulvestrant N=446 n (%)	Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)
Randomized, but never treated	0	0	5 (1.1)	0
Treated	58 (100.0)	20 (100.0)	441 (98.9)	223 (100.0)
On treatment ^a	29 (50.0)	4 (20.0)	170 (38.1)	45 (20.2)
Off treatment ^a	29 (50.0)	16 (80.0)	271 (60.8)	178 (79.8)
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive disease	24 (41.4)	16 (80.0)	195 (43.7)	156 (70.0)
Adverse event	2 (3.4)	0	32 (7.2)	6 (2.7)
Withdrawal by patient	2 (3.4)	0	23 (5.2)	9 (4.0)
Physician decision	0	0	10 (2.2)	4 (1.8)
Death	0	0	7 (1.6)	2 (0.9)
Noncompliance with study drug	1 (1.7)	0	4 (0.9)	0
Protocol deviation	0	0	0	1 (0.4) ^b

- Monarch3

	Korean Patients		All Patients	
	Abemaciclib + NSAI N=41 n (%)	Placebo + NSAI N=18 n (%)	Abemaciclib + NSAI N=328 n (%)	Placebo + NSAI N=165 n (%)
Randomized, but never treated	0	0	2 (0.6)	3 (1.8)
Treated	41 (100.0)	18 (100.0)	326 (99.4)	162 (98.2)
On treatment ^a	24 (58.5)	6 (33.3)	162 (49.4)	64 (38.8)
Off treatment ^a	17 (41.5)	12 (66.7)	164 (50.0)	98 (59.4)
Reason for discontinuation of treatment				
Progressive disease	8 (19.5)	12 (66.7)	91 (27.7)	86 (52.1)
Adverse event	3 (7.3)	0	35 (10.7)	2 (1.2)
Withdrawal by patient	5 (12.2)	0	18 (5.5)	2 (1.2)
Death	0	0	9 (2.7)	3 (1.8)
Physician decision	1 (2.4)	0	7 (2.1)	5 (3.0)
Noncompliance with study drug	0	0	3 (0.9)	0
Protocol deviation ^b	0	0	1 (0.3)	0

② 유효성

- Monarch2

	Korean Patients				All Patients			
	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
	N=58		N=20		N=446		N=223	
PFS ^a								
Number of events, n (%)	25 (43.1)		16 (80.0)		222 (49.8)		157 (70.4)	
Median, months (95% CI)	22.75 (14.14, NR)		11.26 (5.88, 16.90)		16.4 (14.4, 19.3)		9.3 (7.4, 11.4)	
p-Value (2-sided) - log rank stratified	p=.012974				p<.0000001			
Hazard ratio (95% CI): stratified	0.440 (0.227, 0.853)				0.553 (0.449, 0.681)			
PFS survival rate, % (95% CI) ^b								
3 months	87.2 (75.1, 93.7)		85.0 (60.4, 94.9)		87.7 (84.1, 90.5)		77.0 (70.8, 82.0)	
6 months	81.7 (68.6, 89.7)		75.0 (50.0, 88.7)		76.8 (72.5, 80.6)		59.7 (52.8, 66.0)	
9 months	70.5 (56.5, 80.8)		70.0 (45.1, 85.3)		69.7 (65.0, 73.9)		50.9 (44.0, 57.4)	
12 months	70.5 (56.5, 80.8)		35.0 (15.7, 55.2)		61.1 (56.2, 65.6)		40.4 (33.7, 47.0)	
15 months	60.4 (45.8, 72.2)		35.0 (15.7, 55.2)		52.8 (47.7, 57.6)		36.0 (29.5, 42.6)	
18 months	57.6 (42.8, 69.9)		24.0 (8.2, 44.3)		45.6 (40.3, 50.7)		27.0 (20.7, 33.6)	
OS								
Number of deaths, n (%)	6 (10.3)		4 (20.0)		85 (19.1)		48 (21.5)	
Median (95% CI)	NR (NR, NR)		NR (20.15, NR)		NR (26.7, NR)		NR (26.8, NR)	
p-Value (2-sided): log-rank stratified ^b	p=.495				p=.389			
Hazard ratio (95% CI): stratified ^b	0.639 (0.175, 2.333)				0.854 (0.598, 1.221)			
Survival rate, % (95% CI) ^c : 12 months	92.7 (81.6, 97.2)		90.0 (65.6, 97.4)		92.5 (89.6, 94.6)		90.2 (85.3, 93.5)	

	Korean Patients				All Patients			
	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
	N=58		N=20		N=446		N=223	
Best Overall Response ^c	n (%)	95% CI ^d	n (%)	95% CI ^d	n (%)	95% CI ^d	n (%)	95% CI ^d
Complete response (CR)	1 (1.7)	-1.6, 5.1	0	N/A	14 (3.1)	1.5, 4.8	1 (0.4)	-0.4, 1.3
Partial response (PR)	22 (37.9)	25.4, 50.4	4 (20.0)	2.5, 37.5	143 (32.1)	27.7, 36.4	35 (15.7)	10.9, 20.5
Stable disease (SD)	26 (44.8)	32.0, 57.6	13 (65.0)	44.1, 85.9	213 (47.8)	43.1, 52.4	133 (59.6)	53.2, 66.1
≥6 months	23 (39.7)	27.1, 52.2	12 (60.0)	38.5, 81.5	165 (37.0)	32.5, 41.5	89 (39.9)	33.5, 46.3
Progressive disease	5 (8.6)	1.4, 15.8	3 (15.0)	-0.6, 30.6	40 (9.0)	6.3, 11.6	45 (20.2)	14.9, 25.4
Not evaluable ^e	4 (6.9)	0.4, 13.4	0	N/A	36 (8.1)	5.5, 10.6	9 (4.0)	1.5, 6.6
Overall response rate (CR + PR)	23 (39.7)	27.1, 52.2	4 (20.0)	2.5, 37.5	157 (35.2)	30.8, 39.6	36 (16.1)	11.3, 21.0
Disease control rate (CR + PR + SD)	49 (84.5)	75.2, 93.8	17 (85.0)	69.4, 100.6	370 (83.0)	79.5, 86.4	169 (75.8)	70.2, 81.4
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	46 (79.3)	68.9, 89.7	16 (80.0)	62.5, 97.5	322 (72.2)	68.0, 76.4	125 (56.1)	49.5, 62.6
Best Overall Response in Measurable Disease Population	N=44		N=13		N=318		N=164	
Complete response (CR)	1 (2.3)	-2.1, 6.7	0	(N/A)	11 (3.5)	1.5, 5.5	0	NA
Partial response (PR)	22 (50.0)	35.2, 64.8	4 (30.8)	5.7, 55.9	142 (44.7)	39.2, 50.1	35 (21.3)	15.1, 27.6
Stable disease (SD)	13 (29.5)	16.1, 43.0	7 (53.8)	26.7, 80.9	109 (34.3)	29.1, 39.5	84 (51.2)	43.6, 58.9
≥6 months	11 (25.0)	12.2, 37.8	7 (53.8)	26.7, 80.9	80 (25.2)	20.4, 29.9	50 (30.5)	23.4, 37.5
Progressive disease	5 (11.4)	2.0, 20.7	2 (15.4)	-4.2, 35.0	32 (10.1)	6.8, 13.4	38 (23.2)	16.7, 29.6
Not evaluable ^e	3 (6.8)	-0.6, 14.3	0	N/A	24 (7.5)	4.6, 10.5	7 (4.3)	1.2, 7.4
Overall response rate (CR + PR)	23 (52.3)	37.5, 67.0	4 (30.8)	5.7, 55.9	153 (48.1)	42.6, 53.6	35 (21.3)	15.1, 27.6
Disease control rate (CR + PR + SD)	36 (81.8)	70.4, 93.2	11 (84.6)	65.0, 104.2	262 (82.4)	78.2, 86.6	119 (72.6)	65.7, 79.4
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 months)	34 (77.3)	64.9, 89.7	11 (84.6)	65.0, 104.2	233 (73.3)	68.4, 78.1	85 (51.8)	44.2, 59.5

- Monarch3

	Korean Patients				All Patients			
	Abemaciclib + NSAI		Placebo + NSAI		Abemaciclib + NSAI		Placebo + NSAI	
	N=41		N=18		N=328		N=165	
PFS ^a								
Number of events, n (%)	9 (22.0)		12 (66.7)		108 (32.9)		86 (52.1)	
Median, months (95% CI)	NR (NR, NR)		9.22 (3.58, NR)		NR (NR, NR)		14.73 (11.11, 17.46)	
p-Value (2-sided) – log-rankstratified ^a			p=.0014				p=.000021	
Hazard ratio (95% CI) – stratified ^a			0.217 (0.078, 0.599)				0.543 (0.409, 0.723)	
PFS rate, % (95% CI) ^b								
4 mo	97.6 (83.9, 99.7)		72.2 (45.6, 87.4)		89.4 (85.3, 92.3)		81.0 (73.9, 86.3)	
8 mo	94.9 (81.2, 98.7)		66.7 (40.4, 83.4)		79.9 (75.0, 84.0)		68.7 (60.8, 75.3)	
12 mo	80.7 (63.6, 90.3)		44.4 (21.6, 65.1)		73.0 (67.5, 77.6)		56.1 (47.9, 63.5)	
16 mo	74.6 (56.7, 85.9)		38.9 (17.5, 60.0)		65.0 (59.1, 70.3)		43.4 (35.1, 51.4)	
20 mo	74.6 (56.7, 85.9)		25.9 (6.0, 52.2)		59.3 (52.5, 65.6)		40.3 (31.5, 48.9)	
24 mo	NR (NR, NR)		NR (NR, NR)		59.3 (52.5, 65.6)		NR (NR, NR)	
OS								
Number of deaths, n (%)	1 (2.4)		3 (16.7)		32 (9.8)		17 (10.3)	
Median, months (95% CI)	NR (NR, NR)		NR (19.17, NR)		NR (NR, NR)		NR (NR, NR)	
p-Value (2-sided) – log-rank stratified ^a			p=.3297				p=.9242	
Hazard ratio (95% CI) – stratified ^a			0.321(0.029, 3.568)				0.972 (0.539, 1.751)	
Survival rate, % (95% CI) ^b								
4 mo	100.0 (NR, NR)		100.0 (NR, NR)		97.8 (95.5, 99.0)		98.8 (95.1, 99.7)	
8 mo	100.0 (NR, NR)		100.0 (NR, NR)		96.5 (93.8, 98.1)		96.8 (92.5, 98.7)	
12 mo	97.4 (82.8, 99.6)		100.0 (NR, NR)		92.6 (89.0, 95.0)		95.5 (90.8, 97.8)	
Korean Patients					All Patients			
	Abemaciclib + NSAI		Placebo + NSAI		Abemaciclib + NSAI		Placebo + NSAI	
	N=41		N=18		N=328		N=165	
	n (%)	95% CI ^d	n (%)	95% CI ^d	n (%)	95% CI ^d	n (%)	95% CI ^d
Best overall response ^c								
Complete response (CR)	1 (2.4)	-2.3, 7.2	0	(N/A)	5 (1.5)	0.2, 2.9	0	N/A
Partial response (PR)	25 (61.0)	46.0, 75.9	6 (33.3)	11.6, 55.1	153 (46.6)	41.2, 52.0	57 (34.5)	27.3, 41.8
Stable disease (SD)	14 (34.1)	19.6, 48.7	10 (55.6)	32.6, 78.5	133 (40.5)	35.2, 45.9	86 (52.1)	44.5, 59.7
≥6 mo	13 (31.7)	17.5, 46.0	7 (38.9)	16.4, 61.4	98 (29.9)	24.9, 34.8	61 (37.0)	29.6, 44.3
Progressive disease	0	N/A	2 (11.1)	-3.4, 25.6	14 (4.3)	2.1, 6.5	12 (7.3)	3.3, 11.2
Not evaluable ^d	1 (2.4)	(-2.3 - 7.2)	0 (0.0)	(N/A)	23 (7.0)	4.2, 9.8	10 (6.1)	2.4, 9.7
Overall response rate (CR + PR)	26 (63.4)	48.7, 78.2	6 (33.3)	11.6, 55.1	158 (48.2)	42.8, 53.6	57 (34.5)	27.3, 41.8
Disease control rate (CR + PR + SD)	40 (97.6)	92.8, 102.3	16 (88.9)	74.4, 103.4	291 (88.7)	85.3, 92.1	143 (86.7)	81.5, 91.9
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 mo)	39 (95.1)	88.5, 101.7	13 (72.2)	51.5, 92.9	256 (78.0)	73.6, 82.5	118 (71.5)	64.6, 78.4
Best overall response in measurable disease population ^c								
	N=36		N=16		N=267		N=130	
Complete response (CR)	1 (2.8)	-2.6, 8.1	0	N/A	5 (1.9)	0.2, 3.5	0	NA
Partial response (PR)	25 (69.4)	54.4, 84.5	6 (37.5)	13.8, 61.2	153 (57.3)	51.4, 63.2	57 (43.8)	35.3, 52.4
Stable disease (SD)	10 (27.8)	13.1, 42.4	8 (50.0)	25.5, 74.5	82 (30.7)	25.2, 36.2	55 (42.3)	33.8, 50.8
≥6 mo	9 (25.0)	10.9, 39.1	5 (31.3)	8.5, 54.0	54 (20.2)	15.4, 25.0	33 (25.4)	17.9, 32.9
Progressive disease	0	N/A	2 (12.5)	-3.7, 28.7	11 (4.1)	1.7, 6.5	12 (9.2)	4.3, 14.2
Not evaluable ^d	0	N/A	0	N/A	16 (6.0)	3.1, 8.8	6 (4.6)	1.0, 8.2
Overall response rate (CR + PR)	26 (72.2)	57.6, 86.9	6 (37.5)	13.8, 61.2	158 (59.2)	53.3, 65.1	57 (43.8)	35.3, 52.4
Disease control rate (CR + PR + SD)	36 (100)	100.0, 100.0	14 (87.5)	71.3, 103.7	240 (89.9)	86.3, 93.5	112 (86.2)	80.2, 92.1
Clinical benefit rate (CR + PR + SD ≥6 mo)	35 (97.2)	91.9, 102.6	11 (68.8)	46.0, 91.5)	212 (79.4)	74.5, 84.3	90 (69.2)	61.3, 77.2

③ 안전성

- Monarch2

	Abemaciclib + Fulvestrant N=58			Placebo + Fulvestrant N=20			Abemaciclib + Fulvestrant N=441			Placebo + Fulvestrant N=223		
Number of patients who received abemaciclib or placebo, n (%) ^a	58 (100.0)			20 (100.0)			441 (100.0)			223 (100.0)		
Cycles received per patient ^b												
Median	16.00			12.00			13.00			9.00		
Min, max	1.00, 29.00			1.00, 25.00			1.00, 29.00			1.00, 30.00		
Duration of therapy (wk)												
Median	68.15			48.79			51.86			34.14		
Min, max	0.14, 120.57			4.00, 101.00			0.14, 120.57			1.00, 121.99		
Dose intensity (mg/day) ^c												
Median	253.55			298.88			273.06			298.22		
Min, max	85.42, 430.77			281.44, 391.40			76.56, 2100.00			103.13, 1200.00		
Relative dose intensity (%) ^d												
Median	71.84			97.62			79.82			97.39		
Min, max	26.10, 111.36			70.77, 105.13			63.19, 96.70			90.16, 99.61		
Number of patients ^a	Korean Patients						All Patients					
	Abemaciclib + Fulvestrant			Placebo + Fulvestrant			Abemaciclib + Fulvestrant			Placebo + Fulvestrant		
	N=58 n (%)			N=20 n (%)			N=441 n (%)			N=223 n (%)		
	Patients with ≥1 TEAE						Patients with ≥1 TEAE					
	Related to study treatment ^b						Related to study treatment ^b					
	Patients with ≥1 CTCAE ≥Grade 3 TEAE						Patients with ≥1 CTCAE ≥Grade 3 TEAE					
	Related to study treatment ^b						Related to study treatment ^b					
	Patients with ≥1 SAE						Patients with ≥1 SAE					
	Related to study treatment ^b						Related to study treatment ^b					
	Patients who discontinued study treatment due to an AE ^c						Patients who discontinued study treatment due to an AE ^c					
Related to study treatment ^b						Related to study treatment ^b						
Patients who discontinued study treatment due to an SAE ^c						Patients who discontinued study treatment due to an SAE ^c						
Related to study treatment ^b						Related to study treatment ^b						
Patients who died due to an AE on study treatment ^d						Patients who died due to an AE on study treatment ^d						
Related to study treatment ^b						Related to study treatment ^b						
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment ^d						Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment ^d						
Related to study treatment ^b						Related to study treatment ^b						
Preferred term	Korean Patients						All Patients					
	Abemaciclib + Fulvestrant N=58 n (%)			Placebo + Fulvestrant N=20 n (%)			Abemaciclib + Fulvestrant N=441 n (%)			Placebo + Fulvestrant N=223 n (%)		
	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade
	Patients with ≥1 TEAE											
	Diarrhea											
	Neutropenia											
	Nausea											
	Fatigue											
	Abdominal pain											
	Anemia											
	Decreased appetite											
	Vomiting											
	Headache											
	Thrombocytopenia											
	Stomatitis											
Muscular weakness												
Back pain												
Neuropathy												

- Monarch3

	Korean Patients		All Patients	
	Abemaciclib + NSAI N=41	Placebo + NSAI N=18	Abemaciclib + NSAI N=327	Placebo + NSAI N=161
Number of patients who received abemaciclib or placebo, n (%) ^a	41 (100.0)	18 (100.0)	326 (99.7)	161 (100.0)
Cycles received per patient ^b				
Median	19.00	11.00	16.00	15.00
Min, max	1.00, 25.00	2.00, 25.00	1.00, 29.00	1.00, 25.00
Duration of therapy (wk)				
Median	76.71	42.43	65.71	60.29
Min, max	5.14, 103.00	8.00, 102.00	0.71, 118.86	1.57, 102.00
Dose intensity (mg/day) ^c				
Median	282.25	297.52	256.99	294.34
Min, max	51.52, 310.58	276.27, 313.80	51.52, 387.69	163.64, 763.64
Relative dose intensity (%) ^d				
Median	94.08	99.18	85.67	98.11
Min, max	17.17, 103.53	92.09, 104.60	17.17, 129.23	54.55, 254.55

	Korean Patients		All Patients	
	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI	Abemaciclib + NSAI	Placebo + NSAI
	N=41 n (%)	N=18 n (%)	N=327 n (%)	N=161 n (%)
Number of patients^a				
Patients with ≥1 TEAE	41 (100.0)	17 (94.4)	322 (98.5)	145 (90.1)
Related to study treatment ^b	40 (97.6)	9 (50.0)	307 (93.9)	88 (54.7)
Patients with ≥1 CTCAE ≥Grade 3 TEAE	27 (65.9)	4 (22.2)	188 (57.7)	37 (23.0)
Related to study treatment ^b	26 (63.4)	1 (5.6)	155 (47.4)	9 (5.6)
Patients with ≥1 SAE	10 (24.4)	1 (5.6)	90 (27.5)	24 (14.9)
Related to study treatment ^b	1 (2.4)	0	36 (11.0)	4 (2.5)
Patients who discontinued study treatment due to an AE ^c	3 (7.3)	0	42 (12.8)	4 (2.5)
Related to study treatment ^b	1 (2.4)	0	28 (8.6)	0
Patients who discontinued study treatment due to an SAE ^c	1 (2.4)	0	17 (5.2)	3 (1.9)
Related to study treatment ^b	0	0	9 (2.8)	0
Patients who died due to an AE on study treatment ^d	0	0	7 (2.1)	2 (1.2)
Related to study treatment ^b	0	0	2 (0.6)	0
Patients who died due to an AE within 30 days of discontinuation from study treatment ^d	0	0	1 (0.3)	0
Related to study treatment ^b	0	0	1 (0.3)	0

Preferred term	Korean Patients						All Patients					
	Abemaciclib + NSAI N=41 n (%)			Placebo + NSAI N=18 n (%)			Abemaciclib + NSAI N=327 n (%)			Placebo + NSAI N=161 n (%)		
	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade
Patients with ≥1 TEAE	26 (63.4)	1 (2.4)	41 (100.0)	4 (22.2)	0	17 (94.4)	159 (48.6)	21 (6.4)	322 (98.5)	32 (19.9)	3 (1.9)	145 (90.1)
Diarrhea	1 (2.4)	0	35 (85.4)	0	0	3 (16.7)	31 (9.5)	0	266 (81.3)	2 (1.2)	0	48 (29.8)
Neutropenia	17 (41.5)	1 (2.4)	23 (56.1)	0	0	0	64 (19.6)	5 (1.5)	135 (41.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)
Decreased appetite	1 (2.4)	0	16 (39.0)	0	0	1 (5.6)	4 (1.2)	0	80 (24.5)	1 (0.6)	0	15 (9.3)
Alopecia	NA	NA	13 (31.7)	NA	NA	1 (5.6)	NA	NA	87 (26.6)	NA	NA	17 (10.6)
Anemia	6 (14.6)	0	11 (26.8)	0	0	0	19 (5.8)	0	93 (28.4)	2 (1.2)	0	8 (5.0)
Nausea	0	NA	11 (26.8)	0	NA	3 (16.7)	3 (0.9)	NA	126 (38.5)	2 (1.2)	NA	32 (19.9)
Abdominal pain	0	NA	10 (24.4)	0	NA	2 (11.1)	4 (1.2)	NA	95 (29.1)	2 (1.2)	NA	19 (11.8)
Upper respiratory tract infection	0	0	10 (24.4)	0	0	2 (11.1)	0	0	31 (9.5)	0	0	8 (5.0)
ALT increased	3 (7.3)	0	9 (22.0)	2 (11.1)	0	2 (11.1)	19 (5.8)	1 (0.3)	51 (15.6)	3 (1.9)	0	11 (6.8)
AST increased	2 (4.9)	0	9 (22.0)	1 (5.6)	0	2 (11.1)	11 (3.4)	0	48 (14.7)	2 (1.2)	0	12 (7.5)
Fatigue	0	NA	9 (22.0)	0	NA	3 (16.7)	6 (1.8)	NA	131 (40.1)	0	NA	51 (31.7)
Vomiting	0	0	9 (22.0)	0	0	0	4 (1.2)	0	93 (28.4)	3 (1.9)	0	19 (11.8)
Blood creatinine increased	0	0	8 (19.5)	0	0	1 (5.6)	7 (2.1)	0	62 (19.0)	0	0	6 (3.7)
Pruritus	0	NA	8 (19.5)	0	NA	1 (5.6)	0	NA	43 (13.1)	0	NA	14 (8.7)
Stomatitis	0	0	6 (14.6)	0	0	4 (22.2)	0	0	37 (11.3)	0	0	17 (10.6)

일반적으로, 그리고 어떤 통계적 비교도 할 수 없는 소수의 한국인 환자를 고려할 때, 내분비 치료와 아베마시클립의 병용 치료에서의 한국인 환자와 전체 모집단 사이의 안전성 프로파일에는 임상적 차이가 없다. 혈액학적 독성은 전체 모집단에 비해 한국인 환자에서 발생률과 중증도가 높은 것으로 보고되었다. 그러나 호중구 감소증이나 빈혈과 같은 혈액학적 독성의 빈도가 높았던 것이 보고된 심각한 이상반응(SAE)의 높은 수치나 이러한 종류의 이상반응(AE)로 인한 투여 중단과 관련되지는 않았다. 개별 내약성을 기준으로 용량을 조절하는 것을 포함하여 아베마시클립 관련 독성을 관리하기 위한 프로토콜에 제공된 가이드라인은 한국 환자가 이상반응으로 인해 아베마시클립 치료를 중단하게 되는 것을 피할 수 있게 하여, 전체 모집단만큼 장기간 치료를 계속할 수 있게 해주었다. 그러므로, 현재 승인된 허가사항 이상으로 한국인 환자에게 투여 용량 조절에 근거한 독성 관리에 대한 특별한 지침이 요구되지는 않는다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 한국인, 아시아인, 전체 환자군에 대한 유효성, 안전성 비교 시 한국인, 아시아인, 전체 환자군에 대한 유효성, 안전성 비교 시 가교자료에서 한국인에 대하여 3등급 이상의 백혈구 감소증 독성의 증가가 있었고, Monarch 2에서 투약 중단이후 1개월 이내 발생한 전체 사망 3건 중 2건이 한국인으로 보고되어 이들 사망의 백혈구 감소증과의 관련 및 사망원인 분석에 대한 자료를 제출하였음. 유효성에서는 아시아인 환자들이 백인에 비하여 PFS 이익이 더 큰 것으로 나타남.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 본 안유심사 검토결과, ‘호르몬 수용체 (HR)-양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 사용’ 및 ‘내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성, 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료를 위해 풀베스트란트와의 병용 사용’으로 이 약을 투여하였을 때, 위약 대비 PFS가 유의적으로 연장되는 것으로 보고되었음. 임상시험방법, 유효성 및 안전성 평가방법 등에 대한 타당성이 인정됨
- 안전성 측면에서 3, 4등급의 설사 및 호중구감소증이 발생하였으며 이에 대한 용량조절기준, 위해성 저감조치를 설정하였음
 - 호중구감소증의 경우, 동일계열 약물에서 기보고된 이상반응으로 제시된 용량조절기준 및 초기 모니터링으로 관리가능할 것으로 예상됨
 - 설사의 발생은 동일계열에서 보고되었으나 빈도가 높고 중증인 바, 병용약물 사용 및 관리지침에 대한 추가적인 위해성 저감조치(환자용 사용설명서 등)를 제출하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

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

**POSTMARKETING COMMITMENTS SUBJECT TO REPORTING REQUIREMENTS
UNDER SECTION 506B**

We remind you of your postmarketing commitments:

- 3297-1 Submit the overall survival (OS) data and analysis with final report from clinical trial MONARCH 3 entitled; “A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK 4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting.”

The timetable you submitted on February 2, 2018, states that you will conduct this study according to the following schedule:

Draft Protocol Submission:	09/2014
Final Protocol Submission:	01/2017
Interim (OS) Report Submission:	12/2022
Trial Completion:	06/2026

We remind you of your postmarketing commitments:

- 3254-2 Submit the overall survival (OS) data and final report from clinical trial MONARCH 2: Entitled “A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer.”

The timetable you submitted on August 16, 2017, states that you will conduct this study according to the following schedule:

Final Protocol Submission	04/2014
Trial Completion:	12/2021
Final Report Submission:	06/2022

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 임랜스캡슐(팔보시클립)과의 비교검토 자료 제출

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국릴리(유)	허가일	2019-05-01
제품명	버제니오정50밀리그램(아베마시클립) 버제니오정100밀리그램(아베마시클립) 버제니오정150밀리그램(아베마시클립) 버제니오정200밀리그램(아베마시클립)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	ver4.3
주성분 및 함량	1정 중, 아베마시클립 50mg, 100mg, 150mg, 200mg		
효능·효과	·호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성의 치료를 위한 일차 내분비 기반 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 ·내분비 요법 후 질병이 진행된 호르몬 수용체 (HR)-양성 및 사람 상피세포 성장인자 수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 여성의 치료에 폴베스트란트와 병용		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
호중구감소증	[일반적인 의약품 감시활동] - 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 등 [능동적 감시] 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 환자용사용설명서 - 호중구감소증, 생식/발생독성, 간손상, VTE의 중증 임상결과에 대한 추적관찰
2. 중요한 잠재적 위해성		

- 호중구 감소증에 따른 이차적 중대한 감염 - 간 손상 - 생식 및 발달 독성	[일반적인 의약품 감시활동] - 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 등 [능동적 감시] 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안) - 환자용사용설명서 - 호중구감소증, 생식/발생독성, 간 손상, VTE의 중증 임상결과에 대한 추적관찰
3. 중요한 부족정보		
- 중증 신장장애 환자에 대한 영향	[일반적인 의약품 감시활동] - 의약품 등의 안전에 관한 규칙에 따른 감시활동 등 [능동적 감시] 국내 시판 후 조사(사용성적조사)	- 첨부문서(안)

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